

Bioquímica: Metabolismo (QBQ0314 Noturno)
Sextas-feiras 7:00-23:00

QBQ 0314

Departamento de Bioquímica

Instituto de Química

2019

Prof. Dr. Ricardo José Giordano
giordano@iq.usp.br

Antonio Manucci
acmpjr@gmail.com

Programa

Os tópicos apresentados ao longo do semestre são: glicólise; gliconeogênese; oxidação de triacilgliceróis; ciclo de krebs; cadeia de transporte de elétrons; fosforilação oxidativa; metabolismo do glicogênio; controle hormonal; corpos cetônicos; síntese e degradação de triacilgliceróis; aminoácidos; regulação integrada e diabetes.

Bibliografia

- Bioquímica Básica: A. Marzzoco & B.B. Torres – Ed. Guanabara Koogan - 2ª ed.; 1999.
- Princípios de Bioquímica: A.L. Lehninger, D.L. Nelson & M.M. Cox – 3ª ed. Sarvier; 2002.
- Bioquímica: L. Stryer – Ed. Guanabara Koogan – 4ª ed.; 1996.
- Fundamentos de Bioquímica – D. Voet, J. G. Voet & C. W. Pratt – Artmed Editora; 2000.
- Biochemistry: D. Voet & J.G. Voet – John Wiley & Sons – 3rded; 2004.
- Biochemistry: J. M. Berg, J.L. Tymoczko & L. Stryer -Freeman and Company – 5thed.; 2002.
- Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations: T.M. Devlin – John Wiley & Sons, Inc., 5th ed New York; 2001.
- Biochemistry: C. K. Mathews & K.E. van Holde – The Benjamin/Cummings Publishing Company; 1996.
- Principles of Biochemistry: H.R. Horton, L.A. Moran, R.S. Ochs, J.D. Rawn & K.G. Scrimgeour Prentice Hall; 1993.
- Principles of Biochemistry: G.L. Zubay, W.W. Parson & D.E. Vance – WCB Publishers; 1995.
- Nutritional Biochemistry: T. Brody – Academic Press; 1994.
- Biochemistry – A Foundation: P. Ritter – Brooks/Cole Publishing Company; 1996.

Critério de Avaliação

O aluno será avaliado por duas avaliações, exercícios entregues após cada aula e um trabalho final feito em grupos de três. A nota das avaliações será obtida pela média aritmética das notas da Avaliação 1 (peso 4.0), Avaliação 2 (peso 4.0). A média dos exercícios (peso 1.0) e do trabalho final (peso 1.0). O cálculo da nota final deverá ser feito através da seguinte equação:

$$NF = \frac{(A1 \times 4) + (A2 \times 4) + \text{trabalho} + \text{exercícios}}{10}$$

Cronograma de Aulas

DIA	AULA	ASSUNTO
2/08	Teórica	Introdução ao metabolismo
9/08	Teórica	Glicólise
16/08	Teórica	Formação de Acetil-CoA e Ciclo de Krebs
23/08	Teórica	Gliconeogênese e Vias das Pentoses-Fosfato
13/09	Teórica	Cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa
20/09	Aula prática	Multimídia: Transporte de elétrons e produção de ATP
27/09	Teórica	Metabolismo do Glicogênio
4/10	Prova	Prova I
11/10	Teórica	Metabolismo de ácidos graxos
18/10	Teórica	Ciclo da ureia e metabolismo de aa
25/10	Teórica	Fontes de nutrição
1/11	Teórica	Controle hormonal
8/11	Teórica	Integração do metabolismo
22/11	Teórica	Regulação integrada: Diabetes (entrega de trabalho)
29/11	Prova	Prova II
6/12	Prova	Prova Substitutiva

Temas para o trabalho Grupos de 4 alunos:

O tema do trabalho será escolhido no início do curso (entre os meses de agosto e setembro).

ALGUNS TIPOS DE ENZIMAS:

Quinases: Catalisam a transferência de um grupo fosfato de um composto de alta energia (em geral ATP) para um aceptor.

Isomerases: Catalisam reações de isomerização.

Mutases: Isomerases que catalisam a transferência de grupos fosfatos de baixa energia de uma posição para outra, na mesma molécula.

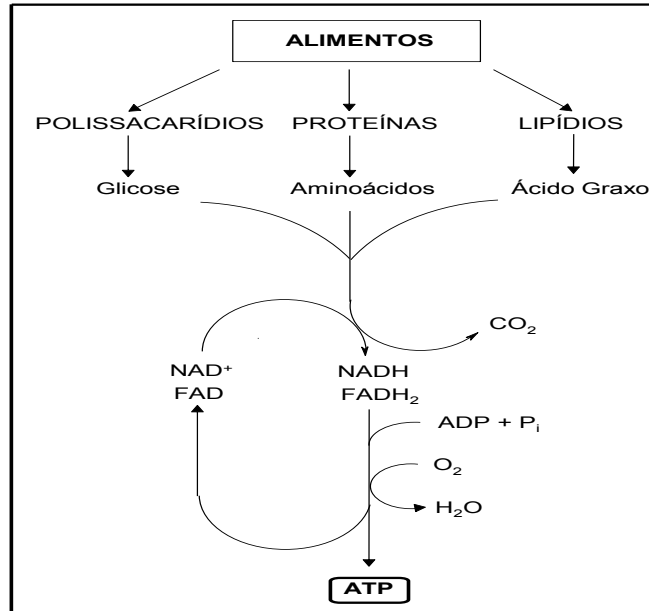
Desidrogenases: Catalisam reações de óxido-redução, por transferência de hidrogênio do substrato para uma coenzima, geralmente NAD^+ ou FAD. Estas reações, na maior parte dos casos, são reversíveis.

Aldolases: Cindem açúcares fosforilados, dando origem a diidroxiacetona fosfato e a outro açúcar, com três átomos de carbono a menos que o substrato original.

Fosfatases: Catalisam reações de hidrólise de ésteres de fosfato.

