

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

JOSE AUGUSTO BORGERT JUNIOR

ANÁLISE EXERGÉTICA DO METABOLISMO DA GLICOSE

CURITIBA
Agosto 2011

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

JOSE AUGUSTO BORGERT JUNIOR

ANÁLISE EXERGÉTICA DO METABOLISMO DA GLICOSE

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Engenharia Mecânica, Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Departamento de Ciências Exatas e de Tecnologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luís Mauro Moura

CURITIBA
Agosto 2011

Resumo

O objetivo deste trabalho é analisar as perdas e a eficiência exergética do metabolismo da glicose, composta da Glicólise, do Ciclo de Krebs e da Oxidação Fosforilativa, com o objetivo de formar ATP, utilizando uma metodologia de análise exergética do metabolismo. Para avaliar a exergia dos compostos metabólicos foram considerados os efeitos da concentração dos compostos no meio celular, das dissociações iônicas, da formação dos compostos metálicos, das forças iônicas e do potencial elétrico. Verificou-se que o efeito do potencial elétrico é importante e deve ser considerado em todas as análises exergéticas. As reações foram apresentadas na representação química, a qual considera o equilíbrio de cargas também. Os resultados foram calculados numa condição termodinâmica de referência, a 298,15K, e em mais duas condições celulares, a 298,15K e a 313,15K, com pH 7 e 8 e força iônica do meio igual a 0,25. Foi encontrado uma exergia destruída de 952,0kJ/mol para a condição termodinâmica de referência, 3427,6kJ/mol a 298,15K, pH 7 e 8 e força iônica 0,25, e 3669,6kJ/mol a 313,15K nas mesmas condições. As irreversibilidades principais estão associadas com a formação do potencial intermembrana, através do transporte de íons na Oxidação Fosforilativa, com aproximadamente 85% das perdas totais, maior que as reações químicas em si. Devido à formação das ATPs ocorrerem em locais diferentes, foi encontrado que a eficiência exergética para a formação das ATPs foi de aproximadamente 87% quando formada na Glicólise, 75% quando formada no Ciclo de Krebs, 40% quando formada através da Oxidação Fosforilativa da NADH e de 30% na da FADH₂, nas condições celulares. A eficiência exergética ponderada foi de aproximadamente 45% para a formação da ATP a partir da glicose como um todo. Comparando com valores da literatura mostra-se que as melhorias apresentadas na metodologia representam melhor a realidade celular.

Abstract

The objective of this work is analyze the losses and exergetic efficiency for the glucose metabolism, comprised of Glycolysis, Krebs Cycle and the Oxidative Phosphorylation, which goal is form ATP, using a methodology for the exergetic analysis of metabolism. The value of exergy for the metabolic compounds take into consideration the concentration of the compounds in the environment, ionic dissociations, formation of metal compounds, ionic forces and electric potential. The electric potential represents an important aspect and must be considered in any exergetic analysis. Reactions are presented in chemical representation, which considers also the charge equilibrium. Results are presented at a reference thermodynamic condition, at 298.15K and two more cellular conditions, at 298.15K and at 313.15K, with pH 7 and 8 and environment ionic force of 0.25. It is found 952.0kJ/mol for the exergy destroyed for the reference thermodynamic condition, 3427.6kJ/mol at 298.15K, pH 7 and 8 and ionic force of 0,25, and 3669.6kJ/mol at 313.15K in the same conditions. The main irreversibilities are associated with the formation of intermembrane potential, through ion transport in Oxidative Phosphorylation, with nearly 85% of total losses, more than the chemical reactions themselves. Due to the ATP formation occurs at different sites, it was found that the exergetic efficiency was nearly 87% when formed through Glycolysis, 75% when formed through Krebs Cycle, 40% when formed through NADH Oxidative Phosphorylation and 30% for the FADH₂, at cellular conditions. The weighted exergetic efficiency was nearly 45% for ATP formation through glucose as a whole. Comparing with literature data it is show that the enhancements presented in methodology better represents the cellular reality.

Viver por amor!

Prefácio

Realizar pesquisas é uma das mais excitantes ações que os seres humanos podem desenvolver. Não há outra atividade na qual a nossa habilidade intelectual é posta a prova a cada momento. E nesta busca do novo, o entendimento passa a ser um processo de aprendizagem no qual o conhecimento é amadurecido. E neste processo é mais importante a experiência conquistada que o objetivo alcançado, porque este é substituído continuamente. E esta característica torna a pesquisa um vício, um processo sem fim. Mas não angustiante, gratificante.

Vivian Borgert

Curitiba, 6 de dezembro de 2011

Sumário

Termo de Aprovação	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Prefácio	vi
Sumário	vii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Nomenclaturas	xv
Capítulo 1	
Introdução	1
Capítulo 2	
Revisão Bibliográfica	4
Capítulo 3	
Metabolismo da Glicose	13
3.1 Metabolismo	13
3.2 Glicólise	16
3.3 Ciclo de Krebs	22
3.4 Oxidação Fosforilativa	27

Capítulo 4

Exergia Aplicada ao Metabolismo	33
4.1 Considerações Iniciais	33
4.2 Modelo Físico do Sistema	35
4.3 Exergia dos Compostos Intracelulares	40
4.3.1 A Condição Bioquímica Padrão	41
4.3.2 Efeitos da Diluição Real.....	42
4.3.3 Efeitos da Dissociação dos Compostos	43
4.3.4 Efeitos da Formação de Compostos Metálicos.....	44
4.3.5 Efeitos das Forças Iônicas	45
4.3.6 Efeito do Potencial Elétrico	47
4.3.7 Efeitos das interações não-iônicas.....	48
4.4 Metodologia de Análise Exergética	48

Capítulo 5

Análise do Metabolismo da Glicose	55
5.1 Análise Exergética da Glicólise	55
5.2 Análise Exergética do Ciclo de Krebs	65
5.3 Análise Exergética da Oxidação Fosforilativa.....	72
5.3.1 Oxidação da Molécula de NADH	73
5.3.2 Oxidação da Molécula de FADH ₂	77
5.3.3 Formação da ATP via ATPase	83
5.3.4 Reação de Hidrólise da ATP	84
5.4 Análise Global da Degradação da Glicose	86

Capítulo 6

Discussões Finais	92
--------------------------	-----------

Referências Bibliográficas	96
-----------------------------------	-----------

Apêndice A

Exergia	109
A.1 A Exergia	109
A.1.1 Exergia Química	113
A.1.2 Exergia Destruída e Exergia Perdida	114
A.1.3 Eficiência Exergética	114

A.2	Constante de Equilíbrio	115
A.3	Potencial de Redução	116
A.4	Definição de pH	118
Apêndice B		
Elementos Formadores dos Compostos Biológicos		119
Apêndice C		
Dados Termodinâmicos dos Compostos Biológicos		122
C.1	Exergia dos elementos, Energia livre de Gibbs e Potencial Elétrico	122
C.2	Concentração e Constantes de Equilíbrio	129
Apêndice D		
Exergia dos Componentes		136
Apêndice E		
Reações de Dissociação		143

Lista de Figuras

Figura 3.1 Vias Metabólicas principais.....	15
Figura 3.2 Processos na Glicólise	17
Figura 3.3 Ciclo de Krebs.....	23
Figura 3.4 Processos na Oxidação Fosforilativa	28
Figura 4.1 Modelo Físico	36
Figura 4.2 Dissociações da ATP.....	37
Figura 4.3 Condições de Estudo	40
Figura 4.4 Sistemas para a Eficiência Exergética.....	50
Figura A.1 Processos para atingir o Equilíbrio com o Ambiente e as Exergias respectivas	111
Figura E.1 Dissociações da Adenosina Trifosfato.....	143
Figura E.2 Dissociações da Adenosina Difosfato	144
Figura E.3 Dissociações da Fosfato Inorgânico	144
Figura E.4 Dissociações da Glicose 6-fosfato	144
Figura E.5 Dissociações da Frutose 6-fosfato	145
Figura E.6 Dissociações da Frutose 1,6-difosfato	145
Figura E.7 Dissociações do Gliceraldeído 3-Fosfato	145
Figura E.8 Dissociações do Dihidróxiacetona Fosfato.....	145
Figura E.9 Dissociações da 1,3-difosfoglicerato	145
Figura E.10 Dissociações da 3-fosfoglicerato	146
Figura E.11 Dissociações da 2-fosfoglicerato	146
Figura E.12 Dissociações da Fosfoenolpiruvato.....	146
Figura E.13 Dissociações da Citrato	146
Figura E.14 Dissociações da Isocitrato.....	146
Figura E.15 Dissociações da Succinato	147

Figura E.16 Dissociações da Fumarato.....	147
Figura E.17 Dissociações da Malato.....	147

Lista de Tabelas

Tabela 3.1 Resumo Energético do Catabolismo da Glicose	32
Tabela 5.1 Abreviaturas dos componentes da Glicólise	56
Tabela 5.2 Reações da Glicólise	57
Tabela 5.3 Equações da Exergia dos Componentes da Glicólise.....	58
Tabela 5.4 Resumo da Glicólise – Condição 1 (298,15K).....	60
Tabela 5.5 Variação da Energia livre de Gibbs das reações da Glicólise	61
Tabela 5.6 Comparação dos valores de Lems <i>et al.</i> [90] com este trabalho para a Glicólise	63
Tabela 5.7 Resumo da Glicólise – Condição 2 (298,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25) ..	64
Tabela 5.8 Resumo da Glicólise – Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25) ..	64
Tabela 5.9 Abreviaturas dos componentes do Ciclo de Krebs.....	65
Tabela 5.10 Reações do Ciclo de Krebs.....	66
Tabela 5.11 Equações da Exergia dos componentes do Ciclo de Krebs	67
Tabela 5.12 Resumo do Ciclo de Krebs – Condição 1 (298,15K)	69
Tabela 5.13 Comparação dos valores de Lems <i>et al.</i> [90] com este trabalho para o Ciclo de Krebs	70
Tabela 5.14 Resumo do Ciclo de Krebs – Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25).....	71
Tabela 5.15 Resumo do Ciclo de Krebs – Condição 3 (313,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25).....	72
Tabela 5.16 Abreviaturas dos Compostos da Oxidação Fosforilativa.....	73
Tabela 5.17 Reações da Oxidação Fosforilativa da NADH	73
Tabela 5.18 Equações da Exergia dos Componentes da Oxidação Fosforilativa	74
Tabela 5.19 Resumo da Oxidação Fosforilativa da NADH – Condição 1 (298,15K) ..	75

Tabela 5.20 Resumo da Oxidação Fosforilativa da NADH – Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)	76
Tabela 5.21 Resumo da Oxidação Fosforilativa da NADH – Condição 3 (313,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)	77
Tabela 5.22 Reações da Oxidação Fosforilativa da FADH ₂	78
Tabela 5.23 Equações da Exergia dos Componentes da Oxidação Fosforilativa	78
Tabela 5.24 Resumo da Oxidação Fosforilativa da FADH ₂ – Condição 1 (298,15K).....	80
Tabela 5.25 Resumo da Oxidação Fosforilativa da FADH ₂ – Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)	80
Tabela 5.26 Resumo da Oxidação Fosforilativa da FADH ₂ – Condição 3 (313,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)	81
Tabela 5.27 Comparação dos valores de Lems <i>et al.</i> [90] com este trabalho para a Oxidação Fosforilativa.....	82
Tabela 5.28 Reação da Oxidação Fosforilativa para a Formação da ATP	83
Tabela 5.29 Comparação da Oxidação Fosforilativa para a ATPase	83
Tabela 5.30 Reação de Hidrólise da ATP	85
Tabela 5.31 Comparação dos valores de Lems <i>et al.</i> [89] com este trabalho para a Formação da ATP	85
Tabela 5.32 Reações da Degradação Total da Glicose	86
Tabela 5.33 Comparação da Degradação da Glicose para as Condições Estudadas..	87
Tabela 5.34 Comparação dos valores de Lems <i>et al.</i> [90] com este trabalho para a degradação total da molécula de Glicose.....	88
Tabela 5.35 Quadro Resumo da Eficiência Exergética.....	89
Tabela 5.36 Comparação das condições estudadas.....	90
Tabela B.1 Elementos Formadores dos Compostos Biológicos	119
Tabela C.1 Valor da Exergia, Energia Livre de Gibbs e Potencial Elétrico para a Condição 1 (298,15K).....	123
Tabela C.2 Valor da Exergia, Energia Livre de Gibbs e Potencial Elétrico para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)	125
Tabela C.3 Valor da Exergia, Energia Livre de Gibbs e Potencial Elétrico para a Condição 3 (313,15K, 1atm, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25).....	127
Tabela C.4 Constantes de Equilíbrio para a Condição 1 (298,15K).....	129

Tabela C.5 Constantes de Equilíbrio para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)	131
Tabela C.6 Constantes de Equilíbrio para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)	133
Tabela D.1 Exergia dos Compostos Biológicos para a Condição 1 (298,15K).....	136
Tabela D.2 Exergia dos Compostos Biológicos para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25).....	138
Tabela D.3 Exergia dos Compostos Biológicos para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25).....	140

Nomenclaturas

Componentes Biológicos

G	Glicose
G6P	Glicose 6-fosfato
F6P	Frutose 6-fosfato
FDP	Frutose 1,6-difosfato
G3P	Gliceraldeído 3-fosfato
DHAP	Dihidróxiacetona Fosfato
DPG	1,3-difosfoglicerato
3PG	3-fosfoglicerato
2PG	2-fosfoglicerato
PEP	Fosfoenolpiruvato
P	Piruvato
HCoA	Coenzima A
ACoA	Acetil Coenzima A
OA	Oxaloacetato
C	Citrato
CisA	Cis-Aconitato
IC	Isocitrato
KG	α -Ketoglutarato
SCoA	Succinil Coenzima A
S	Succinato
F	Fumarato
M	Malato
ADP	Adenosina Trifosfato

ATP	Adenosina Difosfato
P _i H	Fosfato Inorgânico
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (oxidada)
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (reduzida)
FAD	Flavina Adenina Dinucleotídeo (oxidada)
FADH ₂	Flavina Adenina Dinucleotídeo (reduzida)
Q	Ubiquinona
QH ₂	Ubiquinol
cyt _{ox}	Citocromos (oxidado)
cyt _{red}	Citocromos (reduzido)
H	Íon Hidrogênio (H ⁺)
H _m	Íon Hidrogênio (intermembrana)
O ₂	Gás Oxigênio
H ₂ O	Água
CO ₂	Gás Carbônico
H ₂	Gás Hidrogênio
N ₂	Gás Nitrogênio

Elementos Químicos

C	Carbono
P	Fósforo
Fe	Ferro
S	Enxofre
Mg	Magnésio

Capítulo 1

Introdução

De todas as áreas da ciência, a Termodinâmica talvez seja a mais abrangente. A Termodinâmica estuda a energia e as relações entre as propriedades da matéria. A matéria é base de tudo que existe, vivo ou não. Tudo necessita de energia para ser produzido ou para manter um estado vivo.

Uma das aplicações mais interessantes da Termodinâmica é o estudo dos processos de transformação de energia que mantém um organismo vivo, que chamamos de metabolismo. O corpo humano é comparável com uma máquina térmica, onde certos conjuntos de reações metabólicas são similares a processos tipicamente estudados na Engenharia Mecânica, como a combustão. O objetivo final mesmo no metabolismo celular é a disponibilidade de trabalho para diversas atividades humanas, como, por exemplo, a contração muscular.

O uso da Termodinâmica está sempre presente no entendimento das reações biológicas, mas ainda existe muito a se aprender sobre a vida dos organismos. Todos os processos biológicos ocorrem de acordo com as leis da Termodinâmica. Dentre os conceitos da Termodinâmica, o da energia livre de Gibbs e o da entalpia são os mais comumente utilizados na biologia.

Embora se conheça de forma detalhada as reações metabólicas presentes numa célula, a Termodinâmica das reações metabólicas ainda é objeto de intenso estudo. O objetivo deste trabalho é utilizar o conceito de exergia para estudar algumas destas reações associadas aos processos biológicos pela abordagem de aspectos quantitativos associados à energia das reações metabólicas.

As células utilizam diferentes sequências de reações, chamadas vias metabólicas e através do estudo exergético pode-se comparar estas vias, classificando-as em termos de eficiência. Este trabalho utiliza o conceito de exergia na análise de reações biológicas para ampliar o estudo da Termodinâmica do metabolismo. O uso da exergia quantifica as perdas das reações e determina as irreversibilidades associadas, com o objetivo de avaliar a eficiência das vias metabólicas. A exergia também traz para a análise do metabolismo a possibilidade da comparação energética das reações e vias metabólicas, considerando as eficiência e irreversibilidades associadas a cada etapa, mostrando as reações irreversíveis e as condições mais críticas. Cada via metabólica apresenta uma eficiência de acordo com qual substância é metabolizada, seja carboidrato, proteína ou lipídeo, sendo possível analisar qual via metabólica é mais eficiente ou qual apresenta menores perdas no processo.

Através de uma revisão bibliográfica na área energética do metabolismo são identificadas as várias abordagens que foram utilizadas ao longo dos anos. Ao final, claramente é possível identificar lacunas que estão em aberto para estudo, principalmente utilizando-se uma metodologia focada na exergia, além de uma melhor definição do meio ambiente celular.

O objetivo principal deste trabalho é analisar através da exergia uma das vias metabólicas mais importantes numa célula, que é a transformação da molécula de glicose com o objetivo de obter energia para o funcionamento do corpo humano. A via metabólica da glicose inclui as seguintes fases: Glicólise, Ciclo de Krebs e a Oxidação Fosforilativa; as duas últimas são comuns a todas as vias metabólicas que tenham como objetivo a formação da ATP, que é a molécula que acumula energia numa célula, para ser posteriormente utilizada em outras reações. A partir do estudo desta via podem ser analisadas outras vias metabólicas para proteínas ou lipídeos, ampliando ainda mais o estudo da Termodinâmica das reações.

É discutida uma metodologia para a análise exergética apresentada na literatura, a qual foi discutida e modificada para representar melhor a realidade das reações metabólicas. É mostrado como avaliar a exergia dos compostos biológicos pela metodologia utilizada, a qual também foi discutida e ampliada utilizando-se o potencial elétrico celular. O modelo físico a ser utilizado foi definido, como também foram definidos três meios de referência para a avaliação da eficiência exergética, procurando tornar mais real a análise das reações.

A partir desta metodologia foi feita uma análise exergética de toda a cadeia de degradação da glicose até a formação da ATP para as condições definidas. O resultado desta análise forneceu dados para se analisar o processo da Glicólise como um todo. Com isto pode-se avaliar as irreversibilidades associadas a cada uma das reações, identificando as reações críticas, e avaliar a eficiência global do processo. Finalmente são comparados os resultados com os dados obtidos da literatura.

Este trabalho pretende, assim, fundamentar e propagar o uso da exergia no estudo do metabolismo. A partir da determinação da exergia das reações das vias metabólicas será possível no futuro ampliar o estudo envolvendo o controle e a regulação do metabolismo, parte fundamental do funcionamento celular. Também será possível no futuro avaliar variações no metabolismo celular devido a diferenças nas concentrações dos metabólitos, o uso de hormônios, medicamentos e drogas.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Miller [1] foi um dos primeiros a utilizar as teorias de Gibbs na Termodinâmica Química em 1925 ao definir as funções matemáticas e Termodinâmicas essenciais para o entendimento das reações químicas. Miller também abordou as condições para o equilíbrio das reações. Nessa época, os estudos se focaram na forma como as moléculas interagiam, bem como a função de metais e íons no metabolismo. Por exemplo, cita-se o trabalho de Cannan & Kibrick [2] que mostraram a interação entre metais na formação de ácidos carboxílicos como o Magnésio, o Cálcio, o Estrôncio e o Bário em diferentes situações de força iônica. Neste trabalho, a medição da constante de equilíbrio mostrou a influência desses metais nas condições de equilíbrio na formação dos ácidos carboxílicos.

A partir da década de 50, os estudos da Termodinâmica das reações metabólicas passaram a ser mais conclusivos, utilizando-se a energia livre de Gibbs para analisar as reações celulares e obtendo-se um melhor entendimento do metabolismo celular. Estudos iniciais mostrando valores para a constante de equilíbrio e para a energia livre de Gibbs das reações começaram a partir dos trabalhos de Burton & Krebs [3]. Nesse trabalho a energia livre de Gibbs dos componentes do ciclo de Krebs foi avaliada teoricamente através de dados tabelados de propriedades termodinâmicas. Burton & Krebs também avaliaram a energia livre de Gibbs da hidrólise da ATP (adenosina trifosfato), da glicólise e da fermentação alcoólica. Stern *et al.* [4] confirmaram a influência do pH da reação na síntese do acetil coenzima A através da determinação experimental da constante de equilíbrio desta reação. Smith & Alberty [5] [6] mostraram através da análise das constantes de equilíbrios que a formação da ATP é influenciada pela concentração de vários

cátions metálicos. Os trabalhos de Wold & Ballou [7] [8] mostraram vários estudos de cinética química e equilíbrio para a enolase através da medição experimental das constantes de equilíbrio envolvendo diversos substratos e metais (Magnésio, Manganês, Zinco, Cádmio, Cobalto e Níquel).

A partir da década de 60 os pesquisadores procuraram medir as constantes de equilíbrio e, conseqüentemente, a energia livre de Gibbs, de diversas reações além dos efeitos das variáveis do meio no equilíbrio da reação, notadamente compostos metálicos e enzimas. Medições de dados termodinâmicos das reações envolvendo ATP são tratadas, por exemplo, em Phillips *et al.* [9] que obtiveram experimentalmente valores para a ionização do ATP e dos nucleotídeos adenina, guanina, iosina, citidina e uridina e chegando à conclusão que para o pH entre 6 e 9 há uma similaridade dos compostos formados na dissociação. Em Phillips *et al.* [10] foi avaliada a influência do pH, da concentração do Magnésio e a força iônica na hidrólise da ATP, chegando à conclusão que mesmo em pequenas quantidades, a presença do Magnésio funciona como um ativador, diminuindo a força necessária para a hidrólise da ATP. Tate & Datta [11] avaliaram experimentalmente o equilíbrio da reação catalisada pela enzima citrato oxaloacetato-liase em função da concentração do Magnésio. O efeito do Magnésio, essencial para a estabilização da ATP, é mostrado por George *et al.* [12] para força iônica igual a zero e por Phillips *et al.* [13] para valores de pH entre 5 e 9. Todos chegaram à mesma conclusão, que o Magnésio tem grande influência nas reações biológicas.

Em um estudo interessante Alberty [14] apresentou as relações de Maxwell aplicadas à bioquímica e mostra que algumas propriedades termodinâmicas podiam ser determinadas através da avaliação experimental de outras mais fáceis de serem obtidas experimentalmente. Utilizando estes conceitos, Alberty [15] apresentou uma discussão mais completa da influência do pH e das concentrações do Magnésio no equilíbrio químico da hidrólise da ATP, mostrando graficamente a dependência dos compostos formados pela dissociação iônica da ATP em função do meio.

Os trabalhos prosseguem no início da década de 70 mais aprofundadamente envolvendo cada vez mais reações, como em Guynn & Veech [16] que comprovaram a influência do Magnésio também na reação ATP-citrato-liase mostrando a diferença na energia livre de Gibbs nas reações com e sem Magnésio, Guynn *et al.* [17] chegaram à conclusão que a formação do acetil-coenzima-A independe do Magnésio. Guynn *et al.* [18] ampliaram as duas análises anteriores

variando a concentração do Magnésio, avaliando os efeitos na dissociação iônica e na formação dos produtos da ATP. Lawson & Veech [19] avaliaram experimentalmente os efeitos do pH e da concentração do Magnésio para a reação creatina quinase, para a hidrólise do fosfato e para a reação de transferência do grupo fosfato.

Veloso *et al.* [20] mediram as concentrações do Magnésio livre e do Magnésio ligado a macromoléculas em células de ratos e chegaram à conclusão que pequenas variações do Magnésio, assim como do pH, mudam as características das reações químicas, como a sua direção e as condições de equilíbrio. Os trabalhos de Wilson *et al.* [21] [22] mostraram experimentalmente a relação de dependência entre as reações de oxidação e redução nas membranas da mitocôndria e a formação de ATP utilizando células isoladas.

Ainda na década de 70, estudos mais avançados aplicando-se a segunda lei da Termodinâmica foram reportados. Page & Jencks [23] estudaram as reações catalisadas por enzima e mostraram que no substrato a diminuição da entropia minimiza a energia necessária para as reações. Kemeny [24] mostrou que a transferência de energia entre as reações e o meio externo não viola a segunda lei da Termodinâmica. Estudos termodinâmicos focando na segunda lei da Termodinâmica avançaram pela década de 80 e 90. Forman & Wilson [25] compararam resultados teóricos com dados experimentais e mostraram que o único processo irreversível na formação da ATP é a redução para a molécula de Oxigênio. Gustafsson *et al.* [26] avaliaram a taxa de mudança na formação de ATP em várias condições diferentes de salinidade do meio celular. Yamamura *et al.* [27] ilustraram a importância da medição correta das propriedades termodinâmicas em calorímetro. Welch [28] apresenta uma visão do ponto de vista termodinâmico do microambiente celular abordando a necessidade de que a célula mantenha um estado de não-equilíbrio para manter a vida. Já Nielsen [29] apresentou uma metodologia para a análise do controle que as células têm sobre a sua maquinaria energética, baseado na termocinética das reações celulares.

A teoria da Termodinâmica de não-equilíbrio começou a ser utilizada na década de 70. A vantagem que se via nessa teoria era a integração entre o sistema, a entrada e a saída de energia e a função à qual se destinava. Os valores disponíveis de propriedades Termodinâmicas relativas às reações biológicas não apresentavam, naquela época, uma confiabilidade que garantisse uma análise quantitativa segura, por isso a análise baseada na Termodinâmica de não-equilíbrio parecia ser uma forma interessante de avaliação. Rottenberg [30] apresentou um estudo pioneiro da

descrição Termodinâmica de não-equilíbrio para as reações catalisadas por enzima, mostrando que existe uma linearidade entre os fluxos na entrada e na saída do sistema em várias situações, notadamente na oxidação fosforilativa. Nichols [31] pesquisou a influência da hidrólise da ATP na formação do gradiente eletroquímico na mitocôndria utilizando a teoria da Termodinâmica de não-equilíbrio, comparando com dados experimentais disponíveis na literatura. Já Danisi & Lacaz Vieira [32] mostraram, baseado na Termodinâmica de não-equilíbrio, a relação linear entre o transporte do Sódio e o consumo do Oxigênio, o qual influencia diretamente na produção da ATP.

A partir da década de 80, a Termodinâmica de não-equilíbrio avançou e estudos da eficiência das reações biológicas foram reportados, mostrando que vários tipos de tecidos tinham eficiências diferentes de acordo com a sua finalidade e como eram afetados pelas mudanças contínuas do meio. Gnaiger [33] escreveu um artigo resumindo os estudos baseado na Termodinâmica de não-equilíbrio, mostrando a sua aplicação nos processos energéticos biológicos e argumentando sobre a correta interpretação de calor, trabalho, fluxos e forças e também buscando uma homogeneização na nomenclatura utilizada. Stucki [34] avaliou a oxidação fosforilativa em termos de eficiência ótima e econômica, mostrando que as células mantêm estados diferentes de eficiência de acordo com o tipo de solicitação necessária baseada na demanda de energia. Em outro trabalho Stucki [35] demonstrou que as enzimas têm condições de manter as condições de operação energética dentro de certos limites em relação às condições externas. Nath [36] através do estudo de alguns princípios que regem os processos biológicos afirmou que mesmo em condições diferentes da formulação teórica, a Termodinâmica de não-equilíbrio pode ser aplicada com sucesso.

A Termodinâmica de não-equilíbrio permitiu o entendimento de algumas características das reações biológicas, como a relação entre os componentes da cadeia de transporte de elétrons. Lemasters & Billica [37] estudaram os efeitos na oxidação fosforilativa pela Termodinâmica de não-equilíbrio e concluíram que o Modelo de 4 prótons é o que melhor representa as interações na oxidação fosforilativa. Mais tarde, Lemasters [38] estudando os efeitos da quantidade de Oxigênio na formação de ATP revisou este modelo e atesta, agora, que um novo modelo, de 13 prótons, é mais representativo. Lemasters *et al.* [39] avaliaram o limite de eficiência termodinâmica na oxidação fosforilativa, mas não chegaram a uma conclusão sobre o melhor modelo.

Outros processos celulares passaram a ser mais bem entendidos quando observados do ponto de vista da Termodinâmica de não-equilíbrio. Cortassa *et al.* [40] descreveram uma teoria sobre a dinâmica dos sistemas autocatalíticos (glicólise, por exemplo), mostrando de que forma os sistemas biológicos se auto-regulam. Westerhoff [41] escreveu sobre a eficiência, o controle e a regulação do crescimento microbial e Von Stockar [42] sobre o uso do calorímetro e as eficiências energéticas em reações aeróbicas e anaeróbicas, também no crescimento microbial, ambos mostrando a correlação com a Termodinâmica de não-equilíbrio e a eficiência entre o consumo de Oxigênio e o crescimento da célula microbial. Já Krupka [43] apresentou interessantes aspectos energéticos sobre o trabalho mecânico nas células contráteis do músculo e mostrou que a força de contração depende da taxa de dissociação dos compostos necessários para a ligação actina-miosina. Em um artigo posterior Krupka [44] conclui que a força exercida por uma proteína muscular é limitada pela energia livre de Gibbs da reação, mas a força desenvolvida independe da reação da ATP, sendo mais dependente da força de ligação intermolecular.

Santillán *et al.* [45] apresentaram alguns critérios para o funcionamento de sistemas biológicos baseado na Termodinâmica de não-equilíbrio: menor produção de entropia, máxima produção da ATP e um outro o qual é definido como econômico, em que existe um compromisso entre a produção da ATP e as perdas geradas pelo aumento da entropia. Aplicando à contração muscular, Santillán *et al.* mostraram que é no estado de contração isométrico (contração sem movimento) que a célula mantém um regime de menor perda de calor e, conseqüentemente, um estado de menor aumento de entropia. Cairns *et al.* [46] descreveram as diferentes eficiências termodinâmicas da oxidação fosforilativa em vários órgãos, mostrando que em cada órgão, os tipos de células mantêm uma eficiência de acordo com a solicitação: no fígado para a máxima produção de ATP; no cérebro para a manutenção do estado celular; e no coração da forma mais econômica.

A Termodinâmica de não-equilíbrio não era uma continuação dos estudos sobre propriedades termodinâmicas e constantes de equilíbrio, iniciadas na década de 50. A revolução que trouxe novo alento a esta questão começou a ser publicada no início da década de 80 por Alberty e realmente floresceu no final da década de 90. Alberty [47] em 1983 publicou um trabalho sobre grupos isômeros, mostrando como poderiam ser estimadas as propriedades termodinâmicas numa mistura destes componentes. O conceito não é novo, mas a sua aplicação em reações biológicas começou a ser introduzida nesse momento. Alberty [48] e mais tarde Alberty & Chou

[49] aprofundaram o assunto calculando as propriedades termodinâmicas de algumas cadeias carbônicas. A partir da década de 90 foram escritos vários trabalhos por Alberty [50] [51] [52] sobre as Transformadas de Legendre aplicadas a reações biológicas. Embora tenha sido Gibbs, no século XIX, quem foi o primeiro a mostrar a utilidade das Transformadas de Legendre (entalpia e energia livre de Gibbs são Transformadas de Legendre da energia interna), estes trabalhos mostraram como estender esta teoria no estudo de reações biológicas, como, por exemplo, manter constante, na avaliação das propriedades Termodinâmicas, variáveis problemáticas nos trabalhos de quase 20 anos atrás, como o pH e a concentrações de metais, como o Magnésio, essencial no estudo de reações envolvendo a ATP.

Em 1986, alguns organismos internacionais na área de bioquímica e biofísica recomendam que seja utilizado como base o artigo de Wadso [53] para a apresentação de dados termodinâmicos na biologia e a nomenclatura que deve ser utilizada. Em 1994 os mesmo organismos recomendam que o trabalho de Alberty [54] seja utilizado como base para a avaliação de propriedades termodinâmicas baseadas da Transformada de Legendre e que novas tabelas destas propriedades sejam estabelecidas para mais substâncias e compostos químicos. Em 2002, Alberty [55] tratou este assunto novamente mostrando o uso das Transformadas de Legendre e, em 2004, Alberty [56] apresentou uma revisão bibliográfica completa onde relatou desde os primeiros trabalhos em propriedades termodinâmicas até chegar ao uso das Transformadas de Legendre.

Em 1992, Alberty & Goldberg [57] avaliaram as propriedades transformadas para a energia livre de Gibbs, entalpia e entropia utilizando os dados experimentais disponíveis até então. Em 1999, Goldberg [58] apresentou uma compilação de vários dados experimentais e em 2004, Goldberg *et al.* [59] ampliou a compilação dos dados das propriedades transformadas e o seu uso no estudo das reações bioquímicas. Em 1998, Alberty [60] [61] iniciou o desenvolvimento de uma compilação de dados de propriedades transformadas de substâncias e reações e os utiliza para avaliar de forma indireta as propriedades transformadas de novas substâncias e de novas reações.

Em vários trabalhos entre 1991 e 2002, Alberty [62] [63] [64] [65] [66] mostrou como utilizar um modelo matricial para avaliar as concentrações de equilíbrio e como tratar as reações biológicas de uma via metabólica de forma simplificada utilizando as propriedades transformadas.

O artigo de 2001 de Alberty [67] apresenta os efeitos da temperatura, do pH e da força iônica nas propriedades transformadas entalpia e energia livre de Gibbs dentro da faixa de uso para reações celulares. Um estudo importante é apresentado em 2002 por Alberty [68], onde é mostrada a utilização da inversa da transformada de Legendre permitindo avaliar dados termodinâmicos de reações que não foram determinadas experimentalmente. Posteriormente entre 2003 e 2007, Alberty avaliou as propriedades transformadas dos derivados da coenzima A [69], da adenosina [70], das nitrogenases [71], dos compostos de fosfato carbamoyl [72], dos nucleotídeos de purina [73], dos nucleotídeos de guanina e xantina [74] e dos nucleotídeos de citosina, uracil e timina [75], aumentando ainda mais a biblioteca de propriedades termodinâmicas dos compostos celulares.

A entropia transformada e a entropia de formação transformada em reações catalisadas por enzima foi tratada em Alberty [76] em 2006. Este artigo é o primeiro a tratar exclusivamente da entropia, a qual é de vital importância para os estudos que visam à utilização da exergia.

Ao longo dos anos Alberty procurou ampliar os estudos em substâncias-chaves da Termodinâmica celular. Em 1995, Alberty [77] avaliou as propriedades transformadas do dióxido de carbono em soluções aquosas. Em 2001, Alberty [78] estuda os efeitos da água como reagente, e mostra como incluir a água como variável fixa utilizando a Transformada de Legendre. Em 2003, Alberty [79] mostrou como incluir a água no sistema de equações quando necessário. Em 1998, Alberty [80] demonstrou a relação entre os íons Hidrogênio e o Magnésio na hidrólise da ATP mostrando a reação de ligação destes com a ATP, formando os compostos resultantes da dissociação iônica, dependentes da temperatura, da pressão, do pH, do pMg, da força iônica e das concentrações de ATP, ADP (adenosina difosfato) e íons fosfato. Em 2007, Alberty [81] mostrou outro método para avaliar estas mesmas relações. Em 1998, Alberty [82] estudou os efeitos de variáveis no sistema e a trabalhou com as propriedades transformadas em reações de oxidação e redução e potenciais eletroquímicos, tendo sido aprofundada em 2001 [83]. Enzimas são basicamente proteínas e a sua influência nas ligações entre proteínas e seus reagentes são discutidos entre 2003 e 2007 por Alberty [84] [85] [86] [87].

Até o presente momento o uso da exergia em processos biológicos é pouco encontrado na literatura. Em 2004, Demirel [88] utilizou a Termodinâmica de não-equilíbrio para avaliar teoricamente as eficiências e as irreversibilidades teóricas da produção da ATP em diversas condições de uso. Lems *et al.* [89], em 2007,

apresentaram uma metodologia de análise exergética das interações entre os componentes da reação química e o meio em que elas estão. Foram avaliados os efeitos exergéticos devido a estas interações para a reação de hidrólise da ATP aproximando-se muito dos dados experimentais. Este trabalho utilizou os conceitos das propriedades transformadas desenvolvidas por Alberty. Em 2009, Lems *et al.* [90] analisaram a degradação da glicose como uma reação global utilizando-se de reações escritas na forma bioquímica, utilizando a metodologia do artigo de 2007. Os resultados apresentaram valores quantitativos para diversas vias metabólicas nas células, mostrando resultados próximos dos dados experimentais.

