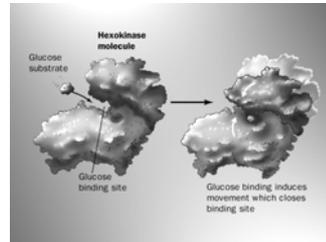


BIOQUÍMICA

1º ano de Medicina
Ensino teórico
2007/2008



12ª aula teórica

Metabolismo dos glúcidos:

Importância metabólica dos glúcidos (glucose, frutose, galactose).

Análise comparativa da glicólise e da neoglicogénese. A glicólise em aerobiose e anaerobiose.

Stryer, Biochemistry, 5ª Ed, 2006, Capítulos 11 (parte) e 16.
Nelson & Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4ª Ed, 2004, Capítulos 7 (parte) e 14.

30-11-07

Objectivos

1. Analisar a via glicolítica
2. Explicar a regulação da glicólise
3. Analisar o destino do piruvato em aerobiose e anaerobiose
4. Avaliar a importância do metabolismo de outros glúcidos, nomeadamente frutose e galactose
5. Analisar comparativamente a neoglicogénese e a glicólise
6. Avaliar o papel destes metabolismos na manutenção da glicémia

Aula nº12

- Revisão principais glúcidos disponíveis (mono-, di- e polissacarídeos)
- Glicólise – finalidades e regulação
- Glicólise em aerobiose e anaerobiose
- Entrada da frutose e galactose na glicólise
- Neoglicogénese e manutenção da glicémia

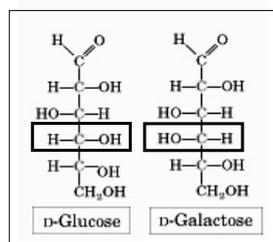
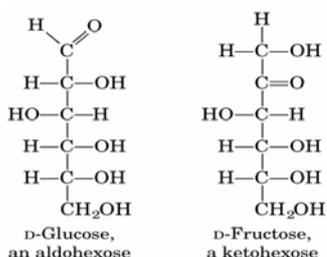
Aula nº12

- **Revisão principais glúcidos disponíveis (mono-, di- e polissacarídeos)**
- Glicólise – finalidades e regulação
- Glicólise em aerobiose e anaerobiose
- Entrada da frutose e galactose na glicólise
- Neoglicogénese e manutenção da glicémia

MONOSSACARÍDEOS

Pentoses	Hexoses
Ribose Ribulose Arabinose Xilulose	Glucose Frutose Galactose Manose

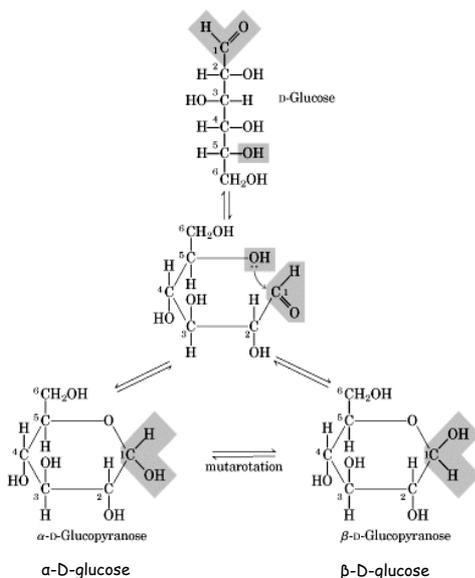
Glucose e Galactose são aldohexoses
Frutose é uma cetohexose



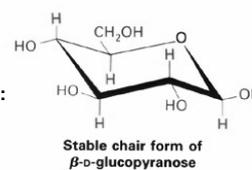
D-Glucose e D-Galactose são epímeros

Estruturas cíclicas da glucose:

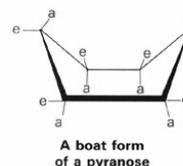
<1% glucose em cadeia aberta
1/3 anômero α
2/3 anômero β



Conformação em cadeira (predominante):



Conformação em barco:



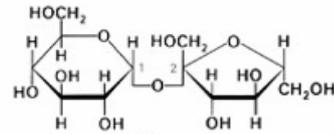
Anômeros:

α - OH ligado ao C₁ abaixo do plano do anel
 β - OH ligado ao C₁ acima do plano do anel

DISSACARÍDEOS mais comuns

Sacarose

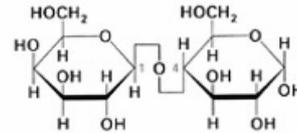
Glu(α 1-2 β)Fru
Lig α 1, 2-glicosídica
Hidrólise por invertase/sacarase
Não redutor!



Sucrose
 α -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-
 β -D-fructofuranoside)

Lactose

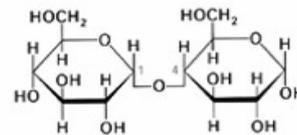
Gal(β 1-4 α)Glu
Lig β 1, 4-glicosídica
Hidrólise por lactase



Lactose
 β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-
 α -D-glucopyranose)

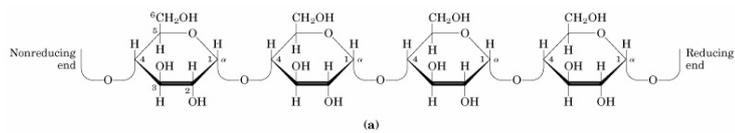
Maltose

Glu(α 1-4 α)Glu
Lig α 1, 4-glicosídica
Hidrólise por maltase



Maltose
 α -D-glucopyranose-(1 \rightarrow 4)-
 α -D-glucopyranose)

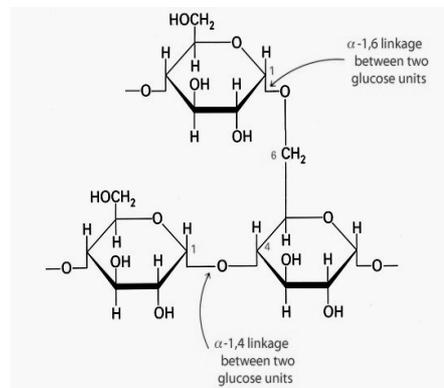
Glicogénio e Amido



- 1) Polímeros de glucose ramificados
- 2) Unidades de glucose ligadas por ligações glicosídicas α -1,4
- 3) Ramificações: ligações glicosídicas α -1,6

