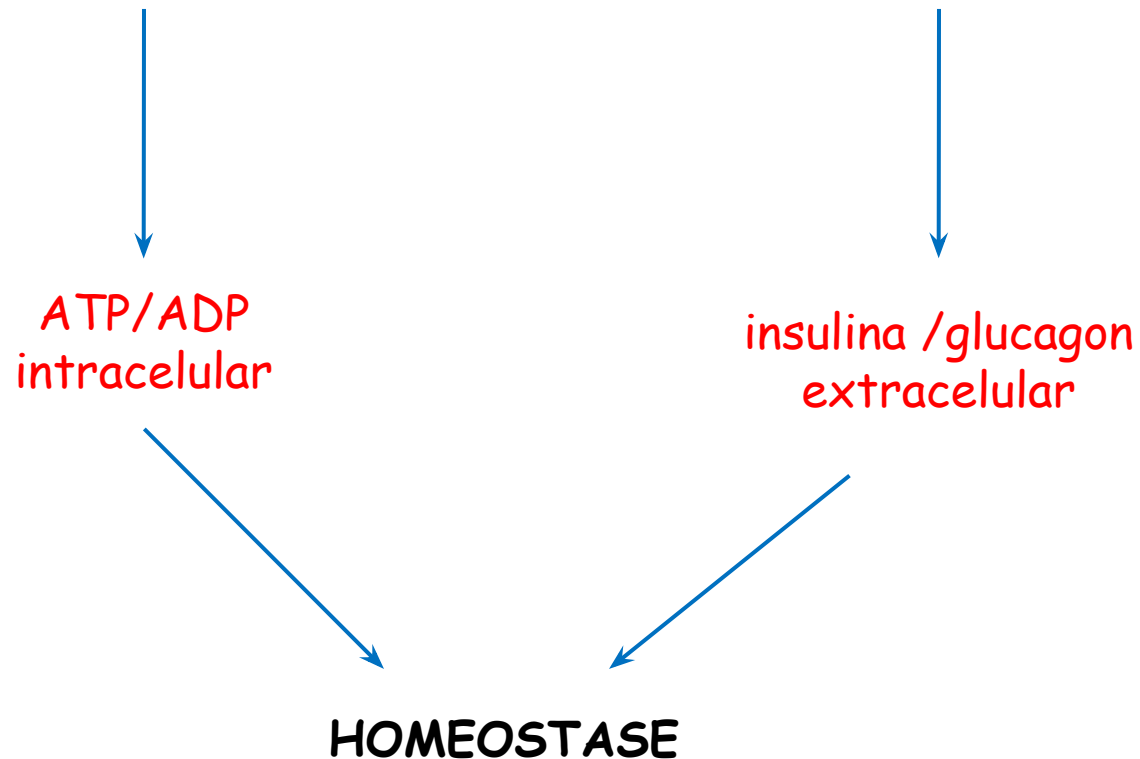


O destino da glicose dentro da célula (oxidação x armazenamento) dependerá das condições energéticas celulares e das condições hormonais do organismo:



O destino da glicose e dos outros nutrientes será determinado com base nos *status* energético celular e no *status* energético/nutricional do organismo como um todo!

Razão  
ATP/ADP intracelular

$[ATP] > [ADP]$   
disponibilidade de energia



síntese de biomoléculas  
armazenamento de energia

$[ATP] < [ADP]$   
falta de energia



degradação de biomoléculas  
obtenção de energia

Razão  
insulina/glucagon  
sanguínea

$[insulina] > [glucagon]$   
disponibilidade de glicose



entrada de nutrientes nas células  
síntese de biomoléculas  
armazenamento de energia

$[insulina] < [glucagon]$   
baixa disponibilidade de glicose



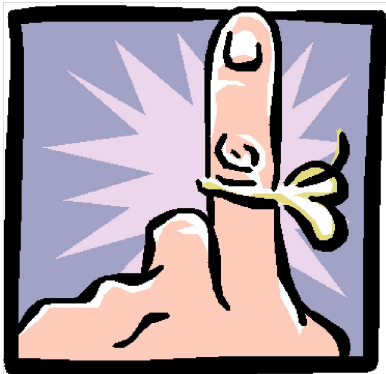
degradação de biomoléculas  
obtenção de energia

$\uparrow$  [glicose] no sangue →  $\uparrow$  [insulina] e  $\downarrow$  [glucagon] no sangue

$\downarrow$  [glicose] no sangue →  $\downarrow$  [insulina] e  $\uparrow$  [glucagon] no sangue

## DESTINOS DA GLICOSE...

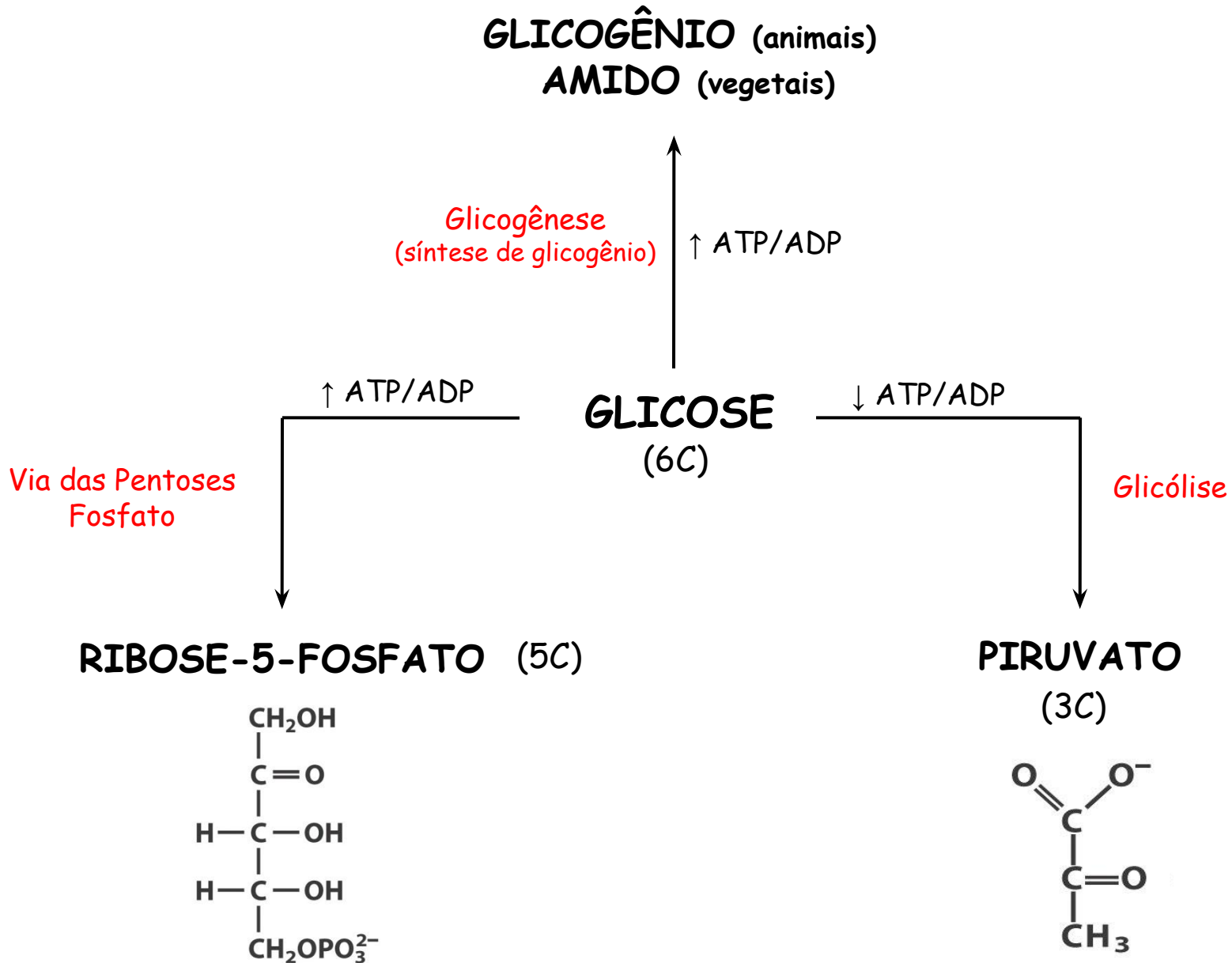
- ✓ Quando as células apresentarem um ambiente com  $\downarrow$  **ATP/ADP** e **razão insulina/glucagon alta** a glicose será então oxidada visando a obtenção de energia.
- ✓ Quando as células apresentarem um ambiente com  $\uparrow$  **ATP/ADP** (**razão insulina/glucagon alta**) a glicose será convertida em glicogênio, oxidada parcialmente gerando NADPH (através da via das pentoses-fosfato) ou servirá como intermediária na síntese de outras biomoléculas.



