

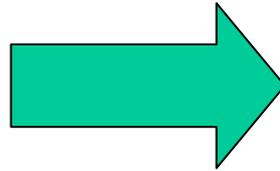
Gliconeogênese

Prof. Henning Ulrich

Gliconeogênese

Via metabólica importante

**Alguns tecidos:
cérebro,
hemácias, medula
renal, cristalino e
córnea ocular,
testículos e
músculo em
exercício**



**Suprimento
contínuo
de glicose**

Gliconeogênese

**Necessidade diária de um adulto humano –
glicose do cérebro 120g**

**Glicose presente - líquidos orgânicos
20g
Glicogênio -190g**

**Reservas suficientes
atender necessidades
cerca de um dia**

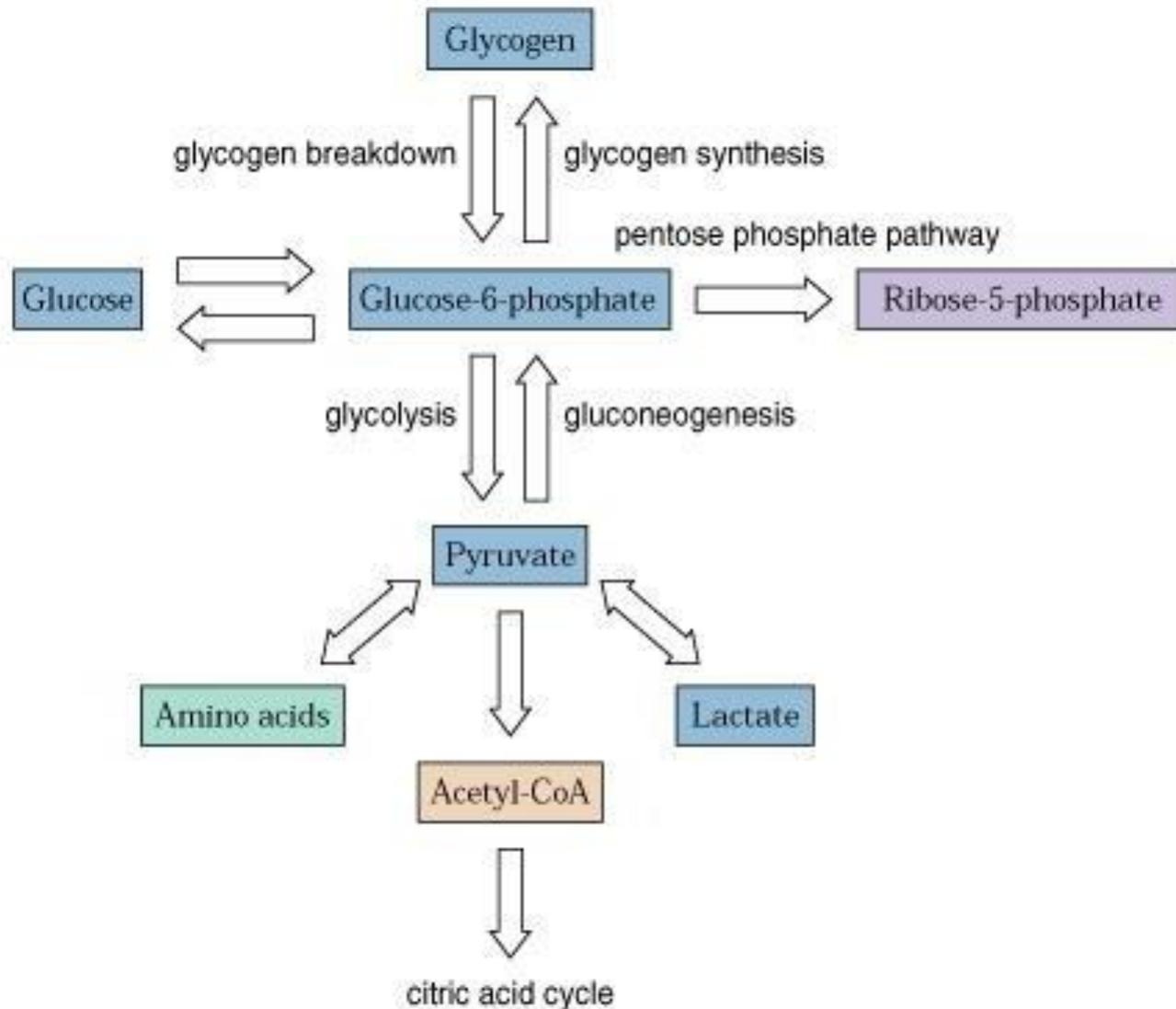
Período maior de jejum ? ? ?

Gliconeogênese

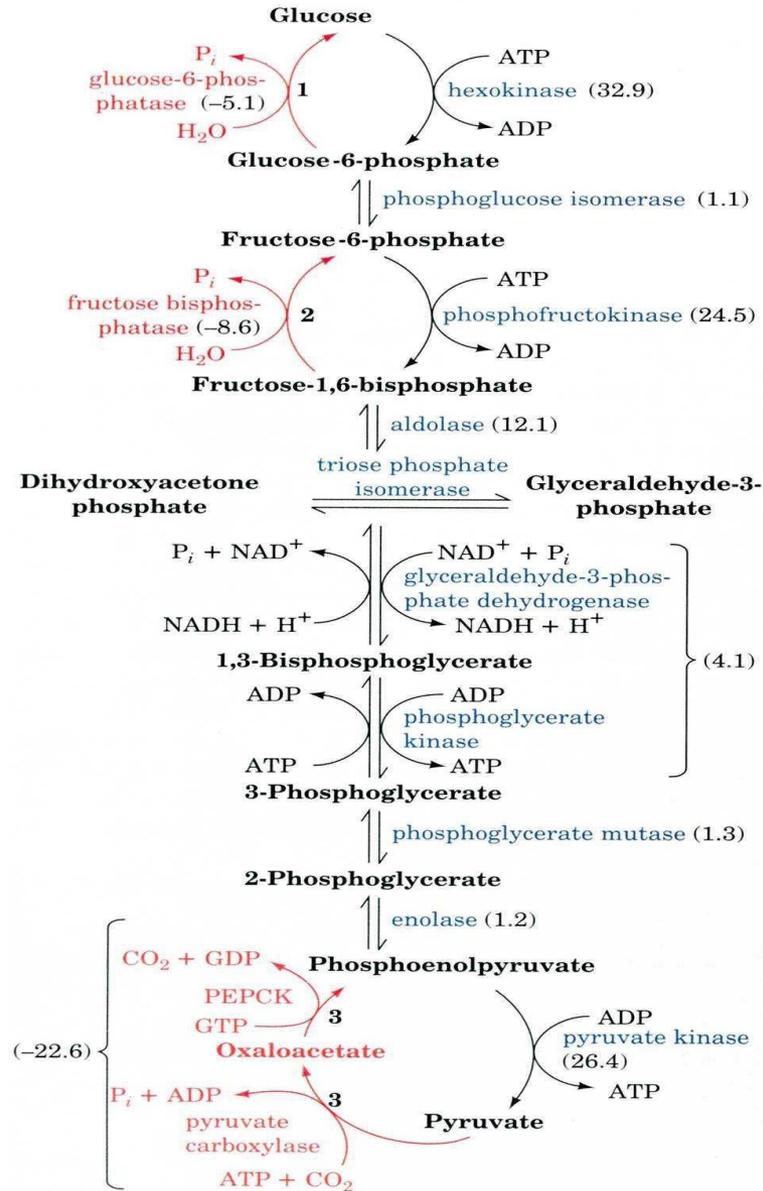
Gliconeogênese é importante quando:

- Jejum prolongado**
- Consumo inadequado de CHO**

Revisão do Metabolismo da Glicose



Glicólise vs gliconeogênese



Gliconeogênese ocorre principalmente no fígado e em menor extensão nos rins.

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

Hexoquinase

Fosfofrutoquinase

Piruvato quinase.

Gliconeogênese

Gliconeogênese é o processo através do qual precursores como lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos são convertidos em glicose.

Durante o jejum, toda a glicose deve ser sintetizada a partir desses precursores não-glucídicos.

A maioria dos precursores deve entrar no Ciclo de Krebs em algum ponto para ser convertida em oxaloacetato.

O oxaloacetato é o material de partida para a gliconeogênese.

Gliconeogênese

Transforma piruvato em glicose

Precursores não-glicídicos

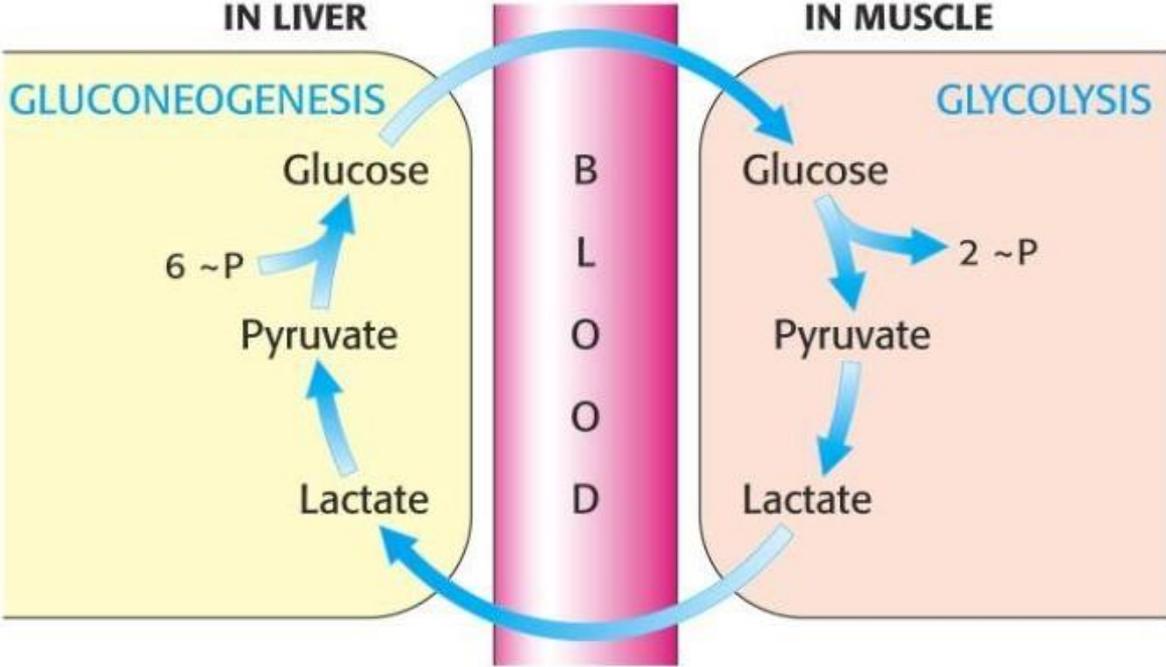


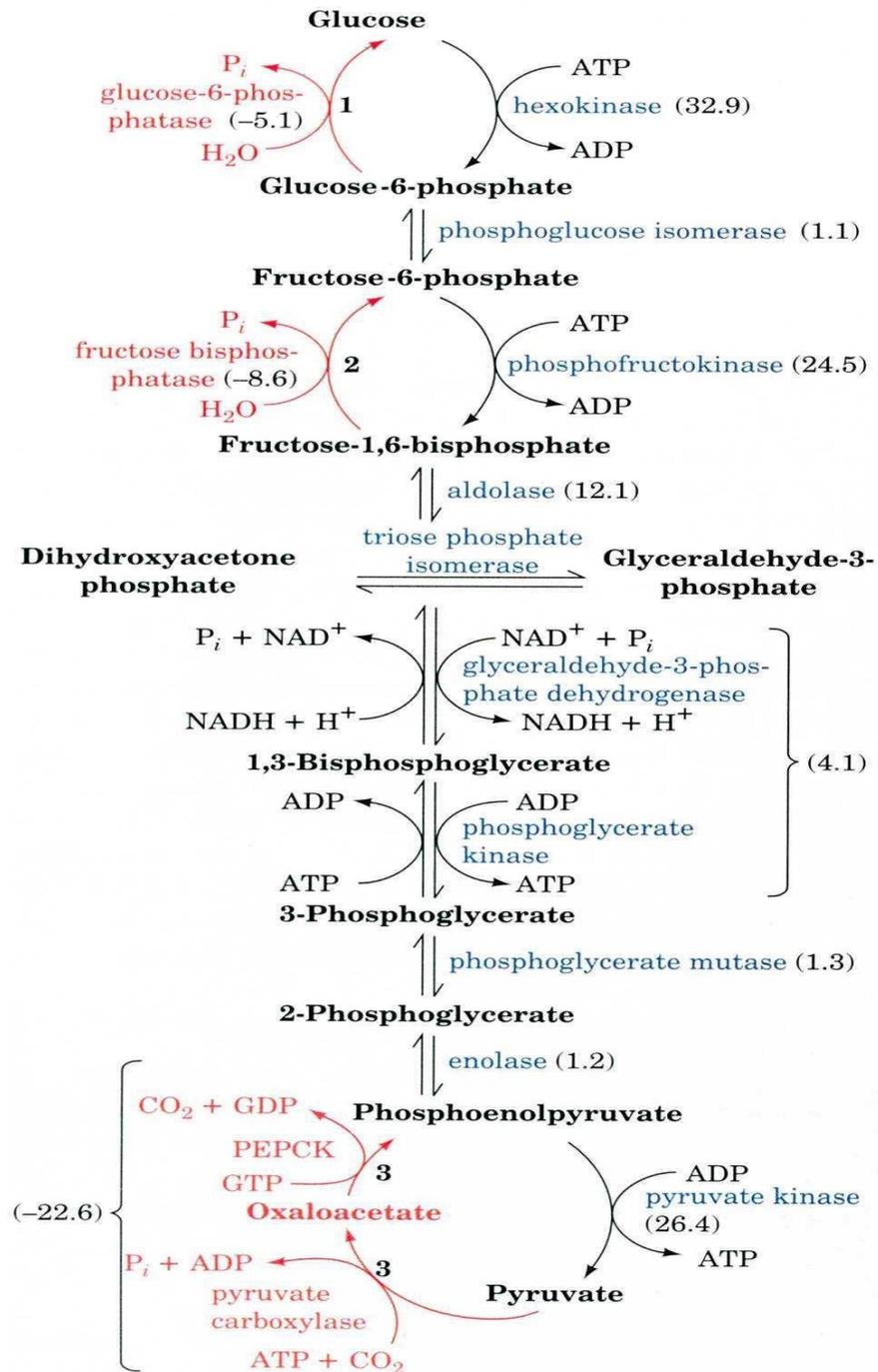
São transformados em piruvato ou entram na via na forma de intermediários: oxaloacetato e diidroxiacetona fosfato

Formação de glicose a partir de precursores não-glicídicos

- Lactato;
- Glicerol;
- Aminoácidos.

PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE: CICLO DE CORI





A gliconeogênese não é simplesmente o inverso da glicólise.

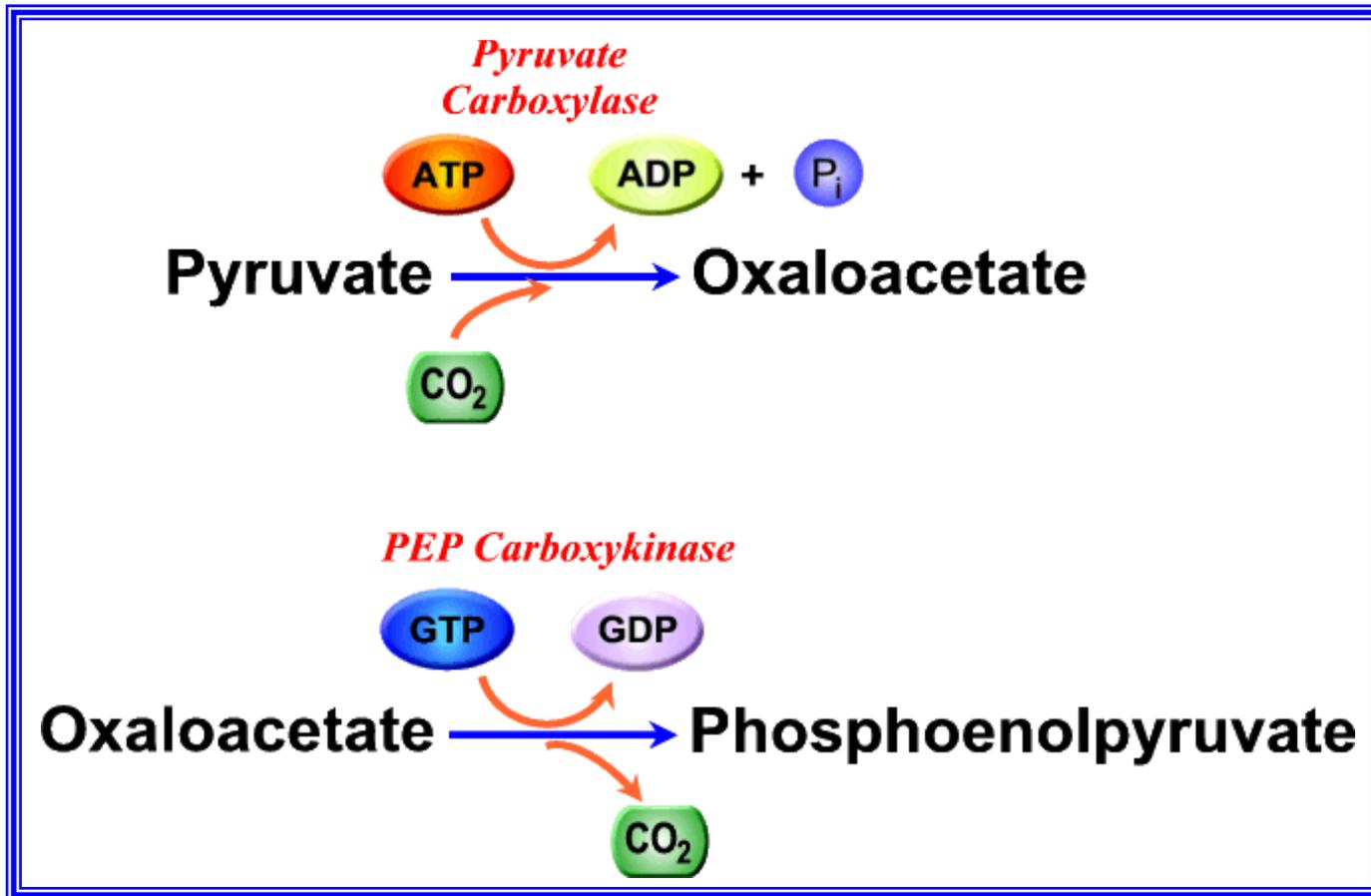
Alguns passos são diferentes de tal forma que o controle de uma via não inativa a outra. Contudo, muitos passos são os mesmos. Três passos são diferentes da glicólise.

