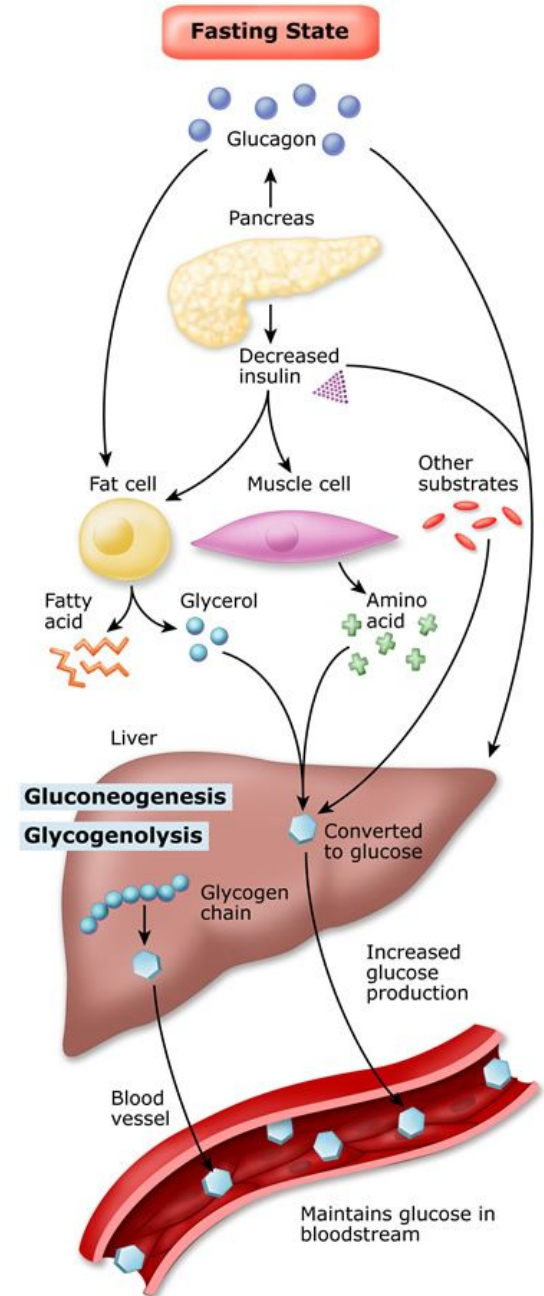


Gliconeogênese



Introdução

- A maioria das células dos animais superiores é capaz de suprir suas necessidades energéticas a partir da oxidação de vários tipos de compostos: carboidratos, proteínas e lipídios.
- Alguns tecidos e células utilizam exclusivamente glicose como fonte de energia como é o caso do **cérebro** (120 g de glicose/dia) e **hemácias** (75 g de glicose/dia).

Tabela 14.1 Fonte de energia para diferentes tecidos

Tecido	Composto		
	Glicose	Ácidos graxos	Corpos cetônicos
Cérebro ¹	+		
Hemácias e leucócitos	+		
Medula renal	+		
Retina	+		
Mucosa intestinal	+		
Fígado	+	+	
Adiposo	+	+	
Músculos esqueléticos e cardíaco	+	+	+
Córtex renal	+	+	+

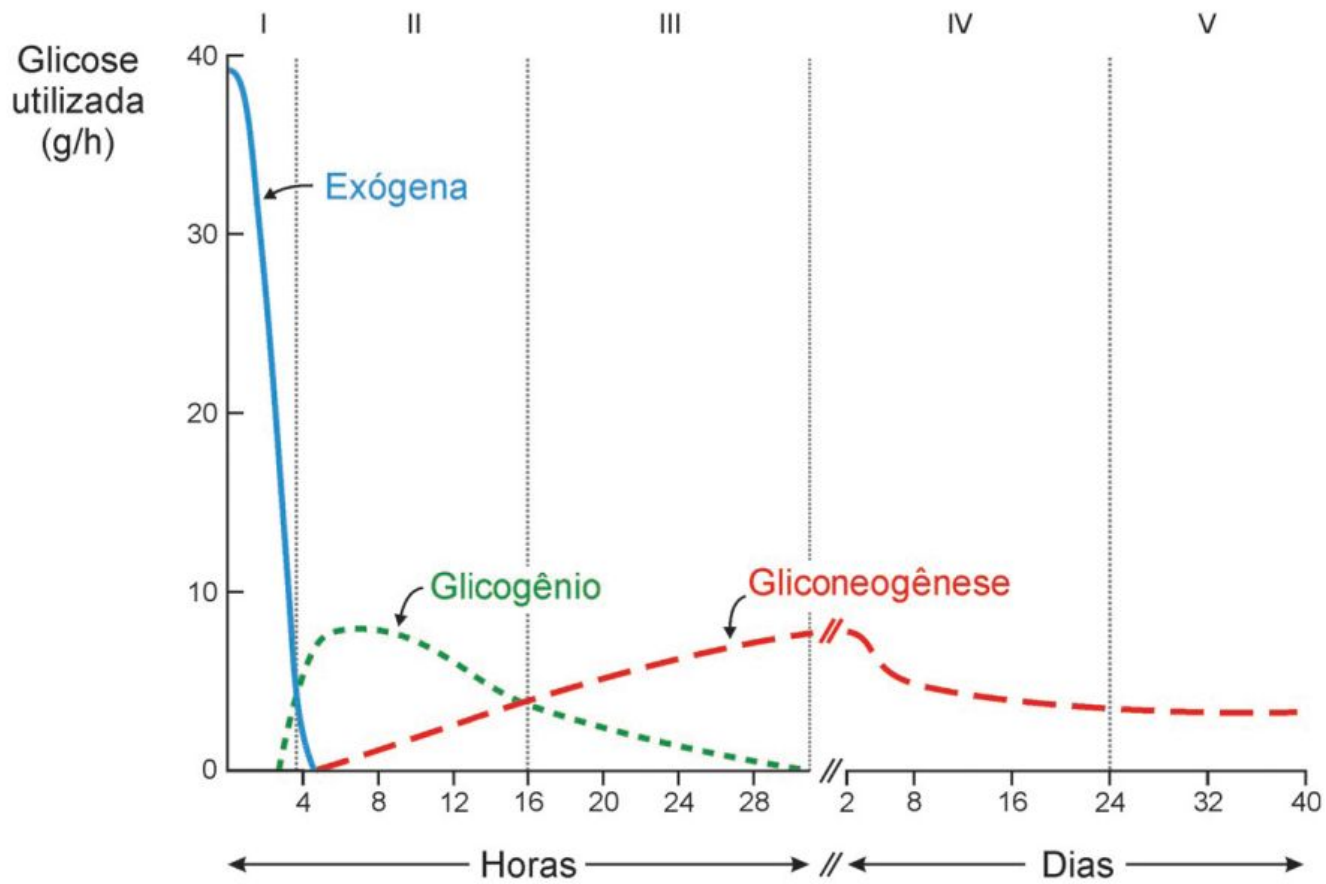
¹O cérebro, no jejum prolongado, torna-se capaz de oxidar corpos cetônicos.

A oxidação de glicose pelo cérebro corresponde a cerca de 75% do total de glicose oxidada por dia por um ser humano adulto, independente da atividade mental desempenhada!

Para que o cérebro e demais células que dependem exclusivamente da glicose como fonte de energia tenham um suprimento ininterrupto deste açúcar, o organismo dispõe de mecanismos destinados a manter a oferta de glicose circulante mesmo em tempos afastados da ingestão de refeições:

1. Degradação do glicogênio hepático
2. Gliconeogênese

- A medida em que vai diminuindo a concentração de glicose circulante derivada da absorção de alimentos, a **degradação crescente do glicogênio hepático** mantém a concentração adequada de glicose sanguínea.
- Contudo, a reserva hepática de glicogênio é limitada e insuficiente para manter níveis glicêmicos normais além de 8 horas de jejum...
- A medida em que aproxima-se 8 horas de jejum a contribuição da reserva de glicogênio hepático decresce ao mesmo tempo em que é acionada uma outra via metabólica de produção de glicose, a **gliconeogênese**.



Gliconeogênese

Gliconeogênese

- Tanto a glicogenólise hepática quanto a gliconeogênese possuem a mesma função: corrigir os níveis glicêmicos. Contudo, a origem da glicose gerada nesses processos é diferente...
- A glicose resultante da glicogenólise hepática é derivada da liberação de glicose do glicogênio e o glicogênio nada mais é que um polímero de glicose. **Logo, podemos dizer que a glicose originada da glicogenólise hepática vem de uma molécula de glicose liberada do glicogênio, ou seja, é glicose que vem de glicose!**

