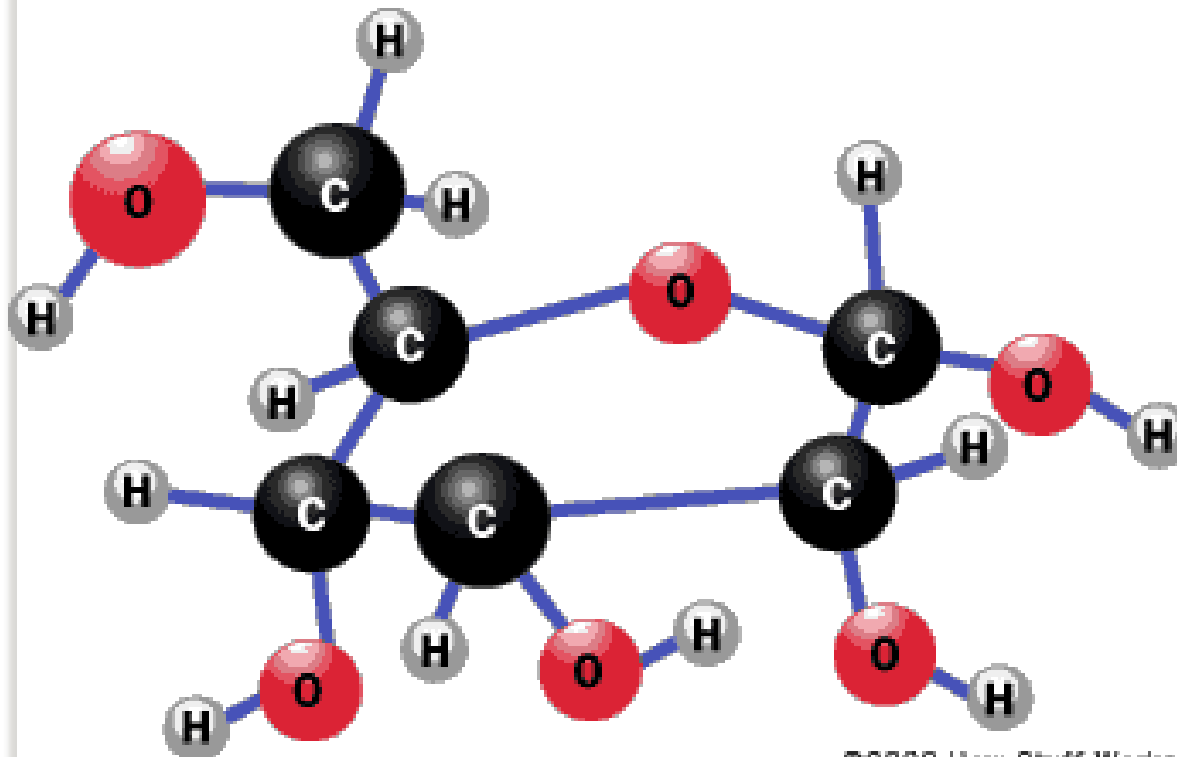




Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN
Faculdade de Ciências da Saúde – FACS
Disciplina de Citologia e Organização Biomolecular

Metabolismo de Carboidratos I

VIA GLICOLÍTICA



Glicose

©2000 How Stuff Works

Paula Moreira

Via Glicolítica

SINÔNIMOS:

- ➡ Via Glicolítica de Embden-Meyerhof
- ➡ Glicólise

Glicólise

- A **glicólise** (ou via glicolítica) é o primeiro estágio do metabolismo
- Ocorre no citosol em condições de anaerobiose (fermentação anaeróbica)
- Representa o conjunto de reações bioquímicas pelas quais uma molécula de glicose é oxidada a duas moléculas de piruvato
- No processo parte da energia livre da glicose é conservada na forma de ATP e NADH

Funções da Via Glicolítica

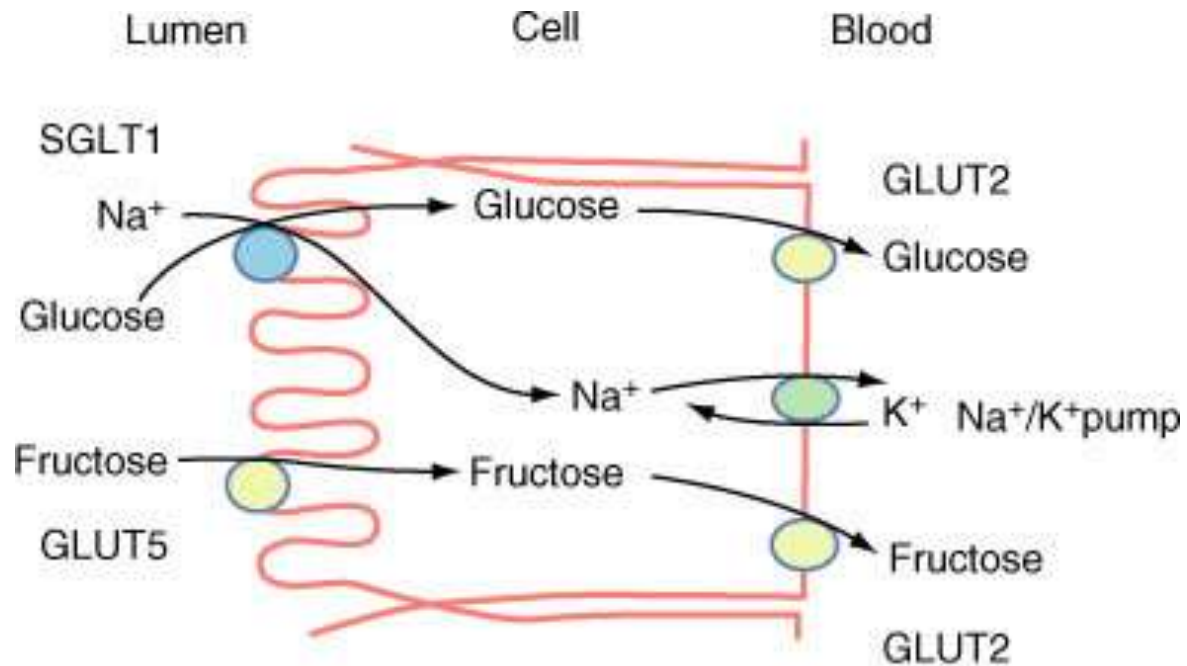
- Transformar glicose em piruvato
- Permitir a degradação parcial da glicose em anaerobiose
- Sintetizar ATP em condições de anaerobiose
- Preparar a glicose para ser degradada totalmente em CO_2 e H_2O
- Produz intermediários que são utilizados em diversos processos biossintéticos

Glicose

Como a glicose chegou na célula?

Introdução: Glicose

- Ocupa posição central no metabolismo
 - Glicose é metabolizada por todas as células de mamíferos p/ formar ATP via aeróbica ou anaeróbica
- Rica em energia potencial (bom combustível)
- Principal forma de apresentação às células dos carboidratos absorvidos no trato intestinal
- Único combustível usado em quantidades significativas por células especializadas



Membrana apical: glicose transportada activamente p/ espaço intracelular pelo transportador activo de glicose dependente do sódio (SGLT1).

Membrana basolateral: glicose transportada a favor do gradiente de concentração do enterócito p/ circulação

