

Metabolismo Integrado e Controle Hormonal

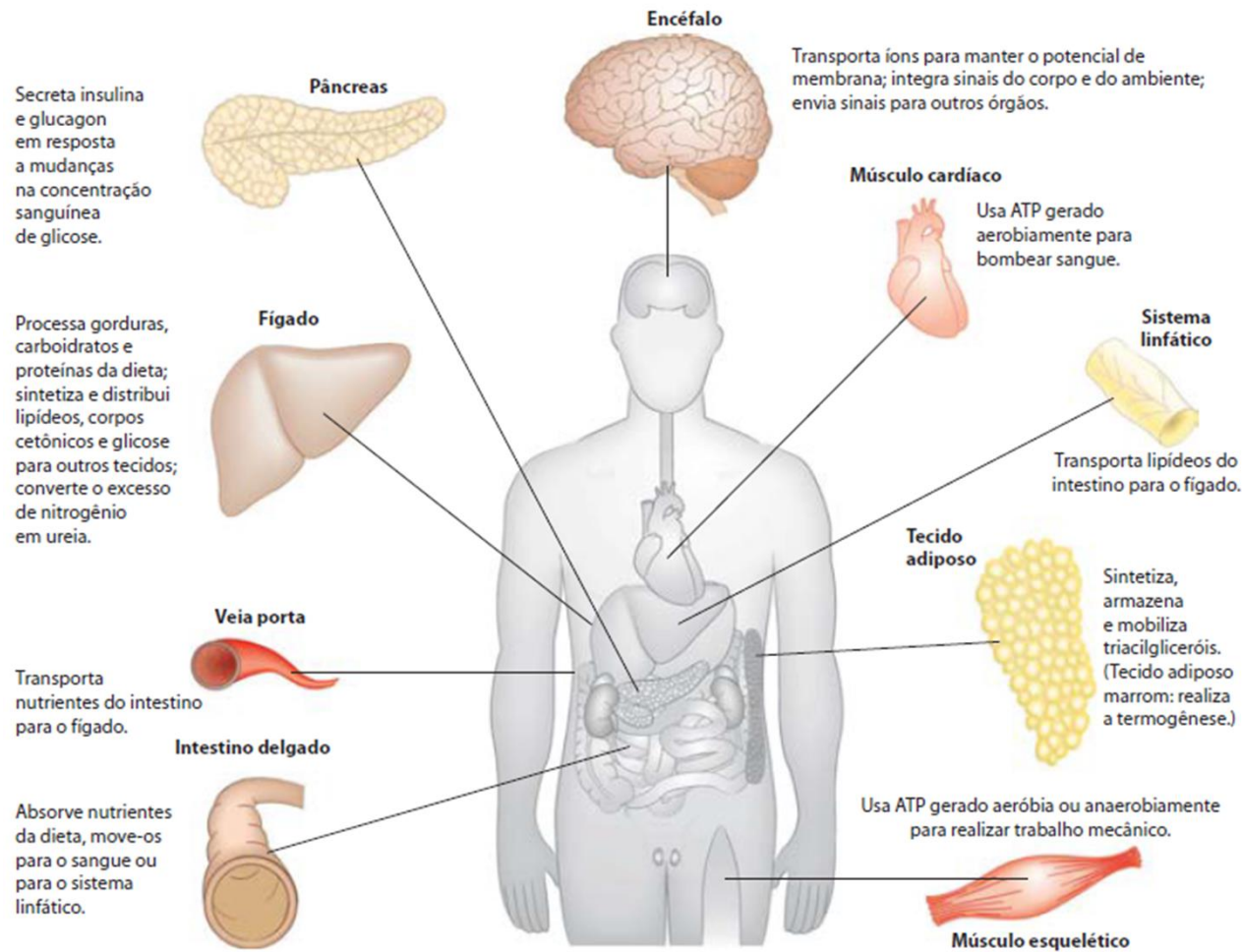
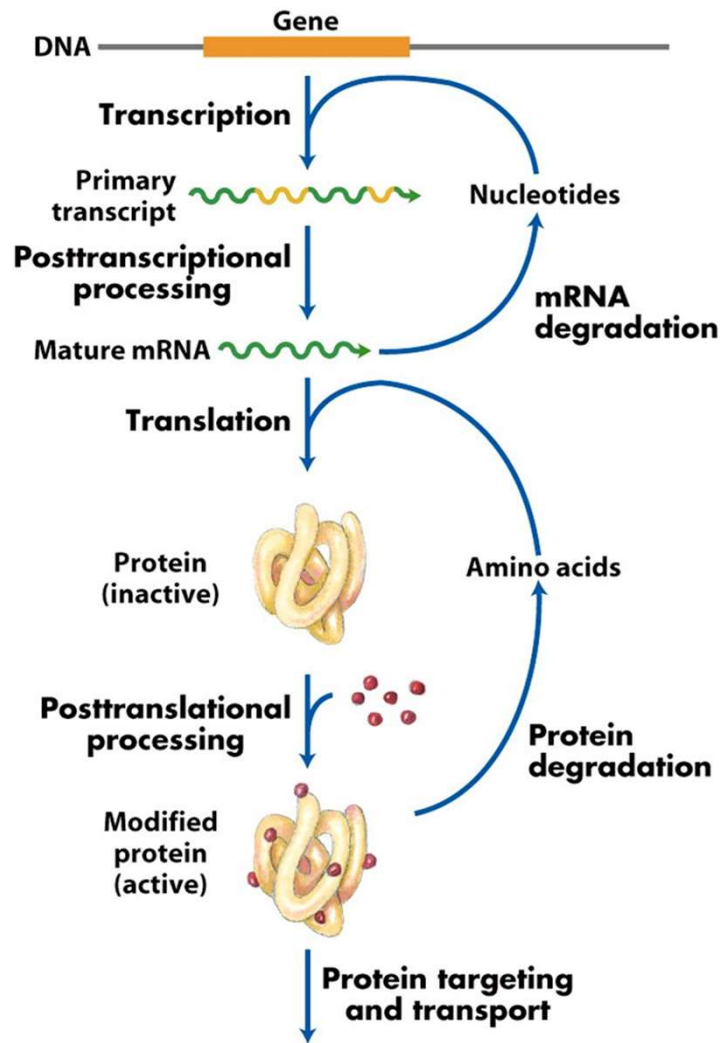


FIGURA 23-11 Funções metabólicas especializadas dos tecidos dos mamíferos.



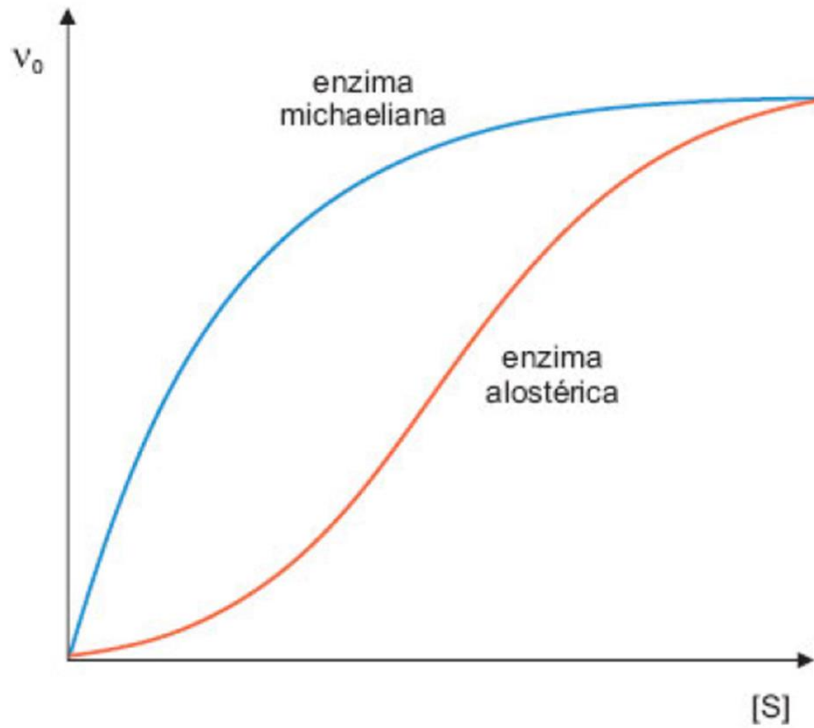
Alteração da Concentração de Enzimas

Tabela 17.1 Meia-vida de proteínas.

