

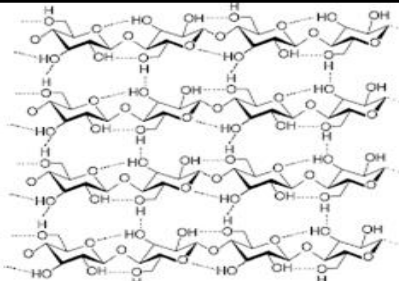
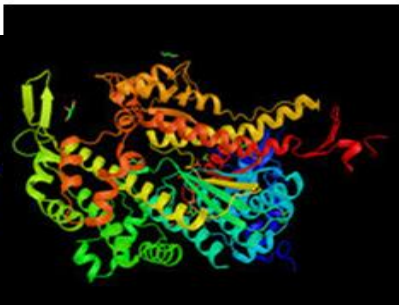
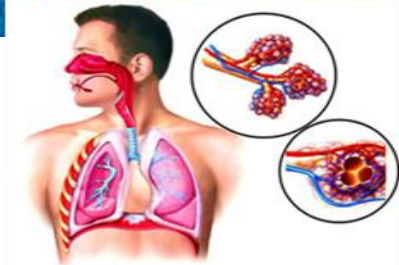


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE RORAIMA

CURSO DE MEDICINA

Disciplina: Bioquímica

MÓDULO 2: Catabolismo



AULA 7 - VIA GLICOLÍTICA, FERMENTAÇÃO LÁCTICA, VIA DAS PENTOSE FOSFATO

Prof. Higo Nasser S. Moreira

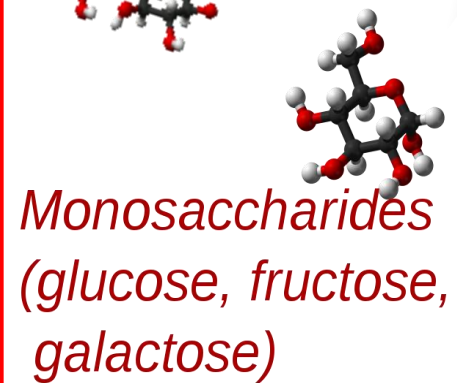
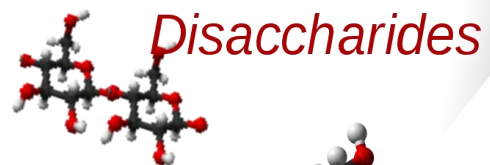
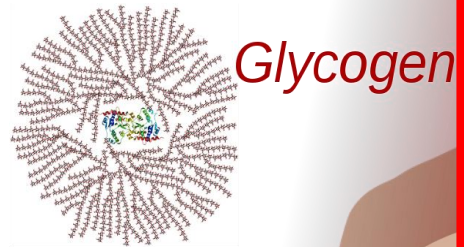
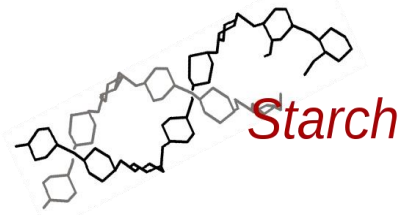
***Doctor Scientiae* em Bioquímica Aplicada**

Universidade Federal de Viçosa – Brasil

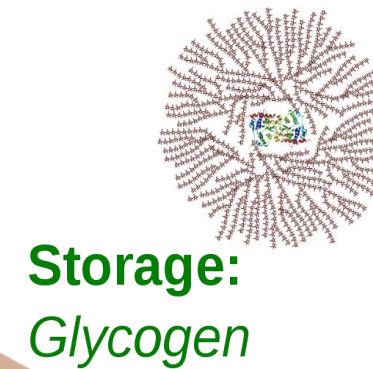
Boa Vista – Roraima

ALIMENTAÇÃO

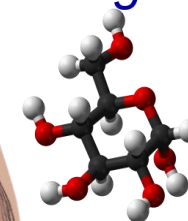
Intake:



GLICOGÊNIO



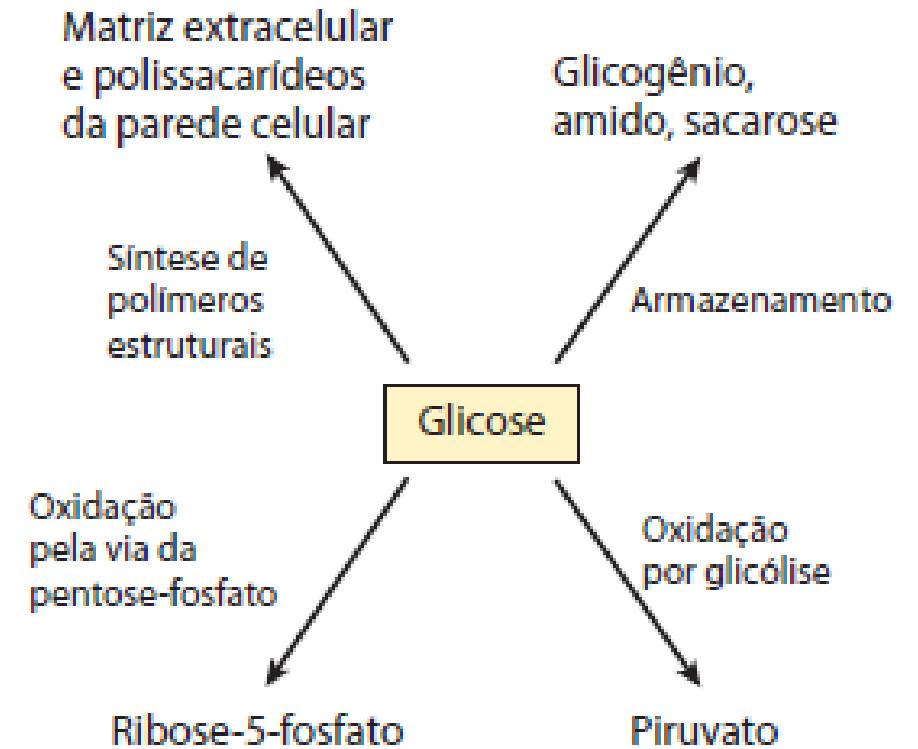
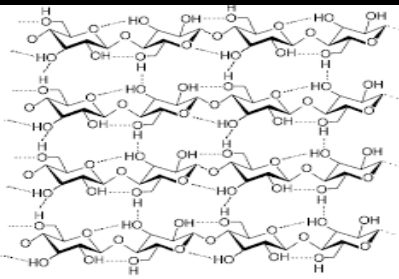
**Distribution
and
utilization:**
Free glucose



GLICONEOGÊNESE

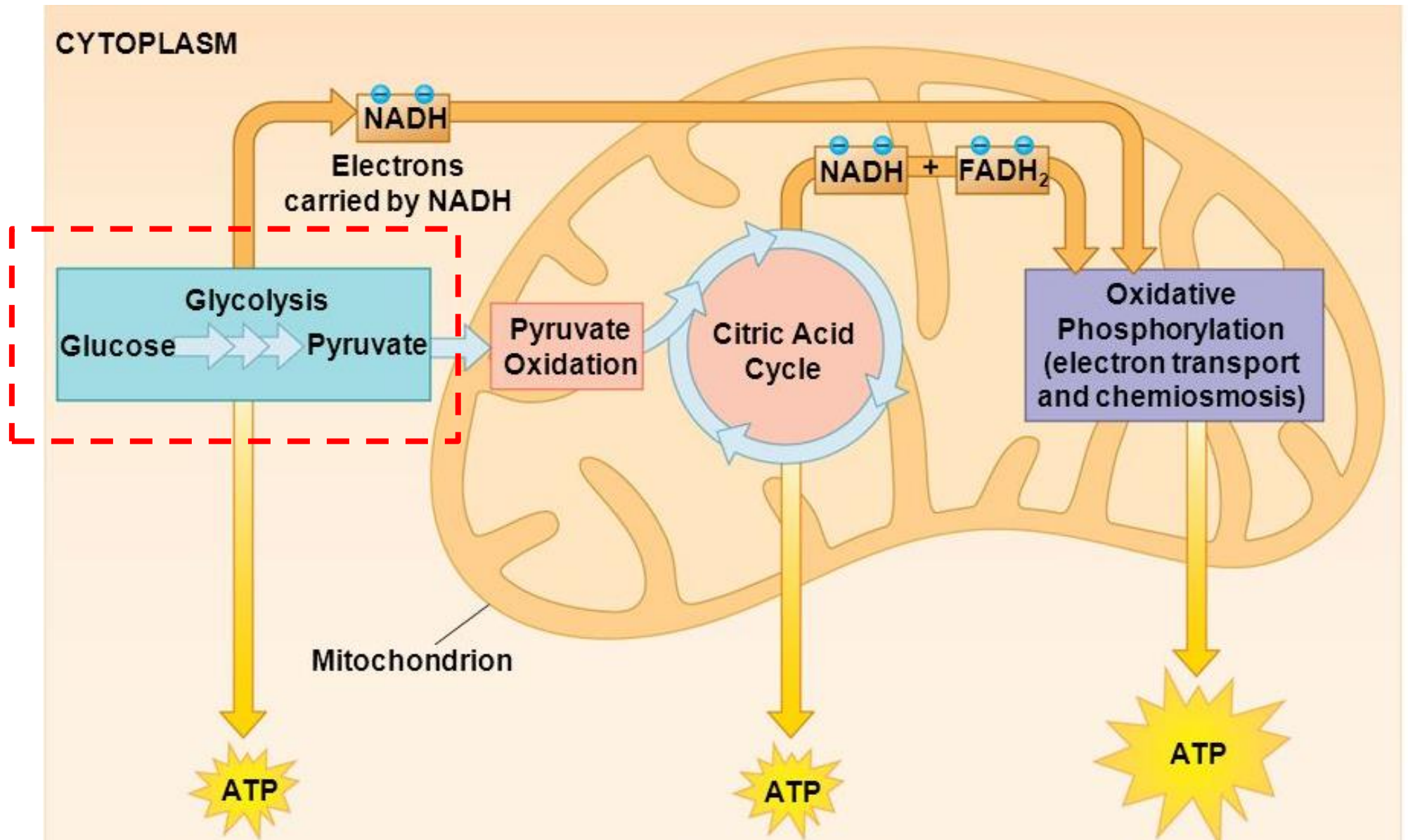
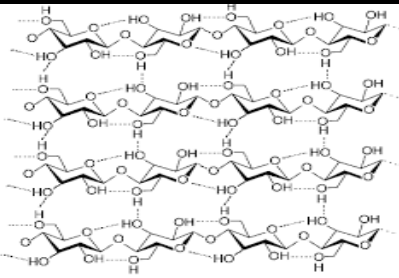
PRINCIPAIS VIAS DO CATABOLISMO DE GLICOSE

1. Via glicolítica (Glicólise)
2. Via das Pentoses fosfato
3. Glicogênese (Síntese de glicogênio)
4. Glicogenólise (Catabolismo do glicogênio)
5. Gliconeogênese (Síntese de glicose no fígado e nos rins)



METABOLISMO DE GLICOSE

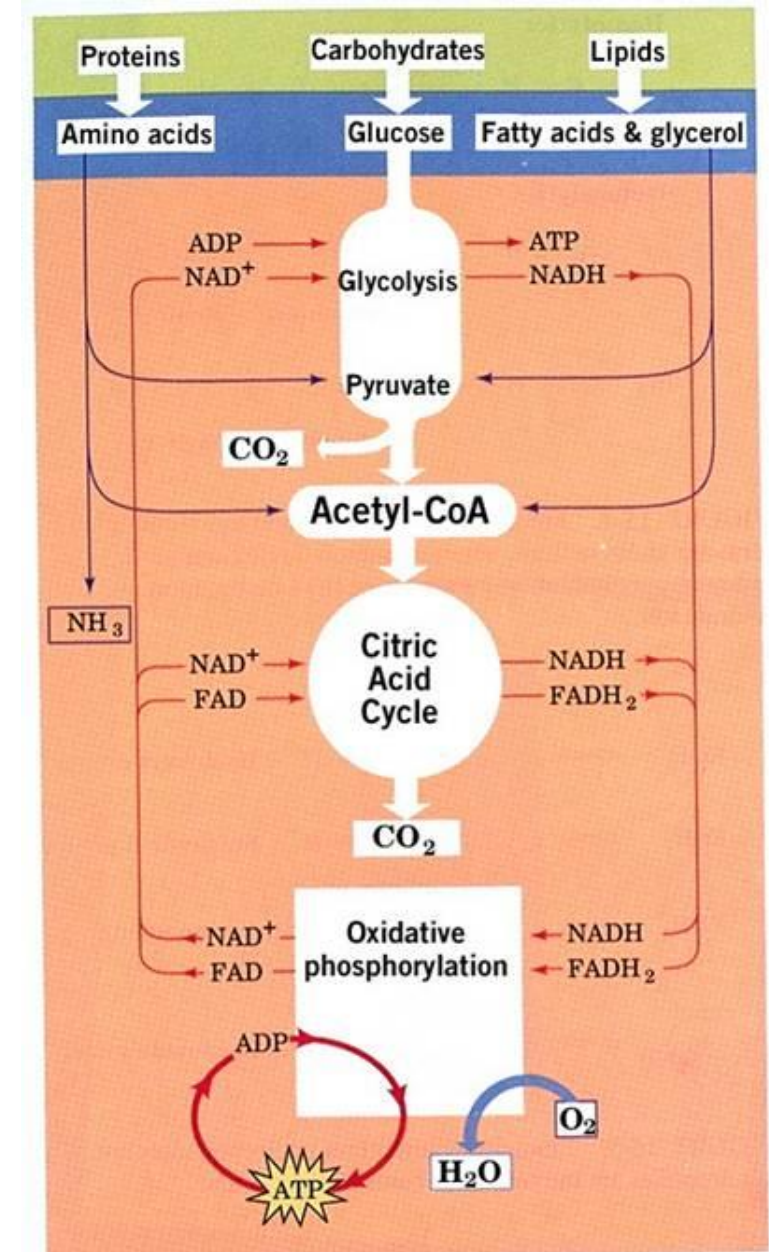
Visão geral da respiração celular



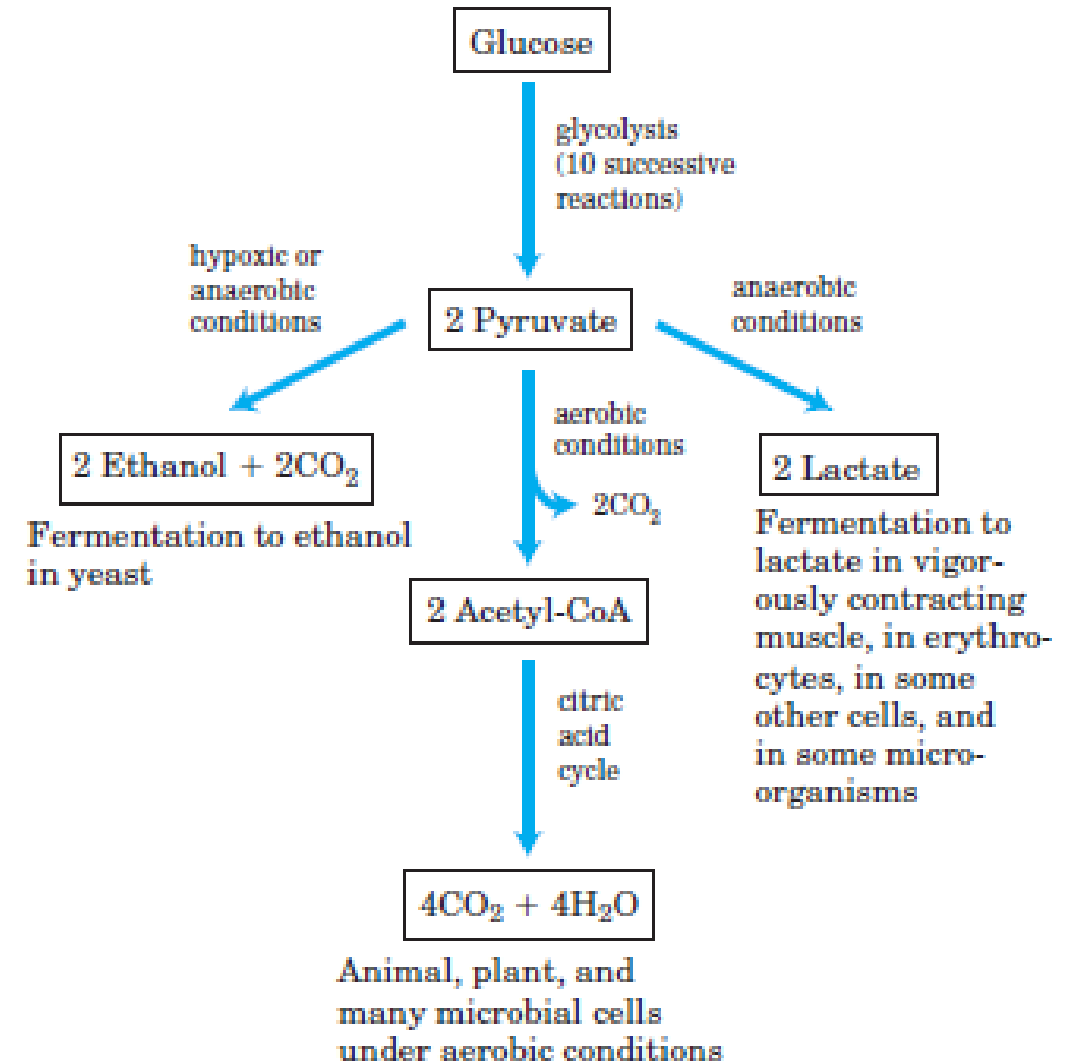
METABOLISMO DE GLICOSE

Visão geral da respiração celular

- ✓ GLICÓLISE (Greco *glykys*, “doce,” e *lysis*, “quebra”), a molécula de glicose é degradada 2 moléculas de piruvato (3 carbonos)
- ✓ 10 reações: 5 reações na FASE DE PREPARAÇÃO + 5 reações na FASE DE PAGAMENTO.
- ✓ Produção de 4 moléculas de ATP (saldo de 2 ATPs) e 2 NADH + H⁺ POR GLICOSE OXIDADA.