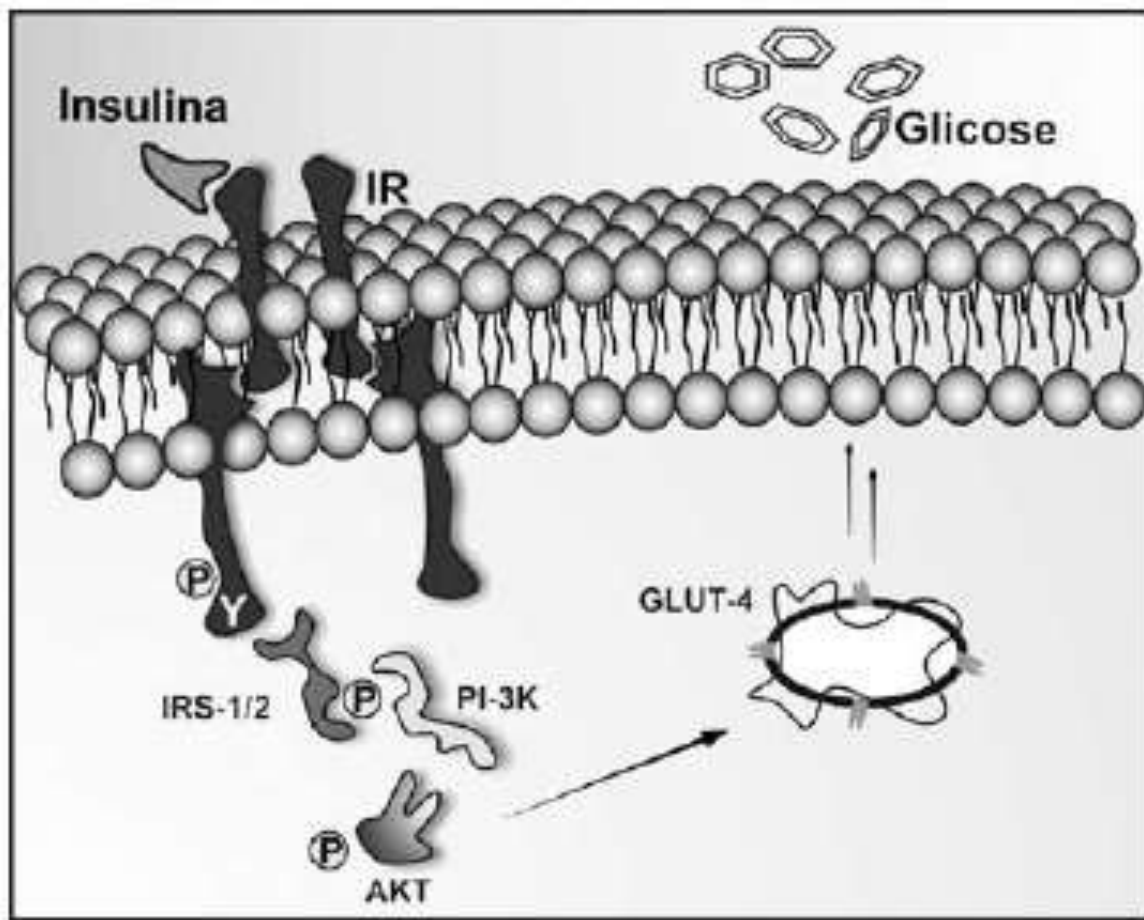


Figura 1. Via de sinalização da insulina na captação de glicose. A insulina, ao se ligar ao seu receptor de membrana, promove a autofosforilação da subunidade beta em resíduos de tirosina e desencadeia uma cascata de sinalizações que convergem para as vesículas que contêm GLUT-4, promovendo o seu transporte para a membrana celular.

Ativação do receptor IR



Induz fosforilação de proteínas receptoras de insulina (IRS-1 e IRS-2)



IRS-1 e IRS-2 expõe sítios de ligação p/ proteínas citosólicas (PI-3K)



Ativação da fosfatidilinositol-3-quinase aumenta a fosforilação da proteína quinase (AKT)

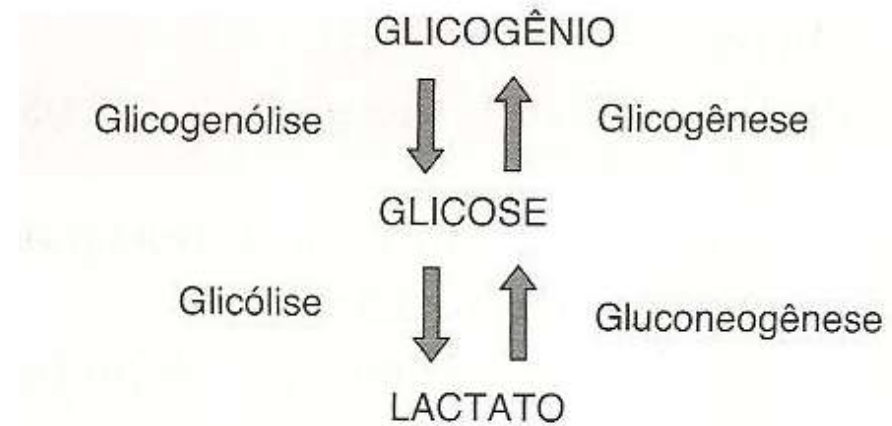


AKT induz translocação da GLUT-4 p/ membrana celular



Captação de glicose circulante por difusão facilitada pelas células inclusive no músculo, adipócitos e hepáticas

Glicose



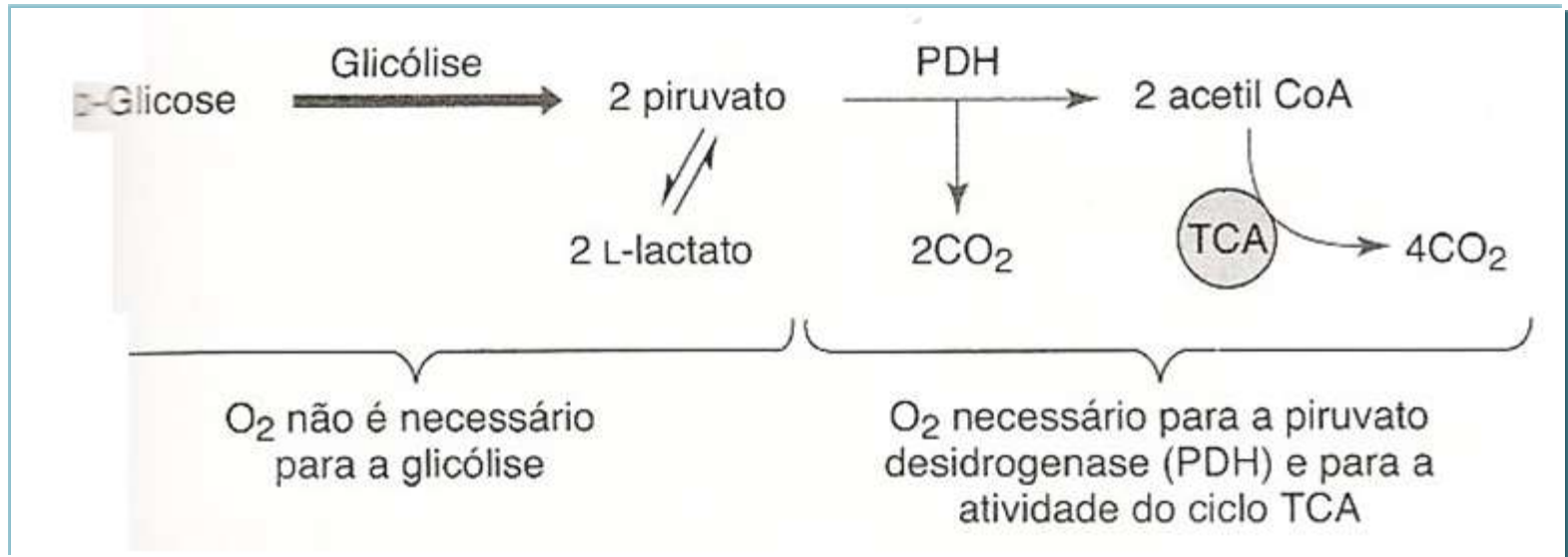
- **Glicose sanguínea alta**

- Fígado e músculo esquelético utilizam glicose p/ glicólise e glicogênese
 - Fígado
 - Libera glicose sanguínea a partir do glicogênio quando os níveis estão baixos
 - Músculo esquelético
 - Utiliza glicogênio armazenado p/ síntese de ATP durante exercício
 - Músculo não libera glicose livre

- **Glicose sanguínea baixa**

- Fígado fornece glicose ao sangue por glicogenólise e gluconeogênese

GLICÓLISE



- Glicólise anaeróbica: 1 glicose = 2 ATP e 2 lactatos
- Glicólise aeróbica: 1 glicose = 2 NADH e 2 piruvatos
 - Células que possuem mitocôndrias/aporte adequado de O₂
 - Convertidos a acetil-CoA p/ entrar no ciclo de krebs
- Prepara a oxidação completa da glicose a CO₂ e H₂O
 - Piruvato é oxidado a CO₂ e H₂O (piruvato desidrogenase e enzimas do TCA na matriz mitocondrial)

Via glicolítica

- Células usam cerca de 30 etapas p/ converter glicose em CO_2 e H_2O
 - Conservar quantidades significativas de energia (ATP)
- Ocorre em todas as células do corpo
- Glicólise compreende apenas as primeiras etapas

GLICÓLISE

- Mantém níveis de ATP quando o suprimento de O_2 de um tecido é interrompido por um curto período
- Para muitos tecidos se constitui apenas em Via fornecedora de energia de emergência na ausência de O_2 (capaz de fornecer 2 moléculas de ATP a partir de 1 molécula de glicose)
 - Para maioria das células representa o início da oxidação completa da glicose

Utilização da glicólise como única fonte de energia metabólica

- **Durante o parto**
 - Circulação sanguínea↓ p/ tecidos do bebê (exceção cérebro)
- **Glóbulos vermelhos**
 - Ausência de mitocôndrias
- **Córnea, cristalino e regiões da retina**
 - Suprimento limitado de sangue e desprovidos de mitocôndrias
- **Medula renal, testículos e leucócitos**
 - Poucas mitocôndrias

- 
- Tecidos que dependem primariamente da glicólise consomem cerca de 40g glicose/dia em adulto normal
 - Cérebro humano adulto usa aproximadamente 120g glicose/dia p/ suprir suas necessidades de ATP