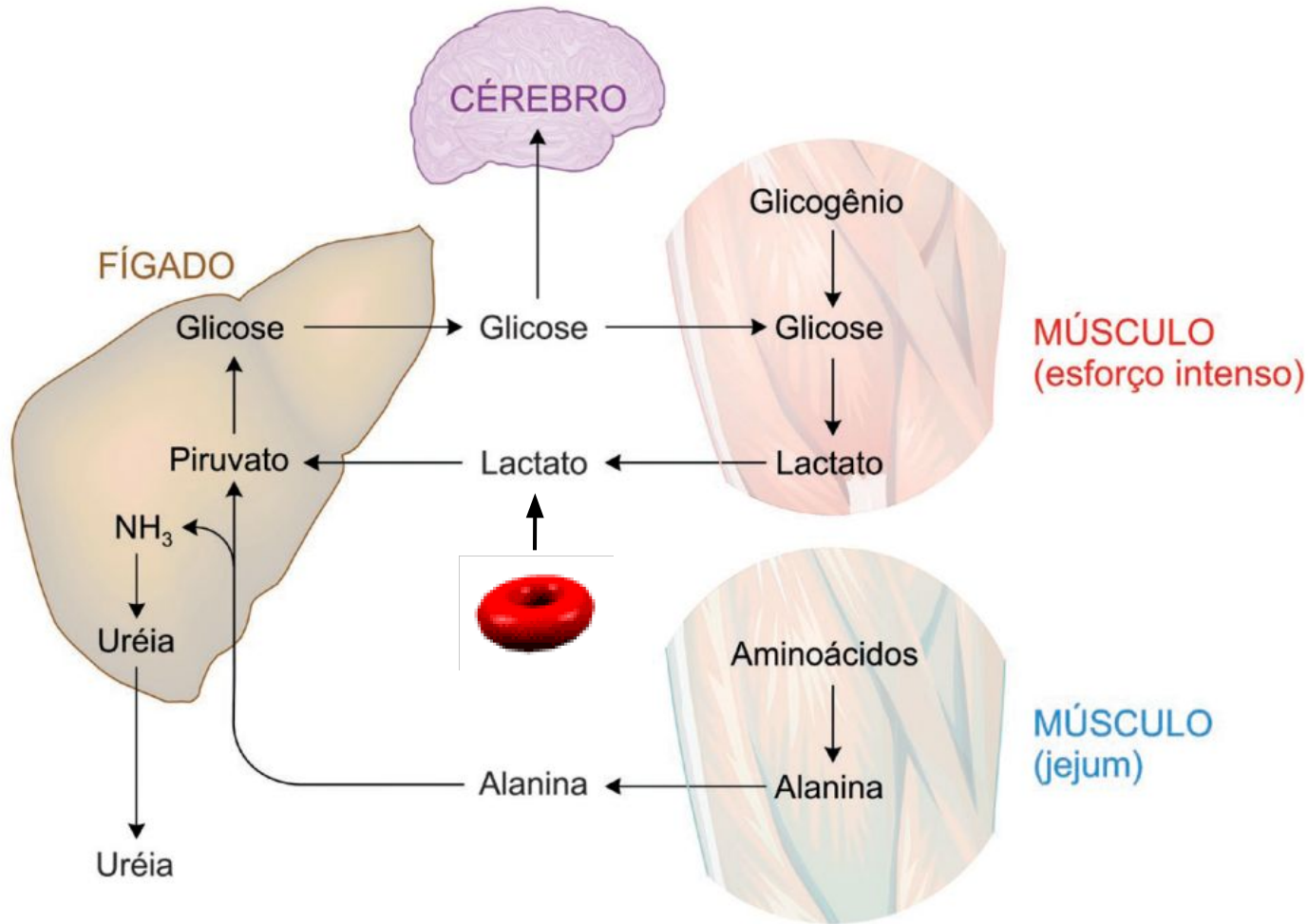


E no caso da gliconeogênese, de onde vem a glicose resultante do processo?

Gliconeogênese

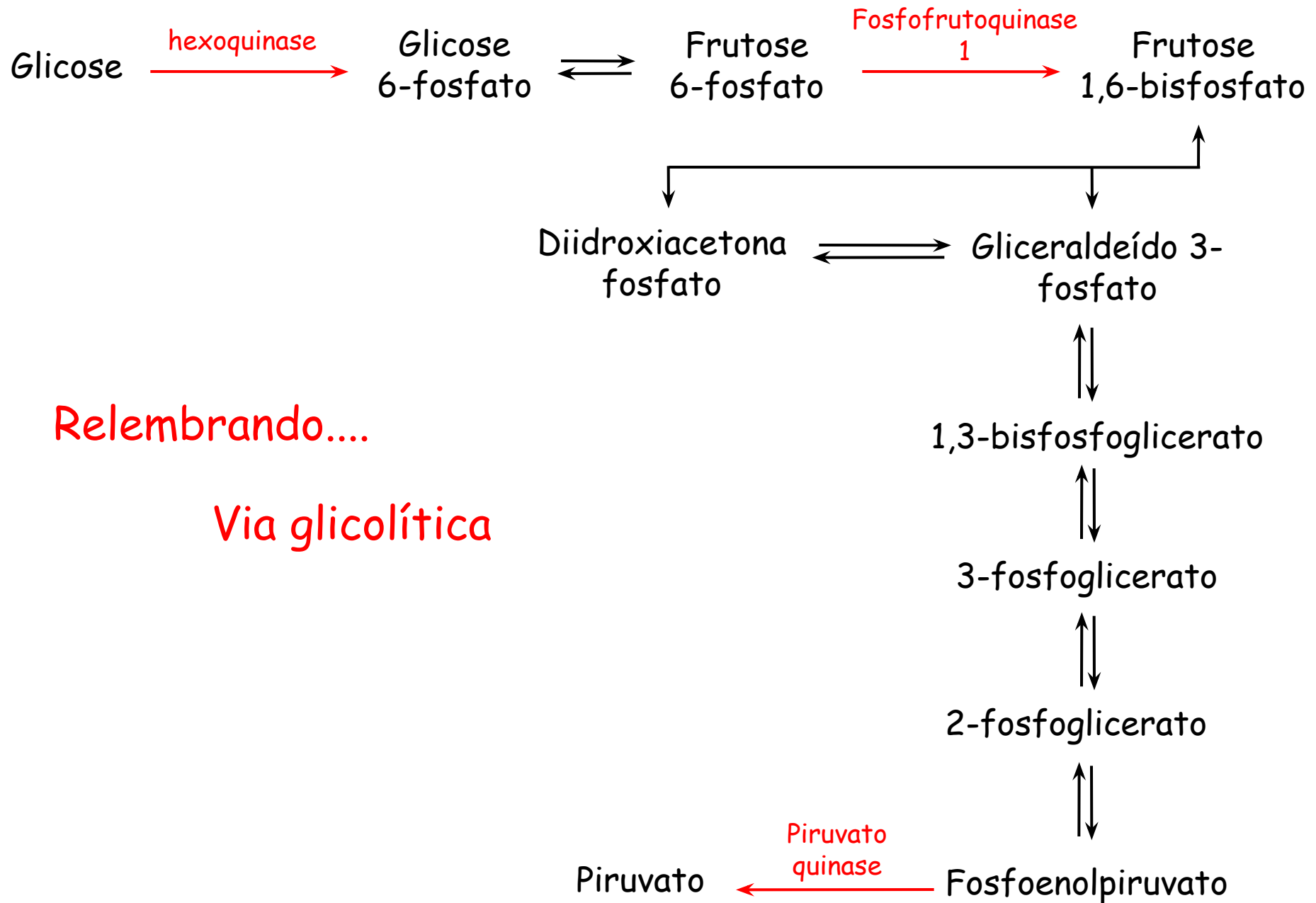
- O prefixo "neo" de origem grega quer dizer "novo". Assim, poderíamos traduzir a palavra **gliconeogênese** como algo parecido com "**Síntese de glicose a partir do novo**".
- O prefixo "novo" na palavra gliconeogênese indica que a glicose resultante do processo será produzida a partir de novos compostos que não são carboidratos.
- A glicose resultante da gliconeogênese será produzida a partir **aminoácidos**, **lactato** e **glicerol** através de um conjunto de reações metabólicas que ocorrem no **fígado** (predominantemente) e **rins**.

Os aminoácidos (glicogênicos), provenientes da degradação de proteínas musculares no jejum, são os precursores mais importantes de glicose nos animais.



O glicerol, derivado da hidrólise de triacilgliceróis no tecido adiposo durante o jejum, tem pequena importância quantitativa na produção de glicose.

A gliconeogênese utiliza as reações reversíveis da glicólise e substitui por outras as reações irreversíveis.



Relembrando....

Via glicolítica

Gliconeogênese

- Como vimos as 3 reações irreversíveis da via glicolítica são:



- A gliconeogênese além de substituir as reações irreversíveis da glicólise ocorrerá em sentido inverso a via glicolítica, ou seja, no sentido de formação de glicose. **Com isso as reações reversíveis da via glicolítica ocorrerão todas em seu sentido inverso.**

Gliconeogênese

Reações da gliconeogênese

A) Conversão de piruvato a fosfoenolpiruvato

Na via glicolítica fosfoenolpiruvato é convertido em piruvato por ação da piruvato quinase.

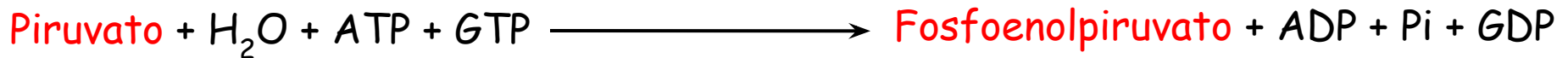
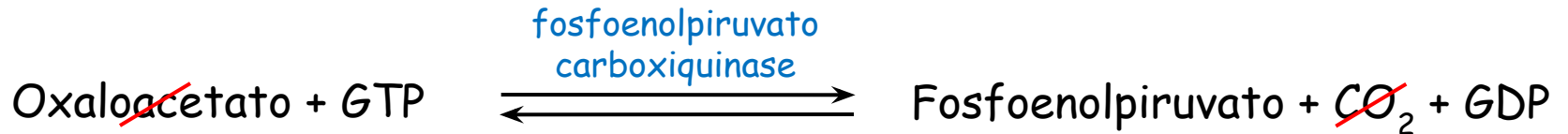


Na gliconeogênese é o piruvato que será convertido a fosfoenolpiruvato por ação conjunta de 2 enzimas: piruvato carboxilase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase.

