

METABOLISMO OXIDATIVO DA GLICOSE

Roberta Pereira Miranda Fernandes

META

Introduzir o metabolismo da glicose em aerobiose e anaerobiose, relacionando a esses processos a produção de energia.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

- identificar os três estágios do metabolismo oxidativo da glicose;
- reconhecer as reações da via glicolítica;
- diferenciar o destino do piruvato em aerobiose e anaerobiose;
- definir fermentação;
- identificar as reações do ciclo de Krebs;
- definir via anfibólica;
- reconhecer o papel do ciclo de Krebs em reações de síntese;
- rescrever os complexos multienzimáticos que formam a cadeia transportadora de elétrons;
- relacionar a cadeia transportadora de elétrons à síntese de ATP; e
- descrever o saldo energético da oxidação de uma molécula de glicose.

PRÉ-REQUISITOS

Para acompanhar esta aula você deverá estudar ou rever conceitos estudados nas aulas Enzimas 1 e 2 e a Química dos carboidratos e introdução ao Metabolismo.



(Fonte: blogs.onde.ir).

INTRODUÇÃO

A glicose é o principal substrato oxidável para a maioria dos organismos. Sua utilização como fonte de energia pode ser considerada universal porque dos microrganismos até os seres humanos, quase todas as células são capazes de atender a suas demandas energéticas apenas a partir desse açúcar. A glicose é imprescindível para algumas células e tecidos, como hemácias e tecido nervoso, porque é o único substrato que esses tecidos conseguem oxidar para produzir energia. O metabolismo oxidativo da glicose ocorre em três estágios: via glicolítica, ciclo de Krebs e a cadeia transportadora de elétrons acoplada a fosforilação oxidativa. No primeiro estágio chamado via glicolítica ou glicólise a glicose é convertida em duas moléculas de piruvato. Essa última molécula tem dois destinos a depender da disponibilidade de oxigênio nas células. Em anaerobiose, ausência de oxigênio, o piruvato pode ser transformado em lactato ou etanol. Em aerobiose, presença de oxigênio, o piruvato é transformado em acetil-CoA que então segue para o segundo e terceiro estágio de degradação da glicose. No segundo estágio, chamado ciclo de Krebs, ciclo dos ácidos tricarboxílicos ou ciclo do ácido Cítrico a molécula de acetil-CoA é degradada produzindo dióxido de carbono e coenzimas reduzidas. No último estágio, terceiro, os elétrons provenientes da degradação da glicose nas duas etapas anteriores são transportados por uma série de moléculas até o oxigênio produzindo água e energia na forma de ATP.

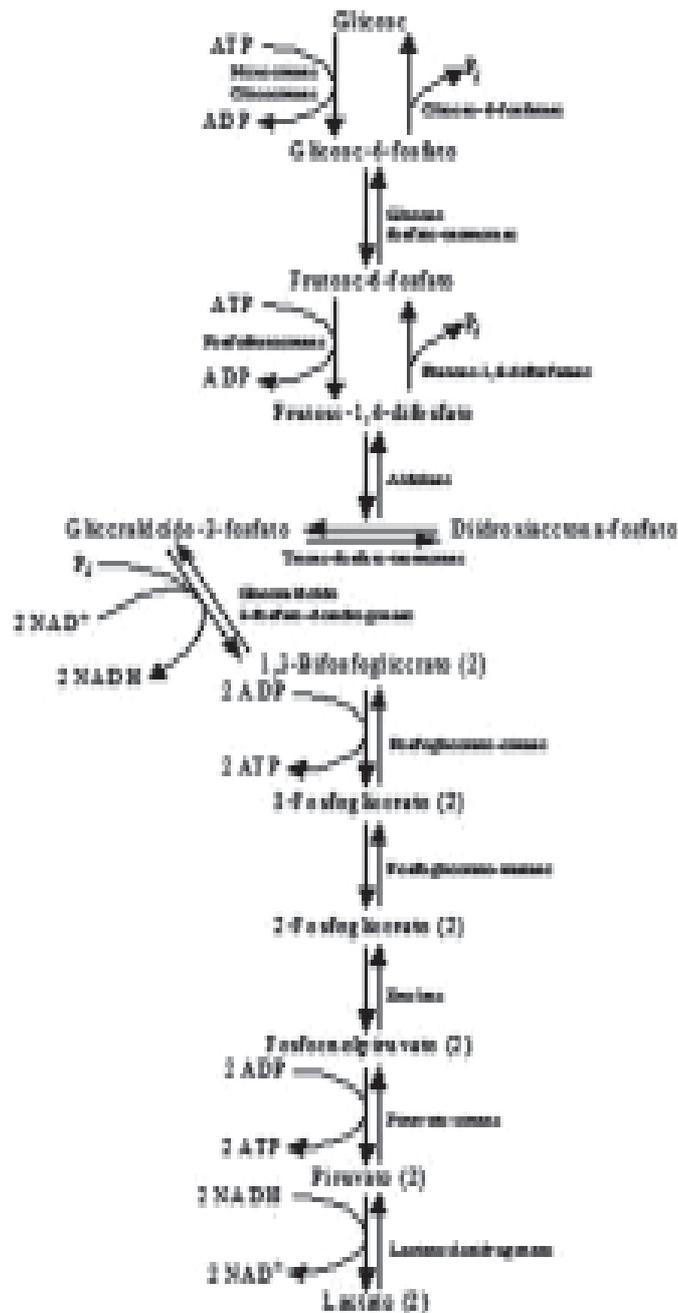


Hans Krebs (Fonte: <http://pt.wikipedia.org>).

A GLICÓLISE

A Glicólise é uma via metabólica que produz de energia e intermediários metabólicos para ser utilizados em reações de biossíntese. A glicólise é uma via central quase universal do catabolismo da glicose. É a via através da qual, na maioria das células, ocorre o maior fluxo de carbono. Em certos tecidos e tipos celulares de mamíferos (eritrócitos, medula renal, cérebro e espermatozoides, por exemplo), a glicose, através da glicólise, é a principal, ou mesmo a única, fonte de energia metabólica. Alguns tecidos vegetais que são modificados para o armazenamento de amido, como os tubérculos da batata e alguns vegetais adaptados para crescerem em áreas regularmente inundadas pela água (agrião, por exemplo) derivam a maior parte de sua energia da glicólise; muitos tipos de microrganismos anaeróbicos são inteiramente dependentes da glicólise.

