



GLICONEOGÊNESE

curso • Bioquímica

• INTRODUÇÃO

Chamamos de gliconeogênese o processo de formação da glicose a partir de precursores não glicídicos. Trata-se de uma via universal presente em todos os animais, vegetais, fungos e microorganismos. Nos mamíferos ocorre principalmente no fígado, mas também nos rins e no epitélio intestinal. vale lembrar que a glicose é de extrema importância para os mamíferos visto que o sistema nervoso, bem como a medula renal, os testículos e as hemácias têm a glicose como principal ou mesmo única fonte energética.

Os importantes precursores da glicose são: lactato, piruvato, glicerol e alguns aminoácidos. Os aminoácidos são provenientes da degradação de proteínas endógenas, principalmente musculares, durante o jejum. O lactato origina-se dos músculos submetidos a contração intensa e de outras células que degradam glicose anaerobicamente (medula renal, retina, hemácias). Já o glicerol é derivado da hidrólise de triacilgliceróis do tecido adiposo durante o jejum.

Sete das dez reações enzimáticas da gliconeogênese são inversões das reações da glicólise. No entanto, ao contrário do que muitos pensam, a gliconeogênese não representa um processo inverso à glicólise, isso porque nem todas as reações da via glicolítica são reversíveis, de modo que se faz necessário driblar tais reações para a gênese da glicose, e não apenas reverter o processo.

Sendo assim, a glicólise e a gliconeogênese são processo irreversíveis regulados de forma independente através de controles exercidos em passos enzimáticos específicos de cada via.

• DRIBLANDO REAÇÕES IRREVERSÍVEIS

As três reações da gliconeogênese que driblam as reações irreversíveis da glicólise são:



1) Conversão do Piruvato em Fosfoenolpiruvato

A fosforilação do piruvato dá-se por uma sequência de reações que requerem a participação de enzimas presentes tanto no citosol quanto no interior das mitocôndrias.

O piruvato é transportado do citosol para a mitocôndria ou gerado no interior da mitocôndria por transaminação. A partir daí, a enzima piruvato carboxilase, na presença da coenzima biotina, converte o piruvato em oxaloacetato. Este é reduzido a malato, pela ação da malato desidrogenase mitocondrial, havendo o consumo de NADH.



Assim, o malato formado deixa a mitocôndria pelo transportador malato-alfa-cetoglutarato presente na membrana mitocondrial interna. No citosol, o malato é oxidado a oxaloacetato, havendo produção de NADH. O oxaloacetato é então convertido em fosfoenolpiruvato (PEP) pela ação da fosfoenolpiruvato carboxiquinase, reação esta dependente de Mg^{2+} e do fosfato doado pelo GTP.



Desse modo, percebemos que, para a fosforilação de uma molécula de piruvato em fosfoenolpiruvato, dois grupos fosfato de alta energia são consumidos: um do ATP e outro do GTP.

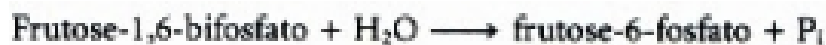


De outra maneira, quando o lactato produzido pelos eritrócitos ou pelo músculo esquelético é o precursor gliconeogênico, a conversão do lactato a piruvato no citosol do hepatócito libera NADH, não sendo mais necessária a etapa de transporte do malato da mitocôndria ao citosol. Nesta reação atua a enzima lactato desidrogenase.

A partir daí, o piruvato formado é transportado para o interior da mitocôndria sendo convertido em oxaloacetato pela piruvato carboxilase e este oxaloacetato é diretamente convertido em fosfoenolpiruvato por uma forma mitocondrial da fosfoenolpiruvato carboxiquinase. Este, então, é transportado para fora da mitocôndria dando continuidade à via gliconeogênica.

