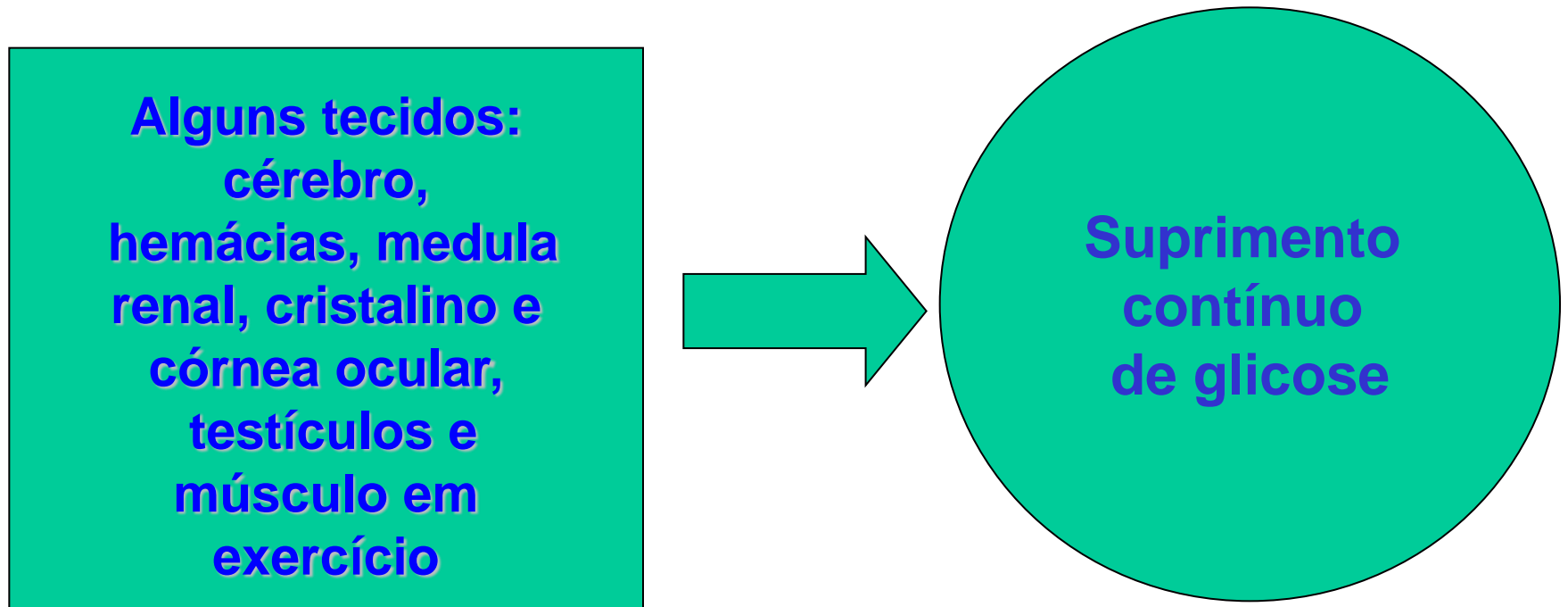


Gliconeogênese

Prof. Henning Ulrich

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**

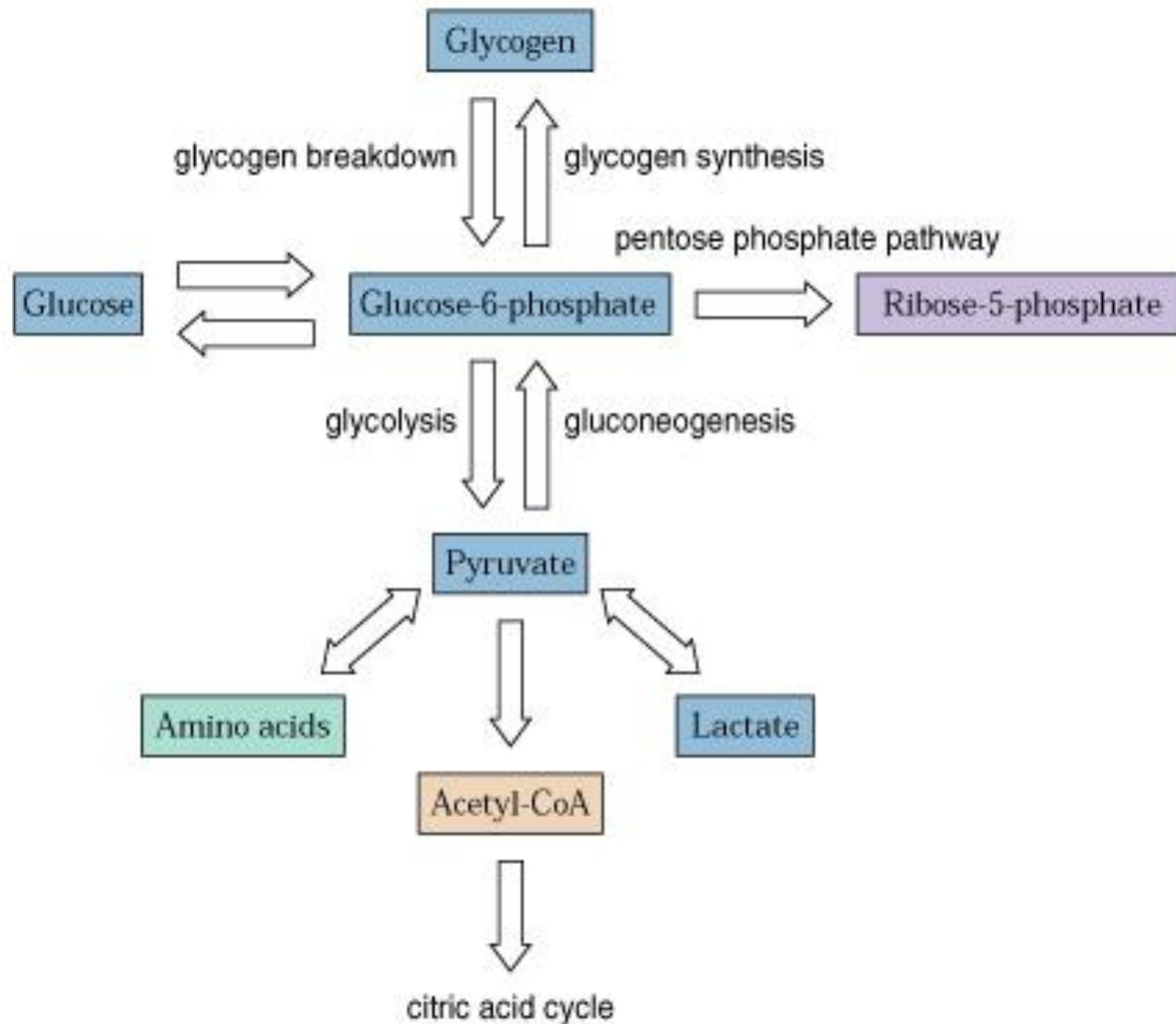
Período maior de jejum ? ? ?

Gliconeogênese

Gliconeogênese é importante quando:

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

Revisão do Metabolismo da Glicose



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

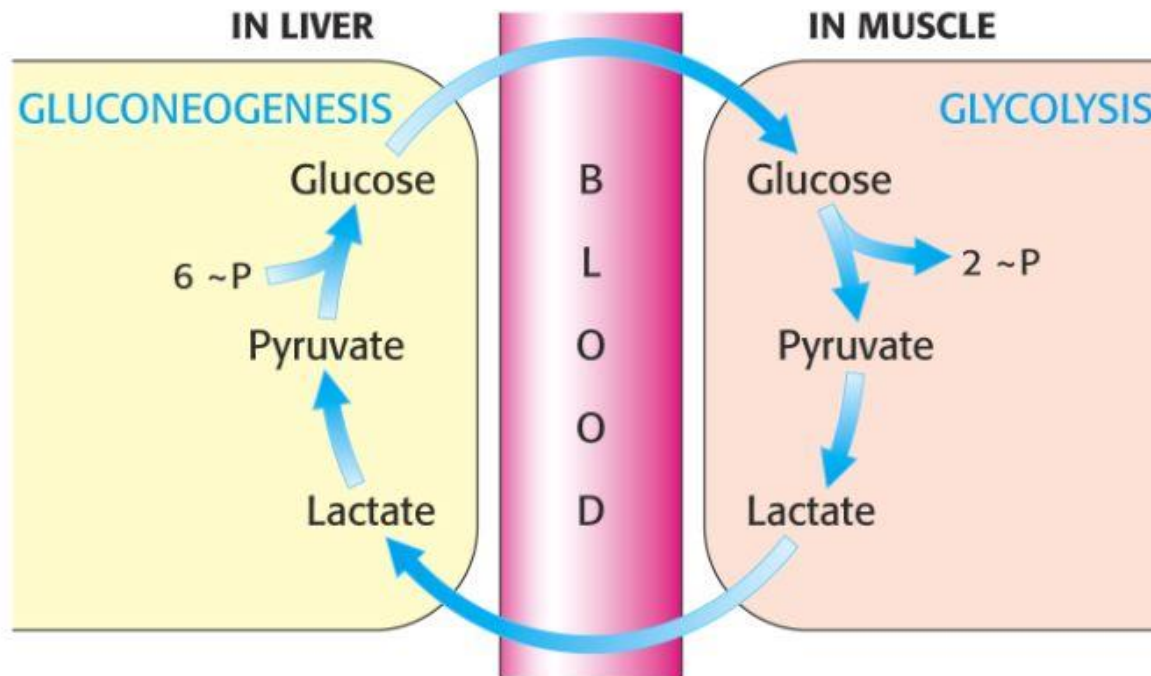


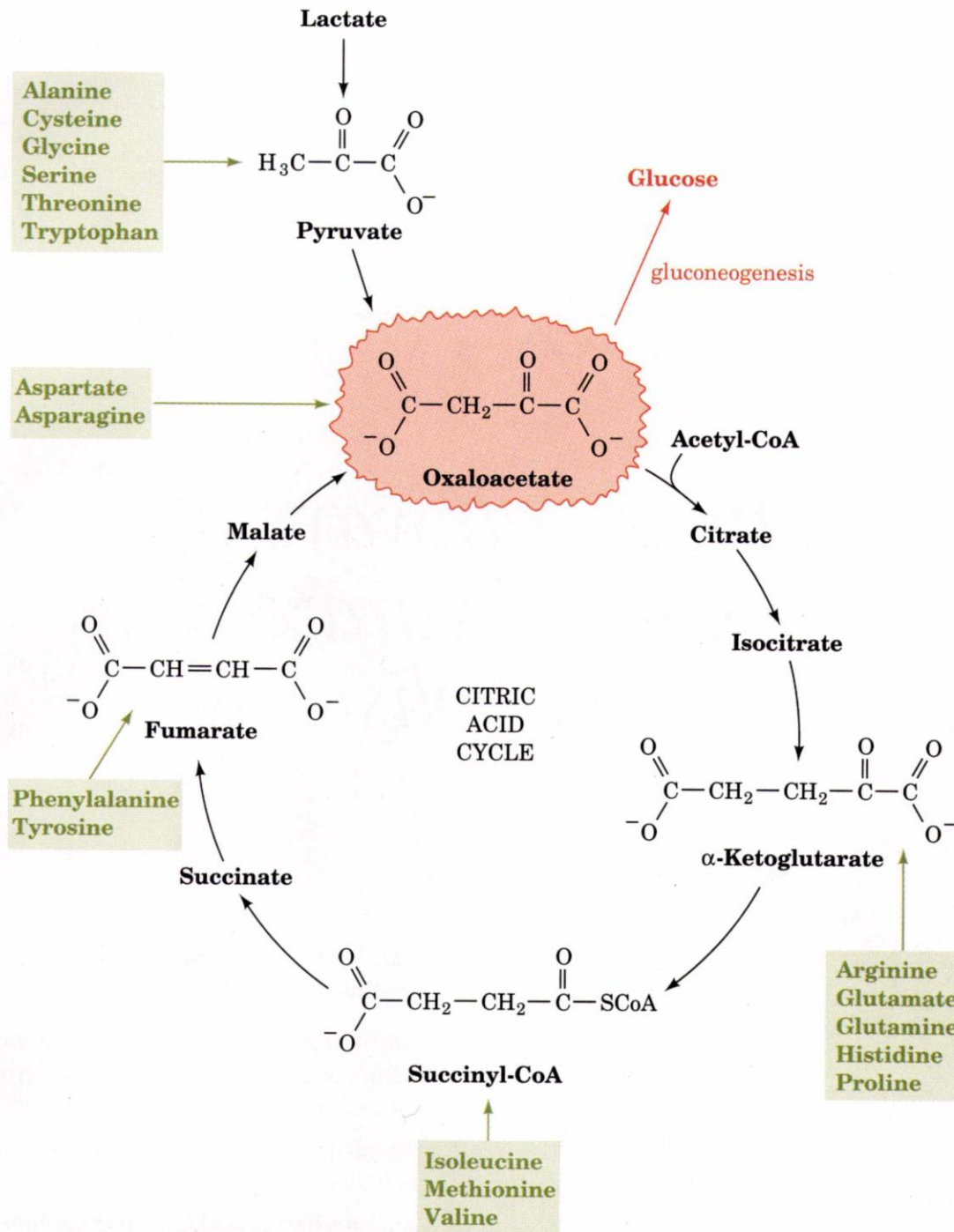
São transformados em piruvato ou entram na via na forma de intermediários: oxaloacetato e diidroxiacetona fosfato

Formação de glicose a partir de precursores não-glicídicos

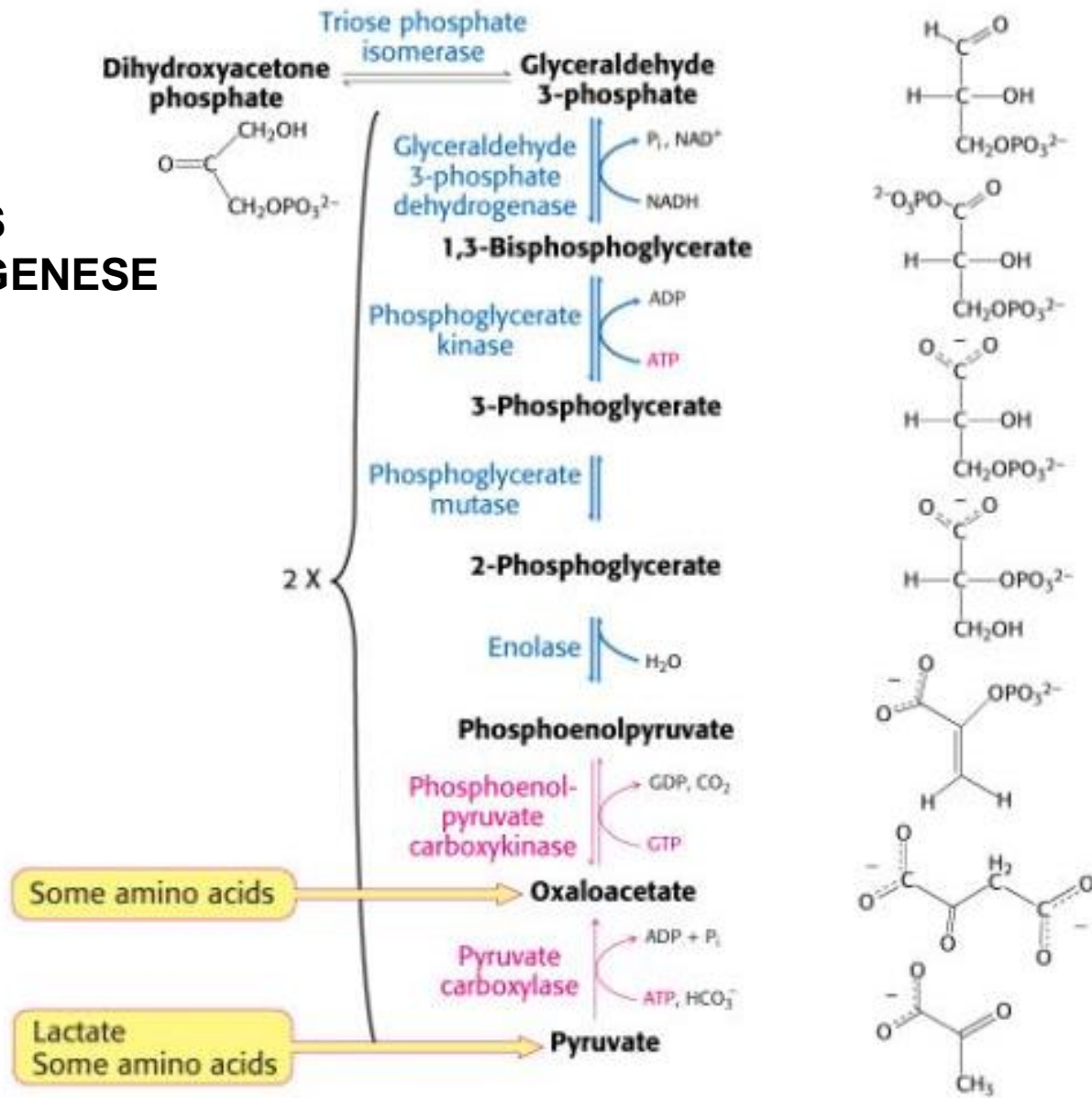
- Lactato;
- Glicerol;
- Aminoácidos.

PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE

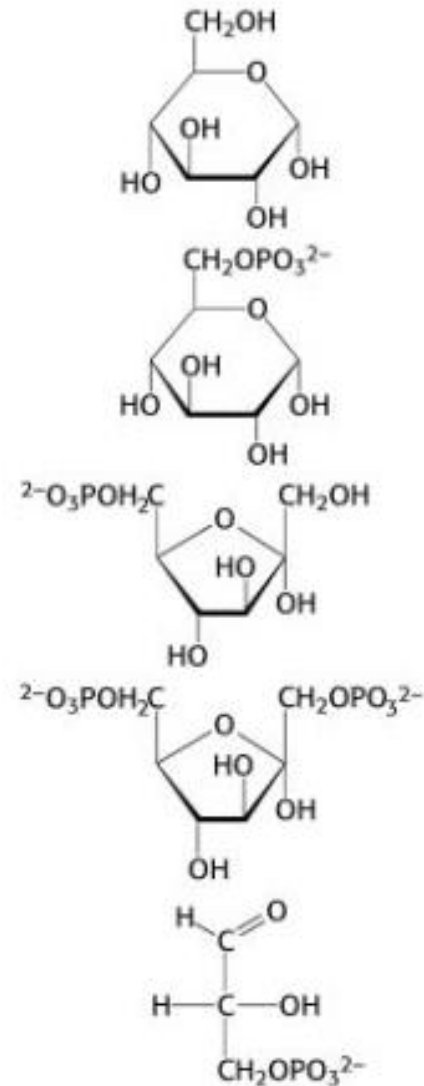
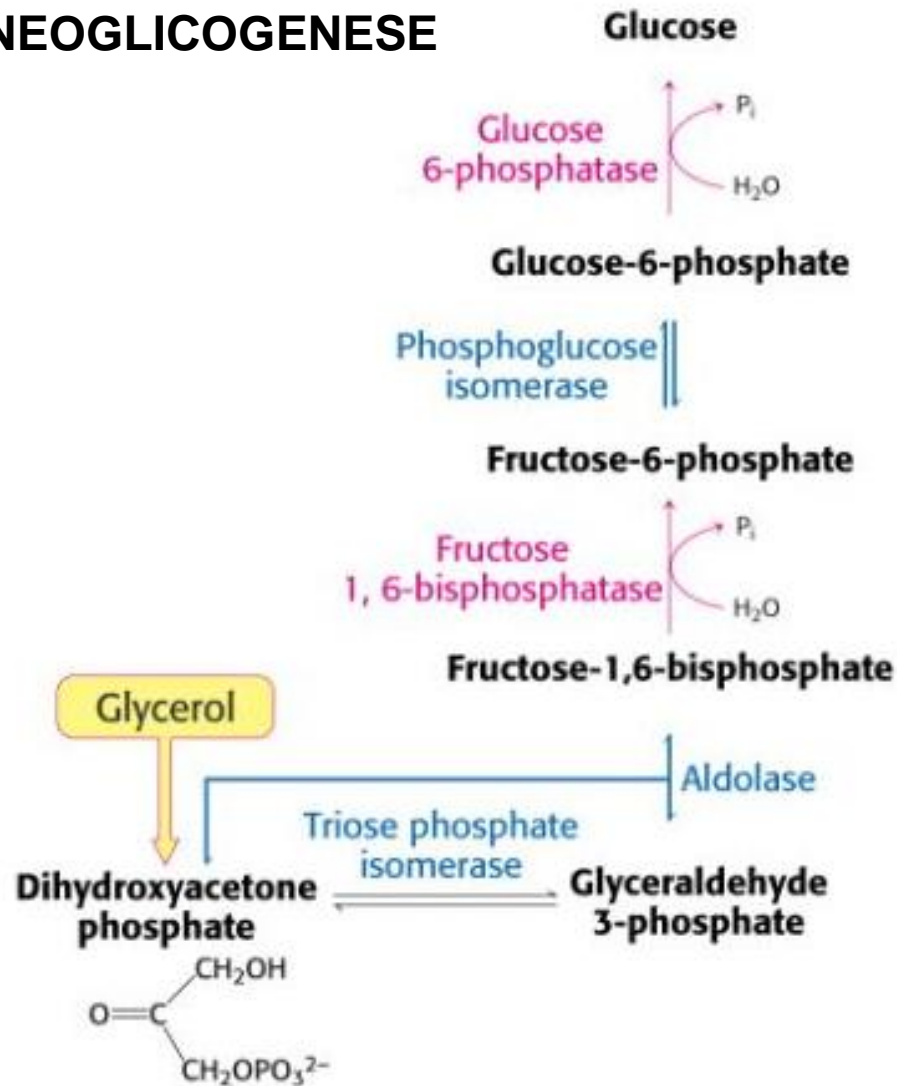




PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE



PRECURSORES DA NEOGLICOGENESE



A gliconeogênese não é simplesmente o inverso da glicólise.

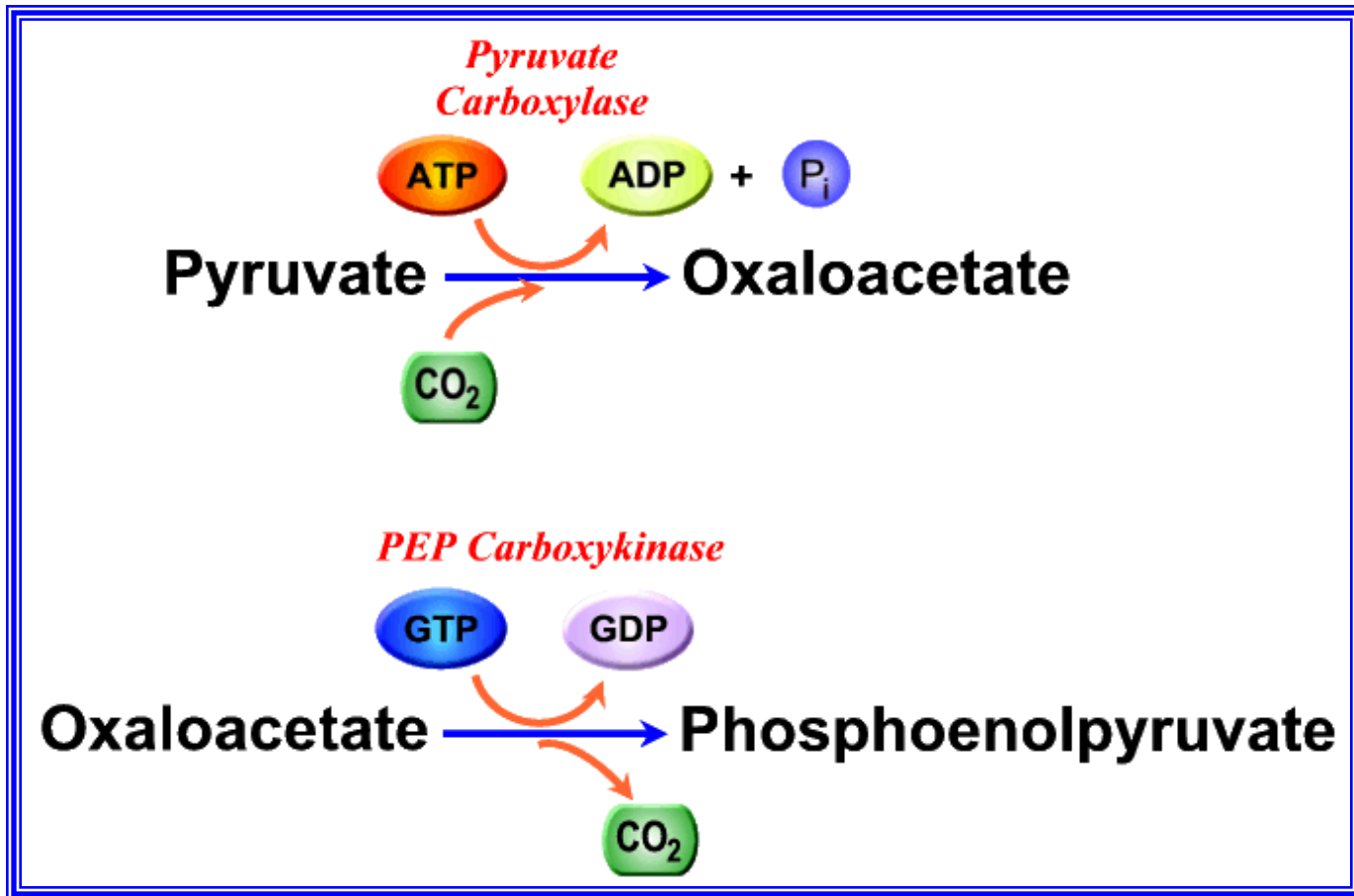
Alguns passos são diferentes de tal forma que o controle de uma via não inativa a outra. Contudo, muitos passos são os mesmos. Três passos são diferentes da glicólise.

