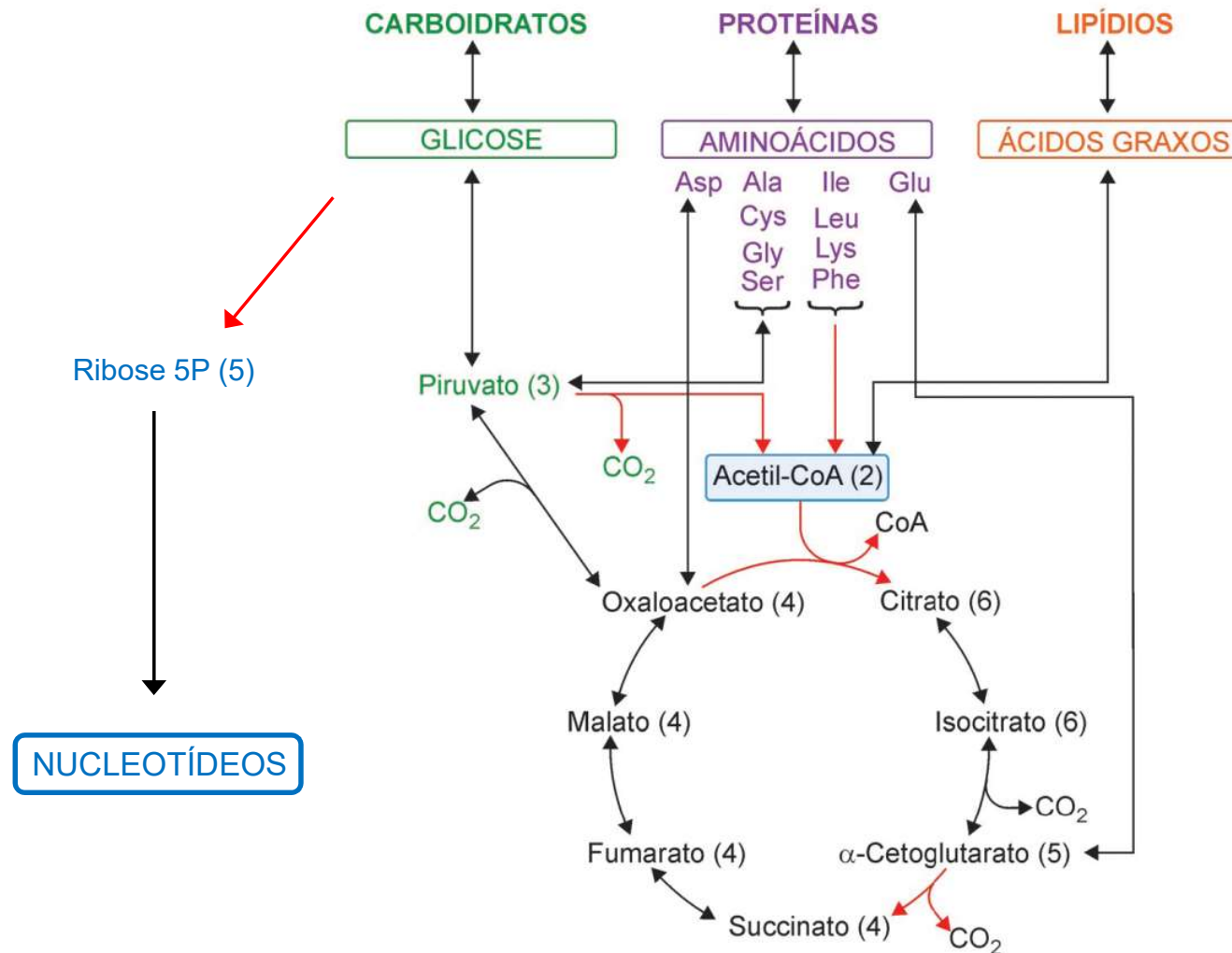


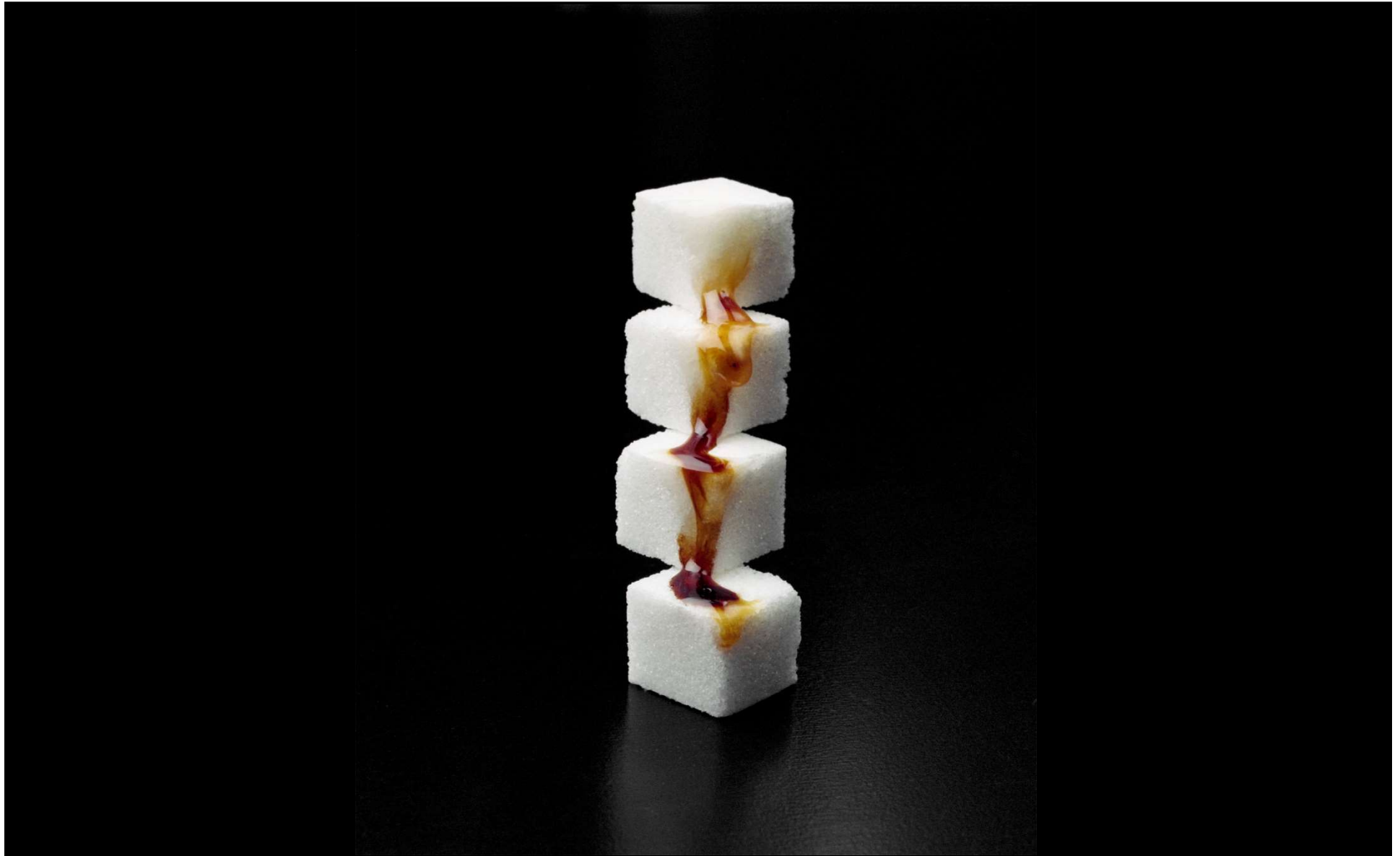
Previously...



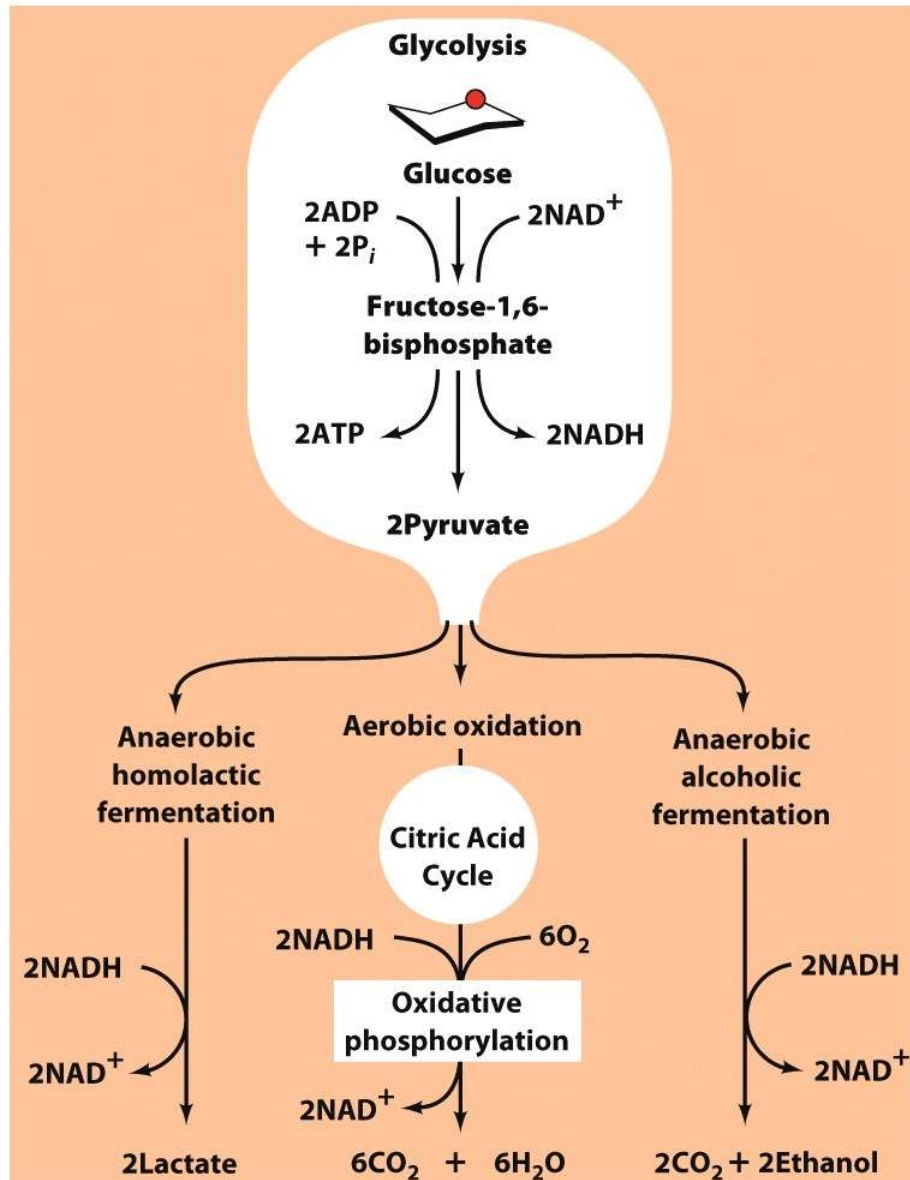
- Algumas reações são irreversíveis
- Vias de síntese e degradação precisam ser separadas

Previously...