### Importante:

Não apenas a glicose mas, também, proteínas e lipídios terão seu destino metabólico determinado pela razão ATP/ADP ou seja, pelas condições energéticas da célula.

# Destinos metabólicos da glicose



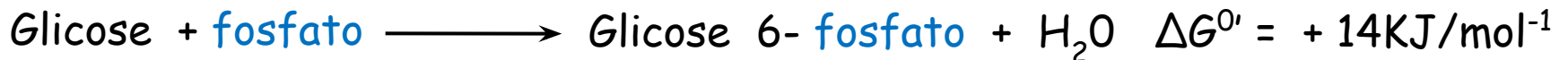
## A fosforilação da glicose tem dois objetivos:

### 1. Ativar a glicose para as próximas reações.

- ✓ A fosforilação da glicose a partir de fosfato intracelular é uma reação inviável termodinamicamente.



- ✓ O acoplamento da hidrólise do ATP à fosforilação da glicose torna a reação de fosforilação da glicose termodinamicamente viável.

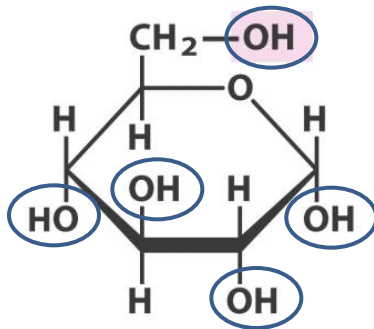


## A fosforilação da glicose tem dois objetivos:

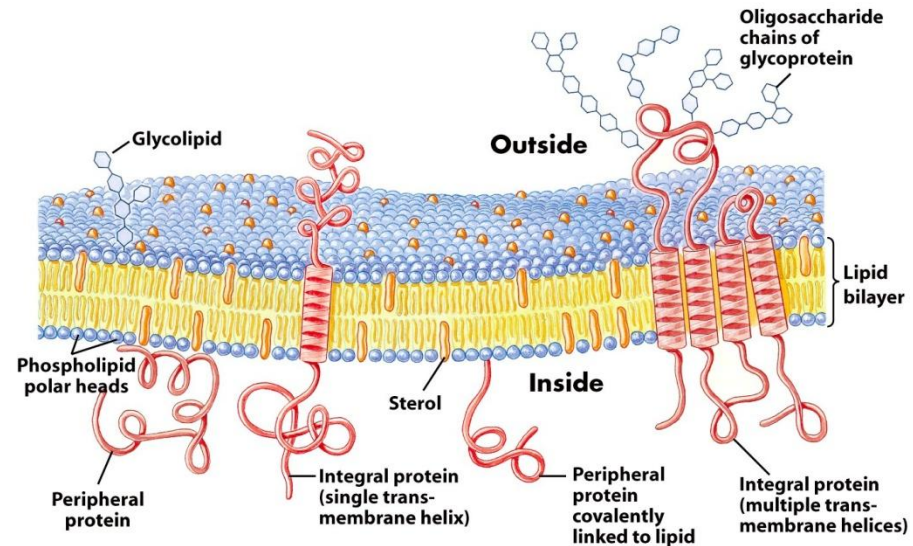
1. Ativar a glicose para as próximas reações.
2. Garantir que a glicose captada pela célula através da corrente sanguínea seja mantida dentro do interior celular.

✓ A glicose é uma molécula polar e, como tal, não consegue atravessar a membrana plasmática celular.

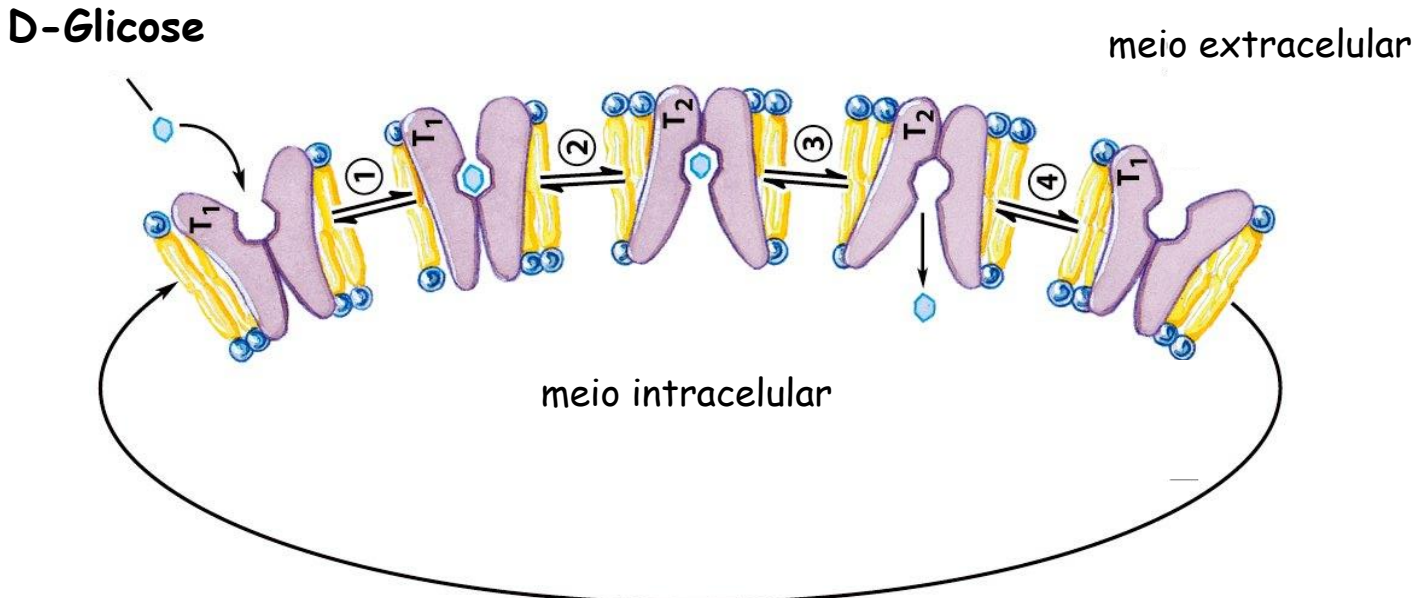
**GLICOSE:**  
molécula polar



**MEMBRANA PLASMÁTICA:**  
estrutura apolar



✓ O transporte da glicose presente no sangue para o interior celular é mediado por uma família de permeases (canais protéicos) denominadas "GLUT" (do inglês, "glucose transporter").