1 Piruvato para PEP

2 Frutose-1,6-bisfosfato para Frutose-6-fosfato

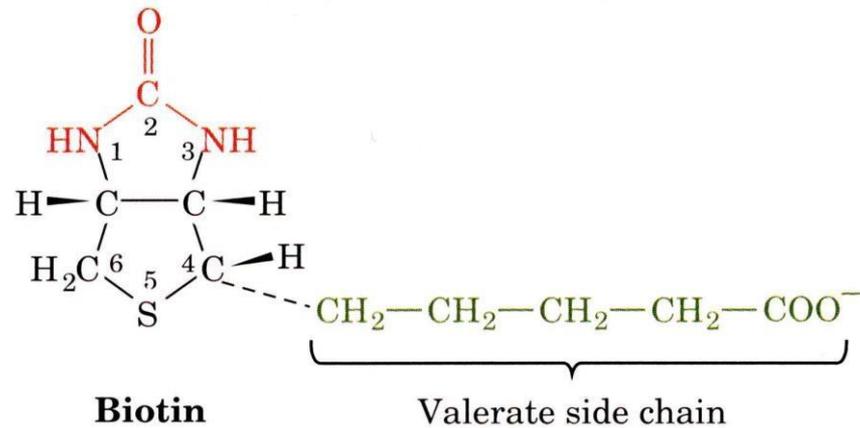
3 Glicose-6-fosfato para Glicose

Piruvato quinase (Glicólise):

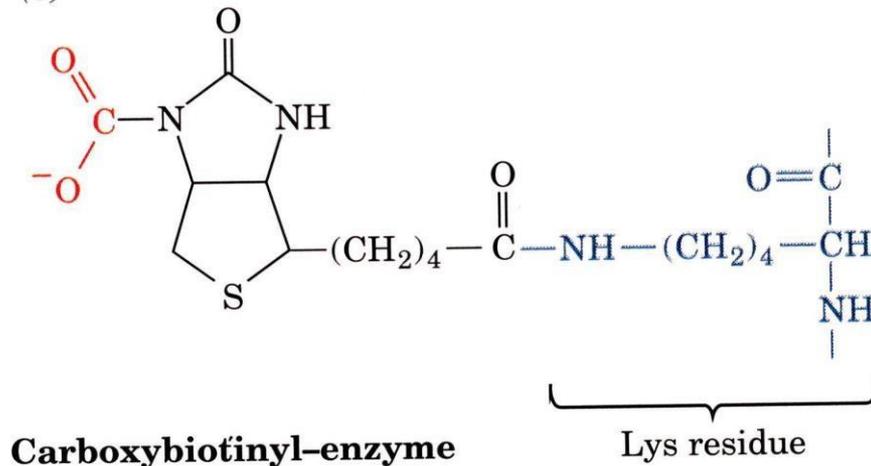


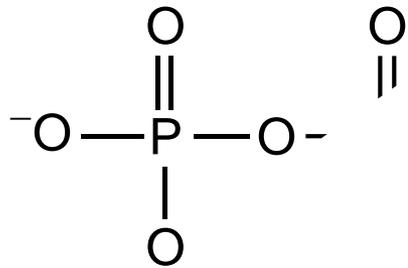
Piruvato carboxilase requer biotina como cofactor.

(a)

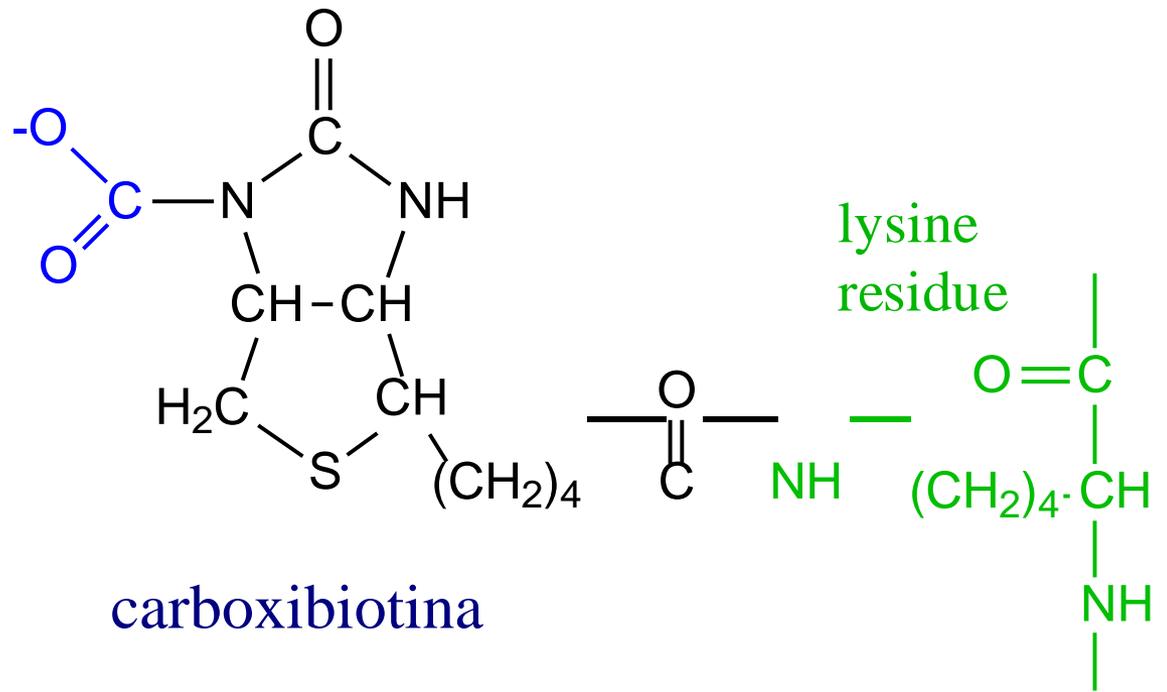


(b)





ca



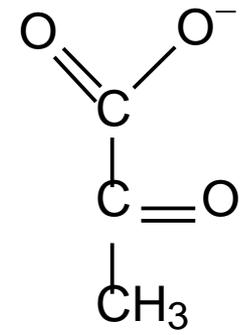
Carboxilação da biotina

ATP reage com HCO_3^- produzindo **carboxifosfato**.

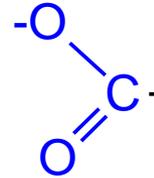


No **sítio ativo** da **piruvato carboxilase**:
o **CO₂** ativado é **transferido da biotina**
para o **piruvato**:

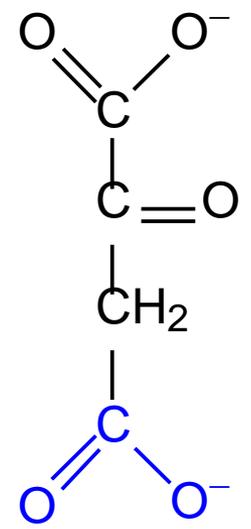
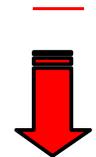
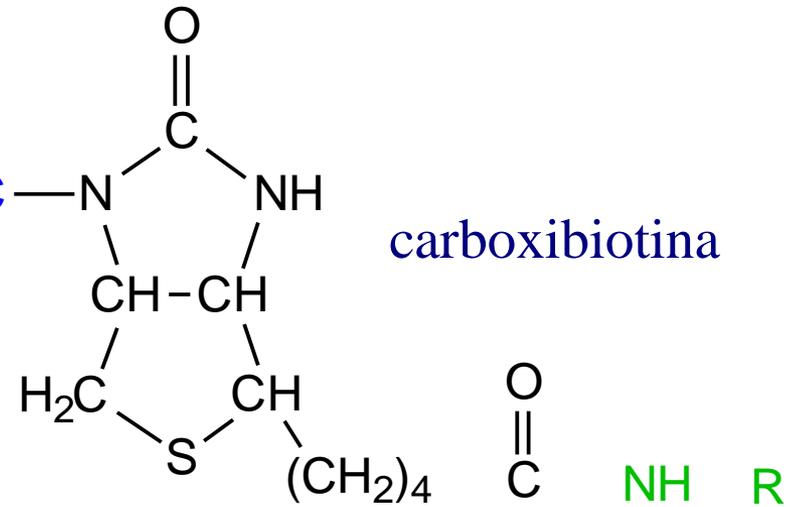
carboxibiotina
+ **piruvato**
↓
biotina +
oxaloacetato



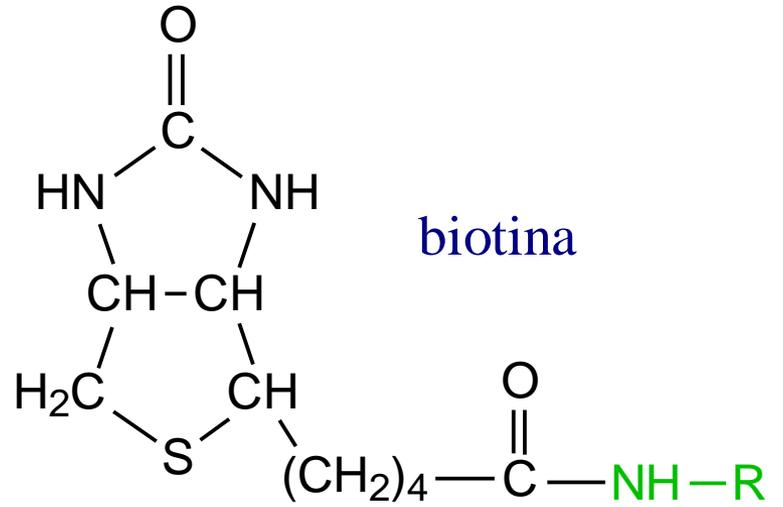
piruvato



carboxibiotina



oxaloacetato



biotina

A biotina é um nutriente essencial.

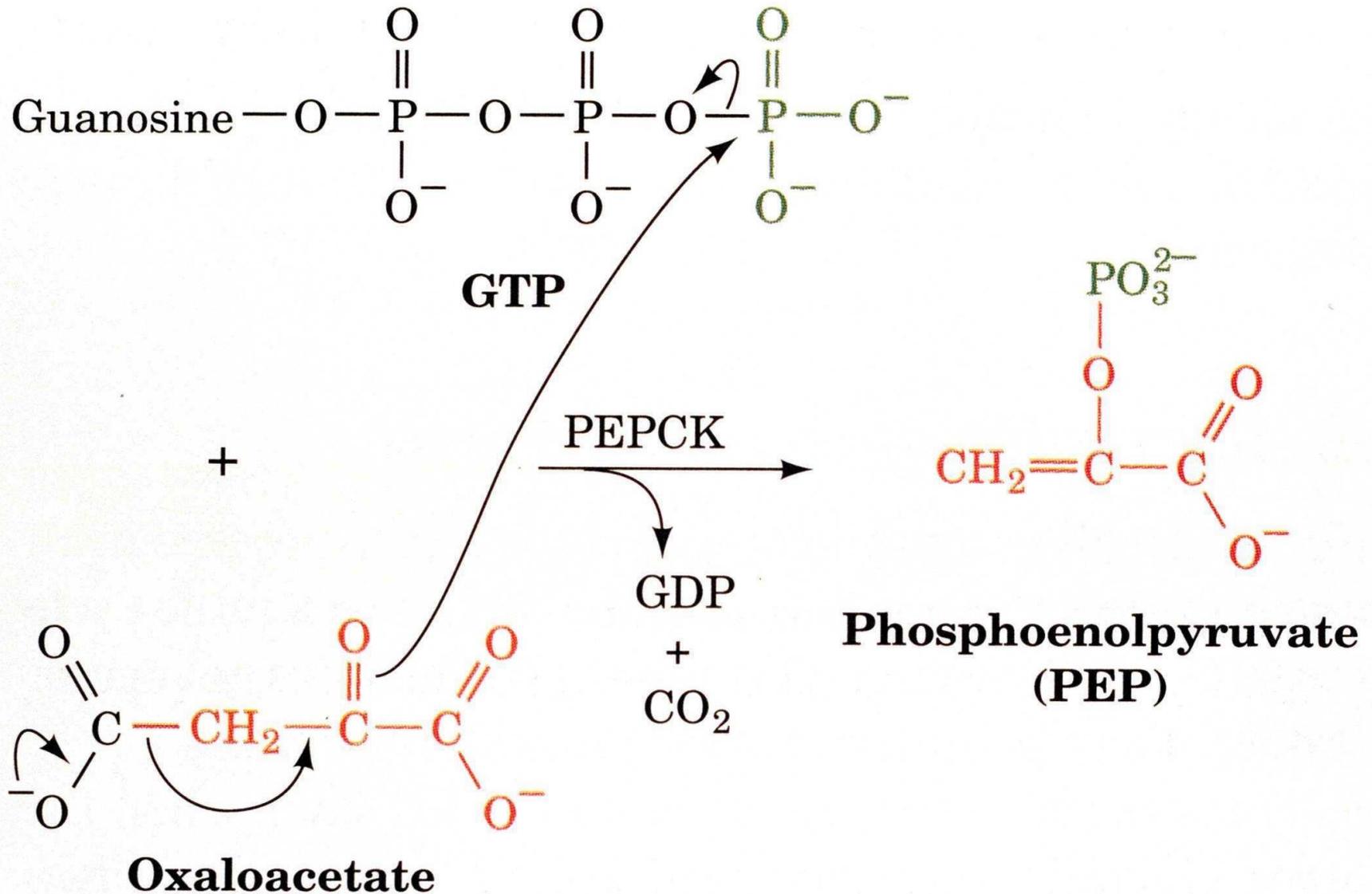
A deficiência de biotina é rara, porque ela é abundante nos alimentos e bactérias no intestino grosso também a sintetizam.

Contudo, deficiências têm sido observadas e são quase sempre resultantes do consumo de grandes quantidades de clara de ovo.

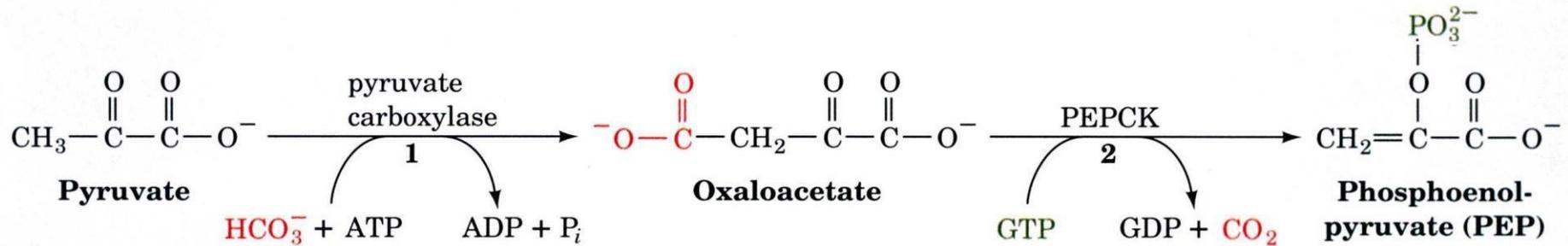
A clara do ovo contém avidina, uma proteína que se liga à biotina com um $K_d = 10^{-15} \text{ M}$ (o que é uma reação de ligação forte!).

Acredita-se que a avidina protege a clara contra invasão bacteriana, ligando-se à biotina e matando as bactérias.

PEP carboxiquinase



O piruvato é convertido à oxaloacetato antes de ser transformado em fosfoenolpiruvato.

