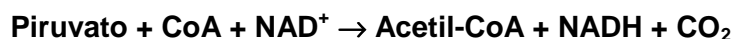
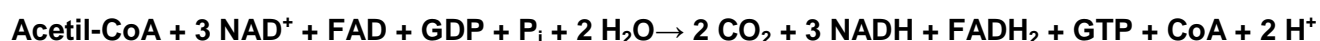


CICLO DE KREBS

1. Em condições aeróbicas, o destino do piruvato produzido na glicólise é sofrer uma descarboxilação oxidativa catalisada pela piruvato desidrogenase, que é um complexo multienzimático existente no interior da mitocôndria de eucariotos. Portanto, o piruvato precisa entrar na mitocôndria para ser degradado por essa via. A reação geral é a seguinte:

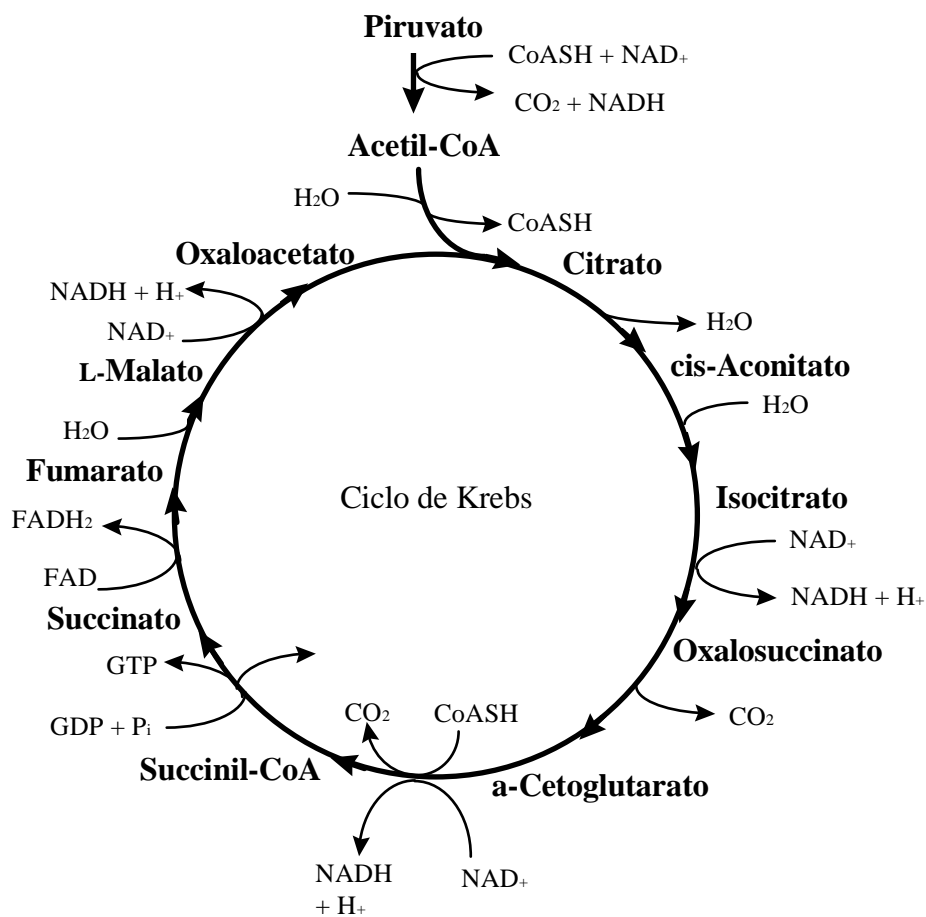


2. O acetilCoA resultante da metabolização do piruvato é totalmente oxidado no ciclo do ácido cítrico, também chamado ciclo de Krebs, conforme a seguinte reação geral:



O ciclo de Krebs, esquematizado na figura, compreende 8 reações, envolvendo 8 enzimas e 8 ácidos carboxílicos, di e tri-ácidos, todos dispersos na matriz da mitocondria. Portanto, começando no piruvato e passando pelo acetilCoA, ocorre oxidação completa desses metabolitos liberando 3CO₂ sem participação de O₂ molecular. Os agentes oxidantes em todas as reações são NAD⁺ ou FAD e as formas reduzidas destas co-enzimas (NADH + FADH₂), resultantes do processo, só são reoxidadas na cadeia respiratória, uma via especializada que se localiza na membrana mitocondrial interna e será considerada mais adiante.