Glicólise

- Ocorre em 3 estágios

1º) Estágio preparatório

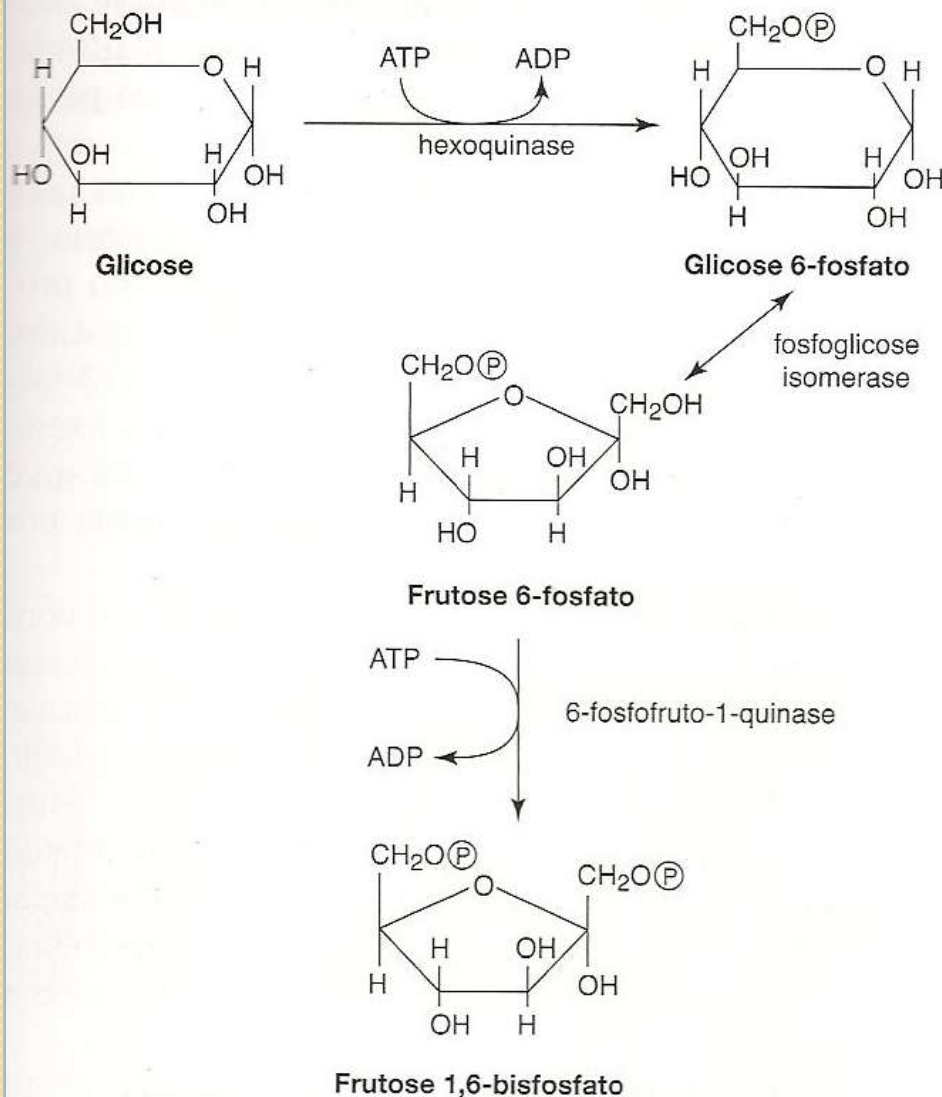
- Gasto de 2 ATP

2º) Estágio de quebra

3º) Estágio de óxido-redução-fosforilação

- Produção de 4 ATP

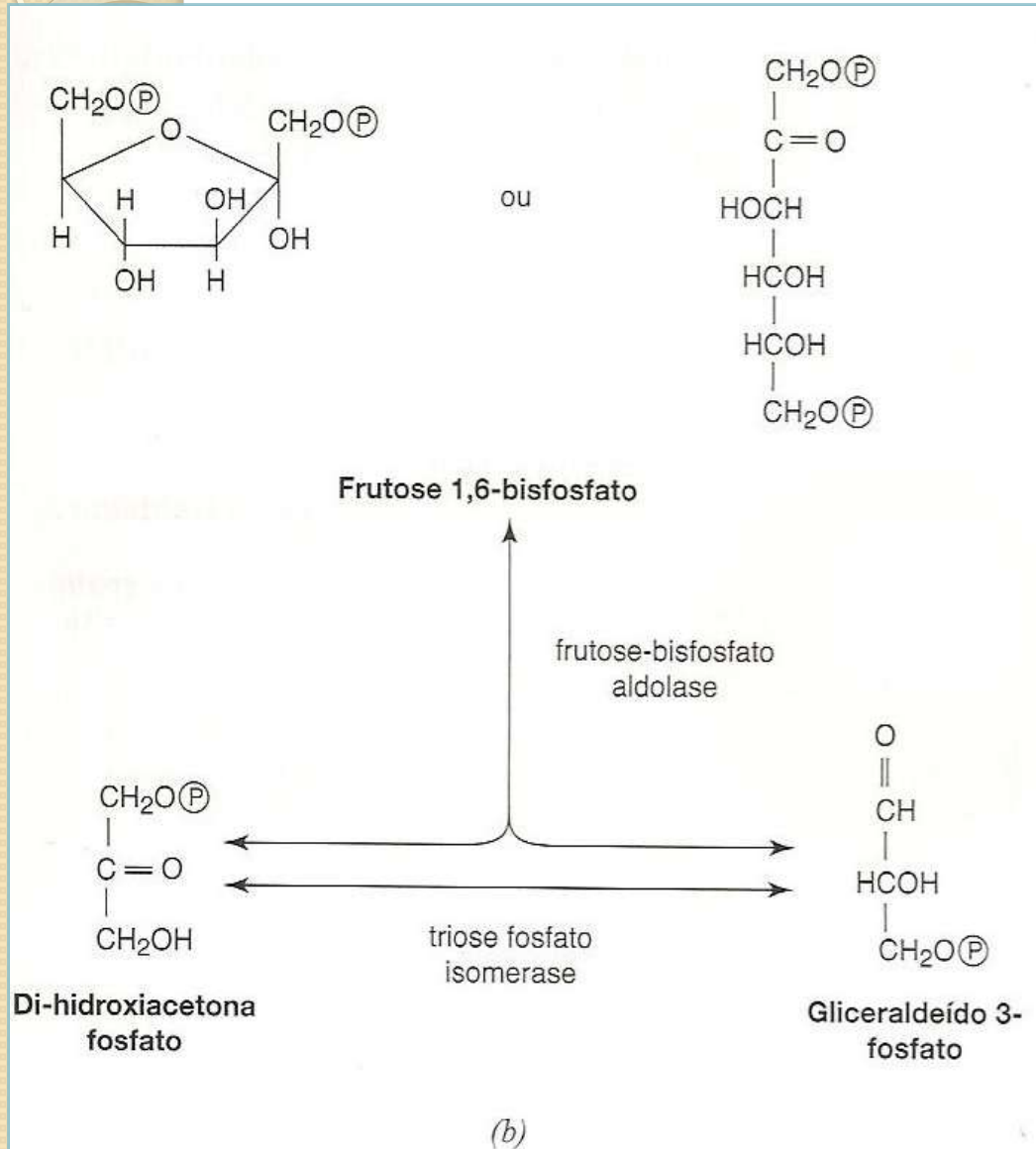
1º) Estágio preparatório da glicose



(a)

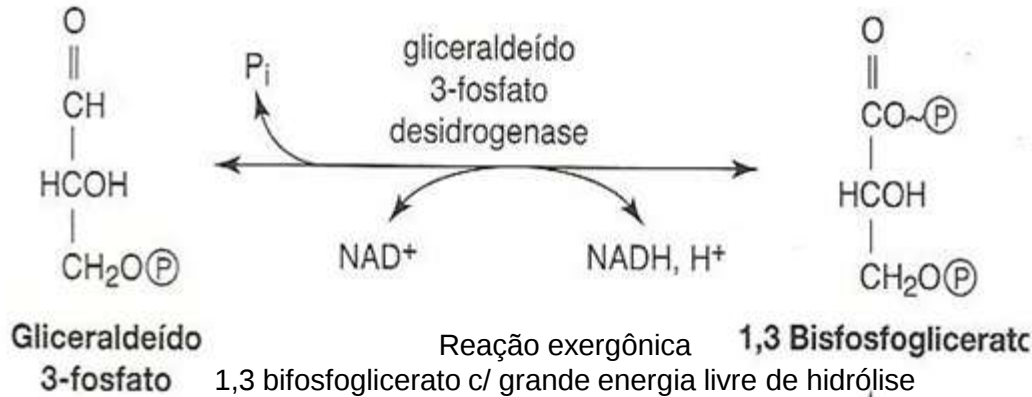
- Fosforilação da glicose c/ consumo de 1 ATP no citosol (G6P)
 - Fosfato adicionado ao C6 da glicose
 - Rearranjo da estrutura sem perda de carbono
 - Isomerização da G6P
 - Fosfo-hexose-isomerase catalisa reação de conversão reversível
- | | |
|--|--|
| <p>glicose</p> $\begin{array}{ccccccc} & & \text{OH} & & & & \\ & & & & & & \\ \text{CH}_2 & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{C} \\ & & & & & & & & // \\ \text{OH} & & \text{OH} & & \text{OH} & & \text{OH} & & \text{O} \\ & & & & & & & & \backslash \\ & & & & & & & & \text{H} \end{array}$ <p>Aldose</p> | <p>frutose</p> $\begin{array}{ccccccc} & & \text{OH} & & & & \\ & & & & & & \\ \text{CH}_2 & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{C} & - & \text{CH}_2 \\ & & & & & & & & & & \\ \text{OH} & & \text{OH} & & \text{OH} & & \text{O} & & & & \text{OH} \end{array}$ <p>Cetose</p> |
|--|--|
- Fosforilação F6P p/ frutose 1,6-bisfosfato
 - Fosfofrutoquinase I catalisa fosforilação dependente de ATP

