

Metabolismo de carboidratos no exercício dinâmico

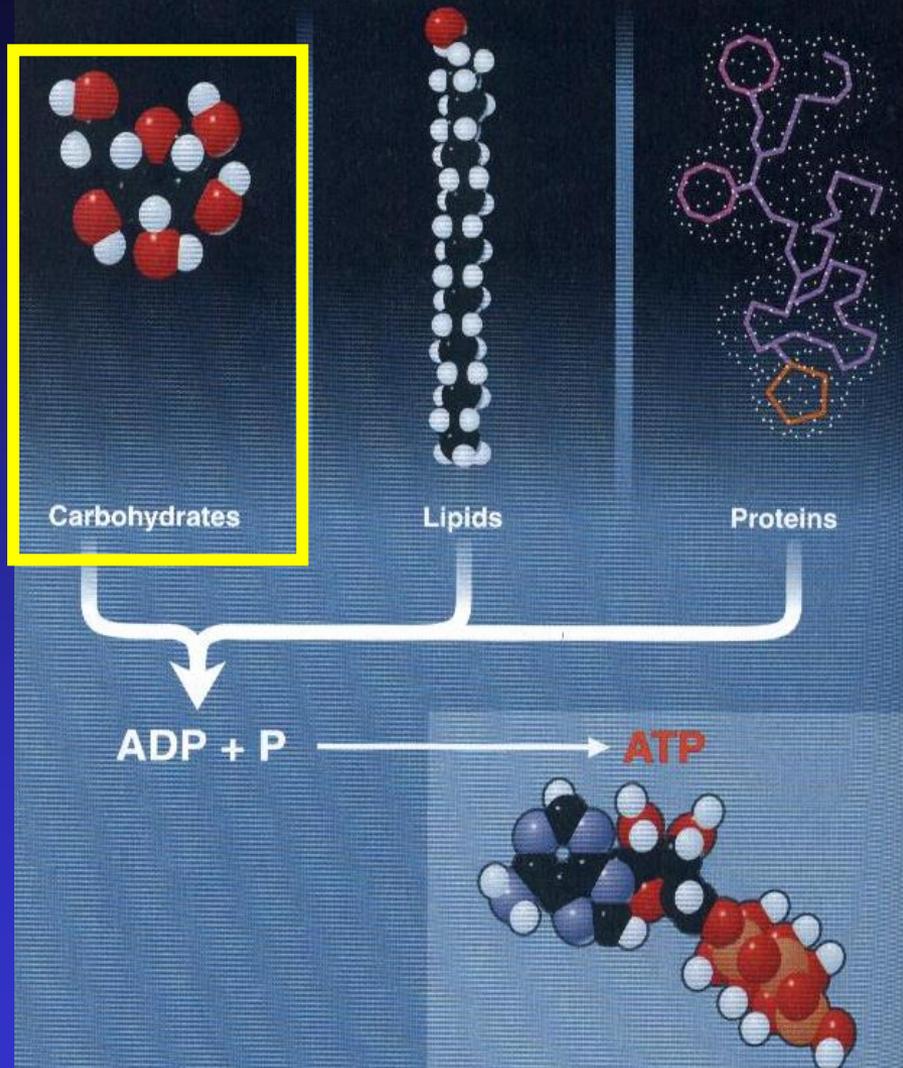
Profa. Edilamar Menezes de Oliveira
Lab de Bioquímica e Biologia Molecular do Exercício

edilamar@usp.br

Metabolismo de carboidratos no exercício dinâmico

- ✓ Síntese e Armazenamento do Glicogênio
- ✓ Degradação e Utilização do Glicogênio

Macronutrient Energy Powers ATP Resynthesis



Os carboidratos (CH) são a maior fonte de energia na dieta humana:

- açúcares (moléculas simples)
- amido (moléculas complexas)

CH presentes na dieta (principais):

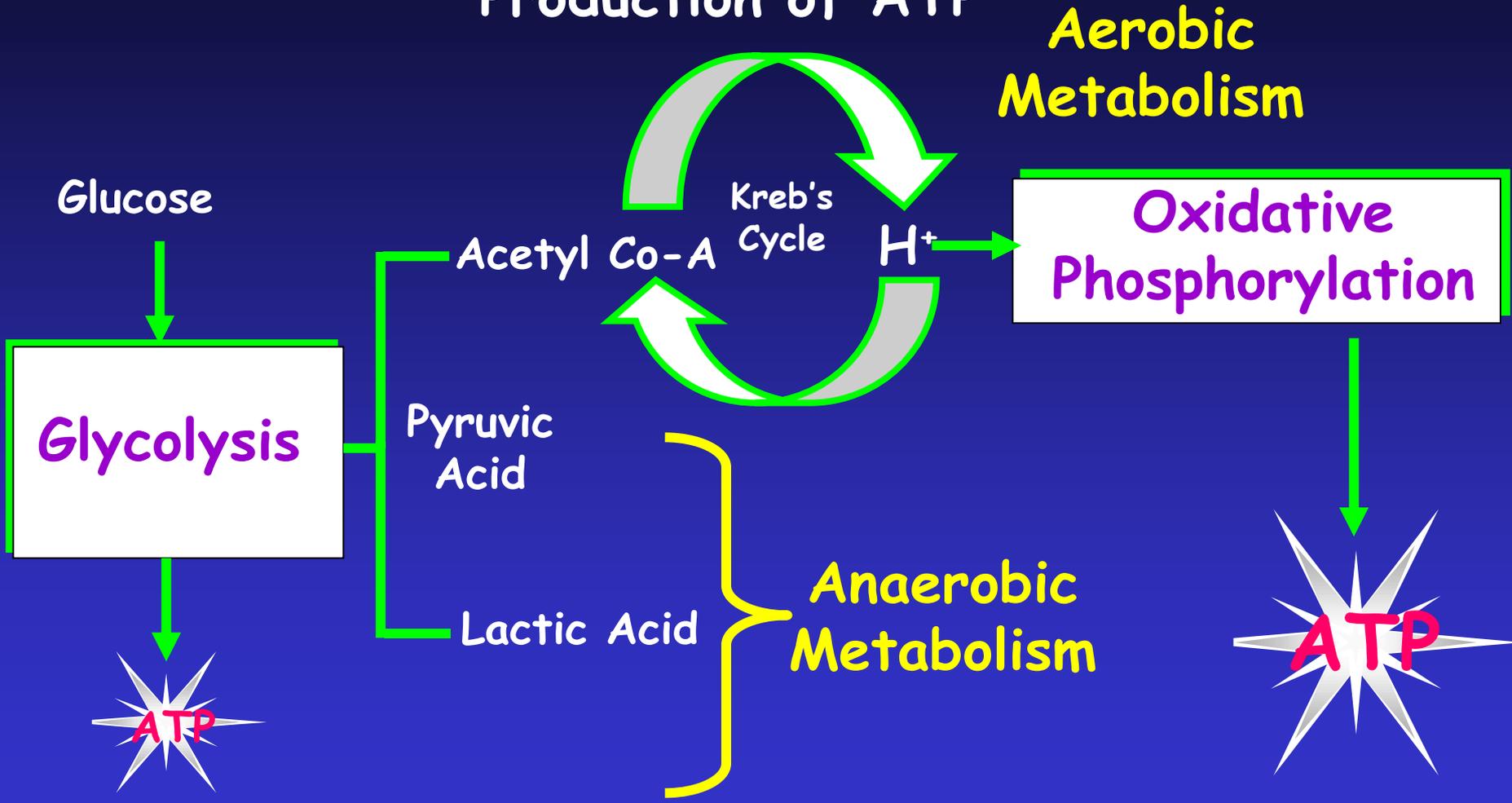
- Monossacarídeos: Glicose, Frutose e Galactose
- Dissacarídeos: Lactose e Maltose
- Polissacarídeos: glicogênio e celulose.

São absorvidos no intestino somente como monômeros (monossacarídeos).

Excessão: fibras (ligações β 1-4).

Mechanics of Muscle Contraction

Production of ATP



Carboidratos → Glicose

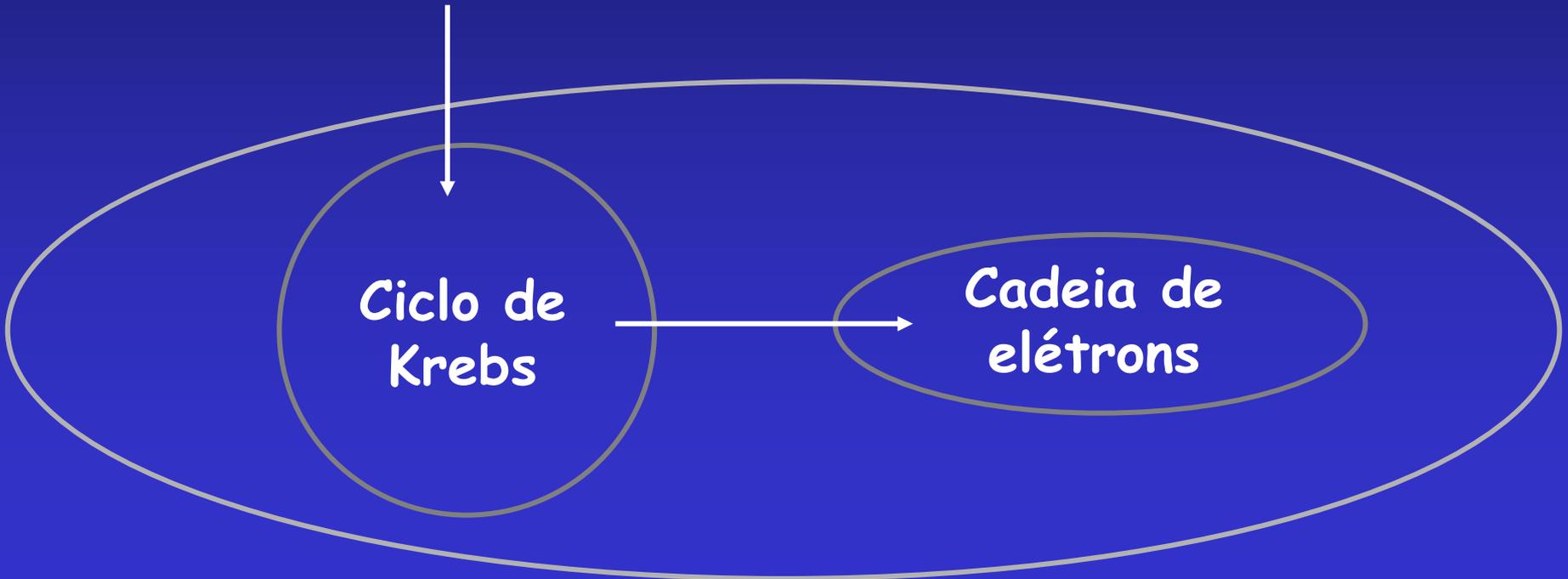
Monossacarídeos

Dissacarídeos

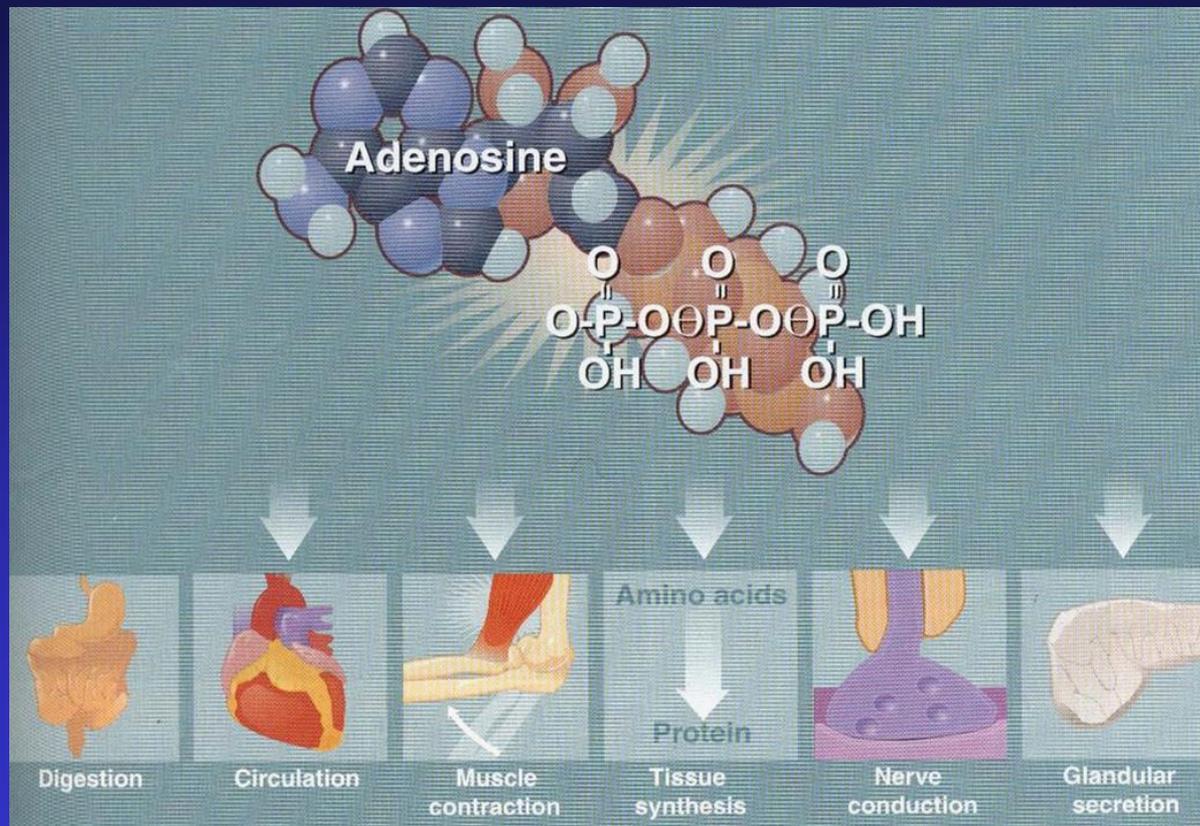
Polissacarídeos

glicólise

AGL → AcetilCoA ← **aeróbia** Piruvato → **anaeróbia** Lactato



ENERGIA x FUNÇÕES BIOLÓGICAS

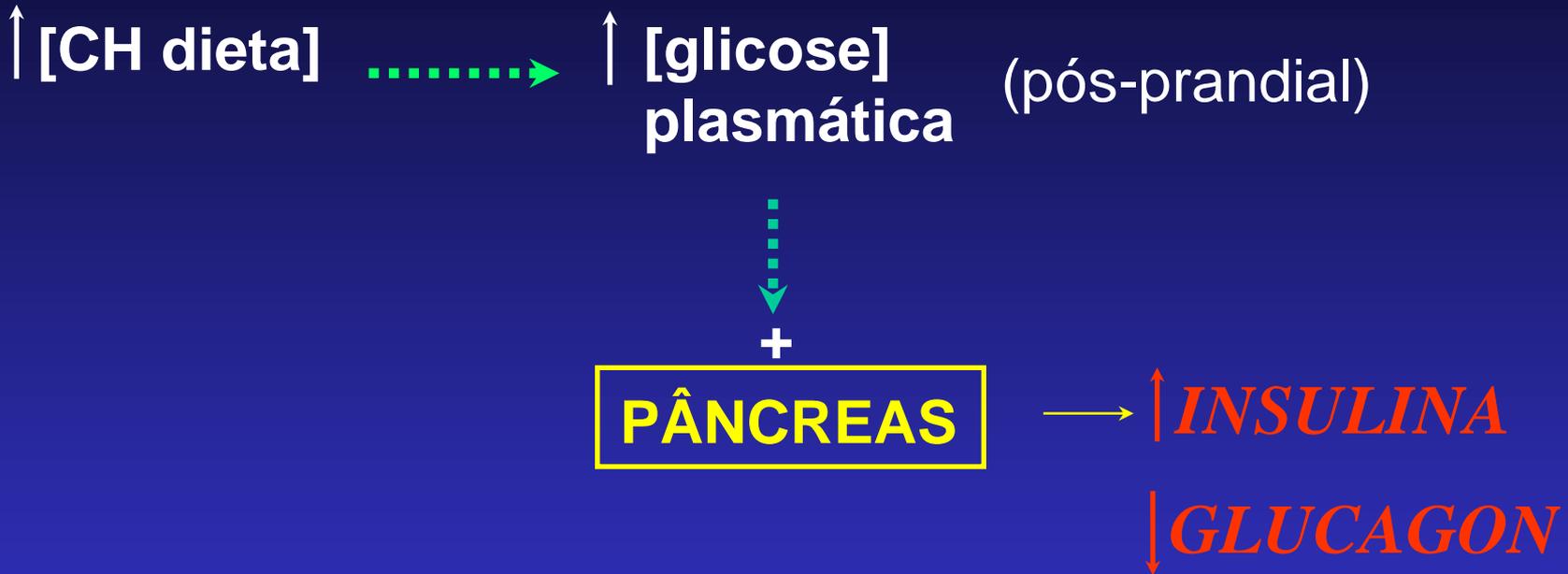


Metabolismo de carboidratos no exercício dinâmico

- ✓ Síntese e Armazenamento do Glicogênio
- ✓ Degradação e Utilização do Glicogênio

**CARBOIDRATOS SÃO ARMAZENADOS
COMO
FONTE DE ENERGIA**

SECREÇÃO INSULINA

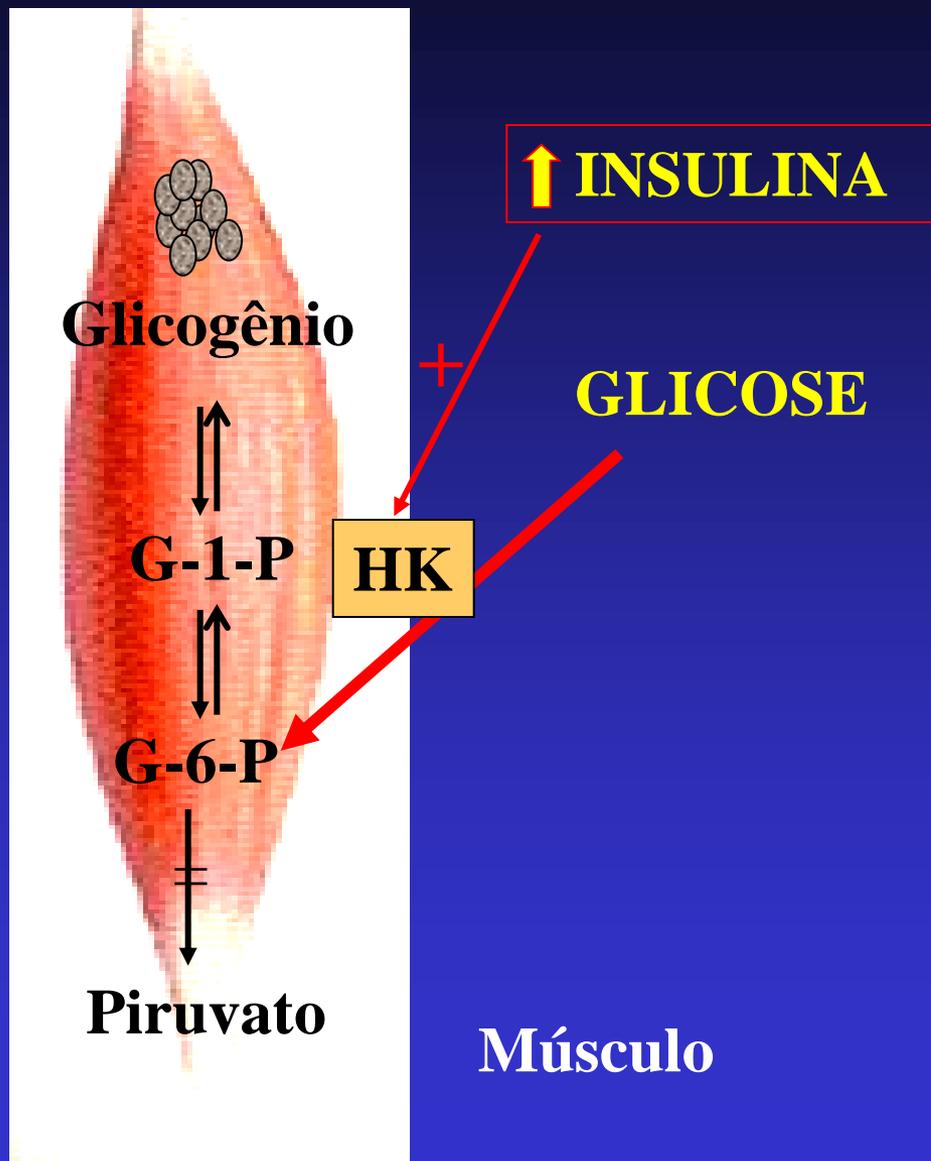


- ↑ Captação de GLICOSE: Músculo Esquelético, Fígado e Tec. Adiposo
- ↑ Glicogênio muscular.

Músculo Esquelético: Captação de Glicose é assegurada:

Hexoquinase:

Síntese de glicogênio
Glicogenólise

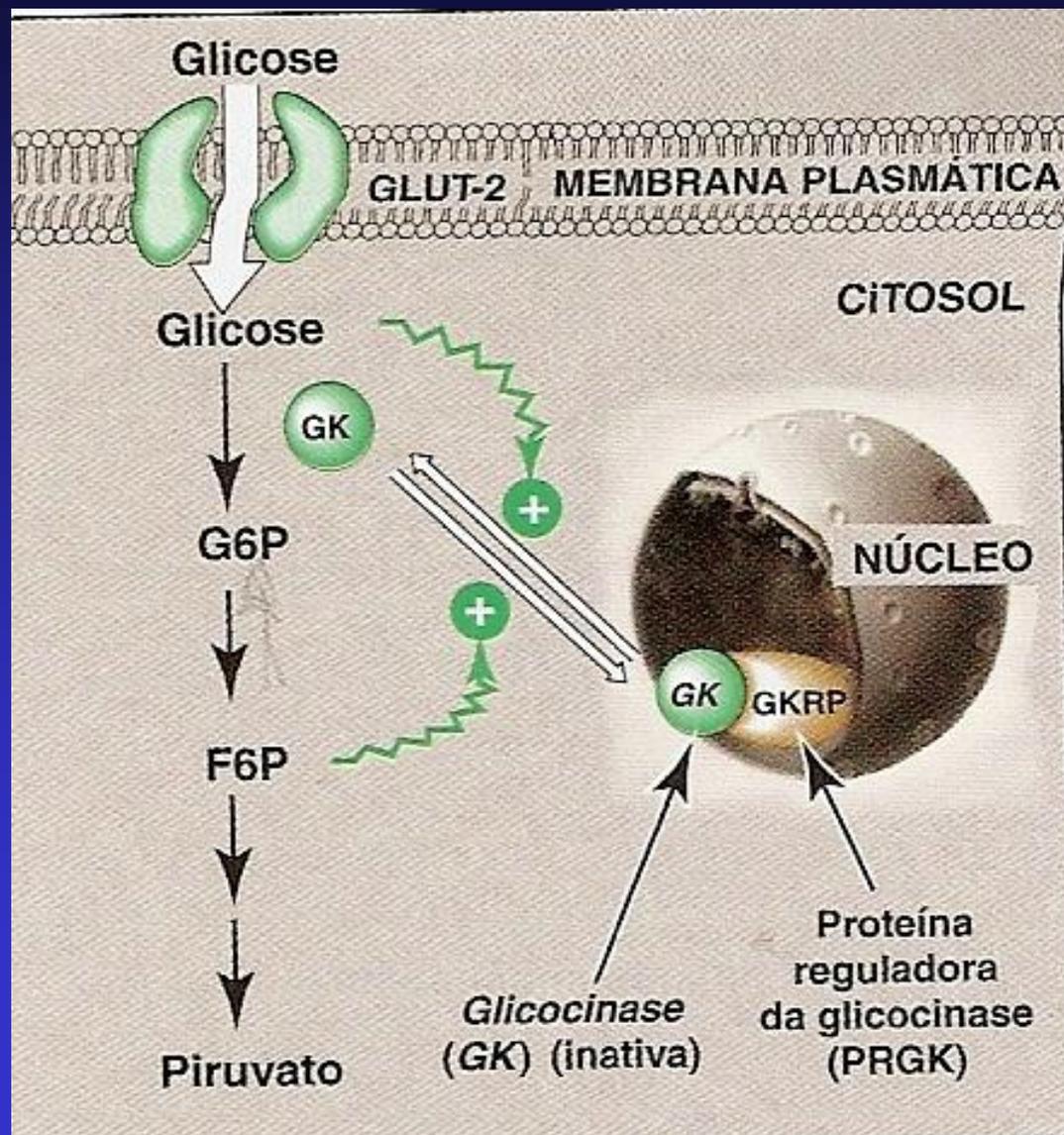


Fígado:

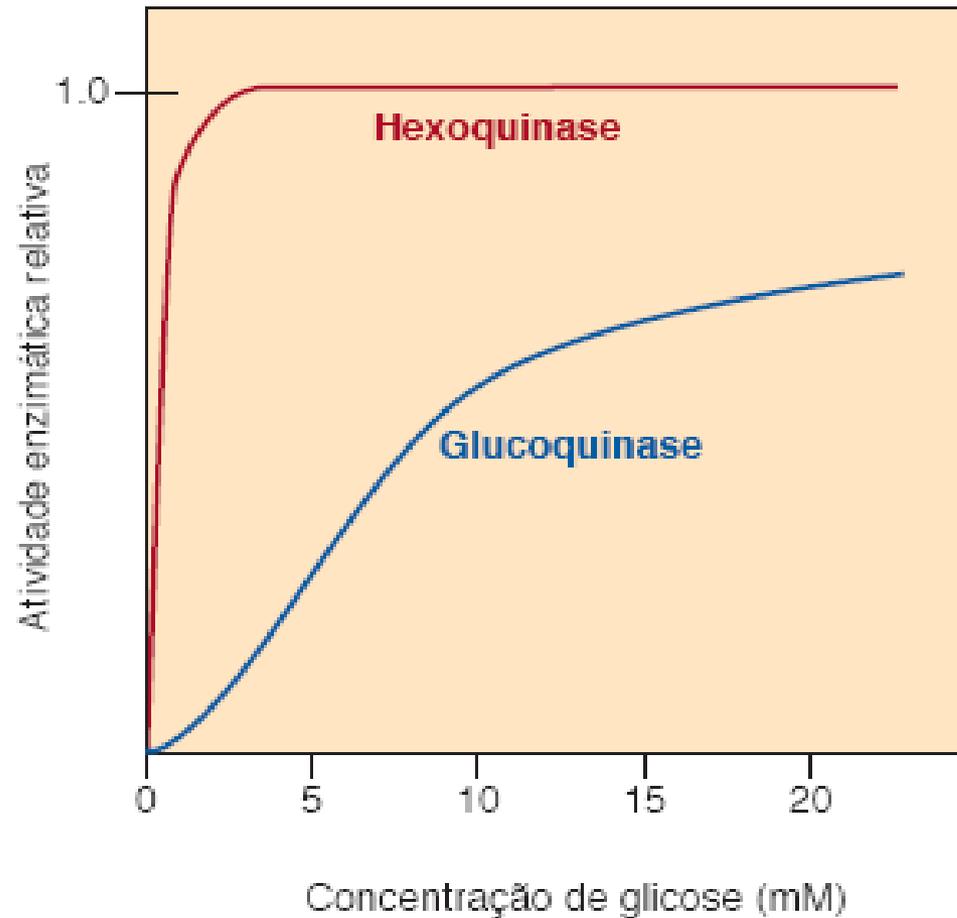
Captação de Glicose é assegurada:

Glicoquinase:

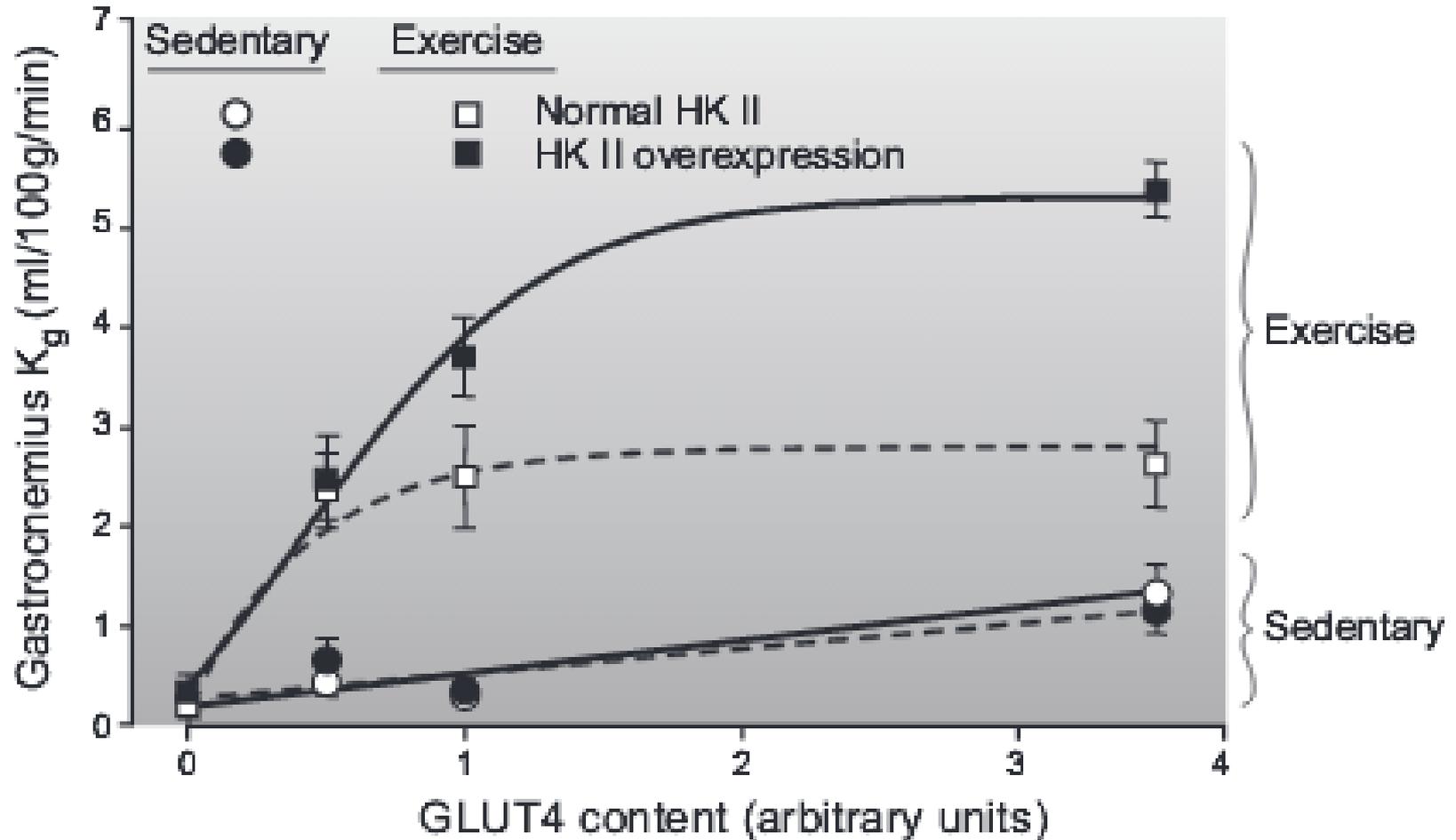
Regulação da atividade da glicoquinase e da proteína reguladora da glicoquinase



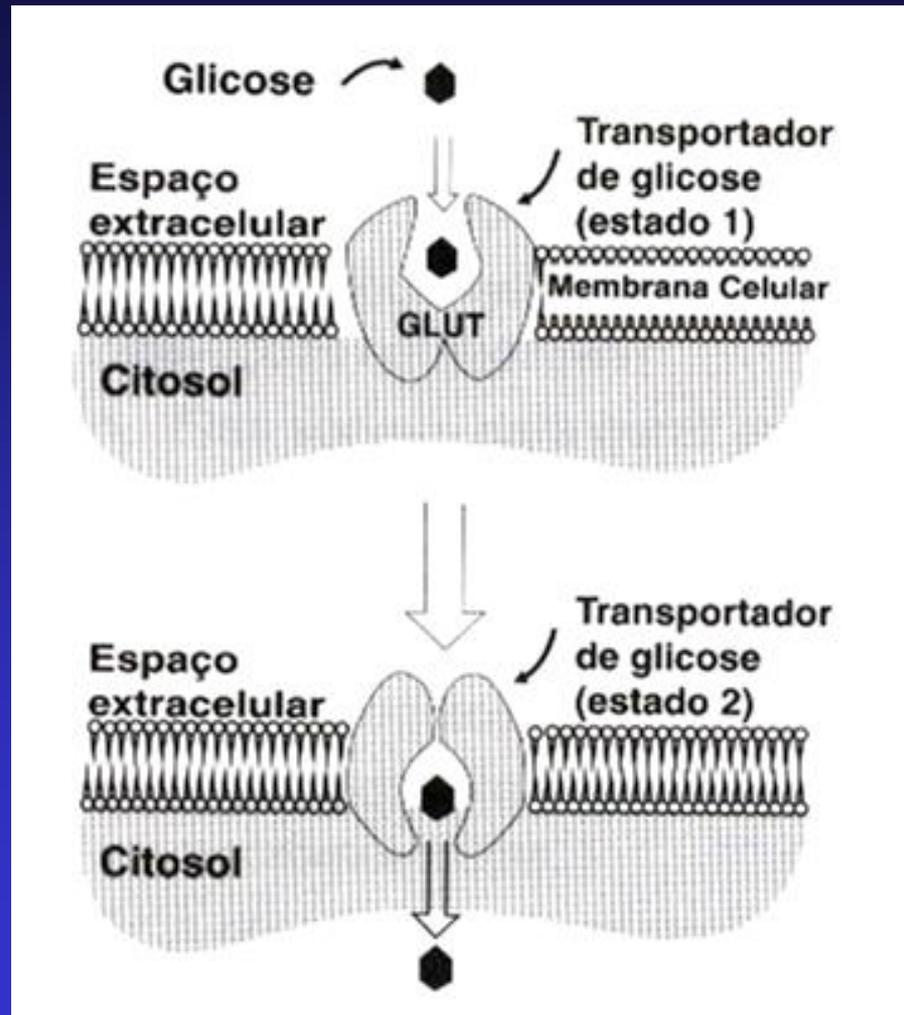
Curvas de saturação de substratos para hexoquinase e glicoquinase



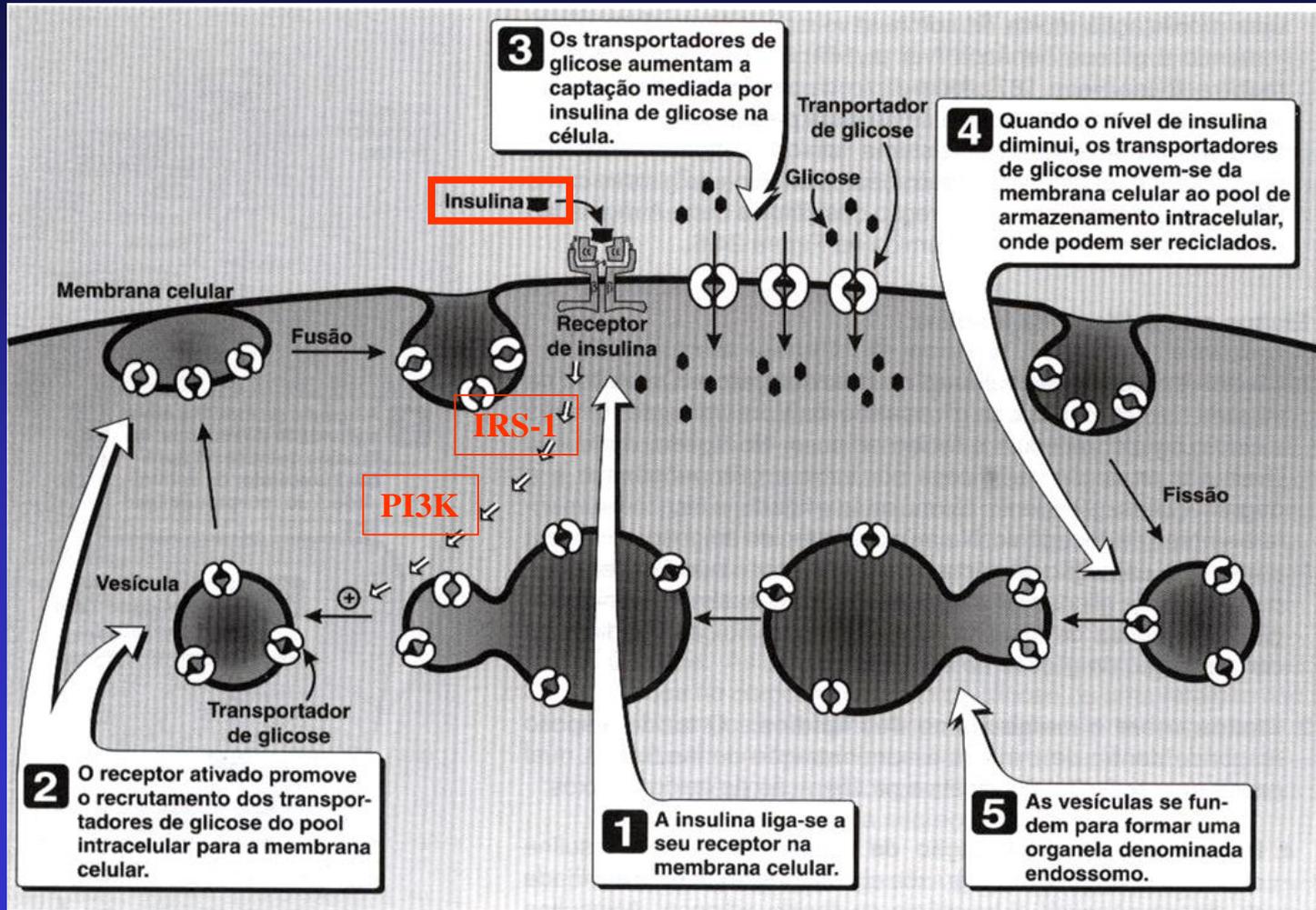
GLUT4 and hexokinase II (HKII) as determinants of skeletal muscle glucose uptake during exercise



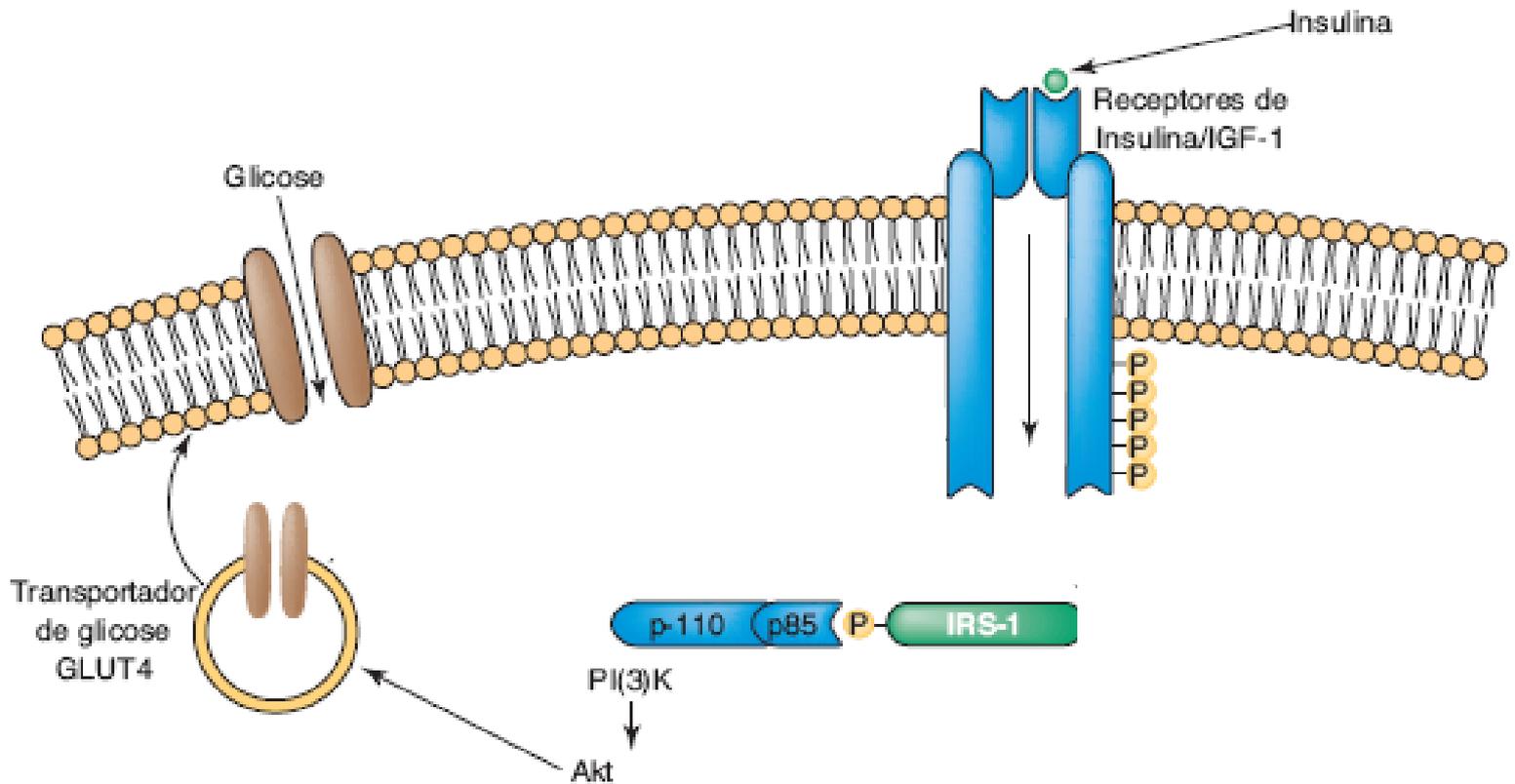
Representação esquemática do transporte facilitado de glicose através da membrana da célula = GLUT



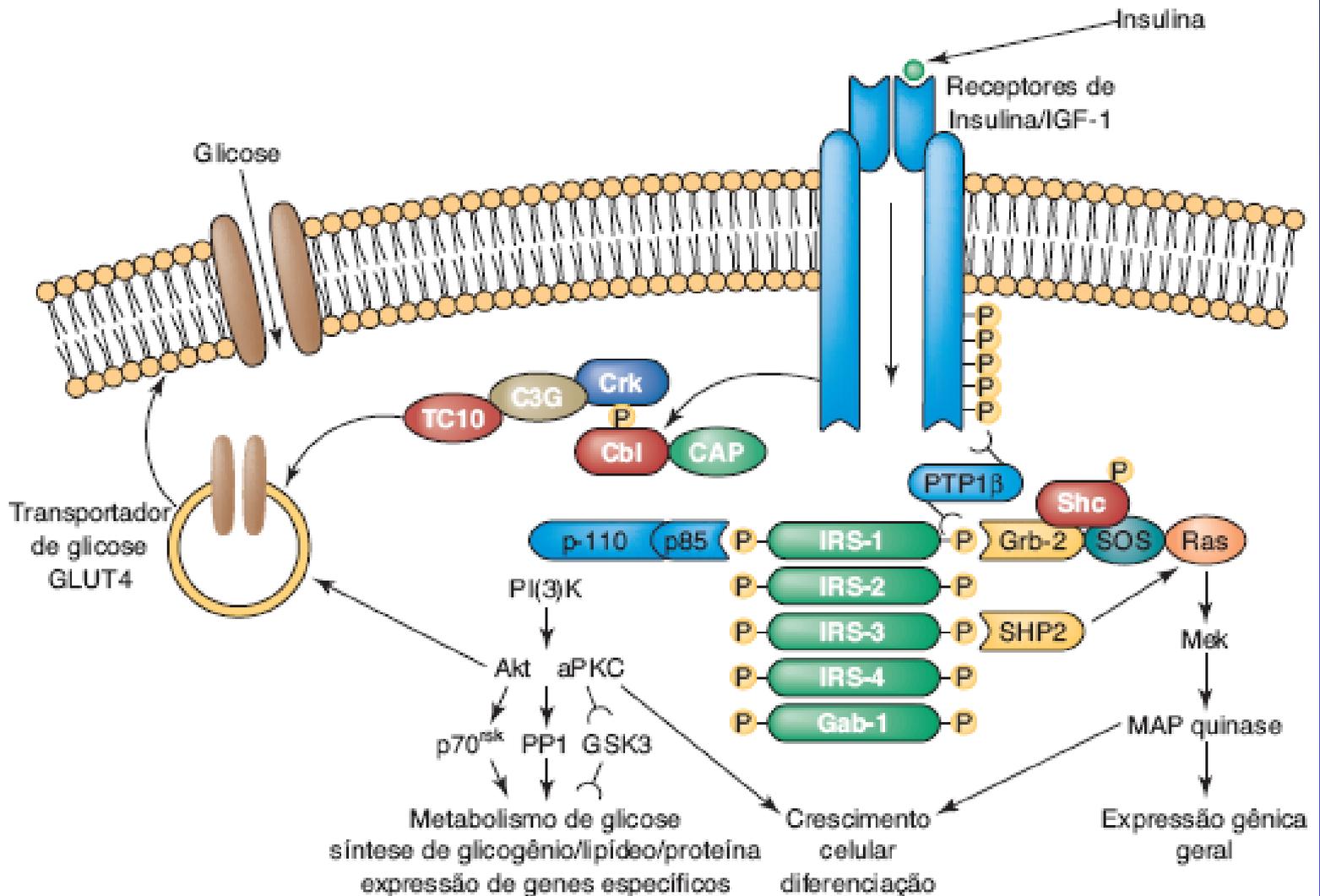
Insulina e recrutamento dos transportadores de glicose dos depósitos intracelulares



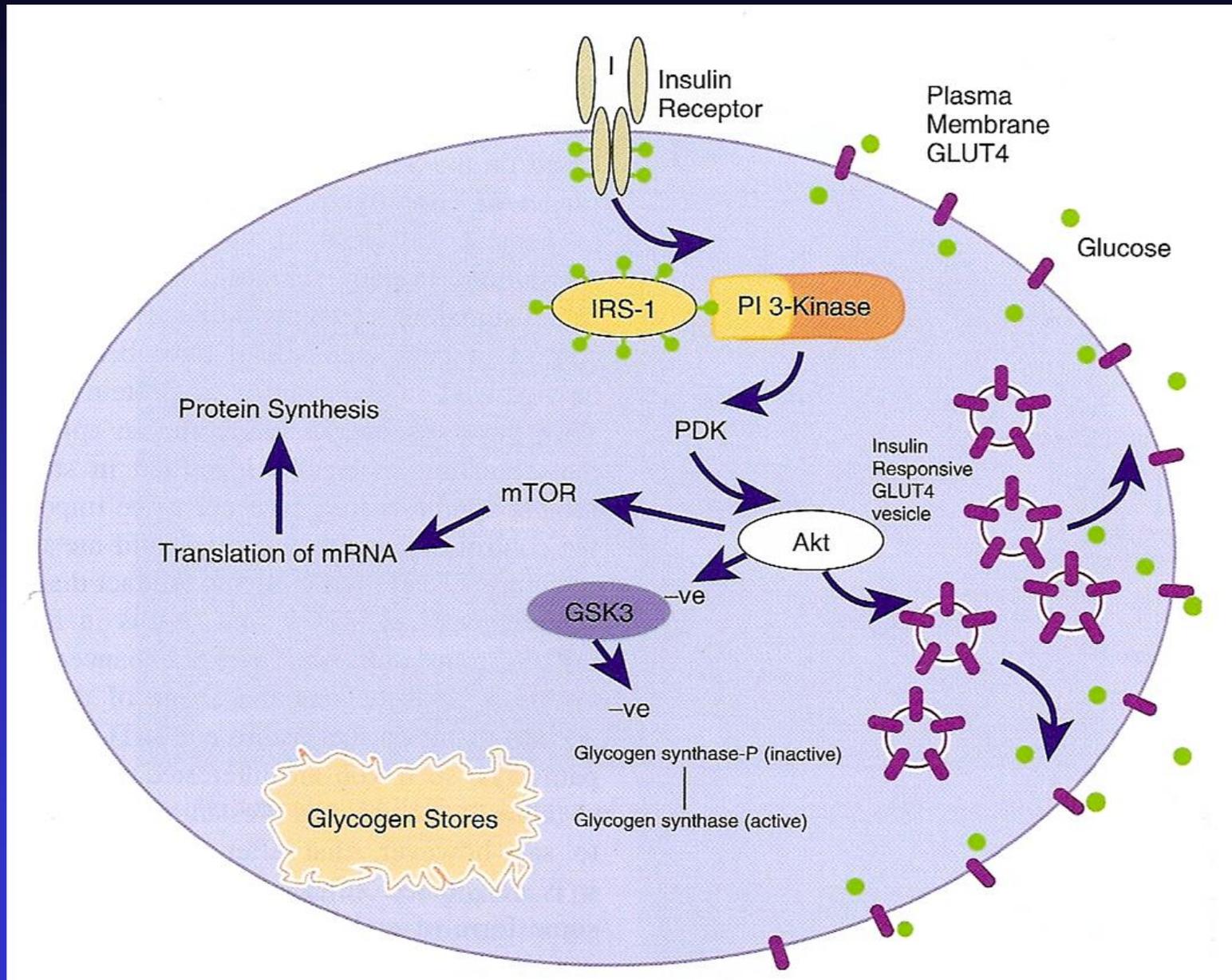
Via de sinalização da Insulina



Via de sinalização da Insulina



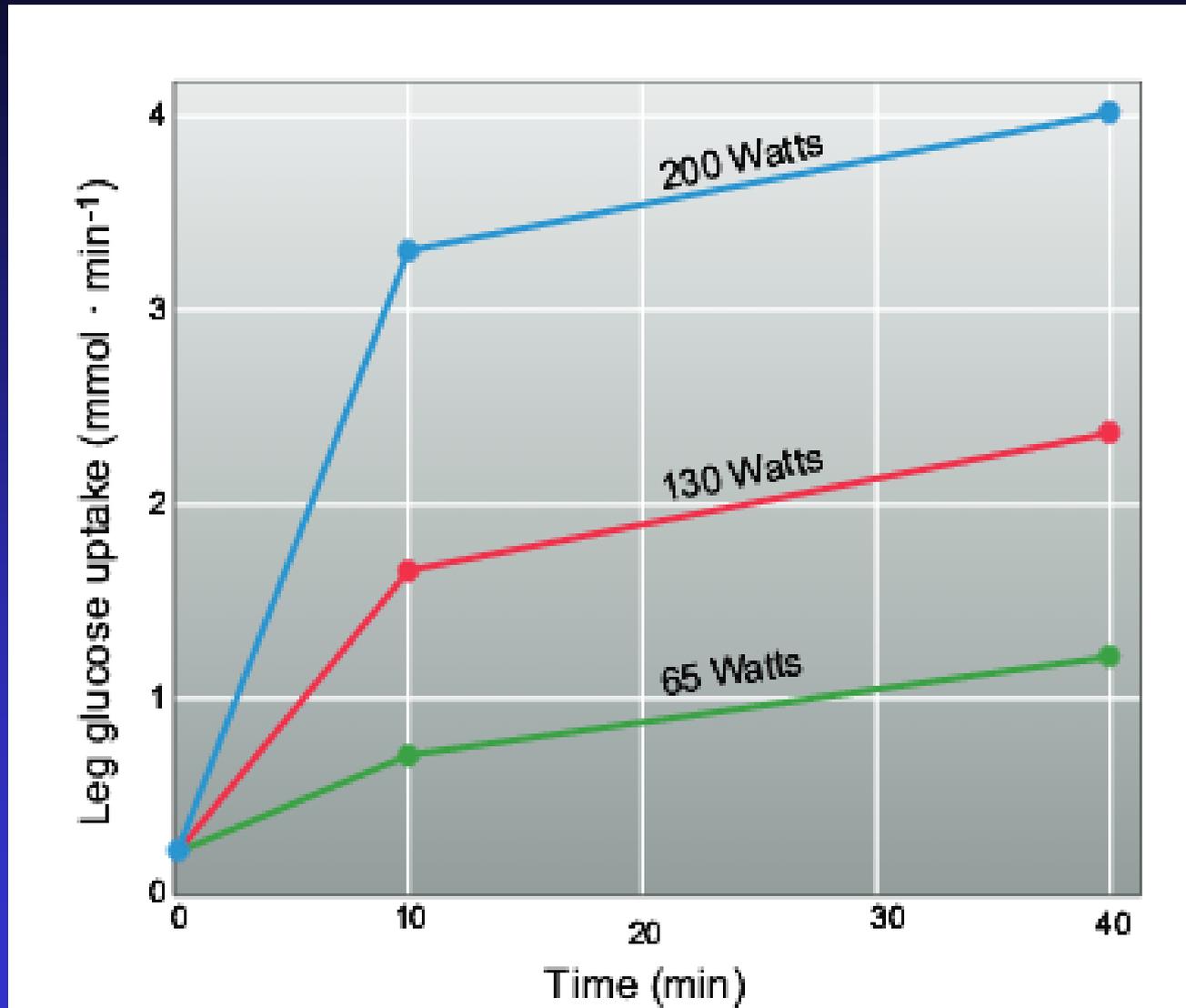
Ativação da Glicogênese pela Insulina



PDK: PI3K-dependent kinases

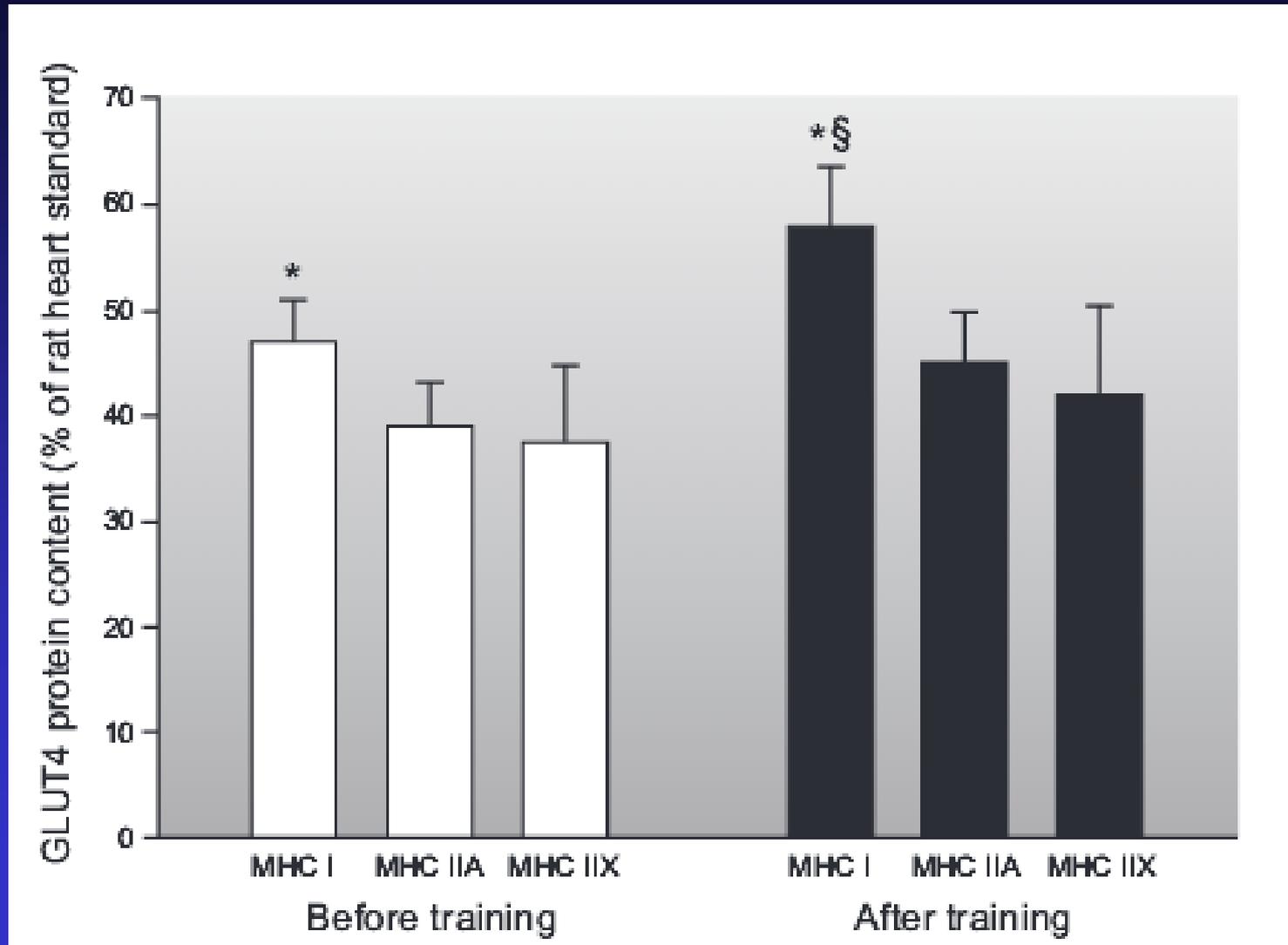
GSK3: glycogen synthase kinase-3

Leg glucose uptake at rest and during cycle ergometer exercise of varying intensity and duration



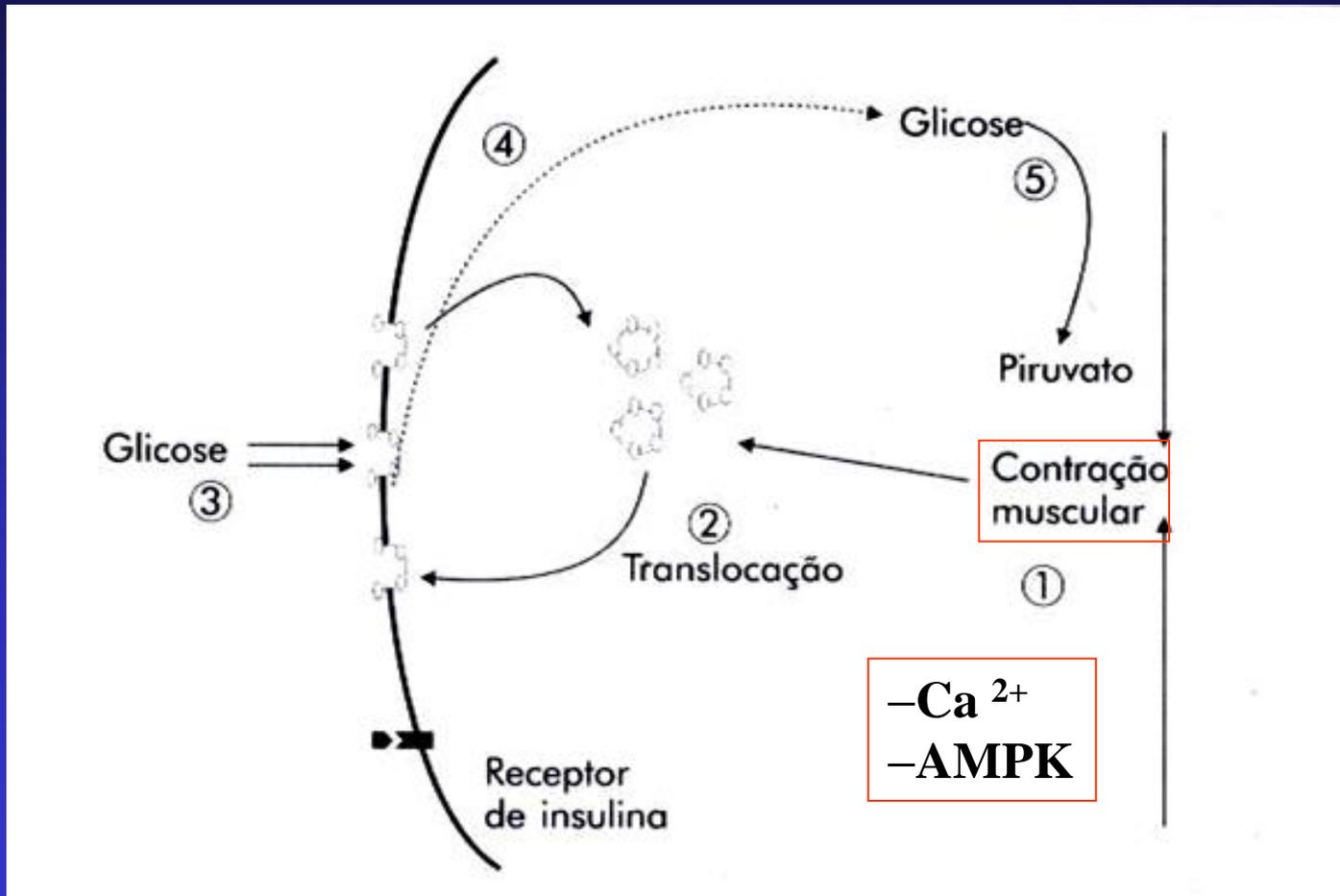
Wahren J, et al., Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia* 14: 213–222, 1978.

GLUT4 levels in human skeletal muscle fiber types before and after low-intensity exercise training



Daugaard JR, Nielsen JN, Kristiansen S, Andersen JL, Hargreaves M, Richter EA. *Diabetes* 49: 1092–1095, 2000.

