

# Bioquímica Geral

## Sumário

### GLICÓLISE E GLUCONEOGÉNESE

Objectivos e estratégia da glicólise

As 3 fases da glicólise: as reacções e as enzimas que as catalisam.

Balanço global da glicólise.

O destino do piruvato.

Fermentação láctica e fermentação alcoólica.

Outros substratos da glicólise.

Regulação da glicólise: hexocinase, fosfofrutocinase e piruvato cinase.

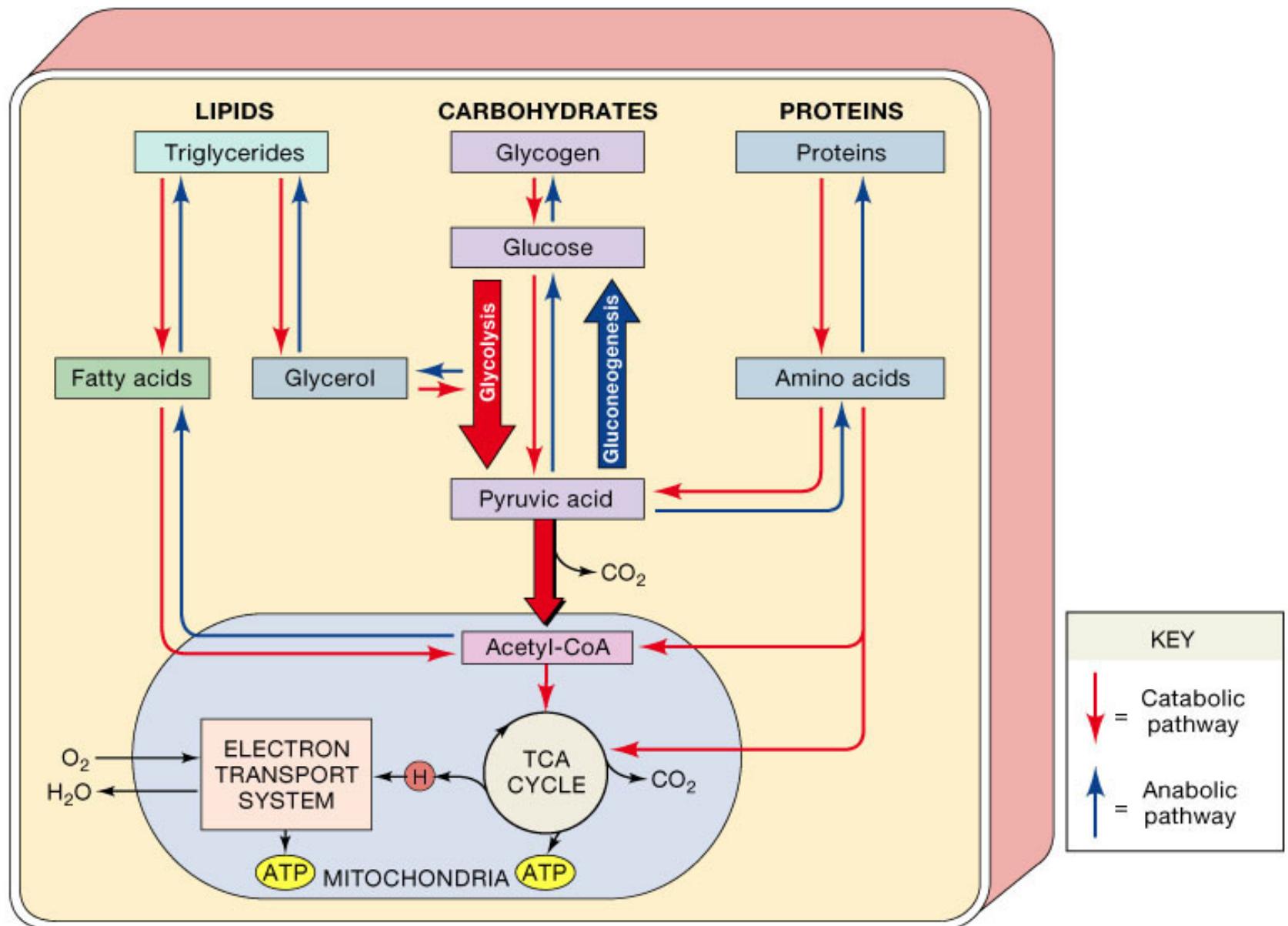
Gluconeogénese

Regulação recíproca da glicólise e da gluconeogénese

Ciclo de Cori

Glicólise e gluconeogénese: coordenação e especificidade em diferentes tecidos.

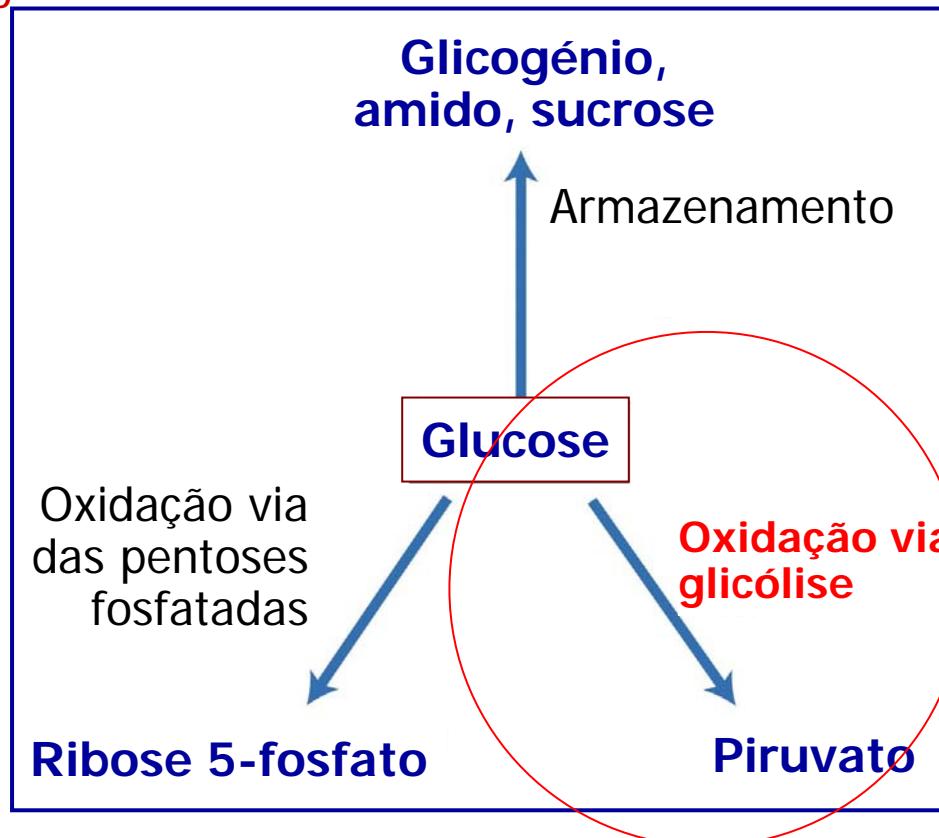
# Vias metabólicas



# Glicólise

Em 1897 Hans e Eduard Buchner descobrem por acaso que a fermentação pode ocorrer fora de células vivas: *O metabolismo torna-se química!*

- Glicólise (*glykys* = doce + *lysis* = degradação) ou caminho de Embden Meyerhof-Parnas (1940)
- Degradação enzimática da glucose (C6) em 2 moléculas de piruvato (C3), com formação de ATP, em 10 reacções consecutivas que ocorrem no citosol. Não necessita de oxigénio.



# Perspectiva histórica

- 1897, **Eduard Buchner**, observação (acidental) que a **sucrose** (usado como conservante) era rapidamente convertida em etanol, via **fermentação**, em extractos de leveduras (*cell-free fermentation*)
- Buchner postulou a presença de *fermentos* ou *zimases* nos “sumos” de leveduras
- Aceitação pela comunidade científica da fermentação como uma via celular essencial levou ao aparecimento da área de estudo **Metabolismo**



The Nobel Prize in Chemistry 1907

"for his biochemical researches and his discovery of cell-free fermentation"



Eduard Buchner

Germany

Landwirtschaftliche  
Hochschule (Agricultural  
College)  
Berlin, Germany

b. 1860  
d. 1917

## Presentation Speech

Presentation Speech by Professor the Count K.A.H. Mörner, President of the Royal Swedish Academy of Sciences, on December 10, 1907:

“... For a long time chemists have been paying great attention to the phenomena which we now call fermentation. Under this name we include a number of chemical processes which occur in living beings and for which they are of the greatest importance. Usually these are decomposition processes in which compound substances are split under the influence of agents which we call ferments...”

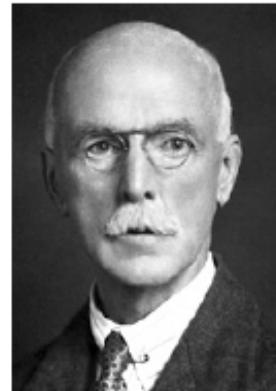
# Perspectiva histórica (cont.)

- Nos anos 1900s, **Arthur Harden e Hans Euler-Chelpin** descobrem que o Pi é essencial na fermentação da glucose; isolaram a frutose 1,6-bifosfato
- Separaram o “sumo” de levedura de Buchner em duas fracções: filtrado (iões metálicos, ATP, ADP, NAD<sup>+</sup>, denominadas **co-zimases**) e um sedimento (**zimases**) → nenhuma das fracções apresentou capacidade de fermentação



The Nobel Prize in Chemistry 1929

"for their investigations on the fermentation of sugar and fermentative enzymes"



Arthur Harden



Hans Karl August  
Simon von Euler-  
Chelpin

1/2 of the prize

United Kingdom

London University  
London, United Kingdom

b. 1865  
d. 1940

1/2 of the prize

Sweden

Stockholm University  
Stockholm, Sweden

b. 1873  
(in Augsburg, Germany)  
d. 1964

# Perspectiva histórica (cont.)

- 1910 – 1930s, **Gustav Embden e Otto Meyerhof** reconstituíram, *in vitro*, todos os passos de conversão de glicogénio em lactato (no músculo); observaram que as conversões em lactato ou em etanol tinham em comum vários passos
- Descoberta da reconversão de lactato em hidratos de carbono (**gluconeogênese**); identificação de alguns compostos fosforilados como compostos de elevada energia



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1922

"for his discovery relating to the production of heat in the muscle"

"for his discovery of the fixed relationship between the consumption of oxygen and the metabolism of lactic acid in the muscle"



Archibald Vivian Hill

1/2 of the prize

United Kingdom

London University  
London, United Kingdom

b. 1886  
d. 1977



Otto Fritz Meyerhof

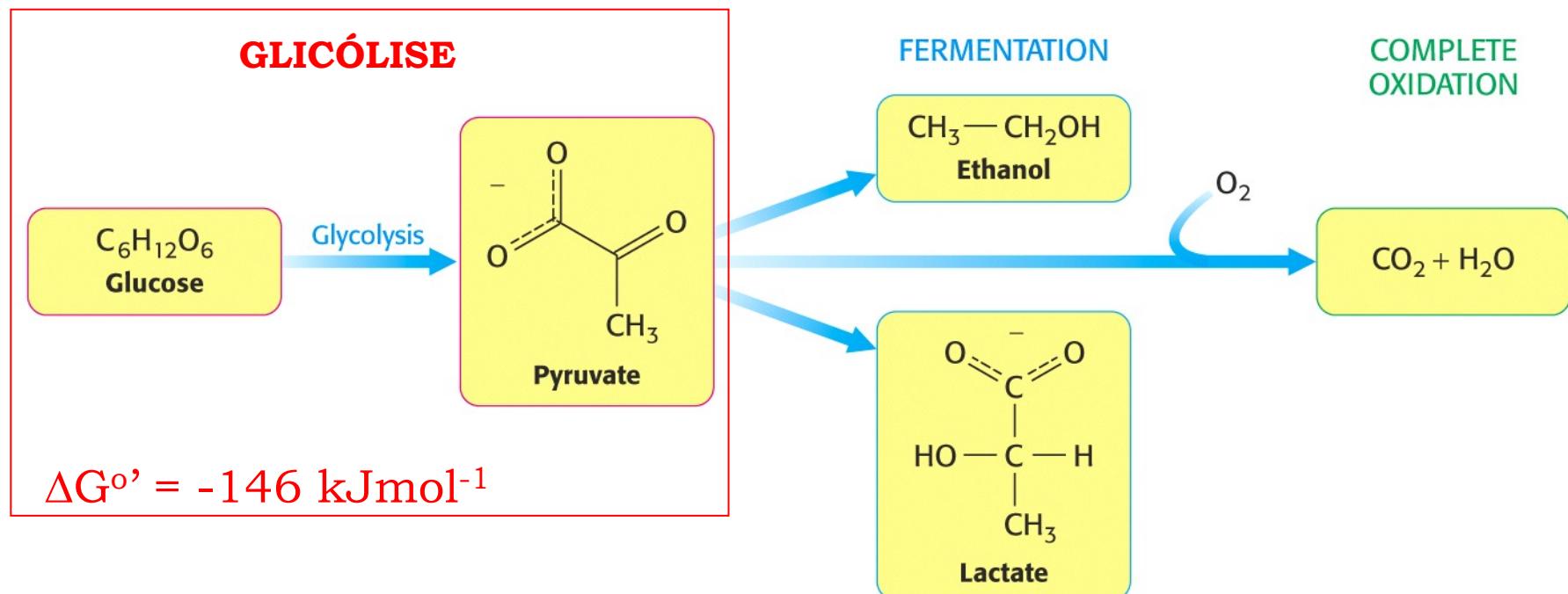
1/2 of the prize

Germany

Kiel University  
Kiel, Germany

# GLICÓLISE conversão da glucose em 2 piruvato

A **glicólise** é um caminho metabólico quase universal. O destino do piruvato varia em diferentes organismos e diferentes tecidos.



A fermentação permite obter energia na ausência de oxigénio. No entanto, o rendimento é muito menor quando comparado com a combustão completa da glucose.

$$\Delta G^\circ' = -2840 \text{ kJmol}^{-1}$$

## Objectivos da Glicólise:

Produção de energia e de intermediários para biossíntese.

## Estratégia:

### 1 – Fosforilação da glucose

carga negativa impede saída da célula

G $\rightarrow$ G6P permite manter gradiente de concentração

grupos fosforilo activados são muito importantes na conservação de energia (intermediários comuns)

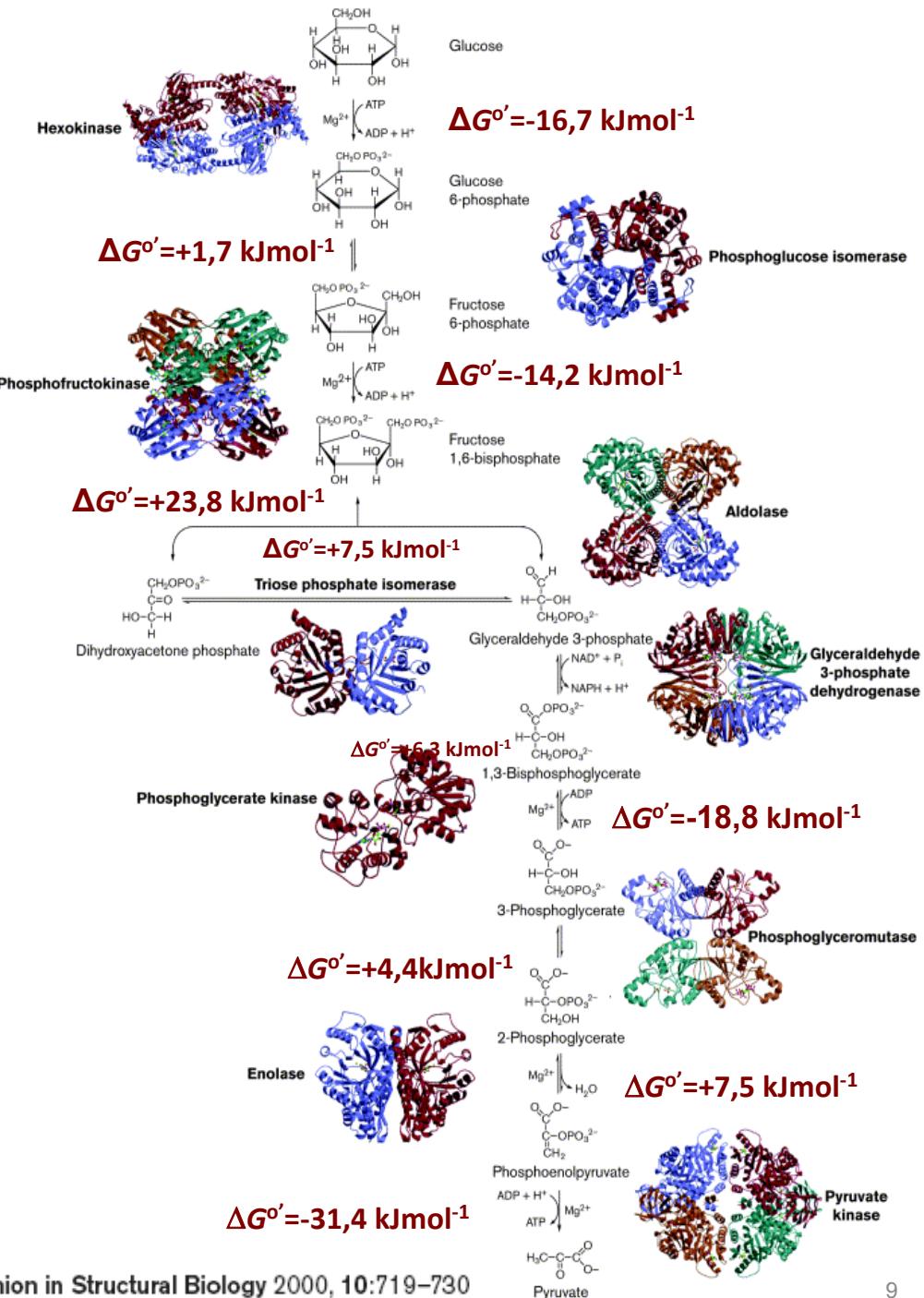
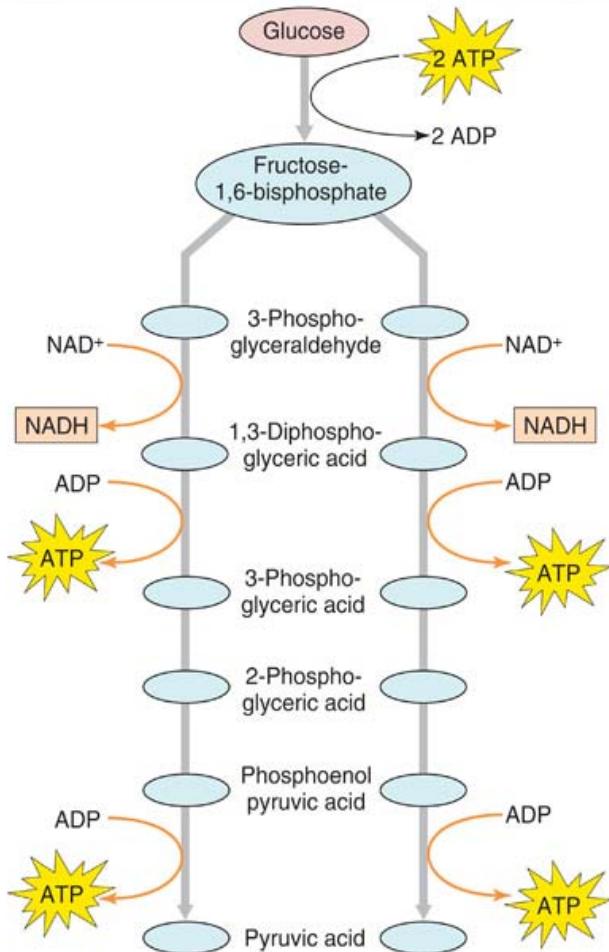
presença de grupos fosfato facilita especificidade das enzimas

### 2 – Intermediários fosforilados são convertidos em compostos com elevado potencial de transferência do grupo fosforilo.

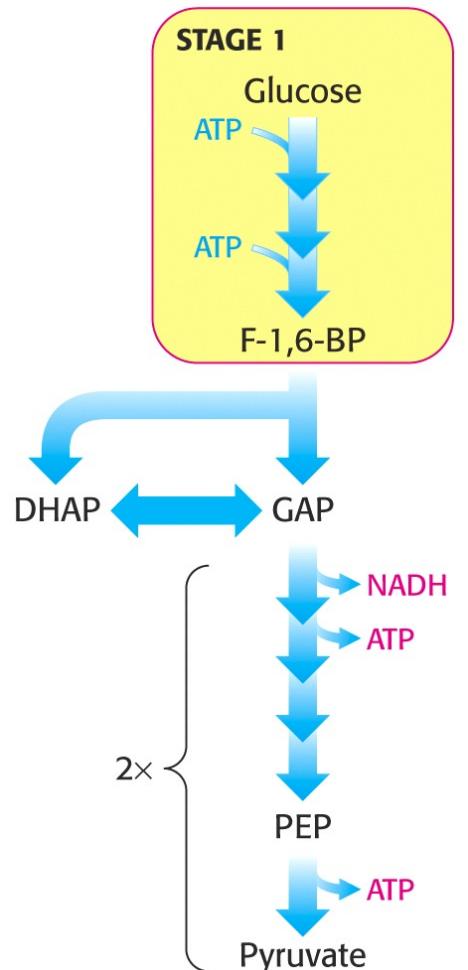
### 3 – Reacções exergónicas são acopladas à síntese de ATP por fosforilação a nível do substrato.

