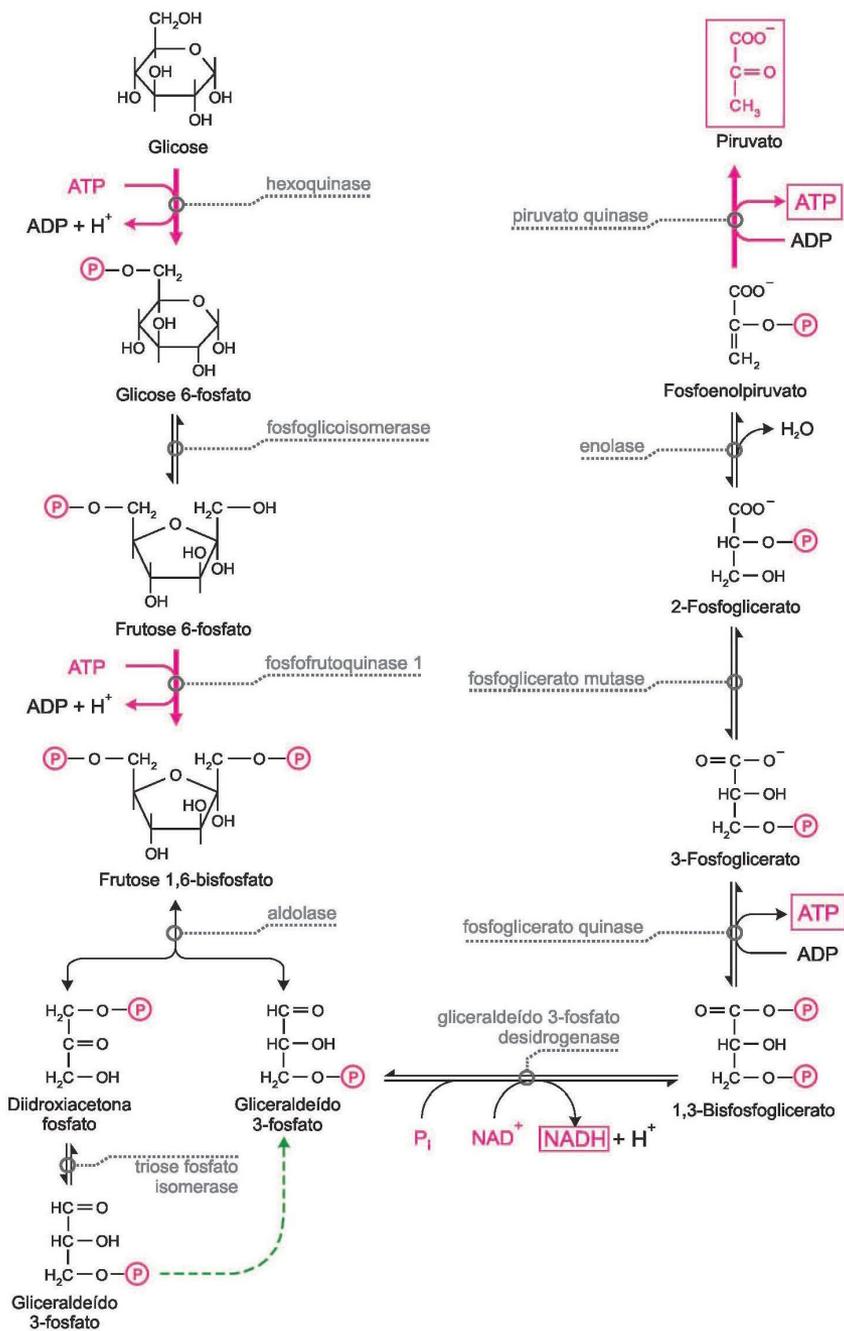


# Regulação da Glicólise

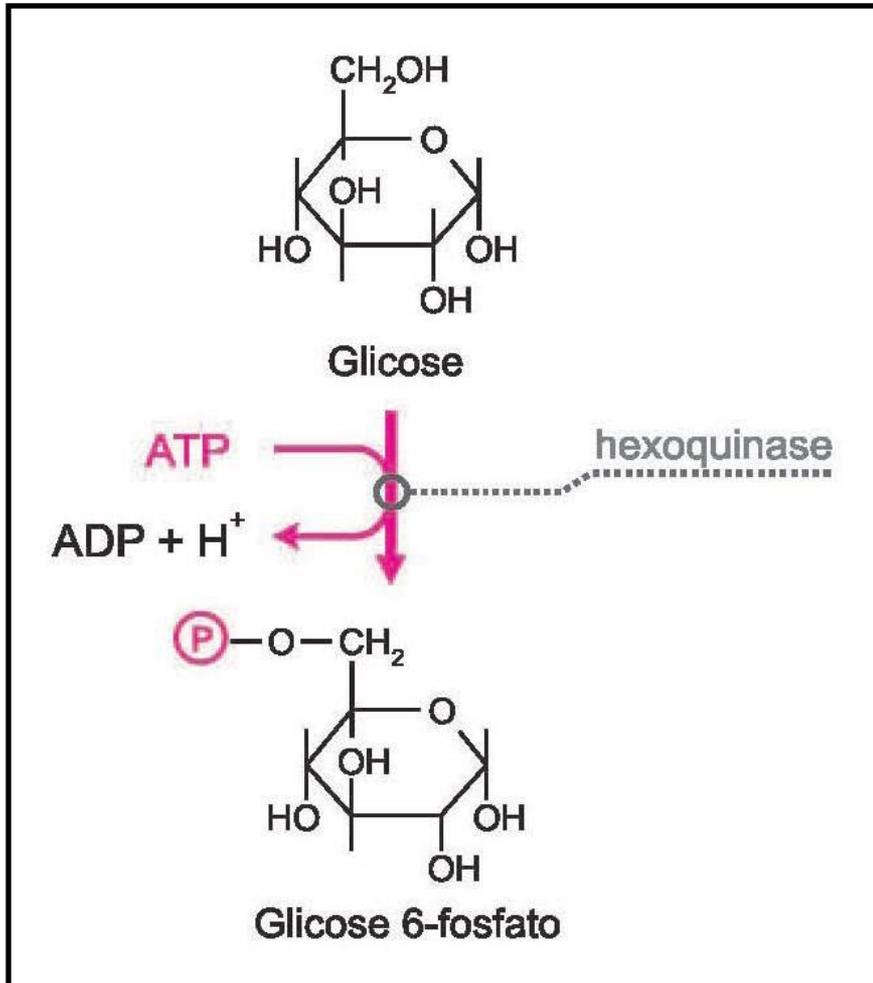


# Regulação da Glicólise

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

