

Via glicolítica

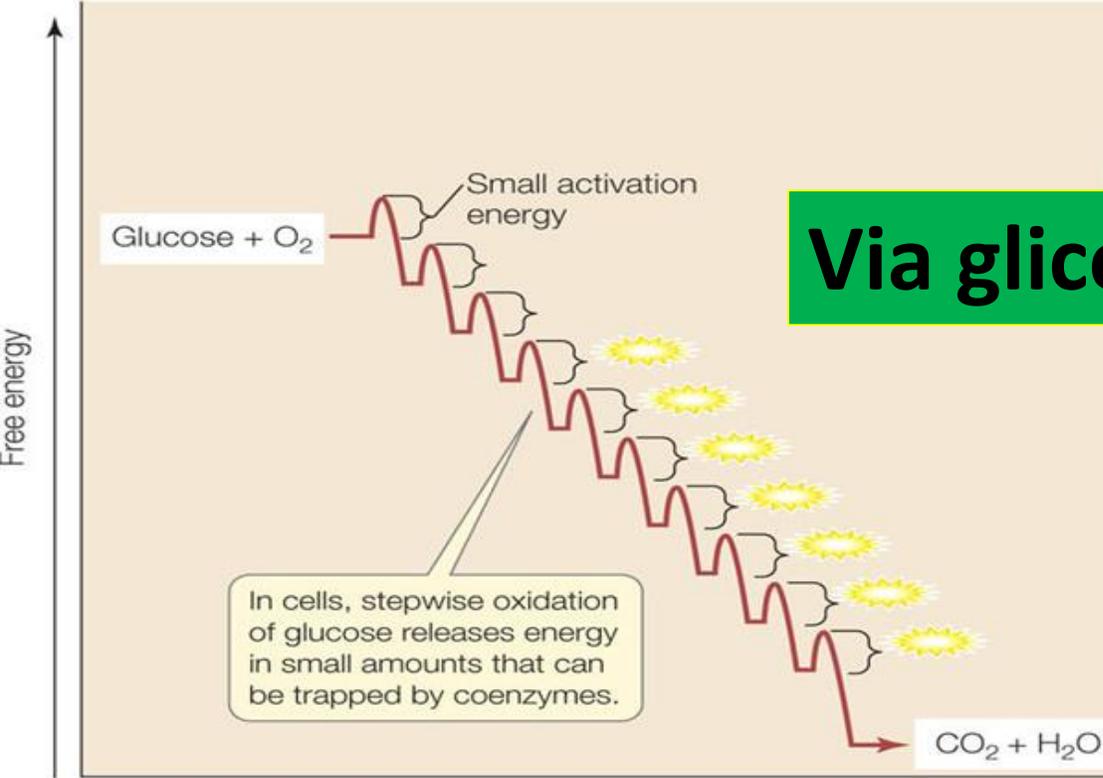
1. Lógica geral da via glicolítica: rendimento de ATP
2. Desidrogenases
3. Fosforilação ao nível do substrato: Acoplamento da oxidação biológica com a síntese de ATP
4. Passos reversíveis e irreversíveis
5. Fermentação
6. Metabolismo etanol

Mauricio S. Baptista

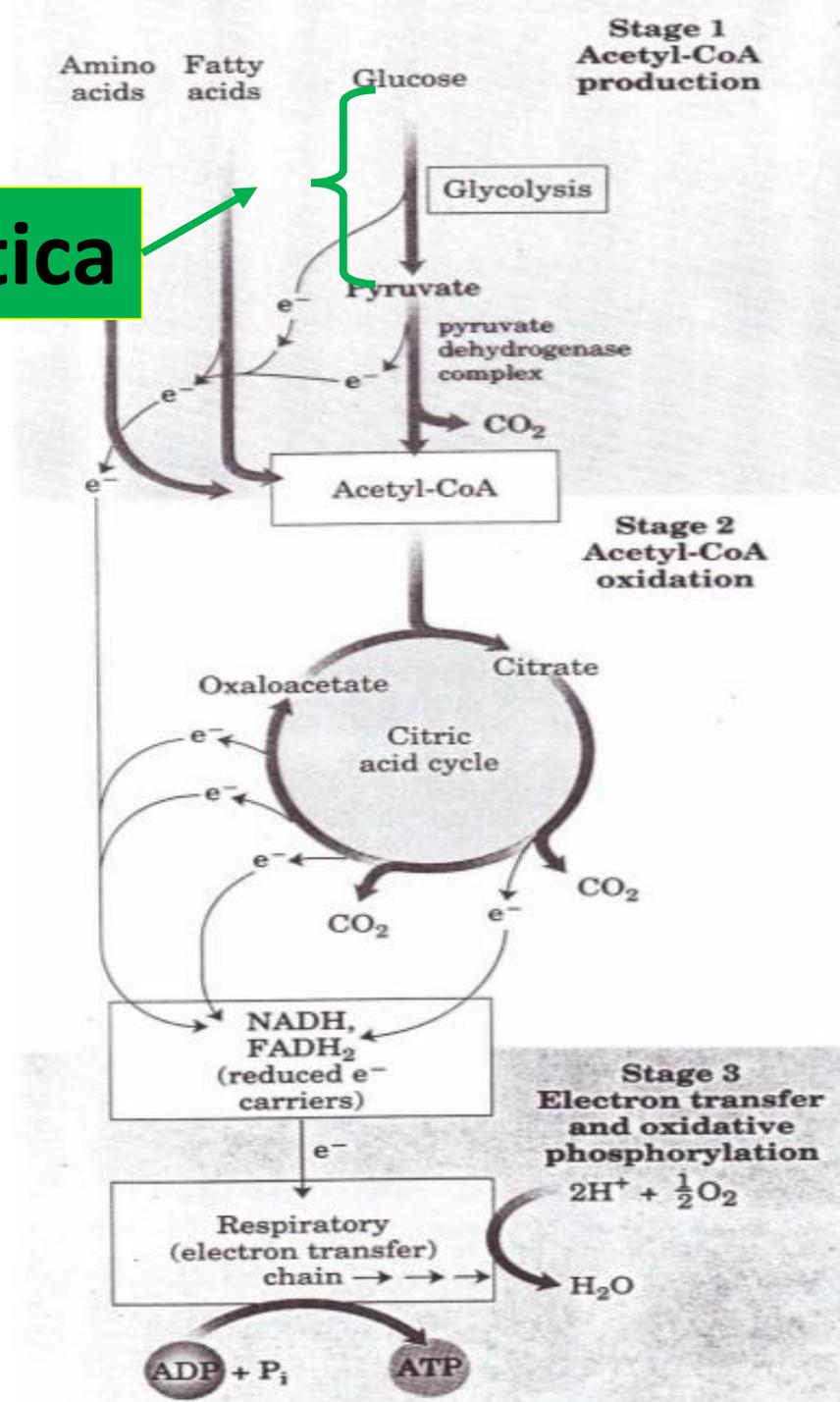
Departamento de Bioquímica

Instituto de Química da Universidade de São Paulo

1. Lógica geral da via glicolítica: rendimento de ATP



Via glicolítica



Processo Catabólico	ΔG°	
	(kJ.mol ⁻¹)	(kcal.mol ⁻¹)
$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2 C_3H_5O_3^- + 2 H^+$ (Glucose) (Lactato)	- 196	- 47
$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2 C_2H_6O + 2 CO_2$ (Glucose) (Etanol)	- 235	- 56
$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2 C_3H_4O_3 + 2 H_2$ (Glucose) (Ácido Pirúvico)	- 147	- 36
$C_6H_{12}O_6 + 6 O_2 \longrightarrow 6 CO_2 + 6 H_2O$ (Glucose)	- 2.850	- 686

ALGUMAS ENZIMAS

Quinases: Catalisam a transferência de um grupo fosfato de um composto de alta energia (em geral ATP) para um acceptor.

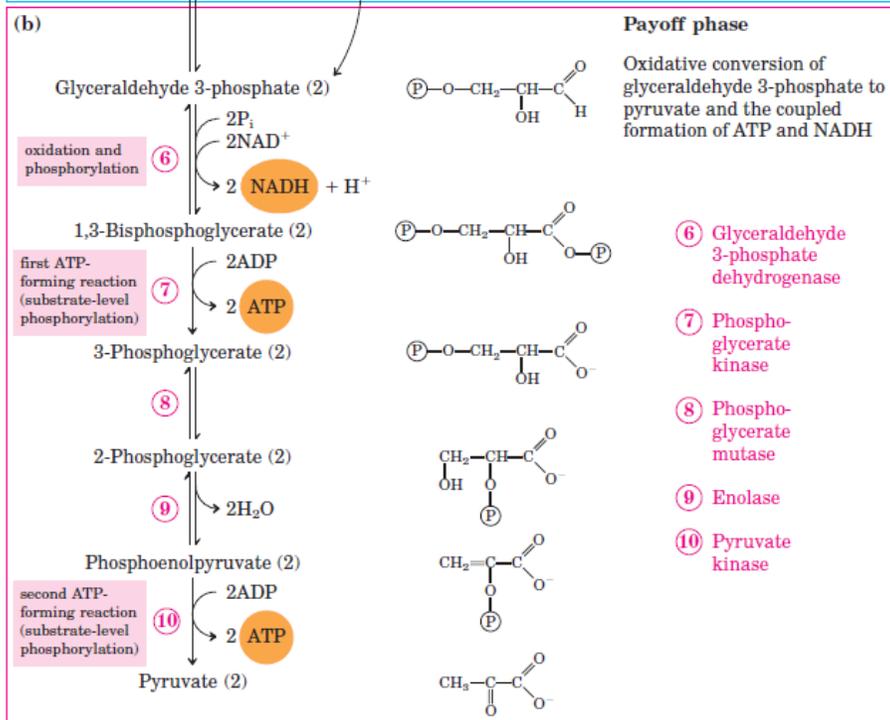
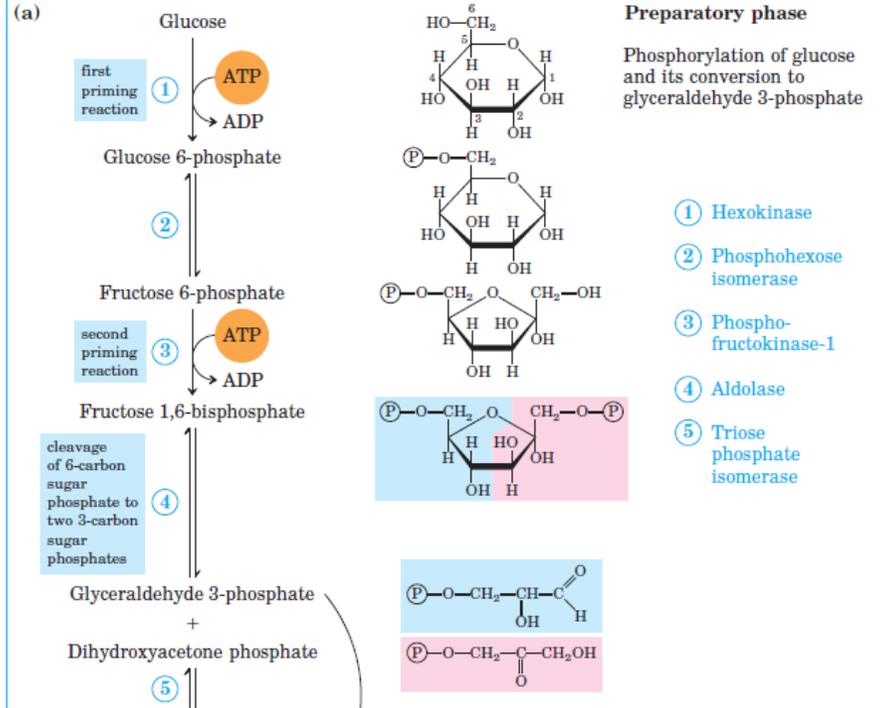
Isomerases: Catalisam reações de isomerização.

Mutases: Isomerases que catalisam a transferência de grupos fosfatos de baixa energia de uma posição para outra, na mesma molécula.

Desidrogenases: Catalisam reações de óxido-redução, por transferência de hidrogênio do substrato para uma coenzima, geralmente NAD⁺ ou FAD. Estas reações, na maior parte dos casos, são reversíveis.

Aldolases: Cindem açúcares fosforilados, dando origem a diidroxiacetona fosfato e a outro açúcar, com três átomos de carbono a menos que o substrato original.

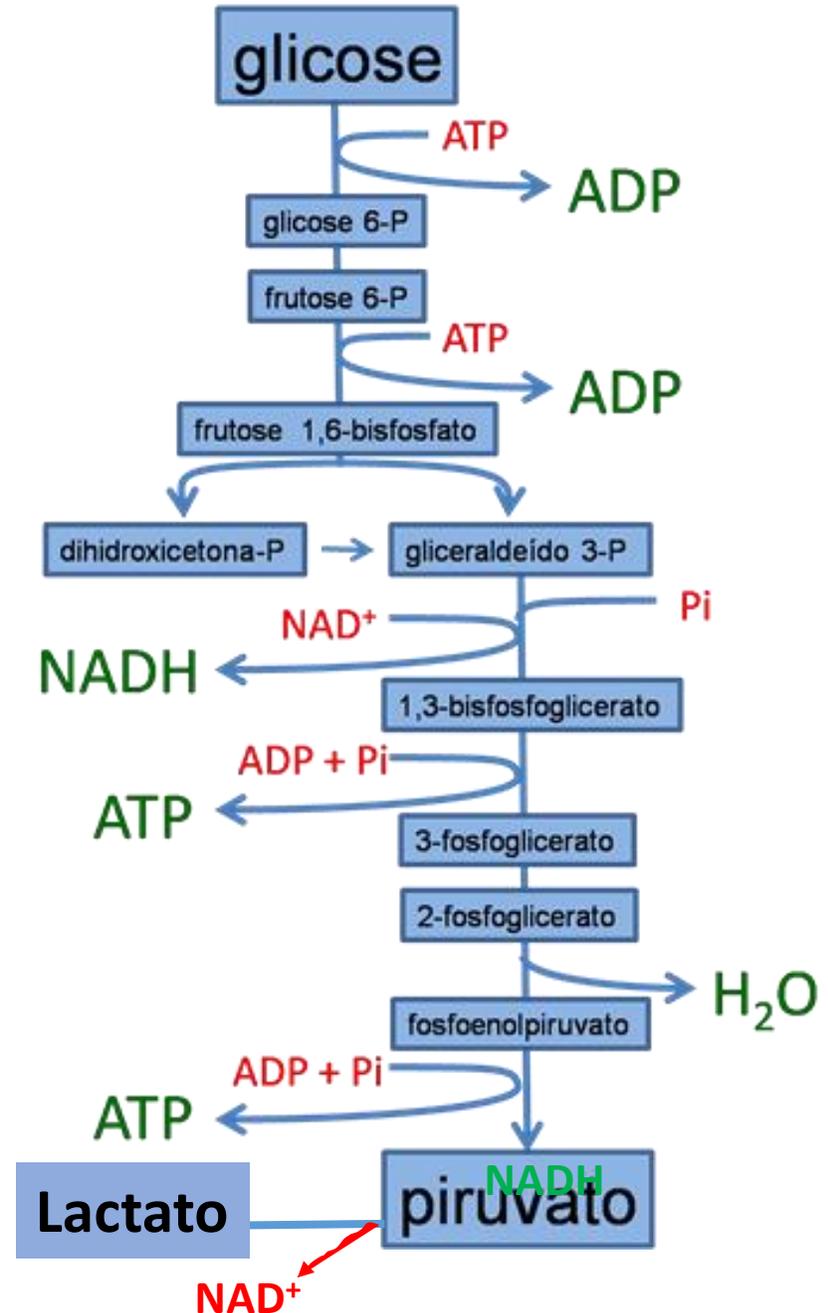
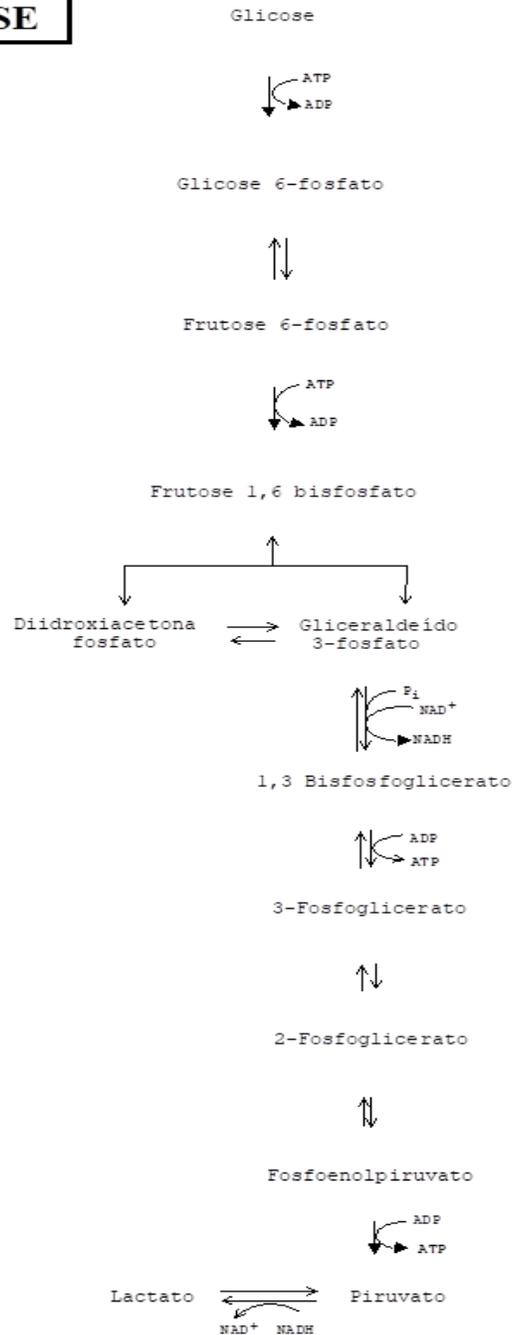
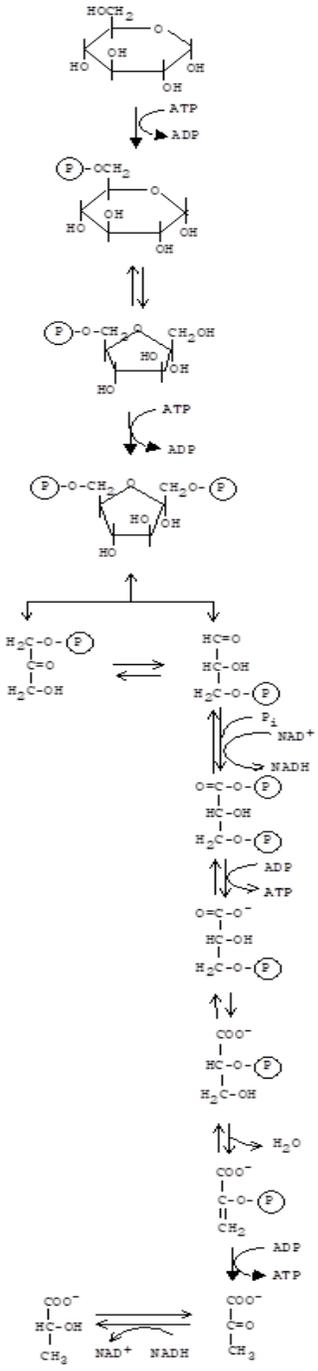
Fosfatases: Catalisam reações de hidrólise de ésteres de fosfato.