Contração Muscular faz as células recrutarem transportadores dos depósitos intracelulares independente da ação da Insulina



Lancha Jr, 2002

Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle

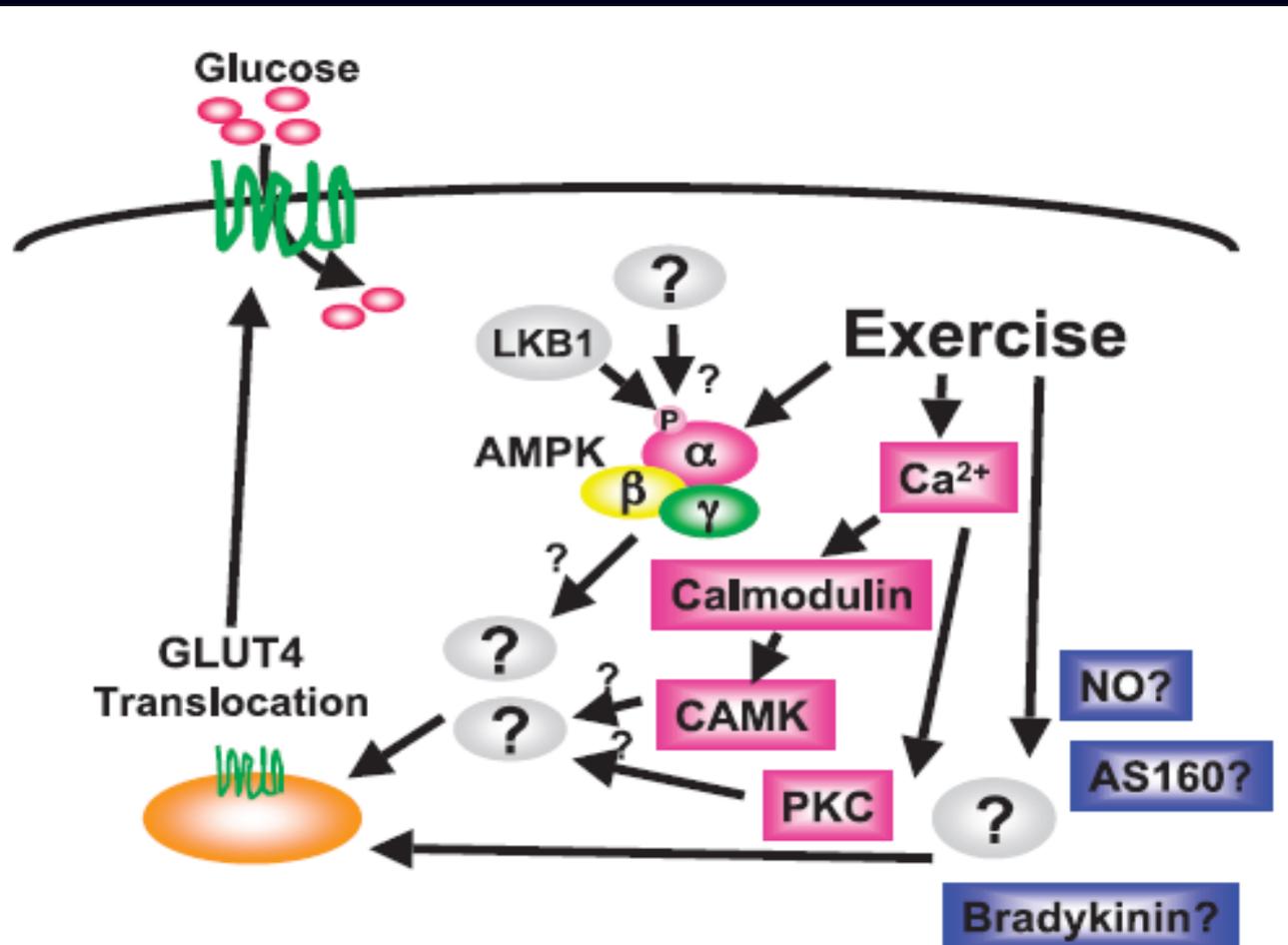
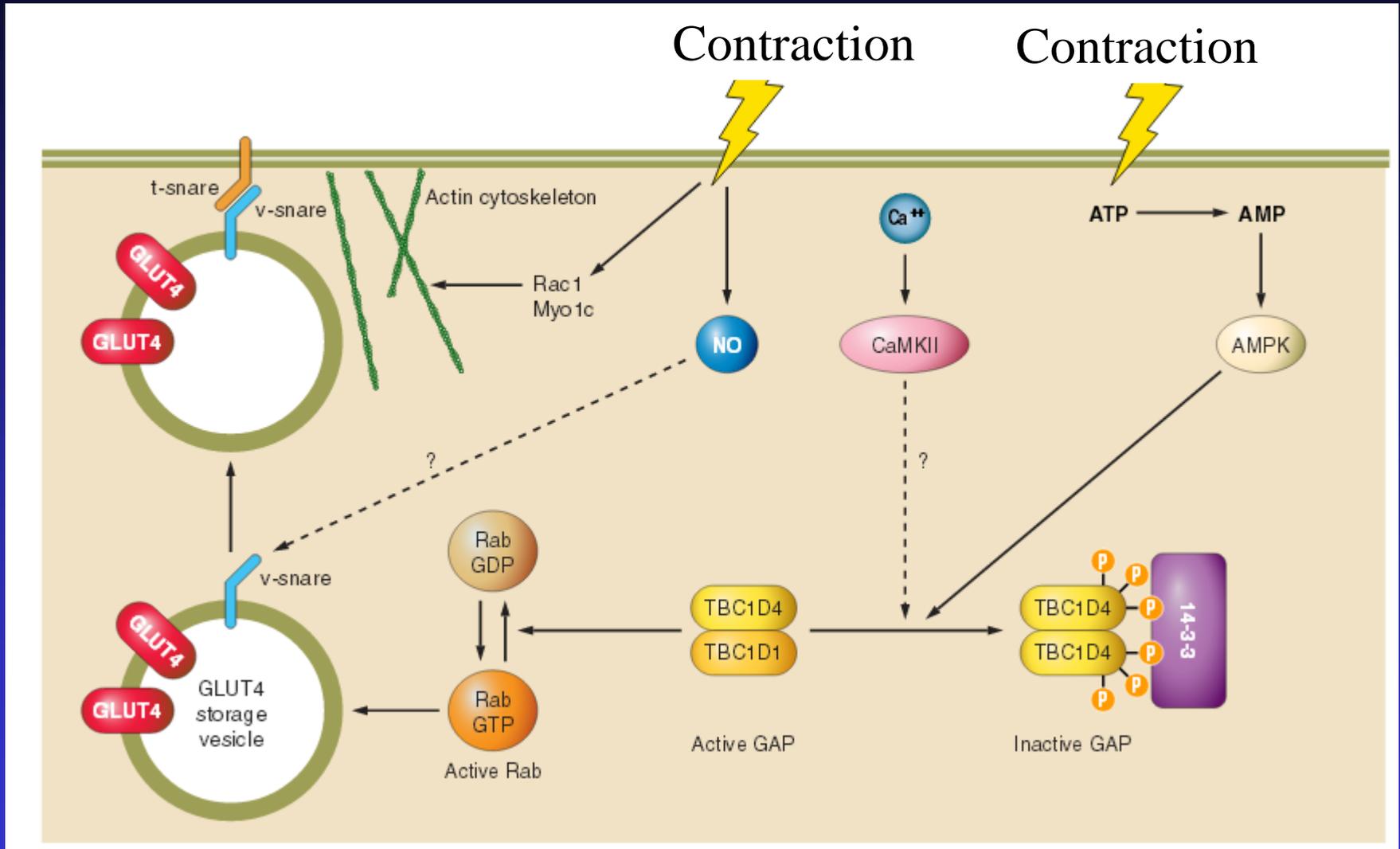


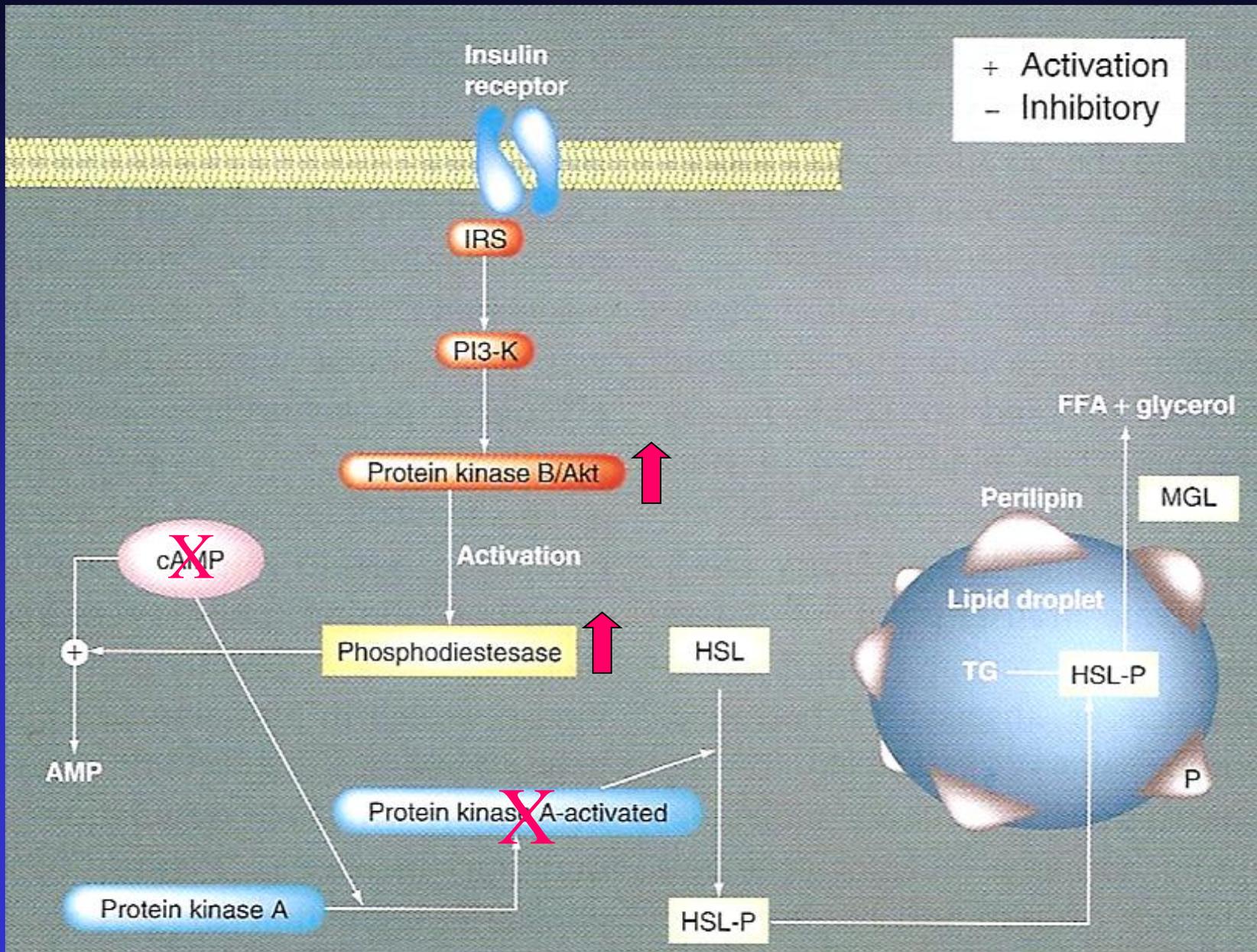
Fig. 1. Muscle contractions cause translocation of the glucose transporter proteins (GLUT4) to the cell membrane and T tubules. Contraction activates a number of signaling proteins that might be involved in the exercise signaling mechanism [e.g., AMP-activated protein kinase (AMPK), calcium-activated kinases, nitric oxide (NO), bradykinin, and AS160], but so far no protein has been identified as a sole mediator. P, phosphorylation; ?, putative protein or mechanism.

Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle



Richter EA and Hargreaves M. *Physiol Rev* 93: 993–1017, 2013.

Mecanismo de Inibição da lipólise pela Insulina



Os substratos do receptor de Insulina (IRS) ativam múltiplas vias de sinalização :

PI3K – Akt – aumenta Glut-4 na membrana

PI3K – Akt – inibe GSK3, glicogênio sintase

PI3K – Akt -

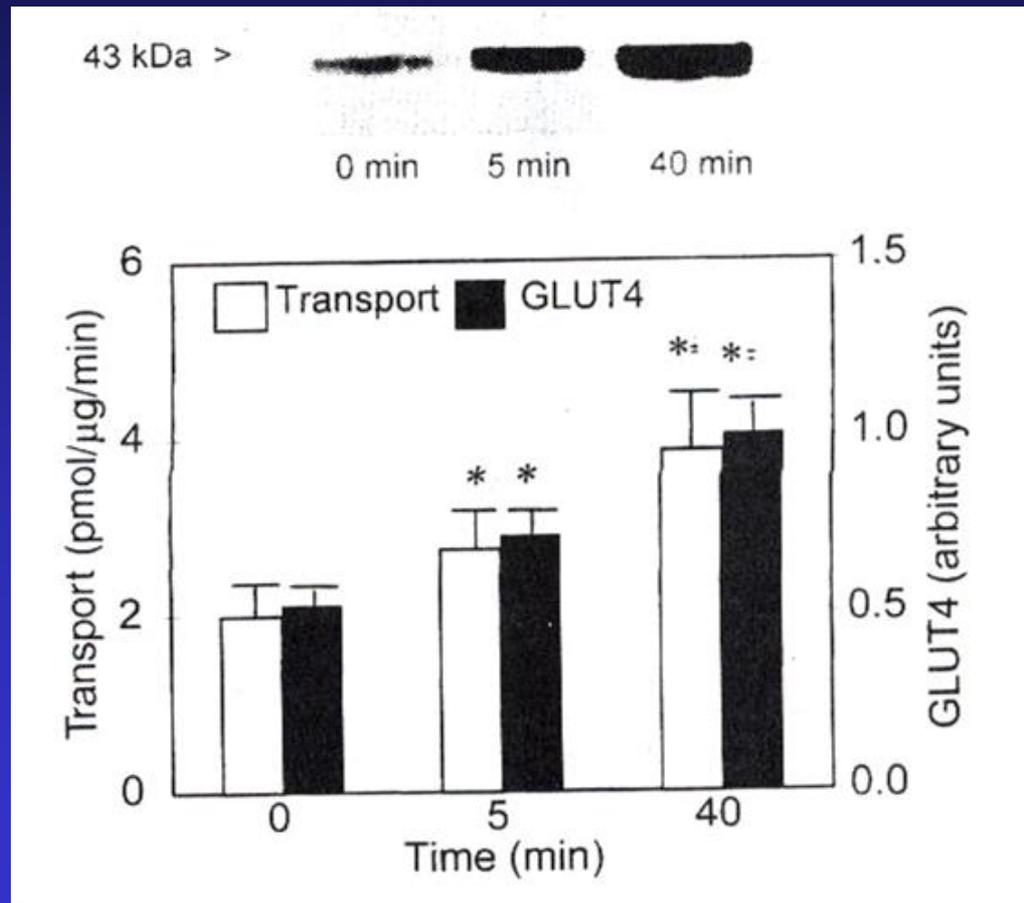
- ↑ captação de glicose
- ↑ síntese de glicogênio
- ↑ síntese protéica
- ↑ síntese de lipídeos

- ↓ gliconeogênese
- ↓ glicogenólise
- ↓ lipólise

Transportadores de Glicose e suas principais características

	Km p/ Glicose	Localização
GLUT 1	5-10 mM	olhos, placenta, cérebro e testículos
GLUT 2	20-40 mM	fígado, intestino delgado, rins e cél β do pâncreas
GLUT 3	1-5 mM	<u>Cél parênquima cerebral</u> e cél tumorais
GLUT 4	2-10 mM insulino-dependente	Cél Musc Esq, cardíaca e adipósitos insulina > até 30X
GLUT 5	> afinidade Frutose	Int delgado, rim, cérebro, tecido adiposo e testículo
GLUT 7	—	Retículo endoplasmático

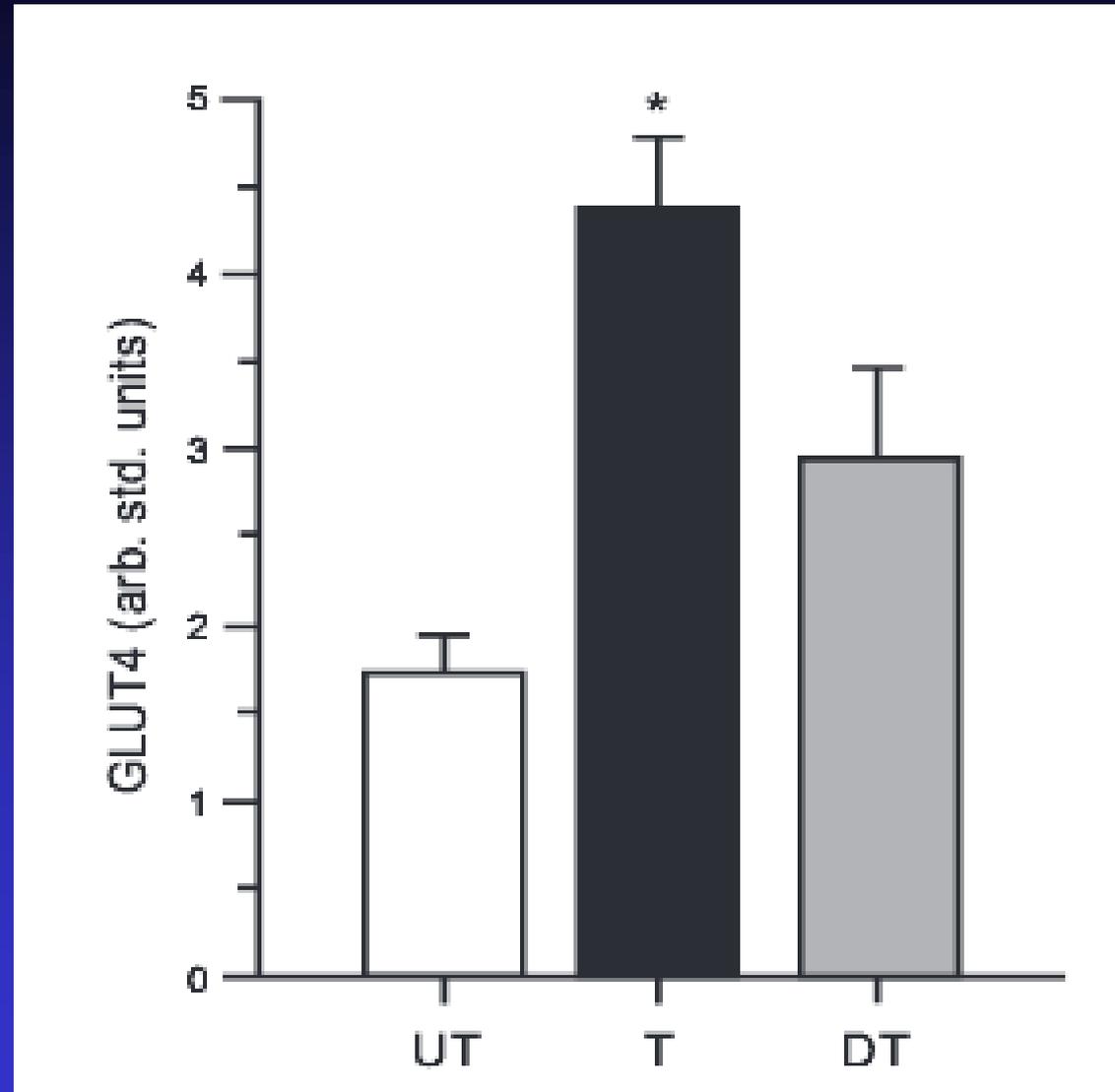
GLUT 4 : conteúdo de proteína transporte de glicose em vesículas sarcolemal gigante de músculo esquelético humano (300 mg; vasto lateral)



Kristiansen et al, 1997

GLUT4 expression in vastus lateralis after 10 days

UT: untrained
T: trained
DT: detraining



McCoy M, Proietto J, Hargreaves M. Effect of detraining on GLUT-4 protein in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 77: 1532–1536, 1994

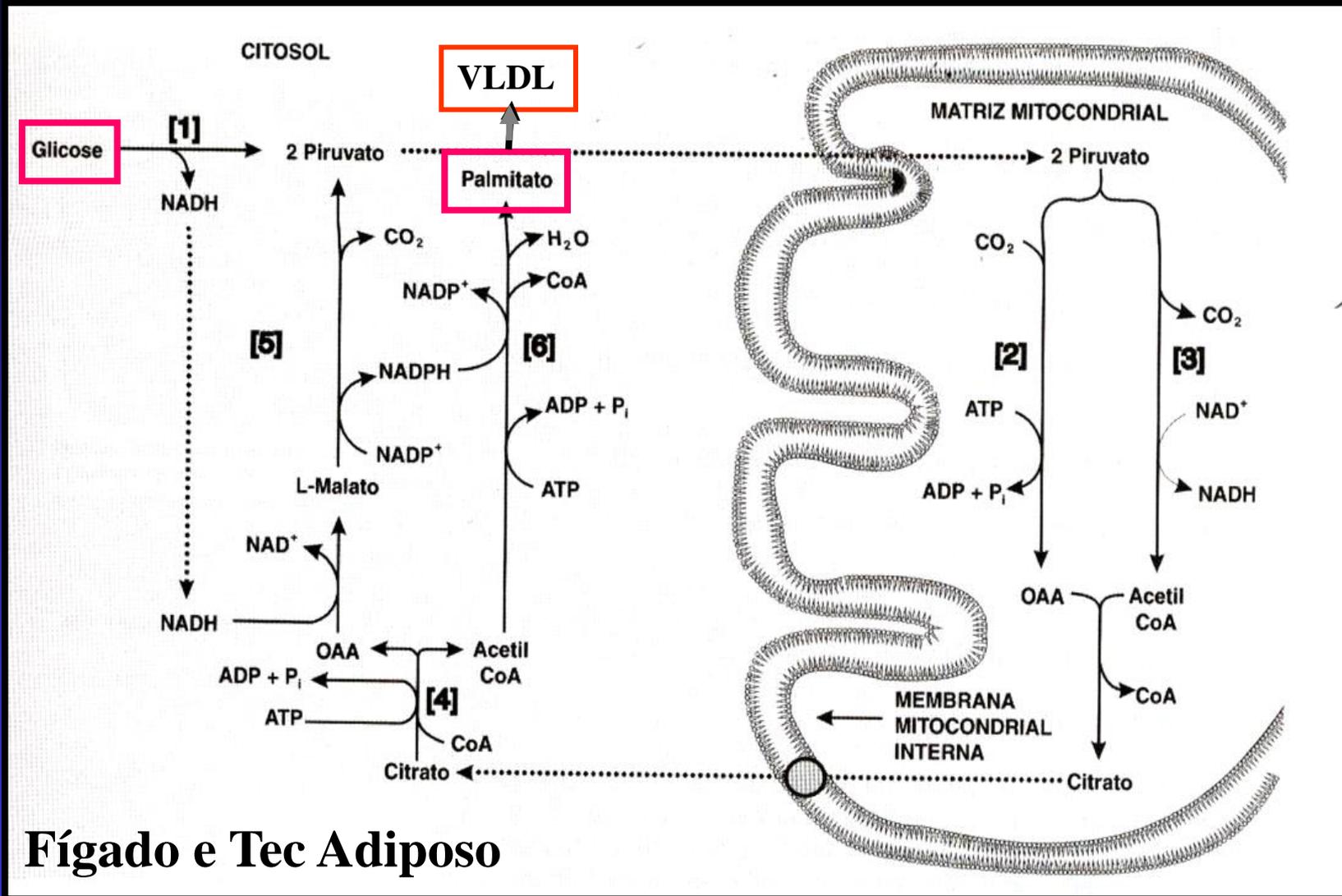
Estoques de Glicogênio

Sítio de reserva de glicogênio em um homem de 70 Kg, em repouso, alimentado com dieta Ocidental padrão

Tecido	Peso ou Volume	Estoques de CHO
Fígado	1,8Kg	70g (0-135)
Fluído extracelular	12L	10g (8-10)
Músculo	32Kg	450g (300-900)

Hargreaves, 1995.

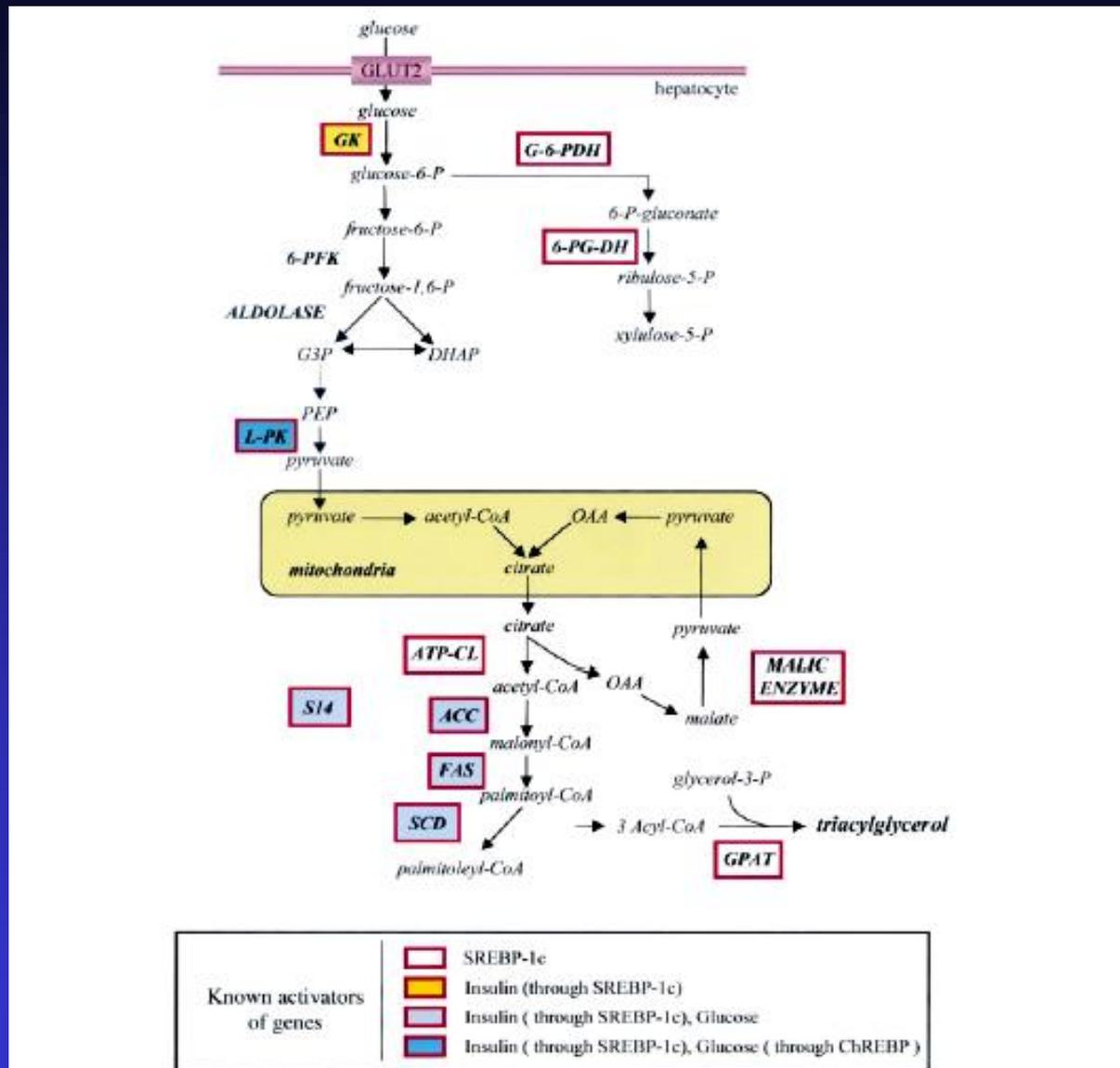
Glicose absorvida em excesso: síntese Ác. Graxos (endógena)



Fígado e Tec Adiposo

O aumento do fluxo de hexoses pelo Ciclo das Pentoses (NADPH) para a síntese dos Ác. Graxos.

Via glicolítica e lipogênica no Fígado



Scheme 1 Glycolytic and lipogenic pathways in the liver

Metabolismo de carboidratos no exercício dinâmico

- ✓ Síntese e Armazenamento do Glicogênio
- ✓ Degradação e Utilização do Glicogênio

CARBOIDRATOS E PRODUÇÃO DE ENERGIA

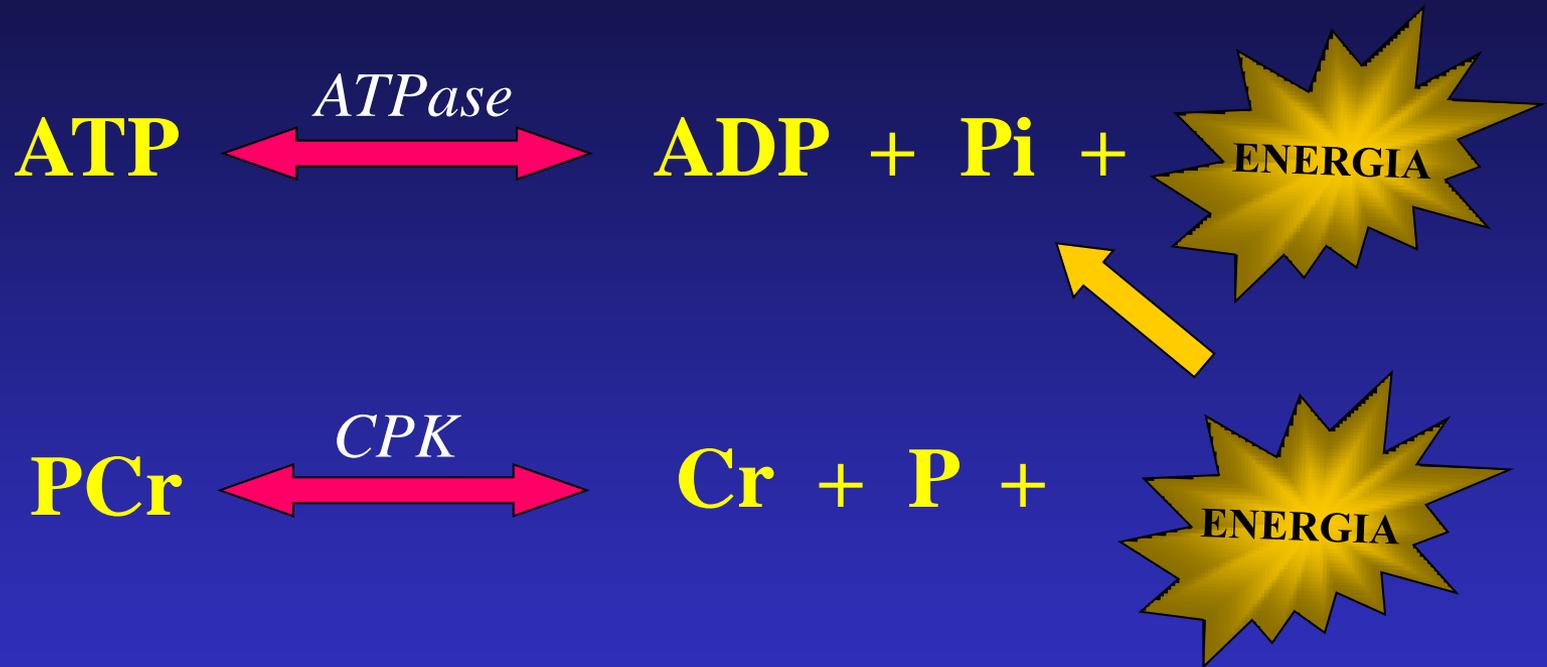
Produção de ATP de diferentes fontes energéticas

Origens Energia	Moles ATP disponíveis	Potência Máx mmol ATP/Kg peso seco musc/seg	Exerc Relativo Int suportada	Tempo Exercício
Estoques ATP	0,02	11,2	muito alta	1-2 seg
Estoques CP	0,34	8,6	muito alta	30 seg
Glic Anaeróbia	5,2	5,2	alta	7 min
Glic Aeróbia	70.00	2,7	moderada	90 min
Oxid Ác Graxos	8000.00	1,4	baixa	350 hs

Assumindo que: VO_2max 4L/min; oxidação gorduras: 50% VO_2max ;
 Estoques de glicogênio: 830 mmol

Sahlin, 1985.

FONTES IMEDIATAS DE ENERGIA PARA CONTRAÇÃO MUSCULAR



GLICOGENÍO

EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE E CURTA DURAÇÃO (3 min):

Origens ATP

	ANAERÓBIA	AERÓBIA
30 seg iniciais	80%	20%
60-90 seg	45%	55%
120-180 seg	30%	70%

ATP é uma fonte de energia rápida:

- não depende de uma série de reações químicas
- não depende de O_2 transportado para o músculo
- ATP e PC estão armazenados diretamente no músculo

Início do exercício de alta intensidade a produção de ATP é anaeróbia (80-90%):

- Suprimento de O_2 é baixo
- Sistema Cardiovascular \uparrow demanda O_2 para trabalho cardíaco
- \uparrow demanda metabólica
- \downarrow O_2 na musculatura (vasoconstrição)

ORIGENS ATP (ANAERÓBIA)

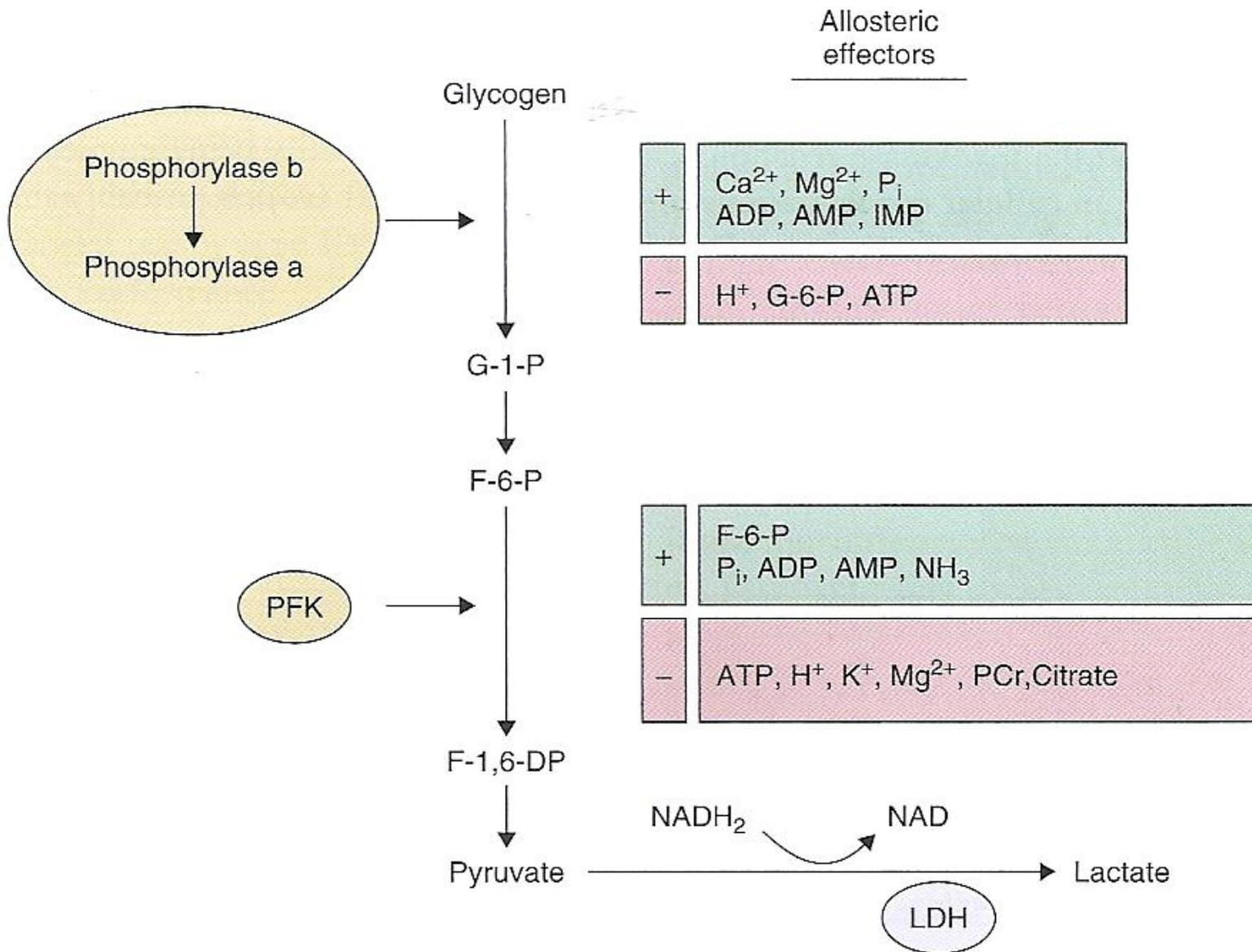
ATP - reserva

A demanda extrema de energia requer que ATP seja resintetizado de forma anaeróbia da seguinte maneira:



Estas equações demonstram a potencialidade do músculo esquelético em fontes de ATP

Efetores alostéricos e ativação de enzimas durante o exercício de alta intensidade





Semifinalistas dos 100m – Beijing 2008



Michael Johnson



Cesar Cielo



Usain Bolt

*jamaicano recordista mundial é
considerado um dos maiores velocistas de
todos os tempos*



Sistema fosfato

8-10 segundos (100 m)

Velocista

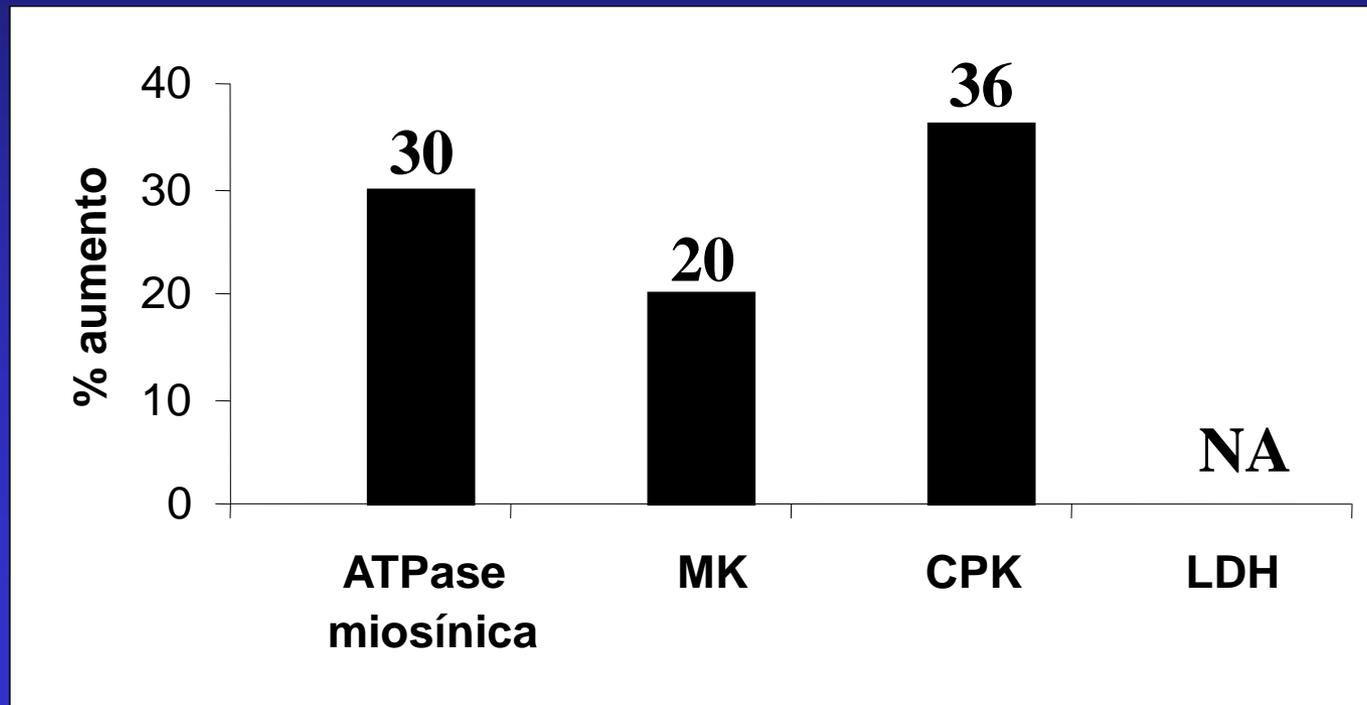
PRIMEIRO experimento – TF muito alta intensidade

Treinamento: 4 homens; adultos; saudáveis

1 série: 5 seg – corrida de alta velocidade (*SPRINTS*)

repetida 20-40 X; 3-4 dias/sem; 8 semanas

Biópsia da porção lateral do Vasto Lateral (antes e após TF)



Thorstensson et, 1975.

- Um ano após: Thorstensson et al., 1976.

TREINAMENTO DE FORÇA; exercício de agachamento
14 Homens; 3X/ sem; 3 sets de 6 repetições de força máxima

ATPase miosínica: não altera

CPK: não altera

MK: ↑ 8%.

- TF ALTA INTENSIDADE e POTÊNCIA MÁXIMA:

ATPase miosínica: ↑ 55%

CPK e LDH: não altera

Yakovlev (1975)

-TREINAMENTO DE MUITO ALTA RESISTÊNCIA

Mostraram análise de diferentes tipos de fibras e atividade enzimáticas

Amostras: VL – alterofilistas olímpicos e fisiculturistas

MK: ↑ 40 % - fibras rápidas
não mudou - fibras lentas

LDH: ↑ 62 % - fibras rápidas
↑ 50 % - fibras lentas (respondem ao treinamento, porém menos)

Tesch et al., 1989.

CONCLUSÕES:

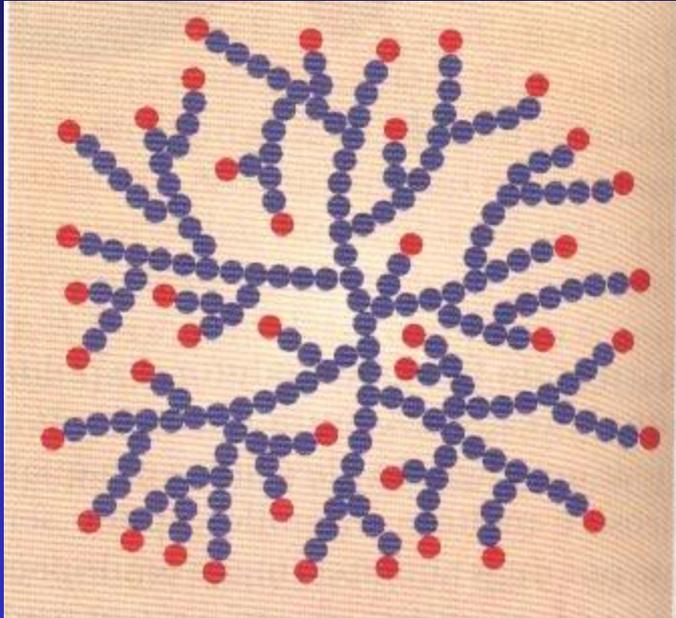
Embora haja discrepâncias na literatura

TREINAMENTO DE MUITO ALTA INTENSIDADE

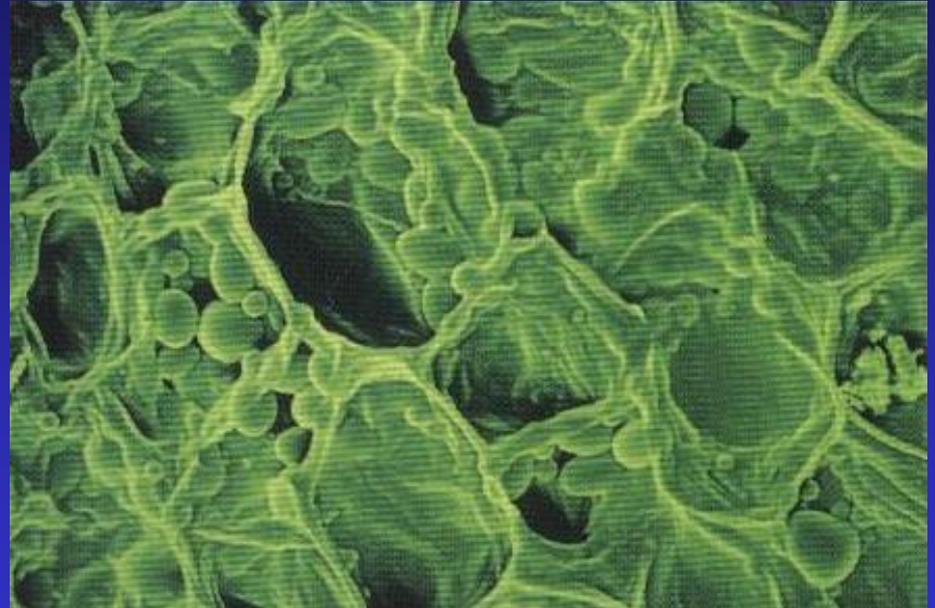
- ativa ATPase miosínica, MK e LDH.
- diferenças podem ser devidos aos diversos protocolos de treinamento
- efeitos na via glicolítica.

DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO (Glicogenólise)

- Glicídio de reserva do animais
- Encontrado em quase todos os tecidos, mas pp Fígado e Músculo



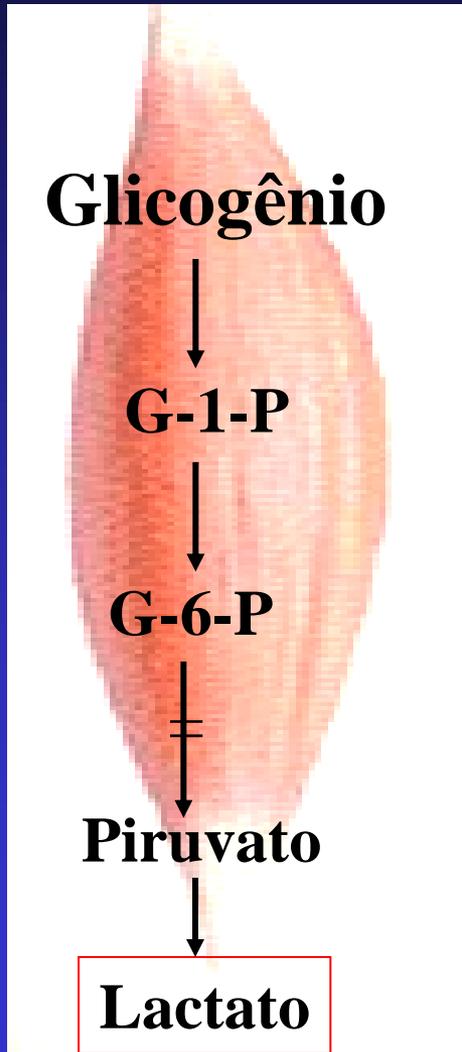
Glicogênio



**Grânulos de Glicogênio
(micrografia eletrônica)**

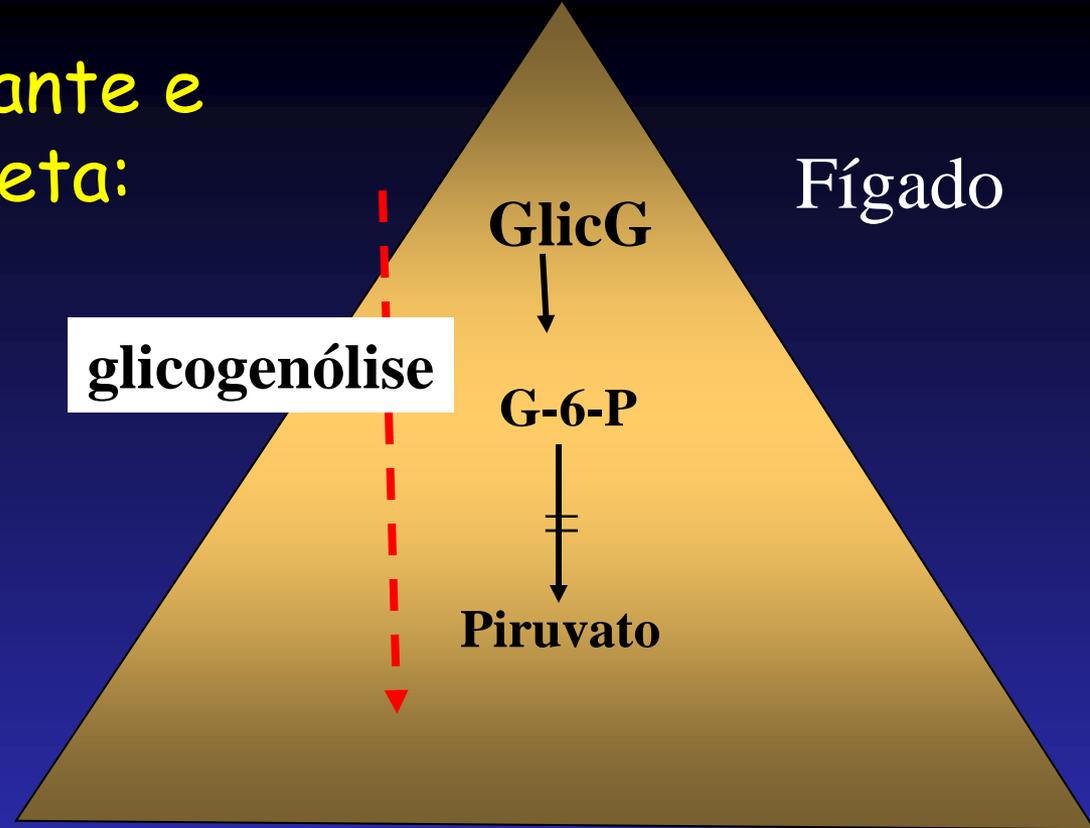
↑ Catecolaminas circulante e ativação neural direta:

Fibra IIa



glicogenólise

Fígado

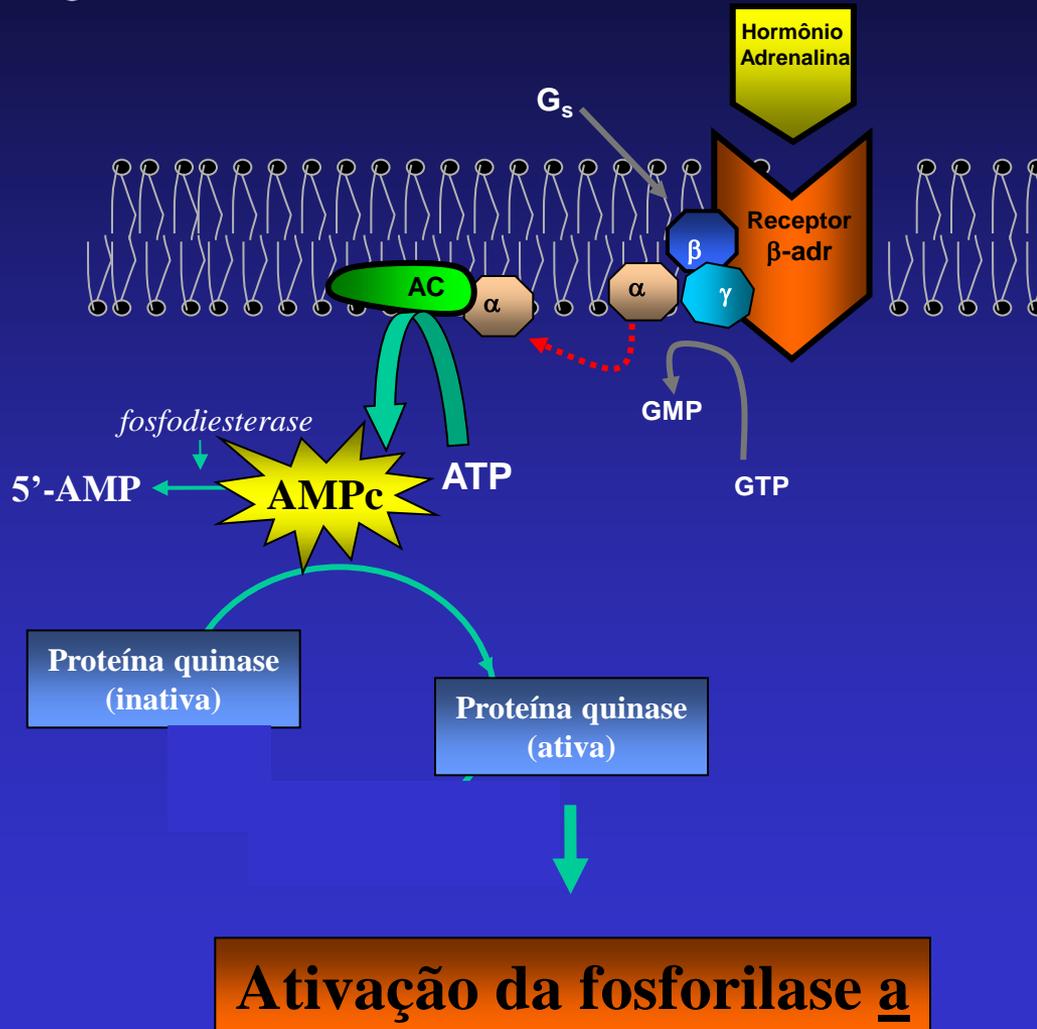


Glicogenólise

Músculo – Fibra IIa

Degradação do Glicogênio Muscular no Exercício:

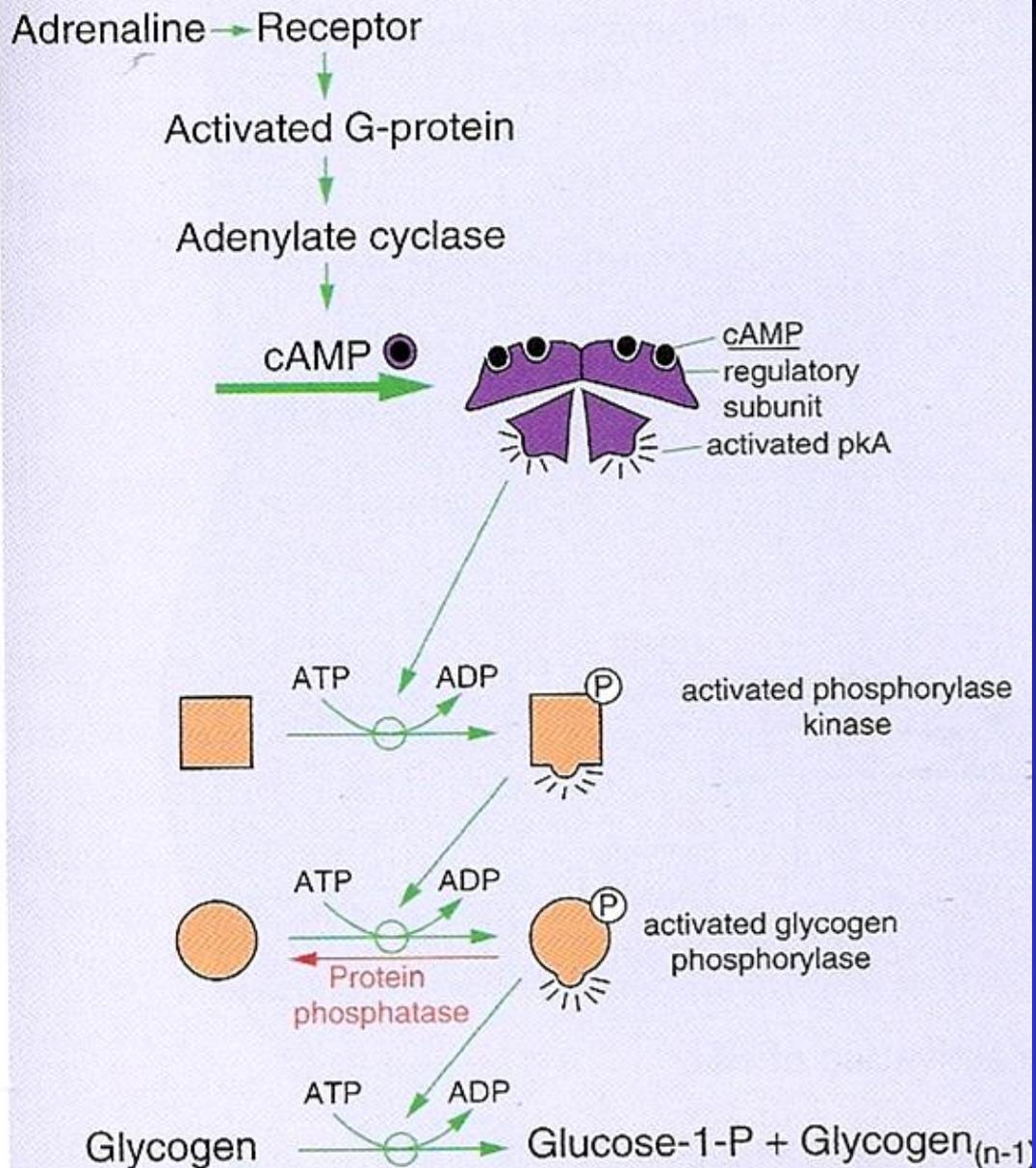
↑ Epinefrina (músculo)
↑ Ep e Glucagon (Fígado)



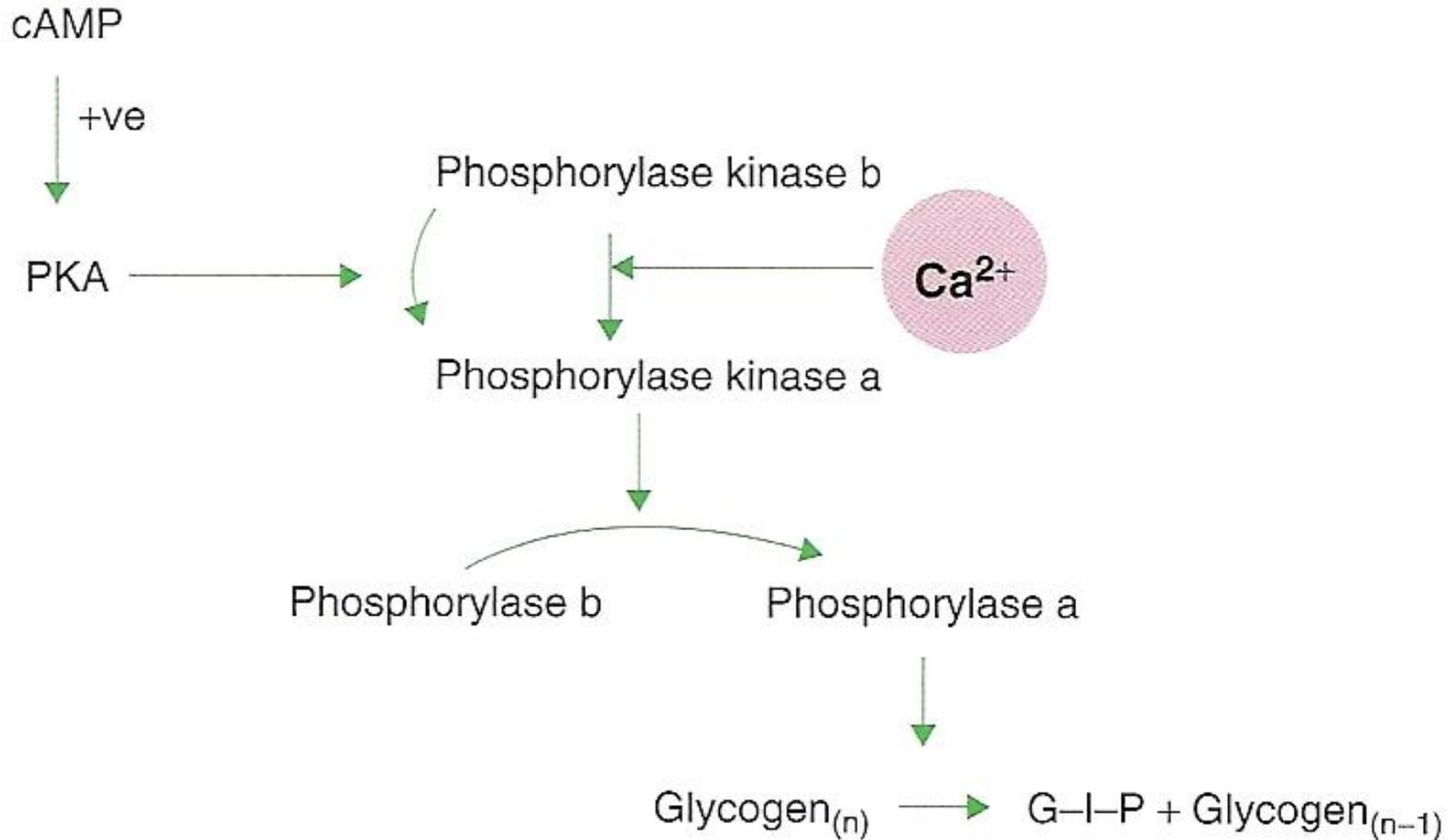
Ativação da glicogênio fosforilase

Músculo Esquelético

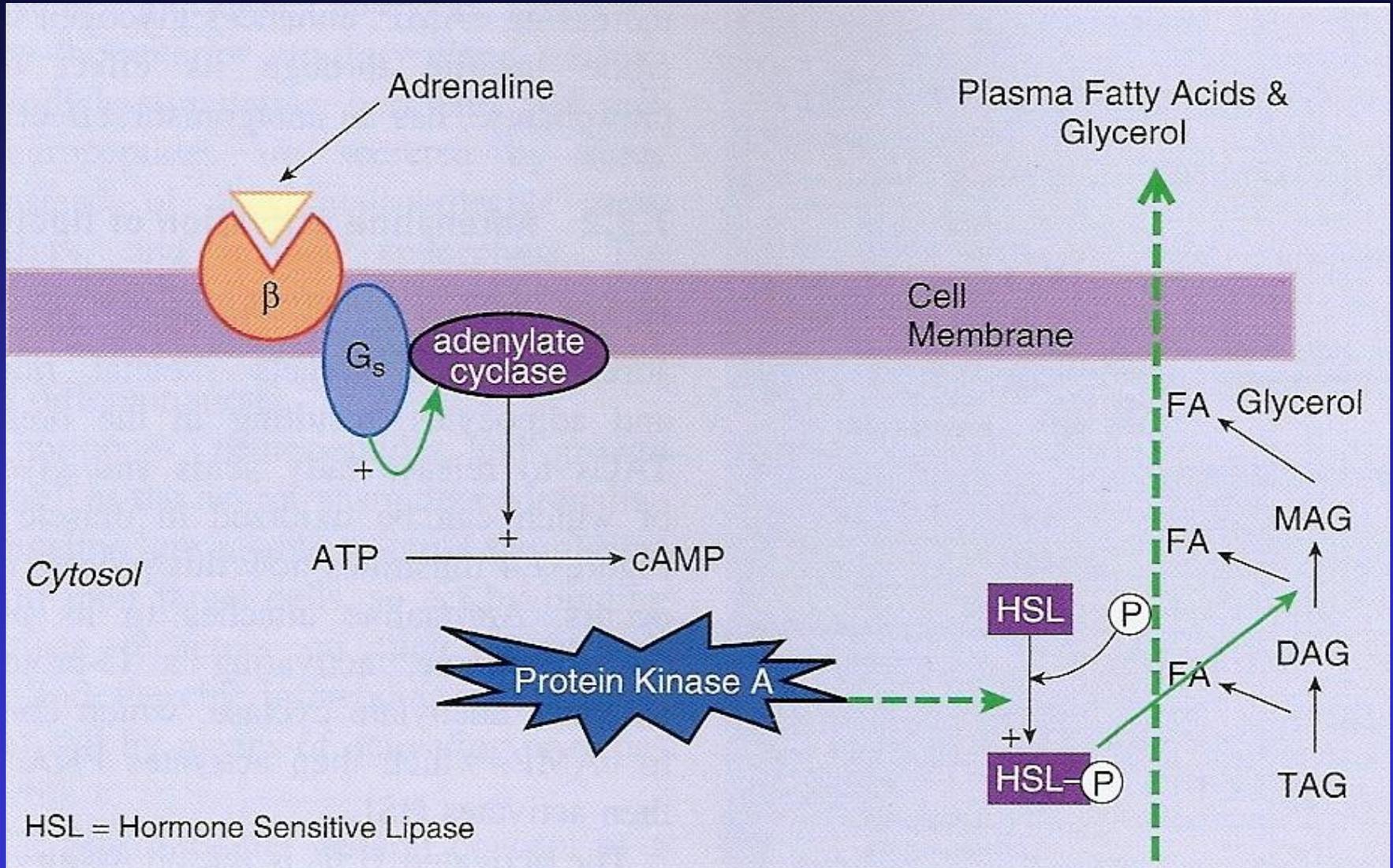
Fígado



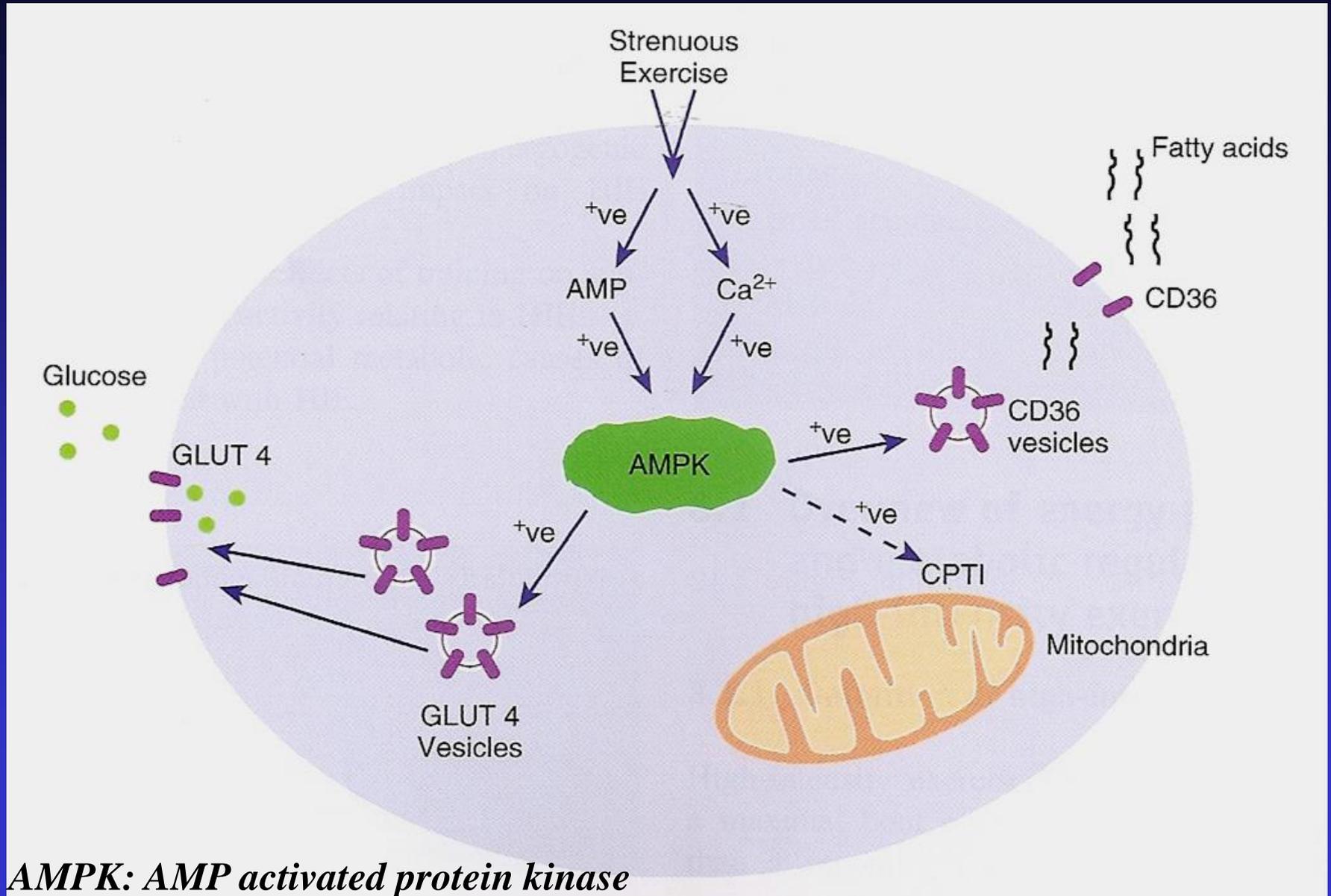
Regulação alostérica da fosforilase por Ca^{2+}