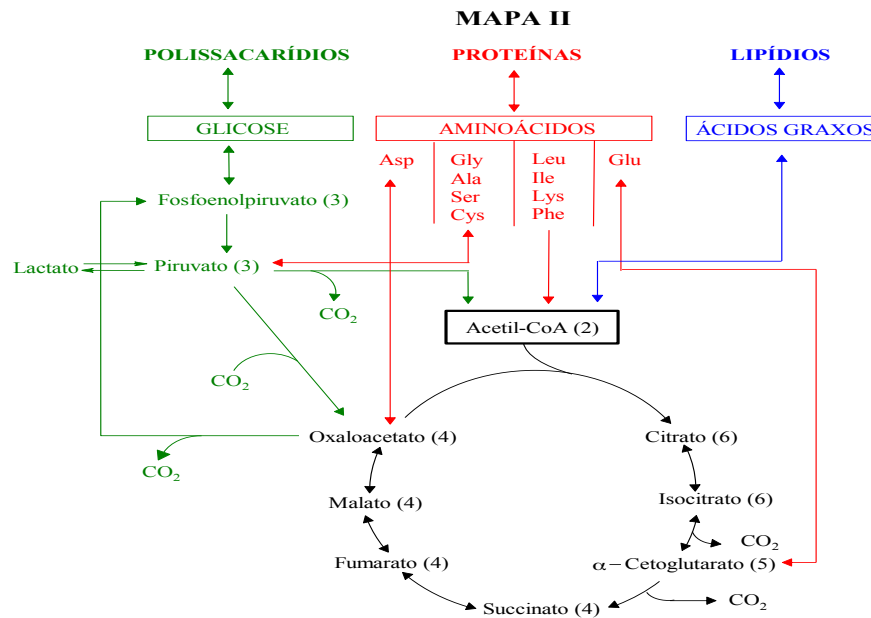
Obtenção de energia pelo Metabolismo

MAPA I
Esquema geral da degradação de nutrientes



VIAS METABÓLICAS DEGRADATIVAS

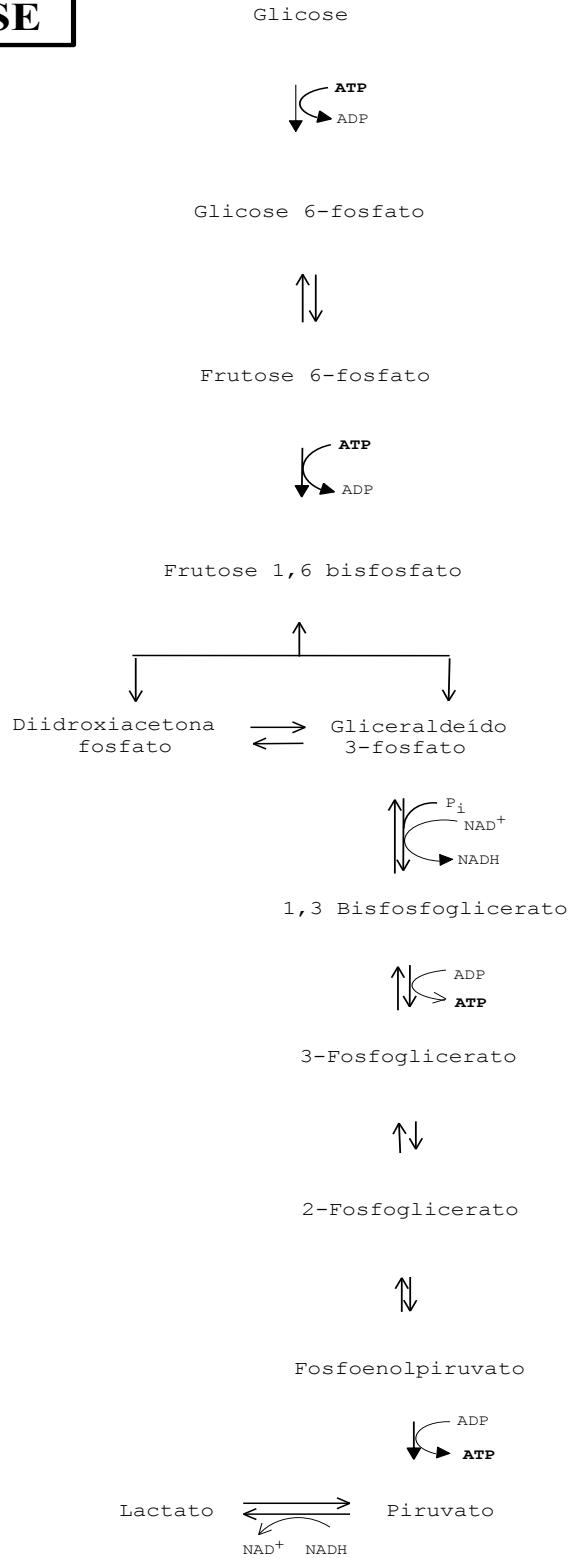
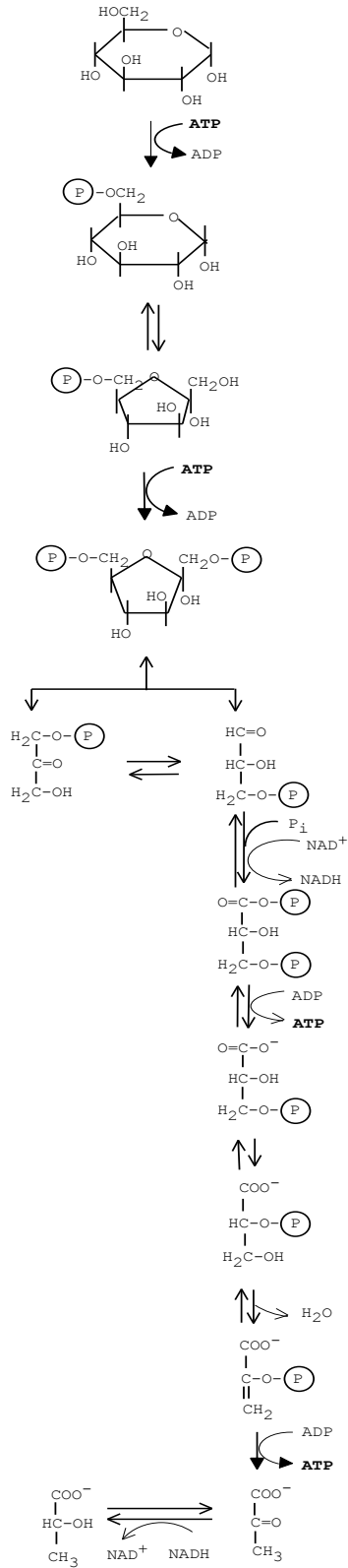
No Mapa II (abaixo) encontra-se, entre parênteses, o número de átomos de carbono de alguns compostos.



1. Quais são os passos irreversíveis que aparecem no mapa?
2. Qual o primeiro composto comum à degradação de carboidratos, proteínas e lipídios?
3. Alguns tecidos (nervoso) e células (hemácias) obtêm ATP exclusivamente a partir de glicose. Como é possível garantir sua sobrevivência quando as reservas de glicogênio tornam-se insuficientes para manter a glicemia?