A literatura apresentada mostra uma evolução na análise do metabolismo desde a década de 50 com os primeiros experimentos para medição da constante de equilíbrio das reações. Até a década de 90 os trabalhos foram focados principalmente em experimentos que tinham como objetivo principal entender os mecanismos do metabolismo celular, pois até então eles não eram perfeitamente conhecidos. O problema mais comum destes trabalhos era como reproduzir o meio celular de forma fidedigna. A maioria dos experimentos eram feitos em condições termodinâmicas padrão (298,15K, 1atm), muitas vezes sem levar em consideração o pH do meio ou a força iônica. A partir dos trabalhos de Alberty é que se começou a discutir estes efeitos nas propriedades termodinâmicas dos compostos celulares. Utilizando os dados experimentais disponíveis na literatura, Alberty desenvolveu em seus trabalhos, através das Transformadas de Legendre, uma nova forma de abordagem das reações celulares, podendo-se utilizar dados de uma condição para inferir o valor de uma propriedade em outra condição distinta. Isto abriu a possibilidade, não explorada na literatura ainda, de se analisar os mecanismos celulares na condição real de temperatura, pH e força iônica. Também ainda incipientes são os trabalhos que focam na análise exergética das reações do metabolismo celular. Os poucos trabalhos são recentes e utilizam abordagens distintas. Os trabalhos de Lems *et al.* [89] [90] são os únicos que utilizaram de forma concreta o conjunto de propriedades discutidos nos trabalhos de Alberty. Entretanto os autores não efetuam uma análise completa do metabolismo celular, focando somente nas condições termodinâmicas padrão e utilizando simplificações no tratamento das reações. Seus resultados carecem de comparação, pois não há outros trabalhos na mesma linha.

Neste trabalho o estudo dos processos metabólicos é ampliado através do uso da exergia, utilizando a mesma metodologia apresentada por Lems *et al.*, mas

através de uma análise mais completa dos efeitos do meio celular no metabolismo (temperatura, pH, força iônica e potencial elétrico). Procurando utilizar o estado da arte na termodinâmica, uma análise exergética será feita para avaliar os valores de exergia destruída e a eficiência exergéticas para todas as reações que levam à degradação completa da molécula da glicose. As reações da Glicólise, o Ciclo de Krebs e a Oxidação Fosforilativa, que são os principais caminhos energéticos na célula. As propriedades termodinâmicas transformadas, utilizando-se do conceito de Transformada de Legendre, largamente discutida e utilizada por Alberty, são utilizadas para o cálculo das propriedades termodinâmicas necessárias para a análise exergética. A análise é realizada nas condições padrão, mas também nas condições celulares próximas da realidade para o metabolismo humano (313,15K). Os resultados serão comparados com os resultados de Lems *et al.* [89] [90] basicamente, pois são os únicos trabalhos que utilizam a mesma abordagem.

Capítulo 3

Metabolismo da Glicose

As células e organismos vivos dependem de um suprimento constante de energia para se opor à tendência natural de um sistema ir para o seu estado de menor energia. Células vivas e organismos devem executar trabalho para permanecerem vivos e se reproduzirem. A produção contínua de componentes celulares requer trabalho químico, acúmulo e retenção de sais e de vários componentes orgânicos contra um gradiente de concentração (trabalho osmótico) e em alguns casos, trabalho mecânico (contração de um músculo ou um movimento celular).

A bioquímica examina os processos pelos quais a energia é extraída, canalizada e consumida através da bioenergética, que estuda as transformações de energia e as suas consequências nos organismos vivos [99]. O estudo dos processos energéticos no corpo humano se dá através da análise do metabolismo, que é a soma de todas as reações químicas que ocorrem em um organismo vivo e todas estas reações obedecem às leis da Termodinâmica.

3.1 Metabolismo

Um organismo vivo pode ser tratado como um sistema termodinâmico que troca matéria e energia com o ambiente. Existem duas formas em que a energia pode ser retirada do ambiente: através de combustíveis químicos os quais são oxidados para se obter energia; e através da absorção de energia na forma de calor.

Com isto, os organismos vivos são capazes de criar e manter estruturas complexas e ordenadas com alta eficiência. As reações químicas podem ser acopladas de modo que reações que liberam energia cedam esta energia para as reações que necessitam dela. Os organismos liberam e armazenam energia das moléculas através de uma série de reações controladas. Estas sequências de reações químicas são catalisadas por enzimas, isto é, que diminuem a energia de ativação necessária para que a reação ocorra. Esta sequência é chamada de via metabólica. Várias vias são utilizadas no metabolismo e catabolismo e elas são interligadas.

O metabolismo é uma atividade celular altamente coordenada na qual as vias metabólicas cooperam para atingir quatro objetivos básicos: obter energia química através da energia solar ou da degradação de nutrientes; converter moléculas de nutrientes em moléculas utilizáveis na própria célula; formar macromoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos e polissacarídeos; e sintetizar e degradar biomoléculas especializadas como membranas lipídicas, mensageiros intracelulares e pigmentos [100].

O metabolismo envolve um grande número de reações bioquímicas que podem ser divididas em duas classes: as que liberam energia e as que necessitam de energia. Catabolismo é a quebra de componentes orgânicos mais complexos em componentes mais simples liberando energia. Um exemplo é a quebra de carboidratos em gás carbônico e água. Anabolismo é a criação de moléculas mais complexas a partir de moléculas menores utilizando energia no processo. A formação das proteínas que formam os músculos é um exemplo. A energia necessária para o anabolismo é suprida pela energia liberada no catabolismo através do armazenamento desta em moléculas de ATP (adenosina trifosfato), a qual é parte fundamental dos processos biológicos.

O tópico central na bioenergética é o estudo dos processos através dos quais a energia proveniente dos combustíveis metabólicos é acoplada com as reações de oxidação-redução [99]. Para extrair energia dos compostos orgânicos, elétrons são passados de um composto para outro através de reações de oxidação-redução. Estas reações são acopladas no sentido em que para que uma substância ganhe elétrons outra deve cedê-los. Na maioria das oxidações celulares, elétrons e prótons são removidos ao mesmo tempo através da remoção de um átomo de Hidrogênio, o qual é composto de um elétron e um próton (íon Hidrogênio, H^+). Estas reações são chamadas de reações de dehidrogenase.

Moléculas de nutrientes, como todas as moléculas, têm uma energia

associada aos elétrons que formam ligações entre os átomos. Os nutrientes são divididos em três grupos: carboidratos, proteínas e lipídeos. Cada grupo tem ligações que diferem na quantidade de energia que pode ser extraída delas. O catabolismo destes três grupos difere, mas todos convergem para uma única via: o Ciclo de Krebs e a Oxidação Fosforilativa. A Figura 3.1 apresenta esquematicamente como os três grupos de nutriente (carboidratos, proteínas e lipídeos) se interligam nas vias metabólicas.

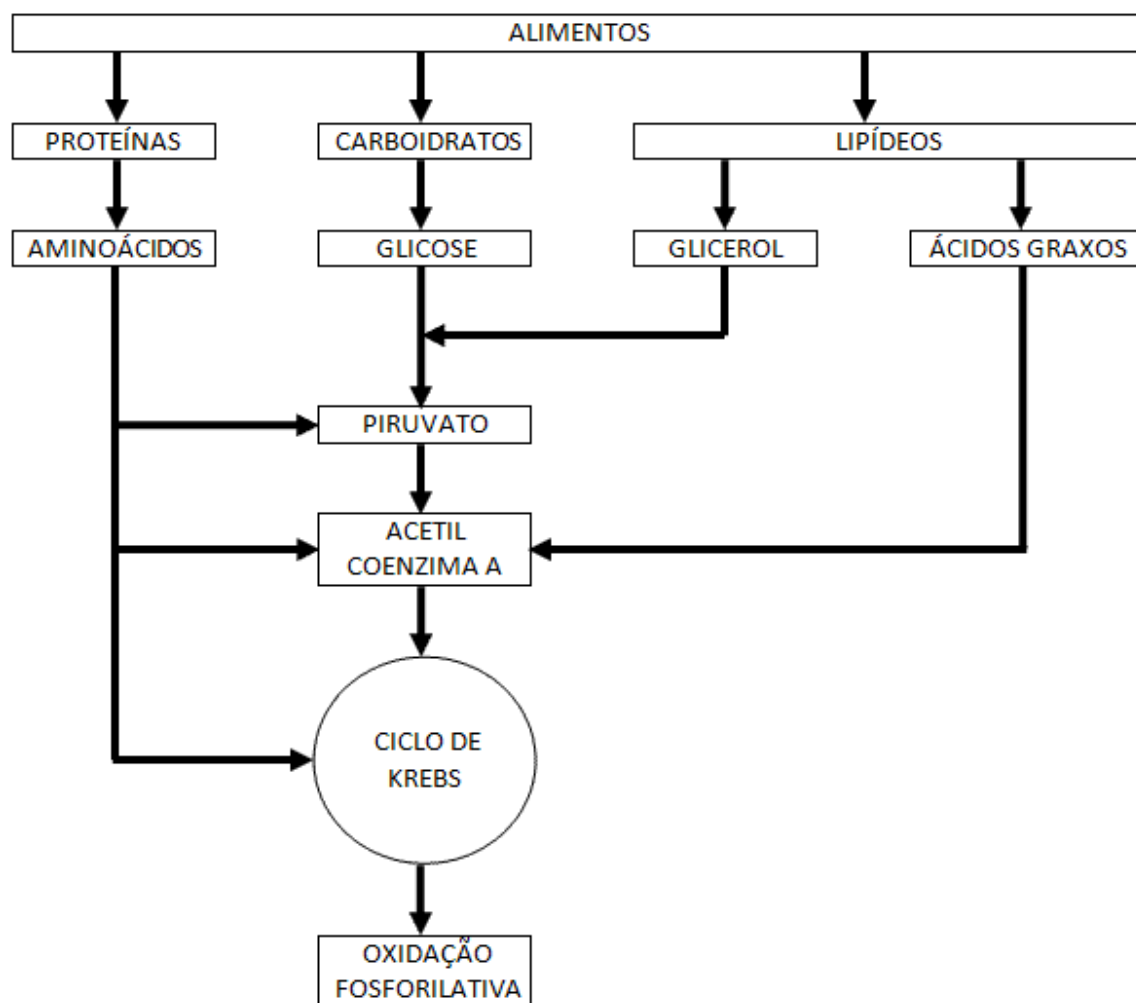


Figura 3.1 Vias Metabólicas principais

Pode-se perceber que a via principal é a dos carboidratos, sendo sempre iniciada pela glicólise, por isso esta é a via metabólica mais simples de ser analisada. As proteínas e os lipídeos pela grande variedade de tipos de compostos têm que ser degradados e modificados através de compostos intermediários, os quais entram ou na Glicólise ou diretamente no Ciclo de Krebs. As proteínas são degradadas em

aminoácidos que, posteriormente são transformados em piruvato, acetil-coenzima-A, ou entram no Ciclo de Krebs como compostos intermediários. Os lipídeos, por sua vez, são degradados em glicerol e ácidos graxos, o primeiro é transformado em um composto intermediário da Glicólise e o último é transformado em acetil-coenzima-A. Uma vez que a via metabólica das proteínas e dos lipídeos confluem para a via dos carboidratos e também para o Ciclo de Krebs, o qual se inicia por compostos gerados na Glicólise, torna-se essencial reconhecer e analisar todos os passos da degradação da glicose, como também do Ciclo de Krebs.

Nas próximas seções serão detalhados a Glicólise, o Ciclo de Krebs e a Oxidação Fosforilativa. Tais análises serão parte fundamental da metodologia de análise exergética, discutida no Capítulo 4.

3.2 Glicólise

A glicose é o principal combustível da maioria dos seres vivos possuindo um papel central no metabolismo. Ao armazenar glicose na forma de polímeros, as células podem guardar grandes quantidades de glicose e utilizá-las de acordo com a necessidade da célula muito rapidamente para produzir ATP aerobicamente ou não [99].

Na glicólise, a molécula de glicose é degradada em uma série de reações catalisadas por enzimas até produzir duas moléculas de piruvato. Durante as reações, parte da energia da glicose é armazenada e transferida para moléculas de ATP e NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo, estado reduzido).

A quebra da cadeia de seis carbonos da glicose em duas moléculas de três carbonos cada, chamada piruvato, ocorre em dez passos, sendo os cinco primeiros chamados de fase preparatória e os outros cinco de fase de ganho [99]. Na primeira fase, ATP deve ser consumida para quebrar a molécula de glicose em duas, com isto há um aumento da energia livre dos produtos. Na segunda fase, energia é liberada na formação do piruvato, com formação de ATP. Resumidamente na Glicólise atingimos três objetivos: degradar uma cadeia de seis carbonos em duas de três carbonos; fosforilar ADP (adenosina difosfato) para formar ATP através da energia liberada no processo; e transferir um íon Hidrogênio (H^+) junto com dois elétrons para a NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo, estado oxidado) para formar NADH. A Figura 3.2 mostra os processos na Glicólise.

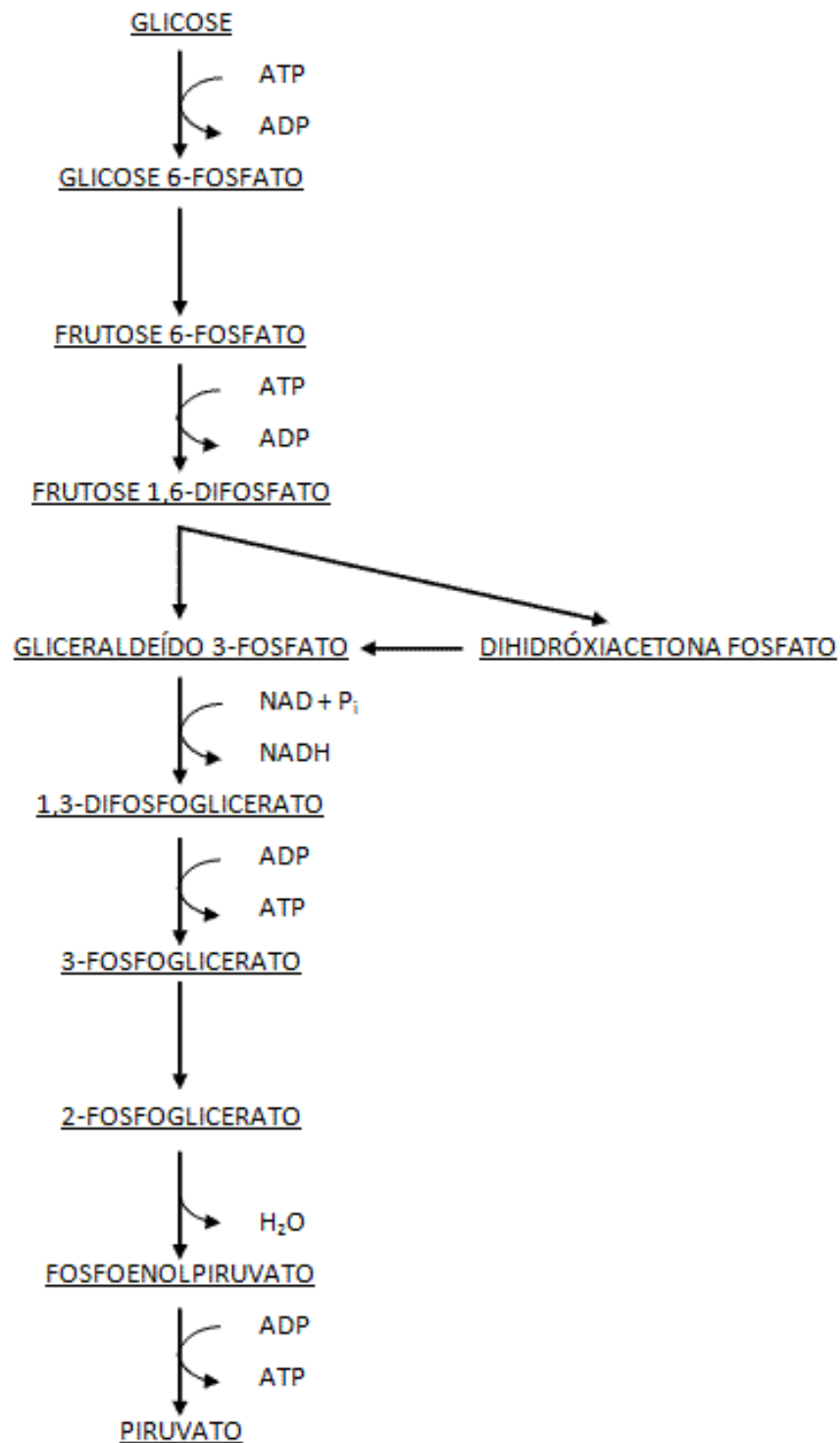


Figura 3.2 Processos na Glicólise

Nos organismos aeróbicos, na presença de condições aeróbicas, a Glicólise é apenas a primeira fase da completa degradação da glicose. O piruvato em seguida é oxidado com a transformação do grupo carboxila em CO_2 , para formar o grupo acetil do composto acetil-coenzima-A. O grupo acetil é então oxidado completamente

em CO_2 no Ciclo de Krebs. Os elétrons resultantes do processo são então passados para o O_2 através da cadeia de transporte de elétrons, formando H_2O . A energia liberada pela transferência de elétrons propicia a formação de ATP na mitocôndria, como será explicada na Oxidação Fosforilativa. Em condições de baixa concentração de Oxigênio, onde a NADH não pode ser reoxidada em NAD^+ , o piruvato é reduzido em lactato através da fermentação do ácido láctico, recebendo os elétrons da NADH e assim regenerando a NAD^+ necessário para a Glicólise continuar [101].

Na primeira etapa da Glicólise, denominada fase de preparação, a molécula da glicose é ativada para futuras reações pela sua fosforilação no carbono C6, formando glicose 6-fosfato, com a ATP sendo o doador do grupo fosforil. Esta reação, que é irreversível nas condições intracelulares, é catalisada pela enzima hexoquinase, que como outras quinases requer Mg^{2+} para a sua ativação, sendo que o composto utilizado não é ATP^{4-} e sim MgATP^{2-} [101].



A enzima fosfoglicose isomerase (ou fosfohexose isomerase) catalisa a isomeração da glicose 6-fosfato, um aldeído, em frutose 6-fosfato, uma cetona. Esta reação ocorre nas duas direções pela pequena variação da energia livre. A enzima fosfoglicose isomerase também requer Mg^{2+} .



Na próxima reação, a enzima fosfofrutosequinase-1 catalisa a transferência de um grupo fosforil da ATP para a frutose 6-fosfato formando frutose 1,6-difosfato. A reação é essencialmente irreversível nas condições intracelulares [101].



A enzima frutose 1,6-difosfato aldolase, comumente chamada de aldolase, catalisa a condensação reversível do grupo aldeído. A frutose 1,6-difosfato é quebrada formando duas trioses fosfatos (moléculas de três carbonos), o gliceraldeído 3-fosfato (um aldeído) e o dihidróxiacetona fosfato (uma cetona).

Embora a reação tenha um alto valor positivo de variação da energia livre, a reação ocorre na direção da quebra da frutose, porque os produtos desta reação são removidos rapidamente [99].

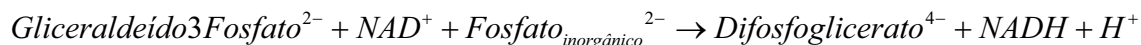


Somente um dos dois produtos anteriores pode ser degradado nos passos seguintes, que é o aldeído gliceraldeído 3-fosfato. O outro produto, a dihidróxiacetona fosfato, é rapidamente e reversivelmente convertido em gliceraldeído 3-fosfato através da enzima triose fosfato isomerase. Esta reação completa a fase preparatória da glicólise. A molécula de glicose foi fosforilada nos carbonos C1 e C6, e então quebrada para formar duas moléculas de gliceraldeído 3-fosfato.



Na segunda fase da glicólise, a molécula de gliceraldeído 3-fosfato é convertida em piruvato e no processo são formadas quatro moléculas de ATP. Na glicólise total, apenas duas moléculas de ATP são consideradas produtos, porque duas moléculas foram utilizadas na fase de preparação para fosforilar a molécula de glicose.

O primeiro passo na segunda fase da glicólise é a oxidação de gliceraldeído 3-fosfato em 1,3-difosfoglicerato, catalisado pela enzima gliceraldeído 3-fosfato dehidrogenase.



Esta é uma das duas reações que eventualmente levarão à formação de ATP. O grupo aldeído do gliceraldeído 3-fosfato é hidrogenado em um grupo carboxila anidrido com um ácido fosfórico, através do fosfato inorgânico. Este tipo de anidrido chamado de acil fosfato tem uma alta energia livre de hidrólise [101]. Quem recebe o Hidrogênio do gliceraldeído 3-fosfato é a NAD^+ , formando NADH. O outro Hidrogênio da molécula é liberado na solução como íon H^+ .

As células contêm quantidades limitadas de NAD^+ , e os processos da

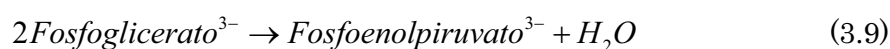
Glicólise não ocorrem na ausência de NAD^+ , por isso a NADH deve ser continuamente reoxidada em NAD^+ em outras etapas. A enzima fosfoglicerato quinase transfere o grupo fosforil de alta energia do 1,3-difosfoglicerato para a ADP , formando ATP e 3-fosfoglicerato. Esta etapa e a etapa anterior constituem um processo acoplado no qual 1,3-difosfoglicerato é o metabólito comum, sendo formado na primeira reação e removido na segunda. A variação da energia livre de Gibbs das duas reações acopladas é negativa, portanto a reação é exergônica [101]. Estas duas reações, ambas reversíveis nas condições celulares, liberam energia na oxidação do aldeído para um grupo carboxila e esta energia é armazenada na formação de ATP . A formação de ATP pela transferência de um grupo fosforil é chamado de fosforilação em nível de substrato, para distinguir da fosforilação oxidativa, que ocorre dentro da mitocôndria.



A enzima fosfoglicerato mutase catalisa a troca reversível do grupo fosforil do carbono C2 para o C3 do glicerato, assim o 3-fosfoglicerato se transforma em 2-fosfoglicerato. O íon Mg^{2+} é essencial nesta reação.

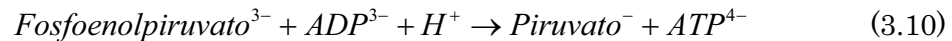


A próxima reação gera um composto de alto potencial de transferência do grupo fosforil. A enzima enolase promove a remoção reversível de uma molécula de água do 2-fosfoglicerato, formando fosfoenolpiruvato. Embora ambos os compostos tenham a mesma energia total, a perda da molécula de água redistribui as energias na molécula, aumentando a energia livre na hidrólise do grupo fosfato [99].

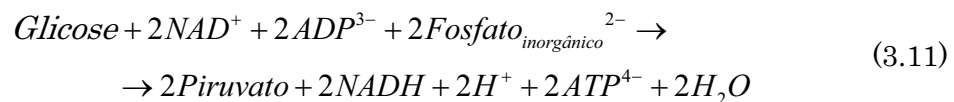


A última etapa na glicólise é a transferência do grupo fosforil do fosfoenolpiruvato para a ADP , formando ATP . A enzima piruvato quinase catalisa esta reação na presença de íons K^+ e íons Mg^{2+} ou Mn^{2+} . A hidrólise do fosfoenolpiruvato tem uma alta variação da energia livre, sendo quase metade da energia conservada na formação da ATP . Esta reação é essencialmente reversível

nas condições intracelulares [99].

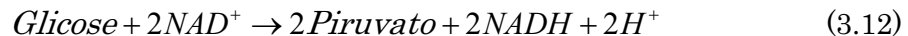


Durante a glicólise parte da energia da molécula da glicose é conservada nas moléculas de ATP, enquanto parte continua no piruvato. A reação global da glicólise é então escrita como:



Para cada molécula de glicose degradada a piruvato, duas moléculas de ATP são formadas de ADP e P_i (fosfato inorgânico). Os compostos NAD⁺ e NADH são carreadores de elétrons, os quais são utilizados na Oxidação Fosforilativa para formar mais ATP. A Glicólise pode, então, ser dividida em dois processos:

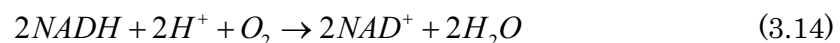
1. A conversão de glicose em piruvato, a qual é exergônica:



2. A formação de ATP, a qual é endergônica:



As duas moléculas de NADH formadas na glicólise são reoxidadas em condições aeróbicas pela transferência dos seus elétrons para a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, a qual irá passar estes elétrons para o O₂ na mitocôndria.



Os grupos fosforil são essenciais para a conservação da energia metabólica. A energia é liberada quando há quebra das ligações fosfato, e parcialmente armazenada na formação de ésteres fosfato como a glicose 6-fosfato. Componentes com alta energia formada na glicólise, como o 1,3-difosfoglicerato e o

fosfoenolpiruvato, doam seus grupos fosfato para a ADP, formando ATP. Os grupos fosfato na ADP, ATP e em metabólitos intermediários da glicólise formam complexos com íons Mg^{2+} , o qual abaixa a energia de ativação resultante das ligações dos grupos fosforil [102].

O piruvato representa uma junção importante no catabolismo dos carboidratos. Em condições aeróbicas o piruvato é oxidado em acetato, o qual irá entrar no Ciclo de Krebs e sofrer oxidação para CO_2 e H_2O e a NADH formada pela dehidrogenase do gliceraldeído 3-fosfato é reoxidada em NAD^+ pela passagem dos elétrons para o O_2 na respiração mitocondrial. Entretanto, em condições de baixa concentração de O_2 , a NADH gerada na Glicólise não pode ser reoxidada pelo O_2 . Então, a NAD^+ deve ser regenerada por outro processo, através da redução de piruvato para lactato, catalisado pela enzima lactato dehidrogenase. A formação do lactato regenera duas moléculas de NADH, exatamente o mesmo número produzido na Glicólise durante o processo normal.

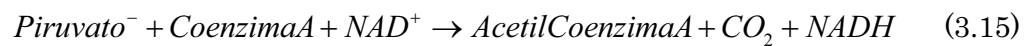
3.3 Ciclo de Krebs

Algumas células obtêm energia (ATP) pela fermentação, quebrando a molécula de glicose na ausência de Oxigênio. Na presença de Oxigênio a glicólise é apenas a primeira etapa na degradação completa da oxidação da molécula de glicose em dióxido de carbono e água. O piruvato produzido na Glicólise, em vez de ser reduzido a lactato, etanol, ou outro produto de fermentação, irá ser oxidado em CO_2 e H_2O ao entrar na fase aeróbica do catabolismo, chamada respiração celular.

A respiração celular ocorre em três etapas. Na primeira, moléculas orgânicas (glicose, ácidos graxos e alguns aminoácidos) são oxidadas em cadeias de dois carbonos na forma do grupo acetil do acetil coenzima A. Na segunda parte, os grupos acetil entram no Ciclo de Krebs, o qual enzimaticamente oxida a molécula em CO_2 . A energia liberada pela oxidação é armazenada nas formas reduzidas das moléculas de NADH e $FADH_2$ (flavina adenina dinucleotídeo, outro carreador de elétrons). Na terceira etapa da respiração, estas coenzimas reduzidas são também oxidadas, doando prótons (H^+) e elétrons. Os elétrons são transferidos para o O_2 através de moléculas da cadeia de transporte de elétrons ou cadeia respiratória. Nesta transferência de elétrons, a energia liberada é armazenada na forma de ATP pelo processo chamado Oxidação Fosforilativa. A Figura 3.3 mostra as reações do

ciclo de Krebs.

Antes de entrar no Ciclo de Krebs, ou ciclo do ácido tricarboxílico ou ciclo do ácido cítrico, as moléculas dos carboidratos e ácidos graxos são degradadas no acetil-coenzima-A, que é a forma tradicional de entrada no ciclo. Muitos aminoácidos entram no ciclo nesta forma também, mas alguns são degradados em metabólitos intermediários do ciclo. A reação de formação do acetil-coenzima-A a partir do piruvato é a seguinte:



onde um dos seis carbonos da glicose já é transformado em CO_2 .

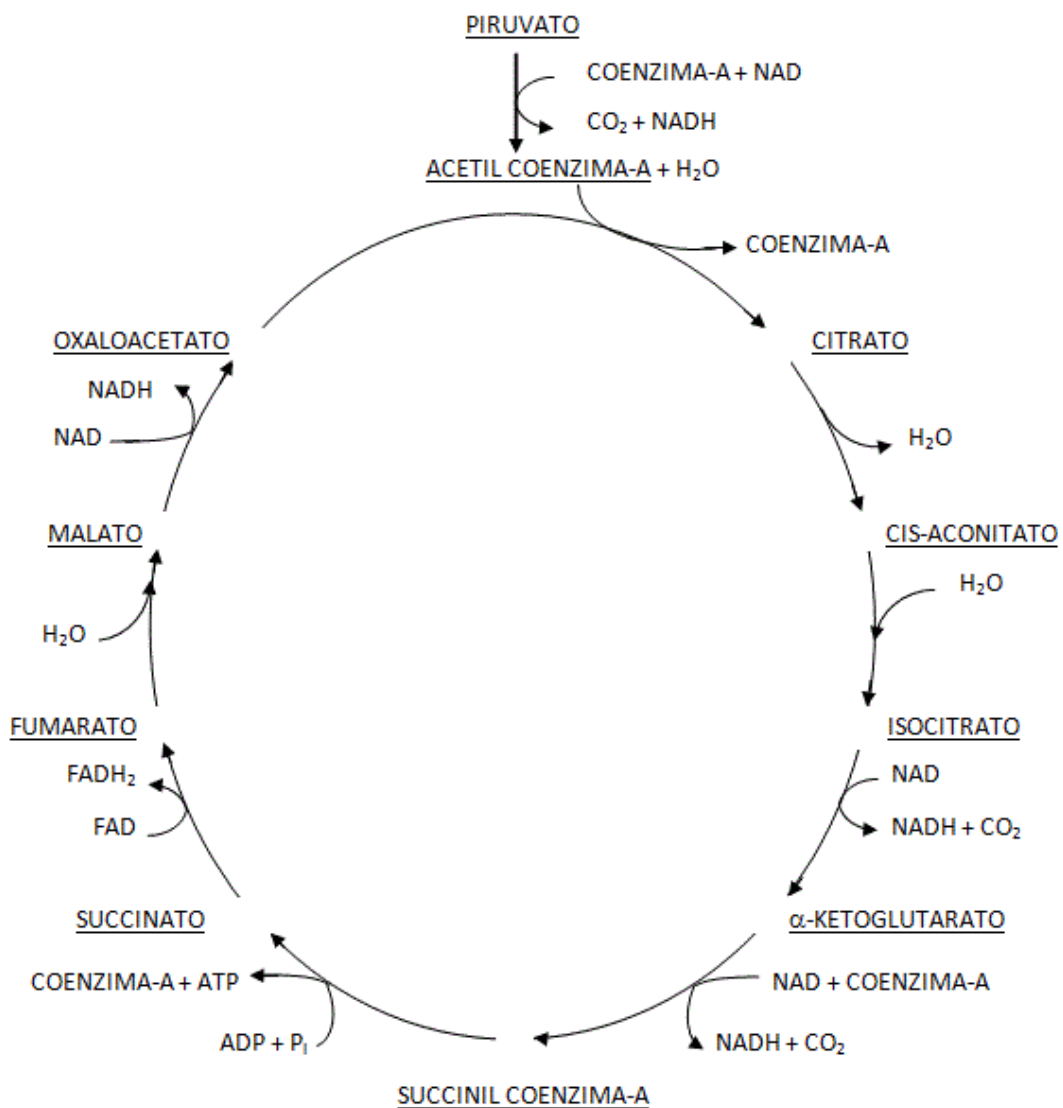
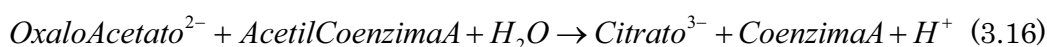


Figura 3.3 Ciclo de Krebs

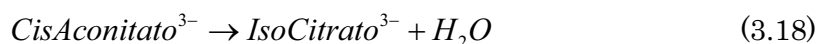
O piruvato é oxidado em acetil-coenzima-A através da enzima piruvato desidrogenase, há uma descarboxilação oxidativa num processo irreversível no qual o grupo carboxila é removido do piruvato como uma molécula de CO_2 e a cadeia remanescente de dois carbonos se torna o grupo acetil do acetil-coenzima-A, formando, também, NADH através da redução da NAD^+ .

A acetil-coenzima-A entra no ciclo de Krebs doando o seu grupo acetil para uma molécula de quatro carbonos chamada oxaloacetato, formando uma cadeia de seis carbonos, denominado citrato. Este é então transformado em isocitrato, pela desidrogenação com perda de uma molécula de CO_2 , formando α -ketoglutarato ou oxoglutarato, sendo uma molécula de cinco carbonos. Esta molécula perde novamente uma molécula de CO_2 no processo formando succinato, com quatro carbonos. O succinato é, então, enzimaticamente convertido, em três etapas novamente, em oxaloacetato, para novamente reiniciar o ciclo com outra molécula de acetil-coenzima-A. Neste processo, em resumo, duas moléculas de CO_2 são formadas e a energia liberada nas etapas de oxidação é armazenada nas coenzimas NADH e FADH_2 .

A primeira reação do ciclo é a reação de agrupamento do acetil-coenzima-A com o oxaloacetato, formando citrato, catalisada pela enzima citrato sintase. Nesta reação o carbono metil do grupo acetil se agrupa com o grupo carbonil (C2) do oxaloacetato. A hidrólise do grupo tioéster é altamente energética, o que torna a reação altamente exergônica [99]. O grupo coenzima-A liberado na reação é reutilizado na descarboxilação oxidativa do piruvato.



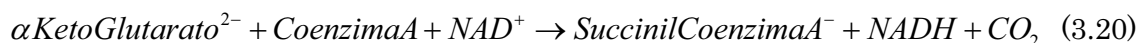
A enzima aconitase hidratase catalisa a transformação reversível de citrato em isocitrato. A aconitase promove a retirada de H_2O através da formação da cis-aconitato e a reposição em ordem invertida para o isocitrato. Neste processo isocitrato é consumido rapidamente, tornando a reação favorável na direção da formação do isocitrato.



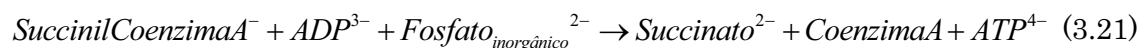
No próximo passo, a enzima isocitrato dehidrogenase catalisa uma descarboxilação oxidativa do isocitrato em α -ketoglutarato. No processo, ainda ocorre uma redução da molécula de NAD^+ em $NADH$, a qual entrará na mitocôndria através canal de transporte chamado transportador glicerofosfato, para ser oxidado na cadeia de transporte de elétrons.



Uma nova descarboxilação oxidativa ocorre transformando o α -ketoglutarato em succinil coenzima A e CO_2 . A enzima α -ketoglutarato dehidrogenase age similarmente à enzima piruvato dehidrogenase, adicionando o grupo coenzima-A para a molécula e retirando CO_2 no processo. De novo, uma molécula de NAD^+ é reduzida em $NADH$. A energia de oxidação do α -ketoglutarato é conservada na formação da ligação tioéster do succinil-coenzima-A.

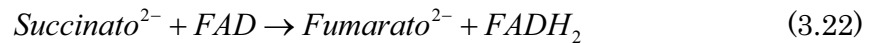


A energia da ligação conservada na ligação tioéster é liberada no próximo passo, catalisado pela enzima succinil-coenzima-A sintetase, formando succinato. Na quebra a energia liberada é utilizada na formação de uma molécula de ATP ou GTP (guanosina trifosfato, uma molécula de função similar à ATP) utilizando ADP ou GDP (guanosina difosfato, equivalente à ADP) e fosfato inorgânico. A formação de ATP ou GTP é conhecida como fosforilação em nível de substrato, assim como a ATP formada nas reações glicolíticas catalisadas pelo gliceraldeído 3-fosfato e pelo piruvato quinase. Quando GTP é formada, há uma transferência do grupo fosfato para o ADP formando ATP, regenerando GDP, num processo conservativo, pois os compostos são energeticamente equivalentes.

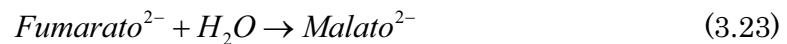


O succinato formado do succinil-coenzima-A é oxidado em fumarato pela flavoproteína succinato dehidrogenase. Os elétrons passam do succinato para a molécula de FAD (flavina adenina dinucleotídeo, estado oxidado), que tem uma função similar ao da NAD^+ , formando $FADH_2$ (estado reduzido), o qual irá

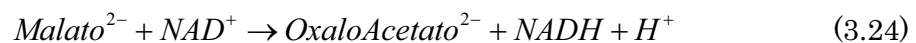
transportar os elétrons até a cadeia de transporte de elétrons.



O fumarato é então hidratado pela enzima fumarase, ou fumarato hidratase, formando malato. Esta reação, como a reação anterior e a subsequente se processam para regenerar a molécula de oxaloacetato.

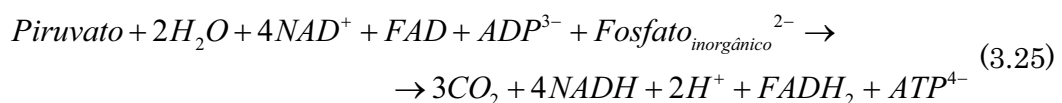


Na última reação do Ciclo de Krebs, a enzima malato desidrogenase catalisa a oxidação do malato em oxaloacetato. Neste processo, há novamente a redução de uma molécula de NAD^+ em NADH . O equilíbrio desta reação não facilita a formação de oxaloacetato em condições normais, mas como o oxaloacetato é rapidamente removido pela reação catalisada pela enzima citrato sintase, a qual é altamente exergônica [99]. As duas reações funcionam como se fossem acopladas facilitando a formação de oxaloacetato através do malato.



