QBQ0204 – Lista T9 – Gliconeogênese e Ciclo das pentoses

1. Discuta com seus colegas e enumere situações metabólicas nas quais seja necessário fazer síntese de glicose.

Existem várias situações metabólicas em que é necessário fazer síntese de glicose. Algumas delas são:

Durante o jejum prolongado: Quando uma pessoa fica sem comer por um longo período, os níveis de glicose no sangue diminuem, e o corpo precisa sintetizar glicose a partir de outras fontes, como aminoácidos e ácidos graxos, para manter o suprimento de glicose para o cérebro e outros órgãos que dependem dela para funcionar.

Durante o exercício intenso: Quando o corpo está sendo submetido a um exercício intenso, os músculos precisam de uma quantidade maior de glicose para produzir energia. Se não houver glicose suficiente disponível no sangue, o corpo pode sintetizá-la a partir de outras fontes.

Em condições de estresse: Durante situações de estresse, como trauma ou infecção grave, o corpo pode precisar de mais glicose do que o normal para produzir energia e reparar tecidos danificados.

Em algumas doenças metabólicas: Alguns distúrbios metabólicos podem levar a uma deficiência na produção de glicose pelo fígado, o que pode exigir a síntese de glicose a partir de outras fontes.

Em algumas doenças genéticas: Algumas doenças genéticas podem afetar a capacidade do corpo de produzir ou usar glicose adequadamente, o que pode exigir a síntese de glicose a partir de outras fontes.

2. Identifique quais as possíveis fontes de esqueletos carbônicos para a síntese de glicose.

As possíveis fontes de esqueletos carbônicos para a síntese de glicose são:

Aminoácidos: A partir da degradação dos aminoácidos, é possível gerar esqueletos carbônicos para a síntese de glicose. Por exemplo, a alanina pode ser convertida em piruvato, que é um intermediário chave na síntese de glicose.

Lactato: O lactato produzido durante o exercício pode ser convertido em glicose no fígado, fornecendo um esqueleto carbônico para a síntese de glicose.

Glicerol: O glicerol é um subproduto da quebra de gorduras, e pode ser convertido em glicose através da via da gliconeogênese.

Frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato: Esses são intermediários chave da via da glicólise, e podem ser convertidos em glicose-6-fosfato, o primeiro intermediário na via da gliconeogênese.

Essas fontes de esqueletos carbônicos são importantes para garantir que o corpo tenha glicose suficiente para atender às suas necessidades energéticas, mesmo em situações em que a ingestão de carboidratos é limitada.

3. Escreva a via de gliconeogênese, identificando todos os passos e quais reações são reversíveis e quais não são. Identifique as reações que são compartilhadas com a glicólise.

A gliconeogênese é a via metabólica que sintetiza glicose a partir de precursores não-glicídicos, como aminoácidos, lactato e glicerol. A via envolve uma série de reações enzimáticas que ocorrem principalmente no fígado e, em menor grau, nos rins e em outras células. A seguir estão os principais passos da via de gliconeogênese:

1- Conversão do piruvato em fosfoenolpiruvato (PEP): O piruvato é convertido em oxaloacetato pela ação da enzima piruvato carboxilase, que contém biotina e utiliza ATP.

   Piruvato + CO_2 + H_2O + ATP ➡ Oxaloacetato + ADP + Pi + $2H^+$

2- Conversão do oxaloacetato em fosfoenolpiruvato: O O oxaloacetato é então convertido em PEP pela ação da enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), que requer GTP. Essa é a primeira reação exclusiva da gliconeogênese, pois a reação correspondente na glicólise é irreversível. O oxaloacetato é convertido em malato pela ação da enzima malato desidrogenase, que requer NADH. O malato é então transportado para o citosol por meio da lançadeira malato-aspartato, onde é convertido novamente em oxaloacetato pela ação da enzima malato desidrogenase, que agora usa NAD+ como cofator. O oxaloacetato é então convertido em PEP pela ação da enzima PEPCK.

   Oxaloacetato + GTP ⇌ Fosfoenolpiruvato + CO_2 + GDP

3- Conversão de fosfoenolpiruvato em frutose 1,6-bisfosfato: O fosfoenolpiruvato produzido nesta etapa é transformado em frutose 1,6-bisfosfato pelas enzimas que também compõem a glicólise, que, como catalisam reações reversíveis, podem operar a via no sentido inverso.

