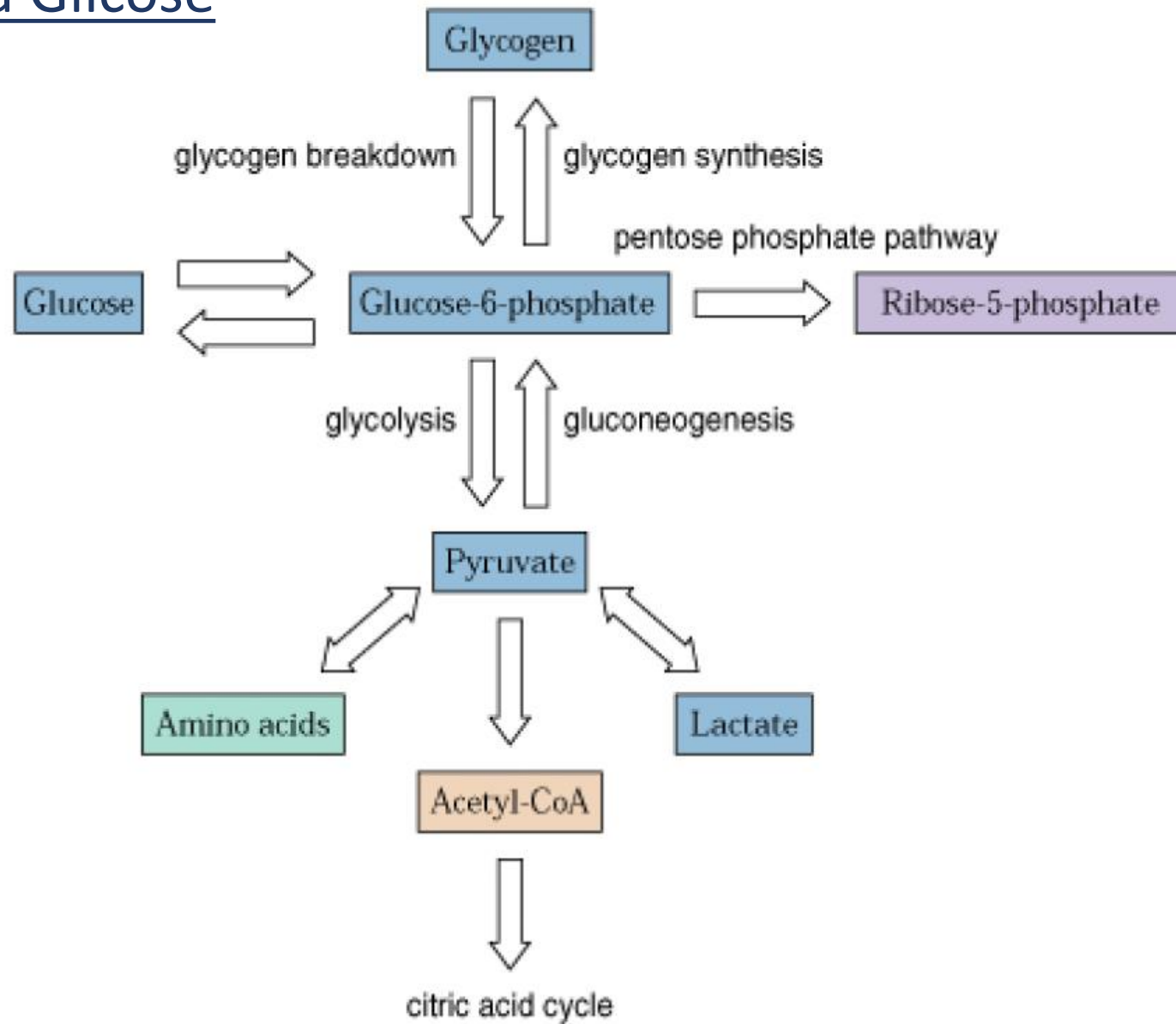


Gliconeogênese

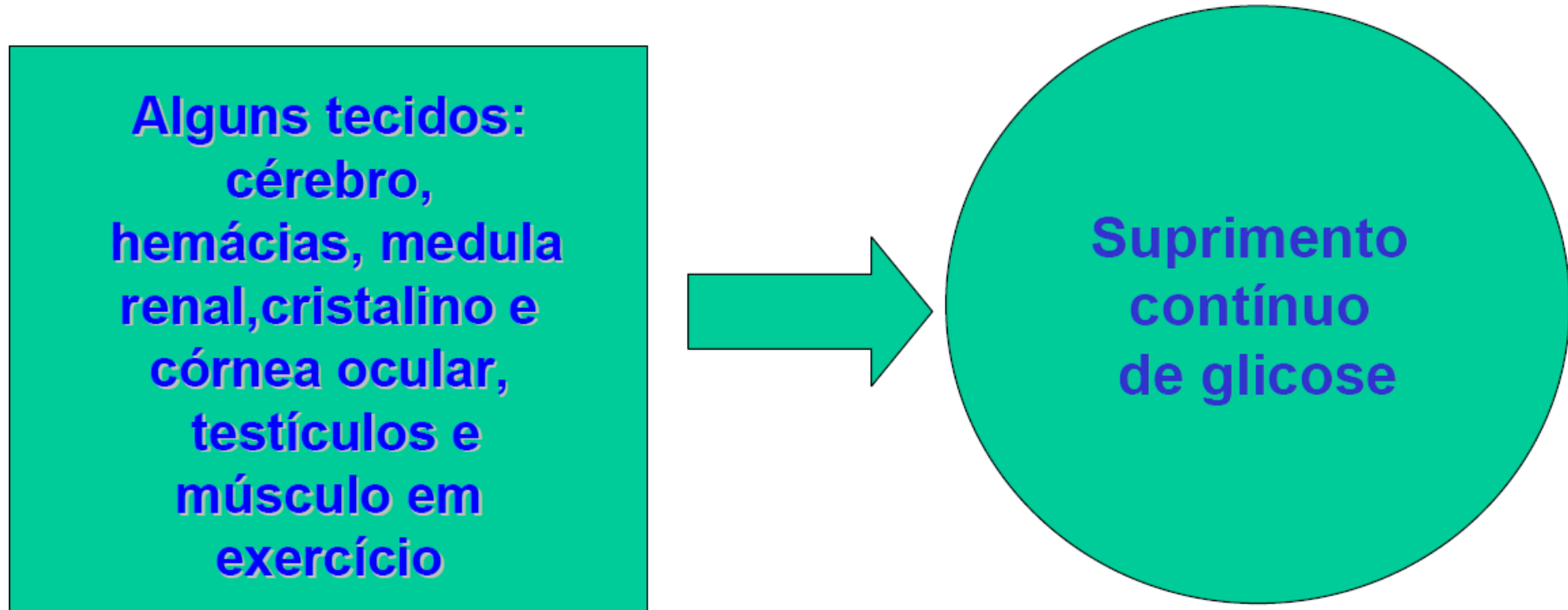
Prof. Ana Paula Jacobus

Metabolismo da Glicose



Gliconeogênese

Via metabólica importante



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**

Gliconeogênese

Gliconeogênese é importante quando:

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

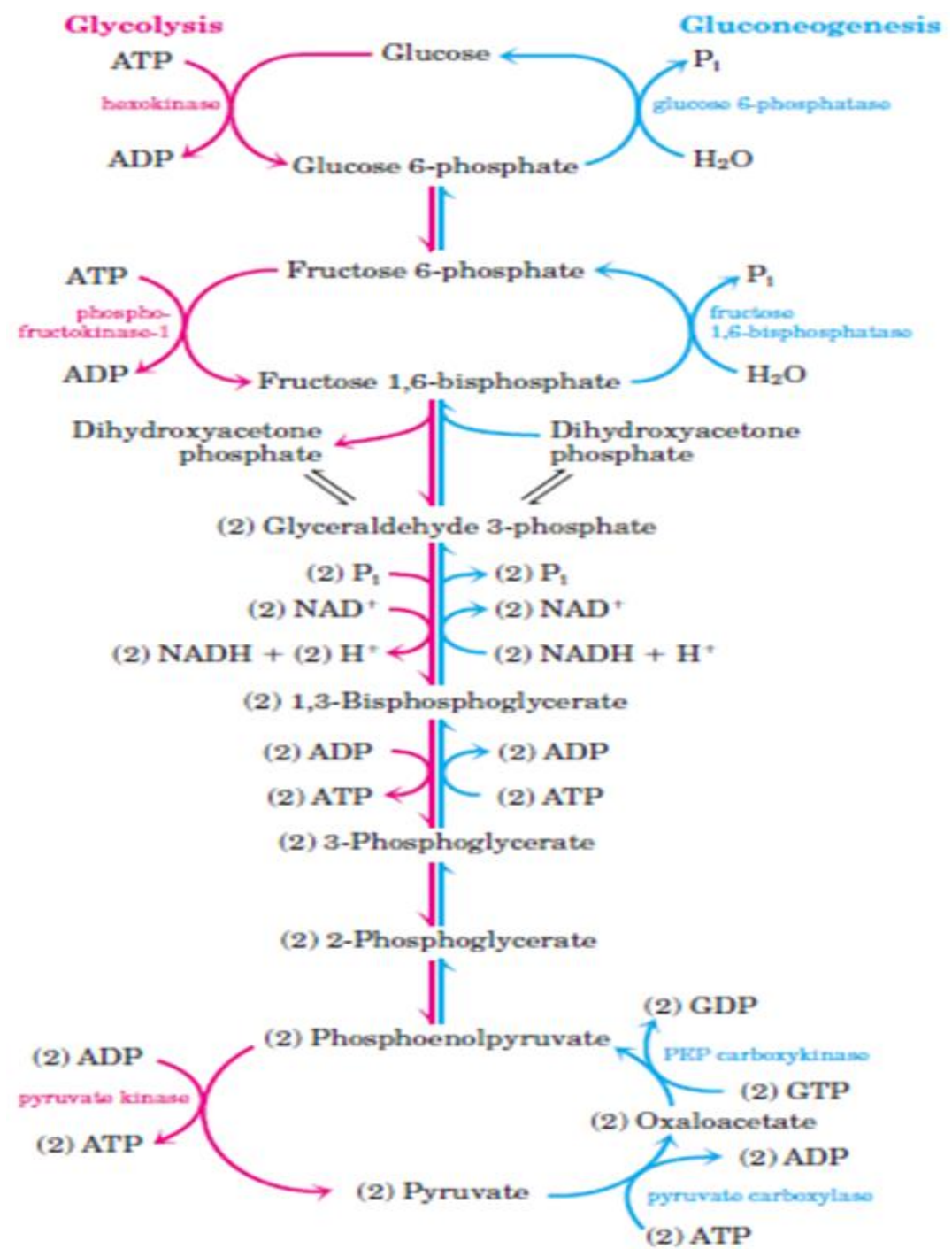
Gliconeogênese ocorre principalmente no fígado e em menor extensão nos rins.