No ciclo total, o grupo acetil de dois carbonos que entrou foi combinado com o oxaloacetato e subsequentemente retirado na forma de CO_2 na oxidação do isocitrato e do α -ketoglutarato. A energia liberada nestas oxidações foi conservada na redução de três moléculas de NAD^+ e em uma de FAD , além da produção de uma molécula de ATP . Embora o ciclo por si só gere apenas uma molécula de ATP , as quatro oxidações que levam à formação de NADH e FADH_2 produzem um alto fluxo de elétrons na cadeia respiratória, o que irá levar à formação de um grande número de moléculas de ATP na oxidação fosforilativa.

As reações do Ciclo de Krebs podem, então, ser resumidas na seguinte forma:



Na degradação da molécula de glicose, foram formadas duas moléculas de piruvato, portanto são necessárias duas passagens no Ciclo de Krebs para promover a degradação total da glicose em moléculas de CO_2 .

3.4 Oxidação Fosforilativa

A oxidação fosforilativa é a parte final do metabolismo nos organismos aeróbicos. Esta envolve a redução do gás oxigênio (O_2) em água com elétrons doados pela NADH e pela FADH_2 . A oxidação fosforilativa se processa através do fluxo de elétrons através de uma cadeia de moléculas que transportam os elétrons e se localizam nas membranas internas da mitocôndria. A energia necessária se torna disponível pelo fluxo de elétrons, o qual é acoplado com o transporte de prótons através da membrana num processo que armazena a energia através da formação de um potencial eletroquímico transmembrana, pois os prótons são movidos contra um gradiente de concentração. Estes prótons retornam através de proteínas específicas, e nesta passagem liberam a energia necessária para a síntese da ATP através da fosforilação da ADP, catalisada pela enzima ATP sintase [99].

A cadeia respiratória na mitocôndria consiste em uma série de transportadores de elétrons, conforme mostrado na Figura 3.4. Três tipos de moléculas transportadoras existem na cadeia respiratória, uma hidrofóbica, a ubiquinona, e duas proteínas que contêm Ferro, os citocromos e as proteínas Ferro-Enxofre (F-S). A ubiquinona, também chamada de coenzima Q, pode aceitar um elétron para se tornar um radical semiquinona (QH) ou dois elétrons formando ubiquinol (QH_2). Com isto a ubiquinona, por transportar tanto elétrons e prótons, tem um papel fundamental na formação do potencial eletroquímico.

As mitocôndrias contêm três tipos de citocromos, denominados *a*, *b* e *c*, todos se apresentam na forma reduzida do íon Ferro (Fe^{2+}). Na redução de Fe^{3+} em Fe^{2+} há transferências de elétrons na oxidação fosforilativa através do bombeamento de íons Hidrogênio (H^+) e transferência de elétrons na cadeia. Na reação geral catalisada pela cadeia respiratória, os elétrons movem da NADH ou FADH_2 para a ubiquinona, proteínas Ferro-Enxofre, citocromos e, finalmente, para a molécula de Oxigênio. A ordem dos transportadores foi determinada pela ordem crescente dos potenciais de redução, porque os elétrons tendem a ir espontaneamente dos transportadores de menor para o maior potencial de redução. Assim temos a

sequência: $\text{NADH} \rightarrow \text{Q} \rightarrow \text{citocromo } b \rightarrow \text{citocromo } c1 \rightarrow \text{citocromo } c \rightarrow \text{citocromo } a \rightarrow \text{citocromo } c3 \rightarrow \text{O}_2$.

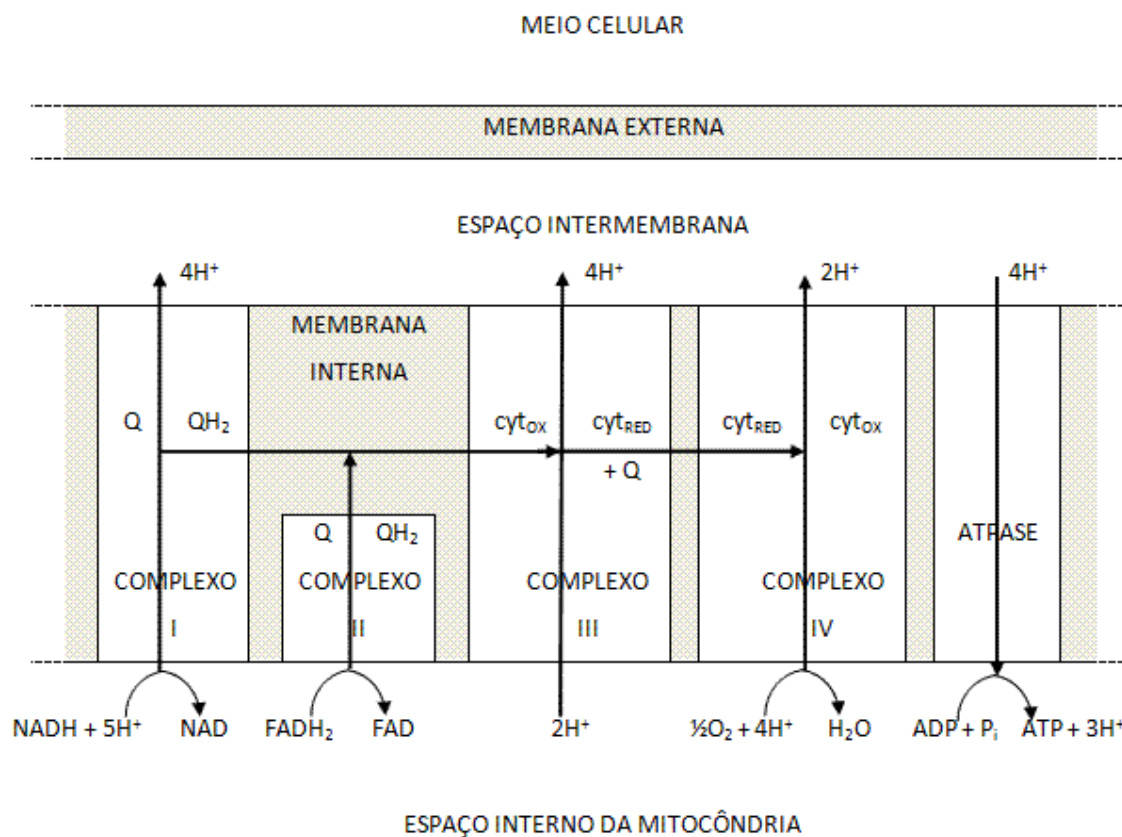
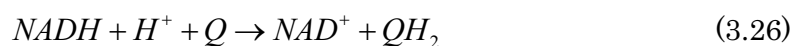


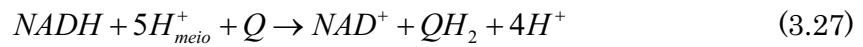
Figura 3.4 Processos na Oxidação Fosforilativa

Estes transportadores formam complexos na membrana interna da mitocôndria. Os complexos I e II catalisam a transferência de elétrons para a ubiquinona a partir de dois diferentes doadores: a NADH (Complexo I) e a FADH₂ (Complexo 2). O complexo III transporta elétrons da ubiquinona para a citocromo *c* e o complexo IV completa a sequência transferindo os elétrons do citocromo *c* para o Oxigênio [99].

O complexo I, também chamado de NADH:ubiquinona oxidoredutase, catalisa dois processos simultâneos e obrigatoriamente acoplados: a transferência exergônica para a ubiquinona do íon hidrído do NADH e um próton do meio; e a transferência endergônica de quatro prótons do meio para o espaço intermembrana.



O complexo I é, portanto, uma bomba de prótons que utiliza energia da transferência de elétrons para formar o potencial eletroquímico transmembrana. A quantidade de íons Hidrogênio que são bombeados através da membrana não é exatamente conhecida. Existem vários modelos, chamados de modelos quemiosmóticos, que são baseados em observações experimentais [103]. O modelo que será utilizado neste trabalho é o modelo mais aceito [99] [100] [101] [102], no qual dez íons Hidrogênio são transferidos na oxidação da NADH e seis na oxidação da FADH₂. A reação com todas as transferências de íons Hidrogênio pode ser escrita como:

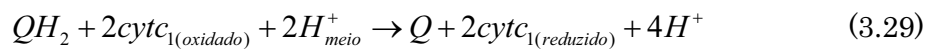


O complexo II contém a mesma enzima succinato desidrogenase do Ciclo de Krebs, utilizada no processo de formação da FADH₂. No complexo II, esta enzima auxilia na transferência dos elétrons da FADH₂ para a proteína Ferro-Enxofre e em seguida para a ubiquinona, reduzindo-a em QH₂. O efeito de cada um dos dois complexos citados é contribuir para a formação de QH₂.



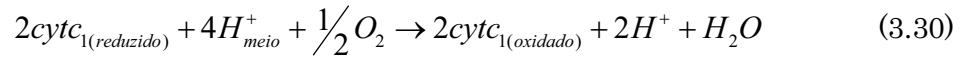
O complexo II não transporta prótons do meio para o espaço intermembrana, sendo um dos motivos da menor produção de ATP no final da cadeia quando se utiliza a FADH₂ como carreador de elétrons, exatamente pelo menor transporte de prótons no processo.

O próximo complexo, o complexo III, também chamado de complexo citocromo *bc1* ou ubiquinona:citocromo *c* oxidoreductase, acopla a transferência de elétrons do ubiquinol (QH₂) para o citocromo *c*, junto com a transferência de prótons do meio para o espaço intermembrana, que envolve a participação de dois citocromos *c* porque o ubiquinol contém dois íons H⁺, e o processo ocorre duas vezes pelo citocromo *c*.

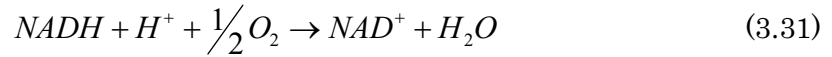


A parte final da cadeia respiratória, o complexo IV, também chamado de

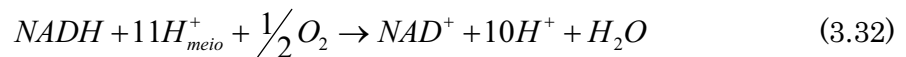
citocromo oxidase, transporta os elétrons do citocromo *c* para o Oxigênio, reduzindo-o em H_2O . Para cada quatro elétrons que passam pelo complexo, a enzima utiliza quatro íons H^+ do meio para converter O_2 em duas moléculas de H_2O . A energia do fluxo de elétrons é utilizada para transportar quatro prótons do meio para o espaço intermembrana. A equação geral pode ser escrita como:



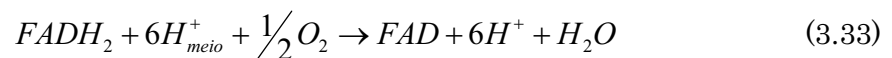
Então, a transferência de dois elétrons de NADH através da cadeia respiratória para o Oxigênio molecular pode ser escrita através da seguinte expressão:



Esta reação é altamente exergônica. O par redox $NAD^+/NADH$ tem potencial de redução padrão igual a -0,32V e o par O_2/H_2O , 0,816V [99]. O potencial de redução da equação geral é de 1,136V [99]. Grande parte desta energia é utilizada para bombear os prótons do meio. Para cada par de elétrons transferidos para o O_2 , quatro prótons são transportados pelo complexo I, quatro pelo complexo III e dois pelo complexo IV. Considerando novamente todas as transferências de íons Hidrogênio, a equação geral do processo fica:

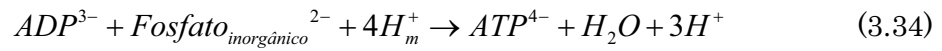


Para a oxidação da $FADH_2$ tem-se um processo de degradação semelhante, mas no processo como um todo são transportados menos íons Hidrogênio para o espaço intermembrana. Para cada par de elétrons transferidos para o O_2 , quatro prótons são transportados pelo complexo III e dois pelo complexo IV (lembrando que o complexo II não transporta prótons). A equação geral fica:

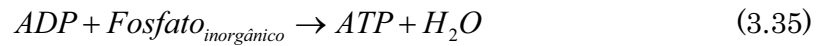


A energia eletroquímica existente nesta diferença de concentração de

prótons representa uma conservação temporária de energia, que gera uma força protomotiva. Esta energia armazenada é formada por dois componentes: a energia potencial química devido à diferença na concentração de uma espécie química (no caso H^+) em duas regiões separadas por uma membrana; e a energia potencial elétrica que resulta da separação de cargas quando um próton se move através de uma membrana, sem o devido acompanhamento de um íon. Quando estes prótons retornam ao meio, esta energia fica disponível para realizar trabalho pela força protomotiva, que no caso da mitocôndria é a síntese de ATP, a qual ocorre em uma proteína chamada ATPase. É através deste fluxo de elétrons que a molécula de ATP é formada a partir de ADP e fosfato inorgânico, como mostrado a seguir:

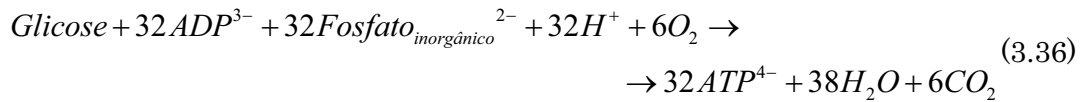


ou de uma maneira simplificada, sem a transferência de íons Hidrogênio:



Os processos de consumo de O_2 e de formação de ATP são acoplados e dependem da presença de ADP, fosfato inorgânico e da entrada de elétrons na cadeia respiratória.

A reação de degradação geral da molécula de glicose, então, pode ser escrita da seguinte forma:



Nas condições existentes na célula, a Glicólise é um processo irreversível, devido ao alto valor de decaimento da energia livre. Nas condições de concentrações intracelulares de ATP, ADP, fosfato inorgânico, glicose e piruvato, a energia liberada no processo da Glicólise é recuperada como ATP com uma eficiência energética de 60% [99]. Quando a glicose é oxidada completamente em CO_2 e H_2O , a variação da energia livre de Gibbs total é de -2840kJ/mol [99].

A Tabela 3.1 mostra um resumo das reações no processo de degradação da molécula da glicose na qual há diretamente a formação de ATP ou onde são

formados os carreadores de elétrons NADH e FADH₂, que eventualmente levarão à formação de ATP no processo final da Oxidação Fosforilativa.

Tabela 3.1 Resumo Energético do Catabolismo da Glicose

Reação	ATP formado	
glicose → glicose 6-fosfato	-1 ATP	-1
frutose 6-fosfato → frutose 1,6-difosfato	-1 ATP	-1
2 gliceraldeído 3-fosfato → 2 1,3-difosfoglicerato	2 NADH	5
2 1,3-difosfoglicerato → 2 3-fosfoglicerato	2 ATP	2
2 fosfoenolpiruvato → 2 piruvato	2 ATP	2
2 piruvato → 2 acetil-CoA	2 NADH	5
2 isocitrato → 2 α-ketoglutarato	2 NADH	5
2 α-ketoglutarato → 2 succinil-CoA	2 NADH	5
2 succinil-CoA → 2 succinato	2 ATP	2
2 succinato → 2 fumarato	2 FADH ₂	3
2 malato → 2 oxaloacetato	2 NADH	5
	Total	32 ATPs
Dados retirados de Nelson & Cox [99]		

Capítulo 4

Exergia Aplicada ao Metabolismo

Neste trabalho são utilizados os valores mais recentes dos dados termodinâmicos disponíveis na literatura apresentada no Apêndice C das reações químicas presentes na Glicólise, no Ciclo de Krebs e na Oxidação Fosforilativa, para avaliar a exergia destas reações e de seus componentes de acordo com a metodologia apresentada neste capítulo.

4.1 Considerações Iniciais

No Capítulo 2, foi comentado que os primeiros trabalhos sobre a Termodinâmica do metabolismo abordavam a avaliação das constantes de equilíbrio, principalmente através de estudos experimentais. Foi constatado que havia uma grande dificuldade em gerar dados que pudessem ser comparados, devido ao grande número de variáveis envolvidas no processo e dificuldade de repetição dos experimentos nas mesmas condições. Nesta fase ocorreram as descobertas que levaram a clarificar as interações entre as reações químicas e o meio no qual elas ocorrem, como as condições de equilíbrio das reações, devido a mudanças no pH, força iônica e concentração de componentes e metais, por exemplo. Com o tempo verificou-se que os processos metabólicos nas células são altamente sofisticados em termos de adaptação e eficiência. Mas estes resultados não eram completos, pois não se trabalhava com as reações individualmente, devido à falta de dados

experimentais para avaliar as propriedades termodinâmicas.

Mas mesmo assim a análise termodinâmica das reações biológicas ainda é pouco desenvolvida. Um dos principais problemas consiste em saber como determinar as condições intracelulares e como avaliar as propriedades termodinâmicas nestas condições. O estado da arte da análise termodinâmica é ignorar muitas das condições intracelulares e por isso poucos são os trabalhos baseados na exergia. Como consequência disso, não se tem efetuado análises baseadas na Segunda Lei da Termodinâmica e, portanto, não há um entendimento completo dos processos energéticos na célula.

Desde os trabalhos pioneiros, a energia livre de Gibbs tem sido utilizada para especificar as condições de equilíbrio das reações químicas. O principal problema desta abordagem reside em que a energia livre de Gibbs reportada na literatura é aquela avaliada nas condições bioquímicas padrão. Esta não é uma condição que possa ser utilizada para se entender os aspectos termodinâmicos intracelulares, já que os componentes estão altamente diluídos e seu estado é afetado pelo pH, concentração de íons e interações iônicas [89].

A IUPAC (International Union of Physics and Applied Chemistry) prevendo esta deficiência recomendou a especificação de pH, pMg (definido da mesma forma que o pH para a concentração do Magnésio) e força iônica em todas as avaliações experimentais [55], além de determinar as condições padrão destas variáveis, assim como é normal para a temperatura e a pressão (pH igual a 7, pMg igual a 3, força iônica igual a 0,25, temperatura igual a 298,15K, e pressão igual a 1atm e, também nas condição de temperatura celular humana, se possível, onde a temperatura utilizada é de 313,15K). Valores para a entalpia e a energia livre de Gibbs têm sido, desde então, avaliados e divulgados nestas condições para várias substâncias presentes nas reações biológicas.

Entretanto, as análises exergéticas dos processos biológicos ainda são incipientes. A partir do trabalho de Alberty [48] foi possível obter dados termodinâmicos mais confiáveis através da utilização das transformada de Legendre em conjunto com avaliações experimentais mais rigorosas. Através da compilação de dados de Goldberg [63] e dos vários trabalhos de Alberty ([66] [68] [69] [75], apenas para citar alguns), é possível fazer uma análise exergética quantitativa, como pode ser visto no trabalho de Lems *et al.* [89] [90], o qual foi o único trabalho encontrado na literatura neste sentido. Os dados da literatura podem ser trazidos para uma

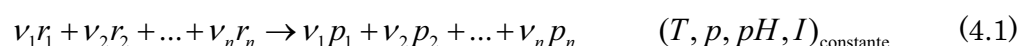
mesma referência através das propriedades transformadas descritas em Alberty [51], acertando assim os valores de pH, pMg e força iônica, para os recomendados pela IUPAC. Através destes dados a exergia pode ser avaliada para todos os componentes e assim para todas as reações.

Como Lems *et al.* [89] afirmam, a análise exergética deve considerar as interações com o meio intracelular. Para isto deve-se avaliar a exergia dos componentes da reação, a exergia de todos os elementos formados pela dissociação ácida ou básica, além de todos os compostos formados por metais, a exergia devido à força iônica e a exergia devido ao potencial elétrico transmembrana. A metodologia desenvolvida por esse autor será discutida e ampliada neste trabalho.

4.2 Modelo Físico do Sistema

O sistema termodinâmico de avaliação das reações químicas que fazem parte dos processos da Glicólise, do Ciclo de Krebs e da Oxidação Fosforilativa, discutidas no Capítulo 4 é definido e discutido nesta seção, para que se possa analisar exergeticamente as reações e o processo como um todo.

Considerando, então, um sistema aberto onde ocorre a seguinte reação química:



onde $\{\nu_i\}$ são os coeficientes estequiométricos da reação, onde estão presentes inicialmente reagentes, representado pelo conjunto $\{r_i\}$ e que reagem entre si em um meio ativo composto de íons H^+ e OH^- (definindo então um pH do meio), resultando em produtos, representado pelo conjunto $\{p_i\}$. A Figura 4.1 mostra esquematicamente o modelo físico adotado.

As reações ocorrem à pressão p e à temperatura T constantes (298,15K ou 313,15K de acordo com a condição adotada), por isso podem ocorrer interações com o meio, o qual é considerado um reservatório térmico. O processo também ocorre em um meio com pH constante, pois considera-se também que o meio se comporta

como um reservatório de íons, os quais são capazes de re-estabelecer as condições iniciais. Esta consideração é consideravelmente importante em sistemas biológicos, pois a constante de equilíbrio das reações é intensamente dependente das condições do meio em que ocorre.

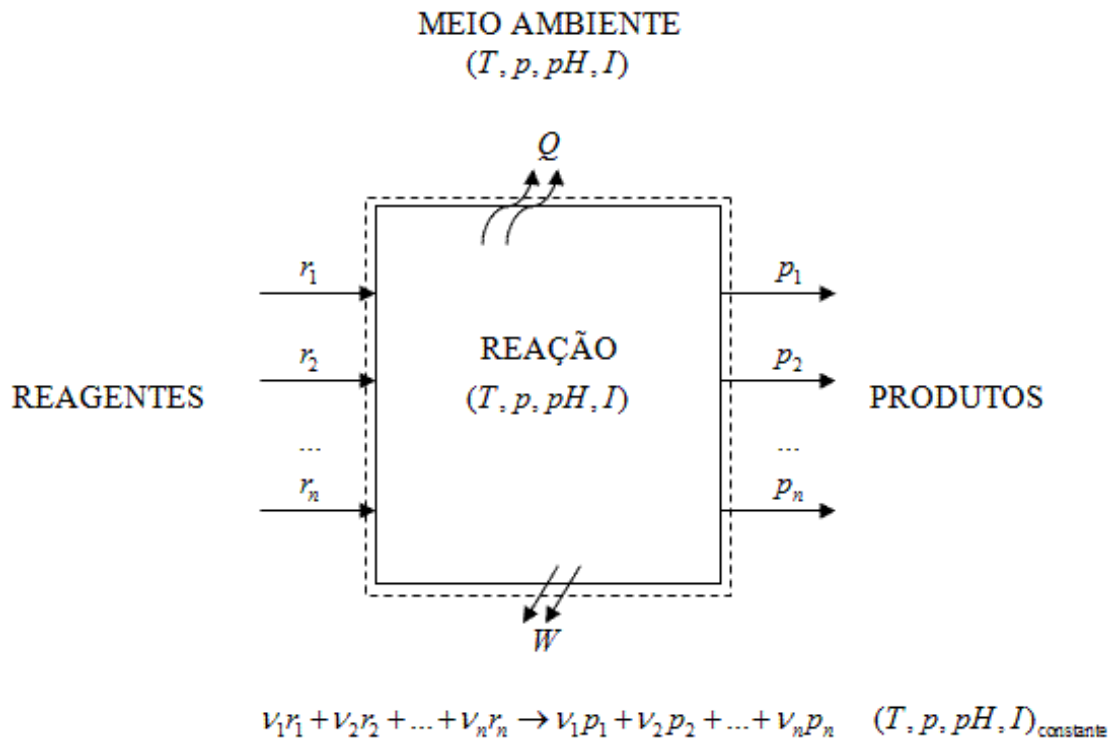


Figura 4.1 Modelo Físico

É possível analisar as reações biológicas através de dois modelos: um analisando-se as reações considerando-se os componentes com suas cargas elétricas originais (representação química); e outro considerando que os componentes são neutros (representação bioquímica). Este último tem sido largamente adotado por Alberty em seus trabalhos e por Lems *et al.* ([89], [90]). A equação da reação utilizada por estes autores é a reação bioquímica. Nesta reação todos os componentes são considerados como eletricamente neutros, portanto não há a necessidade de balancear as cargas, como é exemplificado para a reação da hidrólise da ATP a seguir mostrada:



Por exemplo, o componente ATP considerado não é o ATP^{4-} e sim o H_4ATP , eletricamente neutro. Para se chegar ao H_4ATP é considerado que o componente, neste meio carregado, se dissocia devido à carga individual, como pode ser mostrado para a ATP na Figura 4.2. Pode-se observar que a ATP^{4-} se dissocia em diversos compostos através de reações com íons Hidrogênio e o metal Magnésio. Esta é a particularidade desta representação, pois os componentes formados no meio celular estão dispersos num meio ativo composto de íons H^+ e OH^- , além de íons metálicos, como o Magnésio.

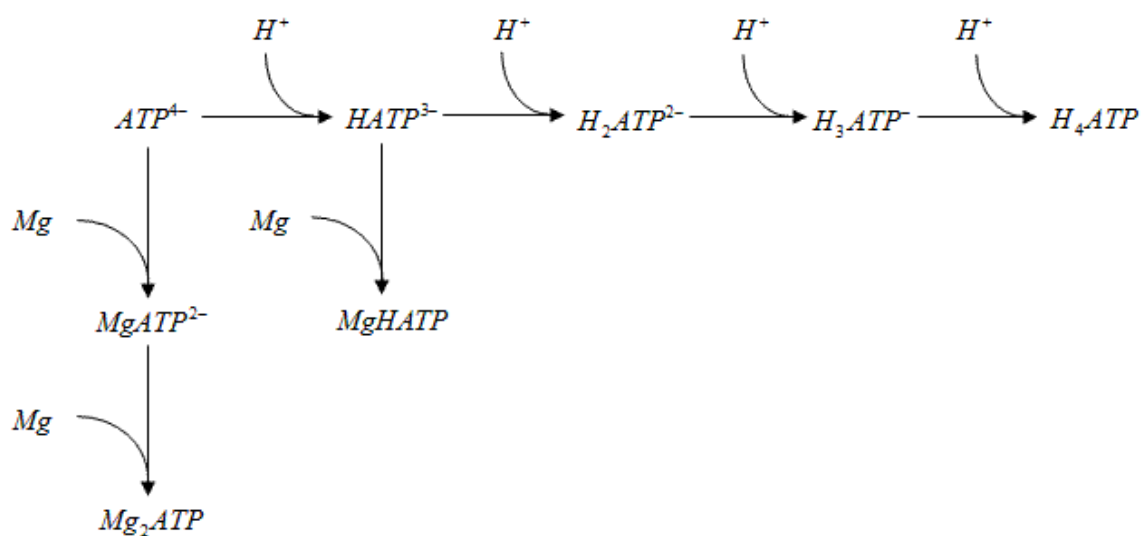


Figura 4.2 Dissociações da ATP

Quando se escreve a equação bioquímica considera-se no termo ATP, o conjunto de todos os compostos dissociados da ATP^{4-} . Da mesma forma adota-se este mesmo procedimento para qualquer componente no meio celular que apresente carga elétrica. Obviamente, para analisar este modelo é necessário conhecer todas as formas de dissociação dos componentes. Em geral, os elementos neutros (H_4ATP , por exemplo) têm concentração menor que o composto padrão (ATP^{4-} , por exemplo), existindo uma dificuldade em reconhecer e medir todas as dissociações dos componentes e suas constantes de equilíbrio [89]. Na falta destes dados fica prejudicado o cálculo da energia livre de Gibbs de formação do componente, e consequentemente o valor da exergia do componente, o qual é essencial para a análise exergética.

A forma tradicional de se analisar reações químicas é considerar a conservação de cargas e elementos químicos. Por exemplo, a reação da hidrólise da ATP é a seguinte:



Nesta reação, os componentes podem ser analisados na forma como reagem, entretanto, sempre vão existir os compostos dissociados. As reações químicas, principalmente quando elas são acopladas e sequenciais são reguladas de acordo com a concentração dos componentes e dos compostos dissociados formados. Quando a concentração de um dos componentes cai, a reação progride no sentido em que ocorre a formação deste componente para que se mantenham as concentrações de equilíbrio.

Observando do ponto de vista da ATP e dos seus produtos de dissociação, cada uma das reações mostradas na Figura 4.2 são reações de formação da ATP^{4-} . Quando este é consumido na reação mostrada na Equação 4.3, diminui a concentração de ATP^{4-} e as reações mostradas na Figura 4.2 passam a formar ATP^{4-} para manter a mesma concentração relativa entre todos os componentes de forma a manter um equilíbrio. Como todas as reações interferem na formação da ATP^{4-} , não se pode deixar de analisar todas as suas dissociações, da mesma maneira que em sua representação bioquímica. Na teoria, ambas as representações devem apresentar o mesmo resultado, pois ambas levam em consideração as hipóteses. No Apêndice E, são mostradas todas as reações de dissociação analisadas neste trabalho.

Entretanto, algumas reações que são analisadas neste trabalho apresentam ocorrem em meios independentes envoltos por membranas que devido a concentração dos íons carregados (principalmente Hidrogênio), é gerado um potencial intermembrana que influencia a constante de equilíbrio das reações, através da mudança do pH e da relação com os componentes carregados (íons) por influência da força iônica local. Neste trabalho as reações da Glicólise, do Ciclo de Krebs e da Oxidação Fosforilativa são analisadas uma a uma, de forma a identificar individualmente estes efeitos, e esta é uma inovação à metodologia apresentada por Lems *et al.* [89].

Como pode ser observado nas reações mostradas nas Equações 4.2 e 4.3, a diferença nos componentes presentes na reação não está nos elementos principais (ATP, ADP, P_i) e sim no elemento que diferencia as duas, o íon Hidrogênio (H^+). Além de influenciar o pH do meio, o qual é re-estabelecido rapidamente, o íon Hidrogênio formado na reação é transportado através das membranas da mitocôndria.

A análise na representação bioquímica apresenta deficiências por não representar com exatidão todos os componentes formados. Também não é possível calcular a exergia de todos os componentes neutros devido à insuficiência de dados na literatura das constantes de equilíbrio das reações de todas as dissociações. A vantagem da representação química, é que a representação é exata e não dá margem a erros de avaliação. Em todas as reações utilizadas neste trabalho o simples balanço da equação resolve a correta quantidade de reagentes e produtos, enquanto na representação bioquímica podem ser gerados ou faltar elementos artificiais que não existem na reação real. A representação bioquímica da formação da ADP, entretanto, não pode ser utilizada diretamente para a análise da formação da ATP, porque na representação $ADP + P_i \rightarrow ATP + H_2O$ não estão presentes os efeitos da força motriz decorrentes da diferença de potencial entre as membranas da mitocôndria, gerada pela diferença na concentração de íons Hidrogênio. Assim, devido à representação química representar melhor a realidade celular, esta que será utilizada na análise exérgica deste trabalho. No Capítulo 5 será comparado os valores obtidos neste trabalho com os valores obtidos dos trabalhos de Lems *et al.* ([89], [90]) que utilizaram a representação bioquímica.

Neste trabalho serão modeladas três condições que correspondem a situações de importância para o metabolismo celular (Figura 4.3):

1. Um meio termodinâmico de referência, a uma temperatura de 298,15K e a uma pressão de 1atm, contudo sem apresentar íons carregados, e por isso sem definição de pH, e também sem efeitos de interações iônicas, com isso a força iônica é igual a zero;

2. Um meio celular, na qual a temperatura é mantida a 298,15K e a pressão a 1atm, mas, além disso, considera-se um meio ativo, conforme descrito anteriormente, com íons Hidrogênio, definindo um pH de 7 ou 8, conforme o local das reações, e cargas iônicas as quais geram uma força iônica de 0,25;

3. Um meio celular humano, no qual o pH é mantido em 7 ou 8, a força iônica é igual a 0,25 e a pressão de 1atm, mas a temperatura considerada é de 313,15K.

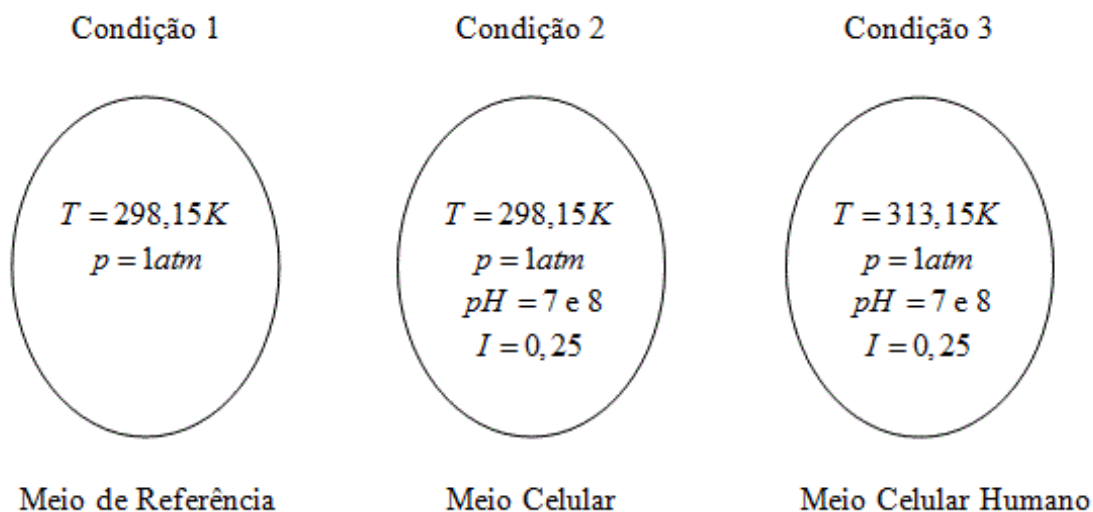


Figura 4.3 Condições de Estudo

As condições 2 e 3 representam tipicamente o meio intracelular, onde o pH real do citosol é de aproximadamente 7,2 e o pH da mitocôndria é de aproximadamente 8,2 [100]. Neste trabalho são considerados no citosol um pH 7 e dentro da mitocôndria um pH de 8, pela disponibilidade de dados termodinâmicos nestas condições, conforme recomendação da IUPAC já comentada e desta forma pode-se obter uma descrição mais próxima das condições reais.

4.3 Exergia dos Compostos Intracelulares

Para a aplicação da análise exérgica ao modelo físico proposto na Seção 4.2 é necessário avaliar as exergias dos compostos. Os trabalhos de Szargut *et al.* [96] e [97] têm sido utilizados para avaliar as exergias de compostos mais comuns em processos tecnológicos. Entretanto, para compostos presentes nas células é necessário considerar outros aspectos. É impossível considerar todas as interações intracelulares presentes numa célula, mas isso também é verdade nos processos

termodinâmicos mais comuns da engenharia.

Os processos biológicos, apesar de serem mais complexos, ocorrem num ambiente que não varia muito de uma condição de equilíbrio relativo, tal condição é chamada de homeostase. A temperatura e a pressão no meio intracelular, por exemplo, praticamente são constantes. Neste caso, os processos metabólicos variam bastante dos problemas mais típicos da engenharia, onde as variações de temperatura e pressão são normalmente as condições que geram oportunidades de aproveitamento da energia. Portanto, nos processos biológicos a exergia química é mais importante que a exergia física.

A metodologia proposta neste trabalho consiste basicamente em avaliar, da mesma forma como é feita em análises termodinâmicas tradicionais, a exergia dos componentes intracelulares utilizados na Glicólise, no Ciclo de Krebs e na Oxidação Fosforilativa e aplicar a análise exergética para avaliar a eficiência e o valor das irreversibilidades (perdas de energia associadas a processos irreversíveis). Na metodologia utilizada são considerados os efeitos de equilíbrio da reação, de concentração real, de dissociação iônica, da formação de compostos metálicos, dos efeitos das interações iônicas e do potencial elétrico na composição da exergia dos compostos intracelulares.

4.3.1 A Condição Bioquímica Padrão

A concentração dos compostos intracelulares é tipicamente baixa (da ordem de 10^{-3} a 10^{-6} mol/L) sendo, portanto razoável considerar que os compostos estão diluídos na solução e que o meio então não sofre variações significativas [99]. Na condição bioquímica padrão o meio é definido como sendo água pura de pH neutro, em condições normais de temperatura e pressão e todos os componentes estão em uma concentração unitária [99]. Neste caso, a exergia de um componente é a soma estequiométrica da exergia dos elementos químicos que formam este componente, mais a energia necessária para criar o composto, representado pela energia livre de Gibbs de formação.

Considerando, inicialmente, que o componente é formado à mesma temperatura e pressão padrão utilizado na avaliação da exergia química dos elementos químicos, a exergia de formação é igual à energia livre de Gibbs de

formação do composto. Assim:

$$E^0 = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G^0 \quad (4.4)$$

onde ν é o coeficiente estequiométrico da reação e $\Delta_f G^0$ é a energia livre de Gibbs de formação do componente. A Equação 4.4 é basicamente o cálculo da exergia química dos componentes em relação a um ambiente de referência.