# A via glicolítica

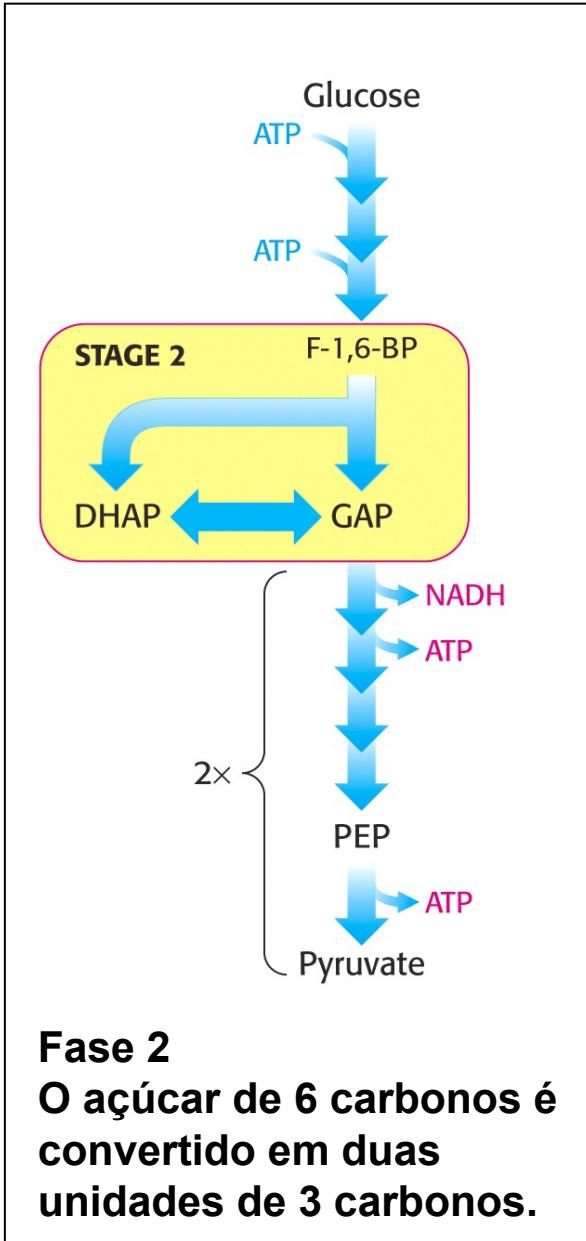
G  
L  
Y  
C  
O  
L  
Y  
S  
I  
S



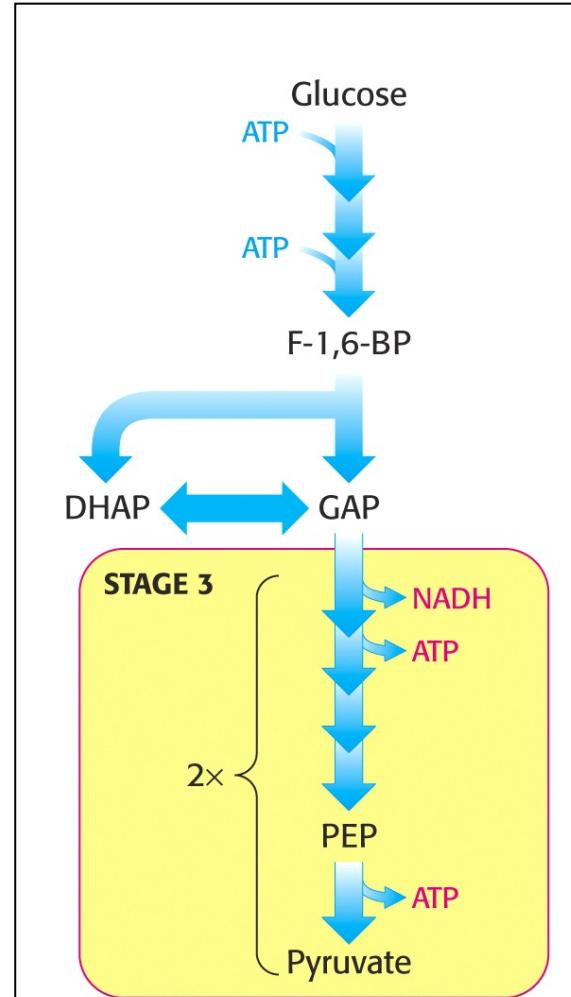
# Fases da glicólise



**Fase 1**  
A glucose é capturada e destabilizada.  
(Há gasto de 2 ATP)



**Fase 2**  
O açúcar de 6 carbonos é convertido em duas unidades de 3 carbonos.

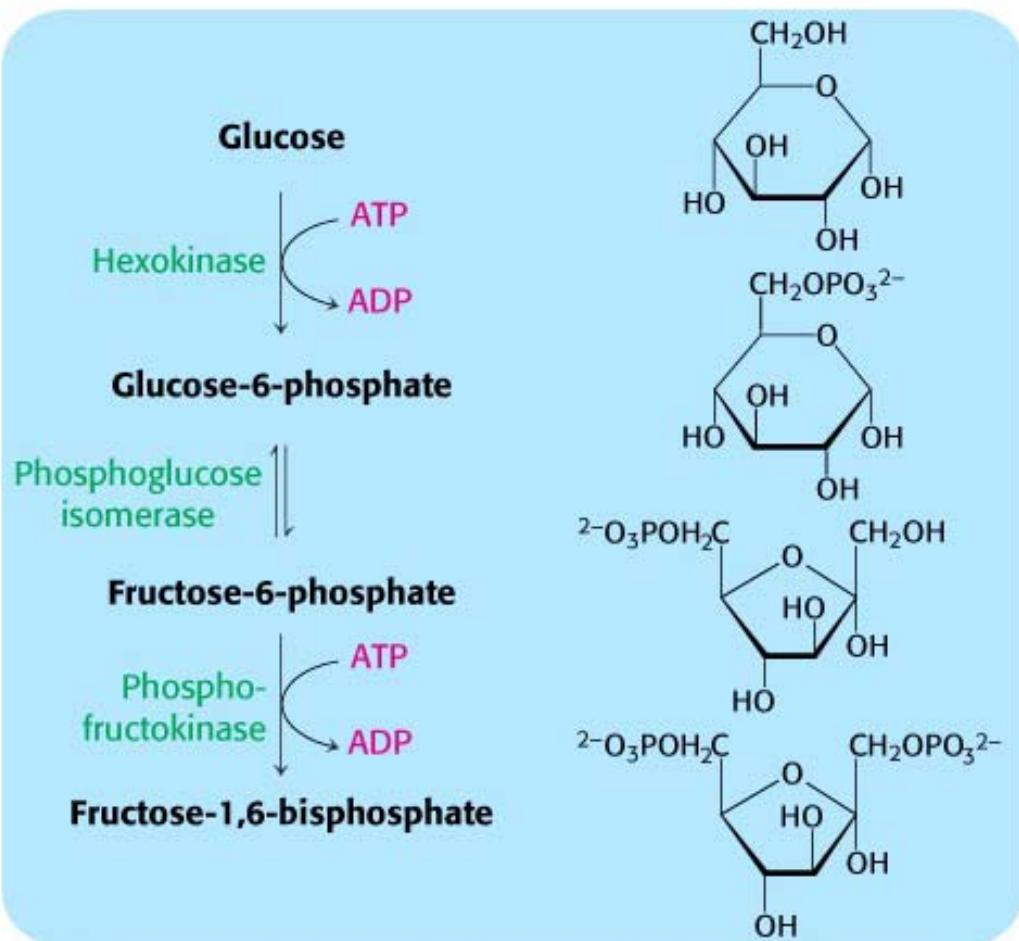
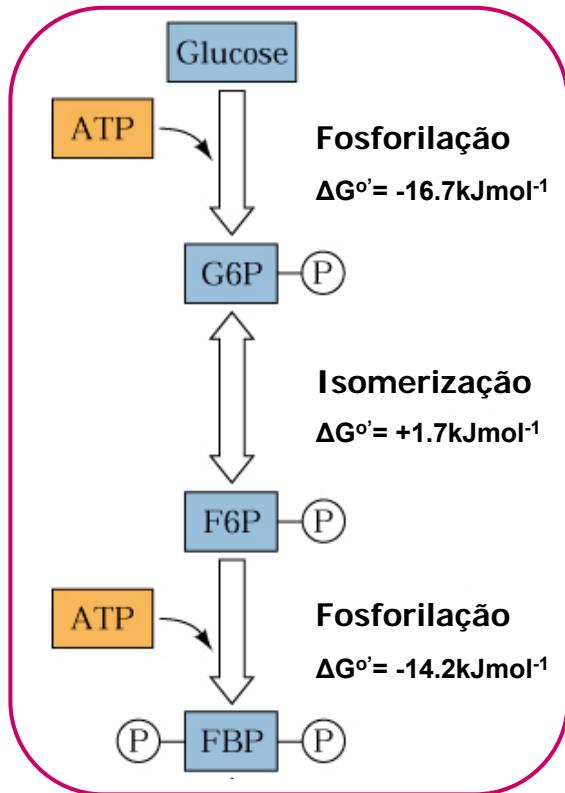


**Fase 3**  
Conversão do GAP em piruvato.  
Há produção de 4 ATP

# Fases da Glicólise – Fase 1 (*fase preparatória*)

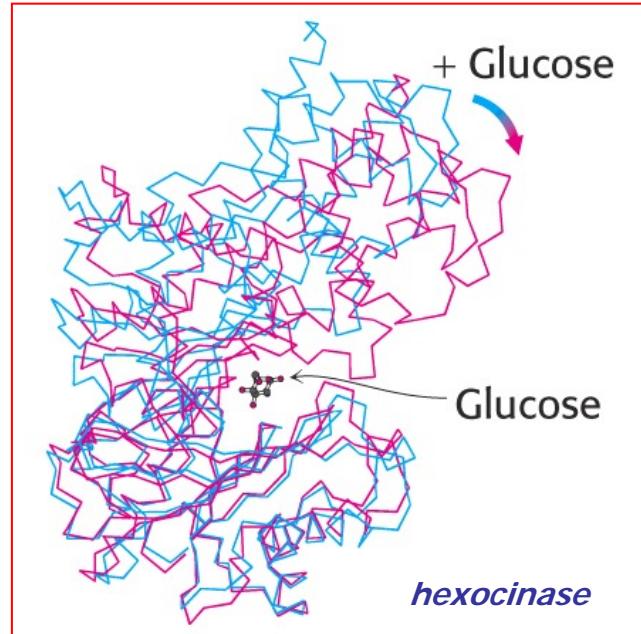
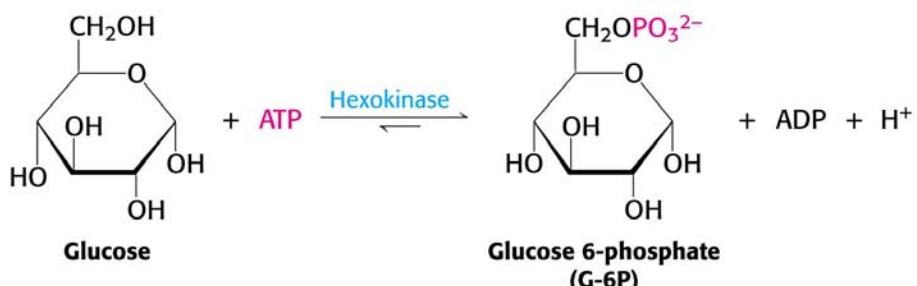
**Fase 1** – conversão da glucose em frutose-1,6-bisfosfato, por fosforilação, isomerização e uma 2<sup>a</sup> fosforilação

Na fase 1 da glicólise há **consumo de 2 moléculas de ATP**

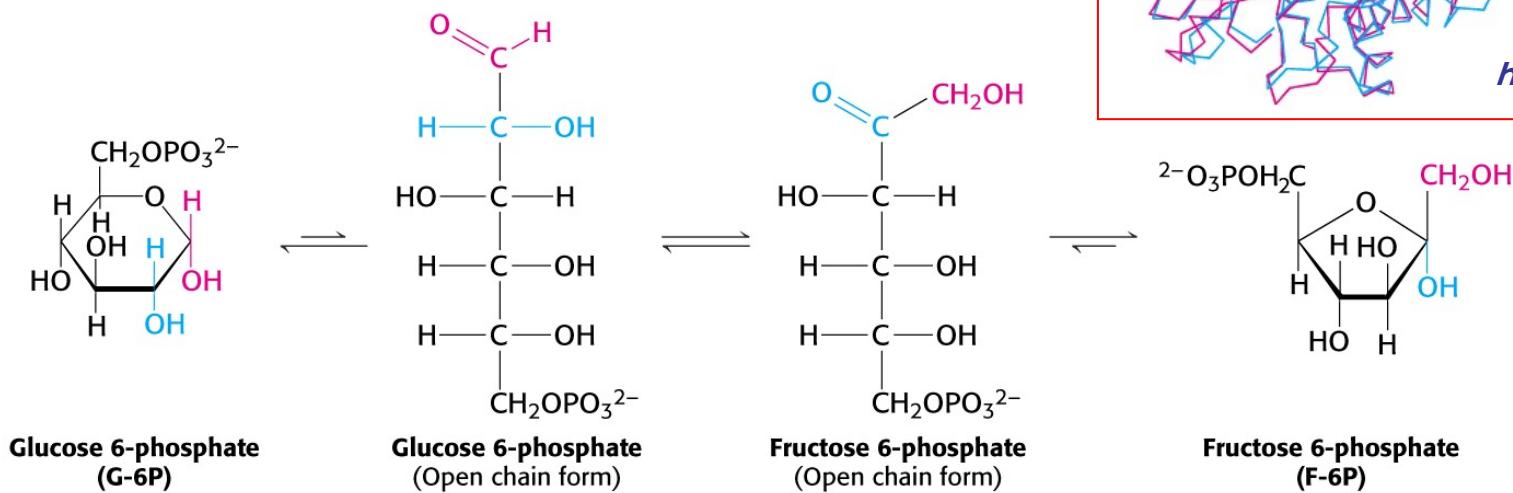


# Fase 1 da glicólise: 3 reacções

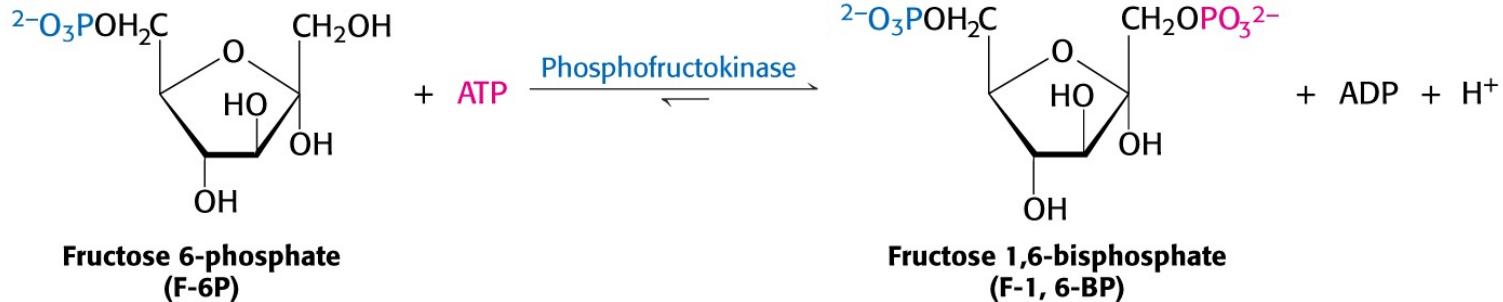
1



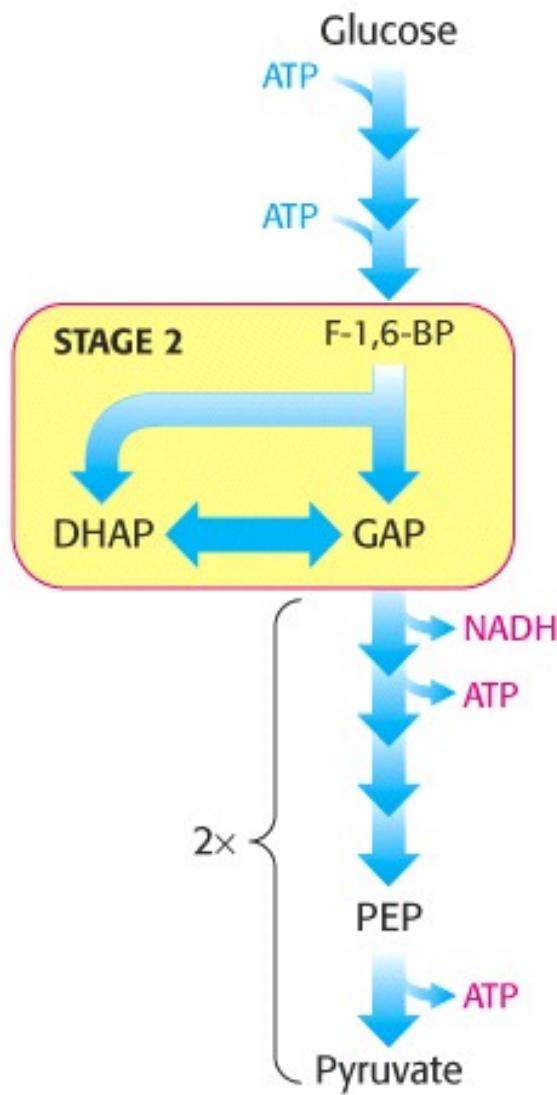
2



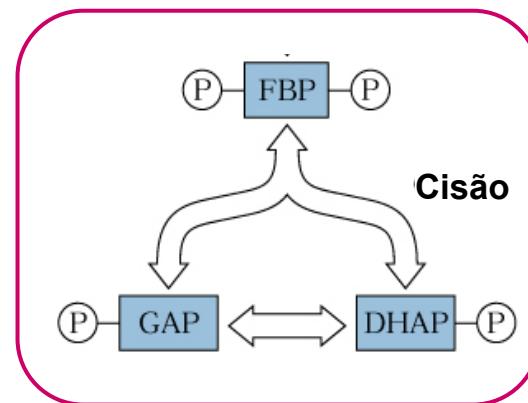
3



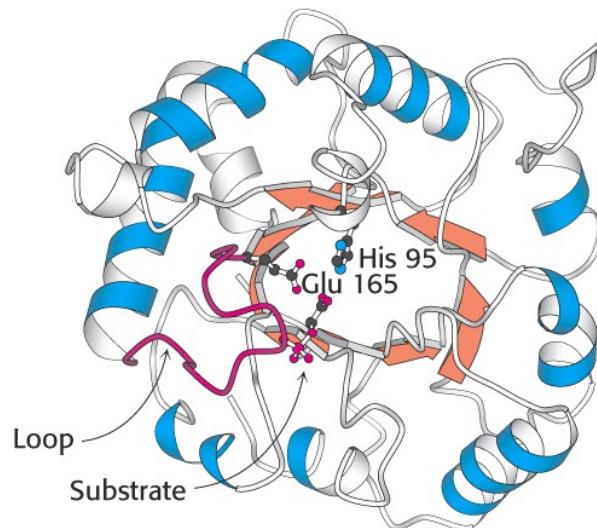
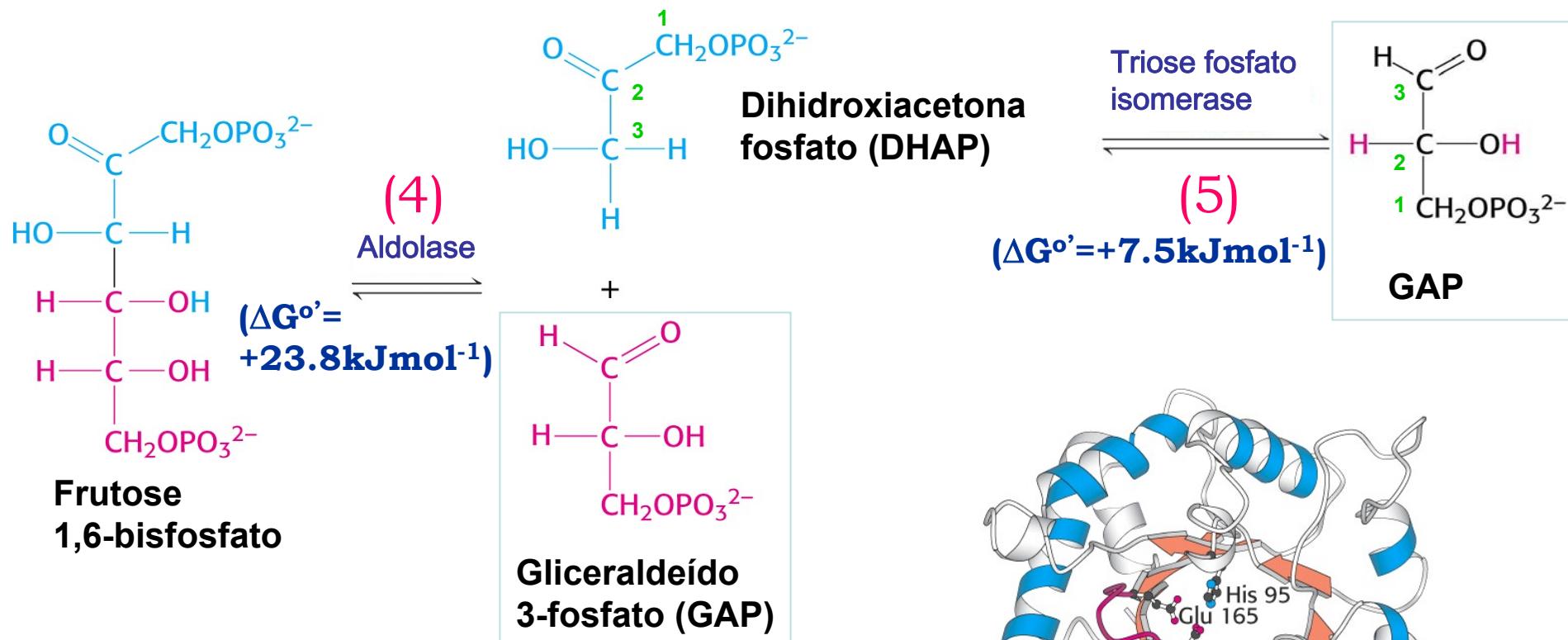
# Fases da Glicólise – Fase 2



**Fase 2** – Produção de 2 moléculas de 3 carbonos, interconvertíveis, por cisão da frutose-1,6-bisfosfato.



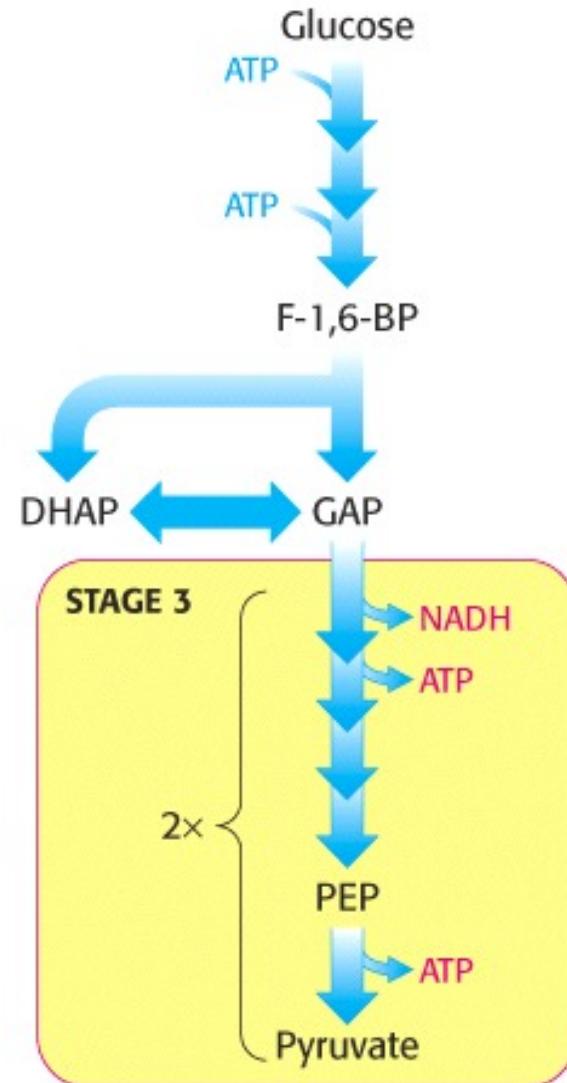
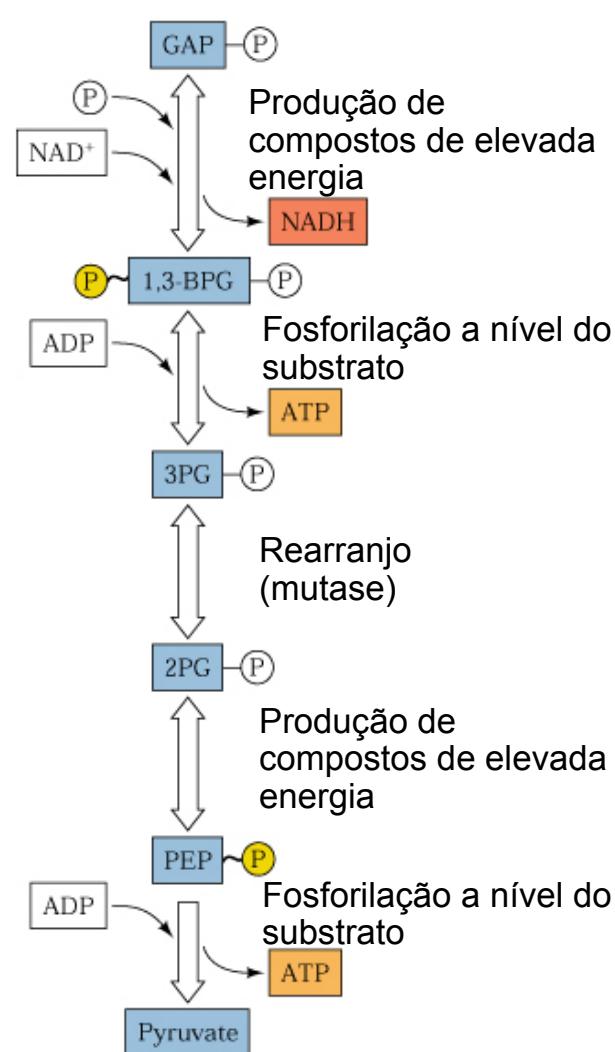
## Fase 2 da glicólise: cisão (4) e isomerização (5)



A enzima triose fosfato isomerase converte a DHAP em GAP, permitindo o aproveitamento desta unidade de 3 carbonos, que de outra forma seria perdida por não se encontrar no caminho directo da glicólise.

