

Revisão

Bioenergética do metabolismo celular: ATP e exercício físico

Bioenergetics of cellular metabolism: ATP and physical exercise

Diego Adão Fanti Silva*, Rodrigo Luiz Vancini**, Cláudio André Barbosa de Lira**, Antonio Carlos da Silva**, Viviane Louise Andrée Nouailhetas*

*Departamento de Biofísica da UNIFESP; **Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Resumo

A constância do meio interno (homeostase) é crucial para a vida. A habilidade dos organismos vivos em realizar trabalho (função) depende do suprimento contínuo de energia, o qual é garantido pelo fluxo energético do meio externo para nutrientes dentro da célula. O fluxo ajustado de matéria prima (de energia) entre a célula e o meio, seguido por consumo da célula e eliminação de produtos para o meio celular caracteriza o estado estacionário. A liberação de energia de nutrientes é acompanhada pela maquinaria bioquímica da célula através de reações químicas acopladas e associadas sequencialmente (vias metabólicas). Essas vias permitem a liberação gradual de energia livre, estocada em ligações químicas entre átomos dentro de moléculas biológicas (carboidratos, lipídios e proteínas), em adequados pacotes energéticos os quais são usados para fosforilar o ADP à ATP. Dessa maneira, a forma de utilização universal de energia celular é conservada em ligações fosfatos da molécula de ATP, a qual é considerada a moeda energética celular. As duas vias metabólicas, aeróbia e anaeróbia, diferem em complexidade. Quanto mais complexa a estrutura química da molécula orgânica, mais longo é o tempo para degradá-la e mais alta é a produção de ATP. Logo, o organismo prioriza uma ou outra via metabólica de acordo com a demanda energética específica, a qual é estabelecida pelo modo, intensidade, volume e frequência da atividade física.

Palavras-chave: exercício físico, ATP, metabolismo, energia livre, bioquímica do exercício.

Abstract

The constancy of the internal milieu (homeostasis) is crucial for life. Living organism ability to perform work (function) depends on a continual energy supply which is guaranteed by the medium energy flux from the input of external medium from nutrients into the cell. The adjusted flux of raw material (and energy) between the cell and the medium, followed by cell consumption, and elimination of degraded energetic products to the external medium characterizes the steady state. The release of energy from nutrients is achieved by the cell biochemistry machinery, through several sets of sequenced chemical reactions (metabolic pathways). These metabolic pathways allow the gradual release of free energy, stored in the chemical bonds between atoms in the complex chemical structure of biological molecules (carbohydrates, lipids, and proteins), in adequate energetic packages, which are used to phosphorylate ADP to ATP. Thus, the universal useful form of the cell energy is conserved in the phosphate bonds from the ATP molecule, which is considered the cellular energetic coin. The two metabolic pathways, aerobic and anaerobic, differ in complexity. The more complex the chemical structure of the organic molecule, the longer the time to degrade it, and the higher the ATP production is. Hence, living organism priorities one or other metabolic pathway according to specific energetic demand, which is established by the mode, intensity, volume, and frequency of physical activity.

Key-words: physical exercise, ATP, metabolism, free energy, biochemistry of exercise.

Introdução

As células do organismo, para assegurarem a capacidade de executar suas diversas funções e manter constante o meio ambiente intracelular (homeostasia), necessitam de um aporte contínuo de energia do meio ambiente. Milhares de anos de evolução foram necessários para tornar os mecanismos bioquímicos celulares eficientes nos processos de captura, transferência, armazenamento e utilização dessa energia, a fim de adequar, quantitativamente, a sua produção ao seu consumo [1-3].

As células eucarióticas possuem duas vias metabólicas, a aeróbia e a anaeróbia, para capturar e transferir a energia contida nos nutrientes disponíveis no meio ambiente (carboidratos, lipídios e proteínas) [2,3]. A energia, que se encontra armazenada nas ligações químicas entre os átomos que constituem a estrutura molecular desses nutrientes, é direcionada para formação de novas ligações químicas presentes em moléculas menos complexas, de tal modo que possa ser aproveitada com o máximo de eficiência pelas células [4,5]. Para tanto, foi selecionada no organismo uma molécula com o intuito de exercer o duplo papel de receber e fornecer energia, o trifosfato de adenosina (ATP), sendo conhecida, por esse motivo, como a moeda energética celular [1,2,4,6-8].

A Bioenergética, utilizando-se dos princípios da Termodinâmica aplicados à Biologia, estuda os eventos relacionados aos fluxos energéticos responsáveis pela síntese de ATP e reposição das reservas celulares internas de energia [1-3,6,9,10].

Os conceitos da Bioenergética só podem ser compreendidos com um conhecimento prévio de Bioquímica, já que todos os processos envolvem reações químicas catalisadas por enzimas [1,3,11]. Os princípios da Bioenergética constituem o alicerce para o entendimento dos processos metabólicos que ocorrem no organismo durante a atividade física, já que praticar qualquer exercício significa realizar trabalho e realizar trabalho nos remete ao consumo de energia [12,13]. Assim, fica evidente que o estudante ou profissional da área da saúde deve ter uma boa base bioquímica para concatenar com clareza as idéias que integram a Bioenergética Celular ao exercício físico, principalmente no que se refere ao direcionamento do fluxo energético nas células enquanto o indivíduo se exercita [14].

Dessa forma, o objetivo deste artigo é enfatizar alguns conceitos clássicos de Bioquímica integrados aos conceitos clássicos de Termodinâmica, tendo como foco principal os acoplamentos de reações químicas das vias metabólicas, as quais fornecem energia em locais específicos para a execução dos diversos trabalhos celulares, para o entendimento do metabolismo energético celular e suas aplicações à atividade física.