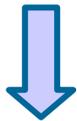


1. Piruvato carboxilase catalisa a formação de oxaloacetato a partir de piruvato e CO_2 , com gasto de ATP.

2. PEP carboxiquinase (PEPCK) converte oxaloacetato em PEP e usa GTP como agente fosforilador.

Glicólise

**Glicose + 2 ADP + 2 P_i + 2
NAD⁺**



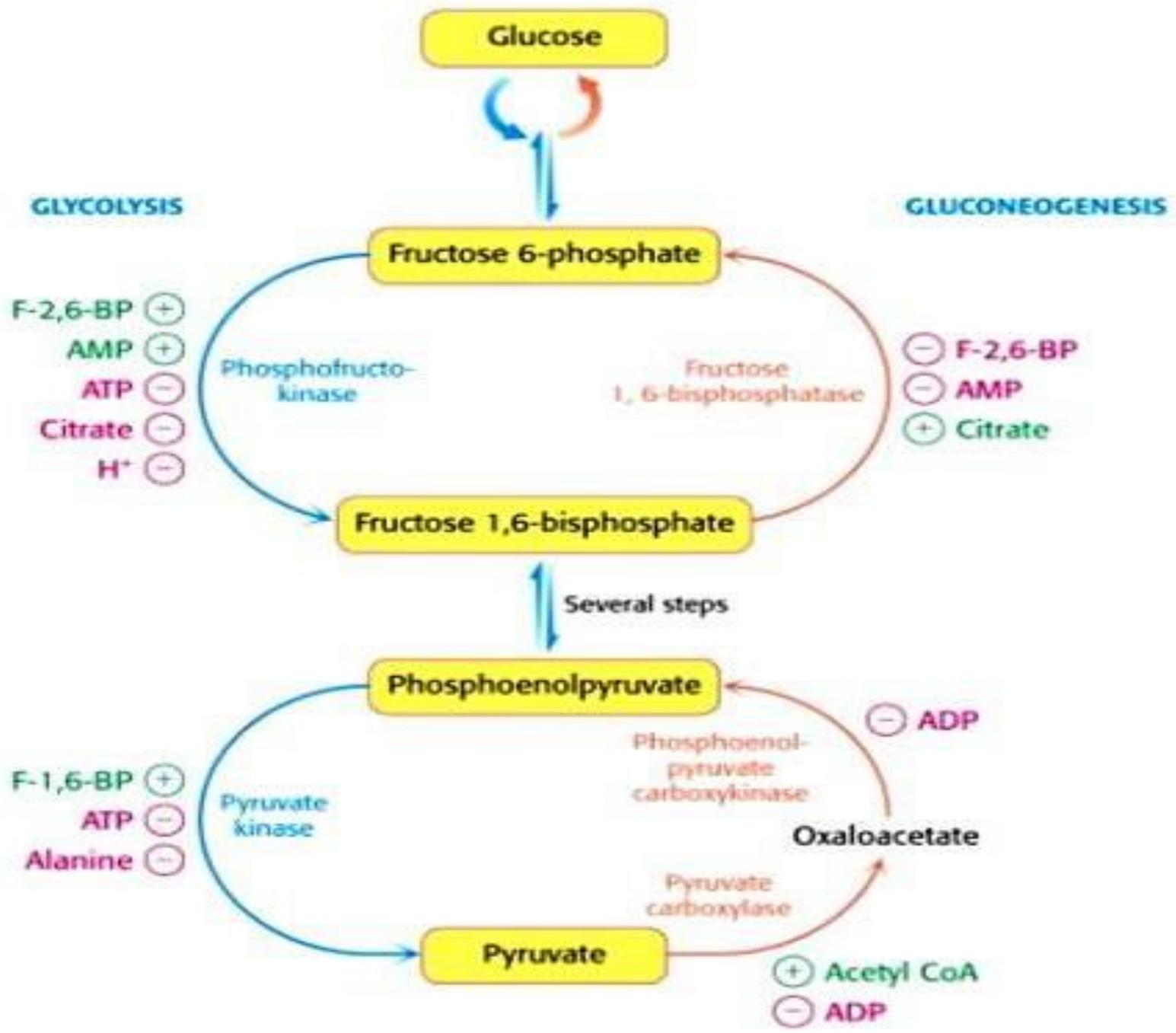
**2 Piruvato + 2 ATP + 2 NADH +
2 H⁺ + 2 H₂O**

Gliconeogênese

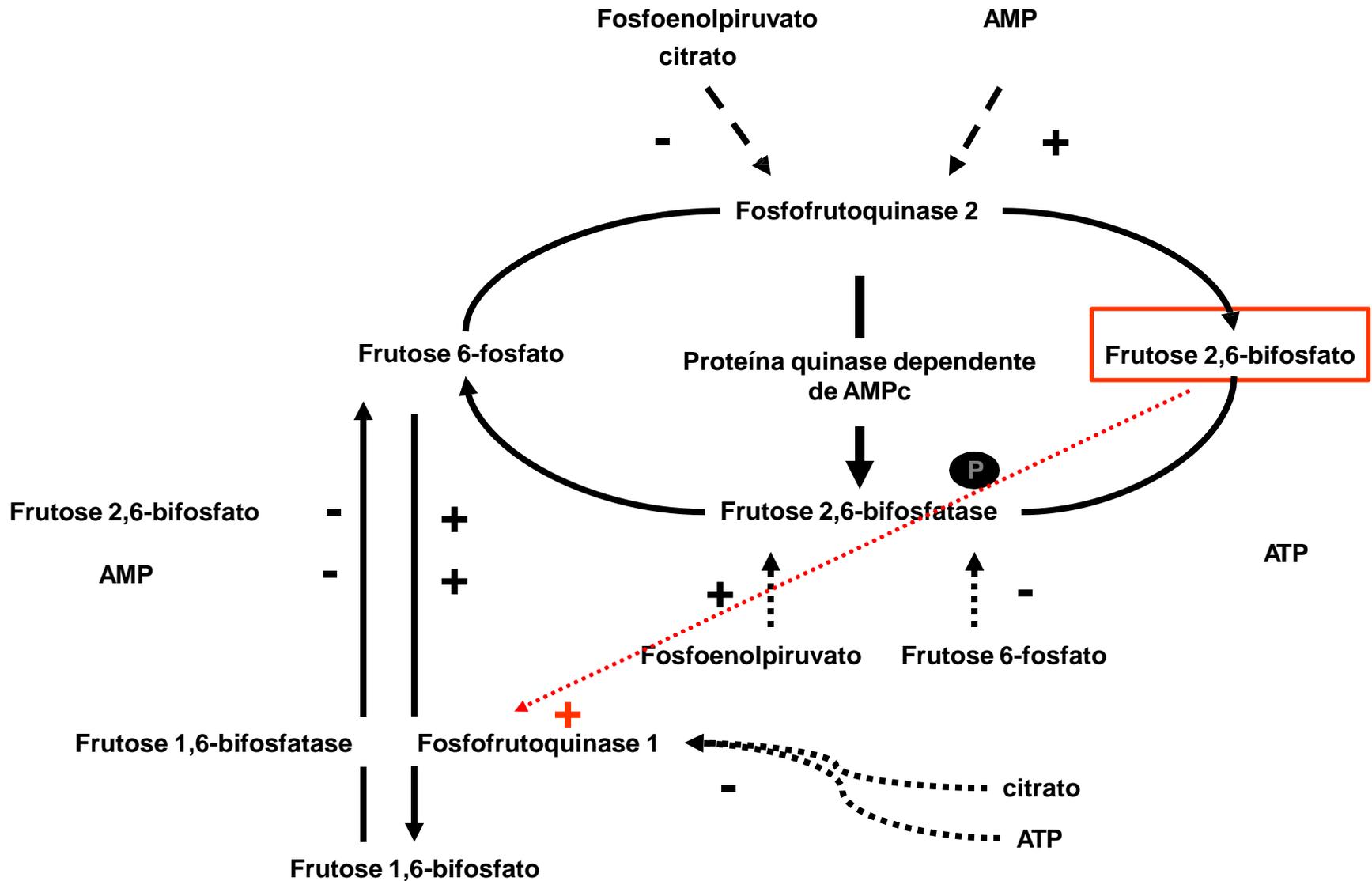
**2 Piruvato + 4 ATP + 2 GTP + 2
NADH + 4 H₂O**



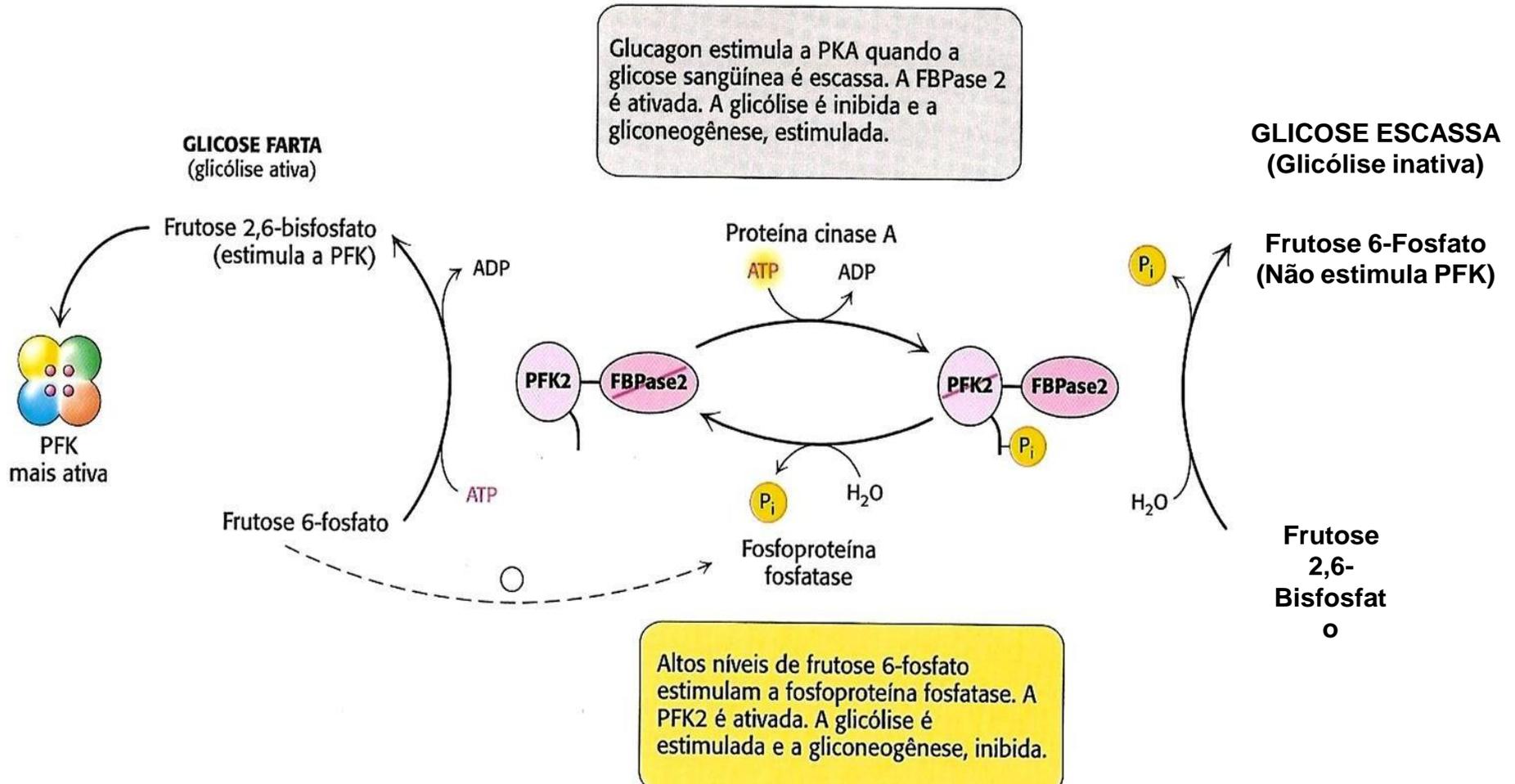
**Glicose + 4 ADP + 2 GDP + 6 P_i + 2
NAD + 2 H⁺**



A fosfofrutoquinase é o principal sítio de controle da glicólise



Glicólise e Gliconeogênese São reciprocamente reguladas



Reações hidrolíticas contornam a PFK e a Hexoquinase.

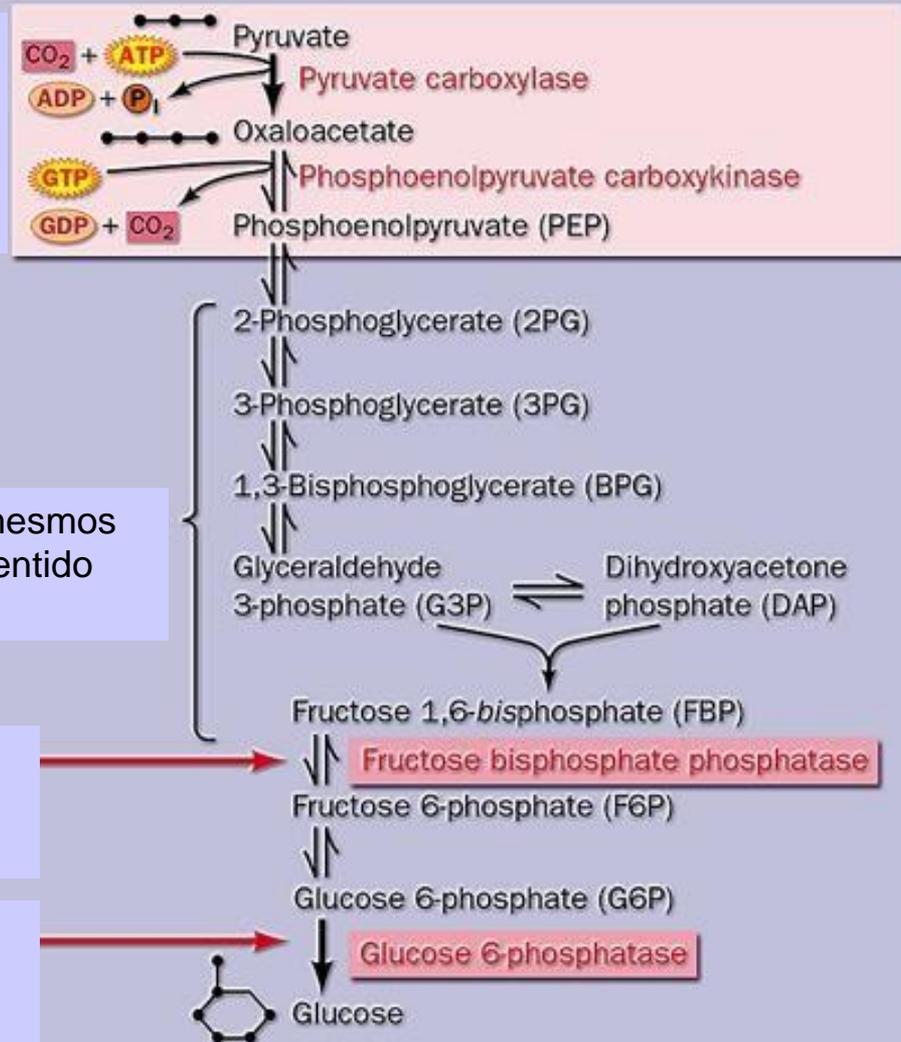
As reações de hidrólise da frutose-1,6-bisfosfato e da glicose-6-fosfato são catalisadas por enzimas diferentes da glicólise. A glicose-6-fosfatase é encontrada apenas no fígado e nos rins. O fígado é o órgão primário para a gliconeogênese.

A GLICONEOGÊNESE não é o contrário da glicólise, as reações diferentes estão indicadas nas caixas

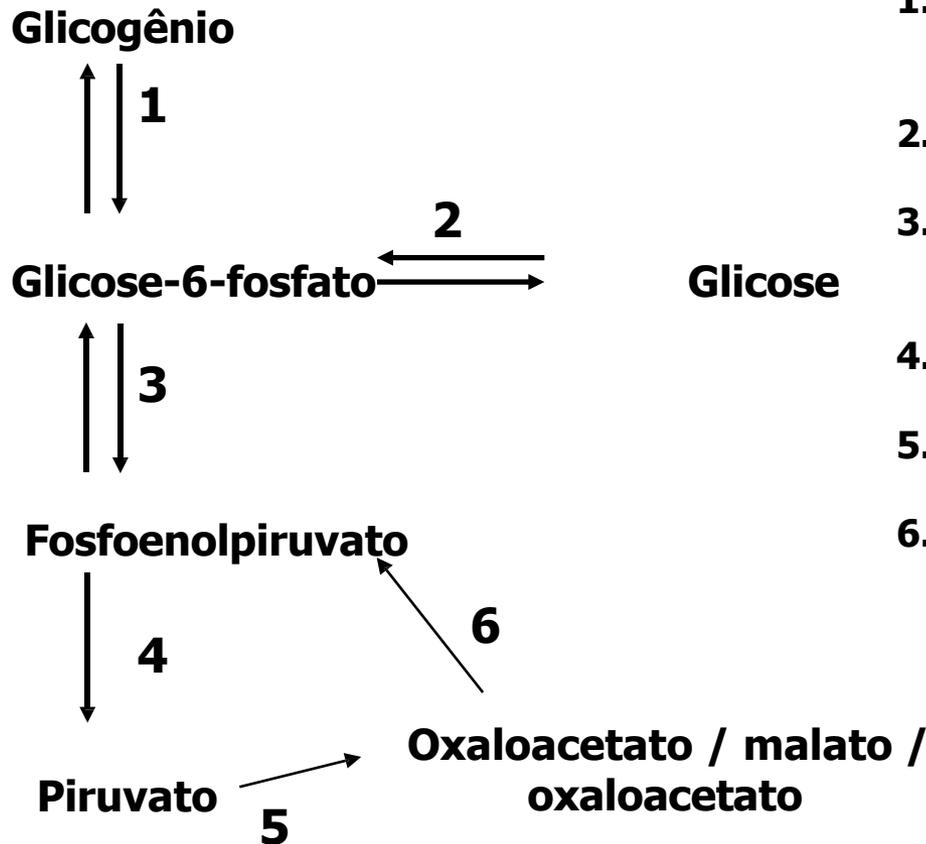
Estes passos são os mesmos da glicólise, mais no sentido contrário

Na glicólise é utilizada a enzima fosfofrutoquinase (PFK1), e requer de ATP

Na glicólise é utilizada a enzima hexoquinase, e requer de ATP



Pontos de regulação :



1. Glicogênio fosforilase
Glicogênio síntase
2. transportador de glicose
3. fosfofrutoquinase-1,
frutose-1-6-bisfosfatase
4. Piruvato quinase
5. Piruvato carboxilase
6. Fosfoenolpiruvato carboxiquinase