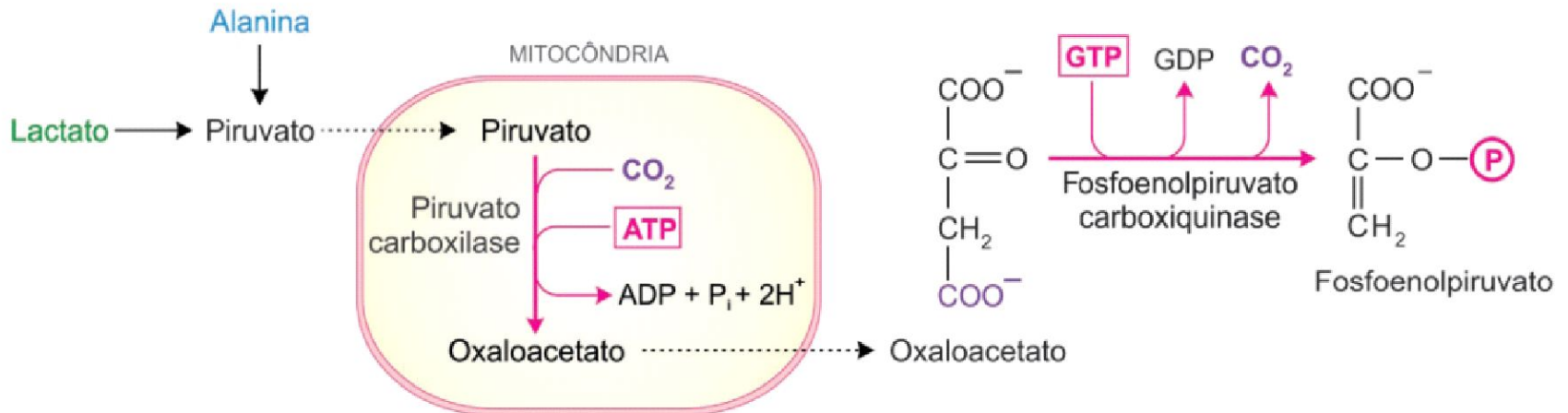
Gliconeogênese

Reações da gliconeogênese

A) Conversão de piruvato a fosfoenolpiruvato



- A **piruvato carboxilase** é uma enzima mitocondrial contém biotina (coenzima) como grupo prostético. A biotina combina-se com o CO_2 à custa de ATP e promove a carboxilação do piruvato produzindo oxaloacetato.
- O oxaloacetato produzido na mitocôndria pela ação da piruvato carboxilase é transportado para o citosol onde, através da ação da enzima **fosfoenolpiruvato carboxiquinase** citosólica é convertido a fosfoenolpiruvato.



B) Conversão de frutose 1,6-bisfosfato a frutose 6-fosfato

Na via glicolítica frutose 6-fosfato é convertida em frutose 1,6-bisfosfato por ação da fosfofrutoquinase 1.

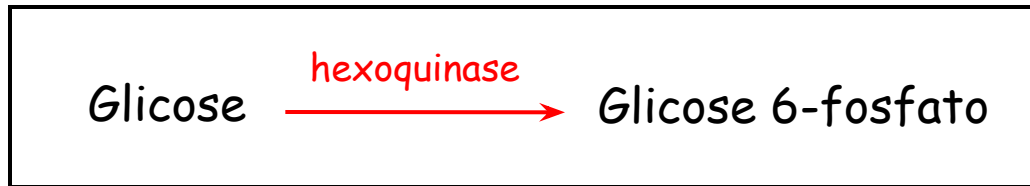


Na gliconeogênese a frutose 1,6-bisfosfato será convertida a frutose 6-fosfato por ação da enzima frutose 1,6-bisfosfatase.



C) Conversão de glicose 6-fosfato a glicose

Na via glicolítica glicose é convertida em glicose 6-fosfato por ação das hexoquinases.

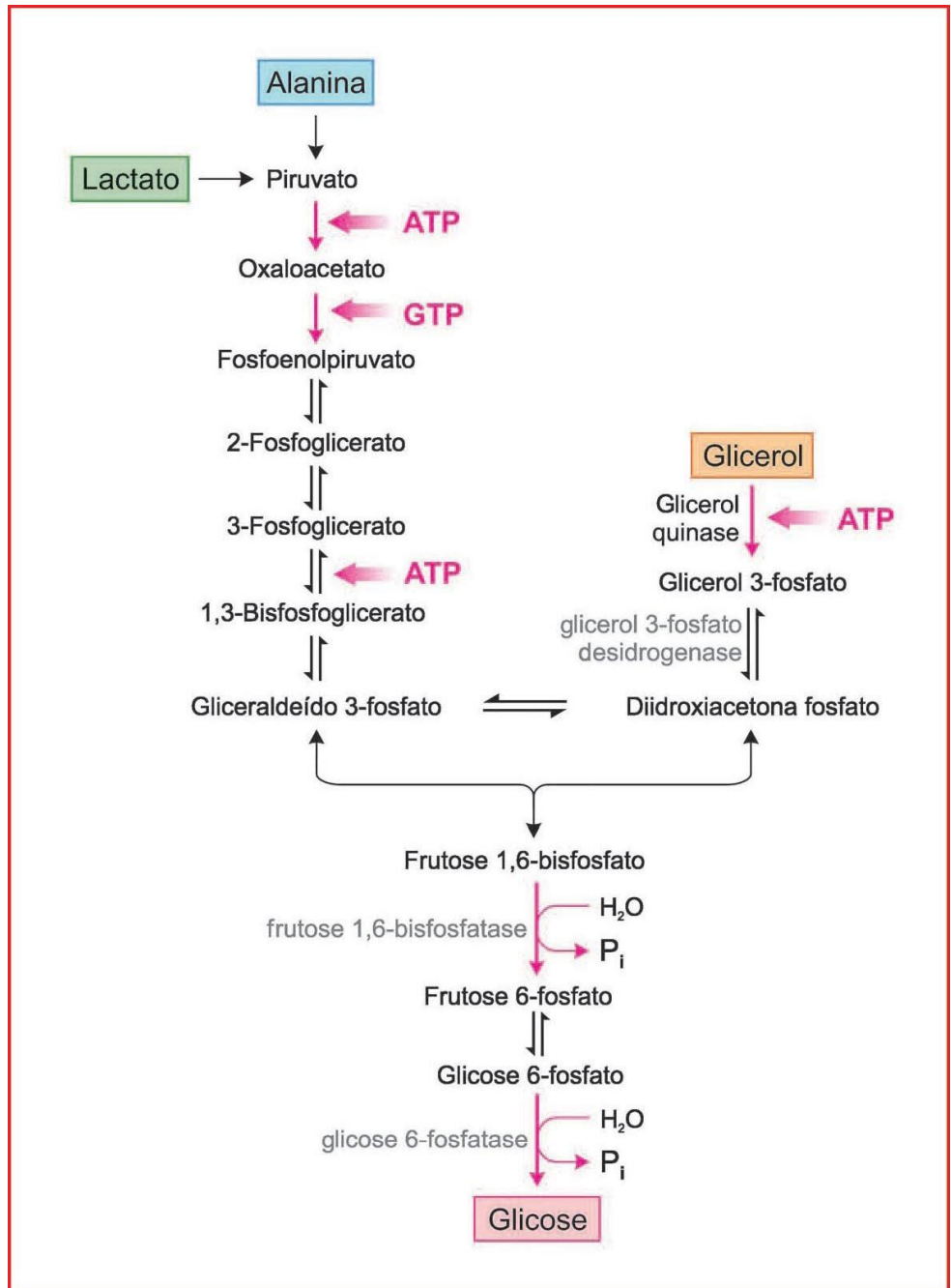


Na gliconeogênese a glicose 6-fosfato será convertida a glicose por ação da enzima **glicose 6-fosfatase**, uma enzima exclusiva de fígado e rins!



Gliconeogênese

Anteriormente foi dito que aminoácidos glicogênicos, lactato e glicerol poderiam contribuir para a síntese de glicose. Como esses compostos podem participar da gliconeogênese?



A gliconeogênese é uma síntese pois utiliza um precursor de 3 carbonos (piruvato) originando um produto de 6 carbonos (glicose).

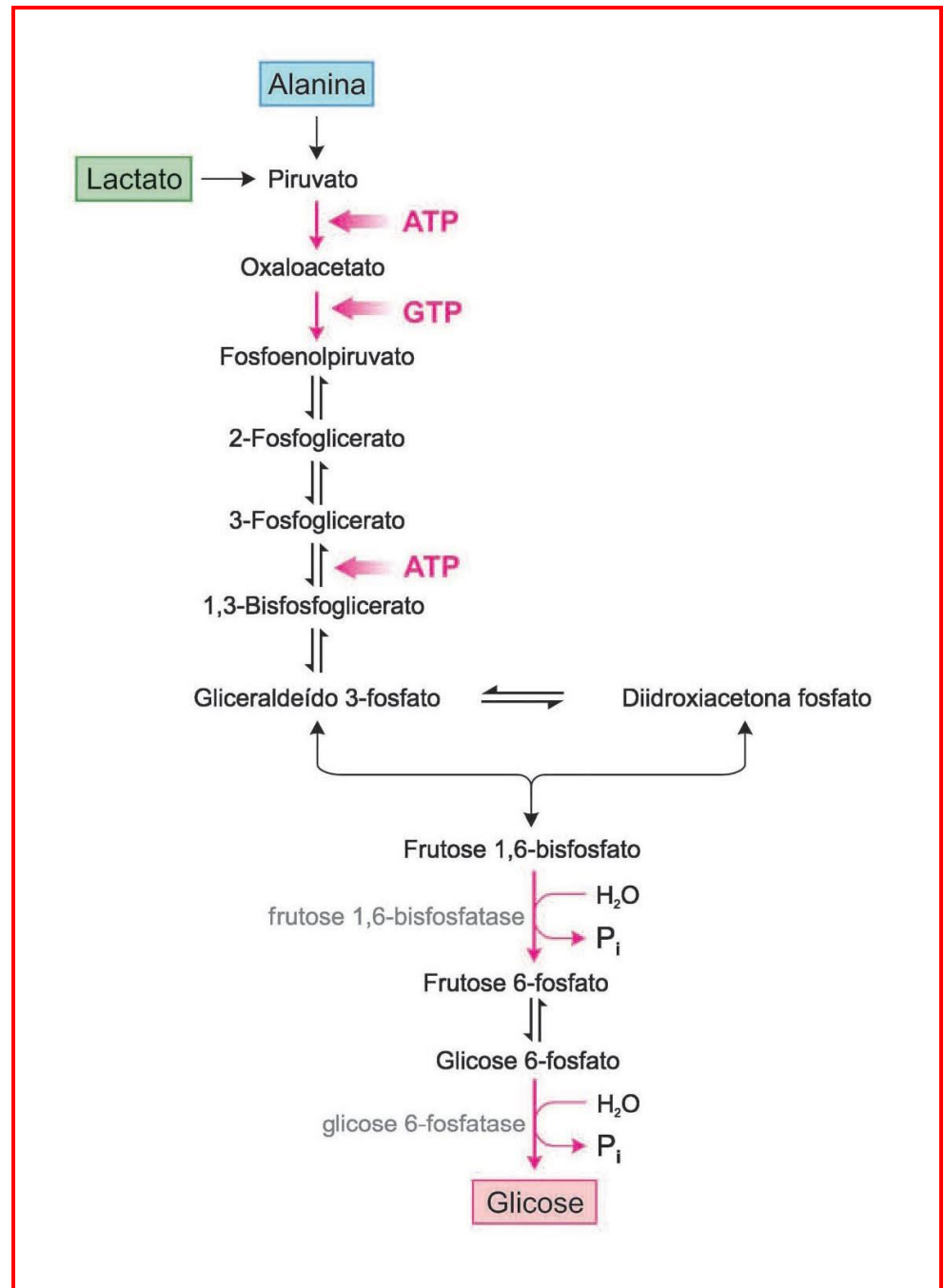
Como toda síntese a gliconeogênese é um processo que consome energia sob a forma de ATP!