- ✓ Energia remanescente no piruvato: A via glicolítica libera apenas uma pequena fração da energia total disponível na molécula de glicólise.
- ✓ As duas moléculas de piruvato continuarão a serem oxidadas nas etapas seguintes da respiração celular.



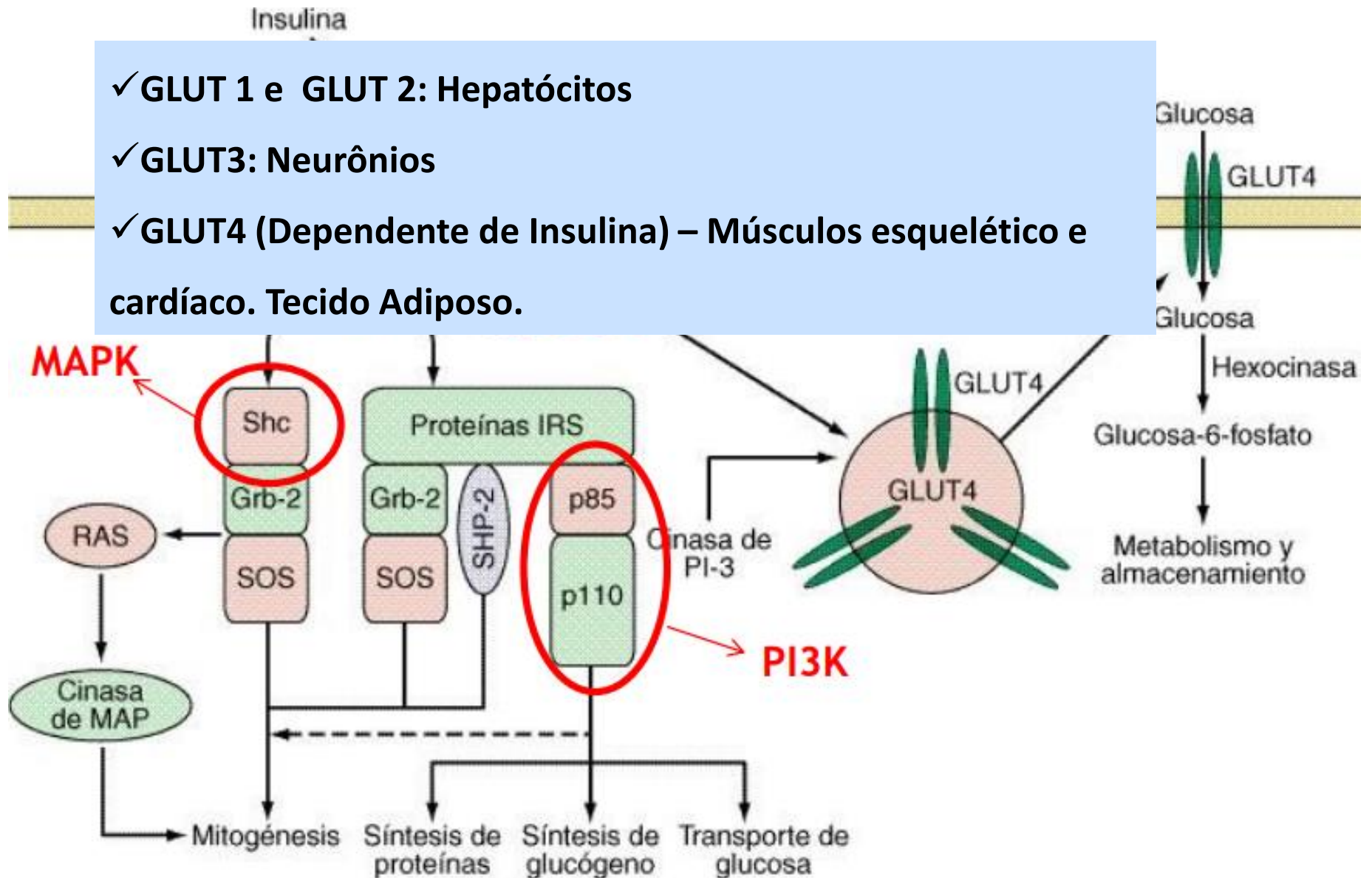
METABOLISMO DE GLICOSE

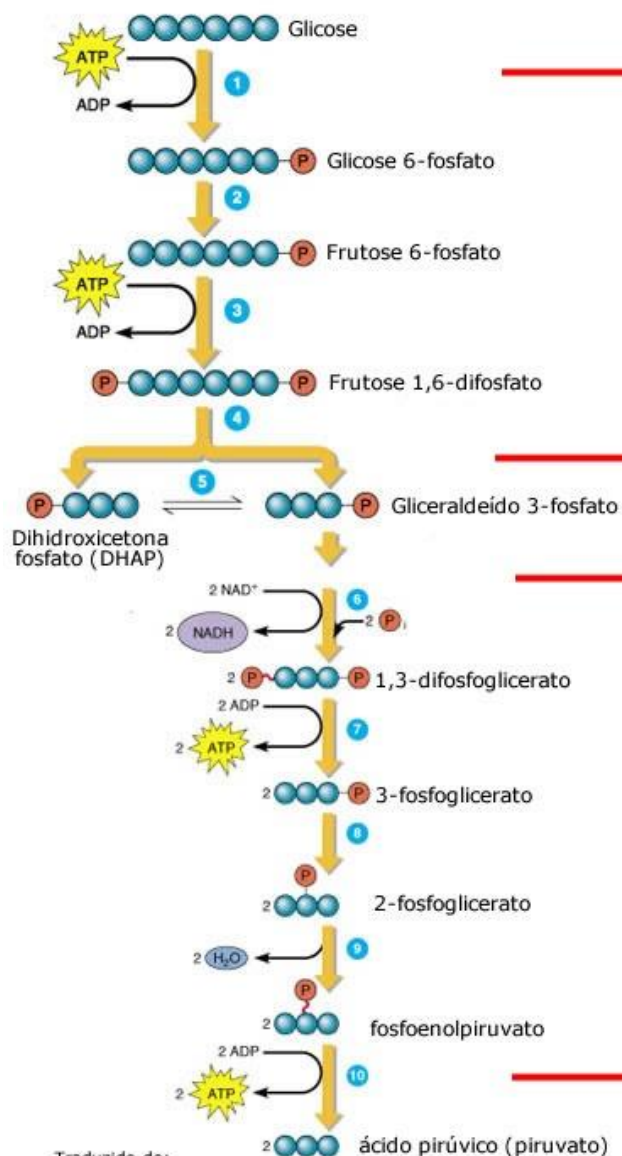
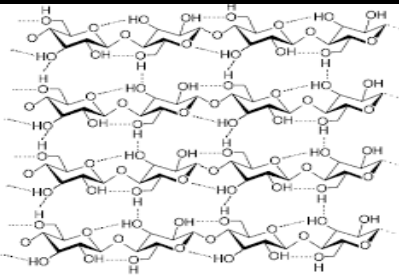
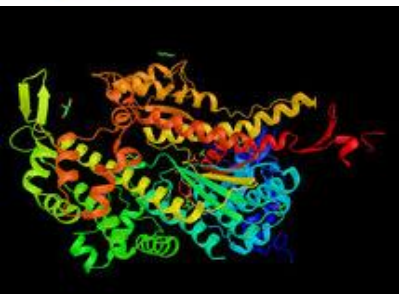
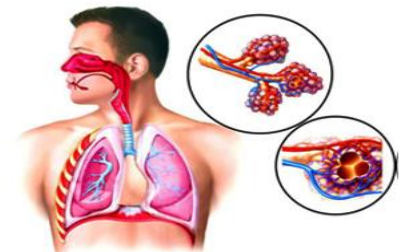
Absorção de glicose e transportadores GLUT-4

✓ GLUT 1 e GLUT 2: Hepatócitos

✓ GLUT3: Neurônios

✓ GLUT4 (Dependente de Insulina) – Músculos esquelético e cardíaco. Tecido Adiposo.





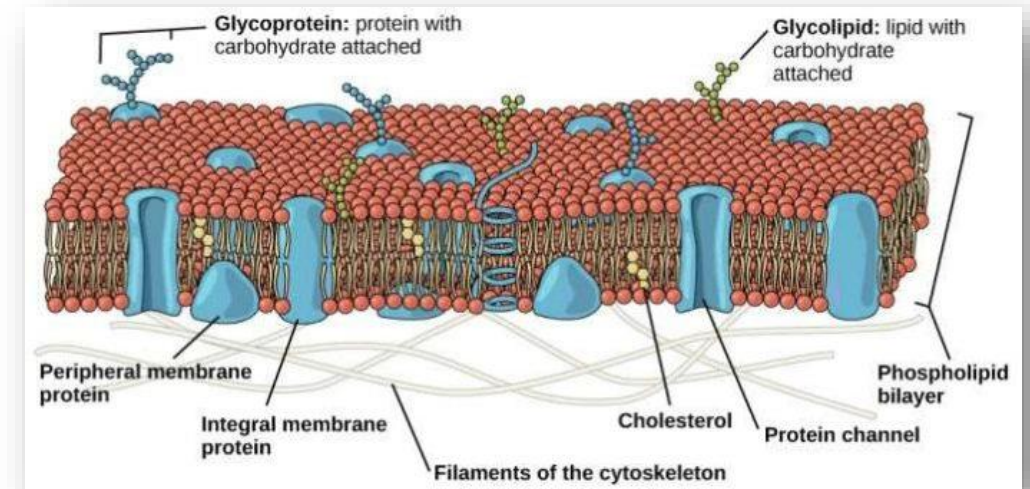
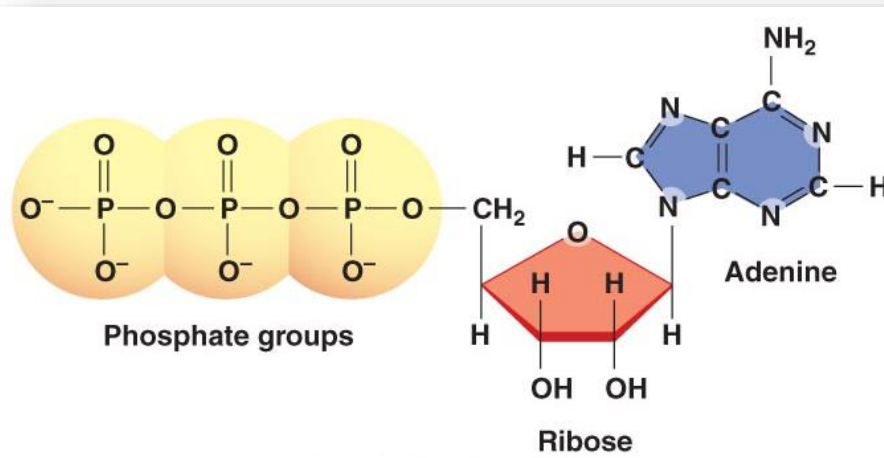
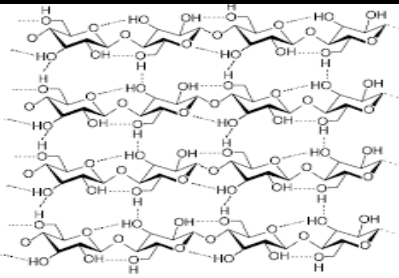
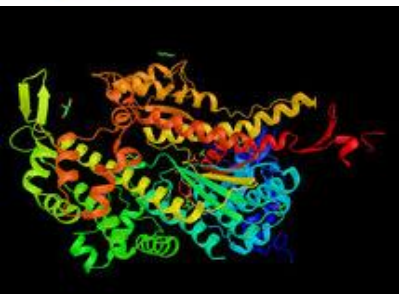
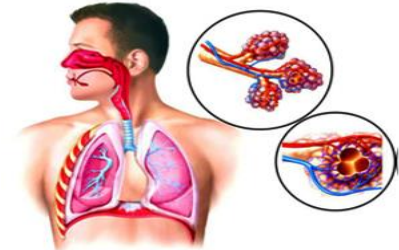
1. FASE PREPARATÓRIA (-2 ATP/Glicose)

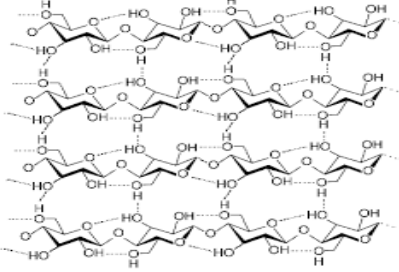
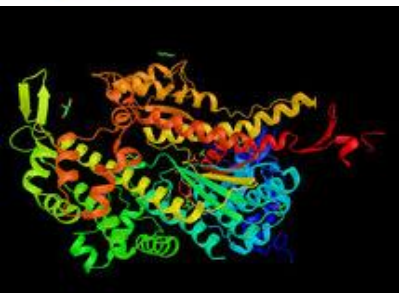
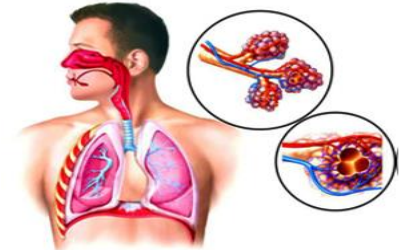
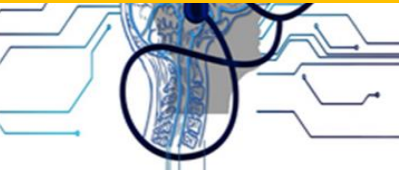
- ✓ Quebra de glicose (6 carbonos) em 2 moléculas de gliceraldeído 3P (3 carbonos)
- ✓ A glicose é ativada pelo investimento de 2 moléculas de ATP

2. FASE DE PAGAMENTO (+4 ATP/Glicose + 2 NADH)

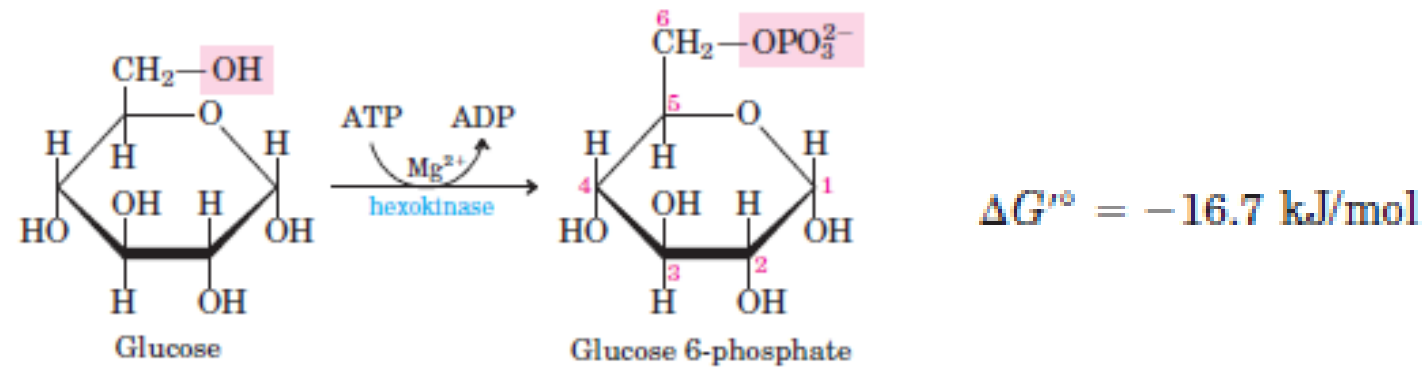
- ✓ 2 moléculas de gliceraldeído 3P (3C) são oxidadas à 2 moléculas de piruvato (3C)
- ✓ Produção de 2 moléculas de NADH
- ✓ Produção de 4 moléculas de ATP

- ✓ Membrana plasmática não possui transportadores para açúcares fosforilados, portanto eles não podem deixar a célula.
- ✓ Grupos fosforil ajudam a conservar a energia livre nos metabólitos fosforilados.
- ✓ Energia de ligação resultante da formação dos intermediários fosforilados aumentam a especificidade das reações enzimáticas.