- ATP viabiliza as reações do metabolismo (“fornece” energia livre)
- Coenzimas dão poder óxido-redutor (NADH, NADPH, FADH)
- Glicose é uma forma de transportar energia
- Amido, glicogênio e ácidos graxos são formas de armazenar energia



Uma visão geral da glicólise

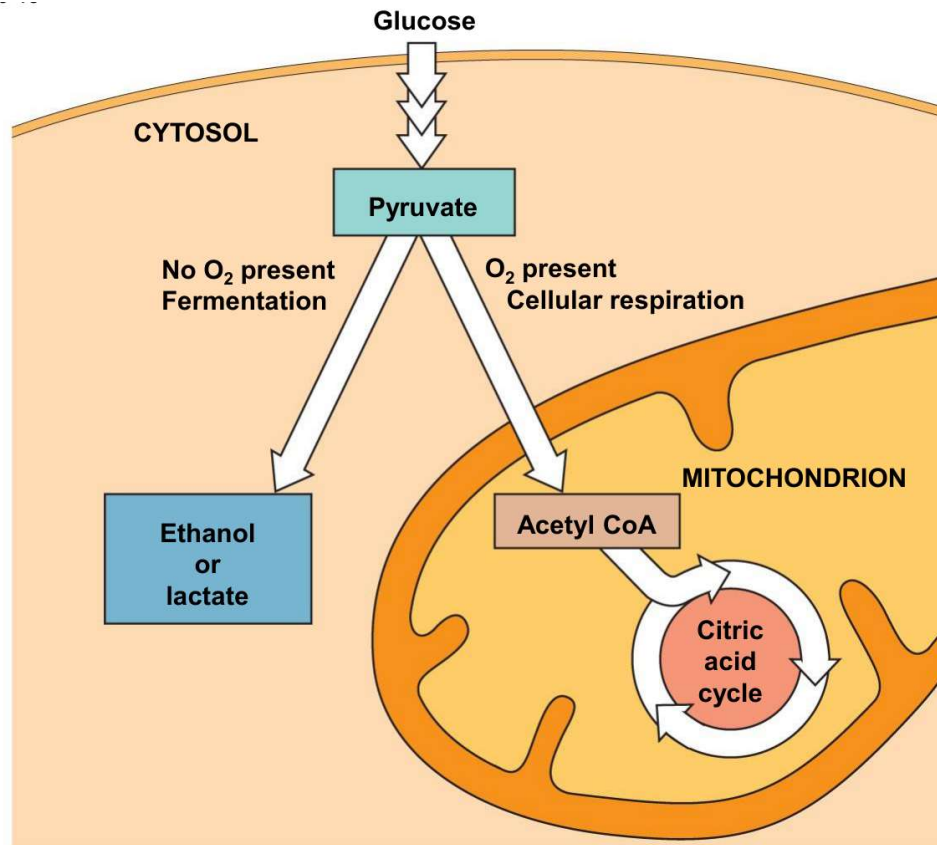


- Glicose (6C) é convertida em 2 piruvatos (3C)
- Ocorre em 10 etapas diferentes, catalisada por 10 enzimas diferentes
- A estratégia é formar produtos fosforilado e depois aumentar a sua energia
- A energia liberada é conservada em **ATP** e **NADH**

Funções da glicólise:

Gerar ATP rapidamente
Gerar intermediários para síntese
Regenerar NADH

Onde a glicólise acontece?



- Glicólise acontece primariamente no citosol
- A glicose entra nas células via difusão facilitada ou pelo transporte ativo
- A difusão facilitada é mediada por transportadores mas não usa energia
- Logo, a entrada e saída de glicose depende da diferença de concentração de glicose dentro e fora da célula

Enzimas envolvidas na glicólise

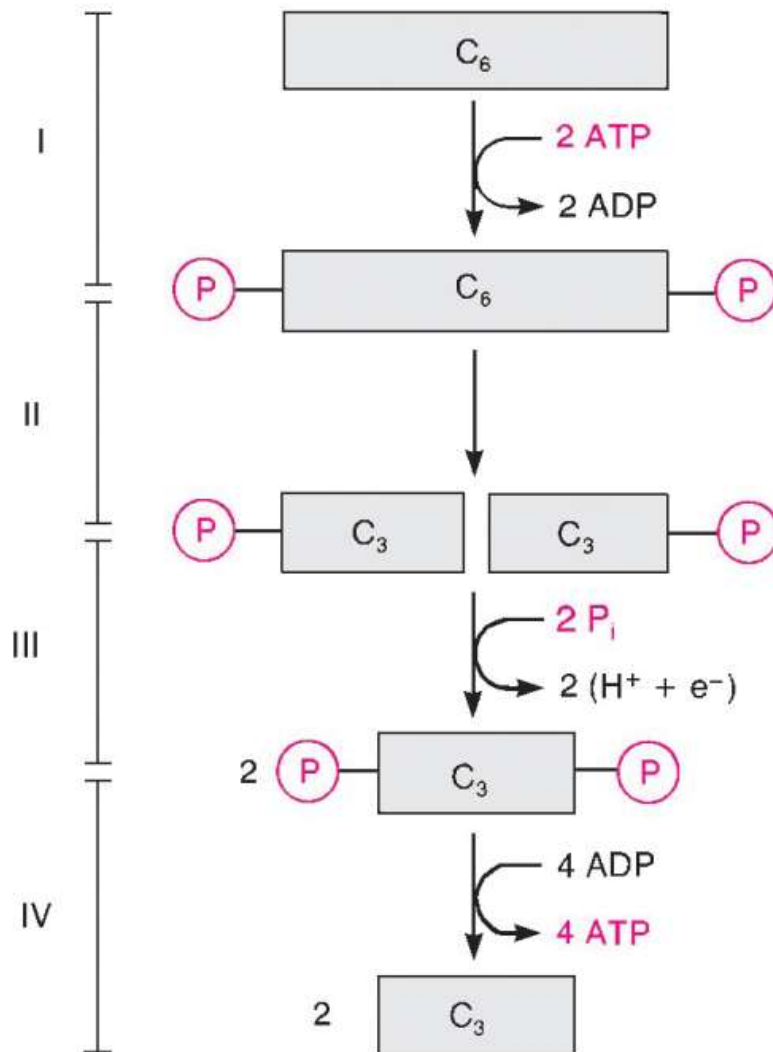
Quinases – transferência de grupos fosfatos

Isomerases – rearranjo de ligações

Desidrogenases – reações de óxido-redução

Liasas – reações que quebram duplas ligações

Podemos dividir a glicólise em 4 etapas



I – Dupla fosforilação da glicose (hexose)

Uso de 2 ATP

II – Quebra da glicose em duas moléculas (trioses)

III – Fosforilação das trioses

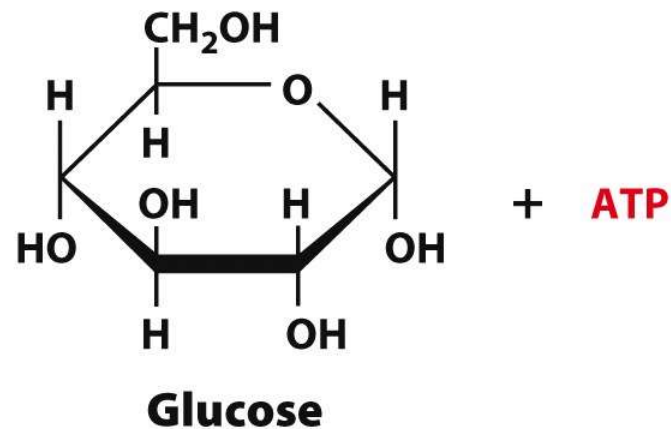
Incorporação de fósforo inorgânico

Formação de H⁺ e e⁻

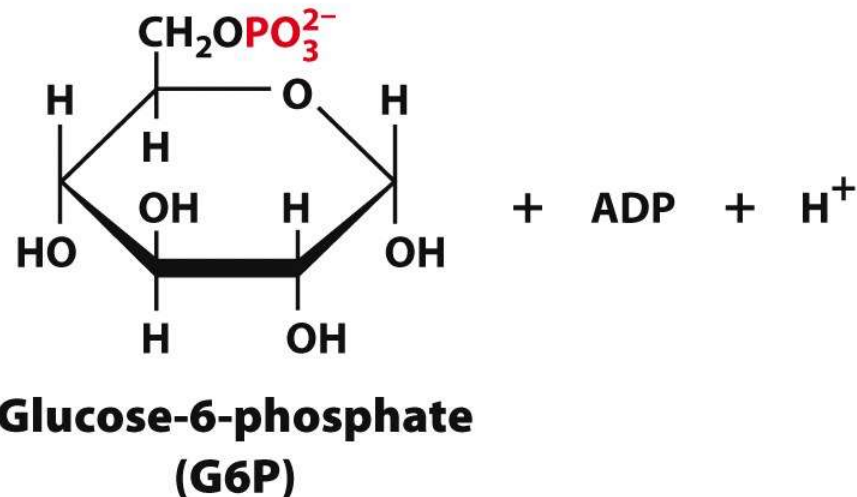
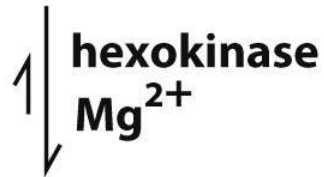
IV - Formação de ATP e piruvato

Formação de 4 ATP

I – reação 1: fosforilação da glicose



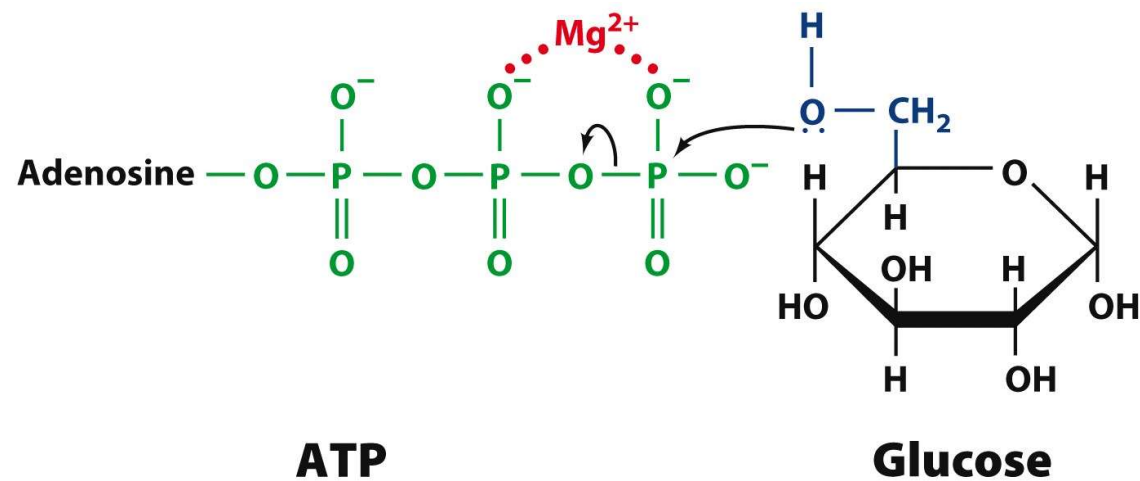
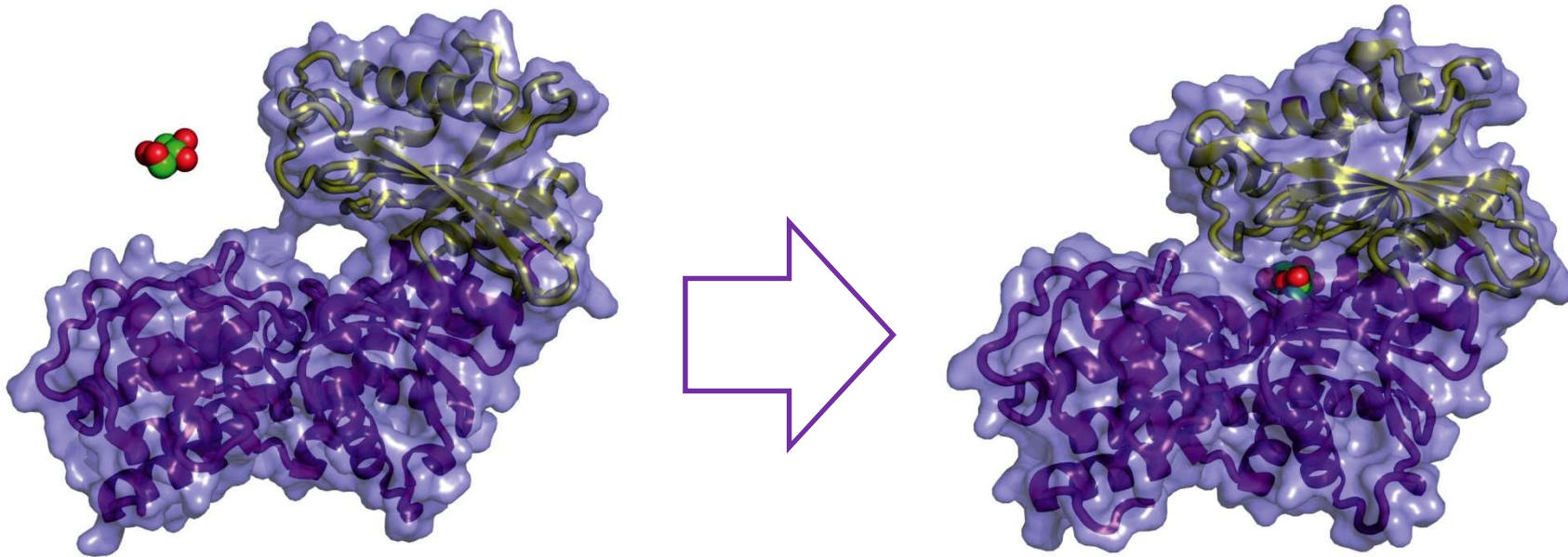
+ **ATP**