# Fases da Glicólise – Fase 3 (*fase energética*)

**Fase 3** – Conversão oxidativa do gliceraldeído-3-fosfato (GAP) em piruvato, acoplada à produção de 2 ATP e 1 NADH (2x).



# Fase 3 da glicólise (5 reacções)

## 6 oxidação e fosforilação $(\Delta G^\circ = +6.3 \text{ kJ mol}^{-1})$

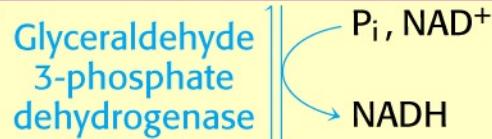
## 7 produção ATP (fosforilação a nível do substrato) $(\Delta G^\circ = -18.8 \text{ kJ mol}^{-1})$

## 8 rearranjo $(\Delta G^\circ = +4.6 \text{ kJ mol}^{-1})$

## 9 desidratação $(\Delta G^\circ = +1.7 \text{ kJ mol}^{-1})$

## 10 produção ATP (fosforilação a nível do substrato) $(\Delta G^\circ = -31.4 \text{ kJ mol}^{-1})$

### Gliceraldeído 3-fosfato



### 1,3-Bisphosphoglycerate



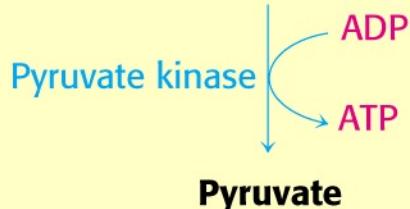
### 3-Phosphoglycerate



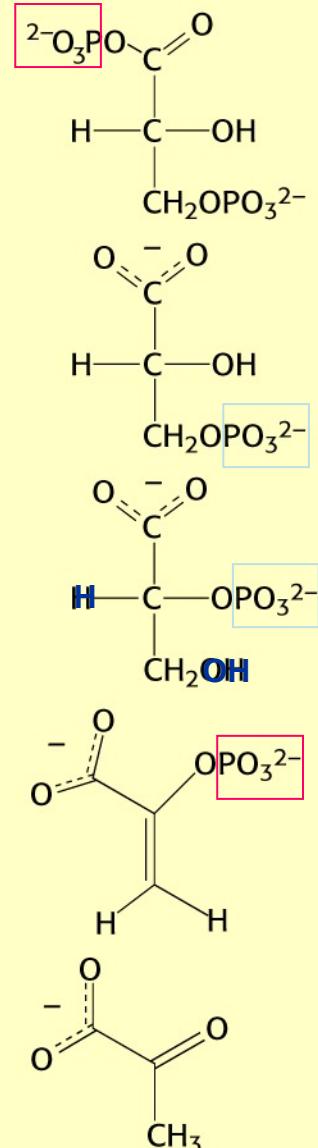
### 2-Phosphoglycerate



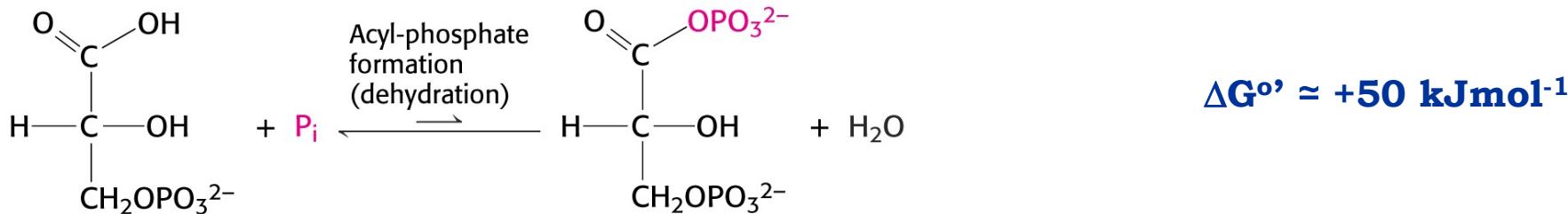
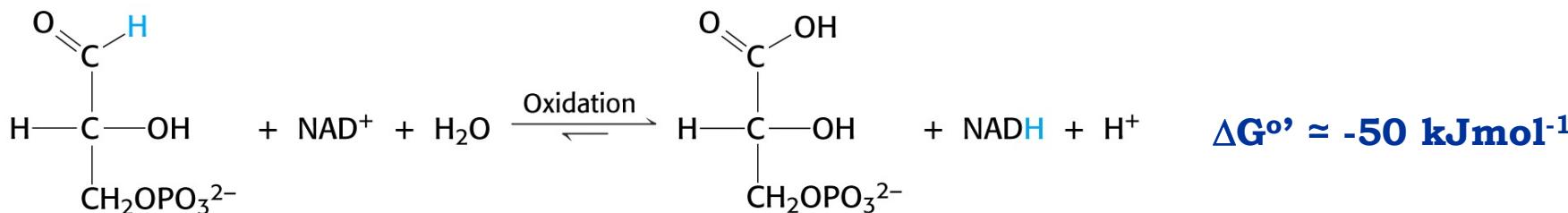
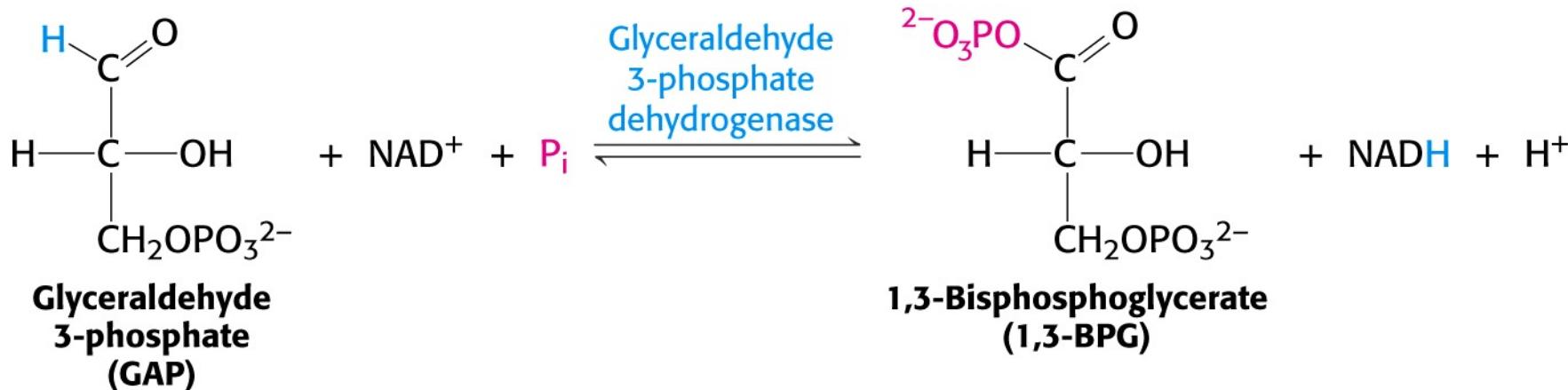
### Phosphoenolpyruvate



### Pyruvate

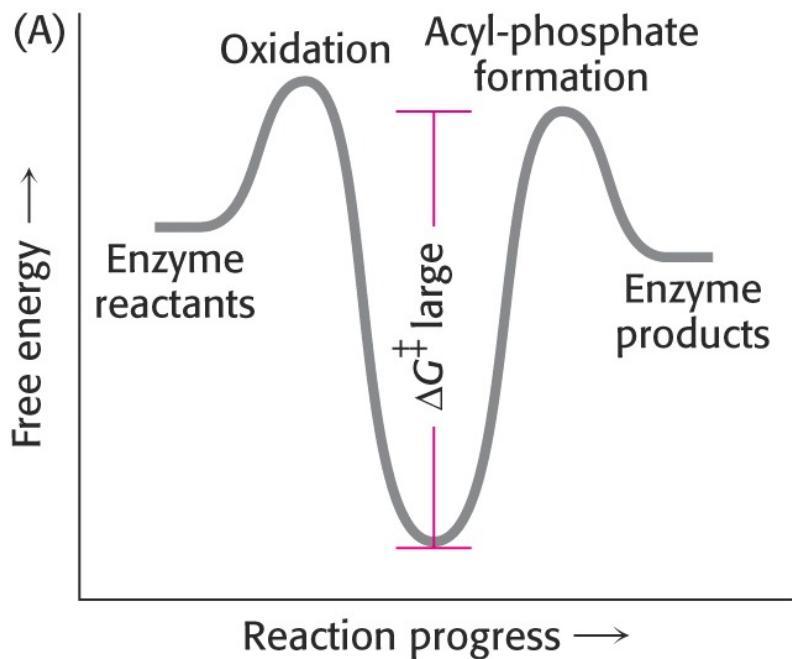


# Na conversão do GAP a 1,3-BPG a energia da oxidação do GAP é conservada na ligação do grupo fosfato.

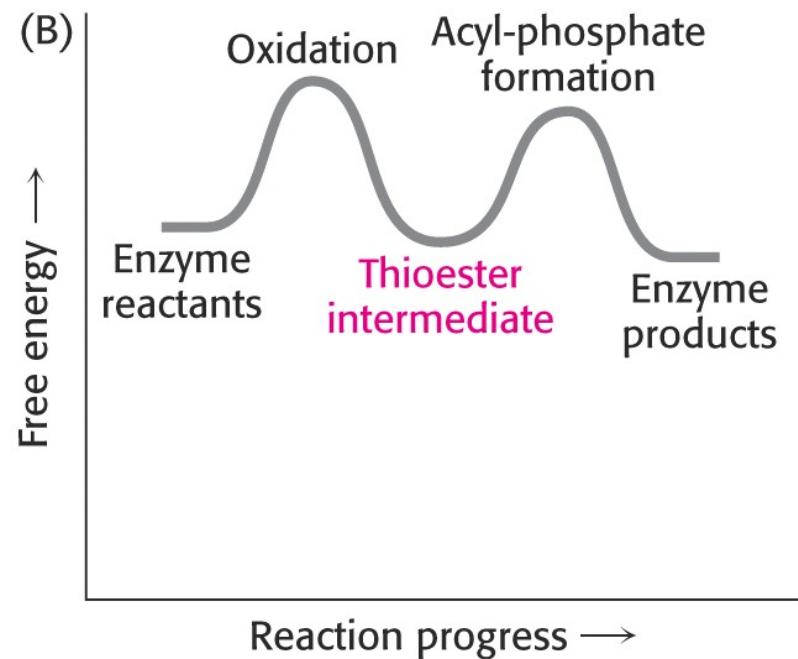


A reacção de oxidação (favorável) e a reacção de fosforilação (desfavorável) estão acopladas pelo intermediário tioéster.

O acoplamento energético é conseguido através da ligação covalente do intermediário à enzima.



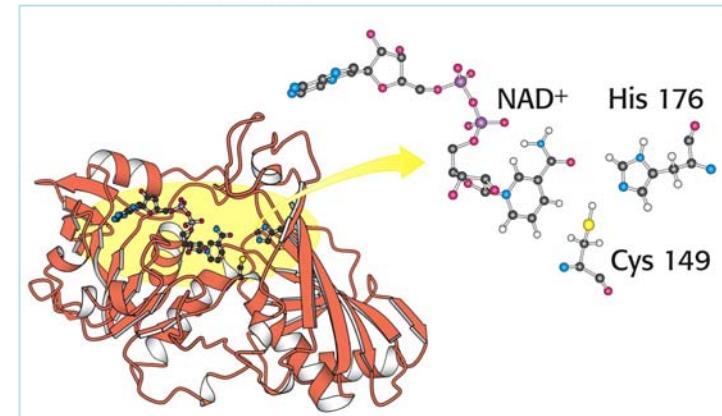
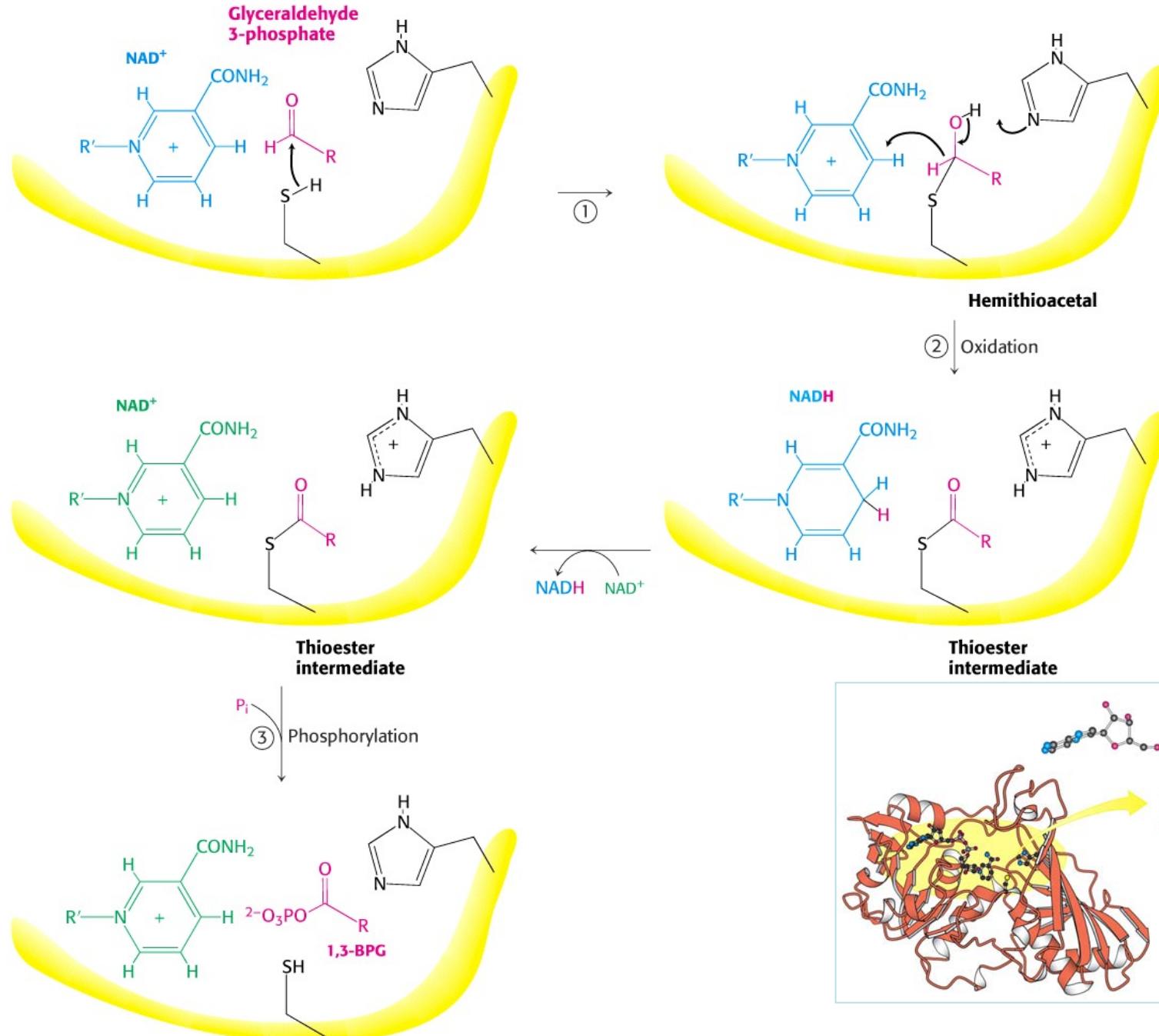
Perfil energético hipotético  
sem acoplamento

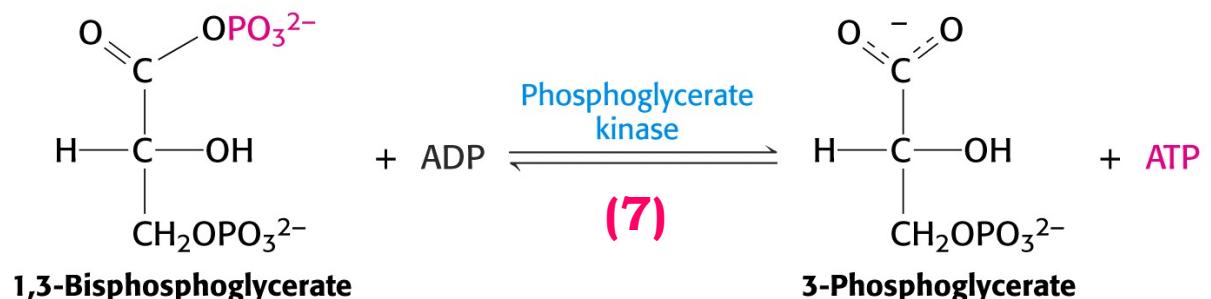


Perfil energético real,  
com acoplamento

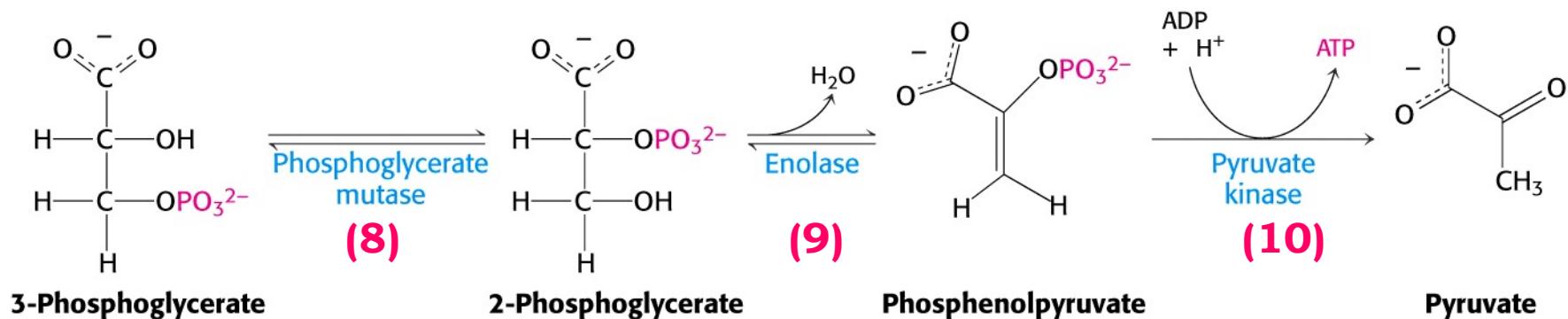
Este exemplo ilustra um princípio do metabolismo: a energia libertada pela oxidação do carbono é convertida num elevado potencial de transferência do grupo fosforilo. A enzima funciona como conversor.

# Mecanismo catalítico da gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase





**Formação de ATP por fosforilação a nível do substrato.**  
**1,3-BPG tem um elevado potencial de transferência do grupo fosforilo.**



Rearranjo que vai permitir a formação de outro composto com elevado potencial de transferência do grupo fosforilo

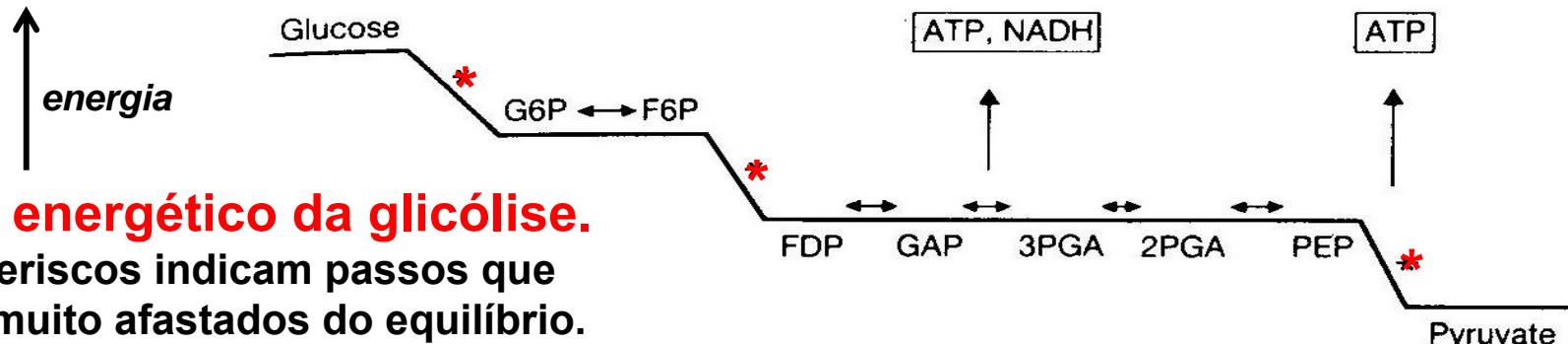
Desidratação que eleva o potencial de transferência do grupo fosforilo

Segundo passo em que há **formação de ATP** por fosforilação a nível do substrato.

