

INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO

Prof. Roberto N. Silva

Interligação das vias metabólicas

Catabolismo → gerar ATP, poder redutor e elementos de construção para a biossíntese

ATP → fonte de energia

- contração muscular
- transporte ativo
- amplificação de sinais
- biossíntese

- Gerado pela oxidação de moléculas energéticas

AcetilCoA → CK → Cadeia respiratória → ATP

NADPH → doador de elétrons nas biossínteses

Interligação das vias metabólicas

AcetilCoA → unidade fundamental para a síntese de biomoléculas

- intermediário comum na degradação da maioria dos alimentos

Vias de biossíntese X vias de degradação

Ácidos graxos → biossíntese □ degradação

Glicose → glicólise □ gliconeogênese

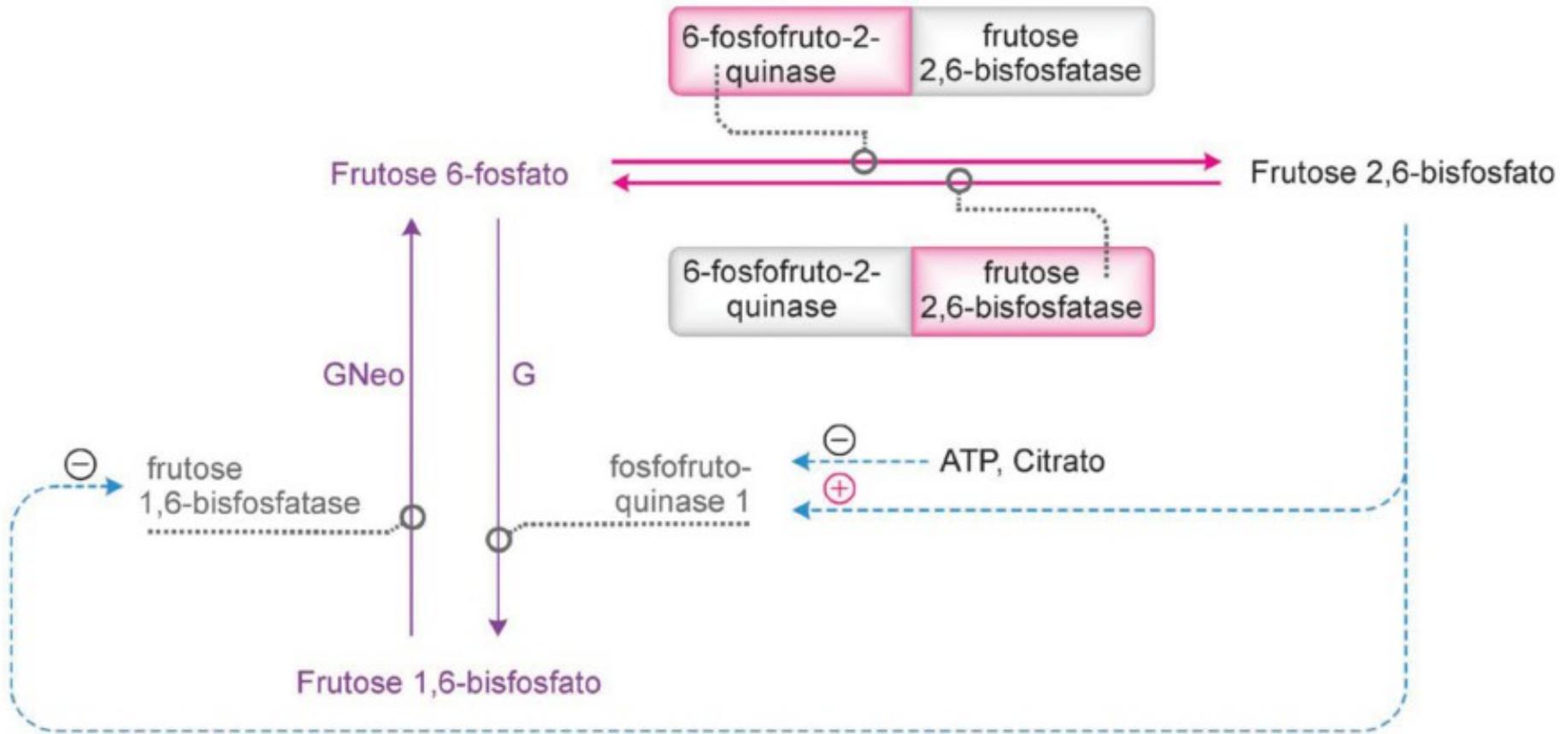
Vias diferentes → eficácia do controle metabólico