4.3.2 Efeitos da Diluição Real

O meio intracelular real não é como o descrito para as condições bioquímicas padrão, pois apresenta um pH diferente de 7 (neutro) e os componentes não estão em concentração unitária. Neste caso diz-se que há uma solução [105].

O potencial químico de cada substância é uma função linear do logaritmo da sua fração molar e como o potencial químico é a propriedade parcial molar da energia livre de Gibbs, pode-se escrever que [89]:

$$E_{\text{concentração}} = \bar{R}T_o \ln \left[\frac{\gamma[C]}{1} \right] \quad (4.5)$$

onde $\bar{R}$ é a constante universal dos gases, T_o é a temperatura de referência, γ é o coeficiente de atividade e $[C]$ é a concentração do componente.

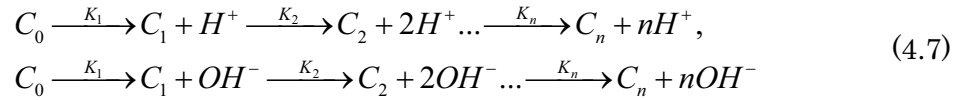
O conceito de solução ideal que corresponde a Lei de Raoult é aplicado quando as moléculas são similares [104], como é o caso aqui que quase todos os componentes são hidrocarbonetos. Neste caso o coeficiente de atividade pode ser considerado igual a 1, e a exergia devido à concentração do composto no meio pode ser expressa por:

$$E_{\text{concentração}} = \bar{R}T_o \ln [C] \quad (4.6)$$

As concentrações dos componentes para o meio intracelular estão listadas no Apêndice C.

4.3.3 Efeitos da Dissociação dos Compostos

Os componentes presentes nos processos metabólicos sofrem constantes interações com o meio devido às dissociações com cátions (H^+) e ânions (OH^-). Tais dissociações formam compostos intermediários, de acordo com as seguintes reações:



Os efeitos da dissociação são relacionados com a constante de equilíbrio da reação que forma o composto intermediário:

$$K_i = \frac{[C_i][H^+]}{[C_{i-1}]}, K_i = \frac{[C_i][OH^-]}{[C_{i-1}]} \quad (4.8)$$

onde K_i é a constante de equilíbrio do composto i , e $[]$ representa as concentrações destes compostos, assim como dos íons H^+ e do OH^- .

A concentração do componente C na Equação 4.6 é em suma o composto C_0 da Equação 4.7, mas a concentração agora ficou subdividida nos compostos intermediários. Mas como a concentração do composto é a soma da concentração de todos os compostos intermediários $C_0, C_1, \dots, C_n$, então é possível escrever:

$$[C] = [C_0] + [C_1] + \dots + [C_n] \quad (4.9)$$

de forma que é possível adicionar os efeitos da dissociação, introduzindo a Equação 4.8. Exemplificando para uma dissociação ácida tem-se:

$$\frac{[C]}{[C_0]} = 1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} + \dots + \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]^n} = 1 + \sum_{i=1}^n \frac{\prod_{j=1}^i K_j}{[H^+]^i} \quad (4.10)$$

Deste modo, retornando na Equação 4.6, tem-se a equação correta para o

cálculo da exergia devido a diluição real de um componente que se dissocia em um meio ácido [89]:

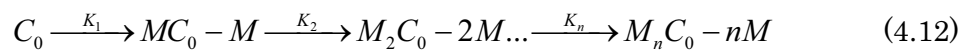
$$E_{dissocia\tilde{c}oes} = \bar{R}T_0 \ln[C] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \sum_{i=1}^n \left(\frac{\prod_{j=1}^i K_j}{[H^+]^i} \right) \right] \quad (4.11)$$

Uma equação similar pode ser escrita para os efeitos de dissociações básicas. Para cada composto gerado pelas dissociações existe uma constante de equilíbrio para cada reação de dissociação. No Apêndice E são mostradas todas as reações de dissociação utilizadas nas análises deste trabalho.

Na Figura 4.2 foram mostradas as dissociações da ATP. Pela representação, que corresponde a situação real, o componente principal é o ATP⁴⁻, que se dissocia nos compostos HATP³⁻, H₂ATP²⁻, H₃ATP⁻ e H₄ATP, devido às dissociações ácidas. Já foi comentado que os dois últimos compostos (H₃ATP⁻ e H₄ATP) têm concentrações pequenas sendo difícil a obtenção dos dados referentes a essas reações, como a constante de equilíbrio da reação. Na representação bioquímica utilizada por Lems *et al.* [89], o componente principal é o H₄ATP, sendo essencial para se chegar ao composto ATP⁴⁻, as constantes de equilíbrio de formação do H₃ATP⁻ e do H₂ATP²⁻.

4.3.4 Efeitos da Formação de Compostos Metálicos

Alguns compostos bioquímicos apresentam-se ligados a compostos metálicos que agem como catalisadores das reações. Da mesma forma que na dissociação iônica há a formação de compostos intermediários. Assim, similarmente à Equação 4.7, tem-se:



onde M representa o metal e MC o composto intermediário formado.

A equação da constante de equilíbrio, similarmente à Equação 4.8, é:

$$K_i = \frac{[M_i C_0]}{[M_{i-1} C_0][M]} \quad (4.13)$$

A soma da concentração de todos os compostos intermediários $C_0, MC_0, \dots, M_n C_0$, é escrita como:

$$[C] = [MC_0] + [M_2 C_0] \dots + [M_n C_0] \quad (4.14)$$

e similarmente à Equação 4.10 tem-se:

$$\frac{[C]}{[C_0]} = 1 + K_1 [M] + K_1 K_2 [M]^2 + \dots K_1 K_2 \dots K_n [M]^n = 1 + \sum_{i=1}^n \left(\prod_{j=1}^i K_j [M]^n \right) \quad (4.15)$$

Então é possível escrever, novamente, a equação do cálculo da exergia devido aos efeitos reais de diluição pela formação dos compostos metálicos. Assim, tem-se [89]:

$$E_{metal} = \bar{R}T_0 \ln[C] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \sum_{i=1}^n \left(\prod_{j=1}^i K_j [M]^i \right) \right] \quad (4.16)$$

É importante notar que a formação dos compostos intermediários, sejam eles devido a dissociações ácidas ou básicas, ou por ligação com metais, pode ocorrer em qualquer passo mostrado nas Equações 4.7 e 4.12 e, portanto, a formação do termo da exergia deve ser analisada criteriosamente. No Apêndice E são mostradas as dissociações com metais que ocorrem em alguns componentes utilizados nas reações deste trabalho.

4.3.5 Efeitos das Forças Iônicas

O coeficiente de atividade dos íons depende da força iônica segundo a

teoria de Debye e Hückel [104]. Segundo essa teoria, em soluções de eletrólitos fortes só existem íons. Entretanto, verificou-se um desvio nesta teoria, devido às atrações interiônicas. Esta atração ocorre pela aproximação entre as cargas elétricas dos íons. Um íon positivo fica circundado por vários íons negativos e um íon negativo fica circundado por íons positivos. Então, em solução os íons formam aglomerados iônicos e estes se comportam como partículas.

Estes íons, como qualquer outra carga elétrica, estão sujeitos à Lei de Coulomb. Segundo esta lei, a força eletrostática aumenta com a carga de íons e diminui com a distância entre eles. Portanto, quanto maior a carga dos íons e maior a concentração da solução, maior será a força de atração interiônica, ou seja, maior é a probabilidade de formação de aglomerados iônicos.

Devido aos aglomerados formados, a constante de equilíbrio das reações muda e isto deve ser levado em consideração. Tal constante de equilíbrio é conhecida como constante de equilíbrio aparente, e pode ser escrita como [105]:

$$K_{aparente} = \prod_i (C_i \gamma_i)^{\nu_i} = \prod_i (C_i)^{\nu_i} \prod_i (\gamma_i)^{\nu_i} = K\Gamma \quad (4.17)$$

onde $K_{aparente}$ é a constante de equilíbrio que eventualmente for medida, e que pode ser relacionada com a constante de equilíbrio real K e um coeficiente de ajuste Γ .

Normalmente as constantes de equilíbrio são dadas em condições ideais, onde a força iônica é igual a zero (a constante de equilíbrio real), mas em avaliações experimentais as constantes de equilíbrio são calculadas em meios que tem certa força iônica. A Lei de Debye-Hückel estendida [89] é utilizada para avaliar o termo Γ , pela avaliação da atividade no meio sujeito a forças iônicas. Assim:

$$\ln \gamma_i = -\frac{\alpha z_i^2 I^{1/2}}{1 + BI^{1/2}} \quad (4.18)$$

onde γ é o coeficiente de atividade, z_i a carga do íon i , I é a força iônica e α e B são constantes, sendo que a primeira depende da temperatura e a segunda vale $1,6L^{1/2} / mol^{1/2}$ [104].

A força iônica provoca uma mudança nas características do meio e,

portanto, altera as condições de equilíbrio da solução, e com isso há uma alteração das constantes de equilíbrio das reações. A dificuldade consiste em obter todas as constantes de equilíbrio nas mesmas condições de força iônica. Para ajustar utiliza-se a definição de $pK = \log(K)$ [104]:

$$pK(I) = pK(I=0) - \alpha \log(e) \frac{I^{1/2}}{(1 + BI^{1/2})} \sum_i \nu_i z_i^2 \quad (4.19)$$

O importante é que todas as constantes de equilíbrio estejam ajustadas para o mesmo valor de força iônica, para que se avalie a exergia no mesmo ambiente de referência. As constantes de equilíbrio listadas no Apêndice C já consideram os efeitos das forças iônicas.

4.3.6 Efeito do Potencial Elétrico

Muitas das reações ocorrem dentro da mitocôndria, sendo que dentro desta o meio celular é diferente do citosol. Além do pH maior dentro da mitocôndria, esta tem uma membrana interna que separa os dois meios, sendo que cada um apresenta uma diferença na concentração de cargas devido ao acúmulo de cátions e ânions, como foi mostrado no Capítulo 3. Tal diferença de cargas elétricas gera um potencial eletromotriz, o qual tem uma participação direta nas reações que ocorrem neste meio.

Este potencial gera um efeito que altera as propriedades dos compostos celulares. A exergia devido a isto pode ser descrita utilizando-se a definição de potencial de redução como:

$$E_{potencial} = zF\psi \quad (4.20)$$

onde z é a carga do componente, F é a constante de Faraday que vale $9,648.10^4 C/mol$ e ψ é o potencial elétrico gerado na membrana, que corresponde aos valores do potencial de redução real das semi-reações consideradas.

Este efeito, chamado de potencial elétrico, é de fundamental

importância na análise do metabolismo celular que será feita no Capítulo 5. O potencial elétrico altera as condições do meio em que as reações ocorrem, e consequentemente altera o valor da exergia dos componentes. Embora Lems *et al.* [89] tenham discutido as consequências do potencial elétrico, estes autores a usaram de forma limitada e não da forma direta como será mostrada neste trabalho. O potencial elétrico será utilizado em todas as reações no qual este efeito existe, e será mostrada a importância do uso da representação química para a correta identificação das reações onde ocorre.

4.3.7 Efeitos das interações não-iônicas

Além das interações iônicas, existem interações não-iônicas que estão presentes nas células, particularmente aquelas provocadas pelas forças de Van der Waals, interações devido a dipolos e interações devido a diferenças de tamanho e forma molecular [99]. Particularmente estas interações estão presentes em moléculas de grande peso molecular, como as proteínas. Estes efeitos podem ser estimados através do método UNIFAC de avaliação dos coeficientes de atividade ou obtidos experimentalmente através da constante de equilíbrio aparente [105]. Os valores das constantes de equilíbrio apresentadas no Apêndice C já consideram os efeitos das interações não-iônicas.

4.4 Metodologia de Análise Exergética

A exergia total de um componente será então a soma de todas as exergias referentes aos efeitos descritos na Seção 4.3, conforme a metodologia apresentada por Lems *et al.* [89]:

$$E = E^0 + E_{concentração} + \sum (E_{dissociações}) + E_{potencial} \quad (4.21)$$

Para calcular a exergia total são necessárias as propriedades termodinâmicas listadas no Apêndice C. A exergia dos elementos químicos que formam o composto e a energia livre de Gibbs de formação do composto

(Equação 4.4) estão listadas na Tabela C.1. Os efeitos do pH e força iônica estão embutidos nos valores reportados na literatura para a energia livre de Gibbs bem como nas constantes de equilíbrio das reações. Além destas propriedades são necessárias as concentrações do componente no meio (Equação 4.6) e as constantes de equilíbrio de todas as reações de dissociação do componente (Equação 4.11 e Equação 4.16), as quais estão listadas na Tabela C.2. O o valor do potencial elétrico intermembrana (Equação 4.20), também está listado na Tabela C.1.

Com o valor das exergias calculadas pode-se utilizar a análise exergética para avaliar a exergia perdida e a eficiência exergética de cada reação. Para uma reação química qualquer após os cálculos das exergias pela Equação 4.21, a equação do balanço de exergia pode ser escrita:

$$E_{reagentes} = E_{produtos} + E_{destruída} + E_{perdida} \quad (4.22)$$

E a eficiência exergética pode ser definida como:

$$\varepsilon = \frac{E_{produtos}}{E_{reagentes}} \quad (4.23)$$

São definidos apenas três grandes sistemas para a avaliação da eficiência exergética, como mostrada na Figura 4.4. Estes sistemas englobam as reações entre dois componentes dentro das reações estudadas do metabolismo da glicose.

Em sistemas biológicos, também ocorrem reações semelhantes as que ocorrem em equipamentos dissipativos, nos quais não há como se determinar uma eficiência exergética, pois o objetivo não é ganhar algo, mas preparar para a etapa seguinte. Em sistemas biológicos as reações químicas ocorrem em sequência e uma depende da outra, sendo várias delas fases preparatórias, como por exemplo, para a formação de um composto altamente energético (como a ATP) ou de um composto que possa ser transportado através de uma membrana para ser utilizado em outra parte da célula. Para estas reações, assim como para sistemas dissipativos, toda a cadeia de reações deve ser incluída no cálculo da eficiência exergética para que se possa obter um valor significativo. Assim a eficiência exergética, como definida na Equação 4.23, pode ser alterada de forma a representar melhor o valor da eficiência

do processo, como será visto em seguida.

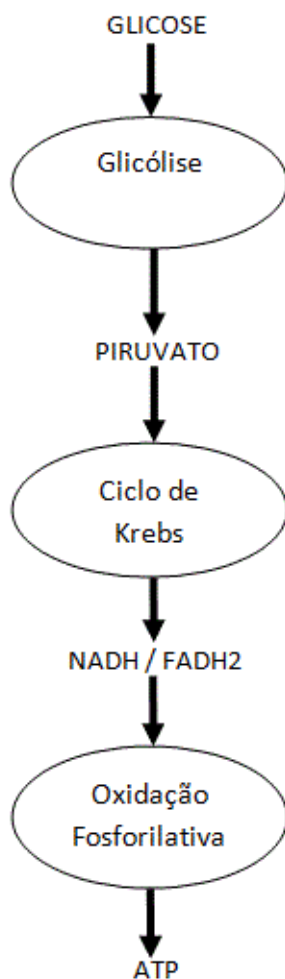
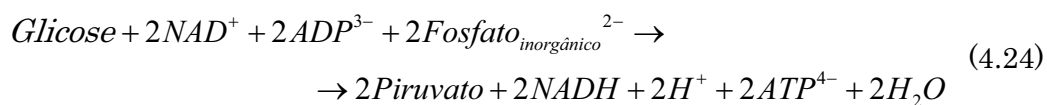


Figura 4.4 Sistemas para a Eficiência Exergética

Os pontos significativos para a comparação da eficiência exergética são os descritos a seguir, onde também é explicado como é avaliada a eficiência exergética de cada etapa.

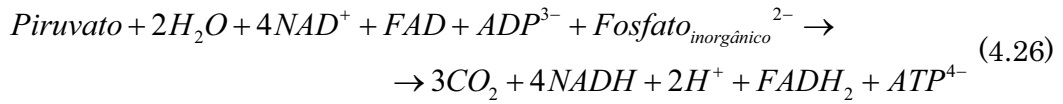
1. A Glicólise; desde a entrada da glicose até a formação do piruvato (Figura 3.2). A reação química do processo é a seguinte:



Para o cálculo da eficiência exergética, o único reagente a ser considerado é a glicose. Os produtos são formados pelo piruvato, pela água e a as reações de formação da ATP e da NADH. São consideradas perdas na Glicólise a formação dos íons Hidrogênios já que os mesmos não são utilizados em reações seguintes, pois os íons não passam pelas membranas do citosol para a mitocôndria. Os íons Hidrogênio também acabam dissolvidos no meio celular, ajudando a manter estável o pH do meio celular. A equação da eficiência exergética para a Glicólise se apresenta da seguinte forma:

$$\mathcal{E}_{Glicólise} = \frac{2E_{Piruvato} + 2(E_{ATP} - E_{ADP} - E_{Fosfato_{inorgânico}}) + 2(E_{NADH} - E_{NAD}) + 2E_{H_2O}}{E_{Glicose}} \quad (4.25)$$

2. O Ciclo de Krebs; desde a entrada do piruvato, transformado em acetil-coenzima-A, até a volta completa pelo Ciclo de Krebs, produzindo as moléculas de NADH e FADH₂ (Figura 3.3). Lembrando que são formadas duas moléculas de piruvato na Glicólise. A seguinte reação química mostra a reação para apenas um piruvato:

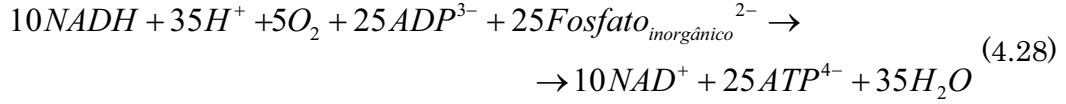


Os reagentes considerados no cálculo da eficiência exergética são apenas o piruvato e as moléculas de água necessárias para as reações. Os produtos são constituídos pelas moléculas de gás carbônico produzidas no processo e as reações de formação da ATP, da NADH e da FADH₂. Os íons Hidrogênio formados também são considerados como produtos, pois os mesmos são utilizados na Oxidação Fosforilativa. Similarmente, a equação da eficiência exergética fica:

$$\mathcal{E}_{CicloKrebs} = \frac{3E_{CO_2} + (E_{ATP} - E_{ADP} - E_{Fosfato_{inorgânico}}) + 4(E_{NADH} - E_{NAD}) + (E_{FADH_2} - E_{FAD}) + 2E_H}{E_{Piruvato} + 2E_{H_2O}} \quad (4.27)$$

3. A Oxidação Fosforilativa; a partir da entrada das moléculas de NADH

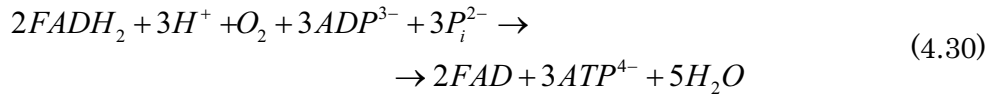
ou $FADH_2$ até a oxidação completa destas para a formação de ATP (Figura 3.4). Os dois piruvatos oxidados no Ciclo de Krebs geram 10 moléculas de NADH que são oxidados para formação de ATP através da seguinte reação:



O objetivo da Oxidação Fosforilativa é formar ATP, então o produto para o cálculo da eficiência exérgica é a reação de formação da ATP. Além disso, são produzidas moléculas de água. Os reagentes são a reação de formação NADH, a molécula de gás Oxigênio consumida e os íons Hidrogênio captados do meio. A equação para a eficiência exérgica da Oxidação Fosforilativa da molécula de NADH fica:

$$\varepsilon_{OxidaçãoNADH} = \frac{25(E_{ATP} - E_{ADP} - E_{P_i}) + 35E_{H_2O}}{10(E_{NADH} - E_{NAD}) + 10E_{O_2} + 35E_H} \quad (4.29)$$

Para a oxidação da $FADH_2$ tem-se um processo de degradação semelhante. A reação de oxidação da molécula de $FADH_2$ é a seguinte:



Como na Oxidação Fosforilativa da NADH, o produto é a reação de formação da ATP mais as moléculas de água formadas. Os reagentes são a reação de formação da $FADH_2$, a molécula de gás Oxigênio consumida e os íons Hidrogênio captados do meio. A equação para a eficiência exérgica da Oxidação Fosforilativa da molécula de $FADH_2$ é:

$$\varepsilon_{OxidaçãoFADH_2} = \frac{3(E_{ATP} - E_{ADP} - E_{P_i}) + 5E_{H_2O}}{2(E_{FADH_2} - E_{FAD}) + E_{O_2} + 3E_H} \quad (4.31)$$

O objetivo final da quebra dos alimentos é a formação de ATP. Na degradação da molécula de glicose existem quatro locais utilizados para a produção de ATP. Devido a isso, a forma de se avaliar a eficiência exergética do metabolismo da glicose não pode ser feita baseada exclusivamente na equação de reação geral (Equação 3.36). É adotado neste trabalho que cada um dos quatro meios de formação da ATP descritos a seguir tem a sua própria eficiência.

1. Na Glicólise são produzidas duas moléculas de ATP, uma na reação de formação do 3-fosfoglicerato e outra na reação de formação do piruvato. Para este caso, no qual considera-se apenas a Glicólise, a eficiência exergética pode ser escrita como:

$$\varepsilon_1 = \varepsilon_{\text{Glicólise}} \quad (4.32)$$

2. No Ciclo de Krebs são formadas mais duas moléculas de ATP, ambas na reação de formação do succinato. Para este caso, tem-se além da Glicólise a passagem pelo Ciclo de Krebs, então a eficiência exergética fica:

$$\varepsilon_2 = \varepsilon_{\text{Glicólise}} \varepsilon_{\text{CicloKrebs}} \quad (4.33)$$

3. Na Oxidação Fosforilativa são produzidas 25 moléculas de ATP resultado da degradação de 10 moléculas de NADH. Além da Glicólise e do Ciclo de Krebs, neste caso há a oxidação da molécula de NADH, resultando na seguinte equação:

$$\varepsilon_3 = \varepsilon_{\text{Glicólise}} \varepsilon_{\text{CicloKrebs}} \varepsilon_{\text{OxidaçãoNADH}} \quad (4.34)$$

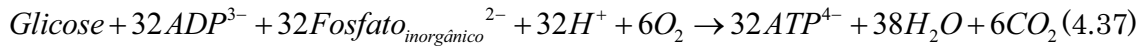
4. Também na Oxidação Fosforilativa são produzidas mais três moléculas de ATP resultado da degradação de duas moléculas de FADH₂. Para este caso, tem-se, ao invés da oxidação da NADH, a oxidação da FADH₂, resultando na seguinte equação de eficiência:

$$\varepsilon_4 = \varepsilon_{\text{Glicólise}} \varepsilon_{\text{CicloKrebs}} \varepsilon_{\text{OxidaçãoFADH}_2} \quad (4.35)$$

Para um resultado global pode-se obter uma eficiência geral ponderando as eficiências individuais pelo do número de moléculas formadas em cada um destes casos, deste modo:

$$\varepsilon = \frac{2\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2 + 25\varepsilon_3 + 3\varepsilon_4}{32} \quad (4.36)$$

Outra forma de avaliar a eficiência exergética é através do uso da reação geral da degradação da glicose mostrada na Equação 3.36:



Neste caso a eficiência exergética pode ser escrita como:

$$\varepsilon = \frac{6E_{CO_2} + 32(E_{ATP} - E_{ADP} - E_{P_i}) + 38E_{H_2O}}{E_{Glicose} + 6E_{O_2} + 32E_H} \quad (4.38)$$

onde é considerado que o produto é o ganho na formação da ATP, além das moléculas de gás carbônico e água formadas. Como reagentes tem-se a glicose, mais as moléculas de gás Oxigênio consumidas e os íons Hidrogênio utilizados. A eficiência exergética definida pela Equação 4.38 apresenta um erro intrínseco, já que não considera todos os efeitos mostrados na metodologia apresentada, principalmente em relação ao efeito do potencial elétrico, como será discutida quando for comparada com a eficiência calculada pela Equação 4.36 no Capítulo 5.

Capítulo 5

Análise do Metabolismo da Glicose

A metodologia apresentada no Capítulo 4 é aqui aplicada para efetuar uma análise exergética do metabolismo da glicose. Esta análise é efetuada para a Glicólise, o Ciclo de Krebs e a Oxidação Fosforilativa, resultando na degradação completa da molécula da glicose até a formação da ATP. Em cada uma das etapas é efetuada a análise individual de cada reação e posteriormente apresenta-se um resumo geral do metabolismo da glicose apresentando as perdas totais e a eficiência geral.

Nesta análise é considerada que as reações ocorrem em um ambiente padrão, de acordo com o modelo físico adotado e nas três condições apresentadas no Capítulo 4. Na literatura foram encontrados todos os dados disponíveis para a análise das Condições 1 e 2 (298,15K), mas para a Condição 3 (313,15K) não há dados na literatura que permitam uma análise de todas as reações individuais do metabolismo da glicose. Para esta condição são apresentados apenas os valores globais para cada etapa. Da mesma forma como discutido no Capítulo 4, será adotada na análise a representação química das reações, mais completa, e efetuada ao final de cada etapa uma comparação com os valores obtidos na literatura.

5.1 Análise Exergética da Glicólise

A Glicólise é composta de todas as etapas mostradas na Figura 3.1, sendo

que os componentes que participam das reações estão listados na Tabela 5.1, onde também são apresentadas as abreviaturas que são utilizadas nesta análise.

Tabela 5.1 Abreviaturas dos componentes da Glicólise

Componente		Abreviatura
Glicose	G	G
Glicose 6-fosfato	$G6P^{2-}$	G6P
Frutose 6-fosfato	$F6P^{2-}$	F6P
Frutose 1,6-difosfato	FDP^{4-}	FDP
Gliceraldeído 3-fosfato	$G3P^{2-}$	G3P
Dihidróxiacetona Fosfato	$DAHP^{2-}$	DHAP
1,3-difosfoglicerato	DPG^{4-}	DPG
3-fosfoglicerato	$3PG^{3-}$	3PG
2-fosfoglicerato	$2PG^{3-}$	2PG
Fosfoenolpiruvato	PEP^{3-}	PEP
Piruvato	P^{-}	P
Adenosina Trifosfato	ATP^{4-}	ATP
Adenosina Difosfato	ADP^{3-}	ADP
Fosfato Inorgânico	P_iH^{2-}	P_iH
Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (oxidada)	NAD^{+}	NAD
Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (reduzida)	$NADH$	NADH
Íon Hidrogênio (H^{+})	H^{+}	H
Água	H_2O	H_2O

Para esta análise segue-se a ordem de degradação da glicose, analisando-se cada uma das reações para calcular a exergia dos compostos presentes nos reagentes e nos produtos e depois analisa-se a eficiência exergética da etapa, conforme apresentado no Capítulo 4.

A Tabela 5.2 mostra em detalhes as reações da glicólise, onde a molécula de glicose é degradada em duas moléculas de piruvato, com a formação também de

duas moléculas de ATP, duas de NADH, duas de água e dois íons Hidrogênio. Adota-se nesta análise a representação química de todos os elementos, pois as cargas dos componentes influenciam diretamente os resultados da análise. No Apêndice B são listados os elementos químicos formadores de todos os componentes utilizados neste trabalho e a carga individual de cada componente.

Tabela 5.2 Reações da Glicólise

$G + ATP^{4-} \rightarrow G6P^{2-} + ADP^{3-} + H^{+}$	
$G6P^{2-} \rightarrow F6P^{2-}$	
$F6P^{2-} + ATP^{4-} \rightarrow FDP^{4-} + ADP^{3-} + H^{+}$	
$FDP^{4-} \rightarrow G3P^{2-} + DHAP^{2-}$	
$DHAP^{2-} \rightarrow G3P^{2-}$	
$2G3P^{2-} + 2NAD^{+} + 2P_iH^{2-} \rightarrow 2DPG^{4-} + 2NADH + 2H^{+}$	
$2DPG^{4-} + 2ADP^{3-} \rightarrow 2-3PG^{3-} + 2ATP^{4-}$	
$2-3PG^{3-} \rightarrow 2-2PG^{3-}$	
$2-2PG^{3-} \rightarrow 2PEP^{3-} + 2H_2O$	
$2PEP^{3-} + 2ADP^{3-} + 2H^{+} \rightarrow 2P^{-} + 2ATP^{4-}$	
$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD^{+} \rightarrow 2P^{-} + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^{+} + 2H_2O$	

A Tabela 5.3 resume as equações utilizadas para o cálculo da exergia dos componentes da Glicólise conforme o método descrito no Capítulo 4. Em cada equação, o primeiro e o segundo termos representam a exergia química de acordo com a reação de formação de cada componente e o terceiro termo representa os efeitos da diluição dos componentes no meio. Alguns componentes formam compostos devido às reações de dissociação iônicas e de formação de compostos metálicos, sendo que o quarto termo representa estes efeitos quando existentes. No Apêndice E são apresentadas as reações de dissociação para os componentes que apresentam este comportamento.

Todos os dados necessários para a avaliação da exergia estão listados no Apêndice C. A água, de acordo com os modelos para a exergia química, é considerada

como um elemento encontrado naturalmente, sendo que o valor da exergia da água está listado no Apêndice C. Os valores das exergias calculadas pelas equações mostradas na Tabela 5.3 estão listados no Apêndice D, sendo apresentado o valor individual para cada termo.

Tabela 5.3 Equações da Exergia dos Componentes da Glicólise

Componente	Equação da Exergia
G	$E_G = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_G^0 + \bar{R}T_o \ln[G]$
G6P	$E_{G6P} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{G6P}^0 + \bar{R}T_o \ln[G6P] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} \right]$
F6P	$E_{F6P} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{F6P}^0 + \bar{R}T_o \ln[F6P] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
FDP	$E_{FDP} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{FDP}^0 + \bar{R}T_o \ln[FDP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} \right]$
G3P	$E_{G3P} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{G3P}^0 + \bar{R}T_o \ln[G3P] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
DHAP	$E_{DHAP} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{DHAP}^0 + \bar{R}T_o \ln[DHAP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
DPG	$E_{DPG} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{DPG}^0 + \bar{R}T_o \ln[DPG] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
3PG	$E_{3PG} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{3PG}^0 + \bar{R}T_o \ln[3PG] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$

Continuação da Tabela 5.3

Componente	Equação da Exergia
PEP	$E_{PEP} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{PEP}^0 + \bar{R}T_o \ln[PEP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
P	$E_P = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_P^0 + \bar{R}T_o \ln[P]$
ATP	$E_{ATP} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{ATP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ATP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + K_1 K_2 [Mg^{2+}]^2 + \frac{K_3}{[H^+]} (1 + K_4 [Mg^{2+}]) + \frac{K_3 K_5}{[H^+]^2} + \frac{K_3 K_5 K_6}{[H^+]^3} + \frac{K_3 K_5 K_6 K_7}{[H^+]^4} \right]$
ADP	$E_{ADP} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{ADP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ADP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} (1 + K_3 [Mg^{2+}]) + \frac{K_2 K_4}{[H^+]^2} + \frac{K_2 K_4 K_5}{[H^+]^3} \right]$
P _i H	$E_{P_iH} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{P_iH}^0 + \bar{R}T_o \ln[P_iH] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} + \frac{K_2 K_3}{[H^+]^2} \right]$
NAD	$E_{NAD} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{NAD}^0 + \bar{R}T_o \ln[NAD]$
NADH	$E_{NADH} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{NADH}^0 + \bar{R}T_o \ln[NADH]$
H	$E_H = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_H^0$

A Tabela 5.4 resume a Glicólise com os valores numéricos para a Condição 1 (298,15K). A eficiência exergética para a Glicólise é calculada pela Equação 4.25.

Para a Condição 1, a exergia dos reagentes considerando a reação global da Glicólise foi de 2961,0kJ/mol, e a exergia dos produtos foi de 2847,9kJ/mol, com

isto o valor de exergia destruída foi de 113,1kJ/mol. Parte da exergia dos produtos é considerada como exergia perdida pelos dois íons Hidrogênio, conforme discutido no Capítulo 4, e como a molécula de glicose contém 12 elementos Hidrogênio, o valor exergia perdida total é de 1416,6kJ/mol de glicose. A eficiência exergética calculada foi de 88,2%.

Tabela 5.4 Resumo da Glicólise – Condição 1 (298,15K)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$G + ATP^{4-} \rightarrow G6P^{2-} + ADP^{3-} + H^+$	8225,8	8248,6	-22,8
$G6P^{2-} \rightarrow F6P^{2-}$	2856,8	2857,0	-0,2
$F6P^{2-} + ATP^{4-} \rightarrow FDP^{4-} + ADP^{3-} + H^+$	8121,9	8145,8	-23,9
$FDP^{4-} \rightarrow G3P^{2-} + DHAP^{2-}$	2753,9	2741,5	12,5
$DHAP^{2-} \rightarrow G3P^{2-}$	1367,8	1373,7	-5,9
$2G3P^{2-} + 2NAD^+ + 2P_iH^{2-} \rightarrow 2DPG^{4-} + 2NADH + 2H^+$	29715,2	29945,5	-230,3
$2DPG^{4-} + 2ADP^{3-} \rightarrow 2-3PG^{3-} + 2ATP^{4-}$	12676,6	12637,0	39,6
$2-3PG^{3-} \rightarrow 2-2PG^{3-}$	2107,3	2108,6	-1,3
$2-2PG^{3-} \rightarrow 2PEP^{3-} + 2H_2O$	2108,6	2059,5	49,1
$2PEP^{3-} + 2ADP^{3-} + 2H^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-}$	12824,2	12527,8	296,3
$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$			
	2961,0	2847,9	113,1
	Eficiência Exergética		88,2%
	Exergia Perdida		1416,6

Da mesma forma que algumas reações apresentam um valor da variação da energia livre de Gibbs positiva na direção da reação mostrada, algumas reações apresentadas tem um valor de exergia destruída negativa. A Tabela 5.5 mostra a variação da energia livre de Gibbs das reações da Glicólise. O valor da energia livre de Gibbs positiva não representa um erro, apenas que nas condições mostradas a

reação não ocorre naquela direção naturalmente. No metabolismo as reações são sequenciais, sendo que a concentração dos componentes altera a cinética da reação, sendo que uma reação depende da outra. Este acoplamento das reações permite que algumas reações que não ocorrem naturalmente naquela direção, passem a ocorrer devido a mudança na concentração dos componentes da reação. Assim, a reação global deve ter valor de energia livre de Gibbs negativa para que o equilíbrio termodinâmico seja satisfeito, e não necessariamente cada uma das reações individuais, [99]. Como será mostrado neste trabalho, o valor global calculado da exergia destruída representa uma condição real.

Tabela 5.5 Variação da Energia livre de Gibbs das reações da Glicólise

Reação Química	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]
$G + ATP^{4-} \rightarrow G6P^{2-} + ADP^{3-} + H^+$	-16,7
$G6P^{2-} \rightarrow F6P^{2-}$	1,7
$F6P^{2-} + ATP^{4-} \rightarrow FDP^{4-} + ADP^{3-} + H^+$	-14,2
$FDP^{4-} \rightarrow G3P^{2-} + DHAP^{2-}$	23,8
$DHAP^{2-} \rightarrow G3P^{2-}$	7,5
$2G3P^{2-} + 2NAD^+ + 2P_iH^{2-} \rightarrow$ $\rightarrow 2DPG^{4-} + 2NADH + 2H^+$	6,3
$2DPG^{4-} + 2ADP^{3-} \rightarrow 2-3PG^{3-} + 2ATP^{4-}$	-18,5
$2-3PG^{3-} \rightarrow 2-2PG^{3-}$	4,4
$2-2PG^{3-} \rightarrow 2PEP^{3-} + 2H_2O$	7,5
$2PEP^{3-} + 2ADP^{3-} + 2H^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-}$	-31,4
$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$	-85,0
Dados retirados de Nelson & Cox [99]	

Lems *et al.* [90] utilizaram um modelo semelhante ao da Condição 1 e

encontraram um valor de exergia destruída na Glicólise de 100kJ/mol, próximo do valor encontrado neste trabalho que foi de 113kJ/mol. A divergência no valor é devido a diferenças no cálculo das exergias dos componentes. Uma das diferenças é devido a alguns valores da concentração dos componentes e da constante de equilíbrio (que depende da literatura utilizada), entretanto outras são devido à metodologia utilizada neste trabalho.

A forma da representação das reações utilizada por Lems *et al.* [90] é a representação bioquímica. A representação química já apresenta um valor da exergia dos componentes menor já que não é adicionado o valor da exergia dos íons Hidrogênio (H^+) necessários para tornar o componente neutro (carga zero). O caso excepcional é o dos componentes NAD e citocromos, que por terem carga positiva, são balanceados por elétrons, que tem valor de exergia igual a zero [89], então não muda o valor da exergia tanto na representação química como na bioquímica. No final, entretanto, não há diferença nos cálculos, pois a quantidade adicional de íons Hidrogênio de cada lado da reação é igual. Na representação química também há uma diferença na equação para as reações de dissociação, já que as reações se processam na outra direção como já discutido no Capítulo 4.