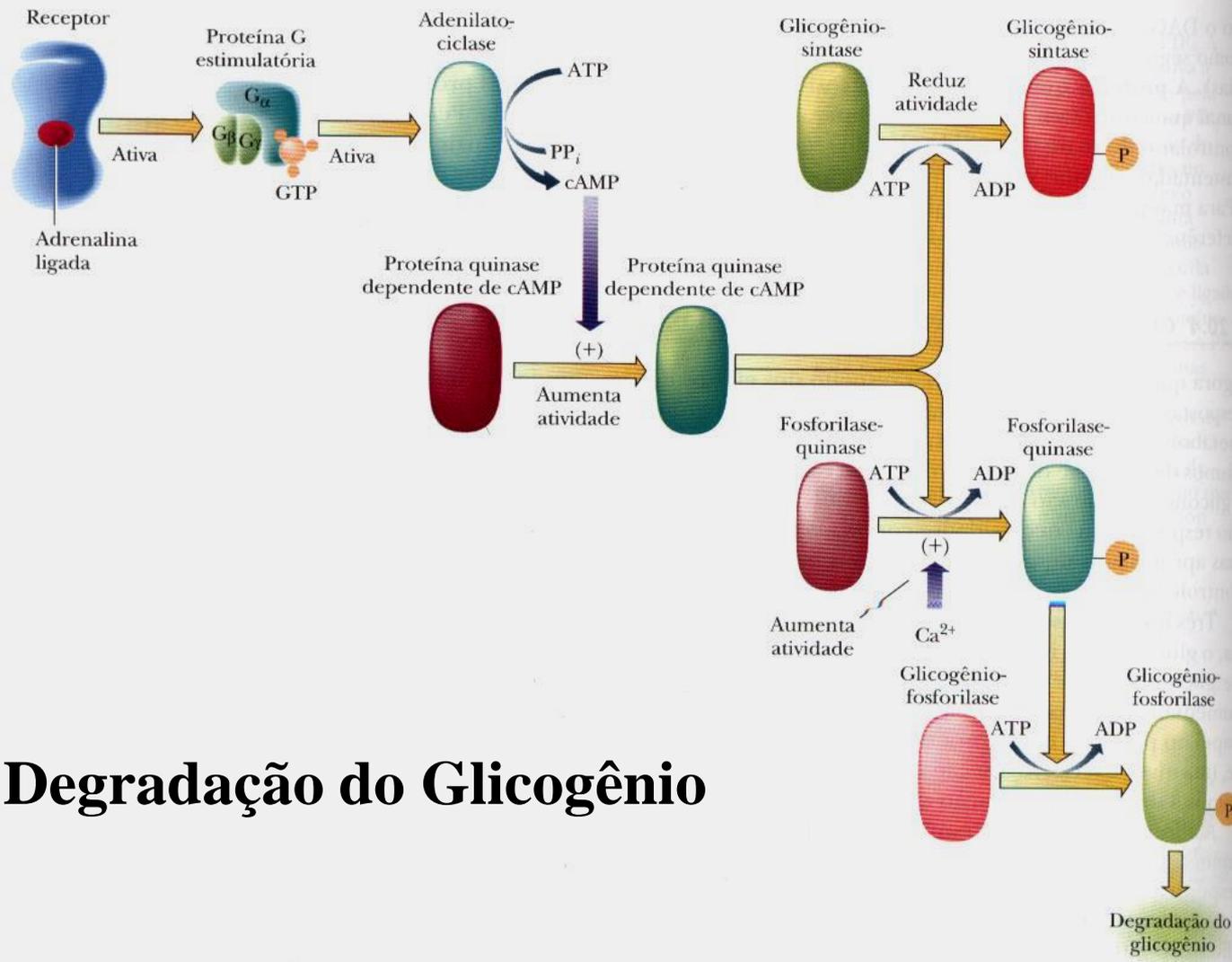
Ativação da Lipase Hormônio Sensível por Adrenalina



Conseqüências da ativação da AMPK

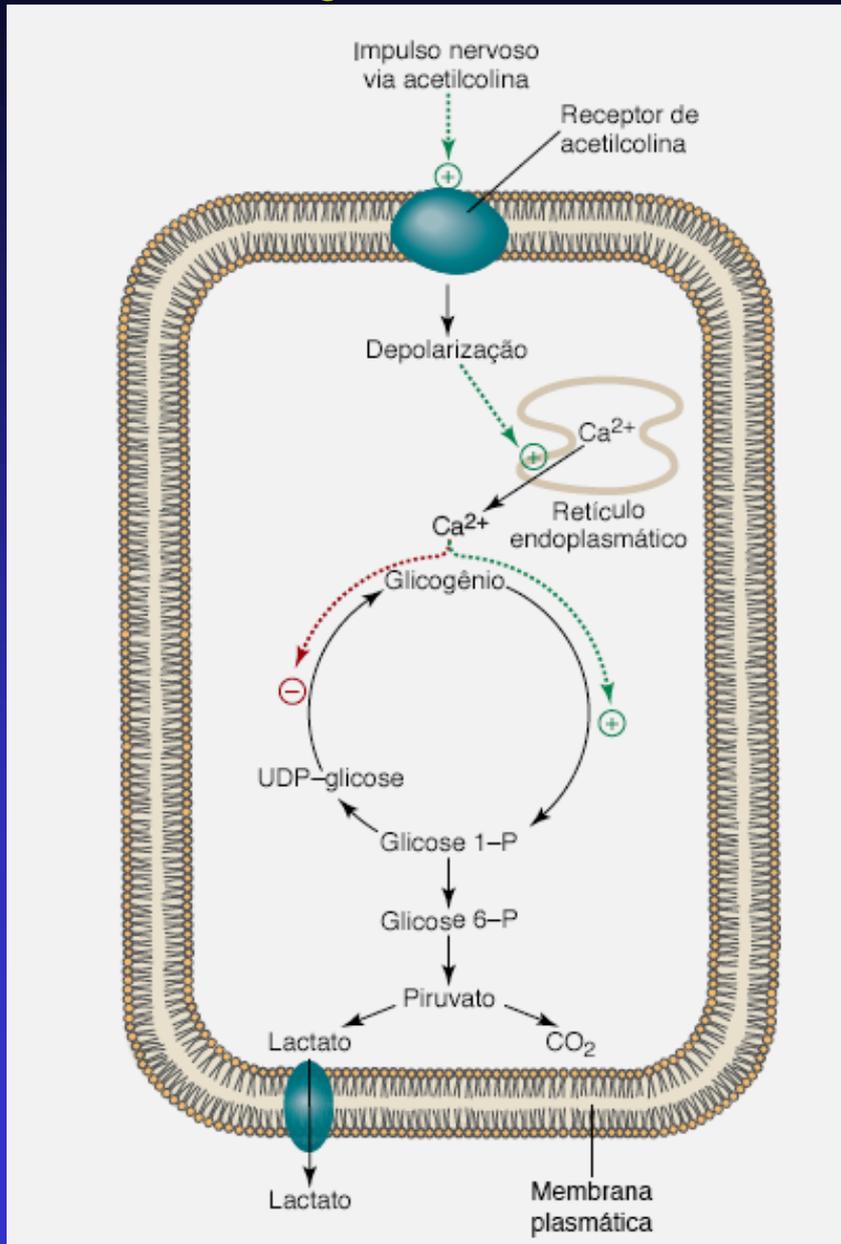


AMPK: AMP activated protein kinase

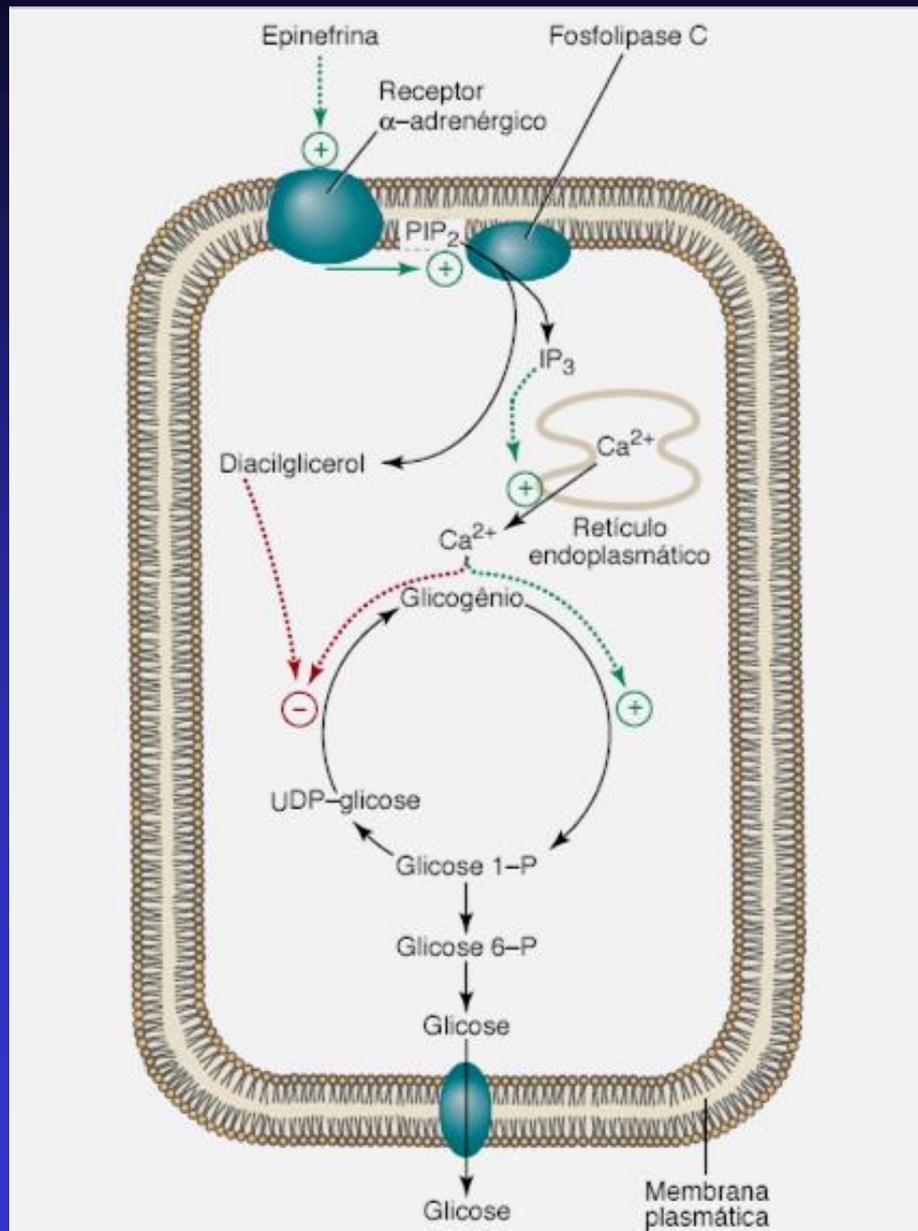


Degradação do Glicogênio

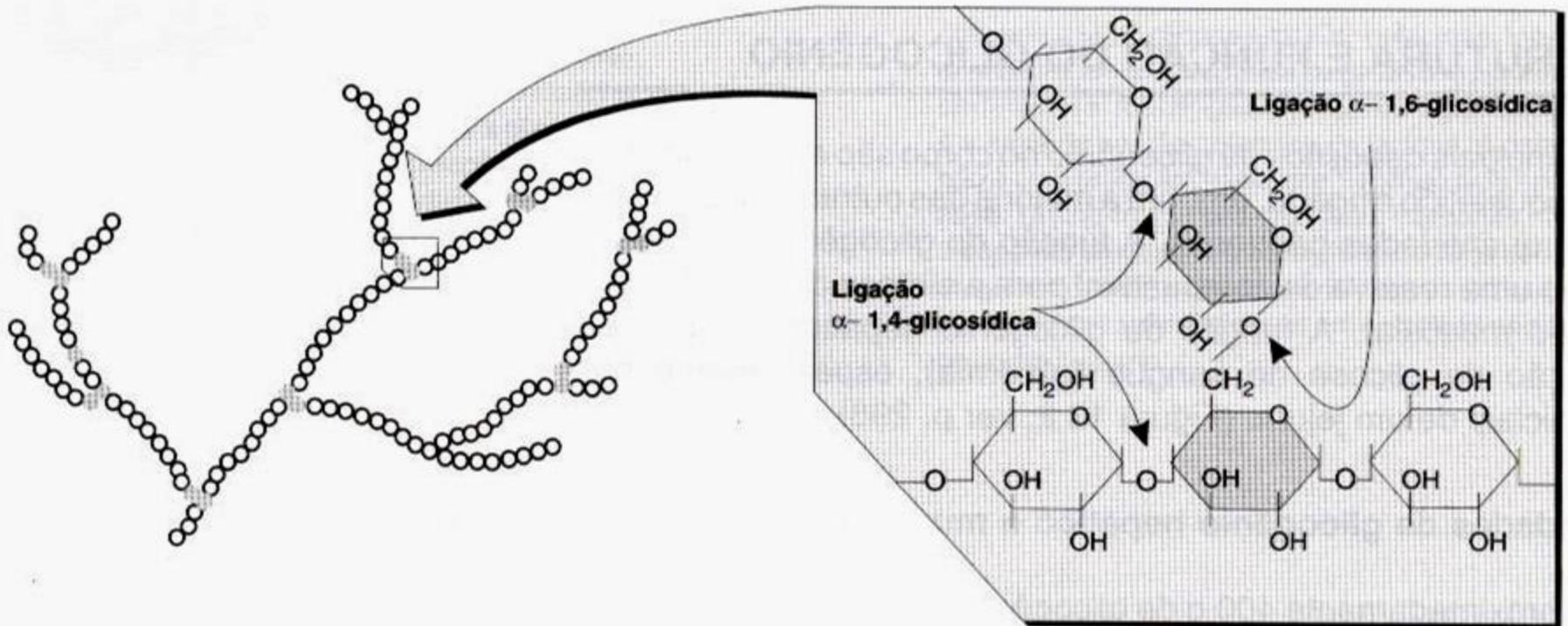
Ca²⁺ medeia a glicogenólise no músculo esquelético por excitação nervosa

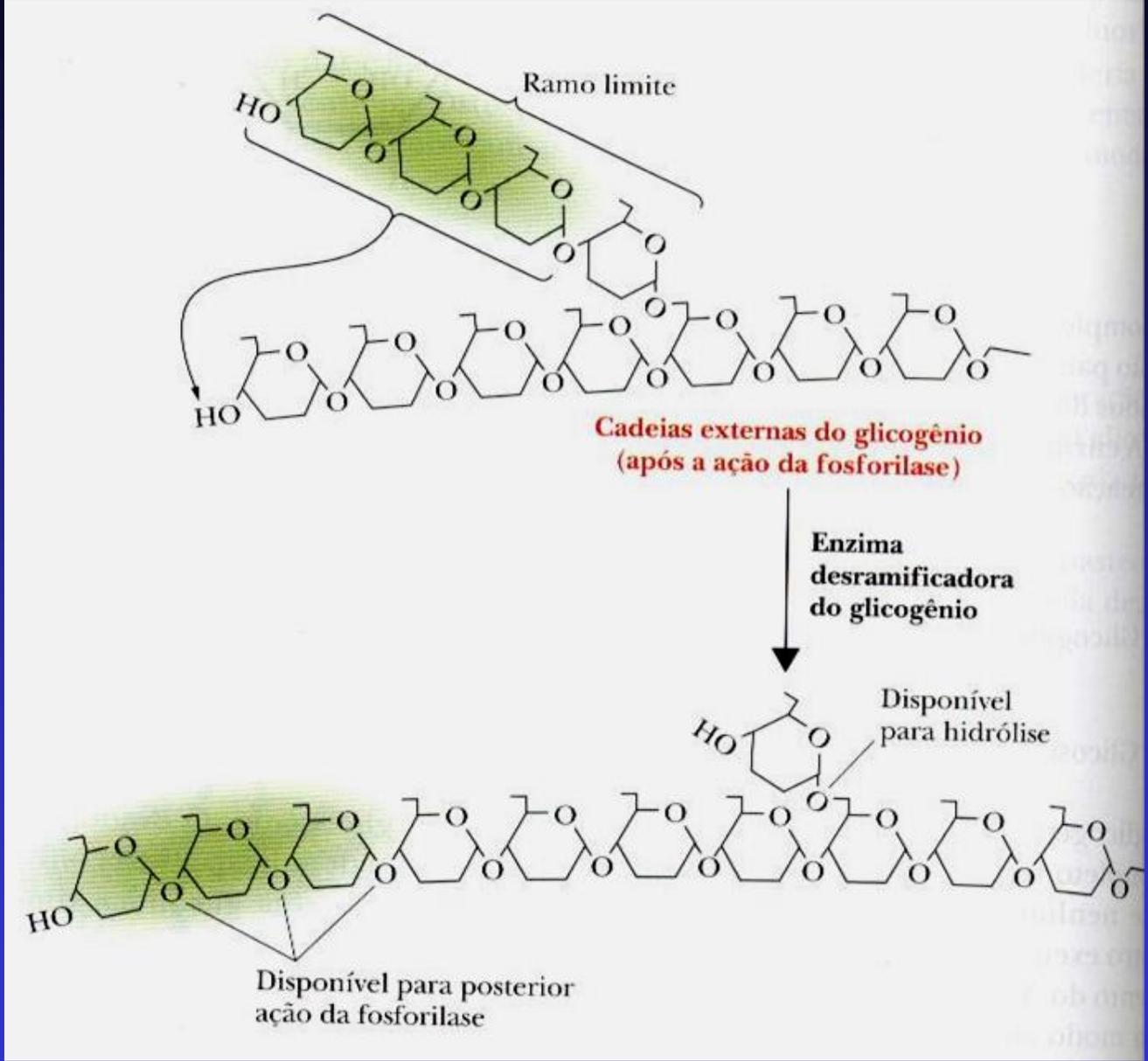


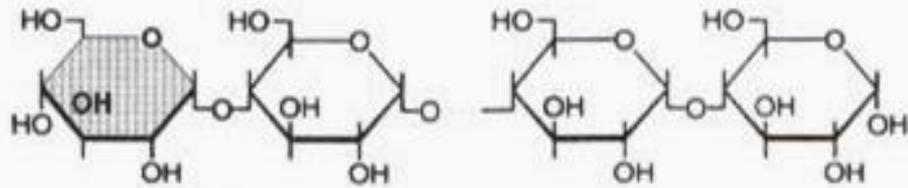
Inositol trifosfato (IP3) e o Ca^{2+} medeiam a glicogenólise no fígado por α -agonistas



Estrutura ramificada do Glicogênio (Ligações α -1,4 e α -1,6)





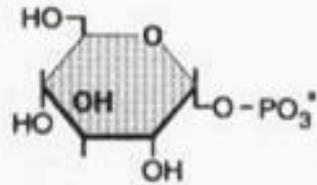


Cadeia de glicogênio



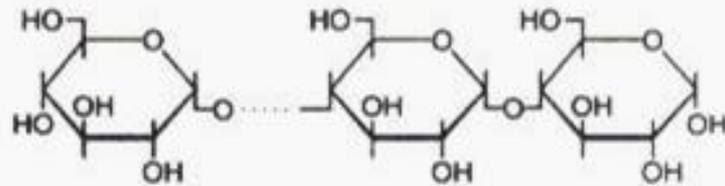
P_i

Glicogênio fosforilase



Glicose 1-P

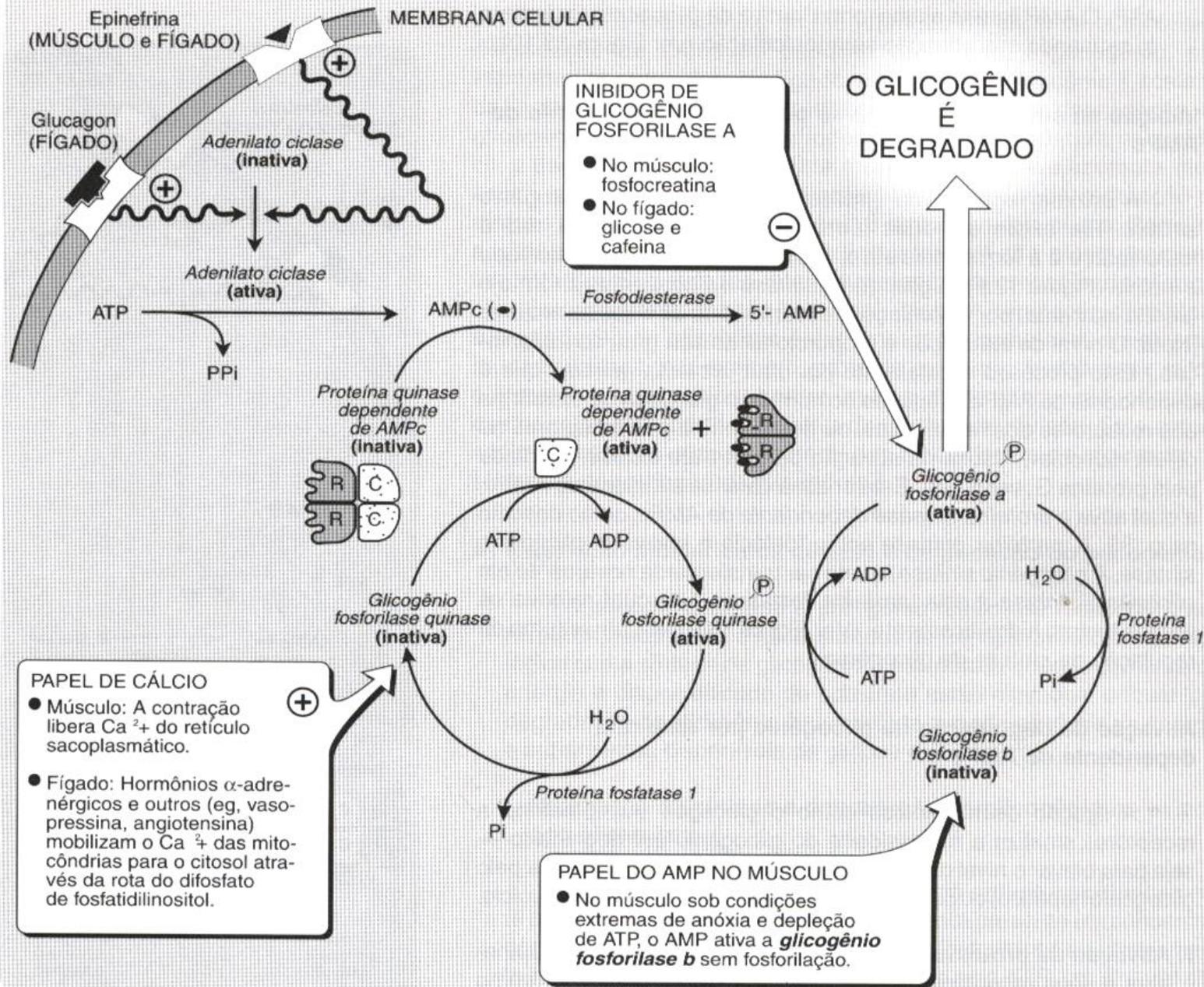
+



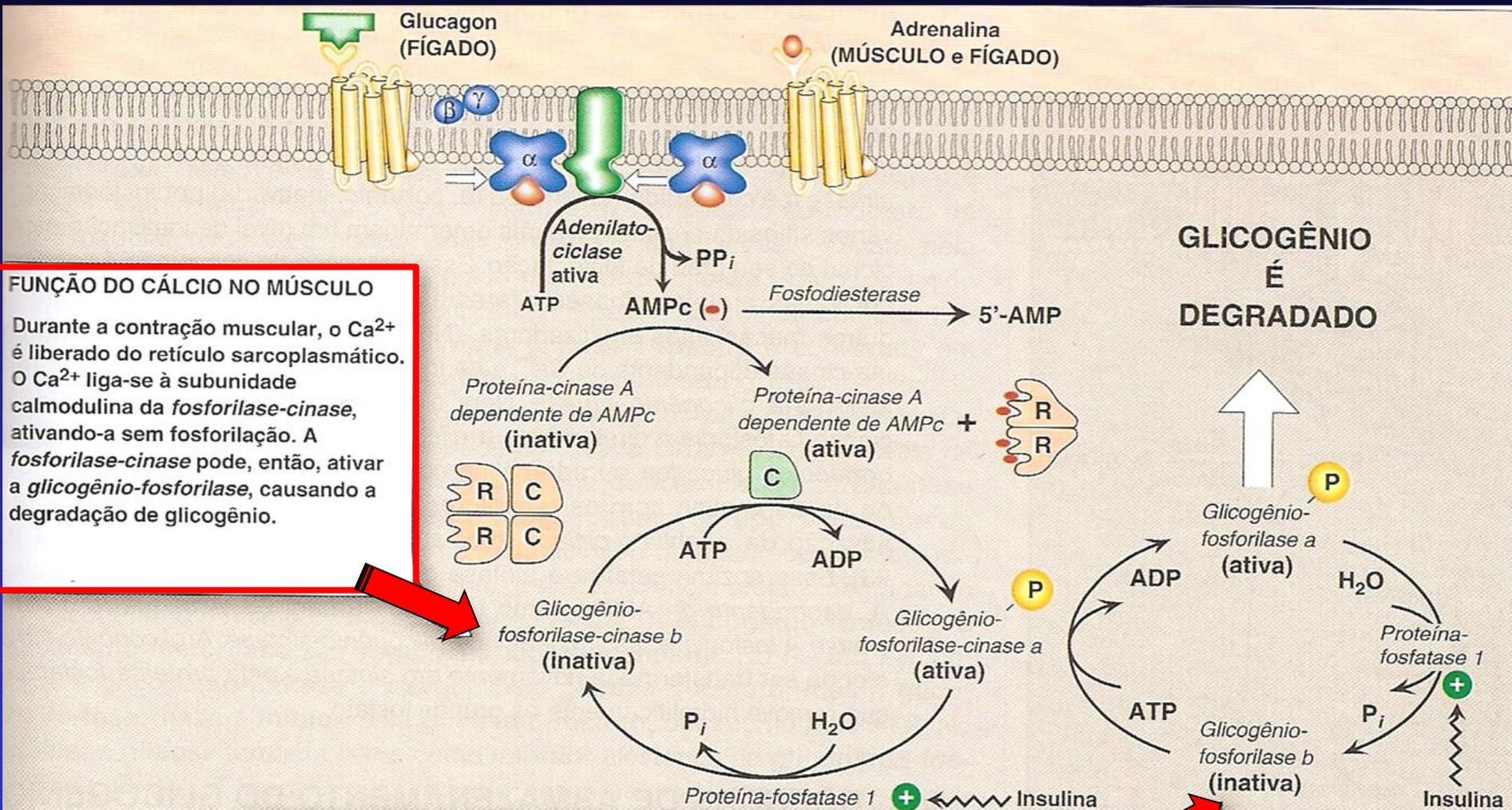
Glicogênio remanescente

A velocidade de degradação do Glicogênio é controlada por mecanismos:

- Hormonal
- Contração Muscular (Ca^{2+}).



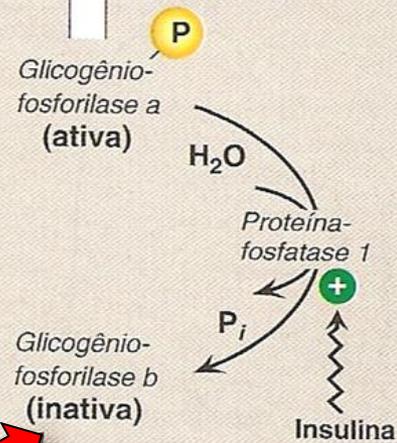
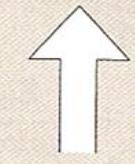
Degradação do Glicogênio



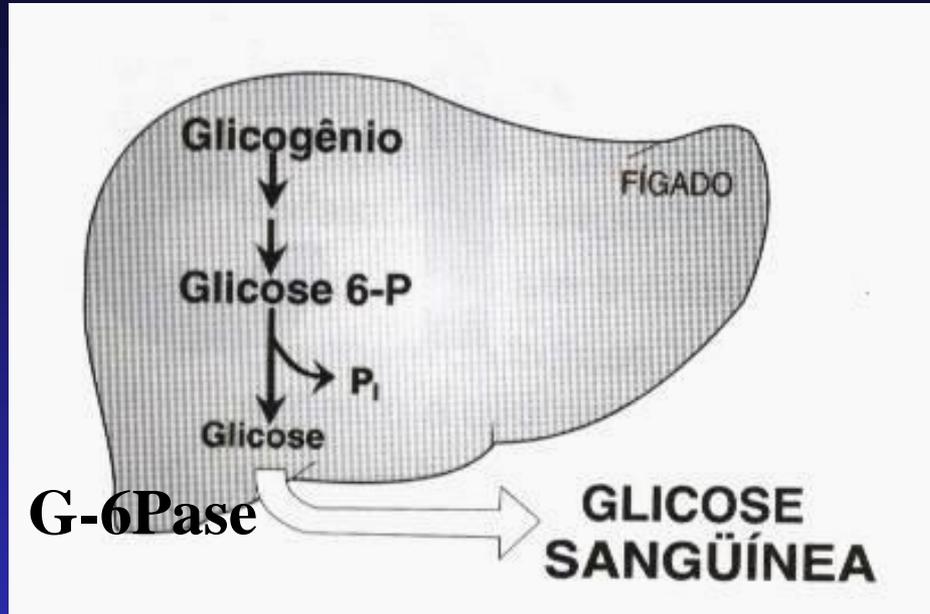
FUNÇÃO DO CÁLCIO NO MÚSCULO
Durante a contração muscular, o Ca²⁺ é liberado do retículo sarcoplasmático. O Ca²⁺ liga-se à subunidade calmodulina da fosforilase-cinase, ativando-a sem fosforilação. A fosforilase-cinase pode, então, ativar a glicogênio-fosforilase, causando a degradação de glicogênio.

FUNÇÃO DO AMP NO MÚSCULO
No músculo, sob condições extremas de anóxia e de depleção de ATP, o AMP ativa a glicogênio-fosforilase b sem que ela esteja fosforilada.

GLICOGÊNIO É DEGRADADO



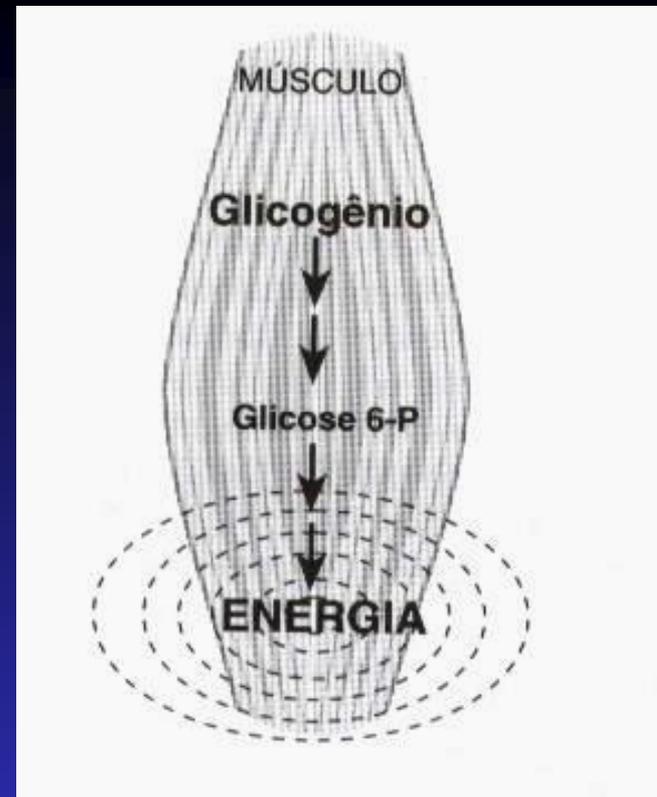
Glicogenólise



Glicose para os tecidos

Repouso: 75% vem do fígado,
25% gliconeogênese

Exercício: glicose p/ músculo
intermediários p/ gliconeogênese
hepática (lactato)

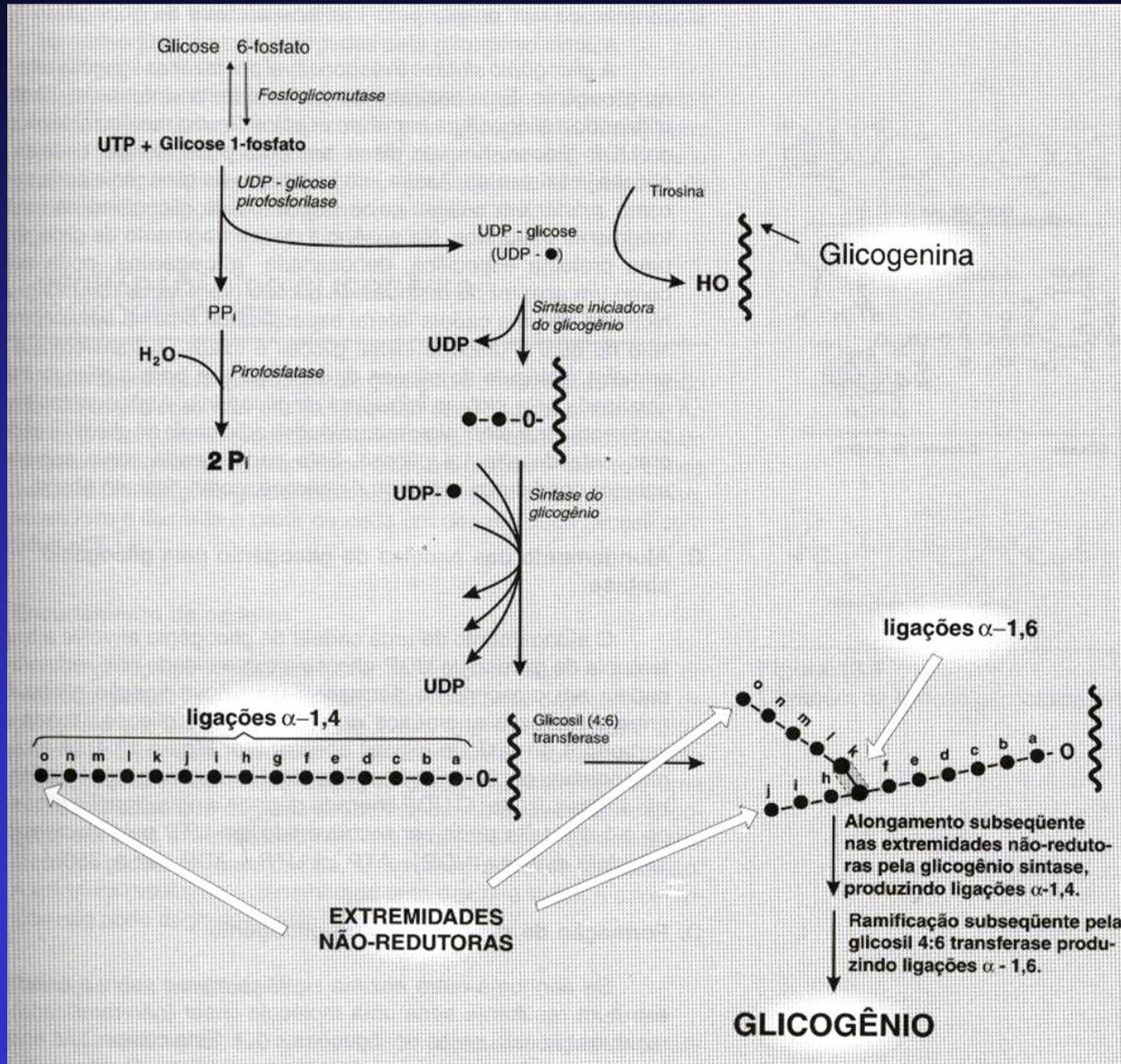


**Glicose para o músculo
Não tem G-6-Pase**

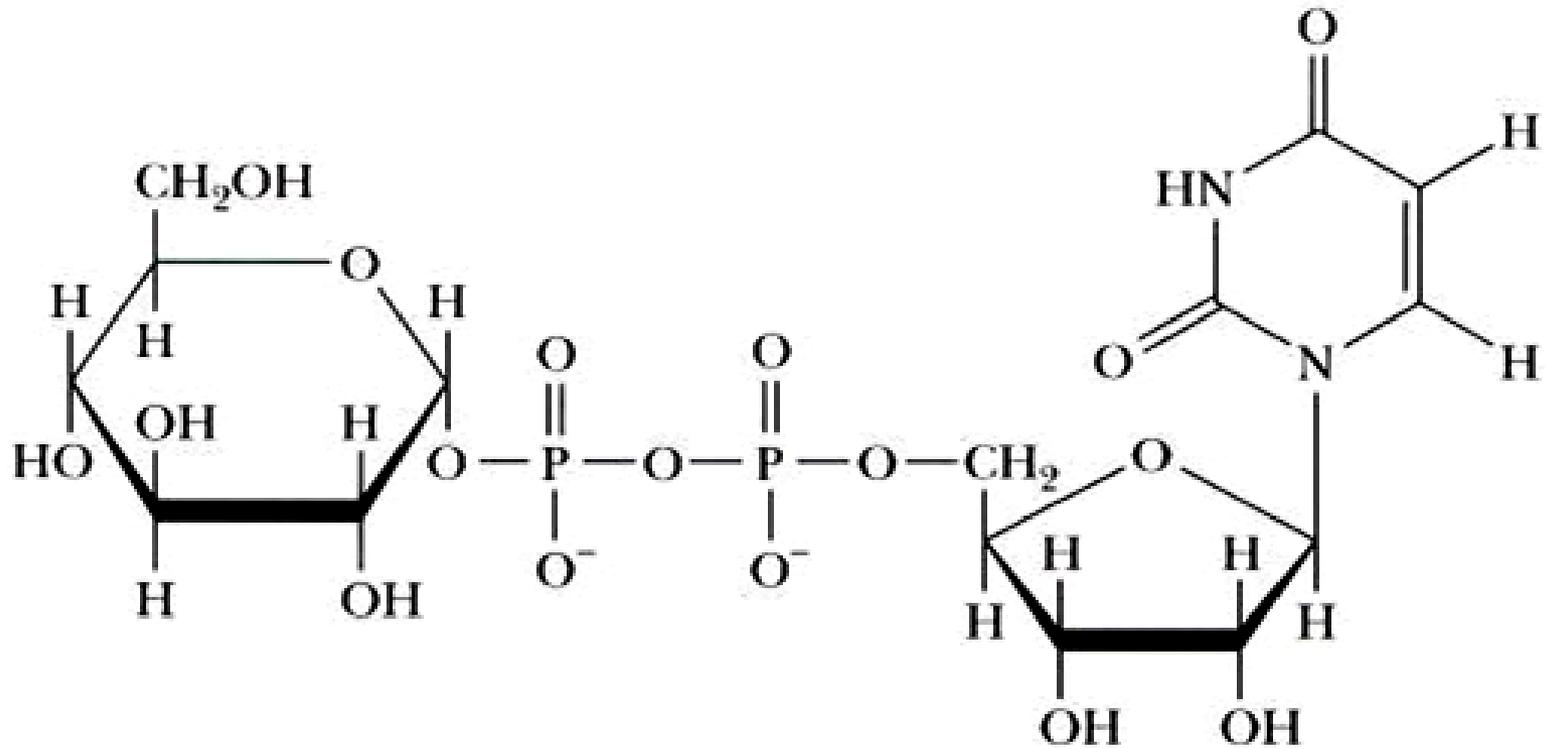
Repouso: consome 15-20% da
glicose circulante

Exercício: (50-60% VO₂ max),
consome 80-85% glicose circulante

Síntese do Glicogênio

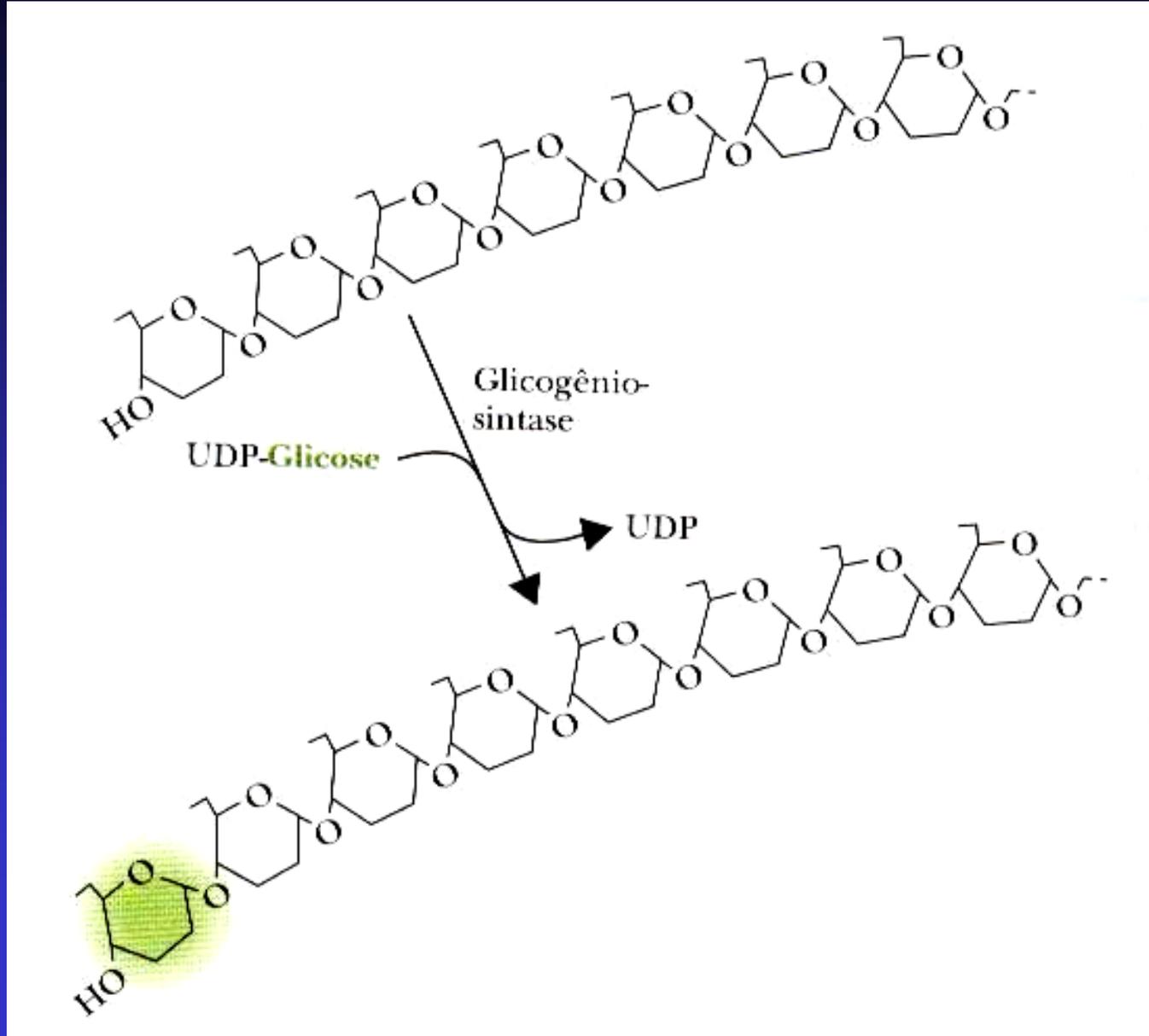


UDPGlucose

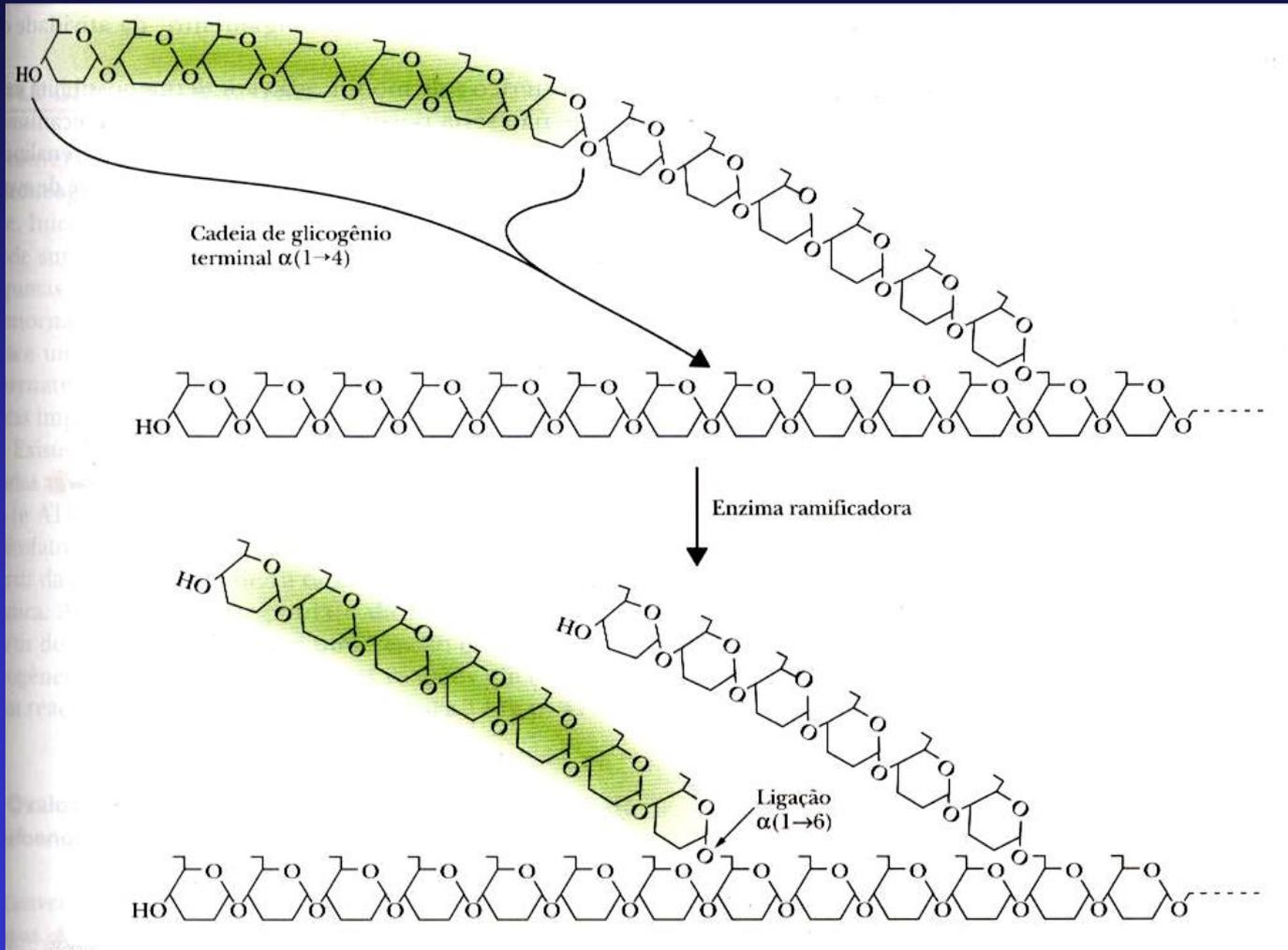


**Difosfato de uridina glicose
(UDPG)**

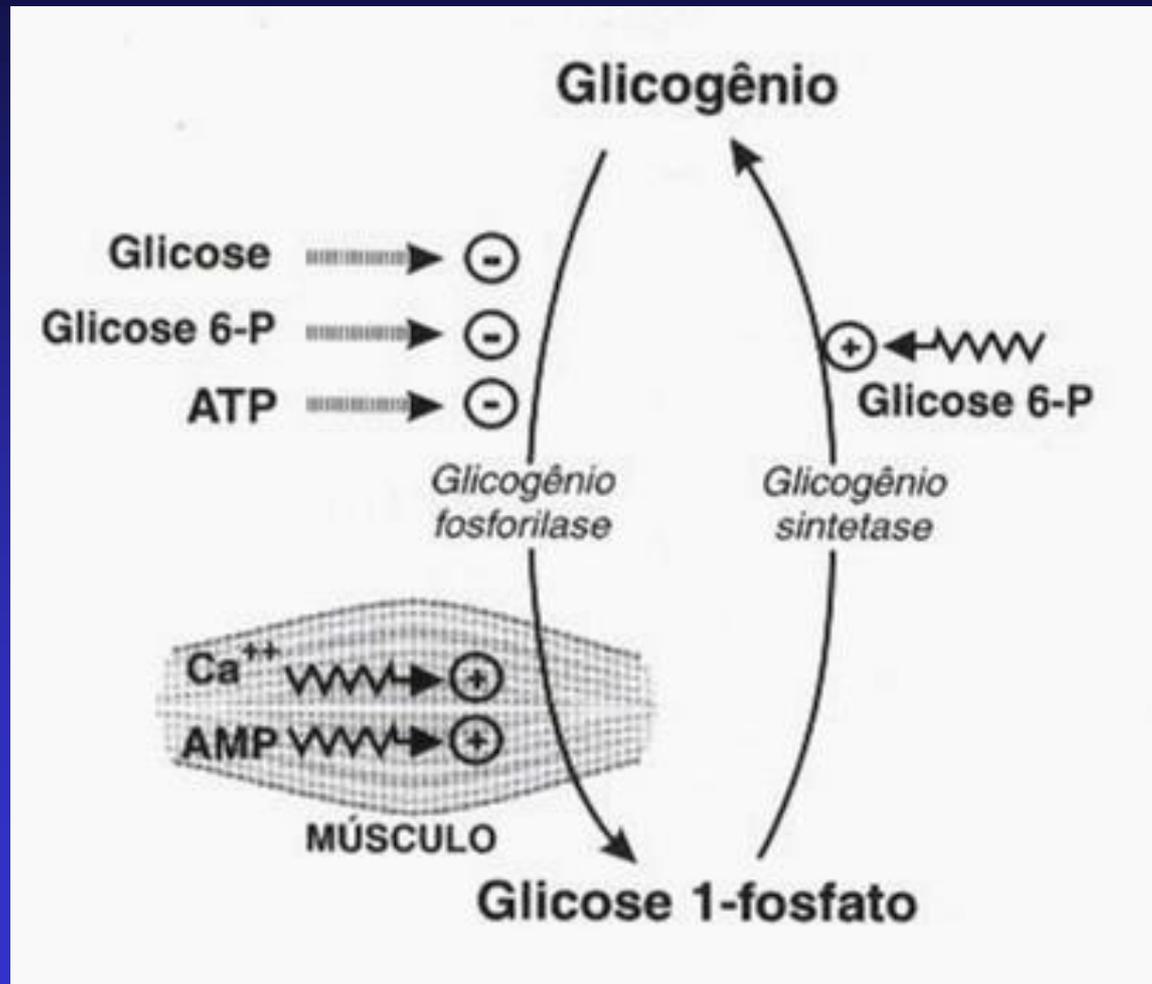
Reação catalisada pela glicogênio sintase



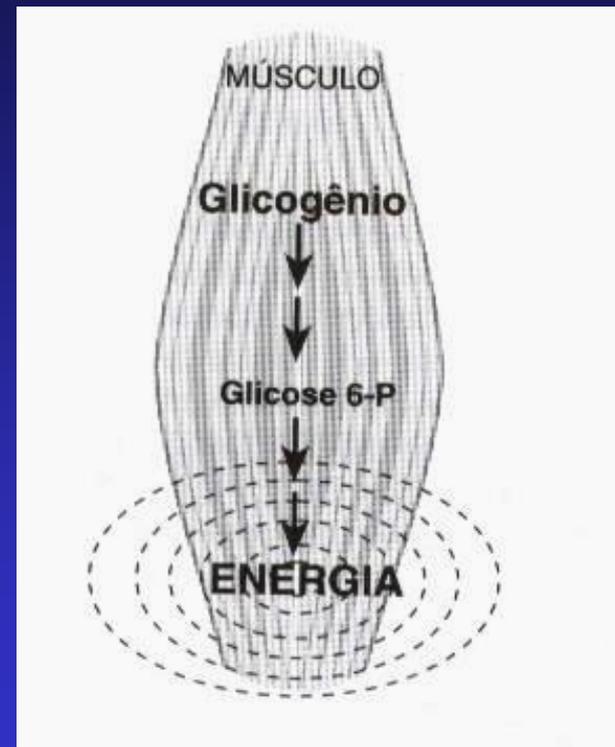
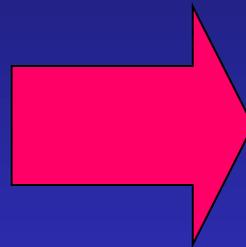
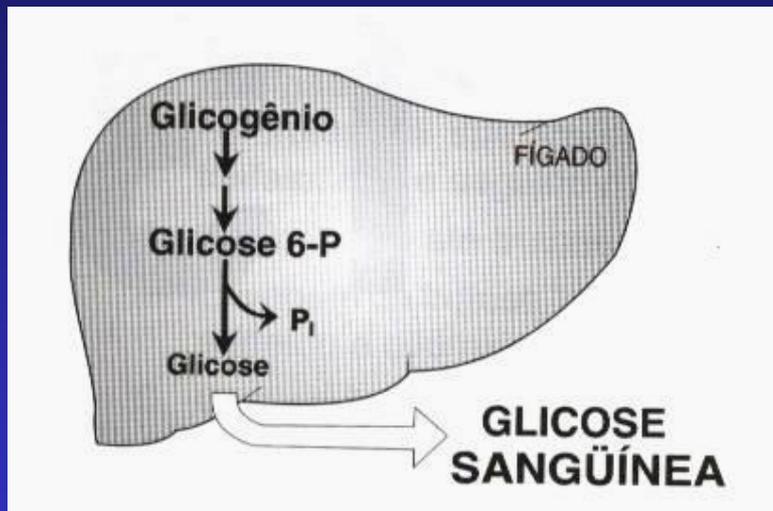
Ramificação do glicogênio



Regulação alostérica da Síntese e Degradação do Glicogênio

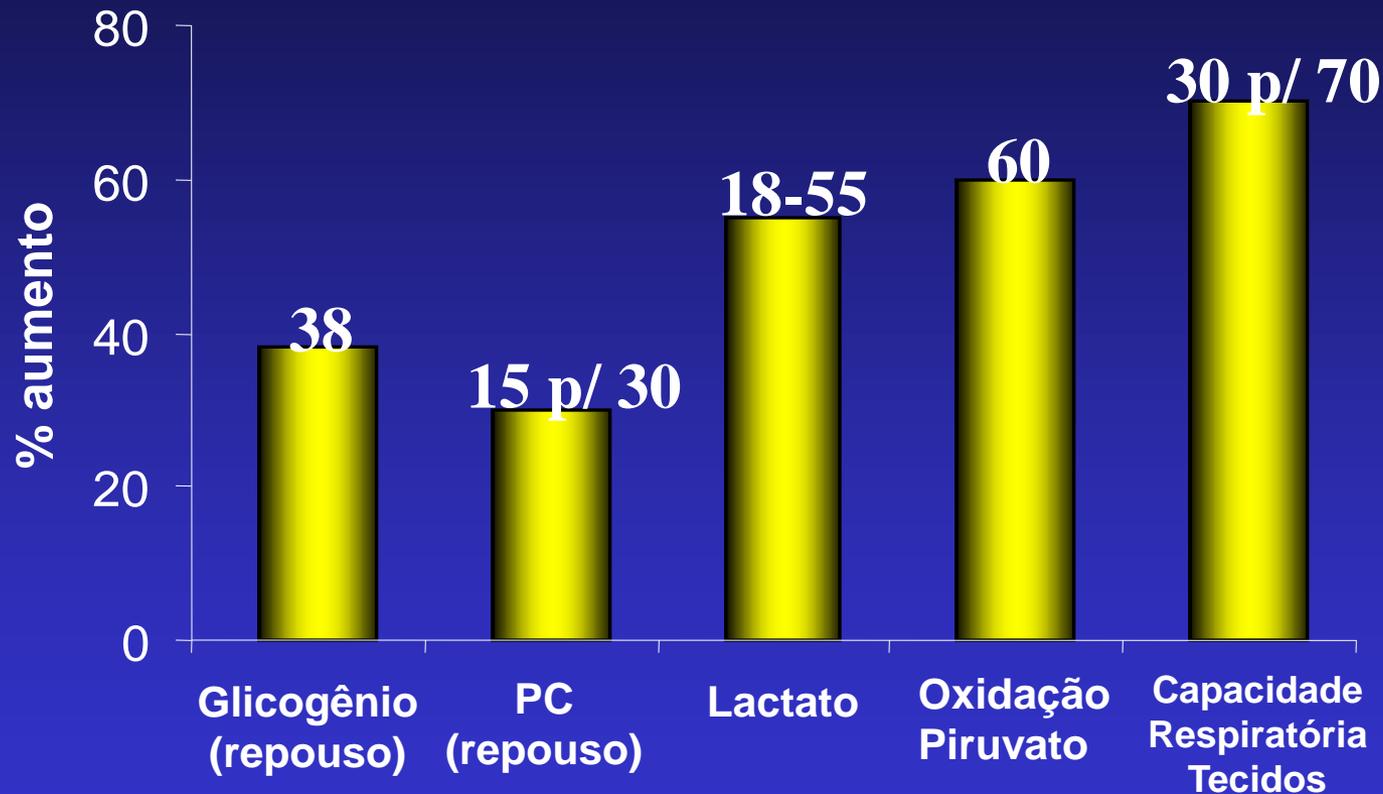


UTILIZAÇÃO DA GLICOSE SANGUÍNEA



Treinamento físico de alta intensidade e potência máxima

A capacidade máxima de utilizar substratos específicos aumenta muito

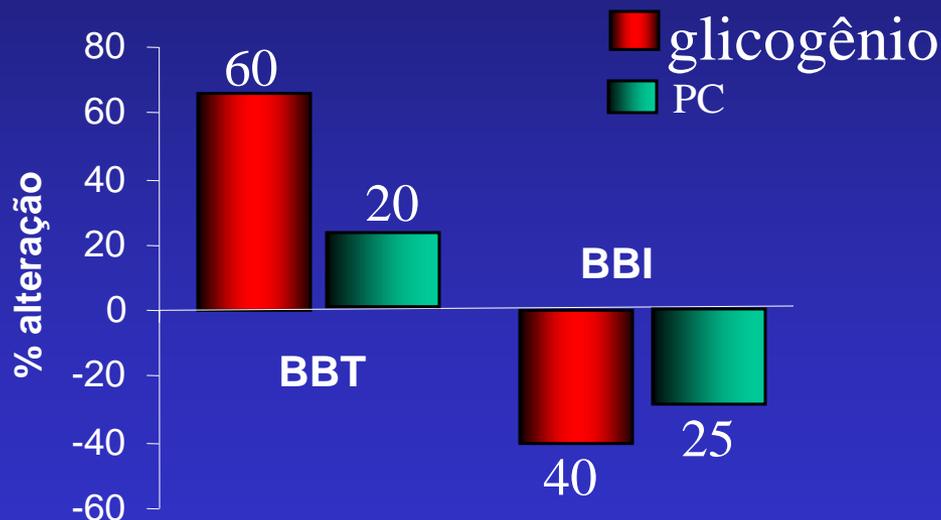


Yakovlev et al., 1975

TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA PESADA

9 homens: treinamento força do bíceps braquial (BBT): 5 sem
braço oposto foi imobilizado (BBI): 5 sem

Conteúdo de Glicogênio e PC



- 18% estoques de ATP
- 39% conteúdo creatina
- 23% pool de adenosina intracelular (calculado)

CONCLUSÕES:

ADAPTAÇÕES BIOQUÍMICAS QUE OCORREM NO MÚSCULO ESQUELÉTICOS APÓS UM PERÍODO DE TREINAMENTO CRÔNICO DE ALTA INTENSIDADE:

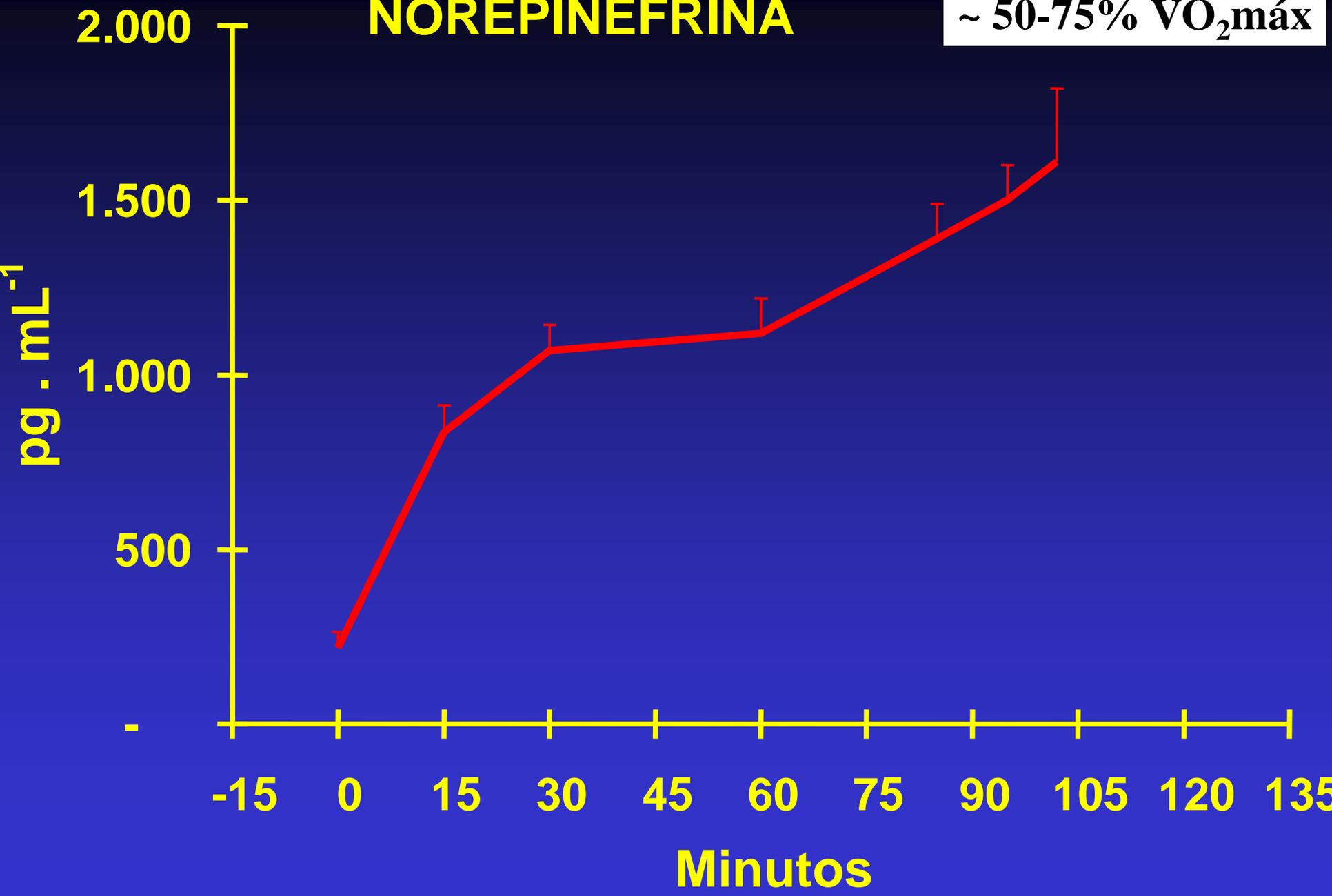
- TF próximo a potência máxima aumenta a capacidade do músculo treinado para produzir energia anaeróbia.
- Enzimas regulatórias das vias ATP-CP e glicolítica podem ↑ sua atividade máxima com TF de potência máxima. Principalmente: ATPase miosínica, MK, LDH, PFK e fosforilase a.
- ↑ ESTOQUE no músculo em repouso: ATP-CP, creatina e glicogênio.

Pelo menos 5 processos fisiológicos favorecem a ressíntese de glicogênio muscular sobre a do hepático após o exercício sub-máximo:

1. Absorção intestinal da glicose aumentada.
2. Músculo é mais sensível a insulina.
3. O baixo K_m da HK em relação a GlicoK favorece a captação de glicose dependente ou independente da insulina e a síntese de glicogênio muscular.
4. A gliconeogênese é menos sensível que a glicogenólise para as ações inibitórias da insulina.
5. Altas conc plasmáticas de glucagon e catecolaminas são mantidas e estimulam a gliconeogênese hepática e glicogenólise e liberação de lactato provenientes do músculo em repouso.