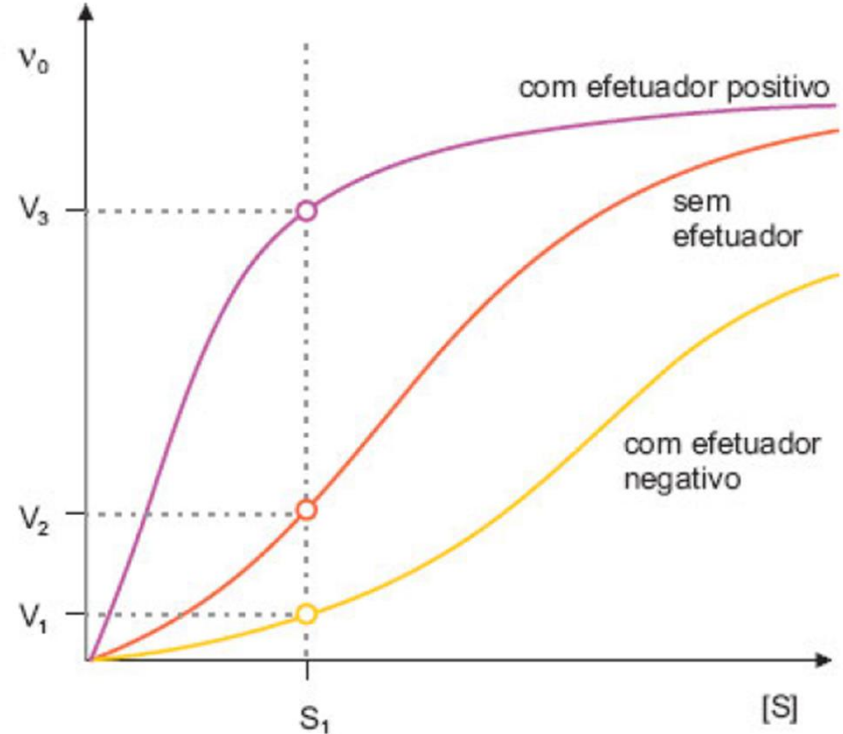
Proteína	Meia-vida¹ (dias)
Hemoglobina falciforme	12 minutos
Ornitina descarboxilase	12 minutos
HMG-CoA redutase	3 horas
Fosfoenolpiruvato carboxiquinase	5 horas
Glicoquinase	1,25
Acetil-CoA carboxilase	2
Alanina transaminase	2,5
Arginase	4
Aldolase	5
Citocromo b	5,4
Lactato desidrogenase	6
Citocromo c	6,3
Hemoglobina	120

¹Meia-vida de uma proteína é o tempo após o qual metade das moléculas é degradada. Proteínas defectivas e enzimas reguladoras têm, em

Regulação Alostérica



(a)

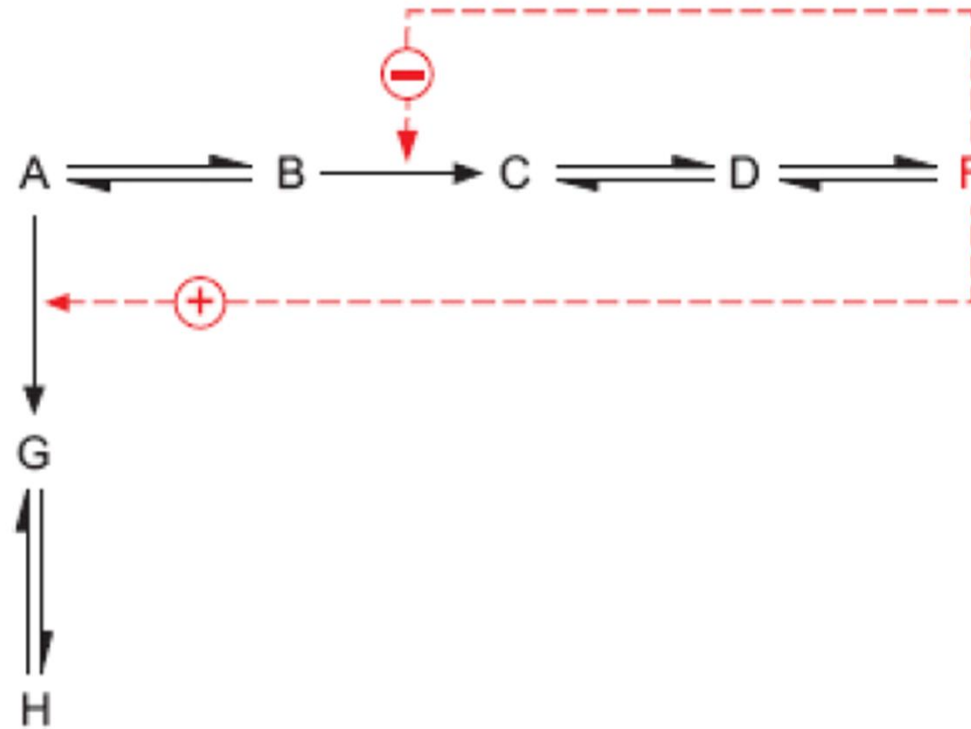


(b)

Enzima + Efetuador alostérico negativo
forma ativa



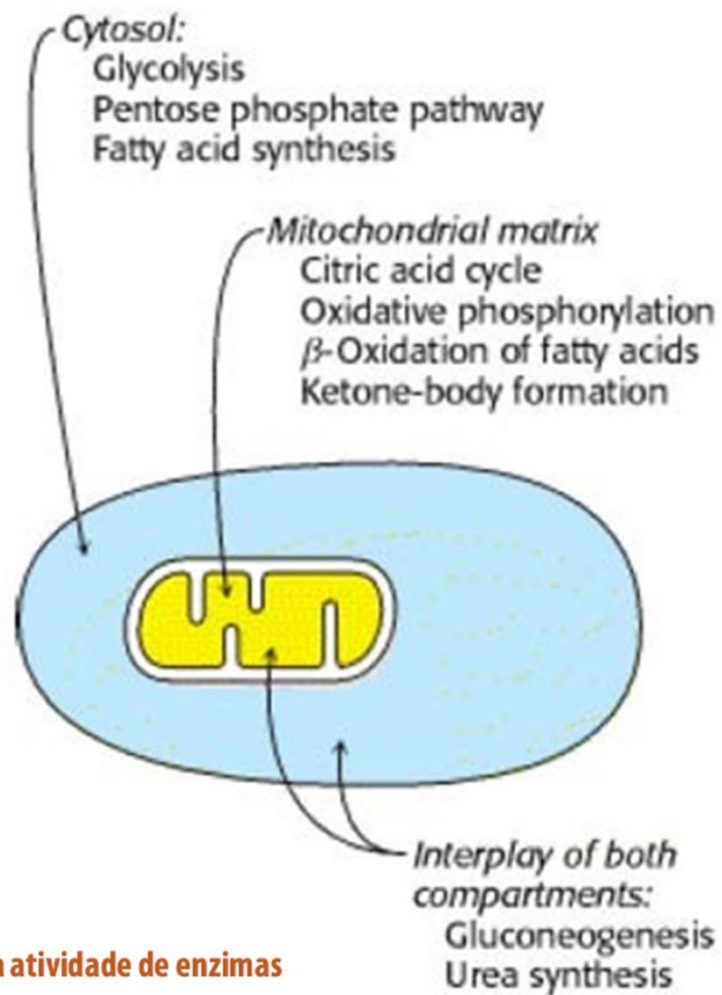
Enzima • Efetuador alostérico negativo
forma inativa



Regulação alostérica de duas vias metabólicas hipotéticas

Tabela 19.1 Enzimas alostéricas e seus efetadores.

Enzima	Efetadores alostéricos	
	Negativos	Positivos
Fosfofrutoquinase 1	ATP, Citrato	AMP, Frutose 2,6-bisfosfato
Frutose 1,6-bisfosfatase	Frutose 2,6-bisfosfato	
6-Fosfofruto-2-quinase	Fosfoenolpiruvato	
Frutose 2,6-bisfosfatase	Frutose 6-fosfato	Fosfoenolpiruvato
Piruvato quinase	Alanina	Frutose 1,6-bisfosfato
Piruvato carboxilase		Acetil-CoA
Piruvato desidrogenase	Acetil-CoA, NADH	Piruvato
Isocitrato desidrogenase	NADH	ADP
α -Cetoglutarato desidrogenase	Succinil-CoA, NADH, ATP	
Camitina acil transferase I	Malonil-CoA	
Citrato liase	Acil-CoA	
Acetil-CoA carboxilase	Acil-CoA	Citrato