AULA 2: GLICÓLISE

GLICÓLISE



Alunos ingressantes em um curso de Educação Física foram submetidos a provas físicas, a fim de determinar as fontes de energia para o trabalho muscular e a capacidade física dos alunos. Os parâmetros medidos estão apresentados nas figuras 1 e 2:

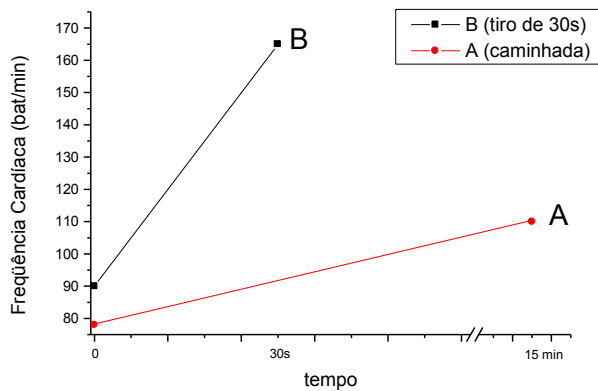


Figura 1: frequência cardíaca durante caminhada de 15 min (A) e tiro de 30 s (B)

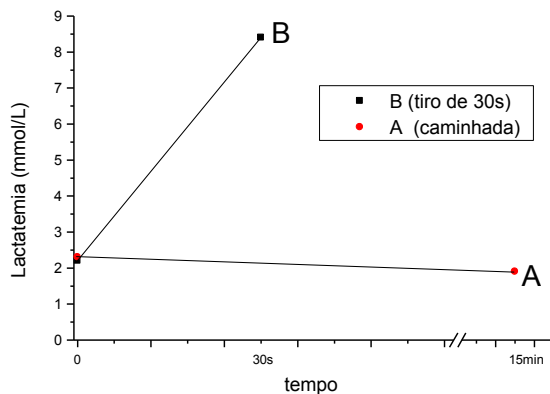


Figura 2: Níveis de lactato plasmático durante caminhada de 15 min (A) e tiro de 30 s (B)

Analisando os dados acima e com auxílio de livros responda as questões:

1. O esforço físico leva à produção de lactato?
2. O exercício é o único processo que leva à produção de lactato?
3. Houve adaptação da frequência cardíaca ao exercício físico leve e ao extenuante?
4. Em caso afirmativo, esta adaptação foi suficiente para manter a lactemia basal?
5. Qual a utilidade, para a musculatura em exercício, do aumento da frequência cardíaca?

Para responder as questões de 6 a 12, utilizar apenas o mapa da glicólise (p.124).

6. Quais são os produtos finais da via glicolítica?
7. Para cada molécula de glicose consumida qual é o número de moléculas de piruvato produzido?
8. Sabendo que a concentração celular de NAD^+ é da ordem de 10^{-5} M, é possível estimar a quantidade de glicose que pode ser convertida a lactato?
9. Em lugar de excretar lactato, a hemácia poderia excretar piruvato?
10. Considerando o número de moléculas de ATP consumidas e formadas, estabelecer o saldo final de ATP na degradação de uma molécula de glicose pela via glicolítica.
11. Os Casos clínicos 2 e 3 (pgs. 5 e 6) indicavam que o oxigênio é necessário para a produção de energia pelo organismo. No entanto, a glicólise é anaeróbia e produz ATP. Explicar este aparente paradoxo, consultando o Mapa I.
12. Verificar quais são os efetadores alostéricos da fosfofrutoquinase.

AULA 3: FORMAÇÃO DE ACETIL-COA E CICLO DE KREBS

1. Por que a inibição da piruvato translocase provoca o acúmulo de lactato?
2. Indicar as vitaminas necessárias para a reação de formação de acetil-CoA a partir de piruvato.
3. Uma célula alimentada exclusivamente com glicose poderia excretar acetil-CoA?
4. Descrever a ação da acetil-CoA sobre a piruvato carboxilase e as consequências desta ação.
5. 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 localização celular.
6. Definir cofator. Dar exemplos de cofatores inorgânicos (ativadores metálicos) e orgânicos (coenzimas).
7. Definir vitaminas, relacionando sua função com atividade enzimática.

Para responder às questões de 8 a 11 usar apenas os Mapas I (pg. 5) e II (pg. 7):

8. Que composto é oxidado no ciclo de Krebs?
5. Simultaneamente deve haver redução de alguma substância? Que tipo de composto deve sofrer redução?
10. Uma suspensão de mitocôndrias, suplementada com acetil-CoA marcada com C^{14} só produz CO_2 marcado em aerobiose.
 - a. Por que?
 - b. Em anaerobiose, há produção de CO_2 marcado se for adicionado azul de metileno; neste caso, observa-se também a descoloração do corante (azul de metileno reduzido é incolor). Explique estes dados.
11. Uma suspensão de mitocôndrias foi incubada, separadamente, com acetil-CoA, piruvato, glutamato, citrato e ácidos graxos. Em qual (quais) caso(s) aumentou a concentração de oxaloacetato?
12. Verificar se é possível a ocorrência completa do ciclo de Krebs adicionando a um tubo que contém, além das enzimas e coenzimas:
 - (a) Acetil-CoA
 - (b) Oxaloacetato
 - (c) Acetil-CoA + Oxaloacetato
 - (d) Acetil-CoA + SuccinatoEm cada caso, que porcentual do composto adicionado estará presente no final da reação?

AULA 4: GLICONEOGÊNESE E VIAS DAS PENTOSSES-FOSFATO

1. Indicar a função da via glicolítica:
 - a) Verificar se é possível produzir glicose a partir de lactato ou de piruvato pela via glicolítica.
 - b) Se a dieta contiver quantidades insuficientes de carboidratos, a partir de que tipo de macronutriente pode ser mantido o nível glicêmico adequado para prover glicose para as células que dependem deste açúcar? [Consulte o MAPA II, à p. 7]
 - c) Muitos aminoácidos podem ser convertidos a piruvato que, por sua vez, pode ser convertido a glicose por um processo chamado gliconeogênese. Como é possível esta transformação se há reações irreversíveis na glicólise? Todos os tecidos operam esta conversão? Que outros compostos podem ser convertidos a glicose pela gliconeogênese?

- d) Quais seriam as consequências para uma célula do funcionamento simultâneo da glicólise e da gliconeogênese?
 - e) Explicar como é feito o controle das duas vias, usando as informações do quadro apresentado acima. Levar em consideração o fato de o nível de frutose 2,6 bisfosfato nos hepatócitos variar com a disponibilidade da glicose: é baixo no jejum e alto após as refeições.
 - f) Definir gliconeogênese e citar exemplos de compostos gliconeogênicos. Citar o tecido responsável pela gliconeogênese.
2. É possível converter lactato a glicose por um processo chamado gliconeogênese. Como é possível esta transformação se há reações irreversíveis na glicólise? Todos os tecidos operam esta conversão? Que outros compostos podem ser convertidos a glicose pela gliconeogênese?
3. *3-Mercaptopicolinato* inibe a conversão de glicose 6-fosfato a glicose, porém não inibe a conversão de glicose a glicose 6-fosfato. Explique.
4. Indicar a localização celular das enzimas da via glicolítica e da gliconeogênese.
5. Citar as vitaminas necessárias para as seguintes conversões:
- a) glicose → lactato
 - b) lactato → glicose
6. Citar os compostos que devem ser fornecidos à via glicolítica para:
- a) iniciá-la (haver formação de lactato).
 - b) mantê-la em funcionamento.

