

# 6

---

## Metabolismo dos Carboidratos

### Objetivos

1. Descrever a digestão e absorção dos carboidratos
2. Descrever a seqüência as reações da glicólise, incluindo seus substratos, produtos e co-fatores.
3. Calcular o balanço energético da transformação de 1 mol de glicose em 2 mol de lactato (glicólise anaeróbica).
4. Explicar como a relação [ATP]/[ADP] pode controlar a velocidade da glicólise.
5. Descrever a formação do glicogênio (glicogênese)
6. Descrever a degradação do glicogênio (glicogenólise).
7. Reconhecer a ação da adrenalina e do glucagon no metabolismo do glicogênio.
8. Descrever o papel fisiológico do efeito controle do AMPc sobre o metabolismo dos carboidratos.
9. Descrever a gliconeogênese a partir do lactato, alanina e glicerol.
10. Descrever a via pentose-fosfato.
11. Explicar como a galactose, a frutose e a manose são utilizadas para a produção de energia.

Os carboidratos, as biomoléculas mais abundantes na natureza, são as fontes universais de nutrientes para as células humanas. A glicose é o carboidrato mais importante. Nas células, a glicose é degradada ou armazenada por diferentes vias. A *glicólise* transforma a glicose em duas moléculas de piruvato (ou lactato) posteriormente, degradado para a produção de energia. O glicogênio, a forma de armazenamento da glicose nos mamíferos, é sintetizado pela *glicogênese*. As reações da *glicogenólise* desdobram o glicogênio em glicose. É também possível sintetizar glicose a partir de precursores não-carboidratos pelo mecanismo chamado *gliconeogênese*. A *via das pentoses-fosfato* converte a glicose em ribose-5-fosfato (o açúcar utilizado para a síntese dos nucleotídeos e ácidos nucléicos) e outros tipos de monossacarídeos. O NADPH, um importante agente redutor celular, é também produzido por essa via.

A síntese e o uso da glicose, o principal combustível da maioria dos organismos, é o foco de discussão do metabolismo dos

**Intolerância à lactose**

Alguns grupos populacionais apresentam carência de *lactase* na idade adulta. A deficiência dessa enzima impede a hidrólise da lactose que se acumula no lúmen intestinal. A grande pressão osmótica exercida pela lactose não-absorvida promove um influxo de água para o intestino. A lactose degradada pela ação bacteriana, forma vários ácidos com a liberação de dióxido de carbono. A combinação desses efeitos provoca distensão abdominal, cólicas, náusea e diarreia. Essa condição é conhecida como *intolerância à lactose*.

carboidratos. Nos vertebrados, a glicose é transportada através do corpo pelo sangue. Quando as reservas de energia celular estão baixas, a glicose é degradada pela via glicolítica. As moléculas de glicose não necessárias para a imediata produção de energia, são armazenadas como glicogênio no fígado e músculo. Dependendo das necessidades metabólicas da célula, a glicose pode também ser empregada para sintetizar outros monossacarídeos, ácidos graxos e certos aminoácidos.

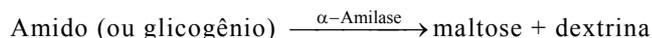
**6.1 Digestão e absorção dos carboidratos**

Os principais carboidratos da dieta são: o amido, a sacarose e a lactose. O glicogênio, a maltose, a glicose livre e a frutose livre constituem frações relativamente menores de carboidratos ingeridos.

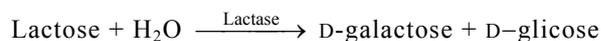
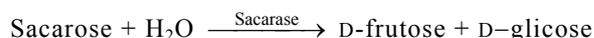
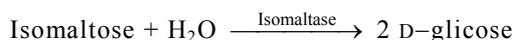
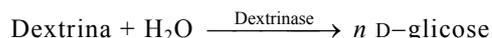
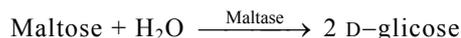
A absorção dos carboidratos pelas células do intestino delgado é realizada após hidrólise dos dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos em seus componentes monossacarídeos. As quebras ocorrem seqüencialmente em diferentes segmentos do trato gastrointestinal por reações enzimáticas:

**1.  $\alpha$ -Amilase salivar.** A digestão do amido inicia durante a mastigação pela ação  *$\alpha$ -amilase salivar* (ptialina) que hidrolisa as ligações glicosídicas  $\alpha(1\rightarrow4)$ , com a liberação de maltose e oligossacarídeos. Contudo, a  *$\alpha$ -amilase salivar* não contribui significativamente para a hidrólise dos polissacarídeos, devido ao breve contato entre a enzima e o substrato. Ao atingir o estômago, a enzima é inativada pelo baixo pH gástrico.

**2.  $\alpha$ -Amilase pancreática.** O amido e o glicogênio são hidrolisados no duodeno em presença da  *$\alpha$ -amilase pancreática* que produz maltose como produto principal e oligossacarídeos chamados dextrinas – contendo em média oito unidades de glicose com uma ou mais ligações glicosídicas  $\alpha(1\rightarrow6)$ . Certa quantidade de isomaltose (dissacarídeo) também é formada.



**3. Enzimas da superfície intestinal.** A hidrólise final da maltose e dextrina é realizada pela *maltase* e a *dextrinase*, presentes na superfície das células epiteliais do intestino delgado. Outras enzimas também atuam na superfície das células intestinais: a *isomaltase*, que hidrolisa as ligações  $\alpha(1\rightarrow6)$  da isomaltose, a *sacarase*, que hidrolisa as ligações  $\alpha,\beta(1\rightarrow2)$  da sacarose em glicose e frutose, a *lactase* que fornece glicose e galactose pela hidrólise das ligações  $\beta(1\rightarrow4)$  da lactose.



**Quadro 6.1 Diabete melito**

O diabete melito (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas.

Pacientes portadores de episódios hiperglicêmicos, quando não tratados, desenvolvem cetoacidose ou coma hiperosmolar. Com o progresso da doença aumenta o risco de desenvolver complicações crônicas, tais como: retinopatia, angiopatia, doença renal, neuropatia, proteinúria, infecção, hiperlipemia e doença aterosclerótica.

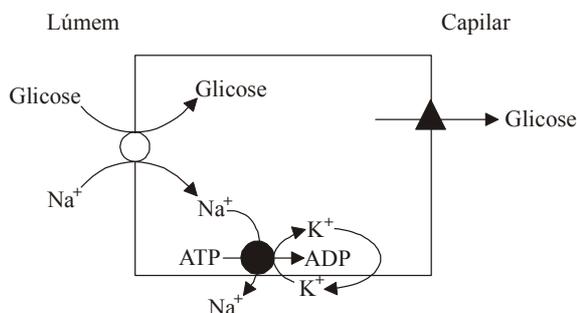
*Diabetes melito tipo 1 (imuno-mediado).* Resulta primariamente da destruição das células  $\beta$  pancreáticas e tem tendência a cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença auto-imune e aqueles nos quais a causa da destruição das células  $\beta$  não é conhecida. O tipo 1 compreende 5-10% de todos os casos de diabete melito. Pacientes com

DM tipo 1 acredita-se ter susceptibilidade genética no desenvolvimento do diabete. A exposição a um desencadeador (viral, ambiental, toxina) estimula a destruição imunologicamente mediada das células  $\beta$ . A hiperglicemia está presente quando 80-90% das células  $\beta$  estão destruídas.

*Diabetes melito tipo 2.* Resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves. Ao redor de 80-90% de todos os casos de diabete correspondem a esse tipo. Ocorre, em geral, em indivíduos obesos com mais de 40 anos, de forma lenta e com história familiar de diabete. Os pacientes apresentam sintomas moderados e *não* são dependentes de insulina para prevenir cetonúria. Nesses casos os níveis de insulina podem ser: normais, diminuídos ou aumentados.

A captação de monossacarídeos do lúmen para a célula intestinal é efetuada por dois mecanismos:

- *Transporte passivo (difusão facilitada).* O movimento da glicose está “a favor” do gradiente de concentração (de um compartimento de maior concentração para um compartimento de menor concentração). A difusão facilitada é mediada por um sistema de transporte de monossacarídeos do tipo  $Na^+$ -independente. O mecanismo tem alta especificidade para D-frutose.
- *Transporte ativo.* A glicose é captada do lúmen para a célula epitelial do intestino por um *co-transportador  $Na^+$ -monossacarídeo* (SGLT). É um processo ativo indireto cujo mecanismo envolve a  $(Na^+-K^+)-ATPase$  (bomba de  $(Na^+-K^+)$ ), que remove o  $Na^+$  da célula, em troca de  $K^+$ , com a hidrólise concomitante de ATP (ver Capítulo 9: seção 9.4.D). O mecanismo tem alta especificidade por D-glicose e D-galactose.



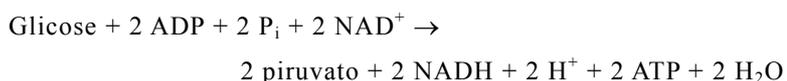
**Figura 6.1**  
Captação da glicose por transporte ativo

Após a absorção, a glicose no sangue aumenta e as células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas secretam insulina que estimula a captação de glicose principalmente pelos tecidos adiposo e muscular. O fígado, o cérebro e os eritrócitos, não necessitam de insulina para captação de glicose por suas células (tecidos insulino-independentes). Outros hormônios e enzimas, além de vários mecanismos de controle, são importantes na regulação da glicemia.

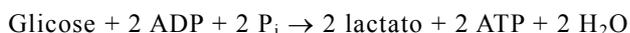
## 6.2 Glicólise

A glicólise (do grego, *glykos*, doce e *lysis*, romper), também chamada via de Embden–Meyerhof–Parnas, é a via central do catabolismo da glicose em uma seqüência de dez reações enzimáticas que ocorrem no citosol de todas as células humanas. Cada molécula de glicose é convertida em duas moléculas de piruvato, cada uma com três átomos de carbonos em processo no qual vários átomos de carbono são oxidados. Parte da energia livre liberada da glicose é conservada na forma de ATP e de NADH. Compreende dois estágios:

- *Primeiro estágio* (fase preparatória). Compreendem cinco reações nas quais a glicose é fosforilada por dois ATP e convertida em duas moléculas de *gliceraldeído-3-fosfato*.
- *Segundo estágio* (fase de pagamento). As duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são oxidadas pelo  $\text{NAD}^+$  e fosforiladas em reação que emprega o fosfato inorgânico. O resultado líquido do processo total de glicólise é a formação de 2 ATP, 2 NADH e 2 piruvato, às custas de uma molécula de glicose. A equação geral da glicólise é:



Em condições de baixo suprimento de oxigênio (hipóxia) ou em células sem mitocôndrias, o produto final da glicólise é o *lactato* e não o piruvato, em processo denominado *glicólise anaeróbica*:

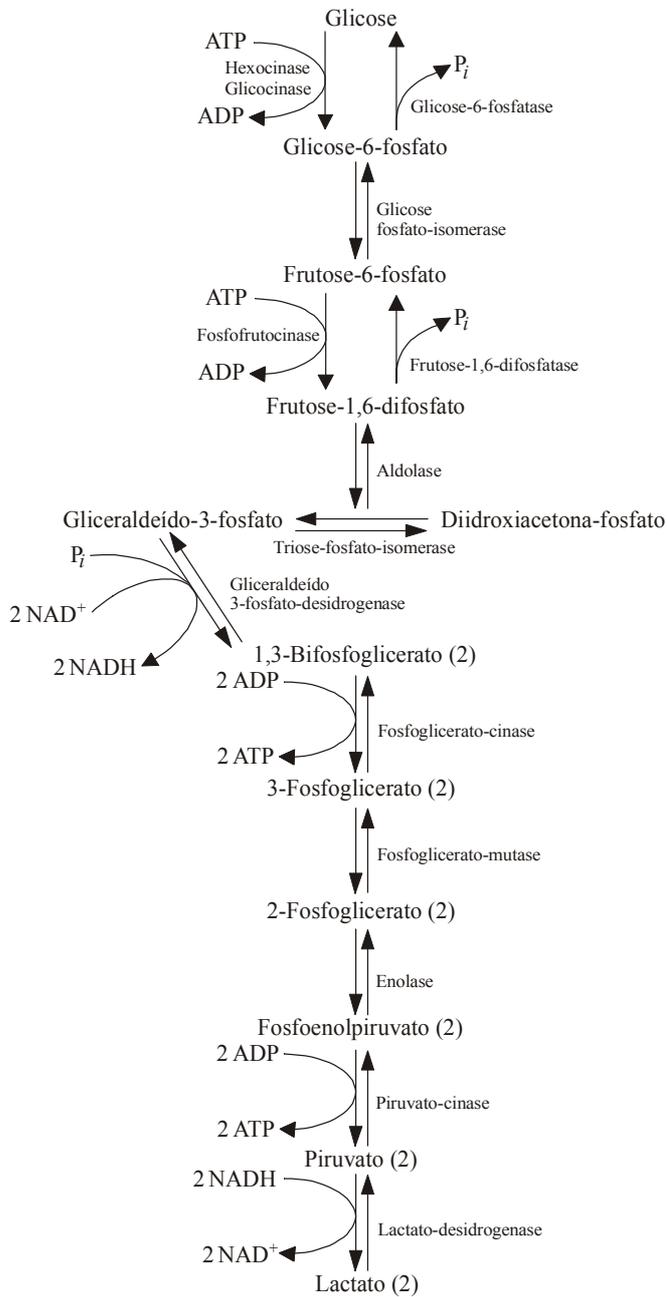


Quando o suprimento de oxigênio é adequado, o piruvato é transformado em acetil-CoA nas mitocôndrias. O grupo acetil da acetil-CoA é totalmente oxidado no ciclo do ácido cítrico com a formação de duas moléculas de  $\text{CO}_2$  (ver Capítulo 7).

### A. Reações da glicólise

Todas as reações da glicólise com formação de piruvato (ou lactato) são catalisadas por enzimas presentes no citoplasma (Figura 6.2). Para cada molécula de glicose são consumidas duas moléculas de ATP no primeiro estágio e no segundo estágio são produzidas quatro ATP e 2 NADH. Os elétrons oriundos da reoxidação do NADH em  $\text{NAD}^+$  em condições aeróbicas, são transferidos para o oxigênio molecular na cadeia mitocondrial transportadora de elétrons que

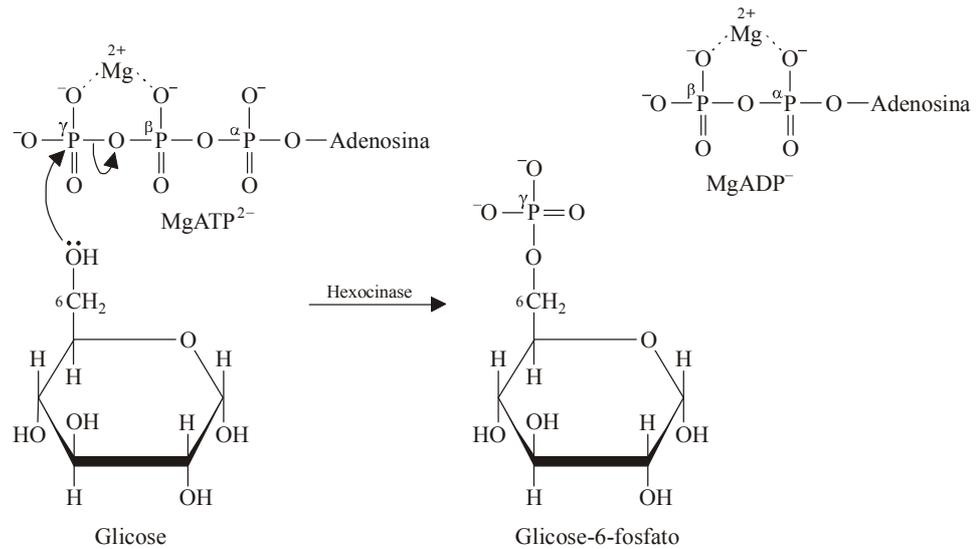
libera a energia livre para a síntese de ATP pela *fosforilação oxidativa* (ver Capítulo 8).



**Figura 6.2**  
Reações da glicólise.

**1. Síntese de glicose-6-fosfato (G6P).** Na primeira reação da glicólise, a glicose é ativada por fosforilação no grupo hidroxila em

C6 com a formação de glicose-6-fosfato pela transferência de um grupo fosfato do ATP em reação irreversível catalisada pela *hexocinase* em presença de íons magnésio que interage com as cargas negativas dos grupos fosfato para formar o complexo  $\text{MgATP}^{2-}$ . A hexocinase é inibida alostericamente pelo produto da reação, a glicose-6-fosfato.