A glicólise ocorre no citoplasma celular e nesse processo uma molécula de glicose (uma hexose) é degradada a duas moléculas de piruvato (ácido orgânico com três átomos de carbono) em uma série de 10 reações. Cada reação da glicólise é catalisada por uma enzima específica para tal reação. Os primeiros cinco passos enzimáticos formam a fase conhecida como Fase preparatória, nesta fase a glicose será fosforilada enzimaticamente pelo ATP, primeiro no carbono 6 e depois no carbono 1, obtendo-se assim a frutose 1,6-difosfato, a qual é quebrada ao meio, produzindo duas moléculas de gliceraldeído 3-fosfato (molécula com 3 átomos de carbono) produto da primeira fase da glicólise. Os cinco passos restantes (Segunda fase da glicólise) representam o pagamento do rendimento da glicólise, nela a energia liberada pela transformação de duas moléculas de gliceraldeído 3-fosfato em duas moléculas de piruvato é conservada através do acoplamento da fosforilação de quatro moléculas de ADP a ATP. Embora quatro moléculas de ATP sejam formadas na segunda fase da glicólise, o rendimento líquido final é de apenas duas moléculas de ATP por molécula de glicose degradada, uma vez que duas moléculas são gastas na fase preparatória.



(Fonte Motta, 2005).

Figura 1. Visão geral da via glicolítica.

REAÇÕES DA FASE PREPARATÓRIA

Fosforilação da glicose: No primeiro passo da glicólise, a glicose é ativada para as reações subsequentes pela sua fosforilação no C-6 para liberar a glicose-6-fosfato; o doador de fosfato é o ATP e a enzima que catalisa essa reação é a hexoquinase.

Conversão da glicose 6-fosfato em frutose 6-fosfato. A enzima fosfohexose isomerase (fosfoglicose isomerase) catalisa a isomerização reversível de uma aldose, a glicose-6-fosfato, em uma cetose, a frutose-6-fosfato.

Fosforilação da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-bifosfato. Na segunda das duas reações de ativação da glicólise, a fosfofrutoquinase-1 catalisa a transferência de um grupo fosfato do ATP para a frutose-6-fosfato para liberar a frutose-1,6-bifosfato.

Clivagem da frutose-1,6-bifosfato. A enzima frutose-1,6-bifosfato aldolase, em geral simplesmente chamada aldolase, catalisa a condensação reversível de grupos aldol. A frutose-1,6-bifosfato é quebrada para liberar duas trioses fosfato diferente, o gliceraldeído-3-fosfato, uma aldose, e a diidroxiacetona fosfato, uma Cetose.

A interconversão das trioses fosfato. Apenas uma das trioses fosfato formada pela aldolase – o gliceraldeído-3-fosfato – pode ser diretamente degradada nos passos subseqüentes da glicólise. Entretanto, o outro produto, a diidroxiacetona fosfato, é rápida e reversivelmente convertida em gliceraldeído-3-fosfato pela quinta enzima da seqüência glicolítica, a triose fosfato isomerase.

REAÇÕES DA FASE DE PAGAMENTO

Oxidação do gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-bifosfoglicerato. O primeiro passo da fase de pagamento da glicólise é a conversão do gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-bifosfoglicerato, catalisado pelo gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase.

Transferência do fosfato do 1,3-bifosfoglicerato para o ADP. A enzima fosfogliceratoquinase transfere o grupo fosfato de alta energia do grupo carboxila do 1,3-bifosfoglicerato para o ADP, formando ATP e 3-fosfoglicerato.

Conversão do 3-fosfoglicerato em 2-fosfoglicerato. A enzima fosfoglicerato mutase catalisa a transferência reversível do grupo fosfato entre C-2 e C-3 do glicerato.

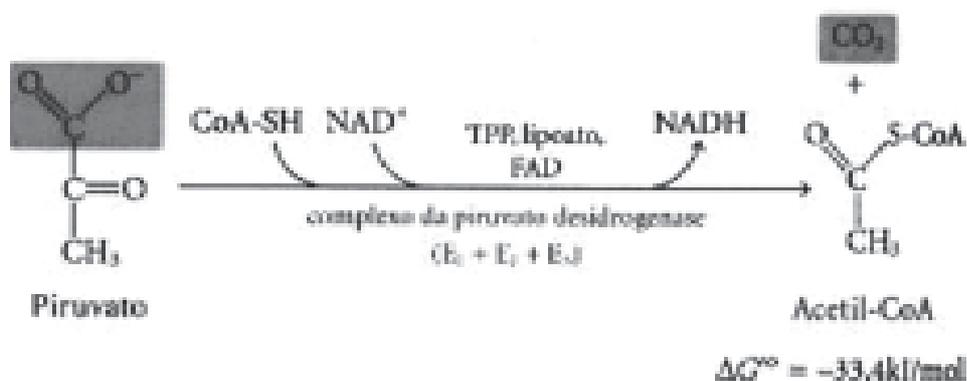
Desidratação do 2-fosfoglicerato para fosfoenolpiruvato. A segunda reação glicolítica que gera um composto com alto potencial de transferência de grupo fosfato é catalisada pela enolase. Esta enzima promove a remoção reversível de uma molécula de água do 2-fosfoglicerato para liberar fosfoenolpiruvato.

Transferência do grupo fosfato do fosfoenolpiruvato para o ADP. O último passo na glicólise é a transferência do grupo fosfato do fosfoenolpiruvato para o ADP, catalisada pela piruvato quinase.

Observação: Os números acima (1 a 10) correspondem à numeração das dez reações da via glicolítica.