2) Conversão de Frutose-1,6-bifosfato em Frutose-6-fosfato

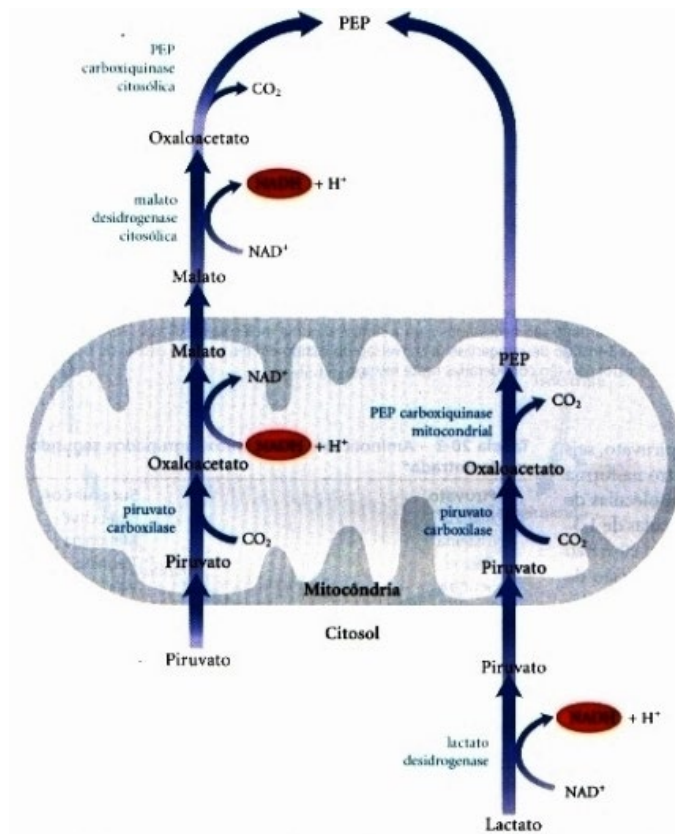
Essa reação é catalisada pela enzima dependente de Mg^{2+} frutose-1,6-bifosfatase, a partir da hidrólise irreversível do fosfato no primeiro carbono da molécula.



3) Conversão de Glicose-6-fosfato em Glicose

A última das reações contornadas também é a reação final da gliconeogênese. Trata-se de uma simples hidrólise de um éster fosfórica pela ação da enzima glicose-6-fosfatase dependente de Mg^{2+} . Essa enzima está na porção luminal do retículo endoplasmático de hepatócitos e células renais.





FONTE: NELSON, D.L. & COX, M. M. Princípios da Bioquímica de Lehninger, 5ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2011.

• AMINOÁCIDOS GLICOGÊNICOS

Os átomos de carbono das moléculas de aminoácidos derivados de proteínas são, em última instância, convertidos a piruvato e em outros intermediários do Ciclo de Krebs. Estes aminoácidos que participam da formação de glicose são chamados glicogênicos.

Com exceção da lisina e leucina, todos os aminoácidos podem originar glicose. A alanina e a glutamina são especialmente importantes por serem as principais moléculas empregadas no transporte de grupos amino dos tecidos extra hepáticos até o fígado. Após a remoção dos grupos amino nos hepatócitos, os esqueletos carbônicos são rapidamente canalizados para a gliconeogênese.



Tabela 20-3 – Aminoácidos glicogênicos agrupados segundo o local de entrada*

Piruvato	Succinil-CoA
Alanina	Isoleucina [†]
Cisteína	Metionina
Glicina	Treonina
Serina	Valina
Triptofano [†]	Fumarato
α-Cetoglutarato	Fenilalanina [†]
Arginina	Tirosina [†]
Glutamato	Oxaloacetato
Glutamina	Asparagina
Histidina	Aspartato
Prolina	

FONTE: NELSON, D.L. & COX, M. M. Princípios da Bioquímica de Lehninger, 5ª edição, Porto Alegre:

A contribuição dos ácidos graxos para a gliconeogênese é pequena. Os ácidos graxos presentes nos alimentos e nas reservas lipídicas são moléculas lineares de número par de carbonos. Quando degradados, geram acetil-CoA, o qual não tem via para a formação da glicose. Por outro lado, ácidos graxos com número ímpar de carbonos ou com ramificações em sua molécula, originam acetil-Coa e propionil-CoA. Este último pode ser transformado em succinil-Coa, um intermediário do Ciclo de Krebs, e, portanto, gerar glicose.

• O CUSTO DA GLICONEOGÊNESE

A gliconeogênese é um processo de síntese, que utiliza uma molécula de três carbonos (piruvato) para formar uma molécula com seis carbonos (glicose). Como todas as reações de síntese, esta consome energia. O consumo de energia na gliconeogênese dá-se nas reações catalisadas pela piruvato carboxilase, fosfoenolpiruvato carboxiquinase e fosfoglicerato quinase.

Para cada molécula de glicose formada a partir do piruvato, seis grupos fosfato de alta energia são consumidos: 4 na forma de ATP e 2 na forma de GTP. Além disso, 2 moléculas de NADH são necessárias para a redução de duas moléculas de 1,3-bifosfoglicerato.