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

Glycolytic reaction step	$\Delta G'^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta G$ (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 <sub>i</sub> + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H <sup>+</sup>	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 <sub>2</sub> O	7.5	0 to 3.3
⑩ Phosphoenolpyruvate + ADP $\longrightarrow$ pyruvate + ATP	-31.4	-16.7

Note:  $\Delta G^\circ$  is the standard free-energy change, as defined in Chapter 13 (p. 491).  $\Delta G$  is the free-energy change calculated from the actual concentrations of glycolytic intermediates present under physiological conditions in erythrocytes, at pH 7. The glycolytic reactions bypassed in gluconeogenesis are shown in red. Biochemical equations are not necessarily balanced for H or charge (p. 506).



## Balanço global da glicólise:

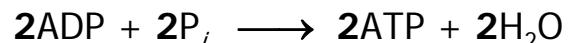


### 1. Conversão da glucose em piruvato (reacção exergónica)



$$\Delta G_1^{0'} = -146 \text{ kJ/mol}$$

### 2. Formação de ATP a partir de ADP e P<sub>i</sub> (reacção endergónica)



$$\Delta G_2^{0'} = 2(30,5) \text{ kJ/mol} = +61 \text{ kJ/mol}$$

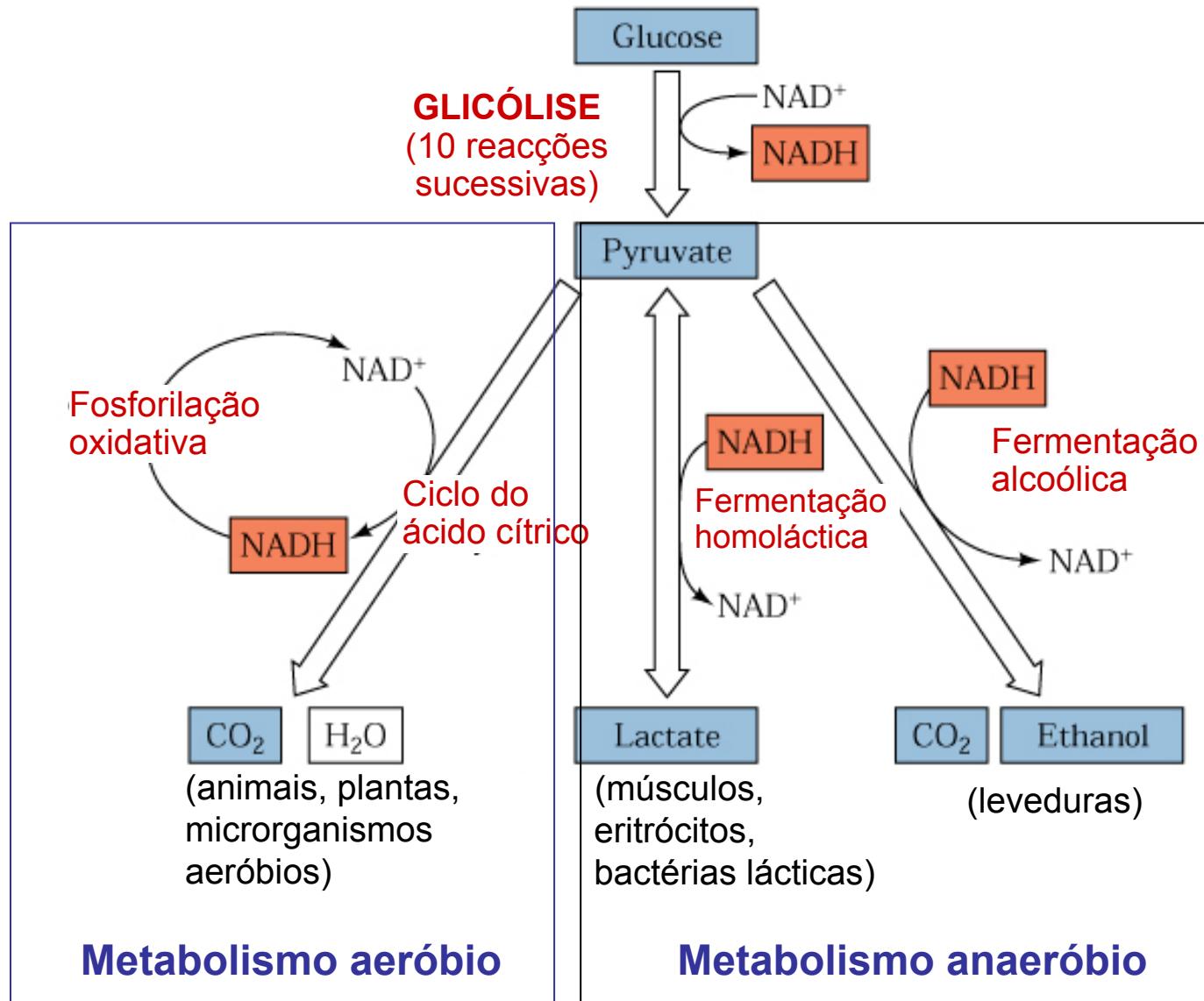
**Reacção Global:**  $\Delta G^{0'}_{\text{t}} = \Delta G_1^{0'} + \Delta G_2^{0'} = -146 + 61 = -85 \text{ kJ/mol}$

em condições celulares padrão, a glicólise é irreversível ( $\Delta G^{0'} < 0$ )

# A importância dos compostos fosforilados

- **Os 9 intermediários entre a glucose e o piruvato são fosforilados:**
  - A pH = 7 encontram-se carregados negativamente → difusão através da membrana (não é necessário gastar energia para manter estes compostos no interior da célula).
  - São essenciais na conservação da energia metabólica (compostos de elevada energia).
  - A presença de grupos fosfato aumenta a especificidade das enzimas. Os sítios activos são específicos para os complexos  $Mg^{2+}$ —nucleótidos (ATP e ADP).

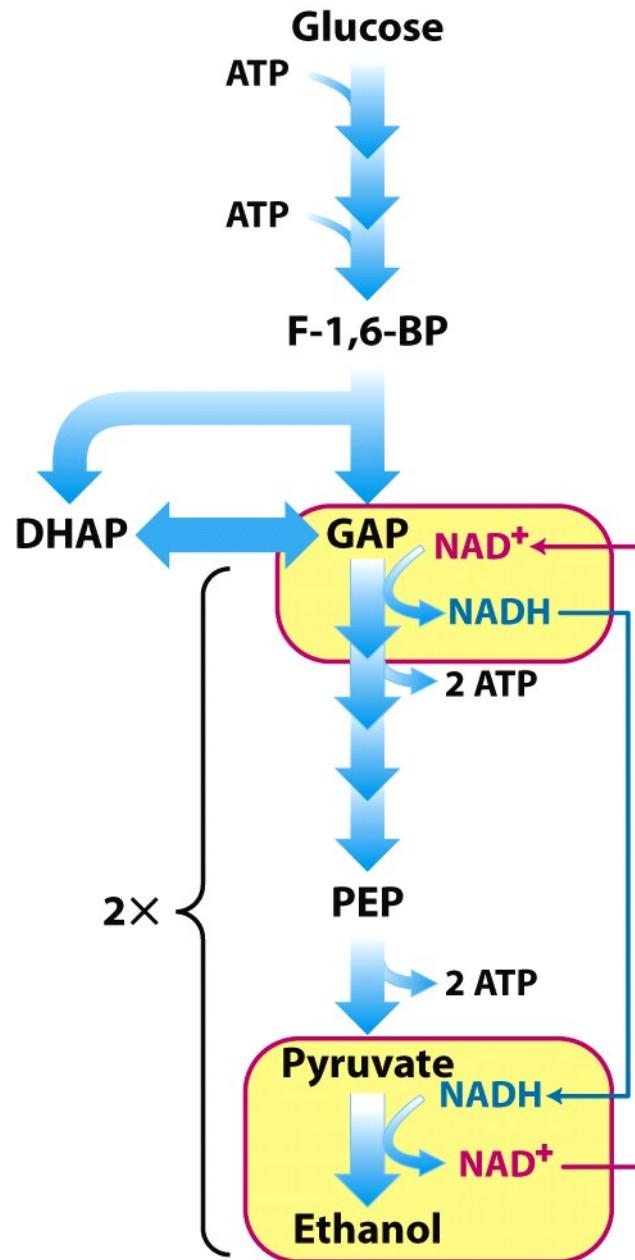
# O destino do piruvato



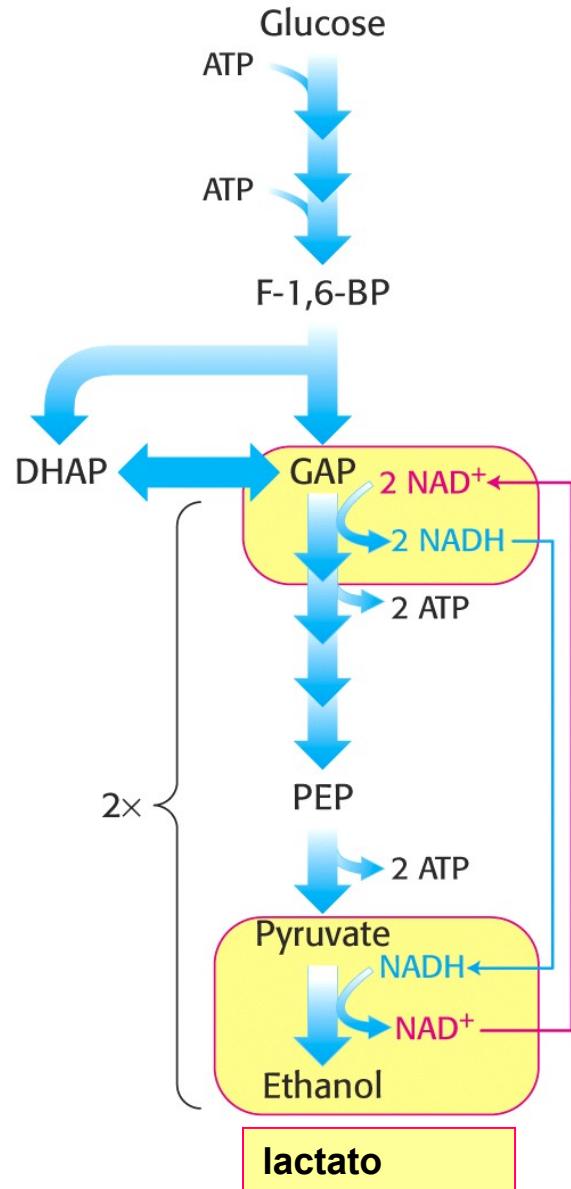
# Fermentação

Na ausência de um aceitador terminal para os electrões do NADH, este cofactor tem que ser reoxidado de outra forma.

O  $\text{NAD}^+$  é necessário para a glicólise continuar.

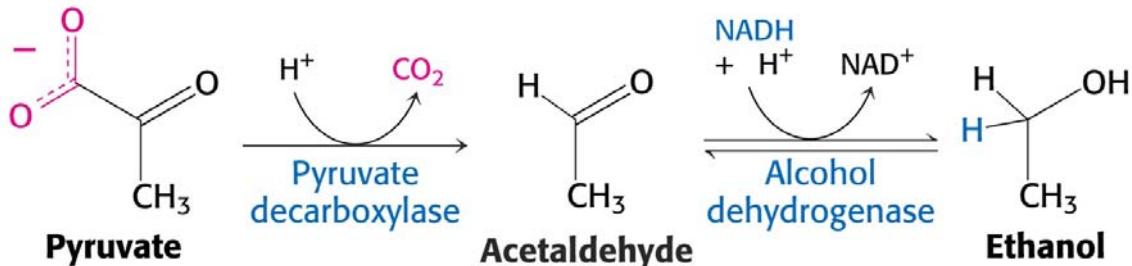


# Balanço redox na fermentação

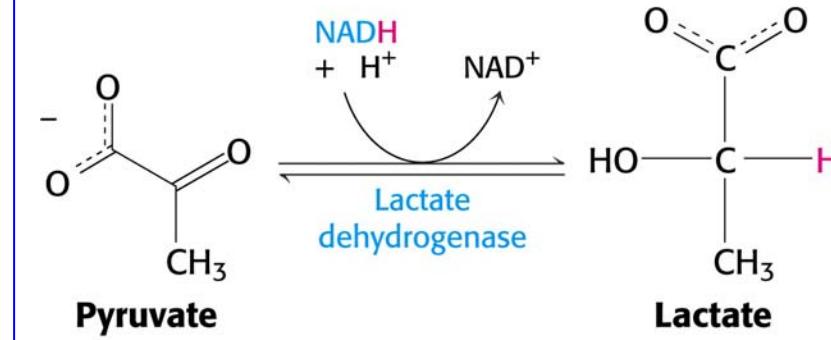


Na ausência de oxigénio o **NAD<sup>+</sup>** é regenerado pela redução do piruvato a lactato ou a etanol.

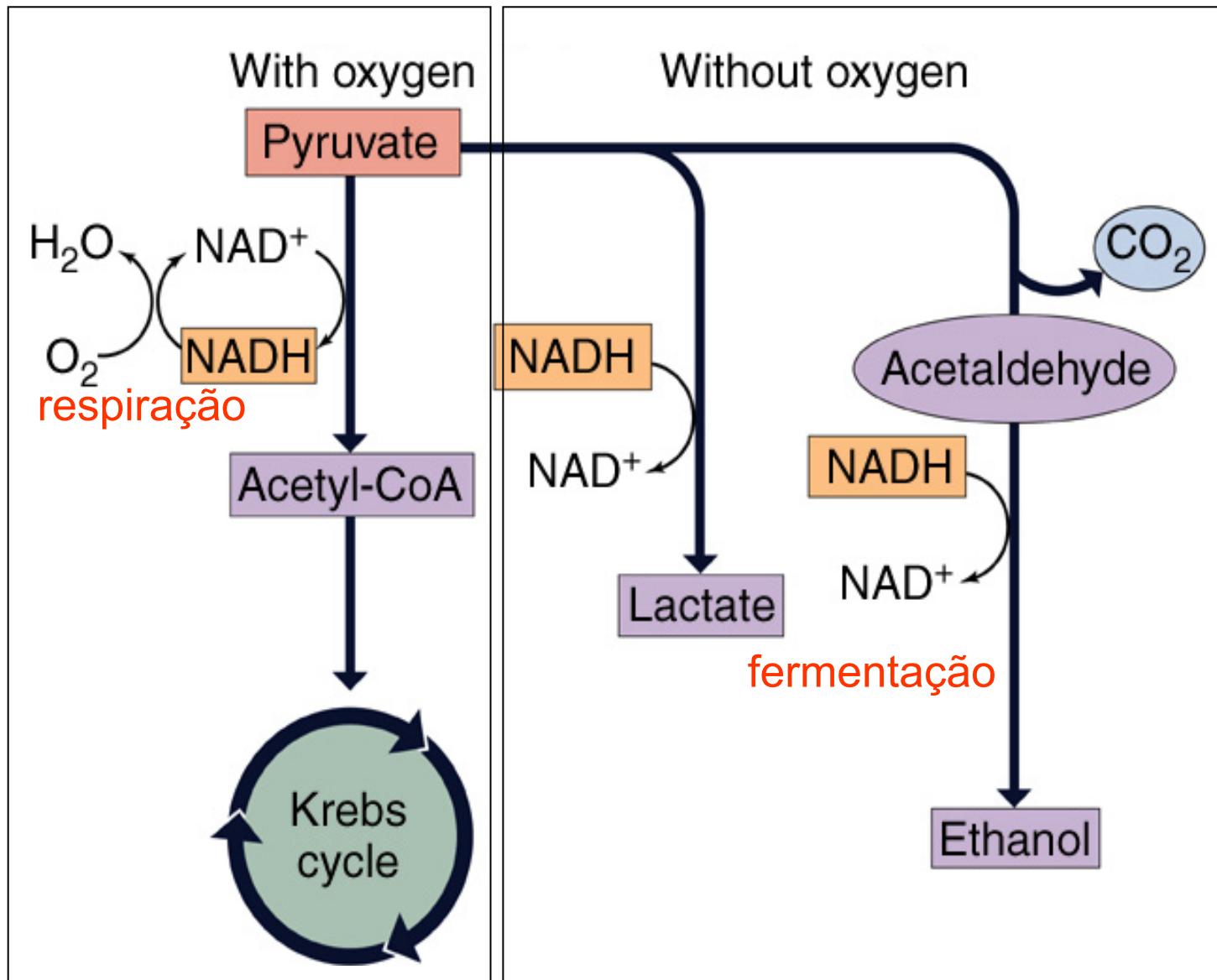
## Fermentação alcoólica



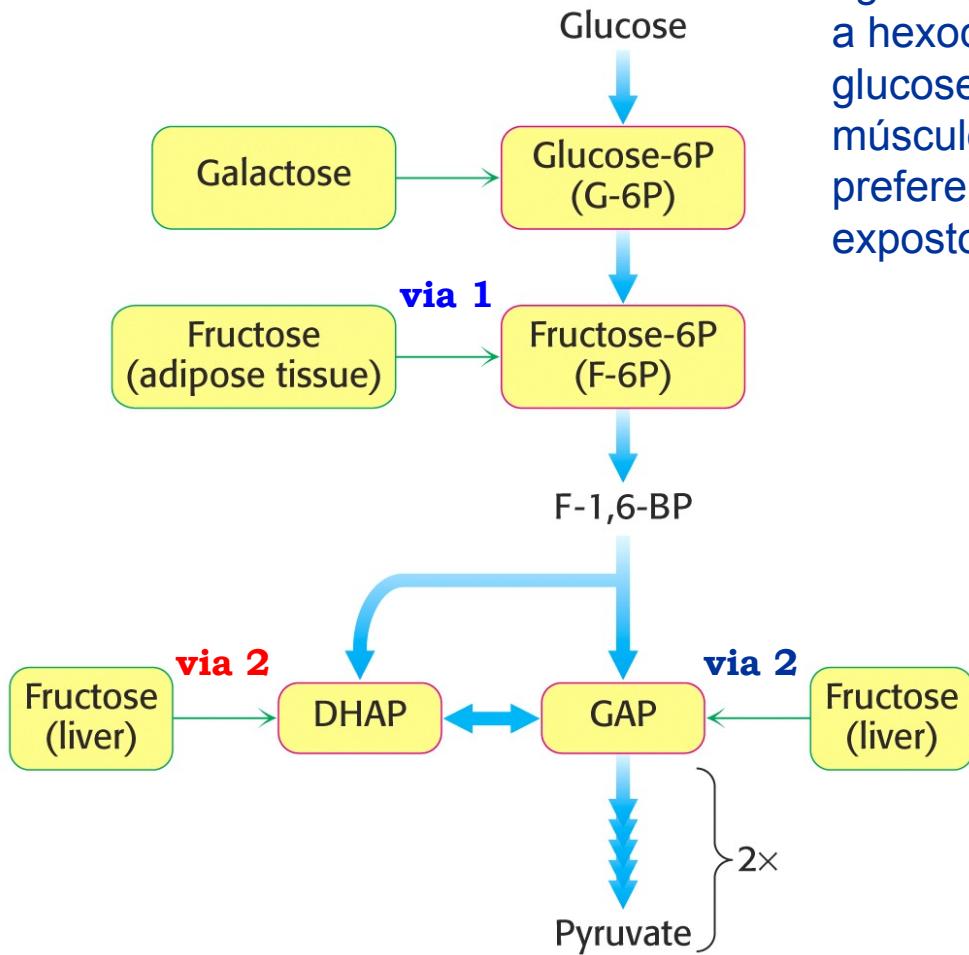
## Fermentação láctica



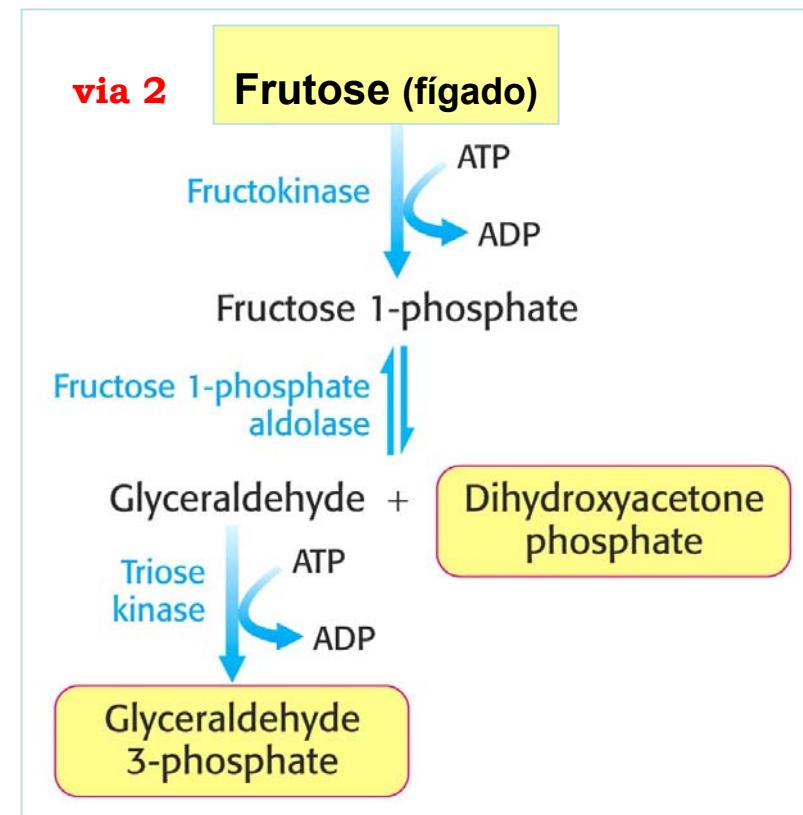
# Vias de regeneração do NAD<sup>+</sup>: sumário



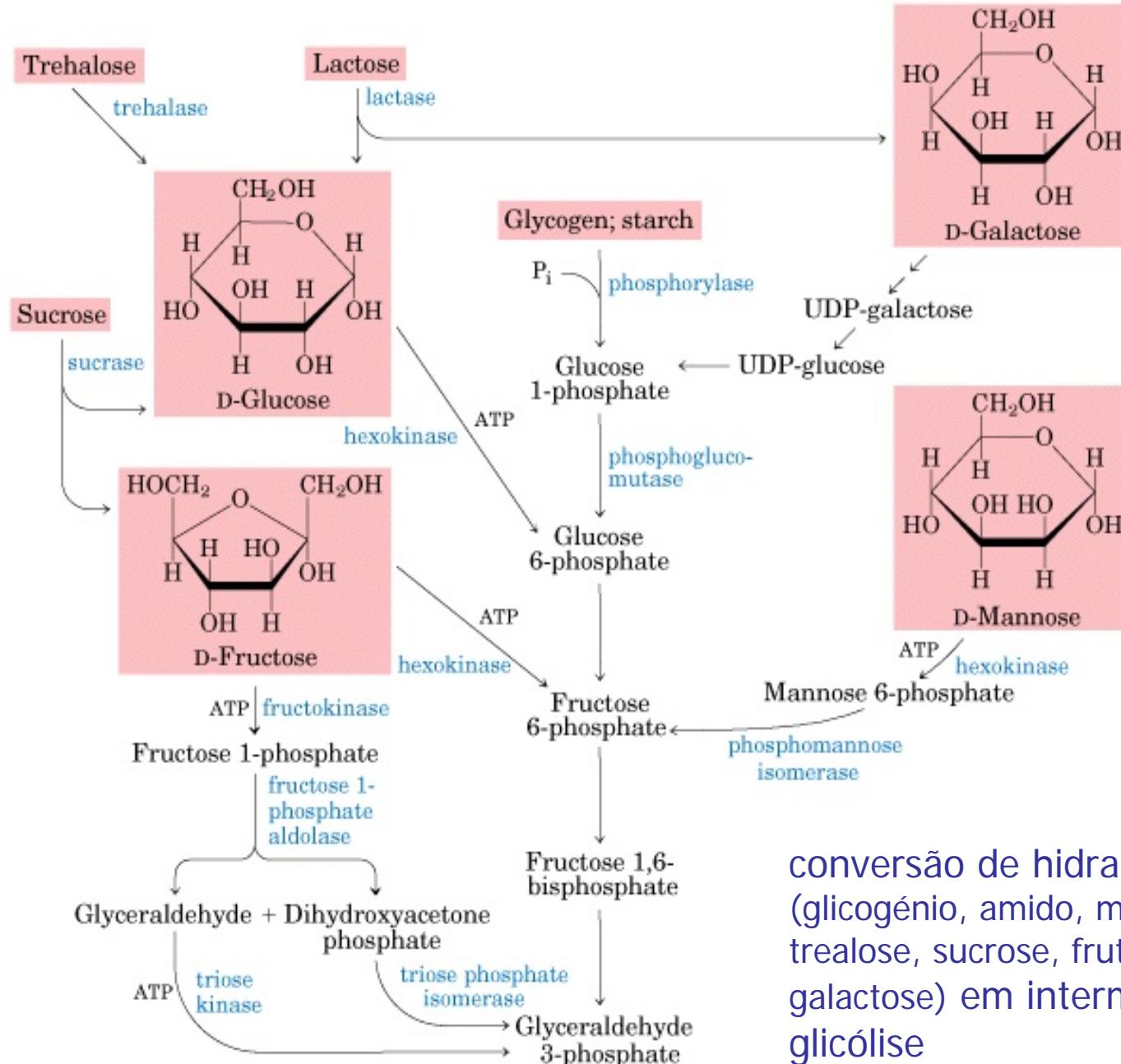
# Entrada de frutose e galactose na glicólise



A maior parte da frutose é metabolizada pelo fígado (**via 2**). Pouca frutose segue a via 1 porque a hexocinase tem 20x mais afinidade para a glucose do que para a frutose. No fígado e músculos a glucose é fosforilada preferencialmente, deixando o tecido adiposo mais exposto a frutose do que a glucose.

