

Aula de Bioquímica II – SQM04242015201

Bacharelado em Ciências Físicas e Biomoleculares

Temas:

Gliconeogênese

Glicogênio: Glicogenólise, Síntese e Regulação

Prof. Dr. Júlio César Borges

Depto. de Química e Física Molecular – DQFM

Instituto de Química de São Carlos – IQSC

Universidade de São Paulo – USP

E-mail: borgesjc@iqsc.usp.br

Gliconeogênese

→ **Síntese de Glicose a partir de precursores não glicídios**

- **Necessidade diária de Glicose: 160 g**

- **Cérebro: 120 g**

- **Outros tecidos: eritrócitos, testículos, medula renal e tecidos embrionários.**

→ **Quantidade disponível: no plasma e armazenada como glicogênio via **Glicogenólise**: 190g**

→ **No jejum, a **Gliconeogênese** é responsável por fornecer glicose para o cérebro.**

Principais precursores:

PIRUVATO, OXALOACETATO E DI-HIDROXIACETONA FOSFATO

- **Lactato**

- **Aminoácidos glicogênicos:**

- **Glicerol**

Gliconeogênese

→ **Precusores de glicose em animais e plantas**

→ **Lactato**

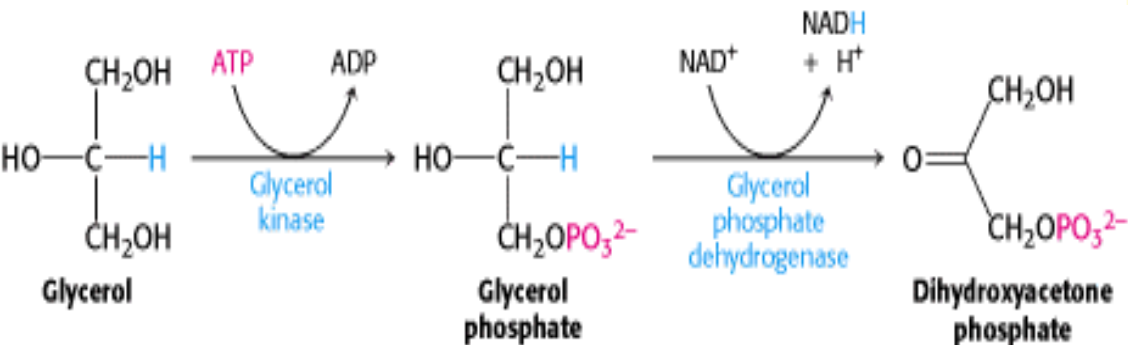
- **Piruvato**

→ **Aminoácidos glicogênicos:**

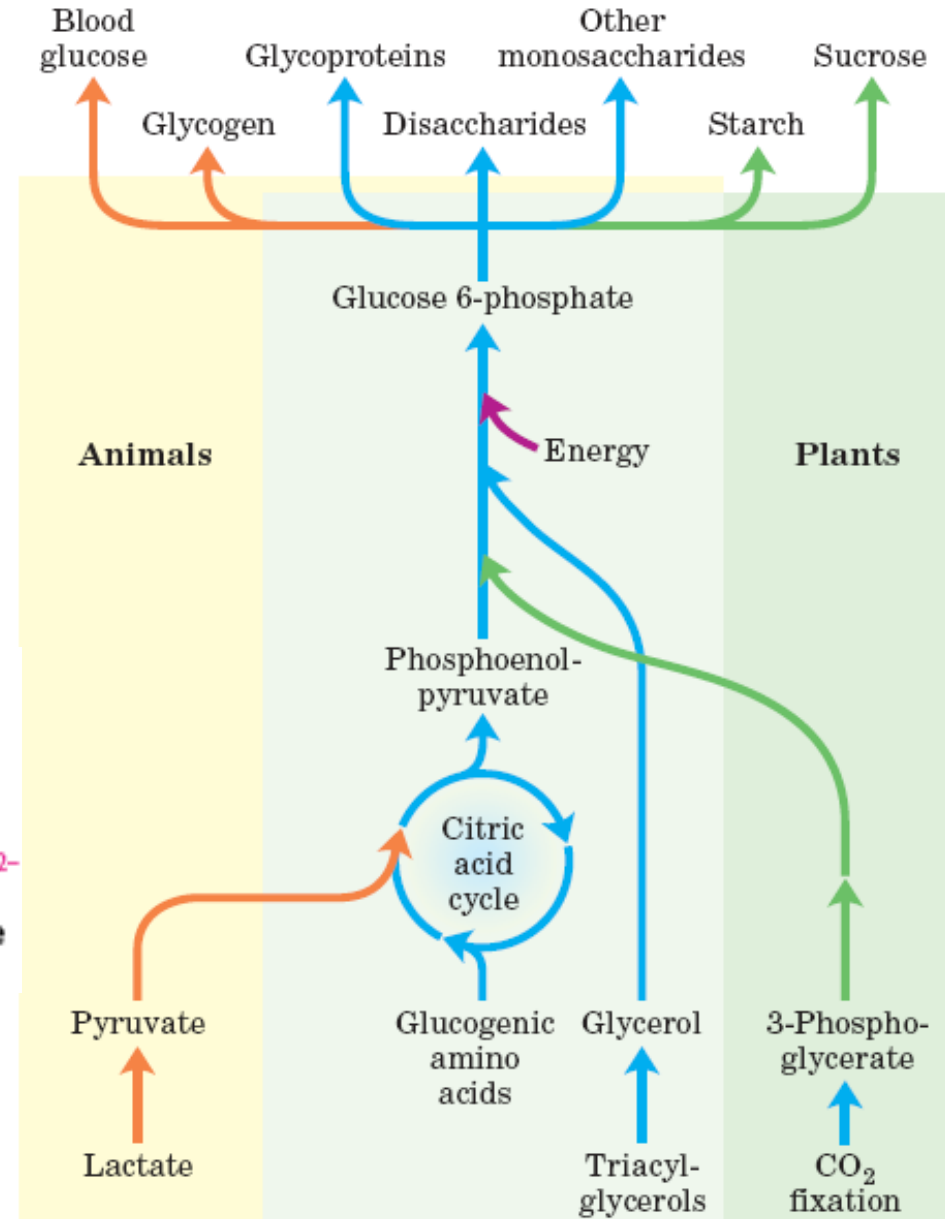
- **Piruvato**

- **Intermediários do ciclo de Krebs**

→ **Glicerol**



→ **Ácidos graxos e Aminoácidos cetogênicos não SÃO precursores para Glicose**



Aminoácidos precursores para a síntese de Glicose

Aminoácidos “Glicogênicos”

Os aminoácidos são desaminados na mitocôndria e dão origem a intermediários da via do ácido cítrico (Krebs) que são convertidos a Oxaloacetato.

TABLE 14-4 Glucogenic Amino Acids, Grouped by Site of Entry

Pyruvate	Succinyl-CoA
Alanine	Isoleucine*
Cysteine	Methionine
Glycine	Threonine
Serine	Valine
Threonine	Fumarate
Tryptophan*	Phenylalanine*
α-Ketoglutarate	Tyrosine*
Arginine	Oxaloacetate
Glutamate	Asparagine
Glutamine	Aspartate
Histidine	
Proline	

*** Aminoácidos também cetogênicos**

Gliconeogênese

→ Não é a simples reversão da Glicólise

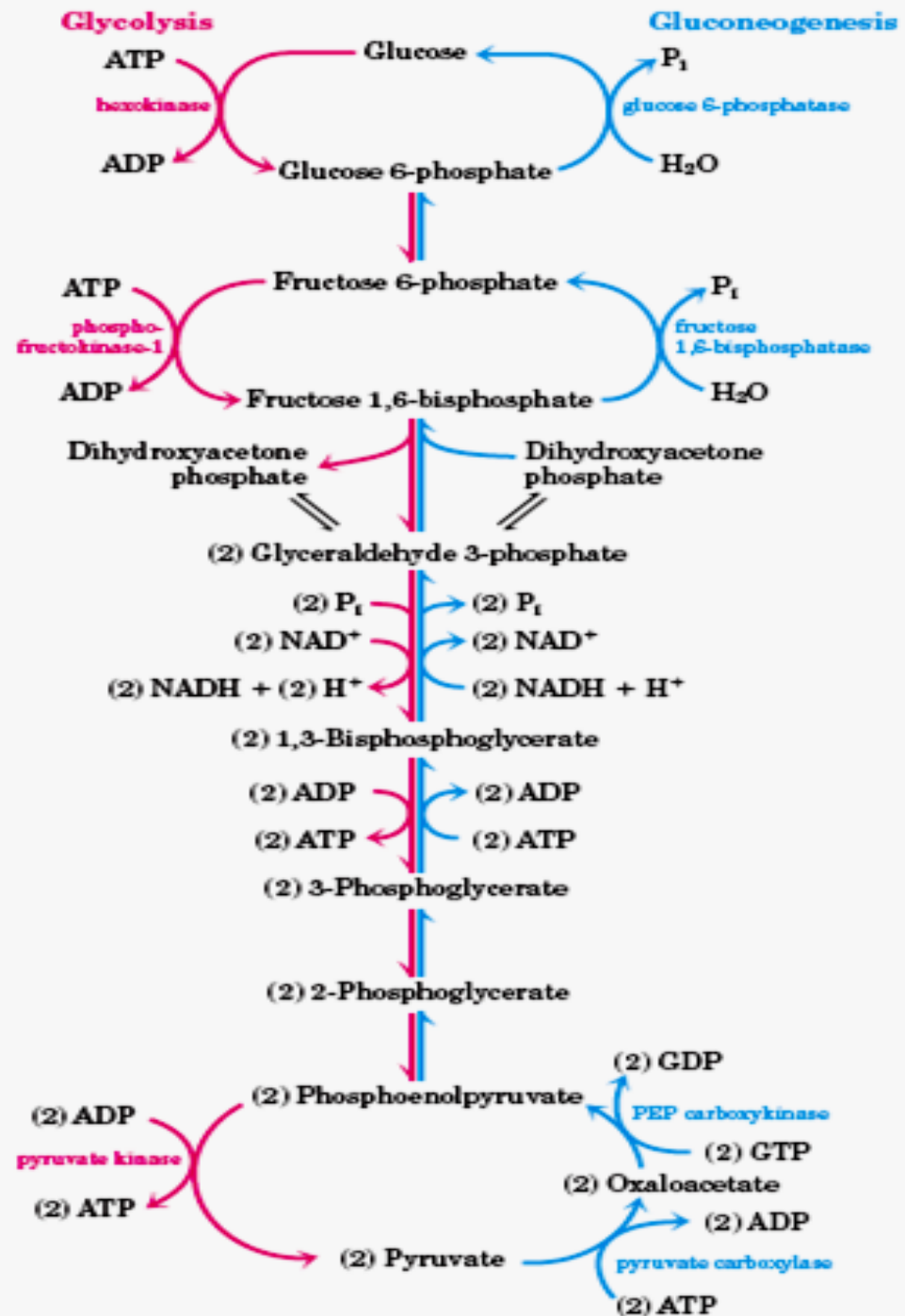
- 7 reações enzimáticas são compartilhadas

- Os 3 passos “irreversíveis” da glicólise precisam ser contornados.

1) Formação do PEP

2) Formação da F6-P

3) Formação de Glicose



Gliconeogênese

→ Não é a simples reversão da Glicólise

→ As 3 etapas da Glicólise muito exergônicas precisam ser contornadas

TABLE 14-2 Free-Energy Changes of Glycolytic Reactions in Erythrocytes

Glycolytic reaction step	$\Delta G'^{\circ}$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
① Glucose + ATP \longrightarrow glucose 6-phosphate + ADP	-16.7	-33.4
② Glucose 6-phosphate \rightleftharpoons fructose 6-phosphate	1.7	0 to 25
③ Fructose 6-phosphate + ATP \longrightarrow fructose 1,6-bisphosphate + ADP	-14.2	-22.2
④ Fructose 1,6-bisphosphate \rightleftharpoons dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	23.8	0 to -6
⑤ Dihydroxyacetone phosphate \rightleftharpoons glyceraldehyde 3-phosphate	7.5	0 to 4
⑥ Glyceraldehyde 3-phosphate + P_i + NAD^+ \rightleftharpoons 1,3-bisphosphoglycerate + $NADH + H^+$	6.3	-2 to 2
⑦ 1,3-Bisphosphoglycerate + ADP \rightleftharpoons 3-phosphoglycerate + ATP	-18.8	0 to 2
⑧ 3-Phosphoglycerate \rightleftharpoons 2-phosphoglycerate	4.4	0 to 0.8
⑨ 2-Phosphoglycerate \rightleftharpoons phosphoenolpyruvate + H_2O	7.5	0 to 3.3
⑩ Phosphoenolpyruvate + ADP \longrightarrow pyruvate + ATP	-31.4	-16.7

Gliconeogênese

1) A formação de PEP a partir de PIRUVATO

- **Reação direta irreversível contornada por 2 passos enzimáticos**
- **Forma-se PEP a partir de PIRUVATO com OXALOACETATO como intermediário**
- **OXALOACETATO é intermediário do ciclo do ácido cítrico e porta de entrada para alguns aminoácidos glicogênicos**

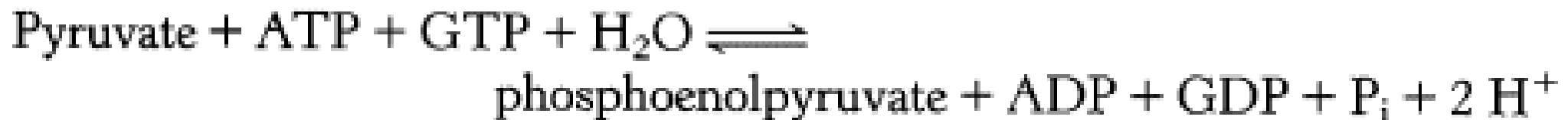
→ 1° Reação: catalisada pela PIRUVATO CARBOXILASE



→ 2° Reação: catalisada pela PEP CARBOXIQUINASE



SOMATÓRIA DA REAÇÃO



Gliconeogênese

1) A formação de PEP a partir de PIRUVATO

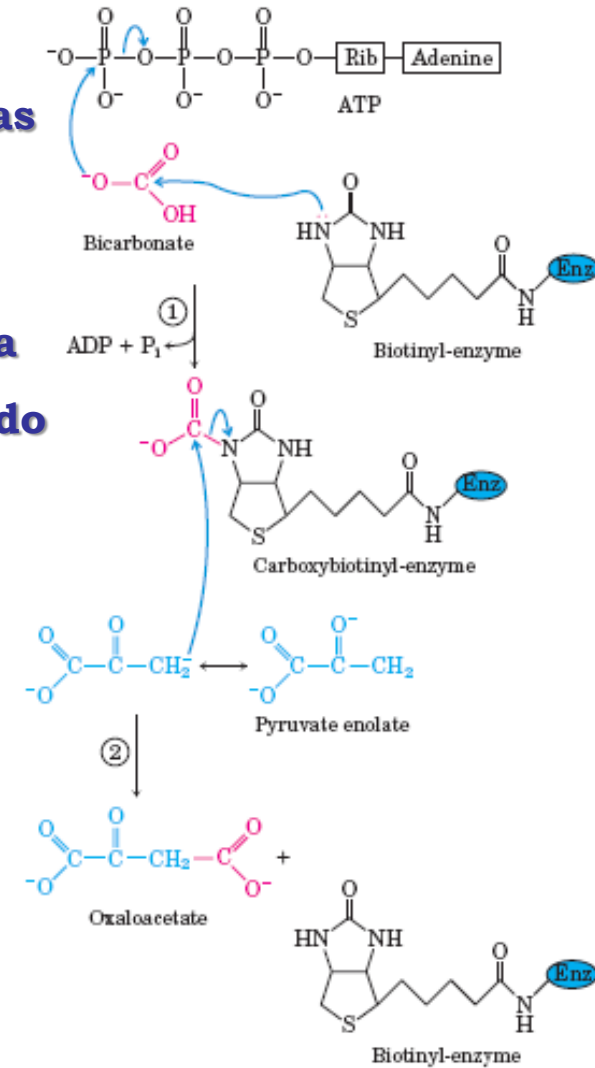
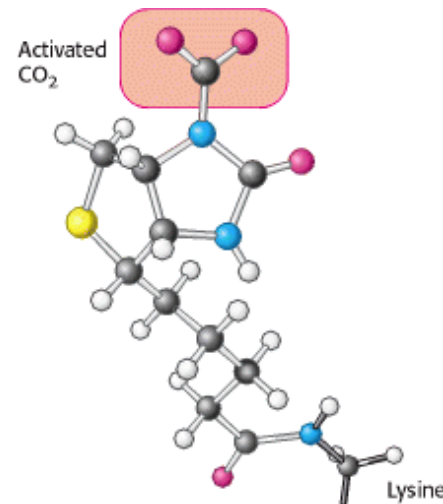
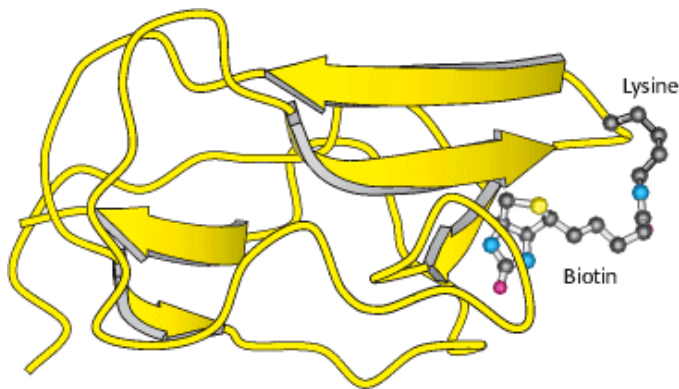
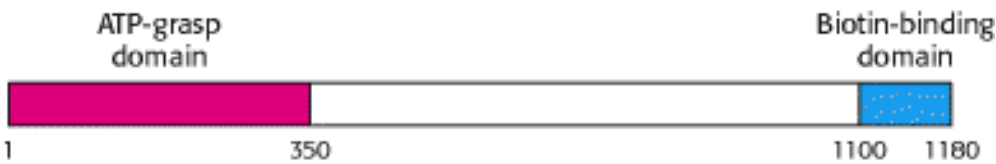
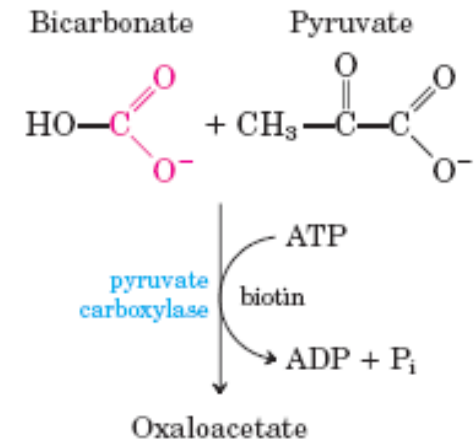
→ 1º Reação: catalisada pela PIRUVATO CARBOXILASE