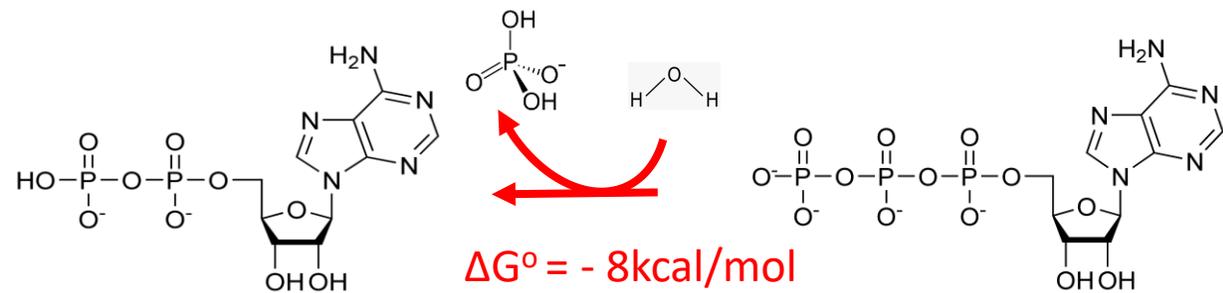
Enzimas da glicólise:

1. Hexoquinase
2. Fosfoglicoisomerase
3. Fosfofrutoquinase
4. Aldolase
5. Triose-fosfato isomerase
6. Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
7. Fosfoglicerato quinase
8. Fosfoglicerato mutase
9. Enolase
10. Piruvato quinase

GLICÓLISE

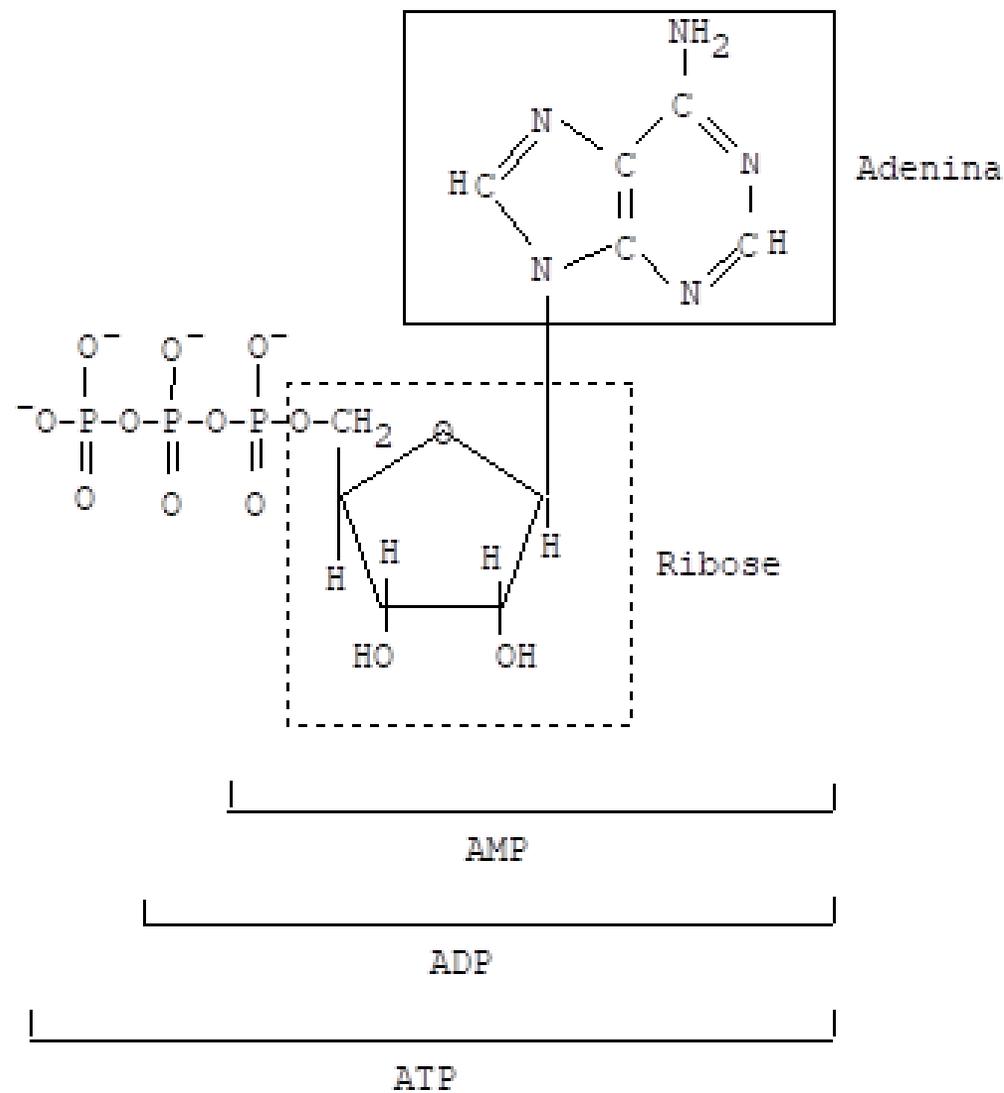


**Saldo de ATP?
Gastou 2 ATP
Formou 4 ATP
Saldo=2**



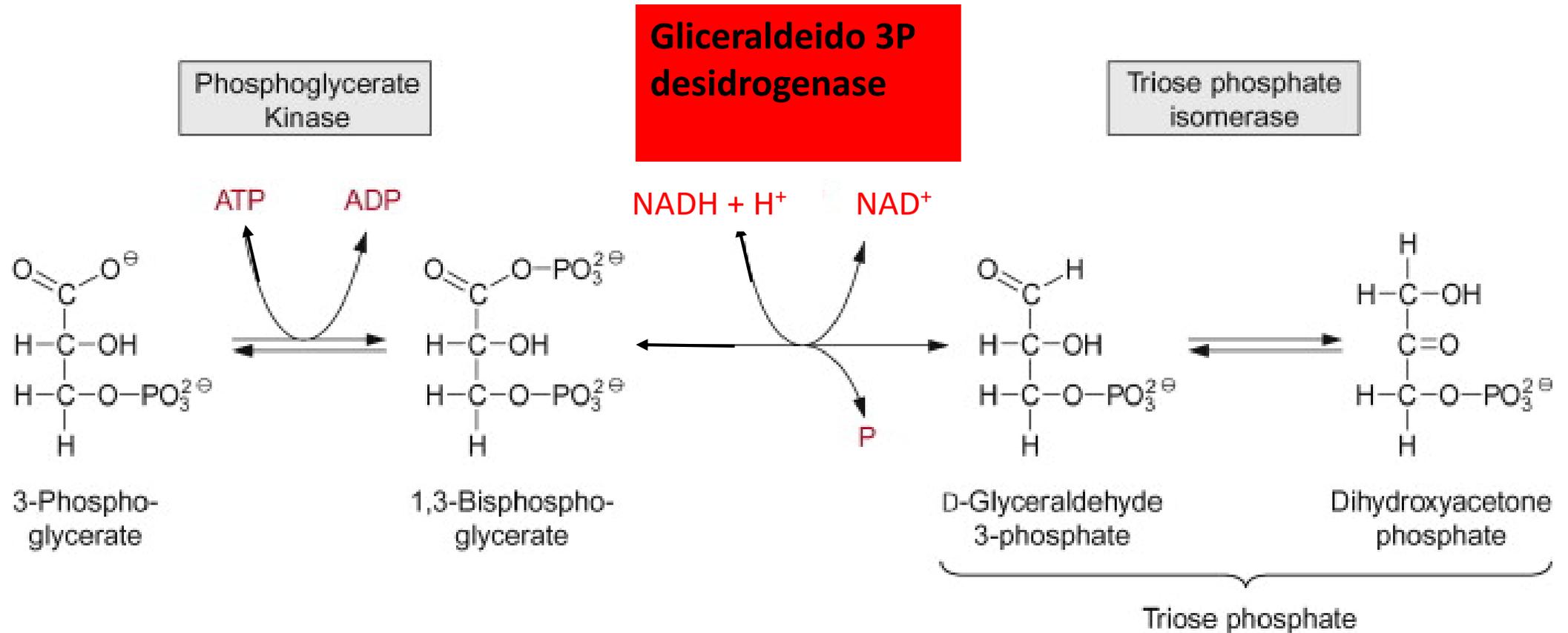
100% Glucose \longrightarrow lactato, $\Delta G^\circ = -47 \text{ kcal/mol}$

34 % 2ATP \longrightarrow 2ADP + 2Pi $\Delta G^\circ = -16 \text{ kcal/mol}$

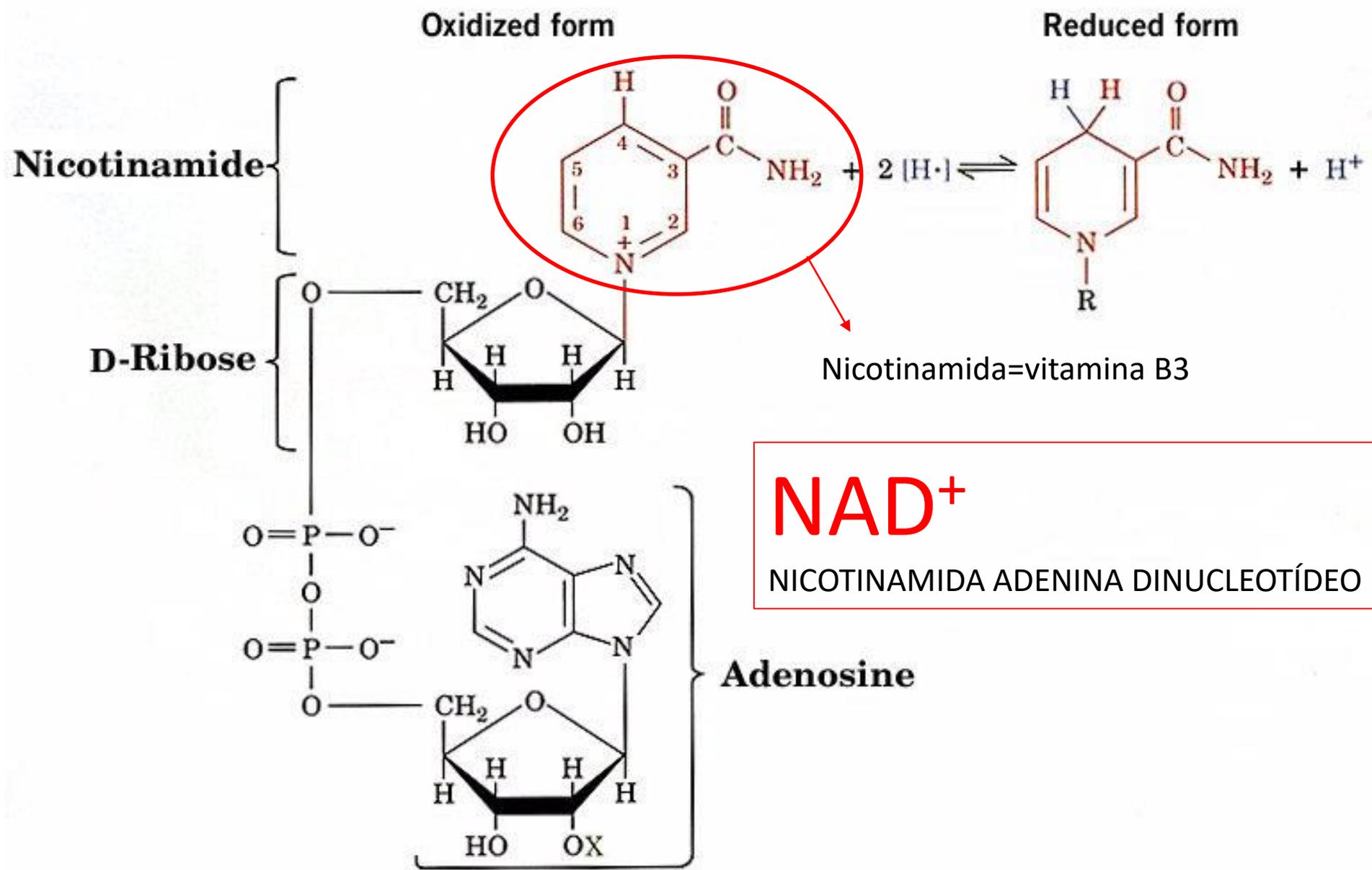


ATP = Adenosina 5'-trifosfato

Acoplamento de oxidação com síntese de ATP

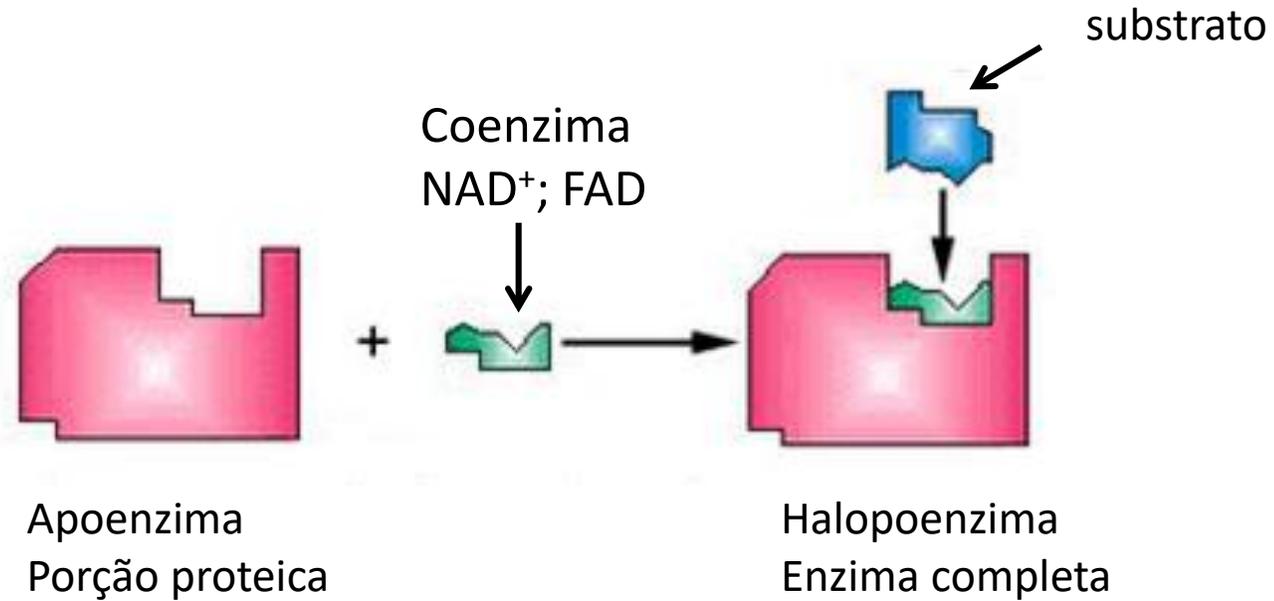


2. Desidrogenases



X = H Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)
X = PO₃²⁻ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺)

