



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FACS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - DCB
CURSO DE MEDICINA
DISCIPLINA: CITOLOGIA E ORGANIZAÇÃO BIOMOLECULAR

GLICONEOGÊNESE

Prof. Paula Moreira

- Formação de glicose a partir de substratos não-carboidratos
- Necessária para manter a glicose sanguínea
- Envolve as enzimas glicolíticas que catalisam reações reversíveis
 - As reações irreversíveis da glicólise são contornadas por reações específicas da gliconeogênese
- A gliconeogênese é inibida por insulina e estimulada por glucagon mediados pelas enzimas regulatórias (através do seu estados de fosforilação)



GLICONEOGÊNESE

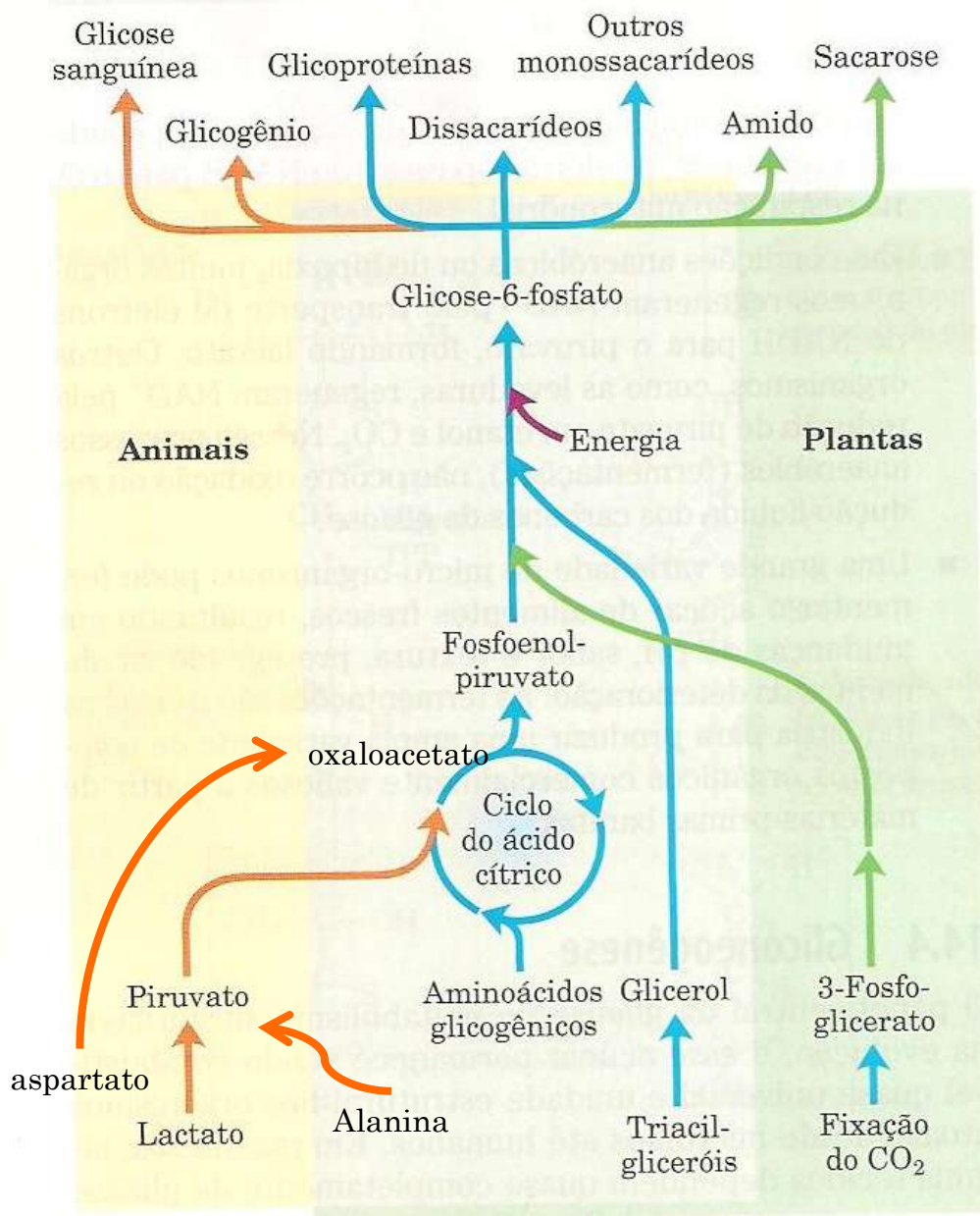
- Glicose como fonte de energia
 - Para o cérebro, sistema nervoso, eritrócitos, testículos, medula renal e tecidos embrionários a glicose sanguínea é a principal ou única fonte de combustível
- Necessidade diária média de glicose:
 - Cérebro: 120g (>50% glicogênio armazenado no fígado e músculos)
- Esgotamento dos estoques de glicogênio:
 - Períodos de jejum prolongado, entre as refeições e após exercícios vigorosos
 - Necessidade de síntese de glicose a partir de precursores não carboidratos



