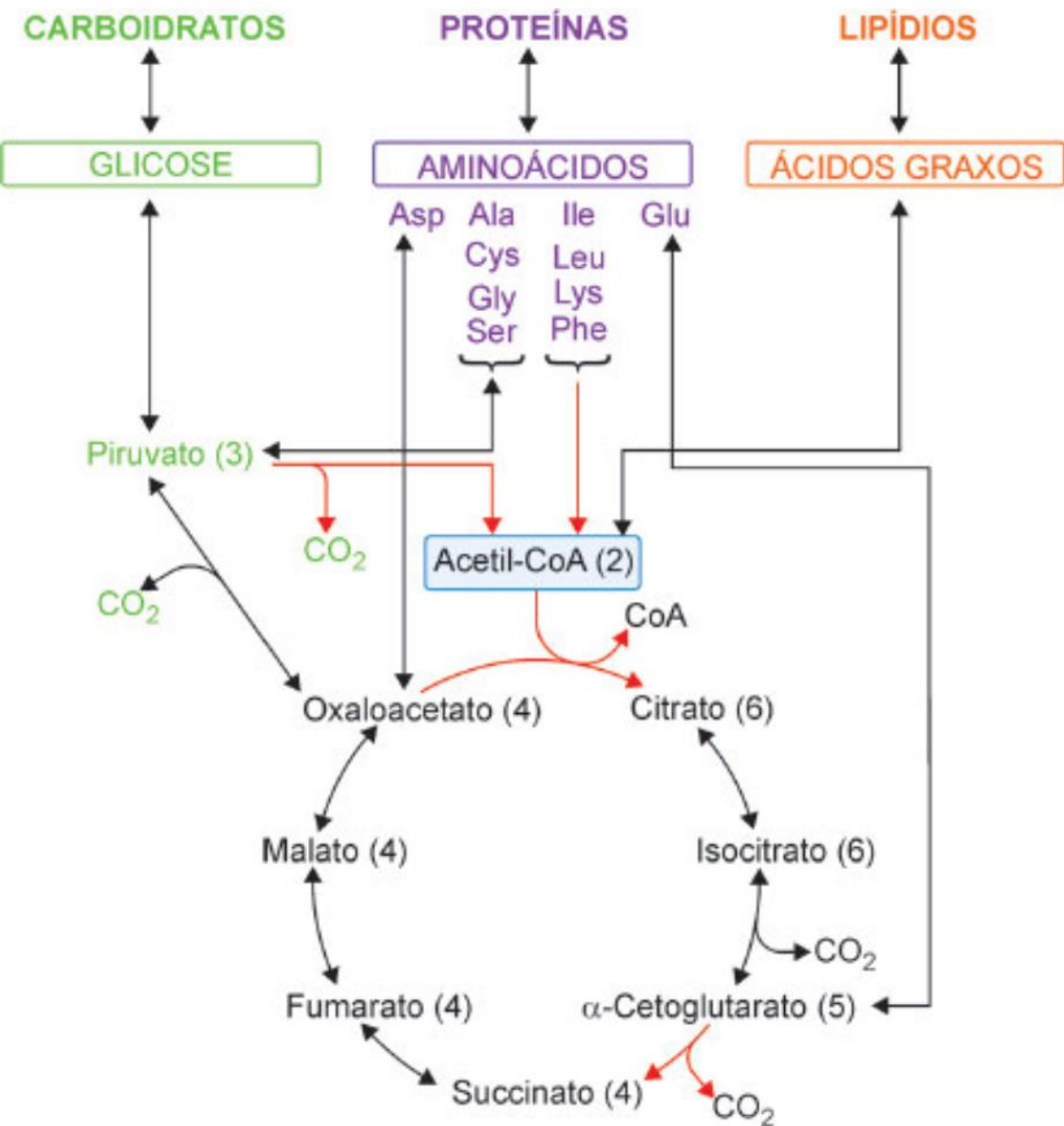


QBQ0204

Via das Pentoses- Fosfato e Gliconeogênese

Felipe Jun Fuzita



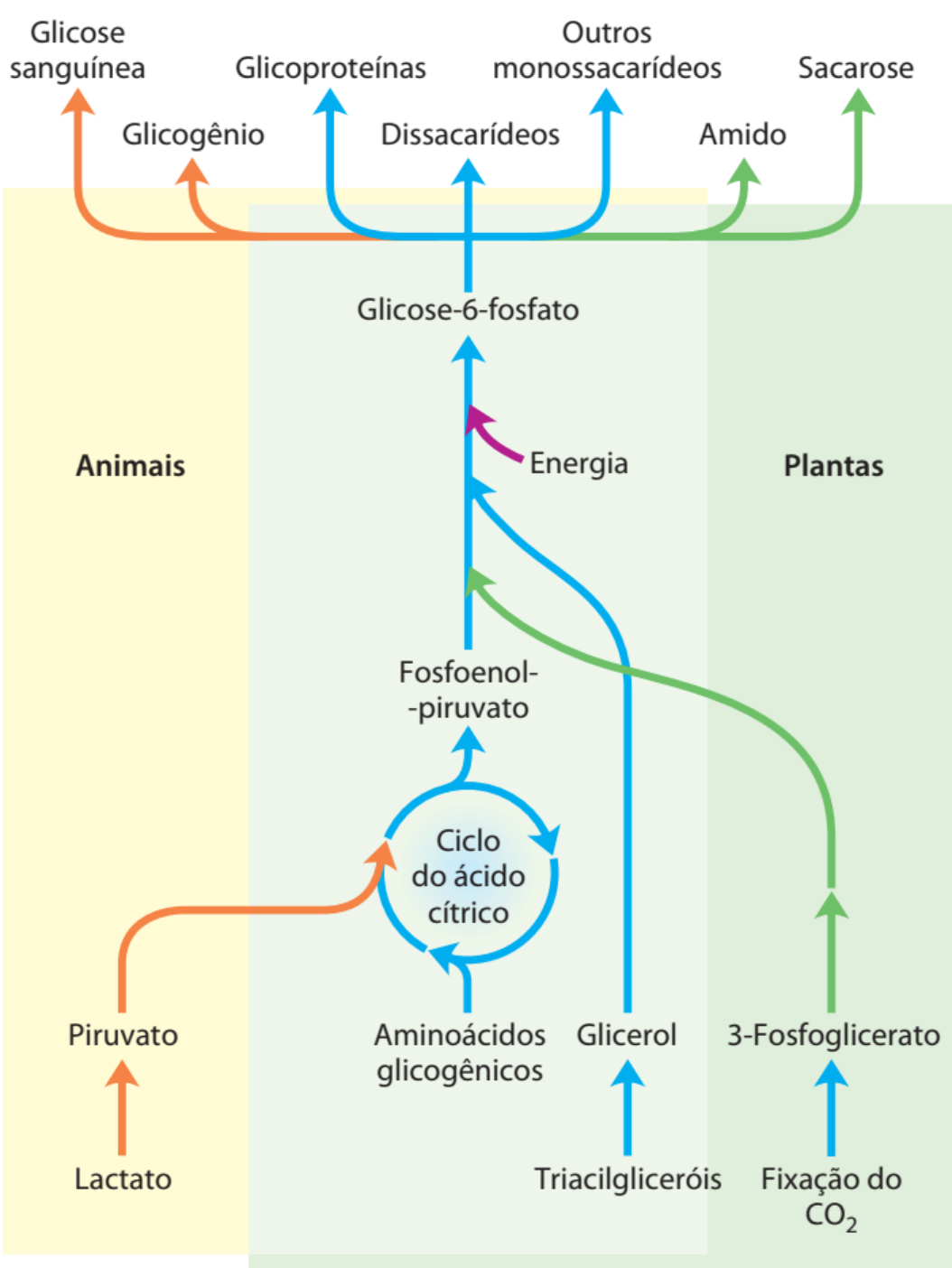


Até o momento estamos olhando para reações relacionadas principalmente ao metabolismo de glicose.

Trataremos brevemente de diversos aspectos de regulação do metabolismo nas vias estudadas para um pouco de contextualização.

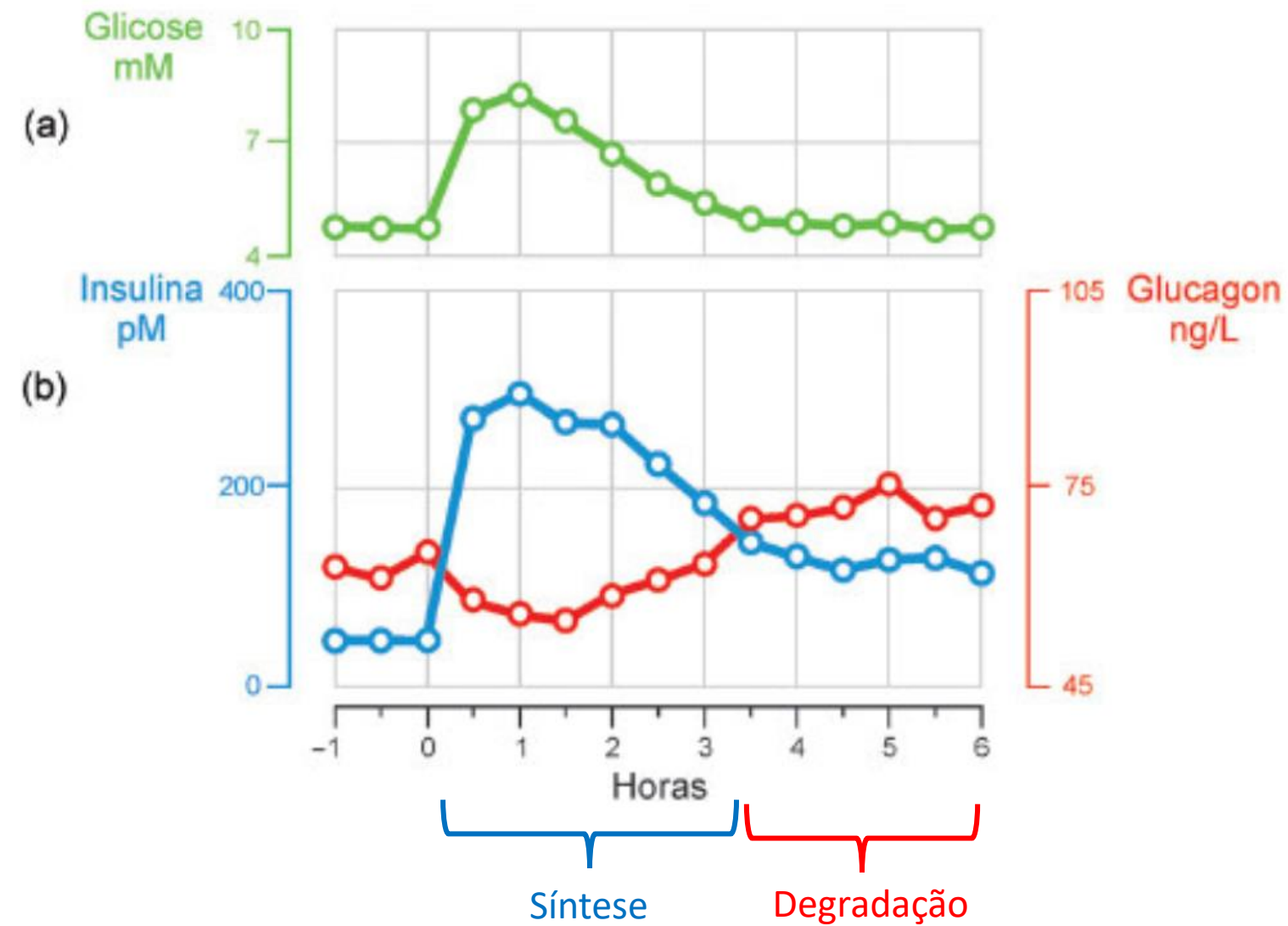
Será estudada a reação de síntese de glicose a partir de outros precursors (gliconeogênese).

Também veremos uma reação de oxidação da glicose com finalidade que não é primariamente para obtenção de energia (via das pentoses-fosfato), a qual gera poder redutor (NADPH) e ribose.



Estratégias de Regulação do Metabolismo (Relembrando)

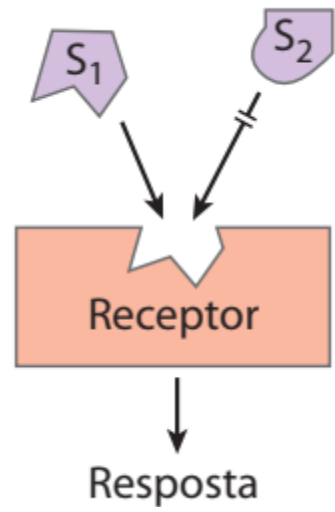
- Regulação da quantidade das enzimas
expressão gênica, degradação
- Regulação da atividade das enzimas
inibição competitiva
regulação alostérica
modificações covalentes
- Acessibilidade a substratos
compartimentalização (síntese de ácidos graxos citosol, degradação mitocôndria)
entrada de glicose na célula
- Ação **hormonal**
hormônios atuam nos níveis acima



A relação entre insulina e glucagon sinaliza se as reações são direcionadas para síntese ou degradação.

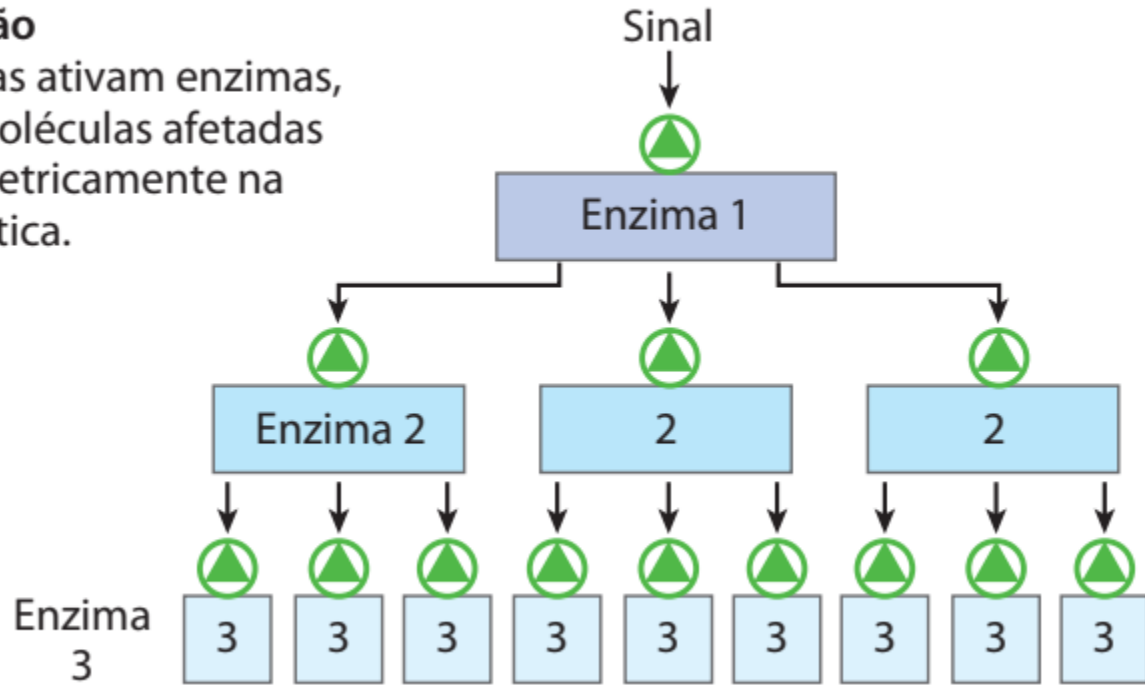
(a) Especificidade

A molécula sinalizadora se encaixa no sítio de ligação do receptor complementar; outros sinais não se encaixam.