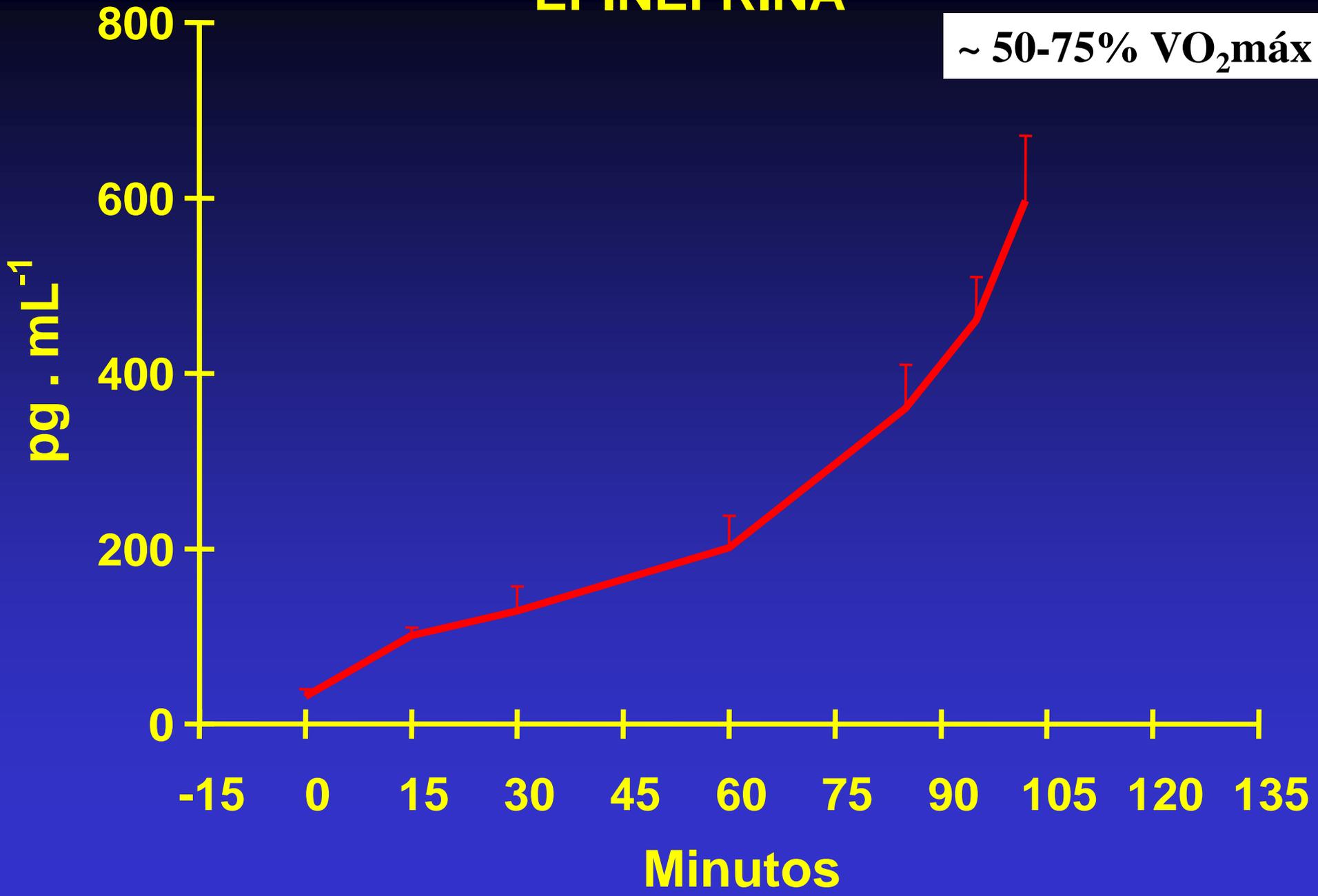
NOREPINEFRINA

~ 50-75% VO₂máx

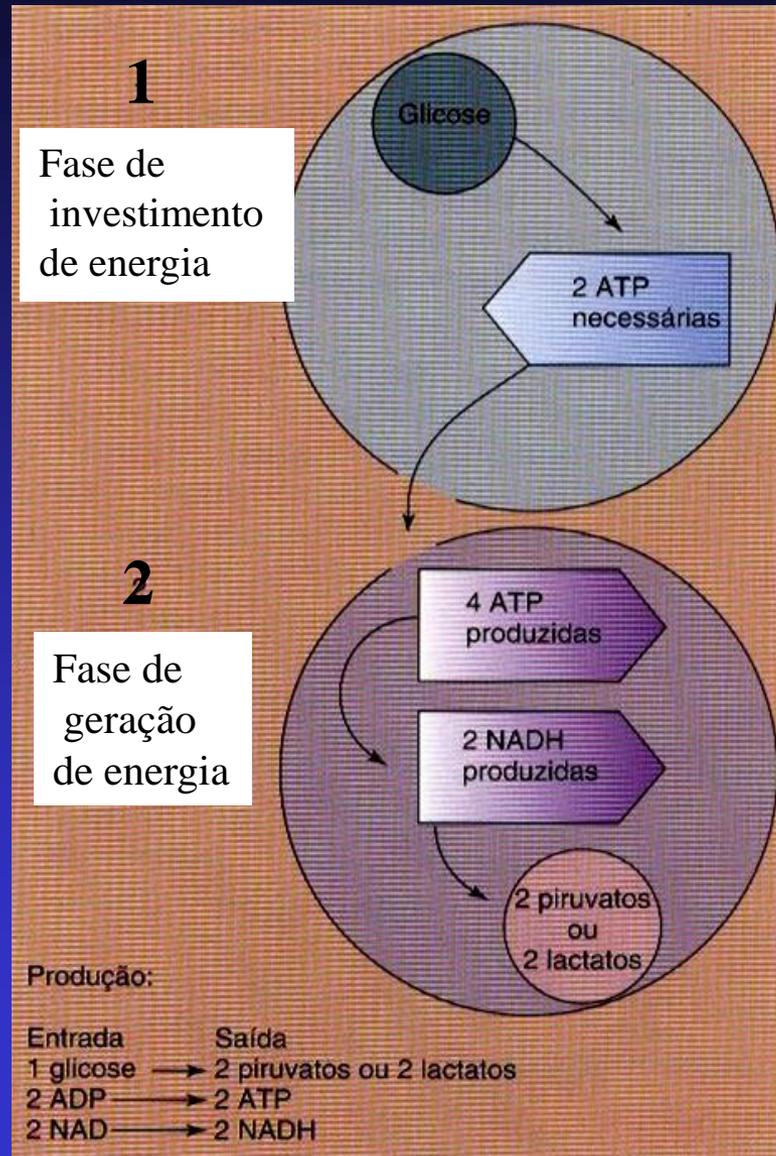


EPINEFRINA

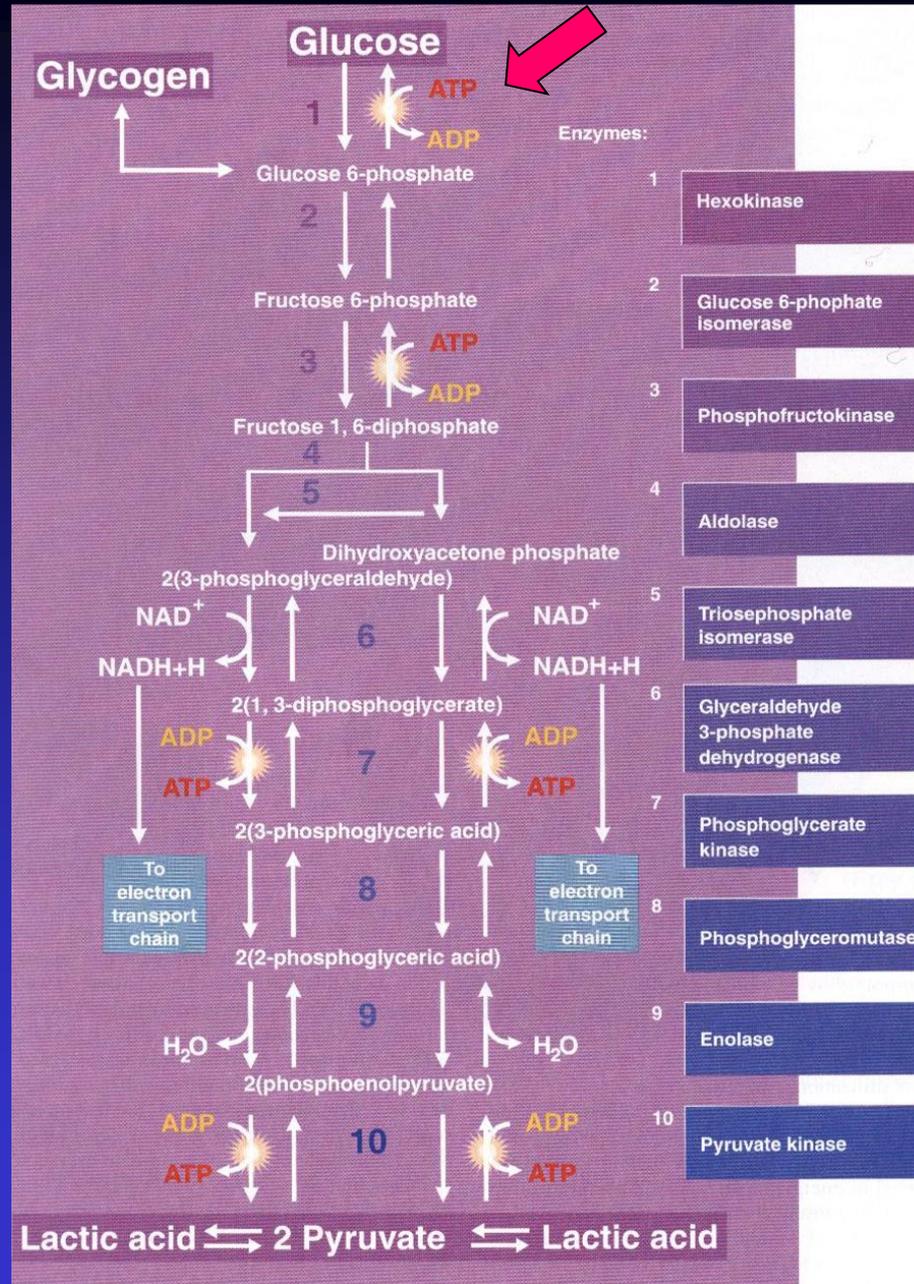
~ 50-75% VO₂máx



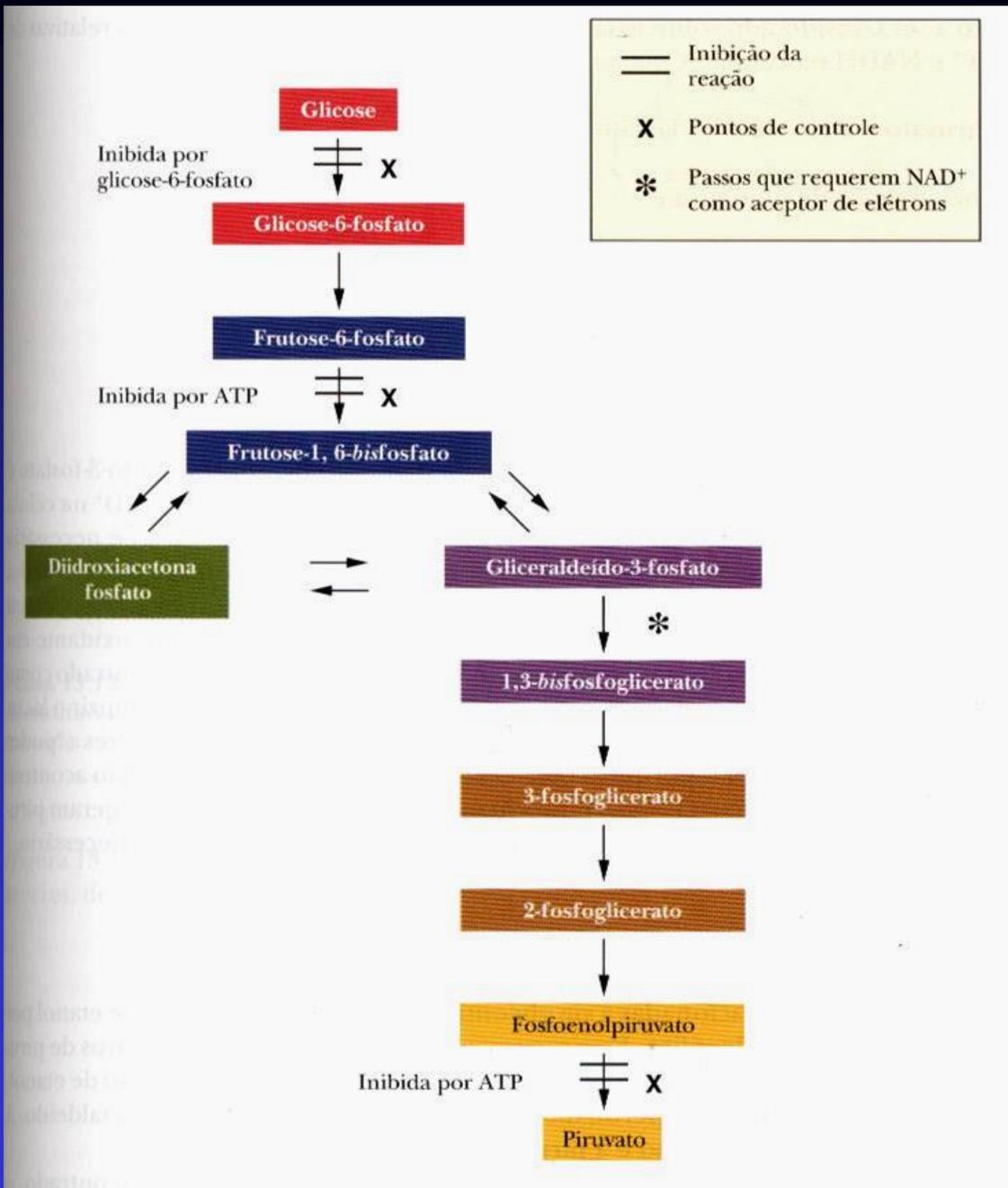
Glicólise



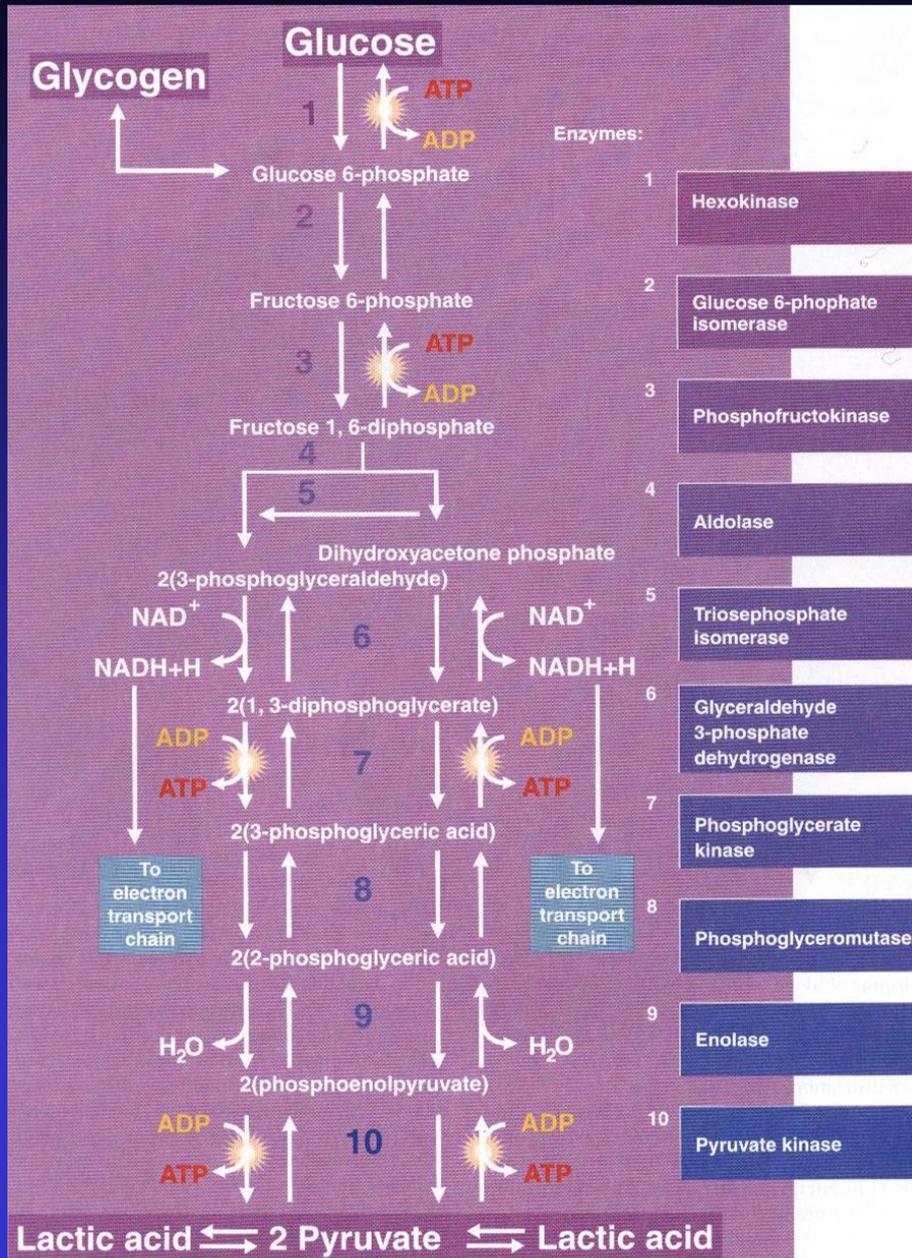
GLICÓLISE



A conversão de glicose a piruvato permite aproveitar menos de 10% da energia total da glicose (47kcal/mol)!!!! Ficando a maior parte conservada como piruvato (647kcal/mol).



Regulação da Glicólise



Hexoquinase:

+ glicose
- G-6-P e ATP

* PFK-1:

+ AMP, ADP, Pi, NH₄⁺
- ATP

Fosforilação em nível de substrato

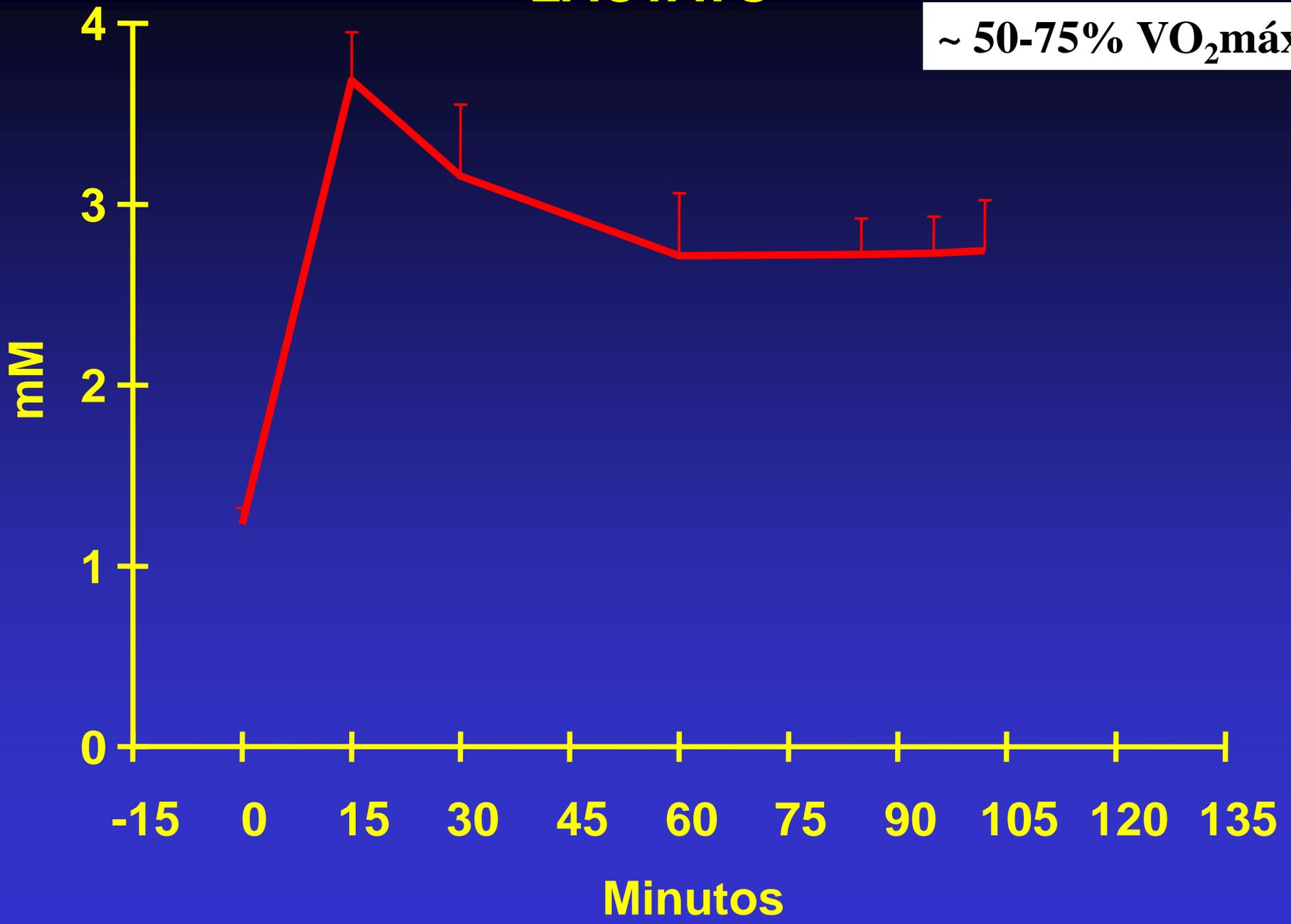
PK:

+ Frutose 1,6 di P
- ATP

LDH: - ATP

LACTATO

~ 50-75% VO₂máx

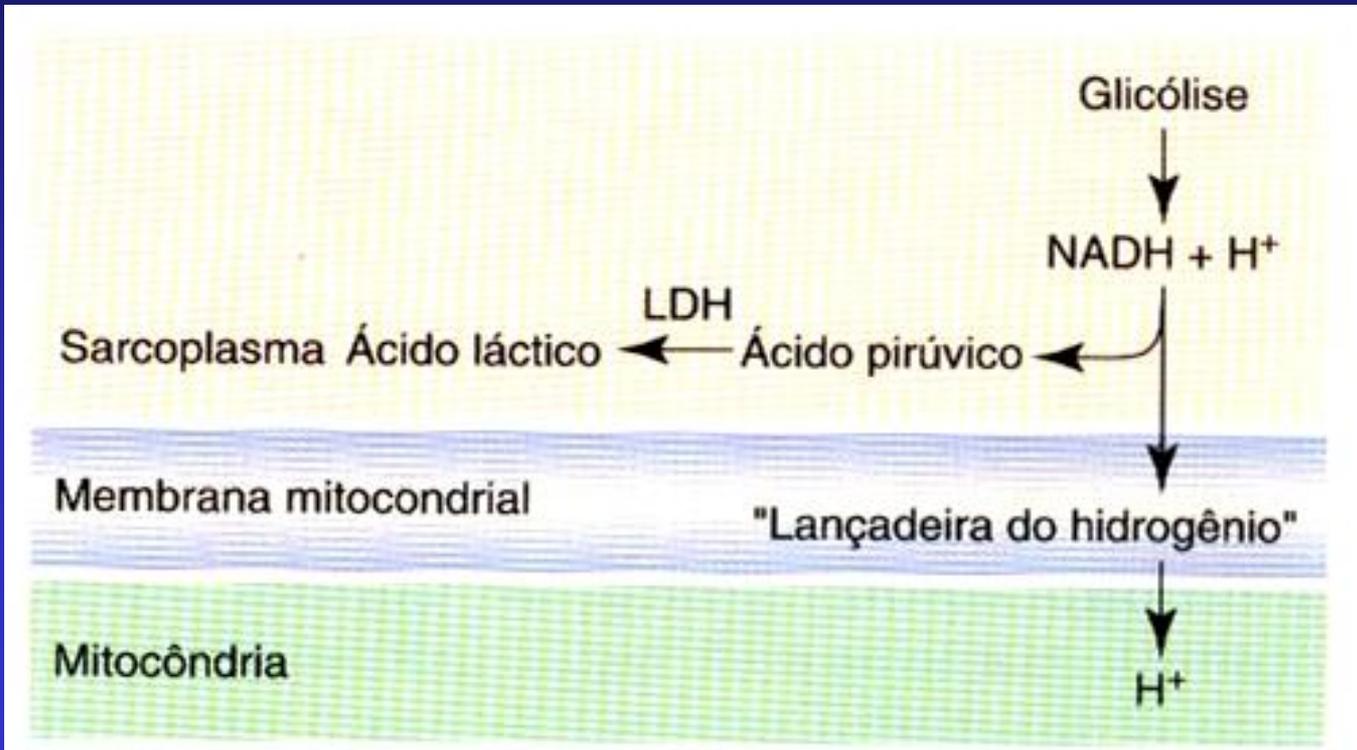


Quais os destinos ?

- NADH + H⁺

- LACTATO

Destinos dos $\text{NADH} + \text{H}^+$



**TF ALTA INTENSIDADE
METAB ANAERÓBIO**

**TF MODERADO
METAB AERÓBIO**

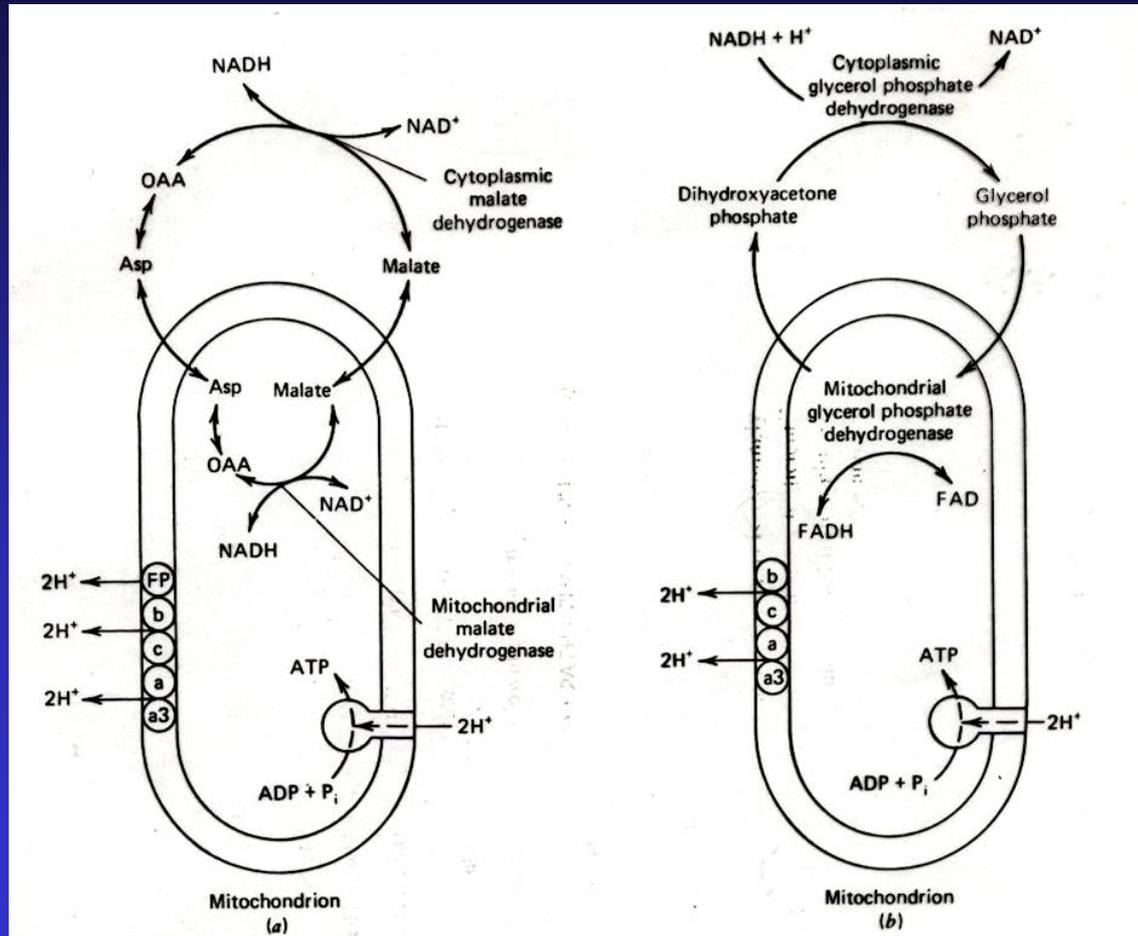
Lançadeiras de elétrons

Malato-Aspartato

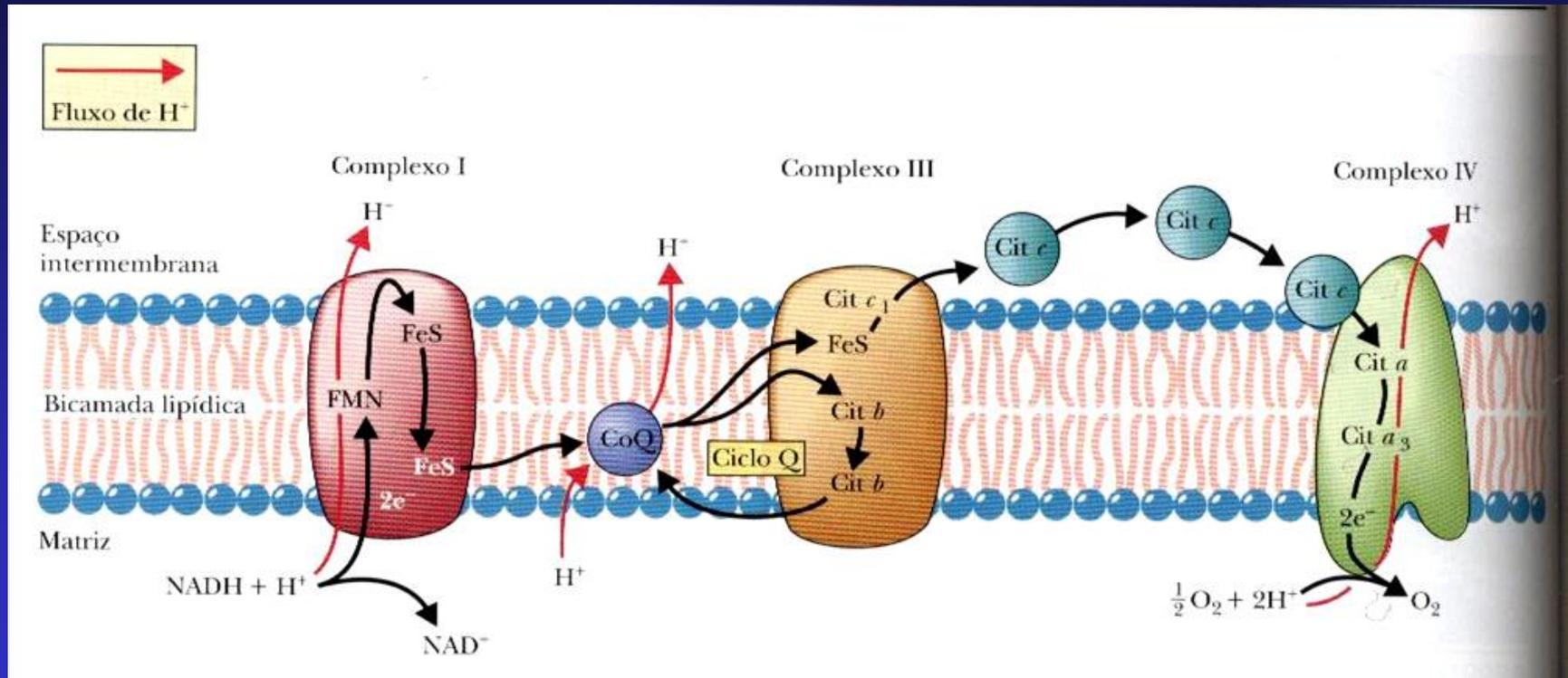
Glicerol-Fosfato

Coração
Fígado

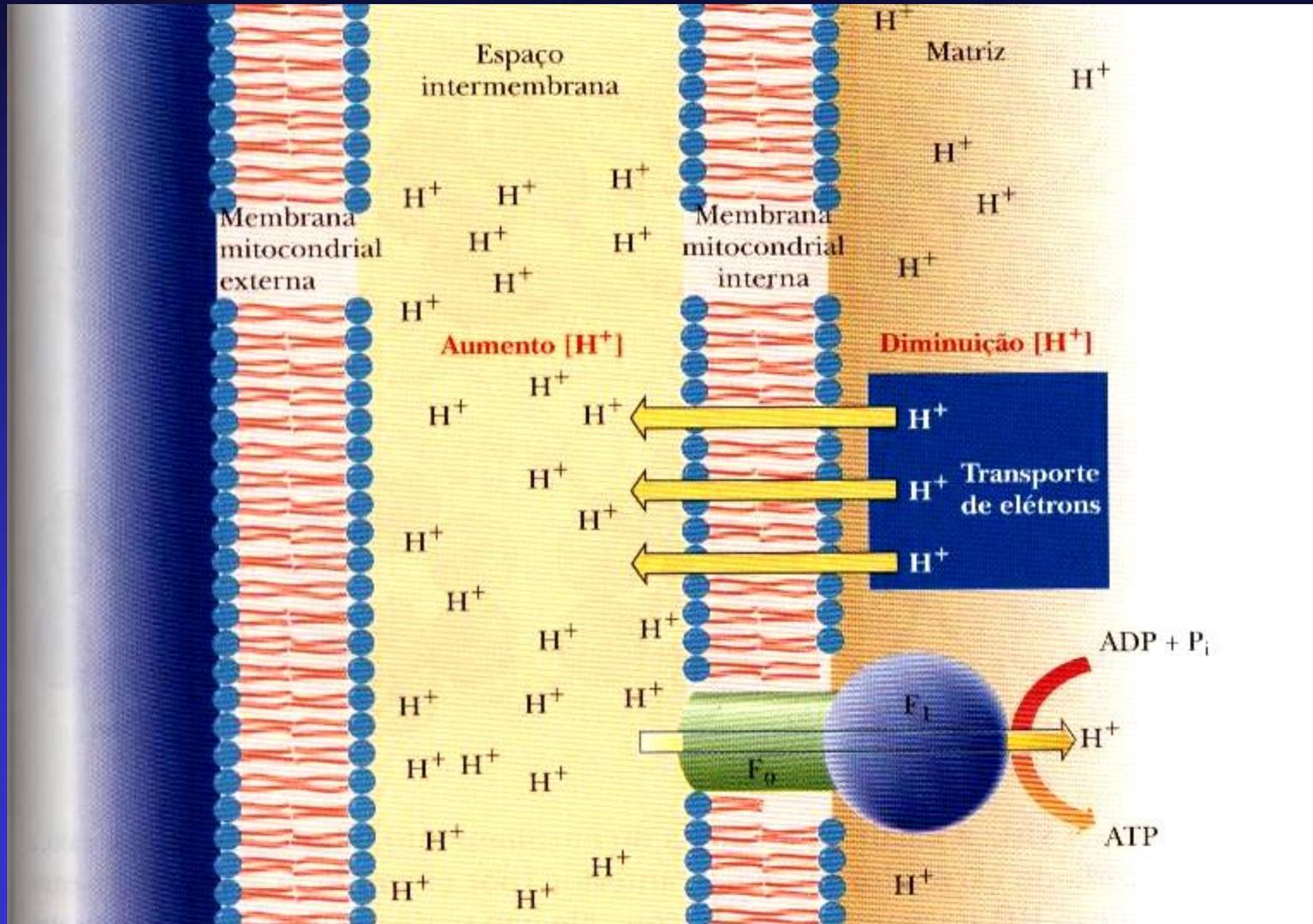
Músculo
esquelético



Cadeia de Transporte de Elétron



FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

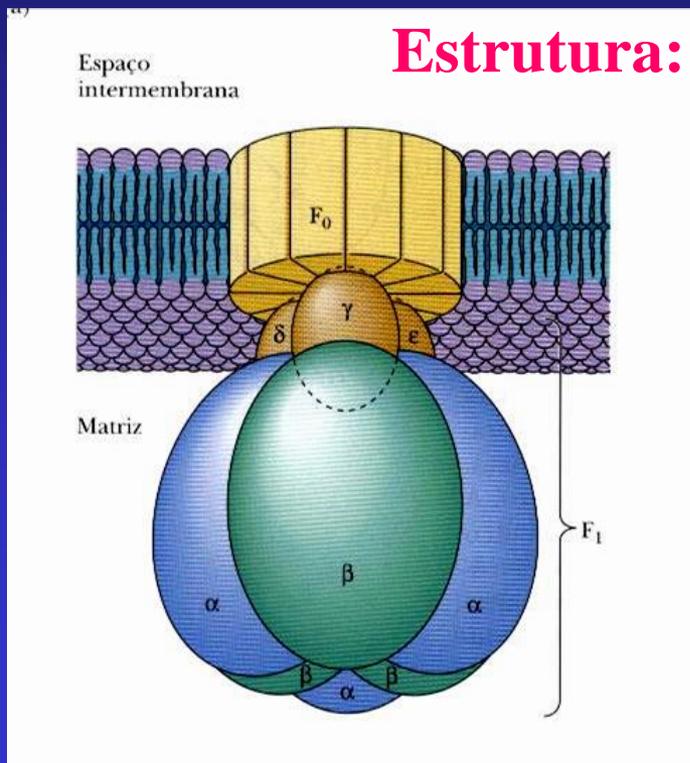


Localização:

F₀-F₁ - ATPase



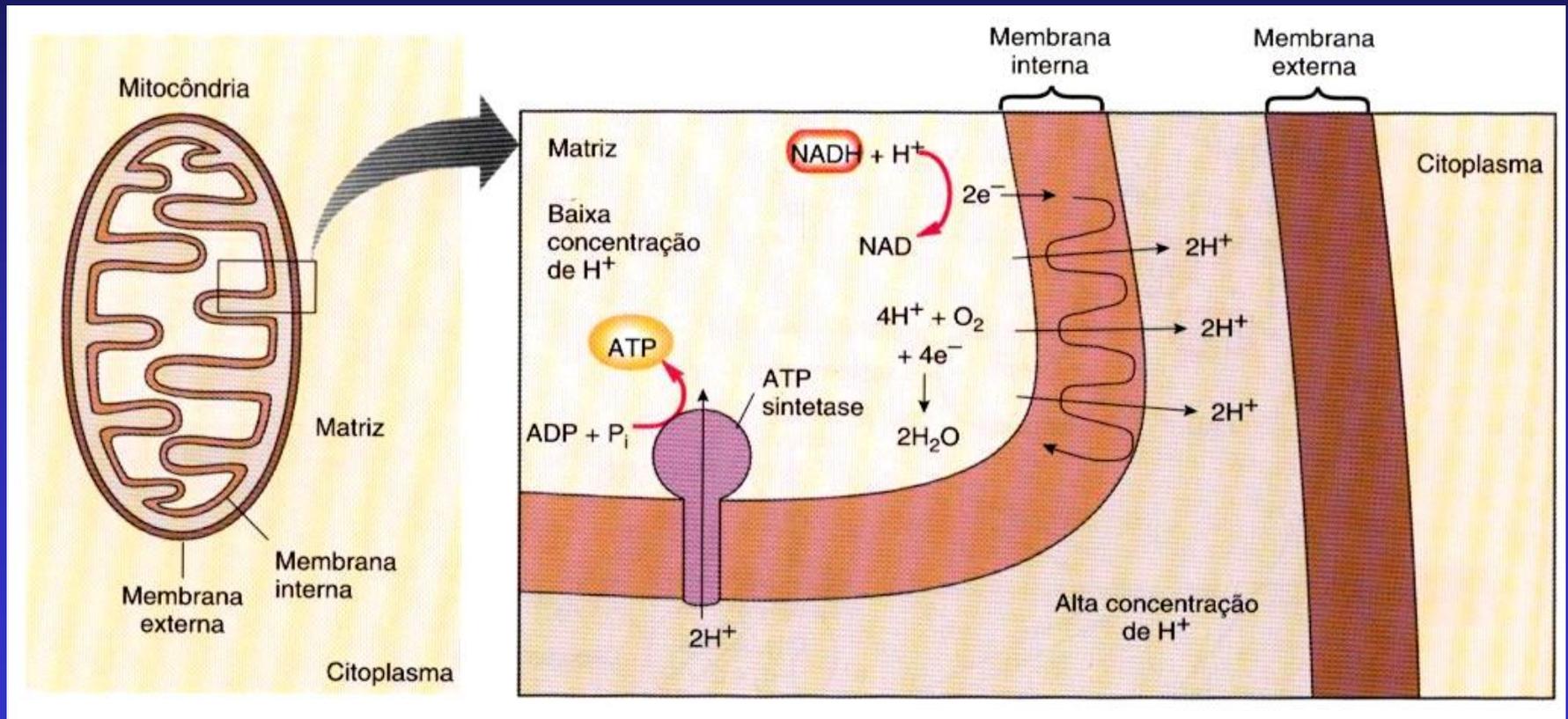
Estrutura:



Micrografia Eletrônica

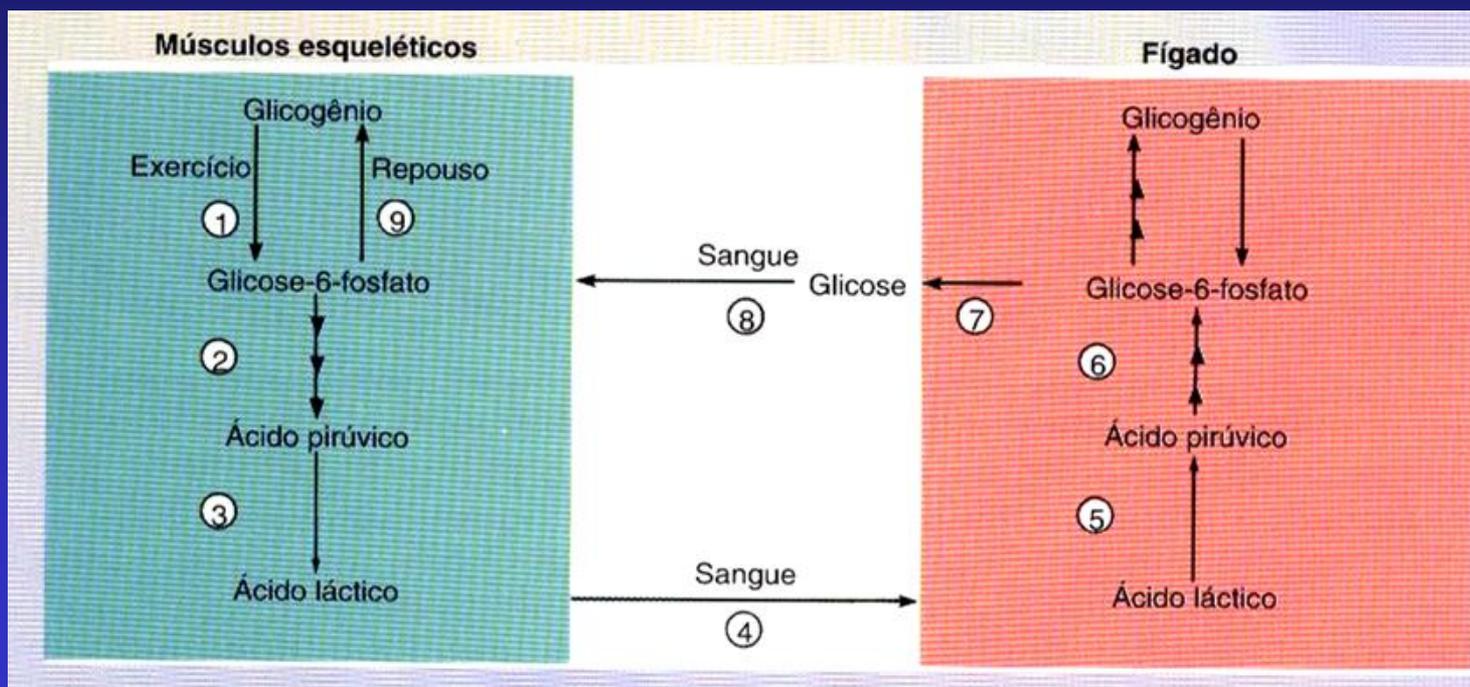
Teoria da Síntese do ATP: Acoplamento

Cadeia de Transporte de Elétron e Fosforilação Oxidativa

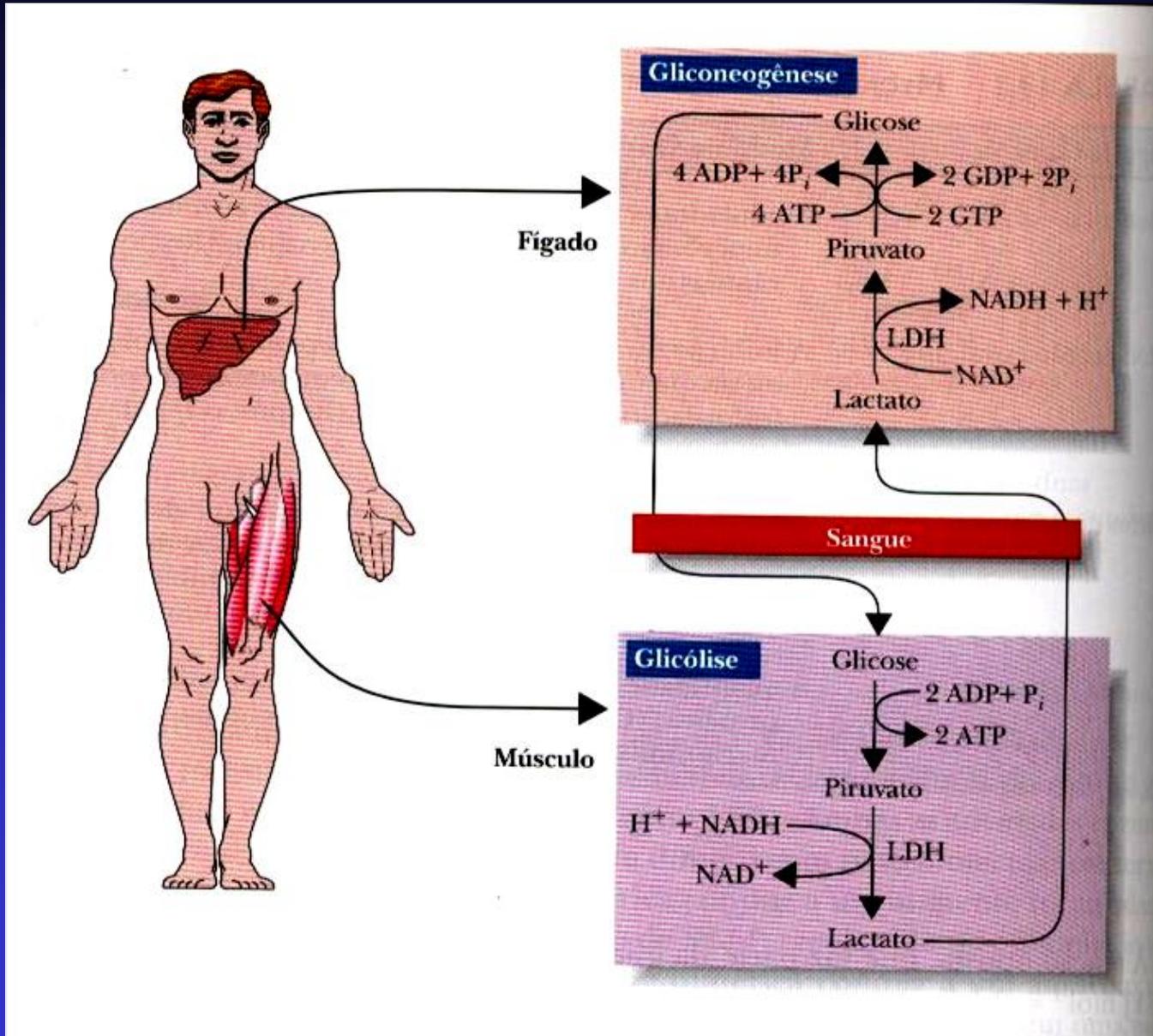


DESTINOS DO LACTATO

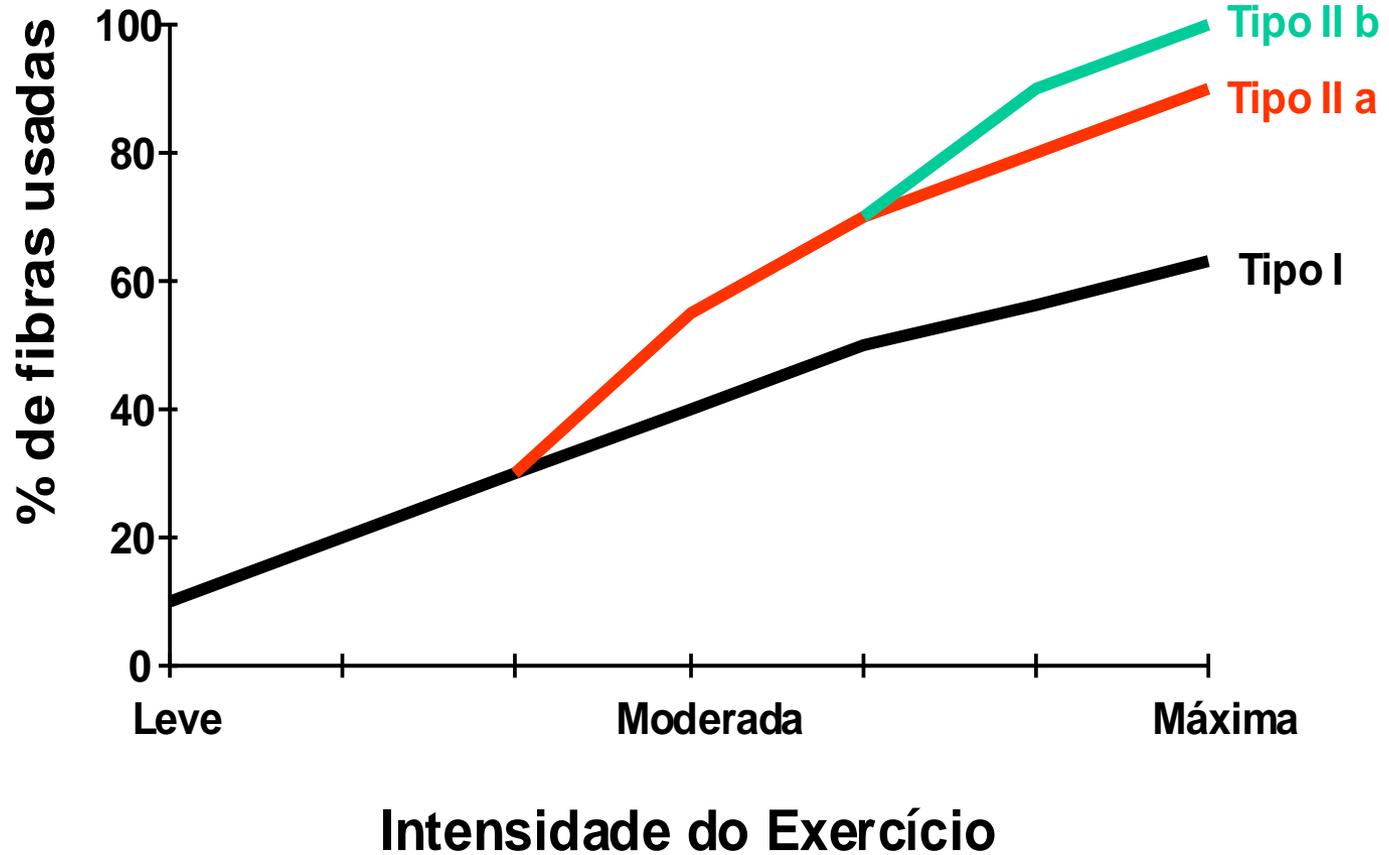
CICLO DE CORI ou GLICOSE-ALANINA



TF ALTA INTENSIDADE: ANAERÓBIO



RECRUTAMENTO DAS FIBRAS MUSCULARES



3) Com o incremento de carga ocorre uma maior liberação de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina)

↑ Catecolaminas ↑ Glicogenólise ↑ Glicólise



↑ Produção de Lactato.

4) Com o incremento de carga ocorre modificações na taxa de remoção de Lactato.

$$[\text{Lactato}] = \text{Produção} - \text{Remoção}$$

Ex. leve



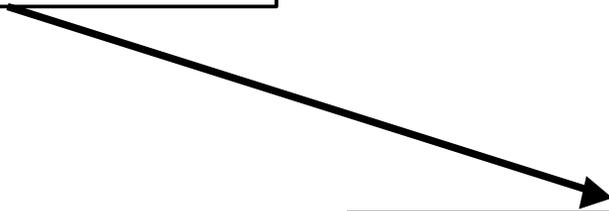
Ex. Mod-Int



Ex. Intenso



Insuficiência
de O_2 no músculo
ativo

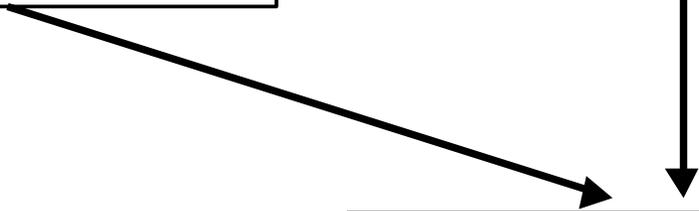


Acúmulo de Lactato

Insuficiência
de O_2 no músculo
ativo

Maior recrutamento
de fibras rápidas

Acúmulo de Lactato



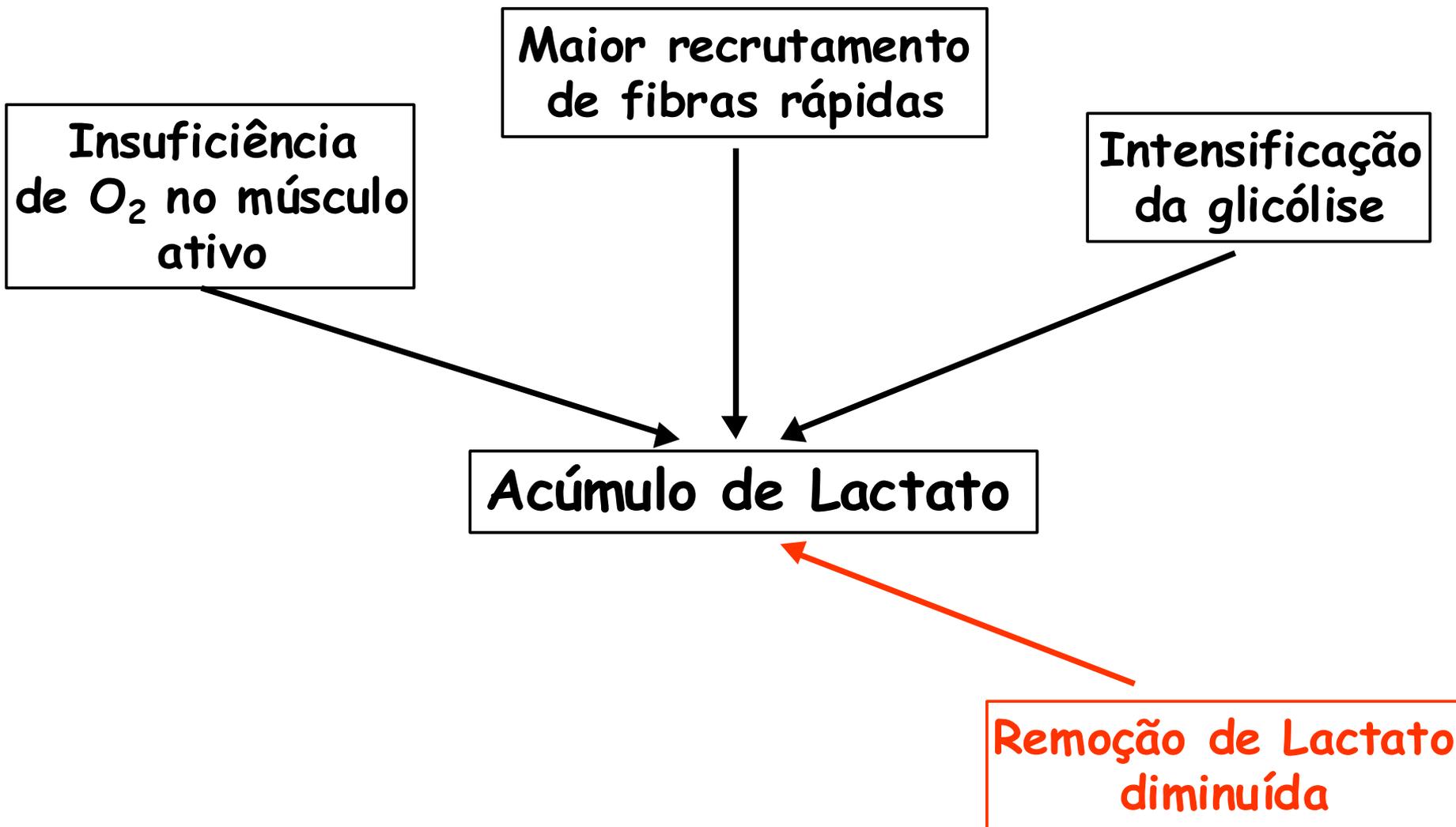
Insuficiência
de O_2 no músculo
ativo

Maior recrutamento
de fibras rápidas

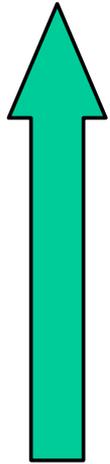
Intensificação
da glicólise

Acúmulo de Lactato

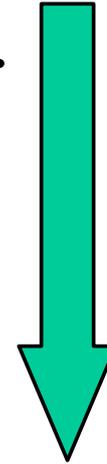
```
graph TD; A[Insuficiência de O2 no músculo ativo] --> D[Acúmulo de Lactato]; B[Maior recrutamento de fibras rápidas] --> D; C[Intensificação da glicólise] --> D;
```



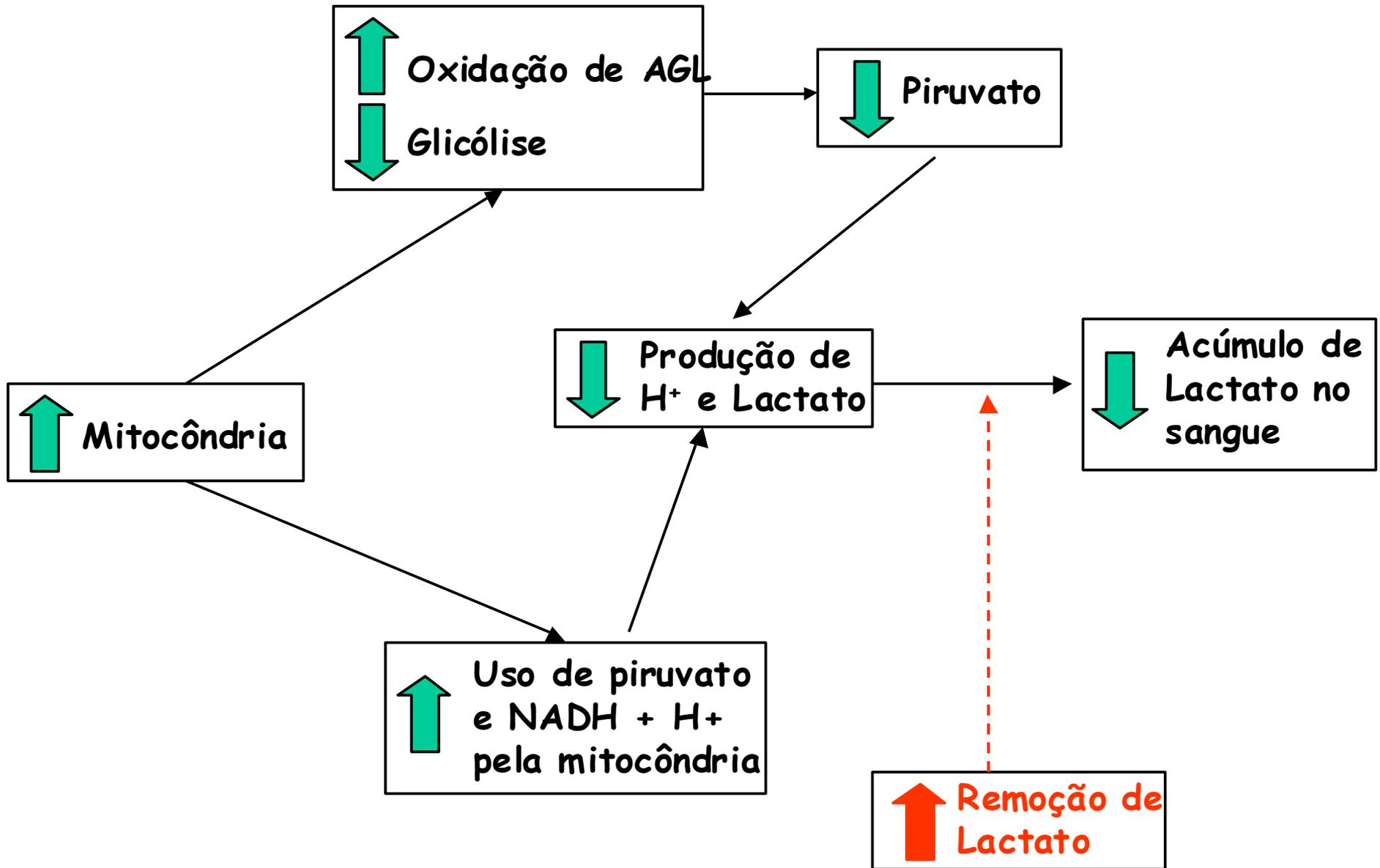
Efeito do Treinamento Físico no Limiar de Lactato



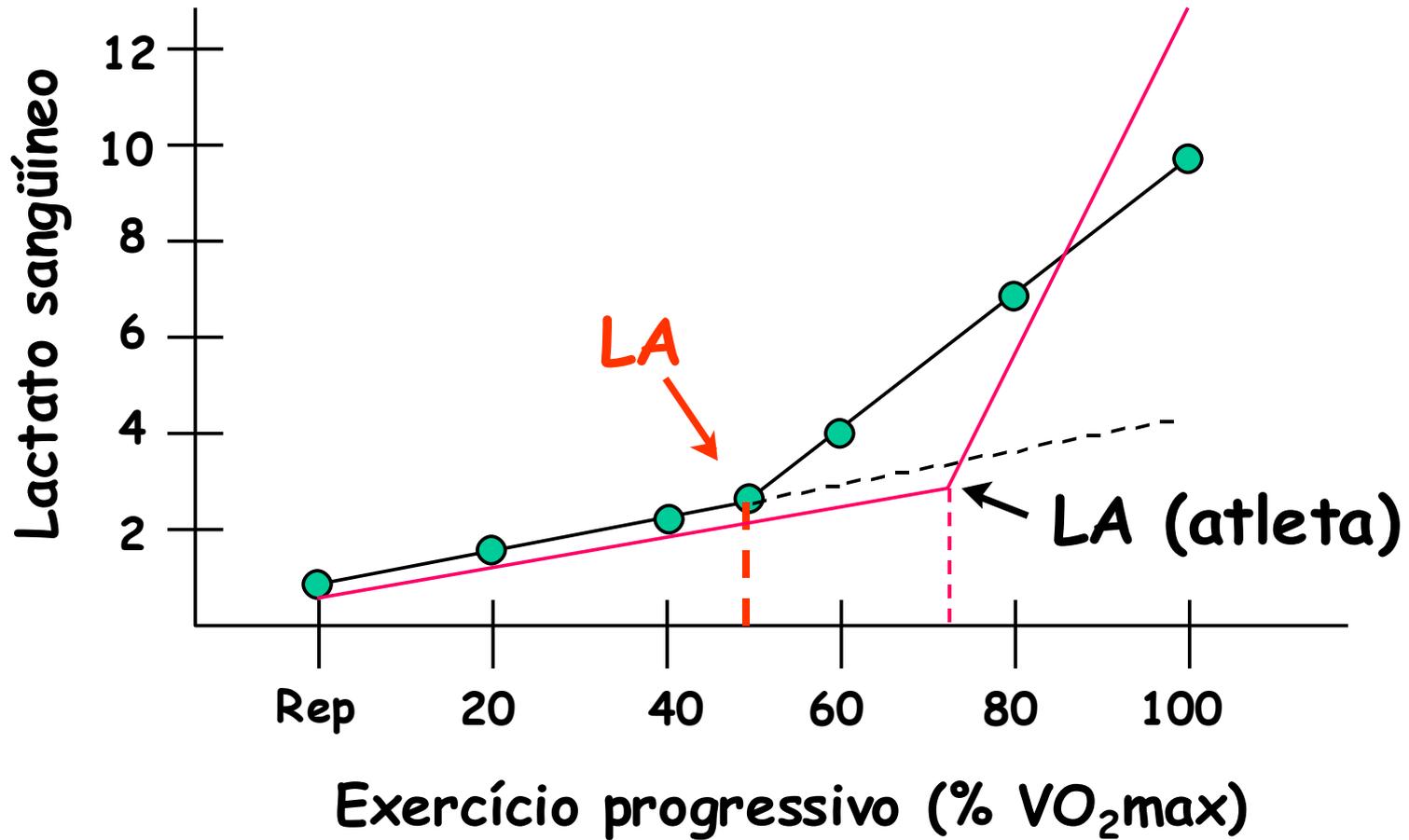
Capacidade de Transp. de O_2 .
Capilarização.
Densidade Mitocondrial
Maior capacidade oxidativa
Maior utilização de gordura
Melhor oxidação da glicose



Produção de
Lactato
(carga absoluta
e relativa)



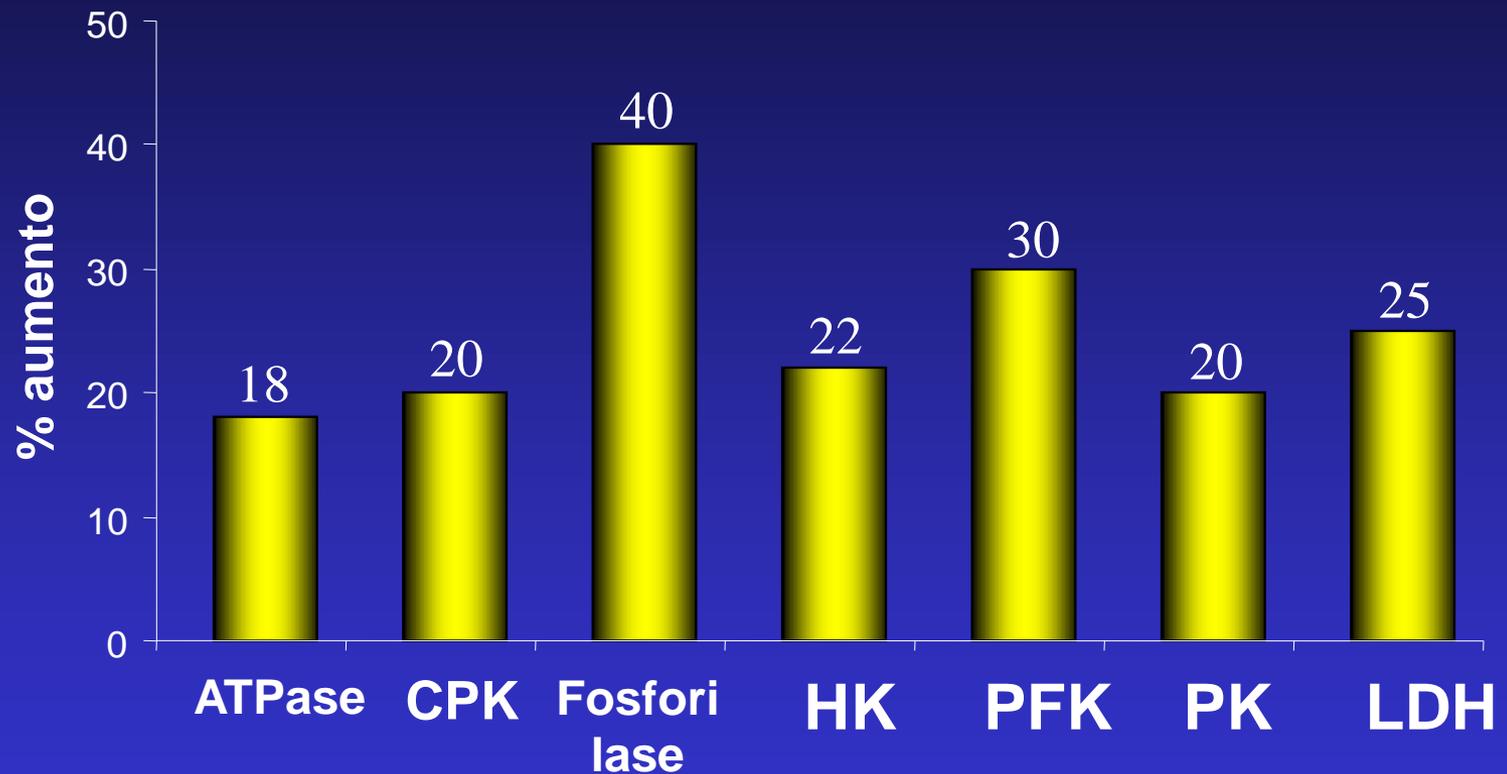
LIMIAR DE LACTATO



Importância do Limiar de Lactato

- 1) Independentemente do que causa o LA, ele ocorre e interfere em alguns aspectos relacionados com a nossa capacidade de tolerar exercícios.
- 2) Serve para a predição de desempenho em atividades que exijam um metabolismo aeróbio intenso.
- 3) Serve para planejar a intensidade de treinamento aeróbio e verificação de melhora do sistema oxidativo com o treinamento físico.