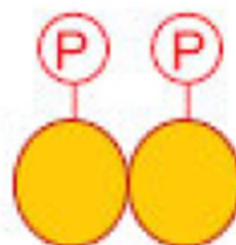


A localização intracelular aprimora o controle da atividade de enzimas

Regulação por modificação covalente



Glicogênio fosforilase *b*
inativa

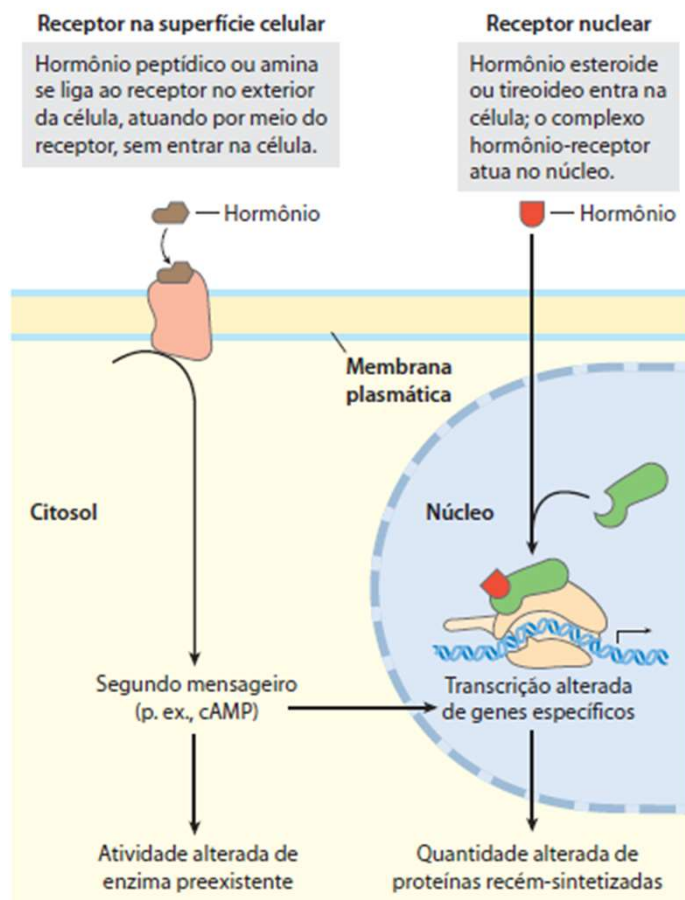


Glicogênio fosforilase *a*
ativa

Tabela 19.2 Modificação da atividade enzimática por fosforilação.

Via metabólica	Enzima fosforilada	Forma
Glicogenólise	Glicogênio fosforilase quinase	Ativa
	Glicogênio fosforilase	Ativa
Glicogênese	Glicogênio sintase	Inativa
Glicólise e gliconeogênese	6-Fosfofruto-2-quinase	Inativa
	Frutose 2,6-bisfosfatase	Ativa
	Piruvato quinase	Inativa
Piruvato → Acetil-CoA	Piruvato desidrogenase	Inativa
Lipólise	Lipase	Ativa
Lipogênese	Citrato liase	Inativa
	Acetil-CoA carboxilase	Inativa
	3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase	Inativa

Transdução de sinal



Ação hormonal

FIGURA 23-3 Dois mecanismos gerais da ação hormonal. Os hormônios peptídicos e do tipo amina agem mais rapidamente do que os esteroides e os tireoideos.

Transdução de sinal

Ação hormonal

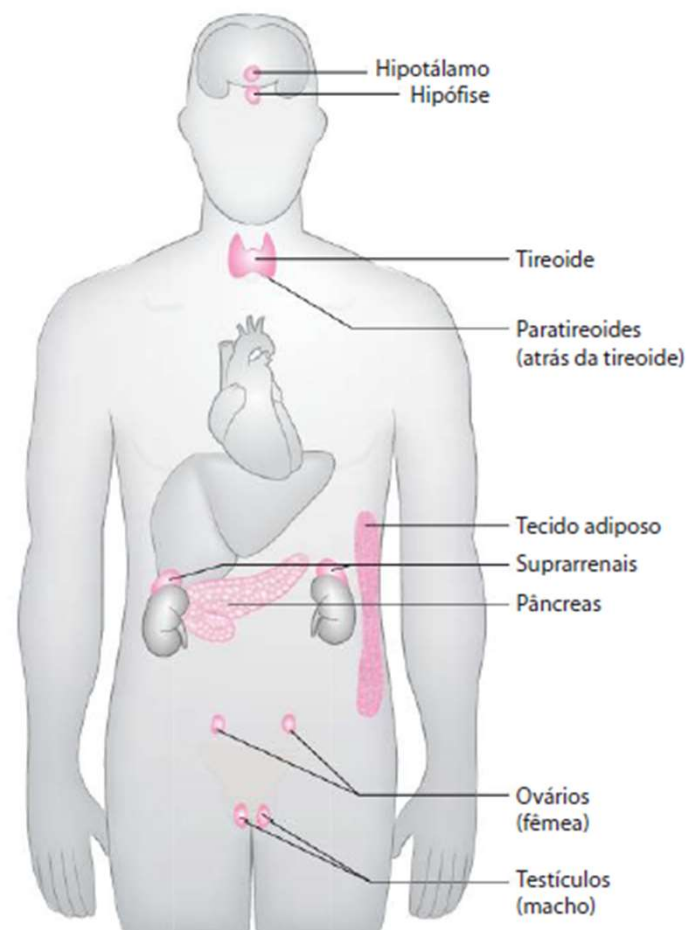


FIGURA 23-6 As principais glândulas endócrinas. As glândulas estão sombreadas em cor-de-rosa.

Transdução de sinal

Ação hormonal

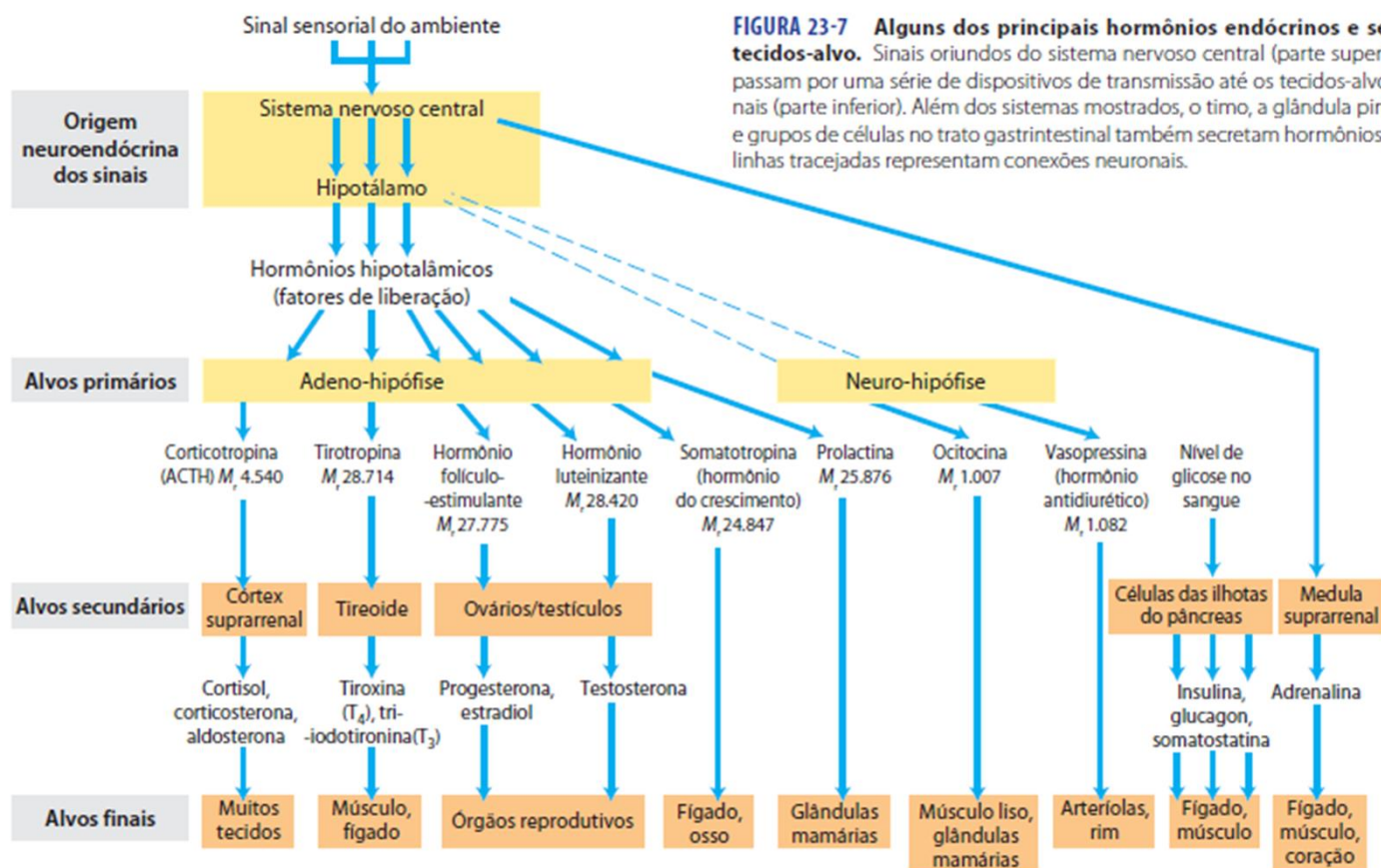
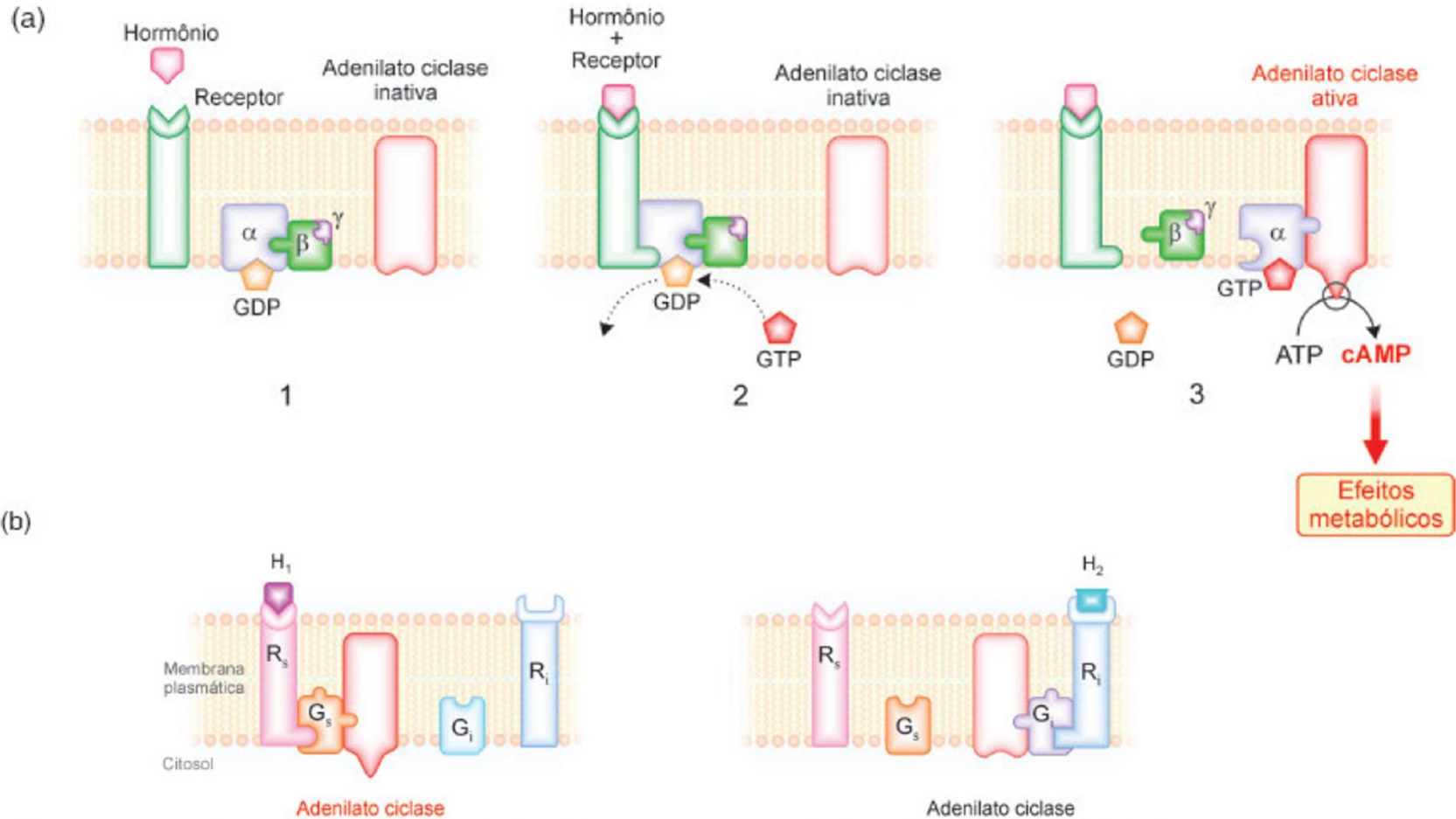