3. O ciclo de Krebs, conforme sua reação geral indica, é essencialmente catabólico, pois promove a oxidação do radical acetil a 2CO₂ e retém parte da energia livre desta reação na forma de coenzimas reduzidos que, posteriormente, servirão à produção de ATP através da fosforilação oxidativa. Para cumprir esta função basta que os 8 intermediários do ciclo ocorram em concentrações catalíticas. Mas, o ciclo possui outra função, além da catabólica, diversos de seus intermediários alimentam as vias de síntese de aminoácidos, lipídeos e glicose, isto é, o ciclo tem também função anabólica e, portanto, deve ser classificado como anfibólico. Para que o ciclo desempenhe concomitantemente ambas as funções, catabólica e anabólica, as concentrações dos intermediários são mantidas e controladas através de um complexo sistema de reações auxiliares, conhecidas como reações anapleróticas. Um exemplo de reação anaplerótica é a carboxilação de piruvato para obter oxalacetato, catalisada pela enzima piruvato carboxilase.
4. A transformação de piruvato em acetil-CoA, é uma reação para a qual convergem diversas vias catabólicas e anabólicas, além da glicólise. Por esse motivo a piruvato desidrogenase está sujeita a um controle altamente elaborado, compreendendo dois níveis de regulação: a) controle alostérico através da inibição pelo produto, exercido por NADH e acetil-CoA; b) modificação covalente reversível da subunidade E₁ da enzima, por fosforilação/desfosforilação.
5. As enzimas citrato sintase, isocitrato desidrogenase e α-cetoglutarato desidrogenase são as reguladoras do fluxo metabólico através do ciclo de Krebs e estão sujeitas a controle alostérico, envolvendo NADH como inibidor e Ca⁺ e ADP como ativadores.



Exercícios 13

- 1) Escrever a reação de formação de acetil-CoA a partir de piruvato e indicar:
 - a) as 5 coenzimas necessárias
 - b) as vitaminas envolvidas
 - c) a sua localização celular

- 2) Como é a equação química, estequiometricamente equilibrada, que representa a oxidação de acetil-CoA no ciclo de Krebs? Como se pode medir o rendimento do ciclo de Krebs em termos de coenzimas reduzidos (poder redutor) e ATP ("ligações de fosfato de alta energia").

- 3) Identifique os tipos de reações que ocorrem no ciclo de Krebs, mostrando as respectivas equações químicas.

- 4) Equacione a descarboxilação oxidativa de α -cetoglutarato a succinato, respeitando a estequiometria da reação. Mostre as etapas que compõem esta reação com as respectivas enzimas e coenzimas.
- 5) Quais são as enzimas do ciclo de Krebs sujeitas a regulação? Explique como cada uma delas é regulada.
- 6) Explique porque piruvato é estequiometricamente convertido a CO_2 na respiração de fatias de músculo mantidas em solução fisiológica, enquanto oxalacetato e citrato tem efeito catalítico neste mesmo processo. Mostre porque a respiração pode ser sustentada pelo consumo estequiométrico de citrato, mas não de acetato, quando o ciclo de Krebs é inibido por malonato.
- 7) Dispondo das enzimas necessárias, a adição de que compostos fará aumentar a concentração de oxaloacetato em um sistema "in vitro" que contém mitocôndrias: acetil-CoA, piruvato, glutamato, citrato ou ácidos graxos?
- 8) Uma suspensão de mitocôndrias, suplementada com acetil-CoA marcada com C^{14} , produz CO_2 marcado apenas quando suprida de oxigênio. Em condições anaeróbicas, a adição de azul de metileno restaura a produção de CO_2 marcado, observando-se também a descoloração do corante (azul de metileno reduzido é incolor). Explique estes dados.

CICLO DAS PENTOSES

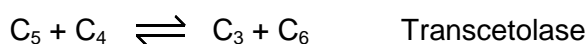
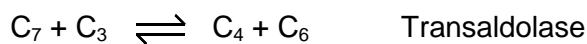
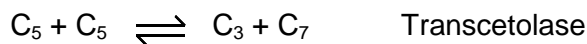
1. Muitas funções celulares que envolvem reações endergônicas são efetuadas graças à hidrólise exergônica de ATP. Outras reações endergônicas, como a síntese de ácidos graxos e colesterol e a fotossíntese, requerem NADPH, que tem um grande poder redutor.
2. O grupo fosforila no carbono 2 de uma das unidades de ribose do NADPH o diferencia de NADH. NADH é oxidado pela cadeia respiratória para gerar ATP, enquanto que NADPH serve como um doador de elétrons em reações biossintéticas redutoras.
3. Na via das pentoses, NADPH é gerado quando a glicose-6-fosfato é oxidada a ribose-5-fosfato, que é um açúcar de 5 carbonos, componente de vários compostos importantes, como ATP, CoA, NAD^+ , FAD, RNA e DNA.
4. A via das pentoses também catalisa a interconversão de açúcares de 3, 4, 5, 6 e 7 carbonos, em uma série de reações não oxidativas que ocorrem no citosol.
5. As reações da via das pentoses são as seguintes:
 - glicose-6-fosfato é desidrogenado e convertido a ribulose-5-fosfato, em três reações, produzindo $2 \text{ NADPH} + \text{H}^+$.