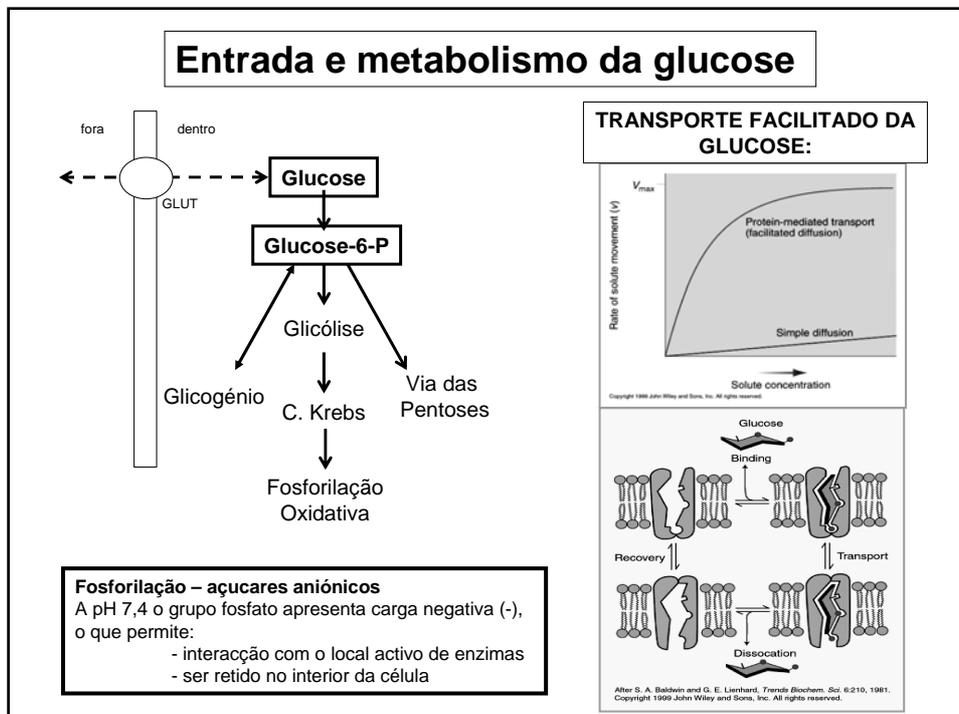
Glicogénio \swarrow Amido
10 em 10 glucoses \searrow 30 em 30 glucoses

↑ Solubilidade
↑ Mobilização



Aula nº12

- Revisão principais glúcidos disponíveis (mono-, di- e polissacarídeos)
- **Glicólise – finalidades e regulação**
- Glicólise em aerobiose e anaerobiose
- Entrada da frutose e galactose na glicólise
- Neoglicogénese e manutenção da glicémia



Glicólise (via metabólica ancestral)

Fase I

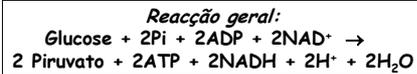
Reacções endergónicas:

- Fosforilação glucose (6C)
- Formação de 2 G-3-P (3C)
- Utilização de 2 ATP

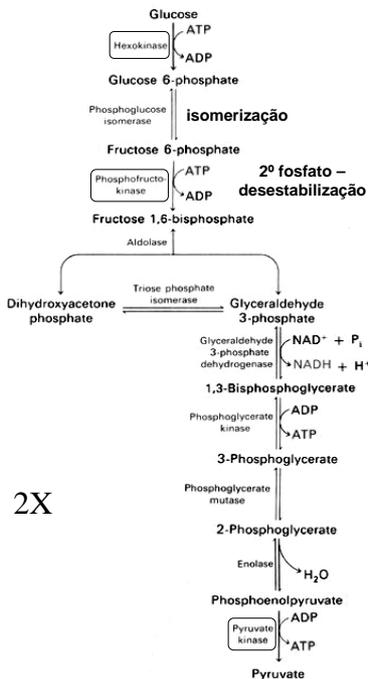
Fase II

Reacções exergónicas

- 2 G-3-P → 2 Piruvato
- Formação de 2 NADH
- Formação de 4 ATP



Objectivos: Formar ATP e NADH
 Formar precursores de:
 aminoácidos, lípidos e açúcares



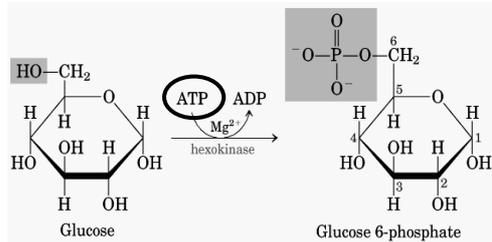
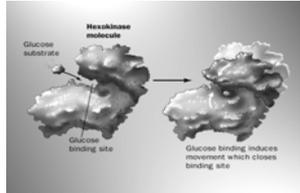
Glicólise

Locais de controlo - enzimas que catalizam reacções irreversíveis:

1. Hexocinase
2. Fosfofrutocinase
3. Piruvato cinase

Hexocinase

1ª enzima irreversível da glicólise, cataliza a fosforilação da glucose



Hexocinase - inibida pelo produto!

$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$

* **Hexocinase** (cérebro, músculo e maior parte dos tecidos)

→ K_m baixo (alta afinidade) e V_{max} baixo (fosforilação da glucose ocorre independentemente da [glucose]);

→ inibida alostericamente pelo produto (glucose-6-P)

* **Glucocinase** (fígado e células- β pancreáticas) - isoenzima da hexocinase

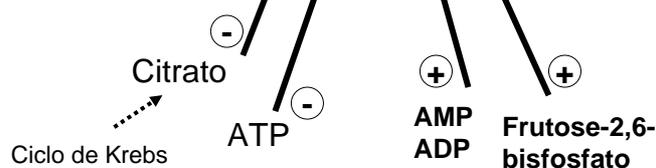
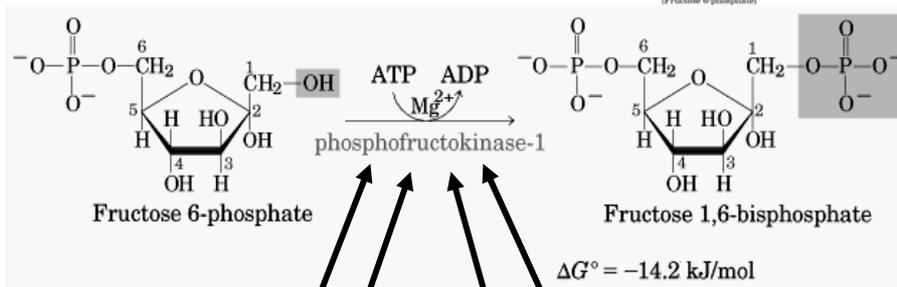
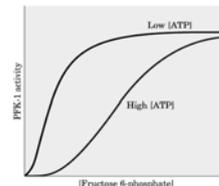
→ K_m elevado (baixa afinidade, 50x inferior) e V_{max} elevado;

→ depende da [glucose] no sangue;

→ inibida por frutose-6-P (não por glucose-6-P)

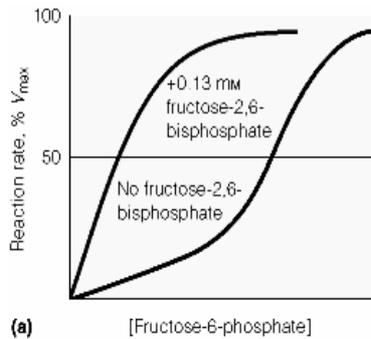
Fosfofrutocinase

(estimulada por diminuição de ATP/AMP)

