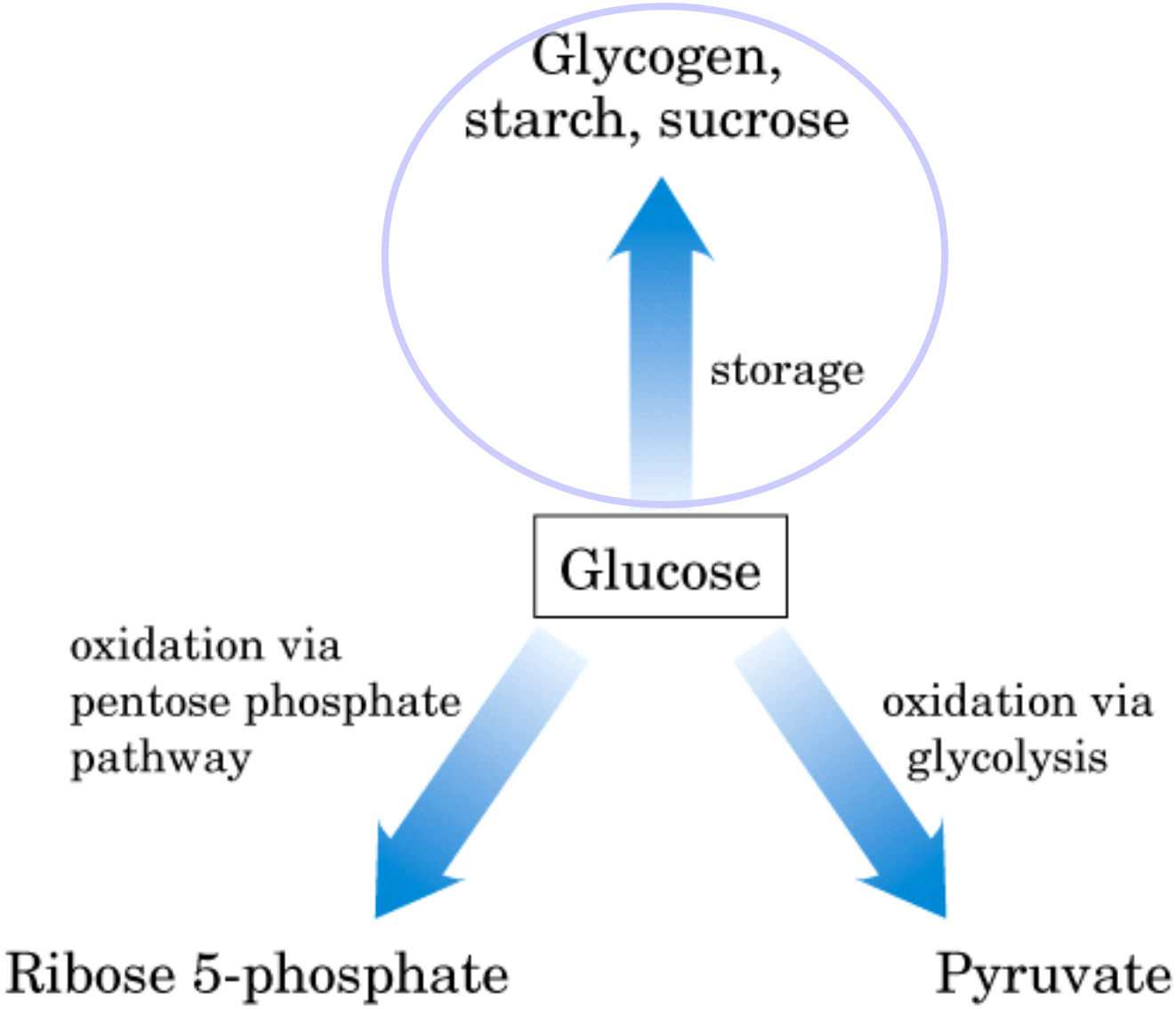
Metabolismo de glicogênio

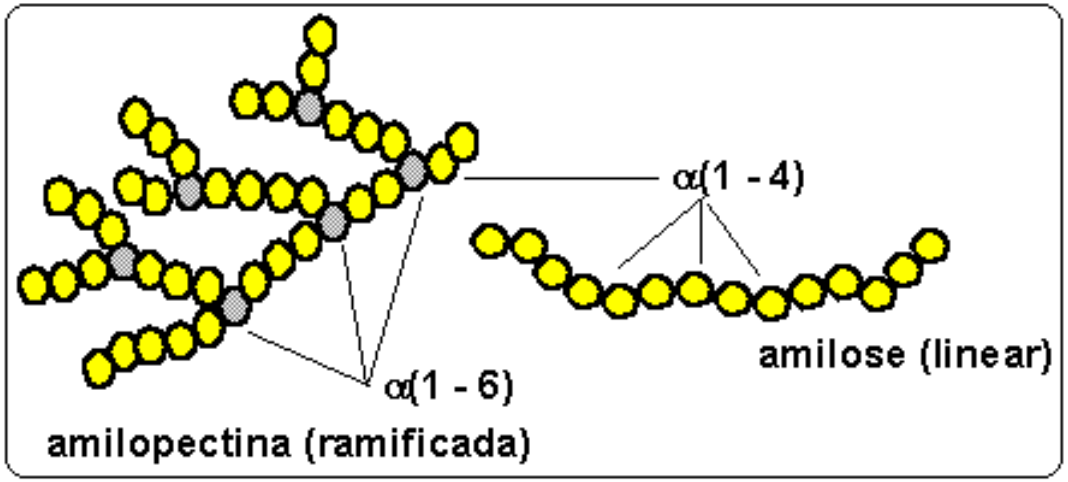
Prof. Dr. Henning Ulrich

Metabolismo de glicogênio



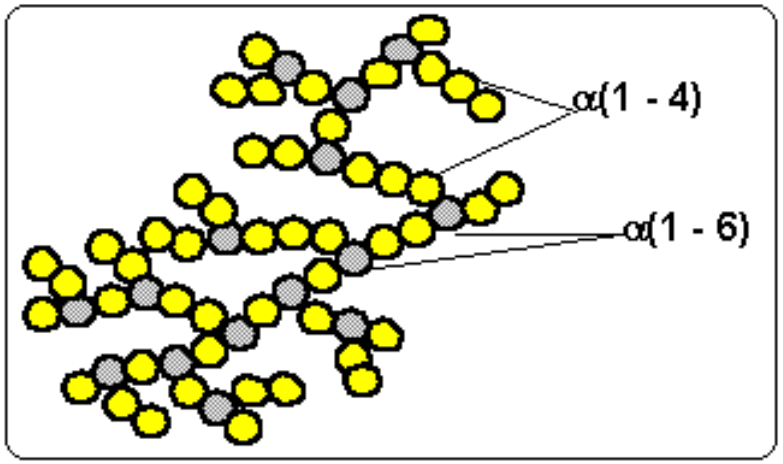
Polissacarídeos

Plantas



AMIDO

Animais



GLICOGÊNIO

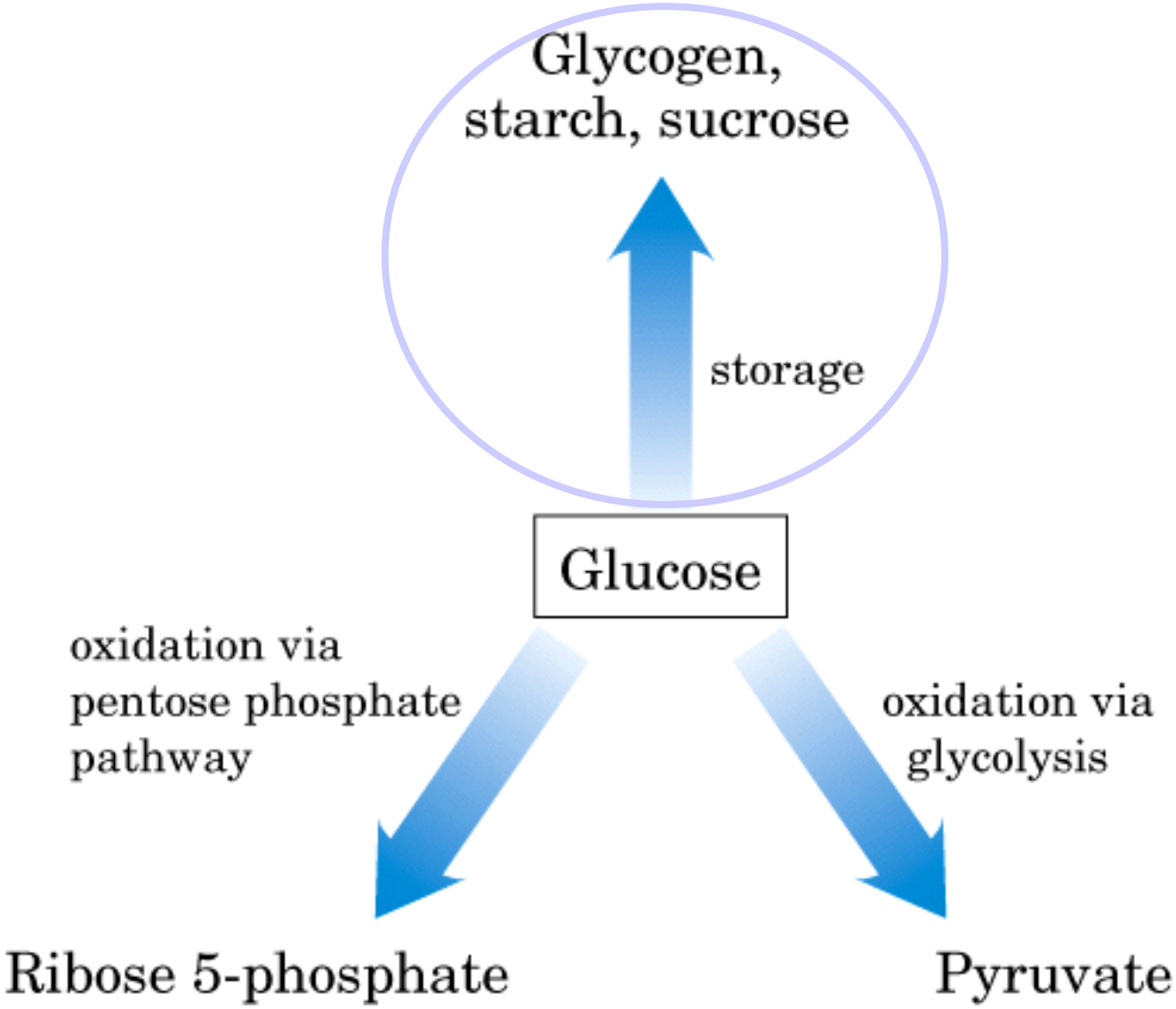
Polissacarídeos - Glicogênio

• São polímeros de α-D-glicose, que ocorrem em animais, sendo uma forma de armazenamento de energia.

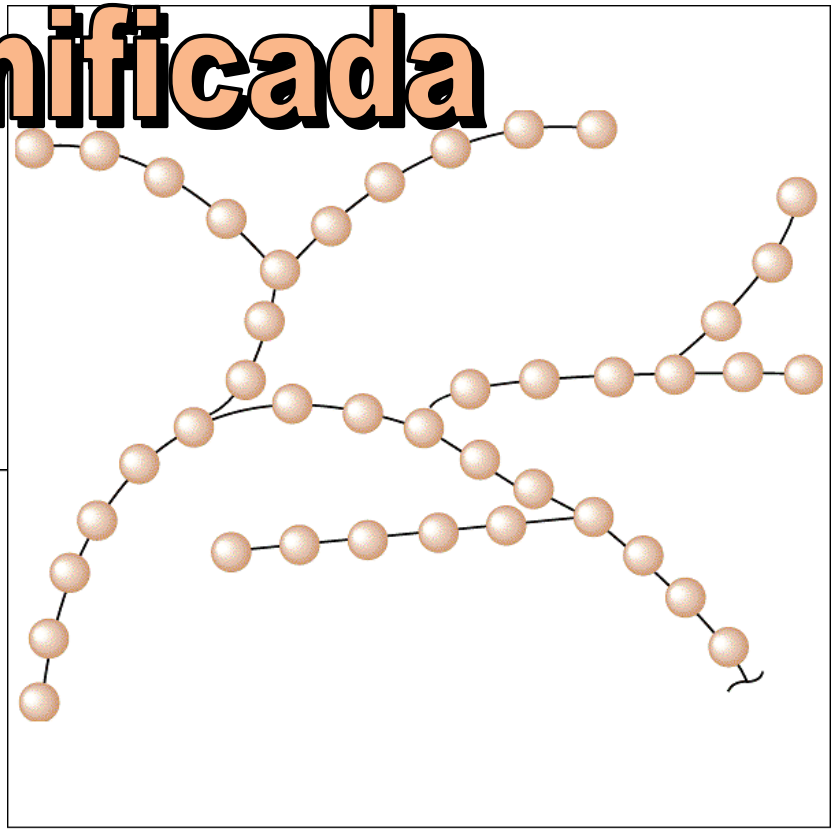
• Possui cadeia ramificada, com ligações (1 → 4) e α (1 → 6) nos pontos de ramificação.

• A **glicogênio-fosforilase** remove unidades de glicose do glicogênio (uma por vez) a partir do final não-redutor.