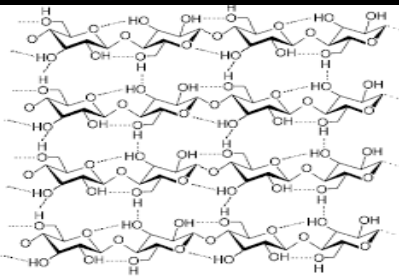
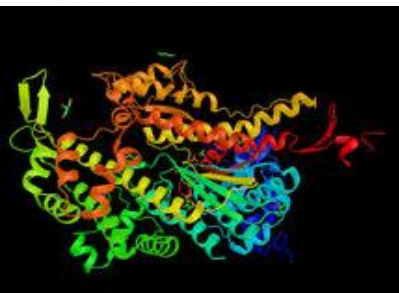
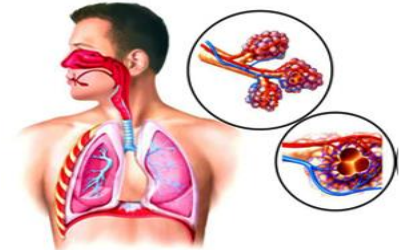
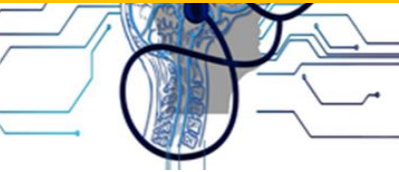




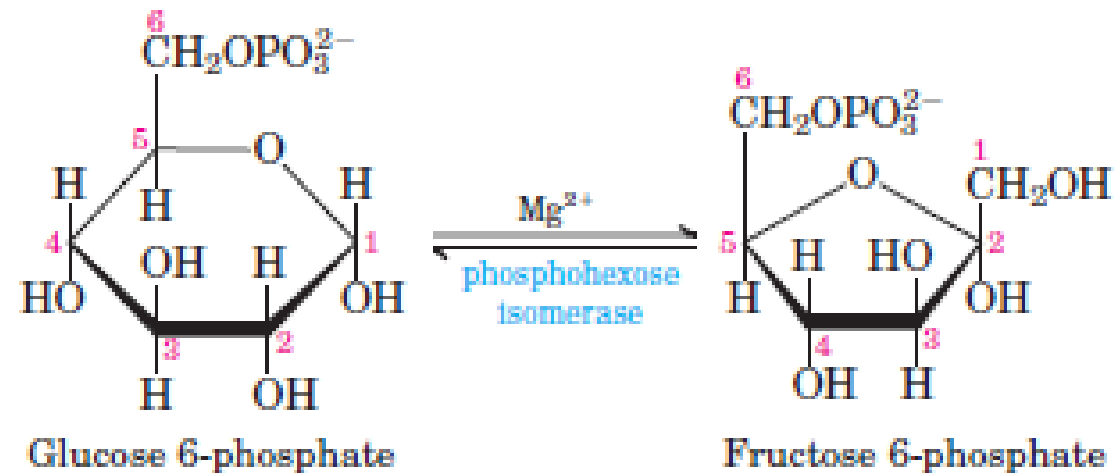
1 – FOSFORILAÇÃO DA GLICOSE: Na primeira reação, glicose é ativada pela fosforilação na hidroxila do carbono 6 com o gasto de 1 ATP.



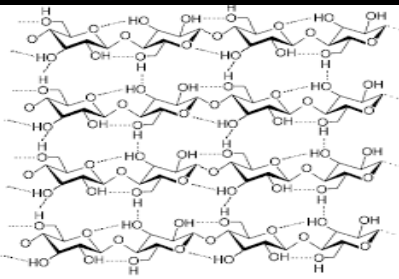
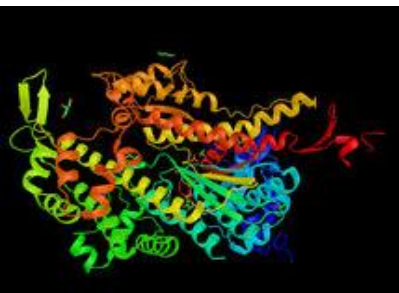
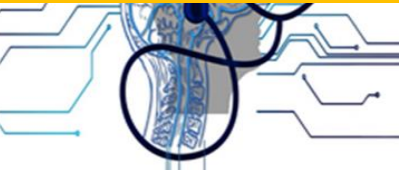
- ✓ Essa reação é irreversível em condições celulares (glicose não sai mais da célula).
- ✓ Enzima requer Mg^{2+} como cofator.
- ✓ HEXOQUINASE esta presente em TODAS as células. Hepatócitos possuem uma isoenzima chamada GLICOQUINASE



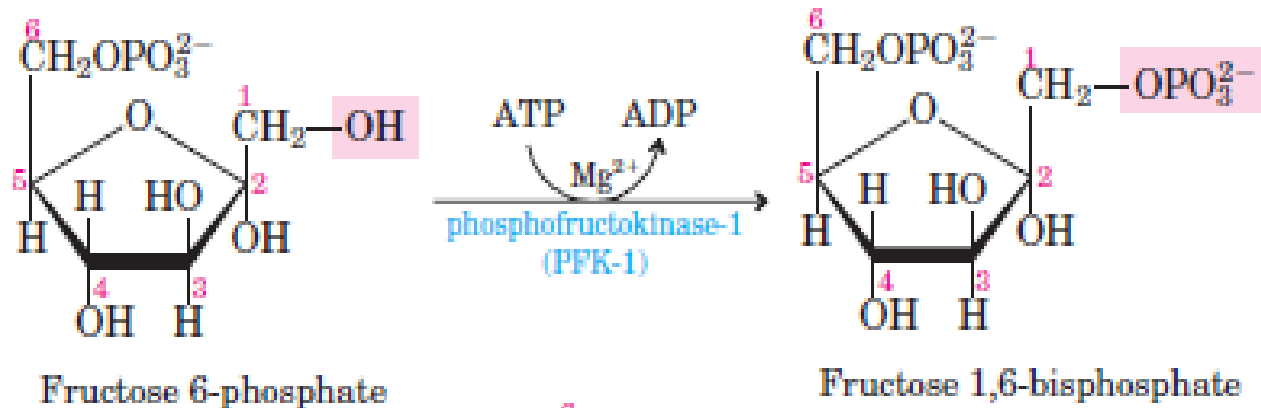
2- CONVERSÃO DA GLICOSE 6-FOSFATO EM FRUTOSE 6-FOSFATO: A enzima fosfoexose isomerase (fosfoglicose isomerase) catalisa a isomerização reversível da glicose 6-fosfato em frutose 6-fosfato.



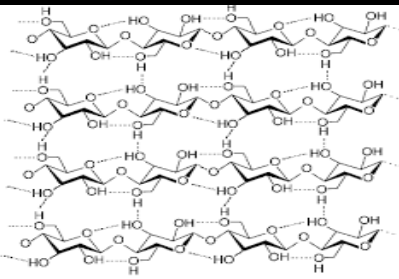
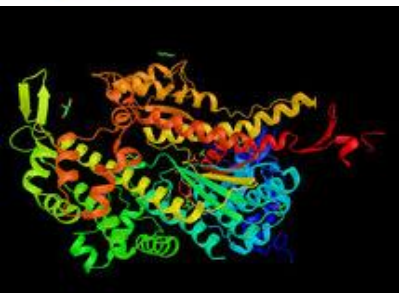
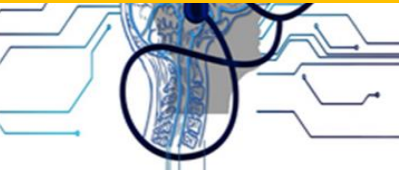
$$\Delta G'^0 = 1.7 \text{ kJ/mol}$$



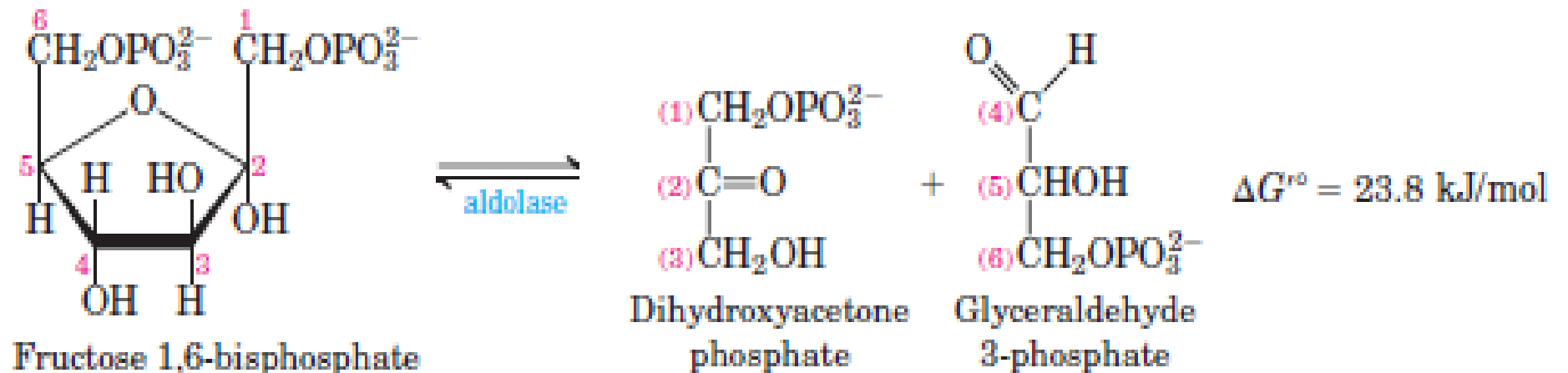
3- FOSFORILAÇÃO DE FRUTOSE 6-FOSFATO EM FRUTOSE 1,6-BIFOSFATO. Na segunda das duas reações de iniciação da glicólise, a FOSFOFRUTOCINASE-1 (PFK-1) catalisa a transferência de um grupo fosforil de ATP para frutose 6-fosfato para produzir frutose 1,6-bifosfato:

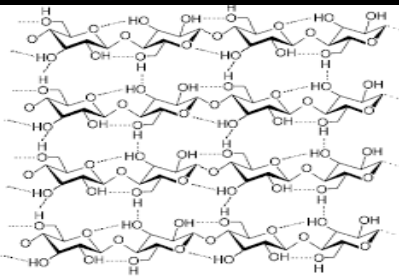
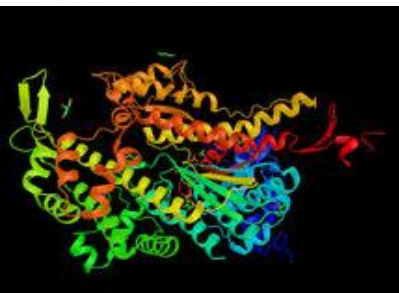
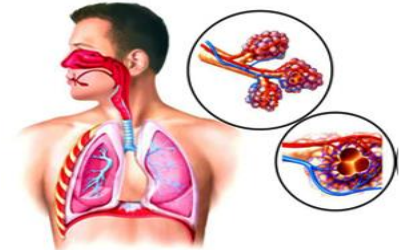
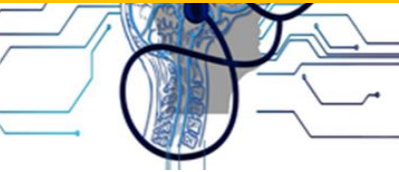


$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

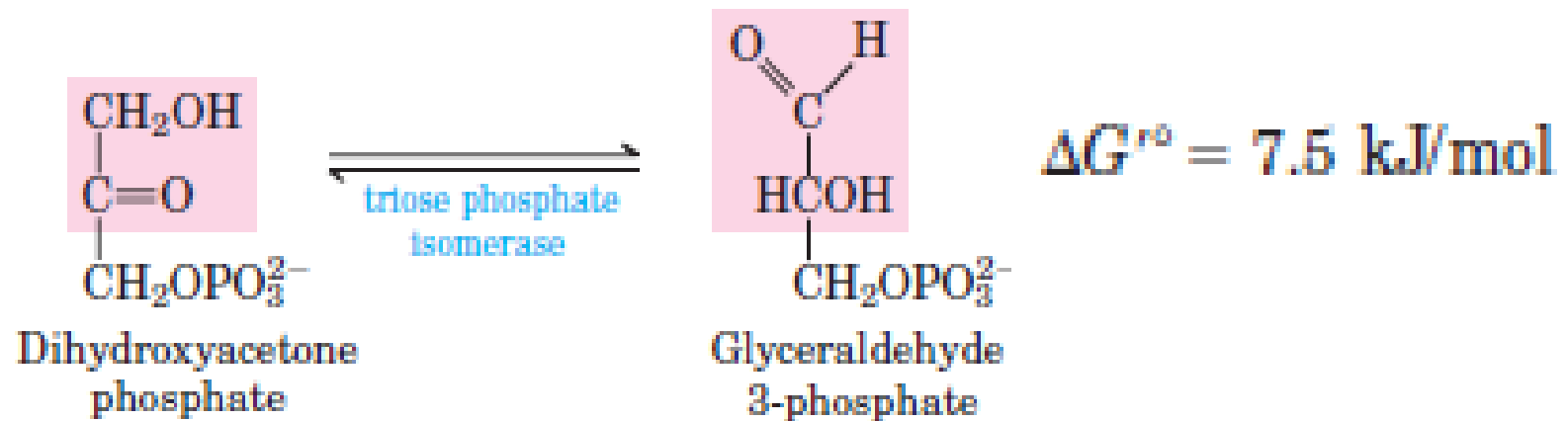


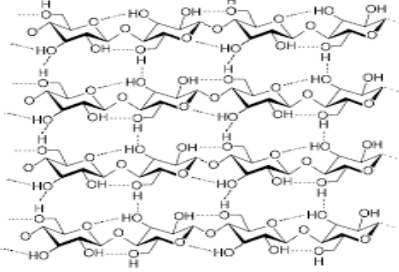
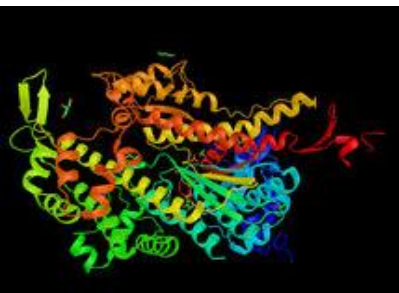
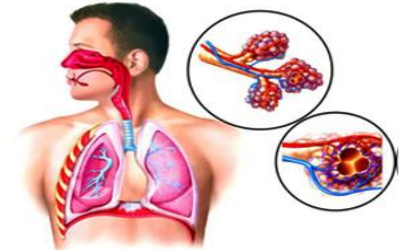
4- CLIVAGEM DE FRUTOSE 1,6-BIFOSFATO a enzima frutose 1,6-bisfosfato aldose, frequentemente chamada simplesmente de aldolase, catalisa uma condensação aldólica reversível. A frutose 1,6-bifosfato é clivada para produzir dois fosfatos triose diferentes, GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO e DIIDROXIACETONA-FOSFATO.



