

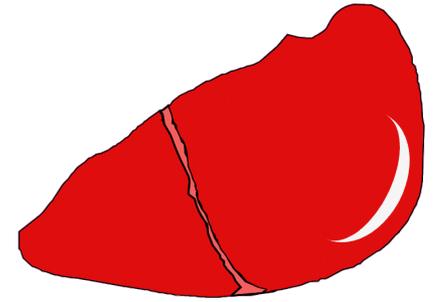
Gliconeogênese

Cérebro e hemácias utilizam a glicose como fonte exclusiva de energia

Cerca de 75% da oxidação da glicose / dia é feita pelo cérebro (adulto).

Desta forma o organismo deve ter mecanismos de manter o suprimento de glicose de maneira ininterrupta.

À medida que diminui a glicose circulante, derivada da absorção dos alimentos a degradação crescente do glicogênio hepático mantêm a concentração adequada da glicose sanguínea.

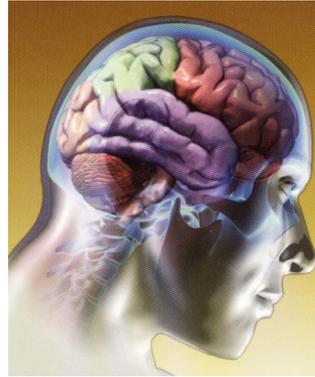


À medida que diminui a glicose circulante, derivada da absorção dos alimentos a degradação crescente do glicogênio hepático mantém a concentração adequada da glicose sanguínea.

No entanto a reserva hepática de glicose é insuficiente para manter os níveis glicêmicos normais além de 8 horas de jejum.

Outra via metabólica da produção da glicose é acionada a
GLICONEOGÊNESE

Esta via consiste na produção de glicose à partir de compostos que não são carboidratos (aminoácidos, lactato e glicerol). Glicerol proveniente da degradação de lipídeos tem pouca importância quantitativa na síntese de glicose

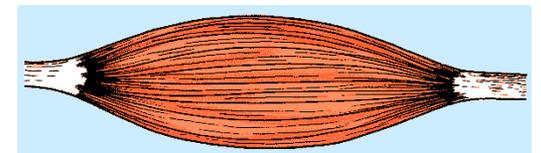


Exercício intenso

Glicogênio

Glicose

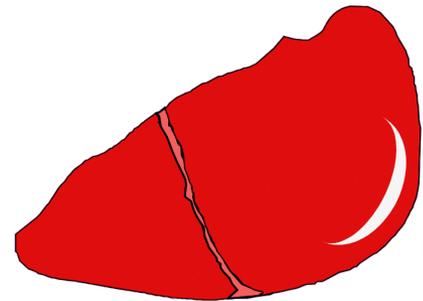
Lactato



Glicose

Piruvato

Lactato origina-se do metabolismo anaeróbico (hemácias, medula renal e retina) Além do músculo durante o exercício intenso



Nos animais os precursores mais importantes da glicose
São os aminoácidos todos aminoácidos com excessão da
lisina e leucina podem originar a glicose.

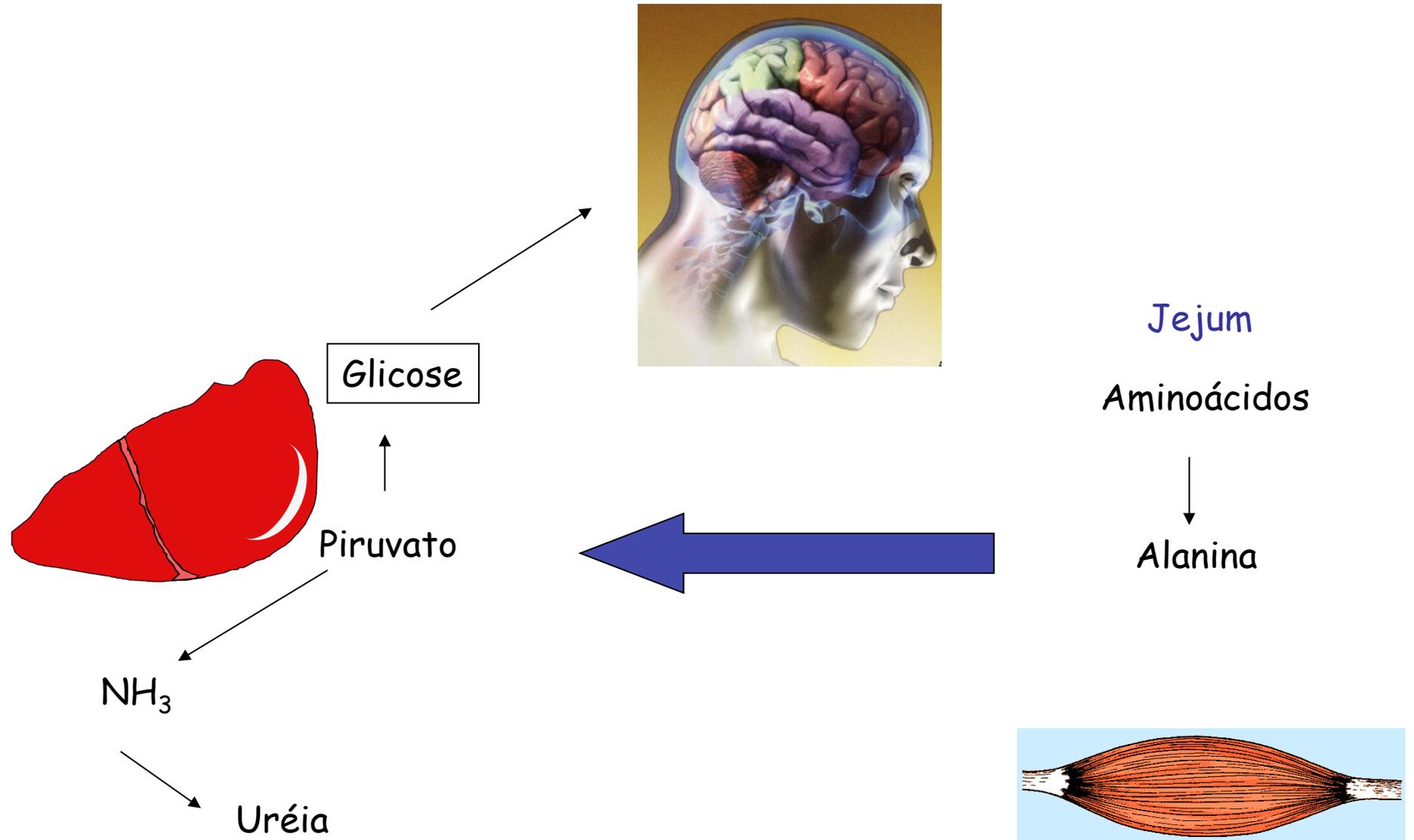
Aminoácidos glicogênicos

A degradação da lisina e leucina resulta na produção de acetil CoA
e os animais são incapazes de sintetizar glicose à partir de acetil CoA

Os aminoácidos são obtidos da degradação de proteínas endógenas
durante o jejum (principalmente as musculares).