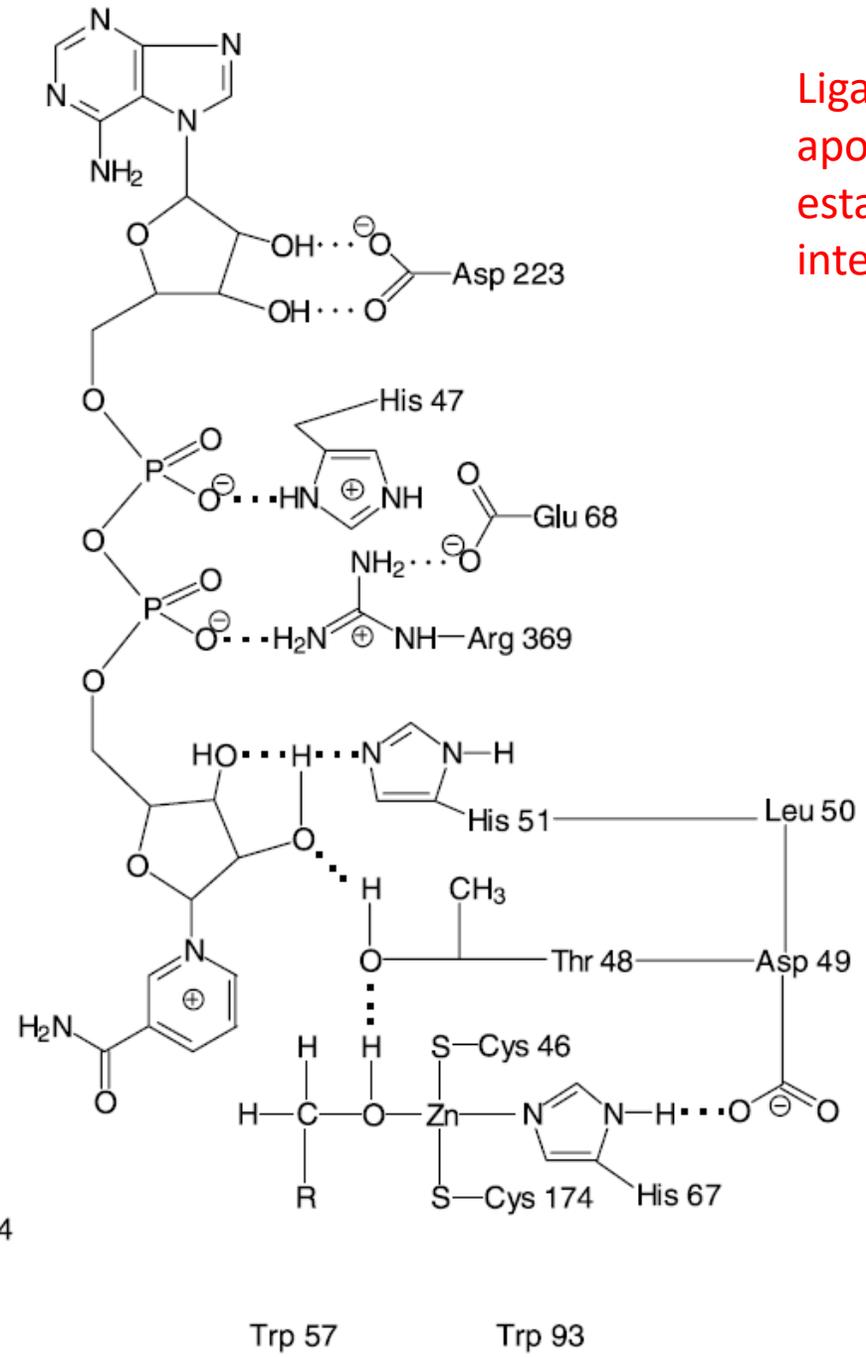
Enzima+coenzima+substrato



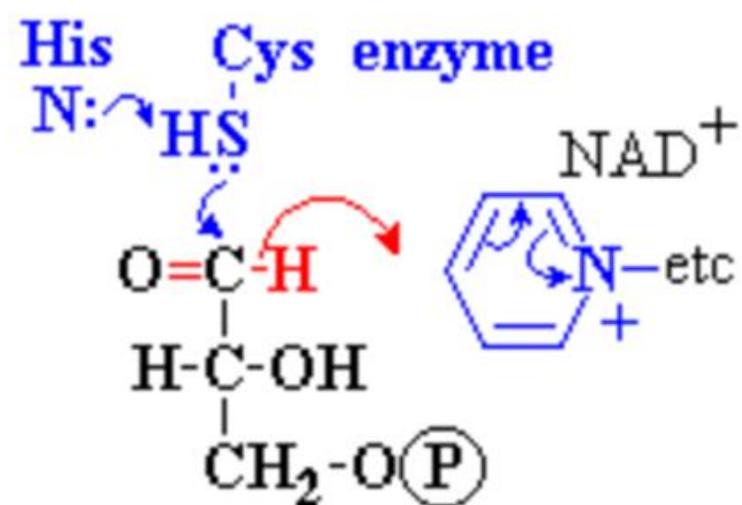
Gly 224
Phe 243
Ser 198

Ser 269
Ser 271

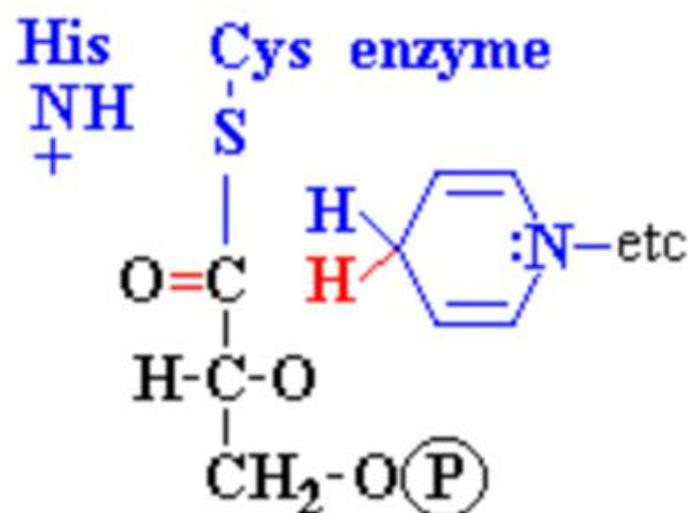
Met 294



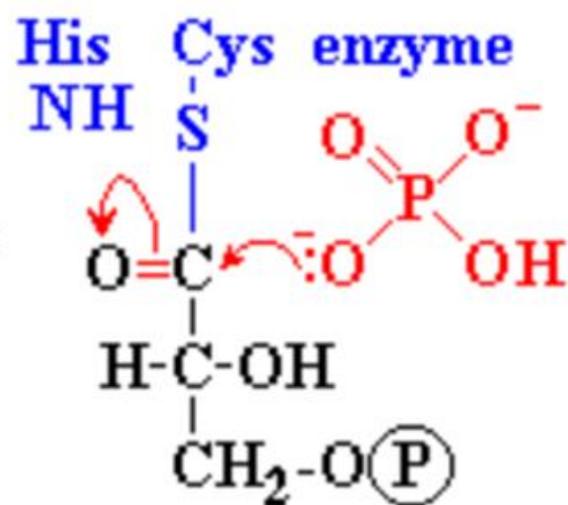
Ligação da coenzima na apoenzima é estabilizada por muitas interações



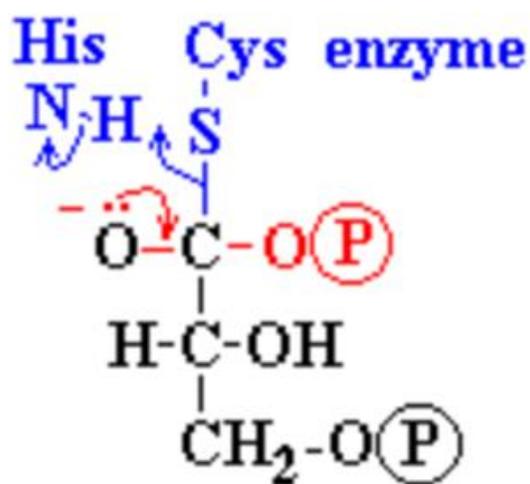
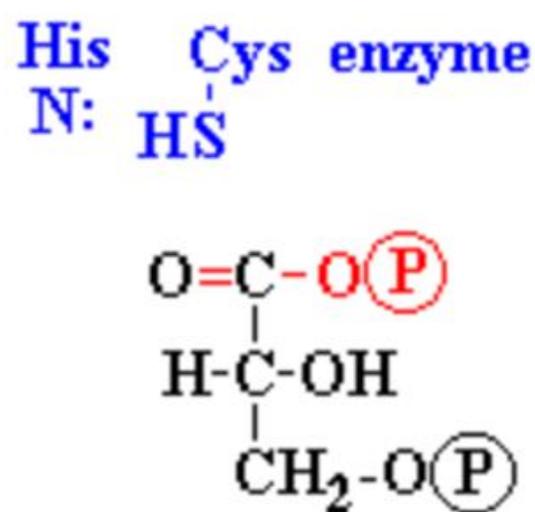
glyceraldehyde-3-P
 binds to catalytic site

