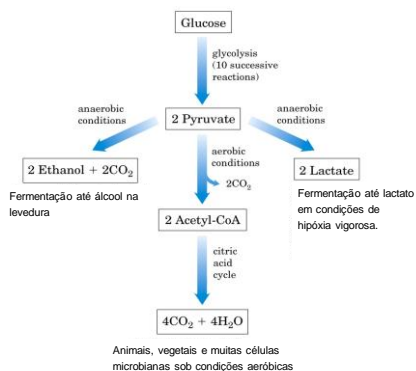


Glicose X Gliconeogênese



Objetivos:

- > Descrever a sequência de reações na glicólise anaeróbica, a via central do metabolismo em todas as células;
- > Identificar o sítio primário de regulação alostérica da glicólise e o mecanismo de regulação desta enzima pelo AMP;
- > Traçar a via da gliconeogênese, incluindo substratos, enzimas singulares e mecanismos de regulação



Introdução

Trauma automobilístico



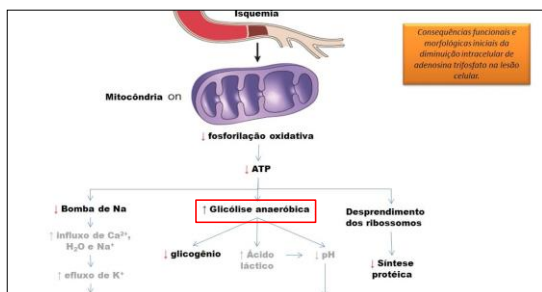
Estresse → Cortisol - epinefrina
Glutamato

Isquemia → Hipóxia

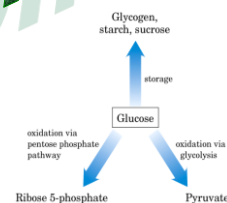


Hiperglicemia Plasmática

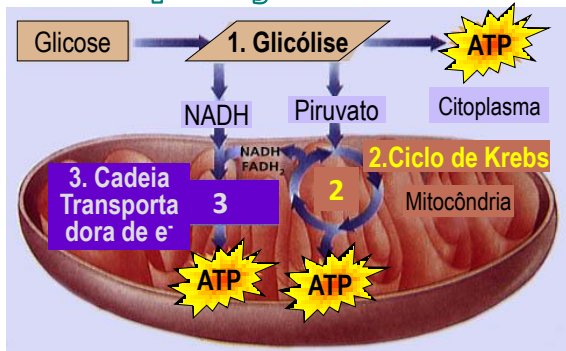
Introdução



Glicólise e



Respiração Celular



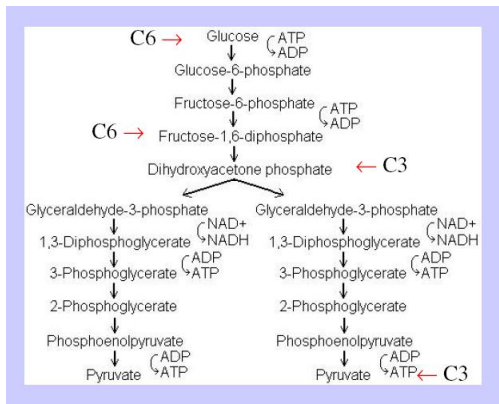
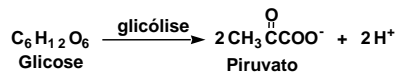
Glicólise

Sinônimos:

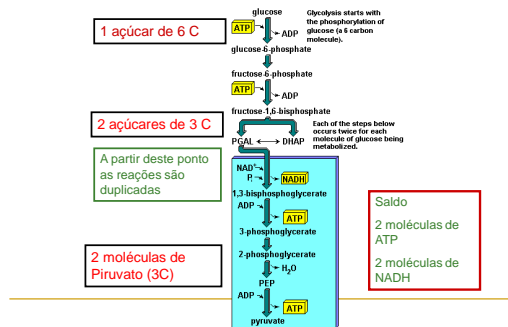
- via glicolítica
- via de Embden-Meyerhof-Parnas

O que é?

Glicólise é a sequência de reações que oxidam uma molécula de glicose a duas moléculas de piruvato



Esquema Geral da Glicólise



Importância da Glicólise

Principais Razões:

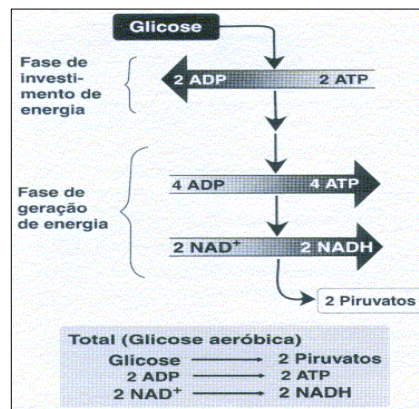
- 1 - Principal meio de degradação da Glicose
- 2 - Obtenção de Energia mesmo em condições Anaeróbias
- 3 - Permite a degradação da Frutose e da Galactose