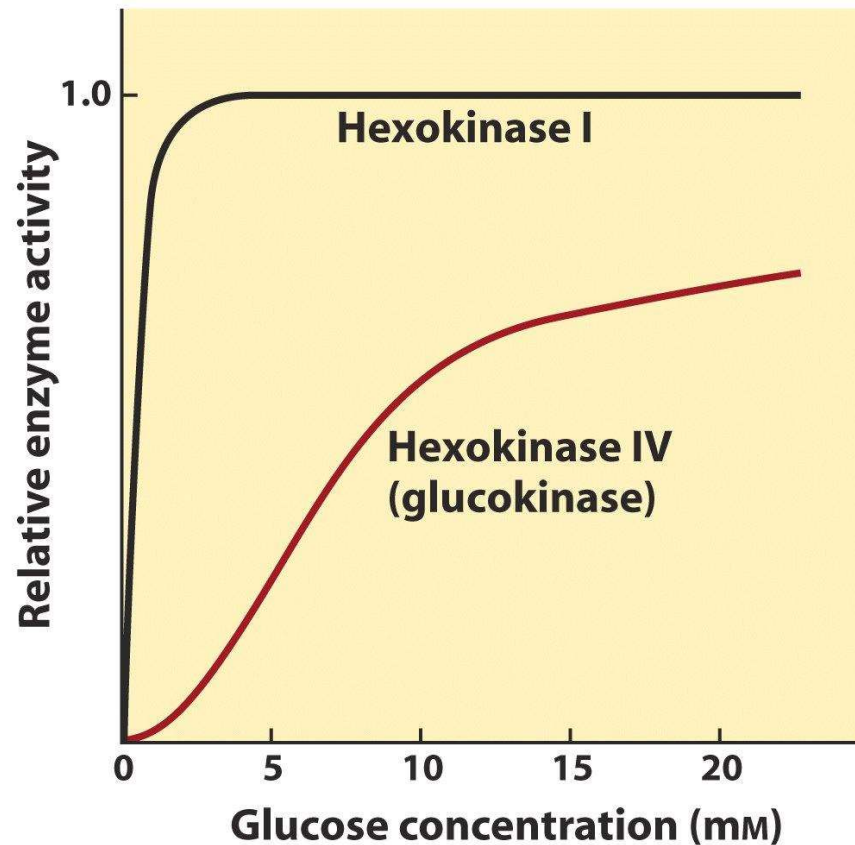
+ **ADP** + **H⁺**

- A fosforilação da glicose é feita pela **hexoquinase** a partir de 1 ATP
- G6P não cruza a membrana, logo, esta é uma estratégia para se manter a glicose dentro da célula
- A **G6P** inibe a atuação da hexoquinase
- Quinases precisam de Mg²⁺ como grupo prostético
- O fígado não possui **hexoquinase**, mas sim **glicoquinase**, que possui características diferentes
- É um passo irreversível

I – reação 1: ação da hexoquinase



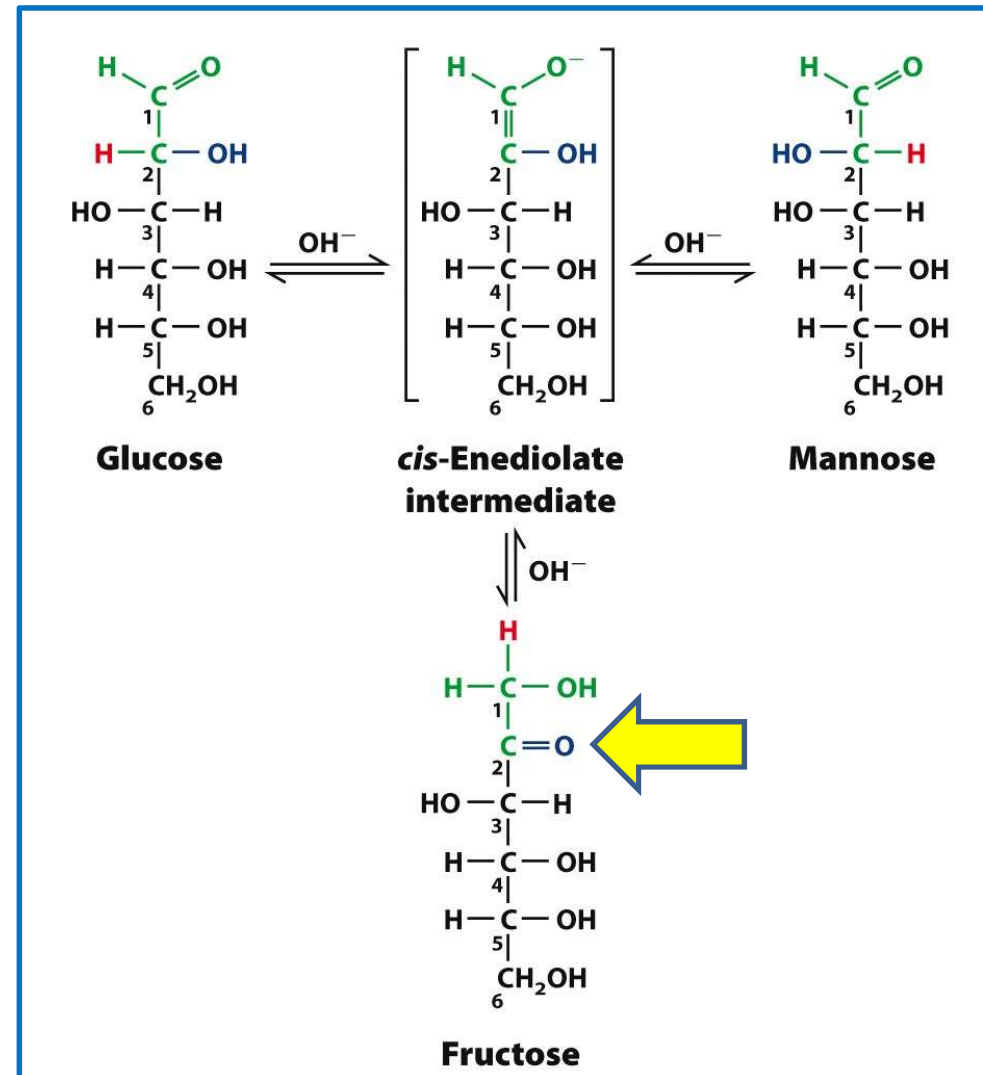
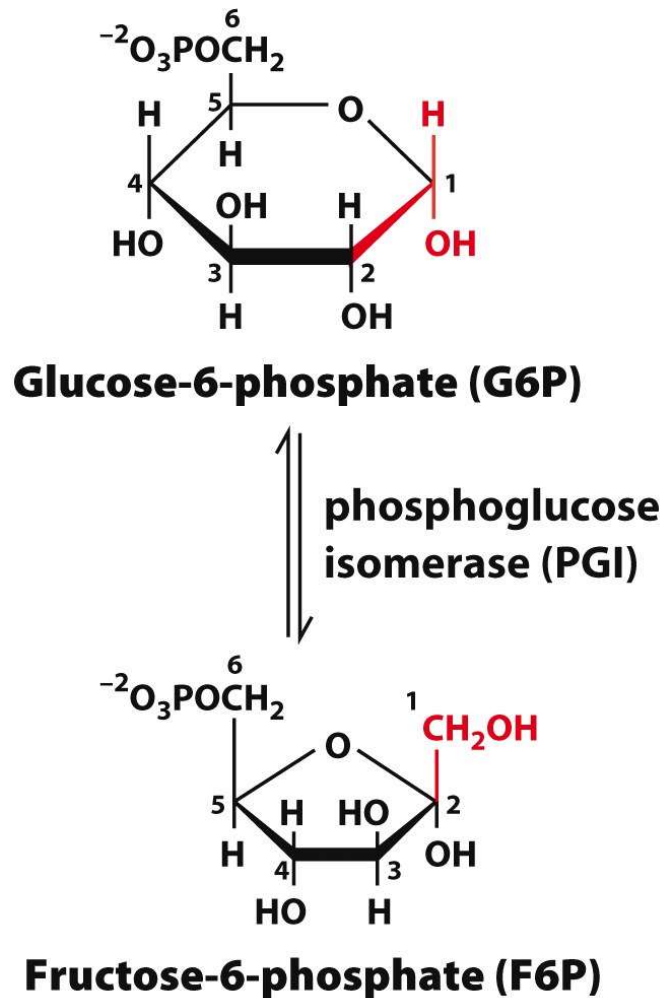
I – reação 1: hexoquinase x glicoquinase



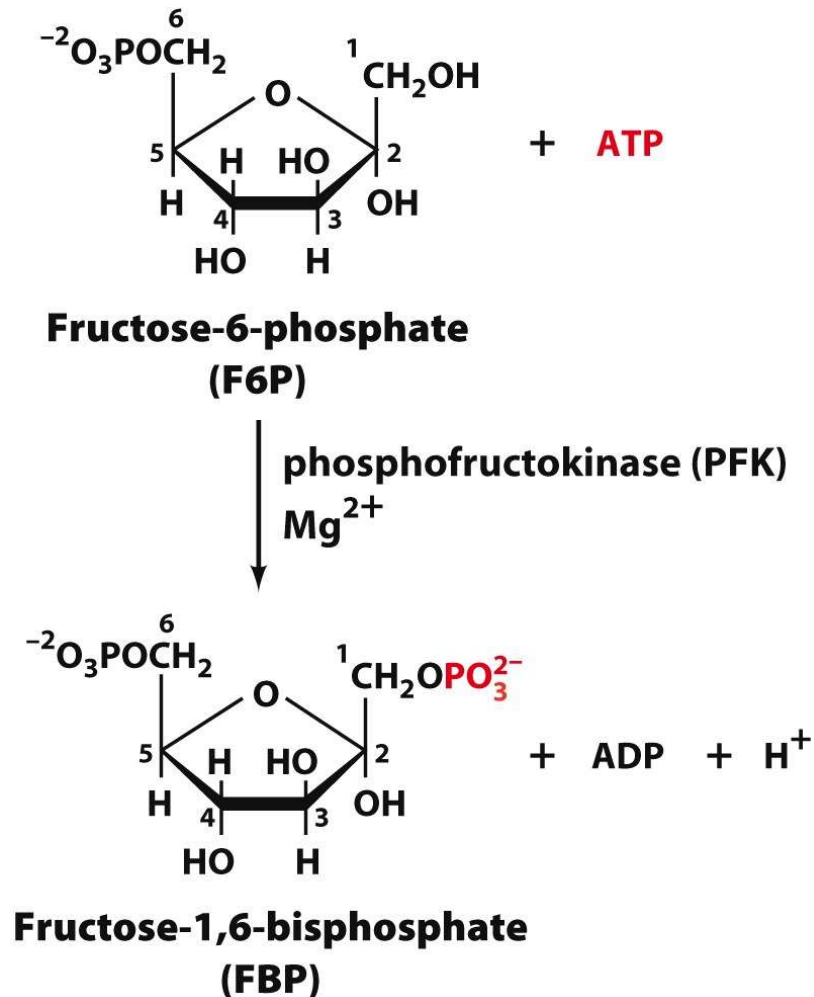
- Glucoquinase tem K_m 100x maior que a hexoquinase e não é inibida pela G6P
- Fígado atua como armazém de carboidratos
- O que acontece em glicemia baixa?