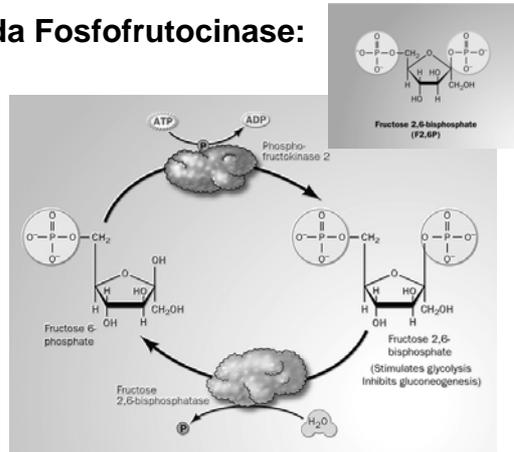


Regulação da actividade da Fosfofrutocinase:

- Estimulação por frutose-2,6-bisfosfato



(a)

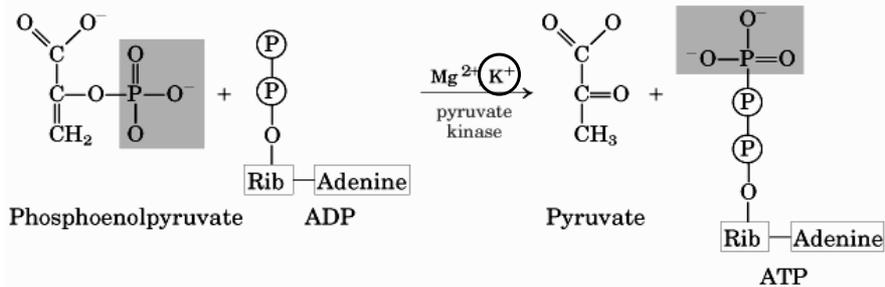


Frutose-2,6-bisfosfato é um regulador alostérico da fosfofrutocinase-1 (PFK-1) e da frutose-1,6-bisfosfatase (*neoglicogénese*).

A [**Frutose-2,6-bisfosfato**] celular é regulada pelas enzimas:

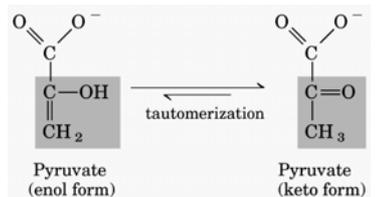
- Fosfofrutocinase-2 = PFK-2 (fosforilação de frutose-6-P) e
- Frutose-2,6-bisfosfatase

Piruvato cinase

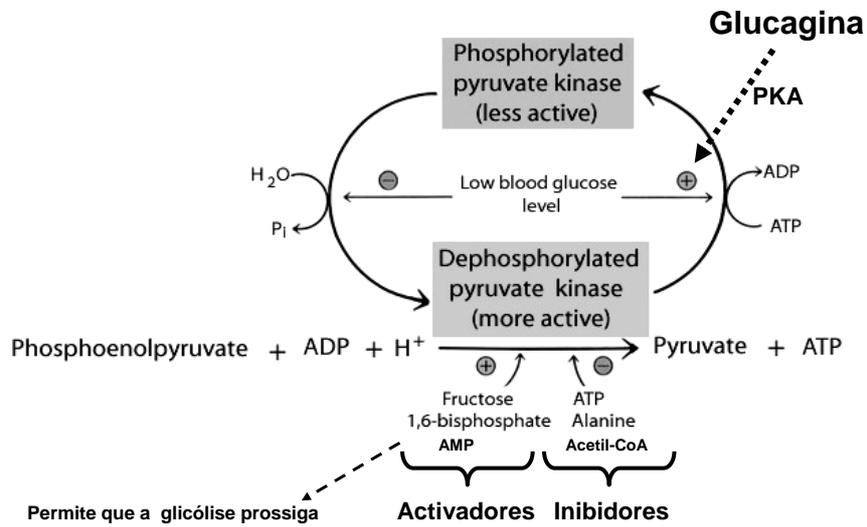


$$\Delta G'^{\circ} = -31.4 \text{ kJ/mol}$$

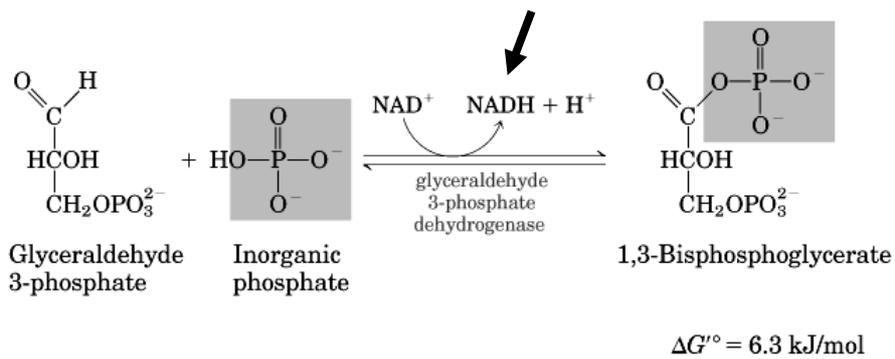
Piruvato cinase:
conversão espontânea e altamente favorável da forma **enol** para a forma **ceto**



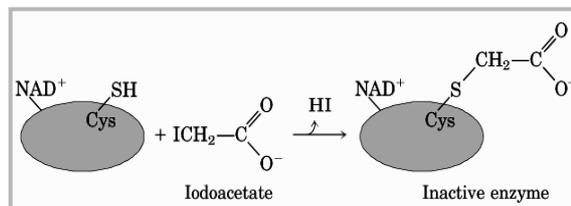
Regulação da actividade da piruvato cinase (enzima irreversível)



Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

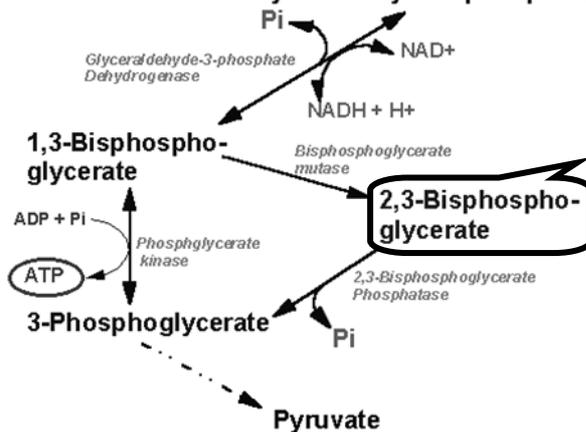


Inibição por iodoacetato: previne a ligação de G-3-P



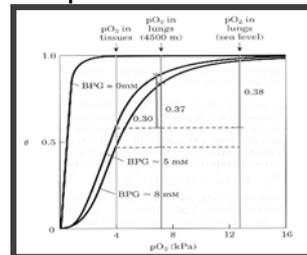
Formação do 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) a partir de intermediários da glicólise