- **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

Precusores não-glicídicos



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



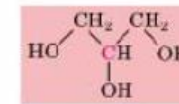
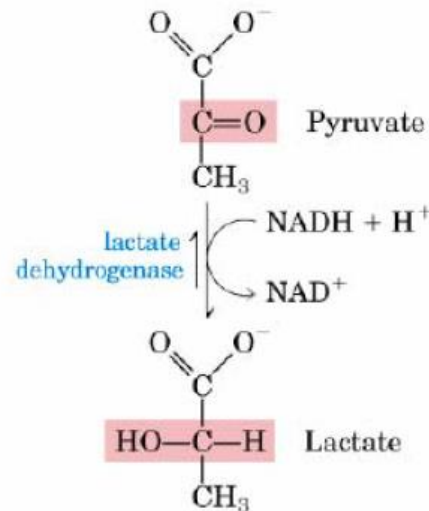
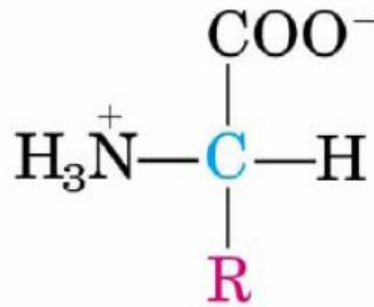
Formação de glicose a partir de precursores não-glicídicos

- Lactato;
- Glicerol;
- Aminoácidos.

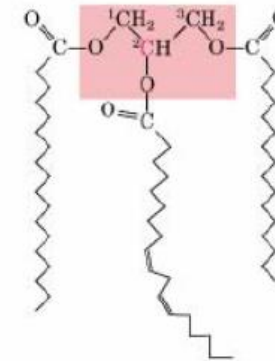
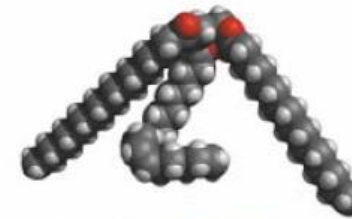
Gliconeogênese

Síntese de glicose a partir de compostos que **não são** carboidratos:

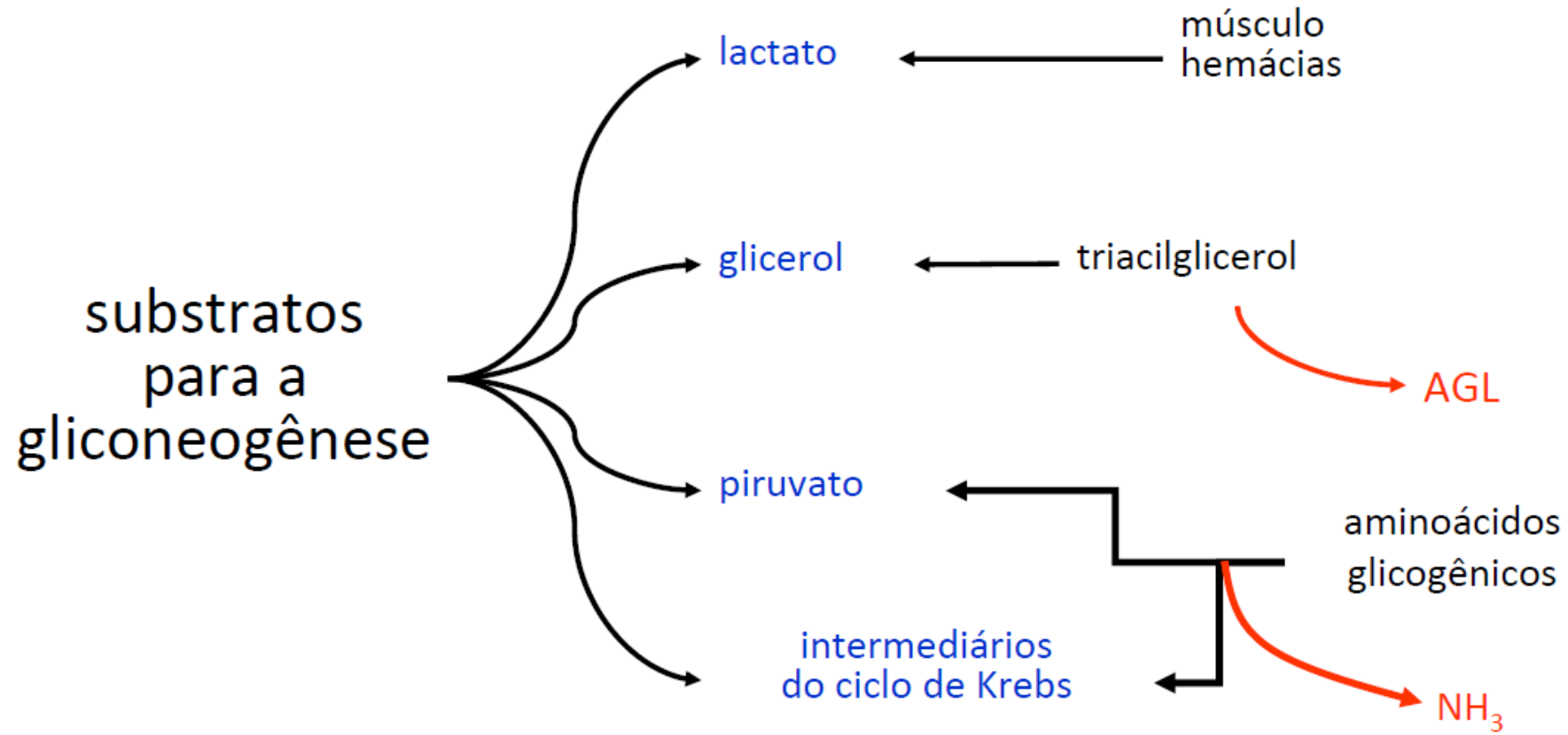
Aminoácidos, lactato e glicerol



Glycerol



Gliconeogênese



Gliconeogênese

→ Precusores de glicose em animais e plantas

→ Lactato

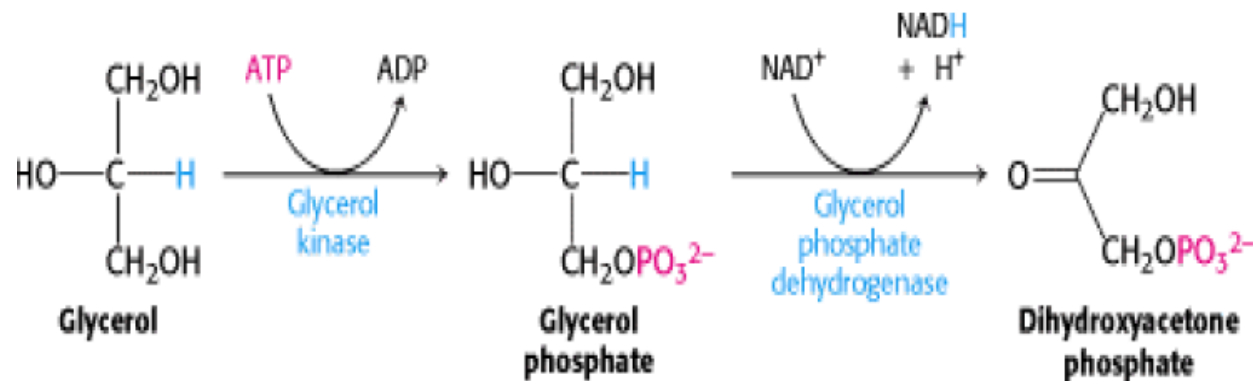
- Piruvato

→ Aminoácidos glicogênicos:

- Piruvato

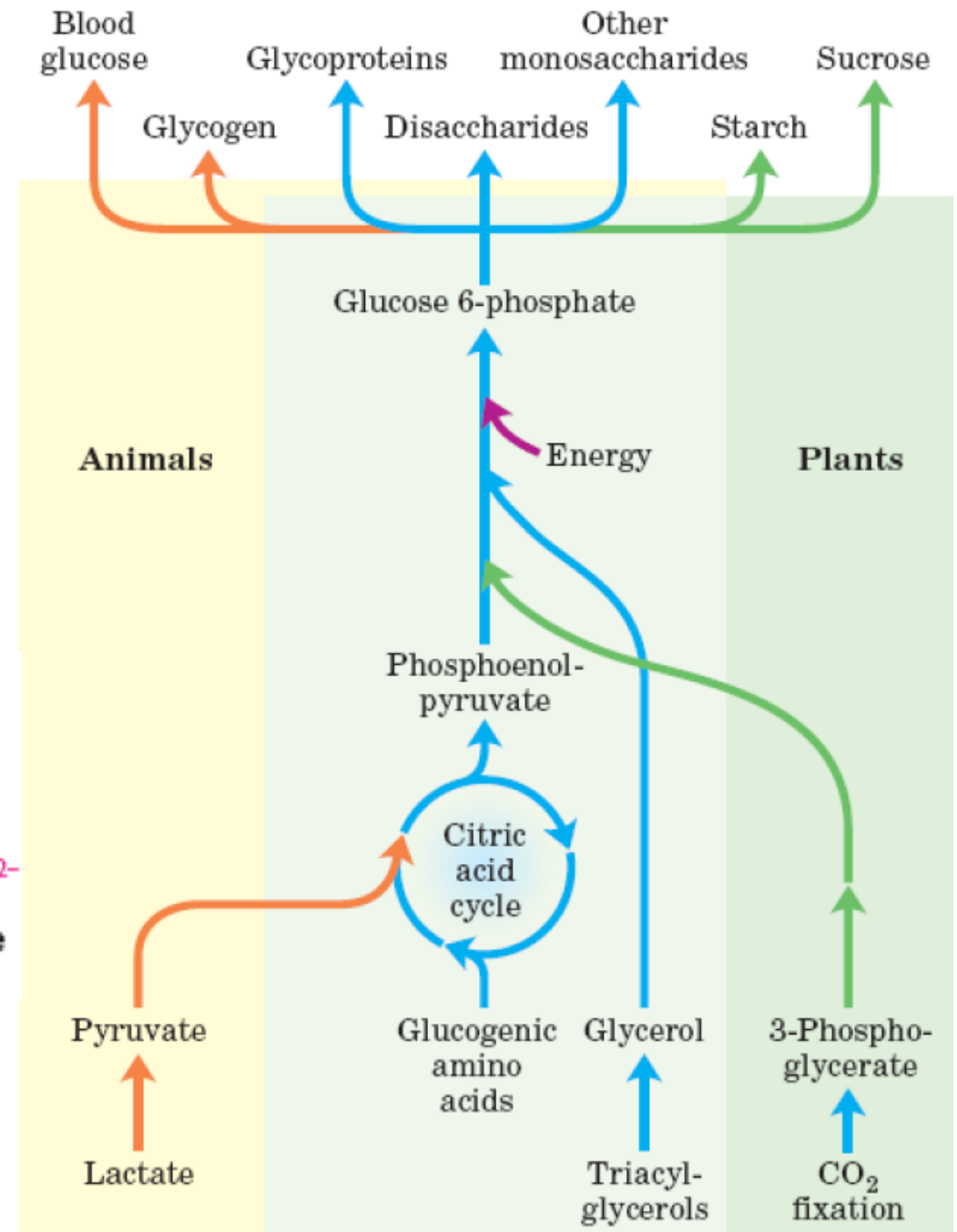
- Intermediários do ciclo de Krebs

→ Glicerol



→ Ácidos graxos e Aminoácidos cetogênicos

não SÃO precursores para Glicose



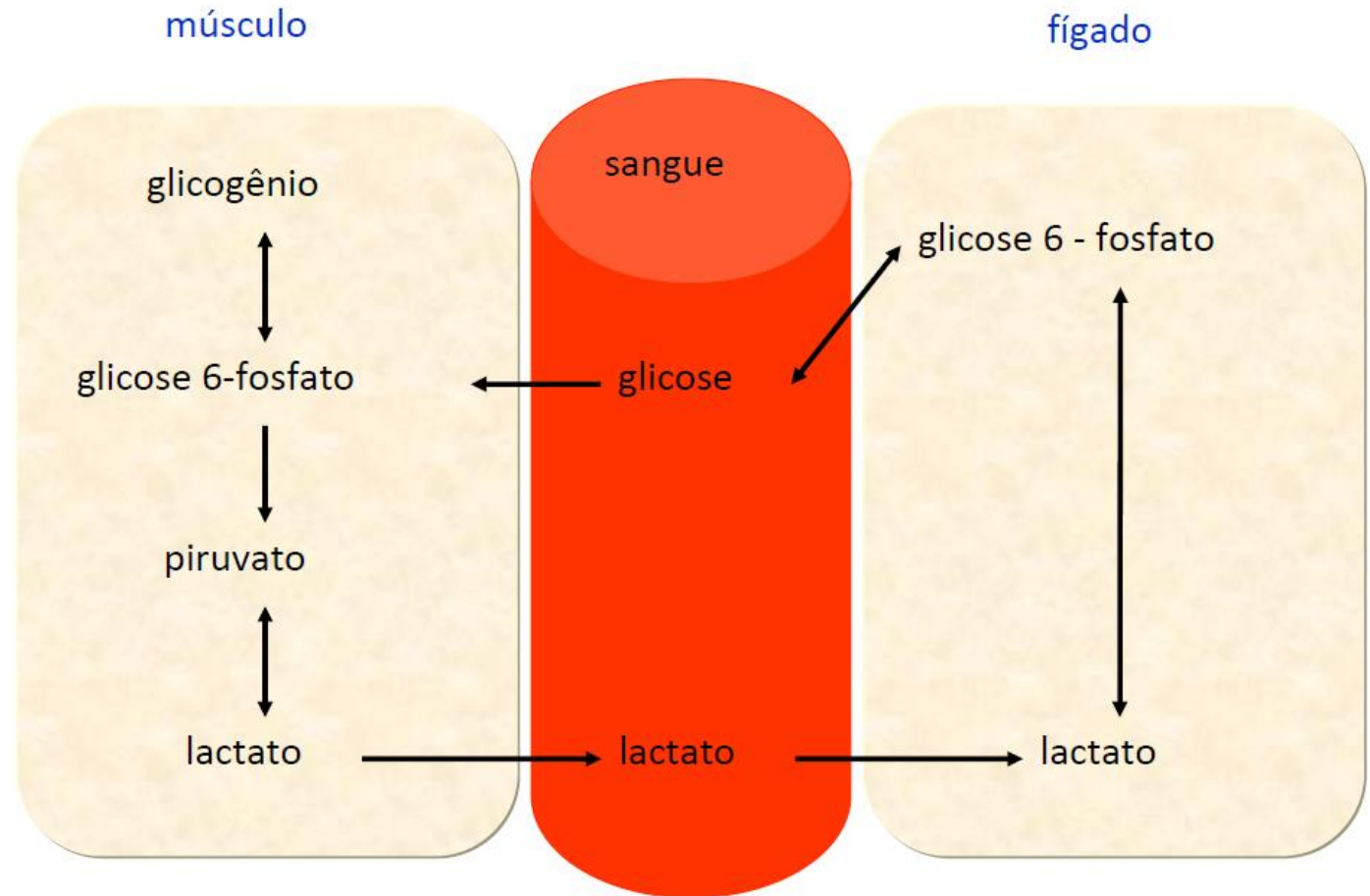
**Metabolismo anaeróbico –
Glicólise-no músculo e hemácias
produz LACTATO**

**LACTATO no Fígado –
Gliconeogênese–produz GLICOSE**

**ALANINA no Fígado –
Gliconeogênese–produz GLICOSE**

**Ciclo de Cori: Mantêm a
reciclagem de glicose a partir de
Lactato**

Gliconeogênese - ciclo de Cori



Aminoácidos precursores para a síntese de Glicose

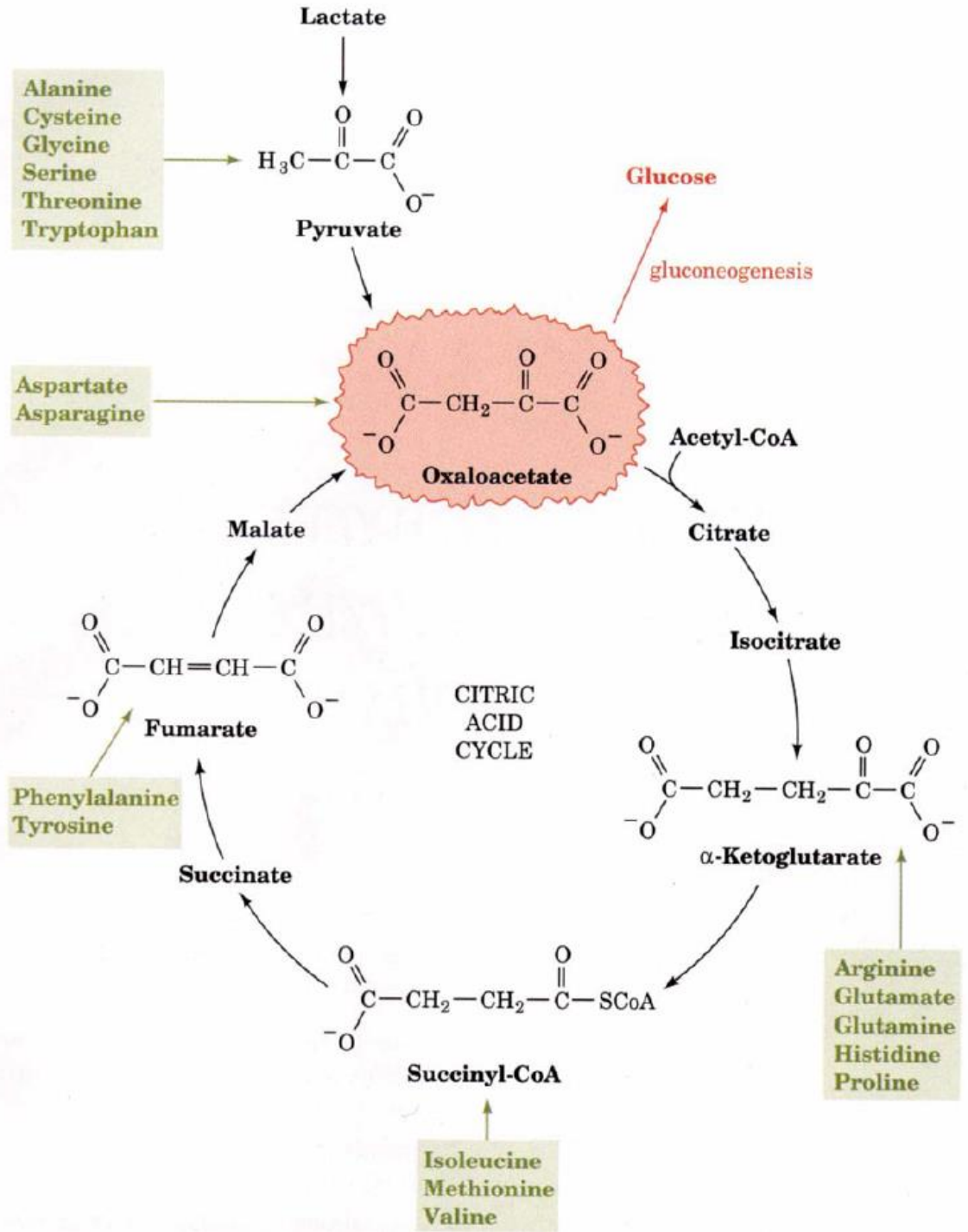
Aminoácidos “Glicogênicos”

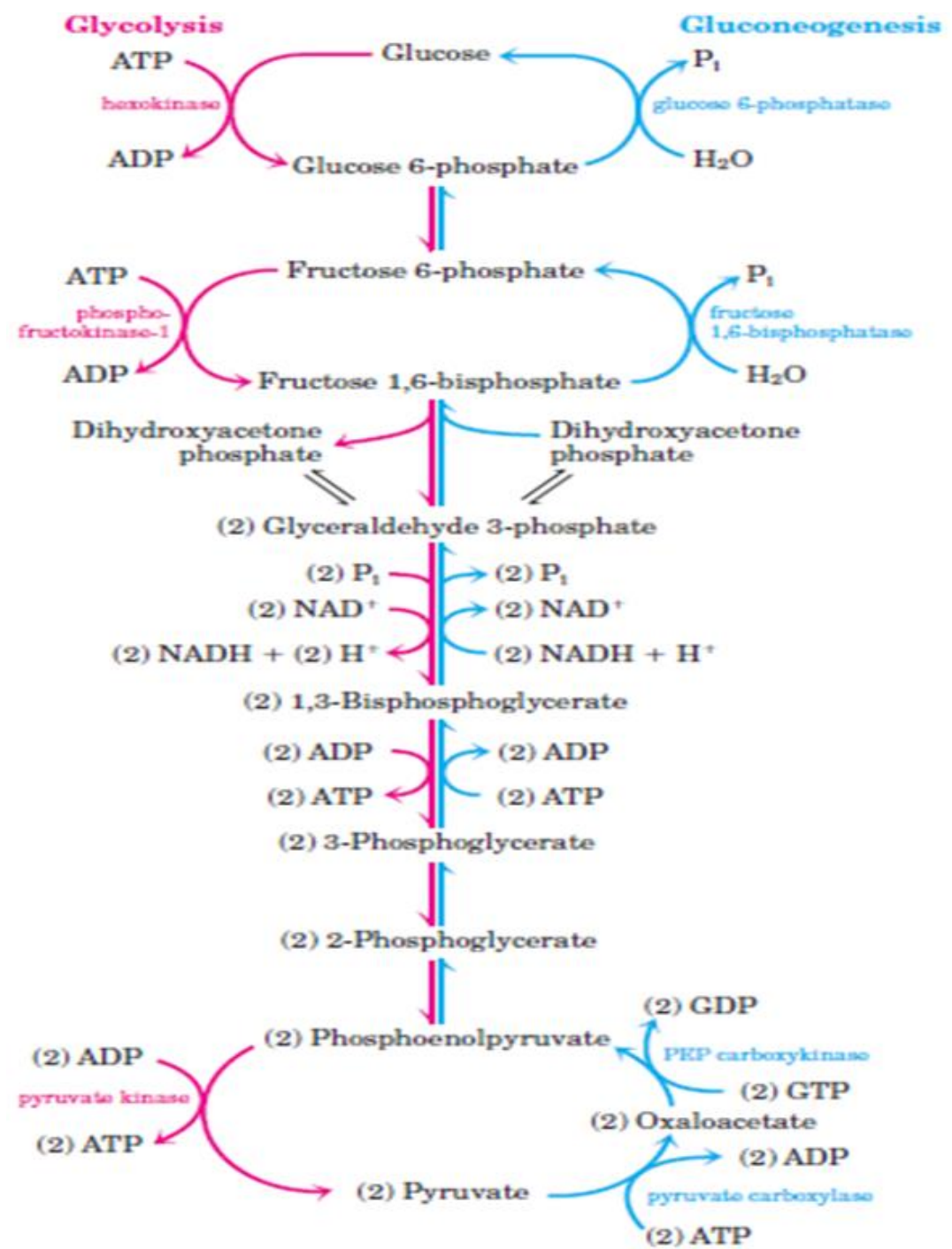
Os aminoácidos são desaminados na mitocôndria e dão origem a intermediários da via do ácido cítrico (Krebs) que são convertidos a Oxaloacetato.