Modelo de transporte de glicose pelo GLUT1 nos eritrócitos.

✓ A fosforilação da glicose faz com que essa molécula não seja mais "reconhecida" pelos GLUT evitando que seja transportada para fora da célula. (ou seja, GLUT são capazes de se ligar e transportar apenas a molécula de glicose não fosforilada)

✓ Os transportadores da família GLUT diferem quanto a:

- distribuição pelos tecidos
- propriedades cinéticas
- especificidade e afinidade em relação ao substrato
- sensibilidade à insulina.



	AFINIDADE PELA GLICOSE	DISTRIBUIÇÃO	SENSIBILIDADE Á INSULINA
GLUT 1	alta	Distribuição ubíqua. Abundante em células que obtêm energia exclusivamente a partir de glicose (hemácias, cérebro).	não sensível
GLUT 2	baixa	Fígado e células $\beta$ do pâncreas.	não sensível
GLUT 3	alta	Principal transportador de glicose no cérebro.	não sensível
GLUT 4	alta	Tecido adiposo e muscular.	sensível

**Concentração da glicose sanguínea = 5 a 8 mM**

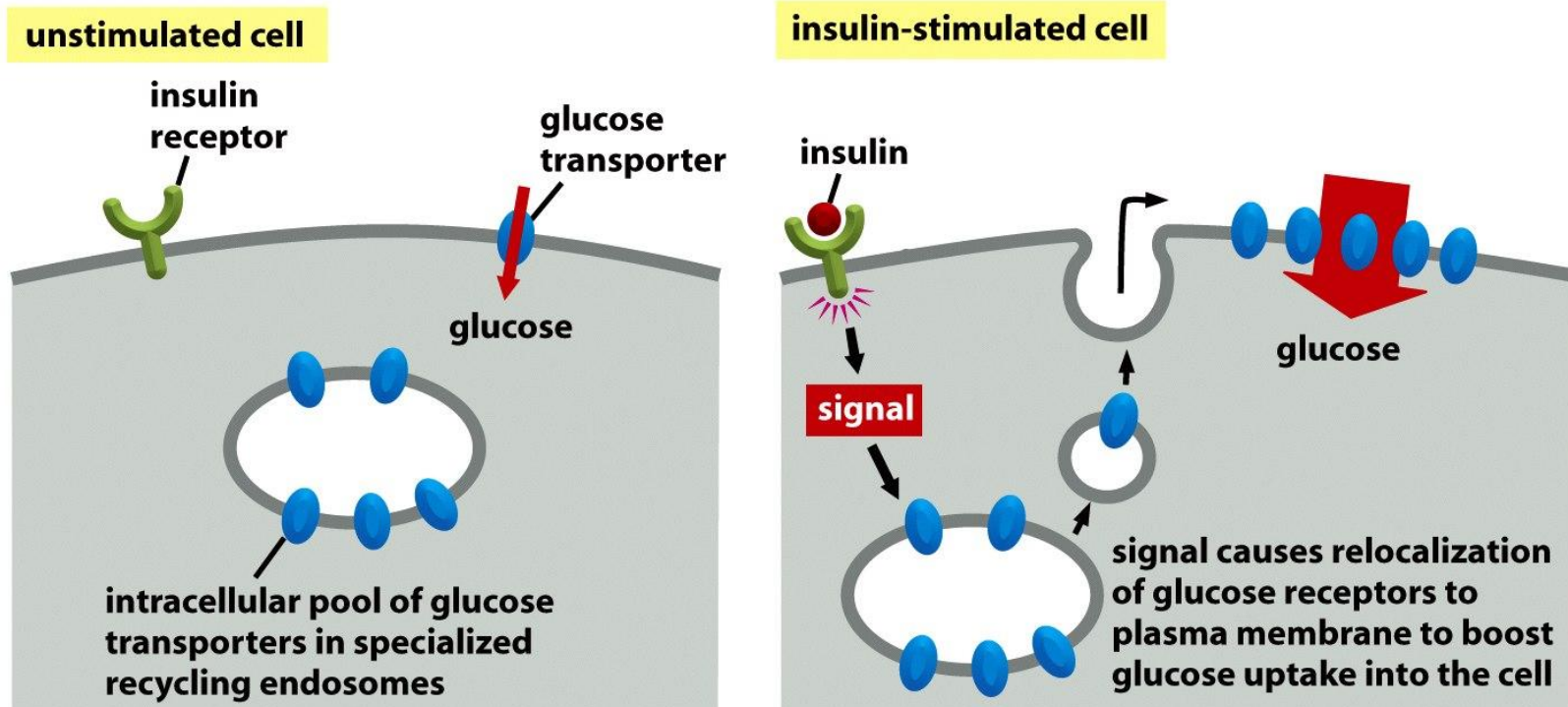
**$K_M$  de GLUT 1, 3 e 4 = 2 a 4 mM** (responsáveis pela captação basal do açúcar)

**$K_M$  de GLUT 2 = 15 a 25 mM** (contribui para a captação da glicose apenas quando a glicemia aumenta, após as refeições)

# Glicólise

GLUT 4 catalisa o transporte de glicose nos tecidos adiposo e muscular (esquelético e cardíaco) que pode ser aumentado de 10 a 20 vezes, em poucos segundos.

GLUT 4 fica armazenado em vesículas citosólicas que, na presença de insulina, são deslocadas para a membrana plasmática com a qual se fundem posicionando GLUT 4 na membrana.



# Glicólise aeróbia

## Oxidação de glicose a piruvato

O transporte de glicose, mediado por GLUT 4, aos tecidos adiposo e muscular resulta em diminuição da concentração de glicose sanguínea após uma refeição (período pós-prandial).



A atividade física promove igualmente o deslocamento do GLUT 4 do interior da célula para a membrana, aumentando a permeabilidade das fibras musculares à glicose. Interessante observar que este efeito permanece normal na vigência de resistência à insulina e, por esta razão, os exercícios físicos são recomendados para o controle da glicemia em portadores de diabetes.

Influência Hormonal: O glucagon, a epinefrina e as catecolaminas ativam as rotas catabólicas e a gliconeogênese e diminuem a captação de glicose nos tecidos periféricos, porém esse efeito inibitório é suplantado pela hipoxia e estímulo neural no músculo ativo.

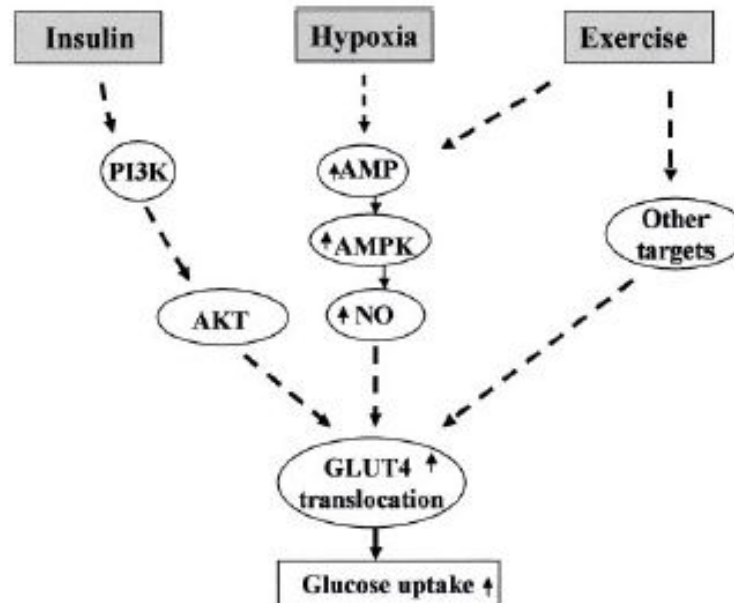


FIG. 3. Pathways leading to GLUT4 translocation and increase in glucose uptake. Increase in glucose uptake by skeletal muscle is a result of GLUT4 translocation to the plasma membrane that occurs following activation of at least one of the three pathways indicated. While insulin activates the PI3K-Akt pathway, hypoxia and exercise signal through AMPK. AMPK is necessary for GLUT4-mediated glucose uptake in response to hypoxia, whereas the exercise-stimulated pathway of glucose uptake may involve other, yet identified signaling elements. Exercise and hypoxia stimulation of glucose uptake via GLUT4 is independent of the insulin signaling pathway. Therefore patients with type 2 diabetes and other insulin-resistant states are recommended to use exercise to increase their glucose disposal.