1 Piruvato para PEP

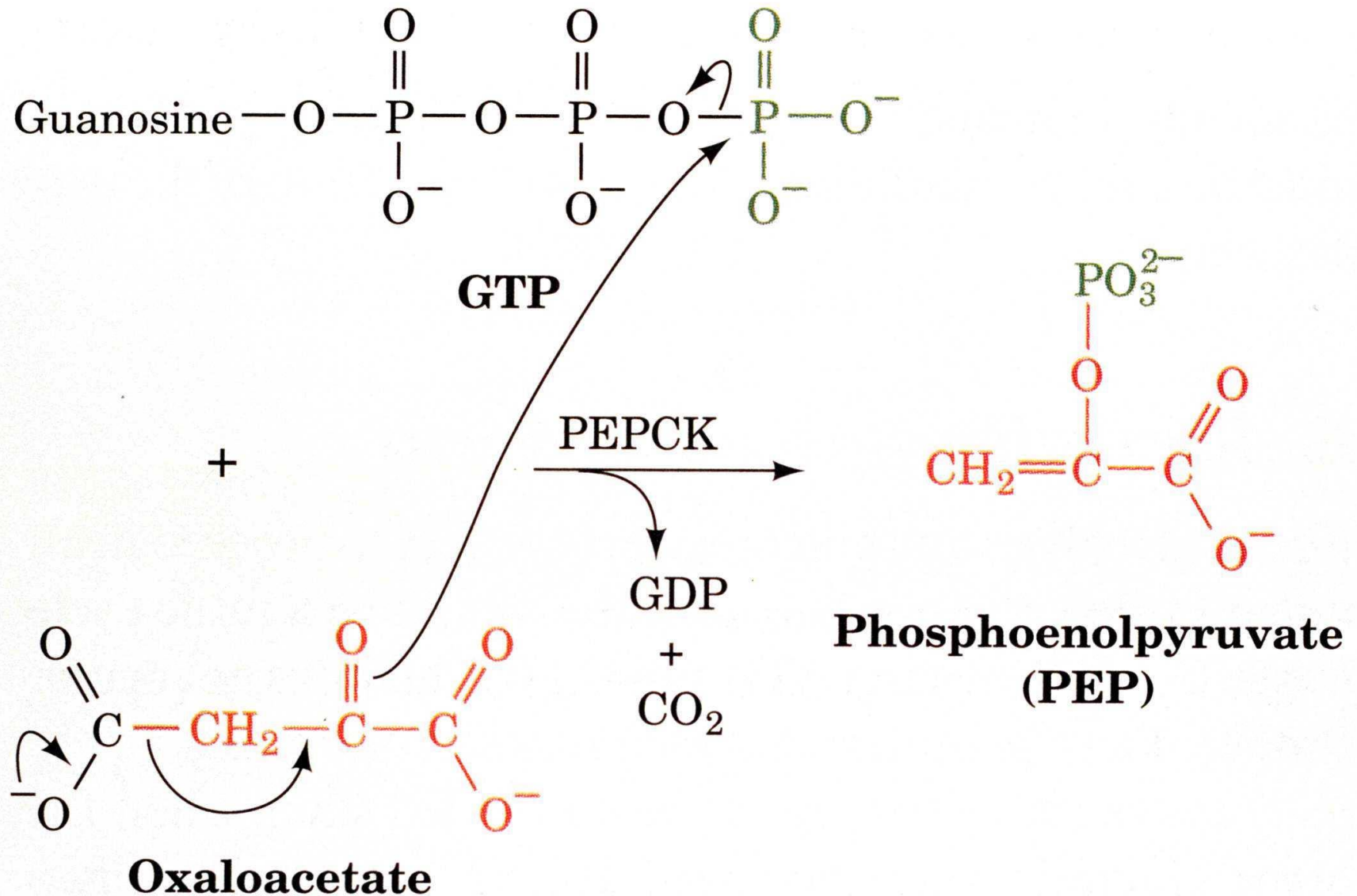
2 Frutose-1,6-bisfosfato para Frutose-6-fosfato

3 Glicose-6-fosfato para Glicose

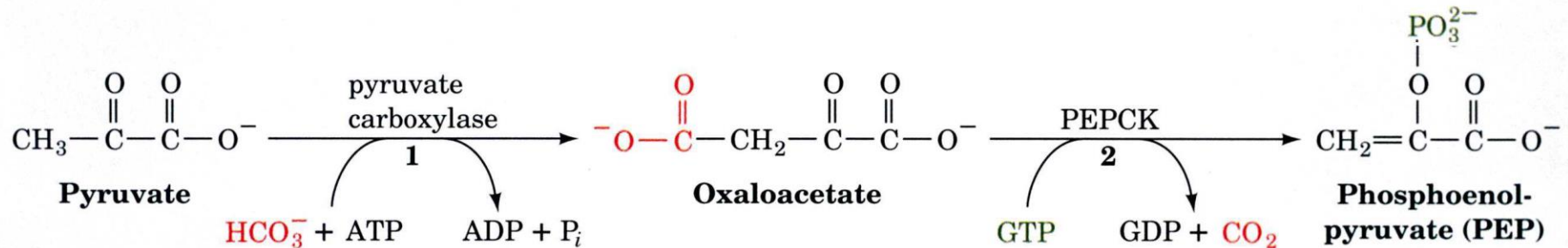
Piruvato quinase (Glicólise):



PEP carboxiquinase



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

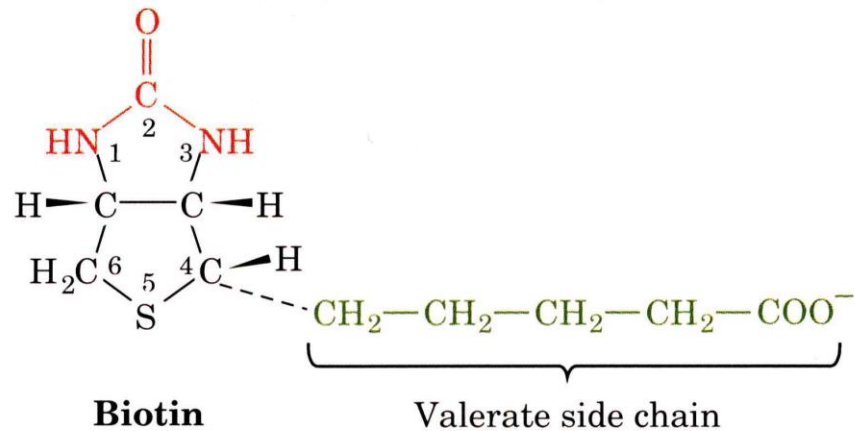


1. Piruvato carboxilase catalisa a formação de oxaloacetato a partir de piruvato e CO_2 , com gasto de ATP.

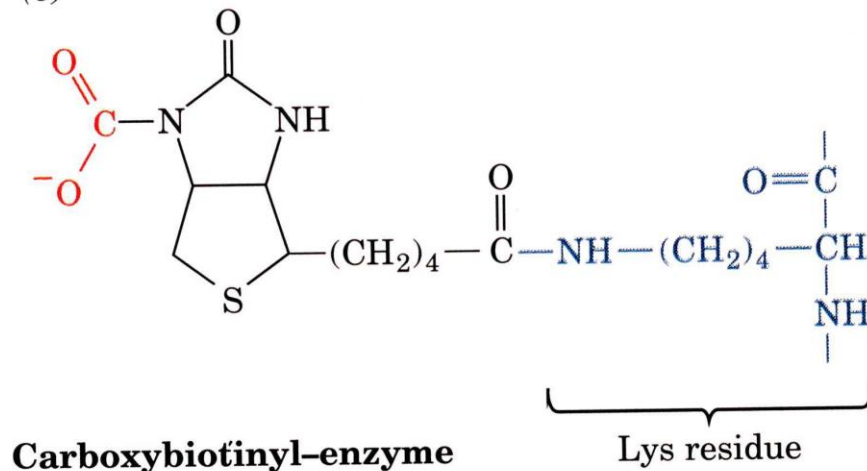
2. PEP carboxiquinase (PEPCK) converte oxaloacetato em PEP e usa GTP como agente fosforilador.