Gliconeogênese

Balanço energético

A síntese de glicose a partir de lactato ou alanina utiliza **6 ATP** !

(lembre-se de que são necessárias 2 moléculas de alanina ou 2 moléculas de lactato para formar 1 molécula de glicose)

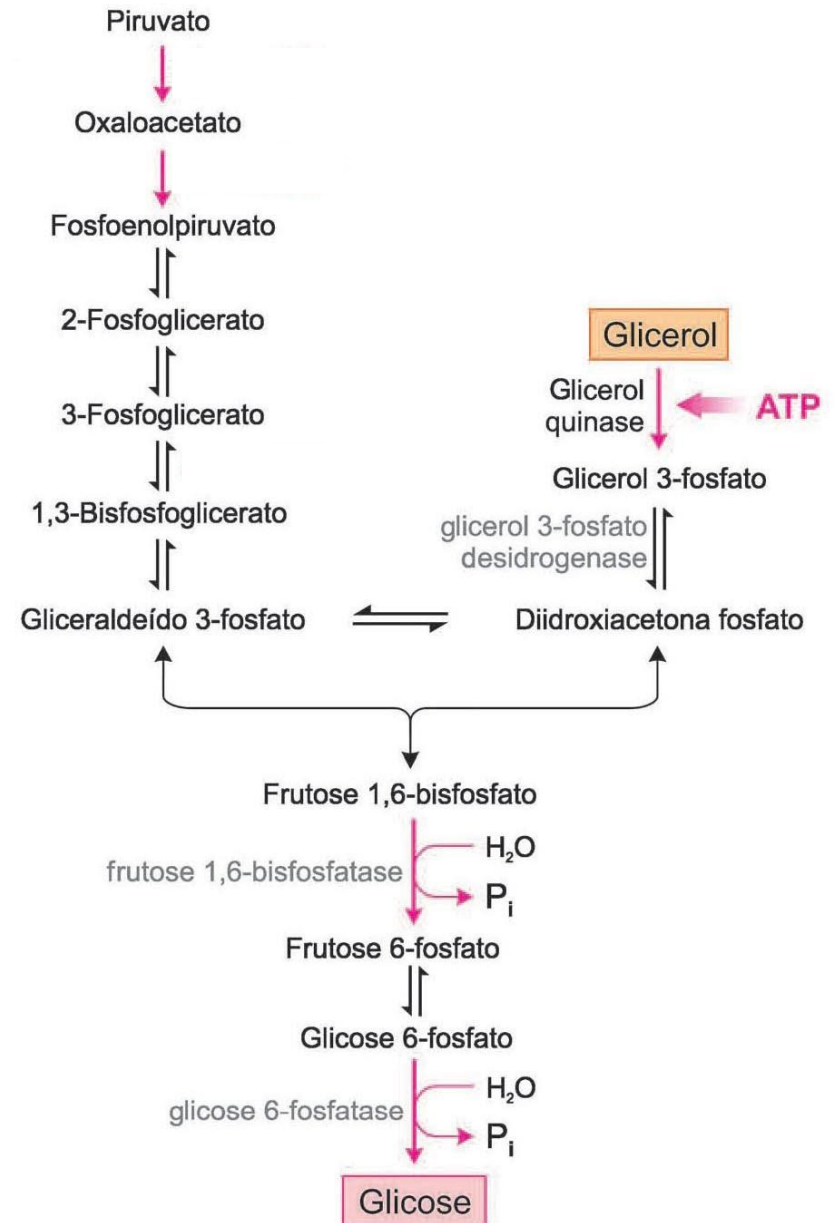


Gliconeogênese

Balanco energético

A síntese de glicose a partir de glicerol requer apenas 2 ATP !

(lembre-se de que são necessárias 2 moléculas glicerol para formar 1 molécula de glicose)





É verdadeira a ideia de que a degradação de proteínas com finalidade de obter energia só se processa quando estão esgotadas as reservas de carboidratos e lipídios, após jejum prolongado?



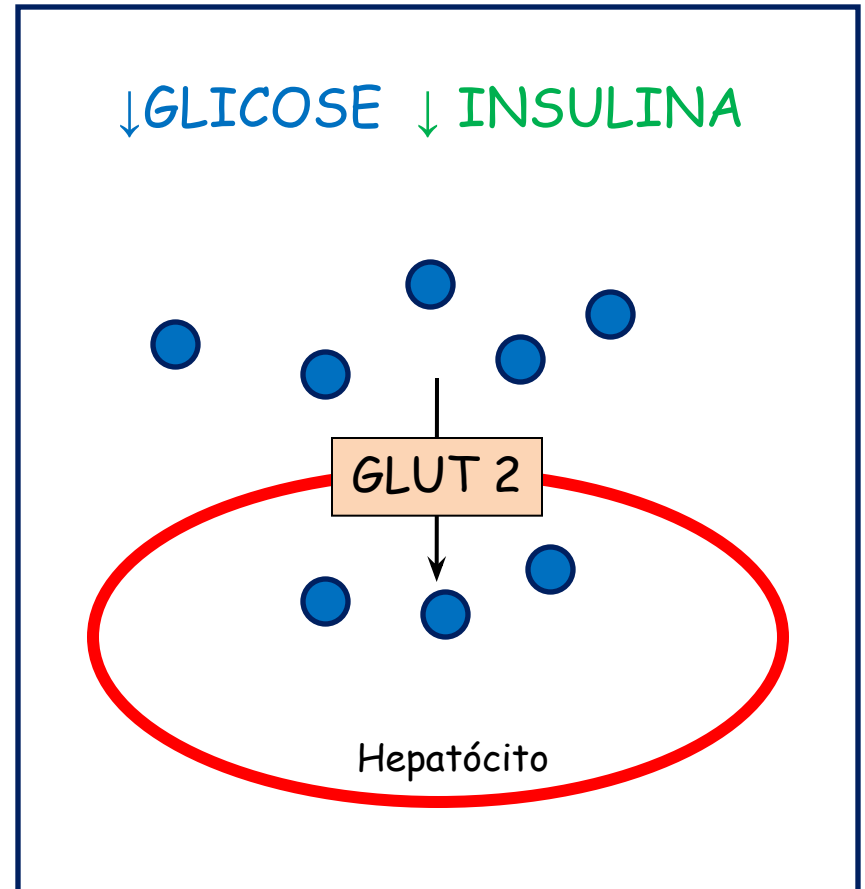
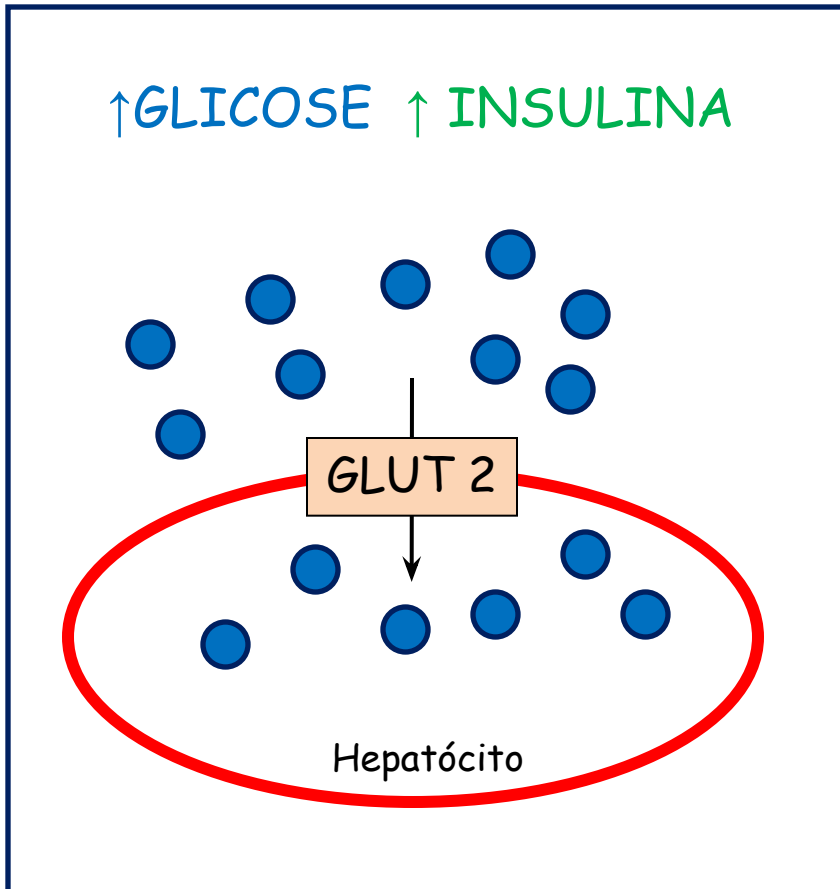
Não. A utilização de aminoácidos para a gliconeogênese não é um processo excepcional, que ocorre em condições extremas, mas uma **via metabólica habitual** que opera cotidianamente, contribuindo para a manutenção da glicemia durante o jejum noturno.

Regulação da Gliconeogênese

Quando a glicemia tem seus níveis
diminuídos...