Bioenergética celular

Os seres vivos são diferentes dos demais objetos inanimados pelo seu complexo grau de organização molecular e a sua incrível capacidade de realizar trabalho, desde o ato de respirar e falar até a prática de algum esporte envolvendo a

ação coordenada de grandes massas musculares. Para tanto, faz-se necessário um suprimento constante (fluxo) de energia [15] do meio ambiente, que reponha na medida exata a energia consumida durante os diversos trabalhos celulares. Esse suprimento constante de energia [15] caracteriza um estado que é denominado de estado estacionário (*steady state*), em oposição ao estado de equilíbrio. No estado de equilíbrio – um deles representado pela morte – o organismo é incapaz de realizar qualquer troca de energia, calor, trabalho ou informação com o meio ambiente, impossibilitando a manutenção da homeostasia e, conseqüentemente, da vida [1-3].

Do ponto de vista da Termodinâmica, o fato de as células serem um sistema aberto possibilita a manutenção do estado estacionário, uma vez que elas podem interagir com o arredor, trocando energia. Essa troca pode acontecer na forma de *calor* (*q*) [1-3,16], ou seja, em função da diferença de temperatura entre a célula e o meio ambiente, ou na forma de trabalho (*w*), caracterizado por qualquer outra troca energética que não seja por diferença de temperatura [1-3]. Além disso, a célula, como sistema aberto, também pode trocar matéria com o meio externo, seja para eliminar o que não é mais aproveitável no organismo, seja para repor os estoques de nutrientes e matéria-prima dos órgãos e tecidos [2,3].

A reposição de energia é feita a partir dos nutrientes presentes na alimentação, os quais, após serem digeridos e absorvidos, fornecem os substratos energéticos que serão processados no organismo: os carboidratos (glicose e frutose, principalmente), os lipídeos (ácidos graxos e glicerol) [17] e as proteínas (aminoácidos) [11]. Esses substratos apresentam, armazenada nas ligações químicas de suas moléculas, energia, a qual se encontra organizada de uma forma tal que possa ser utilizada pelas células após os processos de captura e transferência [18]. Essa forma de energia, denominada de energia livre, é a única que pode ser destinada para a execução dos diversos tipos de trabalho celulares nos ambientes bioquímicos apropriados, como os trabalhos de contração muscular [15,19] digestão, excreção, entre outros. A outra forma de energia encontrada nas células, a energia entrópica, é uma forma de energia “degradada” e, portanto, não pode ser utilizada para realizar trabalho, sendo dissipada na forma de calor [1,2,16].

Partindo-se do princípio de que: 1) há liberação de energia na quebra de uma ligação química entre dois átomos; 2) quanto maior o grau de complexidade bioquímica da molécula que está sendo degradada, maior a reserva de energia na forma química, sendo necessárias mais etapas para degradá-la completamente, e 3) apenas uma fração da energia liberada pode ser aproveitada para realizar trabalho; pode-se concluir que os substratos energéticos devem ser processados no organismo em etapas. De fato, se todas as ligações químicas dos substratos energéticos fossem quebradas simultaneamente, haveria um aumento abrupto da temperatura, já que se aproveitaria apenas uma pequena fração da energia total liberada. A outra grande fração, liberada e não utilizada, seria dissipada na forma de calor [1,16]. Como as funções químicas celulares e a homeostasia dependem da

manutenção da temperatura por volta de 37° C, é preciso que os substratos energéticos sejam degradados gradualmente a moléculas menores, menos complexas e menos energéticas, de modo que a energia seja liberada em pequenos “pacotes”. Isso explica por que as vias metabólicas são, necessariamente, constituídas por seqüências de reações químicas em cadeia, o que permite a transferência dos “pacotes” energéticos para os locais de síntese do ATP [6,10].

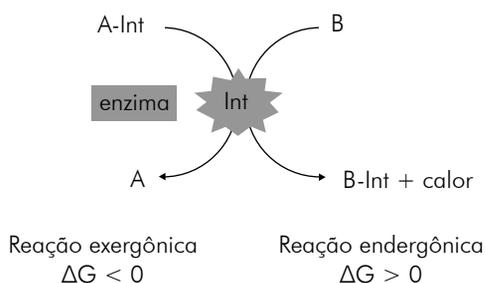
Portanto, verificamos que, em obediência aos princípios da Termodinâmica (lei da conservação da energia, lei da entropia e conceito de energia livre), o catabolismo corresponde ao processo que libera, gradualmente, a energia química dos substratos energéticos ao passo em que os degrada, transferindo essa energia para os locais de síntese de ATP, a moeda energética celular [6,11,20]. O ATP, ao ser hidrolisado no ambiente bioquímico adequado (locais de consumo de energia), libera energia livre [13,20], capacitando a célula a realizar os diversos trabalhos biológicos à temperatura relativamente constante, dissipando o que não pôde ser aproveitado na forma de calor. Essa quantidade de energia livre trocada é denominada de variação de energia livre (ΔG , ou variação de energia livre de Gibbs) [1-3,7].

Antes de discutirmos especificamente sobre o ATP e seu papel no fornecimento de energia livre para os trabalhos celulares [4,15,20], vamos inicialmente entender como se processa a transferência da energia obtida pela dieta para a moeda energética, isto é, como a energia química dos substratos energéticos é utilizada para produzir as moléculas de ATP [21].

Princípios de transferência de energia livre

Muitas das reações químicas que ocorrem no organismo, como a formação do ATP nas vias metabólicas [6,15], nem sempre se processam naturalmente, ou seja, de forma espontânea. Isso porque essas reações são energeticamente inviáveis, dependendo de um aporte de energia livre do meio. A fonte de energia livre para essas reações vem da energia contida nos substratos energéticos, a qual é transferida pelo princípio de transferência de energia por acoplamento de reações químicas exergônicas a endergônicas [1-3] (ver Figura 1). Esse princípio se resume no seguinte exposto:

Figura 1 - Acoplamento de reações exergônica e endergônica.



A reação exergônica, ao se processar, libera, entre outros produtos, um intermediário comum (Int) e uma quantidade de energia livre. O intermediário comum e a energia livre serão utilizados pela reação endergônica, a qual se processa simultaneamente à exergônica. A velocidade é controlada pela enzima que atua sobre as duas reações. Como a eficiência do acoplamento não é de 100%, o excedente energético é dissipado na forma de calor.

