



# GLICÓLISE

curso • **BIOQUÍMICA**

# GLICÓLISE

## INTRODUÇÃO

A glicose é o principal substrato oxidável para a maioria dos organismos, sendo imprescindível para algumas células e tecidos como hemácias e tecido nervoso por ser o único substrato que tais tecidos são capazes de oxidar para obter energia.

Pouca glicose é ingerida de forma livre na dieta. A maior proporção deste açúcar é ingerida sob a forma de amido, sacarose e lactose. A oxidação completa da glicose até dióxido de carbono e água ocorre com uma variação de energia livre de  $-2.840\text{kJ/mol}$ , representando uma molécula rica em energia potencial.

No organismo humano, a glicose pode ter três destinos: ser armazenada sob a forma de glicogênio, ser oxidada a pentose, e ser oxidada a compostos de três átomos de carbono (piruvato). Este último processo recebe o nome de **glicólise** e representa a principal via de oxidação da glicose.

## A GLICÓLISE

Uma molécula de glicose é degradada em uma série de reações enzimáticas para liberar duas moléculas de piruvato – cada uma delas com três carbonos. Ao longo do processo, uma certa quantidade de energia é liberada, sendo esta conservada na forma de ATP e NADPH.

A glicólise ocorre no citoplasma numa sequência de 10 reações as quais podem ser didaticamente divididas em duas fases: a fase preparatória e a fase de pagamento.

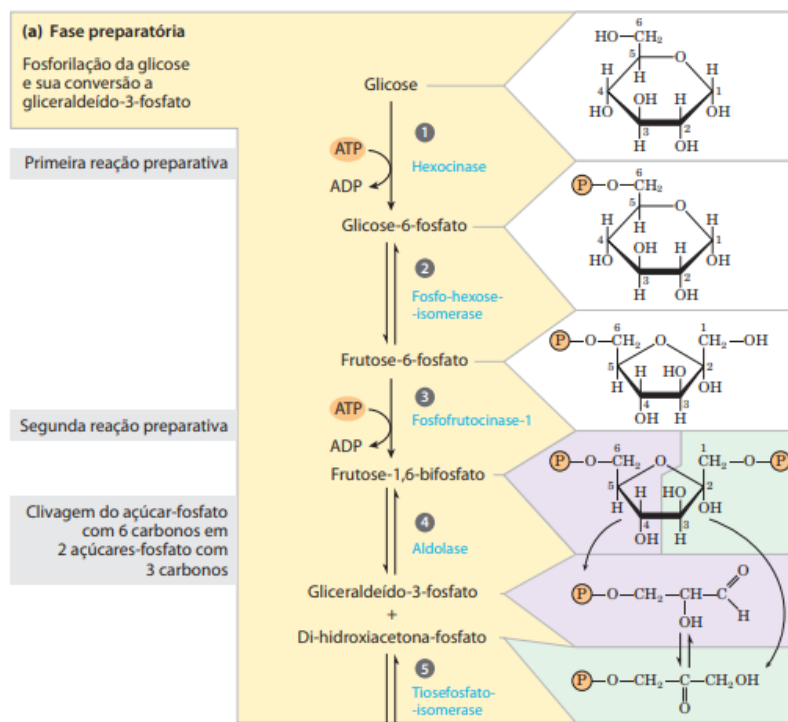


## FASE PREPARATÓRIA OU DE INVESTIMENTO

As cinco reações que compõem esta fase têm por objetivo aumentar o conteúdo de energia livre dos intermediários a partir da energia investida pelo consumo de duas moléculas de ATP: uma delas consumida na primeira reação e a outra na terceira.

- O grupo hidroxila do carbono 6 (C6) da molécula de glicose é fosforilado a partir da doação do grupo fosfato por uma molécula de **ATP**, formando a **glicose-6-fosfato**. Essa reação irreversível é catalisada por quinases, estando a **hexoquinase** presente na maioria dos tecidos e a **glicoquinase** presente no fígado.
- A glicose-6-fosfato é convertida em **frutose-6-fosfato** por ação da **fosfoglicoisomerase**.
- A frutose-6-fosfato é fosforilada no carbono 1 por ação da **fosfofrutoquinase (PFK1)** em uma reação irreversível, novamente com o consumo de um **ATP**, formando uma hexose com dois grupos fosfatos, a **frutose-1,6-bisfosfato**.
- A frutose-1,6-bisfosfato é quebrada por ação da enzima **aldolase**, havendo a liberação de duas moléculas contendo três carbonos cada uma: **diidroxiacetona fosfato** e o **gliceroaldeído-3-fosfato**.
- A molécula de diidroxiacetona fosfato é isomerizada originando outra molécula de gliceroaldeído-3-fosfato. Esta conversão possibilita que todos os carbonos da glicose sejam oxidados a piruvato já que somente o gliceroaldeído-3-fosfato é o substrato da próxima enzima.