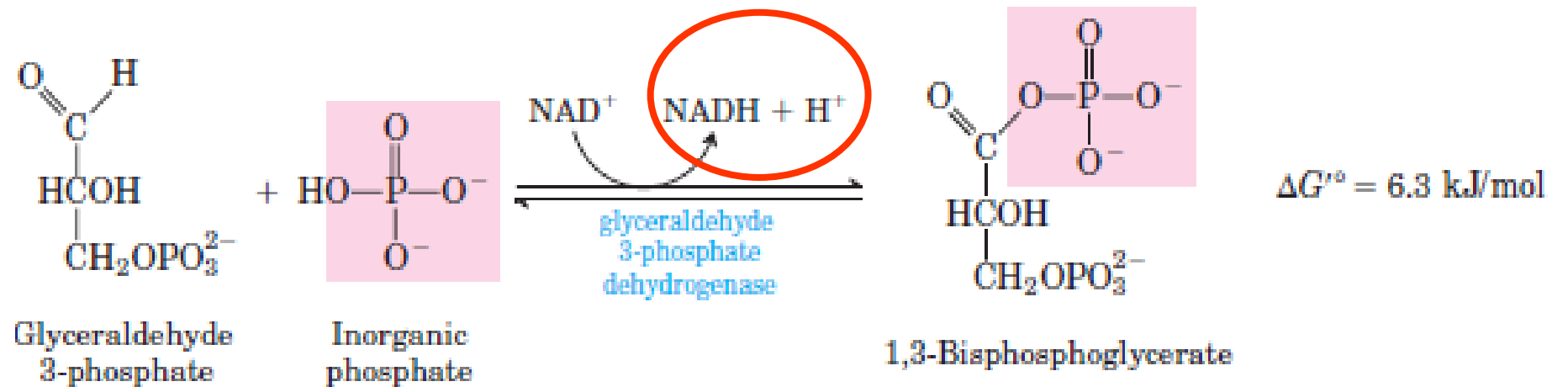


5- INTERCONVERSÃO DAS TRIOSSES FOSFATOS. Apenas uma das 2 TRIOSSES FOSFATO formadas pela aldolase, o GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO, pode ser diretamente degradado nas etapas subsequentes da glicólise. O outro produto, DIIDROXIACETONA FOSFATO, é rápida e reversivelmente convertido em GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO pela quinta enzima da sequência, triose fosfato isomerase:





6- OXIDAÇÃO DO GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO EM 1,3-BIFOSFOGLICERATO. A primeira etapa na fase de pagamento é a oxidação do GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO em 1,3-BIFOSFOGLICERATO, catalisado pela GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO DESIDROGENASE:

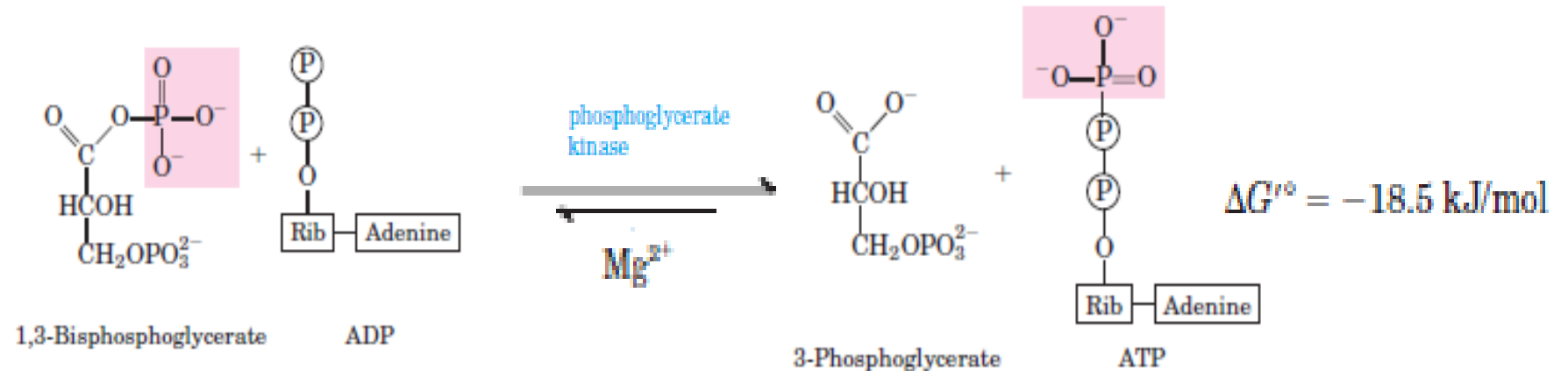


REAÇÃO DE DESIDROGENAÇÃO

Formação de 2 moléculas de NADH (1 para cada gliceraldeído 3-fosfato). Cada molécula de NADH fornecerá elétrons para a produção de 3 moléculas de ATP na cadeia de transporte de elétrons.

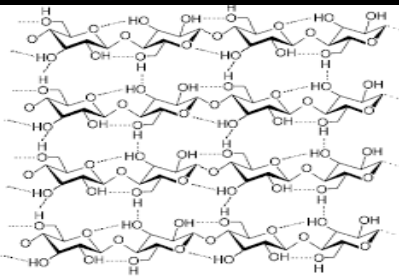
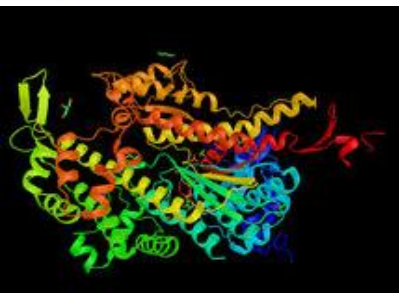
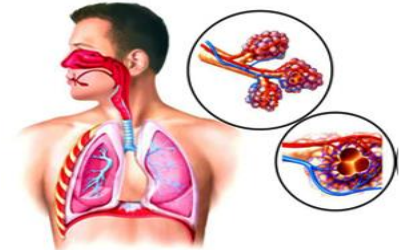
7- TRANSFERÊNCIA DO GRUPO FOSFATO DO 1,3- BIFOSFOGLICERATO PARA O ADP.

A enzima fosfoglicerato quinase transfere o grupo fosforil de alta energia do grupo carboxila do 1,3-bifosfoglicerato para ADP, formando ATP e 3-fosfoglicerato:

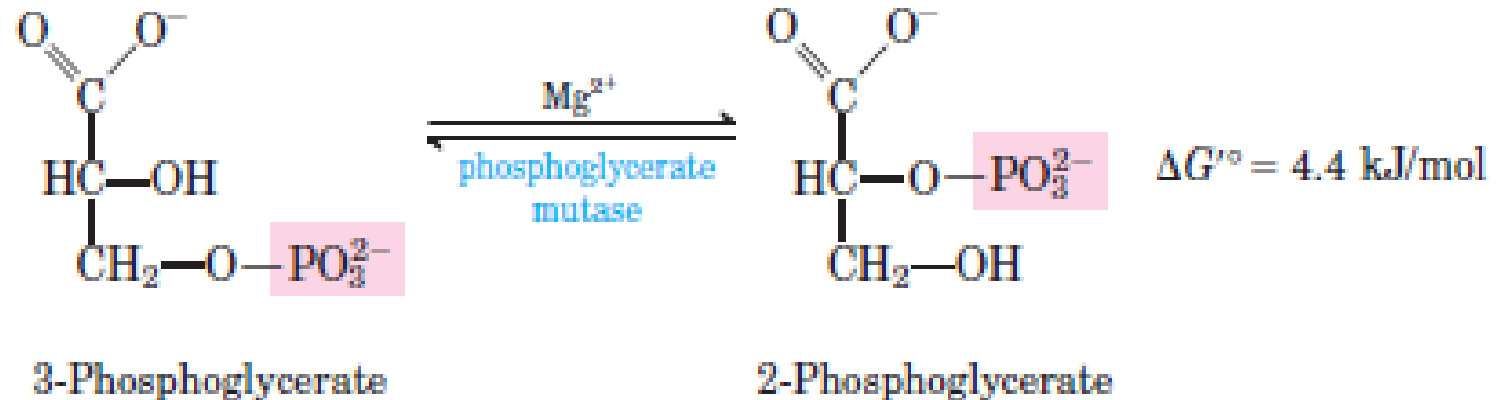


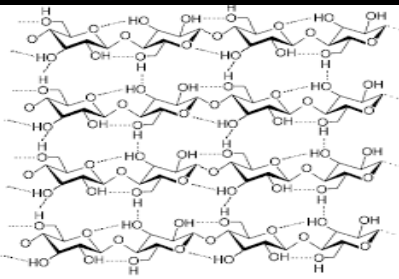
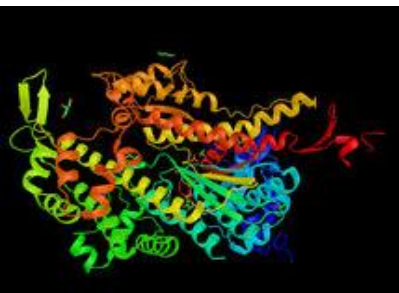
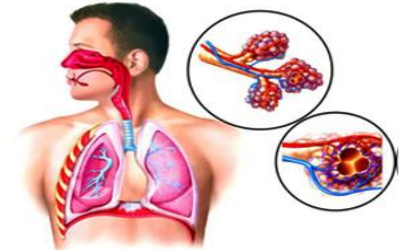
PRIMEIRA FOSFORILAÇÃO À NÍVEL DE SUBSTRATO

A síntese de ATP pela transferência direta do grupo fosfato de um substrato (intermediário de alta energia) para uma molécula de ADP.



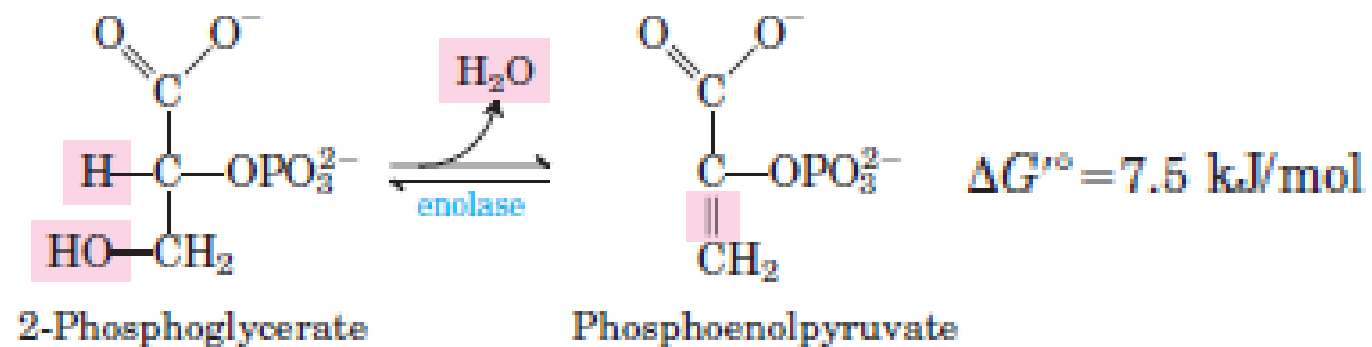
8- CONVERSÃO DE 3-FOSFOGLICERATO EM 2-FOSFOGLICERATO. A enzima fosfoglicerato mutase catalisa uma mudança reversível do grupo fosforil entre C-2 e C-3 do glicerato. Mg^{2+} é essencial para esta reação:





9- DESIDRATAÇÃO DE 2-FOSFOGLICERAÇÃO EM FOSFOENOLPIRUVATO.

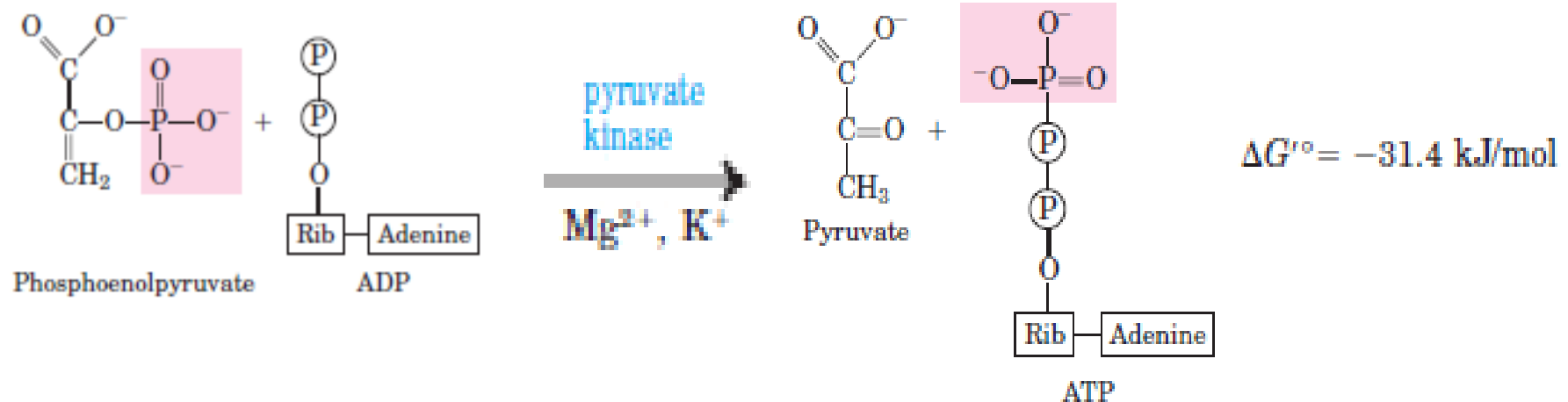
Na segunda reação glicolítica que gera um composto com alto potencial de transferência de grupo fosforil, a enolase promove a remoção reversível de uma molécula de água de 2-FOSFOGLICERATO para produzir FOSFOENOLPIRUVATO (PEP).



FOSFOENOLPIRUVATO (PEP): Composto mais Rico em Energia da via glicolítica (CRE)

10- TRANSFERÊNCIA DO GRUPO FOSFORIL DO FOSFOENOLPIRUVATO (CRE) PARA ADP.

A última etapa da glicólise é a transferência do grupo fosforil do FOSFOENOLPIRUVATO para o ADP, catalisado pela PIRUVATO QUINASE, que requer K^+ e Mg^{2+} ou Mn^{2+} .

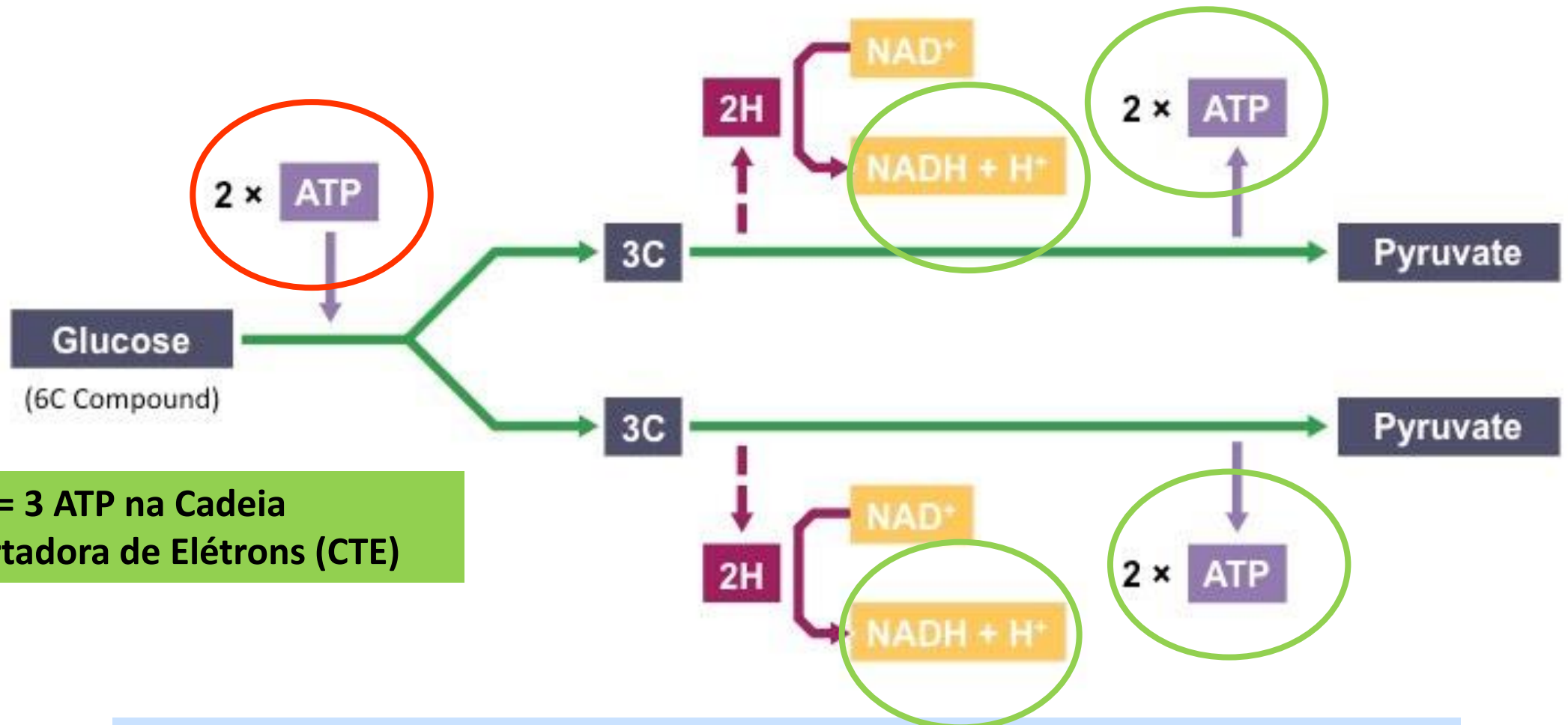
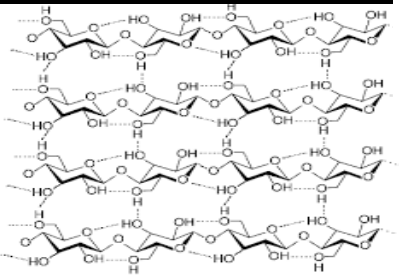
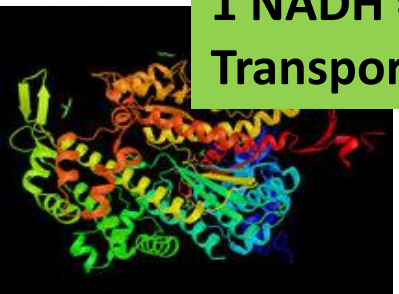
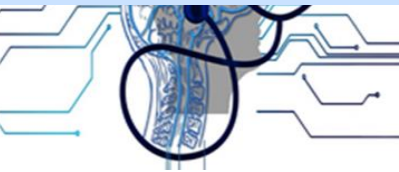


FOSFORILAÇÃO DE SEGUNDO NÍVEL DE SUBSTRATO

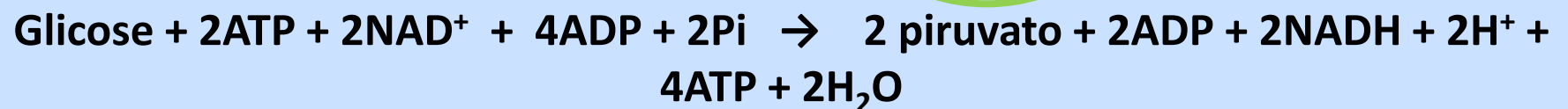
A síntese de 2 MOLÉCULAS DE ATP (1 para cada FOSFOENOLPIRUVATO) pela transferência direta do grupo fosfato de um substrato (intermediário de alta energia) para uma molécula de ADP.