Regulação metabólica

Anabolismo e Catabolismo coordenados com precisão

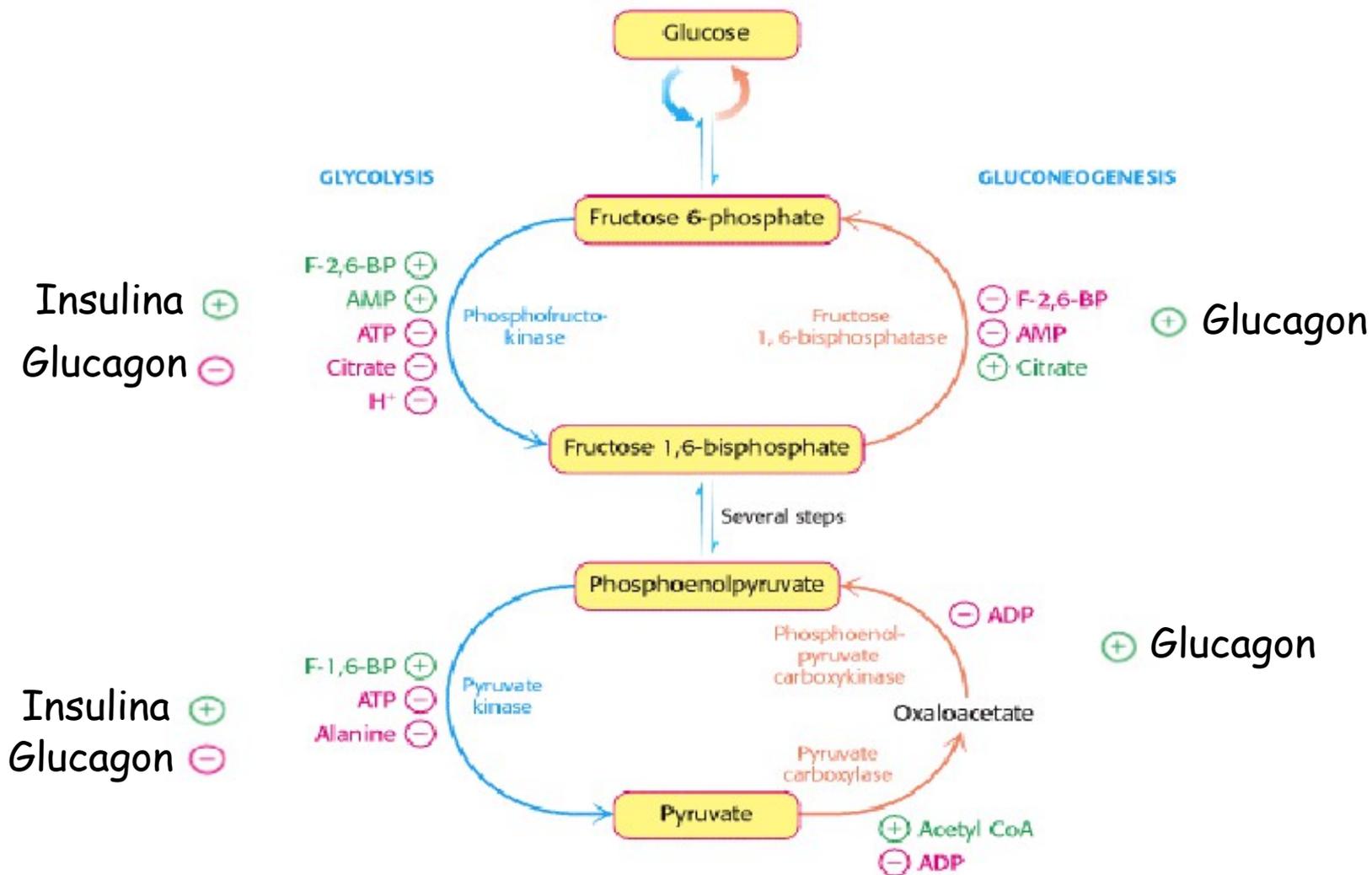
- 1 - Ativação e inibição alostérica
 - reações limitantes da velocidade
- 2 - Modificação covalente de enzimas
 - adição ou remoção de grupos fosfatos
- 3 - Níveis enzimáticos
 - quantidade e atividade controladas
- 4 - Compartimentação
 - destino das moléculas depende de estarem no citossol ou mitocôndria
- 5 - Especialização metabólica dos órgãos

