

LIVRO 1

FUNDAMENTOS DO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

BIOQUÍMICA DA NUTRIÇÃO



FUNDAMENTOS DO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

EVERLANE FERREIRA MOURA

PRODUÇÃO DO MATERIAL DIDÁTICO-PEDAGÓGICO

Núcleo de Educação a Distância (NEaD) do Centro Universitário do Rio
Grande do Norte (UNI-RN)

DESIGNER INSTRUCIONAL

José Lucas de Paiva Victor

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Ana Laura de Oliveira



REITOR:

Daladier Pessoa Cunha Lima

VICE-REITORA:

Ângela Maria Guerra Fonseca

PRÓ-REITORA ACADÊMICA:

Fátima Cristina de Lara M. Medeiros

DIRETORA ACADÊMICA:

Wannise de Santana Lima

COORDENADORA INSTITUCIONAL:

Carla Andressa de Azevedo Costa

COORDENADOR DE PESQUISA E

PÓS-GRADUAÇÃO:

Aluísio Alberto Dantas

ASSESSORIA DE PLANEJAMENTO:

Alcir Veras

NÚCLEO DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA:

Coordenação e designer instrucional
Wannise de Santana Lima

Designers instrucionais

Cristiane Clébia Barbosa

Everlane Ferreira Moura

José Lucas de Paiva Victor

Especialistas do Ambiente Virtual de
Aprendizagem (AVA)

Leonardo Gonçalves de Almeida

Luciano Medeiros de Araújo

Audiovisual

Artur Torres de Oliveira Bezerra

Gabriel Nunes Duarte Guimarães

Projeto gráfico e diagramação

Ana Laura de Oliveira

**Catálogo na Publicação - Biblioteca UNI-RN
Setor de Processos Técnicos**

Moura, Everlane Ferreira.

Fundamentos do metabolismo dos carboidratos, livro 1: bioquímica da nutrição / Everlane Ferreira Moura; Projeto gráfico e diagramação: Ana Laura de Oliveira; Produção do material didático-pedagógico: Núcleo de Educação a Distância (NEaD) do Centro Universitário do Rio Grande do Norte (UNI-RN). – Natal: UNI-RN, 2022.

94 p.

ISBN: 978-65-88305-16-4.

1. Metabolismo. 2. Catabolismo da glicose. 3. Processo aeróbico. 4. Síntese e degradação - glicogênio. 5. Gliconeogênese. I. Oliveira, Ana Laura. II. Núcleo de Educação a Distância (NEaD). III. Título.

RN/UNI-RN/BC

CDU 577.114

SOBRE A AUTORA



Everlane Ferreira Moura possui Graduação em Química Industrial pela Universidade Federal do Ceará - UFC, Mestrado e Doutorado em Engenharia Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN. Tem experiência na área de Tecnologia de Tensoativos e Microemulsão pela UFRN. Possui Especialização em Design Instrucional pelo Senac-SP e Especialização em Tecnologia Educacional pela UFRN. Atualmente é professora no Centro Universitário do Rio Grande do Norte - UNI-RN em cursos de Graduação (presenciais e híbridos) e na Pós-Graduação UNI-RN. Atua como Designer Instrucional pelo Núcleo de Educação a Distância - NEAD-UNI-RN e tem experiência em produção de conteúdo educacional. Tem experiência em pesquisas na área de contaminantes químicos em alimentos pelo Curso de Nutrição do UNI-RN.

CONHECIMENTOS

- Conhecer os princípios que regem o metabolismo para compreender o funcionamento e a regulação das principais vias metabólicas utilizadas no fornecimento de energia.
- Entender o papel bioquímico dos constituintes da dieta na manutenção da homeostase.
- Entender sobre os processos metabólicos celulares e suas correlações com a fisiopatologia das doenças metabólicas.

HABILIDADES

- Saber estabelecer relação entre processos bioquímicos, saúde e nutrição, necessários à práticas clínicas relacionadas com a Nutrição.
- Saber aplicar o conhecimento bioquímico específico da Nutrição para o futuro desenvolvimento de ações nutricionais de prevenção, manutenção e reabilitação da saúde.
- Saber analisar e decidir sobre as futuras condutas nutricionais mais adequadas, a partir do conhecimento obtido na disciplina de Bioquímica.

ATITUDES

- Utilizar o conhecimento bioquímico específico da nutrição para pensar criticamente, analisar os problemas da sociedade e procurar soluções para os mesmos.
- Desenvolver estudos científicos e acadêmicos na área de alimentação e nutrição, dentro de padrões de qualidade e dos princípios da ética/bioética.

SUMÁRIO

07 METABOLISMO: PRINCÍPIOS BÁSICOS

- 08** 1. Visão geral do metabolismo
- 19** 2. Princípios que fundamentam o fluxo de energia dos sistemas
- 22** 3. Princípios que regem a regulação metabólica
- 29** 4. Por que a glicose é o principal combustível?

31 CATABOLISMO DA GLICOSE

- 31** 5. Via de Glicólise
- 40** 6. Destinos dos produtos da glicólise
- 43** 7. Regulação e controle da glicólise
- 49** 8. Presença de outras oses na via glicolítica

52 PROCESSOS AERÓBIOS ENVOLVENDO GLICOSE

- 52** 9. Descarboxilação do Piruvato
- 55** 10. Ciclo de Krebs
- 64** 11. CMTE e Fosforilação oxidativa

73 SÍNTESE E DEGRADAÇÃO DE GLICOGÊNIO

- 73** 12. Glicogenólise – degradação do glicogênio
- 80** 13. Glicogênese – síntese do glicogênio

84 GLICONEOGÊNESE – SÍNTESE DE GLICOSES

- 84** 14. A via de gliconeogênese
- 89** 15. Glicólise e gliconeogênese são inversamente reguladas

93 REFERÊNCIAS

METABOLISMO: PRINCÍPIOS BÁSICOS

O metabolismo é o conjunto de transformações químicas que as substâncias absorvidas sofrem no interior dos organismos vivos. São reações químicas que ocorrem dentro de cada célula para obtenção, armazenamento e utilização de energia em processos vitais. É, essencialmente, formado por várias sequências definidas de reações químicas, catalisadas por enzimas específicas, conhecidas por vias metabólicas. Esse conjunto reacional de vias metabólicas é precisamente coordenado por mecanismos de comunicação, através de transmissão de sinais químicos, e comandado por hormônios.

Todos os organismos vivos dependem das moléculas energéticas carbonadas, obtidas através da absorção dos nutrientes, para gerar a energia necessária às suas funções:

- Produção de contração muscular e dos movimentos celulares;
- Transporte de moléculas e íons de forma ativa, ou seja, com gastos energéticos;
- Sínteses de biomoléculas importantes a partir de moléculas precursoras menores (ou simples).

Neste capítulo, faremos uma apresentação dos principais conceitos e os princípios que regem o metabolismo.



VISÃO GERAL DO METABOLISMO

O conjunto formado pelas várias vias metabólicas que apresentam sequências específicas de intermediários metabólicos compõem o que se chama de metabolismo intermediário. O metabolismo é subdividido em duas grandes classes de reações bioquímicas, conhecidas por reações que degradam substâncias em produtos menores e menos energéticos (catabolismo) e reações que sintetizam novas substâncias (anabolismo).

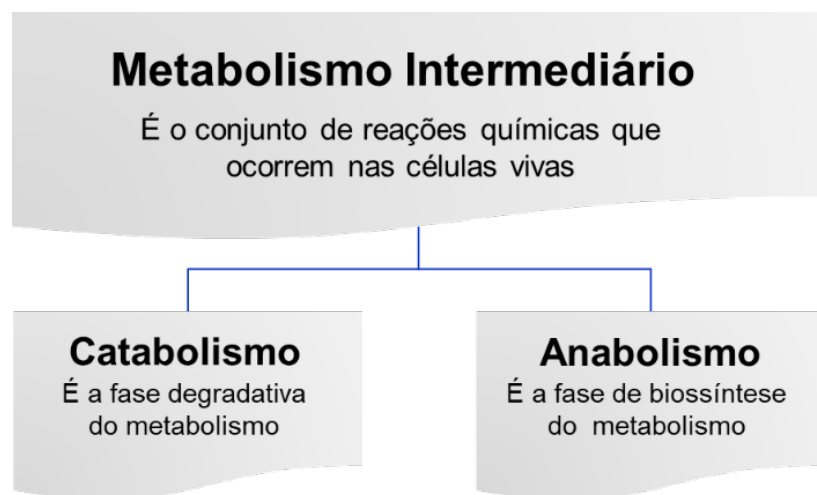


Figura 1: Divisão do metabolismo.



- **Catabolismo (ou classe das reações de degradação):** Nesta classe, as reações das vias catabólicas degradam moléculas dos nutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas), provenientes do meio ambiente ou dos reservatórios celulares, e as transformam em formas biologicamente utilizáveis, ou seja, geram energia útil para o organismo. Ao utilizar a energia, a via catabólica transforma moléculas maiores e mais energéticas em moléculas menores e pobres em energia. Ex.: ácido láctico, CO₂, amônia (NH₃) e água.
- **Anabolismo (ou classe das reações de biossínteses):** Nesta classe, as reações das vias anabólicas necessitam da energia para ocorrerem. Elas fazem uso da energia disponível na célula (por exemplo ATP e NADH) e, também, dos precursores (unidades fundamentais ou moléculas menores precursoras) para gerar novas moléculas. Ex.: Novas proteínas, lipídeos, enzimas, hormônios etc.

As vias metabólicas, em sua maioria, são interdependentes e ocorrem de forma simultânea, mesmo que ocorram em proporções diferenciadas e em ambientes distintos de uma mesma célula, pois no estado alimentado prevalecem as vias anabólicas, enquanto no jejum, as vias catabólicas. Os ajustes desses processos são contínuos e respondem às necessidades do organismo, por meio de regulação hormonal. Além disso, a velocidade de reação de cada uma é regulada independentemente. Vejamos, a seguir, os princípios básicos que regem o metabolismo!

1.1. PRINCÍPIOS BÁSICOS QUE REGEM AS VIAS METABÓLICAS

As sequências reacionais catalisadas por enzimas, conhecidas por vias metabólicas, devem satisfazer, pelo menos, a dois princípios básicos: o princípio da especificidade e o princípio da espontaneidade ou termodinamicamente favorável à formação do produto.

- **PRINCÍPIO DA ESPECIFICIDADE**

O princípio da especificidade diz que as reações individuais de uma via metabólica devem ser específicas, ou seja, produzir sempre um mesmo tipo de produto (ou conjunto de produtos) a partir de seus reagentes (ou substratos), catalisadas por enzimas específicas.

Vamos entender, primeiramente, como funciona uma via metabólica para poder explicarmos melhor essa condição de especificidade. Veja o exemplo de sequência reacional de uma via metabólica na Figura 2:



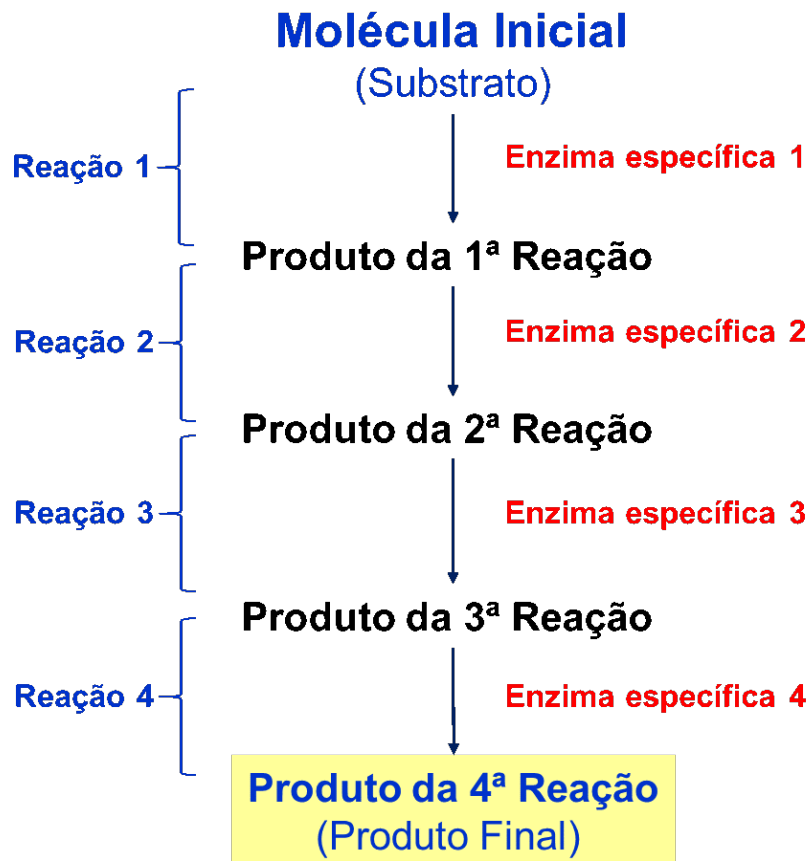


Figura 2: Esquema de uma sequência reacional de uma via metabólica.

Observe que cada reação individual (Figura 2) transforma um substrato específico em um produto, e o produto será sempre um novo substrato para reação seguinte. Isto acontecerá até terminar a sequência de reações da via metabólica. Significa dizer que, se a via começa com a transformação de uma substância específica (por exemplo a glicose), teremos sempre os mesmos produtos nas respectivas reações da via metabólica, pois o passo seguinte dependerá sempre do produto da reação anterior. Portanto, a reação 1 apresenta o mesmo tipo de produto específico (ou produto da 1ª reação), e este produto específico será o substrato para a reação seguinte, a qual produzirá sempre o mesmo tipo de produto específico da 2ª reação, e assim ocorrerá, sucessivamente, até a formação do produto final específico desta via metabólica.

Desta forma, foi possível classificar as várias vias metabólicas por nomes específicos, de acordo com os substratos iniciais e com os produtos finais gerados e tipos de reações envolvidas. Por exemplo, a via metabólica que degrada a glicose para gerar energia conhecida por **via metabólica de glicólise** (ou, simplesmente, **Glicólise**) – sequência reacional de 10 reações para catabolizar a molécula de glicose para gerar energia na forma de ATP. Nesta via, a molécula de glicose é o substrato inicial que será usado como fonte de energia. Cada reação da sequência reacional é catalisada sempre pelo mesmo tipo de enzima, formando sempre o mesmo produto. Portanto, o processo ocorrerá sempre com a formação dos mesmos produtos para as



respectivas reações. Ao final do processo são produzidas moléculas de **ATP** (molécula energética), moléculas de **Piruvato** e de **NADH**.

ESPECIFICIDADE DA LIGAÇÃO ENZIMA-SUBSTRATO

As reações individuais das vias metabólicas possuem especificidade porque são sempre catalisadas por enzimas específicas aos seus substratos e ao tipo de reação. Esta especificidade enzimática se deve à interação precisa entre enzima (E) e substrato (S), formando um complexo enzima-substrato (E-S), conhecido por estado intermediário ou de transição da reação. Este estado de transição ocorre sempre antes de formar o produto (P), e é este estado de transição que permitirá a reação ocorrer e em qual velocidade de reação acontecerá.

Veja a reação:

Substrato + Enzima \leftrightarrow complexo **Enzima-Substrato** \rightarrow Produtos formados

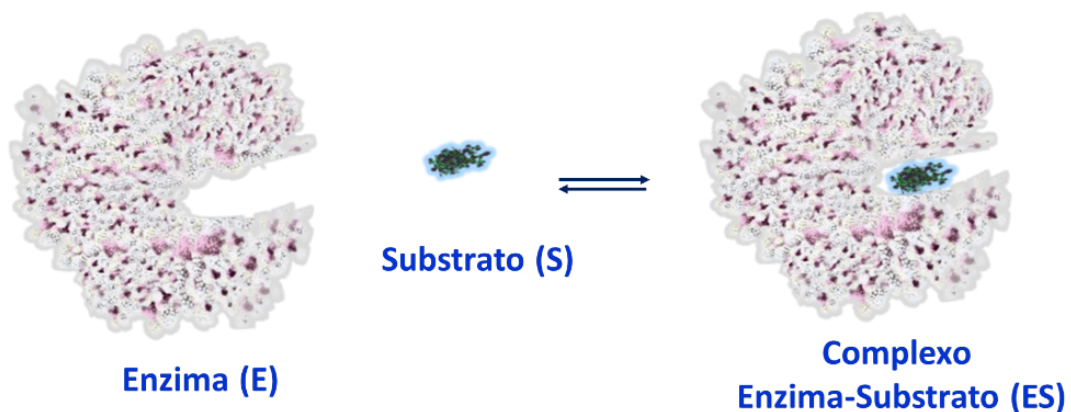
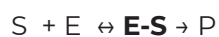


Figura 3: Representação do complexo enzima-substrato.

O grau de especificidade enzimática é dependente da organização estrutural da enzima (nível de organização proteico enzimático), o qual resultará na formação de sítios ativos com afinidades químicas específicas ao tipo de substrato (ou grupo de substratos). Veja o exemplo das enzimas transferases: *glicocinase* e *hexocinase* que atuam em reações de transferência de grupos fosfatos entre hexoses e o ATP (fosforilação de hexoses). Elas ajudam na transferência de um grupo fosfato do ATP para as moléculas de hexoses. Veja as reações:



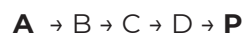


Observe que a *glicocinase* está presente apenas na reação envolvendo a fosforilação da glicose, enquanto a *hexocinase* está presente nas fosforilações das três hexoses. A *hexocinase* pode catalisar o mesmo tipo de reação (fosforilação) envolvendo outras hexoses (frutose, galactose ou manose). Isto se deve ao tipo de organização estrutural específico de cada tipo de enzima. No caso da *glicocinase* o seu sítio ativo é específico apenas para a estrutura química da glicose – ela é estereoespecífica à glicoses. Já a enzima *hexocinase* apresenta sítio ativo específico para fosforilação de pequenas partes ou grupos químicos presente nas estruturas químicas das hexoses (glicose, frutose, galactose ou manose) – são sítios ativos estereoespecíficos para várias hexoses (monossacarídeos contendo 6 carbonos na sua estrutura química). Significa dizer que ela é específica a apenas uma parte da estrutura química da molécula, e é por isto que ela se torna específica a mais de uma hexose, pois as hexoses são moléculas que apresentam semelhanças estruturais entre si.

• PRINCÍPIO DA ESPONTANEIDADE

O princípio da espontaneidade diz que a reação global deve ser termodinamicamente favorável à formação do produto final. Ser termodinamicamente favorável significa que a reação deve ser espontânea ou, no mínimo, deva ocorrer no sentido de formação dos produtos, mesmo que em presença de uma enzima.

Vejamos este exemplo: se o objetivo é formar um produto **P** a partir de um substrato **A**:



A formação de **P** dependerá da reação de **A** formar **B** (reação $A \rightarrow B$), e, em seguida, **B** formar **C** (reação $B \rightarrow C$) e, depois, **C** formar **D** (reação $C \rightarrow D$), e este último forma o produto desejado, **P** (reação $D \rightarrow P$). Então, mesmo que a formação de **B** (na reação $A \rightarrow B$) seja desfavorável, as reações seguintes devem ser favoráveis, de forma que a **reação global** (via metabólica de transformação de A em P) possa ser favorável. Isto ocorre porque as reações são **acopladas**, de modo que a energia global da via seja termodinamicamente favorável. A seguir, veja um exemplo de acoplamento de reações:



EXEMPLO DE ACOPLAMENTO DE REAÇÕES:

A reação global da fosforilação da glicose é:



No entanto, ela é formada por duas reações que ocorrem simultaneamente de forma acopladas:

Reação 1 - hidrólise do ATP para liberar o seu grupo fosfato para ser transferido para glicose. Esta reação é **exergônica** (libera energia $\Delta G^\circ < 0$) sendo uma reação espontânea e favorável a produção dos produtos:



OBS.: A energia livre de uma reação química é resultante da diferença entre os conteúdos energéticos de produto e reagentes. Termodinamicamente, ΔG é a variação de energia Livre de Gibbs, ou seja, a energia livre transferida de um sistema, e que estará disponível para realizar trabalho útil.

Reação 2: fosforilação da molécula de glicose pelo grupo fosfato liberado pelo ATP na reação 1. Esta reação é endergônica (requer energia para ocorrer, $\Delta G^\circ > 0$), e desta forma sendo desfavorável. Ela precisa estar acoplada a uma reação favorável para poder acontecer.



- Reação Global Acoplada: ($\Delta G^\circ < 0$)**



- **Resultado energético da Reação Global Acoplada: ($\Delta G^\circ < 0$)**

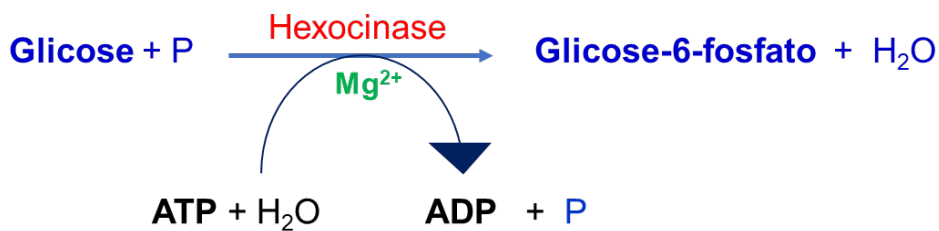
$$\Delta G^\circ = (-7,3 \text{ kcal/mol} + 3,3 \text{ kcal/mol}) = -4,0 \text{ kcal/mol}$$

No final, somam-se as variações de energias nos dois sistemas reacionais, resultando em $\Delta G^\circ = -4,0 \text{ kcal/mol}$. Essa variação de energia livre de Gibbs negativa indica que a reação é espontânea no sentido de formação de **glicose-6-fosfato**:

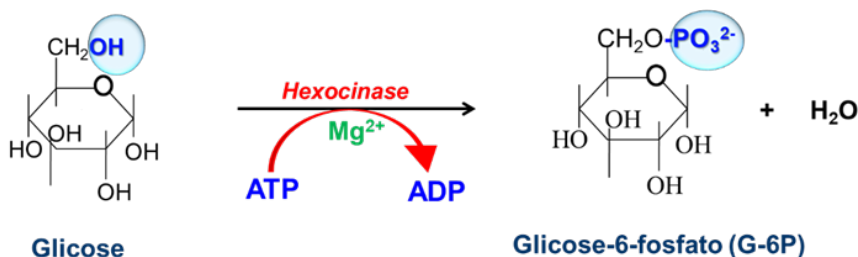


Na equação da reação global acoplada, os componentes, de cada lado da equação química, bem como suas energias, são somados. Os componentes repetidos em ambos os lados da reação foram cancelados porque já estão subentendidos na própria reação acoplada entre glicose e ATP. Observe que, no final, a reação foi favorável ($\Delta G^\circ < 0$), sendo exergônica, ou seja liberando energia.

Em bioquímica, as reações acopladas são também representadas por setas curvadas tangenciando as setas retas para indicar que duas reações estão acontecendo de forma dependentes uma da outra. Veja no exemplo que uma seta reta parte dos substratos (glicose e fosfato, P) no sentido de formação dos produtos (glicose-6-fosfato e H_2O), enquanto outra, partindo do ATP e H_2O , tangencia a primeira seta, e parte até a formação dos seus produtos (ADP e fosfato livre, P).



Esta outra forma é apresentada pelas estruturas químicas, mas usa os mesmos tipos de setas com o mesmo objetivo.



1.2. AS VIAS METABÓLICAS PODEM SER LINEARES OU CÍCLICAS

As vias metabólicas são sequências de reações enzimáticas que podem ser lineares ou cíclicas. Veja os exemplos na Figura 4, a seguir:

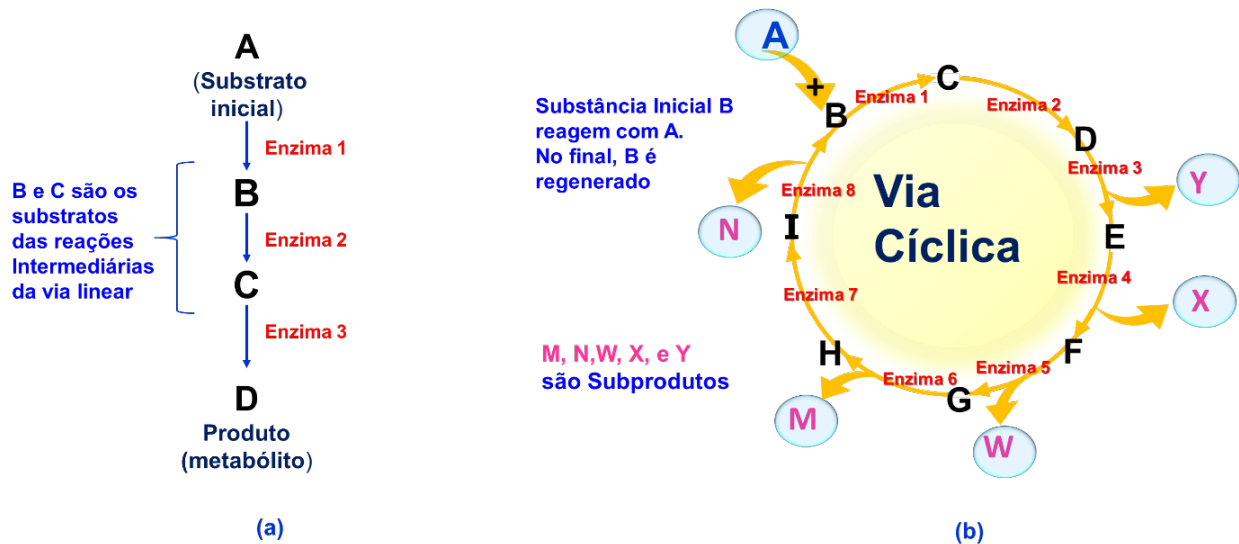


Figura 4: Esquema de vias metabólicas (a) linear e (c) cíclica. **Fonte:** Baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.

As **Vias Metabólicas** Lineares partem de uma substância inicial para gerar um produto diferente da substância inicial. Veja no exemplo da Figura 4(a) que o substrato inicial é a substância representada por **A** e o produto de interesse (ou metabólito) é a substância representada por **D**. Neste exemplo a via é composta por três reações enzimáticas e as letras **B** e **C** são os produtos intermediários do processo. Não há regeneração da substância inicial, pois uma vez consumida ela será transformada em outra substância.

A **Via Metabólica Cíclica** regenera a própria substância inicial, enquanto produz subprodutos de interesse reacional. Na Figura 4(b), a substância inicial **B** é ativada por uma substância **A** vinda de outro processo. Ao reagir com este reagente externo, a via cíclica é desencadeada em uma série de reações enzimáticas, produzindo subprodutos de interesse, **Y, X, W, M** e **N**, até regenerar a substância inicial **B**. As substâncias **C, D, E, G, H** e **I** são os produtos intermediários da via metabólica que reagem até regenerar o produto inicial da via, a substância **B**.



1.3. VIAS CATABÓLICAS SÃO CONVERGENTES ENQUANTO AS VIAS ANABÓLICAS SÃO DIVERGENTES

VIAS CATABÓLICAS CONVERGEM PARA POUCOS PRODUTOS POBRES EM ENERGIA

As vias de degradação enzimáticas convergem sempre para formação de poucos produtos pobres em energia. Por exemplo, observe o esquema das vias catabólicas das biomoléculas para gerar energia de forma aeróbia. Elas ocorrem através de várias vias metabólicas até chegar ao destino (produção de energia).

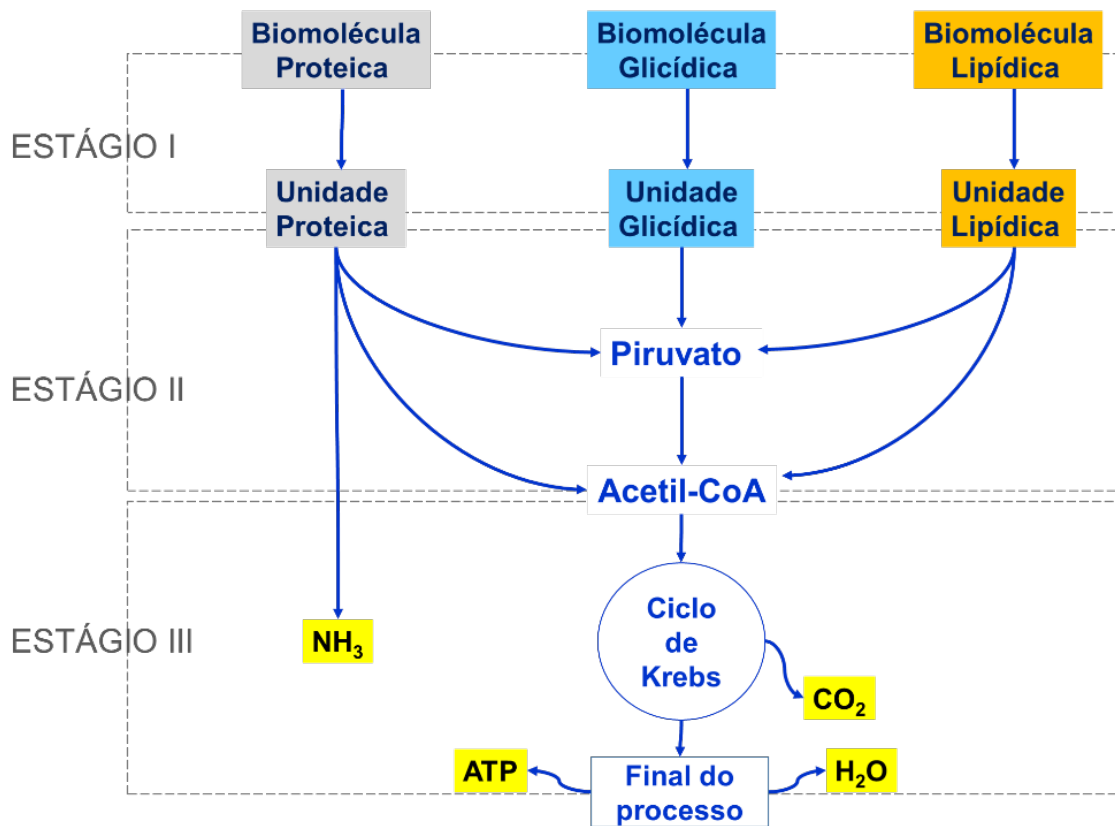


Figura 5: Esquema de convergência das principais vias catabólicas. **Fonte:** Baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.

Embora ocorram por caminhos distintos, ao longo do processo catabólico existem vários pontos de convergências entre elas (um mesmo tipo de intermediário metabólico). Cada biomolécula (Figura 5) é catabolizada por várias reações enzimáticas divididas em três estágios metabólicos.

- No primeiro estágio catabólico ocorre a quebra das biomoléculas em suas unidades fundamentais.



- No segundo estágio catabólico, as unidades fundamentais glicídicas, lipídicas e proteicas (glicose, ácidos graxos e aminoácidos, respectivamente) são convertidas a um número reduzido de intermediários de cadeias carbônicas menores: piruvato que contém 3 átomos de carbono, e o Acetil-CoA que contém 2 átomos de carbono.
- No terceiro estágio catabólico, os intermediários Piruvato e Acetil-CoA convergem a uma única rota, desencadeando mais reações catabólicas, em uma via cíclica (Ciclo de Krebs), para gerar energia e os poucos produtos pobres em energia: água (H₂O), gás carbônico (CO₂), além de Amônia (NH₃), no caso das proteínas.

VIAS ANABÓLICAS DIVERGEM PARA FORMAÇÃO DE VÁRIOS PRODUTOS

As vias anabólicas (vias de biossíntese), por sua vez, formam um processo divergente, ou seja, poucas moléculas de cadeias curtas são precursoras responsáveis pela produção de uma grande variedade de macromoléculas (moléculas de cadeias maiores) importantes no organismo. Veja no esquema genérico da Figura 6:

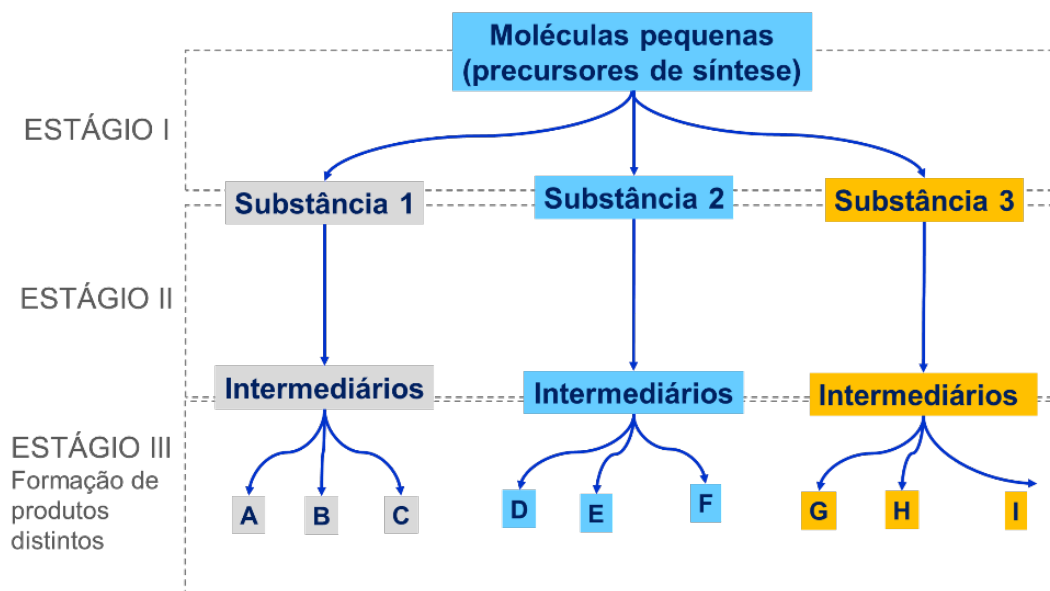


Figura 6: Esquema de divergência das vias anabólicas. **Fonte:** Baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011



São várias reações enzimáticas para produção de várias macromoléculas distintas utilizam os mesmos precursores disponíveis:

- No primeiro estágio de síntese, formam-se as primeiras substâncias ou substratos para as próximas reações.
- No segundo estágio, estas substâncias são transformadas em outros intermediários, direcionado a via para produção específica de determinadas substâncias.
- No último começam a surgir as novas moléculas distintas umas das outras (**A, B, C, D, E, F, G, H e I**).