Primeiro, é necessário que estejam envolvidas no processo duas reações químicas simultâneas, sendo, necessariamente, uma exergônica e outra endergônica. Isso significa que elas devem, respectivamente, liberar e consumir energia livre para se processar. Termodinamicamente, é fundamental entender que uma reação exergônica é espontânea, natural, ou seja, o seu processamento não depende de aporte energético do meio, já que a energia livre dos produtos é menor que a dos reagentes envolvidos na reação. Uma reação endergônica, por sua vez, não é espontânea e só ocorre se receber um aporte energético, pelo motivo de a energia livre dos seus produtos ser maior que a dos seus reagentes. Assim, a reação exergônica apresenta sempre uma variação de energia livre negativa ($\Delta G_{\text{produtos-reagentes}} < 0$), enquanto que na reação endergônica, essa variação é sempre positiva ($\Delta G_{\text{produtos-reagentes}} > 0$). Segundo, as duas reações devem ter um intermediário comum. Isso significa que um dos produtos da reação exergônica deve ser, necessariamente, um dos reagentes da reação endergônica. Terceiro, a reação exergônica cede energia livre, que é imediatamente transferida pelo intermediário comum, sendo armazenada na formação de novas ligações químicas de moléculas mais simples (produtos da reação endergônica), ou pode também ser utilizada em outros processos endergônicos para realizar trabalho. Quarto, pelo segundo princípio da Termodinâmica, como a eficiência dos processos de transferência e consumo de energia livre é obrigatoriamente inferior a 100%, em toda transferência de energia haverá perdas na forma de calor [1,16]. Assim, podemos concluir que o produto a ser formado pela reação endergônica possui uma quantidade de energia livre armazenada em suas ligações químicas inferior à dos reagentes da reação exergônica. Finalmente, devemos também lembrar que o acoplamento deve ocorrer na velocidade adequada, o que é controlado pela enzima que catalisa as reações do mesmo [1-3].

Assim, é preciso ficar claro que nas etapas de preparação para a transferência de energia livre nas vias metabólicas, a variação de energia livre do acoplamento é geralmente próxima ao equilíbrio ($\Delta G_{\text{total}} = 0$), o que evita grandes perdas de energia na forma de calor. Diferentemente, nas etapas de transferência de energia ou realização de trabalho, ou seja, de consumo de energia livre, tal variação é afastada do equilíbrio ($\Delta G_{\text{total}} < 0$), isto é, a reação exergônica libera maior quantidade de energia livre que o processo endergônico consome [1-3].

É importante salientar que em uma via metabólica, os acoplamentos que ocorrem com ΔG próximo de zero são etapas reversíveis e obedecem à lei de ação das massas. Dife-

rentemente, os acoplamentos com elevados valores de ΔG , sejam eles positivos ou negativos, são irreversíveis, os quais direcionam o fluxo energético nas vias metabólicas [1-3].

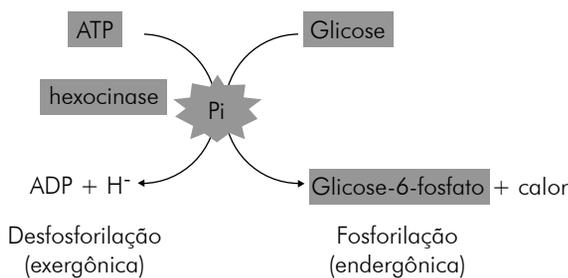
Uma vez entendido o princípio de transferência e consumo de energia livre, podemos analisar os dois tipos de acoplamentos que o metabolismo dispõe para a mobilização de energia livre na célula os acoplamentos desfosforilação/fosforilação e oxidação/redução [1,2,22].

Acoplamento de reações de desfosforilação/fosforilação

O primeiro tipo de transferência de energia no organismo dá-se por meio da utilização do grupo fosfato inorgânico (Pi) [18] como intermediário comum, no chamado acoplamento de reações de desfosforilação/fosforilação [22,23]. A reação de desfosforilação, exergônica, ao se processar, quebra a ligação química entre o grupo Pi e o restante da molécula, liberando a energia livre ($\Delta G < 0$). Essa energia livre é imediatamente utilizada pelos reagentes da reação de fosforilação, endergônica, para a formação de um determinado substrato fosforilado ($\Delta G > 0$). Desse modo, podemos verificar que a transferência de um grupo Pi de um substrato fosforilado para outro não fosforilado resulta, em última análise, na transferência de uma certa quantidade de energia livre de um substrato para outro e, às vezes, de um local para outro na célula [18]. Vale ressaltar que, em cada transferência, a quantidade de energia livre excedente liberada é dissipada na forma de calor, em obediência à lei da conservação da energia aplicada a sistemas termodinamicamente classificados como abertos, como é o caso das células do organismo [1-3].

Como exemplo desse tipo de acoplamento, temos a produção de glicose-6-fosfato a partir de ATP e glicose (ver Figura 2) [1-3].

Figura 2 - Produção de glicose-6-fosfato a partir de ATP e glicose.



A hidrólise do ATP a ADP, Pi e H⁺ (desfosforilação, reação exergônica) libera uma quantidade de energia livre que é utilizada pela reação entre a glicose e o mesmo Pi (fosforilação, reação endergônica), produzindo glicose-6-fosfato. A enzima hexocinase catalisa o acoplamento. A energia excedente é dissipada na forma de calor.