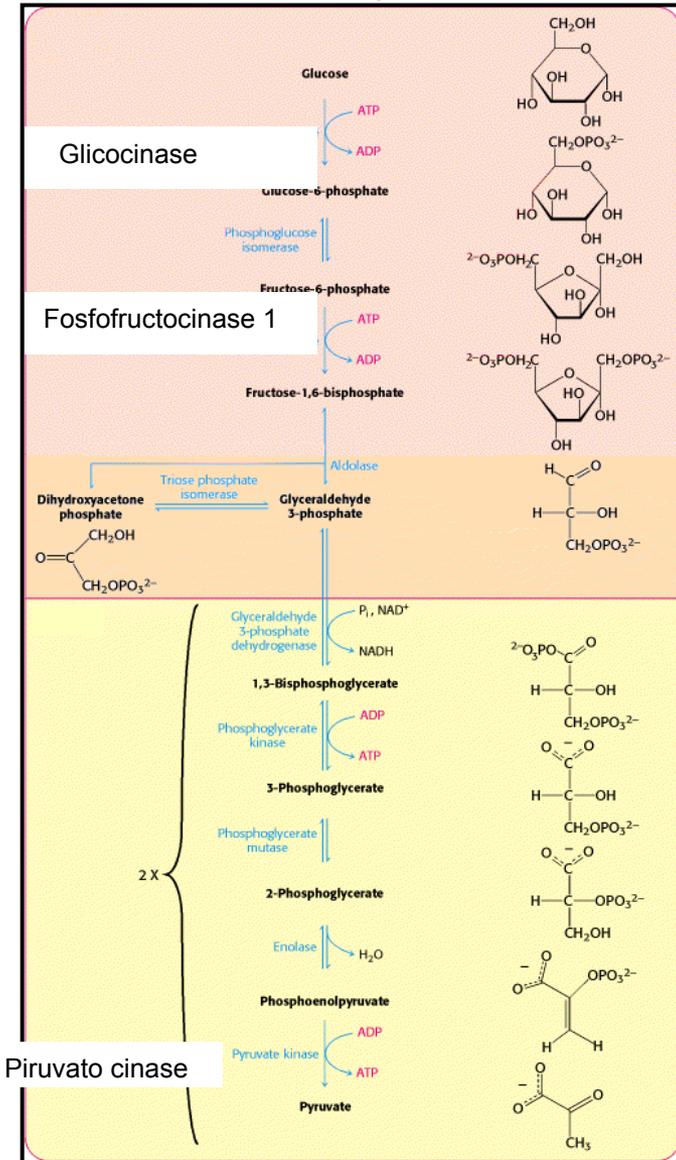
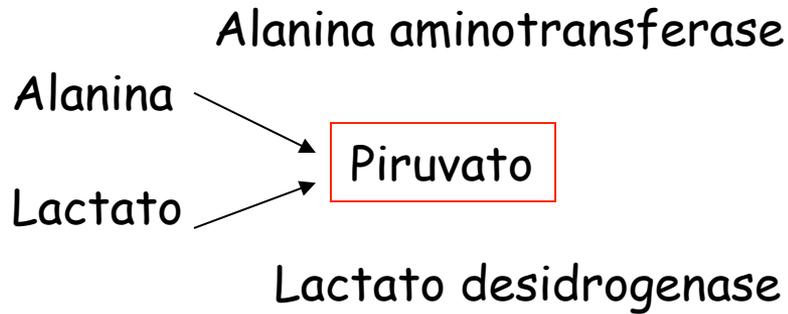
No músculo os aminoácidos são convertidos a alanina e glutamina
(principais formas de transporte de aminoácidos).

Esta via consiste na produção de glicose à partir de compostos que não são carboidratos (aminoácidos, lactato e glicerol).



Gliconeogênese

Utiliza reações reversíveis da glicólise e substitui as reações irreversíveis

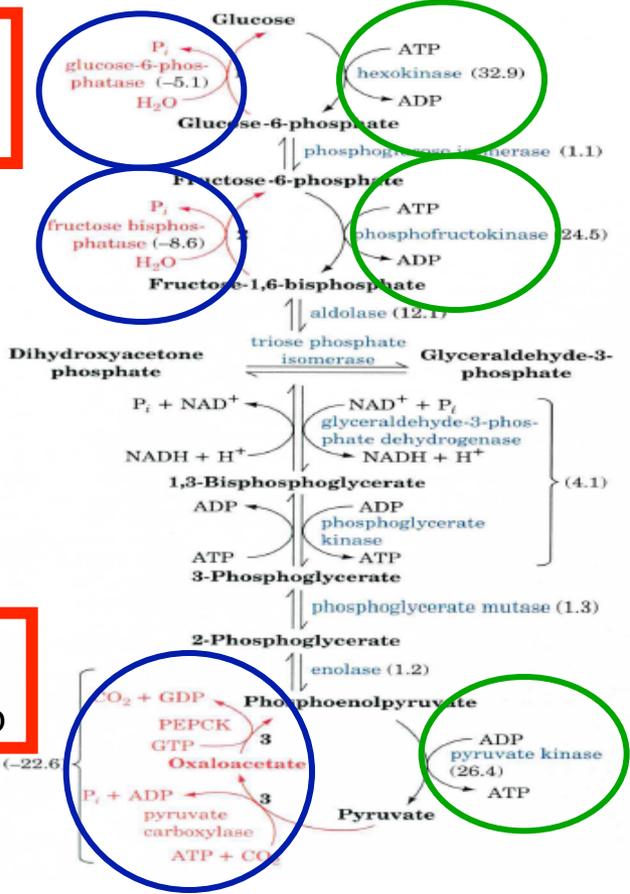


Etapa 3
Glicose 6 fosfato → Glicose

Etapa 2
Frutose 1, 6 bisfosfato
↓
Frutose 6 fosfato

Etapa 1
Piruvato → Fosfoenolpiruvato

Glicólise

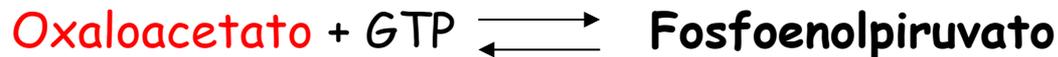


Gliconeogênese

Etapa 1

Piruvato \longrightarrow Fosfoenol piruvato

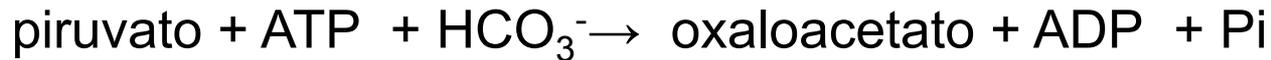
1. Piruvato é primeiramente carboxilado para oxaloacetato (mitocôndria)
2. Oxaloacetato é reduzido a malato (mitocôndria)
3. Malato é exportado para citossol
4. Malato é reoxidado para oxalacetato (citossol, rende 2 NADH citossólicos)
5. Oxaloacetato é descarboxilado para fosfoenolpiruvato (citossol)



Piruvato translocase transporta o piruvato para a mitocôndria e

- Piruvato é primeiramente carboxilado para oxaloacetato (mitocôndria).

Piruvato carboxilase.