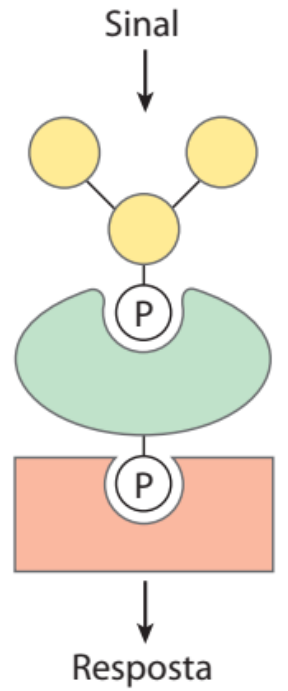
(b) Amplificação

Quando enzimas ativam enzimas, o número de moléculas afetadas aumenta geometricamente na cascata enzimática.



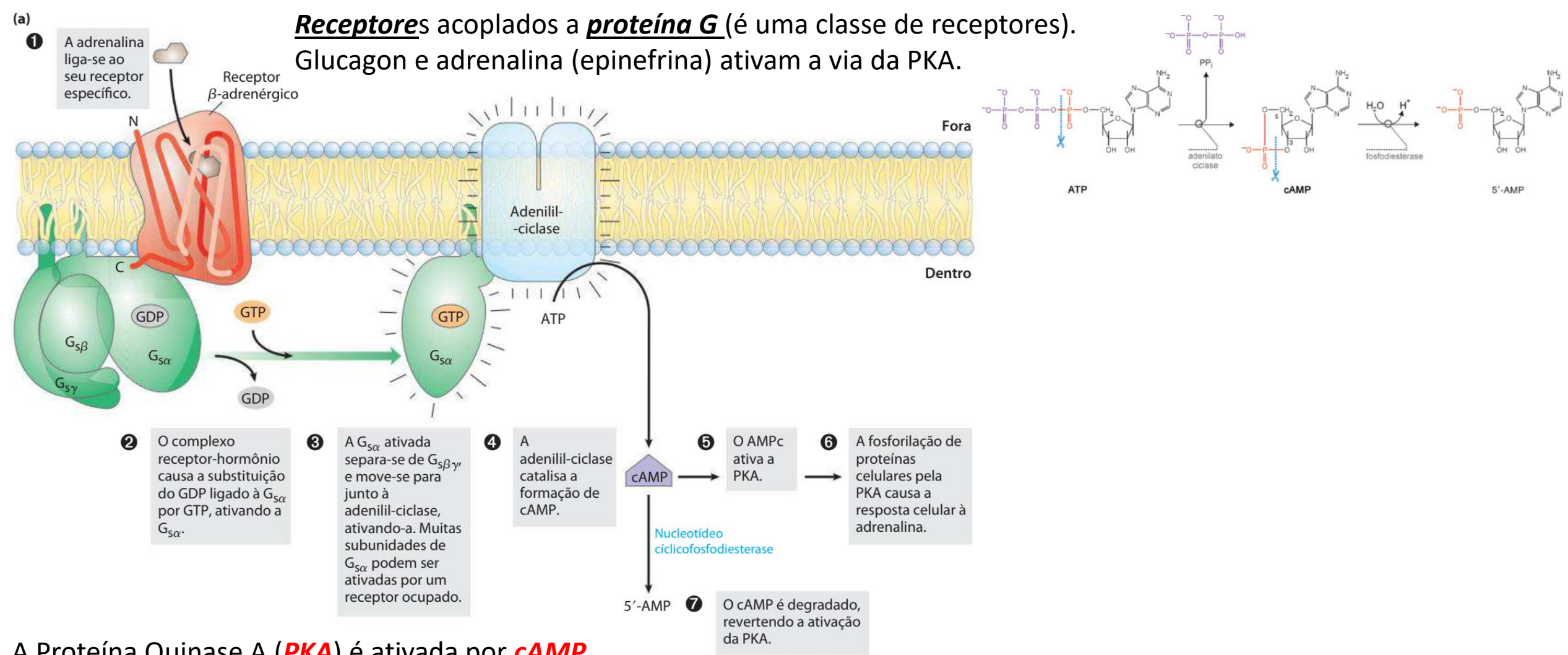
(c) Modularidade

Proteínas com afinidades multivalentes formam diversos complexos de sinalização a partir de partes intercambiáveis. A fosforilação fornece pontos de interação reversíveis.



Receptores acoplados a **proteína G** (é uma classe de receptores).

Glucagon e adrenalina (epinefrina) ativam a via da PKA.



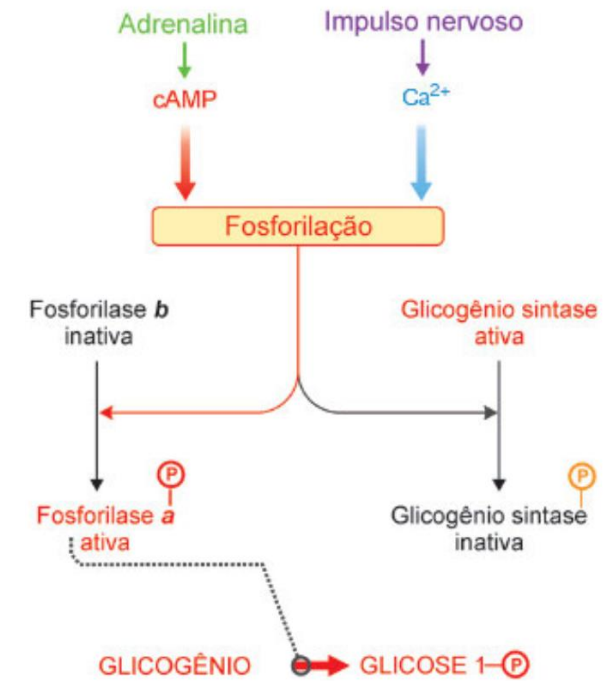
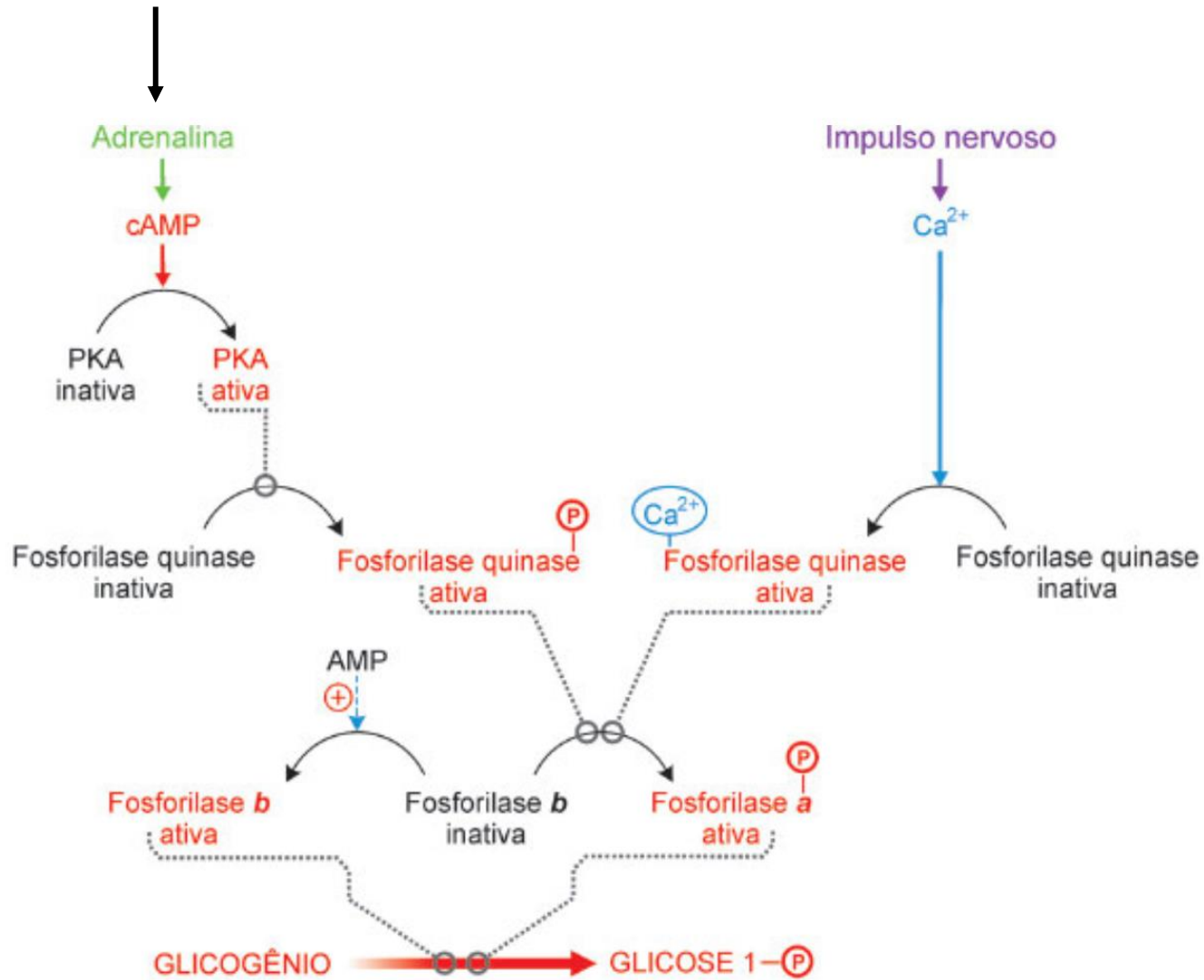
A Proteína Quinase A (**PKA**) é ativada por **cAMP**.

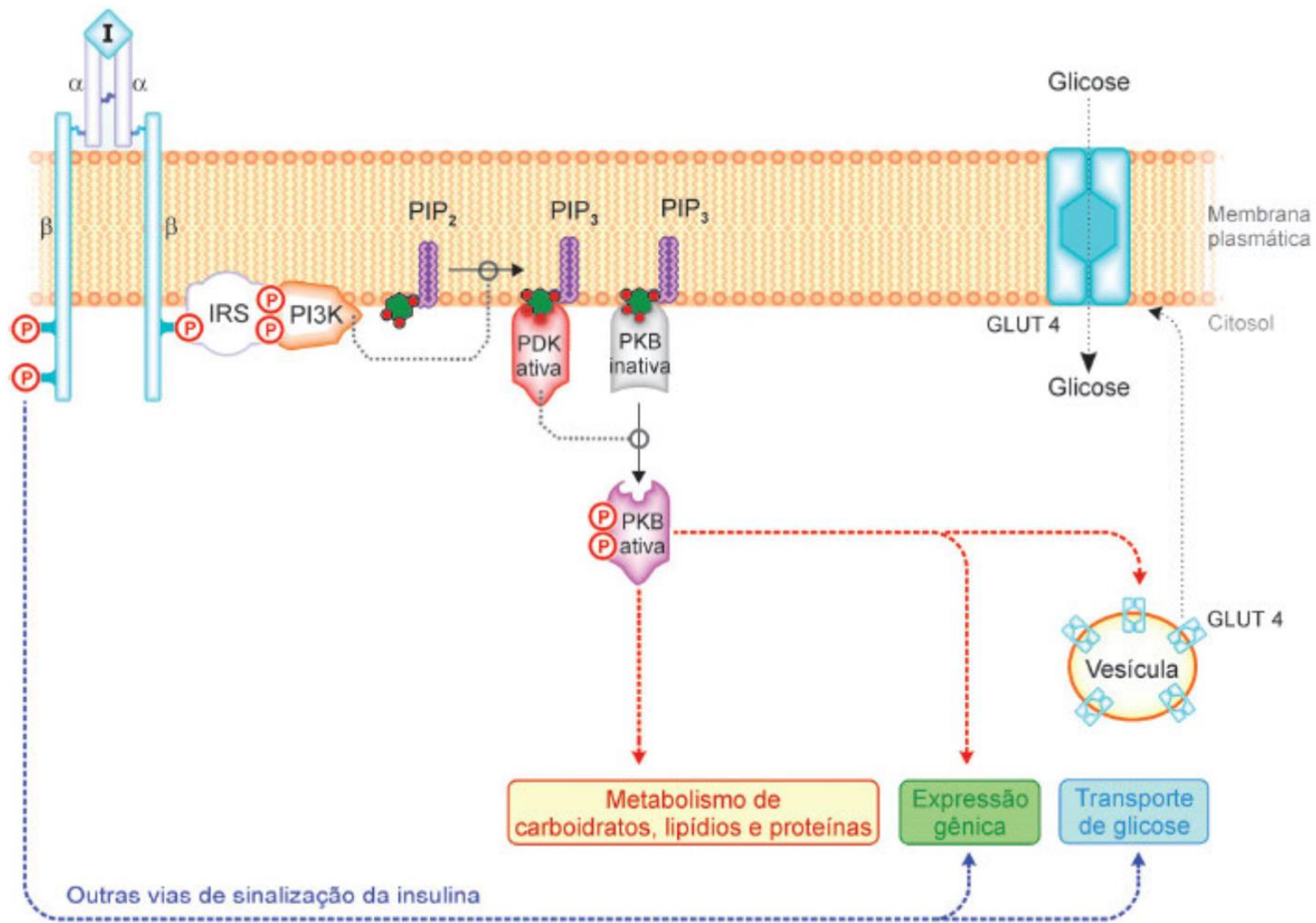
PKA fosforila uma séria de proteínas, ativando ou inativando-as.

Fosfoproteína fosfatases removem fosforilação (principalmente **PP1, estimulada por insulina**). Ou seja, efeitos antagônicos ao glucagon e adrenalina.