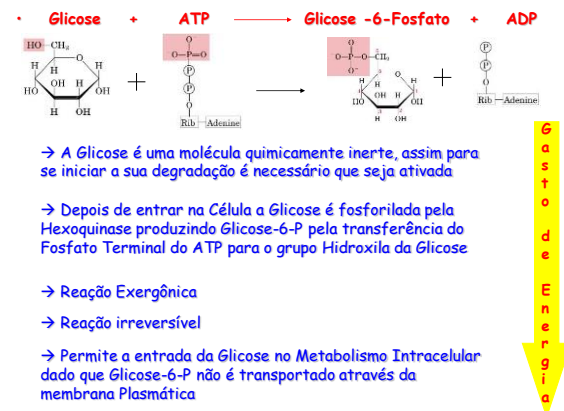
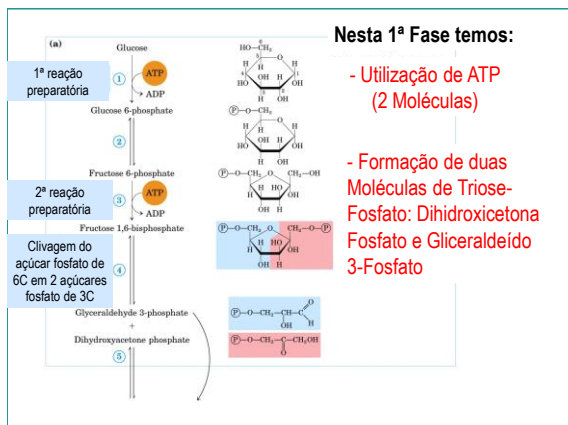
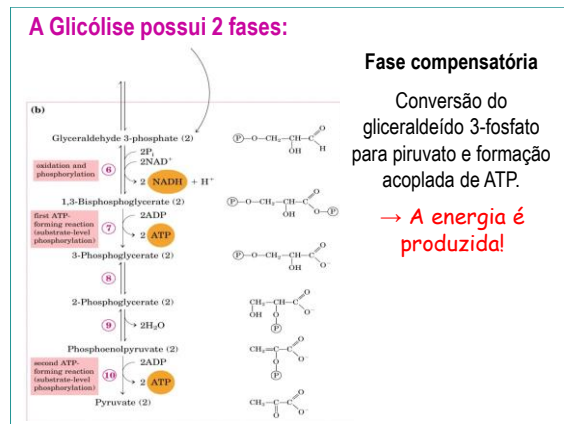
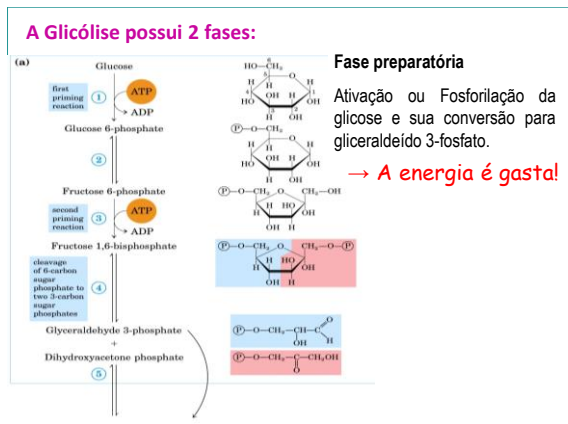
• Outras Razões:

-Os tecidos têm necessidade de transformar a energia contida na glicose em ATP

-A Glicólise é fundamental para a produção de Acetil-CoA

-A Glicólise foi um dos primeiros sistemas enzimáticos a ser esclarecido, contribuindo o seu estudo para a melhor compreensão dos processos enzimáticos e de metabolismo intermediário



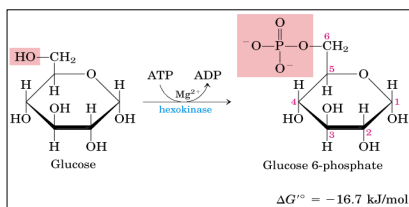


Resumindo, passo a passo...

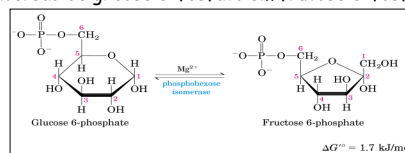
- Entrada da glicose nas células através de GLUT 1 e GLUT5

Fase preparatória

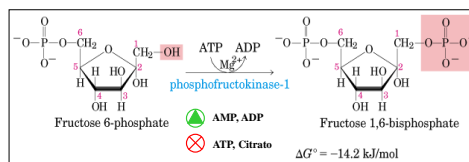
- Fosforilação da glicose (irreversível)



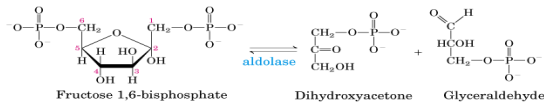
- Conversão de glicose 6-fosfato em frutose 6-fosfato



- Fosforilação da frutose 6-fosfato em frutose 1,6-bisfosfato

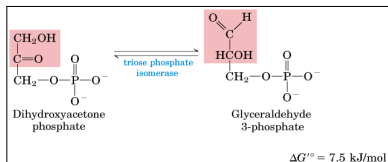


• Clivagem da frutose 1,6-bisfosfato



* A Frutose 1,6- Bisfosfato é dividida pela aldolase em duas trioses fosfatadas ficando cada uma com um fosfato

• Interconversão de trioses fosfato



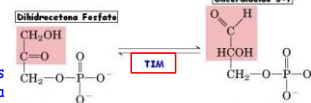
• Gliceraldeído 3-P \rightleftharpoons Dihidroacetona Fosfato



