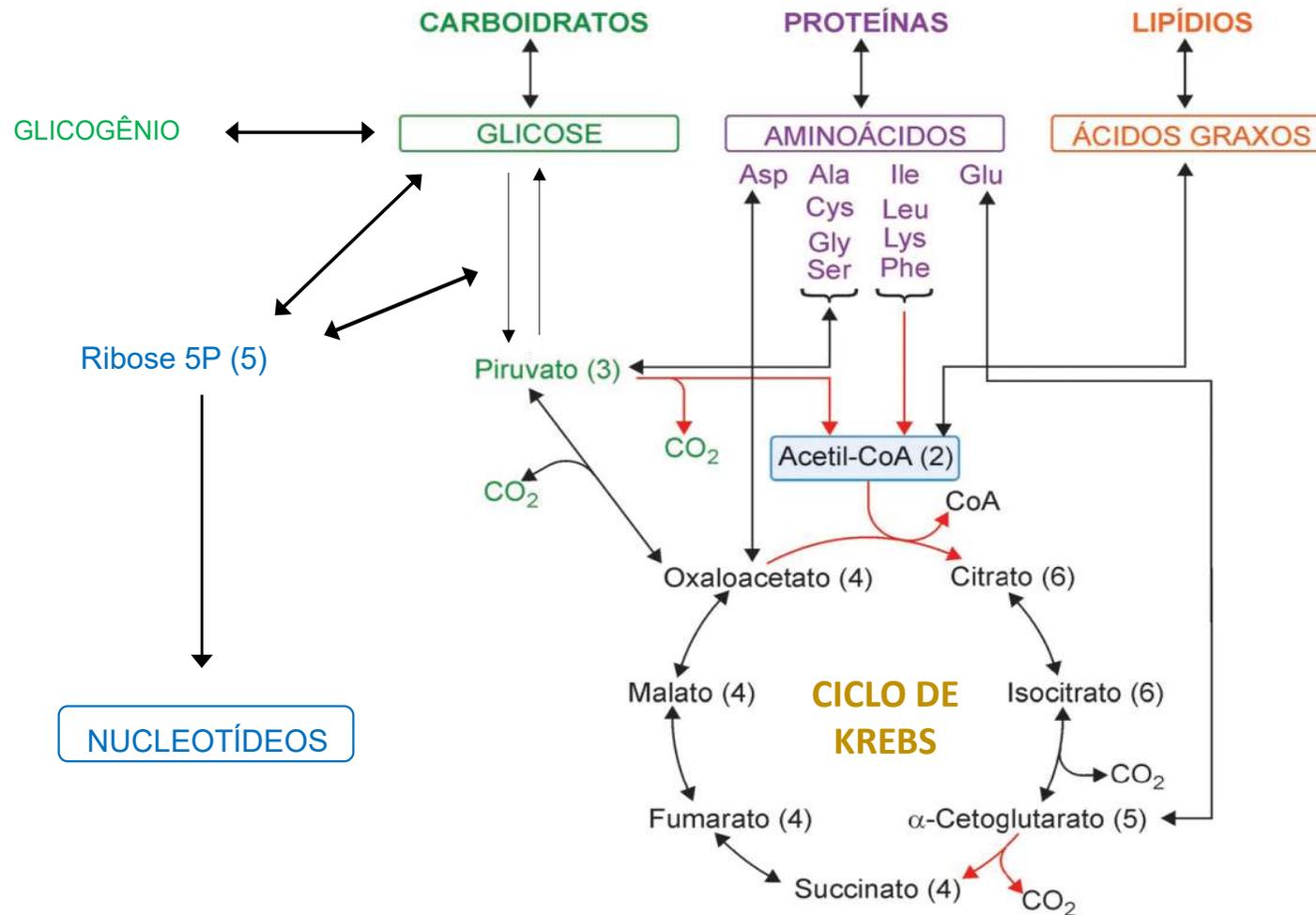




Via das Pentoses

Carlos Hotta

# A via das pentoses é um destino alternativo para a glicose



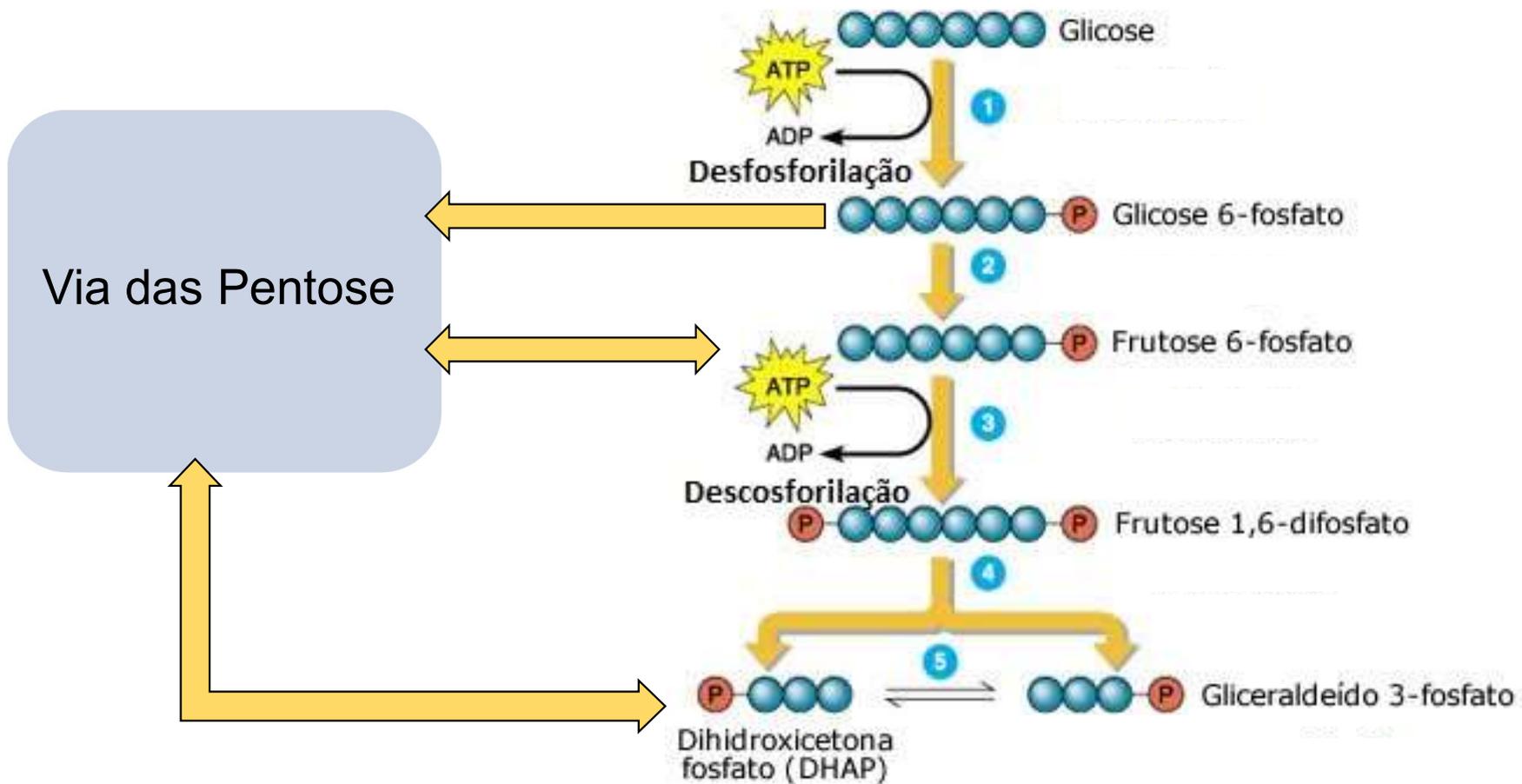
# Via das pentoses é um desvio da glicólise



# 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

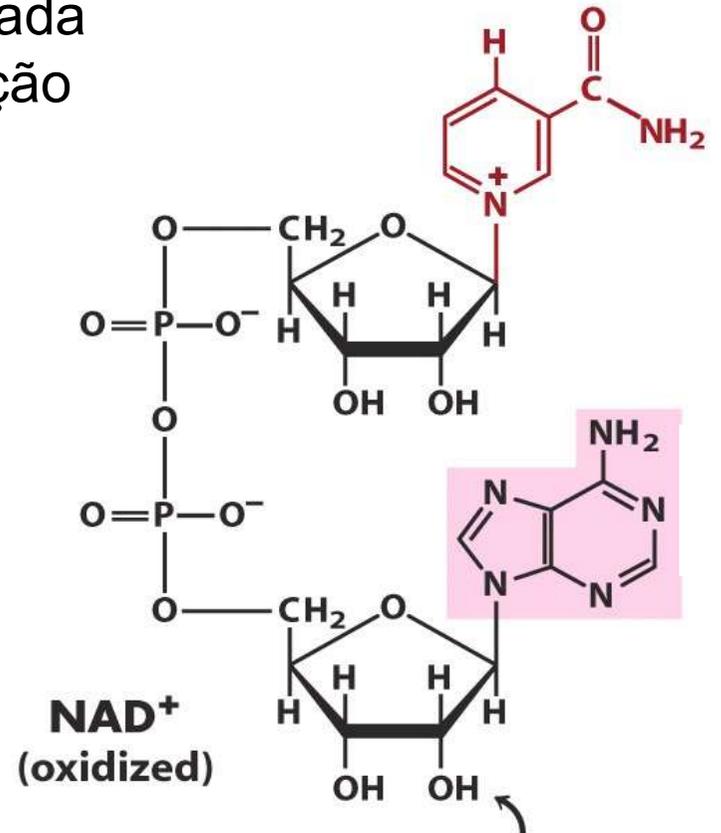
**NADH** - participa da conversão de energia liberada pela oxidação de metabólitos em ATP (fosforilação oxidativa)

**NADPH** - Transfere elétrons em processos de redutores de biossíntese

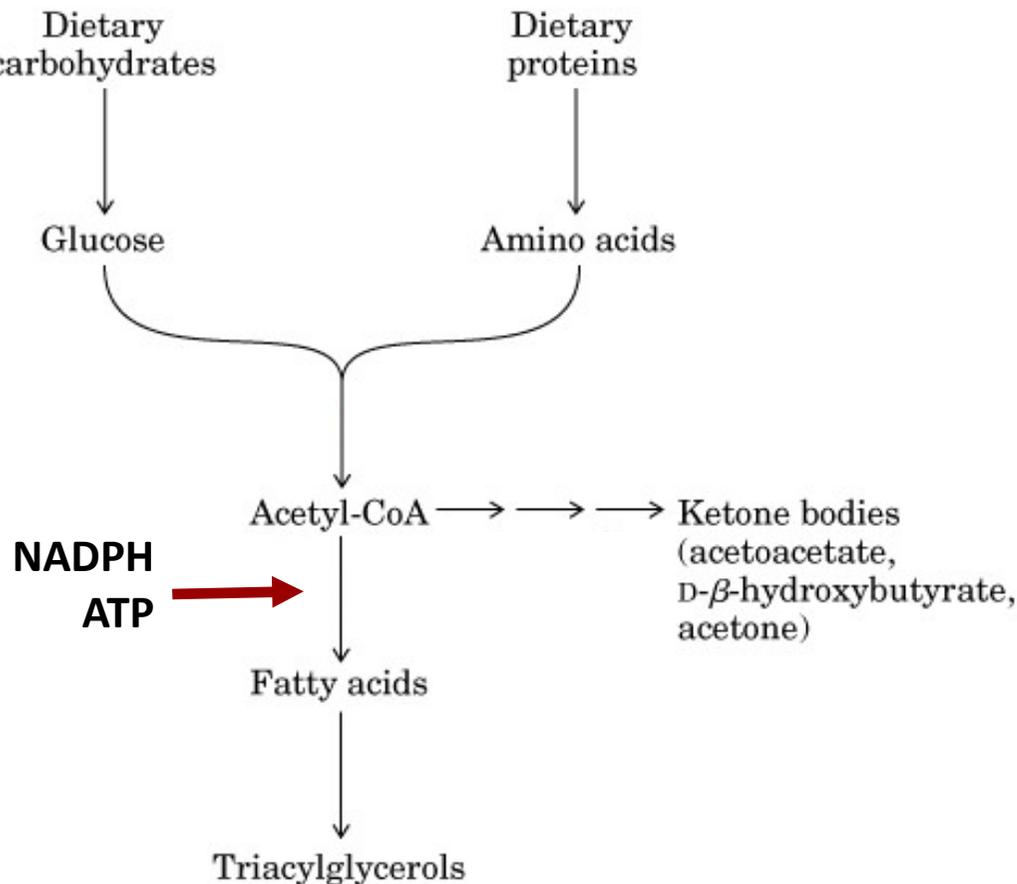
Em condições fisiológicas:

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

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



# NADPH é a fonte de elétrons para biossíntese e detox



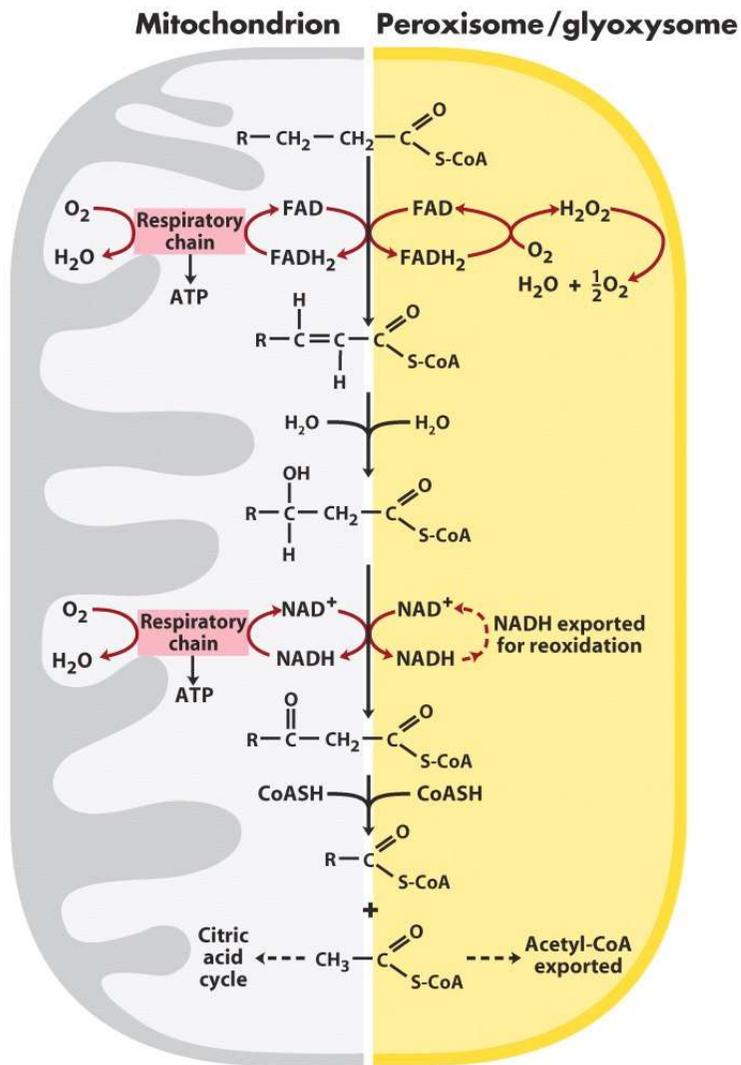
## Vias de síntese que usam NADPH:

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

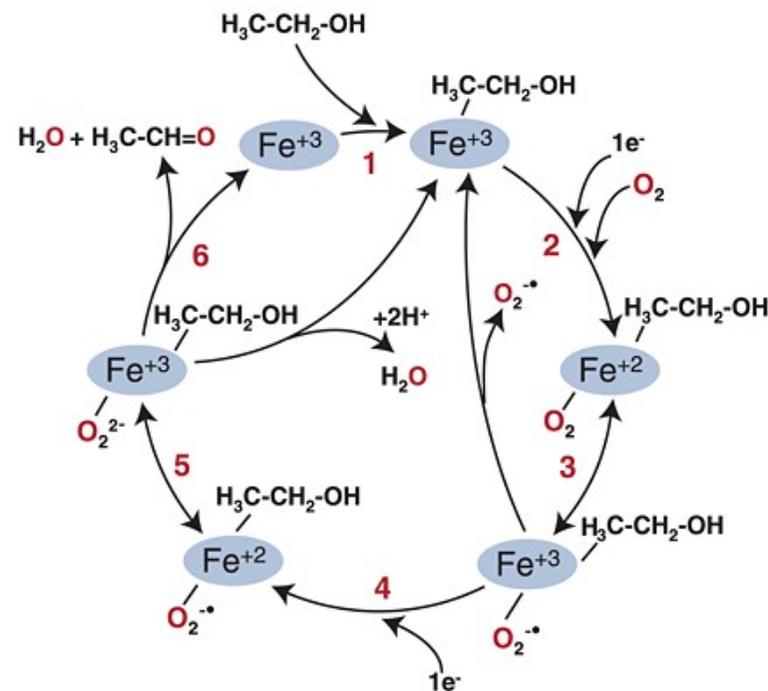
## Vias de detox que usam NADPH:

- Redução da glutatona oxidada
- Citocromo P450 monooxigenases

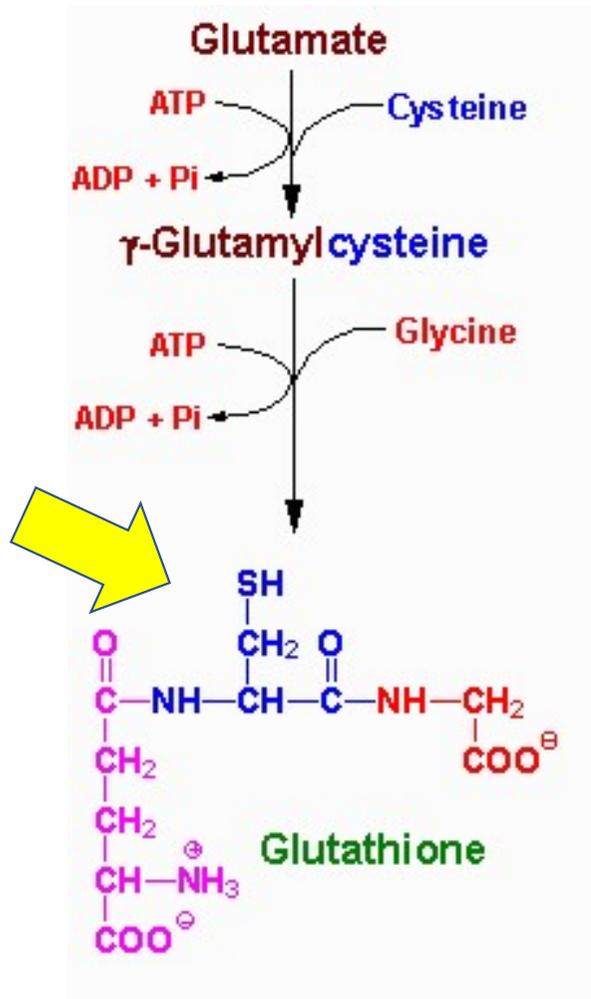
# NADPH atua na remoção de radicais livres



- Radicais livres: Átomos ou moléculas com elétrons desemparelhados
- Podem ser altamente reativos
- Podem gerar outras espécies reativas (espécies reativas de oxigênio)