A glicose é eletricamente neutra, mas quando fosforilada, torna-se um composto carregado negativamente e hidrofílico, que impede a sua transferência através da membrana celular, confinando-a na célula. A hexocinase também catalisa a fosforilação de outras hexoses (Quadro 6.2)

A glicose livre é obtida a partir da hidrólise da glicose-6-fosfato pela enzima *glicose-6-fosfatase* e pode ser transportada pelo sangue para os órgãos periféricos:



A glicose livre formada nessa hidrólise é de grande importância para a manutenção dos níveis de glicemia pelo fígado, na última etapa da gliconeogênese e da glicogenólise. A reação não regenera o ATP.

### Quadro 6.2 Hexocinase e glicocinase

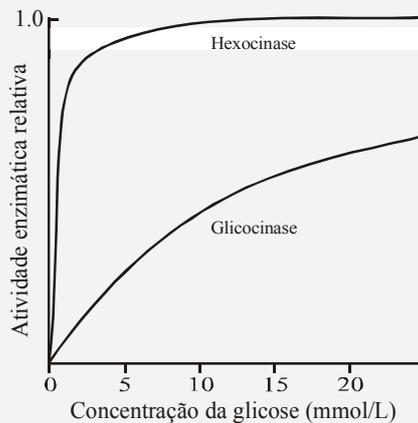
A enzima *hexocinase* cataliza a fosforilação de diferentes monossacarídeos de seis carbonos, como a D-glicose, D-manose, D-frutose e D-glicosamina.

Diferentes isoenzimas (proteínas que catalisam a mesma reação) da hexocinase estão presentes em vários tecidos de mamíferos. Cada isoenzima exibe propriedades cinéticas diferentes. As células hepáticas (hepatócitos) de mamíferos também contêm *glicocinase* (também chamada *hexocinase tipo IV*) que difere das isoenzimas do músculo esquelético. A ação catalítica da glicocinase está restrita a D-glicose e a D-manose e tem um  $K_m$  de  $\sim 10\text{mM}$  para a glicose. Essa enzima requer, portanto, níveis bem mais elevados de glicose para a sua atividade máxima (o  $K_m$  das outras isoenzimas é  $\sim 0,1\text{ mM}$ ). A glicocinase não é inibida pela glicose-6-fosfato, mas pelo seu isômero, a frutose-6-fosfato e é mediada por uma *proteína reguladora*.

Em alguns microorganismos e invertebrados, existe uma *glicocinase* diferente formado por um grupo de isoenzimas específicas para glicose. Nesses organismos, a glicocinase catalisa a reação inicial da glicólise.

A glicose é eletricamente neutra, mas quando fosforilada, apresenta uma carga negativa que impede a sua transferência através da membrana celular, confinando-a na célula. A hexocinase também catalisa a fosforilação de outras hexoses (ver Quadro lateral)

As células do fígado contêm *glicocinase* (ou hexocinase IV) que também catalisa a fosforilação da glicose a glicose-6-fosfato. Essa enzima não é inibida pelos teores elevados da glicose-6-fosfato e atua quando a concentração de glicose sanguínea estiver acima dos teores fisiológicos normais, como, por exemplo, após uma refeição rica em carboidratos. Desse modo, o fígado atua como um “tampão” de glicose sanguínea, pois capta o excesso de glicose circulante independente da concentração de glicose-6-fosfato, tornando possível o armazenamento de glicose sob a forma de glicogênio ou ácidos graxos. A glicocinase é ativada pela insulina e, assim, sua atividade é deficiente nos estados de desnutrição e no diabetes melito.



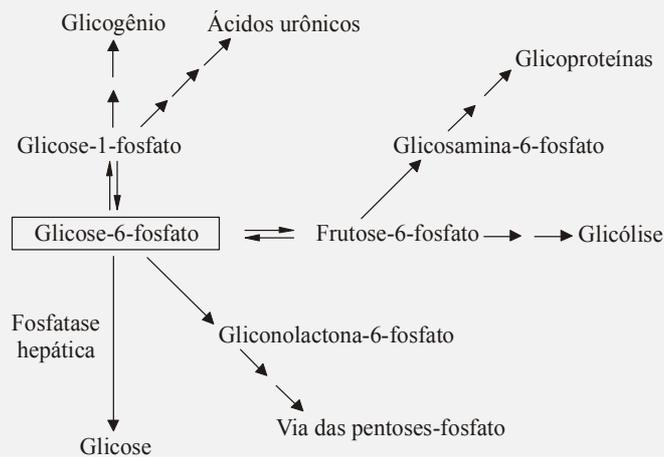
**Figura 6.3**

Diferenças na velocidade de fosforilação das enzimas hexocinase e glicocinase em relação à concentração de glicose.

**Quadro 6.3 Destino da glicose-6-fosfato**

A glicose-6-fosfato é um importante intermediário central para várias rotas metabólicas.

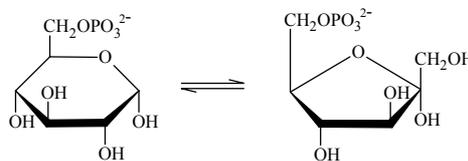
A via alternativa predominante depende do estado metabólico do organismo e varia em diferentes condições.

**Figura 6.4**

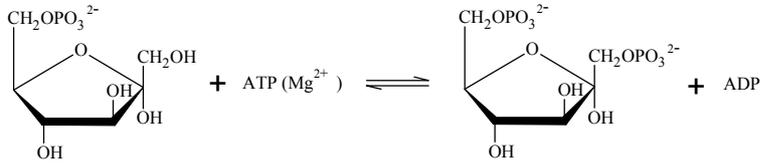
**Destinos da glicose-6-fosfato.** A glicose-6-fosfato pode ser usada como: (1) combustível pelo metabolismo anaeróbico ou aeróbico, por exemplo, no músculo; (2) ser convertida em glicose livre no fígado e, subsequentemente, liberada para o sangue; (3) ser processada pela via das pentoses-fosfato para gerar NADH ou ribose em vários tecidos; (4) formar compostos de grande importância metabólica.

**2. Conversão da glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato (F6P).**

A isomerização reversível da glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato é catalisada pela *fosfoglicose-isomerase*. A aldose (glicose-6-fosfato) é convertida em cetose (frutose-6-fosfato). O oxigênio carbonílico se deslocou do C1 para o C2:



**3. Fosforilação da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-bifosfato (FBP).** A *fosfofrutocinase-1* (PFK-1) catalisa irreversivelmente a transferência do grupo fosfato do ATP para o C1 da frutose-6-fosfato com a formação de frutose-1,6-bifosfato:

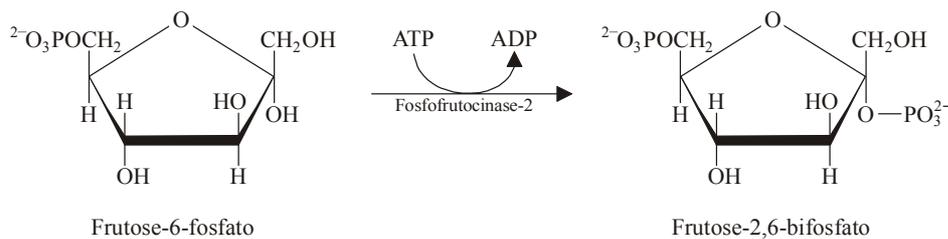


A fosfofrutocinase-1 é a principal enzima reguladora da glicólise nos músculos. A atividade da enzima é modulada em presença de ativadores ou inibidores alostéricos (Quadro 6.1).

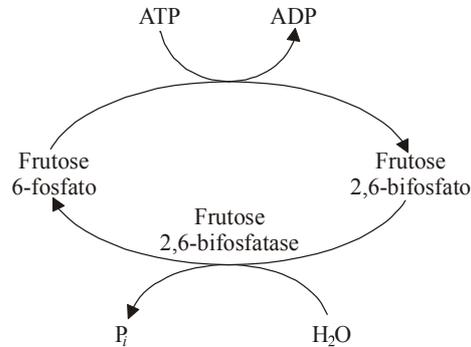
**Quadro 6.1** – Principais efetores alostéricos da fosfofrutocinase-1.

Efetores positivos (ativadores)	Efetores negativos (inibidores)
Frutose-1,6-bisfosfato	ATP
Frutose-2,6-bisfosfato	NADH
ADP	Citrato
AMP	Ácidos graxos de cadeia longa
Fosfato	H <sup>+</sup>
K <sup>+</sup>	Ca <sup>+</sup>

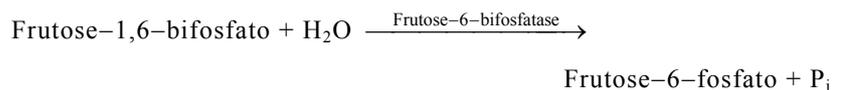
A frutose-2,6-bisfosfato é um potente ativador alostérico da atividade da fosfofrutocinase-1 (PFK-1) hepática e é sintetizada a partir da frutose-6-fosfato pela ação da *fosfofrutocinase-2* (PFK-2) em resposta a sinais hormonais correlacionados com os níveis de glicose no sangue. Quando os níveis de glicose sanguínea estão elevados, o estímulo hormonal (insulina) eleva os teores de frutose-2,6-bisfosfato que aumentam a atividade da PFK-1 ativando a glicólise e reduzindo a atividade da enzima que catalisa a reação reversa, a frutose-1,6-bisfosfatase (inibe a gliconeogênese, *ver adiante*).



A PFK-2 é uma enzima bifuncional que atua como fosfatase quando fosforilada em resposta ao hormônio glucagon e como cinase quando defosforilada em resposta ao hormônio insulina.

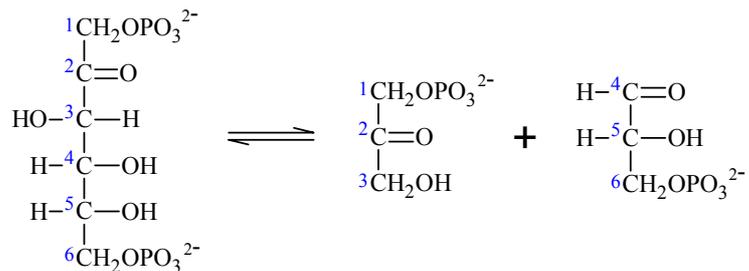


Como a fosforilação catalisada pela fosfofrutocinase-1 é irreversível, a reação inversa, a hidrólise da frutose-1,6-bifosfato em frutose-6-fosfato e fosfato inorgânico, é catalisada por uma enzima distinta, a *frutose-1,6-bifosfatase*:



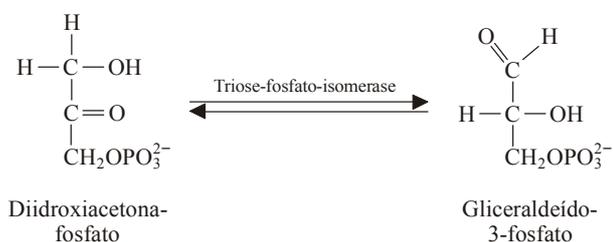
A frutose-1,6-bifosfatase é importante na via gliconeogênese (*ver* adiante) – e é inibida alostericamente pelo AMP e pela frutose-2,6-bifosfato.

**4. Clivagem da Frutose-1,6-bifosfato.** A frutose-1,6-bifosfato é clivada entre os carbonos 3 e 4 para produzir duas trioses: o *gliceraldeído-3-fosfato* (GAP) e *diidroxiacetona-fosfato* (DHAP) pela ação da enzima *aldolase*. O substrato é mostrado em cadeia aberta para a melhor visualização da reação:



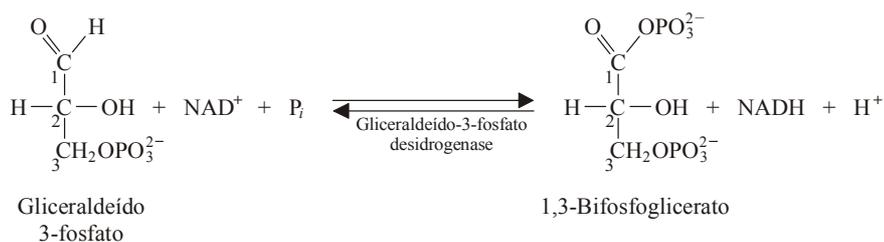
A reação é não-favorável ( $\Delta G^{\circ} = +23,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) mas procede porque os produtos são rapidamente removidos.

**5. Interconversão do gliceraldeído-3-fosfato e da diidroxiacetona fosfato (DHAP).** A enzima *triose-fosfato-isomerase* catalisa a interconversão por isomerização do gliceraldeído-3-fosfato e da diidroxiacetona-fosfato. A reação dirige a diidroxiacetona-fosfato para o gliceraldeído-3-fosfato, pois esse é o único que pode ser diretamente degradado nas etapas subseqüentes da glicólise:



A diidroxiacetona-fosfato por sua transformação em glicerol-3-fosfato, torna-se essencial na biossíntese dos triacilgliceróis e fosfolipídios (*ver* Capítulo 9: Metabolismo dos lipídios).

**6. Oxidação do gliceraldeído-3-fosfato a 1,3-bifosfoglicerato (1,3-BPG).** Essa etapa é a única reação de oxidação da glicólise. O gliceraldeído-3-fosfato é oxidado a 1,3-bifosfoglicerato com a concomitante redução de um mol de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$ , pela enzima *gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase*:

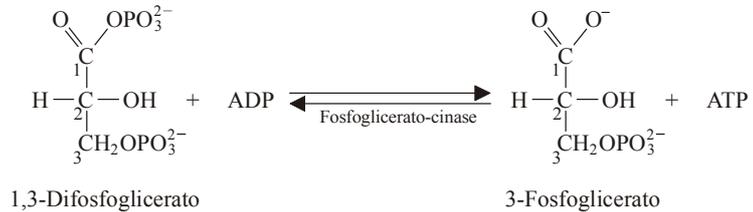


A reação oxida o aldeído e incorpora um fosfato inorgânico com a produção do primeiro composto de “alta energia” da via, o *1,3-bifosfoglicerato* (1,3-BPG).

O  $\text{NADH}$  formado necessita ser reoxidado para a continuação da via glicolítica, que ocorre por duas vias: (a) a oxidação pela cadeia mitocondrial transportadora de elétrons ou (b) pela transformação do piruvato em lactato.

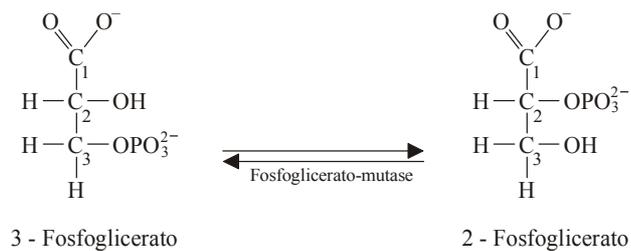
A partir do 1,3-bifosfoglicerato é sintetizado o 2,3-bifosfoglicerato, presente nos eritrócitos e um importante regulador da ligação do oxigênio à hemoglobina. Os efeitos regulatórios do 2,3-bifosfoglicerato são semelhantes aos exercidos pela frutose-2,6-bifosfato sobre a PFK-1.

**7. Formação de ATP a partir do 1,3-bifosfoglicerato.** A *fosfoglicerato-cinase* catalisa a transferência do fosfato do 1,3-bifosfoglicerato para o ADP gerando o primeiro ATP da via junto com o 3-fosfoglicerato:

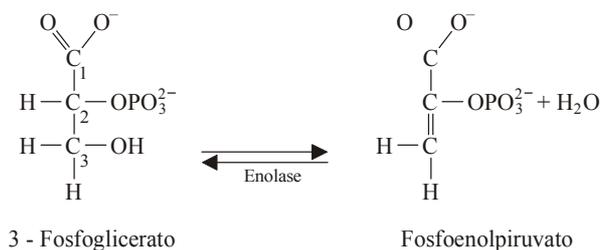


A reação é reversível em condições fisiológicas pois as energias livres de hidrólise do ATP e do 1,3-bifosfoglicerato apresentam magnitudes semelhantes. A produção de ATP pela transferência direta de fosfato do substrato (1,3-bifosfoglicerato) para o ADP em ausência de oxigênio, é denominada *fosforilação ao nível do substrato*. Nessa etapa são gerados dois ATP por molécula de glicose.