2º) Estágio de quebra do intermediário fosforilado



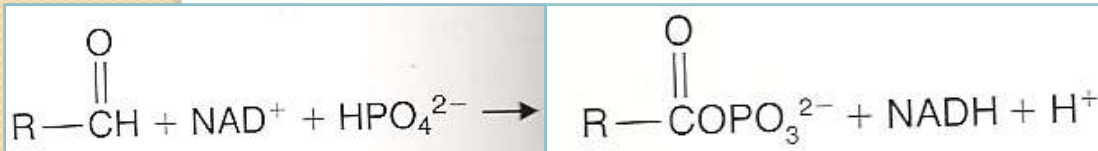
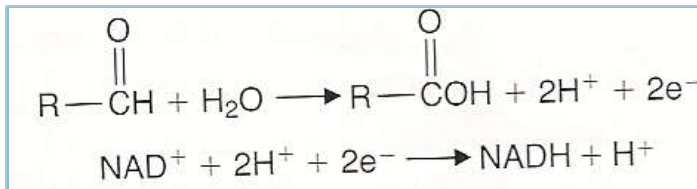
- Frutose bifosfato aldolase catalisa clivagem em
 - Di-hidroxiacetona fosfato (DHAP)
 - Gliceraldeído 3-fosfato (GAP)
- Reação reversível
- Triose fosfato isomerase catalisa interconversão reversível de DHAP e GAP
 - 1 molécula de glicose convertida em 2 moléculas de GAP
 - A partir desse ponto as reações ocorrem p/ cada GAP

3º) Estágio de reações de óxido-redução e síntese de ATP



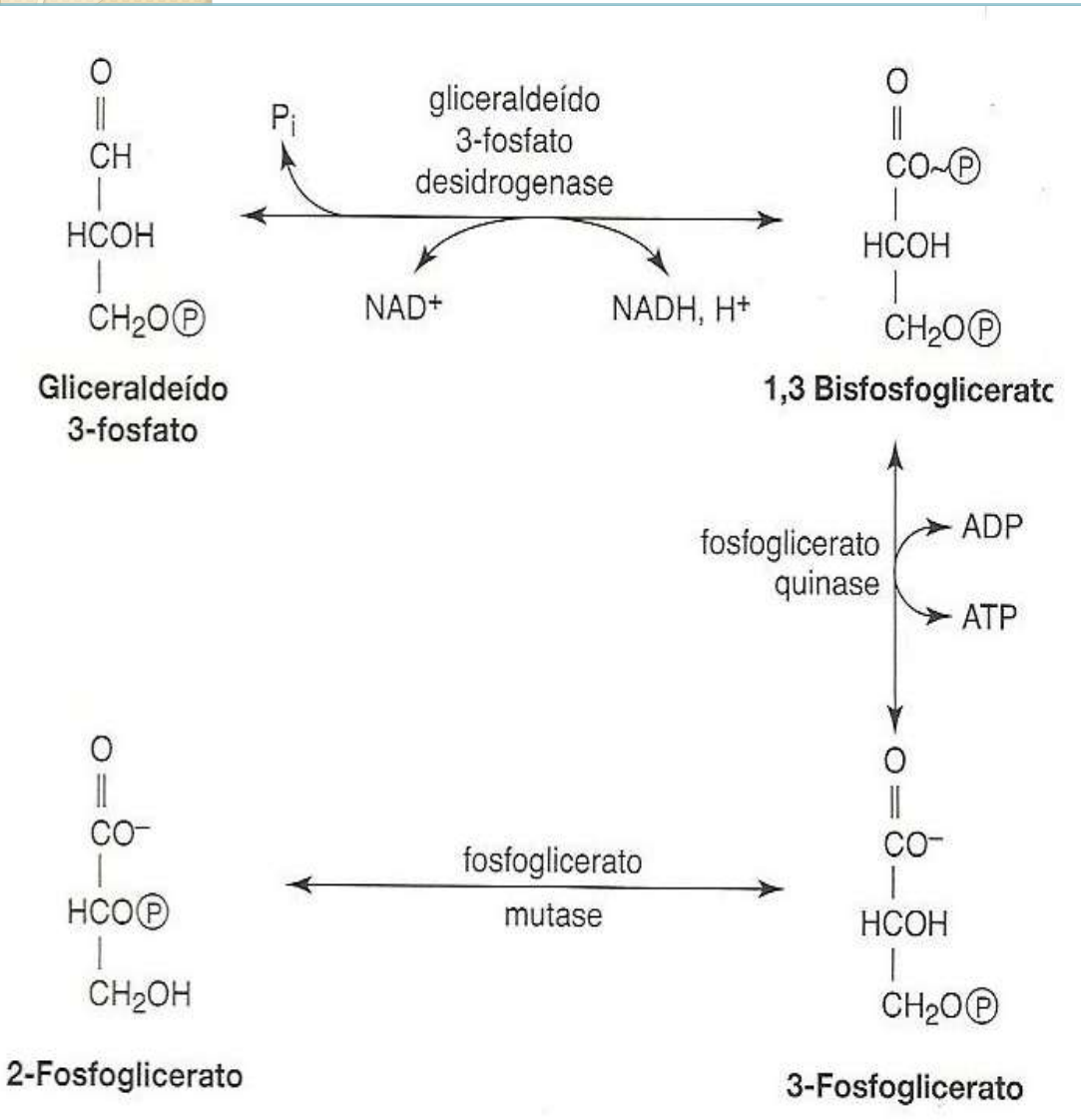
~P = Grupo fosforil PO_3^{2-} em ligação fosfato de alta energia

Durante a oxidação forma-se um grupo carboxila (COOH - tiol éster de alta energia) que reage c/ Pi



- Fosforilação Oxidativa do gliceraldeído-3-fosfato a 1,3bifosfoglicerato
 - Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
 - Envolve a adição de fosfato ao Gliceraldeído-3-fosfato
 - Envolve a transferência de elétrons para o NAD^+ (*nicotinamida adenina dinucleotídio – transportador de energia*)
 - O NAD^+ é reduzido a NADH (ao receber 2 elétrons e um próton)

3º) Estágio de reações de óxido-redução e síntese de ATP



Fosforilação do ADP

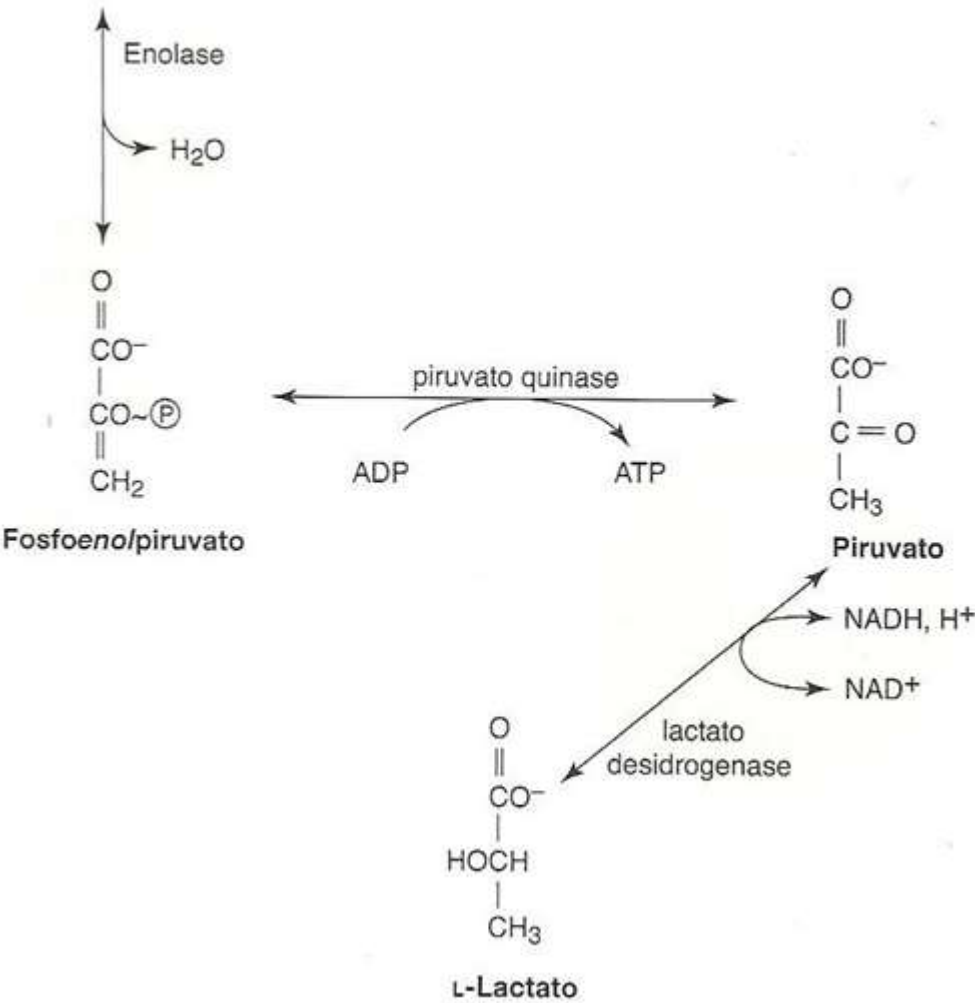
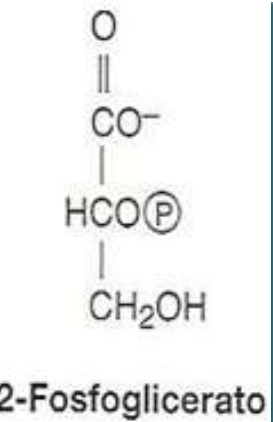
- Fosfoglicerato quinase catalisa formação de ATP
- Grande energia livre de hidrólise do ácido 1,3 bifosfoglicerato
- 1º ponto formação de ATP
- Todo ATP investido é recuperado nessa etapa (2 ATPs)
- 1,3 fosfoglicerato se converte a 3-fosfoglicerato

