

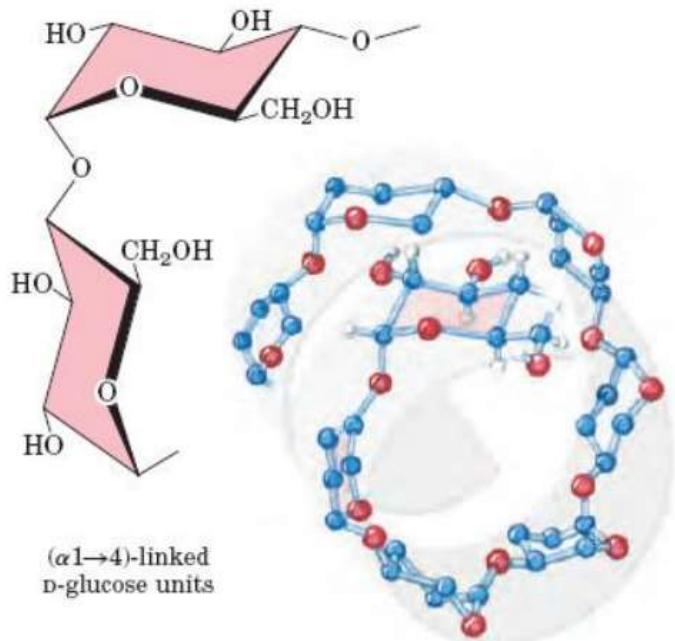
Ciclo de Krebs e Gliconeogênese



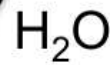
A Gliconeogênese

Carlos Hotta

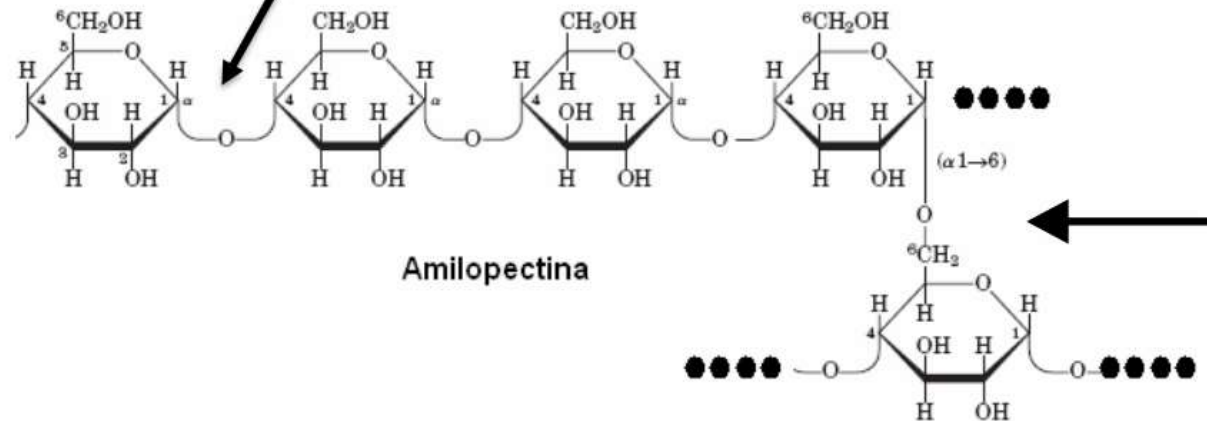
Metabolizando outros carboidratos - amido



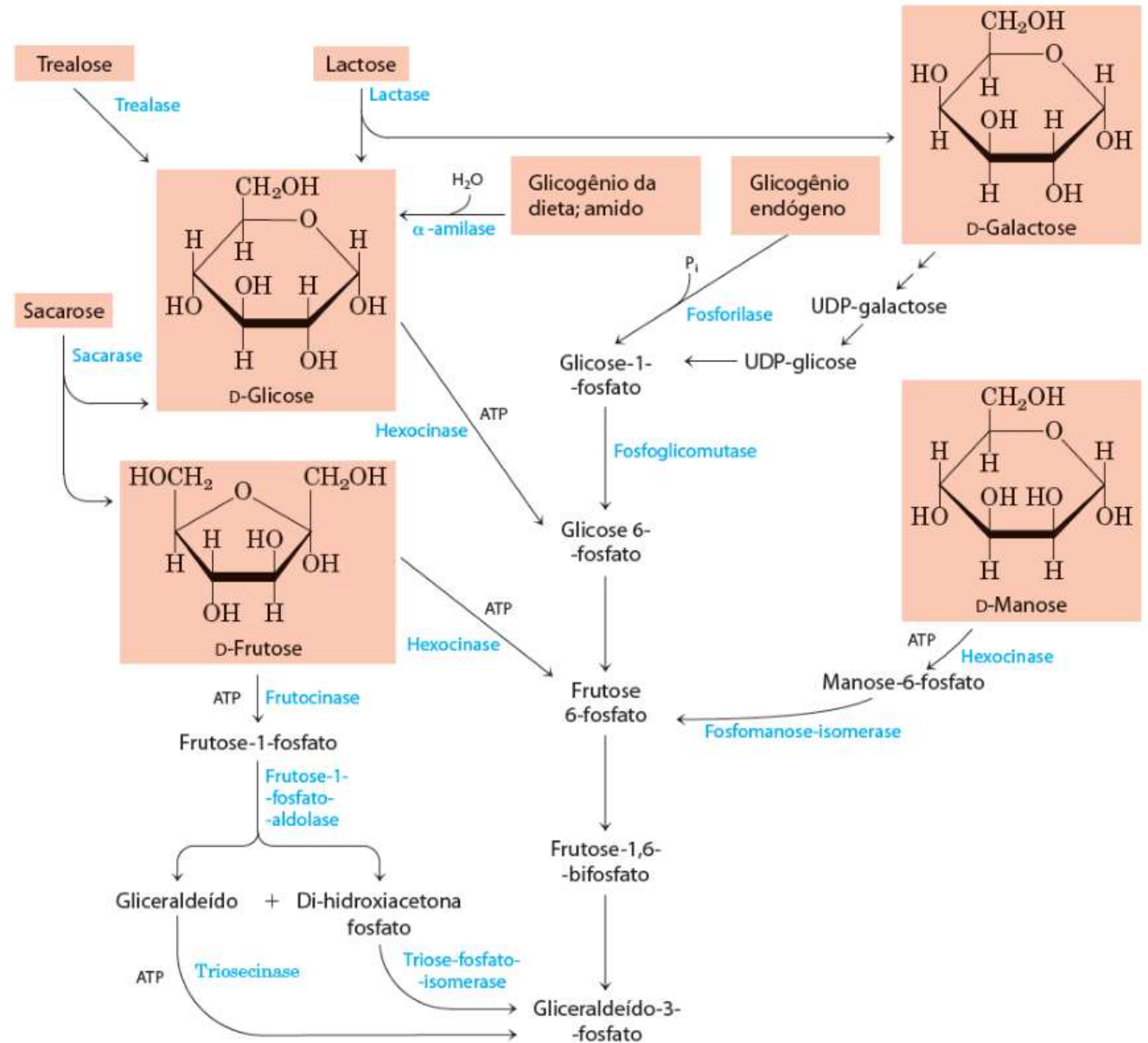
α -amilase salivar e
 α -amilase pancreática