Principal caminho metabólico e sítios de controle

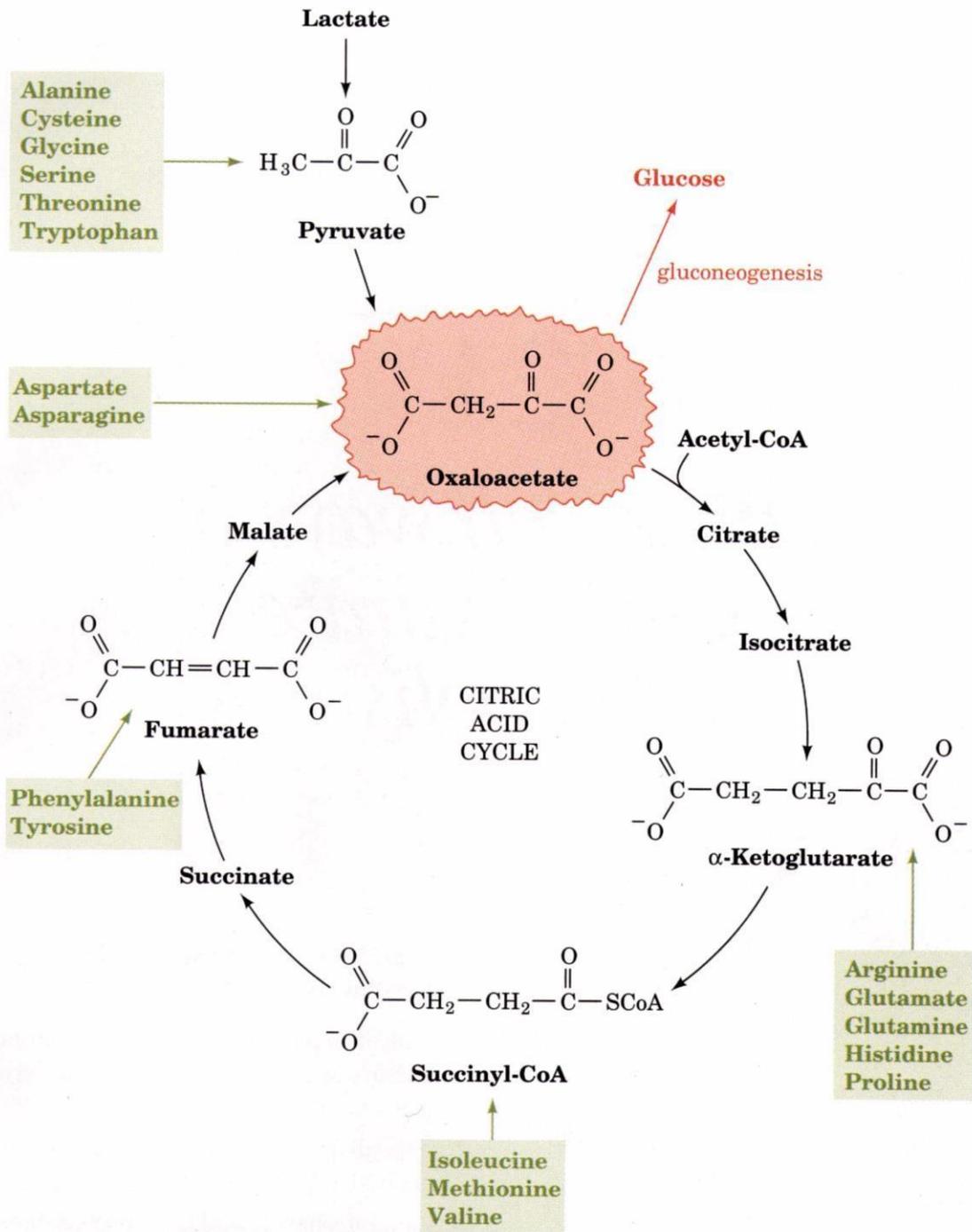
Gliconeogênese

Glicólise e gliconeogênese são reciprocamente reguladas

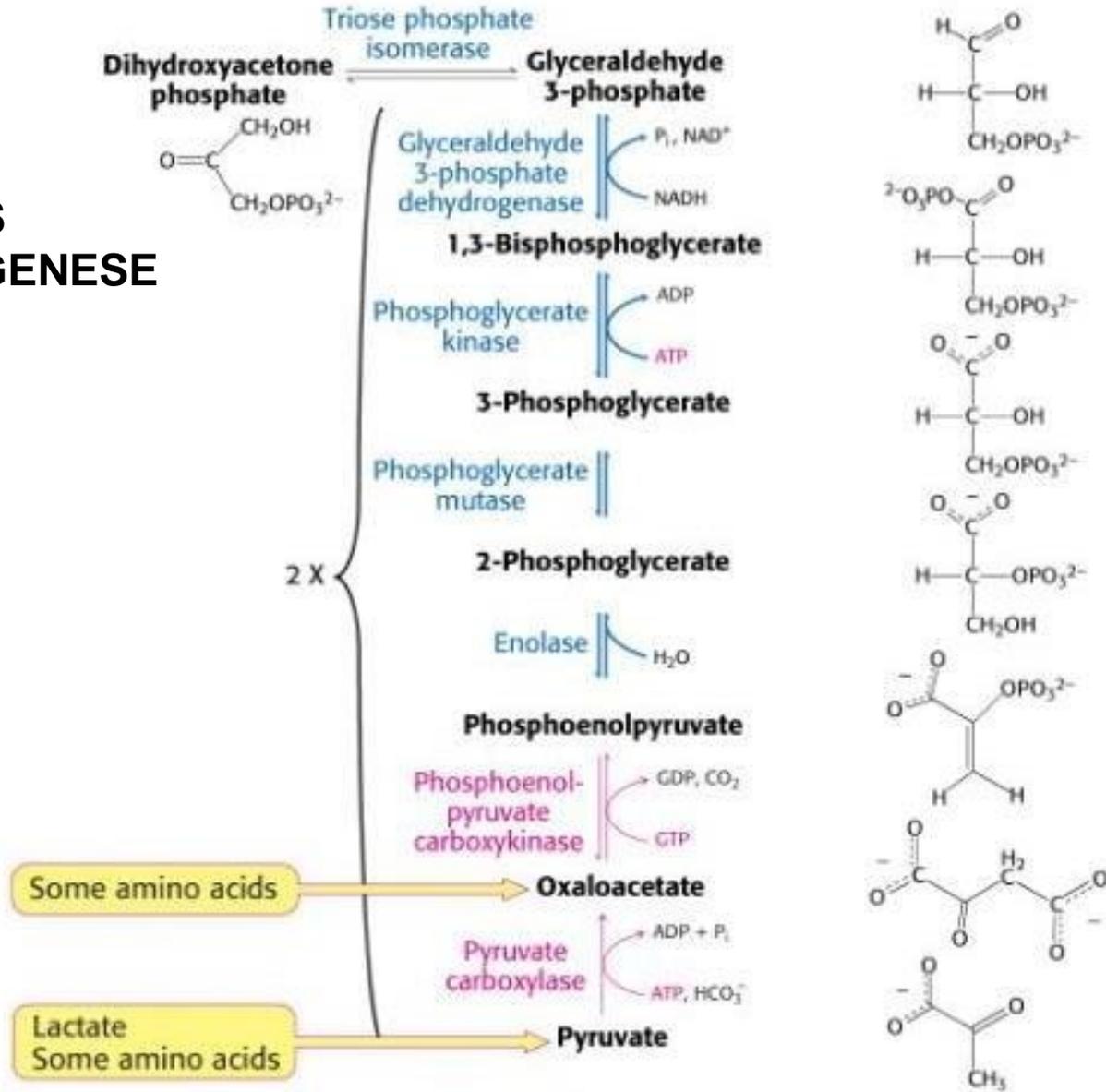
Síntese de glicogênio e degradação

Controle hormonal

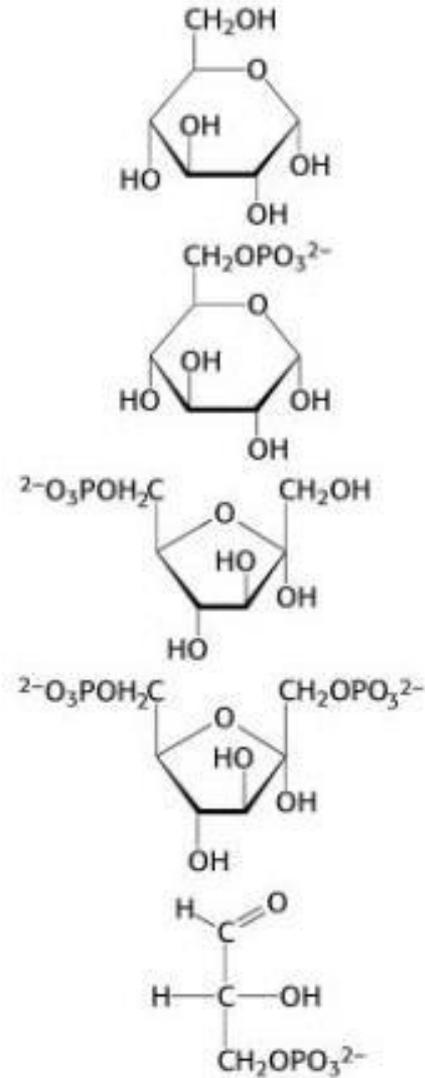
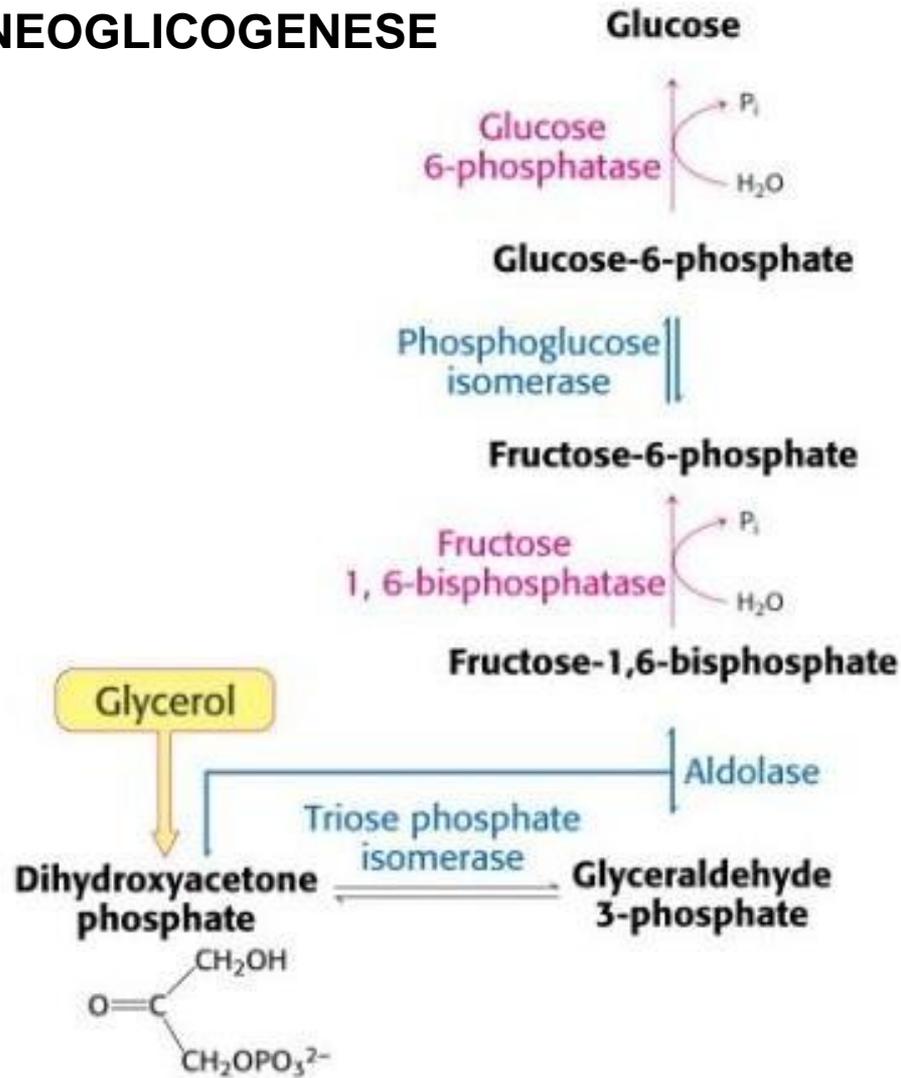
Fosforilação e controle alostérico



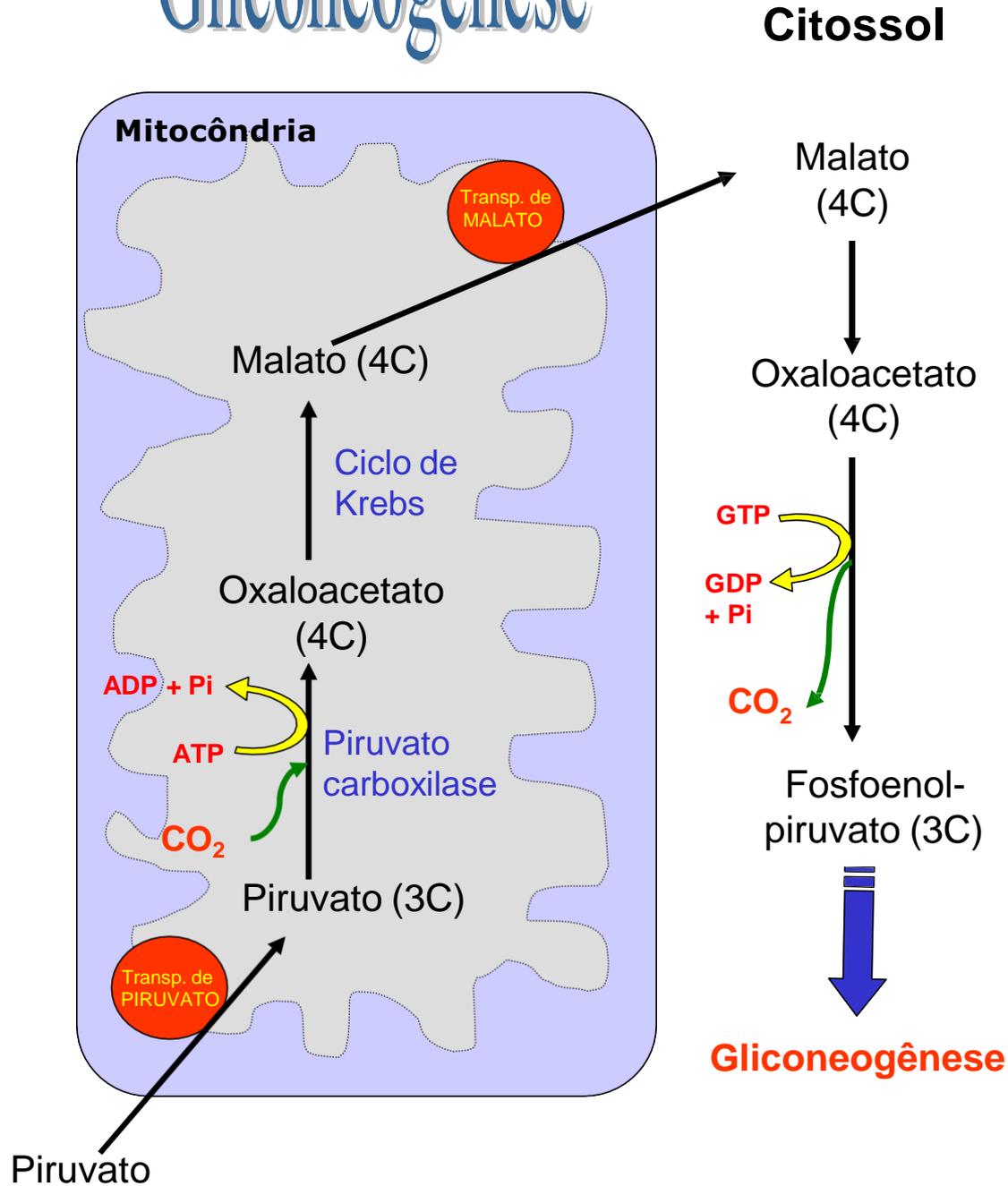
PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE

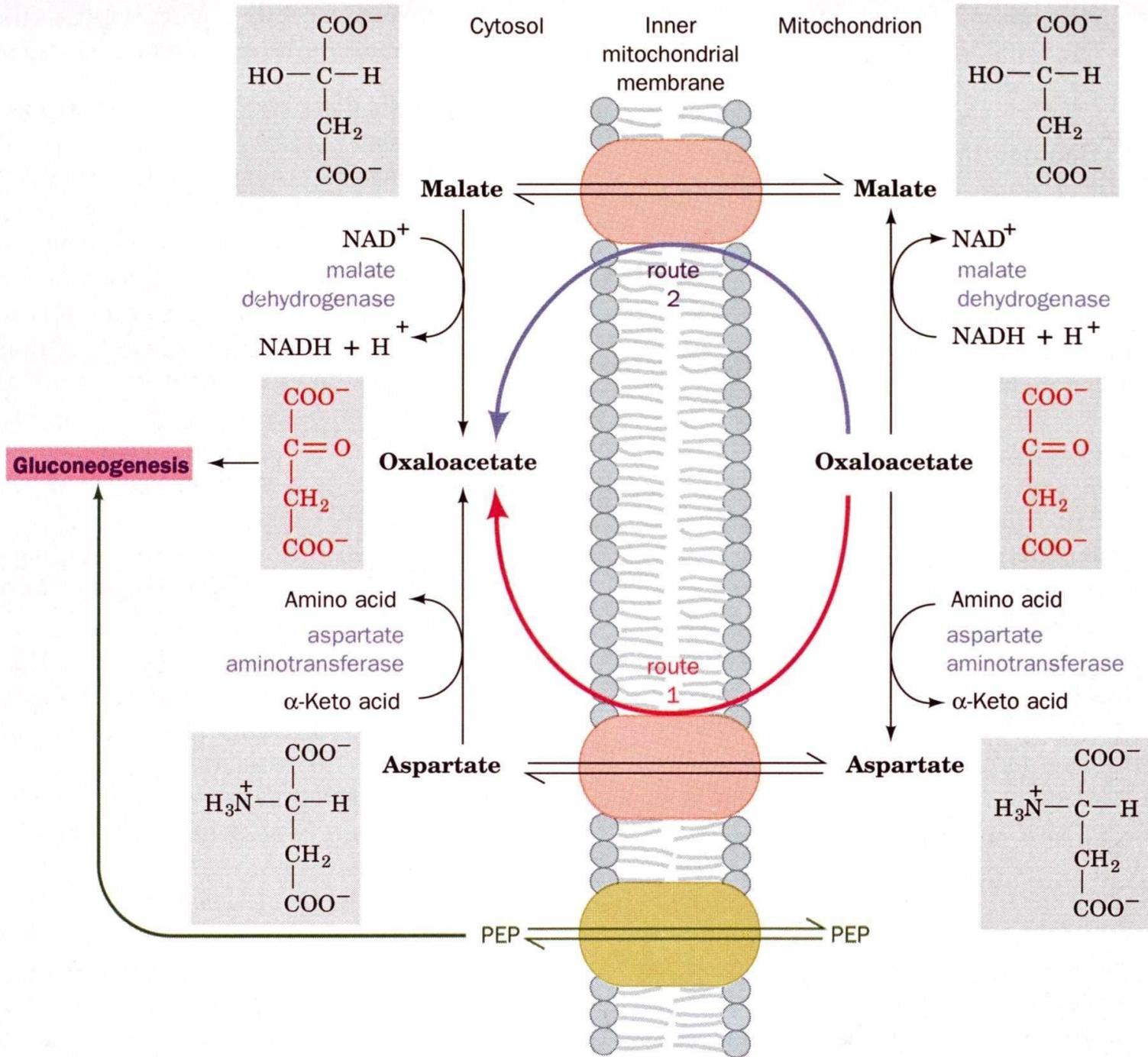


PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE



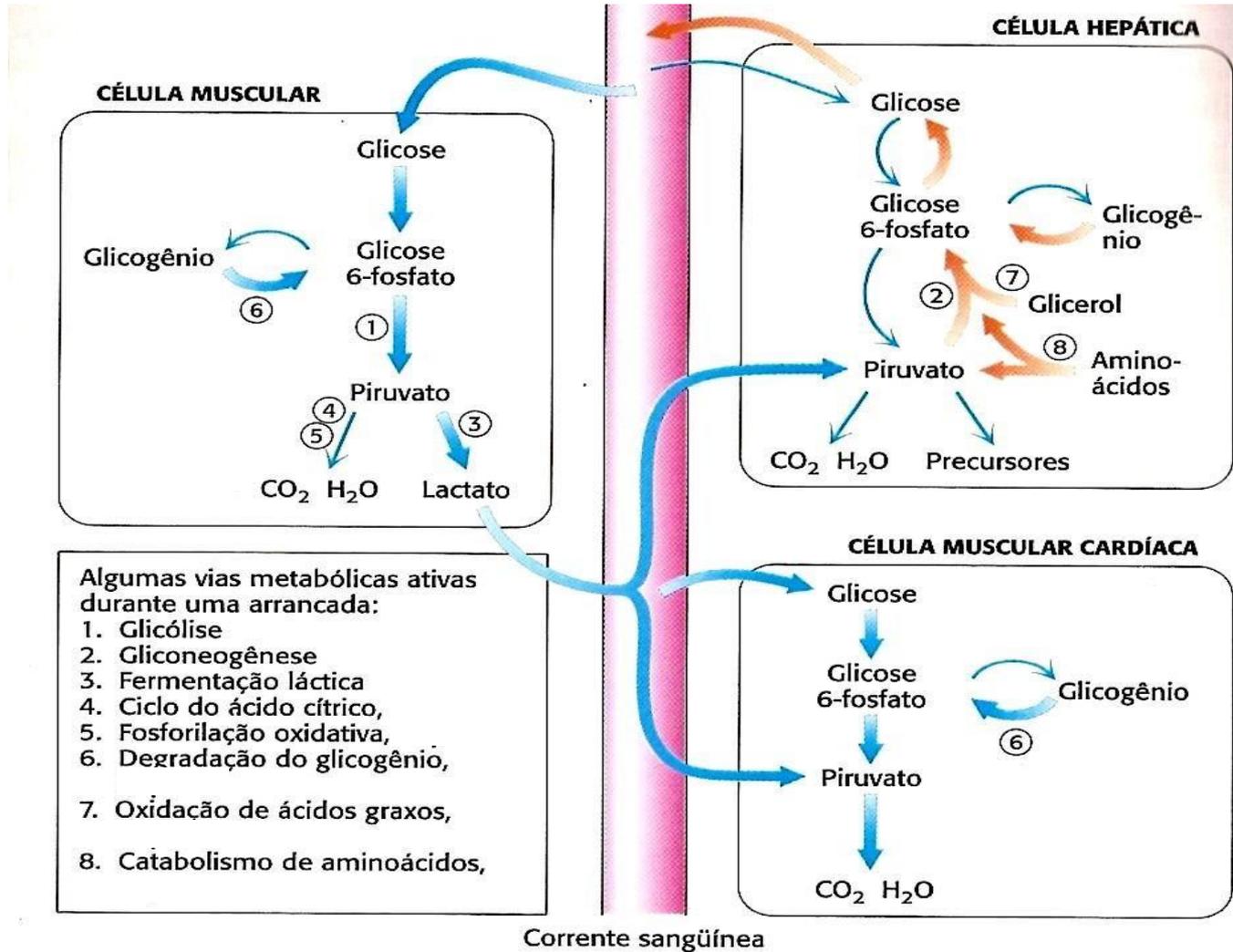
Gliconeogênese





Glicólise e Gliconeogênese

Cooperação numa arrancada muscular

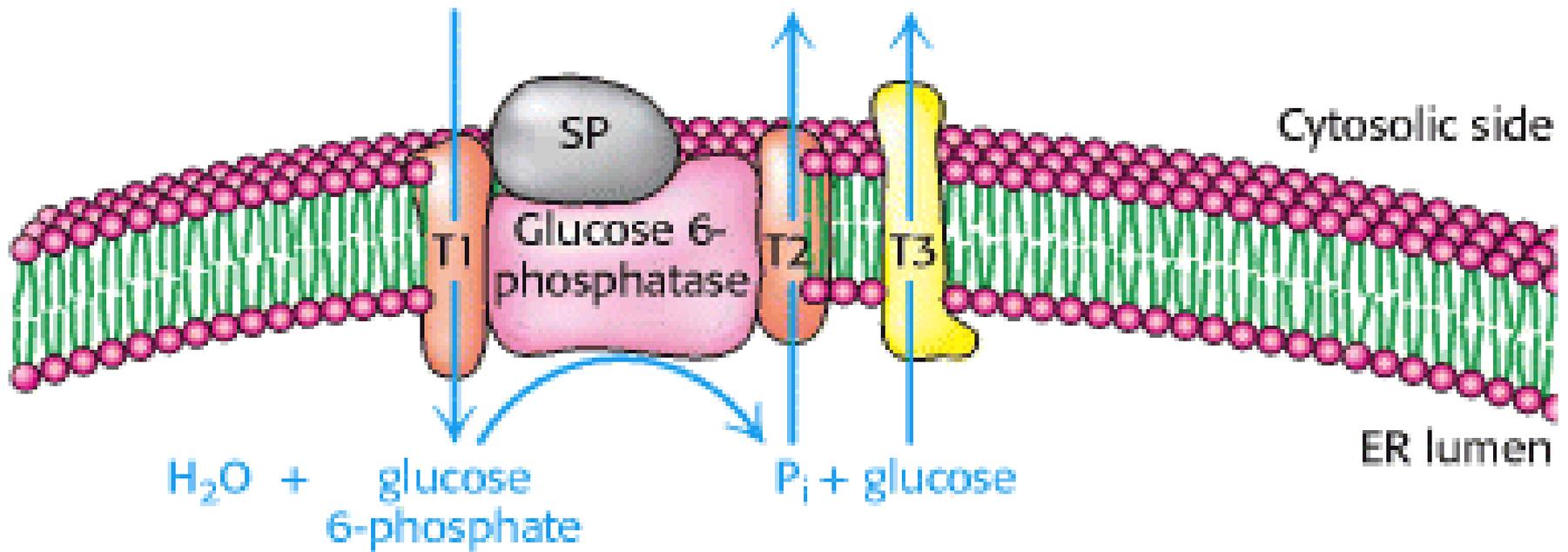


Gliconeogênese: Exportação de glicose para o fluxo sanguíneo

3) A formação de GLICOSE a partir de GLICOSE 6-FOSFATO

→ Em muitos tecidos a Gliconeogênese para na GLICOSE 6-FOSFATO

- Somente nos tecidos importantes para a homeostase de Glicose – Fígado, Rins e Intestino – existe a GLICOSE 6-FOSFATASE no ER



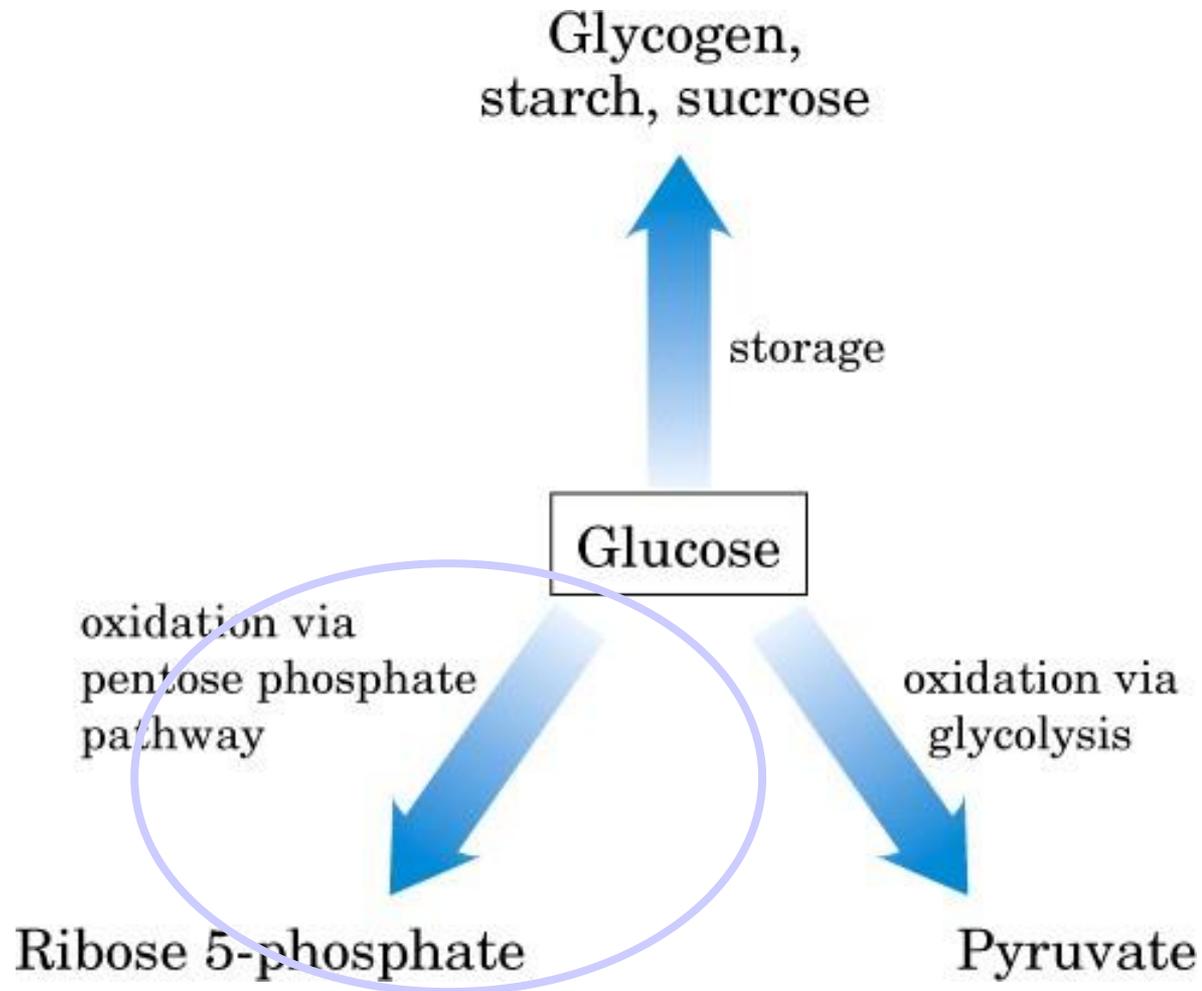
- Cérebro e músculo não a possuem → não liberam Glicose

Via das Pentose Fosfatos

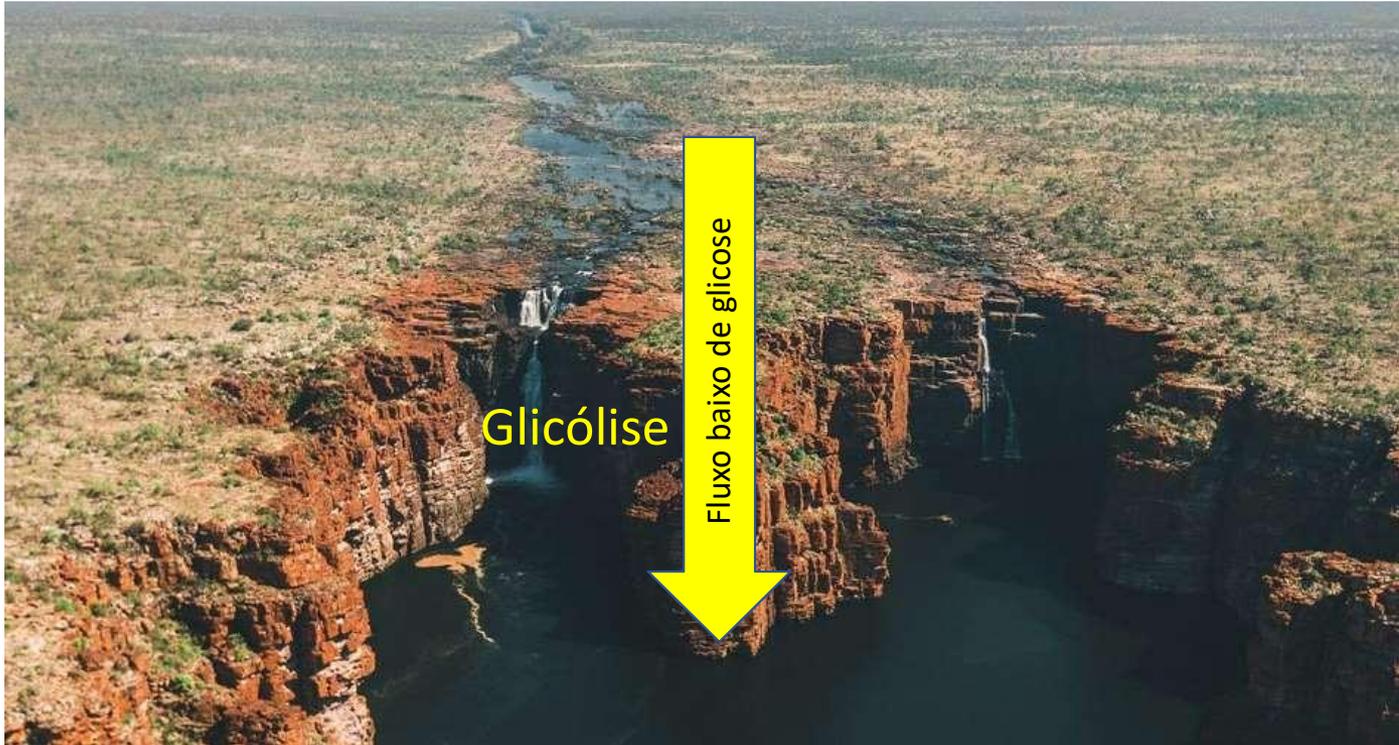
Prof. Henning Ulrich

Via das pentoses fosfato

Importante para a síntese de ribose 5-fosfato e NADPH



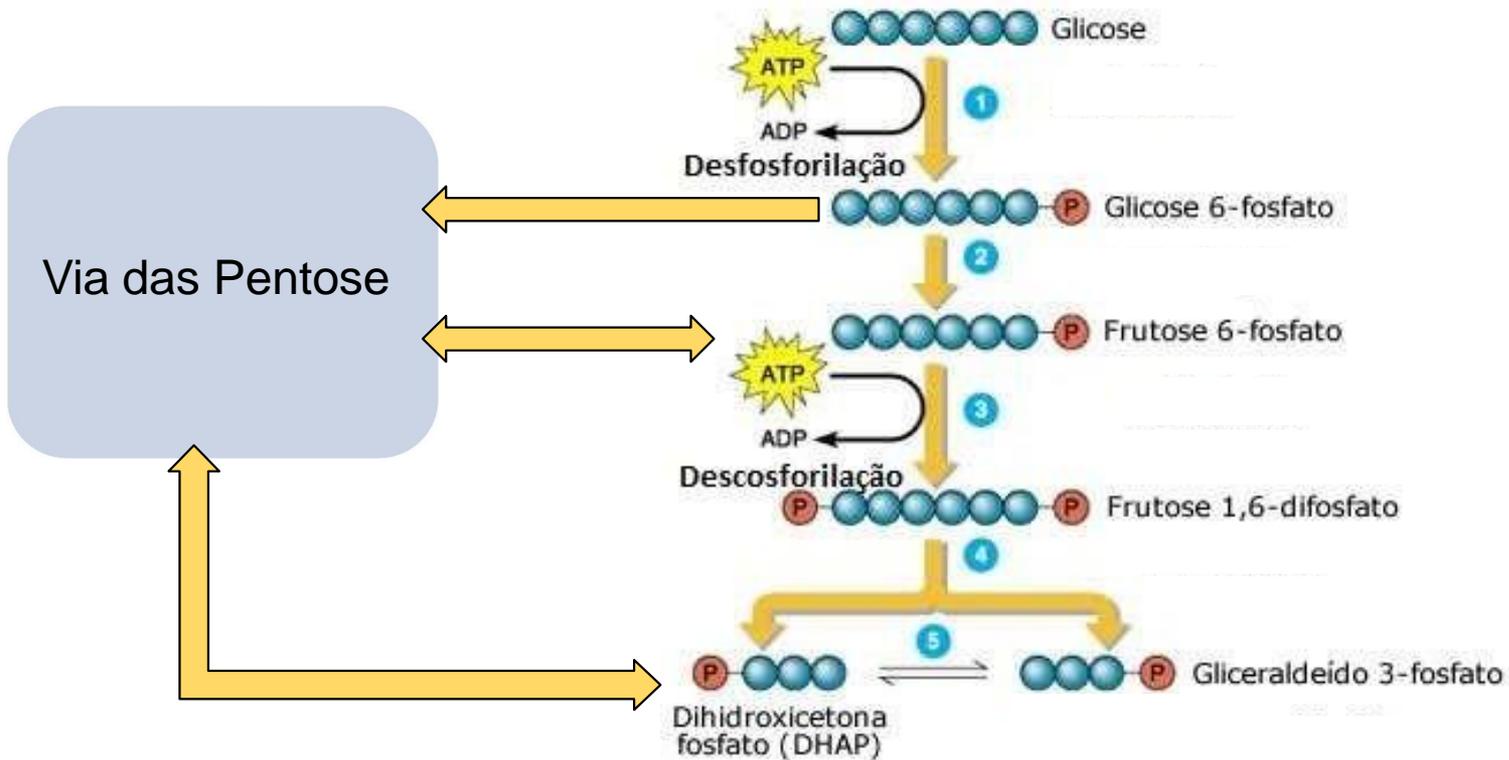
Via das pentoses é um desvio da glicólise



Via das pentoses é um desvio da glicólise



Via das pentoses é um desvio da glicólise



Via das pentoses geram NADPH

Glicólise + Fosforilação Oxidativa



$$n = 36 \text{ ou } 38$$

(NADH como intermediário)

Via das Pentoses + Gluconeogênese



NADH x NADPH

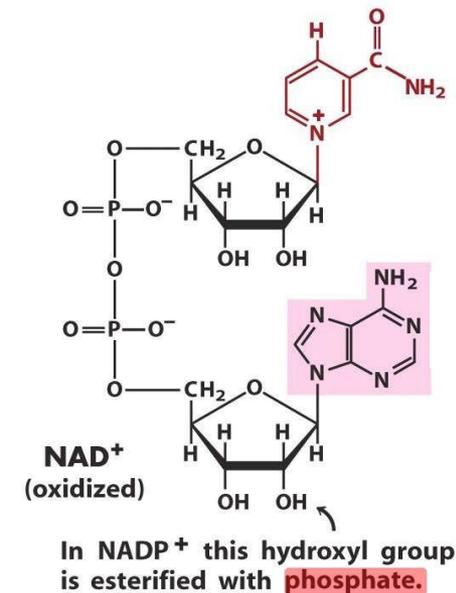
NADH - participa da conversão de energia liberada pela oxidação de metabólitos em ATP (fosforilação oxidativa)