Para o cálculo da exergia destruída na Glicólise, Lems *et al.* [90] avaliaram o valor da exergia considerando que os reagentes são compostos de glicose e do fosfato inorgânico e os produtos são compostos do piruvato, da exergia da reação de oxidação da molécula de NADH e a exergia da reação da molécula de ATP. Esses autores desconsideram, por exemplo, o valor da exergia do fosfato inorgânico e da água. Com isto os valores de algumas reações, como a da formação da ATP, resultam em valores diferentes. O cálculo do valor da exergia da reação da ATP é mostrado posteriormente neste Capítulo. A Tabela 5.6 mostra uma comparação para a Glicólise dos valores calculados por Lems *et al.* [90] com os resultados deste trabalho para a Condição 1.

O valor da oxidação da NADH mostrada na Tabela 5.6 é baseado na equação utilizada por estes autores, igual à reação mostrada na Equação 3.14, para uma molécula de NADH apenas. O valor da reação de formação da ATP é mostrado posteriormente e baseado na reação da Equação 4.2. As considerações deste trabalho mostram que a exergia destruída real é maior, em torno de 13%, que a calculada por esses autores para a Glicólise.

Tabela 5.6 Comparação dos valores de Lems *et al.* [90] com este trabalho para a Glicólise

Termo	Exergia calculada por Lems <i>et al.</i> [90] [kJ/mol]	Exergia equivalente deste trabalho [kJ/mol]
Glicose	2955,0	2961,0
ADP	0,0	-
Exergia dos Reagentes	2955,0	2961,0
2 Piruvato	2336,0	1998,2
2 Oxidação da NADH	405,0	491,2
2 Reação de Formação da ATP	114,0	107,6
Exergia dos Produtos	2855,0	2847,9
Exergia Destruída	100,0	113,1

A Tabela 5.7 mostra os valores numéricos calculados para a Glicólise na Condição 2 (298,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25). Da mesma forma que na Condição 1, a eficiência exergética da Glicólise é calculada pela Equação 4.25.

Para a Condição 2 a exergia destruída foi de 192,0kJ/mol (valor 70% maior que na Condição 1). A eficiência exergética calculada foi de 87,6%, menor que na Condição 1 (88,2%), devido ao maior valor da exergia destruída. A exergia perdida tem o mesmo valor da Condição 1, que foi de 1416,6kJ/mol. A exergia dos reagentes considerando a reação global da Glicólise foi de 3450,2kJ/mol e a exergia dos produtos foi de 3258,2kJ/mol.

Para a Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25), só é possível calcular o valor global da reação da Glicólise, pois não foram encontrados na literatura todos os valores das propriedades termodinâmicas necessárias para a análise individual de cada reação. Embora não seja possível avaliar a exergia de cada reação na Condição 3, é possível avaliar a exergia destruída e a eficiência exergética da glicólise pois se tem os dados para os termos da Equação 4.25. O resultado numérico da exergia destruída e a eficiência exergética para reação global da Glicólise é mostrado na Tabela 5.8.

A exergia destruída calculada na Condição 3 foi de 212,0kJ/mol (10% maior que na Condição 2), e consequentemente a eficiência exergética foi menor, 87,2%. A exergia dos reagentes foi de 3492,4kJ/mol e o valor da exergia dos produtos

foi de 3280,4kJ/mol. O valor de exergia perdida foi o mesmo das condições anteriores, 1416,6kJ/mol.

Tabela 5.7 Resumo da Glicólise – Condição 2 (298,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$G + ATP^{4-} \rightarrow G6P^{2-} + ADP^{3-} + H^+$	9167,5	9167,4	0,2
$G6P^{2-} \rightarrow F6P^{2-}$	3298,9	3298,8	0,1
$F6P^{2-} + ATP^{4-} \rightarrow FDP^{4-} + ADP^{3-} + H^+$	9016,2	9006,0	10,3
$FDP^{4-} \rightarrow G3P^{2-} + DHAP^{2-}$	3137,5	3136,2	1,3
$DHAP^{2-} \rightarrow G3P^{2-}$	1565,1	1571,1	-5,9
$2G3P^{2-} + 2NAD^+ + 2P_iH^{2-} \rightarrow$ $\rightarrow 2DPG^{4-} + 2NADH + 2H^+$	32289,1	32432,8	-143,7
$2DPG^{4-} + 2ADP^{3-} \rightarrow 2-3PG^{3-} + 2ATP^{4-}$	13922,5	13846,4	76,1
$2-3PG^{3-} \rightarrow 2-2PG^{3-}$	2411,6	2413,0	-1,4
$2-2PG^{3-} \rightarrow 2PEP^{3-} + 2H_2O$	2413,0	2259,7	153,3
$2PEP^{3-} + 2ADP^{3-} + 2H^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-}$	13977,7	13875,9	101,8
$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$	3450,2	3258,2	192,0
	Eficiência Exergética		87,6%
	Exergia Perdida		1416,6

Tabela 5.8 Resumo da Glicólise – Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD^+ \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$			
	3492,5	3280,4	212,1
	Eficiência Exergética		87,2%
	Exergia Perdida		1416,6

5.2 Análise Exergética do Ciclo de Krebs

O Ciclo de Krebs é composto das etapas mostradas na Figura 3.2, onde os componentes degradados no ciclo são recompostos com a adição da acetil-coenzima-A a cada ciclo. Na análise do Ciclo de Krebs considera-se a formação da acetil-coenzima-A a partir do piruvato, mesmo esta reação ocorrendo fora do Ciclo de Krebs. A acetil-coenzima-A é formada pela adição do composto coenzima-A ao piruvato, o qual é o resultado da Glicólise. Todas as reações do Ciclo de Krebs ocorrem dentro da mitocôndria, em uma condição onde o pH é 8. No final são formadas quatro moléculas de NADH, uma de FADH₂, uma de ATP e três moléculas de CO₂.

Os componentes para análise do Ciclo de Krebs estão listados na Tabela 5.9, onde também são apresentadas as abreviaturas utilizadas.

Tabela 5.9 Abreviaturas dos componentes do Ciclo de Krebs

Composto		Abreviação
Oxaloacetato	OA^{2-}	OA
Citrato	C^{3-}	C
Cis-Aconitase	$CisA^{3-}$	CisA
Isocitrato	IC^{3-}	IC
α -Ketoglutarato	KG^{2-}	KG
Succinil Coenzima A	$SCoA^-$	SCoA
Succinato	S^{2-}	S
Fumarato	F^{2-}	F
Malato	M^{2-}	M
Coenzima A	$HCoA$	HCoA
Acetil Coenzima A	$ACoA$	ACoA
Flavina Adenina Dinucleotídeo (oxidada)	FAD	FAD
Flavina Adenina Dinucleotídeo (reduzida)	$FADH_2$	FADH ₂
Gás Carbônico	CO_2	CO ₂

A Tabela 5.10 mostra as reações consideradas no Ciclo de Krebs na representação química da mesma forma como foi feito com a Glicólise.

Tabela 5.10 Reações do Ciclo de Krebs

$P^- + HCoA + NAD^+ \rightarrow ACoA + CO_2 + NADH$
$OA^{2-} + ACoA + H_2O \rightarrow C^{3-} + HCoA + H^+$
$C^{3-} + H_2O \rightarrow CisA^{3-}$
$CisA^{3-} \rightarrow IC^{3-} + H_2O$
$IC^{3-} + NAD^+ \rightarrow KG^{2-} + NADH + CO_2$
$KG^{2-} + HCoA + NAD^+ \rightarrow SCoA^- + NADH + CO_2$
$SCoA^- + ADP^{3-} + P_iH^{2-} \rightarrow S^{2-} + HCoA + ATP^{4-}$
$S^{2-} + FAD \rightarrow F^{2-} + FADH_2$
$F^{2-} + H_2O \rightarrow M^{2-}$
$M^{2-} + NAD^+ \rightarrow OA^{2-} + NADH + H^+$
$P^- + 2H_2O + 4NAD^+ + FAD + ADP^{3-} + P_iH^{2-} \rightarrow$ $\rightarrow 3CO_2 + 4NADH + 2H^+ + FADH_2 + ATP^{4-}$

A Tabela 5.11 resume as equações utilizadas para o cálculo da exergia para os componentes utilizados no Ciclo de Krebs. Alguns componentes presentes na Glicólise, quando dentro da mitocôndria, apresentam um quinto termo devido ao potencial elétrico, conforme discutido no Capítulo 4. Como as reações do Ciclo de Krebs ocorrem dentro da mitocôndria em um ambiente no qual o potencial intermembrana é crucial para as reações, tal efeito é importante e deve ser considerado. No Apêndice C estão listados os valores do potencial elétrico ψ utilizado na Equação 4.20 das reações em que tal efeito ocorre.

O efeito do potencial elétrico ocorre quando o componente a ser formado atravessa uma membrana ou o componente altera o potencial intermembrana. O efeito do potencial elétrico está inserido no componente que foi formado em cada reação.

Tabela 5.11 Equações da Exergia dos componentes do Ciclo de Krebs

Componente	Equação da Exergia
P	$E_P = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_P^0 + \bar{R}T_o \ln[P]$
OA	$E_{OA} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{OA}^0 + \bar{R}T_o \ln[OA] + 2F\psi_{OA}$
C	$E_C = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_C^0 + \bar{R}T_o \ln[C] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} \right]$
CisA	$E_{CisA} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{CisA}^0 + \bar{R}T_o \ln[CisA]$
IC	$E_{IC} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{IC}^0 + \bar{R}T_o \ln[IC] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} \right]$
KG	$E_{KG} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{KG}^0 + \bar{R}T_o \ln[KG] + 2F\psi_{KG}$
SCoA	$E_{SCoA} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{SCoA}^0 + \bar{R}T_o \ln[SCoA] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
S	$E_S = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_S^0 + \bar{R}T_o \ln[S] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} \right]$
F	$E_F = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_F^0 + \bar{R}T_o \ln[F] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} \right] + 2F\psi_F$
M	$E_M = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_M^0 + \bar{R}T_o \ln[M] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + \frac{K_1}{[H^+]} \right]$
HCoA	$E_{HCoA} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{HCoA}^0 + \bar{R}T_o \ln[HCoA]$
ACoA	$E_{ACoA} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{ACoA}^0 + \bar{R}T_o \ln[ACoA]$
NAD	$E_{NAD} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{NAD}^0 + \bar{R}T_o \ln[NAD]$
NADH mitocôndria	$E_{NADH} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{NADH}^0 + \bar{R}T_o \ln[NADH] + F\psi_{NADH}$

Continuação da Tabela 5.11

Componente	Equação da Exergia
FAD	$E_{FAD} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{FAD}^0 + \bar{R}T_o \ln[FAD]$
FADH ₂	$E_{FADH_2} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{FADH_2}^0 + \bar{R}T_o \ln[FADH_2] + 2F\psi_{FADH_2}$
ATP	$E_{ATP} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{ATP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ATP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + K_1 K_2 [Mg^{2+}]^2 + \frac{K_3}{[H^+]} \left(1 + K_4 [Mg^{2+}] \right) + \frac{K_3 K_5}{[H^+]^2} + \frac{K_3 K_5 K_6}{[H^+]^3} + \frac{K_3 K_5 K_6 K_7}{[H^+]^4} \right]$
ADP	$E_{ADP} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{ADP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ADP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} \left(1 + K_3 [Mg^{2+}] \right) + \frac{K_2 K_4}{[H^+]^2} + \frac{K_2 K_4 K_5}{[H^+]^3} \right]$
PiH	$E_{PiH} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{PiH}^0 + \bar{R}T_o \ln[PiH] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} + \frac{K_2 K_3}{[H^+]^2} \right]$
H	$E_H = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_H^0$

A Tabela 5.12 resume o Ciclo de Krebs com os valores numéricos resultantes desta análise para a Condição 1 (298,15K). A eficiência exergética é avaliada pela Equação 4.27.

Para a Condição 1, o valor da exergia dos reagentes foi de 1018,0kJ/mol e a exergia dos produtos foi de 871,3kJ/mol. Deve-se atentar para o fato de que cada molécula de glicose gera duas moléculas de piruvato, então o valor da exergia destruída é o dobro para a análise global da degradação da glicose, já que as avaliações foram feitas para apenas uma molécula de piruvato. O valor da exergia destruída foi de 146,7kJ/mol de piruvato, o que dá 293,4kJ/mol de glicose, sendo que

a eficiência exergética foi de 85,6%. Não há valores de exergia perdida no Ciclo de Krebs. O gás carbônico não é considerado como perda, pois parte é utilizada pelo corpo humano em reações tampão, sendo transformado em bicarbonato (HCO_3^-).

Como já observado na Glicólise, existem algumas reações com valor de exergia destruída negativa. Como já explicado na análise da Glicólise o valor da exergia destruída da reação global apresenta um valor que representa uma condição real.

Tabela 5.12 Resumo do Ciclo de Krebs – Condição 1 (298,15K)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$P^- + \text{HCoA} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{ACoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH}$	30674,2	30798,4	-124,2
$\text{OA}^{2-} + \text{ACoA} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{C}^{3-} + \text{HCoA} + \text{H}^+$	18168,3	17999,6	168,8
$\text{C}^{3-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CisA}^{3-}$	1861,6	1897,1	-35,5
$\text{CisA}^{3-} \rightarrow \text{IC}^{3-} + \text{H}_2\text{O}$	1897,1	1868,3	28,8
$\text{IC}^{3-} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{KG}^{2-} + \text{NADH} + \text{CO}_2$	15523,4	15532,9	-9,5
$\text{KG}^{2-} + \text{HCoA} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{SCoA}^- + \text{NADH} + \text{CO}_2$	31465,6	31402,8	62,8
$\text{SCoA}^- + \text{ADP}^{3-} + \text{P}_i\text{H}^{2-} \rightarrow \text{S}^{2-} + \text{HCoA} + \text{ATP}^{4-}$	22762,8	22666,7	96,1
$\text{S}^{2-} + \text{FAD} \rightarrow \text{F}^{2-} + \text{FADH}_2$	18087,3	18064,9	22,4
$\text{F}^{2-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{M}^{2-}$	1225,5	1216,5	9,0
$\text{M}^{2-} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{OA}^{2-} + \text{NADH} + \text{H}^+$	14871,7	14943,6	-71,9
$P^- + 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{NAD}^+ + \text{FAD} + \text{ADP}^{3-} + \text{P}_i\text{H}^{2-} \rightarrow$ $\rightarrow 3\text{CO}_2 + 4\text{NADH} + 2\text{H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{ATP}^{4-}$			
	1018,0	871,3	146,7
	Eficiência Exergética		85,6%

Lems *et al.* [90] encontraram para o Ciclo de Krebs o valor de 105kJ/mol. No caso do Ciclo de Krebs, Lems *et al.* [90] não avaliaram o potencial elétrico para

todos os compostos do Ciclo de Krebs, somente para as reações envolvendo o NADH e o FADH₂. Como comentado na análise da Glicólise, estes autores também desconsideram a exergia de alguns componentes, como, por exemplo, o gás carbônico.

Para o cálculo da exergia destruída no Ciclo de Krebs, Lems *et al.* [90] avaliaram o valor da exergia considerando que os reagentes são compostos de piruvato e de água e os produtos são compostos do gás carbônico (embora com exergia iguala zero), da exergia da reação de oxidação das moléculas de NADH e de FADH₂ e a exergia da reação da molécula de ATP. A Tabela 5.13 mostra uma comparação para o Ciclo de Krebs dos valores calculados por Lems *et al.* [90] com os resultados deste trabalho para a Condição 1. Como na Glicólise, as considerações deste trabalho mostram que a exergia destruída real é maior que o calculado por estes autores. Como na Glicólise, as reações de oxidação da NADH e da FADH₂ mostradas na Tabela 5.13 são baseadas nas reações utilizadas por estes autores, como a reação da Equação 3.14 para a NADH, e da Equação 3.33 para a FADH₂, desconsiderando-se os íons Hidrogênio. A reação de formação da ATP empregada é a da Equação 4.2.

Tabela 5.13 Comparação dos valores de Lems *et al.* [90] com este trabalho para o Ciclo de Krebs

Termo	Exergia calculada por Lems <i>et al.</i> [90] [kJ/mol]	Exergia equivalente deste trabalho [kJ/mol]
Piruvato	1168,0	999,1
Água	0,0	9,5
Exergia dos Reagentes	1168,0	1018,0
8 Oxidação da NADH	859,5	712,4
2 Oxidação da FADH ₂	146,5	136,0
2 Reação de Formação da ATP	57,0	53,8
6 Gás Carbônico	0,0	119,4
Exergia dos Produtos	1063,0	871,3
Exergia Destruída	105,0	146,7

Na Tabela 5.14 encontram-se os resultados para a Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25). A eficiência exergética também é calculada pela Equação 4.27.

Tabela 5.14 Resumo do Ciclo de Krebs – Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$P^- + HCoA + NAD^+ \rightarrow ACoA + CO_2 + NADH$	32165,3	32189,4	-24,1
$OA^{2-} + ACoA + H_2O \rightarrow C^{3-} + HCoA + H^+$	18397,6	18261,6	135,9
$C^{3-} + H_2O \rightarrow CisA^{3-}$	2078,5	2029,2	49,3
$CisA^{3-} \rightarrow IC^{3-} + H_2O$	2029,2	2085,2	-56,0
$IC^{3-} + NAD^+ \rightarrow KG^{2-} + NADH + CO_2$	16947,9	16967,2	-19,3
$KG^{2-} + HCoA + NAD^+ \rightarrow SCoA^- + NADH + CO_2$	32900,8	32837,7	63,1
$SCoA^- + ADP^{3-} + P_iH^{2-} \rightarrow S^{2-} + HCoA + ATP^{4-}$	23528,8	23411,1	117,7
$S^{2-} + FAD \rightarrow F^{2-} + FADH_2$	19702,5	19680,2	22,3
$F^{2-} + H_2O \rightarrow M^{2-}$	1310,4	1426,0	-115,6
$M^{2-} + NAD^+ \rightarrow OA^{2-} + NADH + H^+$	16288,6	16284,9	3,8
$P^- + 2H_2O + 4NAD^+ + FAD + ADP^{3-} + P_iH^{2-} \rightarrow 3CO_2 + 4NADH + 2H^+ + FADH_2 + ATP^{4-}$			
	1256,7	1079,4	177,2
	Eficiência Exergética		85,9%

Para a Condição 2, a exergia destruída foi de 177,2kJ/mol de piruvato (21% maior que na Condição 1), ou 354,4kJ/mol de glicose, e a eficiência exergética foi de 85,9%. O valor da exergia dos reagentes foi de 1256,7kJ/mol e a exergia dos produtos foi de 1079,4kJ/mol. Não há valores para a exergia perdida.

Da mesma forma como na glicólise, não há na literatura dados suficientes para uma análise detalhada da exergia de todas as reações do Ciclo de

Krebs para a Condição 3. Para uma análise global da eficiência exergética, como feito para a Glicólise, falta apenas a exergia dos compostos FAD e FADH₂. Devido à semelhança destes compostos com a NAD e NADH, optou-se por estimar o valor da energia livre de Gibbs de formação do FAD e FADH₂ para a condição de 313,15K (pH 8 e força iônica 0,25), baseando-se na diferença média dos valores da energia livre de Gibbs da NAD e da NADH de 298,15K (pH 8 e força iônica 0,25) para 313,15K (pH 8 e força iônica 0,25). A diferença no valor da energia livre de Gibbs encontrado é em torno de 5% a mais para a Condição 3 em relação à Condição 2.

Utilizando-se a hipótese anterior, o resultado numérico da exergia destruída e a eficiência exergética para a reação global do Ciclo de Krebs é mostrado na Tabela 5.15.

Tabela 5.15 Resumo do Ciclo de Krebs – Condição 3 (313,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$P^- + 2H_2O + 4NAD^+ + FAD + ADP^{3-} + P_iH^{2-} \rightarrow 3CO_2 + 4NADH + 2H^+ + FADH_2 + ATP^{4-}$			
	1269,9	1097,6	172,3
	Eficiência Exergética		86,4%

A exergia destruída na Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25) foi de 172,3kJ/mol de piruvato, (3% menor que na Condição 2), ou 344,6kJ/mol de glicose, e a eficiência exergética foi de 86,4%. A exergia dos reagentes foi de 1269,9kJ/mol e o valor da exergia dos produtos foi de 1097,6kJ/mol. Novamente não há valores para a exergia perdida.

5.3 Análise Exergética da Oxidação Fosforilativa

A oxidação fosforilativa pode ser dividida basicamente em duas etapas, uma na qual um gradiente de cargas é formado pela transposição de íons pela

membrana interna na mitocôndria pela oxidação das moléculas de NADH e FADH₂, e outra onde, devido ao gradiente formado, os íons retornam e neste processo ATP é formada. A análise da Oxidação Fosforilativa é dividida na oxidação da molécula de NADH e na oxidação da molécula de FADH₂.

Os componentes que aparecem na análise da Oxidação Fosforilativa estão listados na Tabela 5.16, com as abreviaturas utilizadas.

Tabela 5.16 Abreviaturas dos Compostos da Oxidação Fosforilativa

Componente		Abreviatura
Ubiquinona	Q	Q
Ubiquinol	QH_2	QH_2
Citocromos (oxidado)	cyt_{ox}^{3+}	cyt_{ox}
Citocromos (reduzido)	cyt_{red}^{2+}	cyt_{red}
Gás Oxigênio	O_2	O_2
Íon Hidrogênio (intermembrana)	H_m^+	H_m

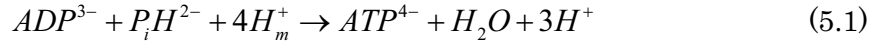
5.3.1 Oxidação da Molécula de NADH

O processo onde é formado o potencial intermembrana pode ser modelado como mostrado na Figura 3.4 e apresentada na Tabela 5.17. As três primeiras reações representam a oxidação da molécula de NADH e a quarta a formação da ATP.

Tabela 5.17 Reações da Oxidação Fosforilativa da NADH

$NADH + 5H^+ + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2 + 4H_m^+$
$QH_2 + 2cyt_{ox}^{3+} + 2H^+ \rightarrow Q + 2cyt_{red}^{2+} + 4H_m^+$
$2cyt_{red}^{2+} + 4H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow 2cyt_{ox}^{3+} + 2H_m^+ + H_2O$
$2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} + 10H_m^+ \rightarrow 2,5ATP^{4-} + 2,5H_2O + 7,5H^+$
$NADH + 3,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} \rightarrow NAD^+ + 2,5ATP^{4-} + 3,5H_2O$

A reação de formação da ATP, a quarta das reações mostradas na Tabela 5.17, é apresentada de forma a balancear a reação de oxidação da NADH. A forma estequiométrica da reação de formação da ATP é a seguinte:



A Tabela 5.18 resume as equações utilizadas conforme o método descrito no Capítulo 4 para os componentes da Oxidação Fosforilativa da NADH. O efeito do potencial elétrico está inserido nas equações, como feito para o Ciclo de Krebs.

Tabela 5.18 Equações da Exergia dos Componentes da Oxidação Fosforilativa

Componente	Equação da Exergia
NAD	$E_{NAD} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{NAD}^0 + \bar{R}T_o \ln[NAD]$
NADH mitocôndria	$E_{NADH} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{NADH}^0 + \bar{R}T_o \ln[NADH] + F\psi_{NADH}$
Q	$E_Q = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_Q^0 + \bar{R}T_o \ln[Q]$
QH ₂	$E_{QH_2} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{QH_2}^0 + \bar{R}T_o \ln[QH_2] + 2F\psi_{QH_2}$
cyt _{ox}	$E_{\text{cyt}_{ox}} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{\text{cyt}_{ox}}^0 + \bar{R}T_o \ln[\text{cyt}_{ox}]$
cyt _{red}	$E_{\text{cyt}_{red}} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{\text{cyt}_{red}}^0 + \bar{R}T_o \ln[\text{cyt}_{red}] + F\psi_{\text{cyt}_{red}}$
ATP	$E_{ATP} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{ATP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ATP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \right. \\ \left. + K_1 K_2 [Mg^{2+}]^2 + \frac{K_3}{[H^+]} (1 + K_4 [Mg^{2+}]) + \frac{K_3 K_5}{[H^+]^2} + \frac{K_3 K_5 K_6}{[H^+]^3} + \right. \\ \left. + \frac{K_3 K_5 K_6 K_7}{[H^+]^4} \right]$
ADP	$E_{ADP} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{ADP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ADP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \right. \\ \left. + \frac{K_2}{[H^+]} (1 + K_3 [Mg^{2+}]) + \frac{K_2 K_4}{[H^+]^2} + \frac{K_2 K_4 K_5}{[H^+]^3} \right]$

Continuação da Tabela 5.18

Componente	Equação da Exergia
P _i H	$E_{P_iH} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_{P_iH}^0 + \bar{R}T_o \ln[P_iH] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} + \frac{K_2 K_3}{[H^+]^2} \right]$
H	$E_H = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_H^0$
H _m	$E_{H_m} = \sum_i \nu_i E_{\text{elementos}}^0 + \Delta_f G_H^0 + F\psi_{H_m}$

A Tabela 5.19 resume a Oxidação Fosforilativa para o NADH com os valores numéricos resultantes da análise para a Condição 1 (298,15K). A eficiência exergética é calculada pela Equação 4.29.

Tabela 5.19 Resumo da Oxidação Fosforilativa da NADH – Condição 1 (298,15K)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$NADH + 5H^+ + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2 + 4H_m^+$	49127,2	49196,9	-69,7
$QH_2 + 2cyt_{ox}^{3+} + 2H^+ \rightarrow Q + 2cyt_{red}^{2+} + 4H_m^+$	86638,4	87134,7	-496,3
$2cyt_{red}^{2+} + 4H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow 2cyt_{ox}^{3+} + 2H_m^+ + H_2O$	52222,0	51728,9	493,2
$2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} + 10H_m^+ \rightarrow$ $\rightarrow 2,5ATP^{4-} + 2,5H_2O + 7,5H^+$	14187,6	14071,2	116,4
$NADH + 3,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} \rightarrow NAD^+ + 2,5ATP^{4-} + 3,5H_2O$	482,6	439,1	43,5
	Eficiência Exergética		91,0%

A Oxidação Fosforilativa promove a oxidação de 10 moléculas de NADH para cada molécula de glicose, gerando 25 moléculas de ATP via oxidação

fosforilativa (duas moléculas provenientes da Glicólise e oito do Ciclo de Krebs), mas nos resultados é mostrada apenas a oxidação de uma molécula de NADH, a qual gera 2,5 moléculas de ATP. A cada quatro íons Hidrogênio que passam na enzima ATPase, uma molécula de ATP é gerada, para balancear a reação geral de oxidação da molécula da NADH.

Para a oxidação da molécula NADH, o resultado da exergia destruída para a Condição 1 foi de 43,5kJ/mol de NADH, e portanto 435,0kJ/mol de glicose, com uma eficiência exérgica de 91,0%. A exergia dos reagentes foi de 482,6kJ/mol e dos produtos, o valor foi de 439,1kJ/mol. Não há componentes que representem perdas neste processo.

Na Tabela 5.20 estão os resultados para a Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25). Para o cálculo da eficiência exérgica também é utilizada a Equação 4.29.

Tabela 5.20 Resumo da Oxidação Fosforilativa da NADH – Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$NADH + 5H^+ + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2 + 4H_m^+$	54561,4	54680,0	-118,6
$QH_2 + 2cyt_{ox}^{3+} + 2H^+ \rightarrow Q + 2cyt_{red}^{2+} + 4H_m^+$	90899,4	91310,9	-411,5
$2cyt_{red}^{2+} + 4H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow 2cyt_{ox}^{3+} + 2H_m^+ + H_2O$	52215,5	51714,3	501,3
$2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} + 10H_m^+ \rightarrow 2,5ATP^{4-} + 2,5H_2O + 7,5H^+$	15644,2	15375,2	269,0
$NADH + 3,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} \rightarrow NAD^+ + 2,5ATP^{4-} + 3,5H_2O$			
	526,7	286,5	240,2
	Eficiência Exérgica		54,4%

Para a Condição 2 a exergia destruída foi de 240,2kJ/mol de NADH (mais de cinco vezes maior que na Condição 1), ou 2401,7kJ/mol de glicose. A diferença está no valor da exergia destruída quando da formação da ATP, que será discutida

posteriormente. A eficiência exergética consequentemente foi menor, 54,4%. A exergia dos reagentes foi de 526,7kJ/mol e o valor da exergia dos produtos foi de 286,5kJ/mol.

Da mesma forma como feito anteriormente, a análise da Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25) depende dos dados disponíveis na literatura. Novamente é possível apenas uma análise global do processo. Para a Oxidação Fosforilativa da NADH têm-se os resultados mostrados na Tabela 5.21. A eficiência exergética foi calculada pela Equação 4.29.

Tabela 5.21 Resumo da Oxidação Fosforilativa da NADH – Condição 3 (313,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$NADH + 3,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 2,5ADP^{3-} + 2,5P_iH^{2-} \rightarrow NAD^+ + 2,5ATP^{4-} + 3,5H_2O$	531,6	271,0	260,5
	Eficiência Exergética		51,0%

A exergia destruída para a Condição 3 foi de 260,5kJ/mol de NADH (8% maior que na Condição 2), ou 2605,5kJ/mol de glicose, com uma eficiência exergética de 51,0%. A exergia dos reagentes foi de 531,6kJ/mol e o valor da exergia dos produtos foi de 271,0kJ/mol. Não há valores de exergia perdida no processo.

Lems *et al.* [90] avaliaram a Oxidação Fosforilativa considerando duas etapas, uma sendo a oxidação das moléculas de NADH e de FADH₂ e outra sendo a formação da ATP via ATPase. A comparação com os valores obtidos neste trabalho será feito após a análise da oxidação da molécula de FADH₂ onde serão analisados os valores de ambas as oxidações, da NADH e da FADH₂.

5.3.2 Oxidação da Molécula de FADH₂

A Tabela 5.22 mostra as reações da oxidação da molécula de FADH₂ conforme a Figura 3.4, a qual apresenta reações similares às da Tabela 5.17. As três

primeiras reações correspondem à oxidação da molécula de $FADH_2$ e a quarta reação é a formação da ATP.

Tabela 5.22 Reações da Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$

$FADH_2 + Q \rightarrow FAD + QH_2$
$QH_2 + 2cyt_{ox}^{3+} + 2H^+ \rightarrow Q + 2cyt_{red}^{2+} + 4H_m^+$
$2cyt_{red}^{2+} + 4H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow 2cyt_{ox}^{3+} + 2H_m^+ + H_2O$
$1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} + 6H_m^+ \rightarrow 1,5ATP^{4-} + 1,5H_2O + 4,5H^+$
$FADH_2 + 1,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} \rightarrow FAD + 1,5ATP^{4-} + 2,5H_2O$

A Tabela 5.23 resume as equações utilizadas conforme o método descrito no Capítulo 4 para os componentes da Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$. O efeito do potencial elétrico está inserido nestas equações, conforme já discutido no Ciclo de Krebs.

Tabela 5.23 Equações da Exergia dos Componentes da Oxidação Fosforilativa

Componente	Equação da Exergia
FAD	$E_{FAD} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{FAD}^0 + \bar{R}T_o \ln[FAD]$
$FADH_2$	$E_{FADH_2} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{FADH_2}^0 + \bar{R}T_o \ln[FADH_2] + 2F\psi_{FADH_2}$
Q	$E_Q = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_Q^0 + \bar{R}T_o \ln[Q]$
QH_2	$E_{QH_2} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{QH_2}^0 + \bar{R}T_o \ln[QH_2] + 2F\psi_{QH_2}$
cyt_{ox}	$E_{cyt_{ox}} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{cyt_{ox}}^0 + \bar{R}T_o \ln[cyt_{ox}]$
cyt_{red}	$E_{cyt_{red}} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{cyt_{red}}^0 + \bar{R}T_o \ln[cyt_{red}] + F\psi_{cyt_{red}}$

Continuação da Tabela 5.23

Componente	Equação da Exergia
ATP	$E_{ATP} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{ATP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ATP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + K_1 K_2 [Mg^{2+}]^2 + \frac{K_3}{[H^+]} (1 + K_4 [Mg^{2+}]) + \frac{K_3 K_5}{[H^+]^2} + \frac{K_3 K_5 K_6}{[H^+]^3} + \frac{K_3 K_5 K_6 K_7}{[H^+]^4} \right]$
ADP	$E_{ADP} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{ADP}^0 + \bar{R}T_o \ln[ADP] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} (1 + K_3 [Mg^{2+}]) + \frac{K_2 K_4}{[H^+]^2} + \frac{K_2 K_4 K_5}{[H^+]^3} \right]$
P _i H	$E_{P_iH} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_{P_iH}^0 + \bar{R}T_o \ln[P_iH] - \bar{R}T_o \ln \left[1 + K_1 [Mg^{2+}] + \frac{K_2}{[H^+]} + \frac{K_2 K_3}{[H^+]^2} \right]$
H	$E_H = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_H^0$
H _m	$E_{H_m} = \sum_i \nu_i E_{elementos}^0 + \Delta_f G_H^0 + F\psi_{H_m}$

A Tabela 5.24 resume a Oxidação Fosforilativa para a FADH₂ com os valores numéricos resultantes para a Condição 1 (298,15K). A eficiência exergética é calculada pela Equação 4.31.

Na Oxidação Fosforilativa são oxidadas duas moléculas de FADH₂ para cada molécula de glicose, gerando três moléculas de ATP. Para balancear a equação estequiométrica da reação de oxidação da FADH₂ utiliza-se 1,5 moléculas de ATP.

Para a oxidação da molécula de FADH₂, a exergia destruída na Condição 1 foi de 55,3kJ/mol de FADH₂, e portanto são 110,5kJ/mol de glicose, com uma eficiência exergética de 82,9%. O valor da exergia dos reagentes foi de 322,5kJ/mol e o valor da exergia dos produtos foi de 267,3kJ/mol.

Tabela 5.24 Resumo da Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$ – Condição 1 (298,15K)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$FADH_2 + Q \rightarrow FAD + QH_2$	51663,2	51674,6	-11,4
$QH_2 + 2cyt_{ox}^{3+} + 2H^+ \rightarrow Q + 2cyt_{red}^{2+} + 4H_m^+$	86638,4	87134,7	-496,3
$2cyt_{red}^{2+} + 4H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow 2cyt_{ox}^{3+} + 2H_m^+ + H_2O$	52222,0	51728,9	493,2
$1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} + 6H_m^+ \rightarrow$ $\rightarrow 1,5ATP^{4-} + 1,5H_2O + 4,5H^+$	8512,6	8442,7	69,8
$FADH_2 + 1,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} \rightarrow FAD + 1,5ATP^{4-} + 2,5H_2O$			
	322,5	267,3	55,3
	Eficiência Exergética		82,9%

Na Tabela 5.25 estão os resultados para a Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25). O valor da eficiência exergética é calculado pela Equação 4.31.

Tabela 5.25 Resumo da Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$ – Condição 2 (298,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$FADH_2 + Q \rightarrow FAD + QH_2$	57376,7	57387,7	-11,4
$QH_2 + 2cyt_{ox}^{3+} + 2H^+ \rightarrow Q + 2cyt_{red}^{2+} + 4H_m^+$	90899,4	91310,9	-411,5
$2cyt_{red}^{2+} + 4H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow 2cyt_{ox}^{3+} + 2H_m^+ + H_2O$	52215,5	51714,3	501,3
$1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} + 6H_m^+ \rightarrow$ $\rightarrow 1,5ATP^{4-} + 1,5H_2O + 4,5H^+$	9386,5	9225,1	161,4
$FADH_2 + 1,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} \rightarrow FAD + 1,5ATP^{4-} + 2,5H_2O$			
	415,5	175,7	239,8
	Eficiência Exergética		42,3%

Na Condição 2, a exergia destruída foi de 239,8kJ/mol de $FADH_2$ (mais de três vezes maior que na Condição 1), ou 479,5kJ/mol de glicose, e a eficiência exergética foi de 42,3%. Da mesma forma como na oxidação da NADH, o valor mais elevado para a exergia destruída deve-se à formação da ATP via ATPase.

Na análise da Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25) a Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$ é analisada apenas globalmente, como feito para a Oxidação Fosforilativa da NADH, para o Ciclo de Krebs e para a Glicólise, devido a falta de dados na literatura para a análise de cada reação. Para a Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$ têm-se os resultados mostrados na Tabela 5.26. A eficiência exergética é calculada pela Equação 4.31.

Tabela 5.26 Resumo da Oxidação Fosforilativa da $FADH_2$ – Condição 3 (313,15K, pH 8 e Força Iônica 0,25)

Reação Química	Exergia Reagentes [kJ/mol]	Exergia Produtos [kJ/mol]	Exergia Destruída [kJ/mol]
$FADH_2 + 1,5H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 1,5ADP^{3-} + 1,5P_iH^{2-} \rightarrow FAD + 1,5ATP^{4-} + 2,5H_2O$			
	420,1	166,4	253,7
	Eficiência Exergética		39,6%

A exergia destruída foi de 253,7kJ/mol de $FADH_2$ (6% maior que na Condição 2), ou 507,4kJ/mol de glicose, com uma eficiência exergética de 39,6%. O valor da exergia dos reagentes foi de 420,1kJ/mol e dos produtos foi de 166,4kJ/mol.