NEOGLICOGÊNESE

- Converte em glicose o piruvato, lactato e glicerol e compostos relacionados de 3 e 4 carbonos (aa)
- Ocorrência em todos os animais, vegetais, fungos e microorganismos
- Localização: células do fígado (principal), córtex renal e células epiteliais do intestino delgado
- Glicose produzida chega ao sangue p/ suprir outros tecidos





Lactato produzido pela glicólise anaeróbica no músculo esquelético é convertido em glicose no fígado e armazenado como glicogênio nos músculos

A fosforilação e oxidação do glicerol gera diidroxiacetona fosfato

Síntese de carboidratos a partir de precursores simples

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

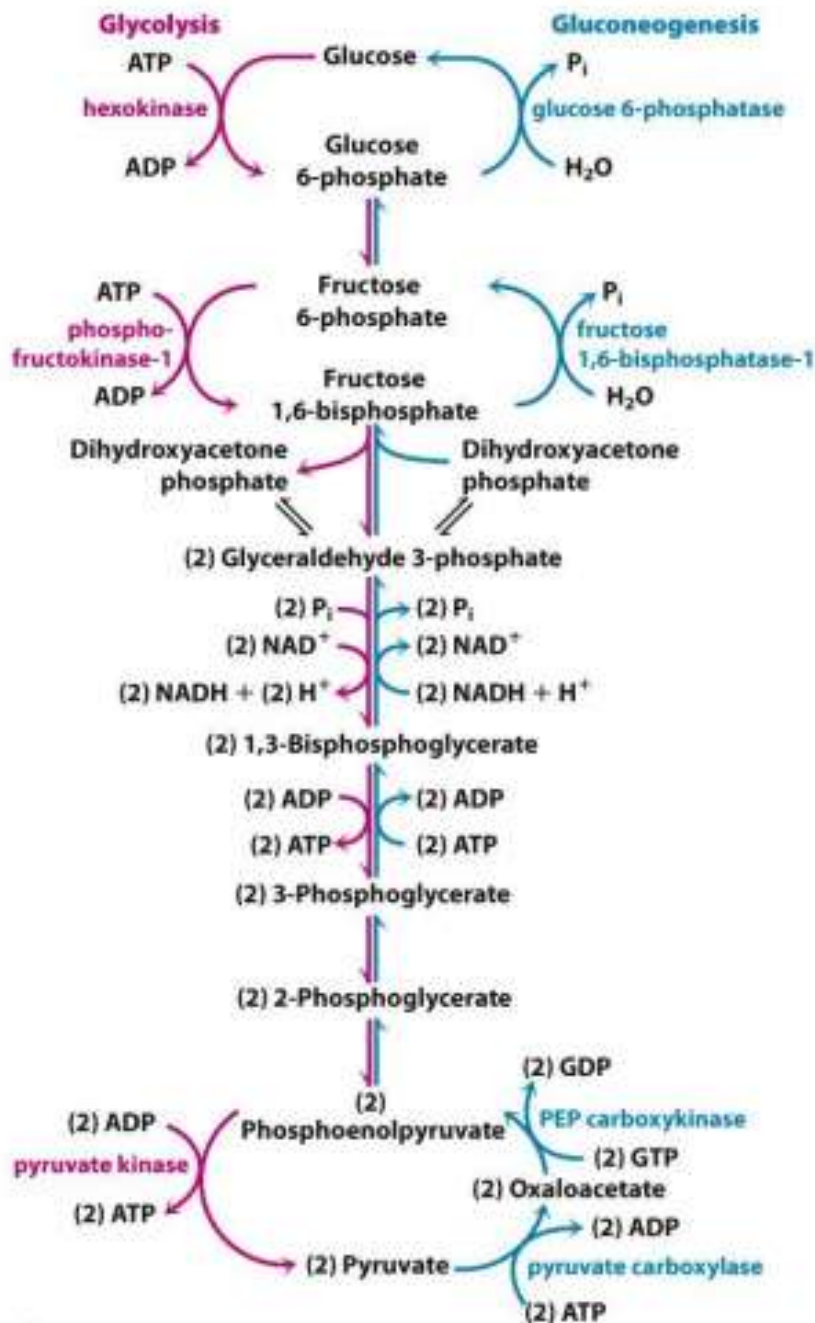
Pyruvate	Succinyl-CoA
Alanine	Isoleucine*
Cysteine	Methionine
Glycine	Threonine
Serine	Valine
Threonine	Fumarate
Tryptophan*	Phenylalanine*
α-Ketoglutarate	
Arginine	
Glutamate	
Glutamine	
Histidine	
Proline	