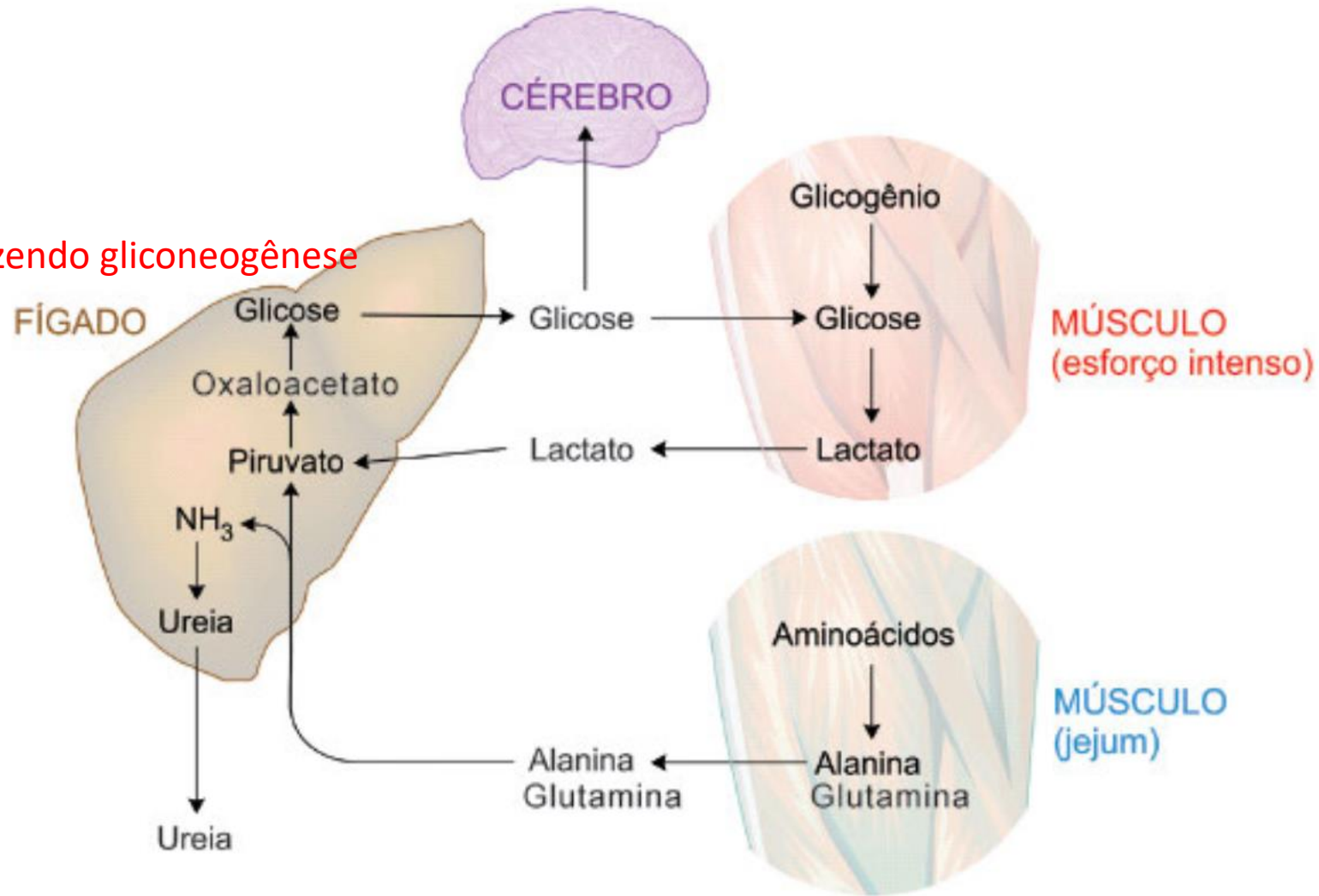
Glucagon no fígado, para utilização do glicogênio e manutenção da glicemia.

Adrenalina no músculo, exercício.





Fazendo gliconeogênese



Cada órgão estará engajado em processos de síntese ou degradação de acordo com a situação fisiológica vigente.

As diferentes vias metabólicas estão ativadas ou desativadas devido ao conjunto de controles citado anteriormente.

Gliconeogênese



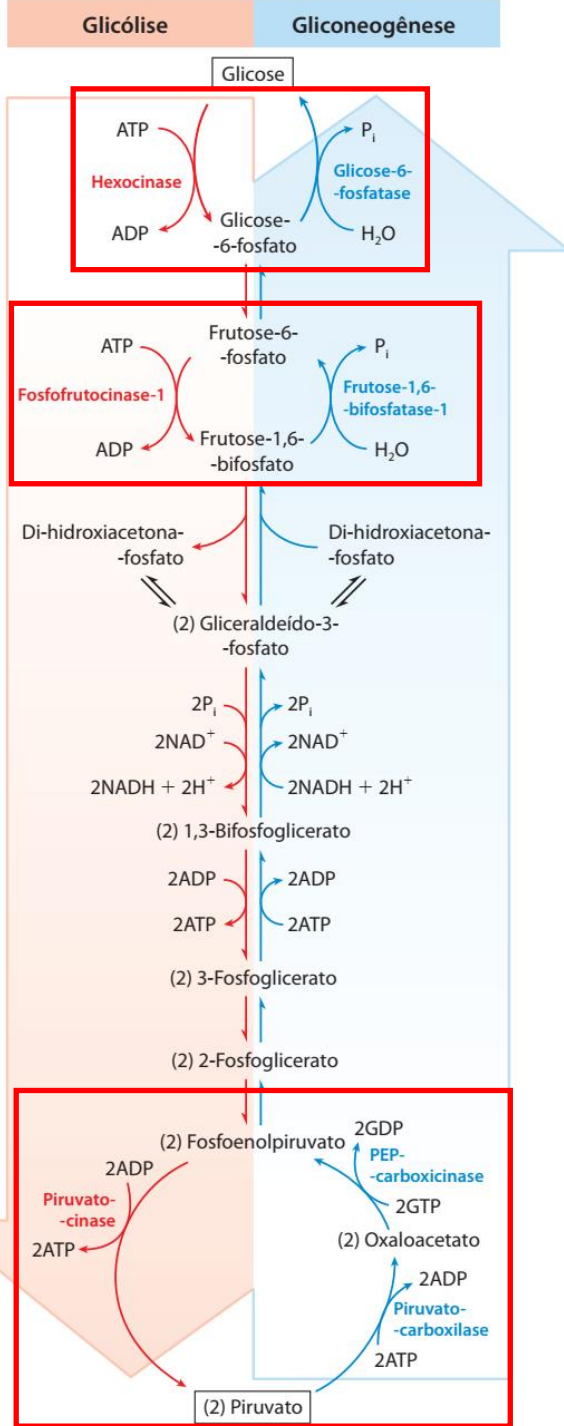
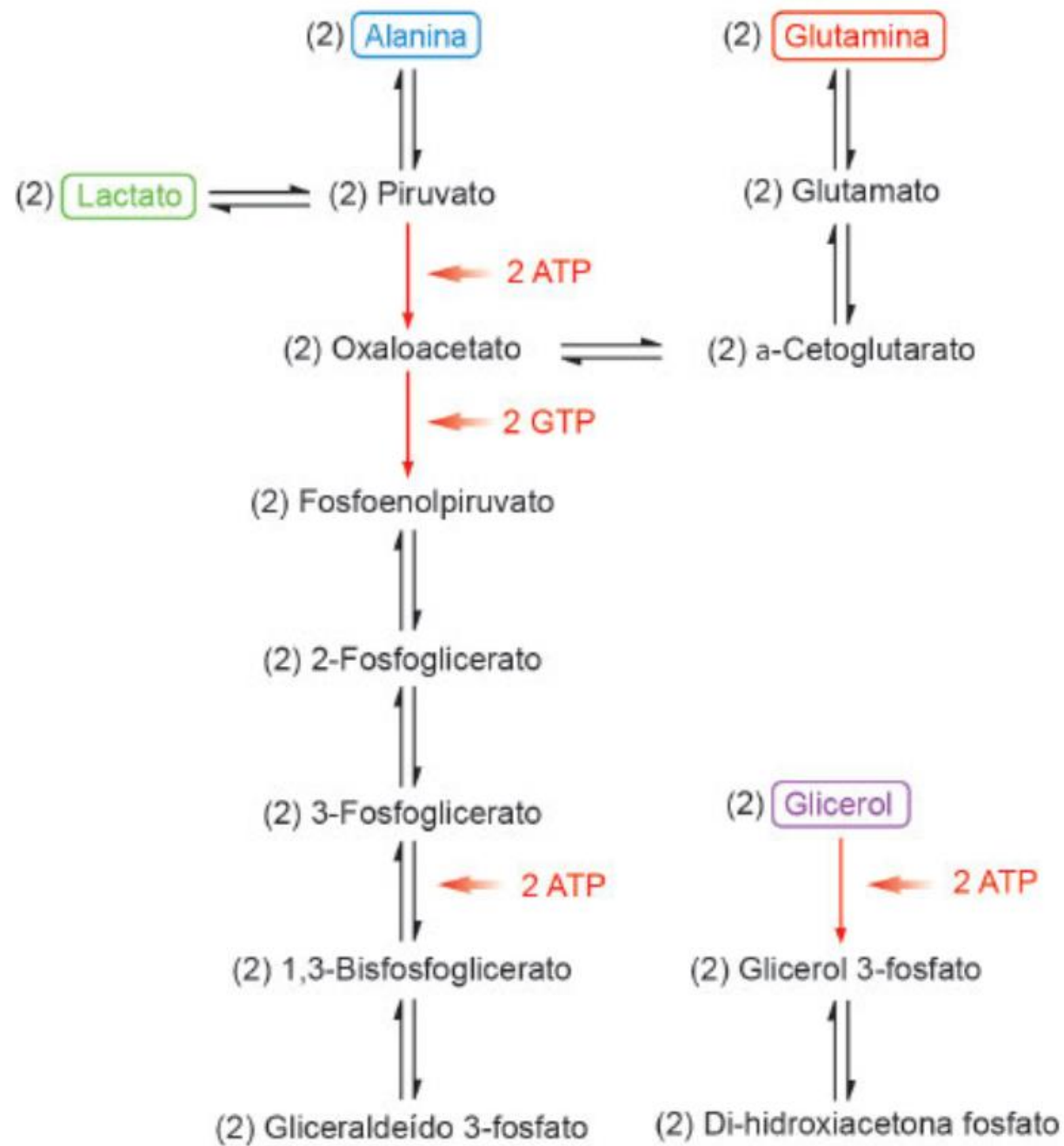


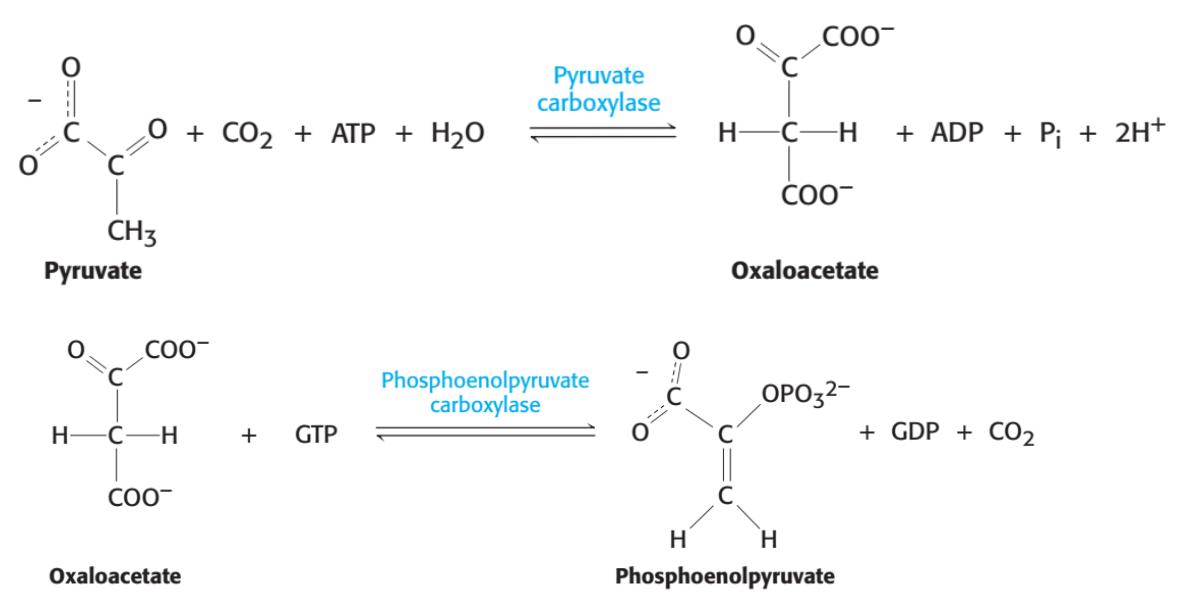
TABELA 14-2 Variação de energia livre das reações glicolíticas em eritrócitos

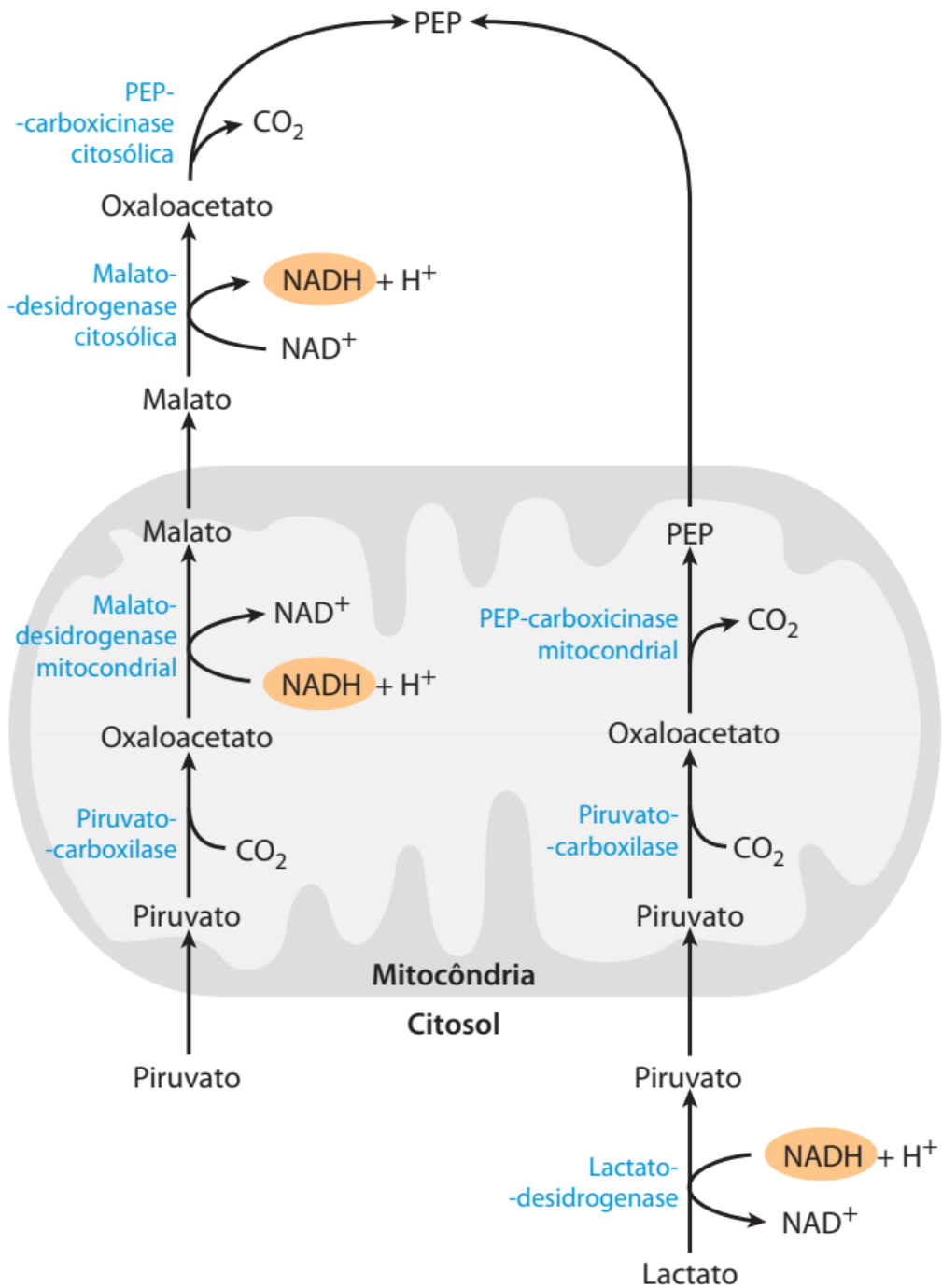
Etapa da reação glicolítica	$\Delta G'^{\circ}$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
① Glicose + ATP \longrightarrow glicose-6-fosfato + ADP	-16,7	-33,4
② Glicose-6-fosfato \rightleftharpoons frutose-6-fosfato	1,7	0 a 25
③ Frutose-6-fosfato + ATP \longrightarrow frutose-1,6-bifosfato + ADP	-14,2	-22,2
④ Frutose-1,6-bifosfato \rightleftharpoons di-hidroxiacetona-fosfato + gliceraldeído-3-fosfato	23,8	-6 a 0
⑤ Di-hidroxiacetona-fosfato \rightleftharpoons gliceraldeído-3-fosfato	7,5	0 a 4
⑥ Gliceraldeído-3-fosfato + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-bifosfoglicerato + NADH + H ⁺	6,3	-2 a 2
⑦ 1,3-Bifosfoglicerato + ADP \rightleftharpoons 3-fosfoglicerato + ATP	-18,8	0 a 2
⑧ 3-Fosfoglicerato \rightleftharpoons 2-fosfoglicerato	4,4	0 a 0,8
⑨ 2-Fosfoglicerato \rightleftharpoons fosfoenolpiruvato + H ₂ O	7,5	0 a 3,3
⑩ Fosfoenolpiruvato + ADP \longrightarrow piruvato + ATP	-31,4	-16,7

Nota: $\Delta G'^{\circ}$ é a variação de energia livre padrão, como definido no Capítulo 13 (p. 507-508). ΔG é a variação de energia livre calculada a partir das concentrações reais dos intermediários glicolíticos presentes em condições fisiológicas nos eritrócitos, em pH 7. As reações glicolíticas de contorno da gliconeogênese estão mostradas em vermelho. As equações bioquímicas não são necessariamente equilibradas para H ou carga (p. 517).