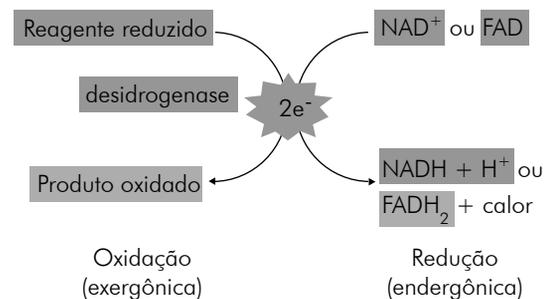
A hidrólise do ATP, ao se processar no ambiente bioquímico adequado, libera como produtos o difosfato de adeno-

sina (ADP), Pi, íons H⁺ e certa quantidade de energia livre ($\Delta G_{\text{produtos-reagentes}} = -30,5 \text{ kJ/mol}$). Essa energia disponibilizada é utilizada para processar a reação endergônica entre a glicose e o fosfato ($\Delta G_{\text{produtos-reagentes}} = 13,8 \text{ kJ/mol}$), “energizando” (fosforilando) a glicose a glicose-6-fosfato. Ambas as reações ocorrem simultaneamente e são catalisadas pela enzima hexocinase. Esse acoplamento é energeticamente viável ($\Delta G_{\text{total}} = -16,7 \text{ kJ/mol}$), pois a energia livre liberada pela quebra da ligação do Pi da molécula primária (ATP, no exemplo) é maior do que a energia consumida para a ligação desse mesmo Pi ao novo substrato químico (a glicose, no exemplo), sendo que a energia excedente liberada é dissipada na forma de calor. Ou seja, a energia do grupo Pi associado à glicose-6-fosfato é inferior a desse mesmo grupo Pi associado ao ATP (segunda lei da Termodinâmica)[1-3].

Acoplamento de reações de oxidação/redução

A segunda maneira de transferência de energia livre no organismo dá-se através da transferência de pares de elétrons por meio do acoplamento de reações de oxidação-redução (ver Figura 3) [1-3].

Figura 3 - Acoplamento de reações de oxidação/redução.



A oxidação (reação exergônica) de um substrato energético (reagente reduzido) libera pares de elétrons que são captados por moléculas transportadoras de elétrons, NAD⁺ ou FAD, as quais se reduzem (reação endergônica) a NADH + H⁺ ou FADH₂, respectivamente. O acoplamento é catalisado por uma enzima do tipo desidrogenase. A energia livre excedente é dissipada na forma de calor.

A oxidação de um substrato energético (reação exergônica) cede um par de elétrons (intermediário comum), que é captado por moléculas transportadoras de elétrons, reduzindo-as (reação endergônica). Como exemplo dessas moléculas, temos a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e a flavina adenina dinucleotídeo (FAD), que são reduzidas a NADH + H⁺ e FADH₂, respectivamente. As reações de oxidação e redução ocorrem simultaneamente, sendo catalisadas por uma enzima do tipo desidrogenase. A energia livre excedente é dissipada na forma de calor [1-3].

Os transportadores de elétrons do exemplo, NAD⁺ e FAD, são as coenzimas envolvidas nos acoplamentos de oxidação/redução das vias catabólicas [1,2,11].

Vias metabólicas para produção de ATP

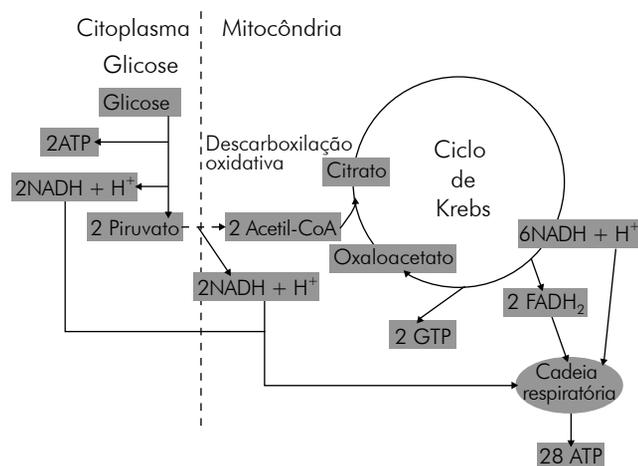
O catabolismo disponibiliza, por meio das vias metabólicas, a energia livre necessária para a síntese das moléculas de ATP a partir da fosforilação do ADP. Uma via metabólica é constituída por uma seqüência de reações químicas em cadeia, organizadas de tal modo que os produtos da primeira reação são os reagentes da segunda, e assim sucessivamente, até a formação dos produtos finais [11]. A velocidade de cada reação química pertencente à via metabólica é controlada por uma enzima específica. A enzima que catalisa a reação química mais lenta da via metabólica é conhecida como enzima limitante, já que sua atividade determina a velocidade de processamento de toda a via [1-3].

As células possuem duas vias, de complexidade variável, capazes de sintetizar ATP: a via aeróbia e a anaeróbia.

Via aeróbia: via metabólica central

A via aeróbia, aqui entendida como a via metabólica central (ver Figura 4), constitui-se de quatro etapas: 1) glicólise, 2) descarboxilação oxidativa do piruvato a acetil-CoA, 3) ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico, ou ainda ciclo dos ácidos tricarbóxicos) e 4) cadeia respiratória (ou fosforilação oxidativa) [2,7,24,25]. A via aeróbia, por corresponder a um total de mais de 33 reações e depender do oxigênio molecular fornecido pela circulação, é a via mais lenta na produção de ATP, porém a com o maior rendimento.

Figura 4 - Via metabólica central.



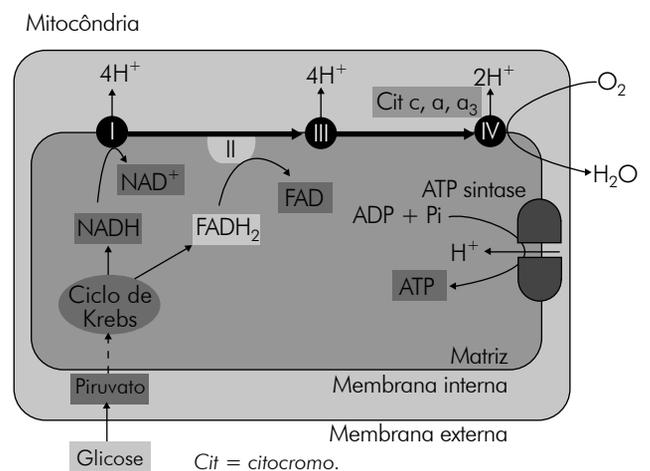
A glicólise, constituída por uma cadeia de 10 reações químicas sucessivas, corresponde à quebra citosólica de uma molécula de glicose a duas de piruvato. Além do piruvato, apresenta também, como produtos finais, duas moléculas de ATP, duas de NADH + H⁺ e duas de água [11,26]. A enzima limitante e reguladora da glicólise é a fosfofrutocinase-1 (PFK-1), que catalisa a produção de frutose-2,6-bisfosfato a partir de frutose-6-fosfato. A variação de energia livre total da glicólise é de -85 kJ/mol [1,2,26].