Existem vias metabólicas que podem funcionar como anabólicas e catabólicas, dependendo somente das condições energéticas da célula em determinados momentos. Neste caso, esta via é chamada de **VIA ANFIBÓLICA**.

1.4. VIAS CATABÓLICAS E ANABÓLICAS QUE SÃO CORRESPONDENTES DIFEREM EM PELO MENOS UMA REAÇÃO ENZIMÁTICA

Um princípio geral importante é que as vias de biossínteses e as de degradação são quase sempre diferentes umas das outras, isso acontece por motivos de biodisponibilidade e demanda de energia, e devido ao controle metabólico. Desta forma, é possível estocar moléculas com potencial energético em períodos de escassez, bem como, disponibilizar mais energia para o organismo em períodos de abundância.

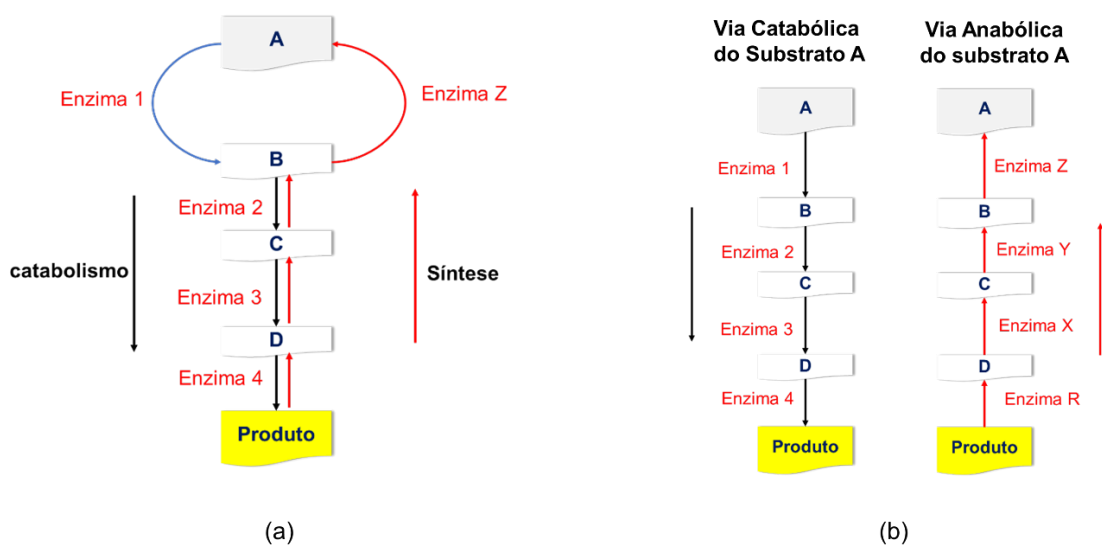


Figura 7: Via metabólica regulada (a) por uma única reação e (b) por todas as reações.



Por isto, vias anabólicas e catabólicas que são correspondentes e opostamente direcionadas devem ter pelos menos uma de suas reações enzimáticas diferentes entre si - ponto de regulação interdependentes (Figura 7).

Observe que na Figura 7a, existe apenas um ponto de regulação enzimática, na reação onde a **enzima 1** inicia o processo catabólico do substrato **A**, e que é o mesmo ponto onde a **enzima Z** finaliza a via de síntese (onde as setas estão agora direcionadas para formação de **A**). Desta forma, o simples fato da presença de uma enzima no lugar da outra pode definir para qual direção as reações seguirão - se para o catabolismo ou para a síntese da substância **A**. Isto acontece porque as demais reações são reversíveis, portanto, as suas enzimas podem catalisar as reações nos dois sentidos das reações das vias metabólicas (para síntese ou para o catabolismo).

No exemplo da Figura 7b, as vias metabólicas são totalmente irreversíveis, por isso elas apresentam apenas um sentido de reação para cada conjunto de enzimas. No sentido catabólico, as enzimas em 1, 2, 3 e 4 catalisam as reações no sentido de formação do produto. No sentido anabólico, são outras enzimas atuando (enzimas R, X, Y e Z), por isso que as reações seguem no sentido de formação do substrato **A**. Neste caso, o sentido da reação é definido pelo conjunto de enzimas.

Em ambos os casos, quem controla a presença de determinada enzima é a ação hormonal induzida pelas condições fisiológicas e pelas demandas do metabolismo celular.

2. PRINCÍPIOS QUE FUNDAMENTAM O FLUXO DE ENERGIA DOS SISTEMAS

Durante as reações metabólicas, as células precisam de energia. A forma de energia requerida pelas células é a **energia química** oriunda de moléculas energéticas: ATP, NADH, FADH₂ etc. Essa forma de energia permite que as células trabalhem a pressão e temperatura constantes.

Durante o metabolismo, as moléculas energéticas são degradadas para gerar energia livre. Esta energia livre será utilizada para as necessidades do organismo, como por exemplo para a célula sintetizar novas moléculas ou durante uma contração muscular.

O processo de geração e disponibilização de energia química requer alguns tipos de sistemas reacionais específicos. São conhecidos por **sistemas energéticos**, ou sistemas ATP ↔ ADP; NAD⁺ ↔ NADH e FAD⁺ ↔ FADH₂. Vejamos cada sistema energético, a seguir.



Outros sistemas energéticos também são utilizados pelas células, como, por exemplo, o sistema $\text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{NADH}$ e o sistema $\text{FAD}^+ \leftrightarrow \text{FADH}_2$, mas não são usados como energia principal. Estes sistemas, diferentemente do $\text{ATP} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}$, são carreadores ativados de **elétrons**, e^- (cargas negativas) e de **prótons**, H^+ (cargas positivas) durante as reações de oxidação-redução de moléculas energéticas. O conteúdo energético carregado por estes sistemas pode ser transformado, posteriormente, em energia principal, ou seja, em **ATP**, dependendo somente da demanda energética do organismo.

2.1. A ENERGIA DO SISTEMA BIOLÓGICO ATP-ADP

O sistema **ATP \leftrightarrow ADP** é o principal sistema energético usado pelas células para que realizem suas atividades metabólicas e a manutenção do corpo. É a nossa fonte de energia principal e imediata.

ATP é a abreviação da nomenclatura da molécula **Adenosina trifosfato** (Figura 8) formada por uma **adenina** (grupo nitrogenado) ligada a uma **ribose** (aldopentose de cadeia fechada) que está ligado a três **grupos fosfatos interligados** (fosforilas).

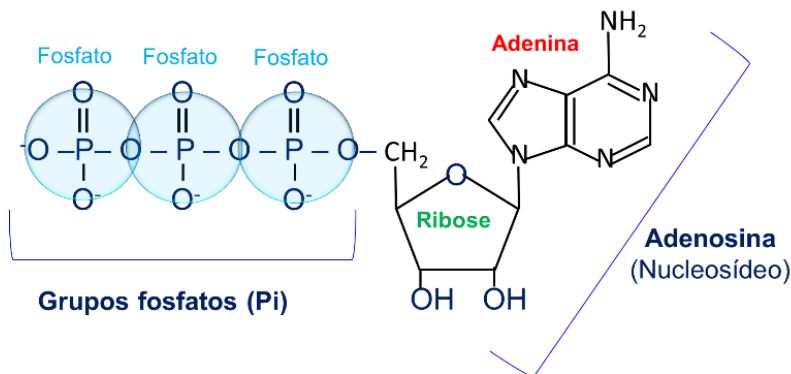


Figura 8: Adenosina trifosfato.



O ATP libera energia livre ($\Delta G^{\circ} = - 7,3 \text{ kcal/mol}$) durante a quebra da ligação de um dos seus grupos fosfato através de uma reação de hidrólise (Figura 9):

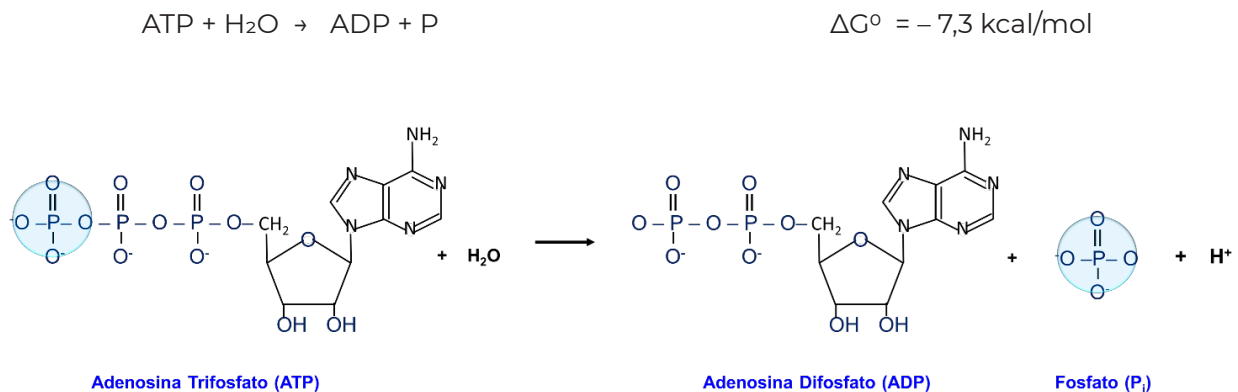


Figura 9: Sistema **ATP ↔ ADP**.

É, portanto, um sistema carreador ativado de grupo **PO₄³⁻ (fosfato ou fosforila)**, ou simplesmente **P**. Ao quebrar a ligação do grupo fosfato, o conteúdo energético é transferido para realizar trabalho, seja em uma nova reação de síntese ou através de uma contração muscular.

Este sistema é usado tanto em vias anabólicas e quanto em catabólicas. Significa que ele pode gerar energia para as vias metabólicas de sínteses, bem como obter energia e ser regenerado através do conteúdo energético liberado pelas vias catabólicas. As moléculas de ATP's são geradas no organismo através da transferência de parte da energia livre (ΔG°) proveniente de oxidações dos compostos energéticos estocados no organismo.

Termodinamicamente, ΔG° é a **variação de energia Livre de Gibbs**, ou seja, a energia livre transferida de um sistema e que estará disponível para realizar trabalho útil. Como o ATP é o transportador de energia primária e universal das células, ao sofrer hidrólise, ele transfere energia (**libera energia livre**) que pode ser usada, diretamente, para produzir reações de biosíntese (trabalho químico), transporte ativo (trabalho osmótico), contração muscular (trabalho mecânico), ou outras necessidades das células dos diversos tecidos.

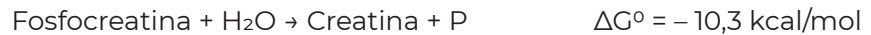
Na verdade, só podemos medir a quantidade de energia transferida entre dois sistemas e não o conteúdo energético absoluto de cada um. O conteúdo energético absoluto de um sistema é chamado de Energia Interna e depende da contribuição das energias de todos os átomos, elétrons e componentes de todos os núcleos envolvidos em cada molécula. A energia livre de uma reação química é, portanto, resultante da diferença entre os conteúdos energéticos de produto e reagentes. Medimos apenas essa variação de energia. É por isto que estamos falando sempre em variação de energia e não o conteúdo energético de cada sistema.

A demanda por energia faz com que o corpo produza **ATP**, continuamente, às custas de outros



processos metabólicos. É por isto que estamos sempre precisando catabolizar nutrientes para gerar mais ATP's que serão potencialmente utilizados, posteriormente. Mas existem métodos mais rápidos de regenerar as moléculas de ATP, quando a demanda por energia é elevada e, neste caso, será às custas de outro sistema energético: **fosfocreatina → creatina**.

REGENERAÇÃO DE ATP VIA SISTEMA FOSFOCREATINA- CREATINA



A reação inversa da hidrólise de ATP, ou seja, a síntese de ATP através da reação de $\text{ADP} + \text{P} \rightarrow \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$ é uma reação termodinamicamente desfavorável, ou seja, a sua variação de energia livre de Gibbs é positiva ($\Delta G^\circ = +7,3 \text{ kcal/mol}$) indicando que a reação não é espontânea. Mas veja que a reação de produção de **ATP** foi acoplada à hidrólise de fosfocreatina, cuja variação de energia é $\Delta G^\circ = -10,3 \text{ kcal/mol}$. Desta forma, a **reação global foi exergônica** e espontânea. A obtenção do ATP através da fosfocreatina ocorre em **nível de substrato** – significa dizer em valores estequiométricos, pois cada grupo P liberado da fosfocreatina produzirá somente um ATP quando se unir a um ADP.

Outras formas de se ressintetizar ATP é através de vias metabólicas mais complexas anaeróbias (Glicólise e Fermentação Láctica) e aeróbias (Oxidação de ácidos graxos e de glicoses) através da respiração celular. Veremos o processo de ressíntese de ATP pelas vias anaeróbia e aeróbias, com mais detalhes, quando estudarmos glicólise e a Respiração Celular.

Agora nos atentemos aos sistemas energéticos carreadores ativados por elétrons (e^-) e prótons (H^+): o **$\text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{NADH}$** e o **$\text{FAD}^+ \leftrightarrow \text{FADH}_2$** .

2.2. SISTEMAS CARREADORES ATIVADOS DE ELÉTRONS PARA OXIDAÇÃO DE MOLÉCULAS ENERGÉTICAS

As moléculas energéticas dos nutrientes transferem a sua energia para o organismo por meio de reações de oxidação-redução (ou oxirredução), ou seja, reações que envolvem transferência de elétrons (e^-) e prótons (H^+). Esses elétrons são recebidos pelo oxigênio – seu acceptor final – que os transformam em água no final do processo de respiração celular. Mas, antes disso tudo acontecer, estes elétrons, que representam o conteúdo energético das moléculas, são transferidos para moléculas carreadoras ativadas por elétrons e prótons H^+ , conhecidos por nucleotídeos: **NAD^+** e **FAD^+** .



- **NAD⁺ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo)** – um tipo de nucleotídeo derivado da vitamina B₃ ou niacina) e o **FAD⁺ (Flavina Adenina nicotinamida Dinucleotídeo)** – um tipo de nucleotídeo derivado da riboflavina – **vitamina B₂**).

Estas moléculas são encarregadas de fazer o transporte do conteúdo energético (elétrons e prótons) retirado dos substratos (nutrientes) e levado até o ponto final do processo, onde ocorrerá a fosforilação oxidativa para produção de **ATP's**, durante a Respiração Celular. Vejamos cada sistema formado por estes nucleotídeos, a seguir:

• SISTEMA CARREADOR ATIVADO POR ELÉTRON DO TIPO NAD⁺ ↔ NADH

Neste sistema, a molécula de **NAD⁺**, que se encontra em seu estado pobre em energia (**estado oxidado**), recebe o conteúdo energético ($2\text{ H}^+ + 2\text{ e}^-$) de um nutriente (substrato) rico em energia e que sofreu oxidação (catabolismo), transformando-se uma molécula rica em energia, ou **NADH (estado reduzido ou estado de alta energia)**:

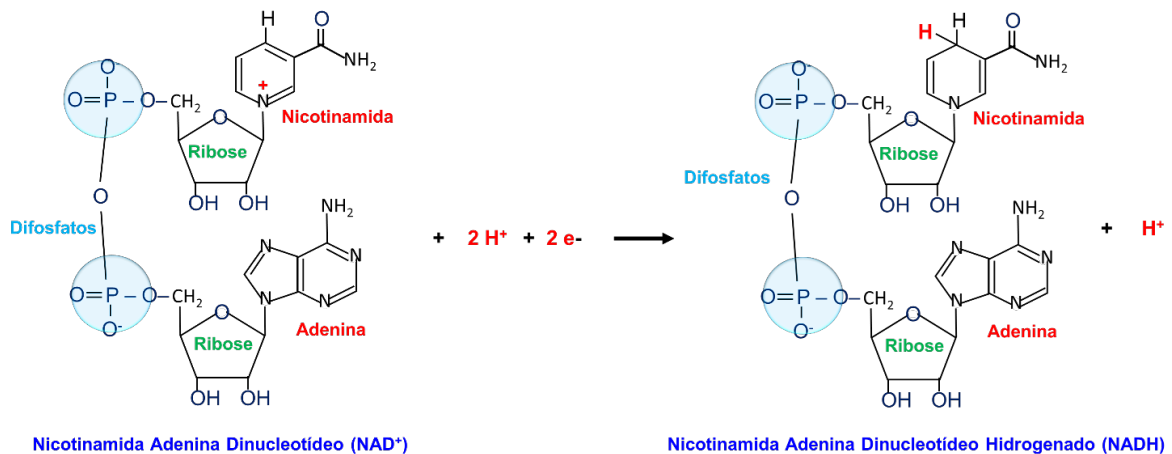


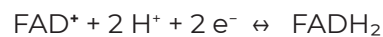
Figura 10: Sistema NADH ↔ NAD⁺.



Veja que a estrutura da nicotinamida sofre um deslocamento de ligações química por ressonância, no núcleo da cadeia de nicotinamida, para aceitar o par de elétrons e um próton (H^+), enquanto o outro próton fica livre no meio aquoso. Esta reação é reversível. Tanto a forma oxidada NAD^+ quanto à forma reduzida $NADH$ são importantes para as vias metabólicas. No primeiro caso, o NAD^+ carrega a carga positiva (+) importante para receber o elétron em reações de oxidação (catabólicas). No segundo caso, a forma reduzida, ou $NADH$, é carreadora dos elétrons e próton, importantes para produção de moléculas energéticas, como a síntese de ATP durante a fosforilação oxidativa.

- **SISTEMA CARREADOR ATIVADO POR ELÉTRON DO TIPO $FAD^+ \leftrightarrow FADH_2$;**

Neste sistema a molécula de FAD^+ , semelhante ao sistema anterior, também se encontra no estado pobre em energia (**estado oxidado**). Ela também estará pronta para receber o conteúdo energético de um nutriente oxidado em uma via catabólica, transformando-se em molécula rica em energia ou $FADH_2$ (**estado reduzido**):



Observe que neste sistema, diferente do anterior, todos os prótons (H^+) estão incorporados à molécula de $FADH_2$, o sistema se rearranja para receber os elétrons e prótons (Figura 11).

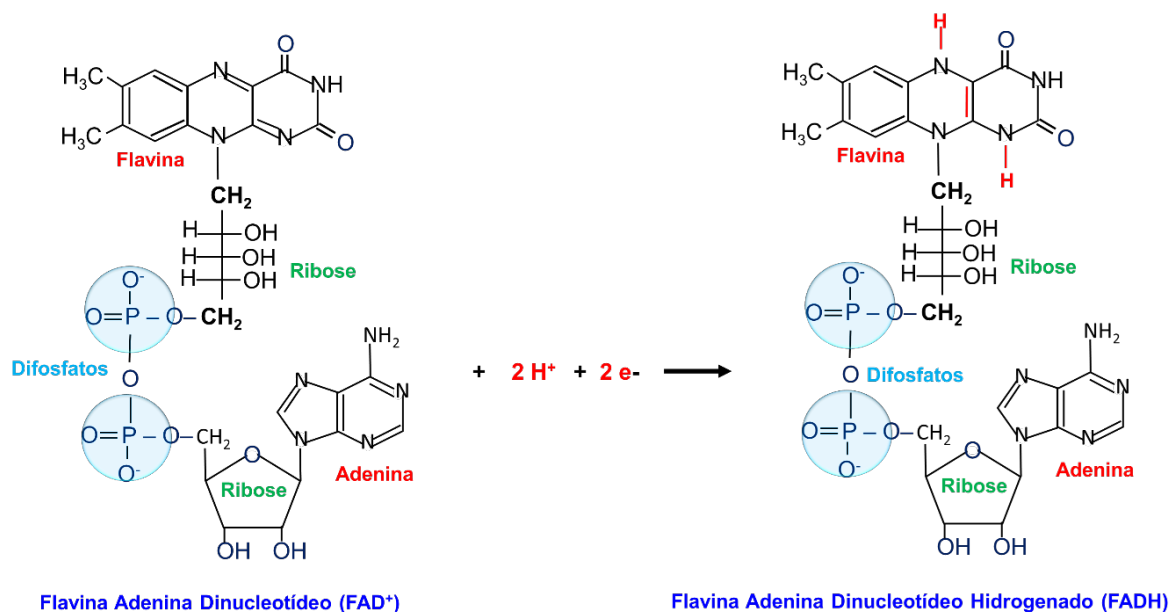
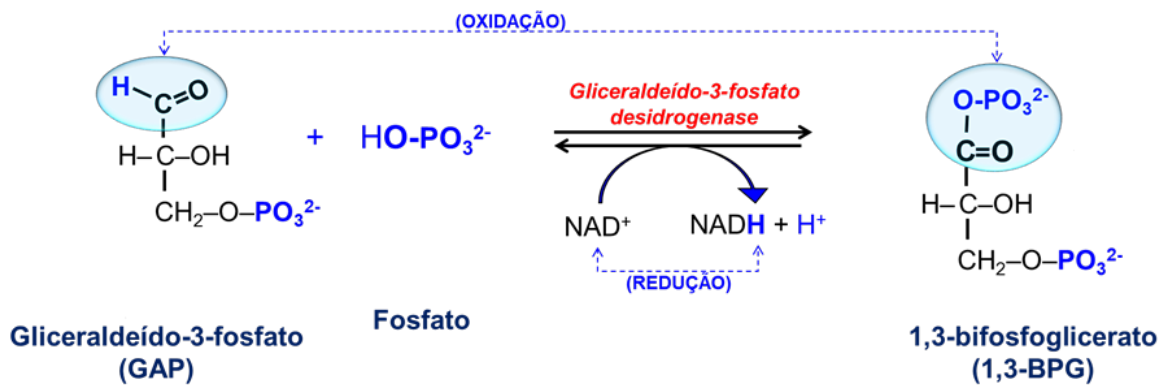


Figura 11: Sistema $FADH_2 \leftrightarrow FAD^+$.



A estrutura incorporar os dois H⁺ na Flavina, após a modificação de ligações químicas por ressonância entre os dois núcleos da flavina. Desta forma, as ligações são deslocadas fazendo com que os átomos de nitrogênio possam aceitar mais dois hidrogênios. Os dois elétrons estão envolvidos nas ligações químicas dos prótons H⁺.

Estes dois tipos de sistemas carreadores de prótons e elétrons, NAD⁺ ↔ NADH e FAD⁺ ↔ FADH₂, estão sempre associados a reações de oxidação-redução. Exemplo: a reação de oxidação do gliceraldeído-3-fosfato (GAP) ocorre simultaneamente à reação de redução do NAD⁺, desta forma o conteúdo energético do GAP foi transferido para o NADH.



Na verdade, o que ocorre é uma troca energética entre eles. Nesta reação de oxidação-redução, a molécula Gliceraldeído-3-fosfato (GAP) é oxidada, perdendo **elétrons e H⁺** para incorporar um grupo fosfato (que também perde um H⁺). Enquanto isso, o NAD⁺ recebe estes **elétrons e um H⁺**, tornando-se uma molécula reduzida, rica em energia - o NADH.

O processo também pode ocorrer de forma inversa, e nestes casos os **NADH e FADH₂** serão oxidados, tornando-se, novamente, NAD⁺ e FAD⁺, enquanto uma molécula pobre energeticamente, receberá os seus elétrons e prótons, tornando-se uma molécula reduzida (rica em energia).

Na verdade, esses sistemas são os armazenadores e transportadores de energia na forma de prótons e elétrons, utilizadas por **vias metabólicas de produção de energia** muito mais complexas.



3. PRINCÍPIOS QUE REGEM A REGULAÇÃO METABÓLICA

As vias metabólicas são muito bem reguladas. Embora existam muitas vias metabólicas, um número limitado de tipos de reações e de intermediários metabólicos particulares é comum a muitas vias metabólicas. Isto assegura uma interdependência entre elas e uma economia global de substratos. Esta interdependência é mantida por atividades coordenadas e reguladas através de meios sensíveis de comunicação nos quais predominam **enzimas alostéricas e hormônios**. Vejamos a seguir:

- **QUANTIDADE DE ENZIMAS PRODUZIDAS**

A quantidade de produção de uma enzima em particular depende da velocidade de sua síntese e de sua degradação. Seus níveis são ajustados pela alteração na velocidade de transcrição dos genes que as codificam e que dependem da presença de certos substratos ou de hormônios específicos. Portanto, a disponibilidade de uma enzima específica pode regular uma etapa reacional determinante de uma via metabólica. Por exemplo: uma maior disponibilidade de glicoses na corrente sanguínea induz a um aumento da expressão de genes que codificam as enzimas específicas da via glicolítica.

- **ATIVIDADE CATALÍTICA DAS ENZIMAS**

A atividade catalítica das enzimas dependem de alguns mecanismos de controle:

- a. Controle alostérico reversível por retroalimentação (ou feedback)**

A atividade enzimática depende de controle alostérico reversível através da inibição por retroalimentação ou feedback. Em outras palavras, o sítio ativo da enzima pode sofrer uma modificação estrutural que não depende de modificação de ligações covalentes (conhecida por modificação alostérica) devido a entrada de um inibidor (Figura 12). Observe em (A) que o efetor positivo entra em outro sítio ativo, diferente do sítio do substrato, mas estabiliza o sítio ativo ao substrato, favorecendo a ação catalítica. Enquanto isso, o efetor negativo, em (B), afeta o sítio ativo ao substrato, causando uma modificação na conformação estrutural do sítio que impede a entrada do substrato, desfavorecendo a reação.



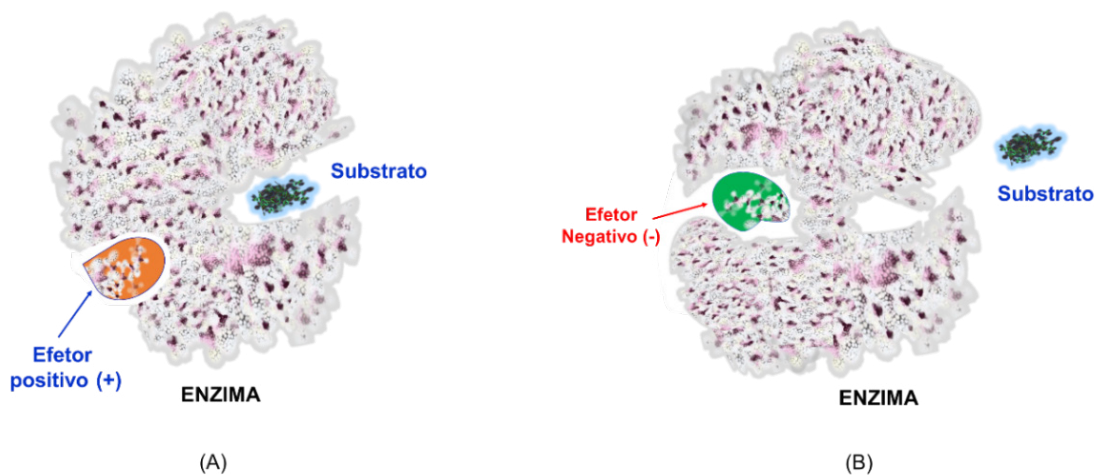


Figura 12: Inibição alostérica das enzimas (a) por efector positivo e (b) por efector negativo.

Um exemplo desse tipo de controle por retroalimentação é o que acontece quando um excesso de um produto de uma via metabólica inibe uma enzima de alguma reação anterior da própria via metabólica. O resultado deste tipo de controle é quase que instantâneo.

A enzima alostérica pode ser encontrada em quase todas as vias metabólicas com o objetivo de regular reações irreversíveis, geralmente localizadas no início da via metabólica. Uma enzima alostérica pode ser regulada por efetores positivos (aqueles que aceleram a ação catalítica) ou efetores negativos (aqueles que inibem a ação catalítica). A velocidade da reação catalítica, na via metabólica onde se encontra a enzima alostérica, vai depender, portanto, das concentrações presentes destes efetores durante a reação.

b. Controle por modificação covalente reversível

É outro mecanismo de controle de atividade enzimática, a qual altera as propriedades catalíticas de uma enzima por meio de uma ligação covalente reversível de um grupo químico ligado ao seu sítio ativo, ou a sua cadeia polipeptídica. Neste caso, não é apenas uma modificação na estrutura, mas sim a quebra de ligações e formação de novas ligações químicas, ou seja, reações químicas no sítio ativo com o efector presente.

c. Controlada por ação hormonal

Os hormônios têm o poder de disparar cascatas de transmissão de sinais que conduzem a mudanças altamente amplificadas dos padrões metabólicos dos tecidos, causando a produção de novas enzimas.

d. Controle devido a carga energética global

A carga energética global também é um meio de controle da atividade enzimática. Por



exemplo, o próprio ATP pode atuar como efetor negativo para enzimas que atuam em vias metabólicas de produção de energia. Isto acontece com a finalidade de evitar a produção desnecessariamente de energia.

- **ACESSIBILIDADE DOS SUBSTRATOS**

A acessibilidade dos substratos é também um mecanismo de controle metabólico, pois os substratos específicos de uma via metabólica precisam estar presentes no local específico da célula onde estão ocorrendo as reações da via metabólica específica.

- a. **A presença de substrato em determinados compartimentos celulares**

Se uma via metabólica só ocorre em locais específicos da célula (compartimento celular), como, por exemplo, no citoplasma ou na matriz mitocondrial, a presença dos substratos desta via metabólica, nestes locais, potencializa a via metabólica. Por exemplo, a presença de piruvatos na matriz mitocondrial potencializa a oxidação de glicoses no citoplasma da célula durante a respiração celular, pois os piruvatos presentes na matriz mitocondrial desencadeia a sua descarboxilação para forma Acetil-CoA que dará início ao ciclo de Krebs no processo de respiração celular. Desta forma, mais moléculas de glicoses serão requeridas para serem oxidadas no citoplasma da célula.

- b. **O controle do fluxo de substrato**

A transferência de um substrato de um compartimento para outro, dentro da célula, também serve de sinal e de controle. Exemplos: a entrada das glicoses nas células reguladas pela presença de insulina na corrente sanguínea; remoção dos ácidos graxos do citoplasma para entrar na matriz mitocondrial através da presença de L-carnitina.

- **O METABOLISMO TAMBÉM RESPONDE QUIMICAMENTE À ABUNDÂNCIA E À ESCASSEZ DE NUTRIENTES**

Após uma refeição, os níveis de nutriente estão elevados no plasma induzindo à produção do **hormônio insulina** pelo pâncreas. Isto ocorre porque um mecanismo de liberação de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas é dependente da concentração elevada de glicoses na corrente sanguínea. A insulina liberada se liga a receptores nas superfícies de células-alvos, desencadeando sinais intracelulares (transmissão de sinais químicos dentro da célula) que regulam várias reações metabólicas nas células de **tecidos alvos** (células do fígado, músculos e tecidos adiposos).

O excesso de glicose é removido para o fígado e músculos dando origem ao processo de síntese de Glicogênio (**via de Glicogênese**), enquanto a maioria das células usam a glicose como fonte de energia (**via de Glicólise**). Enquanto isso, a intensa remoção de glicose plasmática pelos tecidos, regulada pela insulina, promove, gradativamente, uma queda nos níveis glicêmicos. Além disso, a produção de energia (**ATP**) por todas as células, pela Glicólise, intensifica



a queda de níveis de glicêmicos.

O valor basal de glicose (em torno de 80 mg/100 mL de plasma) é atingido cerca de 4 horas após uma refeição, quando há uma inversão nos níveis hormonais secretados pelo pâncreas, predominando agora o nível de **hormônio Glucagon**. Níveis glicêmicos baixos são considerados sinalizadores do estado de jejum. No jejum, a glicemia será mantida pela degradação do glicogênio hepático – via de **Glicogenólise**.