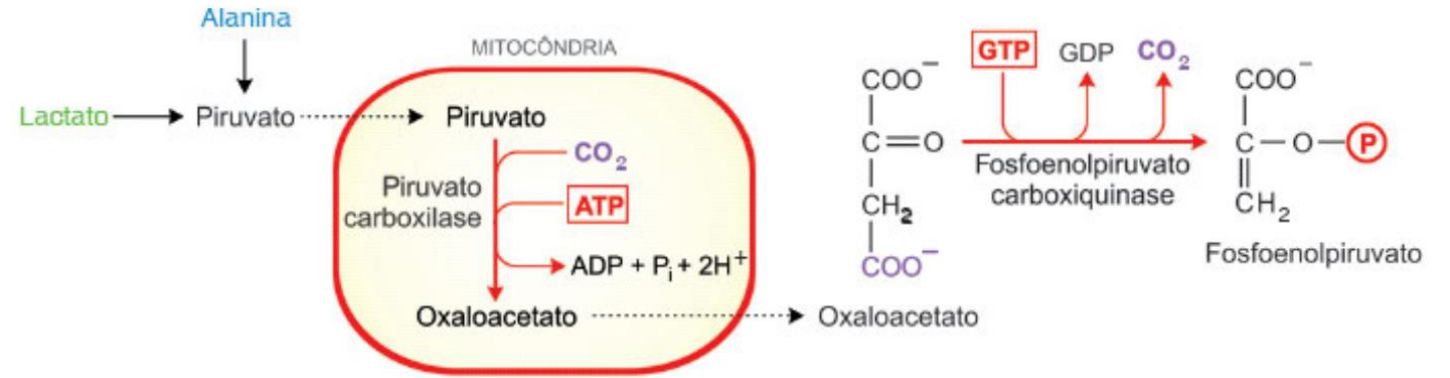


(a)



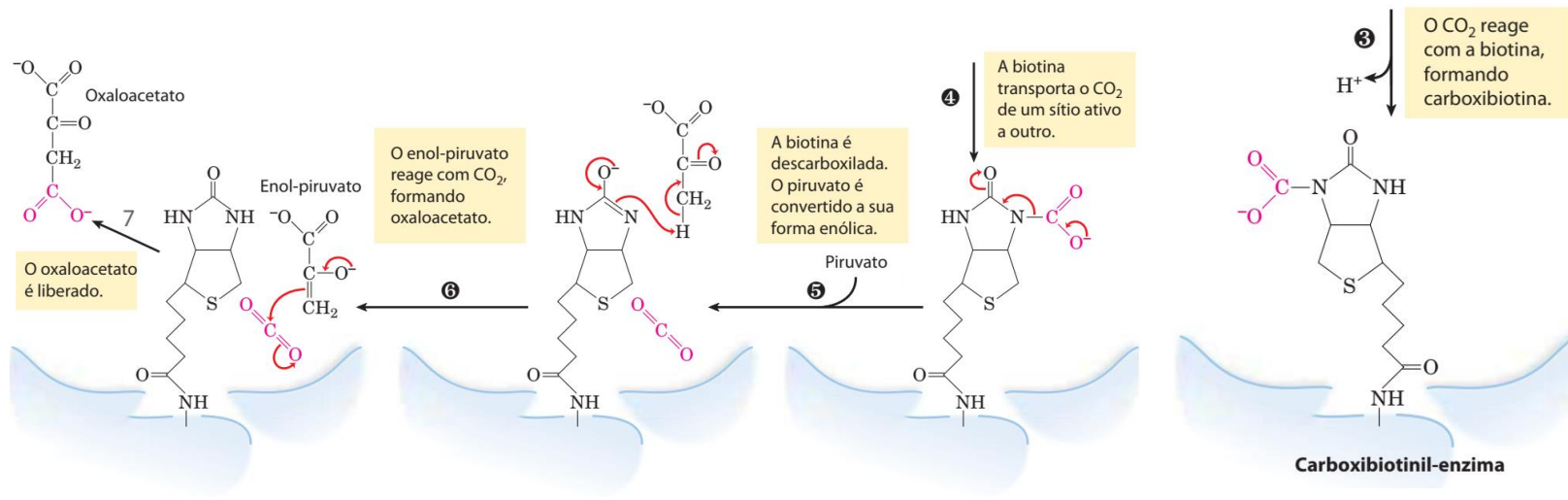
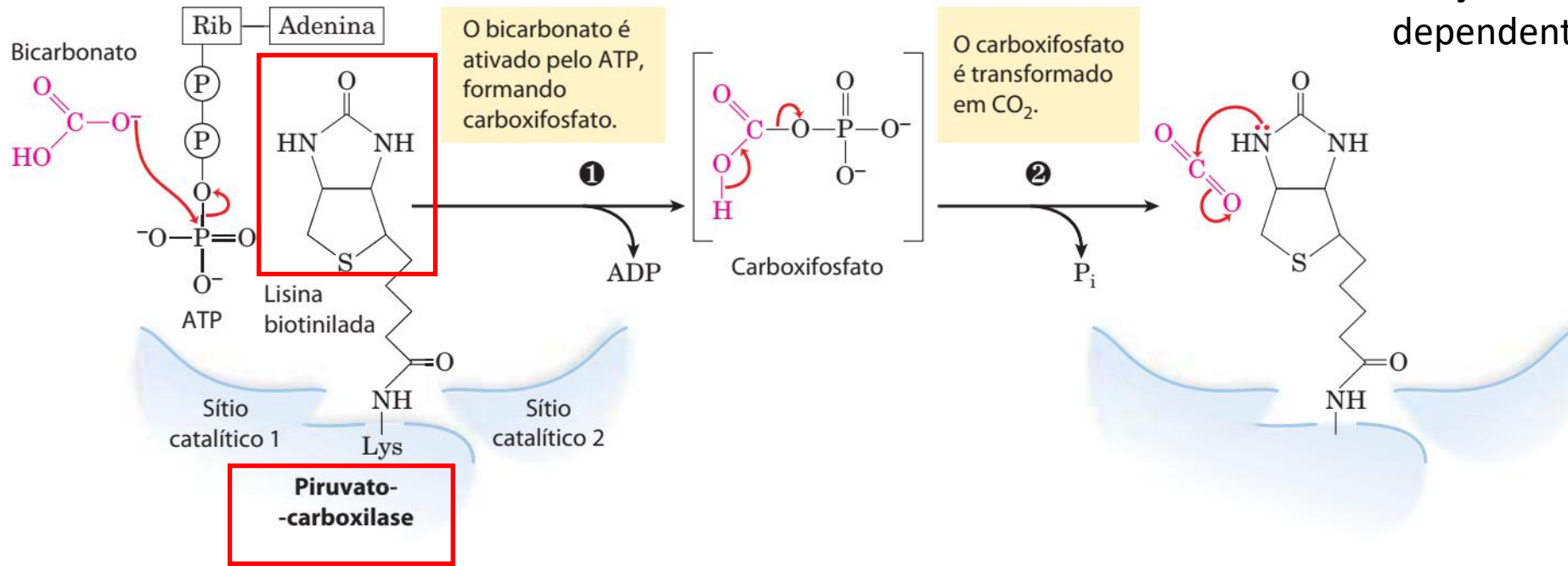


Versão Simplificada



- Lançadeira malato-aspartato- o oxaloacetato não é transportado pela membrana da mitocôndria.
- $[NADH]_{\text{citósol}} \lll [NADH]_{\text{mitocôndria}}$.
- NADH é consumido em reações da gliconeogênese.

Reações de **Carboxilação** são comumente dependentes de **biotina**.