Conversão reversível do grupo fosforil

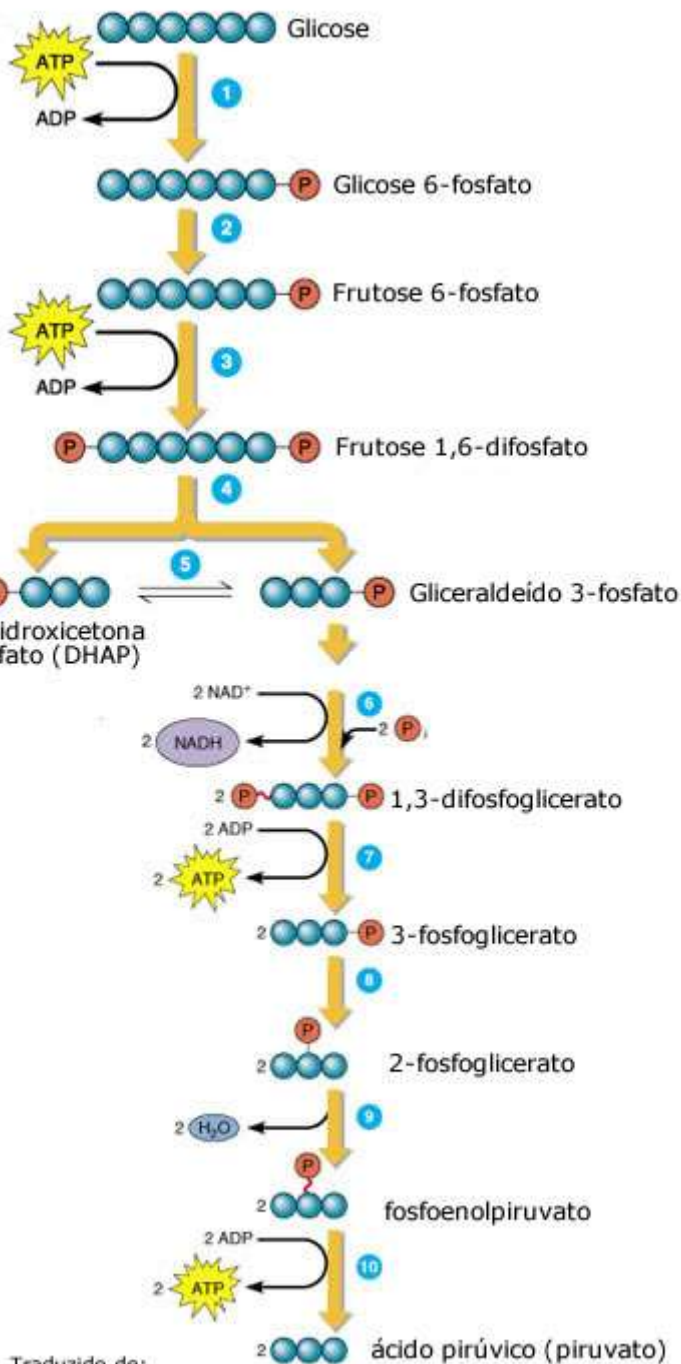
- C-3 p/ c2 pela fosfoglicerato mutase

Fosforilação a nível de substrato. Difere da fosforilação oxidativa da etapa anterior, pois não há transferência de elétrons, e sim de fosfato

3º) Estágio de reações de óxido-redução e síntese de ATP



- Reação de desidratação
 - Enolase catalisa formação de PEP
- Reação de fosforilação
 - Piruvato quinase transfere fosfato de alta energia p/ formação de ATP
 - Origina piruvato
 - Resultado: 2 ATPs e 2 piruvatos
- Reação de oxido-redução reversível
 - Lactato desidrogenase
 - Redução de Piruvato a lactato
 - Oxidação de NADH a NAD $^+$
 - Última etapa da glicólise



Saldo:

2 ATP investidos p/ cada
glicose

4 ATP produzido p/ cada
glicose

Rendimento líquido:

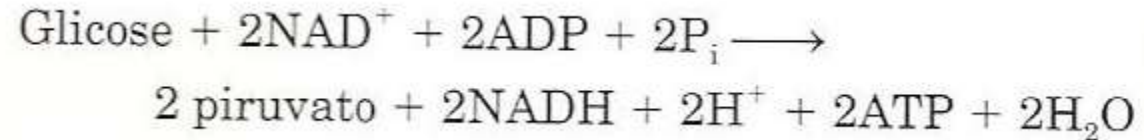
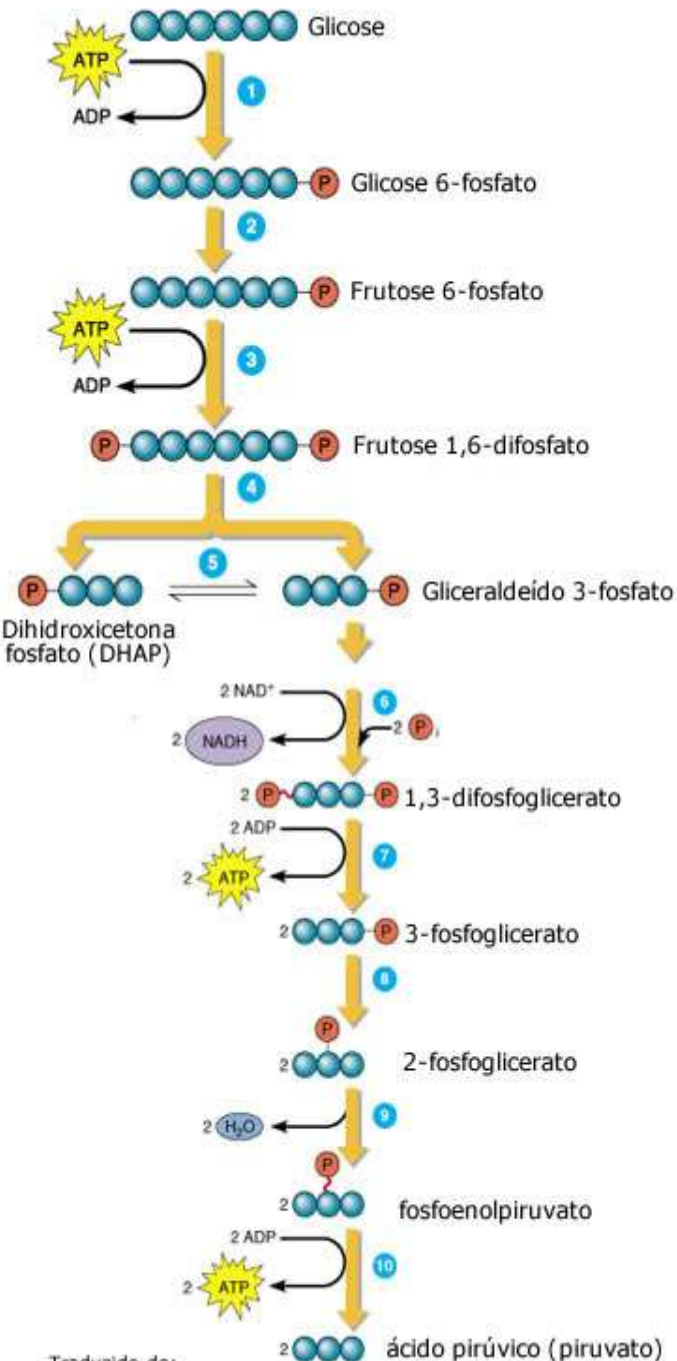
2 ATP/glicose