4- Conversão da frutose-1,6-bifosfato em frutose-6-fosfato: A enzima frutose-1,6-bisfosfatase remove um fosfato do frutose-1,6-bifosfato, formando frutose-6-fosfato. Essa é a segunda reação exclusiva da gliconeogênese, pois a reação correspondente na glicólise é irreversível.

   Frutose 1,6-bisfosfato + H_2O ➡ Frutose 6-fosfato + P_i

5- Conversão da frutose 6-fosfato em para glicose 6-fosfato: A frutose 6-fosfato é isomerizada a glicose 6-fosfato por meio de reação catalisada pela fosfoglicoisomerase

6- Conversão da glicose-6-fosfato em glicose: A enzima glicose-6-fosfatase remove um fosfato da glicose-6-fosfato, liberando glicose livre. Essa é a terceira reação exclusiva da gliconeogênese, pois a reação correspondente na glicólise é irreversível.

   Glicose 6fosfato + H_2O → Glicose + P_i

No caso do glicerol, ele será convertido em di-hidroxiacetona fosfato (DHAP): O glicerol é fosforilado pela ação da enzima quinase de glicerol para formar glicerol-3-fosfato, que é oxidado pela enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase para formar DHAP. Essa é a única reação exclusiva da gliconeogênese que não envolve um precursor do ciclo de Krebs.

No caso do uso de aminoácidos, eles serão convertidos em intermediários da glicólise e da gliconeogênese: Aminoácidos podem ser convertidos em vários intermediários, incluindo piruvato, oxaloacetato e citrato, que podem ser utilizados como substratos na gliconeogênese.

4. Considerando que piruvato é o precursor central para gliconeogênese, identifique todas as possíveis fontes de piruvato na célula.

Conversão de alanina: As transaminases são enzimas que catalisam a transferência de um grupo amino de um aminoácido para um alfa-cetoácido, produzindo um novo aminoácido e um novo alfa-cetoácido. Dessa forma, aminoácidos como alanina podem ser convertidos em piruvato por meio da ação de transaminases.

Conversão de lactato: O lactato é um subproduto da fermentação láctica que ocorre em condições anaeróbias, como durante exercícios intensos. O lactato pode ser transportado para o fígado, onde é convertido em piruvato pela ação da enzima lactato desidrogenase.

5. Escreva a equação completa da gliconeogênese. Comparando com o balanço energético da glicólise, a gliconeogenese consome o mesmo tanto de energia liberada na glicólise, mais ou menos?

A equação completa da gliconeogênese é:

$$2 \text{ piruvato} + 4 \text{ ATP} + 2 \text{ GTP} + 2 \text{ NADH} + 2H^+ + 6 \text{ H2O} \rightarrow \text{glicose} + 4 \text{ ADP} + 2 \text{ GDP} + 6 \text{ Pi} + 2 \text{ NAD}^+$$

Essa equação mostra que a síntese de uma molécula de glicose a partir de dois piruvatos requer a utilização de quatro moléculas de ATP, duas moléculas de GTP e dois moléculas de NADH. Além disso, seis moléculas de água são consumidas durante o processo.

Comparando com o balanço energético da glicólise, podemos notar que a gliconeogênese consome a mesma quantidade de ATP liberada na glicólise, que é de 4 ATP. No entanto, a glicólise produz 2 moléculas de NADH, que podem ser utilizadas para gerar ATP através da cadeia respiratória. Na gliconeogênese, essas moléculas de NADH são oxidadas para NAD+ e, portanto, não contribuem para a produção de ATP. Como resultado, a gliconeogênese requer mais energia para ser realizada do que a glicólise.

Em resumo, enquanto a glicólise produz um saldo líquido de 2 ATP e 2 moléculas de NADH para cada molécula de glicose, a gliconeogênese consome 4 ATP e 2 moléculas de NADH para sintetizar uma molécula de glicose.

6. Considerando que a glicólise e a gliconeogênese são, essencialmente vias competitivas, como essas duas vias são reguladas para que não entrem em ciclos fúteis de degradação e síntese?

