

A GLICOSE E SUAS VIAS MEABÓLICAS II: GLICONEOGÊNESE

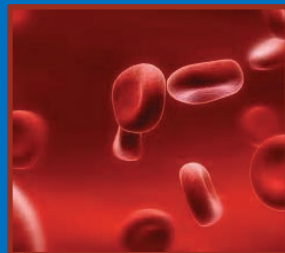
20-OCT-2017

QBQ-0230

Bioquímica do Metabolismo – Biologia Noturno

O que é, e para que serve a gliconeogênese.

- Alguns tecidos e células se utilizam exclusivamente da oxidação da glicose para gerar energia.
- O cérebro consome diariamente 120 g de glicose e as hemácias 30 g.
- Para suprir a demanda de glicose (independentemente de sua oferta) o organismo pode sintetizá-la a partir de diversos precursores.



A glicemia sanguínea

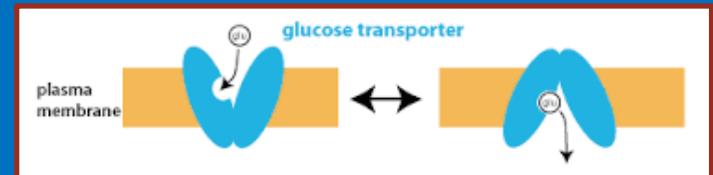
- Animais vertebrados mantem um suprimento constante de glicose para estes tecidos.
- Glicose é mantida numa concentração de 100 mg/dl (mg por decilitro) ou seja, 5.5 mM.
- O fígado é o principal órgão responsável por manter a glicemia sanguínea.
- Ou seja, durante a refeição, a glicose é removida e estocada.
- Entre refeições, ela é liberada do estoque ou sintetizada a partir de precursores.



A glicemia sanguínea

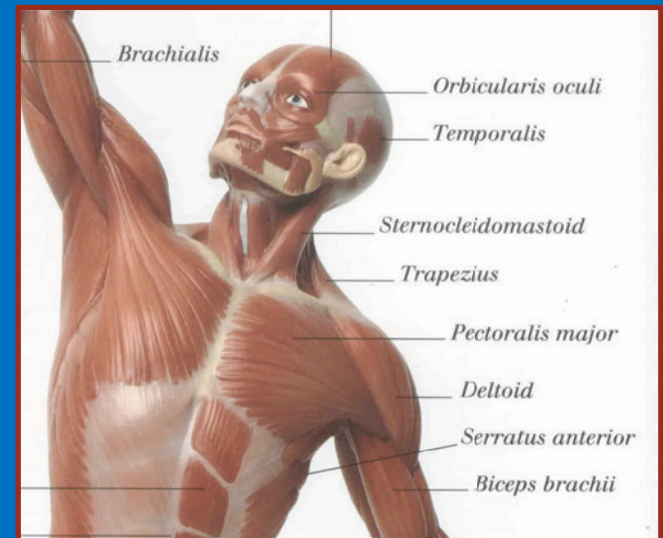
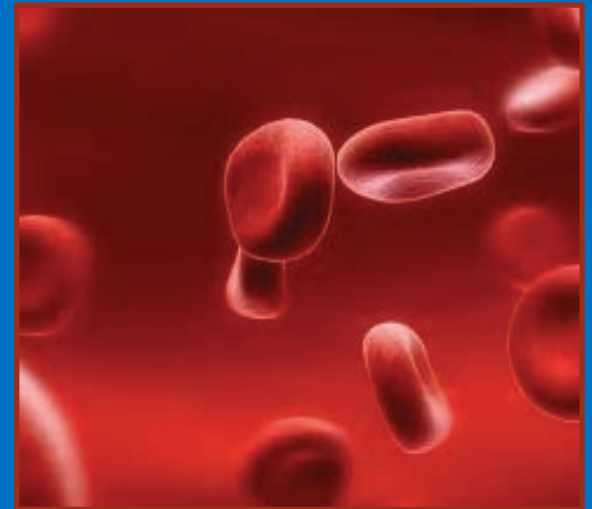
- Quando a glicemia sanguínea cai para próximo de 2 mM, o cérebro não recebe mais glicose.
- Isto porque nesta concentração, o transportador de glicose do cérebro não funciona (abaixo do K_m).
- Notem que o K_m do transportador de glicose presente na maioria das células (GLUT1) tem um K_m mais alto (5 mM).
- Ou seja, quando a glicemia baixa, estes tecidos param de usar a glicose para que não falte para o cérebro.

GLUT Isoform	K_m (substrate) mM	Tissue & Characteristics
GLUT-1	5 (glucose)	Resting glucose uptake in most cells, including muscle
GLUT-2	10-15 (glucose, [galactose & fructose])	Liver, pancreas β cells, kidney, enterocytes
GLUT-3	1-2 (glucose)	Mainly brain (note low K_m), also found at low levels in other tissues
GLUT-4	3-5 (glucose)	Insulin-sensitive tissues – Skeletal muscle, adipose tissue
GLUT-5	6 (fructose)	Jejunum



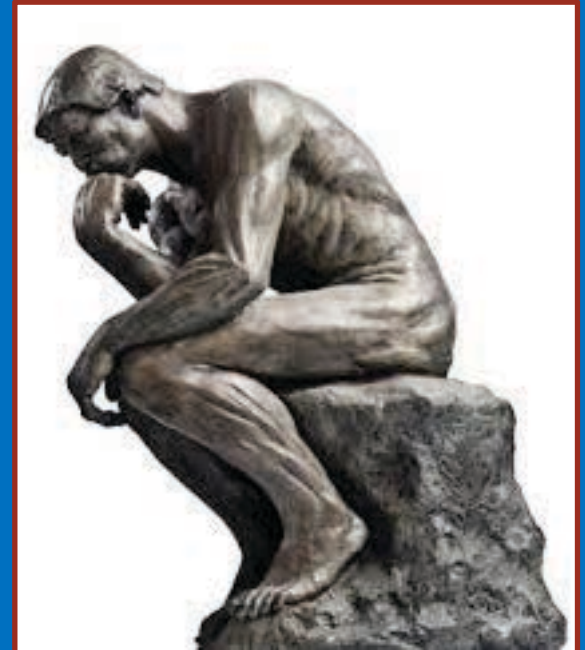
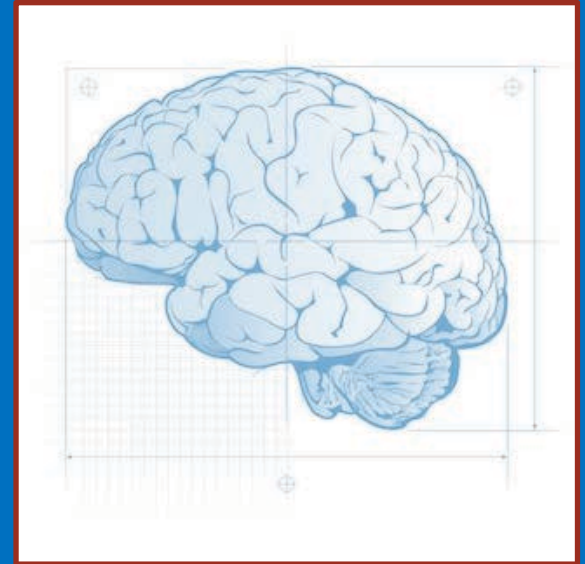
Alguns tecidos utilizam mais glicose do que outros...

- As hemácias não têm mitocôndria, por isso, precisam obter energia exclusivamente pela via glicolítica.
- O músculo utiliza preferencialmente a glicose durante um exercício vigoroso.
- O cérebro é, também, um grande consumidor da glicose sanguínea.



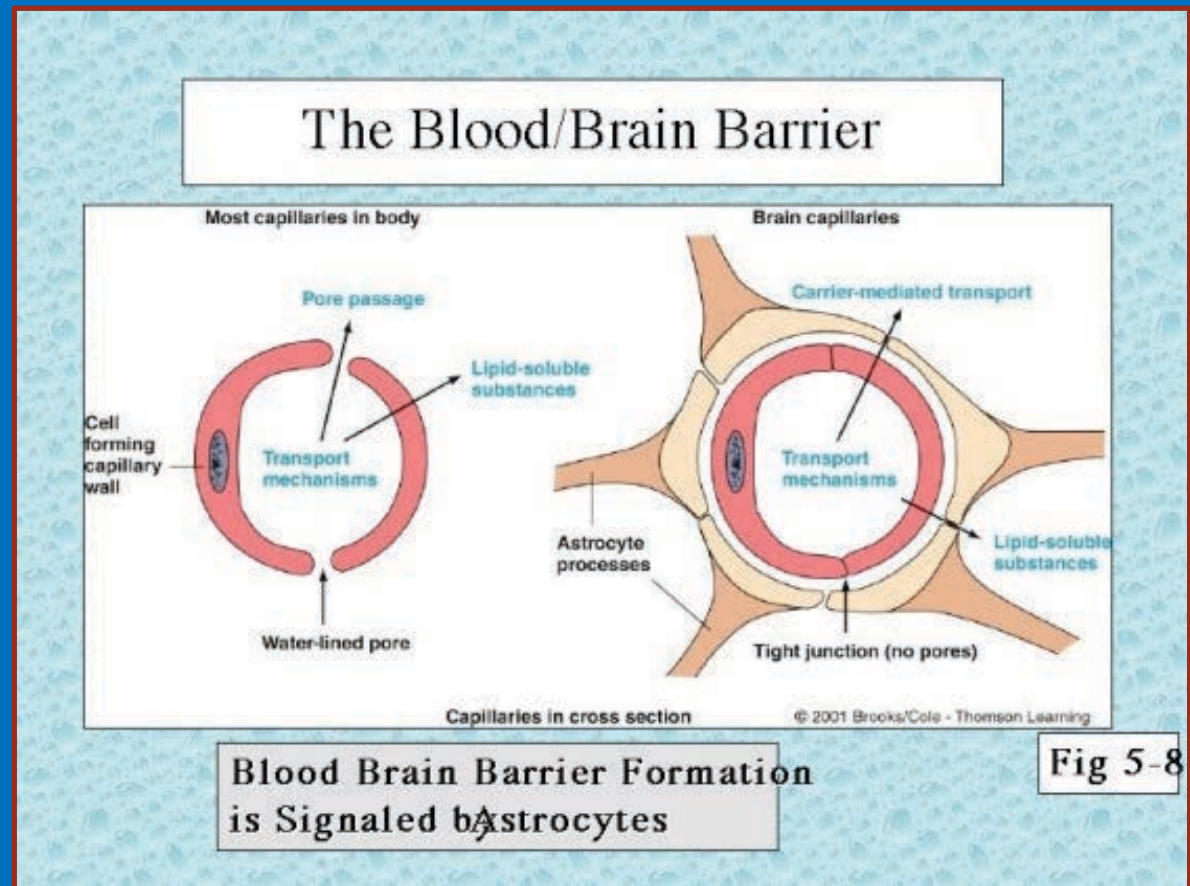
O Cérebro e a glicose

- Apesar de representar apenas 2% do peso do corpo, 15% do esforço cardíaco é utilizado para enviar sangue para o cérebro.
- Ele é responsável por 20% do consumo de O_2 .
- O cérebro utiliza ~120g de glicose por dia, que são totalmente oxidadas a CO_2 e H_2O .



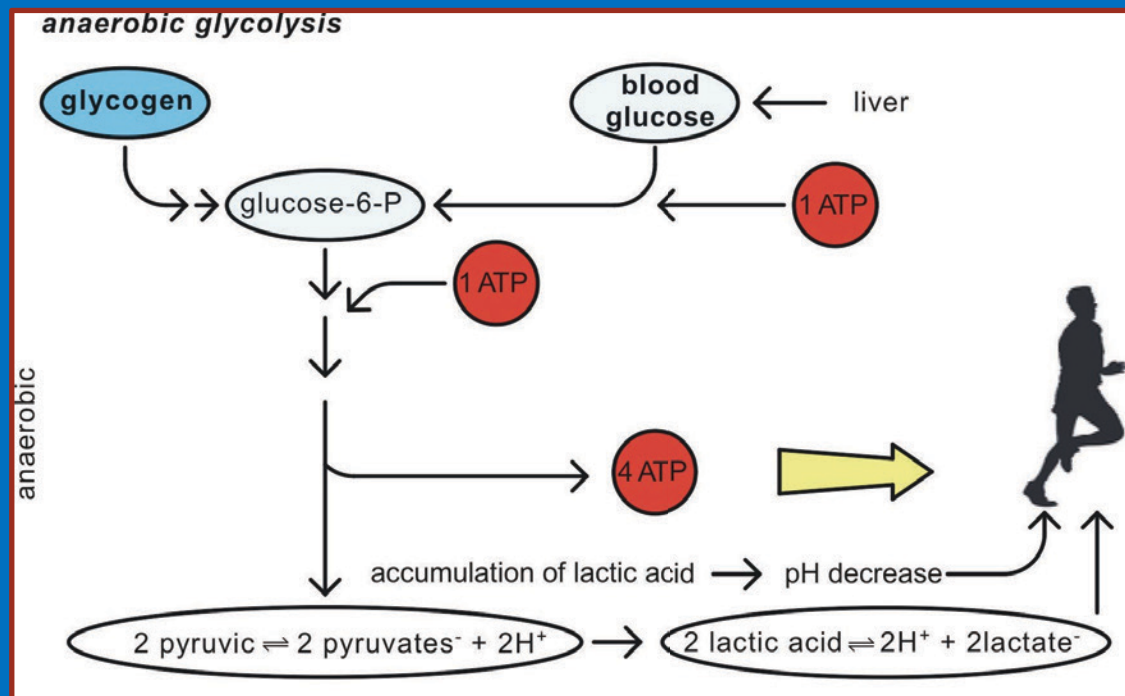
O Cérebro e a glicose

- Por que o cérebro não utiliza ácidos graxos como fonte de energia?
- Os ácidos graxos no sangue encontram-se ligados a albumina.
- Por isso, eles não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica.
- E não há transportadores para ácidos graxos nas células do vaso sanguíneo do cérebro.



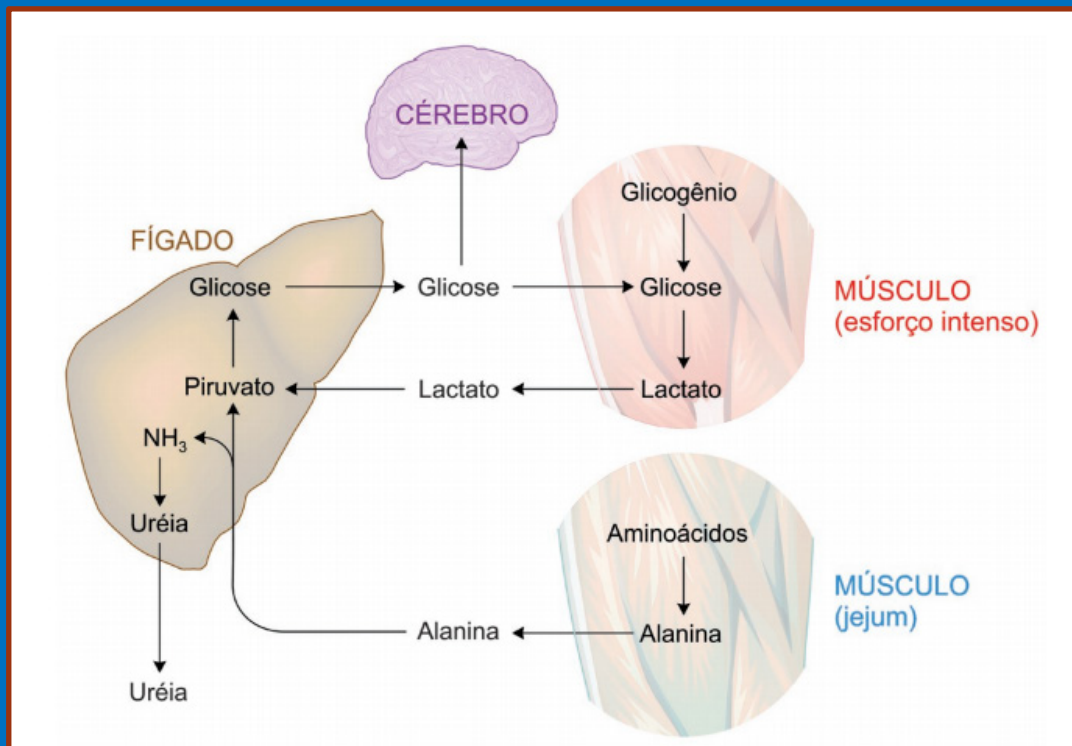
O músculo e a glicose

- O músculo consome glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos.
- A atividade da via glicolítica supera a do ciclo de Krebs no músculo ativo, em contração.
- Por isso, boa parte do piruvato é convertido em lactato.
- O lactato é enviado para o sangue.