- ribulose-5-fosfato é isomerizada a ribose-5-fosfato.

Nestas reações, 2 NADPH + H⁺ e uma ribose-5-fosfato são gerados para cada glicose-6-fosfato oxidada.

- ribose-5-fosfato é convertida a gliceraldeído-3-fosfato e frutose-6-fosfato pela transcetolase e transaldolase. A transcetolase catalisa a transferência de unidades de C2 de uma cetose para uma aldose. A transaldolase transfere unidades de C3 de uma aldose para uma cetose.

As reações de transcetolase e transaldolase criam uma ligação reversível entre a via das pentoses e a via glicolítica. O resultado dessas reações é a formação de 2 hexoses e 1 triose a partir de 3 pentoses:



- O excesso de ribose-5-fosfato formado pela vias das pentoses pode ser completamente convertido em intermediários da via glicolítica.
- A primeira reação da via das pentoses, a desidrogenação da glicose-6-fosfato, é praticamente irreversível. É essa a reação em que a via das pentoses é controlada. O fator regulatório mais importante é o nível de NADP⁺, o receptor de elétrons na oxidação da glicose-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona. Além disso, NADPH compete com NADP⁺ pela ligação à enzima. A parte não oxidativa da via das pentoses é controlada principalmente pela disponibilidade de substratos.
- A via percorrida pela glicose-6-fosfato depende da necessidade celular de NADPH + H⁺, ribose-5-fosfato e ATP:
 - Quando muito mais ribose-5-fosfato é requerida que NADPH + H⁺, a maior parte de glicose-6-fosfato é convertida a frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato pela via glicolítica, a transaldolase e a transcetolase convertem esses em ribose-3-fosfato.
 - Quando a necessidade de NADPH + H⁺ e ribose-5-fosfato estão balanceadas, a reação predominante é a formação de 2 NADPH e uma ribose-5-fosfato de glicose-6-fosfato pela fase oxidativa da via das pentoses.
 - Quando muito mais NADPH + H⁺ é requerido que ribose-5-fosfato, a glicose-6-fosfato é completamente oxidada a CO₂, ou convertida a piruvato.

Exercícios 14

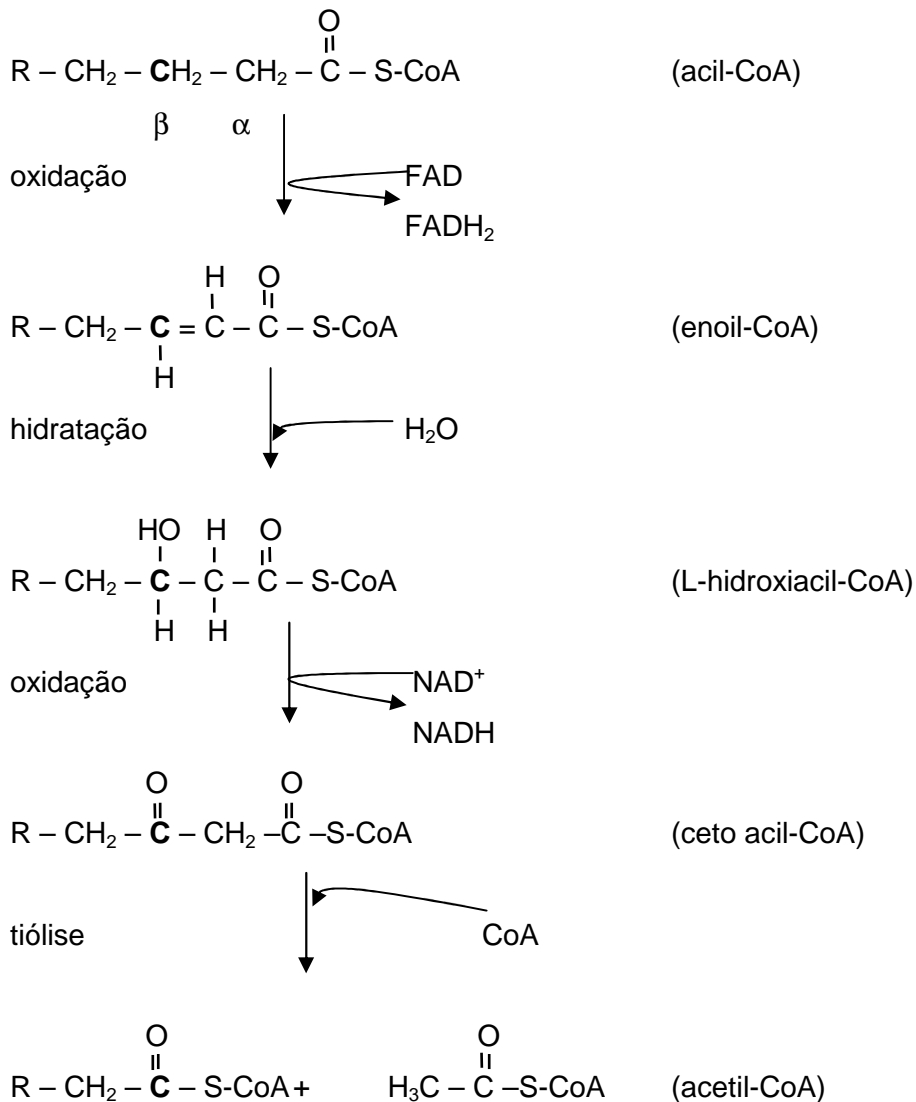
- Mostre a parte oxidativa do ciclo das pentoses com as equações das reações envolvidas, indicando os agentes oxidantes e a origem do carbono presente no CO₂ liberado.