Aminoácidos glicogênicos, agrupados conforme o local de entrada

Preccursores da glicose sanguínea ou glicogênio hepático

Conversão de CO2 em carboidratos através do ciclo do glioxilato





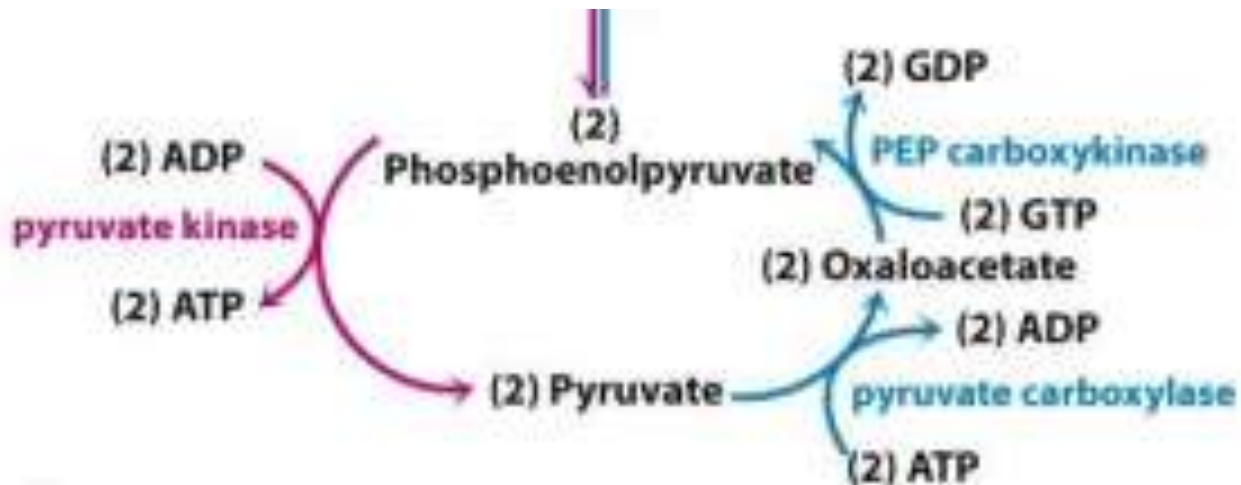
- Vias irreversíveis que ocorrem no citosol (principalmente) e mitocôndria
- Necessitam de regulação recíproca e coordenada
- 7 etapas são compartilhadas
- 3 reações são irreversíveis na célula (contorno)
- Contornadas por grupo distinto de enzimas na gliconeogênese