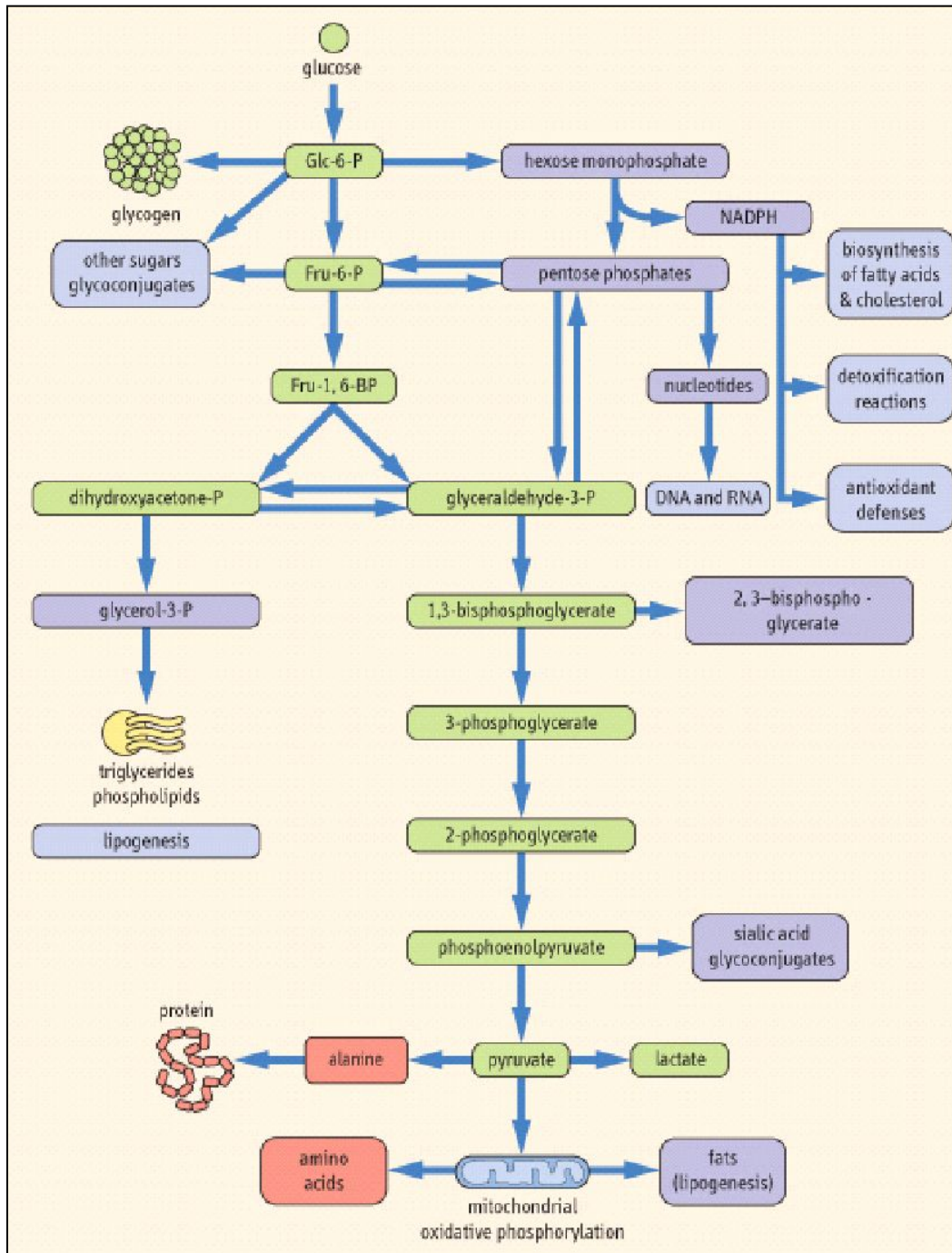
**Por que temos uma via de 10 etapas necessária para converter glicose em piruvato? Isto não poderia ser feito em menos etapas?**

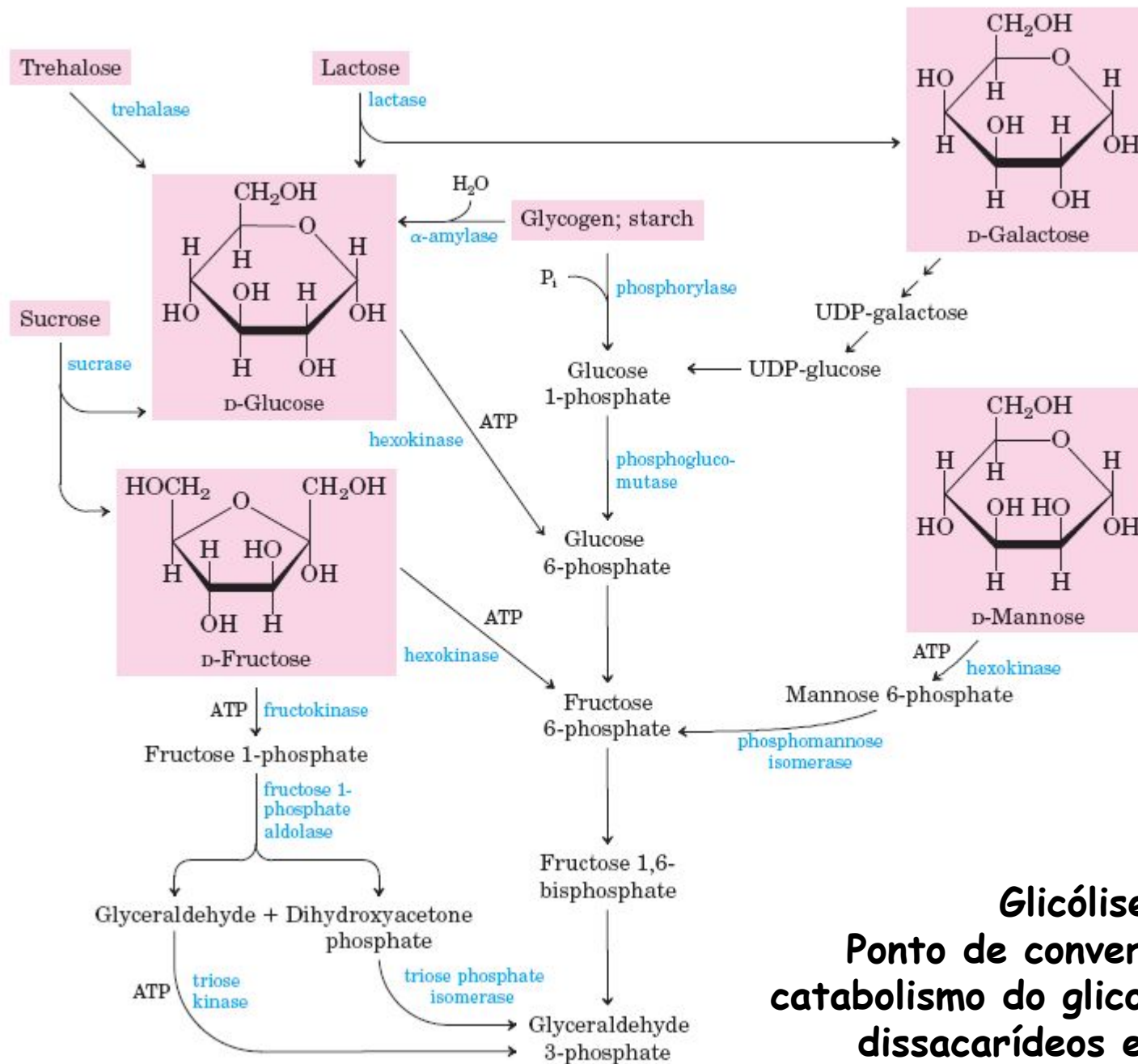
A resposta, de um ponto de vista metabólico, é que a glicólise é uma via central e a maior parte dos intermediários glicolíticos servem como pontos de ramificação para outras vias metabólicas.