4. POR QUE A GLICOSE É O PRINCIPAL COMBUSTÍVEL?

Dentre todos os carboidratos, a molécula de glicose é o combustível principal dos organismos. Usada por quase todos através de processos semelhantes. Mas, por que esta molécula e não outras oses? O que torna a glicose o combustível principal nos organismos?

Uma explicação possível seria a sua maior biodisponibilidade para vários sistemas, ou seja, pode ser obtida por substratos carbonados menores, tanto em bactérias quanto em organismos superiores. Outra explicação possível de especulação seria a sua maior capacidade de se manter como cadeia fechada (Figura 13), e, conseqüentemente, possuir baixa interação com grupos proteicos plasmáticos, garantindo uma menor tendência de glicosilar (unir-se a uma proteína plasmática) quando comparada a outras oses. Desta forma, garantiria sua maior biodisponibilidade como combustível imediato para as células.

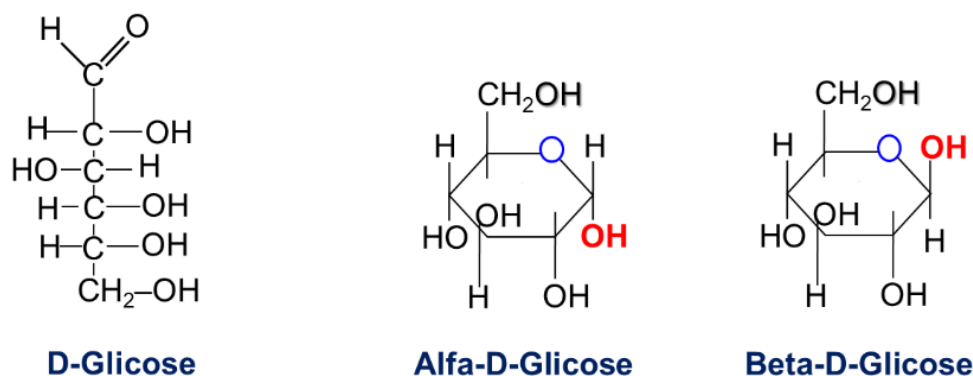


Figura 13: Cadeias estruturais abertas e fechadas da molécula de glicose.



• AS PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS DOS CARBOIDRATOS

A **Glicólise** é a via central do catabolismo dos carboidratos, utilizada de forma quase que universal por animais, vegetais e microrganismos, para obtenção de Energia através da quebra de moléculas de glicoses. Esta via catabólica de glicose também permite a entrada de outras oses, por exemplo frutose e manose, podem entrar na via glicolítica em pontos reacionais específicos.

Outra via catabólica importante dos carboidratos é a **Glicogenólise** – **via de degradação do glicogênio (muscular e hepático)**. Ela funciona no fígado disponibilizando glicoses para corrente sanguínea, restabelecendo a glicemia. Também funciona, nos músculos, liberando glicoses para geração de energia em atividades musculares.

A **Glicogênese** é uma via anabólica de biossíntese de glicogênio – molécula armazenadora de glicose através da formação de várias ligações glicosídicas entre glicoses. Esta via depende da entrada de moléculas de glicoses absorvidas dos nutrientes durante a dieta, portanto, é induzida pelo hormônio insulina. Ela funciona no fígado e nos músculos com a mesma finalidade, armazenar glicoses nas células na forma de glicogênio.

A **Gliconeogênese** também é uma via de biossíntese (anabólica), mas neste caso é para produção de moléculas de glicose quando o organismo se encontra em jejum prolongado, ou seja, em escassez de glicoses. Ela é induzida pela presença do glucagon. É uma via muito importante para a homeostase (condição de equilíbrio bioquímico) dos carboidratos. Quando não há mais reserva de glicogênio hepático, ela fornece moléculas de glicose ao sistema por meio de sínteses a partir de substratos não carboidratos, oriundos de outras vias metabólicas.

Não menos importantes, outras vias metabólicas que utilizando outras oses como substratos, também participam da homeostase dos carboidratos. São elas: **via da galactose; via da frutose; via da manose e via das pentoses**. Nos próximos capítulos serão detalhadamente as principais vias metabólicas envolvendo os carboidratos.



CATABOLISMO DA GLICOSE

5. VIA DE GLICÓLISE

A Glicólise é uma via catabólica da molécula de glicose para produção de energia. Ela é comum a, praticamente, todo tipo de célula. O processo ocorre no citoplasma das células sempre de forma anaeróbica (na ausência de oxigênio). A via glicolítica é composta por 10 reações enzimáticas. Vejamos, no esquema da Figura 14, a sequência reacional desta via glicolítica:

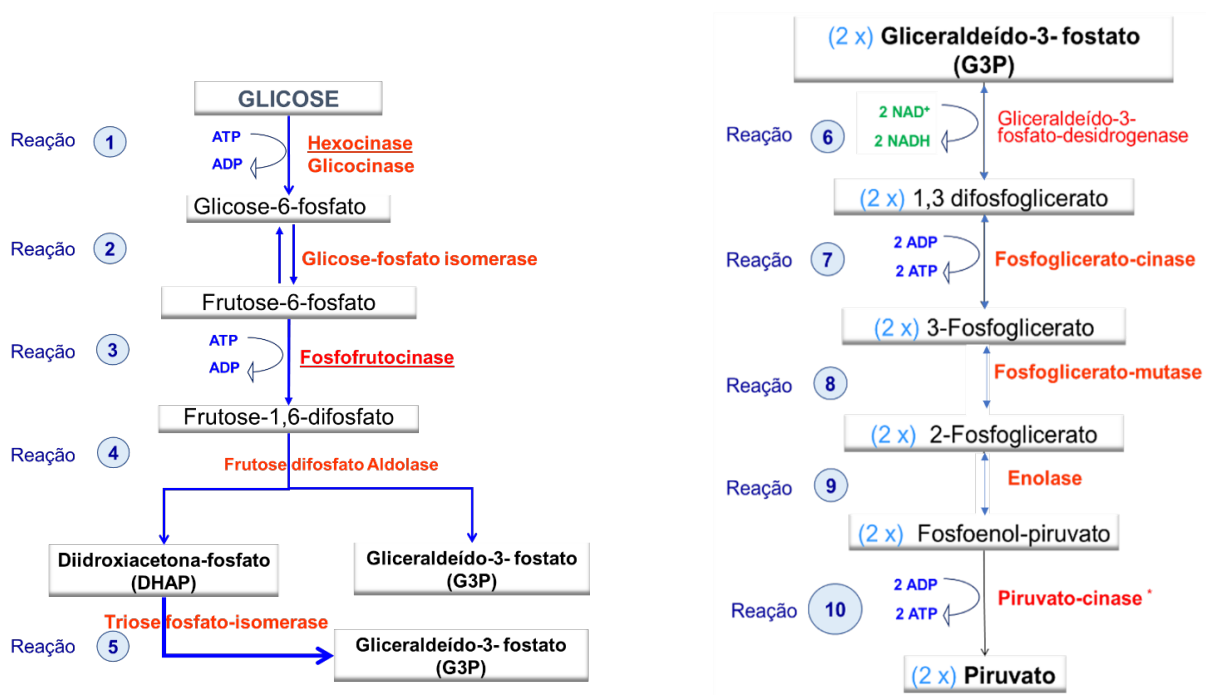


Figura 14: As 10 reações da via glicolítica.

5.1. ESTÁGIOS DA GLICÓLISE

O processo de **Glicólise** consiste em converter a molécula de glicose (contendo 6 carbonos) em duas moléculas de piruvato (contendo 3 carbonos) e, conseqüentemente, produzir um saldo energético de duas moléculas de ATP e duas de NADH. A via glicolítica pode ser mais bem compreendido quando dividida em três estágios (Figura 15):



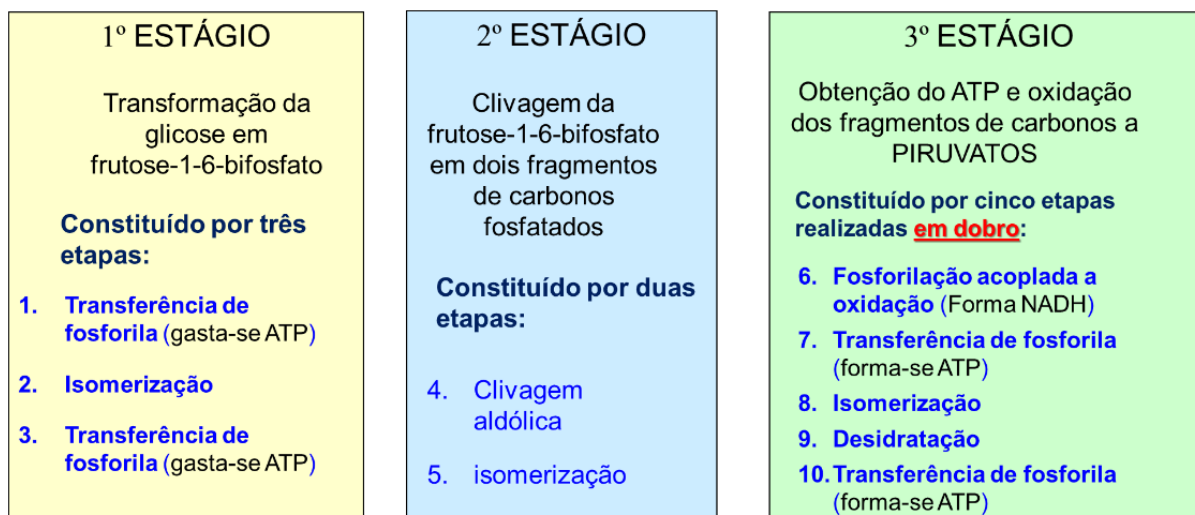


Figura 15: Os três estágios da glicólise.

O **ESTÁGIO 1** compreende as três primeiras reações da via glicolítica. Neste estágio ocorre o aprisionamento da glicose na célula e sua preparação para posterior clivagem. O objetivo é fosforilar a glicose para mantê-la presa no citoplasma da célula. Em seguida, transformar a glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato (reação 2 - isomerização) a qual receberá mais uma fosforilação, ficando duplamente fosforilada em carbonos opostos, frutose-1,6-difosfato, para que possa, nos passos seguintes, ser clivada (quebrada) em duas moléculas de três carbonos, cada uma fosforila. O processo de fosforilação gasta ATP para cada grupo fosfato transferido para estas moléculas (reações 1 e 3).

O **ESTÁGIO 2** compreende a reação de clivagem da frutose-1,6-difosfato em dois fragmentos de três carbonos e a reação de isomerização (modificação estrutural da cadeia) para que as duas molécula geradas na reação anterior formem duas molécula iguais ao final do segundo estágio. Os fragmentos de três carbonos resultantes da clivagem não são iguais, por isso ocorre uma segunda reação de isomerização para que as duas moléculas resultantes sejam iguais e possam desencadear as 5 reações finais em dobro. Compreende as reações 4 e 5 da glicólise resultado em duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato (G3P ou GAP).

O **ESTÁGIO 3** compreende as 5 reações finais, nas quais as moléculas passarão por oxidação, desfosforilação, isomerização, desidratação e desfosforilação, para gerar duas moléculas de piruvato, quatro de ATP e duas de NADH. Este estágio é desencadeado quando os G3P são oxidados, gerando moléculas de NADH, e, nas etapas seguintes, desfosforilados, transferido os seus grupos fosfatos para os ADP formarem ATP.

Ao final do processo, a via glicolítica terá produzido **2 moléculas de piruvato** como produto principal da via. Além disso, produzirá quatro moléculas de ATP e duas de NADH. No entanto, o processo também gasta energia nas suas primeiras reações para fosforilar as moléculas de glicose e frutose-6-fosfato. Desta forma, um saldo energético positivo no final da glicólise contará com **2 moléculas de ATP e 2 moléculas de NADH**, além das moléculas de piruvatos formadas.

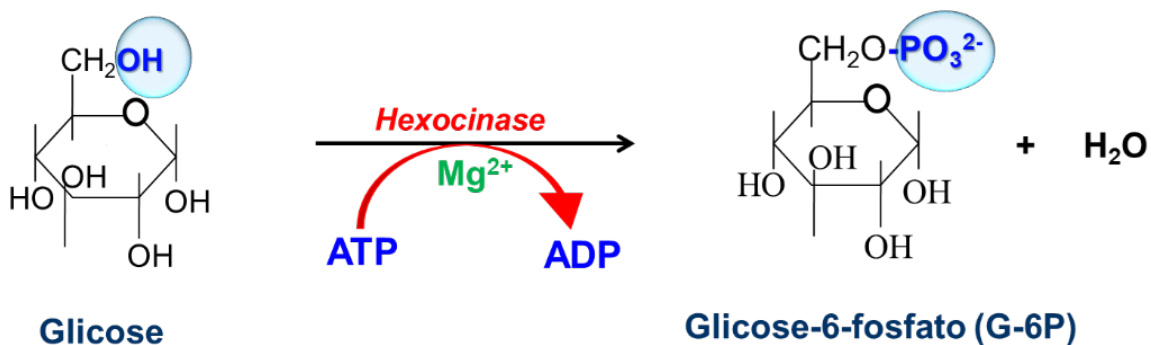


5.2. REAÇÕES DA GLICÓLISE

A molécula de glicose entra no citosol da maioria das células por meio de um transportador específico ao tecido – um transportador da família dos GLUT. As enzimas específicas da Glicólise estão localizadas no citoplasma das células, onde estão associadas fracamente umas às outras ou com outras estruturas celulares.

• REAÇÃO 1

Na reação 1, a glicose é fosforilada em seu carbono 6 as custas de energia oriunda da hidrólise de um ATP, o qual libera o grupo fosfato para glicose. Isto ocorre devido a presença da enzima *hexocinase* (ou *hexoquinase*). As enzimas com terminações *-cinases* (ou *-quinases*) catalisam transferência de grupos fosfatos entre os substratos e, portanto, pertencem a classe de enzimas **transferases**. Após a fosforilação, a molécula de glicose se transforma em **glicose-6-fosfato (G6P)**, sendo impedida de se difundir pela membrana de volta à corrente sanguínea. Veja a reação:



A enzima **hexocinase** também catalisa a transferência de grupos fosfatos do ATP para vários tipos de oses – por exemplo: glicose, frutose, galactose e manose. É uma enzima encontrada na maioria das células de animais, vegetais e micróbios e está distribuída em vários tecidos no nosso organismo.

Enquanto isso, a enzima **Glicocinase** (ou **glicoquinase**) é específica para o substrato glicose e está presente somente no fígado. Todas essas enzimas são do tipo **cinases** e requerem íons metálicos como cofatores (**Mg²⁺** ou **Mn²⁺**) para serem ativadas.

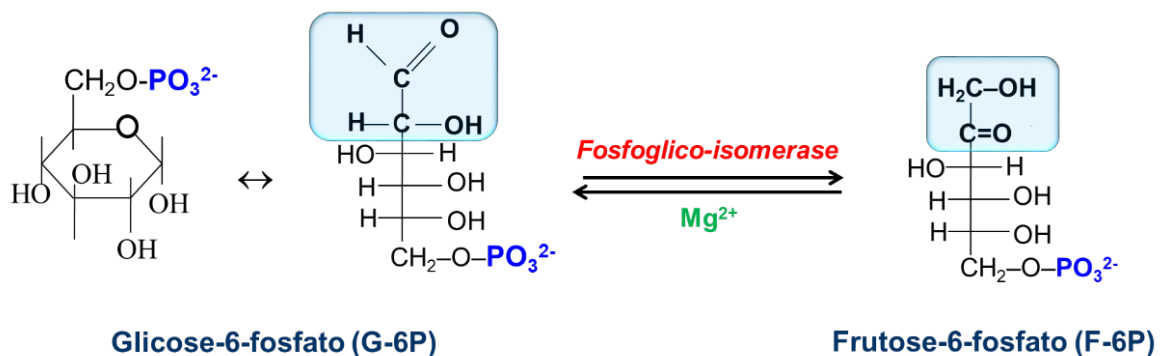
A primeira reação da glicólise é do tipo irreversível, ou seja, ocorre na direção de formação do produto. É considerada **o primeiro ponto de controle da glicólise**. Significa que um excesso do produto da reação, a **Glicose-6P**, pode impedir o funcionamento das **Hexocinases** por feedback negativo, nos vários tecidos, mas, principalmente, nos músculos. Em outras palavras, o organismo não precisa disponibilizar mais moléculas de glicoses para produzir energia porque a produção já está excessiva naquele momento. Desta forma, o produto da reação passa a inibir, alostericamente, a ação catalítica da enzima **hexocinase**.



Observe que nos referimos apenas a **hexocinase** quando falamos do primeiro ponto de controle da glicólise. A enzima **Glicocinase** é específica dos tecidos hepáticos e responde somente a excessos de glicoses, pois sua afinidade por glicoses é menor quando comparada a **hexocinase**. No fígado, o objetivo é manter as glicoses nas células para garantir a síntese dos estoques de glicogênio. Por isso ela não pode ser controlada por feedback negativo da **Glicose-6P**. Portanto, sua ação catalítica, que só acontece no fígado, é maior que a ação catalítica da **hexocinase** nos outros tecidos.

• REAÇÃO 2

A reação 2 converte uma ALDOSE em uma CETOSE. Isto ocorre porque a molécula Glicose-6-fosfato (G6P) é instável, sendo passível de sofrer reações enzimáticas. Durante o processo, sua cadeia carbônica fechada se abre para que ocorra a isomerização através da enzima **glicose-fosfato-isomerase** (ou **fosfoglico-isomerase**):

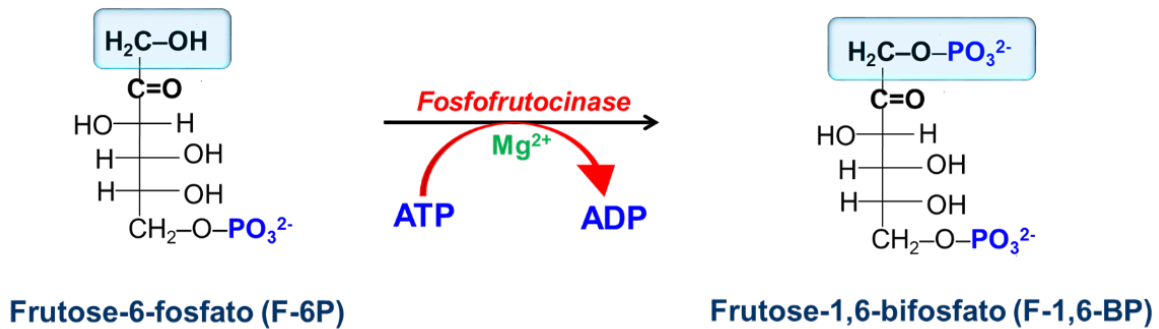


A **fosfoglico-isomerase** requer um cofator enzimático do tipo Mg^{2+} . Esta isomerização é importante porque garante a formação de uma estrutura química – a **Frutose-6P** – capaz de receber mais um grupo fosfato na outra extremidade da cadeia carbônica. Essa formação é fundamental para gerar, após clivagem, dois fragmentos de três carbonos fosfatados cruciais não estágio final glicólise, pois só estruturas de três carbonos fosfatados são metabolizadas nas reações finais da glicólise.



• REAÇÃO 3

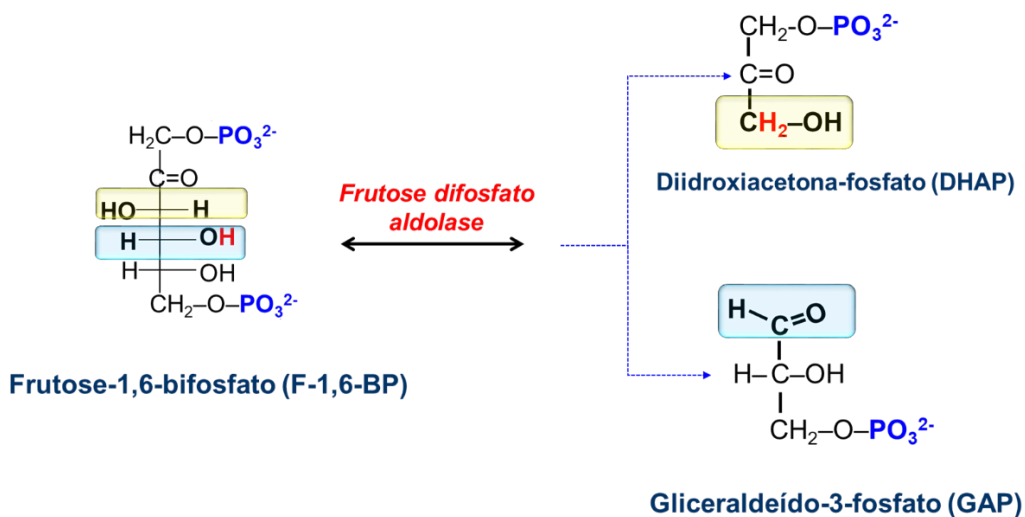
A terceira reação é considerada o **segundo ponto de regulação da glicólise** e o mais importante ponto de controle alostérico da glicólise, pois a **fosfofrutocinase** - uma enzima **transferase** - controla a velocidade de reação da via glicolítica de forma alostéricas através de inibição. Nesta reação, a frutose-6-fosfato (**F6P**) recebe mais um grupo fosfato transferido do ATP:



Também é uma reação irreversível de controle alostérico enzimático, sendo o mais importante ponto de controle da velocidade da glicólise. É uma enzima que também requer um cofator enzimático do tipo **Mg²⁺**. É a principal enzima reguladora muscular. Sempre que o suprimento de ATP está baixo (nesta ocasião ADP's, e AMP's estão em excesso), a ação enzimática da **fosfofrutocinase** é acelerada. Sua ação é inibida quando ATP está em excesso (nesta ocasião, ADP's e AMP's estão escassos).

• REAÇÃO 4

Nesta reação uma enzima do **tipo liase** - a **frutose difosfato aldolase** - promove a quebra da estrutura da molécula de **frutose-1,6-BP** em duas partes com a formação de uma dupla ligação em H-C=O, em uma das estruturas.



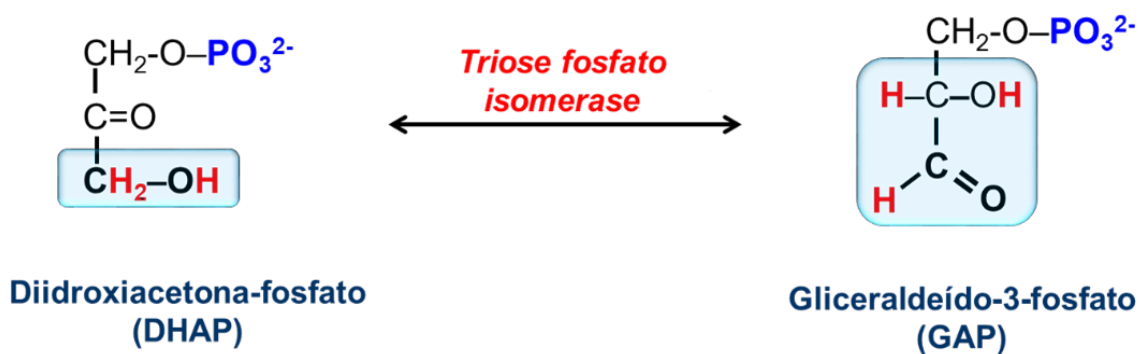
As enzimas do tipo liase conseguem remover grupos e gerar duplas ligações, mas, também, catalisam o inverso, inserem grupos químicos para quebrar ligações duplas.

Neste caso específico, a enzima **frutose difosfato aldolase** promoveu a retirada de um grupo grande (uma molécula de 3 carbonos - a di-hidroxiacetona-fosfato ou **DHAP**) para gerar uma ligação dupla na molécula resultante, a Gliceraldeído-3-fosfato (**GAP**). Desta forma foi possível obter duas moléculas com cadeias de três carbonos, e cada molécula fosforilada.

O único problema agora é que a molécula **DHAP** não é substrato para as etapas seguintes da via glicolítica.

• REAÇÃO 5

Nesta reação o **DHAP**, que não está na via da glicólise, deve ser convertido a **GAP** (uma triose), **através de uma reação de isomerização**, para que a via da glicólise prossiga de forma produtiva, ou seja, com um saldo positivo de energia no final do processo. Essa interconversão de estrutura química é reversível.



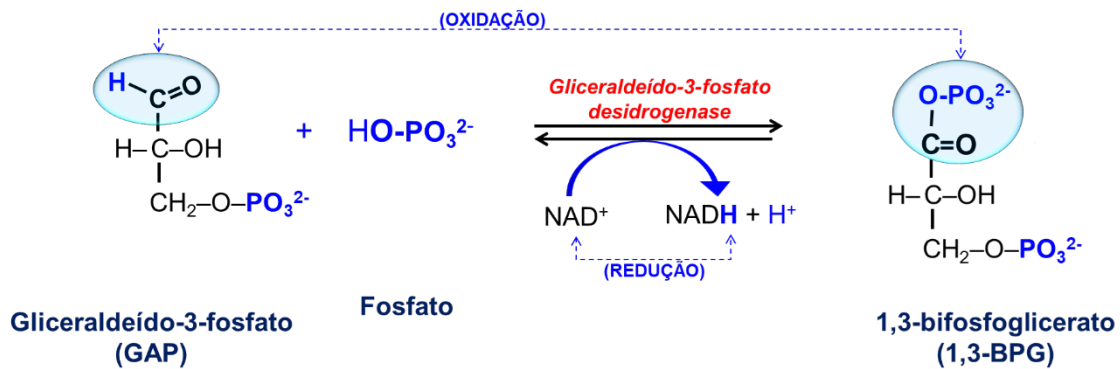
Com esta etapa, a glicólise terá duas trioses do tipo gliceraldeído-3-fosfato (**GAP**) para as reações seguintes. Observe que até agora não foi possível produzir energia na forma de ATP. Pelo contrário, até este ponto, foram gastos dois ATP's. O importante é que, desta etapa em diante, a glicólise contará com duas moléculas de **GAP** que, ao serem oxidadas posteriormente, formarão compostos com alto poder de transferência de grupos fosfatos para produção dos ADP's.



• REAÇÃO 6

A partir desta reação, tudo acontecerá em dobro, visto que foram produzidas duas moléculas de GAP no segundo ESTÁGIO da glicólise. Esta é uma reação de **oxidação-redução (oxirredução)** na qual o grupo aldeído da triose **GAP** é desidrogenado, sendo oxidado o seu grupo aldeído à grupo acil, e em seguida ligado a um grupo fosfato.

Durante o processo, há liberação de prótons, **H⁺** e de **elétrons**, os quais são recebidos pela molécula de **NAD⁺**, a qual se reduz a **NADH**, enquanto, um grupo fosfato se liga ao grupo acil do **gliceraldeído-3-fosfato oxidado**, transformando-o em uma molécula de 1,3-bifosfoglicerato (1,3-BPG) de alta energia. A reação é catalisada pela gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase. O processo ocorre simultaneamente – enquanto o (**G3P ou GAP**) é oxidado para receber o grupo fosfato, o **NAD⁺** é reduzido ao receber os elétrons e próton H⁺.



Existem quantidades limitadas de **NAD⁺** nas células. Esses **NAD⁺** devem ser regenerados no final do processo para que a glicólise possa continuar ocorrendo, caso contrário, o excesso de **NADH** gerados pode interromper a via glicolítica. A energia do **1,3-BPG** gerado nesta reação impulsiona a glicólise às etapas posteriores, devido ao seu alto poder de transferência de grupo fosfato para o **ADP** formar **ATP**. Veja na próxima reação da glicólise.

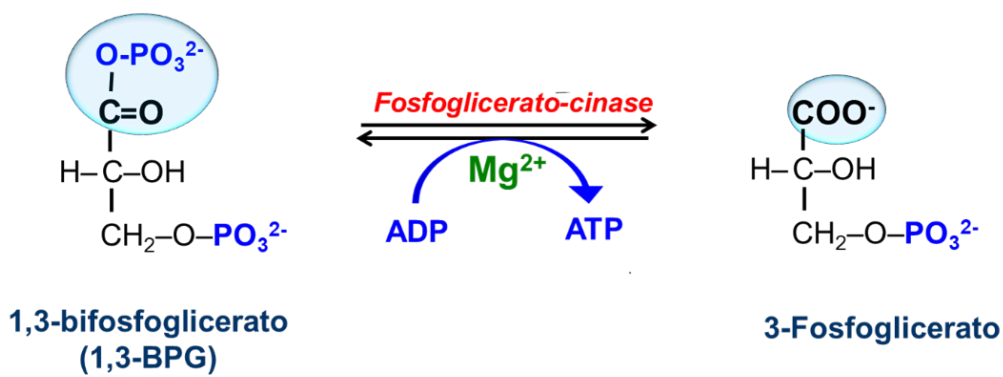


• REAÇÃO 7

Na reação 7 ocorre uma transferência de grupo fosfato da **1,3-BPG** para o **ADP**. A reação é catalisada pela enzima **fosfoglicerato-cinase**. Durante o processo, o **1,3-BPG**, que é uma molécula de alta energia, impulsiona o processo de glicólise doando o seu grupo fosfato ($-O-PO_3^{2-}$) para o **ADP**.

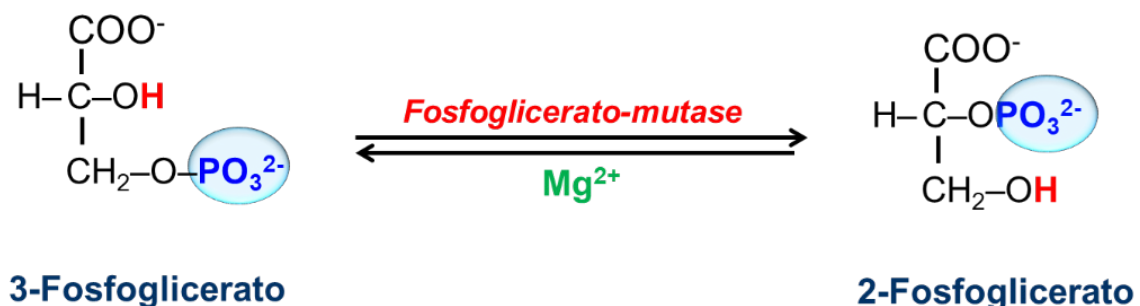
Desta forma é possível sintetizar o **ATP em nível de substrato**. Enquanto isso, a molécula **1,3-BPG** se transforma na molécula **3-Fosfoglicerato**.

Aqui começa a Etapa de produção de energia do terceiro ESTÁGIO da glicólise (estágio formado pelas cinco últimas reações da glicólise). Como todas as reações do terceiro estágio (reações 6 a 10) ocorrem em duplicata, então serão produzidas duas moléculas de **2 ATP** nesta reação.



• REAÇÃO 8

Nesta reação ocorre um rearranjo químico na estrutura do **3-fosfoglicerato**, catalisada pela enzima **fosfoglicerato-mutase**. Em geral, as enzimas **mutases** catalisam o deslocamento intramolecular de um grupamento químico, tal como uma fosforila ($-O-PO_3^{2-}$).

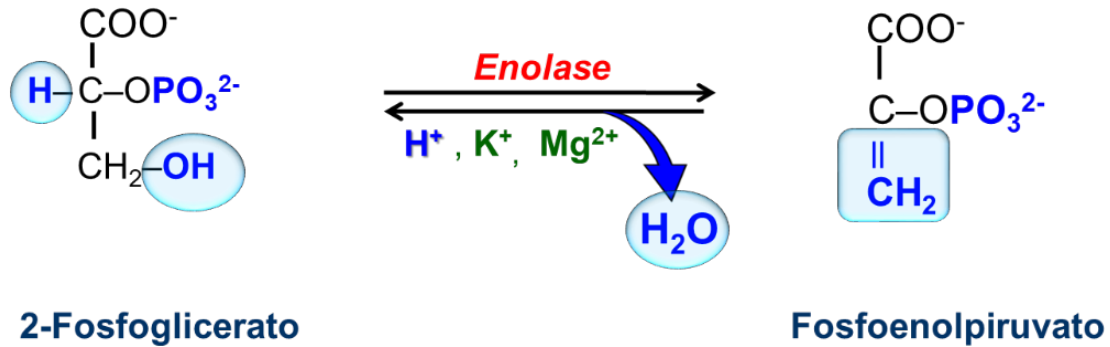


Esta mudança de posição do grupo fosfato é estratégica para que, na reação seguinte (reação 9), possa sair apenas uma molécula de água com formação de uma dupla.