Exercícios de Alta Velocidade : uso da via glicolítica (informações mais específicas)

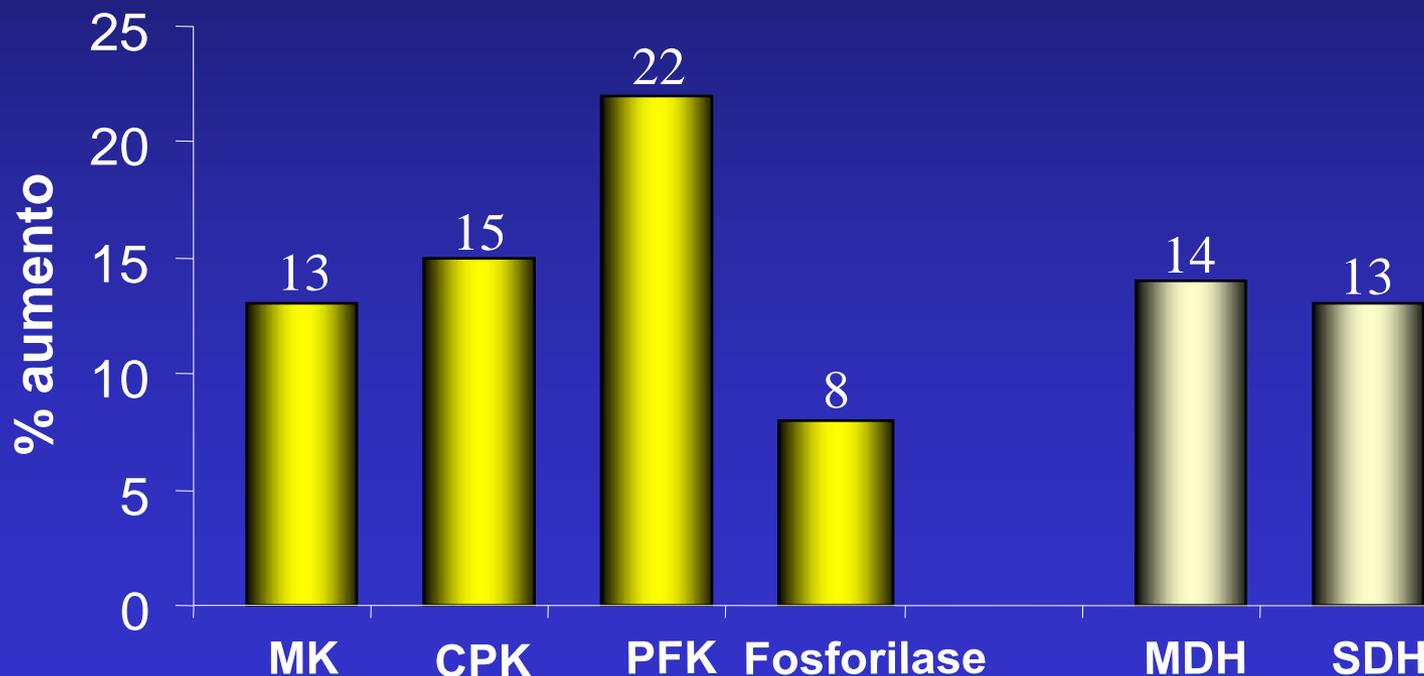


Yakovlev, et al., 1975

Treinamento físico anaeróbio: (elucidar as alterações metabólicas da via glicolítica).

Treinamento: 7 sem; 1 sessão de extensão do joelho; 30-seg exercício máximo

Lactato muscular: repouso: 0,9 mmol/Kg
exercício: 19,4 mmol/Kg



Costill, 1979.

Outros pesquisadores tem demonstrado ↑ atividade da PFK com TF que utilizam via glicolítica mostraram níveis de aumentos muito semelhantes aos vistos anteriormente:

–21% PFK – *Fournier et al., 1982*

– 16% PFK – *Jacobs et al., 1987*

– 14-34% PFK – *Simoneau et al., 1987.*

– 33% PFK e HK – 15 sem treinamento de alta intensidade intermitente.

Porém, “insights”- com relação aos Tipos de Fibras – 1990.

Takekura e Yoshioka

Treinamento de velocidade:

Ratos machos – treinamento esteira 16 sem/ 5x/ sem.

Protocolo: corrida 45 seg; veloc 85m/min; 10 min
corrida intervalada – 2,75 seg

Sóleo: fibras vermelhas, oxidativas (tipo I)

EDL: fibras intermediárias oxid-glic. e glicolíticas (tipo IIa e IIb)

Resultados:

Sóleo: ↓ 30% CPK
↓ 18% LDH

EDL: ↓ 14% LDH
↑ 53% PK
↑ 44% SDH
↑ 27% PFK



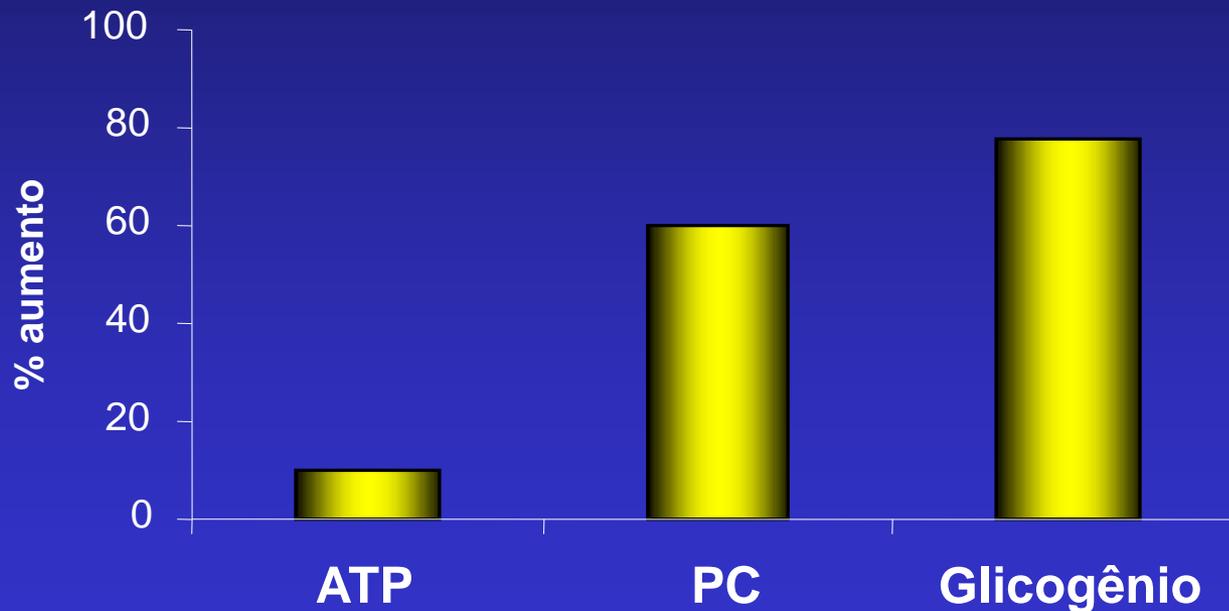
Maior recruta/ de
fibras glicolíticas

SDH e MDH: aumentou nos 3 tipos de fibras

SUBSTRATOS USADOS E ESTOCADOS TF GLICOLÍTICO (ANAERÓBIO)

TF anaeróbio intenso de moderada duração: treinamento de velocidade ou
ou

Corrida de alta veloc e pequena distância intermitente (*sprint*) aumenta
conc glicogênio > PC > ATP.

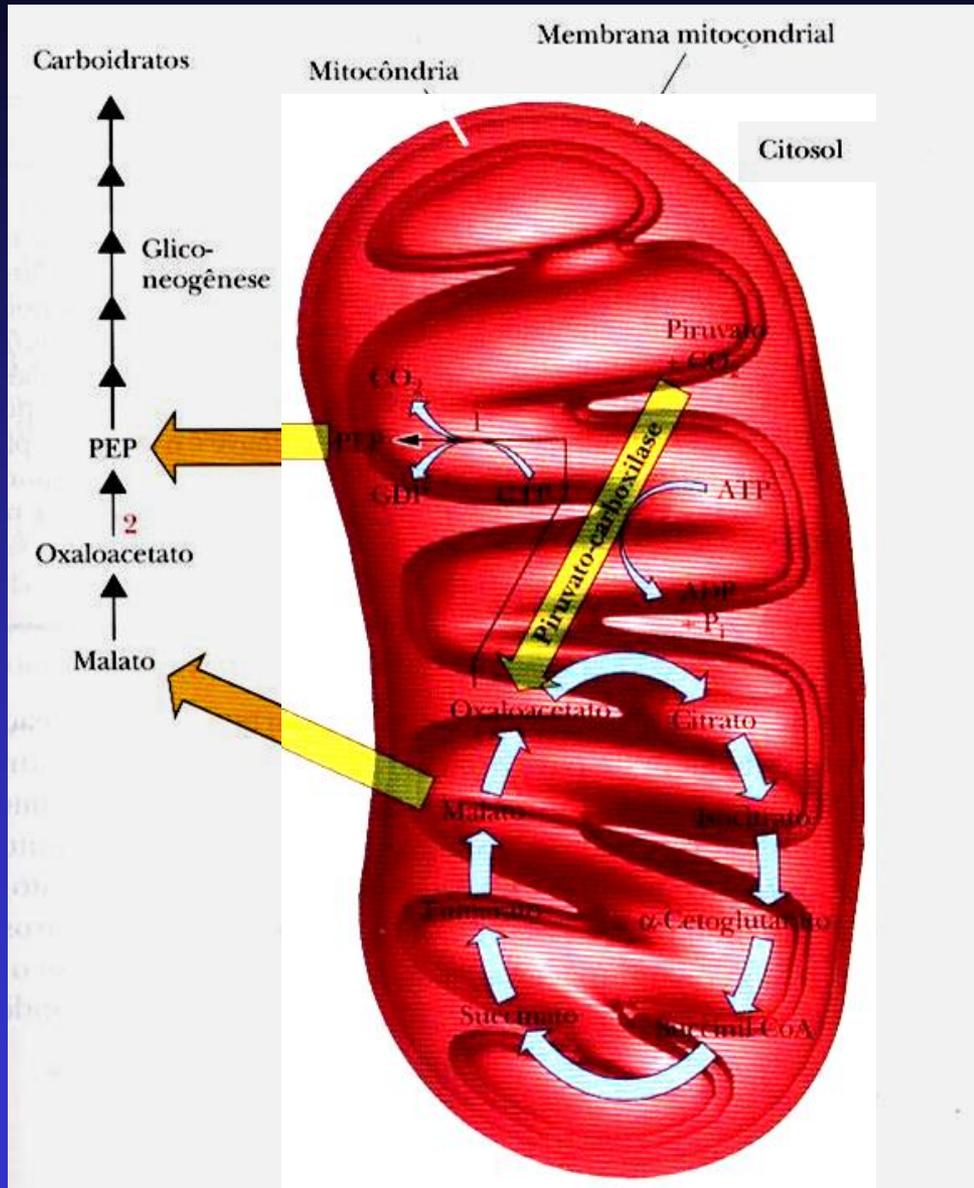


Conclusões:

O TF anaeróbio com objetivo de aumentar a via glicolítica:

1. ↑ atividade de enzimas como ATPase miosínica, CPK, HK, PFK, PK, LDH e fosforilase.
2. Pode ↑ algumas enzimas aeróbias como: CS, SHD, CO, MDH, e NADH redutase).
3. Adaptações pode ser específico para o tipo de fibra: fibras (IIb e IIa).
4. Esse treinamento aumenta [ATP, CP, glicogênio] no músculo em repouso com maior adaptação para o glicogênio.
5. ↑ capacidade do músculo para produção total de ATP, sua capacidade glicolítica e sua capacidade para metabolismo oxidativo.

GLICONEOGENESE



Fontes gliconeogéticas:

- alanina
- glicerol
- lactato



Glicose(fígado)

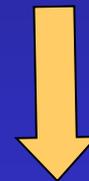


↑ Catecolaminas e
Horm. contra-regulatórios



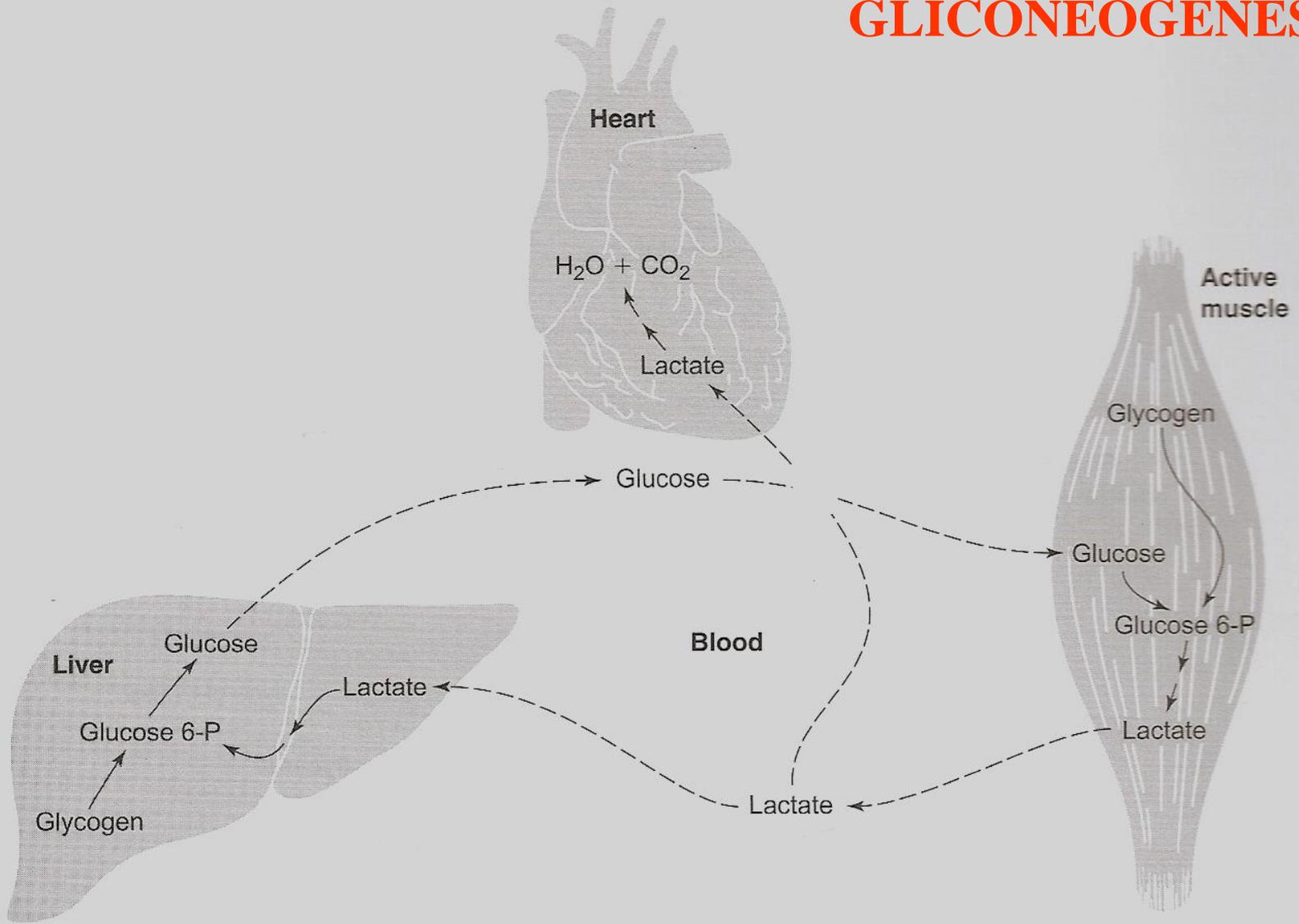
± 47%

Glicose
(plasmática)



Insuficiente para captação da glicose periférica e
manutenção da euglicemia

GLICONEOGÊNESE

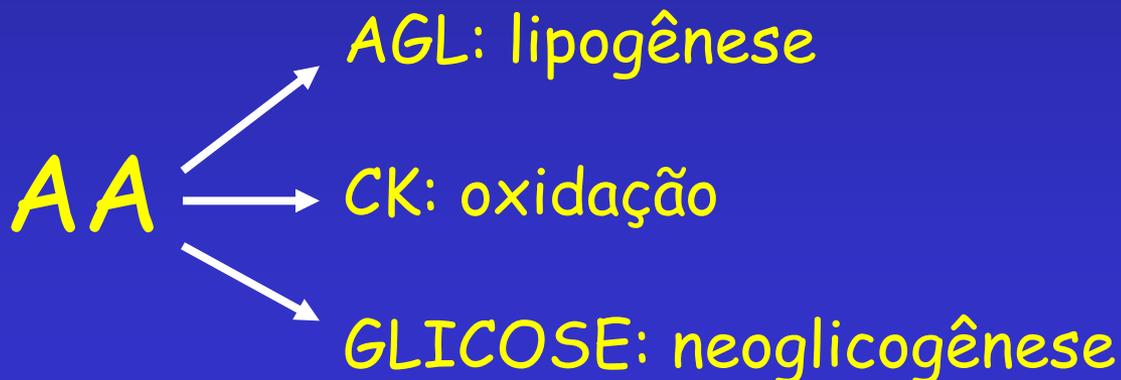


DESTINOS DA CADEIA CARBONADA DOS AA

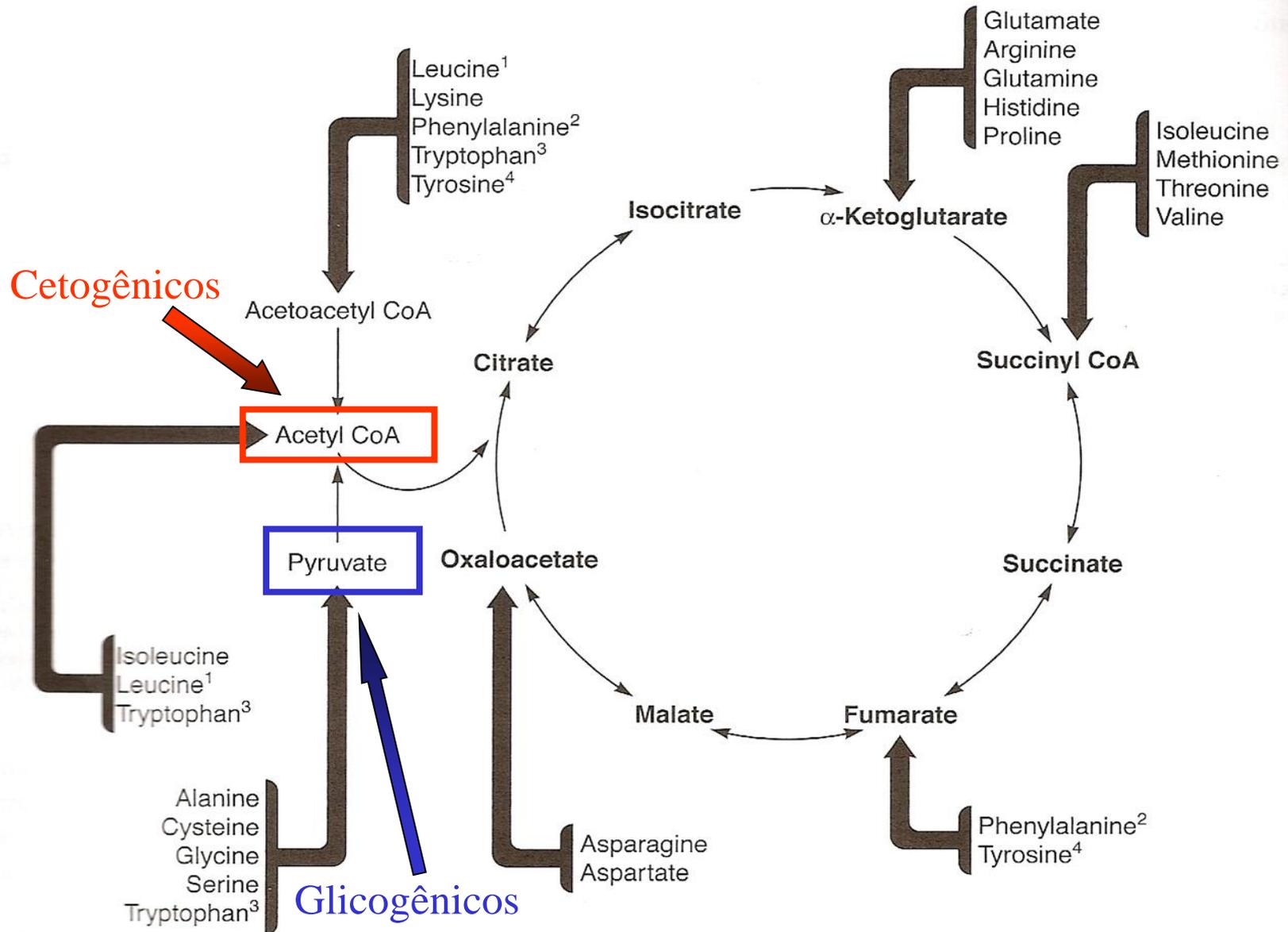
- 10 AA são degradados liberando ACETILCOA
- 5 AA são convertidos em α -CETOGLUTARATO
- 3 AA são convertidos SUCCINILCOA
- 2 AA são convertidos em OXALACETATO
- 2 AA são convertidos em FUMARATO

As cadeias carbonadas podem também originar:

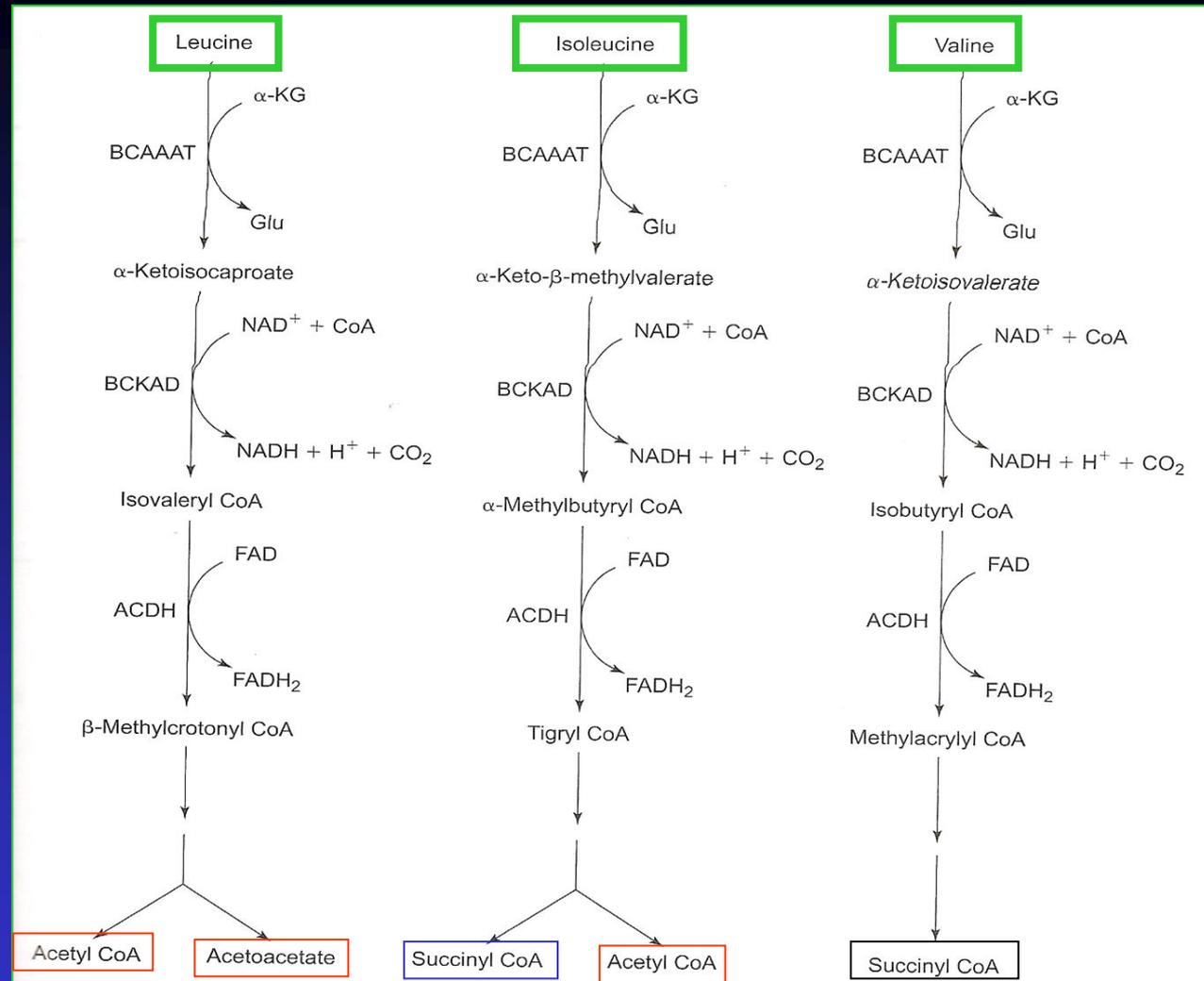
- **GLICOSE**: AA glicogenéticos ou glicogênicos
- **CORPOS CETÔNICOS**: AA cetogenéticos ou cetogênicos



DESTINOS DA CADEIA CARBONADA DOS AA



BCAA (AA de Cadeia Ramificada)



Corpos Cetônicos

Glicose

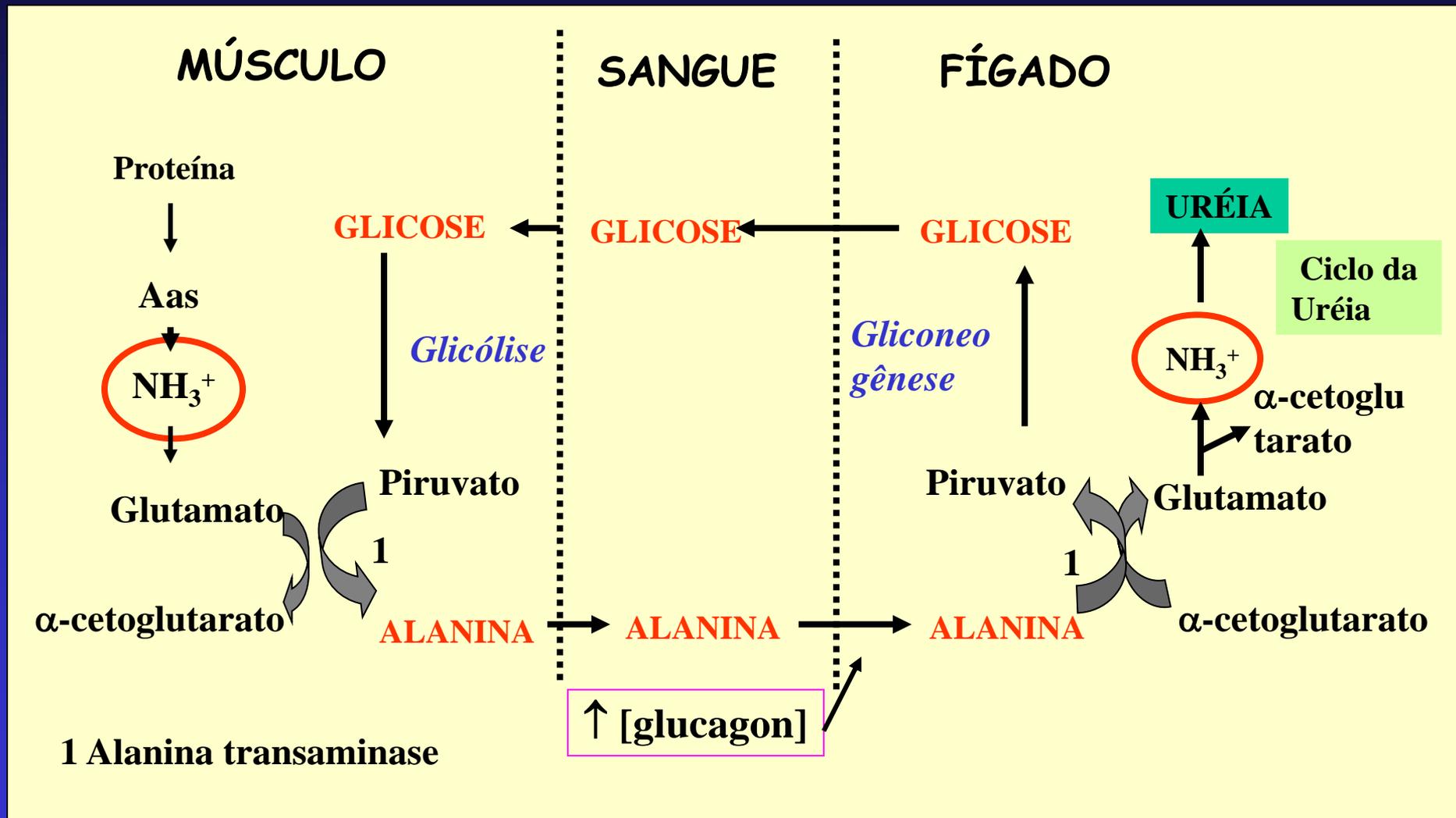
BCAAT: *branched chain aa aminotransferase*

BCKAD: *branched chain ketoacid dehydrogenase*

ACDH: *acyl CoA dehydrogenase*

- CICLO GLICOSE - ALANINA

[alanina] liberada pelo músculo é resultante da transaminação aa cadeia ramificada (valina, lisina, isoleucina)



EXERCÍCIO FÍSICO PROLONGADO



**GLUCAGON
GLICOCORTICÓIDES**



PROMOVEM:

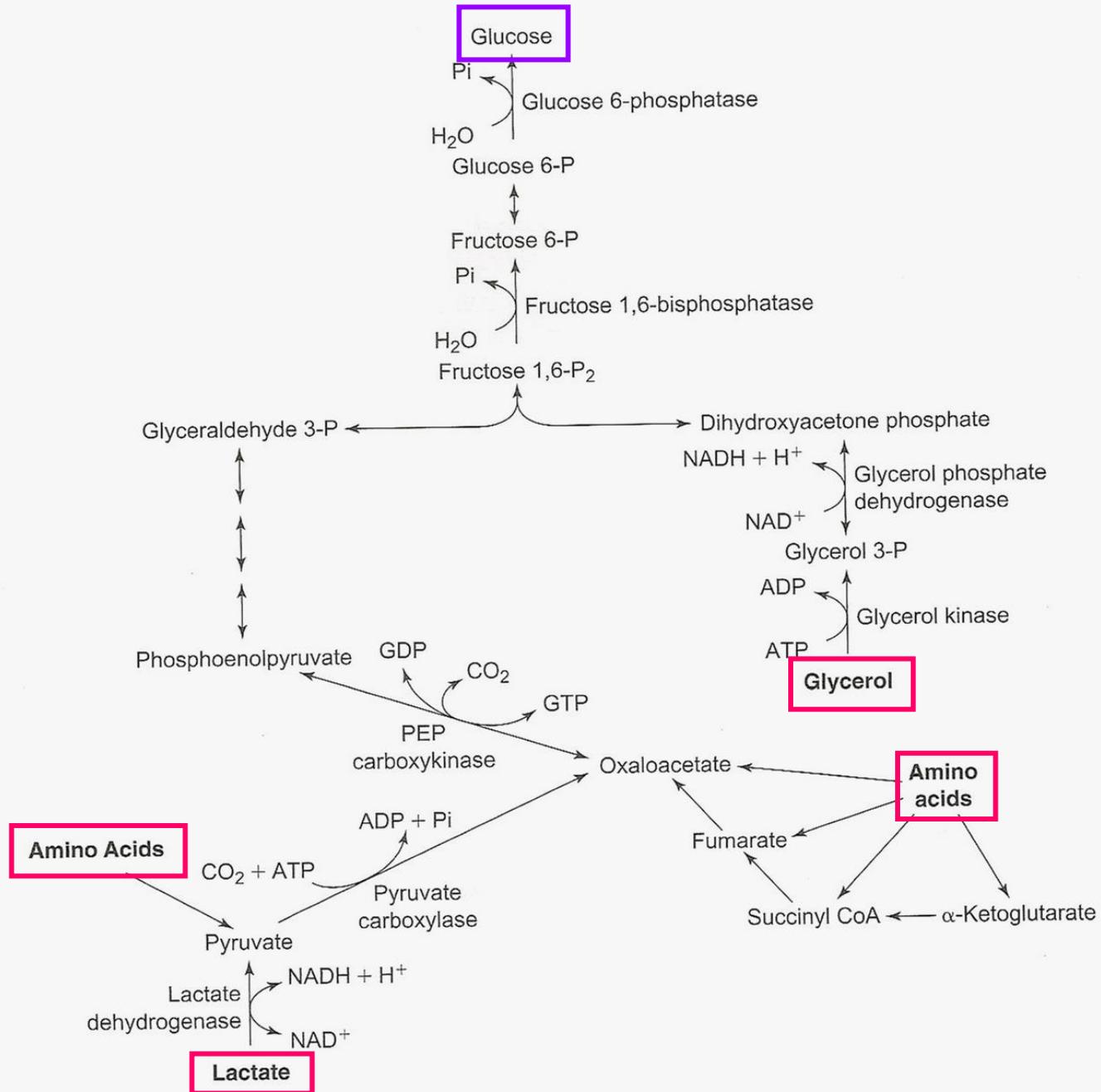
- DECRÉSCIMO NA SÍNTESE
- AUMENTO NA DEGRADAÇÃO



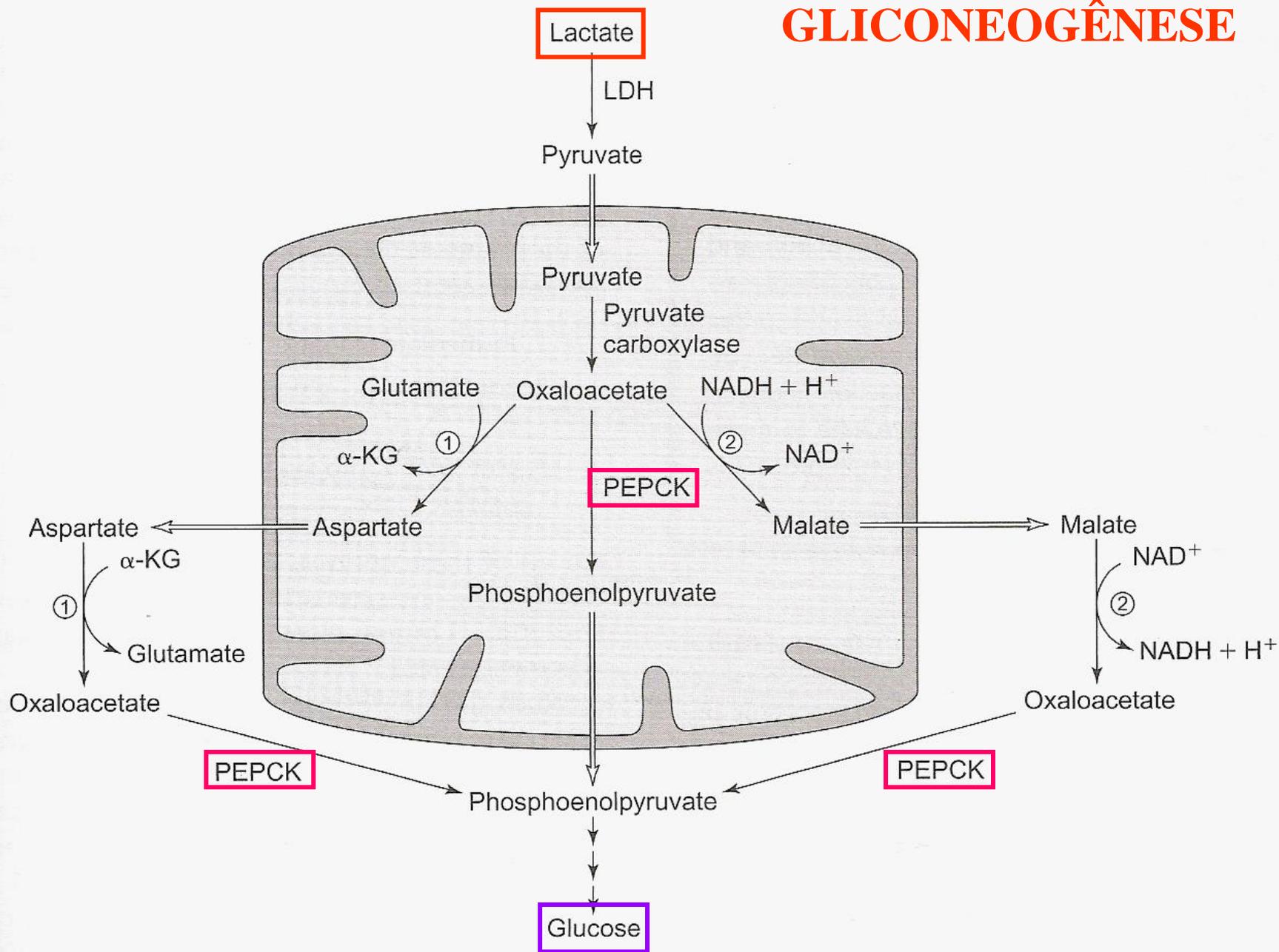
PROTEICA

O sinal endócrino é considerado o mais potente regulador da degradação de proteínas

GLICONEOGENÊSE - RESUMO

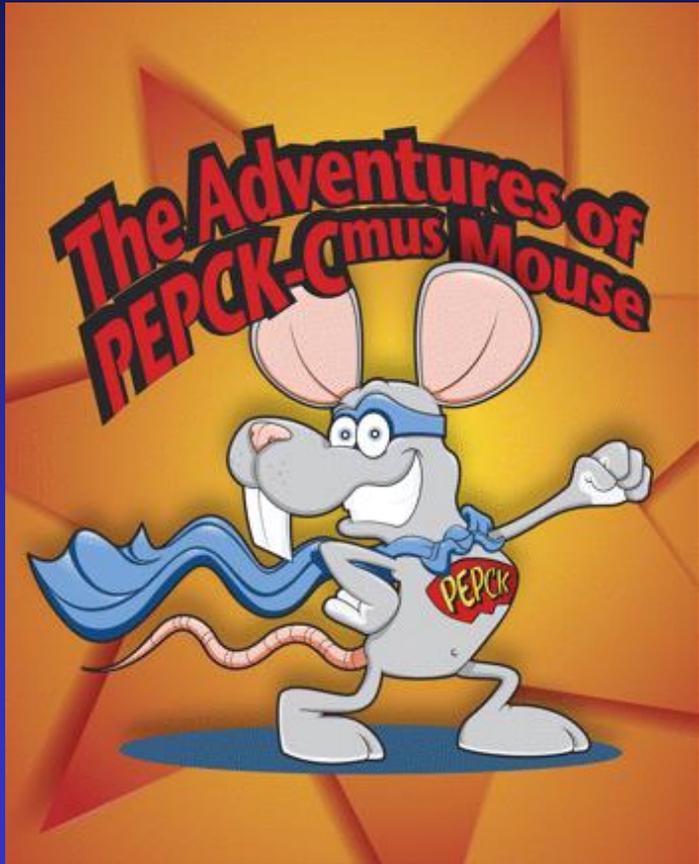


GLICONEOGÊNESE



PEPCK-C

Hakimi, P et al. The Journal of Biological Chemistry 2007, 282:32844 - 55

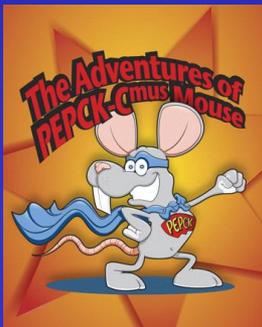
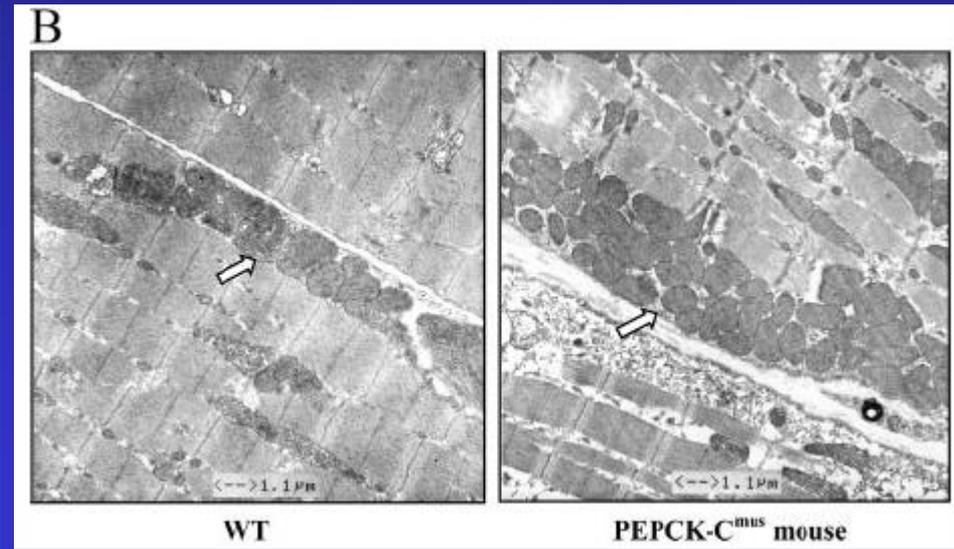
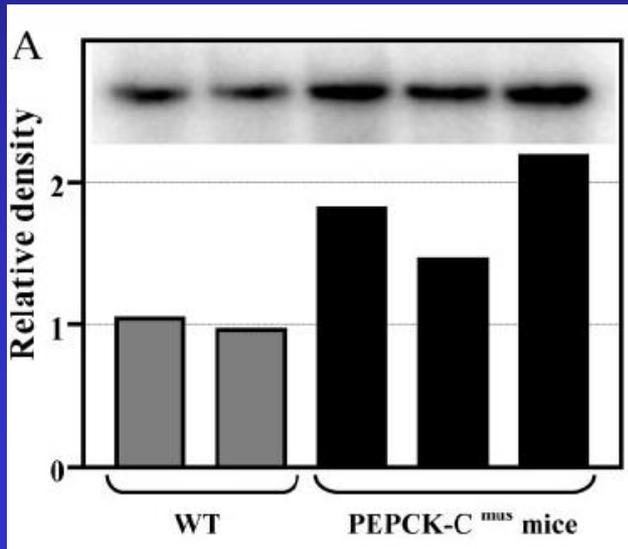
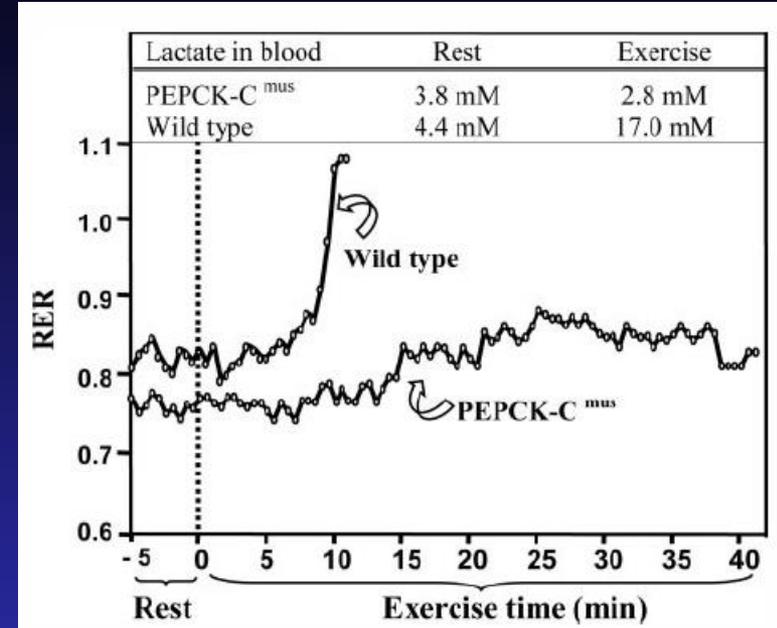
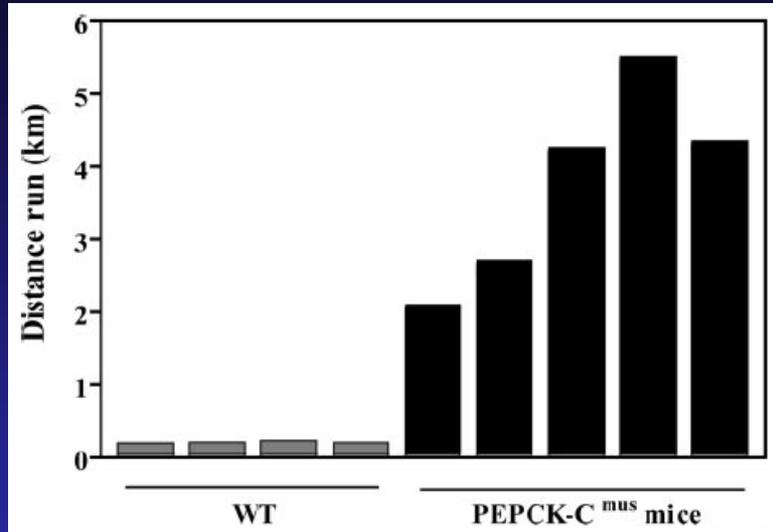


More Powerful Than
a Locomotive?
PEPCK-C^{mus} Supermouse
vs.
Wild Type

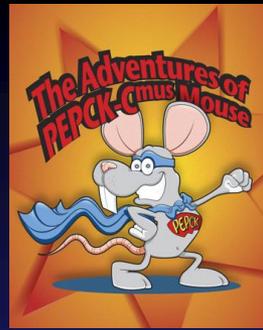


Supermouse_Video_-_Official_(Windows).wmv

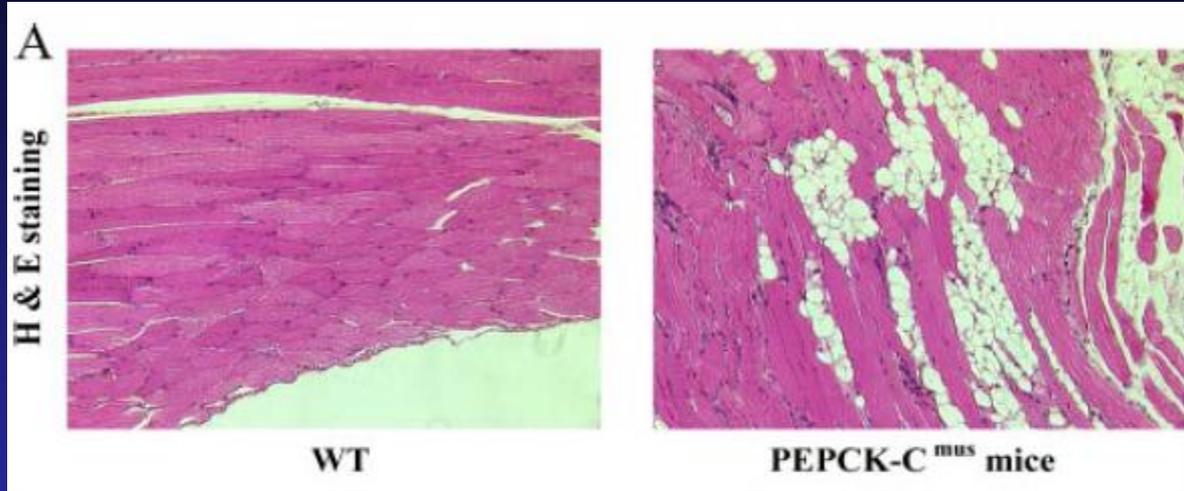
PEPCK-C



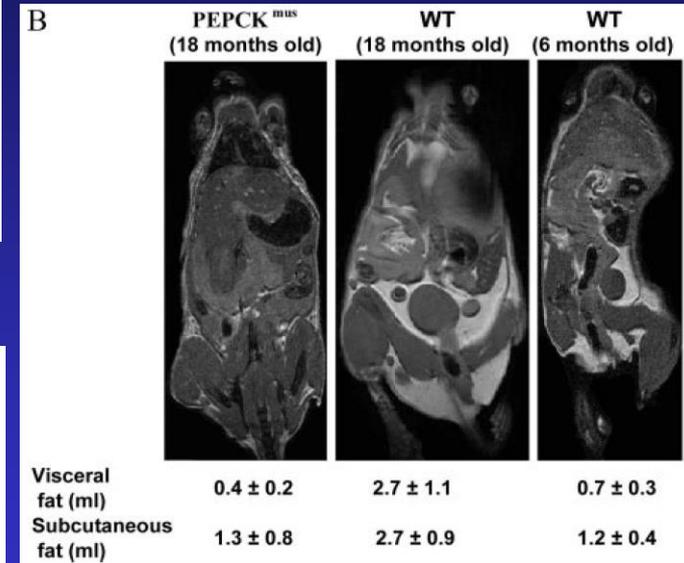
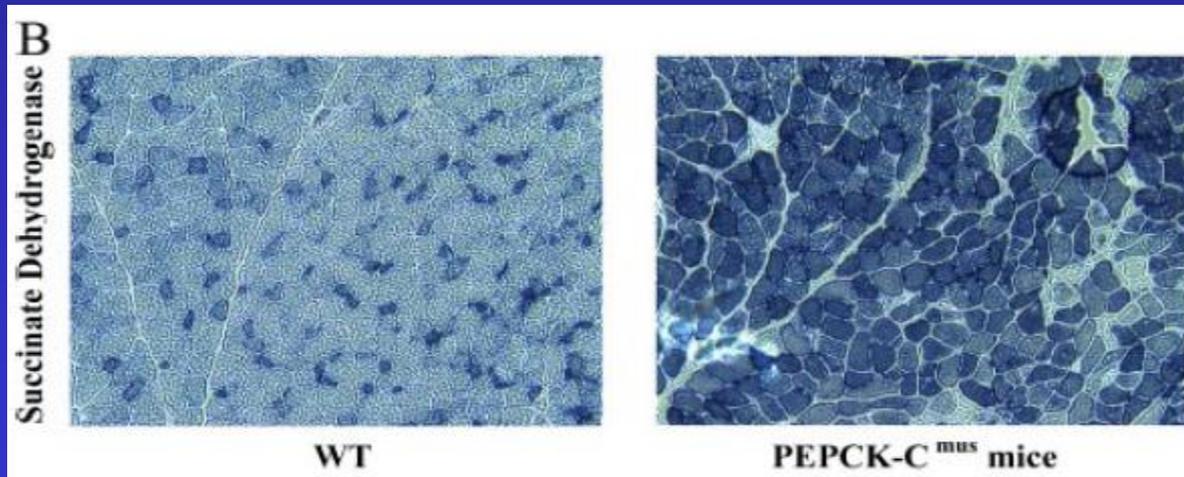
PEPCK-C



Gordura intramuscular



Atividade Oxidativa

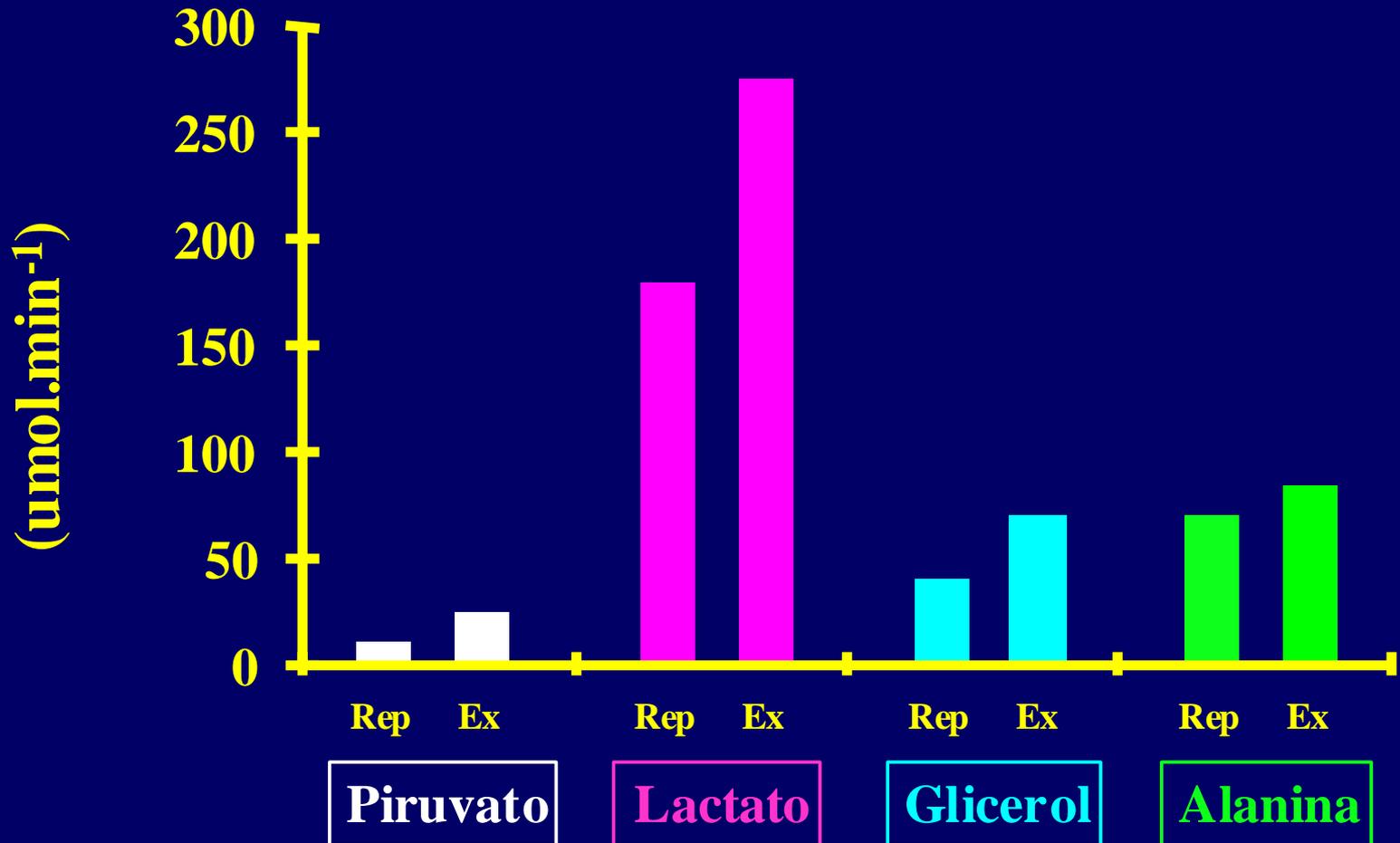


More Powerful Than
a Locomotive?
PEPCK-C^{mus} Supermouse
vs.
Wild Type



Supermouse_Video_-_Official_(Windows).wmv

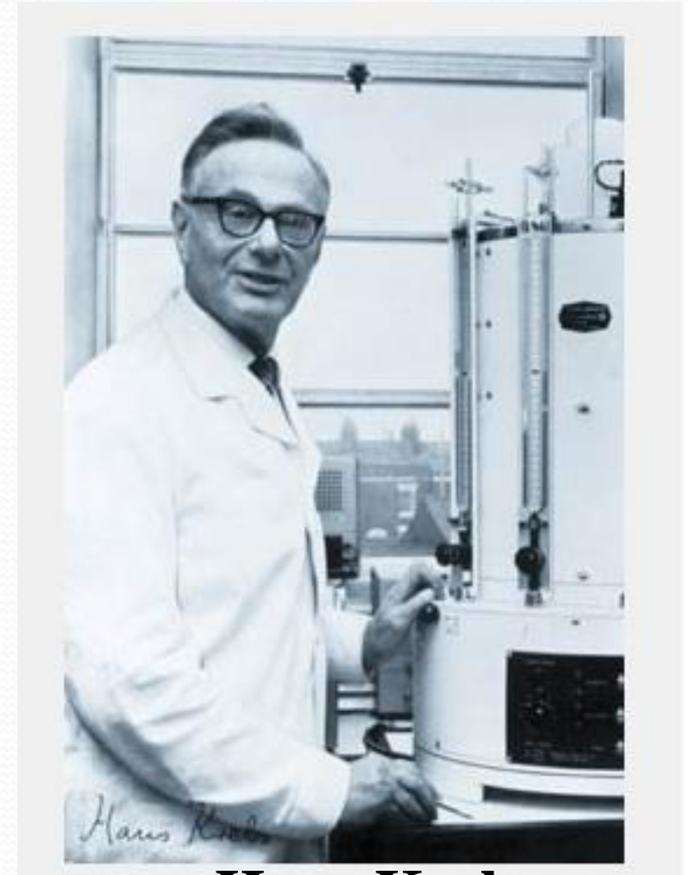
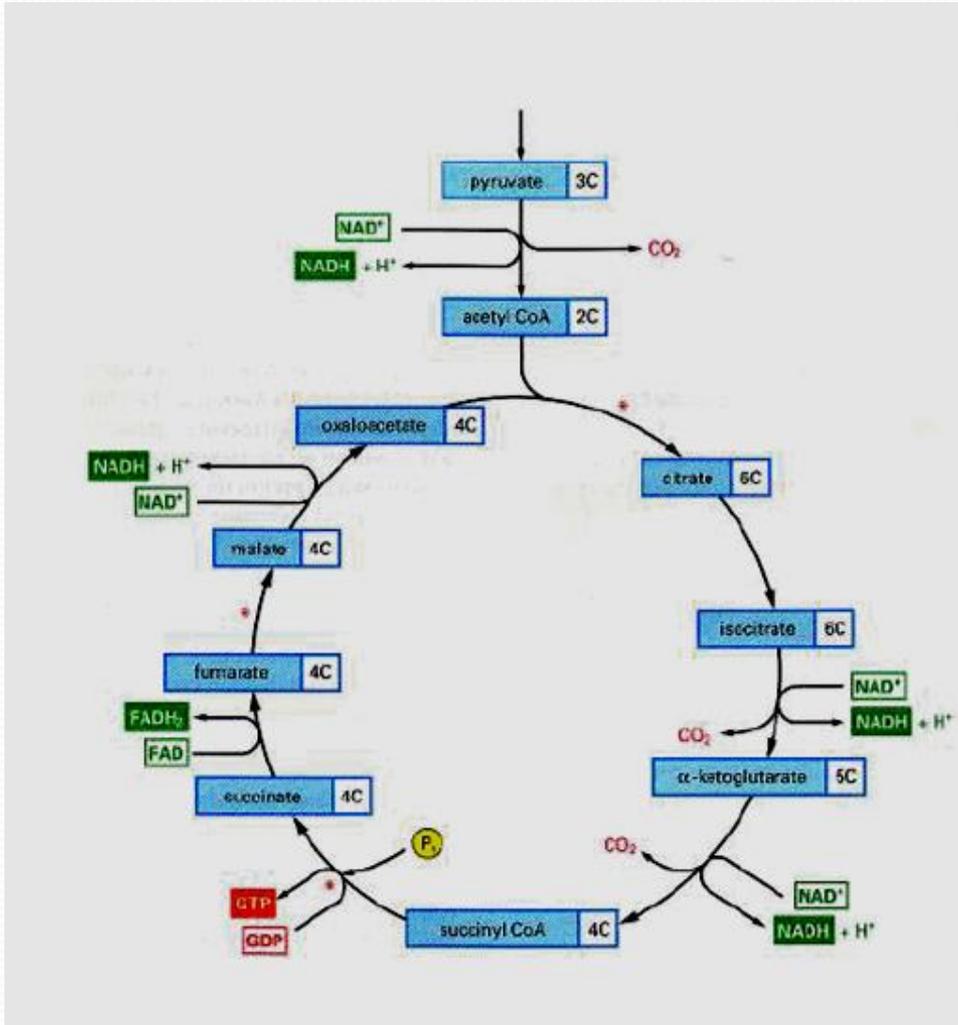
Precursores Gliconeogênicos no Exercício



Quais os destinos metabólicos do Piruvato?