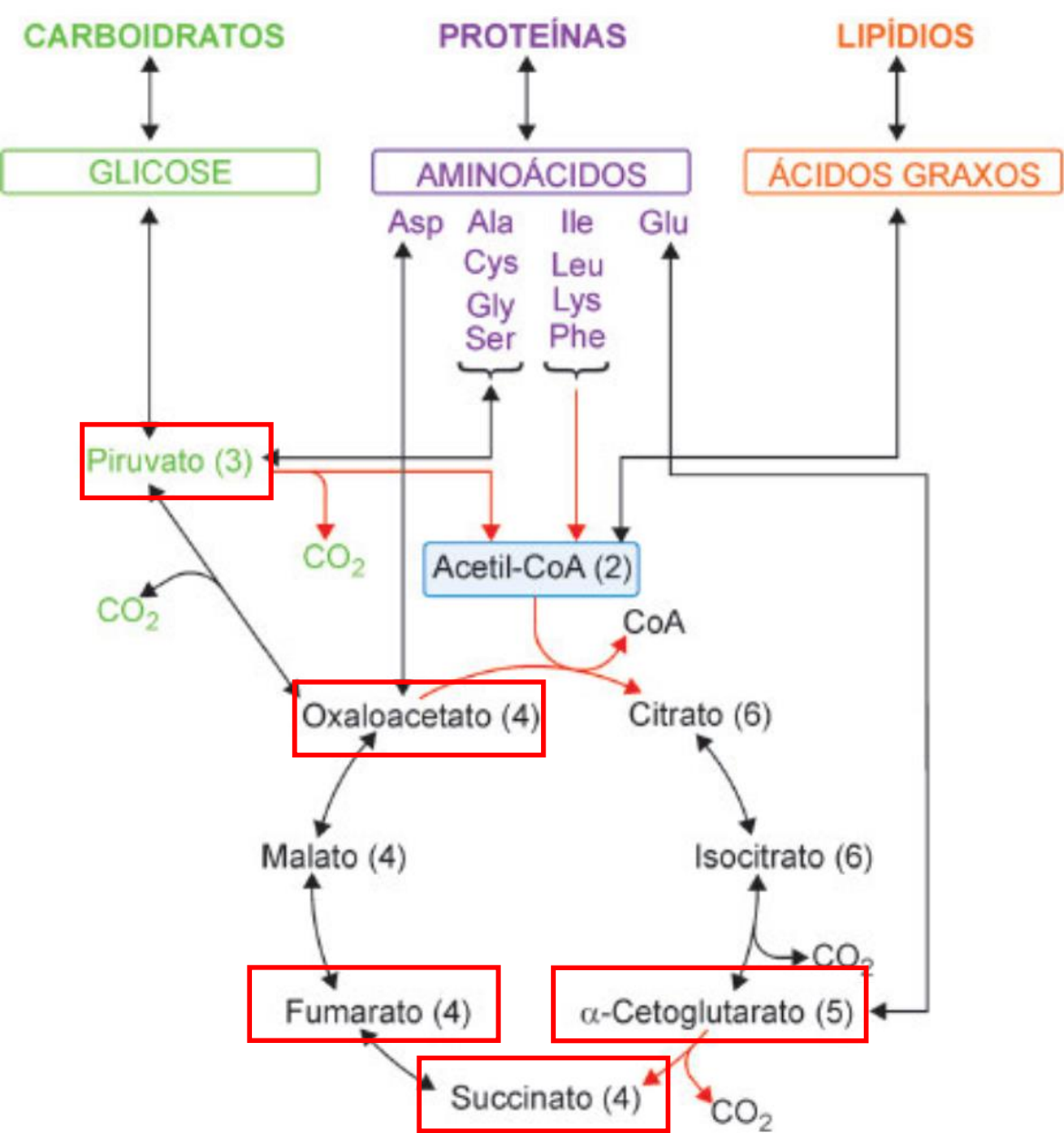


TABELA 14-4

Aminoácidos glicogênicos, agrupados conforme o local de entrada

Piruvato

- Alanina
- Cisteína
- Glicina
- Serina
- Treonina
- Triptofano*

Succinil-CoA

- Isoleucina*
- Metionina
- Treonina
- Valina

α-Cetogluturato

- Arginina
- Glutamato
- Glutamina
- Histidina
- Prolina

Fumarato

- Fenilalanina*
- Tirosina*

Oxaloacetato

- Asparagina
- Aspartato

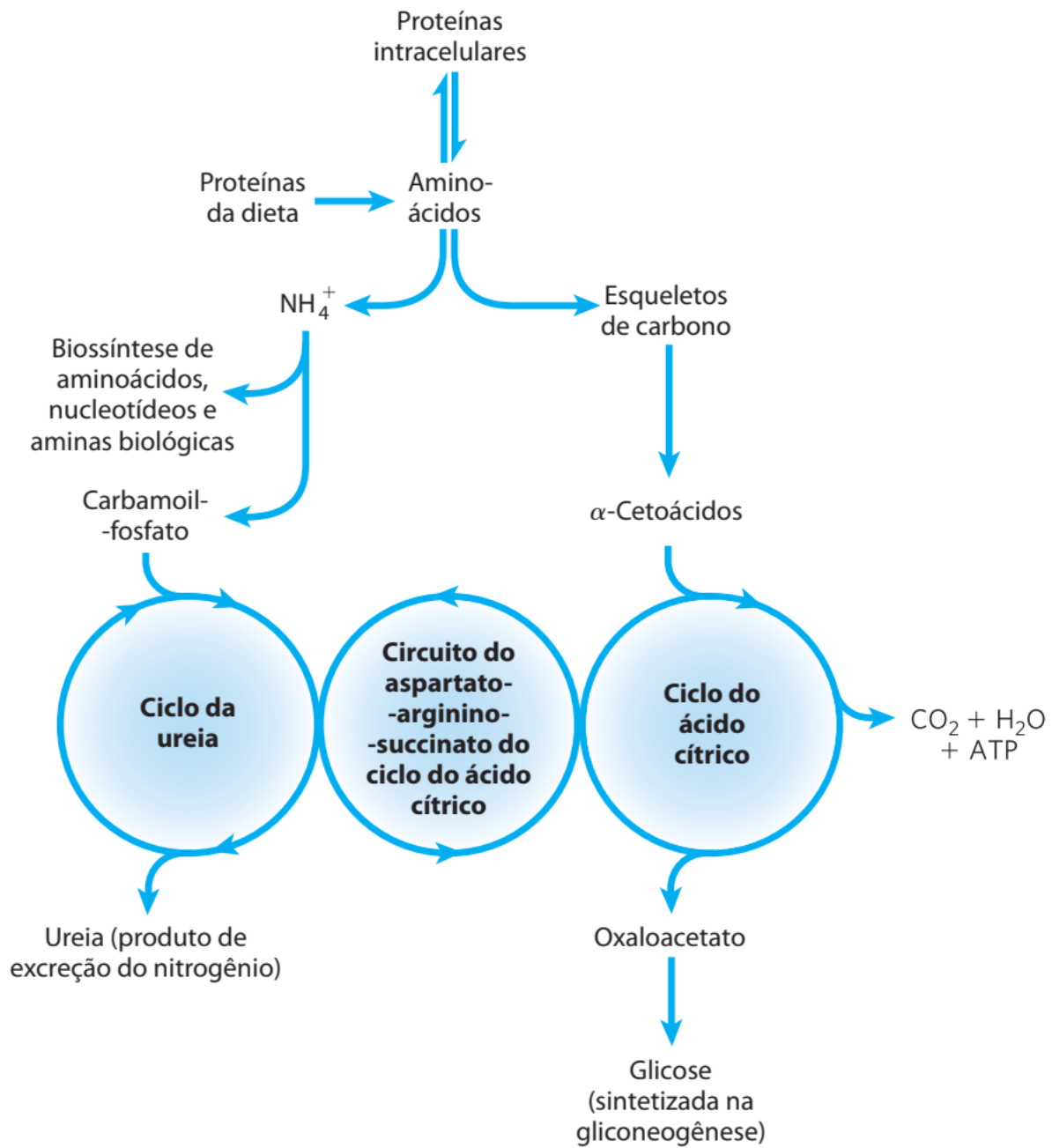
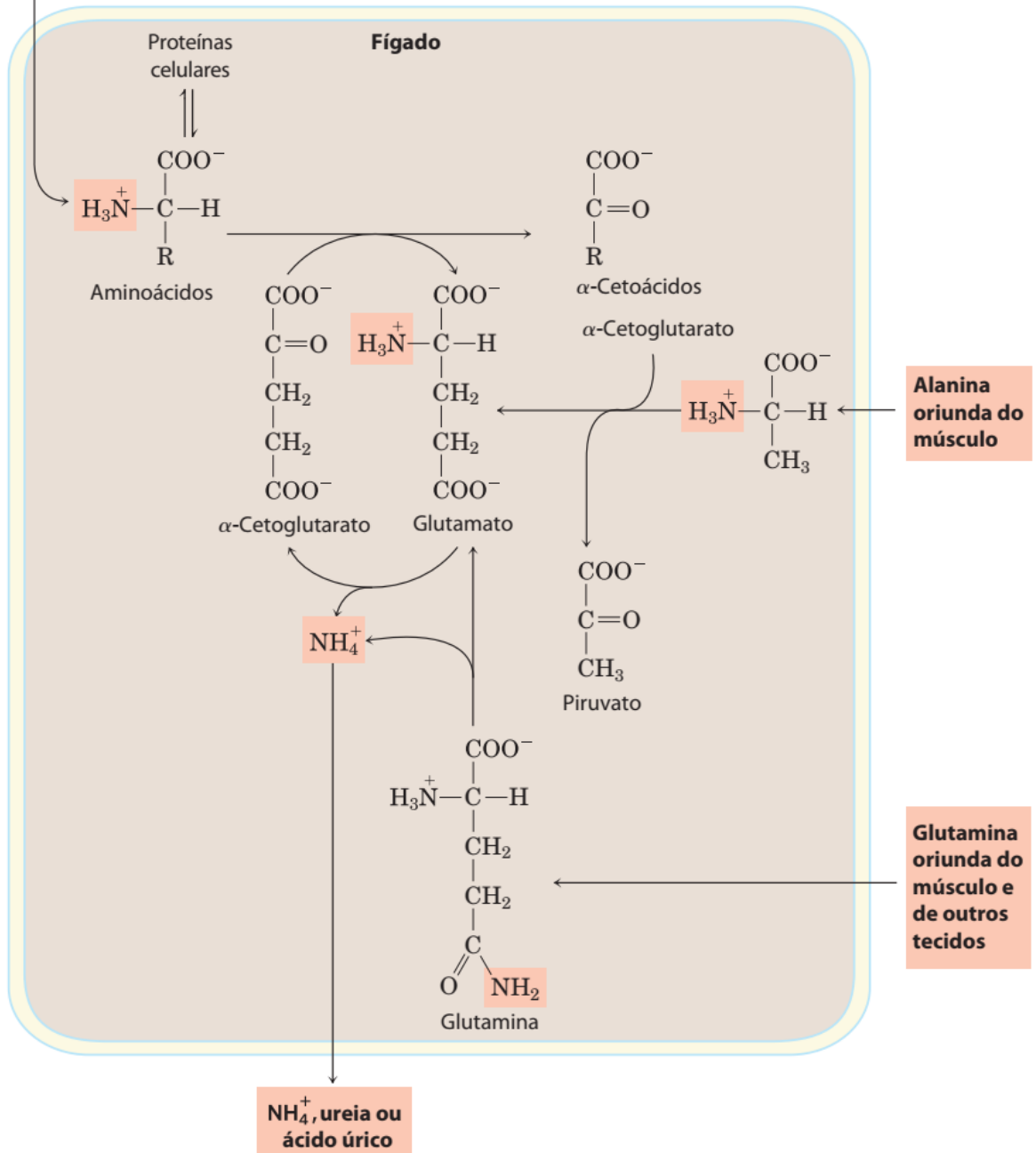
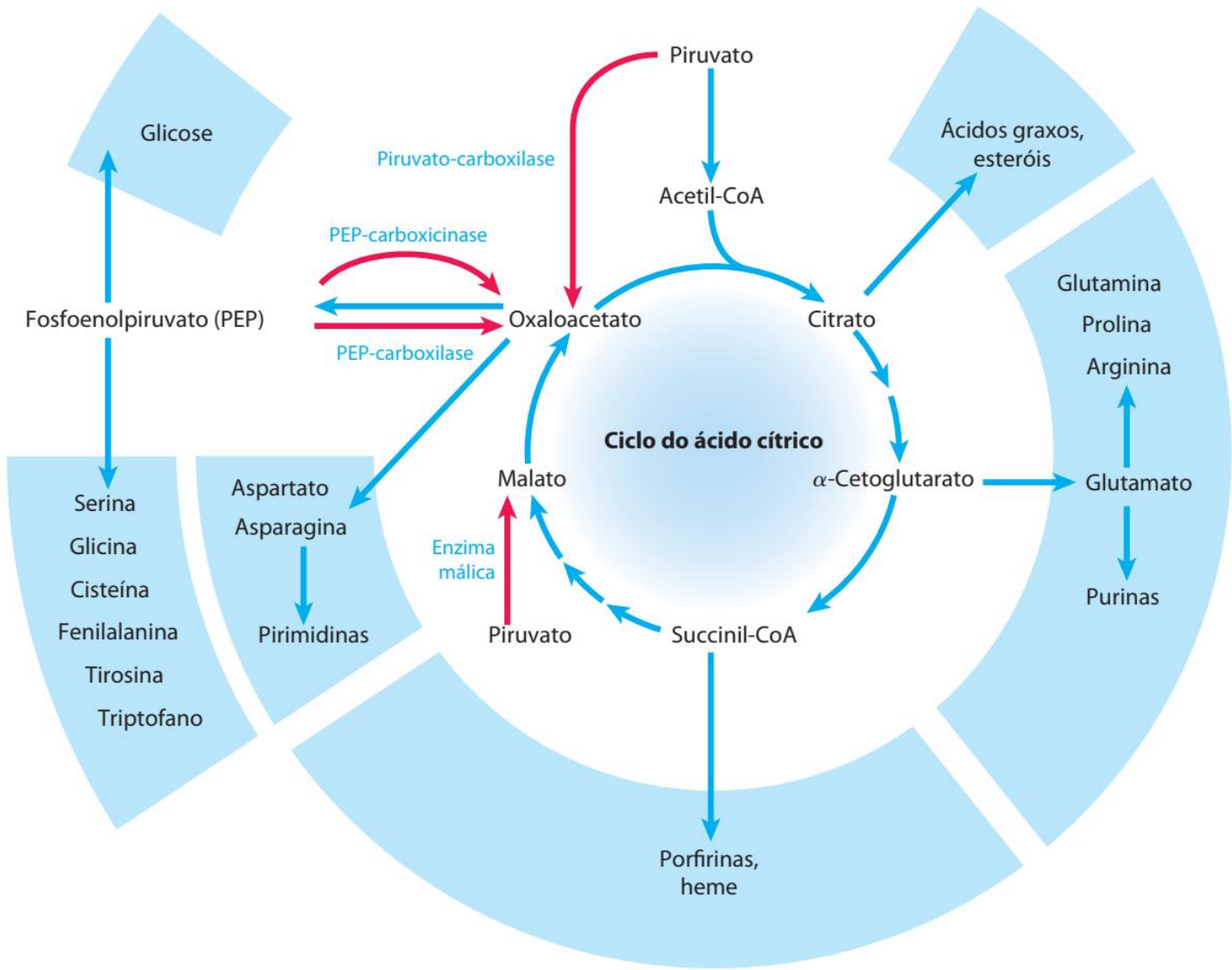


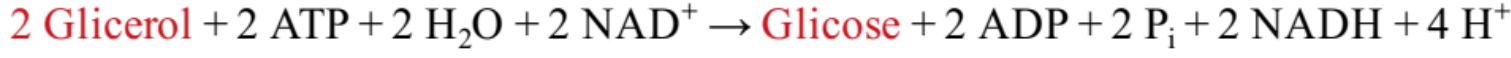
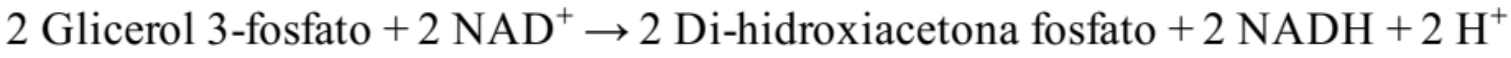
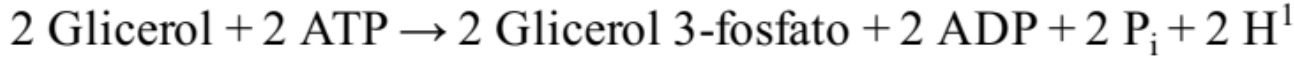
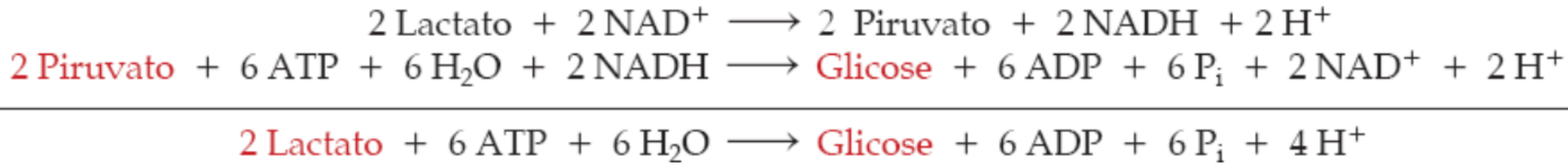
FIGURA 18-1 Visão geral do catabolismo dos aminoácidos nos mamíferos. Os grupos amino e os esqueletos de carbono tomam vias separadas, porém interconectadas.