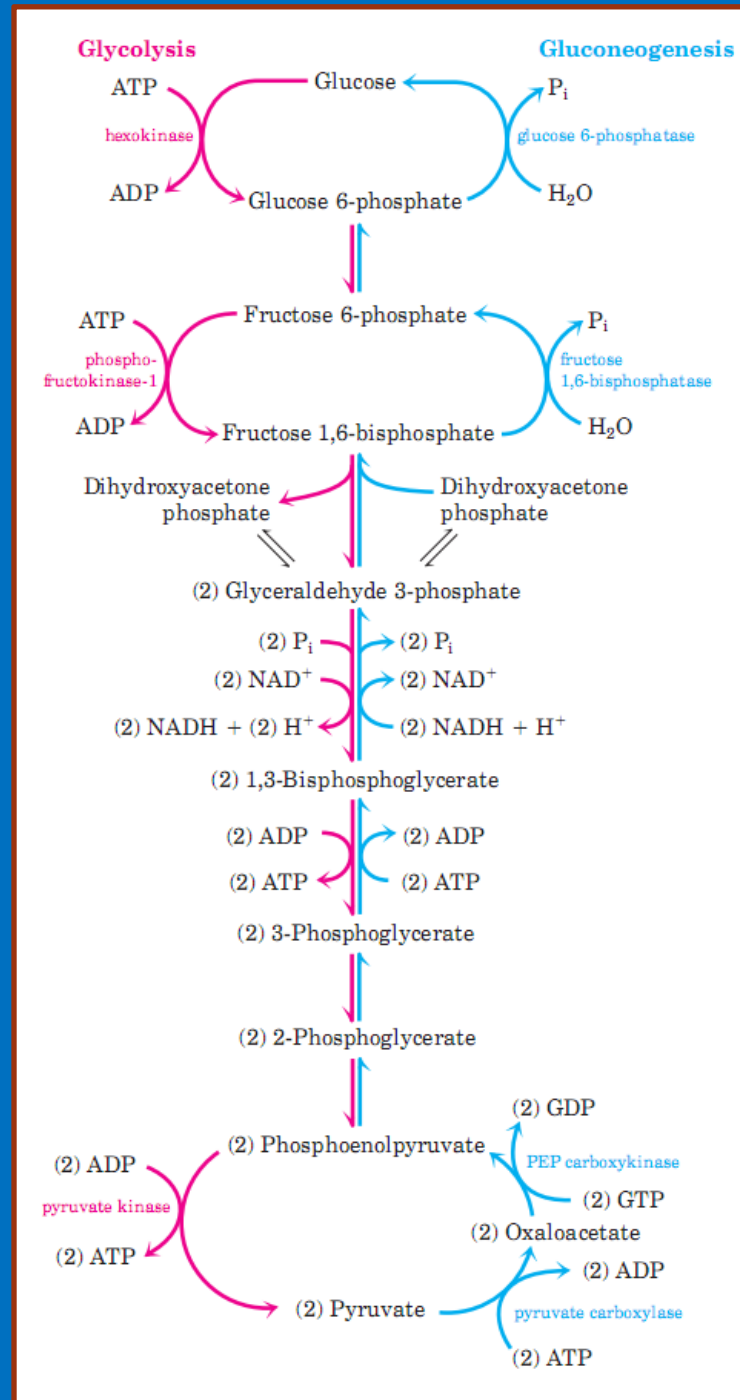
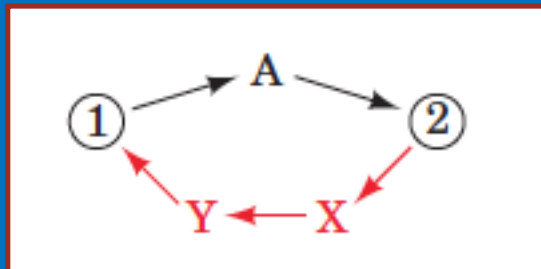
O que é, e para que serve a gliconeogênese.

- A medida que a concentração circulante de glicose diminui e os níveis de glicogênio se esgotam, a gliconeogênese pode suprir a demanda de glicose.
- Por exemplo, durante exercícios físicos prolongados, o lactato produzido no músculo é convertido a glicose no fígado.
- Lactato, aminoácidos (alanina) e glicerol são as principais fontes de carbono para a síntese da glicose.














A gliconeogênese

- A gliconeogênese e a glicólise NÃO são vias idênticas correndo em direções opostas.
- Elas compartilham 7 das 10 reações (reversíveis).
- As 3 reações restantes, controlam a direção das duas vias.



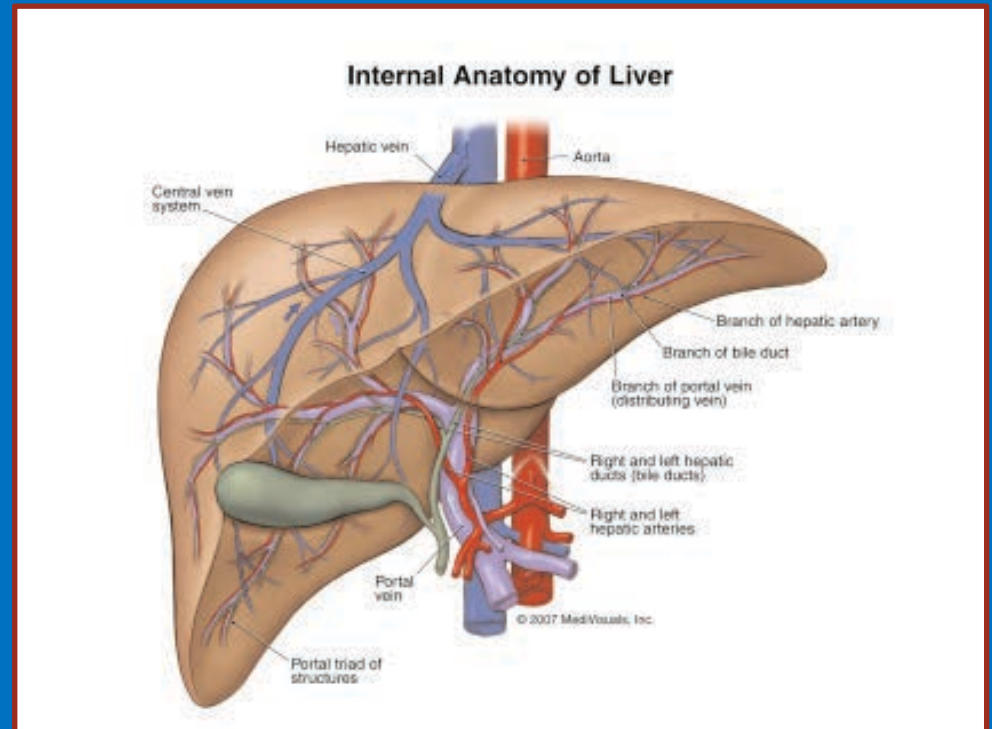
O metabolismo nos diferentes órgãos

- Os diferentes órgãos e tecidos do nosso corpo tem funções específicas.
- Músculo, são responsáveis pelo movimento – grande demanda energética (ATP).
- Cérebro, pelo controle do corpo e consciência (raciocínio).
- O rim, produção de urina, excreção, controle hídrico.
- O fígado, por sua vez, é um centro importante do metabolismo.

Organ System	Major Functions
 Integumentary system	Protective membrane, temperature regulator, and sensory receptor.
 Skeletal system	<i>Framework and Movement:</i> Shape, support, protection, and storage place for minerals. Movement is made possible through joints.
 Muscular system	<i>Framework and Movement:</i> Muscles produce movement, maintain posture, and produce heat.
 Nervous system	<i>Communication and Control:</i> The nervous system transmits impulses, responds to change, is responsible for communication, and exercises control over all parts of the body.
 Endocrine system	<i>Communication and Control:</i> The glands of the endocrine system produce hormones, chemical messengers, that provide for communication and control over various parts of the body.
 Cardiovascular system	<i>Transportation and Immunity:</i> Transports oxygen and carbon dioxide, delivers nutrients and hormones, and removes waste products.
 Blood and the Lymphatic system	<i>Transportation and Immunity:</i> Transports oxygen and carbon dioxide, chemical substances and cells that act to protect the body from foreign substances. The lymphatic system stimulates immune response, protects the body, and transports proteins and fluids.
 Respiratory system	<i>Distribution and Elimination:</i> Furnishes oxygen for use by individual tissue cells and removes their gaseous waste product, carbon dioxide.
 Digestive system	<i>Distribution and Elimination:</i> Digestion, absorption, and elimination.
 Urinary system	<i>Distribution and Elimination:</i> Produces urine, transports urine and eliminates urine. The kidneys help maintain electrolyte, water, and acid-base balance of the body.
 Reproductive system	<i>Cycle of Life:</i> Responsible for sexual characteristics of the male and/or female. Proper functioning ensures survival of the human race.

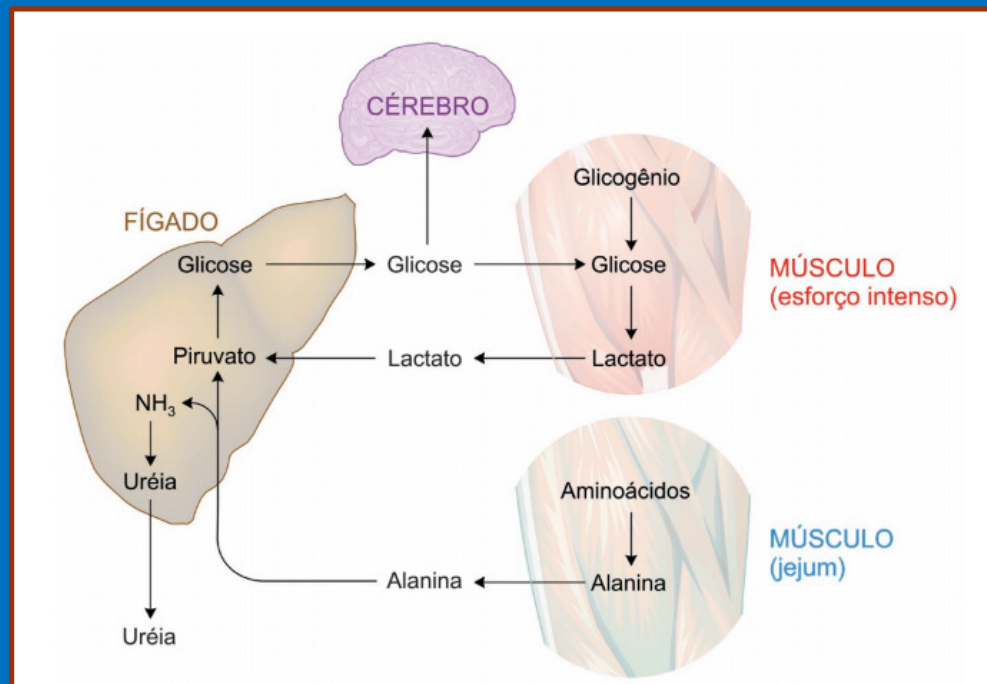
O fígado é um órgão central no metabolismo

- O fígado é um centro importante do metabolismo.
- É um órgão vital.
- É responsável pela degradação das células vermelhas do sangue, síntese das proteínas do soro.
- O fígado, controla a glicemia sanguínea.



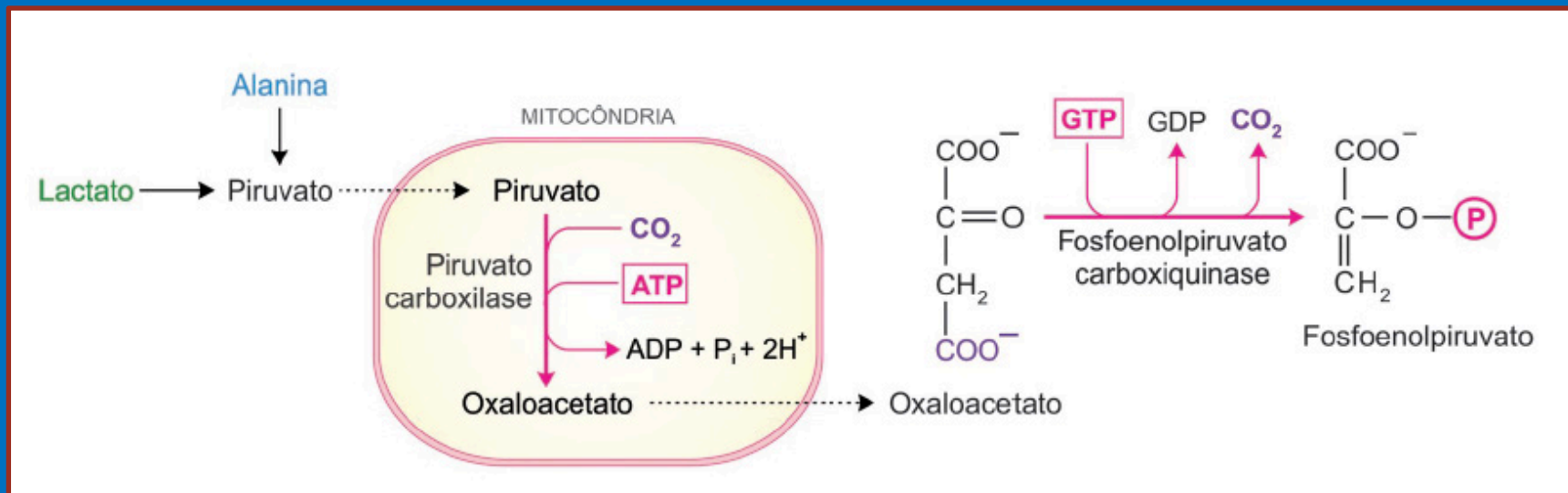
A gliconeogênese ocorre no fígado

- Em humanos, a gliconeogênese é restrita ao fígado e ao rim.
- O fígado é o principal tecido que sintetiza glicose.
- Por isso, as enzimas do fígado se comportam de forma diferente de outros tecidos.
- Ou seja, elas podem ser ligadas ou desligadas diferentemente das enzimas do músculo, por exemplo.

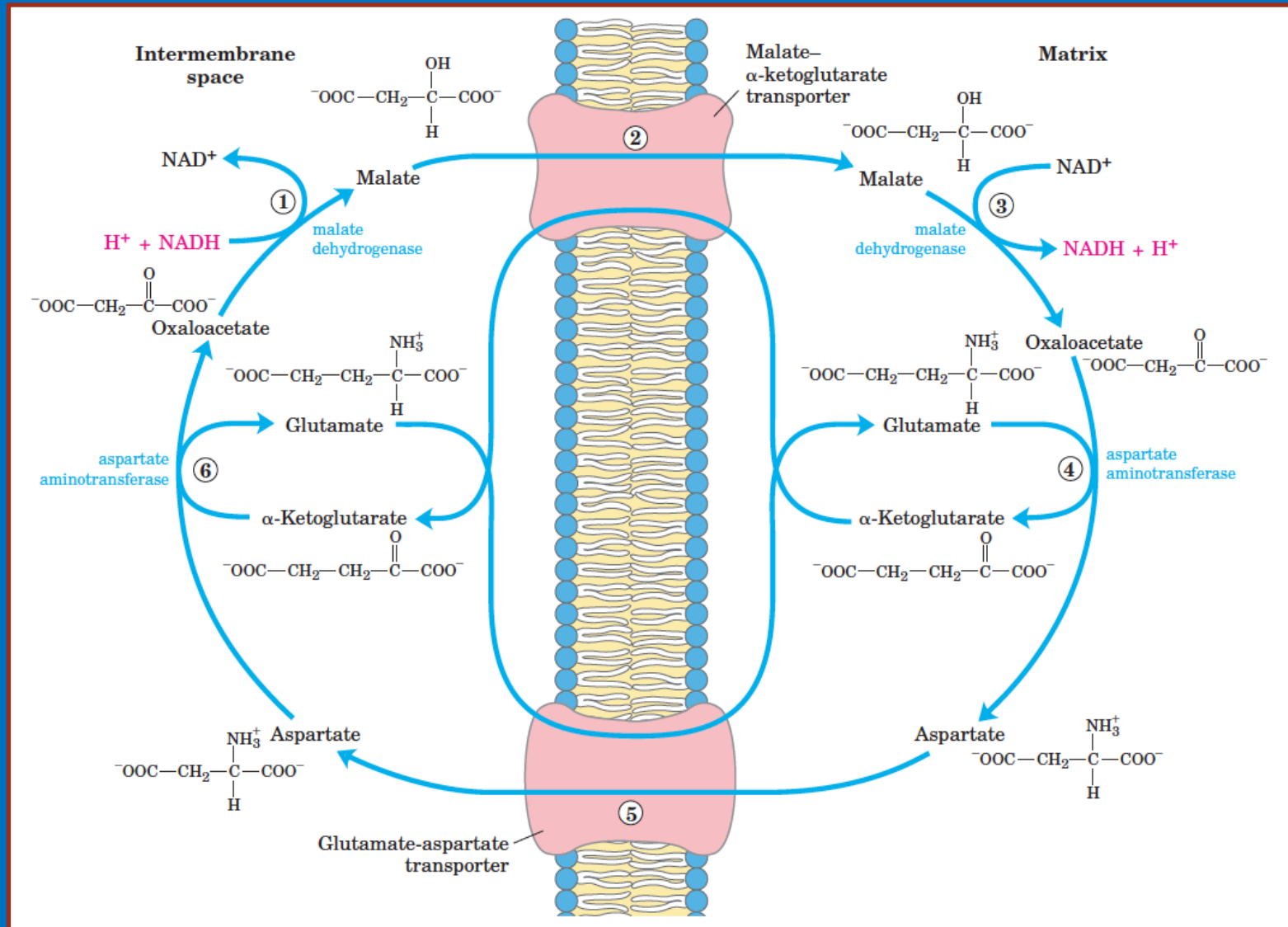


Conversão piruvato a fosfoenolpiruvato transfere NADH para o citossol

- A conversão de fosfoenolpiruvato a piruvato é irreversível.
- Por isso, obter fosfoenolpiruvato a partir de piruvato, são necessárias reações alternativas.
- Todas elas passam pela mitocôndria, onde o piruvato é transformado em oxaloacetato.