Essas vias são reguladas por meio de alosteria em pontos chaves. Em situação de jejum, o acúmulo de acetil coa irá gerar inibição do complexo piruvato desidrogenase e ativação da piruvato carboxilase, fazendo com que o Piruvato seja deslocado para a síntese de glicose. No jejum também ocorrerá a fosforilação da piruvato quinase, que a tornará inativa e favorecerá a gliconeogênese.

Mais perto do inicio da via também irá ocorrer a regulação da fosfofrutoquinase-1, por meio do controle do seu regulador alostérico (frutose 2,6-bisfosfato). Em situações de jejum ocorrerá fosforilação da enzima bifuncional fosfofrutoquinase 2, ativando seu domínio frutose 2,6-bisfosfatase. Com isso a frutose 2,6-bisfosfato, que é regulador alostérico positivo da Pfk1, será convertida a frutose 6-fosfato e a diminuição dos seus níveis gerará inibição da conversão de frutose 6-fosfato a frutose 1,6-bisfosfato, travando a glicólise. Além disso, a conversão de frutose 1,6-bisfosfato para frutose 6-fosfato é realizada pela frutose 1,6-bisfosfatase que tem a frutose 2,6-bisfosfato como inibidor. Logo, nos casos de jejum, a diminuição de frutose 2,6-bisfosfato fará com que a frutose 1,6-bisfosfatase permaneça ativada, promovendo a gliconeogênese.

7. A via das pentose-fosfato é uma via alternativa de oxidação de glicose. Quais os produtos dessa via metabólica?

A via das pentoses-fosfato é uma via alternativa da degradação da glicose que ocorre predominantemente em tecidos com alta demanda por síntese de nucleotídeos, como o fígado, a medula óssea e o tecido adiposo. A via das pentoses-fosfato consiste em duas fases principais: a fase oxidativa e a fase não oxidativa.

Na fase oxidativa, a glicose-6-fosfato é oxidada a ribulose-5-fosfato, gerando também NADPH. As reações dessa fase são:

Glicose-6-fosfato + 2NADP+ + H2O → Ribulose-5-fosfato + 2NADPH + 2H+ + CO2

Na fase não oxidativa, a ribulose-5-fosfato é convertida em intermediários de três a sete carbonos, que são utilizados na síntese de nucleotídeos, aminoácidos e outros compostos. As reações dessa fase envolvem rearranjos e transferências de grupamentos fosfato e de açúcares. Um exemplo de reação da fase não oxidativa é:

Ribulose-5-fosfato + Xilulose-5-fosfato ↔ Sedoheptulose-7-fosfato + Gliceraldeído-3-fosfato

Os principais produtos da via das pentoses-fosfato são NADPH, que é um importante agente redutor utilizado na síntese de ácidos graxos e outros compostos anabólicos, e pentoses, como a ribose-5-fosfato, que é um importante precursor na síntese de nucleotídeos e ácidos nucleicos. A via das pentoses-fosfato também fornece intermediários importantes para outras vias metabólicas, como a glicólise e a gliconeogênese.

8. Escreva as reações da fase oxidativa da via das pentose-fosfato. Esquematize as reações da fase não oxidativa.

Reações da fase oxidativa da via das pentoses-fosfato:

- Glicose-6-fosfato + 2 NADP+ + H2O -> Ribulose-5-fosfato + 2 NADPH + 2 H+ + CO2

Enzima: Glicose-6-fosfato desidrogenase

- Ribulose-5-fosfato + ATP -> Ribose-5-fosfato + ADP

Enzima: Fosfopentose isomerase

- Xilulose-5-fosfato + ribose-5-fosfato -> Sedoheptulose-7-fosfato + gliceraldeído-3-fosfato

Enzima: Transcetolase

- Eritrose-4-fosfato + xilulose-5-fosfato -> Frutose-6-fosfato + gliceraldeído-3-fosfato

Enzima: Transaldolase

Na fase não oxidativa, as reações envolvem rearranjos e transferências de grupamentos fosfato e de açúcares, como mostra o esquema abaixo:

Glicose-6-fosfato -> 6-fosfo-gluconolactona -> 6-fosfogluconato -> Ribulose-5-fosfato -> Xilulose-5-fosfato -> Sedoheptulose-7-fosfato -> Eritrose-4-fosfato -> Frutose-6-fosfato -> Gliceraldeído-3-fosfato + Dihidroxiacetona fosfato

9. Existe gasto ou conservação de energia na fase não oxidativa da via das pentose-fosfato? Justifique.

Na fase não oxidativa da via das pentose-fosfato, não há gasto ou conservação líquida de energia. Isso ocorre porque as reações da fase não oxidativa consistem principalmente em rearranjos de carbonos entre diferentes açúcares fosfatados, sem a produção ou consumo líquido de ATP ou NADPH.