FIGURA 23-7 Alguns dos principais hormônios endócrinos e seus tecidos-alvo. Sinais oriundos do sistema nervoso central (parte superior) passam por uma série de dispositivos de transmissão até os tecidos-alvo finais (parte inferior). Além dos sistemas mostrados, o timo, a glândula pineal e grupos de células no trato gastrointestinal também secretam hormônios. As linhas tracejadas representam conexões neuronais.

Transdução de sinal

Ação hormonal



Ativação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA)

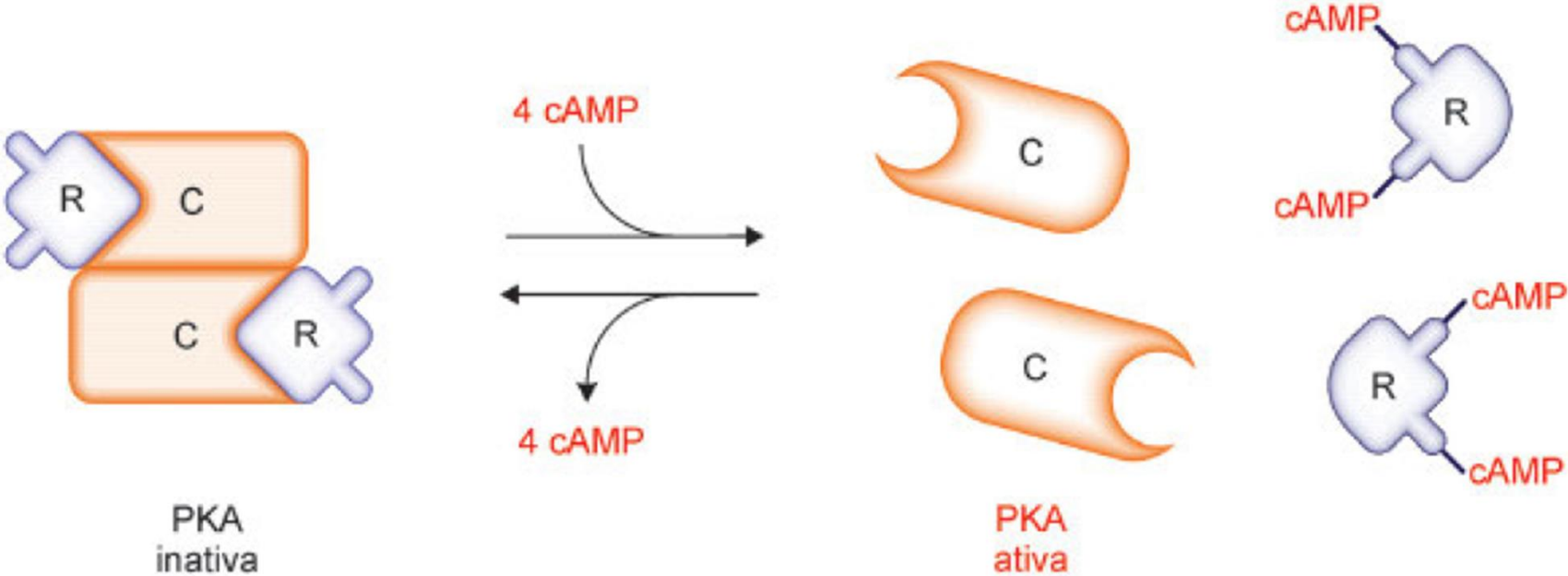
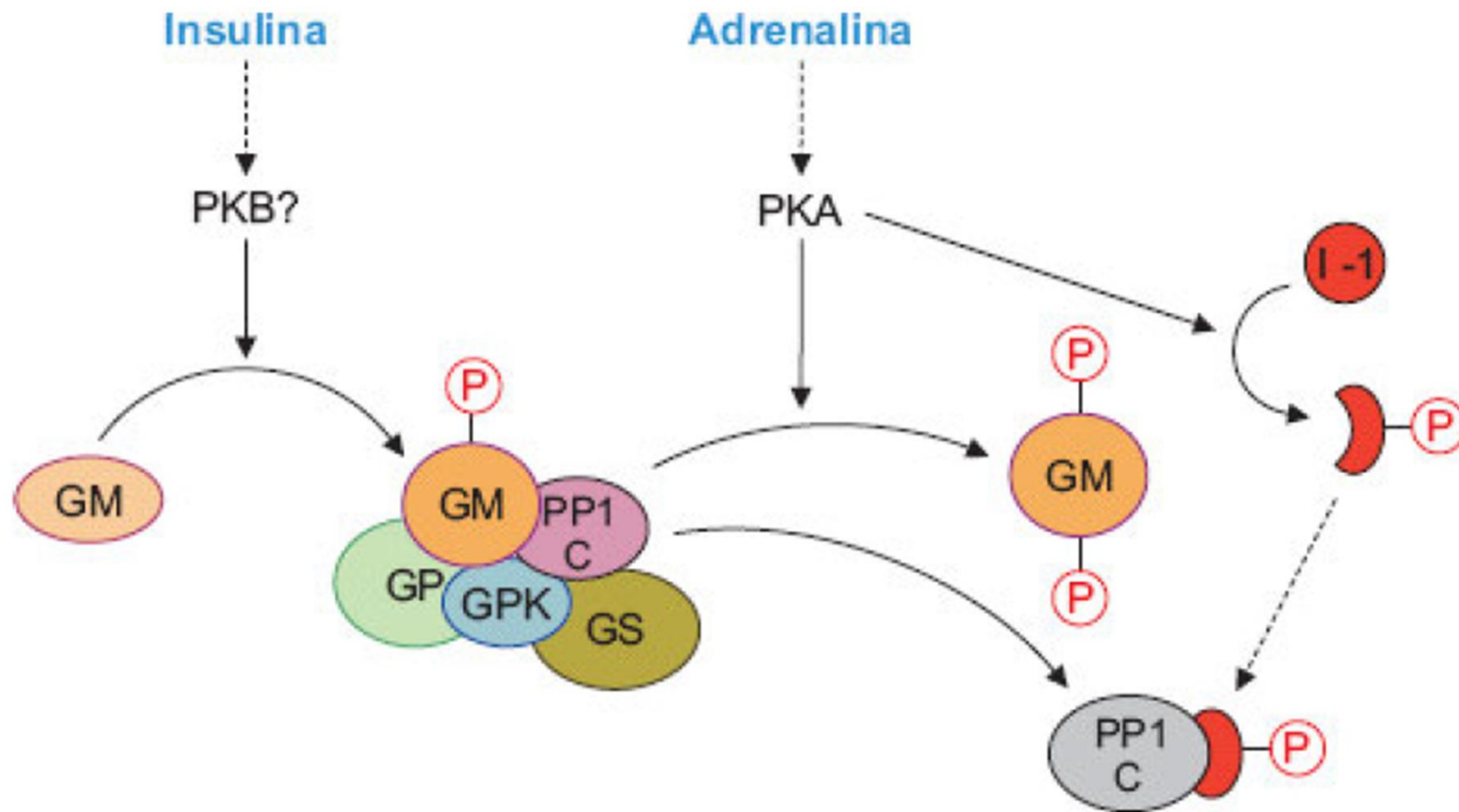