- 1º Etapa: formação do Carboxi-Fosfato

- 2º Etapa: carboxilação da Biotina à custas de 1 ATP

- 3º Etapa: Carboxilação do Piruvato

- A PIRUVATO CARBOXILASE tem biotina (grupo prostético): carreador de CO₂ ativado



Gliconeogênese

1) A formação de PEP a partir de PIRUVATO

→ PIRUVATO CARBOXILASE

- Enzima Mitocondrial

- Sofre ativação Alostérica pela Acetil-CoA →

sinaliza uso de ácidos graxos como combustível

- o PIRUVATO precisa entrar na mitocôndria

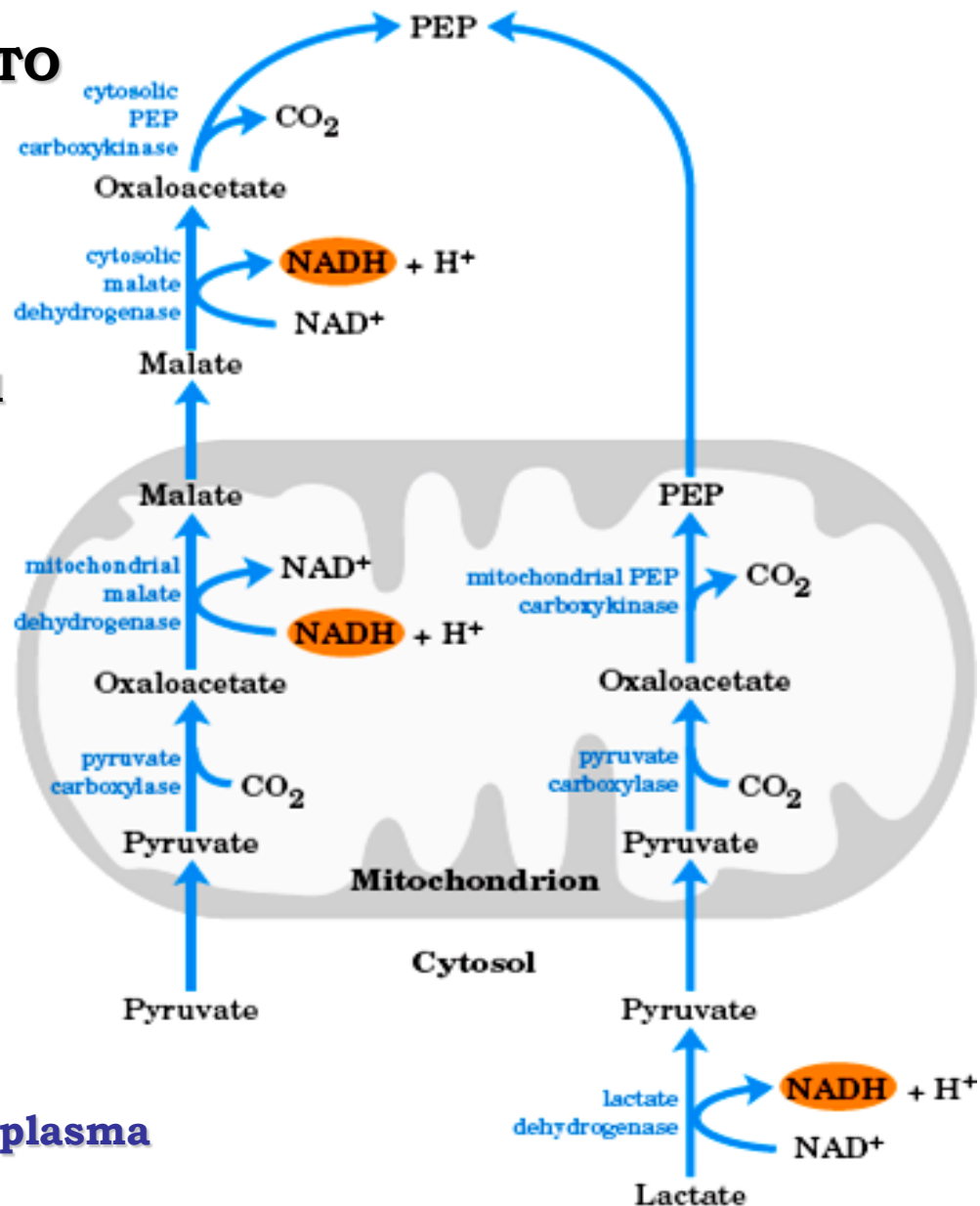
- O OXALOACETATO precisa sair da
mitocôndria via MALATO

- Lançadeira de Malato!!!!

Via alternativa

PEP é formado dentro da mitocôndria

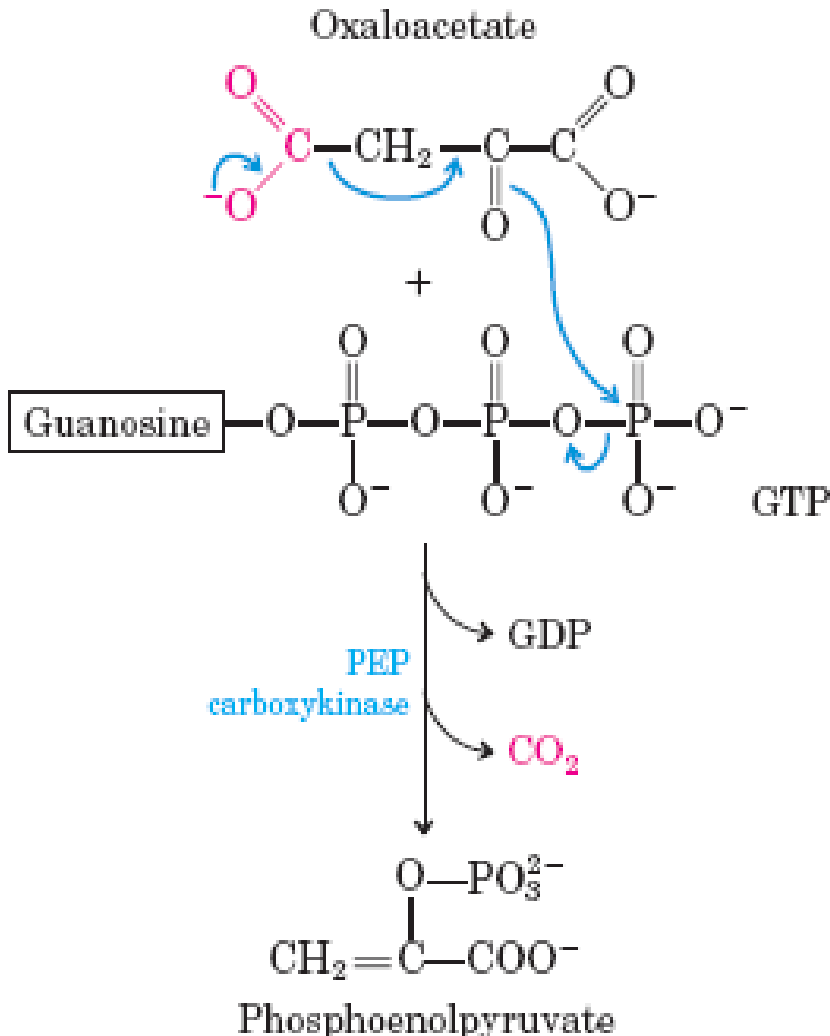
Depende de disponibilidade de elétrons no citoplasma



Gliconeogênese

1) A formação de PEP a partir de PIRUVATO

→ 2° Reação: catalisada pela PEP CARBOXIQUINASE



- Catalisa a fosforilação e descarboxilação

concomitante do Oxaloacetato

-Doador de Fosforila → GTP

→ Duas ligações “ricas em energia” são consumidas

para converter PIRUVATO em PEP na

Gliconeogênese

PEP → PIRUVATO

$\Delta G^{0'} = - 7,5 \text{ kcal/mol}$

PIRUVATO → OXALOACETATO → PEP $\Delta G^{0'} = + 0,2$

kcal/mol

A Descarboxilação do oxaloacetato dirige a

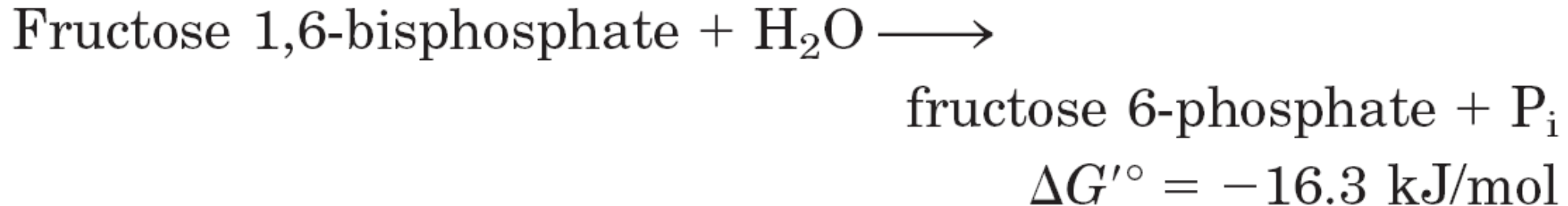
termodinâmica da conversão

Gliconeogênese

2) A formação de FRUTOSE 6-FOSFATO a partir de FRUTOSE 1,6-BISFOSFATO

→ 9º Reação: catalisada pela FRUTOSE 1,6-BISFOSFATASE

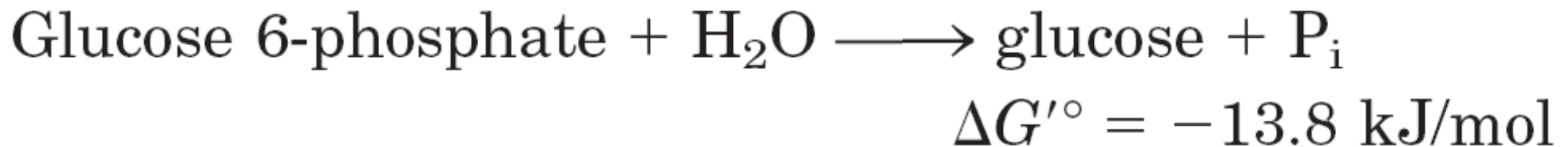
- Importante ponto de regulação alostérica



3) A formação de GLICOSE a partir de GLICOSE 6-FOSFATO

→ 11º Reação: catalisada pela GLICOSE 6-FOSFATASE

- Importante ponto de regulação alostérica

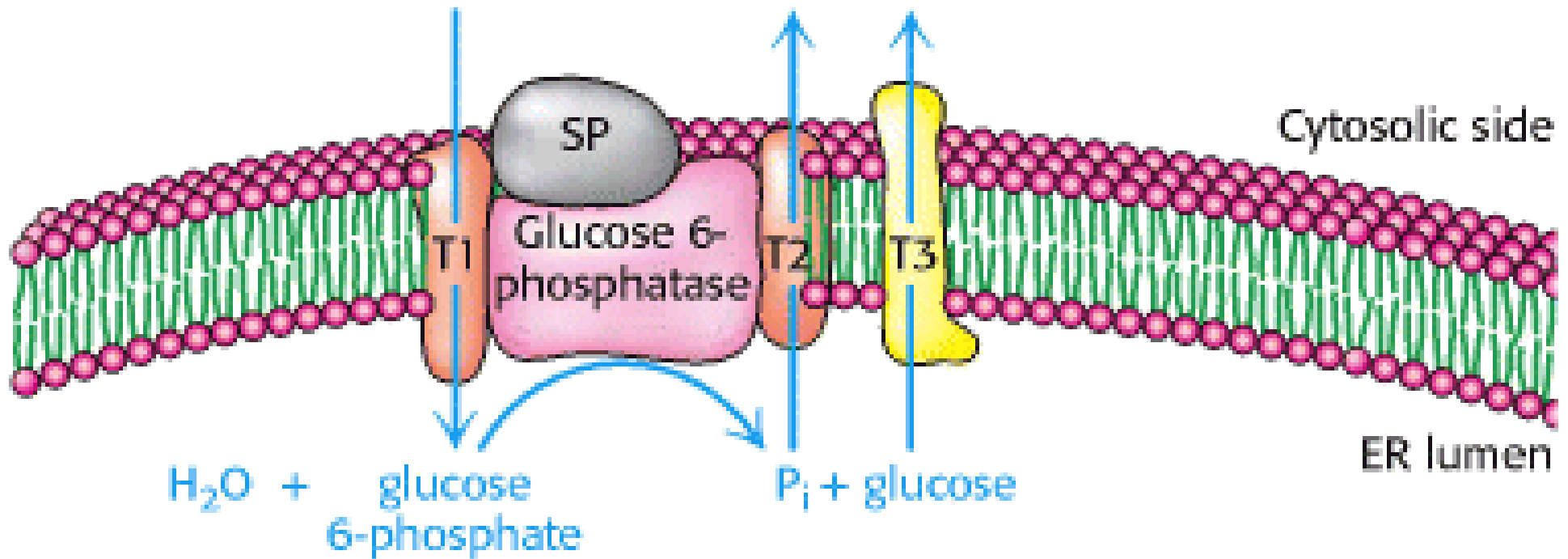


Gliconeogênese

3) A formação de GLICOSE a partir de GLICOSE 6-FOSFATO

→ Em muitos tecidos a Gliconeogênese para na GLICOSE 6-FOSFATO

- Somente nos tecidos importantes para a homeostase de Glicose – Fígado, Rins e Intestino – existe a GLICOSE 6-FOSFATASE no ER



- Cérebro e músculo não a possuem → não liberam Glicose

Gliconeogênese

O balanço Reacional da produção de 1 GLICOSE a partir de 2 PIRUVATOS

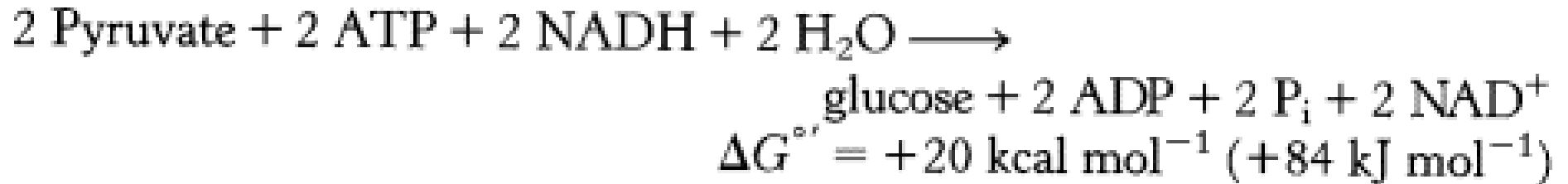
TABLE 14-3 Sequential Reactions in Gluconeogenesis Starting from Pyruvate