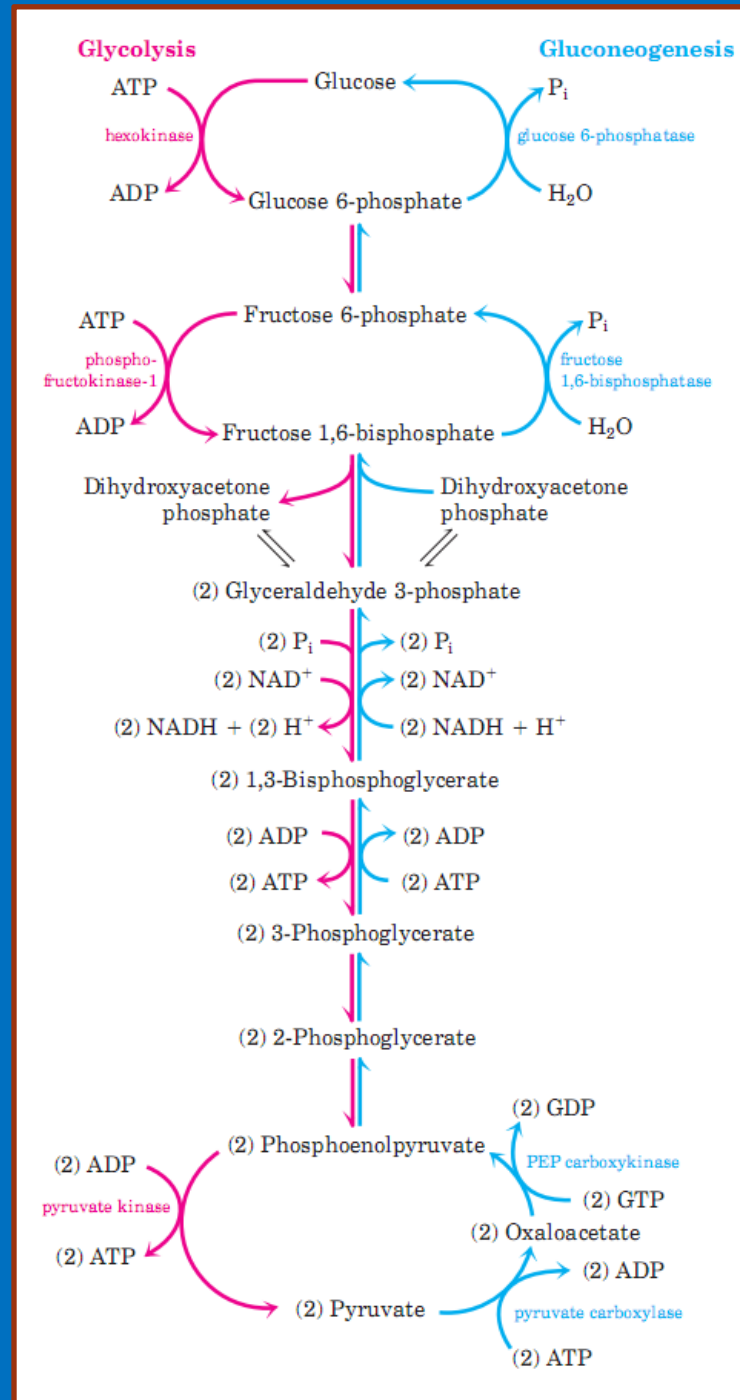


O NADH não atravessa a membrana mitocondrial



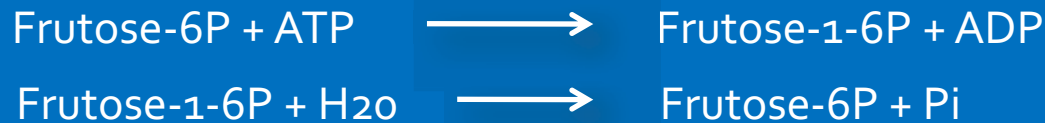
As etapas finais da gliconeogênese são catalisadas por 2 enzimas

- A conversão da frutose-1-6-bisfosfato em frutose-6-fosfato é feita pela Frutose-1-6-bisfosfatase (FBFos-1).
- A glicose-6-fosfato é então convertida em glicose pela ação da glicose-6-fosfatase.



A glicólise e a gliconeogênese são muito bem controladas

- Se ambas as vias funcionassem ao mesmo tempo, o resultado seria gasto de ATP e produção de calor.
- Por exemplo, as reações catalisadas pelas enzimas fosfofrutoquinase e pela frutose-1-6-bisfosfatase são:



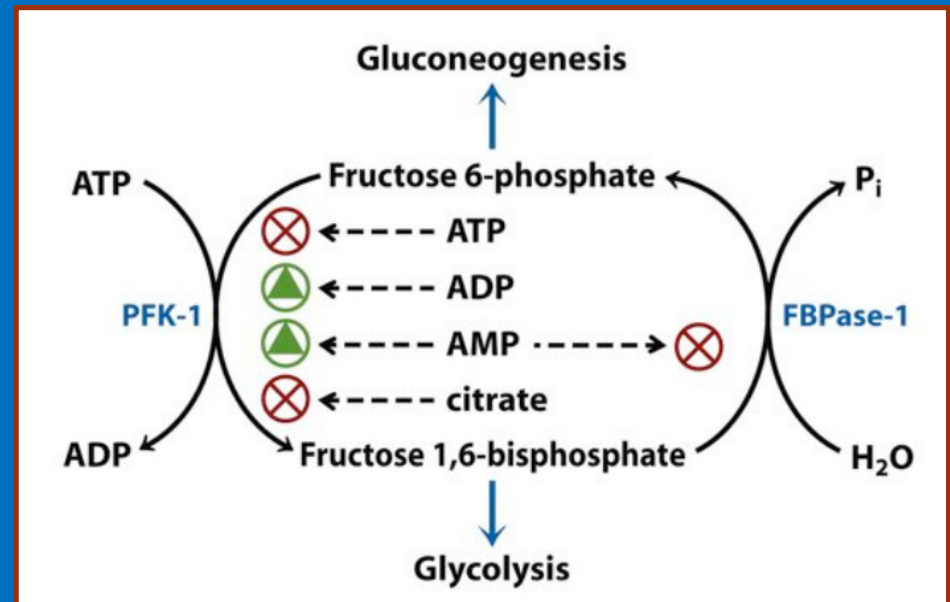
- Somadas, o resultado seria:



(ciclo fútil)

A fosfofrutoquinase é uma enzima central na regulação do metabolismo da glicose

- A fosfofrutoquinase (PFK-1) é ativada por ADP e AMP.
- E inibida por ATP e pelo íon citrato, que vasa da mitocôndria quando os precursores do ciclo de Krebs estão em alta concentração.
- Por outro lado, quando a carência energética (\uparrow AMP), a frutose-1-6-bisfosfatase é inibida.



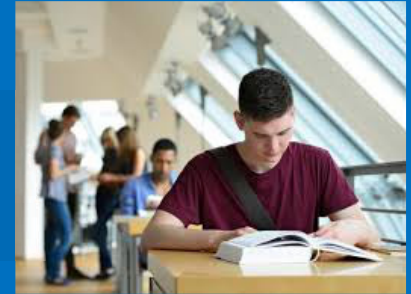
Regulação alostérica por AMP da gliconeogênese

- A fosfofrutoquinase-1 é sensível à concentração de AMP.
- Com a demanda por energia no músculo, o ADP formado é convertido a ATP pela ação da **adenilato quinase**:



- A concentração de AMP geralmente é baixa, mas pode subir rapidamente com a atividade muscular.
- O AMP se liga a PFK-1 ativando-a e à FBPase-1, inativando-a .

ATP



ATP
+
ADP

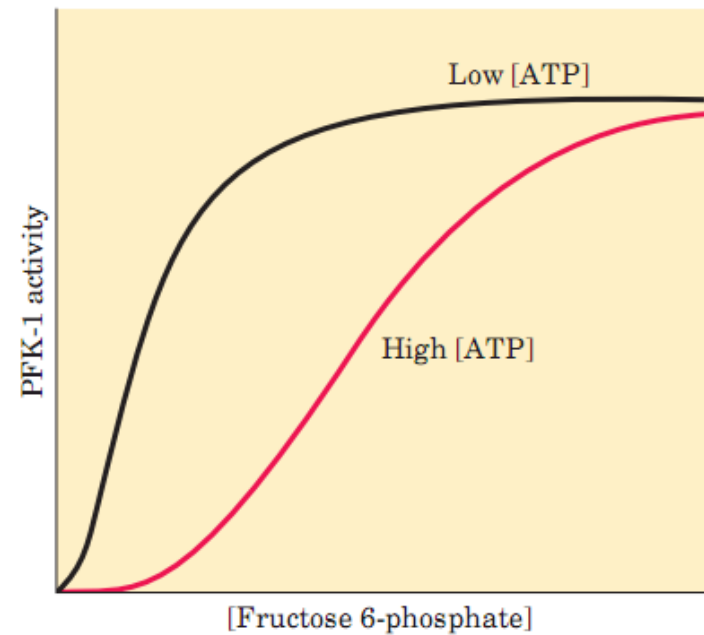
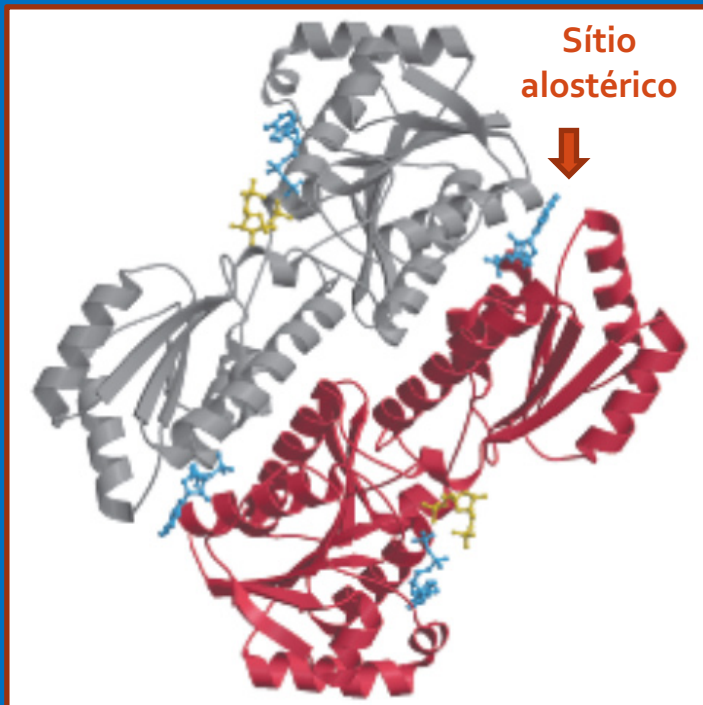


ADP
+
AMP

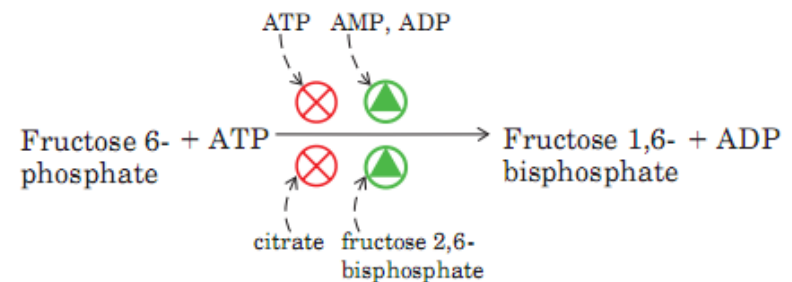


Atividade da PFK na presença de ATP

- O Km da fosfofrutoquinase varia com concentração de ATP e outros inibidores alostéricos.

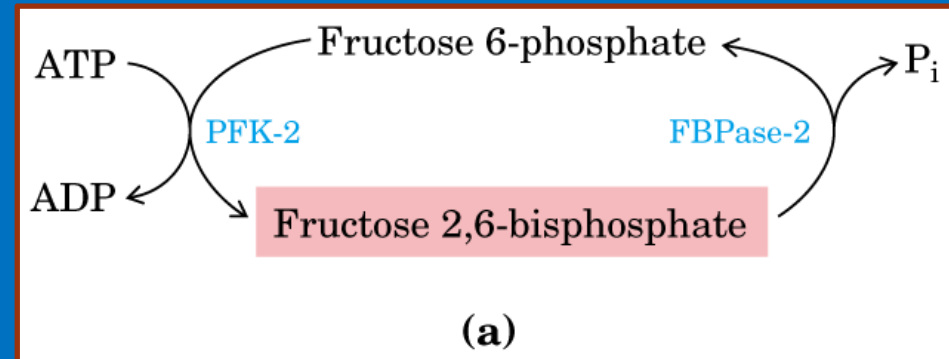


(b)

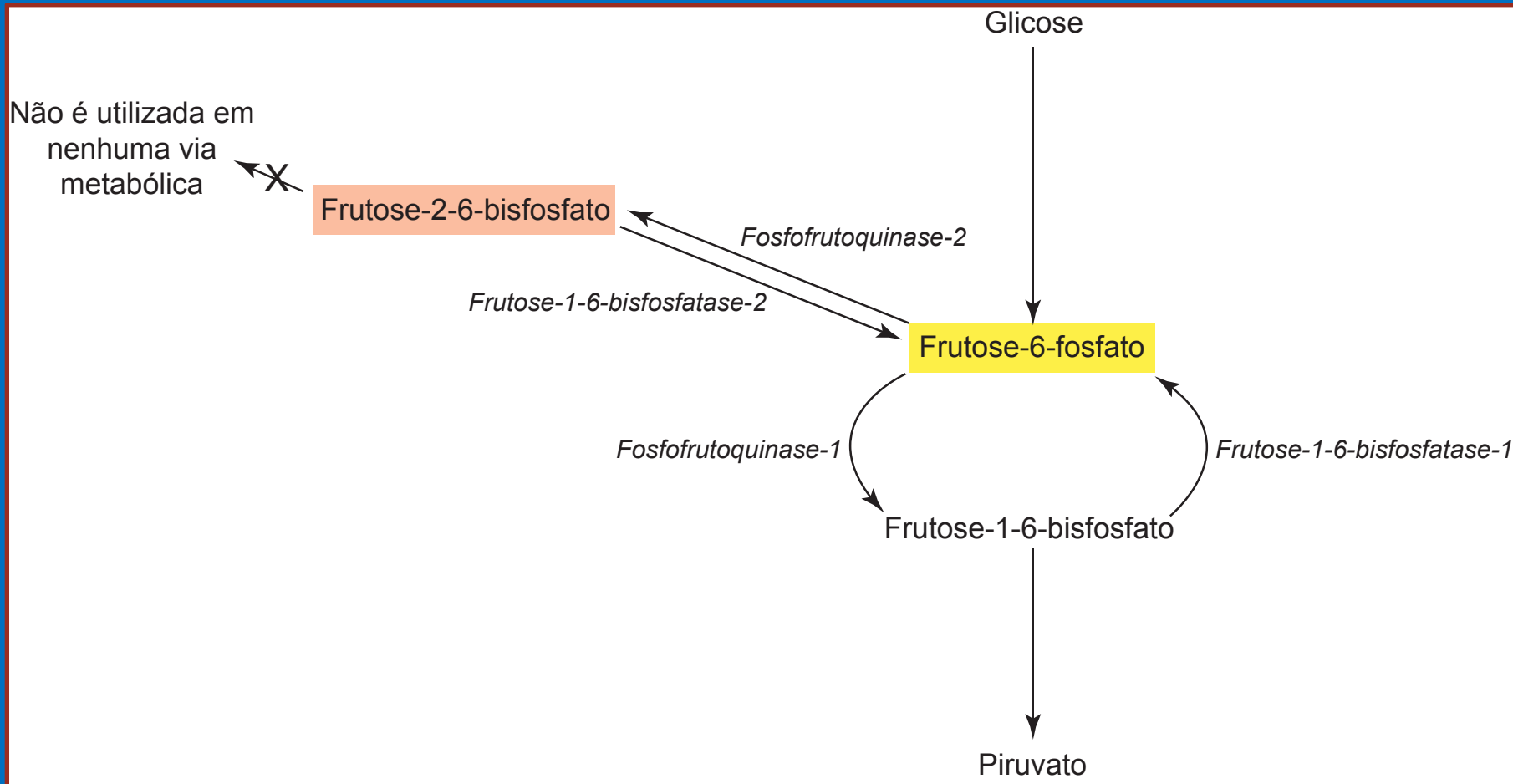


A neoglicogênese é modulada pela frutose-2-6-bisfosfato

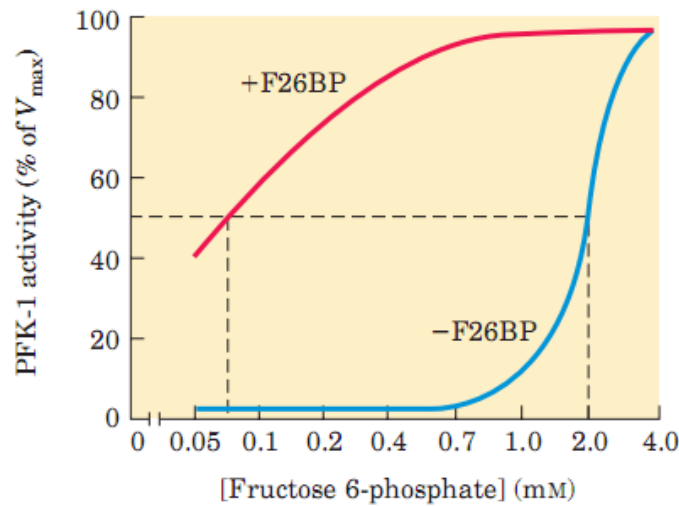
- A frutose-2-6-bisfosfato é um importante regulador das vias glicolítica e gliconeogênica.
- A frutose-2-6-fosfato é formado pela ação da fosfofrutoquinase-2 (PFK-2).
- A frutose-2-6-fosfato não é utilizada em nenhuma via metabólica.
- A frutose-2-6-fosfatase é convertida, novamente, em frutose-6-fosfato pela enzima frutose-2-6-bisfosfatase (FBPase-2)