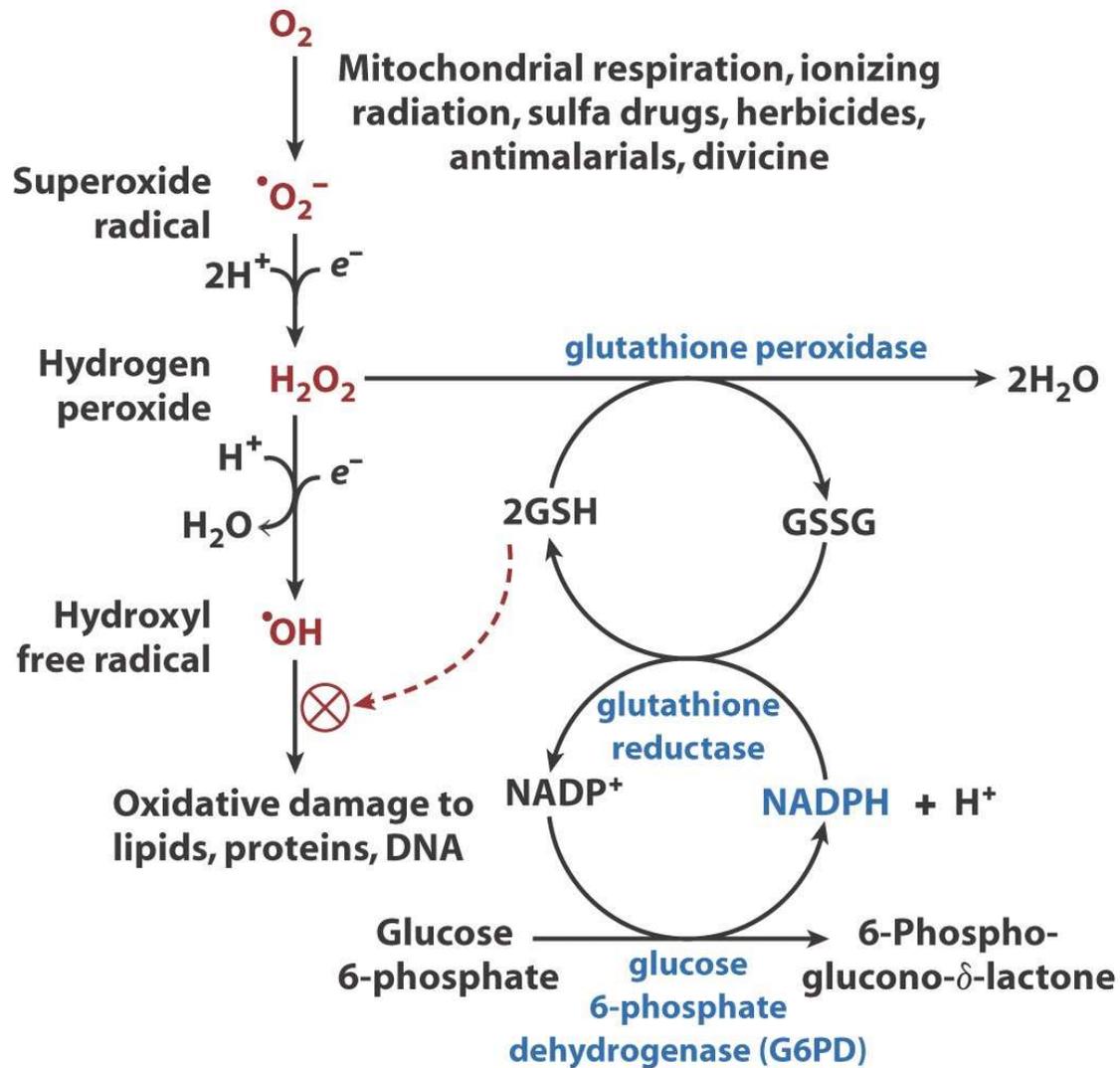


# Glutathione é um tripeptídeo

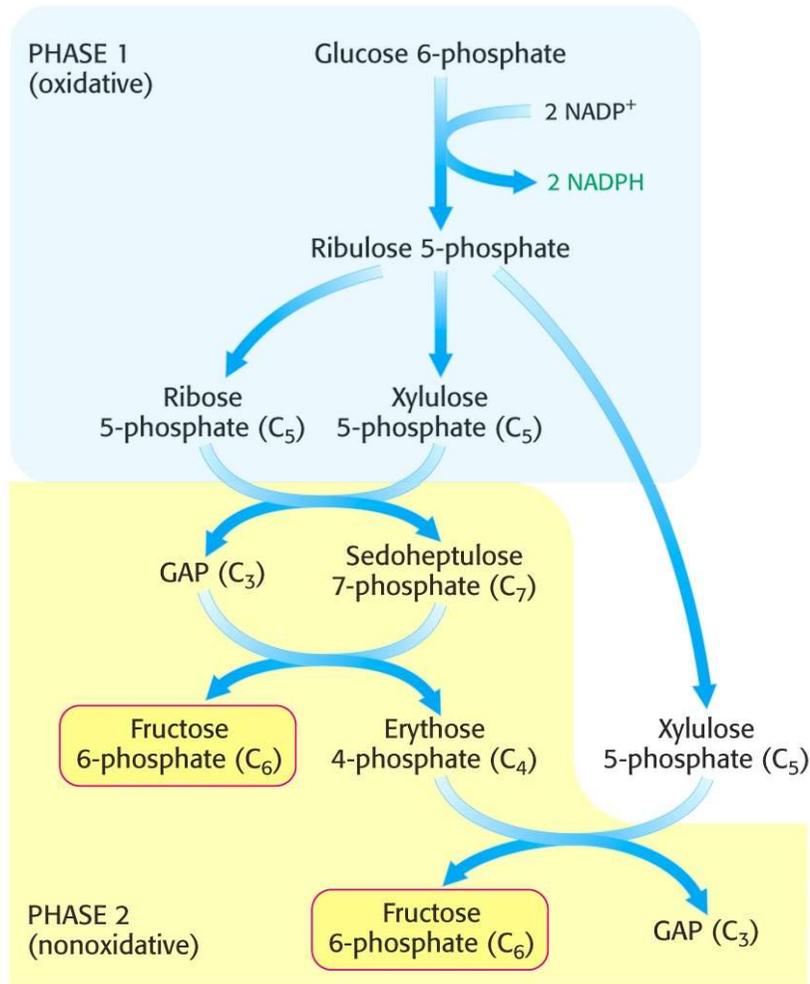


- A glutathione serve como um redutor -> duas moléculas formam ligações dissulfeto
- Pode ser conjugado com drogas para torná-las solúveis em água
- Está envolvida com o transporte de amino ácidos
- É cofator de algumas reações

# NADPH atua na regeneração da glutathiona



# A via das pentoses tem duas fases



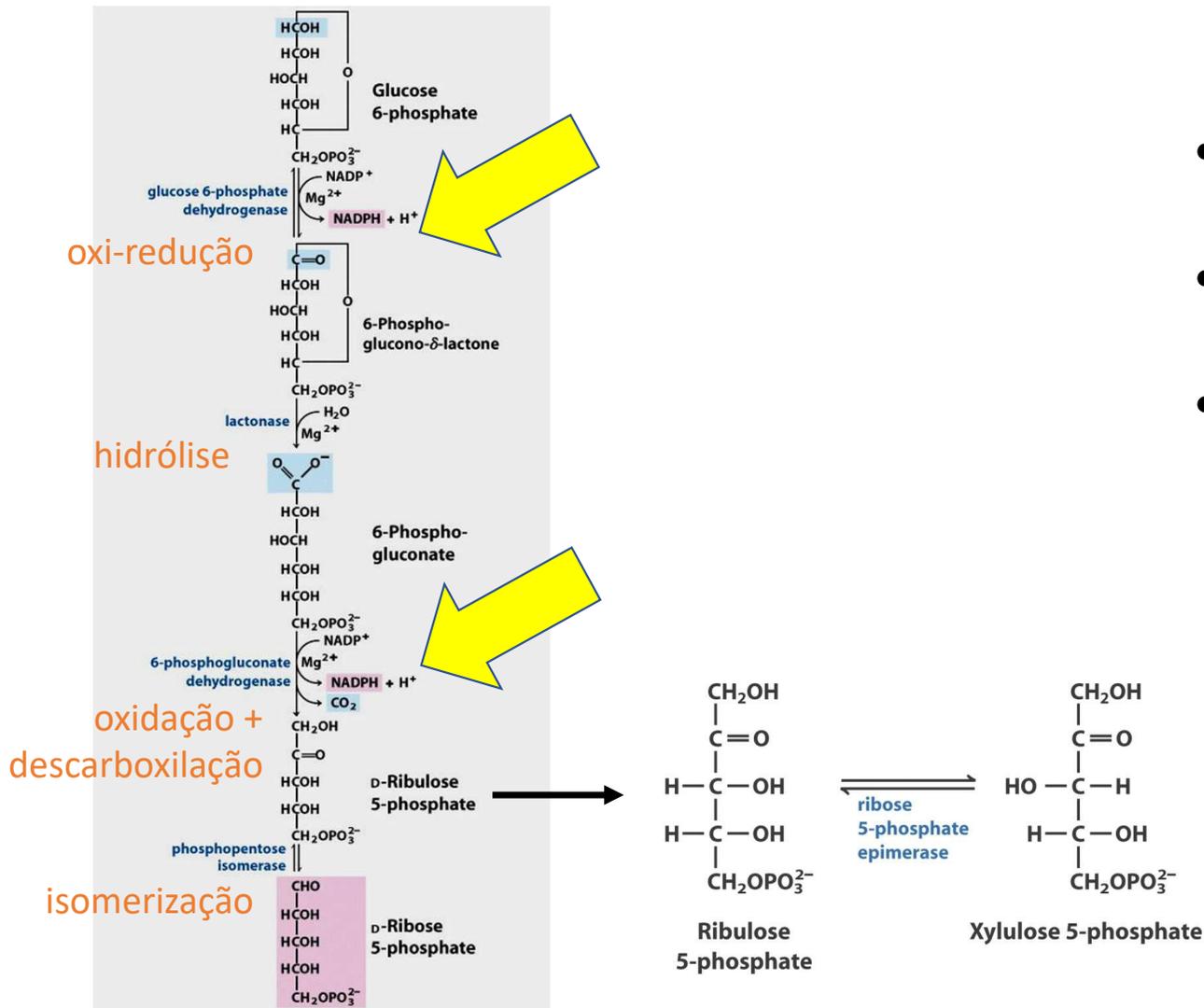
## Fase oxidativa:

- Formação de NADPH
- Síntese de Ribulose 5P (C<sub>5</sub>)

## Fase não-oxidativa:

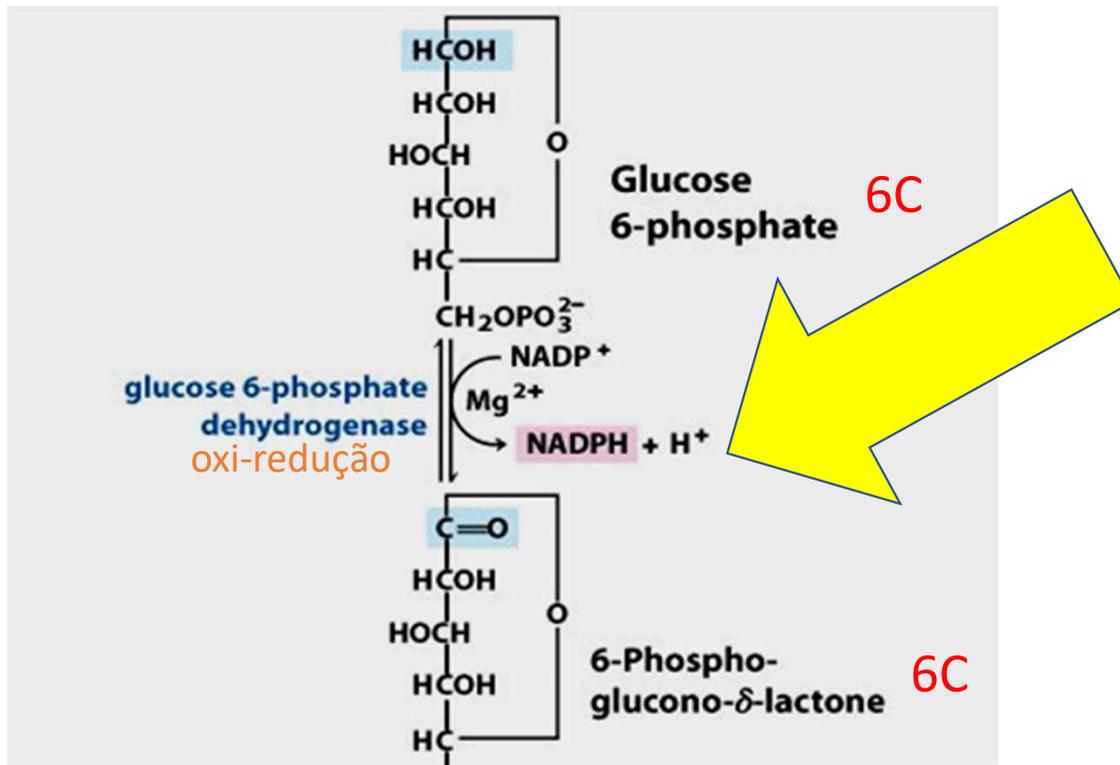
- Interconversão não oxidativa de açúcares
- C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>

# A fase oxidativa gera NADPH



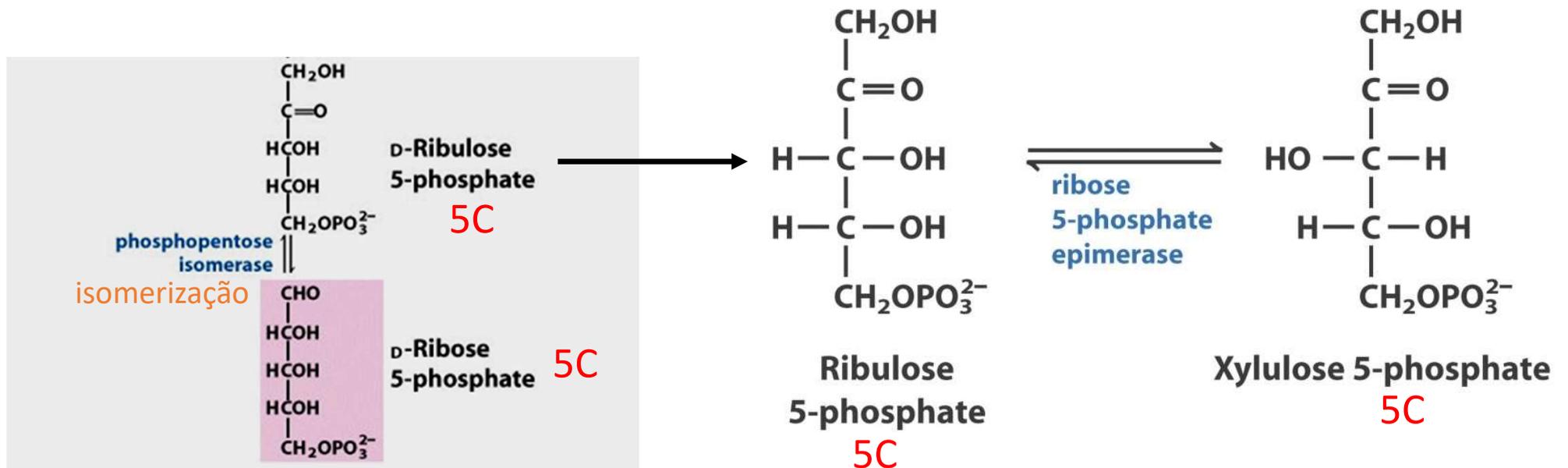
- A principal enzima é a **Glicose 6-fosfato desidrogenase**
- Um CO<sub>2</sub> é formado, formando um composto C5 -> como lidar?
- Ribulose 5P é precursor dos nucleotídeos

# A fase oxidativa gera NADPH

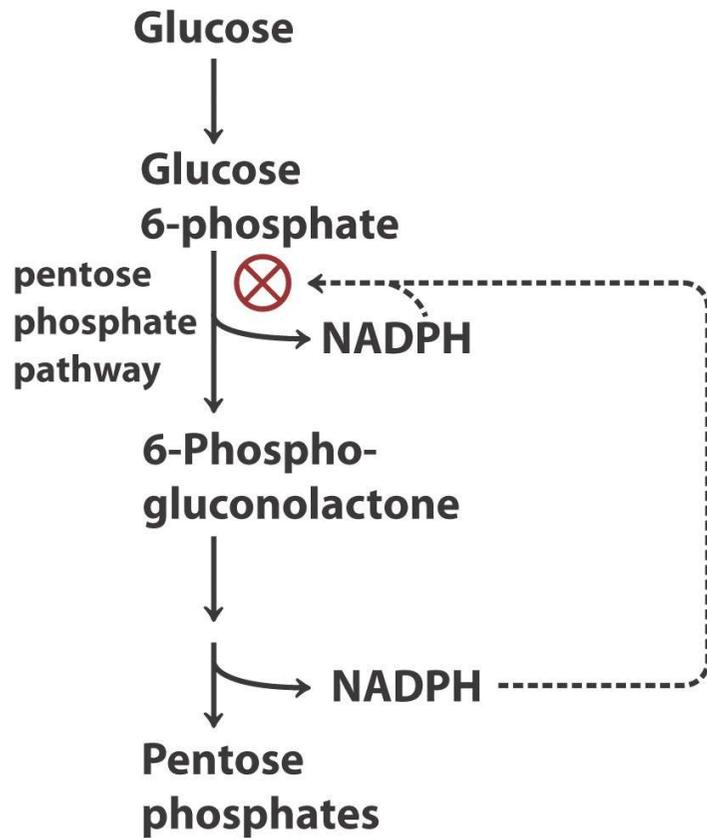




# A fase oxidativa gera NADPH

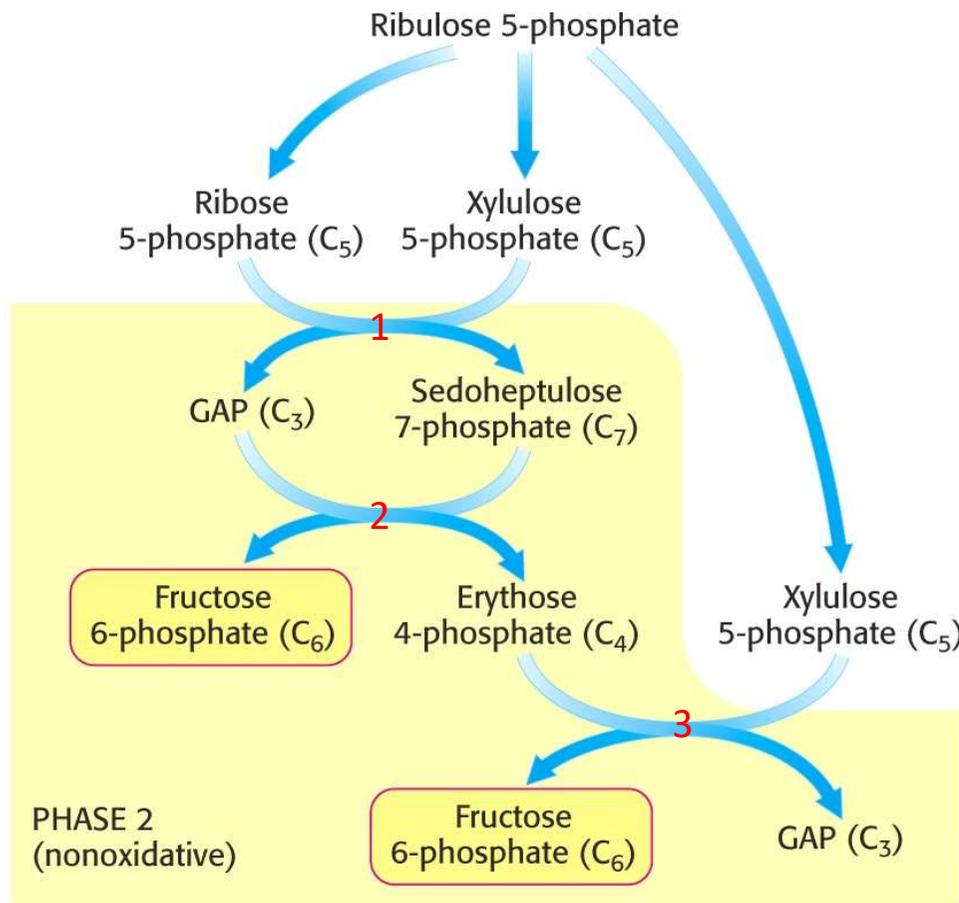


# A geração de NADPH é altamente controlada



- O ponto de controle é a **G6P desidrogenase**
- O NADPH é um potente inibidor competitivo da enzima
- Geralmente a proporção NADPH:NADP<sup>+</sup> é alta, inibindo a enzima
- Se o NADPH é utilizado, a enzima deixa de ser inibida, gerando-se mais NADPH