- 2) Compare NADH e NADPH, indicando suas funções no metabolismo de carboidratos. Explique porque a via da pentose-fosfato é muito mais ativa no tecido adiposo que no músculo.
- 3) Quando há necessidade de NADPH, o ciclo das pentoses pode funcionar dando um resultado líquido que equivale à oxidação total de glicose a CO_2 . Explique este processo através das respectivas reações estequiometricamente equilibradas.
- 4) Ribose 5-fosfato pode ser obtida para a síntese de nucleotídeos através da via das pentoses, com ou sem oxidação da glicose. Mostre como isso é possível com as respectivas equações químicas.
- 5) Explique como a via da pentose-fosfato é controlada, tendo em vista que grande parte das reações dessa via é reversível.
- 6) Compare as reações catalisadas por transaldolases e transcetolases, indicando reagentes, produtos e a natureza das reações.

Síntese e Degradação de Ácidos Graxos

- 1) A via catabólica de degradação de ácidos graxos para produção de ATP ocorre na matriz mitocondrial e se chama beta-oxidação. Esta via leva à clivagem sequencial da cadeia do ácido graxo em pares de C, liberando a cada ciclo: 1 acetilCoA, 1 NADH e 1 FADH_2 (ver reações abaixo), que alimentarão, respectivamente, o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória. Mas, a beta-oxidação exige previamente uma ativação inicial que consome 1 ATP e libera o ácido graxo na forma de acilCoA. Esta etapa preliminar de ativação se dá associada à membrana externa da mitocôndria e, a transferência da acilCoa para dentro da mitocôndria, é mediada pela carnitina.

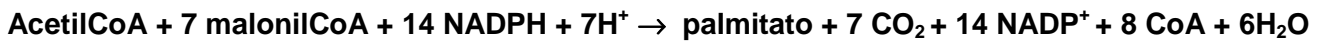
Reações de um ciclo de beta-oxidação:



- A oxidação completa de uma molécula de palmitato (16 C) a CO_2 e H_2O , através da beta-oxidação, ciclo de Krebs e cadeia respiratória, rende 129 ATP. É importante destacar que este rendimento, medido em ATP/mol-oxidado, é muito superior ao da oxidação completa de açúcares e proteínas, pois a oxidação de um ácido graxo leva à liberação de 37,6 kJ/g de energia livre, enquanto oxidação de açúcares ou proteínas libera apenas 16,7 kJ/g.
- Os ácidos graxos são sintetizados no citosol por via anabólica própria que adiciona seqüencialmente unidades de 2 C á cadeia em crescimento. Esta via é alimentada por acetilCoA, mas só a primeira unidade de 2 C entra como acetilCoA, as subseqüentes são na forma de malonilCoA. Portanto, o acetilCoA precisa ser previamente ativado a malonilCoA, por carboxilação e consumo de 1 ATP, para permitir a reação de condensação, levando ao crescimento da cadeia do ácido graxo de uma unidade de 2 C, por ciclo de síntese. A ativação de acetilCoA é catalisada pela acetilCoA-carboxilase, uma enzima sujeita a controle complexo,

envolvendo regulação alostérica e ativação / desativação por modificação covalente (fosforilação / desfosforilação).