**8. Conversão do 3-fosfoglicerato a 2-fosfoglicerato (2PG).** O 3-fosfoglicerato é convertido reversivelmente a 2-fosfoglicerato pela ação da *fosfoglicerato-mutase* que requer a presença de 2,3-bifosfoglicerato (*ver acima*) para a sua ação:

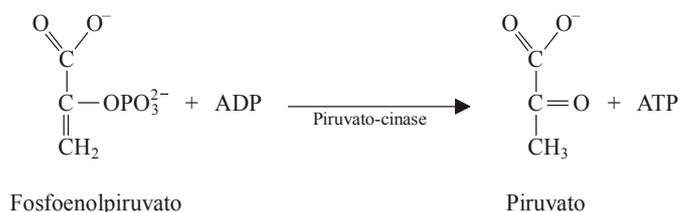


**9. Desidratação do 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato (PEP).** A *enolase* catalisa a remoção reversível de uma molécula de água do 2-fosfoglicerato para formar o segundo intermediário de “alta energia”, o fosfoenolpiruvato:



A reação é reversível apesar do elevado conteúdo energético do fosfoenolpiruvato.

**10. Formação do piruvato.** A transferência do grupo fosfato do fosfoenolpiruvato para o ADP formando piruvato e ATP é catalisada pela enzima *piruvato-cinase* (PK) e presença de  $\text{Mg}^{2+}$  ou  $\text{Mn}^{2+}$  e  $\text{K}^+$ :



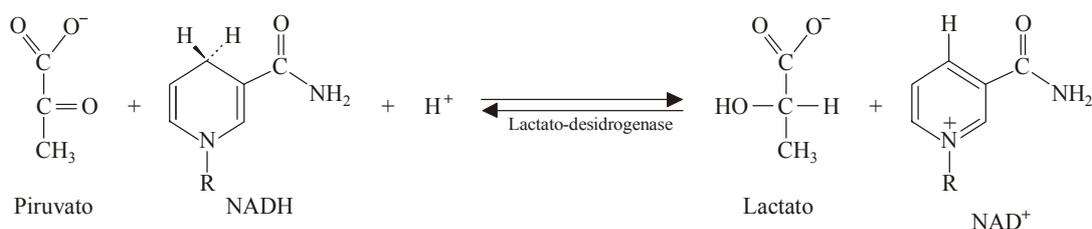
Sob condições fisiológicas, a reação é altamente exergônica, fornecendo energia livre suficiente para a formação de ATP. Essa é a segunda reação da glicólise que fosforila o ATP ao nível do substrato. Nesse estágio são gerados dois ATP por molécula de glicose.

A piruvato-cinase é uma enzima alostérica ativada por níveis elevados de frutose-1,6-bifosfato e inibida pelo ATP e alanina. A piruvato-cinase também é modulada por uma *proteína-cinase dependente de AMPc*. Em teores diminuídos de glicemia, o *glucagon* eleva os níveis intracelulares de AMPc promovendo a fosforilação e inibição da piruvato-cinase. Desse modo, a glicólise é interrompida e o piruvato é desviado para a síntese da glicose pela gliconeogênese que, por sua vez, é também estimulada pelo glucagon. A piruvato-cinase é reativada por defosforilação realizada por uma *fosfoproteína-fosfatase*.

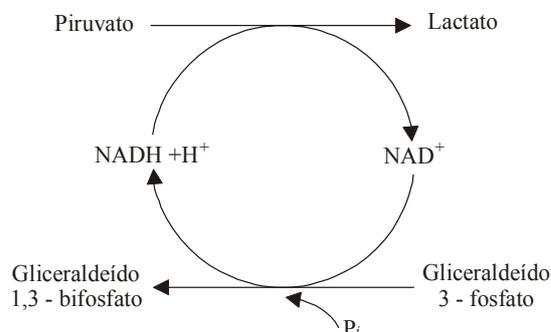
## B. Redução do piruvato em lactato

O piruvato pode seguir várias vias metabólicas. Nos tecidos que funcionam sob condições anaeróbicas, como o músculo esquelético durante atividades físicas vigorosas, o piruvato é reduzido a lactato para gerar novamente  $\text{NAD}^+$  (fermentação homoláctica) o que permite a continuação da glicólise com baixa produção de ATP.

A redução do piruvato a lactato é catalisada pela *lactato-desidrogenase* com o emprego de NADH como agente redutor:



O NADH utilizado na redução é gerado durante a glicólise na oxidação do gliceraldeído-3-fosfato a gliceraldeído-1,3-bifosfato (Figura 6.4).

**Figura 6.5**

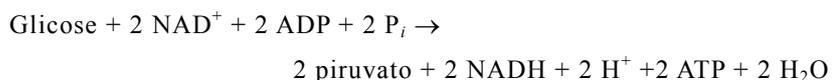
**Reciclagem do NADH na glicólise anaeróbica.** O NADH produzido na conversão do gliceraldeído-3-fosfato a gliceraldeído-1,3-bifosfato é oxidado quando o piruvato é convertido a lactato.

Essa reação é a principal opção empregada pelas células sob condições hipóxicas como em músculos esqueléticos submetidos à atividade intensa, por exemplo, para a reoxidação do NADH a NAD<sup>+</sup> no citosol e, assim, prosseguir produzindo ATP pela glicólise. O lactato formado no músculo ativo difunde para o sangue e é transportado até o fígado, onde é convertido em glicose pela gliconeogênese (*ver* adiante).

Alguns tecidos como os eritrócitos, mesmo sob condições aeróbicas, produzem lactato como produto final da glicólise.

### C. Rendimento energético da glicólise

Durante a glicólise, a energia livre liberada na transformação de uma molécula de glicose a dois piruvato é conservada na forma de dois ATP. A variação de energia livre é  $\Delta G^{\theta'} = -135,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  em todo o processo. Parte da energia liberada é dissipada como calor. A equação é:



Reações	ATP/mol de glicose
Fosforilação da glicose	-1
Fosforilação da frutose-6-fosfato	-1
2(1,3-Bifosfoglicerato → 3-fosfoglicerato)	+2
2(Fosfoenolpiruvato → piruvato)	+2
<i>Total líquido</i>	+2

A Tabela 6.1 mostra as variações de energia livre de cada reação da glicólise em condições fisiológicas ( $\Delta G$ ) e no estado-padrão ( $\Delta G^{\theta'}$ ). Parte das reações são endergônicas ( $\Delta G^{\theta'} < 0$ ). Entretanto, quando a variação de energia livre real ( $\Delta G$ ) de cada reação é calculada a partir de suas concentrações fisiológicas intracelulares, somente três reações (triose-fosfato-isomerase, fosfoglicerato-cinase

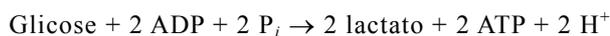
e fosfoglicerato–mutase) necessitam energia, mesmo assim, em pequenas quantidades.

**Tabela 6.1** – Variação de energia livre padrão e da energia livre real de cada reação de glicólise.

Enzima	Variação de energia livre (kJ·mol <sup>-1</sup> )	
	ΔG° (estado-padrão)	ΔG (condições fisiológicas)
Hexocinase	-16,7	-33,4
Glicose-6-fosfato-isomerase	+1,7	-2,5
Fosfofrutocinase	-14,2	-22,2
Aldolase	+23,8	-1,3
Triose-fosfato-isomerase	+7,5	+2,5
Gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase	+6,3	-1,7
Fosfoglicerato-cinase	-18,8	+1,3
Fosfoglicerato-mutase	+4,6	+0,8
Enolase	+1,7	-3,3
Piruvato-cinase	-31,4	-16,7

No transcorrer da via glicolítica em condições aeróbicas, dois NAD<sup>+</sup> são reduzidos a dois NADH. Os NADH produzidos são reoxidados em NAD<sup>+</sup> pela transferência de seus elétrons para a *cadeia mitocondrial transportadora de elétrons*. A energia livre liberada no processo é utilizada para a síntese de ATP a partir de ADP pela fosforilação oxidativa (ver Capítulo 8).

Em condições anaeróbicas, as células do músculo esquelético degradam a glicose a lactato e tem  $\Delta G^{\circ'} = -196 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ :

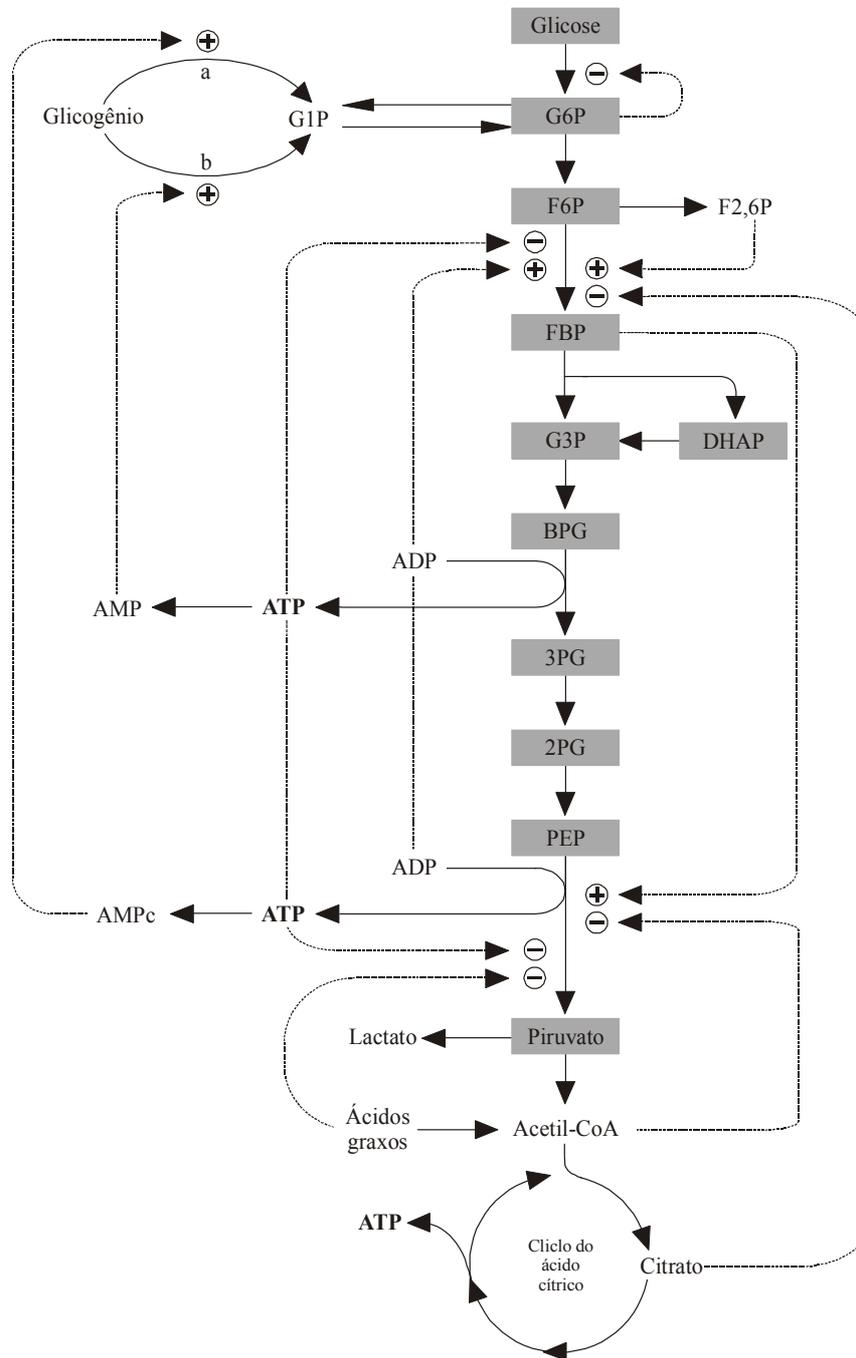


Em condições aeróbicas, o piruvato não é transformado em lactato e sim transferido para a mitocôndria onde é convertido em acetil-CoA com posterior oxidação a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O no ciclo do ácido cítrico.

#### D. Regulação da glicólise

A regulação da glicólise é complexa pela sua importância na geração de energia na forma de ATP e pela produção de vários intermediários glicolíticos destinados a biossíntese. Na maioria das células, a velocidade da glicólise é determinada, principalmente, pela regulação alostérica das enzimas *hexocinase*, *fosfofrutocinase-1* (PFK-1) e *piruvato-cinase*. As reações catalisadas por essas enzimas são irreversíveis e podem ser “ligadas” ou “desligadas” por efetores alostéricos. Por exemplo, a hexocinase é inibida pelo excesso de glicose-6-fosfato. Vários compostos de “alta energia” atuam como efetores alostéricos. Por exemplo, elevadas concentrações de AMP (um indicador de baixa produção de energia) ativa a PFK-1 e a

piruvato-cinase. Por outro lado, teores elevados de ATP (um indicador que as necessidades energéticas das células foram atingidas) inibem as duas enzimas. O citrato e a acetil-CoA, que acumulam quando existe ATP em quantidade suficiente, inibem a PFK-1 e a piruvato-cinase, respectivamente. A frutose-2,6-bifosfato, produzida por indução de hormônio da PFK-2, é um indicador de altos níveis de glicose disponível e alostericamente ativa a PFK-1. O acúmulo de frutose-1,6-bifosfato ativa a piruvato-cinase, promove um mecanismo de controle (a frutose-1,6-bifosfato é um ativador alostérico). Na Figura 6.6 é mostrada a ação de cada inibidor ou ativador sobre as enzimas reguladores.



**Figura 6.6**  
Características regulatórias da glicólise.

Após uma refeição rica em carboidratos, a *insulina* promove o aumento na síntese das enzimas *glicocinase*, *fosfofrutocinase-1* e

### Metabolismo do álcool

O álcool é sintetizado por leveduras por meio da *fermentação alcoólica*. É um processo em duas etapas em que a *piruvato-descarboxilase* remove o grupo carboxilato do piruvato para produzir acetaldeído.

Piruvato → acetaldeído

A enzima requer  $Mg^{2+}$  e a pirofosfato de tiamina (TPP).

A *álcool-desidrogenase* catalisa a transformação do acetaldeído em etanol:

Acetaldeído → etanol

O etanol é considerado um produto de excreção do metabolismo da glicose; seu acúmulo é tóxico aos organismos que o produzem.

*piruvato-cinase*. Por outro lado, a síntese dessas mesmas enzimas é reduzida quando o *glucagon* plasmático está aumentado e a insulina reduzida, como no jejum ou diabetes.

### E. Destino do piruvato

O piruvato formado na glicólise e de outras fontes é utilizado em diferentes vias metabólicas dependendo de vários fatores e necessidades momentâneas de certos metabólitos-chave. Os principais destinos são: síntese de *lactato* (glicólise em condições anaeróbicas), *acetil-CoA* (ciclo do ácido cítrico), *oxaloacetato* (gliconeogênese) e *alanina* (síntese de aminoácidos) (Figura 6.6).

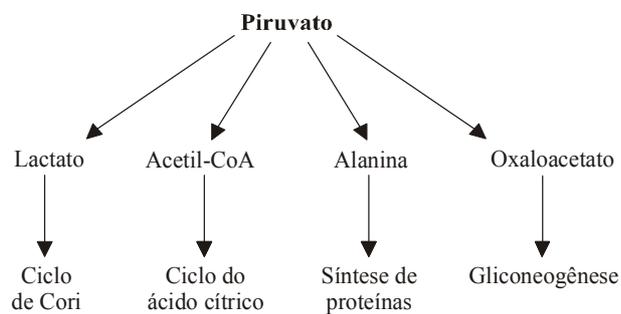


Figura 6.6  
Destinos do piruvato.

## 6.3 Glicogênese

A *glicogênese* é a síntese intracelular do glicogênio. O glicogênio é um polissacarídeo composto de unidades repetidas de D-glicose unidas por ligações glicosídicas  $\alpha(1\rightarrow4)$  com ramificações formadas por ligações  $\alpha(1\rightarrow6)$  a cada 8 a 14 resíduos. Constitui a principal forma de reserva de polissacarídeos nos tecidos animais.