TABLE 14-4 Glucogenic Amino Acids, Grouped by Site of Entry

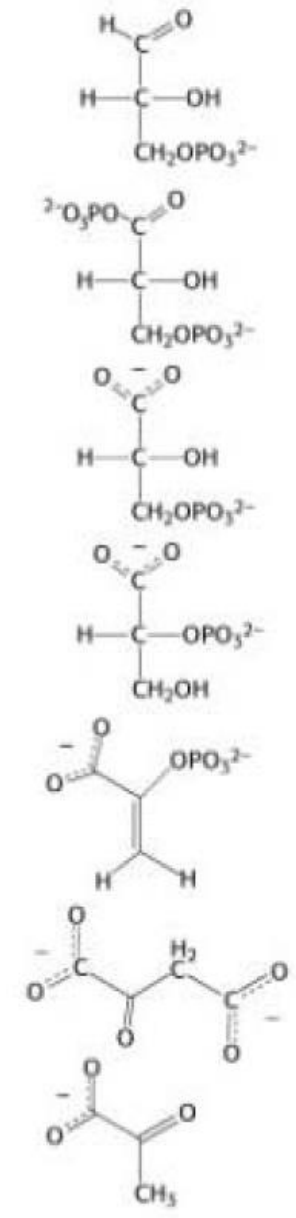
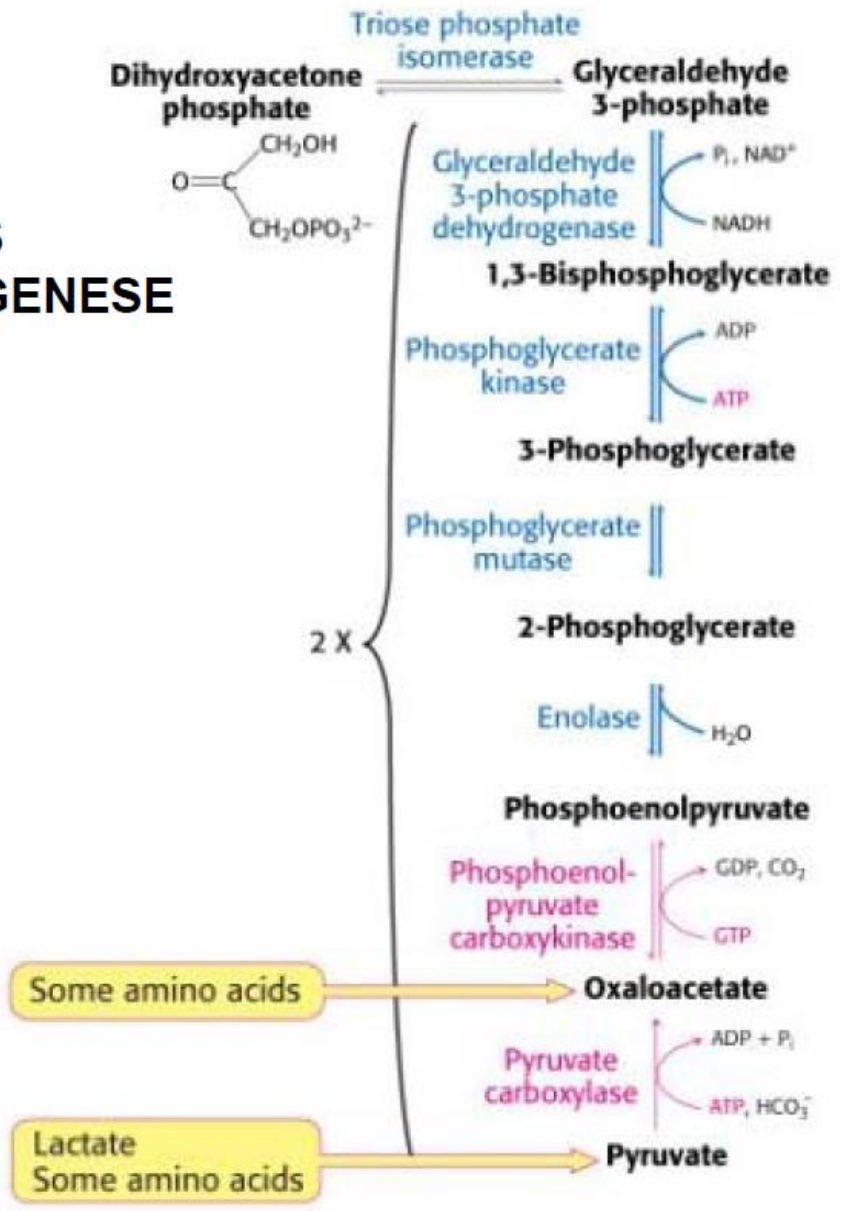
Pyruvate	Succinyl-CoA
Alanine	Isoleucine*
Cysteine	Methionine
Glycine	Threonine
Serine	Valine
Threonine	Fumarate
Tryptophan*	Phenylalanine*
α-Ketoglutarate	Tyrosine*
Arginine	Oxaloacetate
Glutamate	Asparagine
Glutamine	Aspartate
Histidine	
Proline	

* **Aminoácidos também cetogênicos**

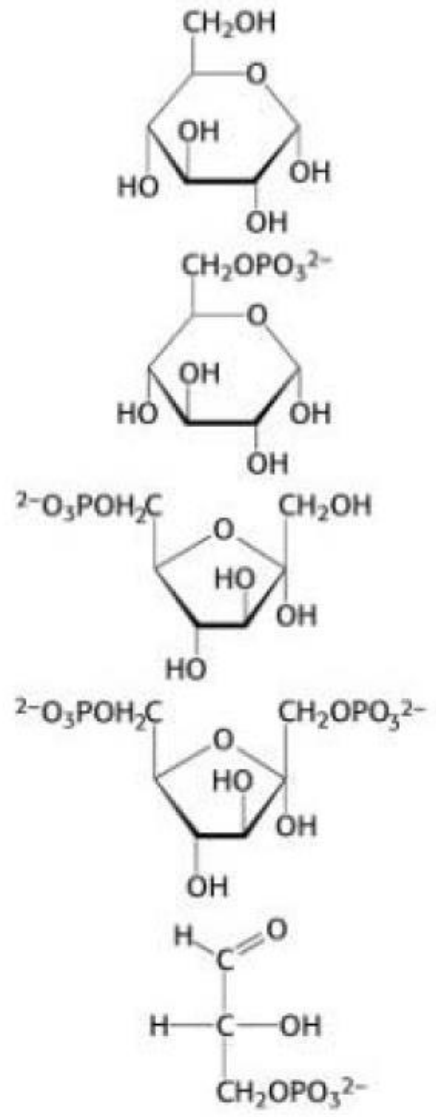
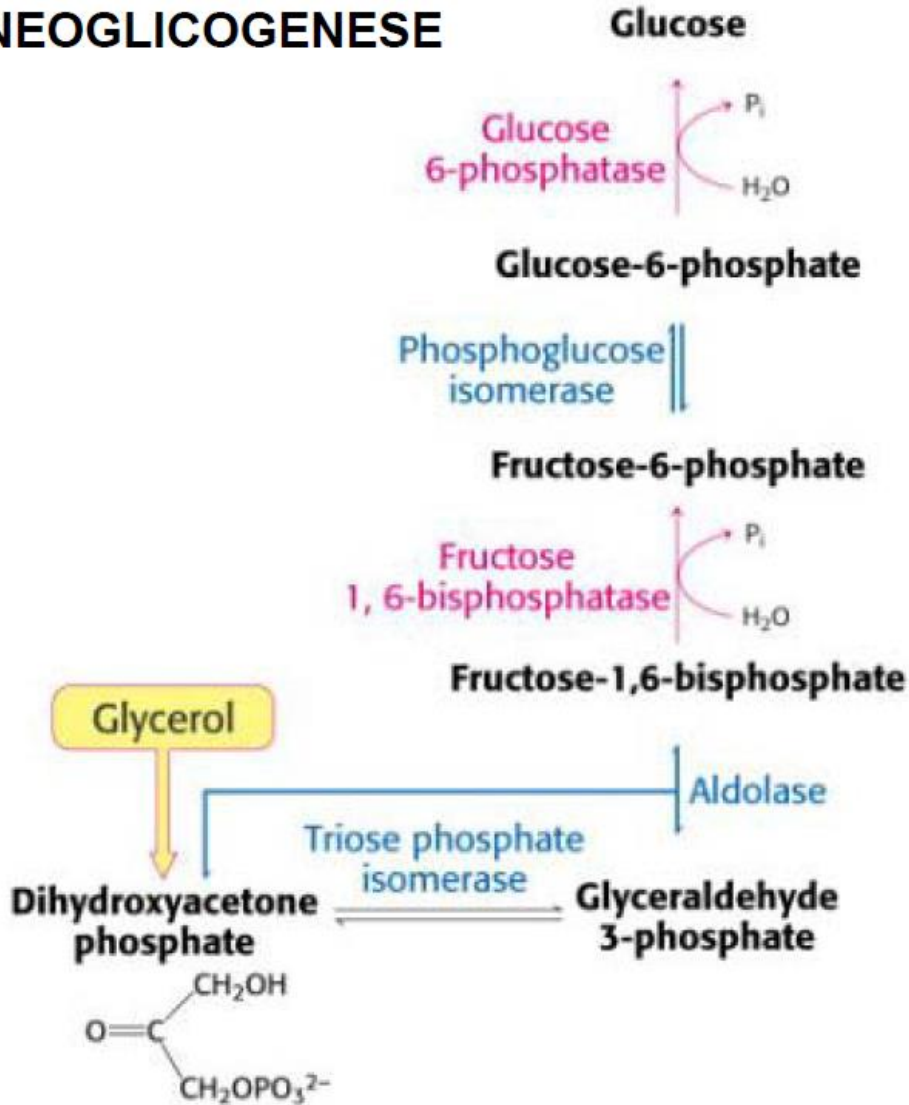




PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE



PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE



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

Gliconeogênese

- ✓ **A gliconeogênese e a glicólise não são vias idênticas correndo em direções opostas, embora compartilhem várias etapas, sete das 10 reações enzimáticas da gliconeogênese são o inverso das reações glicolíticas;**
- ✓ **No entanto, três reações da glicólise são essencialmente irreversíveis e não podem ser utilizadas na gliconeogênese**
- ✓ **Na gliconeogênese, as três etapas irreversíveis são contornadas por um grupo distinto de enzimas, catalisando as reações que são irreversíveis no sentido da síntese de glicose.**

Reações de Contorno da Gliconeogênese :



A primeira reação de contorno da gliconeogênese é a conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato (PEP). Esta reação não pode ocorrer por uma simples inversão da reação da piruvato-cinase da glicólise;

1. Conversão de Piruvato em Fosfoenolpiruvato (PEP):

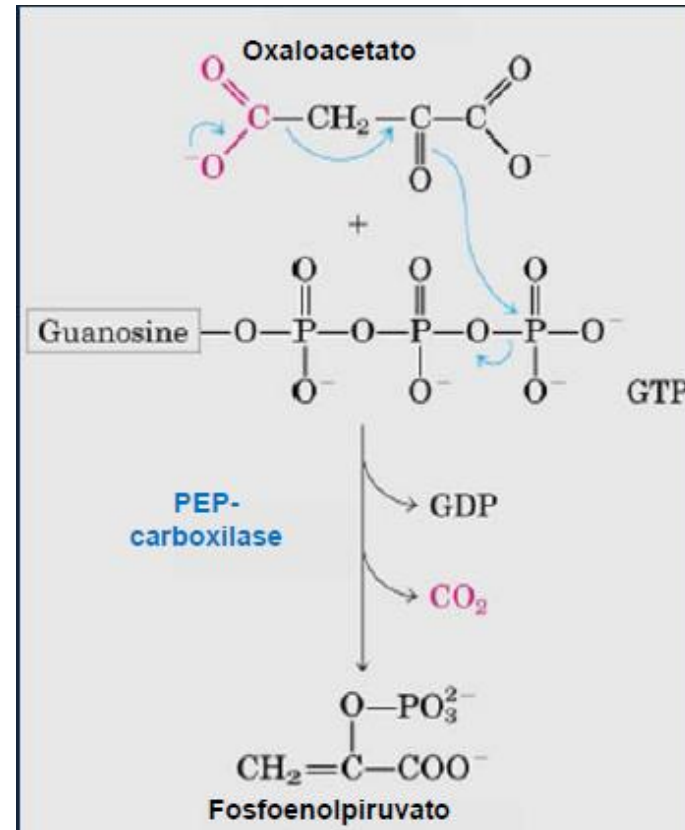


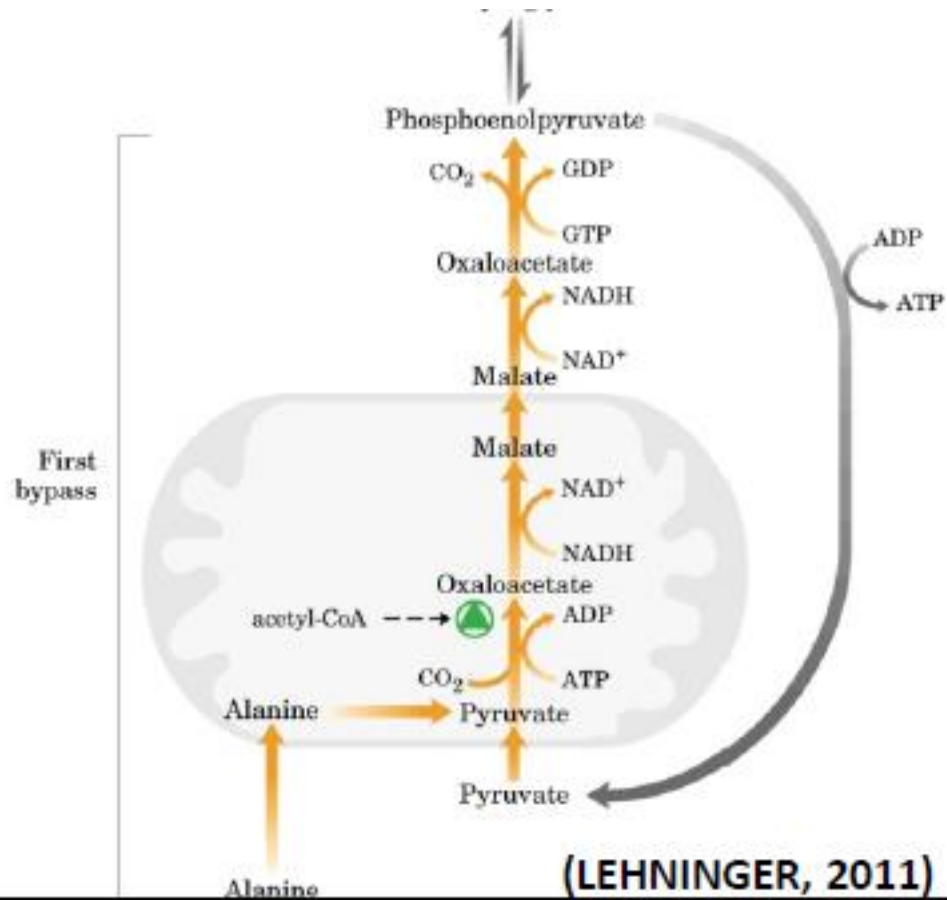
A fosforilção do piruvato é alcançada por uma sequência de reações de desvio que, em eucariotos, requer enzimas existentes tanto no citosol como nas mitocôndrias;

1. Conversão de Piruvato em Fosfoenolpiruvato (PEP):

A piruvato-carboxilase é a primeira enzima de regulação na via gliconeogênica;

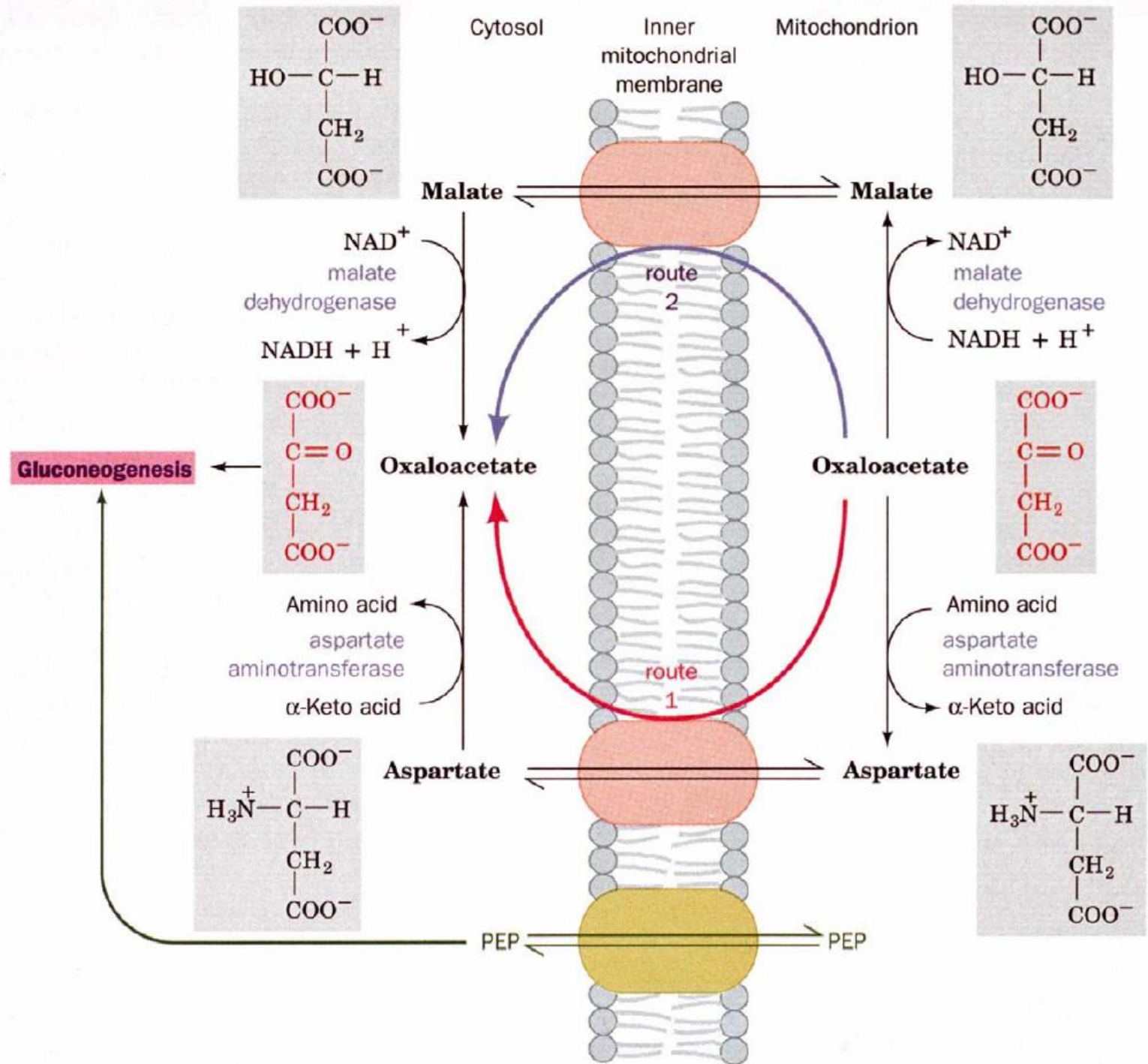
No citosol, oxaloacetato é convertido a fosfoenolpiruvato pela PEP-carboxilase