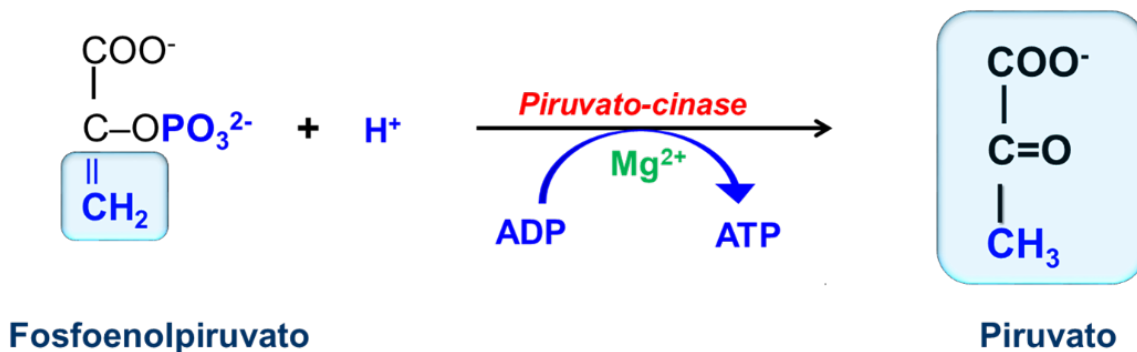
• REAÇÃO 9

Durante essa reação, a enzima enolase (uma liase) catalisa a desidratação do 2-fosfoglicerato para formar uma dupla ligação no produto gerado – Fosfoenolpiruvato. Esse produto formado é instável, e isso faz com que a glicólise siga na direção da formação do piruvato, na reação seguinte.



• REAÇÃO 10

O final da glicólise também é o terceiro ponto de controle enzimático da glicólise. Durante esta reação, uma enzima transferase – o piruvato-cinase – catalisa a reação de transferência de um grupo fosfato do fosfoenolpiruvato para o ADP, produzindo o ATP com um saldo em duplicata igual a 2 ATP gerados nesta reação final.



Ao final do processo Glicólise teremos a formação de duas moléculas de piruvatos, duas molécula de NADH e um saldo positivo de dois ATP disponível como energia imediata.

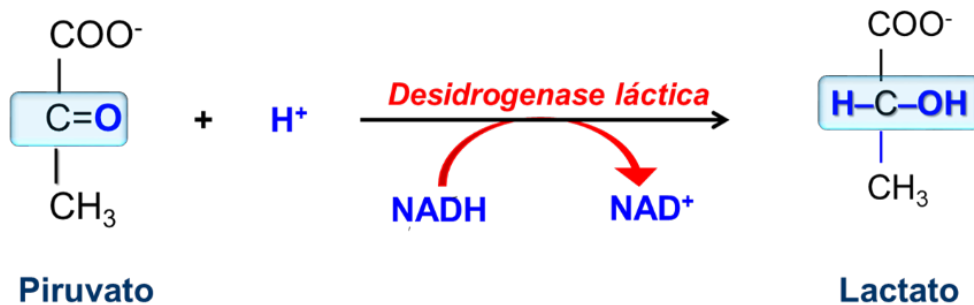


6. DESTINOS DOS PRODUTOS DA GLICÓLISE

Enquanto os **ATP's** gerados na glicólise serão utilizados prontamente, fornecendo energia química, para, por exemplo, reações em biossínteses, na contração muscular, como intermediários nas reações de transferências de grupos fosfatos, e em trabalho osmótico para o transporte de substâncias, os **piruvatos** e os **NADH's** terão outros destinos, conforme as demandas do organismo.

O DESTINO ANAERÓBIO DO PIRUVATO - FERMENTAÇÃO LÁCTICA

Durante processos **anaeróbios** (em ausência de oxigênio) os piruvatos serão convertidos a Lactato – processo chamado de **fermentação láctica**. A fermentação láctica transforma os piruvatos em lactatos (compostos mais energéticos) enquanto regenera as moléculas de **NAD⁺** através da oxidação dos NADH.



O processo de fermentação é fundamental para regenerar os **NAD⁺**, visto que a glicólise depende da presença de moléculas de **NAD⁺** no citoplasma. A fermentação láctica proporciona o aumento da concentração de **NAD⁺** ao oxidar as moléculas de **NADH**. Então a glicólise será impulsionada pela presença de mais moléculas de **NAD⁺**, garantindo o catabolismo de mais moléculas de glicose disponível. Para transformar o piruvato em lactato, usa-se a energia química que vem dos elétrons do NADH, em reação de oxidação-redução, na qual o piruvato é reduzido à lactato enquanto o NADH é oxidado a NAD⁺.

Enquanto isto, o **lactato** terá outro destino – no fígado, ele será usado para produzir novas moléculas de glicoses quando o organismo se encontrar em estado de jejum - processo de **gliconeogênese**. O processo é induzido presença do hormônio glucagon que atua quando há escassez de glicoses na corrente sanguínea. Neta ocasião, o organismo se encontra com níveis baixíssimos de glicogênio hepático. Veja um resumo de todo o processo no esquema reacional da Figura 16.



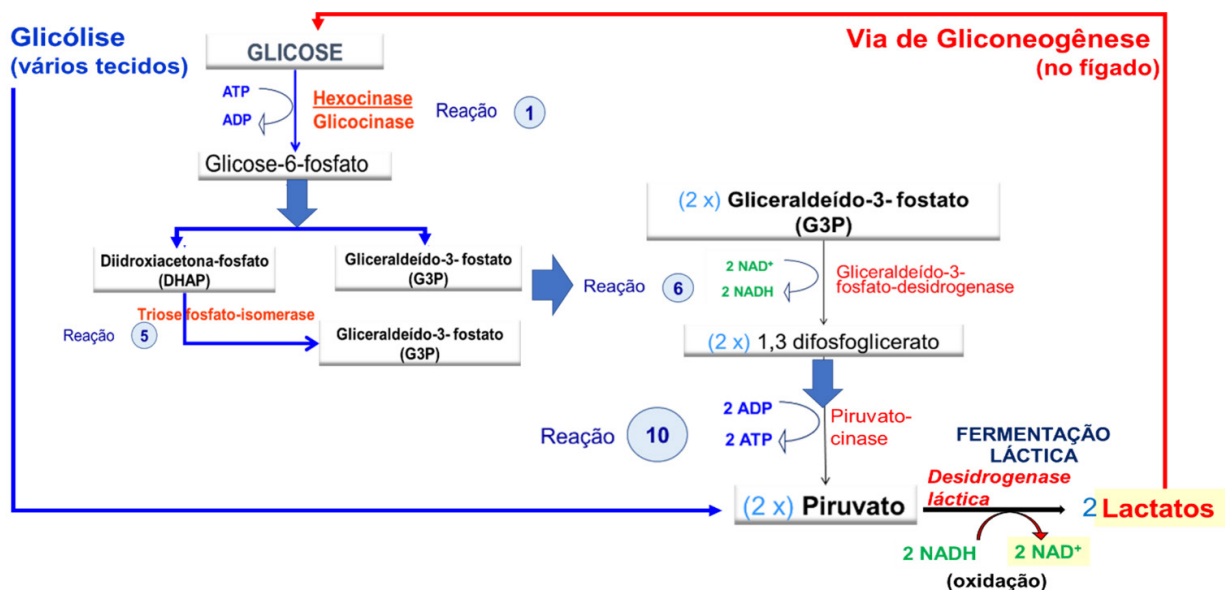


Figura 16: Destino anaeróbico dos piruvatos, NADH e lactatos durante o ciclo de Cori.

Tecidos como os músculos esqueléticos, em atividades físicas vigorosas e sob condições anaeróbicas, transforma a molécula de piruvato em molécula de lactato, gastando, para isso, os elétrons (e^-) e prótons (H^+) da molécula de NADH, a qual é oxidada, transformando-se em NAD^+ . O NAD^+ resultante retorna à via metabólica da Glicólise na reação 6 da via, à espera de mais uma sequência de quebra de uma nova molécula de glicose, para começar todo o processo, novamente.

Se para produzir lactato é preciso gastar NADH e nenhum ATP é formado durante a fermentação láctica, qual o objetivo de tudo isto, então?

O objetivo da fermentação láctica é que, além de ocorrer em tecidos específicos não oxigenados, o NAD^+ formado retorna à **via glicolítica**, estimulando positivamente o processo, para que mais glicoses possam ser catabolizadas, produzindo mais **piruvatos e ATP's**. Além disso, o **lactato** serve como substrato para produção de **novas moléculas de glicose**, durante o **jejum prolongado**, através da via de **Gliconeogênese**. O saldo de **ATP** na fermentação láctica é aquele gerado durante a **glicólise**, ou seja, o saldo de dois **ATP's** produzidos.

Esta cooperação metabólica das vias de glicólise, fermentação láctica e **gliconeogênese** é conhecido por **Ciclo de Cori** ou **Ciclo da glicose-lactato-glicose** e funciona em tecidos distintos. Músculos e fígado podem trabalhar em conjunto mantendo os níveis de glicose muscular durante atividades intensas, com gastos energéticos de forma anaeróbia. Enquanto os músculos usam glicose para produzir ATP de forma anaeróbia, através da fermentação láctica, o fígado recebe os lactatos produzidos pelos músculos e os transforma em novas moléculas de glicose. Desta forma, o fígado garante o retorno de moléculas de glicose para os músculos produzirem mais energia de forma anaeróbia.

As células sanguíneas, que também fazem o processo de produção de energia de forma anaeróbia (fermentação láctica), liberam seus lactatos para o fígado onde serão convertidos, também, a novas moléculas de glicoses.



• DESTINO DOS PIRUVATOS EM PROCESSOS AERÓBIOS – DESCARBOXILAÇÃO DO PIRUVATO

Em processos **aeróbios** (na presença de oxigênio), o piruvato entra na **matriz mitocondrial**, impulsionado pelo meio oxigenado, para ser **descarboxilado** através de um conjunto de enzimas conhecido por **complexo piruvato-desidrogenase**. Na verdade, a entrada do piruvato na mitocôndria depende da produção de uma outra enzima do tipo translocase – a **piruvato translocase**, cujo objetivo é permitir a passagem do piruvato através da membrana da mitocôndria (veja o esquema da Figura 17). O fluxo de piruvato para o outro compartimento da célula impulsiona o processo aeróbio de produção de energia.

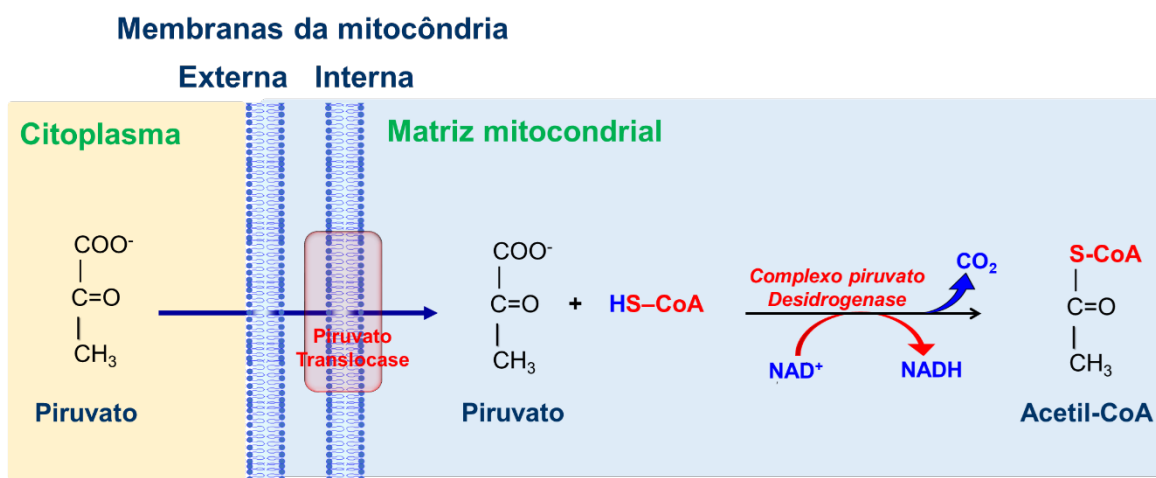


Figura 17: Destino aeróbio dos piruvatos.

No lado matriz mitocondrial, os piruvatos serão oxidados através de reações de oxidorredução com os NAD^+ mitocondriais, formando moléculas de **Acetil-CoA**. A reação envolve a perda um grupo carboxila ($-\text{COO}^-$) do piruvato, que deixará a molécula na forma de CO_2 . Durante o processo, moléculas de NAD^+ que se encontram compartimentadas no lado matriz mitocondrial são reduzidas a NADH ao receberem os prótons e elétrons dos **piruvatos** oxidados a **Acetil-CoA**.

A formação de **Acetil-CoA** é o primeiro passo a caminho da via metabólica aeróbia de formação de energia por meio da **RESPIRAÇÃO CELULAR**. Os passos seguintes da respiração celular serão o **Ciclo de Krebs** e a **fosforilação oxidativa** que ocorrerão na **Cadeia Mitocondrial Transportadora de Elétrons – CMTE**. Veremos o processo completo de respiração celular mais adiante, nos próximos tópicos deste e-book.



7. REGULAÇÃO E CONTROLE DA GLICÓLISE

A via glicolítica tem um papel duplo: degradar glicoses para gerar ATP's ou gerar substratos para sínteses de ácidos graxos e aminoácidos. Ela é regulada para satisfazer a essas duas necessidades importantes. É por isso que existem pontos de controles ao longo das suas dez reações enzimáticas. Os **três pontos de controle (ou regulação enzimática)** são: **Hexocinase** (1ª reação da glicólise); **Fosfofrutocinase** (3ª reação da glicólise) e **Piruvatocinase** (10ª reação da glicólise).

Esses pontos de regulação da glicólise são dependentes da presença de hormônio, das demandas por energia e do tipo de tecido onde estão ocorrendo. Veja a seguir:

7.1. REGULAÇÃO DA GLICÓLISE NOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS ATIVO

Nos músculos ativos, a **Glicólise** acontece para impulsionar a contração muscular, produzindo energia na forma de **ATP**. Como consequência, essa **carga energética na célula muscular** é a principal responsável pelo controle da glicólise, pois irá variar conforme as demandas locais. Entende-se por carga energética, o balanço de **ATP/AMP**. AMP é um ativador enzimático positivo enquanto o ATP é um ativador enzimático negativo.

Você deve estar se perguntando, por que a carga energética é o balanço de ATP/AMP e não o ATP/ADP?

Isto acontece porque o rápido consumo do **ATP**, pelos músculos ativos, induz uma enzima **adenilato cinase** a catalisar uma reação entre dois ADP para formar mais ATP, mas a reação resulta na presença do AMP como um segundo produto da reação:



Este fenômeno ajuda na **recuperação de ATP**, durante atividade intensa, quando a demanda por energia é muito grande. Mas resulta também no acúmulo de AMP. Desta forma, o acúmulo de moléculas de **AMP** sinaliza um estado de baixa energia, ou seja, indica que foi utilizado um recurso extra (a reação entre dois ADP's) para produzir uma quantidade imediata de ATP a todo custo. Portanto o balanço ATP/AMP é menor que 1.

Por outro lado, a grande produção de **ATP** indica um estado de alta energia. Neste caso o balanço ATP/AMP é maior que 1. É por isto que o balanço energético global leva em conta a razão **ATP/AMP**.

Vejamos na Figura 18, o esquema metabólico de regulação da via glicolítica nos **músculos esqueléticos ativos**, ou seja, em atividade.



Regulação da glicólise nos músculos ativos

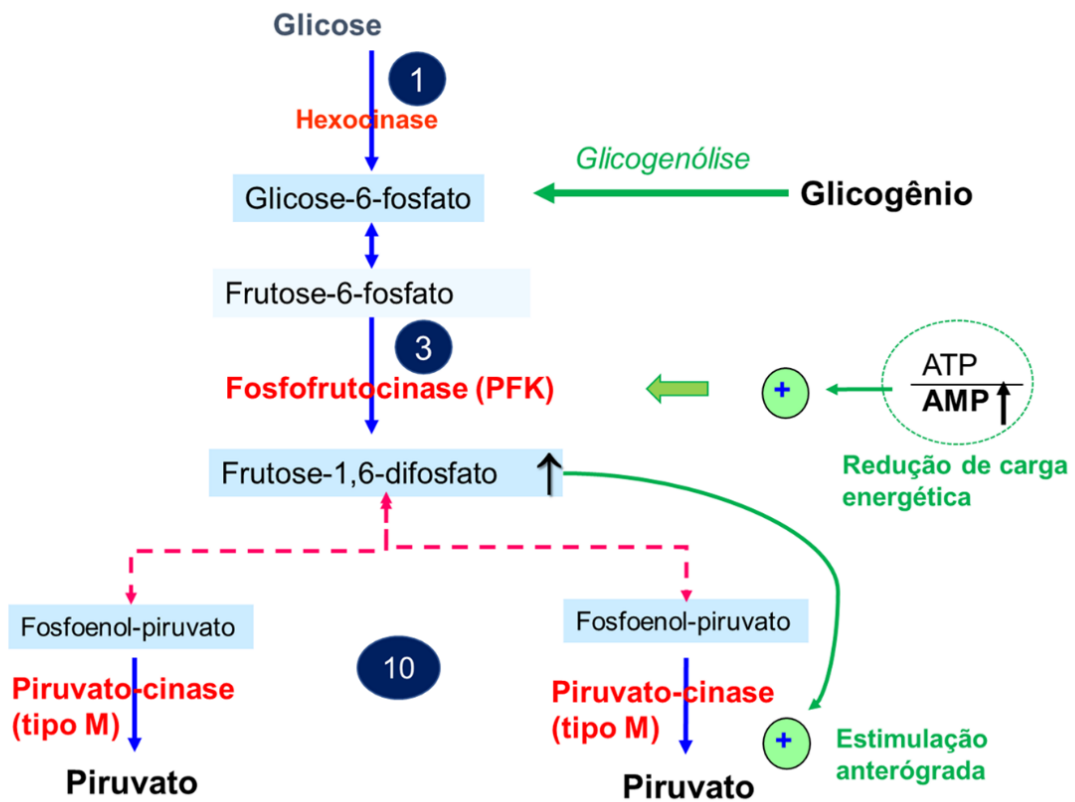


Figura 18: Esquema de regulação da glicólise nos músculos esqueléticos ativos. *Fonte:* Baseado em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

Observe que estamos falando, exclusivamente, em **regulação da glicólise quando os músculos estão ativos**, ou seja, quando existe a necessidade de gastos energéticos. Veja o que acontece nos pontos de controle da glicólise:

- O primeiro ponto de controle (**reação 1 da enzima hexocinase**) não sofre inibição. Pelo contrário, ele é induzido pela demanda energética das células. Então, mais moléculas de **glicogênio** serão catabolizadas (**glicogenólise**) para liberar mais **glicose-6-fosfato** disponíveis para os músculos ativos. Desta forma, a **glicose-6-fosfato** seguirá pela via glicolítica para produzir mais **ATP**.
- A **reação 3** catalisada pela enzima **fosfofrutocinase** (ou **PFK**) é a mais importante, dentre os três pontos de controle da glicólise em mamíferos. Nos músculos ativos, uma redução na carga energética (**↓ ATP e ↑ AMP**) provoca um aumento por demanda de energia que, consequentemente, **umenta a Glicólise**. Desta forma, nos músculos ativos,

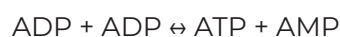


o excesso de **AMP** irá induzir positivamente, a catálise da *fosfofrutocinase* (**PFK**) para produção de mais **frutose-1,6-difosfato**, favorecendo a glicólise.

- Com a aceleração da **reação 3**, haverá um aumento do seu produto - **frutose-1,6-difosfato** – o qual provocará um efeito de **estimulação anterógrada** na enzima da **reação 10** - *piruvato-cinase* que é o terceiro ponto de controle da glicólise. Essa **estimulação anterógrada** movimentará a glicólise, fazendo-a prosseguir. Em outras palavras, se a *fosfofrutocinase* está acelerando a catálise na **reação 3**, produzindo mais **frutose-1,6-difosfato**, isso indica que o nível de energia está baixo e que as reações posteriores da glicólise devem ser estimuladas por este produto. Por isso que a enzima *piruvato-cinase* (enzima do terceiro ponto de controle da glicólise) será estimulada positivamente pela **frutose-1,6-difosfato**.

7.2. REGULAÇÃO DA GLICÓLISE NOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS EM REPOUSO

Os **músculos em repouso não demandam por energia** e neste caso, os pontos de controle servem como bloqueios ao processo. Neste caso, o balanço energético (razão ATP/AMP) é maior, ou seja, os valores de AMP estão bastante reduzidos porque não existe a necessidade de recuperar ATP pela reação entre dois ADP.



A quantidade de AMP disponível é menor que a quantidade de ATP, fazendo com que a carga energética seja maior. Neste caso, os tecidos musculares deverão bloquear a glicólise em seus pontos de controle, pois não há necessidade de usar intensivamente a glicose como fonte de energia. Veja no esquema (Figura 19) a regulação da glicólise nos músculos esqueléticos em repouso. Observe o que acontece nos pontos de controle da glicólise:

- Neste caso, a carga energética é elevada, pois a quantidade de **ATP** é maior do que **AMP**. (\uparrow ATP e \downarrow AMP). Desta forma, o ATP em excesso irá bloquear, alostericamente, a enzima *fosfofrutocinase* (**PFK**).
- Durante o repouso, aquele excesso de ácido láctico produzido em atividades anaeróbias, causa uma redução de pH do meio. Esta redução de pH também inibe a atividade da enzima *fosfofrutocinase* (**PFK**), reduzindo a glicólise.
- Por conta da inibição da *fosfofrutocinase*, haverá um acúmulo de



glicose-6-fostato (G6P). Um feedback negativo pode ser observado na primeira reação (primeiro ponto de controle), quando o excesso de **glicose-6-fostato** inibe a atividade da enzima *hexocinase* - processo conhecido por retroalimentação enzimática. Isto ocorre porque a glicólise foi interrompida na **reação 3**, e o excesso de Frutose-6-fosfato (F6P) é convertido, reversivelmente, a **G6P**, o qual poderá ser desviado no sentido de formação de glicogênio – *via de glicogênese*.

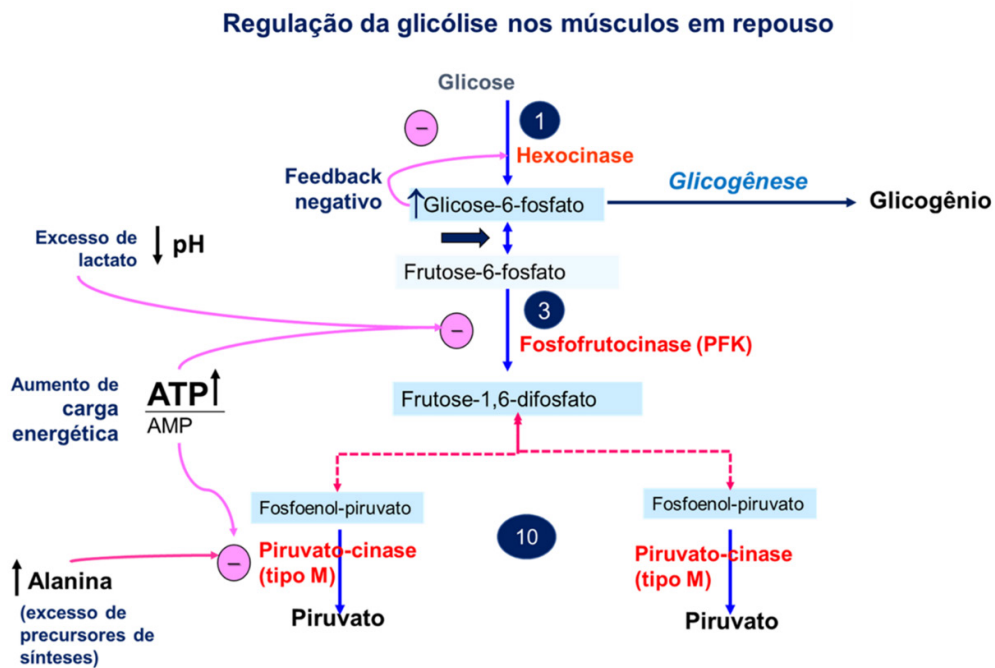


Figura 19: Esquema de regulação da glicólise nos músculos esqueléticos em repouso. **Fonte:** Baseado em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

- O aumento de **ATP** também inibe a *piruvato-cinase*, impedindo a saída de piruvatos da glicólise.
- Um aumento de aminoácido **alanina** indica que existem excessos de blocos de construção para sínteses proteicas e neste caso, o seu excesso também inibe a *piruvato-cinase*, impedindo a saída de piruvatos para outros destinos.



7.3. REGULAÇÃO DA GLICÓLISE NO FÍGADO

O fígado apresenta funções bioquímicas mais diversificadas do que os músculos. Durante a glicólise no fígado, efetores positivos e negativos dos pontos de controle enzimáticos da glicólise são um pouco diferenciados quando comparados aos dos músculos esqueléticos. O fígado não tem o objetivo de produzir **ATP** através da glicolítica e, muito menos, fazer **fermentação láctica**, embora receba, constantemente, os **lactatos** oriundos dos músculos e das hemácias para transformá-los em novas moléculas de glicose (via de gliconeogênese).

Se o fígado não tem o objetivo de produzir energia então, por que o fígado faz glicólise? E como a glicólise é regulada no fígado?

O fígado utiliza glicose para gerar moléculas de NADH's que servirão como moléculas de transferência de energia na forma de elétrons e prótons durante reações de biossínteses. Desta forma, o processo de glicólise é viável no fígado. Além disso, a glicólise também produz intermediários metabólicos para outras, como por exemplo a de síntese lipídica.

Um fator importante da regulação da glicólise hepática é que o balanço energético (**razão ATP/AMP**) no fígado não é significativo para regular da glicólise, visto que essa carga energética não apresenta flutuações como ocorrem nos músculos. Em outras palavras, são níveis energéticos produzidos de forma constante, sem variar a cada instante como acontece entre músculos em repouso e músculos ativos. Portanto, no fígado, sem grandes variações energéticas, a regulação da glicólise não utilizará os níveis de **ATP** e **AMP** como sinalizadores enzimáticos nas reações enzimáticas de controle glicolítico.

Desta forma, o nível de glicose na corrente sanguínea passa a ser o sinalizador principal da regulação da via glicolítica. Vejamos esta regulação no esquema da Figura 20:

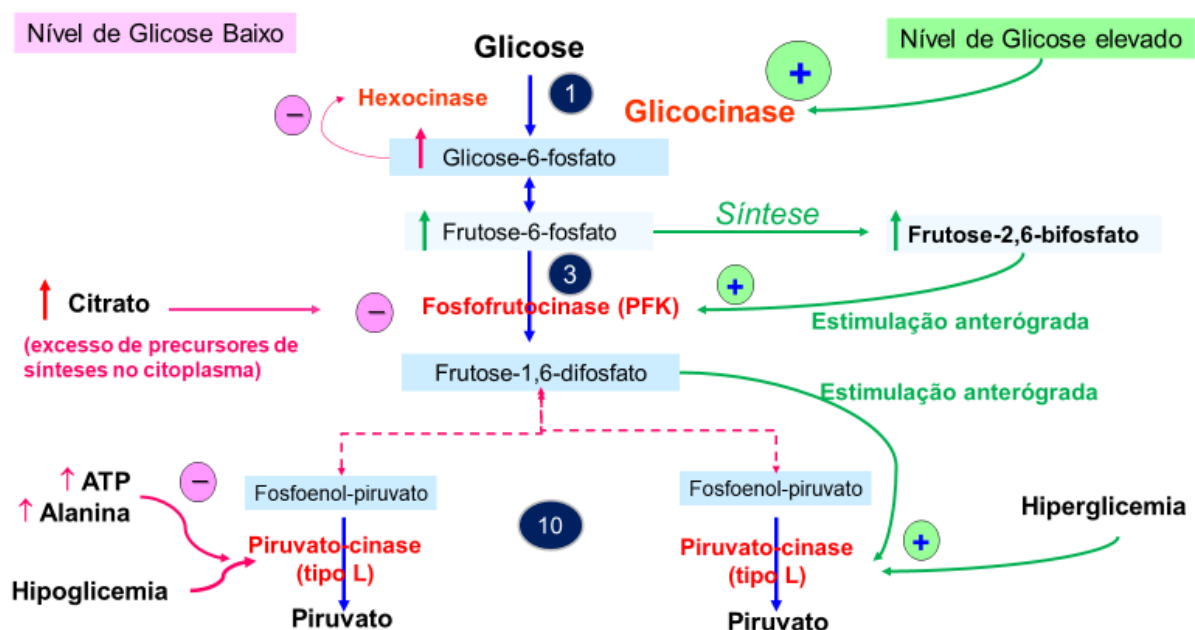


Figura 20: Esquema de regulação da glicólise no fígado.



- No fígado existem duas enzimas para catalisar a reação de fosforilação da molécula de glicose para gerar as moléculas de **glicose-6-fosfato (G6P)**: a *glicocinase* e a *hexocinase*. No **estado hiperglicêmico**, a enzima *glicocinase* é ativada pelo excesso de glicose presente. Isto intensifica o processo de conversão de glicose a moléculas de **glicose-6-fosfato (G6P)**.
- A *glicocinase*, ao contrário da *hexocinase*, não é inibida por retroalimentação (inibição pelo produto da reação). Desta forma, um excesso de **glicose-6-fosfato (G6P)** não consegue parar a reação quando os níveis de glicose estão elevados na corrente sanguínea. Por outro lado, o cérebro e os músculos precisam garantir a entrada de glicoses em suas células, nesta ocasião de intensa entrada de glicoses no fígado. Devido à afinidade da *glicocinase* pela glicose ser **cerca de 50 vezes** menor do que a afinidade da *hexocinase* pela glicose, mesmo que o fígado consiga captar grandes quantidades de glicose pela *glicocinase*, o cérebro e os músculos receberão glicoses antes do fígado. Desta forma, a glicose não será desperdiçada quando estiver em abundância, sendo estocada como glicogênio, bem como, será mobilizada para pontos importantes quando o suprimento for limitado.
- Outro ponto importante é a **estimulação anterógrada**, fazendo a via glicolítica fluir na direção de formação de piruvato, pois os excessos dos substratos **Frutose-2,6-bifosfato** e **frutose-1,6-bifosfato** tem efeito catalítico positivo nas respectivas enzimas *fosfofrutocinase* e *piruvato-cinase*.
- O excesso de **citrato** e da **alanina** indica que muitos metabólitos precursores de sínteses estão presentes. Neste caso, o **citrato** e alanina passam a inibir as respectivas enzimas *fosfofrutocinase* e *piruvato-cinase*. Citratos são produtos da via cíclica dos ácidos carboxílicos (ciclo de Krebs) e a alanina é um produto de transaminação que ocorre durante o catabolismo proteico.



8. PRESENÇA DE OUTRAS OSES NA VIA GLICOLÍTICA

Embora a glicose seja a ose mais amplamente usada, outras oses são importantes fontes de energia nos animais. No entanto, como não há vias catabólicas para essas oses, a estratégia bioquímica do organismo é converter essas oses em intermediários da via de glicólise. Vejamos cada uma a seguir:

8.1. METABOLISMO DA FRUTOSE

A frutose apresenta dois pontos de entrada para a via glicolítica, uma catalisada pela enzima hexocinase e outra catalisada pela frutocinase (Figura 21).

- **PONTO DE ENTRADA PARA VIA GLICOLÍTICA CATALISADA PELA HEXOCINASE**

Neste primeiro ponto, a frutose entra na via glicolítica pela reação de fosforilação, catalisada pela enzima hexocinase, formando a Frutose-6-fosfato – um metabólito intermediário da segunda reação da glicólise (Figura 21). Esta entrada de frutose na segunda reação da glicólise ocorre em tecidos como os adipócitos, músculos e rins. Da mesma forma que as demais hexocinases, esta enzima capta pequenas quantidades de frutose.

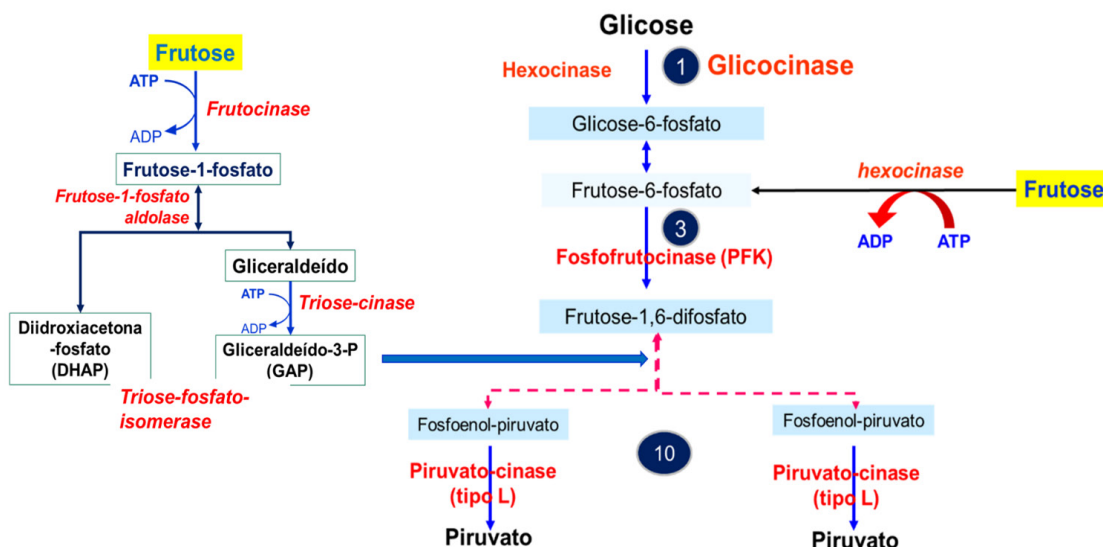


Figura 19: Esquema de regulação da glicólise nos músculos esqueléticos em repouso. **Fonte:** Baseado em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).