Aminoácidos de proteínas ingeridas

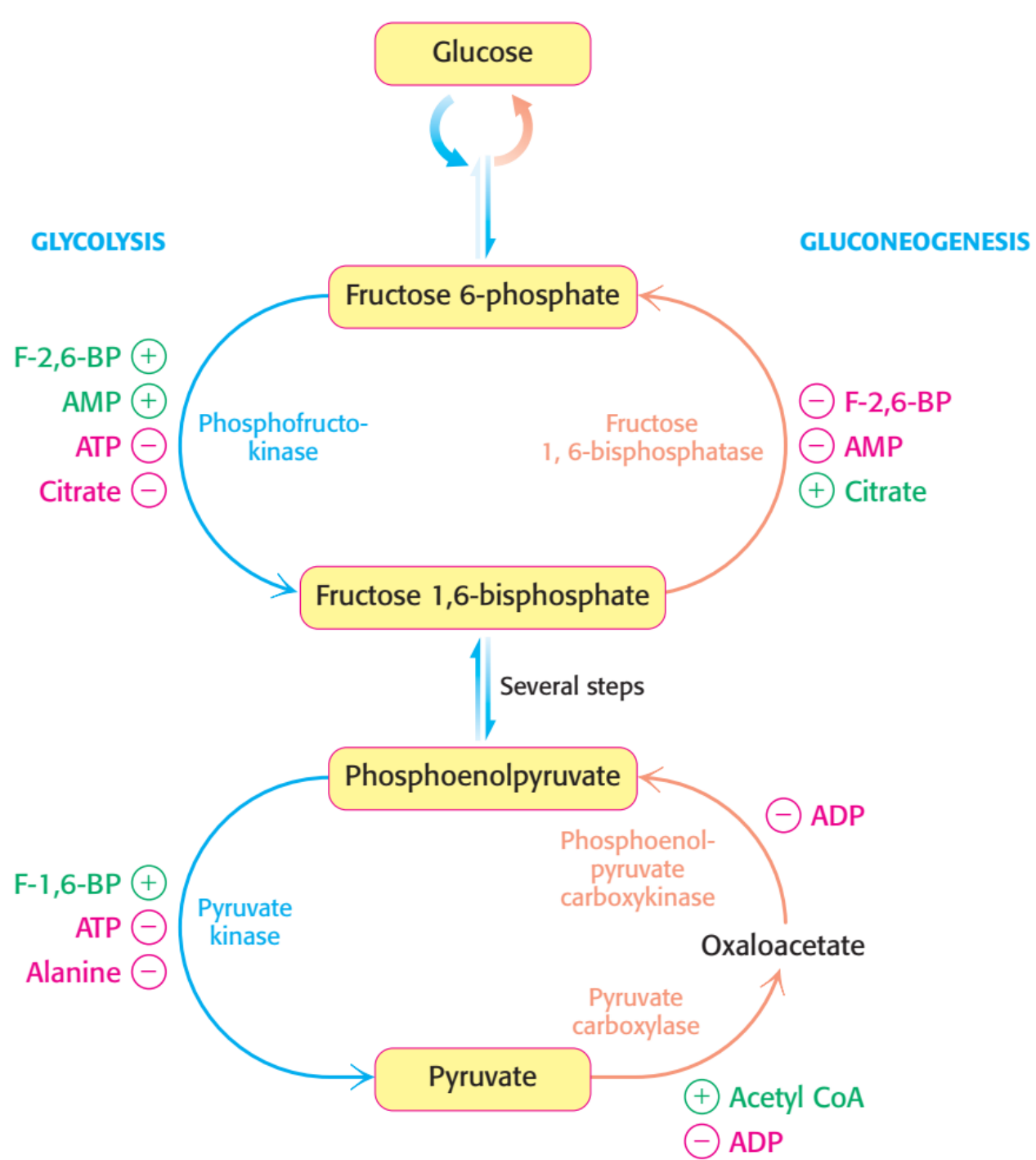


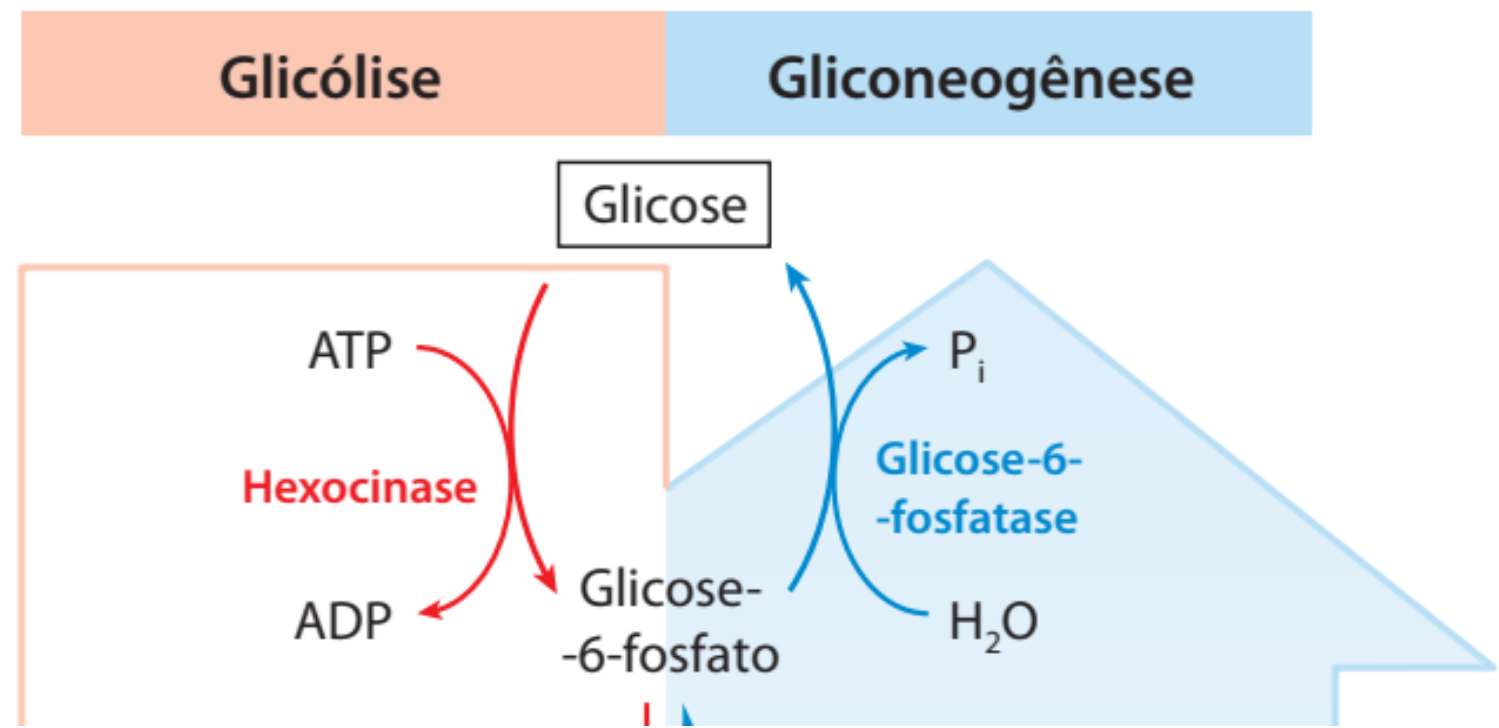
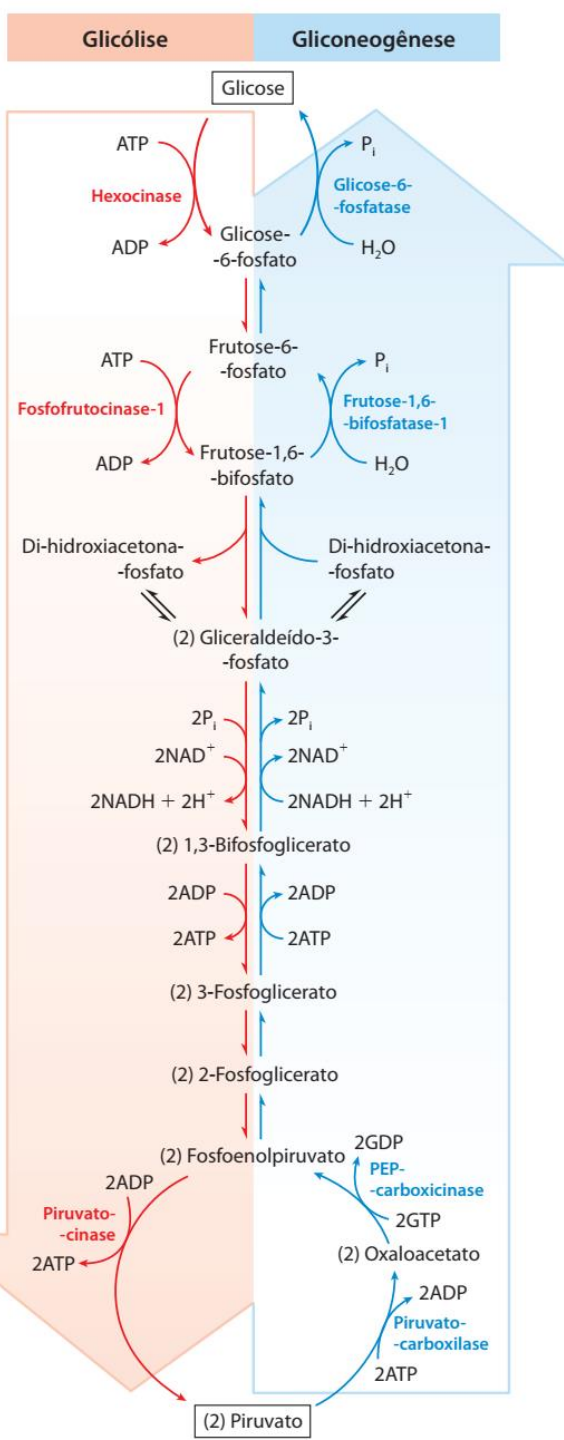


Balanço energético da gliconeogênese



Controle da glicólise e gliconeogênese





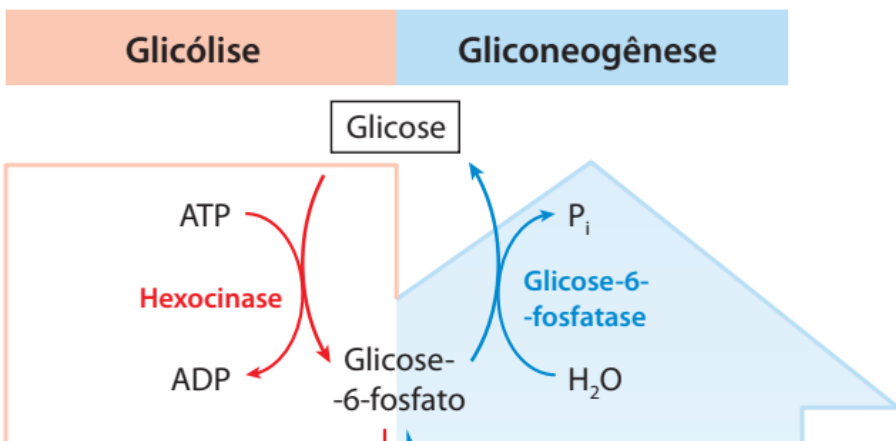
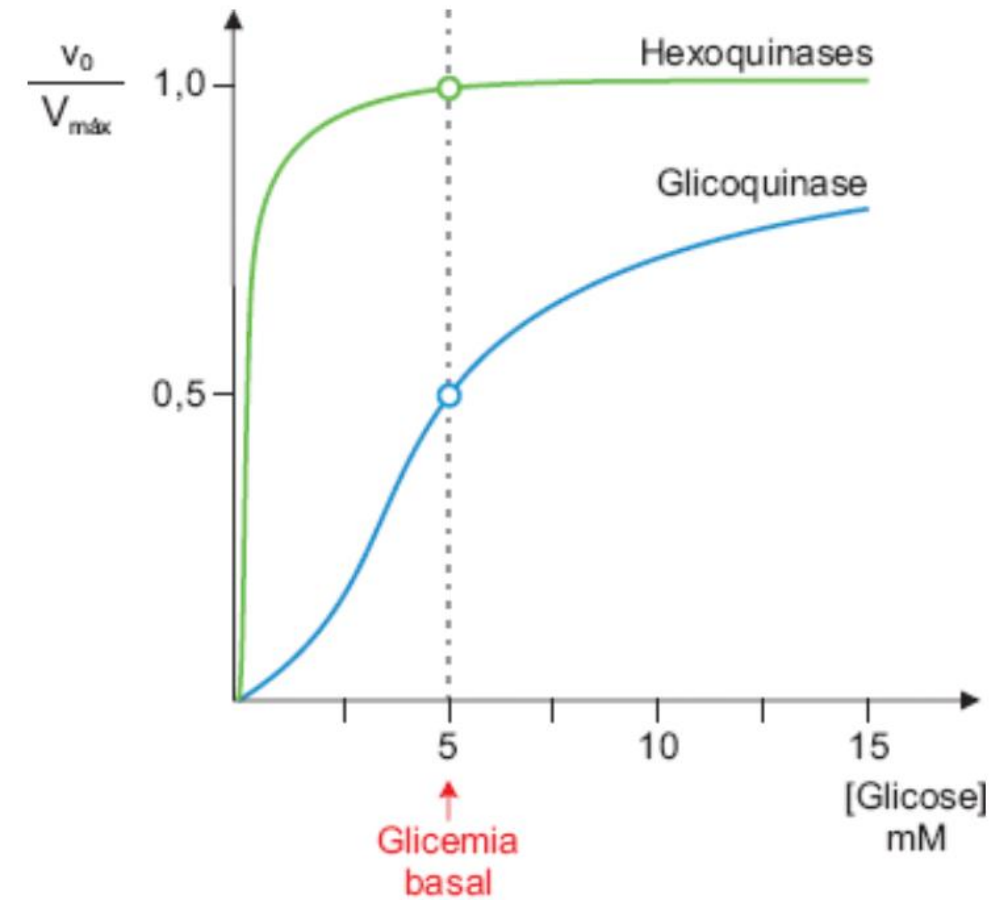
Primeira reação da via glicolítica **Glicose → Glicose-6-fosfato**.

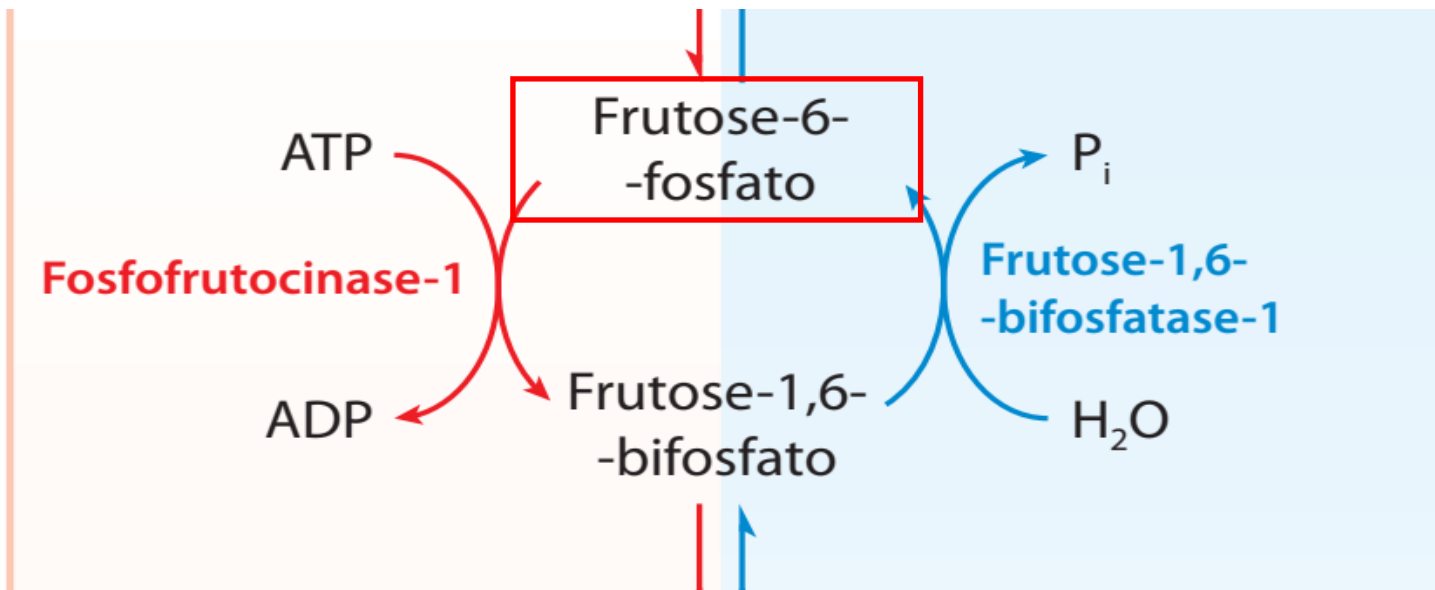
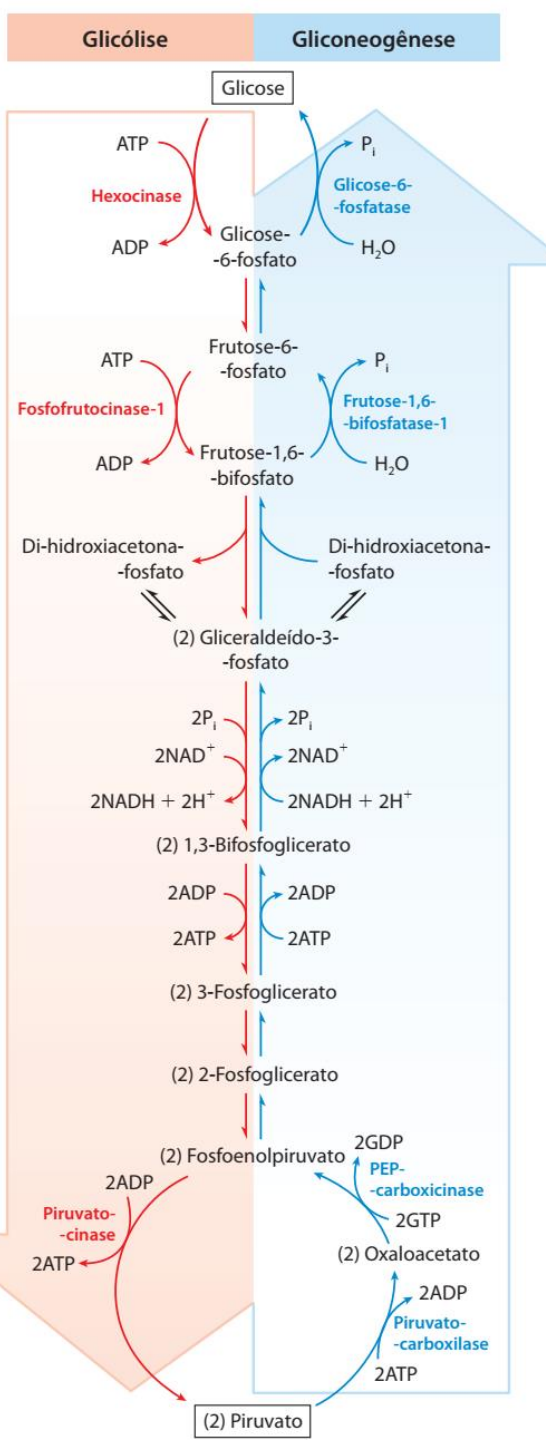
Glicoquinase – fígado

Hexoquinase – outros tecidos (inibida por G6P)

O ***alto "Km"*** da glicoquinase permite que o fígado só passe a utilizar mais glicose quando ela estiver disponível em maior quantidade, ou seja, após refeições.

Glicose-6-fosfatase (gliconeogênese) possui Km muito maior que a concentração basal de G6P. Portanto terá maior atividade na ***glicogenólise e gliconeogênese***.