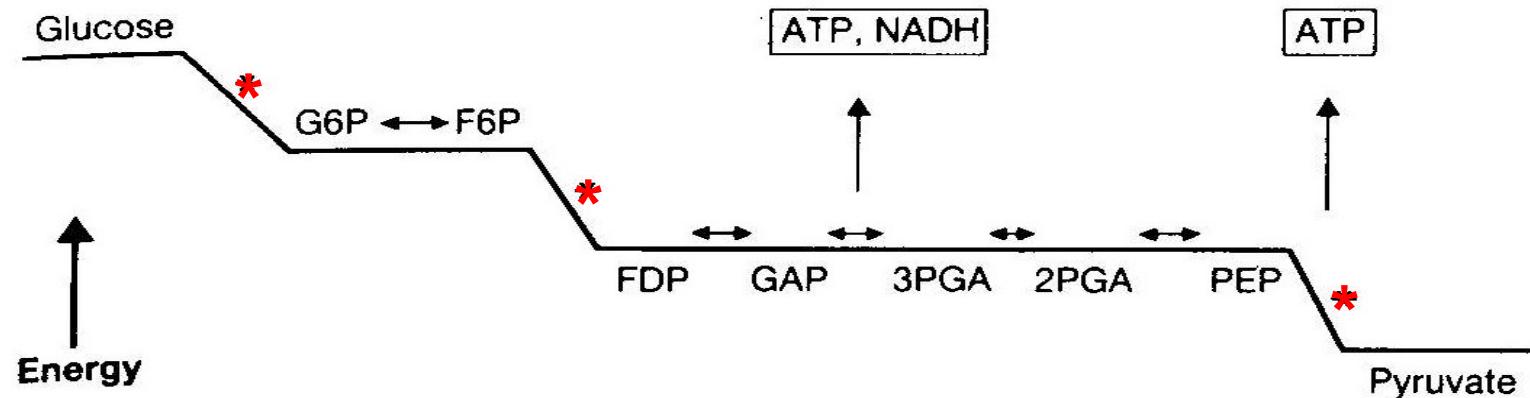


# Outros substratos da glicólise



conversão de hidratos de carbono (glicogénio, amido, maltose, lactose, trealose, sucrose, frutose, manose e galactose) em intermediários da glicólise

# Regulação da Glicólise



*Perfil energético da glicólise.*

*Os asteriscos indicam passos que estão muito afastados do equilíbrio.*

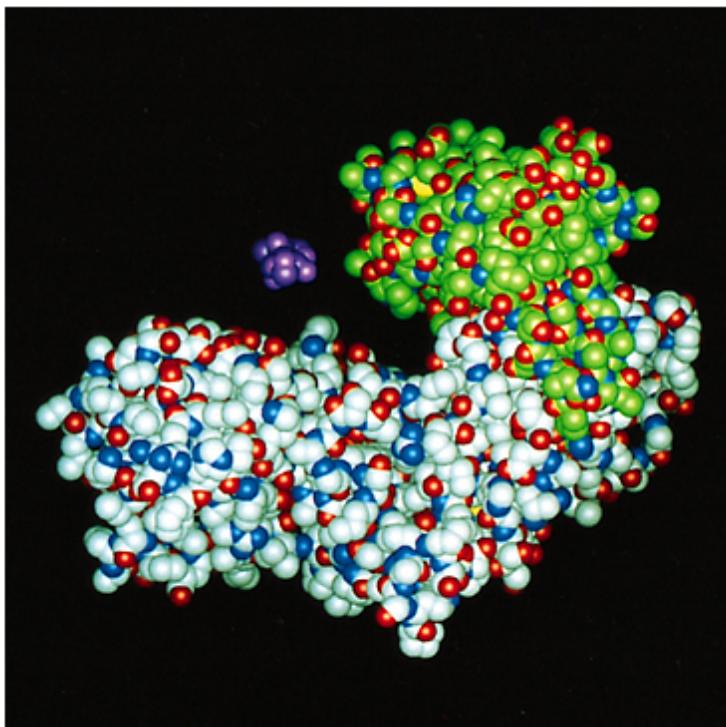
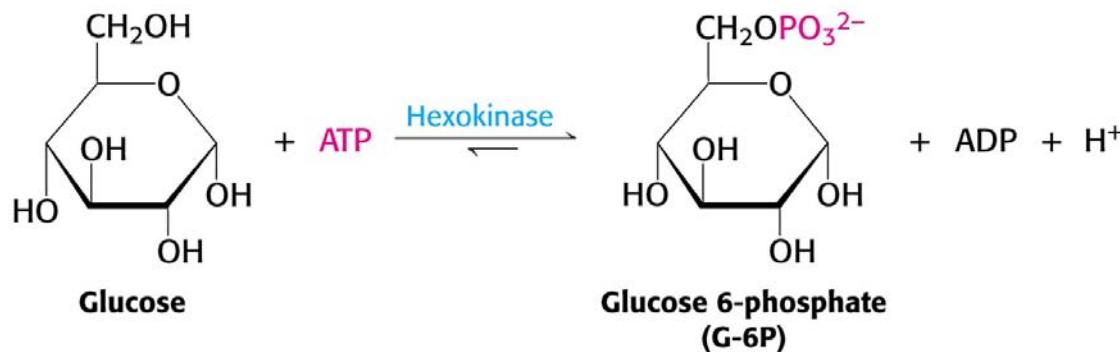
Nos passos com  $\Delta G \approx 0$  existem enzimas com actividade elevada e a regulação faz-se pela concentração relativa de substratos e produtos.

Nos passos com  $\Delta G < 0$  existem enzimas regulatórias. O verdadeiro controlo dos caminhos metabólicos é feito nestes passos, pela regulação alostérica da actividade das enzimas (ACTIVAÇÃO/INIBIÇÃO).

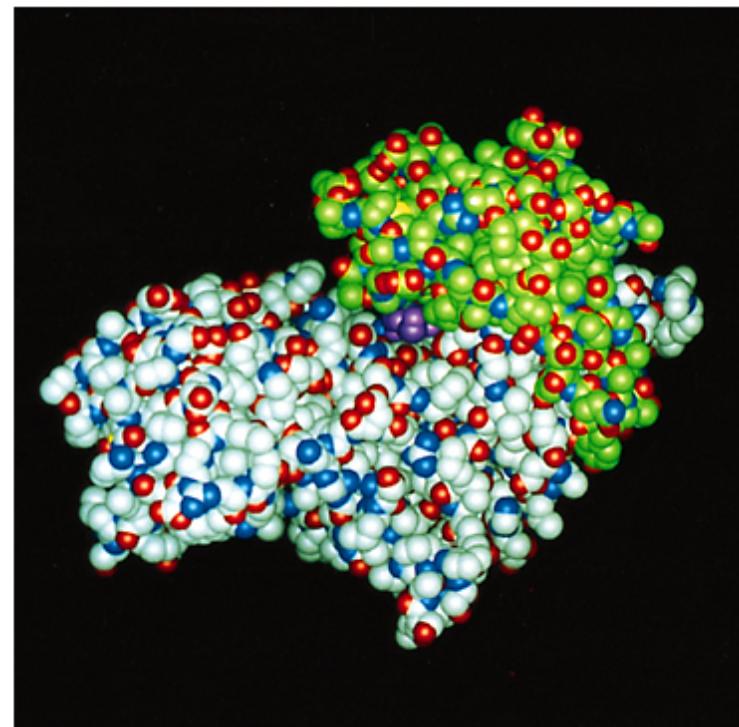
Os organismos estão em estado estacionário (NUNCA em equilíbrio!!). Quando o estado estacionário é perturbado, o sistema responde. A resposta depende dos mecanismos de regulação (controlo). Caminhos metabólicos opostos têm reacções diferentes nos passos irreversíveis, quer por razões energéticas, quer para permitir a sua regulação independente.

# Regulação da glicólise

**Hexocinase:** catalisa o primeiro passo irreversível da glicólise.



Glucose e ATP  
Hexocinase  
Inibição pelo  
produto: G6P



# Hexocinase

**inibida pelo produto (glucose 6-fosfato)**

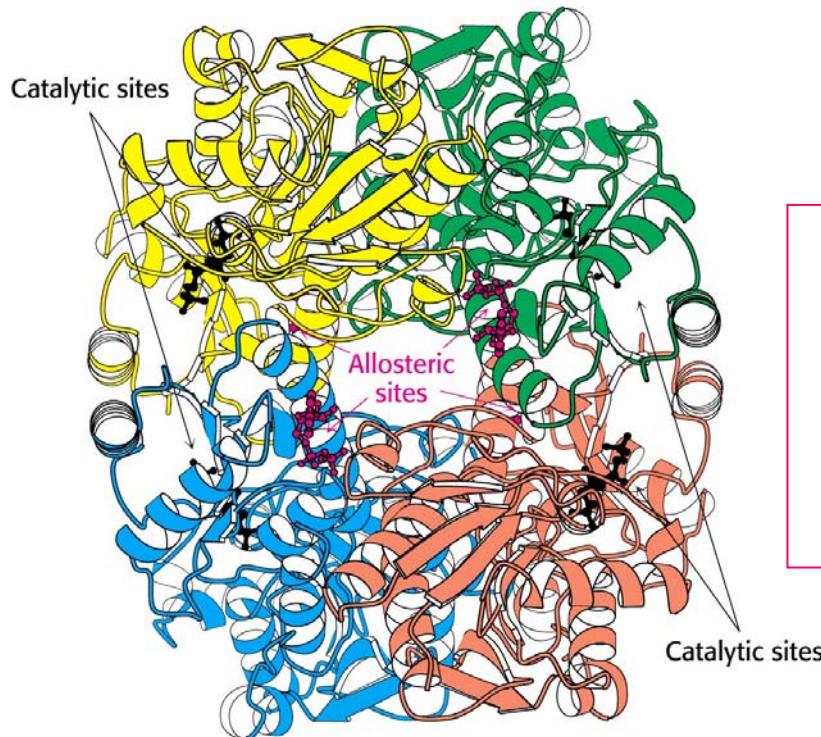
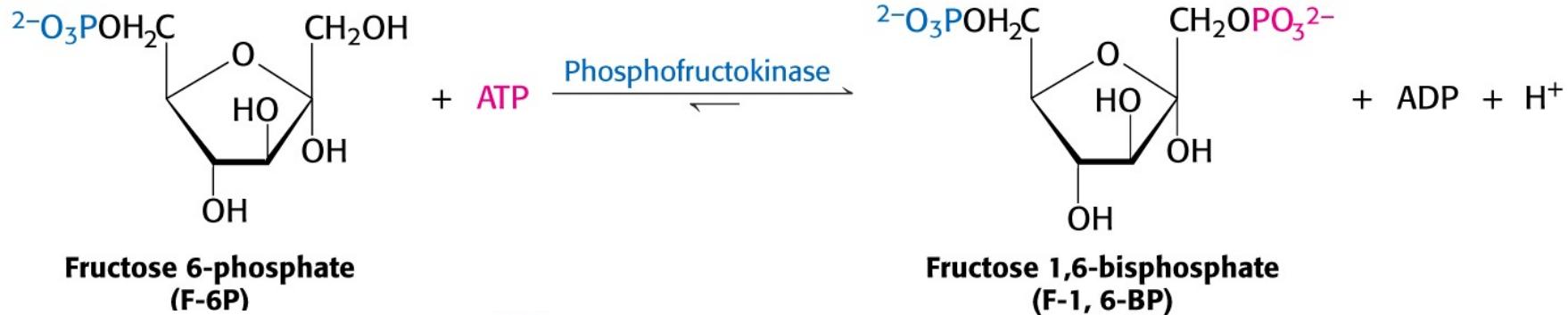
Níveis elevados de G6P indicam que a célula não necessita de glucose para energia, armazenamento (glicogénio) ou precursores de biossíntese. Nestas condições a glucose é deixada no sangue.

No fígado existe **glucocinase**, isoenzima que não é inibida pela G6P. A afinidade da glucocinase para a glucose é 50 vezes inferior, garantindo que só é produzida G6P para síntese de glicogénio ou ác. gordos quando a glucose é abundante.

Esta enzima responde ao nível de glucose elevado no sangue após as refeições ajudando a restabelecer o nível normal.

# Regulação da glicólise

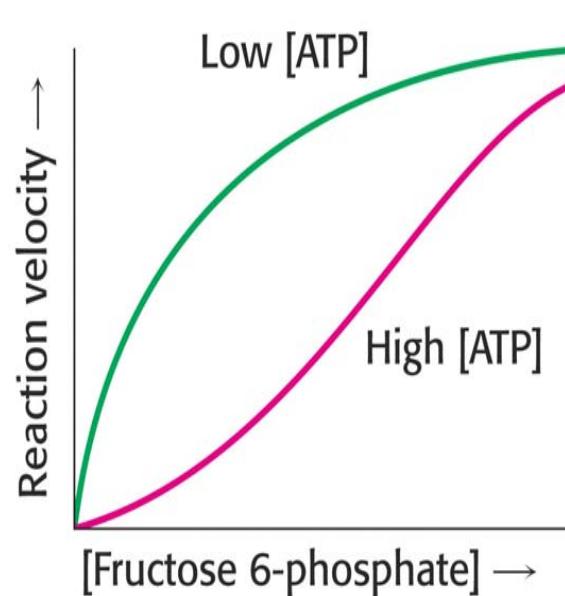
**Fosfofrutocinase:** ponto de regulação mais importante  
(Catalisa a primeira reacção irreversível exclusiva da glicólise)



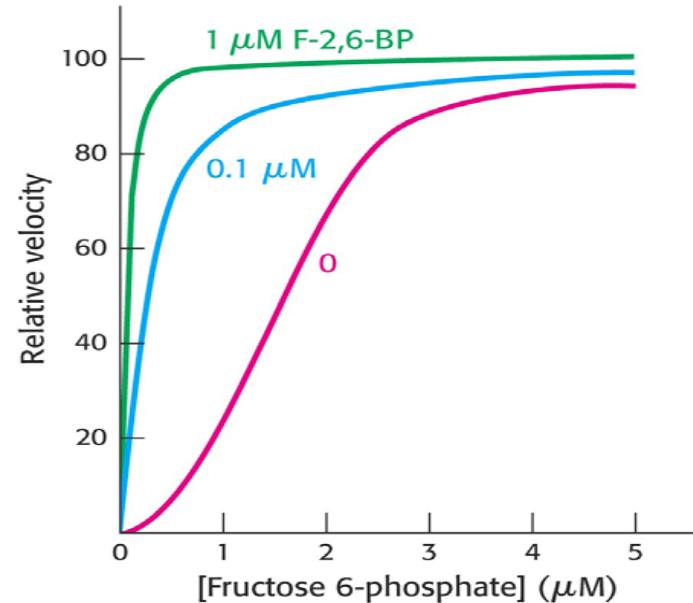
**FOSFOFRUTOCINASE**  
enzima allostérica  
inibida por: ATP, H<sup>+</sup>, citrato  
activada por: AMP, frutose 2,6-bisfosfato

# Regulação da glicólise

**Fosfofrutocinase:** ponto de regulação mais importante  
(Catalisa a primeira reacção irreversível exclusiva da glicólise)

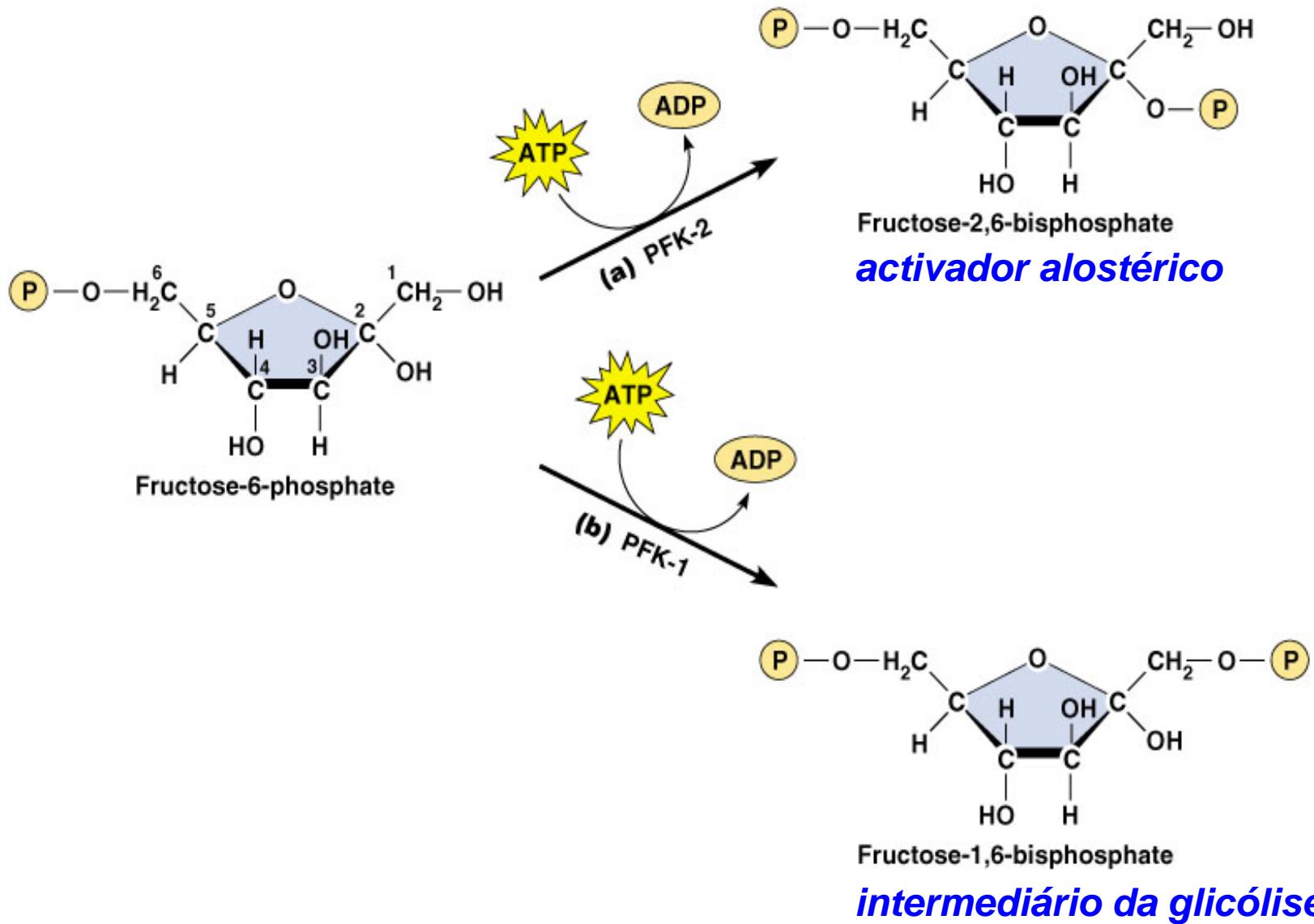


**enzima alostérica**  
inibida por: ATP, H<sup>+</sup>, citrato  
activada por: AMP e  
frutose 2,6-bisfosfato



A actividade da enzima aumenta quando a razão  $[AMP]/[ATP]$  é elevada sinalizando a necessidade de energia. A inibição pelo  $H^+$  impede a descida brusca do pH no sangue (devido à excessiva produção de lactato) e a inibição pelo citrato (intermediário do ciclo de Krebs) indica que há blocos precursores suficientes para a biossíntese. A frutose 2,6-bisfosfato funciona como "sensor" do nível de glucose no sangue. Este composto é um activador alostérico que desloca o equilíbrio  $T \rightleftharpoons R$  no sentido da forma R, aumentando a afinidade para o substrato (frutose-6P).