Essas reações servem para produzir açúcares com um número específico de carbonos, que podem ser usados como precursores para síntese de nucleotídeos, aminoácidos e outros compostos importantes para a célula. Por exemplo, a ribose-5-fosfato produzida na fase não oxidativa é um precursor importante para a síntese de nucleotídeos, enquanto que o gliceraldeído-3-fosfato pode ser usado para produzir aminoácidos ou entrar na via glicolítica para produção de energia.

Em resumo, a fase não oxidativa da via das pentose-fosfato é uma importante via metabólica para a produção de precursores para a síntese de compostos essenciais para a célula, mas não é uma fonte direta de energia para a célula.

10. Em que condições fisiológicas cada um dos produtos dessa via é requerido?

A via das pentose-fosfato é uma importante rota metabólica para a produção de NADPH e açúcares fosfatados com diferentes números de carbonos. Esses produtos têm diversas funções na célula, sendo requeridos em diferentes condições fisiológicas.

O NADPH é um cofator essencial para muitas reações de síntese e de defesa antioxidante na célula. Ele é necessário para a síntese de ácidos graxos e colesterol, produção de hormônios esteroides, recuperação de glutationa, entre outras funções. Portanto, a produção de NADPH pela via das pentose-fosfato é especialmente importante em células que estão ativamente sintetizando lipídios ou passando por estresse oxidativo.

Os açúcares fosfatados produzidos pela via das pentose-fosfato também têm funções específicas na célula. A ribose-5-fosfato é um precursor importante para a síntese de nucleotídeos, que são blocos de construção para DNA, RNA e outras moléculas essenciais para a célula. A gliceraldeído-3-fosfato pode ser usado para produzir piruvato, que pode entrar na via glicolítica para produção de energia, ou ser usado como precursor para síntese de aminoácidos.

Em geral, a atividade da via das pentose-fosfato é regulada de acordo com as necessidades metabólicas da célula. Em condições de alta demanda por NADPH ou açúcares fosfatados, a via é ativada, enquanto que em condições de baixa demanda, a via é desativada para evitar gastos desnecessários de energia e recursos celulares.

11. É possível modular o balanço entre essas duas fases, dependendo do produto que a célula está utilizando mais? Como isso é possível?

Sim, a célula pode modular o balanço entre as fases oxidativa e não oxidativa da via das pentose-fosfato, dependendo da demanda por NADPH e açúcares fosfatados.

A fase oxidativa pode ser regulada a partir da modulação da atividade das enzimas-chave, como a glicose-6-fosfato desidrogenase e a 6-fosfogluconato desidrogenase. Essas enzimas podem ser ativadas ou inibidas por diferentes sinais celulares, como concentrações de substratos, produtos e cofatores. Por exemplo, a alta concentração de NADPH pode inibir a atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase, enquanto que a alta concentração de substrato, como glicose-6-fosfato, pode aumentar a atividade dessa enzima.

Em casos em que são necessários NADPH e ribose 5-fosfato simultaneamente, será predominada a via oxidativa.

Existem casos em que a célula precisará de mais açúcares fosfatados do que de NADPH. Nesse caso, a célula desvia o carbono do gliceraldeído-3-fosfato produzido na fase oxidativa para a via glicolítica ou para a síntese de aminoácidos, ao invés de produzir mais NADPH pela fase não oxidativa da via. Esse desvio pode ser regulado pela atividade da transaldolase e da transcetolase, que são enzimas envolvidas na conversão dos açúcares fosfatados produzidos pela via das pentose-fosfato em intermediários da glicólise e da síntese de aminoácidos.