Figura 19.6 Regulação da fosfoproteína fosfatase 1 (PP-1) em músculos esqueléticos de mamíferos. Na presença de insulina, a adição de grupos fosfato (P) à subunidade GM ativa a subunidade catalítica de PP-1 (PP-1-C), que desfosforila suas três enzimas-substrato: a glicogênio sintase (GS) é ativada; a glicogênio fosforilase (GP) e a glicogênio fosforilase quinase (GPK) são inibidas. Com adrenalina, a fosforilação de GM pela proteína quinase dependente de cAMP (PKA) causa sua separação da subunidade catalítica, que se dissocia do grânulo de glicogênio. A interação da subunidade catalítica com o Inibidor-1 (I-1), também fosforilado pela PKA, resulta no bloqueio da PP-1. (Adaptada de Nelson DL, Cox MM: *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5th ed. W. H. Freeman, 2008.)



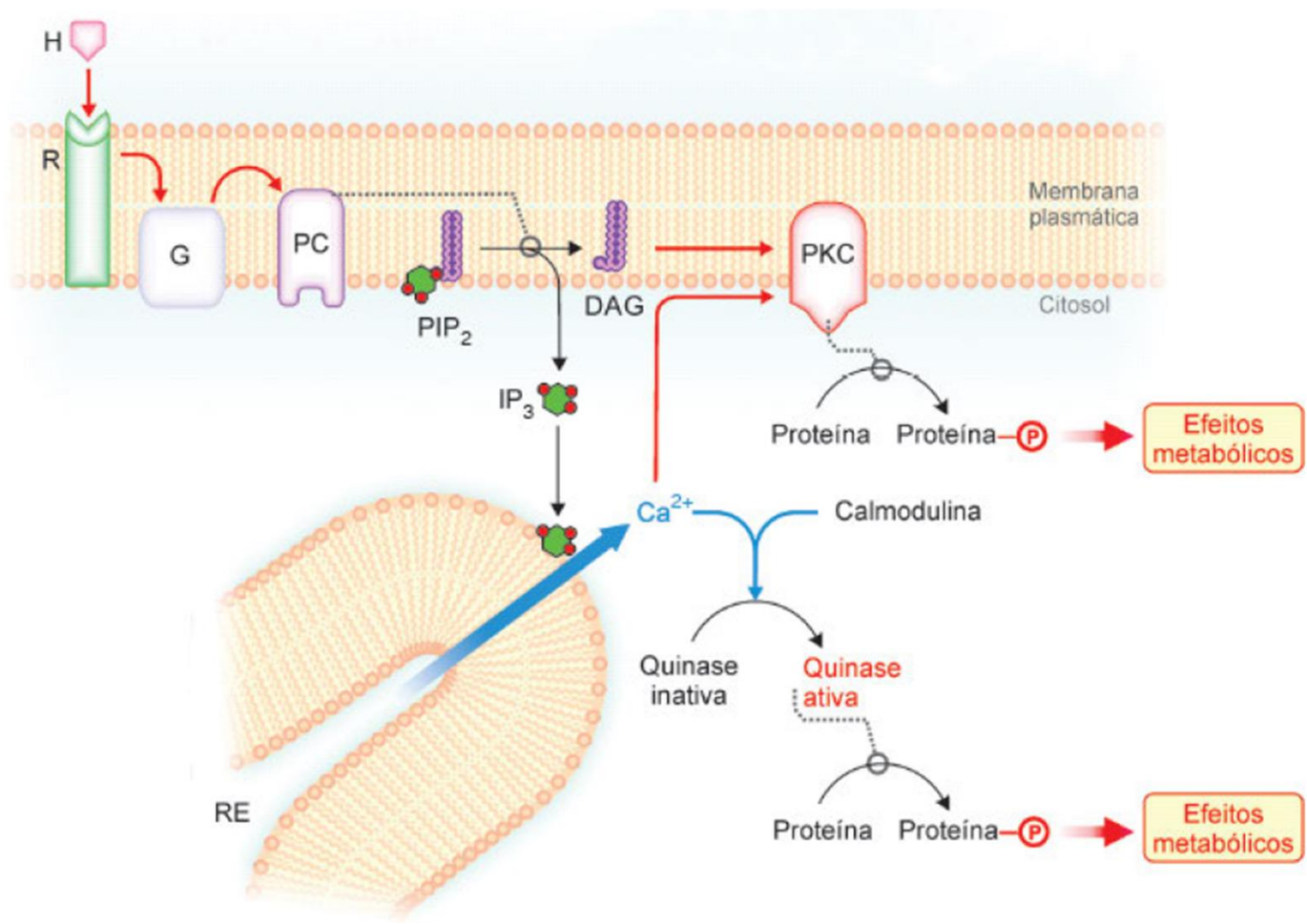
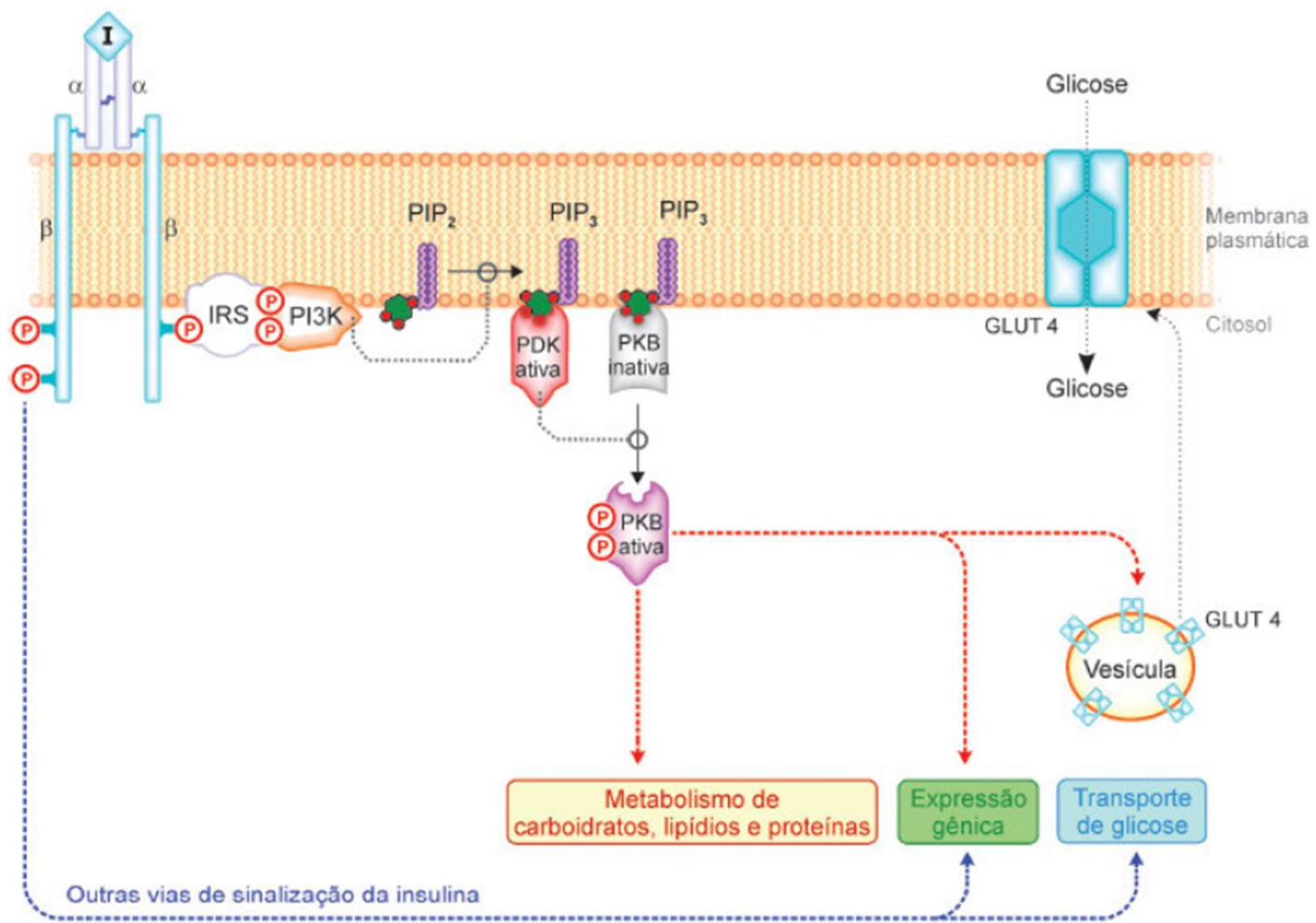


Tabela 19.3 Efeitos metabólicos de adrenalina, insulina e glucagon.