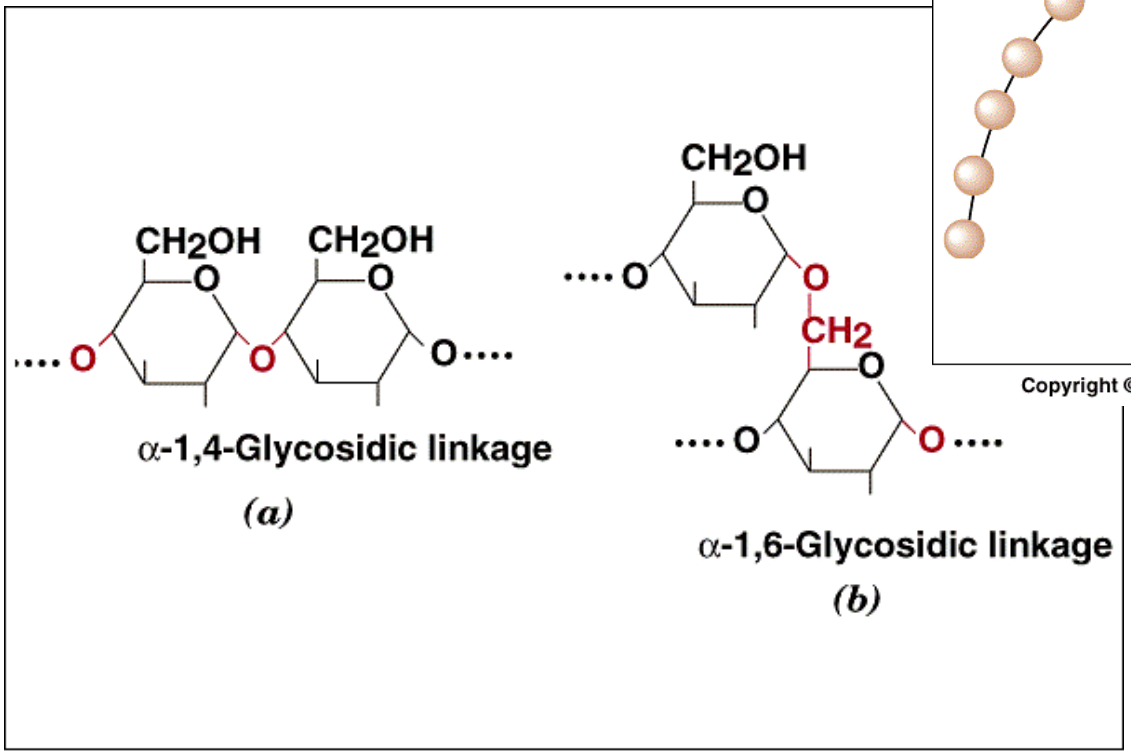
Metabolismo de glicogênio



Estrutura Ramificada do Glicogênio



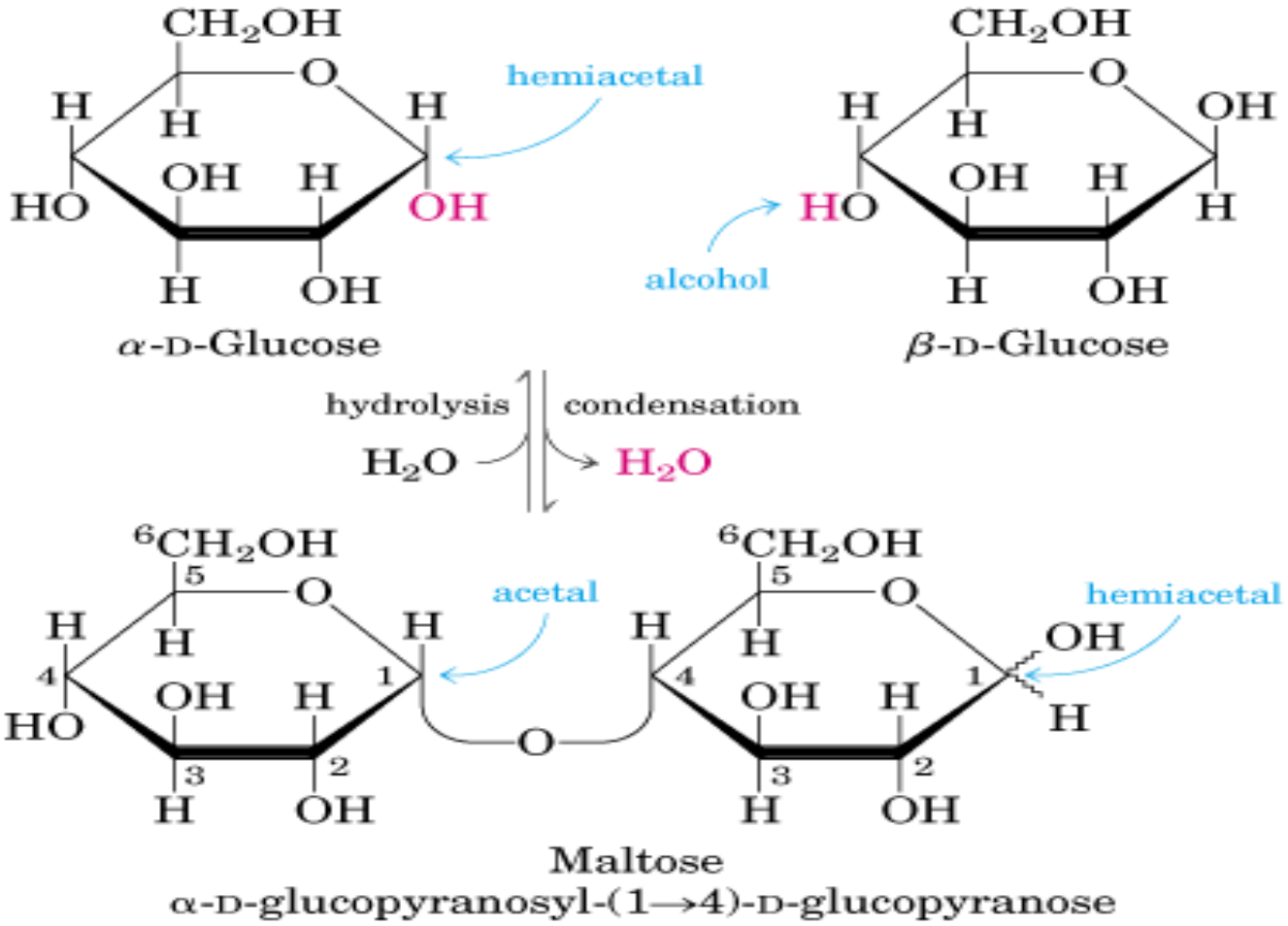
Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

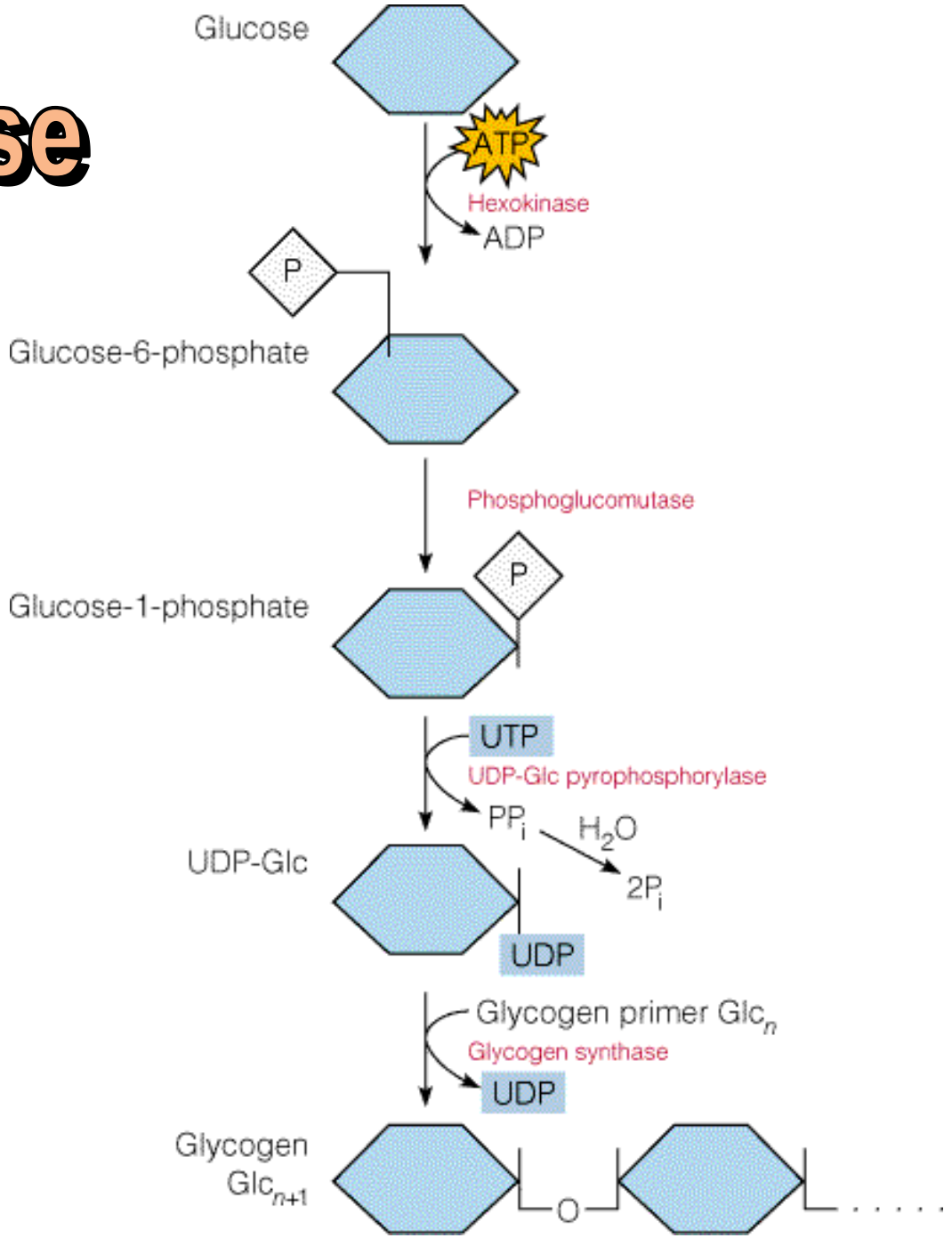
DISSACARÍDEOS

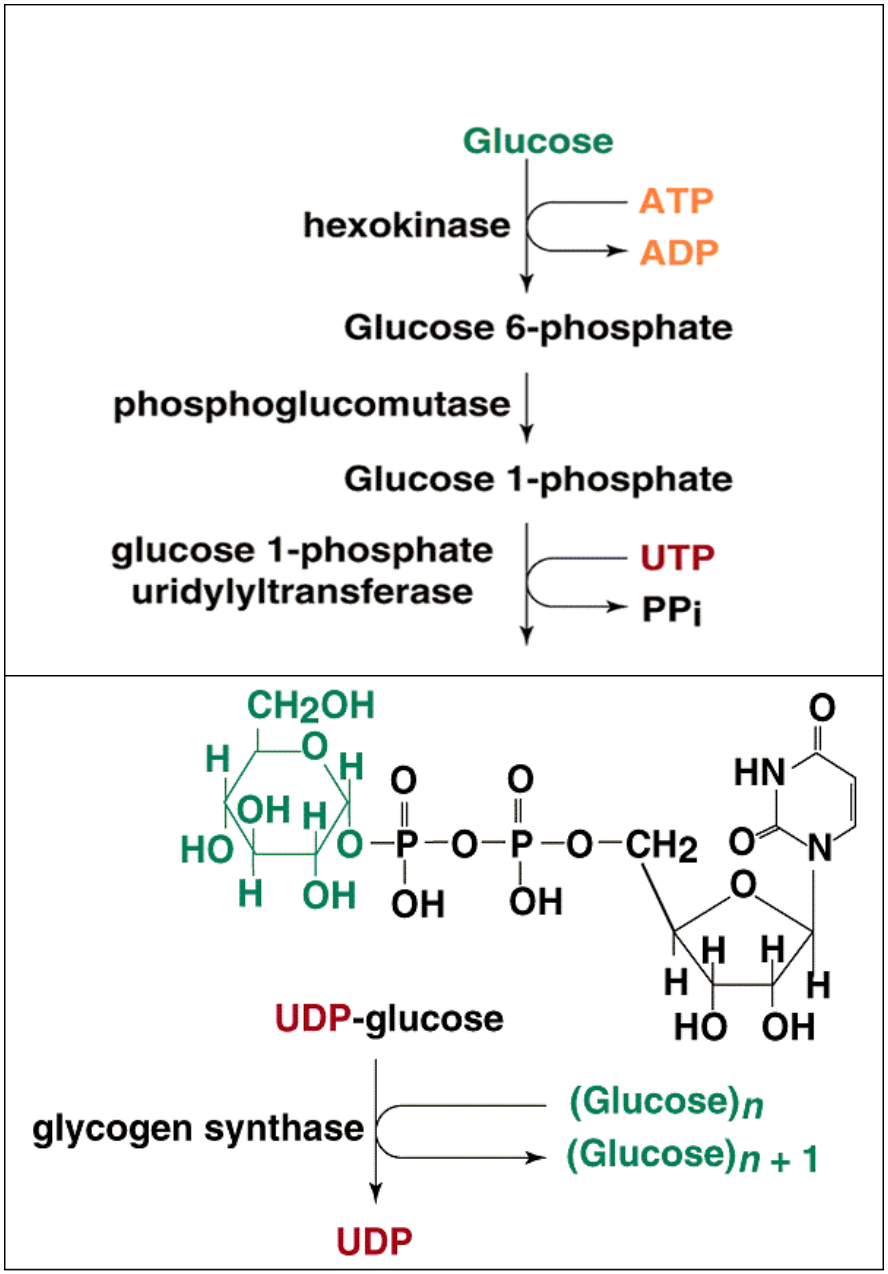
Dois monossacarídeos ligados por uma ligação *O*-glicosídica: grupo hidroxil de 1 açúcar reage com o carbono anomérico de outro acúcar (formação de acetal)