CONVERSÃO DO PIRUVATO A ACETIL-COA

Em condições aeróbias, o primeiro passo para a oxidação do piruvato é a sua conversão a acetil-CoA. Essa conversão ocorre no citoplasma e é uma descarboxilação oxidativa (perda de CO_2 acompanhada de perda de elétrons) catalisada por um complexo enzimático denominado complexo piruvato desidrogenase. Esse complexo é formado por três enzimas diferentes – piruvato desidrogenase, diidrolipoil transacetilase e diidrolipoil desidrogenase – e por cinco coenzimas: tiamina pirofosfato (TPP), coenzima A (CoA), nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+), flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e ácido lipóico. O complexo final ativo é formado por várias unidades de cada enzima e das coenzimas.



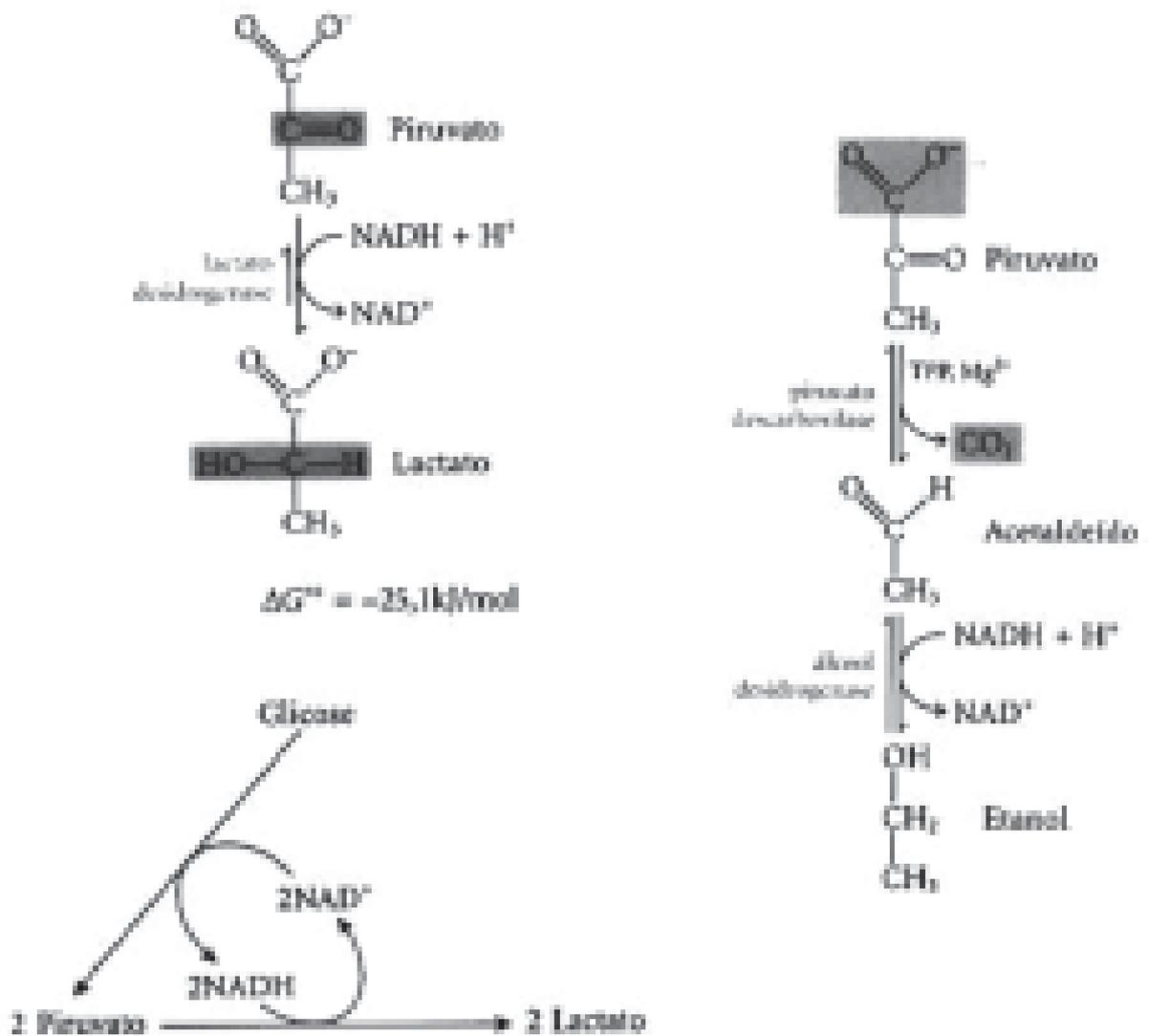
(Fonte: Nelson e Cox 2002).

Figura 13. Conversão do piruvato em acetil-CoA pelo complexo piruvato desidrogenase.

A GLICÓLISE ANAERÓBIA: FERMENTAÇÕES

Em anaerobiose, o piruvato (ou outro composto derivado dele) produzido pela glicólise é transformado em lactato e ou etanol. O piruvato serve como aceptor de elétrons do NADH. Esse processo ocorre para que o NADH seja reoxidado produzindo NAD^+ que então retorna para a via glicolítica assegurando prosseguimento da mesma. O piruvato é, portanto o composto a partir do qual as oxidações aeróbias e anaeróbias da glicólise divergem.

Transformação do piruvato em lactato e etanol durante a fermentação.



(Fonte: Nelson e Cox 2002).