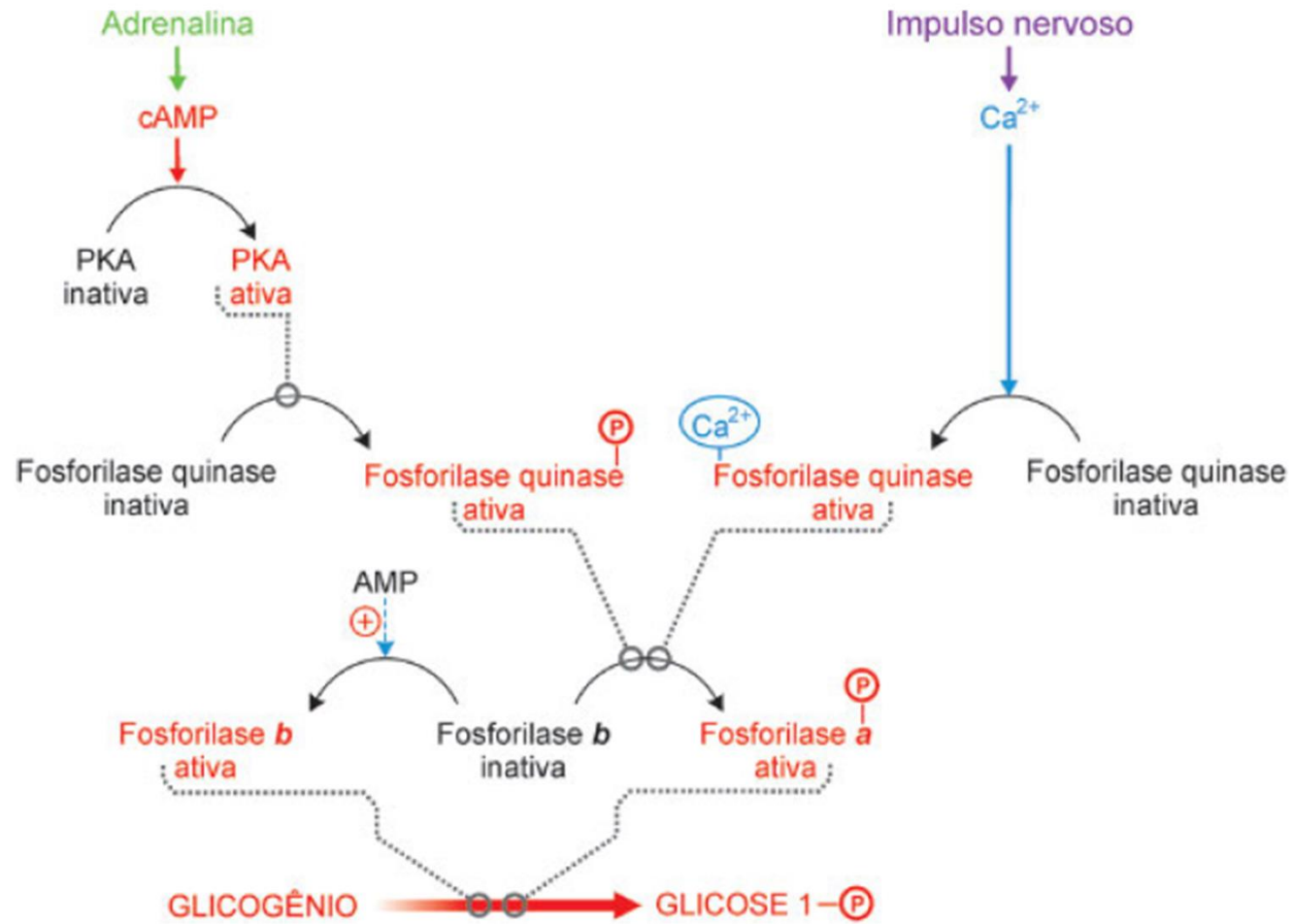
	Adrenalina	Glucagon	Insulina
Glicemia	↑	↑	↓
Glicólise	–	↓	↑
Gliconeogênese	↑	↑	↓
Glicogenólise	↑	↑	↓
Glicogenogênese	–	↓	↑
Lipólise	↑	↑	↓
Lipogênese	–	↓	↑
Cetogênese	–	↑	↓

↑ = glicemia ou velocidade da via aumentada; ↓ = glicemia ou velocidade da via diminuída.