# Na fase não-oxidativa as reações são reversíveis



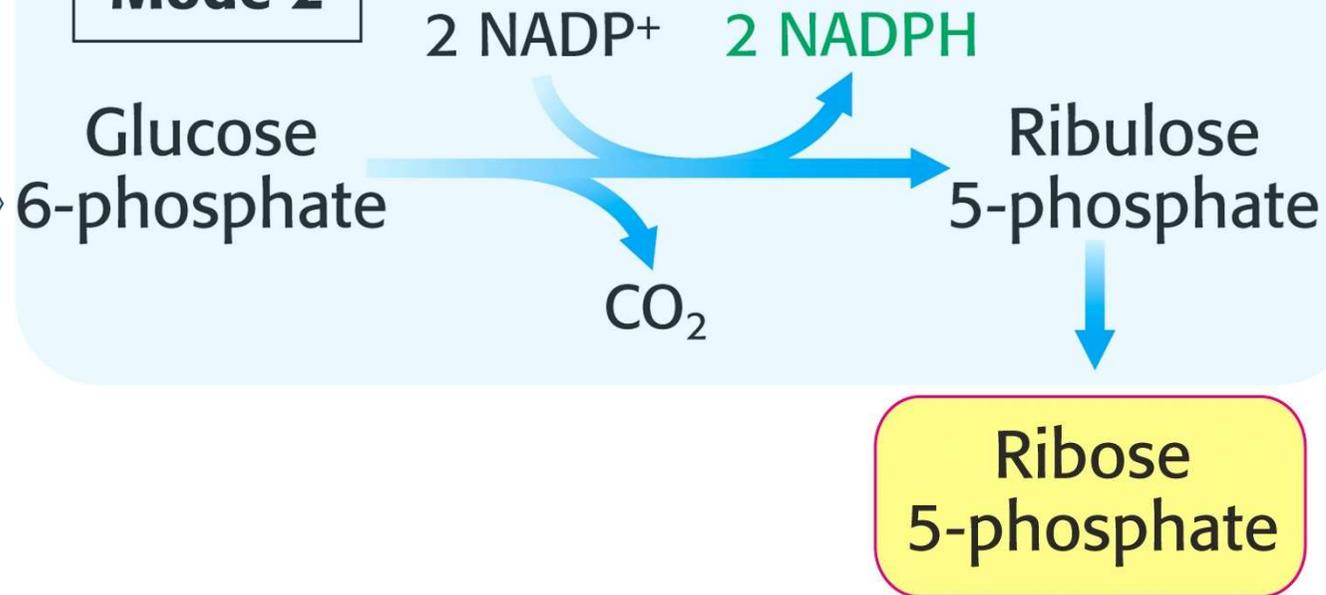
- Três enzimas recombina as pentoses em trioses e hexoses:



# A via das pentoses pode ter diversos perfis

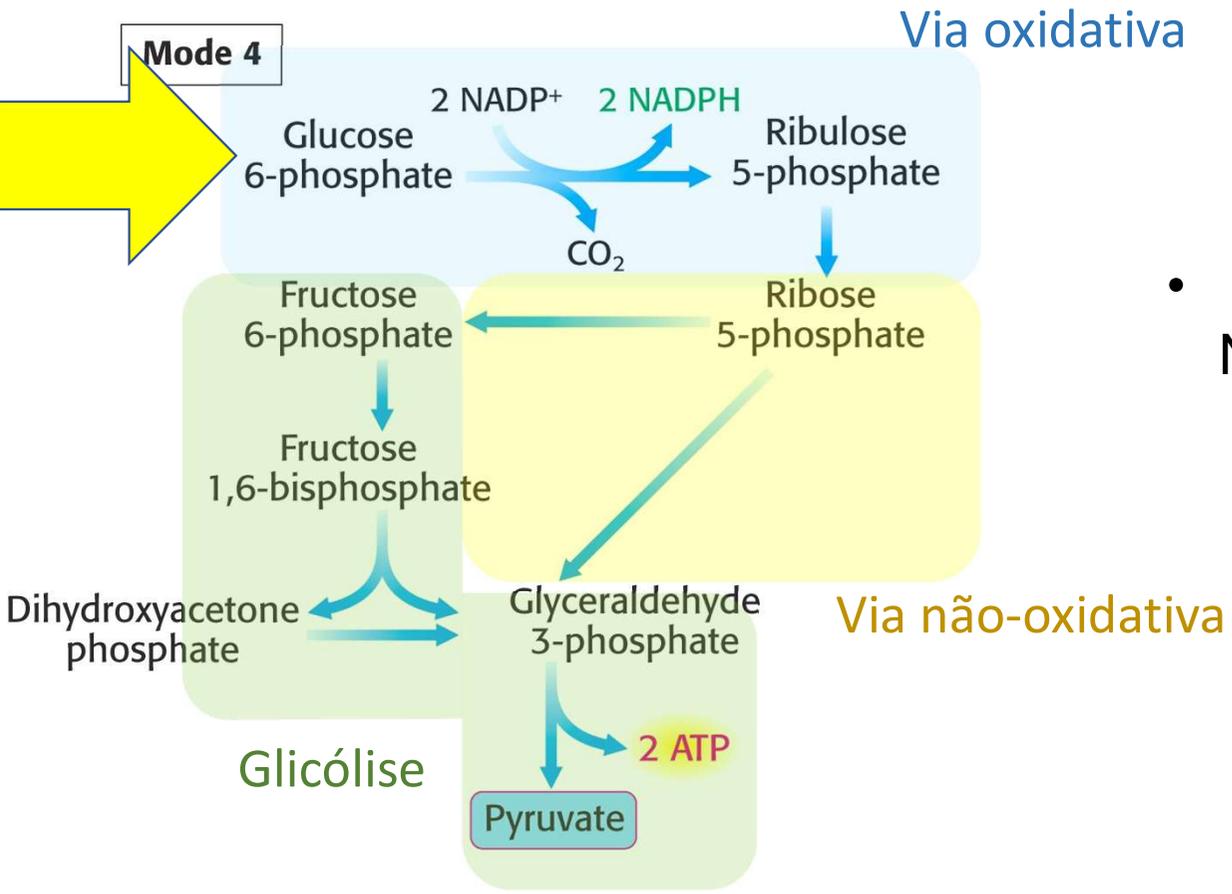
Via oxidativa

**Mode 2**



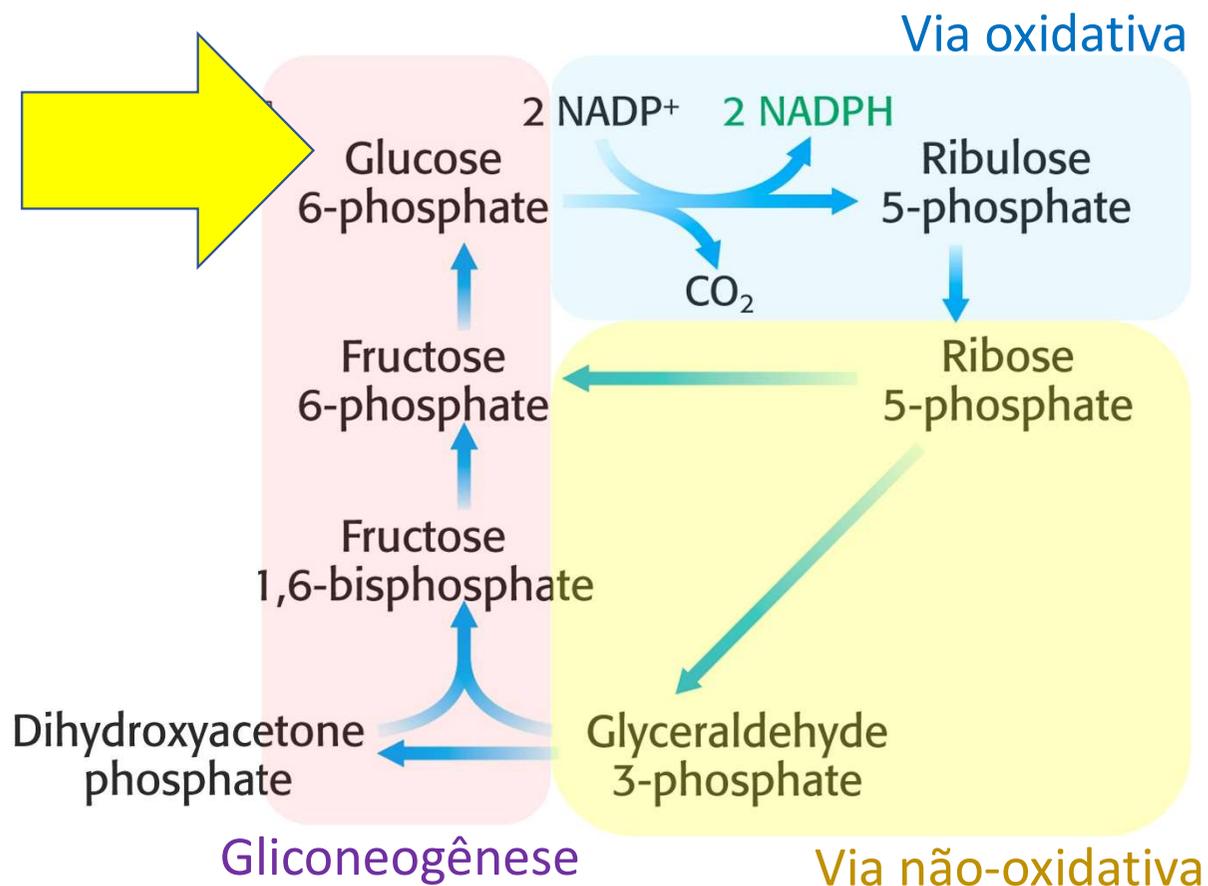
- Em células que precisam de NADPH e R5P

# A via das pentoses pode ter diversos perfis



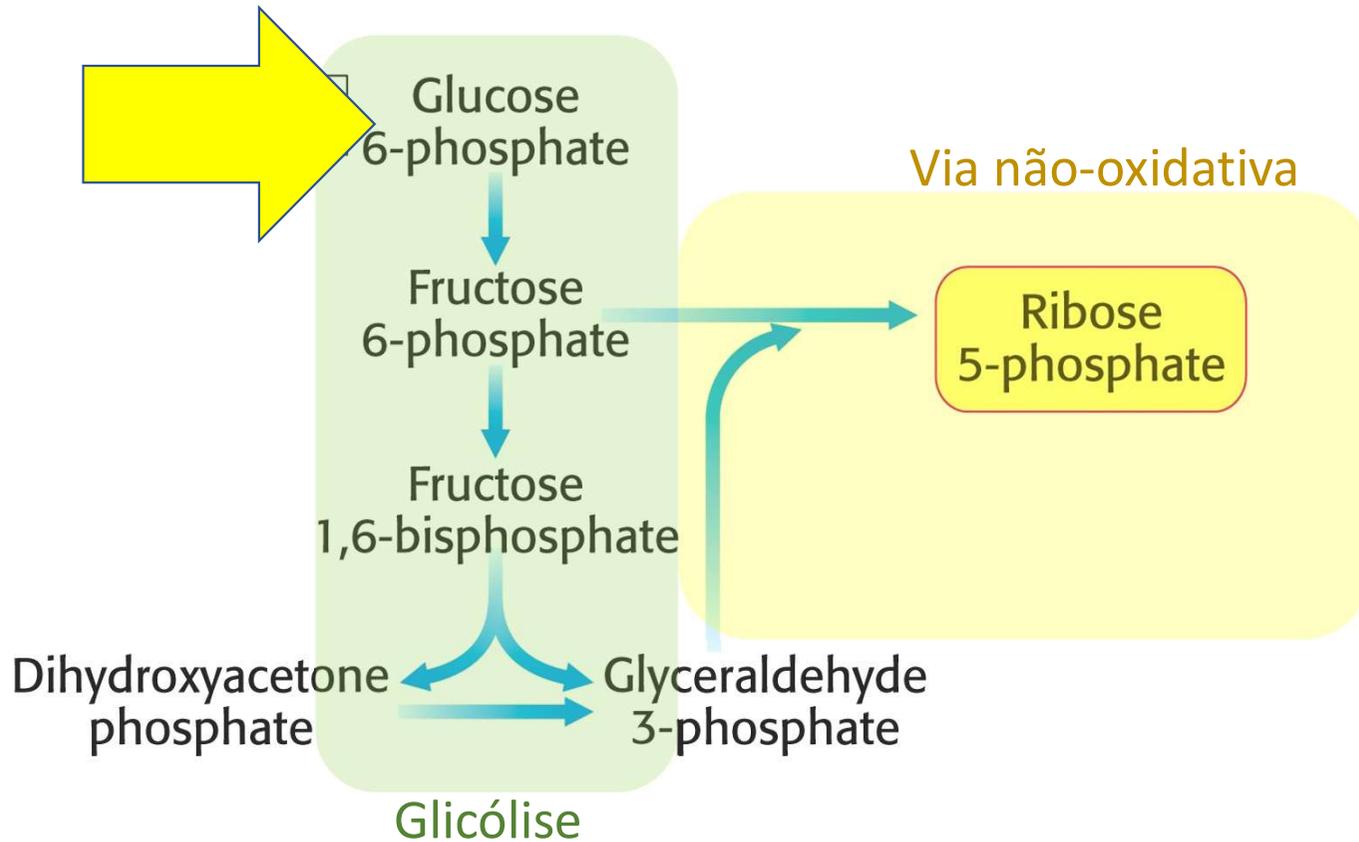
- Em células que precisam de muito NADPH e ATP proveniente da glicose

# A via das pentoses pode ter diversos perfis



- Em células que possuem gliconeogênese e usam muito NADPH

# A via das pentoses pode ter diversos perfis



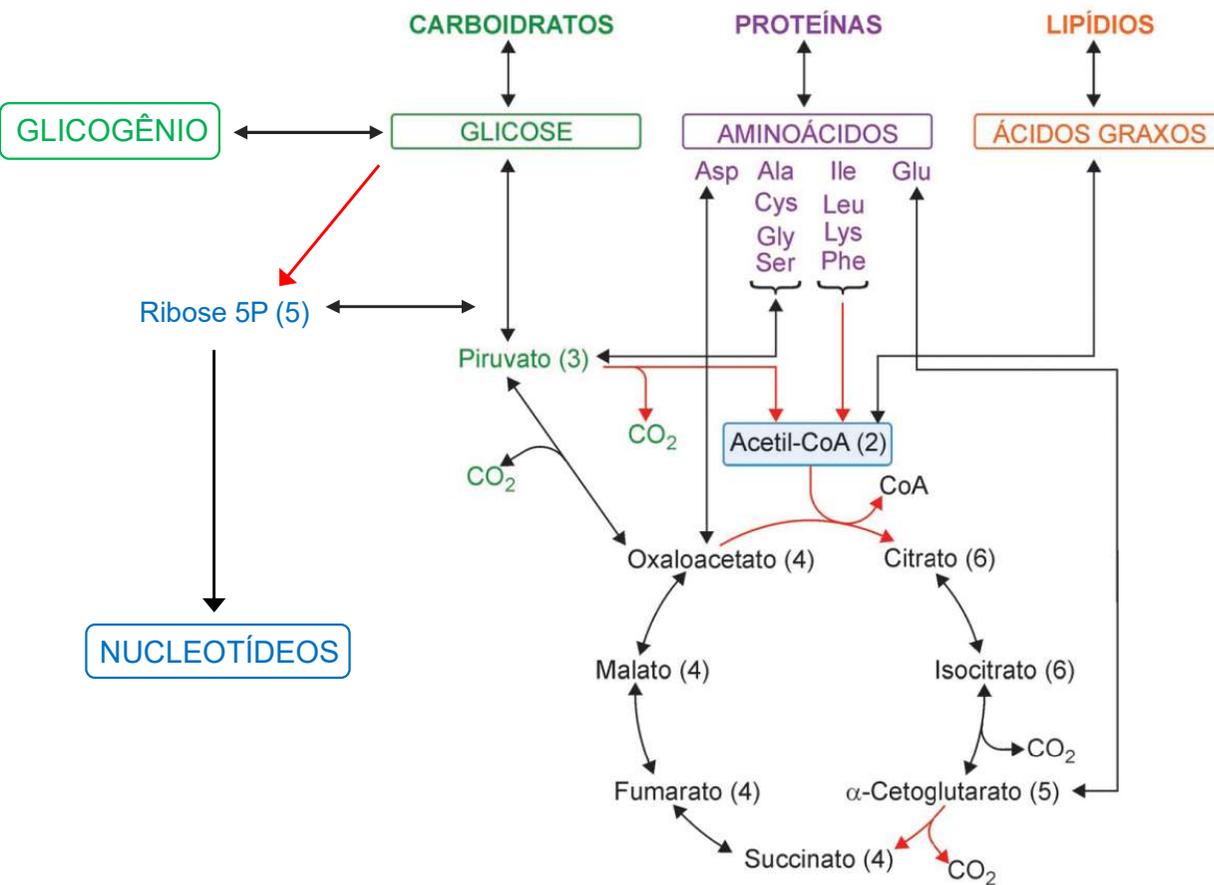
- Em células com alta taxa de divisão celular



Metabolismo de Glicogênio

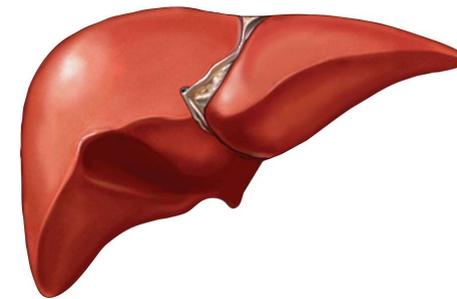
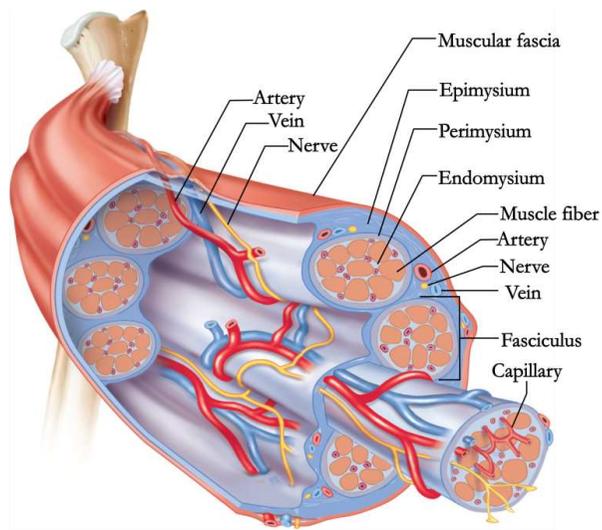
Carlos Hotta

# A glicose é armazenada na forma de glicogênio ou gordura



- No entanto, a glicose não pode ser formada a partir da gordura!!!
- Gordura não pode ser metabolizada anaerobicamente