Conversão alternativa de 1,3-bisfosfoglicerato
 $1/2$ Glucose \rightarrow Glyceraldehide-3-phosphate



Regula afinidade da Hb por O_2

Importante no eritrócito

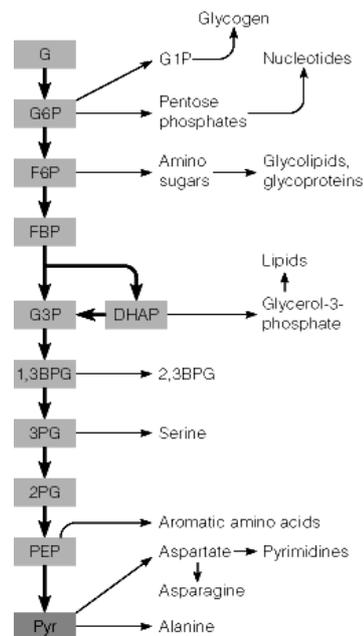


O BPG liga-se < à Hb F \rightarrow afinidade da Hb F pelo O_2
 \Rightarrow transferência da circulação materna para a fetal

2,3-BPG (liga-se cadeias β , estabiliza forma desoxi, T):
 \downarrow afinidade da Hb pelo O_2

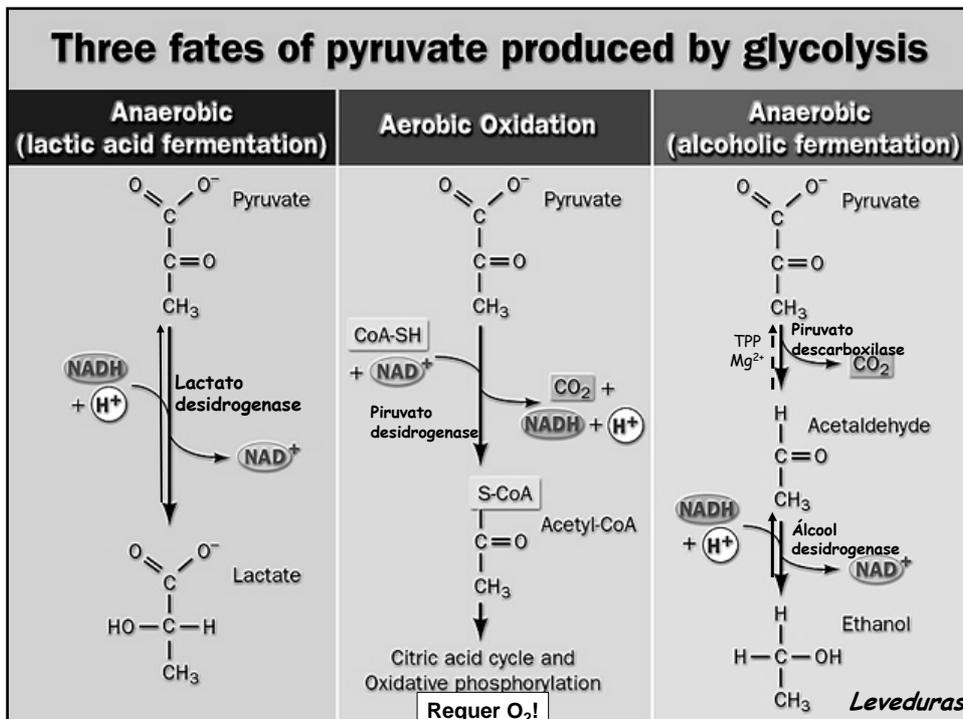
Conversão de metabolitos da glicólise noutros metabolitos:

- Glucose-1-P \rightarrow Glicogénio
- Via das pentoses \rightarrow Nucleótidos
- Açúcares aminados \rightarrow Glicoproteínas
- Glicerol-3-P \rightarrow Lípidos
- 2,3-BPG
- Serina
- Aminoácidos aromáticos
- Aminoácidos (Asp, Asn, Ala)



Aula nº12

- Revisão principais glúcidos disponíveis (mono-, di- e polissacarídeos)
- Glicólise – finalidades e regulação
- **Glicólise em aerobiose e anaerobiose**
- Entrada da frutose e galactose na glicólise
- Neoglicogénese e manutenção da glicémia



Lactate dehydrogenase

Lactate production

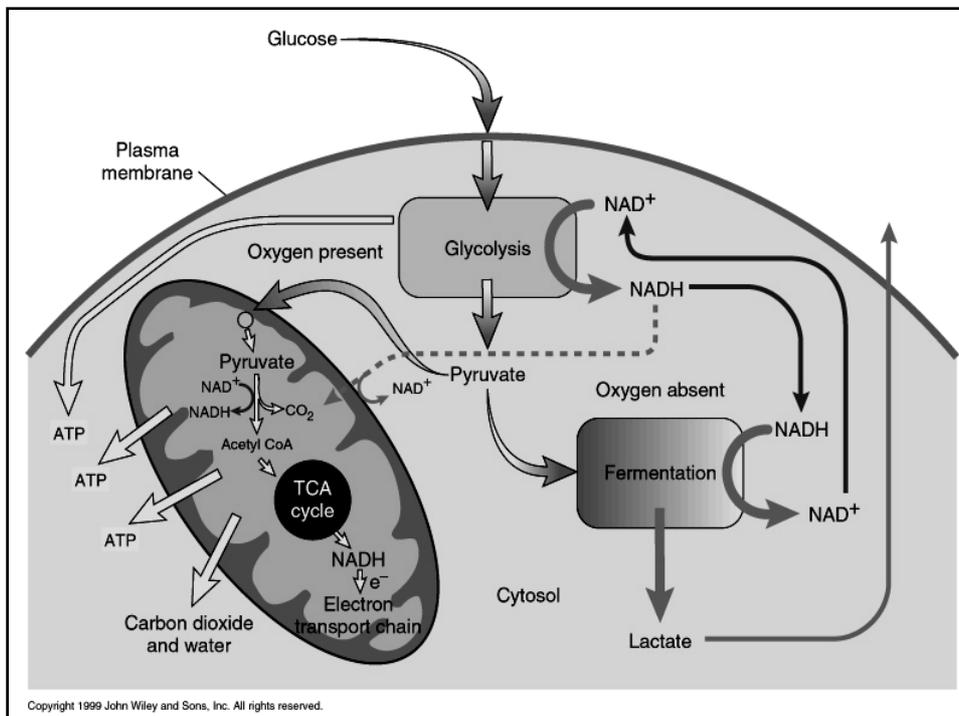
Anaerobiose

- Lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima citosólica.
- Existem diferentes isoenzimas da LDH nos tecidos.
- A libertação de LDH implica a ruptura da membrana celular.