Cada molécula de piruvato é transportada para dentro da mitocôndria, onde sofre o processo de descarboxilação oxidativa, produzindo acetil-CoA, NADH e CO₂. Essa reação química, catalisada por um complexo de três enzimas, conhecido como complexo da piruvato desidrogenase, apresenta uma variação de energia livre de -33,4 kJ/mol [2,3].

O ciclo de Krebs, por sua vez, é caracterizado por um conjunto de oito reações químicas seqüenciais que se processam na matriz mitocondrial. Inicia-se pela produção de citrato a partir da condensação entre uma molécula de acetil-CoA, oriunda da descarboxilação do piruvato, e uma molécula de oxaloacetato, previamente existente na matriz [11,24]. Após essa condensação, segue-se uma seqüência cíclica de sete reações químicas que promove a quebra oxidativa do citrato a novo oxaloacetato, produzindo três moléculas de NADH + H⁺, uma de FADH₂, uma de trifosfato de guanidina (GTP) e duas de CO₂. A regulação do ciclo de Krebs dá-se tanto pelo complexo da piruvato desidrogenase, que limita a disponibilidade de acetil-CoA (o combustível do ciclo de Krebs) quanto pela enzima isocitrato desidrogenase, que catalisa a produção de isocitrato a partir do citrato. A variação de energia livre total do processo cíclico é de -50,3 kJ/mol [2,3,24].

A cadeia respiratória (ver Figura 5) é constituída por numerosos conjuntos de quatro complexos protéicos (enzimas) associados a uma proteína de membrana do tipo sintase (ATP sintase), todos localizados nas cristas da membrana interna das mitocôndrias. Nesses complexos enzimáticos são introduzidas as moléculas transportadoras de elétrons, NADH + H⁺ e FADH₂, de tal modo que a energia associada aos seus pares de elétrons seja gradualmente degradada por meio de sucessivos acoplamentos de oxidação/redução. Essa transferência dos pares de elétrons processa-se dos substratos mais energéticos para os substratos menos energéticos, reduzindo estes (reação endergônica) e oxidando aqueles (reação exergônica). Os substratos que receberam os elétrons, ao serem reduzidos, podem doar esse par para o substrato seguinte em um novo acoplamento. Nesse processo de transferência, há a regeneração das formas oxidadas dos transportadores de elétrons NAD⁺ e FAD, fundamental para garantir a continuidade do metabolismo aeróbio [2,11,27].

Figura 5 - Cadeia respiratória.



A energia livre liberada pelos acoplamentos é utilizada para produzir um gradiente de prótons e, conseqüentemente, um gradiente elétrico decorrente da separação de íons H^+ . A energia livre desse gradiente é utilizada pela proteína de membrana ATP sintase na fosforilação do ADP a ATP. O substrato mais energético é o NADH, enquanto que o menos energético é a molécula de oxigênio (O_2), que, por sua vez, é reduzida à água (H_2O).

Podemos visualizar a cadeia respiratória como uma espécie de escada energética, em que cada degrau representa um nível energético diferente. O degrau energético mais elevado é aquele no qual o par de elétrons é introduzido na primeira proteína da cadeia respiratória através do NADH, e o degrau energeticamente mais inferior é aquele onde o par de elétrons reage com a molécula de oxigênio (O_2), que atua como receptor final, reduzindo-se à água [2,3,8].

A quantidade de energia livre associada a cada par de elétrons processado na cadeia respiratória é utilizada para separar prótons através da membrana interna da mitocôndria. Essa separação de prótons promove um acúmulo de íons H^+ no espaço entre as membranas interna e externa, gerando um gradiente de prótons e um gradiente elétrico. A energia armazenada nesse gradiente de prótons representa uma fonte de energia livre, que é consumida pela proteína ATP sintase para promover a fosforilação do ADP da matriz mitocondrial a ATP. Como a produção de ATP [15] pela cadeia respiratória depende da quantidade de energia livre liberada pelos acoplamentos de oxidação/redução – energia essa que será utilizada pelas reações de fosforilação do ADP –, esse processo de síntese de ATP é também conhecido como fosforilação oxidativa [2,3,22,28].

A via aeróbia, além de depender da presença do oxigênio molecular como receptor final dos pares de elétrons – os quais foram retirados dos substratos energéticos processados pela glicólise [26] e ciclo de Krebs [24] – é também a via que produz maior quantidade de energia, fornecendo 32 moléculas de ATP por molécula de glicose processada [11,24]. A energia livre necessária para sintetizar essas 32 moléculas de ATP equivale a 976 kJ/mol; como a energia livre total contida em uma molécula de glicose é de 2.840 kJ/mol, podemos dizer que a eficiência da via aeróbia é de 34%. Ou seja, a quebra da glicose a seis moléculas de CO_2 e seis de H_2O , que se processa ao longo de toda a via aeróbia, libera uma quantidade de energia livre que é aproveitada em 34% pelo organismo, sendo o restante dissipado, gradualmente, na forma de calor. Por ser a via mais complexa, tendo um total de 33 reações químicas excetuando-se as envolvidas na cadeia respiratória, e por depender do fornecimento adequado de oxigênio pela circulação, é, evidentemente, a via mais lenta para a produção de ATP [1,2,11].

A via aeróbia é aqui também chamada de via metabólica central porque alguns de seus intermediários químicos não precisam ser, necessariamente, produtos oriundos de suas próprias reações, podendo provir da metabolização de outros

substratos energéticos, como lipídios e aminoácidos [2,11]. Esses substratos fornecem, depois de passarem por diversas reações químicas preparatórias, produtos que podem entrar como substratos intermediários da glicólise ou do ciclo de Krebs. É como se a via metabólica central fosse um rio, e as demais vias, como a lipólise e a proteólise, seus afluentes [2,3,7,24].