# O glicogênio é produzido no fígado e músculos esqueléticos

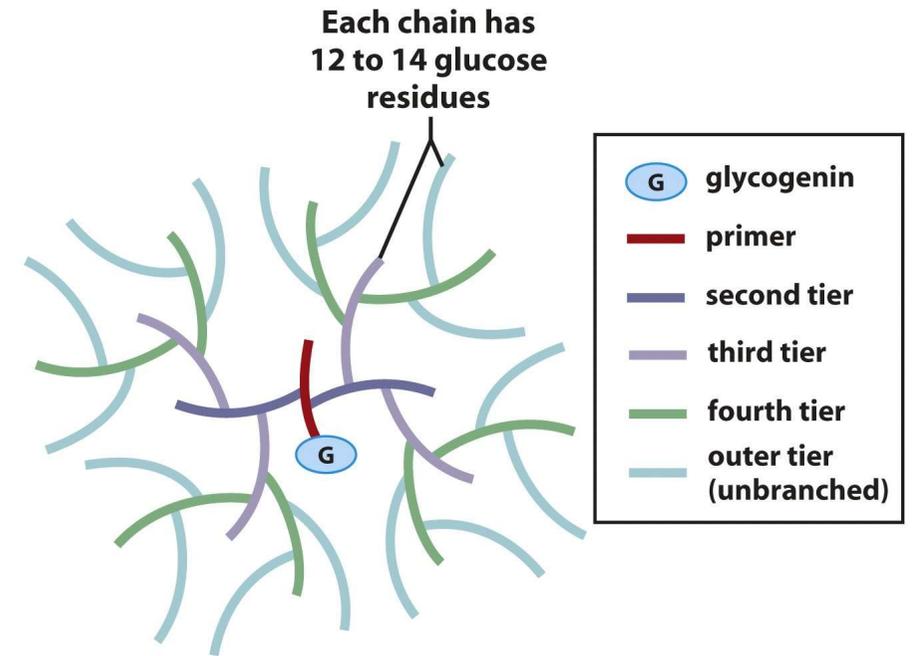
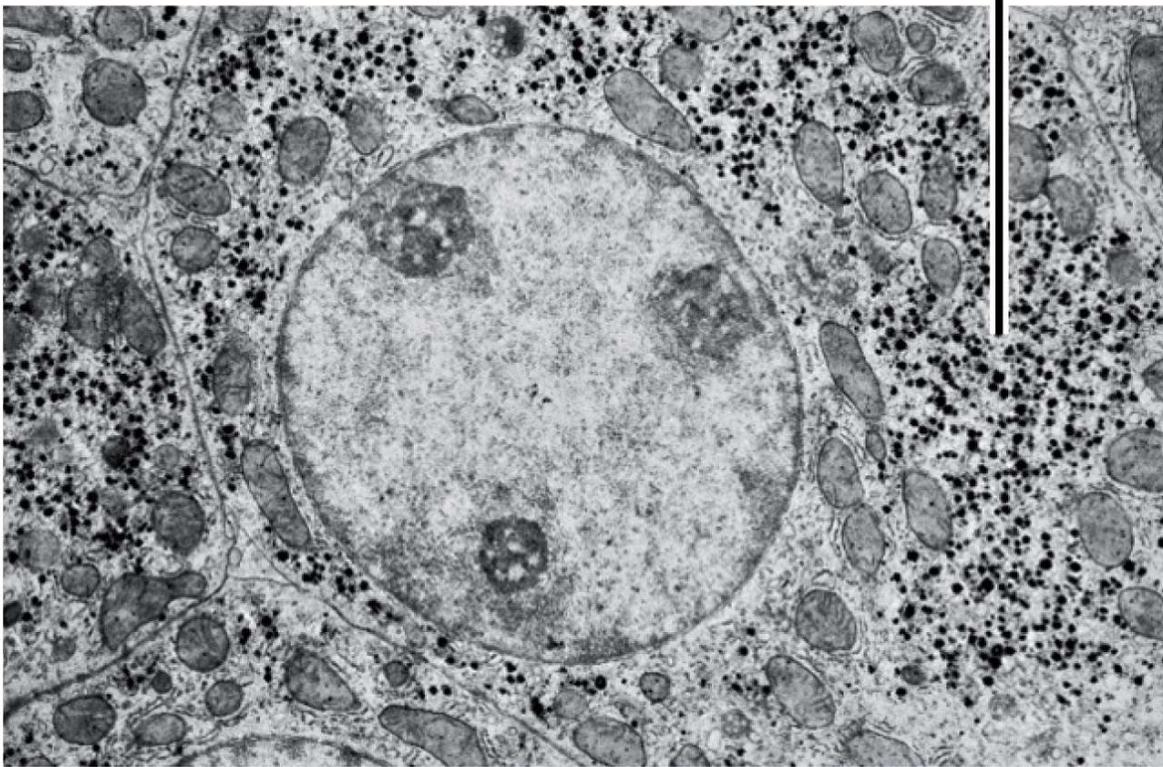


- O glicogênio dos músculos (1-2% do peso) é utilizado em momentos de atividade física (alguns minutos/horas)
- Se a atividade for intensa, a glicose é degradada a lactato

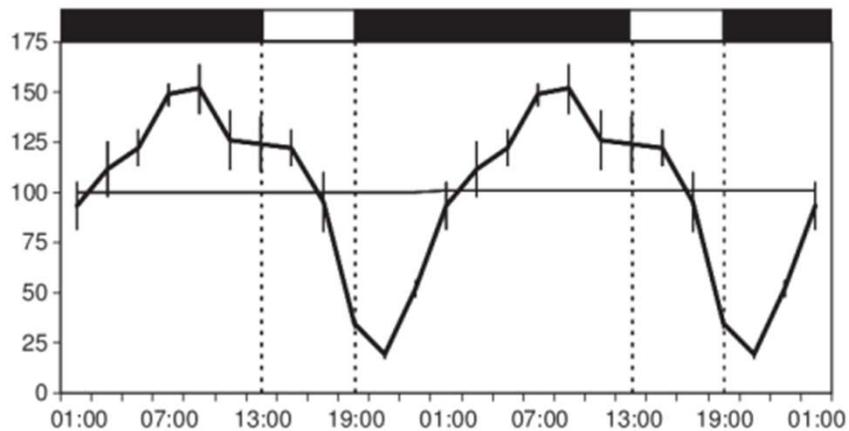
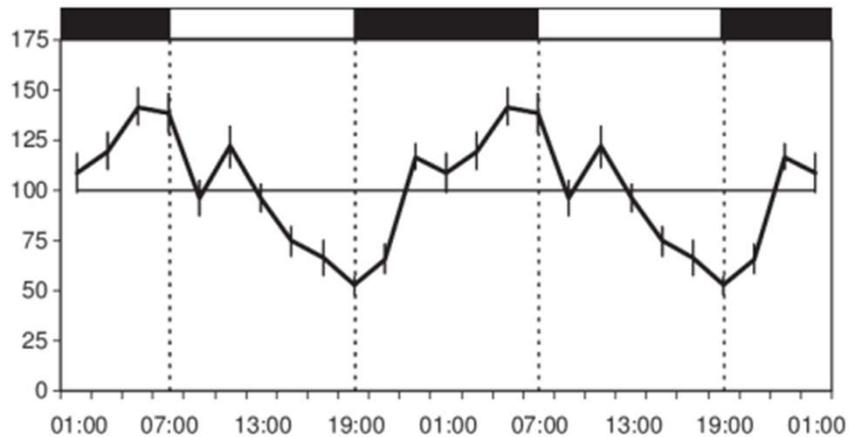
- O glicogênio do fígado (10% do peso) é utilizado quando os níveis de glicose no sangue diminui
- Reserva dura de 12 a 24 h

# O glicogênio forma grânulos no citoplasma

## Grânulos de glicogênio

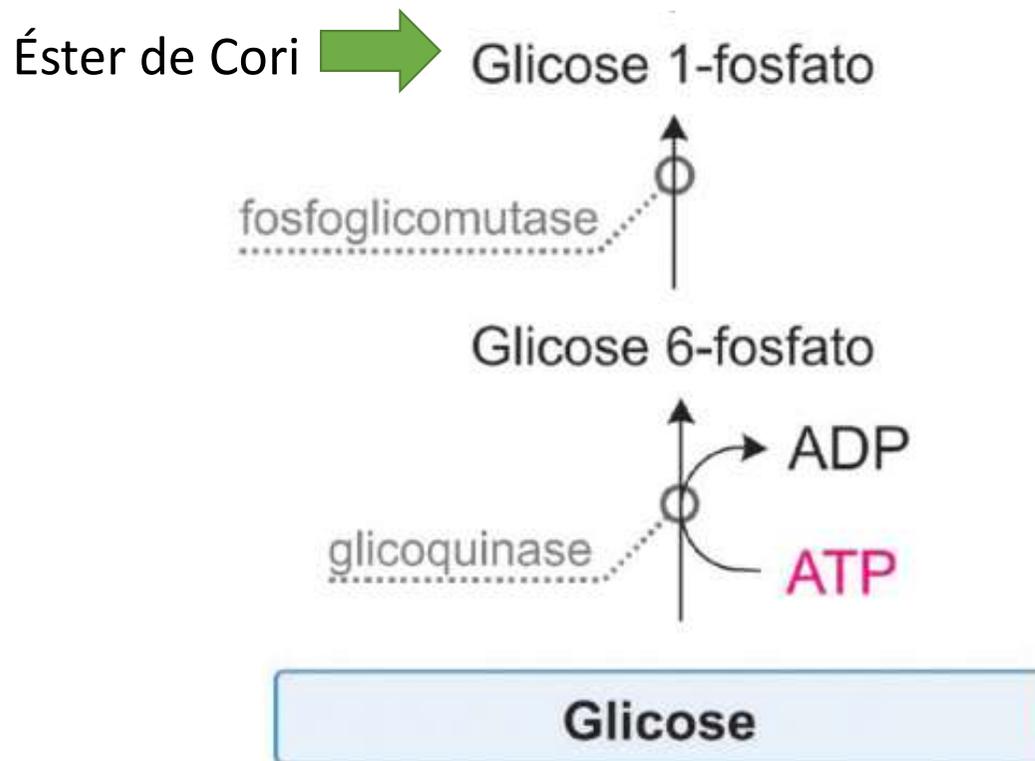


# Glicogênio hepático possui um ritmo de síntese e degradação



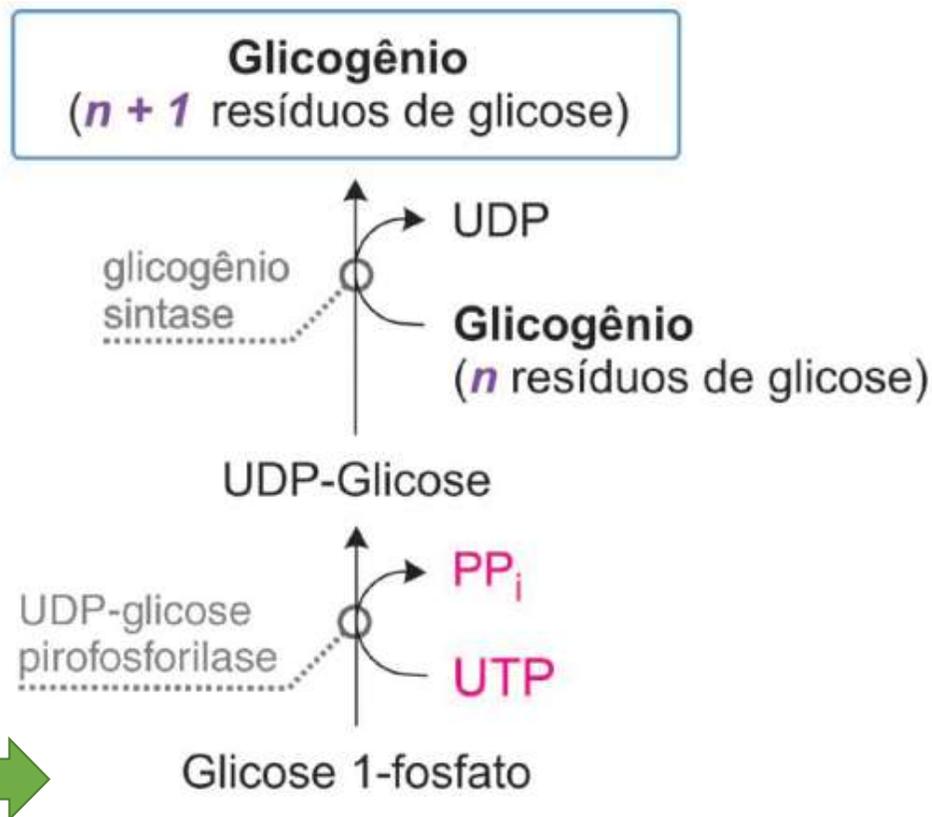
camundongos são  
animais **noturnos**

# Na síntese do glicogênio ocorre a incorporação da UDP-glicose



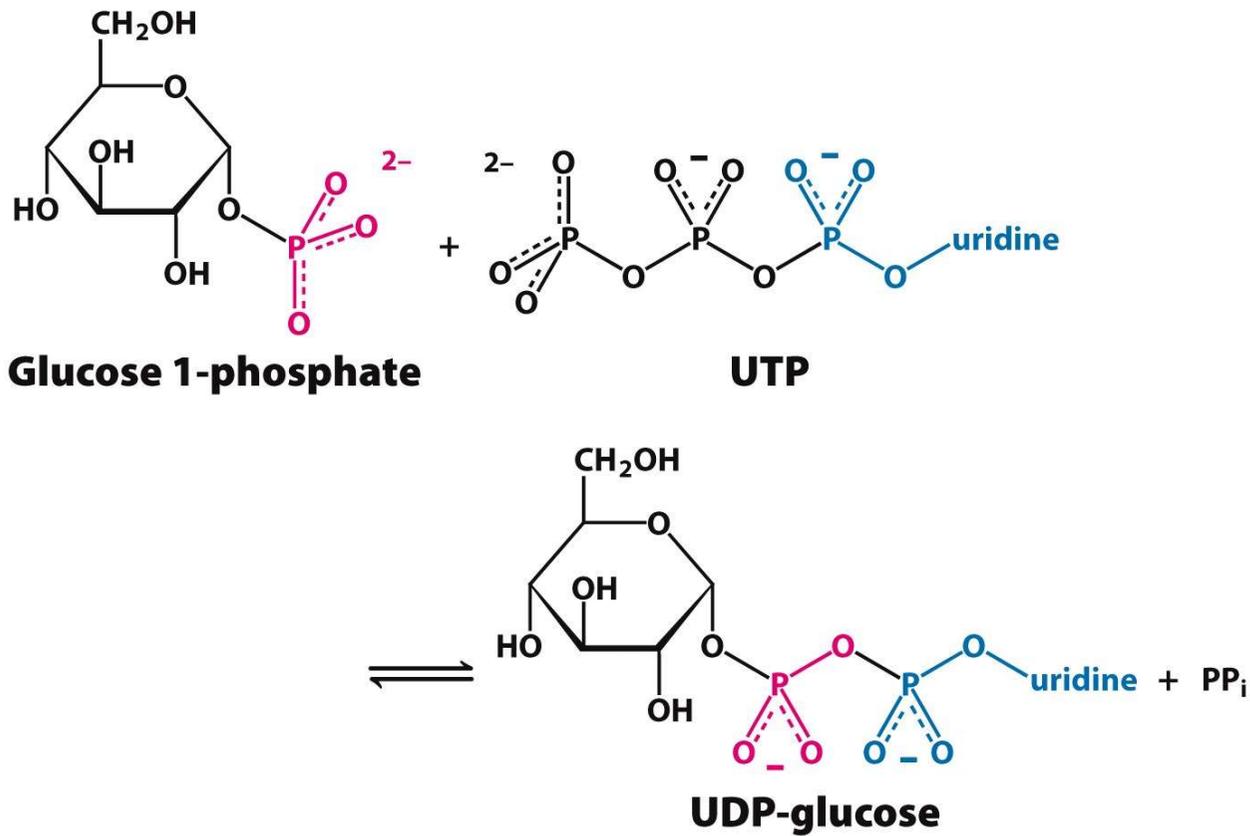
- A **fosfoglicomutase** isomeriza glicose 1P a glicose 6P
- A **UDP-glicose pirofosforilase** troca o fosfato da glicose 1P por um UTP, formando UDP-glicose (equivalente a 2 ATP)

# Na síntese do glicogênio ocorre a incorporação da UDP-glicose



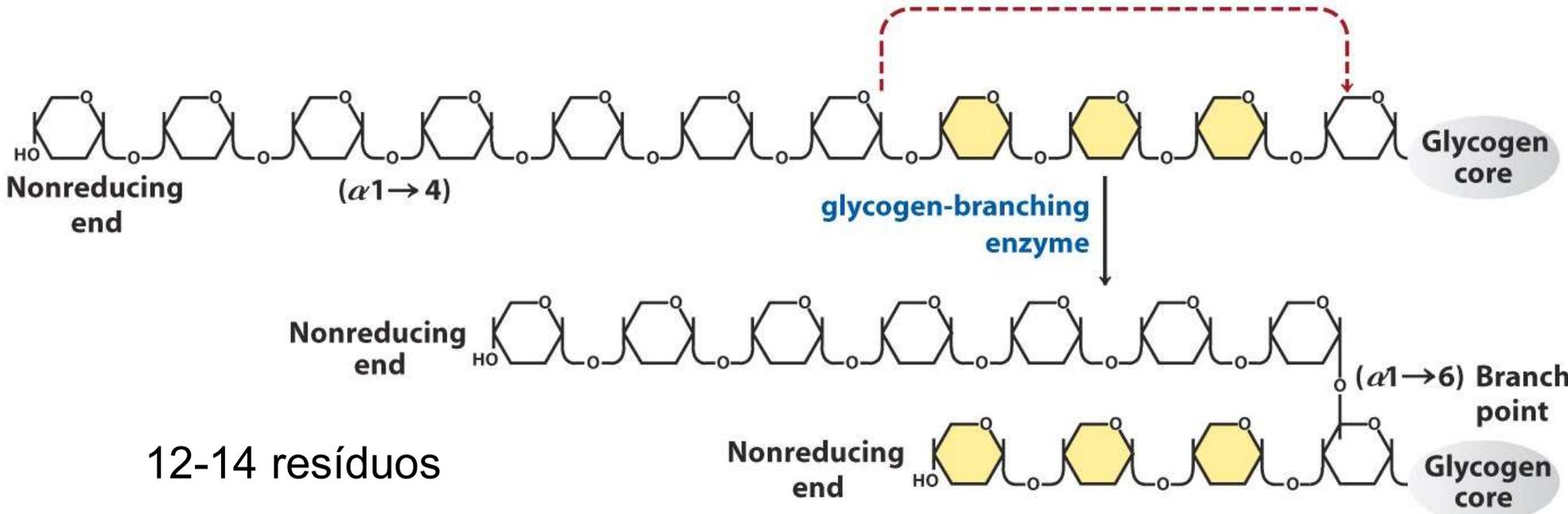
- A **glicogênio sintase** adiciona uma unidade da glicose ao glicogênio, liberando o UDP da UDP-glicose
- A **enzima ramificadora** produz novas ramificações