VISÃO GERAL DA VIA GLICOLÍTICA

O balanço geral da via glicolítica resulta em um saldo de 2 ATP e 2 NADH

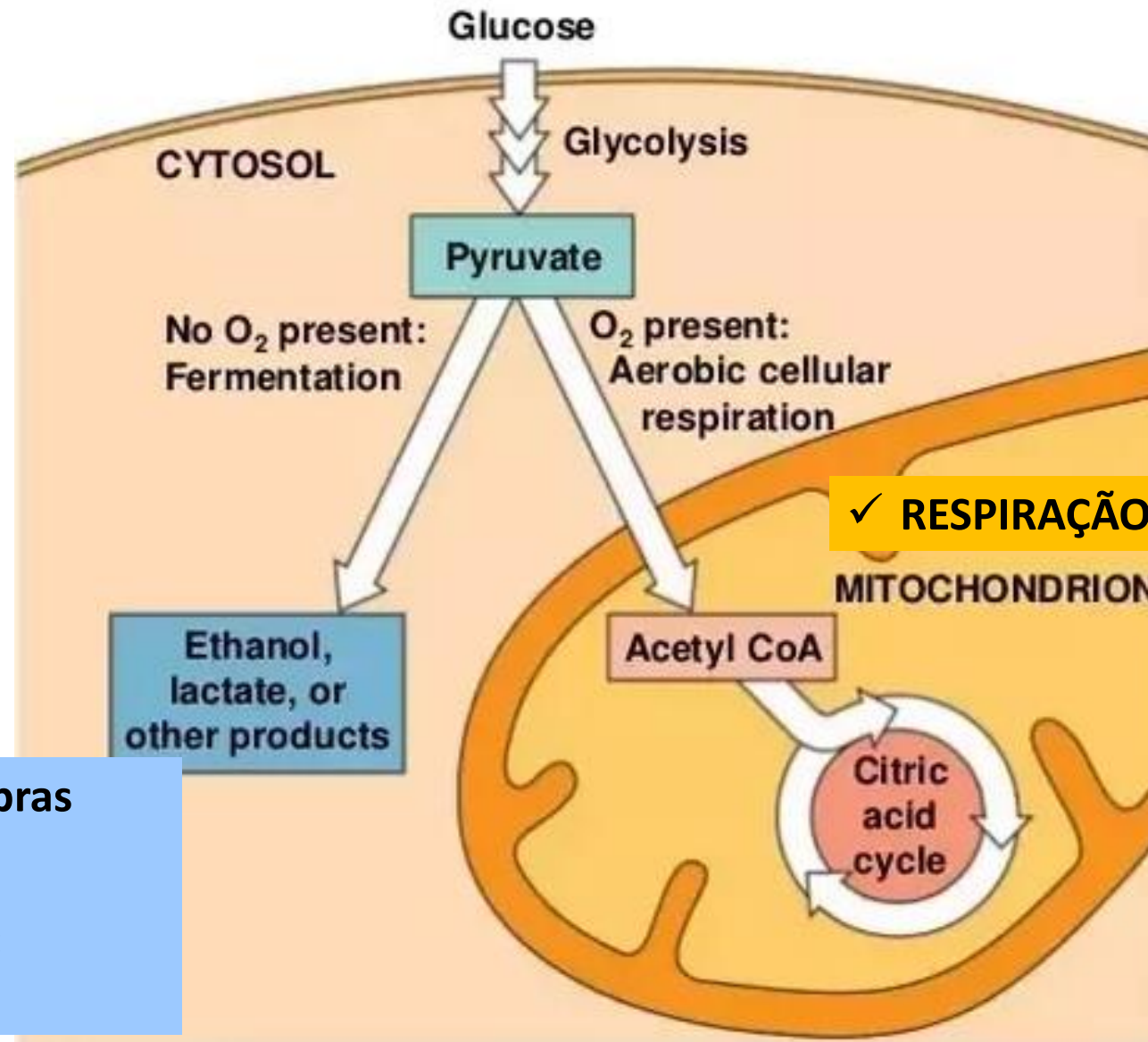


1 NADH = 3 ATP na Cadeia Transportadora de Elétrons (CTE)



VISÃO GERAL DA VIA GLICOLÍTICA

Os destinos catabólicos do piruvato



✓ **RESPIRAÇÃO CELULAR**

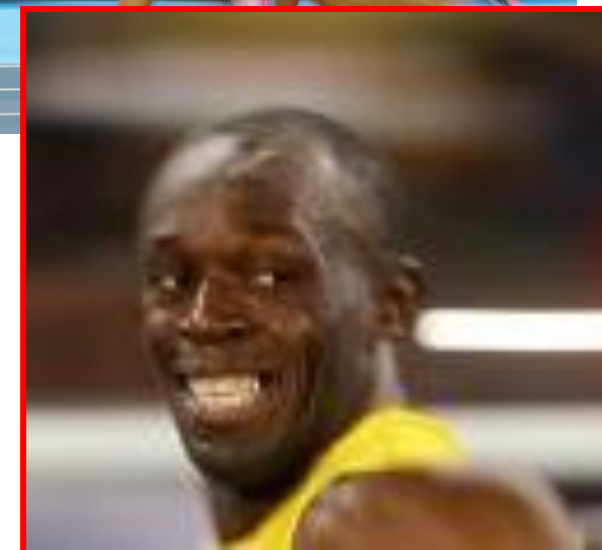
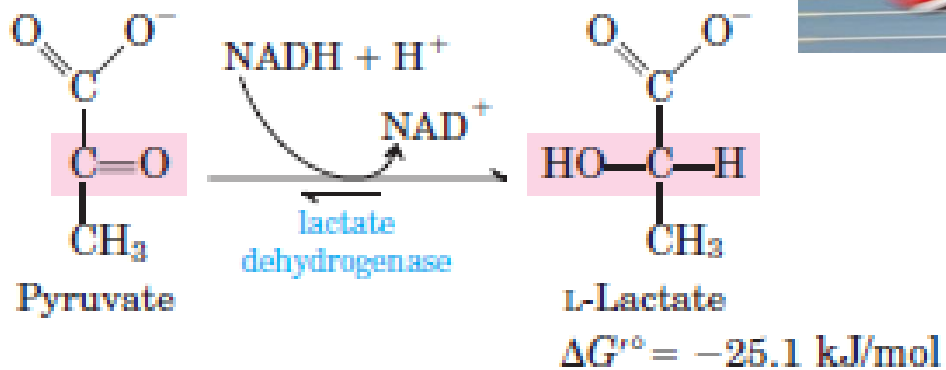
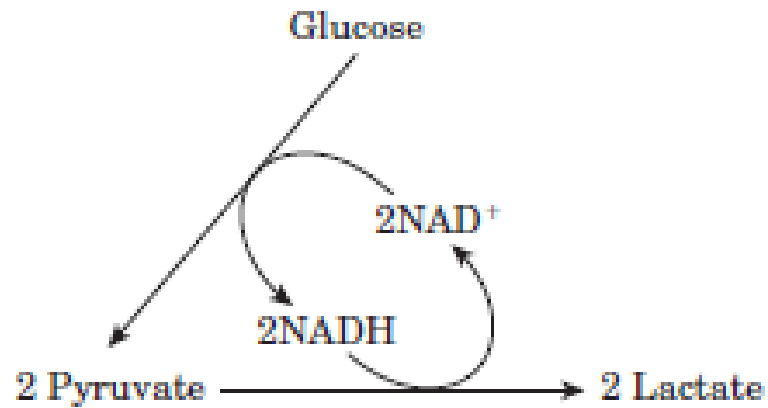
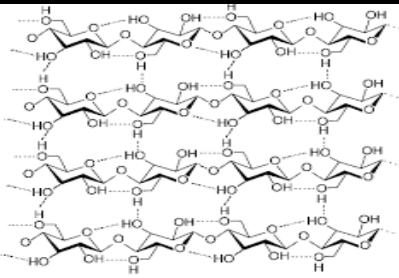
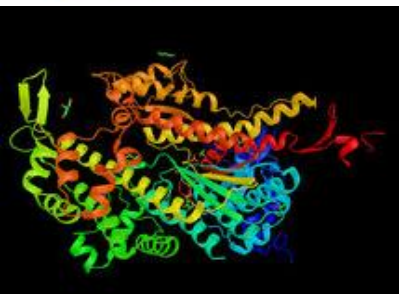
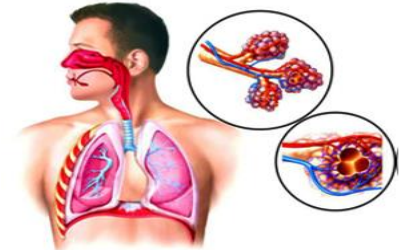
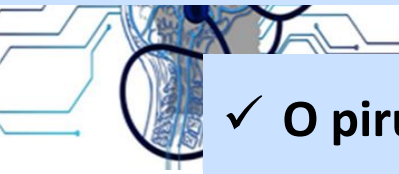
✓ **FERMENTAÇÃO LÁCTICA** (Fibras esqueléticas e hemácias)

✓ **FERMENTAÇÃO ALCÓOLICA:**
Bactérias e leveduras

O DESTINO DO PIRUVATO EM CONDIÇÕES ANAERÓBICAS

Fermentação láctica

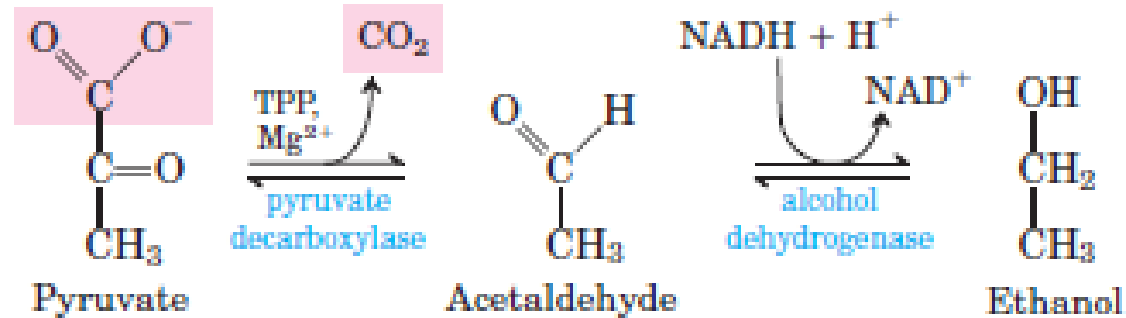
- ✓ O piruvato é oceptor final de elétrons na fermentação láctica
- ✓ O objetivo da fermentação láctica é a regeneração das concentrações de citosólicas de NAD^+



O DESTINO DO PIRUVATO EM CONDIÇÕES ANAERÓBICAS

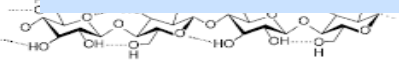
Fermentação láctica

- ✓ O etanol é o produto reduzido na fermentação alcoólica



FERMENTAÇÃO EM ESCALA INDUSTRIAL.

- ✓ Os microrganismos são cultivados em um BIORREATOR contendo milhares de litros de MEIO DE CRESCIMENTO - UMA FONTE BARATA DE CARBONO E ENERGIA - sob condições cuidadosamente controladas, incluindo baixa concentração de oxigênio e temperatura constante.
- ✓ Após a separação centrífuga das células do meio de crescimento, os produtos valiosos da fermentação são recuperados das células ou do fluido sobrenadante.



O DESTINO DO PIRUVATO EM CONDIÇÕES ANAERÓBICAS

Fermentação alcoólica vs Fermentação láctica

- ✓ Em um processo de fermentação, a célula reduz um INTERMEDIÁRIO ORGÂNICO para regenerar as concentrações citosólicas de NAD⁺ (oxidado).
- ✓ O ACCEPTOR DE ELÉTRONS FINAL DEFINIRÁ O TIPO ESPECÍFICO DE FERMENTAÇÃO.

Alcohol Fermentation

Glucose



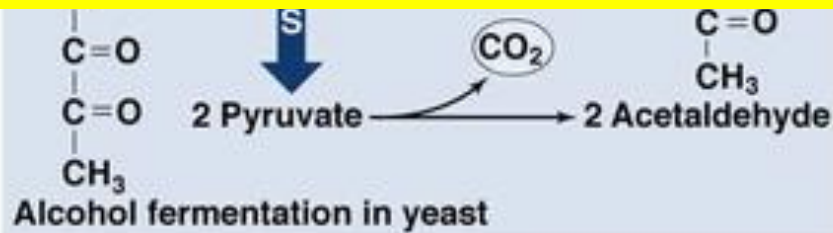
Lactic Acid Fermentation

Glucose



OBSERVAÇÃO IMPORTANTE!

- ✓ PROCESSO DE RESPIRAÇÃO: Molécula inorgânica é oceptor final de elétrons
- ✓ PROCESSOS FERMENTATIVOS: Um intermediário orgânico é oceptor final de elétrons