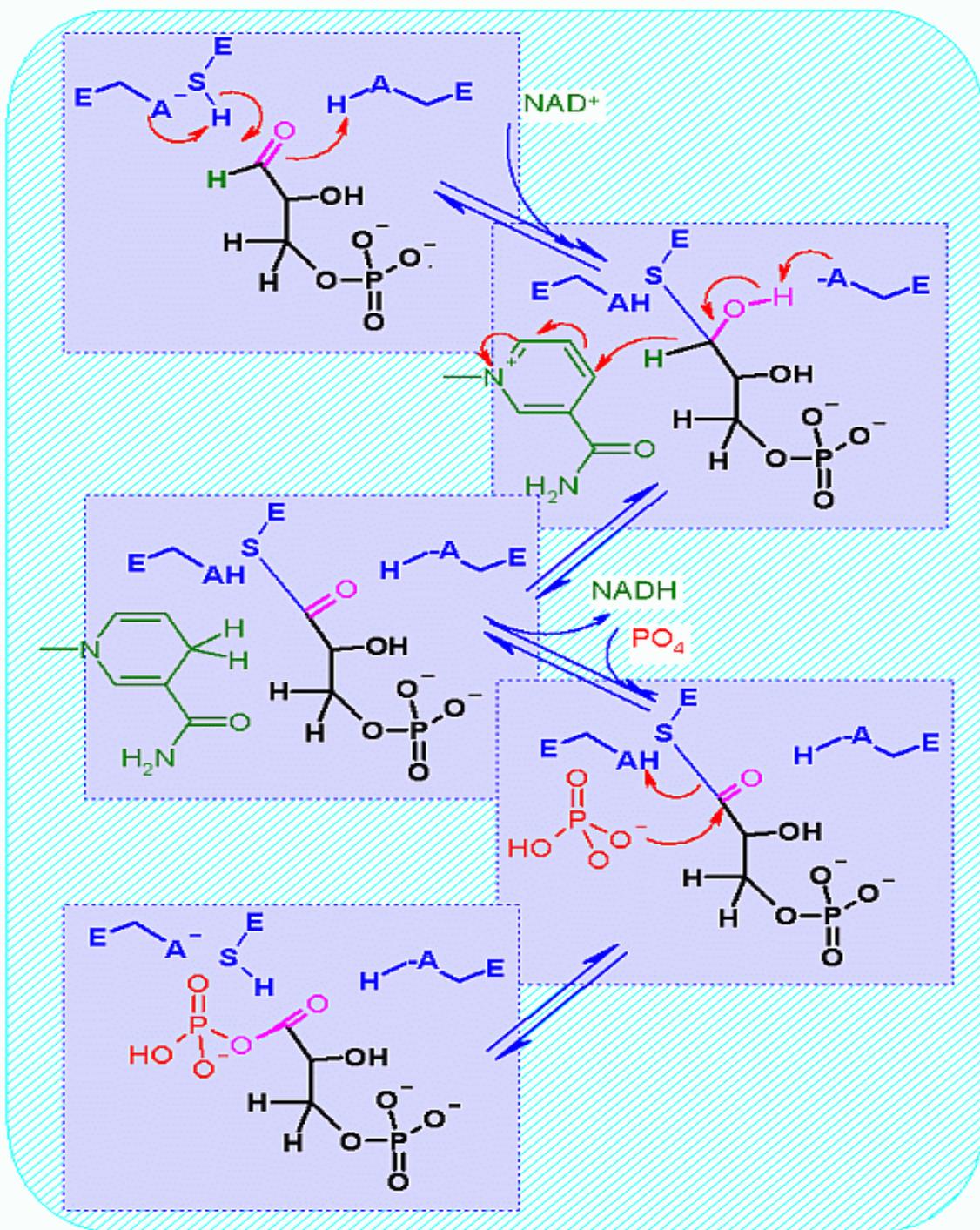


NAD^+ removes $2e^-$ and H^+
 forming high energy thioester

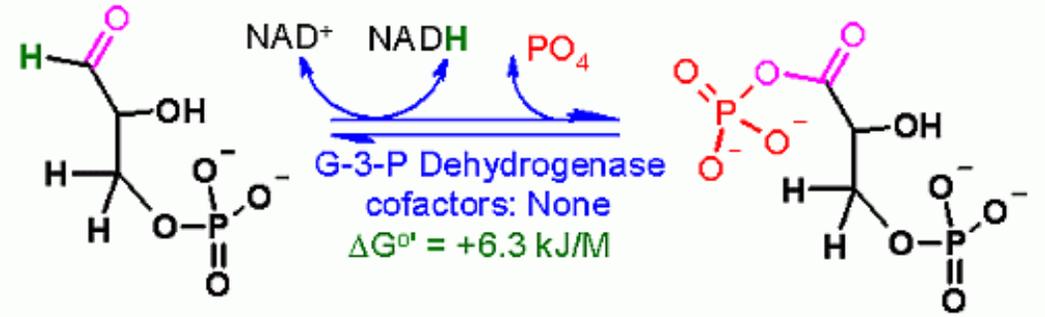


thioester exchanges with phosphate
 to make high energy acylphosphate





Redox reaction in step 1



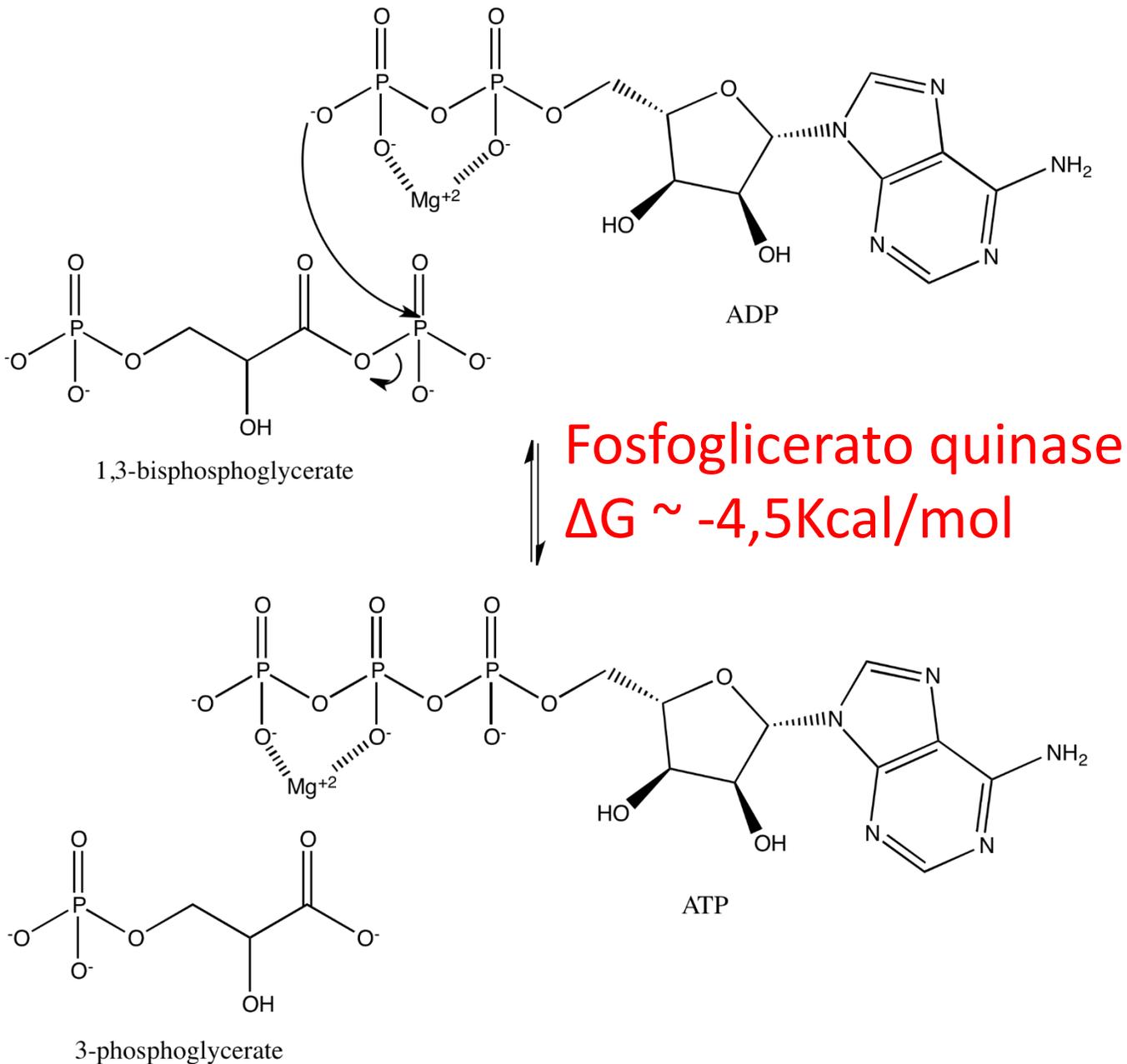
Glyceraldehyde-3-Phosphate

1,3-bisPhosphoGlycerate

Magenta Carbon is oxidized from aldehyde to organic acid
phosphate is added in second step (see mechanism below)

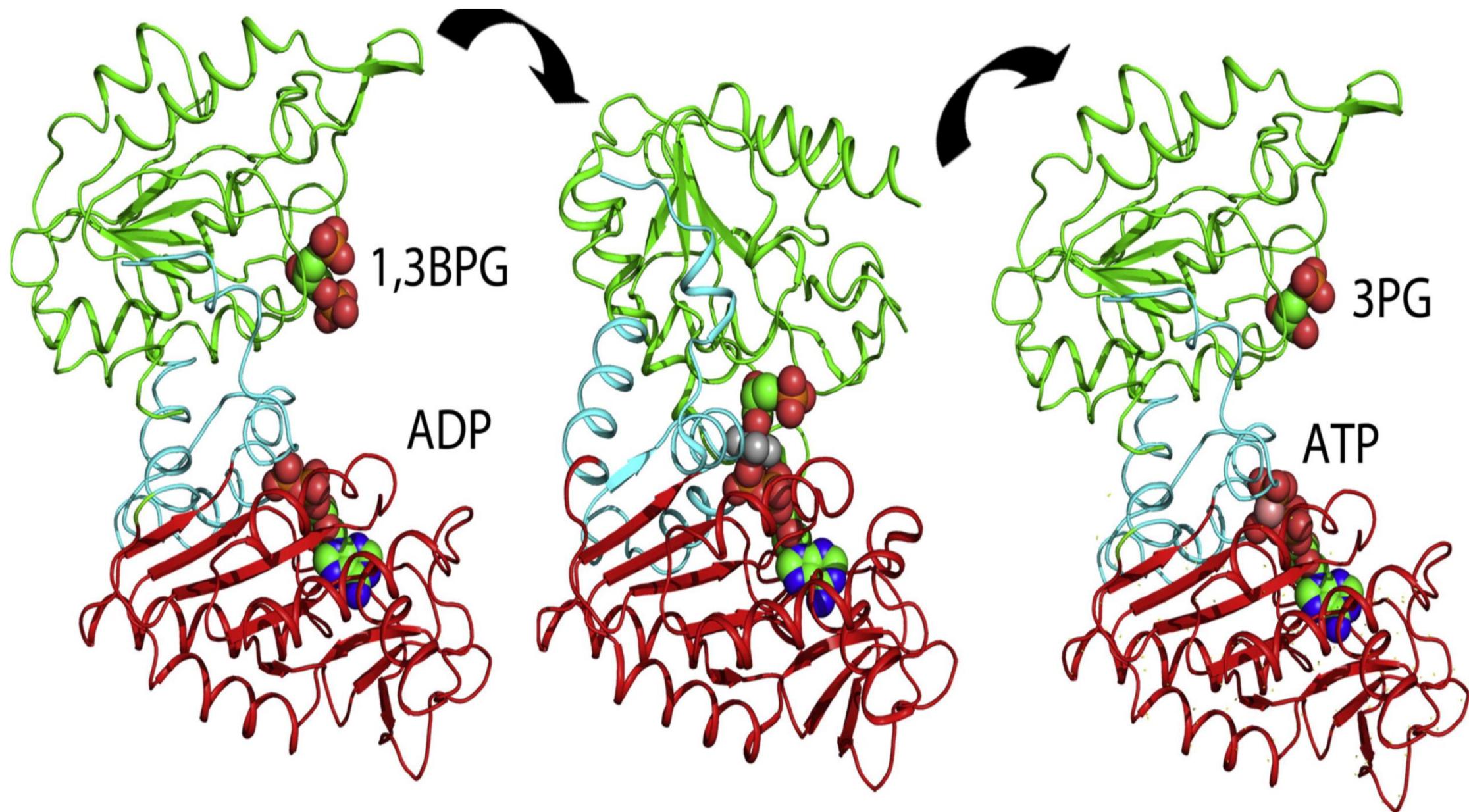
$$\Delta G \sim +1,5 \text{ Kcal/mol}$$

Fosforilação ao nível do substrato: Acoplamento da oxidação biológica com a síntese de ATP



	$\Delta G'^{\circ}$	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)
Phosphoenolpyruvate	-61.9	-14.8
1,3-bisphosphoglycerate (\rightarrow 3-phosphoglycerate + P_i)	-49.3	-11.8
Phosphocreatine	-43.0	-10.3
ADP (\rightarrow AMP + P_i)	-32.8	-7.8
ATP (\rightarrow ADP + P_i)	-30.5	-7.3
ATP (\rightarrow AMP + PP_i)	-45.6	-10.9
AMP (\rightarrow adenosine + P_i)	-14.2	-3.4
PP_i (\rightarrow 2 P_i)	-19	-4.0
Glucose 1-phosphate	-20.9	-5.0
Fructose 6-phosphate	-15.9	-3.8
Glucose 6-phosphate	-13.8	-3.3
Glycerol 1-phosphate	-9.2	-2.2

This difference in free energies is harnessed by the enzyme phosphoglycerate kinase in reaction 7 to drive the synthesis of ATP by a mechanism called **substrate level phosphorylation**.