Lems *et al.* [90] dividiram a análise da Oxidação Fosforilativa em duas partes, uma referente a oxidação das moléculas de NADH e de $FADH_2$ e outra referente a formação da ATP, sendo que o valor total da exergia destruída foi de 826kJ/mol. Neste valor considera-se a oxidação de 8 moléculas de NADH e 4 moléculas de $FADH_2$, diferente das 10 moléculas de NADH e 2 de $FADH_2$ utilizada neste trabalho. Lems *et al.* [90] consideraram que duas das moléculas de NADH que são formadas na Glicólise ao entrarem na mitocôndria se tornam duas moléculas de $FADH_2$. Entretanto não existe uma conclusão certa dessa transformação no metabolismo celular existindo divergências entre diversos autores [99] [100] [101] [102]. Há sim uma perda devido ao transporte das duas moléculas de NADH geradas na Glicólise para dentro da mitocôndria (através do transportador glicerofosfato),

mas tal condição não foi analisada neste trabalho devido à falta de dados na literatura para uma análise conclusiva. Já que a oxidação da molécula de FADH gera menos moléculas de ATP, no trabalho de Lems *et al.* [90] são formadas 26 moléculas de ATP, e neste trabalho são formadas 28 moléculas de ATP.

É considerada na análise feita por Lems *et al.* [90] o potencial elétrico na oxidação das moléculas de NADH e FADH, mas a forma de avaliação é diferente. A metodologia de cálculo destes autores apenas considera a variação da exergia dos íons Hidrogênio acopladas à NADH e à FADH e não dos componentes em si. Na formação da ATP estes autores só consideram a exergia do terminal fosfato. Também são desconsideradas a exergia de alguns componentes, como o gás Oxigênio e a água. Na reação de formação da ATP uma molécula de água é gerada, como pode ser visto na Equação 3.35. Os autores ao desconsiderarem a exergia da água obtém um valor de exergia destruída maior. Para efeito de comparação, é incluída na exergia calculada por este autor, a exergia da água (9,5kJ/mol, conforme Apêndice C), mais 26 moléculas de água devido a reação de formação da ATP. A Tabela 5.27 compara os valores obtidos neste trabalho com os de Lems *et al.* [90]. O valor da exergia adaptada de Lems *et al.* [90] é menor que os valores obtidos na Condição 1 deste trabalho, da mesma forma que foi visto nas comparações da Glicólise e do Ciclo de Krebs.

Tabela 5.27 Comparação dos valores de Lems *et al.* [90] com este trabalho para a Oxidação Fosforilativa

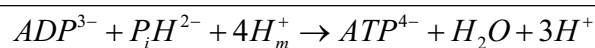
	Exergia destruída calculada por Lems <i>et al.</i> [90] [kJ/mol]	Exergia destruída adaptada de Lems <i>et al.</i> [90] [kJ/mol]	Exergia destruída calculada neste trabalho [kJ/mol]
Exergia dos	2305,0	2305,0	5471,1
Reagentes	8 NADH e 4 FADH ₂		10 NADH e 2FADH ₂
Exergia dos	1479,0	1840,0	4925,6
Produtos	26 ATP e 12 H ₂ O	26 ATP e 38 H ₂ O	28 ATP e 40H ₂ O
Exergia Destruída por ATP formada	31,8	17,9	19,5

A formação da ATP faz parte de todo o processo da Oxidação Fosforilativa. Através da oxidação da NADH encontrou-se 50,1kJ/mol de exergia destruída para a produção de 2,5ATPs e através da oxidação da FADH₂ encontrou-se 60,2kJ/mol de exergia destruída para a produção de 1,5ATP. Para cada ATP tem-se 20kJ/mol de exergia destruída quando produzida pela oxidação da NADH e de 40,1kJ/mol quando produzida pela FADH₂. Com isto mostra-se que a formação da ATP pela oxidação da FADH₂ apresenta o dobro de exergia destruída em relação a formação da ATP pela oxidação da NADH.

5.3.3 Formação da ATP via ATPase

A última parte da Oxidação Fosforilativa é a última reação mostrada na Figura 3.4 que é a formação da ATP através da enzima ATPase. Por ser uma reação importante, mostra-se aqui a análise exergética da formação de uma molécula de ATP. A Tabela 5.28 apresenta a reação química de formação da ATP via ATPase.

Tabela 5.28 Reação da Oxidação Fosforilativa para a Formação da ATP



A Tabela 5.29 resume os valores numéricos para a formação da ATP na Oxidação Fosforilativa para todas as condições de estudo.

Tabela 5.29 Comparação da Oxidação Fosforilativa para a ATPase

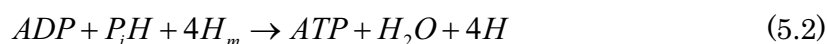
Reação Química	Exergia Destruída [kJ/mol]		
	Condição 1	Condição 2	Condição 3
$ADP^{3-} + P_i H^{2-} + 4H_m^+ \rightarrow ATP^{4-} + H_2O + 3H^+$	46,5	107,6	113,8

O valor da exergia destruída foi de 46,5kJ/mol de ADP³⁻ para Condição 1 (298,15K), de 107,6kJ/mol de ADP³⁻ a Condição 2 (298,15K, pH 7 e Força Iônica

0,25), mais que o dobro da Condição 1, e para a Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25) foi encontrado um valor de 113,8kJ/mol de ADP^{3-} para a exergia destruída (6% maior que na Condição 2). Considerando que são produzidas 28 ATPs para cada glicose, tem-se os seguintes valores de exergia destruída: 1303,3kJ/mol de glicose para a Condição 1, 3012,6kJ/mol de glicose para a Condição 2 e 3185,7kJ/mol de glicose para a Condição 3.

O valor da exergia destruída encontrado por Lems *et al.* [89] para a formação da ATP foi de 27kJ/mol. Novamente os autores desconsideraram o valor da exergia de alguns componentes, como a exergia do íon fosfato (P_iH). Estes autores também consideraram os dados do citosol para a formação da ATP, o que não corresponde à realidade na mitocôndria, devido a diferença no pH entre o citosol e a mitocôndria. Outra diferença é que estes autores encontraram o valor de 21kJ/mol para diferença entre a exergia dos íons Hidrogênio entre cada lado da membrana. Neste trabalho o valor encontrado foi de 25kJ/mol. A divergência está no valor do potencial elétrico intermembrana, que neste trabalho foi considerado 0,26V, o qual foi obtido de Alberty [110], o qual é um valor mais atualizado que Lems *et al.* [90] utilizaram, de 0,22V, obtido de Mitchell & Moyle [112].

A representação bioquímica da formação da ADP não pode ser utilizada diretamente para a análise da formação da ATP, porque na representação $ADP + P_i \rightarrow ATP + H_2O$ não estão presentes os efeitos da força motriz decorrentes da diferença de potencial entre as membranas da mitocôndria, gerada pela diferença na concentração de íons Hidrogênio. Para incorporar estes efeitos na representação bioquímica da reação de formação da ATP, deve-se artificialmente adicionar quatro íons Hidrogênio em cada lado da reação. Assim a força motriz está incorporada na diferença da exergia entre os íons Hidrogênio existentes em cada lado da membrana (H_m e H). A reação de formação da ATP na representação bioquímica pode, então, ser escrita da seguinte forma:

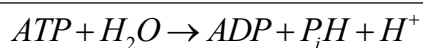


5.3.4 Reação de Hidrólise da ATP

É interessante analisar a reação de hidrólise da molécula de ATP, no qual um dos terminais fosfato são retirados da molécula e a energia liberada no

processo é utilizada em muitas reações celulares. Os resultados encontrados podem ser comparados com os de Lems *et al.* [89]. A Tabela 5.30 mostra a reação de hidrólise da ATP.

Tabela 5.30 Reação de Hidrólise da ATP



A Tabela 5.31 mostra uma comparação da exergia destruída com Lems *et al.* [89] para a reação mostrada na Equação 4.2 e a energia livre de Gibbs, reportado por Nelson & Cox [99].

Tabela 5.31 Comparação dos valores de Lems *et al.* [89] com este trabalho para a Formação da ATP

Reação Química	Exergia destruída calculada por Lems <i>et al.</i> [89] [kJ/mol]	Exergia destruída calculada neste trabalho [kJ/mol]	Energia Livre de Gibbs da reação [kJ/mol]
$ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_iH + H^+$			
	57,0	53,8	-52,0*
*Dado retirado de Nelson & Cox [99]			

O valor encontrado por Lems *et al.* [89] foi de 57,0kJ/mol e o valor encontrado neste trabalho foi de 53,8kJ/mol. A diferença nos valores é devido a vários fatores. Um fator é o uso da representação bioquímica da reação por estes autores, já discutido anteriormente. Além disso os autores só avaliaram a exergia do terminal fosfato da ATP e neste trabalho foi considerada a exergia da molécula inteira de ATP. Lems *et al.* [89] encontraram o valor da energia livre de Gibbs de formação do composto H_4ATP como sendo -2672,1kJ/mol. Neste trabalho o valor da energia livre de Gibbs de formação do composto ATP^{4-} é de -2768,10kJ/mol, retirado de Alberty [110] (Apêndice C). O valor da concentração da ATP no citosol utilizado pelos autores é de 1,85μM e foi utilizado no cálculo da Tabela 5.31. Foram utilizadas as constantes de equilíbrio das reações de dissociação da Condição 2 (Tabela C.5),

igual às utilizadas por Lems *et al.* [89]. O valor da exergia da água utilizado por estes autores é de 0,9kJ/mol, obtido por Szargut *et al.* [96] em 1988, já neste trabalho é utilizado um valor mais recente de Szargut *et al.* [97] de 2005, de 9,49kJ/mol.

5.4 Análise Global da Degradação da Glicose

Cada molécula de glicose produz duas moléculas de ATP na Glicólise, mais duas moléculas de ATP no Ciclo de Krebs e após a oxidação das moléculas de NADH e FADH₂ são geradas mais 28 moléculas de ATP, totalizando 32 moléculas de ATP formadas. O resultado final do balanço é mostrado na Tabela 5.32.

Tabela 5.32 Reações da Degradação Total da Glicose

$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD \rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$
$2P^- + 8NAD^+ + 2FAD + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 4H_2O \rightarrow$ $\rightarrow 8NADH + 8H^+ + 2FADH_2 + 2ATP^{4-} + 6CO_2$
$10NADH + 35H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 25ADP^{3-} + 25P_iH^{2-} \rightarrow 10NAD^+ + 25ATP^{4-} + 35H_2O$
$2FADH_2 + 3H^+ + O_2 + 3ADP^{3-} + 3P_iH^{2-} \rightarrow 2FAD + 3ATP^{4-} + 5H_2O$
$G + 32ADP^{3-} + 32P_iH^{2-} + 32H^+ + 6O_2 \rightarrow 32ATP^{4-} + 38H_2O + 6CO_2$

A Tabela 5.33 resume os resultados encontrados neste trabalho para todas as Condições discutidas, sendo possível comparar o aumento da exergia destruída nos processos à medida que se afasta do equilíbrio, assim como as percentagens de cada reação no valor total da exergia destruída.

Verifica-se que o valor da exergia destruída total para a Condição 1 (298,15K) foi de 952,0kJ/mol. Já para a Condição 2 (298,15K, pH 7 e 8 e Força Iônica 0,25) a exergia destruída foi de 3427,6kJ/mol (mais de três vezes maior que na Condição 1). Para a Condição 3 (313,15K, pH 7 e Força Iônica 0,25), o valor encontrado foi de 3669,6kJ/mol (7% maior que na Condição 2). A exergia destruída aumentou à medida que a condição estudada se afastou da condição mais próxima

do equilíbrio, que é a Condição 1, mostrando que as reações analisadas apresentam uma coerência com a realidade celular. Interessante notar que o transporte de íons pelas membranas é a maior fonte de irreversibilidades (Oxidação Fosforilativa da NADH e da FADH₂) e não as reações químicas de degradação (na Glicólise e no Ciclo de Krebs).

Tabela 5.33 Comparação da Degradação da Glicose para as Condições Estudadas

Reação	Exergia Destruída [kJ/mol]		
	Condição 1	Condição 2	Condição 3
$G + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} + 2NAD \rightarrow$ $\rightarrow 2P^- + 2ATP^{4-} + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$	113,1 (11,9%)	192,0 (5,6%)	212,1 (5,8%)
$2P^- + 8NAD^+ + 2FAD + 2ADP^{3-} + 2P_iH^{2-} +$ $+4H_2O \rightarrow 8NADH + 8H^+ + 2FADH_2 +$ $+2ATP^{4-} + 6CO_2$	293,4 (30,8%)	354,4 (10,3%)	344,6 (9,4%)
$10NADH + 35H^+ + \frac{1}{2}O_2 + 25ADP^{3-} +$ $+25P_iH^{2-} \rightarrow 10NAD^+ + 25ATP^{4-} + 35H_2O$	435,0 (45,7%)	2401,7 (70,1%)	2605,5 (71,0%)
$2FADH_2 + 3H^+ + O_2 + 3ADP^{3-} + 3P_iH^{2-} \rightarrow$ $\rightarrow 2FAD + 3ATP^{4-} + 5H_2O$	110,5 (11,6%)	479,5 (14,0%)	507,4 (13,8%)
$G + 32ADP^{3-} + 32P_iH^{2-} + 32H^+ + 6O_2 \rightarrow 32ATP^{4-} + 38H_2O + 6CO_2$	952,0	3427,6	3669,6

Os valores encontrados neste trabalho estão próximos do valor da energia livre de Gibbs, para a degradação total da molécula de glicose, de -2840kJ/mol [99]. Este valor corresponde às medições do ambiente celular a 298,15K, 1atm, pH 7, o que corresponde a uma condição próxima à da Condição 2 (3427,6kJ/mol), entretanto não há como se afirmar com certeza pois não há menção da força iônica pelo autor. Independentemente da questão, é de se esperar que quanto mais a condição se afaste do equilíbrio, maior é a exergia destruída. Principalmente, são considerados na avaliação deste trabalho todos os efeitos presentes no meio celular, como descritos no Capítulo 4, e principalmente o potencial elétrico, que como já citado, tem efeito significativo.

Não está sendo considerado neste trabalho o transporte do NADH

formado no citosol, durante a Glicólise, para a mitocôndria através de um canal de transporte chamado transportador glicerofosfato. No transporte através de uma membrana há sempre uma perda o que representará uma exergia destruída, como já comentado. Neste trabalho foi considerada a avaliação de cada etapa do processo, e em todas as reações, os efeitos do potencial elétrico nas reações. A avaliação, como discutida e mostrada, é muito mais representativa das interações metabólicas. Também nesta análise foi avaliada a exergia total de todos os componentes, mesmo que intermediários, como, por exemplo, os citocromos.

A Tabela 5.34 compara os valores encontrados neste trabalho para a degradação total da molécula de glicose, na Condição 1, com os avaliados por Lems *et al.* [90], mais os valores adaptados deste autor considerando a exergia da água e do gás carbônico.

Tabela 5.34 Comparação dos valores de Lems *et al.* [90] com este trabalho para a degradação total da molécula de Glicose

Termo	Exergia calculada por Lems <i>et al.</i> [90] [kJ/mol]	Exergia adaptada de Lems <i>et al.</i> [90] [kJ/mol]	Exergia equivalente deste trabalho [kJ/mol]
Glicose	2955,0	2955,0	2961,0
6 Oxigênio	0,0	0,0	24,0
30 ADP	0,0	0,0	-
Exergia dos Reagentes	2955,0	2955,0	6762,4
6 Gás Carbônico	0,0	119,4	119,4
Água	0,0	361,0	361,0
	6 moléculas	38 moléculas	38 moléculas
Reação de Formação da ATP	1707,0	1707,0	1721,6
	30 moléculas	30 moléculas	32 moléculas
Exergia dos Produtos	1707,0	2187,4	5675,3
Exergia Destruída	1248,0	767,6	952,0

O valor reportado por Lems *et al.* [90], utilizando a representação bioquímica, foi de 1248kJ/mol e, como já discutido anteriormente, há divergências

em diversas considerações. Quando se adicionam os valores das exergias da água (9,5kJ/mol) e do gás carbônico (19,9kJ/mol) na exergia dos produtos nos resultados de Lems *et al.* [90] o resultado final, de 767,7kJ/mol, é menor que na Condição 1, como tem sido verificado em todas as outras comparações (Tabelas 5.6, 5.13 e 5.27). Lems *et al.* [90] comentaram que os efeitos do potencial elétrico podem resultar em alterações nos valores. Os resultados deste trabalho comprovam que esta avaliação resulta em alterações significativas.

Para a avaliação da eficiência exergética é utilizada primeiramente a abordagem discutida no Capítulo 4 que separou as eficiências de acordo com a produção da ATP (2 na Glicólise, 2 no Ciclo de Krebs, 25 na Oxidação da NADH e 3 na Oxidação da FADH₂). A Tabela 5.35 mostra os resultados para todas as condições estudadas, além do valor da eficiência exergética ponderada.

Tabela 5.35 Quadro Resumo da Eficiência Exergética

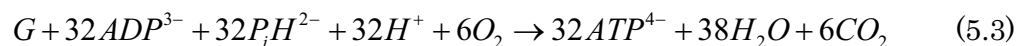
ATPs Formadas	Eficiência Exergética		
	Condição 1	Condição 2	Condição 3
2 ATPs →Glicólise	88,2%	87,6%	87,2%
2 ATPs →Ciclo de Krebs	75,5%	75,2%	75,3%
25 ATPs →Oxidação Fosforilativa NADH	68,7%	40,9%	38,4%
3 ATPs →Oxidação Fosforilativa FADH ₂	62,6%	31,8%	29,8%
Eficiência Exergética Ponderada	69,8%	45,1%	43,0%

As ATPs formadas através da oxidação da molécula de FADH₂, além de produzir um número menor de ATPs tem uma eficiência menor, aproximadamente 30%, que as ATPs formadas pela oxidação da NADH, o qual foi de aproximadamente 40%. Também é esperado que à medida que mais reações sejam necessárias para a formação da ATP, a eficiência na produção da ATP diminua e quanto mais longe do equilíbrio menor a eficiência devido à maior destruição de exergia no processo, resultando numa eficiência geral de 43,0% para a Condição 3 e de 45,1% para a Condição 2, e de 69,8% para a Condição 1.

Embora as moléculas de ATP na Glicólise e no Ciclo de Krebs sejam formadas em seus processos intermediários, a formação efetivamente só ocorre se o processo como um todo ocorrer, devido às condições de equilíbrio celular, por isso foi

mantida a eficiência da fase como um todo (maiores detalhes sobre o controle e regulação celular podem ser encontradas na literatura de Bioquímica [99] [100] [101] [102]).

Também é possível utilizar a equação final que representa a degradação total da molécula de glicose para o cálculo da exergia destruída e da eficiência exergética, como discutido no Capítulo 4.



Os resultados utilizando-se a Equação 4.38 para o cálculo da eficiência exergética estão na Tabela 5.36, junto com os valores encontrados anteriormente neste trabalho, analisando-se reação a reação. Os valores da exergia individual dos componentes da Equação 5.3 podem ser encontrados no Apêndice D.

Tabela 5.36 Comparação das condições estudadas

	Condição 1	Condição 2	Condição 3
	Exergia Destruída [kJ/mol]		
Reação a Reação	952,0	3427,6	3669,6
Equação Geral	1087,1	3325,6	3557,8
	Eficiência Exergética		
Reação a Reação	69,8%	45,1%	43,0%
Equação Geral	83,9%	51,5%	48,5%

O valor da exergia destruída, pela Equação 5.3, foi de 1087,1kJ/mol para Condição 1, 3325,6kJ/mol na Condição 2 e 3557,8kJ/mol na Condição 3. As eficiências exergéticas encontradas foram de 83,9%, para a Condição 1, 51,5% para a Condição 2, e 48,5% para a Condição 3.

Entretanto, ao se verificar em detalhes há várias restrições ao uso da Equação 4.38, a qual é baseada na equação geral da degradação da glicose. Uma das restrições é que são formadas ATPs em dois ambientes celulares distintos, citosol (pH 7) e mitocôndria (pH 8). Mesmo que se insiram estas características na equação da eficiência exergética (2 moléculas de ATP para o pH 7 e 30 para o pH 8), o valor

da eficiência exergética passa a ser 49,9% para a Condição 2 e 47,6% para a Condição 3, e não diferindo para a Condição 1, pois não é levado em consideração o pH do meio. Outra restrição é que não é possível levar em consideração o potencial elétrico na formação dos componentes e consequentemente na formação do potencial intermembrana. Este efeito, nas Condições 2 e 3 mostradas neste trabalho, produz uma exergia destruída maior e consequentemente uma eficiência exergética menor.

É sabido que as células regulam os mecanismos de produção celular baseado na demanda energética. Nelson & Cox [99] reportam uma eficiência energética de aproximadamente 60% para a glicose. Nas Condições 2 e 3, a eficiência em geral é de aproximadamente 45%, a qual já é menor que os 60%. Este resultado menor já era esperado, pois a análise exergética considera todas as perdas dos processos e deve dar uma eficiência menor. Demirel [88] baseado nos trabalhos de Stucki [34] [35], apresentou quatro modos de produção de ATP nas células, variando de uma forma mais econômica em termos de energia até a máxima produção de ATP, e encontrou que a eficiência máxima seria de 53% se considerado o modo mais econômico de produção da ATP e de 41% para a máxima potência de saída, que seria a maior quantidade de ATPs formadas. Considerando tais resultados, a eficiência exergética encontrada neste trabalho parece estar próxima da realidade.

Capítulo 6

Discussões Finais

Neste trabalho foi avaliado o metabolismo da glicose no ambiente celular humano através de uma análise exergética. A degradação da molécula da glicose ocorre formando gás carbônico, água e ATP com o consumo de gás Oxigênio. Uma análise exergética é utilizada para mostrar os pontos de maior perda de energia e também avaliar a eficiência pela Segunda Lei da Termodinâmica.

Para isso foi ampliada a metodologia de avaliação exergética descrita por *Lems et al.* [89] para analisar a bioenergética celular da Glicólise, do Ciclo de Krebs e da Oxidação Fosforilativa, que correspondem às reações principais do metabolismo celular de todos os nutrientes. Para a análise exergética foram calculadas as exergias de todos os componentes presentes nas reações considerando os seguintes efeitos que afetam o equilíbrio dos compostos no meio celular: como concentração dos compostos, dissociações iônicas e metálicas, efeitos de interações iônicas e, principalmente, do potencial elétrico. Este último efeito é importante porque todas as reações mais importantes da célula ocorrem na mitocôndria e principalmente nas vizinhanças ou nas próprias membranas e o efeito da concentração de cargas (principalmente devido ao transporte de íons Hidrogênio) não só é primordial para a formação da ATP como afeta as reações do metabolismo celular.

Uma análise capaz de incorporar os efeitos do potencial elétrico estava faltando na literatura e ela foi realizada neste trabalho. Outra característica inovadora deste trabalho reside na utilização da representação química das reações. Esta abordagem considera os componentes na forma em que eles participam das

reações, considerando inclusive suas cargas. Os trabalhos de Lems *et al.* [89] [90] utilizados para comparação com os valores obtidos neste trabalho usam apenas a representação bioquímica, na qual os componentes são representados como neutros. A análise na representação bioquímica apresenta deficiências por não representar a realidade das reações metabólicas. Também não é possível descrever com exatidão a exergia dos componentes neutros devido à insuficiência de dados na literatura das constantes de equilíbrio das reações de todas as dissociações. A representação química empregada leva em conta aspectos que a representação bioquímica utilizada em outros trabalhos da literatura não consideram, principalmente em relação à formação de íons Hidrogênio, elementos primordiais para a formação do potencial elétrico intermembrana. Devido à exatidão da representação química, mostrou-se que não se justifica o uso da representação bioquímica.

Foram analisadas três condições de estudo, uma chamada de Condição 1, à uma temperatura de 298,15K, que é a condição mais próxima dos resultados encontrados na literatura, uma Condição 2 na qual o meio está a uma temperatura de 298,15K, mas agora sofre a influência do pH do meio (pH 7, no citosol e pH 8 na mitocôndria) e também da força iônica do meio (de valor igual a 0,25) e uma Condição 3, mais próxima da realidade celular, no qual a temperatura agora é de 313,15K, considerando também os efeitos do pH do meio e da força iônica.

A análise dos resultados mostrou uma exergia destruída de 952,0kJ/mol para a Condição 1 (298,15K). Para a Condição 2 (298,15K, pH 7 e 8 e força iônica 0,25), o valor da exergia destruída encontrada foi de 3427,7kJ/mol. O valor mais alto é esperado, pois os efeitos do pH do meio e da força iônica afastam o sistema do equilíbrio e conseqüentemente há um aumento da exergia destruída. Para a Condição 3 que corresponde a uma situação mais próxima da realidade celular (313,15K, pH 7 e 8 e força iônica 0,25), o valor encontrado foi de 3669,6kJ/mol para a exergia destruída.

Com base na análise de todas as fases do metabolismo da glicose (Glicólise, Ciclo de Krebs e Oxidação Fosforilativa) verificou-se que a maior fonte de irreversibilidades está na fase final, na Oxidação Fosforilativa, onde é formada a ATP via oxidação fosforilativa, com aproximadamente 85% das perdas totais. A Oxidação Fosforilativa corresponde basicamente ao transporte de íons através da membrana interna da mitocôndria para a formação do potencial necessário para a formação da ATP. O transporte de íons através das membranas representa, então,

uma maior perda que as reações químicas de degradação da molécula (na Glicólise e no Ciclo de Krebs).

Em relação à eficiência exergética, uma abordagem diferenciada foi proposta, pois as 32 ATPs formadas no metabolismo total da glicose não são produzidas ao final de todas as fases (na Oxidação Fosforilativa). Duas moléculas de ATP são formadas na Glicólise a uma eficiência exergética de aproximadamente 87% para as Condições 2 e 3, pois são as situações mais importantes. Para as duas moléculas de ATP produzidas no Ciclo de Krebs, a eficiência exergética encontrada foi de aproximadamente 75%, para todas as condições. Ao final da Oxidação Fosforilativa, das 28 moléculas de ATP formadas, 25 ATPs foram produzidas via oxidação da molécula de NADH a uma eficiência de aproximadamente 40% e para as 3 ATPs produzidas a partir da oxidação da molécula de FADH₂, a eficiência foi menor, de aproximadamente 30%. Através da ponderação para as 32 ATPs formadas, chega-se a uma eficiência exergética de aproximadamente 45%.

É reportado por Demirel [88] baseado nos trabalhos de Stucki [34] [35] que a eficiência exergética do metabolismo da glicose pode estar entre 53% e 41% dependendo da demanda necessária na célula, portanto, os valores encontrados estão coerentes baseados nos resultados desse autor. Nelson & Cox [99] reportam uma eficiência energética de aproximadamente 60% para a glicose. O valor encontrado neste trabalho, pela análise exergética, é menor que os 60%, o que já era esperado, pois a análise exergética considera todas as perdas dos processos e consequentemente apresenta uma eficiência menor.

Verificou-se neste trabalho que, em comparação com os resultados apresentados por Lems *et al.* [90], o potencial elétrico representa um aspecto importante e deve ser considerado na avaliação da exergia das reações metabólicas. Na própria reação de formação da ATP, a não consideração do potencial elétrico torna a reação impossível, pois é exatamente o potencial elétrico intermembrana formada que promove a força eletromotriz necessária ao funcionamento da enzima ATPase e a consequente formação da ATP.

O metabolismo da glicose representa apenas uma via metabólica possível, sendo complementada pelo metabolismo das proteínas e dos lipídios. De um modo geral todas as vias metabólicas seguem para o Ciclo de Krebs e, por conseguinte, para a Oxidação Fosforilativa para produzir ATP. Com este trabalho, foi possível analisar partes importantes do metabolismo celular, sendo possível

posteriormente complementar o estudo do metabolismo celular para todas as vias metabólicas, dos lipídeos e das proteínas, utilizando a metodologia desenvolvida, e assim avaliar a exergia destruída e a eficiência exergética.

A repercussão da análise de todas as vias metabólicas é a possibilidade de se caracterizar quais nutrientes apresentam o menor custo energético para o ser humano e aqueles que representam a maior fonte de energia. Desta maneira pode-se determinar qual nutriente apresenta a maior quantidade de energia por mol da substância, estabelecendo qual via metabólica é mais eficiente. Tal escolha pode ser responsável por uma inversão atual na forma com que se escolhem os alimentos. Passaria a se selecionar os alimentos de acordo com a eficiência metabólica e não simplesmente pela quantidade calórica, a qual representa a energia dos alimentos, mas não apresenta o quanto custa energeticamente para o corpo humano transformar a energia deste alimento em energia útil ao corpo humano (na forma de ATP).

Da mesma maneira que pode-se reavaliar a forma como consumimos alimentos, também é possível analisar a ação de medicamentos e efeitos colaterais, a possibilidade de se analisar os efeitos que, por exemplo, a febre afeta o metabolismo celular devido ao aumento da temperatura corporal. Interessante pensar nas ações possíveis de combate contra células cancerígenas.

A utilização de uma metodologia de otimização de variáveis e uma análise de sensibilidade poderia responder várias questões sobre o funcionamento do corpo humano, como o porque da temperatura do corpo humano ser aproximadamente 37°C e se o corpo humano é uma máquina térmica evolutiva perfeita em relação a eficiência na obtenção energética.

Referências Bibliográficas

- [1] MILLER, W.L.; *The Method of Willard Gibbs in Chemical Thermodynamics*; Chemical Reviews, Vol. 1, N°4, pp. 293-344, 1925.
- [2] CANNAN, R.K. & KIBRICK, A.; *Complex Formation between Carboxylic Acids and Divalent Metal Cations*; J. Am. Chem. Soc, Vol. 60, N° 10; pp. 2314-2320, 1938.
- [3] BURTON, K & KREBS, H.A.; *The free-energy changes associated with the individual steps of the tricarboxylic acid cycle, glycolysis and alcoholic fermentation and with the hydrolysis of the pyrophosphate groups of adenosinetriphosphate*; Biochem J., Vol. 54, N° 1, pp. 94-107, 1953.
- [4] STERN, J.R., OCHOA, S. & LYNEN, F.; *Enzymatic Synthesis of Citric Acid. V. Reaction of Acetyl Coenzyme A*; The Journal of Biological Chemistry, vol. 198, pp. 313-321, 1952.
- [5] SMITH, R.M. & ALBERTY, R.A.; *The Apparent Stability Constants of Ionic Complexes of Various Adenosine Phosphates with Divalent Cations*; J. Am. Chem. Soc., Vol. 78, N° 11, pp. 2376-2380, 1956.
- [6] SMITH, R.M. & ALBERTY, R.A.; *The Apparent Stability Constants of Ionic Complexes of Various Adenosine Phosphates with Monovalent Cations*; J. Phys. Chem., Vol. 60, N° 2, pp. 180-184, 1956.
- [7] WOLD, F. & BALLOU, C.E.; *Studies on the Enzyme Enolase. I. Equilibrium*; J. Biol. Chem., Vol. 227, pp. 301-312, 1957.

- [8] WOLD, F. & BALLOU, C.E.; *Studies on the Enzyme Enolase. II. Kinetic Studies*; J. Biol. Chem., Vol. 227, pp. 313-328, 1957.
- [9] PHILLIPS, R., EISENBERG, P., GEORGE, P. & RUTMAN, R.J.; *Thermodynamic Data for the Secondary Phosphate Ionizations of Adenosine, Guanosine, Inosine, Cytidine, and Uridine Nucleotides and Triphosphate*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 240, N° 11, 1965.
- [10] PHILLIPS, R.C., GEORGE, P. & RUTMAN, R.J.; *Thermodynamic Data for the Hydrolysis of Adenosine Triphosphate as a Function of pH, Mg²⁺ Ion Concentration, and Ionic Strength*; Journal of Biological Chemistry, Vol. 244, pp. 3330-3342, 1969.
- [11] TATE, S.S. & DATTA, S.P.; *The Equilibrium of the Reaction Catalyzed by Citrate Oxaloacetate-Lyase*; Biochem. J., Vol. 94, N° 470, 1965.
- [12] GEORGE, P, PHILLIPS, R.C. & RUTMAN, R.J.; *Estimates of Thermodynamic Data for the Formation of the Mg²⁺ Complexes of ATP and ADP at Zero Ionic Strength*; Biochemistry, Vol. 2, N° 3; pp. 508-512, 1963.
- [13] PHILLIPS, R.C., GEORGE, P. & RUTMAN, R.J.; *Thermodynamic Studies of the Formation and Ionization of the Magnesium(II) Complexes of ADP and ATP over the pH Range 5 to 9*; J. Am. Chem. Soc, Vol. 88, N° 12, pp. 2631-2640, 1966.
- [14] ALBERTY, R.A.; *Maxwell Relations for Thermodynamic Quantities of Biochemical Reactions*; Journal of the American Chemical Society, Vol. 91, N° 14, pp. 3899-3903, 1969.
- [15] ALBERTY, R.A.; *Effect of pH and Metal Ion Concentration on the Equilibrium Hydrolysis of Adenosine Triphosphate to Adenosine Diphosphate*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 91, N° 14, pp. 3899-3903, 1969.
- [16] GUYNN, R.W. & VEECH, R.L.; *The Equilibrium Constants of the Adenosine Triphosphate Hydrolysis and the Adenosine Triphosphate-Citrate Lyase Reactions*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 248, N° 20, pp. 6966-6972, 1973.

- [17] GUYNN, R.W., GELBERG, H.J., & VEECH, R.L.; *Equilibrium Constants of the Malate Dehydrogenase, Citrate Synthase, Citrate Lyase, and Acetyl Coenzyme A Hydrolysis Reactions under Physiological Conditions*; J. Biol. Chem. Vol. 248, N°20, pp. 6957-6965, 1973.
- [18] GUYNN, R.W., WEBSTER JR, L.T. & VEECH, R.L.; *Equilibrium Constants of the Reactions of Acetyl Coenzyme A Synthetase and the Hydrolysis of Adenosine Triphosphate to Adenosine Monophosphate and Inorganic Pyrophosphate*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 249, N° 10, pp. 3248-3254, 1974.
- [19] LAWSON, J.W. & VEECH, R.L.; *Effects of pH and free Mg^{2+} on the K_{eq} of the creatine kinase reaction and other phosphate hydrolyses and phosphate transfer reactions*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 254, N° 14, pp. 6528-6537, 1979.
- [20] VELOSO, D., GUYNN, R.W., OSKARSSON, M. & VEECH, R.L.; *The Concentrations of Free and Bound Magnesium in Rat Tissues. Relative Constancy of Free Mg^{2+} Concentrations*; J. Biol. Chem. Vol. 248, N°13, pp. 4811-4819, 1973.
- [21] WILSON, D.F., STUBBS, M., OSHINO, N. & ERECINSKA, M.; *Thermodynamic Relationships between the Mitochondrial Oxidation-Reduction Reactions and Cellular ATP Levels in Ascites Tumor Cells and Perfused Rat Liver*; Biochemistry, Vol. 13, N° 26, pp. 5305-5311, 1974.
- [22] WILSON, D.F., STUBBS, M., VEECH, R.L., ERECINSKA, M. & KREBS, H.A.; *Equilibrium relations between the oxidation-reduction reactions and the adenosine triphosphate synthesis in suspensions of isolated liver cells*; Biochem J., Vol. 140, N° 1, pp. 57-64, 1974.
- [23] PAGE, M.I. & JENCKS, W.P. ; *Entropic Contributions to Rate Accelerations in Enzymic and Intramolecular Reactions and the Chelate Effect*; PNAS, Vol. 68, N° 8, pp. 1678-1683, 1971.