Via anaeróbia

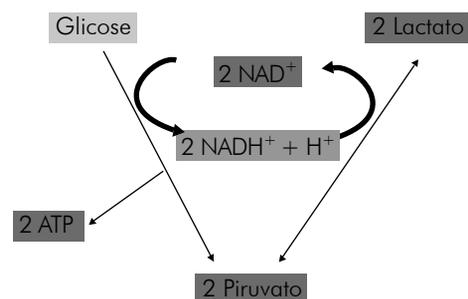
A via anaeróbia caracteriza-se pelos processos de produção de ATP independentemente do suprimento de oxigênio. Isso significa que essa via é capaz de disponibilizar energia livre para o organismo em situações de carência de oxigênio, seja porque não houve tempo suficiente para os ajustes biológicos determinarem um aporte ideal de oxigênio (início do exercício, em que os sistemas respiratório e cardiovascular não estão no máximo de sua eficiência), seja porque a demanda por oxigênio excede o aporte máximo (exercício intenso, em que os sistemas respiratório e cardiovascular já chegaram ao seu limite) [7,14].

O organismo dispõe de duas vias anaeróbias, aqui referidas como via anaeróbia de emergência primária e a via anaeróbia de gatilho.

Via de emergência primária

A via anaeróbia de emergência primária, ou simplesmente via de emergência primária (ver Figura 6), corresponde à quebra citosólica da glicose em duas moléculas de piruvato (glicólise), acrescentada de mais um acoplamento de oxidação/redução, levando à produção de lactato a partir da redução do piruvato [11,29].

Figura 6 - Via de emergência primária.



A quebra oxidativa parcial da glicose a piruvato, seguida pela redução deste último a lactato, também permite a recuperação do potencial redox do citoplasma, uma vez que reoxida o $NADH + H^+$ a NAD^+ . Por ser uma via independente de oxigênio e processar-se em apenas 17 reações químicas, é a menos complexa e mais rápida na produção de ATP se comparada à via aeróbia, porém com menor rendimento.

Este último acoplamento ocorre porque: 1) o metabolismo encontra-se com um déficit relativo de oxigênio e 2) não havendo oxigênio suficiente para a demanda energética, automaticamente não há o processamento final dos elétrons na cadeia respiratória, nem a síntese mitocondrial de ATP na velocidade requerida. Logo, só resta ao organismo acrescentar ou priorizar, sobre o metabolismo aeróbio central, a degradação citosólica da glicose até lactato, ao invés de piruvato, para a produção da energia adicional requerida [29]. Essa degradação, por produzir pouco ATP (apenas duas moléculas), precisa ser processada várias vezes, o que demanda um elevado suprimento de glicose, como também de NAD^+ para os acoplamentos de oxidação/redução da glicólise [26]. O suprimento de glicose é garantido pela presença e disponibilidade do glicogênio muscular [30,31]. O NAD^+ , por não estar sendo regenerado pela cadeia respiratória, deve ser regenerado por uma fonte alternativa, ou seja, é preciso manter o potencial redox do citoplasma (manter a relação entre $[\text{NAD}^+]/[\text{NADH} + \text{H}^+]$), a fim de dar continuidade às reações da glicólise e, conseqüentemente, à produção de energia. Isso se dá pela redução do piruvato a lactato (reação endergônica), o que promove a reoxidação citoplasmática do $\text{NADH} + \text{H}^+$ a NAD^+ (reação exergônica). Tal acoplamento é energeticamente viável porque o potencial energético da molécula de lactato é maior que o da molécula de piruvato, o que justifica o fato de o lactato ser um substrato energético que pode ser reaproveitado pelo organismo [29]. A variação de energia livre total do acoplamento de redução do piruvato a lactato é de $-25,1 \text{ kJ/mol}$ [1-3].

Em comparação com a via aeróbia (mais de 33 reações), a via de emergência primária é menos complexa (17 reações) e independe do oxigênio. Logo, mostra-se mais rápida na produção de energia, embora seu rendimento seja bem menor, gerando apenas duas moléculas de ATP por molécula de glicose processada [11]. Sua grande vantagem é que, ao regenerar o potencial redox do citoplasma, permite a utilização da molécula de glicose proveniente da degradação do glicogênio muscular [2,3,30].

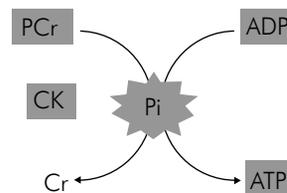
A via de emergência primária foi aqui referida por esse nome porque, em situações de emergência energética, ou seja, elevada demanda por ATP associada a um suprimento insuficiente de oxigênio, representa uma fonte primária de energia livre da qual o organismo pode lançar mão. Em situações mais graves e prolongadas de carência energética, há a produção de corpos cetônicos, uma fonte de energia alternativa proveniente dos lipídios [1-3].

Via de gatilho

Finalmente, a via ATP/PCr, aqui referida como via anaeróbia de gatilho, ou simplesmente via de gatilho (ver Figura 7), caracteriza-se pela transferência direta de energia da fosfocreatina (PCr) para o ADP, em um único acoplamento de desfosforilação/fosforilação [11,18]. O fosfato de alta energia

da molécula de PCr é transferido para a molécula de ADP, produzindo creatina (Cr) e ATP [32]. Essa única reação de síntese de ATP é catalisada pela enzima creatinacina (CK) [33] e tem uma variação de energia livre total de $-12,5 \text{ kJ/mol}$ [2,3,7].

Figura 7 - Via de gatilho.



A regeneração do ATP através da via de gatilho resume-se em um único acoplamento de desfosforilação/fosforilação, catalisado pela enzima CK. A PCr é desfosforilada a Cr e Pi (reação exergônica), ao mesmo tempo em que o ADP é fosforilado a ATP (reação endergônica). Por ser uma via muito simples, é a mais rápida na produção de ATP, embora seja a de menor rendimento. Além disso, sofre uma limitação parcial por estar diretamente relacionada à quantidade de PCr nas células.