**2 moléculas de
NADH/glicose**

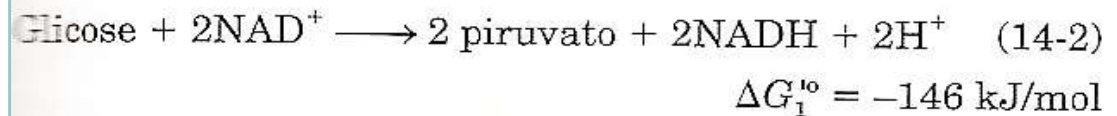
2 piruvatos por glicose

Energia conservada na
forma de ATP E NADH

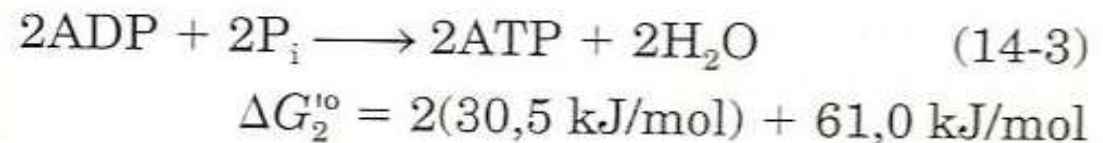
Equação geral da glicólise



- Divisão em:
 - Processo exergônico



- Processo endergônico



- Variação de energia livre padrão total da glicólise

$$\Delta G_s'^0 = \Delta G_1'^0 + \Delta G_2'^0 = -146 \text{ kJ/mol} + 61 \text{ kJ/mol}$$

$$= -85 \text{ kJ/mol}$$

Conclusões

- Glicólise é um processo irreversível o qual libera uma pequena fração da energia total disponível na glicose
- Piruvato formado contém maior parte da energia química potencial a qual será extraída por oxidações no ciclo de Krebs e Fosforilação oxidativa

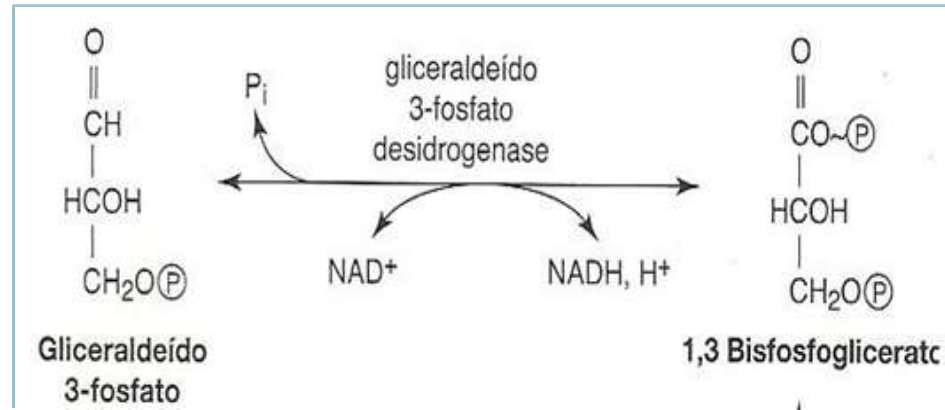
Conclusões

- Durante a glicólise a fração de energia liberada é conservada na forma de ATP e NADH
 - NADH transfere elétrons p/ O_2 na cadeia respiratória
 - Fornecendo energia p/ síntese de ATP
 - Reoxidando a NAD^+

NADH gerado por glicólise deve ser reoxidado a NAD^+

• Glicólise aeróbica

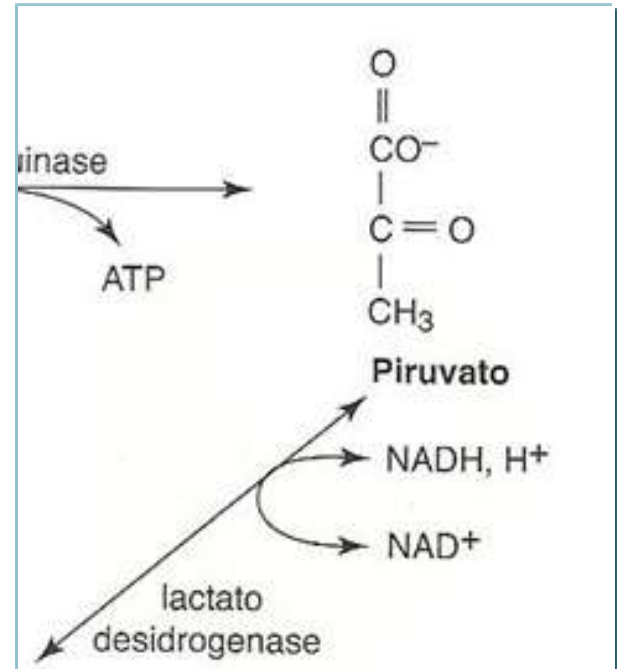
- Na presença de oxigênio e mitocôndrias NADH é oxidado
- Produto final: piruvato



2 moléculas de NADH geradas

• Glicólise anaeróbica

- NAD^+ regenerado pela Lactato desidrogenase
- Produto final: lactato



2 moléculas de NADH re-oxidadas

Glicólise é precisamente regulada

- Fluxo de glicose na via glicolítica é regulado p/ manter os níveis de ATP e dos intermediários glicolíticos constantes
- O ajuste da velocidade resulta da interação entre o consumo de ATP, regeneração de NADH e a regulação alostérica das enzimas glicolíticas

**COMPARTIMENTALIZAÇÃO
CELULAR**

**VARIAÇÃO NA
CONCENTRAÇÃO DE
COENZIMAS**

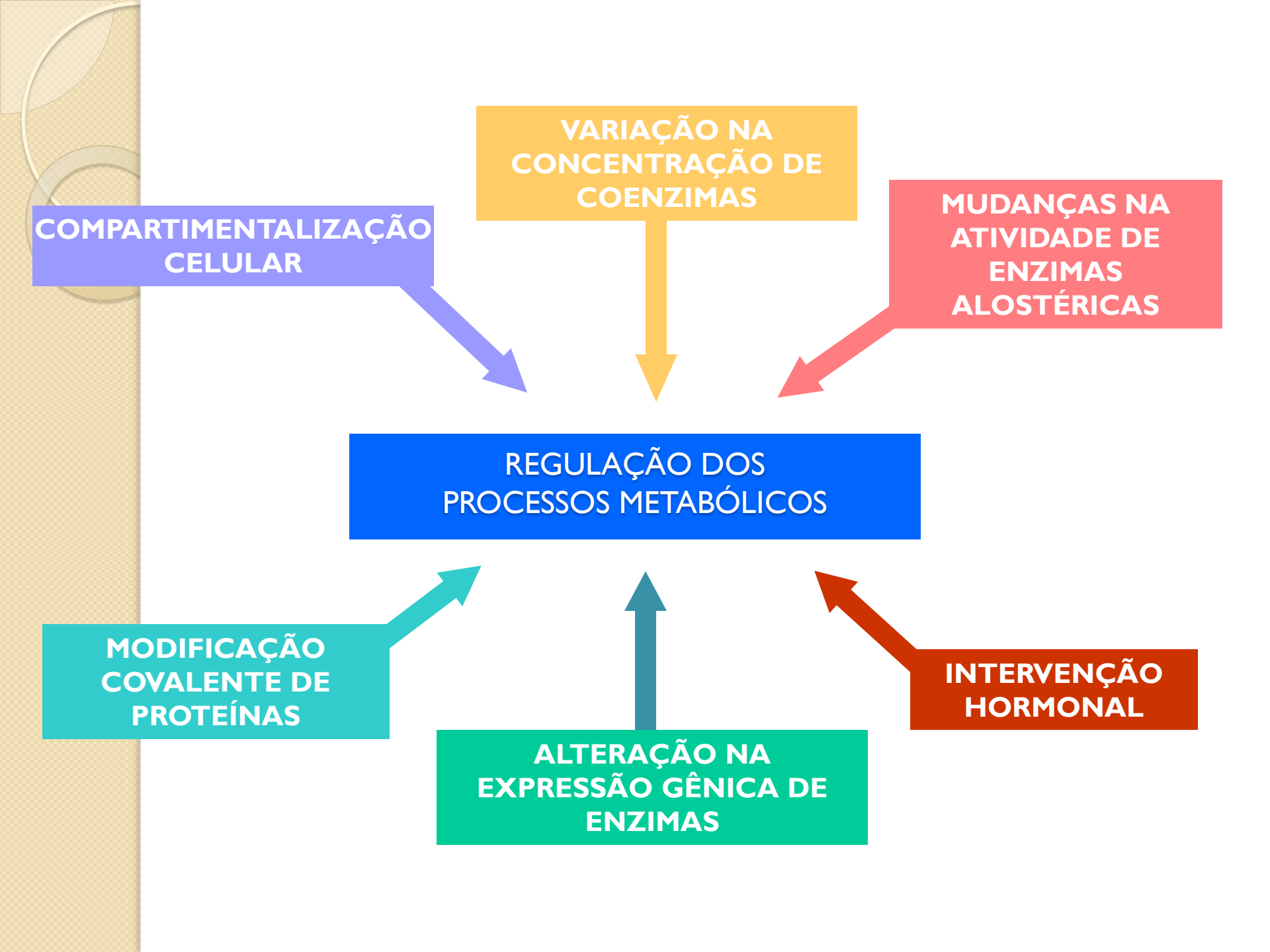
**MUDANÇAS NA
ATIVIDADE DE
ENZIMAS
ALOSTÉRICAS**