# A síntese de UDP-glicose gasta o equivalente a 2 ATP

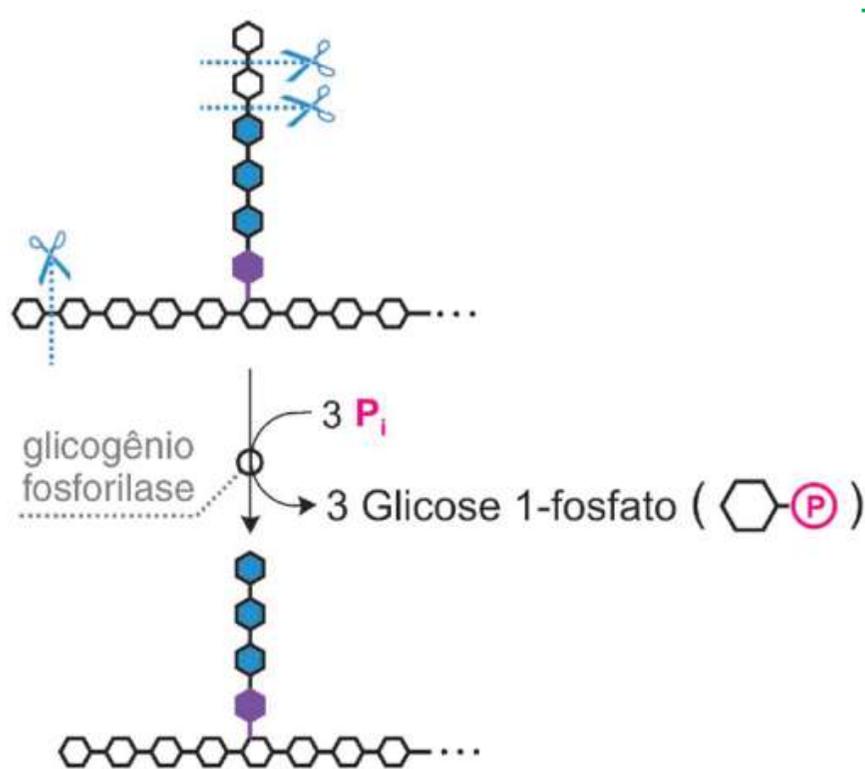


# Síntese de Glicogênio - Ramificação

A extremidade redutora do glicogênio está ligada à proteína **glicogenina**

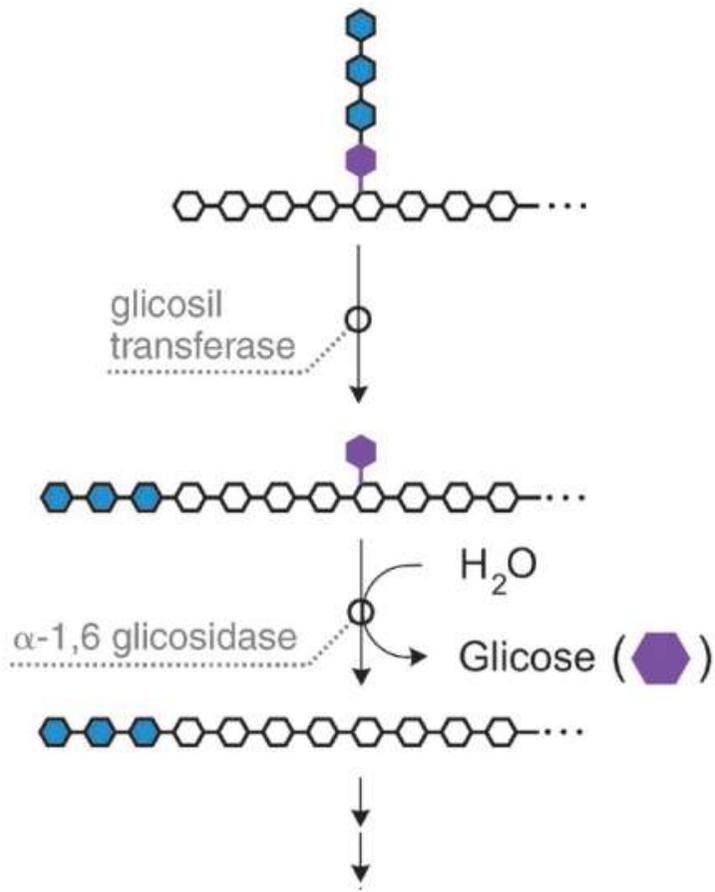


# A degradação do glicogênio produz glicose 1P



A **glicogênio fosforilase** remove as unidades de glicose do glicogênio e forma glicose 1-fosfato

# A degradação do glicogênio produz glicose 1P

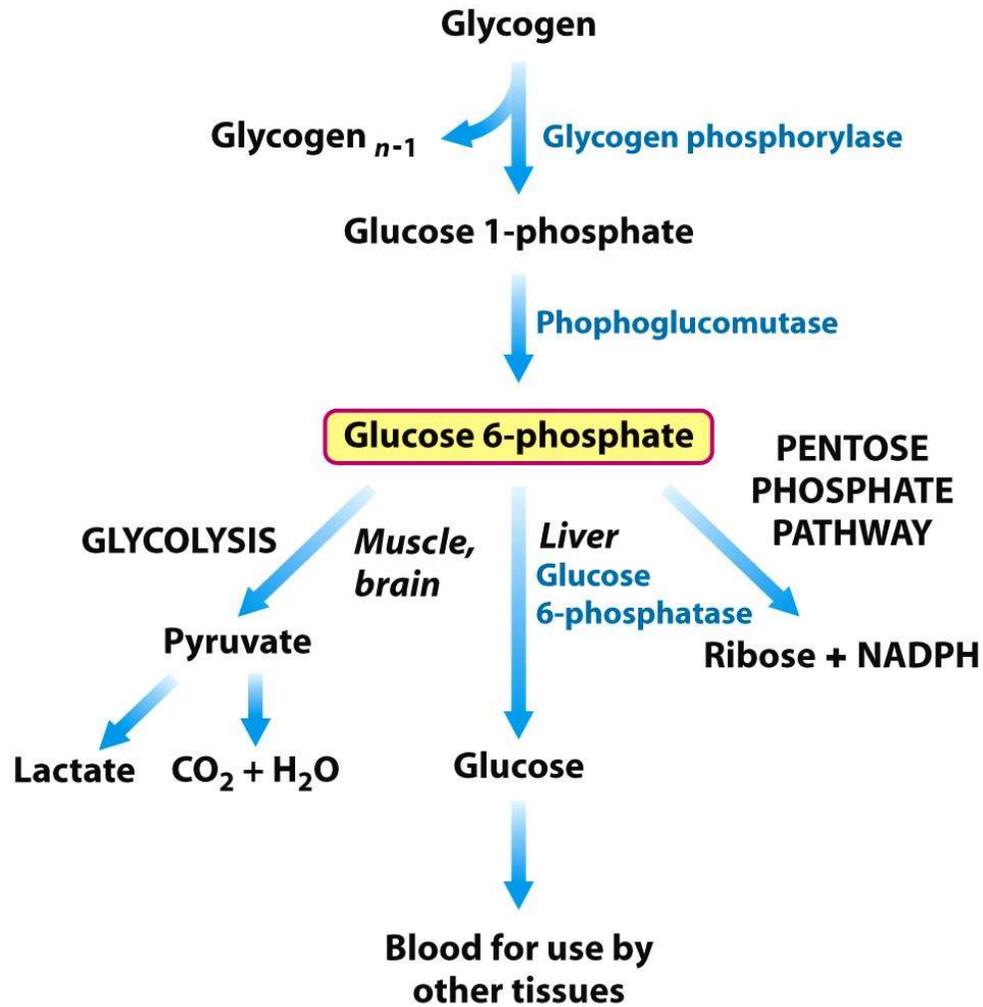


A **enzima desramificadora** transfere 3 a 4 glicoses de uma ramificação e coloca em outra

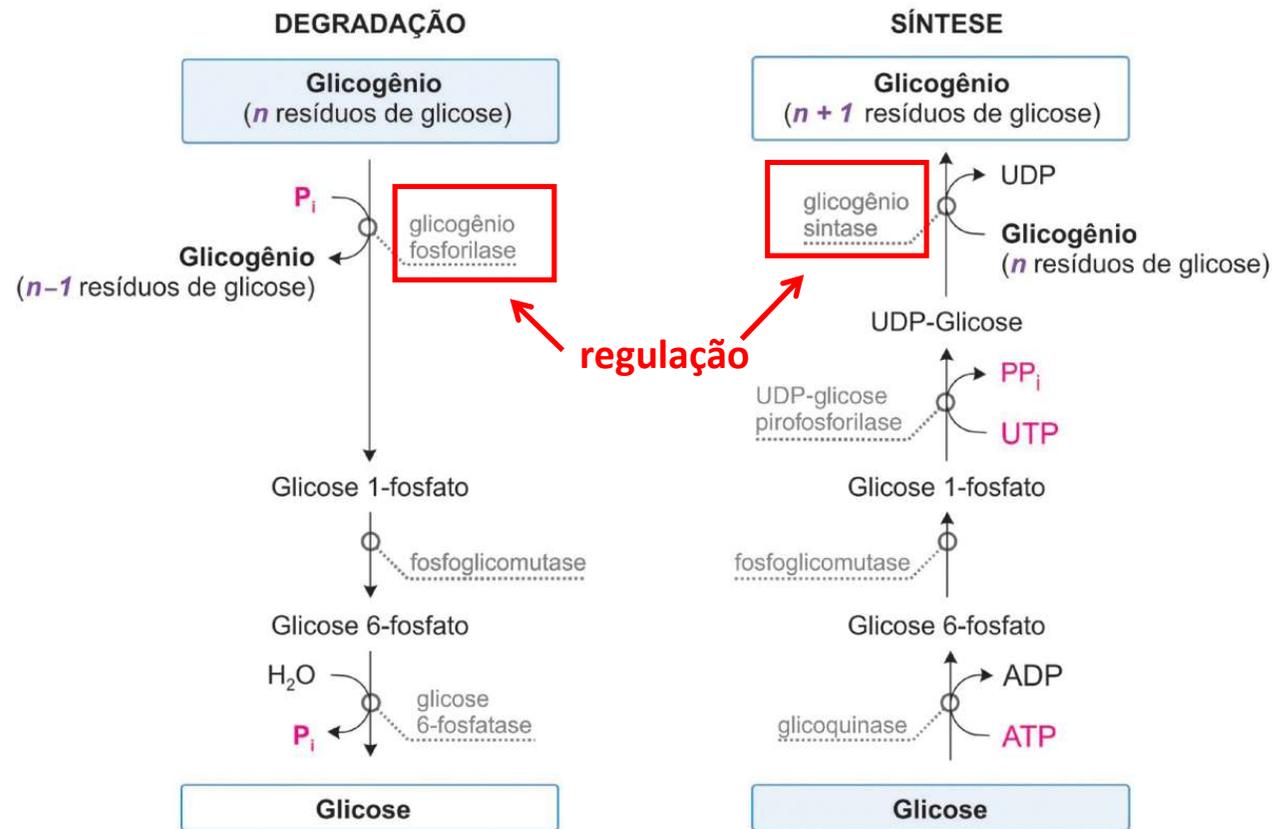
A mesma enzima hidrolisa a glicose na ramificação, liberando glicose

A **glicogênio fosforilase** segue liberando glicose 1-fosfato

# Glicose 1P é convertida em Glicose 6P



# A fosfoglicomutase atua na síntese e degradação de glicogênio

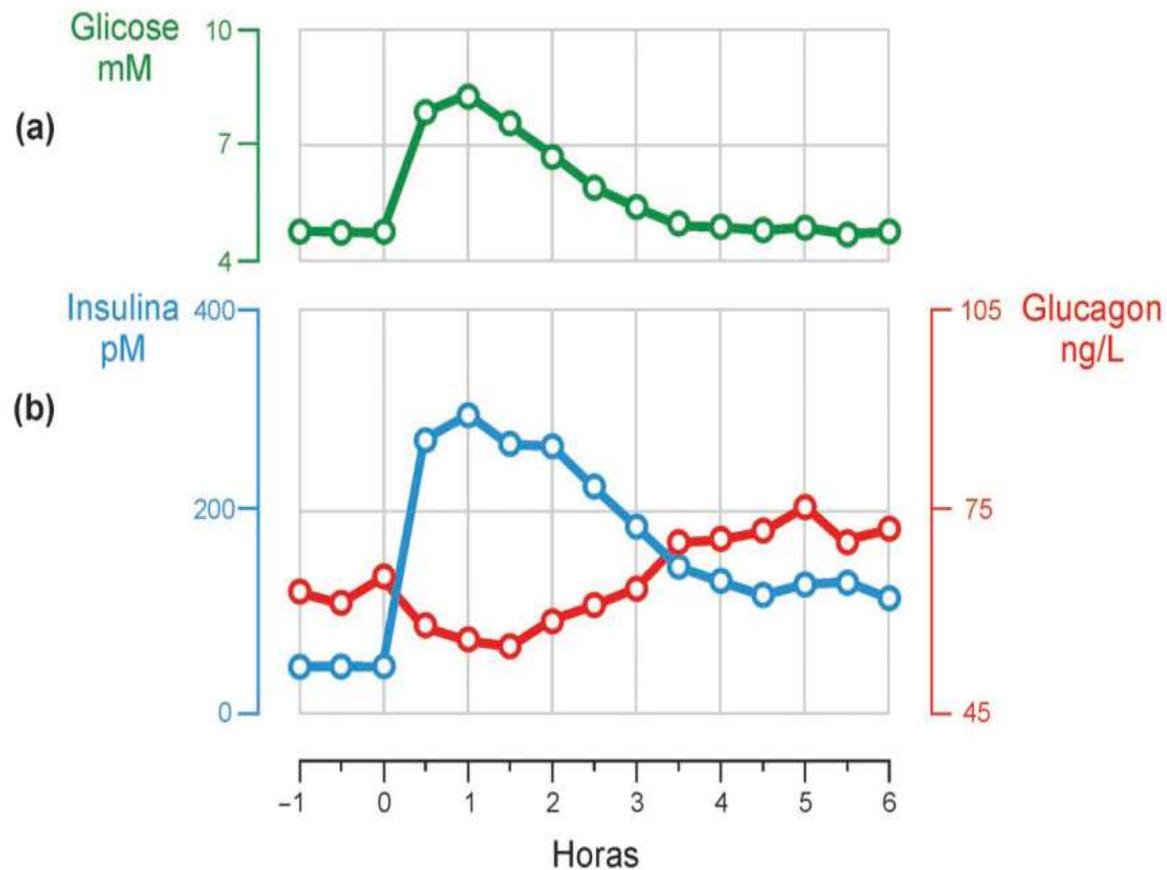


# O corpo precisa manter os níveis de glicose no sangue

	Glicose	Ácidos graxos	Corpos cetônicos
Cérebro	+		+*
Hemáceas	+		
Medula renal	+		
Fígado	+	+	
Tecido adiposo	+	+	
Músculos esqueléticos e cardíacos	+	+	+
Córtex renal	+	+	+

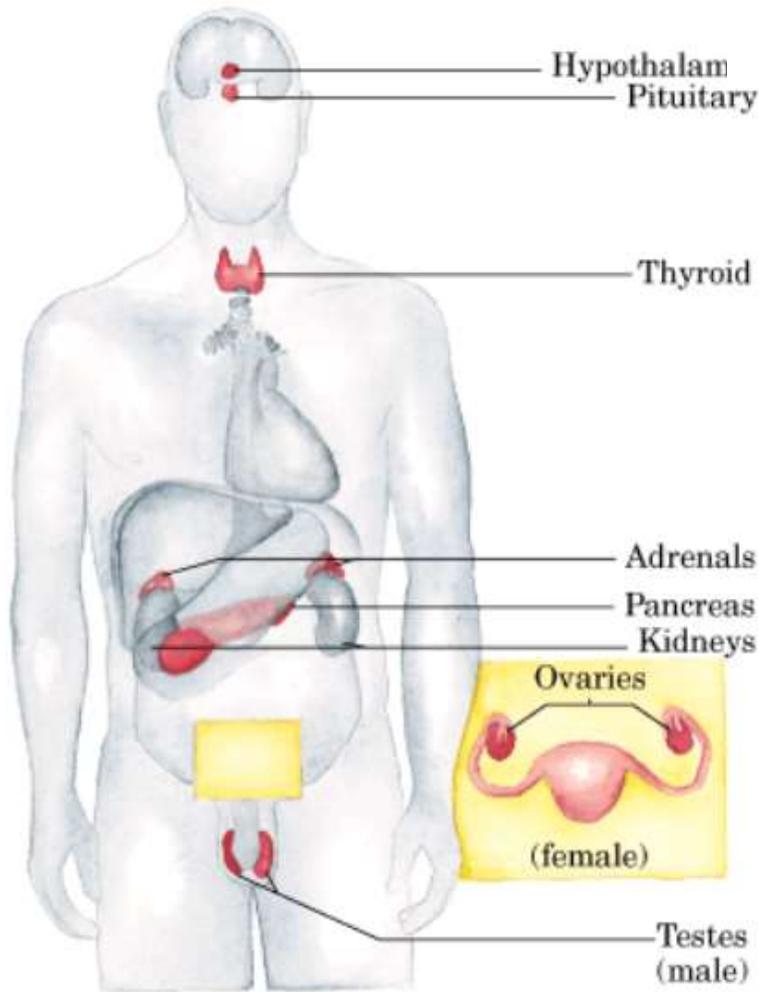
\* O cérebro somente consome glicose e, após jejum prolongado, corpos cetônicos

# 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

# Sinais -> hormônios



**epinefrina/norepinefrina (adrenalina)**

liberada pelas supra-renais em situação de perigo

**glucagon**

liberado pelas células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas para sinalizar baixos níveis de glicose no sangue

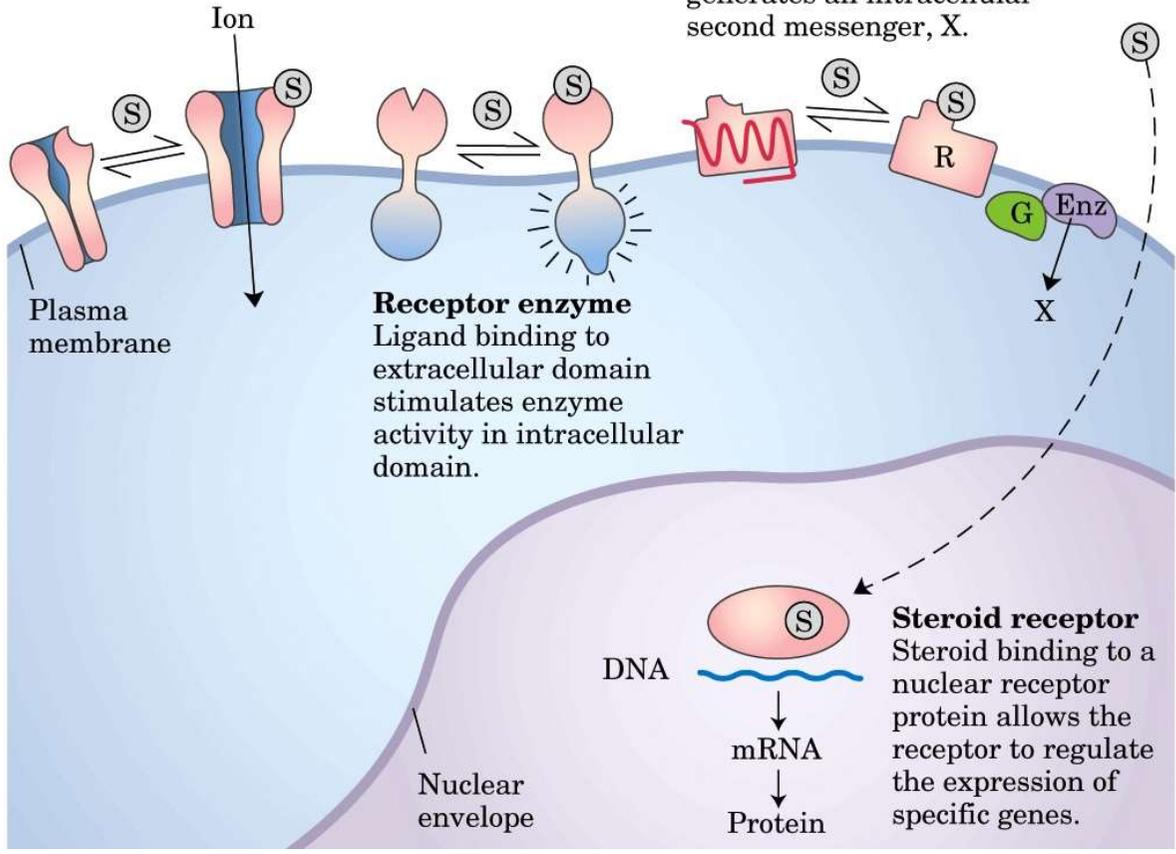
**insulina**

liberada pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas para sinalizar altos níveis de glicose no sangue

# Tipos de receptores

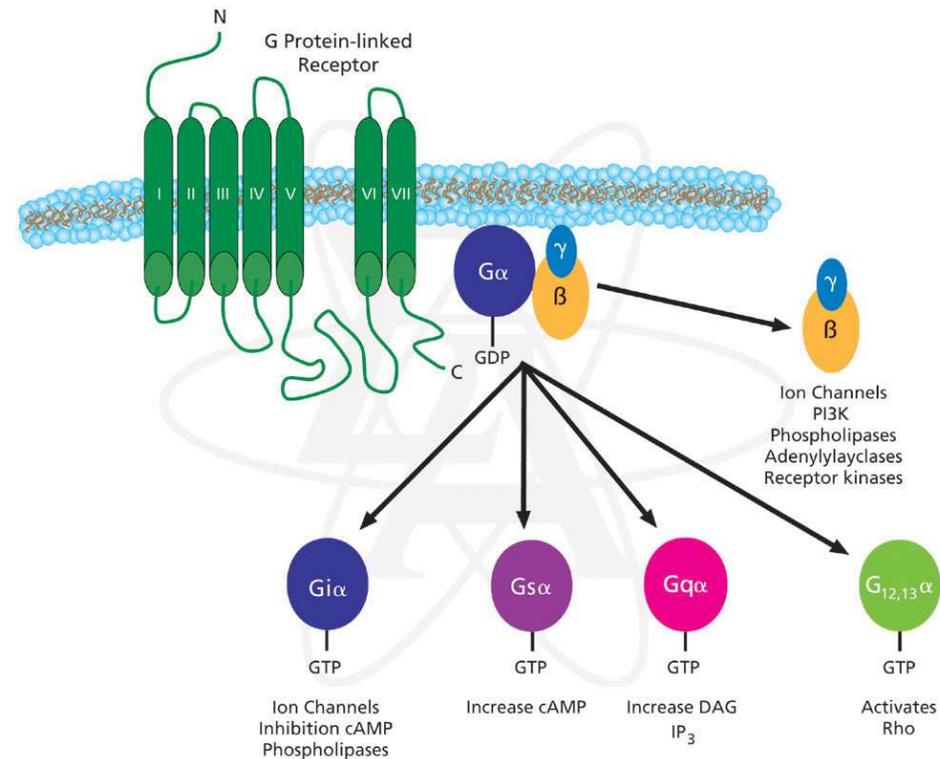
**Gated ion channel**  
Opens or closes in response to concentration of signal ligand (S) or membrane potential.