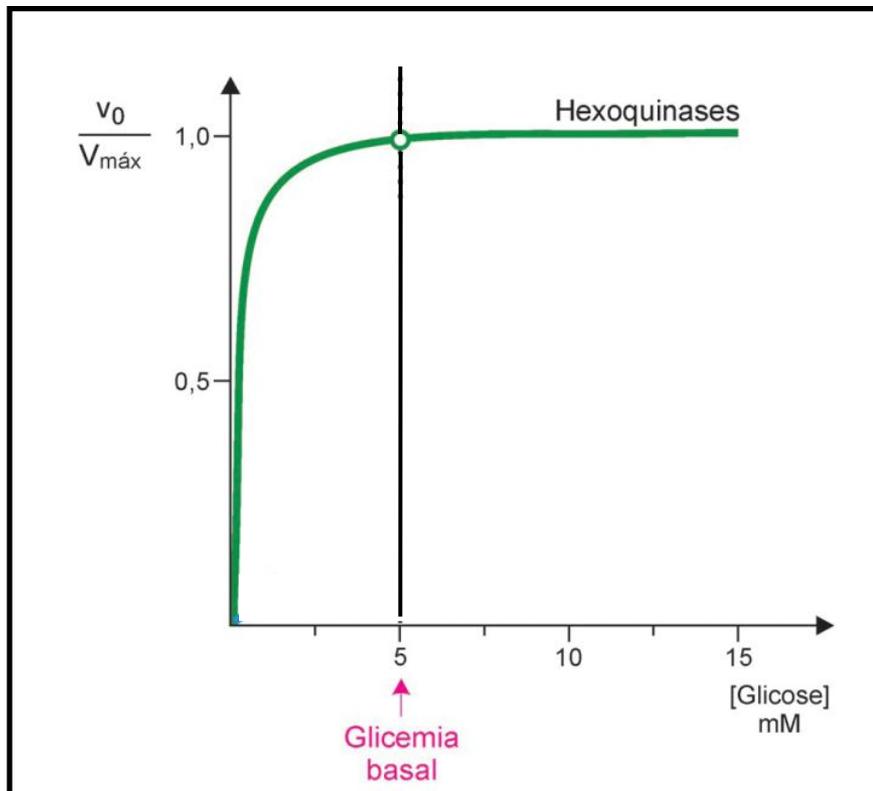


- A fosforilação da glicose é catalisada pelas hexoquinases I a III na maioria dos tecidos de mamíferos.