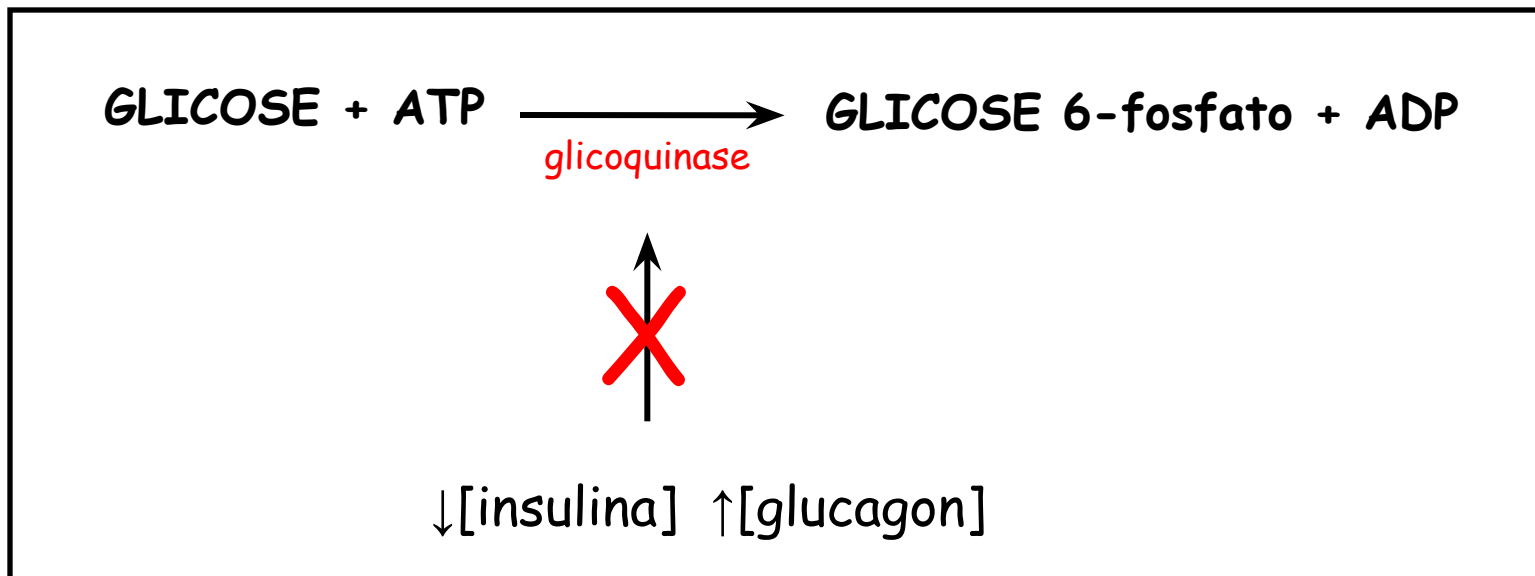
1. O fígado passa a captar pouca glicose da corrente sanguínea já que seu transportador de glicose (GLUT2) tem uma afinidade baixa por este açúcar.

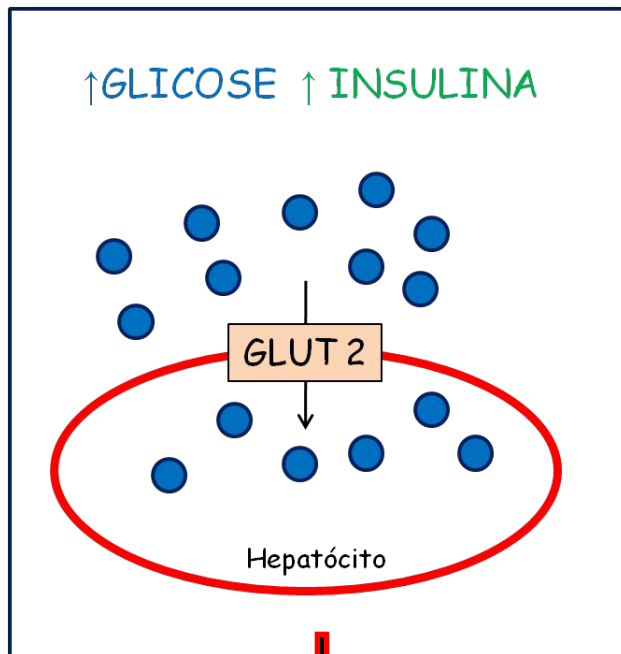
Concentração da glicose sanguínea = 5 a 8 mM K_M de GLUT 2 = 15 a 25 mM



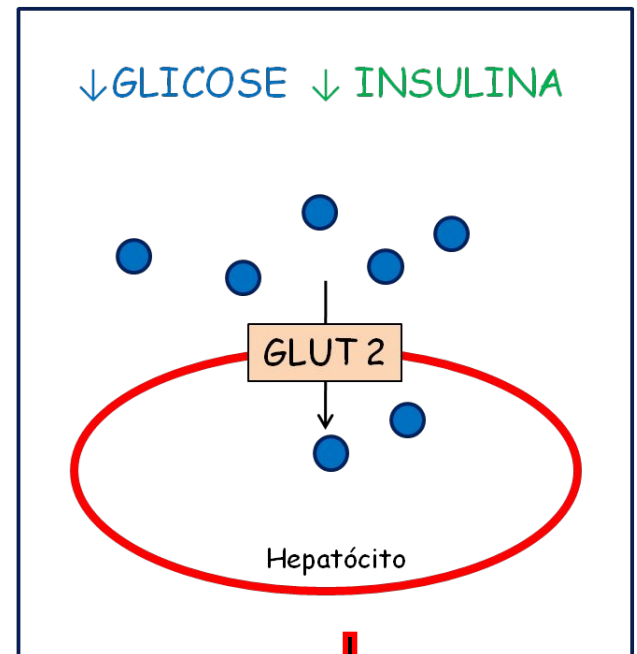
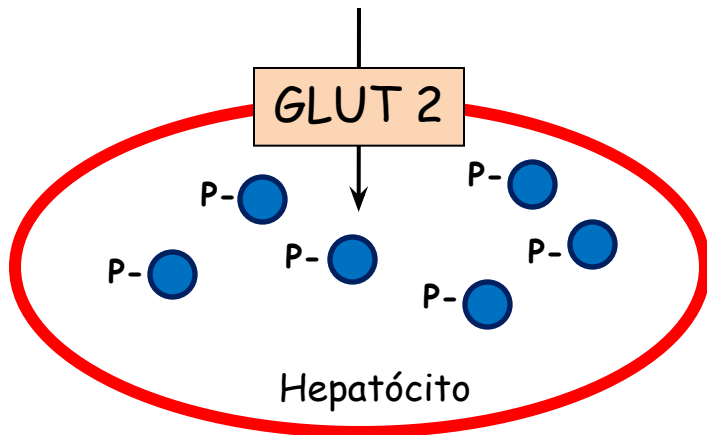
2. Além de captar pouca glicose o fígado perde grande parte de sua capacidade de manter esse açúcar dentro das células já que, nesta situação, a expressão da glicoquinase é diminuída graças a diminuição da insulina sanguínea.

Consequências: Lembre-se que ao ser fosforilada a glicose não consegue mais retornar para fora da célula através dos GLUTs. Assim, com a diminuição da expressão da glicoquinase diminui o número de moléculas de glicose que, ao entrarem nos hepatócitos, são fosforiladas pela glicoquinase e permanecem nos hepatócitos.

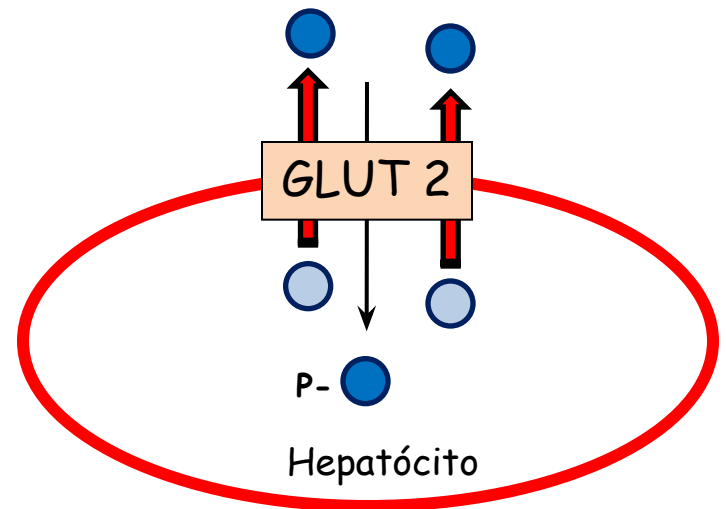




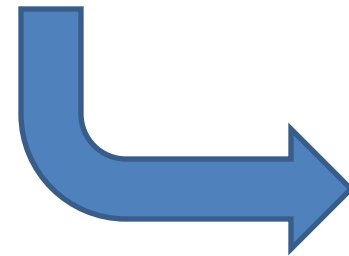
↑ [Glicoquinase]