Efeito alostérico



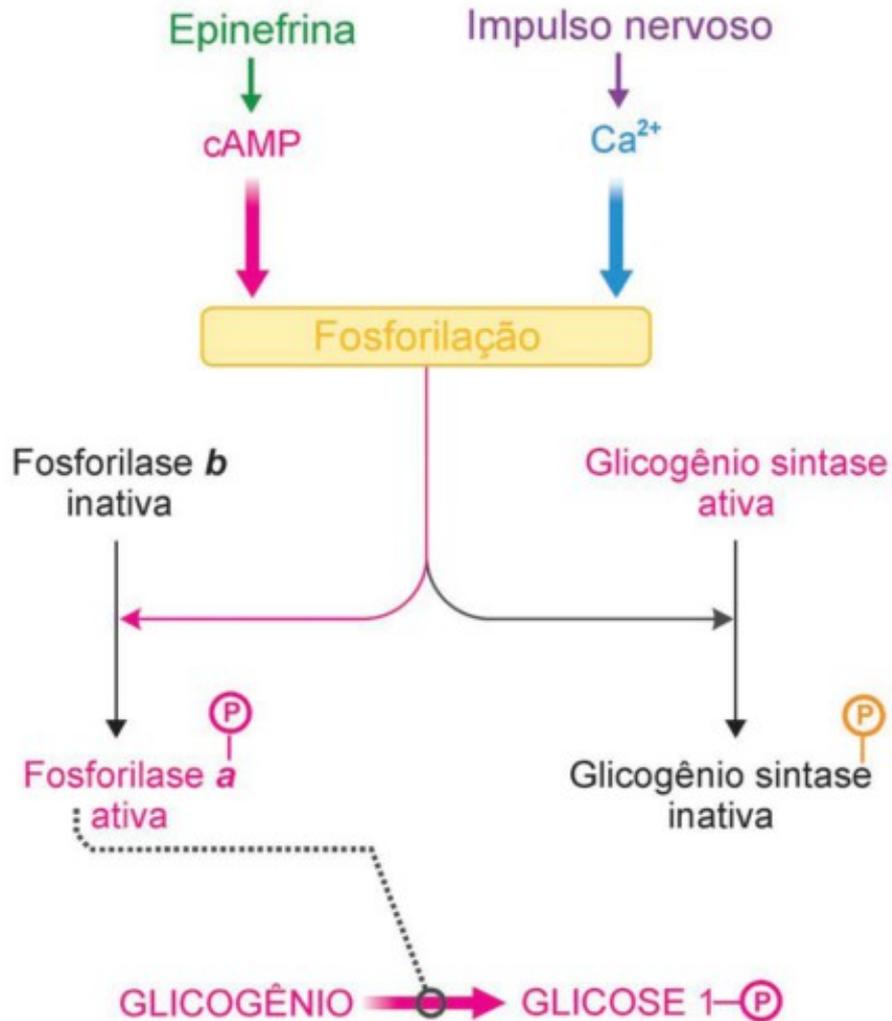
Regulação alostérica da fosfofrutoquinase 1, a enzima da glicólise (G), e da frutose 1,6-bisfosfatase, da gliconeogênese (GNeo)

Indução e repressão da síntese

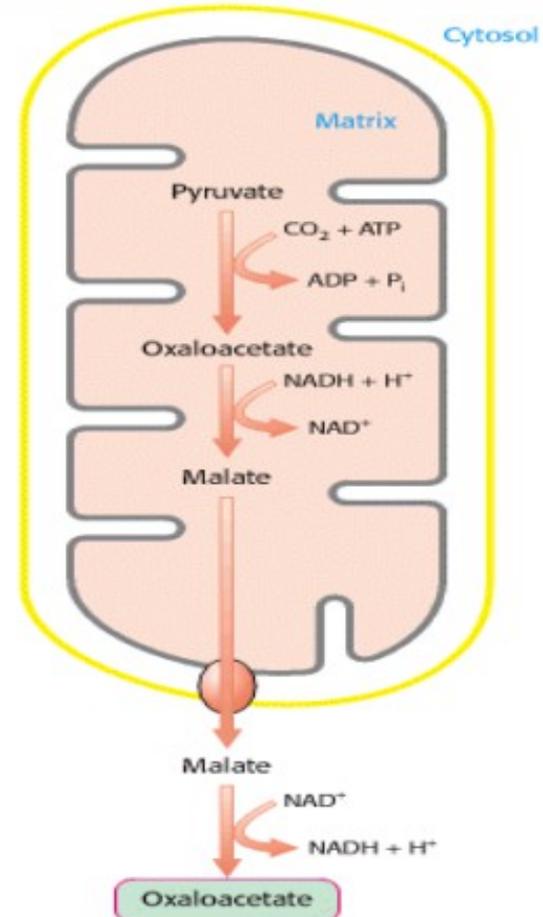
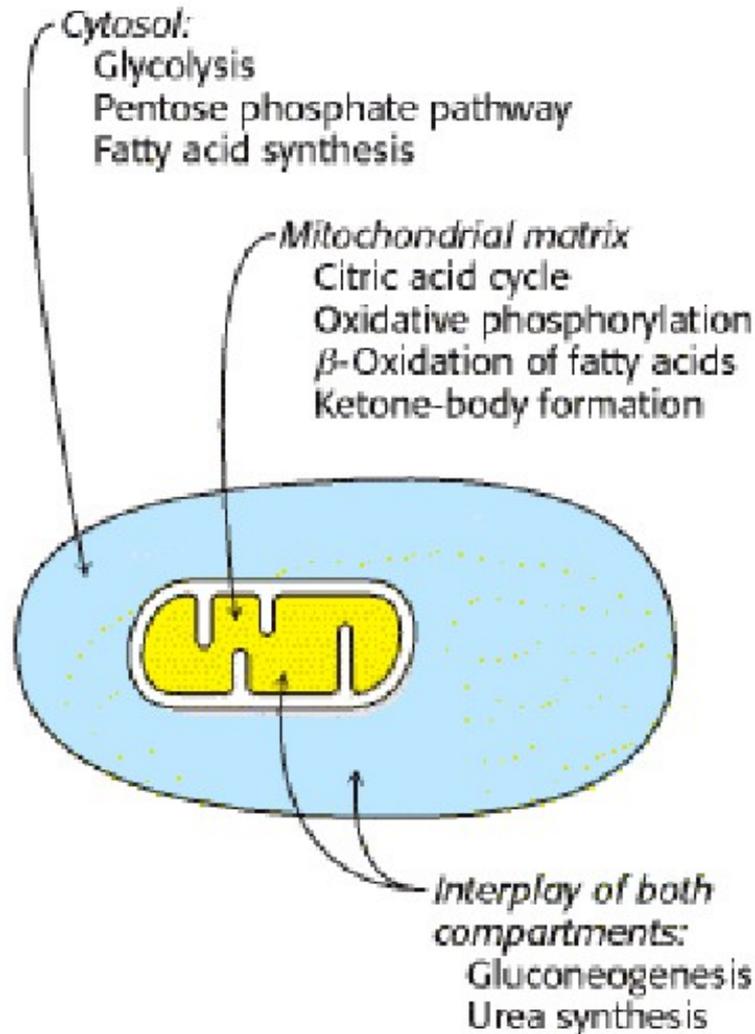