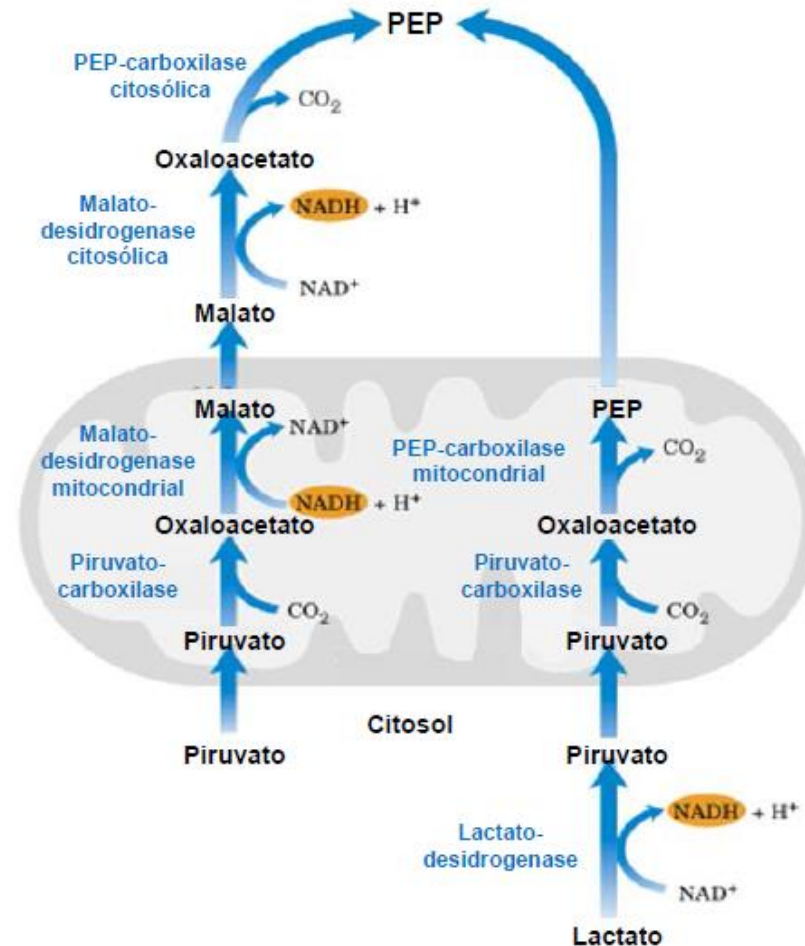
1. Conversão de Piruvato em Fosfoenolpiruvato (PEP) :

Como a membrana mitocondrial não tem transportador para o oxaloacetato, antes de ser exportado para o citosol o oxaloacetato formado a partir do piruvato deve ser reduzido a malato pela malato-desidrogenase mitocondrial, com o consumo de NADH;



1. Conversão de Piruvato em Fosfoenolpiruvato (PEP) :

◆ A conversão de lactato em piruvato no citosol de hepatócitos gera NADH:

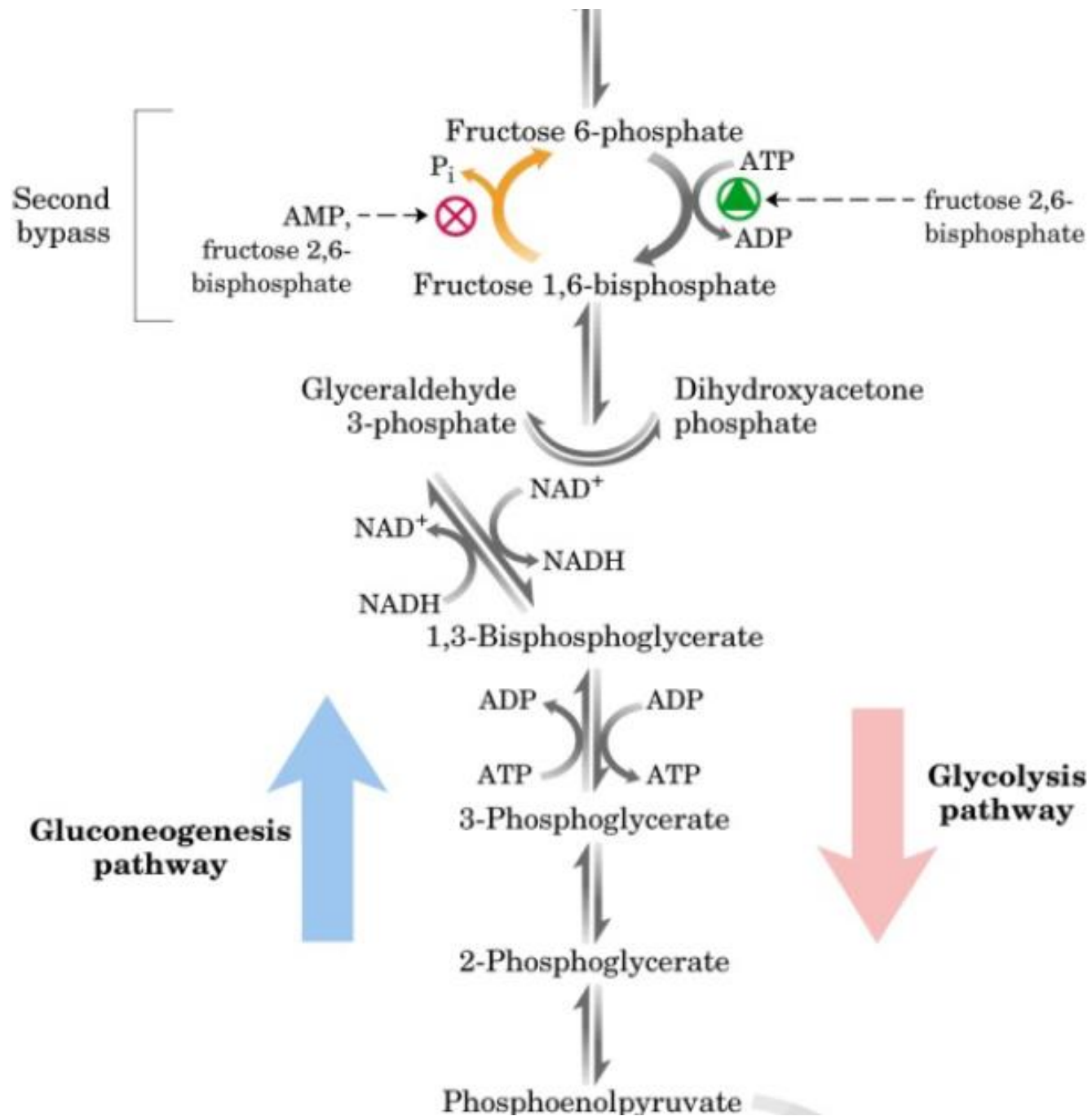


Uma segunda possibilidade para a conversão de piruvato em PEP predomina quando o lactato é o precursor glicogênico; Esta via faz uso do lactato produzido pela glicólise nos eritrócitos ou no músculo em anaerobiose.

2. Conversão de Frutose-1,6-bifosfato a Frutose-6-fosfato:

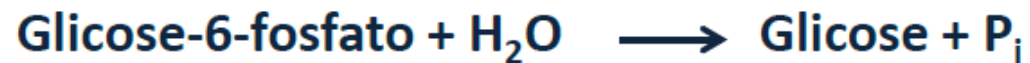
- ◆ Segunda reação glicolítica que não pode participar da gliconeogênese é a fosforilação da frutose-6-fosfato pela PFK-1;
- ◆ Como essa reação é irreversível em células intactas, a geração de frutose-6-fosfato a partir de frutose-1,6-bifosfato é catalisada por uma enzima diferente, dependente de Mg^{2+} , a frutose-1,6-bifosfatase (FBPase-1), que promove a hidrólise essencialmente irreversível do fosfato em C-1:





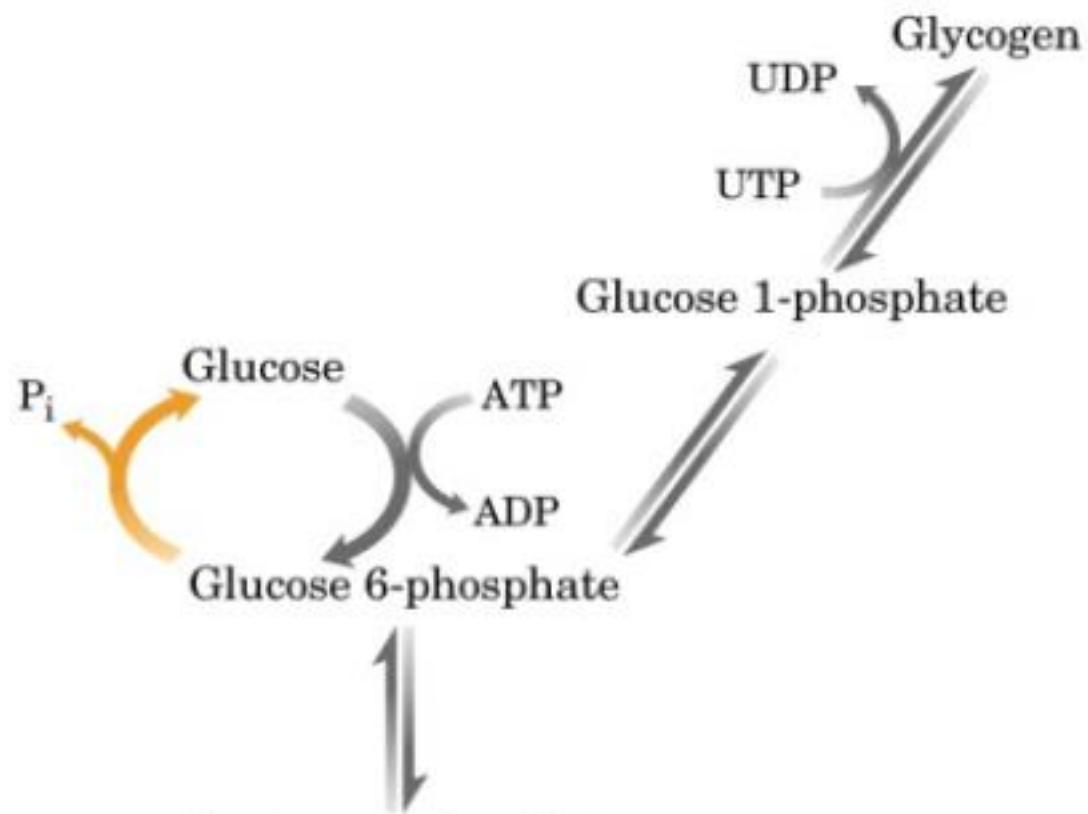
3. Conversão de Glicose-6-fosfato em Glicose:

- ◆ O terceiro contorno é a reação final da gliconeogênese, a desfosforilação, da glicose-6-fosfato para formar glicose;
- ◆ A reação catalisada pela glicose-6-fosfatase não requer síntese de APT, sendo a hidrólise simples de uma ligação éster fosfato:

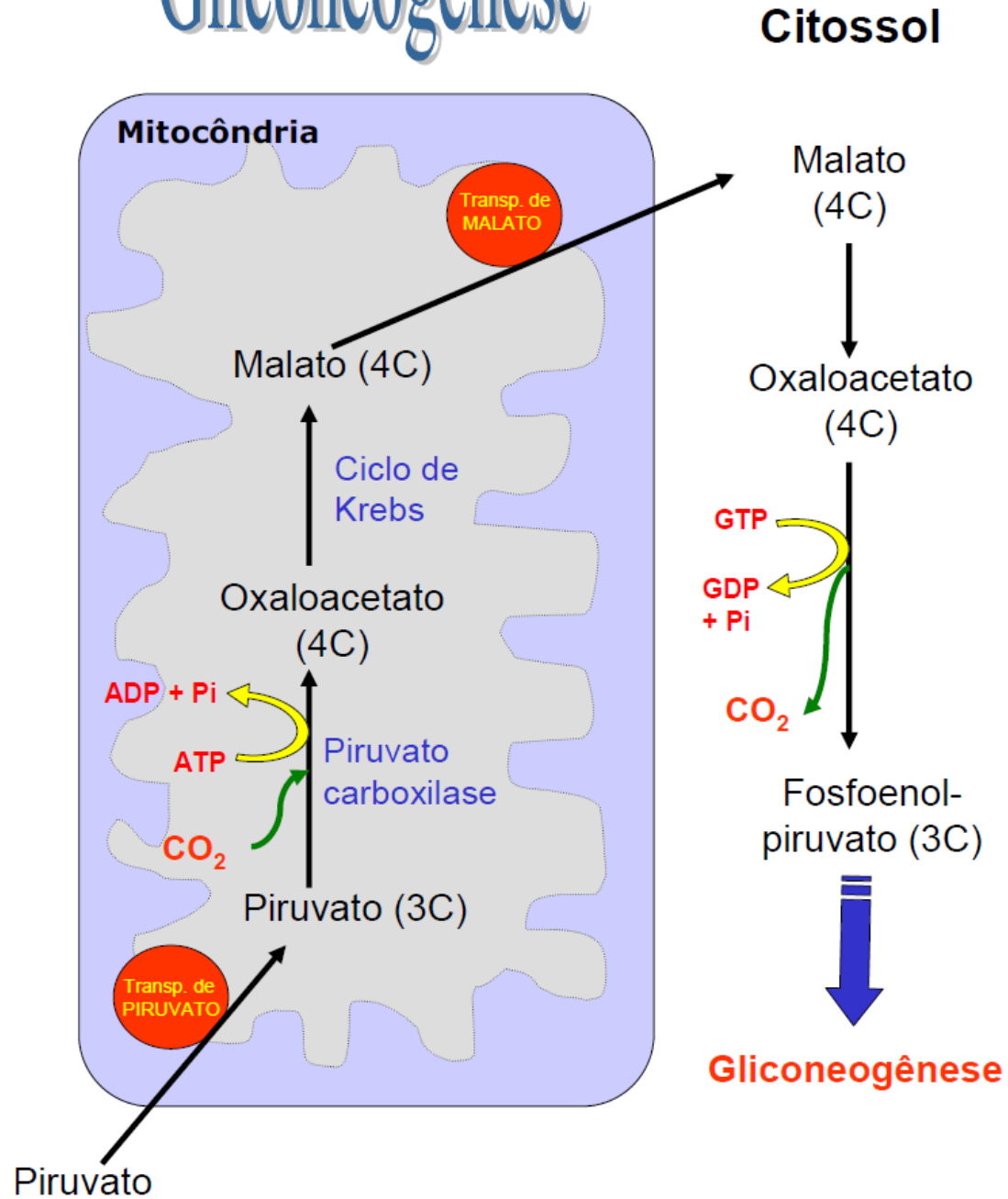


- ◆ A glicose produzida pela gliconeogênese no fígado, nos rins ou ingerida na dieta é entregue a esses outros tecidos, inclusive o cérebro e os músculos, pela corrente sanguínea.

Third
bypass



Gliconeogênese



Glicólise e Gliconeogênese

São reciprocamente reguladas

→ Em Condições normais, uma via está relativamente inativa enquanto a outra está ativa.

-Se ambas as vias estiverem ativas → consumo de 4 ATP por ciclo de reação

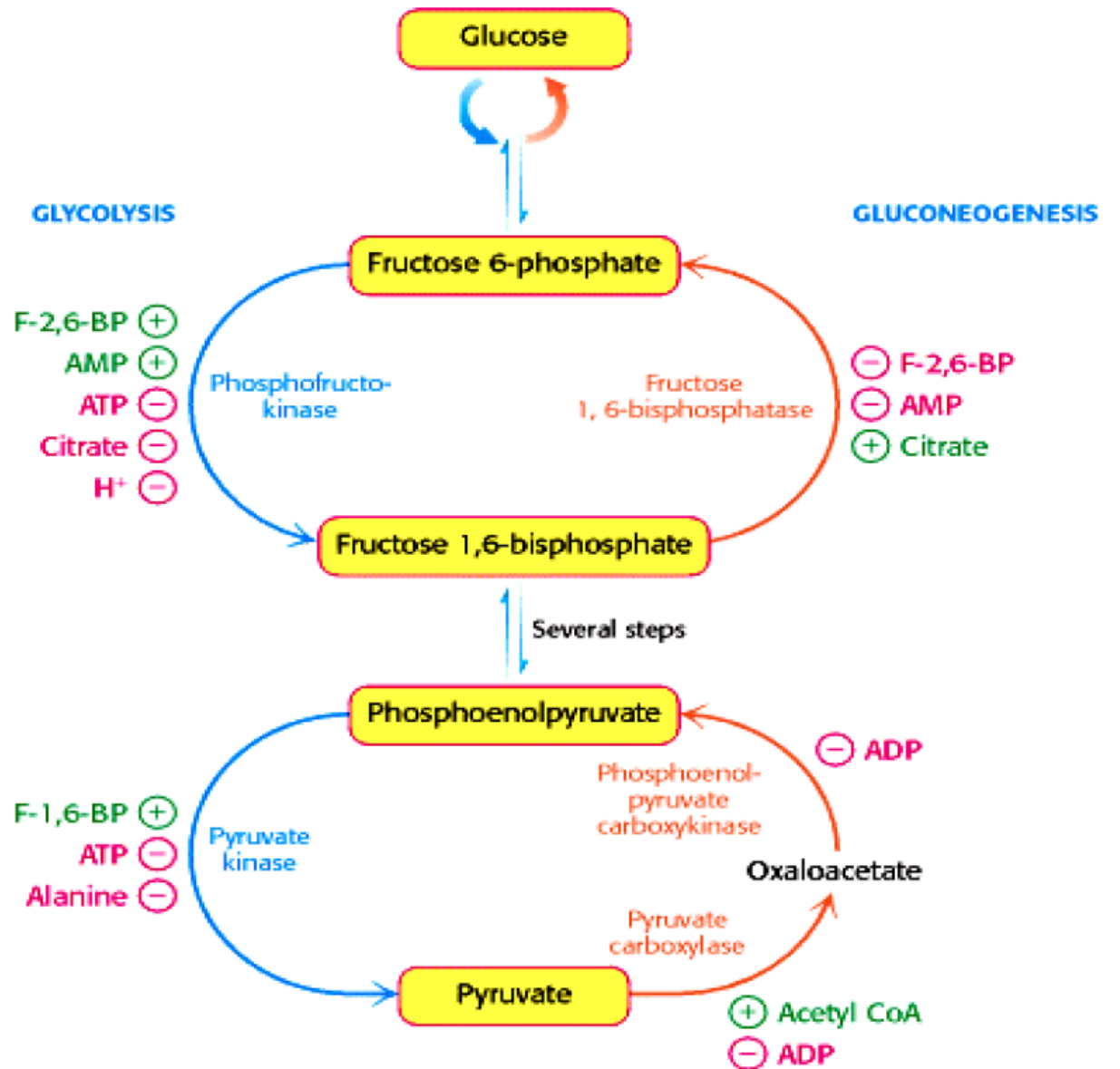
-Ambas as vias são Exergônicas

Se a Carga Energética é:

Baixa → Glicólise

Alta → Gliconeogênese

Depende da presença de Glicose, ATP/AMP e blocos de construção



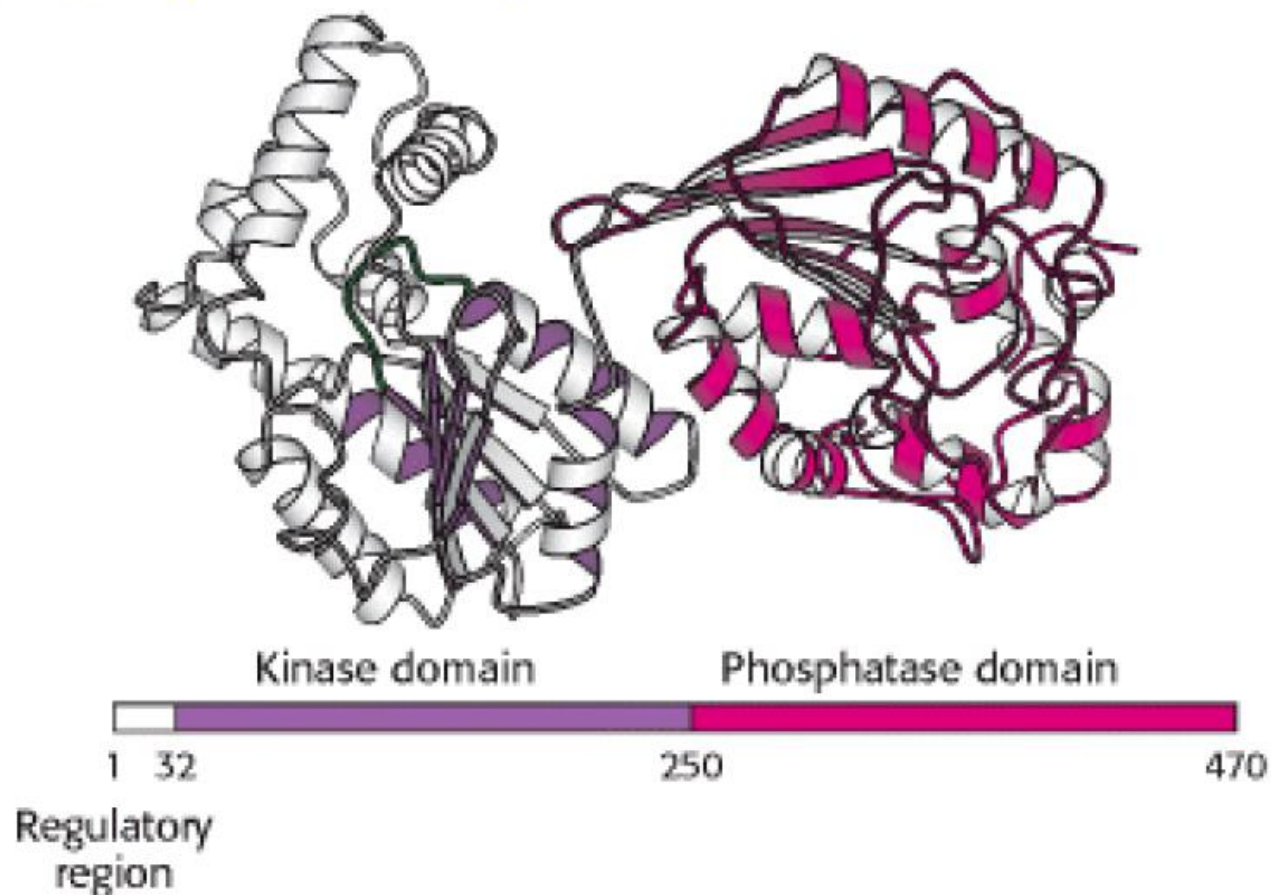
→ **FOSFOFRUTOQUINASE-2 e FRUTOSE BISFOSFATASE-2**