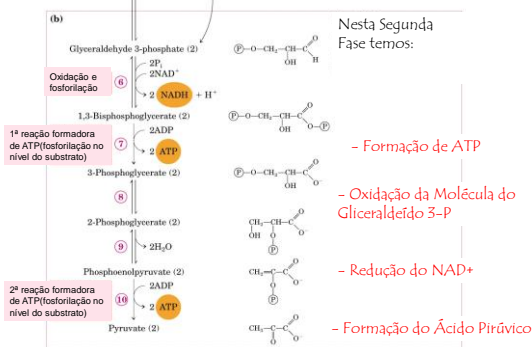
Ø As Duas trioses são interconvertíveis por uma reação reversível catalizada pela Triose Fosfato Isomerase

Ø A Aldolase e a Isomerase estabelecem equilíbrio assinalado no Esquema da Esquerda:

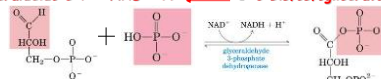
Ø Só o Gliceraldeído é Substrato das reações seguintes, por isso o isômero assegura que todos os 6 Carbonos Derivados da Glicose podem Prosseguir na Via Glicolítica



Transformação do Gliceraldeído em Piruvato



• Gliceraldeído 3-P + NAD⁺ + Pi \rightleftharpoons 1-3 Bisfosfoglicerato + NADH + H⁺



Ø O Gliceraldeído 3-P é Convertido num Composto intermédio potencialmente energético

Ø Enzima: Gliceraldeído 3-P Desidrogenase

Ø Grupo Aldeído (-CHO) oxidado em Grupo Carboxílico (-COOH)

Ø Grupo Carboxílico formado, forma uma ligação Anídrica com o fosfato

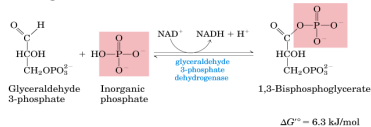
Ø O Grupo Fosfato deriva de um Fosfato Inorgânico

Ø O NADH intervirá na Formação de ATP

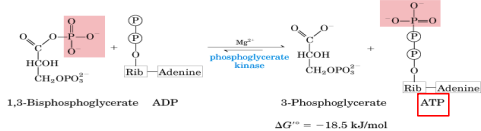
Potencialmente energético

Fase compensatória

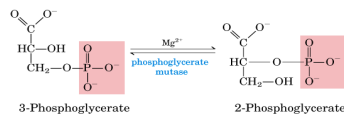
Oxidação do gliceraldeído 3-fosfato a 1,3-bisfosfoglicerato



Transferência de fosforila do 1,3-bisfosfoglicerato para ADP

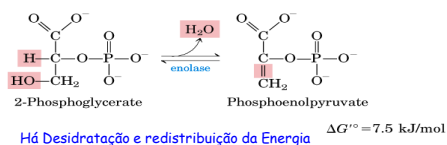


• Conversão de 3-fosfoglicerato a 2 fosfoglicerato

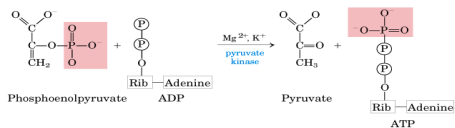


Ø 3-Fosfoglicerato é Isomerado a 2-Fosfoglicerato pela Fosfoglicerato Mutase

• Desidratação do 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato



Há Desidratação e redistribuição da Energia

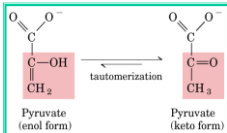


$\Delta G^{\circ} = -31.4 \text{ kJ/mol}$

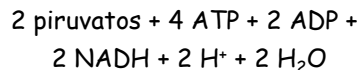
Produção de energia

- É Catalizada pela Piruvato Quinase
- Reação Exergônica Irreversível
- Transfere o Grupo Fosfato do Fosfoenolpiruvato para o ADP

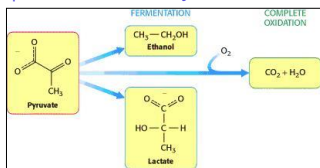
➤ Produto intermédio Enol-Piruvato que é convertido à forma Ceto Piruvato



Balço da glicólise:



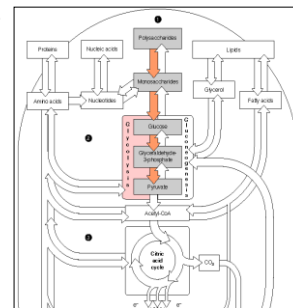
O Piruvato pode seguir dois caminhos diferentes após a sua Formação, dependendo das condições do meio:



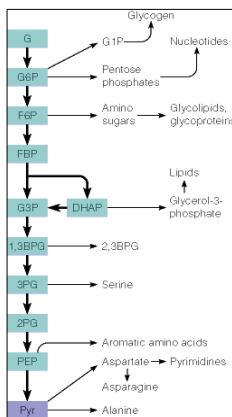
- Em condições Anaeróbicas:
 - Formam-se produtos de Fermentação (Etanol e CO₂ no caso da fermentação Alcoólica; Ácido Láctico na Fermentação Láctica).
- Em condições Aeróbicas:
 - Forma-se o Acetil-CoA que vai entrar no Ciclo de Krebs.