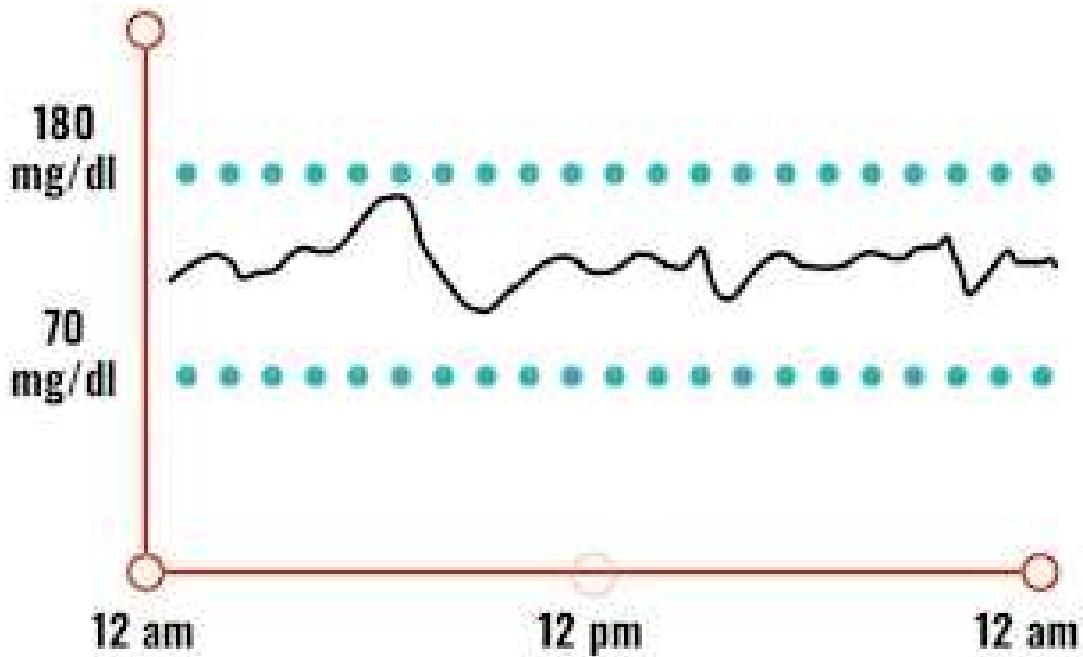
Oligo 1,6
glicosidase



Metabolizando outros carboidratos – outras hexoses

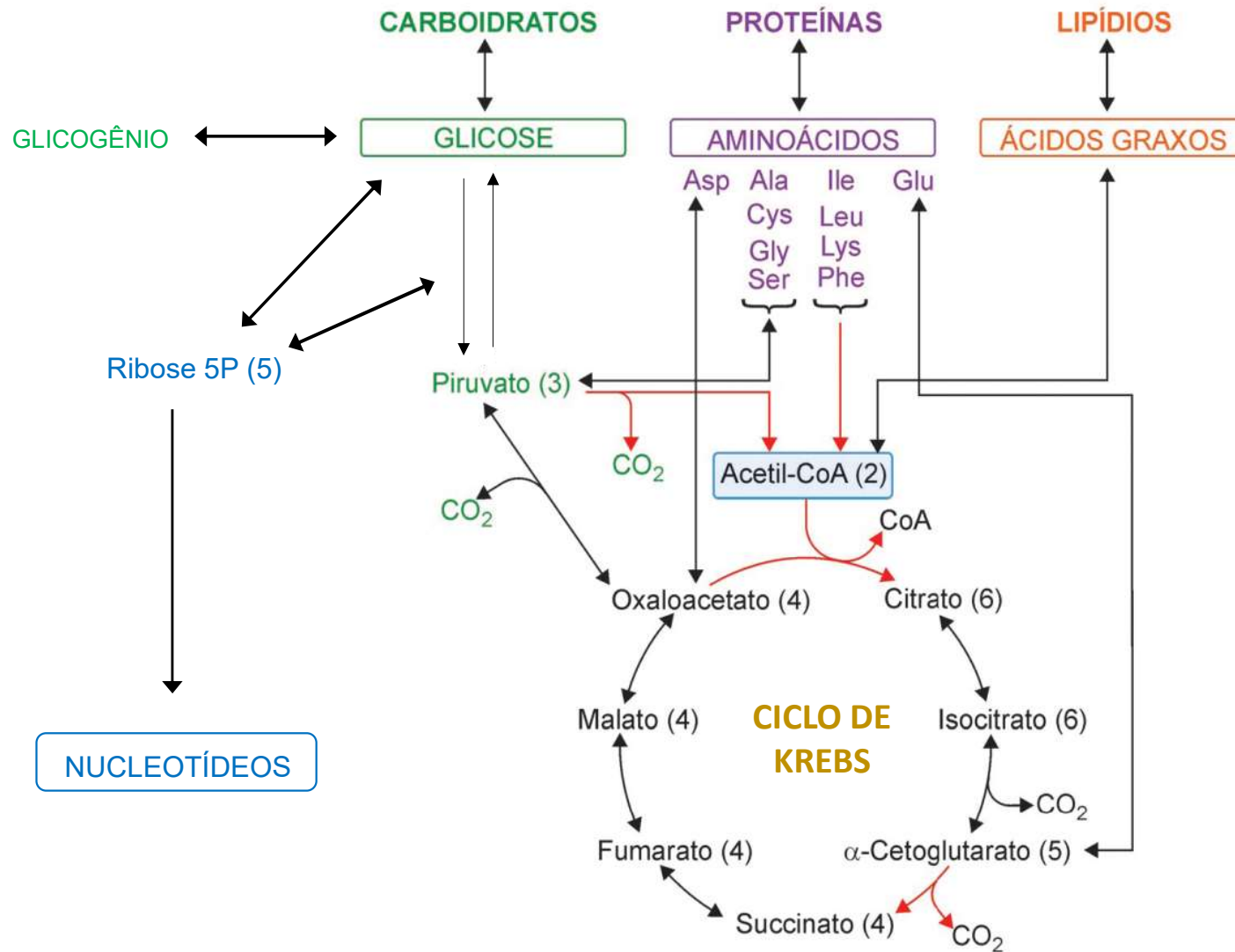


A manutenção da glicemia é vital para o nosso organismo



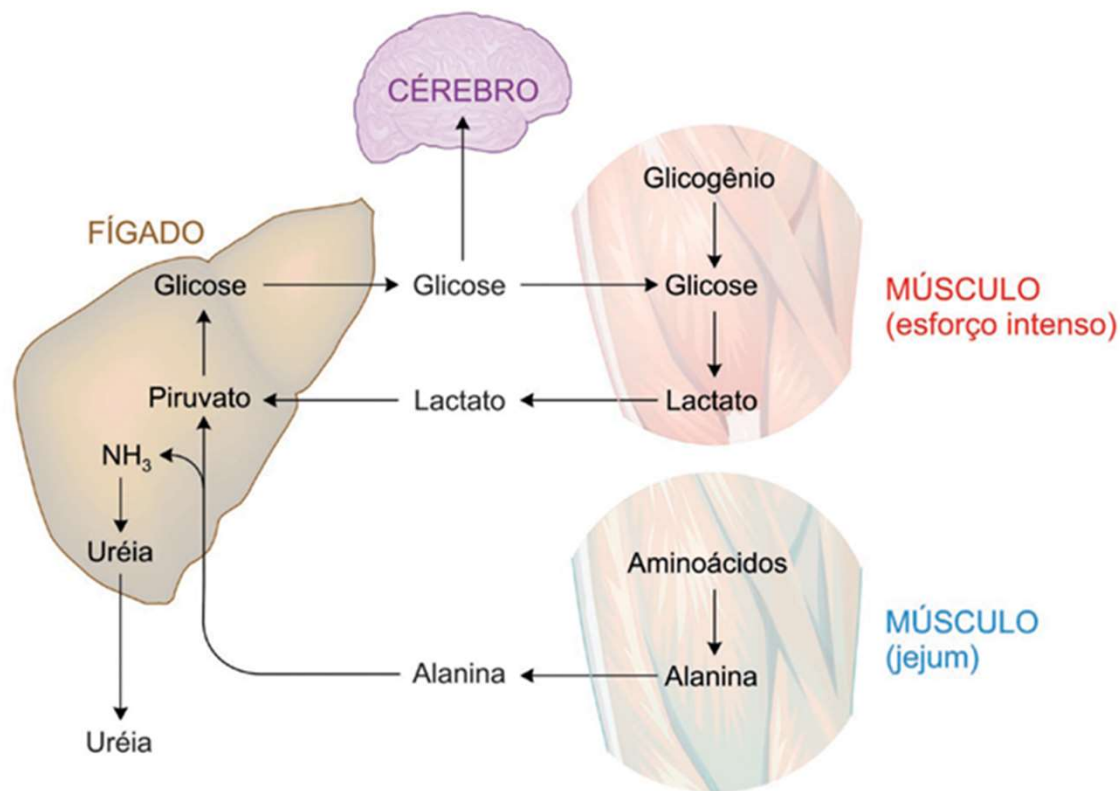
- Alguns tecidos só usam glicose como fonte de energia: cérebro, eritrócitos, medula renal