Modificação covalente

Glicogênio fosforilase



Compartimentação



PRINCIPAIS VIAS DO METABOLISMO

- **Glicólise:**
 - ocorre no citosol;
 - quebra de uma molécula de glicose em duas moléculas de piruvato com geração de ATP e NADH;
 - inibida por ATP;
 - enzima reguladora = fosfofrutoquinase 1.

PRINCIPAIS VIAS DO METABOLISMO

- **Ciclo de Krebs:**

- ocorre na mitocôndria;
- oxidação de uma molécula de acetil-CoA a duas moléculas de CO₂ com formação de GTP, NADH e FADH₂;
- inibido por ATP e NADH;
- enzima reguladora = isocitrato desidrogenase.

PRINCIPAIS VIAS DO METABOLISMO

- **Via das pentoses-fosfato:**
 - ocorre no citosol;
 - conversão de glicose-6-fosfato em ribose-5-fosfato com geração de NADPH;
 - ativado por NADP+;
 - enzima reguladora = glicose-6-fosfato desidrogenase.

PRINCIPAIS VIAS DO METABOLISMO

- **Gliconeogênese:**
 - ocorre parte no citosol e parte na mitocôndria;
 - síntese de glicose a partir de precursores não glicídicos - lactato, glicerol e aminoácidos;
 - ativada por acetil-CoA;
 - enzima reguladora = piruvato carboxilase.

PRINCIPAIS VIAS DO METABOLISMO

- **Síntese e degradação de glicogênio:**
 - ocorre no citosol;
 - glicogênio sintase é ativada por insulina e inibida por glucagon;
 - degradação ocorre por fosforólise e a fosforilase é ativada por glucagon e epinefrina e inibida por insulina.

PRINCIPAIS VIAS DO METABOLISMO

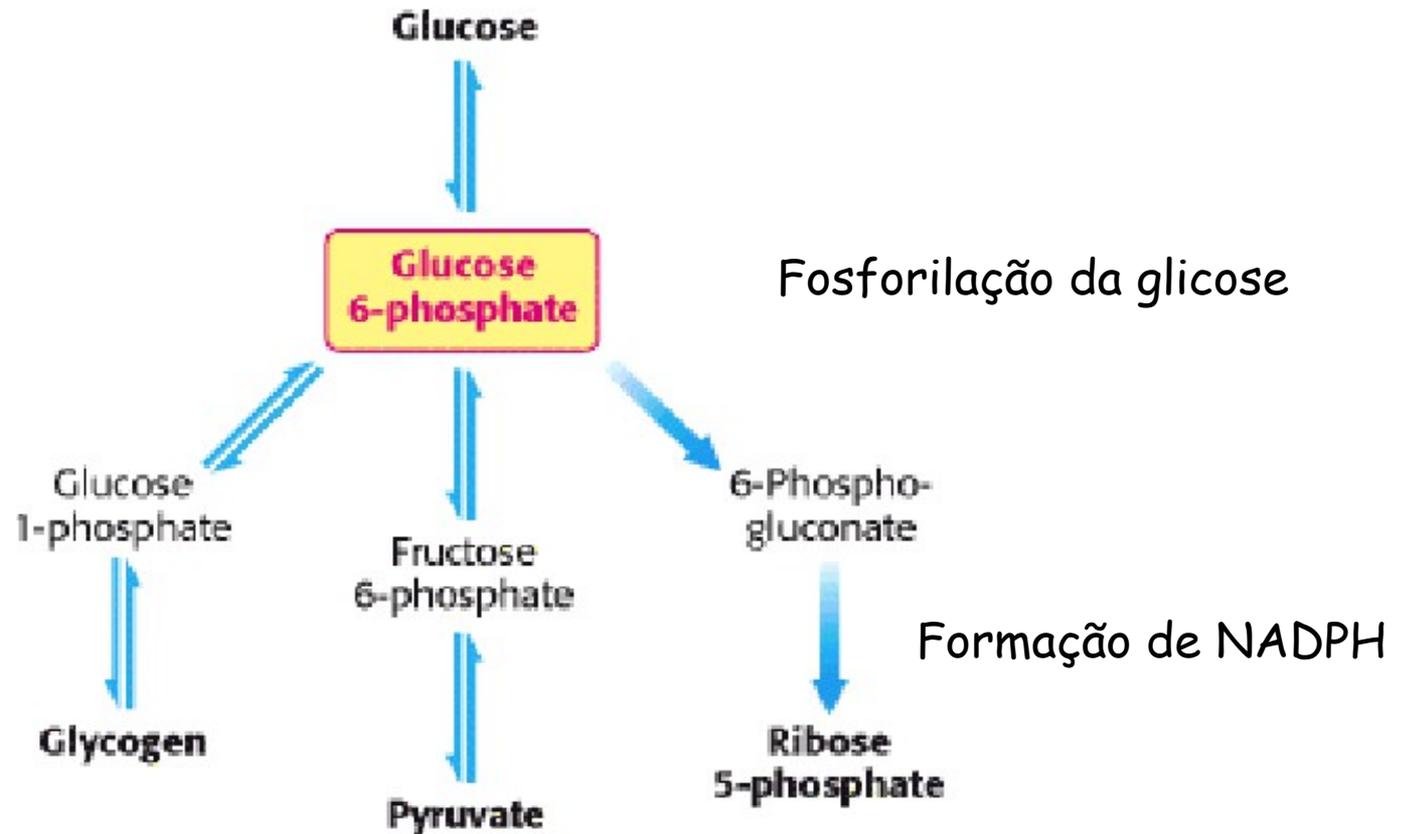
- **Oxidação de ác. graxos:**
 - ocorre na mitocôndria;
 - remoção de unidades de dois carbonos como acetil-CoA gerando NADH e FADH₂;
 - inibida por malonil-CoA;
 - enzima reguladora: carnitina acil-transferase I.
- **Síntese de ác. graxos:**
 - ocorre no citosol;
 - adição de unidades de dois carbonos derivados da acetil-CoA usando poder redutor do NADPH;
 - ativada por citrato, acetil-CoA, ATP;
 - enzima reguladora: acetil-CoA carboxilase.