Deste modo, o metabolismo da glicose faz interseção com o dos lipídios, proteínas, ácidos nucleicos, assim como outras vias de metabolismo de carboidratos.

# Glicólise e outras vias metabólicas

Os intermediários da via glicolítica podem ser os produtos finais ou os substratos iniciais de outras vias metabólicas.

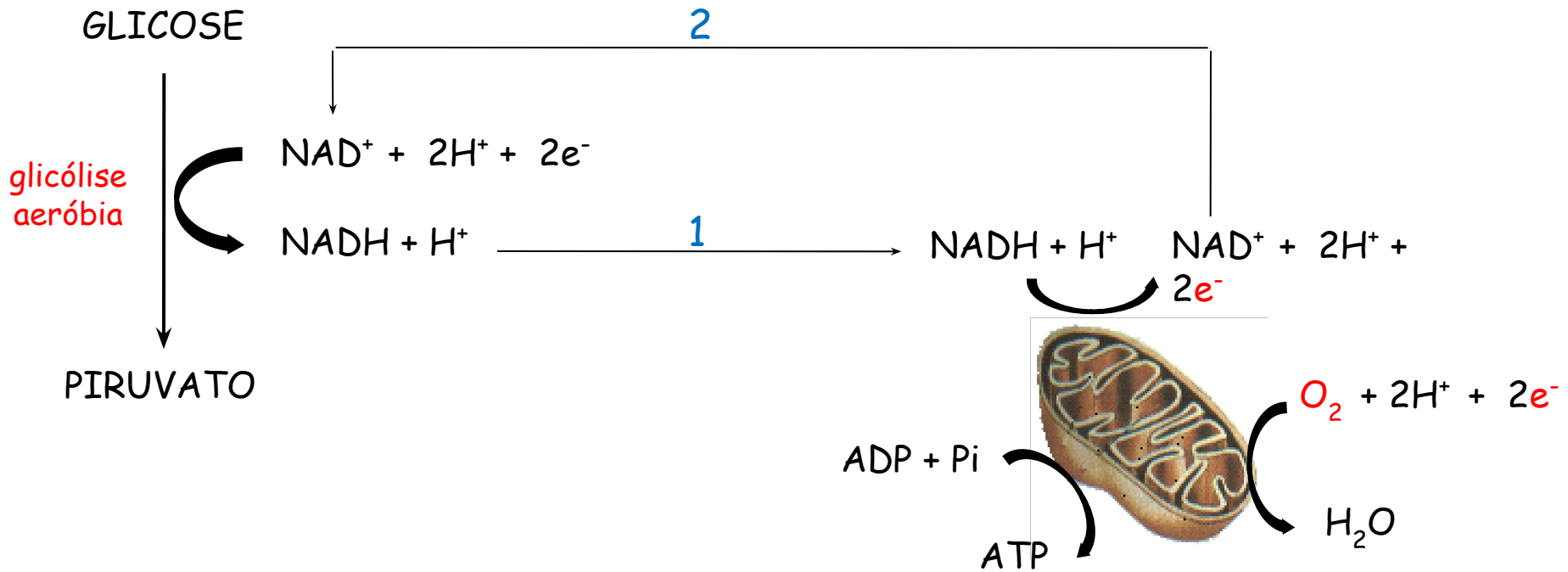




**Glicólise:**  
**Ponto de convergência do**  
**catabolismo do glicogênio, amido,**  
**dissacarídeos e hexoses**

$[NAD^+] + [NADH] = \text{constante}$

A medida em que a glicólise ocorre  $\downarrow [NAD^+]$  e  $\uparrow [NADH]$ .



A cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, cujo funcionamento depende da disponibilidade de O<sub>2</sub>, reoxida o NADH levando portanto ao  $\uparrow [NAD^+]$  e  $\downarrow [NADH]$ .

