

QBQ0204 – ListaT6 – Glicólise-Ciclo de Krebs

1. Escrever a equação geral da oxidação completa de glicose e da conversão de glicose em lactato.



(glicose)



(glicose)

(lactato)

2. Quais os produtos da glicólise em condições aeróbicas e anaeróbicas?

A glicólise é uma via metabólica que ocorre no citoplasma das células e é responsável por converter a glicose em piruvato, produzindo ATP e NADH. Os produtos finais da glicólise dependem das condições em que ela ocorre.

Em condições aeróbicas (presença de oxigênio), o piruvato produzido na glicólise é convertido em acetil-CoA e entra no ciclo de Krebs, que ocorre nas mitocôndrias. O NADH produzido na glicólise é transportado para a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, onde é oxidado para gerar ATP através da fosforilação oxidativa. Dessa forma, os produtos finais da glicólise em condições aeróbicas são:

- 2 moléculas de piruvato
- 2 moléculas de ATP (produzidas diretamente na glicólise)
- 2 moléculas de NADH (que serão oxidadas na mitocôndria para produzir ATP)

Em condições anaeróbicas (ausência de oxigênio), o piruvato produzido na glicólise é convertido em lactato ou etanol, dependendo do tipo de organismo. Nesse caso, o NADH produzido na glicólise é oxidado de volta a NAD⁺ para que a glicólise possa continuar produzindo ATP através da glicólise. Dessa forma, os produtos finais da glicólise em condições anaeróbicas são:

- 2 moléculas de piruvato
- 2 moléculas de ATP (produzidas diretamente na glicólise)
- 2 moléculas de NADH (que são oxidadas para NAD⁺ na reação de conversão do piruvato em lactato ou etanol)
- 2 moléculas de lactato (em animais) ou 2 moléculas de etanol e 2 moléculas de CO₂ (em fungos e algumas bactérias)

3. Dispondo de uma solução contendo glicose e todas as enzimas da glicólise anaeróbica, listar os compostos que devem ser adicionados para a converter a glicose em lactato? Justifique

Para converter a glicose em lactato através da glicólise anaeróbica, é necessário adicionar alguns compostos ao sistema. São eles:

ATP: O ATP será usado na conversão de glicose à glicose-6-fosfato, feita pela hexoquinase e na conversão de frutose-6-fosfato à frutose 1,6- bisfosfato, feita pela fosfofrutoquinase 1.

Pi: o Pi é necessário para que ocorra a fosforilação a nível de substrato na glicólise, durante a conversão de gliceraldeído 3-fosfato à 1,3-bisfosfoglicerato catalisada pela enzima gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase.

NAD⁺: O NAD⁺ também será utilizado na conversão de gliceraldeído 3-fosfato à 1,3-bisfosfoglicerato, formando NADH que será utilizado pela lactato desidrogenase na conversão de piruvato à lactato, reciclando o NAD⁺.

4. Durante exercício físico intenso, a demanda muscular de ATP aumenta. Em músculos de contração rápida, a maior parte dessa demanda é suprida por fermentação láctica. Uma pessoa portadora de uma mutação que inativa a enzima lactato desidrogenase consegue praticar exercícios intensos? Por quê?

Não, uma pessoa portadora de uma mutação que inativa a enzima lactato desidrogenase não conseguirá praticar exercícios intensos por muito tempo, pois a falta dessa enzima impedirá a produção adequada de energia através da fermentação láctica.

A fermentação láctica é uma via metabólica que ocorre em condições anaeróbicas e é responsável por produzir ATP rapidamente, permitindo que os músculos continuem funcionando durante exercícios intensos. Nessa via metabólica, a glicose é convertida em lactato, produzindo ATP e NAD⁺. A enzima lactato desidrogenase é fundamental para essa via, pois é responsável por oxidar o NADH produzido na glicólise anaeróbica de volta a NAD⁺, permitindo que a glicólise continue produzindo ATP.

Portanto, se uma pessoa tem uma mutação que inativa a lactato desidrogenase, ela não conseguirá oxidar o NADH produzido na glicólise anaeróbica a NAD⁺, impedindo a produção adequada de ATP através da fermentação láctica. Isso pode levar a uma rápida fadiga muscular durante exercícios intensos e limitar a capacidade da pessoa de continuar se exercitando por muito tempo.