I – reação 2: isomerização da glicose

- A G6P é convertida em frutose 6-fosfato pela **fosfoglicoisomerase**

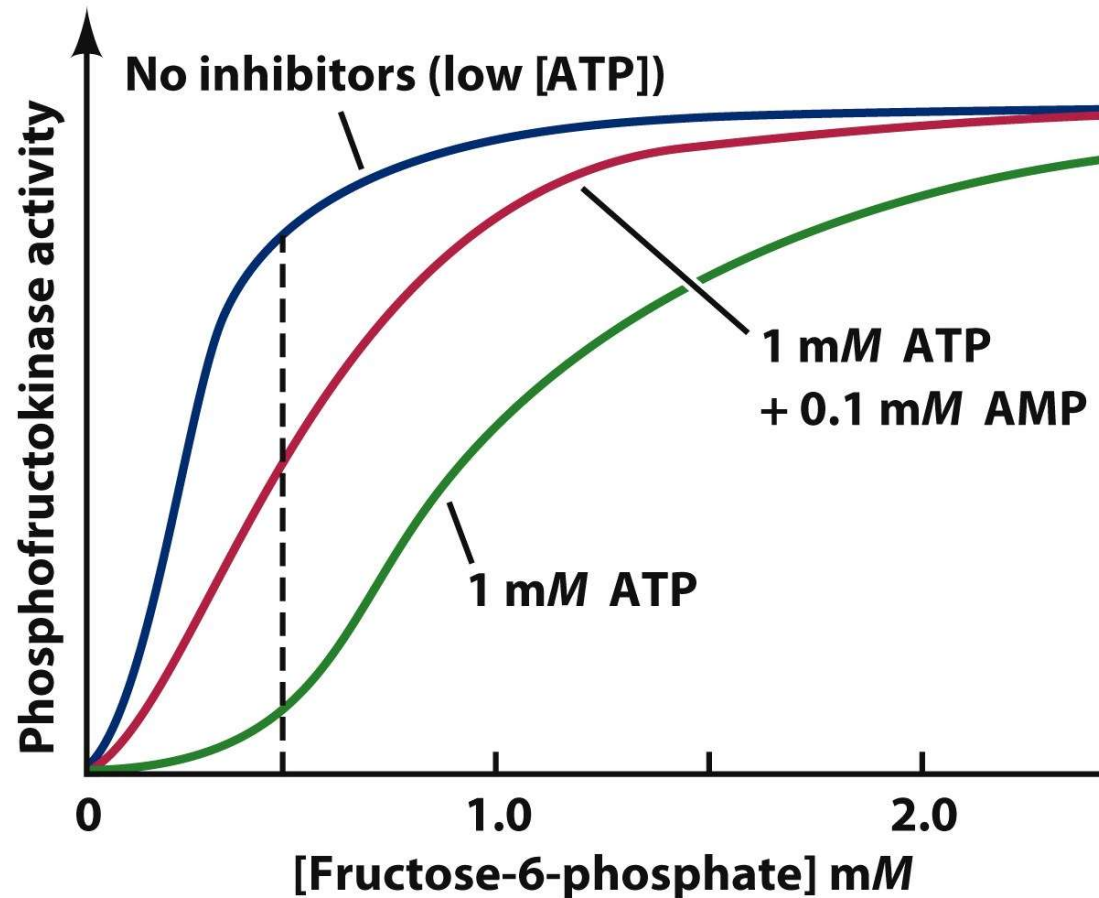


I – reação 3: fosforilação da F6P



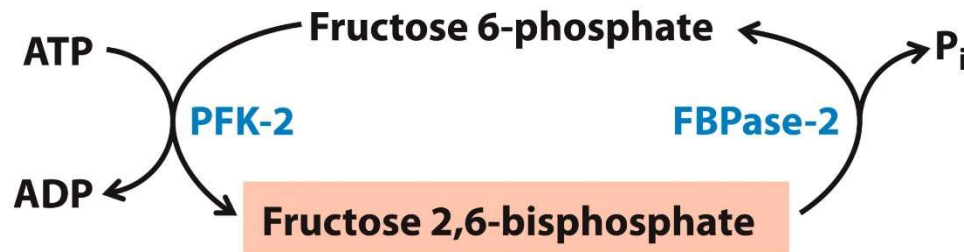
- **Fosfofrutoquinase 1** adiciona um segundo grupo fosfato à F6P
- É um passo irreversível e indica que a molécula será degradada -> excelente ponto de regulação da via
- A atividade da Fosfofrutoquinase 1 é regulada pelos níveis de **ATP**, **citrato** e **AMP**, **ADP** e **F2,6P**
- Até este momento, dois ATP foram utilizados

I – reação 3: a alosteria da fosfofrutoquinase 1

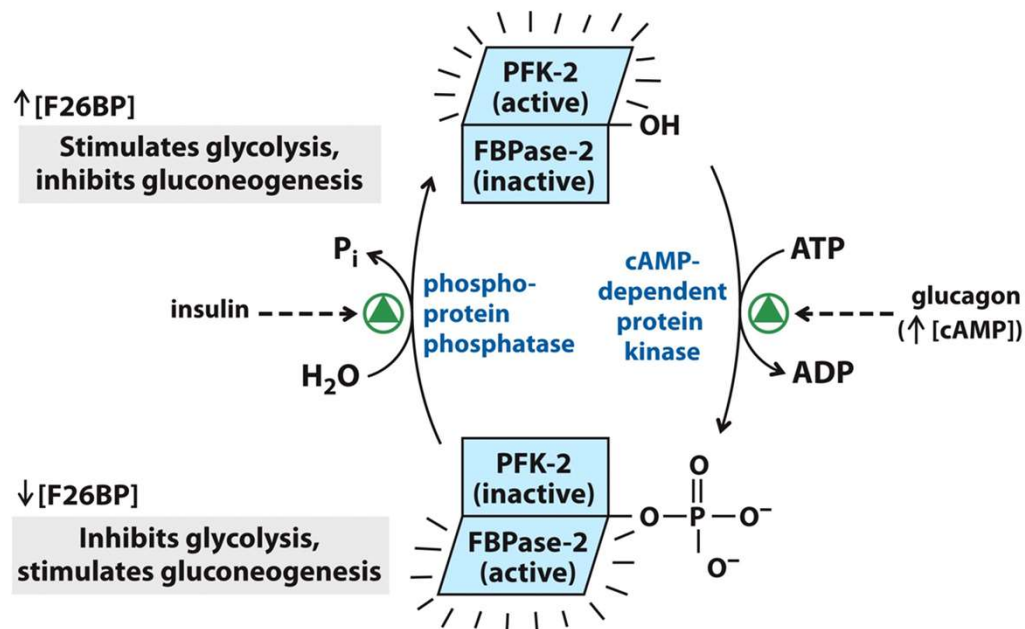


- Fosfofrutoquinase 1 é uma enzima não-Michaeliana alostérica

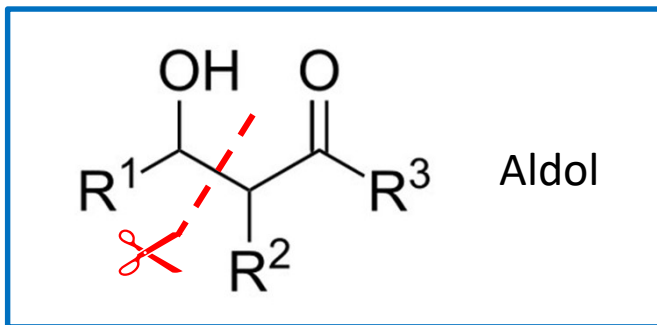
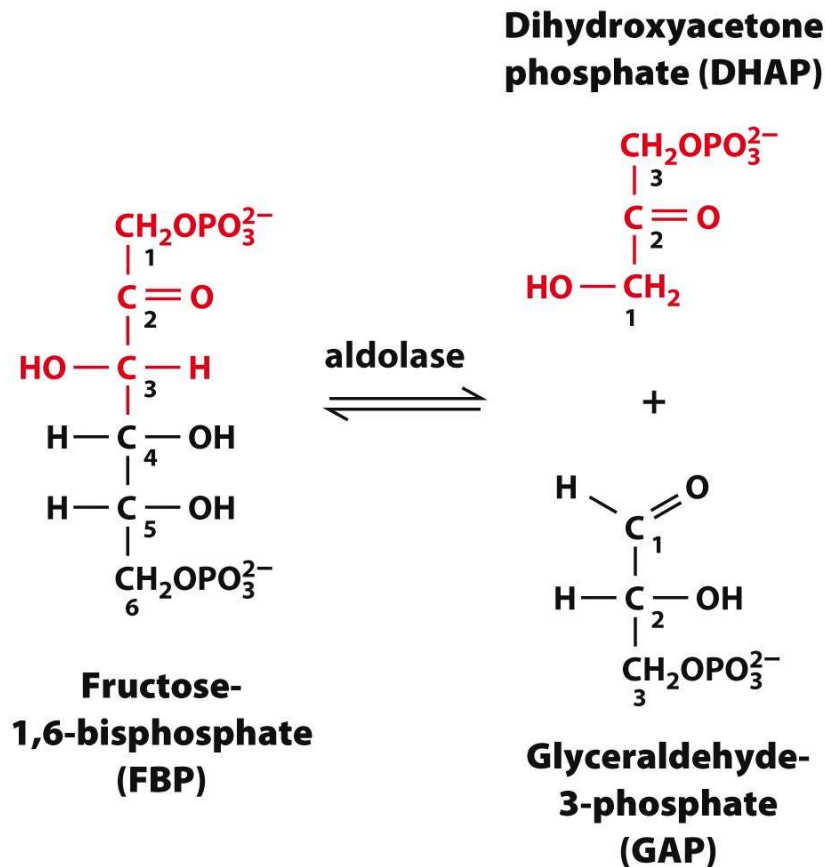
I – reação 3.1: frutose 2,6-bisphosphate