Pyruvate + HCO_3^- + ATP \longrightarrow oxaloacetate + ADP + P_i	×2
Oxaloacetate + GTP \rightleftharpoons phosphoenolpyruvate + CO_2 + GDP	×2
Phosphoenolpyruvate + H_2O \rightleftharpoons 2-phosphoglycerate	×2
2-Phosphoglycerate \rightleftharpoons 3-phosphoglycerate	×2
3-Phosphoglycerate + ATP \rightleftharpoons 1,3-bisphosphoglycerate + ADP	×2
1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H^+ \rightleftharpoons glyceraldehyde 3-phosphate + NAD^+ + P_i	×2
Glyceraldehyde 3-phosphate \rightleftharpoons dihydroxyacetone phosphate	
Glyceraldehyde 3-phosphate + dihydroxyacetone phosphate \rightleftharpoons fructose 1,6-bisphosphate	
Fructose 1,6-bisphosphate \longrightarrow fructose 6-phosphate + P_i	
Fructose 6-phosphate \rightleftharpoons glucose 6-phosphate	
Glucose 6-phosphate + H_2O \longrightarrow glucose + P_i	
<i>Sum:</i> 2 Pyruvate + 4ATP + 2GTP + 2NADH + 2 H^+ + 4 H_2O \longrightarrow glucose + 4ADP + 2GDP + 6 P_i + 2 NAD^+	

Gliconeogênese

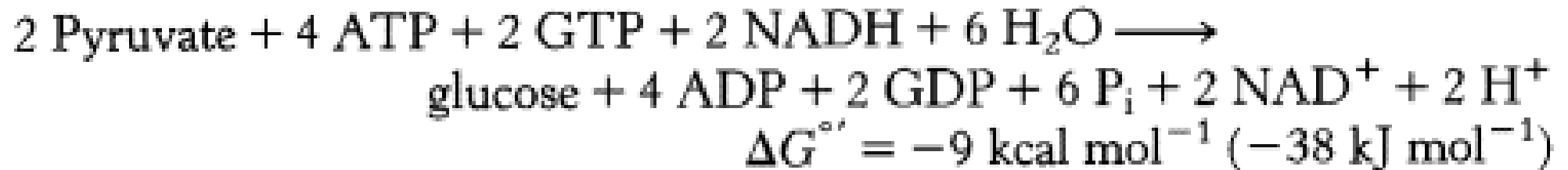
O balanço energético da produção de 1 GLICOSE a partir de 2 PIRUVATOS

A simples reversão da Glicólise é um processo desfavorável termodinamicamente.



→ A gliconeogênese necessita de acoplamento de REAÇÕES FAVORÁVEIS para contornar as etapas desfavoráveis

→ Energia Livre é fornecida na forma de 4 moléculas de ATP por glicose produzida



Glicólise e Gliconeogênese

São reciprocamente reguladas

→ Em Condições normais, uma via está relativamente inativa enquanto a outra está ativa.

-Se ambas as vias estiverem ativas → consumo de 4 ATP por ciclo de reação

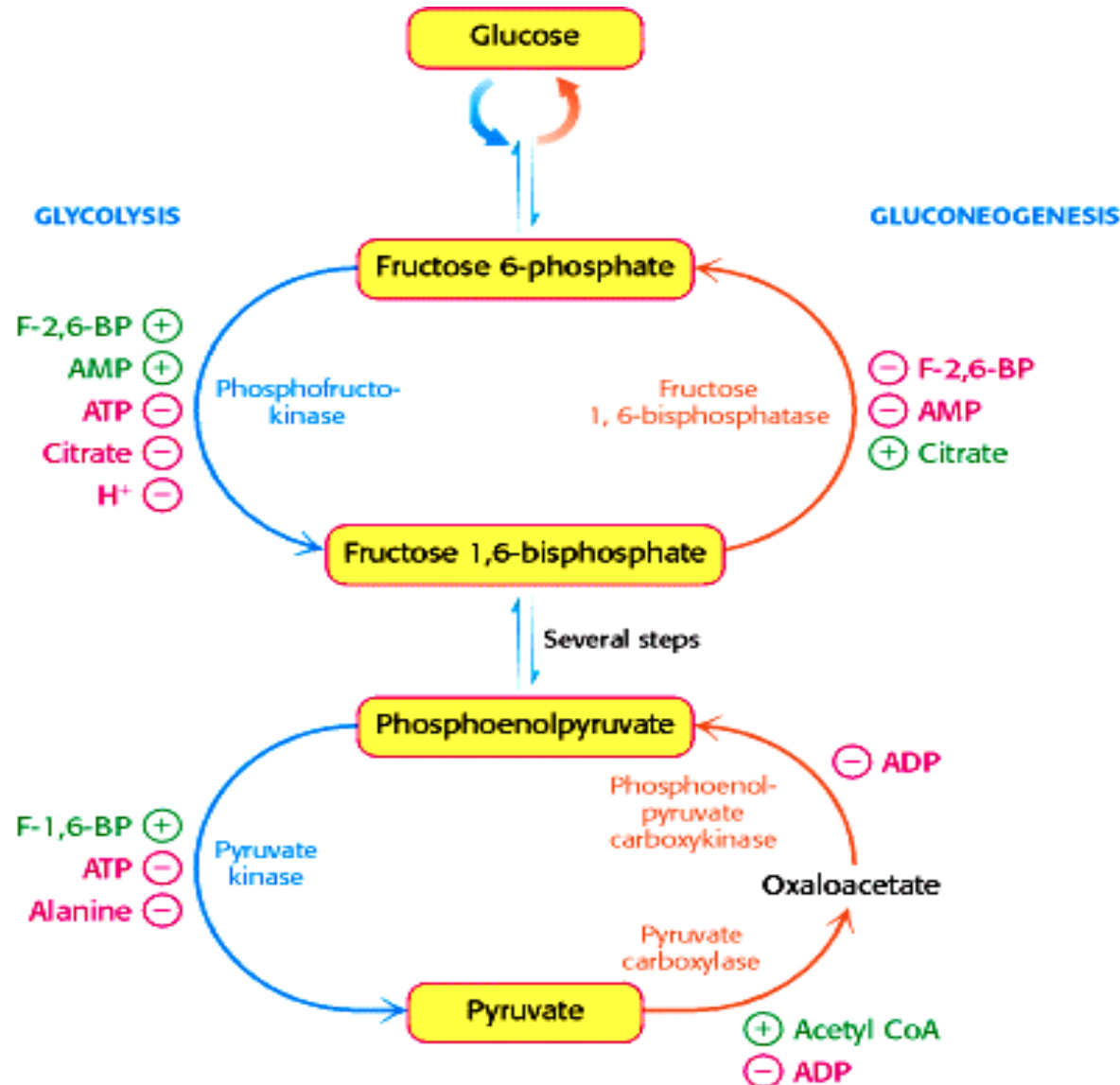
-Ambas as vias são Exergônicas

Se a Carga Energética é:

Baixa → Glicólise

Alta → Gliconeogênese

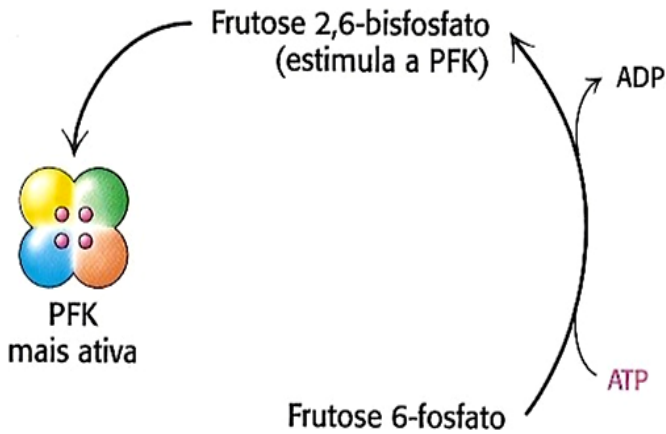
Depende da presença de Glicose, ATP/AMP e blocos de construção



Glicólise e Gliconeogênese

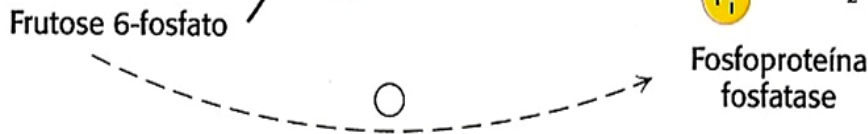
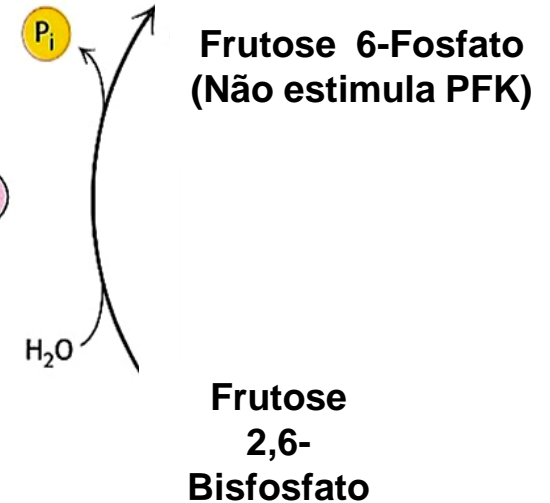
São reciprocamente reguladas

GLICOSE FARTA
(Glicólise ativa)



Glucagon estimula a PKA quando a glicose sangüínea é escassa. A FBPase 2 é ativada. A glicólise é inibida e a gliconeogênese, estimulada.

GLICOSE ESCASSA
(Glicólise inativa)



Altos níveis de frutose 6-fosfato estimulam a fosfoproteína fosfatase. A PFK2 é ativada. A glicólise é estimulada e a gliconeogênese, inibida.

Glicólise e Gliconeogênese

São reciprocamente reguladas

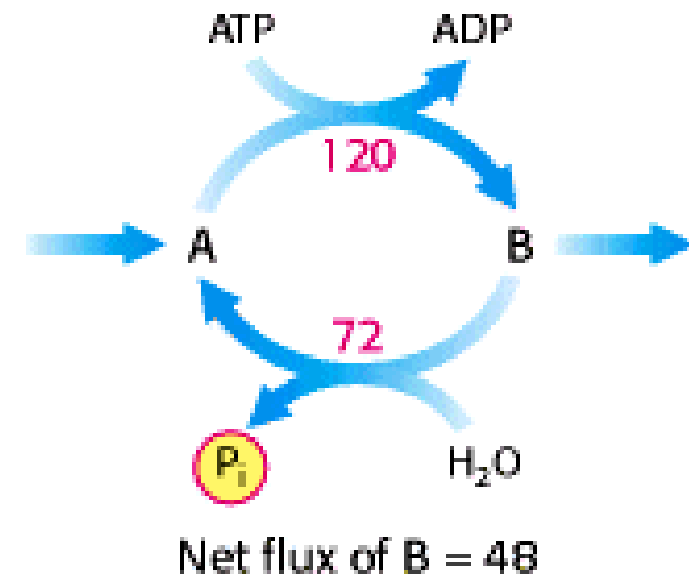
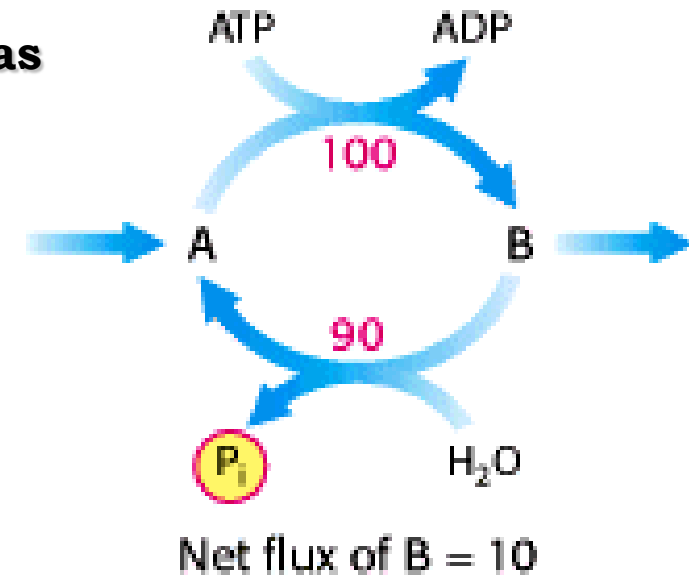
→ CICLOS DE SUBSTRATOS

- Apesar de reciprocamente reguladas, a Glicólise e Gliconeogênese ocorrem concomitantemente em níveis diferentes
- Foi tida como “ciclo fútil” devido à “imperfeição” do sistema.

→ Servem como sistemas de amplificação de sinal

O Início de uma atividade física aumenta a Glicólise num fator de 1.000 x

→ Pode servir para a produção de Calor!!!