# PFK-1 vs PFK-2

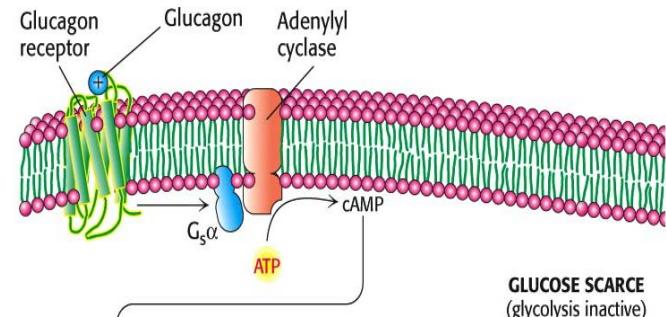


# A síntese e degradação da frutose-2,6-bisfosfato tem controle hormonal

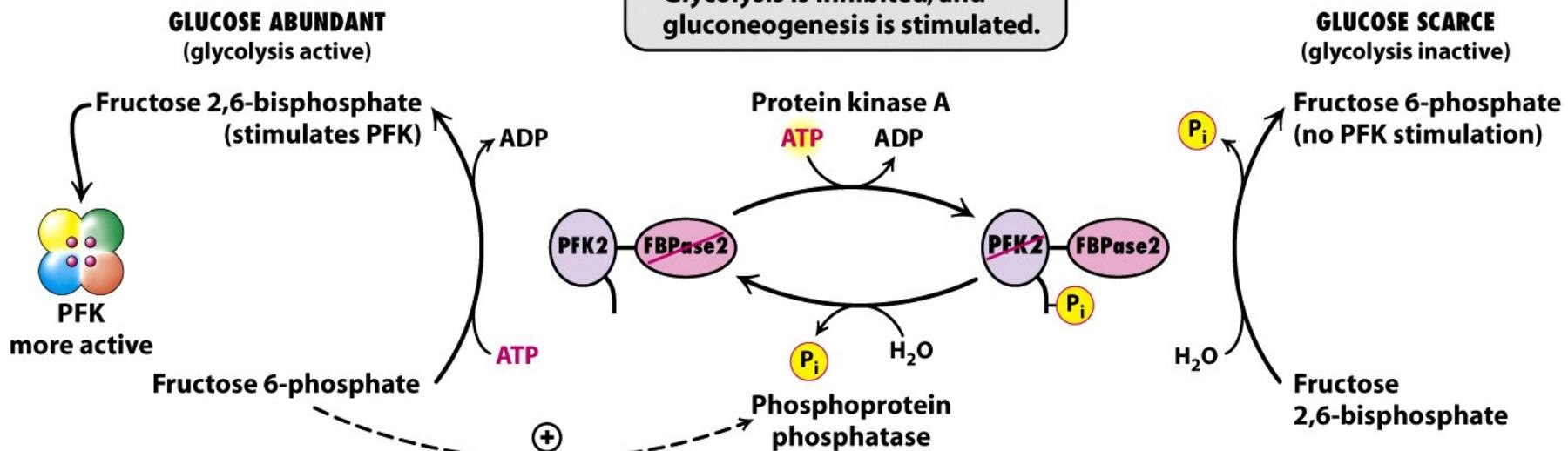
A F-2,6-BP é um modulador importante

(+) fosfofrutocinase (glicólise)

(-) frutose-2,6-bisfosfatase (gluconeogénesis)



Glucagon stimulates PKA when blood glucose is scarce. FBPase 2 is activated. Glycolysis is inhibited, and gluconeogenesis is stimulated.



High levels of fructose 6-phosphate stimulate phosphoprotein phosphatase. PFK2 is activated. Glycolysis is stimulated, and gluconeogenesis is inhibited.

# Regulação da glicólise

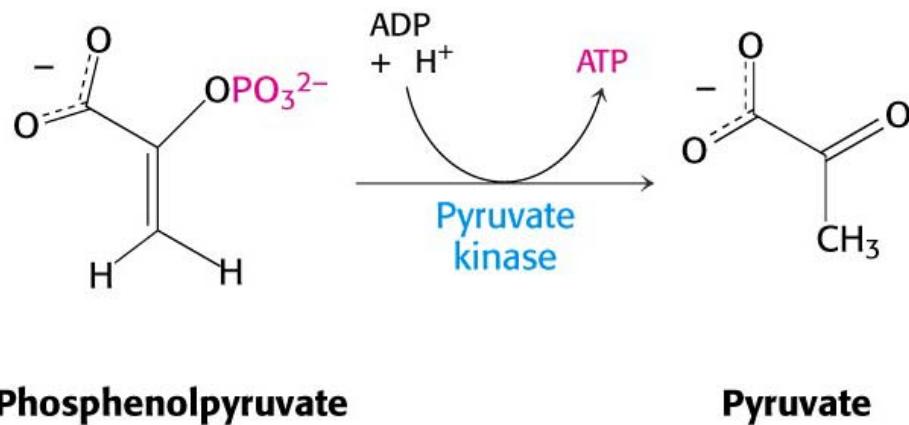
**Piruvato cinase:** catalisa o terceiro passo irreversível da glicólise. Controla o fluxo de saída desta via metabólica.

**enzima alostérica**

**Activada por:**

**frutose 1,6-BP**

**Inibida por: ATP,  
alanina**



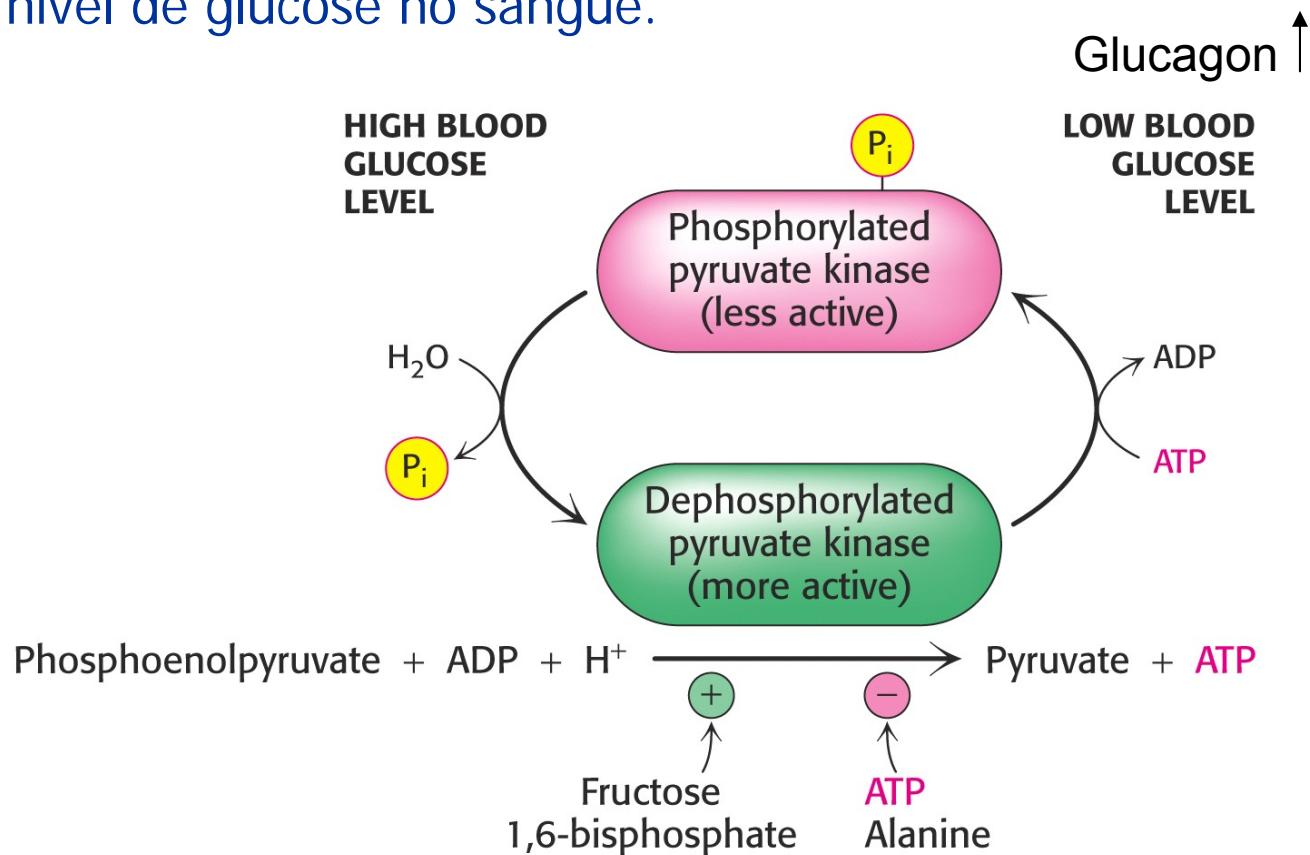
Frutose-1,6-BP é o produto da reacção catalizada pela PFK (ponto mais importante da regulação). Se a concentração de F-1,6-BP é elevada é porque a PFK está activa e a glicólise deve prosseguir. A piruvato cinase é activada de maneira a produzir piruvato. O piruvato segue para produção de energia e/ou blocos precursores para biossíntese.

ATP e alanina elevados indicam que não há necessidade de energia nem blocos precursores para biossíntese e a glicólise deve ser inibida. Acumula-se F-1,6-BP, que na presença de ATP, citrato e ausência de F-2,6-BP segue a via da gluconeogénese sendo convertida em G6P (glucose; glicogénio; NADPH e pentoses) .

# Regulação da glicólise

**Piruvato cinase:** Controla o fluxo de saída da glicólise.

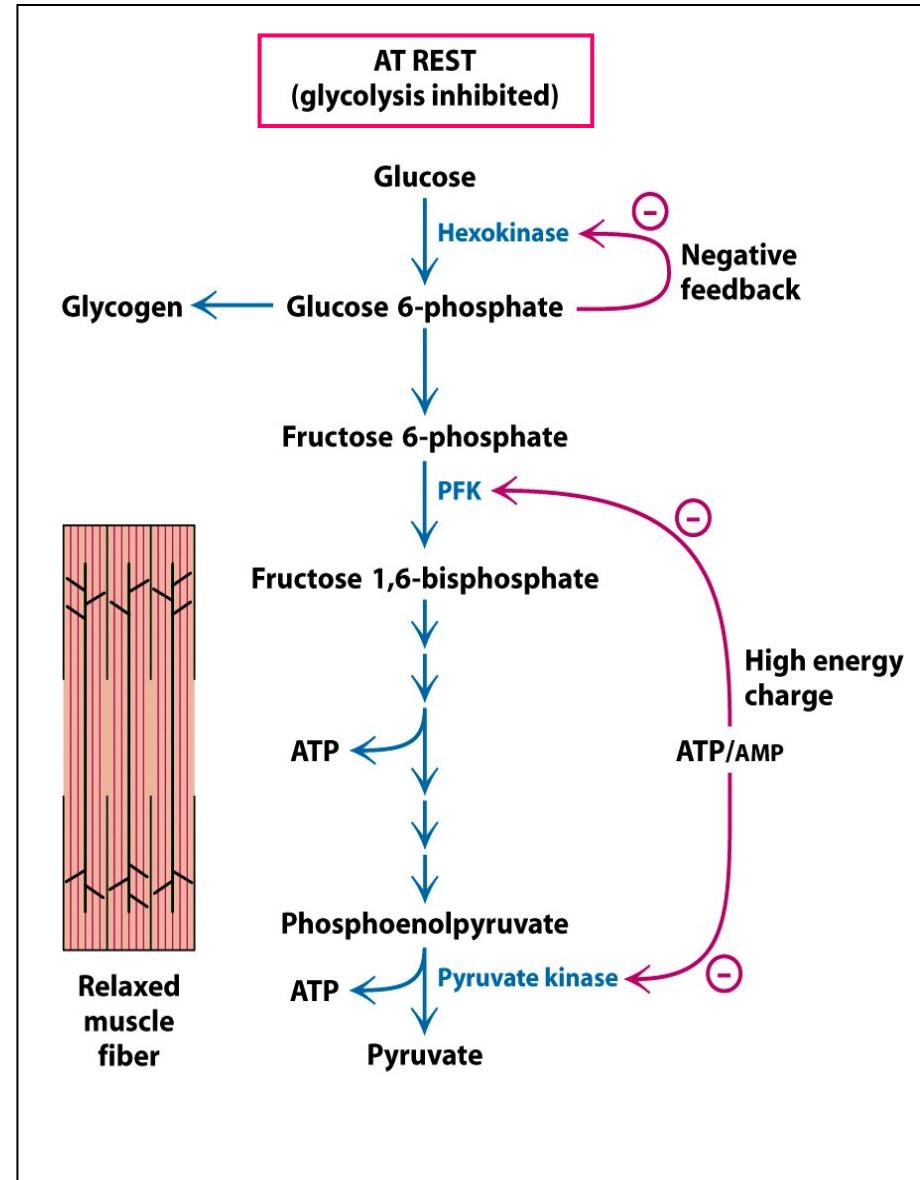
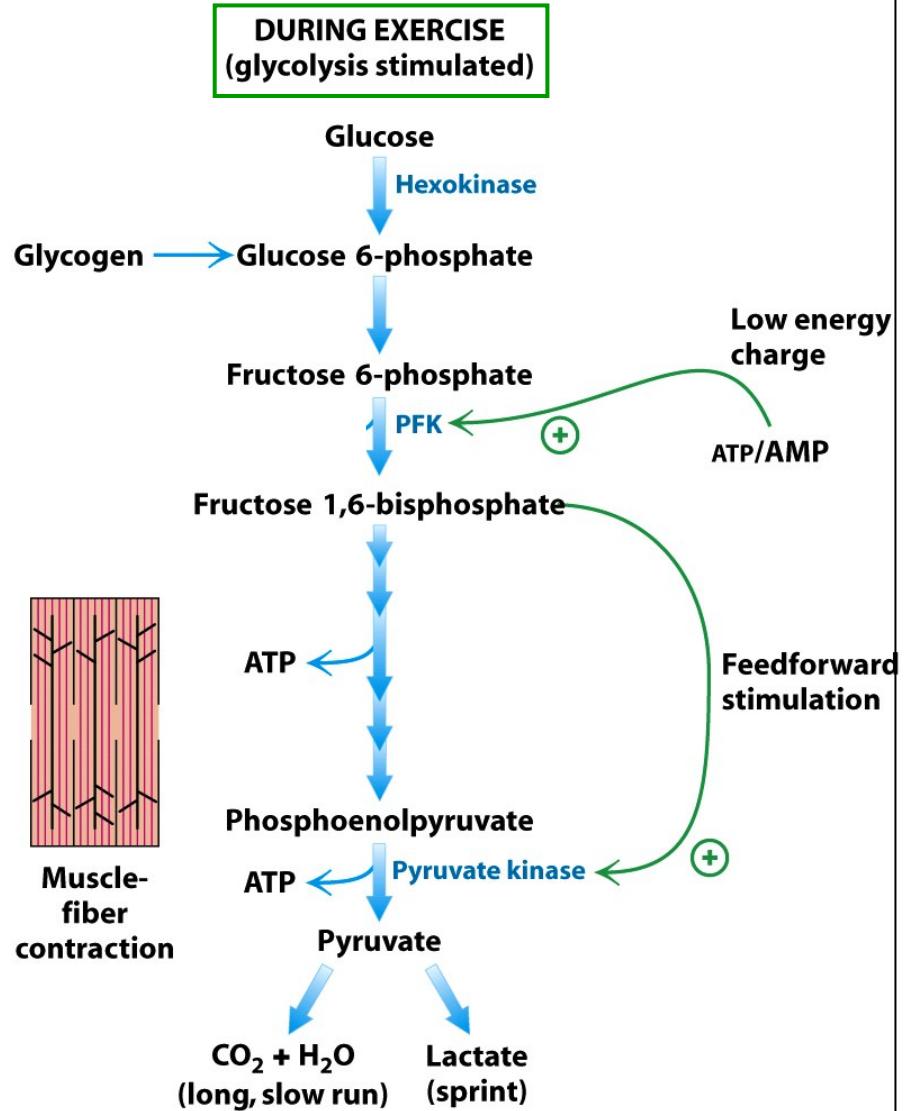
Além do controlo alostérico por F-1,6-BP, ATP e alanina, a izoenzima do fígado (L) também é controlada por modificação covalente reversível dependente do nível de glucose no sangue.



Isoenzimas: L (fígado), M (músculo e cérebro)

As propriedades de L são controladas por fosforilação reversível impedindo o consumo de glucose pelo fígado quando esta está a ser necessária para o cérebro e músculos.

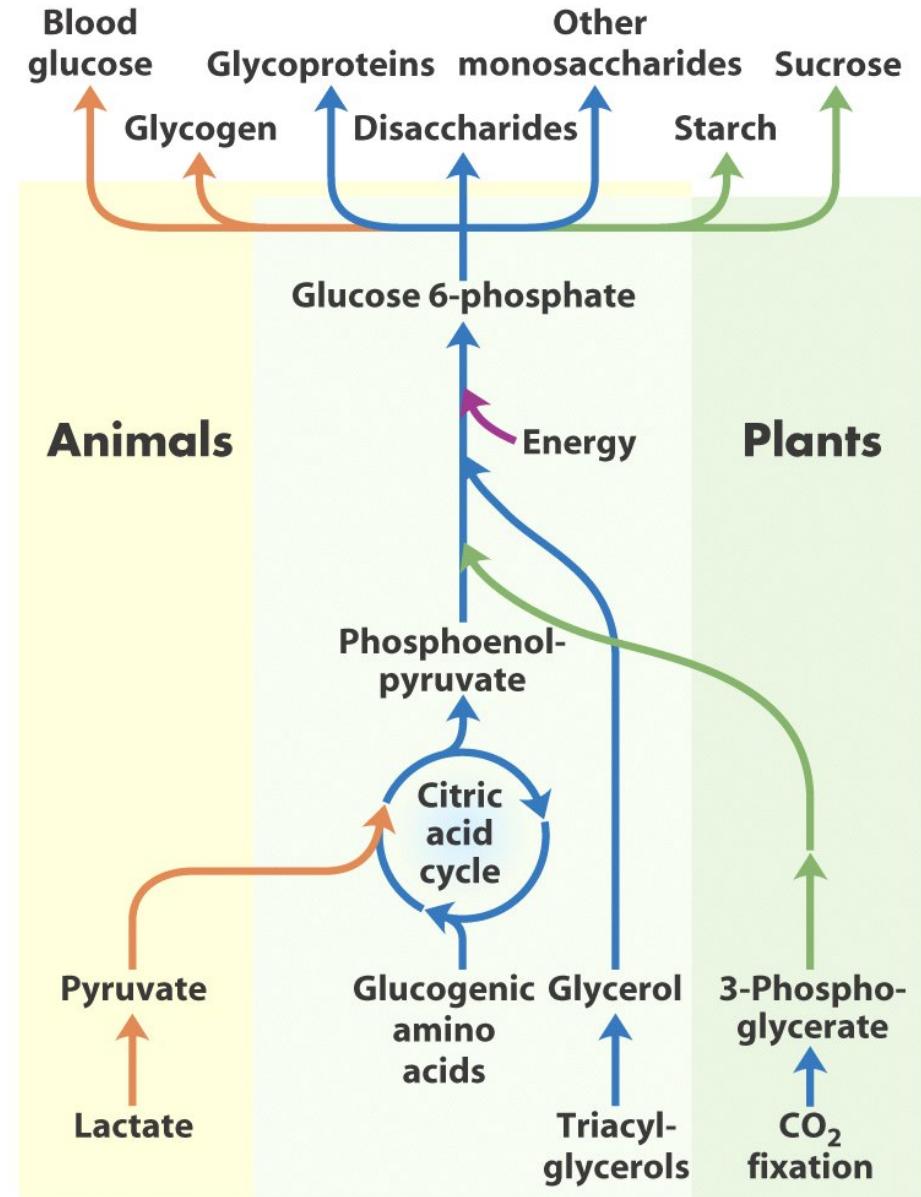
# Regulação da glicólise no músculo esquelético



# Gluconeogénese

- Síntese de glucose e outros hidratos de carbono a partir do piruvato (ou compostos análogos de 3 C, tais como o lactato, glicerol ou alanina)

- suplemento de glucose para as células (cérebro, eritrócitos, músculos após exercício físico)
- ocorre em todos os animais, plantas, fungos e microrganismos



# Gluconeogénese

Síntese de glucose a partir de precursores que não são hidratos de carbono: lactato, aminoácidos e glicerol.

Processo importante porque o cérebro depende de glucose (120g/dia dos 160g/dia totais necessários). As reservas de glucose no organismo (glicogénio 190g + fluídos corporais 20g) só chegam para cerca de 1 dia.

A gluconeogénese dá-se no fígado (e rins). A sua função é manter os níveis de glucose no sangue de maneira a que não falte no cérebro e músculos.