Relações da glicólise com outras vias metabólicas

- Enzimas e substratos comuns ao Ciclo das Pentoses.
- O Piruvato também tem origem na degradação de alguns aminoácidos.
- O Glicerol é oxidado no Ciclo de Krebs através da Via Glicolítica.
- Os carbonos da Di-hidroxiacetona fosfato são utilizados na Síntese de Triacilgliceróis.



Relações da glicólise com outras vias metabólicas



Controle Da Glicólise

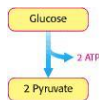


A necessidade glicolítica varia de acordo com os diferentes estados fisiológicos;

Há uma ativa degradação deste açúcar após uma refeição rica em hidratos de carbono, assim como uma acentuada redução durante o jejum;

Deste Modo, o grau de conversão de Glicose para o Piruvato é regulado, de acordo com as necessidades celulares

Controle Da Glicólise



→ O Controle a **Longo Prazo** da Glicólise, particularmente no fígado, é efetuado a partir de alterações na quantidade de Enzimas glicolíticas. Isto terá reflexos nas taxas de síntese e degradação

→ O Controle a **Curto Prazo** é feito por alteração alostérica (concentração de Produtos) reversível das enzimas e também pela sua fosforilação.

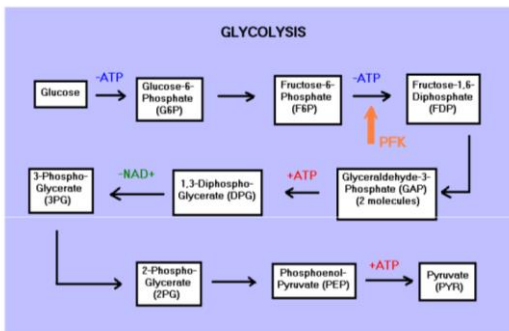
→ As enzimas de controle são as que catalisam as reações irreversíveis:

- Hexoquinase
- Fosfofrutoquinase
- Piruvato quinase

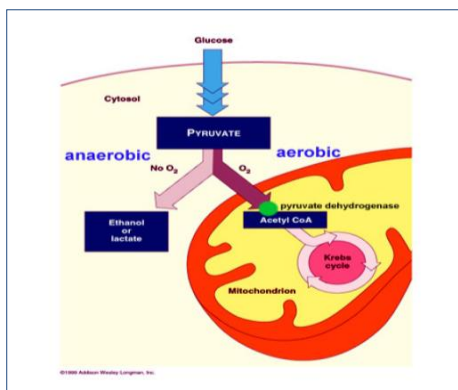
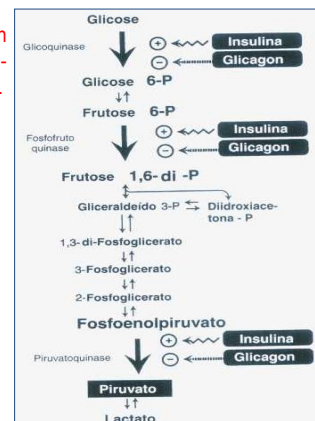
Controle Da Glicólise

PFK - fosfofrutoquinase

- Velocidade é ajustada para ATP e intermediários G6P, F6P, PEP e Piruvato;
- PFK é inibida ↑ATP;
- PFK é ativada por ↑AMP e ↑ADP;
- Se ↓pH previne formação de lactato (músculo);

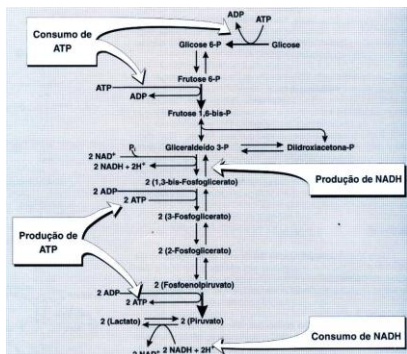


Efeito da insulina e glucagon na síntese das enzimas-chave da glicólise no fígado.



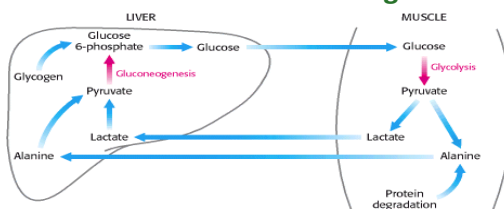
reações irreversíveis na via glicolítica





Resumo da glicólise anaeróbica. As reações envolvendo a produção ou consumo de ATP ou NADH estão indicadas. As reações irreversíveis da glicólise são mostradas com setas largas.

Perfil metabólico dos órgãos



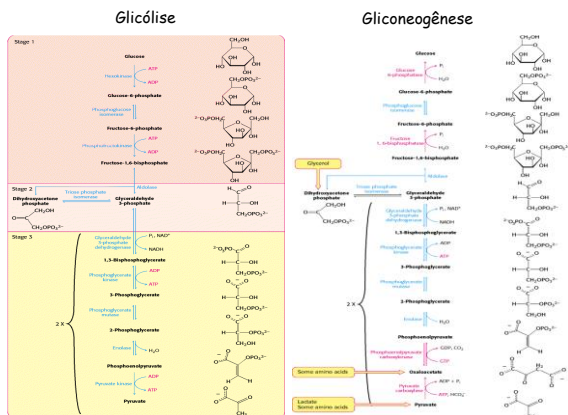
<p>Provê substrato energético para cérebro, músculos e outros órgãos; Metabolismo da glicose, do lipídio e de aa.</p>	<p>Fontes energéticas: glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos Depósito de glicogênio → glicose 6-P de aa. Não possui glicose 6-fosfatase.</p>
---	--