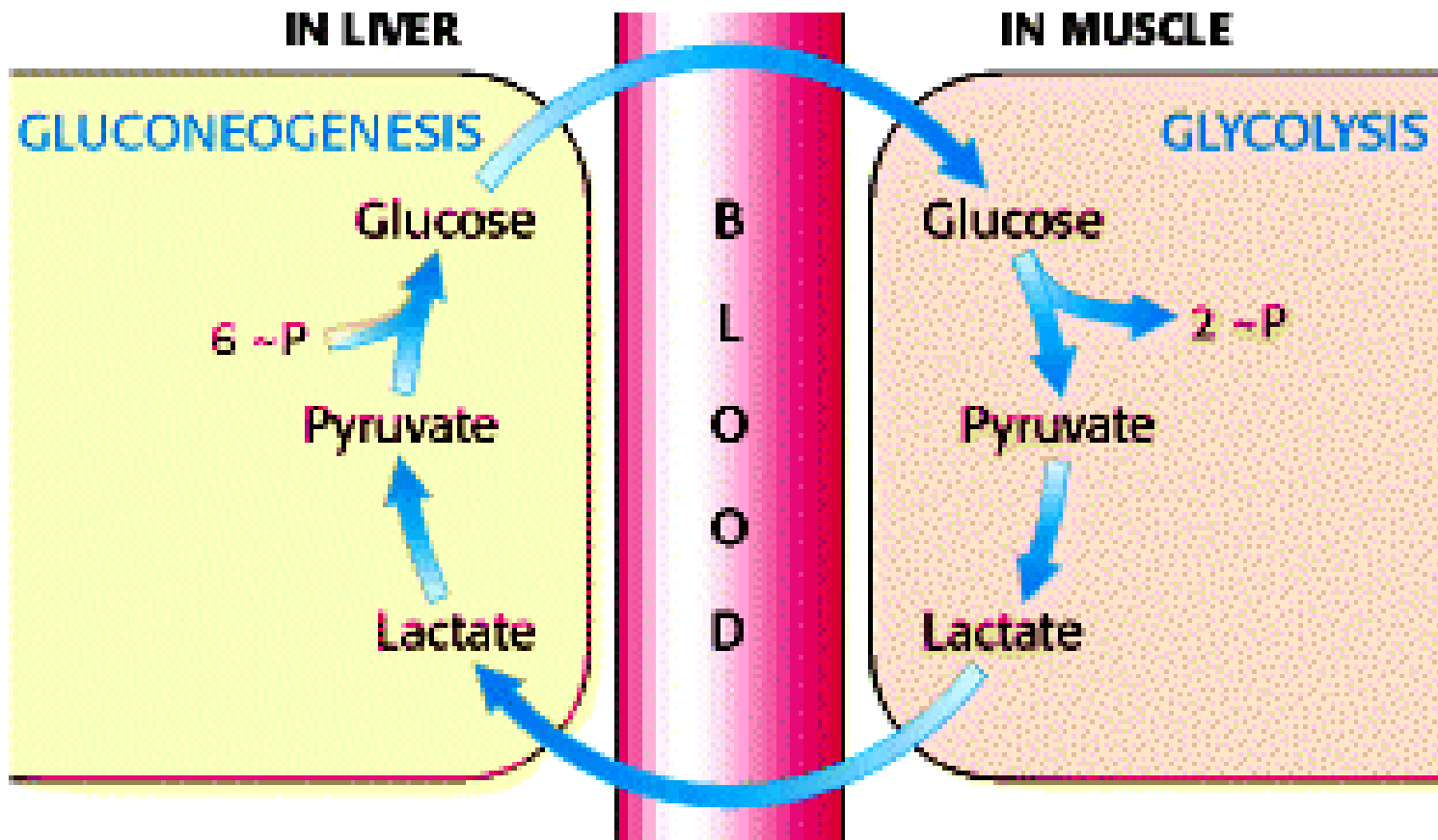
Glicólise e Gliconeogênese

Metabolismo anaeróbico – Glicólise - no músculo e hemáceas produz LACTATO

LACTATO no Fígado – Gliconeogênese – produz GLICOSE

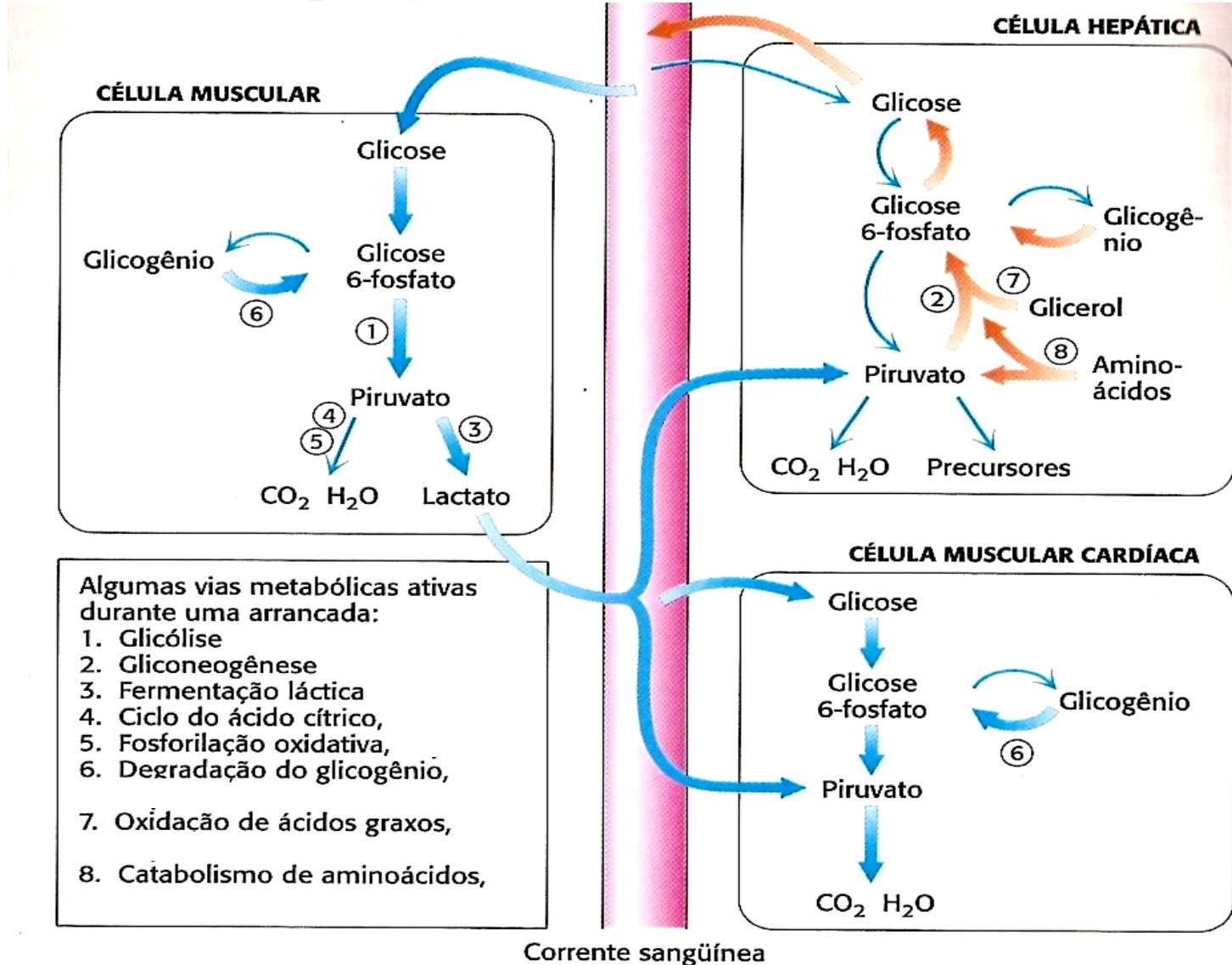
ALANINA no Fígado – Gliconeogênese – produz GLICOSE

Ciclo de Cori: Mantêm a reciclagem de glicose a partir de Lactato



Glicólise e Gliconeogênese

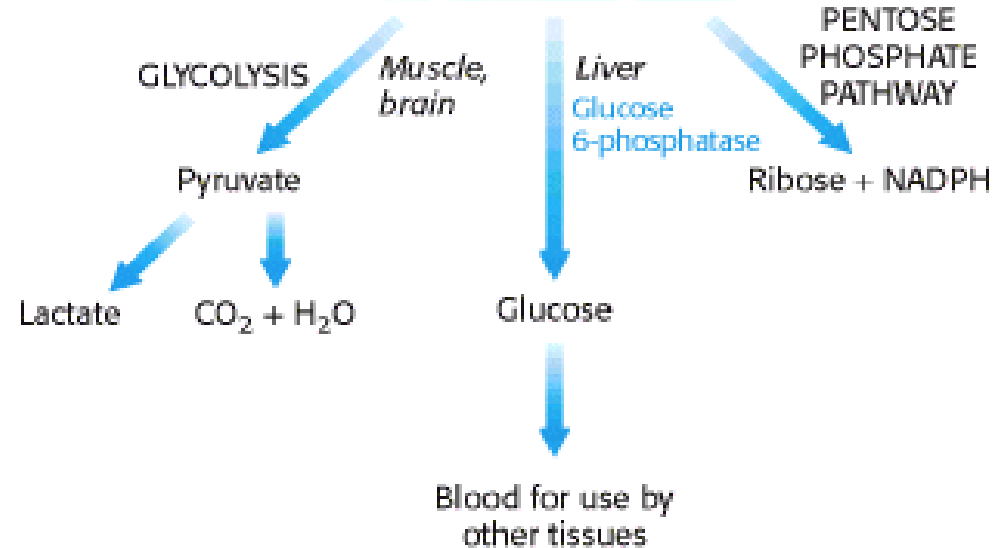
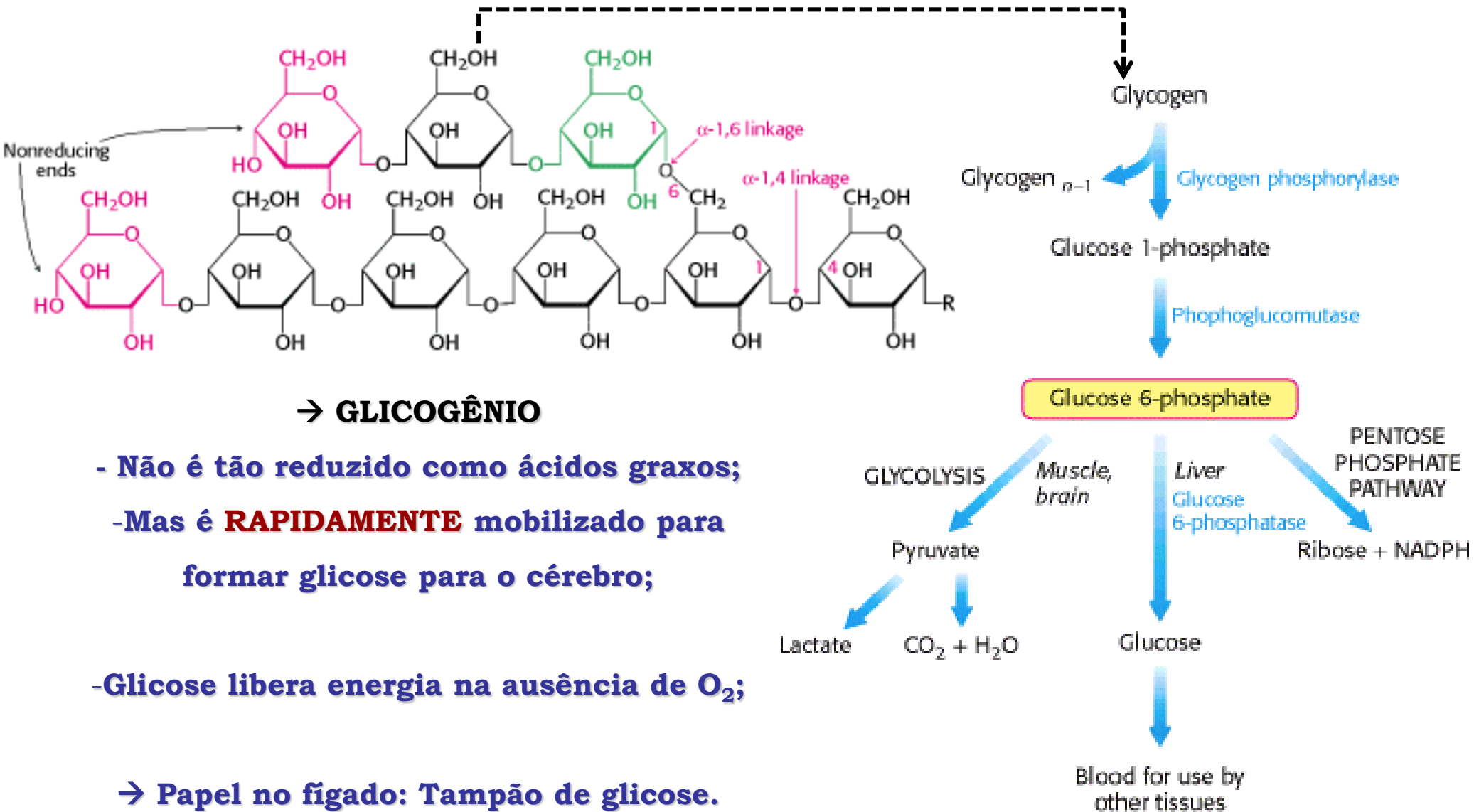
Cooperação numa arrancada muscular



Algumas vias metabólicas ativas durante uma arrancada:

1. Glicólise
2. Gliconeogênese
3. Fermentação láctica
4. Ciclo do ácido cítrico,
5. Fosforilação oxidativa,
6. Degradação do glicogênio,
7. Oxidação de ácidos graxos,
8. Catabolismo de aminoácidos,

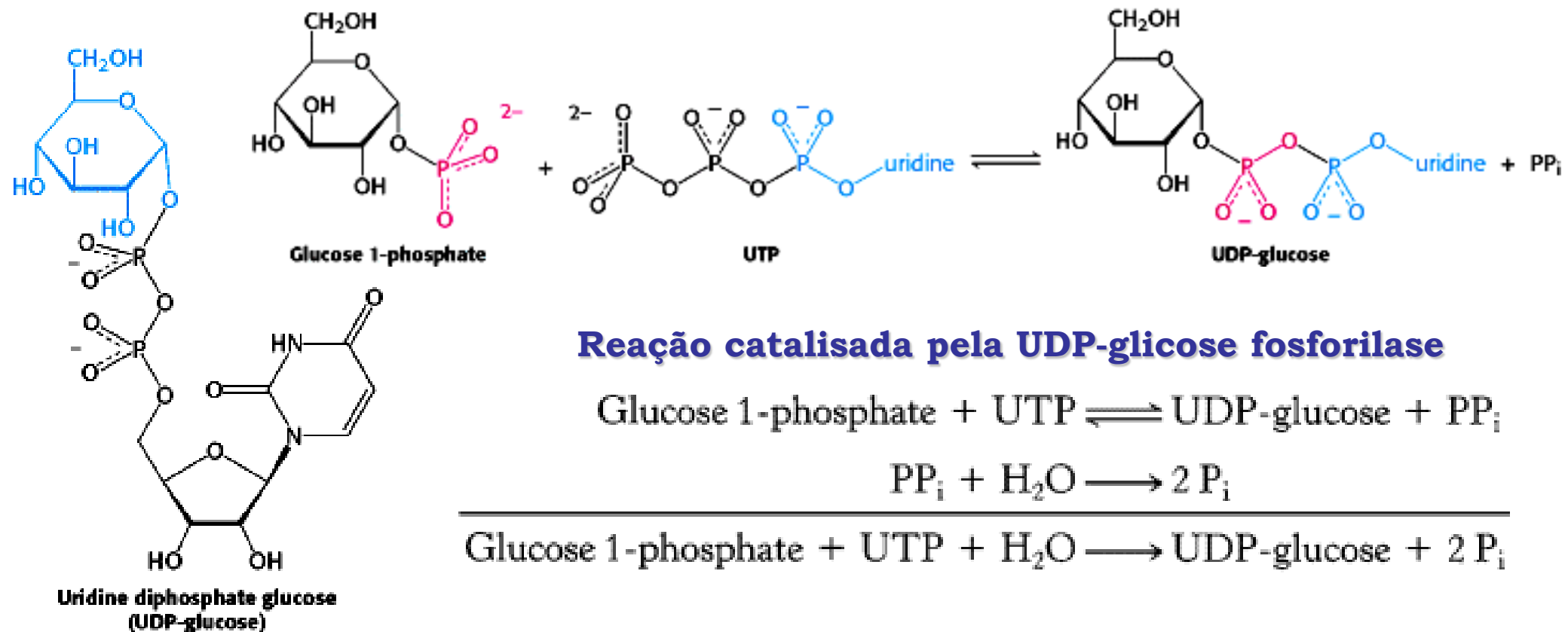
Metabolismo do Glicôgênio



Glicogênio: SÍNTESE

A GLICOGÊNIO é sintetizado a partir de UDP-Glicose

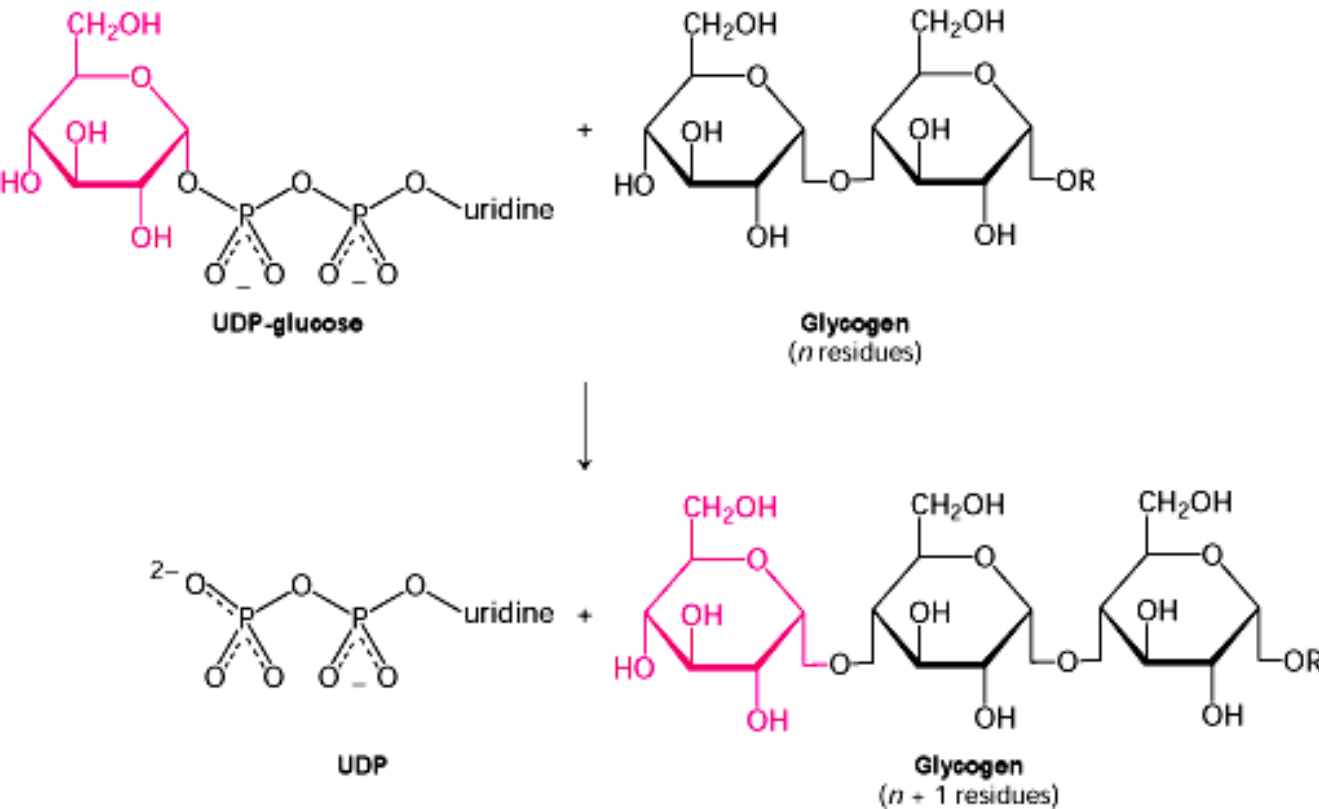
- UDP-Glicose é uma forma ativa de glicose.