O glicogênio é sintetizado em quase todos os tecidos animais, mas os maiores depósitos estão presentes no fígado e músculos esqueléticos. O glicogênio é armazenado em grânulos intracelulares que também contêm as enzimas que catalisam as reações para a sua síntese e degradação. A glicose armazenada sob a forma de glicogênio no fígado e músculos destinam-se a diferentes funções:

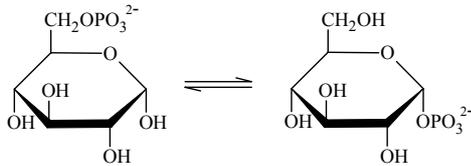
- *Glicogênio hepático*. Atua como reservatório de glicose para a corrente sanguínea com a distribuição para outros tecidos. A quantidade de glicogênio hepático varia amplamente em resposta à ingestão de alimentos. Acumula após as refeições e, quando necessário, é degradado lentamente para manter a concentração de glicose no sangue mais ou menos constante. As reservas de glicogênio hepático no homem apresentam importante papel como fonte de glicose no período entre as refeições e, em maior extensão, durante o jejum noturno (isto é, 8-16 horas).
- *Glicogênio muscular*. Serve como combustível para gerar ATP durante a atividade muscular aumentada. É formado durante o repouso após as refeições. Os níveis de glicogênio muscular

apresentam menor variabilidade do que os teores hepáticos em resposta a ingestão de carboidratos.

### A. Reações da glicogênese

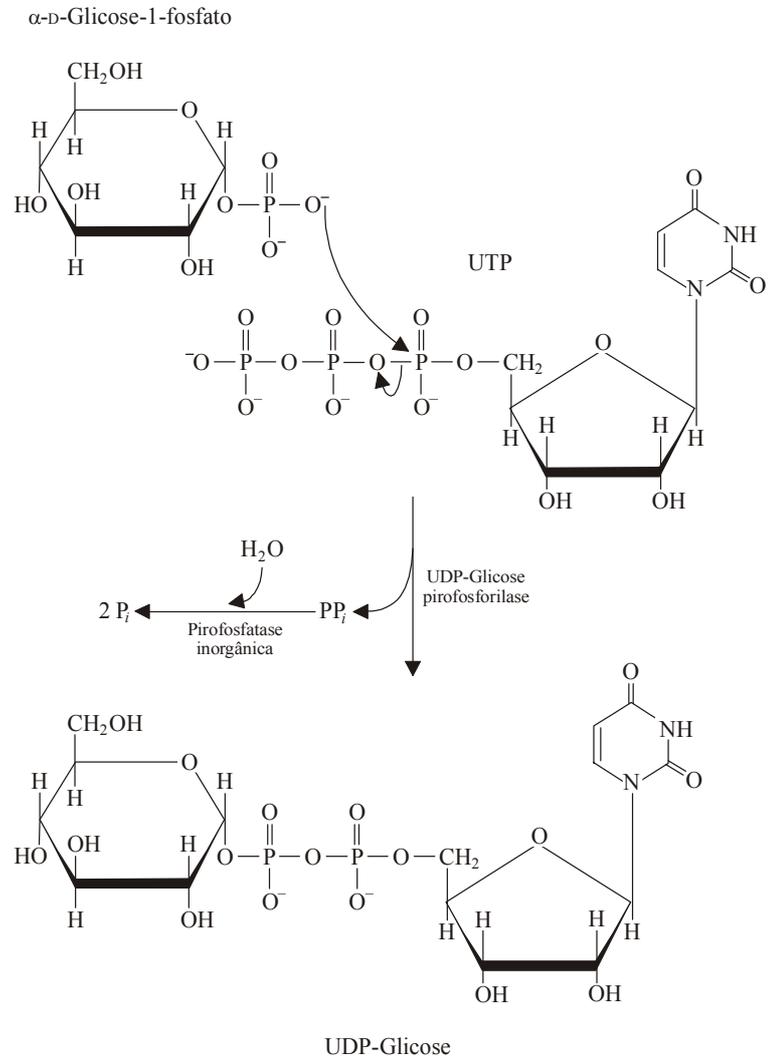
A síntese do glicogênio ocorre após as refeições, quando os teores de glicose sangüínea estão elevados. Até recentemente, presumia-se que a glicose sangüínea era a única precursora direta nesse processo. Entretanto, em condições fisiológicas, grande parte do glicogênio é produzido por um mecanismo envolvendo a seqüência: *glicose da dieta* → *molécula C<sub>3</sub>* → *glicogênio hepático*. O lactato e a alanina são as principais moléculas-C<sub>3</sub> nesse processo (*ver gliconeogênese*). O lactato é formado nos eritrócitos por glicólise e é captado pelo fígado e convertido em glicose-6-fosfato na gliconeogênese. A discussão a seguir mostra a síntese do glicogênio a partir da glicose-6-fosfato derivada da glicose livre pela ação da glicocinase (no fígado) ou da hexocinase (no músculo).

**1. Síntese da glicose-1-fosfato.** A glicose-6-fosfato é convertida reversivelmente a *glicose-1-fosfato* pela *fosfoglicomutase*, uma enzima que contém um grupo fosforil ligado a um resíduo serina reativo:



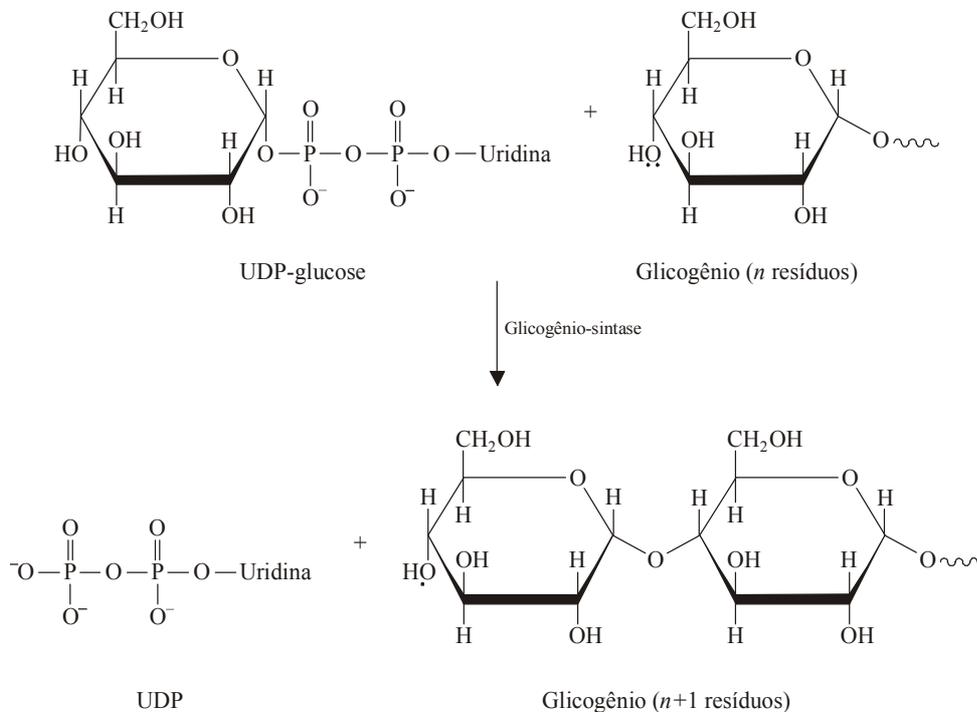
O grupo fosforil da enzima é transferido para a glicose-6-fosfato com a formação de *glicose-1,6-bifosfato* (G1,6P) como intermediário. Na síntese de glicose-1-fosfato, o grupo fosforil ligado ao C6 retorna ao resíduo serina da enzima.

**2. Síntese de uridina-difosfato-glicose (UDP-glicose ou UDPG).** Em presença da *UDP-glicose-pirofosforilase*, a glicose-1-fosfato reage com a trifosfato de uridina (UTP), para produzir *UDP-glicose* uma forma “ativada” de glicose. A UDP-glicose é um composto doador de unidade glicosil para biossíntese de glicogênio. O UDP está ligado ao C1 da glicose conforme reação descrita por Leloir em 1957:

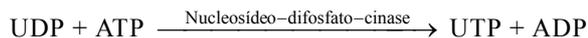


O pirofosfato inorgânico ( $PP_i$ ) derivado da UTP, sofre hidrólise exergônica a dois fosfatos ( $PP_i + H_2O \rightarrow 2P_i$ ) pela ação da *pirofosfatase-inorgânica* celular. A variação de energia livre padrão da hidrólise do  $PP_i$  é  $\Delta G^{0'} = -33,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , grande o suficiente para dirigir a reação de síntese de UDPG.

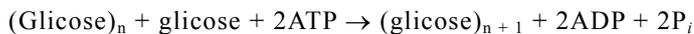
**3. Síntese do glicogênio a partir de UDP-glicose.** A unidade glicosil de UDP-glicose é transferida para uma extremidade não-redutora do glicogênio já existente. Isso resulta na anexação de uma nova unidade de glicose, ligada pelo C1 ao C4,  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ , da glicose terminal do polímero de glicogênio pré-formado em reação catalisada pela *glicogênio-sintase*:



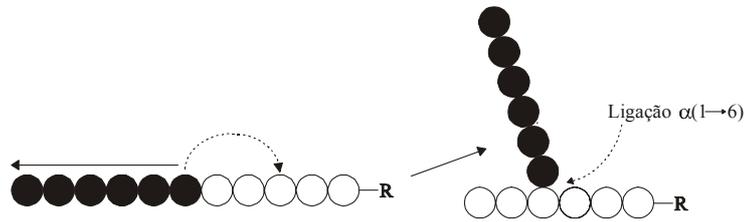
A UDP é reconvertida a UTP à custa de ATP por meio de uma reação de transferência do grupo fosforil catalisada pela *nucleosídeo-difosfato-cinase*:



Desse modo, o custo total em ATP, para a incorporação de um resíduo de glicose ao glicogênio é dado pela equação:



O glicogênio é uma estrutura amplamente ramificada com pontos de ramificações a cada 8 a 14 resíduos. A ramificação é resultante da ação da enzima *amilo-( $\alpha$ -1,4 $\rightarrow$  $\alpha$ -1,6)-transglicosilase (enzima de ramificação)*. Essa enzima transfere um fragmento de 6 ou 7 resíduos de glicose, da extremidade não-redutora de uma cadeia para o grupo OH do C6 de uma unidade de glicose na mesma ou em outra cadeia de glicogênio, de modo a formar um enlace  $\alpha(1\rightarrow6)$  onde é estabelecido um ponto de ramificação. Esquemáticamente tem-se (cada esfera representa uma unidade de glicose):

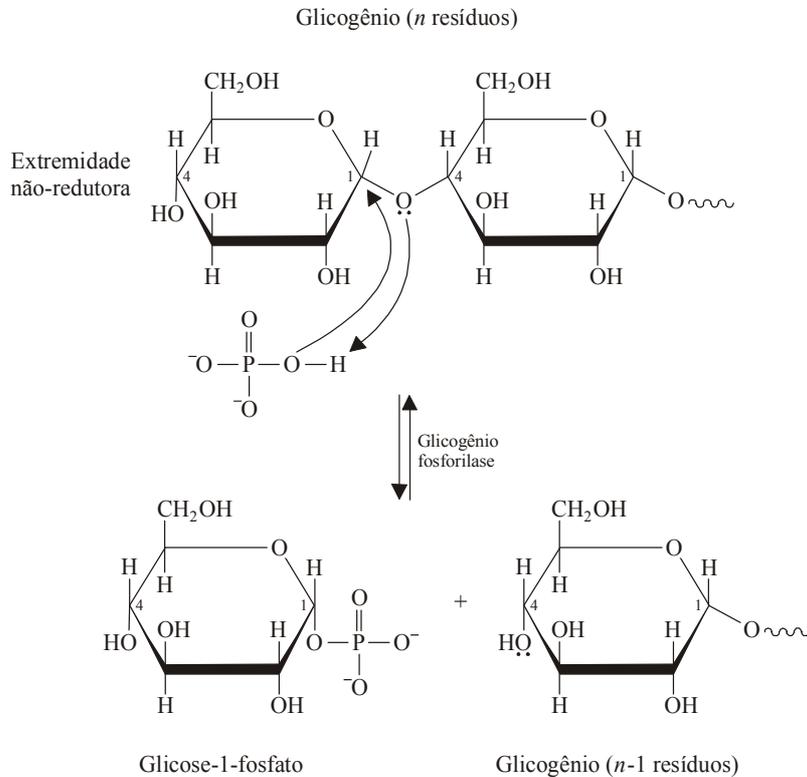


Após a ocorrência de ramificações, unidades de glicose podem ser acrescentadas a partir de resíduos glicosil provenientes da UDP-glicose aos terminais não-redutores de cada uma das cadeias originais ou das ramificações, por meio da glicogênio-sintase. Quando um número suficiente de unidades são adicionadas desse modo, ocorrem novas ramificações.

A síntese de glicogênio necessita a existência de uma cadeia de glicogênio já constituída, à qual são adicionados novos resíduos de glicose. Na primeira etapa da síntese, uma *glicosil-transferase* liga o primeiro resíduo de glicose a um grupo OH de uma proteína chamada *glicogenina* que atua como molde inicial. Essa, por autocatálise, incorpora novos resíduos de glicose, até formar uma pequena cadeia de até sete resíduos doados pela UDP-glicose, produzindo uma molécula nascente de glicogênio. Nesse ponto, a glicogênio-sintase inicia a síntese do glicogênio, enquanto a glicogenina desliga-se do polímero.

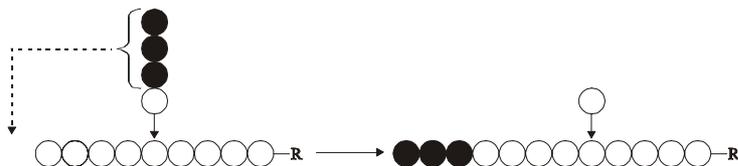
## 6.4 Glicogenólise

A degradação do glicogênio consiste na clivagem seqüencial de resíduos de glicose, a partir das extremidades não-redutoras das ramificações do glicogênio (existe uma extremidade não-redutora para cada ramificação) e é denominada *glicogenólise*. O rompimento das ligações  $\alpha(1\rightarrow4)$  ocorre por fosforólise com formação de  $\alpha$ -D-glicose-1-fosfato sob a ação da enzima *glicogênio-fosforilase* e o ataque do fosfato inorgânico.

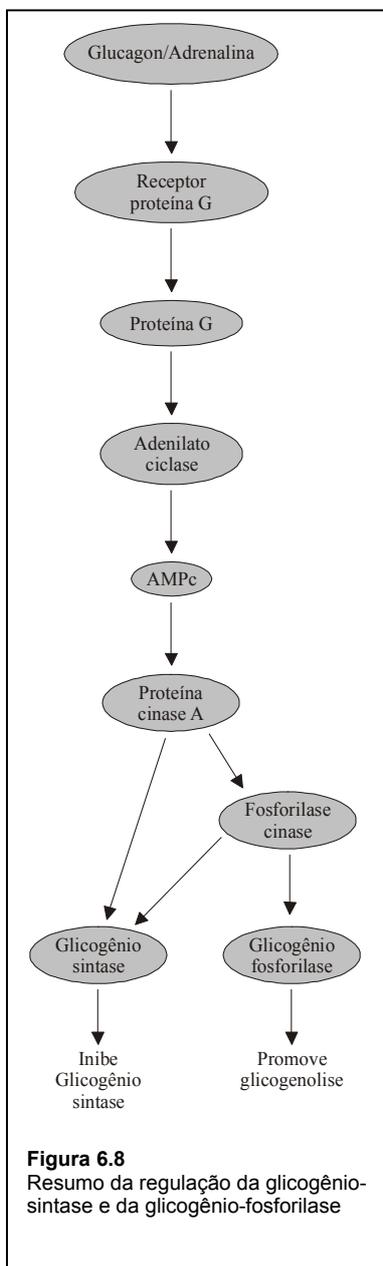


A glicogênio-fosforilase age em presença de íons magnésio e *piridoxal-5'-fosfato*, uma coenzima cujo grupo fosfato atua como um catalisador ácido geral, promovendo o ataque da ligação glicosídica pelo  $P_i$ .