Gliconeogênese

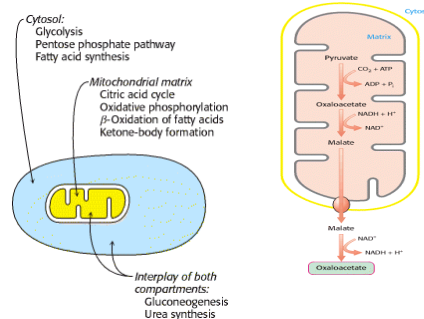
- Síntese de glicose a partir de precursores não glicídicos: piruvato, lactato, glicerol e aminoácidos, propionil CoA;
- Ocorre principalmente no fígado e, em menor escala, no rim;
- Ocorre parte no citosol e parte na mitocôndria;
- Ativada por acetil-CoA;
- Enzima reguladora = piruvato carboxilase.
- Atividade aumentada em situações de hipoglicemia, dieta pobre em carboidrato e/ou rica em ptn, jejum prolongado e diabetes.

GLICONEOGÊNESE

- via ativada quando ocorrem atividades físicas muito intensas e prolongada e também jejum prolongado.
- piruvato carboxilase: enzima que transforma o piruvato em oxaloacetato.
- quando se tem hipoglicemia
- quando se tem baixo nível de ATP.
frutose 1,6 difosfatase: enzima marca-passo.
são necessárias 2 moléculas de lactato para se formar uma molécula de glicose.
não se tem nem um ATP produzido.
- gastam-se 6 ATPs.

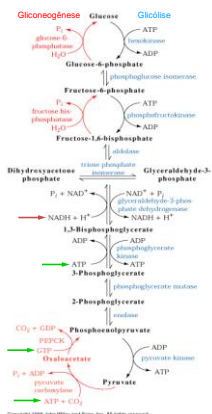


Compartimentação



(Stryer, 2004)

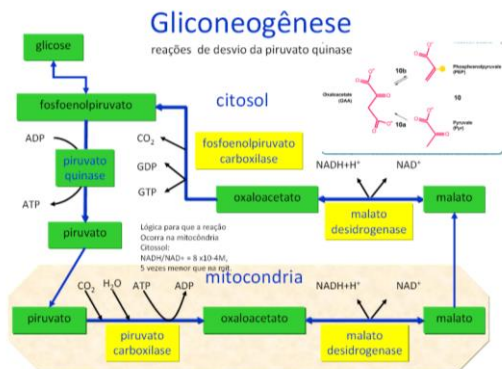
Metabolismo



Gliconeogênese

- Síntese da glicose a partir do piruvato - utiliza várias enzimas da GLICÓLISE
- Três reações da glicólise são essencialmente IRREVERSÍVEIS:

- Hexoquinase
- Fosfofrutoquinase
- Piruvato quinase.



Gliconeogênese

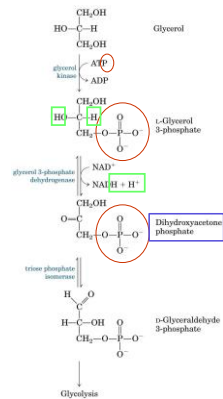
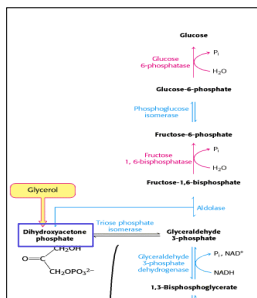
Transforma piruvato em glicose

Precusores não-glicídicos

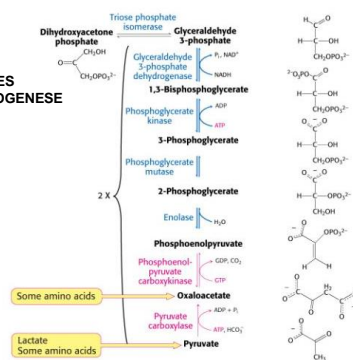
São transformados em piruvato ou entram na via na forma de intermediários: oxaloacetato e diidroacetona fosfato

Formação de glicose a partir de precusores não-glicídicos
 - Lactato;
 - Glicerol;
 - Aminoácidos.

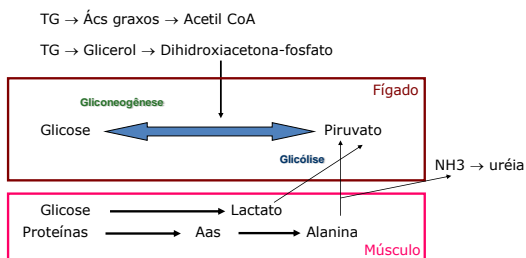
Gliconeogênese a partir do Glicerol



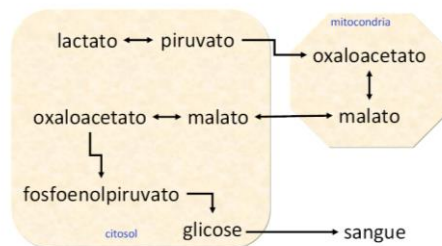
PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE



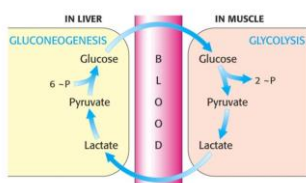
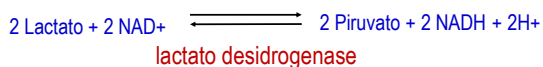
Gliconeogênese a partir do Lactato e aminoácidos



Gliconeogênese - lactato

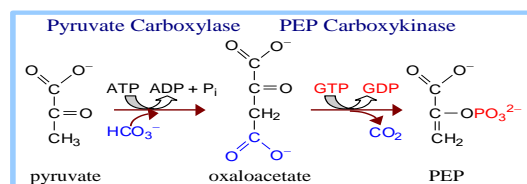


Obtenção de Piruvato a partir de Lactato



Gliconeogênese

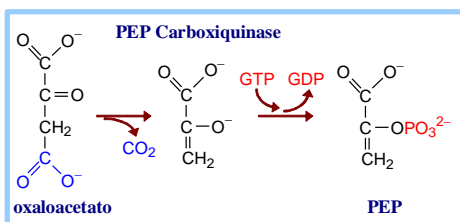
1º desvio - piruvato cinase/piruvato carboxilase - PEPCK



Produção de NADH no citosol

Desvio do oxaloacetato = acúmulo de acetil-CoA = estímulo da PC

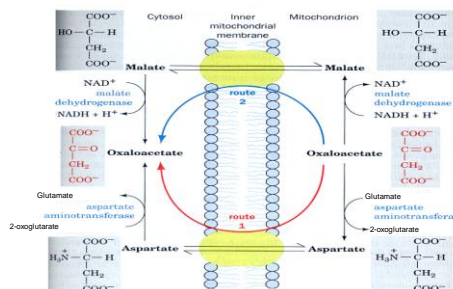
Na síntese de 2 moléculas de fosfoenolpiruvato a partir de piruvato há gasto de 2 moléculas de ATP e 2 moléculas de GTP.

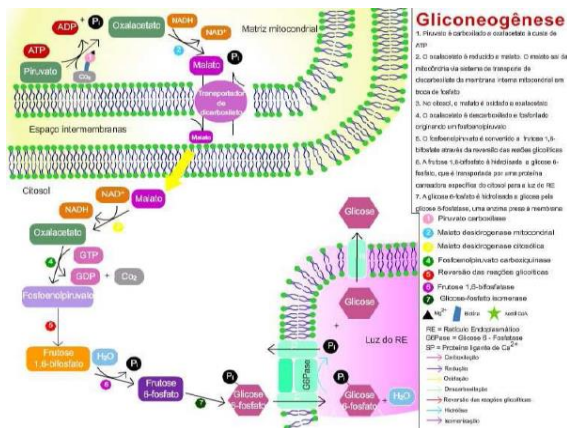


PEP Carboxiquinase - GTP-dependente - oxaloacetato → PEP. Processado em dois passos:

- Oxaloacetato é primeiramente **descarboxilado** e depois
- Fosforilado** - transferência do fosfato do **GTP** produzindo fosfoenolpiruvato (PEP).

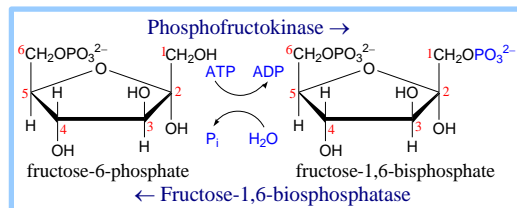
Gliconeogênese





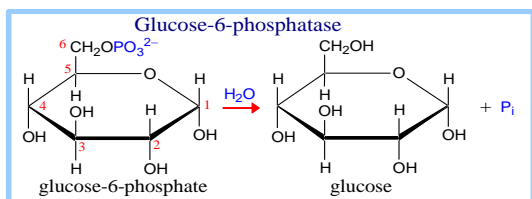
Gliconeogênese

2º desvio - fosfofrutocinase/frutose 1,6-bisfosfatase

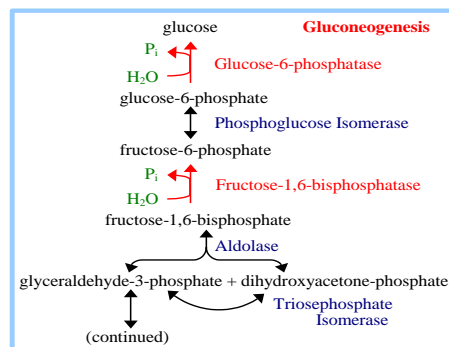


Gliconeogênese

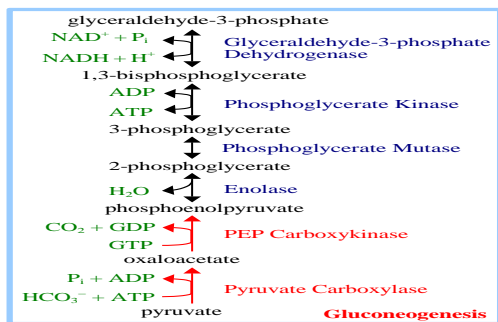
3º desvio - hexocinase/glicose 6-fosfatase



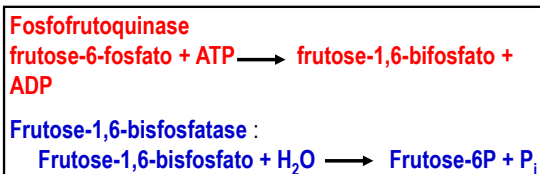
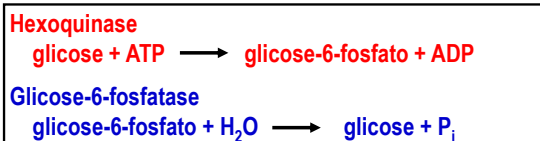
Trocando em miúdos...