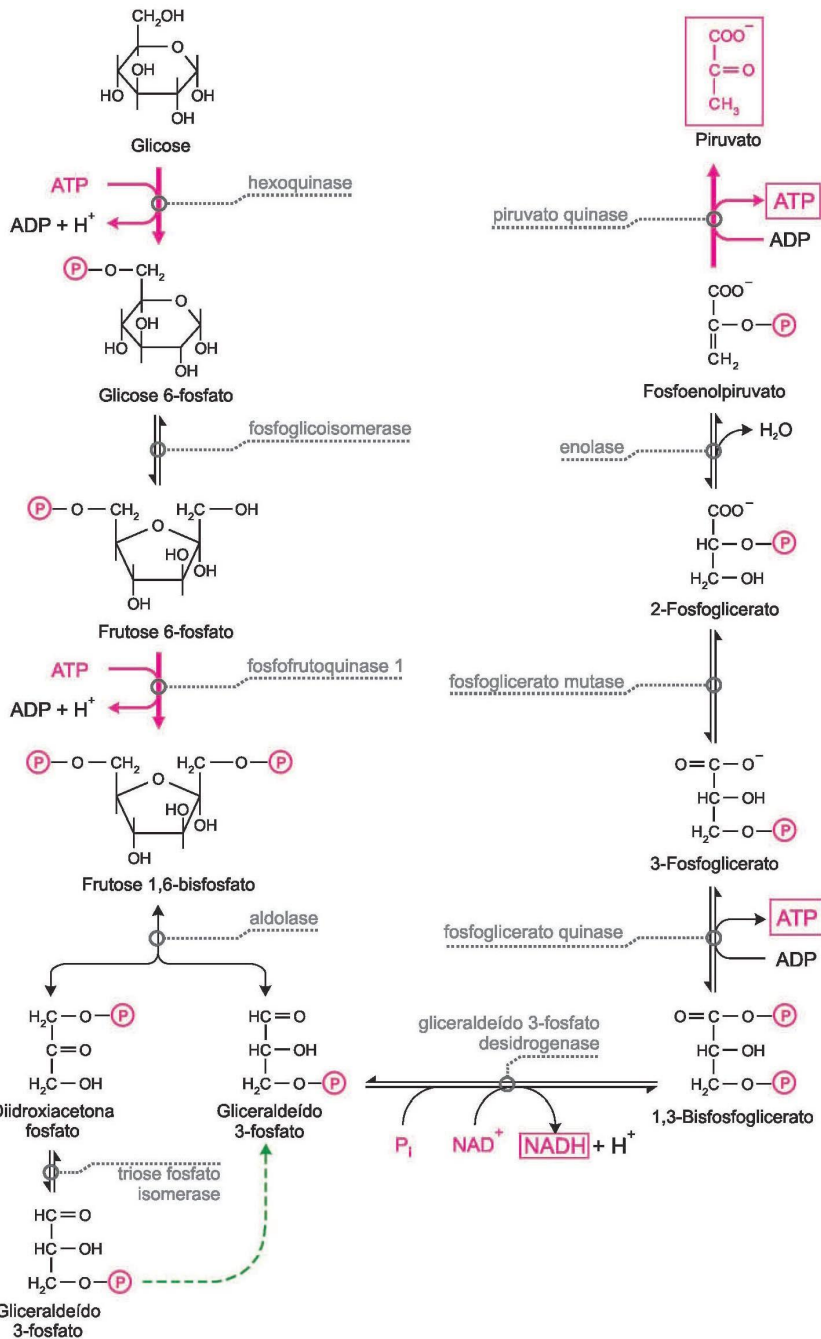


# Glicólise anaeróbia (fermentações)

- Na ausência de  $O_2$  a glicólise tenderia a ser paralisada pela falta de  $NAD^+$ .
- Para contornar essa situação existem vias que independentemente da ausência de  $O_2$  promovem a redução do piruvato à custa do  $NADH$  formado na glicólise e regeneram o  $NAD^+$  necessário para a continuidade da via glicolítica.
- Essas vias metabólicas constituem a *Glicólise Anaeróbia*, mais conhecida como *Fermentação*.
- As fermentações são processos auto-suficientes pois independem de outras vias para regenerar a coenzima  $NAD^+$  que utilizam.

# Regulação da Glicólise

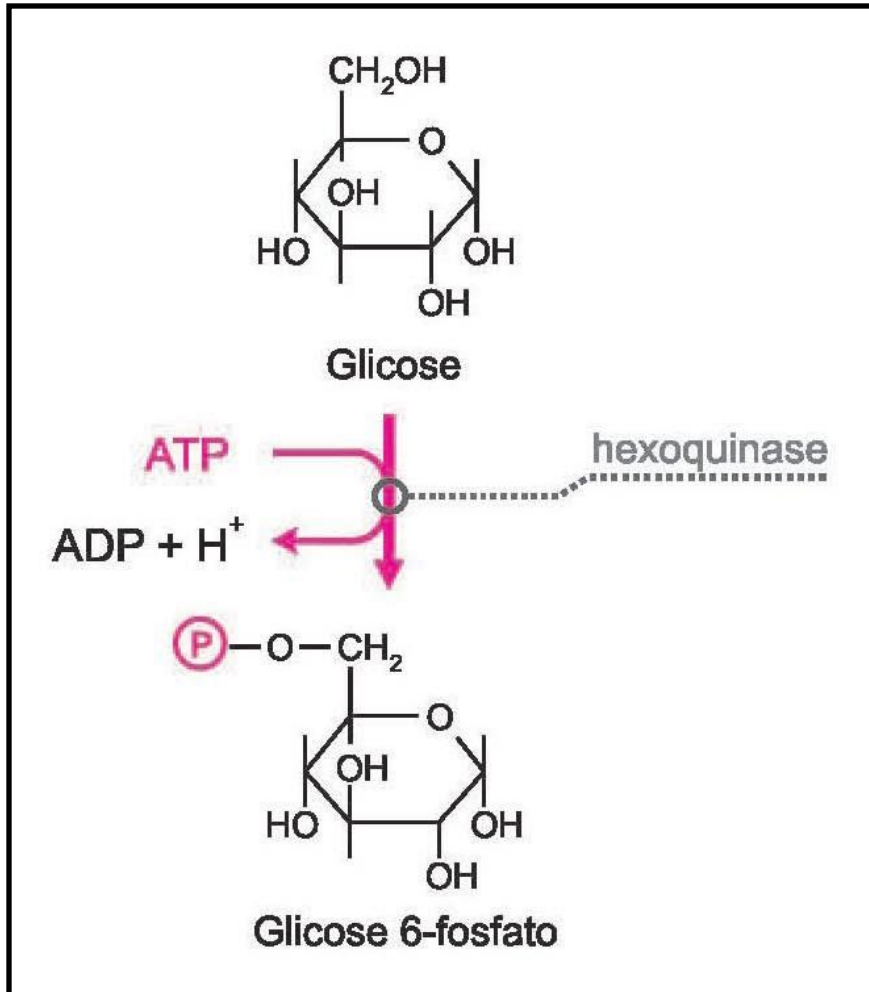
# Regulação da Glicólise



A regulação da glicólise se dá pela modulação da atividade e/ou expressão das enzimas que catalisam as reações irreversíveis da via:

- hexoquinase (glicoquinase, no fígado)
- fosfofrutoquinase 1
- piruvato quinase

# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

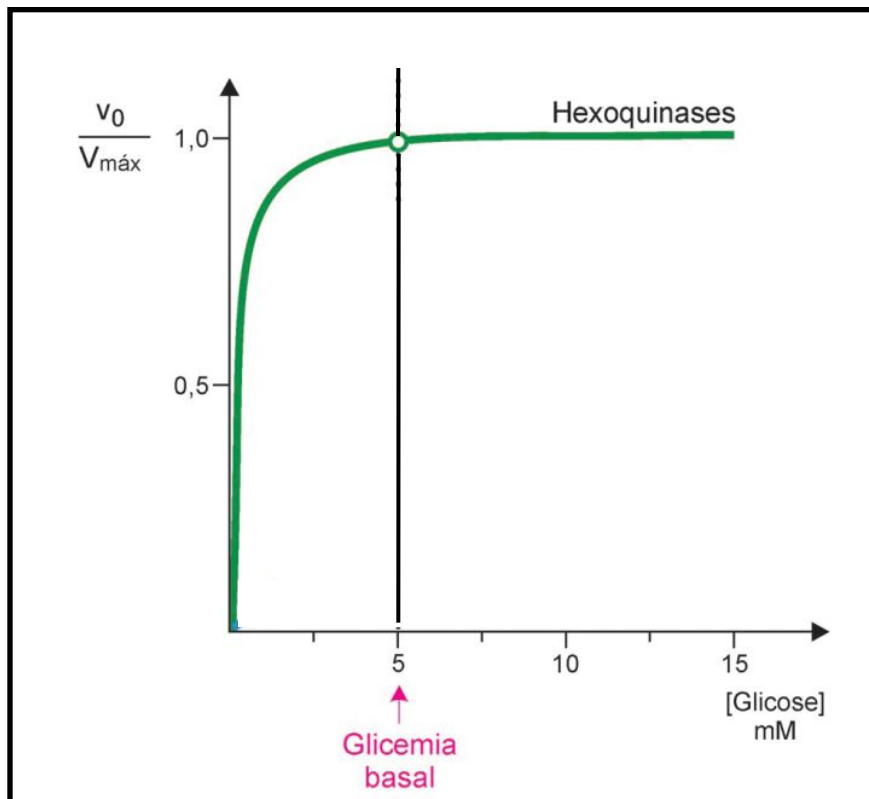


- A fosforilação da glicose é catalisada pelas hexoquinases I a III na maioria dos tecidos de mamíferos.