AULA 5: CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

1. Quais são os grupos responsáveis pelo transporte de elétrons em cada um dos compostos que fazem parte da cadeia de transporte de elétrons?
2. A quantidade de oxigênio consumido pela cadeia de transporte de elétrons tem relação estequiométrica com a quantidade de NADH oxidado?
3. Uma suspensão de mitocôndrias incubada com malato e rotenona não apresentou consumo de oxigênio. Quando incubação semelhante foi feita substituindo o malato por succinato, ocorreu consumo de oxigênio. Explicar este resultado. Que resultado haveria, nos dois casos, se a rotenona fosse substituída por cianeto ou por antimicina A?

AULA 6 CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS MULTIMÍDIA

([HTTP://WWW.BDC.IB.UNICAMP.BR/BDC/BUSCA.PHP?TIPO MATERIAL=A%3A1%3A%7Bi%3A0%3Bs%3A8%3A%22SOFTWARE%22%3B%7D&acao=EXIBIRCATEGORIA](http://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/busca.php?tipomaterial=A%3A1%3A%7Bi%3A0%3Bs%3A8%3A%22SOFTWARE%22%3B%7D&acao=EXIBIRCATEGORIA))

1. Software Cadeia de Transporte de Elétrons.

Com auxílio do software, responder as questões seguintes:

- a. Sempre que há consumo de oxigênio há síntese de ATP?
 - b. Sempre que há síntese de ATP há consumo de oxigênio?
 - c. Sempre que há aumento do potencial de membrana há consumo de oxigênio?
 - d. Sempre que há consumo de oxigênio há aumento do potencial de membrana?
 - e. Dinitrofenol (DNP) afeta o consumo de oxigênio? Afeta o potencial de membrana?
 - f. Pode haver síntese de ATP sem aumento do potencial de membrana?
 - g. Pode haver consumo de oxigênio sem aumento do potencial de membrana?
 - h. A inibição do consumo de oxigênio por rotenona pode ser revertida por algum composto?
 - i. A inibição do consumo de oxigênio por oligomicina pode ser revertida por algum composto?
 - j. A inibição do consumo de oxigênio por cianeto pode ser revertida por algum composto?
2. Por que o número de moléculas de ATP sintetizadas para cada succinato oxidado a fumarato é diferente da quantidade de moléculas sintetizadas para cada malato oxidado a oxaloacetato?
 3. É possível a oxidação contínua de NADH na ausência de ADP? Qual é o mecanismo de controle fisiológico da velocidade da cadeia de transporte de elétrons?
 4. Na presença de dinitrofenol a oxidação de NADH é mais lenta do que na ausência daquele composto. Correto?
 5. Hemácia e tecido nervoso fazem fosforilação oxidativa?
 6. Qual seria o estado de oxidação (oxidado/reduzido) dos componentes da cadeia de transporte de elétrons em presença de malato e de antimicina A?

7. A intensidade da fosforilação oxidativa tem relação direta com a quantidade de NADH oxidado?
8. Por que o número de moléculas de ATP sintetizadas para cada succinato oxidado a fumarato é diferente da quantidade de moléculas sintetizadas para cada malato oxidado a oxaloacetato?
9. É possível promover a síntese de ATP por uma suspensão de mitocôndrias sem fornecimento de substrato oxidável?
10. O tratamento de uma suspensão de mitocôndrias com cianeto ou com oligomicina inibe tanto o consumo de oxigênio quanto a síntese de ATP. A adição de dinitrofenol restaura o consumo de oxigênio apenas em um dos casos mas não tem efeito sobre a inibição da síntese de ATP. Explicar estes resultados.
11. É possível a oxidação contínua de NADH na ausência de ADP? Como é possível a grande utilização no citossol do ATP produzido na mitocôndria?
12. Hemácia e tecido nervoso fazem fosforilação oxidativa?
13. Como o NADH produzido na via glicolítica pode ser oxidado na cadeia respiratória (lançadeiras do malato e do glicerol-fosfato)?

AULA 7: METABOLISMO DO GLICOGÊNIO
--

1. As duas extremidades do glicogênio são idênticas? Todas as ligações glicosídicas encontradas no glicogênio são do tipo α -1-4 ou α -1-6. Correto?
2. Escrever os substratos e os produtos das reações catalisadas por:
 - a) proteína quinase;
 - b) glicogênio fosforilase quinase;
 - c) fosfoproteína fosfatase.
3. Ordenar a atuação das enzimas listadas abaixo para que seja obtida a degradação do glicogênio. Apontar as que utilizam ATP e as que utilizam HPO_4^{2-} :
 - a) glicogênio fosforilase;
 - b) proteína quinase;
 - c) glicogênio fosforilase quinase.
4. A fosfodiesterase catalisa a conversão de cAMP a AMP. Qual o efeito da ativação desta enzima sobre a degradação do glicogênio a glicose 1-fosfato?
5. Que transformações permitem a utilização de glicose 1-fosfato pela via glicolítica e para a exportação do hepatócito?
6. Descrever o efeito do glucagon sobre a atividade da fosfofrutoquinase 2 e mostrar a consequência deste efeito sobre a atividade da via glicolítica.
7. Há gasto de ATP para a síntese de glicogênio a partir de glicose?
8. Descrever a ação da insulina sobre o metabolismo de carboidratos quanto à:
 - a) permeabilidade da célula à glicose;
 - b) síntese de glicogênio;
 - c) síntese de glicoquinase (fígado).

9. Verificar os diferentes transportadores de glicose e sua dependência de insulina. Verificar também se são independentes de insulina para a captação de glicose: cérebro, hemácia, rim, fígado e ilhotas de Langerhans.
10. Descrever o metabolismo do glicogênio hepático e muscular ao longo do período de jejum noturno e após uma refeição rica em carboidratos.

AULA 8: OXIDAÇÃO DE TRIACILGLICERÓIS

1. O que provoca a degradação dos triacilgliceróis no tecido adiposo?
2. Quando é possível detectar a formação de glicose radioativa: quando todos os carbonos dos radicais acila do triacilglicerol estiverem marcados com C^{14} , quando todos os carbonos do glicerol estiverem marcados ou em ambos os casos?
3. A pirofosfatase é uma enzima essencial para que o fluxo de ácidos graxos para o interior da mitocôndria se processe com eficiência. Essa enzima, entretanto, catalisa uma reação da qual os ácidos graxos não participam. Explicar este aparente paradoxo.
4. É possível haver oxidação completa de um ácido graxo sem a presença de carnitina?
5. O ciclo de Lynen pode ser feito em condições anaeróbias?
6. Além das enzimas, que compostos deveriam ser adicionados a um tubo de ensaio que contém um mol de palmitoil-CoA para sua conversão completa a acetil-coA?
8. Citar a localização celular da beta-oxidação.
9. Por que hemácia e tecido nervoso não oxidam ácidos graxos?
10. Em aerobiose, o levedo pode oxidar etanol. Como é possível obter ATP a partir de etanol?

Caso clínico

Identificação: A. C., 35 anos, casada.