4. A síntese de palmitato (16 C) é altamente endergônica, obedecendo a seguinte estequiometria:



A elongação da cadeia além de 16 C e a inserção de duplas ligações é feita por outros sistemas enzimáticos especializados, que se localizam na membrana do retículo endoplasmático. Mas, mamíferos não possuem enzimas para introduzir duplas ligações em cadeias de ácidos graxos acima do C9. Por isso, linoleato (18:2) e linolenato (18:3), são ácidos graxos essenciais que precisam ser adquiridos pela dieta.

5. É importante destacar que animais degradam eficientemente glicose até acetilCoA pela glicólise e assim podem converter C de açúcar em cadeias de lipídeo de reserva. Mas, estes organismos não podem fazer o caminho de volta de cadeias de ácido graxo para glicose, pois não possuem reações que convertam acetilCoA em piruvato ou oxalacetato.

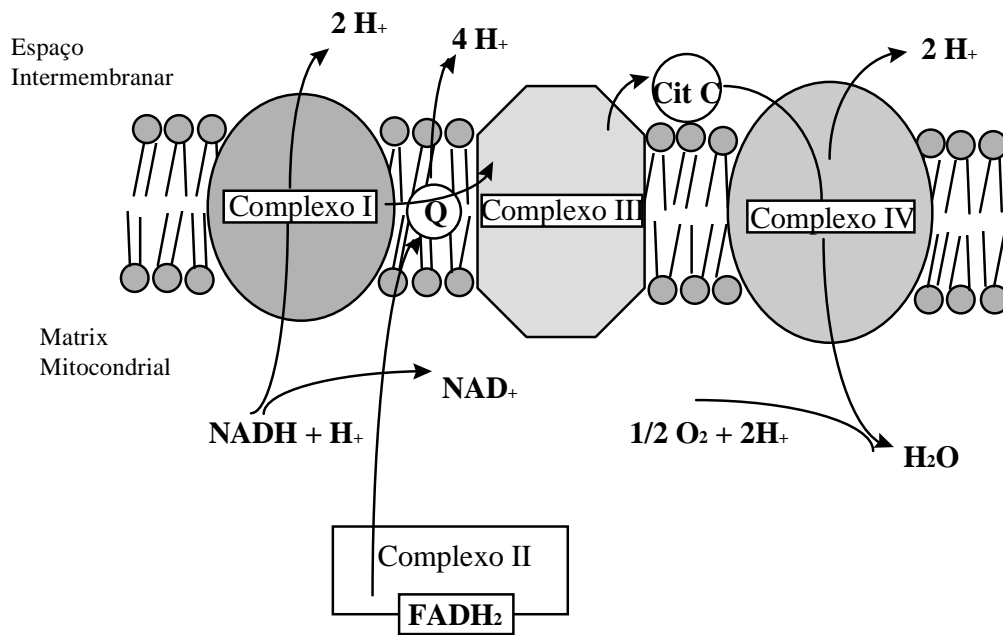
Exercícios 15

- 1) Ponto de fusão dos ácidos graxos. Os pontos de fusão de uma série de ácidos graxos de 18 átomos de carbono são: ácido esteárico (69,9°C), ácido oléico (13,4°C), ácido linoléico(-5°C) e ácido linolénico (-11°C). Que aspecto estrutural destes ácidos graxos de 18 carbonos pode ser correlacionado com o ponto de fusão? Forneça uma explicação molecular para esta tendência do ponto de fusão.
- 2) Mostre como os ácidos graxos são ativados antes de serem degradados. Em que compartimento celular isso ocorre?
- 3) Aonde e sob que forma são estocados os ácidos graxos? Como os ácidos graxos da reserva metabólica são mobilizados para serem oxidados na matriz mitocondrial?
- 4) Explique os passos da β -oxidação dos ácidos graxos, partindo de uma molécula de palmitato. Calcule o rendimento energético da oxidação completa de palmitato a CO_2 e H_2O .
- 5) Na β -oxidação, a cadeia de ácidos graxos é degradada aos pares de carbono. Na síntese de ácidos graxos, a cadeia cresce também aos pares de carbono. No entanto, o precursor na elongação da cadeia, durante a síntese, é malonil-CoA e não acetil-CoA. Explique porquê.