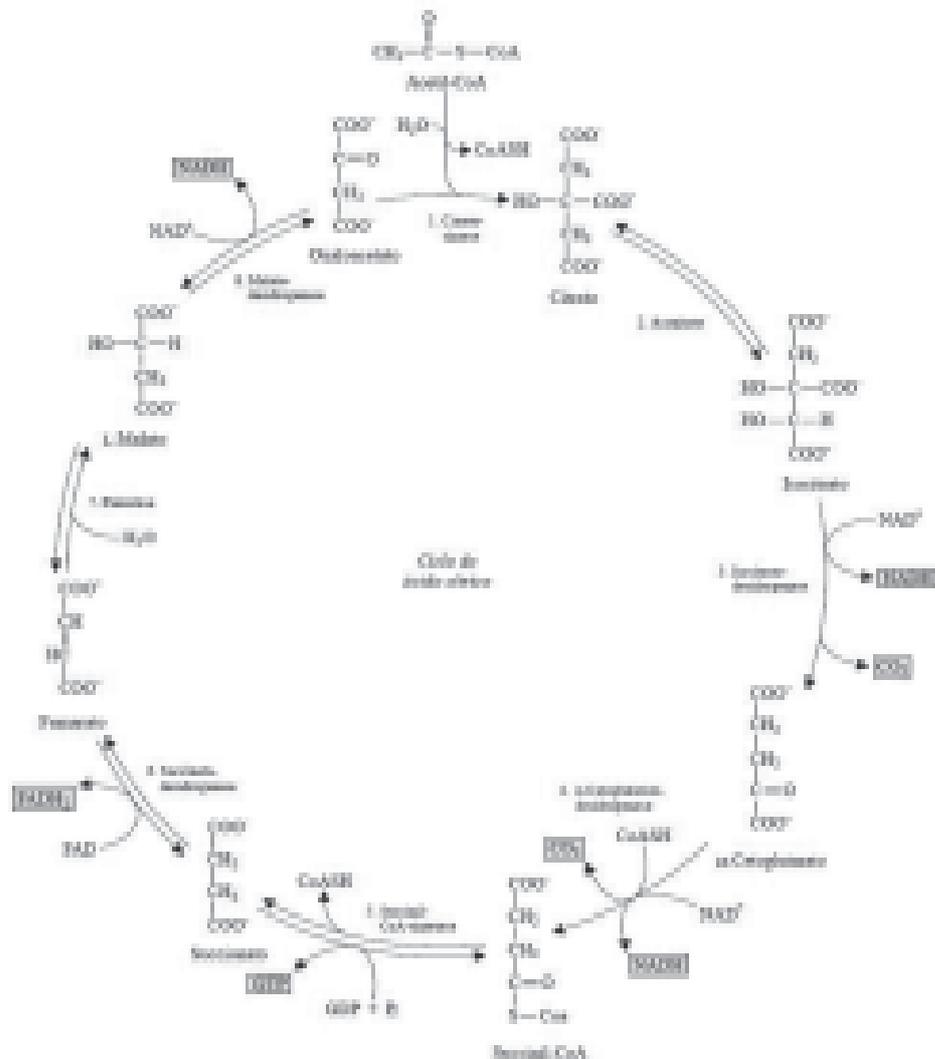
O rendimento energético final do metabolismo anaeróbico da glicose é:

- 1a. FASE: - 2 ATPs
- 2a. FASE: +4 ATPs (= saldo bruto: 2 por cada lactato e ou etanol formado)
- SALDO: + 2 ATPs (saldo líquido)

O CICLO DE KREBS

O Ciclo de Krebs (assim denominado em homenagem ao bioquímico alemão Hans Krebs que estabeleceu, em 1937, as seqüências de reações a partir de estudos preliminares), também chamado Ciclo do Ácido Tricarboxílico ou Ciclo do Ácido Cítrico, é a mais importante via metabólica celular. Ocorre sob a regência de enzimas mitocondriais (presentes na mitocôndria), em condições de aerobiose, após a descarboxilação oxidativa do piruvato (produzido a glicólise) a acetil-CoA. Como o próprio nome explica o Ciclo de Krebs é uma via cíclica que se inicia com a união de uma molécula de acetil-CoA com oxaloacetato e ao final de oito reações o oxaloacetato é regenerado.

Esta fase aeróbica do catabolismo é chamada de respiração celular.



(Fonte: Motta, 2005).

Figura 4. O Ciclo de Krebs.

REAÇÕES DO CICLO DE KREBS

1. **INÍCIO:** condensação da acetil-CoA com o oxalacetato, gerando citrato: esta reação é catalisada pela enzima citrato-sintase e gera um composto de seis carbonos, uma vez que o oxalacetato possui 4C e a acetil-CoA possui 2C que correspondem aos dois últimos carbonos da glicose que ainda estão unidos depois da oxidação do piruvato.
2. Isomerização do citrato em isocitrato: esta reação é catalisada pela enzima aconitase. Há a formação de cis-aconitato como um intermediário ligado à enzima.
3. Oxidação do citrato a α -cetoglutarato: catalisada pela enzima isocitratodesidrogenase, utiliza o NADH como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação, havendo o desprendimento de uma molécula de CO₂, a primeira da acetil-CoA.
4. Descarboxilação oxidativa do α -cetoglutarato a succinil-CoA: é catalisada pelo complexo enzimático α -cetoglutarato-desidrogenase e utiliza o NADH como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação, havendo o desprendimento de mais uma molécula de CO₂ que corresponde ao último carbono remanescente da acetil-CoA, com as reações seguintes reorganizando o estado energético dos compostos com a finalidade de regenerar o oxalacetato, molécula iniciadora do ciclo, permitindo o prosseguimento do metabolismo da acetil-CoA
5. Desacilação do succinil-CoA até succinato: a enzima succinil-CoA sintase catalisa esta reação de alto poder energético, gerando um GTP (guanossina-tri-fosfato) que é convertido em ATP (o único produzido no nível dos substrato do Ciclo de Krebs).
6. Oxidação do succinato a fumarato: catalisada pela enzima succinato-desidrogenase, utiliza o FADH₂ como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação.
7. Hidratação do fumarato a malato: catalisada pela enzima fumarase (ou fumaratohidratase) corresponde a uma desidratação com posterior hidratação, gerando um isômero.
8. **TÉRMINO:** desidrogenação do malato com a regeneração do oxalacetato: catalisada pela enzima malato-desidrogenase, utiliza o NADH com o transportador de 2 hidrogênios liberados na reação. Na verdade, o Ciclo de Krebs não termina, verdadeiramente, com esta reação, pois outra molécula de acetil-CoA condensa-se com o oxalacetato, reiniciando um novo ciclo.

EQUAÇÃO GERAL DO CICLO DE KREBS

Embora produza apenas 1 ATP (na reação 5 em que o GTP formado é convertido em ATP), o Ciclo de Krebs contribui para a formação de

grande parte do ATP produzido pela célula, pois a energia da oxidação do Acetil-CoA é conservada sob forma das coenzimas reduzidas, NADH e FADH₂, produzidas no Ciclo de Kerbs e que posteriormente são usadas para síntese de ATP como será discutido no item 7 desse capítulo.