- A F6P pode ser fosforilada em frutose 2,6-bisfosfato pela **fosfofrutoquinase 2** ao invés se transformada em F1,6P pela PK1
- A F2,6P ativa alostericamente a PK1, favorecendo a formação de F1,6P
- A F2,6P inibe a **frutose 1,6 bisfosfatase**, inibindo a gliconeogênese
- A F2,6P é desfosforilada em F6P pela **frutose bisfosfatase 2** (FBPase 2)
- Tanto a PFK2 quanto a FBPase 2 são partes de uma mesma proteína

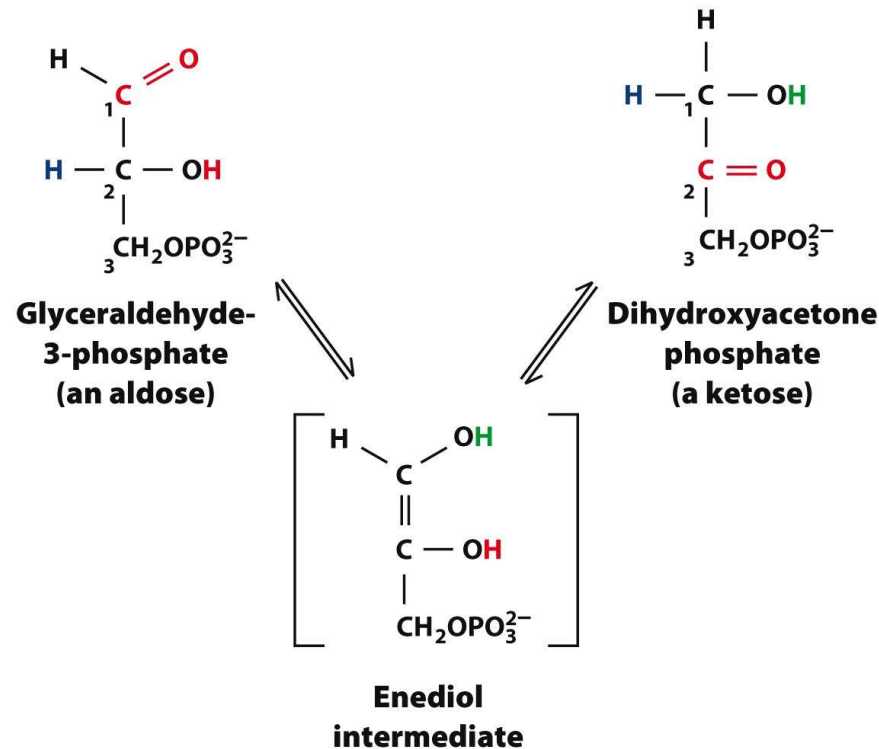


II – reação 4: quebra da F1,6P



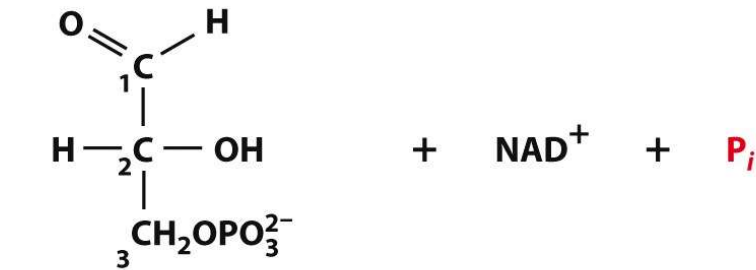
- A **aldolase** quebra a frutose 1,6 bisfosfato (F1,6P), gerando duas moléculas de C3: diidroxiacetona fosfato (DHA) e gliceraldeído 3-fosfato (G3P)
- A quebra da F1,6P é feita em uma reação retro-aldol, bastante reversível
- Se a aldolase atuasse em uma glicose, a quebra geraria uma molécula de C2 e uma de C4
- As moléculas de C3 podem ser degradadas por uma só via

II – reação 5: isomerização de trioses

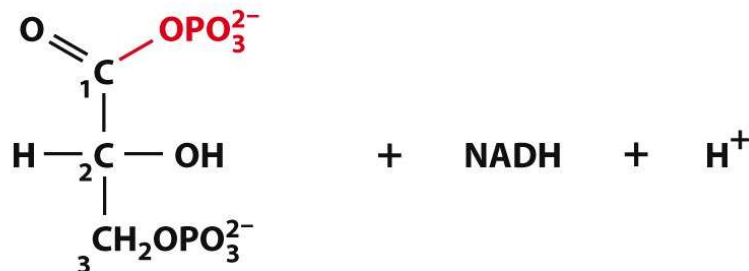
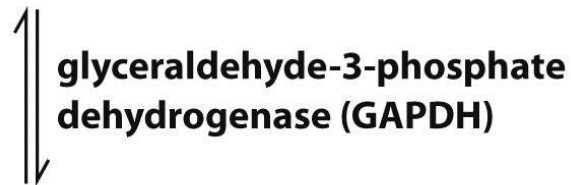


- A diidroxiacetona fosfato (DHP) e gliceraldeído 3-fosfato (GAP) são isômeros que podem se interconverter pela ação da **triose fosfato isomerase**
- O equilíbrio tende para DHP, porém GAP é constantemente metabolizado
- A partir de agora, todas as reações acontecem 2x para se metabolizar uma glicose

III – reação 6: GAP desidrogenase



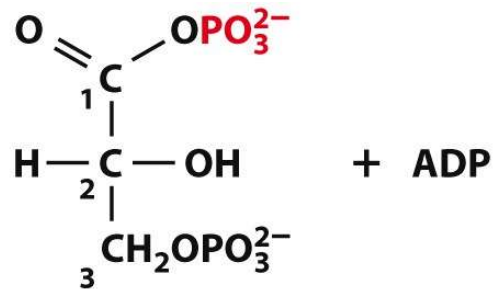
Glyceraldehyde-3-phosphate (GAP)



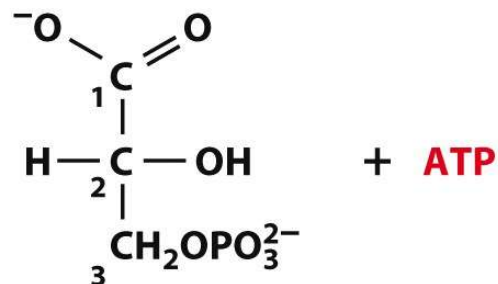
1,3-Bisphosphoglycerate (1,3-BPG)

- A **GAP desidrogenase** usa NAD^+ para incorporar um P_i ao GAP em uma reação bastante complexa
- GAP é convertido em um ácido em uma reação de óxido-redução para depois ser fosforilado
- A energia liberada na primeira reação permite a segunda reação
- 1,3-bisfosfoglicerato (1,3BPG) é uma primeira molécula altamente energética
- É reversível

IV – reação 7: o primeiro ATP é gerado



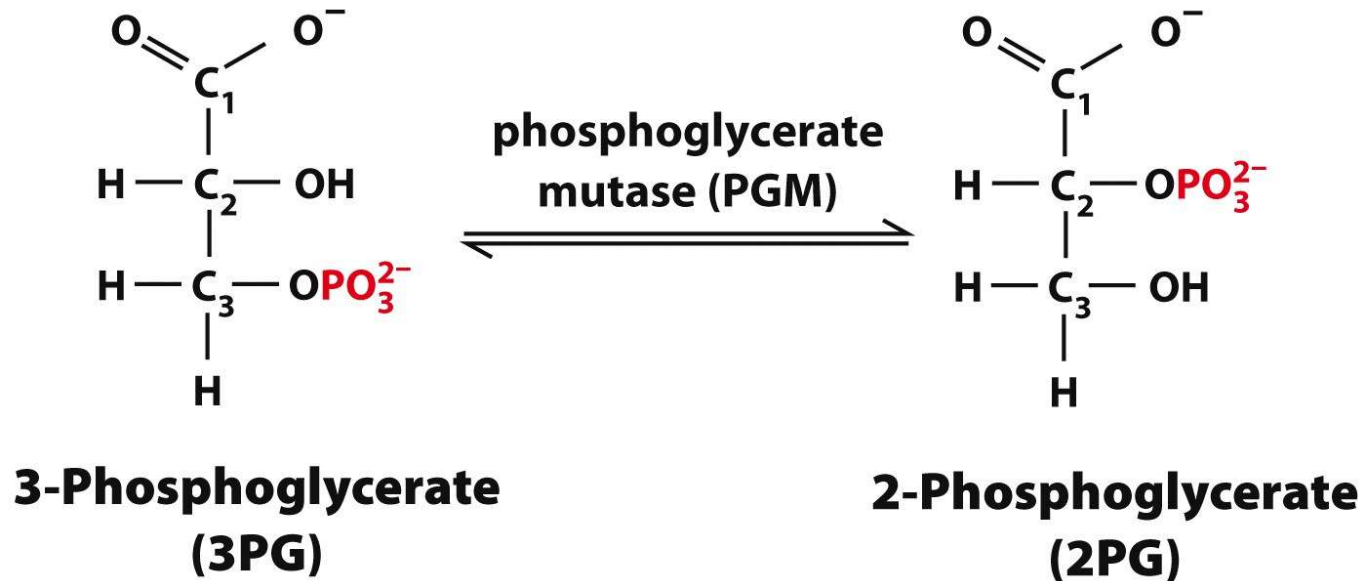
**1,3-Bisphosphoglycerate
(1,3-BPG)**



**3-Phosphoglycerate
(3PG)**

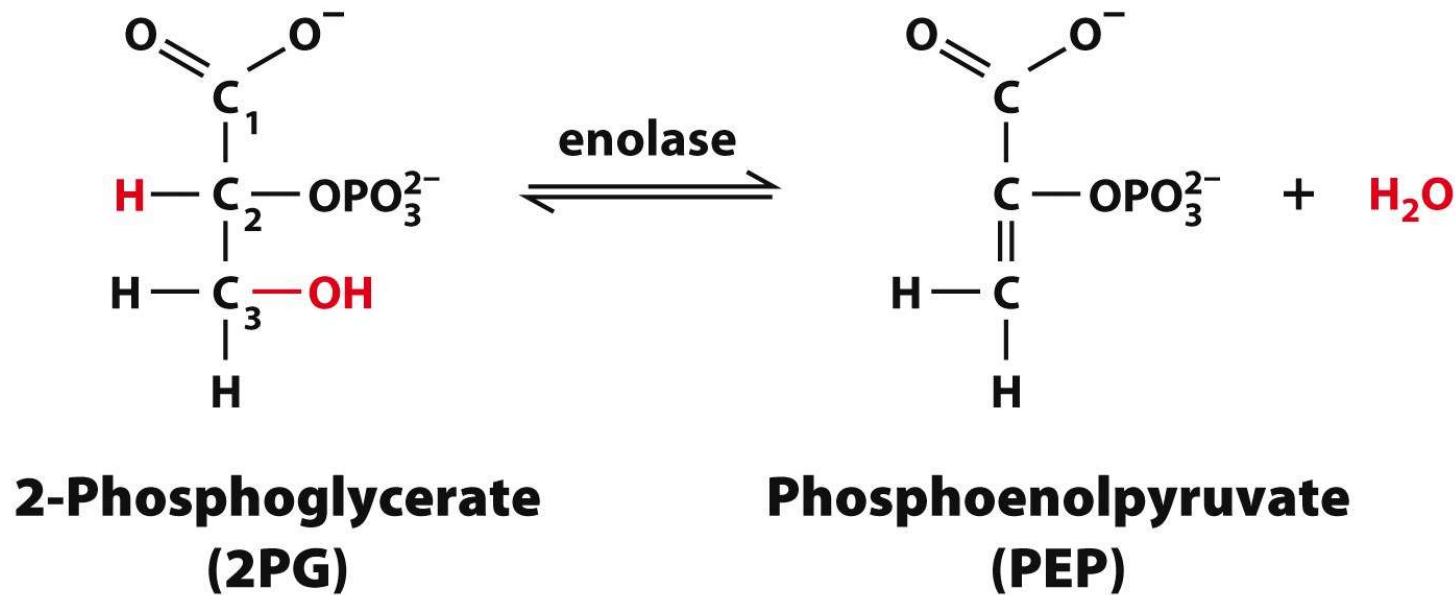
- Inicia-se a fase onde o ATP são gerados
- Um grupo fosfato é retirado da 1,3BPG para se fazer ATP pela **fosfoglicerato quinase**
- É reversível
- 1 ATP é produzido (2x)