# Gluconeogénese

Na gluconeogénese o piruvato é convertido em glucose. No entanto, a gluconeogénese não é o inverso da glicólise: os passos irreversíveis da glicólise são contornados:

**1- Piruvato é convertido em fosfoenolpiruvato passando por oxaloacetato (enzimas piruvato carboxilase e fosfoenolpiruvato carboxicinase)**



**2- Frutose-6 fosfato é formada a partir de frutose 1,6-bisfosfato por hidrólise de um éster fosfato no carbono 1. (enzima frutose 1,6-bisfosfatase)**



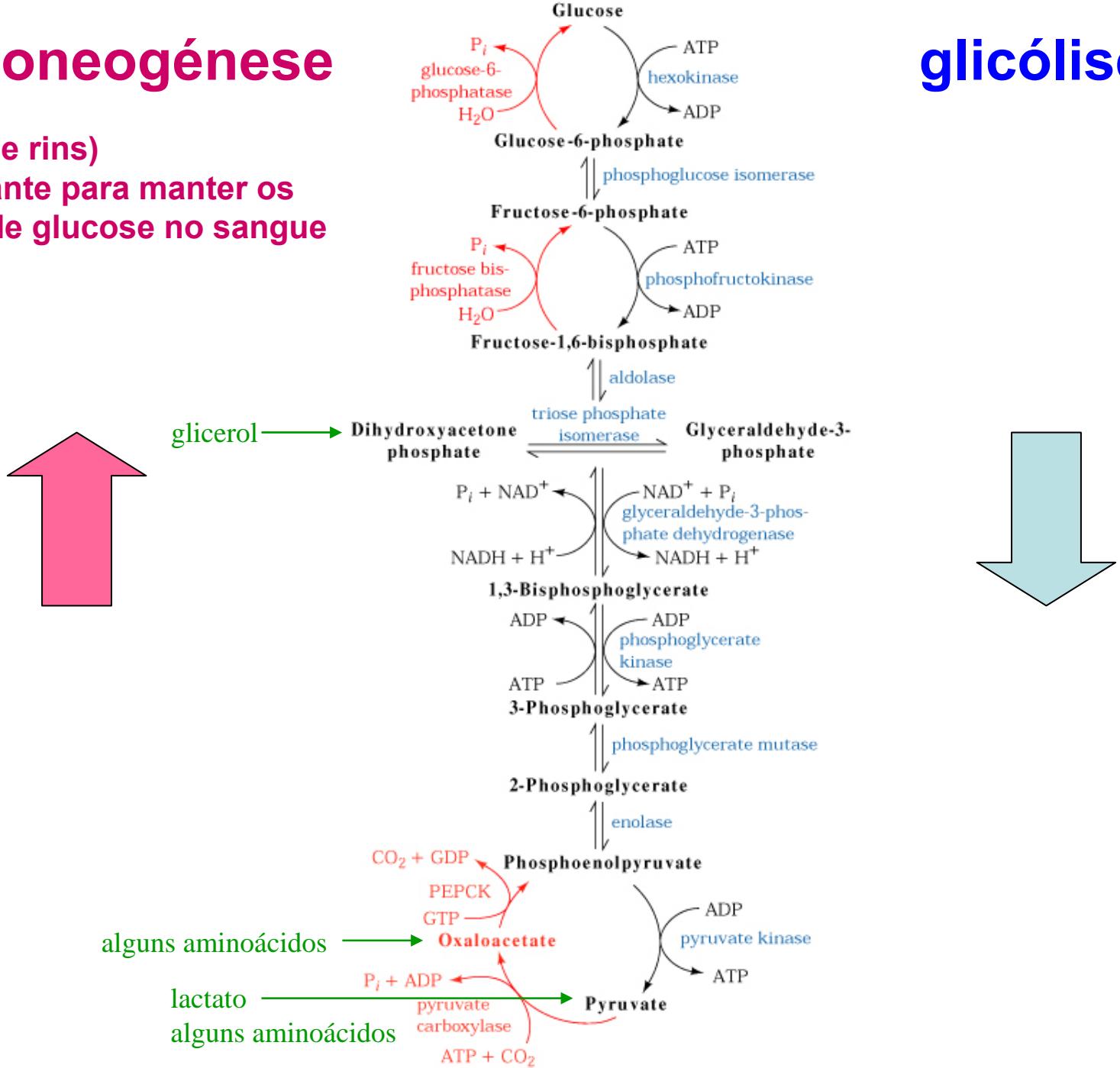
**3- Glucose é formada a partir de glucose 6-fosfato (enzima glucose 6-fosfatase)**

# gluconeogénesis

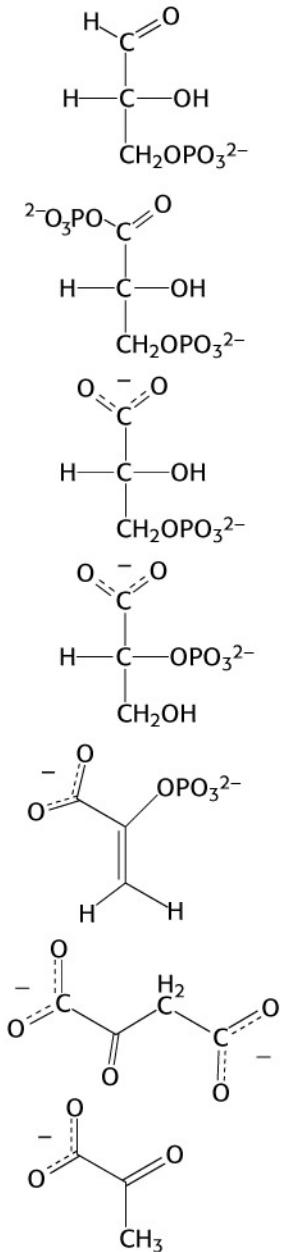
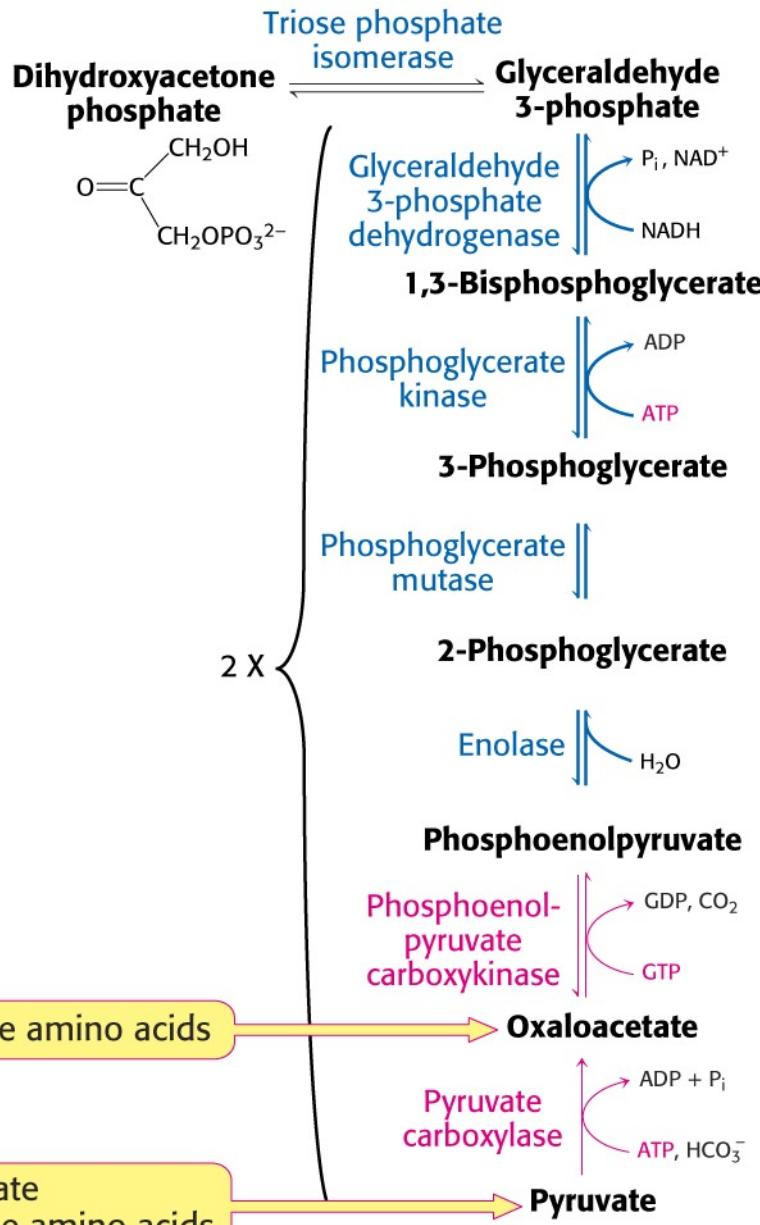
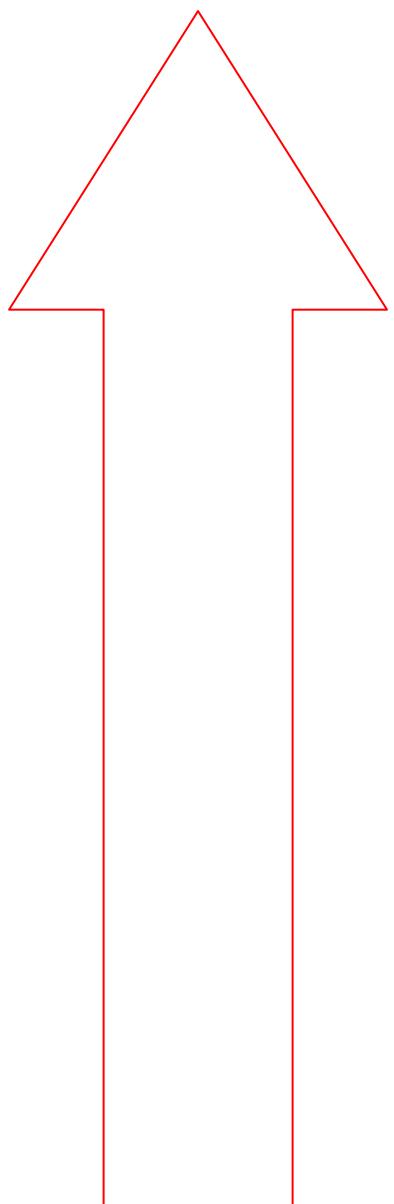
(fígado e rins)

importante para manter os níveis de glucose no sangue

# glicólise



# Gluconeogénesis



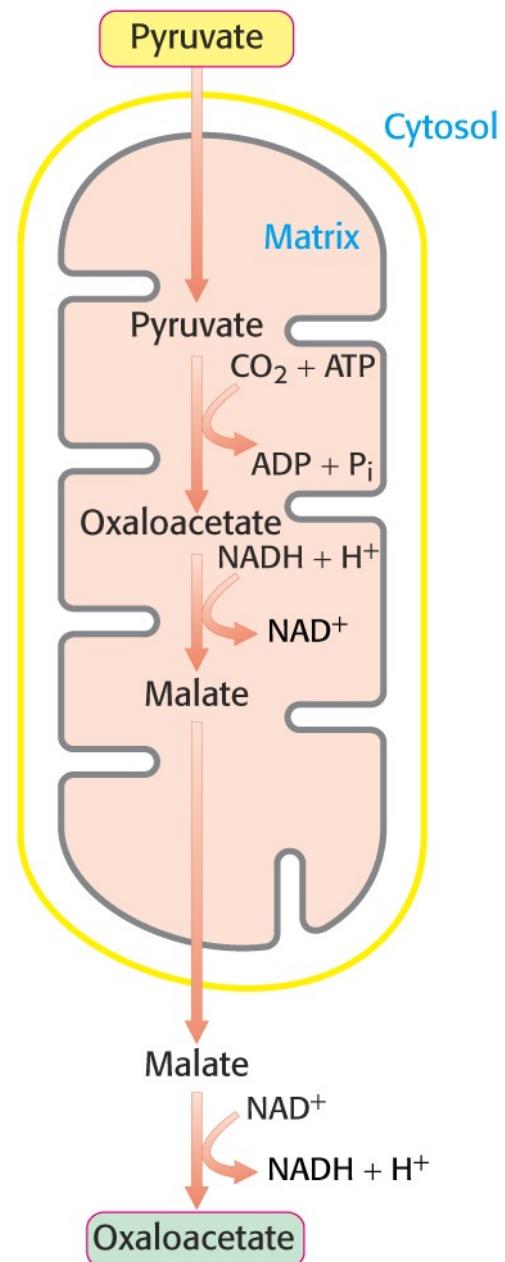
**A enzima piruvato carboxilase existe na mitocôndria. As restantes enzimas da gluconeogênese encontram-se no citoplasma.**

(Com exceção da enzima glucose-6-fosfatase que está associada à membrana do retículo endoplasmático)

**O oxaloacetato formado na mitocôndria é transportado para o citoplasma sob a forma de malato. No citoplasma o malato é reoxidado a oxaloacetato.**

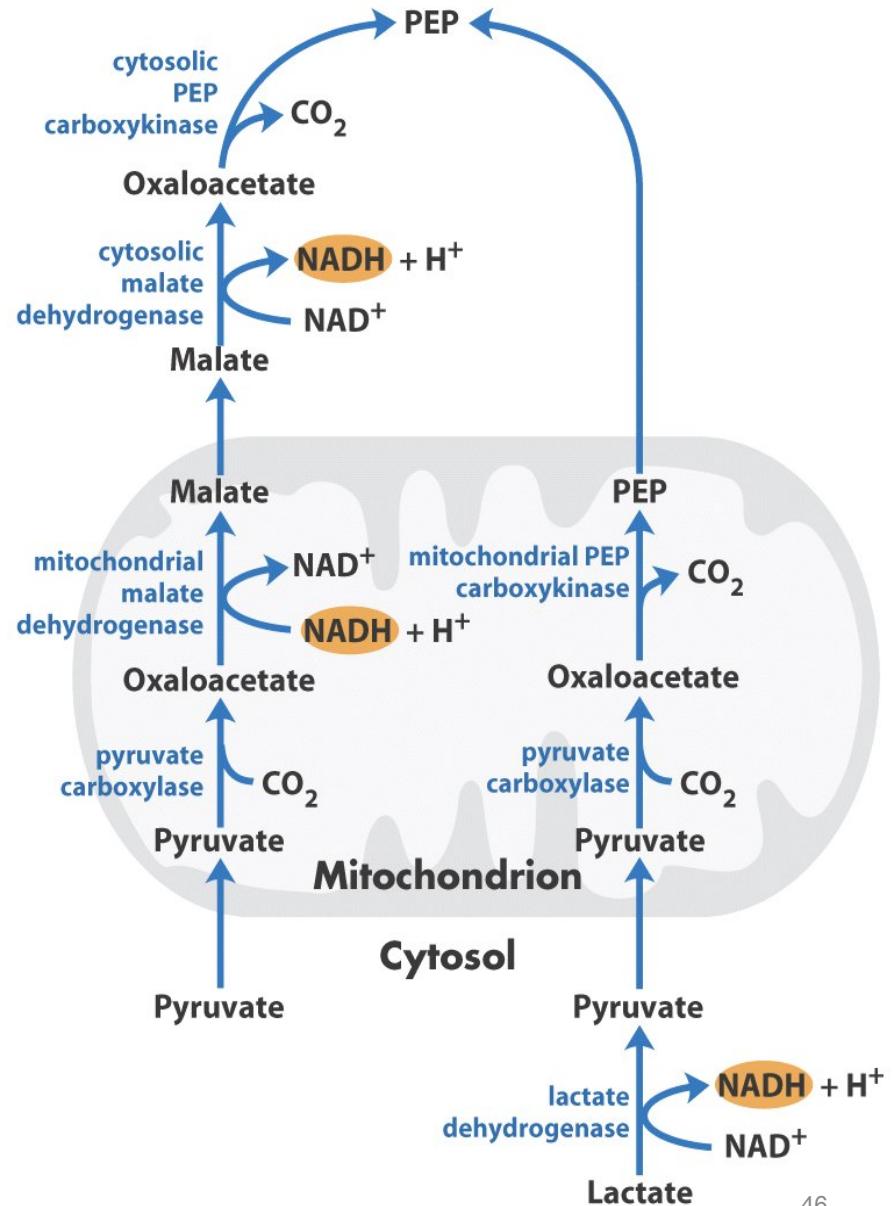
**A conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato ( $\Delta G^\circ = +31$  kJmol<sup>-1</sup> para a reacção inversa da que ocorre na glicólise) torna-se possível devido ao gasto de uma molécula de ATP para activar e ligar o CO<sub>2</sub>. A descarboxilação e a fosforilação posteriores (com gasto de GTP) possibilitam a formação do enol instável. A conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato na gluconeogênese (2 passos) tem  $\Delta G^\circ = +0.8$  kJmol<sup>-1</sup>.**

**A utilização de uma reacção de descarboxilação para forçar uma reacção endergónica é um motivo que se encontra noutras caminhos metabólicos (ciclo Krebs, caminho das pentoses fosfatadas, síntese dos ácidos gordos).**

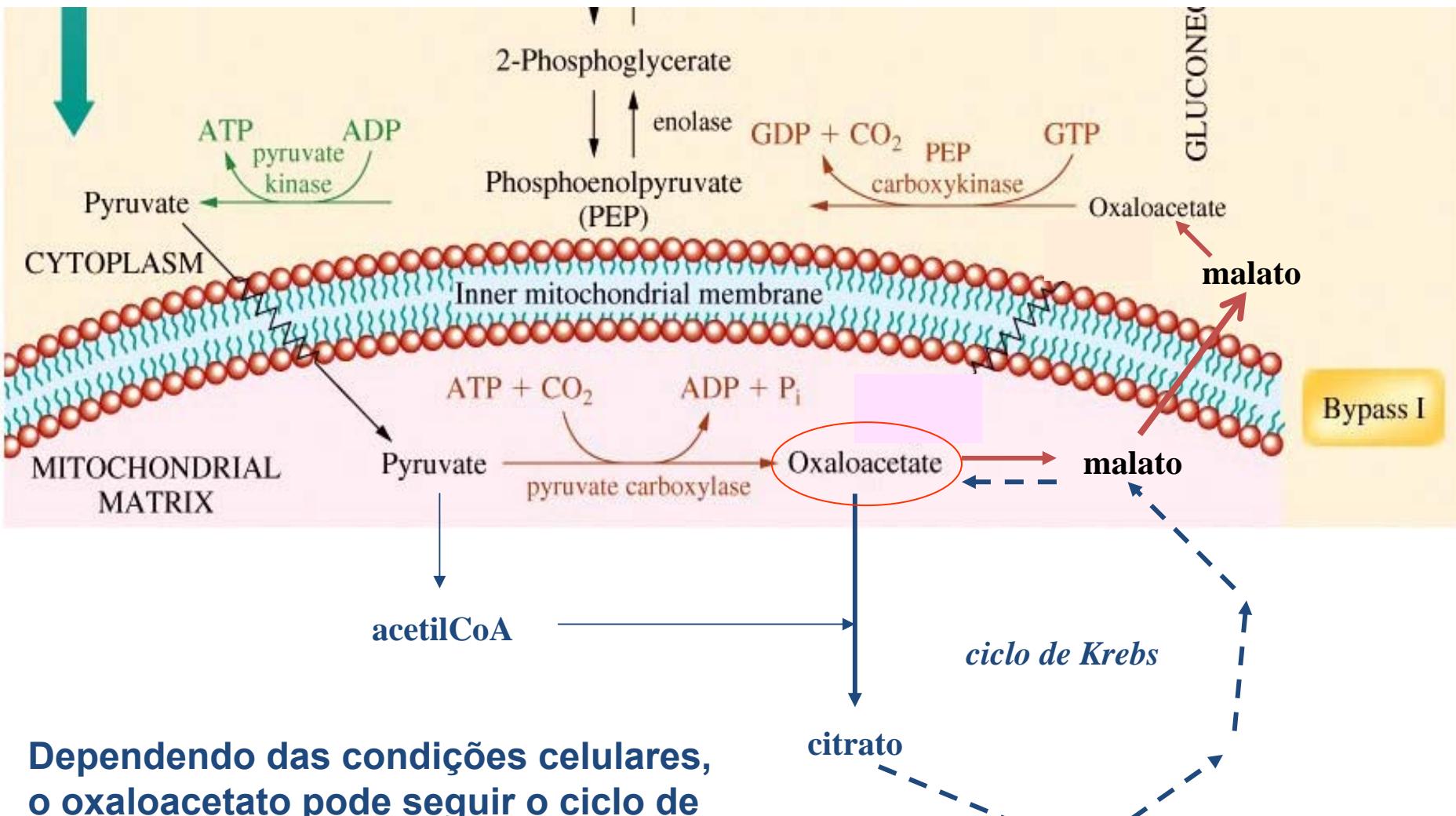


# Gluconeogénese: estratégia para manter o balanço redox

- O transporte de malato da mitocôndria para o citosol e a sua reconversão em oxaloacetato servem para transferir NADH para o citosol (onde a razão  $[NADH]/[NAD^+]$  é muito mais baixa), que depois será usado na conversão de 1,3-bifosfoglicerato em gliceraldeído-3-fosfato
- Quando a gluconeogénese ocorre a partir do lactato, a conversão de lactato em piruvato gera NADH no citosol. Neste caso, dentro da mitocôndria, o oxaloacetato é logo convertido em fosfoenolpiruvato que é transportado para o citosol

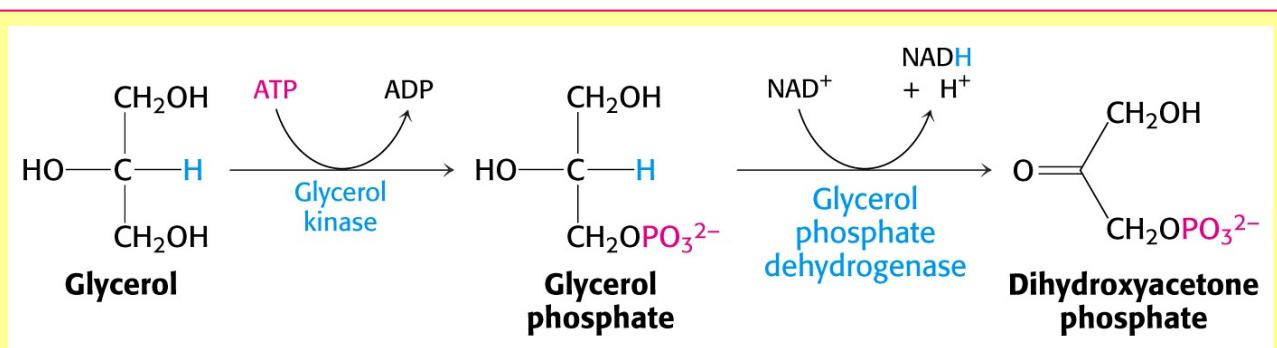
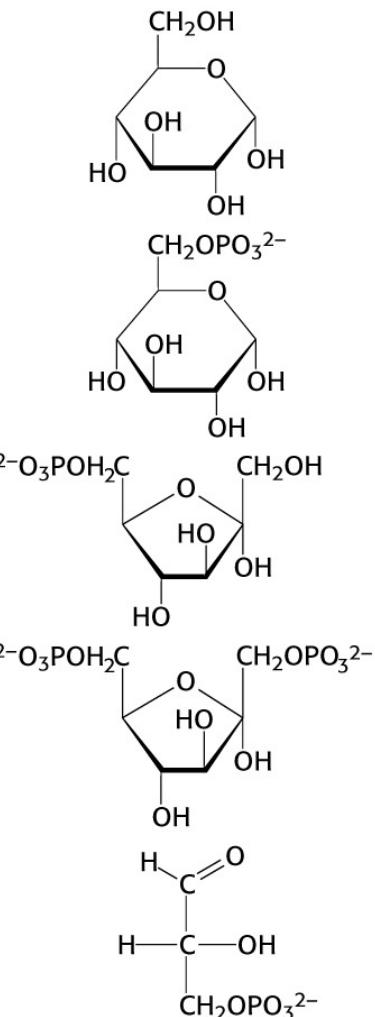
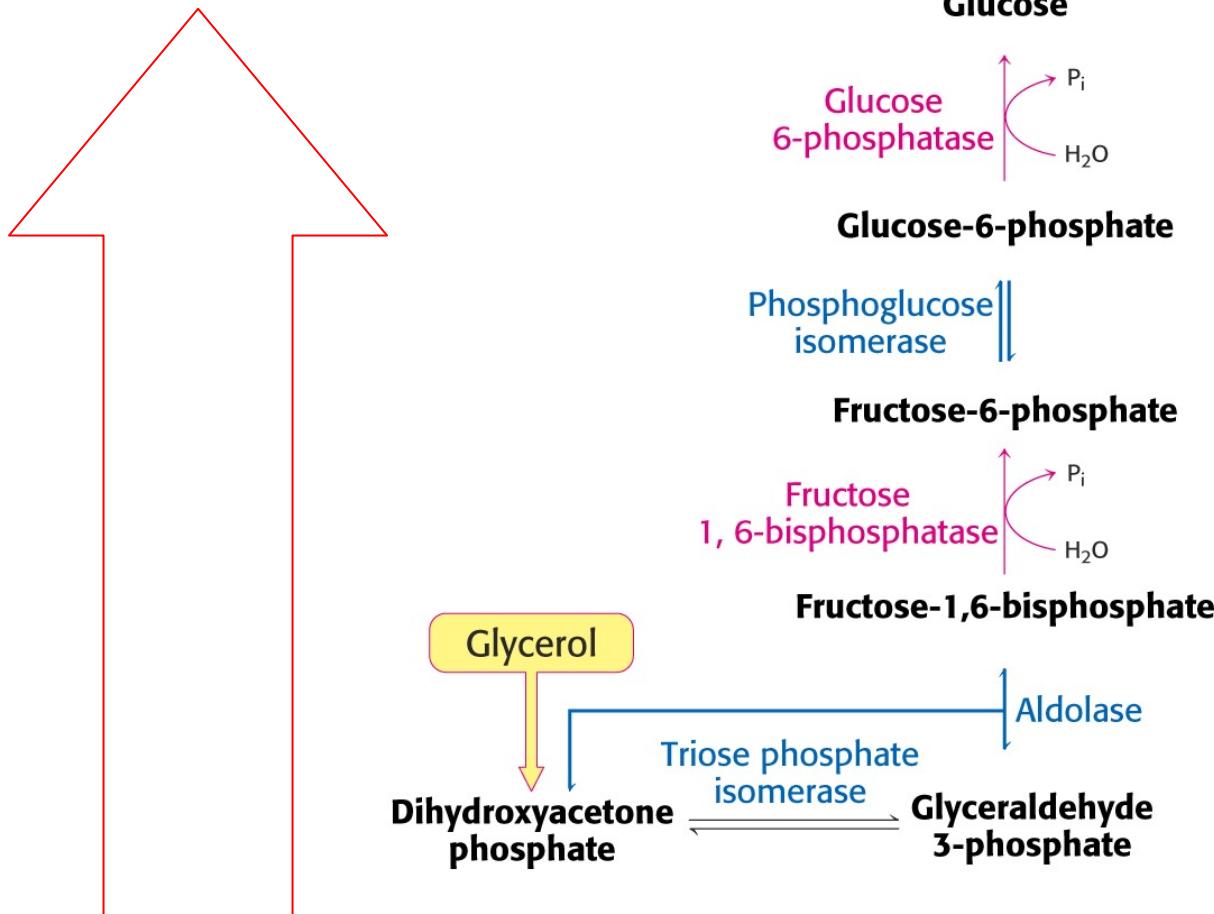


# Destino do oxaloacetato



Dependendo das condições celulares,  
o oxaloacetato pode seguir o ciclo de  
Krebs ou seguir a via da  
gluconeogénesis.