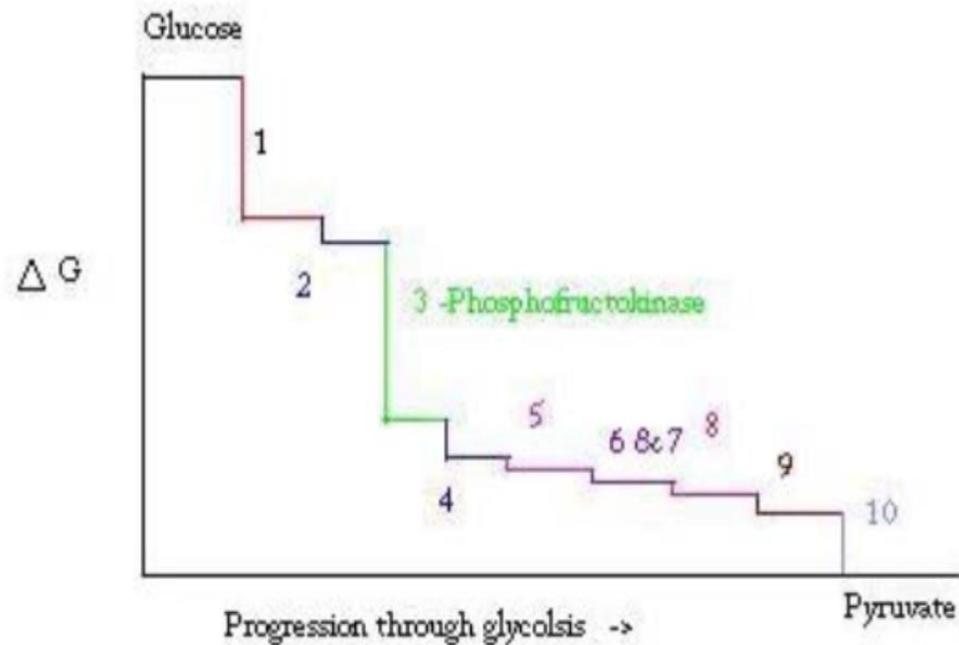


4. Passos reversíveis e irreversíveis

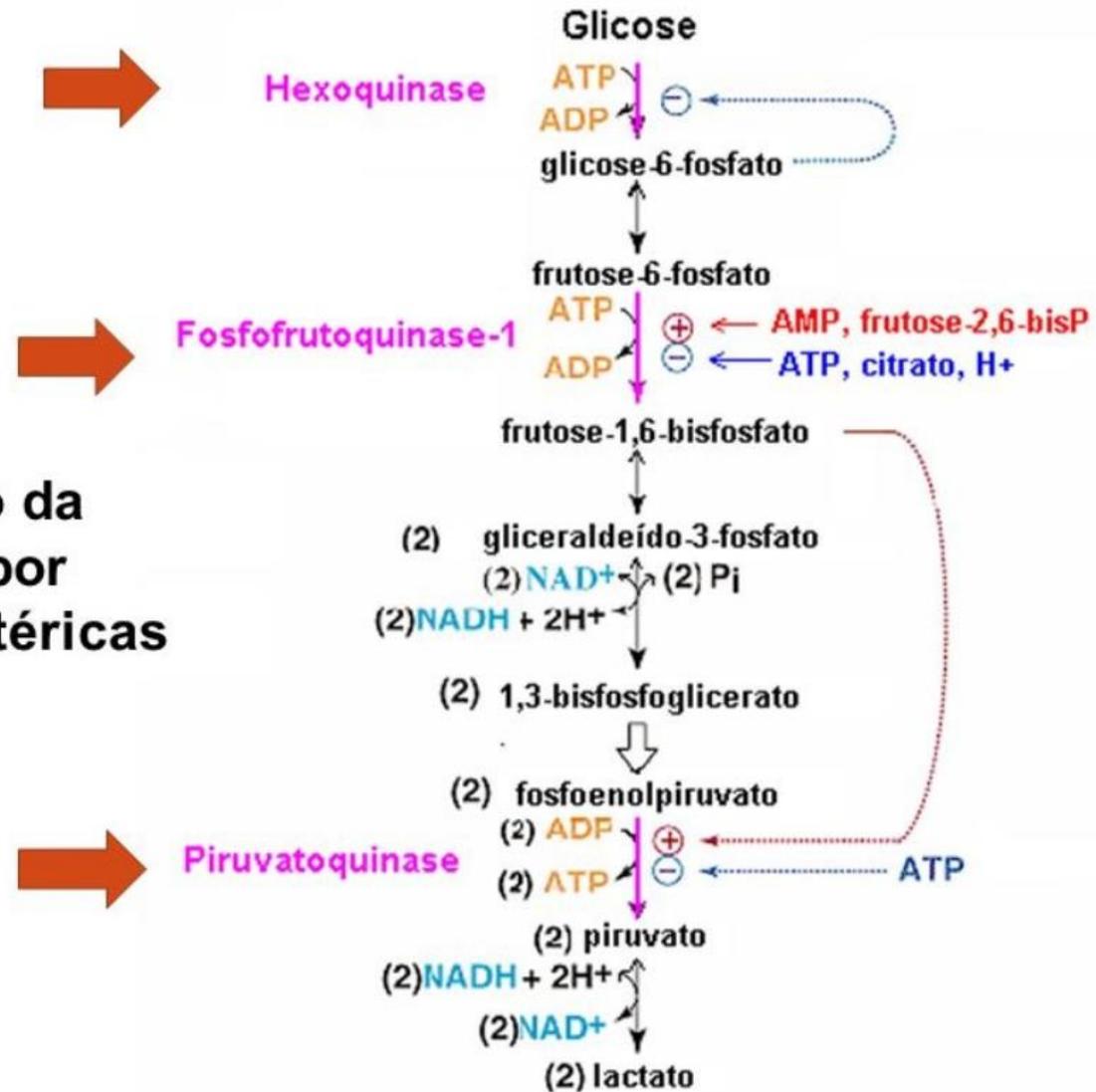
Passos irreversíveis



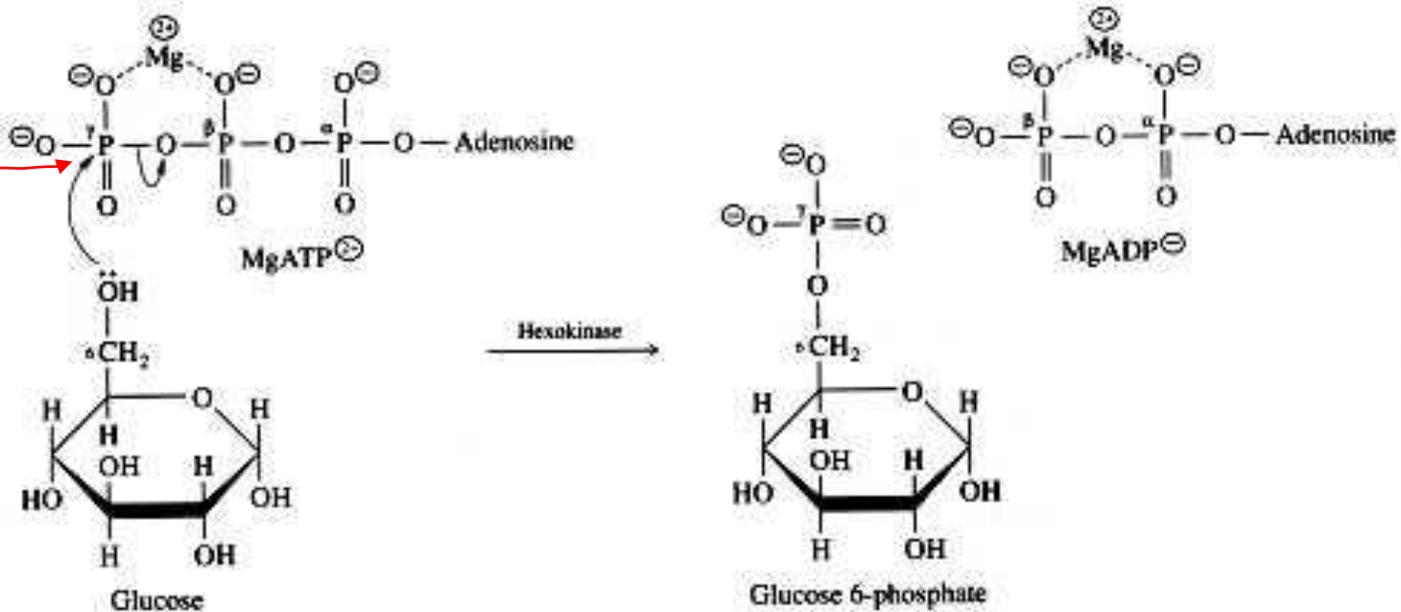
regulação



Regulação da glicólise por enzimas alostéricas

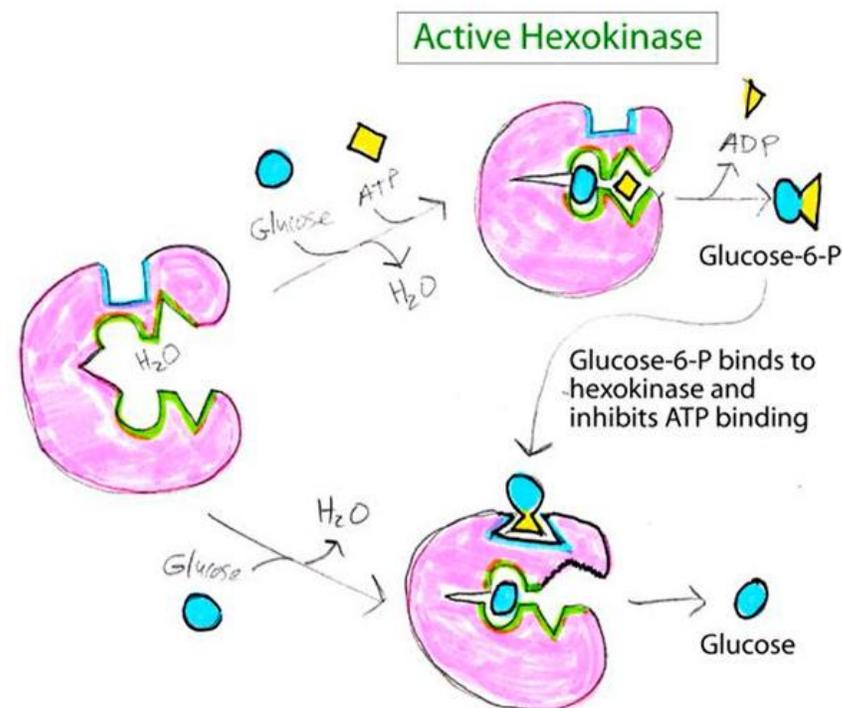


Hexoquinase

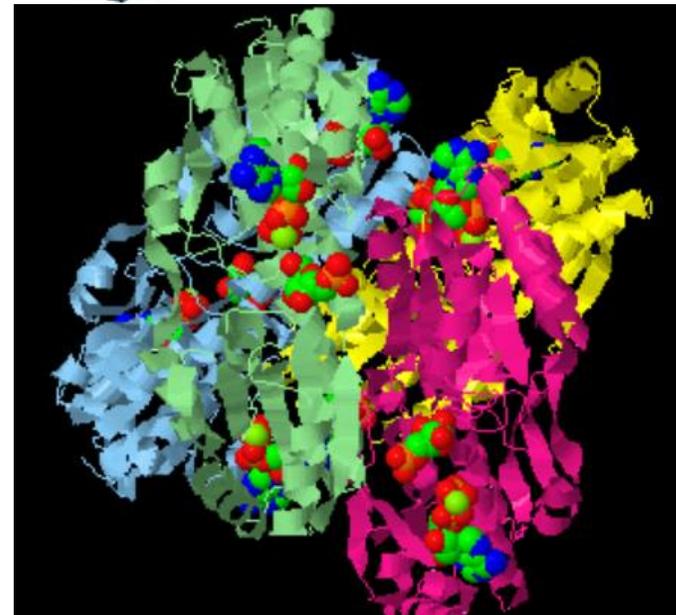
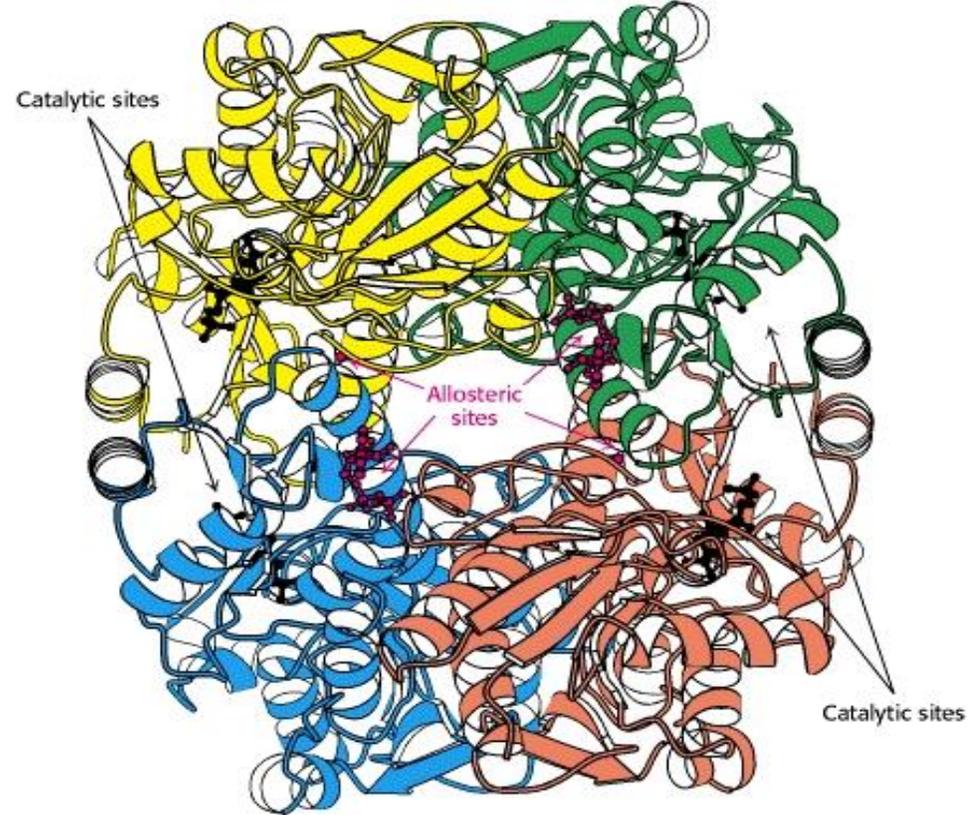
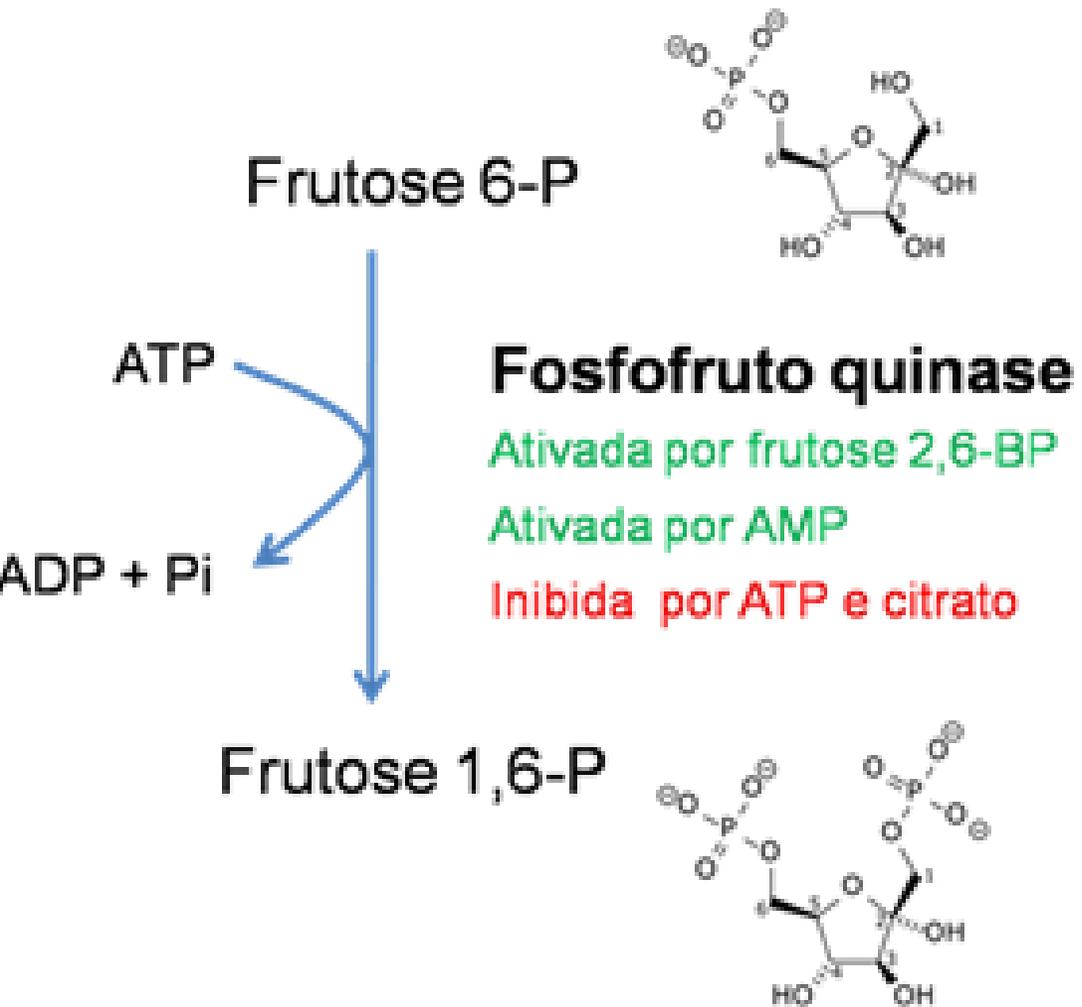


Porque não ocorre a hidrólise?

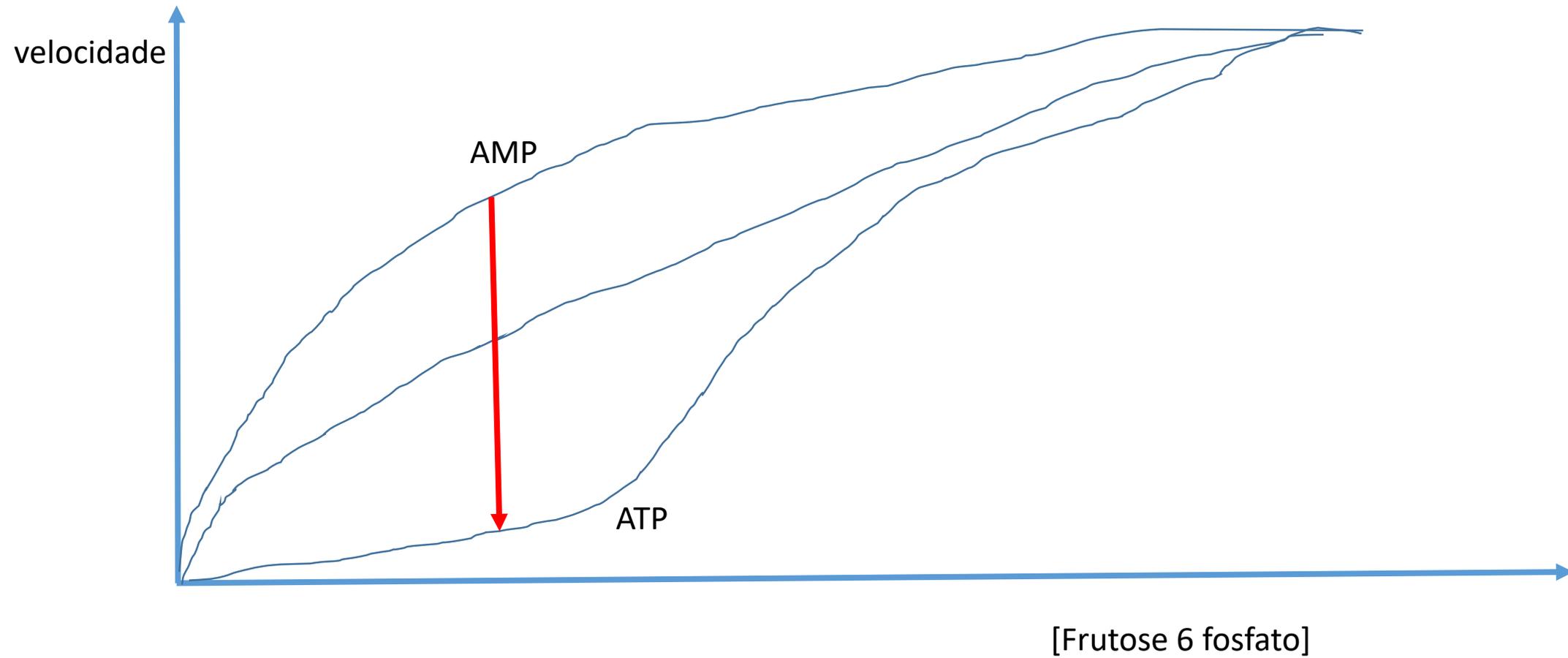
<https://www.youtube.com/watch?v=2gZDHMQcgtQ>