NADPH - Transfere elétrons em processos de redutores de biossíntese

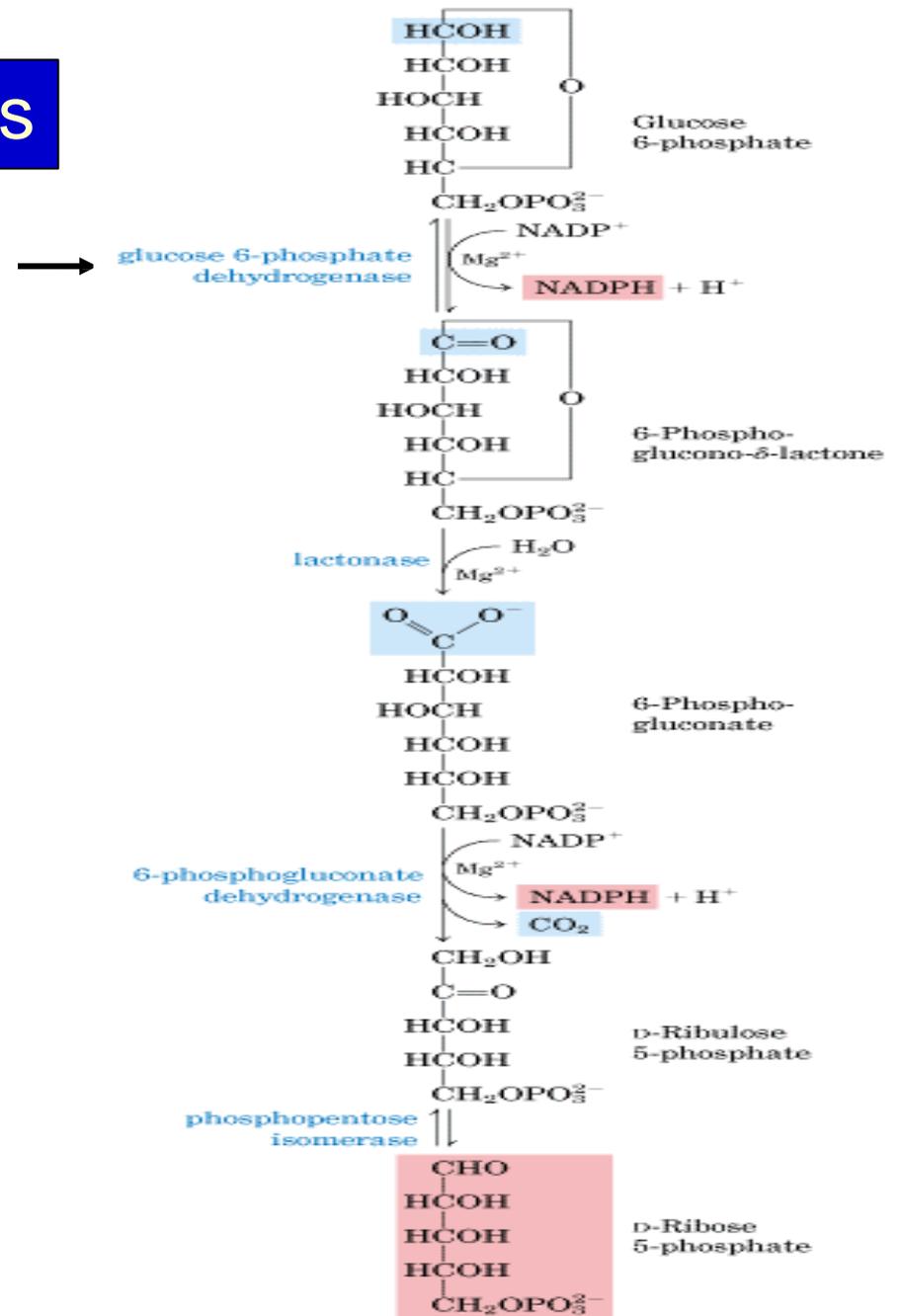
Em condições fisiológicas:

razão $\text{NAD}^+/\text{NADH} = 1000$

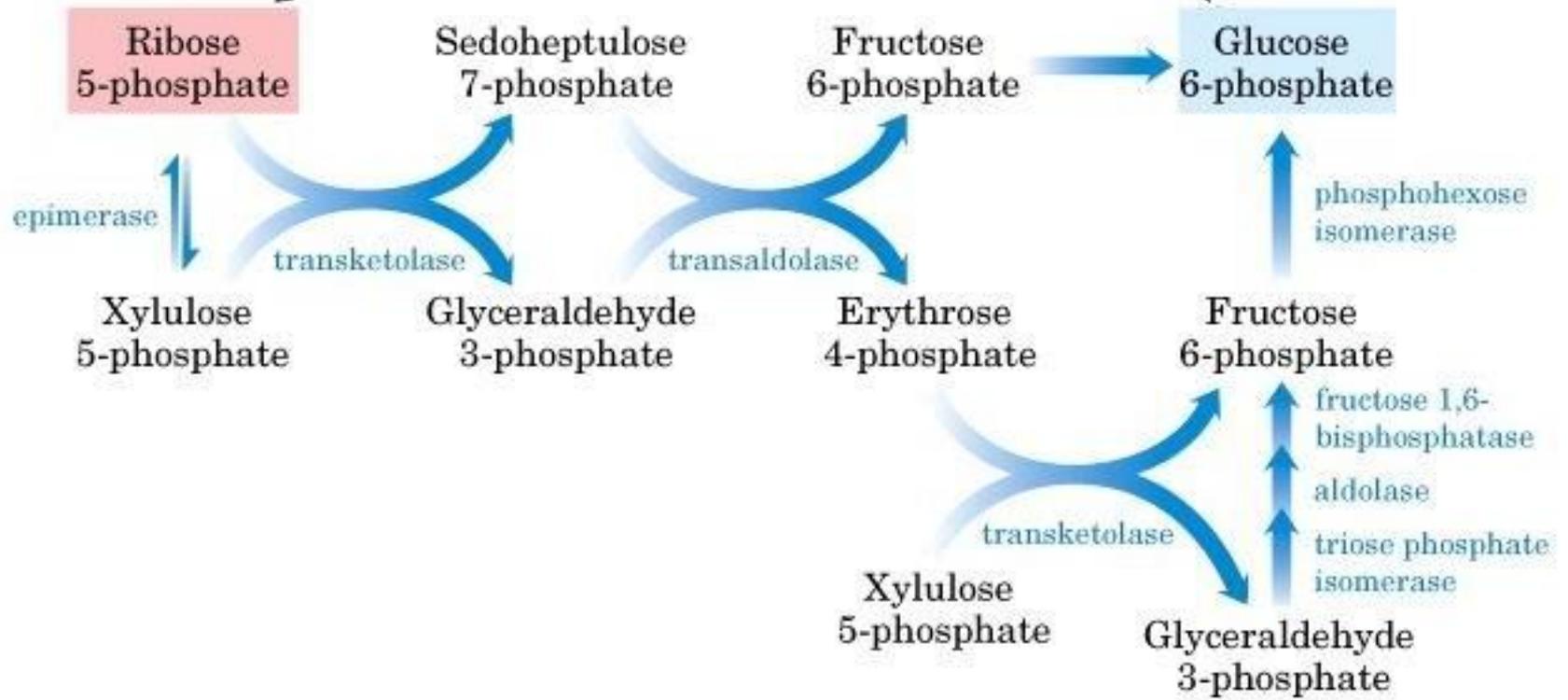
razão $\text{NADP}^+/\text{NADPH} = 0.1$



Etapas da via das pentoses

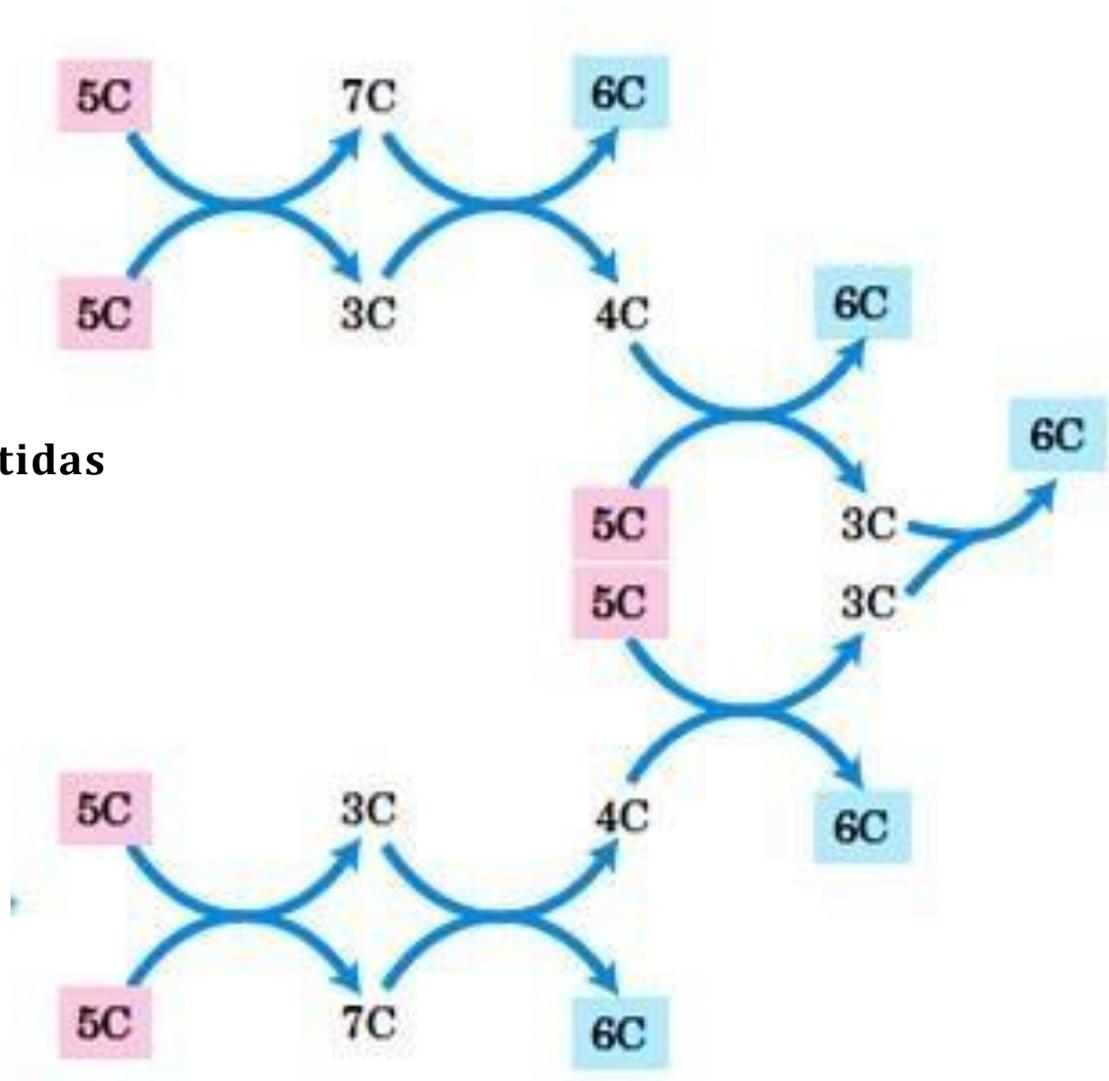


oxidative reactions of
pentose phosphate pathway



Via das Pentosefosfatos

Fase não-oxidativa

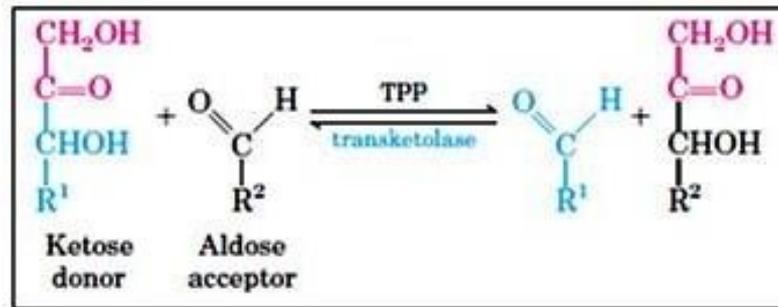


6 moléculas de 5 C são convertidas
em 5 de 6 C

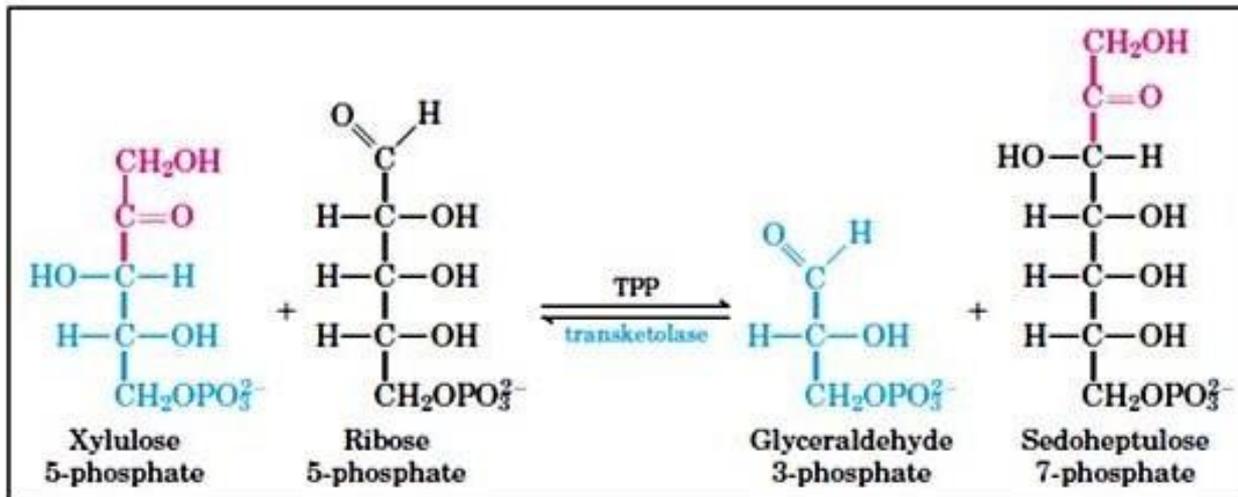
→ Fase não-oxidativa

→ TRANSCETOLASE

- Transfere o C1 e C2 da Xilulose 5-fosfato para a Ribose 5-Fosfato



(a)

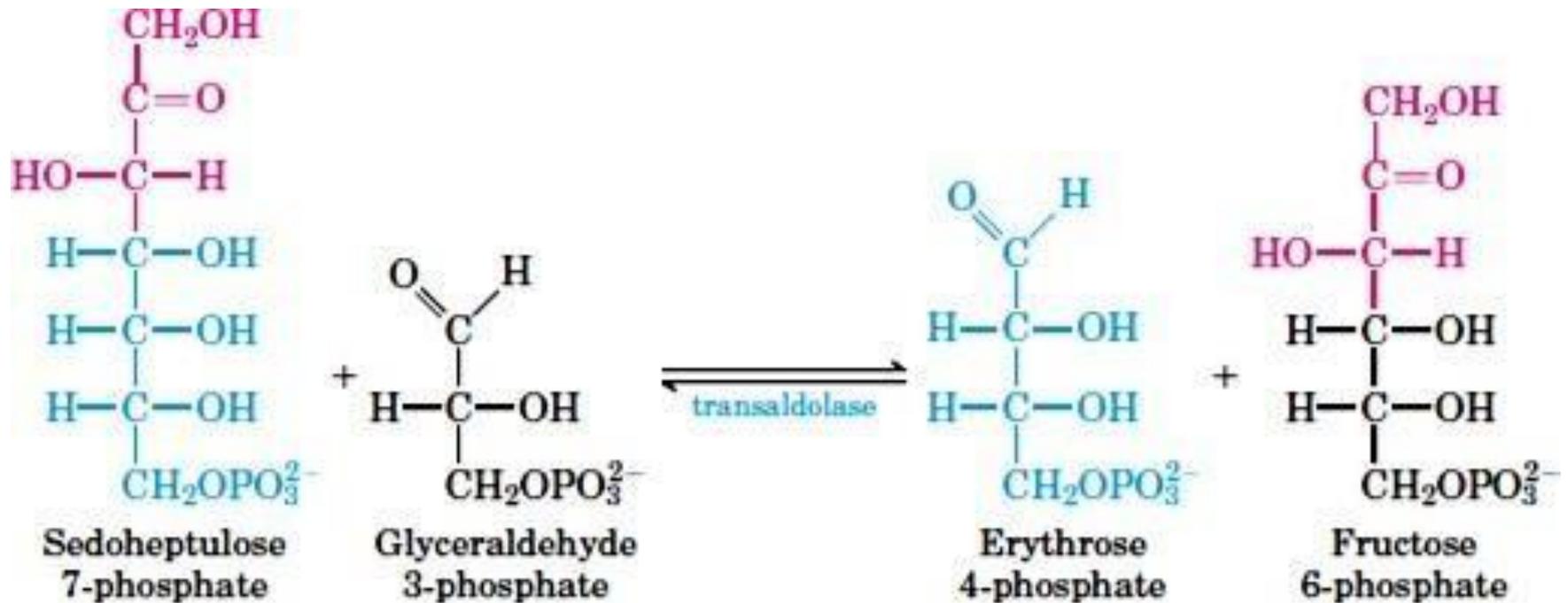


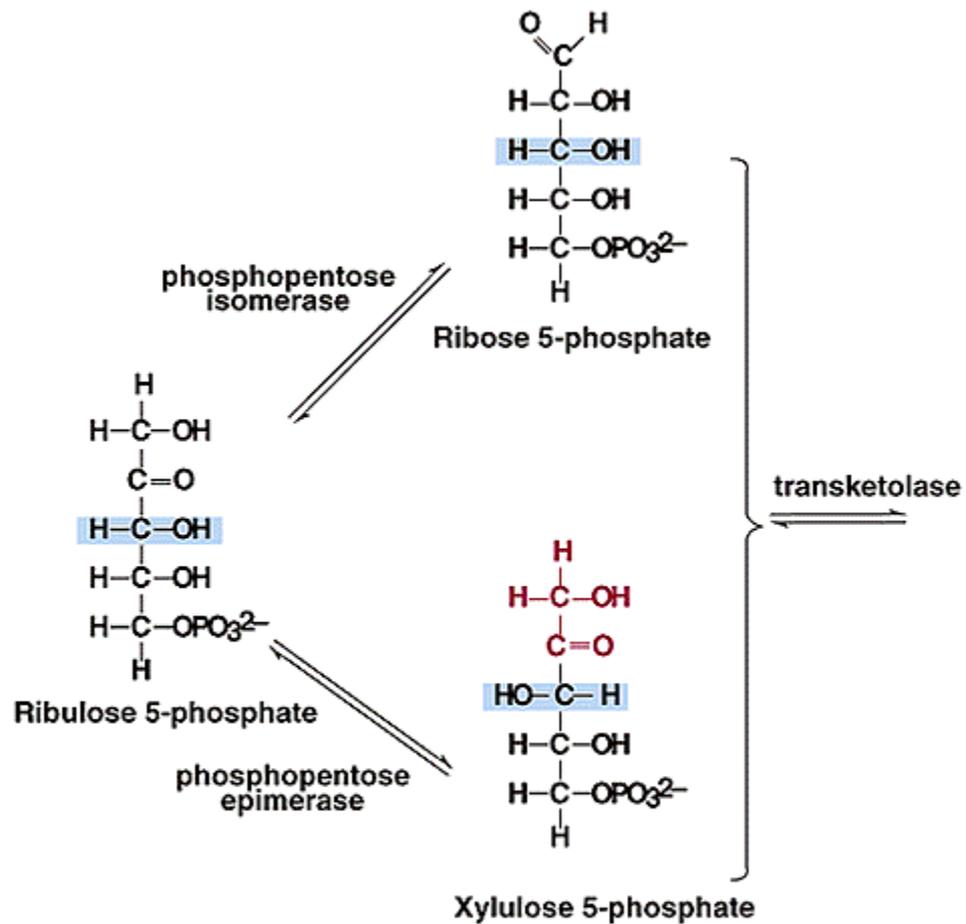
Via das Pentoses

→ Fase não-oxidativa

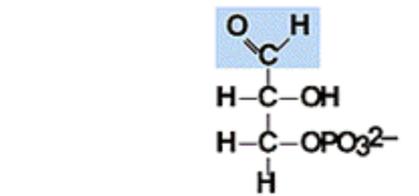
→ TRANSALDOLASE

- Transfere unidades de 3 carbonos da Sedoheptulose-7-P para o G3P para formar F6P
-