- O cérebro usa cerca de 120 g de glicose por dia
- Em jejum prolongado (>4 h), a glicose da alimentação e do glicogênio não suprem as necessidades do corpo

A gliconeogênese permite a síntese de glicose



A glicose é formada a partir de outros compostos: aminoácidos, lactato e glicerol

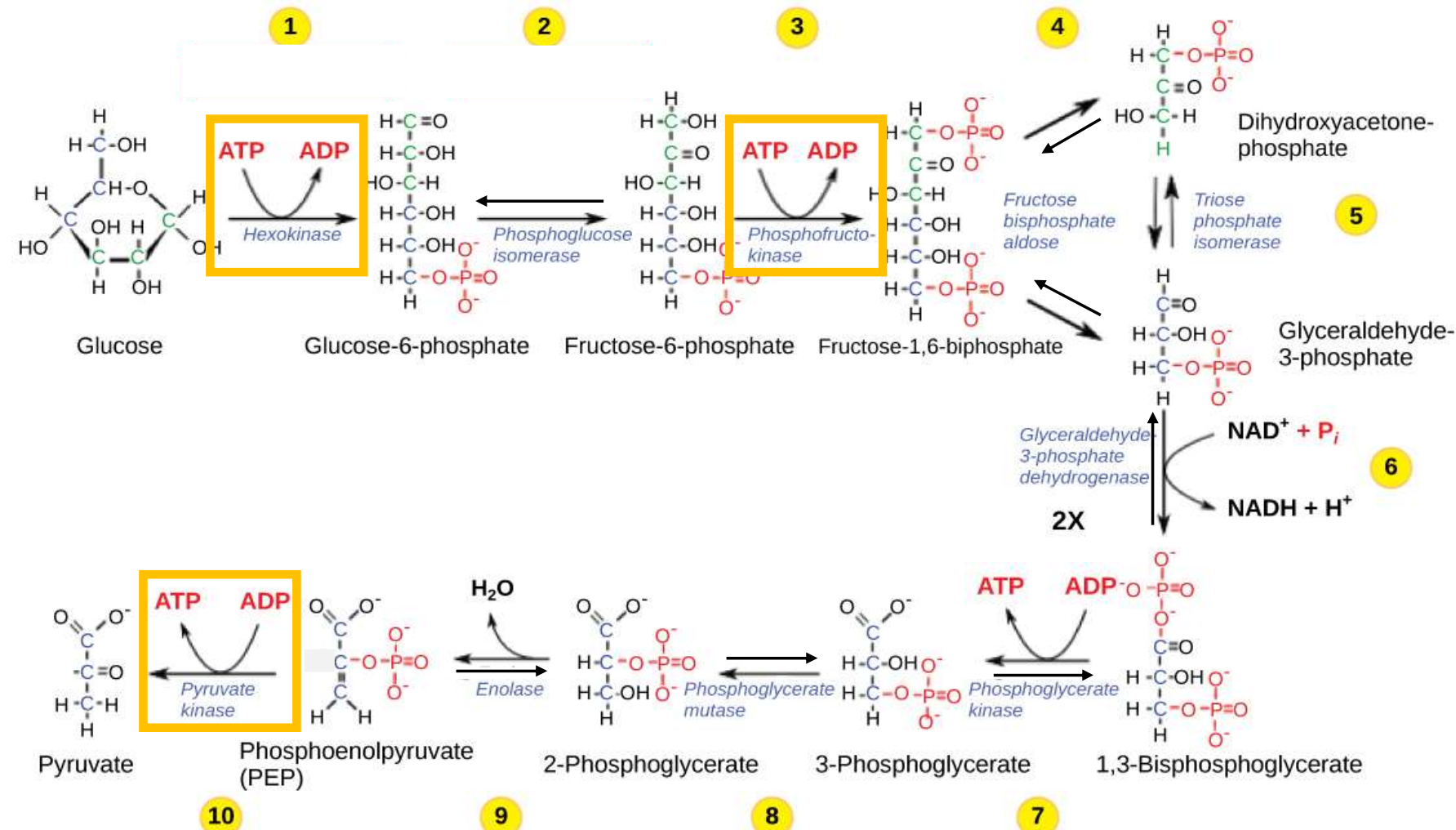
A gliconeogênese ocorre principalmente no fígado e rins