- Formação de LACTATO (Metab Anaeróbico)**
- Ciclo de Krebs (Metab Aeróbico)**

Ciclo de Krebs



Hans Krebs
1937

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953

Hans Krebs, Fritz Lipmann



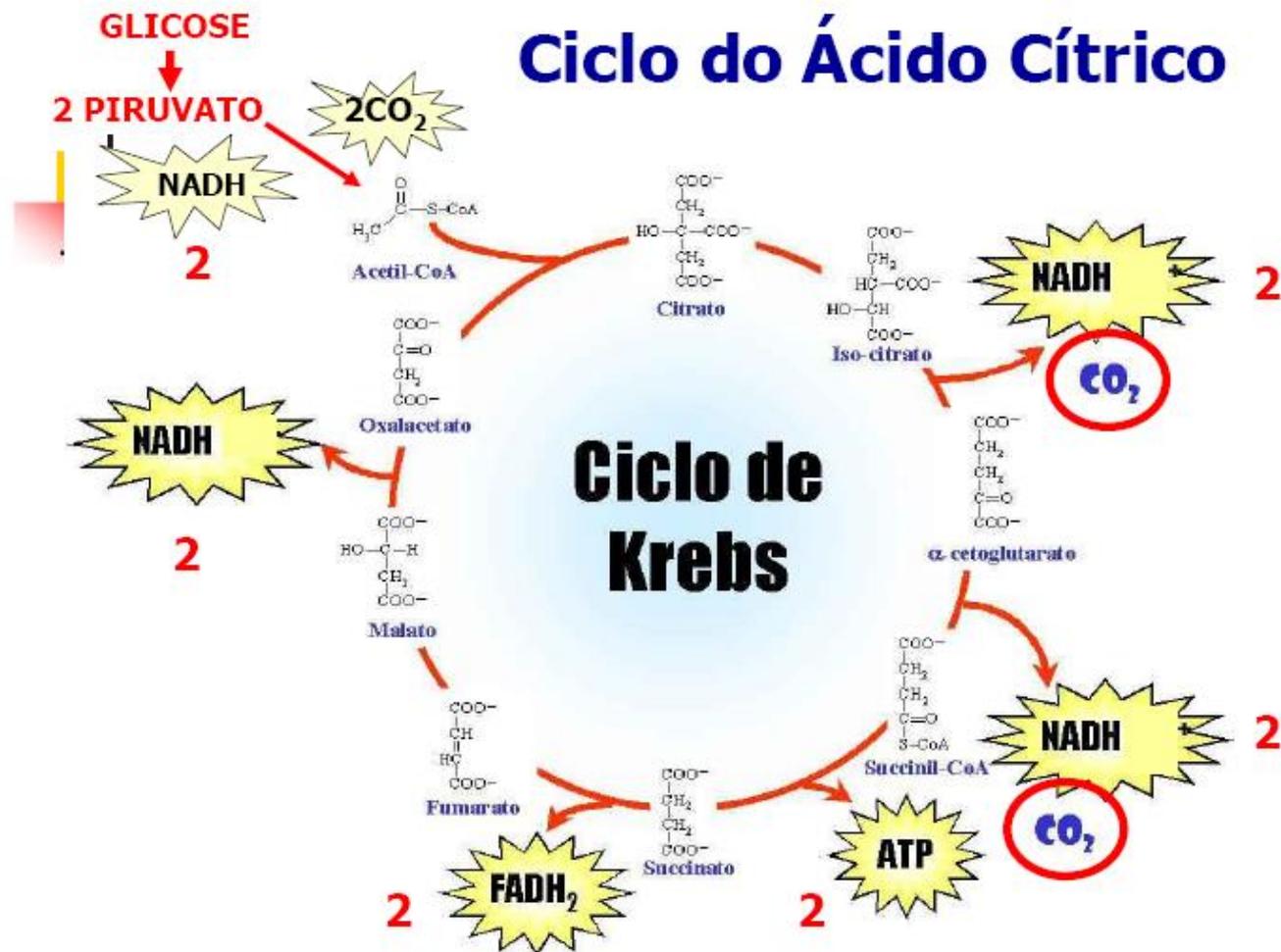
Hans Adolf Krebs



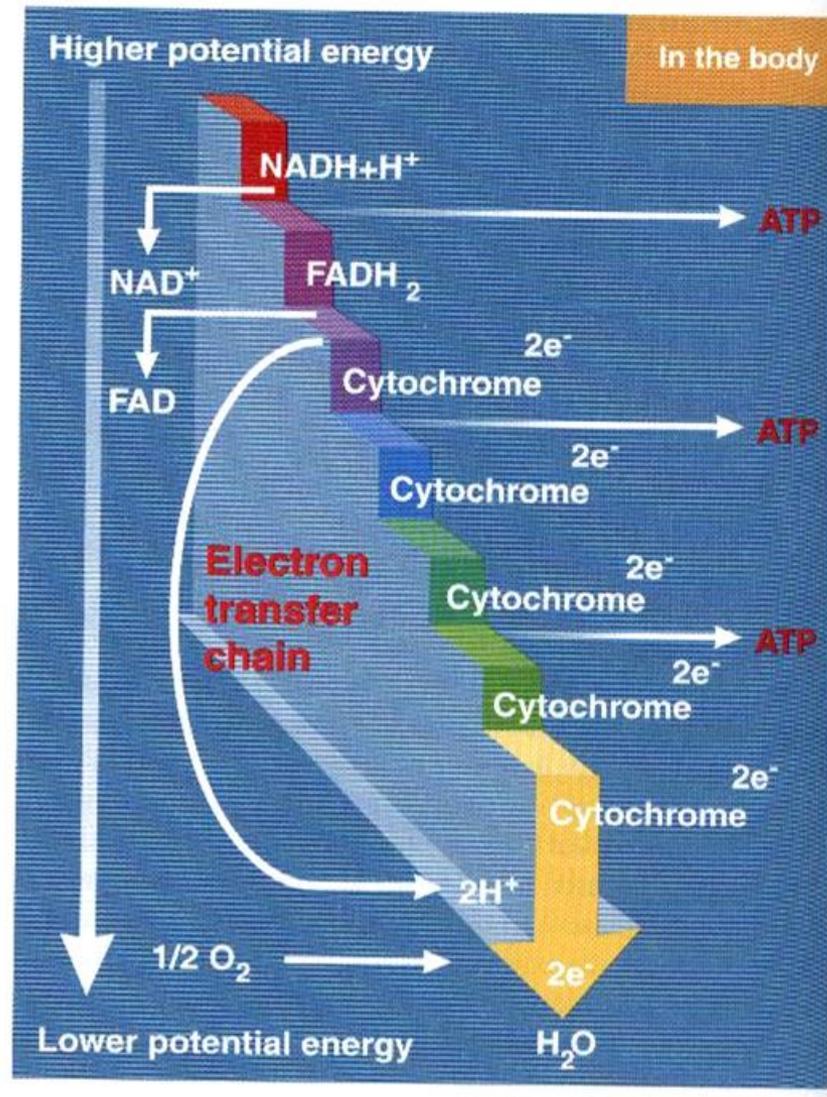
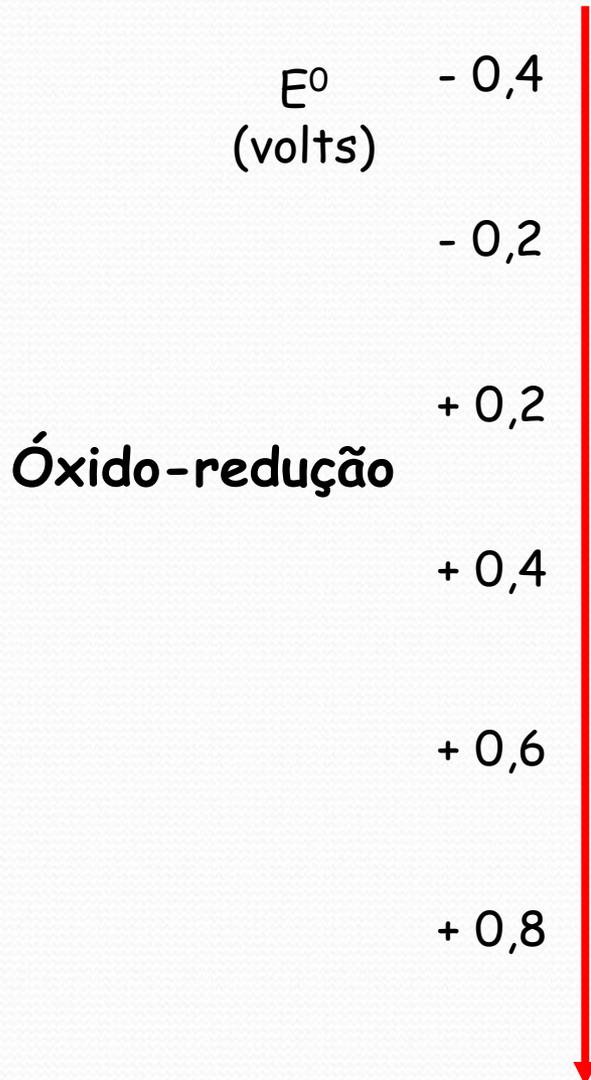
Fritz Albert Lipmann

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953 was divided equally between Hans Adolf Krebs *"for his discovery of the citric acid cycle"* and Fritz Albert Lipmann *"for his discovery of co-enzyme A and its importance for intermediary metabolism"*.

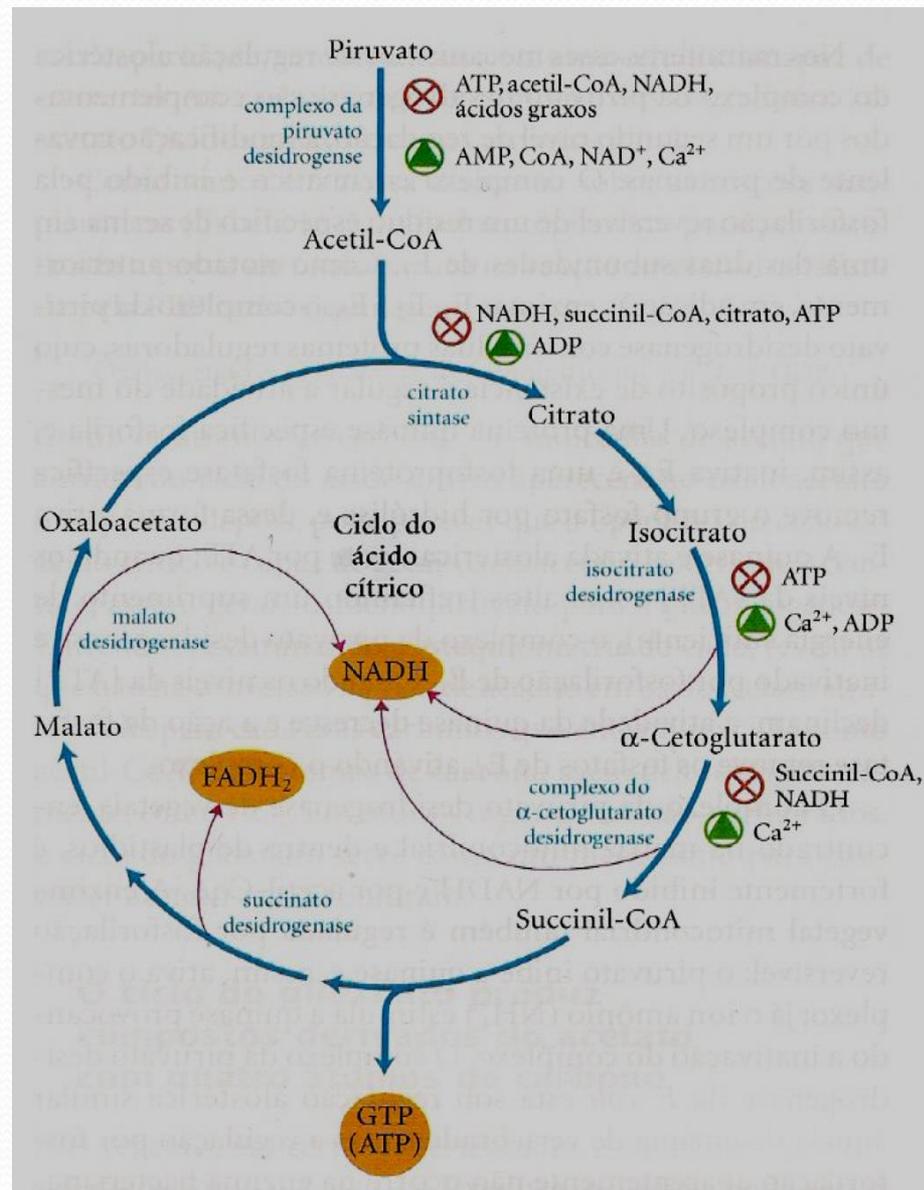
Ciclo do Ácido Cítrico



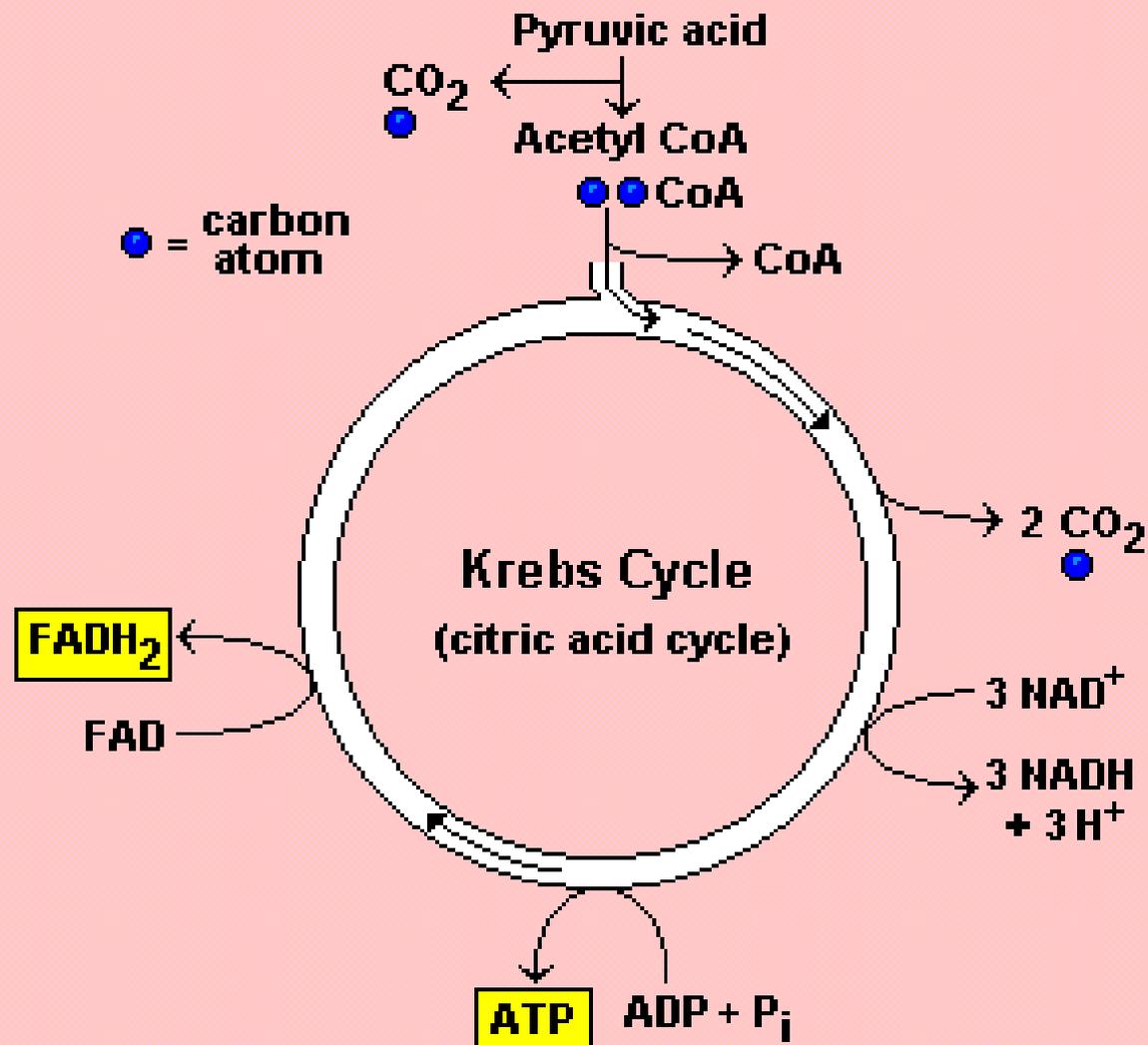
Cadeia de Transporte de Elétrons



Regulação do Ciclo de Krebs



A Summary Diagram of The Krebs Cycle



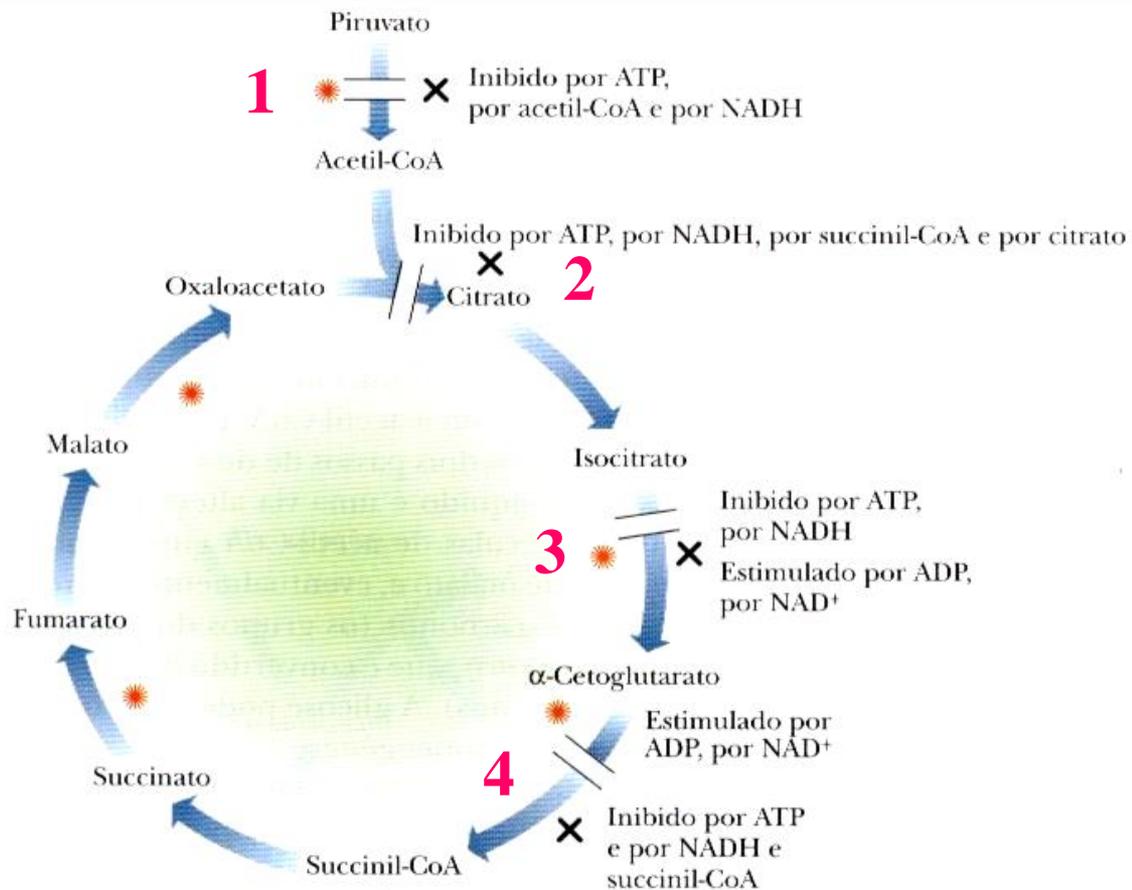
Regulação do Ciclo de Krebs

1- Piruvato descarboxilase

2- Citrato sintase

3- Isocitrato desidrogenase

4- Alfa-cetogluturato desidrogenase

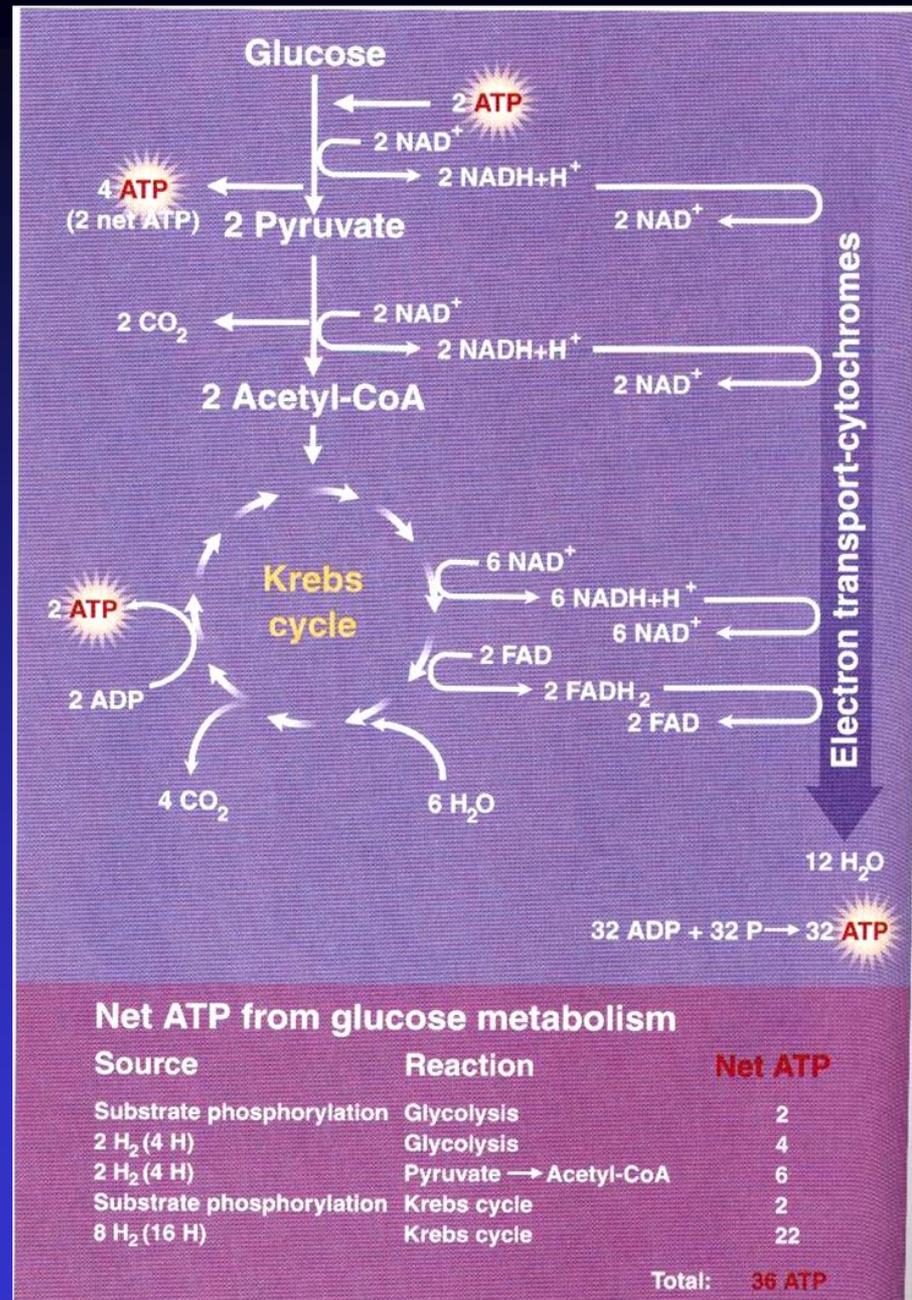


X Pontos de controle

— Inibição da reação

★ Passos que requerem aceptores de elétrons como o NAD⁺ ou o FAD

Síntese líquida de ATP a partir de uma molécula de Glicose



AS PRINCIPAIS MODIFICAÇÕES DA ENZIMAS MITOCONDRIAIS SÃO OBSERVADAS COM TF AERÓBIO (moderada intensidade e longa duração).

O **1º trabalho** e mais notável nesta área foi publicado pelo Dr Holloszy em 1967. Onde foi mostrado um protocolo de TF aeróbio, capaz de promover adaptações metabólicas ao no músculo esquelético.

Ratos machos treinados em esteira, inclinação 8%

Treinamento: 5 dias/ sem

Adaptação: 10 min/ 2x/dia (intervalado) de 4 horas/ 22 m/min

Treinamento: 12 sem; 120 min; 31m/min;

com 12 seg de corrida alta veloc a 42m/min

intervaladas por 10 min através de todo o período do treinamento.



Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle: Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 242 (9): 2278-2282, 1967.

Capacidade Respiratória das enzimas aeróbias ao TF (músculos gastroquinêmio e sóleo)

Enzimas	% aumento com TF
<u>Cit oxidase</u>	
Gastro	81
Sóleo	62
<u>Sucinato oxidase</u>	
Gastro	68
Sóleo	60
<u>NADH hidrogenase (Gastro)</u>	111
<u>NADH Cit C redutase (Gastro)</u>	140
<u>Sucinato desidrogenase (Gastro)</u>	82

Dois anos após: Holloszy e Oscai em 1969, mostraram as adaptações que ocorrem na cadeia de transporte de elétrons.

Gastroquinêmio:

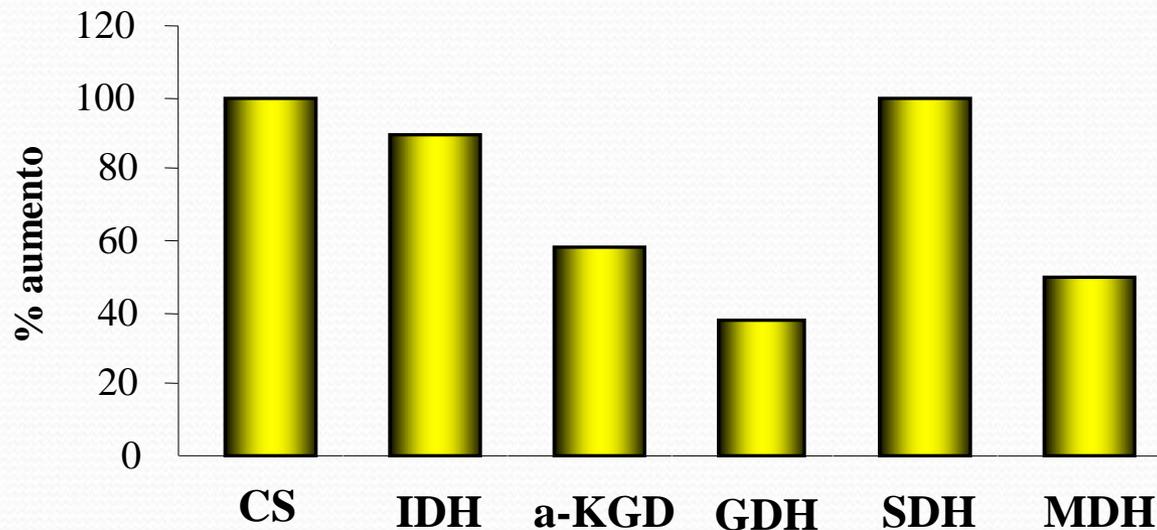
CO (citocromo oxidase): ↑ 91%

Citocromo C: ↑ 101%

1º estudo do Lab do Dr Holloszy (1970):

Mostra o conteúdo de Cit C no gastro com TF: ↑ 102%

Isocitrato desidrogenase (IDH)- enzima limitante do Ciclo de Krebs: ↑ 90%



Posteriormente vários outros trabalhos confirmaram estes resultados mostrando aumento na Cit C.

Estes estudos estabeleceram rapidamente uma das maiores adaptações enzimáticas mitocondriais que ocorrem com o TF.

A Cit C passou a ser utilizada como um marcador de TF aeróbio.

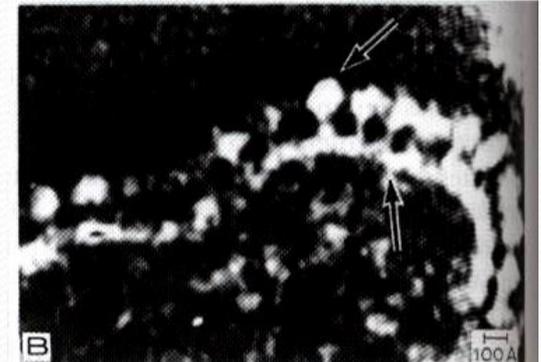
CK e MK: não aumentaram

F1-ATPase – sensível a oligomicina

- sóleo: ↑ 76%

- gastro: ↑ 113%

Confirmando esse protocolo de treinamento como aeróbio



Os resultados iniciais da literatura não se preocupavam com a composição muscular e tipos de fibras de cada músculo.

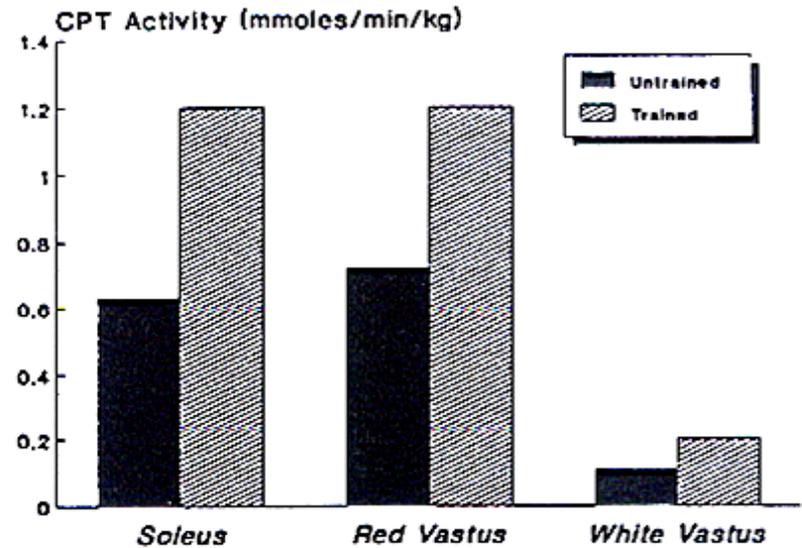
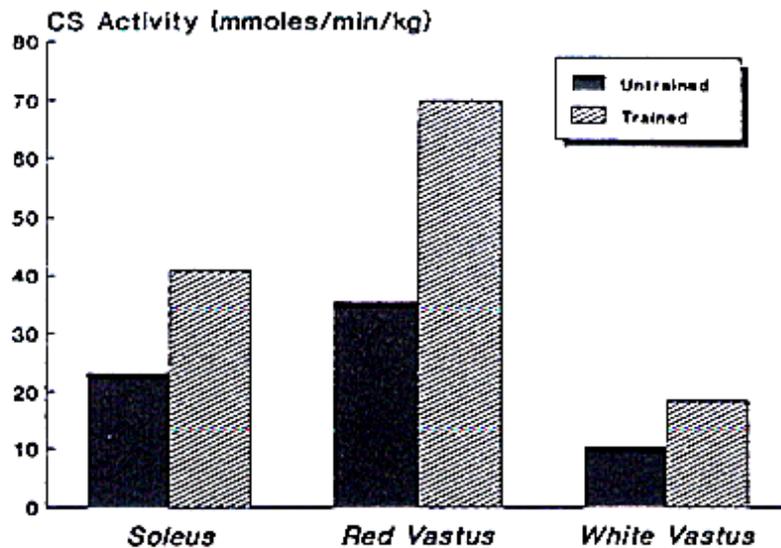
Somente em 1971, que Baldwin começou a se preocupar com tipo de fibra muscular.

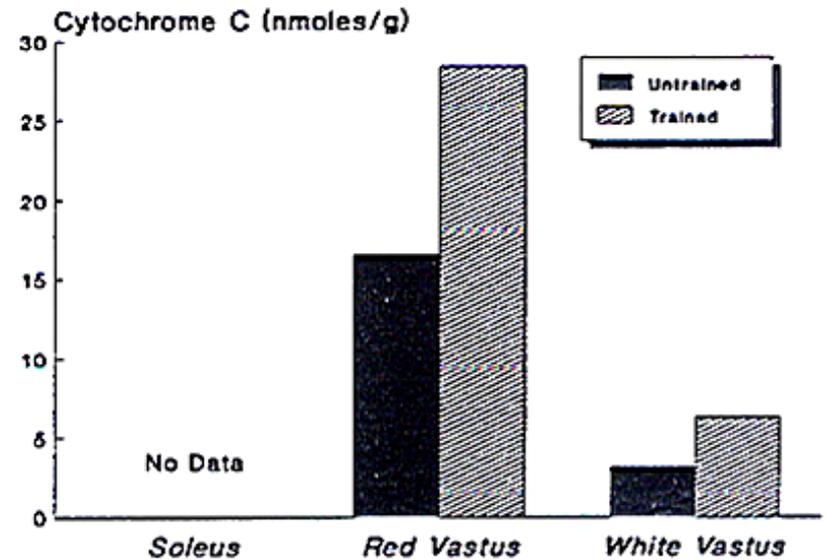
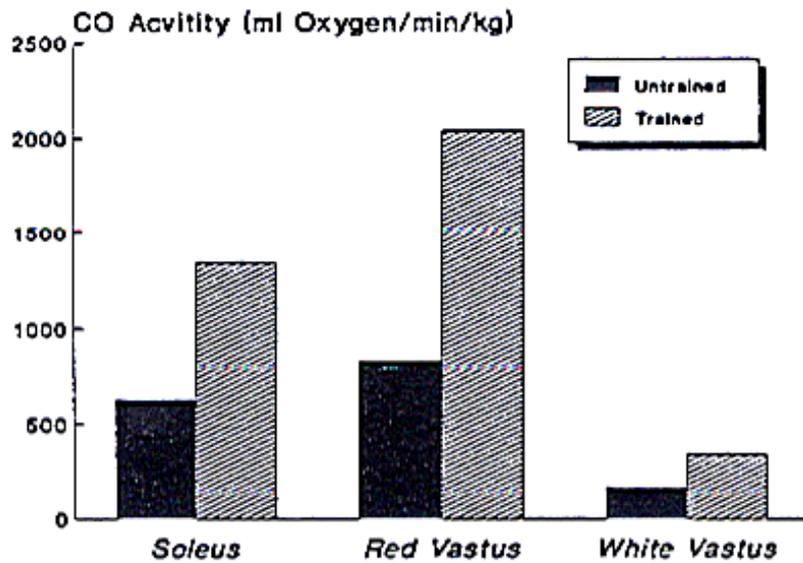
Músculo	I (Ic)	IIa	IIx (IIb)
Sóleo	96	4	-
VL (verm) profundo	30	70	-
VL (br) superficial	-	-	100

Concluíram que existia uma grande diferença nas respostas entre fibras brancas e vermelhas

Após a diferenciação do tipo de fibras foi determinada a atividade da Cit C, CS, CO (cit oxidase), CPT

Sóleo, RV (vasto lateral-verm) e WV (vasto lateral-branca)

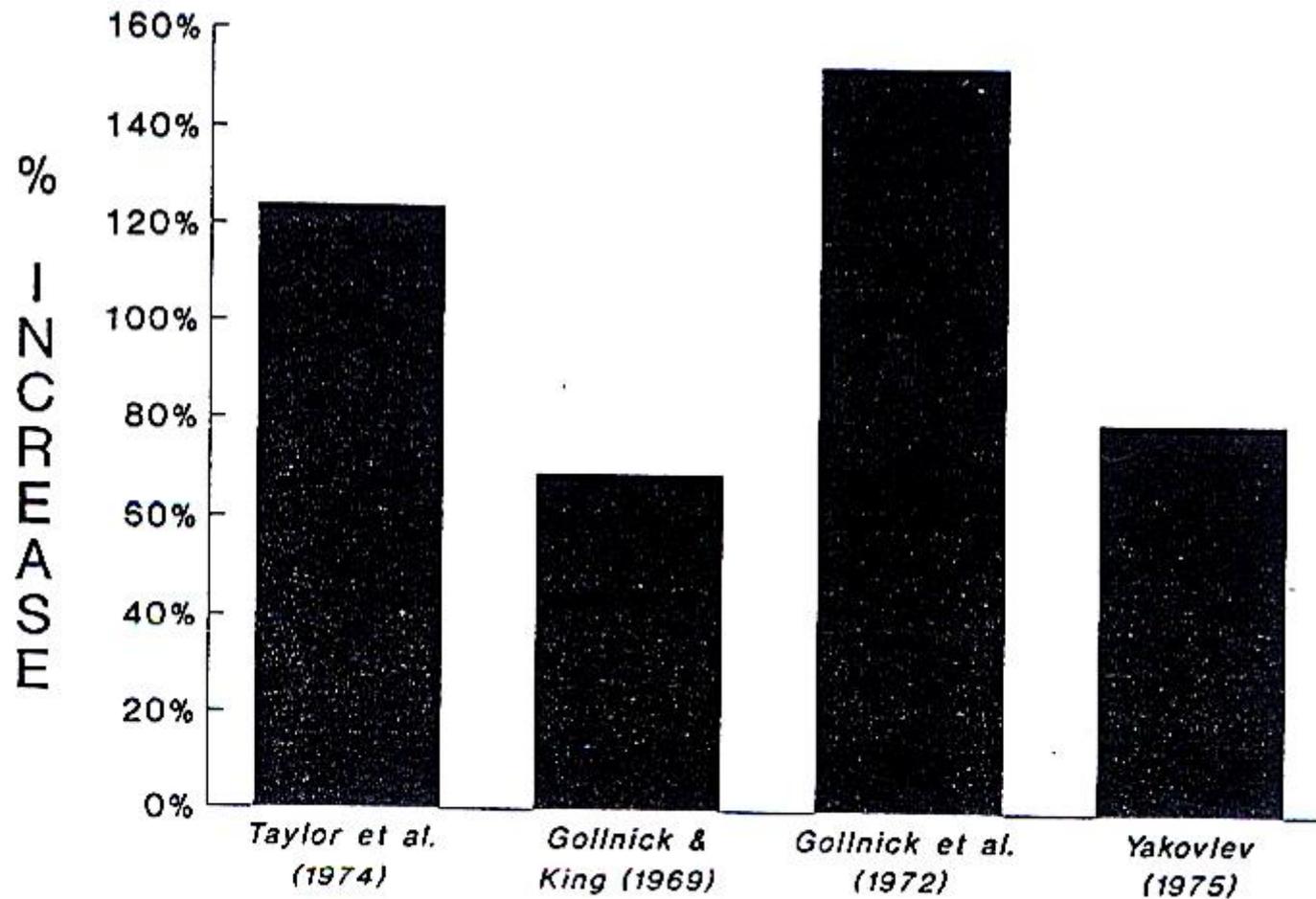




A capacidade dos três tipos de fibras, para metabolismo aeróbio, aumenta proporcionalmente na mesma extensão.

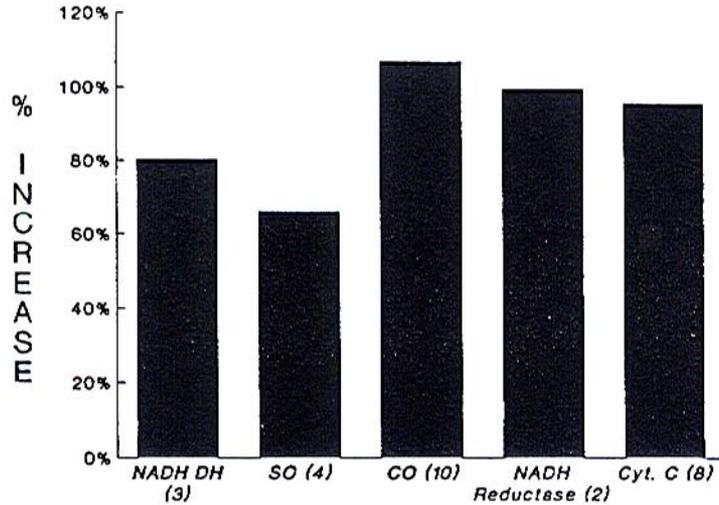
SDH e MDS aumentam em proporções equimolares nos 3 tipos de fibras de músculo esquelético

Aumenta os estoques de glicogênio pelo TF aeróbico

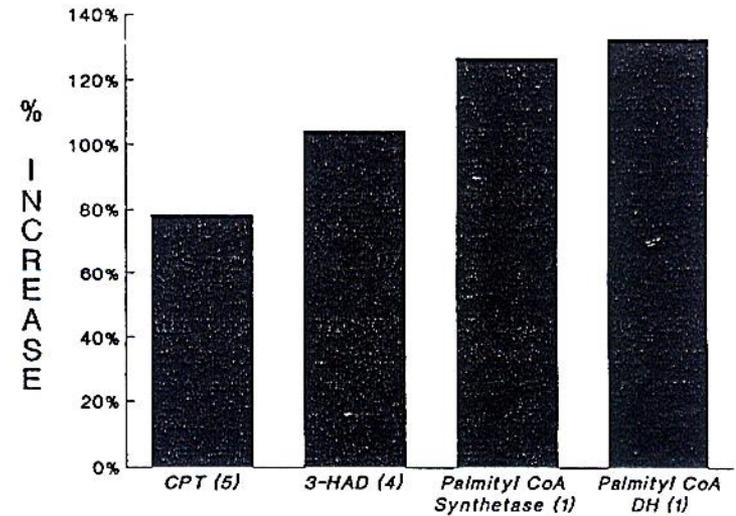


Sumarizando

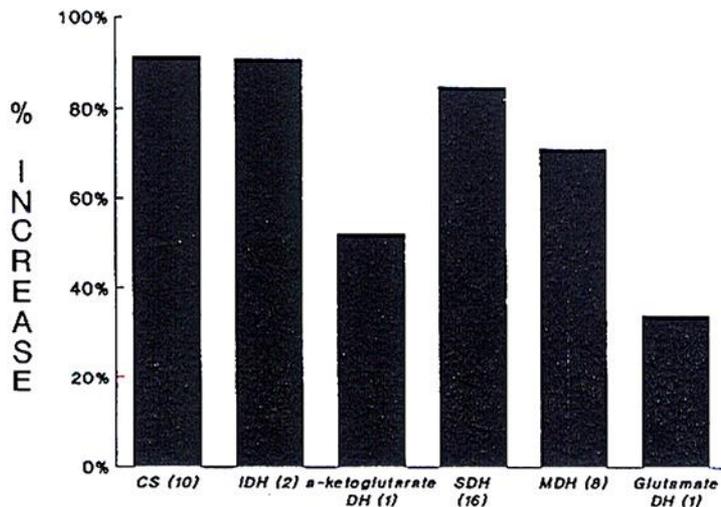
Cadeia de transporte de elétrons



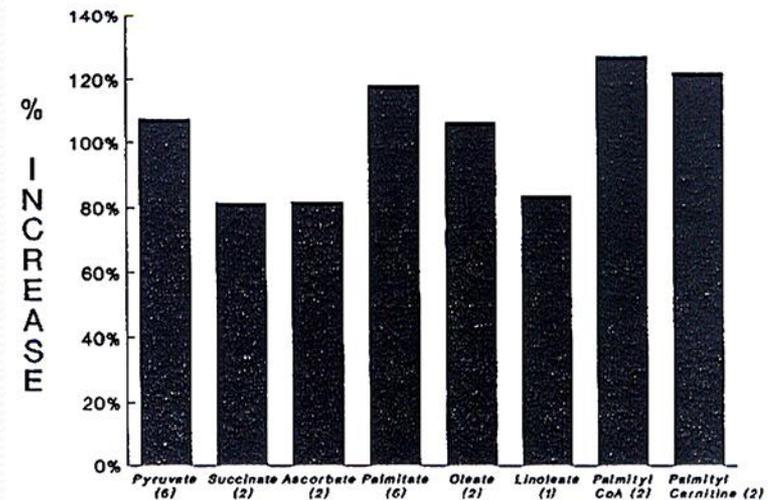
Oxidação de Lipídeos



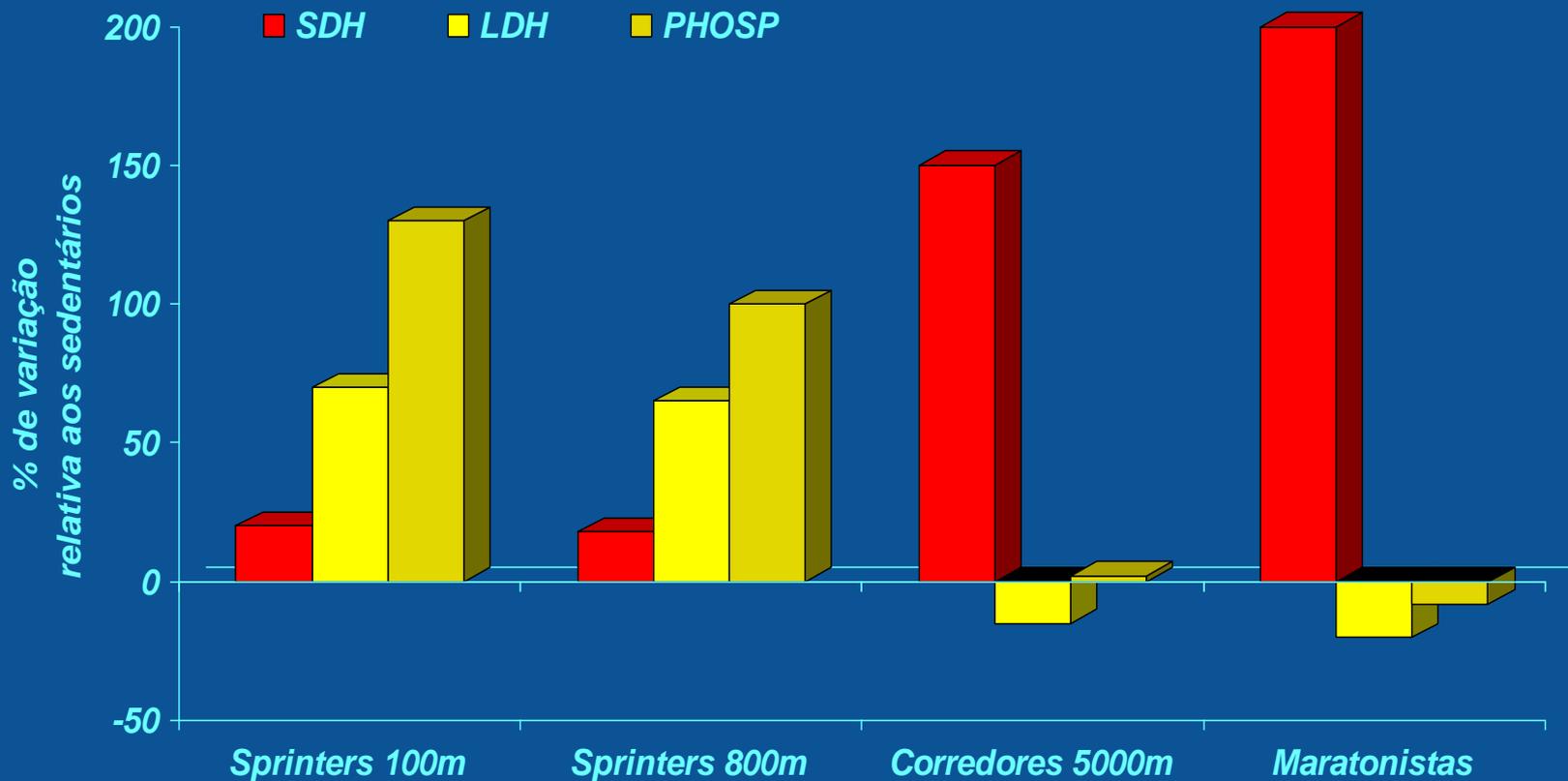
Ciclo de Krebs



Capacidade oxidativa de substratos

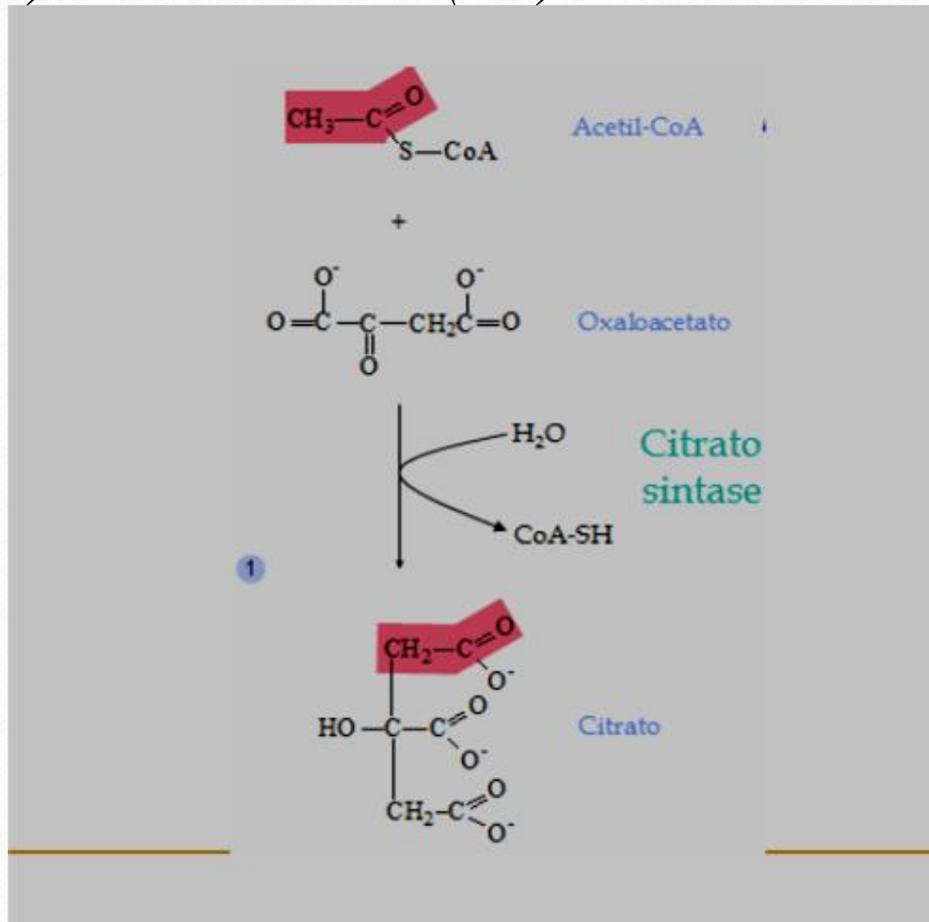


Variações na atividade enzimática de acordo com o tipo de modalidade praticada (Vastus lateralis)



Taylor et al., 1985

Citrato Sintase





Citrato Sintase

Marcador Metabólico de Treinamento Físico

METODOLOGIA

➤ Sistema de natação para ratos



➤ Sobrecarga adaptada a cauda

Treinamento dos Animais

- **Protocolos de treinamento (P):**

- **P1:** 1^a - 10^a semana → 5x / semana / 60min / dia.

- **P2:** 1^a - 8^a semana → igual ao P1,
9^a semana → 5x / semana / 60min / 2x/dia,
10^a semana → 5x / semana / 60min / 3x/dia.

Sobrecarga: 5% do peso corporal adaptado à cauda do animal.

semanas												
1	2			3	4	5	6	7	8	9	10	Carga (%PC)
0	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
30	40	50	60	40	50	60	60	60	60	60	60	Tempo (min)
										2x/dia	3x/dia	P2