Destino metabólico de moléculas energéticas

- Glicose 6-fosfato

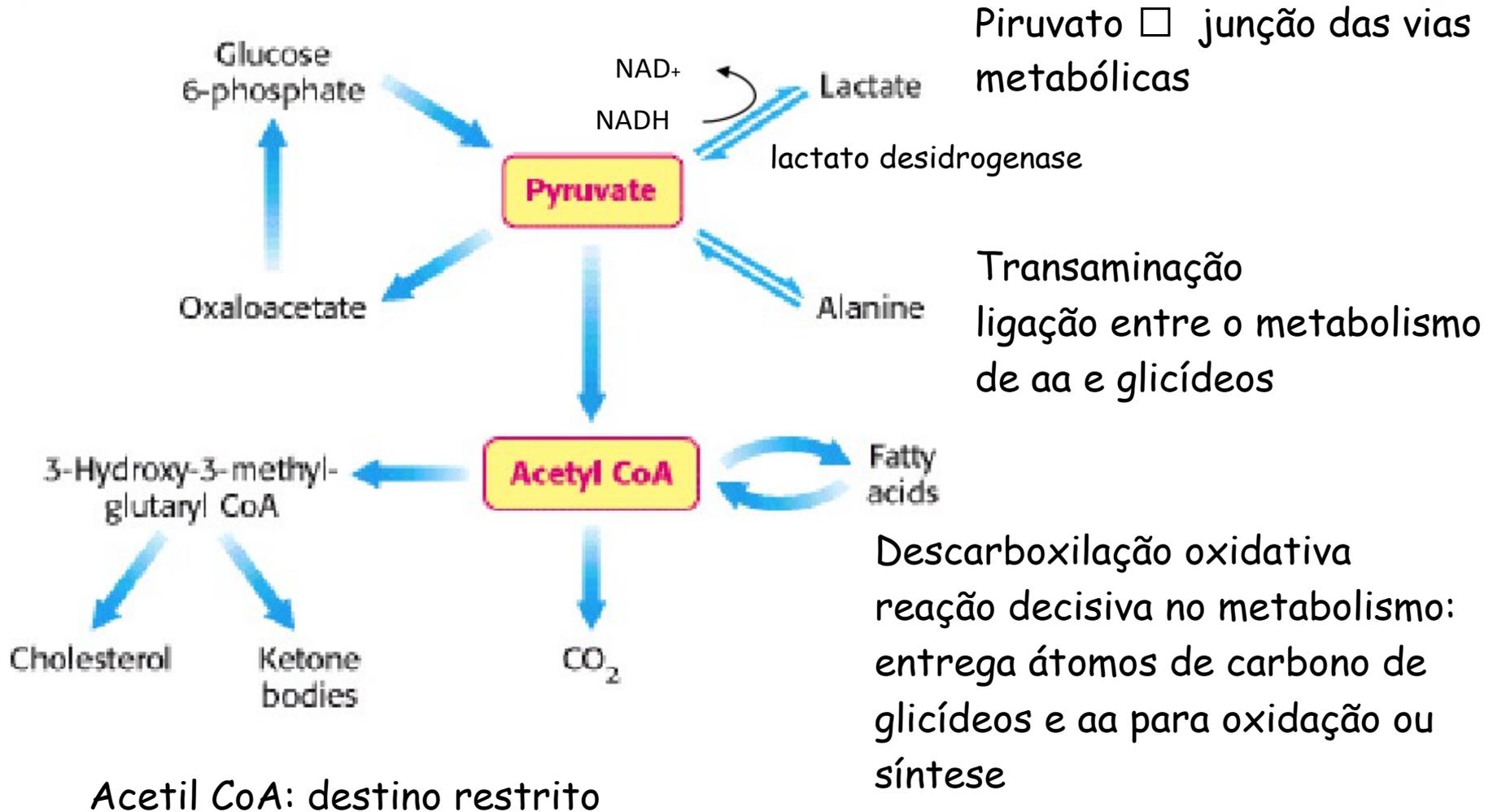
- Piruvato

- Acetil CoA



Fatura de glicose 6-fosfato e ATP

Destino metabólico de moléculas energéticas



Perfil metabólico dos órgãos

Cérebro

Glicose é virtualmente sua única fonte de energia

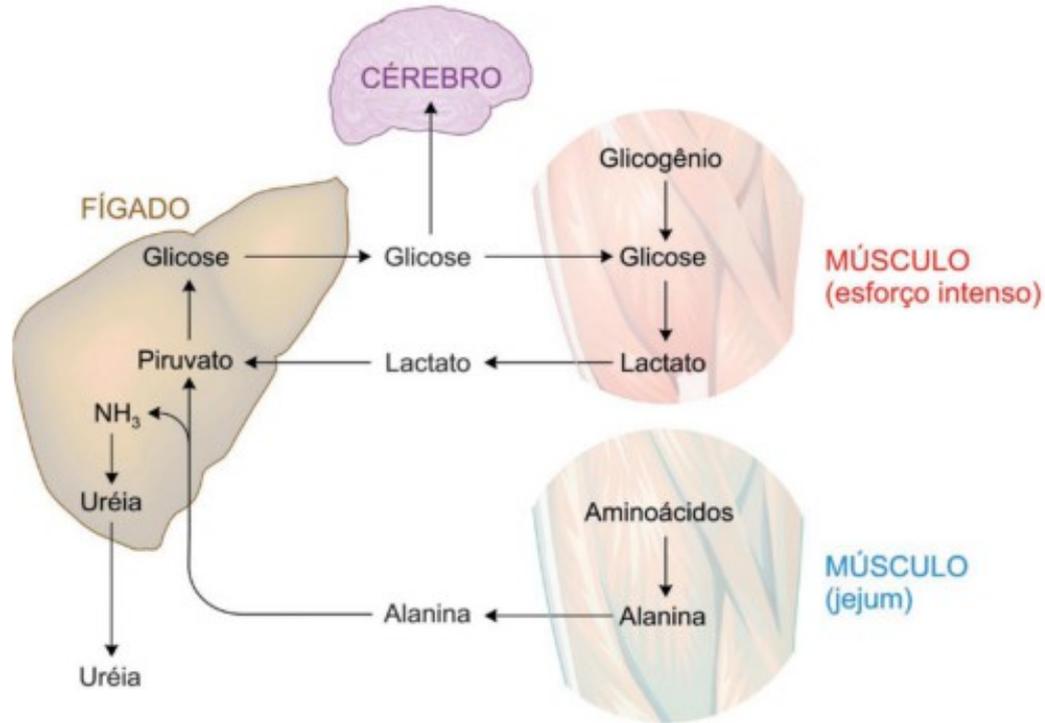


Função: manter mecanismo de transporte ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$)
síntese de neurotransmissores e receptores