**REGULAÇÃO DOS
PROCESSOS METABÓLICOS**

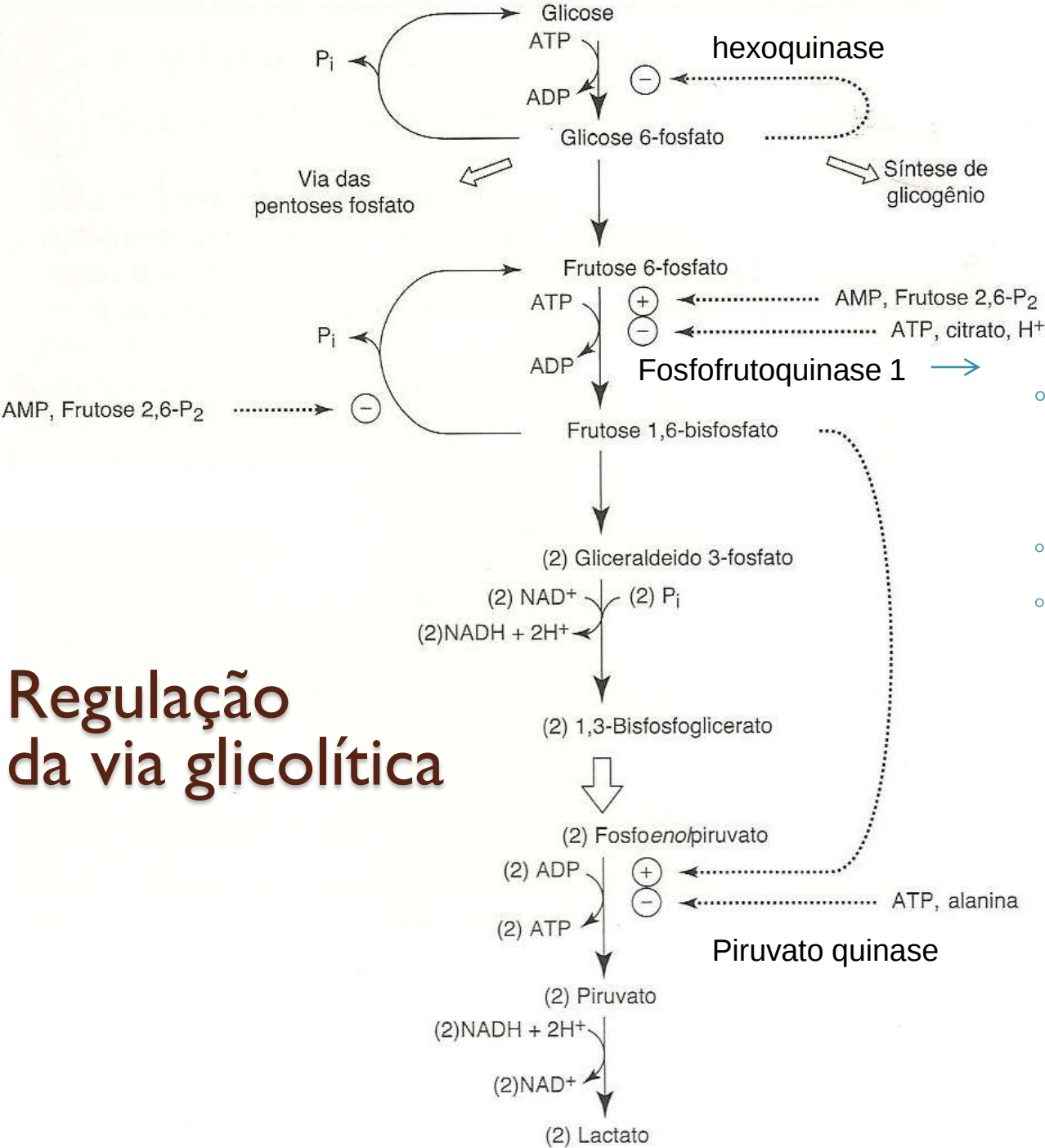
**MODIFICAÇÃO
COVALENTE DE
PROTEÍNAS**

**INTERVENÇÃO
HORMONAL**

**ALTERAÇÃO NA
EXPRESSÃO GÊNICA DE
ENZIMAS**



Regulação da via glicolítica



- Catalisa 1º etapa de comprometimento da glicólise
 - - Efetores alostéricos negativos
 - + Efetores positivos
- A G6P e a F6P podem desempenhar papéis em outras vias, mas a frutose-1,6-bisfosfato não, por isso este é um ponto irreversível da glicólise.

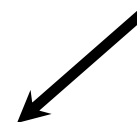
Controle da Via Glicolítica

Controle da síntese enzimática

Refeição rica em glicídios
elevação de insulina



Aumenta a
transcrição
genética



Aumenta a síntese de enzimas da V.G.

(Glicoquinase - Fosfofrutoquinase - Piruvato quinase)