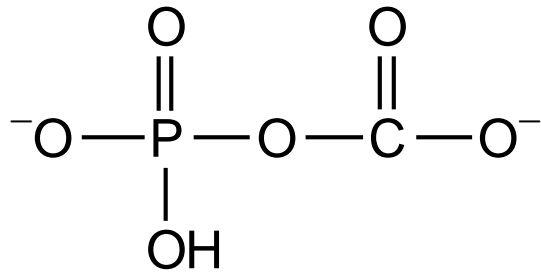
Piruvato carboxilase requer biotina como cofactor.

(a)

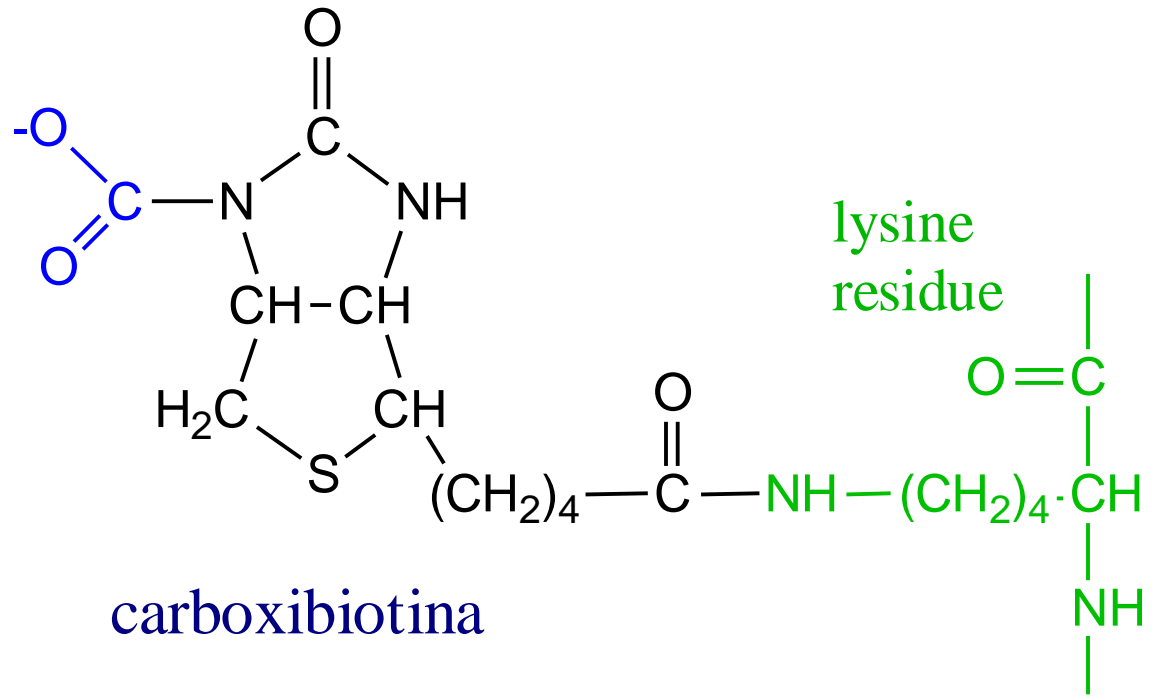


(b)





carboxifosfato



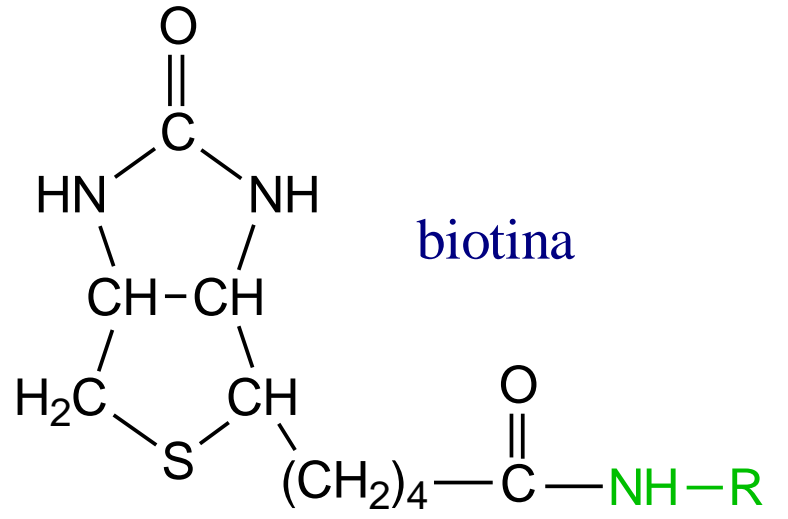
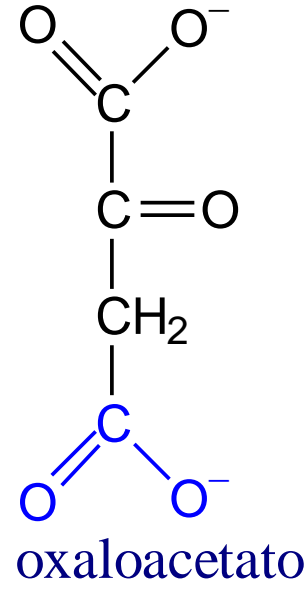
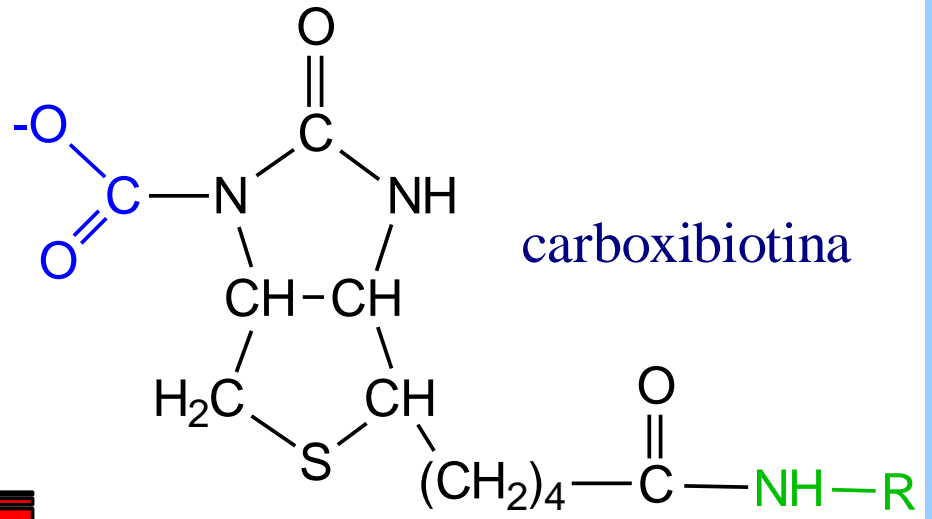
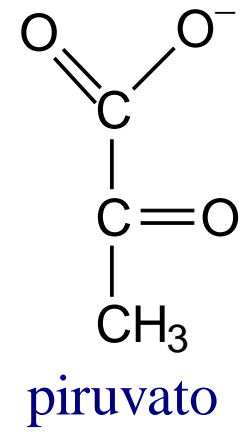
Carboxilação da biotina

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



A biotina é um nutriente essencial.