Trocando em miúdos...



Glicólise X Gliconeogênese



Piruvato quinase

fosfoenolpiruvato + ADP → Piruvato + ATP

Piruvato Carboxilase

Piruvato + HCO₃⁻ + ATP → oxaloacetato + ADP + P_i

PEP Carboxiquinase

oxaloacetato + GTP → fosfoenolpiruvato + GDP + CO₂

Glicólise

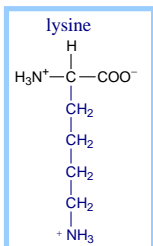
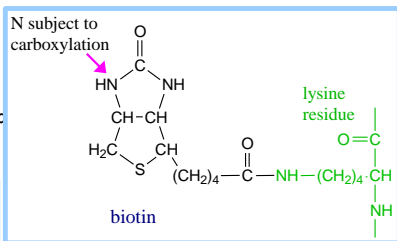
glicose + 2 NAD⁺ + 2 ADP + 2 P_i → 2 piruvato + 2 NADH + 2 ATP

Gliconeogênese

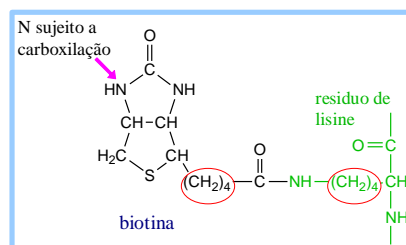
2 piruvato + 2 NADH + 4 ATP + 2 GTP → glicose + 2 NAD⁺ + 4 ADP + 2 GDP + 6 P_i

Glicólise GERA 2 ligações P do ATP.
Gliconeogênese GASTA 6 ligações P do ATP e GTP.

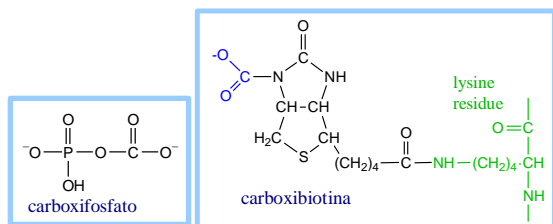
PIRUVATO CARBOXILASE utiliza **biotina** (Vit. B7) como grupo prostético



Biotina tem uma cadeia de 5-C Carboxilato ligado ao grupo amino da **lisina**.

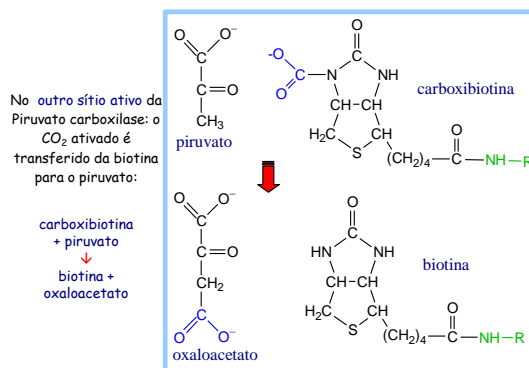
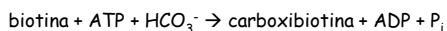


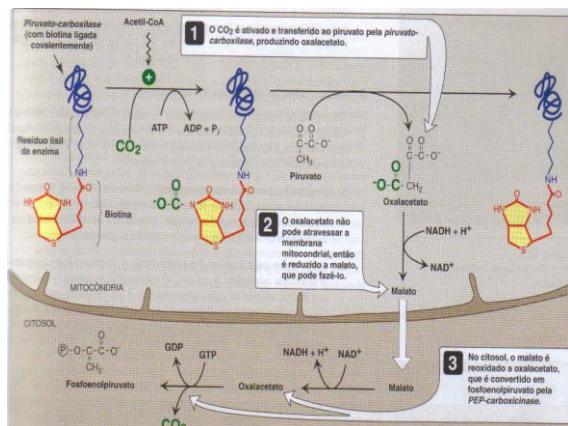
As cadeias laterais da biotina e lisina formam um braço longo que permite o anel da biotina dobrar para trás e para frente entre os 2 sítios ativos



Carboxilação da biotina

ATP reage com HCO₃⁻ produzindo carboxifosfato.





A gliconeogênese e a glicólise são reciprocamente reguladas

Regulação

A Glicólise e a Gliconeogênese ocorrem na mesma célula. No entanto, as duas vias **NÃO** ocorrem simultaneamente. Se isto ocorresse, haveria um gasto de energia inútil.

A regulação do funcionamento das duas vias é feita pelo ATP e seu derivado (AMP) que atuam em enzimas alostéricas e por frutose 2,6 bisfosfato

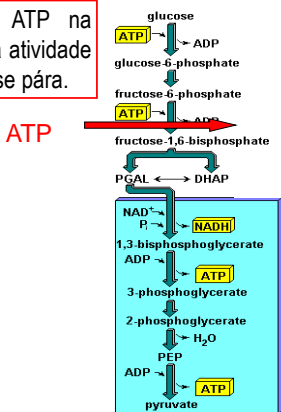
ATP e AMP

Lembrar que na célula quando a concentração de ATP é elevada, a concentração de AMP é baixa, e vice-versa.