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

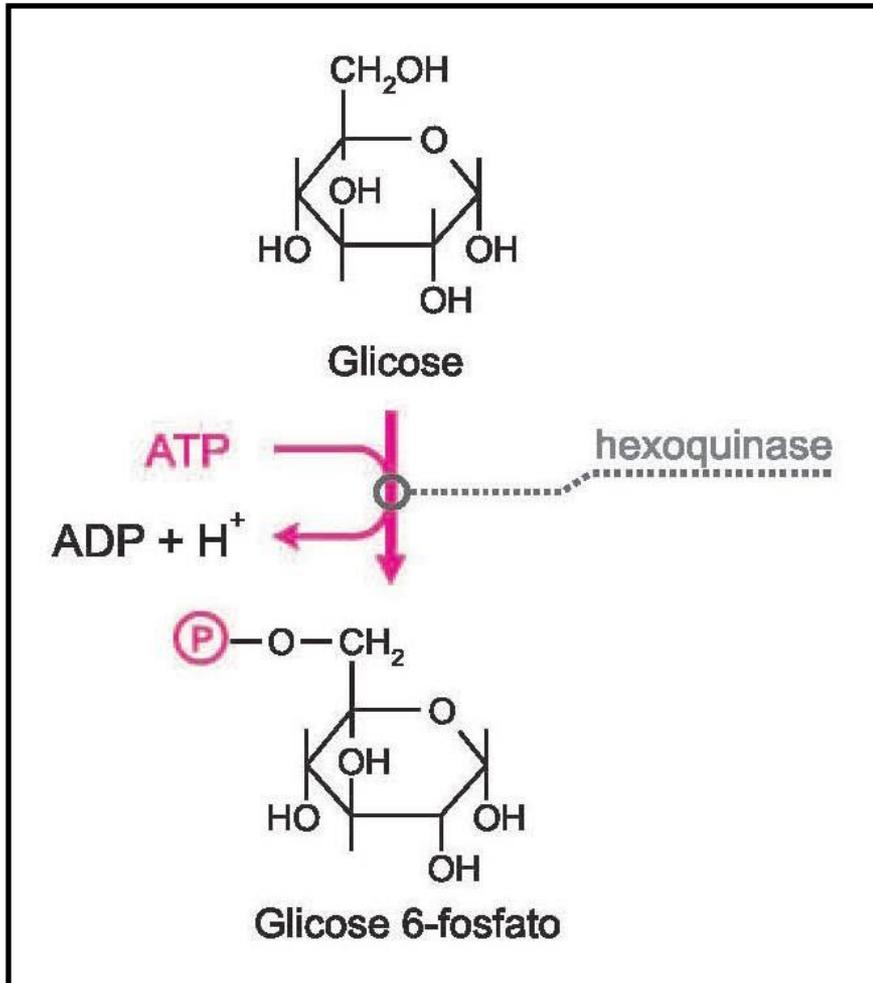
# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