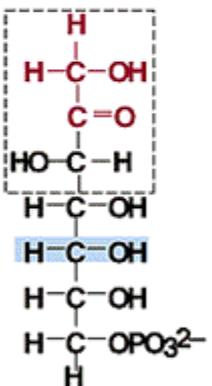
a)



Glyceraldehyde 3-phosphate

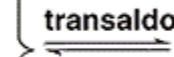
+

transketolase

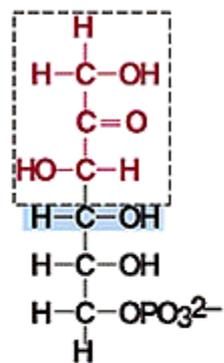


Sedoheptulose 7-phosphate

transaldolase



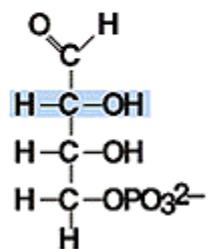
b)



Fructose 6-phosphate

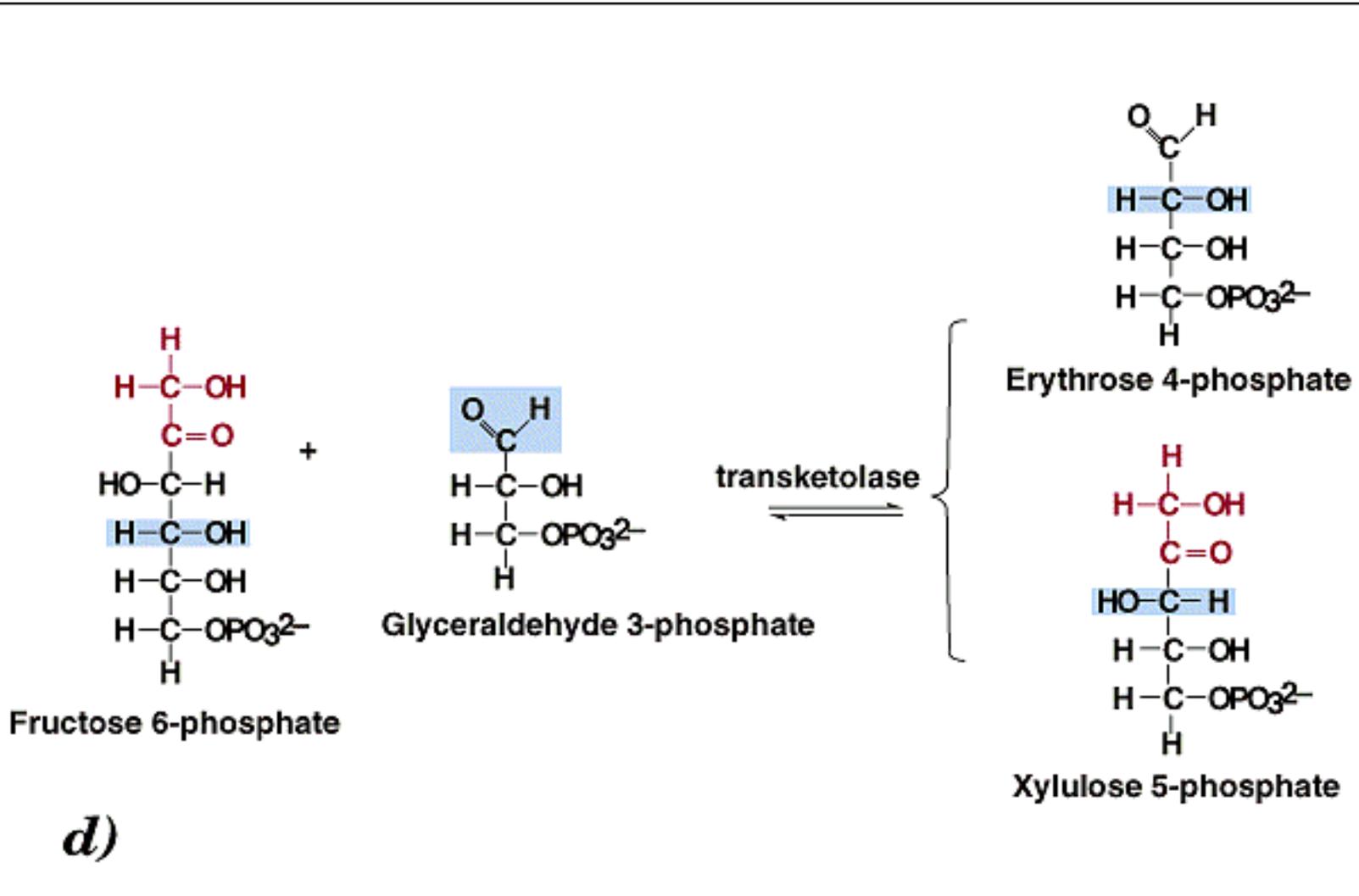
transaldolase
 \rightleftharpoons

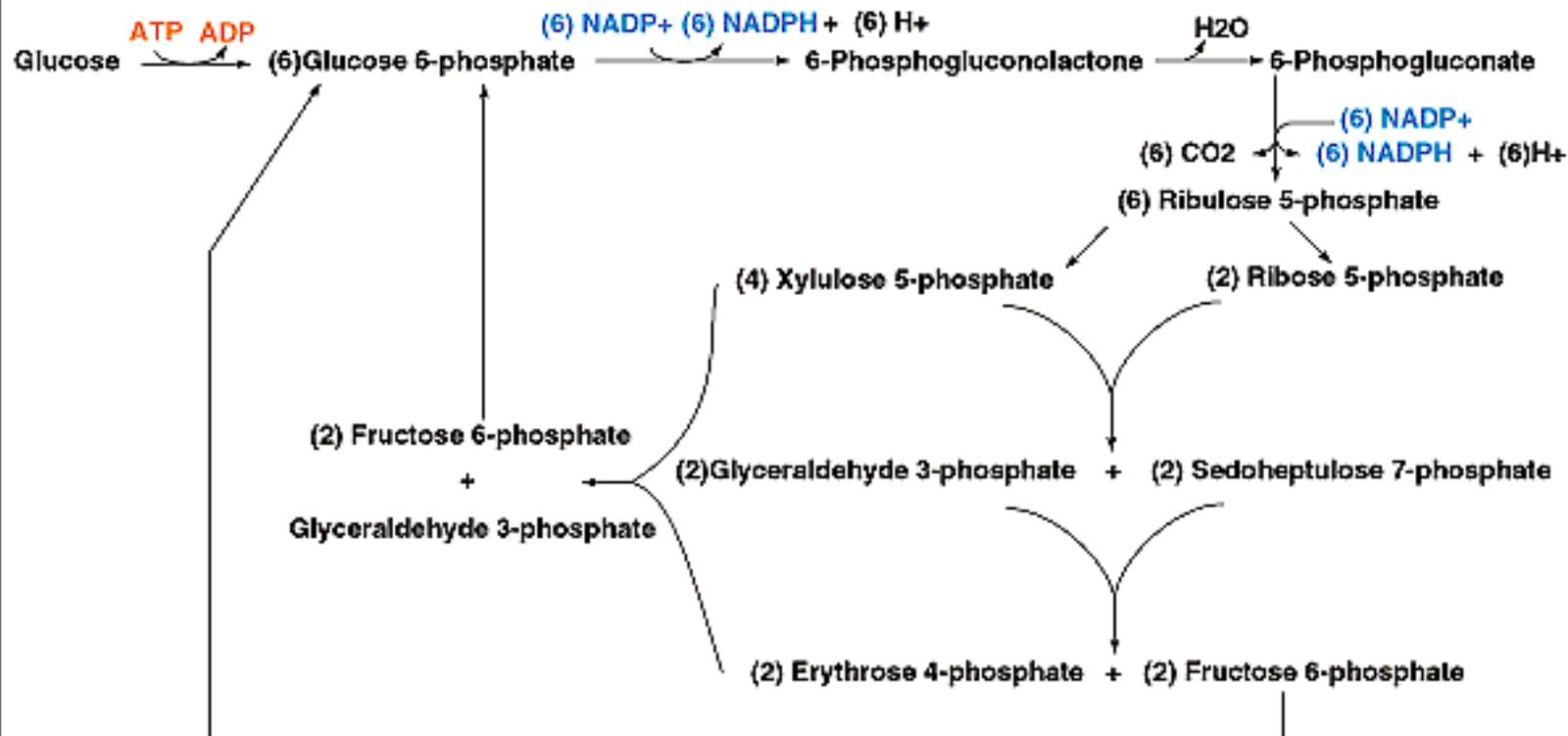
+



Erythrose 4-phosphate

c)



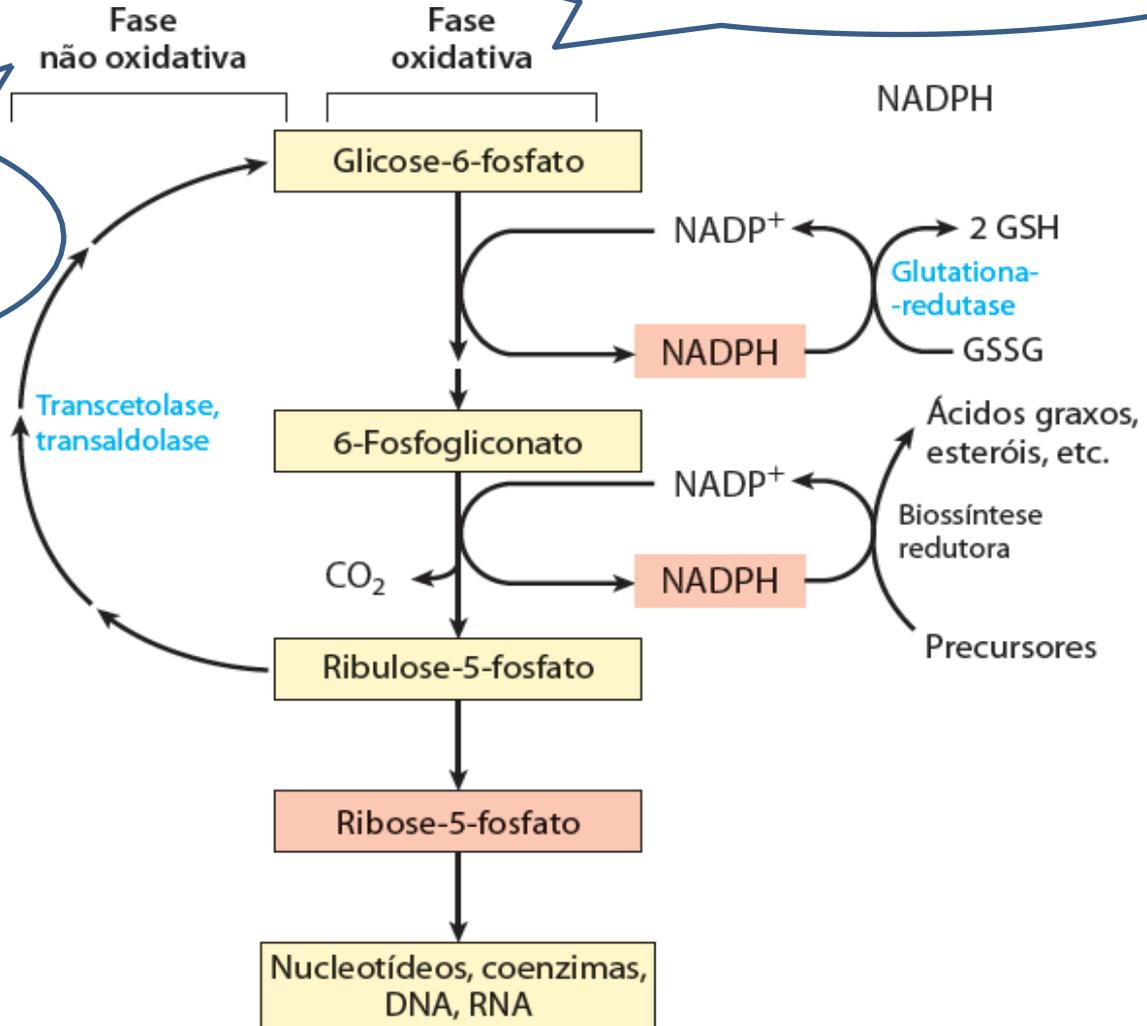


Via pentoses fosfato possuem

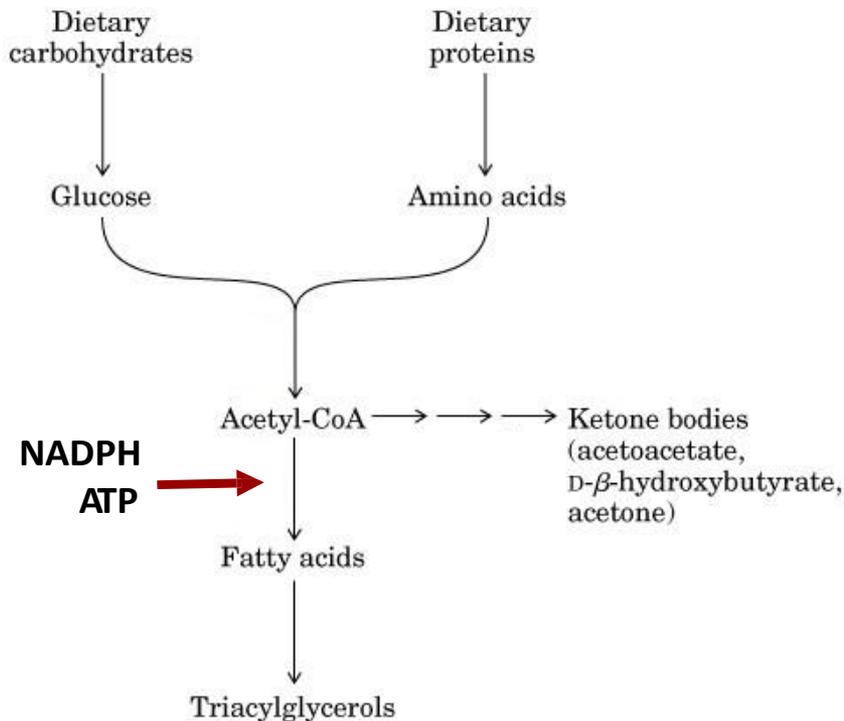
- Dois conjuntos de reações
- Interligada a outras vias metabólicas