A via de gatilho é a via celular de menor complexidade, sendo, portanto, a via mais rápida na produção de ATP. Entretanto, é via de menor capacidade, pois sintetiza apenas uma molécula de ATP por molécula de PCr processada. Além disso, depende da quantidade de PCr armazenada na célula, que é variável e limitada de acordo com o tipo de fibra muscular [2,11,13].

A via de gatilho foi aqui referida por esse nome porque está relacionada ao fornecimento energético inicial para a realização dos trabalhos celulares, antes de qualquer outra via [15]. Isso significa que é a via que fornece energia para o organismo durante os segundos iniciais dos trabalhos celulares, enquanto as vias aeróbia e de emergência primária estão ainda se processando. Além disso, essa via volta a ser priorizada todas as vezes que ocorrer um aumento na intensidade da atividade física, ou seja, quando houver uma demanda maior de energia, exigindo novos ajustes das outras vias [7-34].

ATP como moeda energética

Depois de termos entendido os principais fundamentos de transferência de energia livre pelos acoplamentos entre reações exergônicas a endergônicas, podemos voltar à discussão que deu origem a toda essa reflexão anterior: o ATP.

Pela análise das vias, verificamos que todas elas têm uma função em comum, que é a produção ou regeneração do ATP com o intuito de atender à demanda energética à qual o organismo está sendo submetido. O ATP é uma molécula que contém três ligações de grupos fosfatos das quais duas, ao serem hidrolisadas, liberam energia livre e íons H^+ [6,11]. O ATP foi selecionado durante o processo evolutivo por

encontrar-se em um nível energético intermediário em relação aos diversos substratos fosforilados disponíveis no organismo. Isso significa que há tanto moléculas fosforiladas mais energéticas quanto menos energéticas que o ATP (ver Tabela I). Assim sendo, o ATP pode participar dos acoplamentos de dois modos distintos: ora como o produto sintetizado por uma reação endergônica, ora como o reagente de uma reação exergônica. Daí a denominação do ATP de moeda energética celular [2,3,6,7,34].

Tabela I - Valores da variação de energia livre (ΔG) da hidrólise do ATP e de outros substratos fosforilados encontrados no organismo.

	ΔG (kJ/mol)
Fosfocreatina (PCr)	-61,9
Acetil-CoA	-31,4
ATP (ADP + Pi)	-30,5
Glicose-1-fosfato	-20,9
Glicose-6-fosfato	-13,8

Adaptada de Nelson & Cox, 2004 [2].

Um exemplo da participação do ATP como doador de energia ocorre na síntese da glicose-6-fosfato durante a primeira fase da glicólise (ver Figura 2); diferentemente, o ATP participa como um receptor de energia quando da sua síntese pela PCr (ver Figura 7) [2,3,7,34].

As vias metabólicas, por possuírem diferentes graus de complexidade, requerem uma quantidade de tempo diferente para a produção do ATP. Assim sendo, é possível ao organismo, ao enfatizar uma determinada via, adequar a velocidade da produção de ATP ao seu consumo, buscando repor o mesmo conforme a necessidade, evitando sua depleção [11,35]. Tal capacidade de adequação possibilitou ao organismo impor uma condição de homeostasia para a concentração de ATP celular, obviamente dentro de certos limites. A concentração normal de ATP nas células é por volta de 5mM e, durante um trabalho intenso, pode cair, no máximo, para cerca de 4,7 mM sem prejuízo para a célula. Assim, evitam-se alterações do potencial de membrana e dos gradientes iônicos, sustentam-se os transportes ativos e ativos secundários, entre outros [2,3,34].

Desse modo, fica evidente que, de acordo com o tipo exercício realizado, a produção de ATP deve ser ajustada na tentativa de evitar carências ou desperdícios energéticos [7,11,14,34]. Para ficar mais claro, vamos analisar três exemplos: 1) um atleta de elite na metade de uma maratona, 2) um corredor a 10 m da linha de chegada em uma prova de 100 m rasos e 3) esses dois atletas nos segundo iniciais de suas respectivas provas.

No caso do maratonista, essa prática corresponde a um exercício aeróbio intenso e de longa duração, em que o atleta já percorreu boa parte da prova e está administrando bem o seu ritmo. Como se encontra, então, a produção de energia pelo seu organismo nesse momento? Como sua demanda energética é prolongada e intensa, e não apenas imediata, sendo relativamente constante, podemos concluir que, das

duas vias em funcionamento, a mais requisitada e enfatizada é a aeróbia. Isso porque o tempo de consumo de energia é longo o suficiente para que os sistemas cardiovascular e respiratório abasteçam os músculos com a quantidade de oxigênio necessária, e o metabolismo aeróbio possa executar as mais de 33 reações para o processamento total da molécula de glicose a CO_2 e água, sucessivamente ao longo da atividade. Apesar da via aeróbia ser priorizada, ocorre também a produção anaeróbia de ATP, porém em menores proporções [7,8,27,34].

Já em uma corrida de 100 m, o corredor que se encontra próximo à linha de chegada está em exercício intenso, cuja demanda por energia é máxima e imediata [36]. Nesse caso, não há tempo hábil para que ocorram as mais de 33 reações da via aeróbia e o fornecimento adequado de oxigênio pelos sistemas cardiovascular e respiratório [8,11], assim como não há tempo para regenerar o potencial redox do citoplasma. Nesse caso, a via enfatizada pelo organismo será a anaeróbia de emergência primária, uma vez que sua menor complexidade e independência do aporte adequado de oxigênio permitem uma produção de ATP e uma regeneração do potencial redox do citoplasma mais rápidas. A pequena quantidade de moléculas de ATP produzida é compensada pela elevada quantidade de moléculas de glicose processadas provenientes, principalmente, da reserva local de glicogênio muscular [7,30,34].