FONTE: NELSON, D.L. & COX, M. M. Princípios da Bioquímica de Lehninger, 6ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2014.

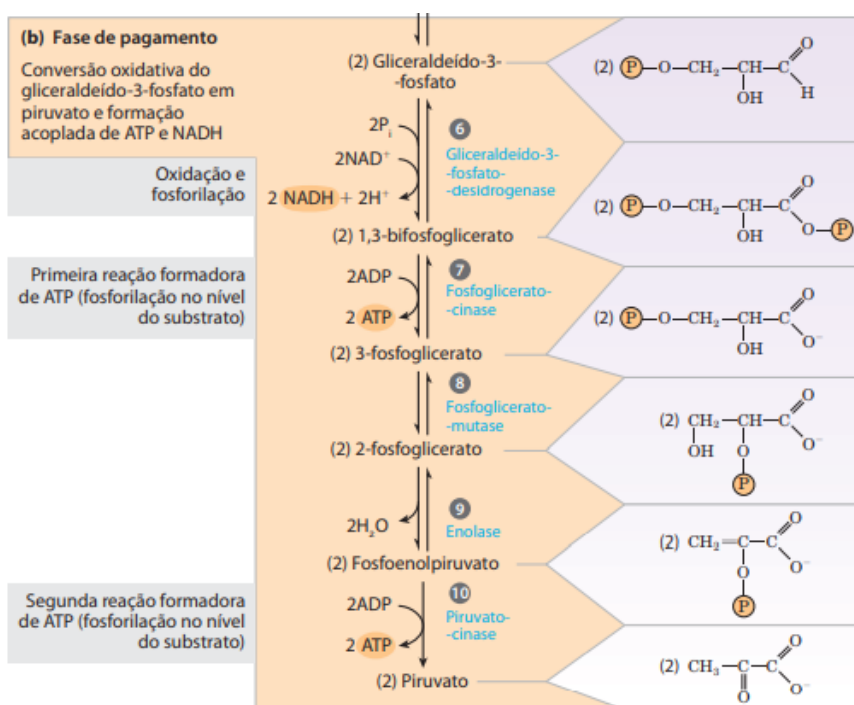
## FASE DE PAGAMENTO

As seguintes fases são importantes para conservar a energia liberada na forma de ATP e Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NADH). O NAD é uma coenzima que funciona comoceptor / carreador de elétrons, pois capta os elétrons perdidos da glicose na via glicolítica, ficando na forma reduzida, e os encaminha até a fosforilação oxidativa para gerar energia.

- Cada uma das moléculas de gliceraldeído-3-fosfato anteriormente formadas é fosforilada por fosfato inorgânico formando **1,3-bifosfoglicerto**. Esta etapa dá-se por uma reação de oxi-redução catalisada pela **gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase**, havendo a redução de uma molécula livre de NAD<sup>+</sup>, a qual passa a ser NADH (forma reduzida).



- O grupo fosfato da molécula de gliceraldeído 3-fosfato é transferido ao ADP produzindo ATP graças a ação da **fosfoglicerato quinase**.
- Mais uma molécula de ATP é formada, desta vez, pela ação da enzima **fosfoglicerato mutase** que catalisa o deslocamento do grupo fosfato do carbono 3 do 3-fosfolicerato para o carbono 2, formando o composto intermediário **2-fosfoglicerato**.
- A enzima **enolase** promove a desidratação do 2-fosfoglicerato originando um composto rico em energia chamado **fosfoenolpiruvato**.
- Por fim, na reação irreversível catalisada pela enzima **piruvato quinase**, forma-se o piruvato e ATP a partir da adição do grupo fosfato em uma molécula de ADP.



FONTE: NELSON, D.L. & COX, M. M. Princípios da Bioquímica de Lehninger, 6ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2014.