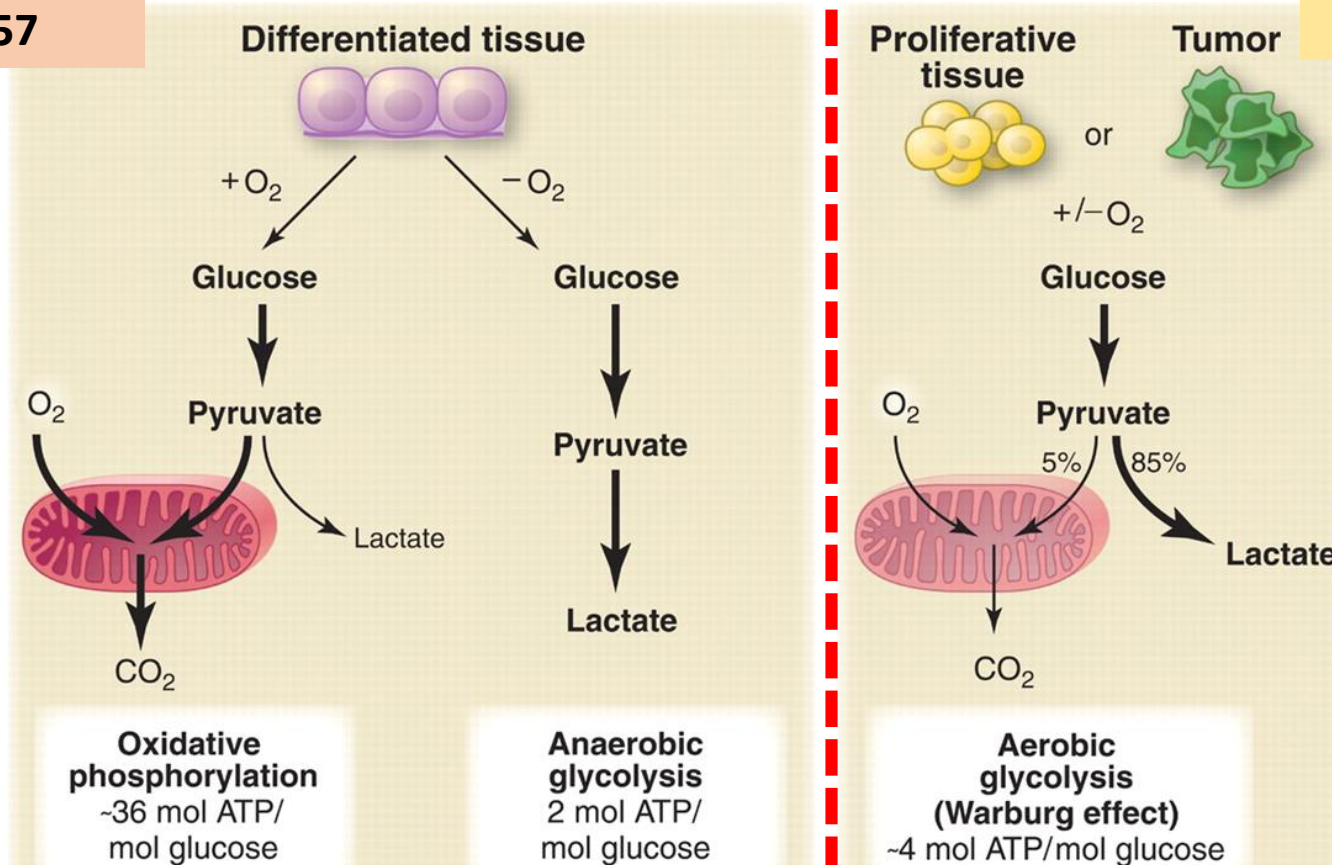
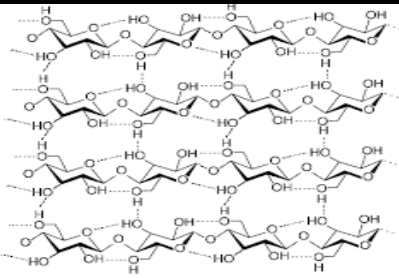
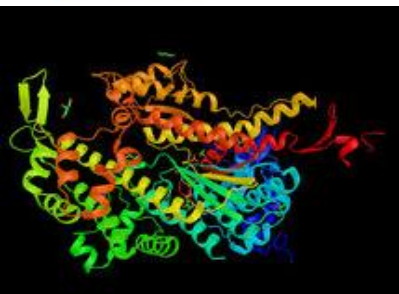
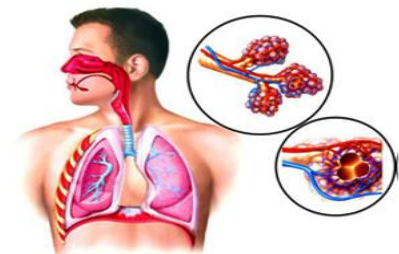


O EFEITO WARBURG

Células tumorais consomem muita glicose

O EFEITO WARBURG: As células cancerosas fermentam a glicose mesmo quando há oxigênio suficiente. Como a fermentação da glicose é muito menos eficiente do que a respiração, as células cancerosas consomem muito mais glicose (19X mais em média) para obter a mesma quantidade de energia.

EFEITO PASTEUR, 1857



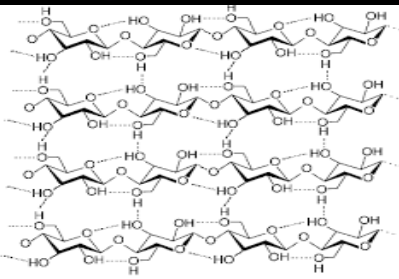
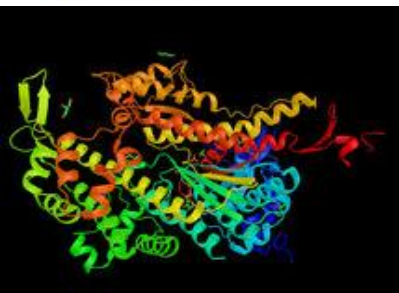
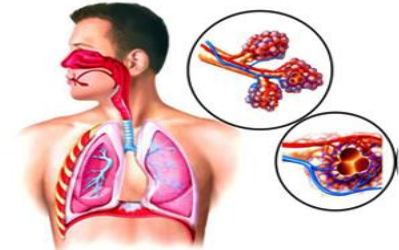
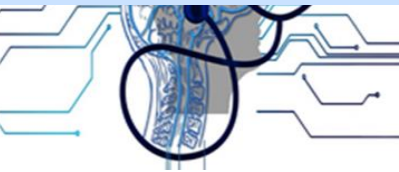
EFEITO WARBURG, 1920

Otto Warburg (1883-1970):
Awarded the 1931 Nobel Prize in Physiology and Medicine

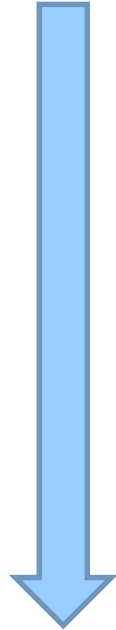


Otto Warburg, 1883-1970

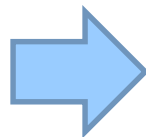
O EFEITO WARBURG
Células tumorais consomem muita glicose



Glucose



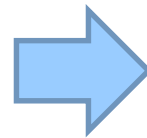
2 Pyruvate



2 ~~Lactate~~



2 Acetyl CoA



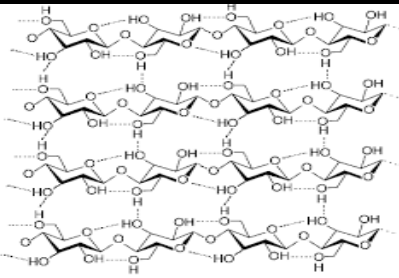
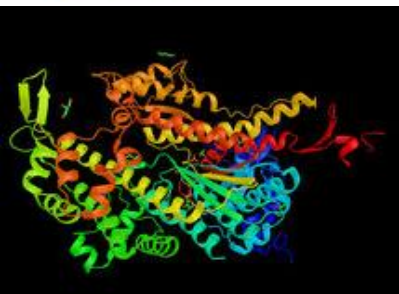
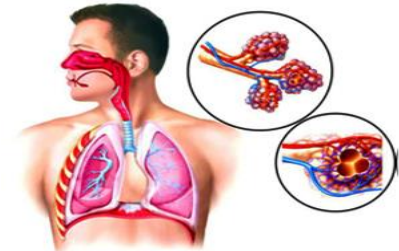
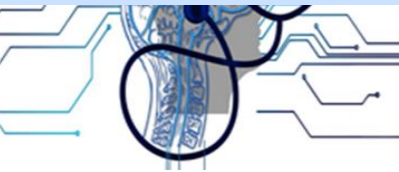
+ Oxygen

Oxidative phosphorylation ~38 ATP/glucose

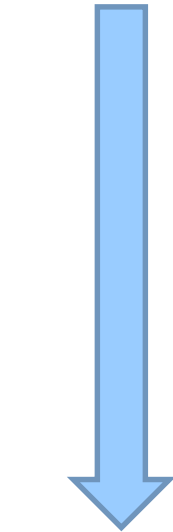
RESPIRAÇÃO AERÓBICA EM UMA CÉLULA NORMAL

O EFEITO WARBURG

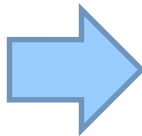
Células tumorais consomem muita glicose



Glucose

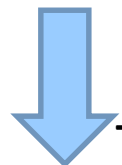


2 Pyruvate



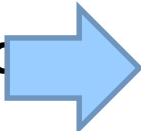
2 Lactate

2 ATP/glucose

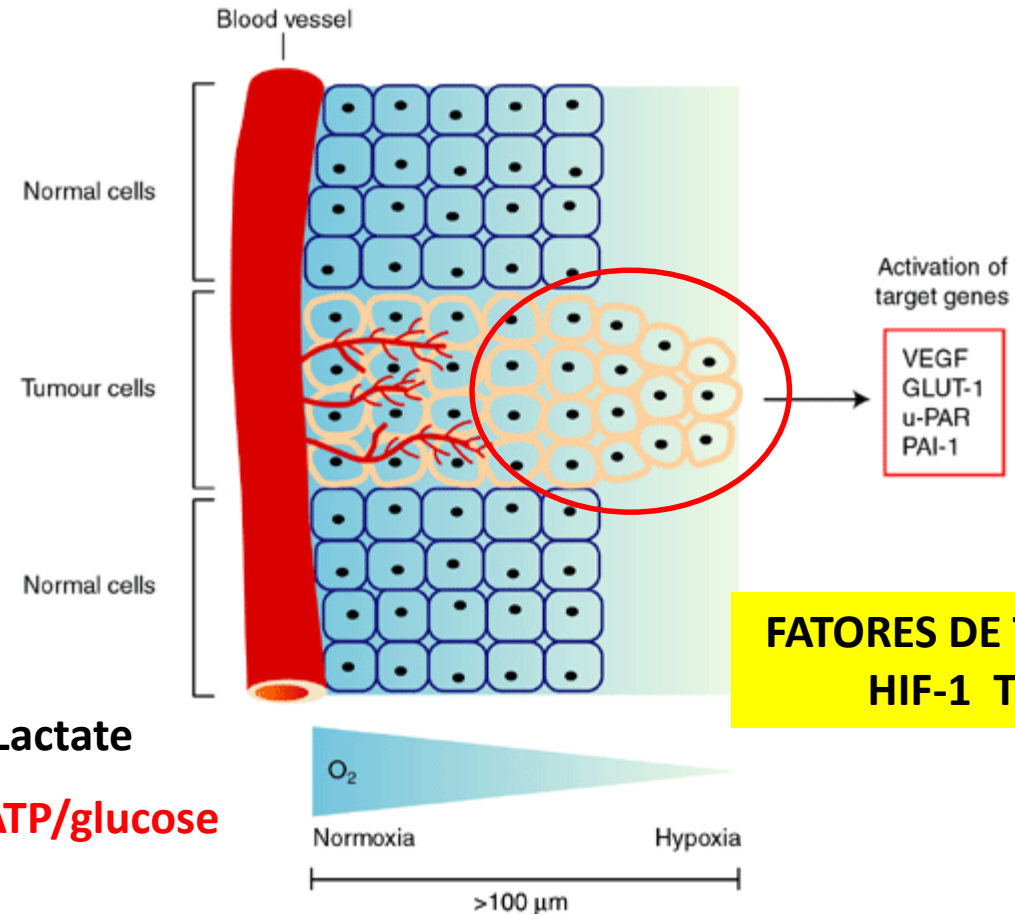


+ Oxygen

2 Acetyl CoA

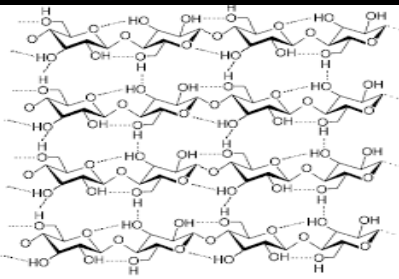
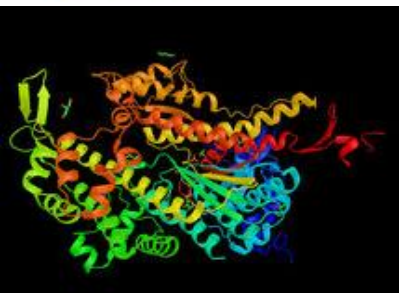
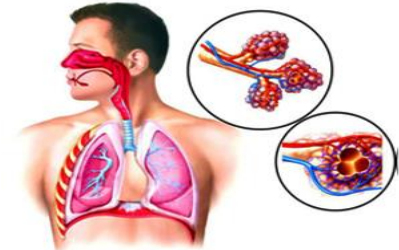
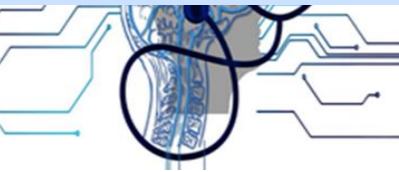
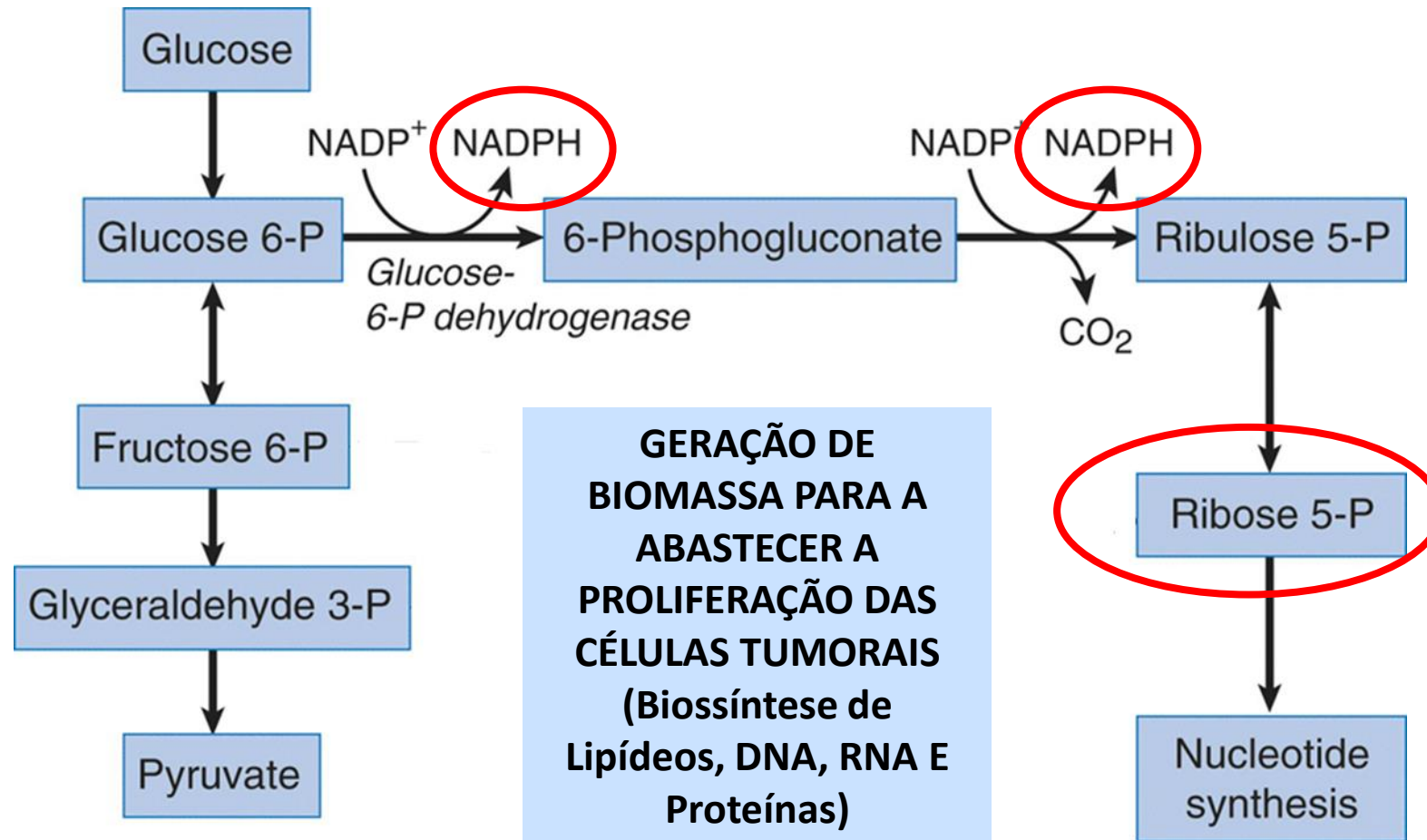


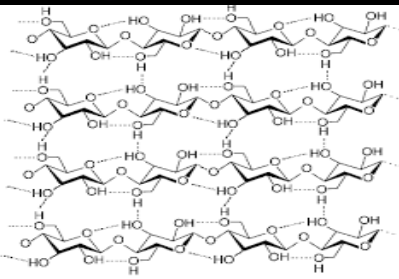
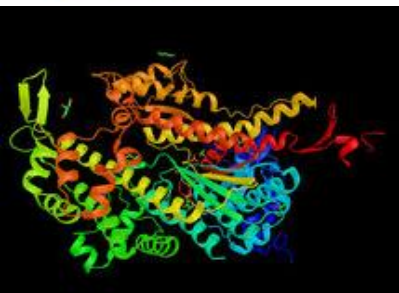
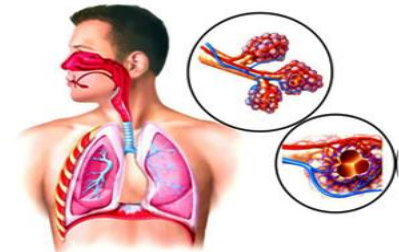
Oxidative phosphorylation



**FATORES DE TRANSCRIÇÃO
HIF-1 TUMORES**

POR QUÊ A CÉLULA TUMORAL FAVORECERIA UM PROCESSO
ENERGETICAMENTE INEFICIENTE?