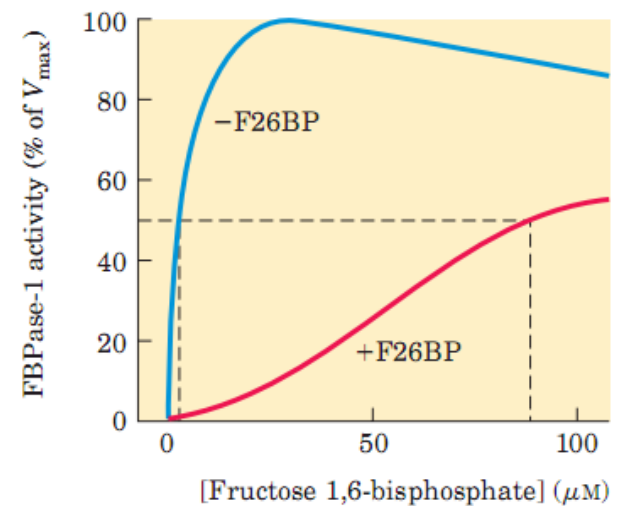
A frutose-2-6-bisfosfato não é substrato para outras em vias metabólicas



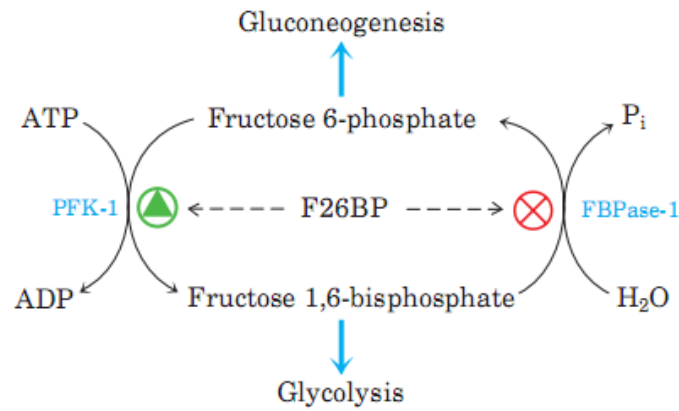
A Frutose-2-6-bisfosfato é regulador alostérico de ambas as enzimas, PFK-1 e PFK-2



(a)

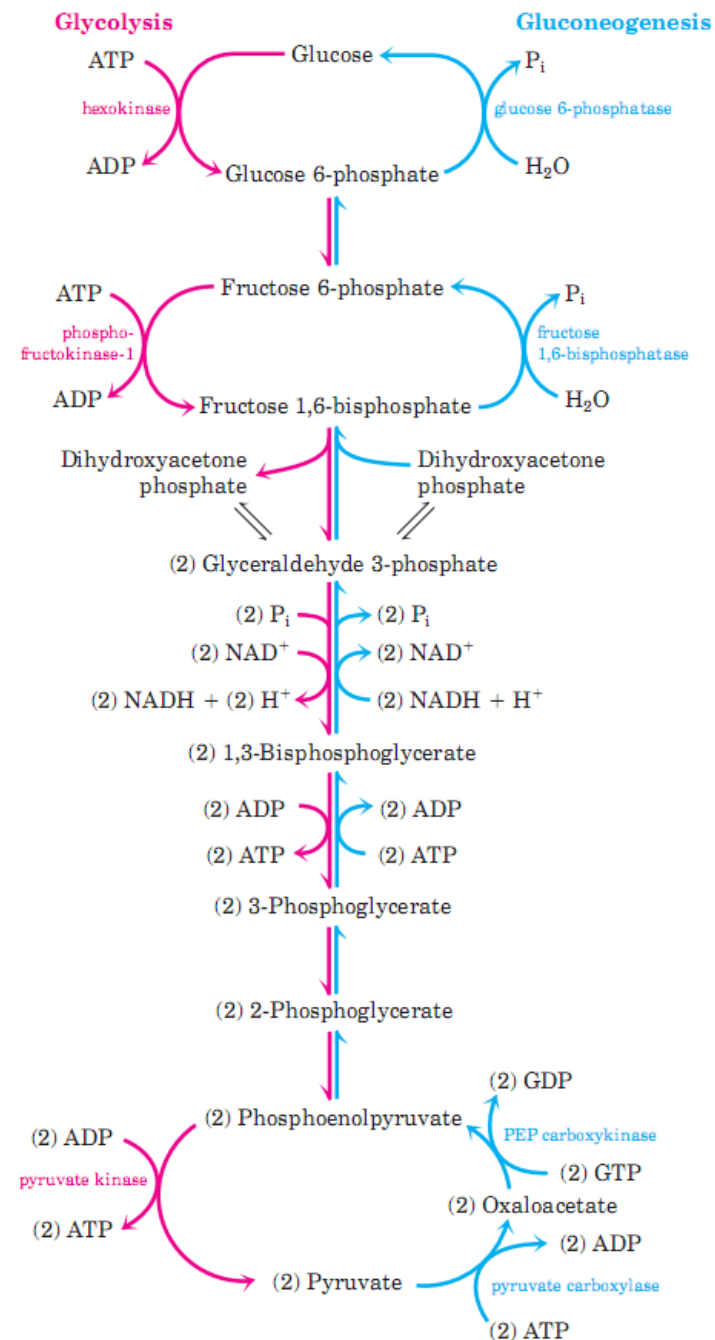


(b)



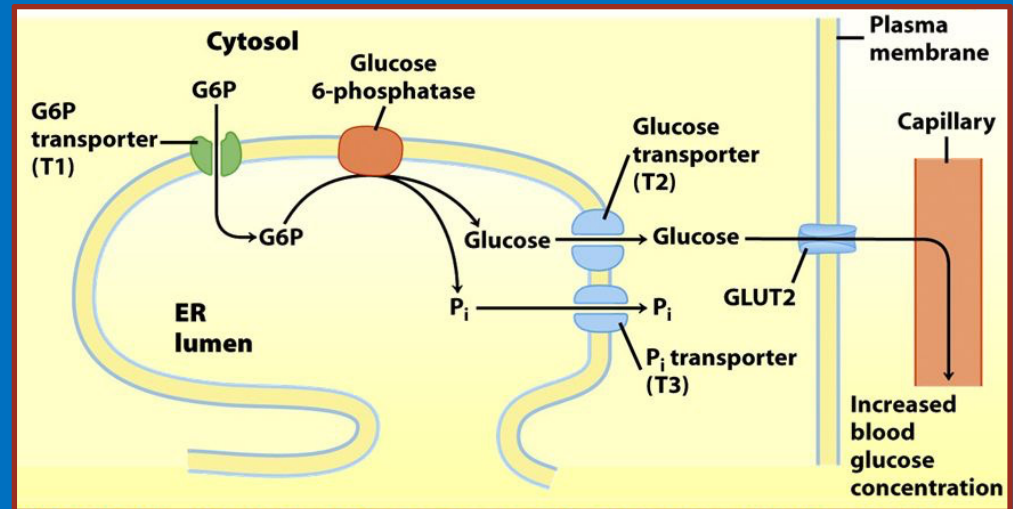
A enzima glicose-6-fosfatase não é produzida no músculo

- A conversão de glicose-6-fosfato a glicose é feita apenas no fígado.
- Isto permite que a glicose seja liberada na circulação sanguínea.
- O músculo, que precisa da glicose para sua atividade, não produz esta enzima.



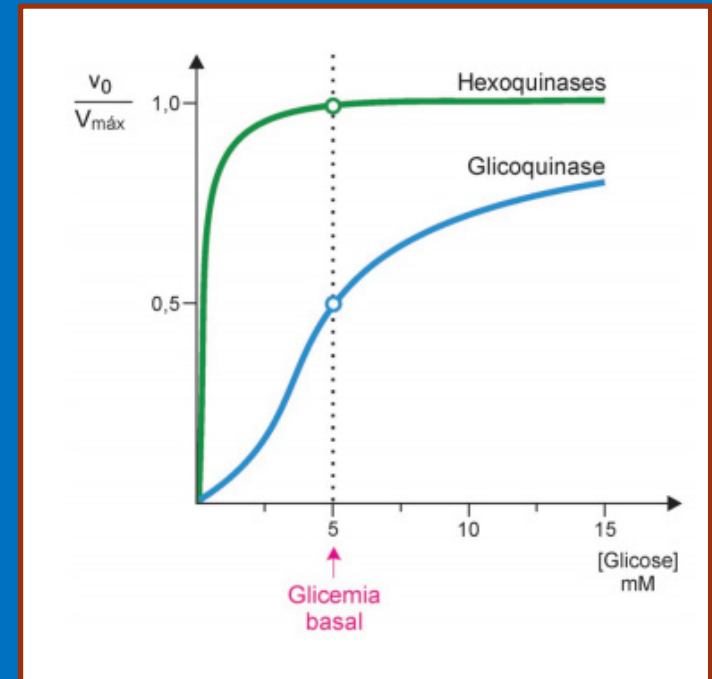
A enzima glicose-6-fosfatase não é produzida no músculo

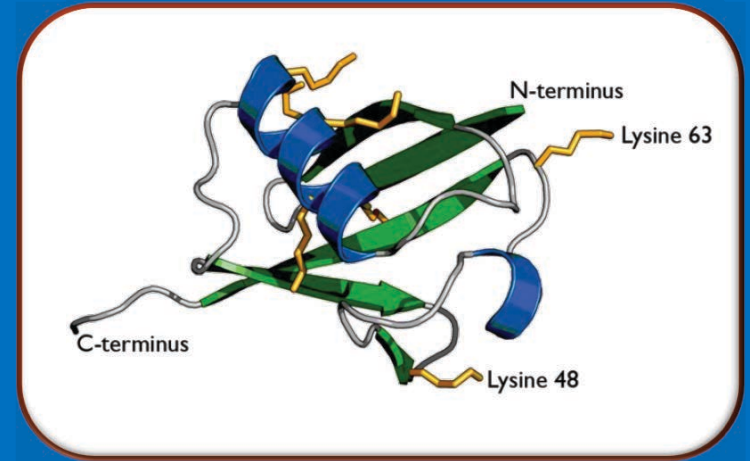
- Somente o fígado pode desfosforilar a glicose e jogá-la de volta para a circulação sanguínea
- Desta forma, o fígado auxilia a manter a concentração de glicose no sangue



Isoenzimas: hexoquinases e glicoquinase

- A glicoquinase tem um K_m muito mais baixo do que as outras hexoquinases.
- A glucoquinase é produzida apenas no fígado. Isso permite que o fígado utilize a glicose de acordo com sua disponibilidade no sangue.
- Outra característica importante, é que as hexoquinases são inibidas pelo produto controlando, desta forma, a velocidade da via glicolítica.
- Já a glicoquinase hepática, não é inibida pelo produto e trabalha num velocidade proporcional à concentração de glicose sanguínea.





METABOLISMO DO GLICOGENÂO

20-OUT-2017

Curso de Bioquímica – Biologia Noturno

QBQ-0230

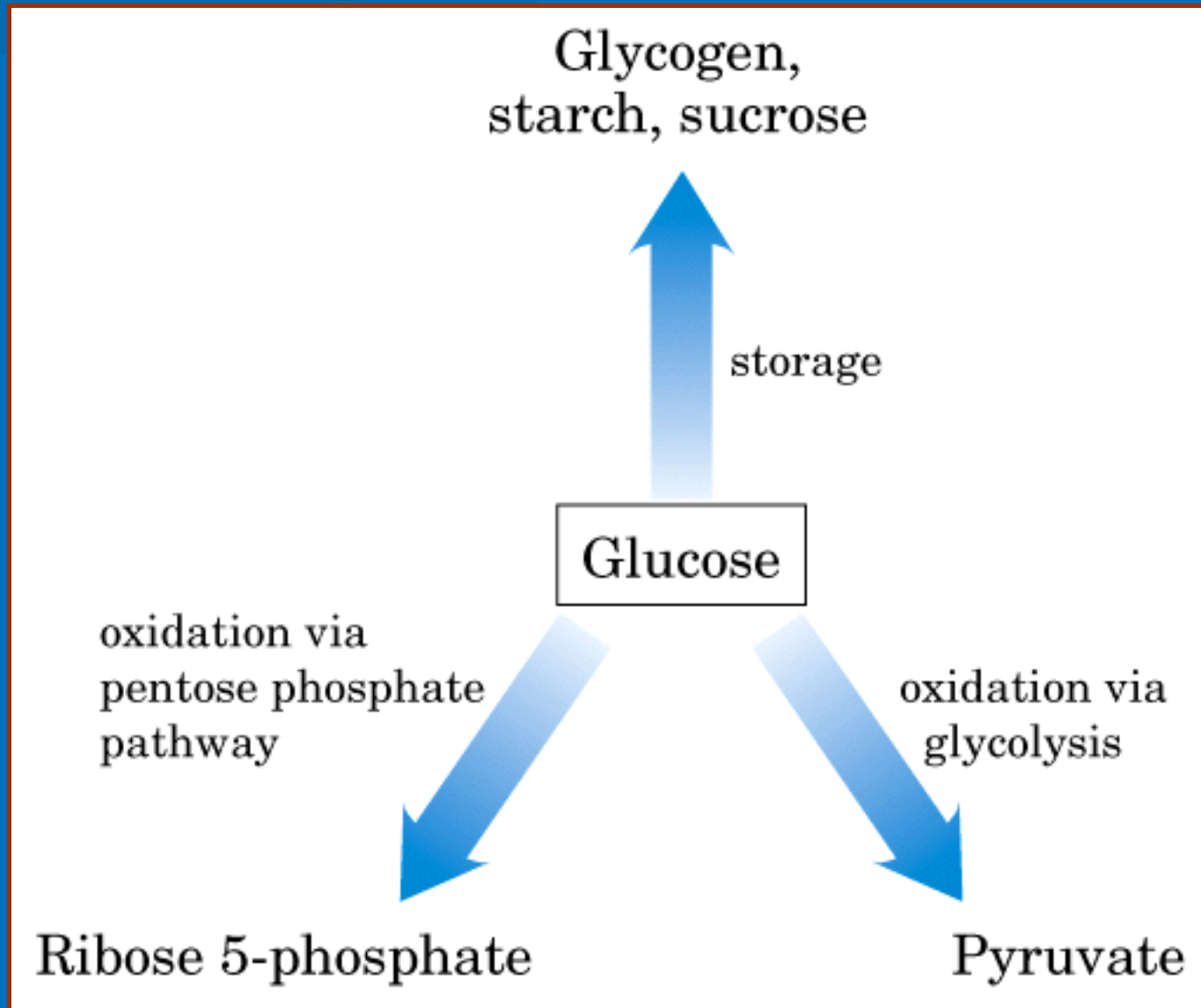
Reservas energéticas do organismo

- Num organismo vertebrado, existem várias reserva nutricional.
- O tecido adiposo armazena gordura na forma de triacilglicerídios que podem ser degradados a Acetil-CoA para produção de NADH e ATP através da fosforilação oxidativa (requerem oxigênio).
- A glicose é, também, uma importante fonte de energia no organismo.
- Um homem adulto típico consome cerca de 160g de glicose por dia, dos quais 120g são usados pelo cérebro.
- A glicose é a principal fonte de energia para a produção rápida de ATP.
- **A glicose pode ser armazenada no organismo na forma de um polímero chamado de glicogênio.**