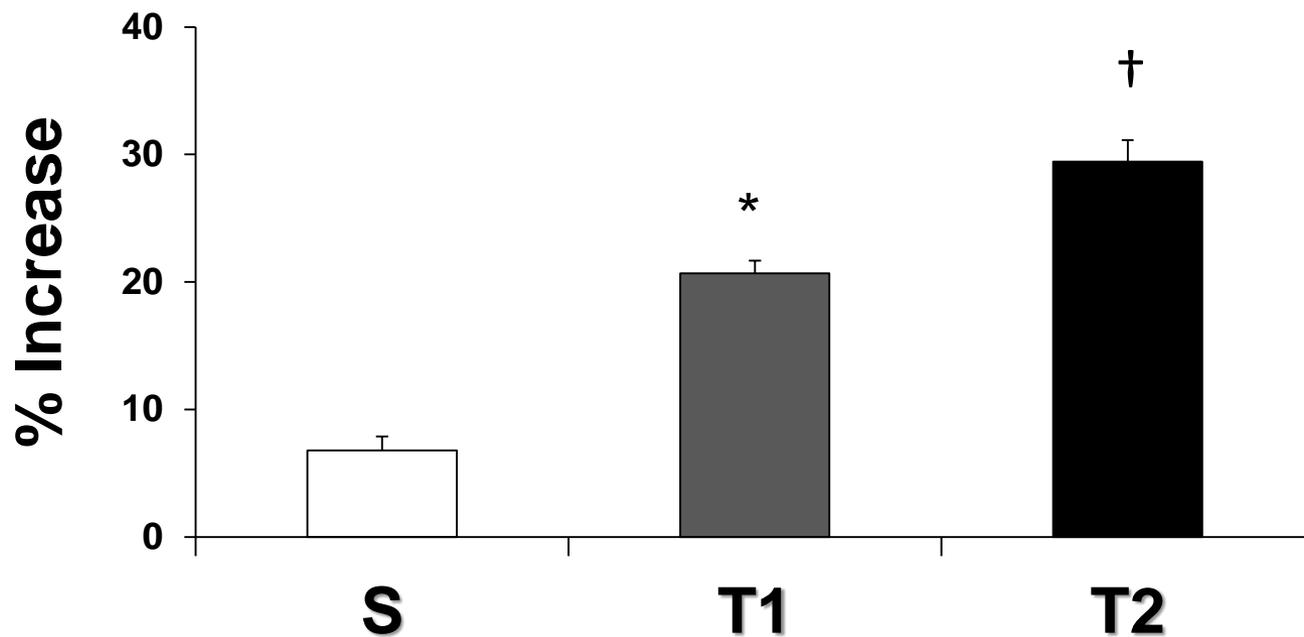




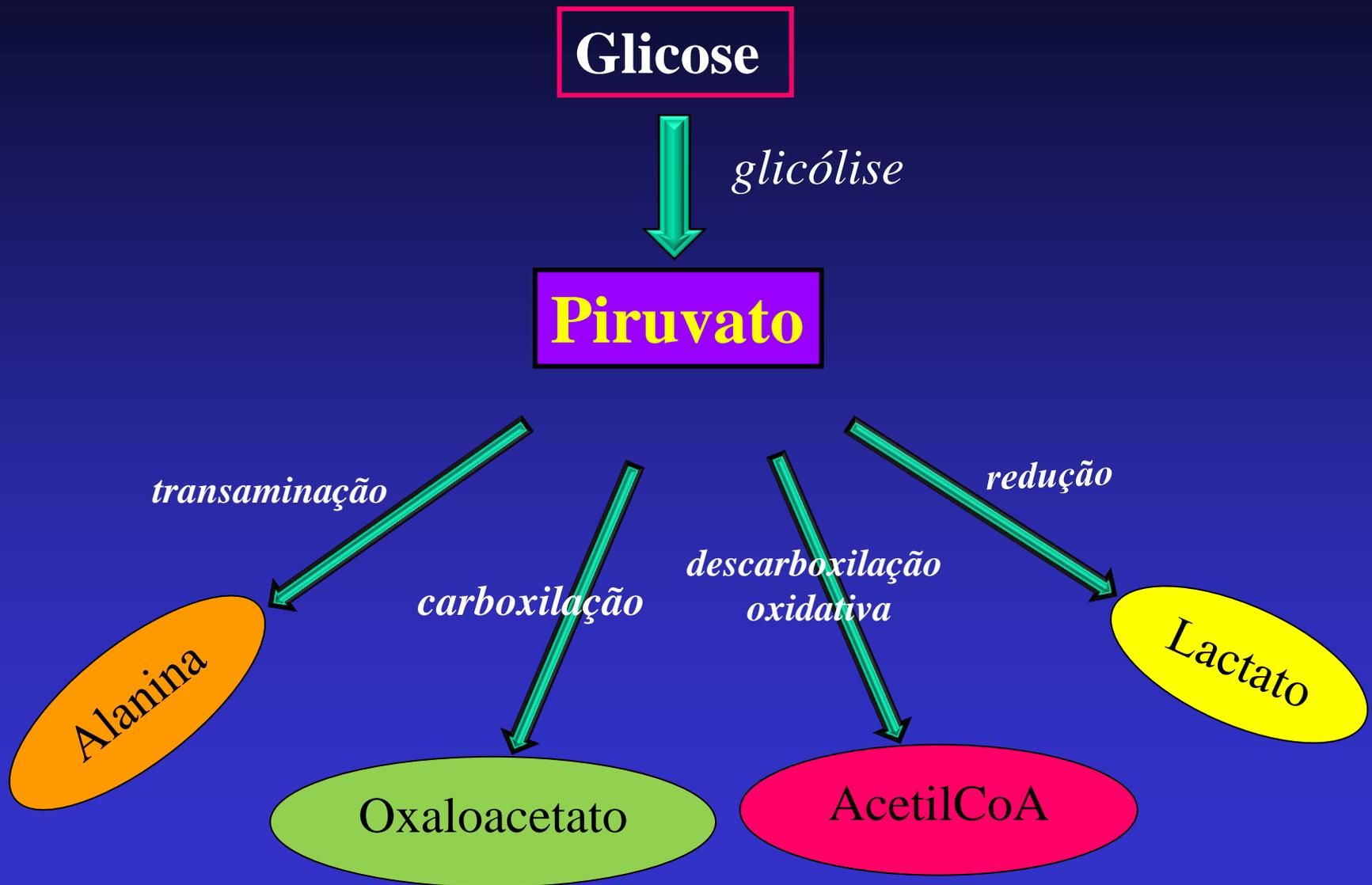




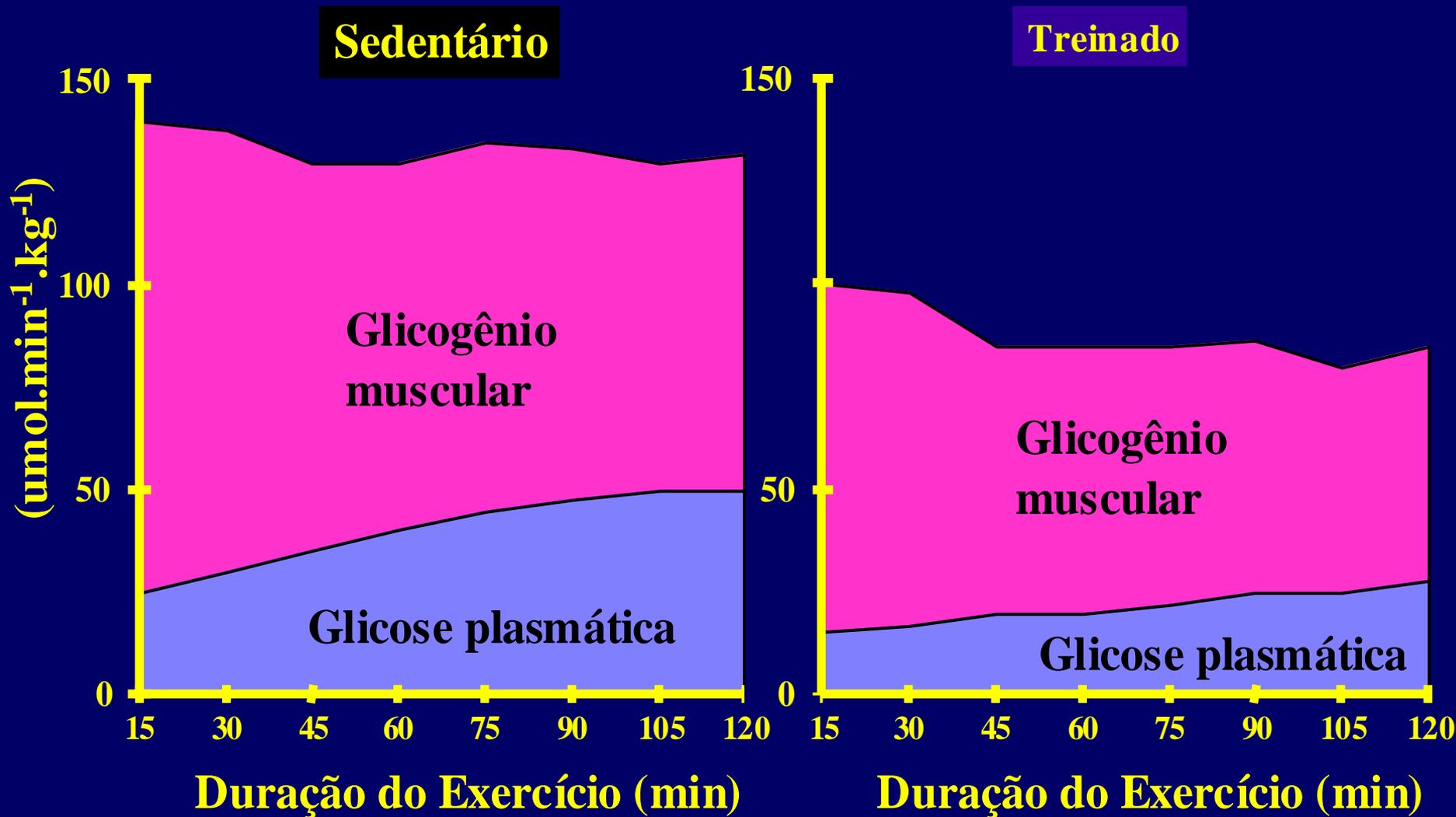
Atividade da Citrato Sintase no sóleo



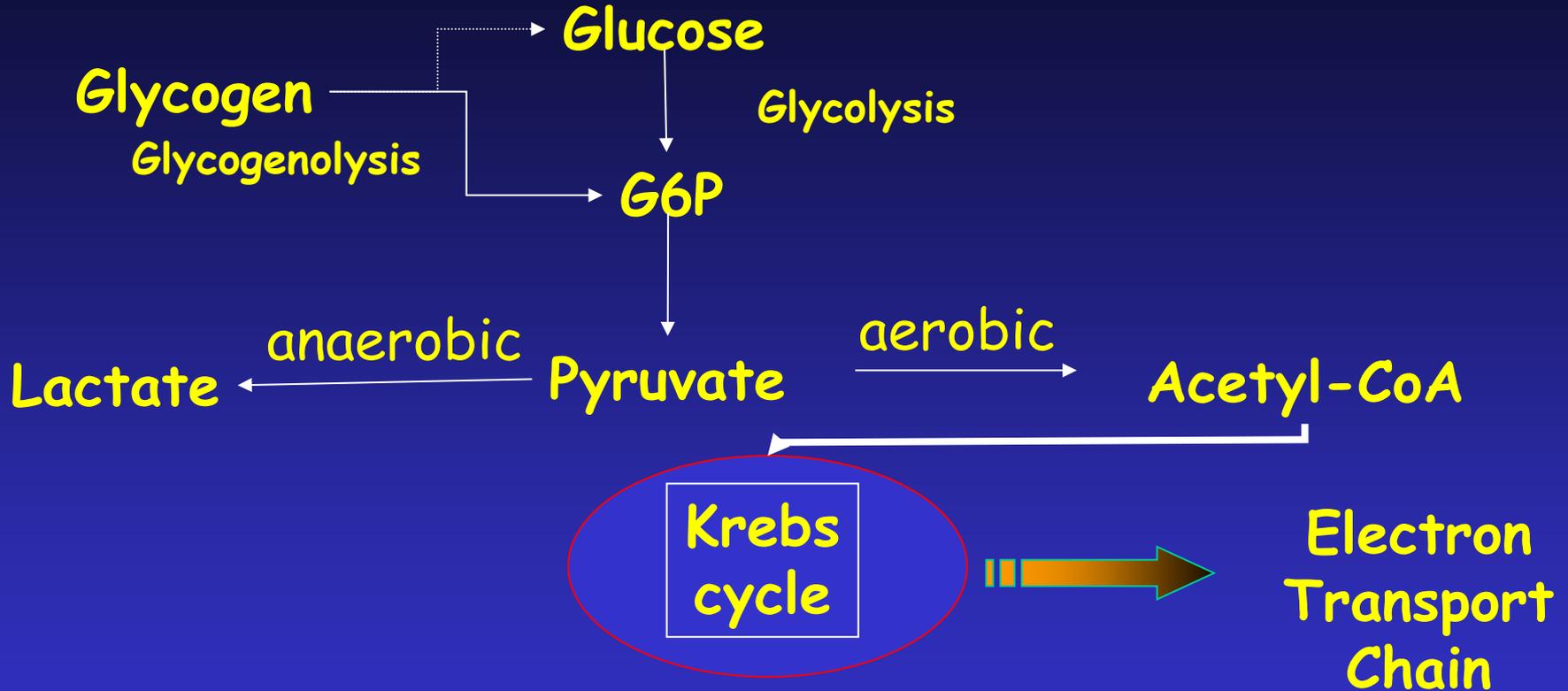
Destinos metabólico do Piruvato



Treinamento Físico e Oxidação de Carboidratos

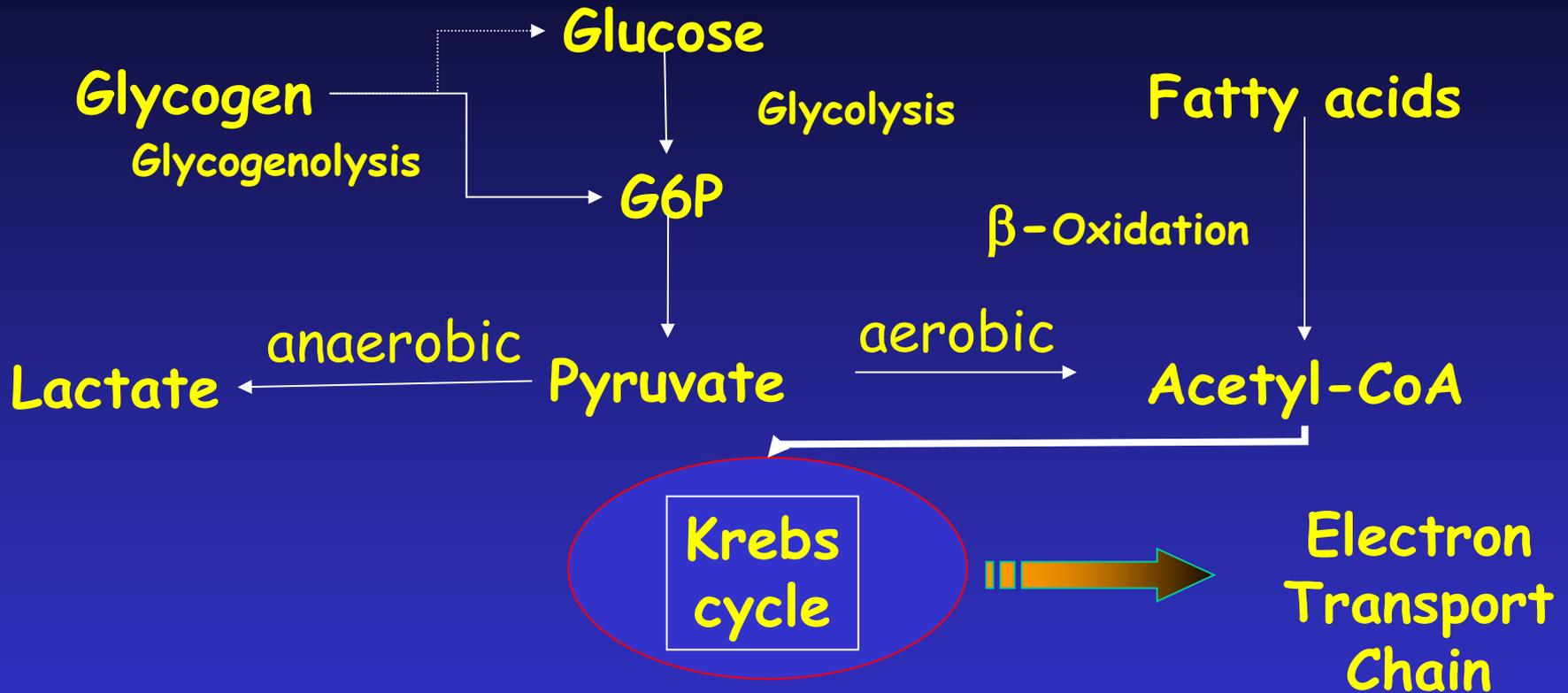


Muscle Metabolism



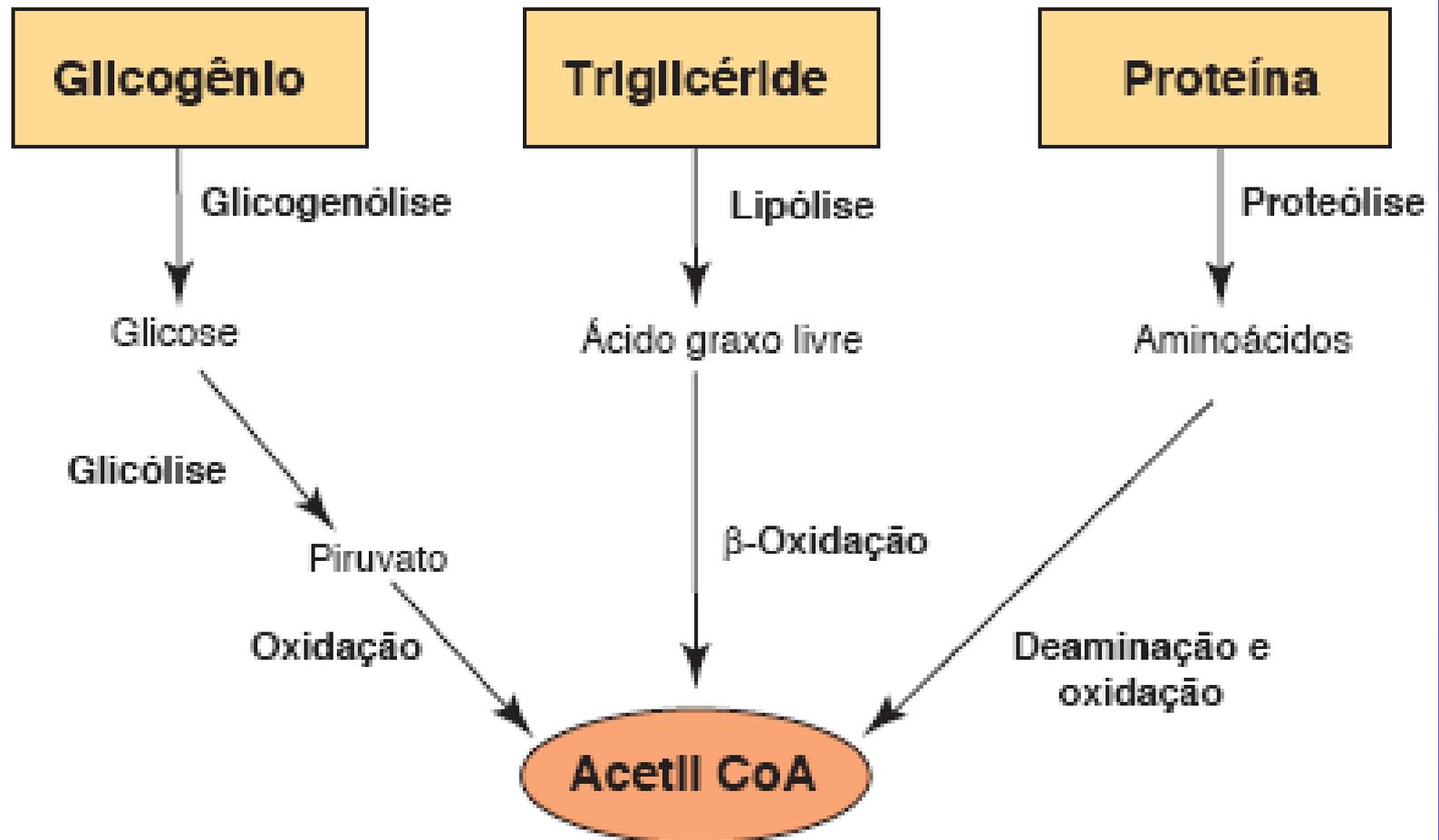
Production of ATP

Muscle Metabolism

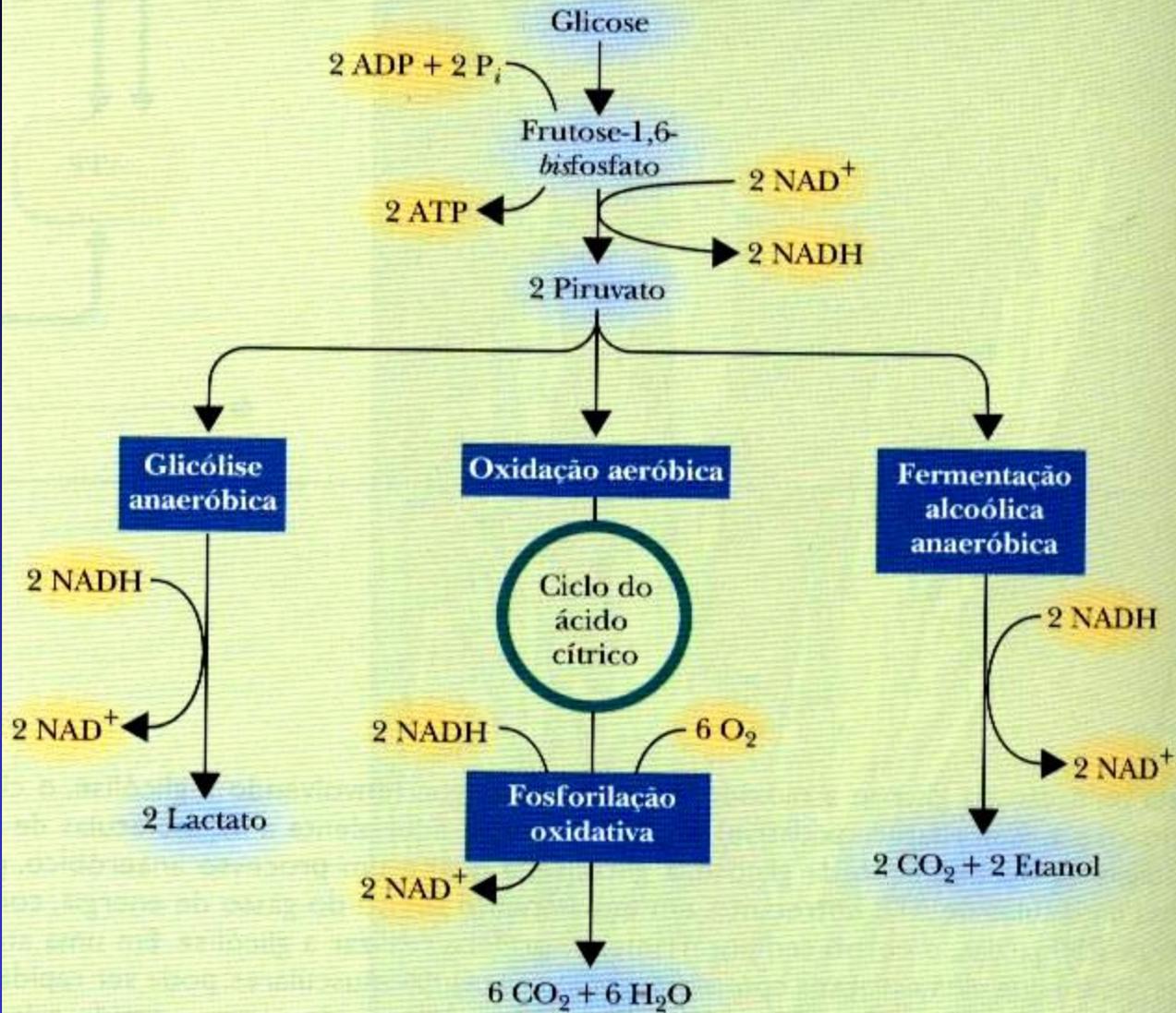


Production of ATP

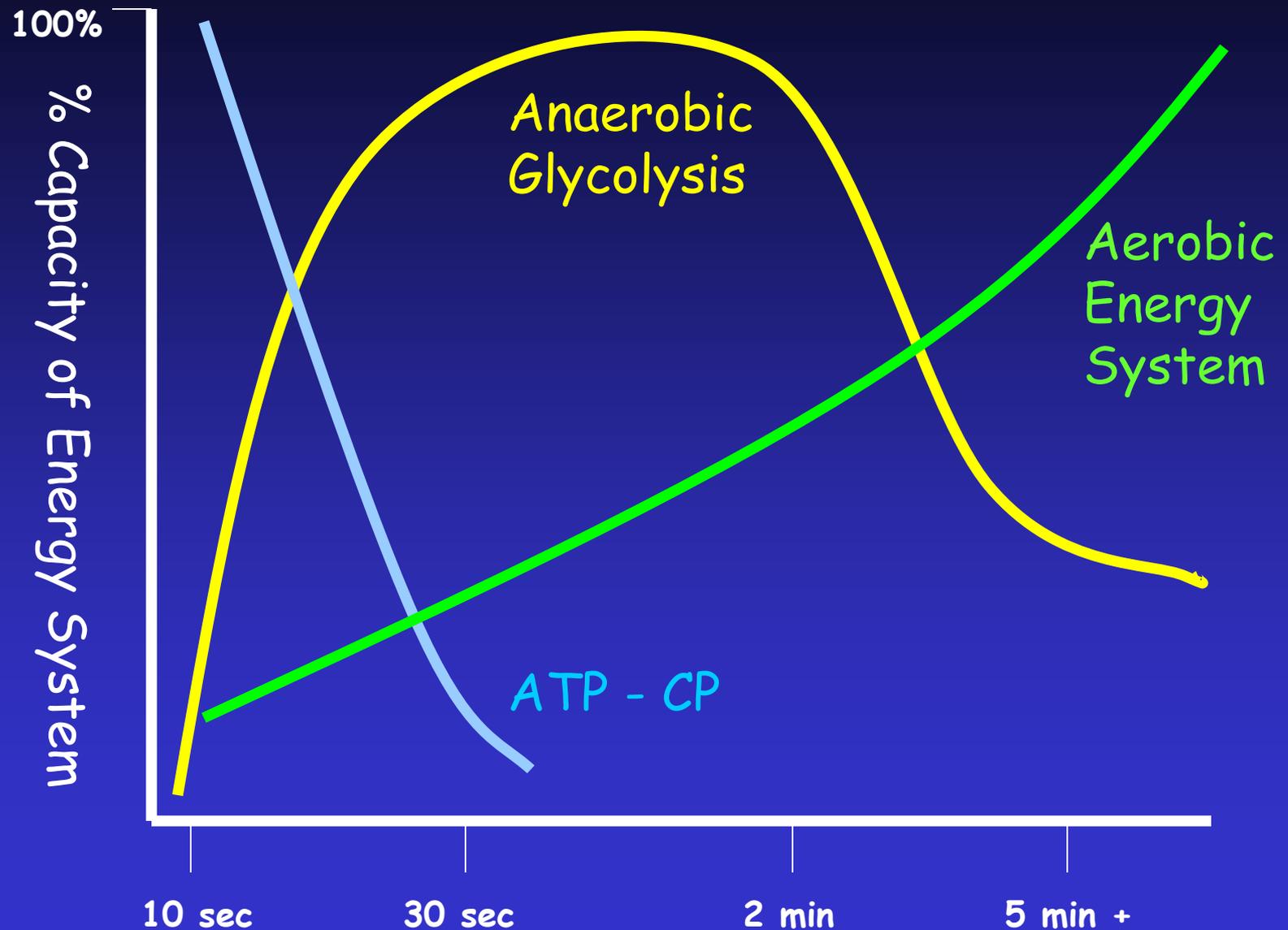
Precursores de AcetilCoA



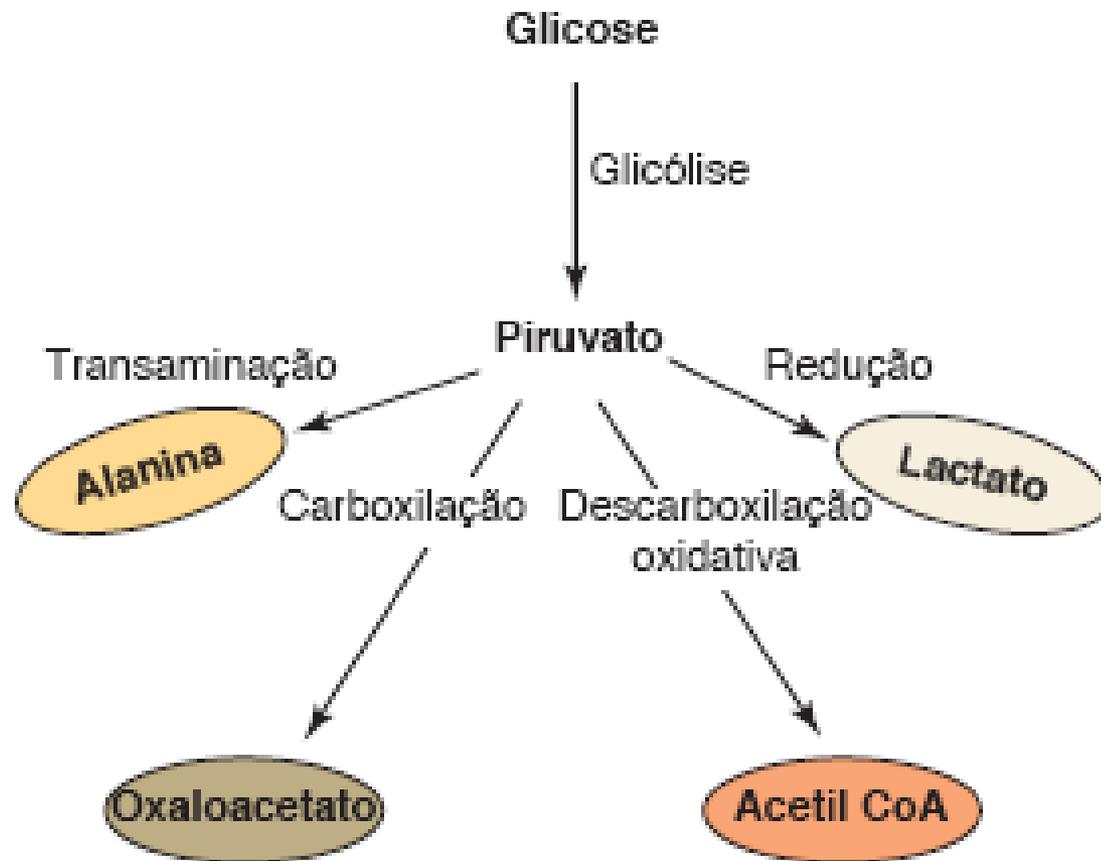
GLICOLISE



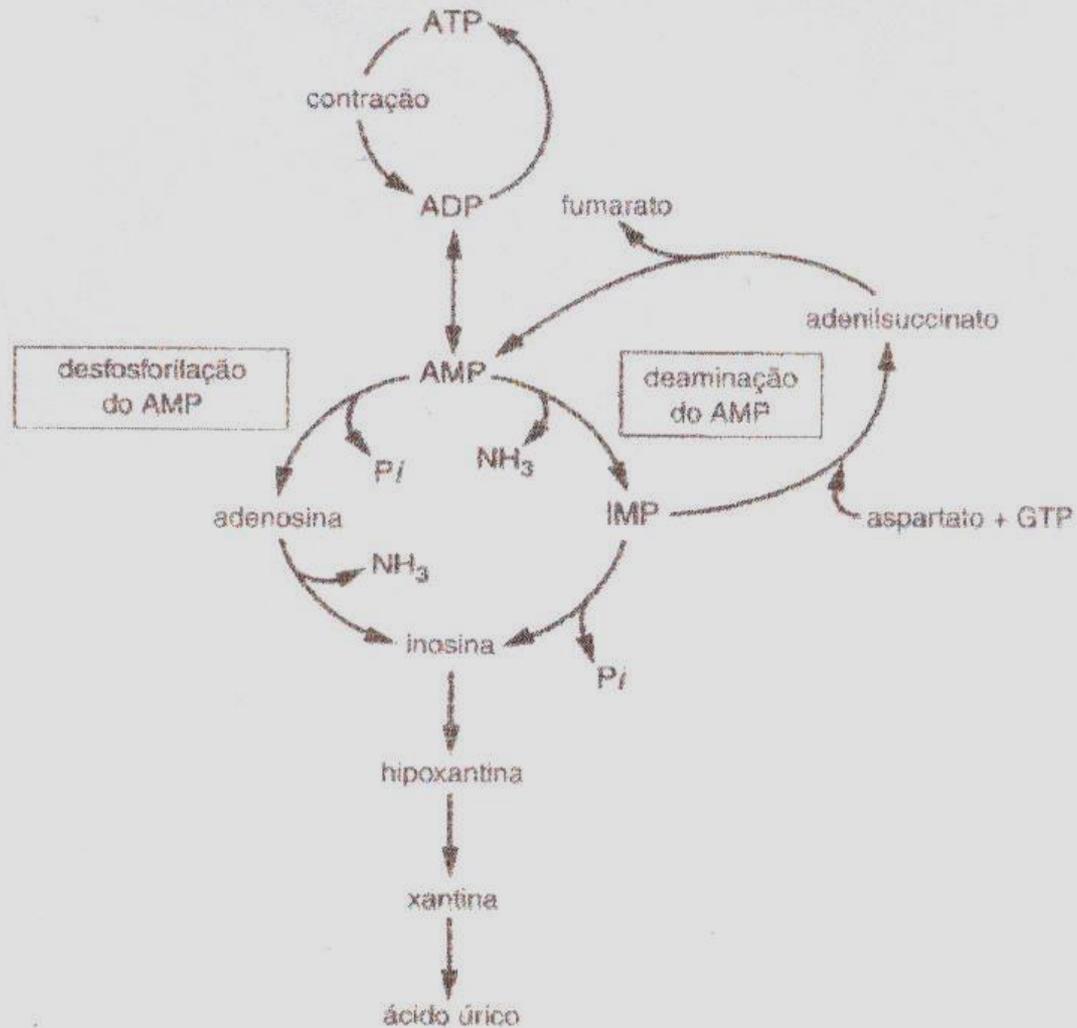
Energy Transfer Systems and Exercise

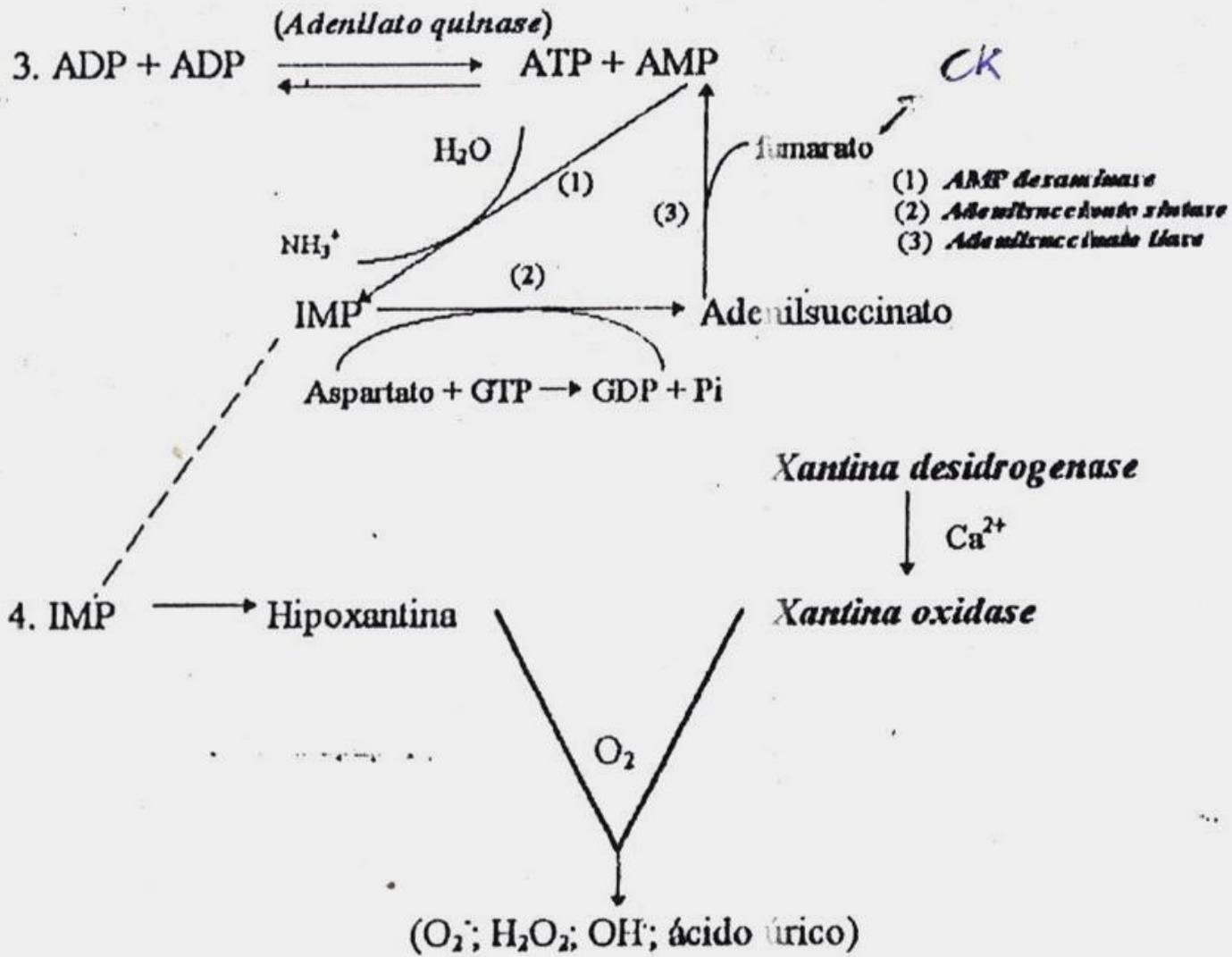


Destinos metabólico do Piruvato

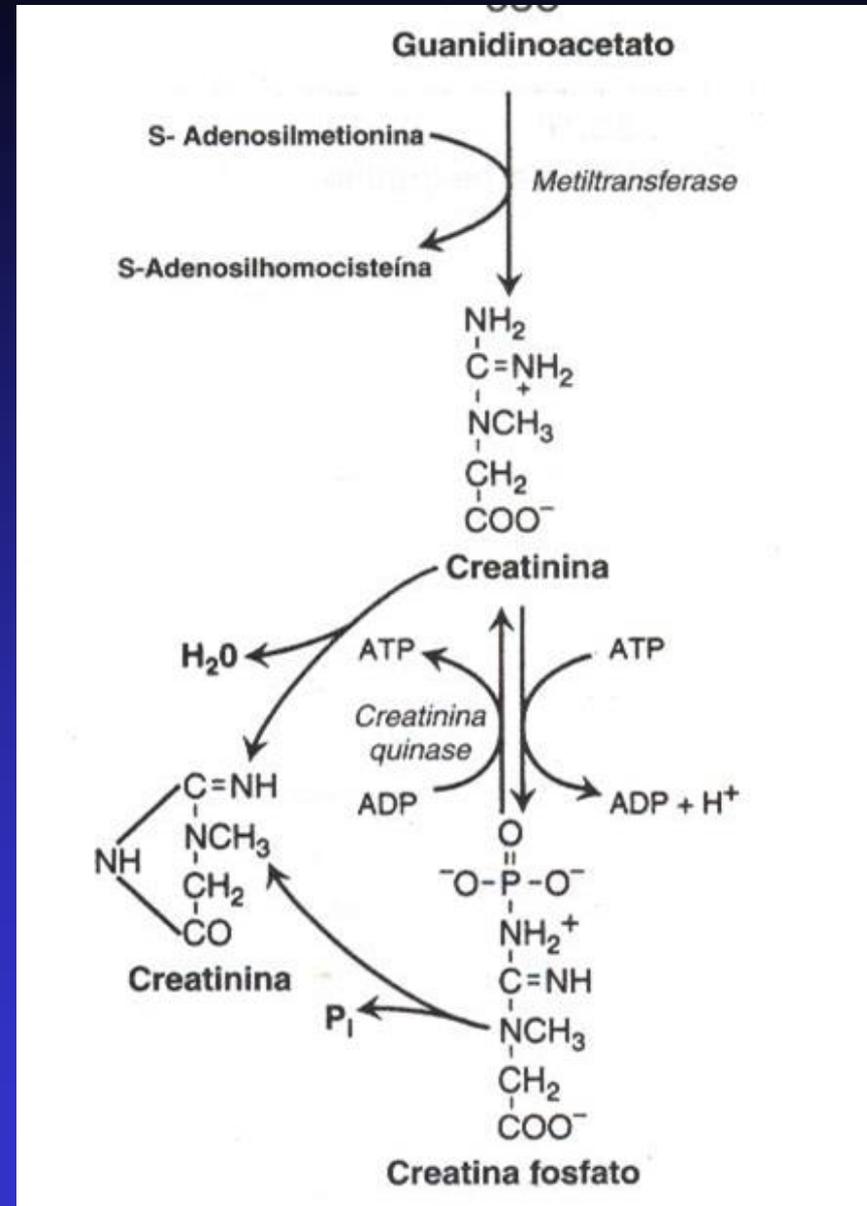
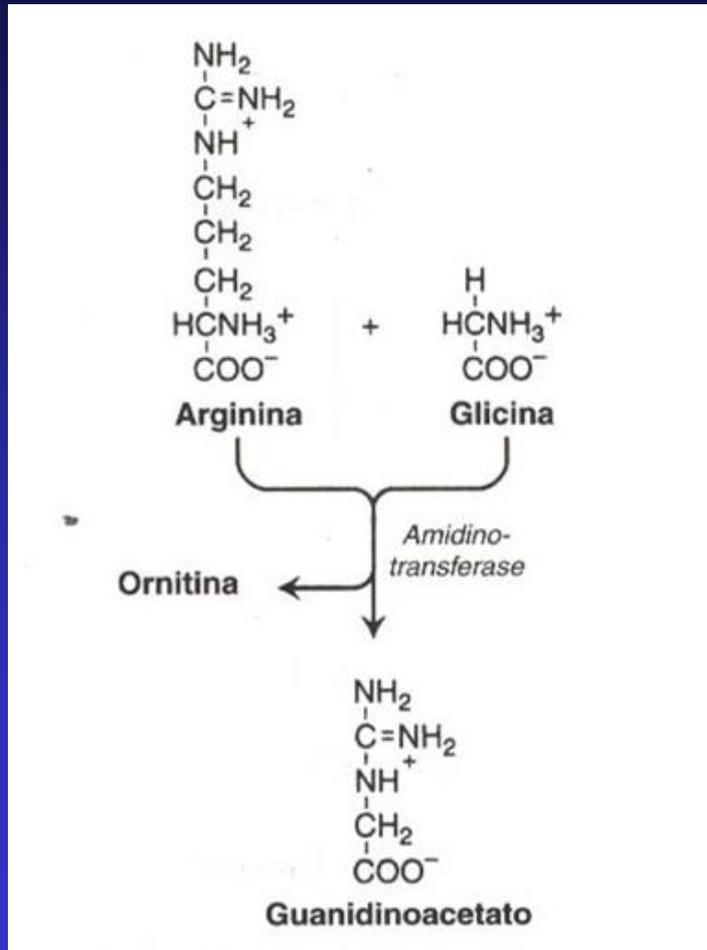


Perda de adenina nucleotídeo do músculo esquelético





Síntese de Creatinina



GLICOSE



hexoquinase

G-6-P

Exercício (baixa e moderada):
GLICOSE MUSCULAR N

Exercício (alta intensidade):
GLICOSE MUSCULAR ↑

- devido a incapacidade de -P a glicose ou metabolizá-la.

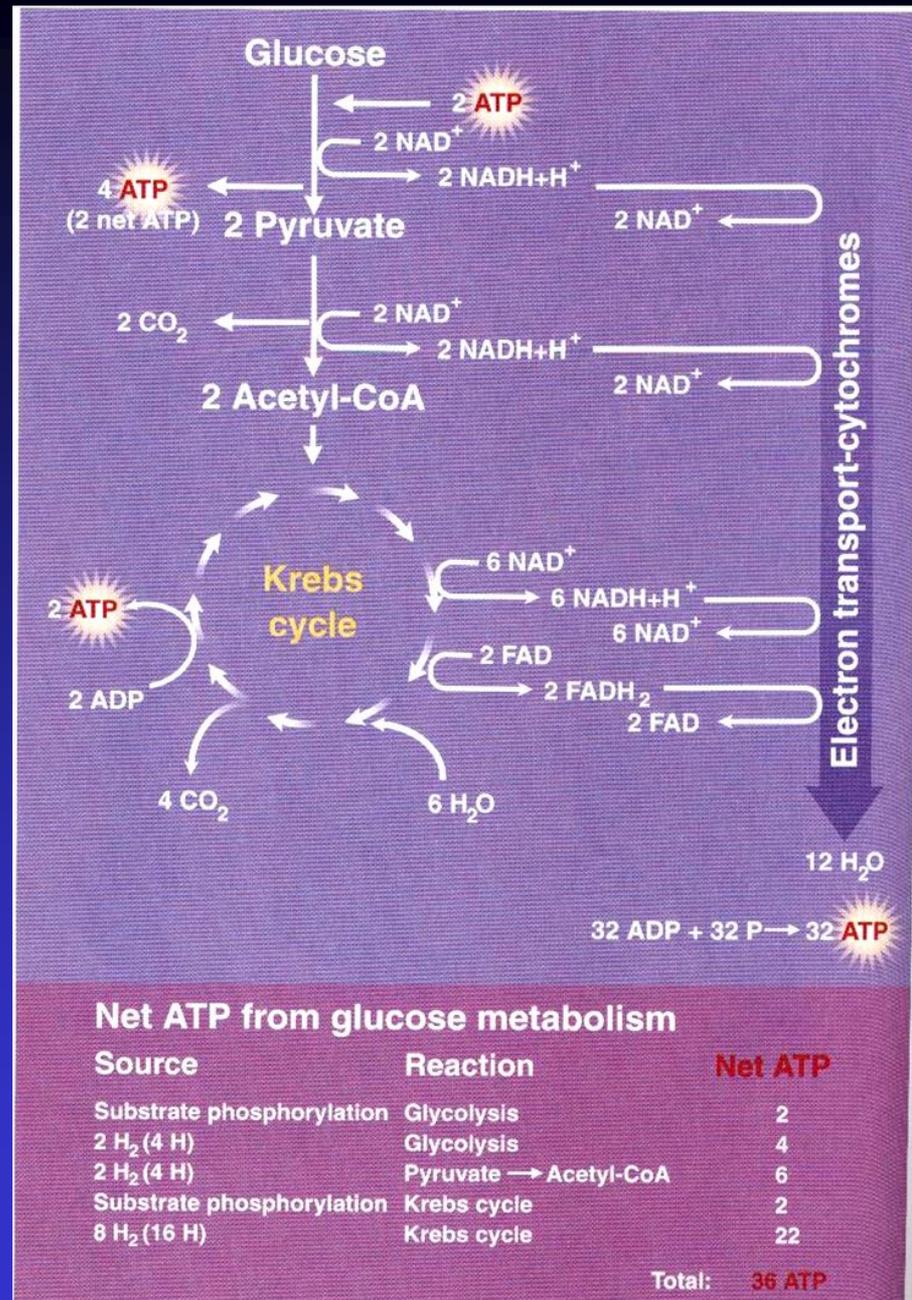
Porque?

- aumenta conc G-6-P produzida a partir da glicogenólise

- G-6-P é um potente inibidor da hexoquinase

- outro fator: maior capacidade geradora de ATP da glicose proveniente do glicogênio do que a captada do plasma

Síntese líquida de ATP a partir de uma molécula de Glicose



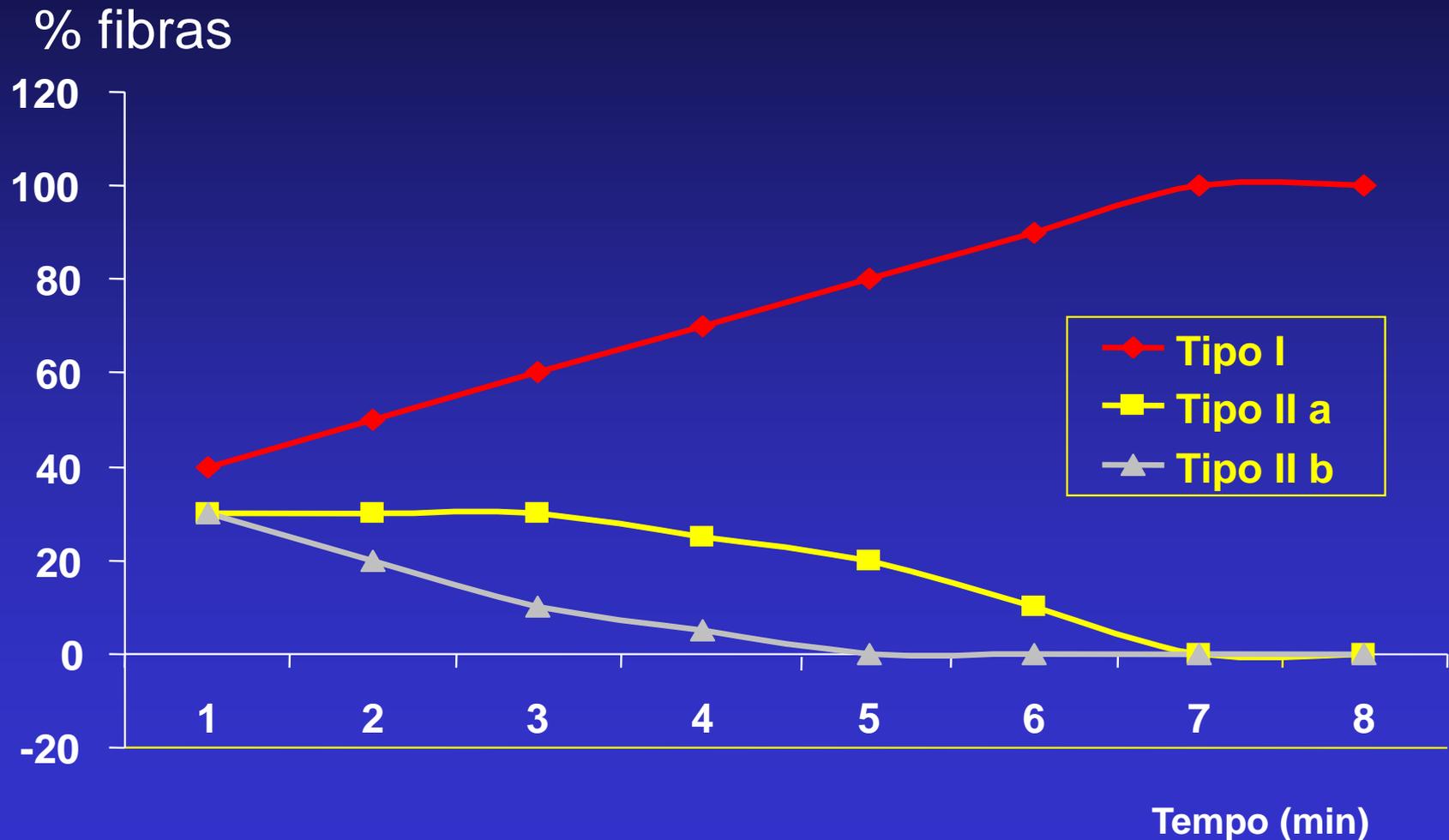
ADAPTAÇÕES MUSCULARES AO TREINAMENTO FÍSICO

Adaptações ao TF

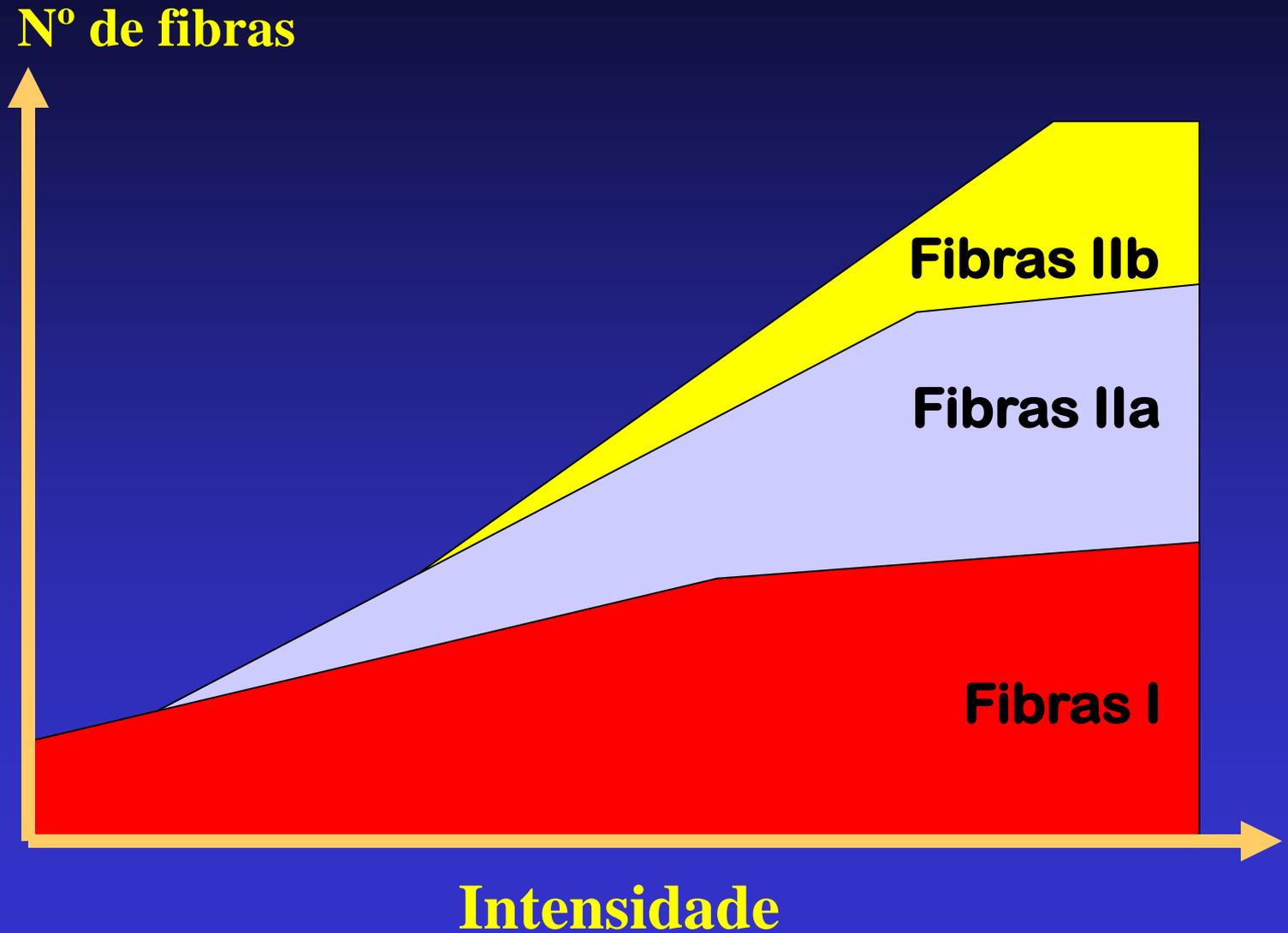
- **Aumento da vascularização (endurance)**
- **Aumento na massa mitocondrial (volume e tamanho)**
- **Aumento de enzimas respiratórias (TF animais com corrida e natação forçada)**

Recrutamento ordenado das UM

Exercício Intensidade decrescente



Recrutamento de unidades motoras durante o EF



Características das fibras musculares

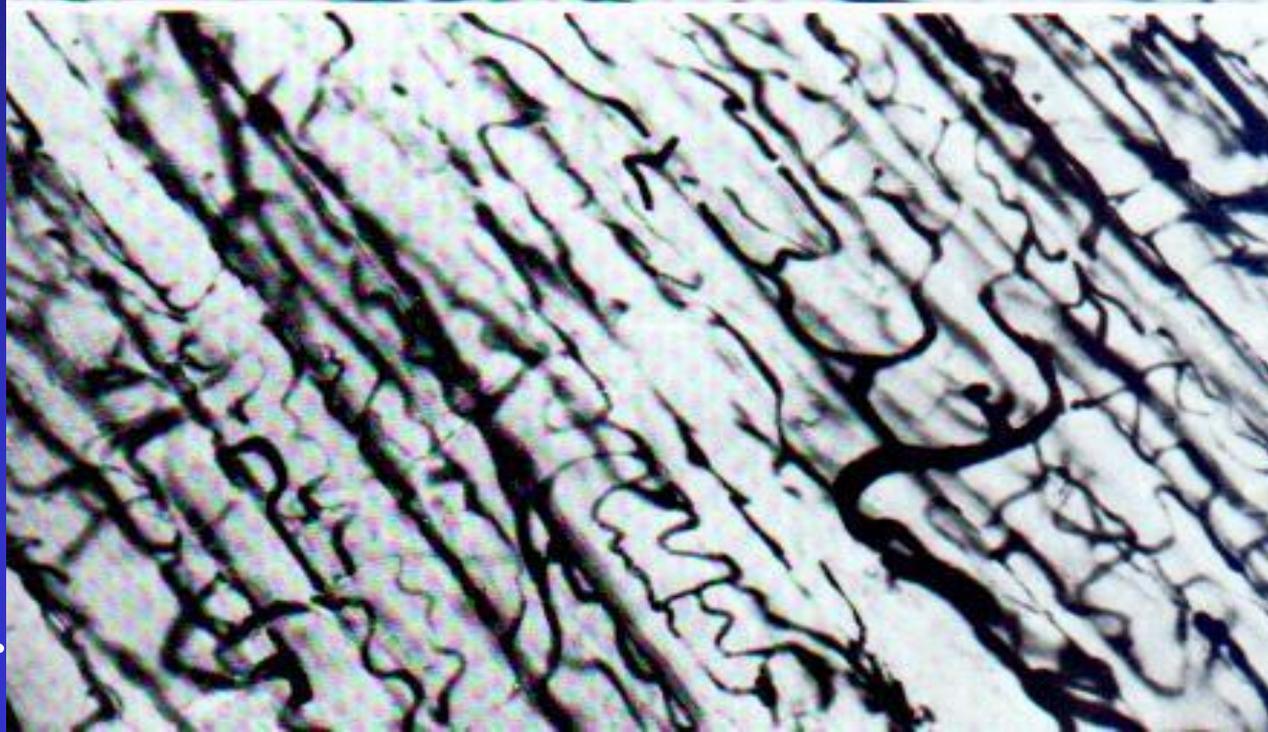
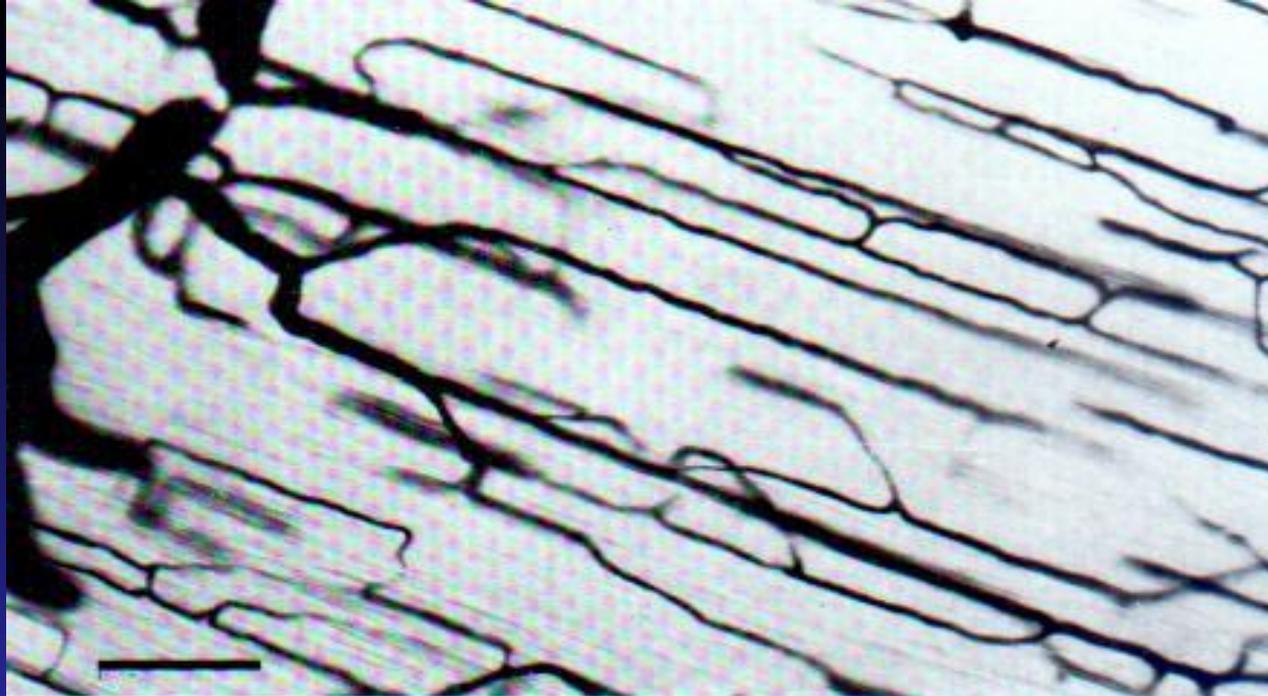
	I	IIa	IIb
Cor	vermelha	branca	branca
Dens. mitocôndrias	↑	↑	↑
Capilarização	↑	↑	↑
Bioquímicas	oxidativa	glicolítica/ oxid.	glicolítica
Funcionais			
Tempo de contração/relaxam.	lenta	rápida	rápida
Força de contração	↑	↑	↑
Rendimento	não fatigável	fatigável	fatigável
Limiar de excitabilidade	↑	↑	↑

Capilarização

Velocista

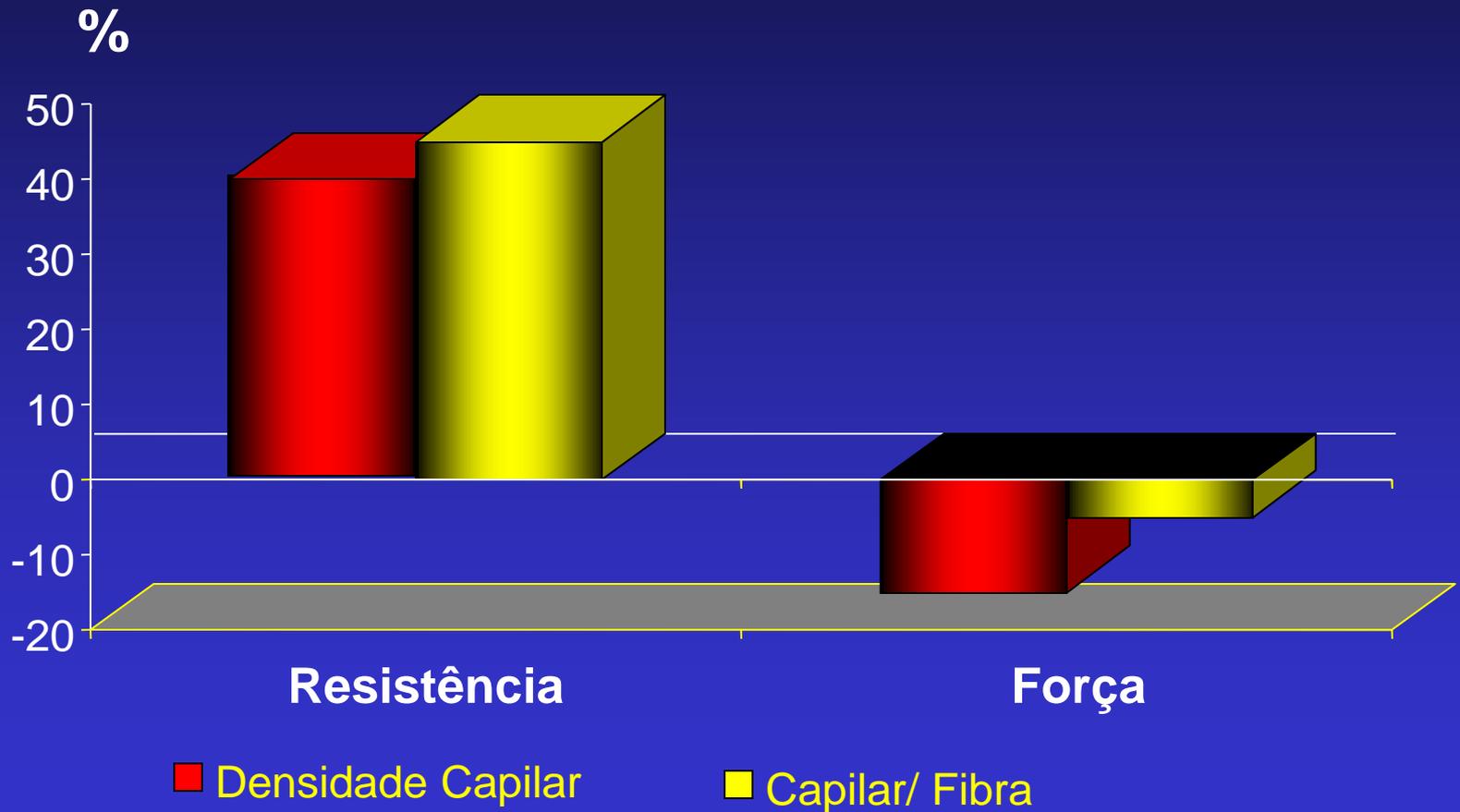
Resistência

Tortuosidade capilar



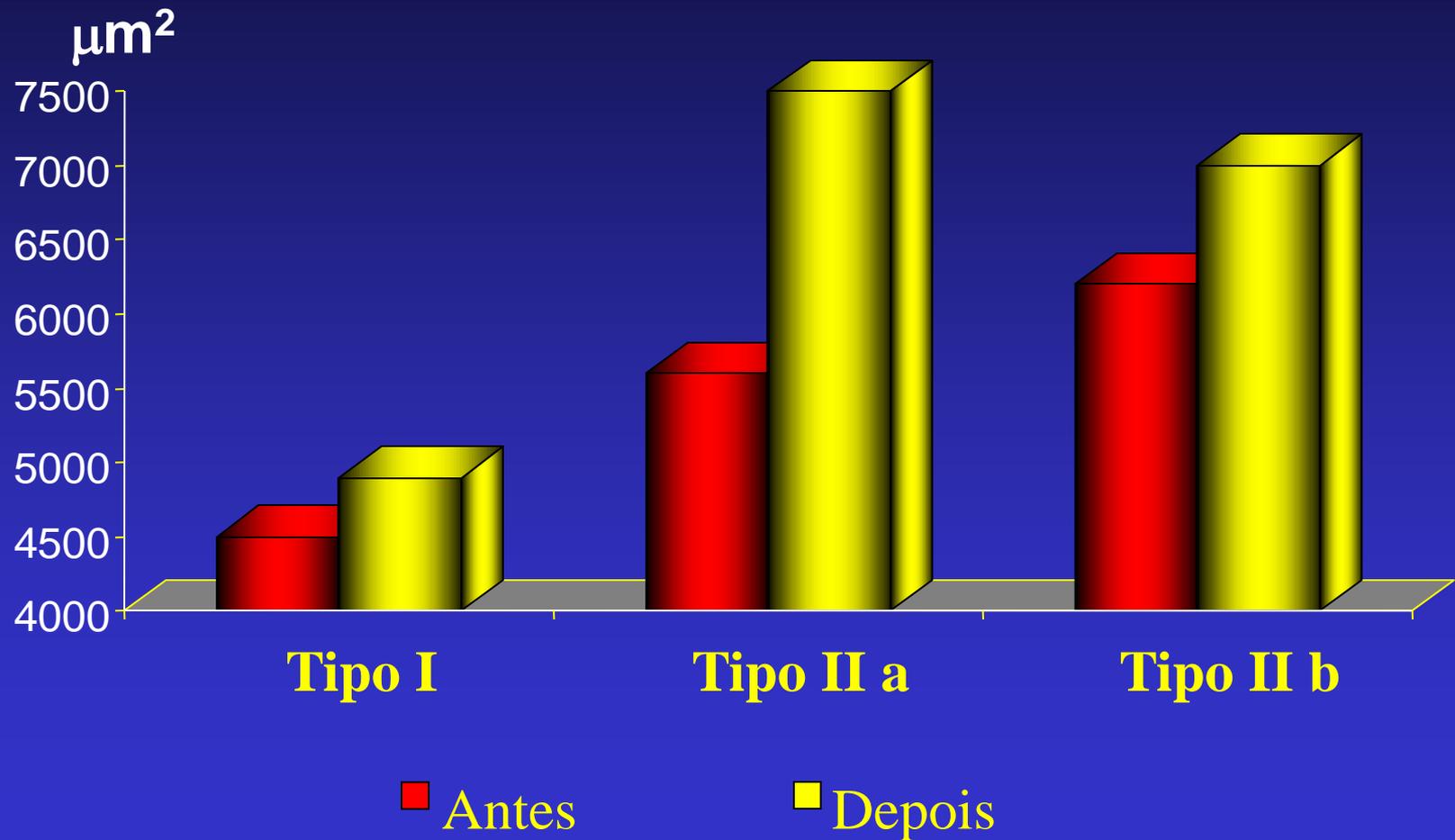
Capilarização

Resistência e Força

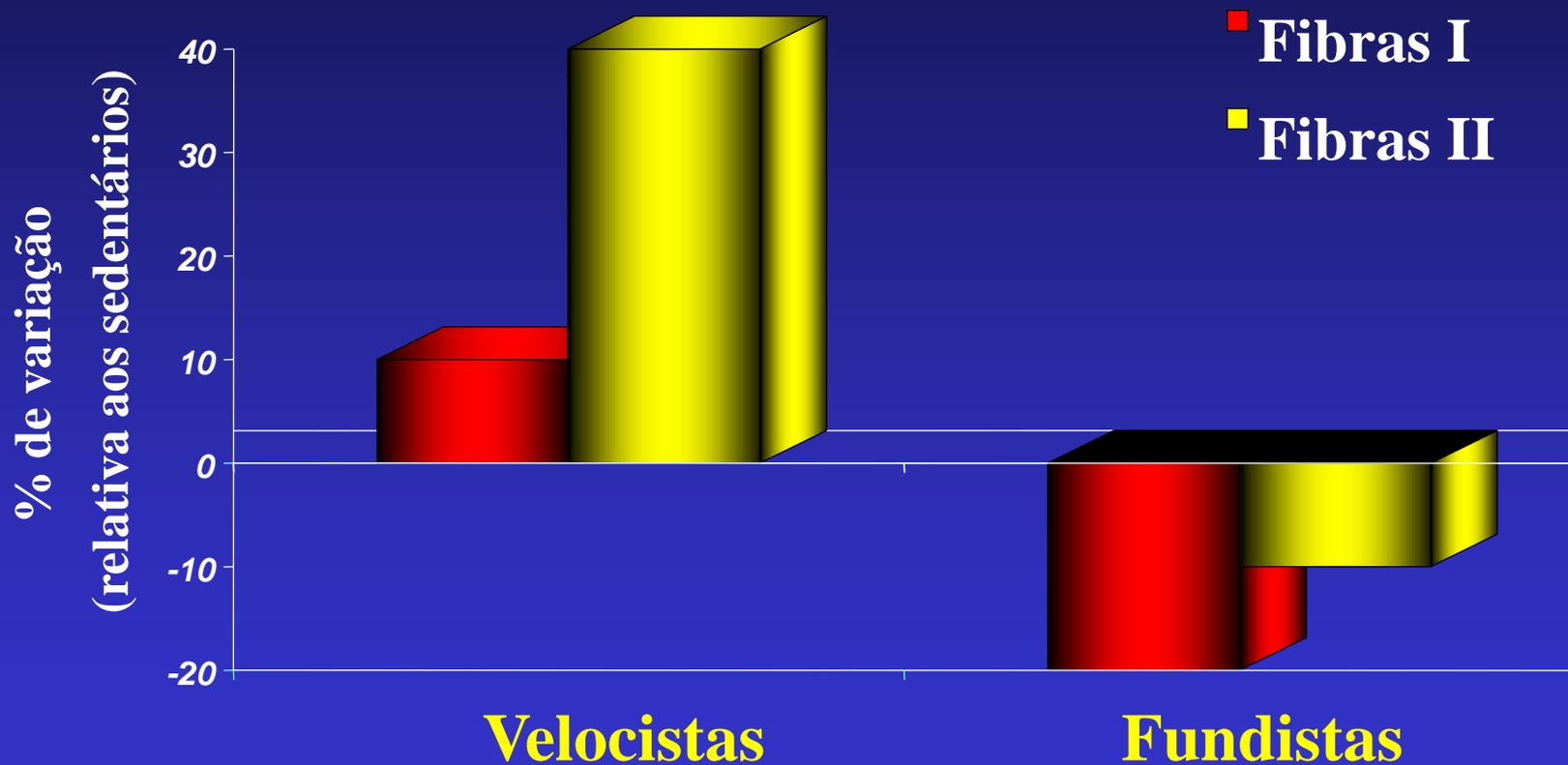


Hipertrofia muscular

Treino da força - 6 meses



Áreas dos diferentes tipos de fibras de acordo com a modalidade praticada



Brooks e Fahey, 1985

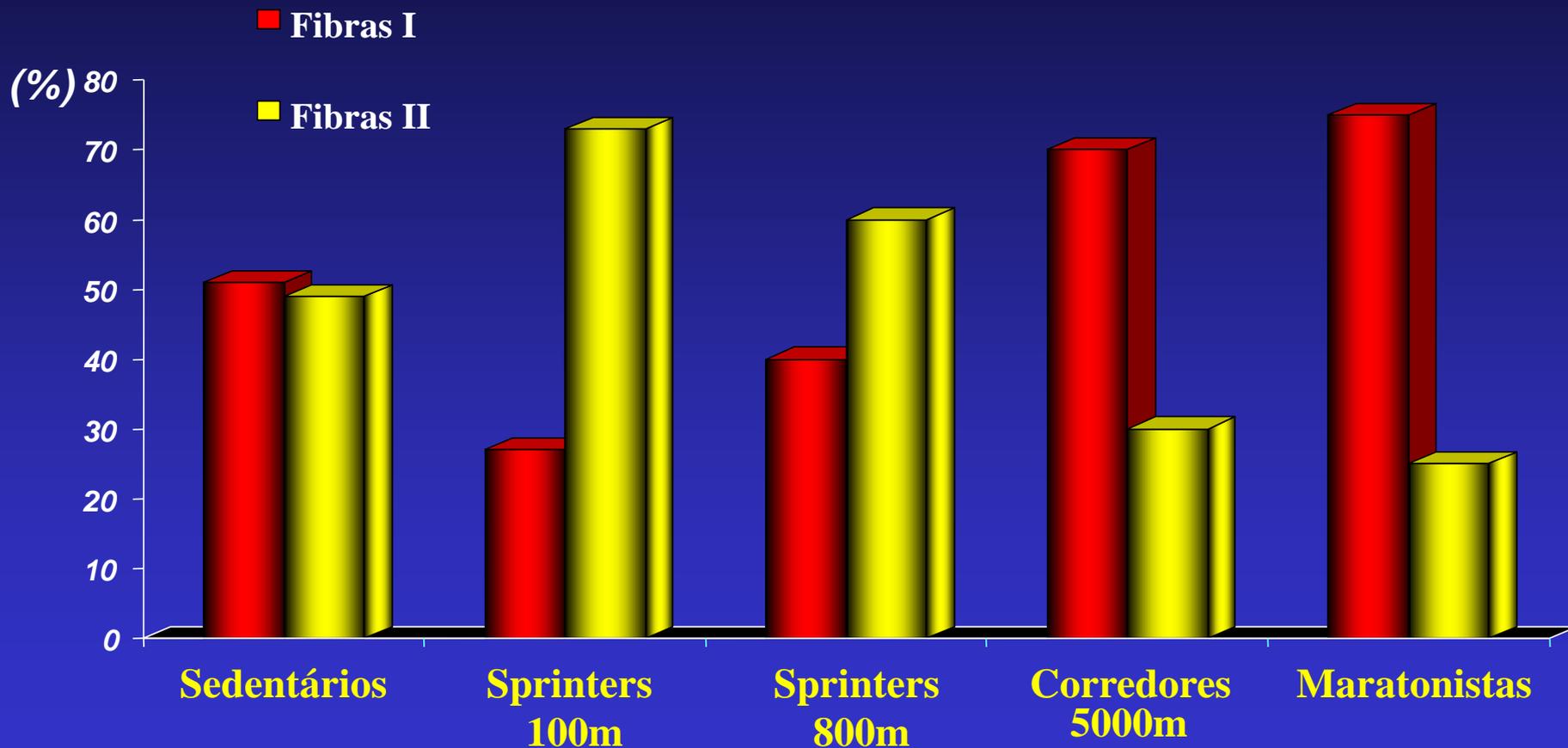
Tipo de fibras e especialidade desportiva

Atleta	Sexo	Músc.	% I	% II
Sprinter	M	Gast	24	76
	F	Gast.	27	73
Fundista	M	Gast.	79	21
	F	Gast.	69	31
Ciclista	M	VL	57	43
	F	VL	51	49
Nadador	M	Delt.	67	33
Halterof.	M	Gast.	44	56
	M	Delt.	53	47
Canoistas	M	Delt.	71	29
Sedent.	M	VL	47	53
	F	Gast.	52	48

Variações na % de distribuição de fibras

de acordo com o tipo de modalidade praticada

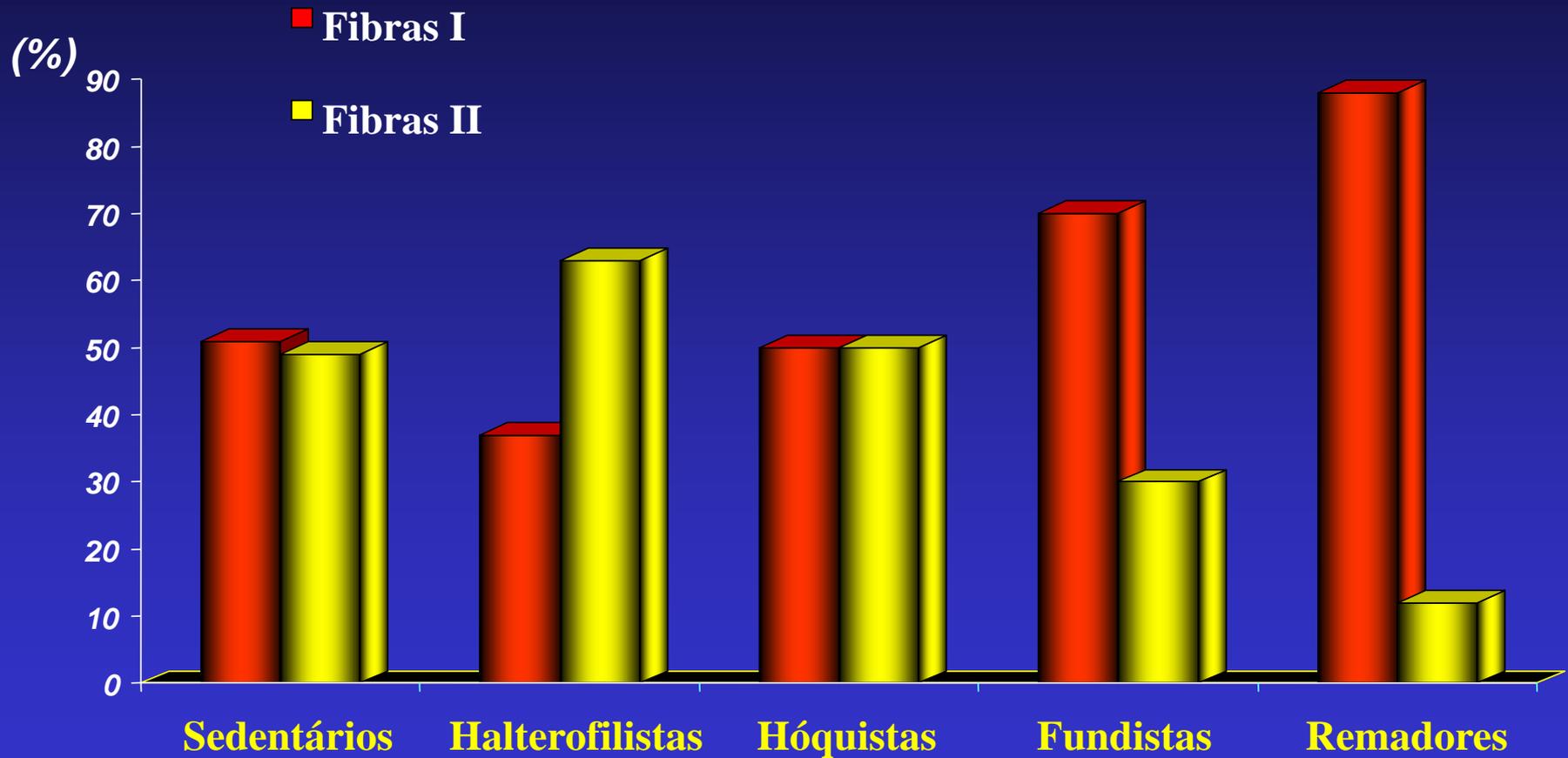
(Vastus lateralis)