- As hexoquinases I a III exibem cinética michaeliana e apresentam alta afinidade por glicose ( $K_M = 0,1\text{mM}$ ).

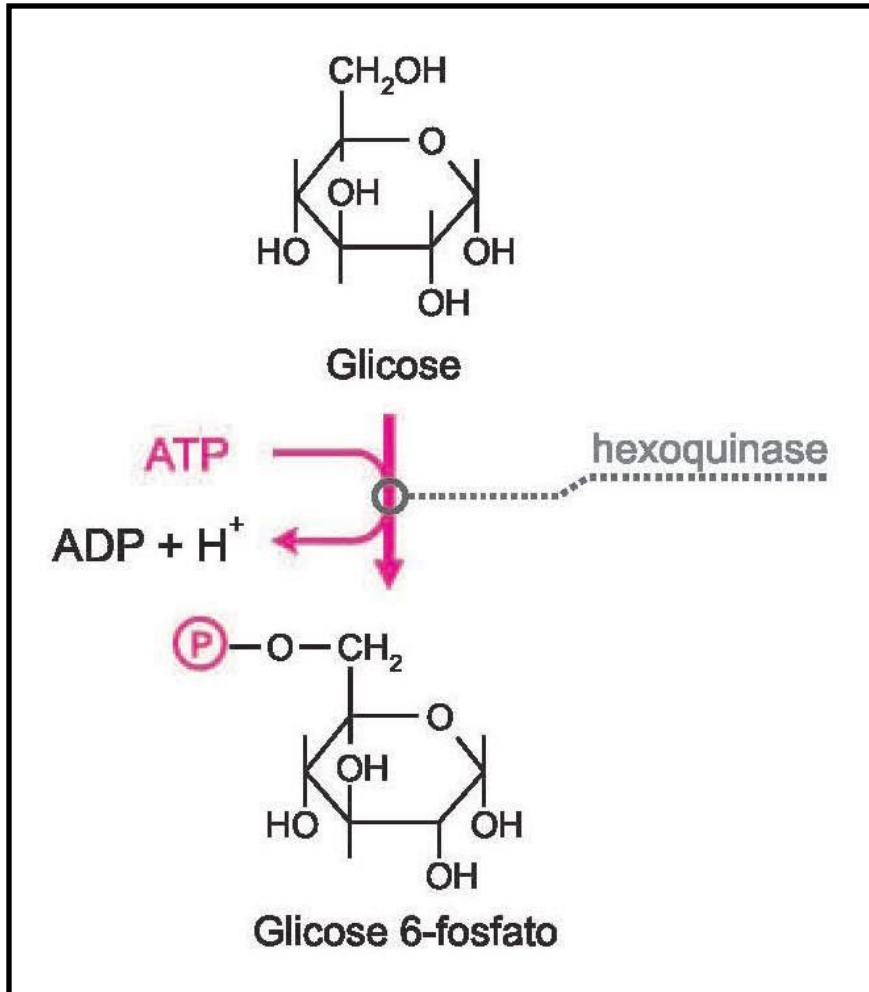
# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

- Como o  $K_M$  das hexoquinases I, II e III é bem menor que o intervalo de flutuação da glicose no sangue (5-8mM) **estas enzimas funcionam sempre em velocidade máxima e a velocidade da reação que catalisam independe do valor da glicemia.**



O fato da velocidade da reação catalisada pelas hexoquinases I, II e III independe da concentração de glicose sanguínea assegura um suprimento constante de glicose para as células estritamente dependentes desse açúcar, como as do cérebro e hemácias.

# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

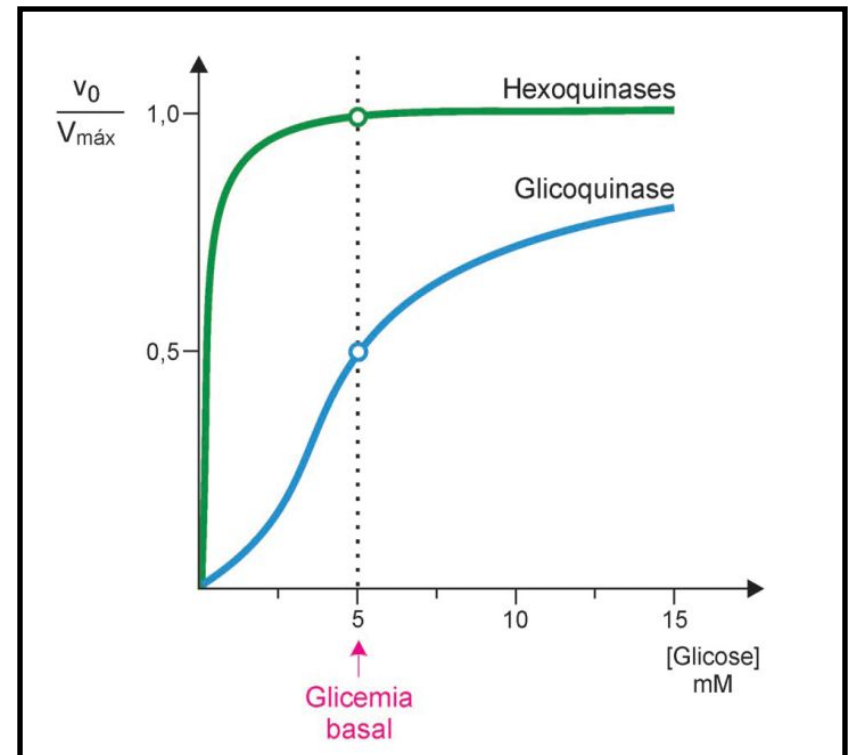


- O produto da reação, glicose-6-fosfato é um potente inibidor das enzimas hexoquinases I, II e III.
- O fato das hexoquinases I, II e III serem inibidas pelo próprio produto da reação que catalisam, permite ajustar a captação de glicose pelo tecido à sua utilização.

# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

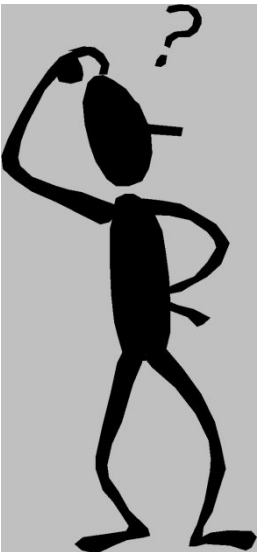
- A regulação da hexoquinase IV ou glicoquinase no fígado é diferente da apresentada pelas outras hexoquinases.
- Embora promova as mesmas reações que as outras hexoquinases, esta isoenzima tem propriedades cinéticas diferentes das outras hexoquinases e, até mesmo, excêntricas!

Apesar de ser uma enzima monomérica, a glicoquinase exibe cooperatividade na ligação ao substrato, característica de enzimas alostéricas (que são oligoméricas).



# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

- A concentração de glicose que estabelece a metade da  $V_{m\acute{a}x}$  da reação catalisada pela glicoquinase ( $K_m$ ) é cerca de 5 mM, próxima da glicemia de jejum e **50x maior que o  $K_M$  das outras hexoquinases.**
- A glicoquinase tem, portanto, uma **afinidade pela glicose aproximadamente 50x menor que a das outras hexoquinases** e trabalha com velocidade baixa nas condições fisiológicas.



Mas espera ai...

A glicoquinase é uma enzima do fígado, órgão que capta glicose através de GLUT2.

GLUT 2 tem baixa afinidade por glicose...e a glicoquinase também?!

Como esse órgão sobrevive? Por que parece "evitar" a captação de glicose?