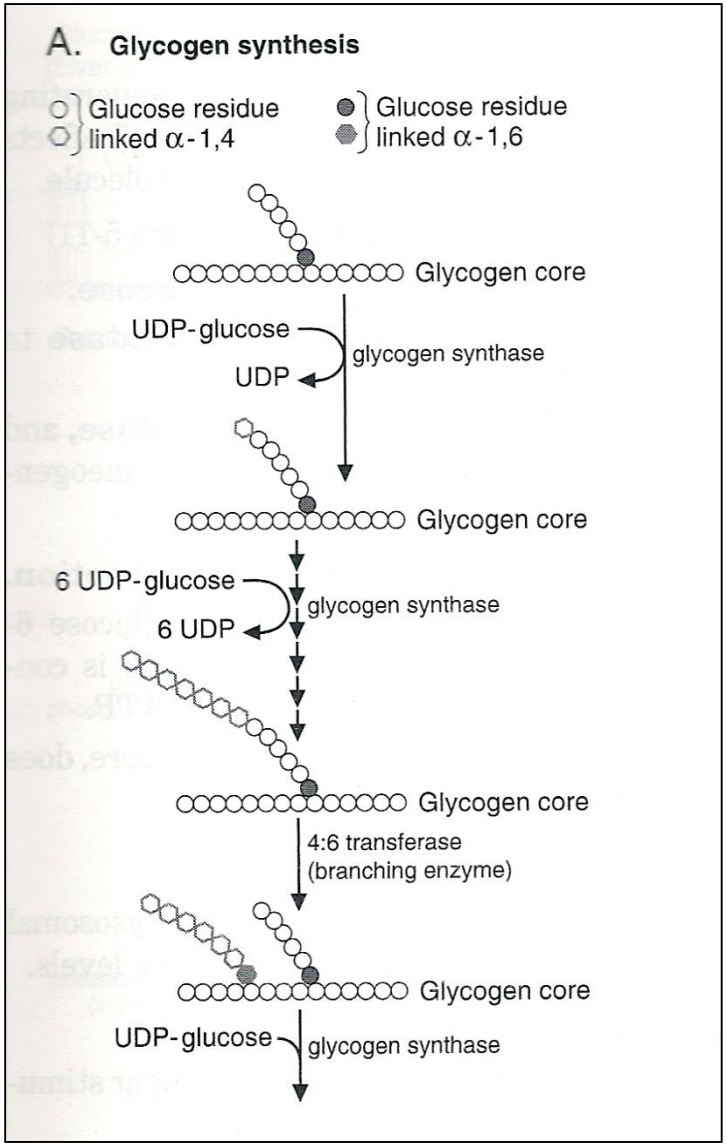
1 - Síntese do Glicogênio

a) Via de Síntese





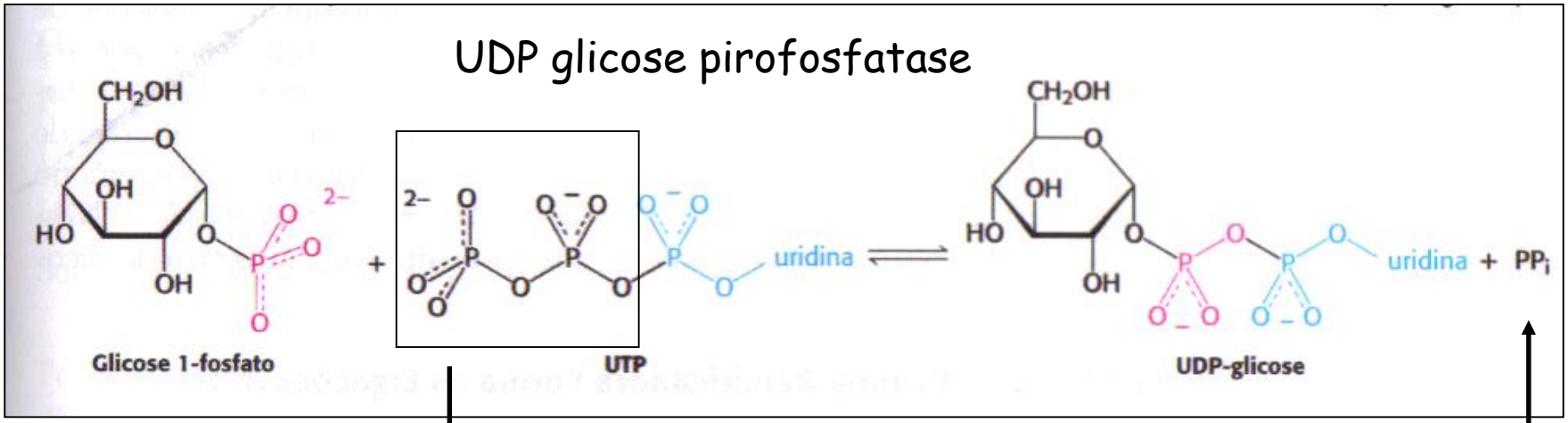
Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



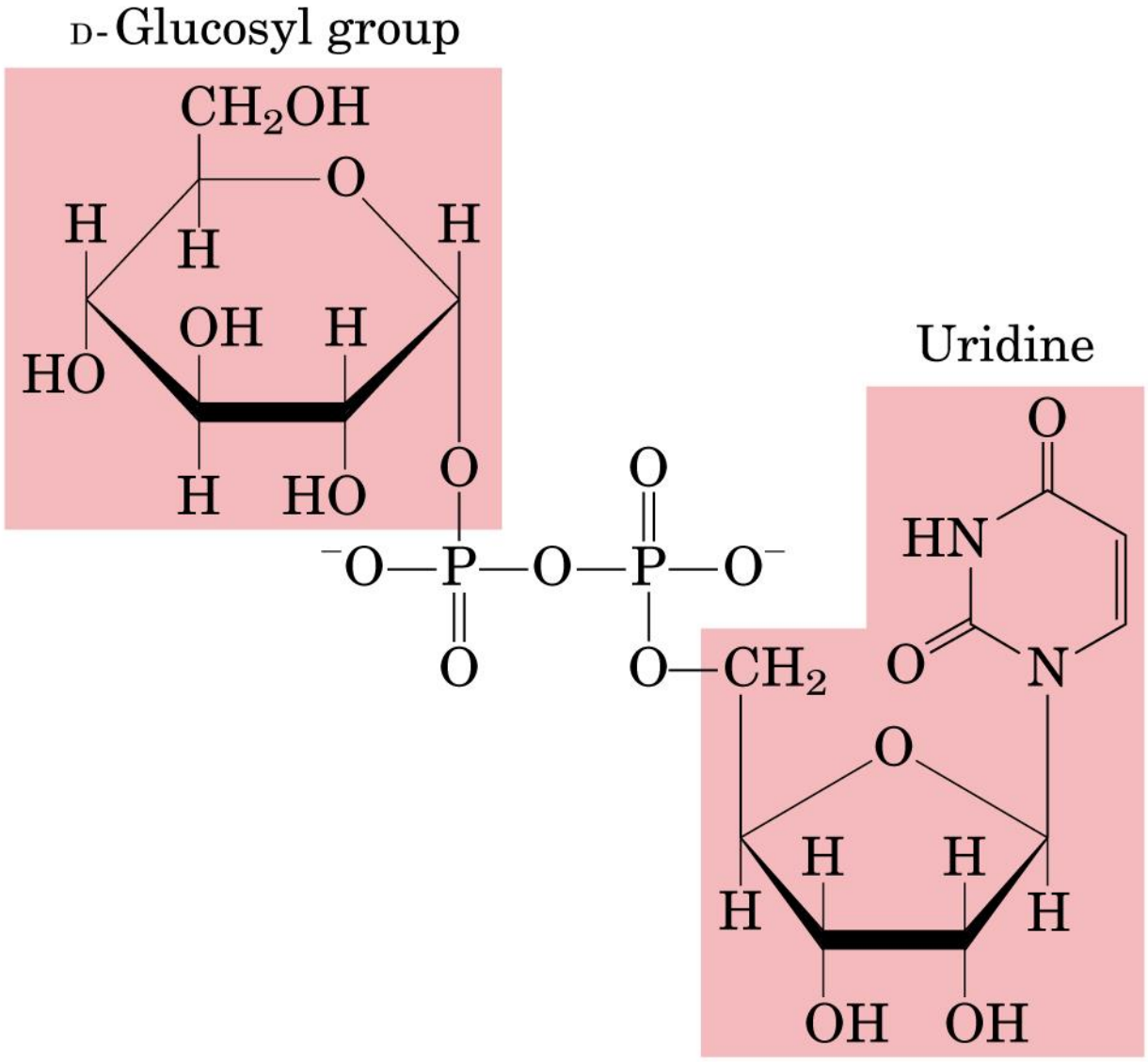
b) Mecanismo de Reação

SÍNTESE DO GLICOGÊNIO

Ocorre com a UDP-glicose: forma ativada da glicose



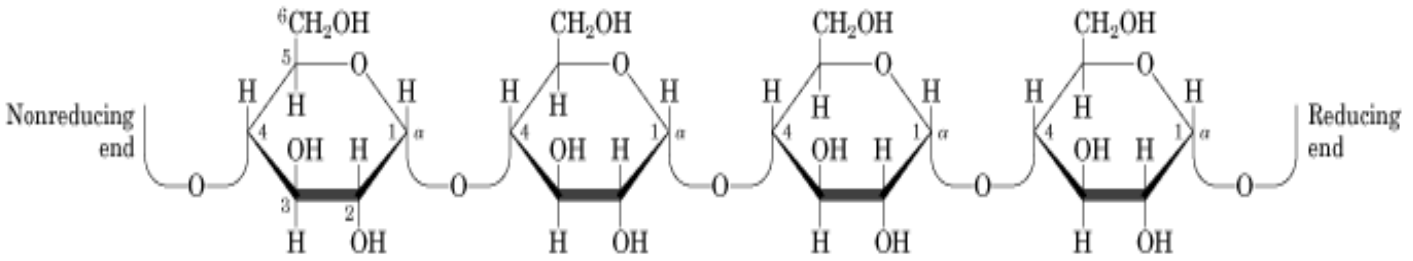
PPi rapidamente quebrado pela pirofosfatase em 2 Pi.



UDP-glucose

Estrutura do glicogênio e do amido

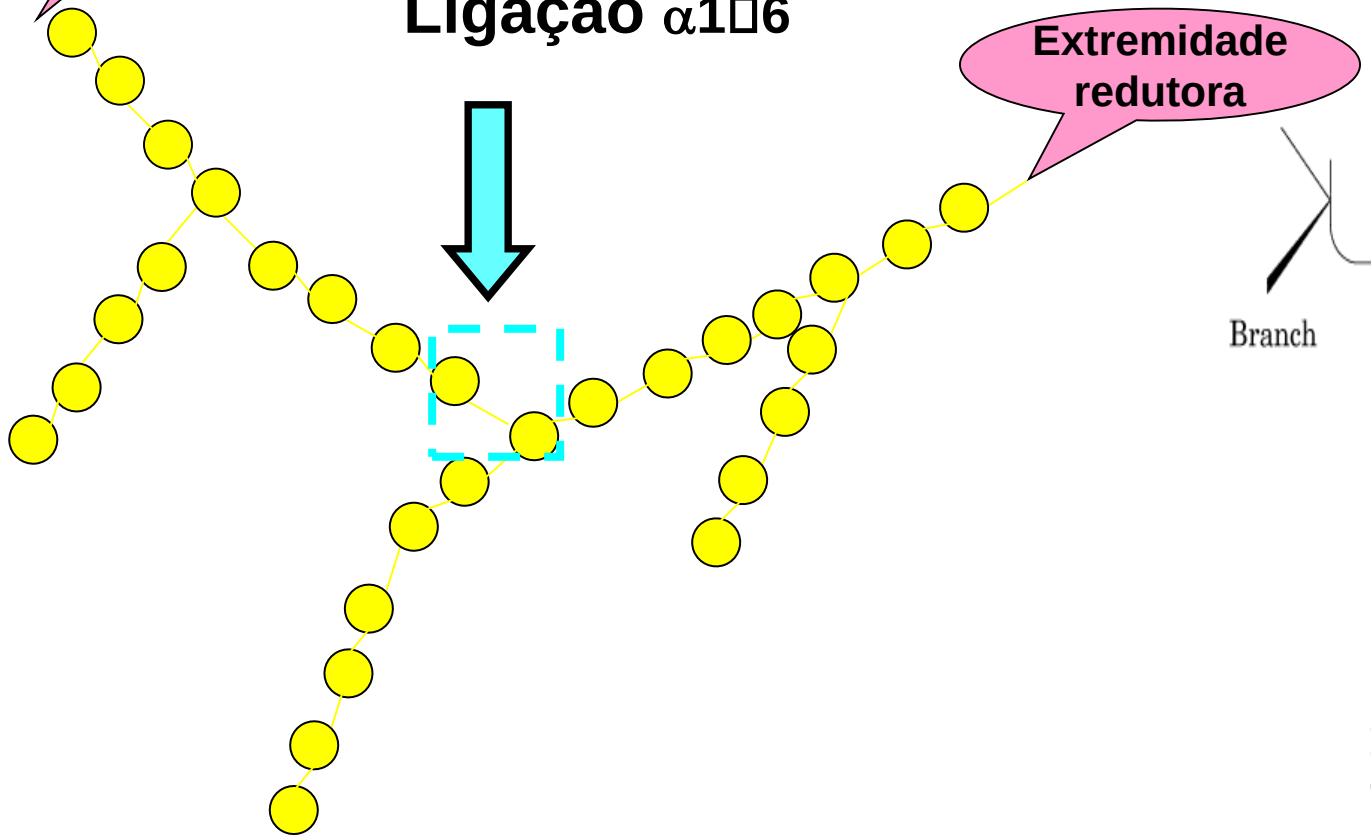
Ligação glicosídica (α1→4)