- 6) Equacione as etapas que compõem o conjunto de reações que permitem adicionar acetil-CoA à cadeia de ácido graxo crescente durante a síntese de palmitato. Mostre que etapa torna o processo favorecido termodinamicamente.
- 7) Compare a β -oxidação e a biossíntese de palmitato, mostrando diferenças e semelhanças em:
- a) carregadores de grupos acila;
 - b) reações de óxido-redução;
 - c) coenzimas de óxido-redução;
 - d) gasto ou produção de energia em termos de equivalentes de ATP e de coenzimas redutoras.
- 8) Mostre como se dá a oxidação do ácido oléico.

CADEIA RESPIRATÓRIA E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

1. Fosforilação oxidativa é o processo bioquímico pelo qual a oxidação de NADH e FADH₂, produzidos na glicólise e ciclo de Krebs, ocorre acoplada à produção de ATP, a partir de ADP + Pi. Este processo se dá na cadeia respiratória ou cadeia de transporte de elétrons, que compreende um conjunto ordenado de enzimas e transportadores de elétrons inseridos na membrana interna da mitocôndria.
2. A cadeia respiratória contém 4 complexos, **I, II, III e IV**, ordenados por ordem crescente de potencial redox, indo do potencial padrão de NAD⁺/NADH ($E^{0'} = -0,315V$) ao do O₂/H₂O ($E^{0'} = +0,815V$). Os elétrons são transferidos do **complexo I** ou **II** para o **complexo III** pela **coenzima Q** (ou ubiquinona), e do **complexo III** para o **complexo IV** pelo **citocromo C** para chegar ao O₂. NADH e FADH₂ cedem elétrons, respectivamente, aos complexos I e II. A transferência exergônica de elétrons do nível redox de NADH para o de O₂ ($\Delta E^{0'} = 1,130V$) envolve uma diferença de energia livre liberada ($\Delta G^{0'} = -218kJ/mol$) que é em parte retida pelo transporte de H⁺ do lado interno para o externo da membrana, criando o gradiente eletroquímico de prótons que permitirá “empurrar” o processo endergônico de fosforilação de ADP por Pi para gerar ATP, através da bomba de prótons que constitui a ATP sintase (também conhecida com F₁F₀-ATPase).



3. A ATP sintase é distinta e fisicamente separada da cadeia de transporte de elétrons. A transferência de 2e de NADH até O₂ envolve um $\Delta G^{0'} = -218 \text{ kJ/mol}$, que gera um incremento no gradiente de prótons suficiente para mover a ATP sintase, permitindo a produção de 3 moles de ATP ($\Delta G^{0'} = +30,5 \text{ kJ/mol}$). Nestas condições, a ATP sintase trabalha com uma eficiência termodinâmica igual a 42%. É, no entanto, necessário destacar que quando os 2e saem do nível redox de FADH₂, formam-se apenas 2ATP. Naturalmente, para uma melhor medida da real eficiência termodinâmica da fosforilação oxidativa seria preciso estimar o ΔG da transferência de elétrons em vez do $\Delta G^{0'}$.
4. A grande quantidade de energia livre que seria dissipada na oxidação completa da glicose a CO₂ e H₂O [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{ O}_2 \rightarrow 6 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O}$; $\Delta G^{0'} = -2823 \text{ kJ/mol}$] é aproveitada para produção de ATP, graças quase exclusivamente ao processo de fosforilação oxidativa, rendendo 38ATP por mol de glicose (incluindo neste total 2ATP da glicólise e 2 do ciclo de Krebs).
5. Vários mecanismos da cadeia de transporte de elétrons e de seu acoplamento à síntese de ATP foram elucidados através da utilização de inibidores e desacopladores, entre os quais estão: rotenona, amital, antimicina A, cianeto e DNP.
 - Rotenona e amital inibem a redução dos complexo I e III por NADH.
 - Antimicina A inibe o transporte de elétrons no complexo II.
 - Cianeto inibe o transporte no complexo IV.
 - DNP é desacoplador, pois promove o “vazamento” de H⁺, levando à dissipação do gradiente de prótons e contínuo transporte de elétrons, desacoplado da síntese de ATP.
6. A síntese de ATP a partir de ADP e P_i na mitocôndria, que é catalisada pela ATP sintase, é dirigida pelo processo de transporte de elétrons. Mas como a ATP sintase é fisicamente separada das proteínas do transporte de elétrons, a energia livre liberada no transporte de elétrons deve ser conservada em uma forma que possa ser utilizada pela ATP sintase. A energia livre do

transporte de elétrons é conservada pelo bombeamento de H^+ da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar, criando um gradiente de H^+ . A volta dos prótons ao interior da mitocôndria é termodinamicamente favorável. A membrana interna da mitocôndria é impermeável a prótons em toda sua extensão, exceto na ATP sintase; e é então por este canal que os prótons atravessam a membrana, de volta à matriz mitocondrial. A variação de energia livre associada ao transporte de um próton através da membrana interna da mitocôndria pode ser determinada através de medidas da diferença de pH e do potencial de membrana estabelecidos em mitocôndrias consumindo oxigênio.