1º contorno: Conversão de piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)

2 vias possíveis:

1ª via: Qdo piruvato ou alanina são os precursores glicogênicos

2ª via: predomina qdo lactato é o precursor glicogênico
(via alternativa)



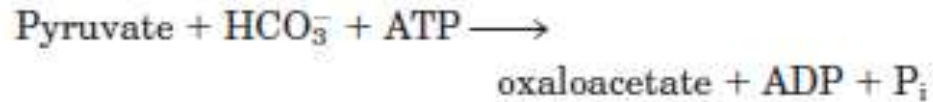
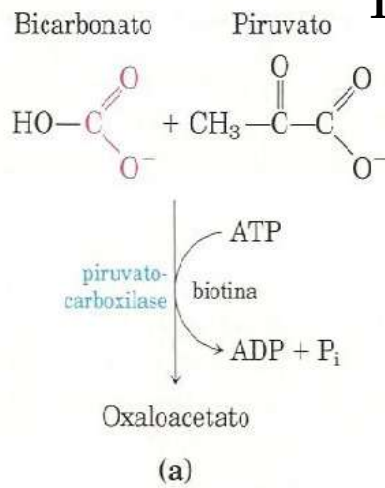
Via com grande variação de energia livre (irreversível)

1º contorno: Conversão de piruvato a fosfoenolpiruvato

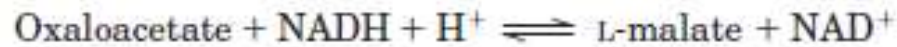
1ª via: piruvato ou alanina precursores glicogênicos

1º: Piruvato transportado do citosol p/ mitocôndria ou gerado na mitocôndria a partir da transaminação da alanina

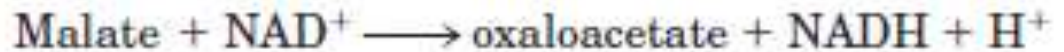
2º: Conversão de piruvato a oxaloacetato
(Piruvato-carboxilase mitocondrial + biotina)



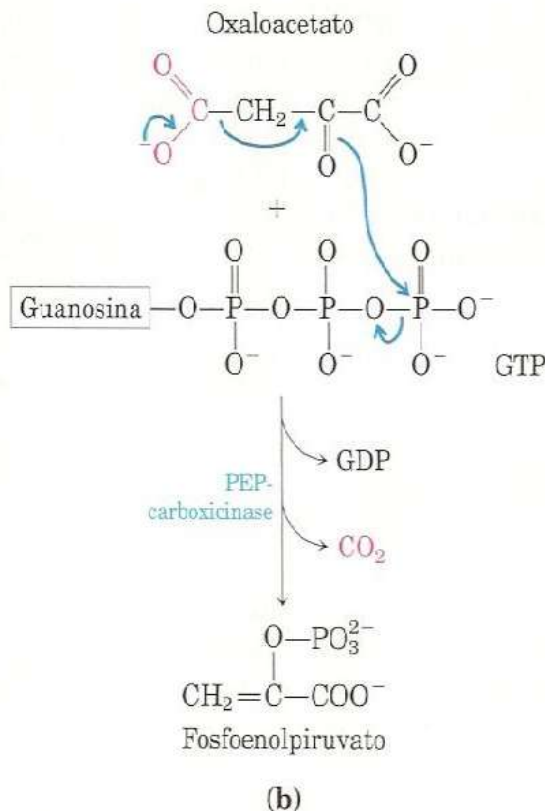
3º: Oxaloacetato reduzido a malato (malato-desidrogenase mitocondrial)