5. Incubando uma suspensão de hemácias com glicose e fosfato inorgânico radioativo é possível obter frutose 1,6 bisfosfato com os dois átomos de fósforo radioativos? Justifique

Não, pois os dois fosfatos presentes na frutose 1,6 bisfosfato são provenientes do ATP e são adicionados pela hexoquinase e pela fosfofrutoquinase 1.

6. Algumas síndromes humanas muito severas são causadas por mutações no DNA mitocondrial que fazem com que as mitocôndrias fiquem disfuncionais. Um sintoma comum a várias dessas síndromes é a acidose láctica, aonde o pH do sangue diminui a valores que podem, inclusive, levar a óbito. Por que esses pacientes desenvolvem acidose láctica?

Pois, como as mitocôndrias estão disfuncionais, a formação de ATP pelo ciclo de Krebs ficará impactada, logo a demanda energética será suprida basicamente por fermentação láctica, gerando acúmulo de lactato, o que irá impactar no pH sanguíneo.

7. No processo de glicólise, a degradação de um mol de glicose produz 2 moles de ATPs, 2 moles de NADH e 2 moles de piruvato. Quais são os possíveis destinos do piruvato e do NADH, e em quais situações metabólicas cada destino é privilegiado?

Em uma situação anaeróbica, o piruvato pode ser convertido à lactato, a partir da lactato desidrogenase. Esse processo também utiliza NADH, mas não precisa de ATP.

Em situação aeróbica, o piruvato será convertido à Acetil-Coa pela piruvato desidrogenase, que será então convertido a CO₂ durante o ciclo de Krebs. As coenzimas NADH serão utilizadas como substratos para o complexo 1 da cadeia transportadora de elétrons, sendo doadoras de elétrons que possibilitarão a criação do gradiente de prótons, que será utilizado no processo de fosforilação oxidativa, pela ATP sintase e consequente formação de ATP.

8. A enzima piruvato desidrogenase é uma enzima mitocondrial que catalisa a descarboxilação oxidativa do piruvato. Escreva a equação dessa reação, identificando os substratos e os produtos.



Substratos

Produtos

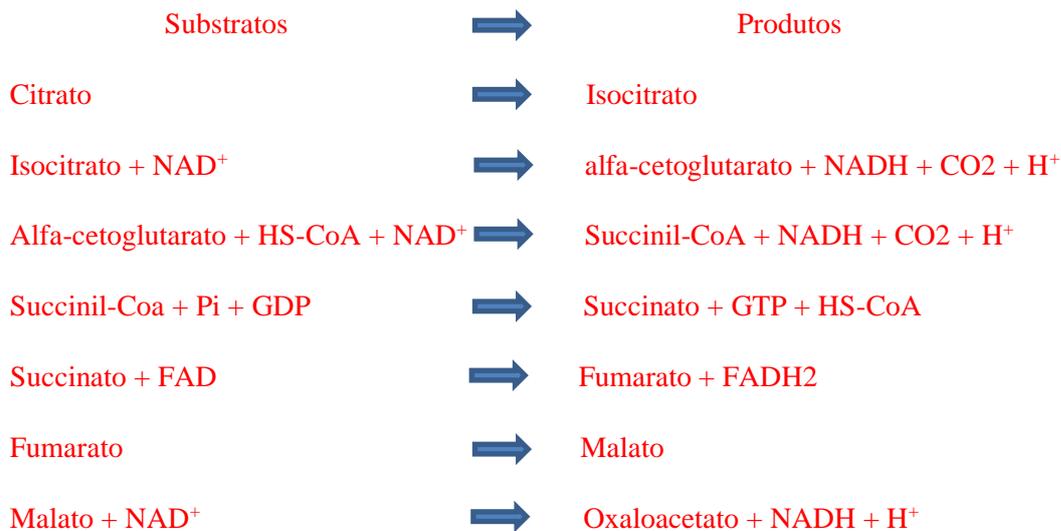
9. O acetil-CoA é a “entrada” de esqueletos carbônicos vindos da glicose no Ciclo de Krebs. Escreva a reação de condensação de acetil-CoA com oxalacetato, catalisada pela enzima citrato sintase, identificando os substratos e os produtos.