Fosfofrutoquinase 1

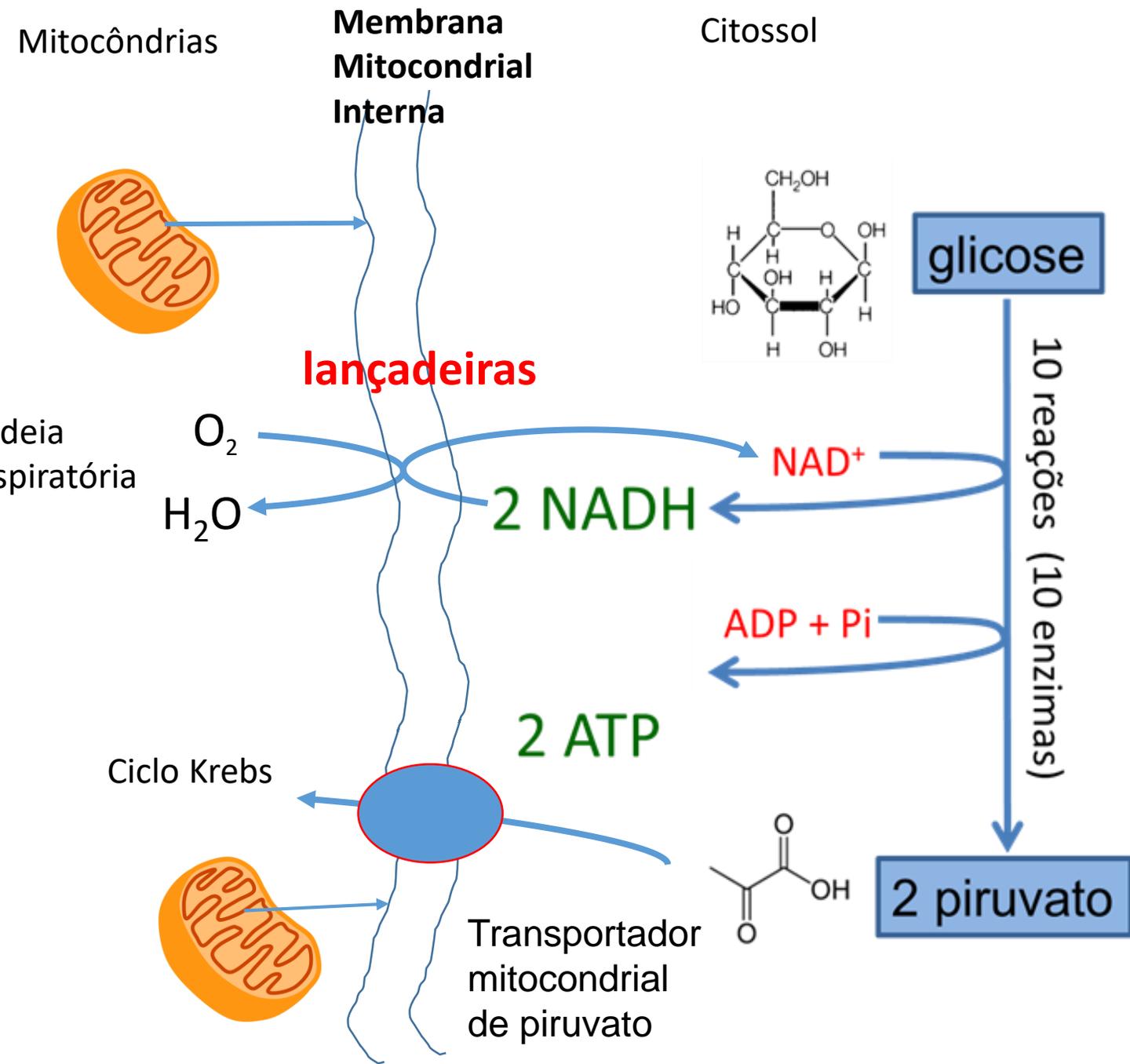
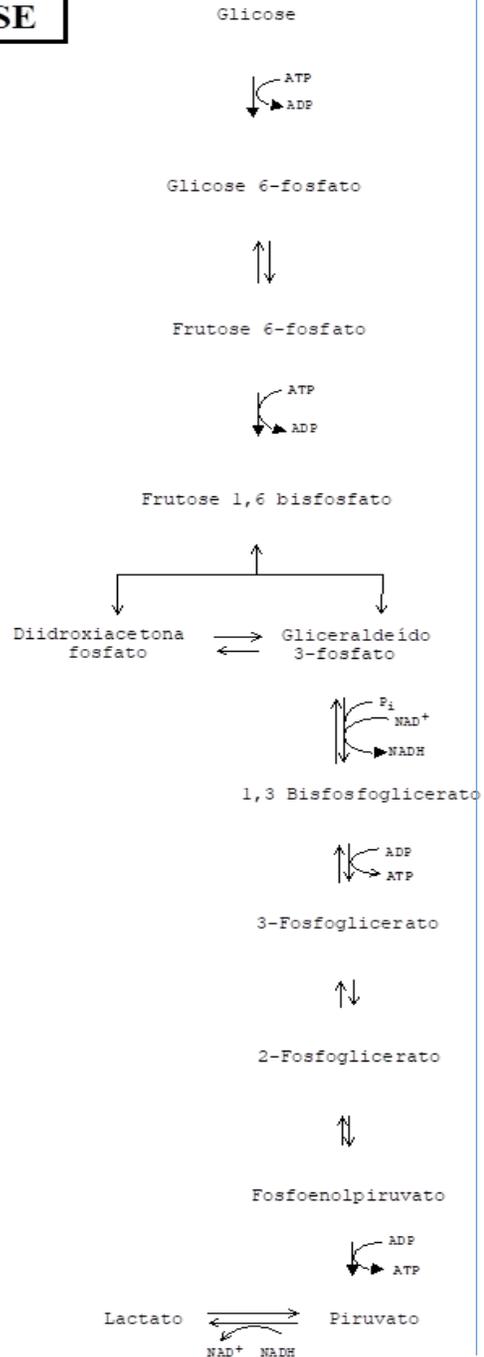
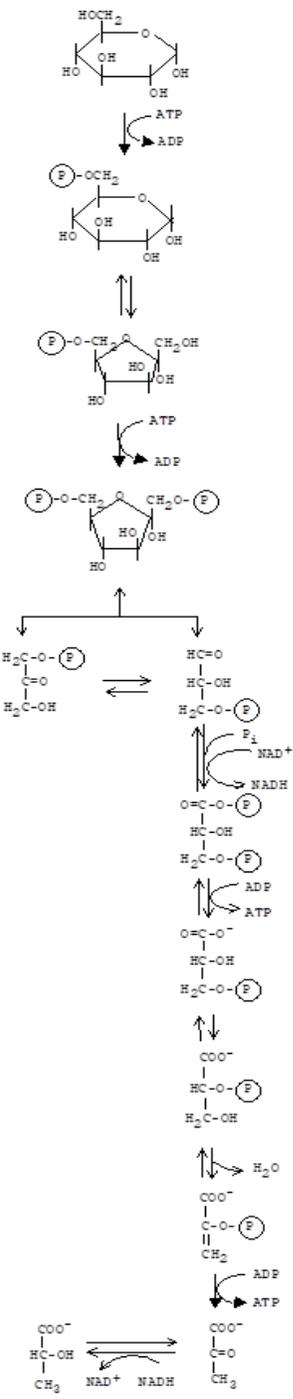


Fosfofrutoquinase 1

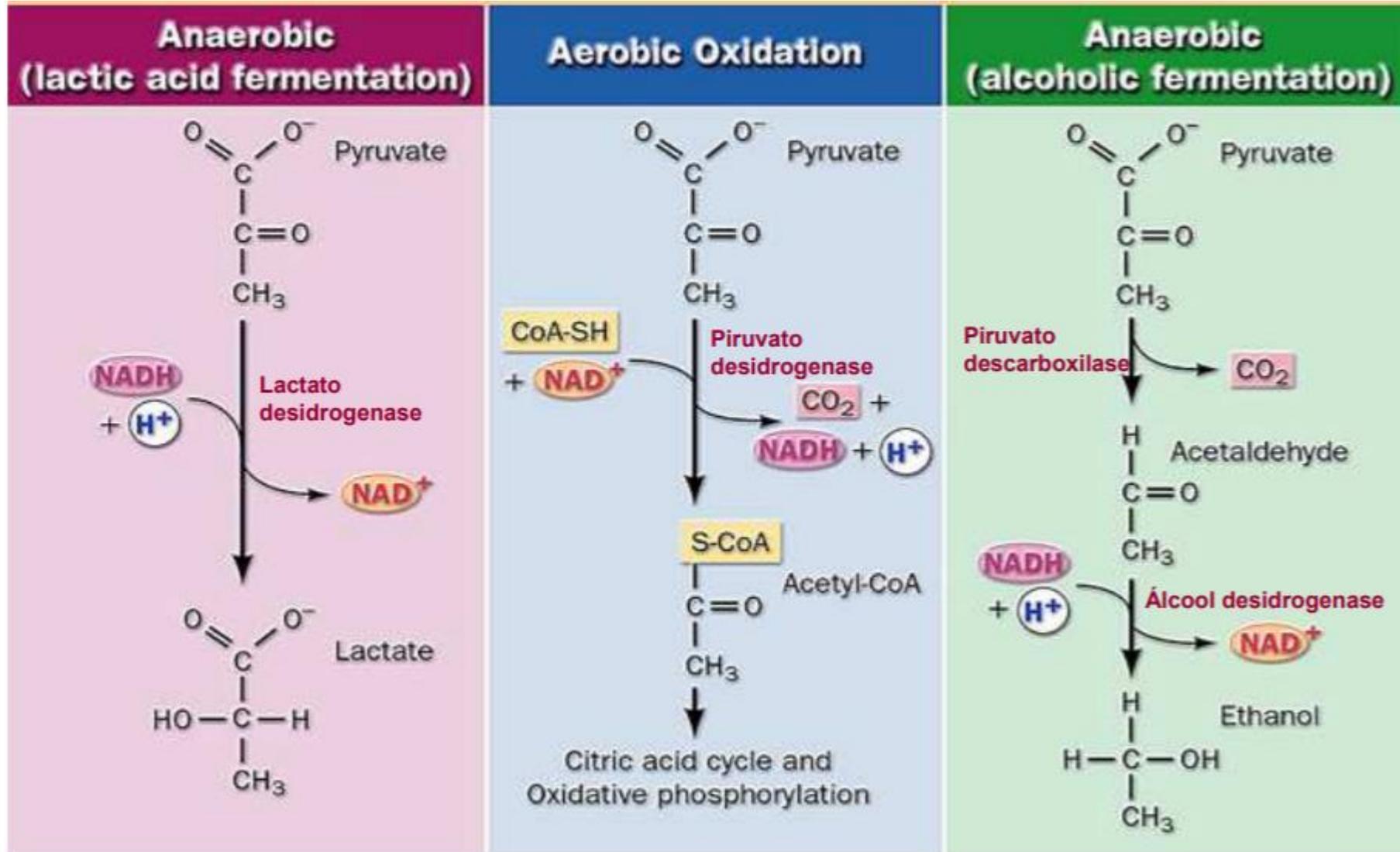


5. Fermentação

GLICÓLISE



Os destinos do piruvato



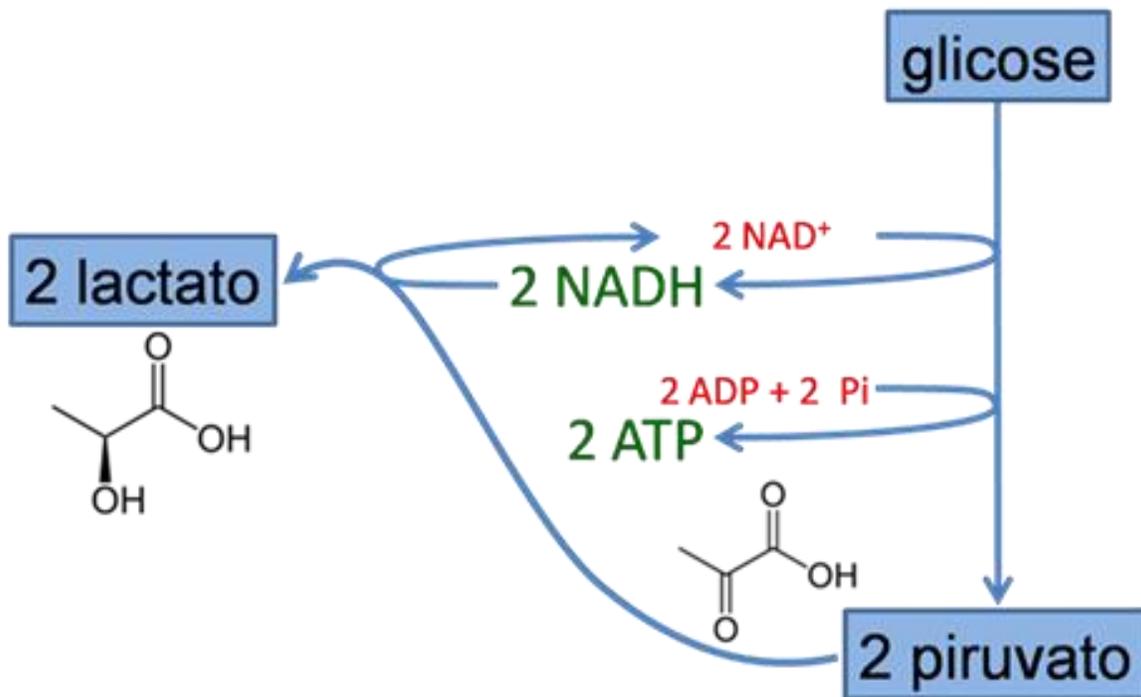
Fermentação láctica:

1. **Atividade física intensa**

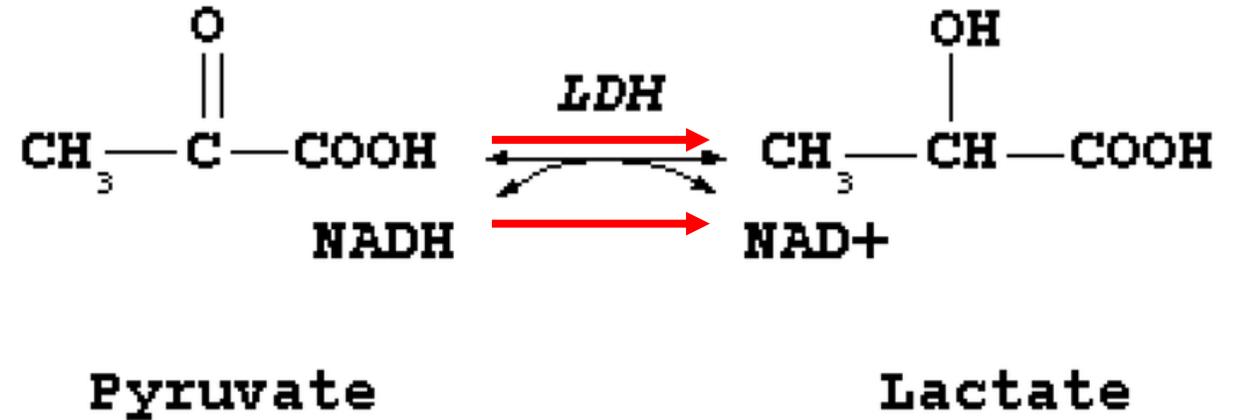
2. ATP/ADP ↓

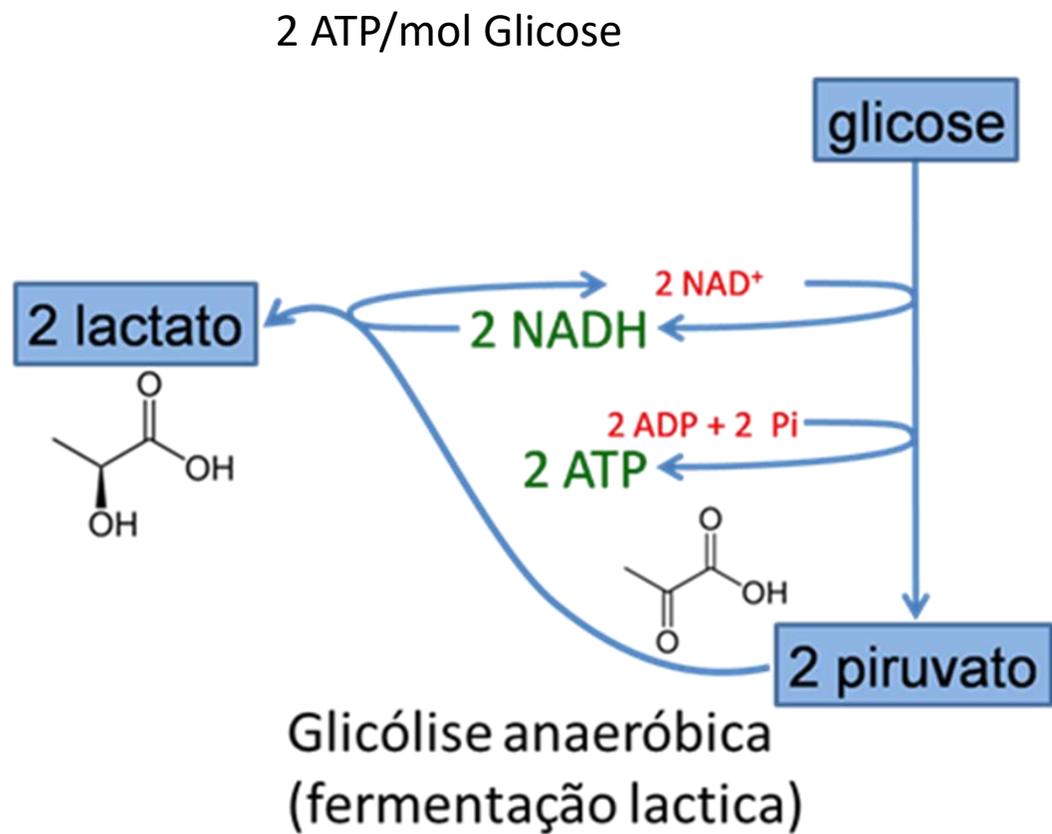
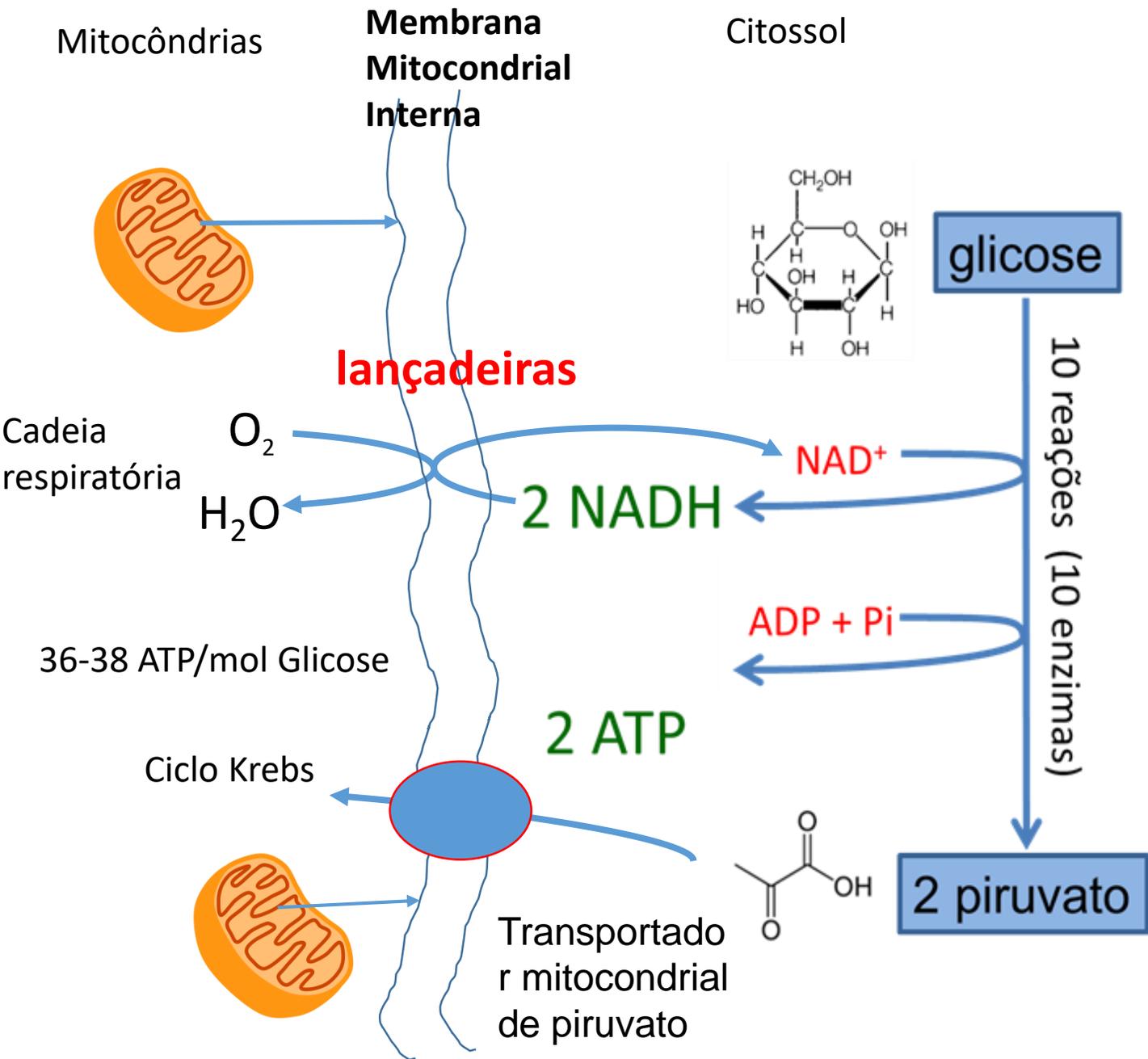
3. FFQ1 ↑