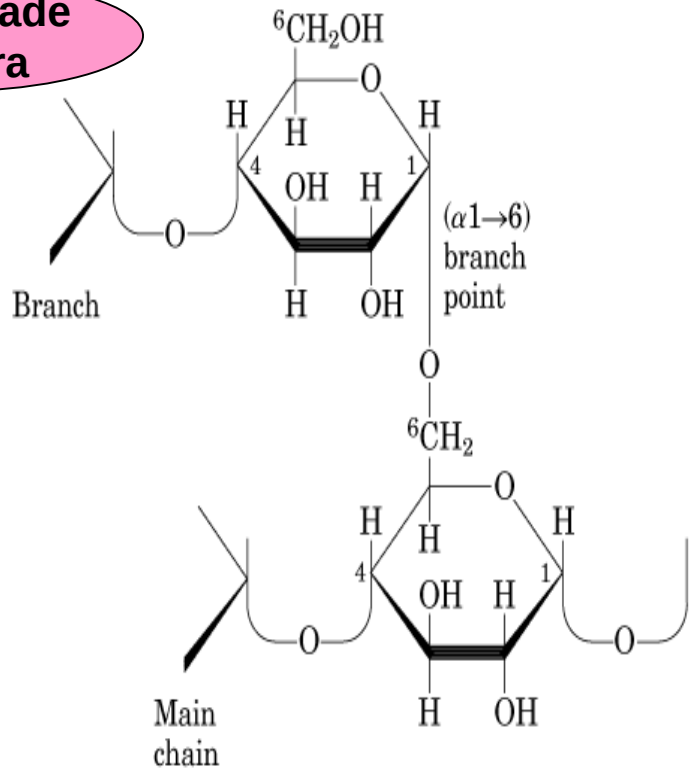


Extremidade não-redutora

Ligação α1→6

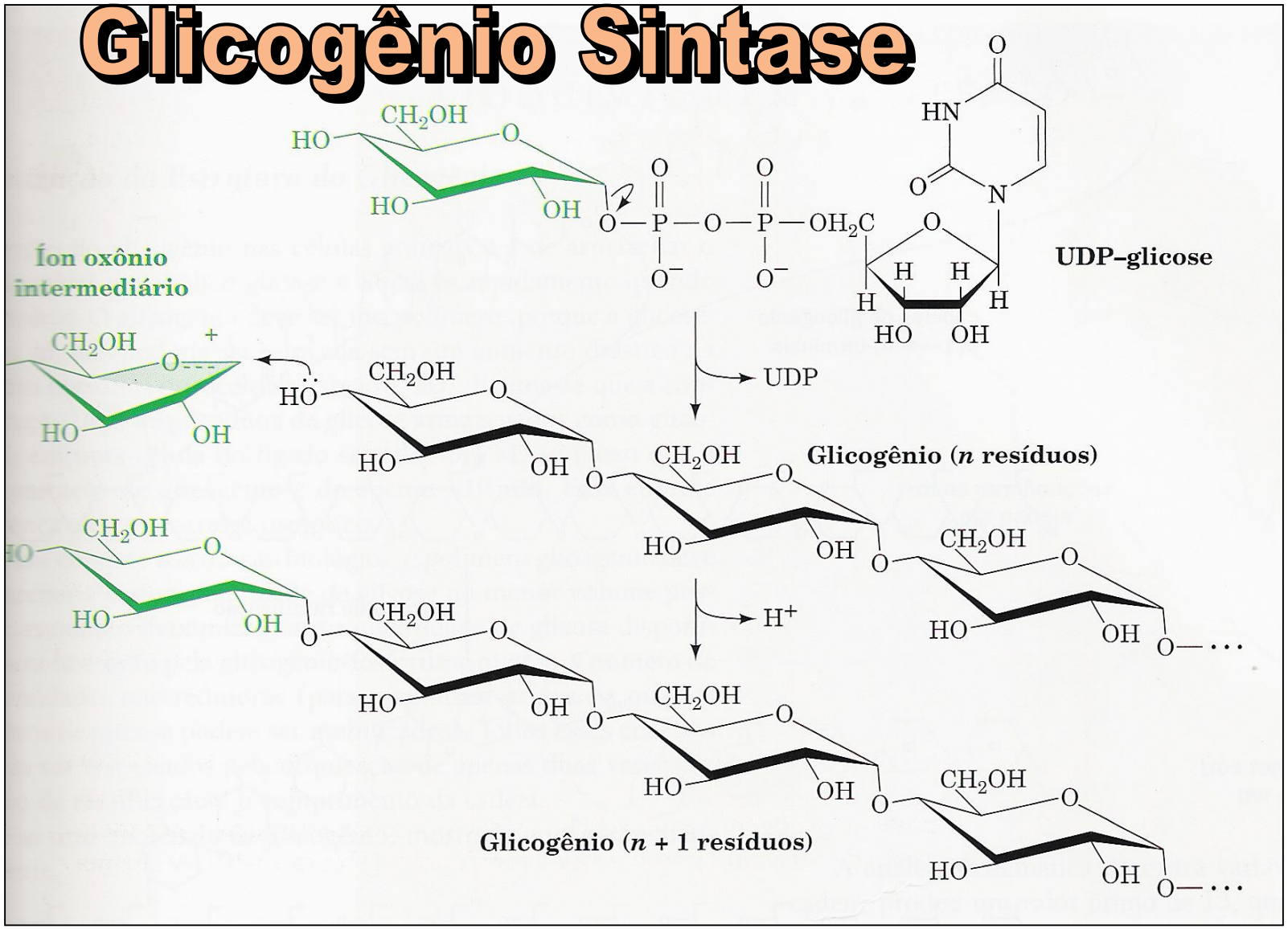
Extremidade redutora



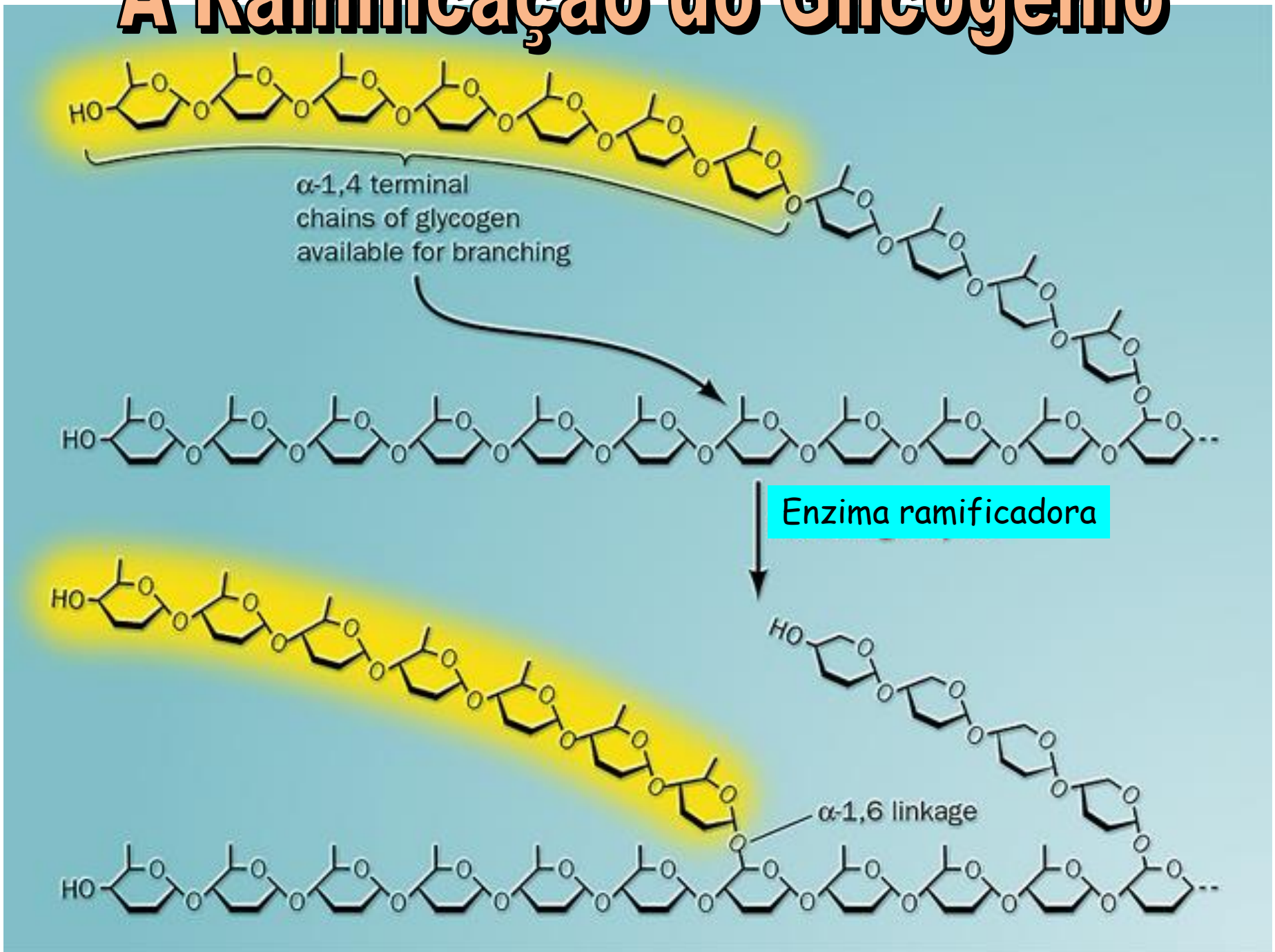


Ligação glicosídica (α1→6)

A Reação Catalisada pela Glicogênio Sintase



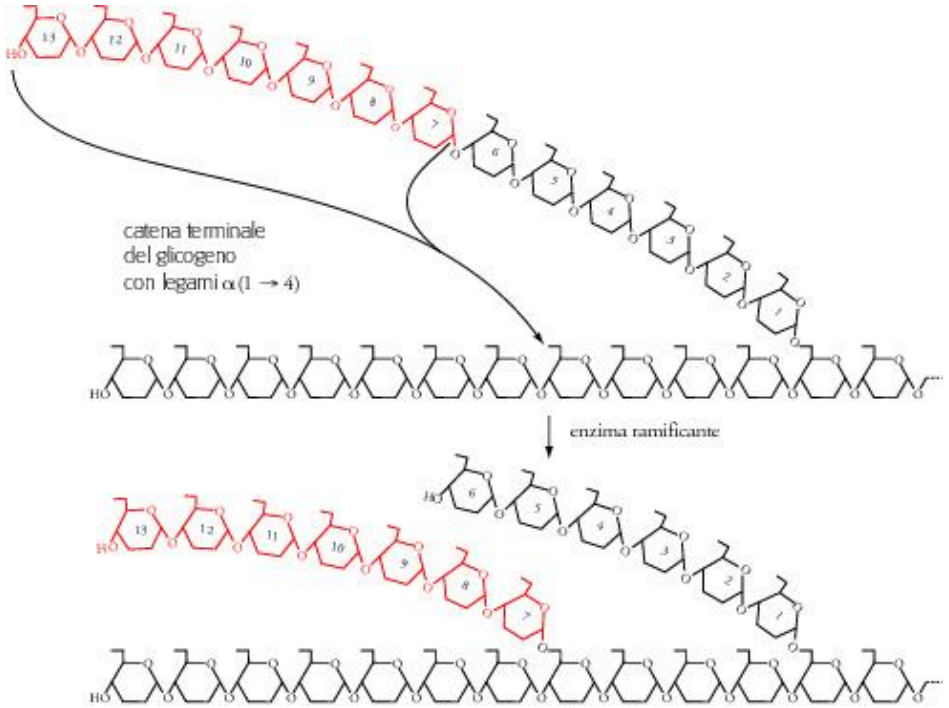
A Ramificação do Glicogênio



Enzima ramificadora (1,4 ⟶ 1,6 transglicosilase)

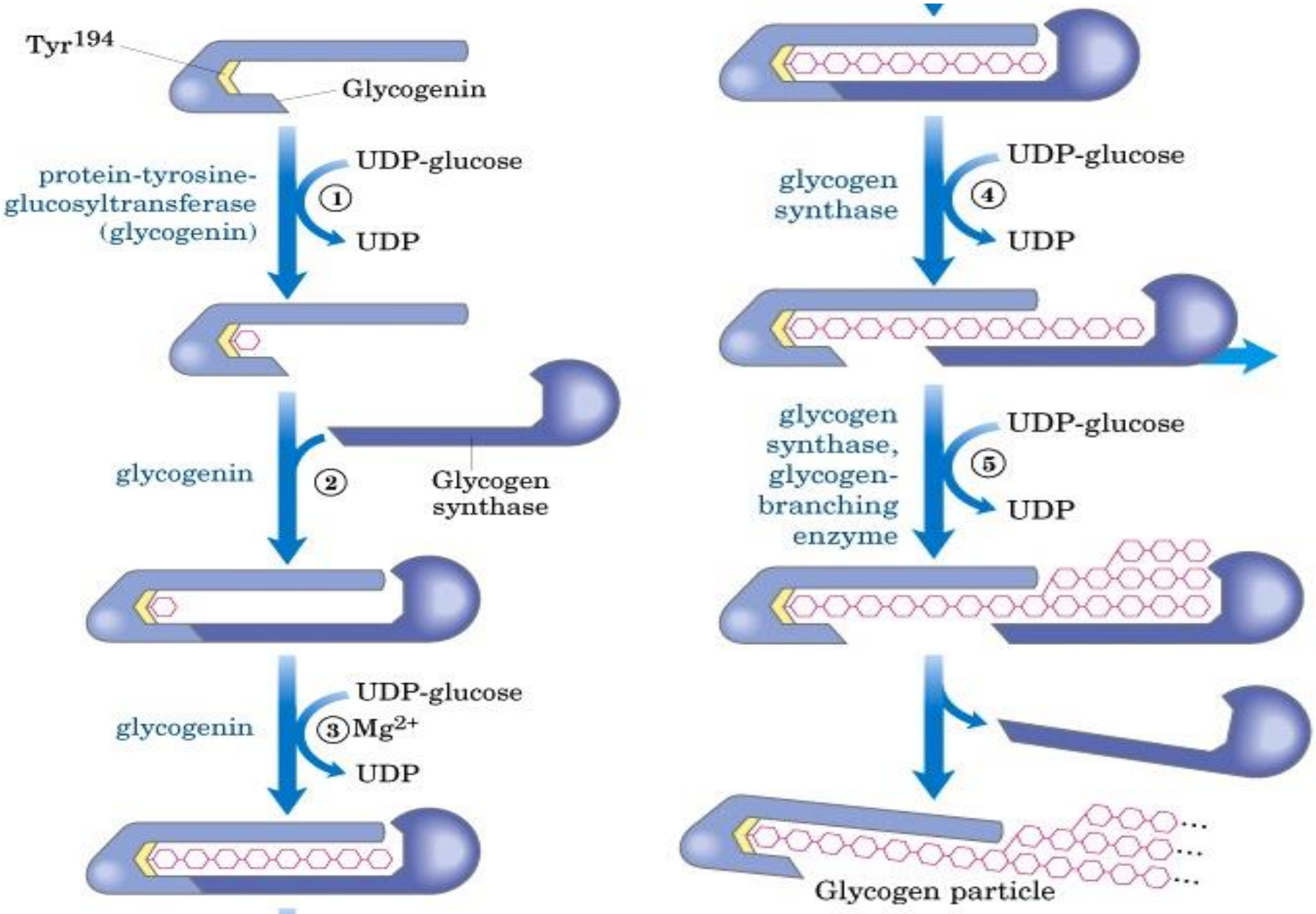
Transfere um segmento terminal de 6-7 residuos glucosidicos da extremidade não redutora da cadeia poliglicosídica composta de pelo menos 11 residuos, ao grupo –OH do carbono C-6 de um residuo de glicose da cadeia externa a uma outra glicose mais interna.