Desidrogenação enzimática da G6P gerando NADPH e Ribose 5P

Permitem que as reações oxidativas sejam contínuas



NADPH é a fonte de elétrons para biossíntese e detox



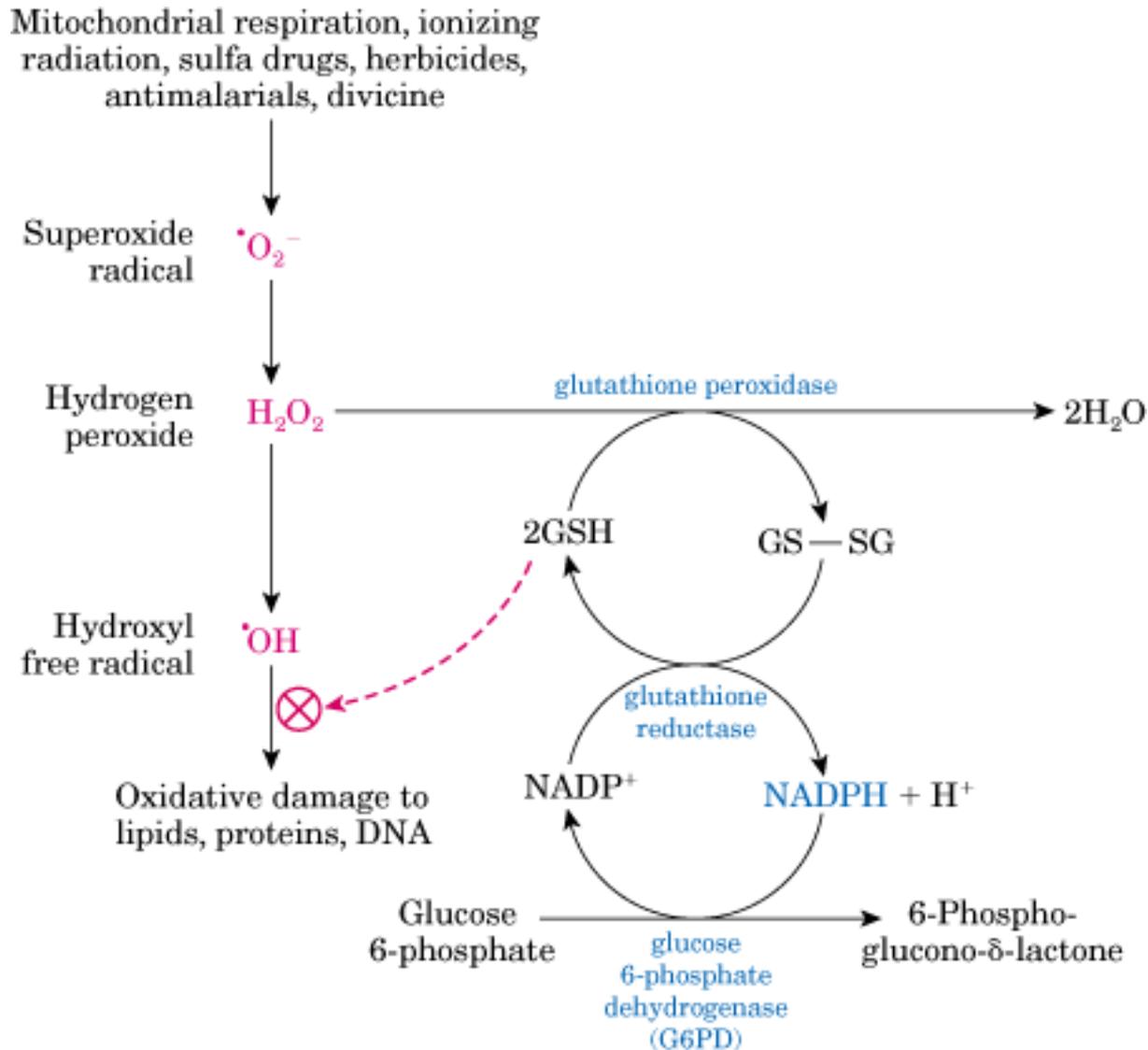
Vias de síntese que usam NADPH:

- Síntese de ácidos graxos
- Síntese de colesterol
- Síntese de neurotransmissores
- Síntese de nucleotídeos

Vias de detox que usam NADPH:

- Redução da glutathiona oxidada
- Citocromo P450 monooxigenases

O NADPH como poder redutor



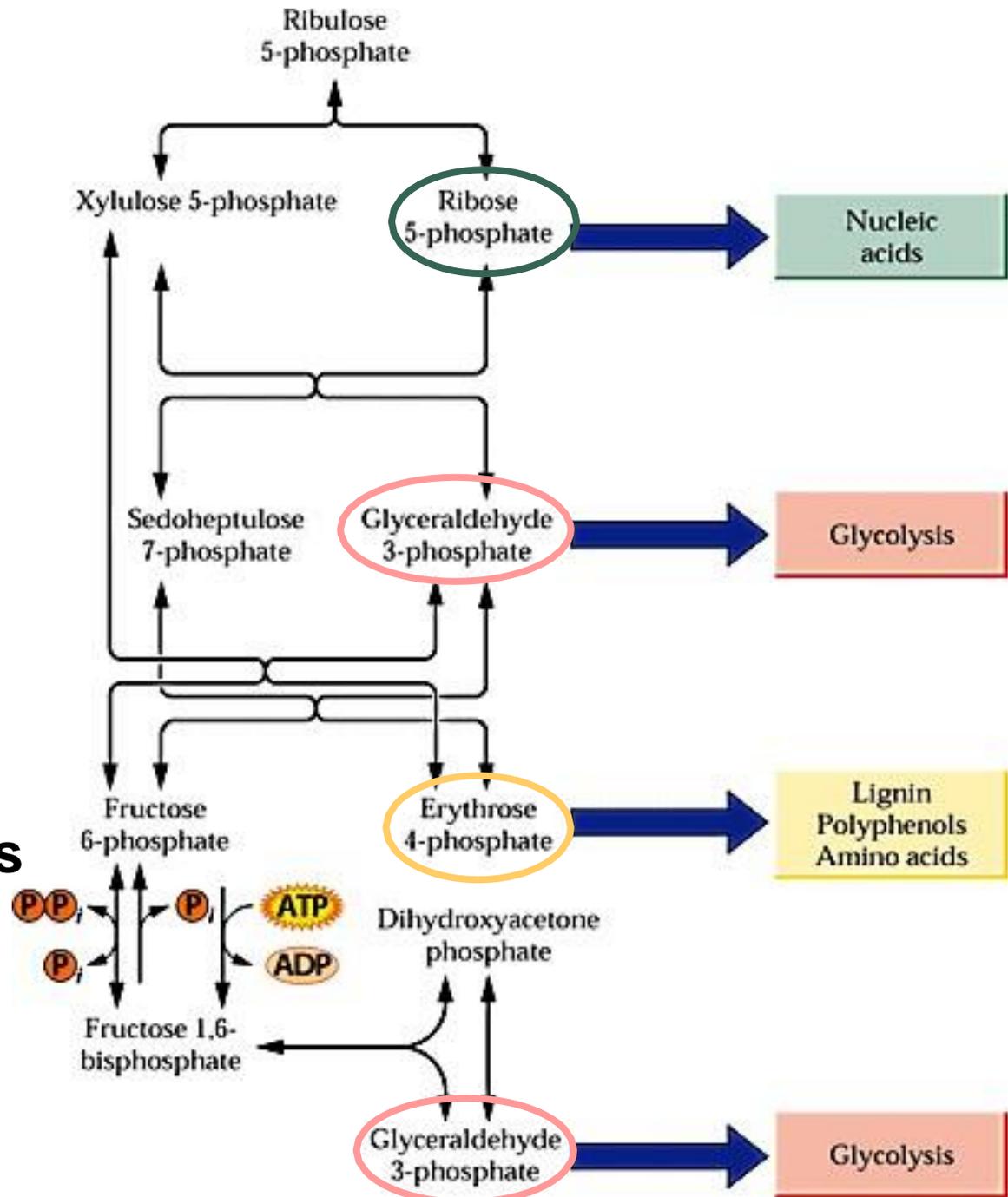
Destino dos açúcares formados na Via das Pentoses Fosfato em plantas

Interação entre vias

Glicólise

Síntese de ácidos nucleicos

Síntese de metabólitos secundários e aminoácidos



Funções

- Produção de **NADPH**, que pode ser utilizado como fonte de poder redutor nas reações biossintéticas (**ácidos graxos**) e na proteção contra derivados de oxigênio reativos.
- Produção da **ribose-5-fosfato**, precursor da ribose e da desoxirribose (**síntese de ácidos nucleicos**)
- Produção de **eritrose-4-fosfato**, que participa, juntamente com o fosfoenolpiruvato (PEP), da **síntese de aminoácidos** aromáticos (fenilalanina, triptofano e tirosina) e dos **precursores da lignina, flavonóides e fitoalexinas**
- Geração de **intermediários do ciclo de Calvin** (fotossíntese) que podem ser utilizados em folhas jovens, que não são completamente autotróficas (ribulose-5-P, ribose-5-P, eritrose-4-P, dentre outros).

Controle da via das Pentoses

Regulação coordenada com Glicólise e Gliconeogênese

- Depende do tecido e disponibilidade dos precursores e intermediários

| Tecidos | Função |
|------------------|---------------------------------------|
| Adrenal | Síntese de esteróides |
| Fígado | Síntese de ácidos graxos e colesterol |
| Testículo | Síntese de esteróides |
| Tecido adiposo | Síntese de ácidos graxos |
| Ovário | Síntese de esteróides |
| Glândula mamária | Síntese de ácidos graxos |
| Hemáceas | Manutenção de glutatona reduzida |

- Disponibilidade de G6P → Inibição da fosfofrutoquinase e gliconeogênese
- Regulado pela desidrogenação da G6P → Depende da disponibilidade de NADP+
- Oxidação da G6P → usa NADP+ como acceptor de elétrons
- G6P-desidrogenase é inibida fortemente pelo NADPH

Regulação da Via das pentoses fosfato

O destino da Glicose 6-P é determinado pelas necessidades (concentrações) de NADP/NADPH

Célula usando NADPH em reduções biossintéticas

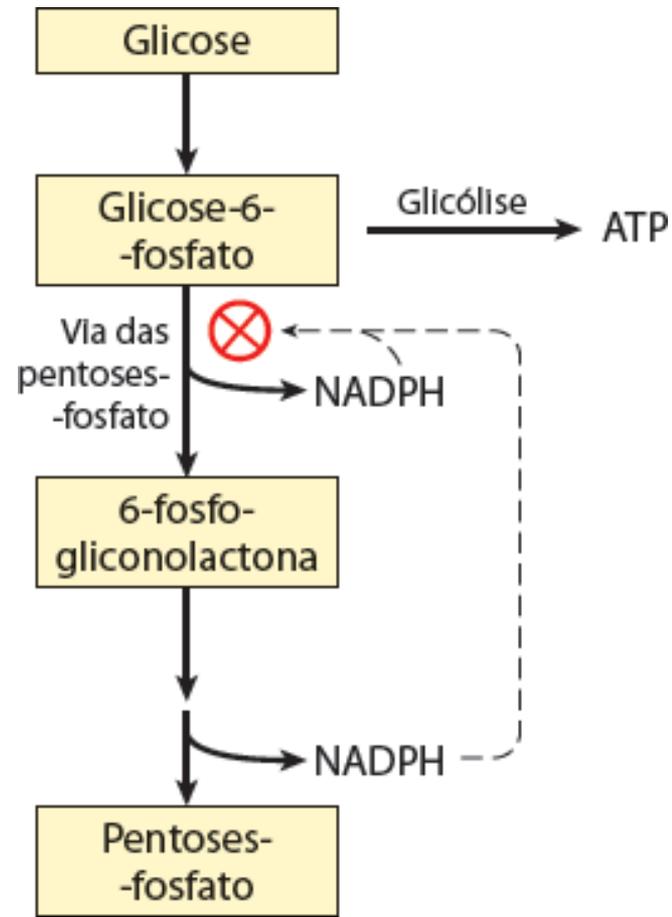
NADP ↑ NADPH ↓

→ estímulo alosterico da G6PD
(aumentando o fluxo de glicose-6-fosfato para a via das pentoses-fosfato)

Uso menor NADPH

NADP ↓ NADPH ↑

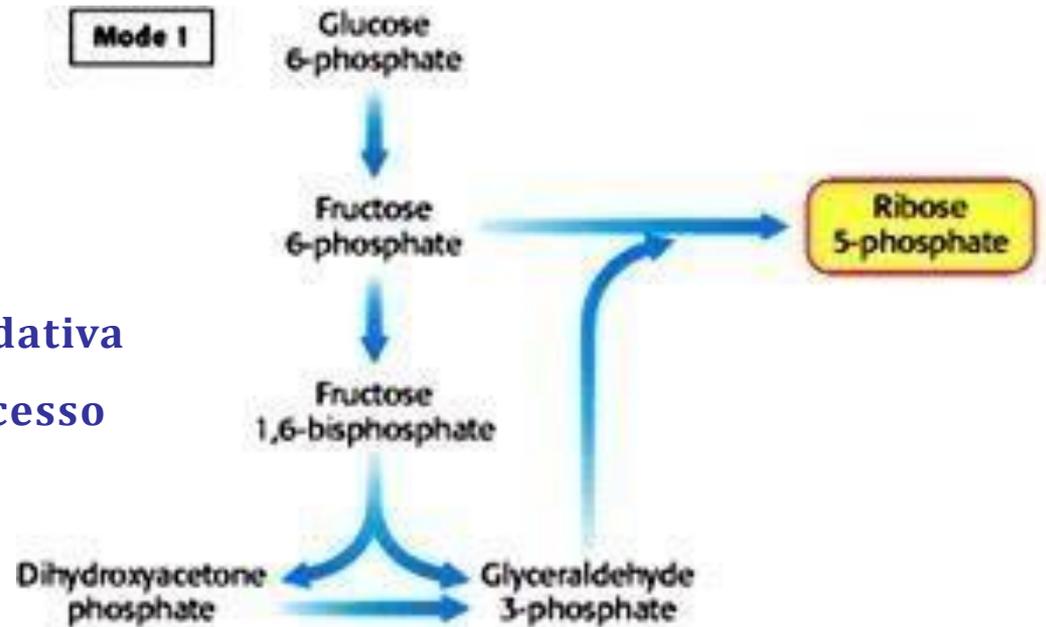
→ inibição alosterica da G6PD (glicose-6-fosfato é usada para alimentar a glicólise)



Controle da via das Pentoses

→ CONDIÇÃO 1 → **Necessidade de Ribose-5-P sem necessidade de NADPH**

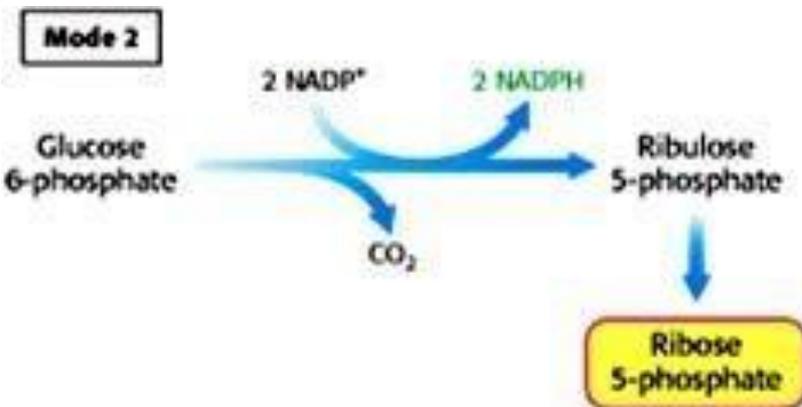
- ocorre na síntese de DNA/RNA
- Ribose-5P é formada a partir de intermediários da glicólise pelas reações inversas da fase não-oxidativa
- Fase oxidativa é inibida pelo excesso de NADPH



→ CONDIÇÃO 2

→ **Necessidade de Ribose-5-P e de NADPH**

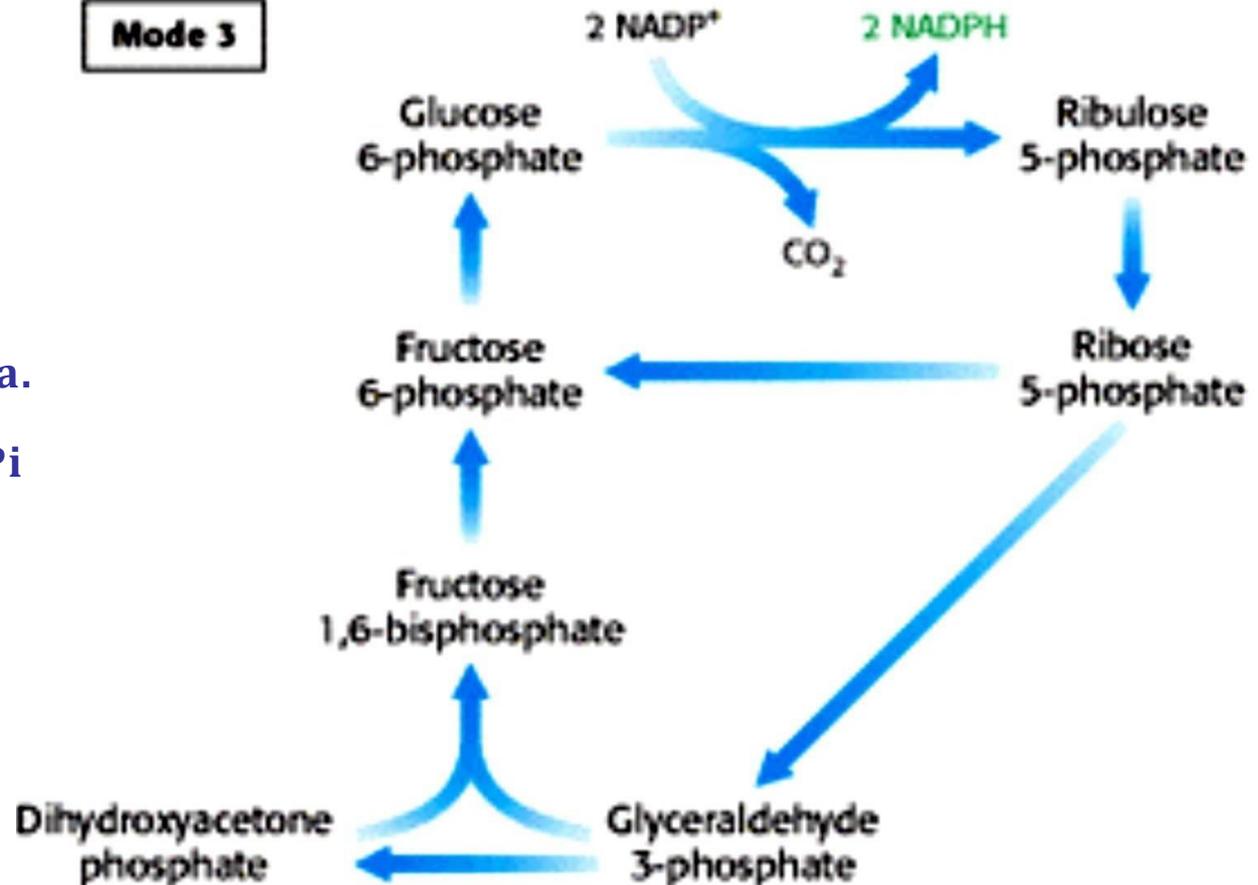
- reações de biossíntese
- A fase não-oxidativa e oxidativa estão ativas



Controle da via das Pentoses

→ CONDIÇÃO 3 → **Necessidade de NADPH sem necessidade de Ribose-5-P**

Mode 3



- ocorre na síntese redutora de lipídeos
- NADPH formado pelas reações da Fase oxidativa.
- Excesso de Ribulose-5-Pi é convertido a G6P via intermediário gliconeogênicos

Controle da via das Pentoses

→ CONDIÇÃO 4 → **Necessidade de NADPH e ATP**

- ocorre na síntese redutora de lipídeos
- NADPH formado pelas reações da Fase oxidativa.
- Excesso de Ribulose-5-Pi é convertido a G3P que continua na via glicolítica