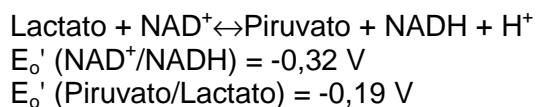
Exercícios 16

- 1) Definir potencial de óxido-redução (E), potencial de óxido-redução padrão (E^0) e potencial de óxido-redução padrão bioquímico ($E^{0'}$).
- 2) Entre os transportadores universais de elétrons da cadeia respiratória estão NAD^+ e os nucleotídeos de flavina (FAD e FMN), quais são as diferenças entre estes transportadores de elétrons quanto a potencial redox e forma de interação com as enzimas com as quais atuam?
- 3) Classifique os seguintes inibidores quanto a seus mecanismos de ação na cadeia respiratória: **a)** rotenona; **b)** antimicina A; **c)** oligomicina e **d)** DNP (2,4-dinitrofenol).
- 4) Descreva o mecanismo de ação do DNP (2,4-dinitrofenol), mostrando porque o mecanismo de ação deste inibidor é uma demonstração experimental importante da hipótese quimiosmótica da fosforilação oxidativa.
- 5) Porque F_1 e F_0 são ambos necessários para a síntese de ATP?
- 6) Em mitocôndrias isoladas, o transporte de elétrons não ocorre na ausência de ADP e P_i , mesmo que haja abundância de succinato para fornecer elétrons. Como se explica que mitocôndrias nessas condições passam a transportar elétrons e consumir oxigênio se forem tratadas com DNP?

7) A relação entre energia livre padrão de uma reação e o potencial redox é:

$$\Delta G^{\circ} = -nF\Delta E_{o}' \text{ onde } n \text{ é o número de elétrons transferidos}$$
$$F \text{ é a constante de Faraday } (F = 23.60 \text{ cal } V^{-1})$$
$$\Delta E_{o}' \text{ é o, diferença de potencial padrão da dupla redox.}$$

A uma solução 1 M de NAD^{+} , $NADH$, Piruvato e Lactato, adicionou-se lactato desidrogenase:



a) Em que sentido a reação ocorrerá?

b) À medida que a reação ocorre, como variam esses potenciais redox?

8) Na hipótese do acoplamento quimiosmótico, a energia que começa na forma de potencial químico de redução/oxidação, é convertida na forma de potencial próton-motriz e finalmente é convertida na forma de potencial químico de ATP. Qual é a diferença entre o potencial químico (G) e o potencial elétrico (ψ) de um soluto distribuído dos dois lados de uma membrana? Defina “força próton-motriz”

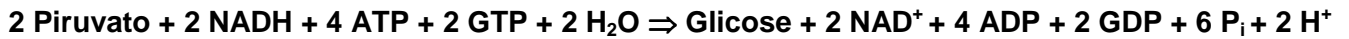
GLICONEOGÊNESE

1. O fígado humano precisa manter níveis mínimos da glicose circulante, porque cérebro e hemácias dependem quase exclusivamente de glicose para produção de energia. No entanto, a reserva de glicogênio hepático não é suficiente para essa finalidade. Por isso, o fígado sintetiza glicose de novo a partir de lactato, piruvato, glicerol, intermediários do ciclo de Krebs e aminoácidos, através de uma via anabólica chamada de gliconeogênese. No jejum, mesmo o jejum de poucas horas, a gliconeogênese é a principal fonte da glicose liberada pelo fígado na circulação.
2. A glicólise, como já foi visto, é um a via catabólica com a finalidade de produzir energia na forma de **2 NADH + 2 ATP** a partir da degradação de glicose a piruvato de acordo com a equação química seguinte:



A gliconeogênese tem a finalidade de sintetizar glicose a partir de piruvato, isto é, faz o caminho metabólico inverso ao da glicólise. Mas, a gliconeogênese, contrariamente à glicólise, é muito

endergônica. Para produzir glicose a partir de piruvato necessitam-se **2 NADH + 4 ATP + 2 GTP**, conforme a estequiometria indicada na equação abaixo:



3. A gliconeogênese utiliza enzimas glicolíticas reversivelmente, mas três dessas enzimas, a hexoquinase, a fosfofrutoquinase e a piruvato quinase, catalisam reações com ΔG° muito negativo, sendo essencialmente irreversíveis. Estas reações são substituídas na gliconeogênese por reações exergônicas, tornando termodinamicamente favorável a síntese de glicose a partir de piruvato. Destas reações, as duas primeiras correspondentes às enzimas hexoquinase e fosfofrutoquinase, são substituídas por reações simples de hidrólise de ligação fosfo-éster, catalisadas, respectivamente, pelas enzimas glicose-6-P-fosfatase e frutose-1,6-bis-fosfatase. Já a terceira reação, que permite a volta de piruvato para P-enolpiruvato é mais complexa e se dá em duas etapas catalisadas, respectivamente, por piruvato-carboxilase e P-enolpiruvato-carboxiquinase.
4. O balanceamento entre glicólise e gliconeogênese é coordenadamente controlado por um complexo sistema de regulação enzimática, envolvendo interações alostéricas e modificações covalentes. Todo esse controle está concentrado nas 3 reações nas quais glicólise e gliconeogênese seguem reações independentes, irreversíveis e opostas, que são: 1) glicose / glicose-6-P; 2) frutose-6-P / frutose-1,6-bisP; 3) P-enolpiruvato / piruvato.

Grupo de discussão 18 e Exercícios

- 1) Explique como a hemácia mantém glicose a 5 mM e G6P a 0,0083 mM, se a conversão de glicose em G6P é muito exergônica. Como seriam afetadas as concentrações relativas dos intermediários da glicólise se a glucoquinase ($K_m = 5\text{mM}$) fosse colocada artificialmente na hemácia em lugar da hexoquinase ($K_m = 0,1\text{mM}$)?
- 2) Na gliconeogênese, como são revertidas as reações de glicose \rightarrow G6P e F6P \rightarrow F-1,6-BP, que são altamente exergônicas. Conceitue ciclo fútil.
- 3) A reversão da reação de PEP + ADP \rightarrow piruvato + ATP não pode ocorrer por um processo relativamente fácil como a reversão de glicose + ATP \rightarrow G6P + ADP. Qual é a solução bioquímica que os sistemas biológicos utilizam para ir de piruvato a PEP?

- 4) Qual é o consumo de energia na síntese de glicose a partir de piruvato, medido em equivalentes de ATP. Indique as reações onde há consumo. Compare o rendimento da via glicolítica com o consumo da gliconeogênese, são iguais ou diferentes?
- 5) Um procedimento comum para determinação da efetividade de compostos como precursores da glicose é colocar um animal em jejum até que os estoques de glicogênio do fígado sejam depletados e então administrar o substrato em questão. Um substrato que leva a um aumento líquido no glicogênio hepático é chamado de glicogênico pois ele deve primeiro ser convertido em glicose-6-fosfato. Mostre por meio de reações enzimáticas conhecidas quais das seguintes substâncias são glicogênicas:
- a) succinato,
 - b) glicerol,
 - c) acetil CoA,
 - d) piruvato e
 - e) butirato.

Escreva as fórmulas estruturais das substâncias relacionadas de (a) a (e).

- 6) Citar os efetadores alostéricos positivos e negativos de fosfofrutoquinase e frutose 1,6 bisfosfatase no fígado. Quais são as consequências destes efetadores no fluxo relativo dos metabolitos através da neoglicogênese e da glicólise?
- 7) O nível de frutose 2,6 bisfosfato nos hepatócitos varia com a disponibilidade da glicose: é baixo no jejum e alto após as refeições. Como isso se explica em termos das reações catalisadas por fosfofrutoquinase-2 e frutose 2,6 bisfosfatase.

METABOLISMO DO GLICOGÊNIO

1. O glicogênio é um polissacarídeo que funciona como forma de reserva de energia em animais e microrganismos. Em animais, o glicogênio está depositado no fígado, um órgão central de reserva de energia, e, também, nos músculos, onde é degradado localmente. O glicogênio hepático é exportado para manter a glicemia.
2. A natureza polimérica e semi-solúvel do glicogênio constitui-se numa maneira perfeita de armazenar energia na forma de glicose. O estoque de glicogênio do fígado na forma de glicose causaria tamanha pressão osmótica, que a viabilidade do hepatócito seria impossível.