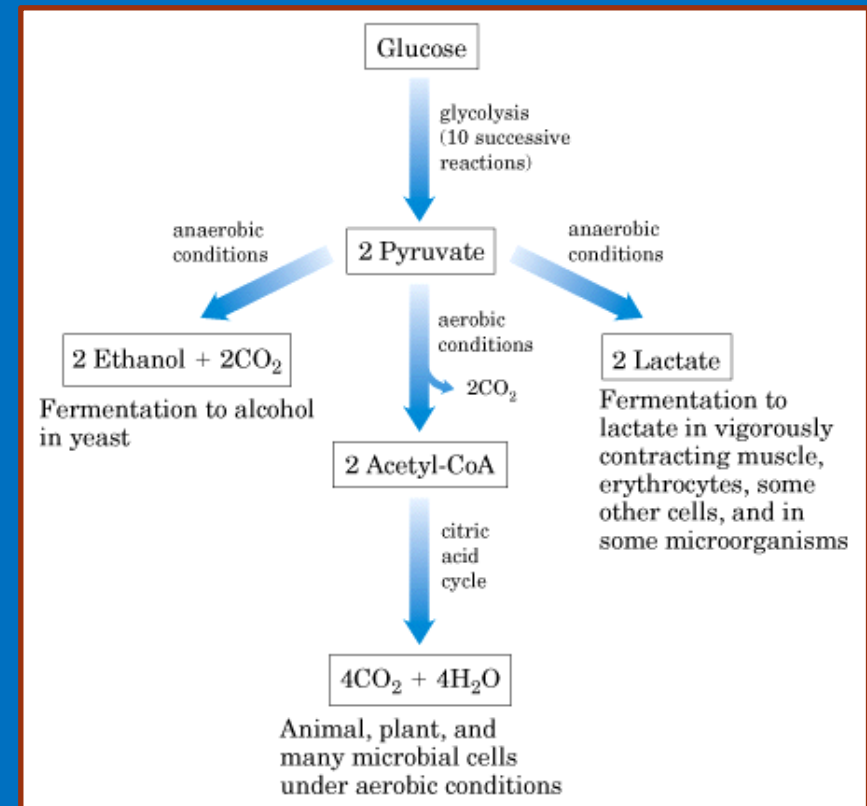
Por que a glicose?

Ao contrário dos ácidos graxos, glicose gera ATP na ausência de oxigênio



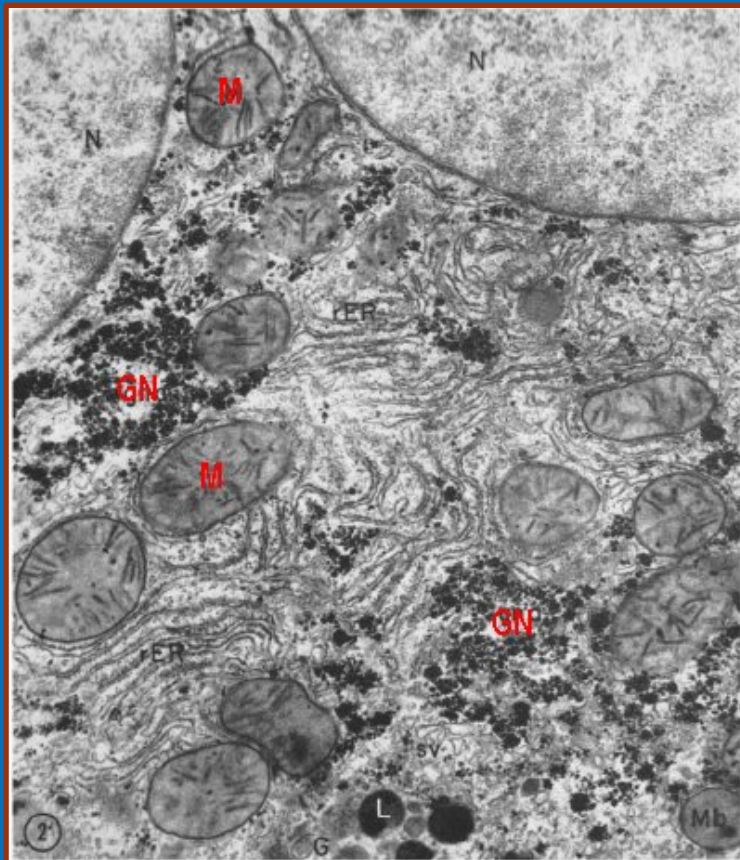
Em anaerobiose, a glicose é a principal fonte de ATP

- Um organismo consome >150g de glicose por dia
- Produz > 50 kg de ATP por dia
- Uma célula não tem glicose 'livre' suficiente para seu consumo (segundos ou minutos)
- A glicose é a única fonte capaz de produzir ATP na ausência de oxigênio

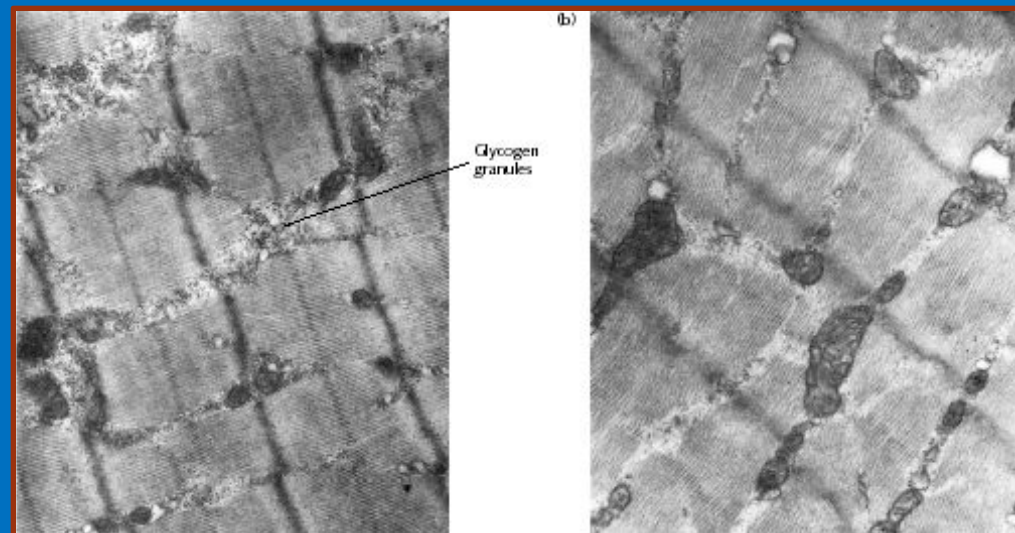


O glicogênio

Grânulos de glicogênio hepático



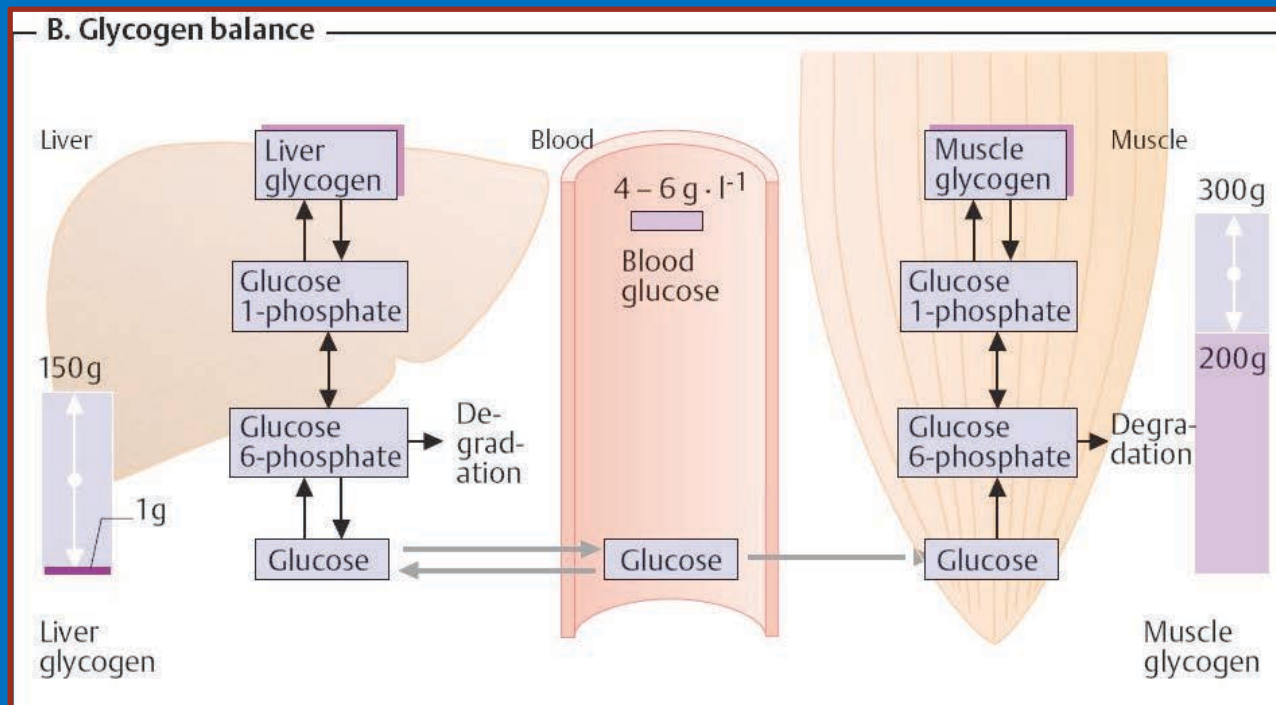
- Após as refeições, o excesso de glicose é armazenado na forma de glicogênio.
- Entre as refeições, o glicogênio armazenado serve para manter a glicemia no organismo (sangue).
- O glicogênio é armazenado no fígado, músculo e nos rins.
- Pode chegar a 10% do peso do fígado (~100g) e 1-2% do peso do músculo (~300g).



Grânulos de glicogênio muscular

A importância do glicogênio na homeostase e fisiologia muscular

- O glicogênio hepático e o muscular tem diferentes destinos no organismo.
- O glicogênio hepático armazenado é liberado para manter a glicemia no sangue.



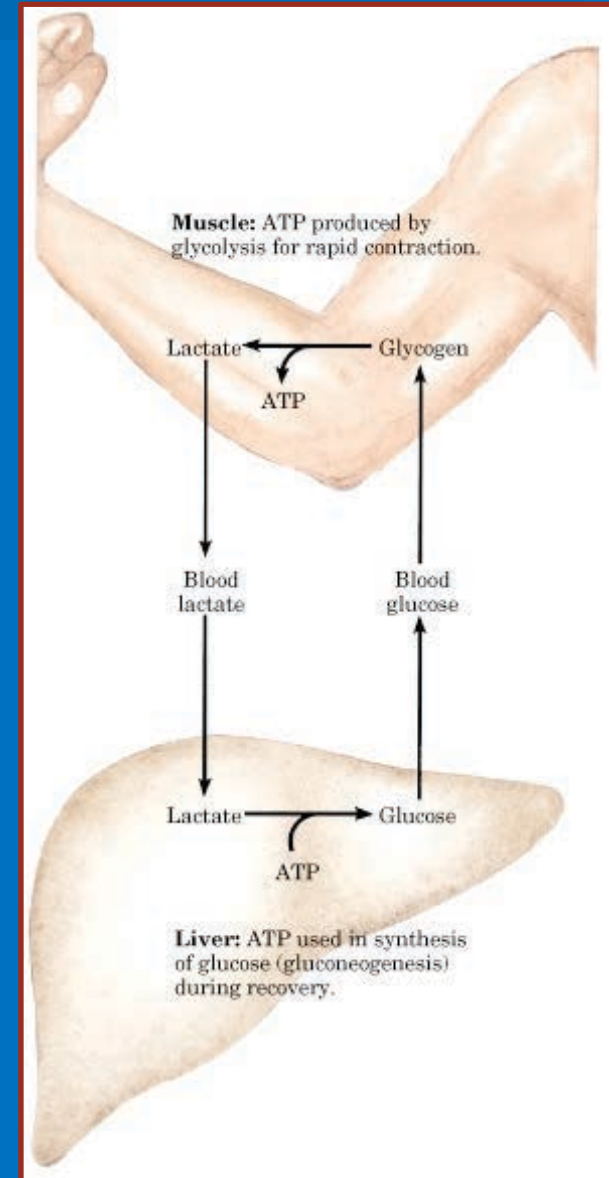
A bioquímica do exercício!

- Corredores de maratonas comumente se alimentam bem no dia anterior
- Eles comem alimentos ricos em amido (glicose)
- Batatas, macarrão, arroz, etc.
- Desta forma, eles carregam o seus glicogênios musculares para a corrida



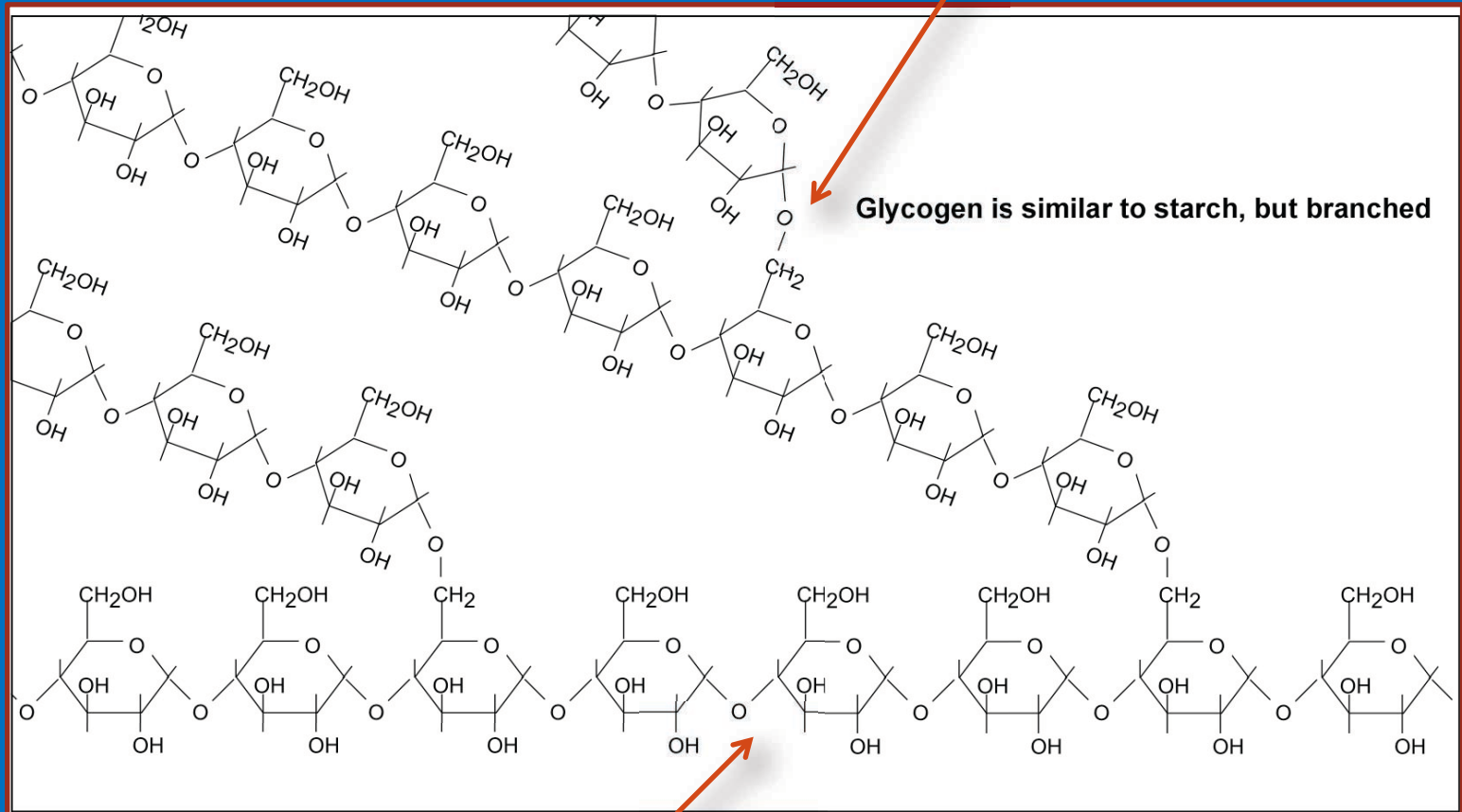
A importância do glicogênio na homeostase e fisiologia muscular

- O glicogênio muscular é utilizado para obtenção de energia 'rápida':
 - A) Em atividade física intensa o glicogênio é degradado a lactato;
 - B) Em atividade física moderada, o glicogênio é a principal fonte de piruvato.