Tem que ser ao menos a 4 unidades de distância da última ramificação



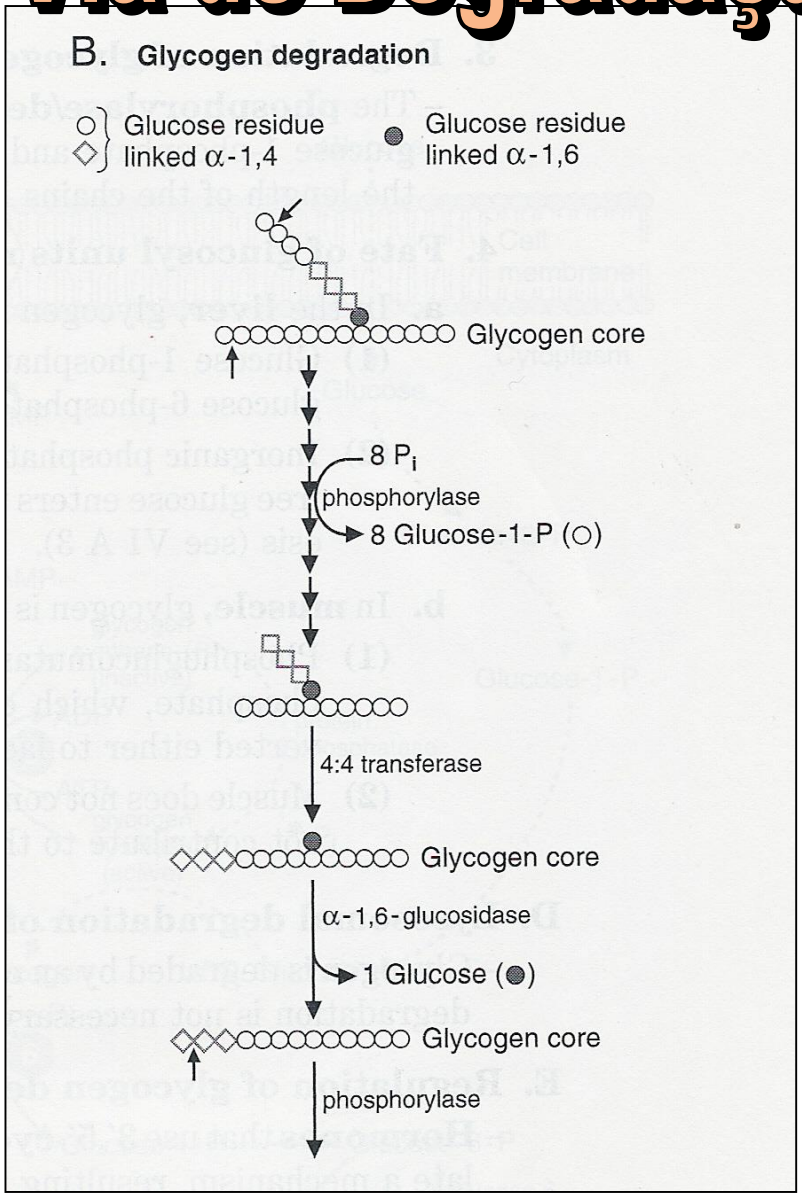
A ação combinada da sintase e da ramificadora faz o glicogênio seja sintetizado rapidamente

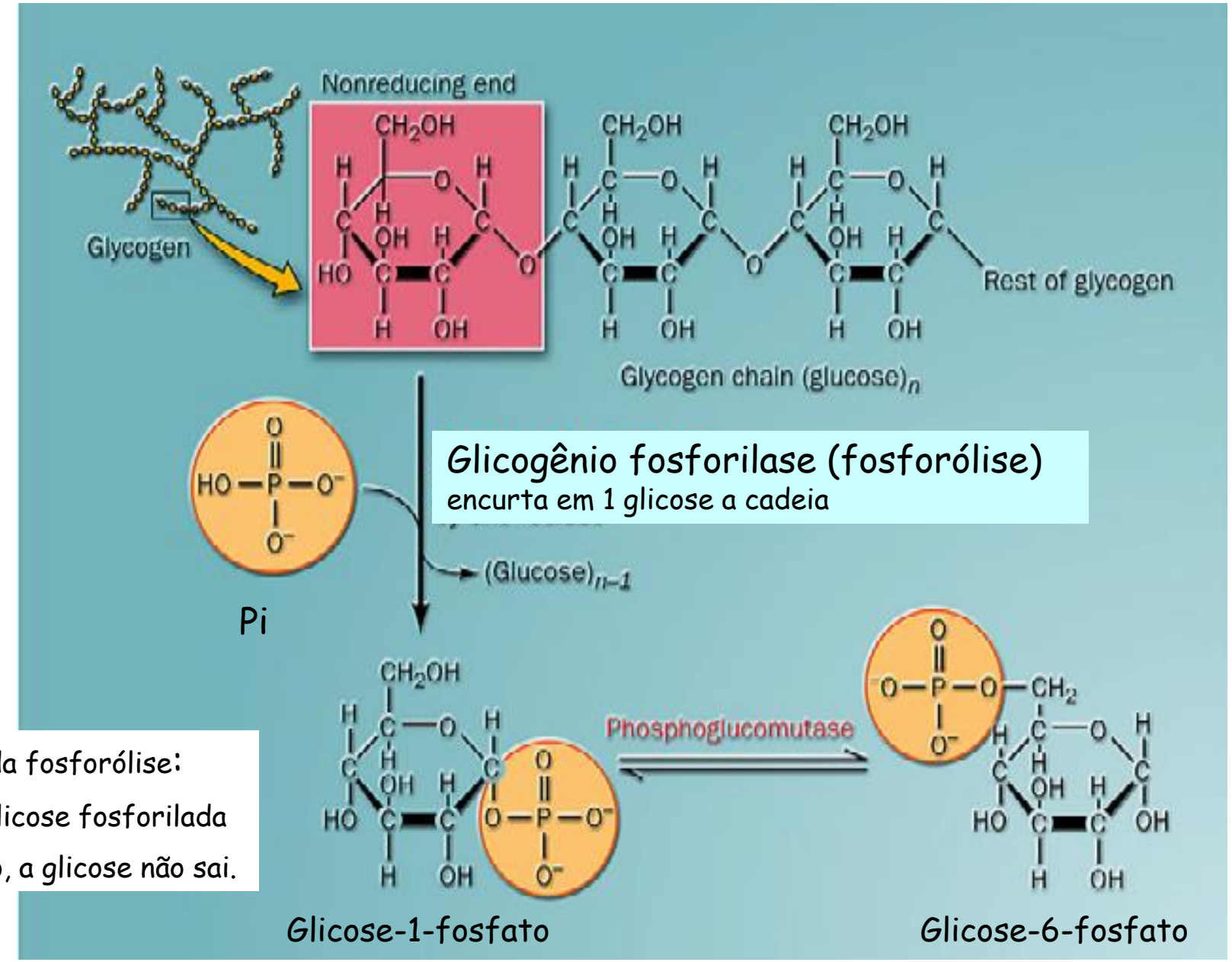
GLICOGENINA



2 - Degradação do Glicogênio

a) Via de Degradação

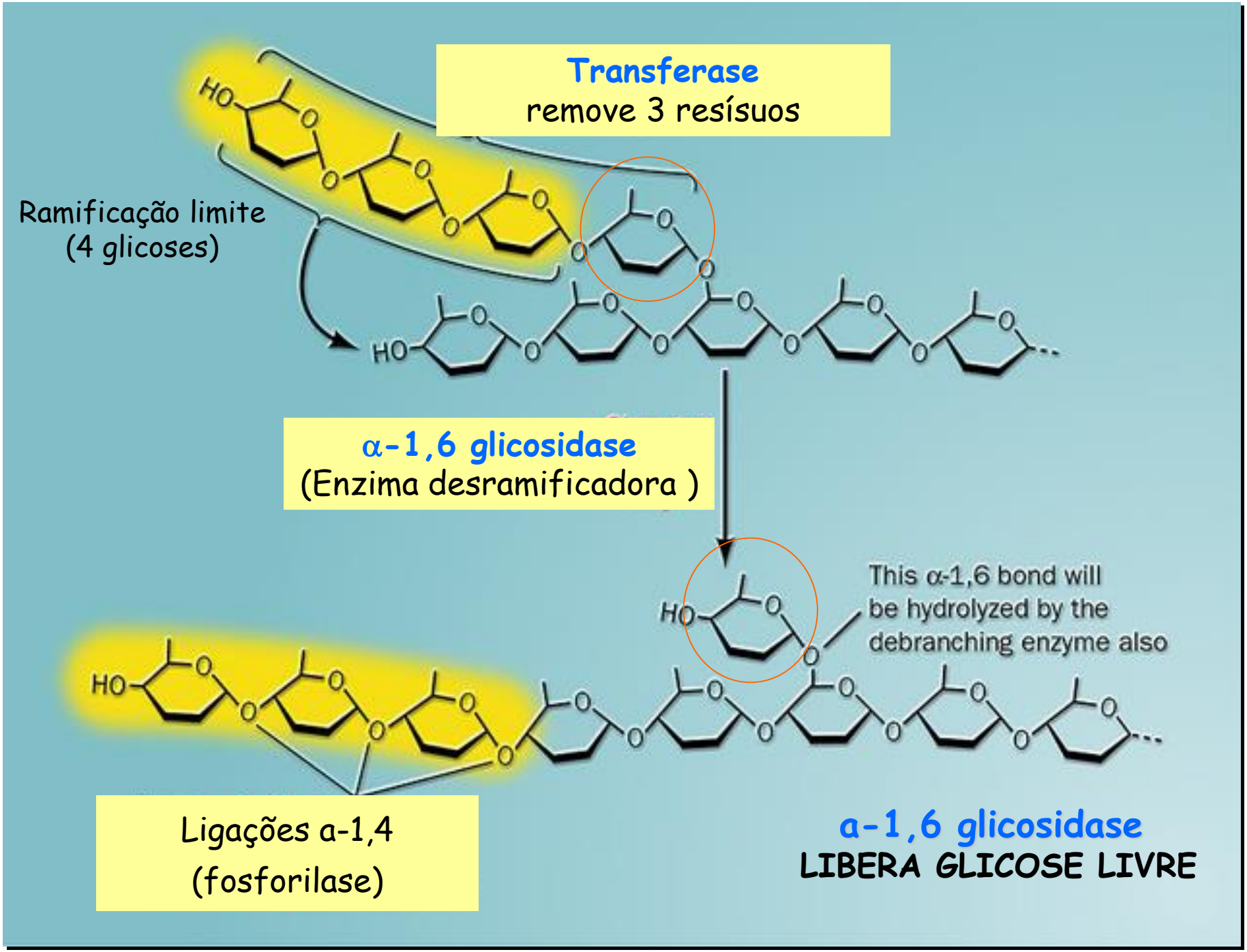




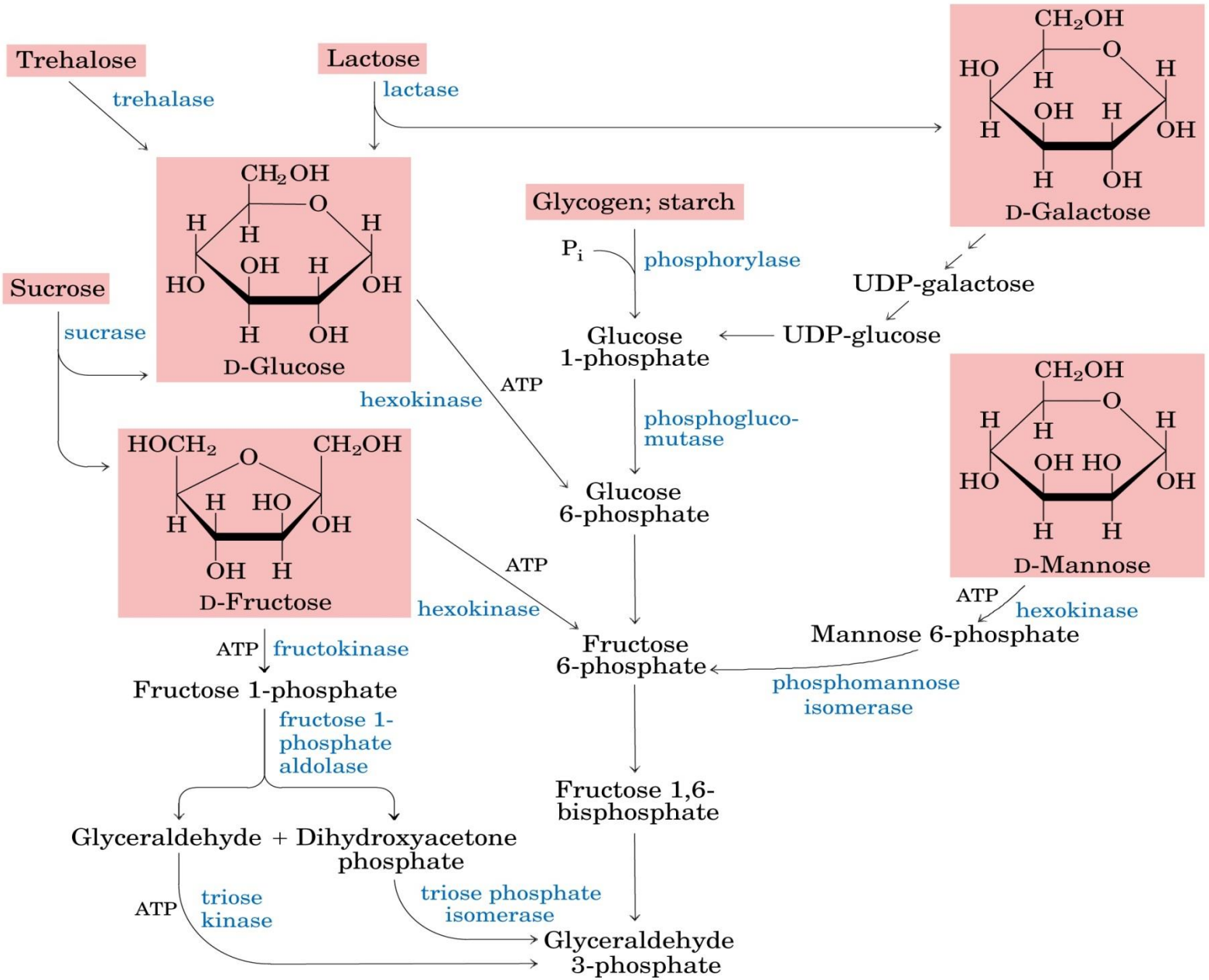
Vantagens da fosforólise:

-Já libera glicose fosforilada

-No músculo, a glicose não sai.