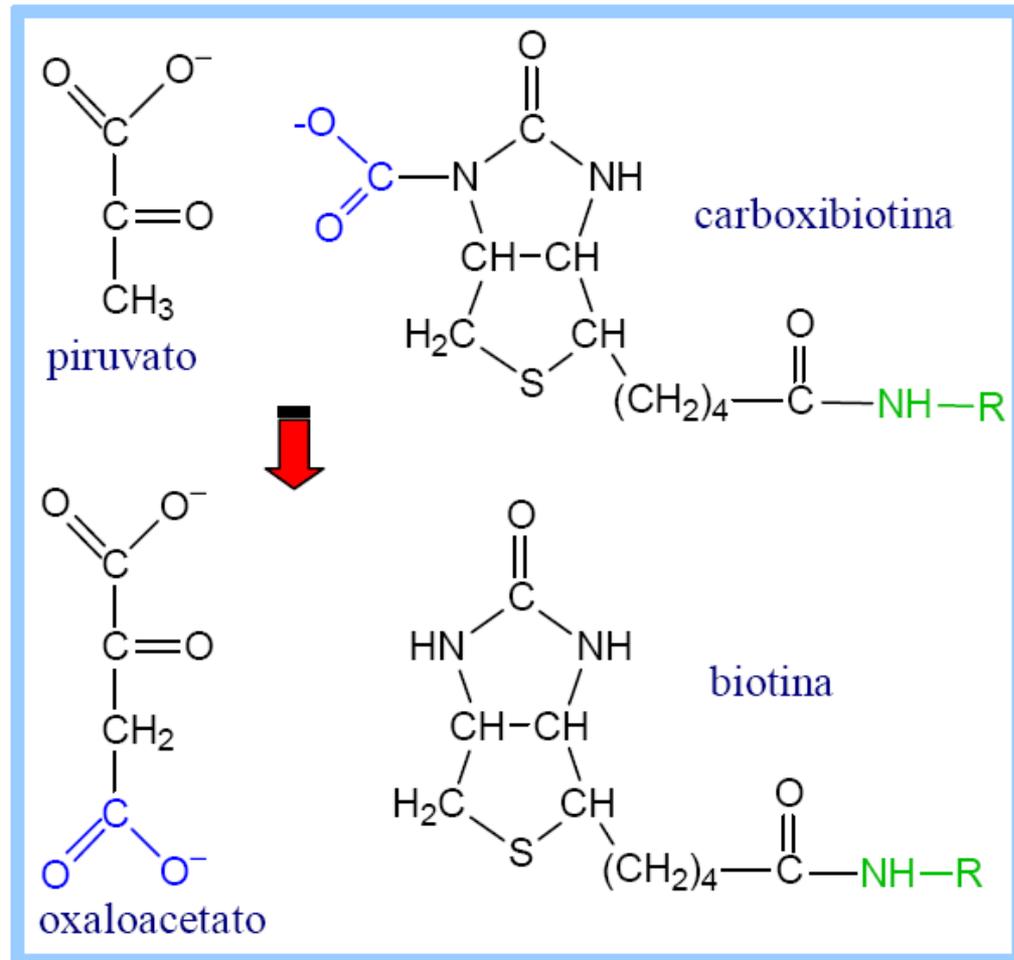


Piruvato carboxilase requer biotina como cofator.



No **sítio ativo** da
Piruvato carboxilase:
o **CO₂** ativado é
transferido da **biotina**
para o **piruvato:**

carboxibiotina
+ **piruvato**
↓
biotina +
oxaloacetato



2. Oxaloacetato é reduzido a malato (mitocôndria).

Oxaloacetato passa para o citosol pela lançadeira malato- aspartato e pela fosfoenol piruvato carboxiquinase é convertido a **fosfoenolpiruvato**.

Descarboxilação e fosforilação à custa de um GTP.

Em alguns organismos como seres humanos a fosfoenol piruvato carboxiquinase também se localiza na mitocôndria e o fosfoenolpiruvato é transportado para o citosol pela tricarboxilato translocase.

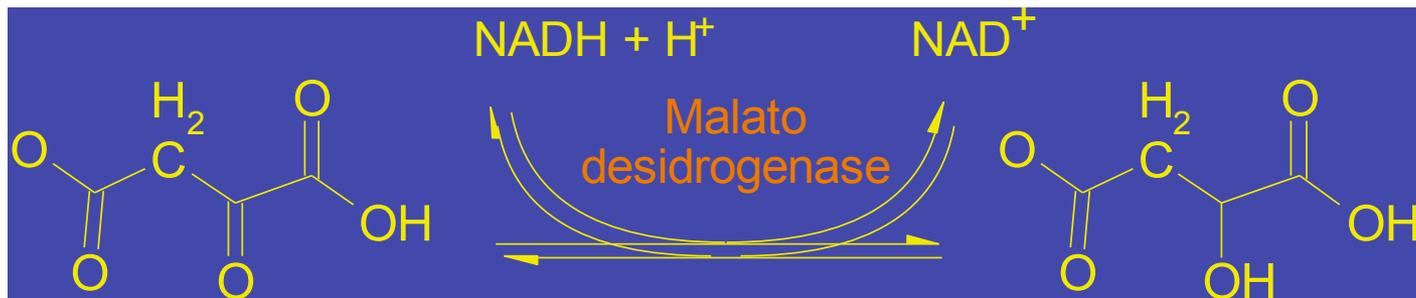
- 2º passo: redução de oxaloacetato para malato na mitocôndria
 - Reação reversível

- 3º passo: transporte de malato para citossol
 - Reação reversível

- 4º passo: oxidação de malato para oxaloacetato
 - Reação reversível

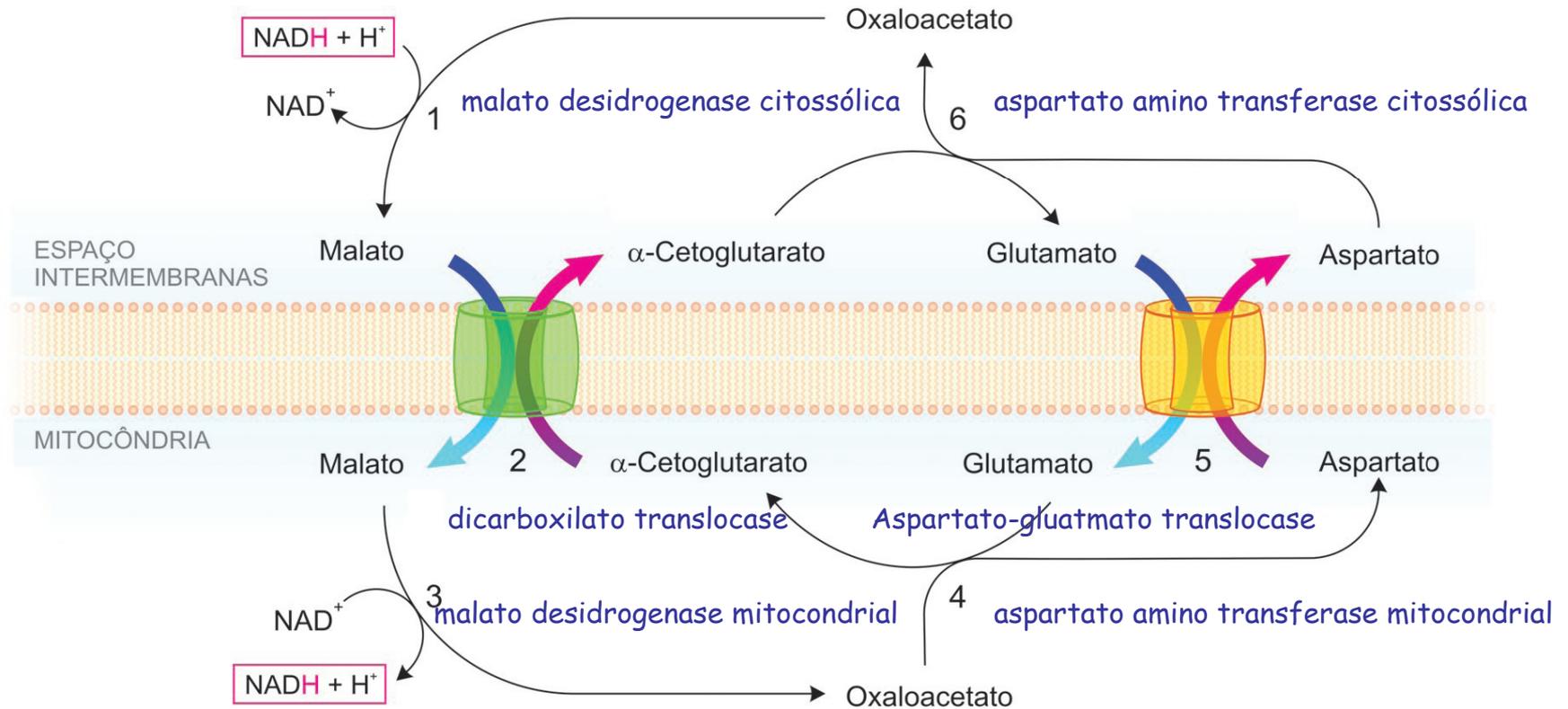
- **Produção de NADH + H⁺ citossólicos que serão utilizados na redução de 1,3-bisfosfoglicerato para D-gliceraldeído-3-fosfato**