Queixa e Duração: Aumento de peso após as gestações

História Progressiva da Moléstia Atual: A paciente relata, na admissão a um centro de emagrecimento, que casou há cinco anos pesando 60 kg. Após dois anos de casamento, nasceu o primeiro filho. Nessa gestação a paciente engordou cerca de 20 kg e perdeu muito pouco após o parto. Quando o primeiro filho completava um ano e meio ano, a paciente engravidou novamente, e após esse segundo parto, seu peso chegou a 105 kg. Por esse motivo deu entrada em um spa. Não apresenta problemas de saúde e não se queixa de nenhum mal estar.

Exame Físico: Peso na admissão 105,4 kg. Altura de 1,67 m. Apresenta boa função cardíaca e pulmonar. Encontra-se com leve edema dos membros inferiores.

Exames Laboratoriais:

Glicemia = 95mg%	(Valor de Referência = 70 – 105 mg%)
Colesterol = 357 mg/dL	(Valor de Referência = 120-220 mg/dL)
Soro lipêmico	
Triacilgliceróis = 680mg/dL	(Valor de Referência = 40 – 150 mg/dL)

Evolução: A partir da admissão a paciente foi submetida a uma dieta de 600 kcalorias, distribuída em cinco refeições. Após passar por avaliação médica e de capacidade física, iniciou um treinamento adequado à sua capacidade e com cerca de quatro horas diárias de exercícios, feitos de maneira fracionada e diversificada, dando ênfase às caminhadas. Por volta do 4º dia de estadia, a paciente sentiu-se com sonolência, sensação de enjôo e gosto amargo na boca, tendo sido orientada quanto ao caráter reversível desses sintomas. No 10º dia da estadia a paciente pesava 94,8 kg, portanto com perda de cerca de 10% do peso inicial. Foi aconselhada a aumentar o ritmo dos exercícios físicos para 6 horas/dia, dispensando mais tempo para as caminhadas (duas vezes ao dia, com cerca de uma hora de cada vez), dança (cerca de uma hora por dia) e atividades na piscina, como jogos, hidroginástica e natação (no mínimo uma hora por dia). Após completar 30 dias de estadia a paciente retornou para casa pesando 85,7 kg, totalizando uma perda total de 19,7 kg (18,7%).

Manutenção: Regime alimentar, com uma dieta de aproximadamente 900 kcalorias, e manutenção de prática de exercícios físicos, com caminhadas de uma hora por dia e natação com aulas de 50 minutos, três vezes na semana. Após oito meses de tratamento, encontra-se com 71,1 kg e prepara-se para submeter-se a uma cirurgia plástica.

Questões:

1. Que composto o organismo armazenou, levando a 45 kg de aumento no peso da paciente? Citar o tecido de armazenamento corpóreo do composto.
2. Ingerindo uma dieta de 600 kcalorias, a paciente tem um déficit energético. De que forma isso contribui para o emagrecimento da paciente?
3. A paciente sempre foi orientada a praticar exercícios físicos. Em que esses exercícios colaboram para a perda de peso?

AULA 9: SÍNTESE DE TRIACILGLICEROL

1. Por que grande concentração mitocondrial de ATP resulta no aparecimento de quantidades apreciáveis de acetil-CoA no citossol?
2. Que semelhança existe entre as reações catalisadas pela enzima málica e pela glicose 6-fosfato desidrogenase?
3. Por que a síntese de malonil-CoA é favorecida quando a concentração citossólica de citrato é elevada?
4. Apontar semelhanças e diferenças na estrutura e na função de ACP e coenzima A.
5. Se fosse fornecida a uma célula glicose marcada com H³, seria possível encontrar ácidos graxos também marcados com esse isótopo? E se a síntese do ácido graxo fosse feita a partir de acetil-CoA marcada com C¹⁴, quais carbonos apareceriam marcados?

6. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono δ lactona 6-fosfato para gerar os equivalentes redutores necessários à síntese de palmitato?
7. Quais são os tecidos onde ocorre a biossíntese de ácidos graxos?
8. O tecido muscular não sintetiza glicerol 3-fosfato. Que decorrência isto tem?
9. Como o fígado e o tecido adiposo obtêm glicerol 3-fosfato?
10. O que impede a síntese e degradação simultânea de ácidos graxos?
11. Há conseqüências derivadas da produção excessiva de corpos cetônicos?
12. Como a hipoglicemia e uma descarga de adrenalina interferem no metabolismo de triacilgliceróis?

AULA 10: FONTE DE NUTRIÇÃO

1. Definir aminoácido essencial e citar os aminoácidos essenciais para o homem.
2. Definir balanço de nitrogênio.
3. Citar as condições que levam a um balanço positivo ou negativo de nitrogênio.
4. A insulina aumenta a permeabilidade celular a aminoácidos e estimula a síntese de proteínas.
5. Alistar os fatores que tornam obrigatória a ingestão de aminoácidos (proteínas).
6. Comparar a qualidade nutricional de proteínas de origem animal com a qualidade de proteínas de origem vegetal.
7. Indicar o valor recomendado de ingestão proteica para indivíduos adultos de países em desenvolvimento.
8. Justificar a necessidade de ingerir uma quantidade mínima de carboidratos.

AULA 11: CONTROLE HORMONAL (INSULINA, GLUCAGON E VITAMINAS)

1. Citar as enzimas da glicólise e gliconeogênese que têm sua concentração alterada por ação hormonal, indicando o hormônio que atua em cada caso.
2. Citar os hormônios que estimulam a degradação do glicogênio no fígado e no músculo e mostrar seu modo de ação.
3. Mostrar a relação entre AMP cíclico e a síntese de glicogênio.
4. Descrever as ações de glucagon, adrenalina e insulina no metabolismo de triacilgliceróis.
5. Descrever o efeito do glucagon sobre a atividade da fosfofrutoquinase 2 e mostrar a conseqüência deste efeito sobre a atividade da via glicolítica.
6. Que transformações permitem a utilização de glicose 1-fosfato pela via glicolítica e para a exportação do hepatócito?
7. O glucagon estimula a gliconeogênese? Como?
8. Como são desfosforiladas as enzimas, quando cessa o efeito do glucagon? Se a célula contém proteína fosfatase, como é possível manter proteínas fosforiladas?
9. Há gasto de ATP para a síntese de glicogênio a partir de glicose?
10. Como a insulina leva a ativação da proteína quinase B?
11. Descrever a ação da insulina sobre o metabolismo de carboidratos quanto à:
 - a. permeabilidade da célula à glicose
 - b. síntese de glicogênio
 - c. síntese de glicoquinase (fígado)

12. Verificar os diferentes transportadores de glicose e sua dependência de insulina. Verificar também se são independentes de insulina para a captação de glicose: cérebro, hemácia, rim, fígado e ilhotas de Langerhans.