• PONTO DE ENTRADA PARA GLICÓLISE CATALISADA PELA FRUTOCINASE

Este segundo ponto de entrada ocorre no fígado, onde o caminho de entrada da frutose na via glicolítica é através da reação catalisada pela **frutocinase**, resultando no intermediário Frutose-1-fosfato. Este intermediário será clivado por uma enzima aldolase – **frutose-1-fosfato aldolase** – resultando nos intermediários: **gliceraldeído** e **DHAP** da via glicolítica (Figura 21).

Antes de entrar na via glicolítica o **gliceraldeído** é fosfatado pela ação da **triose-cinase**, gerando o **GAP** (Gliceraldeído-3-P). O **DHAP** (dihidroxiacetona fosfato) sofre isomerização na via glicolítica, catalisada pela enzima **triose-fosfato-isomerase**, para gerar outro **GAP**. As reações seguintes serão as reações da via glicolítica a partir da sexta reação e vai até a décima reação para produção de piruvato.

8.2. METABOLISMO DA GALACTOSE

A galactose entra na via glicolítica, **no fígado**, através das reações catalisadas pelas enzimas **galactocinase** e **UDP-galactose-uridiltrasferase**. A sequência reacional envolvendo galactose é responsável não somente por sua entrada na via glicolítica, mas, também, para produção de galactose nas glândulas mamárias, quando funciona em sentido inverso:



A galactose é uma hexose necessária à produção do leite. Vejamos no esquema no esquema da Figura 22:

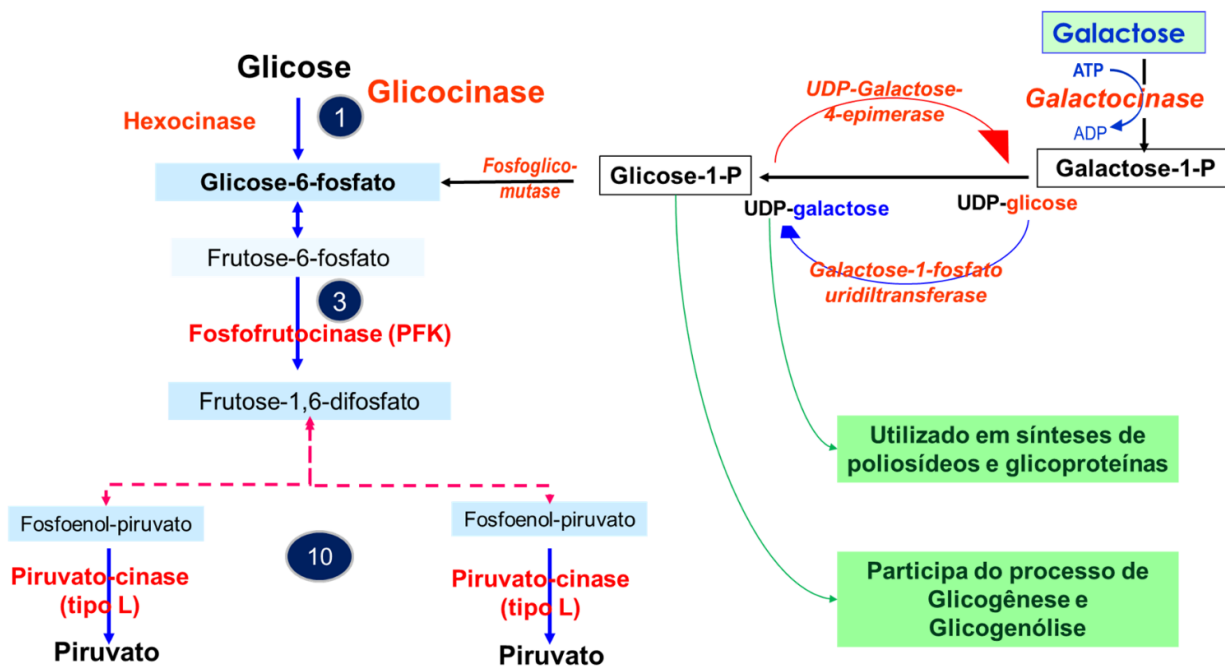


Figura 22: Esquema do metabolismo da galactose.



A *galactocinase* permite a fosforilação da galactose, transformando-a em **galactose-1-fosfato** (ou galactose-1-P). No fígado humano, pela ação da *Galactose-1-fosfato-uridiltransferase*, a galactose-1-fosfato reage com a **UDP-glicose** e se transforma **UDP-galactose** gerando a glicose-1-fosfato. O interessante desta reação é que a **UDP-glicose** não é consumida na reação anterior, pois sua conversão a **UDP-galactose** é imediatamente desfeita por reação de isomerização, catalisada pela *enzima UDP-Galactose-4-epimerase* regenerando a **UDP-glicose** do passo anterior. Enquanto isto, a molécula de **Glicose-1-P** que foi gerada, por será convertida a glicose-6-fosfato, pela ação da enzima *fosfoglicomutase*, pertencente da via glicolítica. Desta forma é possível a entrada da galactose na via glicolítica.

8.3. METABOLISMO DA MANOSE

A manose, um derivado da digestão de polissacarídeos, entra na via da glicólise através da fosforilação da manose, catálise da enzima hexocinase, e pela isomeração da Manose-6-fosfato em Frutose-6-fosfato – um intermediário da via glicolítica. Veja a reação no esquema da Figura 23:

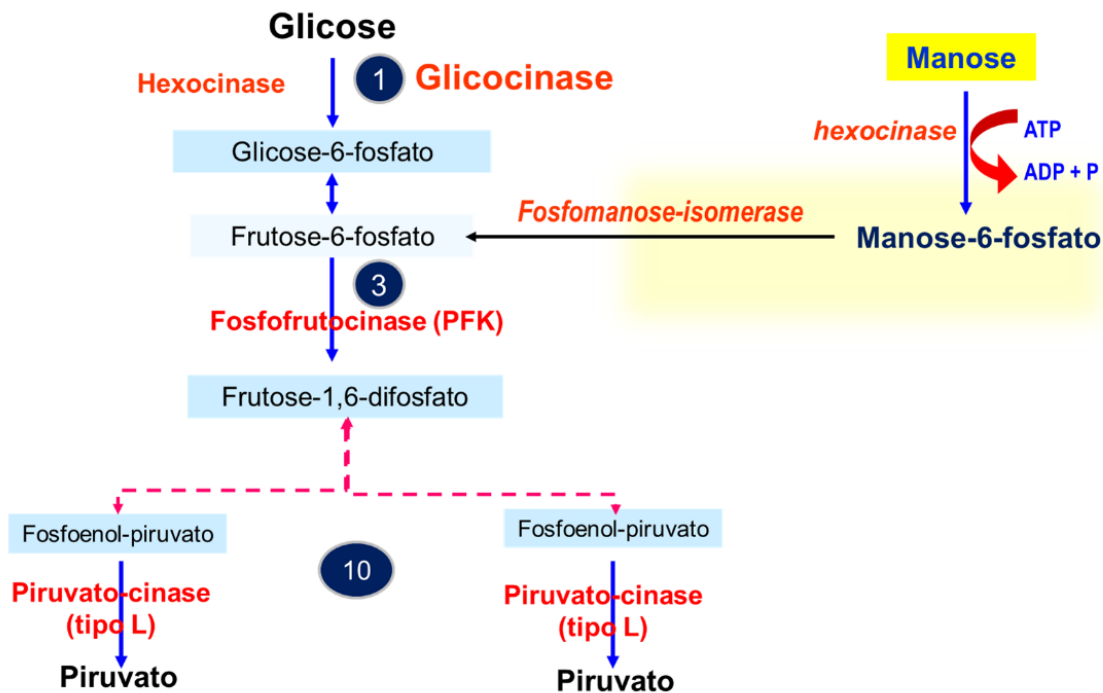


Figura 23: Esquema do metabolismo da manose.



PROCESSOS AERÓBIOS ENVOLVENDO GLICOSE

Um dos destinos do piruvato é o processo de **Respiração Celular** que ocorre na mitocôndria das células em presença de oxigênio (processo aeróbio). Tal processo, no entanto, pode fazer uso tanto de glicoses quanto de ácidos graxos ou de alguns tipos de aminoácidos. O ponto em comum, ou ponto de convergência das vias catabólicas (reveja na Figura 5) é a formação do substrato **Acetil-CoA** (Acetil Coenzima A), substância que desencadeia os próximos passos do processo de respiração celular na mitocôndria.

Do ponto de vista bioquímico, a Respiração Celular é um processo de conversão de energia química, dos substratos ricos em energia, em moléculas de **ATP**, e que, durante o processo de respiração celular, o gás oxigênio (O_2) é consumido e moléculas de água, **H₂O**, e **gás CO₂** são produzidos e liberadas.

A respiração celular é um processo grande que envolve desde as reações que acontecem nas células até chegar à parte do processo do ponto de vista fisiológico, quando o CO_2 produzido na mitocôndria é transportado pela corrente sanguínea até os pulmões. Nesta ocasião haverá uma troca entre o gás oxigênio, (O_2), e gás carbônico, (CO_2). No final, o CO_2 será liberado através dos pulmões pelo processo de **ventilação pulmonar** (que é a nossa respiração). Vejamos o passo a passo da respiração celular nos próximos tópicos!

9. DESCARBOXILAÇÃO DO PIRUVATO

Quando se usa glicose como substrato energético para o processo de Respiração Celular, as reações sempre serão iniciadas pela via Glicolítica que só ocorre de forma **anaeróbia** no citoplasma das células (ou citosol das células). No entanto, o processo continua e termina na mitocôndria, de forma **aeróbia**.

Veja, no esquema da Figura 24, que a via glicolítica é realizada no compartimento citoplasmático da célula (lado esquerdo da imagem). Após ocorrer a glicólise, a molécula de glicose é quebrada em moléculas de piruvatos no citoplasma da célula – **processo anaeróbio**. Se o processo continua em meio não oxigenado, os piruvatos serão convertidos a lactatos ainda no citoplasma, finalizando esta via metabólica. Quando em presença de oxigenado, o comportamento do meio reacional mudará a rota metabólica, fazendo com que os piruvatos sejam transportados para a matriz mitocondrial para realizar as vias metabólicas da Respiração Celular: 1) descarboxilação dos piruvatos; 2) Ciclo de Krebs; 3) Fosforilação Oxidativa. A grande vantagem do processo aeróbio é a produção de maiores quantidades de ATP na mitocôndria.



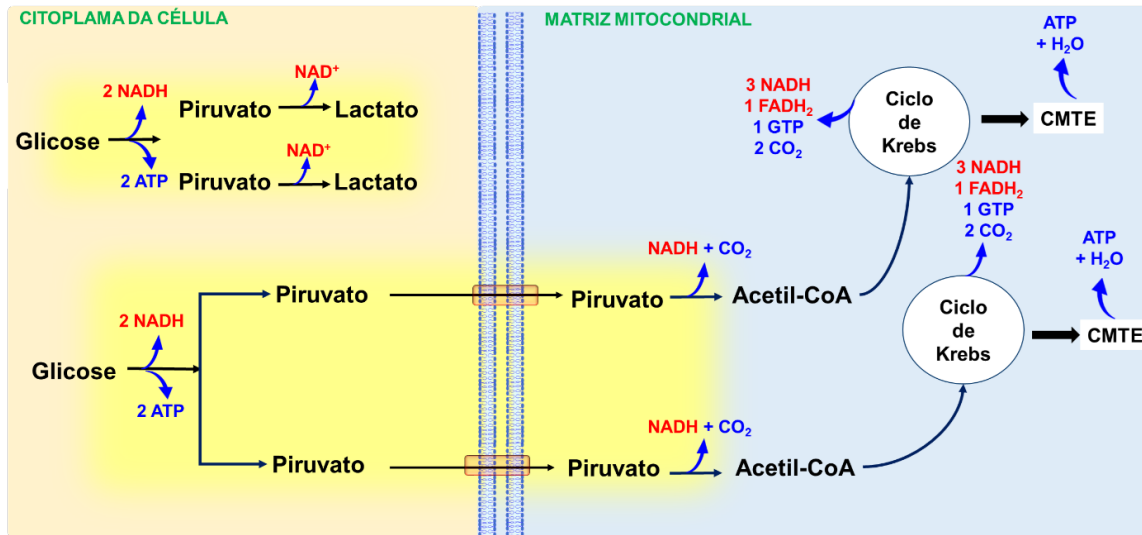


Figura 25: Transportador transmembranar – piruvato-translocase.

Quando a demanda por energia aumenta em organismo e o meio reacional oxigenado é favorecido, os produtos da glicólise (piruvatos) serão transportados para dentro da mitocôndria, desencadeando a Respiração Celular. Isto ocorre porque o de oxigênio intensifica a produção de um transportador intermembrana específico para piruvato – o piruvato translocase (Figura 25). Este transportador permite a entrada dos piruvatos na mitocôndria quando se requer uma demanda maior por energia e em meio aeróbio.

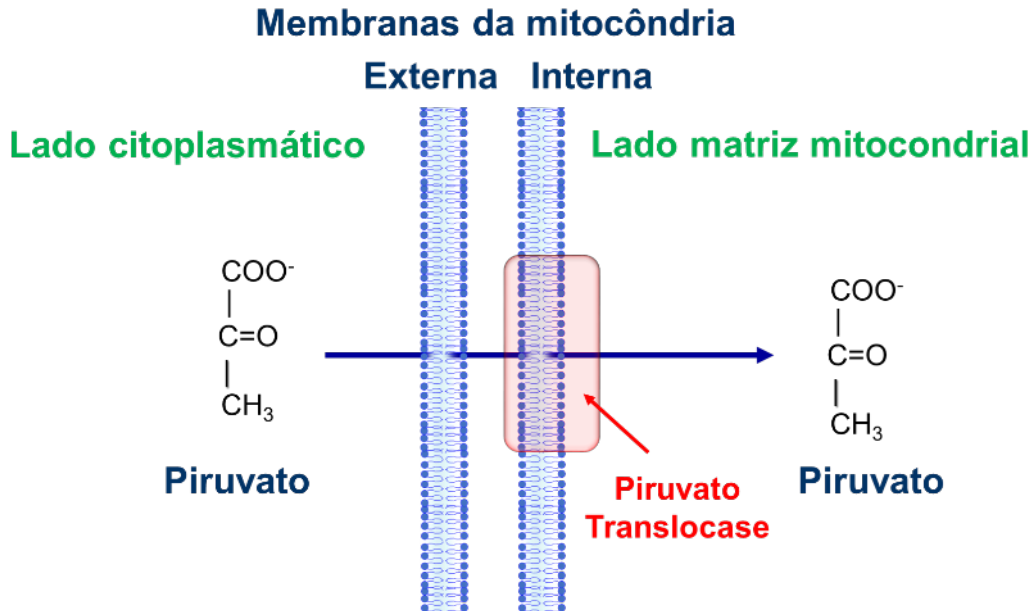
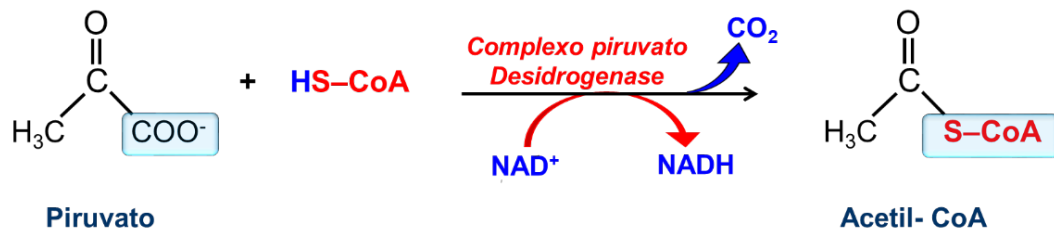


Figura 25: Transportador transmembranar – piruvato-translocase.

Durante a respiração celular, os piruvatos são convertidos a moléculas de Acetil-CoA – processo conhecido por **Descarboxilação do Piruvato**. Na verdade, descarboxilar significa retirar o grupo **-COO-** (carboxílico) da molécula do piruvato. A retirada desse grupo **-COO-** implica na



saída de uma molécula de CO_2 (gás carbônico). Veja a reação de descarboxilação:



Como houve uma quebra de ligação química, o conteúdo energético, elétrons (e^-) e prótons, (H^+) serão usados para formar a molécula carreadora no seu estado redutor, o **NADH**, enquanto o **piruvato** se transforma em **Acetil-CoA**. Embora tenhamos apenas uma única reação para representarmos a descarboxilação do piruvato, o processo completo envolve mais de uma reação que só ocorrem de forma acopladas e em presença do **complexo enzimático piruvato desidrogenase** (formado por três enzimas específicas e cinco coenzimas). Significa dizer que a conversão de piruvato a Acetil-CoA é complexa e que precisa de mais de uma reação para garantir formação do Acetil-CoA.

O que estamos querendo dizer é que apresentamos aqui apenas uma simplificação das reações de descarboxilação do piruvato. Na verdade, as etapas acopladas do processo envolvem: **(1)** descarboxilação do piruvato, **(2)** oxidação do produto intermediário formado na descarboxilação do piruvato, e a última reação é a **(3)** formação do Acetil-CoA, através da transferência de uma molécula de **coenzima A** para o produto da reação de oxidação anterior. Não entraremos em detalhes sobre estas reações neste conteúdo!

Após a descarboxilação do piruvato, outras vias são desencadeadas na mitocôndria. O próprio Acetil-CoA, formada na mitocôndria, é a responsável por acionar as reações metabólicas do **Ciclo de Krebs** – via cíclica da cadeia respiratória. Isto acontece quando o Acetil-CoA reage com uma molécula que já existe na matriz mitocondrial, o **oxaloacetato**.

Resumindo: duas moléculas de piruvatos oriundas da glicólise entram na matriz mitocondrial por meio de um transportador intermembrana – o piruvato translocase. Cada piruvato é descarboxilado, liberando um o gás CO_2 , e transformado em molécula de Acetil-CoA. Essa conversão requer a quebra de um dos carbonos da molécula de piruvato, cujos prótons e elétrons são aceitos pelo NAD^+ (estado oxidado) resultado na formação de um **NADH** (estado reduzido). Vejamos, no próximo tópico, a continuação da Respiração Celular através do **Ciclo de Krebs**.



10. CICLO DE KREBS

O Ciclo de Krebs ocorre dentro da mitocôndria, através de uma sequência de oito passos reacionais catalisadas por enzimas específicas. O objetivo desta via é oxidar uma molécula de Acetil-CoA por vez. Na verdade, parece um desperdício bioquímico usar oito reações enzimáticas para quebrar a estrutura do Acetil que contém apenas dois carbonos ($\text{CH}_3\text{CO-S-CoA}$):

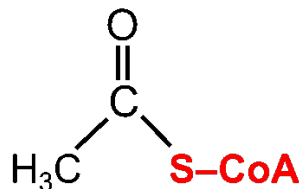


Figura 26: Molécula de Acetil-CoA.

A resposta a essa possível indagação está em alguns princípios básicos da química orgânica. Embora uma molécula de acetil tenha uma cadeia carbônica pequena, com somente dois carbonos (Figura 26), esta simplicidade estrutural a torna resistente a reações químicas e sua quebra poderia acontecer em meios não compatíveis fisiologicamente. Desta forma, a natureza criou, sabiamente, um sistema reacional cíclico capaz de quebrar as ligações de seus carbonos para gerar CO_2 , além de ser capaz de regenerar o próprio substrato inicial – sistema chamado de **ciclo do ácido cítrico** (também conhecido por **ciclo de Krebs** em homenagem a Hans Krebs, o bioquímico que identificou o ciclo do ácido cítrico e também o ciclo da ureia).

O processo que ocorre no ciclo de Krebs acaba sendo econômico por ser uma via metabólica cíclica, diferente da via linear glicolítica, ou seja, o seu substrato sempre será regenerado ao final do processo. O objetivo é quebrar a estrutura inicial do **Acetil-CoA**, que contém dois carbonos, para resgatar o seu conteúdo energético, nas formas de **NADH** e **FADH₂**, além de liberar os carbonos na forma de CO_2 .

O ciclo de Krebs é fundamental a todos os processos de oxidação aeróbios das moléculas energéticas, portanto ele estará presente no catabolismo aeróbio de glicoses como também dos ácidos graxos e de qualquer outra molécula que possa produzir Acetil-CoA. Além disso, o ciclo de Krebs também é importante em biossínteses, sendo uma importante fonte de moléculas precursoras (blocos de construção) para uma grande quantidade de biomoléculas do organismo.

Veja o esquema da via cíclica do ciclo de Krebs na Figura 27. Para um melhor entendimento das reações do ciclo de Krebs, podemos dividi-lo em dois estágios:



1º ESTÁGIO

O primeiro estágio começa com a reação de condensação de **Acetil-CoA** (contém 2 carbonos) com **oxaloacetato** (contém 4 carbonos) existente na mitocôndria, gerando a molécula de **citrato** que contém 6 carbonos. Essa primeira reação desencadeia as demais reações enzimáticas do Ciclo de Krebs. Este primeiro estágio vai até a liberação dos dois átomos de carbonos na forma de CO_2 , através de reações de **descarboxilação oxidativa**. Durante o processo, duas moléculas de **NADH** são produzidas ao receber os elétrons e prótons durante as reações de oxidação-redução. Desta forma, o conteúdo energético da oxidação (elétrons e H^+) é resgatado pelo NADH - molécula transportadora de elétrons.

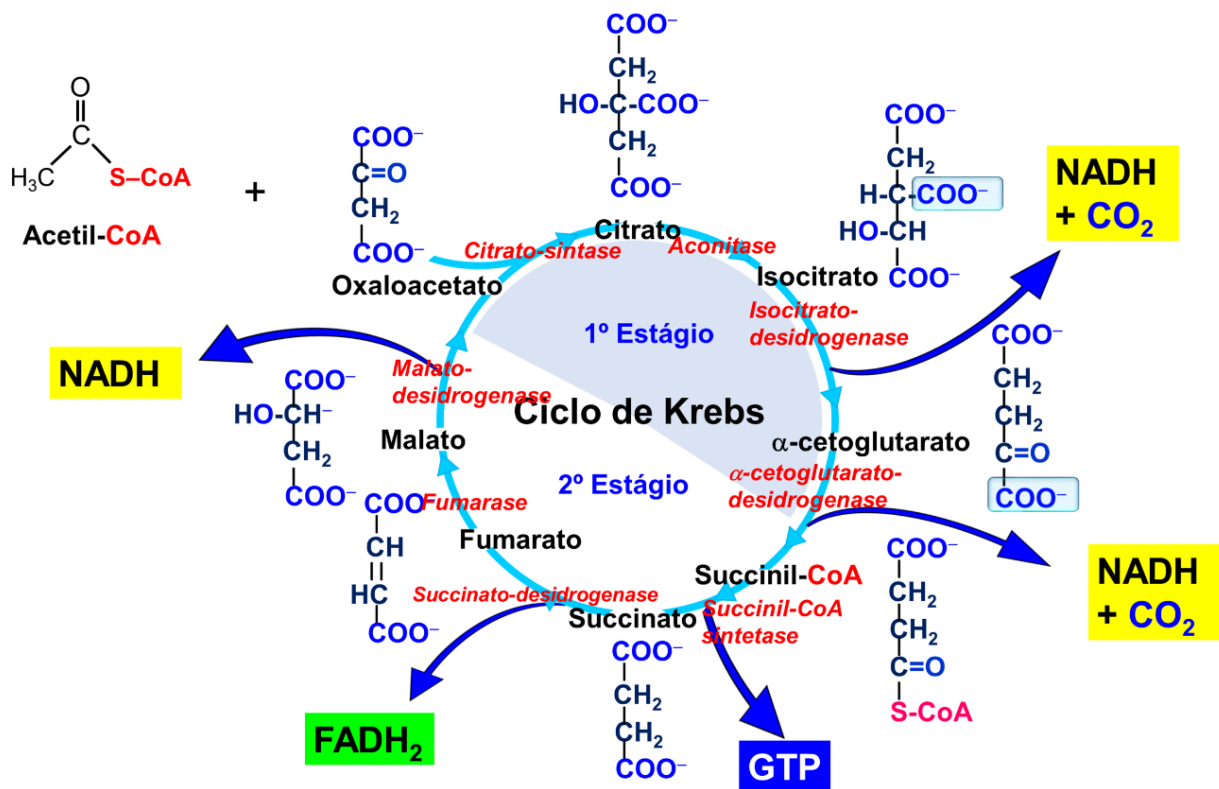


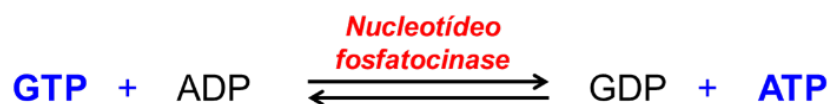
Figura 27: Esquema do Ciclo de Krebs. **Fonte:** Da autora, baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.



2º ESTÁGIO

O segundo estágio é responsável pela regeneração do oxaloacetato que acontece por meio de uma sequência de reações enzimáticas a partir do final do primeiro estágio, na 5ª reação do ciclo, quando succinil-CoA se transforma em succinato, produzindo uma molécula de energia – a **GTP** (Guanosina trifosfato). Esta molécula também é um tipo de nucleotídeo, tal qual o **ATP**, no entanto ela não é usada prontamente como energia. A molécula de GTP precisa ser transformada em ATP para ser disponível como energia. As reações finais do ciclo são oxidações (reações 6, 7 e 8) para regenerar o oxaloacetato. Na 6ª reação, a oxidação do **Succinato** resulta na produção de **FADH₂**, ou seja, mais uma molécula transportadora de elétrons. A última reação, quando o oxaloacetato é regenerado, também resulta na produção de mais uma molécula de NADH. O conteúdo energético das oxidações (elétrons e H⁺) é resgatado pelas moléculas transportadoras de elétrons - NADH e FADH₂. Ao final do processo, todos os carbonos foram liberados na forma de **CO₂**.

A GTP é transformada em **ATP**, fora do Ciclo de Krebs, para que possa ser usada como energia útil pelas células. A reação faz uso da enzima **nucleotídeo fosfatocinase**:

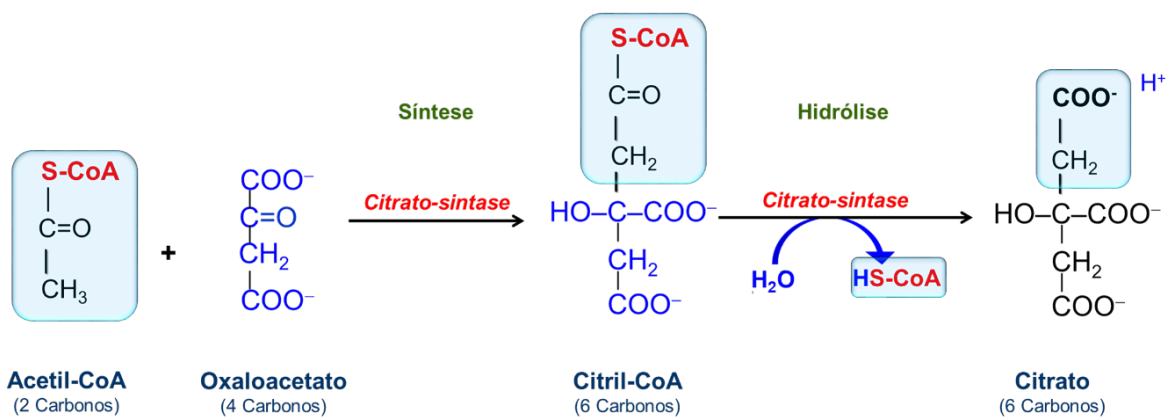


Veja agora as reações do Ciclo de Krebs com suas enzimas específicas, a seguir:

10.1. REAÇÕES DO CICLO DE KREBS

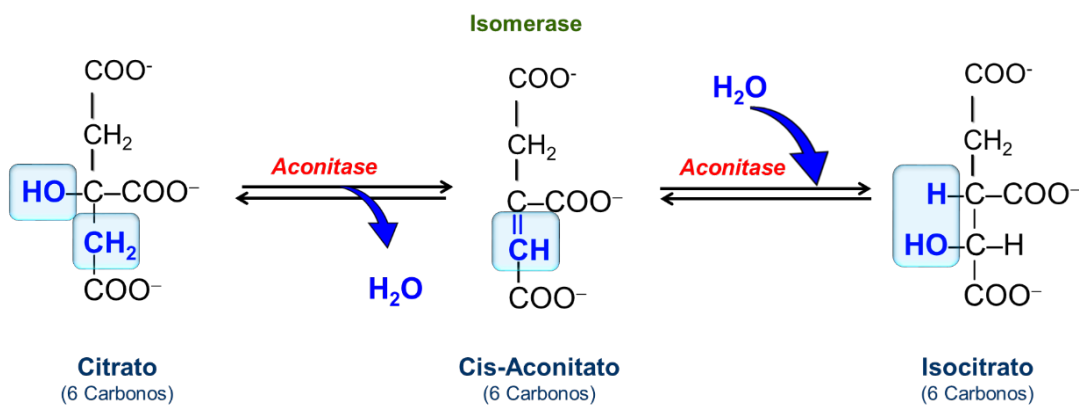
1ª REAÇÃO

O início do ciclo ocorre quando o Acetil-CoA reagem com o oxaloacetato presente na mitocôndria formando o intermediário citril-CoA. Trata-se de um reação de síntese do citril seguida de hidrólise para liberar o grupo Coenzima A e formar o Citrato. A reação é catalisada pela enzima **citrito-sintase** (uma ligase).



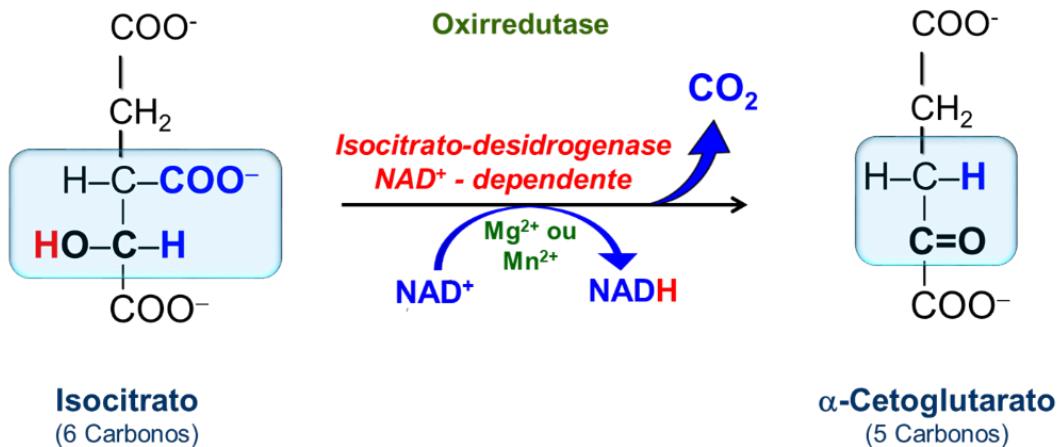
2ª REAÇÃO

Nesta etapa o Citrato será isomerizado para formar a estrutura do Isocitrato, um tipo de substrato mais oxidável do que o Citrato, permitindo a próxima reação conseguir remover o seu grupo carboxila. O processo é catalisado pela enzima **aconitase** (uma isomerase).



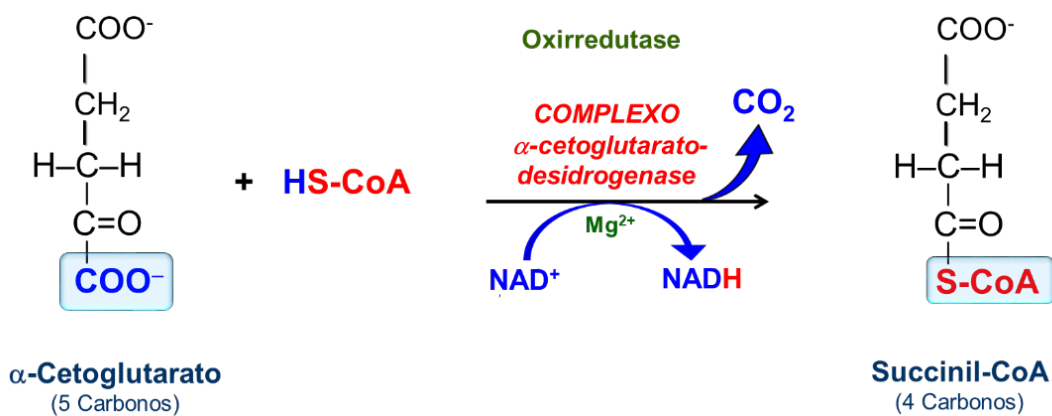
3ª REAÇÃO

A oxidação do Isocitrato ocorrerá através de uma reação de oxidação-redução em presença da enzima *Isocitrato-desidrogenase NAD⁺-dependente*. O grupo COO⁻ será removido da cadeia do Isocitrato e liberado na forma de CO₂. O resultado disso é a oxidação do Isocitrato à alfa-cetoglutarato e produção de NADH.