- O fígado possui **glicogênio** para armazenar glicose
- **Amino ácidos** vêm da degradação de proteínas. Nem todos aa podem virar glicose
- O **lactato** vem da glicólise anaeróbica nos músculos em atividade intensa
- O **glicerol** vem da degradação de triacilgliceróis pelo tecido adiposo em jejum

O fígado produz glicose para se manter a glicemia do sangue

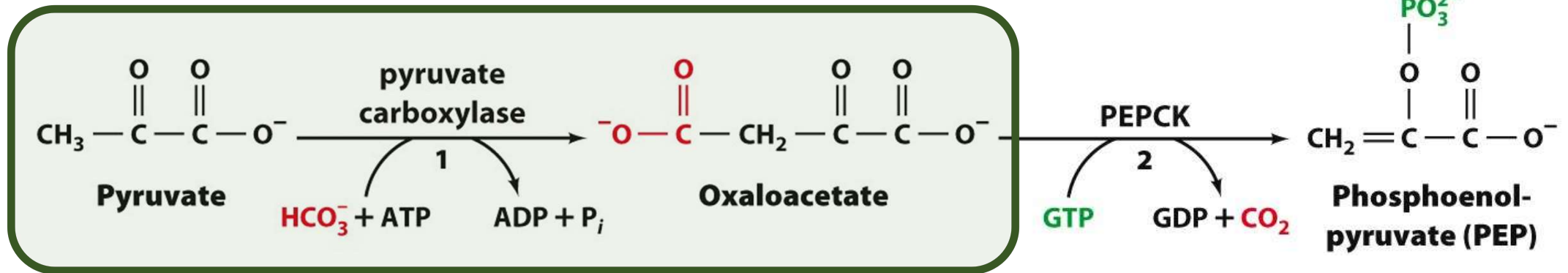
Os passos irreversíveis da glicólise necessitam novas enzimas



Controlar a atividade das enzimas irreversíveis permite **regular** a glicólise e gliconeogênese

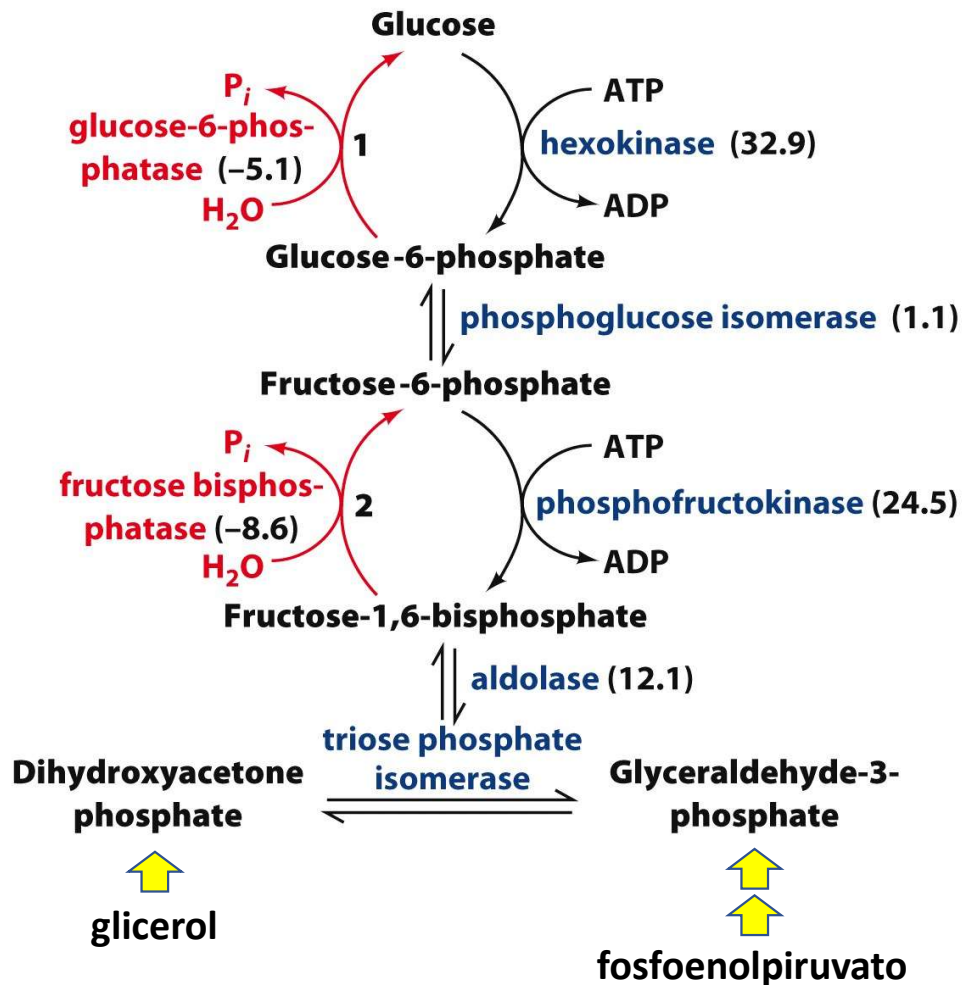
O piruvato é sintetizado em fosfoenolpiruvato pelo oxalacetato