Taylor et al., 1985

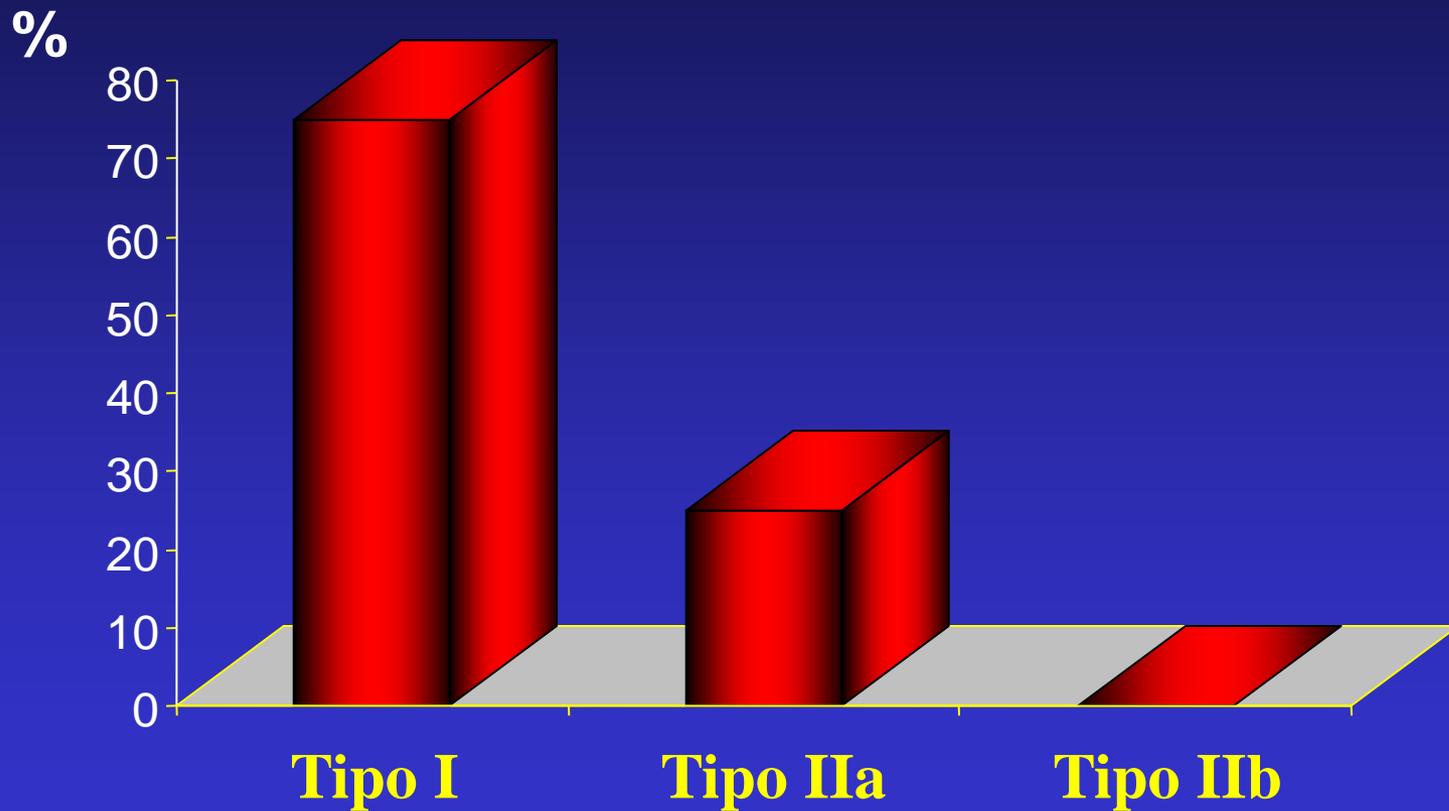
Variações na % de distribuição de fibras

de acordo com o tipo de modalidade praticada



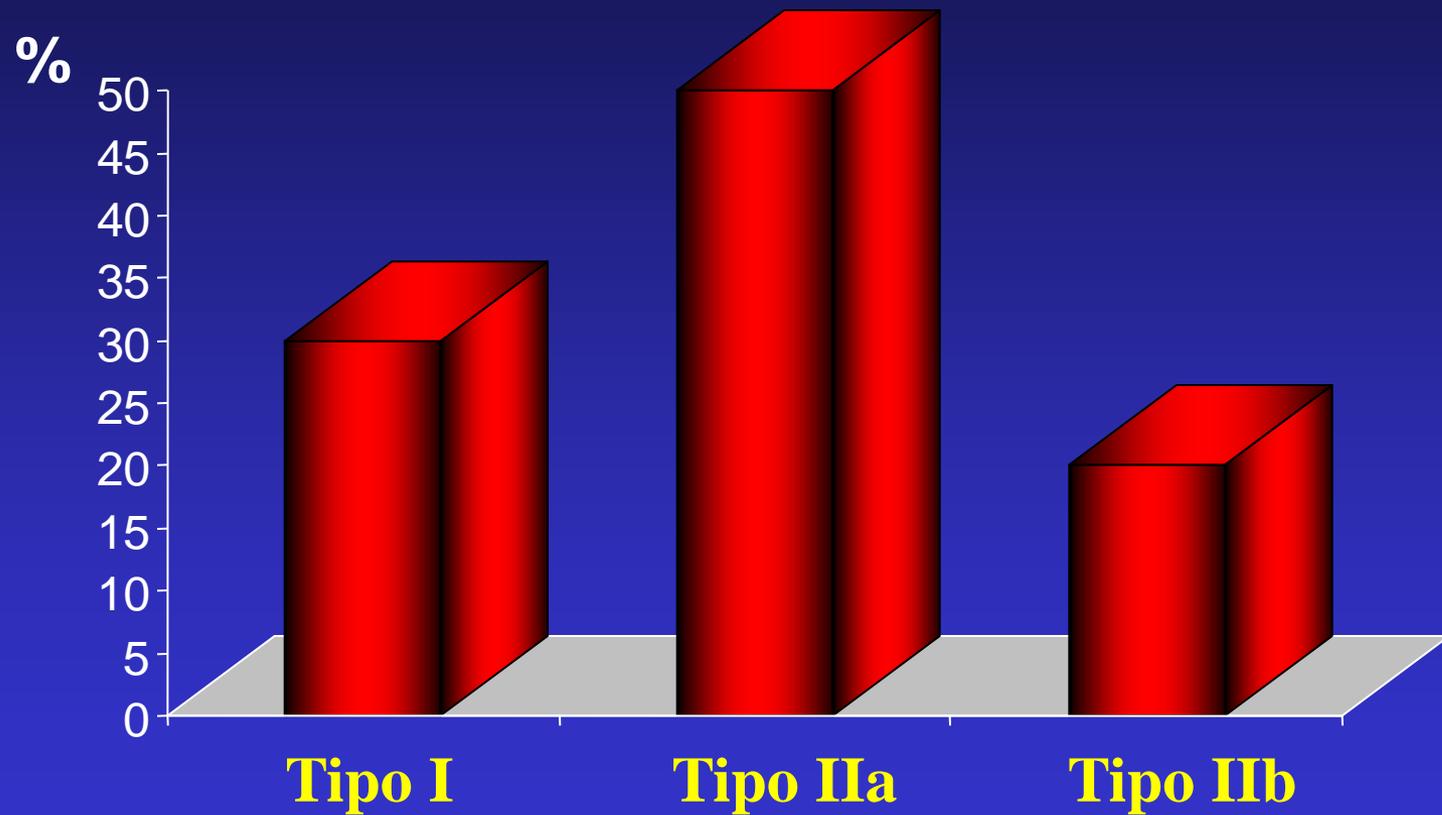
Fundista

Composição muscular



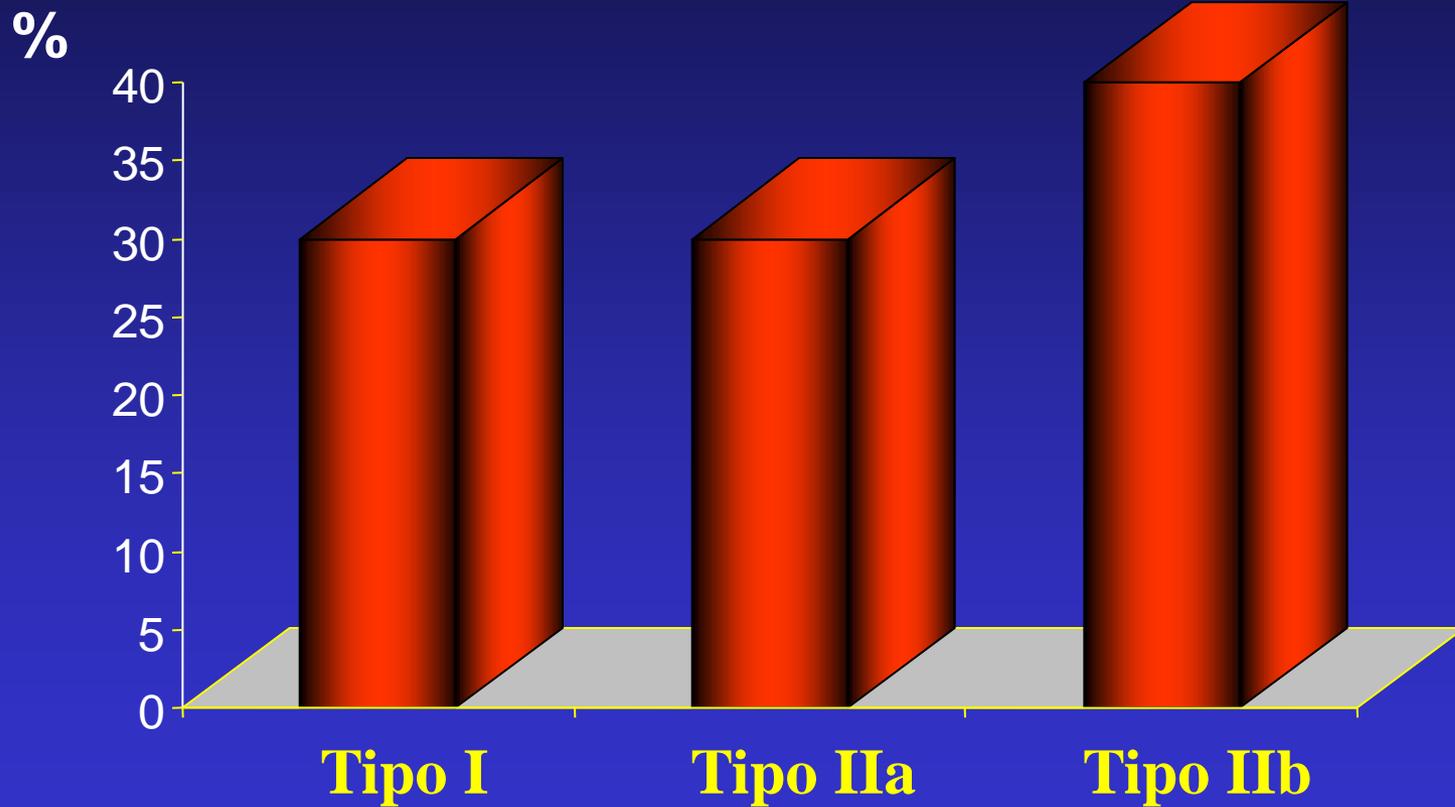
Meio fundista

Composição muscular

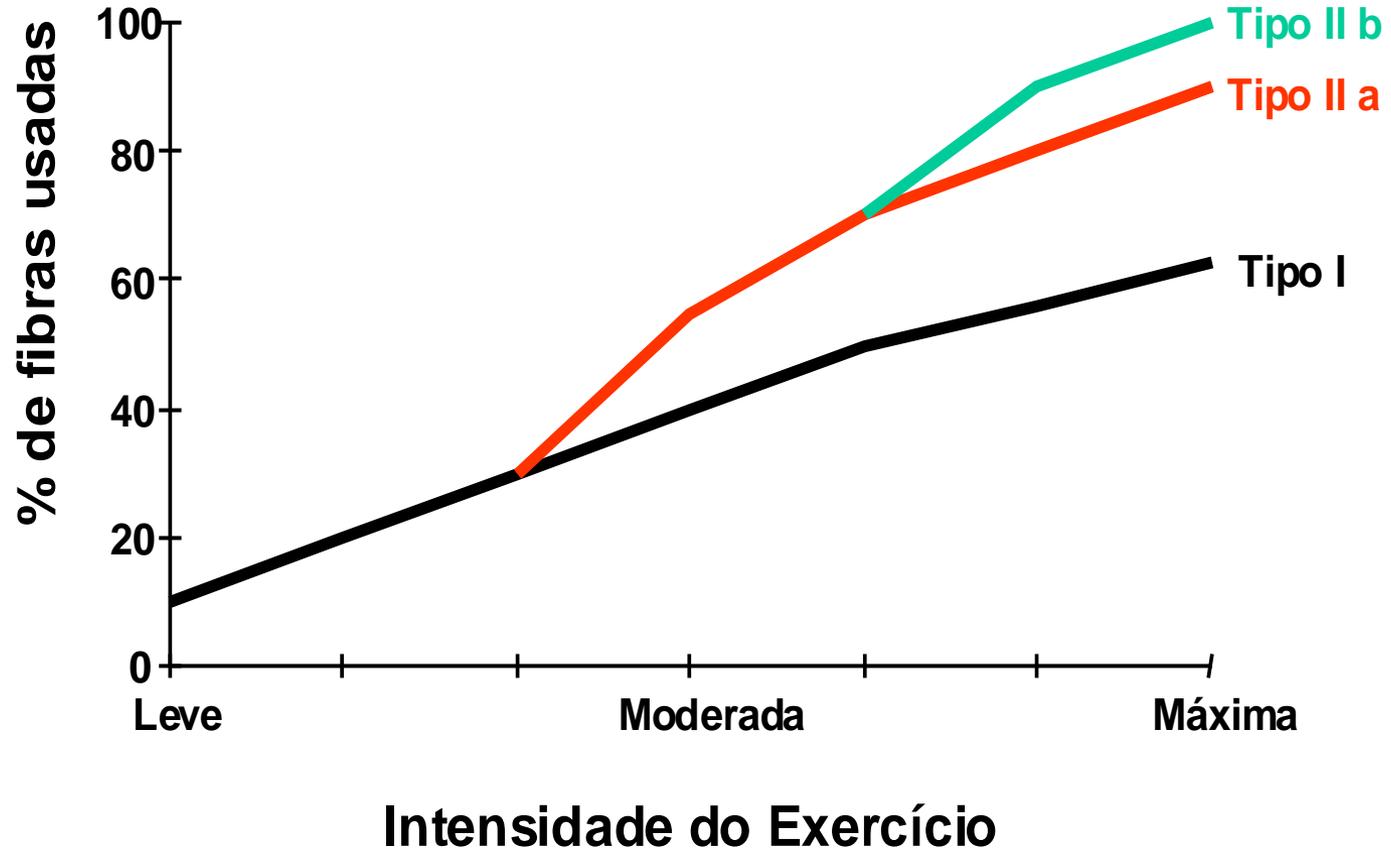


Velocista

Composição muscular



RECRUTAMENTO DAS FIBRAS MUSCULARES



3) Com o incremento de carga ocorre uma maior liberação de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina)

↑ Catecolaminas ↑ Glicogenólise ↑ Glicólise



↑ Produção de Lactato.

4) Com o incremento de carga ocorre modificações na taxa de remoção de Lactato.

$$[\text{Lactato}] = \text{Produção} - \text{Remoção}$$

Ex. leve

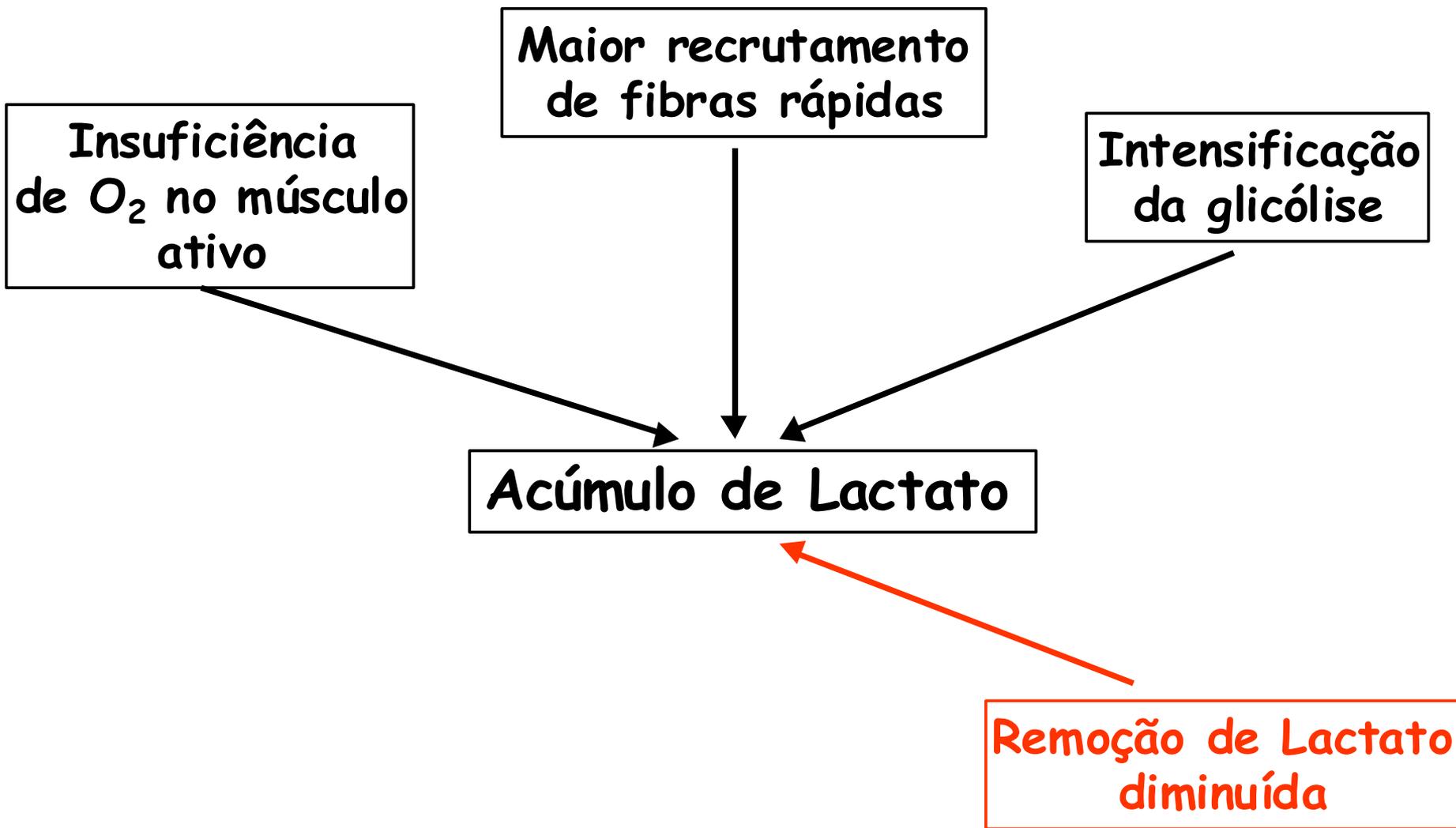


Ex. Mod-Int

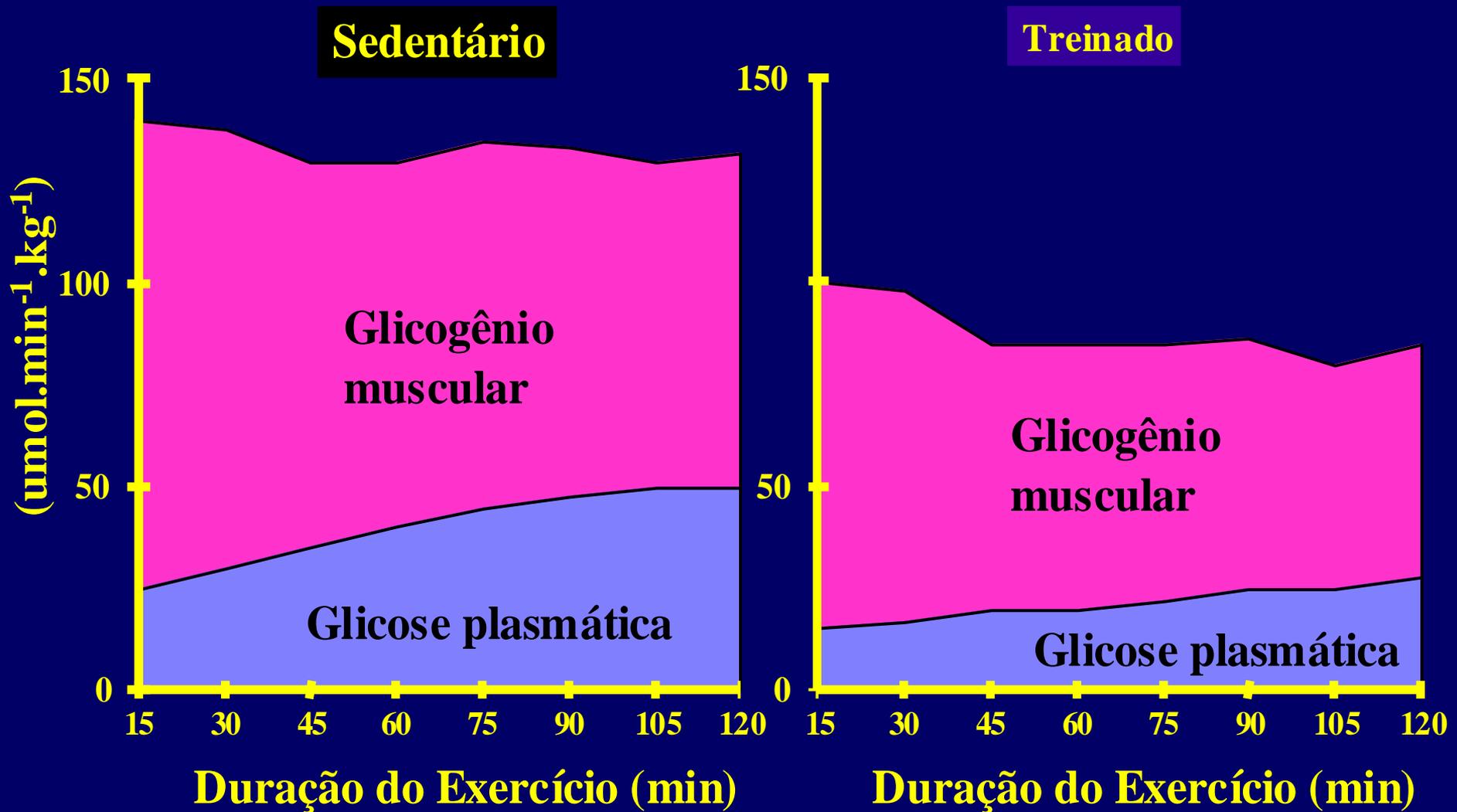


Ex. Intenso

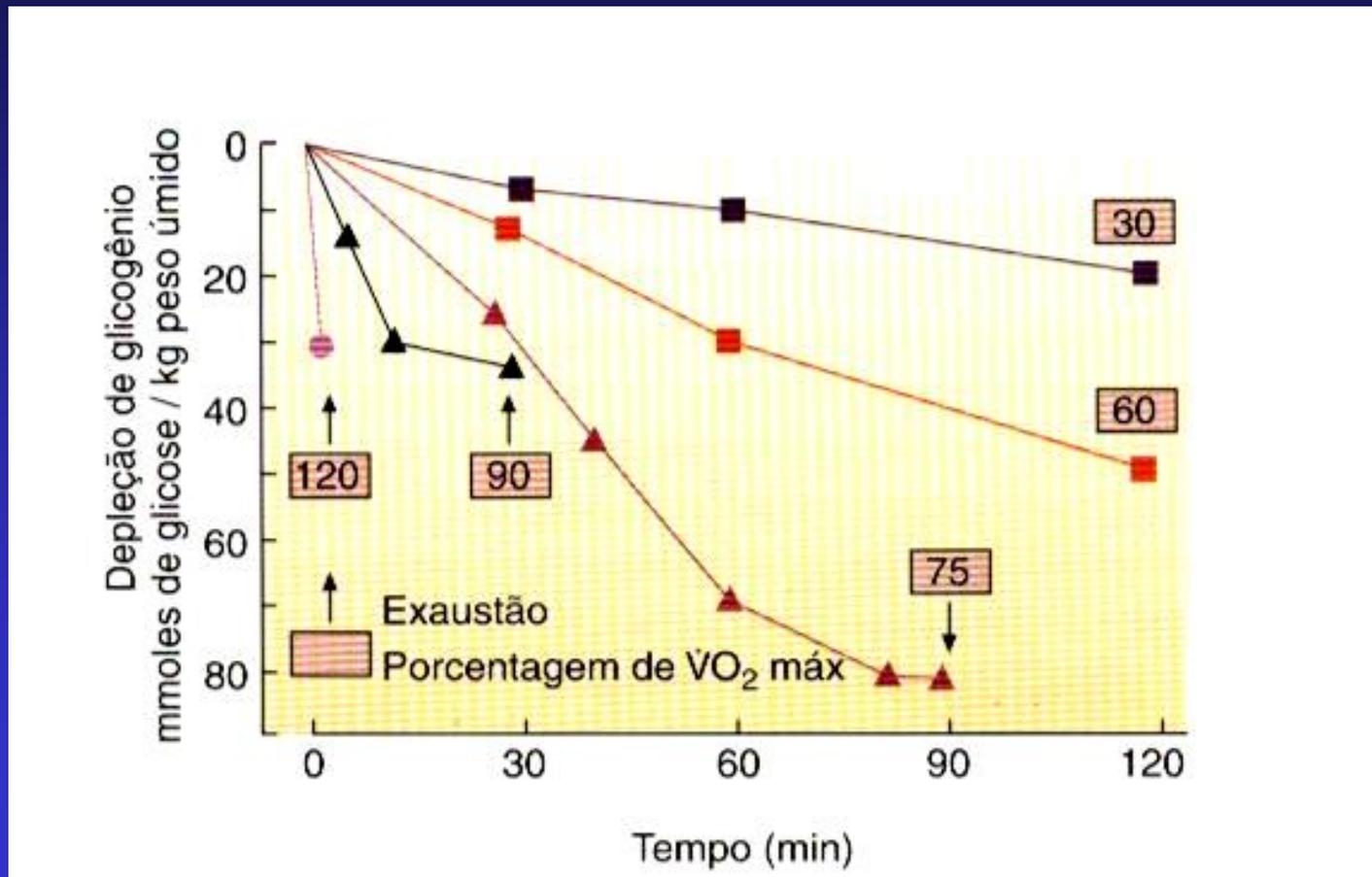




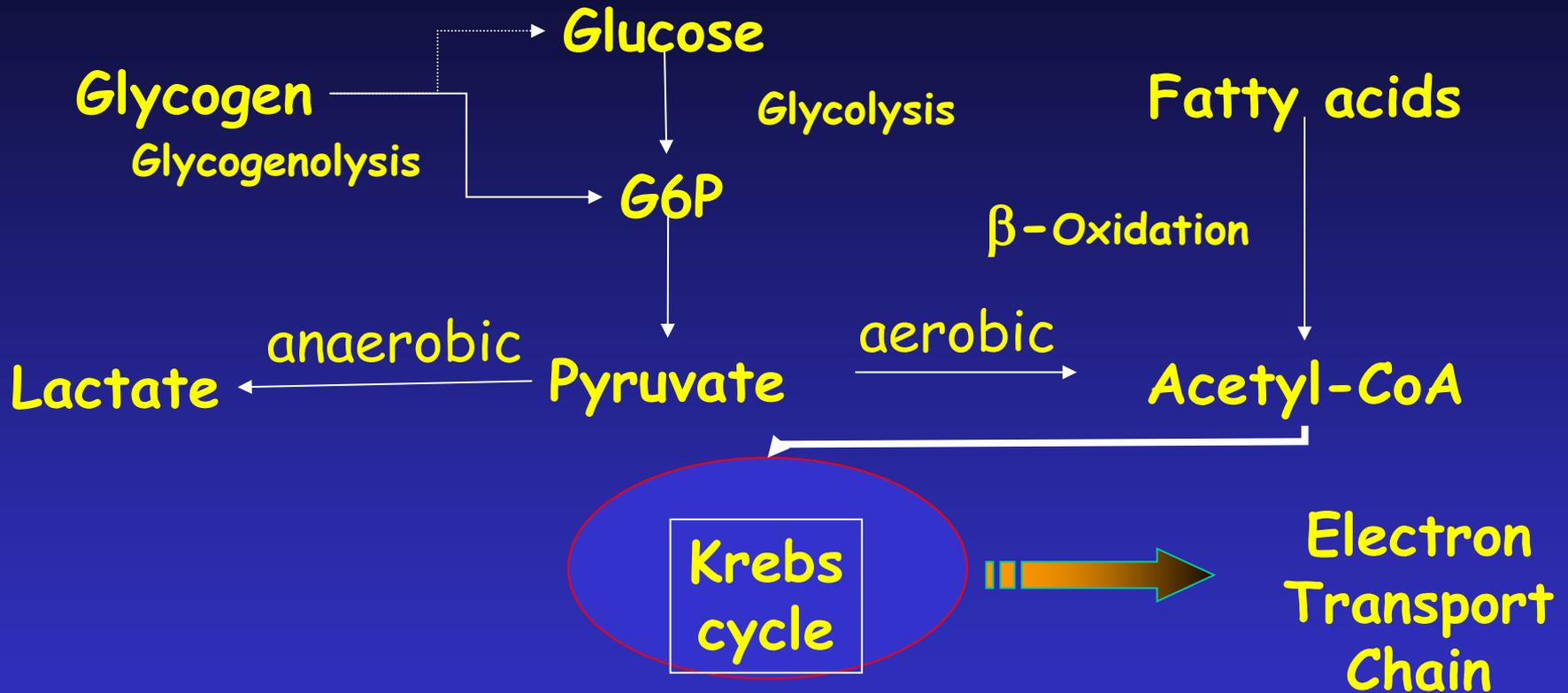
Treinamento Físico e Oxidação de Carboidratos



Depleção de glicogênio no músculo quadríceps durante o exercício com aumento gradual de intensidade em bicicleta

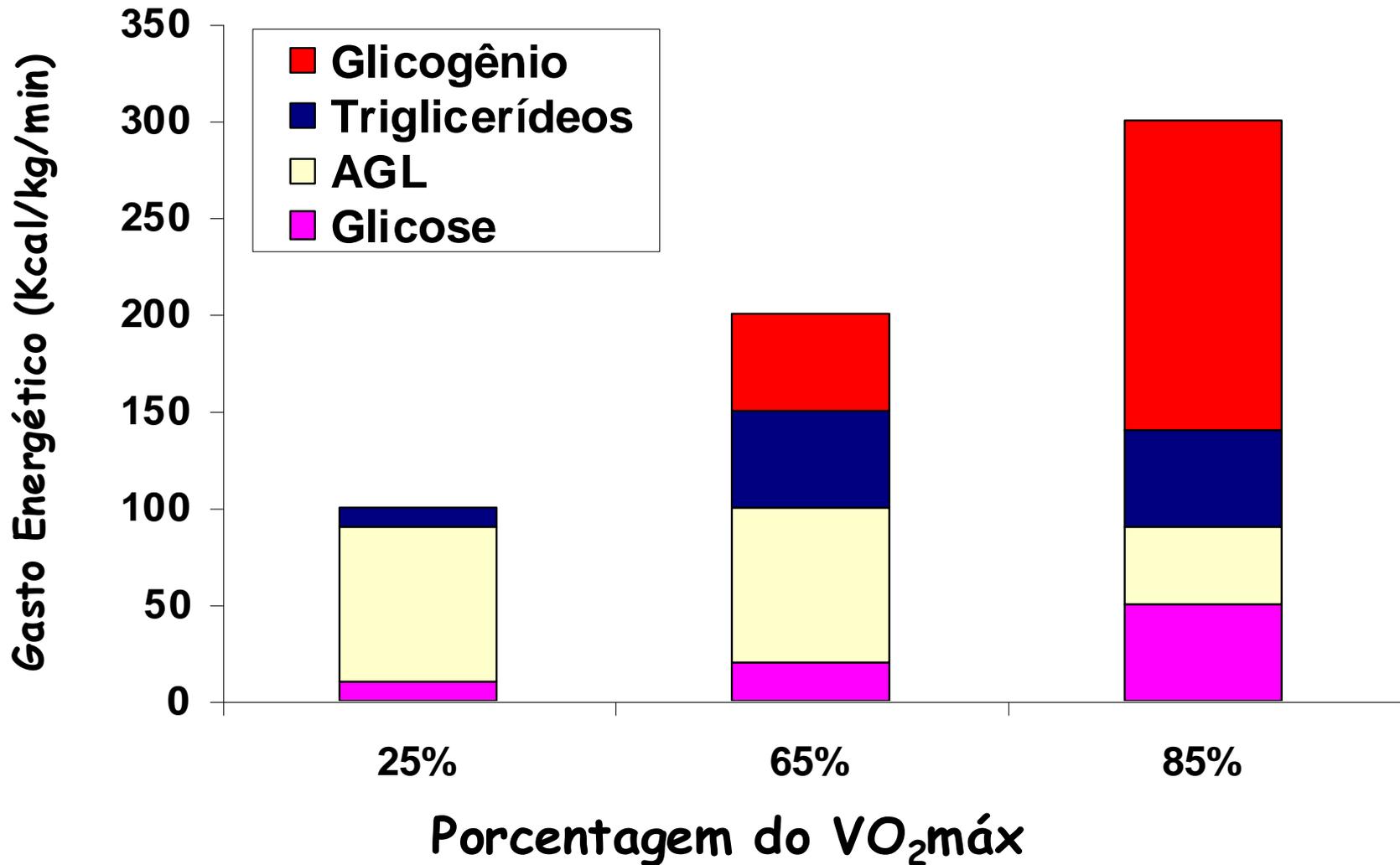


Metabolism in Muscle

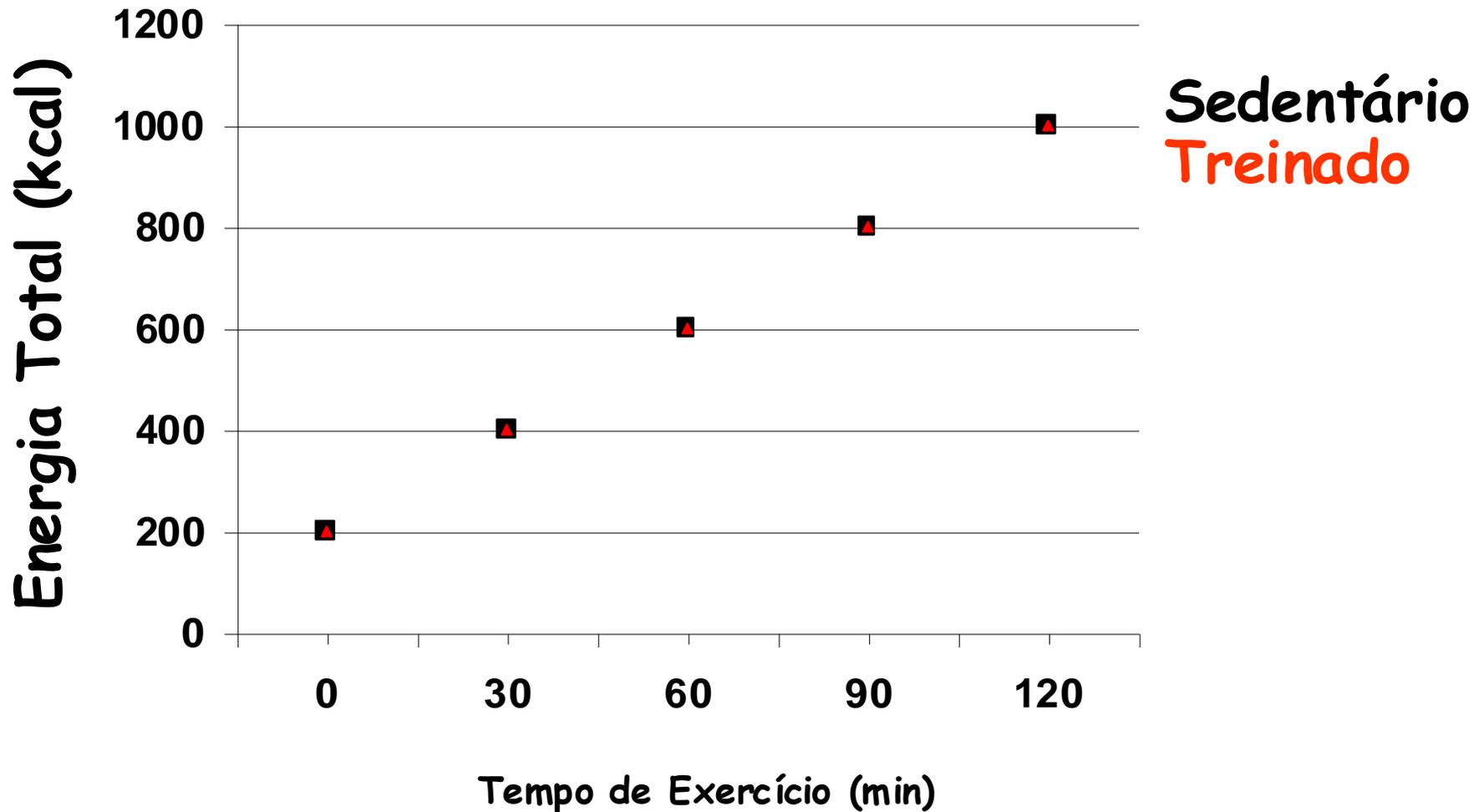


Production of ATP

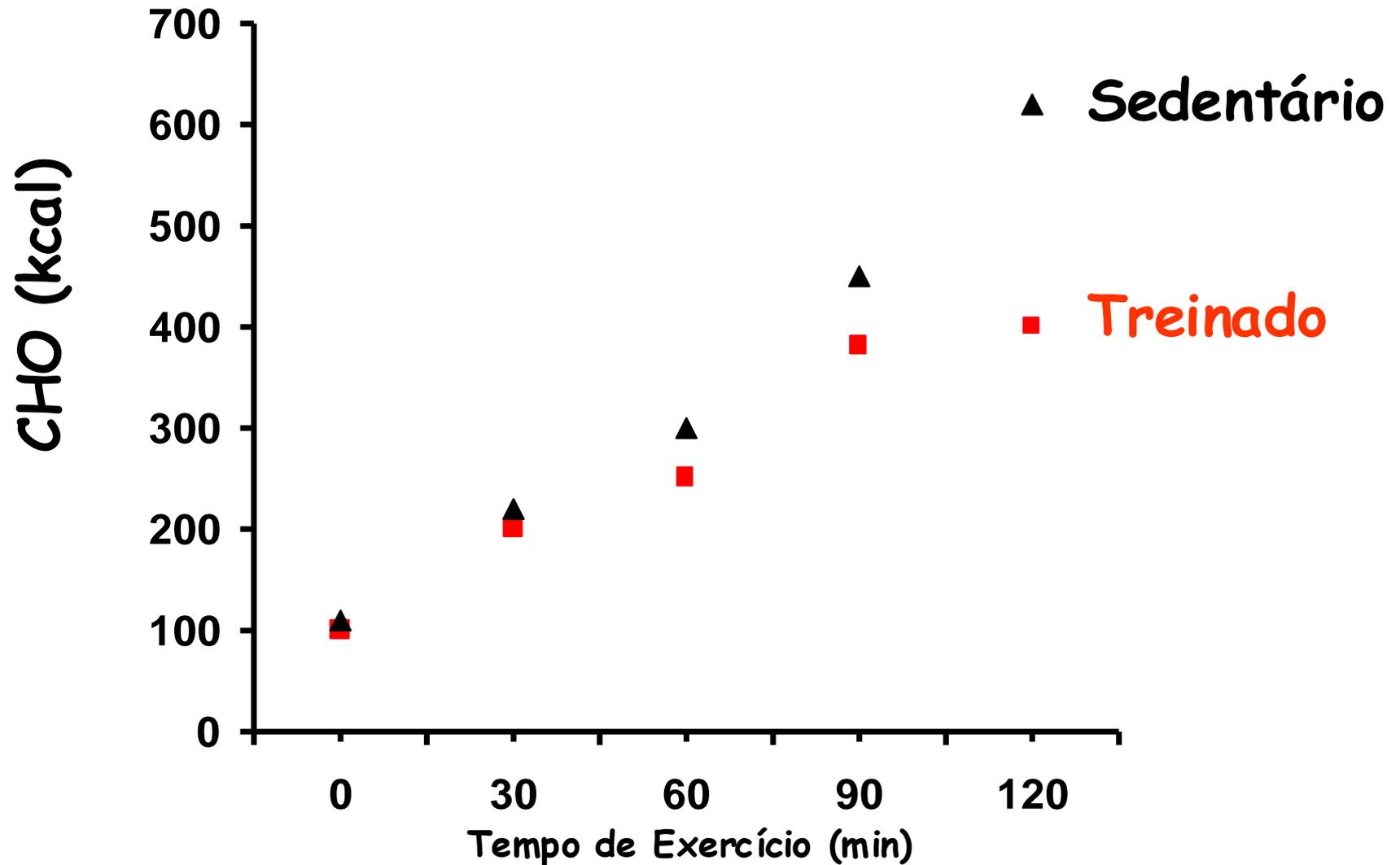
Efeito da Intensidade do Exercício na Utilização de Substrato



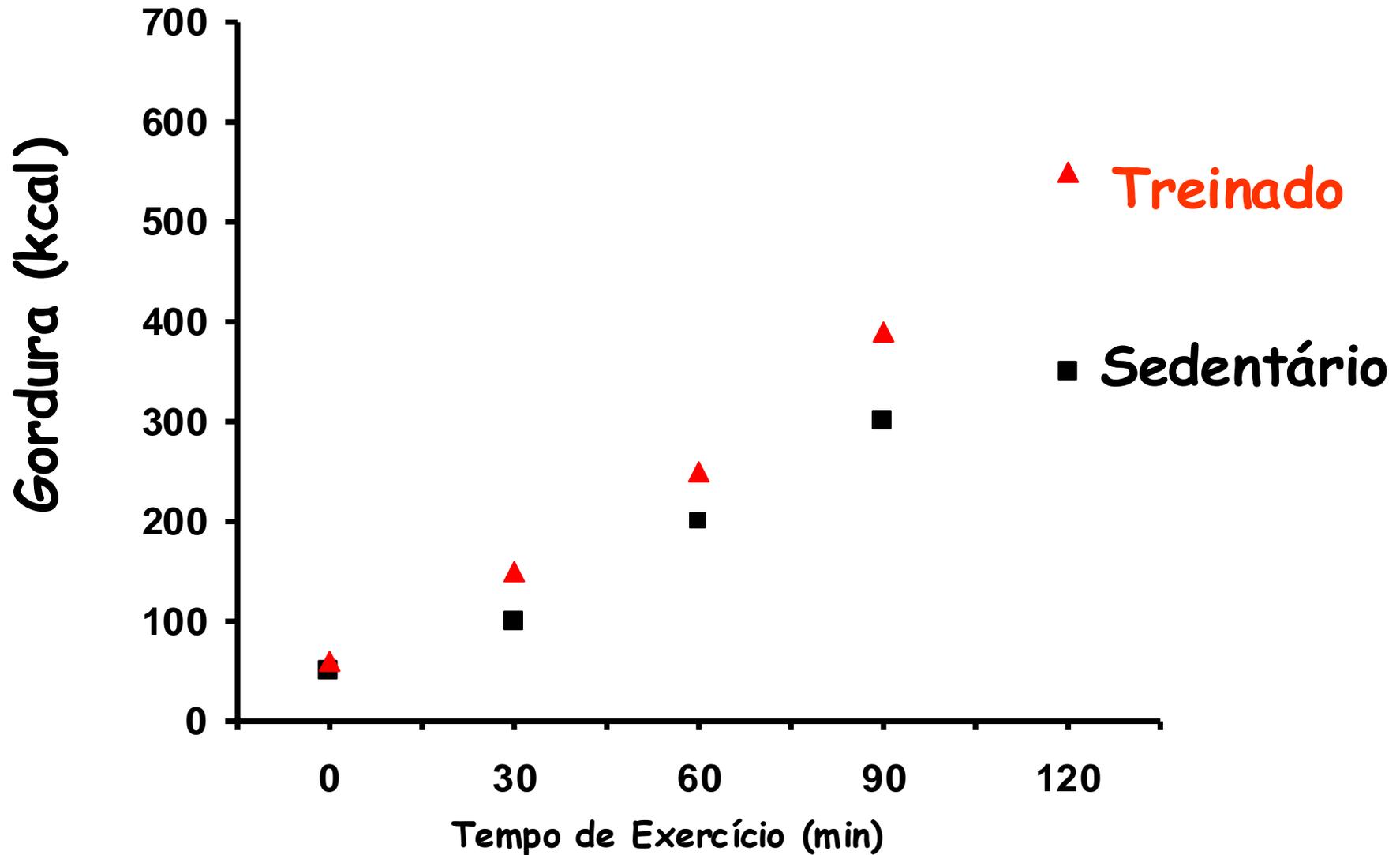
Efeito do Treinamento Físico no Gasto Calórico Total



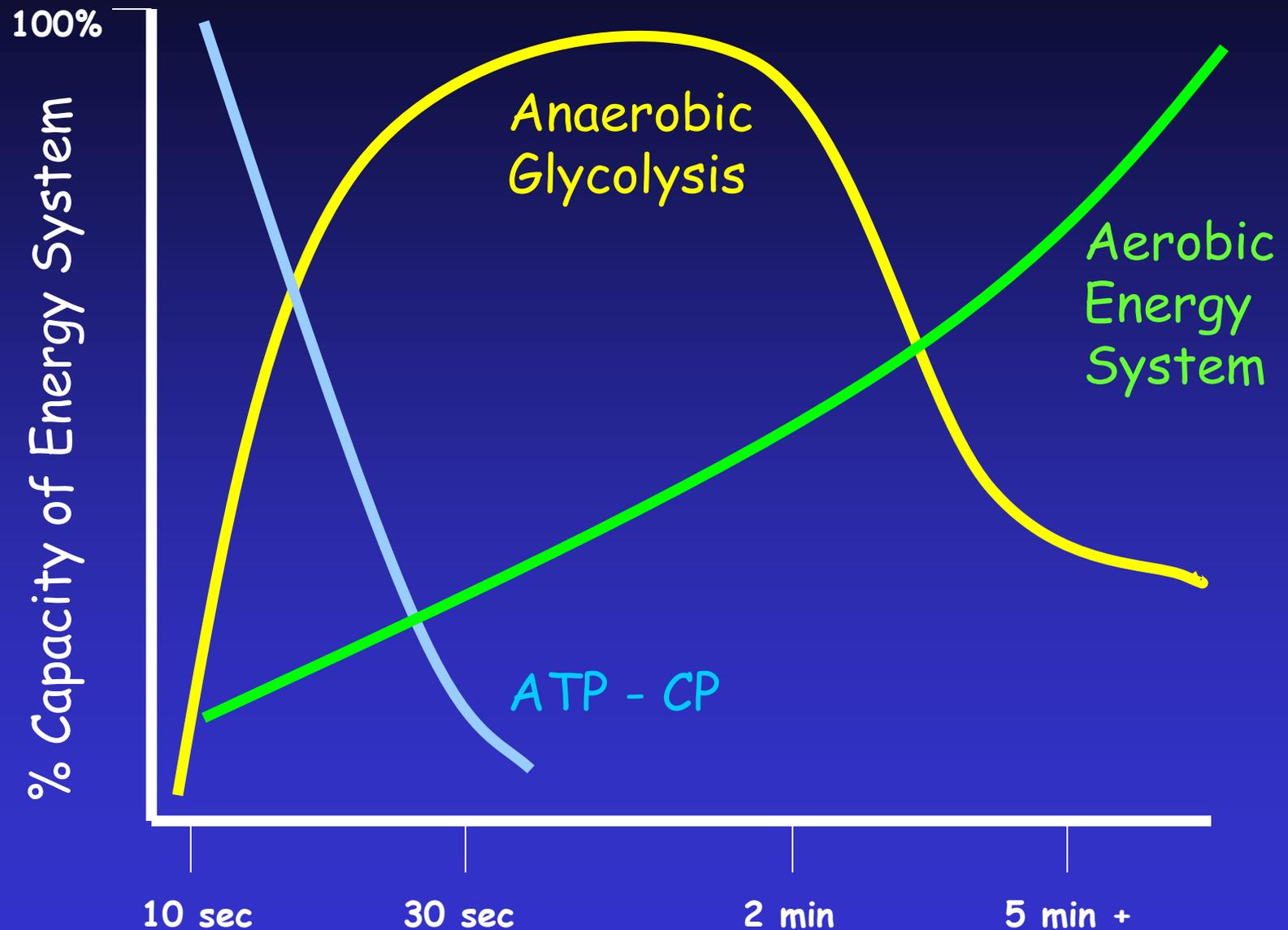
Efeito do Treinamento Físico no Metabolismo de Carboidratos

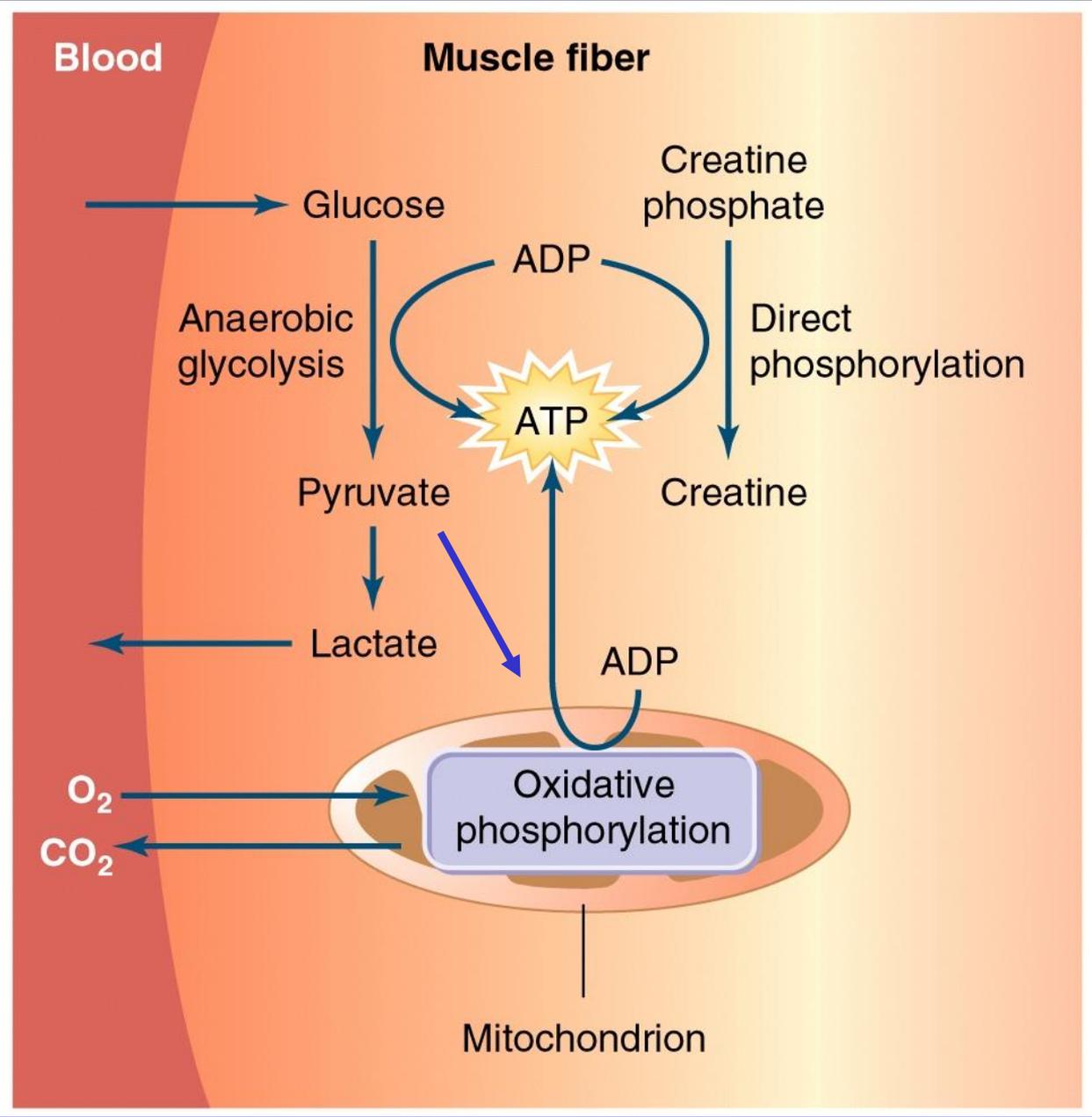


Efeito do Treinamento Físico no Metabolismo de Gordura

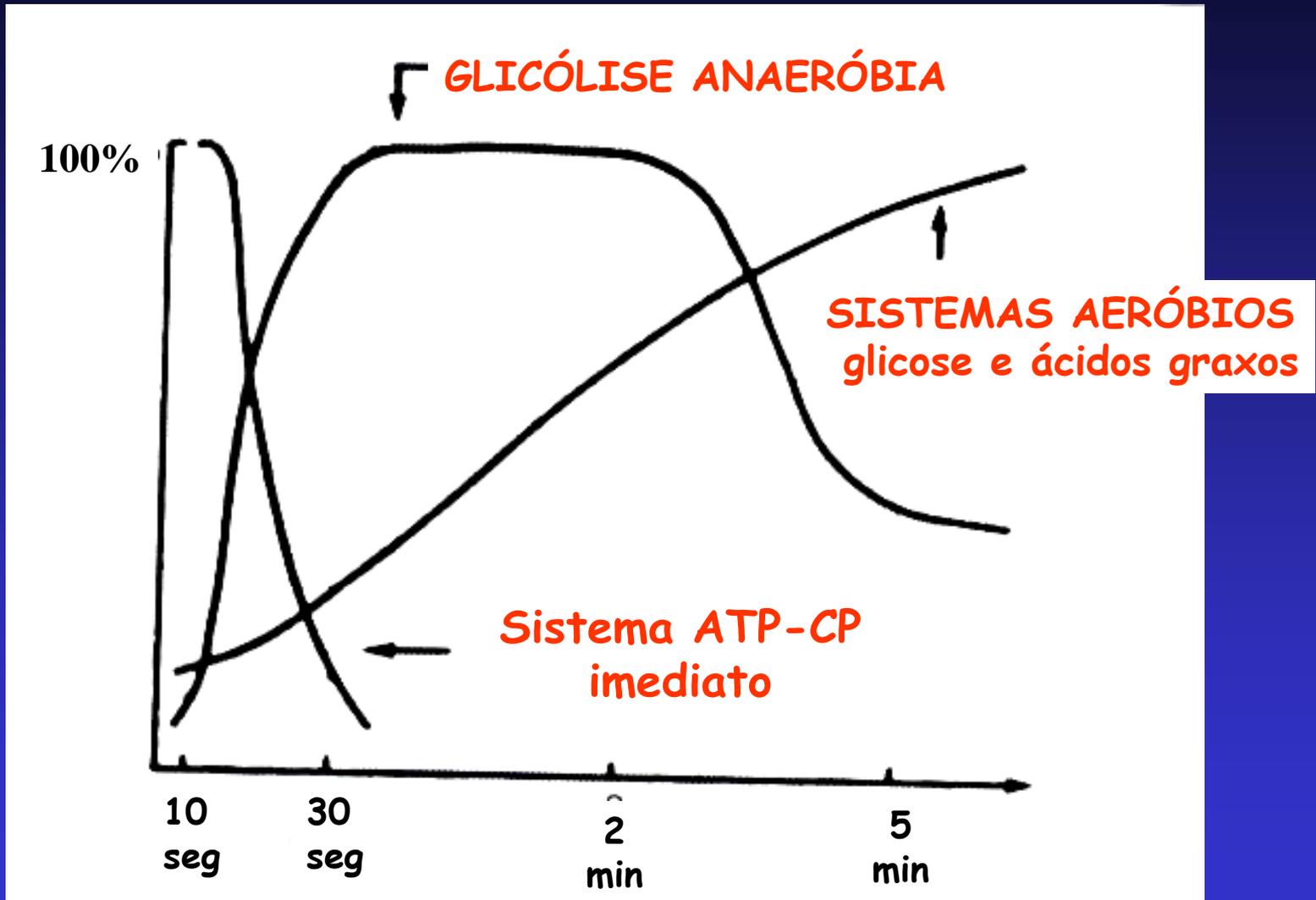


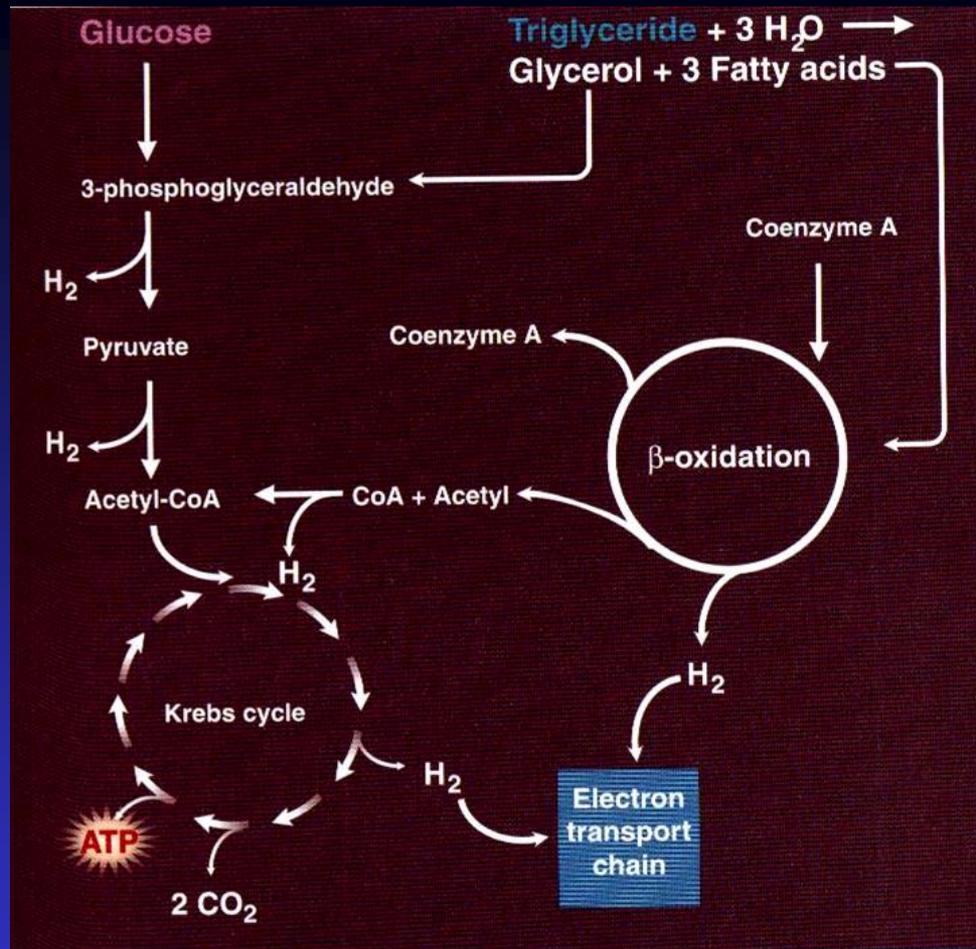
Energy Transfer Systems and Exercise



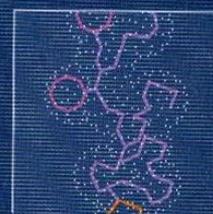


Sistemas de Obtenção de energia durante o exercício físico





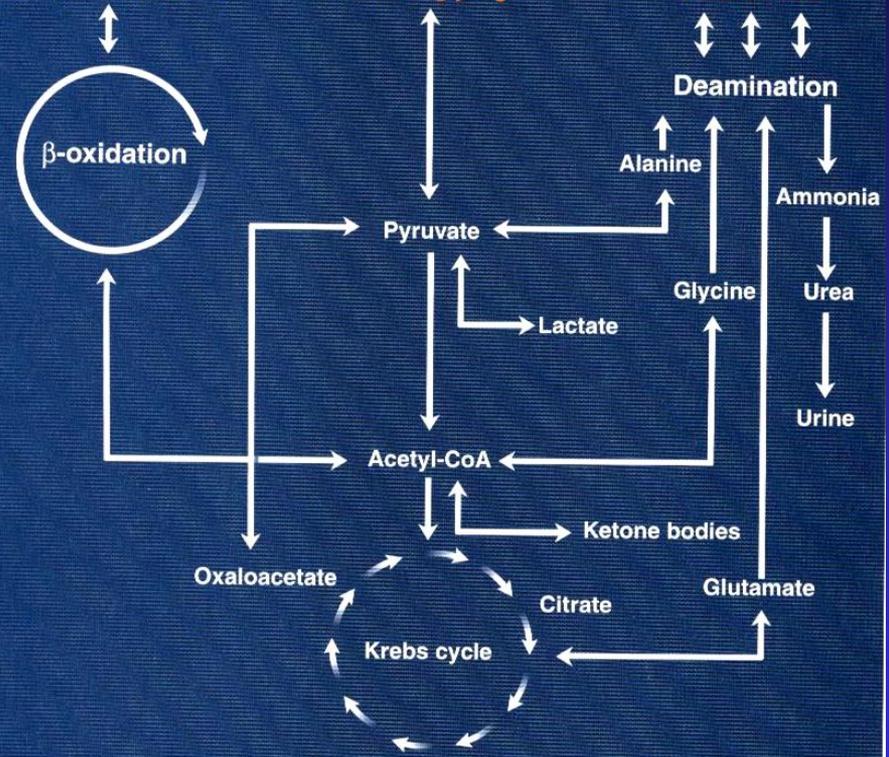
Source	Pathway	ATP yield per molecule neutral fat
1 molecule glycerol	Glycolysis + Krebs cycle	19
3 molecules of 18-carbon fatty acid	β-oxidation + Krebs cycle	441
Total:		460 ATP



Fats
Fatty acids + glycerol

Carbohydrates
Glucose/glycogen

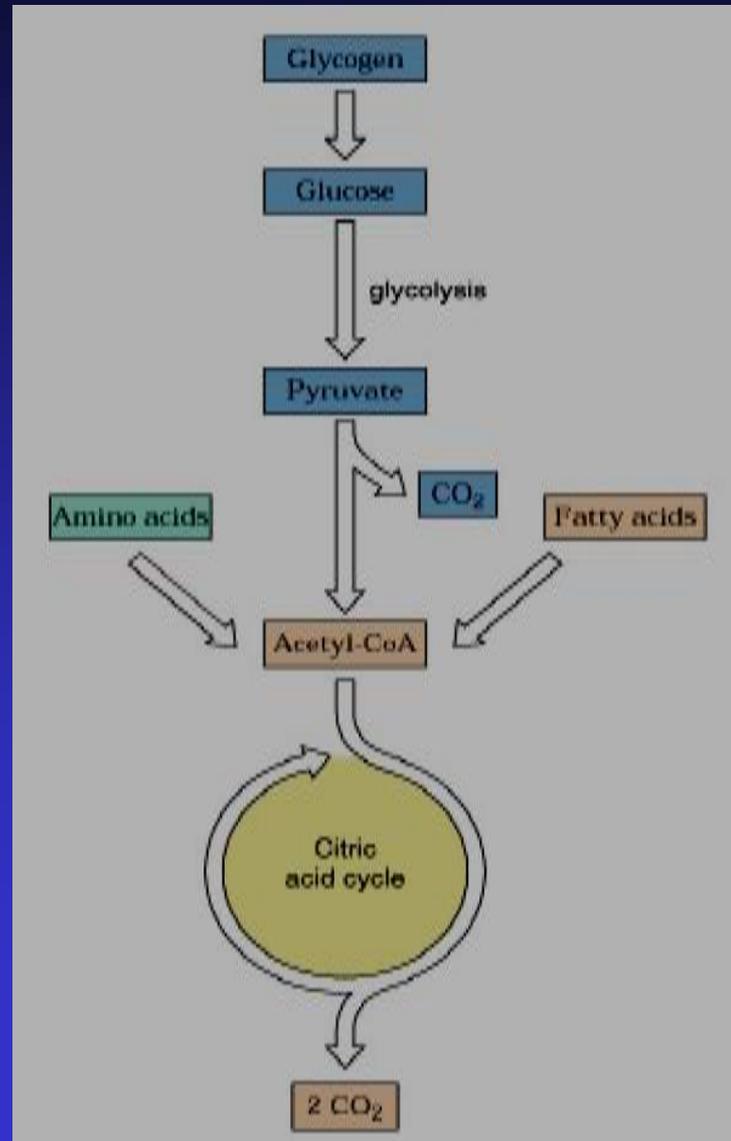
Proteins
Amino acids



Predominant interconversions

- Carbohydrates → Fats or nonessential amino acids
- Fats → Nonessential amino acids
- Proteins → Carbohydrates or fats

Fontes de AcetilCoA

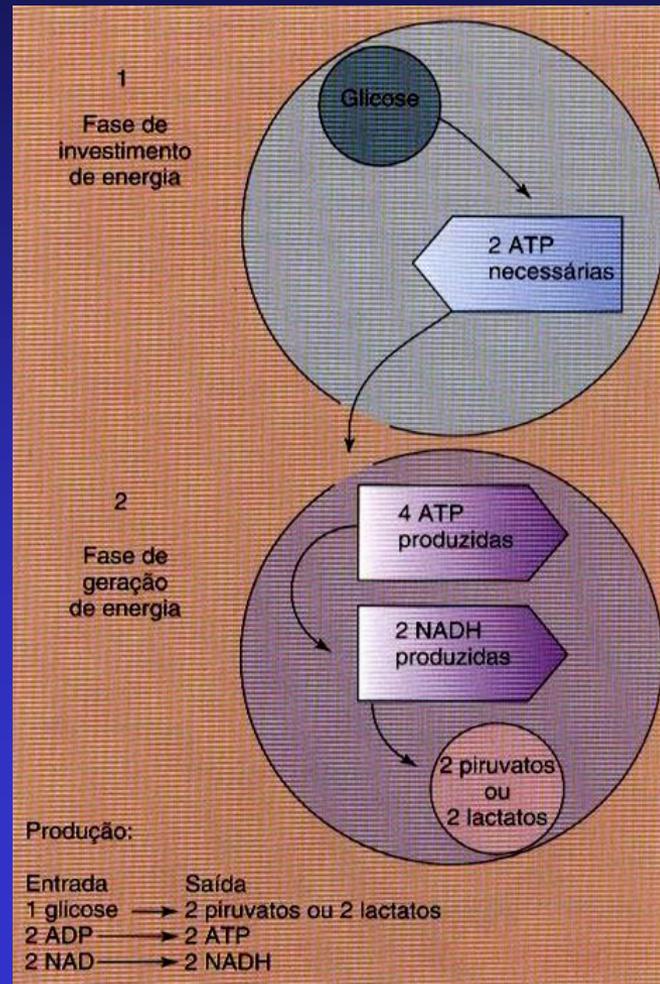


ADAPTAÇÕES AO EXERCÍCIO INTENSO ACIMA 20-30 seg

E MENOR 3-4 min.

- Será suportado pela síntese de ATP pela via glicolítica anaeróbica.
- Exercício intenso: que ↑ capacidade da produção de energia pela via glicolítica

Glicólise



Pelo menos 5 processos fisiológicos favorecem a ressíntese de glicogênio muscular sobre a do hepático após o exercício sub-máximo:

1. Absorção intestinal da glicose aumentada.
2. Músculo é mais sensível a insulina.
3. O baixo Km da HK em relação a GlicoK favorece a captação de glicose dependente ou independente da insulina e a síntese de glicogênio muscular.
4. A gliconeogênese é menos sensível que a glicogenólise para as ações inibitórias da insulina.
5. Altas conc plasmáticas de glucagon e catecolaminas são mantidas e estimulam a gliconeogênese hepática e glicogenólise e liberação de lactato provenientes do músculo em repouso.