GLUT 3 → transportador de glicose no cérebro

Ác. graxos → não são utilizados como fonte de energia

Perfil metabólico dos órgãos



Provê substrato energético para cérebro, músculos e outros órgãos

Metabolismo da glicose

Metabolismo lipídico

Metabolismo de aa

Perfil metabólico dos órgãos

Triacilglicerol

- reservatório de energia

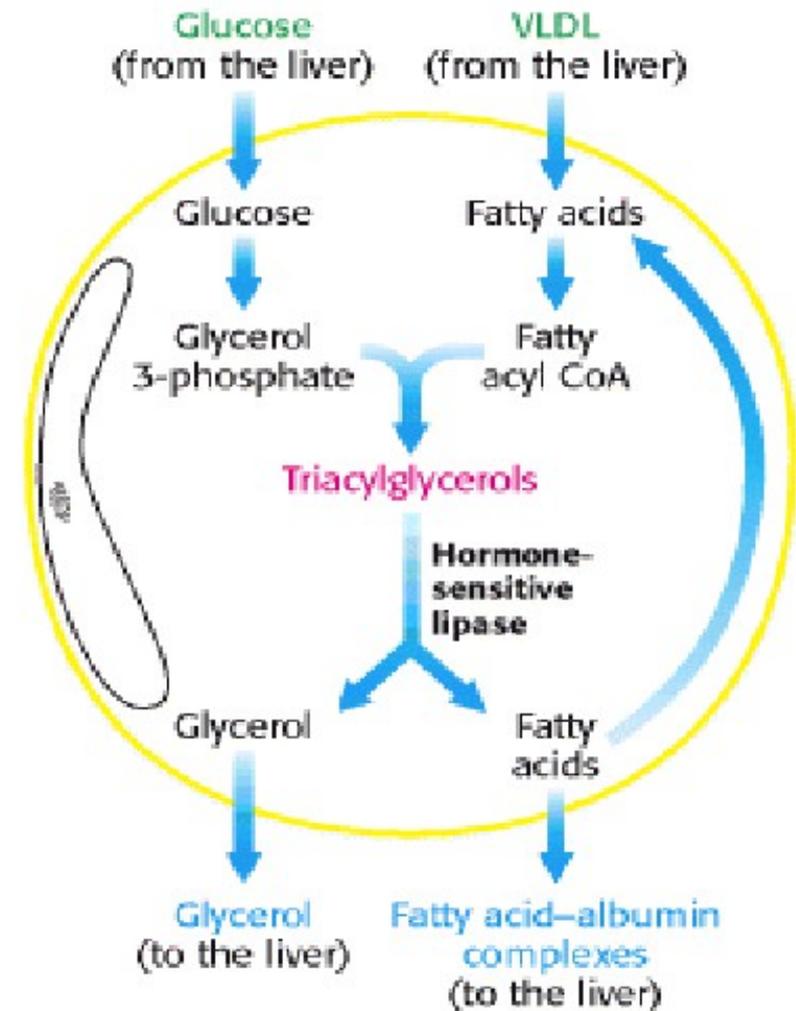