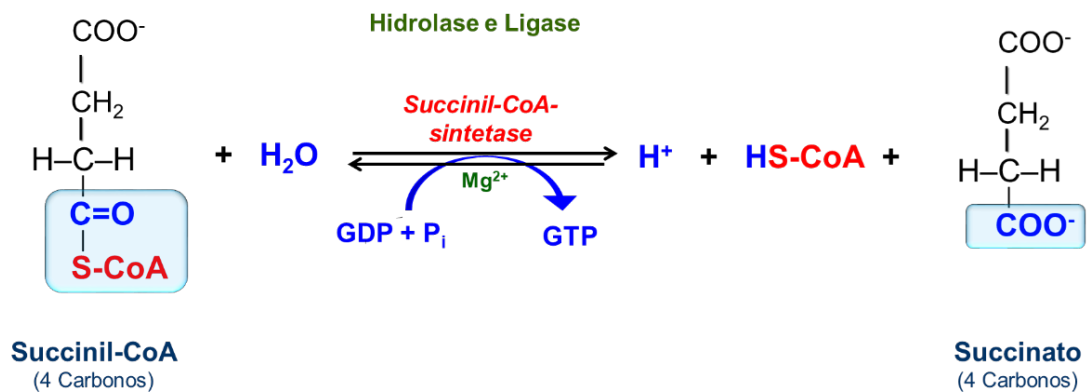
4ª REAÇÃO

Na sequência, alfa-cetoglutarato será oxidado à Succinil-CoA e da mesma forma que a reação de oxidação-redução anterior, um grupo COO⁻ será removido e CO₂ será liberado, com produção de mais uma molécula de NADH. O processo é catalisado pela enzima oxidorrredutase *complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase*.



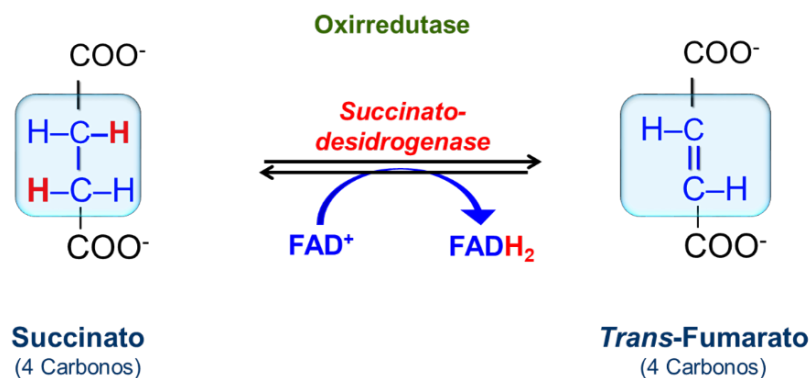
5ª REAÇÃO

A partir desta etapa e nas etapas seguintes, as moléculas passarão por transformações até regenerarem o substrato inicial. Nesta reação, o Succinil-CoA será hidrolisado para remover o seu grupo Coenzima A e se transformar em Succinato. O processo é catalisado pela enzima *Succinil-CoA sintetase*. Com isto haverá a produção de uma molécula de energia na forma de GTP na reação acoplada. Observe que neste ponto a reação é reversível, ou seja, pode acontecer no sentido inverso, dependendo das demandas do meio reacional.



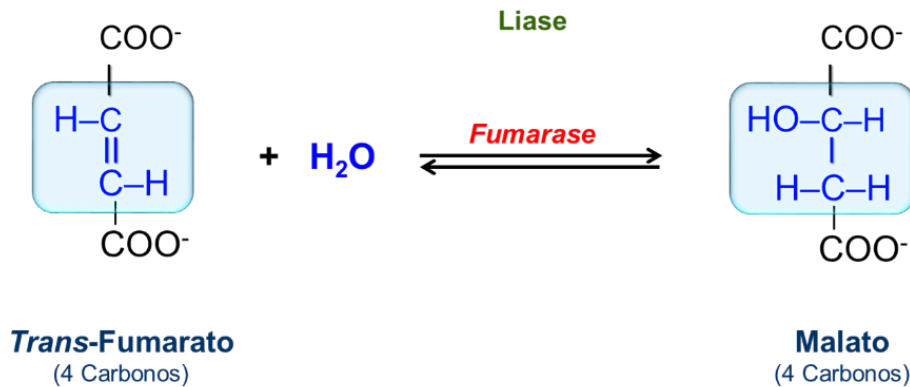
6ª REAÇÃO

Nesta reação ocorre oxidação do Succinato à trans-fumarato e formação de uma molécula de FADH₂. O processo é catalisado pela enzima oxidorredutase *Succinato-desidrogenase*.



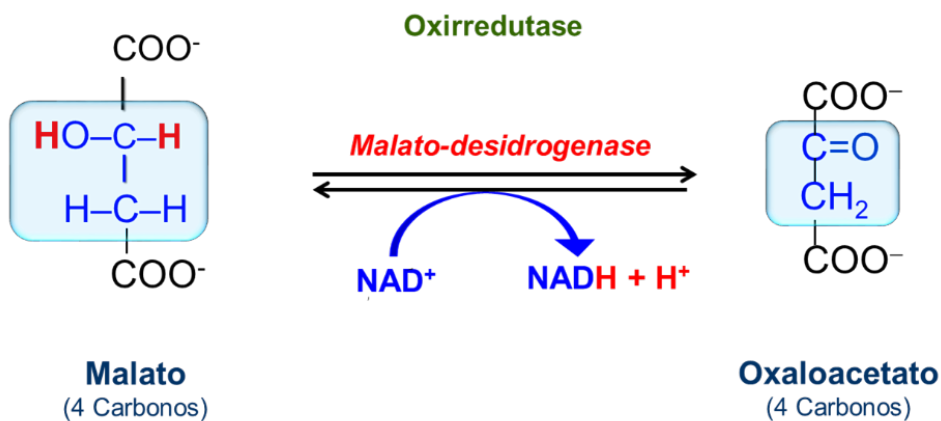
7ª REAÇÃO

Nesta reação o trans-fumarato é convertido à Malato catalisado por uma enzima liase *fumarase*. Esta enzima consegue inserir um grupo químico (no caso a molécula de água) na estrutura do trans-fumarato através da quebra de uma das ligações da dupla entre os seus carbonos. Desta forma ela consegue transformar a molécula em Malato.



8ª REAÇÃO

Na última reação do ciclo, a enzima *malato desidrogenase* irá oxidar o malato, transformando-o em oxaloacetato. Este processo não é favorável, pois a reação é endergônica com $\Delta G^\circ = +7,1$ kcal/mol. No entanto, a primeira reação do ciclo para formar Citrato, catalisada pela citrato-sintase, é favorável à síntese por condensação do Acetil-CoA ao oxaloacetato formando o Citrato - reação é exergônica com $\Delta G^\circ = -7,7$ kcal/mol. Desta forma, a concentração de oxaloacetato é sempre muito baixa, e isto faz com a regeneração do oxaloacetato, na última reação do ciclo, seja favorável a cada rodada de reações do ciclo.



Portanto, a produção de **oxaloacetato** se mantém em um muito nível baixo, mas permanente na mitocôndria, permitindo a continuidade das reações do ciclo de Krebs. Quando a molécula de **Acetil-CoA** não é usado, ele é transportado para o **fígado**, onde entrará em vias de sínteses (processos anabólicos) para produção de ácidos graxos e posterior síntese de TG (**lipogênese**). São etapas importantes para produção de gorduras a partir do excesso de carboidratos, ou de **corpos cetônicos**, bem como de biossíntese de esteroides. Veremos, nos tópicos seguintes, como o **NADH** e **FADH₂** podem ser transformados em ATP ao entrarem na cadeia mitocondrial transportadora de elétrons – a CMTE.

Resumindo: Cada Acetil-CoA que reage com um oxaloacetato desencadeia as reações de um ciclo de Krebs. As reações do ciclo resultam na formação de: **3 NADH**, **1 FADH₂** e **1 GTP**, e liberação de **2 CO₂**.

10.2. REGULAÇÃO DO CICLO DE KREBS

Em vários tecidos, a primeira reação do ciclo de Krebs é determinante na velocidade desta via catabólica. Outros pontos do ciclo de Krebs também são controlados por efetores positivos (induzindo a velocidade catalítica) e negativos (inibindo a ação catalítica). Existem três pontos de regulação enzimática no ciclo de Krebs (**isocitrato desidrogenase**, **citrato-sintetase** e **α -cetoglutarato desidrogenase**) e um ponto enzimático fora e anterior ao ciclo de Krebs (**complexo piruvato-desidrogenase**).

Vejamos (Figura 28):

- A quantidade de **Acetil-CoA** disponível para o **ciclo de Krebs**, oriunda do catabolismo de glicoses (a partir da glicólise no estado alimentado) ou dos ácidos graxos (a partir da beta-oxidação no estado de jejum) é um ponto importante de biodisponibilidade de substrato para iniciar o ciclo. O **complexo piruvato-desidrogenase** que catalisa a conversão de piruvato a **Acetil-CoA** (reação na mitocôndria fora do ciclo de Krebs) é estimulado positivamente por níveis energéticos baixo (presença de **ADP**), pela entrada do **piruvato** na mitocôndria e pelos íons cálcio. Sua ação é inibida pelo excesso de **Acetil-CoA**, e pelo aumento de **ATP** e **NADH** na mitocôndria. O Acetil-CoA também pode ser disponibilizado por catabolismo lipídico, através dos ácidos graxos ativados – os Acil-CoA Graxos.
- A **isocitrato-desidrogenase (IDH)** é o principal ponto de controle do ciclo de Krebs, sendo considerado o 'marca-passos' do processo. Ela é estimulada pela presença de ADP e inibida alostericamente pelos níveis elevados de energia (ATP e NADH). Desta forma, quando os níveis energéticos são alcançados, haverá um acúmulo de **citrato** não convertido a **isocitrato**, indicando que o citrato deve sair da mitocôndria para o citoplasma da célula. Assim, o citrato poderá ser usado em



vias anabólicas para sínteses de outras moléculas. Além disso ele será usado como efetor negativo inibindo a *fosfofrutocinase* na via glicolítica. (Reação 3 da glicólise).

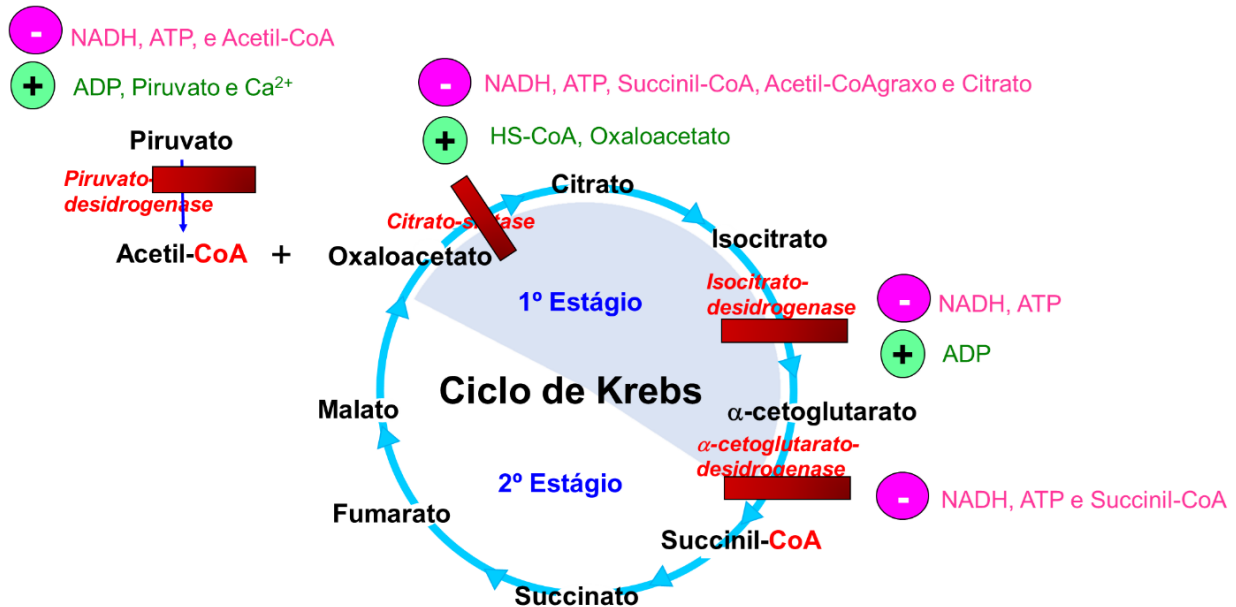


Figura 28: Esquema de regulação do Ciclo de Krebs. **Fonte:** Da autora, baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.

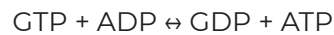
- A atividade catalítica da **citrato-sintase** é inibida por um aumento do seu próprio produto – o citrato. O aumento de citrato evitará a entrada de mais Acetil-CoA no ciclo de Krebs. Ela também é inibida por variações do **succinil-CoA**, dos níveis de energia (ATP e NADH) e pela disponibilidade de Acetil-CoA provenientes da degradação de lipídeos. Uma diminuição do substrato oxaloacetato (OAA) também reduz a ação catalítica desta enzima, pois o meio precisa manter um nível de moléculas de oxaloacetato para favorecer a primeira reação do ciclo de Krebs. O **oxaloacetato** também participa de outras vias metabólicas, como a gliconeogênese e no catabolismo de aminoácidos. A ação catalítica da enzima **citrato-cinase** pode ser acelerada quando se eleva os níveis de **oxaloacetato** e de **Coenzima A**.
- A ação catalítica da **α-cetoglutarato-desidrogenase** é inibida pelo aumento de moléculas de energia, ATP e NADH e, também, produto da reação – o succinil-CoA. As moléculas de **α-cetoglutarato** acumuladas durante a inibição enzimática podem ser utilizadas por outras vias metabólicas na produção de aminoácidos e das bases purínicas.



11. CMTE E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

O processo de respiração celular continua até o ponto em que os produtos gerados no Ciclo de Krebs, (3 **NADH** e 1 **FADH₂**) serão convertidos a **ATP** na etapa final do processo, na **fosforilação oxidativa**.

As moléculas de NADH e FADH₂ precisam de meios mais sofisticados para transformar o seu conteúdo energético careado (**elétrons e prótons**) em ATP. Enquanto isso, o **GTP** gerado no ciclo de Krebs se convertem a ATP de forma simples, reação catalisada pela enzima *nucleotídeo-fosfatocinase*:



A **fosforilação oxidativa** é o processo de síntese de ATP que ocorre na **Cadeia Mitocondrial Transportadora de Elétrons** – **CMTE**. A CMTE é formada por quatro complexos multienzimáticos transportadores de elétrons: Complexo I (*NADH-Desidrogenase*), Complexo II (*Succinato-Desidrogenase*), Complexo III (*Citocromo c redutase*) e Complexo IV (*Citocromo c-Oxidase*) e mais um complexo (ou complexo V) de síntese de ATP (*ATP-sintase*), dispostos ordenadamente na membrana interna da mitocôndria (Figura 29).

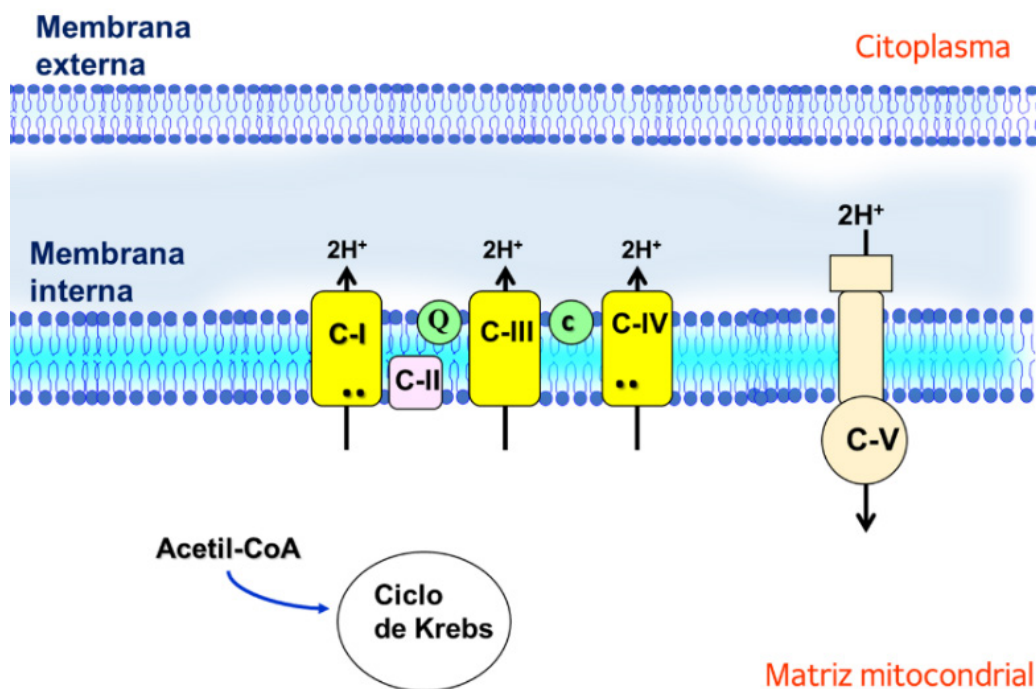


Figura 29: Cadeia mitocondrial transportadora de elétrons - CMTE.



O que ocorre na CMTE, na verdade, é um processo de oxidação dessas moléculas nucleotídeas NADH e FADH₂, ao liberarem seus prótons e elétrons para se transformarem em moléculas oxidadas, NAD⁺ e FAD⁺, respectivamente, através dos sistemas energéticos de oxidação-redução:



O **NADH** tem afinidade química pelo **complexo I** (*NADH-Desidrogenase*), enquanto o **FADH₂** tem afinidade pelo **complexo II** (*Succinato-Desidrogenase*). Isto causa uma diferenciação na produção energética no final do processo. Veja porquê! Acompanhando o esquema da Figura 30, observe que o ciclo de Krebs libera os seus produtos na matriz mitocondrial, o NADH e o FADH₂. Estas moléculas seguirão em direção à cadeia mitocondrial transportadora de elétrons, na membrana interna mitocondrial, onde se encontram os complexos de suas respectivas afinidades químicas.

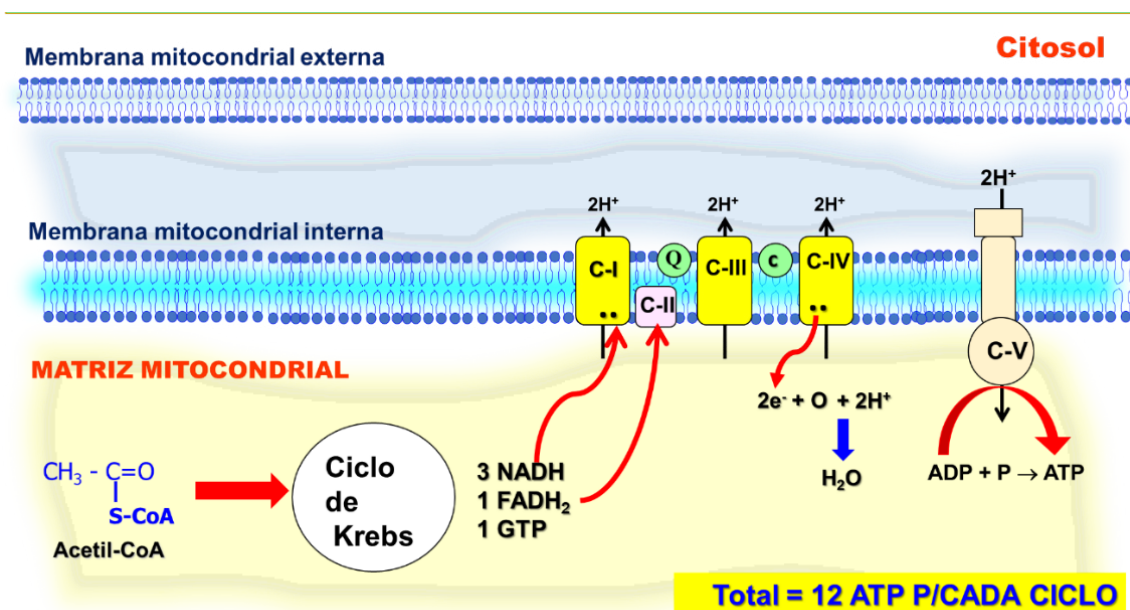


Figura 30: Movimento de elétrons através dos complexos da CMTE.

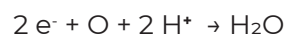
O NADH irá transferir o seu conteúdo energético (um par de elétrons e um par de prótons) ao **complexo I**. Desta forma a cadeia mitocondrial irá impulsionar o fluxo desses elétrons até o final da cadeia, no **complexo IV**. Os elétrons deixados pelo NADH no **complexo C-I** serão transferidos para o complexo **C-II** que, por sua vez, irá transferir para o complexo **C-III** e que, por conseguinte, transferirá para o complexo **C-IV**. Isto ocorre porque cada complexo se oxida,



perdendo os elétrons para o complexo seguinte, garantindo assim um certo fluxo de elétrons em um único sentido, ou seja, os elétrons se movam ao longo da cadeia partindo do C-I até chegar ao C-IV.

Além disso, cada complexo, ao liberar os elétrons para o próximo complexo, torna-se pobre em energia e fica novamente disponível para receber novas moléculas carregadas de elétrons, tornando o processo contínuo, enquanto o organismo estiver precisando de uma demanda de energia.

Ao chegar no **complexo IV** os **elétrons** serão recebidos por átomos de oxigênio e hidrogênio, resultando na formação de uma **molécula de água**.



É claro que você deve estar-se perguntando, agora, onde está a produção de energia nesta história toda?

O ponto importante é que essa entrada de **elétrons** no **complexo C-I** da membrana, deixados pelo NADH, torna a membrana carregada negativamente, o que permite a movimentação, concomitante, de pares de prótons ($H^{+}H^{+}$) através da membrana, no sentido matriz ao espaço intermembranar. Esta movimentação de prótons induzida pelas cargas negativas é chamada de **bombeamento de pares de prótons $H^{+}H^{+}$** que acontece através dos complexos I, III e IV para o lado intermembranar da mitocôndria (Figura 31).

O processo de bombeamento de pares de prótons ocorre porque os **complexos I, III e IV**, especificamente, possuem canais de bombeamento, visto que seus complexos fazem o contato entre o lado matriz com o lado intermembranar. O mesmo não acontece com o **complexo II** que só faz contato apenas com o lado matriz, veja nas Figuras 30 e 31.

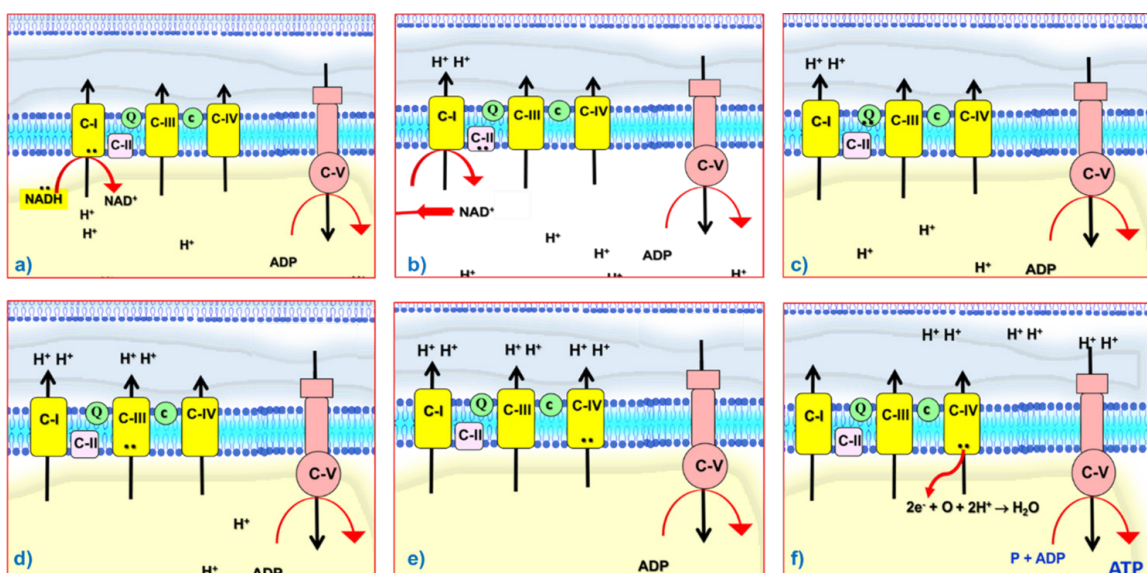


Figura 31: Esquema da sequência de bombeamento de pares de prótons através dos complexos da CMTE.



A produção de energia só ocorre quando todos prótons (H^+) retornam ao lado matriz mitocondrial (Figura 31(f)), através do **complexo V (ATP-sintase)**. Nesta ocasião, o fluxo de prótons retornando pelo C-V cria um potencial químico capaz de gerar energia para ligar um grupo fosfato a uma molécula de ADP gerando **ATP** - processo conhecido por **Fosforilação Oxidativa**.

A teoria propõe que a quantidade de **ATP** produzida pela **fosforilação oxidativa** é proporcional a quantidade de prótons do lado intermembrana que, ao retornam para a matriz mitocondrial através do **complexo ATP-sintase** (Complexo V), geram uma força motriz capaz de ligar o ADP ao grupo fosfato P produzindo o ATP.

Vamos descrever a sequência reacional para uma molécula de NADH que chega a CMTE:

- Cada NADH deixa um par de elétrons em C-I e este par de elétrons segue o fluxo de transferência de elétrons da membrana até chegar ao **C-IV**.
- Em C-IV esses elétrons produzirão uma molécula de água ao reagirem com o oxigênio disponível.
- Enquanto isto, cada complexo (I, III e IV) bombeia um par de prótons (H^+H^+) para o lado intermembranas, totalizando 3 pares de prótons para cada molécula de NADH que inicia o processo.
- Ao retornarem à matriz através do **complexo V (ATP-sintase)**, os pares de prótons (H^+H^+), induzirão a produção de ATP na matriz mitocondrial.

Existe uma probabilidade percentual de produção de **ATP** equivalente à quantidade pares de prótons (H^+H^+) que são bombeados pelos complexos I, III e IV, e que retornam à matriz mitocondrial pelo Complexo V, onde ocorre a produção do ATP. Esta probabilidade sugere que cada par de prótons (H^+H^+) que retorna pelo complexo V é capaz de produzir uma molécula de ATP. Embora não nos interesse os detalhes teóricos acerca desta probabilidade energética, em nossos estudos, contudo, podemos quantificar os **ATP's** produzidos a partir dos produtos gerados pelo ciclo de Krebs, **3 NADH e 2 FADH₂**.

Acompanhe o processo através da Figuras 31(a) a 31(f). Quando um **NADH** libera um par de elétrons, **2e⁻ (••)** no Complexo I, e esse par de elétrons bombeará três pares de prótons, 3 (H^+H^+) ao longo da cadeia, pelos Complexos I, III e IV, resultando em 6 H^+ no lado intermembrana. Ao retornarem para o lado matriz, cada um destes 3 pares (H^+H^+), produzirá 1 ATP, totalizando 3 ATP por molécula de NADH.

1 NADH (em C-I) libera → 1 par de elétron (••) bombeia → 3 (H^+H^+) retornam em **C-V**, produzindo
→ **3 ATP**



Quando falamos em três molécula de NADH chegando ao complexo I teremos então que triplicar o número de ATP's, ou seja, **3 NADH (em C-I)** libera \rightarrow 3 pares (••) bombeiam \rightarrow 9 (H^+H^+) retornam em **C-V**, produzindo \rightarrow 9 **ATP**.

Ao contrário da NADH, a molécula de **FADH₂** não deixa os seus elétrons no complexo enzimático **C-I**, mas sim no complexo **C-II**. Este fenômeno é suficiente para que altere este quantitativo de **ATP** produzido através da fosforilação oxidativa, no complexo V. Neste caso, os elétrons caminham pelos **complexos II, III e IV**, evitando a passagem pelo complexo I. Como somente os complexos III e IV, neste caso, podem bombear pares de prótons (H^+H^+) para o espaço intermembrana, isto resulta em uma quantidade menor de prótons bombeados, ou seja, dois pares de prótons, 2 (H^+H^+). Vejamos o processo resumido na Figura 32:

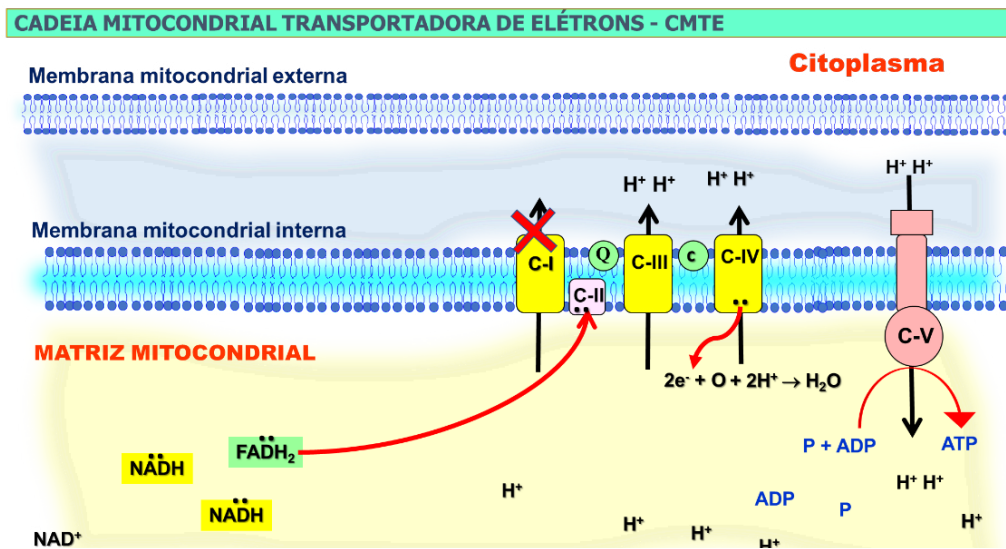


Figura 32: Afinidade do FADH₂ pelo complexo C-II.

Quando um **FADH₂** libera um par de elétrons, **2e⁻** (••) no Complexo II (Figura 32), este par de eletros é transferido para o complexo III, e só então o primeiro par de elétrons será bombeado para o lado intermembrana, seguido o outro para bombeado através do complexo IV. Ao final serão totalizados dois pares de prótons, 2 (H^+H^+), ao longo da cadeia, através dos Complexos III e IV, resultando em 4 H^+ no lado intermembrana. Ao retornarem para o lado matriz, cada um destes 2 pares (H^+H^+), produzirá 1 ATP, totalizando 2 ATP por molécula de FADH₂.

1 FADH₂ (em C-II) libera \rightarrow 1 par (••) bombeia \rightarrow 2 (H^+H^+) retornam em **C-V**, produzindo \rightarrow 2 **ATP**.



Movimentação de prótons causados pelos NADH para produção de ATP's

- O **NADH** deixa seu par de elétrons no complexo **C-I**.
- Cada par de elétrons bombeia **6 H⁺** para o espaço intermembrana (de dois em dois) ao longo dos canais **C-I, C-III e C-IV**.
- Cada par **H⁺H⁺**, ao retornar a matriz mitocondrial por meio do complexo **C-V** consegue produzir **1 ATP**.
- Se o **NADH** consegue bombear **6 H⁺** então ele irá produzir, indiretamente, **3 ATP**.

Movimentação de prótons causados pelos FADH₂ para produção de ATP's

- O **FADH₂** deixa seu par de elétrons no complexo **C-II** (o qual não consegue bombear prótons para o lado de fora da matriz mitocondrial. Então seus elétrons seguem para **C-III**).
- Então, ele conseguirá bombear somente **4 H⁺** para o espaço intermembrana (de dois em dois) ao longo dos canais **C-III e C-IV**.
- Cada par **H⁺H⁺**, ao retornar a matriz mitocondrial por meio do complexo **C-V** produzirá **1 ATP**.
- Se o **FADH₂** consegue bombear **4 H⁺** então ele irá produzir somente **2 ATP**.