Vias alimentadoras da glicólise

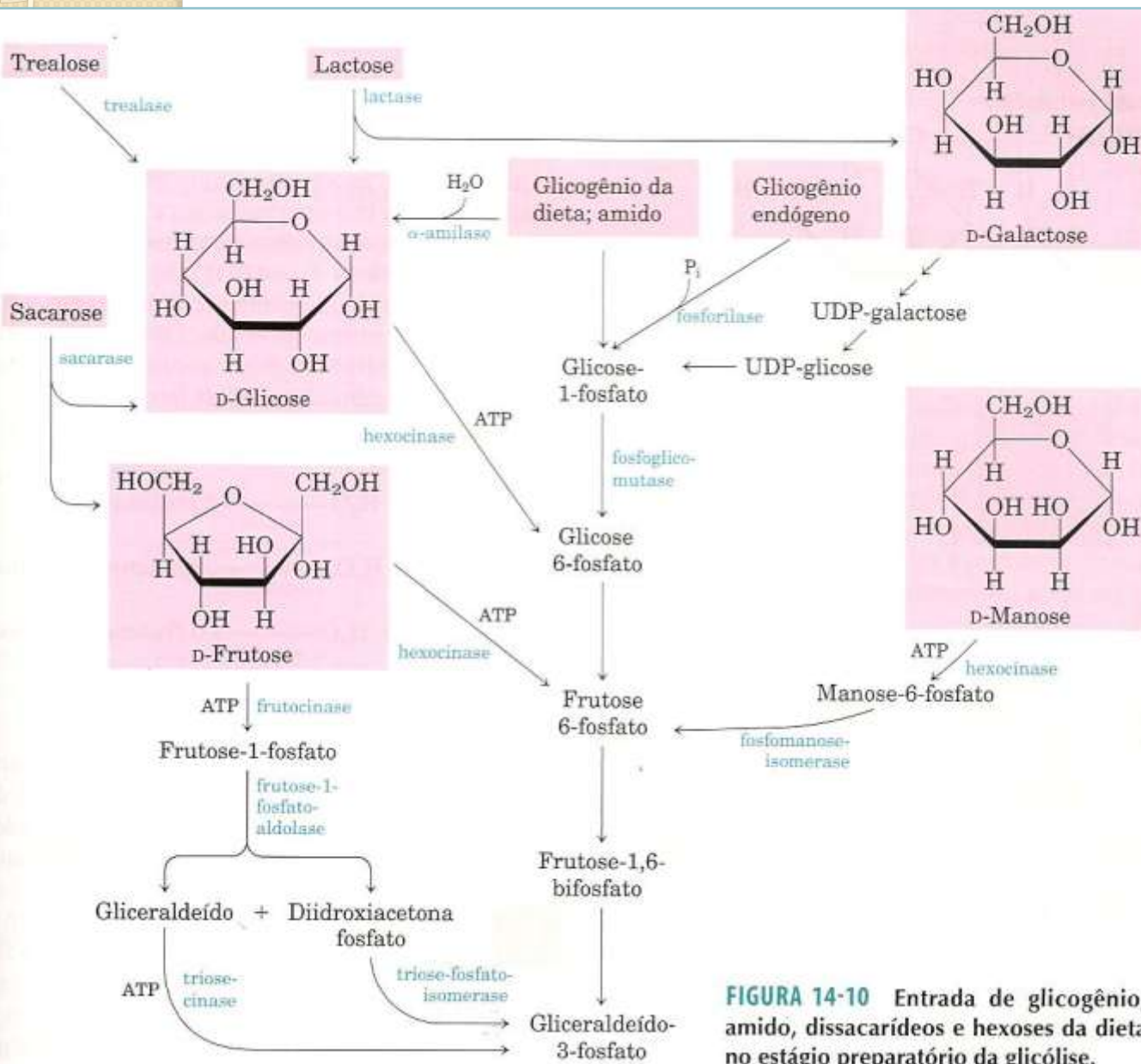
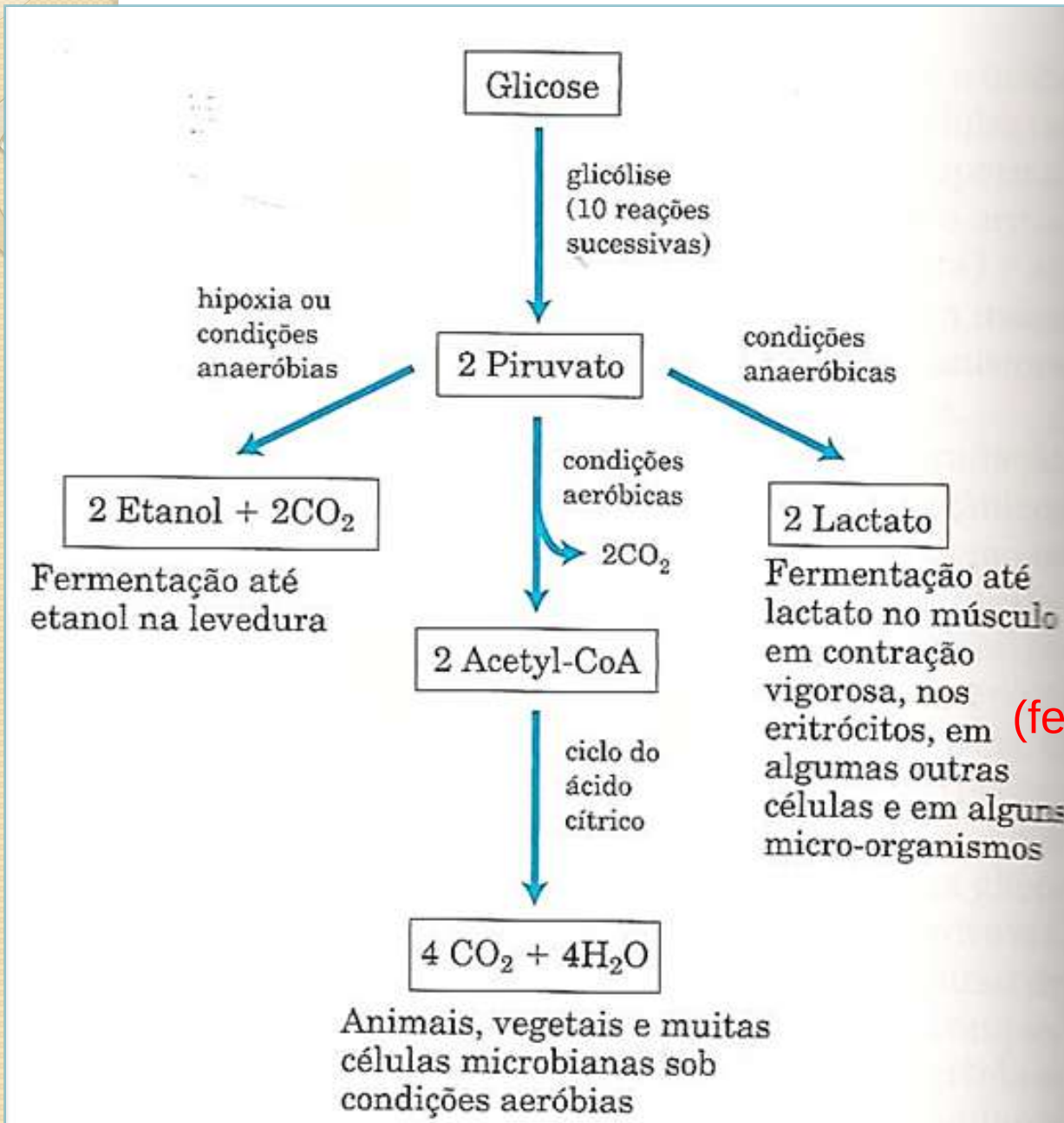


FIGURA 14-10 Entrada de glicogênio, amido, dissacarídeos e hexoses da dieta no estágio preparatório da glicólise.

Polissacarídeos e dissacarídeos são degradados a monossacarídeos e encontram destino catabólico na glicólise após serem transformados em um dos intermediários glicolíticos

Destinos catabólicos do Piruvato



- Piruvato formado na glicólise é metabolizado por 3 rotas catabólicas



CORRELAÇÃO CLÍNICA 15.5

Acidose Láctica

Isto se caracteriza por níveis sanguíneos elevados de lactato, geralmente superiores a 5 mM, com pH do sangue e concentrações de bicarbonato diminuídos. Acidose láctica é a forma mais freqüente de acidose metabólica e pode ser consequência de superprodução de lactato, subutilização de lactato, ou ambos. Produção de lactato é normalmente balanceada pela utilização de lactato, de modo que normalmente lactato não está presente no sangue em concentrações superiores a 1,2 mM. Todos os tecidos podem produzir lactato por glicólise anaeróbica, mas a maioria dos tecidos não produz grandes quantidades, uma vez que são bem supridos de oxigênio e mitocôndrias. Entretanto, todos os tecidos respondem com um aumento na geração de lactato quando oxigenação é inadequada. Uma queda no ATP, resultante de fosforilação oxidativa diminuída, aumenta a atividade da 6-fosfofruto-1-quinase. Assim, tecidos precisam depender de glicólise anaeróbica para produção de ATP em tais condições, e superproduzem ácido láctico. Um bom exemplo é exercício muscular, que pode depletar o tecido de oxigênio e causar

uma superprodução de ácido láctico. Hipóxia ocorre em tecidos, contudo, em todas as formas de choque, durante convulsões e em doenças envolvendo deficiência circulatória e pulmonar.

O destino principal do lactato no corpo é completa combustão a CO_2 e H_2O ou conversão de volta em glicose, pelo processo de gluconeogênese. Ambos requerem oxigênio. Disponibilidade diminuída de oxigênio, portanto, aumenta a produção de lactato e diminui utilização de lactato. Esta última também pode ser diminuída por doenças hepáticas, etanol e várias outras drogas. Fenformina, uma droga que era usada para tratar hiperglicemia no diabetes tipo 2, induz acidose láctica em certos pacientes.

Bicarbonato é geralmente administrado em uma tentativa de controlar a acidose associada com acúmulo de ácido láctico. A chave para tratamento de sucesso, entretanto, é encontrar e eliminar a causa da superprodução e/ou subutilização de ácido láctico que, muito freqüentemente, envolve a restauração da circulação de sangue oxigenado.



CORRELAÇÃO CLÍNICA 15.8

Deficiência de Piruvato Quinase e Anemia Hemolítica

Eritrócitos maduros são absolutamente dependentes da atividade glicolítica para produção de ATP. ATP é necessário para as bombas de íons, especialmente a ATPase transportadora de Na^+ , K^+ , que mantém a forma de disco bicôncavo dos eritrócitos, que os ajuda a deslizarem pelos capilares, quando entregam oxigênio aos tecidos. As células incham e ocorre lise sem ATP. Anemia devida à destruição excessiva de eritrócitos é chamada anemia hemolítica. Deficiência de piruvato quinase é rara, mas é o defeito genético mais comum da glicólise, que causa anemia hemolítica. A maioria dos pacientes tem 5-25% dos níveis normais de piruvato quinase em eritrócitos, e o fluxo pela glicólise é severamente restrito, resultando em concentrações de ATP marcadamente diminuídas. Os intermediários da glicólise proximais em relação à etapa da piruvato

quinase, acumulam-se, enquanto as concentrações de piruvato e lactato diminuem. Os níveis de 2,3-bisfosfoglicerato estão aumentados. Como resultado, anemia é melhor tolerada em alguns pacientes do que seria previsível, porque a afinidade da hemoglobina por oxigênio é diminuída pelo aumento em 2,3-bisfosfoglicerato. Níveis normais de ATP são observados em reticulócitos de pacientes. Embora deficientes em piruvato quinase, esses glóbulos vermelhos imaturos têm mitocôndrias e podem gerar ATP por fosforilação oxidativa. Maturação de reticulócitos em eritrócitos resulta em perda de mitocôndrias e completa dependência da glicólise para produção de ATP. Assim, as células maduras são rapidamente eliminadas da circulação. Resulta anemia, porque elas não podem ser substituídas com velocidade suficiente por eritropoiese.