Substratos

Produtos

10. Após a formação de citrato, o Ciclo de Krebs consiste em 7 reações sequenciais (e por isso esse conjunto de reações é conhecido como “ciclo”) para regenerar oxalacetato. Escreva essas 7 reações componentes do Ciclo do Ácido Cítrico, indicando os substratos e produtos de cada reação.



11. Agora, identifique quais produtos obtidos em cada uma dessas reações não são substrato nas reações subsequentes.

NADH, CO₂, H⁺, FADH₂, GTP

12. Assim, somando todas as reações sequenciais, qual a reação final do Ciclo de Krebs? Quais os produtos? Esquematize o Ciclo de Krebs identificando no seu esquema esses produtos.



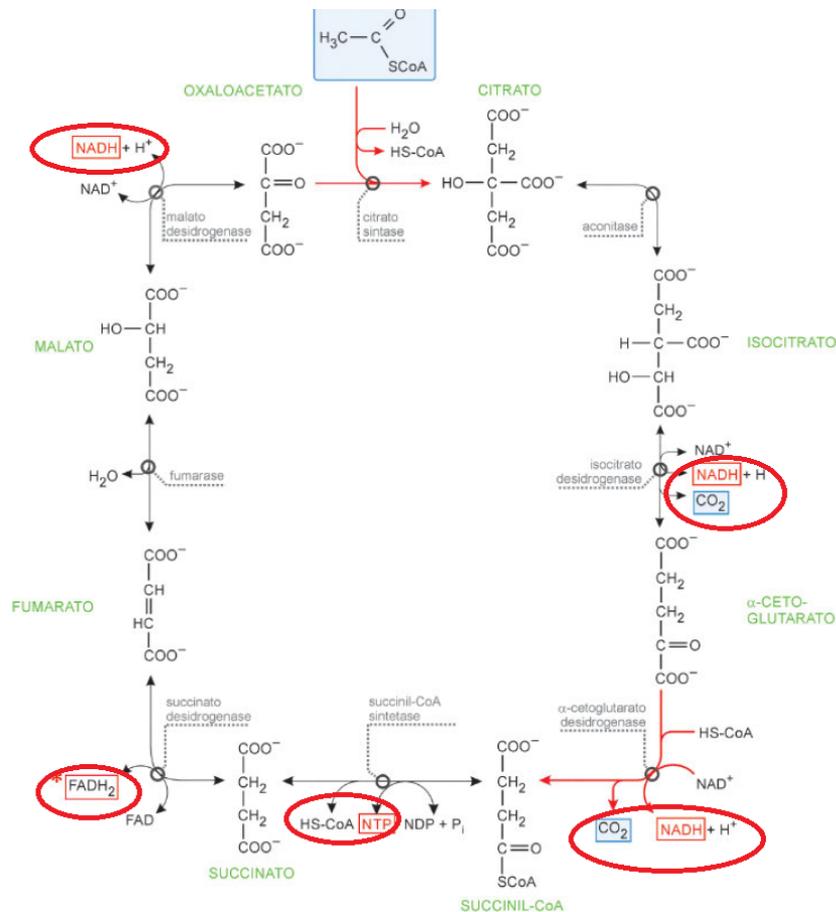
produtos

13. Quais os destinos metabólicos dos produtos do Ciclo de Krebs?

CO₂: é liberado na atmosfera ou utilizado em outras vias metabólicas, como a síntese de carboidratos e lipídios.

NADH e FADH₂: são oxidados na cadeia de transporte de elétrons, gerando ATP por fosforilação oxidativa.

GTP: Pode ser usado como fonte de energia para a síntese de proteínas e na gliconeogênese. GTP é essencial para a transmissão de sinais, especialmente com proteínas-G, em mecanismos mensageiros secundários onde é convertido a guanosina difosfato (GDP) pela ação de GTPases.



14. Os intermediários do Ciclo de Krebs também possuem outros possíveis “usos” metabólicos. Identifique esses possíveis “usos” alternativos. Em que situações metabólicas você espera que esse “uso” alternativo seja favorecido?