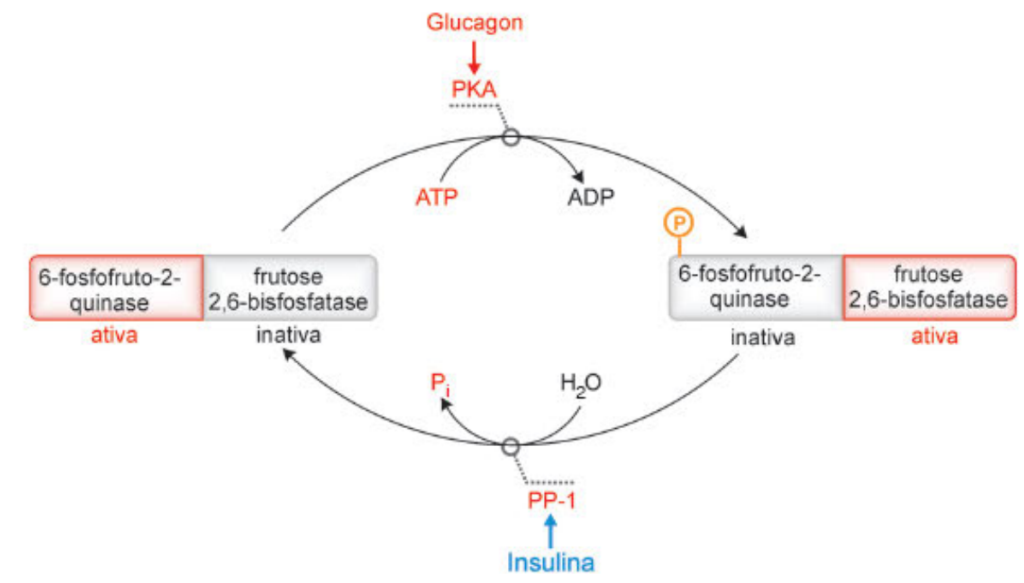
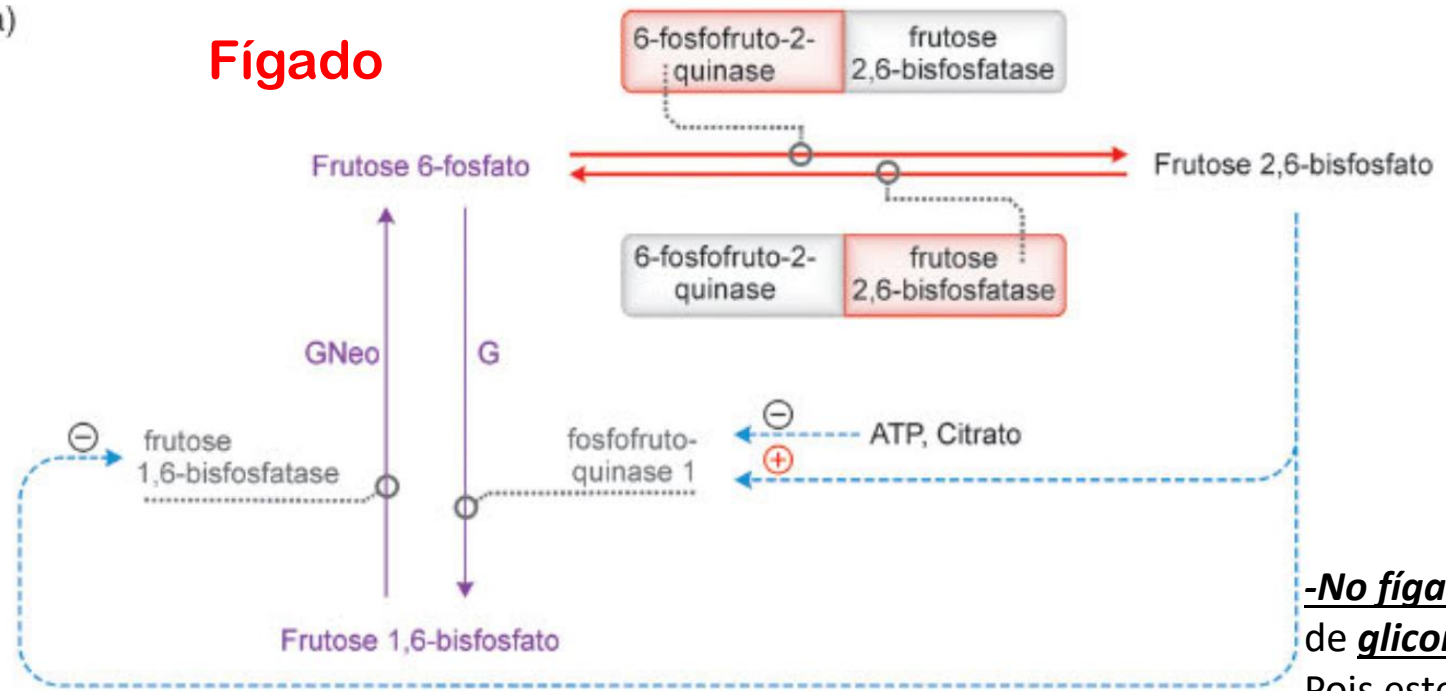




A **frutose-6-fosfato** possui produz um importante regulador que não participa da via glicolítica, a **frutose-2,6-bisfosfato**, pela ação da **fosfofrutoquinase 2**.

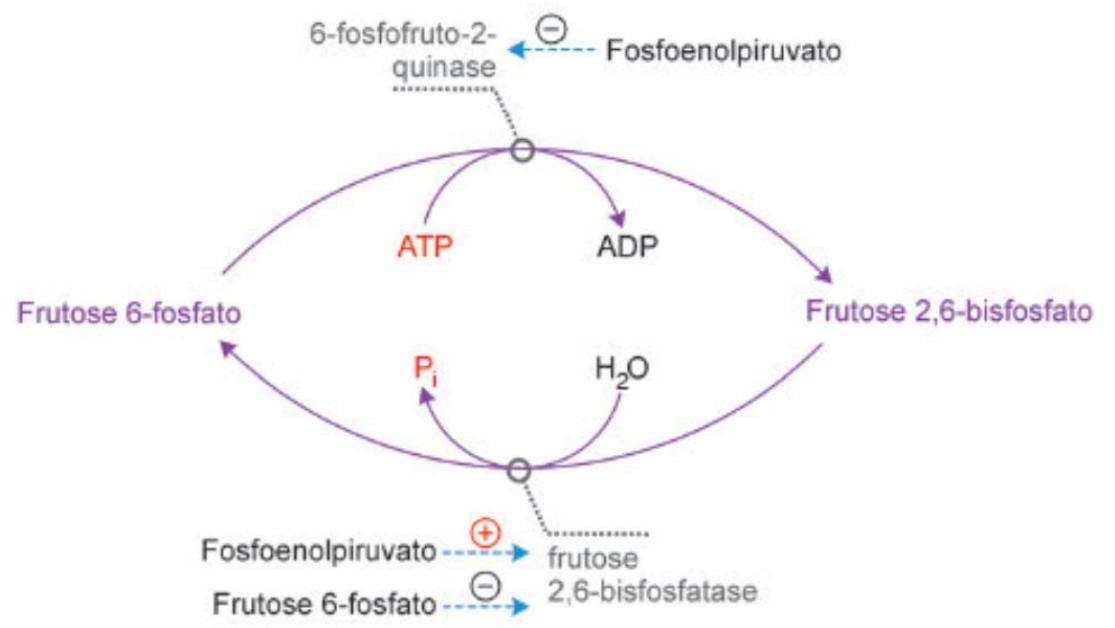
(a)

Fígado

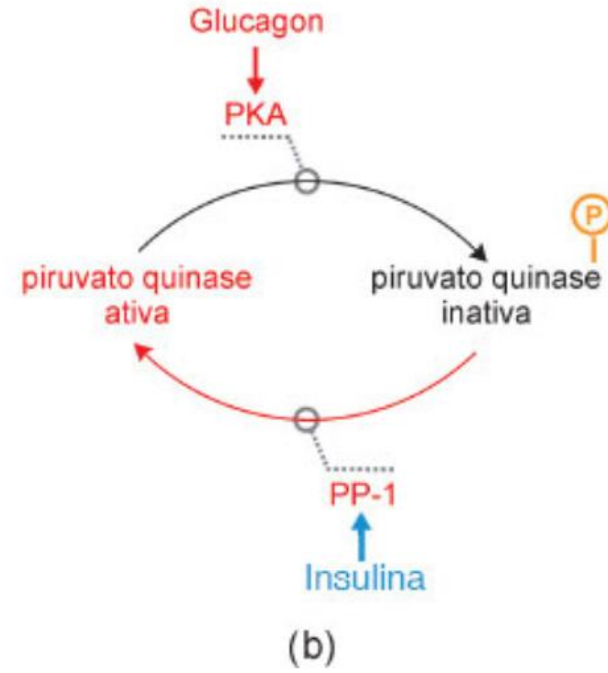
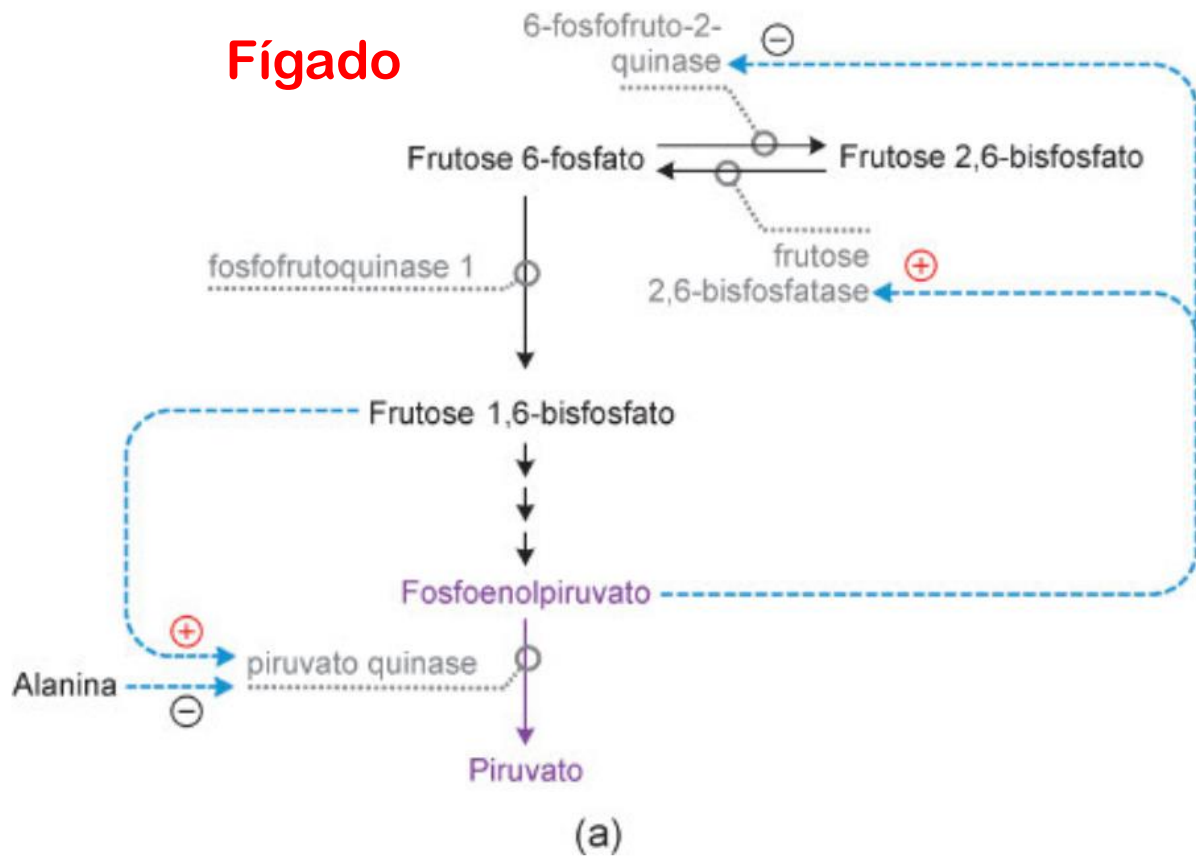


-No fígado, quando há **glicogenólise**, geralmente está acompanhada de **gliconeogênese**, ou seja, a **glicólise inoperante ou muito lenta**. Pois este órgão **exporta** a glicose. A **energia** necessária advém da oxidação de **ácidos graxos**.

-No músculo, quando há **glicogenólise**, a **glicólise** está necessariamente **ativa**, pois o uso de **glicose é local**.

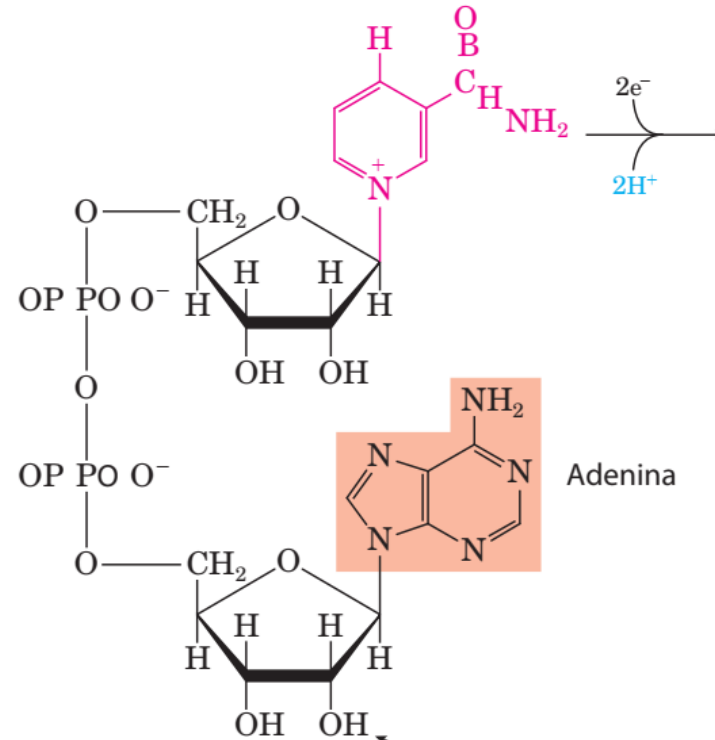


Fígado



Via das Pentoses- Fosfato

NAD^+
(oxidado)