FUNÇÃO ANABÓLICA DO CICLO DE KREBS

O Ciclo de Krebs é uma via metabólica denominada anfibólica. Uma via anfibólica é aquela que possui função no catabolismo e anabolismo. Os compostos intermediários (aqueles formados nas reações) do Ciclo de Krebs podem ser utilizados como precursores de outras moléculas nas vias biossintéticas. Como exemplos podemos citar o oxaloacetato e o á-cetoglutaratato que formam o aspartato e glutamato, respectivamente e o succinil-CoA que irá formar o grupo heme encontrado em algumas proteínas.

A CADEIA RESPIRATÓRIA OU CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS (CTE)

A cadeia respiratória é formada por complexos multienzimáticos e seus grupos prostéticos na membrana interna mitocondrial. A cadeia Temos quatro principais complexos multienzimáticos na cadeia: NADH desidrogenase, succinato-ubiquinona, citocromo C redutase e citocromo oxidase.

A importância da Cadeia Respiratória é a reoxidação das coenzimas reduzidas produzidas nas vias metabólicas, entre elas a Via glicolítica e o Ciclo de Krebs. Durante esse processo, haverá a formação da ATP. O aceptor final dos átomos de hidrogênio (presentes nas coenzimas reduzidas) na cadeia respiratória é sempre o oxigênio o que resulta na formação de água metabólica para cada transporte de dois pares de hidrogênio.

OS COMPLEXOS DA CADEIA RESPIRATÓRIA

Complexo I - NADH-desidrogenase - Quando o NAD⁺ se reduz, formando NADH, nas reações de desidrogenação nas quais participa como co-fator enzimático dentro da matriz mitocondrial, há a passagem imediata dos elétrons, que retirou do substrato, para o complexo protéico denominado Complexo da NADH-desidrogenase ou Complexo I, que é composto por mais de 25 flavoproteínas fixas na matriz mitocondrial que comunicam a matriz com o espaço intermembrana. Este complexo possui um NAD⁺ e sete sítios contendo ferro e enxofre que funcionam como

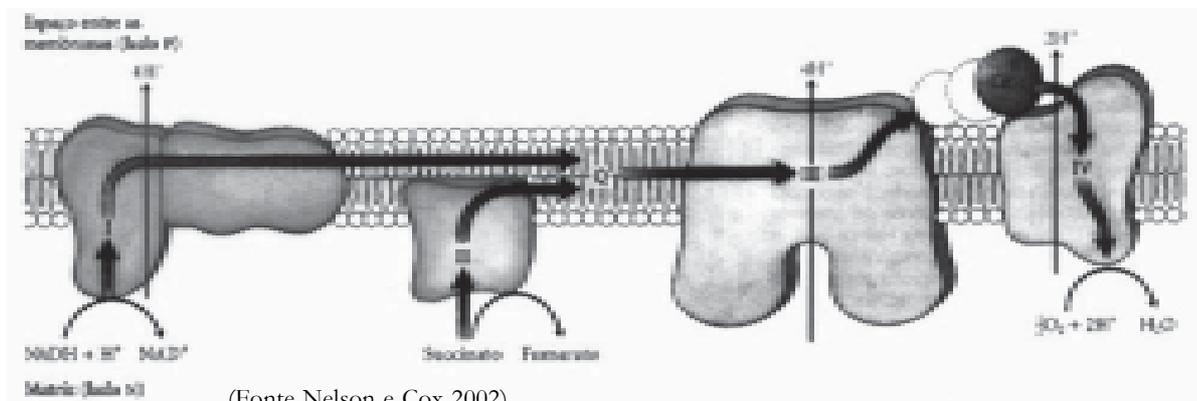
receptores de elétrons, reduzindo-se e oxidando-se quando há o fluxo de elétrons. O receptor final de elétrons, deste complexo, é a ubiquinona que converte-se em ubiquinol quando recebe os elétrons (se reduz). Quando os elétrons atravessam o complexo I e são transferidos até a ubiquinona, há a um fluxo de um próton que atravessa a matriz em direção ao espaço intermembrana.

O complexo II ou Complexo Succinato-ubiquinona - O complexo II ou Complexo Succinato-ubiquinona, é uma única enzima fixa na crista mitocondrial mas que não comunica a matriz com o espaço intermembrana. Esta enzima é a succinato-desidrogenase que participada sexta reação do Ciclo de Krebs. Este complexo é formado um FAD⁺ ligado a centros Ferro-enxofre. Ela transfere os elétrons provenientes do FADH₂ para a o complexo III, mas de maneira diferente como os elétrons do NADH são transportados para o complexo III. Em virtude de não ser uma proteína transmembrana, não gera o fluxo de prótons que o complexo I gera, fornecendo um sítio de fluxo de prótons a menos que os elétrons transportados pelo NADH.

Complexo III – Complexo Citocromo c redutase - Os elétrons do ubiquinol são transportados para o complexo III, denominado, também de Complexo dos Citocromos bc₁ ou Ubiquinona–citocromo c oxidoreductase. A ubiquinona desloca-se do complexo I em direção ao complexo III, correspondendo a um transportador móvel. Este complexo contém vários tipos de citocromos ligados a uma proteína ferro-enxofre e cerca de outras seis proteínas. Todo este complexo III está fixado na crista mitocondrial e é transmembrana, conectando a matriz e o espaço intermembrana (com exceção do citocromo c que conecta-se apenas com o espaço intermembrana). O receptor final de elétrons deste complexo é o citocromo c que se reduz e transfere os elétrons para o complexo IV, denominado de Citocromo oxidase. Nesta transferência, gera-se um fluxo de um próton da matriz para o espaço transmembrana (o segundo fluxo de prótons).

Complexo IV - Complexo Citocromo c oxidase - O citocromo c, do complexo III, é um transportador móvel que leva os elétrons para o complexo IV. O complexo IV contém os citocromos a e a₃ que possuem um grupo heme (com um átomo de ferro) e estão ligados a uma proteína transmembrana que conecta a matriz com o espaço intermembrana e possui dois átomos de cobre que possibilita o transporte de elétrons para o aceptor final, o oxigênio (O₂). Quando os elétrons atravessam este complexo IV, gera-se um terceiro fluxo próton da matriz para o espaço intermembrana, com os elétrons sendo transferidos para o oxigênio, que se reduz formando água. Os dois prótons necessários para formar a água são retirados da matriz mitocondrial, ficando a água na mitocôndria podendo atravessar para o citoplasma. Observe que um único par de elétrons transportado seqüencialmente pelos complexos I, III e IV, geram o fluxo de

três prótons para o espaço intermembrana, com a formação de uma molécula de água.