- 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

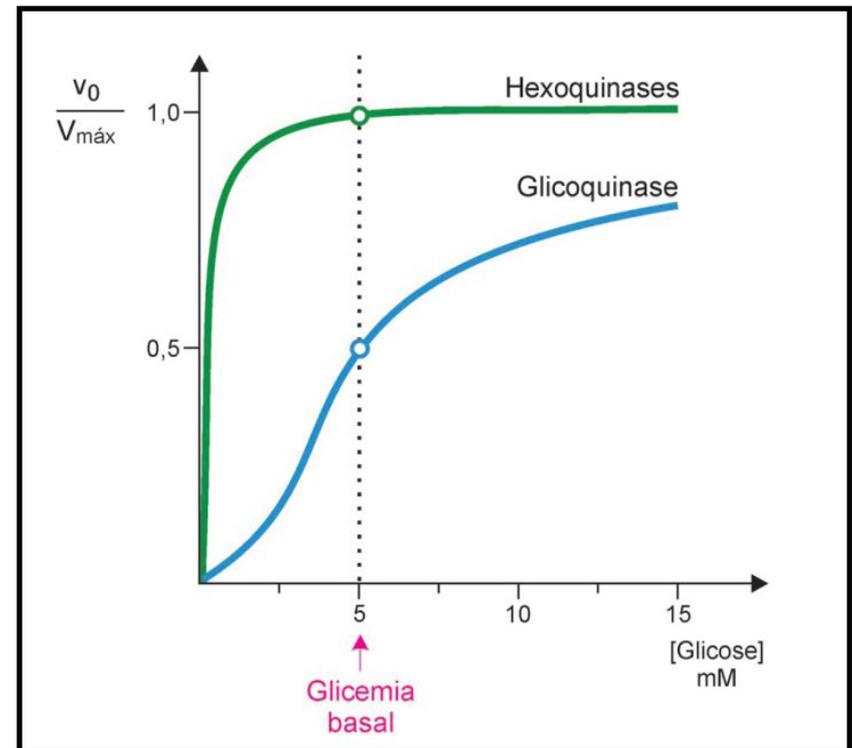


- O produto da reação, glicose-6-fosfato é um potente inibidor das enzimas hexoquinases I, II e III.
- O fato das hexoquinases I, II e III serem inibidas pelo próprio produto da reação que catalisam, permite ajustar a captação de glicose pelo tecido à sua utilização.

# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

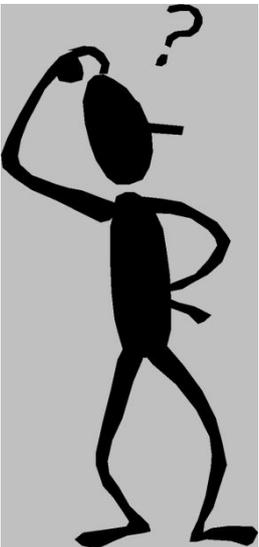
- A regulação da hexoquinase IV ou glicoquinase no fígado é diferente da apresentada pelas outras hexoquinases.
- Embora promova as mesmas reações que as outras hexoquinases, esta isoenzima tem propriedades cinéticas diferentes das outras hexoquinases e, até mesmo, excêntricas!

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?

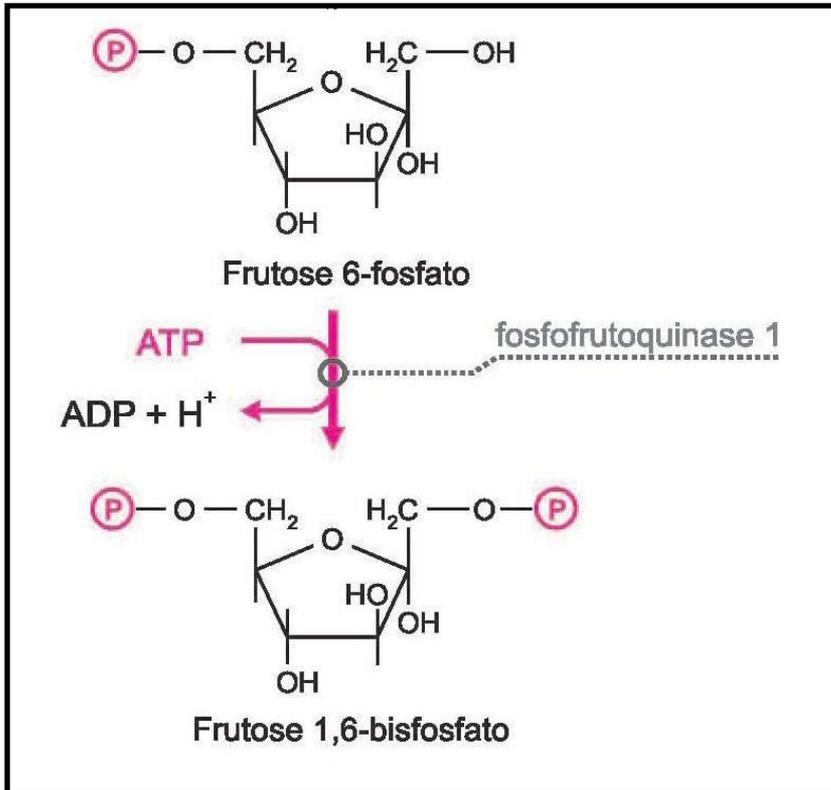
# Regulação da Glicólise pelas Hexoquinases