Os intermediários do Ciclo de Krebs podem ter outros possíveis "usos" metabólicos, como a gliconeogênese, a síntese de aminoácidos e lipídios e a produção de porfirinas. Segue abaixo a lista de intermediários e seus possíveis usos alternativos:

Ácido cítrico (ou citrato): o citrato é um intermediário importante na síntese de ácidos graxos e outros lipídios. Em situações de excesso calórico, quando a ingestão de carboidratos é alta e a demanda energética da célula é baixa, o citrato é direcionado para a síntese de lipídios.

Isocitrato: o isocitrato é um intermediário importante na síntese de aminoácidos. Em situações de déficit de aminoácidos ou em que a demanda de síntese proteica é alta, o isocitrato pode ser direcionado para essa via metabólica.

α -cetoglutarato: além de entrar no Ciclo de Krebs, o α -cetoglutarato também é utilizado na síntese de aminoácidos, especialmente os aminoácidos glutamato e glutamina. Em situações de déficit de aminoácidos ou em que a demanda de síntese proteica é alta, o α -cetoglutarato pode ser direcionado para essa via metabólica.

Succinil-CoA: além de entrar no Ciclo de Krebs, o succinil-CoA também é utilizado na síntese de porfirinas, como o heme, que é um componente da hemoglobina, a proteína responsável pelo transporte de oxigênio no sangue. Em situações de deficiência de ferro ou outras condições que afetam a síntese de hemoglobina, a produção de porfirinas pode ser afetada e o succinil-CoA pode ser direcionado para essa via metabólica.

Succinato: o succinato é um intermediário importante na síntese de porfirinas e na gliconeogênese. Em situações de deficiência de ferro ou em que a demanda de síntese de glicose é alta, o succinato pode ser direcionado para essas vias metabólicas.

Fumarato: o fumarato é um intermediário importante na síntese de aminoácidos, especialmente os aminoácidos aspartato e arginina. Em situações de déficit de aminoácidos ou em que a demanda de síntese proteica é alta, o fumarato pode ser direcionado para essa via metabólica.

Malato: o malato é um intermediário importante na gliconeogênese. Em situações de déficit de glicose ou em que a demanda de glicose é alta, o malato pode ser direcionado para essa via metabólica.

Oxaloacetato: além de participar do Ciclo de Krebs, o oxaloacetato também é utilizado na gliconeogênese. Em situações de déficit de glicose ou em que a demanda de glicose é alta, o oxaloacetato pode ser direcionado para essa via metabólica.

É importante destacar que os usos alternativos dos intermediários do Ciclo de Krebs não são exclusivos, ou seja, um mesmo intermediário pode ser direcionado para diferentes vias metabólicas dependendo das necessidades da célula em um determinado momento. Além disso, o direcionamento dos intermediários para essas vias metabólicas alternativas é regulado por diversos fatores, como a disponibilidade de substratos, a atividade de enzimas específicas e a regulação hormonal, entre outros.

Questão extra:

Sabendo que a primeira reação da glicólise pode ser catalisada pela enzima hexoquinase e glicoquinase, em tecidos distintos, e que estas enzimas possuem K_M de 0.1 mM e 10 mM, respectivamente:

- a) Escreva a reação realizada pela hexoquinase, indicando os substratos e produtos.
- b) Explique qual o impacto da reação feita pela hexoquinase ou glicoquinase na captação de glicose pela célula.
- c) Cite dois tecidos dependentes de glicose e com base no K_M da hexoquinase (0.1 mM) e glicoquinase (10mM), infira qual destas enzimas deve estar presente nestes tecidos.



substratos

produtos

b) A reação catalisada pela hexoquinase é importante para a captação de glicose pelas células, pois a glicose 6-fosfato, ao contrário da glicose, é incapaz de atravessar a membrana plasmática. Dessa forma, a reação catalisada pela hexoquinase é um passo fundamental para que a glicose permaneça no interior das células e seja utilizada como substrato para a via glicolítica, garantindo que a molécula seja capturada e transformada em um intermediário que possa ser utilizado nas etapas seguintes da via glicolítica para produção de ATP.

c) O cérebro, hemácias, medula renal e espermatozoides utilizam a glicose como única fonte de energia. Devido a exclusividade no uso desse substrato, podemos inferir que a hexoquinase seja a enzima presente em tecidos glico-dependentes, pois possui maior afinidade por glicose, já que tem menor valor de K_M . Isso garante que a glicose seja captada de forma mais eficiente e com prioridade.