Então, a libertação das diferentes isoenzimas da LDH permite avaliar diferentes patologias:

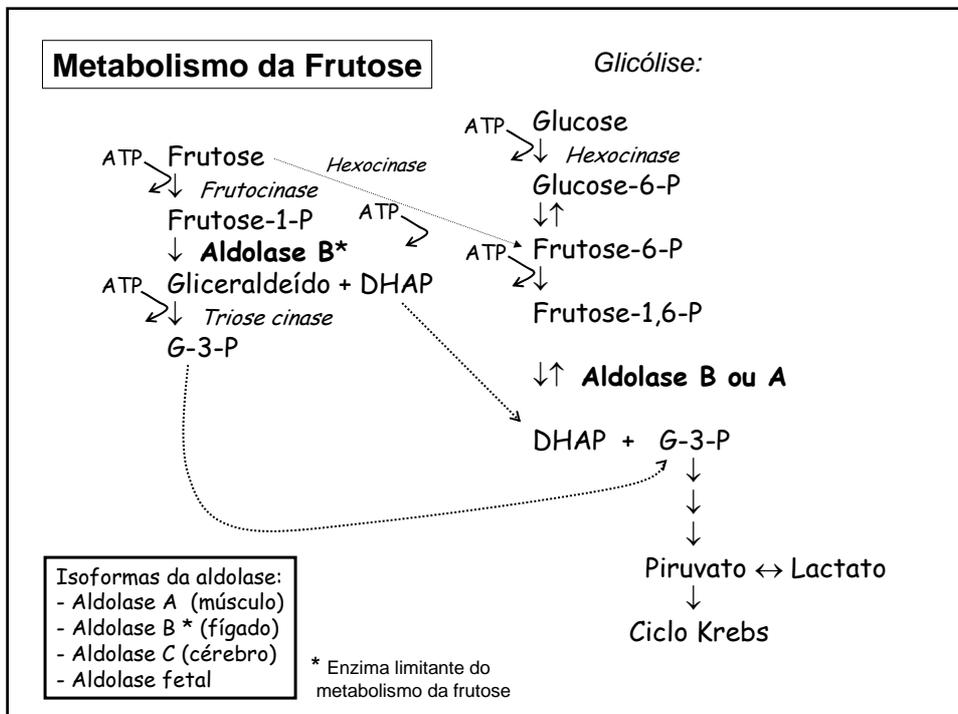
- Enfarte de miocárdio
- Infecção hepática
- Doenças musculares

Lactic acid fermentation



Aula nº12

- Revisão principais glúcidos disponíveis (mono-, di- e polissacarídeos)
- Glicólise – finalidades e regulação
- Glicólise em aerobiose e anaerobiose
- **Entrada da frutose e galactose na glicólise**
- Neoglicogénese e manutenção da glicémia



Metabolismo da Glucose/Frutose

Hexocinase (*músculo, cérebro, tecido adiposo, ...*)

- Fosforilação irreversível da glucose (mais eficiente; afinidade 20x superior)

(O metabolismo da frutose é lento na presença de níveis fisiológicos de glucose)

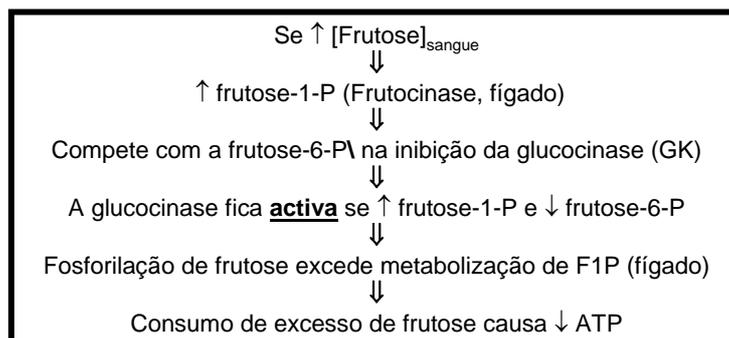
Glucocinase (*fígado*)

- Inibida por frutose-6-P (não por glucose-6-P)

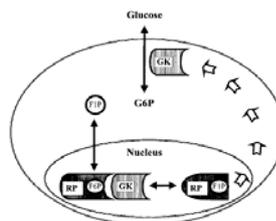
A) A regulação do metabolismo da frutose é independente do metabolismo da glucose;

B) A ingestão de frutose estimula a fosforilação da glucose no fígado (F-1-P compete por F-6-P na inibição da glucocinase).