oxaloacetato → malato (mit) → malato (cit) → oxaloacetato



Lançadeira malato-aspartato

fígado, rim e coração

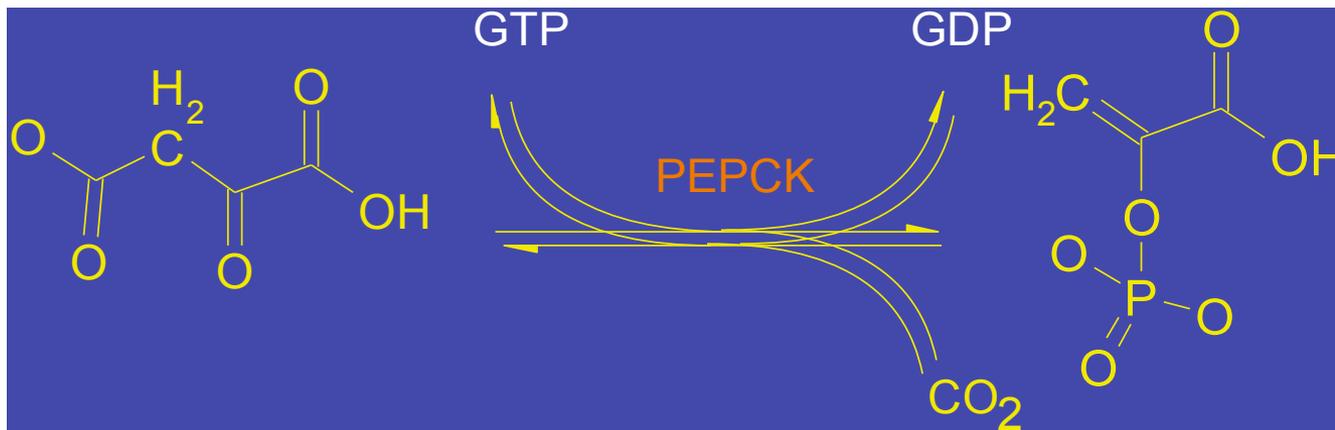


5º passo: descarboxilação + fosforilação de oxaloacetato no citossol (pela Fosfoenol piruvato carboxiquinase)

Reação reversível

Segunda fosforilação do substrato

-ponto regulatório da via

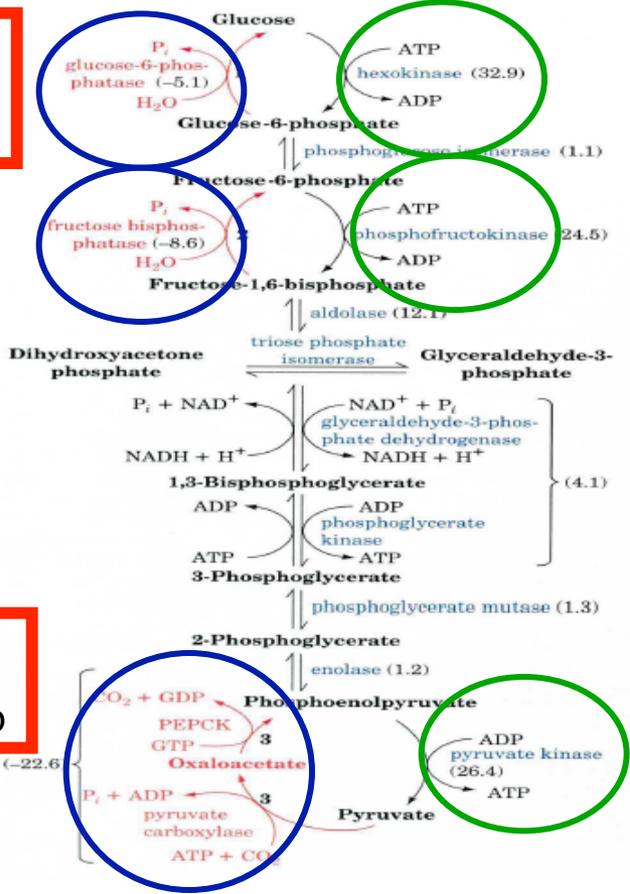


Etapa 3
Glicose 6 fosfato → Glicose

Etapa 2
Frutose 1, 6 bisfosfato
↓
Frutose 6 fosfato

Etapa 1
Piruvato → Fosfoenolpiruvato

Glicólise



Gliconeogênese

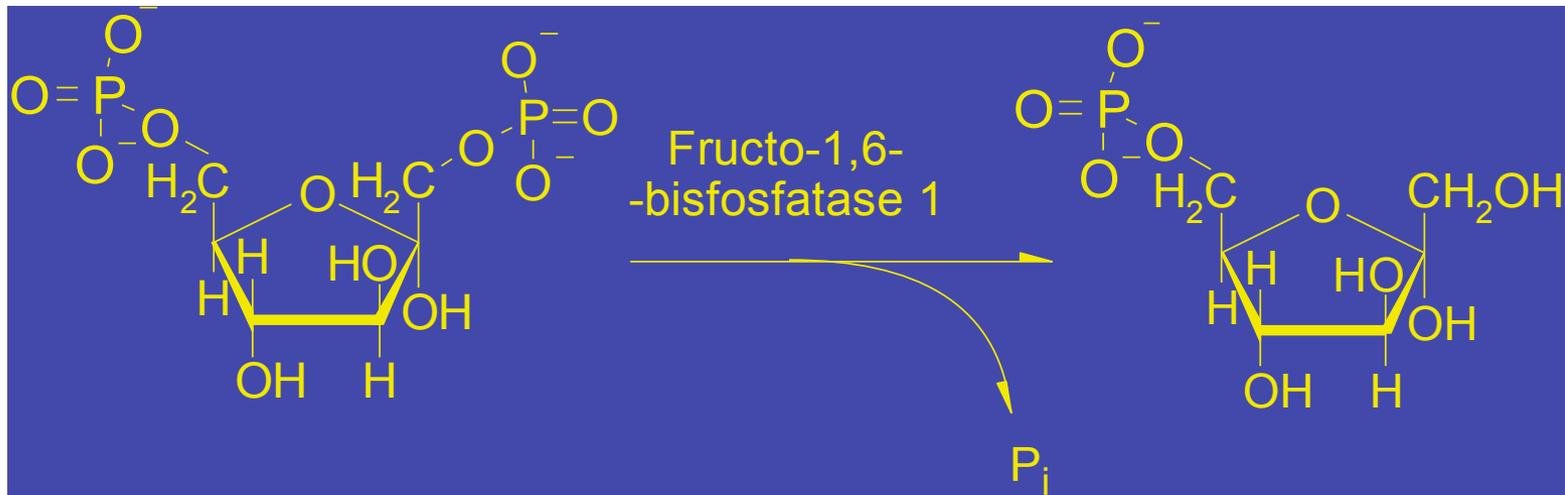
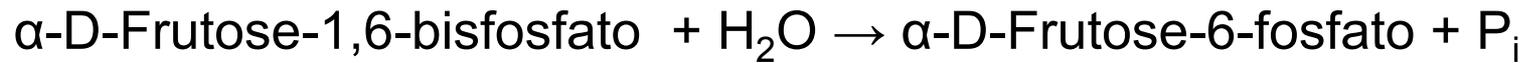
Etapa 2

Frutose 1, 6 bisfosfato → Frutose 6 fosfato

Desfosforilação de frutose-1,6-bisfosfato (pela frutose-1,6-bisfosfatase)