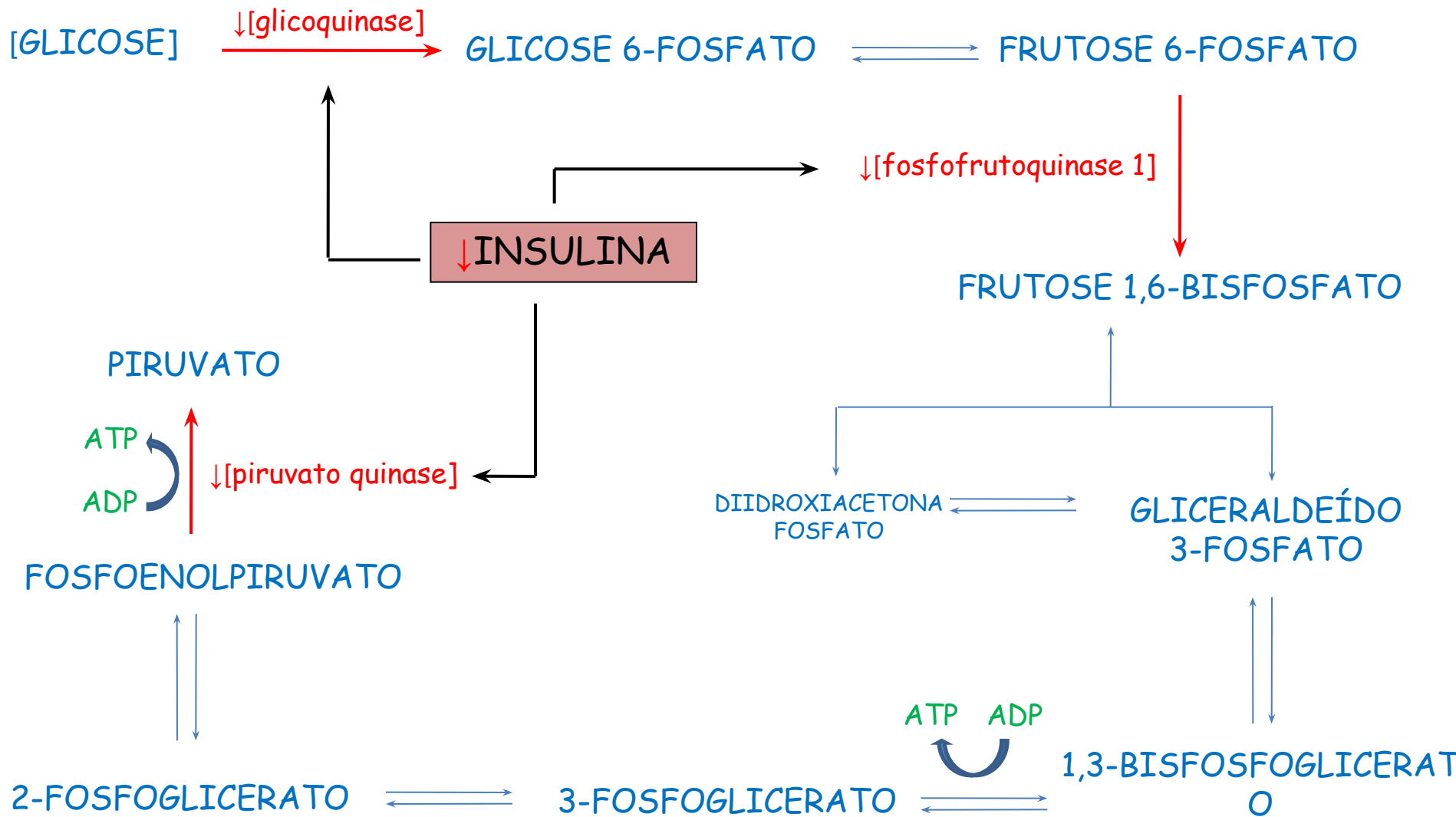


↓ [Glicoquinase]



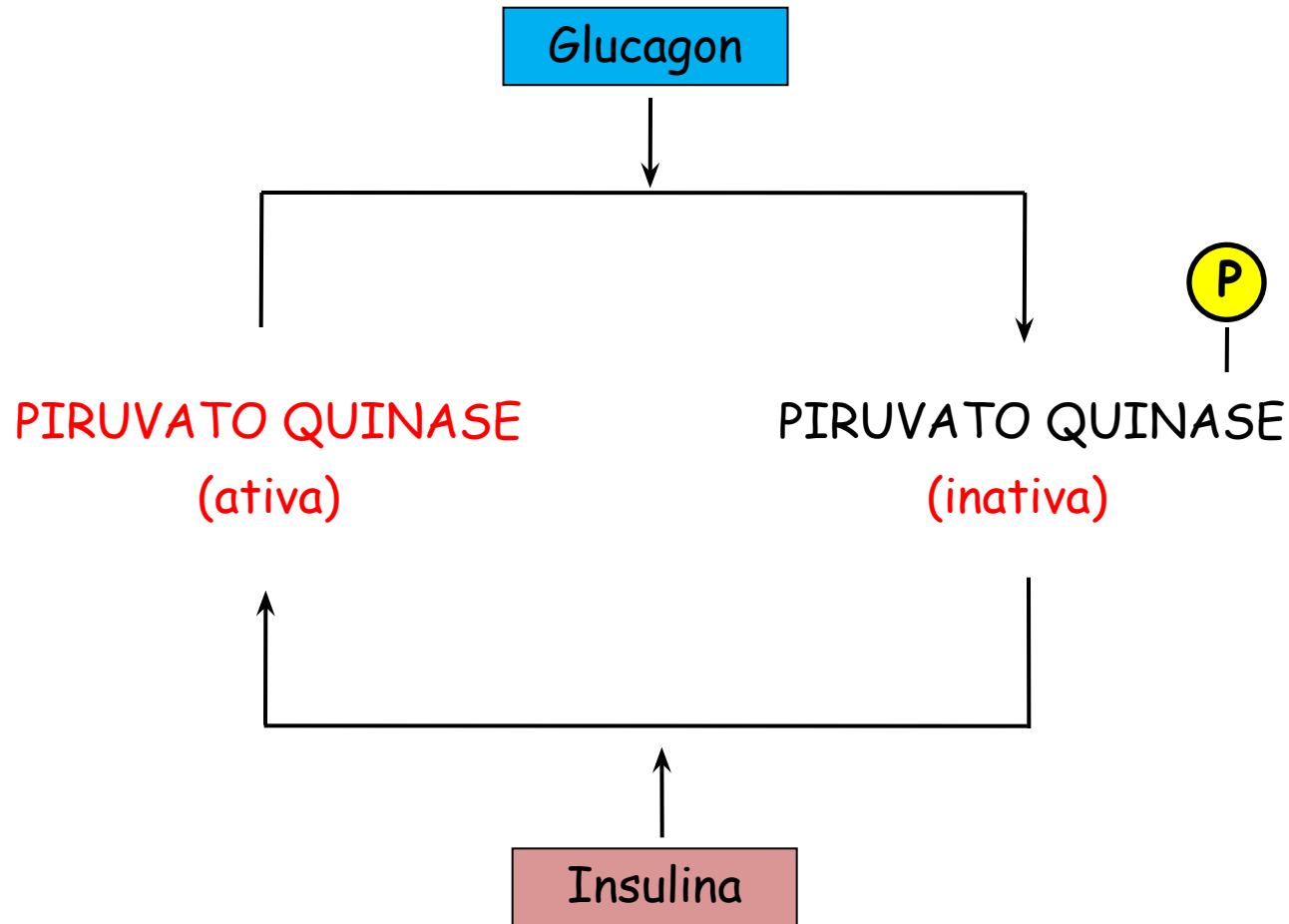
3. Com a diminuição da glicemia e, conseqüente, diminuição da concentração de insulina, não somente a glicoquinase tem sua expressão diminuída mas também fosfofrutoquinase 1 e piruvato quinase sofrem diminuição de expressão contribuindo para a **redução da velocidade da via glicolítica**.



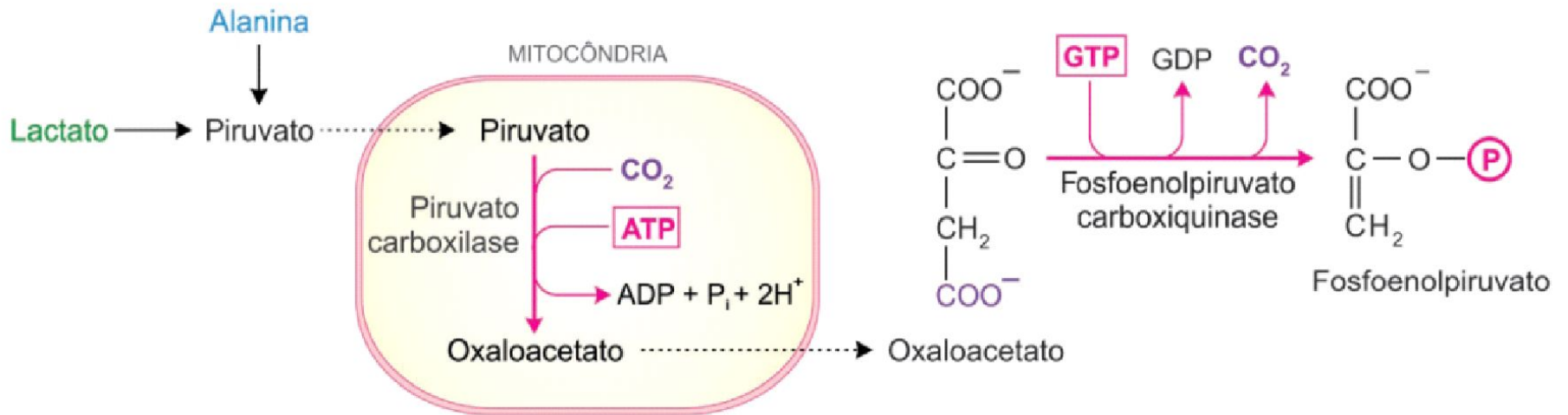


Diminuição da velocidade de funcionamento da via glicolítica em decorrência da diminuição da razão [insulina] / [glucagon].

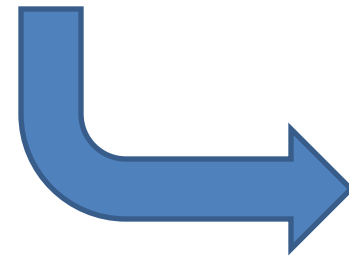
4. Além de ter sua concentração diminuída pela queda dos níveis de insulina, piruvato quinase ainda tem sua atividade inibida em decorrência de sua fosforilação mediada pelo glucagon.