- ENZIMA BIFUNCIONAL HEPÁTICA

- Atua com quinase sobre a Frutose 6-Fosfato → forma F-2,6-BP

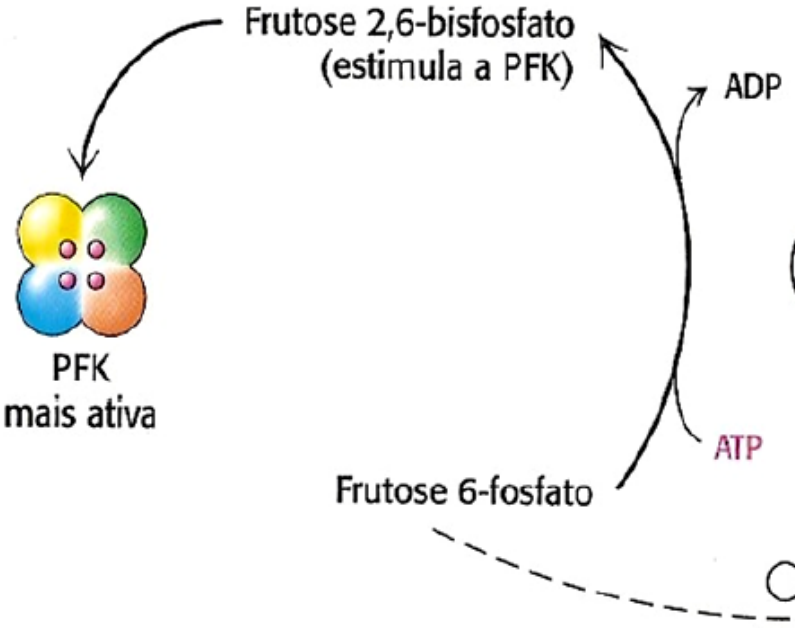
- Atua como fosfatase sobre a Frutose 2,6-bisfosfato → forma F-6-BP

→ Depende de regulação por modificação covalente no domínio N-terminal regulatório

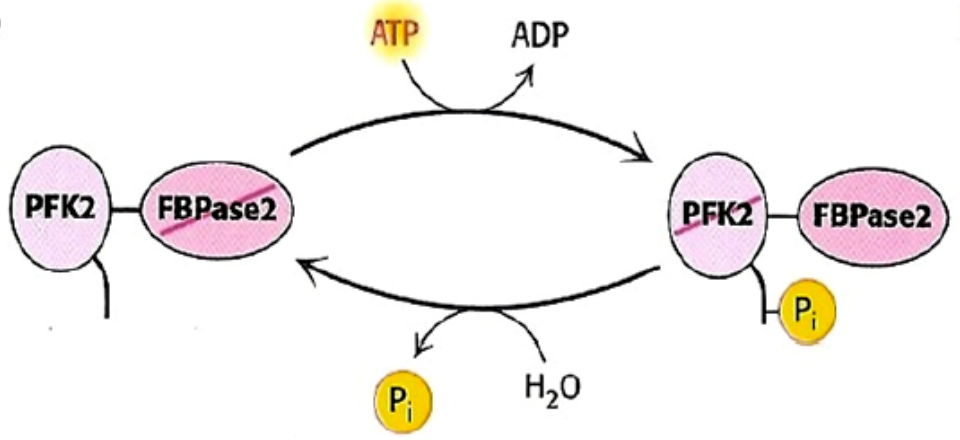


Glucagon estimula a PKA quando a glicose sangüínea é escassa. A FBPase 2 é ativada. A glicólise é inibida e a gliconeogênese, estimulada.

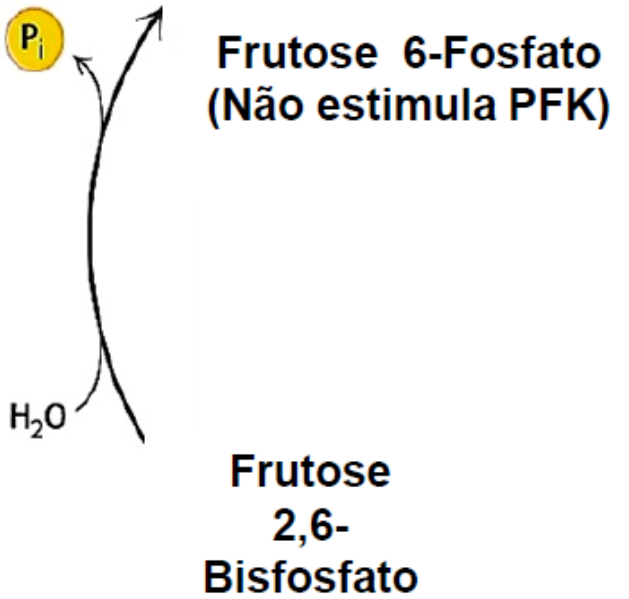
GLICOSE FARTA (Glicólise ativa)



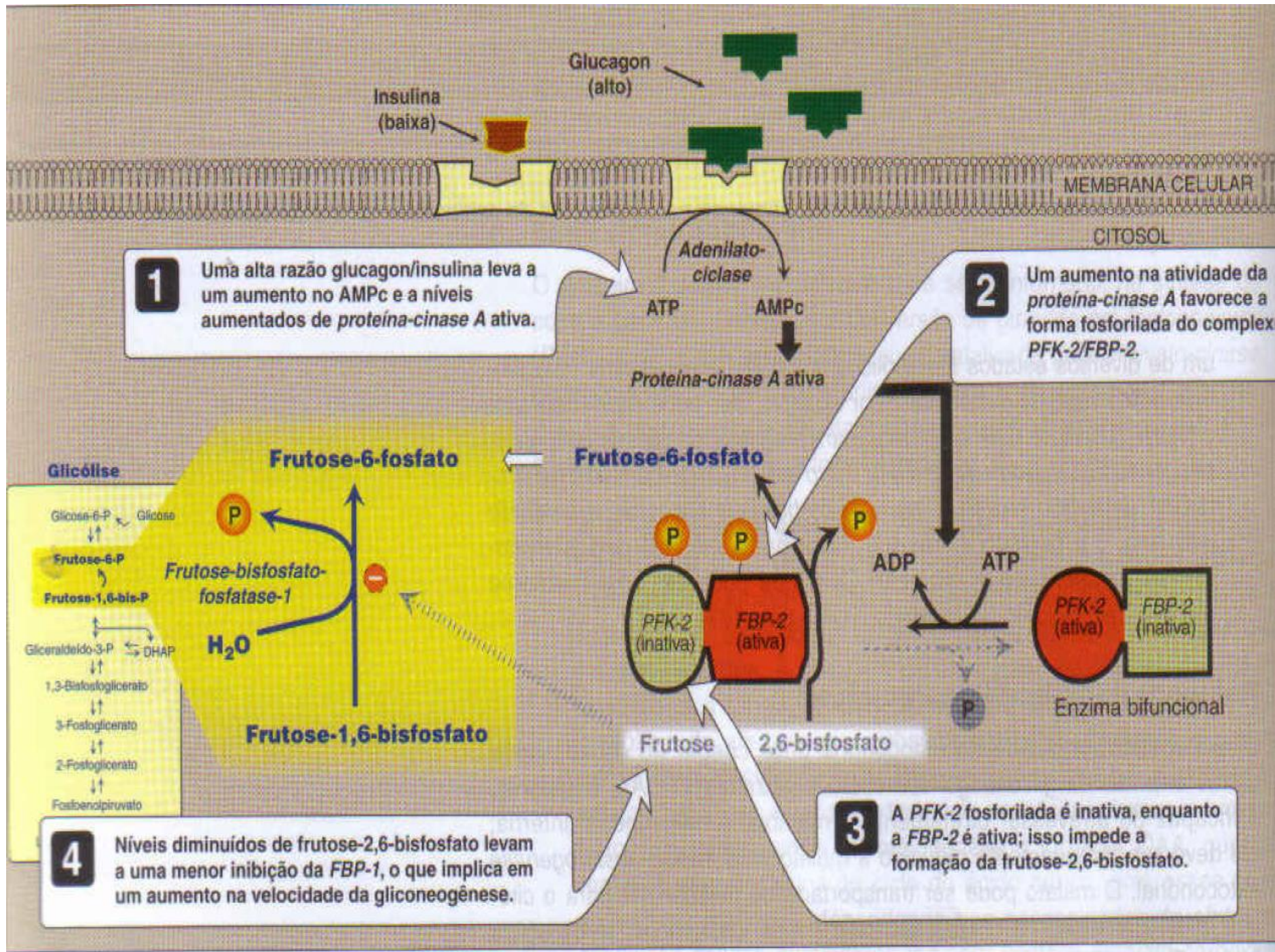
Proteína cinase A



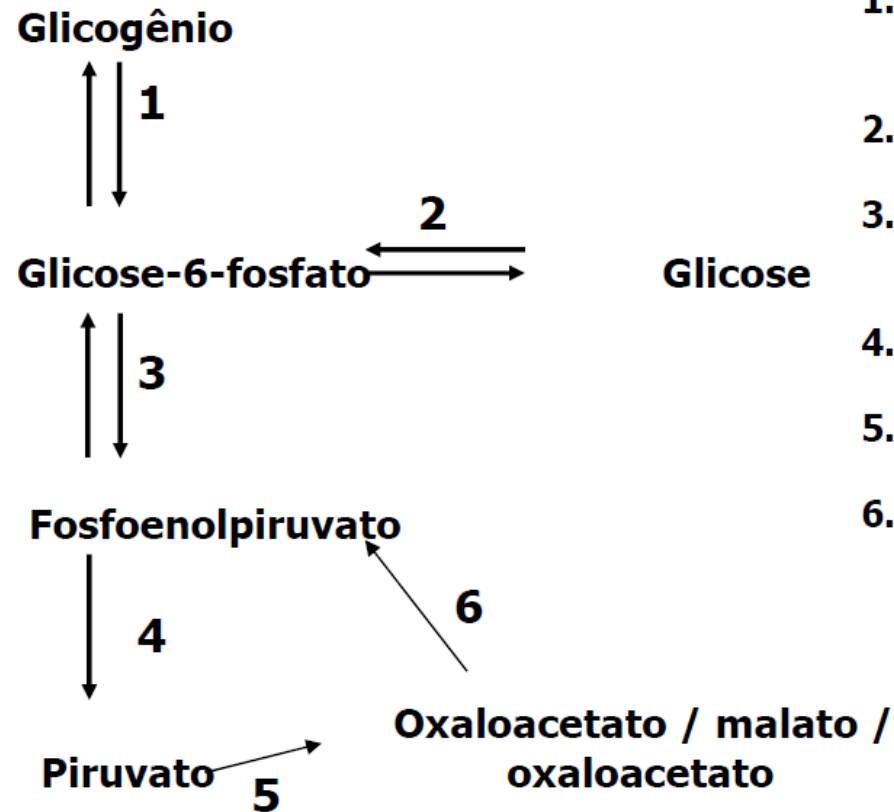
GLICOSE ESCASSA (Glicólise inativa)



Altos níveis de frutose 6-fosfato estimulam a fosfoproteína fosfatase. A PFK2 é ativada. A glicólise é estimulada e a gliconeogênese, inibida.



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

Cooperação numa arrancada muscular