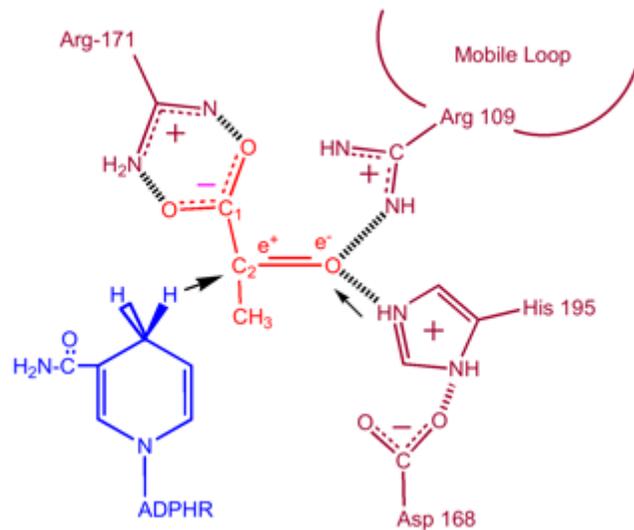
4. NADH/NAD⁺ ↑



Glicólise anaeróbica
(fermentação láctica)

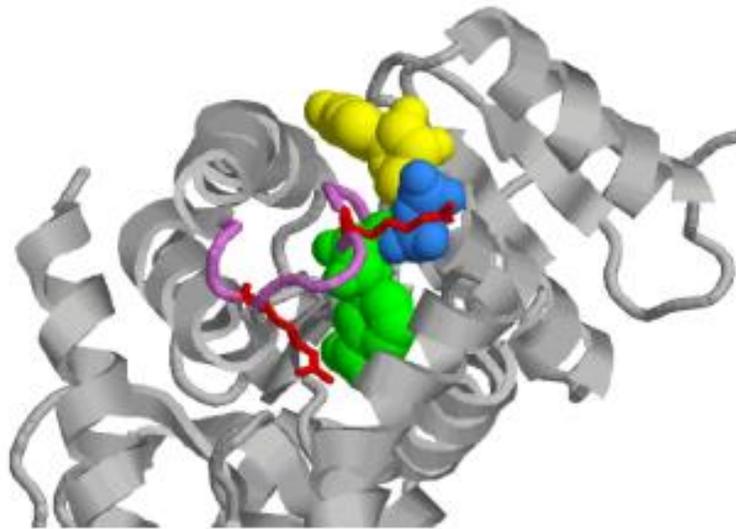






Desenho mostrando o sítio ativo da lactato desidrogenase. O substrato piruvato é mostrado em vermelho. A transferência de hidreto é indicado pela seta em preto, e a transferência de hidrogênio também está representada por uma seta em preto.

A lactato desidrogenase não tem zinco. A ativação da carbonila ou da hidroxila, na redução e oxidação respectivamente é realizada por **arginina e histidina.**



Estrutura em fita da LDH na proximidade do sítio ativo. A proteína é mostrado em cinza com o *loop* flexível mostrado em roxo e seus dois resíduos Arg mostrado em vermelho; esse loop se fecha sobre o bolso proteico após tanto NADH e substrato ligarem. A Arg109 entra em contato com o substrato ligado. NADH é mostrado em três partes adenosina (amarelo), pirofosfato (azul), e nicotinamida (verde). Substrato ligado não é mostrada, mas a sua localização está situada na extremidade da porção de nicotinamida do NADH.

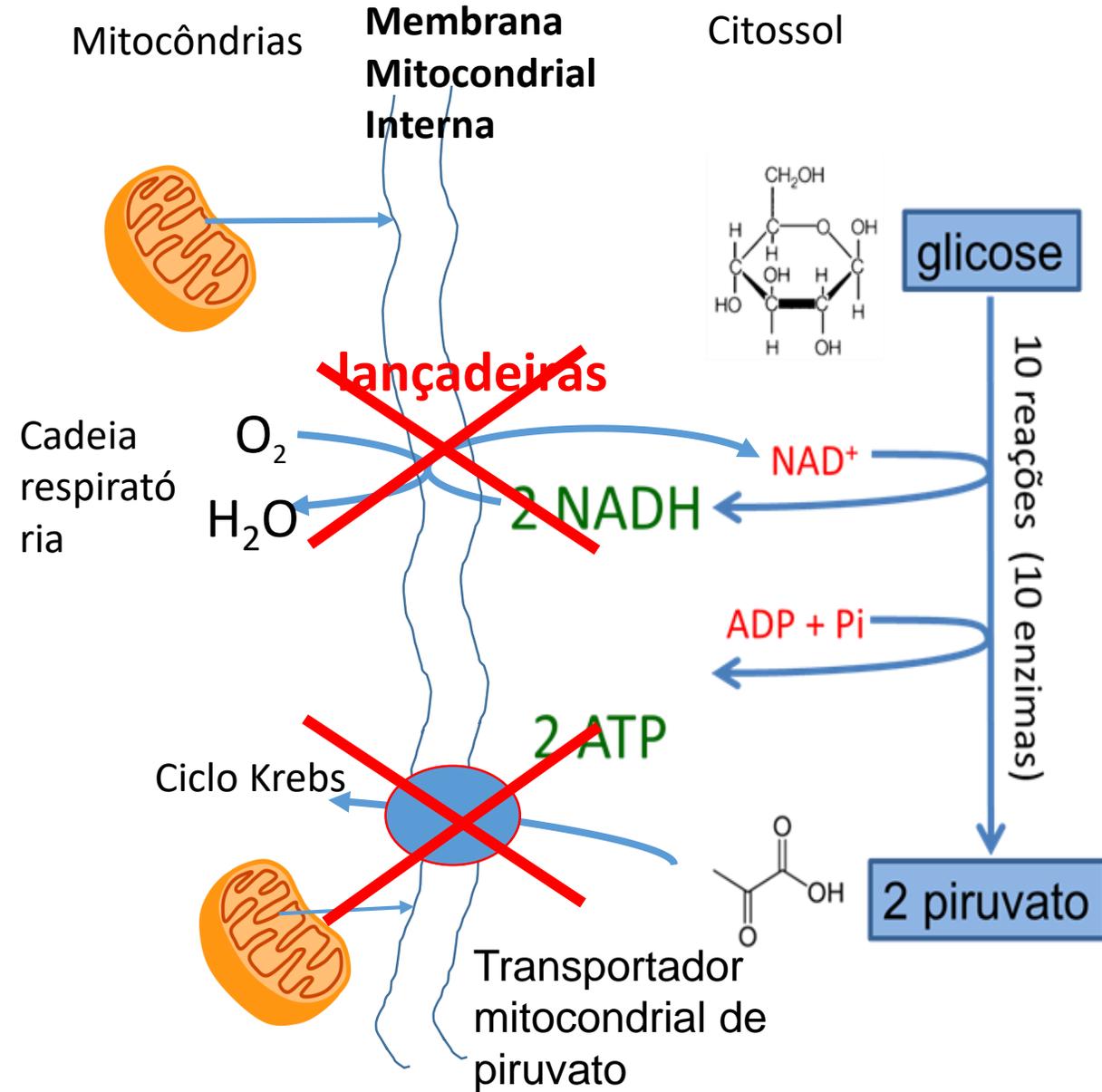
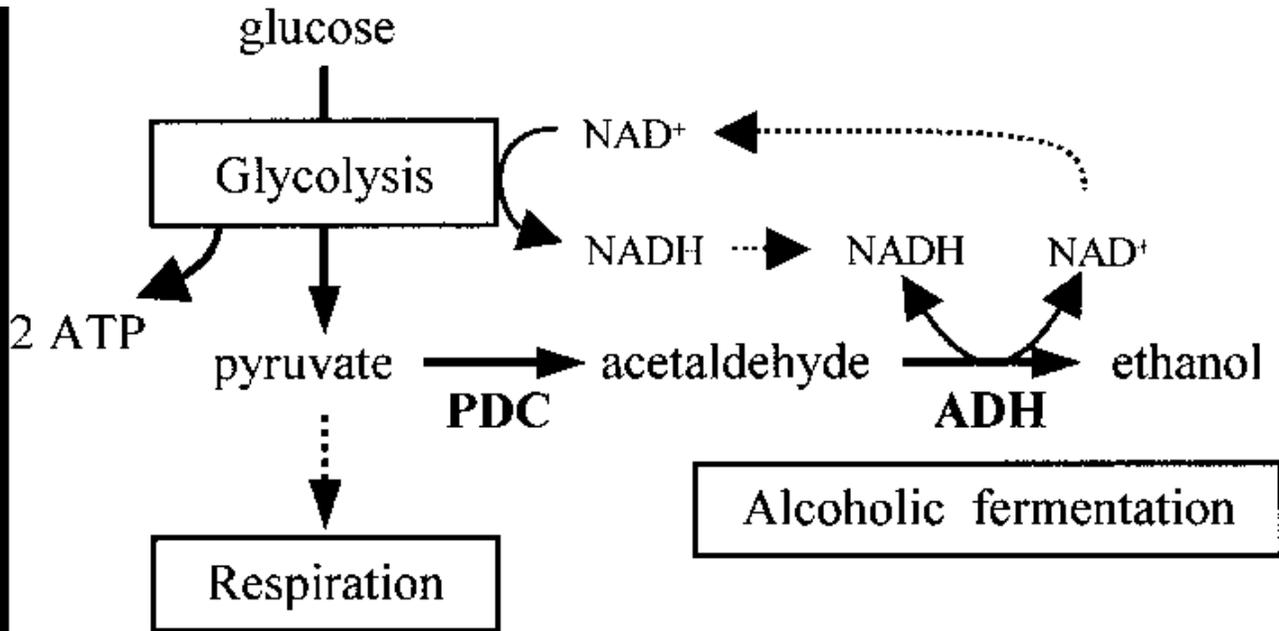
Fermentação alcoólica:

1. Crescimento de levedos sem O_2

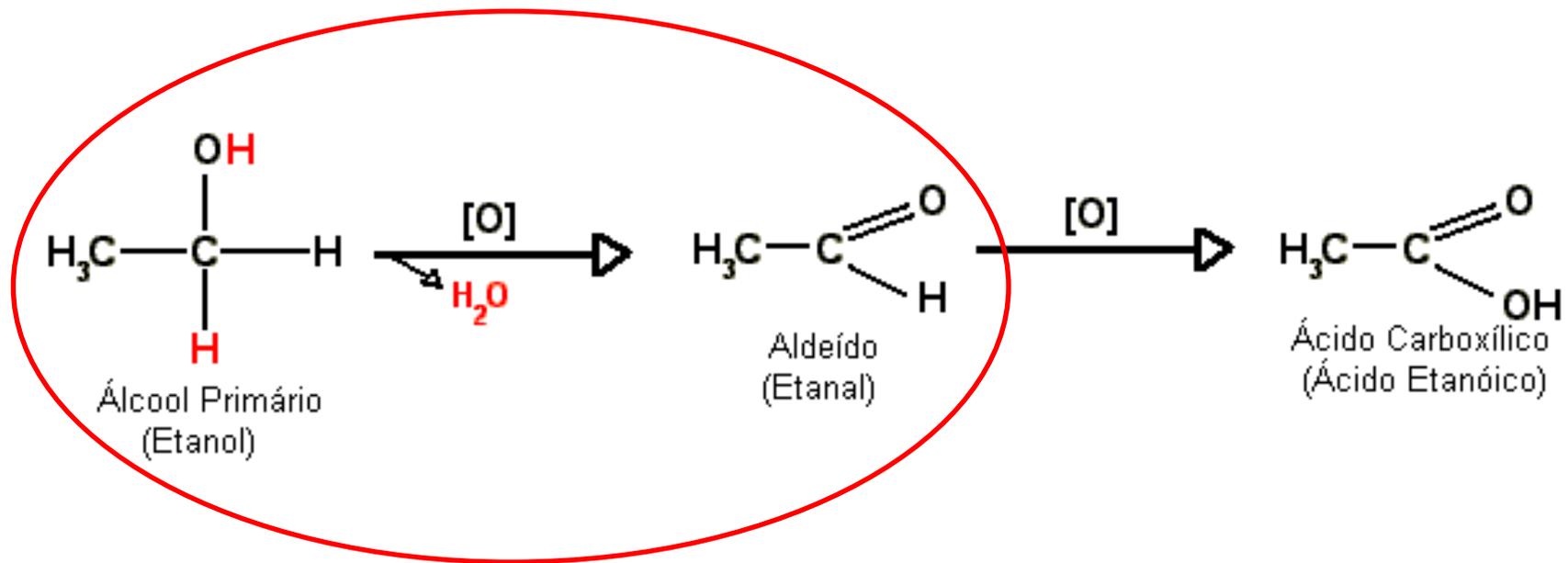
2. ATP/ADP ↓

3. FFQ1 ↑

4. NADH/NAD⁺ ↑

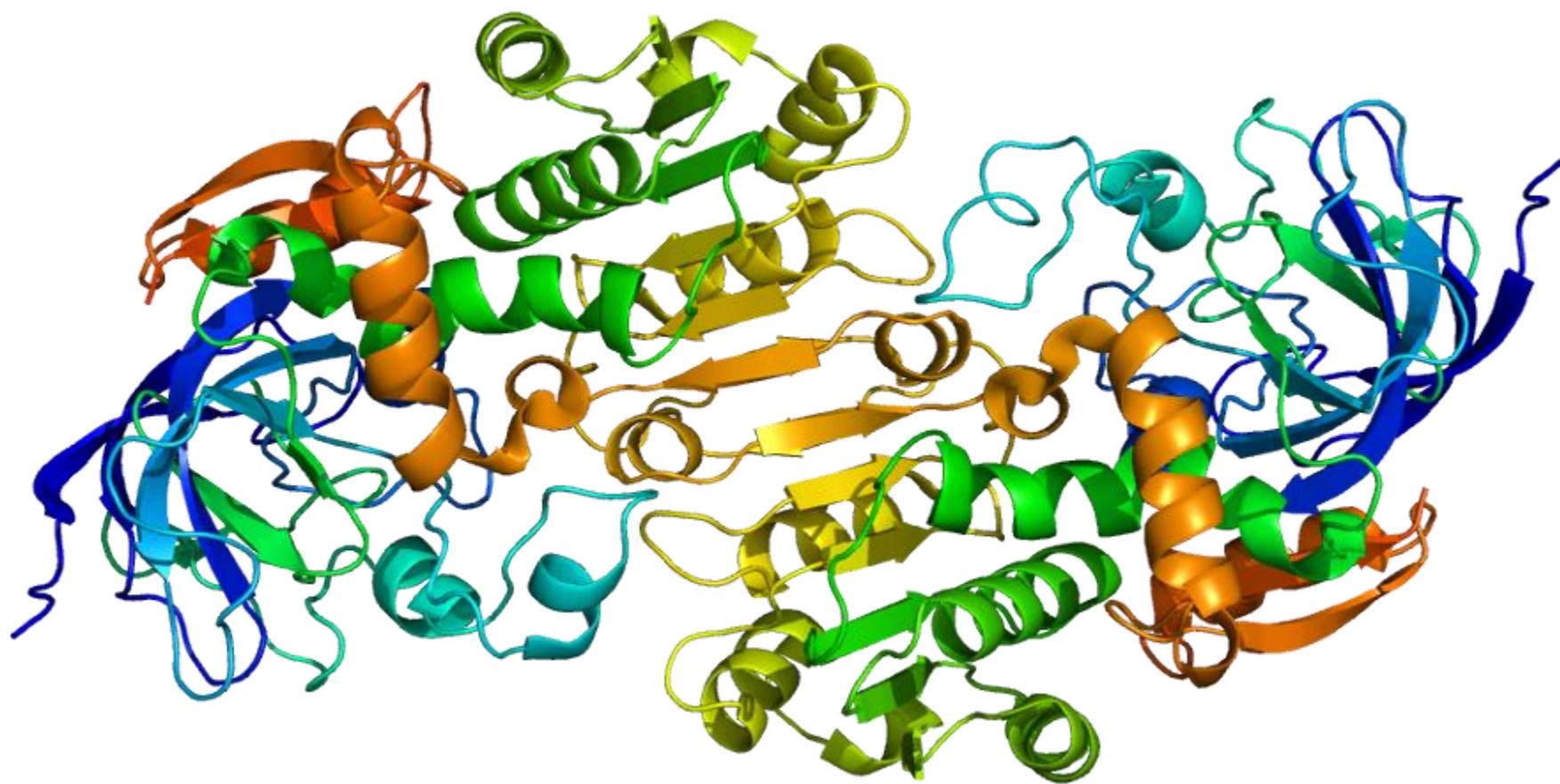


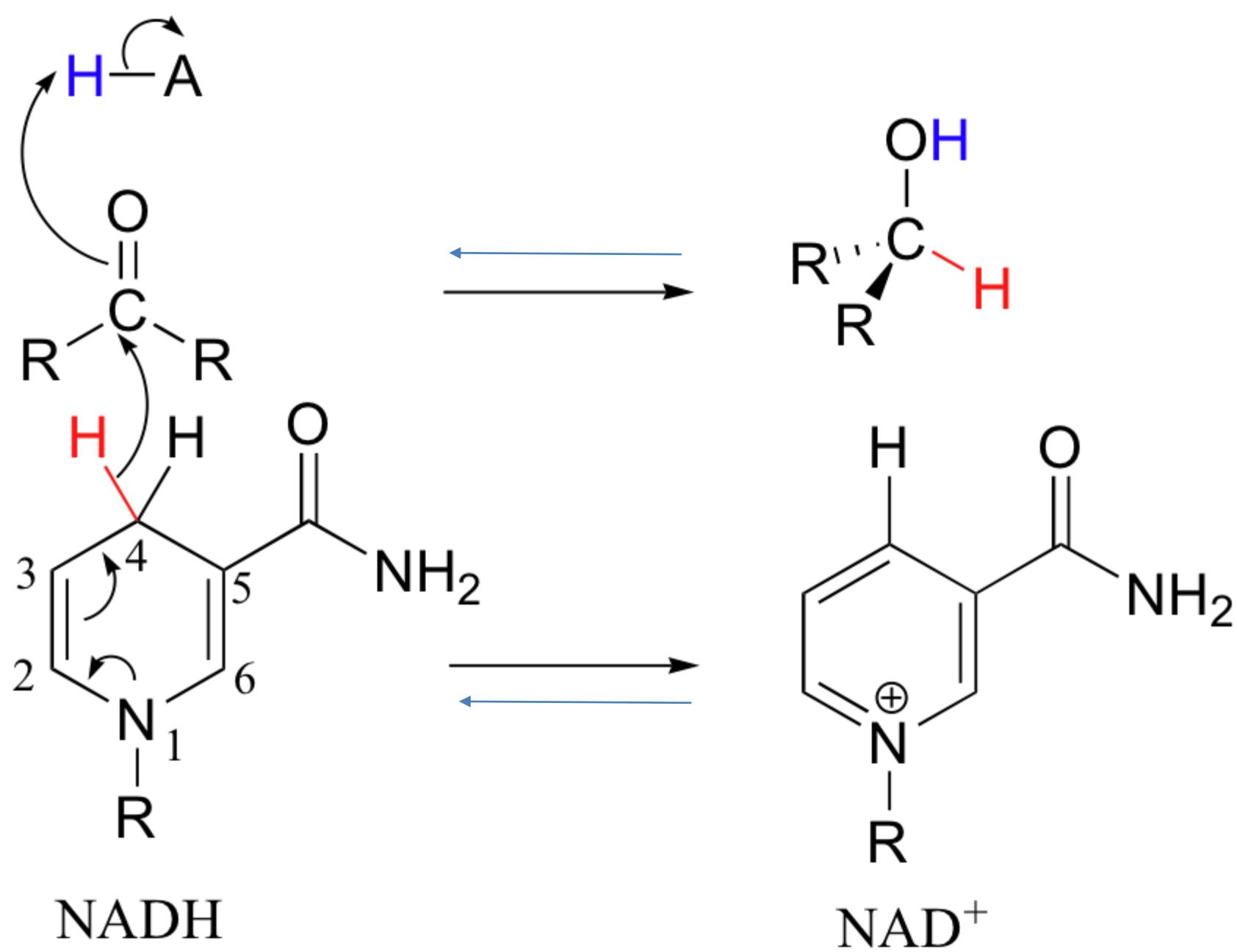
6. Metabolismo do etanol

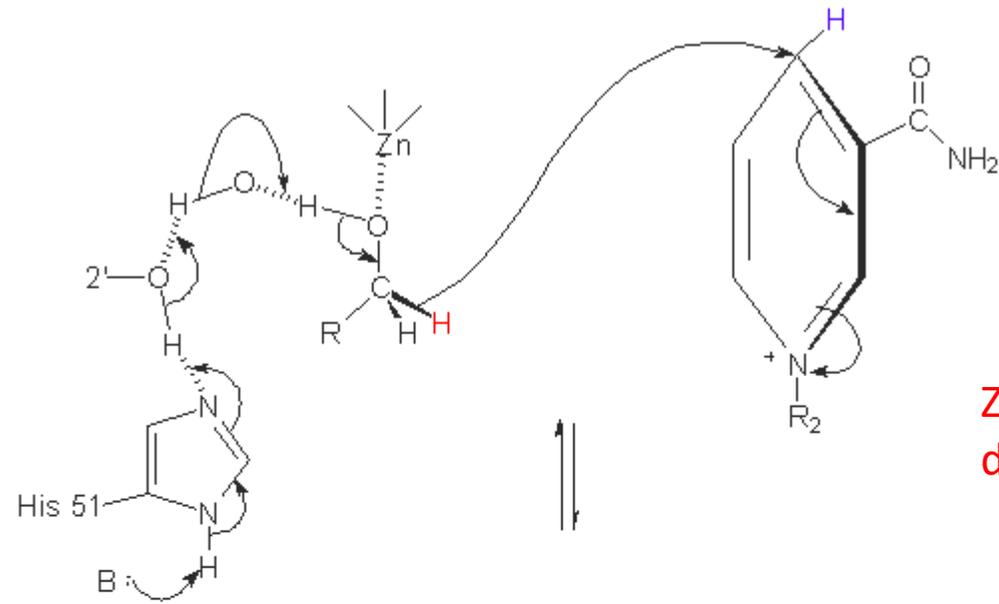


Álcool oxidando à aldeído

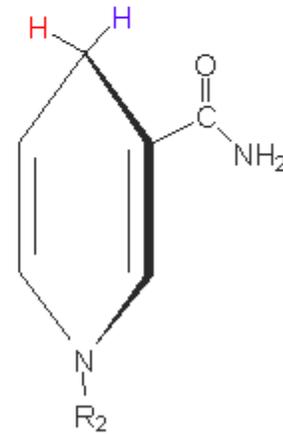
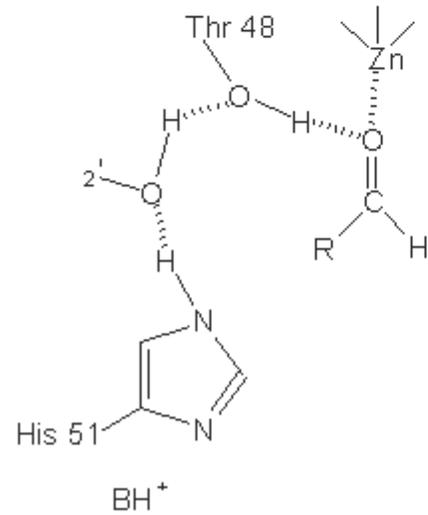
Álcool desidrogenase



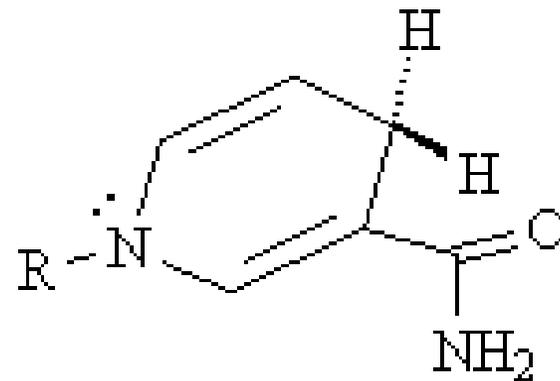
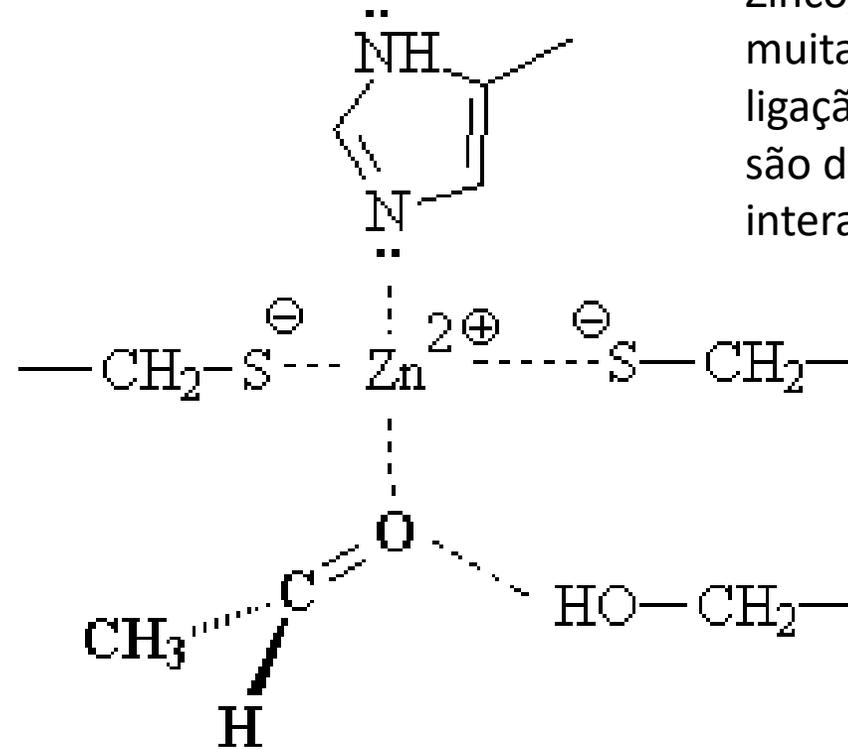




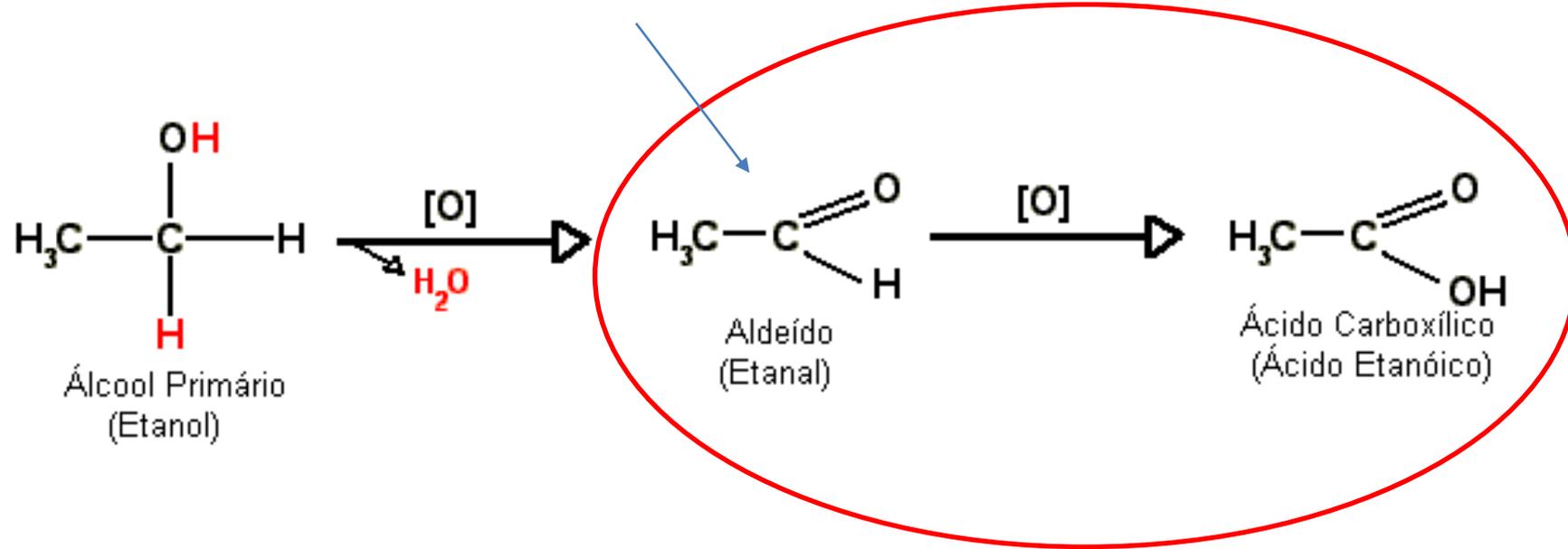
Zinco é um cofator para muitas desidrogenases



Zinco, o cofator inorgânico de muitas desidrogenases. Sua ligação e localização também são definidas por muitas interações com aminoácidos



Acetaldeído é o principal composto responsável pelos sintomas da embriagues



Aldeido oxidando para ácido carboxílico