A estrutura da molécula de glicogênio

Ligação glicosídica $\alpha(1-6)$



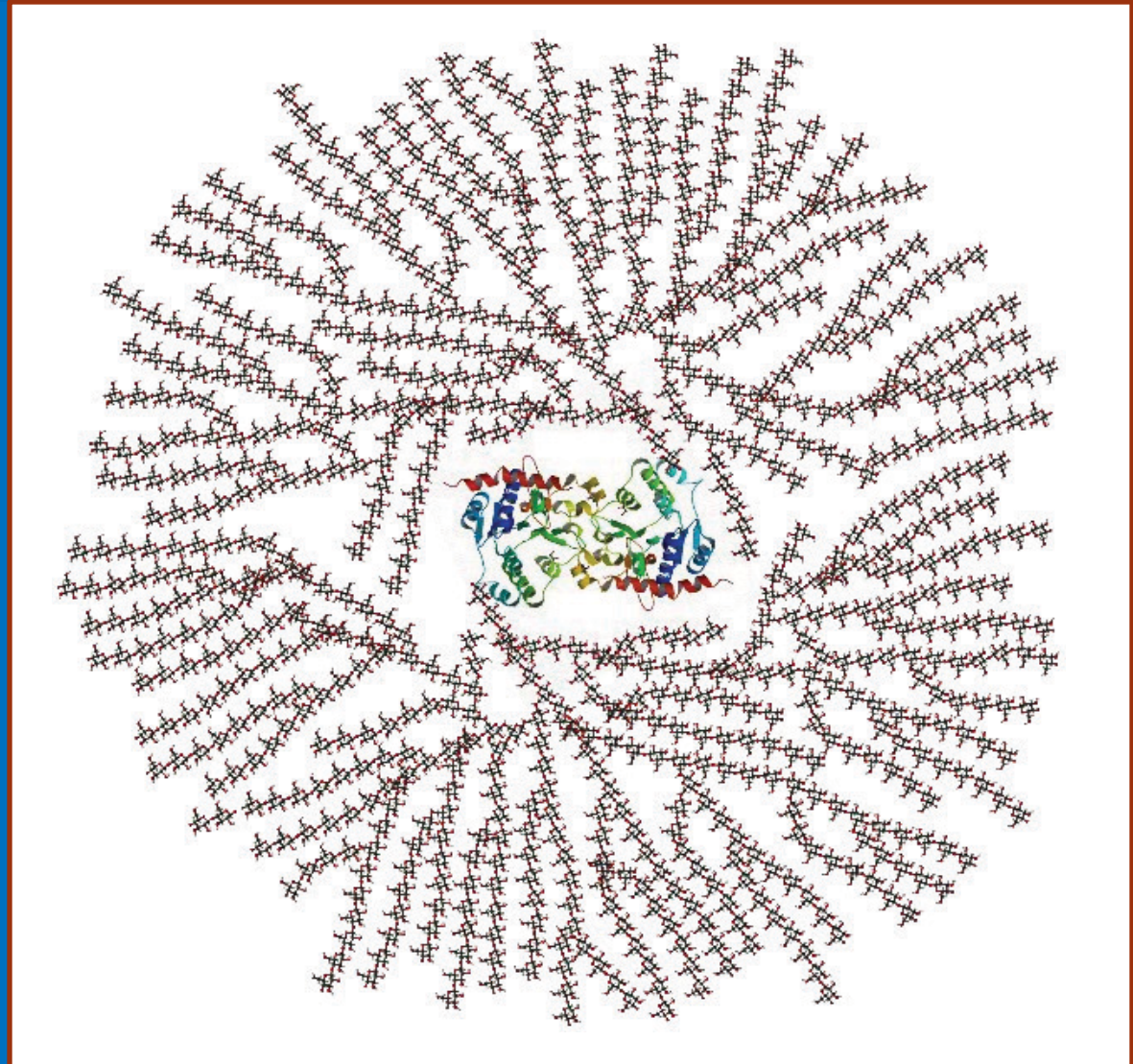
Glycogen is similar to starch, but branched

Ligação glicosídica $\alpha(1-4)$

A estrutura da molécula de glicogênio

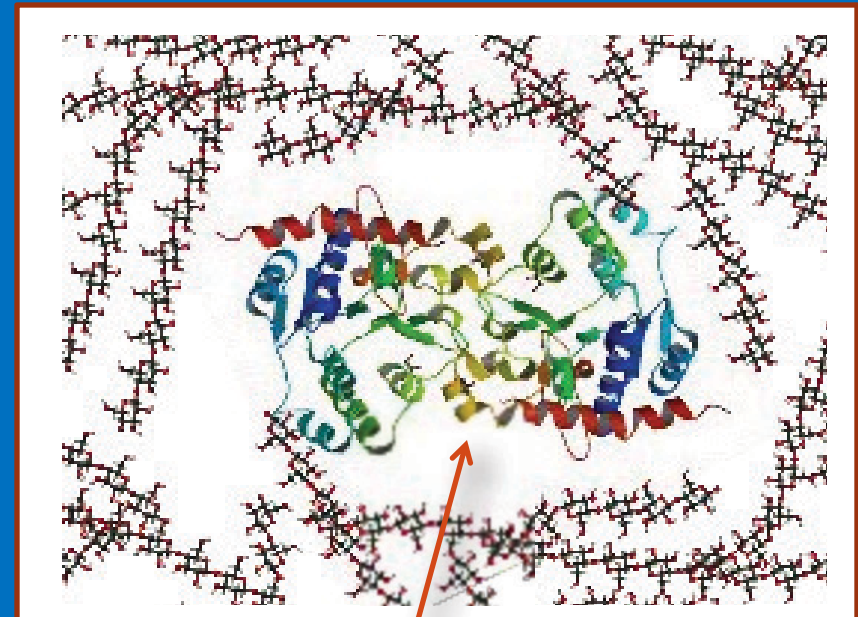
A polimerização da glicose resolveu o problema de osmolaridade para armazenar grandes quantidades de glicose.

No fígado, se toda a glicose armazenada como glicogênio (~100g) estivesse solúvel no citoplasma, isto equivaleria a 0.4M. Na forma de glicogênio é apenas 0.01 μ M.



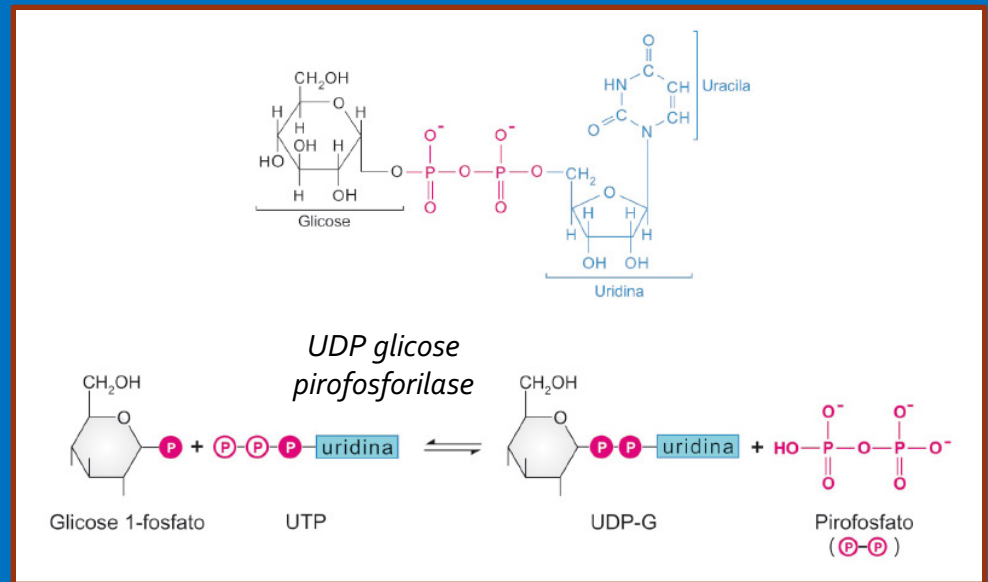
A síntese do glicogênio

- A síntese e a degradação do glicogênio é muito bem regulada.
- As enzimas que participam do processo de síntese e de degradação ficam dentro dos grânulos de glicogênio.
- A síntese do glicogênio é feita pela via da glicogênese e requer uma molécula de glicogênio como 'primer', uma cadeia iniciadora.
- Quando não houver glicogênio para dar início à glicogênese, a síntese começa a partir de uma proteína chamada glicogenina.

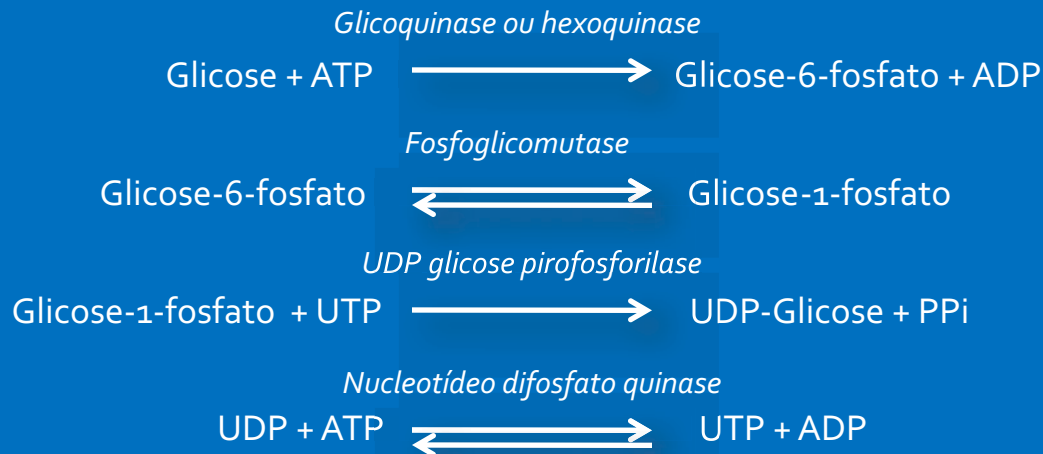


Glicogenina

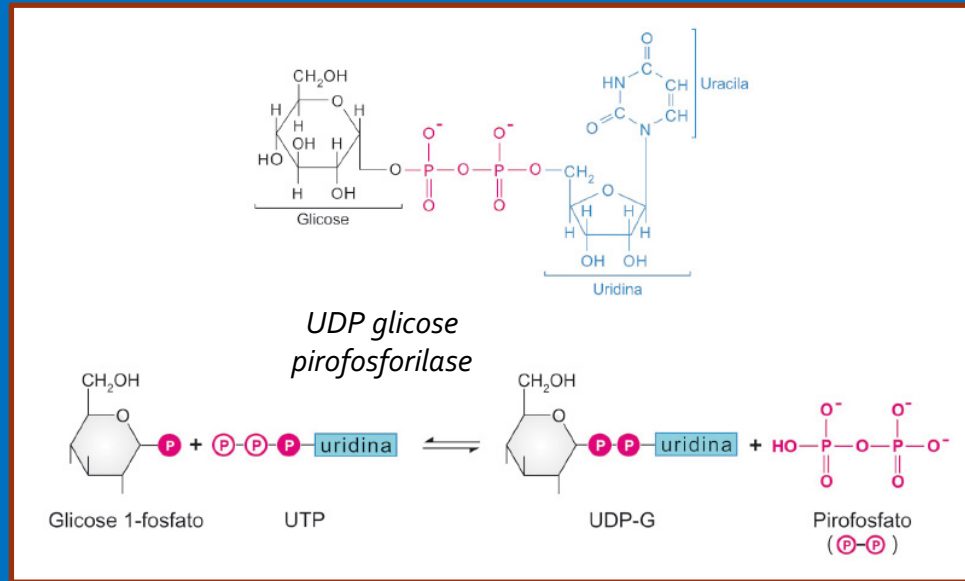
A glicose precisa ser ativada a UDP-glicose



- A glicose precisa ser primeiro, ativada pela adição de um nucleotídeo de uracila (UDP-glicose, uracila difosfato glicose) com um gasto total de 2 ATPs por unidade de glicose.

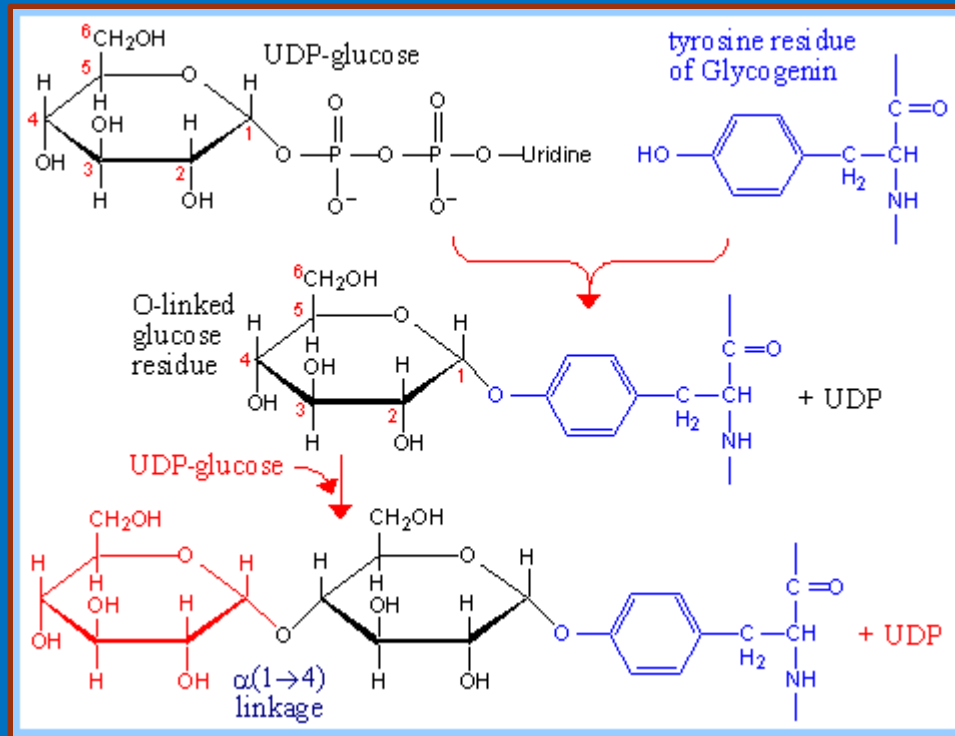


A hidrolise do pirofosfato



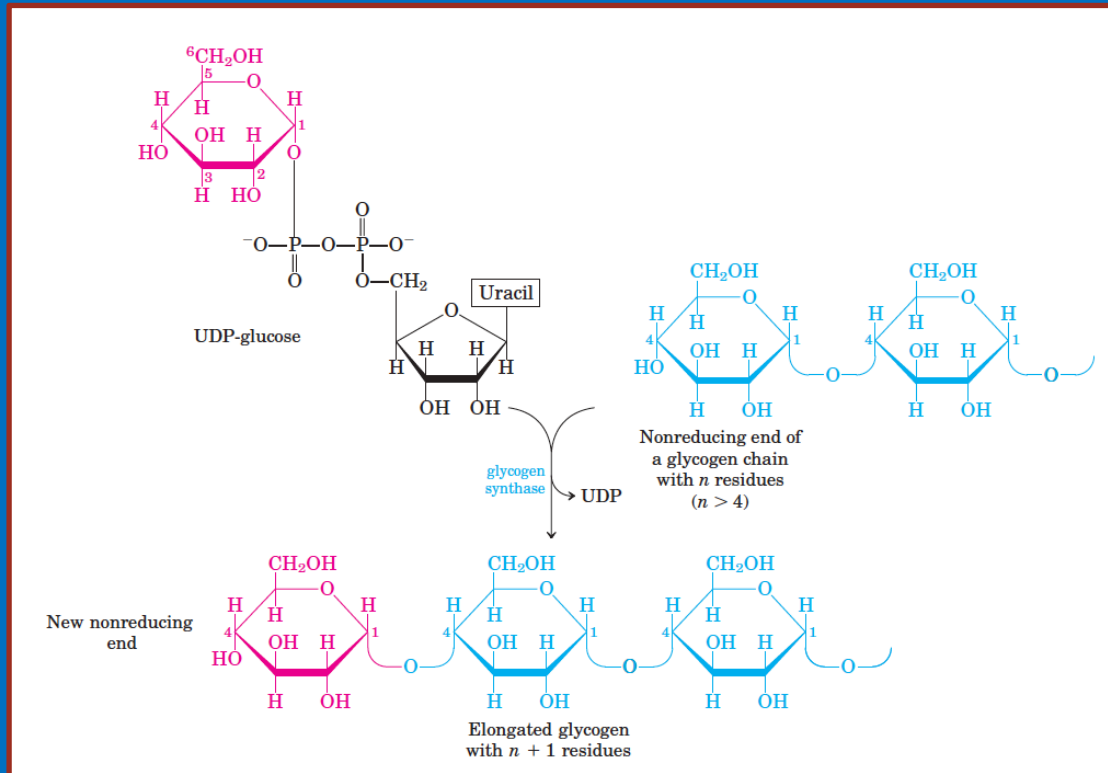
- A hidrolise do pirofosfato pela enzima pirofosfatase torna a reação irreversível.
- A pirofosfatase é produzida por todas as células.