Reação irreversível

ponto regulatório da via

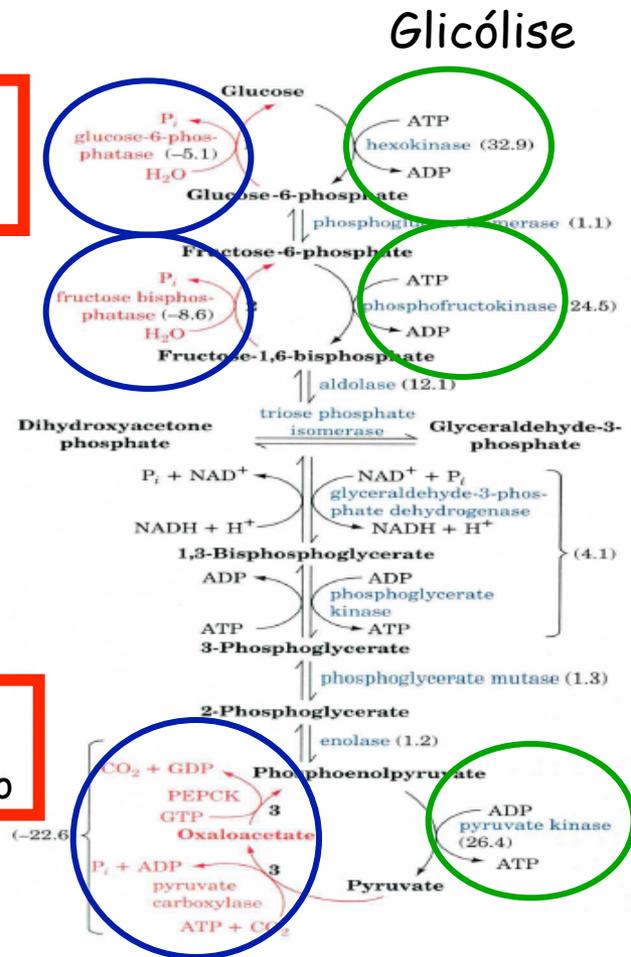


A glicose e a gliconeogênese são vias praticamente opostas devendo uma via funcionar enquanto a outra estiver inibida.

Etapa 3
Glicose 6 fosfato → Glicose

Etapa 2
Frutose 1, 6 bisfosfato
↓
Frutose 6 fosfato

Etapa 1
Piruvato → Fosfoenolpiruvato

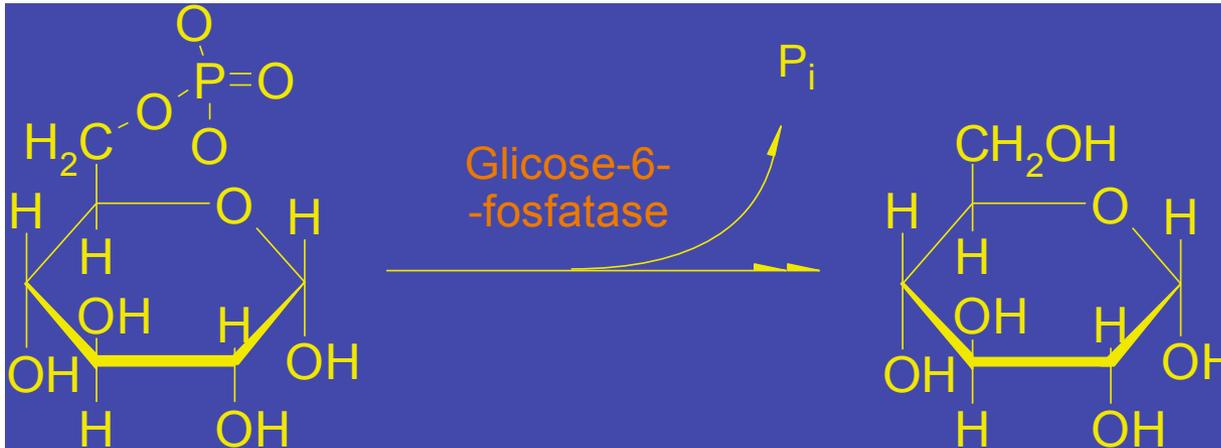
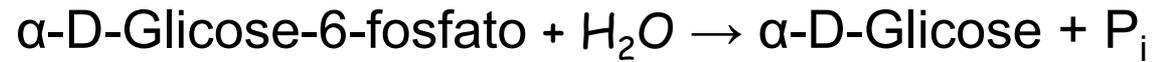


Gliconeogênese

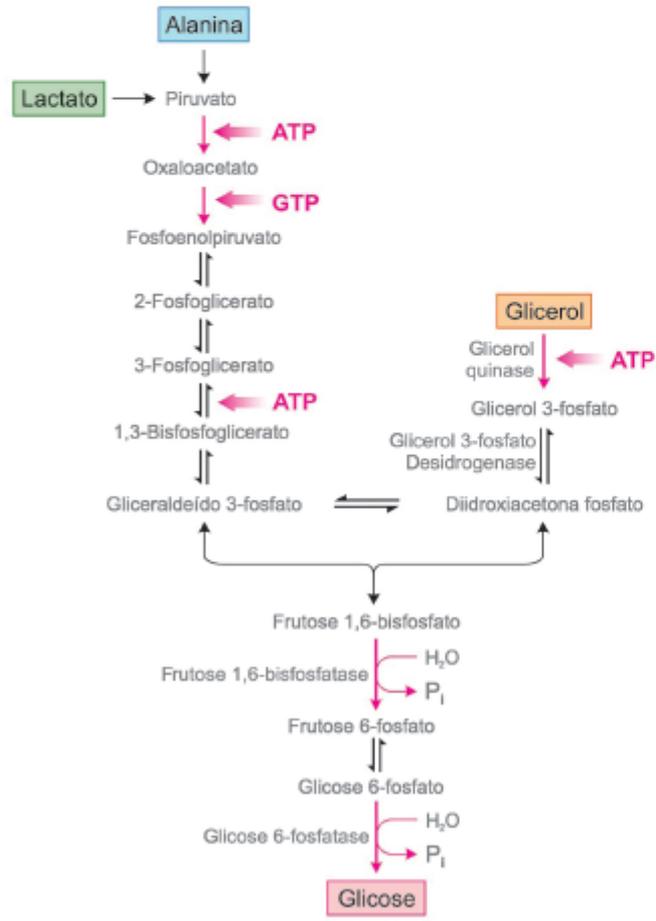
Desfosforilação de glicose-6-fosfato (pela glicose-6-fosfatase)

Reação irreversível

Ponto regulatório da via



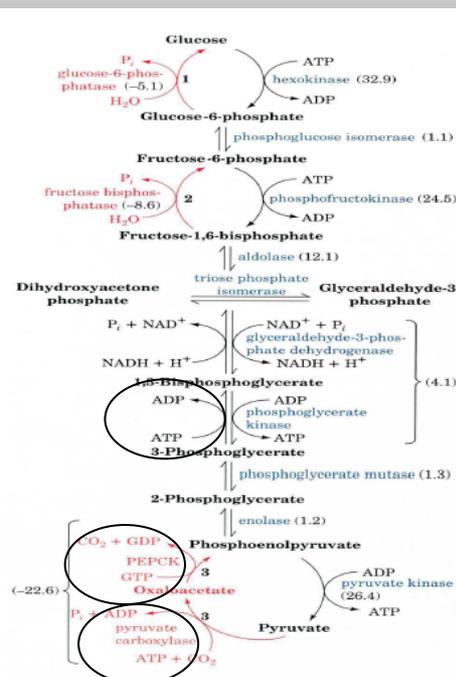
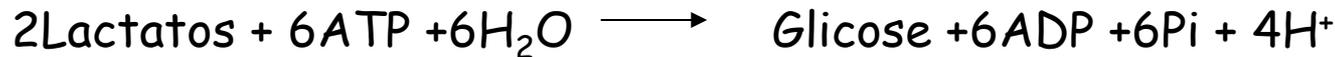
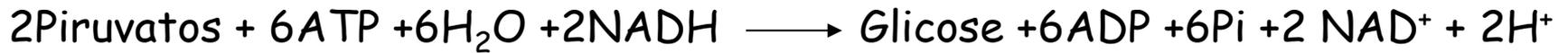
O glicerol para ser usado como composto gliconeogênico é fosforilado a glicerol 3-fosfato e oxidado a diidroxiacetona fosfato



Balanço energético da Gliconeogênese

Usa um precursor de 3 carbonos para um produto final de 6 carbonos.

É um processo que consome energia para cada glicose formada utilizam-se 6 ATPs.



Glicerol consome 2 ATPs para a formação de glicose (glicerol quinase).

Hepatócitos consomem ATP para fornecer glicose aos tecidos que dela dependem. Na gliconeogênese o ATP dos hepatócitos provêm dos ácidos graxos.