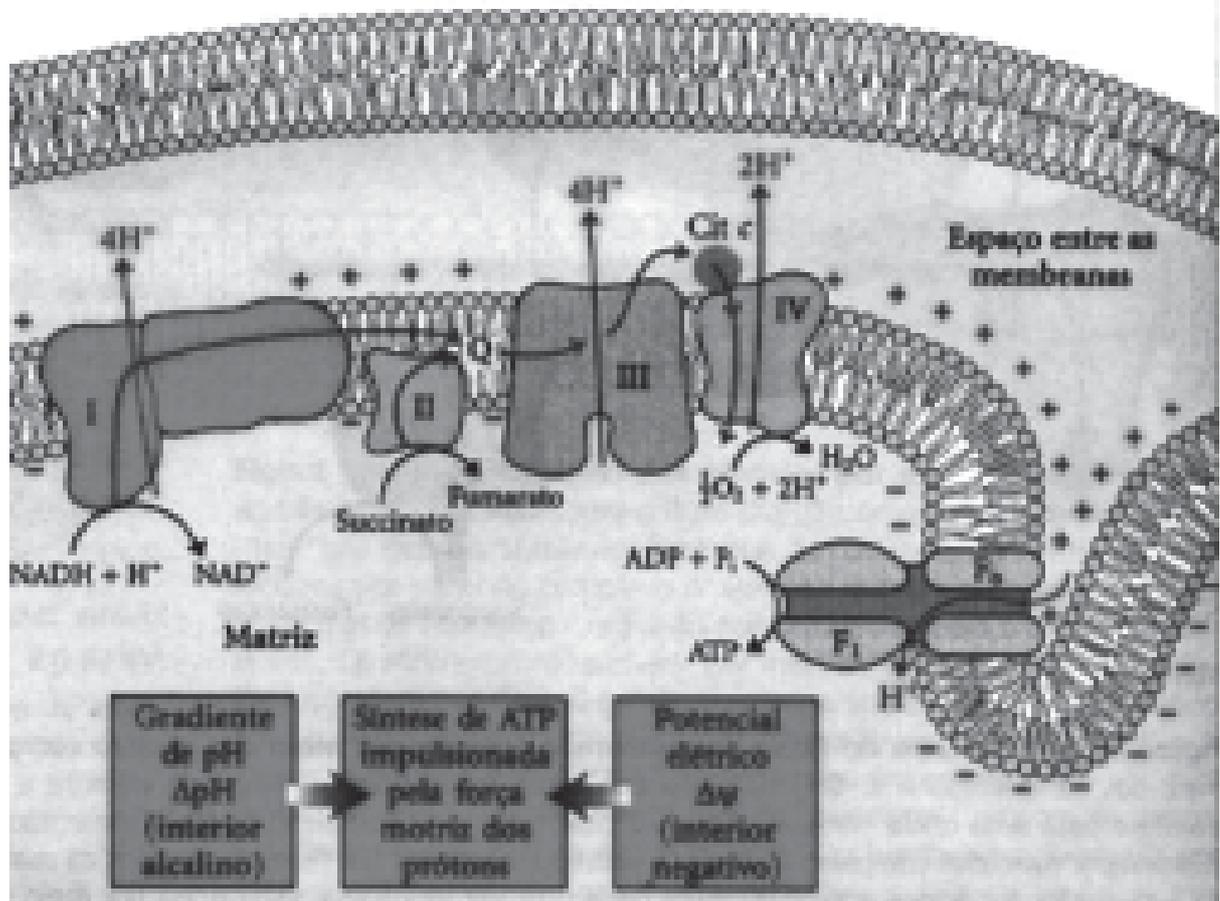
Inserir Figura 5 do arquivo “Figuras do capítulo 13”.

Figura 5. Representação esquemática dos complexos I,II, III e IV e a relação dos prótons lançados para fora da mitocôndria e os pares de elétrons transportados.

A SÍNTESE DE ATP POR FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

O fluxo de prótons gerado pela passagem dos elétrons pelos complexos I, III e IV (conhecidos, por isso, como bomba de prótons), fornece energia suficiente para a síntese de três ATPs, o que corresponde a uma relação de uma molécula de ATP para cada próton bombeado ou 3 moléculas de ATP para cada par de elétrons que passe pelos três complexos. Diferente do descrito acima fluxo de prótons gerado pela passagem dos elétrons pelos complexos II, III e IV, fornece energia suficiente para a síntese de dois ATPs. As células possuem uma eficiente forma de transformar a energia do NADH e FADH_2 em ATP que é a formação desse gradiente de prótons que tem dois componentes: elétrico e químico. Cria-se uma diferença de concentração muito grande de prótons entre o espaço e a matriz, a energia armazenada nesse gradiente vai ser utilizada para síntese de ATP através de uma proteína especial presente nessa membrana interna que é a próton ATPase. O que ela faz? Composta por duas porções, a primeira porção é transmembranar chamada de FO (zero) e a segunda globular de F1. FO compõe um canal de prótons e F1 é uma região catalítica que promove a conversão de ADP em ATP. A passagem de prótons pelo canal de próton ATPase é que fornece energia para a formação e liberação de ATP dentro da matriz. A síntese de ATP acima descrita é dependente do fluxo de prótons e elétrons que ocorre durante a reoxidação do NADH e FADH_2 na cadeia transportadora de elétrons, dessa maneira é chamada síntese de ATP por fosforilação oxidativa. Grande

parte dessa energia produzida na mitocôndria deve ser enviada para o citoplasma, para ser usada em funções que requerem energia tais como locomoção e biossíntese de macromoléculas.



(Fonte Nelson e Cox 2002).

Figura 6. Formação de ATP pela ATP sintase acoplada a cadeia transportadora de elétrons.