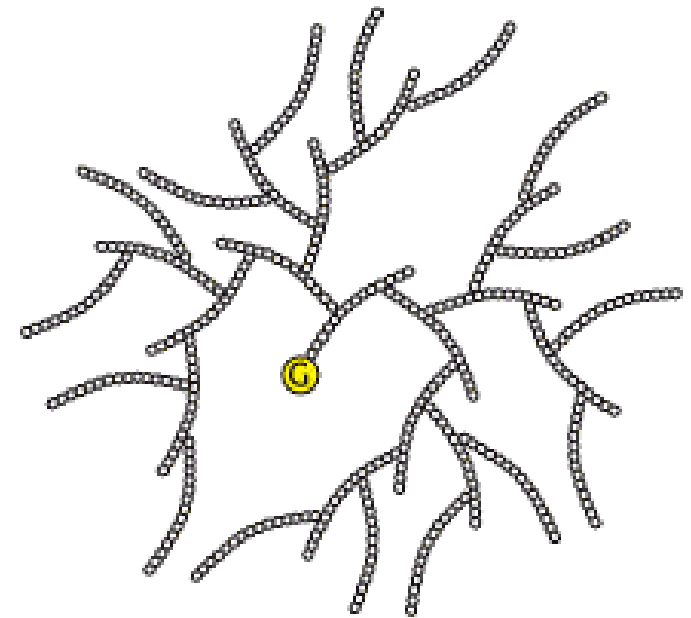
Reação catalisada pela UDP-glicose fosforilase

Glicogênio: SÍNTESE

A GLICOGENIO SINTASE transfere glicose da UDP-Glicose para o glicogênio



Enzima ramificadora cria as ligações α -1 \rightarrow 6



A GLICOGENINA é o “primer” para o início da síntese de Glicogênio.

- É uma glicosil transferase dimérica
- Catalisa a adição de 8 unidades de Glicose na outra cadeia

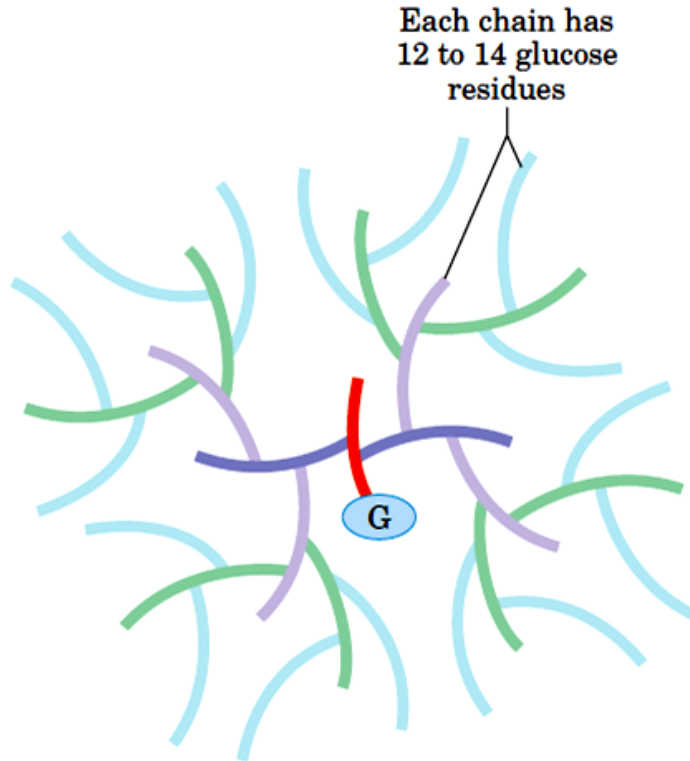
Glicogênio: SÍNTESE

A GLICOGENINA é o “primer” para o início da síntese de Glicogênio.

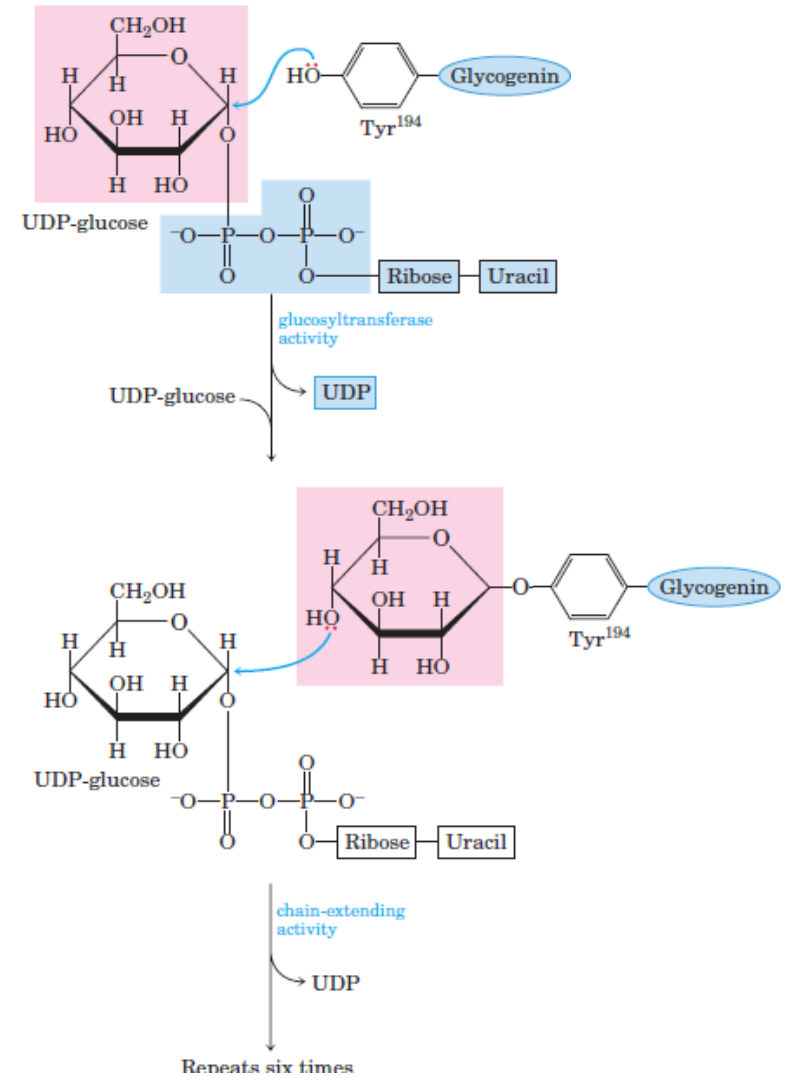
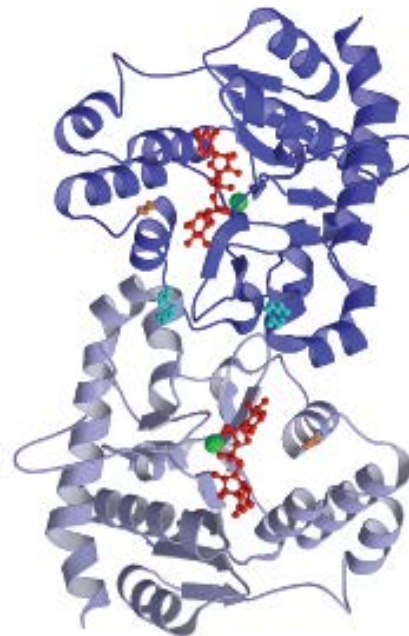
- **É uma Glicosil Transferase**

- **Dimérica**

- **Catalisa a adição de 8 unidades de Glicose a outra cadeia**

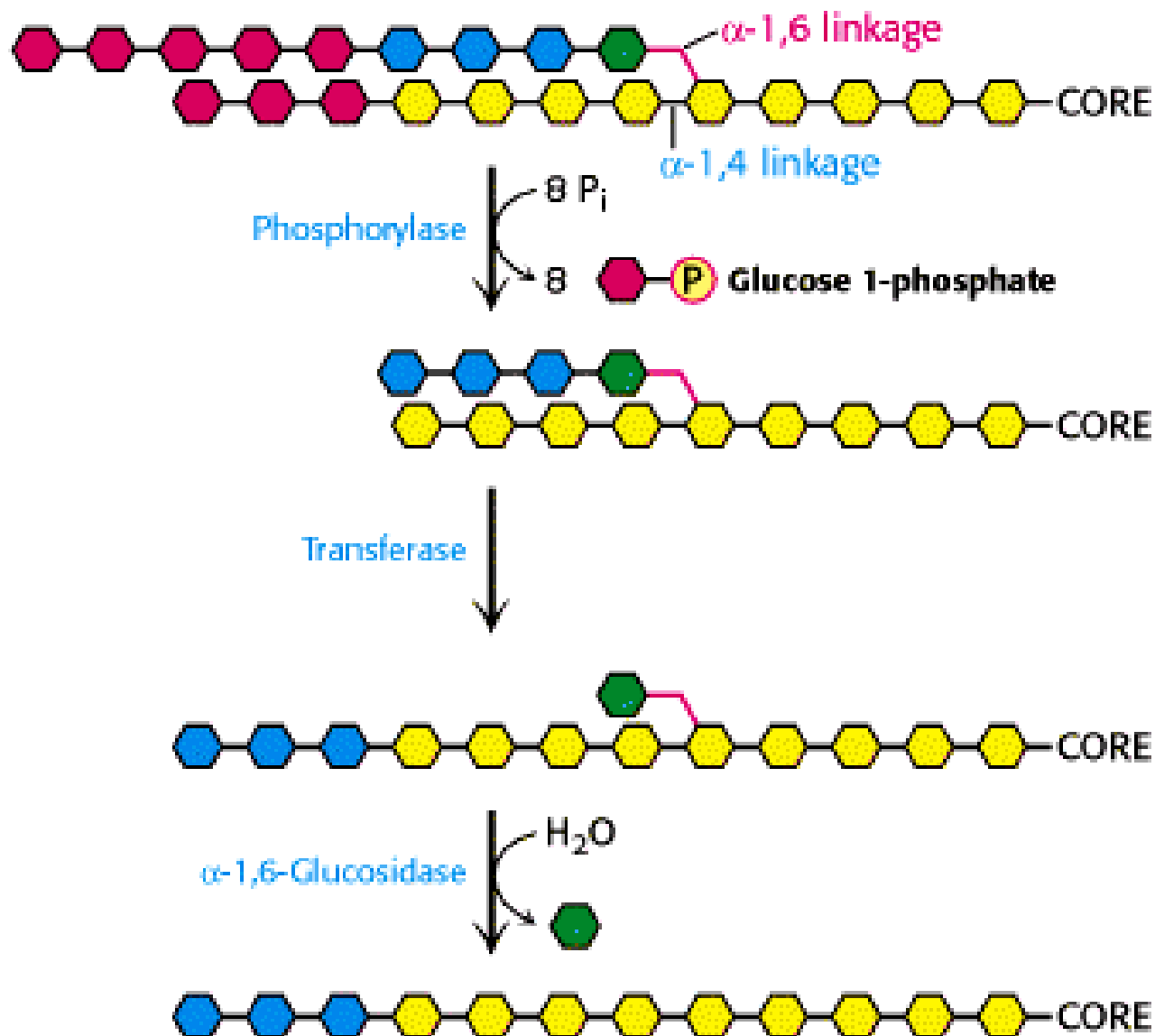


- | | |
|-------------|-------------------------|
| glycogenin | third tier |
| primer | fourth tier |
| second tier | outer tier (unbranched) |



Glicogenólise

Quebra Fosforolítica do glicogênio



→ Ocorre em 4 etapas

1) Fosforólise;

2) Remodelamento;

3) Desramificação;

4) Conversão.

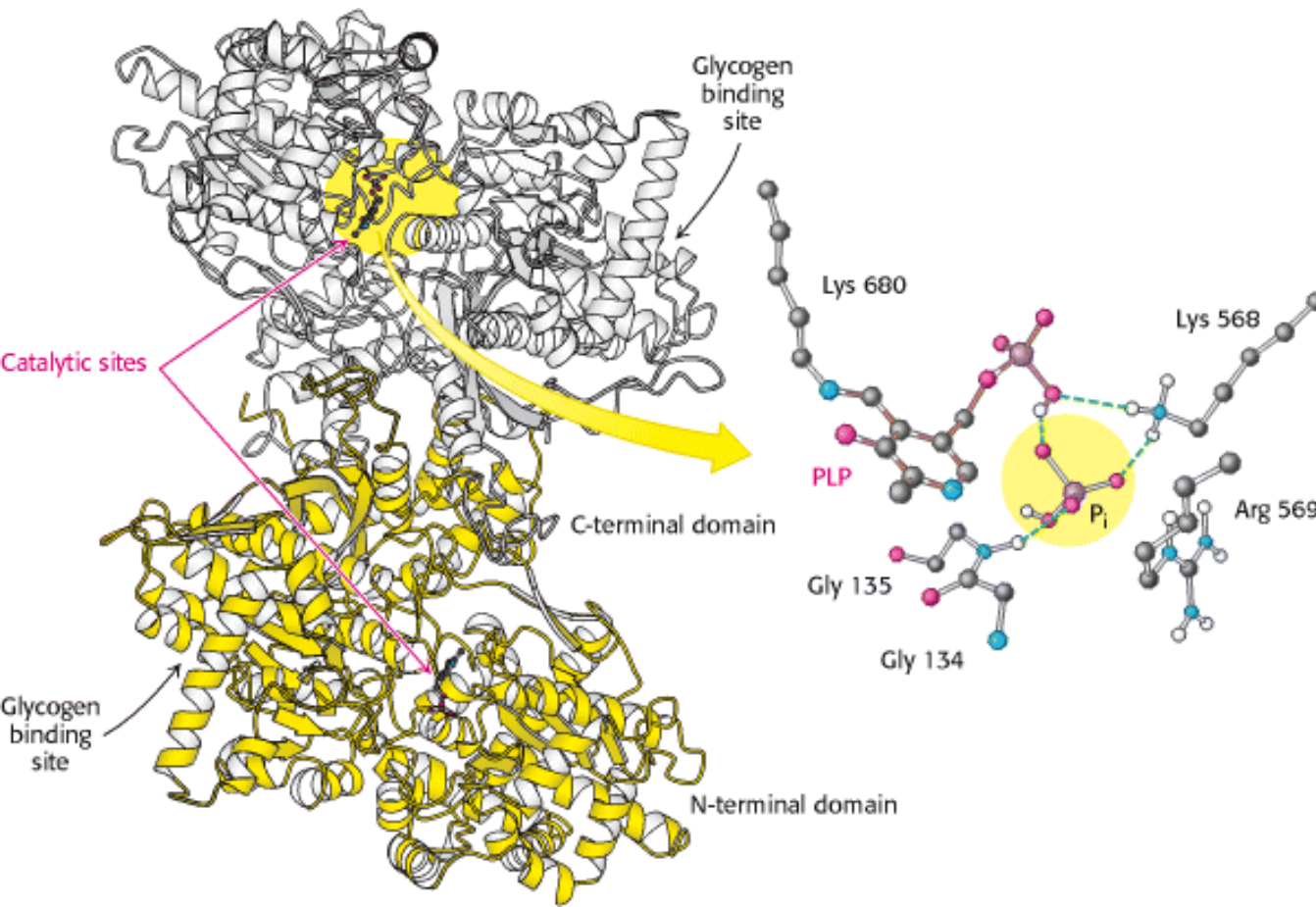
Glicogenólise

Fosforólise: Quebra fosforolítica do glicogênio

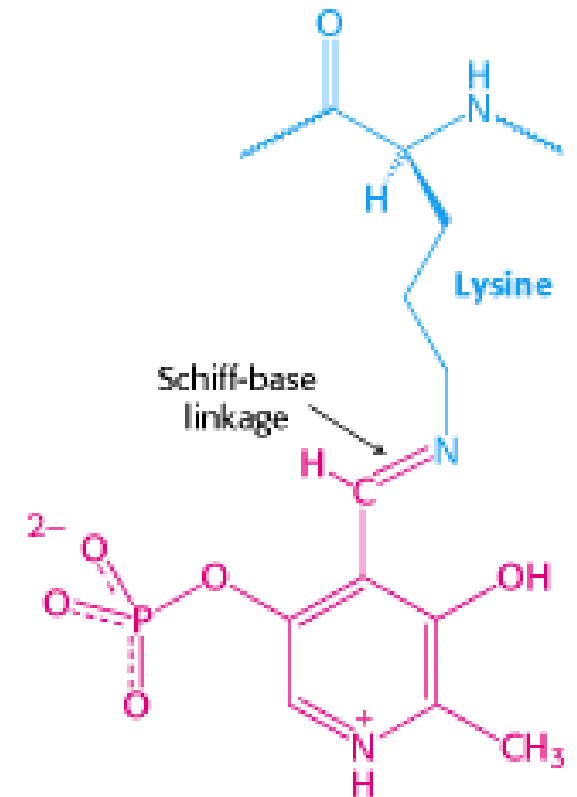
1) GLICOGÊNIO FOSFORILASE

Catalisa a remoção sequencial de glicose α -1 \rightarrow 4 da extremidade redutora do glicogênio