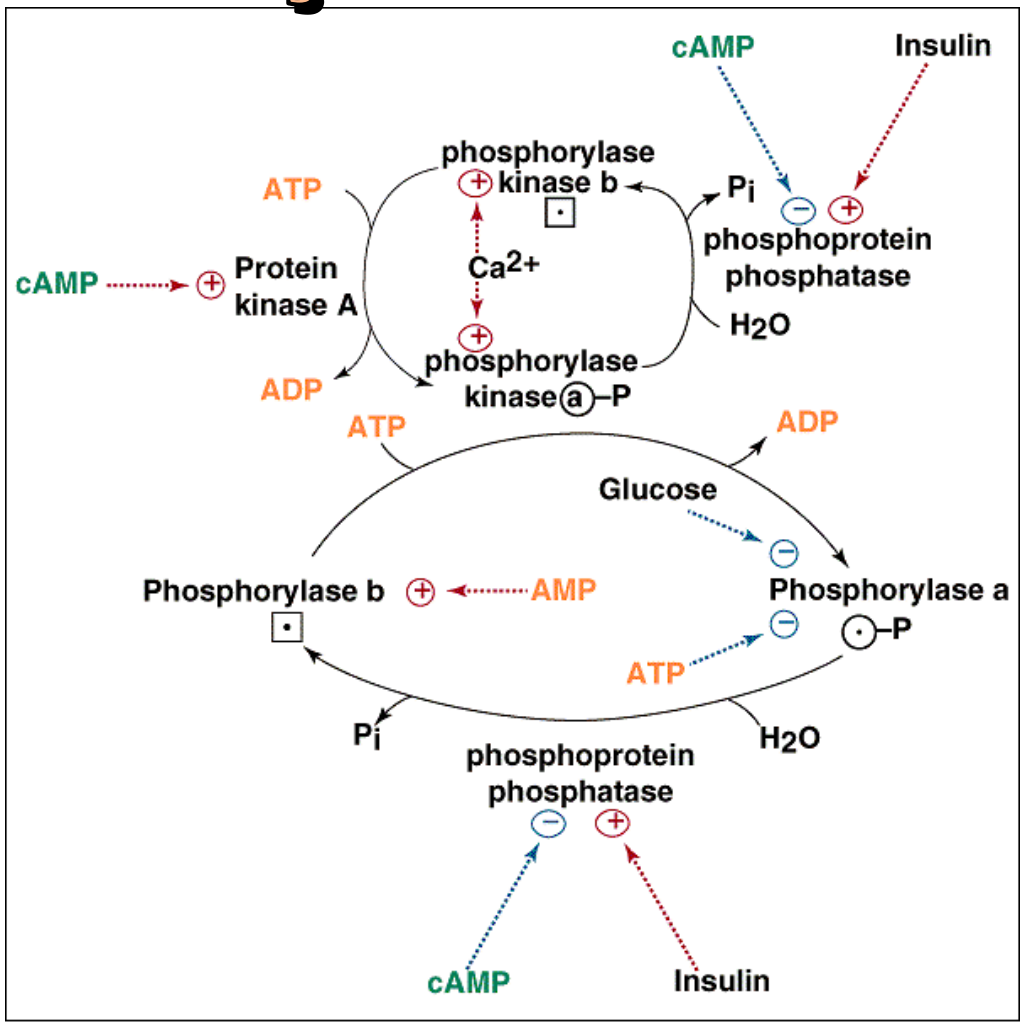

Transferase
remove 3 resísuos
Ramificação limite
(4 glicoses)
α-1,6 glicosidase
(Enzima desramificadora)
This α-1,6 bond will be hydrolyzed by the debranching enzyme also
Ligações a-1,4
(fosforilase)
a-1,6 glicosidase
LIBERA GLICOSE LIVRE

Degradação de sacarídeos



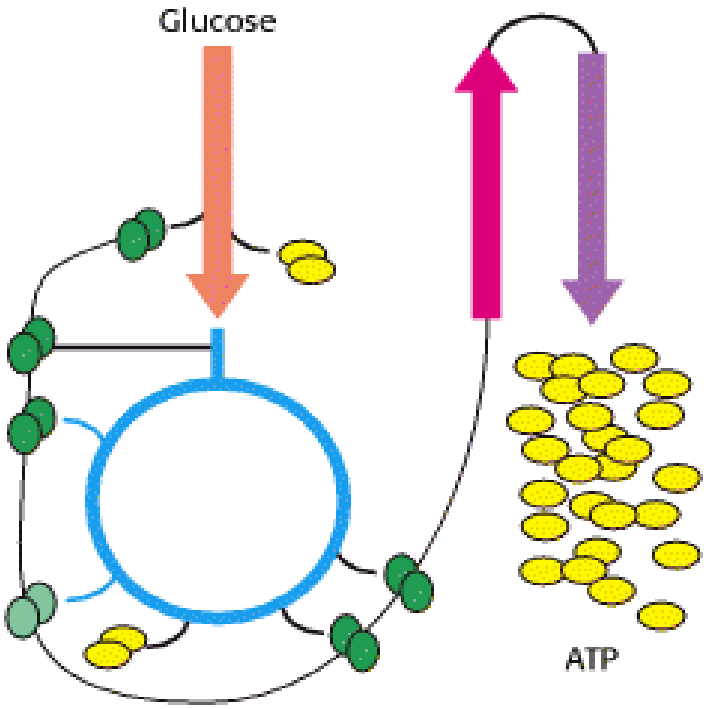
Regulação da Glicogênio Fosforilase Por Modificação Covalente

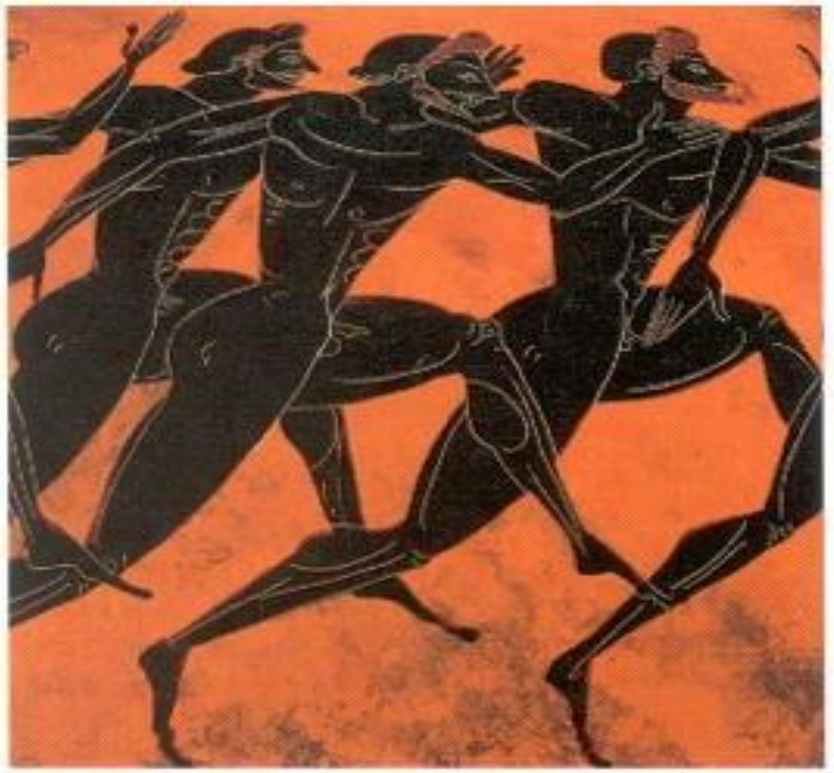
Glucagon, adrenalina



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

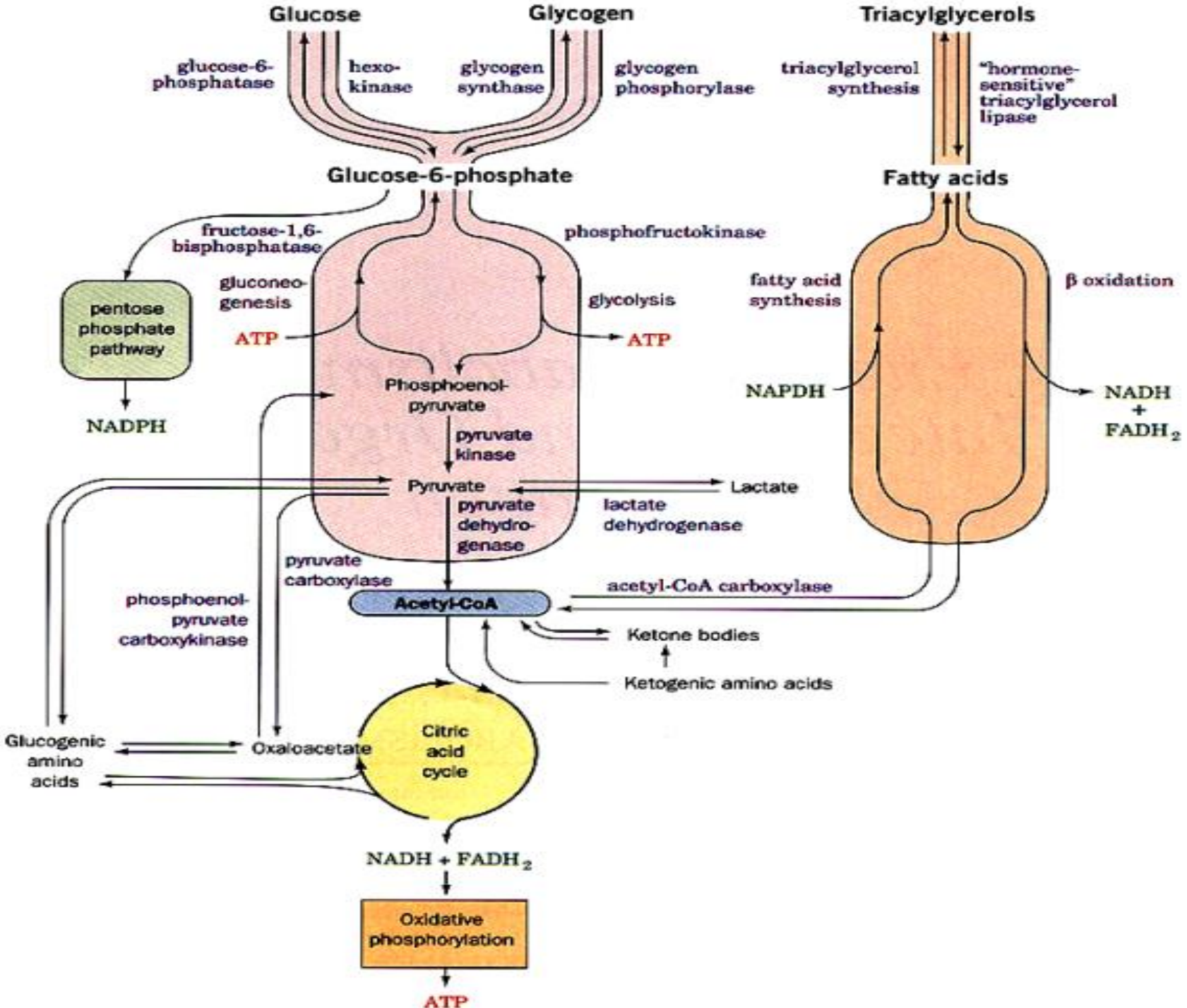
Integração do Metabolismo





Manutenção da glicemia ⟷ Atividade física

Integração metabólica


Glucose
Glycogen
Triacylglycerols
glucose-6-phosphatase
hexo-kinase
glycogen synthase
glycogen phosphorylase
triacylglycerol synthesis
"hormone-sensitive" triacylglycerol lipase
Glucose-6-phosphate
Fatty acids
fructose-1,6-bisphosphatase
phosphofructokinase
pentose phosphate pathway
gluconeo-genesis
glycolysis
fatty acid synthesis
β oxidation
ATP
ATP
NADPH
NAPDH
NADH + FADH2
Phosphoenol-pyruvate
pyruvate kinase
Pyruvate
Lactate
pyruvate dehydro-genase
lactate dehydrogenase
pyruvate carboxylase
acetyl-CoA carboxylase
phosphoenol-pyruvate carboxykinase
Acetyl-CoA
Ketone bodies
Ketogenic amino acids
Glucogenic amino acids
Oxaloacetate
Citric acid cycle
NADH + FADH2
Oxidative phosphorylation
ATP

Interligação das vias metabólicas

Catabolismo → gerar ATP, poder redutor e elementos de construção para a biossíntese