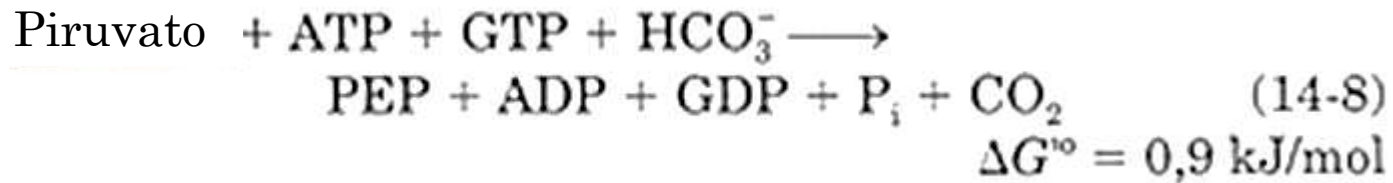
4º: Malato exportado p/ citosol por transportador específico e reoxidado à oxaloacetato



5º: Conversão de oxaloacetato em PEP
(Fosfoenolpiruvato-carboxicinase dependente de GTP e Mg²⁺)



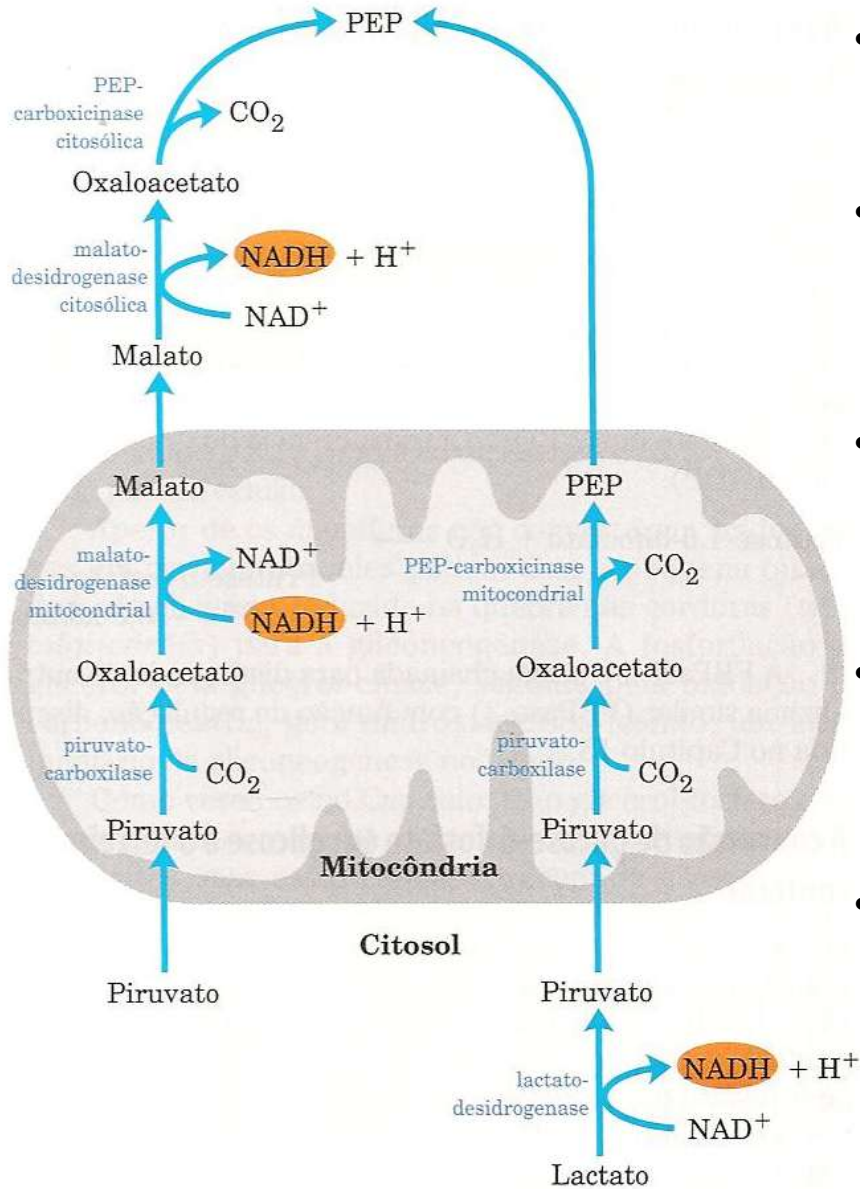
Equação global:



- ATP e GTP gastos p/ fosforilar 1 piruvato → PEP na gliconeogênese
- Sequência de carboxilação e descarboxilação ativa o piruvato e facilita formação de PEP
- Transferência de NADH da mitocôndria p/ citosol (conversão do piruvato em PEP) proporciona um importante equilíbrio na [NADH], considerando que:
 - O NADH produzido é consumido no citosol nas etapas seguintes da gliconeogênese
 - [NADH] no citosol é pequena



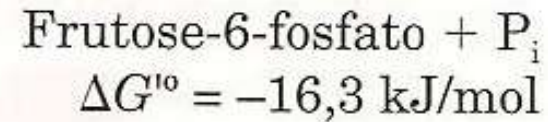
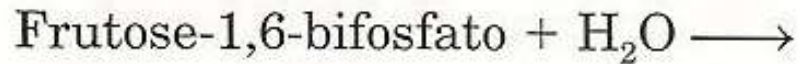
○ 2ª via: lactato é o precursor glicogênico (via alternativa)



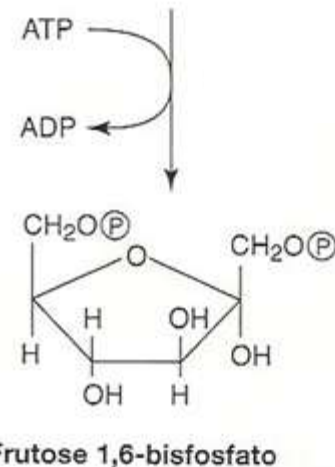
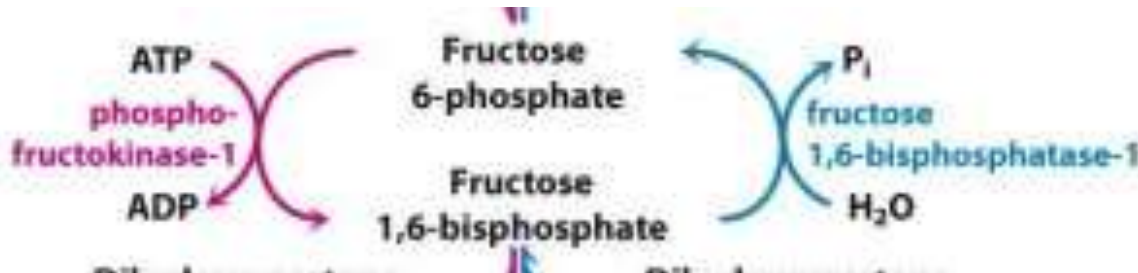
- Lactato produzido pela glicólise anaeróbica nos eritrócitos ou músculos
- Conversão de lactato a piruvato no citosol gera NADH, evitando a exportação via malato
- Piruvato produzido (lactato-desidrogenase) é transportado p/ mitocôndria
- Oxaloacetato convertido diretamente a PEP (PEP-carboxicinas) transportado ao citosol
- Exportação do NADH da mitocôndria p/ citosol fica desnecessária

A importância relativa das 2 vias depende da disponibilidade de lactato ou piruvato e das necessidades citosólicas de NADH p/ gliconeogênese