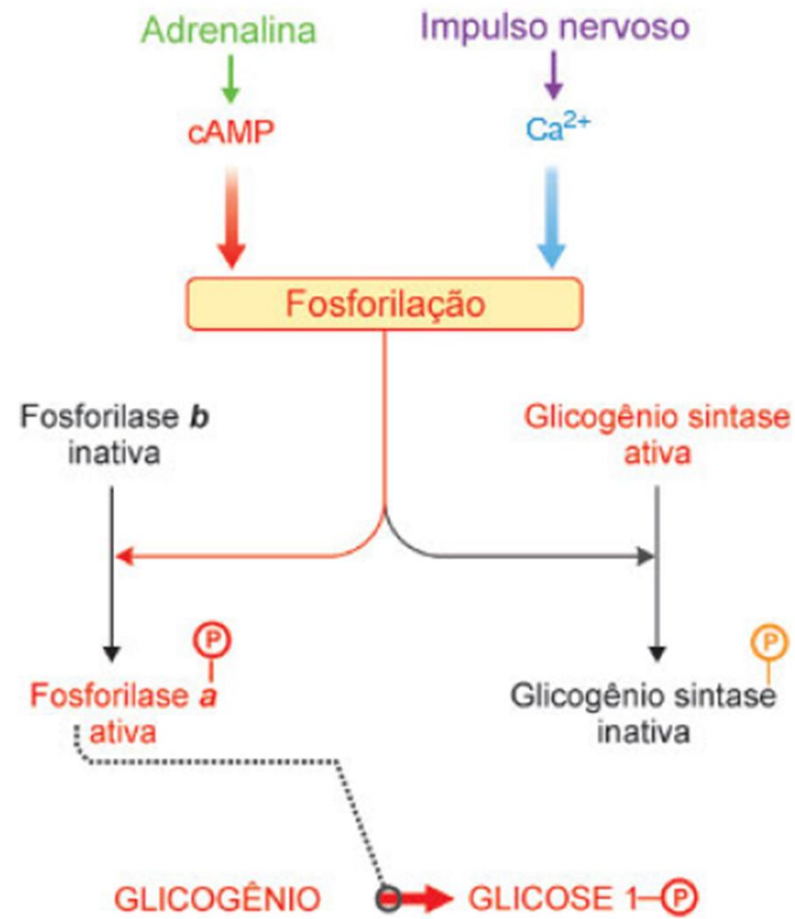


Regulação das Vias Metabólicas Principais

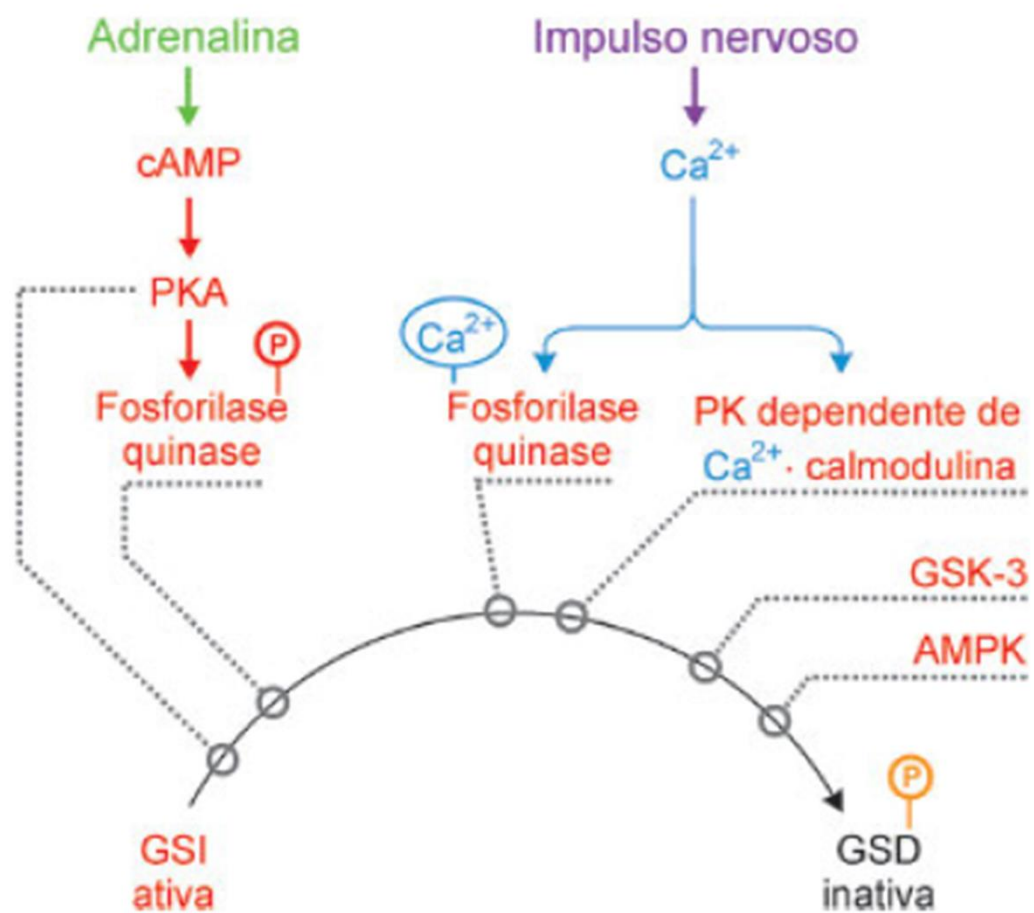
Regulação da degradação do glicogênio muscular



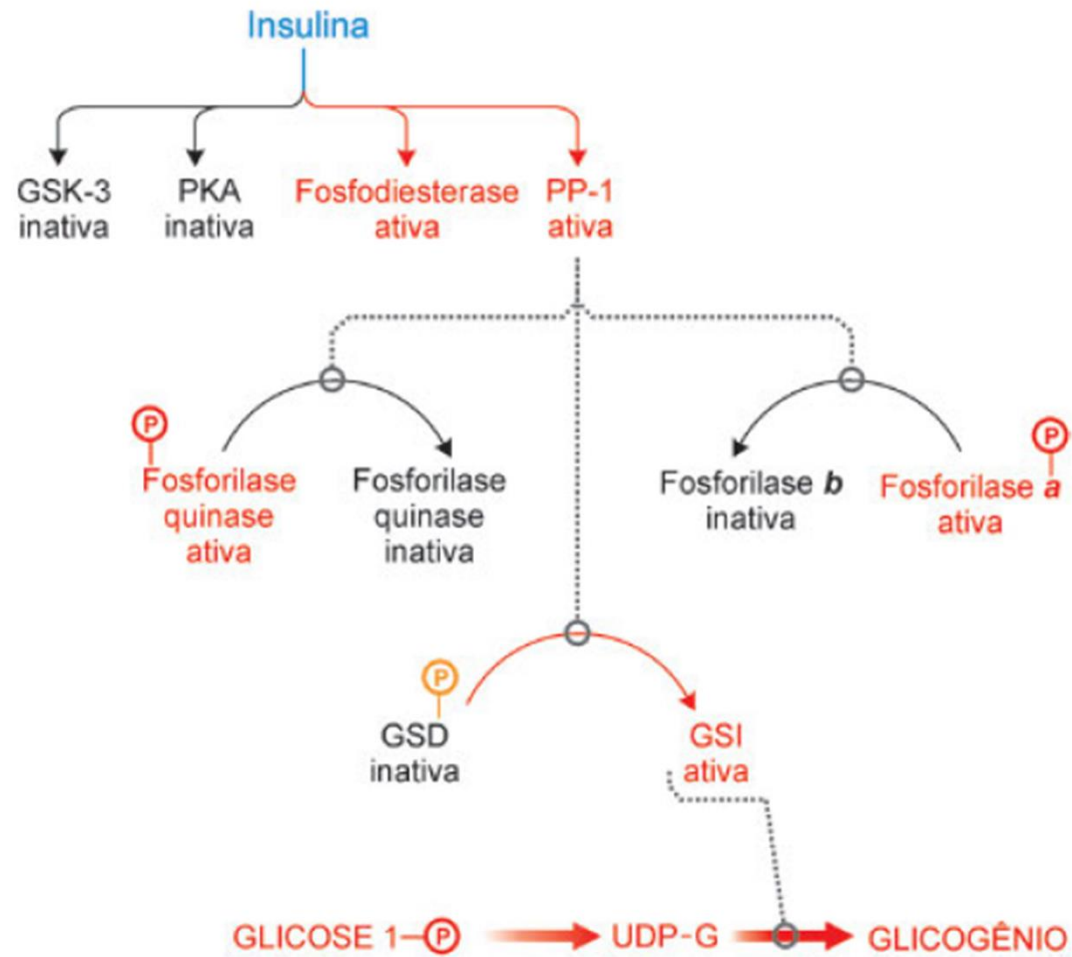
Regulação da degradação do glicogênio muscular



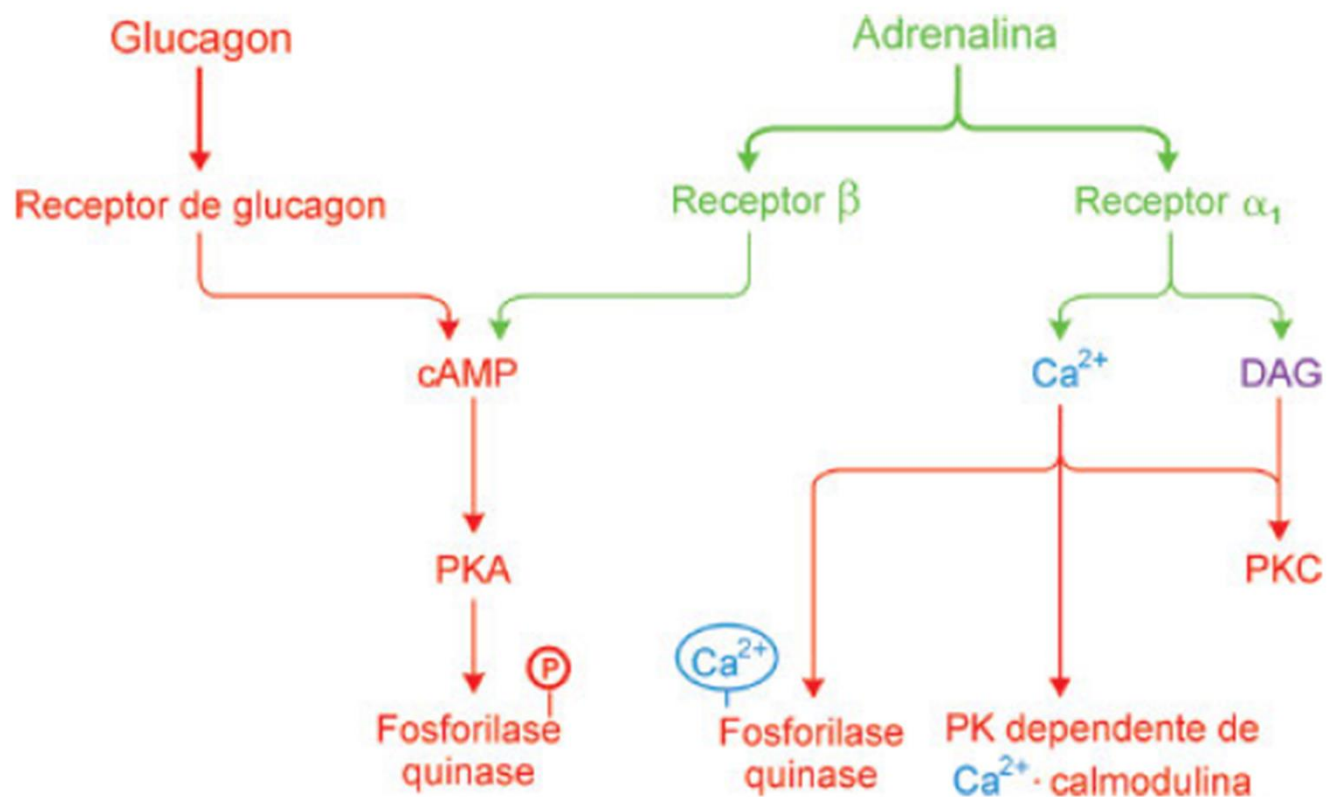
Regulação da degradação do glicogênio muscular