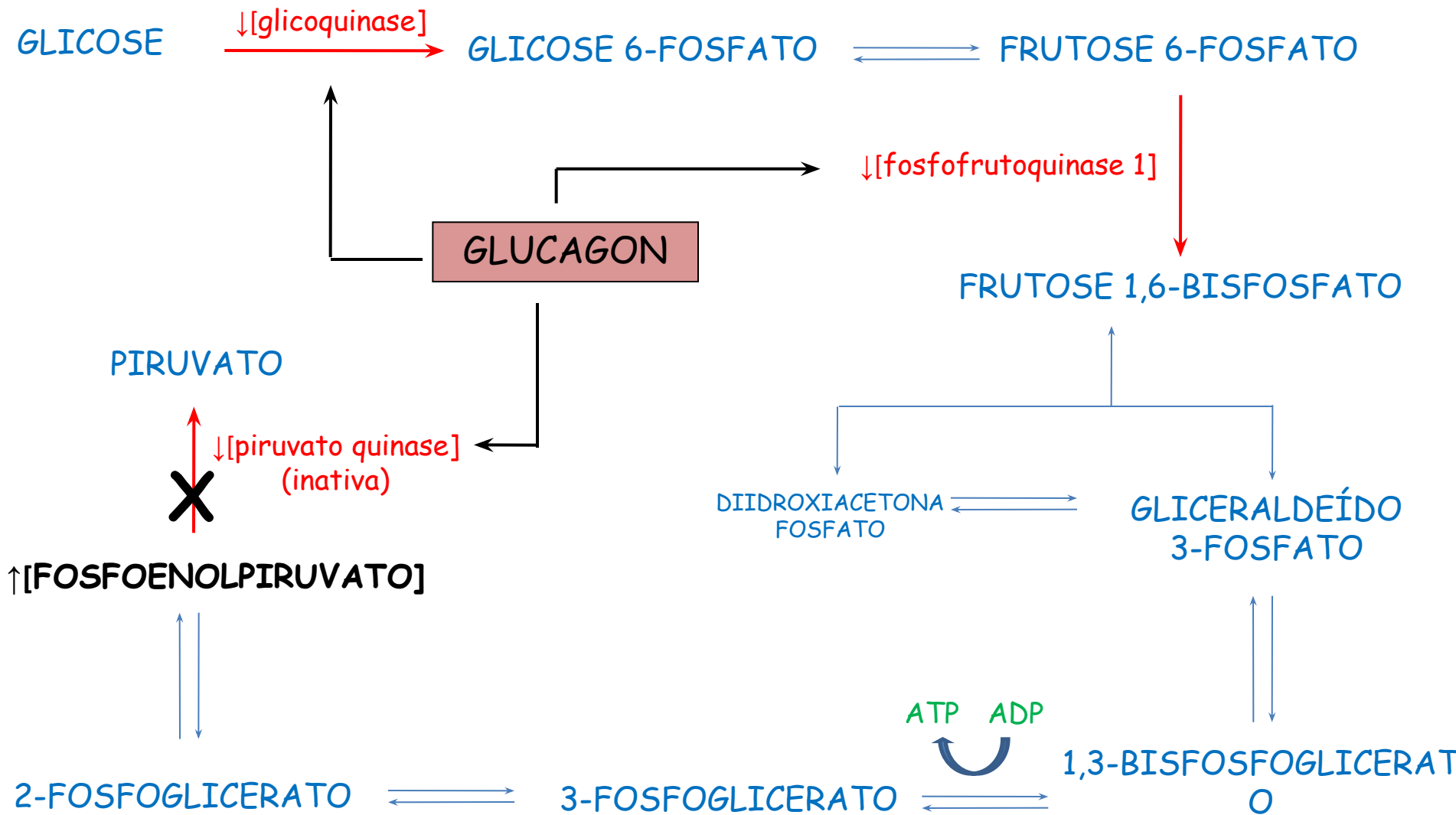


A inibição da piruvato quinase é essencial para a ativação da gliconeogênese pois impede que o fosfoenolpiruvato, formado a partir da alanina e lactato no fígado, seja reconvertido a piruvato!



5. Como o fosfoenolpiruvato não pode ser reconvertido a piruvato pela via glicolítica (já que a piruvato quinase está inibida) o composto começa a atingir altas concentrações dentro da célula a medida em que alanina e lactato levam a sua produção contínua.





Acúmulo de fosfoenolpiruvato ocasionado pela inibição da piruvato quinase

6. O fosfoenolpiruvato acumulado leva, indiretamente, a inibição da conversão de frutose 6-fosfato em frutose 1,6 bisfosfato e ao estímulo da reação inversa, ou seja, desfosforilação da frutose 1,6 bisfosfato (ou seja fosfoenolpirucato estimula a gliconeogênese e inibe a via glicolítica!).



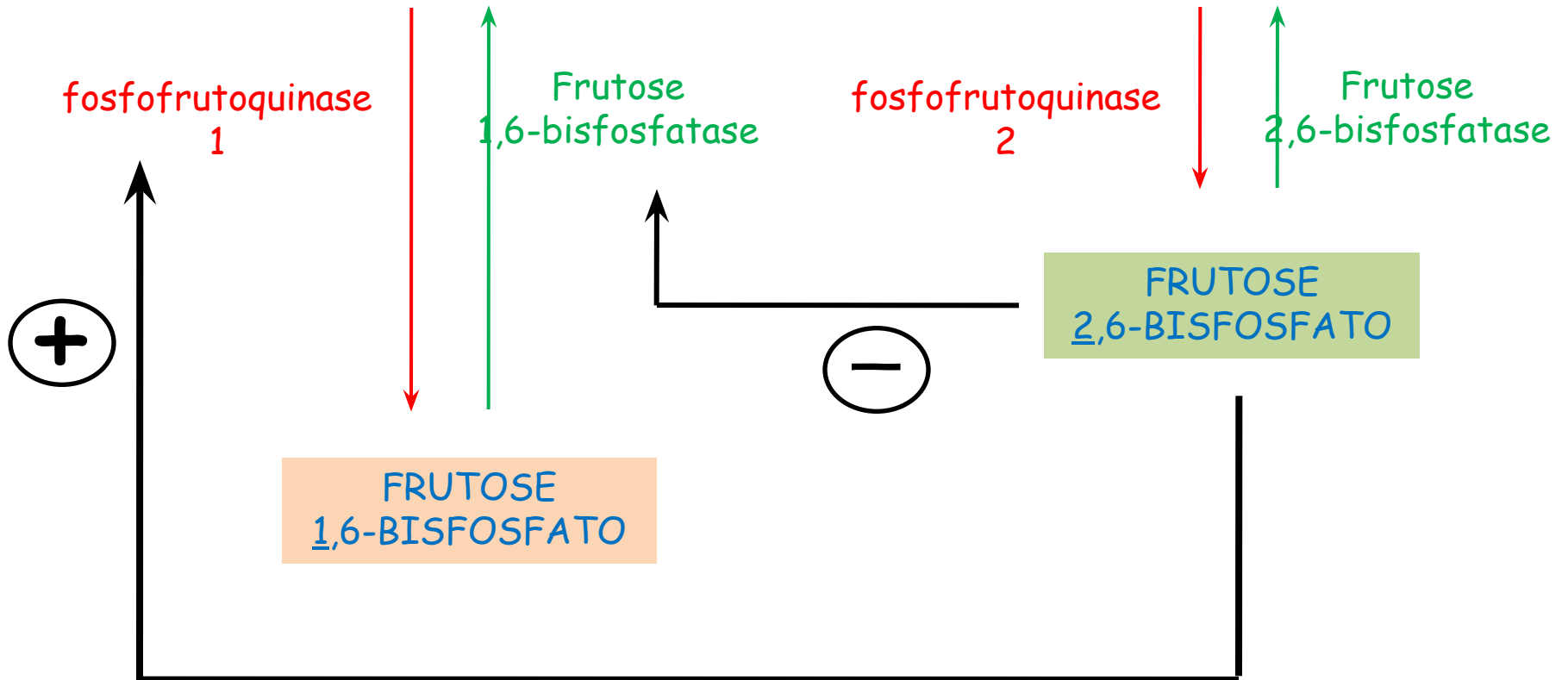
De que maneira o fosfoenolpiruvato estimula indiretamente a gliconeogênese e inibe a glicólise?

Resposta: Na verdade o fosfoenolpiruvato atua sobre a atividade de enzimas que controlam a produção de frutose 2,6-bisfosfato, principal composto regulador da glicólise/gliconeogênese. A frutose 2,6-bisfosfato é o efetuator alostérico mais potente na ativação da fosfofrutoquinase 1 e na inibição da frutose 1,6-bisfosfatase.

GLICOSE \longrightarrow GLICOSE 6-FOSFATO



FRUTOSE 6-FOSFATO



O fosfoenolpiruvato estimula a conversão frutose 1,6 bifosfato à frutose 6-fosfato (ou seja, estimula a gliconeogênese) indiretamente através de sua ação direta como modulador alostérico da fosfofrutoquinase 2 e frutose 2,6-bisfosfatase!

O fosfoenolpiruvato é modulador alostérico negativo da fosfofrutoquinase 2 e modulador alostérico positivo da frutose 2,6 bisfosfatase.

Dessa maneira, o acúmulo de fosfoenolpiruvato induz a redução da concentração de frutose 2,6 bisfosfato e, com isso, leva a diminuição da atividade da fosfofrutoquinase 1 e aumento da atividade da frutose 1,6 bisfosfatase inibindo a via glicolítica.