A glicogênio-fosforilase remove unidades sucessivas de glicose ao longo da cadeia até restarem quatro resíduos de um ponto de ramificação  $\alpha(1\rightarrow6)$ . A continuação da degradação ocorre depois da transferência de uma unidade de três resíduos de glicose da ramificação sob a ação da *enzima de desramificação do glicogênio*, para a extremidade não-redutora de outra ramificação, ou seja, acontece o rompimento de uma ligação  $\alpha(1\rightarrow4)$  com a formação de uma nova ligação  $\alpha(1\rightarrow4)$ . Em sua nova posição, os resíduos de glicose são liberados pela ação da glicogênio-fosforilase.

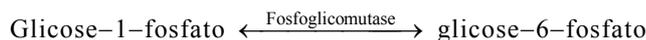


A remoção do resíduo glicosil restante ligado à cadeia principal por  $\alpha(1\rightarrow6)$  é realizada por hidrólise (e não fosforólise) pela mesma enzima de desramificação com a formação de glicose e glicogênio



não-ramificado. Desse modo, é explicado o aparecimento de pequenas quantidades de glicose livre (8–10%) em vez de glicose-1-fosfato na degradação do glicogênio.

O produto final das reações de degradação do glicogênio é a glicose-1-fosfato que é convertida em glicose-6-fosfato pela *fosfoglicomutase*:



A fosfoglicomutase requer a glicose-1,6-bifosfato que exerce papel análogo ao do 2,3-bifosfoglicerato na reação catalisada pela fosfogliceromutase (*ver Glicólise*).

A glicose-6-fosfato pode ser utilizada pela glicólise ou pela via das pentoses-fosfato (*ver adiante*). No fígado, a glicose-6-fosfato também sofre a ação da *glicose-6-fosfatase* para formar glicose:



A glicose resultante é liberada da célula para a circulação e transportada para outros tecidos.

## 6.5 Regulação do metabolismo do glicogênio

A síntese e a degradação do glicogênio são cuidadosamente reguladas para evitar a perda de energia. As enzimas das diferentes vias, a *glicogênio-fosforilase* e a *glicogênio-sintase* nas formas *a* (ativa) e *b* (inativa ou pouco ativa), são reguladas pelo *controle alostérico* e pela *modificação covalente das enzimas modulada por hormônios*.

A atividade dessas enzimas é, também, amplamente dependente da disponibilidade de vários intermediários e co-fatores. Portanto, a glicogênese e a glicogenólise são reguladas de tal modo que as quantidades de glicose liberadas são ajustadas segundo as necessidades do organismo.

**1. Controle alostérico.** A glicogênio-sintase e a glicogênio-fosforilase estão sob controle alostérico por diferentes efetores. A forma inativa (ou pouco ativa) da glicogênio-fosforilase encontrada no músculo em repouso, é denominada *glicogênio-fosforilase b*, e é ativada por *AMP* e inibida por *ATP* e *glicose-6-fosfato*. A glicogênio-sintase, ao contrário, é ativada pela *glicose-6-fosfato*. Desse modo, em presença de teores baixos de *ATP* e de glicose-6-fosfato, mas elevados de *AMP*, a glicogênio-fosforilase é estimulada e a glicogênio-sintase é inibida, o que favorece a degradação do glicogênio. Por outro lado, quando os teores de *ATP* e glicose-6-fosfato estão elevados, a glicogênio-sintase é estimulada e favorece a síntese do glicogênio.

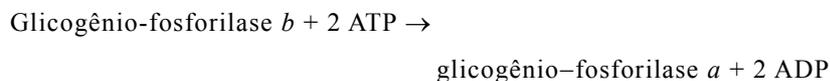
**2. Regulação por modificação covalente.** A interconversão das formas *a* e *b* da glicogênio-sintase e da glicogênio-fosforilase é regulada reciprocamente por meio de fosforilação-defosforilação (quando uma enzima é estimulada a outra é inibida) e são catalisadas por enzimas que estão sob controle hormonal (insulina, glucagon e adrenalina) ou estímulo nervoso (íons  $\text{Ca}^{2+}$ ).

A ativação da glicogênio-fosforilase emprega três enzimas: *fosforilase-cinase*, *proteína-cinase dependente de AMPc* e *fosfoproteína-fosfatase 1*.

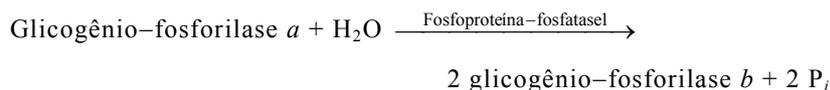
A *fosforilase-cinase* é uma proteína constituída por quatro subunidades diferentes, nominadas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ . A subunidade catalítica é a  $\gamma$ , enquanto as outras três subunidades têm funções reguladoras da atividade da enzima. A fosforilase-cinase é convertida da forma inativa para a forma ativa por um dos dois mecanismos:

- Fosforilação das subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  pela ação da *proteína-cinase dependente de AMPc* é ativada pelo *AMP cíclico* formado sob estímulo da adrenalina. A subunidade  $\gamma$  não é fosforilada.
- Os íons  $\text{Ca}^{2+}$  (o sinal para o início da contração muscular) ligam-se à subunidade  $\delta$  através da *calmodulina* (*calcium-modulating protein*) – uma proteína que sofre modificações conformacionais quando ligada ao cálcio.

A degradação do glicogênio ocorre quando a *glicogênio-fosforilase b* menos ativa é convertida na forma mais ativa, a *glicogênio-fosforilase a*, pela forma ativa da enzima *fosforilase-cinase* e *ATP*. Além das alterações conformacionais, o processo envolve a adição de fosfato a glicogênio-fosforilase b. Mais precisamente, a glicogênio-fosforilase *b* é um dímero (duas subunidades peptídicas) não fosforilado, enquanto a fosforilase *a* é fosforilada em cada uma das subunidades:



A fosforilase *a* pode ser convertida novamente em fosforilase *b* pela enzima hepática *fosfoproteína-fosfatase 1*:



A forma ativa da fosforilase-cinase também tem um precursor inativo ativado pela *proteína-cinase dependente de AMPc*.

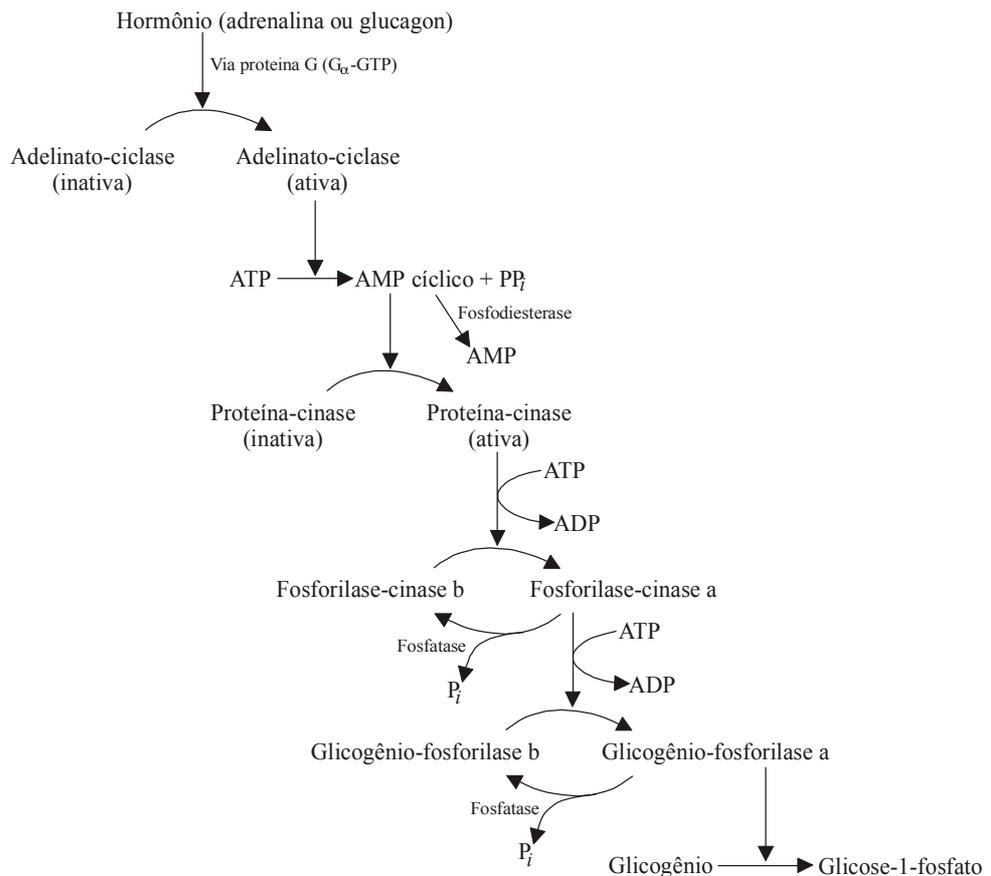
No músculo em repouso, a atividade da proteína-cinase dependente de AMPc está sob controle hormonal. O hormônio *adrenalina* afeta a seqüência orientando a ativação da fosforilase *a* pelo estímulo da enzima *adenilato-ciclase* que catalisa a conversão do ATP a AMP cíclico (AMPc) (ver Capítulo 4).

O AMPc ativa a proteína-cinase dependente de AMPc, que por sua vez, catalisa a fosforilação da fosforilase-cinase, dando origem à forma da fosforilase-cinase ativa, desencadeando uma série de passos que resultam na geração da glicogênio-fosforilase *a*. As atividades das fosforilases-cinases dependem da presença de  $\text{Ca}^{2+}$ , pois existe um estreito acoplamento entre a glicogenólise e a contração muscular. Como efeito final, os íons cálcio ativam a glicogênio-fosforilase e inativam a glicogênio-sintase.

A *glicogênio-sintase* também ocorre sob duas formas, *a* e *b*. A fosfatase-cinase, que ativa a glicogênio-fosforilase, também fosforila e inativa a glicogênio-sintase. Em presença da enzima, a

glicogênio-sintase *a* reage com o ATP para produzir a glicogênio-sintase *b* (fosforilada). Essa última pode ser reconvertida a glicogênio-sintase *a* pela ação da *fosfoproteína-fosfatase 1* (Figura 6.8).

Devido a seu efeito sobre a proteína-cinase dependente de AMPc, através da geração de AMP cíclico, a adrenalina inibe a síntese do glicogênio. A glicogênio-sintase e a glicogênio-fosforilase são afetadas pela fosforilação de modo diferente: a glicogênio-fosforilase *a* (ativa) está ligada ao fosfato, enquanto a glicogênio-sintase (ativa) está na forma desfosforilada. Como a formação de AMPc estimulado pela adrenalina transforma as duas enzimas (fosforilase e sintase) em formas fosforiladas, o resultado é a diminuição na síntese do glicogênio (pela inativação da sintase) e o aumento na degradação (pela ativação da fosforilase). A adrenalina, ao estimular a atividade da adenilato-ciclase, fornece glicose para as células através de dois mecanismos: (1) inibição do armazenamento na forma de glicogênio e (2) aumento no seu desdobraamento.



**Figura 6.9**  
Regulação do metabolismo do glicogênio por modificação covalente das enzimas moduladas por hormônios.

**Quadro 6.4 Doenças de armazenamento de glicogênio**

Existem vários distúrbios hereditários que afetam o metabolismo do glicogênio. São causadas por deficiências de enzimas envolvidas na síntese e degradação do glicogênio, produzindo glicogênio anormal em quantidade ou qualidade.

Elas são coletivamente chamadas de doenças de armazenamento de glicogênio e a condição é conhecida como glicogenose. Essas condições são divididas em tipos distintos descritos na Tabela abaixo

Tipo	Epônimo	Enzima deficiente	Características
I	Doença de von Gierke	Glicose-6-fosfatase	Pobre mobilização do glicogênio hepático. Hipoglicemia em jejum.
II	Doença de Pompe	$\alpha$ -1,4-Glicosidase (lisossomal)	Acúmulo de glicogênio generalizado de glicogênio lisossomal.
III	Doença de Cori (dextrinose limite)	Amilo- $\alpha$ -1,6-glicosidase (enzima de desramificação)	Acúmulo de glicogênio com ramos externos curtos.
IV	Doença de Hendersen (amilopectinose)	Amilo-(1,4 $\rightarrow$ 1,6)-transglicosilase (enzima de ramificação)	Acúmulo de glicogênio hepático com ramos externos longos. Hipoglicemia em jejum.
V	Doença de McArdle	Glicogênio-fosforilase muscular	Cãimbras musculares durante exercícios.
VI	Doença de Her's	Glicogênio-fosforilase hepática	Acúmulo de glicogênio hepático.
VII	Doença de Tarui	Fosfofrutocinase (muscular)	Acúmulo de glicogênio muscular.
VIII	-	Fosforilase-cinase (hepática)	Acúmulo de glicogênio hepático.
IX	Doença de Fanconi-Bickel	Fosforilase-cinase de todos os órgãos	Todos os órgãos
0		Glicogênio-sintase hepática	Deficiência da quantidade de glicogênio

Junto com a regulação descrita acima, a velocidade da síntese e degradação é profundamente influenciada por vários intermediários e co-fatores. Por exemplo, a UDP é um inibidor tanto da UDP-glicose-pirofosforilase como também da glicogênio-sintase hepática. A UDP formada na síntese do glicogênio a partir da UDP-glicose, atua como moderador da velocidade da síntese. O próprio glicogênio é um inibidor da ativação da glicogênio-sintase. Conseqüentemente, quantidades excessivas de glicogênio tendem a diminuir a velocidade de sua própria síntese.

## 6.6 Gliconeogênese

A *gliconeogênese*, a formação de novas moléculas de glicose a partir de precursores não-carboidratos, ocorre no fígado. Em certas situações, como acidose metabólica ou inanição, os rins também sintetizam glicose. Os precursores não-glicídicos incluem lactato, piruvato, glicerol e cadeias carbonadas da maioria dos aminoácidos. Entre as refeições, os teores adequados de glicose sanguínea são mantidos pela hidrólise do glicogênio hepático. Quando o fígado esgota seu suprimento de glicogênio (exemplo, jejum prolongado ou exercício vigoroso), a gliconeogênese fornece a quantidade apropriada de glicose para o organismo. O cérebro e os eritrócitos,

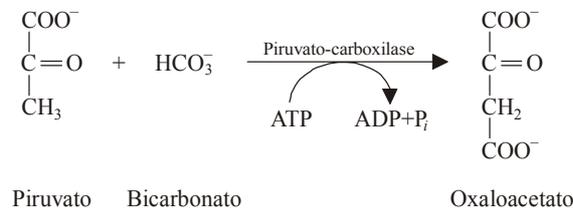
utilizam a glicose como fonte primária de energia. Sob circunstâncias especiais, as células do cérebro também usam corpos cetônicos (derivados dos ácidos graxos) para gerar energia. O músculo esquelético em exercício, emprega a glicose a partir do glicogênio em combinação com ácidos graxos e corpos cetônicos para obter energia.

### A. Reações da gliconeogênese

Considerando o piruvato como ponto inicial da gliconeogênese, as reações podem ser comparadas com as da via glicolítica mas, no sentido inverso. Muitas das enzimas e intermediários são idênticos. Sete reações são reversíveis. No entanto, três são irreversíveis: *piruvato-cinase* ( $\Delta G^{\circ'} = -31,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), *fosfofrutocinase-1* ( $\Delta G^{\circ'} = -14,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e *hexocinase* ( $\Delta G^{\circ'} = -16,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e devem ser contornadas por meio de *outras* reações catalisadas por enzimas diferentes.

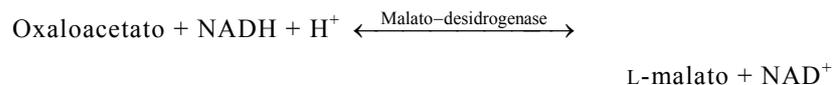
Na gliconeogênese, as três reações irreversíveis são contornadas nas seguintes etapas:

**1. Conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato através do oxaloacetato.** São necessárias duas reações exergônicas para essa conversão. Na mitocôndria, o piruvato é carboxilado a oxaloacetato (um composto de quatro carbonos intermediário do ciclo do ácido cítrico) às custas de ATP em reação catalisada pela *piruvato-carboxilase*. A coenzima *biotina*, que funciona como transportador de bicarbonato, está covalentemente ligada à enzima através do grupo amino da lisina.