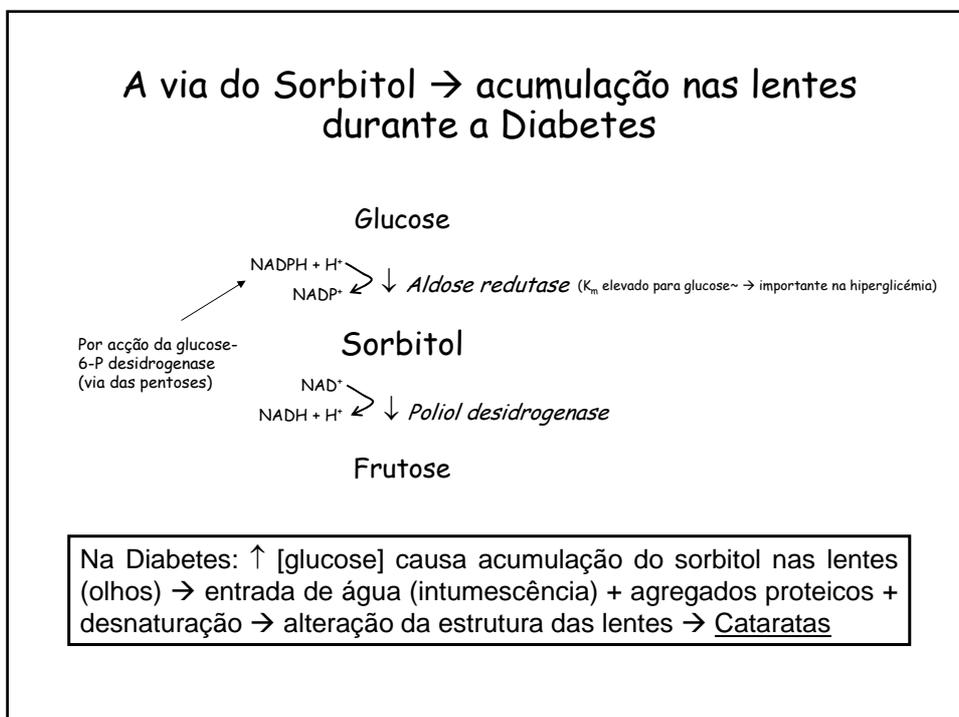
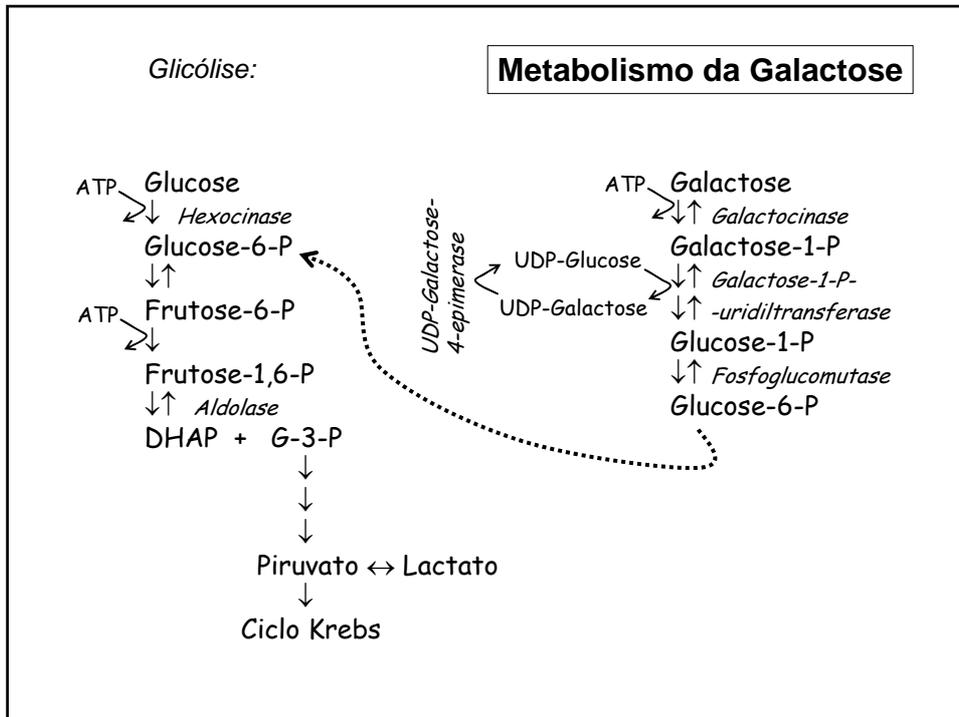
Estimulação da fosforilação da glucose no fígado após ingestão de frutose:



* na ligação à proteína RP, (Regulatory Protein, 68 kDa), que regula a actividade da GK



(Hawkins et al., Diabetes, 2002)



Aula nº12

- Revisão principais glúcidos disponíveis (mono-, di- e polissacarídeos)
- Glicólise – finalidades e regulação
- Glicólise em aerobiose e anaerobiose
- Entrada da frutose e galactose na glicólise
- **Neoglicogénese e manutenção da glicémia**

Neoglicogénese ou Gluconeogénese

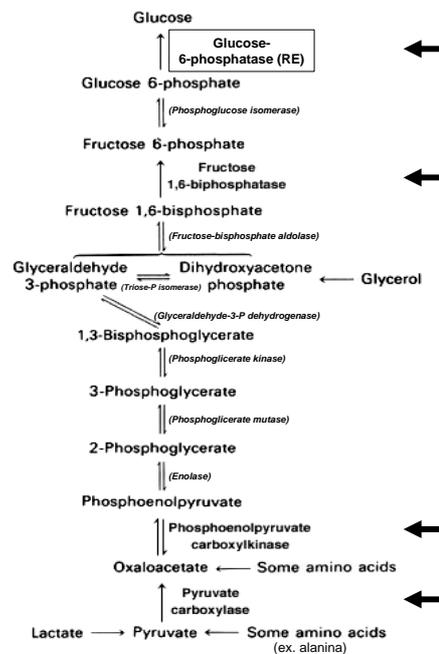
Diferenças enzimáticas entre:

Glicólise	Neoglicogénese
Hexocinase	Glucose-6-fosfatase*
Fosfofrutocinase	Frutose-1,6-bisfosfatase
Piruvato cinase	Piruvato carboxilase* e Fosfoenolpiruvato (PEP) carboxicinas

* Não existe no cérebro ou no músculo

* Enzima mitocondrial

A neoglicogénese é estimulada ~4 horas após a refeição



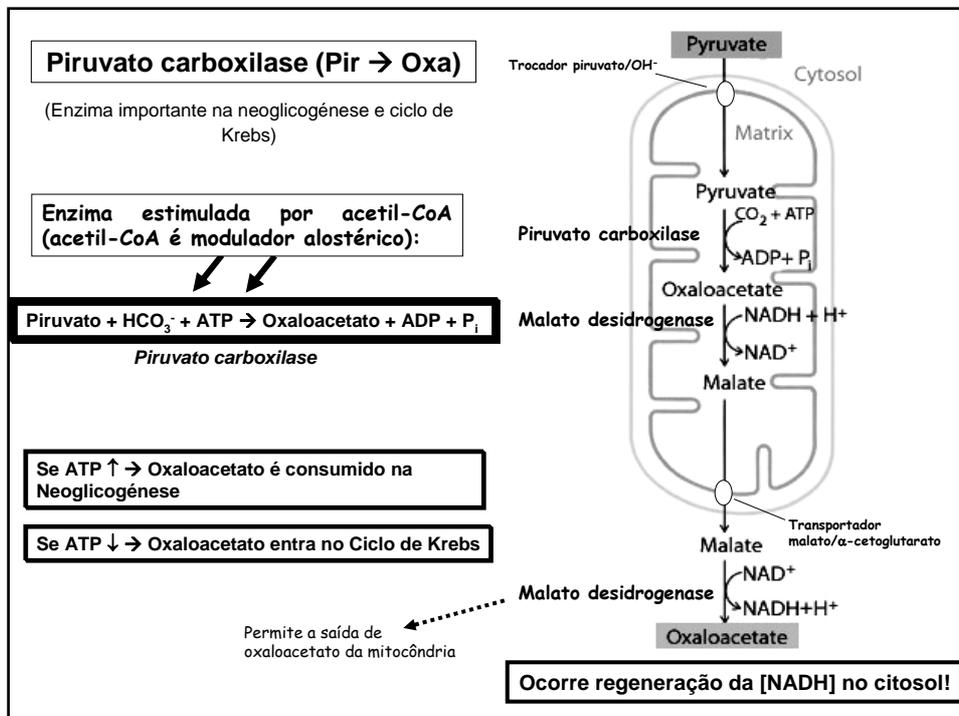
Piruvato Carboxilase (Piruvato \leftrightarrow Oxaloacetato)