Pode-se perceber que todos os intermediários da glicólise são fosforilados. Os grupos fosfato dessas moléculas têm importantes funções como: **(a)** impedir que os intermediários se difundam pela membrana celular e deixem a célula, já que a membrana plasmática é impermeável à moléculas de carga negativa; **(b)** são essenciais na conservação da energia metabólica pois os compostos fosfóricos de alta energia doam grupos fosfato ao ADP para formar ATP; **(c)** a ligação dos grupos fosfato aos sítios ativos das enzimas atuantes no processo fornecem energia de ligação de modo a diminuir a energia de atuação necessária ao funcionamento da enzima, além de aumentar a especificidade das reações enzimáticas.

## O DESTINO DO PIRUVATO

As duas moléculas de piruvato formadas a partir da glicólise de uma molécula de glicose pode seguir diferentes caminhos a depender da célula e de suas necessidades.

Em condições aeróbias, o piruvato origina o acetato que segue para o Ciclo de Ácido Cítrico e é oxidado até  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . neste processo, graças a presença de  $\text{O}_2$ , o NADH formado pela desidrogenação do gliceroaldeído-3-fosfato é reoxidado a  $\text{NAD}^+$ .

No entanto, sob condições de hipóxia como durante a prática de exercício físico, a ausência de oxigênio impede a regeneração do  $\text{NAD}^+$ . Neste caso, a regeneração do  $\text{NAD}^+$  dá-se pela formação do lactato a partir do piruvato que é reduzido pela ação da enzima lactato desidrogenase, recebendo os elétrons captados pelo NADH. O mesmo processo, chamado fermentação láctica, ocorre nos eritrócitos já que estes não dispõem de mitocôndria.

Outra via que pode ser seguida pelo piruvato é a da reação catalisada pela piruvato descarboxilase que vai gerar aldeído acético. Este, ao receber os elétrons captados pelo NADH, reduz-se e forma o etanol. Assim, ao ser oxidado, o  $\text{NAD}^+$  pode voltar à via glicolítica garantindo sua continuidade. Esse processo é chamado de fermentação alcoólica e não ocorre no organismo humano.



## • O RENDIMENTO DA GLICÓLISE

Durante o processo, parte da energia existente na glicose é conservada nas moléculas de ATP, enquanto a maior parte permanece acoplada ao piruvato,

Para cada molécula de glicose são produzidas quatro moléculas de ATP (2 por triose), dos quais devem ser descontados os dois ATPs consumidos nas reações de preparação da glicose.

## • A REGULAÇÃO DA GLICÓLISE

As enzimas reguladoras da glicólise são aquelas que participam das reações irreversíveis: hexoquinase, fosfofrutoquinase-1 (PFK1) e piruvato quinase.

A hexoquinase é modulada negativamente pelo próprio produto de sua reação: a glicose-6-fosfato. No fígado, esta reação é catalisada pela glicoquinase a qual não sofre esta mesma modulação pela glicose-6-fosfato. Seu modulador positivo é o fosfato inorgânico em altas concentrações.

A atividade da PFK1 aumenta quando o suprimento de ATP da célula está baixo ou quando há um excesso de ADP e AMP (produtos da hidrólise do ATP). Por outro lado, a PFK1 é inibida quando a quantidade de ATP é suficiente para atender a demanda metabólica da célula e quando esta dispõe de outros combustíveis como ácidos graxos.

Outro importante modulador positivo da PFK1 é a frutose-2,6-bisfosfato formada a partir da frutose-6-fosfato na reação catalisada pela fosfofrutoquinase-2 (PFK2). Esta reação é revertida por uma enzima presente no mesmo complexo enzimático da PFK2 chamada frutose 2,6-bisfosfatase. A PFK2 está ativa quando desfosforilada e inativa quando fosforilada, já o contrário ocorre com a frutose 2,6-bisfosfatase. Em estados pós prandiais de hiperglicemia tem-se a liberação de insulina. Ao atuar em seu sítio ativo, este hormônio induz uma cascata de sinalização que desfosforila a PFK2, tornando-a ativa, ao passo que inativa a frutose 2,6-bisfosfatase. Desse modo, tem-se o aumento na concen-



tração de frutose-2,6-bisfosfato formada que modula positivamente a PFK1 estimulando a via glicolítica.

Já em estados de jejum, a sinalização celular deflagrada pelo hormônio glucagon induz a fosforilação da PFK2 e sua inativação, de modo a diminuir os níveis de frutose-2,6-bisfosfato e frear a via glicolítica.

Assim como a PFK1, a piruvato quinase é modulada positivamente pelo ADP, e negativamente pelo ATP e NADH.