IV – reação 8: o fosfato é rearranjado



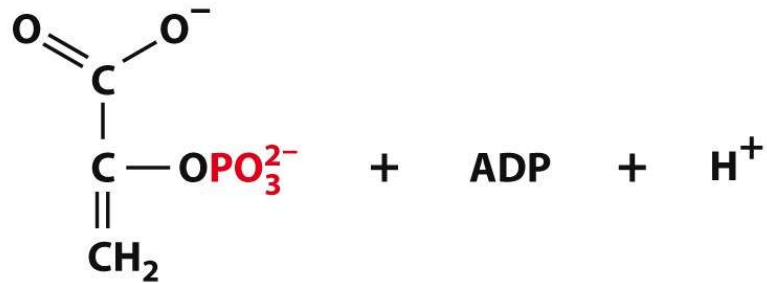
- A **fosfoglicerato mutase** é uma isomerase que transfere o grupo fosfato do C3 para o C2
- É reversível

IV – reação 9: uma nova molécula energética



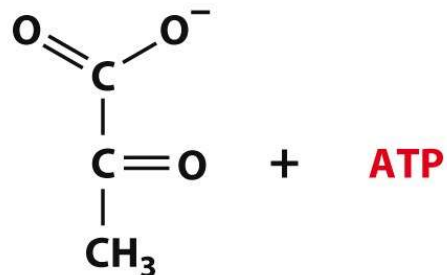
- A **enolase** é uma liase que faz uma reação de desidratação, formando fosfoenolpiruvato a partir de 2-fosfoglicerato
- O fosfoenolpiruvato é uma segunda molécula de alta energia

IV – reação 10: o segundo ATP é produzido



**Phosphoenolpyruvate
(PEP)**

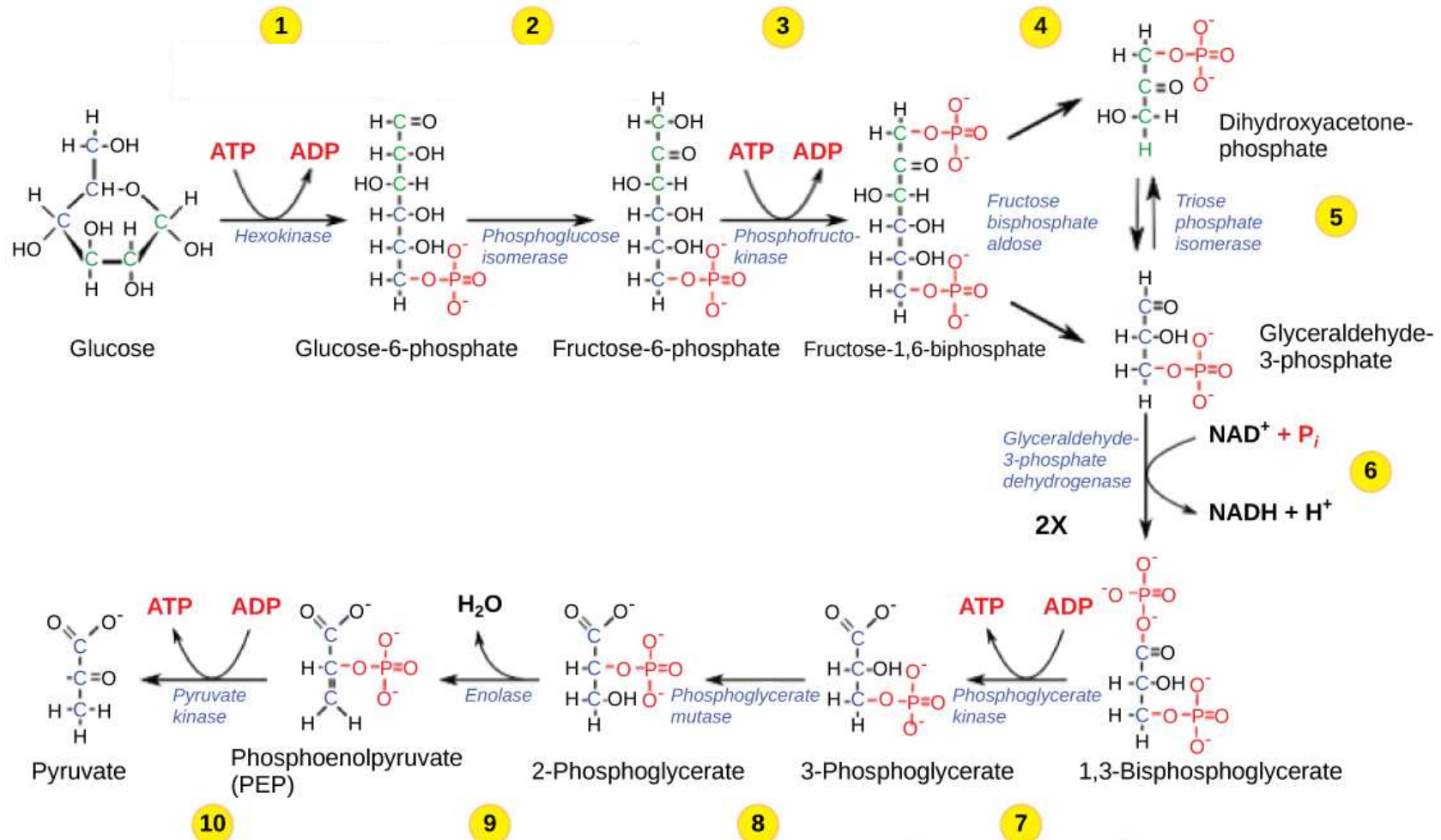
↓ **pyruvate
kinase (PK)**



Pyruvate

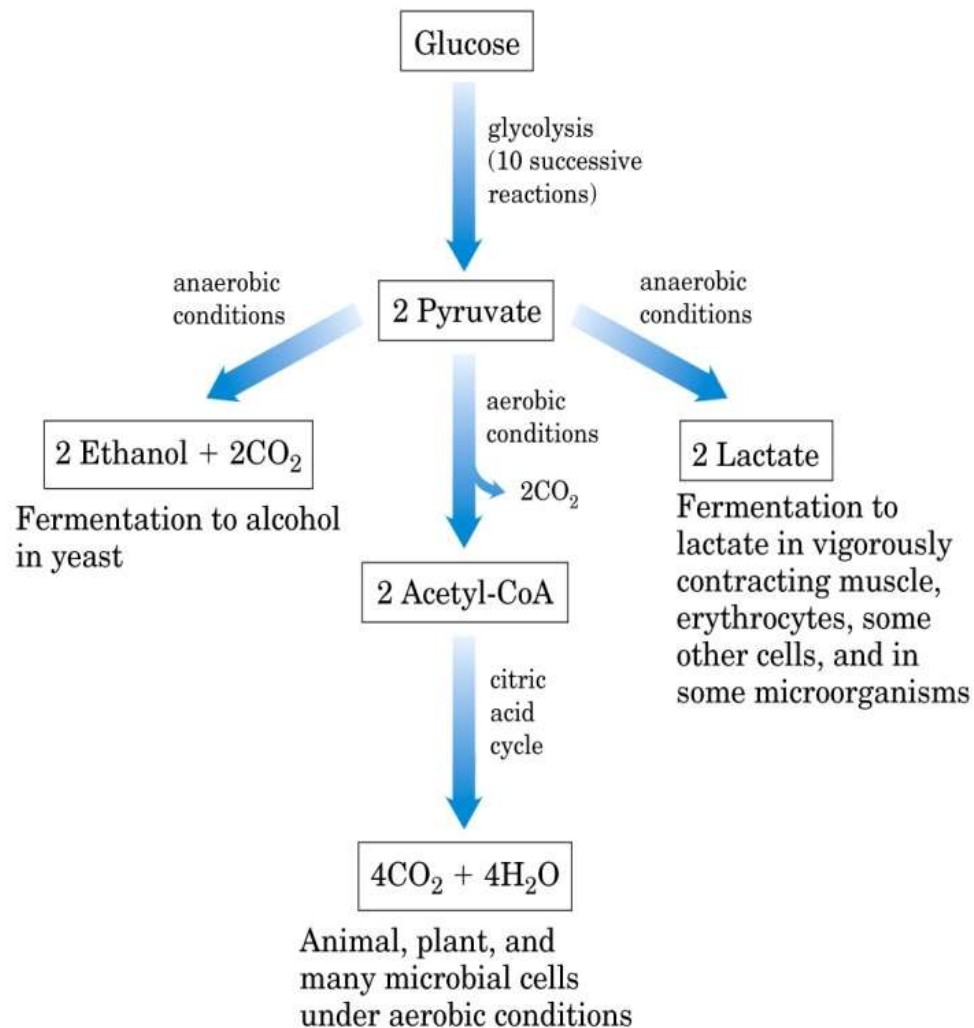
- A **fosfoenolpiruvato quinase** retira o grupo fosfato da PEP para fazer ATP e piruvato
- É irreversível
- A piruvato quinase é um terceiro ponto de regulação da glicólise -> é regulada por insulina e glucagon no fígado
- 1 ATP é produzido (2x), totalizando 4 ATP produzidos até agora

A glicólise, como um todo



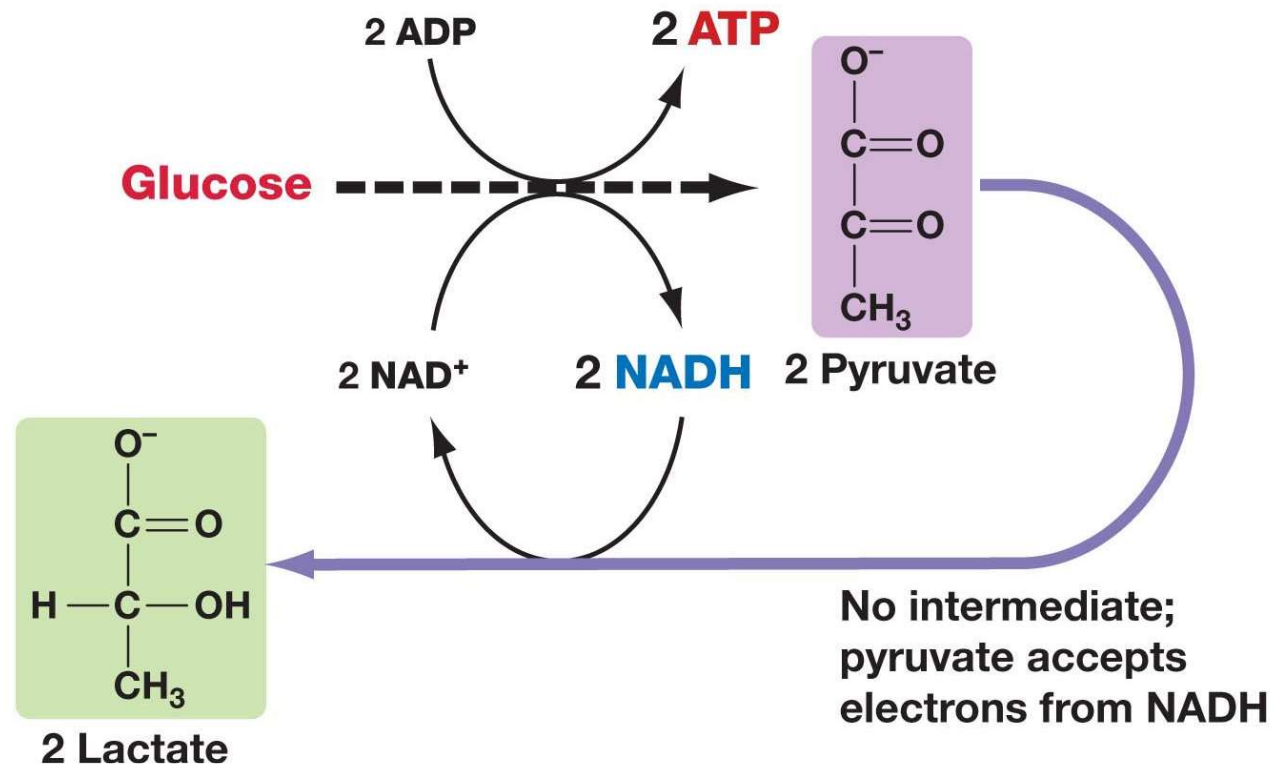
2 ATP são usado e 4 ATP são gerados
Como o NAD^+ é regenerado?