Fosfoglicerato quinase

Fosfoenolpiruvato carboxiquinase

Piruvato carboxilase

Gliconeogênese e a degradação de proteínas

Gliconeogênese ocorre quotidianamente durante o jejum noturno contribuindo para a manutenção da glicemia.

Os mamíferos não podem transformar ácidos graxos em glicose.

Ácidos graxos são convertidos a Acetil CoA e não há formas (nos mamíferos) de se converter este em Glicose.

A exceção são os ácidos graxos com número ímpar de carbonos ou com ramificações que podem ser convertidos a propionil CoA e este em succinil CoA (componente do ciclo de Krebs). Esta forma de ácido graxo não é armazenada pelos mamíferos e pouco representada nas dietas.

Vegetais e bactérias sintetizam glicose à partir de ácidos graxos pelo ciclo do glioxilato.

A degradação de proteínas desta forma é um processo normal acionado mesmo antes que a reserva hepática de glicogênio torne-se insuficiente.

Via das pentoses fosfato

Utilizado em vias de síntese redutora de ácidos graxos e colesterol

Via alternativa da oxidação da glicose importante no fígado, glândulas mamárias adrenais, eritrócitos.

Via das pentoses fosfato

NADPH

(Nicotinamida adenina Dinucleotídeo fosfato)

Doadora de H⁺
(reações redutoras e protetora de compostos oxidantes).

Outros açúcares fosforilados

Ribose 5-fosfato (pentose)

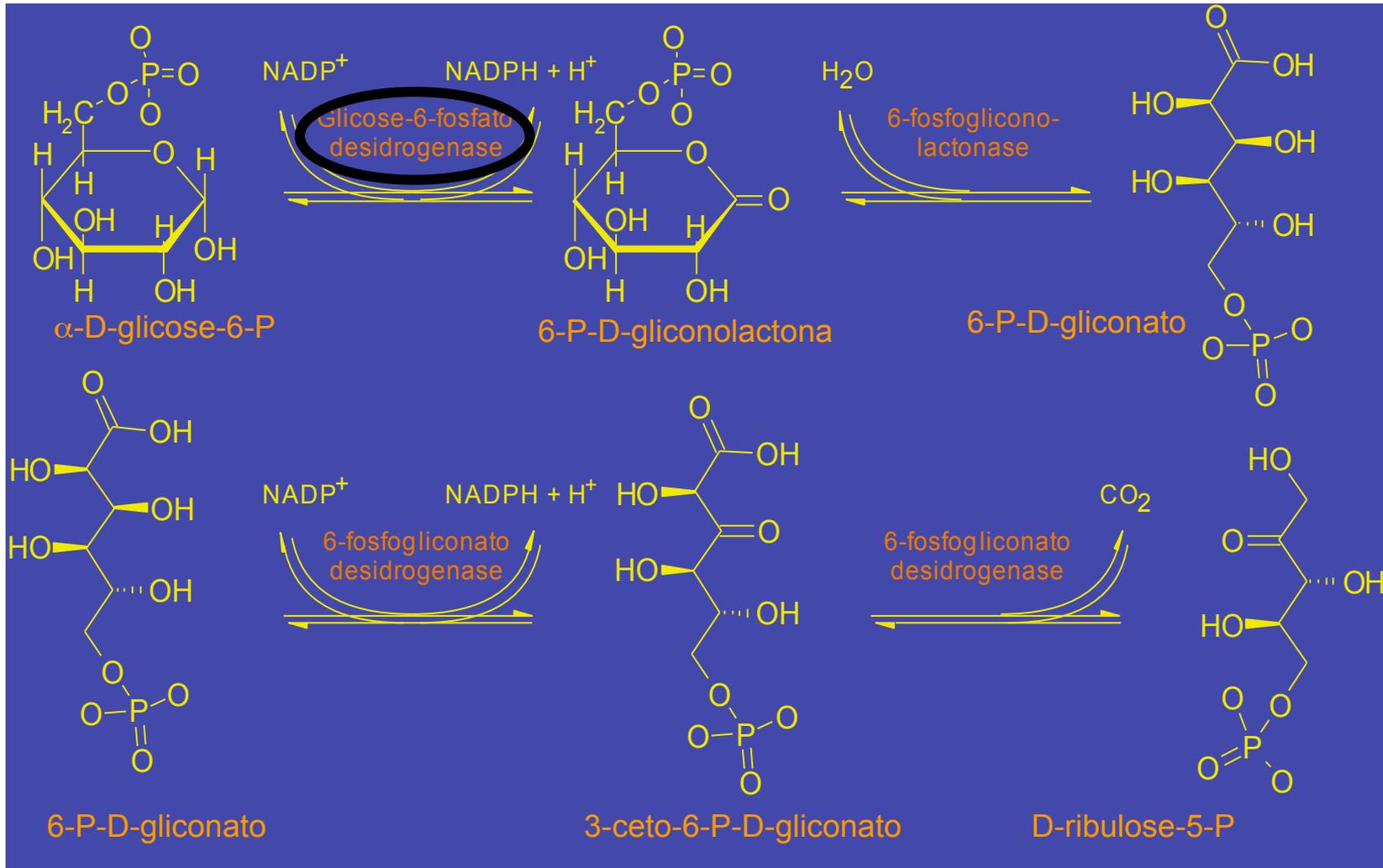
NAD⁺, NADP⁺, FAD, FMN, Coenzima A, ATP, GTP, etc.

Via das pentoses fosfato

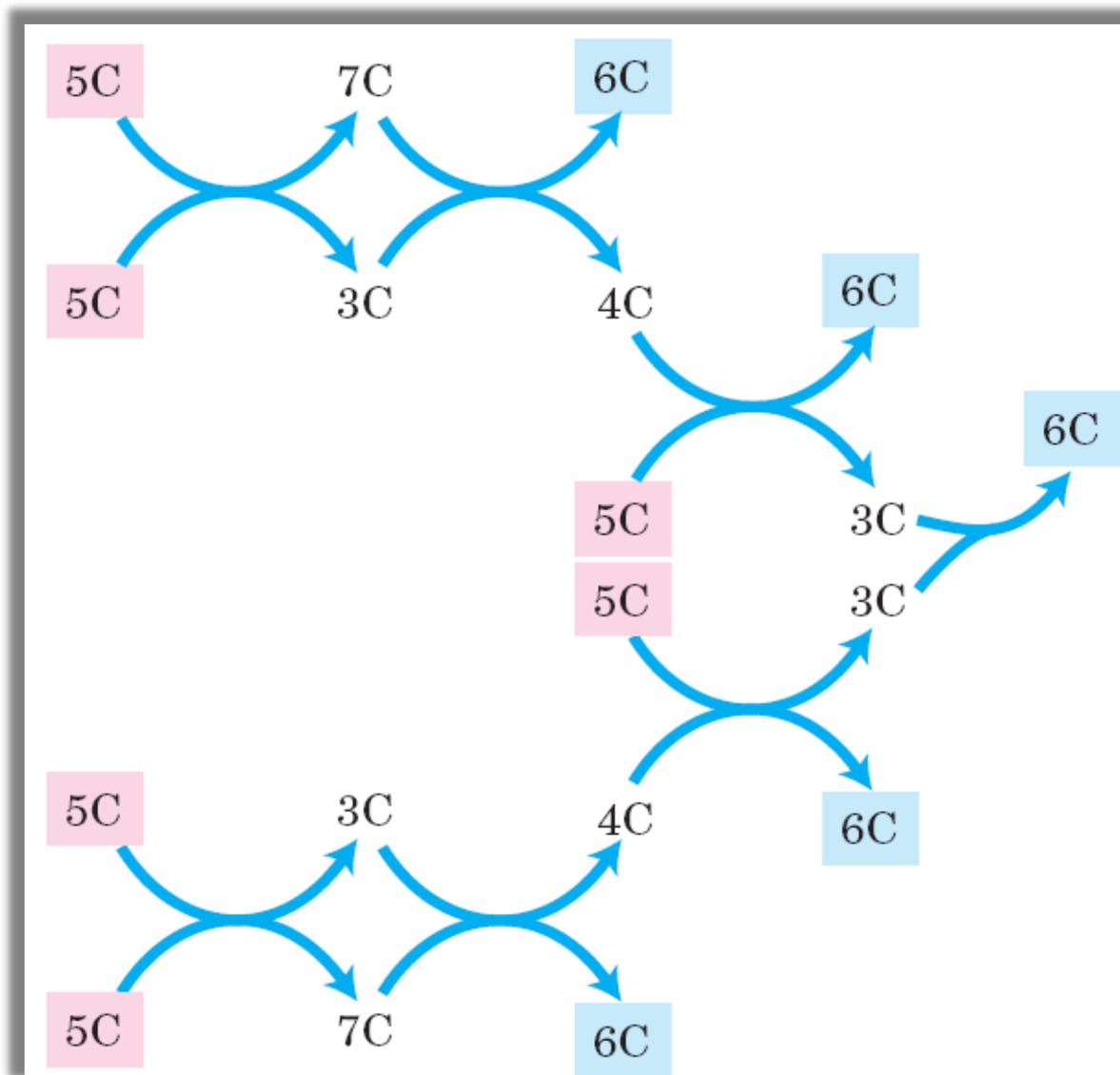
Parte oxidativa que produz NADPH.