# Gluconeogénesis (continuação)



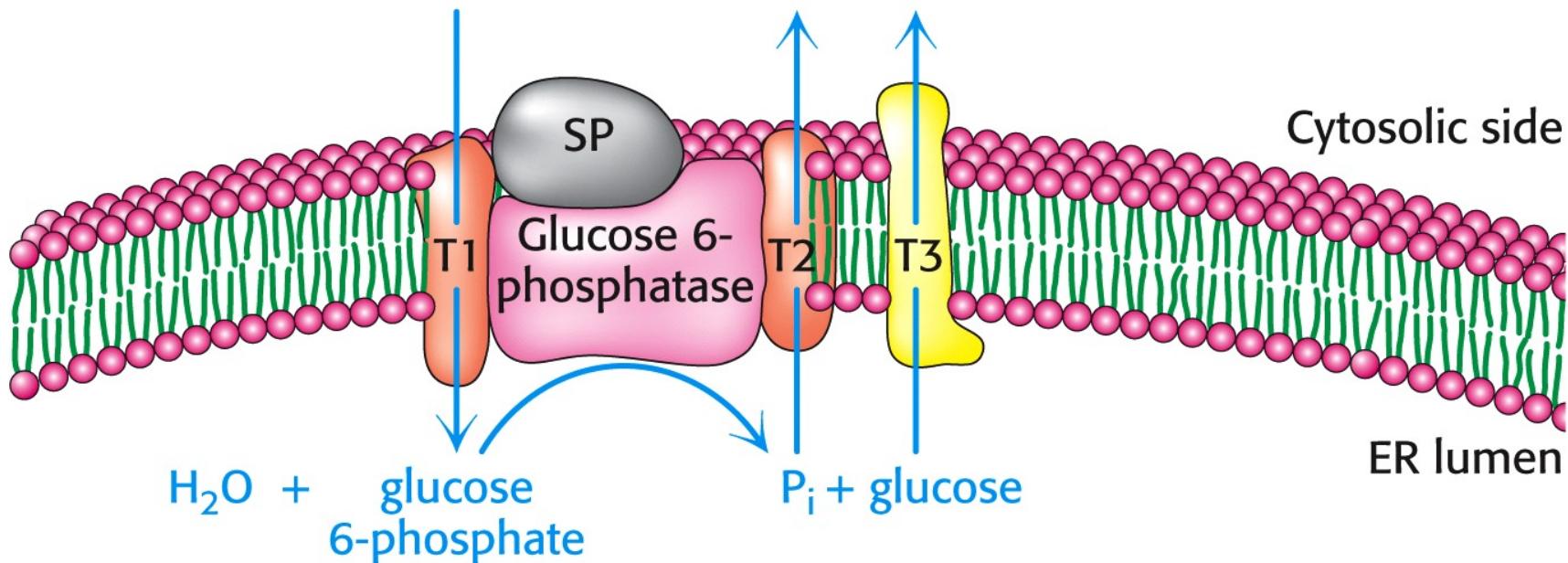
Entre o fosfoenolpiruvato e a frutose 1,6-bisfosfato a gluconeogénese utiliza as enzimas da glicólise. Estes passos são todos reversíveis (com  $\Delta G^{\circ}$  próximos de zero) e por isso a sua direcção é controlada pelas concentrações relativas de reagentes e produtos.

A conversão da frutose 1,6-bisfosfato em frutose 6-fosfato é irreversível. A enzima **frutose 1,6-bisfosfatase** é uma enzima alóstérica que participa na regulação da gluconeogénese.

Na maior parte dos tecidos a gluconeogénese acaba na glucose 6-fosfato que pode ter vários destinos.

A geração de glucose livre constitui também um ponto de controlo importante. Esta reacção dá-se no lumen do retículo endoplasmático.

A enzima **glucose 6-fosfatase** é regulada, e além disso, só está presente nos tecidos cuja função é manter constante a concentração de glucose no sangue (fígado e rins).



## Balanço global da gluconeogénese:



Para sintetizar glucose a partir de piruvato gastam-se 6 nucleótidos trifosfato enquanto se produzem apenas 2 na glicólise. Os 4 “ATP” adicionais são necessários para tornar o inverso da glicólise ( $\Delta G^\circ' = +84 \text{ kJmol}^{-1}$ ) num processo favorável termodinâmicalemente: gluconeogénese ( $\Delta G^\circ' = -38 \text{ kJmol}^{-1}$ )

Dentro da mesma célula a glicólise e a gluconeogénese nunca se podem dar em simultâneo pois conduziriam apenas a dissipação de energia. A regulação recíproca destes caminhos metabólicos é feita a nível das **quantidades e actividades** das enzimas.

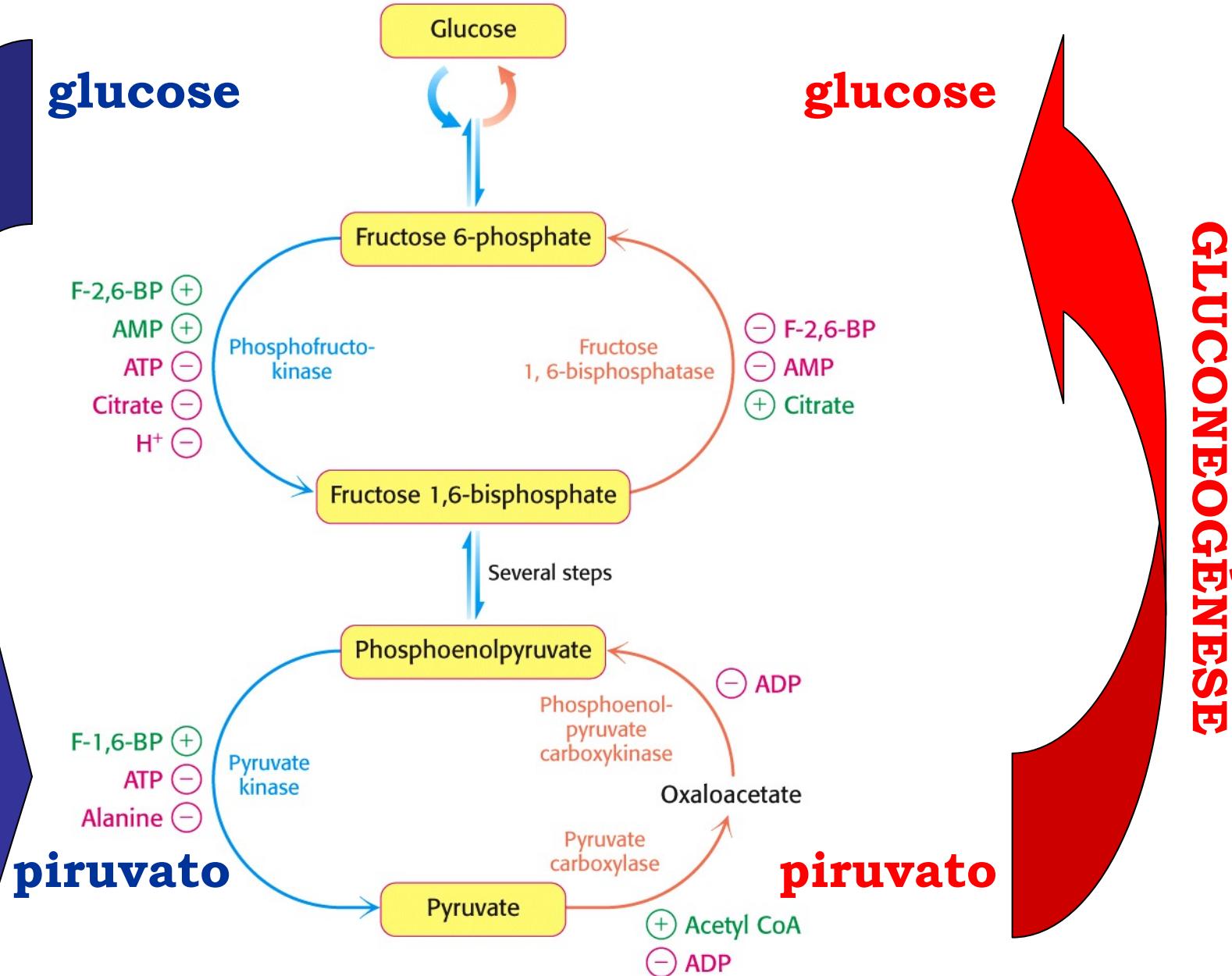
A velocidade da glicólise também é controlada pela concentração de glucose e a da gluconeogénese pela concentração de lactato e outros precursores da glucose.

### **Regulação das actividades das enzimas:**

- Quando a carga energética é baixa ( $AMP \uparrow$ ) e há falta de precursores para a biossíntese (citrato  $\downarrow$ ), a glicólise é estimulada e a gluconeogénese inibida.
- A F-26-BP responde ao nível de glucose no sangue, quando este é elevado a glicólise é estimulada e a gluconeogénese inibida, quando este é baixo dá-se o contrário.
- O caminho da gluconeogénese só se inicia a partir do piruvato se houver energia e blocos precursores suficientes ( $ADP \downarrow$ ) e ( $acetil-CoA \uparrow$ ).

# A glicólise e a gluconeogénese têm regulação recíproca

GLICÓLISE



piruvato

piruvato

GLUCONEOGÉNESE

## **Regulação das quantidades das enzimas**

As quantidades das enzimas são também reguladas por hormonas que afectam a expressão dos genes quer a nível da velocidade de transcrição quer a nível da degradação dos RNAs mensageiros.

### **Insulina** (aumenta a seguir às refeições)

Estimula a expressão da fosfofrutocinase, piruvato cinase (enzimas da glicólise) e enzima bifuncional que produz e degrada F26BP.

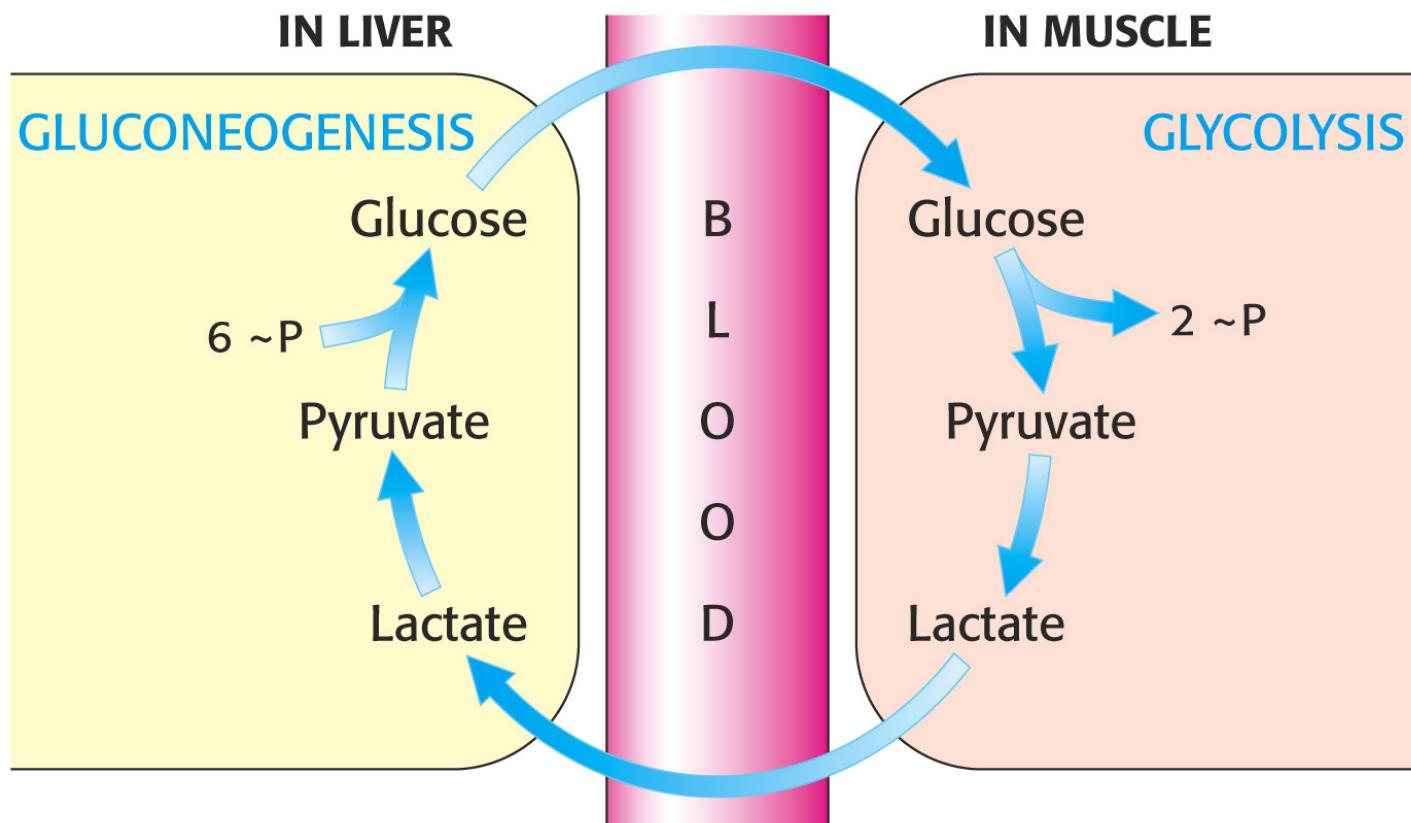
### **Glucagon** (aumenta em jejum)

Inibe a expressão destes genes e estimula a fosfoenolpiruvato carboxicinase e a frutose 1,6-bisfosfatase (enzimas da gluconeogénese)

O controle da transcrição é lento, ocorre na escala de tempo de horas ou dias, em comparação com o controle alostérico que se dá em segundos ou minutos.

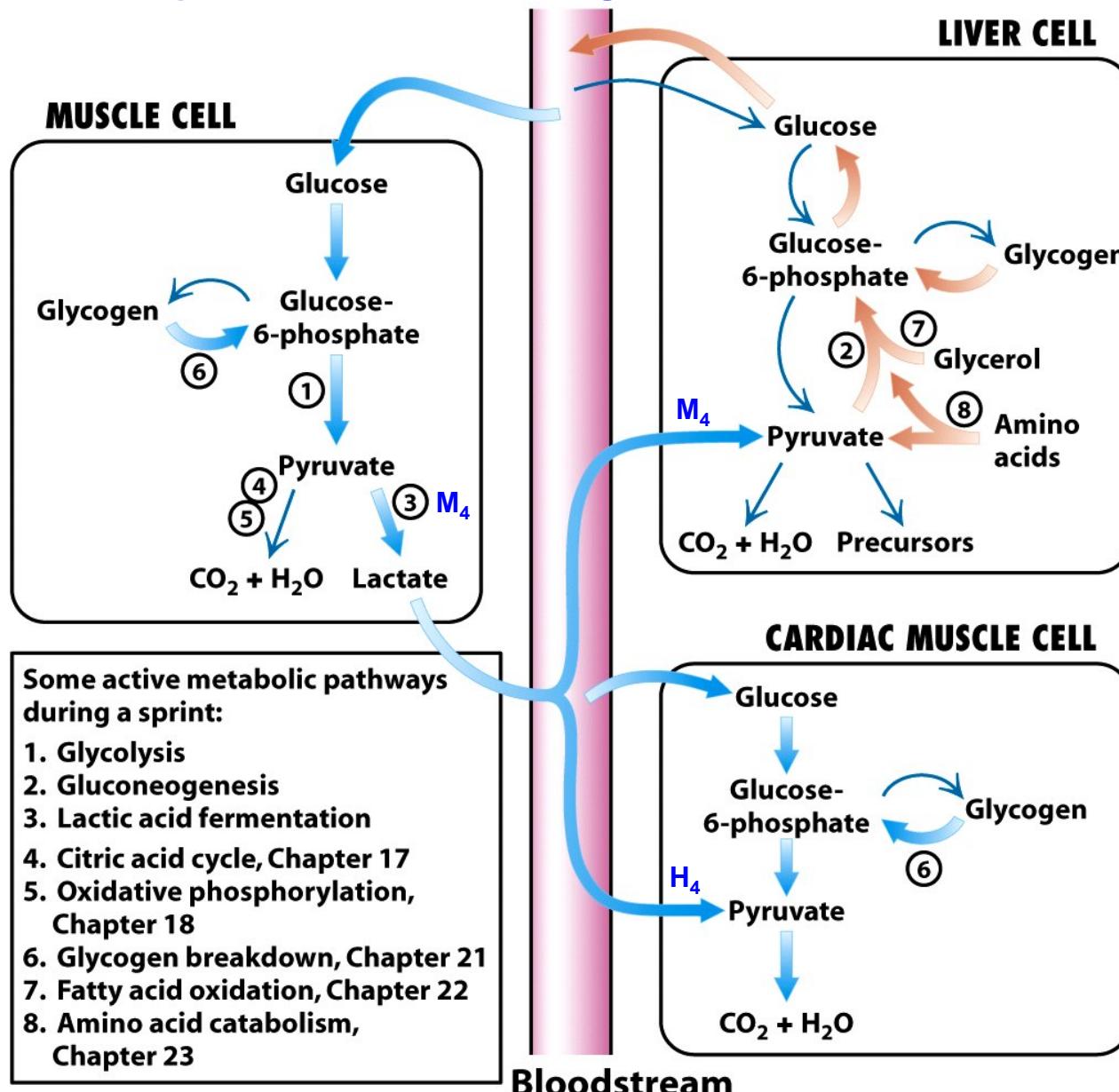
# Ciclo de CORI

O lactato formado pelos músculos em actividade intensa é convertido em glucose no fígado. A fermentação láctica nos músculos permite “ganhar tempo” e este ciclo permite desviar algum “trabalho metabólico” do músculo para o fígado.



# Alguns caminhos metabólicos activos durante uma corrida de “sprint”

## Cooperação entre vários órgãos



**Importância das isoenzimas**

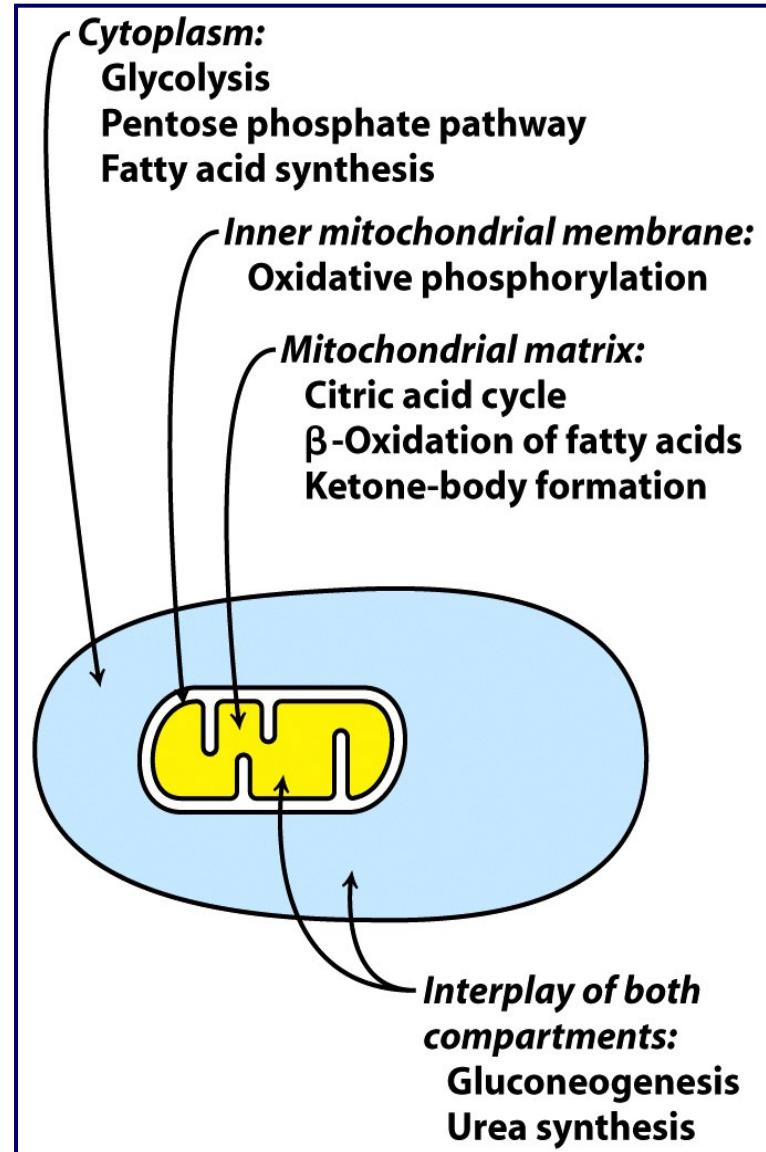
**LDH**

$\text{H}_4$  maior afinidade  
inibida por piruvato

$\text{M}_4$  menor afinidade  
não é inibida por piruvato

# Regulação metabólica

- Ajuste do nível das enzimas:
  - A quantidade das enzimas e respectivas actividades são reguladas → a síntese e degradação das enzimas são controladas hormonalmente
- Compartimentação:
  - Transporte de moléculas entre compartimentos. Ex: a degradação de ácidos gordos ocorre na matriz mitocondrial, enquanto que a síntese se dá no citosol
  - Isoenzimas → Regulação
- Especialização metabólica dos órgãos:
  - Em eucariontes superiores a regulação passa pela existência de órgãos especializados em funções metabólicas



# Integração do metabolismo da glucose