Finalmente, como ocorre a disponibilidade de energia livre para esses dois atletas nos segundos iniciais de suas provas? Já podemos concluir que é necessária uma via cuja produção de ATP seja imediata, ou seja, que produza energia em questão de poucos segundos. A via aeróbia seria inviável, assim como a anaeróbia de emergência primária, em virtude de suas complexidades e tempos de produção de ATP [27]. Portanto, enquanto essas duas vias são disparadas e estão em processamento, o ATP utilizado será aquele ressintetizado pela via anaeróbia de gatilho, cuja pequena complexidade de apenas um acoplamento possibilita a rápida disponibilidade de novas moléculas de ATP nos locais de consumo, mantendo a relação $[\text{ATP}]/[\text{ADP}][\text{Pi}]$ praticamente constante [8,11]. Esse processo de rápida regeneração do ATP pela via de gatilho corresponde ao tamponamento temporal de energia. A via de gatilho, embora seja requisitada nos momentos iniciais dos exercícios – principalmente naqueles de alta intensidade – não pode ser utilizada além de alguns segundos, devido à rápida depleção de PCr nas células [7,11,34].

Em geral, apesar de todas as vias serem requisitadas durante o exercício, o organismo sempre prioriza aquela mais adequada à demanda energética em função da intensidade e do volume de trabalho realizado [7,11,36].

Conclusão

Assim, podemos afirmar que uma célula – e, conseqüentemente, um organismo – mantêm-se vivos enquanto tiverem

capacidade de capturar energia do meio ambiente, como também de transferir, armazenar e utilizar essa energia, na forma de energia livre, para a realização dos diversos trabalhos celulares. Entender os mecanismos celulares que o organismo lança mão para sintetizar ATP, assim como relacionar essa síntese ao exercício físico, exige um conhecimento de Bioquímica integrado aos princípios da Termodinâmica aplicados à Biologia, os quais regem a transferência e a transformação da energia no organismo.

Referências

- Morowitz HJ. Foundations of Bioenergetics. New York: Academic Press; 1978.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of Biochemistry. 4th ed. New York: WH Freeman and Company; 2004.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 6th ed. New York: WH Freeman and Company; 2007.
- Westheimer FH. Why nature chose phosphates. *Science* 1987;235:1173-8.
- Lipmann F. Metabolic generation and utilization of phosphate bond energy. *Adv Enzymol* 1941;1: 99-162.
- Hanson RW. The role of ATP in metabolism. *Biochem Educ* 1989;17:86-92.
- De Feo P, Di Loreto C, Lucidi P, Murdolo G, Parlanti N, De Cicco A, et al. Metabolic response to exercise. *J Endocrinol Invest* 2003;26:851-4.
- Poole DC, Ferreira LF, Behnke BJ, Barstow TJ, Jones AM. The final frontier: oxygen flux into muscle at exercise onset. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35:166-73.
- Rees DC, Howard JB. Structural bioenergetics and energy transduction mechanisms. *J Mol Biol* 1999;293:343-50.
- Nath S. A thermodynamic principle for the coupled bioenergetic processes of ATP synthesis. *Pure Appl Chem* 1998;70:639-44.
- Hargreaves M, Spriet L. Exercise metabolism. 2th ed. Champaign : Human Kinetics; 2005.
- Coyle EF. Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr* 2000;72:512S-20S.
- He ZH, Bottinelli R, Pellegrino MA, Ferenczi MA, Reggiani C. ATP consumption and efficiency of human single muscle fibers with different myosin isoform composition. *Biophys J* 2000;79:945-61.
- Hamilton MT, Booth FW. Skeletal muscle adaptation to exercise: a century of progress. *J Appl Physiol* 2000;88:327-31.
- Korzeniewski B. Regulation of ATP supply during muscle contraction: theoretical studies. *Biochem J* 1998;330:1189-95.
- Krustrup P, Ferguson RA, Kjaer M, Bangsbo J. ATP and heat production in human skeletal muscle during dynamic exercise: higher efficiency of anaerobic than aerobic ATP resynthesis. *J Physiol* 2003;549:255-69.
- Wolfe RR. Fat metabolism in exercise. *Adv Exp Med Biol* 1998;441:147-56.
- Dzeja PP, Terzic A. Phosphotransfer networks and cellular energetics. *J Exp Biol* 2003;206:2039-47.
- Kushmerick MJ, Conley KE. Energetics of muscle contraction: the whole is less than the sum of its parts. *Biochem Soc Trans* 2002;30:227-31.
- Jeneson JA, Westerhoff HV, Kushmerick MJ. A metabolic control analysis of kinetic controls in ATP free energy metabolism in contracting skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:C813-32.
- Fine EJ, Feinman RD. Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab (Lond)* 2004;1:15.
- Korzeniewski B. Regulation of oxidative phosphorylation in different muscles and various experimental conditions. *Biochem J* 2003;375:799-804.
- Kornberg A, Rao NN, Ault-Riché D. Inorganic polyphosphate: a molecule of many functions. *Annu Rev Biochem* 1999;68:89-125.
- Krebs HA. The history of the tricarboxylic acid cycle. *Perspect Biol Med* 1970;14:154-70.
- Papa S, Lorusso M, Capitanio N. Mechanistic and phenomenological features of proton pumps in the respiratory chain of mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 1994;26:609-18.
- Romano AH, Conway T. Evolution of carbohydrate metabolic pathways. *Res Microbiol* 1996;147:448-55.
- Scott C. Misconceptions about aerobic and anaerobic energy expenditure. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:32-7.
- Slater EC. Mechanism of phosphorylation in the respiratory chain. *Nature* 1953;172:975-8.
- Shulman RG. Glycogen turnover forms lactate during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:157-62.
- Geddes R. Glycogen: a metabolic viewpoint. *Biosci Rep* 1986;6:415-28.
- Roach PJ. Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med* 2002;2:101-20.
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80:1107-213.
- McLeish MJ, Kenyon GL. Relating structure to mechanism in creatine kinase. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005;40:1-20.
- Maughan R, Gleeson M, Greenhaff PL. Biochemistry of exercise and training. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1997.
- Taylor DJ, Styles P, Matthews PM, Arnold DA, Gadian DG, Bore P, Radda GK. Energetics of human muscle: exercise-induced ATP depletion. *Magn Reson Med* 1986;3:44-54.
- Gastin PB. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med* 2001;31:725-41.