ATP → fonte de energia

- contração muscular
- amplificação de sinais
- transporte ativo
- biossíntes

- Gerado pela oxidação de moléculas energéticas

AcetilCoA → CK → Cadeia respiratória → ATP

NADPH → doador de elétrons nas biossínteses

Interligação das vias metabólicas

AcetilCoA → unidade fundamental para a síntese de biomoléculas

- intermediário comum na degradação da maioria dos alimentos

Vias de biossíntese X vias de degradação

Ácidos graxos → biossíntese ≠ degradação

Glicose → glicólise ≠ gliconeogênese

Vias diferentes → eficácia do controle metabólico

Regulação metabólica

Anabolismo e Catabolismo coordenados com precisão

1 - Ativação e inibição alostérica
- reações limitantes da velocidade

2 – Modificação covalente de enzimas
- adição ou remoção de grupos fosfatos

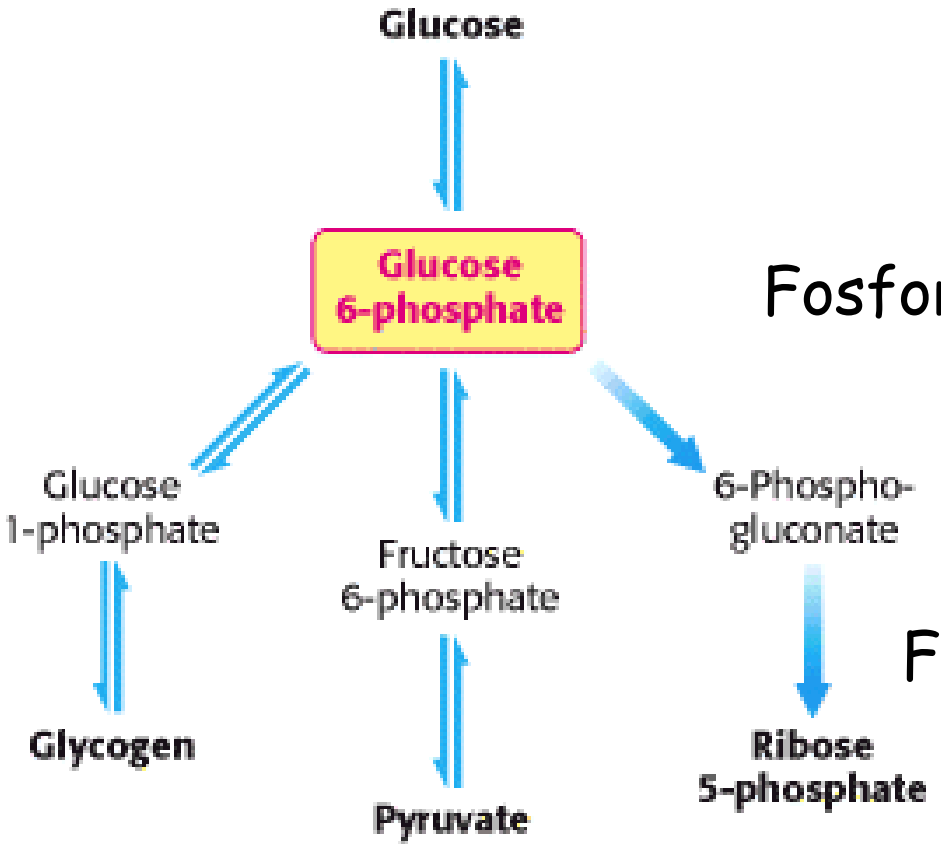
3 – Níveis enzimáticos
- quantidade e atividade controladas

4 – Compartimentação
- destino das moléculas depende de estarem no citossol ou mitocôndria

5 – Especialização metabólica dos órgãos

Destino metabólico de moléculas energéticas

- Glicose 6-fosfato
- Piruvato
- Acetil CoA

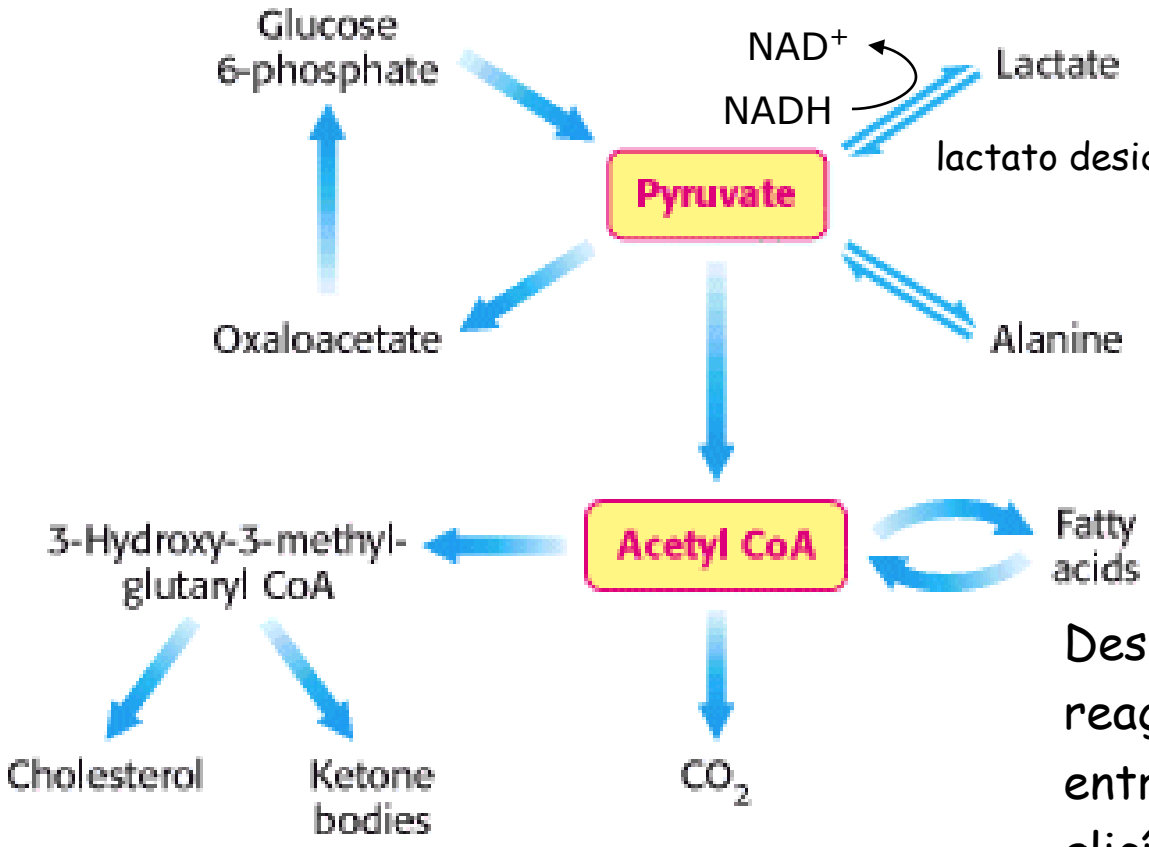


Fosforilação da glicose

Formação de NADPH

Fartura de glicose 6-fosfato e ATP

Destino metabólico de moléculas energéticas



Piruvato → junção das vias metabólicas

Transaminação
ligação entre o metabolismo de aa e glicídeos

Descarboxilação oxidativa
reação decisiva no metabolismo: entrega átomos de carbono de glicídeos e aa para oxidação ou síntese

Acetil CoA: destino restrito

Perfil metabólico dos órgãos

Cérebro

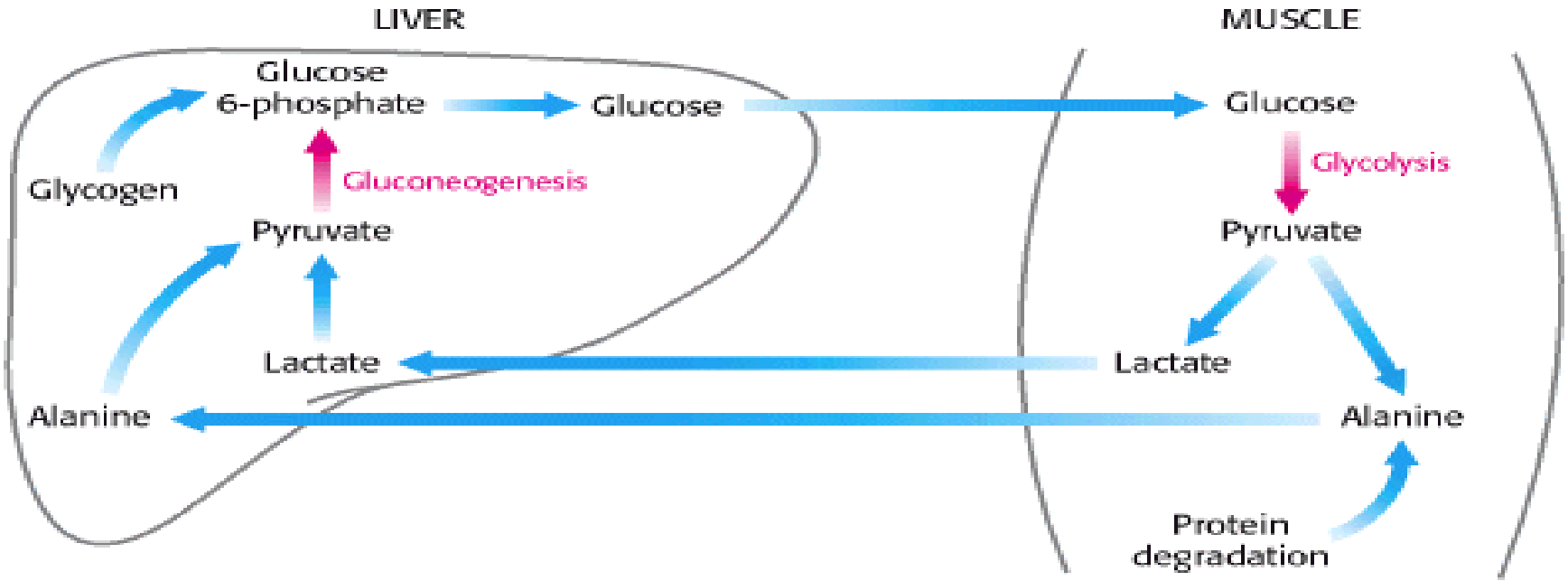
Glicose é virtualmente sua única fonte de energia

↳ Função: manter mecanismo de transporte (Na^+ -K^+)
síntese de neurotransmissores e receptores

GLUT 3 ⟹ transportador de glicose no cérebro

Ác. graxos ⟹ não são utilizados como fonte de energia

Perfil metabólico dos órgãos



Provê substrato energético para cérebro, músculos e outros órgãos

Metabolismo da glicose

Metabolismo lipídico

Metabolismo de aa

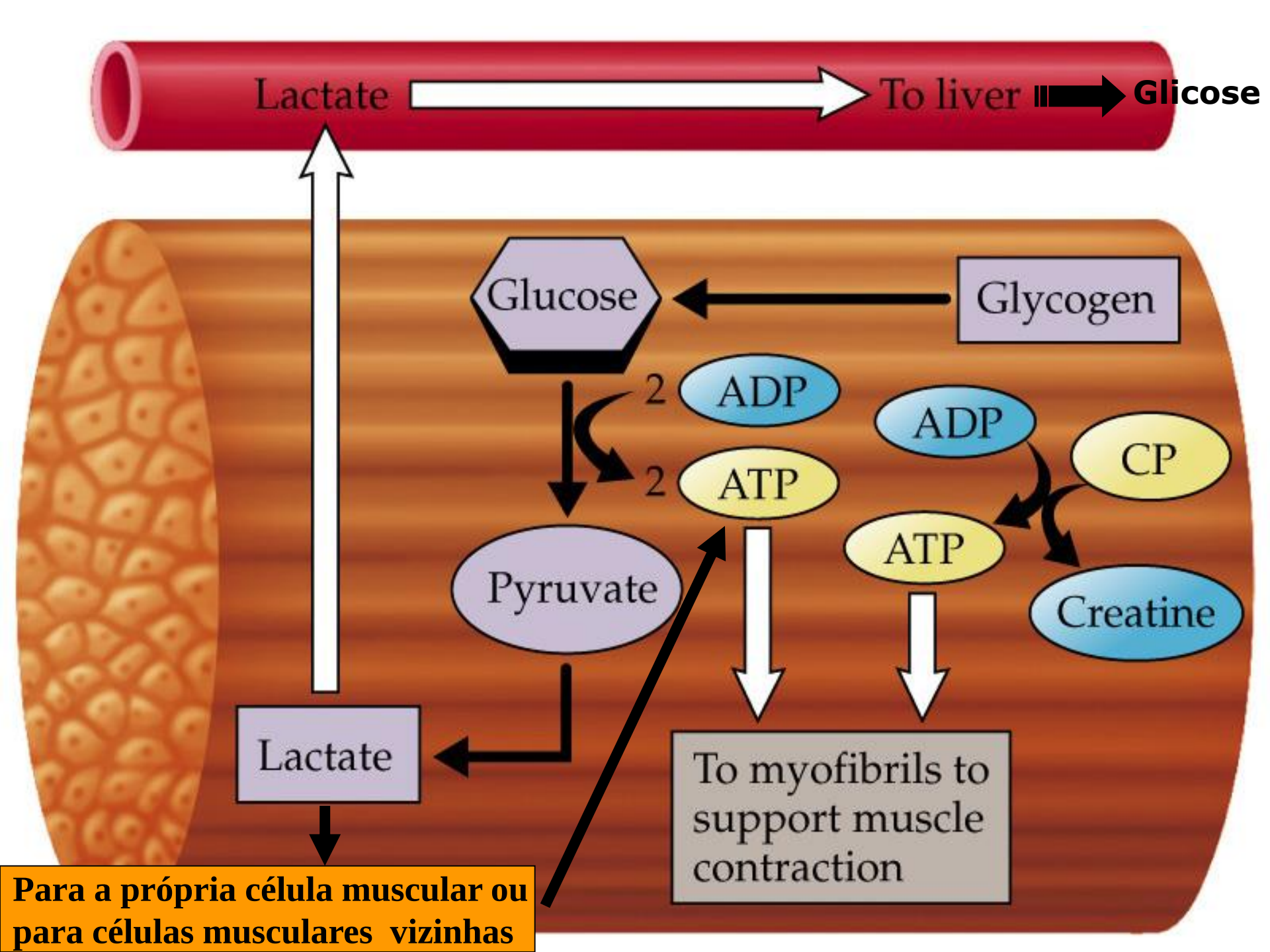
Fontes energéticas:

glicose, ác. graxos e corpos cetônicos

Depósito de glicogênio → glicose 6-P

Não possui glicose 6-fosfatase

Por que o músculo libera alanina?