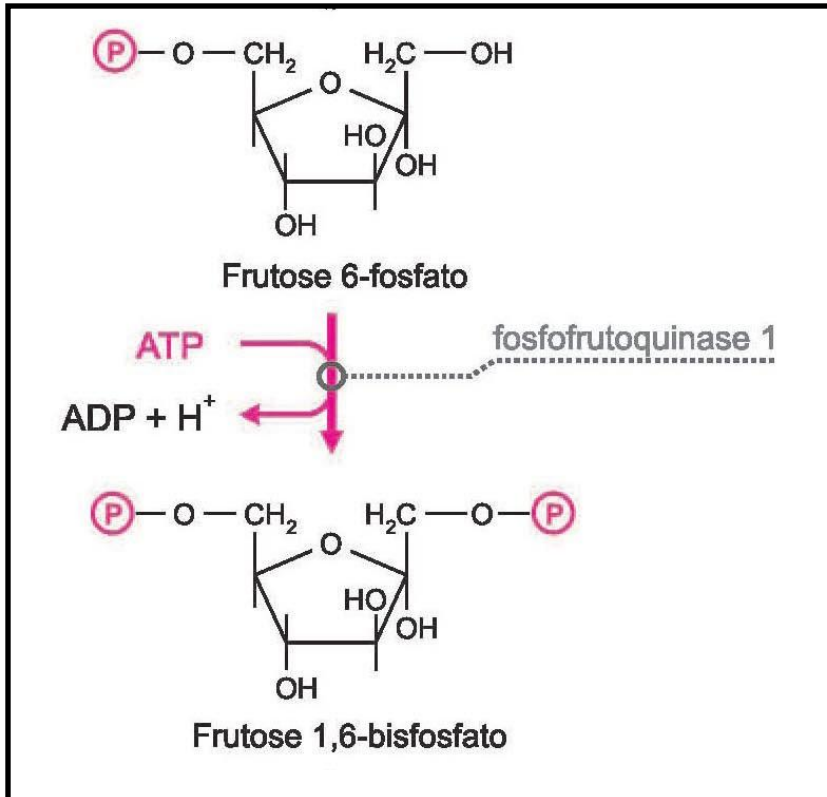
# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

- Na verdade, o fígado evita a captação de glicose quando a disponibilidade desse açúcar no sangue está baixa. Esse evento visa **assegurar a disponibilidade da glicose sanguínea para as células e tecidos** que são estritamente dependentes da glicose para obtenção de energia.
- Quando a disponibilidade de glicose sanguínea é baixa o fígado **oxida preferencialmente lipídios** para a obtenção de energia.
- Quando a disponibilidade de glicose no sangue está alta ocorre aumento dos níveis do hormônio insulina. A insulina induz o aumento da velocidade de síntese da glicoquinase fazendo com que um maior número de enzimas presentes no fígado possa captar mais glicose presente no sangue.

# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

- Além de se comportar como uma enzima alostérica e ter sua síntese aumentada pela insulina a glicoquinase também difere das demais hexoquinases por não ser inibida por glicose-6-fosfato.

# Regulação da Glicólise pela Fosfofrutoquinase 1

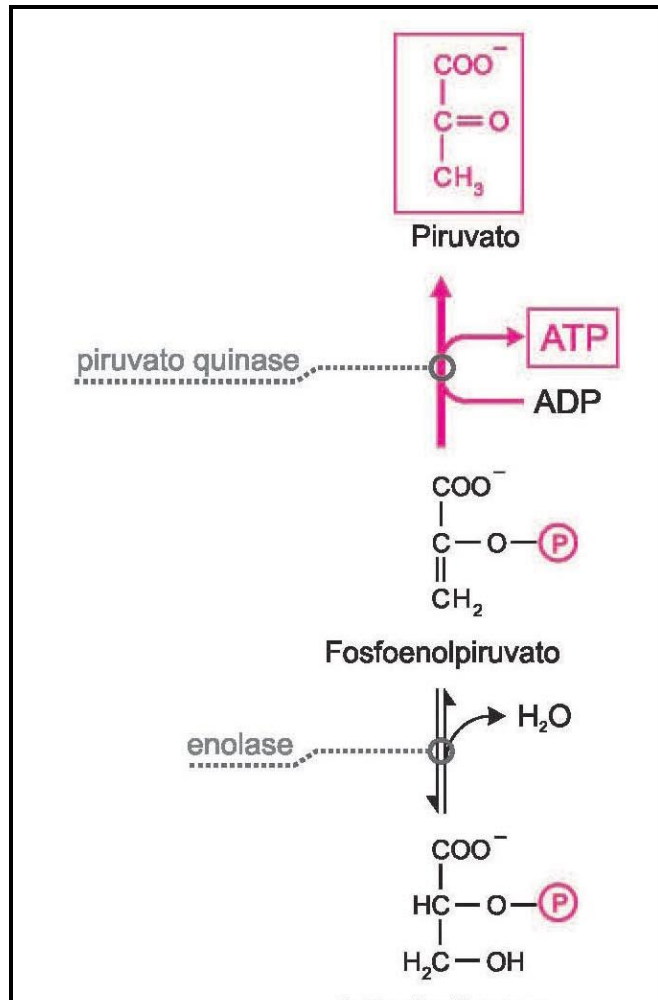


- A fosfofrutoquinase 1 é modulada por efetores alostéricos positivos e negativos:

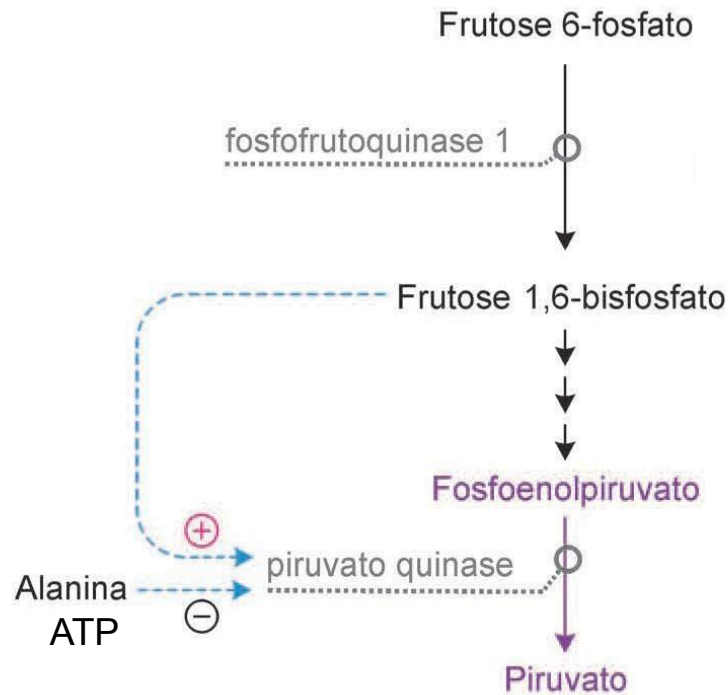
- ⊖ ATP (feedback negativo) , citrato
- ⊕ AMP, Frutose 2,6-bisfosfato

- A síntese da fosfofrutoquinase 1 é inibida pelo hormônio glucagon.

# Regulação da Glicólise pela Piruvato Quinase



- A piruvato quinase é estimulada pela frutose 1,6-bisfosfato, efetivador alostérico positivo da enzima.



# Regulação da Glicólise pela Piruvato Quinase

- A síntese da piruvato quinase é estimulada pela insulina e inibida pelo hormônio glucagon.
- A piruvato quinase também sofre modificação covalente: a fosforilação converte a forma ativa em inativa.