mitocôndria



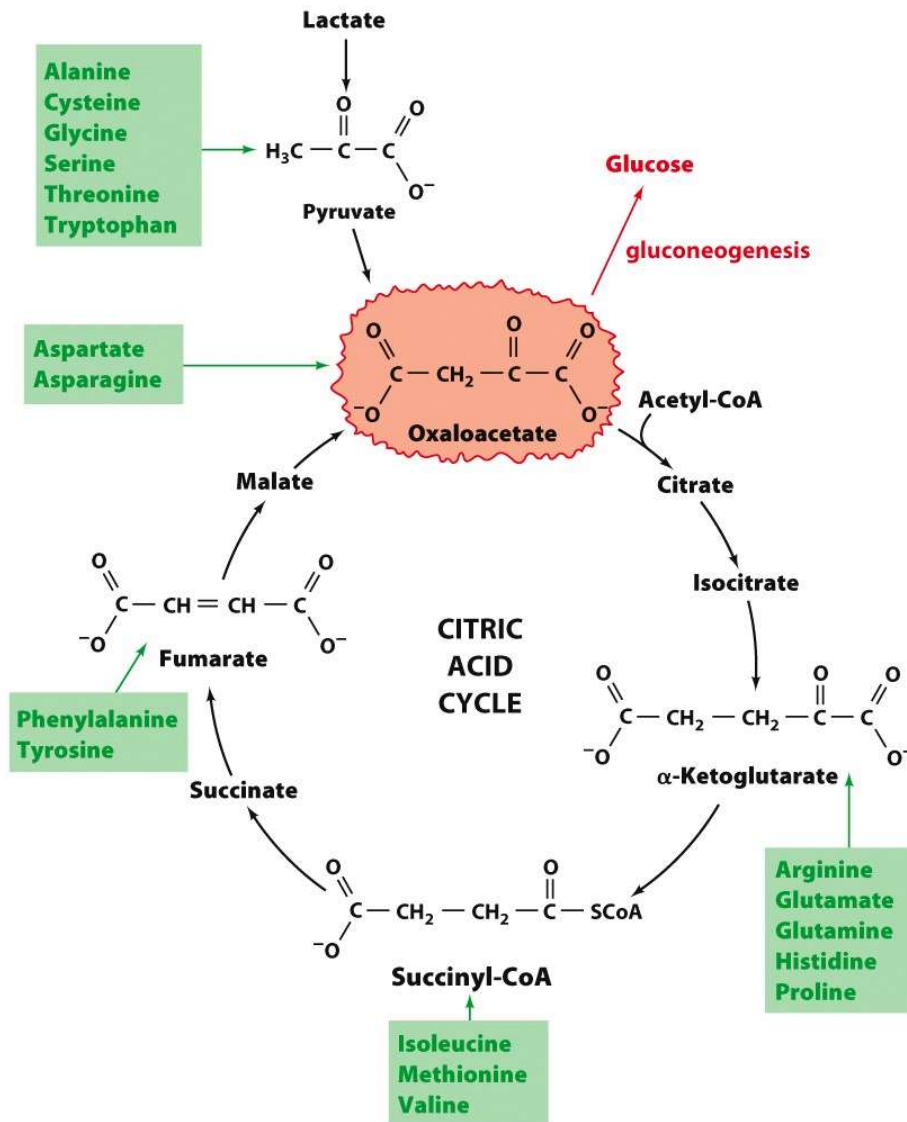
- A **piruvato carboxilase** absorve um CO_2 para produzir oxalacetato, gastando um ATP
- A **fosfoenol piruvato fosfato quinase** produz fosfoenolpiruvato, gastando o equivalente a um ATP

Duas fosfatases são necessárias para chegar à glicose



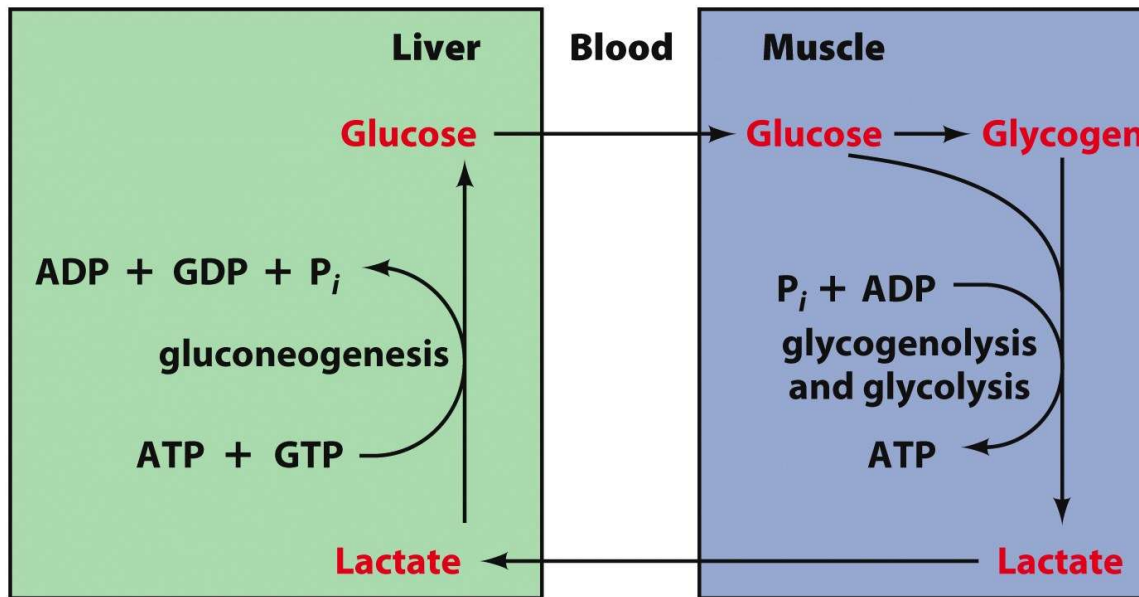
- A **frutose 1,6- bisfosfatase** retira um fosfato da frutose 6P
- A **glicose 6-fosfatase** retira um fósforo da glicose 6P
- A glicose pode ser, então, exportada para fora da célula
- A glicose 6-fosfatase só é encontrada no fígado e rins