**Serpentine receptor**  
External ligand binding to receptor (R) activates an intracellular GTP-binding protein (G), which regulates an enzyme (Enz) that generates an intracellular second messenger, X.



- 1- receptores-canais
- 2- receptores enzimáticos
- 3- receptores de 7 domínios transmembrânicos ou receptores acoplados à proteínas G
- 4- receptores nucleares

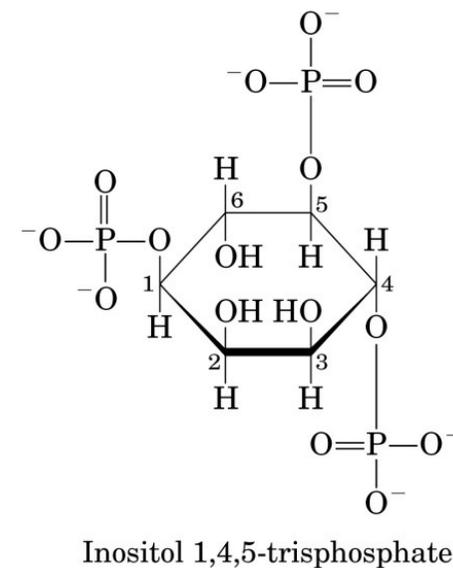
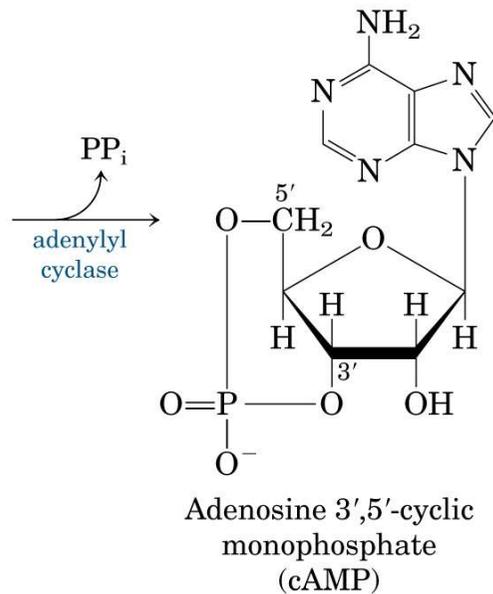
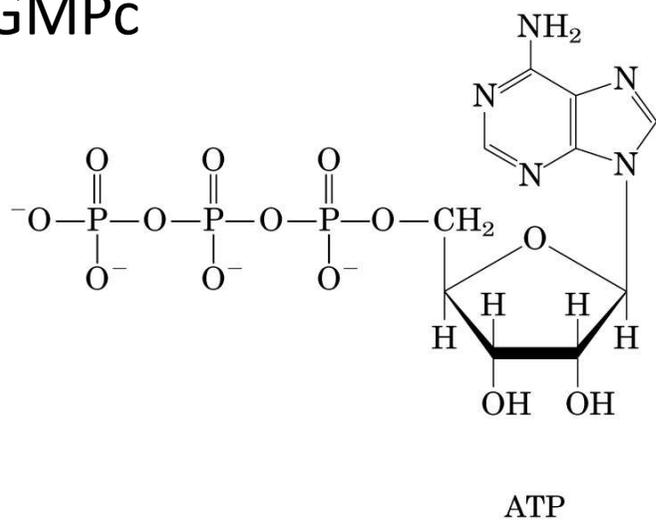
# Receptores acoplados à proteínas G



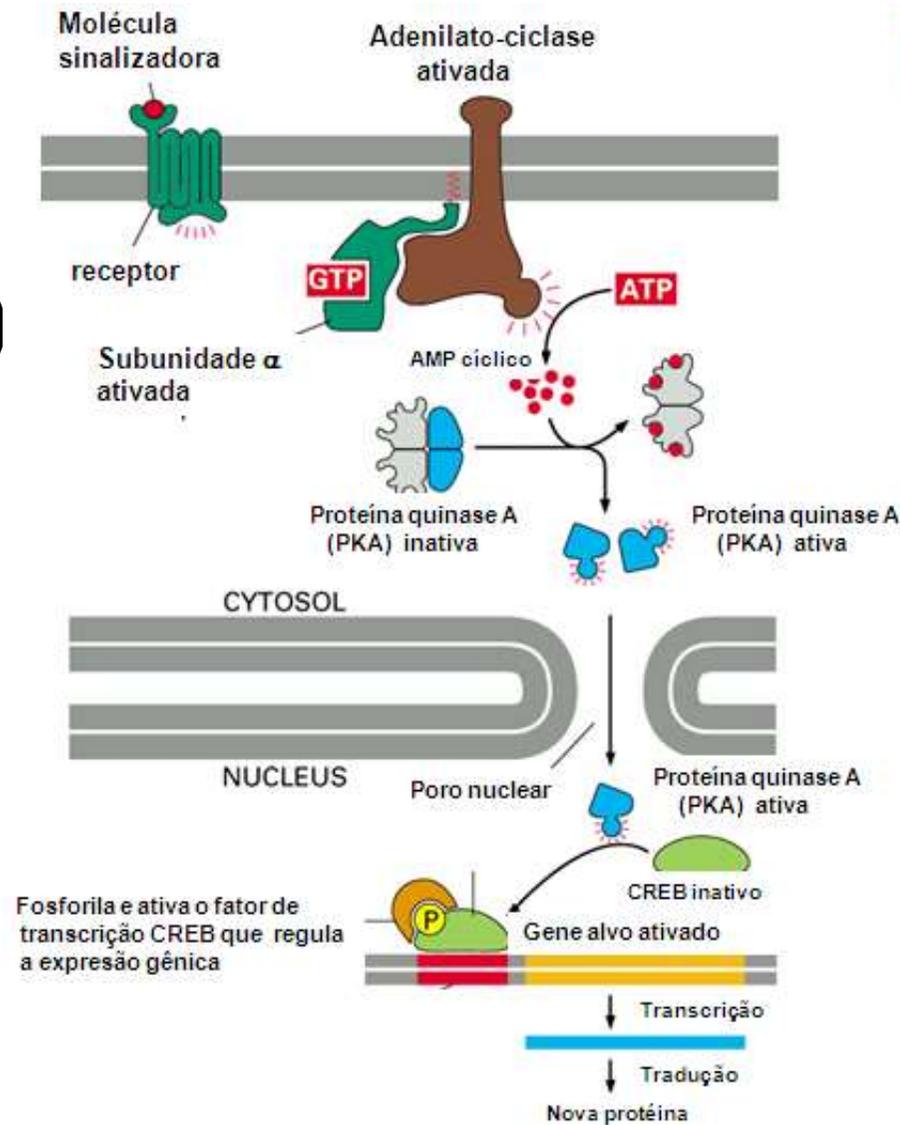
- Receptores possuem 7 domínios transmembrânicos
- Estão acoplados à proteínas G, que transduzem o sinal dentro da célula
- As proteínas G dependem de GTP para iniciar o sinal
- A hidrólise do GTP termina o sinal
- Proteínas G propiciam a formação de segundos-mensageiros
- Existem milhares de tipos de proteínas G no nosso corpo

# Segundos-mensageiros

- AMPc
- Inositol 1,4,3-trifosfato (IP<sub>3</sub>)
- Diacilglicerol (DAG)
- cálcio
- GMPC



# Sinalização via AMPc (glucagon, epinefrina $\beta$ )

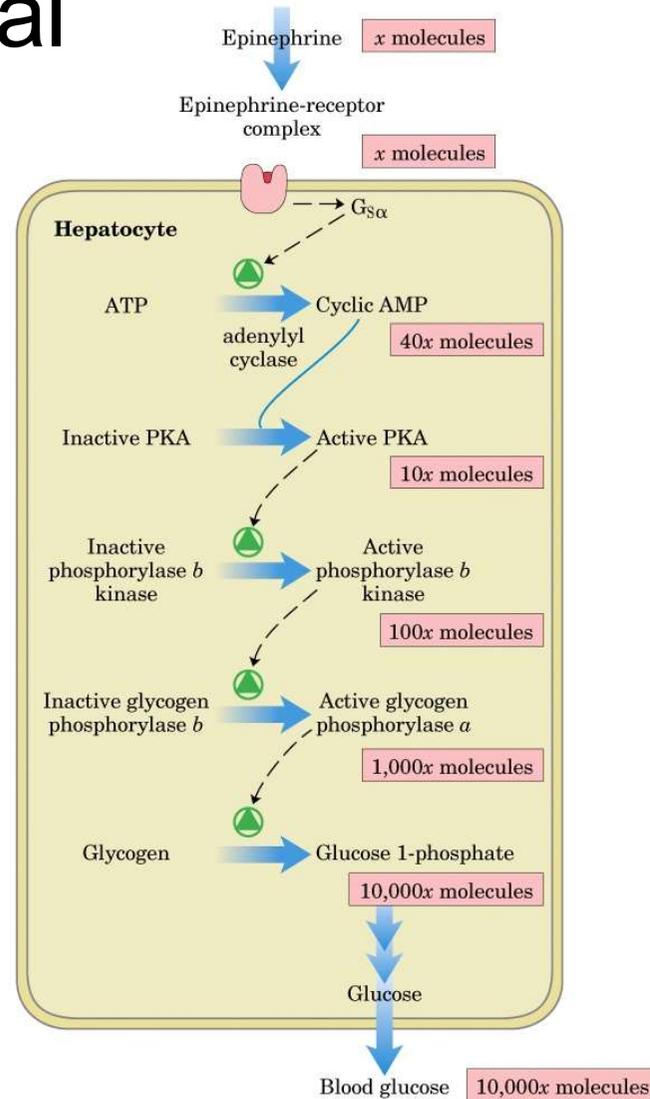


1. Proteínas Gs
2. adenilato ciclase
3. produz AMPc
4. AMPc se liga a unidades inibitórias da proteína quinase A
5. proteína quinase A é ativada

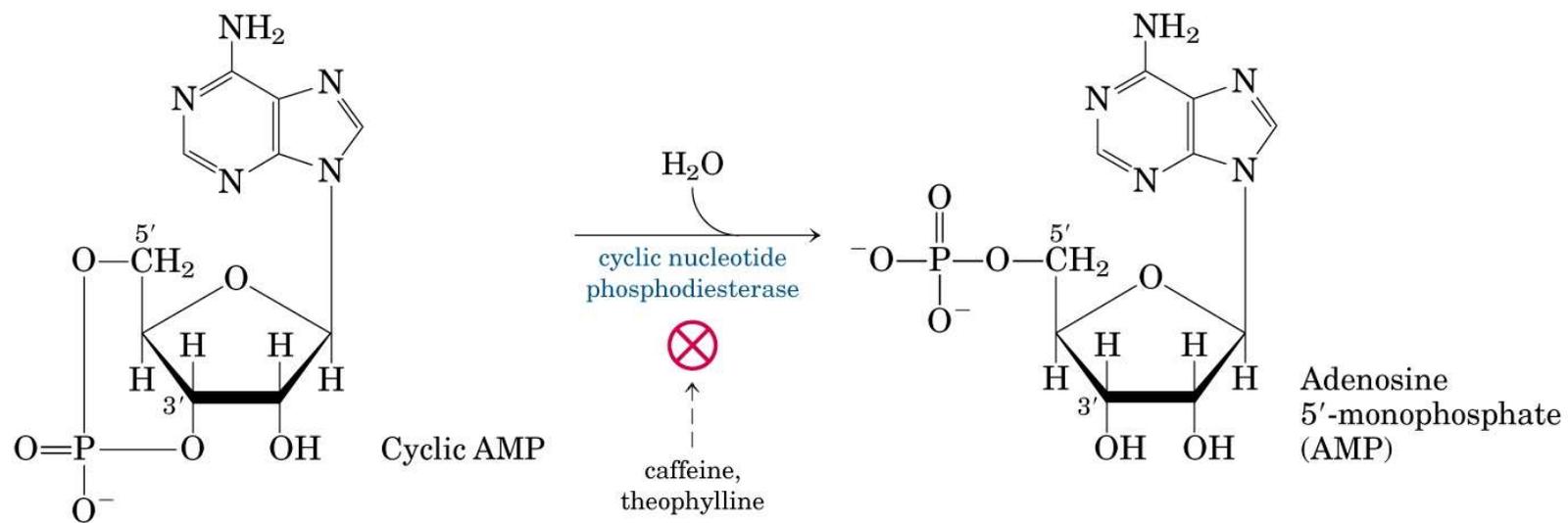
# Amplificação do sinal da epinefrina

A epinefrina (adrenalina) sinaliza reações do tipo fight-or-flight

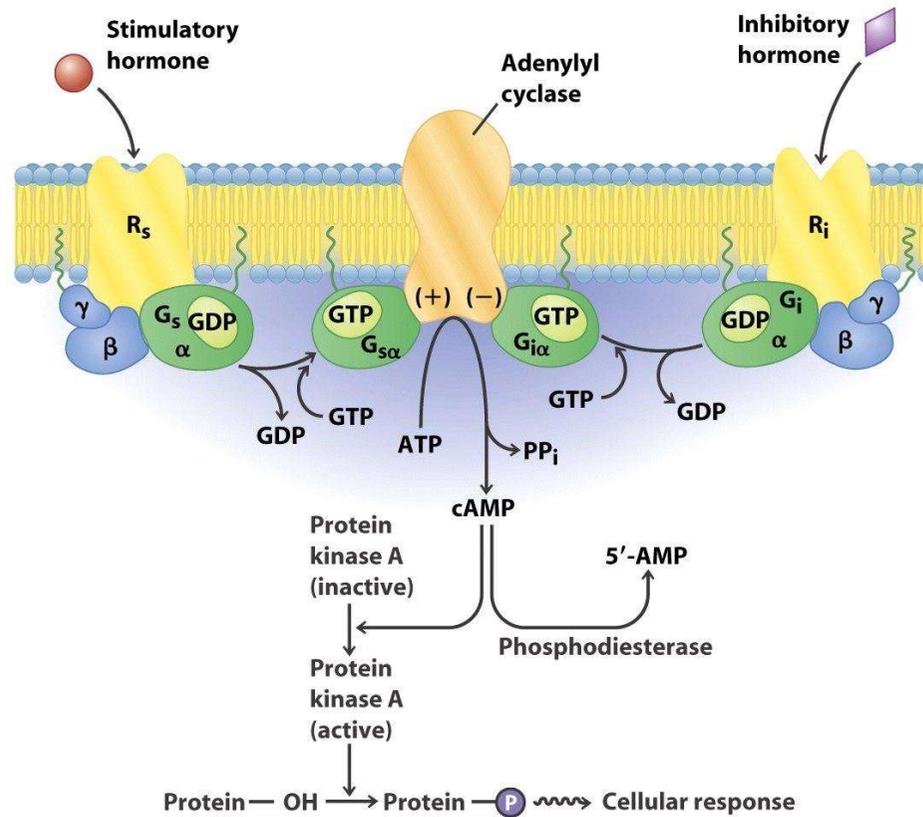
Estima-se que 1 molécula de epinefrina possa ter ser sinal amplificado 10,000x



# Inativação da sinalização via AMPc (fosfodiesterase)



Existem proteínas G (Gi) que inibem a adenilato ciclase (epinefrina  $\alpha_2$ )



# Enzimas reguladas pelo glucagon

Glicólise/Gliconeogênese

PFK2/FBPase2

Piruvato quinase

Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

Glicogênio fosforilase (via Fosforilase quinase)