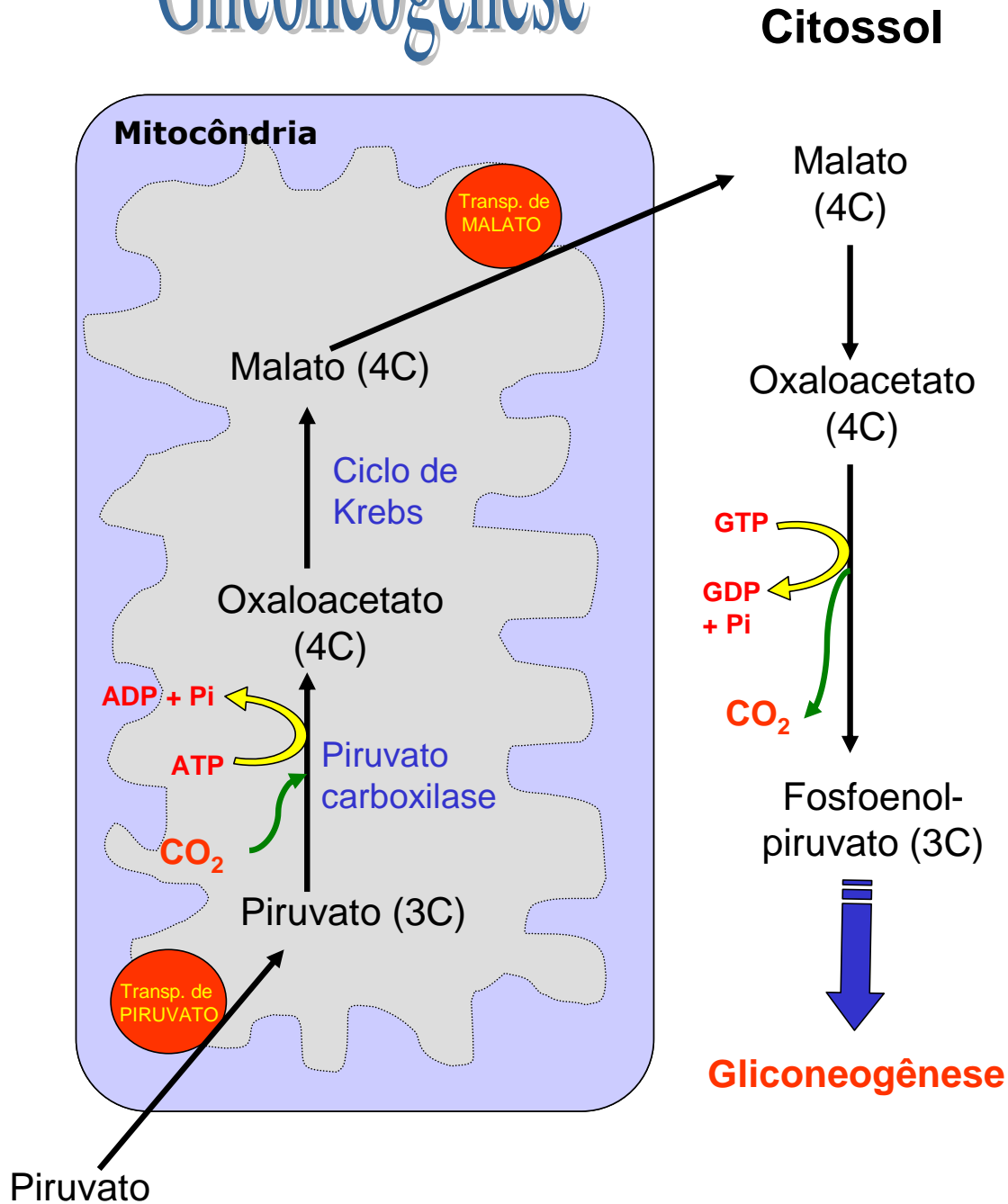
A deficiência de biotina é rara, porque ela é abundante nos alimentos e bactérias no intestino grosso também a sintetizam.

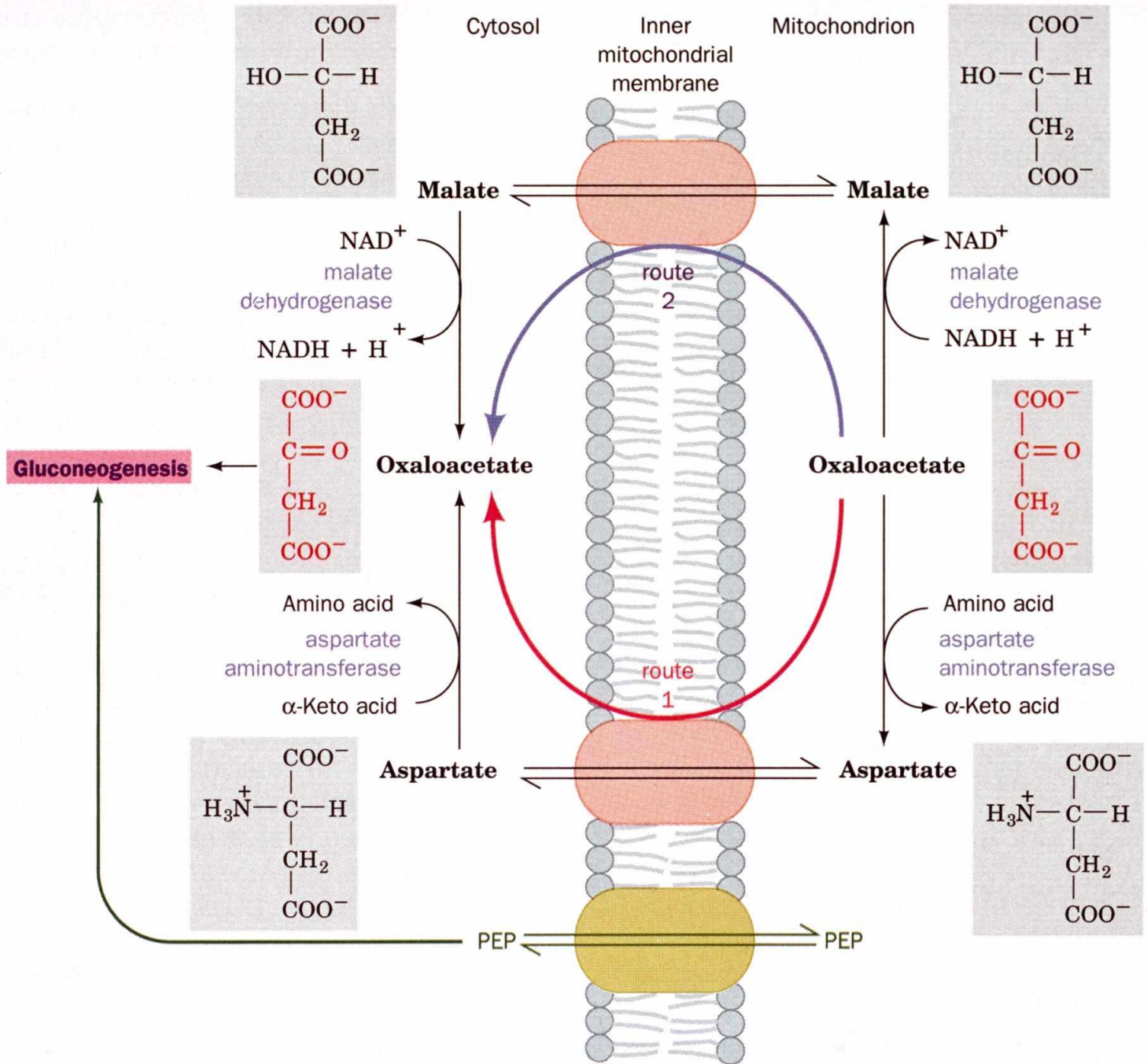
Contudo, deficiências têm sido observadas e são quase sempre resultantes do consumo de grandes quantidades de clara de ovo.

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.

Gliconeogênese





Reações hidrolíticas contornam a PFK e a Hexoquinase.

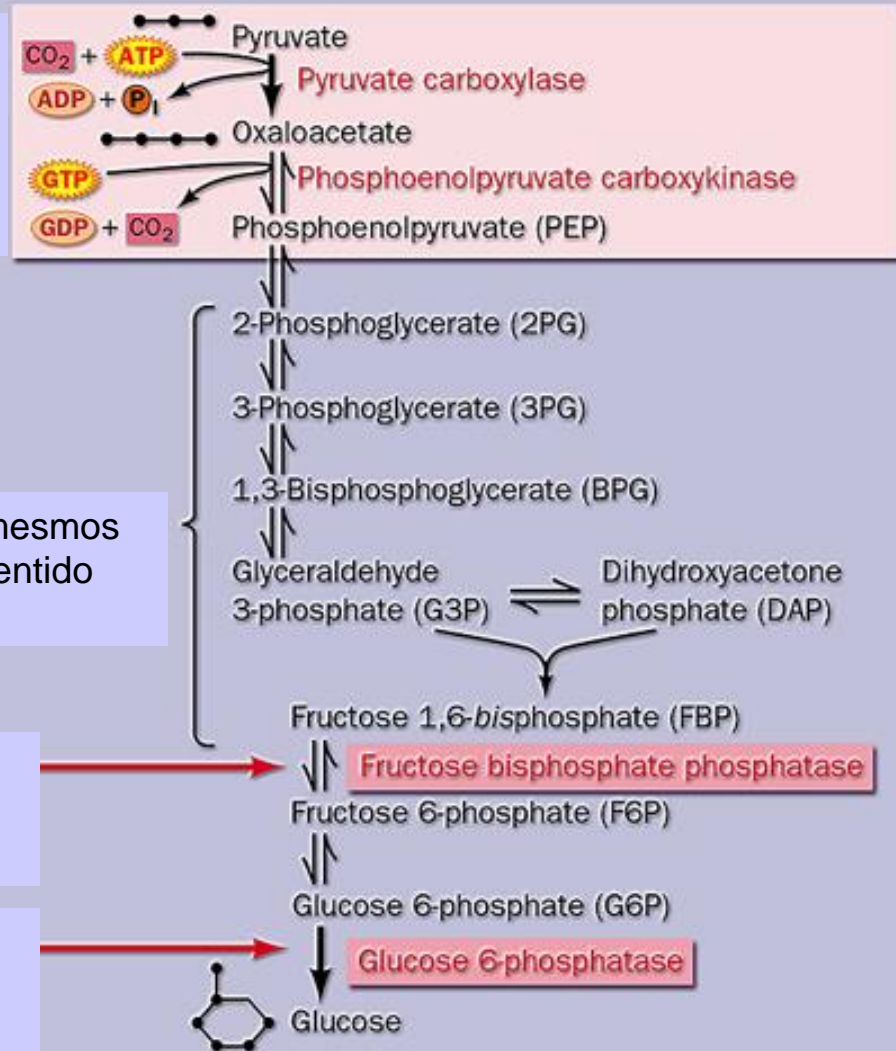
As reações de hidrólise da frutose-1,6-bisfosfato e da glicose-6-fosfato são catalisadas por enzimas diferentes da glicólise. A glicose-6-fosfatase é encontrada apenas no fígado e nos rins. O fígado é o órgão primário para a gliconeogênese.