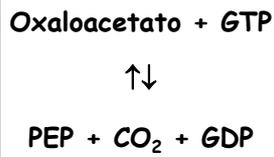
- Enzima está inactiva na ausência de acetil-CoA (Acetil-CoA é modulador alostérico):
- Acetil-CoA em excesso \rightarrow estimulação da piruvato carboxilase

NOTA:

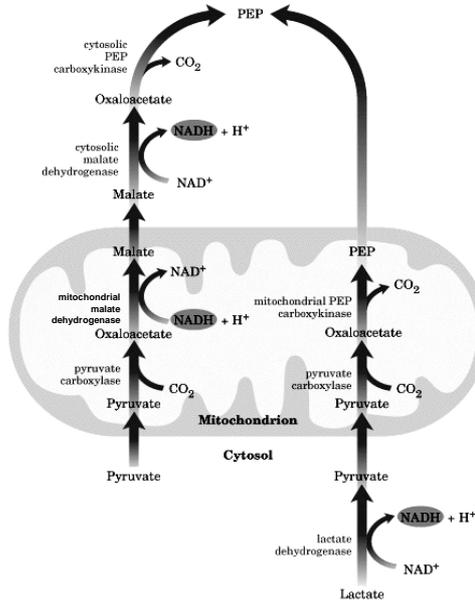
- O oxaloacetato é convertido em glucose através da neoglicogénese.
- O ATP usado na neoglicogénese provém da β -oxidação dos ácidos gordos



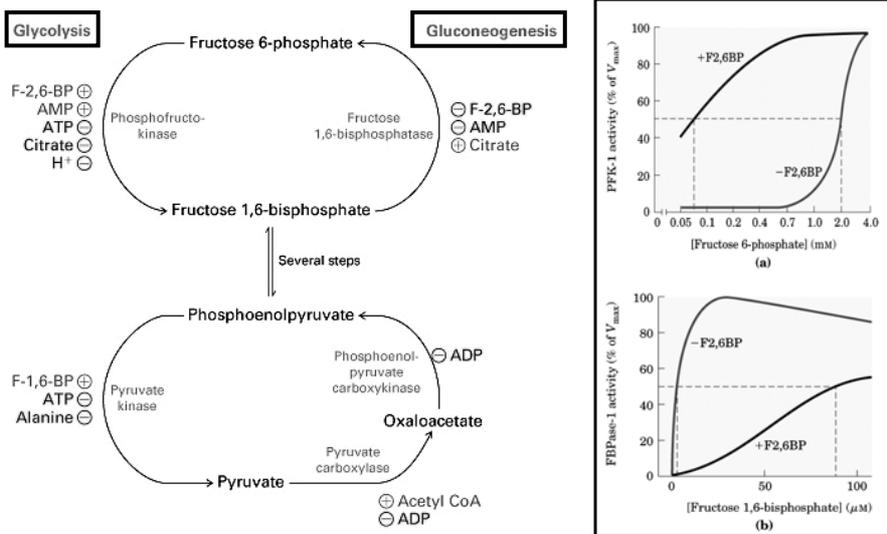
Posfoenolpiruvato (PEP) carboxicinas

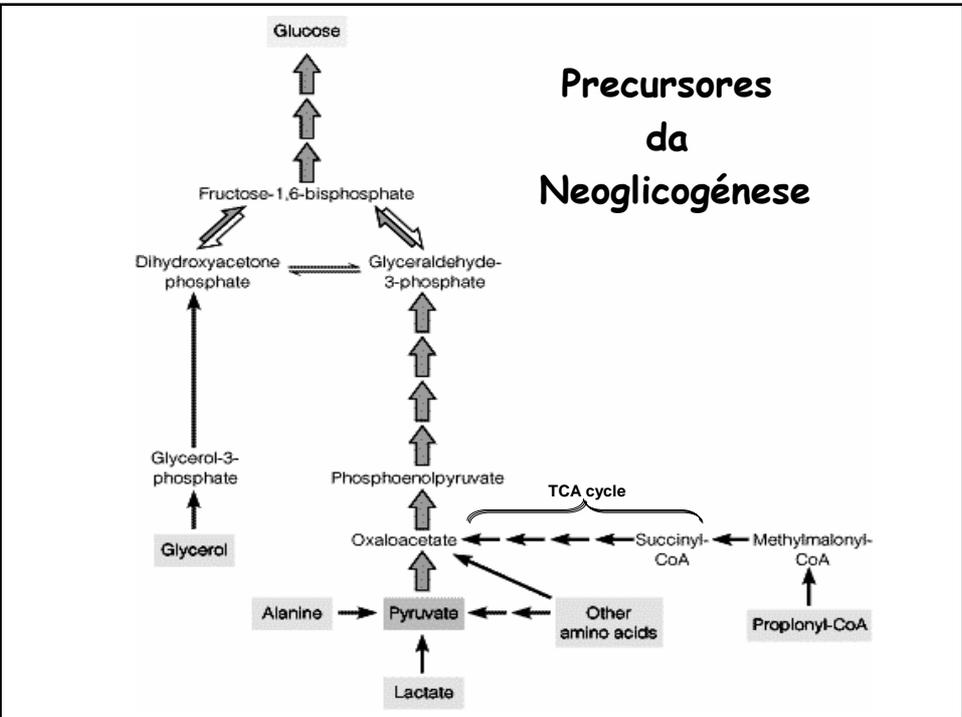
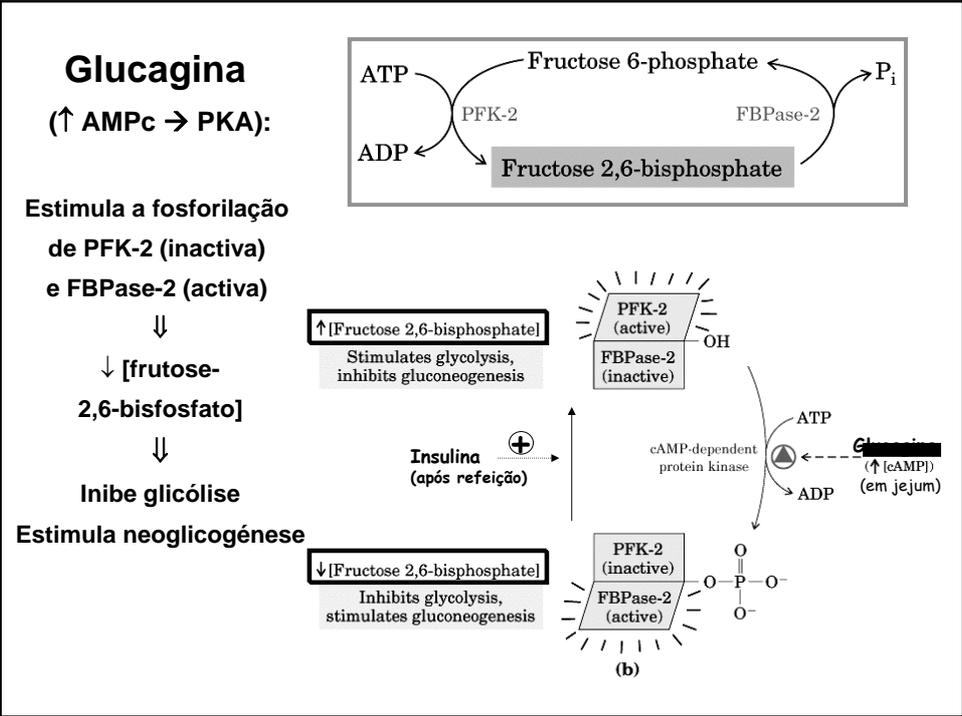