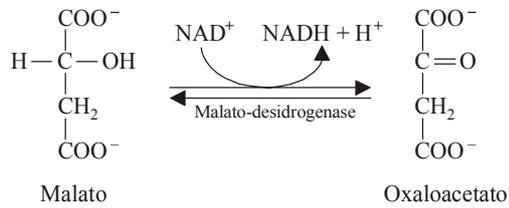


A piruvato-carboxilase é ativada alostericamente pela acetil-CoA. O oxaloacetato é tanto um precursor para a gliconeogênese quanto um intermediário do ciclo do ácido cítrico. Níveis elevados de acetil-CoA sinalizam a necessidade de mais oxaloacetato. Se houver excesso de ATP, o oxaloacetato será utilizado na gliconeogênese; se houver falta de ATP, o oxaloacetato entrará no ciclo do ácido cítrico.

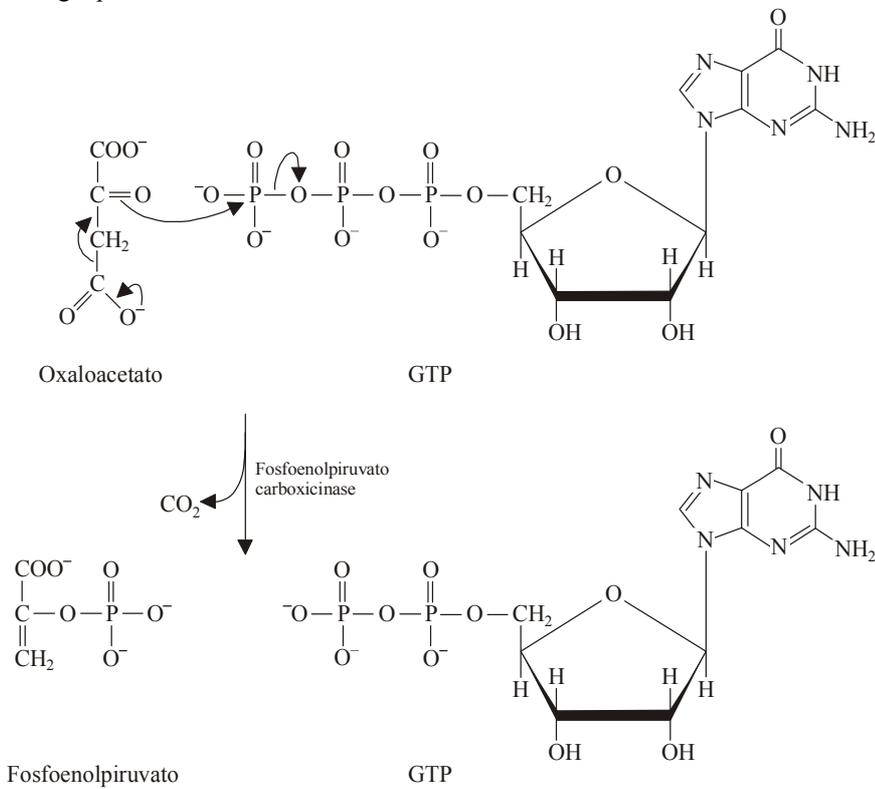
Como a membrana mitocondrial interna é impermeável ao oxaloacetato esse deve ser transportado para o citosol na forma de *malato*. O oxaloacetato é reduzido a malato na mitocôndria pela malato-desidrogenase.



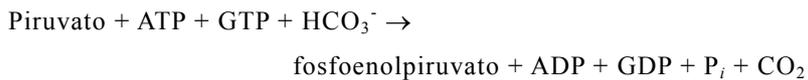
Após a transferência do malato para o citosol por meio do transportador malato- $\alpha$ -cetoglutarato, ocorre reação reversa catalisada por uma malato-desidrogenase citoplasmática.



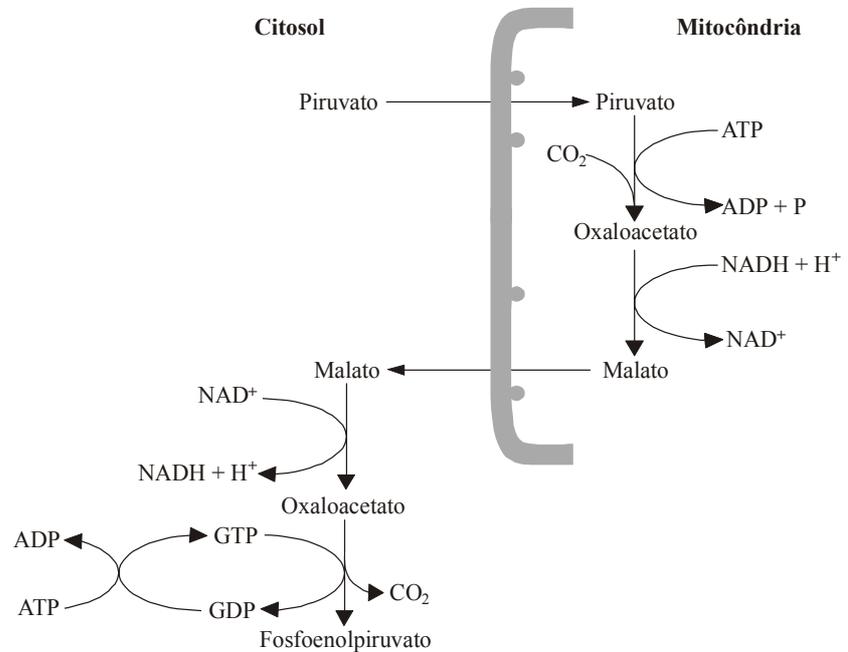
Em seguida, a descarboxilação do oxaloacetato a fosfoenolpiruvato é catalisada pela *fosfoenolpiruvato-carboxicinase* presente no citosol, em reação que emprega o GTP como doador do grupo fosforil.



A equação global para as reações de contorno é:

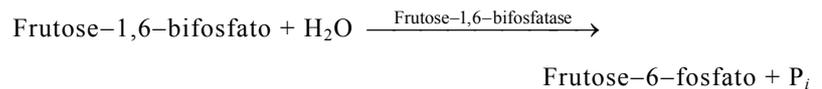


Para produzir uma molécula de fosfoenolpiruvato a partir do piruvato são consumidos dois grupos fosfato de “alta energia” (um do ATP e outro do GTP).



**Figura 6.11**  
Formação do fosfoenolpiruvato a partir do piruvato

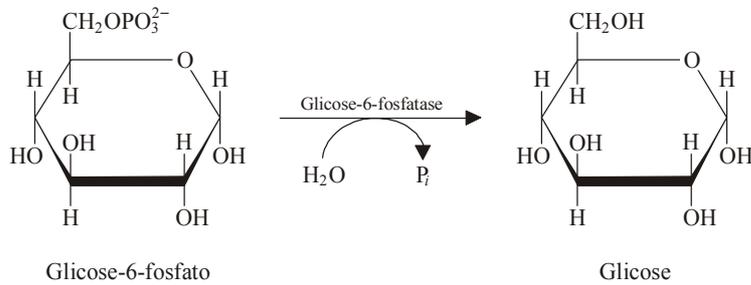
**2. Conversão da frutose-1,6-bifosfato a frutose-6-fosfato.** A reação irreversível catalisada pela fosfofrutocinase na glicólise é contornada pela *frutose-1,6-bifosfatase* dependente de Mg<sup>2+</sup>:



A reação é exergônica ( $\Delta G^{\circ'} = -16,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e também irreversível em condições celulares. O ATP não é regenerado. A frutose-1,6-bifosfatase é uma enzima alostérica estimulada pelo citrato e inibida pelo AMP e frutose-2,6-bifosfato.

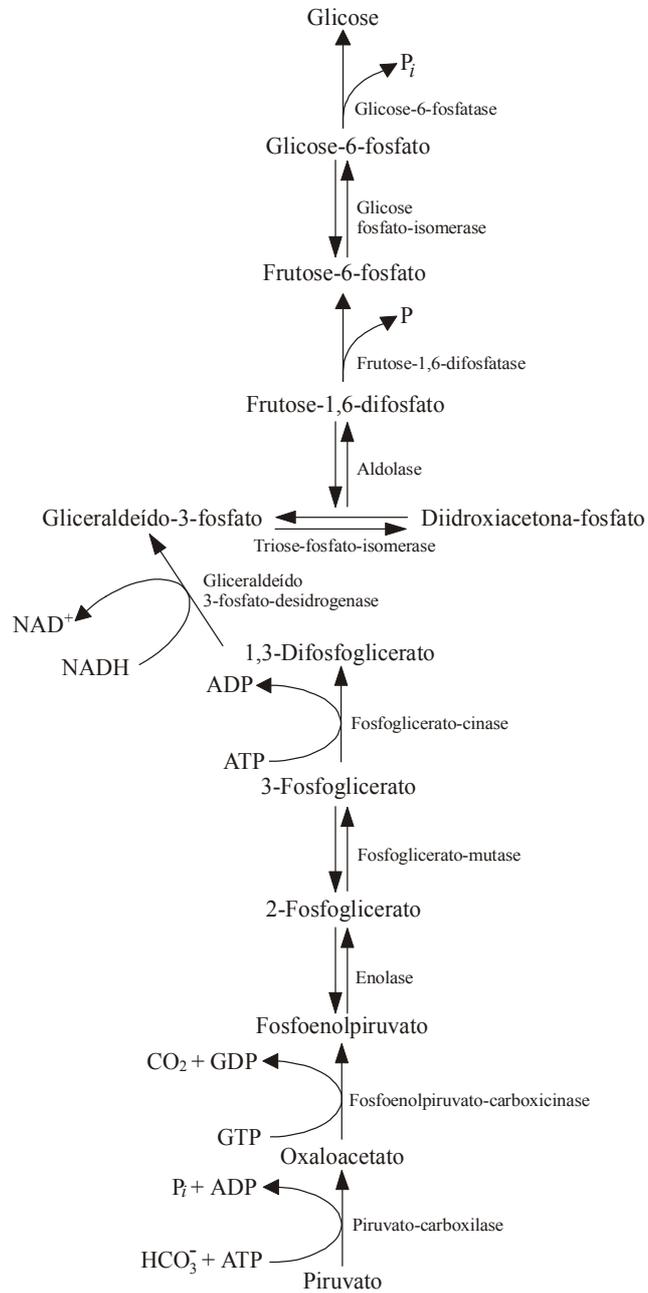
A frutose-6-fosfato é, então, transformada em glicose-6-fosfato pela enzima *glicose-fosfato-isomerase*.

**3. Formação de glicose a partir da glicose-6-fosfato.** A *glicose-6-fosfatase*, encontrada somente no fígado e rim, catalisa a hidrólise reversível da glicose-6-fosfato para formar glicose e P<sub>i</sub> ( $\Delta G^{\circ'} = -13,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). A glicose é subsequente liberada para o sangue.



A seqüência de fases da gliconeogênese, a partir do fosfoenolpiruvato está resumida na Figura 6.12.

A síntese de glicose a partir de duas moléculas de piruvato requer, no mínimo, seis ATP (nas reações catalisadas por: piruvato-carboxilase, fosfoenolpiruvato-carboxicinase e fosfoglicerato-cinase). Portanto, a gliconeogênese é um processo bastante caro em termos de consumo de energia. Quando a gliconeogênese se processa em altas velocidades, consome mais de 60% do ATP gerado no fígado. Esse ATP é proveniente, principalmente, da oxidação de ácidos graxos. As condições fisiológicas que necessitam a síntese de glicose, geralmente são as mesmas que apresentam disponibilidade de ácidos graxos no sangue. Nessas ocasiões, os ácidos graxos são oxidados na mitocôndria a corpos cetônicos com a conseqüente produção de ATP.

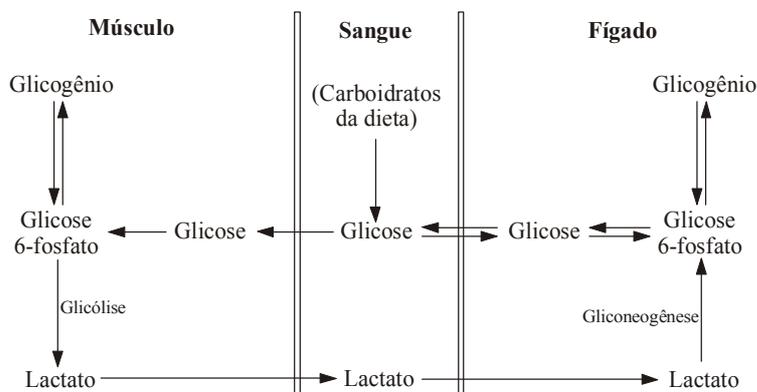


**Figura 6.12**  
Reações da gliconeogênese

### B. Precursores para a gliconeogênese

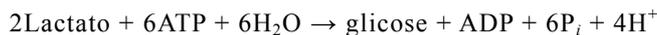
Os precursores não-carboidratos mais importantes para a gliconeogênese são:

**1. Lactato.** É liberado pelos eritrócitos e outras células sem mitocôndrias e, também, pelos músculos esqueléticos durante alta atividade muscular. É conduzido ao fígado onde é reconvertido a piruvato pela lactato–desidrogenase e, então, em glicose pela gliconeogênese (*Ciclo de Cori*). A glicose resultante difunde para a circulação e é captada pelas células do músculo esquelético para repor os estoques de glicogênio. Desse modo, o ciclo de Cori transfere a energia potencial química na forma de glicose do fígado para os tecidos periféricos.

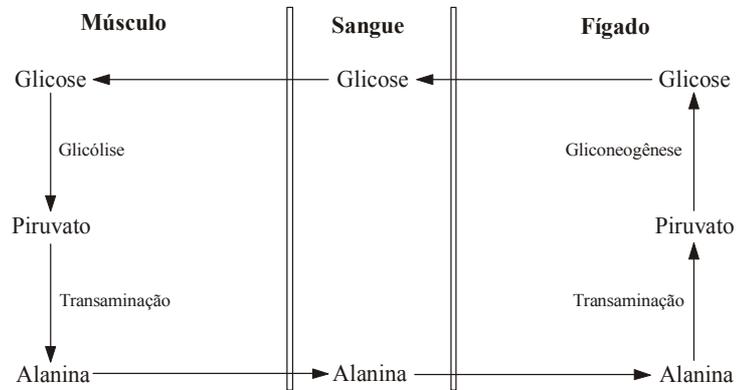


**Figura 6.13**  
Interrelação da glicólise muscular e gliconeogênese hepática (Ciclo de Cori)

A gliconeogênese a partir do lactato é um processo que requer ATP:

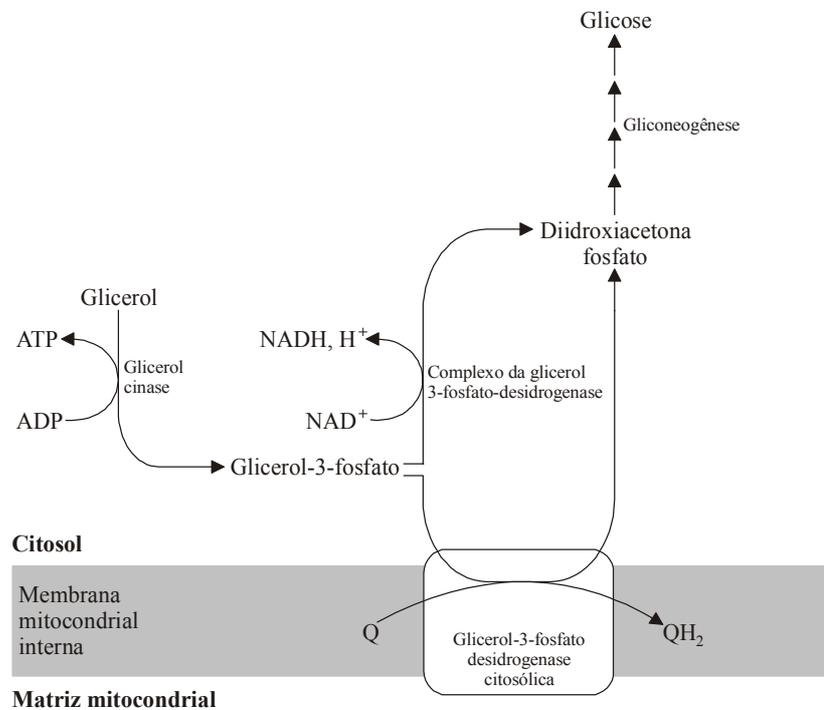


**2. Alanina.** É o mais importante aminoácido convertido a intermediários glicolíticos para a gliconeogênese. Durante o jejum prolongado ou inanição, a alanina e outros aminoácidos são liberados a partir de proteínas presentes nos músculos esqueléticos. A alanina é transportada para o fígado, onde sofre transaminação para gerar piruvato. O piruvato por meio da gliconeogênese forma glicose que pode retornar aos músculos ou ser degradada pela via glicolítica. O mecanismo é chamado *ciclo da glicose–alanina* e também transporta o  $\text{NH}_4^+$  ao fígado para a síntese da uréia. Os aminoácidos são as principais fontes de carbono para a gliconeogênese durante o jejum, quando os suprimentos de glicogênio estão esgotados.