AULAS 12: METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS E CICLO DA URÉIA
--

1. Um adulto normal, com uma dieta desprovida de proteínas, elimina uréia. Por que?
2. Um adulto normal, com uma dieta rica em carboidratos e lipídios, tem necessidade de ingestão proteica. Por que?
3. Esquematizar as reações catalisadas pelas seguintes enzimas: aspartato aminotransferase (glutâmico-oxaloacético transaminase - GOT) e alanina aminotransferase (glutâmico-pirúvico transaminase - GPT). Citar a coenzima que participa das reações e a vitamina presente na sua estrutura.
4. Esquematizar a reação catalisada pela glutamato desidrogenase.
5. Verificar o destino dos esqueletos de carbono dos aminoácidos em seu catabolismo e indicar aqueles que podem originar glicose.
6. O nitrogênio presente em todos os compostos biológicos provém de aminoácidos. Exemplos destes compostos e seus precursores:

Glicina
purina
porfirina
glutathione

Aspartato
purina
pirimidina

Tirosina
adrenalina
tiroxina
melanina

Lisina
carnitina

Histidina
histamina

Triptofano
nicotinamida

7. Quais as consequências do defeito genético que causa a inativação da fenilalanina hidroxilase?
8. Citar o principal produto de excreção de nitrogênio no homem e o órgão que o produz.
9. Verificar o destino dos esqueletos de carbono dos aminoácidos em seu catabolismo e indicar aqueles que podem originar glicose.
10. Definir aminoácido essencial e citar os aminoácidos essenciais para o homem.
11. Citar o principal produto de excreção de nitrogênio no homem e o órgão que o produz.
12. Esquematizar a reação de formação de carbamoyl fosfato catalisada por carbamoyl fosfato sintetase.
13. No ciclo da uréia (da ornitina):
 - a) indicar a procedência dos átomos de nitrogênio da molécula de uréia.
 - b) calcular o balanço de ATP
 - c) qual o aminoácido proteico sintetizado?
14. Uma dieta hipercalórica afeta o equilíbrio nitrogenado de um indivíduo adulto e hígido?

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Um adulto normal, com uma dieta desprovida de proteínas, elimina uréia. Por quê?
2. Um adulto normal, com uma dieta rica em carboidratos e lipídios, tem necessidade de ingestão protéica. Por quê?

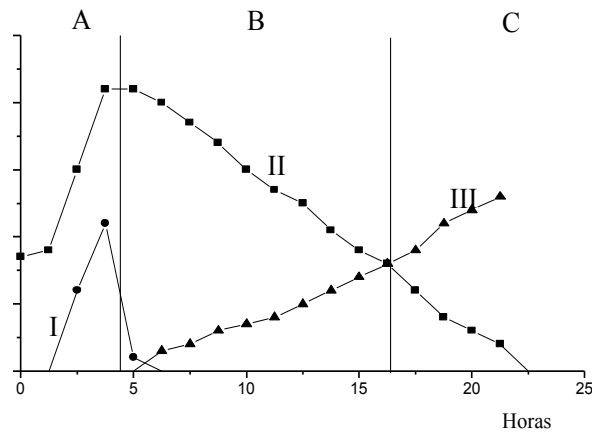
AULA 13: REGULAÇÃO INTEGRADA

1. Fazer um resumo dos efeitos do glucagon, adrenalina, e insulina no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas no fígado, músculo e adiposo.
2. Segue-se uma lista de defeitos metabólicos hereditários hipotéticos:
 - A. Incapacidade de fazer a oxidação completa de glicose e lipídios.
 - B. Incapacidade de fazer gliconeogênese a partir de lactato.
 - C. Incapacidade de utilizar glicose para obtenção de energia.
 - D. Incapacidade de sintetizar diidroxiacetona a partir de lactato.

Escolher, entre as enzimas alistadas a seguir, aquela cuja perda de atividade seria responsável por cada um daqueles defeitos:

- a. fosfofrutoquinase 1.
 - b. hidroxiacil-CoA desidrogenase.
 - c. isocitrato desidrogenase
 - d. fosfoenolpiruvato carboxiquinase
 - e. glicose 6-fosfatase
 - f. fosfoglicomutase
3. Descrever, com base em regulações hormonal e alostérica, os processos que levam ao acúmulo de lipídios a partir de uma dieta rica em carboidratos.
 4. Planejar a distribuição entre carboidratos, lipídios e proteínas de uma dieta normal e de uma dieta para emagrecimento, tendo em vista que:
 - a) a oxidação total de proteínas e carboidratos fornece 4 kcal/g, e a de lipídios, 9 kcal/g);
 - b) um adulto com atividade física moderada requer 100 g de proteínas + cerca de 2.100 kcal por dia;
 - c) o metabolismo basal de um adulto consome cerca de 1.800 kcal por dia;
 - d) é necessária uma ingestão mínima diária de 10 g de lipídios ricos em ácidos graxos poliinsaturados.
 - e) é necessária uma ingestão mínima de 5 g de carboidratos para cada 100 kcal ingeridas;
 - f) nove aminoácidos são essenciais para o organismo humano.
 6. O gráfico a seguir foi obtido medindo-se alguns parâmetros em tempos subseqüentes à ingestão de uma refeição (tempo zero). Os valores de ordenadas são diferentes para cada curva. De **a** até **j**, verificar se a sentença é falsa ou verdadeira.
 - a. A concentração citossólica de citrato é maior em B do que em A.
 - b. A concentração plasmática de HCO_3^- é maior em B do que em C.

- c. Em C, a maior parte da glicose, aminoácidos e corpos cetônicos plasmáticos é originária do fígado.
- d. A curva I pode representar a concentração de glicogênio hepático e a curva III, a utilização de corpos cetônicos pelo cérebro.
- e. Em B ocorre oxidação de aminoácidos essenciais no fígado.
- f. Em B a lipogênese é mais intensa que a lipólise no tecido adiposo.
- g. Em C a atividade da fosfoproteína fosfatase 1 é maior do que a da proteína quinase dependente de cAMP.
- h. A oxidação dos esqueletos carbônicos dos aminoácidos pelo fígado é maior em C do que em B.
- i. A carnitina acil transferase de hepatócitos é mais ativa em A.
- j. A curva II pode representar a atividade da via das pentoses.



12. Um indivíduo adulto recebeu, durante várias semanas, uma dieta com quantidades de carboidratos, lipídios e proteínas adequadas para seu peso, sexo, faixa etária e atividade física. Apesar da dieta conter também o suprimento correto de vitaminas e sais minerais, o indivíduo apresentou perda lenta e contínua de peso.

- a. Faça duas hipóteses explicativas deste quadro.
- b. Escolha uma das hipóteses e descreva como estão, no fígado deste indivíduo, o ciclo de Krebs, a concentração de frutose 2,6-bisfosfato, a gliconeogênese, a síntese de glicogênio, a concentração de acetil-CoA e a síntese de ácidos graxos.
- c. Para cada hipótese feita, analise o balanço de nitrogênio e a produção de corpos cetônicos.
- d. Segundo as hipóteses formuladas, o caso poderia ser normalizado aumentando a ingestão de carboidratos e diminuindo a de lipídios?