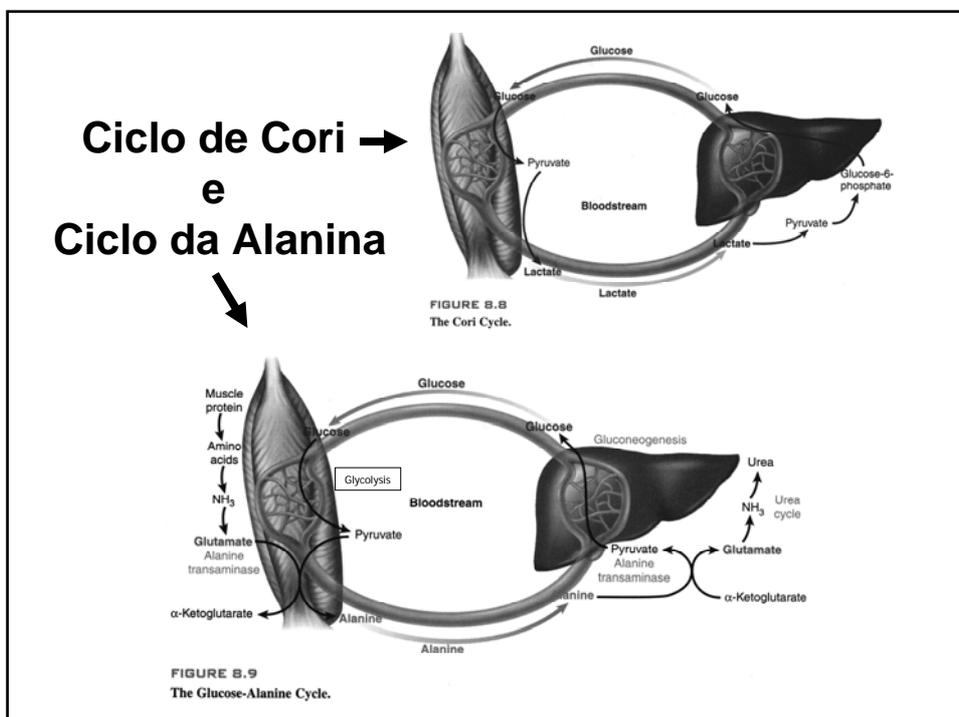
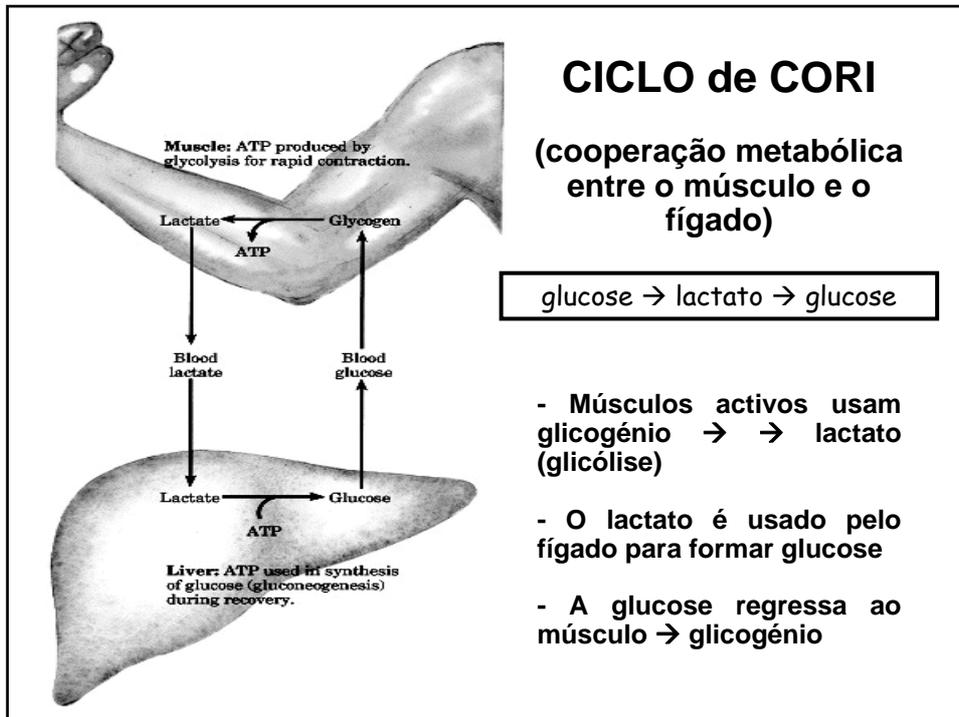
NOTA:
O CO_2 incorporado na reacção da piruvato carboxilase (HCO_3^-) é agora perdido.



Regulação das enzimas da Glicólise e da Neoglicogénese





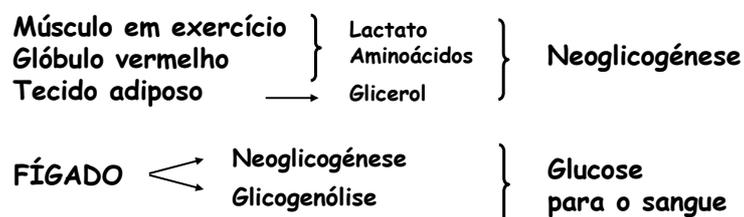


Finalidades da neoglicogénese

Manter os níveis de glucose sanguínea para suportar o metabolismo de tecidos que usam a glucose como primeiro substrato:
cérebro, glóbulo vermelho, retina, músculo, rim, córnea, testículo

Num indivíduo normal os níveis de glicémia são mantidos.
A neoglicogénese é essencial no jejum, 4-18 h após a refeição.

	Glucose (mg/dl)
Ingestão glucose (700 g/dia)	100
Jejum, 12 hr	80
Fome, 3 dias	70
Fome, 5 dias	65



BIOQUÍMICA

1º ano de Medicina

Ensino teórico

2007/2008

13ª aula teórica

Metabolismo dos glúcidos:

Síntese e degradação do glicogénio