**Figura 6.14**  
Ciclo da glicose alanina

**3. Glicerol.** É um produto da hidrólise enzimática dos triacilgliceróis no tecido adiposo (*ver* Metabolismo dos lipídeos), é transportado até o fígado pelo sangue e então fosforilado a glicerol-3-fosfato pela glicerol-cinase. O glicerol-3-fosfato participa da gliconeogênese (ou da glicólise) através do intermediário comum, o glicerol-3-fosfato. Por meio do complexo glicerol-3-fosfato-desidrogenase, o glicerol-3-fosfato é transformado em diidroxiacetona-fosfato (DHAP) reação que ocorre quando o teor de  $\text{NAD}^+$  citoplasmático está relativamente alto.



**Figura 6.15**  
Gliconeogênese a partir do glicerol. O Glicerol-3-fosfato é oxidado em reações catalisadas por duas desidrogenases; as duas reações produzem

coenzimas reduzidas. Q = ubiquinona (coenzima Q).

Outros substratos participam em menor grau como fonte para a formação de glicose tais como, os intermediários do ciclo do ácido cítrico e as cadeias carbonadas de vários aminoácidos.

O lactato, o glicerol, a alanina e outros aminoácidos são as fontes de glicose sanguínea durante os estágios intermediários do jejum (1 a 4 dias).

### C. Regulação da gliconeogênese

A velocidade da gliconeogênese é afetada principalmente pela disponibilidade de substratos, efetores alostéricos e hormônios. Dietas ricas em gorduras, a inanição e o jejum prolongado elevam as concentrações de lactato, glicerol e aminoácidos e estimulam a gliconeogênese.

As quatro enzimas-chave da gliconeogênese (*piruvato-carboxilase*, *fosfoenolpiruvato-carboxicinase*, *frutose-1,6-bifosfatase* e *glicose-6-fosfatase*) são afetadas em diferentes graus por moduladores alostéricos. Por exemplo, a frutose-1,6-bifosfatase é ativada pelo ATP e inibida pelo AMP e pela frutose-2,6-bifosfato. A acetil-CoA é um modulador alostérico positivo da piruvato-carboxilase. A concentração da acetil-CoA, um produto da degradação dos ácidos graxos, está elevada durante a inanição.

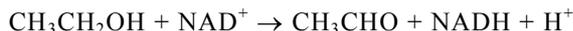
Como em outras vias bioquímicas, os hormônios afetam a gliconeogênese por alterações na concentração dos efetores alostéricos e por modificações na velocidade de síntese das enzimas-chave. O *glucagon* (elevado quando o nível de glicose diminui) reduz a síntese da frutose-2,6-bifosfato, ativando a função fosfatase da PFK-2. A redução do teor da frutose-2,6-bifosfato reduz a ativação da PFK-1 e desinibe a frutose-1,6-bifosfatase.

Outro efeito do glucagon nas células hepáticas é a inativação da enzima glicolítica piruvato-cinase. (A proteína-cinase C, uma enzima ativada pelo AMPc, converte a piruvato-cinase em sua conformação fosforilada inativa). Os hormônios também influenciam a gliconeogênese por alterações na síntese de enzimas. Por exemplo, a síntese de enzimas gliconeogênicas é estimulada pelo cortisol (um hormônio esteróide produzido no córtex da supra-adrenal). A ação da insulina promove a síntese de novas moléculas de glicocinase, PFK-1 e PFK-2. O glucagon promove a síntese de novas moléculas de PEP-carboxicinase, frutose-1,6-bifosfatase e glicose-6-fosfatase.

O controle hormonal da gliconeogênese é importante no suprimento de ácidos graxos para o fígado além de regular as enzimas, tanto glicolíticas como gliconeogênicas. O glucagon aumenta a concentração dos ácidos graxos no plasma pela lipólise no tecido adiposo, em ação oposta da insulina. A grande disponibilidade de ácidos graxos, estimulada pelo glucagon, resulta em maior oxidação dos ácidos graxos para formar acetil-CoA pelo fígado, permitindo a síntese da glicose. Por outro lado, a insulina tem efeito oposto. O glucagon e a insulina também regulam a gliconeogênese no fígado por influenciar o estado de fosforilação de enzimas hepáticas, tais como, a piruvato-cinase e fosfofrutocinase.

#### D. Inibição da gliconeogênese pelo etanol

O consumo de álcool (etanol), especialmente por indivíduos subalimentados, pode causar hipoglicemia. Essa condição resulta dos efeitos inibidores do álcool sobre a gliconeogênese hepática causado pelo NADH produzido durante o metabolismo do álcool. O etanol é convertido em acetaldeído (CH<sub>3</sub>CHO) pela reação:



O excesso de NADH no citosol reduz a gliconeogênese, pois desloca o equilíbrio das reações catalisadas pela lactato-desidrogenase e malato-desidrogenase, nas direções de formação do lactato e malato, respectivamente:



Os NADH deveriam ser transportados para a mitocôndria pelo circuito malato-aspartato, mas o fígado não consegue fazê-lo na velocidade suficiente para evitar distúrbios metabólicos. O NADH excedente bloqueia a conversão do lactato a glicose provocando hipoglicemia e também promove a conversão da alanina em lactato, resultando em acúmulo desse último no sangue (acidose láctica).

A substância que ocasiona lesões ao nível do hepatócito, não é o álcool e sim o produto de sua degradação, o *acetaldeído*.

### 6.6 Via das pentoses-fosfato

A *via das pentoses-fosfato* (ou *desvio hexose-monofosfato* ou *via oxidativa do fosfogliconato*) é uma via metabólica alternativa à glicólise para a oxidação da glicose que não requer e não produz ATP. Seus principais produtos são:

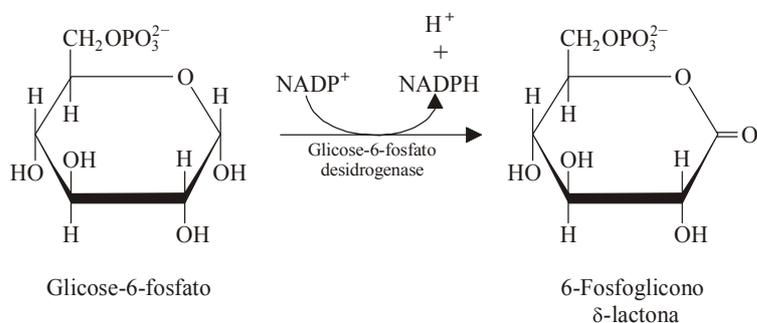
- *NADPH* (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido) um agente redutor empregado para os processos anabólicos.
- *Ribose-5-fosfato* um componente estrutural de nucleotídeos e de ácidos nucleicos.

A via das pentoses-fosfato ocorre no citosol em duas etapas: etapa oxidativa e a etapa não-oxidativa. Na etapa oxidativa a glicose-6-fosfato é convertida à ribulose-5-fosfato (Ru5P) acompanhada pela formação de duas moléculas de NADPH.

A etapa não-oxidativa envolve a isomerização e condensação de várias moléculas diferentes de açúcar. Três intermediários do processo são utilizados em outras vias: a ribose-5-fosfato, a frutose-6-fosfato e o gliceraldeído-3-fosfato.

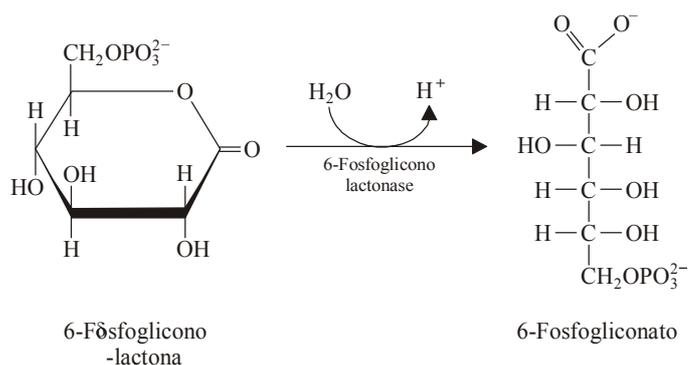
#### A. Reações oxidativas

A etapa oxidativa da via das pentoses-fosfato consiste de três reações. Na primeira reação, a *glicose-6-fosfato-desidrogenase* (G-6-PD) catalisa a oxidação do C1 da glicose-6-fosfato para formar *6-fosfoglicono-δ-lactona* e NADPH:

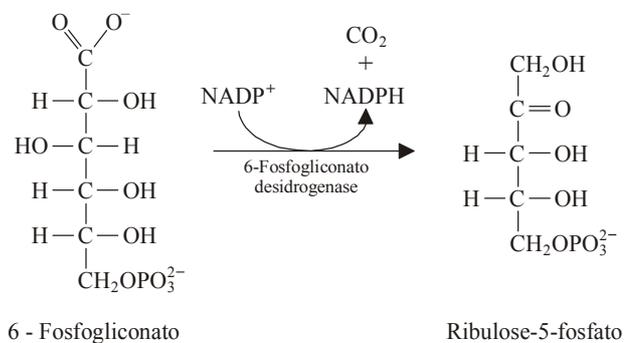


Essa reação é a etapa limitante da via e controla a velocidade de produção de NADPH. A *deficiência glicose-6-fosfato-desidrogenase* nos eritrócitos provoca anemia.

A 6-fosfoglicono- $\delta$ -lactona é então hidrolisada para produzir a 6-fosfogliconato por meio da *6-fosfoglicono-lactonase*:

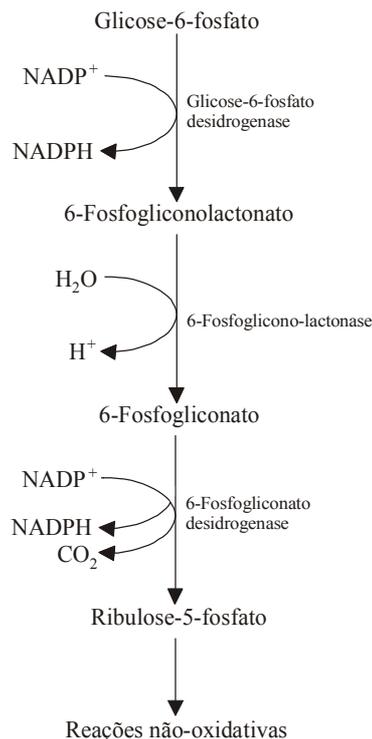


O 6-fosfogliconato sofre descarboxilação oxidativa em presença de  $\text{NADP}^+$  e da *6-fosfogliconato-desidrogenase*, em *ribose-5-fosfato*. São também produzidos  $\text{CO}_2$  (proveniente do C1 da hexose) e uma segunda molécula de NADPH:



Na etapa oxidativa são produzidas duas moléculas de NADPH para cada molécula de glicose-6-fosfato que entra na via.

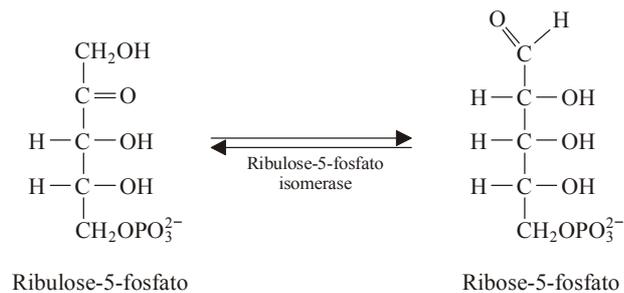
Quantidades substanciais de NADPH são necessárias para os processos redutores (exemplo, biossíntese dos lipídeos) e mecanismos antioxidantes (exemplo, células com alto risco de lesão oxidativa, como os eritrócitos). As reações são muito ativas em células que sintetizam grande quantidade de lipídeos, tais como, tecido adiposo, córtex adrenal, glândulas mamárias e fígado. A via é pouco ativa no músculo esquelético.



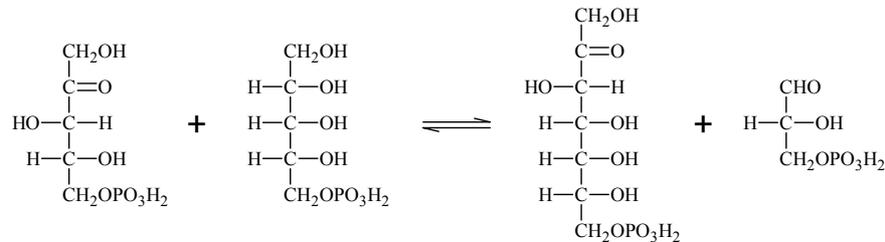
**Figura 6.16**  
**Reações oxidativas da via das pentoses-fosfato.** Os produtos finais são a D-ribose e o NADPH.

### B. Reações da etapa não-oxidativa

A fase não-oxidativa da via inicia com a conversão da ribulose-5-fosfato à *ribose-5-fosfato* pela *ribulose-5-fosfato-isomerase*:

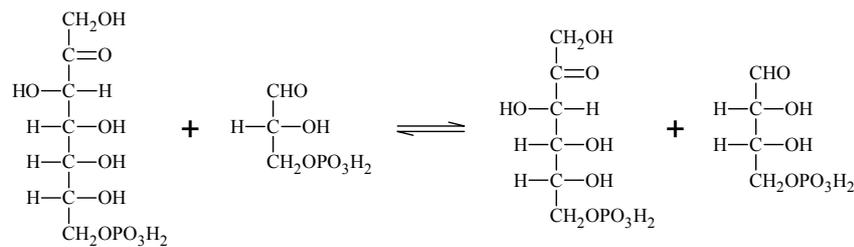


A ribulose-5-fosfato pode também ser convertida a xilulose-5-fosfato pela *ribulose-5-fosfato-epimerase*:



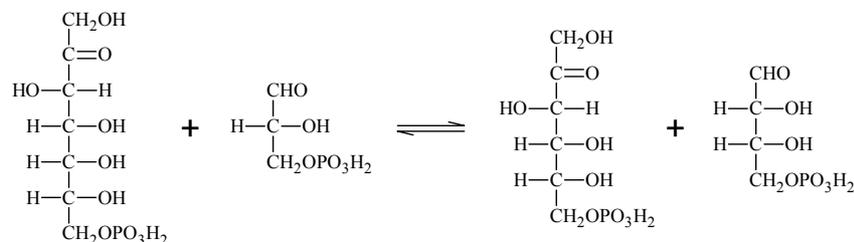
Essas interconversões fornecem uma mistura de três pentoses-fosfato (ribulose, xilulose e ribose) cujas concentrações dependem das necessidades da célula.

A xilulose-5-fosfato pode reagir com a ribose-5-fosfato para formar *sedoheptulose-7-fosfato* e *gliceraldeído-3-fosfato* pela *translocase*:



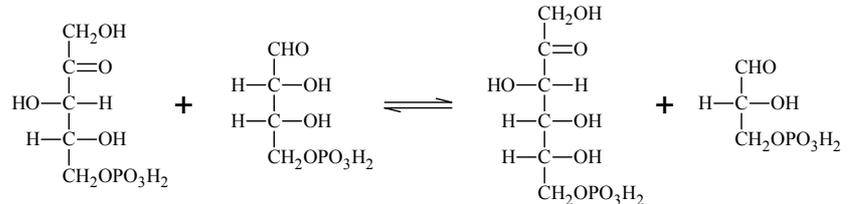
A ação da *transcetolase* requer o co-fator tiamina pirofosfato (TPP). Envolve a transferência do grupo glicolaldeído da D-xilulose-5-fosfato para o C1 da ribose-5-fosfato. A unidade glicolaldeído está ligada ao complexo enzima-TPP sendo transferido direto para o aceptor. Note que o doador do grupo (xilulose-5-fosfato) e o produto (sedoheptulose-7-fosfato) são cetoses onde o C3 tem configuração “tipo L”.