- Enzima processiva: fosforila várias glicoses sem dissociar do substrato



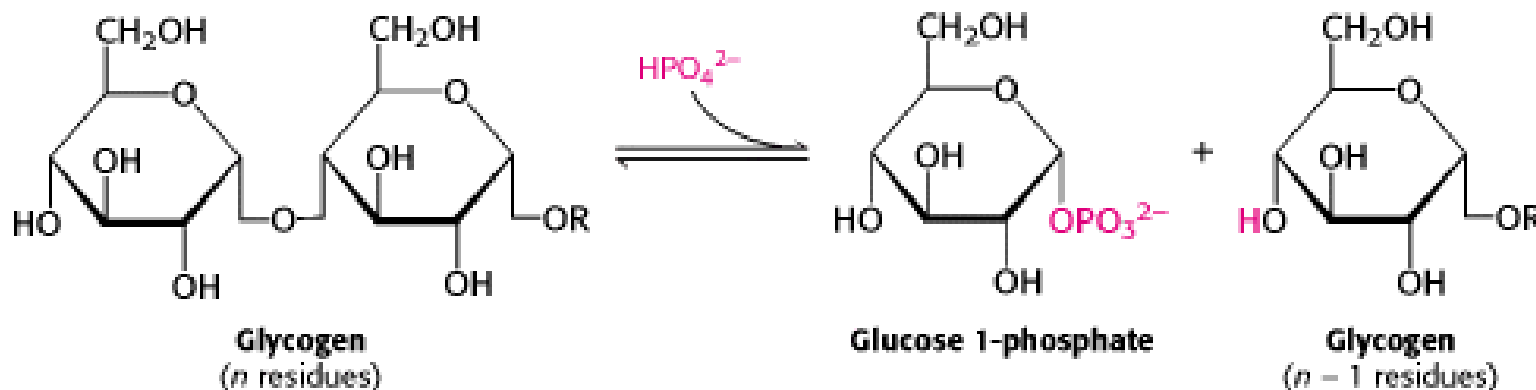
**Coenzima:
PIRIDOXAL-FOSFATO – PLP**



Glicogenólise

1) GLICOGÊNIO FOSFORILASE

Produto da reação é a Glicose-1-fosfato



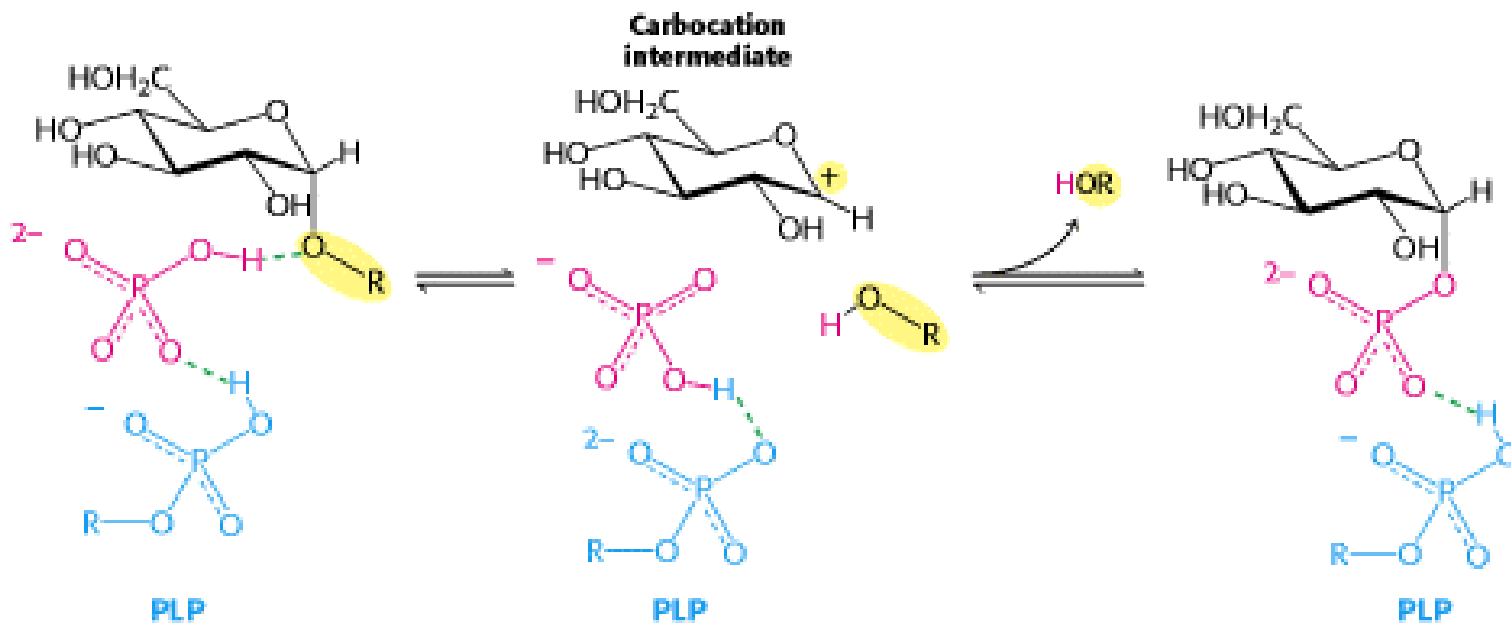
$$[\text{PO}_4^{3-}]/[\text{G-1-P}] = 3,6$$

PLP

- Ativa o ortfosfato

- Atua como catalisador ácido-base

- Ausência da água



Glicogenólise

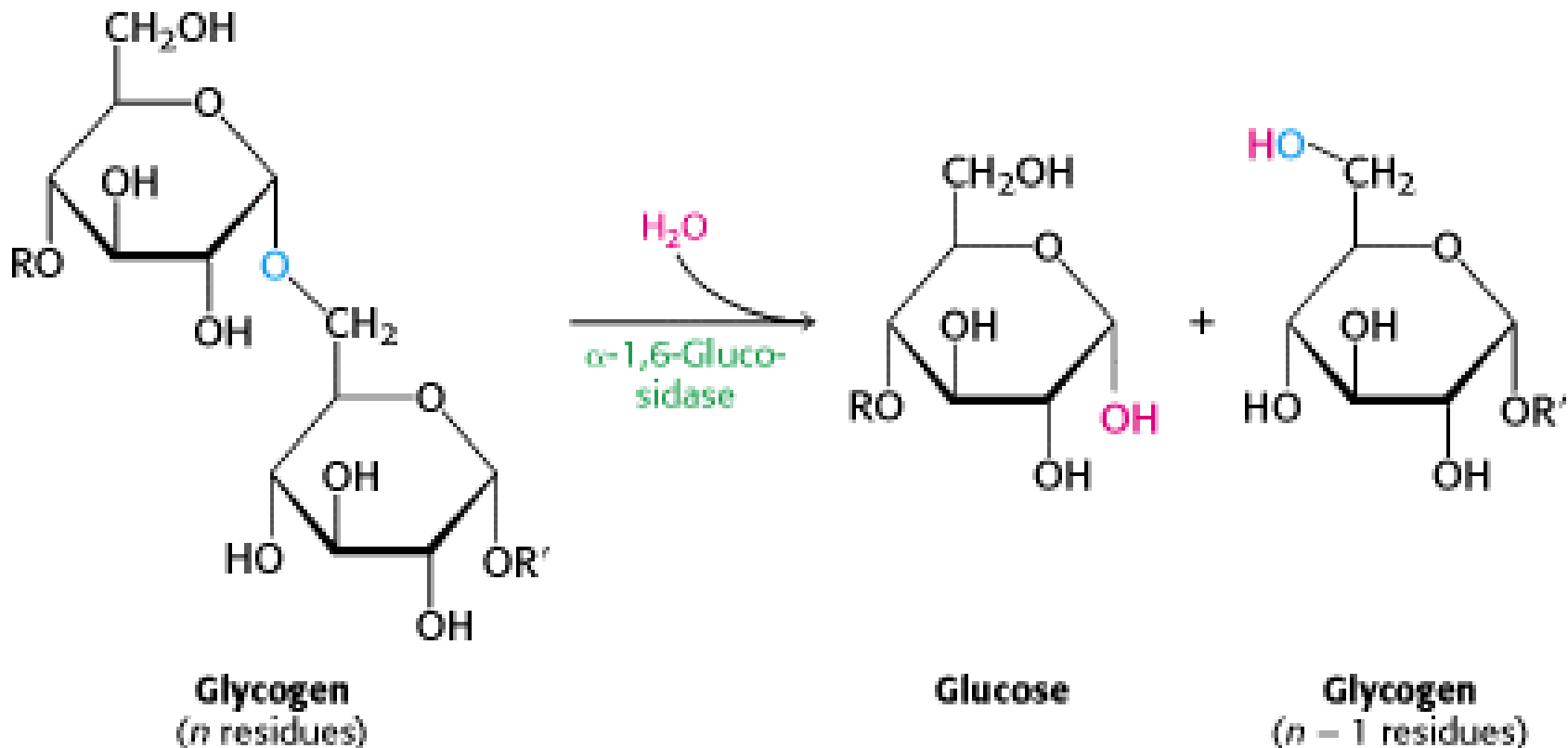
As ligações glicosídicas α -1 \rightarrow 6 dos pontos de ramificação devem ser quebradas

→ TRANSFERASE → Remodelamento

- Transfere polímeros de 3 unidades de glicose da ramificação para a cadeia principal

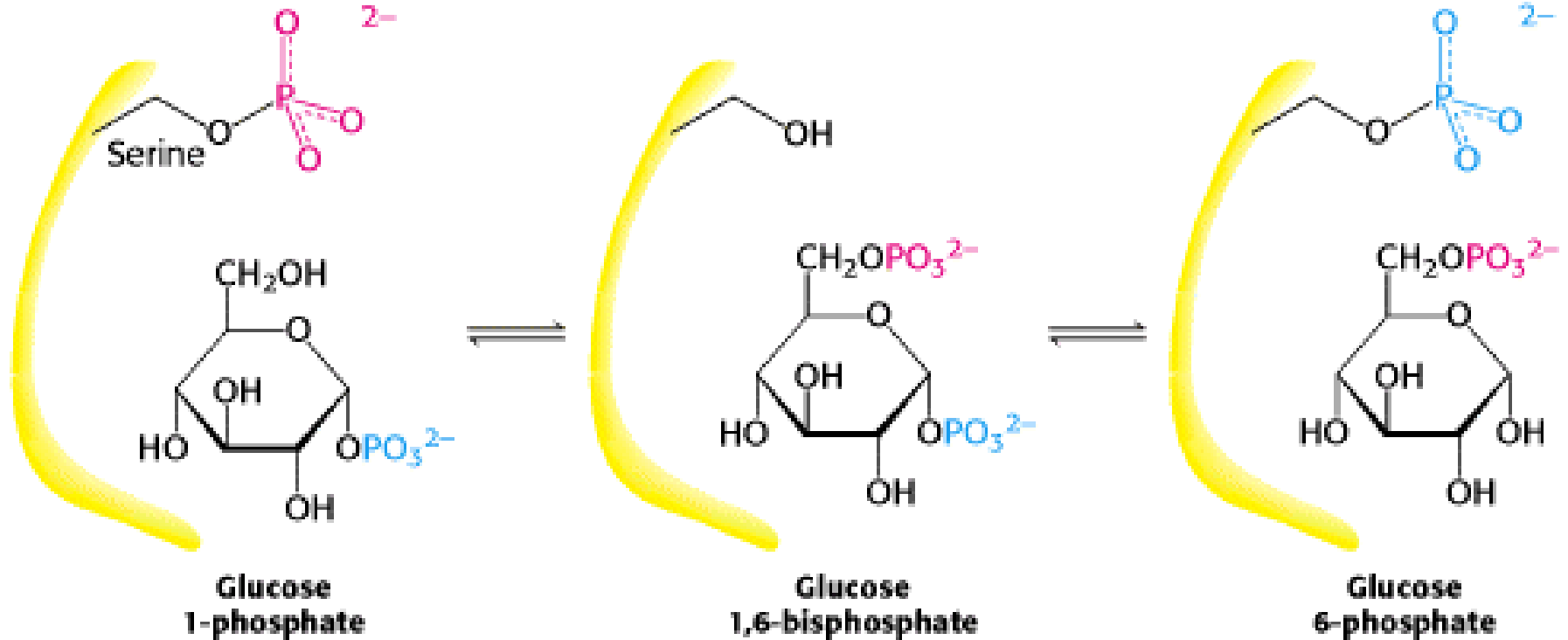
→ α -1 \rightarrow 6 GLICOSIDADE → Desramificação

Hidrolisa a ramificação α -1 \rightarrow 6 da cadeia principal



Glicogenólise

FOSFOGLICOMUTASE → converte Glicose 1-fosfato em Glicose 6-fosfato



Destinos para a Glicose 6-fosfato formada:

No músculo → permanece na célula → **Glicólise**

No fígado → **Glicose 6-fosforilase** → **Glicose exportada para a corrente sanguínea**

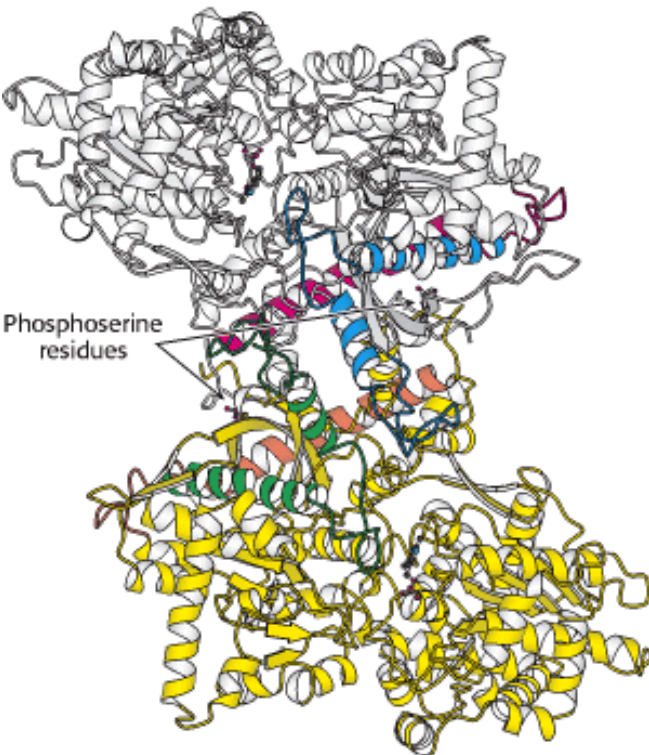
Glicogenólise: REGULAÇÃO

A GLICOGÊNIO FOSFOLIRASE é o principal centro de regulação

- Regulação por modificação covalente: fosforilação/desfosforilação

Fosforilase *a* → fosforilada → **Ativa** → estado R favorecido

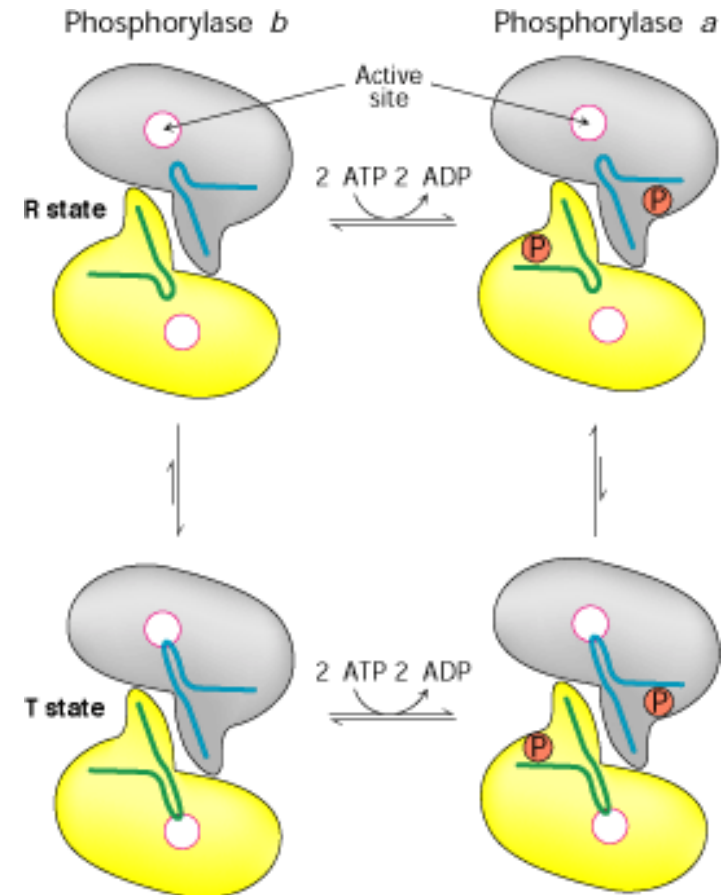
Fosforilase *b* → desfosforilada → **Inativa** → estado T favorecido