Degradação de aminoácidos permite a síntese de glicose



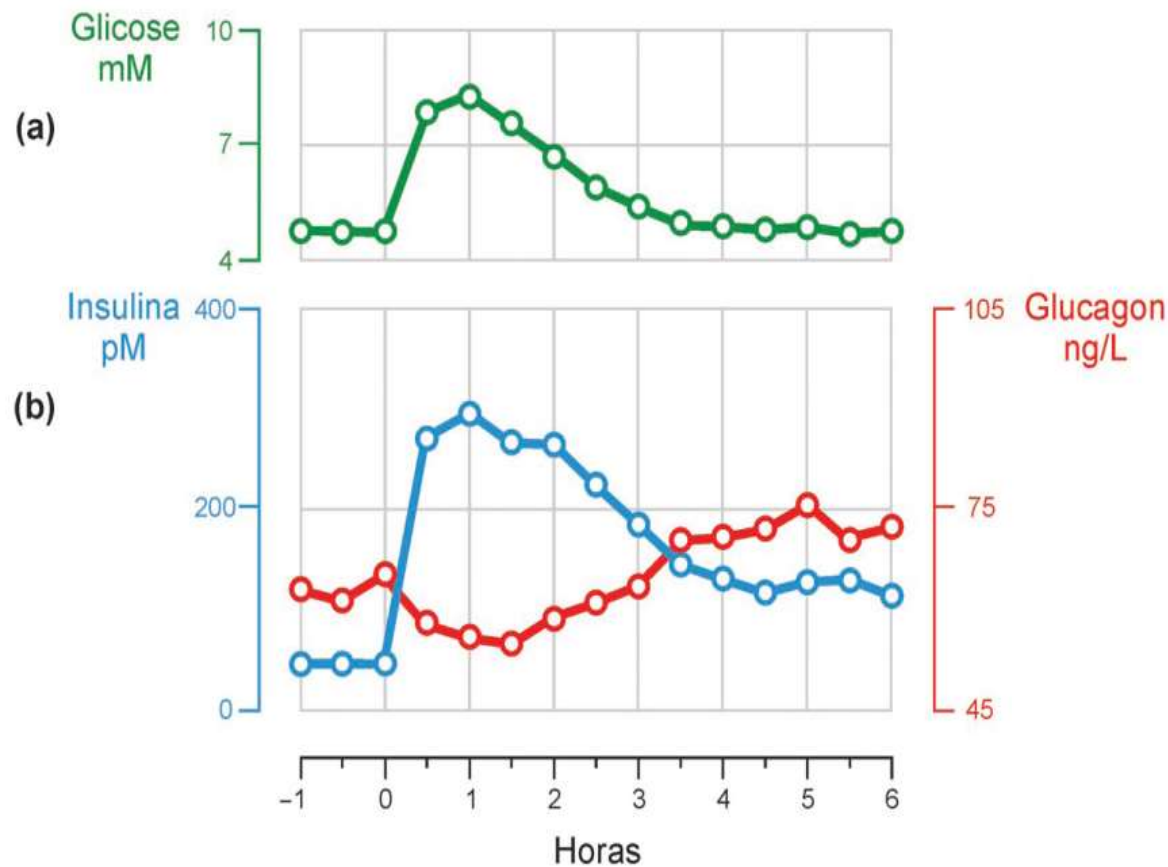
- A **frutose 1,6- bisfosfatase** retira um fosfato da frutose 6P
- A **glicose 6-fosfatase** retira um fósforo da glicose 6P
- A glicose pode ser, então, exportada para fora da célula
- A glicose 6-fosfatase só é encontrada no fígado e rins

O fígado pode ajudar a produzir glicose para os músculos



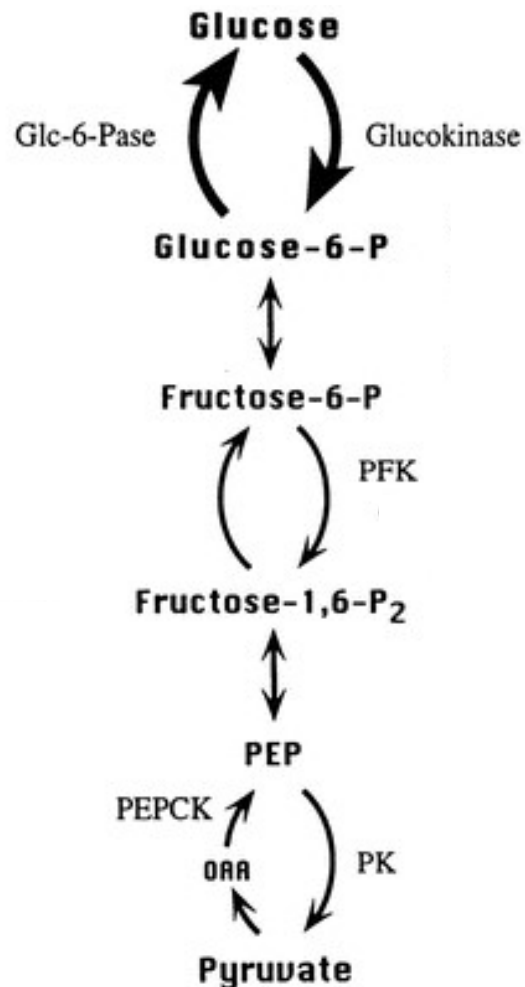
- Em situações de intensa atividade física, os **músculos** produzem lactato via **fermentação láctica**
- O lactato é exportado para a corrente sanguínea e importado pelo **fígado**
- O lactato é reconvertido a glicose pela **gliconeogênese**
- A glicose é exportada do **fígado** e importada pelos **músculos**