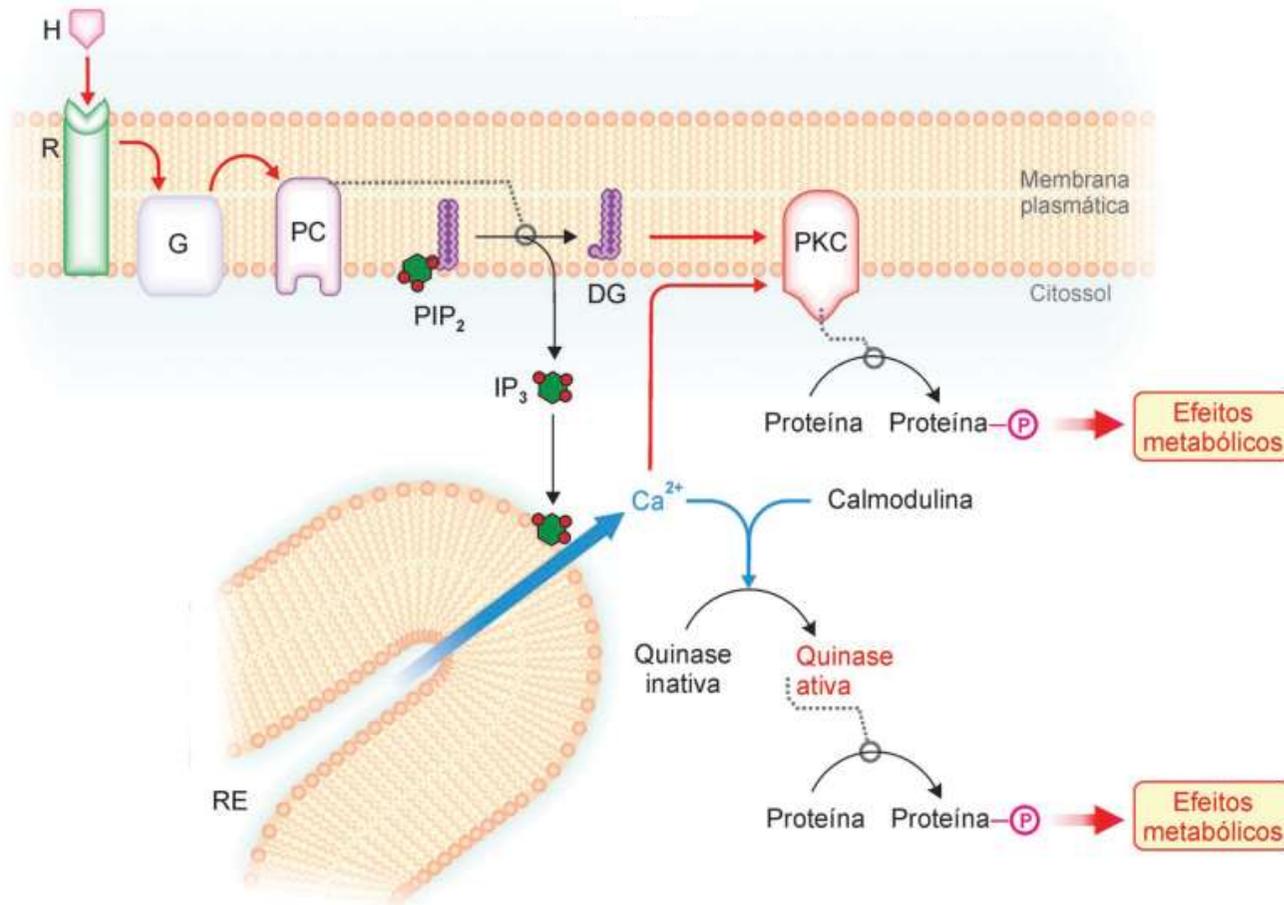
Glicogênio sintase

Síntese/Degradação de Lipídeos

Lipase

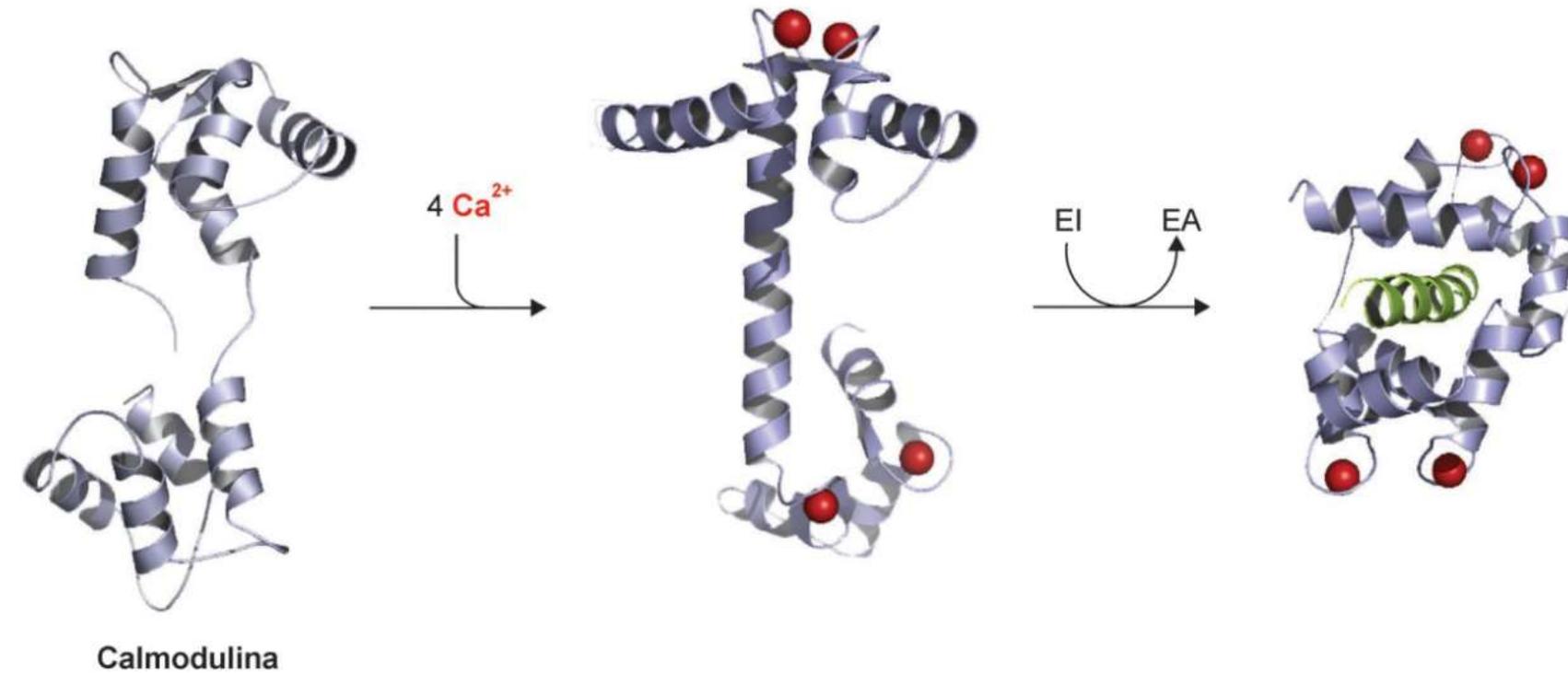
Acetil-CoA carboxilase

# Sinalização via $IP_3$ (epinefrina $\alpha_1$ )

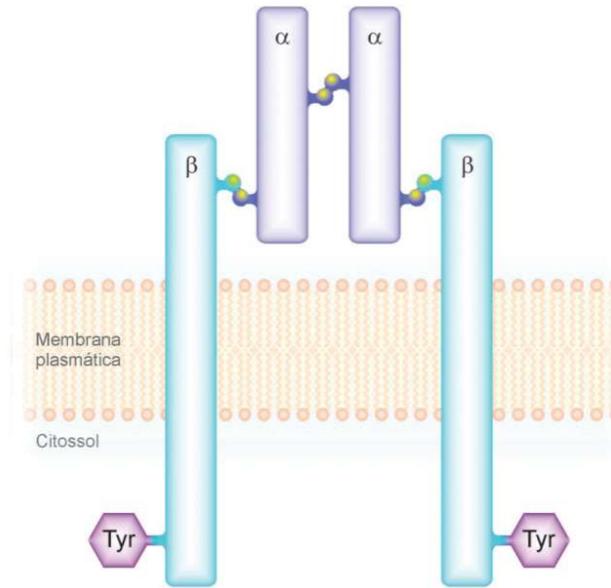


1. Proteínas G é ativada
2. fosfolipase C quebra  $PIP_2$  em  $IP_3$  e DAG
3. DAG ativa proteína quinase C
4.  $IP_3$  libera  $Ca^{2+}$  do retículo endoplasmático
5.  $Ca^{2+}$  ativa proteínas diretamente ou via calmodulina

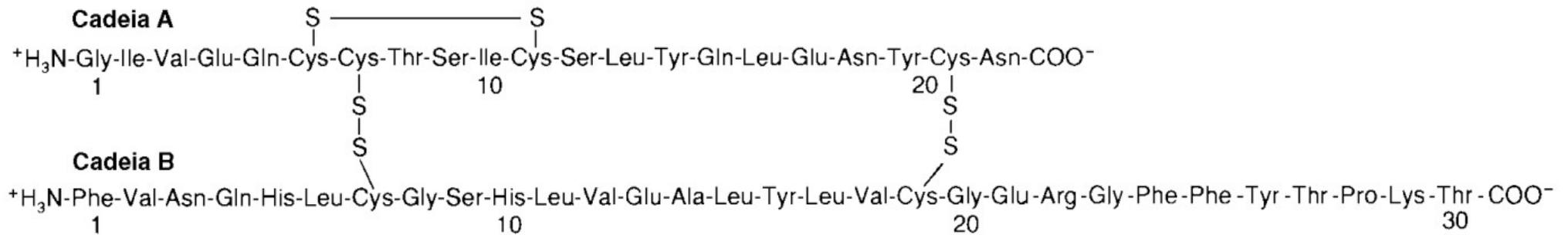
# Calmodulina é um potente regulador de proteínas ativado por $\text{Ca}^{2+}$



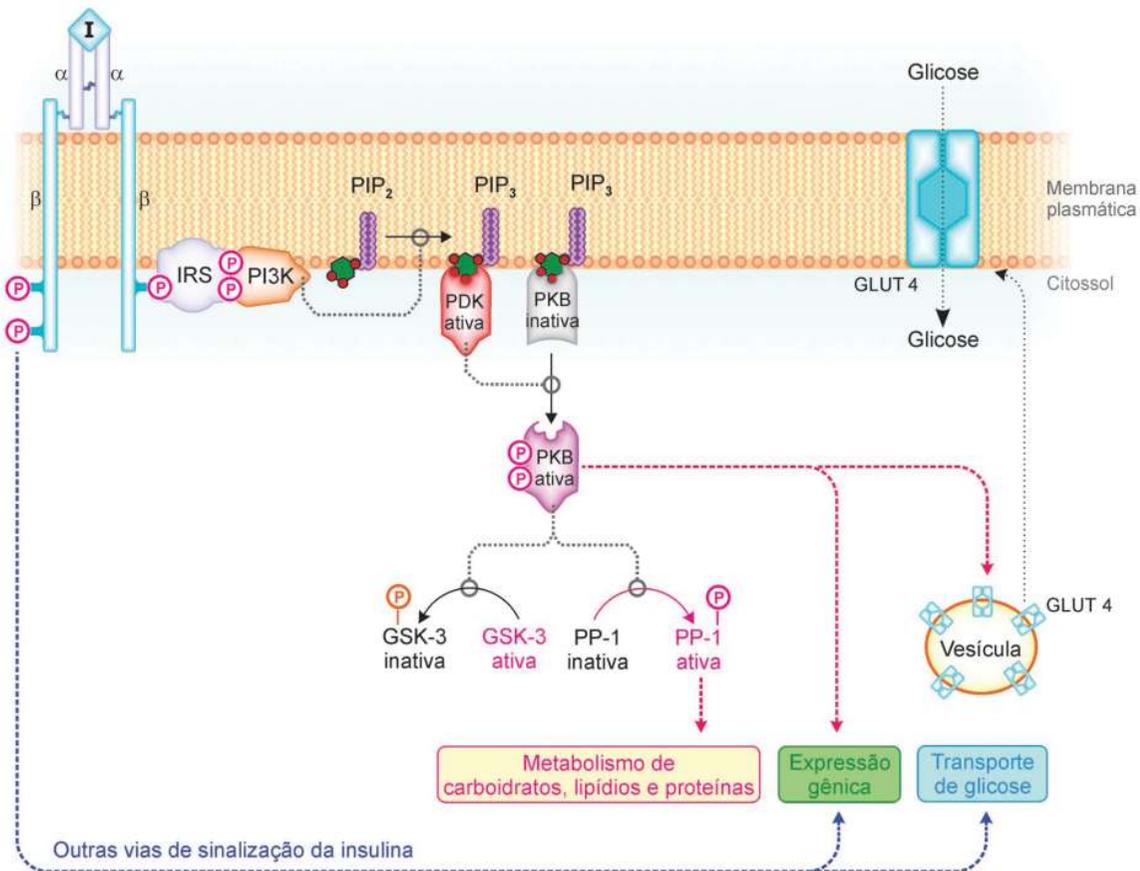
# Receptores enzimáticos (insulina)



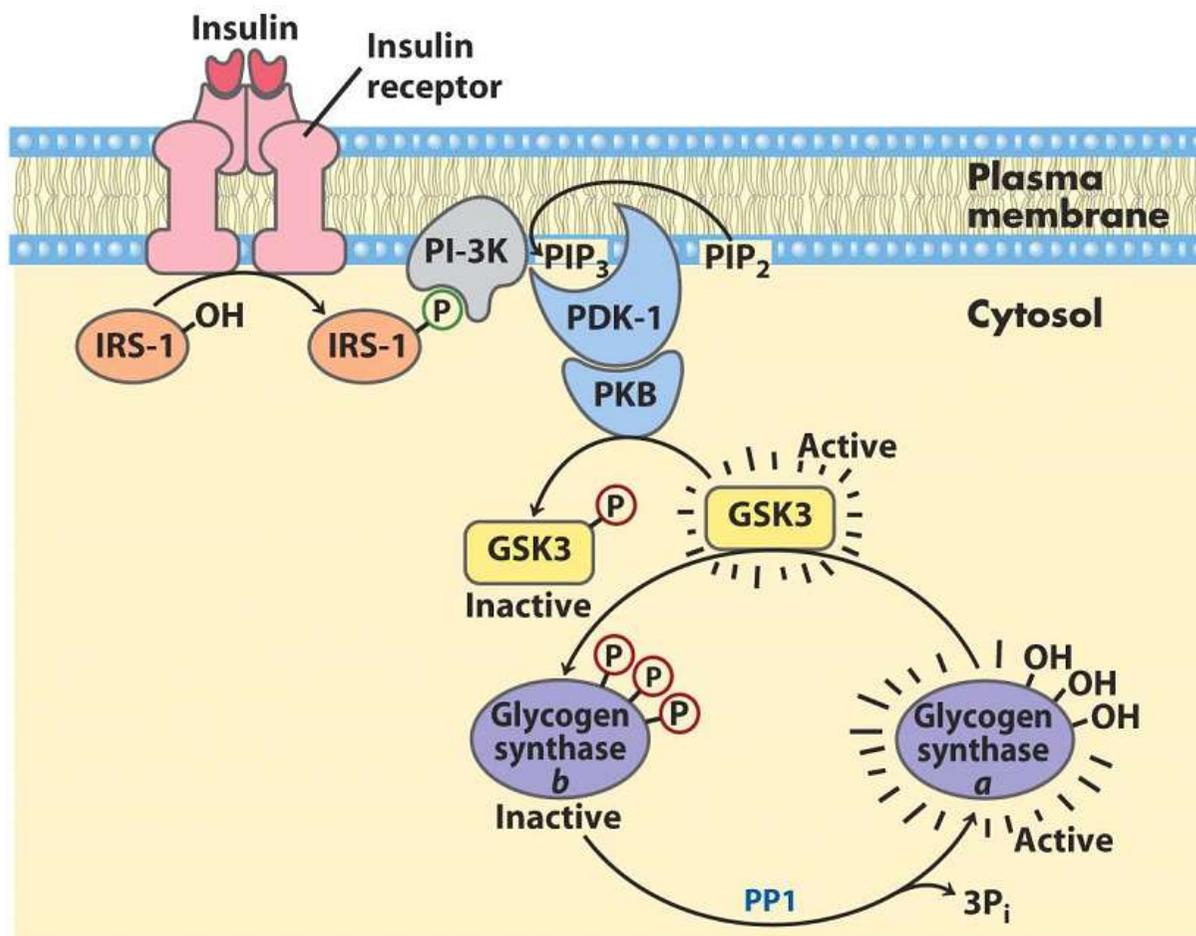
1. Formação de dímeros
2. Autofosforilação
3. Cascata de fosforilação



# Receptores enzimáticos: insulina leva à captação de glicose



# Receptores enzimáticos: como insulina regula níveis de glicogênio



# Enzimas reguladas pela insulina

## Glicólise/Gliconeogênese

Transportadores de Glicose

Glucocinase (fígado)