• A REGULAÇÃO DA GLICONEOGÊNESE

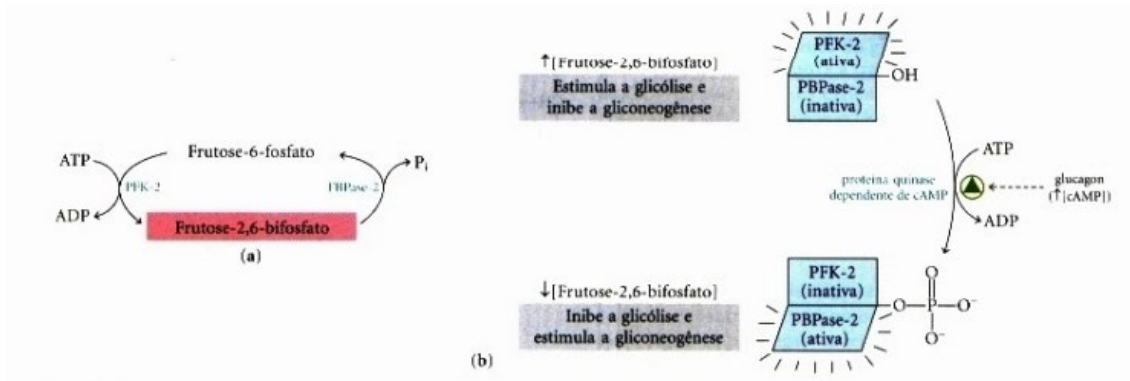
O primeiro ponto de controle determina o destino do piruvato na mitocôndria. O piruvato pode ser convertido em Acetil-CoA e seguir para o Ciclo de Krebs, ou em oxaloacetato, iniciando a gliconeogênese. O próprio Acetil-Coa é um modulador alostérico positivo da enzima piruvato carboxilase e modulador alostérico negativo da piruvato desidrogenase. Desse modo, quando as necessidades energéticas da célula estão sendo atendidas, a fosforilação oxidativa tende a desacelerar, o NADH se acumula e inibe o Ciclo de Krebs, provocando aumento do Acetil-CoA. Este, por sua vez, inibe a piruvato desidrogenase e estimula a gliconeogênese pela ativação da piruvato carboxilase.

O segundo ponto de controle é a reação catalisada pela frutose-1,6-bifosfatase, a qual é inibida por AMP. Quando o Acetil-Coa, o citrato (produto da condensação do Acetil-Coa com oxaloacetato) ou o ATP estão em altas e suficientes concentrações, a gliconeogênese é favorecida. Ao contrário da frutose-1,6-bifosfatase, a fosfofrutoquinase-1 (enzima da via glicolítica) é estimulada por AMP, mas inibida por citrato e ATP. Assim percebe-se que passos opostos da via glicolítica e da gliconeogênese são controlados de forma coordenada e recíproca.

O fígado tem importante papel no controle da glicemia. Quando os níveis de glicose sanguínea estão baixos, o hormônio glucagon estimula a produção de glicose hepática, seja utilizando o glicogênio como fonte ou pela gliconeogênese. Tal regulação no fígado é mediada pela frutose-2,6-bifosfato, modulador alostérico positivo da fosfofrutoquinase-1 (PFK-1) e negativo da frutose-1,6-bifosfatase (FBPase-1). Desse modo, a frutose-2,6-bifosfato estimula a glicólise no fígado ao mesmo tempo que desacelera a gliconeogênese.

A frutose-2,6-bifosfato é formada a partir da frutose-6-fosfato na reação catalisada pela fosfofrutoquinase-2 (PFK-2), e destruída na reação catalisada pela frutose-2,6-bifosfatase (FBPase-2). Essas duas enzimas, na realidade, são formas funcionais de uma única proteína cuja atividade é regulada pelo nível de glucagon.

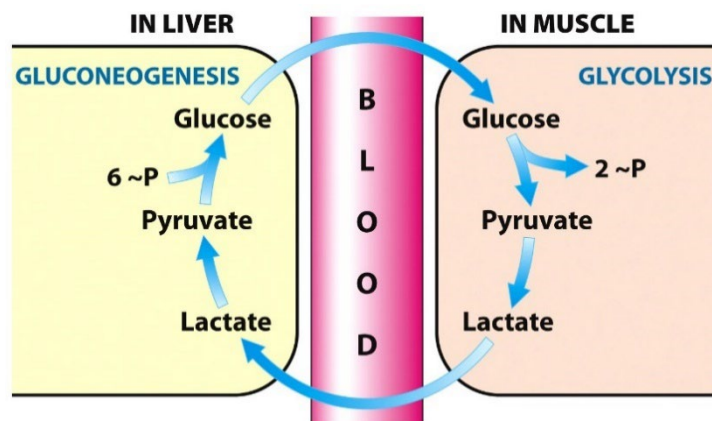




Fonte: MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. Bioquímica básica, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

• CICLO DE CORI

Durante a atividade física, o músculo esquelético utiliza a glicose anaerobicamente formando lactato a partir do piruvato, sobre o qual atua a enzima lactato desidrogenase. Este vai ao sangue encaminhando-se ao fígado, onde é reconvertido em piruvato, também pela lactato desidrogenase, e depois em glicose pela gliconeogênese. A glicose, por fim, volta para a corrente sanguínea e novamente para o músculo, onde pode ser estocada na forma de glicogênio ou cair na via glicolítica, formando novamente o piruvato.



FONTE: STRYER, L.; TYMOCZKO, J. L.; BERG, J. M. Biochemistry, 6ª edition, New York, NY: WH Freeman and Company, 2008.