- [24] KEMENY, G.: *The Second Law of Thermodynamics in Bioenergetics*; Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 71, N° 7, pp. 2655-2657, 1974.
- [25] FORMAN, N.G. & WILSON, D.F.: *Energetics and Stoichiometry of Oxidative Phosphorylation from NADH to Cytochrome c in Isolated Rat Liver Mitochondria*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 257, N°21, pp. 12908-12915, 1982.
- [26] GUSTAFSSON, L., OLZ, R., LARSSON, K., LARSSON, C. & ADLER, L.: *Energy balance calculations as a tool to determine maintenance energy requirements under stress conditions*; Pure & Appl. Chem., Vol. 65, N°9, pp. 1893-1898, 1993.
- [27] YAMAMURA, M., EL BORAI, N., OHKUBO, T., ISHIHARA, Y., TAKANO, J., MATSUNAMI, N., XINOSHITA, X., MIYAKE, T., OHTANI, I., YAMAZAKI, Y. & YAMAMOTO M.: *Illustrations of the value of calorimetry in biology*; Pure & Appl. Chem., Vol. 65, N°9, pp. 1973-1977, 1993.
- [28] WELCH, G.R.: *Bioenergetics and the cellular microenvironment*; Pure & Appl. Chem., Vol. 65, N° 9, pp. 1907-1914, 1993.
- [29] NIELSEN, J.: *Metabolic control analysis of biochemical pathways based on a thermokinetic description of reaction rates*; Biochem. J., Vol. 321, pp. 133-138, 1997.
- [30] ROTTENBERG, H.: *The Thermodynamic Description of Enzyme-Catalyzed Reactions - The Linear Relation between the Reaction Rate and the Affinity*; Biophys J., Vol. 13, N° 6, pp. 503-511, 1973.
- [31] NICHOLS, D.G.: *The Influence of Respiration and ATP Hydrolysis on the Proton-Electrochemical Gradient across the Inner Membrane of Rat-Liver Mitochondria as Determined by Ion Distribution*; European Journal of Biochemistry, Vol. 50, N° 1, pp.305-315, 1974.
- [32] DANISI, G. & LACAZ VIEIRA, F.: *Nonequilibrium Thermodynamic Analysis of the Coupling between Active Sodium Transport and Oxygen*

- Consumption*; The Journal of General Physiology, Vol. 64, pp. 371-391, 1974.
- [33] GNAIGER, E.; *Nonequilibrium thermodynamics of energy transformations*; Pure & Appl. Chem., Vol. 65, N°9, pp. 1983-2002, 1993.
- [34] STUCKI, J.W.; *The optimal efficiency and the economic degrees of coupling of oxidative phosphorylation*; Eur. J. Biochem., Vol. 109, pp. 269-283, 1980.
- [35] STUCKI, J.W.; *The thermodynamic-buffer enzymes*; Eur. J. Biochem., Vol. 109, pp. 257-267, 1980.
- [36] NATH, S.; *A thermodynamic principle for the coupled bioenergetic processes of ATP synthesis*; Pure & Appl. Chem., Vol. 70, N° 3, pp. 639-644, 1998.
- [37] LEMASTERS, J.J. & BILLICA, W.H.; *Non-equilibrium thermodynamics of oxidative phosphorylation by inverted inner membrane vesicles of rat liver mitochondria*; Biol. Chem., Vol. 256, N° 24, pp. 12949-12957, 1981.
- [38] LEMASTERS, J.J.; *The ATP-to-oxygen stoichiometries of oxidative phosphorylation by rat liver mitochondria. An analysis of ADP-induced oxygen jumps by linear nonequilibrium thermodynamics*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 259, N° 21, pp. 13123-13130, 1984.
- [39] LEMASTERS, J.J., GRUNWALD, R. & EMAUS, R.K.; *Thermodynamic limits to the ATP/site stoichiometries of oxidative phosphorylation by rat liver mitochondria*; J. Biol. Chem., Vol. 259, N° 5, pp. 3058-3063, 1984.
- [40] CORTASSA, S., AON, M.A. & WESTERHOFF, H.V.; *Linear nonequilibrium thermodynamics describes the dynamics of an autocatalytic system*; Biophys. J., Vol. 60, pp. 794-803, 1991.
- [41] WESTERHOFF, H.V.; *Nonequilibrium thermodynamic considerations of the efficiency, control, and regulation of microbial growth*; Pure & Appl. Chem., Vol. 65, N°9, pp. 1899-1906, 1993.

- [42] VON STOCKAR, U., LARSSON, C.H. & MARISON, I.W.; *Calorimetry and energetic efficiencies in aerobic and anaerobic microbial growth*; Pure & Appl. Chem., Vol. 65, N°9, pp. 1889-1892, 1993.
- [43] KRUPKA, R.M.; *Force generation, work, and coupling in molecular motors*; Biophys J., Vol. 70, N° 4, pp. 1863-1871, 1996.
- [44] KRUPKA, R. M.; *Channeling Free Energy into Work in Biological Processes*; Exp. Physiol., Vol. 83, pp. 243-251, 1998.
- [45] SANTILLÁN, M., ARIAS-HERNÁNDEZ, L.A. & ANGULO-BROWN, F.; *Some optimization criteria for biological systems in linear irreversible thermodynamics*; Il Nuevo Cimento, Vol. 19 D, N° 1, pp. 99-109, 1997.
- [46] CAIRNS, C.B., WALTHER, J., HARKEN, A.H. & BANERJEE, A.; *Mitochondrial oxidative phosphorylation thermodynamic efficiencies reflect physiological organ roles*; Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., Vol. 274 pp. 1376-1383, 1998.
- [47] ALBERTY, R.A.; *Chemical Thermodynamic Properties of Isomer Groups*; Ind. Eng. Chem. Fundam., Vol. 22, No. 3, 1983.
- [48] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Chemical Thermodynamic Properties of Isomer Groups Containing Fixed-Ratio Subgroups*; Ind. Eng. Chem. Fundam., Vol. 23, pp. 129-130, 1984.
- [49] ALBERTY, R.A. & CHOUT, K.; *Representation of Standard Chemical Thermodynamic Properties of Isomer Groups by Equations*; J. Phys. Chem., Vol. 94, pp. 1669-1674, 1990.
- [50] ALBERTY, R.A.; *Degrees of Freedom in Biochemical Reaction Systems at Specified pH and pMg*; J. Phys. Chem., Vol. 96, pp. 9614-9621, 1992.
- [51] ALBERTY, R.A.; *Legendre Transformations in Chemical Thermodynamics*; Chemical Reviews, Vol. 94, N°6, pp. 1457-1482, 1994.
- [52] ALBERTY, R.A.; *Legendre transforms in chemical thermodynamics*; J. Chem. Thermodynamics, Vol. 29, pp. 501-516, 1997.

- [53] WADSO, I.; *Recommendations for the Presentation of Thermodynamic and Related Data in Biology*; Pure & Appl. Chem., Vol. 58, N° 10, pp. 1405-1410, 1986.
- [54] ALBERTY R.A.; *Recommendations for Nomenclature and Tables in Biochemical Thermodynamics*; Pure and Applied Chemistry, Vol. 66, N° 8, pp. 1641-1666, 1994.
- [55] ALBERTY, R.A.; *Use of legendre transforms in chemical thermodynamics*; J. Chem. Thermodynamics, Vol. 34, pp. 1787-1823, 2002.
- [56] ALBERTY, R.A.; *A Short History of the Thermodynamics of Enzyme-catalyzed Reactions*; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 279, N° 27, pp. 27831-27836, 2004.
- [57] ALBERTY, R.A. & GOLDBERG, R.N.; *Standard thermodynamic formation properties for the adenosine 5'-triphosphate series*; Biochemistry, Vol. 31, N° 43, pp. 10610-10615, 1992.
- [58] GOLDBERG, R.N.; *Thermodynamics of Enzyme-Catalyzed Reactions: Part 6-1999 Update*; Journal of Physical and Chemical Reference Data, Vol. 28, N° 4, pp. 931-965, 1999.
- [59] GOLDBERG, R.N., TEWARI, Y.B. & BHAT, T.N.; *Thermodynamics of Enzyme-catalyzed Reactions - A Database for Quantitative Biochemistry*; Bioinformatics, Vol. 20, N° 16, pp. 2874-2877, 2004.
- [60] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Standard Transformed Gibbs Energies and Standard Transformed Enthalpies of Biochemical Reactions*; Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 353, N° 1, pp. 116-130, 1998.
- [61] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Standard Transformed Entropies of Formation of Biochemical Reactants and Group Contributions at Specified pH*; J. Phys. Chem. A, Vol. 102, pp. 8460-8466, 1998.

- [62] ALBERTY, R.A.; *Equilibrium Compositions of Solutions of Biochemical Species and Heats of Biochemical Reactions*; Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 88, pp. 3268-3271, 1991.
- [63] ALBERTY, R.A.; *Levels of thermodynamic treatment of biochemical reaction systems*; Biophys. J., Vol. 65, N°3, pp. 1243-1254, 1993.
- [64] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Biochemical Net Reactions and Pathways by Using Matrix Operations*; Biophysical Journal, Vol. 71, pp. 507-515, 1996.
- [65] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Equilibrium Compositions of Large Systems of Biochemical Reactions*; J. Phys. Chem. B, Vol. 104, N° 19, pp. 4807-4814, 2000.
- [66] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamics of Systems of Biochemical Reactions*; J. Theor. Biol, Vol. 215, pp. 491-501, 2002.
- [67] ALBERTY, R.A.; *Effect of Temperature on Standard Transformed Gibbs Energies of Formation of Reactants at Specified pH and Ionic Strength and Apparent Equilibrium Constants of Biochemical Reactions*; J. Phys. Chem. B, Vol. 105, pp. 7865-7870, 2001.
- [68] ALBERTY, R.A.; *Inverse Legendre Transform in Biochemical Thermodynamics: Illustrated with the Last Five Reactions of Glycolysis*; J. Phys. Chem. B, Vol. 106, N° 25, pp. 6594 -6599, 2002.
- [69] ALBERTY, R.A.; *Standard transformed Gibbs energies of coenzyme A derivatives as functions of pH and ionic strength*; Biophysical Chemistry, Vol. 104, pp. 327-334, 2003.
- [70] ALBERTY, R.A.; *Use of standard Gibbs free energies and standard enthalpies of adenosine(aq) and adenine(aq) in the thermodynamics of enzyme-catalyzed reactions*; J. Chem. Thermodynamics, Vol. 36, pp. 593-601, 2004.
- [71] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamics of the mechanism of the nitrogenase reaction*; Biophysical Chemistry, Vol. 114, pp. 115-120, 2005.

- [72] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamics of the reactions of carbamoyl phosphate*; Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 451, pp. 17-22, 2006.
- [73] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamics of the purine nucleotide cycle*; Biophysical Chemistry, Vol. 122, pp. 74-77, 2006.
- [74] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamic properties of enzyme-catalyzed reactions involving guanine, xanthine, and their nucleosides and nucleotides*; Biophysical Chemistry, Vol. 121, pp. 157-162, 2006.
- [75] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamic properties of enzyme-catalyzed reactions involving cytosine, uracil, thymine, and their nucleosides and nucleotides*; Biophysical Chemistry, Vol. 127, pp. 91-96, 2007.
- [76] ALBERTY, R.A.; *Standard molar entropies, standard entropies of formation, and standard transformed entropies of formation in the thermodynamics of enzyme-catalyzed reactions*; J. Chem. Thermodynamics, Vol. 38, pp. 396-404, 2006.
- [77] ALBERTY, R.A.; *Standard Transformed Formation Properties of Carbon Dioxide in Aqueous Solutions at Specified pH*; J. Phys. Chem., Vol. 99, pp. 11028-11034, 1995.
- [78] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Equilibrium Compositions of Biochemical Reaction Systems Involving Water as a Reactant*; J. Phys. Chem. B, Vol. 105, pp. 1109-1114, 2001.
- [79] ALBERTY, R.A.; *The role of water in the thermodynamics of dilute aqueous solutions*; Biophysical Chemistry, Vol. 100, pp. 183-192, 2003.
- [80] ALBERTY, R.A.; *Change in the binding of hydrogen ions and magnesium ions in the hydrolysis of ATP*; Biophysical Chemistry, Vol. 70, pp. 109-119, 1998.
- [81] ALBERTY, R.A.; *Two Different Ways that Hydrogen Ions are Involved in the Thermodynamics and Rapid-Equilibrium Kinetics of the Enzymatic Catalysis of $S=P$ and $S+H_2O=P$* ; Biophysical Chemistry, Vol. 128, pp. 204-209, 2007.

- [82] ALBERTY, R.A.; *Calculation of Standard Transformed Formation Properties of Biochemical Reactants and Standard Apparent Reduction Potentials of Half Reactions*; Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 358, N° 1, pp. 25-39, 1998.
- [83] ALBERTY, R.A.; *Standard Apparent Reduction Potentials for Biochemical Half Reaction as a Function of pH and Ionic Strength*; Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol 389, N° 1, pp. 94-109, 2001.
- [84] ALBERTY, R.A.; *Fundamental equation of thermodynamics for protein-ligand binding*; Biophysical Chemistry, Vol. 104, pp. 543-559, 2003.
- [85] ALBERTY, R.A.; *Calculation of thermodynamic properties of species from binding of a ligand by a macromolecule*; Biophysical Chemistry, Vol. 105, pp. 45-58, 2003.
- [86] ALBERTY, R.A.; *Relations between biochemical thermodynamics and biochemical kinetics*; Biophysical Chemistry, Vol. 124, pp. 11-17, 2006.
- [87] ALBERTY, R.A.; *Changes in binding of hydrogen ions in enzyme-catalyzed reactions*; Biophysical Chemistry, Vol. 125, pp. 328-333, 2007.
- [88] DEMIREL, Y.; *Exergy Use in Bioenergetics*; Int. J. Exergy, Vol. 1, N° 1, pp. 128-146, 2004.
- [89] LEMS, S.; VAN DER KOOI, H.J.; DE SWAAN ARONS, J.; *Thermodynamic Analysis of the living cell: design of an exergy-based method*; Int. J. Exergy, Vol. 4, N° 4, pp. 339-356, 2007.
- [90] LEMS, S.; VAN DER KOOI, H.J.; DE SWAAN ARONS, J.; *The Second Law Implications of Biochemical energy Conversion: Exergy Analysis of Glucose and Fatty-Acid Breakdown on the Living Cell*; Int. J. Exergy, Vol. 6, N° 2, pp. 228-248, 2009.
- [91] MORAN, M.J. & SHAPIRO, H.N.; *Fundamentals of Engineering Thermodynamics*; 4th Edition; John Wiley & Sons, 2002.

- [92] BEJAN, A.; *Advanced Engineering Thermodynamics*; John Wiley & Sons, Inc., 1988.
- [93] VAN GERPEN, J. H. & SHAPIRO, H. N.; *Second Law Analysis of Diesel Engine Combustion*; in Analysis and Design of advanced Energy Systems: Computer Aided Analysis and Design, American Society of Mechanical Engineers, Advanced Energy Systems Division, Vol. 3-3, pp 53-65, 1987.
- [94] BEJAN, A., TSATSARONIS, G. & MORAN, M.; *Thermal Design & Optimization*; John Wiley & Sons, Inc., 1996.
- [95] AHRENDTS, J.; *Reference States*; Energy – The International Journal, N°5, pp. 667-677, 1977.
- [96] SZARGUT J., MORRIS, D. R. & STEWARD, F. R.; *Exergy Analysis of Thermal, Chemical and Metallurgical Processes*; Hemisphere, New York, 1988.
- [97] SZARGUT, J., VALERO, A., STANEK, W. & VALERO, A.; Towards an International Reference Environment of Chemical Exergy; Proceedings of 18th International Conference on Efficiency, Cost, Optimization, Simulation and Environmental Impact of Energy Systems (ECOS), Trondheim, Norway; Vol. 1, pp. 409-417, 2005.
- [98] TSATSARONIS, G.; *Thermoeconomic Analysis and Optimization of Energy Systems*; Prog. Energy Combust. Sci., Vol. 19, pp. 227-257, 1993.
- [99] NELSON, D.L. & COX, M.M.; *Lehninger Principles of Biochemistry*; 4th Edition, W.H. Freeman, 2004.
- [100] LODISH, H., BALTIMORE, D., BERK, A., ZIPURSKY, S.L., MATSUDAIRA, P. & DARNELL, J.; *Molecular Cell Biology*; 3rd Edition; Scientific American Books, 2000.
- [101] STRYER, L.; *Biochemistry*; 4th Edition, W.H. Freeman and Company, New York, 1995.

- [102] VOET, D., VOET, J.G. & PRATT, C.W.; *Fundamentals of Biochemistry. Life and Molecular Levels*; 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York, 2006.
- [103] MURRAY, R.K, GRANNER, F.K, MAYES, P.A. & RODWELL, V.W; *Harper Illustrated Biochemistry*; 26th Edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003.
- [104] MORTIMER, R.G.; *Physical Chemistry*; 3rd Edition, Elsevier Academic Press, 2008.
- [105] SMITH, J.M., VAN NESS, H.C. & ABBOTT, M.M.; *Introduction to Chemical Engineering Thermodynamics*; 7th Edition, The McGraw-Hill Companies, Ltd, 2005.
- [106] WARK, Jr., K.; *Advanced Thermodynamics for Engineers*; McGraw-Hill, Inc, 1995.
- [107] CHANG, R.; *Physical Chemistry with Applications to Biological Systems*; 2nd Edition, Macmillan Publishing, Co., 1981.
- [108] MINAKAMI, S. & YOSHIKAWA, H.; *Thermodynamic Considerations on Erythrocyte Glycolysis*; Biochem. Biophys. Res. Comm., Vol 18 (3), PP. 345-349, 1965.
- [109] MUNSS, S.E., LUI, J.K.C & ARTHUR, P.G.; *Mitochondrial Hydrogen Peroxide Production Alters Oxygen Consumption in an Oxygen-concentration-dependent Manner*; Free Radical Biology & Medicine, Vol 38, pp. 1594-1603, 2005.
- [110] ALBERTY, R.A.; *Thermodynamics of Biochemical Reactions*; John Wiley & Sons Inc, 2003.
- [111] SATO, N.; *Chemical Energy and Exergy. An Introduction to Chemical Thermodynamics for Engineers*; Elsevier Science and Technology Books, 2004.

- [112] MITCHELL, P. & MOYLE, J.; *Estimation of membrane potential and pH difference across the cristae membrane of rat liver mitochondria*; European Journal of Biochemistry, Vol. 7, pp. 471-484, 1969.
- [113] ALBERTY, R.A.; *Biochemical Thermodynamics: Applications of Mathematics*; John Wiley & Sons, Inc, 2006.

Apêndice A

Exergia

Os organismos vivos consistem em aglomerados de moléculas mais organizadas que os componentes básicos que foram utilizados na sua construção, e estes organismos mantêm e produzem esta ordem através de processos que obedecem às leis da Termodinâmica. Os organismos vivos podem ser tratados como sistemas termodinâmicos que trocam energia e matéria com o meio ambiente, mas não estão em equilíbrio com este e também não estão em um estado de equilíbrio.

Por causa da aplicação da exergia em reações químicas é necessário revisar, também, os conceitos de equilíbrio de fases e químico, assim como apresentar a exergia química de uma substância. Também são introduzidos conceitos comuns da bioquímica para que se entenda a análise da metodologia exergética utilizada.

A.1 A Exergia

A Primeira Lei da Termodinâmica é um dos princípios mais sólidos da ciência e estabelece que a energia seja conservada. A Segunda Lei da Termodinâmica leva à conclusão que existe degradação de energia em todo processo real, mesmo que na mensuração total a quantidade de energia seja conservada.

Se dois sistemas em diferentes estados são colocados em contato, trabalho pode ser desenvolvido quando se permite que estes sistemas atinjam o

equilíbrio. Se um destes sistemas for o ambiente e o outro for o sistema de interesse, o maior trabalho teórico possível que poderia ser obtido é a exergia do sistema de interesse [91]. O conceito de exergia permite quantificar a degradação de energia através da destruição da capacidade de realizar trabalho.

Antes de discutir a exergia é necessário definir o conceito de ambiente. O ambiente é considerado um reservatório térmico internamente reversível. Ele é estável termicamente (temperatura constante), mecanicamente (pressão constante) e quimicamente (composição constante).

Para estudar exergia, a definição de ambiente deve ser completada com a descrição detalhada da sua composição de modo que se possa criar um modelo matemático do mesmo. O ambiente pode ser formado pelo ar atmosférico, o solo, a água do mar ou mesmo o vácuo, por exemplo. A definição da composição do ambiente deve levar em conta o meio onde o sistema está inserido e a importância dos componentes deste na análise do sistema. A composição do ambiente deve ser tal que o sistema possa alcançá-lo na busca do equilíbrio, alterando a sua temperatura, a sua pressão e a sua composição. À medida que este equilíbrio é alcançado diminui-se o potencial para realizar trabalho. No estado de equilíbrio entre o sistema e o ambiente este potencial é nulo e tal estado é chamado de estado inativo. Se o sistema alcançar um equilíbrio intermediário (por exemplo, apenas térmico e mecânico) e não puder mais realizar trabalho, este é chamado de estado inativo restrito. Mais à frente, a composição do ambiente será definida melhor. Por ora considera-se que a temperatura ambiente e a pressão ambiente são denotadas por T_0 e p_0 , respectivamente.

A Figura A.1 mostra dois processos através dos quais o sistema atinge o equilíbrio com o ambiente. A cada um destes processos é associado um componente de exergia. No primeiro processo ocorrem apenas interações de calor e de trabalho entre o sistema e o ambiente. A parcela de exergia associada a este processo é chamada de exergia física ou termomecânica. O segundo processo da Figura A.1 está associado à exergia química. Durante este processo permitem-se interações químicas entre o sistema e o ambiente.

A definição de exergia física tem gerado certa controvérsia na análise de sistemas nos quais acontecem reações químicas. Alguns autores como Moran & Shapiro [91] e Bejan [92] consideram que qualquer parcela de exergia associada a reações químicas deve ser considerada como parte da exergia química, mesmo que

estas reações aconteçam apenas dentro do sistema (durante o primeiro processo da Figura A.1, por exemplo). Outros autores, como Van Gerpen & Shapiro [93] consideram a exergia associada e estas reações como parte da exergia física. Neste caso, a exergia química representa apenas a parcela da interação química total do sistema com o ambiente. Por isto denotou-se y^* a composição no segundo estado, a qual é a composição do equilíbrio do sistema no estado inativo restrito.

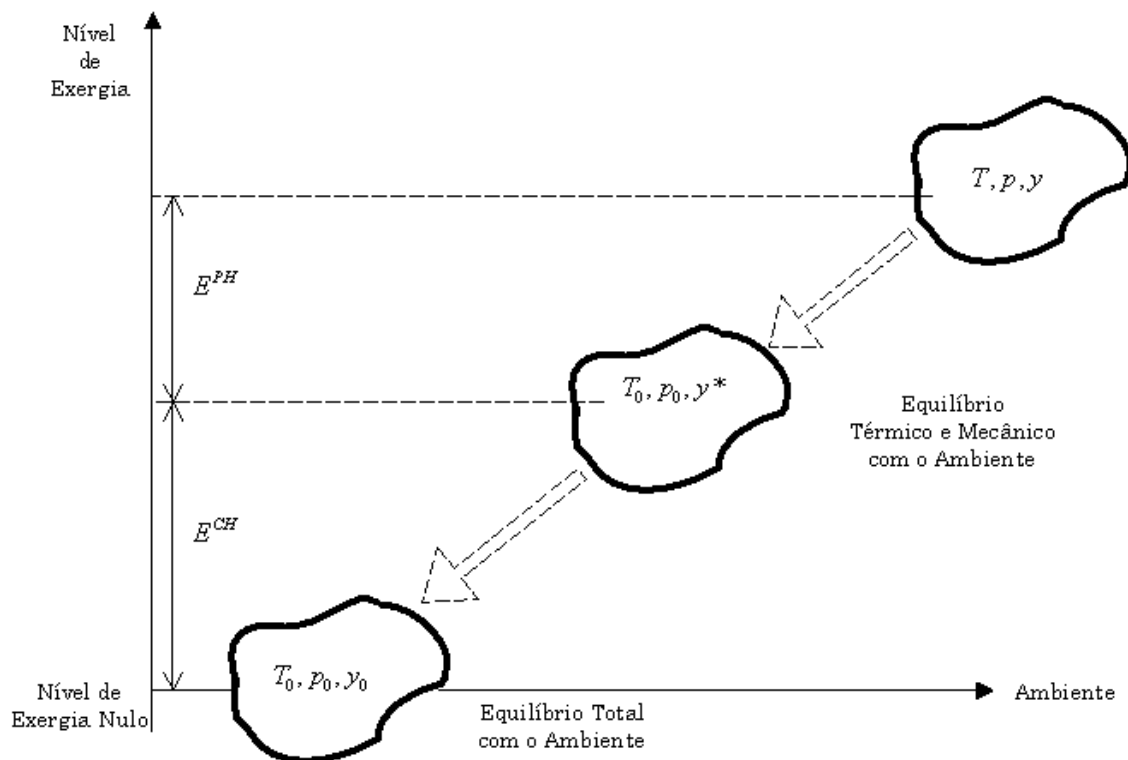


Figura A.1 Processos para atingir o Equilíbrio com o Ambiente e as Exergias respectivas

A exergia física de um sistema é fornecida pela expressão:

$$E = (En - U_0) + p_0(V - V_0) - T_0(S - S_0) \quad (\text{A.1})$$

onde En é a energia total do sistema em estudo, U_0 é a energia do estado inativo, que corresponde à energia interna apenas, porque não há energia cinética nem potencial gravitacional, V é o volume do sistema, S é a entropia do sistema, p_0 e T_0 as condições ambiente e V_0 e S_0 o volume a entropia no estado inativo.

O balanço de exergia física para um sistema fechado é dado por:

$$E_2 - E_1 = \int_1^2 \left(1 - \frac{T_0}{T_{fronteira}} \right) \delta Q - [W - p_0(V_2 - V_1)] - T_0 \sigma \quad (A.2)$$

onde E é a exergia, T_f é a temperatura da fronteira do sistema, W representa o trabalho, V o volume e o termo $T_0 \sigma$ representa a destruição de exergia devido às irreversibilidades do sistema.

O balanço de exergia em forma de taxa temporal pode ser escrito da seguinte forma:

$$\frac{dE}{dt} = \left(\sum_i \left(1 - \frac{T_0}{T_i} \right) \dot{Q}_i \right)_{fronteiras} - \left[\dot{W} - p_0 \frac{dV}{dt} \right] - T_0 \dot{\sigma} \quad (A.3)$$

Sendo que para um volume de controle a expressão é:

$$\frac{dE_{VC}}{dt} = \left(\sum_i \left(1 - \frac{T_0}{T_i} \right) \dot{Q}_i \right)_{fronteiras} - \left[\dot{W}_{VC} - p_0 \frac{dV_{VC}}{dt} \right] + \sum \dot{m}_e e_e - \sum \dot{m}_s e_s + T_0 \dot{\sigma}_{VC} \quad (A.4)$$

Onde, $\dot{m}$ é o fluxo de massa e e é a exergia específica de fluxo dada pela expressão:

$$e = (h - h_0) - T_0 (s - s_0) + \frac{V^2}{2} + gz \quad (A.5)$$

onde h_0 e s_0 representam a entalpia específica e a entropia específica quando avaliadas no estado inativo, V , aqui, é a velocidade do fluxo, g é a aceleração da gravidade e z a cota vertical.

Para sistemas reativos, em regime permanente, a Equação A.4 pode ser escrita como:

$$0 = \left(\sum_i \left(1 - \frac{T_0}{T_i} \right) \dot{Q}_i \right)_f - \dot{W} + \sum \dot{m}_R e_R - \sum \dot{m}_P e_P + T_0 \dot{\sigma}_{VC} \quad (A.6)$$

A exergia de fluxo e para sistemas reativos engloba também a exergia química através da seguinte equação (desconsiderando a energia cinética e potencial):

$$e = e_{química} + (h - h_0) - T_0 (s - s_0) \quad (\text{A.7})$$

A.1.1 Exergia Química

A exergia química é a parcela da exergia total do sistema que expressa o trabalho máximo que poderia ser obtido permitindo que o sistema, já em equilíbrio térmico e mecânico com o ambiente, atinja também o equilíbrio químico com este mesmo ambiente.

O ambiente de referência para a avaliação da exergia química é constituído por um grupo de substâncias que reproduzem tão próximo quanto o possível, o ambiente real. Componentes gasosos da atmosfera, substâncias sólidas da litosfera e substâncias iônicas e não-iônicas dos oceanos são os três grandes grupos nas quais o ambiente de referência pode ser dividido. Entretanto, ambientes de referência alternativos mais próximos dos ambientes de sistemas termodinâmicos têm obtido um aceitação maior. Existem dois destes modelos.

O modelo de Ahrendts [95] é determinado admitindo-se que há um equilíbrio restrito para o ácido nítrico e nitratos e um equilíbrio termodinâmico não restrito para todos os outros componentes da atmosfera, dos oceanos e de parte da litosfera. Este modelo considera uma substância de referência para cada elemento químico. Esta substância de referência contém o elemento a ser analisado e deve ser abundante no ambiente real, mesmo que este não esteja em equilíbrio total com o ambiente. Bejan, Tsatsaronis & Moran [94] afirmam que o modelo de Szargut *et al.* [96] é mais próximo da composição do ambiente real, mas o equilíbrio requerido não é, geralmente, satisfeito. O trabalho mais recente de Szargut *et al.* [97] atualiza o modelo anterior com as mais recentes descobertas.

Para algumas substâncias pode-se avaliar diretamente o valor da exergia química com o auxílio da definição de exergia química padrão. Esta é avaliada

através de qualquer um dos modelos descritos anteriormente.

A.1.2 Exergia Destruída e Exergia Perdida

Nas análises exergéticas e termoeconômicas de sistemas térmicos é frequente o uso dos termos insumo e produto. Insumo é a exergia que se deve fornecer ao sistema para materializar o produto desejado. Entretanto, nem todas as correntes que saem do sistema podem ser consideradas como produto. Algumas correntes de saída não mais são utilizadas pelo sistema. A exergia destas correntes constitui a exergia perdida, nos sistemas que operam em regime permanente. A exergia do produto de um sistema é sempre menor ou igual que a exergia dos reagentes e esta diferença corresponde à exergia destruída dentro e fora do sistema (irreversibilidades internas e externas). Assim, a exergia do produto de um sistema pode ser avaliada pela equação:

$$E_{\text{produtos}} = E_{\text{reagentes}} - E_{\text{destruída}} - E_{\text{perdida}} \quad (\text{A.8})$$

A Equação A.8 é utilizada para definir o conceito de eficiência exergética em sistemas operando em regime permanente.

A.1.3 Eficiência Exergética

A Primeira Lei da Termodinâmica permite definir uma forma de avaliar a eficiência térmica de um processo termodinâmico. Similarmente, pode-se definir uma eficiência de acordo com a Segunda Lei da Termodinâmica. Define-se eficiência exergética como a razão entre a exergia dos produtos e a exergia dos insumos de um determinado processo ou sistema. Assim, tem-se:

$$\varepsilon = \frac{E_{\text{produtos}}}{E_{\text{reagentes}}} \quad (\text{A.9})$$

Entretanto, se um elemento dissipativo do sistema for analisado, uma definição de eficiência exergética significativa não é imediata. Isto acontece, por exemplo, com um condensador. O seu uso representa um benefício para um equipamento à frente dele no sistema. Segundo Tsatsaronis [98], nesses casos deve-se definir uma eficiência exergética para o sistema combinado, composto pelo componente dissipativo e o componente à frente dele. Uma maneira de definir a eficiência exergética deste conjunto é considerar o insumo total do conjunto como a soma dos insumos de cada componente. O mesmo pode ser feito para o produto total do conjunto.

A.2 Constante de Equilíbrio

É através da constante de equilíbrio que a energia livre de Gibbs da reação é calculada, através da equação:

$$-\frac{\Delta G^0}{RT} = \ln K(T, p) \quad (\text{A.10})$$

onde K é a constante de equilíbrio e depende da temperatura e da pressão.

A constante de equilíbrio para a reação $aA + bB \rightarrow cC + dD$ a partir da definição de K é [99]:

$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (\text{A.11})$$

onde $[]$ representa as concentrações molares dos componentes.

Neste caso a energia livre de Gibbs avaliada é denominada de padrão, representada também por ΔG^0 . A maioria das reações biológicas ocorre em soluções aquosas onde o pH é próximo de 7. Da mesma maneira, com a água, a concentração é aproximadamente 55,5M, bem diferente de 1M, e para o Magnésio, 1mM [99]. Por isso a energia livre de Gibbs para reações biológicas, por conveniência é avaliada nas

condições fisiológicas padrão mencionadas, e por isso, nestas condições, dá-se o nome de energia livre de Gibbs padrão transformado, denotado por $\Delta G'^0$ [99].

A própria constante de equilíbrio se altera, pois nestas condições, as concentrações de íons de Hidrogênio, da água e de Magnésio, não entram no cálculo da constante. Assim, temos também uma constante de equilíbrio transformada, ou também chamada de constante de equilíbrio observada em casos de experimentos. Assim:

$$\Delta G'^0 = -RT \ln K'_{eq} \quad (\text{A.12})$$

Num sistema reativo a concentração dos componentes normalmente difere de 1M. Neste caso a energia livre de Gibbs da reação é expressa por:

$$\Delta G = \Delta G'^0 + RT \ln K \quad (\text{A.13})$$

onde K é a constante de equilíbrio avaliada na concentração real dos componentes. O critério para a espontaneidade de uma reação é o valor de ΔG e não $\Delta G'^0$, pois este é sempre constante para uma dada reação.

No caso de duas reações acopladas ou em sequência, cada reação tem a sua energia livre de Gibbs característica. Neste caso a energia livre de Gibbs conjunta das duas reações é a soma das energias livre de Gibbs de cada reação. Isto é válido tanto para o valor de ΔG como para $\Delta G'^0$.

A.3 Potencial de Redução

A transferência de elétrons é parte fundamental do metabolismo. As reações envolvendo perda e ganho de elétrons são denominadas reações de oxidação e redução. É comum dividir a reação em duas partes, uma que perde e outra que ganha elétrons, tais reações são denominadas de semi-reações. Quase toda a transferência de energia em sistemas biológicos ocorre por meio do fluxo de elétrons. Para os elétrons se moverem de uma espécie química para outra elas devem ter afinidades eletrônicas diferentes. A força proporcional à diferença de afinidade

eletrônica é denominada força eletromotriz ou potencial eletromotriz.

Tal como a direção de uma reação, a direção do fluxo de elétrons é determinada pela diferença de potencial eletromotriz. Assim como existe uma condição padrão para a constante de equilíbrio, existe uma condição padrão para medir este potencial. Tal potencial é denominado potencial padrão de redução, denotado por E^0 . A condição padrão é determinada através de um experimento onde a semi-reação é acoplada com a reação $H^+ + e^- = \frac{1}{2}H_2$ [99], à qual foi atribuída um potencial igual a 0V, e, então, é determinado o potencial de redução padrão daquela meia reação.

O potencial de redução real depende da concentração dos componentes do sistema, sendo calculado pela equação:

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln K \quad (\text{A.14})$$

onde nesta equação, E é o potencial de redução, n é o número de elétrons transferido na reação e F é a constante de Faraday (96500C/mol).

A energia livre de Gibbs da reação pode ser avaliada também através da diferença de potencial, da seguinte forma:

$$\Delta G = -zF\Delta\psi \quad (\text{A.15})$$

onde z é a carga do componente químico a ser analisada.

O valor de $\Delta\psi$ é a diferença entre os valores do potencial de redução real E das semi-reações consideradas. O valor da energia livre de Gibbs dado pela Equação A.15 é utilizado para as reações envolvendo troca de elétrons, como as reações da cadeia de transporte de elétrons.

Quando há o transporte de íons entre membranas, a energia livre de Gibbs é a soma dos gradientes químico e elétrico, dado, respectivamente pelas concentrações e a diferença de potencial. Assim tem-se a seguinte expressão [99]:

$$\Delta G = RT \ln \left(\frac{C_2}{C_1} \right) + zF\Delta\psi \quad (\text{A.16})$$

onde C é a concentração, z é a carga do íon e ψ é o potencial elétrico transmembrana.

A.4 Definição de pH

A constante de equilíbrio para a ionização reversível da água, utilizando a Equação A.11, é dada por:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} \quad (A.17)$$

Na água pura a 25°C, a concentração da água é 55,5M e é praticamente constante em relação a pequenas concentrações de íons H^+ e OH^- , tendo o valor de $10^{-7}M$ [99]. O valor de K_{eq} para a água pura a 25°C é de $1,8 \cdot 10^{-16} M$ [99] inserindo este valor na Equação A.17, obtêm-se:

$$K_w = [H^+][OH^-] = 10^{-14} M^2 \quad (A.18)$$

onde K_w é chamado de produto iônico da água a 25°C.

O produto iônico da água é a base para definir a escala de pH. É um meio conveniente de designar a concentração de H^+ (e, portanto de OH^-) numa solução na faixa entre 1M de íons H^+ e 1M de íons OH^- . O termo pH é definido pela expressão;

$$pH = -\log_{10} [H^+] \quad (A.19)$$

a qual mede a relação entre as concentrações dos íons H^+ e OH^- . A medida do pH de uma solução é importante porque a concentração dos íons H^+ e OH^- afeta a estrutura e a atividade das reações biológicas.

Apêndice B

Elementos Formadores dos Compostos Biológicos

A Tabela B.1 lista a quantidade de elementos que formam os compostos biológicos utilizados neste trabalho.