SALDO ENERGÉTICO DA OXIDAÇÃO COMPLETA DA GLICOSE

A completa oxidação da glicose em condições aeróbicas gera 38 ATPs (tabela 1), uma quantidade bem maior do que aquela gerada em anaerobiose onde o piruvato é transformado em lactato ou etanol e a produção de energia é somente 2 ATPs.

Tabela 1 – Produção de energia durante a oxidação da glicose

Reação oxidação da glicose	Etapa oxidação	Energia produzida ou esta	Saldo energético reação
Glicose \Rightarrow glicose-6-fosfato	Via Glicolítica	-1 ATP	-1 ATP
Frutose-6-fosfato \Rightarrow frutose-1,6-bisfosfato	Via Glicolítica	-1 ATP	-1 ATP
2 Gliceraldeído-3-fosfato \Rightarrow 2 1,3-bisfosfoglicarato	Via Glicolítica	2 NADH	6 ATP
2 1,3-Bisfosfoglicarato \Rightarrow 2 3-fosfoglicarato	Via Glicolítica	2 ATP	2 ATP
2 Fosfoglicarato \Rightarrow 2 piruvato	Via Glicolítica	2 ATP	2 ATP
2 Piruvato \Rightarrow 2 acetil-CoA	Produção acetil-CoA	2 NADH	6 ATP
2 Isocitrato \Rightarrow 2 α -cetoglutarato	Ciclo de Krebs	2 NADH	6 ATP
2 α -cetoglutarato \Rightarrow 2 succinil-CoA	Ciclo de Krebs	2 NADH	6 ATP
2 Succinil-CoA \Rightarrow 2 succinato	Ciclo de Krebs	2 ATP	2 ATP
2 Succinato \Rightarrow 2 fumarato	Ciclo de Krebs	2 FADH ₂	4 ATP
2 Malato \Rightarrow 2 oxalacetato	Ciclo de Krebs	2 NADH	6 ATP
TOTAL			38 ATP*

* Este número é calculado considerando 3 ATP por NADH e 2 ATP por FADH₂. Um valor negativo indica consumo.

REGULAÇÃO DA OXIDAÇÃO DA GLICOSE

O fluxo de glicose através da via glicolítica é regulado para manter constante a concentração de ATP. Para este fim, os necessários ajustes na velocidade da glicólise são conseguidos pela regulação de duas enzimas desta via: a fosfofrutoquinase-1 e a piruvato quinase. Estas duas enzimas são reguladas alostericamente, segundo a segundo, pelas flutuações na concentração de certos metabólitos-chave que refletem o equilíbrio celular entre a produção e o consumo de ATP. Algumas enzimas do Ciclo de Krebs também são reguladas com o mesmo objetivo da regulação da via glicolítica que é manter constante a concentração de ATP. No ciclo, três enzimas são alostéricas: citrato sintase, isocitrato desidrogenase e α -cetoglutarato desidrogenase. Essas enzimas também possuem o ATP como regulador alostérico.

CONCLUSÃO

Neste capítulo foi discutida a completa oxidação da glicose. Esse carboidrato é a fonte universal de energia para os organismos vivos e é degradada por oxidação os em três etapas. A via glicolítica é a primeira etapa e ocorre através de dez reações catalisadas por 10 enzimas diferentes que produzem duas moléculas de piruvato para cada molécula de gli-

glicose oxidada. O piruvato possui dois destinos diferentes em anaerobiose e aerobiose. Em aerobiose o piruvato é transformado em acetil-CoA e totalmente oxidado produzindo CO_2 e H_2O e 38 moléculas de ATP. Em anaerobiose o piruvato é transformado em lactato ou etanol e a produção de ATP são somente duas moléculas por molécula de glicose. Assim a produção de energia em aerobiose é muito maior do que em anaerobiose. As vias de degradação oxidativa da glicose possuem enzimas reguladas alostéricamente. Algumas enzimas da via glicolítica e ciclo de Krebs são reguladas por ATP para manter a produção dessa molécula em quantidades ideais para o metabolismo do organismo.

RESUMO

A glicólise é uma via metabólica universal para o catabolismo da glicose que produz após uma longa série de reações duas moléculas de piruvato, ATP e NADH. O processo é catalisado por 10 enzimas. Na fase preparatória da glicólise o ATP é investido para converter glicose no intermediário frutose-1,6-bifosfato, então a ligação carbono-carbono entre C-3 e C-4 é quebrada para formar duas moléculas de triose fosfato. Na fase de “pagamento” da glicólise, cada uma das duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato formada da glicose sofre oxidação em C-1; a energia desta reação de oxidação é conservada na redução do NADH e formação de uma ligação acil-fosfato no 1,3-bifosfoglicerato. Este composto tem um alto potencial de transferência de grupo fosfato e, em uma fosforilação ao nível do substrato pela fosfogliceratoquinase, o seu grupo fosfato é transferido para o ADP, formando ATP e 3-fosfoglicerato. O rearranjo dos átomos no 3-fosfoglicerato com a perda de H_2O dá origem ao fosfoenolpiruvato, outro composto com alto potencial de transferência do grupo fosfato. O fosfoenolpiruvato doa um grupo fosfato para o ADP para formar ATP na segunda fosforilação ao nível do substrato; o outro produto desta reação é o piruvato, o produto final da fase de pagamento da glicólise. O piruvato tem dois destinos diferentes a depender da disponibilidade ou não de oxigênio nos organismos. Em aerobiose é transformado em acetil-CoA e em anaerobiose em lactato e ou etanol. Esse último processo é chamado fermentação. Em aerobiose o piruvato é transformado em acetil-CoA por um complexo multienzimático denominado piruvato desidrogenase. Na segunda etapa da oxidação da glicose o acetil-CoA será totalmente oxidado a CO_2 , com concomitante produção de NADH e FADH_2 , no Ciclo de Krebs. Essa via metabólica é cíclica já que se inicia com a condensação de oxaloacetato com acetil-CoA e no fim das oito reações catalisadas por oito diferentes enzimas o oxaloacetato é regenerado. Paralelamente a oxidação do acetil-CoA em CO_2 o ciclo de Krebs



produz moléculas (intermediários das reações) que são utilizados como precursores para biossíntese. Na terceira etapa de oxidação da glicose os 4 pares de hidrogênios (e seus elétrons) liberados no ciclo de Krebs (nas coenzimas NAD e FAD) são imediatamente transportados para a cadeia respiratória que é um processo gerador de ATPs onde o O_2 serve de aceptor final dos hidrogênios (e elétrons) gerando uma molécula de H_2O por cada par de elétrons que são transportados pelo NADH e $FADH_2$, gerados não só do ciclo de Krebs, mas de qualquer outra reação metabólica celular. A síntese de ATP resultante do transporte de elétrons, ocorre em virtude da energia livre liberada durante o fluxo de prótons que ocorre entre os complexos transportadores de elétrons e prótons que comunicam a matriz mitocondrial e o espaço inter membrana.