Phosphorylase *a* (in R state)



Phosphorylase *b* (in T state)



Glicogenólise: REGULAÇÃO

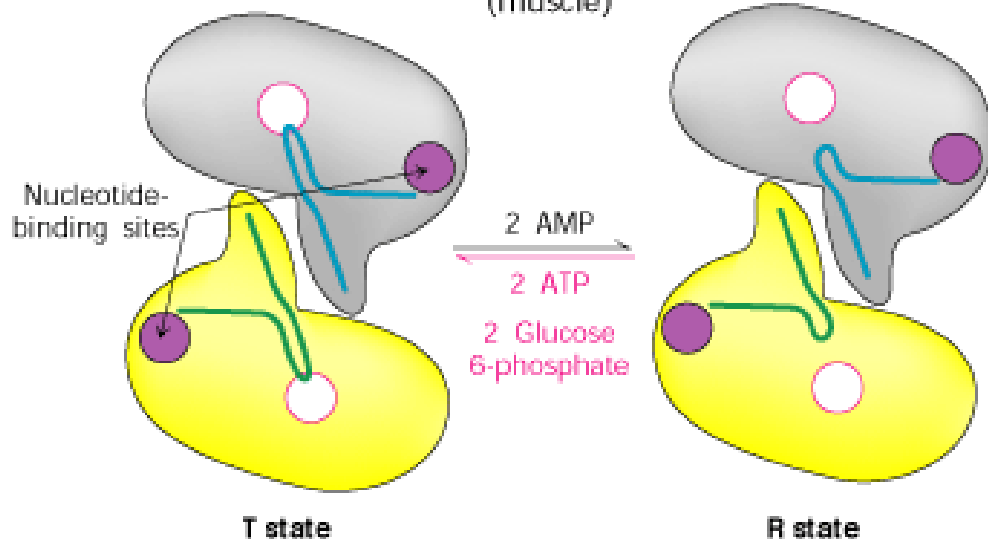
A GLICOGÊNIO FOSFOLIRASE é o principal centro de regulação

- Regulação por alosteria – retroalimentação

Regulação diferencial para o músculo e fígado

Músculo

Phosphorylase *b*
(muscle)

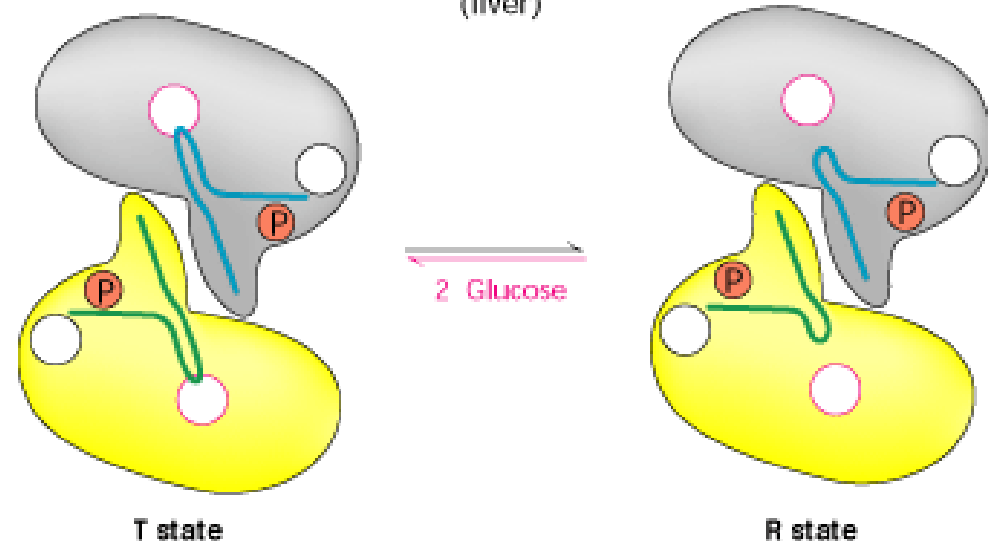


O Músculo

- Sensível à carga energética

Fígado

Phosphorylase *a*
(liver)



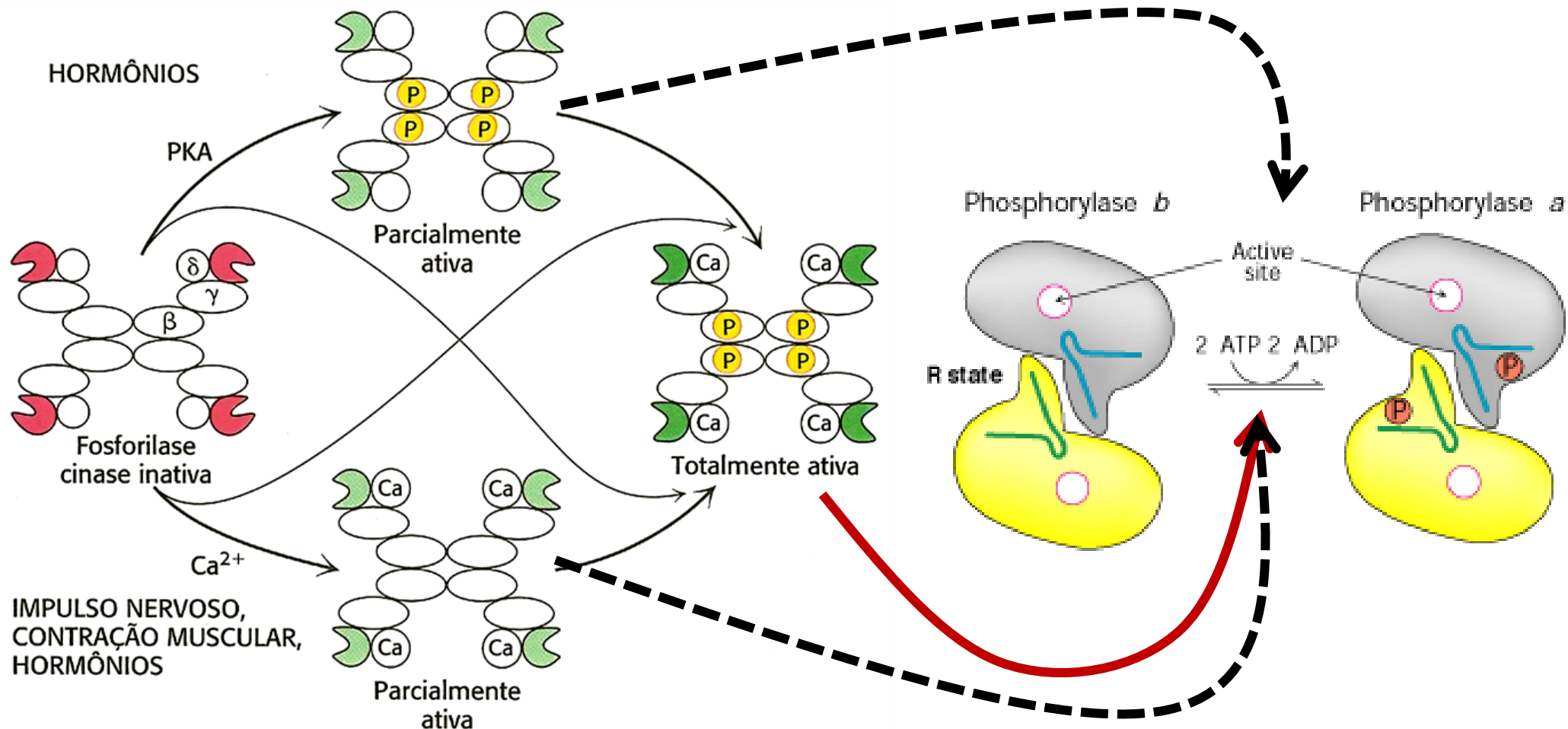
O Fígado

- Não é sensível à carga energética
- Possui papel de tampão de glicose

Glicogenólise: REGULAÇÃO

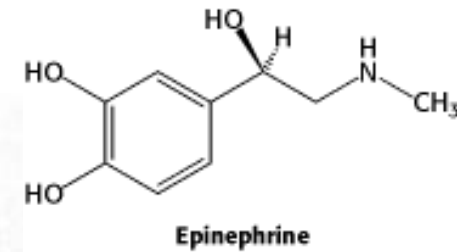
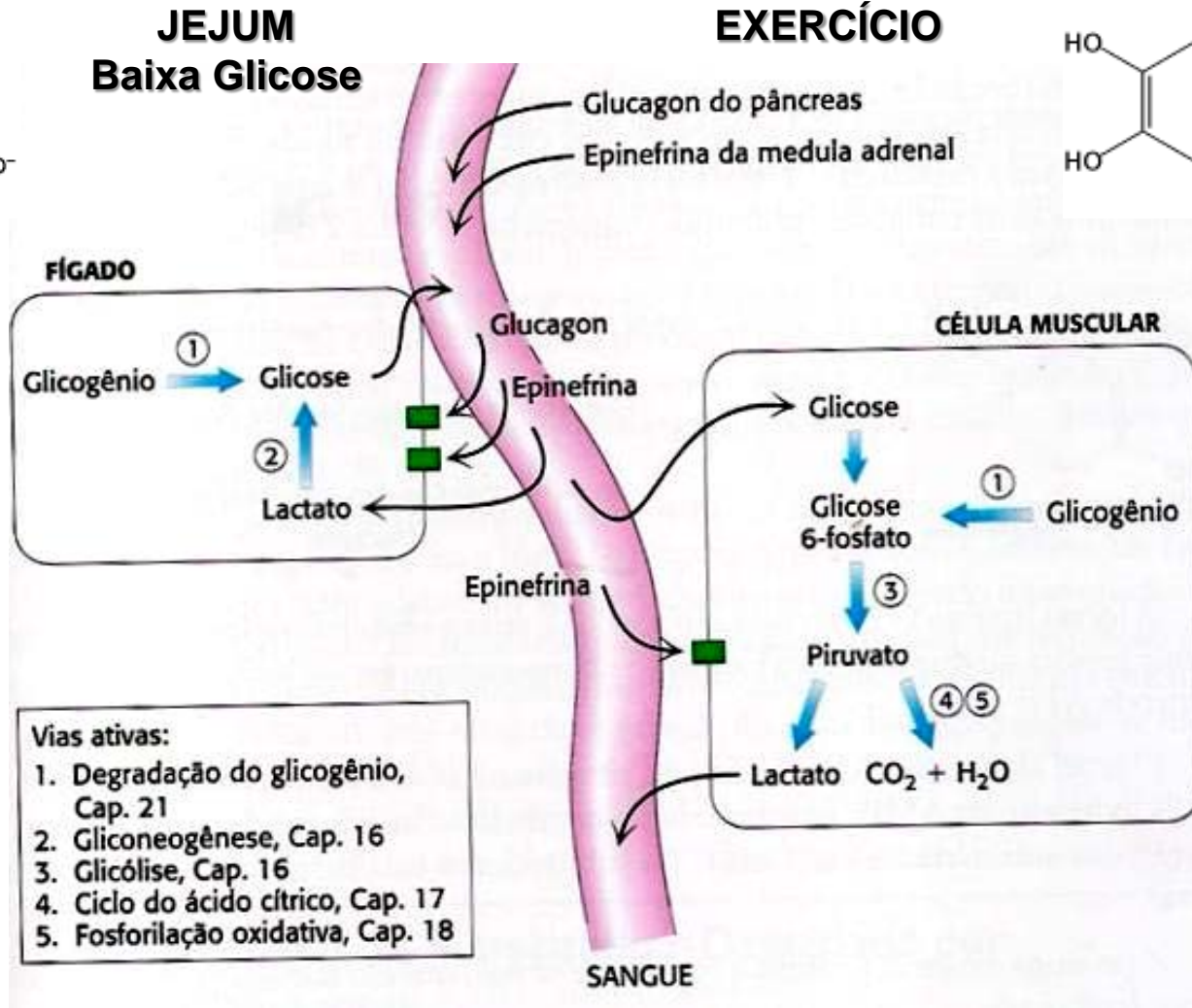
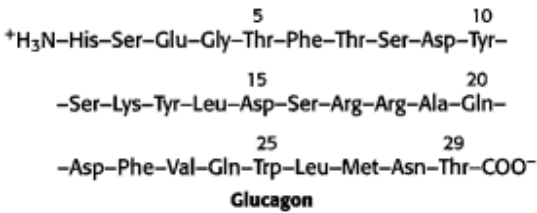
A GLICOGÊNIO FOSFOLIRASE *b* é fosforilada pela FOSFORILASE QUINASE ($\alpha\beta\gamma\delta$)₄

→ A cadeia gama é a calmodulina → sensível a Ca^{2+}



Glicogenólise: REGULAÇÃO

Efeitos da Epinefrina (adrenalina) e Glucagon



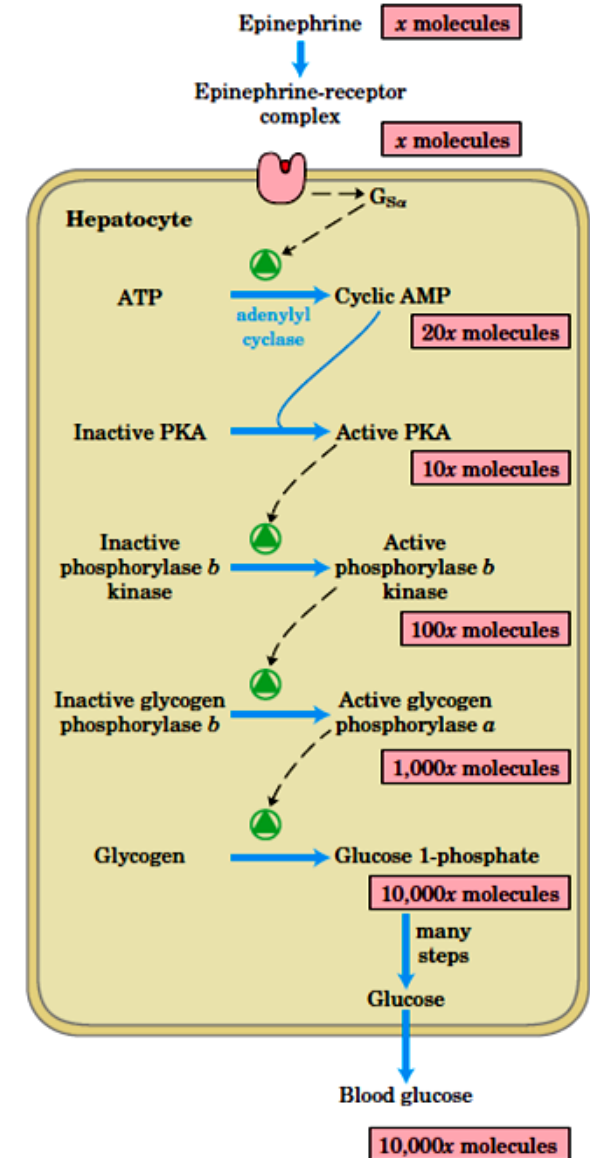
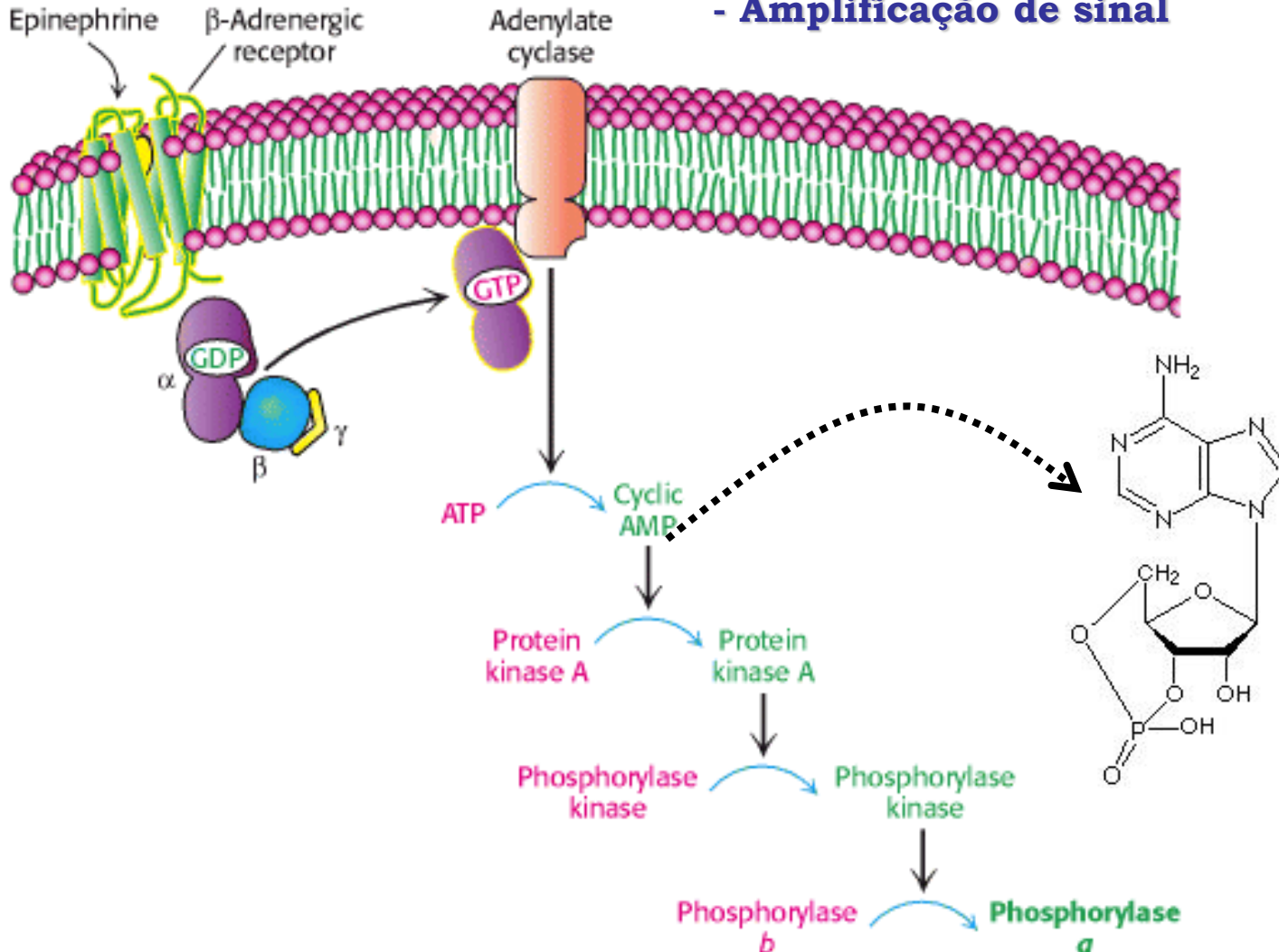
- Vias ativas:
1. Degradação do glicogênio, Cap. 21
 2. Gliconeogênese, Cap. 16
 3. Glicólise, Cap. 16
 4. Ciclo do ácido cítrico, Cap. 17
 5. Fosforilação oxidativa, Cap. 18