O piruvato pode ser metabolizado de diversas formas



- Em condições aeróbicas, o piruvato é convertido em acetil-CoA e degradado via ciclo de Krebs
- Neste caso, o NADH é regenerado via fosforilação oxidativa
- Em condições anaeróbicas, o piruvato pode ser degradado via **fermentação láctica** ou **fermentação etanólica**
- Em todos os casos, o NAD⁺ é regenerado

Fermentação láctica

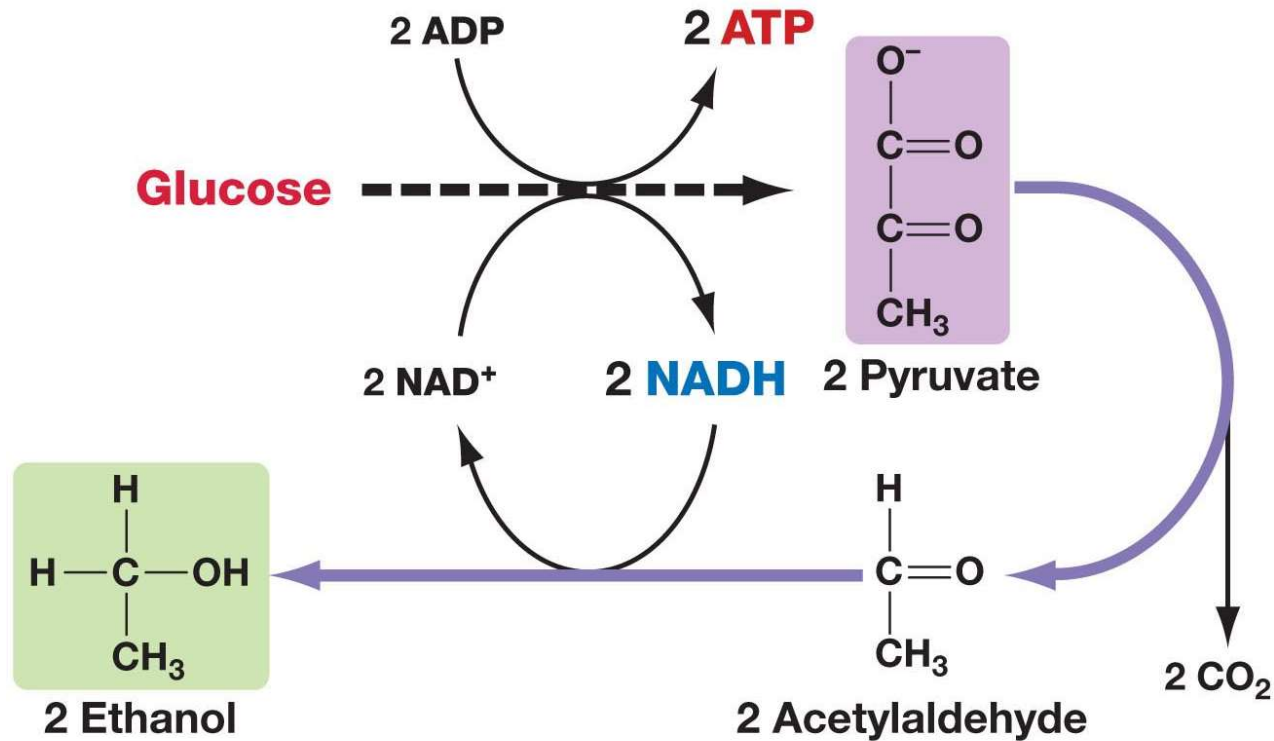


A fermentação láctica ocorre em humanos em condições anaeróbicas:

- Em músculos em condições de esforço intenso
- Em hemáceas, que não possuem mitocôndrias

É catalisada pela **lactato desidrogenase**

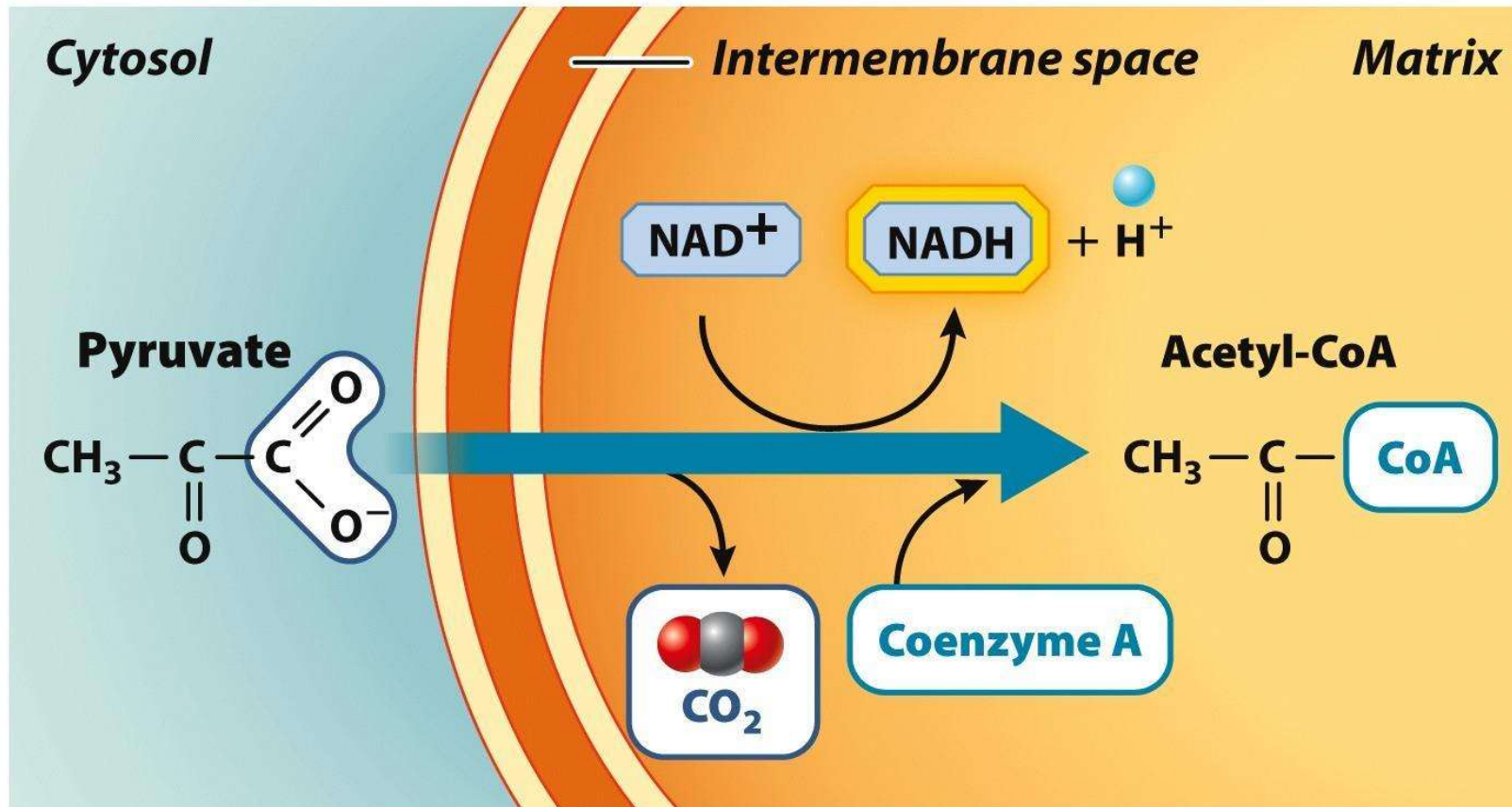
Fermentação alcoólica



A fermentação láctica ocorre em leveduras e outros microorganismos em condições anaeróbicas

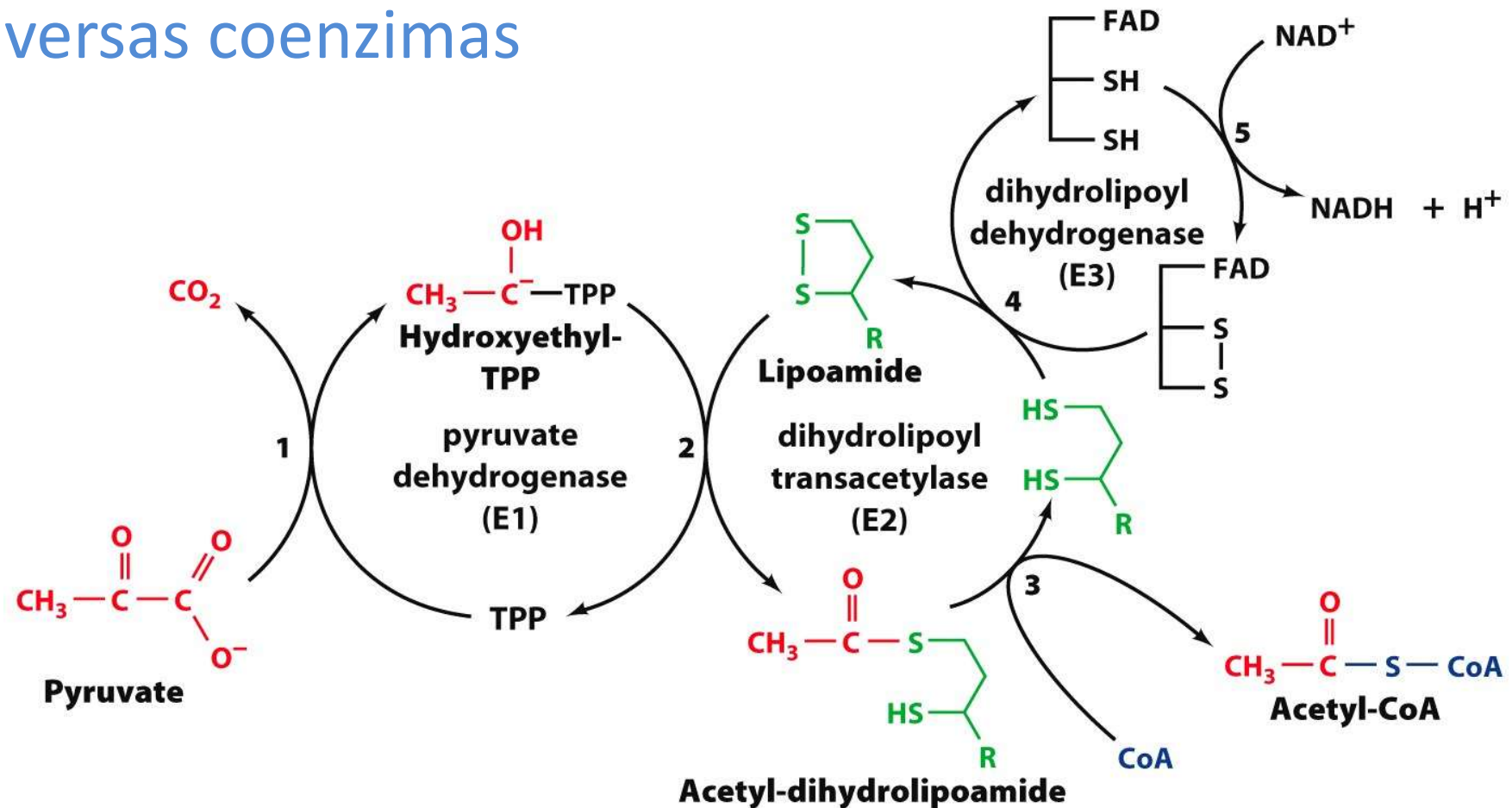
É catalisada pela **piruvato descarboxilase** e pela **álcool desidrogenase**