Parte não oxidativa que interconverte açúcares fosforilados.

Fase oxidativa (ou de síntese) - hexose para pentose

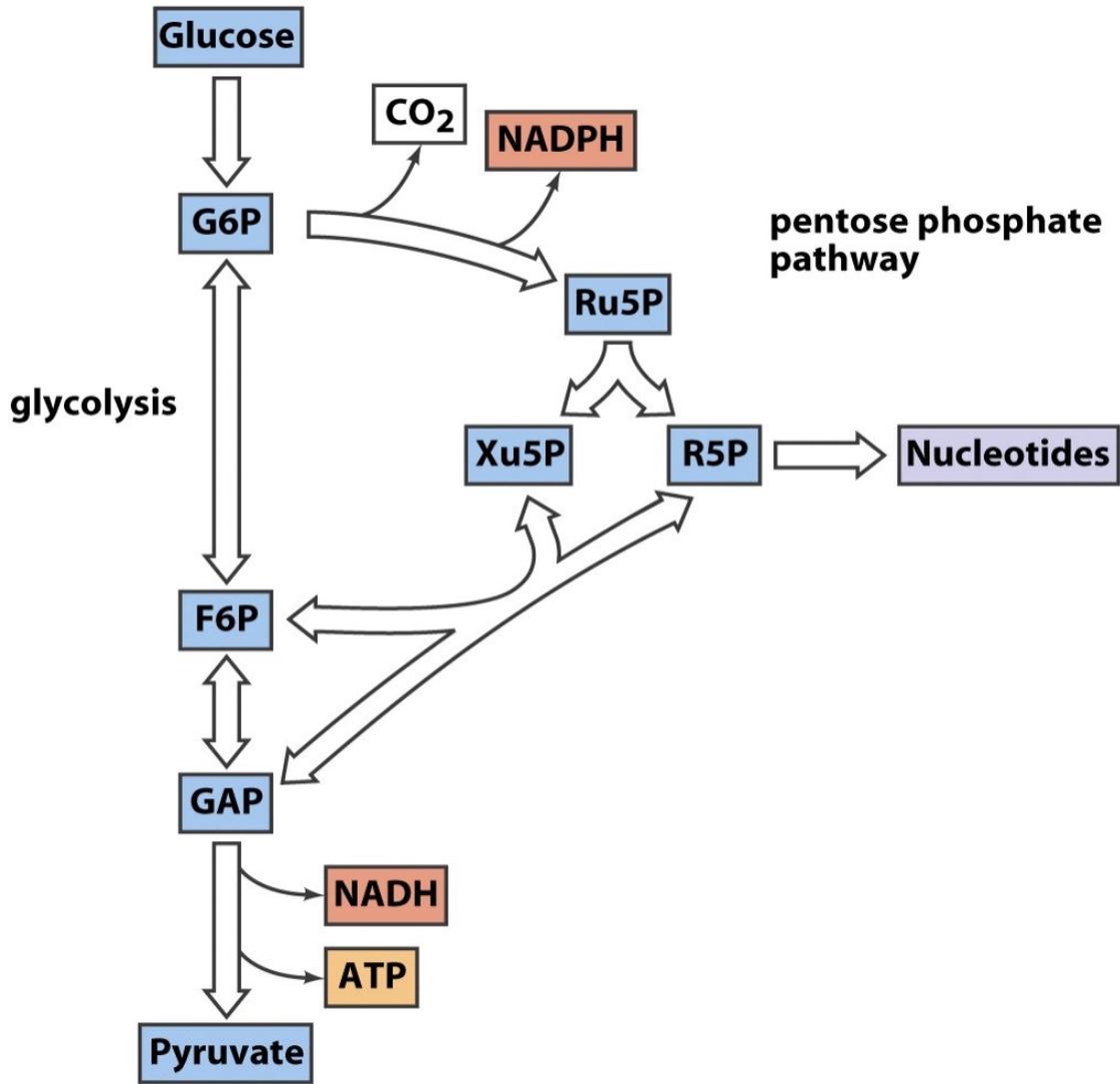


Via das pentoses - parte não oxidativa



6 pentoses fosfato (5 carbonos) se transformam nas 5 hexoses fosfato (6 carbonos)

hexoses fosfato podem entrar de volta na fase oxidativa para produzir mais NADPH



Relação entre a Glicólise e a Via das pentoses fosfato

Via é controlada pela atividade da G6P-desidrogenase.

Regulada pelo [NADP⁺], ou seja, disponibilidade de substrato, e por intermediários da biossíntese de ácidos graxos.

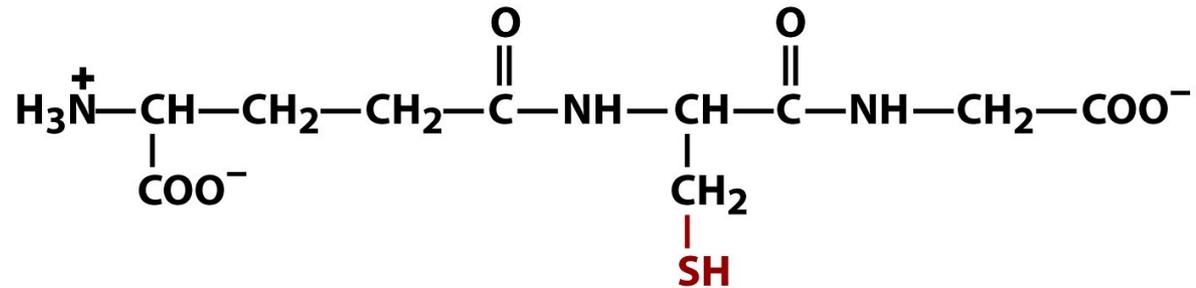
Quando a célula consome NADPH, aumenta [NADP⁺], estimulando a via para produzir NADPH.

Deficiência na via geralmente é na G6PD.