Glicogenólise: REGULAÇÃO

Os efeitos da Epinefrina e Glucagon no metabolismo do Glicogênio

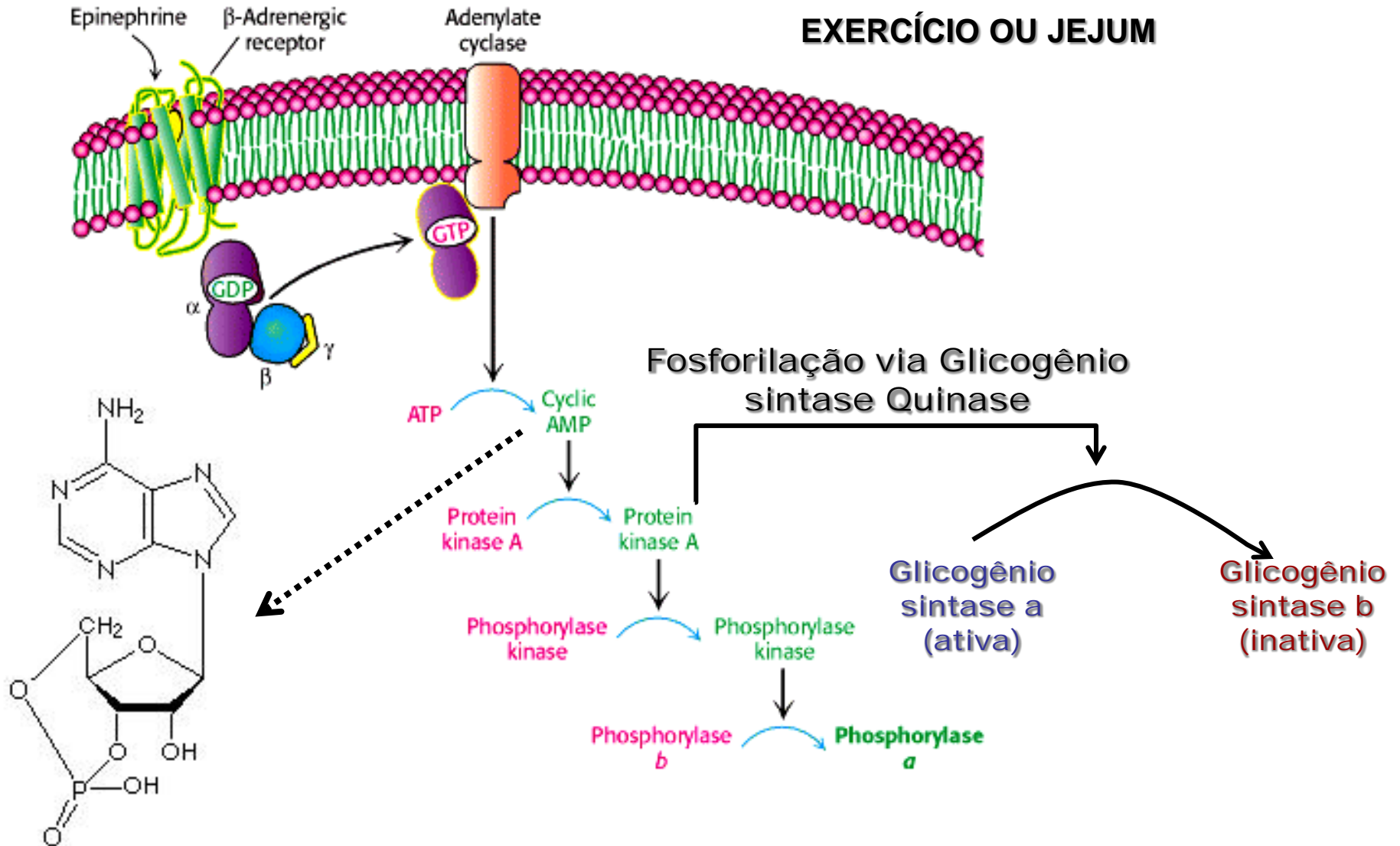
- Cascatas de sinalização

- Amplificação de sinal



Síntese de Glicôgênio: REGULAÇÃO

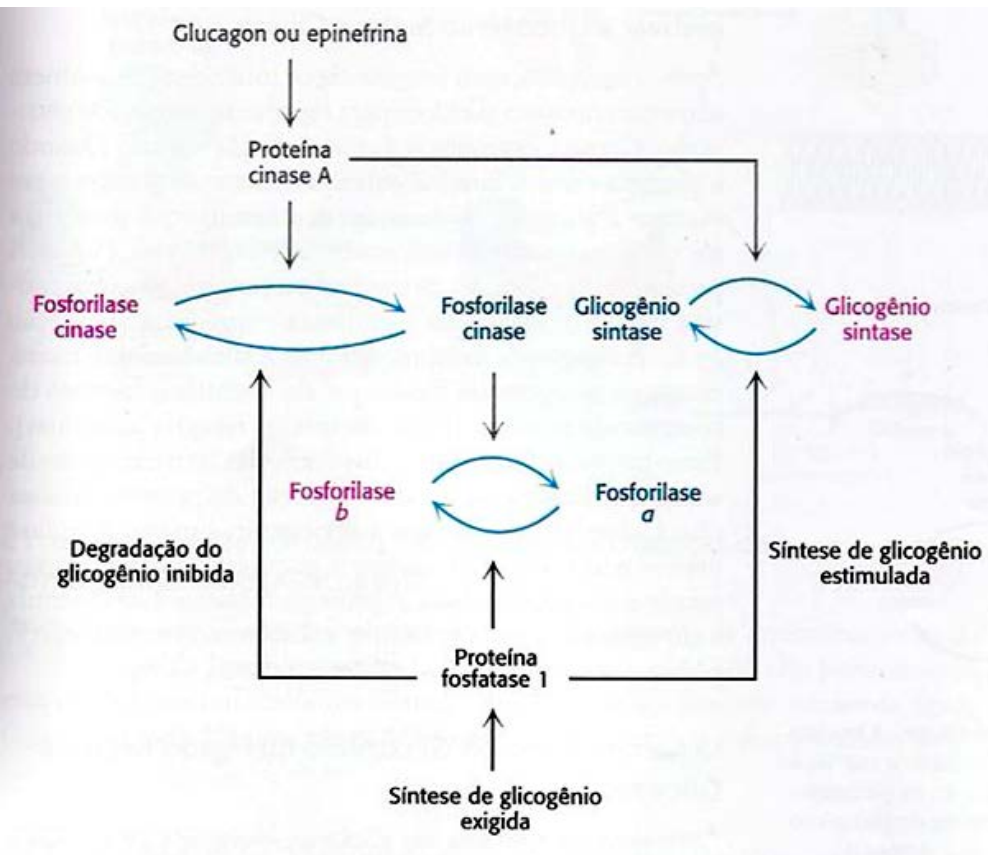
A degradação e a síntese de glicôgênio são reguladas de modo recíproco



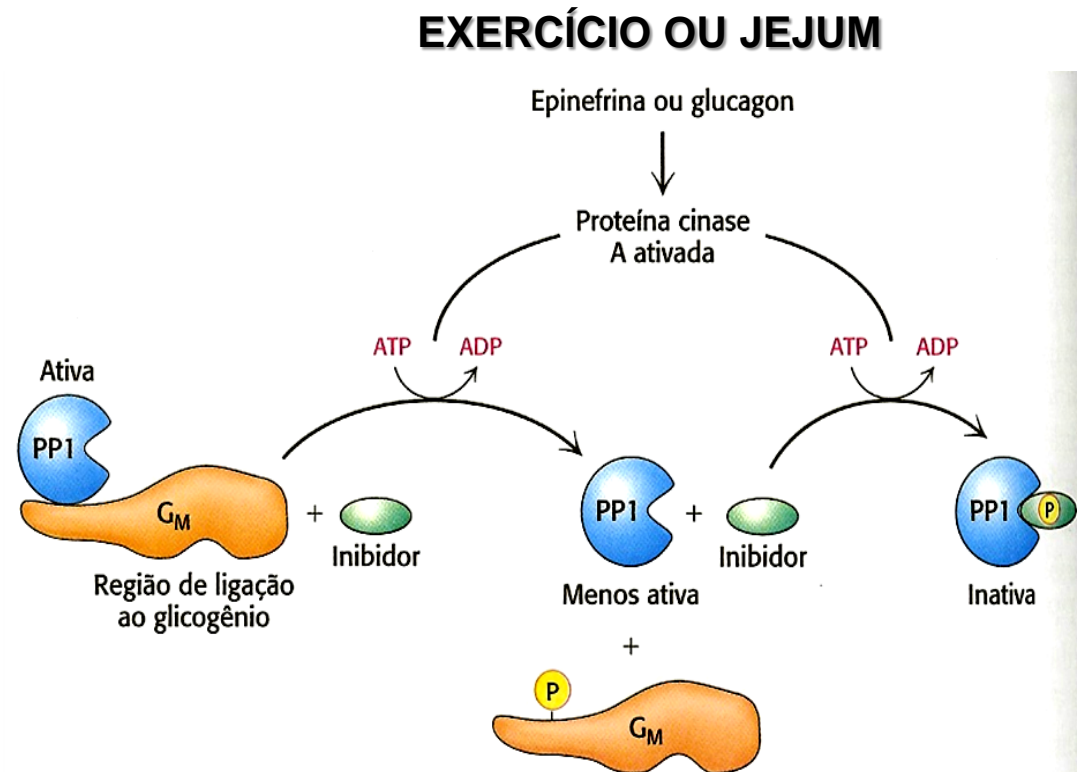
Síntese de Glicogênio: REGULAÇÃO

A PROTEÍNA FOSFATASE 1 (PP1) tem papel central na síntese de glicogênio

- A PP1 reverte os efeitos do Glucagon e Epinefrina via PKA

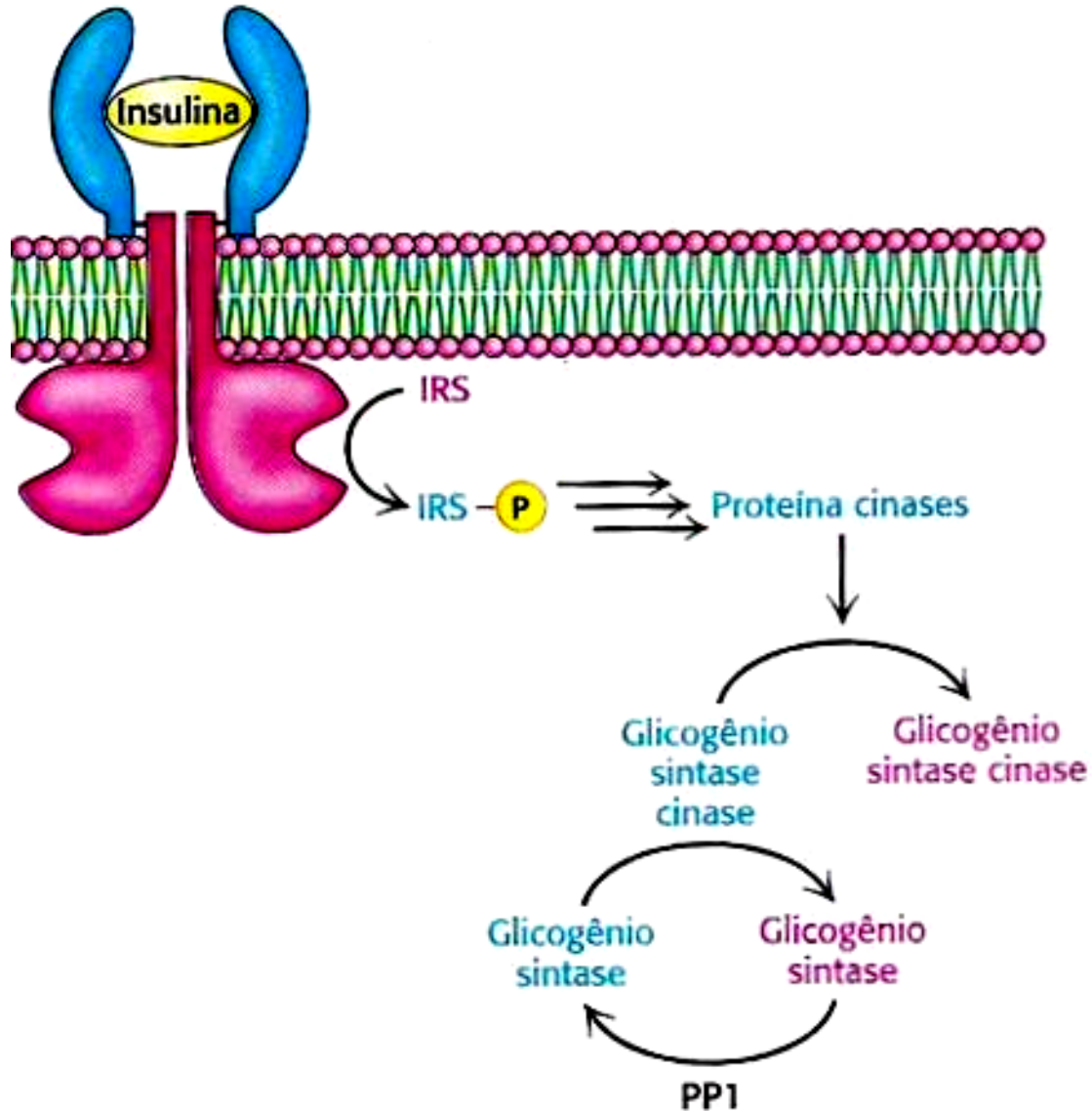


REPOUSO OU APÓS REFEIÇÃO



Síntese de Glicogênio: REGULAÇÃO

A INSULINA inativa a GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE



Síntese de Glicogênio: REGULAÇÃO

O papel do FÍGADO no controle da glicemia normal \rightarrow 65-100mg/100mL – 3,6-5,5 mM

A FOSFORILASE a é o sensor de glicose \rightarrow inibidor alostérico

1) Na presença de glicose, a FOSFORILASE a (R) se dissocia da cadeia regulatória GL: R \rightarrow T

2) A FOSFORILASE a (T) livre é desfosforilada pela PP1 \rightarrow FOSFORILASE b

3) A PP1 desfosforila a GLICOGENIO SINTASE b ativando-a \rightarrow GLICOGENIO SINTASE a