Esterificação de ác. graxos
e liberação a partir de TG

TG transportados em VLDL

Epinefrina AMPc PK

Se glicerol 3-P for farto
os ác graxos serão esterificados
se não, serão liberados no plasma

Glicose determina se os
ác. graxos serão liberados



Integração metabólica no estado absorptivo
e no estado de jejum

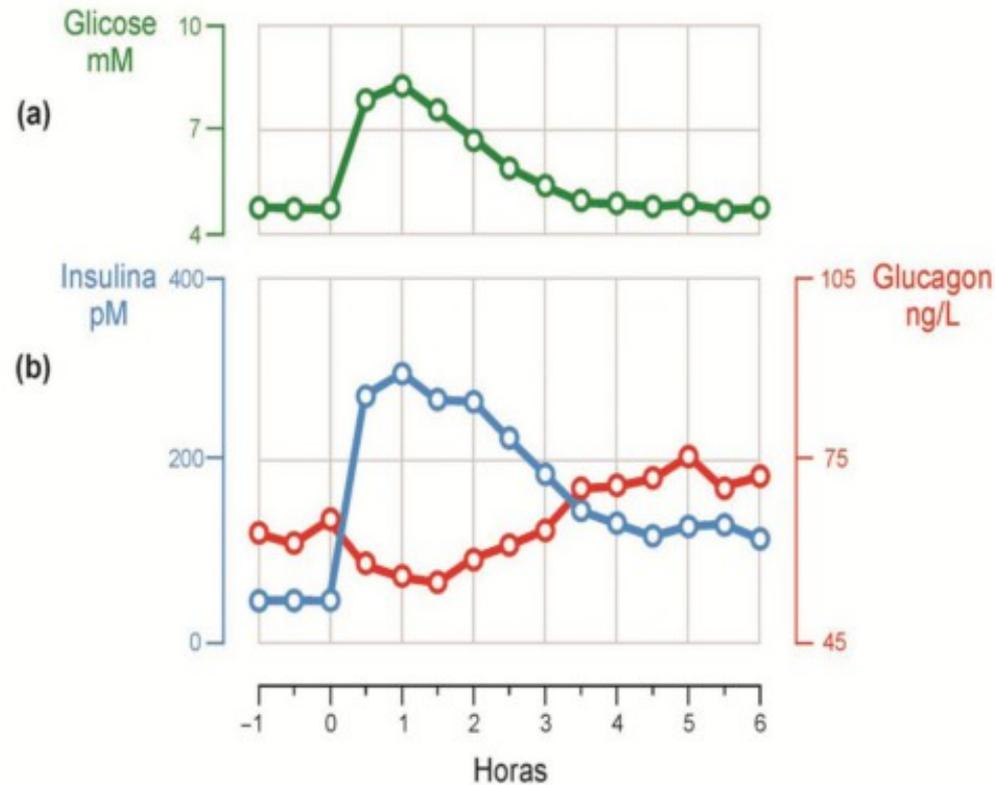
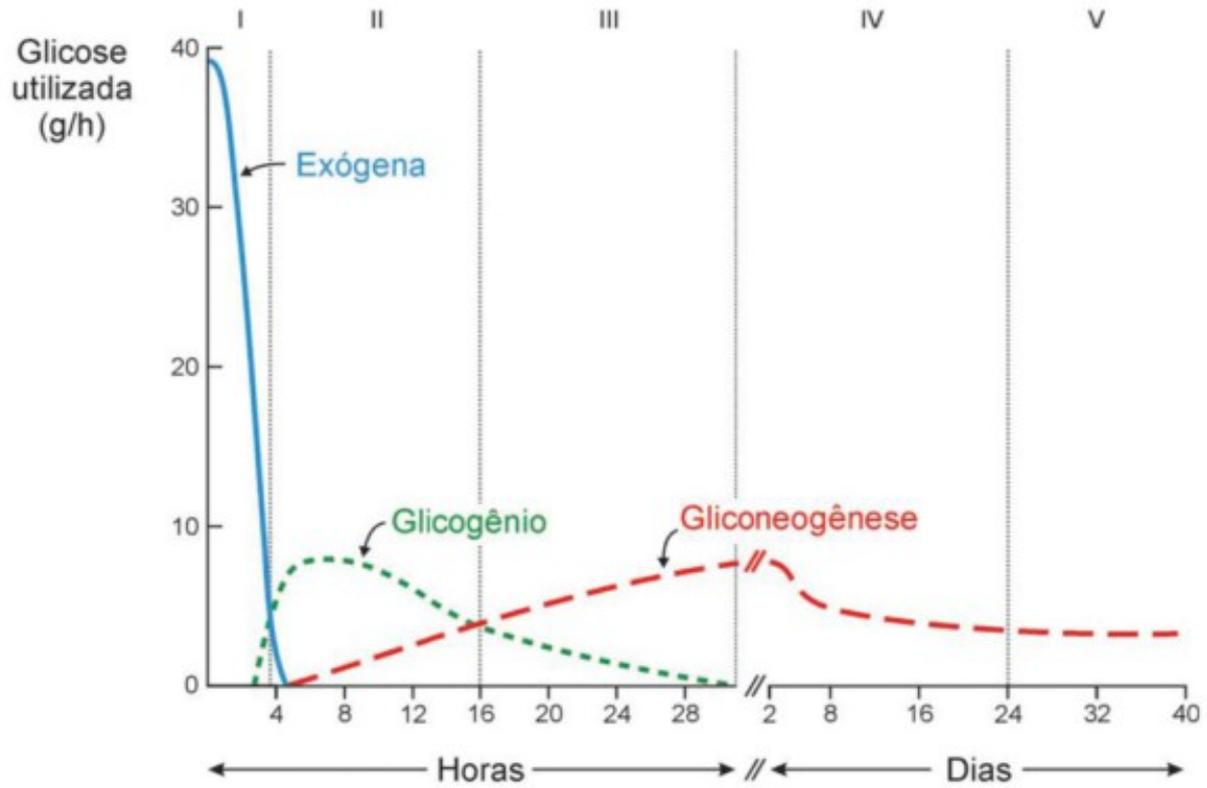