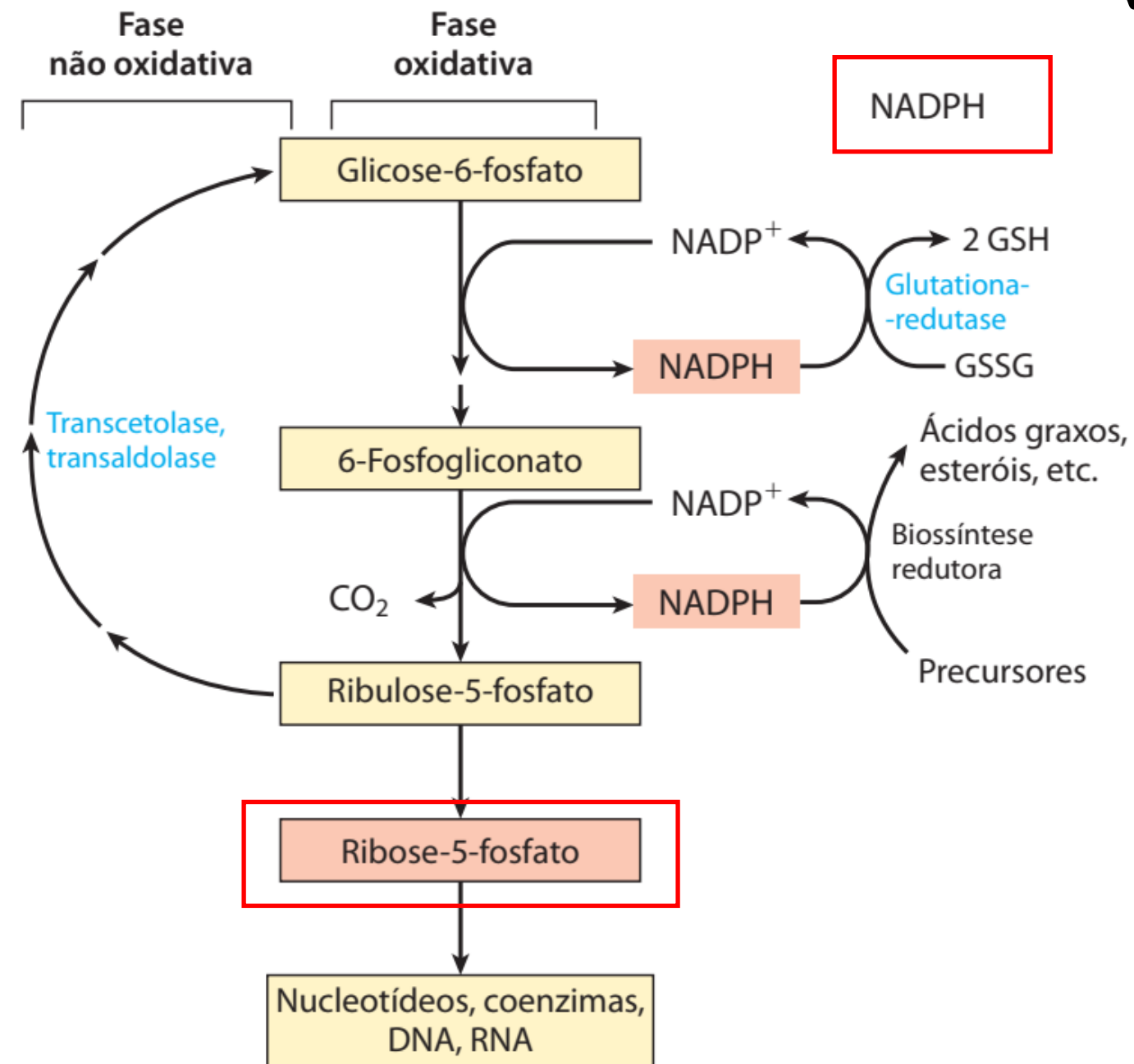


No NADP^+ este grupo hidroxil
é esterificado com fosfato.

(a)

Reações reversíveis irreversível

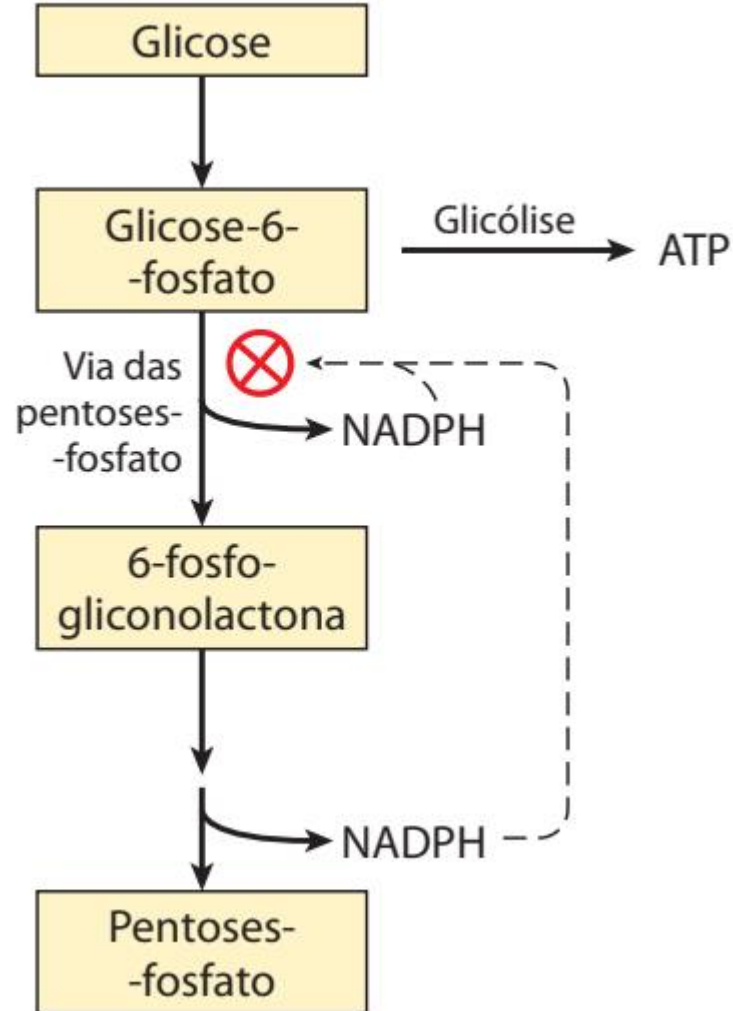
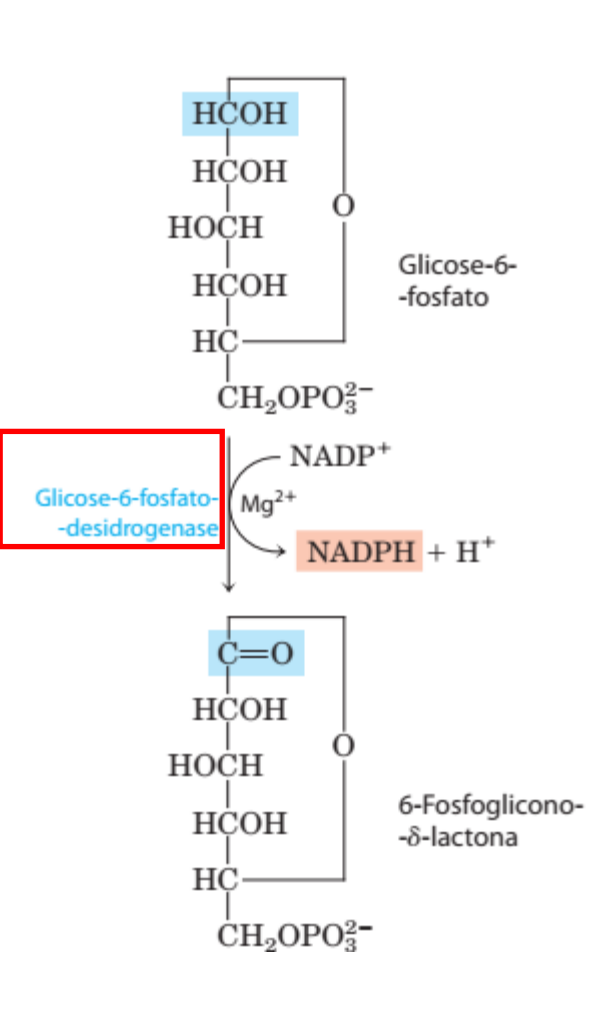
Via das pentoses-fosfato (Citosol)



-Reparo de danos oxidativos

-*Biossínteses redutoras*

A fase oxidativa produz pentoses-fosfato e NADPH



1º passo irreversível.

Feedback ***negativo*** de NADPH sobre glicose-6-fosfato desidrogenase.

Alta demanda de NADPH (baixa razão NADPH/NADP+), pouca demanda de ATP (alta razão ATP/ADP) via das pentoses ***ativa***. ***SÍNTESE***

Baixa demanda de NADPH (alta razão NADPH/NADP+), alta demanda de ATP (baixa razão ATP/ADP), via das pentoses ***inibida***. ***DEGRADAÇÃO***

Controle:

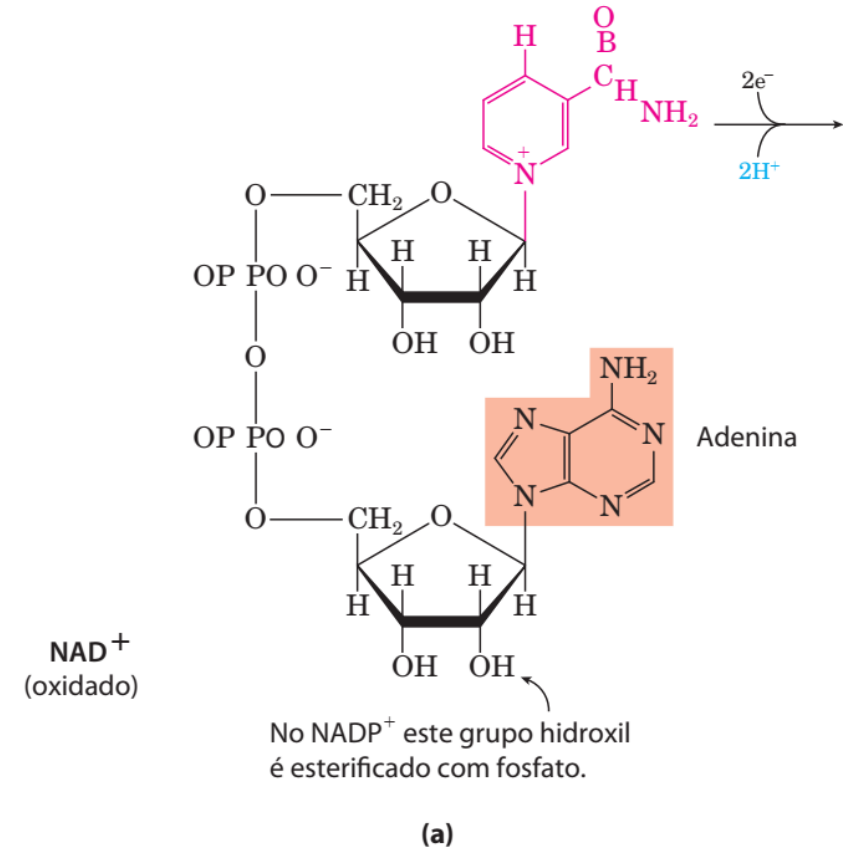
1- Primeiro passo **IRREVERSÍVEL!!** Fator determinante é nível de NADP^+ .

2- $\text{NAD}^+ / \text{NADH} \sim 700$

$\text{NADP}^+ / \text{NADPH} \sim 0.014$

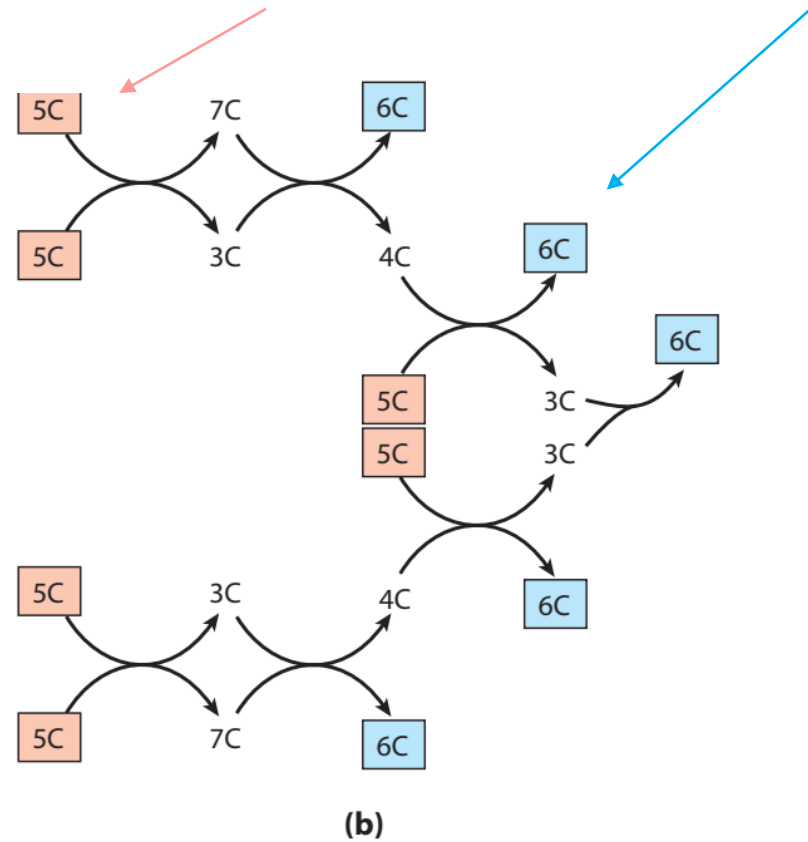
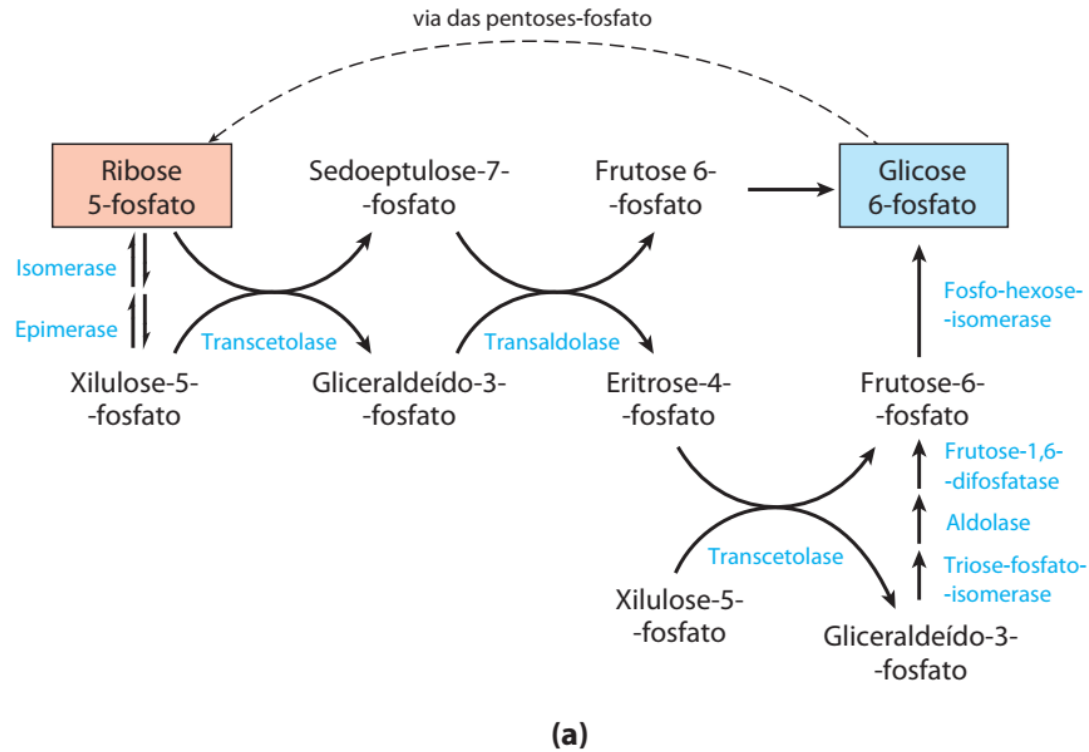
No citosol para rato bem alimentado, $[\text{NADP}^+]$ via determina o passo da via

3- Fase não oxidativa não requer ΔG e é função da [Substratos]



A fase não oxidativa recicla as pentoses-fosfato a glicose-6-fosfato

6 moléculas de 5 carbonos geram 5 moléculas de 6 carbonos



Reações não oxidativas da via das pentoses-fosfato.

Os açúcares de 6 carbonos são regenerados, permitindo sua oxidação.

Observem a presença de intermediários da via glicolítica.

Figure 20.23 Four modes of the pentose phosphate pathway. Major products are shown in color.

Divisão celular

NADPH ≈ Ribose

Poder redutor

NADPH e ATP