- 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

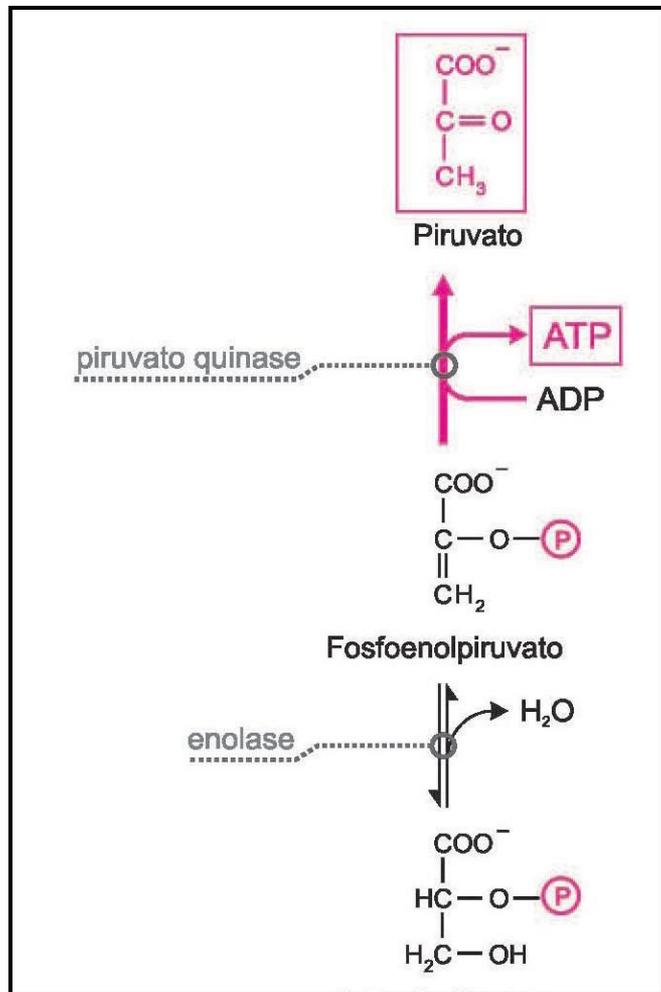


- A fosfofrutoquinase 1 é modulada por efetores alostéricos positivos e negativos:

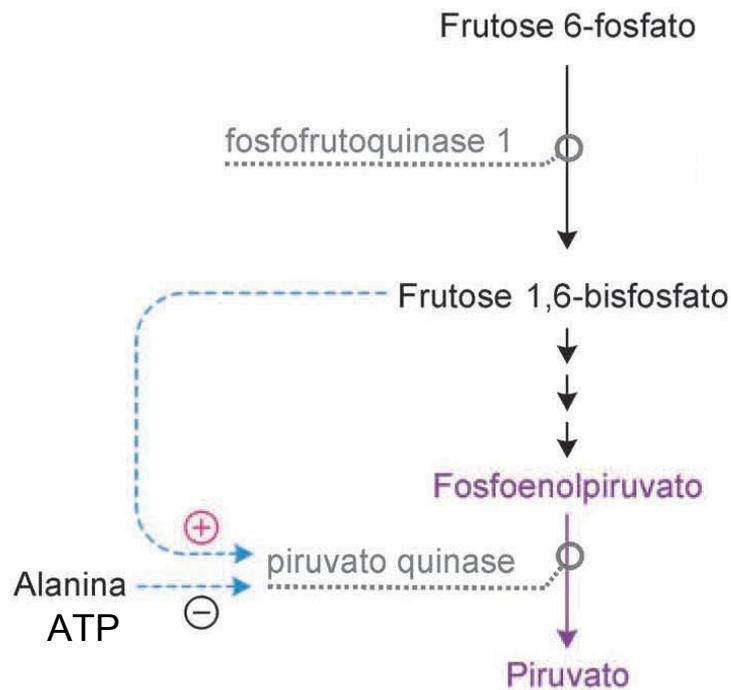
- ⊖ ATP (feedback negativo) , citrato
- ⊕ AMP, Frutose 2,6-bisfosfato

- 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 é inibida pelo hormônio glucagon.
- A piruvato quinase também sofre modificação covalente: a fosforilação converte a forma ativa em inativa.