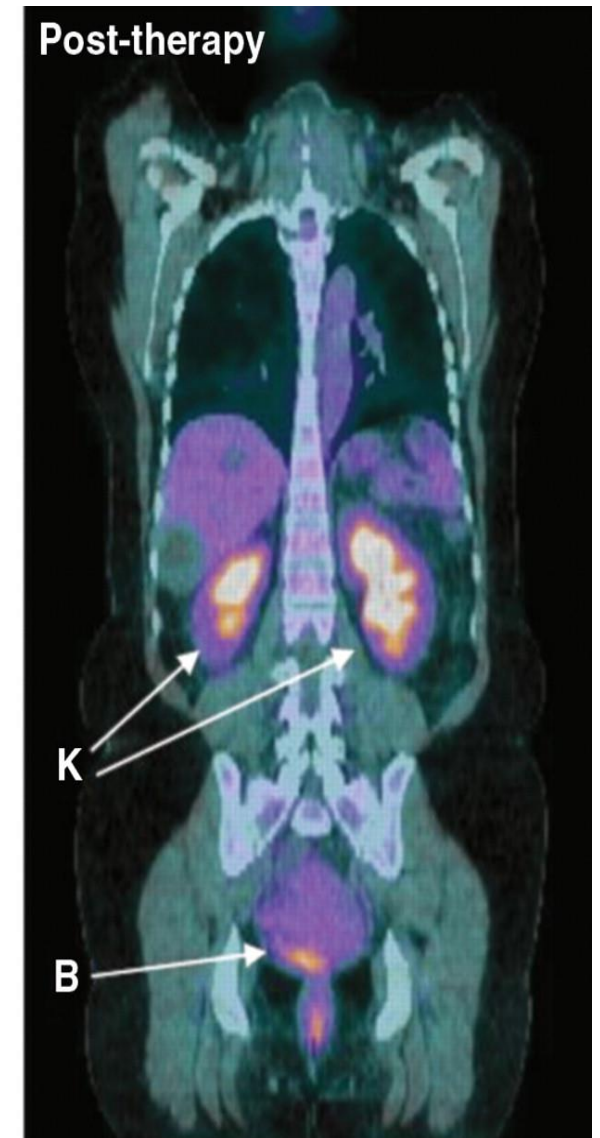
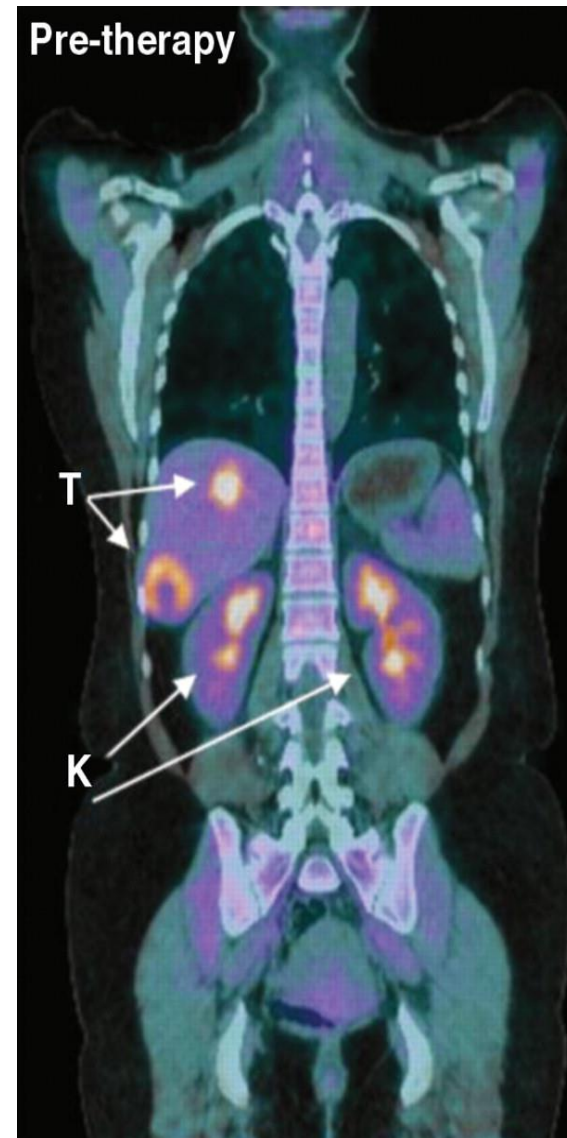
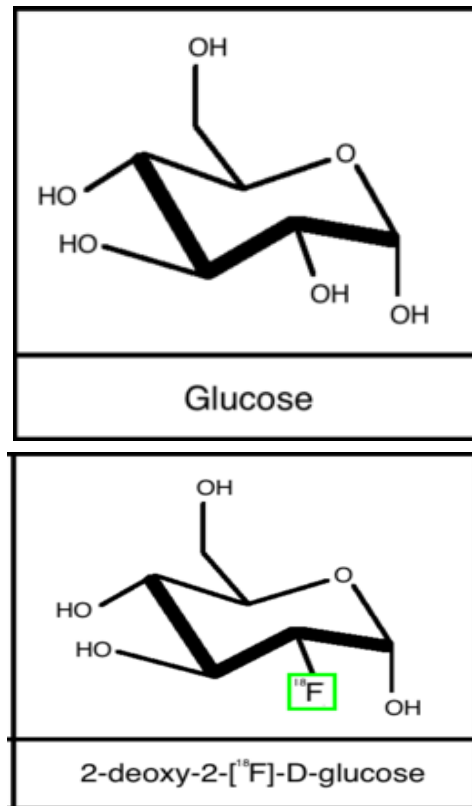
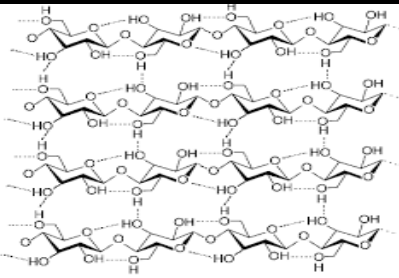
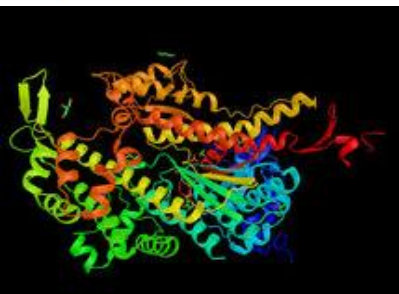
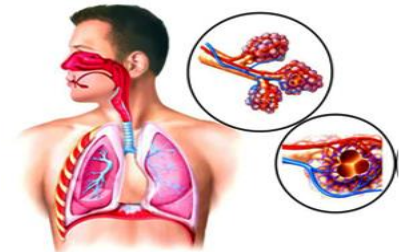
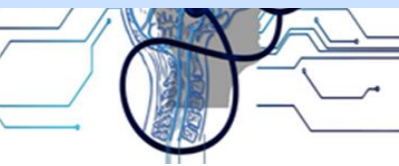


INIBIDORES DA HEXOQUINASE

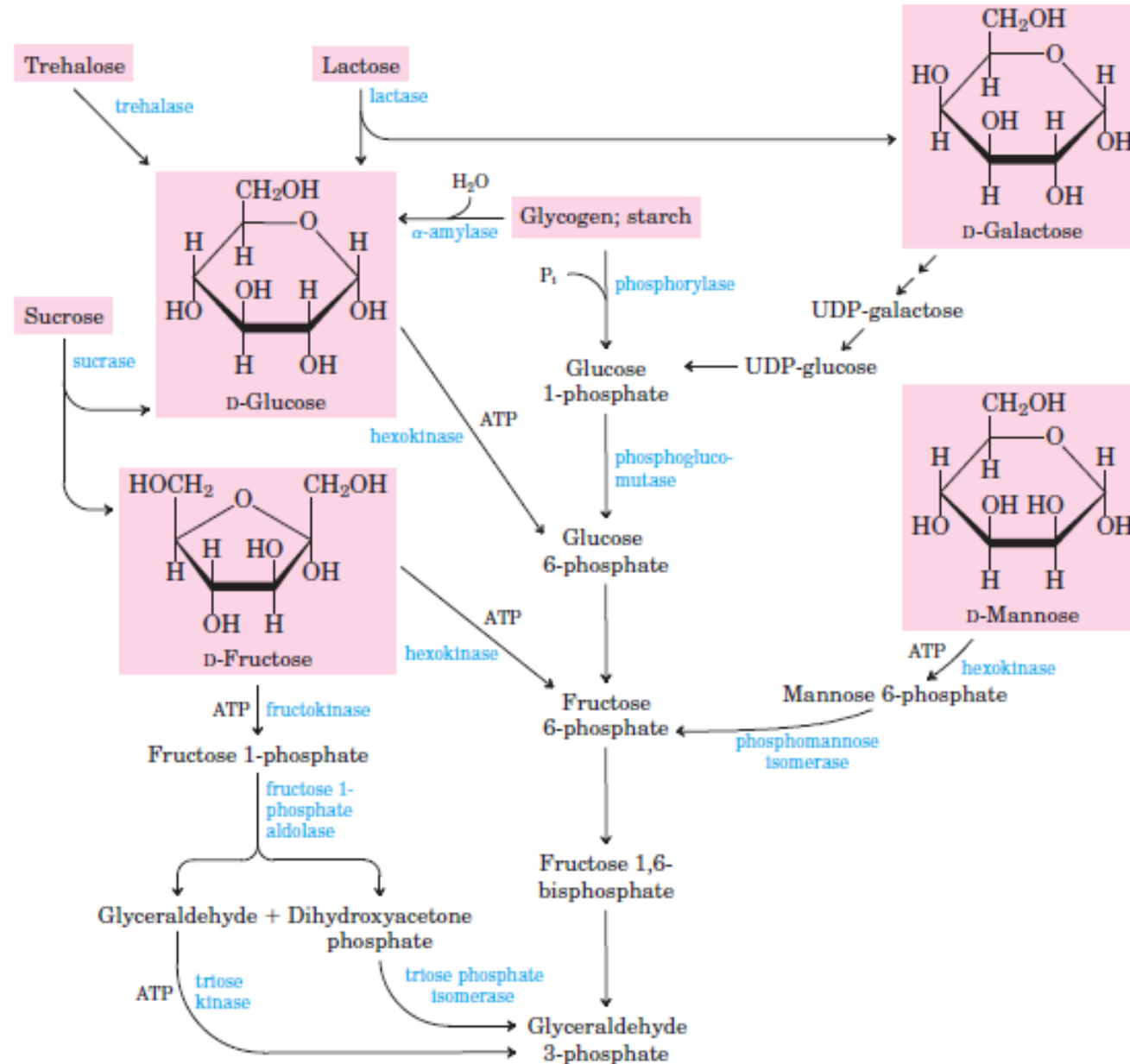
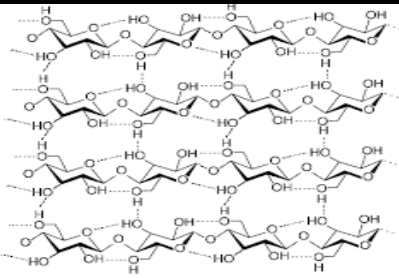
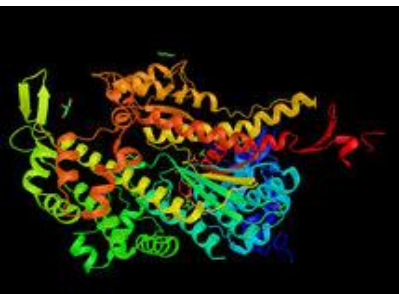
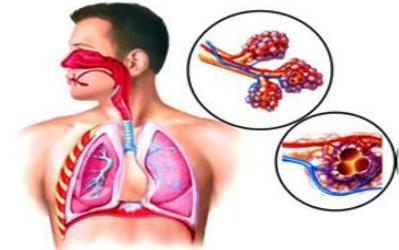
- ✓ **2-desoxiglicose**
- ✓ **Lonidamina**
- ✓ **3-bromopiruvato**

- ✓ **Previnem a formação de glicose 6-fosfato, inibindo simultaneamente a via glicolítica e a via das pentoses-fosfato**
- ✓ **Na ausência da via das pentoses fosfato, a célula não pode sintetizar nuleotídeos.**

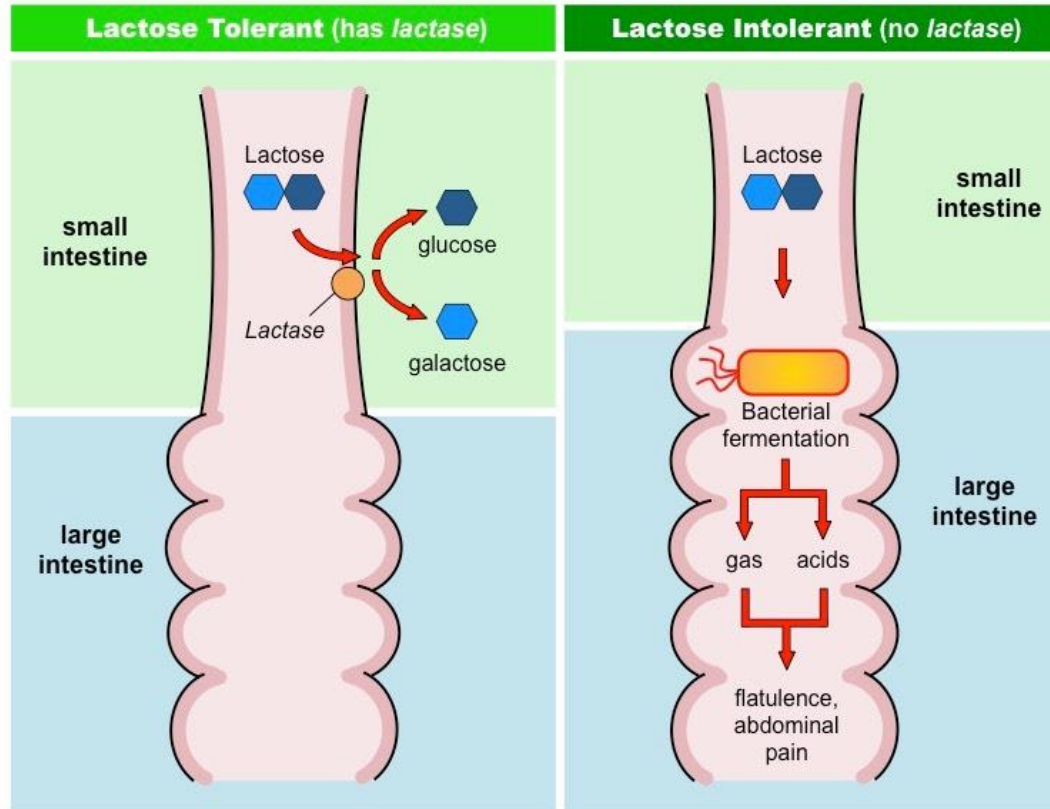
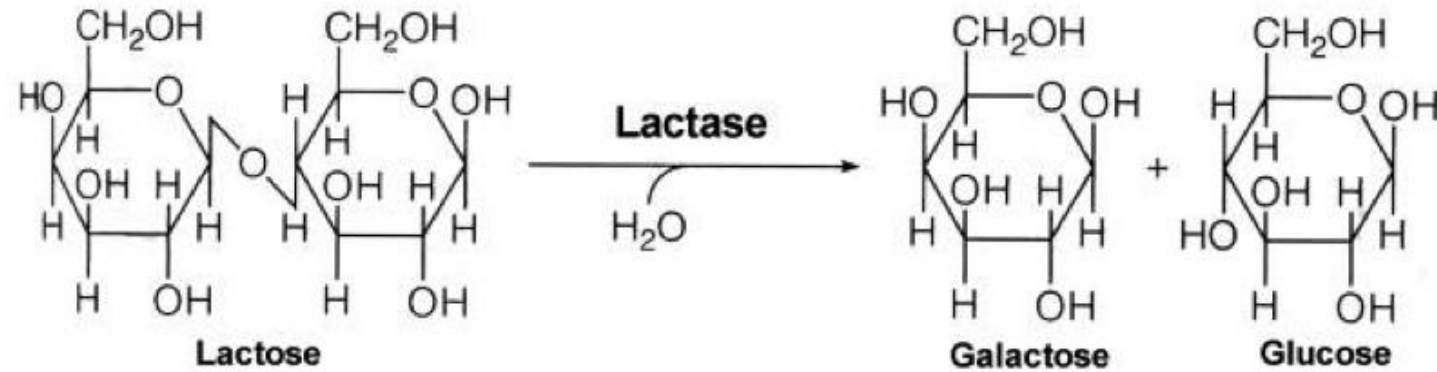
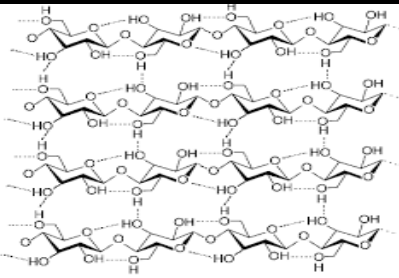
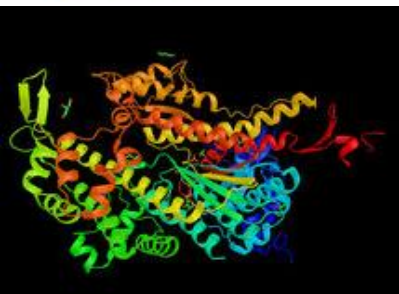
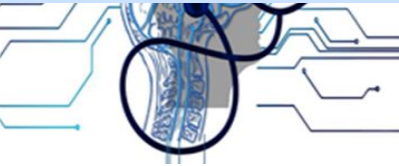
METABOLISMO DO CÂNCER POR TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-SCAN) E 2-DESOXI-2-GLICOSE (FDG)