ATIVIDADES

1. Cite os três estágios de degradação aeróbica da glicose.
2. Qual é a via geral na glicólise?
3. Como o piruvato é metabolizado anaerobicamente?
4. Como o piruvato é transformado em acetil-CoA?
5. Qual é a via geral do ciclo de Krebs?
6. Qual é a função do ciclo de Krebs na biossíntese (anabolismo)?
7. Qual a estrutura da cadeia respiratória ou cadeia transportadora de elétrons?
8. Qual a função do transporte de elétrons no metabolismo?

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

1. Para responder essa questão você deve primeiro discutir que a degradação da glicose é um processo catabólico oxidativo que pode ocorrer em presença do oxigênio ou não. Na degradação aeróbia são três passos (ou três estágios) para que ocorra a completa degradação/oxidação da glicose. Após esse entendimento você deve citar que esses estágios são três vias metabólicas: via glicolítica, ciclo de Krebs e a cadeia transportadora de elétrons.

2. Certamente para responder essa questão você voltou à figura 1 deste capítulo. Nessa figura você observou que na glicólise uma molécula de glicose gera, após uma longa série de reações, duas moléculas de piruvato. Essas reações são 10 e são divididas em duas fases, preparatória e de pagamento. Durante esse percurso, há um ganho de duas moléculas de ATP e de NADH.

3. Se você respondeu essa questão partindo da constatação de que existem vários destinos metabólicos são possíveis para o piruvato, certamente respondeu que no metabolismo anaeróbico há dois destinos possíveis para essa molécula. Em organismos capazes de realizar a fermentação alcoólica, o piruvato produz etanol. Em outros organismos o piruvato é transformado em lactato.

4. Inicialmente você deve considerar que o piruvato é a molécula formada a partir da degradação da glicose. Considerando esse fato responda que o piruvato produzido pela glicólise é transformado por descarboxilação oxidativa em acetil-CoA por um complexo denominado piruvato desidrogenase que é formado por várias cópias de três enzimas – piruvato desidrogenase, diidrolipoil transacetilase e diidrolipoil desidrogenase – e por cinco coenzimas: tiamina pirofosfato (TPP), coenzima A (CoA), nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺), flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e ácido lipóico.

5. Se você antes de responder essa questão voltou a figura 4 desse capítulo, certamente você iniciou sua resposta com a constatação de que o acetil-CoA entra no ciclo de Krebs reagindo com o oxaloacetato para produzir citrato. No entanto, também é necessário apontar que as reações do ciclo de Krebs incluem duas descarboxilações oxidativas que transformam o citrato, composto de seis carbonos, em succinato, composto de quatro carbonos. O ciclo completa-se com a regeneração do oxaloacetato a partir do succinato em um processo de múltiplas etapas que inclui duas reações de oxidação.

6. Se você respondeu essa questão assumindo que o ciclo de Krebs é uma via anfibólica, isto é que participa tanto do catabolismo quanto do anabolismo, certamente você conclui que o papel anabólico do ciclo de Krebs é fornecer matéria prima para a biossíntese de várias biomoléculas importantes. Como exemplos de moléculas intermediárias que são usadas nas vias de biossíntese você pode ter citado: oxaloacetato e o α -cetogluturato que formam o aspartato e glutamato, respectivamente e o succinil-CoA que irá formar o grupo heme encontrado em algumas proteínas.

7. Para responder essa questão deve-se entender que a resposta correta envolve entendimento da estrutura da cadeia transportadora de elétrons. Considerando que se deve responder sobre a estrutura descreva os complexos multienzimáticos e seus grupos prostéticos

na membrana interna mitocondrial. A cadeia transportadora de elétrons é formada por quatro principais multienzimáticos: NADH desidrogenase, succinato-ubiquinona, citocromo C redutase e citocromo oxidase. Os grupos Prostéticos envolvem grupos heme e íons metálicos tais como cobre.

8. Para responder essa resposta você deve imaginar o metabolismo degradativo (oxidativo) na sua totalidade. Embora o transporte de elétrons ocorra somente no estágio final do metabolismo aeróbio quando os elétrons são transferidos do NADH e $FADH_2$ ao oxigênio (acceptor final de elétrons) em uma série de reações de oxido redução conhecida como cadeia transportadora de elétrons, é importante lembrar que essas coenzimas foram produzidas nos dois estágios iniciais da degradação da glicose. Aponte também em sua resposta que essa série de eventos depende da presença de oxigênio. Essa etapa do metabolismo permite a reoxidação dos transportadores de elétrons reduzidos produzidos na glicólise, no ciclo de Krebs e em outras vias catabólicas não discutidas nesse capítulo, e é a principal fonte de ATPs produzidos no catabolismo.



PRÓXIMA AULA

Com essa breve discussão do metabolismo de glicose se encerra o curso de bioquímica.

REFERÊNCIAS

- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. **Bioquímica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. **Bioquímica Ilustrada**. 2 ed. Editora Artes Médicas, 1997.
- CAMPBELL, M.K.; FARRELL, S. O. **Bioquímica**. v. 3. Tradução da 5 Edição, São Paulo, Thompson, 2008.
- MARZZOCO, A.; TORRES, B.B. **Bioquímica Básica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.
- MOTTA, V. T. **Bioquímica**. 1 ed. Caxias do Sul: EDUCS, 2005.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Princípios de Bioquímica**. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.