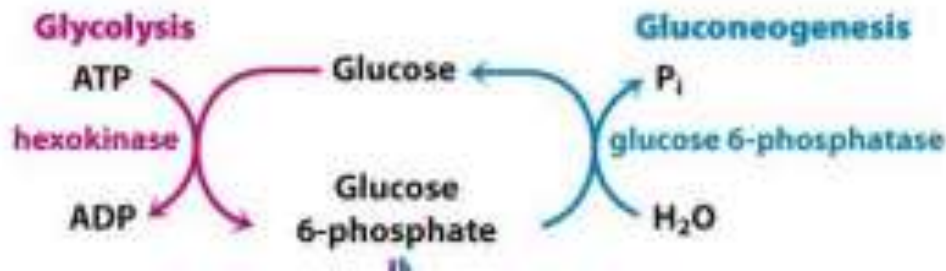
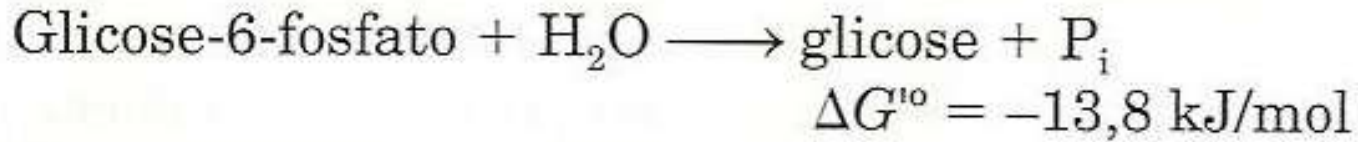
2ª CONTORNO: CONVERSÃO DE FRUTOSE-1,6-BIFOSFATO A FRUTOSE-6-FOSFATO



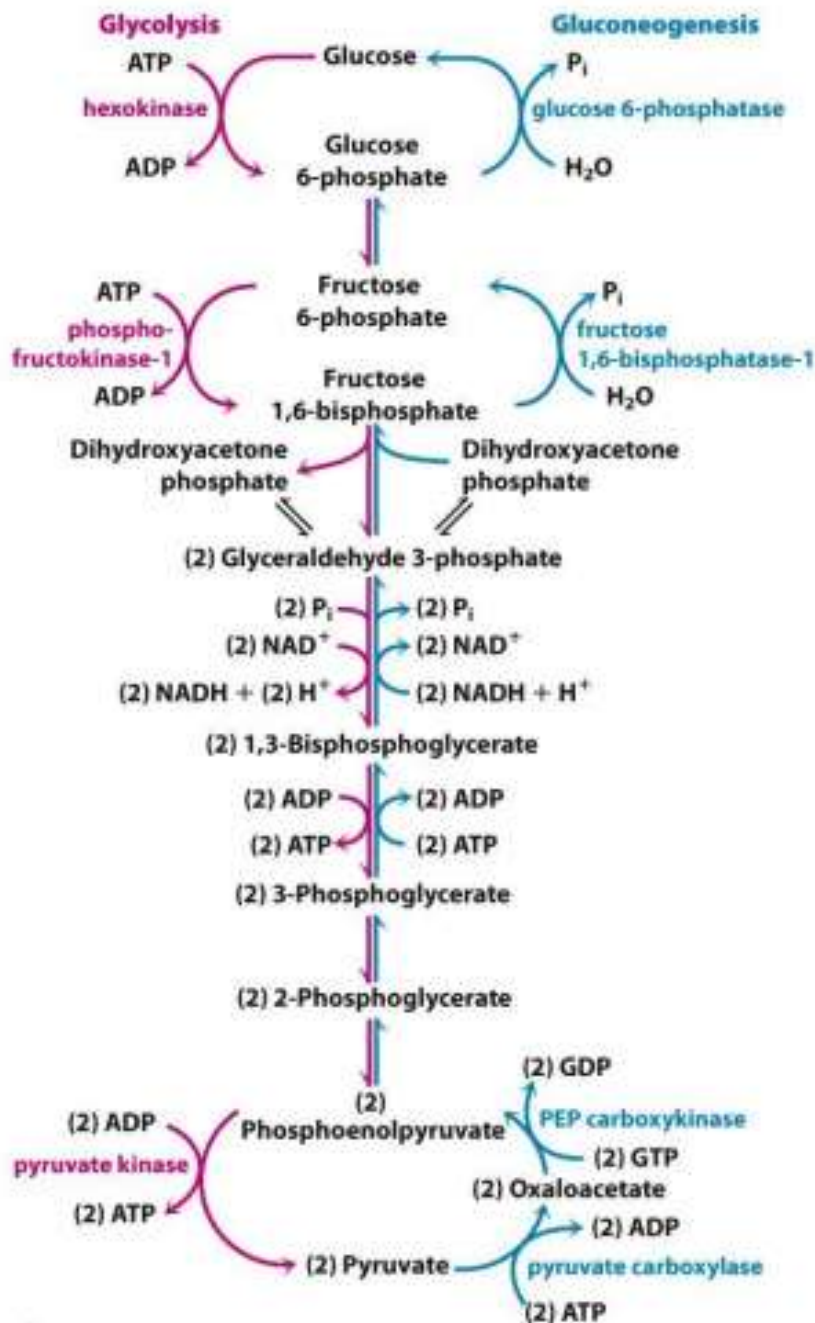
- Frutose-1,6-bifosfatase-1 (FBPase1) promove a hidrólise do fosfato em C-1