OUTROS MONOSSACARÍDEOS SÃO CATABOLIZADOS NA VIA GLICOLÍTICA



ASSIMILAÇÃO DE LACTOSE E INTOLERÂNCIA À LACTOSE

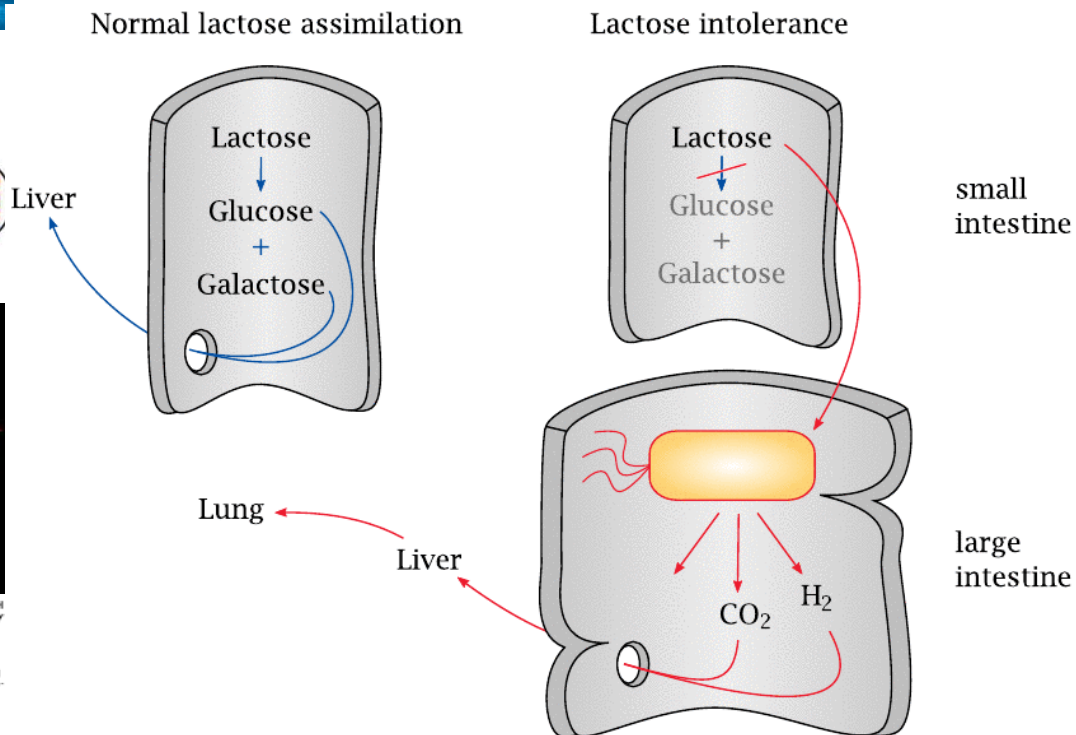
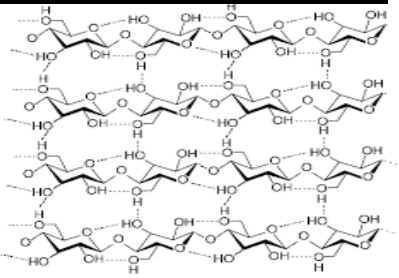
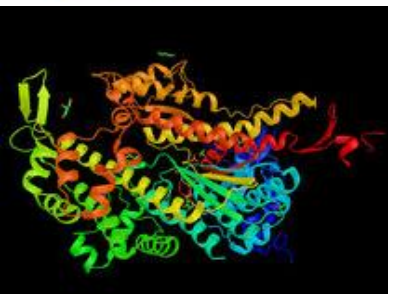
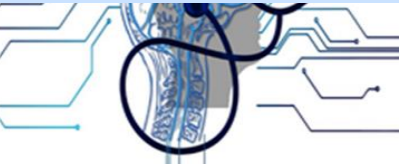


- ✓ Incapacidade de digerir quantidades significativas de lactose
- ✓ Resultado da insuficiência da lactase, enzima essencial para a conversão da lactose em glicose e galactose.

ASSIMILAÇÃO DE LACTOSE E INTOLERÂNCIA À LACTOSE

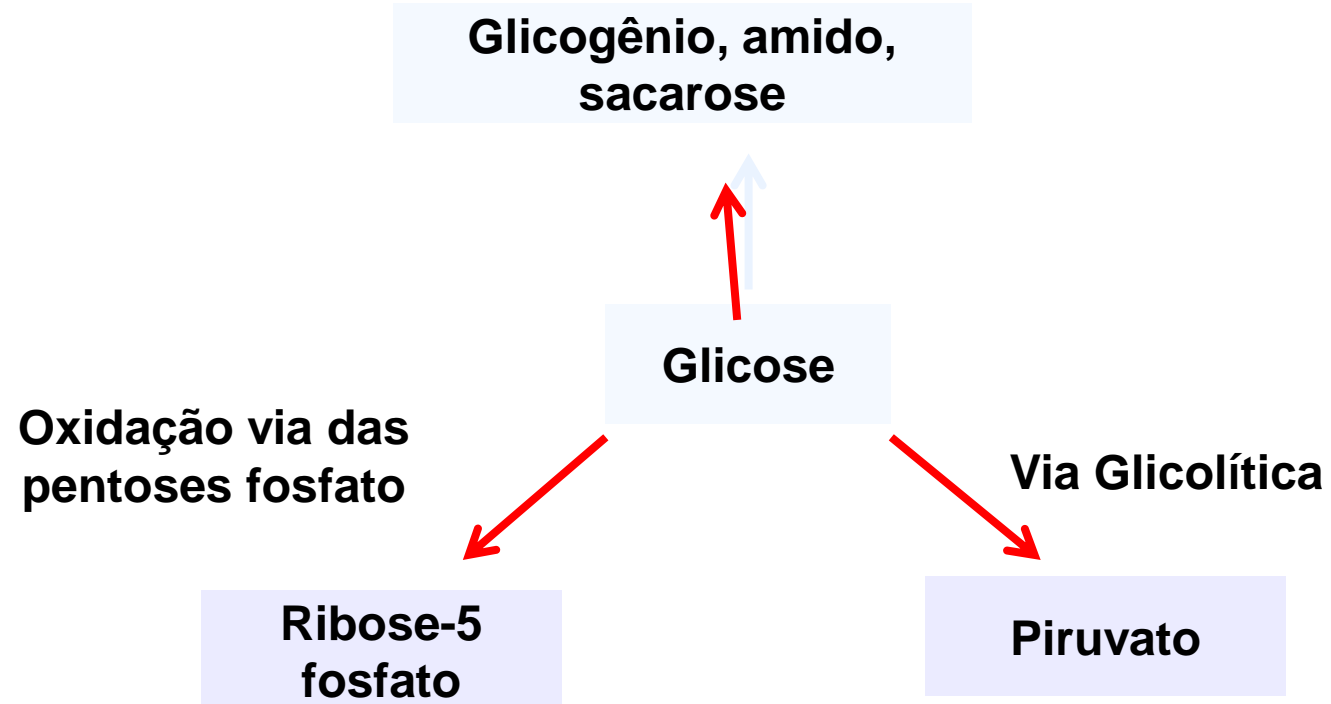
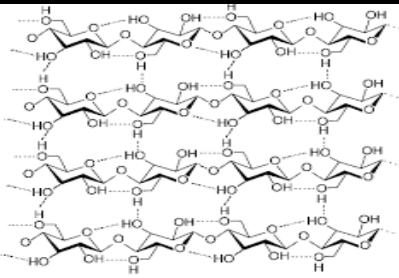
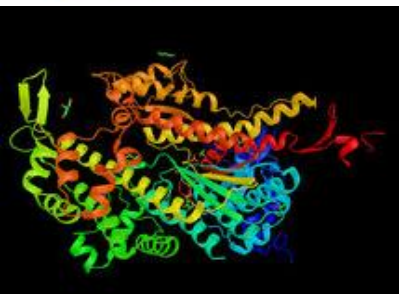
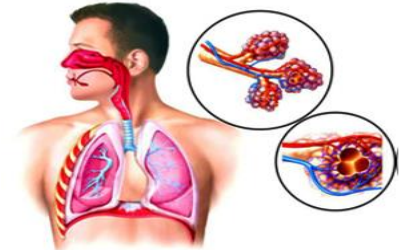
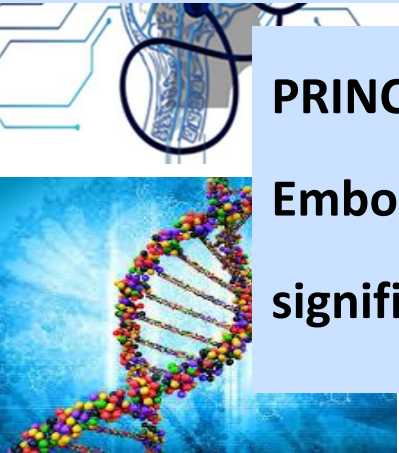
SINTOMAS DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

- ✓ A intolerância não envolve o sistema imunológico
- ✓ Náusea, cólicas, distensão abdominal, dor abdominal, gases, diarreia

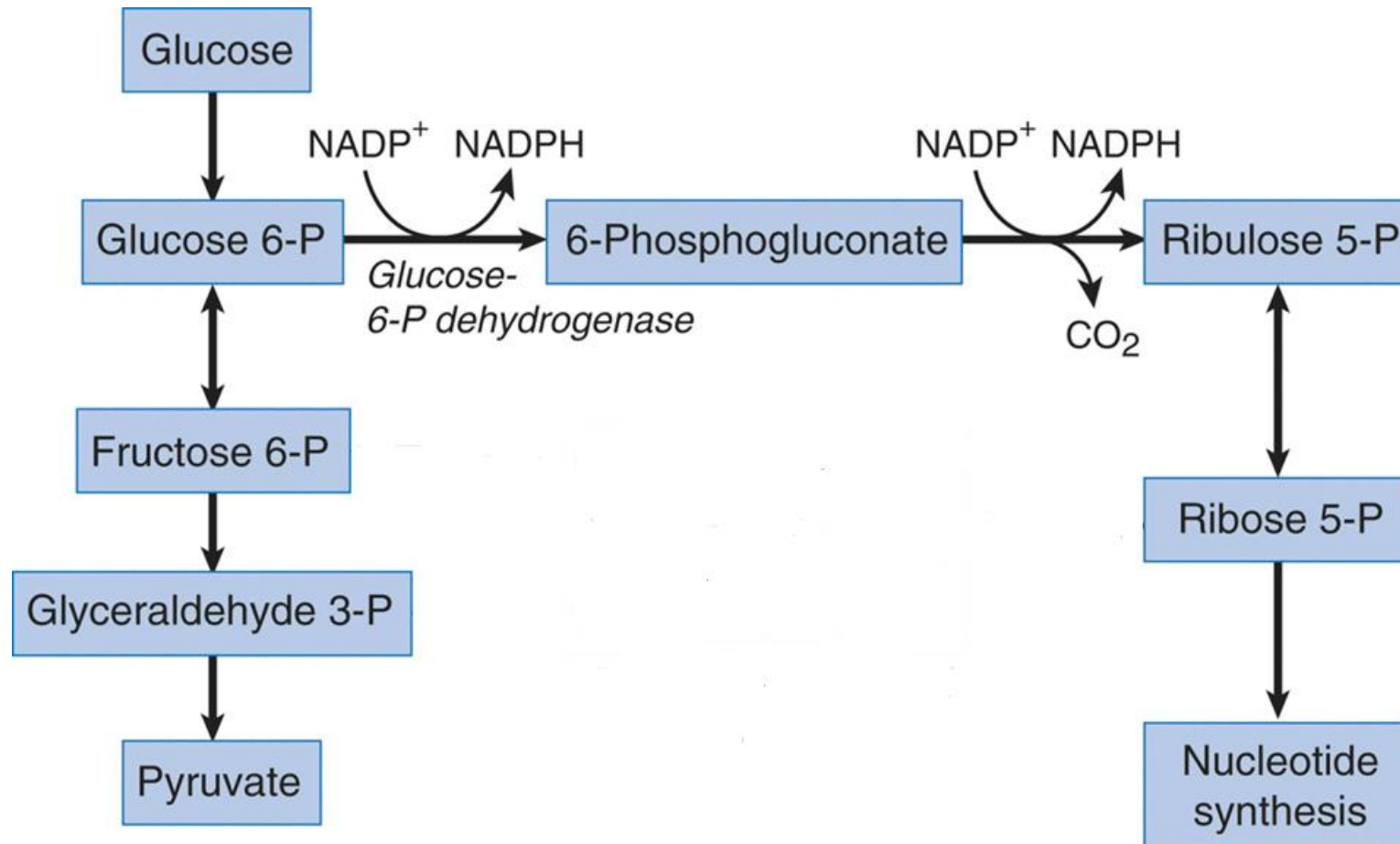


PRINCIPAIS VIAS DE UTILIZAÇÃO DE GLICOSE

Embora não sejam os únicos destinos possíveis para a glicose, essas 3 vias são as mais significativas em termos de quantidade de glicose que flui através delas na maioria das células.

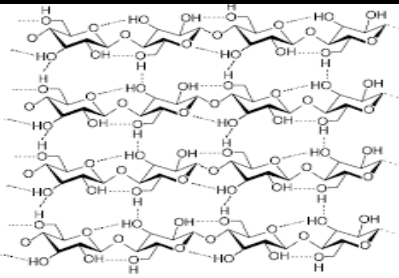
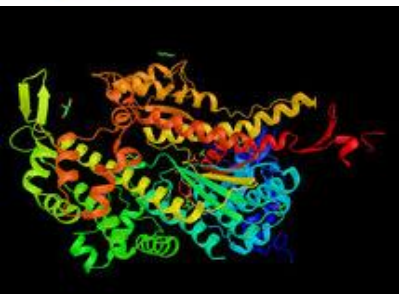
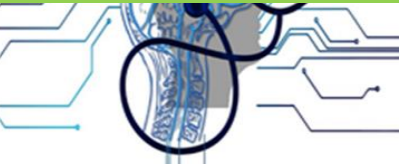


- ✓ A fase oxidativa produz PENTOSE fosfatos e NADPH
- ✓ A glicose 6-fosfato é particionada entre a glicólise e a via da pentose fosfato

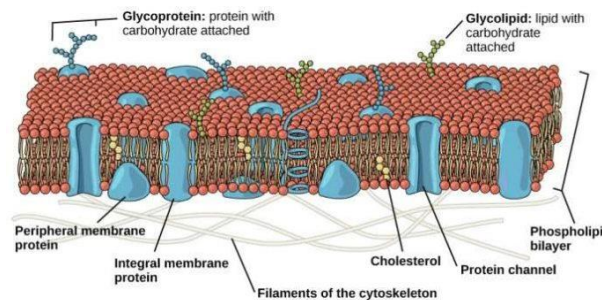


O PAPEL DA VIA DA PENTOSE FOSFATO

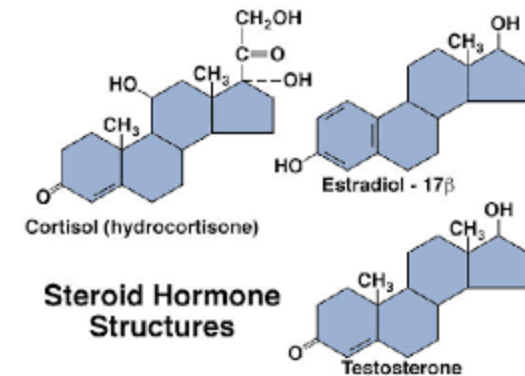
- ✓ Síntese de NADPH (para reações redutivas na biossíntese de ácidos graxos e esteróides);
- ✓ Síntese de Ribose 5-fosfato (para a biossíntese de ribonucleotídeos - RNA e DNA - e vários cofatores).



Biossíntese de Ácidos Nucléicos



Biossíntese de lipídeos



Biossíntese de hormônios