Tabela B.1 Elementos Formadores dos Compostos Biológicos

Composto	carga	potencial (n° elétrons)	Substâncias Formadoras						
			C	H ₂	O ₂	P	N ₂	Fe	S
G	0		6,0	6,0	3,0				
G6P	2-		6,0	5,5	4,5	1,0			
F6P	2-		6,0	5,5	4,5	1,0			
FDP	4-		6,0	5,0	6,0	2,0			
G3P	2-		3,0	2,5	3,0	1,0			
DHAP	2-		3,0	2,5	3,0	1,0			
DPG	4-		3,0	2,0	5,0	2,0			
3PG	3-		3,0	2,0	3,5	1,0			
2PG	3-		3,0	2,0	3,5	1,0			
PEP	3-		3,0	1,0	3,0	1,0			
P	1-		3,0	1,5	1,5				
HCoA	0		21,0	18,0	8,0	3,0	3,5		1,0

Continuação da Tabela B.1

Composto	carga	potencial (n° elétrons)	Substâncias Formadoras						
			C	H ₂	O ₂	P	N ₂	Fe	S
ACoA	0		23,0	19,5	8,5	3,0	3,5		1,0
OA	2-	2	4,0	1,0	2,5				
C	3-		6,0	2,5	3,5				
CisA	3-		6,0	1,5	3,0				
IC	3-		6,0	2,5	3,5				
KG	2-	2	5,0	2,0	2,5				
SCoA	1-		25,0	20,0	9,5	3,0	3,5	0,0	1,0
S	2-		4,0	2,0	2,0				
F	2-	2	4,0	1,0	2,0				
M	2-		4,0	2,0	2,5				
ADP	3-		10,0	6,0	5,0	2,0	2,5		
ATP	4-		10,0	6,0	6,5	3,0	2,5		
PiH	2-			0,5	2,0	1,0			
NAD	1+		21,0	14,0	7,0	2,0	3,5		
NADH	0	2	21,0	14,5	7,0	2,0	3,5		
FAD	0		27,0	16,5	7,5	2,0	4,5		
FADH ₂	0	2	27,0	17,5	7,5	2,0	4,5		
Q	0		59,0	45,0	2,0				
QH ₂	0	2	59,0	46,0	2,0				
cyt _{ox}	3+		43,0	27,5	3,0		4,0	1,0	2,0
cyt _{red}	2+	1	43,0	27,5	3,0		4,0	1,0	2,0
H	1+			0,5					
H _m	1+	1		0,5					

A coluna carga mostra a carga do elemento referente à diferença de elétrons para o elemento neutro. É a partir deste dado que são adicionados tantos íons Hidrogênio necessários para neutralizar o composto, o qual é utilizado na representação bioquímica das equações, exceto para os elementos com carga positiva (cyt_{ox}, cyt_{red}, H e H_m), que como são balanceados por elétrons, e este apresenta exergia zero, não faz diferença no cálculo geral. A coluna potencial apresenta o

número de elétrons transferidos para aqueles elementos reativos para os quais o potencial elétrico da reação é importante ser levado em conta. Como padrão estabeleceu-se acrescentar a carga ao elemento formado, no caso OA, KG, F, NADH, FADH₂, QH₂, cyt_{red}, e H_m.

Apêndice C

Dados Termodinâmicos dos Compostos Biológicos

Nesta seção são apresentados os dados utilizados nos cálculos das exergias, que estão no Apêndice D. A fonte da qual o dado foi retirado encontra-se ao lado de cada valor mencionado nas tabelas. São apresentados os dados para as três condições apresentadas neste trabalho. As abreviaturas utilizadas estão nas Tabelas 5.1, 5.9 e 5.16.

C.1 Exergia dos elementos, Energia livre de Gibbs e Potencial Elétrico

Na Tabela C.1 são mostrados os dados termodinâmicos para a Condição 1 (298,15K, 1atm). Na coluna exergia é mostrada a exergia dos elementos formadores. Os elementos são os considerados estáveis e presentes na natureza como reportado em Szargut *et al.* [97]. Na coluna energia livre de Gibbs é mostrado o valor da energia livre de Gibbs de formação do elemento. Na coluna potencial é informado o potencial elétrico formado quando são transferidos elétrons na reação. Como padrão, o valor do potencial é atribuído ao composto formado (OA, KG, F, NADH, FADH₂, QH₂, cyt_{red} e H_m, ver apêndice B também).

Tabela C.1 Valor da Exergia, Energia Livre de Gibbs e Potencial Elétrico para a Condição 1 (298,15K)

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
G		-915,90 [110]	
G6P		-1763,94 [110]	
F6P		-1760,60 [110]	
FDP		-2601,40 [110]	
G3P		-1288,60 [110]	
DHAP		-1296,26 [110]	
DPG		-2356,14 [110]	
3PG		-1502,54 [110]	
2PG		-1496,38 [110]	
PEP		-1293,65 [110]	
P		-572,27 [110]	
HCoA		-47,83 [110]	
ACoA		-188,52 [110]	
OA		-793,29 [110]	0,167 [113]
C		-1162,69 [110]	
CisA		-917,13 [110]	
IC		-1156,04 [110]	
KG		-793,41 [110]	0,339 [113]
SCoA		-509,59 [110]	
S		-690,44 [110]	
F		-601,87 [110]	-0,037 [113]
M		-872,68 [110]	
ADP		-1906,13 [110]	
ATP		-2768,10 [110]	
PiH		-1096,10 [110]	
NAD		0,00 [110]	
NADH		22,65 [110]	-0,316 [113]

Continuação da Tabela C.1

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
FAD		0,00 [110]	
FADH ₂		-38,88 [110]	-0,221 [113]
Q		0,00 [110]	
QH ₂		-89,92 [110]	0,045 [99]
cyt _{ox}		0,00 [110]	
cyt _{red}		-24,51 [110]	1,885 [99]
H		0,00 [110]	
H _m		0,00	-0,260 [99]
O ₂	3,97 [97]	0,00 [91]	
H ₂ O	9,49 [97]	0,00 [91]	
CO ₂	19,87 [97]	0,00 [91]	
H ₂	236,10 [97]		
C	410,25 [97]		
P	861,42 [97]		
N ₂	0,72 [97]		
Fe	376,99 [97]		
S	607,05 [97]		

Na Tabela C.2 estão os dados termodinâmicos para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25). Diferentemente da Tabela C.1, os elementos P, ADP, ATP, P_iH, NADH e NAD apresentam valores diferentes devido ao pH 8 do meio mitocondrial. As propriedades dos compostos não mostrados H₂, C, P, N₂, Fe e S são iguais aos da Condição 1. Para os elementos H, H_m, H₂O e CO₂ o valor da energia livre de Gibbs não altera o valor da exergia do composto. Alberty [110] apresenta alguns dados que mostram a variação do potencial elétrico com o pH, então é possível considerar que mantém constante o potencial elétrico pode induzir a algum erro. A diferença encontrada pelo autor do pH 6 ao pH 7 é de 3%. Baseado nesta diferença pequena o potencial elétrico será considerado constante em todas as

condições.

Tabela C.2 Valor da Exergia, Energia Livre de Gibbs e Potencial Elétrico para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
G		-426,71 [110]	
G6P		-1318,92 [110]	
F6P		-1315,74 [110]	
FDP		-2206,78 [110]	
G3P		-1088,04 [110]	
DHAP		-1095,70 [110]	
DPG		-2207,30 [110]	
3PG		-1347,73 [110]	
2PG		-1341,79 [110]	
PEP		-1189,73 [110]	
P		-350,78 [110]	
P pH8		-333,66 [110]	
HCoA		-2,82 [110]	
ACoA		-49,10 [110]	
OA		-703,58 [110]	0,167 [113]
C		-937,62 [110]	
CisA		-785,00 [110]	
IC		-930,97 [110]	
KG		-610,75 [110]	0,339 [113]
SCoA		-324,63 [110]	
S		-507,79 [110]	
F		-512,16 [110]	-0,037 [113]
M		-660,00 [110]	
ADP		-1424,70 [110]	
ATP		-2292,50 [110]	

Continuação da Tabela C.2

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
PiH		-1059,49 [110]	
ADP pH8		-1355,78 [110]	
ATP pH8		-2223,44 [110]	
PiH pH8		-1052,97 [110]	
NAD		1059,11 [110]	
NADH		1120,09 [110]	-0,316 [113]
NAD pH8		1207,51 [110]	
NADH pH8		1274,21 [110]	-0,316 [113]
FAD		1437,46 [110]	
FADH ₂		1492,52 [110]	-0,221 [113]
Q		4182,66 [110]	
QH ₂		4185,69 [110]	0,045 [99]
cyt _{ox}		-7,29 [110]	
cyt _{red}		-27,75 [110]	1,885 [99]
H		0,00	
H _m		0,00	-0,260 [99]
O ₂	3,97 [97]	0,00	
H ₂ O	9,49 [97]	0,00	
CO ₂	19,87 [97]	0,00	
H ₂	236,10 [97]		
C	410,25 [97]		
P	861,42 [97]		
N ₂	0,72 [97]		
Fe	376,99 [97]		
S	607,05 [97]		

Na Tabela C.3 são mostrados os dados termodinâmicos para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25).

Para o cálculo da energia livre de Gibbs na temperatura de 313,15K é utilizada a seguinte equação exposta no trabalho de Alberty [67], utilizando-se os dados a 298,15K da Tabela C.2:

$$\Delta G_f(T) = \frac{T}{298,15} \Delta G_f^0(298,15) + \left(1 - \frac{T}{298,15}\right) \Delta H_f^0(298,15) \quad (\text{C.1})$$

Alguns valores de ΔH_f^0 para a Condição 3 foram calculados a partir dos dados de ΔH_f^0 para a Condição 1 (disponível em Alberty [110]), através do método apresentado por Alberty [67], a partir dos valores da entropia de formação do composto ΔS_f^0 , os quais também estão disponíveis em Alberty [110]. Para os elementos que não apresentam valor de energia livre de Gibbs não foi possível avaliar o valor pela insuficiência de dados da literatura.

Tabela C.3 Valor da Exergia, Energia Livre de Gibbs e Potencial Elétrico para a Condição 3 (313,15K, 1atm, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
G		-384,43	
G6P		-1270,60	
F6P		-1267,76	
FDP		-2149,40	
G3P			
DHAP			
DPG			
3PG			
2PG			
PEP			
P		-338,39	
P pH8		-320,41	
HCoA			

Continuação da Tabela C.3

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
ACoA			
OA		-690,73	0,167 [113]
C		-908,65	
CisA			
IC			
KG		-588,95	0,339 [113]
SCoA			
S		-487,62	
F		-498,71	-0,037 [113]
M		-637,29	
ADP		-1364,20	
ATP		-2225,87	
PiH		-1047,42	
ADP pH8		-1291,79	
ATP pH8		-2153,31	
PiH pH8		-1040,64	
NAD		1112,91	
NADH		1178,52	-0,316 [113]
NAD pH8		1268,78	
NADH pH8		1340,40	-0,316 [113]
FAD		1510,44	
FADH ₂		1569,16	-0,221 [113]
Q			
QH ₂			0,045 [99]
cyt _{ox}			
cyt _{red}			1,885 [99]
H		0,00	
H _m		0,00	-0,260 [99]

Continuação da Tabela C.3

Composto	Exergia [kJ/mol]	Energia livre de Gibbs [kJ/mol]	Potencial Elétrico [V]
O ₂	3,97	0,00	
H ₂ O	9,49	0,00	
CO ₂	19,87	0,00	
H ₂	236,10 [97]		
C	410,25 [97]		
P	861,42 [97]		
N ₂	0,72 [97]		
Fe	376,99 [97]		
S	607,05 [97]		

C.2 Concentração e Constantes de Equilíbrio

Na Tabela C.4 é mostrado o valor da concentração dos compostos no meio em que se encontram (citossol ou mitocôndria) com o valor das constantes de equilíbrio para as dissociações iônicas e de formação de compostos metálicos para a Condição 1 (298,15K). A reação química correspondente a cada pK_i pode ser consultada no Apêndice E. A concentração do composto no meio celular pode variar com a temperatura, pH e Força Iônica, mas os valores serão considerados constantes para todas as condições pela falta de dados na literatura. Os dados apresentados correspondem à Condição 2.

Tabela C.4 Constantes de Equilíbrio para a Condição 1 (298,15K)

Composto	Concentração [μM]	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
G	5000 [99]							
G6P	3900 [99]	2,60	6,42					
F6P	1500 [99]	6,27						

Continuação da Tabela C.4

Composto	Concentração [μM]		pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
FDP	80	[99]	6,65	6,05					
G3P	80	[99]	5,70						
DHAP	160	[99]	5,70						
DPG	50	[99]	7,96						
3PG	200	[99]	7,53						
2PG	20	[99]	7,64						
PEP	65	[99]	7,00						
P	380	[99]							
HCoA	100	[90]							
AcoA	100	[90]							
OA	100	[90]							
C	100	[90]	6,39	4,76					
CisA	100	[90]							
IC	100	[90]	6,40	4,76					
KG	100	[90]							
ScoA	100	[90]	4,21						
S	100	[90]	5,64	4,21					
F	100	[90]	4,60	3,09					
M	100	[90]	5,26						
ADP	0,25	[99]	4,65	7,18	2,50	4,36	2,00*		
ATP	2,25	[99]	6,18	2,69	7,60	3,63	4,68	3,00*	2,00*
PiH	1,65	[99]	2,71	7,22	2,00*				
NAD	540	[99]							
NADH	54	[99]							
FAD	100	[90]							
FADH ₂	10	[90]							
Q	100	[90]							
QH ₂	100	[90]							

Continuação da Tabela C.4

Composto	Concentração [μM]	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
cyt _{ox}	100 [90]							
cyt _{red}	100 [90]							
H	0,063 [100]							
H _m	0,0063 [99]							
O ₂	100 [109]							
Mg	1000 [100]							
Todos os valores de pK são de Alberty [110] exceto os com asterisco (*) que são de Lems [90]								

Na Tabela C.5 é mostrado o valor da concentração dos compostos e as constantes de equilíbrio para as dissociações iônicas e metálicas para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25). As reações de dissociação são as mesmas da Condição 1 e estão no Apêndice E.

Tabela C.5 Constantes de Equilíbrio para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)

Composto	Concentração [μM]	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
G	5000 [99]							
G6P	3900 [99]	1,46	5,85					
F6P	1500 [99]	5,70						
FDP	80 [99]	5,52	5,20					
G3P	80 [99]	5,13						
DHAP	160 [99]	5,13						
DPG	50 [99]	6,83						
3PG	200 [99]	6,68						
2PG	20 [99]	6,79						
PEP	65 [99]	6,15						
P	380 [99]							

Continuação da Tabela C.5

Composto	Concentração [μM]		pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
P pH8	380	[99]							
HCoA	100	[90]							
AcoA	100	[90]							
OA	100	[90]							
C	100	[90]	5,54	4,19					
CisA	100	[90]							
IC	100	[90]	5,55	4,19					
KG	100	[90]							
ScoA	100	[90]	3,93						
S	100	[90]	5,07	3,92					
F	100	[90]	4,03	2,81					
M	100	[90]	4,69						
ADP	0,25	[99]	2,95	6,33	1,37	3,79	1,72		
ATP	2,25	[99]	3,91	1,56	6,47	1,93	3,83	2,43	1,72
PiH	1,65	[99]	1,58	6,65	1,72				
ADP pH8	0,25	[99]	2,95	6,33	1,37	3,79	1,72		
ATP pH8	2,25	[99]	3,91	1,56	6,47	1,93	3,83	2,43	1,72
PiH pH8	1,65	[99]	1,58	6,65	1,72				
NAD	540	[99]							
NADH	54	[99]							
NAD pH8	540	[99]							
NADH pH8	54	[99]							
FAD	100	[90]							
FADH ₂	10	[90]							
Q	100	[90]							
QH ₂	100	[90]							
cyt _{ox}	100	[90]							
cyt _{red}	100	[90]							

Continuação da Tabela C.5

Composto	Concentração [μM]	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
H	0,063 [100]							
H _m	0,0063 [99]							
O ₂	100 [109]							
Mg	1000 [100]							
Todos os valores de pK são de Alberty [110]								

Na Tabela C.6 é mostrado o valor da concentração dos compostos e as constantes de equilíbrio para as dissociações iônicas e metálicas para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25). Para alguns compostos, Alberty [113] apresenta dados das constantes de equilíbrio para a temperatura de 313,15K. A variação encontrada para a temperatura de 298,15K foi pequena, e em alguns casos são iguais. Em outro trabalho anterior Alberty [110], já havia comentado que a variação deveria ser pequena, como foi comprovado neste trabalho posterior do autor. Para aqueles compostos não reportados para 313,15K foi considerado o mesmo valor da constante de equilíbrio baseado nessas observações.

Tabela C.6 Constantes de Equilíbrio para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)

Composto	Concentração [μM]	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
G	5000 [99]							
G6P	3900 [99]	1,46	5,85*					
F6P	1500 [99]	5,70						
FDP	80 [99]	5,50*	5,19*					
G3P	80 [99]	5,13						
DHAP	160 [99]	5,13						
DPG	50 [99]	6,83						
3PG	200 [99]	6,68						

Continuação da Tabela C.6

Composto	Concentração [μM]		pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄	pK ₅	pK ₆	pK ₇
2PG	20	[99]	6,79						
PEP	65	[99]	6,14*						
P	380	[99]							
P pH8	380	[99]							
HCoA	100	[90]							
AcoA	100	[90]							
OA	100	[90]							
C	100	[90]	5,49*	4,15*					
CisA	100	[90]							
IC	100	[90]	5,55	4,19					
KG	100	[90]							
ScoA	100	[90]	3,93						
S	100	[90]	5,05*	3,89*					
F	100	[90]	4,04*	2,80*					
M	100	[90]	4,68*						
ADP	0,25	[99]	2,95	6,35*	1,37	3,63*	1,72		
ATP	2,25	[99]	3,91	1,56	6,49*	1,93	3,68*	2,43	1,72
PiH	1,65	[99]	1,58	6,41*	1,72				
ADP pH8	0,25	[99]	2,95	6,35*	1,37	3,63*	1,72		
ATP pH8	2,25	[99]	3,91	1,56	6,49*	1,93	3,68*	2,43	1,72
PiH pH8	1,65	[99]	1,58	6,41*	1,72				
NAD	540	[99]							
NADH	54	[99]							
NAD pH8	540	[99]							
NADH pH8	54	[99]							
FAD	100	[90]							
FADH ₂	10	[90]							

Continuação da Tabela C.6

[illegible]

Apêndice D

Exergia dos Componentes

Na Tabela D.1 são apresentados os valores da exergia dos componentes, energia livre de Gibbs de formação, efeitos de diluição e de dissociação iônica e de formação de compostos metálicos, os quais são somados para dar o valor da exergia do composto calculados pela metodologia deste trabalho para a Condição 1 (298,15K). Os dados utilizados estão no Apêndice B e Apêndice C. Não estão considerados nesta tabela os valores dos efeitos do potencial elétrico, os quais devem ser avaliados a parte já que dependendo do meio não há influência deste efeito.

Tabela D.1 Exergia dos Compostos Biológicos para a Condição 1 (298,15K)

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
G	3890,0	-915,9	-13,1	0,0	2961,0
G6P	4639,3	-1763,9	-13,8	-4,8	2856,8
F6P	4639,3	-1760,6	-16,1	-5,6	2857,0
FDP	5388,7	-2601,4	-23,4	-9,9	2753,9
G3P	2694,3	-1288,6	-23,4	-8,6	1373,7
DHAP	2694,3	-1296,3	-21,7	-8,6	1367,8
DPG	3445,6	-2356,1	-24,6	-0,4	1064,6
3PG	2578,3	-1502,5	-21,1	-1,0	1053,7

Continuação da Tabela D.1

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
2PG	2578,3	-1496,4	-26,8	-0,8	1054,3
PEP	2340,2	-1293,7	-23,9	-2,4	1020,3
P	1590,9	-572,3	-19,5	0,0	999,1
HCoA	16090,6	-47,8	-22,8	0,0	16020,0
AcoA	17267,3	-188,5	-22,8	0,0	17055,9
OA	1887,0	-793,3	-22,8	0,0	1070,9
C	3065,6	-1162,7	-22,8	-18,6	1861,6
CisA	2827,6	-917,1	-22,8	0,0	1887,6
IC	3065,6	-1156,0	-22,8	-18,5	1868,3
KG	2533,4	-793,4	-22,8	0,0	1717,1
ScoA	18209,8	-509,6	-22,8	-17,1	17660,3
S	2121,1	-690,4	-22,8	-26,0	1381,9
F	1885,0	-601,9	-22,8	-38,3	1222,0
M	2123,1	-872,7	-22,8	-11,1	1216,5
ADP	7263,6	-1906,1	-37,7	-46,0	5273,8
ATP	8131,0	-2768,1	-32,2	-65,8	5264,9
PiH	987,4	-1096,1	-33,0	-29,6	-171,3
NAD	13673,8	0,0	-18,7	0,0	13655,1
NADH	13791,9	22,7	-24,4	0,0	13790,1
FAD	16728,3	0,0	-22,8	0,0	16705,4
FADH ₂	16964,4	-38,9	-28,5	0,0	16896,9
Q	34837,2	0,0	-22,8	0,0	34814,4
QH ₂	35073,3	-89,9	-22,8	0,0	34960,5
cyt _{ox}	25739,4	0,0	-22,8	0,0	25716,5
cyt _{red}	25739,4	-24,5	-22,8	0,0	25692,0
H	118,1	0,0	0,0	0,0	118,1
H _m	118,1	0,0	0,0	0,0	118,1

Continuação da Tabela D.1

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
O ₂	4,0	0,0	0,0	0,0	4,0
H ₂ O	9,5	0,0	0,0	0,0	9,5
CO ₂	19,9	0,0	0,0	0,0	19,9

A Tabela D.2 mostra o valor da exergia dos compostos para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25).

Tabela D.2 Exergia dos Compostos Biológicos para a Condição 2 (298,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
G	3890,0	-426,7	-13,1	0,0	3450,2
G6P	4639,3	-1318,9	-13,8	-7,8	3298,9
F6P	4639,3	-1315,7	-16,1	-8,6	3298,8
FDP	5388,7	-2206,8	-23,4	-21,0	3137,5
G3P	2694,3	-1088,0	-23,4	-11,8	1571,1
DHAP	2694,3	-1095,7	-21,7	-11,8	1565,1
DPG	3445,6	-2207,3	-24,6	-3,0	1210,8
3PG	2578,3	-1347,7	-21,1	-3,6	1205,8
2PG	2578,3	-1341,8	-26,8	-3,2	1206,5
PEP	2340,2	-1189,7	-23,9	-6,2	1120,3
P	1590,9	-350,8	-19,5	0,0	1220,6
P pH8	1590,9	-333,7	-19,5	0,0	1237,7
HCoA	16090,6	-2,8	-22,8	0,0	16065,0
AcoA	17267,3	-49,1	-22,8	0,0	17195,3

Continuação da Tabela D.2

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
OA	1887,0	-703,6	-22,8	0,0	1160,6
C	3065,6	-937,6	-22,8	-26,7	2078,5
CisA	2827,6	-785,0	-22,8	0,0	2019,7
IC	3065,6	-931,0	-22,8	-26,6	2085,2
KG	2533,4	-610,8	-22,8	0,0	1899,8
ScoA	18209,8	-324,6	-22,8	-18,7	17843,7
S	2121,1	-507,8	-22,8	-30,9	1559,6
F	1885,0	-512,2	-22,8	-43,2	1306,9
M	2123,1	-660,0	-22,8	-14,3	1426,0
ADP	7263,6	-1424,7	-32,7	-55,7	5750,4
ATP	8131,0	-2292,5	-39,2	-81,9	5717,4
PiH	987,4	-1059,5	-34,2	-34,4	-140,8
ADP pH8	7263,6	-1355,8	-32,7	-55,7	5819,4
ATP pH8	8131,0	-2223,4	-39,2	-81,9	5786,4
PiH pH8	987,4	-1053,0	-34,2	-34,4	-134,2
NAD	13673,8	1059,1	-18,7	0,0	14714,3
NADH	13791,9	1120,1	-24,4	0,0	14887,6
NAD pH8	13673,8	1207,5	-18,7	0,0	14862,7
NADH pH8	13791,9	1274,2	-24,4	0,0	15041,7
FAD	16728,3	1437,5	-22,8	0,0	18142,9
FADH ₂	16964,4	1491,5	-28,5	0,0	18427,3
Q	34837,2	4182,7	-22,8	0,0	38997,0
QH ₂	35073,3	4185,7	-22,8	0,0	39236,1
cyt _{ox}	25739,4	-7,3	-22,8	0,0	25709,3
cyt _{red}	25739,4	-27,8	-22,8	0,0	25688,8
H	118,1	0,0	0,0	0,0	118,1
H _m	118,1	0,0	0,0	0,0	118,1

Continuação da Tabela D.2

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
O ₂	4,0	0,0	0,0	0,0	4,0
H ₂ O	9,5	0,0	0,0	0,0	9,5
CO ₂	19,9	0,0	0,0	0,0	19,9

A Tabela D.3 mostra o valor da exergia dos compostos para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25). Para os compostos sem valor da exergia total, não foi possível avaliar a exergia pela metodologia deste trabalho, pela falta de dados da literatura. O valor da energia livre de Gibbs da FAD e da FADH₂ é estimado como sendo 5% maior que o valor da Condição 2, o qual é a média da diferença entre os compostos NAD e NADH da Condição 2 para a Condição 3.

Tabela D.3 Exergia dos Compostos Biológicos para a Condição 3 (313,15K, pH 7 ou 8 e Força Iônica 0,25)

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
G	3890,0	-384,4	-13,1	0,0	3492,4
G6P	4639,3	-1270,6	-13,8	-7,8	3347,2
F6P	4639,3	-1267,8	-16,1	-8,6	3346,8
FDP	5388,7	-2149,4	-23,4	-21,0	3194,8
G3P	2694,3				
DHAP	2694,3				
DPG	3445,6				
3PG	2578,3				
2PG	2578,3				
PEP	2340,2				
P	1590,9	-338,4	-19,5	0,0	1232,9

Continuação da Tabela D.3

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
P pH8	1590,9	-320,4	-19,5	0,0	1250,9
HCoA	16090,6				
AcoA	17267,3				
OA	1887,0	-690,7	-22,8	0,0	1173,5
C	3065,6	-908,6	-22,8	-26,7	2107,5
CisA	2827,6				
IC	3065,6				
KG	2533,4	-588,9	-22,8	0,0	1921,6
ScoA	18209,8				
S	2121,1	-487,6	-22,8	-30,9	1579,8
F	1885,0	-498,7	-22,8	-43,2	1320,3
M	2123,1	-637,3	-22,8	-14,3	1448,7
ADP	7263,6	-1364,2	-32,7	-55,7	5810,9
ATP	8131,0	-2225,9	-39,2	-81,9	5784,0
PiH	987,4	-1047,4	-34,2	-34,4	-128,7
ADP pH8	7263,6	-1291,8	-32,7	-55,7	5883,4
ATP pH8	8131,0	-2153,3	-39,2	-81,9	5856,6
PiH pH8	987,4	-1040,6	-34,2	-34,4	-121,9
NAD	13673,8	1112,9	-18,7	0,0	14768,1
NADH	13791,9	1178,5	-24,4	0,0	14946,0
NAD pH8	13673,8	1268,8	-18,7	0,0	14923,9
NADH pH8	13791,9	1340,4	-24,4	0,0	15107,9
FAD	16728,3	1510,4	-22,8	0,0	18215,9
FADH ₂	16964,4	1569,2	-28,5	0,0	18505,0
Q	34837,2				
QH ₂	35073,3				
cyt _{ox}	25739,4				

Continuação da Tabela D.3

Composto	Exergia Elementos [kJ/mol]	Energia Gibbs Formação [kJ/mol]	Efeitos da Diluição [kJ/mol]	Efeitos da Dissociação [kJ/mol]	Exergia Total [kJ/mol]
cyt _{red}	25739,4				
H	118,1	0,0	0,0	0,0	118,1
H _m	118,1	0,0	0,0	0,0	118,1
O ₂	4,0	0,0	0,0	0,0	4,0
H ₂ O	9,5	0,0	0,0	0,0	9,5
CO ₂	19,9	0,0	0,0	0,0	19,9

Apêndice E

Reações de Dissociação

Nas próximas figuras apresentam-se as dissociações no meio celular dos compostos utilizados neste trabalho. Apenas as dissociações significativas são consideradas, para as quais são apresentados os valores da constante de equilíbrio na Tabela C.4 para a Condição 1 (298,15K) e na Tabela C.5 para a Condição 2 e 3 (pH 7 e 8 e Força Iônica 0,25). Para compostos com concentrações muito pequenas, o efeito da dissociação do composto não é significativo e pode ser desprezada.

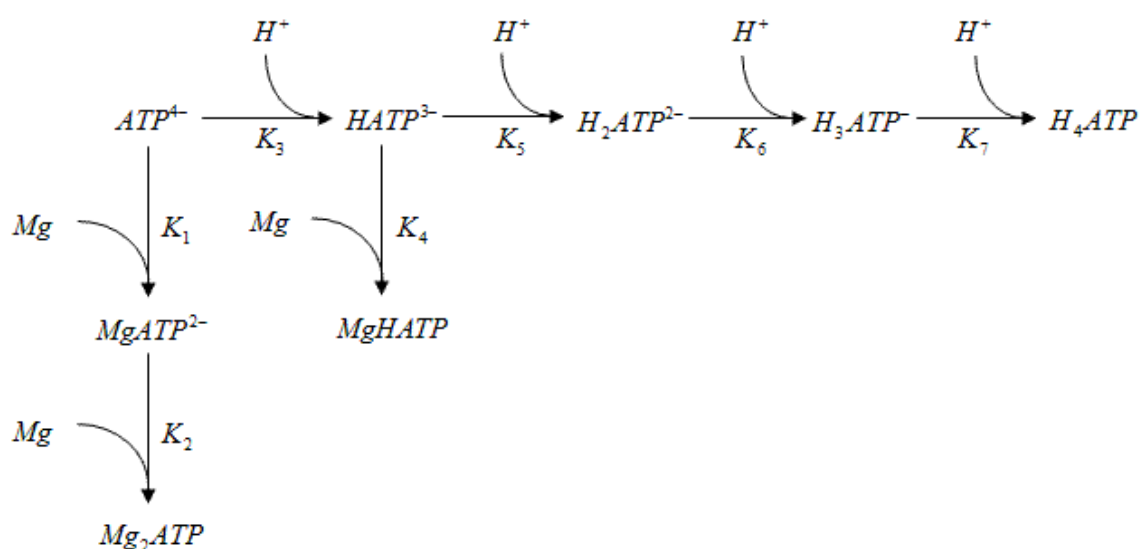


Figura E.1 Dissociações da Adenosina Trifosfato

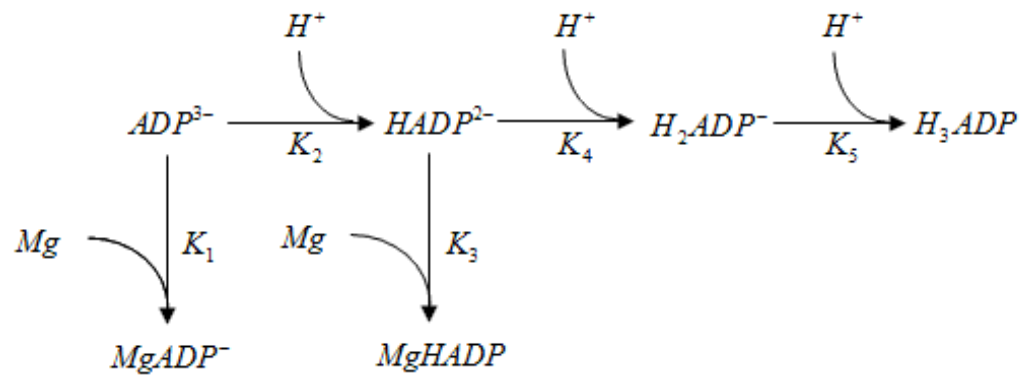


Figura E.2 Dissociações da Adenosina Difosfato

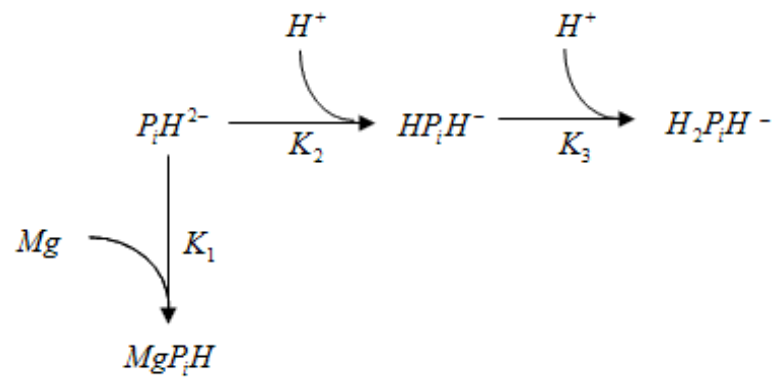


Figura E.3 Dissociações da Fosfato Inorgânico

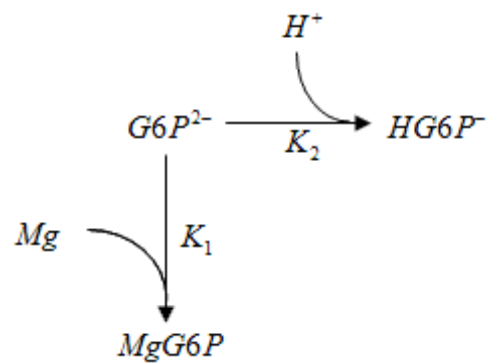


Figura E.4 Dissociações da Glicose 6-fosfato

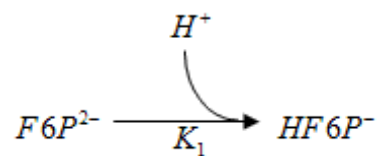


Figura E.5 Dissociações da Frutose 6-fosfato

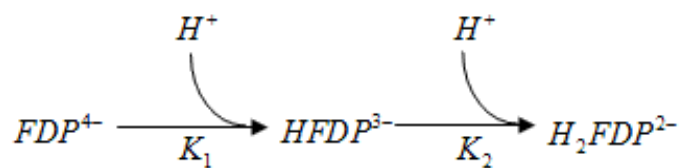


Figura E.6 Dissociações da Frutose 1,6-difosfato

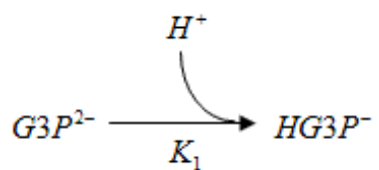


Figura E.7 Dissociações do Gliceraldeído 3-Fosfato

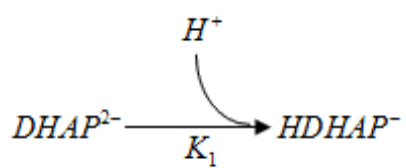


Figura E.8 Dissociações do Dihidróxiacetona Fosfato

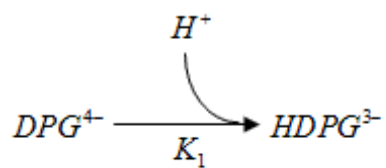


Figura E.9 Dissociações da 1,3-difosfoglicerato

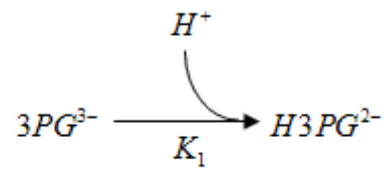


Figura E.10 Dissociações da 3-fosfoglicerato

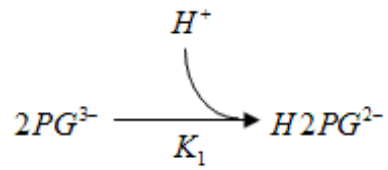


Figura E.11 Dissociações da 2-fosfoglicerato

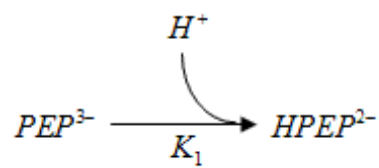


Figura E.12 Dissociações da Fosfoenolpiruvato

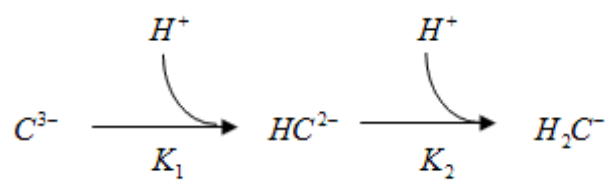


Figura E.13 Dissociações da Citrato

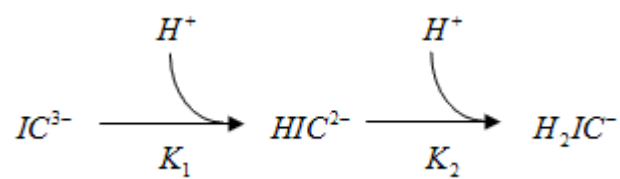


Figura E.14 Dissociações da Isocitrato

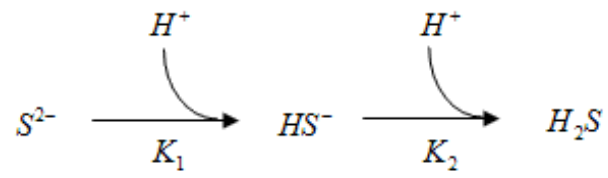


Figura E.15 Dissociações da Succinato

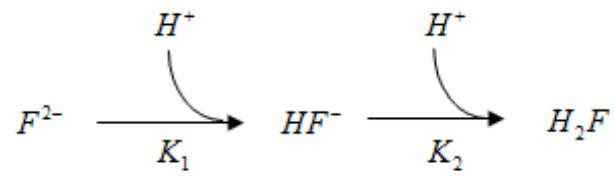


Figura E.16 Dissociações da Fumarato

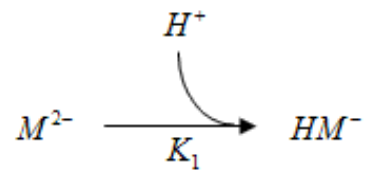


Figura E.17 Dissociações da Malato