DIABETES MELITTUS

Diabetes melittus é uma doença que ocorre devido a anomalias no metabolismo e pode comprometer o funcionamento de rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. É uma doença que pode ser definida como um estado de tolerância diminuída à glicose, usualmente devido à deficiência ou resistência à insulina. Há dois tipos mais comuns de diabetes melittus (DM): 1) A tipo I, também chamada de DM insulina dependente (DMID), 2) A tipo II, ou DM não dependente de insulina (DMNDI). Antes de verificar as diferenças e semelhanças nas manifestações dessas duas diabetes, vamos lembrar os efeitos da insulina:

- Esse hormônio, por ação direta:

- Aumenta o transporte de glicose para o fígado, músculo e tecido adiposo e outras células.
- Aumenta o transporte de aminoácidos para os músculos e outros tecidos.
- Diminui a atividade da triacilglicerol lipase no tecido adiposo, inibindo a mobilização de ácidos graxos.
- Aumenta a síntese de proteína, lipídeo e glicogênio em proporções variadas, dependendo do tecido.

- Por ação indireta:

- Antagoniza os efeitos de glucagon no fígado pela inibição da proteína quinase dependente de AMPc.
- Diminui os níveis de AMPc nos hepatócitos por ativação da fosfodiesterase.
- Diminui a quantidade de glucagon circulante por diminuição da expressão gênica.

Diabetes melittus insulino dependente (DMID) ou Tipo I.

10 a 20% dos casos de diabetes são do tipo I. Ela tem início entre a infância e 35 anos e tem um componente genético (40% dos gêmeos idênticos de uma pessoa portadora de DMID adquirirá a doença), embora não só a genética possa explicá-la. Evidências implicam a infecção viral e resposta auto-imune como maiores fatores contribuintes. A DMID é causada pela grande redução ou ausência da produção de insulina e o indivíduo adquire um estado de hiperglicemia sustentada, caso não seja tratado. Um indivíduo normal mantém os níveis plasmáticos normais de glicose convertendo-a em glicogênio, oxidando-a para gerar energia ou usando-a para síntese de outros compostos. O desarranjo de todas essas reações é encontrado no diabético. Assim, ele desperdiça glicose eliminando-a na urina; ele perde peso, pois não há mais a ação anti-lipolítica da insulina e há perda de proteína muscular, cujos aminoácidos são usados na gliconeogênese. Quando os níveis de glicose sobem, o rim não consegue reabsorvê-la e ocorre glicosúria. Como tudo que tem que ser excretado na urina deve estar solubilizado, qualquer incremento é acompanhado por perda de água. A falta de insulina acarreta aumento na concentração de glicose nos compartimentos extracelulares do músculo e adipócito, com conseqüente aumento da pressão osmótica. Devido a isso, água intracelular é perdida para o interstício resultando em desidratação celular, diluição dos eletrólitos extracelulares e maior concentração dos intracelulares. A perda de peso é decorrente de perda de tecido muscular e adiposo, bem como da perda de água. Ocorre cetoacidose, devido à alta lipólise com conseqüente produção de corpos cetônicos e fraqueza, pela perda de eletrólitos, principalmente potássio.

Diabetes mellitus não dependente de insulina (DMNDI) ou Tipo II.

Presente em 80 a 90 % dos diabéticos, com alto fator genético (100% dos irmãos gêmeos idênticos de um diabético tipo II desenvolverão a doença). Os pacientes apresentam normalmente níveis normais ou elevados de insulina, sugerindo que não há a utilização correta do hormônio pelo organismo, provavelmente por defeito nos receptores de insulina nas células. DMNDI geralmente é diagnosticada após os 40 anos de idade em pessoas com obesidade e que tenham parentes diabéticos. Não há relação necessária entre diabetes tipo I e obesidade. O que há no diabetes tipo II é uma relativa resistência ao desenvolvimento de cetose, baseado numa relativa mas não absoluta deficiência de glicose. Assim, pacientes com DMNDI podem manifestar hiperglicemia não acompanhada de um correspondente grau de cetose. Nos diabéticos tipo II, a cetose pode aparecer em certas condições de estresse metabólico, como sepsis. Atualmente, considera-se que não existem apenas duas situações extremas: cetoacidose diabética ou hiperglicemia não cetônica, ocorrendo, na verdade, toda uma gama de variação das intensidades dos dois sintomas.

Diagnóstico

Para diagnosticar diabetes tipo I em estado agudo basta demonstrar que as observações clínicas como perda de peso, poliúria (aumento na quantidade de urina) e polipsia (sede) são acompanhadas por testes laboratoriais positivos para hiperglicemia, cetoacidose e glicosúria. Diabetes tipo II é mais certamente diagnosticada por uma demonstração da tolerância diminuída à glicose. O indivíduo ingere uma solução contendo 75g de glicose e o diabetes tipo II é diagnosticado quando uma dessas situações ocorre: O nível plasmático de glicose em jejum é maior que 140 mg/dL ou glicose em jejum é normal, atingindo 200mg/dL após 2h de ingestão da solução de glicose. No período inicial da doença observa-se glicemia de jejum normal e após 2h valores entre 140 e 200 mg/dL.

A tabela na página a seguir apresenta um resumo das diferenças entre os dois tipos de diabetes.

Tratamento

Depende do tipo de diabetes. Tipo I é, ou tornar-se-á, dependente de insulina por toda a vida. Deve haver reposição adequada de Na^+ e água. Na tipo II, perda de peso já pode influenciar na capacidade do corpo de controlar o nível de glicose. Agentes hipoglicemiantes orais (geralmente aumentam secreção de insulina pelas células β) pode ajudar obesos ou não. Alguns pacientes podem necessitar de injeções de insulina. Nesses pacientes dieta e exercícios físicos são um bom meio de alcançar o controle da glicemia.

	<i>Tipo I –DMID</i>	<i>Tipo II - DMNDI</i>
Idade de início	Em geral infância ou puberdade	Em geral após 35 anos
Início	Em geral repentino	Lento, silencioso

Estado nutricional no início	Em geral desnutrido	Em geral obesidade
Prevalência	10 a 20% dos casos	80 a 90% dos casos
Predisposição genética	Moderada	Muito forte
Defeito ou deficiência	Cel. β destruídas, sem produção de insulina	Cel. β produzem menos ou igual insulina.
Outros fatores	Vírus e toxinas	Obesidade
Insulina plasmática	Baixa a ausente	Normal a elevada
Sintomas iniciais	Poliúria, polidipsia, perda de peso, fome, cetoacidose comum	Nenhum ou os mesmos do tipo I mais suaves
Cetose	Comum	Rara
Efeitos a longo prazo	Retino-, nefro- e neuropatia; surgimento após 5 anos	Complicações similares a tipo I, mais tardias
Complicações agudas	Cetoacidose	Coma hiperosmolar
Resposta a hipoglicemiantes orais	Não responde	Responde
Administrar insulina	Sempre necessário	Em geral não necessário

Coma diabético

A glicose sanguínea em concentrações maiores que o limite de reabsorção renal provoca uma rápida diurese osmótica, que leva a perda de água e eletrólitos. Há tendência a hipovolemia e deslocamentos de água intracelular para o espaço extracelular. Tanto a hiperglicemia como a hipernatremia afetam muito o cérebro. Aumentando a osmolaridade plasmática, a água move-se para fora das células cerebrais, causando desidratação celular. Quando a osmolaridade alcança 340 a 350 mosmol/kg, a consequência mais provável é o coma.