Glicogenina



- Quando não há glicogênio disponível para o início da síntese, a glicogenina entra em ação. Essa enzima tem duas atividades: (a) de transferase que promove a transferência de uma molécula de UDP-glicose para um grupo $-\text{OH}$ da cadeia lateral de seu resíduo de tirosina-193 (Tyr^{193}) e (b) de extensora, adicionando mais 7 moléculas de glicose a partir da UDP-glicose.

A glicogênio sintase e a enzima ramificadora continuam a síntese

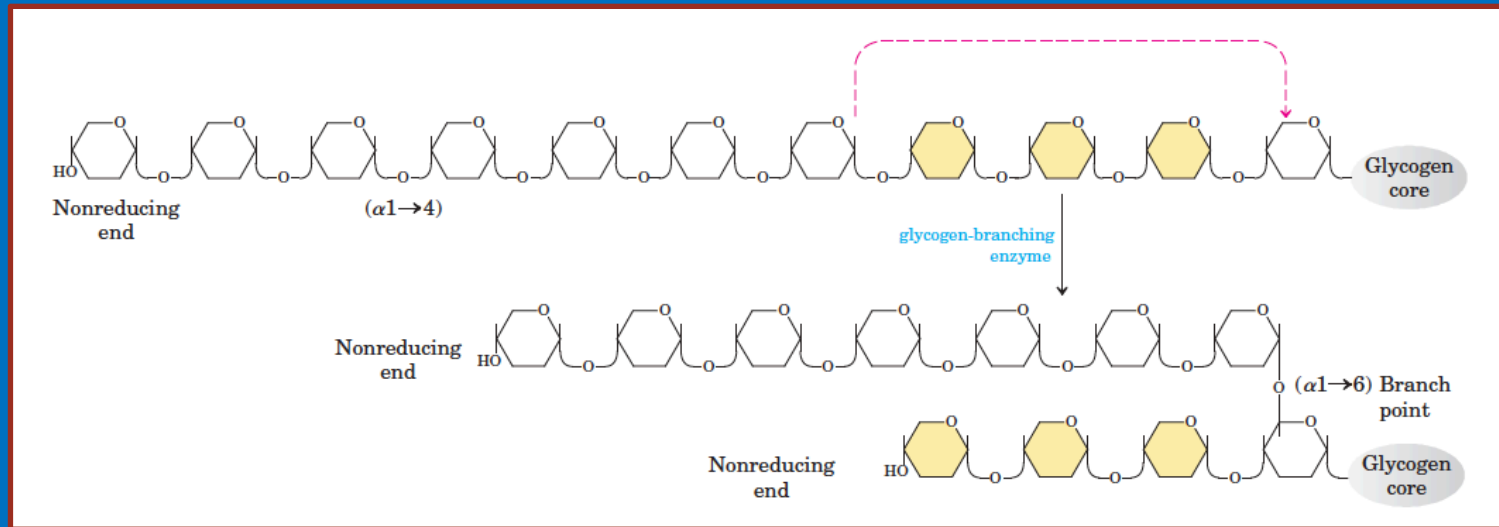


A glicogênio sintase necessita de pelo menos 4 unidades de glicose

A glicogênio sintase não adiciona resíduos com ligação $\alpha(1-6)$. Essa reação é catalizada pela enzima glicosil-(4-6)-transferase

- Quando não há glicogênio disponível para o início da síntese, a glicogenina promove a transferência de uma molécula de UDP-glicose para um grupo -OH da cadeia lateral de um resíduo de tirosina da glicogenina.

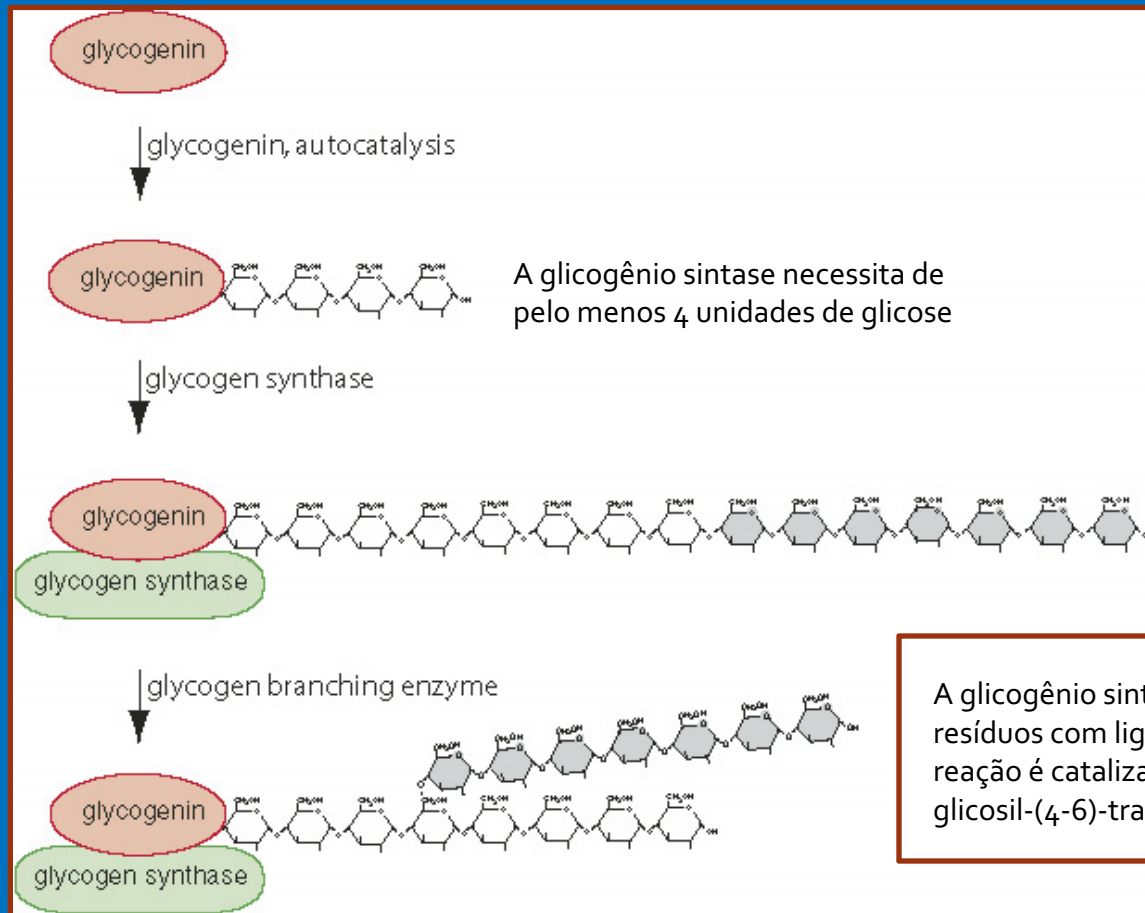
A glicogênio sintase e a enzima ramificadora continuam a síntese



A glicogênio sintase não adiciona resíduos com ligação $\alpha(1-6)$. Essa reação é catalizada pela enzima glicosil-(4-6)-transferase

- Quando não há glicogênio disponível para o início da síntese, a glicogenina promove a transferência de uma molécula de UDP-glicose para um grupo $-OH$ da cadeia lateral de um resíduo de tirosina da glicogenina.

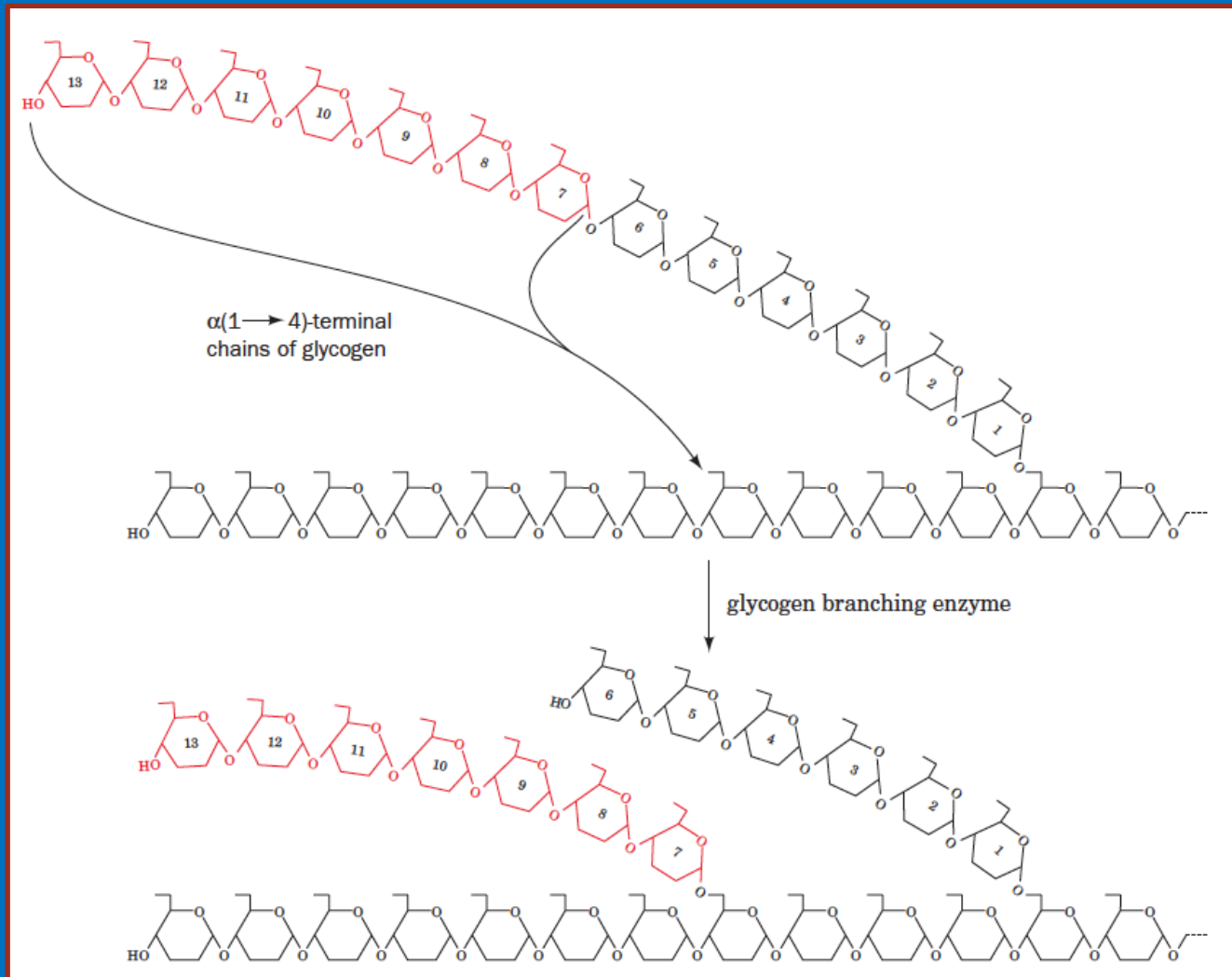
Em resumo...



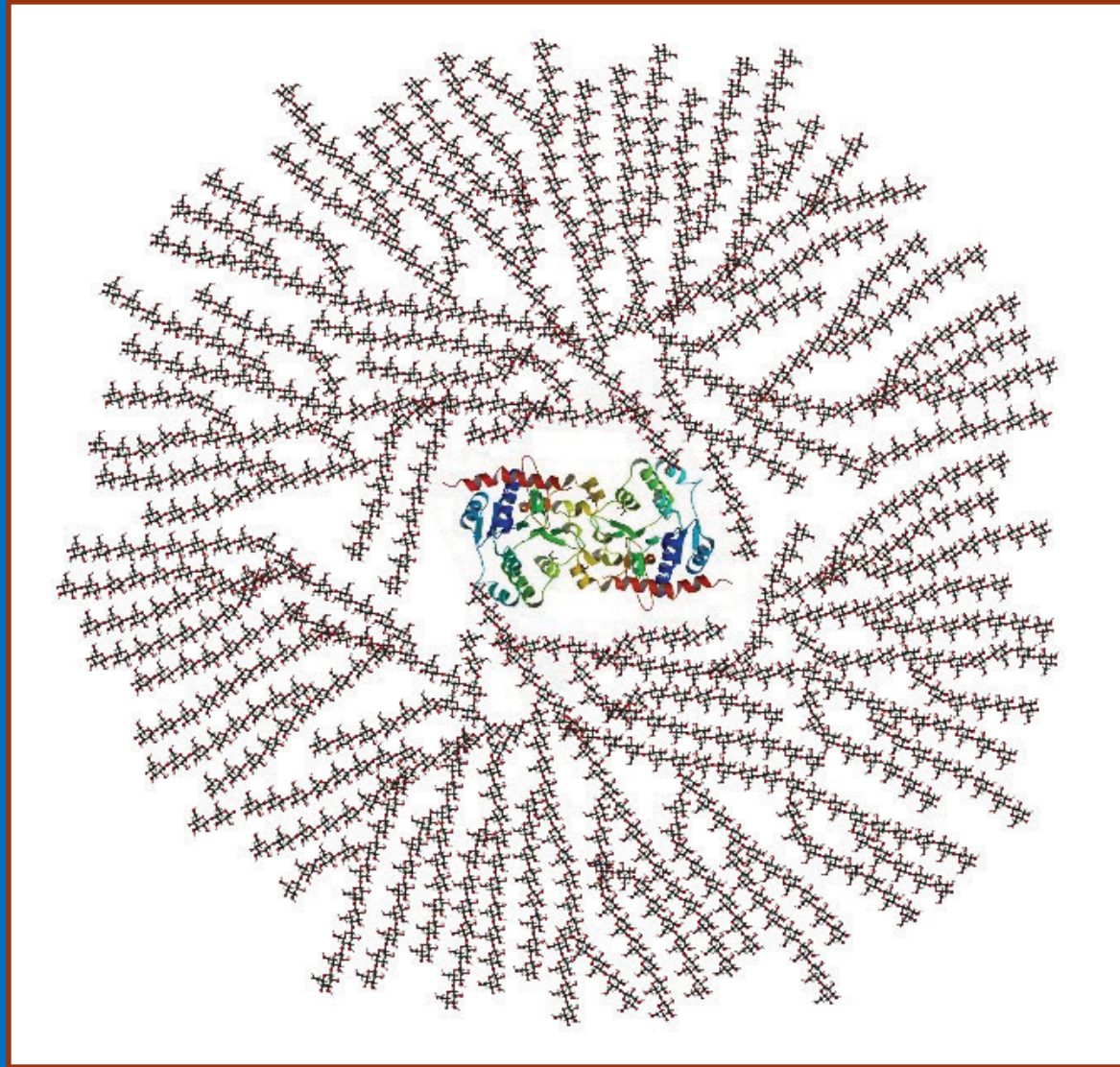
A glicogênio sintase não adiciona resíduos com ligação $\alpha(1-6)$. Essa reação é catalizada pela enzima glicosil-(4-6)-transferase

- Quando não há glicogênio disponível para o início da síntese, a glicogenina promove a transferência de uma molécula de UDP-glicose para um grupo $-OH$ da cadeia lateral de um resíduo de tirosina da glicogenina.