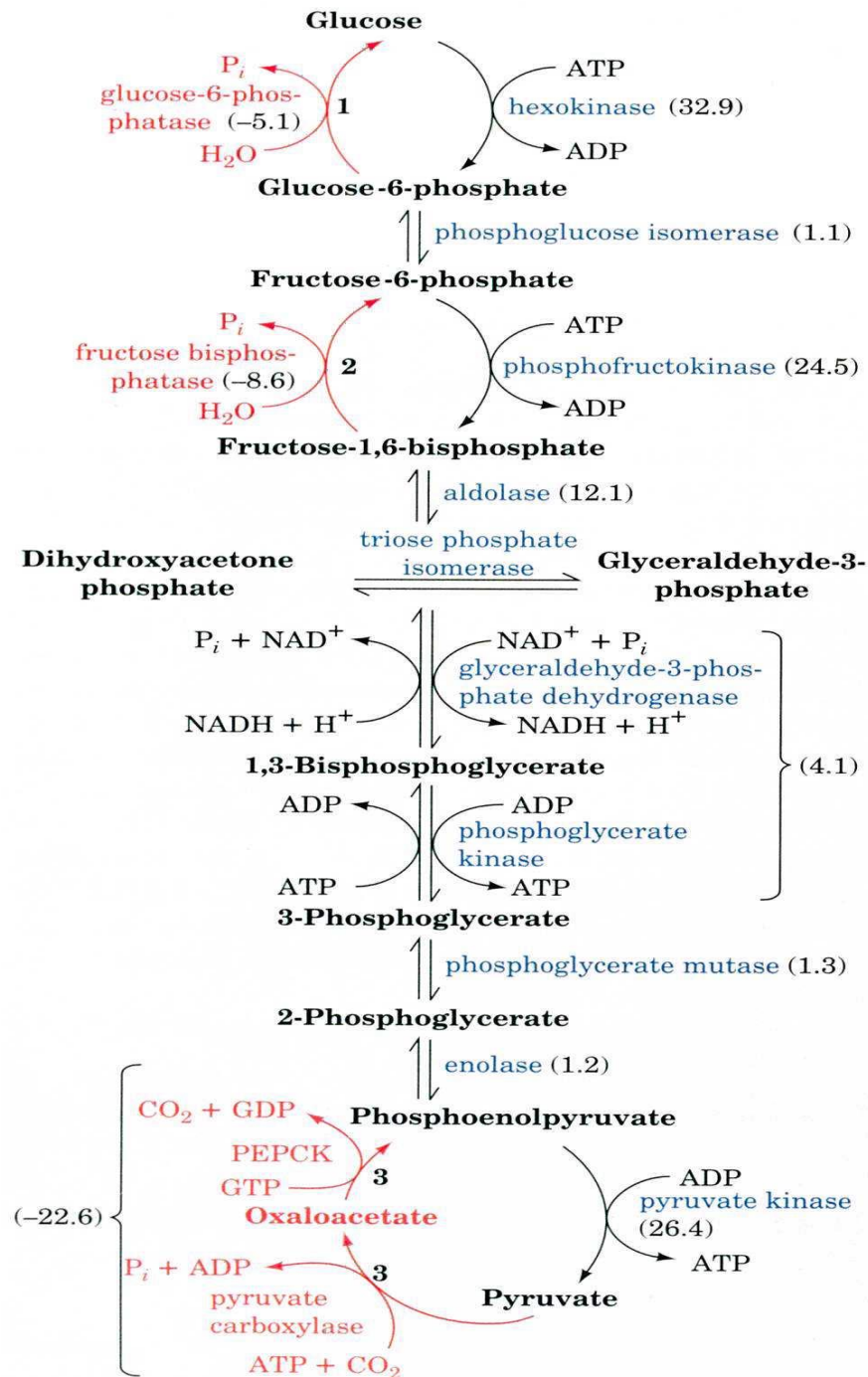
A GLICONEOGÊNESE não é o contrário da glicólise, as reações diferentes estão indicadas nas caixas

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

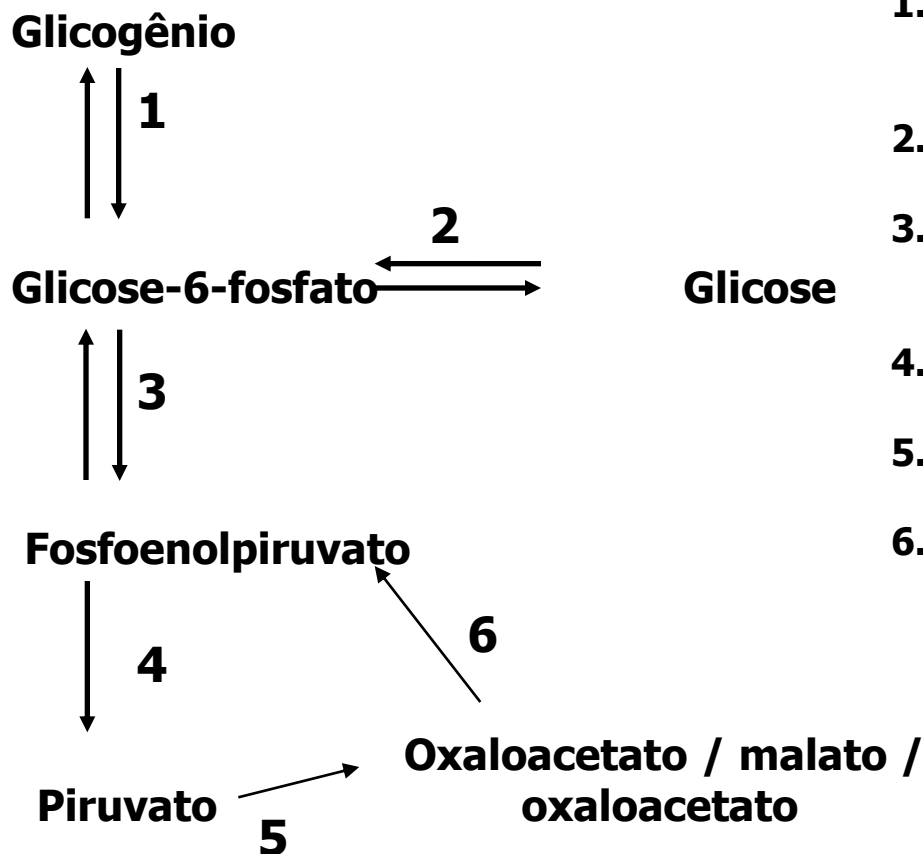
Na glicólise é utilizada a enzima fosfofrutoquinase (PFK1), e requer de ATP