GLICOSE $\xrightarrow{\downarrow[\text{glicoquinase}]}$ GLICOSE 6-FOSFATO \rightleftharpoons FRUTOSE 6-FOSFATO

PIRUVATO

$\downarrow[\text{piruvato quinase}]$



$\uparrow[\text{FOSFOENOLPIRUVATO}]$

FRUTOSE 6-FOSFATO

\ominus

\oplus

FRUTOSE 2,6-BISFOSFATO

fosfofrutoquinase 1

\oplus



Frutose 1,6-bisfosfata

\ominus

FRUTOSE 1,6-BISFOSFATO

2-FOSFOGLICERATO



3-FOSFOGLICERATO



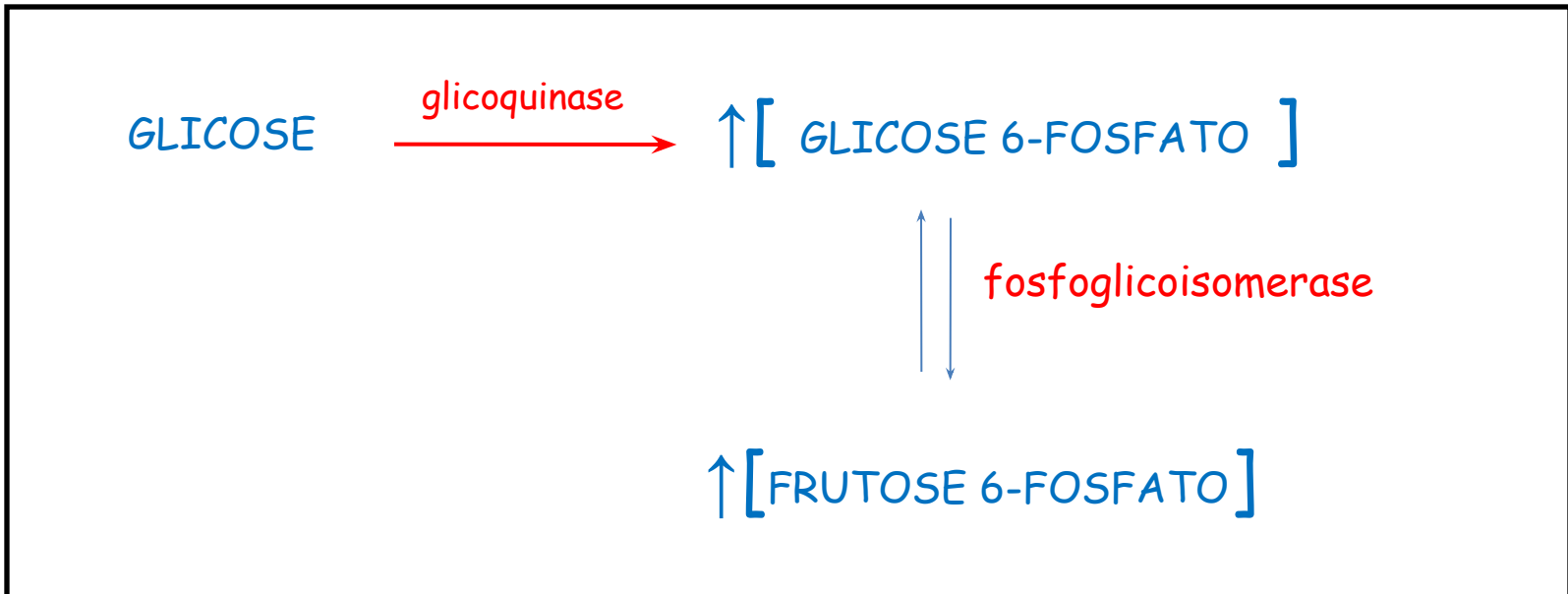
1,3-BISFOSFOGLICERATO



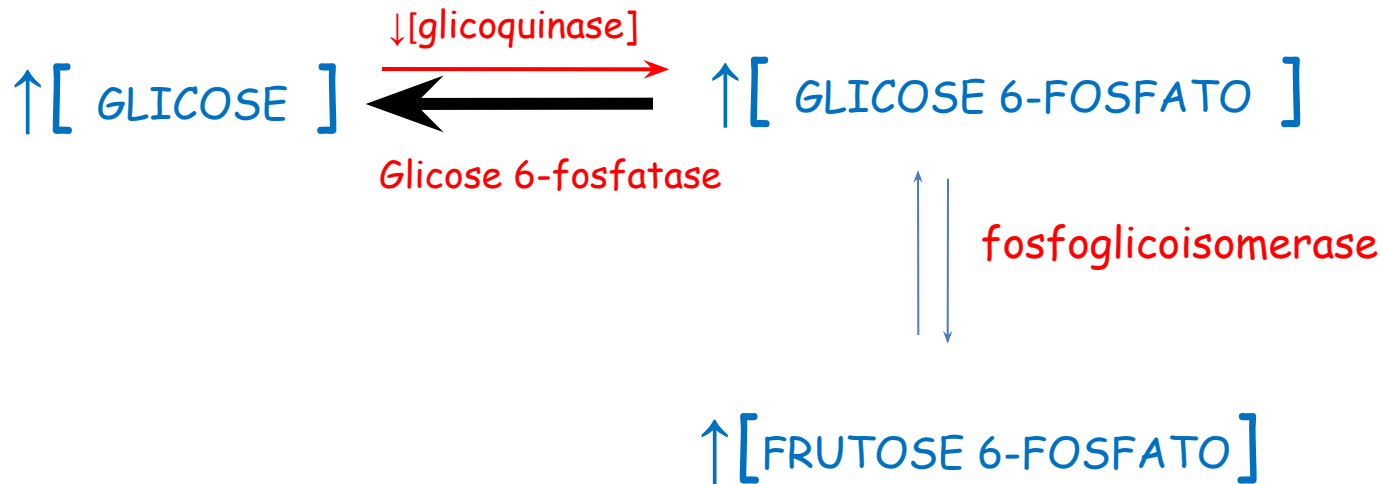
7. Como consequência da estimulação da frutose 1,6-bisfosfatase **aumenta a concentração intracelular de frutose 6-fosfato.**

8. O aumento da concentração intracelular de frutose 6-fosfato:

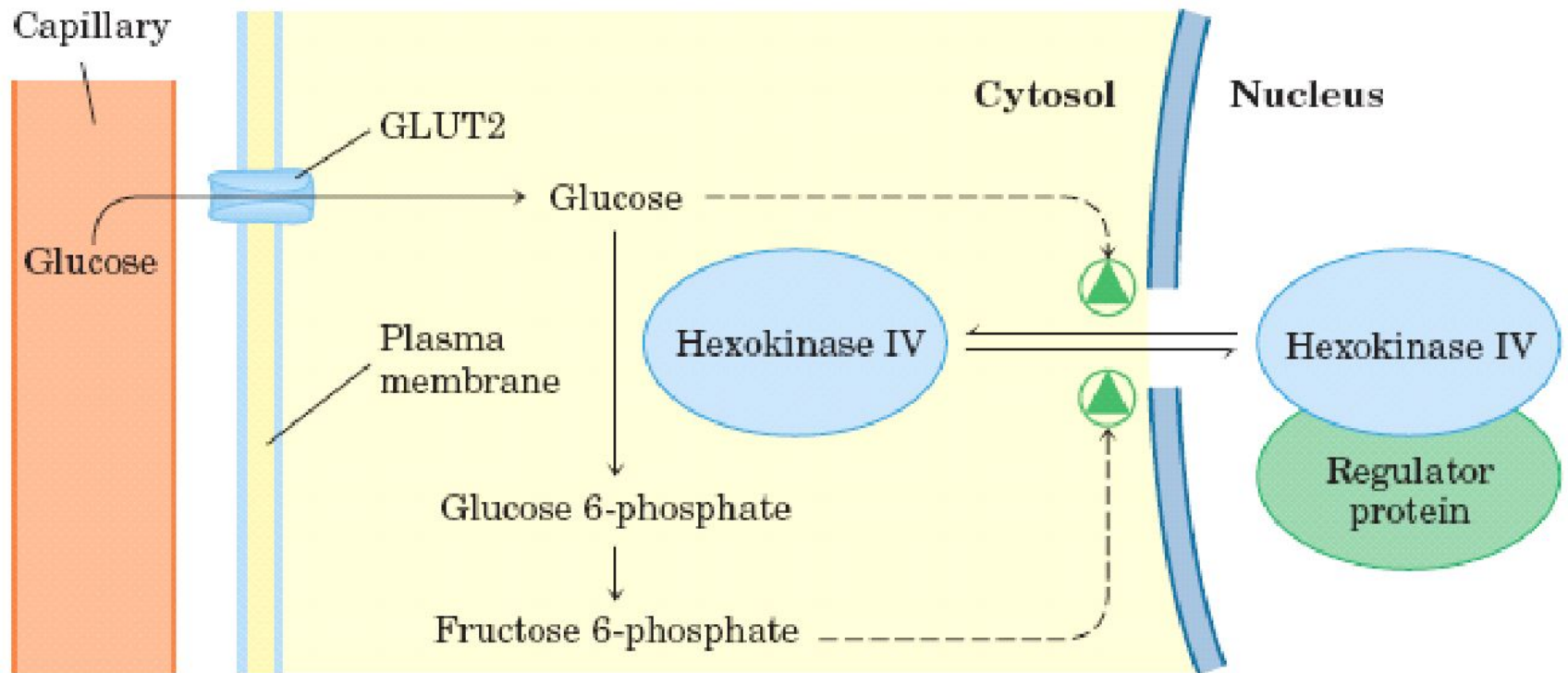
8.1. Desloca a reação catalisada pela fosfoglicoisomerase no sentido de formação de glicose 6-fosfato. **Aumenta concentração de glicose 6-fosfato intracelular.**



8.2. O aumento da concentração intracelular de glicose 6-fosfato induz o aumento da velocidade da reação catalisada pela enzima glicose 6-fosfatase e a produção de glicose que é, então, liberada dos hepatócitos para a corrente sanguínea.



8.3. O aumento de frutose 6-fosfato induz o transporte da glicoquinase para o núcleo do hepatócito restringindo sua atividade no citosol onde se encontram as moléculas de glicose.



Quando a glicemia tem seus níveis diminuídos, vemos que o fígado se encarrega de normalizar a glicemia degradando sua reserva de glicogênio (glicogenólise) ou produzindo glicose a partir de novos substratos (gliconeogênese).

E como se comportam os outros tecidos que não realizam gliconeogênese nem glicogenólise nessa situação?

Resposta: Essa é uma pergunta interessante. A situação que estudamos inicia-se num momento em que a glicemia está baixa e o fígado precisa suprir a corrente sanguínea com glicose suficiente para permitir a sobrevivência daquelas células e tecidos que são dependentes exclusivas desse açúcar para obter energia. **Para garantir que essas células e tecidos tenham aporte suficiente de glicose o metabolismo das demais células e tecidos é alterado no sentido de economizarem o uso de glicose!**

Exemplo: Células da musculatura esquelética e do tecido adiposo tem sua captação de glicose drasticamente diminuída pela menor expressão de GLUT4 nas membranas celulares já que a expressão desses transportadores e seus deslocamentos para a membrana dependem de insulina.