A enzima ramificadora cria novas extremidades

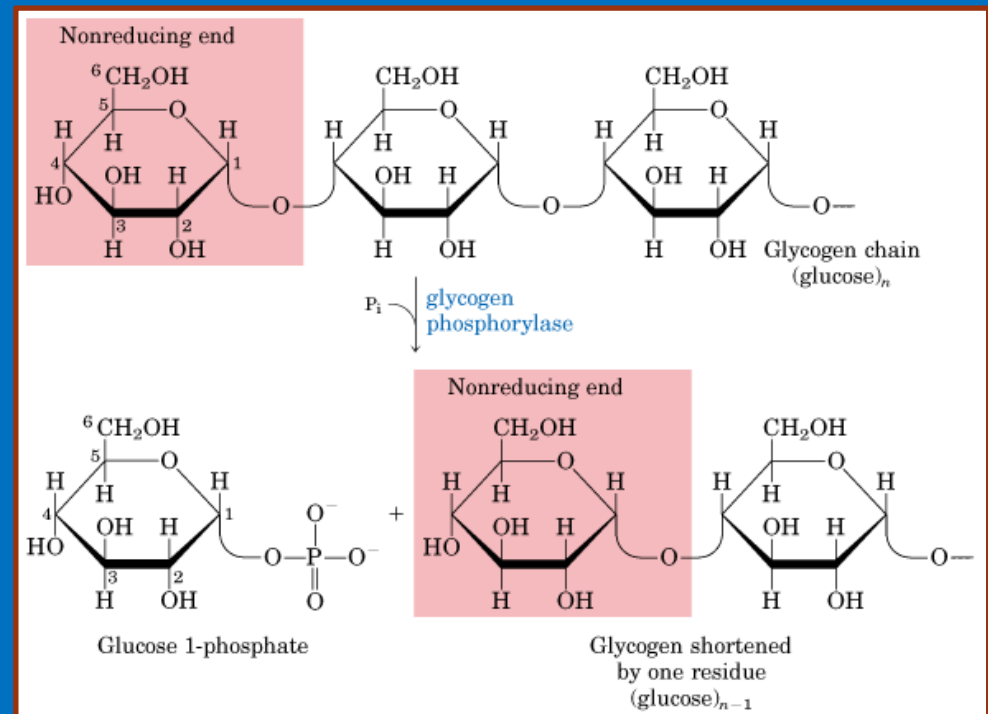


O resultado...



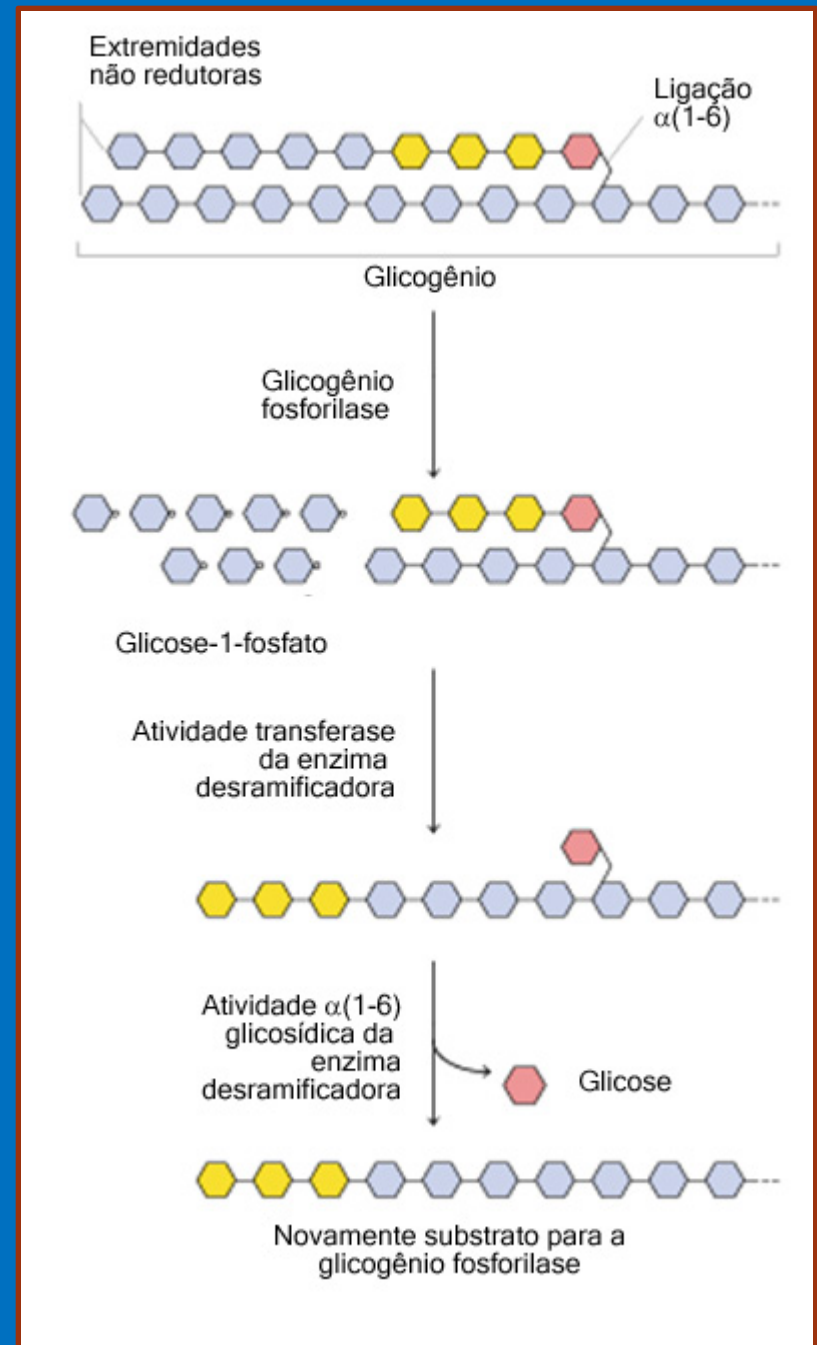
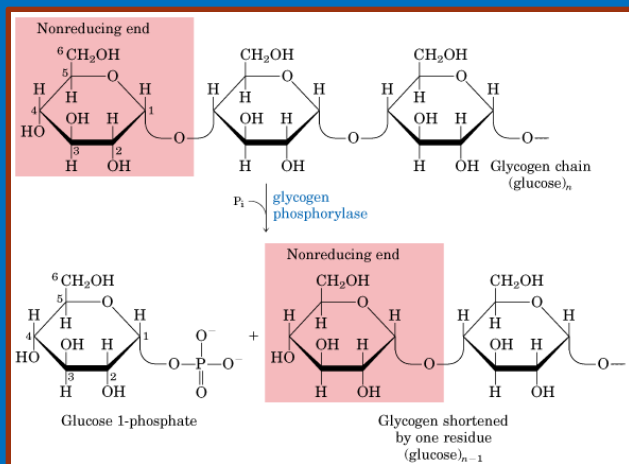
A degradação do glicogênio

- A glicogênio fosforilase remove resíduos de glicose ligados $\alpha(1-4)$, produzindo glicose-1-fosfato.
- Esta é uma reação de fosforólise, semelhante a hidrólise, porém utiliza P_i ao invés de H_2O .
- A enzima utiliza piridoxal fosfato (vit. B6) com cofator.
- Porém, a glicogênio fosforilase para a quatro resíduos da ramificação - ligação $\alpha(1-6)$.



A degradação do glicogênio

- A remoção das unidades de glicose das cadeias laterais do glicogênio é feita pela enzima desramificadora.
- A enzima desramificadora apresenta duas atividades: (a) a de glicosil-transferase e (b) de $\alpha(1-6)$ -glicosidase.
- É interessante observar que a remoção da última unidade da cadeia ramificada ocorre sob a forma de glicose.
- Por isso, ~10% dos resíduos de glicose do glicogênio são liberados sob a forma de glicose.

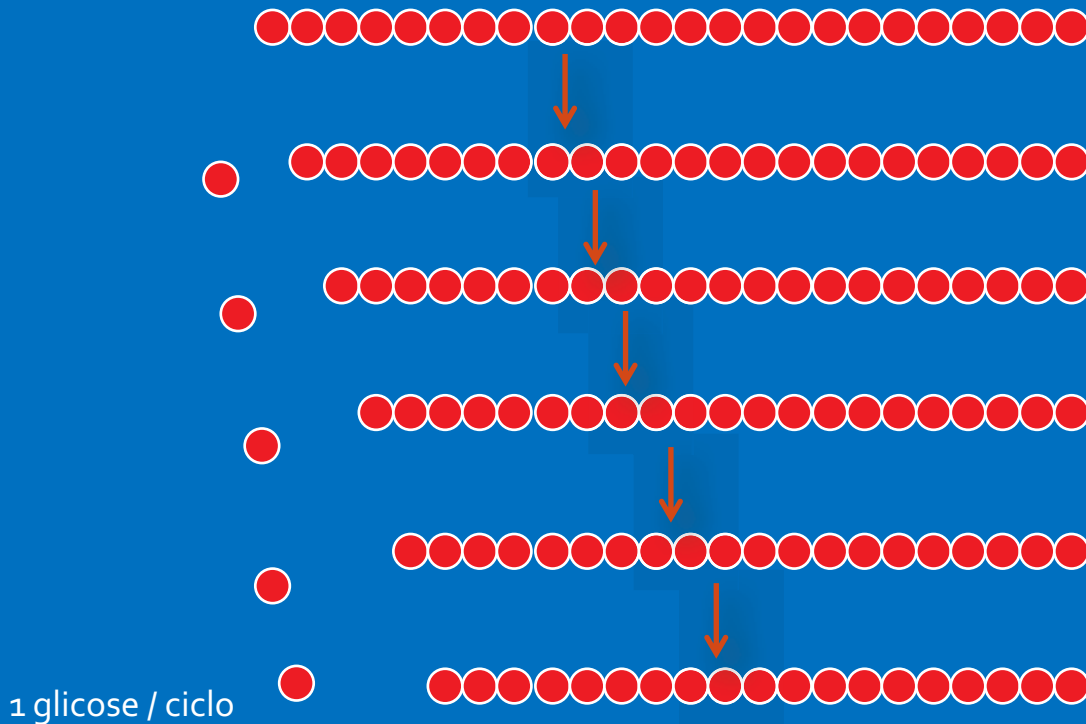


A degradação do glicogênio pode ser muito rápida

- A estrutura ramificada do glicogênio facilita não apenas seu armazenamento, mas também sua degradação.
- As diversas ramificações do glicogênio permitem a ação simultânea de muitas moléculas de fosforilase a partir de cada extremidade.
- Desta forma, 50% das ramificações do glicogênio muscular podem ser degradadas em poucos segundos se a demanda for muito grande.
- A degradação, geralmente não é completa, deixando um núcleo para o recomeço da síntese.



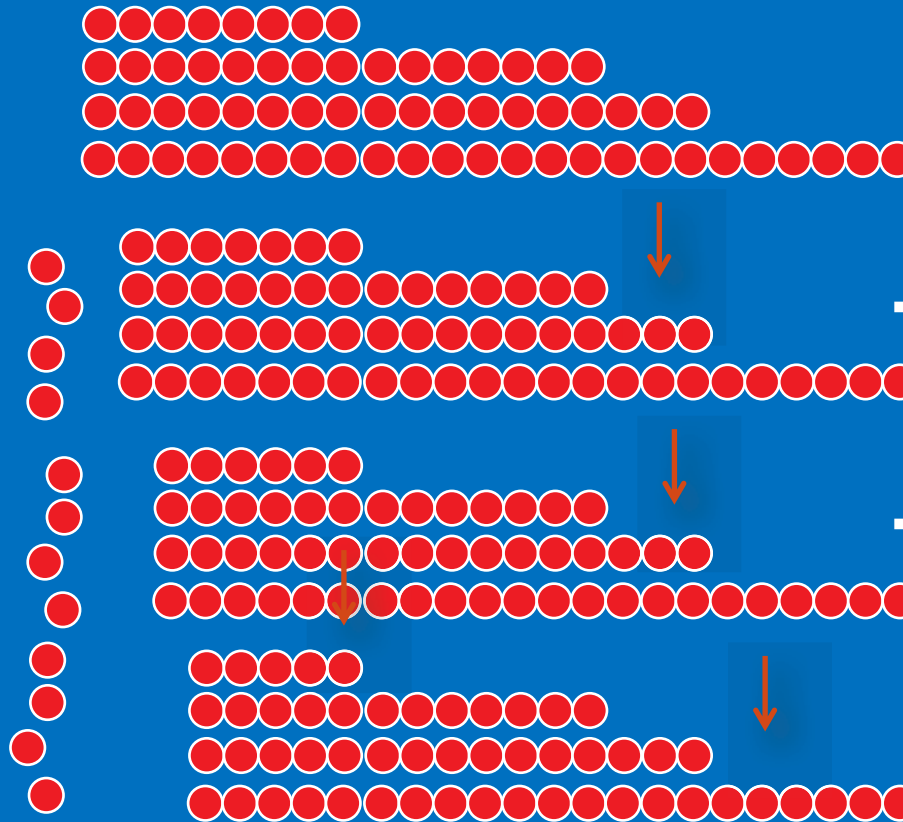
Glicogênio: estrutura e função



Total, 5 glicoses em 5 ciclos

- Se o glicogênio fosse uma cadeia única, linear, seria possível remover 1 glicose por ciclo.

Glicogênio: estrutura e função



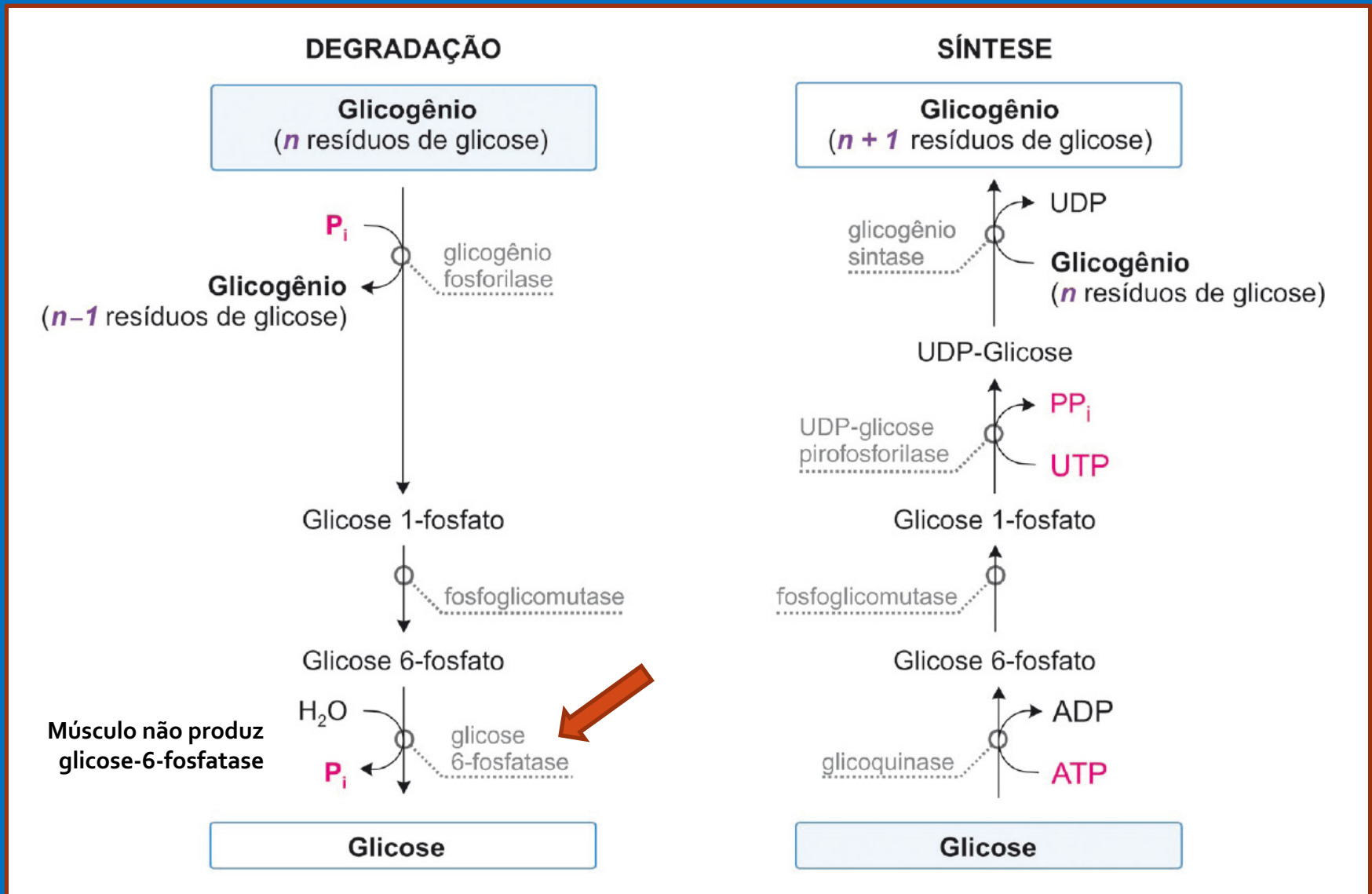
- Como glicogênio é ramificado, ele tem mais extremidades.

- Ou seja, um número maior de glicoses pode ser liberado por ciclo

Neste exemplo, temos 4 glicoses sendo liberadas por ciclo

Total, 12 glicoses em apenas 3 ciclos

A degradação do glicogênio é diferente no fígado e no músculo



A degradação e síntese do glicogênio são reguladas

- A degradação e a síntese do glicogênio são efetuadas por vias distintas e, evidentemente, ativas em situações fisiológicas opostas.
- A síntese e a degradação precisam ser muito bem reguladas ou o balanço final seria:



- As vias de degradação e de síntese são reguladas alostericamente e pela ação de hormônios (glucagon, epinefrina e insulina).
- A ativação de uma via resulta na inibição da outra via.
- Se elas não fossem reguladas teríamos um **ciclo fútil**.