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

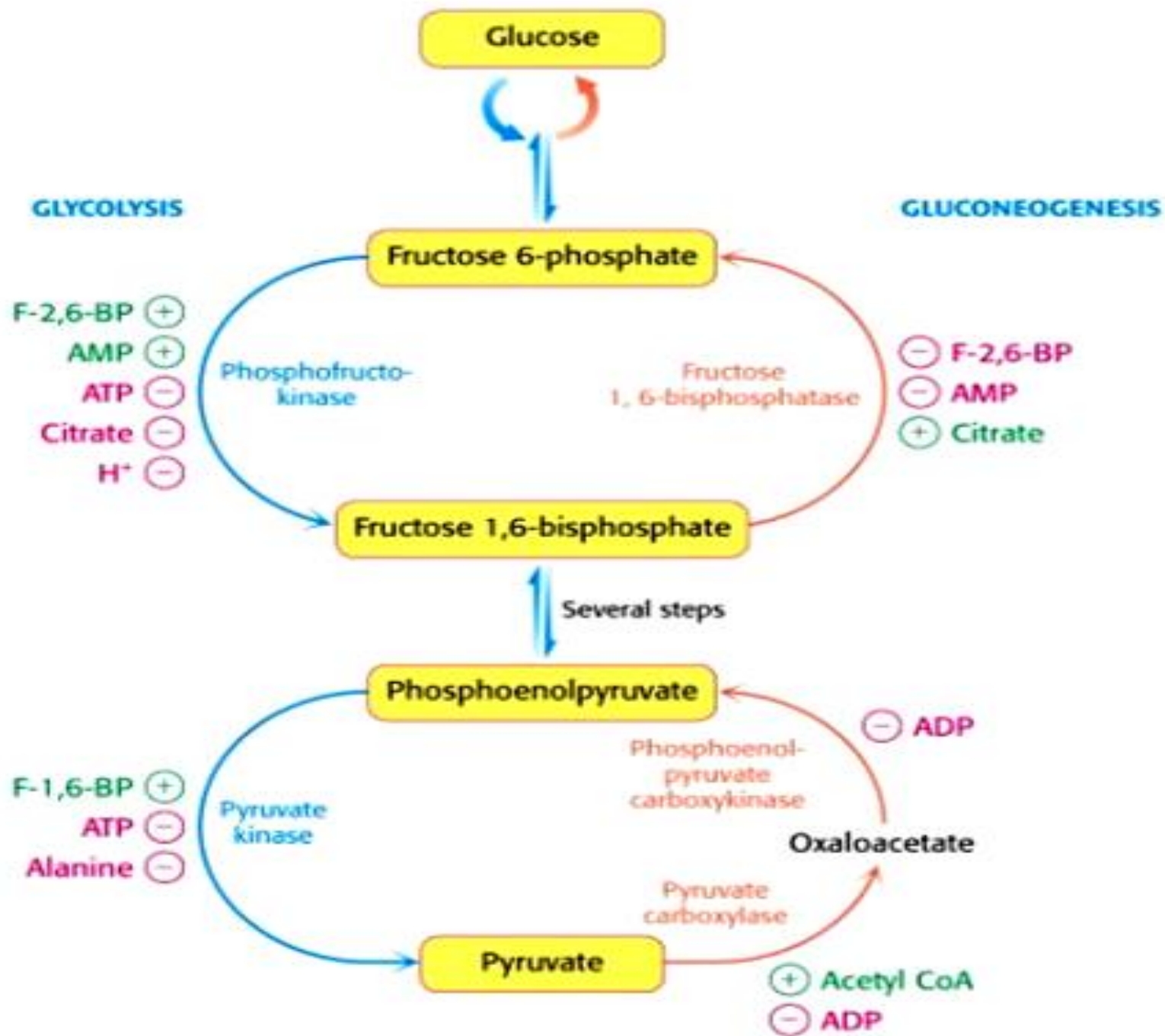
Gliconeogênese

Glicólise e gliconeogênese são reciprocamente reguladas

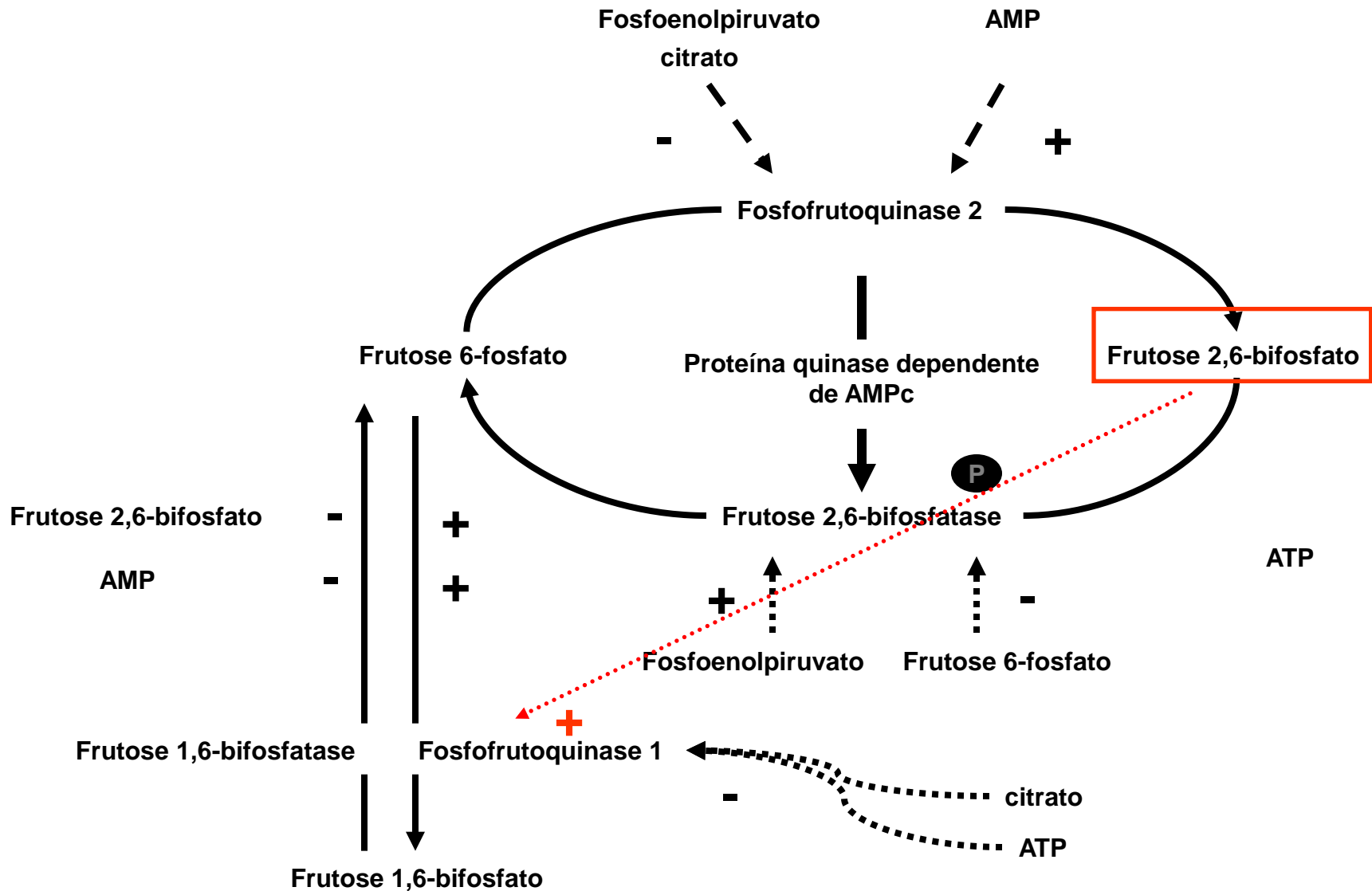
Síntese de glicogênio e degradação

Controle hormonal

Fosforilação e controle alostérico



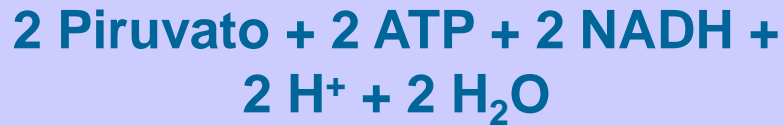
A fosfofrutoquinase é o principal sítio de controle da glicólise



Reguladores da atividade de enzimas gliconeogênicas

Enzima	Allosteric Inhibitors	Allosteric Activators	Enzyme Phosphorylation	Protein Synthesis
PFK	ATP, citrate	AMP, F2,6P		
FBPase	AMP, F2,6P			
Piruvato quinase	Alanine	F1,6P	Inactivates	
Piruvato carboxilase		Acetyl-CoA		
PEPCK				Stimulated by glucagon, thyroid hormone, and glucocorticoids, and inhibited by insulin
PFK-2	Citrate	AMP, F6P, P _i	Inactivates	
FBPase-2	F6P	Glycerol-3-P	Activates	

Glicólise



Gliconeogênese