Complicações decorrentes do diabetes

A ultraestrutura de todas as doenças decorrentes do diabetes tem em comum apresentar depósito de proteínas contendo carboidratos nos vasos sanguíneos. Uma explicação para isso é haver glicosilação de proteínas, que ocorre principalmente no ϵ -amino da Lys. Essas proteínas ficam com conformação alterada e são mais resistentes ao ataque proteolítico. Diabéticos podem desenvolver retinopatia (principal causa de cegueira), nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares. A retinopatia é quase universal entre os diabéticos, enquanto o desenvolvimento de doença renal de estágio final ocorre em 35 a 45 % dos portadores de DMID e em menos de 20% daqueles com DMNDI. Quando essa doença se desenvolve o paciente necessita de hemodiálise e transplante renal. A neuropatia de nervos periféricos é comum em diabéticos, principalmente a neuropatia simétrica, que causa a perda

de sensibilidade nas extremidades inferiores, tornando os pacientes propensos a lesões nas pernas e pés, com alta incidência de gangrena e amputação. A glicosilação de lipoproteínas plasmáticas leva a sua ligação com o endotélio vascular provocando aterosclerose e doença periférica vascular. A dosagem de Hb glicosilada plasmática é um teste mais sensível que a medida de glicemia. Faça hipóteses para explicar esse fato.

CASO 1

Identificação: J.B.M, 25 anos, masculino, branco, bancário.

Queixa e Duração: Aumento do volume urinário há 4 horas. Gosto amargo na boca e sensação de fraqueza, há uma hora.

História pregressa da Moléstia Atual: Paciente sabidamente diabético desde os 12 anos de idade. Faz uso de insulina, administrada por via subcutânea, duas vezes ao dia. Refere que procura seguir as recomendações dietéticas, mas que não é incomum a transgressão da dieta, principalmente nos acontecimentos sociais. Relata que no entardecer do dia esteve em uma lanchonete com amigos, onde ingeriu quatro ou cinco chopes, comeu pizza e tomou sorvete. Passadas quatro horas, começou a urinar intensamente, precisando levantar várias vezes da cama. Na seqüência sentiu um hálito amargo, a boca seca e, segundo seus familiares, quando falava as pessoas sentiam cheiro de acetona. Tudo seguido de uma intensa fraqueza e leve falta de ar. Como já passou por situações semelhantes, de descompensação diabética, procurou o serviço médico, a fim de ser medicado antes do agravamento do quadro.

Exame Físico: Regular estado geral, palidez cutâneo-mucosa. Sinais clínicos de desidratação, ritmo cardíaco regular, levemente taquicárdico. Respiração tendendo a ofegante, pulsos finos, hálito cetônico bastante evidente.

Exames Laboratoriais: Glicemia (não é de jejum) = 457 mg/dL (referência = 70 a 100 mg/dL)
Cetonúria = +++/++++ (O normal é negativo).
Dados de gasometria revelam acidose.

Tratamento: O paciente foi submetido a hidratação intensa e administração de insulina, por via muscular, de hora em hora. Após três horas de cuidados a glicemia já havia baixado para 185 mg/dL, mas a cetonúria ainda se mantinha em + / +++.

CASO 2

Identificação: J.L.P., 35 anos, feminina, branca, executiva do ramo de cosméticos.

Queixa e Duração: Sensação de fraqueza há doze horas. Dor de cabeça intermitente, há oito horas. Hálito amargo há um dia.

História Pregressa da Moléstia Atual: A paciente deu entrada no centro endocrinológico de emagrecimento em um spa há três dias. Está submetida a uma dieta de 300 kcalorias/dia. Relata que no primeiro dia nada sentiu, porém, a partir do segundo dia, notou gosto ruim na boca e o apetite diminuiu. Hoje, no terceiro dia de estadia, o gosto ruim na boca é muito intenso e acompanhado de um hálito próximo ao cheiro de acetona; a paciente passou a sentir também fortes dores de cabeça, aliadas à fraqueza. Procurou o ambulatório médico para esclarecimentos.

Exame Físico: Bom estado geral, hálito cetônico, ritmos cardíaco e respiratório normal, pressão arterial = 100 x 60 torr.

Exames Laboratoriais: Glicemia = 65 mg/dL (Referência = 70 a 100 mg/dL)
Cetonúria = +++ / +++++

Tratamento: A paciente foi informada que esses sintomas são provenientes da diminuição de ingestão calórica e que a cetonúria indica que o organismo está respondendo à dieta. Foi-lhe dito que, para resolver seus sintomas, bastaria uma refeição calórica que, porém, não é lhe indicada já que está sob regime de emagrecimento. Indicou-se que aguardasse por mais alguns dias até que os sintomas regredissem.

1. Qual o sinal clínico comum aos dois casos relatados?
2. Por que o valor da glicemia difere tanto entre os casos 1 e 2?
3. Qual é a relação entre a glicemia e a presença plasmática de acetona?
4. Pela deficiência de insulina, o paciente do Caso 1 fica impossibilitado de usar a glicose sangüínea em células como as do músculo, pois a entrada de glicose nessas células é estimulada pela insulina. Qual a principal fonte de ATP para a contração muscular, nesse caso?
5. Após alguns dias no spa, que tipo de reserva a paciente do caso 2 deve estar utilizando para a obtenção de ATP?
6. Que composto é produzido pela via de degradação dessas reservas corpóreas nos Casos 1 e 2?
7. A partir de que compostos a paciente do caso 2 está mantendo sua glicemia em 65 mg/dL? Que via metabólica é utilizada para a síntese de glicose?
8. Qual dos compostos é responsável pelo sinal comum apresentado pelos pacientes dos casos 1 e 2?
9. Nos dois casos apresentados, a tendência dos pacientes é de perda, manutenção ou ganho de peso?
10. Explicar como um indivíduo mantém-se vivo em jejum extremamente prolongado (três a quatro semanas, desde que hidratado) como nos casos de greve de fome. Citar a fonte de energia utilizada pelo cérebro, hemácias, músculo e fígado neste jejum extremo.
14. Descrever as alterações do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas provocadas por jejum prolongado e por diabetes.
15. Descrever a regulação da glicólise e da gliconeogênese em função da concentração de frutose 2,6 bisfosfato.
16. Citar as enzimas da glicólise e gliconeogênese que têm sua concentração alterada por ação hormonal, indicando o hormônio que atua em cada caso.
17. Indicar as condições metabólicas que levam a um aumento na produção de corpos cetônicos
18. Descrever as ações de glucagon, adrenalina e insulina no metabolismo de triacilgliceróis