Figure 14-35 Fundamentals of Biochemistry, 2/e © 2006 John Wiley & Sons

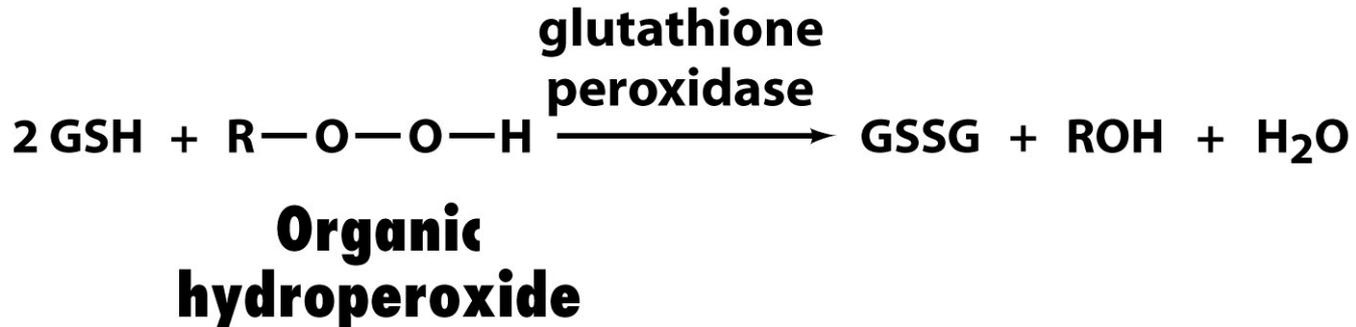
Deficiência de G6PD

- Glutathione é utilizada em eritrócitos para detoxificar a célula de H_2O_2 e hidroperóxidos, que podem causar danos à Hemoglobina, e degradar a membrana celular.

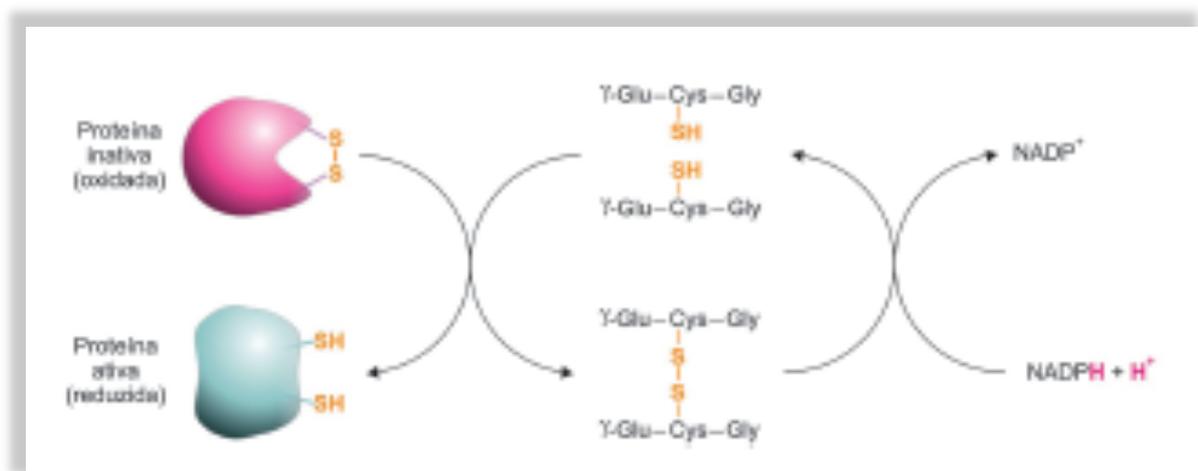


Glutathione (GSH) (γ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine)

Box 14-4 figure 1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons



Box 14-4 figure 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

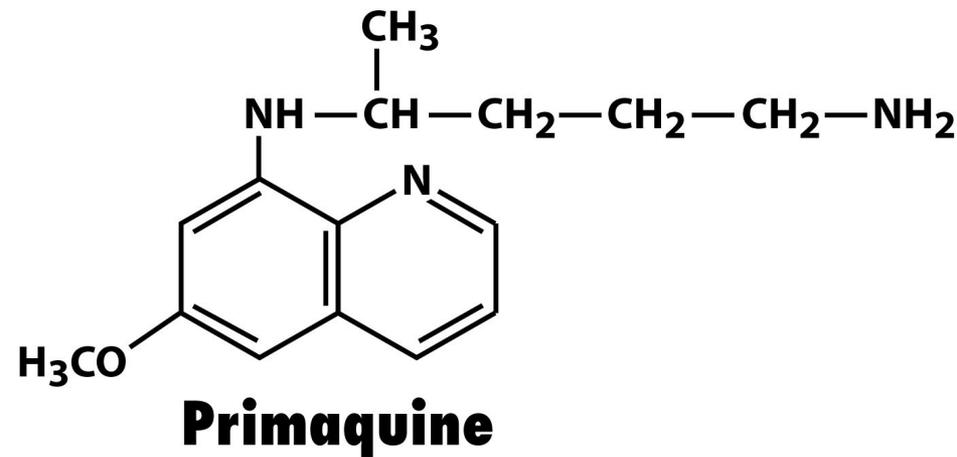


- A forma reduzida da Glutathione é regenerada pela ação de NADPH.



Box 14-4 figure 3 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

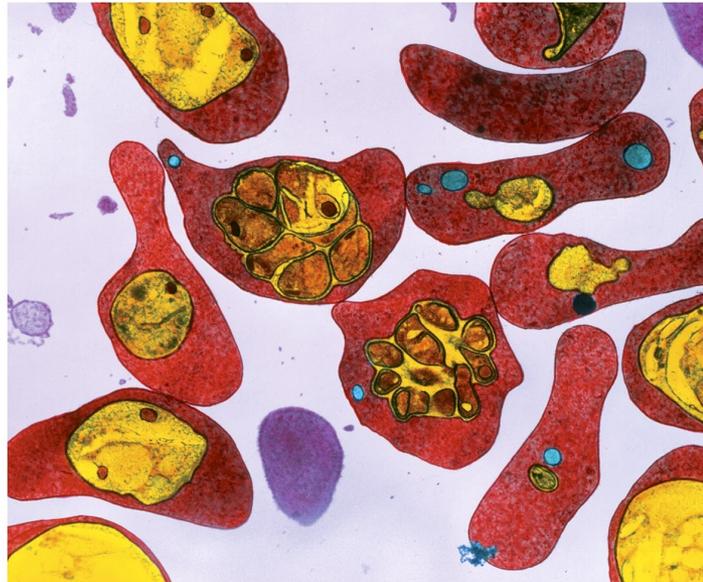
- Eritrócitos em indivíduos com deficiência da G6P são mais sensíveis a estresse oxidativo.
- Esta deficiência, comum na África, Ásia e região do Mediterrâneo, foi detectada através da anemia hemolítica causada por Primaquina, uma droga anti-malária.



Box 14-4 figure 4 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

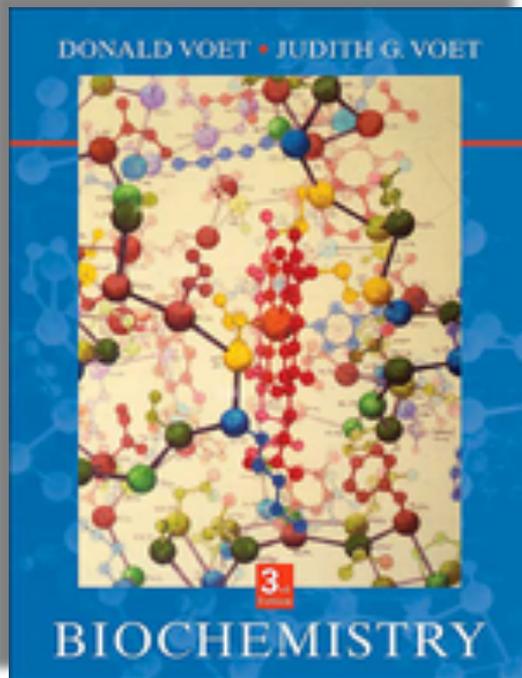
Deficiência de G6PD

- Primaquina estimula a formação de peróxidos, em um nível que células deficientes não conseguem suprir NADPH suficiente causando a hemólise das hemácias destes indivíduos.
- Certos glicosídeos presentes em feijões de fava causam o mesmo efeito.
- Estima-se que 400 milhões de pessoas possuam esta síndrome, representando a deficiência enzimática mais comum mundialmente (na verdade ocorre um acúmulo de mutações que levam a baixa atividade enzimática!).
- A alta incidência desta deficiência nas regiões endêmicas de malária, mostra que estas mutações podem conferir resistência ao parasita *Plasmodium falciparum*.



Box 14-4 figure 5 Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Referências



Imagens disponíveis na *Google imagens*