Veja o resumo da fosforilação oxidativa na Figura 33:

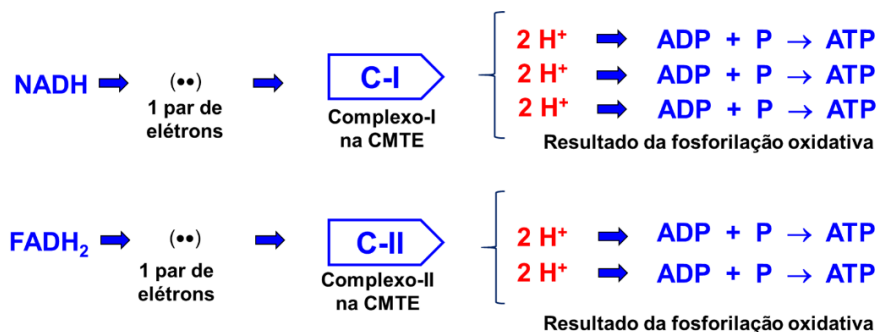


Figura 33: Saldo de ATP durante a fosforilação oxidativa.



Todos esses sistemas usam reações de **oxirredução**. Ao liberar seus conteúdos energéticos (elétrons e prótons, H^+), as moléculas ricas em energia (NADH ou $FADH_2$) volta a ser molécula pobres em energia (NAD^+ ou FAD^+). As transferências ou fluxo de elétrons ao longo dos complexos da cadeia também são realizadas por reações de **oxirredução**.

A liberação das moléculas oxidadas nas formas de NAD^+ ou FAD^+ é importante para garantir que as reações do ciclo de Krebs prossigam. Significa dizer que o meio está precisando produzir energia porque a demanda por energia é levada naquele momento.

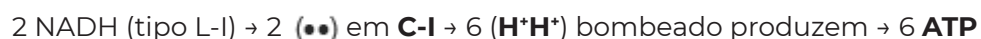
A finalização do processo de **Respiração Celular** acontece com a formação de molécula de **H_2O** no **complexo IV** para cada para de elétrons que chega ao complexo. O oxigênio é o aceptor final dos elétrons. Enquanto isto, as moléculas de CO_2 oriundas da Respiração Celular foram liberadas ao longo do processo, através do ciclo de Krebs e da descarboxilação do piruvato para foram Acetil-CoA.

Os **ATP's** gerados na **Fosforilação Oxidativa**, catalisada pela **ATP-sintase**, terão como destino final a geração de energia para os vários processos celulares.

Antes de finalizarmos o processo de Respiração Celular através do uso de glicose como fonte de energia, precisamos falar sobre um ponto importante neste processo envolvendo moléculas de glicoses. Os NADH's da glicólise, aqueles que foram gerados no citoplasma, não podem atravessar a membrana mitocondrial, portanto, não terão como chegar aos complexos da CMTE na mitocôndria para gerar ATP. No entanto, eles também lançarão os seus elétrons na CMTE, e isto só é possível porque existem enzimas transportadoras chamadas de **lançadeiras de elétrons na CMTE**.

Existem dois tipos de lançadeiras de elétrons (aqui não trataremos sobre os seus detalhes teóricos) para os NADH citoplasmáticos: Tipo 1 - lançadeira que lança os pares de elétrons no complexo C-I e o Tipo II – lançadeira que lança os elétrons diretamente no complexo C-II da cadeia mitocondrial. Dependendo do tipo de lançadeira o processo de geração de ATP pode ser máximo ou não. Então, para esses dois NADH resultantes da glicólise, é possível ter dois tipos de resultados:

Lançadeira tipo 1: Os dois NADH citoplasmáticos deixam os seus pares de elétrons com a lançadeira tipo I que se deslocam pela matriz mitocondrial até encontrar o complexo I. Cada par de elétron deixado no C-I permitirá o bombeamento de 3 pares de prótons. Se temos dois pares de elétrons 2 ($\bullet\bullet$), então teremos o bombeamento de 6 (H^+H^+), resultando na produção de 6 ATP pelo dois NADH citoplasmáticos lançados na matriz mitocondrial.



Lançadeira tipo 2: Os dois NADH citoplasmáticos deixam os seus pares de elétrons com a lançadeira tipo II que se deslocam pela matriz mitocondrial até encontrar o complexo II. Cada par de elétron deixado no C-II permitirá o bombeamento de 2 pares de prótons. Se temos dois pares de elétrons 2 ($\bullet\bullet$), então teremos o bombeamento de 4 (H^+H^+), resultando na produção



de 6 ATP pelo dois NADH citoplasmáticos lançados na matriz mitocondrial.

2 NADH (tipo L-II) → 2 (••) em C-II → 4 (H⁺H⁺) bombeado produzem → 4 **ATP**

Resumindo: Vejamos a produção de ATP no final da Respiração Celular quando usamos glicose como substrato inicial (acompanhe através da Figura 34):

1. GLICÓLISE

- 1 Glicose → produz 2 piruvato + 2 ATP + 2 NADH
- 2 NADH → geram 6 ATP (por fosforilação oxidativa promovidos por lançadeira do tipo I)

2. DESCARBOXILAÇÃO DO PIRUVATO FORMANDO ACETIL-COA

- 2 piruvatos → formam 2 Acetil-CoA + 2 CO₂ + 2 NADH
- 2 NADH → geram 6 ATP (por fosforilação oxidativa, pois se encontram na matriz mitocondrial)

3. DESENVOLVIMENTO DO CICLO DE KREBS:

- 2 Acetil-CoA → formam 6 NADH + 2 FADH₂ + 2 GTP + 4 CO₂
- 2 GTP → geram 2 ATP (por reação posterior em nível de substrato)

4. FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

- 6 NADH (do Ciclo de Krebs) → produzem 18 ATP
- 2 FADH₂ (do Ciclo de Krebs) → produzem 4 ATP

Somando os ATP gerando em todas as etapas da oxidação (processo aeróbico) de uma molécula de glicose, teremos:



2 ATP	(da Glicólise – Etapa 1)
6 ATP	(dos NADH's citoplasmáticos – Etapa 1)
30 ATP	(gerados na Matriz Mitocondrial – Etapas 2, 3 e 4)
38 ATP	(Máximo de ATP por oxidação de uma glicose)

Observe que os carbonos são liberados na forma de CO₂ enquanto os elétrons e os hidrogênios, H⁺, são transformados em moléculas de H₂O na CMTE, pela reação com oxigênio no final da CMTE.

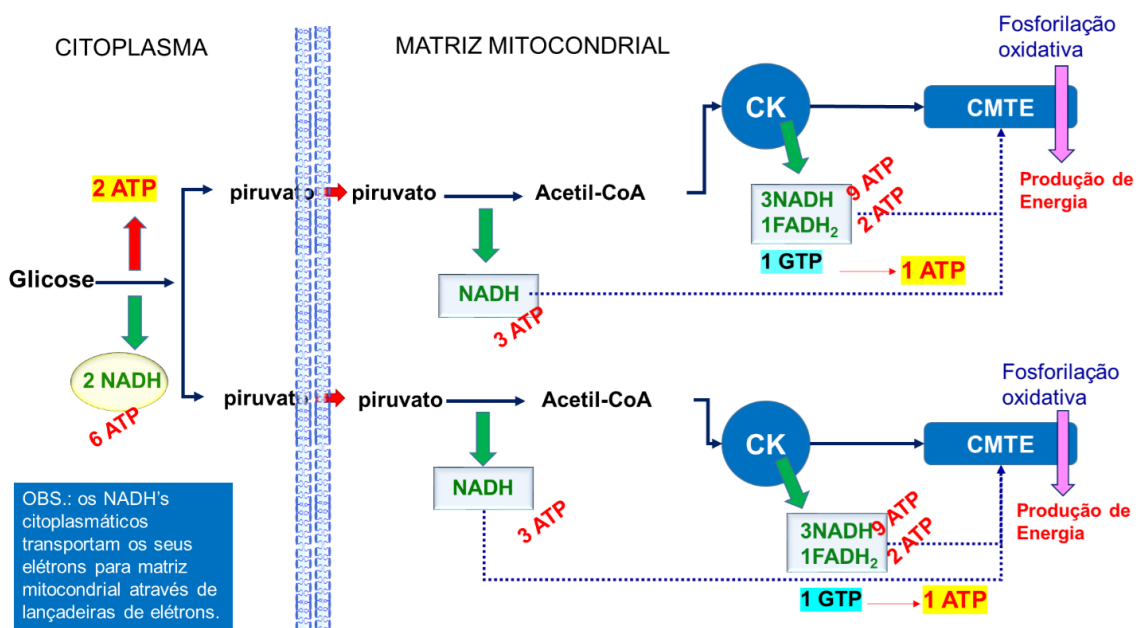


Figura 34: Esquema mostrando o saldo de ATP para uma molécula de glicose completamente oxidada durante a respiração celular.



SÍNTESE E DEGRADAÇÃO DE GLICOGÊNIO

O glicogênio é uma estrutura polissacarídea muito grande formada por unidades de glicoses ligadas por ligações químicas chamadas de glicosídicas, mais precisamente, por ligações dos tipos α -(1 \rightarrow 4) e α -(1 \rightarrow 6). É a forma como as glicoses podem ser estocadas no organismo. O seu armazenamento ocorre nos tecidos do fígado e dos músculos dos animais como uma forma de reserva de energia. Embora seja uma fonte de reserva energética, sua capacidade energética é menor quando comparada aos ácidos graxos.

Se é uma forma menos energética do que os lipídeos, porque os animais não armazenam toda a energia como moléculas de ácido graxos?

Isto não acontece porque, embora os ácidos graxos sejam ótimos armazenadores de energia, eles não são preparados para disponibilizar energia de forma anaeróbia, uma condição necessária em atividades intensas e extenuantes. Além disso, a glicose é a fonte de energia útil essencial ao cérebro, que só usa este tipo de combustível, e a liberação controlada de glicose, por glicogenólise, mantém os níveis glicêmicos em períodos sem alimentação.

Os principais locais de armazenamento de glicogênio são o fígado e os músculos esqueléticos. O Fígado armazena a maior concentração de glicogênio. No entanto, existem mais glicogênio estocados nos músculos porque a quantidade de massa muscular é bem maior. Enquanto o fígado usa o seu glicogênio estocado para restabelecer os níveis glicêmicos em períodos de jejum, os músculos mantêm os seus estoques para manter as suas necessidades energéticas.

O estoque de glicogênio é realizado por uma via de síntese, conhecida por glicogênese, enquanto a sua quebra ocorre através de outra via metabólica chamada de **glicogenólise**. A síntese e a degradação de glicogênio no fígado são reguladas por hormônios e outros mecanismos de regulação, e suas reações não acontecem simultaneamente, ou seja, as enzimas da via de síntese são distintas da via catabólica. Por isto, podemos afirmar que a via de glicogênese não é processo inverso da glicogenólise. Vejamos neste capítulo como e porque ocorrem a síntese e a degradação de glicogênio no organismo.

12. GLICOGENÓLISE – DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO

O glicogênio hepático é quebrado para restabelecer os níveis glicêmicos nos estados hiperglicêmicos, enquanto que, nos músculos esquelético, o catabolismo do glicogênio acontece para fornecer energia requerida pelos tecidos musculares. A degradação do glicogênio não envolve gastos energéticos, o que é importante, pois a **glicogenólise** ocorre em períodos de escassez de energia.

A glicogenólise é eficiente no fornecimento de glicoses fosfatadas - a **glicose-6-fosfato (G6P)**. Esta molécula é um importante intermediário metabólico, pois é encontrada na segunda reação da via de **glicólise** e, também, está presente nas vias de **glicogênese** e de **gliconeogênese** que veremos posteriormente.



O processo de glicogenólise começa com a quebra de uma molécula de glicose que está presa ao ramo de glicogênio que se encontra estocado nos tecidos (hepático ou muscular esquelético). O processo ocorre em 4 etapas enzimáticas, segundo o esquema da Figura 35:



Figura 35: Esquema reacional da glicogenólise. **Fonte:** Da autora, baseada em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

1ª ETAPA

Uma glicose presa ao ramo de glicogênio é clivada (quebrada) em sua **ligação glicosídica $\alpha(1\rightarrow4)$** por ação de uma reação de fosforólise (quebra da molécula por ação de um grupo fosfato). A enzima **glicogênio-fosforilase** catalisa o processo de fosforólise das ligações $\alpha(1\rightarrow4)$ no ramo de glicogênio. O resultado é a formação de um ramo de glicogênio faltando uma de suas moléculas de glicose, ou seja, a cada reação de fosforólise ocorre a quebra de uma molécula de glicose. A molécula de glicose deixa o ramo de glicogênio fosfatada em seu carbono nº 1, como **glicose-1-fosfato**. Veja na reação:



A reação de **fosforólise** é vantajosa porque não gasta **ATP** para deixar a glicose ligada a um grupo fosfato, mas ela só prosseguirá com a remoção dos pontos de bloqueio.

A fosforólise segue até quebrar todas as ligações $\alpha(1\rightarrow4)$ das glicoses possíveis na ramificação, até que restem apenas quatro glicoses próximas à ligação de ramificação $\alpha(1\rightarrow6)$ ou ponto de bloqueio (Figura 36). Neste ponto, a enzima **glicogênio-fosforólise** não consegue mais catalisar a reação de quebra das moléculas de glicoses próximas a ramificação.



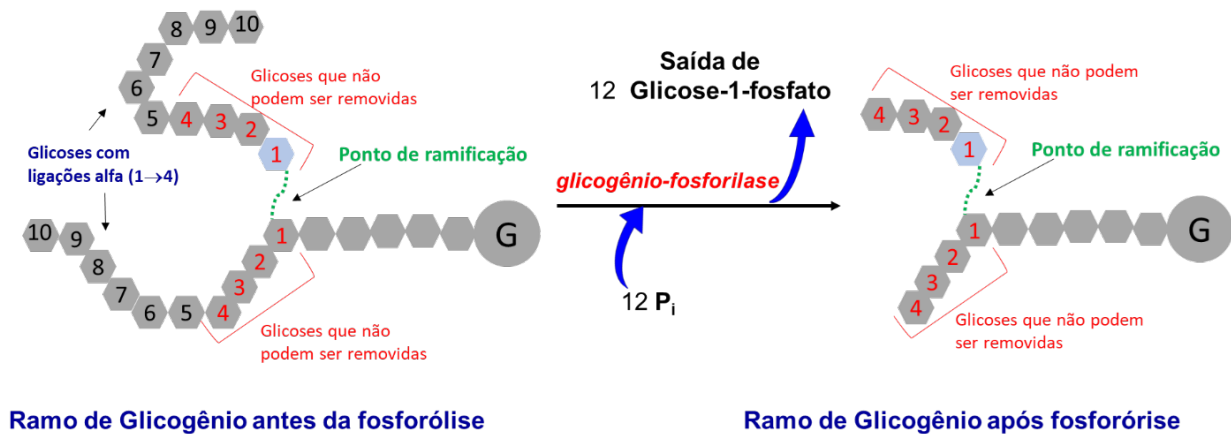


Figura 36: Representação esquemática da fosforólise do glicogênio. **Fonte:** Da autora.

2ª ETAPA

Nesta etapa ocorre a remoção dos pontos de bloqueios (pontos de ramificação da cadeia). A cada 10 glicoses ligadas ao ramo de glicogênio ocorre uma ramificação, ou ligação de ramificação do tipo glicosídica α (1 \rightarrow 6) como apresentada na Figura 36. Esta ligação, na verdade, une dois ramos de glicogênio. Para que a glicogenólise prossiga removendo todas as ligações α (1 \rightarrow 4), sem interromper o processo, será necessária a remoção dessas ramificações, ou ligações α (1 \rightarrow 6). Para isto serão necessárias duas reações:

- (1) Na primeira reação ocorre a mudança de um bloco de três glicoses de um ponto externo de um ramo para a outra extremidade do outro ramo glicogênio (Figura 37). Esta reação é catalisada pela enzima *transferase*.
- (2) Na segunda reação a enzima *α (1 \rightarrow 6) glicosidase* cliva a glicose presa ao ponto de ramificação, permitindo, desta forma, a disponibilidade de mais glicoses α (1 \rightarrow 4) para dar seguimento ao processo (Figura 37). Após a quebra da ligação de ramificação, a estrutura só apresentará ligações α (1 \rightarrow 4), permitindo que a fosforólise prossiga.



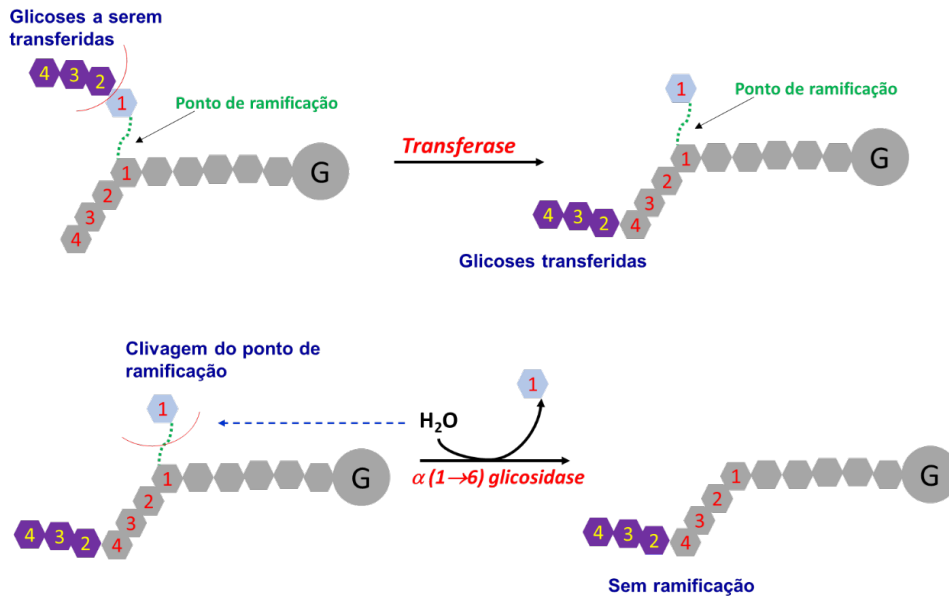


Figura 37: Esquema do desbloqueio dos pontos de ramificação do glicogênio. **Fonte:** Da autora, baseada em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

As glicoses oriundas dos pontos de ramificação são hidrolisadas por ação das enzimas **α(1→6) glicosidase** através da reação com a molécula de água. Estas glicoses liberadas das ramificações, nesta etapa, não formam, prontamente, uma glicose-1-fosfato na via de glicogenólise, elas precisam sair da via e entrar na via glicolítica para serem fosforiladas e formar glicose-6-fosfato (Figura 38). Neste caso haverá gasto de ATP.

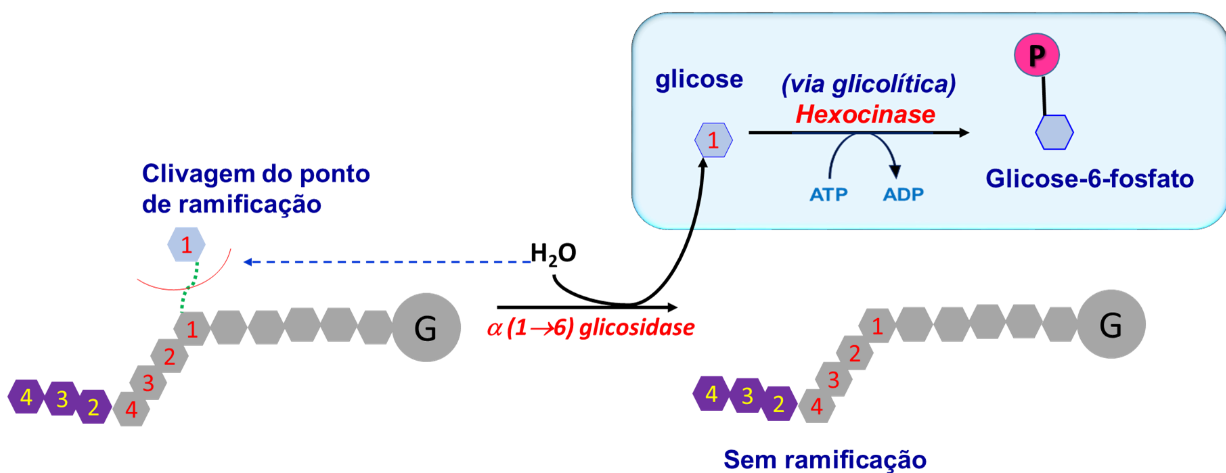
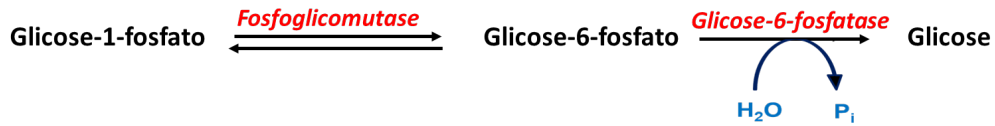


Figura 38: Esquema de fosforilação das glicoses oriundas das ramificações. **Fonte:** Da autora, baseada em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).



3ª ETAPA

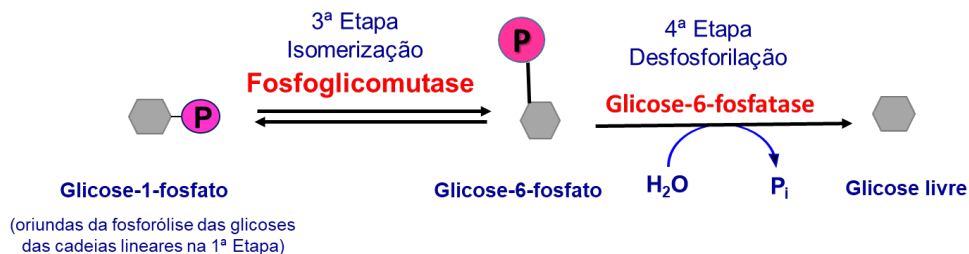
O produto formado, a **glicose-1-fosfato**, pode ser prontamente transformado em glicose-6-fosfato pela reação catalisada pela **fosfoglicomutase** (veja a Figura 35).



A vantagem da formação de **glicose-1-fosfato** é que esta molécula pode ser prontamente convertida a **glicose-6-fosfato** e entrar na via glicolítica. Além disso, a glicose-1-fosfato não se difunde para fora das células, da mesma forma que a glicose-6-fosfato, permitindo a sua permanência nos músculos.

4ª ETAPA

A **glicose-6-fosfato** é desfosforilada pela reação catalisada pela **glicose-6-fosfatase**, **que ocorre somente no fígado**, pois os músculos não possuem esta enzima. Desta forma, a glicose livre pode retornar a corrente sanguínea, regulando os seus níveis. Nos músculos, a glicose-6-fosfato segue a via glicolítica para produção de energia.



O rendimento da degradação do glicogênio é muito eficiente. Cerca de 90% das glicoses são clivadas em moléculas de glicose-1-fosfato, as quais são convertidas à glicose-6-fosfato, sem gastar ATP durante o processo. Os **10%** restante das glicoses que estão ainda presentes na ramificação do glicogênio sofrem hidrólises, as custas de **ATP**, para fosforilar cada uma das moléculas de glicose em glicose-6-fosfato.



12.1. REGULAÇÃO DA GLICOGENÓLISE

A degradação do glicogênio é controlada por mecanismos de regulação. Isto impede que os músculos atinjam o esgotamento por desperdício do glicogênio, após as necessidades energéticas terem sido atingidas.

A regulação da glicogenólise é realizada por efetores positivos e negativos nos principais tecidos: fígado e músculos (Figura 39). Os hormônios glucagon e adrenalina atuam como efetores positivos do processo, induzindo a quebra do glicogênio, enquanto a insulina atua como efetor negativo, inibindo a síntese das enzimas do processo de glicogenólise.

Os baixos níveis de energia ou carga energética ATP/AMP também funcionam como efetores positivos da glicogenólise, pois um nível baixo de ATP e elevado de AMP indicam que os músculos estarão precisando de energia. Por outro lado, quando a carga energética é elevada (ATP alto e AMP baixo), o processo de glicogenólise é interrompido.

Observe que a falta de enzima *glicose-6-fosfatase* nos músculos impede que ocorra a desfosforilação da glicose-6-fosfato e glicoses livres dos músculos para a corrente sanguínea.





Figura 39: Regulação da glicogenólise no fígado e nos músculos.



Figura 40: Regulação da glicogenólise nos músculos.



13. GLICOGÊNESE – SÍNTESE DO GLICOGÊNIO

Após uma refeição, no período pós-prandial, concentração de glicoses é reduzindo na corrente sanguínea devido a presença de insulina. Durante este período rico em nutrientes, os níveis de glicoses que chegam aos tecidos hepáticos e musculares serão estocados na forma de glicogênio. Nesta ocasião, o glicogênio será sintetizado através de uma via metabólica conhecida por glicogênese. Vejamos as etapas deste processo, a seguir (Figura 41):

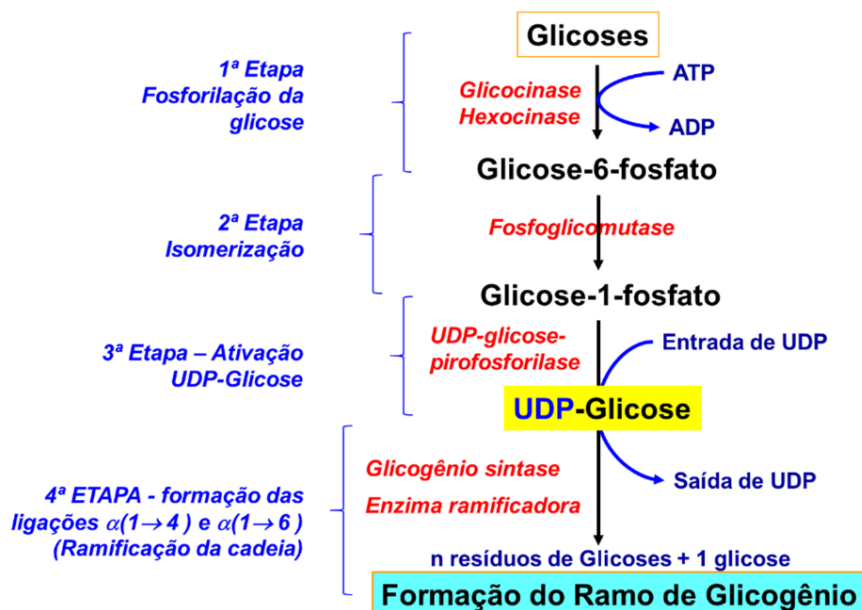


Figura 41: Esquema reacional da glicogênese.

1ª ETAPA

Em condições hiperglicêmicas, as moléculas de glicose entram nos tecidos hepáticos e musculares, e sofre uma fosforilação catalisada pelas enzimas *Glicocinase* (no fígado) e *hexocinase* (fígado e músculos), convertendo-se à **Glicose-6-fosfato**. Tal processo requer o gasto de **ATP**.



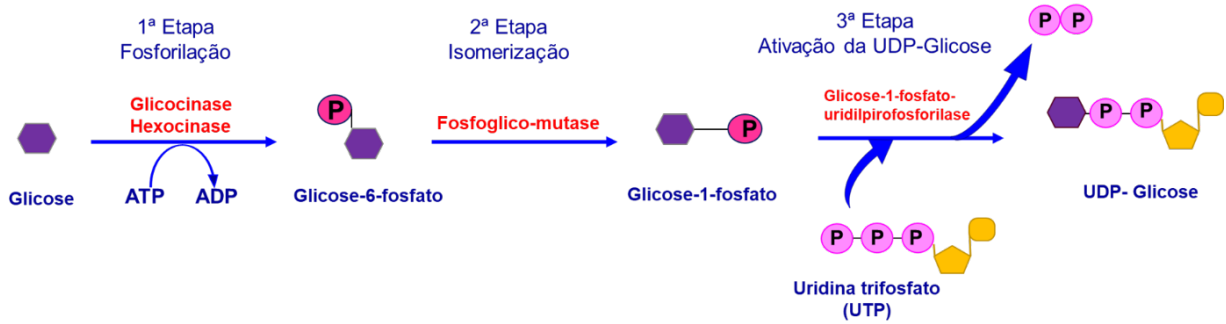
2ª ETAPA

A **glicose-6-fosfato** é isomerizada à **glicose-1-fosfato**, pela ação da *fosfoglicomutase*. Esta reação é o inverso da reação que ocorre na via de glicogenólise que veremos no próximo tópico.

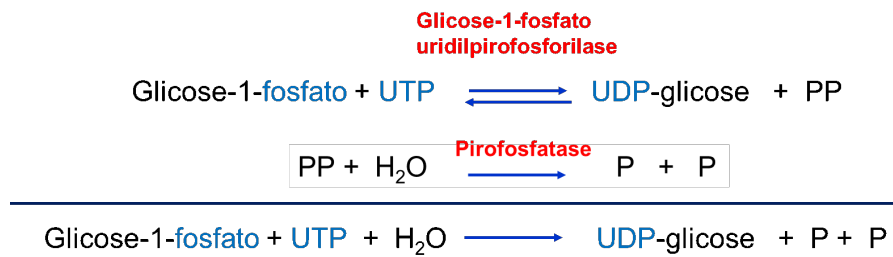
3ª ETAPA

Nesta etapa, a **glicose-1-fosfato** é, primeiramente, convertida a **UDP-glicose** (uridina-difosfato glicose), uma molécula doadora de glicose ativada durante a etapa final de síntese de glicogênio. Essa reação é catalisada pelo complexo enzimático *ou UDP-glicose pirofosforilase* e ocorre acoplada à reação hidrólise do pirofosfato (PP).





A hidrólise do **pirofosfato (PP)** catalise pela enzima *pirofosfatase inorgânica* impulsiona a reação de ativação da **UDP-glicose**.



4ª ETAPA

Na etapa final a enzima *glicogênio sintase* catalisa a transferência da glicose da molécula ativada de **UDP-Glicose** para a cadeia de crescimento do **ramo de glicogênio**, através da formação de ligação $\alpha(1\rightarrow4)$. Outra enzima, uma *ramificadora* catalisa reações para formar as novas ramificações na cadeia com as ligações glicosídicas do tipo $\alpha(1\rightarrow6)$.

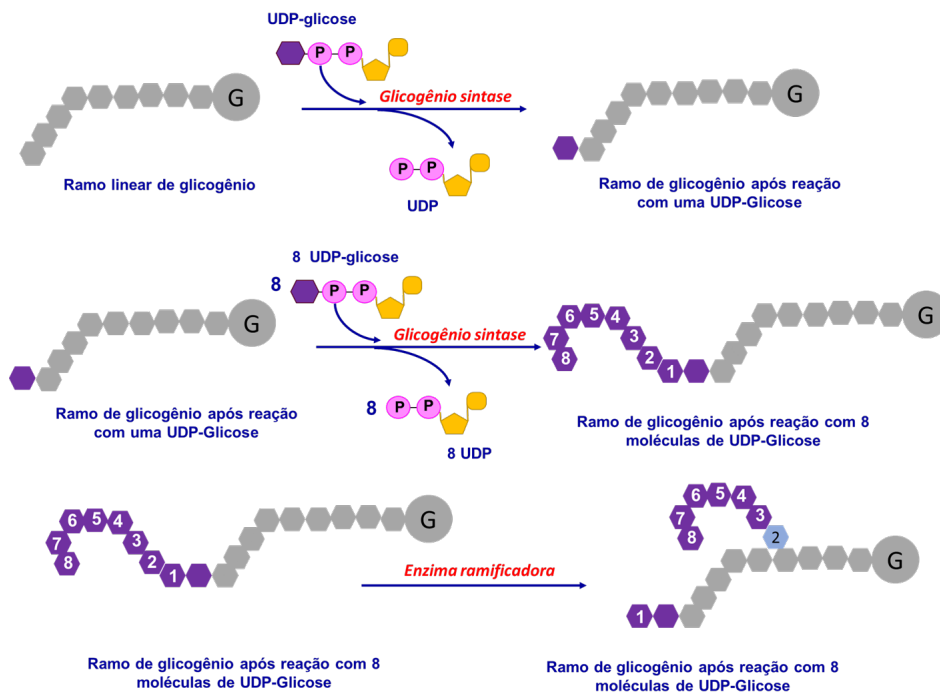


Figura 42: Esquema da 4ª etapa da glicogênese - Ramificação da cadeia.



Observe que as enzimas da glicogenólise e da glicogênese não são as mesmas nas etapas inversas, salvo apenas a enzima *fosfoglicomutase* da segunda etapa. Dessa forma não há possibilidade de se fazer **glicogenólise** e **glicogênese** ao mesmo tempo!

Resumindo: Durante a glicogênese, o ramo menor de glicogênio reage com o UDP-glicose formando o ramo maior de glicogênio liberando e liberando UDP. Durante a glicogenólise, o ramo maior de glicogênio reage com um grupo fosfato, Pi (fosforilação), clivando uma glicose para formar um ramo menor de glicogênio e liberar molécula de glicose-1-fosfato. Compare as duas vias nos esquemas das vias de glicogênese e glicogenólise (Figura 43).