Conectando a glicólise ao ciclo de Krebs



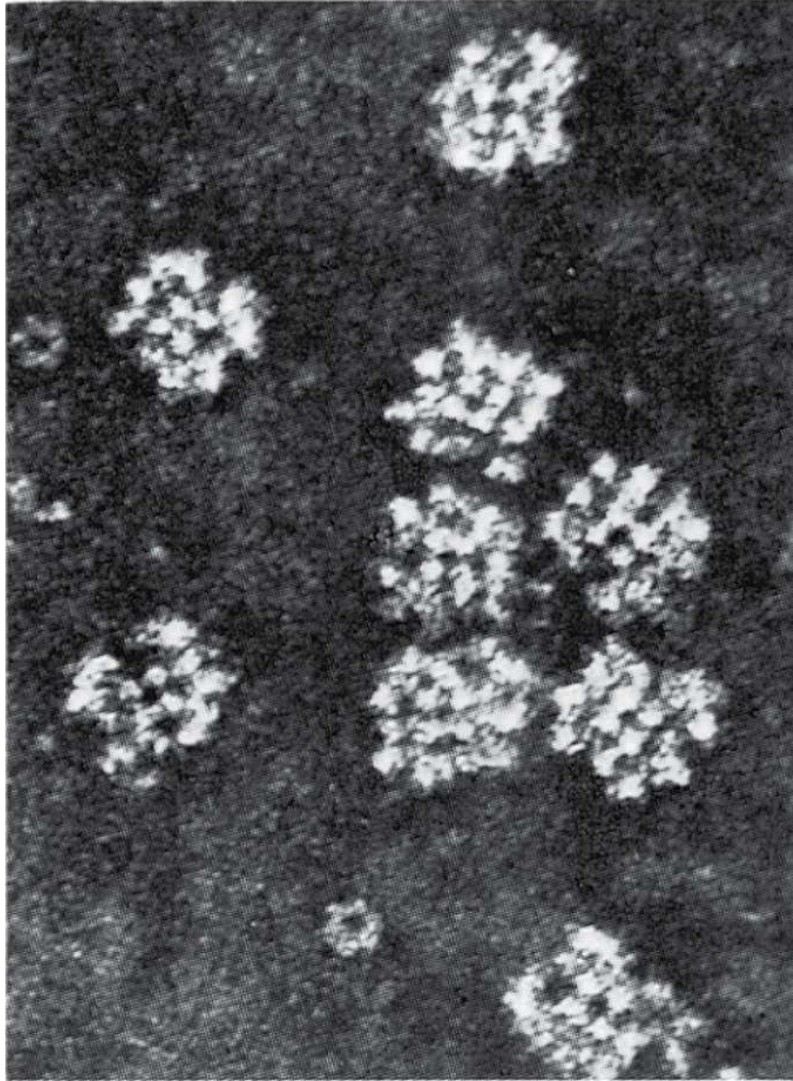
- Piruvato é transportado para a mitocôndria
- O complexo piruvato **desidrogenase** usa o piruvato para formar acetil-CoA, CO₂ e NADH
- Até agora, produzimos 2 ATP e 4 NADH a partir da glicose

O complexo piruvato desidrogenase depende de diversas coenzimas

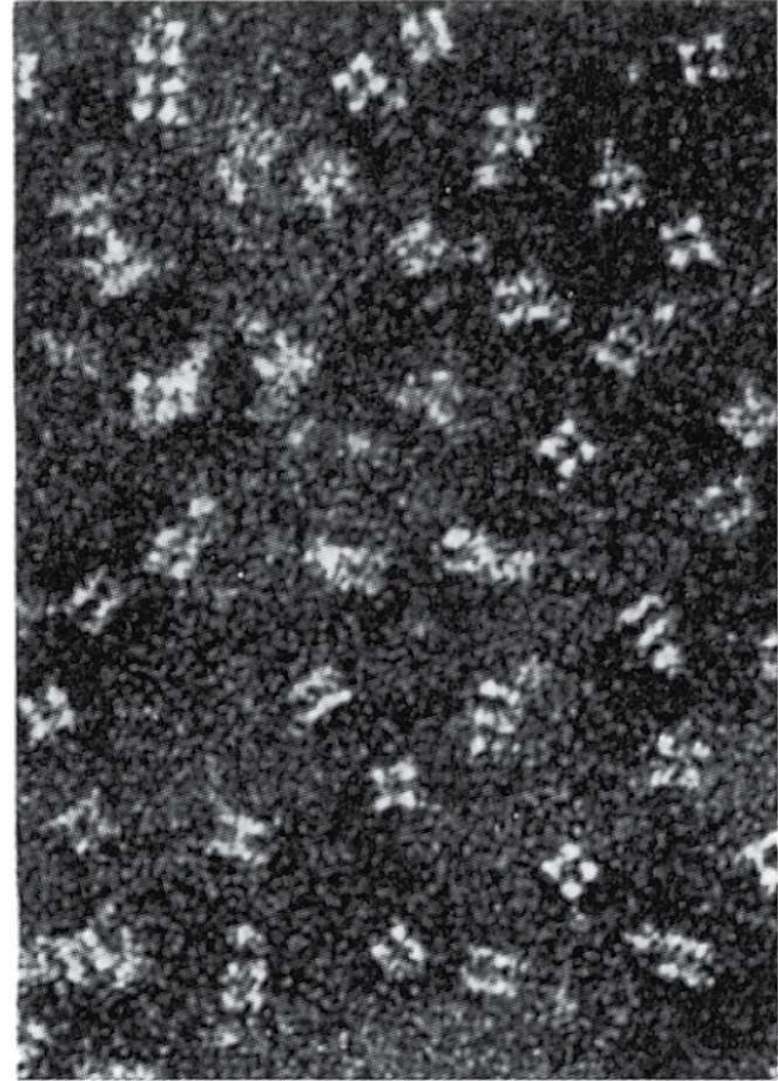


- TPP -> decarboxila o piruvato, recebendo o grupo acetil (ligado a E1)
- Ácido lipoico -> retira o grupo acetil do TPP (ligado a E2)
- Coenzima A -> é o receptor final do grupo acetil
- FAD -> regenera a lipoamida do ácido lipoico (ligado a E3)
- NAD^+ -> regenera o FADH_2

O complexo piruvato desidrogenase é gigantesco

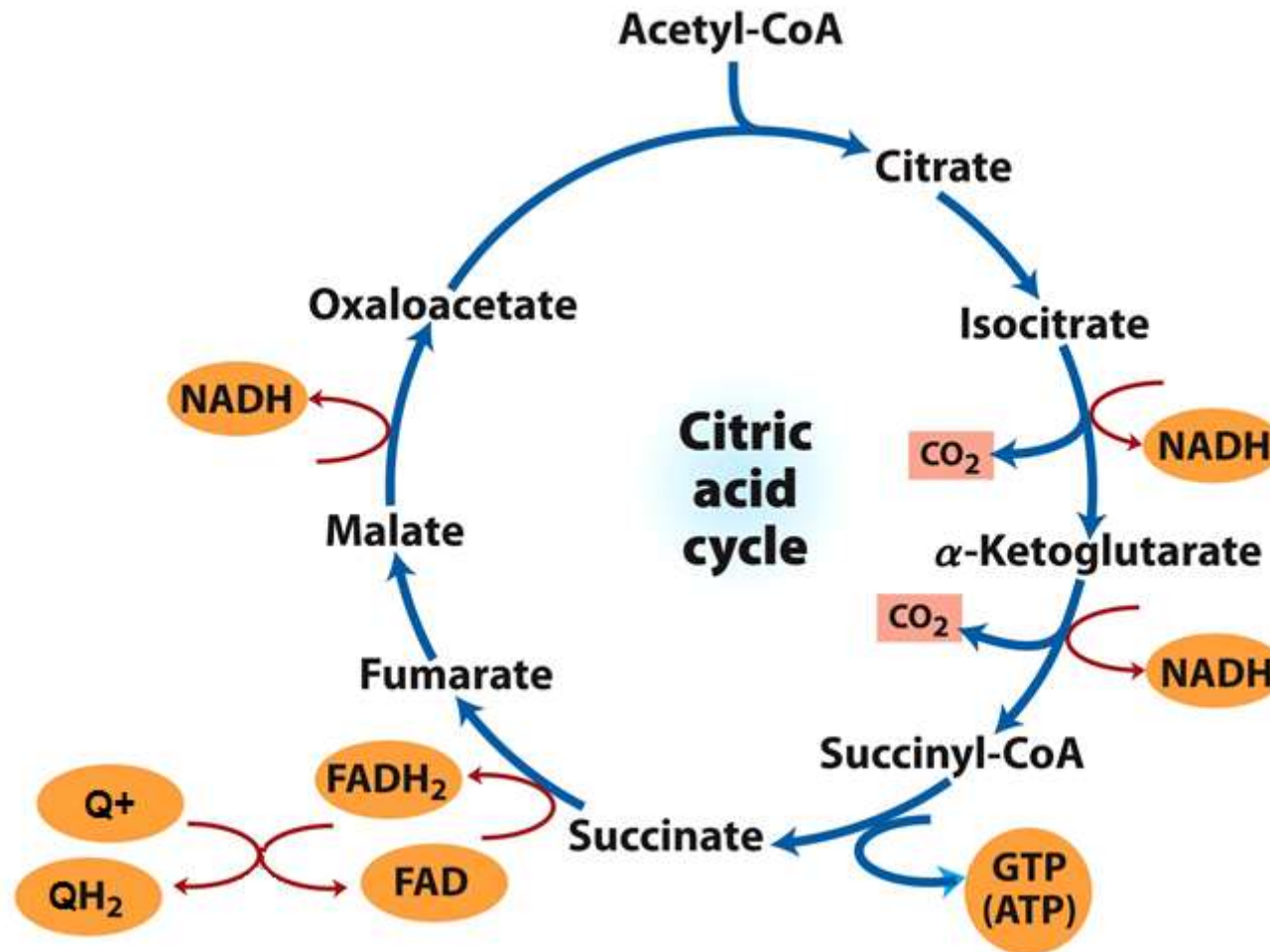


(a)



(b)

O ciclo de Krebs termina a degradação da glicose



- Ocorre totalmente na mitocôndria
- O ciclo de Krebs produz 3 NADH, 1 QH_2 , 1 GTP (1 ATP) e 2 CO_2
- Logo, para 1 molécula de glicose temos a geração de:
4 ATP, 10 NADH, 2 QH_2