A Fosfofrutoquinase (Glicólise) é inibida por ATP e estimulada por AMP.

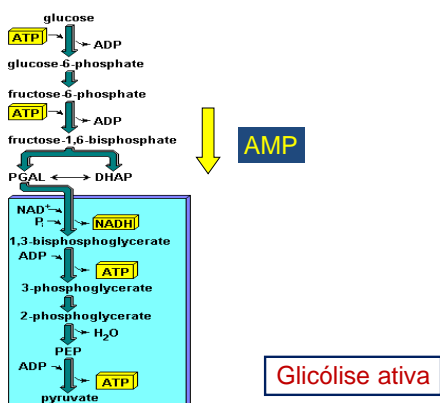
A Frutose 1,6-bisfosfatase (Gliconeogênese) é inibida por AMP.

Quando há muito ATP na célula, o ATP inibe a atividade da enzima e a glicólise pára.

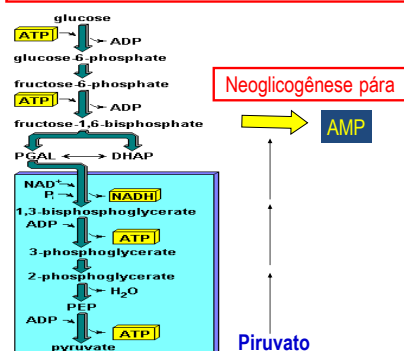


Quando o ATP é utilizado pela célula para realizar trabalho, o ATP é hidrolisado a ADP e este em AMP.

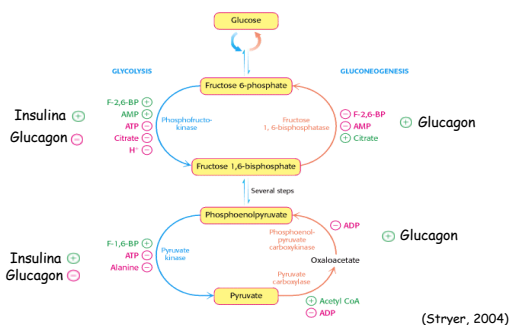
A concentração de AMP aumenta e este atua como **ATIVADOR ALOSTÉRICO** da fosfofrutoquinase



A Frutose 1,6-bisfosfatase (Gliconeogênese) também é uma enzima alostérica que é inibida por AMP



Indução e repressão da síntese

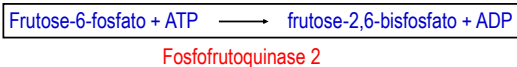


Outro modulador importante é a Frutose 2,6 bisfosfato cuja concentração é regulada pelo hormônio glucagon.

O nível de frutose 2,6 bisfosfato nos hepatócitos varia com a disponibilidade da glicose que é baixo no jejum e alto após as refeições.

Enzimas	Efetadores alostéricos	
	Positivos	Negativos
Fosfofrutoquinase 1	Frutose 2,6 bisfosfato	ATP - Citrato
Frutose 1,6 bisfosfatase	—	Frutose 2,6 bisfosfato

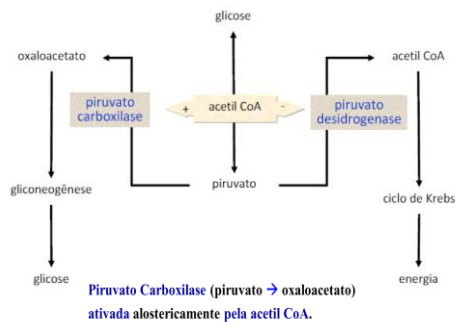
Síntese de Frutose 2,6 bisfosfato



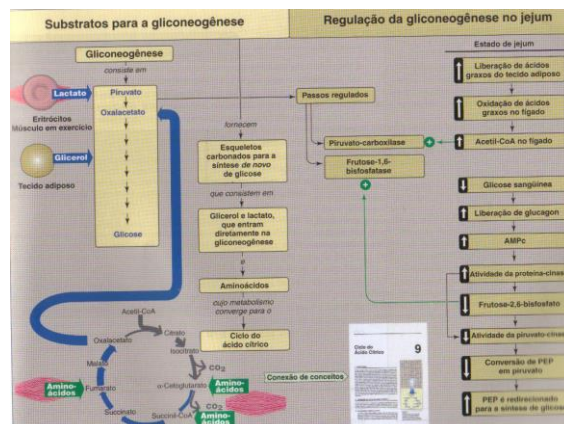
A Fosfofrutoquinase (Glicólise) é **ATIVADA** por frutose-2,6-bisfosfato

A Frutose 1,6-bisfosfatase (Gliconeogênese) é **INIBIDA** por frutose-2,6-bisfosfato

Regulação da gliconeogênese



Regulação da gliconeogênese



REFERÊNCIAS

DEVLIN, T.M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. São Paulo: Blucher, 2011.

NELSON, D.L.; COX, M.M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*: Lehninger. Porto Alegre: ArtMed, 2014.

VOET, D.; VOET, J.G. *Bioquímica*, 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

SCHEPL, A.O, BURINI, R.C. Metabolismo da glicose cerebral no trauma crânio-encefálico. *Arq. Neuropsiquiatr*, **53**(3-B). 1995