Na reação seguinte, a sedoheptulose-7-fosfato transfere o grupo diidroxiacetona (C1, C2 e C3) para o gliceraldeído-fosfato em reação reversível catalisada pela *transaldolase*, com a formação de *eritrose-4-fosfato* e *frutose-6-fosfato*:

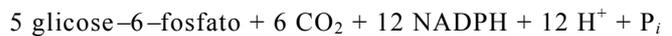
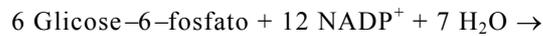


A *transaldolase* difere da *aldolase* da via glicolítica por não liberar a diidroxiacetona livre; essa última está ligada a enzima *transaldolase* e é transferida diretamente ao aceptor.

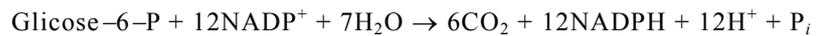
A eritrose-4-fosfato atua como aceptor na reação da transcetolase. Ela pode então reagir com a xilulose-5-fosfato para fornecer frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato:



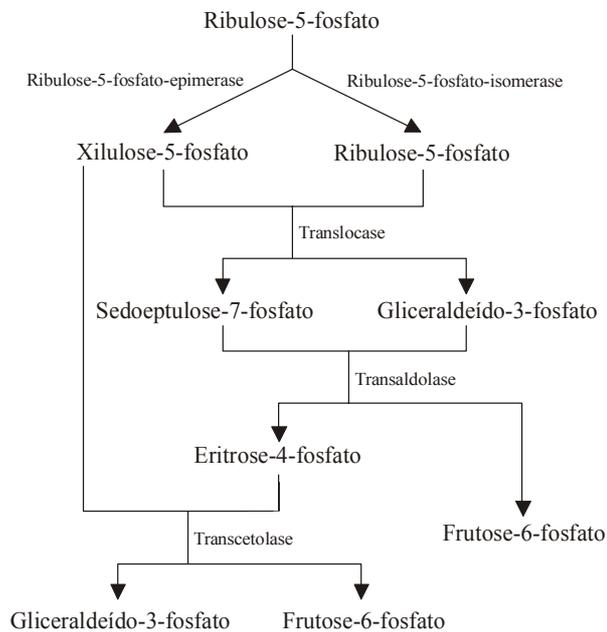
As reações acima mostram que o resultado líquido da via das pentoses-fosfato é a produção de frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato. Quando as pentoses não são necessárias para reações de biossíntese, os metabólitos da etapa não-oxidativa podem ser consumidos pela glicólise. Com a cooperação de quatro enzimas glicolíticas, essa via pode resultar na conversão de todos os carbonos da glicose em  $\text{CO}_2$ . As enzimas necessárias são: (1) *triose-fosfato-isomerase* para converter o gliceraldeído-3-fosfato a diidroxiacetona fosfato; (2) *aldolase* para produzir frutose-1,6-bifosfato a partir do gliceraldeído-3-fosfato e diidroxiacetona-fosfato; (3) *frutose-1,6-bifosfatase* para hidrolisar a frutose-1,6-bifosfato a frutose-6-fosfato; (4) *glicose-fosfato-isomerase* para formar glicose-6-fosfato a partir da frutose-6-fosfato. A glicose-6-fosfato pode re-entrar na via e repetir o processo. A equação geral da via pentoses-fosfato é:



A reação líquida é



De acordo com as considerações acima, 6 mol de glicose-6-fosfato são convertidos em 6 moles de  $\text{CO}_2$  e 5 moles de glicose-6-fosfato. Esse último, pela adição de outro mol de glicose-6-fosfato, pode ser reciclado através das mesmas etapas. A Figura 5.24 mostra o esquema do processo geral.



**Figura 6.17**  
Reações não-oxidativas da via pentoses–fosfato.

Alternativamente, a via das pentoses–fosfato pode ser concebida como um “desvio” para a produção de frutose–6–fosfato a partir da glicose–6–fosfato. Tanto a glicose–6–fosfato como o gliceraldeído–3–fosfato produzidos pela via das pentoses–fosfato podem ser metabolizados a piruvato e, finalmente, oxidado no sistema enzimático mitocondrial.

## 6.7 Visão geral do metabolismo da glicose em várias células

O metabolismo da glicose em diversos tecidos ocorre do seguinte modo:

- *Eritrócitos*. Glicólise (lactato como produto final) e via das pentoses–fosfato.
- *Cérebro*. Glicólise (piruvato como produto final), ciclo do ácido cítrico e via das pentoses–fosfato.
- *Células musculares*. Glicólise (piruvato e lactato como produto final), ciclo do ácido cítrico, via das pentoses–fosfato, glicogênese e glicogenólise.
- *Tecido adiposo*. Glicólise, ciclo do ácido cítrico, via das pentoses–fosfato, glicogênese, glicogenólise e lipogênese.

### Quadro 6.4 Defeitos no metabolismo da frutose

São conhecidos três defeitos hereditários do metabolismo da frutose. A *frutosúria essencial* é uma desordem metabólica benigna causada pela deficiência de *frutocinase* que está normalmente presente no fígado, ilhotas do pâncreas e no córtex renal. Os sintomas são: aumento no teor de frutose no sangue e aparecimento de frutosúria após ingestão de frutose; mesmo assim, 80 a 90% da frutose é metabolizada e pode permanecer sem diagnóstico.

Outro defeito mais sério, é a *intolerância hereditária à frutose*, que consiste de deficiência da *frutose-1-fosfato aldolase* (também chamada aldolase do Tipo B), provocando hipoglicemia severa após a ingestão de frutose. Em crianças o consumo prolongado de frutose pode levar a uma condição crônica ou morte.

Nessa desordem, a frutose 1-fosfato acumula intracelularmente no fígado e rins, resultando em lesão renal com distúrbios funcionais. Outros sintomas são: dor abdominal e vômitos. O tratamento consiste na remoção de frutose e sacarose da dieta. A hipoglicemia presente nesse distúrbio é provocada pela inibição da glicogenólise por interferência com a glicogênio-fosforilase pela frutose 1-fosfato. A *deficiência hereditária da frutose-1,6-bifosfatase* resulta em severa redução da gliconeogênese hepática, provocando episódios de hipoglicemia, apnéia, hiperventilação, cetose e acidose láctica. Em neonatos, a deficiência pode ser letal. Em outras idades os episódios podem ser desencadeados pelo jejum e infecções febris.

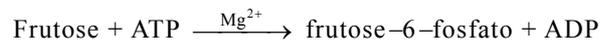
- *Fígado.* Glicólise, ciclo do ácido cítrico, glicogênese, glicogenólise, via das pentoses–fosfato, gliconeogênese, liberação de glicose para o sangue e formação de glicuronídeos (excreção de fármacos e bilirrubina),

## 6.8 Metabolismo de outros monossacarídeos importantes

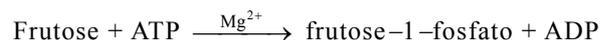
Os monossacarídeos frutose, galactose e manose encontrados comumente em oligossacarídeos e polissacarídeos, exercem importante papel como combustíveis metabólicos. São convertidos em intermediários glicolíticos.

### A. Metabolismo da frutose

As fontes de frutose na dieta incluem frutas, mel e o dissacarídeo sacarose. A frutose pode entrar na via glicolítica por duas vias: (1) no músculo e tecido adiposo, a frutose é fosforilada no C6 para produzir frutose-6-fosfato pela ação da *hexocinase* em conversão semelhante a da glicose em glicose-6-fosfato. A frutose-6-fosfato formada entra na via glicolítica.



(2) a enzima *frutocinase* catalisa a fosforilação da frutose em C1:



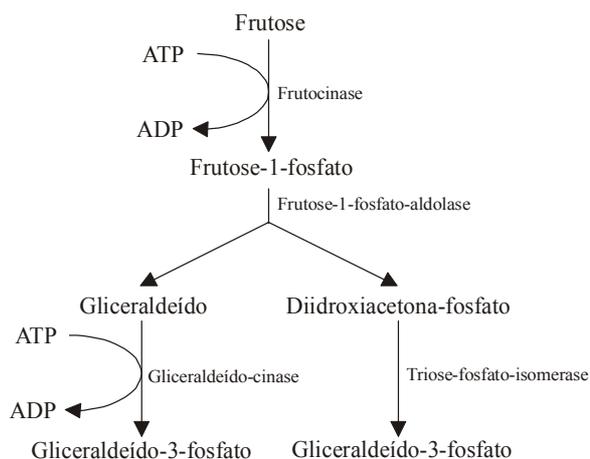
A frutose-1-fosfato entra na glicólise e é clivada pela *frutose-1-fosfato-aldolase* (também chamada aldolase do Tipo B) em diidroxiacetona-fosfato (DHAP) e gliceraldeído. A DHAP é, então, convertida a gliceraldeído-3-fosfato pela *triose-fosfato-isomerase*.

**Quadro 6.4 Galactosemia**

A ausência hereditária da enzima *galactose-1-fosfato-uridiltransferase* resulta na *galactosemia*. Os indivíduos portadores desse defeito são incapazes de metabolizar galactose derivada do leite (lactose) nos metabólitos de glicose, muitas vezes resultando na formação de cataratas, hepatomegalia e retardamento mental. O tratamento consiste em dieta isenta de lactose. A dieta deve ser realizada durante a infância para evitar sérias lesões irreversíveis..

Outro defeito mais sério, é a *intolerância hereditária à frutose*, que consiste de deficiência da *frutose-1-fosfato aldolase* (também chamada aldolase do Tipo B), provocando hipoglicemia severa após a ingestão de frutose. Em crianças o consumo prolongado de frutose pode levar a uma condição crônica ou morte.

Outra forma de galactosemia mais moderada envolve a ausência da enzima galactocinase, que leva ao acúmulo de galactose nos tecidos e a excreção urinária desse açúcar. O excesso de galactose em tecidos é convertido a galactitol (dulcitol), que leva a formação de catarata. O tratamento é o mesmo descrito acima.



**Figura 6.18**  
Metabolismo da frutose

O gliceraldeído é também fosforilado pelo ATP em reação catalisada pela *gliceraldeído-cinase* para formar gliceraldeído-3-fosfato.

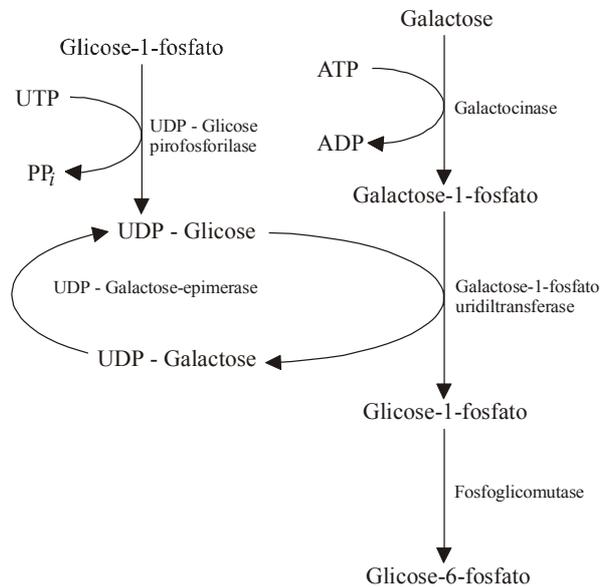
Assim, os dois produtos da hidrólise da frutose entram na glicólise como gliceraldeído-3-fosfato.

**B. Metabolismo da galactose**

Apesar da galactose e da glicose apresentarem estruturas similares (são epímeros que diferem na configuração no C4) várias reações são necessárias para que esse açúcar entre na via glicolítica. A galactose é inicialmente convertida à galactose-1-fosfato pela *galactocinase*. A seguir, a galactose-1-fosfato é transformada em um derivado uridina-fosfato, a UDP-galactose. Durante o

desenvolvimento fetal e na infância a formação da UDP-galactose é catalisada pela *galactose-1-fosfato-uridiltransferase*. Na adolescência, a UDP-galactose é produzida pela ação da *UDP-galactose-pirofosforilase*.

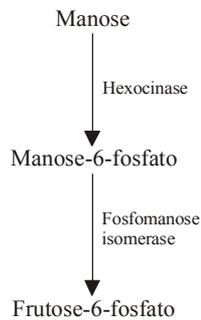
A UDP-galactose é transformada por isomerização em UDP-glicose pela ação da *UDP-glicose-4-epimerase*. Dependendo das necessidades metabólicas da célula, a UDP-glicose é usada diretamente na síntese do glicogênio ou é convertida à glicose 1-fosfato pela *UDP-glicose-pirofosforilase*. A glicose 1-fosfato entra na via glicolítica após sua conversão a glicose-6-fosfato pela *fosfoglicomutase* (Figura 6.18).



**Figura 6.19**  
Metabolismo da galactose.

### C. Metabolismo da manose

A manose é um importante componente dos oligossacarídeos encontrados nas glicoproteínas. A manose é fosforilada pela hexocinase à manose-6-fosfato que, a seguir, é transformada pela *fosfomanose-isomerase* em frutose-6-fosfato que entra na via glicolítica.



**Figura 6.20**  
**Metabolismo da manose.**

### Resumo

1. O metabolismo dos carboidratos está centrado na glicose porque esse açúcar é uma molécula combustível importante para a maioria dos organismos. Se as reservas de energia são baixas, a glicose é degradada pela via glicolítica. As moléculas de glicose não utilizadas para a produção imediata de energia são armazenadas como glicogênio (em animais) ou amido (em vegetais).
2. Durante a glicólise (seqüência de 10 reações), a glicose é fosforilada e clivada para formar duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato. Cada gliceraldeído-3-fosfato é então convertido em uma molécula de piruvato. Uma pequena quantidade de energia é armazenada em moléculas de ATP e NADH. Em organismos anaeróbicos, o piruvato é reduzido a lactato. Durante esse processo, o  $\text{NAD}^+$  é regenerado para a continuação da glicólise. Na presença de  $\text{O}_2$ , os organismos aeróbicos convertem o piruvato a acetil-CoA e, então, a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . A glicólise é controlada principalmente por regulação alostérica de três enzimas – hexocinase, fosfofrutocinase 1 (PFK-1) e piruvato-cinase e pelos hormônios insulina e glucagon.
3. Durante a gliconeogênese, moléculas de glicose são sintetizadas a partir de precursores não-carboidratos (lactato, piruvato, glicerol e certos aminoácidos). A seqüência de reações na gliconeogênese corresponde a reações da via glicolítica, mas no sentido inverso. As três reações irreversíveis da glicólise (síntese do piruvato, conversão da frutose-1,6-bifosfato a frutose-6-fosfato e a formação de glicose a partir da glicose-6-fosfato) são substituídas na gliconeogênese por reações energeticamente favoráveis.
4. A via das pentoses-fosfato, na qual a glicose-6-fosfato é oxidada, ocorre em duas etapas. Na etapa oxidativa, duas moléculas de NADPH são produzidas enquanto a glicose-6-fosfato é convertida em ribulose-5-fosfato. Na etapa não-oxidativa, a ribose-5-fosfato e outros açúcares são sintetizados. Se a célula necessita mais NADPH que ribose-5-fosfato (componente dos nucleotídeos e ácidos nucleicos) então os metabólitos da etapa não-oxidativa são convertidos em intermediários glicolíticos.
5. Vários açúcares diferentes da glicose são importantes no metabolismo dos vertebrados. Entre eles estão: frutose, galactose e a manose.

6. O substrato para a síntese de glicogênio é a UDP-glicose, uma forma ativada do açúcar. A UDP-glicose-pirofosforilase catalisa a formação de UDP-glicose a partir da glicose-1-fosfato e UTP. A glicose-6-fosfato é convertida em glicose-1-fosfato pela fosfoglicomutase. Para formar o glicogênio são necessários duas enzimas: a glicogênio sintase e a enzima de ramificação. A degradação do glicogênio requer a glicogênio-fosforilase e a enzima de desramificação. O equilíbrio entre glicogênese (síntese do glicogênio) e glicogenólise (clivagem do glicogênio) é regulada por vários hormônios (insulina, glucagon e adrenalina).

### Referências

- BLACKSTOCK, J. C. **Biochemistry**. Oxford: Butterworth, 1998. p. 164-91.
- NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger: Princípios de bioquímica**. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 269-96.
- STRYER, L. **Bioquímica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996. p. 419-36.
- VOET, D., VOET, J.G., PRATT, C.W. **Fundamentos de bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000. p. 353-81.