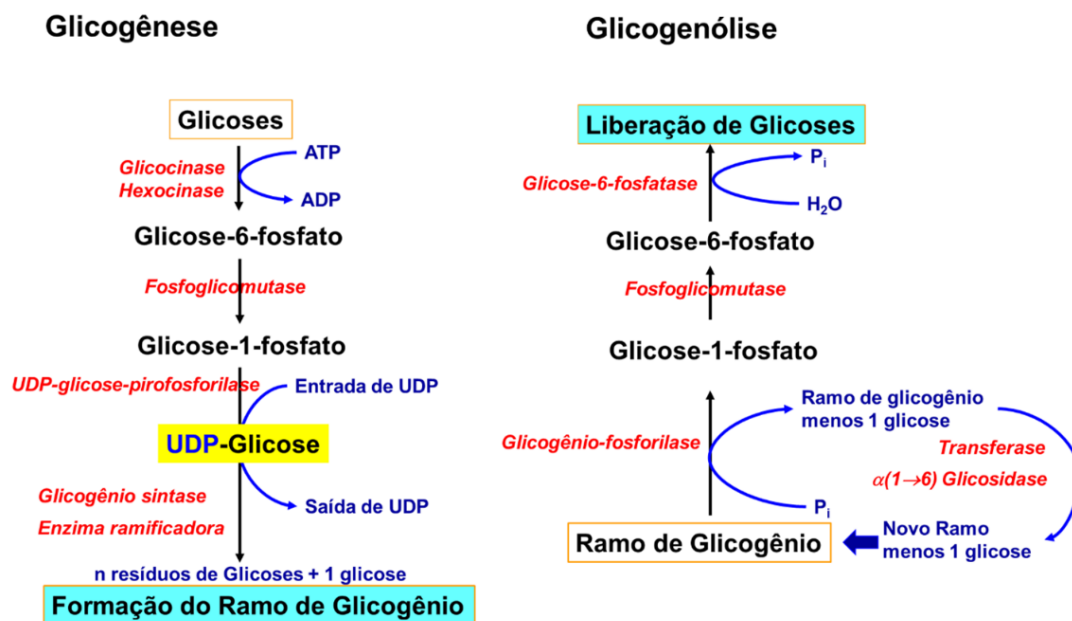


Figura 43: Comparação das vias de glicogênese e glicogenólise.

13.1. REGULAÇÃO DA GLICOGÊNESE

A regulação da **glicogênese** também utiliza efetores positivos e negativos nos principais tecidos: fígado e músculos (Figura 44 e 45). Ao contrário da glicogenólise, aqui os hormônios **glucagon** e **adrenalina** atuam como efetores negativos do processo, impedindo o estoque de glicoses na forma de glicogênio. Significa dizer que se estamos com nível baixo de glicose sanguínea, o organismo não irá estocar glicogênio e sim quebrar o glicogênio estocado para suprir as necessidades do organismo. É a insulina quem atua como **efetor positivo**, induzindo o processo de síntese.

Observe que a contração muscular também é um indicativo para que o processo de síntese de glicogênese seja interrompido.



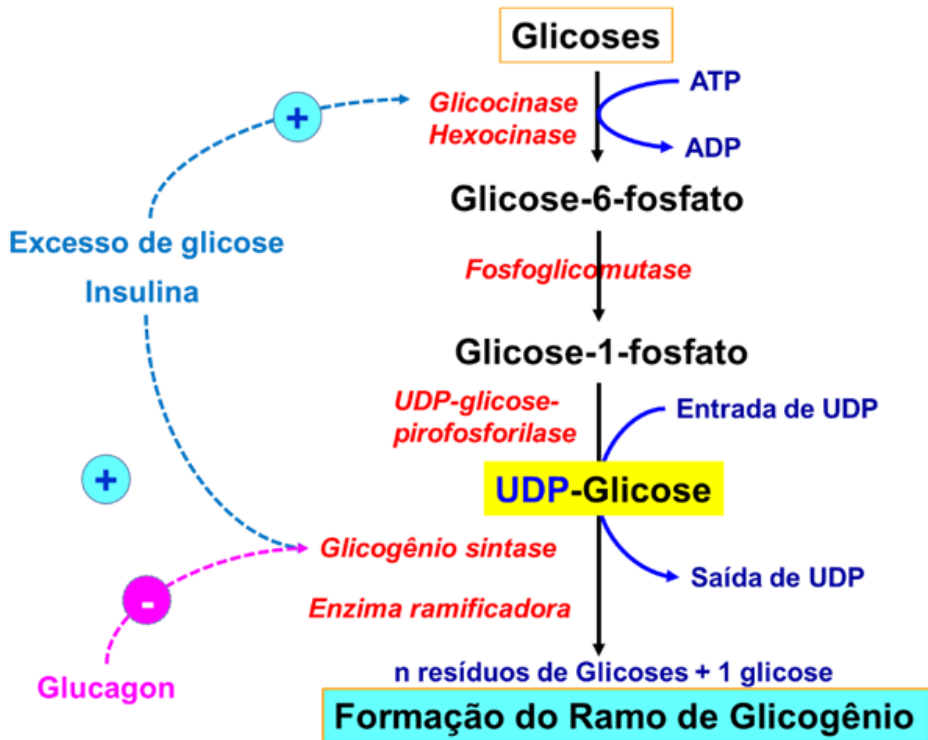


Figura 44: Esquema de regulação da glicogênese no fígado.

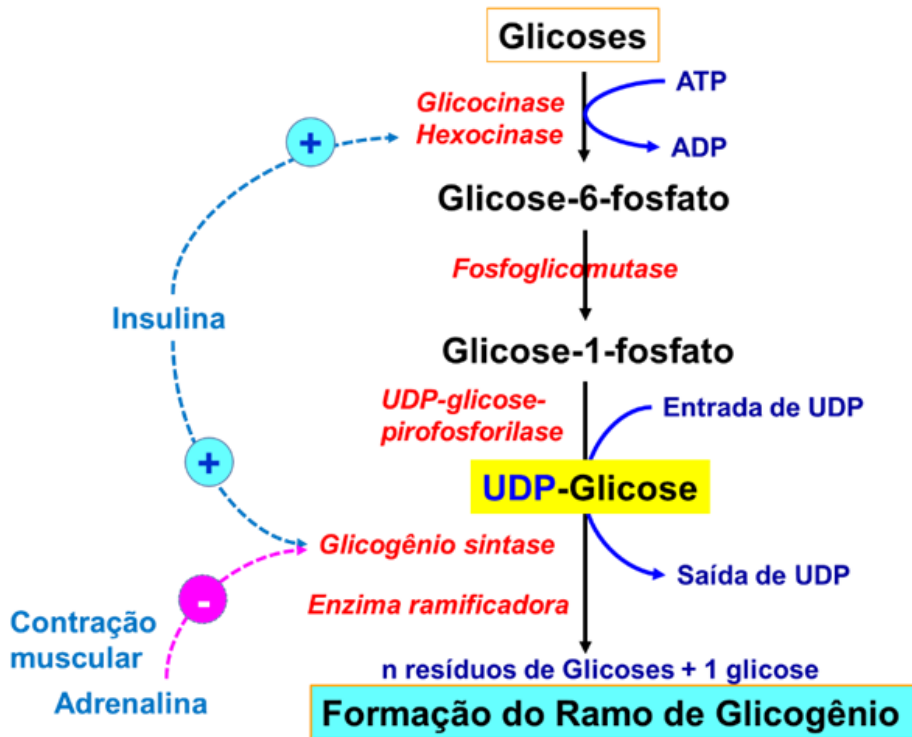


Figura 45: Esquema de regulação da glicogênese nos músculos.



GLICONEOGÊNESE – SÍNTESE DE GLICOSES

A glicose pode ser sintetizada a partir de substratos não glicídicos (compostos que não pertencem ao grupo dos carboidratos) quando seus níveis estão baixos no organismo. Na verdade, a glicose é tão importante bioquimicamente que existem vias de síntese dessa molécula em quase todas as formas de vida. A **Gliconeogênese** é a via metabólica de produção de novas moléculas de glicoses no organismo. Esta via funciona principalmente no **fígado** dos animais, produzindo grandes quantidades de glicoses quando necessário. O córtex renal também faz gliconeogênese, mas a quantidade de glicoses produzidas é bem inferior à do fígado. Outros tecidos também podem promover a gliconeogênese, mas de maneira muito discreta. A gliconeogênese é usada pelo organismo para restabelecer a glicemia, quando o glicogênio hepático está em falta ou o seu nível está muito baixo. Vejamos a seguir como funciona a via de gliconeogênese.

14. A VIA DE GLICONEOGÊNESE

A gliconeogênese hepática é a responsável pela síntese de glicoses que serão disponibilizadas no sangue e exportadas para os tecidos que necessitam de glicose, como por exemplo o cérebro. Ela funciona durante o estado de jejum a jejum prolongado, promovida pelo hormônio **glucagon**. Os principais precursores desta via são **o lactato, a alanina e o glicerol**. A Figura 46 mostra um esquema reacional geral da gliconeogênese. Vejamos como cada um desses precursores são transportados até o fígado para servirem de substrato da via de gliconeogênese.

14.1. LACTATO COMO SUBSTRATO DA GLICONEOGÊNESE

O **Lactato** é um produto da fermentação láctica que ocorre nos **músculos esqueléticos extremamente ativos**, quando a demanda por energia muscular anaeróbia excede a velocidade de produção energética aeróbia. Também há produção de lactato em **células sem mitocôndrias**, aquelas impossibilitadas de gerar processos aeróbios como, por exemplo, nas células sanguíneas. Alguns tecidos em **hipóxia** (pouco oxigenados) também fazem fermentação láctica produzindo o lactato. Lembre-se que são os piruvatos resultantes da glicólise que se transformam em lactatos, durante a fermentação láctica em processo **anaeróbio**. Retorne ao capítulo sobre os destinos dos produtos da glicólise para rever o processo de fermentação láctica.

Em períodos de jejum a jejum prolongado, os **lactatos** resultantes de uma fermentação láctica, por exemplo nos músculos, serão transportados para o Fígado, onde ocorrerá a gliconeogênese. No fígado, esses lactatos serão transformados em **piruvato** através de uma reação catalítica pela enzima ***lactato desidrogenase*** (Figura 46).



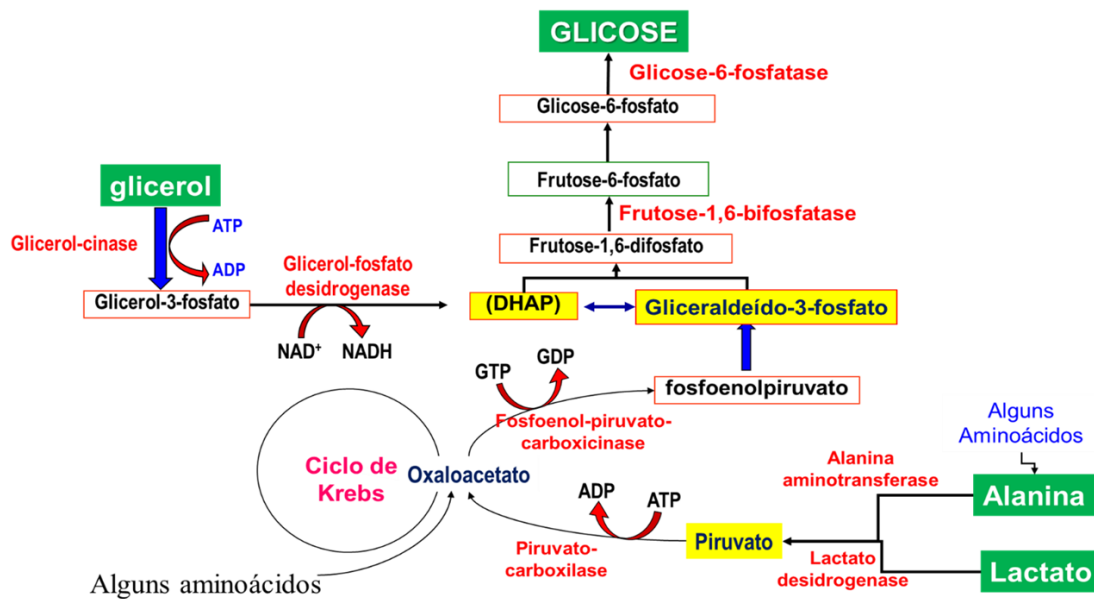


Figura 46: Esquema reacional da gliconeogênese. **Fonte:** Baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.

O processo segue através da transformação de **piruvatos** em **oxaloacetato** (um dos produtos do Ciclo de Krebs) o qual é convertido à **fosfoenolpiruvato** para poder entrar na via glicolítica de forma reversa. Neste caso, as enzimas reguladoras da gliconeogênese na via reversa da glicólise são outras: (1) *piruvato carboxilase (mitocondrial)*, (2) *fosfoenolpiruvato-carboxicinase (citoplasmática)*; (3) *frutose-1,6-bifosfatase (citoplasmática)* e (4) *glicose-6-fosfatase (citoplasmática)*.

Observe que o processo parece com o da via glicolítica. **Mas não se engane!** As enzimas da gliconeogênese são diferentes das enzimas na via glicolítica, em pontos específicos. Portanto, o processo não pode ser o inverso da glicólise. Vejamos o passo a passo da gliconeogênese quando os lactatos que chegam ao Fígado são usados como substratos (Figura 47):

- O **Lactato** é revertido à piruvato pela *lactato-desidrogenase* no citoplasma da célula.
- O **Piruvato** entra na matriz mitocondrial e, em seguida, é convertido à **oxaloacetato**. A reação é acoplada à hidrólise de ATP e catalisada pela enzima *Piruvato carboxilase* (a única enzima mitocondrial da gliconeogênese).



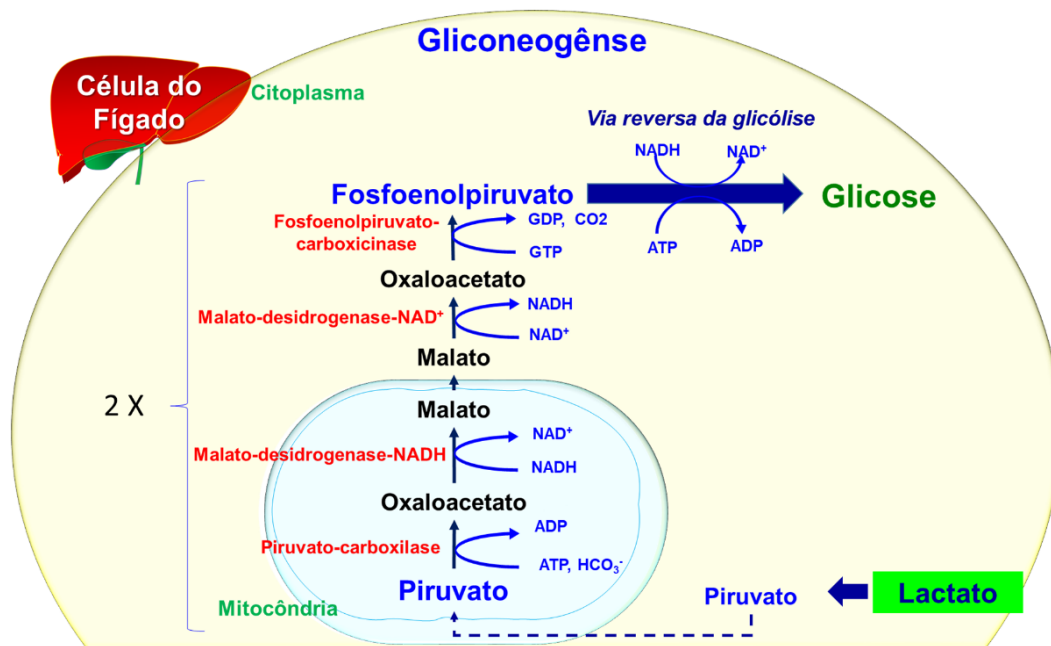


Figura 47: Esquema de gliconeogênese a partir do lactato. *Fonte:* Da autora, baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.

- O **oxaloacetato** formado é então lançado para o lado citoplasmático da célula, mas o processo ocorre às custas de um sistema de transporte intermembranas via malato, como mostra a Figura 44. Neste caso, a enzima *malato-desidrogenase-NADH* catalisa a redução do oxaloacetato à malato. O malato, então, se difunde através da membrana mitocondrial em direção ao citoplasma.
- No lado citoplasmático, a enzima *malato-desidrogenase-NAD+* reoxida a molécula de **oxaloacetato** a partir do malato transportado, recuperando a molécula de NADH.
- Oxaloacetato segue pela via de gliconeogênese sendo, primeiramente, convertido à **fosfoenolpiruvato**, catalisado pela enzima *fosfoenolpiruvato-carboxilase*.
- As demais reações seguem a rota reversa da via glicolítica, mas as enzimas dos pontos de controle são distintas na gliconeogênese.

• O CICLO DE CORI

Existe uma cooperação metabólica entre músculos e fígado. Enquanto os músculos esqueléticos usam glicoses em processo anaeróbios e exportam lactatos para o fígado, este utiliza os lactatos que chegam dos músculos para produzir mais glicoses, através da **via de gliconeogênese**. Ao final do processo, o fígado exportará novas glicoses para os músculos.



Observe que o processo é cíclico entre fígado e músculos. A este processo bioquímico de cooperação entre músculos e fígado dar-se o nome de **Ciclo de Cori** (veja o esquema da Figura 45).

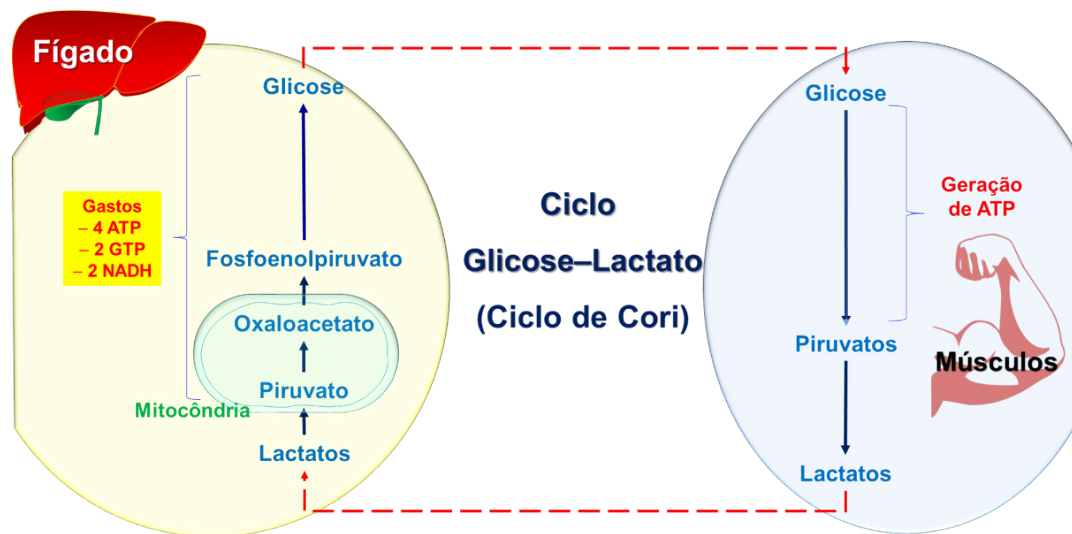


Figura 48: Esquema do ciclo de Cori. **Fonte:** Baseada em Nelson e Cox, 2011.

Durante a geração de energia anaeróbia, os músculos esqueléticos estarão em contração rápida. Isto induz a produção de energia por meio da fermentação láctica. Os lactatos resultantes da fermentação nos músculos serão exportados para o fígado, através da corrente sanguínea. As células hepáticas são especializadas em transformarem os lactatos em novas moléculas de glicoses pela **via de gliconeogênese**. A primeira reação da via de gliconeogênese usando o lactato como substrato é a sua oxidação à piruvato na mitocôndria, como foi visto, anteriormente, na Figura 47. As novas moléculas de glicoses, resultantes da gliconeogênese, retornarão aos músculos em atividade para garantir a demanda de energia na forma de ATP, através de novos processos de glicólise e fermentação láctica. Veja o ciclo de cooperação lactato-glicose entre o fígado e os músculos na Figura 48.

• OUTROS DESTINOS DO LACTATO E DO PIRUVATO

O lactato e o piruvato também podem ter outros destinos diferentes da gliconeogênese. Por exemplo, células permeáveis ao lactato e ao piruvato podem importar esses substratos da corrente sanguínea, mas em menor proporção comparado ao fígado. Neste caso, as células de tecidos permeáveis e altamente oxigenados (por exemplo os músculos cardíacos) darão destinos aeróbios aos lactatos e piruvatos (Figura 49):

No caso dos lactatos, eles entrarão nas células permeáveis onde serão convertidos a piruvatos, os quais seguirão para mitocôndria onde participarão das reações das vias da Respiração Celular. O objetivo aqui é a produção de ATP por meio da fosforilação oxidativa (processo aeróbio).



Os piruvatos, neste caso, são oriundos de transaminações (reações metabólicas que ocorrem com aminoácidos). Eles também entrarão nas células permeáveis e seguirão para as mitocôndrias, e, também, produzirão energia através da respiração celular (processo aeróbio).

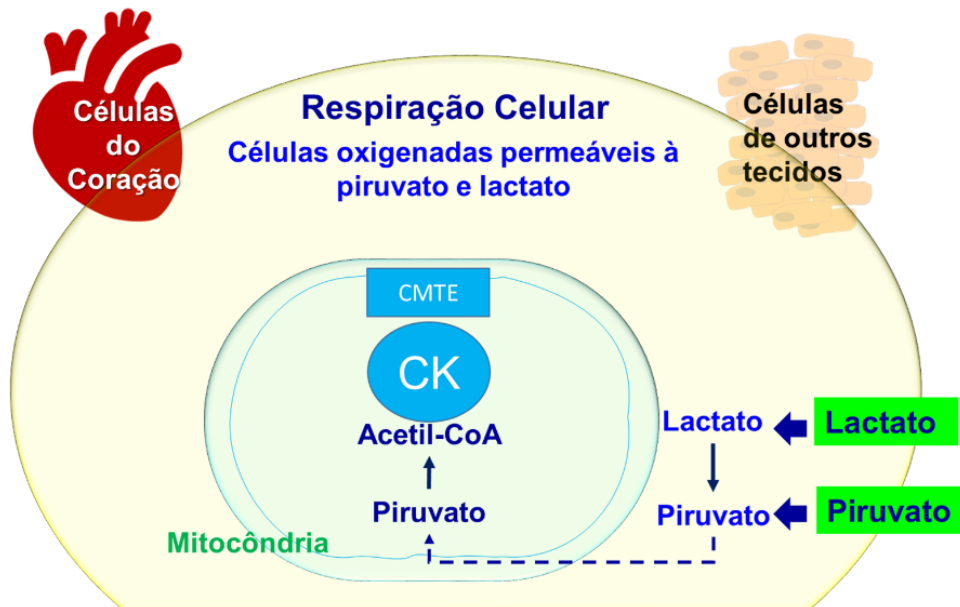


Figura 49: Destino de lactato e piruvato em células oxigenadas **Fonte:** Da autora, baseada em Nelson e Cox, 2011; e Tymoczko, Berg e Stryer, 2011.

14.2. ALANINA COMO SUBSTRATO DA GLICONEOGÊNESE

Outro precursor para via de gliconeogênese é a alanina, um aminoácido proveniente de **proteólises** e **transaminações** que ocorrem nos músculos (veremos os detalhes quando estudarmos metabolismo dos aminoácidos). Neste caso, a **alanina** é convertida a piruvato durante a reação de transaminação, catalisada pela enzima **alanina aminotransferase**. Ela também seguirá pela via reversa da glicólise para produção de glicoses. Confira o processo na Figura 46.

14.3. GLICEROL COMO SUBSTRATO DA GLICONEOGÊNESE

O **glicerol** é também um precursor de glicose pela gliconeogênese (veremos os detalhes quando estudarmos metabolismo dos lipídeos). O glicerol e os ácidos graxos são produtos da lipólise dos triglicerídeos presentes nas células adiposas. Enquanto o glicerol pode ser transferido para o Fígado com a finalidade de entrar na via de gliconeogênese, os ácidos graxos são movidos para realizar processos aeróbios de produção de energia nos tecidos, pois eles não são precursores da síntese glicoses. Os ácidos graxos não podem sintetizar glicoses, mas o inverso é possível, ou seja, glicoses em excesso podem sintetizar ácidos graxos.

O fato é que as moléculas de **Acetil-CoA** provenientes da oxidação dos ácidos graxos, perdem



seus carbonos na forma de gás CO_2 , impedindo a síntese de glicoses com os seus resíduos de carbonos. Além disso, a reação de conversão de **piruvato** a **Acetil-CoA** é irreversível, não possibilitando o inverso para que o piruvato pudesse reverter o processo de glicólise para gerar novamente glicoses. Portanto, somente o glicerol estará disponível para gliconeogênese. Veja como acontece a gliconeogênese com o glicerol:

- O **glicerol** é convertido a **glicerol-3-fosfato**, através da reação catalisada pela enzima glicerol-cinase.
- O **glicerol-3-fosfato**, em seguida, é convertido a **di-hidroxiacetona fosfato (DHAP)** pela ação da enzima *glicerol-fosfato desidrogenase*.
- O **DHAP** é um dos substratos da via de glicólise e pode ser, da mesma forma, isomerizado à **gliceraldeído-3-fostato** na via de gliconeogênese, da mesma forma como ocorre na via glicolítica (veja o esquema da Figura 46). Desta forma as reações reversas da glicólise podem ocorrer para que haja a gliconeogênese.

15. GLICÓLISE E GLICONEOGÊNESE SÃO INVERSAMENTE REGULADAS

A **glicólise** e a **gliconeogênese** são inversamente reguladas dentro de uma célula. Por exemplo, nas células do Fígado não existe a possibilidade de se produzir glicoses por **gliconeogênese**, quando estamos no estado alimentado, em presença de insulina. Por outro lado, estas mesmas células não conseguem consumir glicoses para produção de energia, através da glicólise, quando estamos no estado de jejum, em presença do glucagon. Isto acontece porque as enzimas das etapas de regulação comuns entre essas as duas vias são distintas (Figura 50). Enquanto as enzimas das reações irreversíveis e reguladoras da **Glicólise** são, *hexocinase, fosfofrutocinase e piruvato-cinase*, na **Gliconeogênese** elas são substituídas, respectivamente, pelas enzimas reguladoras: *glicose-6-fosfatase, frutose-1,6-bifosfatase e fofoenolpiruvato-carboxicinase*. Portanto, cada hormônio irá induzir a síntese do conjunto de enzimas específicas a cada via metabólica que estará sendo requerida naquele momento ou fase metabólica.

Vejamos como ocorre a regulação de glicólise e gliconeogênese inversamente:

- Veja na Figura 50 que as reações 1, 3 e 10 da glicólise, no fígado, são reguladas pelas enzimas: *hexocinase, fosfofrutocinase e piruvato-cinase (tipo L)*.
- Na gliconeogênese, as reações reversas 10, 3 e 1 da glicólise são regu-



ladas pelas enzimas: *piruvato-carboxilase mitocondrial, fosfoenolpiruvato carboxicinase e glicose-6-fosfatase.* (Figura 50).

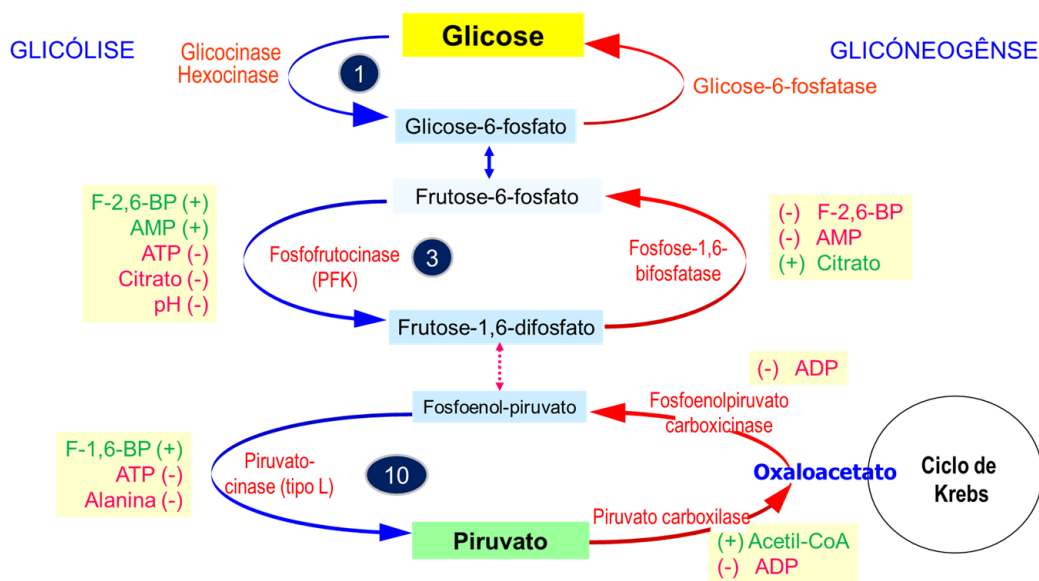


Figura 50: Esquema de regulação inversa da gliconeogênese em relação a glicogenólise. **Fonte:** Adaptado de Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

Observe que na reação 10 da glicólise, não existe propriamente uma reação reversa para gliconeogênese e sim duas reações enzimáticas para converter, indiretamente, piruvato à fosfoenolpiruvato. Além disso, a formação de oxaloacetato ocorre na mitocôndria e só depois que o oxaloacetato é exportado para o citoplasma.

Também existem os efetores positivos e negativos que atuam impulsionando ou inibindo o processo. Os positivos induzem a evolução do processo enquanto os negativos inibem. O fato é que, para estas duas vias, um mesmo efector atuará de forma distinta em cada via. Por exemplo, a presença de Citrato na célula funcionará como efector negativo para glicólise, enquanto atua de forma positiva para a gliconeogênese (veja todos os efetores no Quadro 1).

Quadro 1: Efetores positivos e negativos da glicólise e gliconeogênese

Efetores	Glicólise	Gliconeogênese
Positivos (+)	Frutose-2,6-bifosfato (F-2,6-BP); Frutose-1,6-bifosfato (F-1,6-BP). AMP	Citrato Acetil-CoA
Negativos (-)	Citrato; ATP; pH Alanina.	Frutose-2,6-bifosfato (F-2,6-BP); AMP ADP



Embora a glicólise e a gliconeogênese sejam inversamente reguladas, por que a glicólise e gliconeogênese podem ocorrer num mesmo instante? Isto parece ilógico!

Isto acontece porque, durante atividades intensas, quando os músculos estão consumindo glicoses, ou seja, realizando **Glicólise**, para gerar ATP, o **fígado** estará realizando **Gliconeogênese** as custas dos lactatos liberados pelos músculos e que chegam ao fígado pela corrente sanguínea.

Portanto, o processo simultâneo de glicólise e gliconeogênese acontece numa tentativa de se retirar o ácido láctico que não pode ser acumulado no sangue e nem nos músculos. Desta forma, o fígado converte o excesso de lactato em novas molécula de glicoses, que podem ser liberadas para corrente sanguínea, ou podem ser acumuladas como glicogênio no fígado, dependendo da demanda por energia. Observe, no entanto, que os dois processos **estão ocorrendo em tecidos são distintos**, portanto não teria como uma via bloquear a outra.



Este e-book apresentou as principais vias do metabolismo dos carboidratos e seus processos de regulação. Fundamentou o leitor sobre os princípios básicos do metabolismo e desenvolveu estudo sobre o catabolismo da glicose de forma anaeróbia e aeróbia. Mostrou a inter-relação entre as várias vias metabólicas das hexoses e as formas de manutenção de glicoses em períodos de abundância e escassez através das vias de glicogênese, glicogenólise e gliconeogênese.



REFERÊNCIAS



CAMPBELL, M. K. Bioquímica. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. Bioquímica Ilustrada. Porto Alegre: Artes Médicas, 2012.

CONN, E. E.; STUMPF, P. K. Introdução à Bioquímica. 4ª ed., São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda., 2004.

DEVLIN, T. Manual de bioquímica com correlações clínicas. São Paulo: Edgard Blücher, 2011.

GUYTON, A. C. Fisiologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KAMOUN, P.; LAVOINNE, A.; VERNEUIL, H. de. Bioquímica e biologia molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. Bioquímica básica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MCARDLE, W. D. et al. Nutrição para o esporte e o exercício. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

MURRAY, R. K. et al. HARPER: Bioquímica. 8ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

NELSON, D.; COX, M. M. Lehninger: Princípios de Bioquímica. São Paulo: Sarvier, 2011.

PELLEY, J. W. Bioquímica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

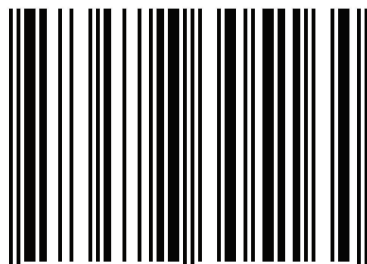
TYMOCZKO, J. L., BERG, J. M.; STRYER, L. Bioquímica Fundamental. Rio de Janeiro: Gen/ Guanabara Koogan, 2011.





ISBN: 978-65-88305-16-4

CBL



9 786588 305164