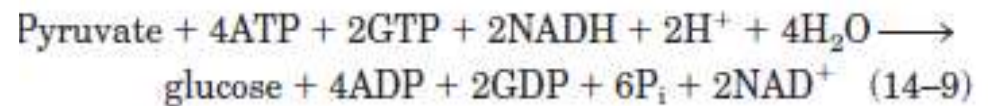
3ª CONTORNO: CONVERSÃO DE GLICOSE-6-FOSFATO EM GLICOSE



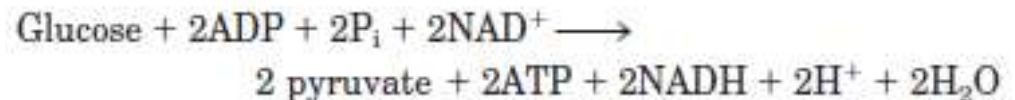
- Desfosforilação da glicose-6-fosfato pela Glicose-6-fosfatase
- Não requer síntese de ATP (hidrólise simples de ligação fosfato)
- Enzima ativada por Mg^{2+} encontrada no retículo endoplasmático de hepatócitos, células renais e epiteliais do intestino delgado
 - A presença da enzima em outros tecidos hidrolisaria a glicose-6-fosfato necessária p/ glicólise



Gliconeogênese é um processo relativamente dispendioso onde a maior parte do custo energético é necessária p/ assegurar a irreversibilidade da reação



A gliconeogênese não é simplesmente o inverso da glicólise



- Glicose produzida pela gliconeogênese no fígado, rins ou ingerida na dieta é fornecida aos outros tecidos através do sangue
- Gliconeogênese ocorre não apenas a partir de piruvato como de intermediários do ciclo do ácido cítrico (4,5 e 6C)
 - Citrato, isocitrato, α -cetoglutarato, succinil-CoA, succinato, fumarato e malato podem ser oxidados à oxaloacetato



GLICÓLISE E GLICONEOGENESE SÃO MUTUAMENTE REGULADAS

- ↑ Glicólise ↓ gliconeogênese
- 1ª enzima regulatória:
 - Piruvato-carboxilase
 - Efetor alostérico +: acetil-CoA (aumento da concentração sinaliza a disponibilidade de ácidos graxos como combustíveis – β -oxidação)
 - Glicose-6-fosfatase
 - ↓ glicose sinalizada por glucagon regula positivamente a nível de transcrição
 - Frutose-1,6-bifosfatase
 - Inibida por baixos níveis de ATP/↑ AMP