A insulina e glucagon sinalizam o nível de glicose no sangue



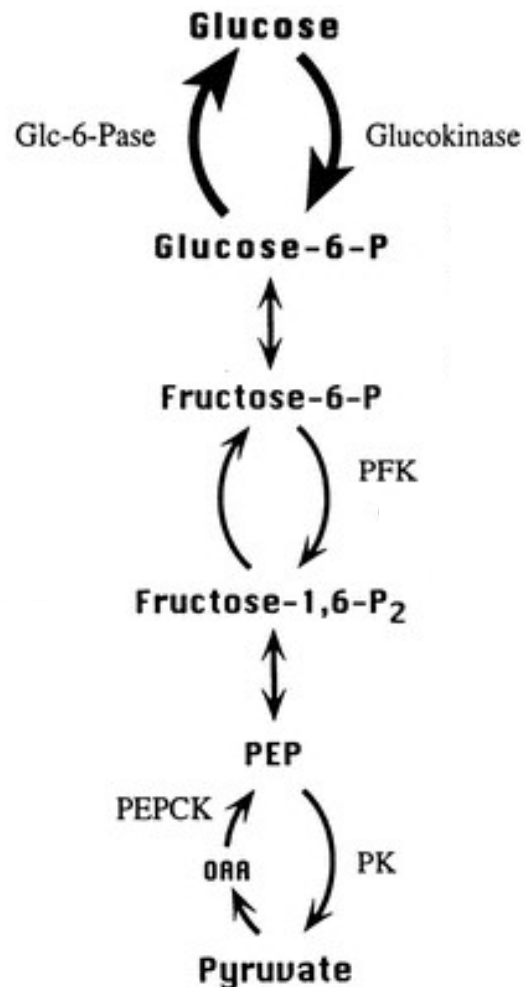
- A **insulina** é liberada em após as refeições, e indica para as células que há glicose em **abundância**
- O **glucagon** é liberado em jejum, e indica para as células que é necessário **economizar** energia

A glicólise e a gluconeogênese compartilham muitas enzimas

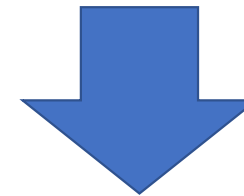


Ambas vias são espontâneas, então como evitar que ocorra um ciclo fútil?

A glicólise e a gluconeogênese compartilham muitas enzimas



Ambas vias são espontâneas, então como evitar que ocorra um ciclo fútil?



Via regulação dos passos irreversíveis!

A glicólise/gliconeogênese são reguladas alostericamente regulada pelas suas reações irreversíveis

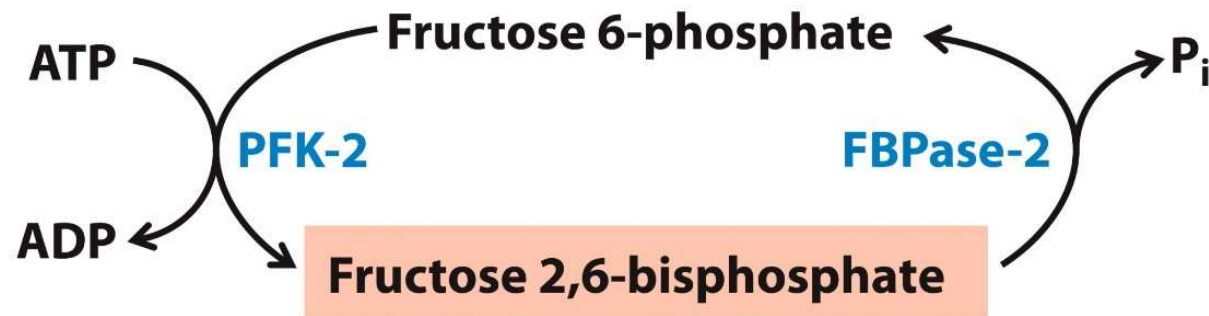
Glicólise

- A hexoquinase é regulada pela G6P
- A fosfofrutoquinase é regulada por ATP, citrato, AMP, ADP e F2,6P
- A piruvato quinase é regulada por ATP, PEP e F1,6P

Gliconeogênese

- A frutose 1,6-bisfosfatase é regulada pelo AMP e F2,6P

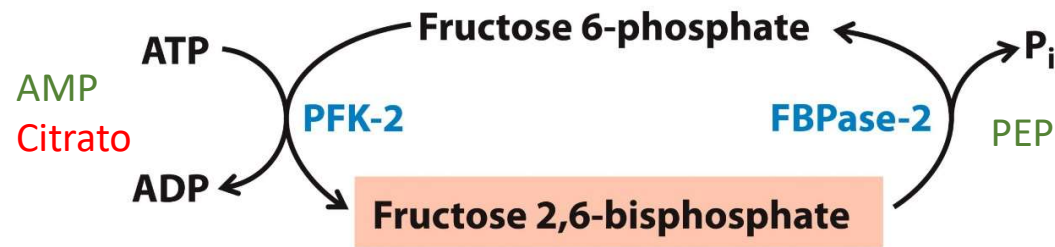
Frutose 2,6-bisfosfato é um importante regulador alostérico



- A F6P pode ser fosforilada em frutose 2,6-bisfosfato pela **fosfofrutoquinase 2** ao invés se transformada em F1,6P pela PK1
- A F2,6P é desfosforilada em F6P pela **frutose bisfosfatase 2** (FBPase 2)
- Tanto a PFK2 quanto a FBPase 2 são partes de uma **mesma proteína**