PFK2/**FBPase2**

Piruvato quinase

Piruvato desidrogenase

## Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

**Glicogênio fosforilase**

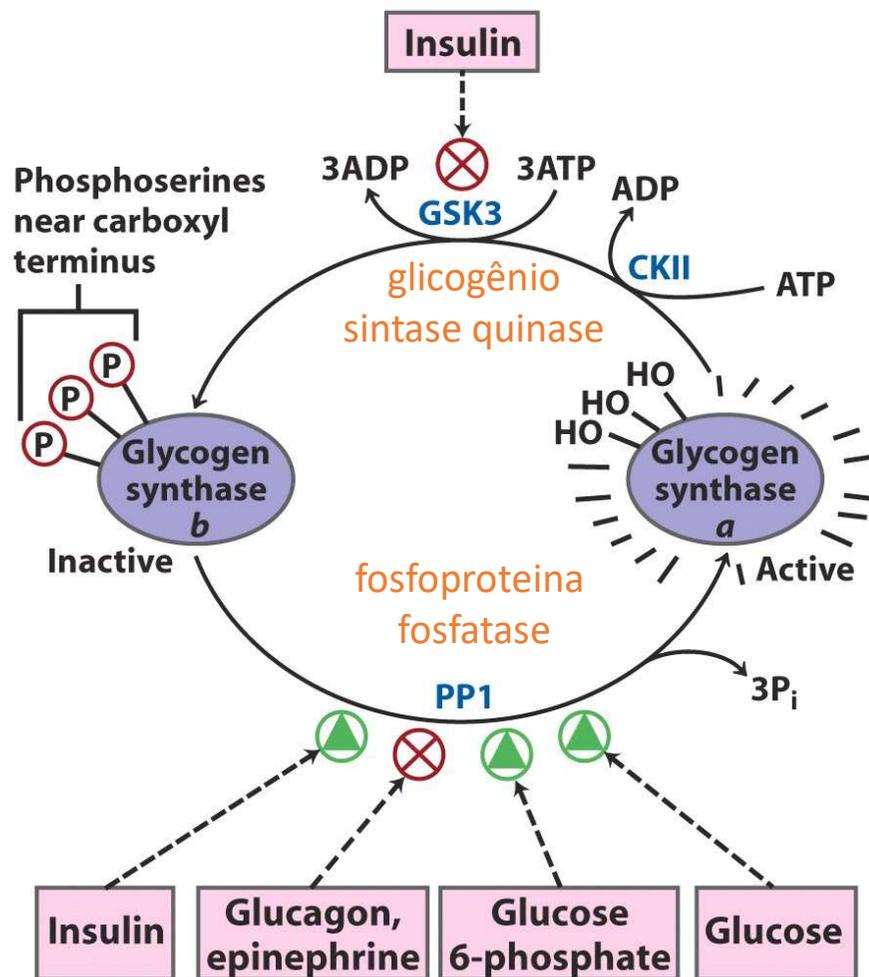
Glicogênio sintase

## Síntese/Degradação de Lipídeos

**Lipase**

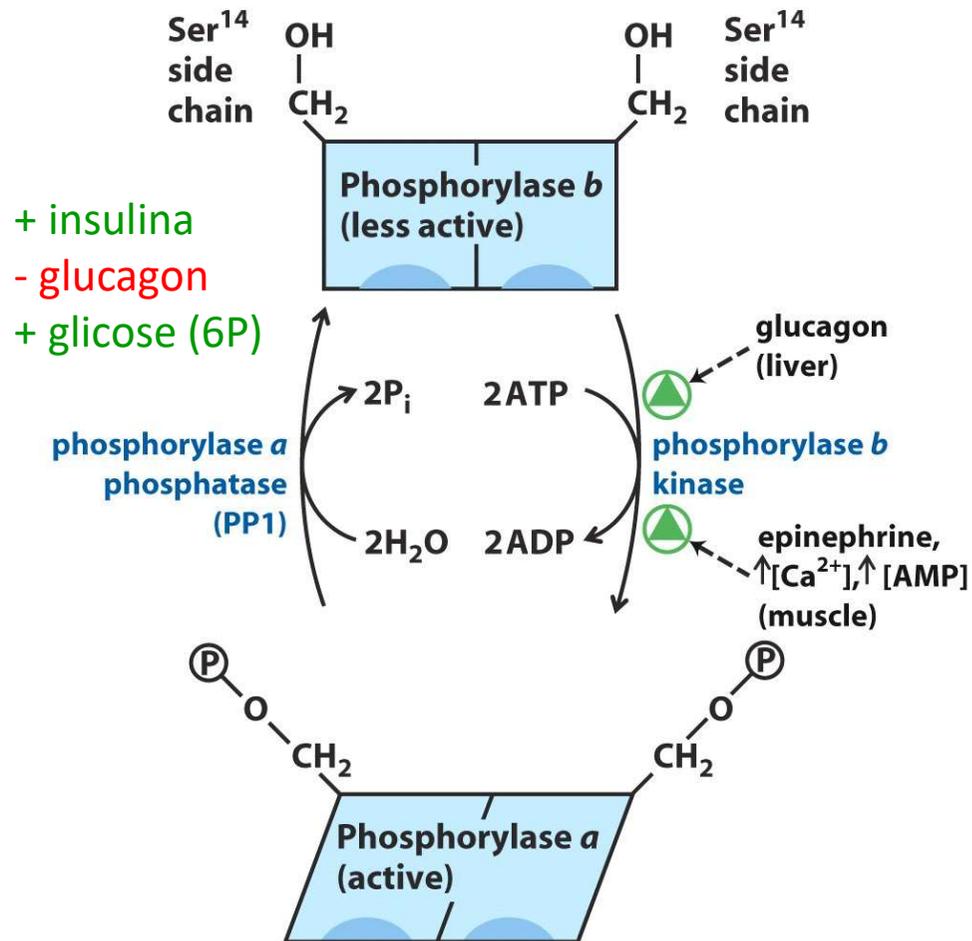
Acetil-CoA carboxilase

# Regulação da Glicogênio Sintase



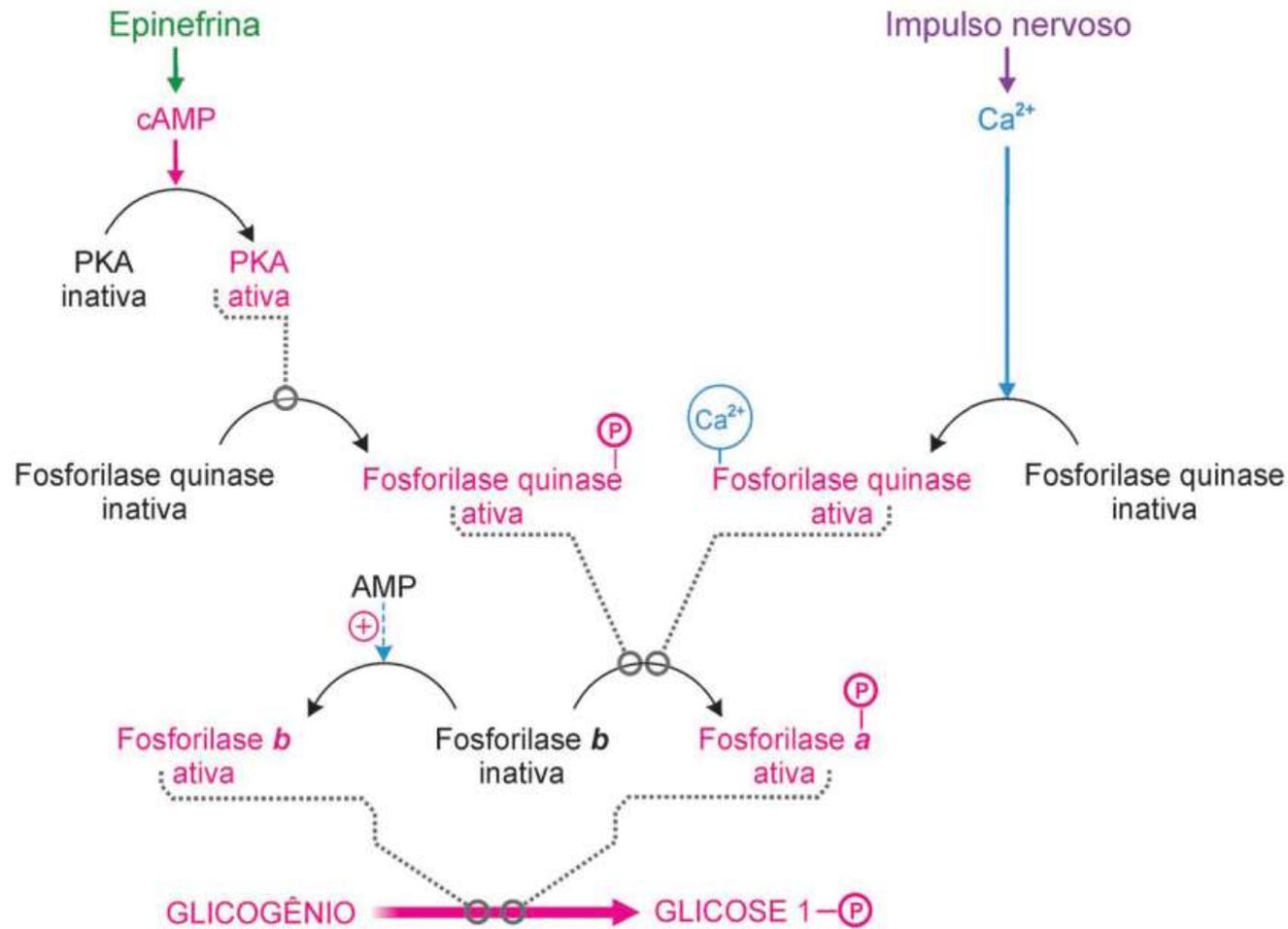
- A forma fosforilada é inativa
- Insulina inibe fosforilação
- Insulina estimula desfosforilação
- Glucagon/Adrenalina - fosforilação
- Glicose (6P) - ativador PP1

# Regulação da Glicogênio Fosforilase



- Forma fosforilada é mais ativa
- Insulina ativa desfosforilação
- Glicose (6 P) ativa PP1
- Glucagon/Adrenalina -> fosforilação
- Ca<sup>2+</sup> e AMP ativam fosforilação

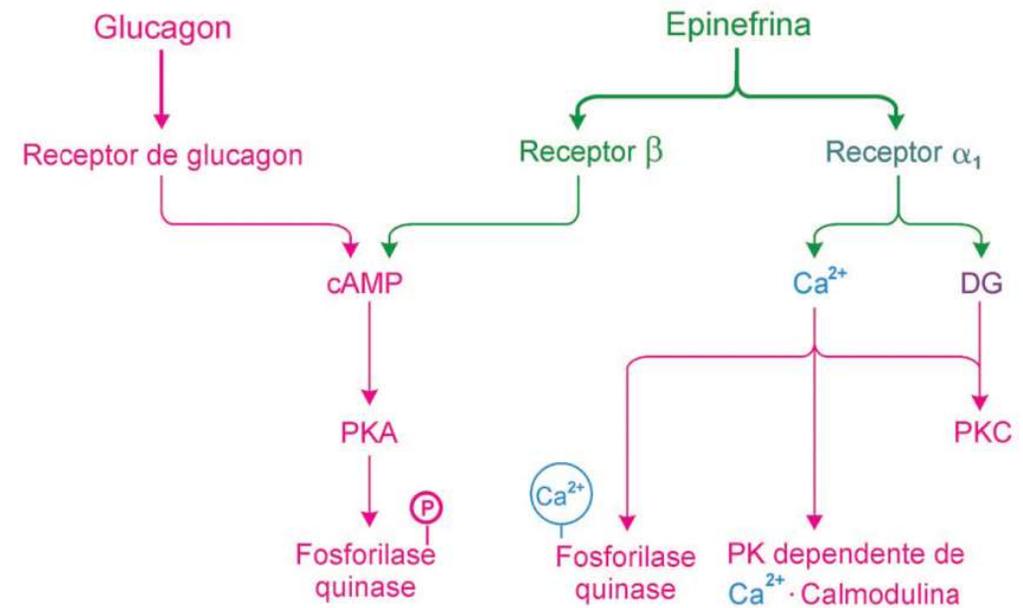
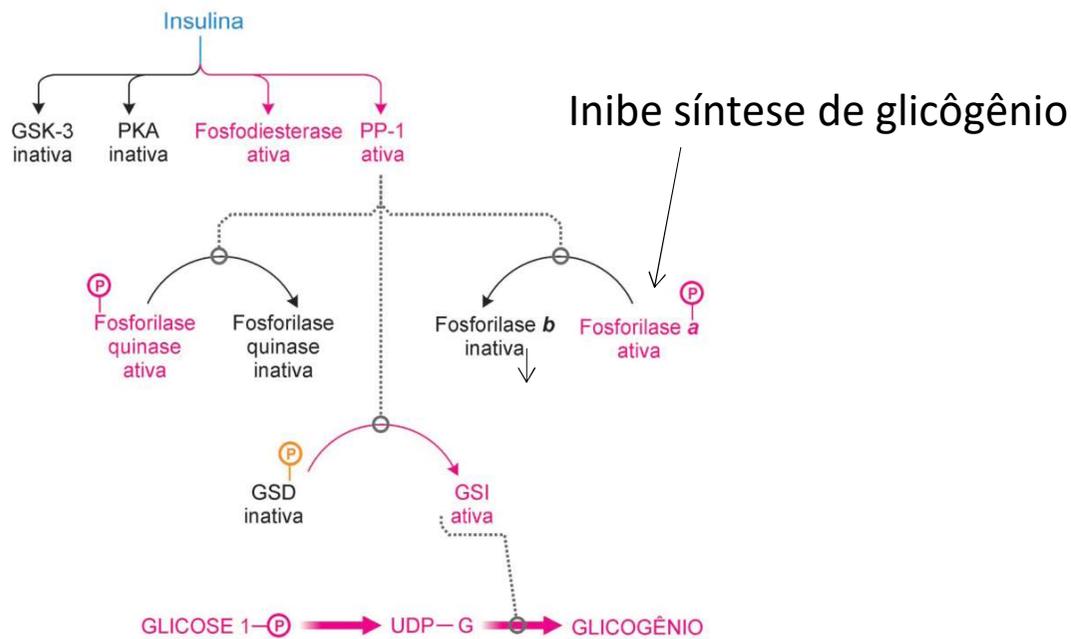
# Glicogênio no músculo: regulação da quebra





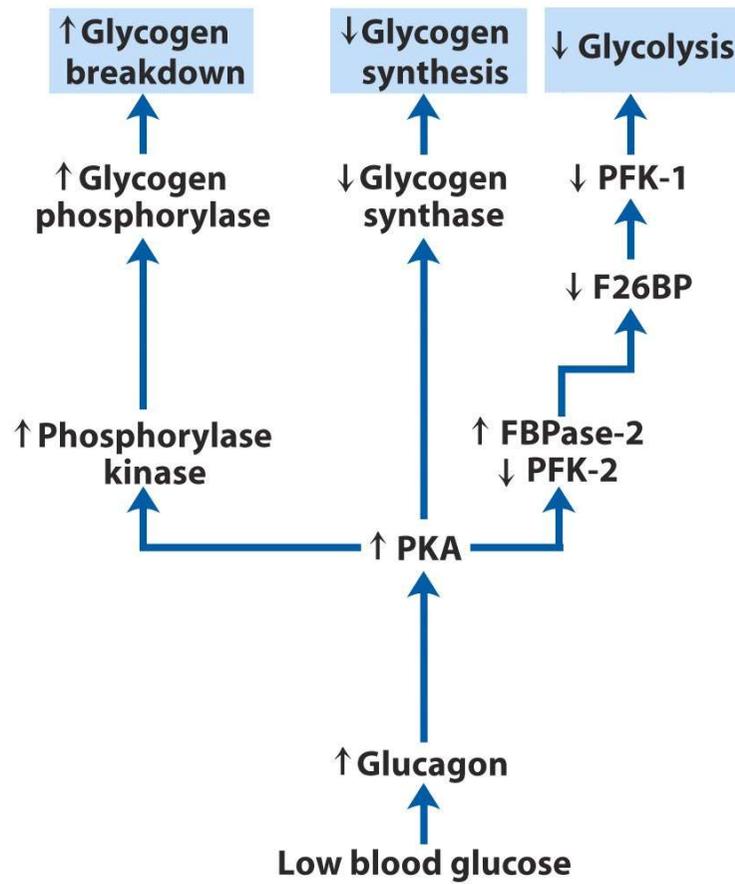
# Glicogênio no fígado

- A importância da epinefrina na regulação da quebra do glicogênio é menor
- O glucagon é o grande regulador da quebra do glicogênio
- Glicose torna a fosforilase a mais sensível à PP1, favorecendo a síntese de glicogênio



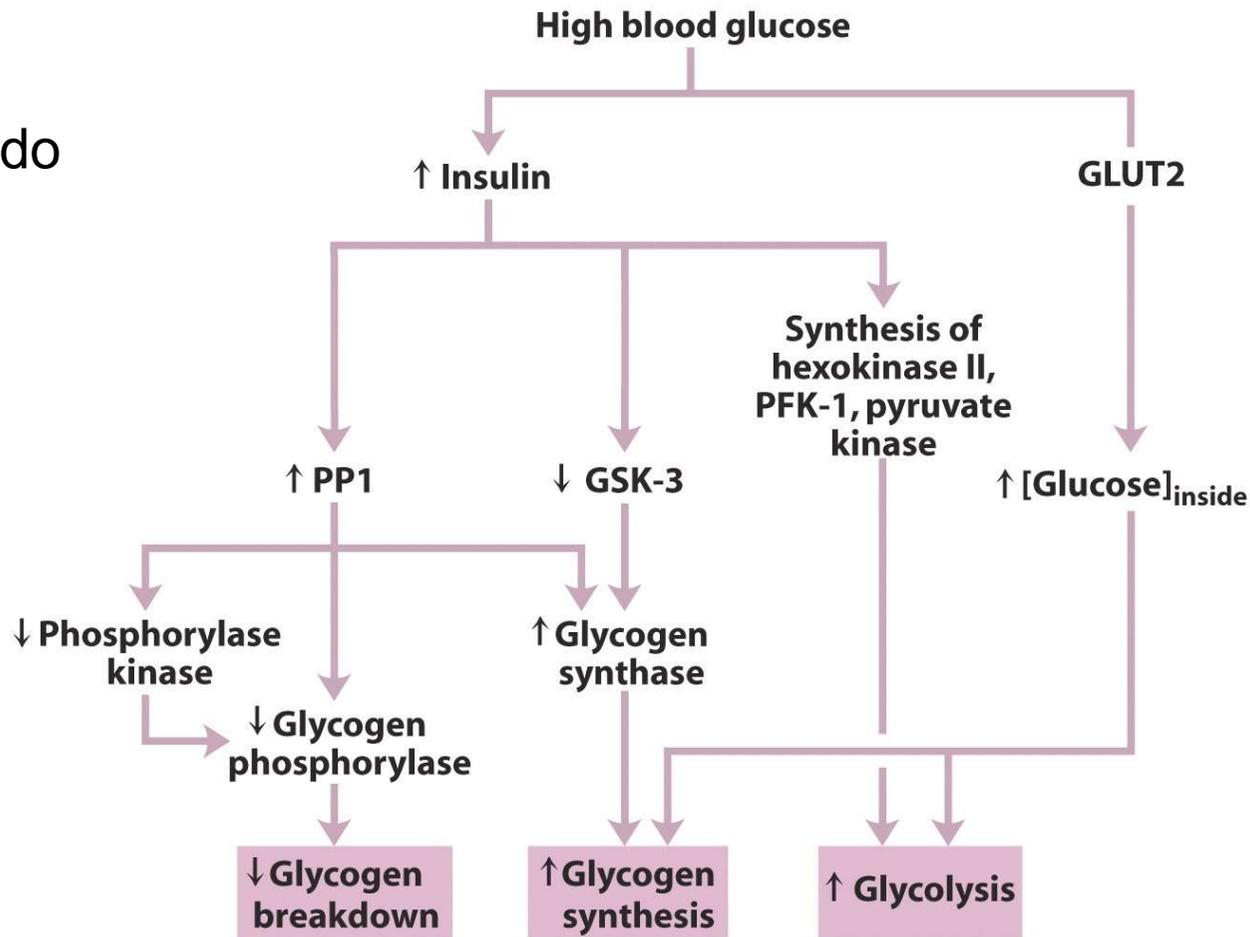
# Regulação do Metabolismo: baixa glicemia

Fígado

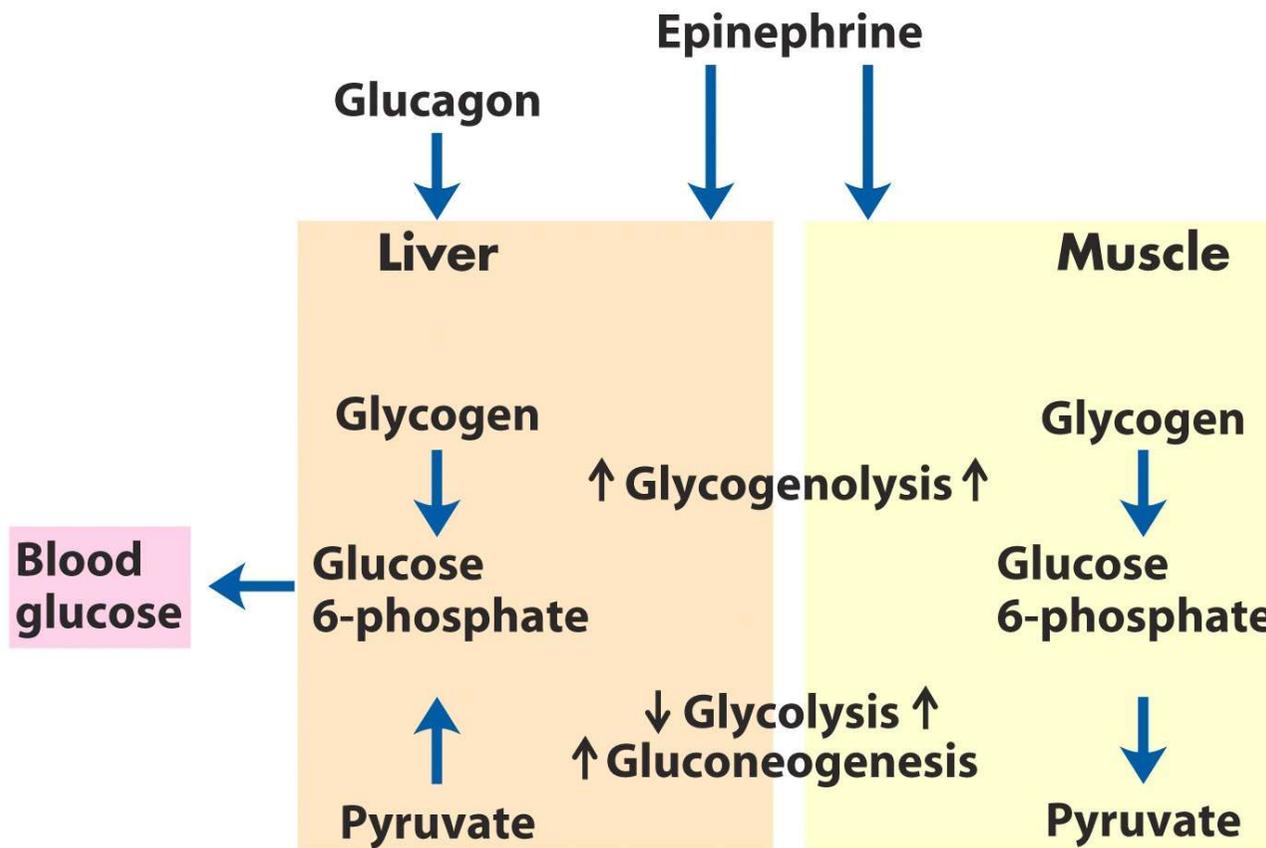


# Regulação do Metabolismo: alta glicemia

Fígado



# Regulação do Metabolismo de Glicogênio + Glicose



Fígado: glucagon e adrenalina promovem liberação de glicose  
Músculo: adrenalina promove glicólise e síntese de ATP