Fig. 21.1 Concentrações plasmáticas de glicose (a) e de hormônios (b) após a ingestão de uma refeição (tempo zero), subsequente a 14 h de jejum. A partir da tomada da refeição, a glicose sanguínea passou de 4 mM para um máximo de 8 mM em 1 hora, retornando a níveis próximos dos basais em 4 h. A insulina seguiu um padrão semelhante. O glucagon diminuiu para um mínimo em 1,5 h e aumentou gradualmente até atingir valores um pouco maiores do que os basais no final do experimento. Baseada em Woerle HJ et al, 2003.



QUADRO 3: Principais vias metabólicas moduladas por regulação covalente (desfosforilação) induzida pela insulina

Via metabólica	Ação da Insulina	
	Enzima desfosforilada	Efeito na Atividade
Síntese de glicogênio	glicogênio-sintase ^{a,b}	↑
Degradação do glicogênio	glicogênio-fosforilase ^{a,b}	↓
Glicólise	fosfofrutoquinase ^{a,b}	↑
	piruvato-quinase ^a	↑
Gliconeogênese	frutose-2,6-bifosfatase ^{a,b}	↓
Síntese de acetil-CoA	piruvato-desidrogenase ^{a,b}	↑
Síntese de lipídeos	acetil-CoA-carboxilase ^a	↑
	HMG-CoA-redutase ^{a,b}	↑
Mobilização de triglicerídeos	lipase ^a	↓

QUADRO 2: Principais vias metabólicas moduladas por regulação covalente (fosforilação enzimática) induzida por glucagon

Via metabólica	Ação do Glucagon	
	Enzima fosforilada	Efeito na Atividade
Síntese de glicogênio	glicogênio-sintase ^{a,b}	↓
Degradação do glicogênio	glicogênio-fosforilase ^{a,b}	↑
	fosforilase-quinase ^a	↑
Glicólise	fosfofrutoquinase ^{a,b}	↓
	piruvato-quinase ^a	↓
Gliconeogênese	frutose-2,6-bifosfatase ^{a,b}	↑
Síntese de acetil-CoA	piruvato-desidrogenase ^{a,b}	↓
Síntese de lipídeos	acetil-CoA-carboxilase ^a	↓
Mobilização de triglicerídeos	lipase ^a	↑