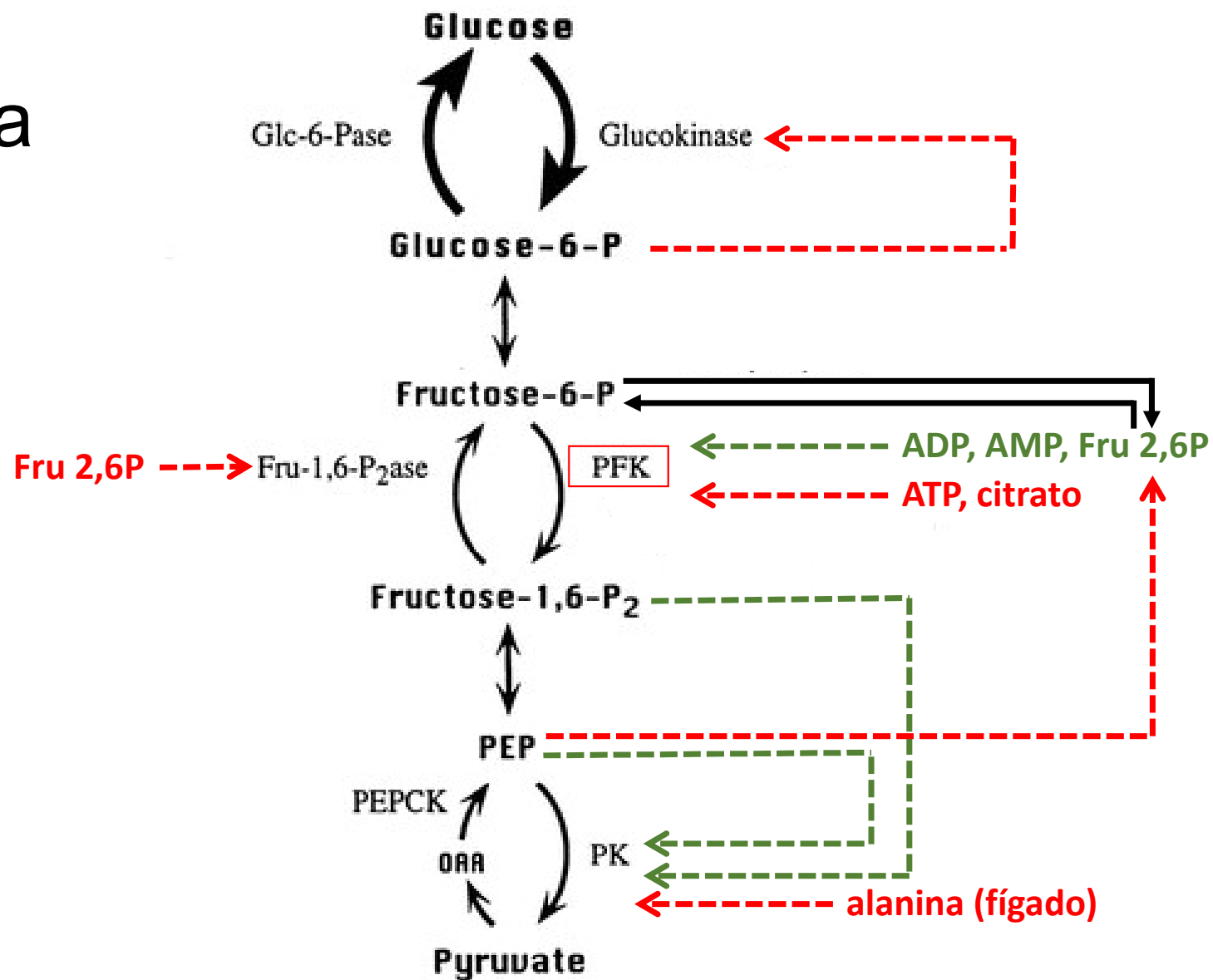
A PFK2 produz inúmeras moléculas de F2,6P e uma molécula de F2,6P regula a PFK1, logo a regulação acontece mesmo com uma taxa enzimática baixa

O acúmulo de F2,6P sinaliza um estado de degradação

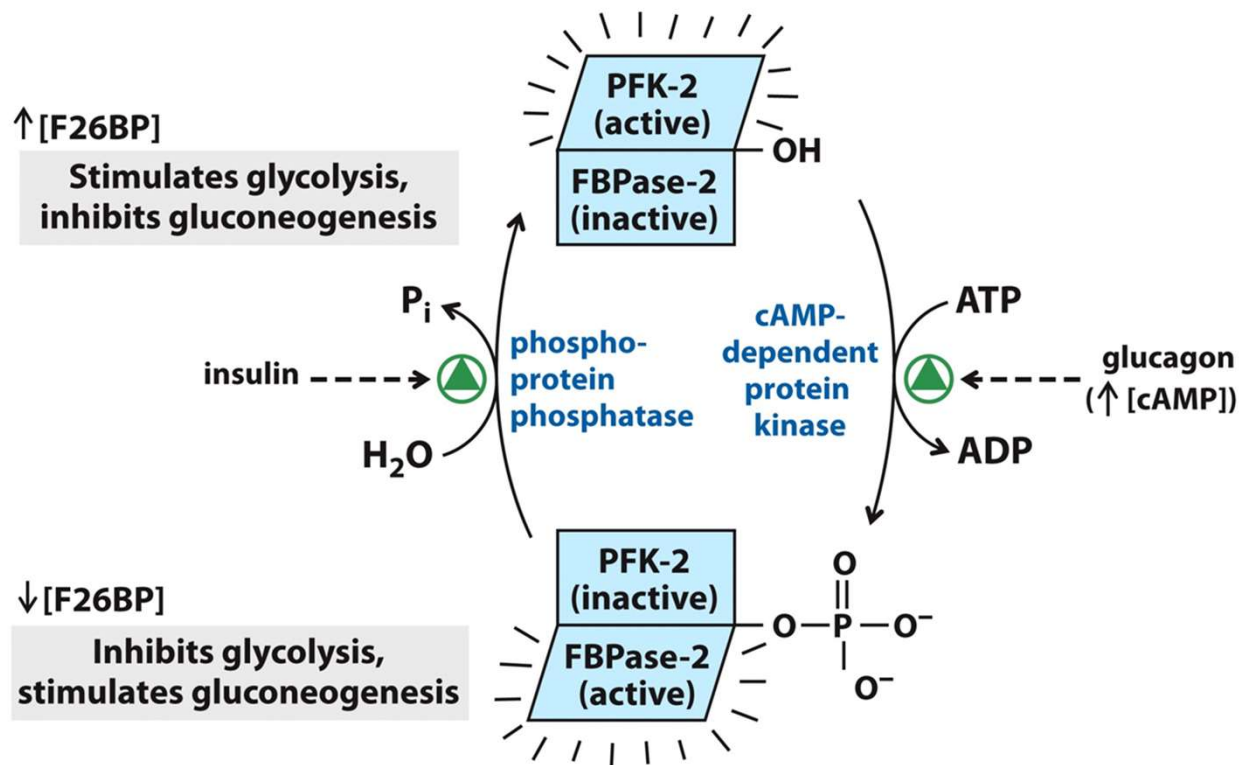


- A F2,6P **ativa a PK1**, favorecendo a glicólise
- A F2,6P **inibe a frutose 1,6 bisfosfatase**, inibindo a gliconeogênese

A regulação alostérica regula a velocidade da glicólise/ gliconeogênese



A glicólise/gliconeogênese são reguladas por hormônios



- A insulina ativa a PFK2, estimulando a glicólise
- O glucagon inibe a FBPase2, estimulando a gliconeogênese
- A piruvato quinase

A regulação hormonal regula a direção da glicólise/ gliconeogênese