Lactate
To liver
Glicose
Glucose
Glycogen
2
ADP
2
ATP
ADP
CP
ATP
Creatine
Pyruvate
Lactate
To myofibrils to support muscle contraction
Para a própria célula muscular ou para células musculares vizinhas

Jejum

Conceito

Privação alimentar → incapacidade de obter alimentos

- para perda de peso
- por trauma, cirurgia, neoplasias, queimadura

↓ Insulina ↑ Glucagon

Período de privação catabólico → Troca de substratos entre fígado, tec. adiposo, músculo e cérebro

Objetivo

1 – manter glicemia
2 – mobilização de ác. Graxos do tecido adiposo e corpos cetônicos do fígado

Estado inicial do jejum

Após a refeição → ↓ Glicose sangüínea

↓ insulina / glucagon

Glucagon → glicogenólise

Gliconeogênese → ≈ 4 horas após a refeição

Glicose derivada da glicogenólise é liberada para o sangue

Captação reduzida de glicose pelo músculo e adipócitos

➲ Manutenção dos níveis plasmático de glicose (80mg/dl)

(Stryer, 2004)

Estado inicial do jejum

Manutenção obtida através de 3 fatores principais

1) mobilização de glicogênio e liberação de glicose pelo fígado

2) Liberação de ac. graxos

3) Utilização de ac. graxos pelo músculo e pelo fígado

Estado de realimentação

Fígado não absorve glicose diretamente do sangue

Glicose recém-sintetizada é usada para repor glicogênio

Jejum prolongado

Primeira prioridade na inanição

Prover glicose ao cérebro e outros tecidos (hemácias)

Lipólise ➡ maior parte da energia em TGL

Proteólise ➡ aa como fonte de energia

Segunda prioridade

Preservar a proteína

Através da mudança de substrato energético

Jejum prolongado

Alterações no 1º dia de jejum = jejum noturno

Processos metabólicos dominantes

- Mobilização de TG

- Gliconeogênese

↑ [Acetil CoA] e citrato → inibe glicólise

Músculos → diminui captação de glicose passando a utilizar ác. graxos

Proteólise → gliconeogênese

Jejum prolongado

Após 3 dias de inanição → corpos cetônicos liberados no sangue

Cérebro
Coração
} Usam o acetoacetado como fonte de energia

Várias semanas de inanição

Cérebro → corpos cetônicos principal fonte energética

Corpos cetônicos podem atravessar barreira hemato-encefálica

Jejum prolongado

Diminuição da degradação protéica

Utilização de 40g de glicose X 120g no início do jejum

Tempo de sobrevivência depende do depósito de TG

Terminado as reservas de TG ⇒ proteólise

Perda da função cardíaca, hepática e renal

⇓

morte

Hormônios Polipeptídicos

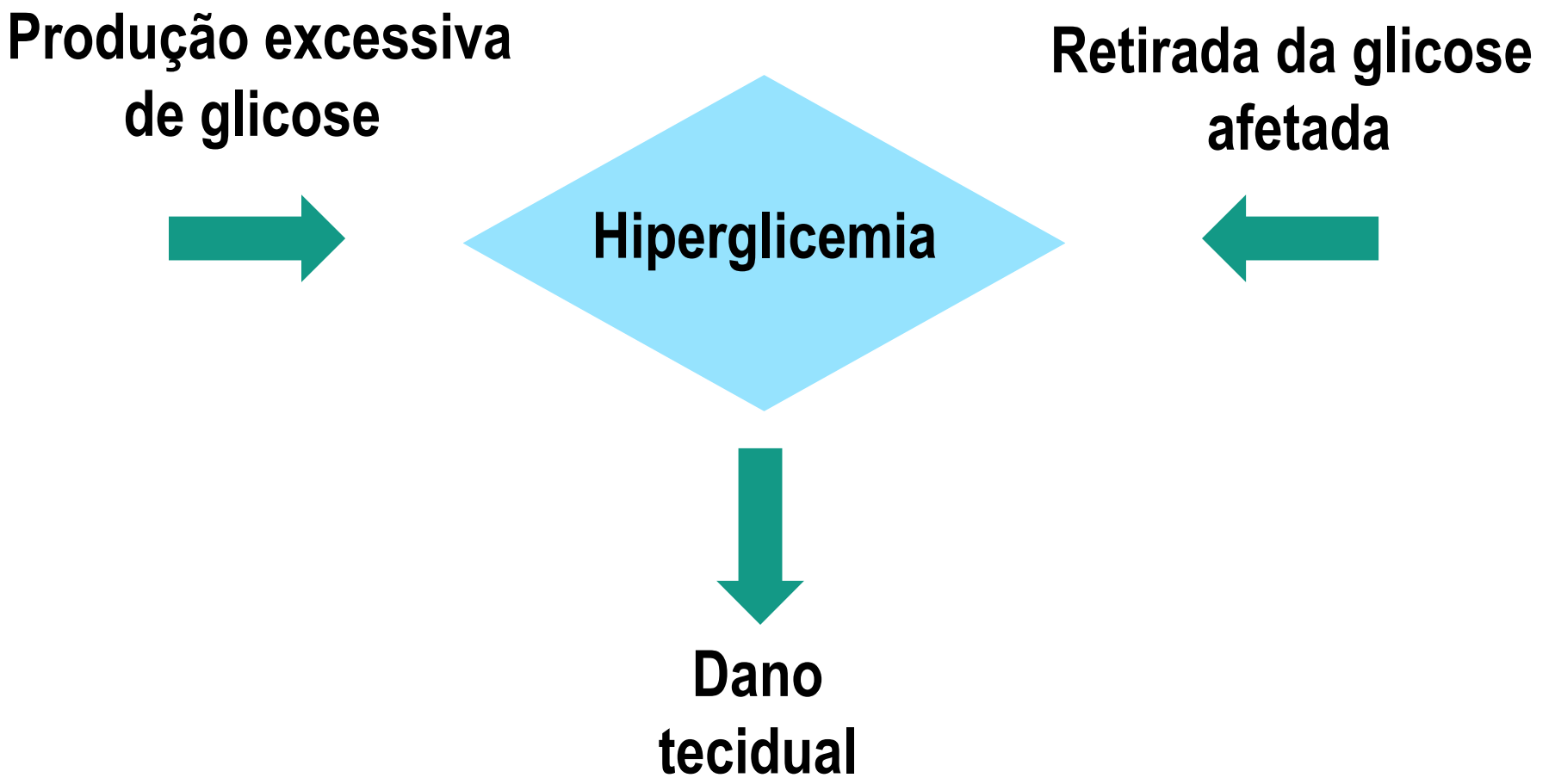
Insulina

• deficiência na produção de insulina nas células β causa a ocorrência de diabete do tipo I. Sintomas : hiperglicemia, cetose, desidratação.

•Deficiência na síntese dos receptores de insulina causa a ocorrência de diabete do tipo II. Síntomas : hiperglicemia, excesso de insulina no sangue

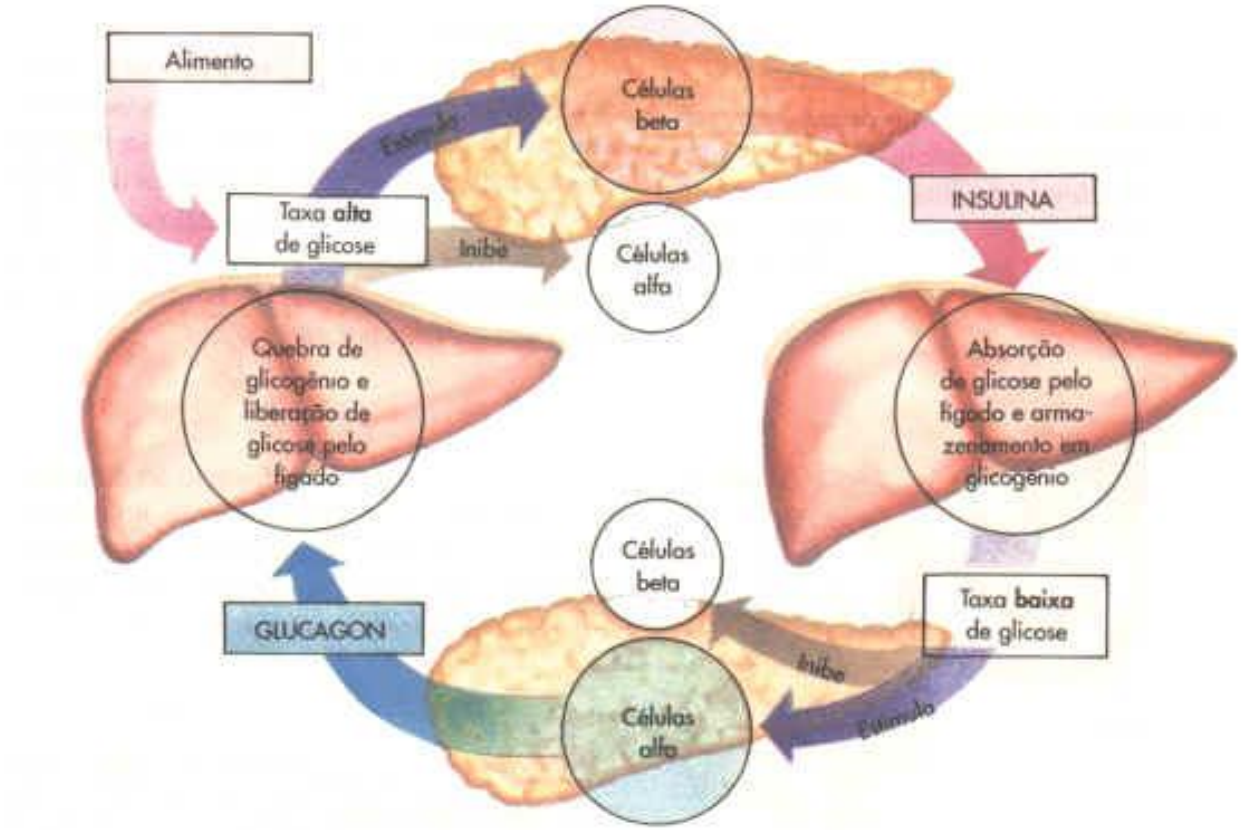
Hiperglicemia

Definindo Diabetes



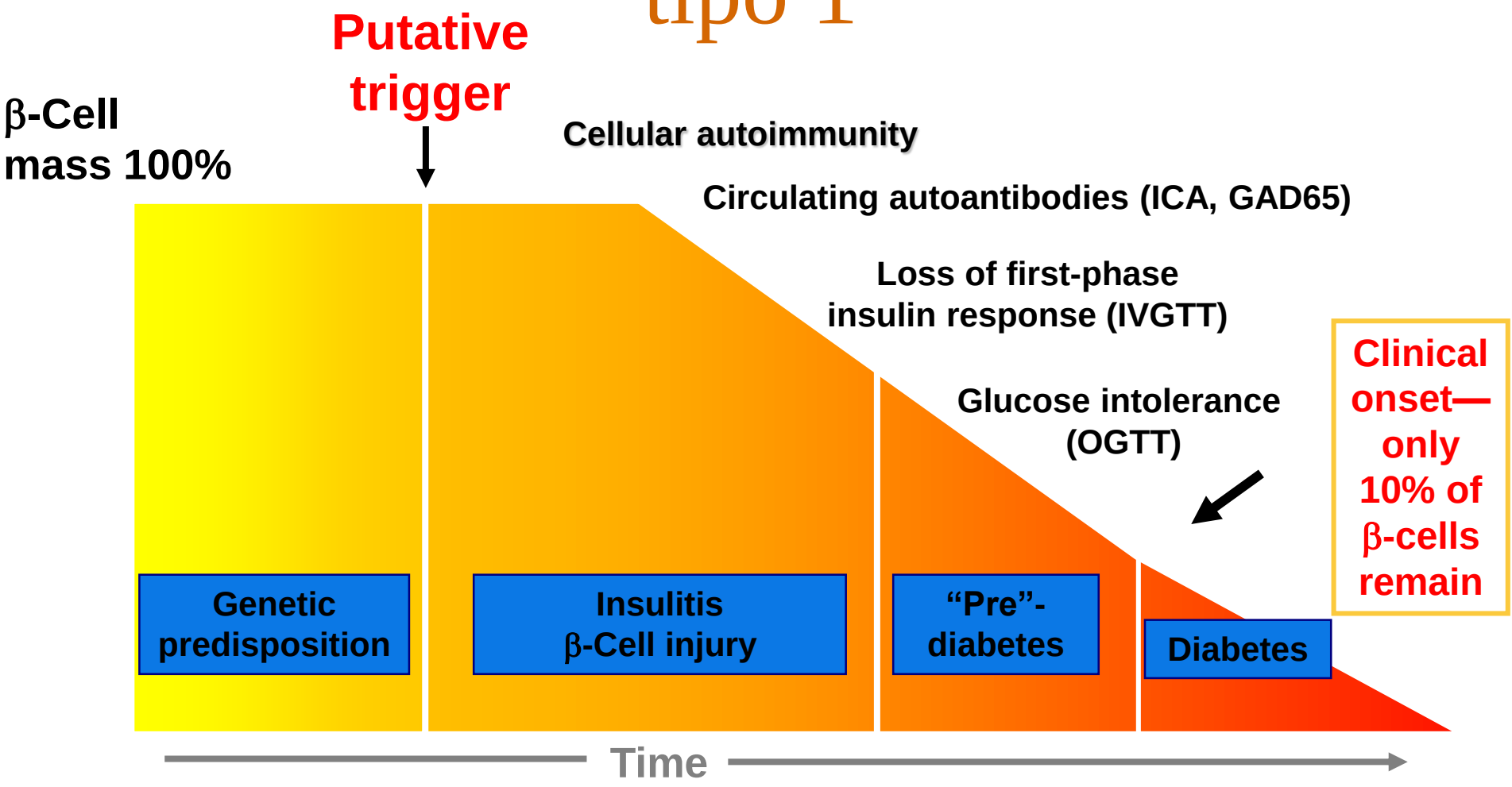
Hormônios Polipeptídicos

Atuação em conjunto da insulina e do glucagon = controle dos níveis de açúcar no sangue= homeostase



Regulação da concentração de glicose no sangue. A normoglicemia é mantida pela ação combinada dos hormônios pancreáticos insulina e glucagon.

Desenvolvimento de Diabetes tipo 1



Eisenbarth GS. *N Engl J Med*. 1986;314:1360-1368

Ausência de insulina

- Glicose não utilizada pelas células
- Concentração de glicose aumenta
- Concentração sanguinea de glicose excede capacidade renal
- Glicose é excretada na urina.

Diabetes tipo 1:
Características

- Destruição progressiva de células beta



- Diminuição ou falta da secreção de insulina endógena



- Dependência de insulina exógena pela toda vida

Sintomas da diabetes tipo 1

- Poliúria: Excreção de glicose aumenta volume da urina
- Polidipsia: Urinação excessiva aumenta a sede
- Hiperfagia: "falta de alimentação celular" aumenta apetite.