Regulação da síntese do glicôgeno muscular

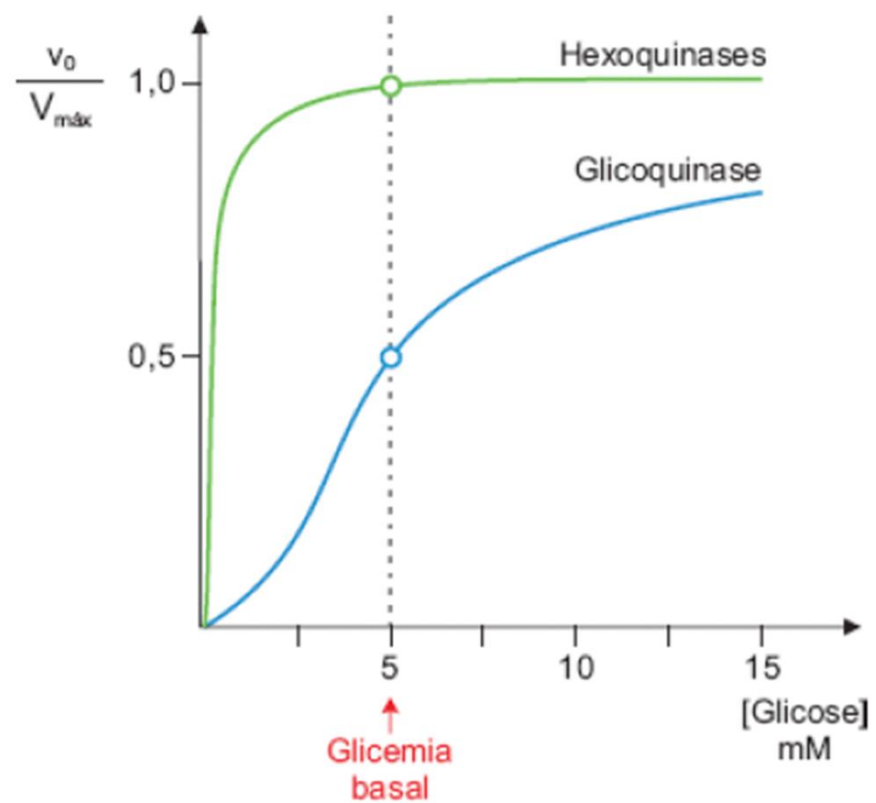


A regulação do metabolismo do glicogênio hepático é semelhante à do muscular



Regulação da glicólise e da gliconeogênese

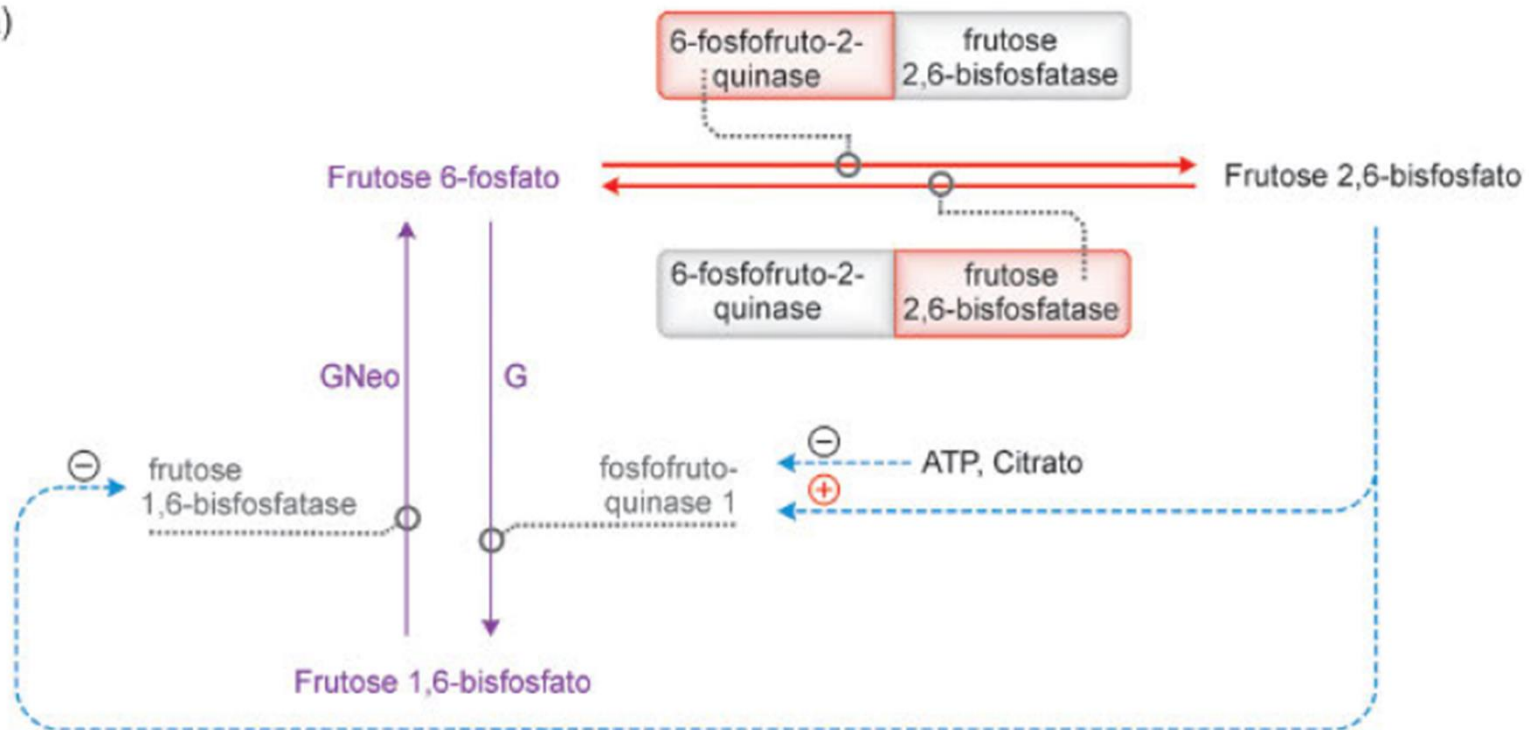
Primeiro sítio de controle: glicoquinase e glicose 6-fosfatase



Regulação da glicólise e da gliconeogênese

Segundo sítio de controle: fosfofrutoquinase 1 e frutose 1,6-bisfosfatase

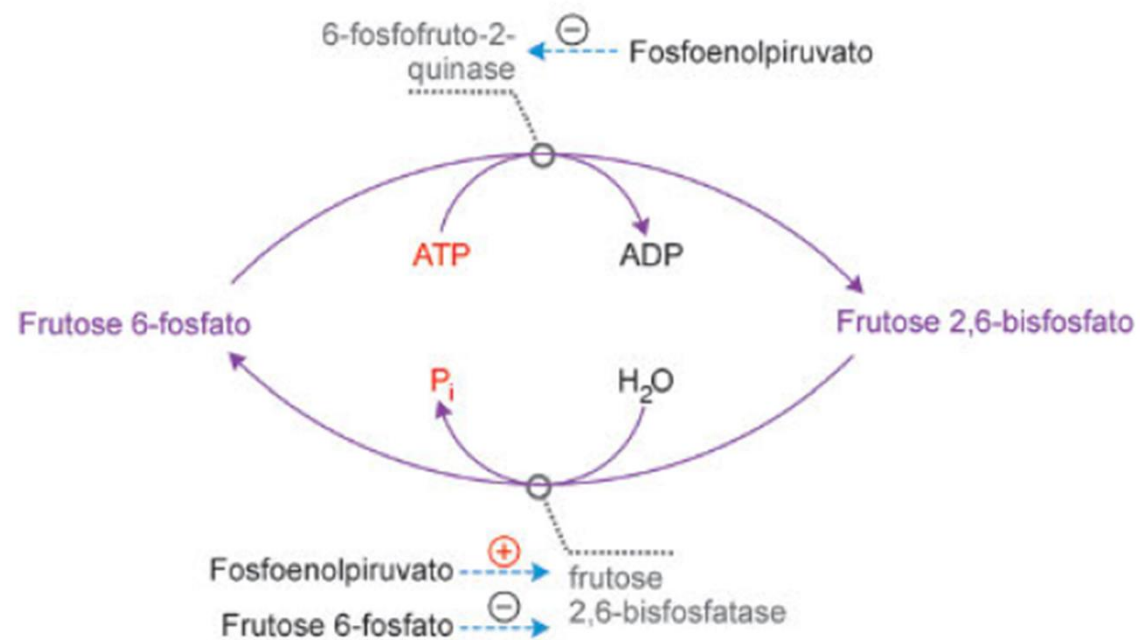
(a)



Regulação da glicólise e da gliconeogênese

Segundo sítio de controle: fosfofrutoquinase 1 e frutose 1,6-bisfosfatase

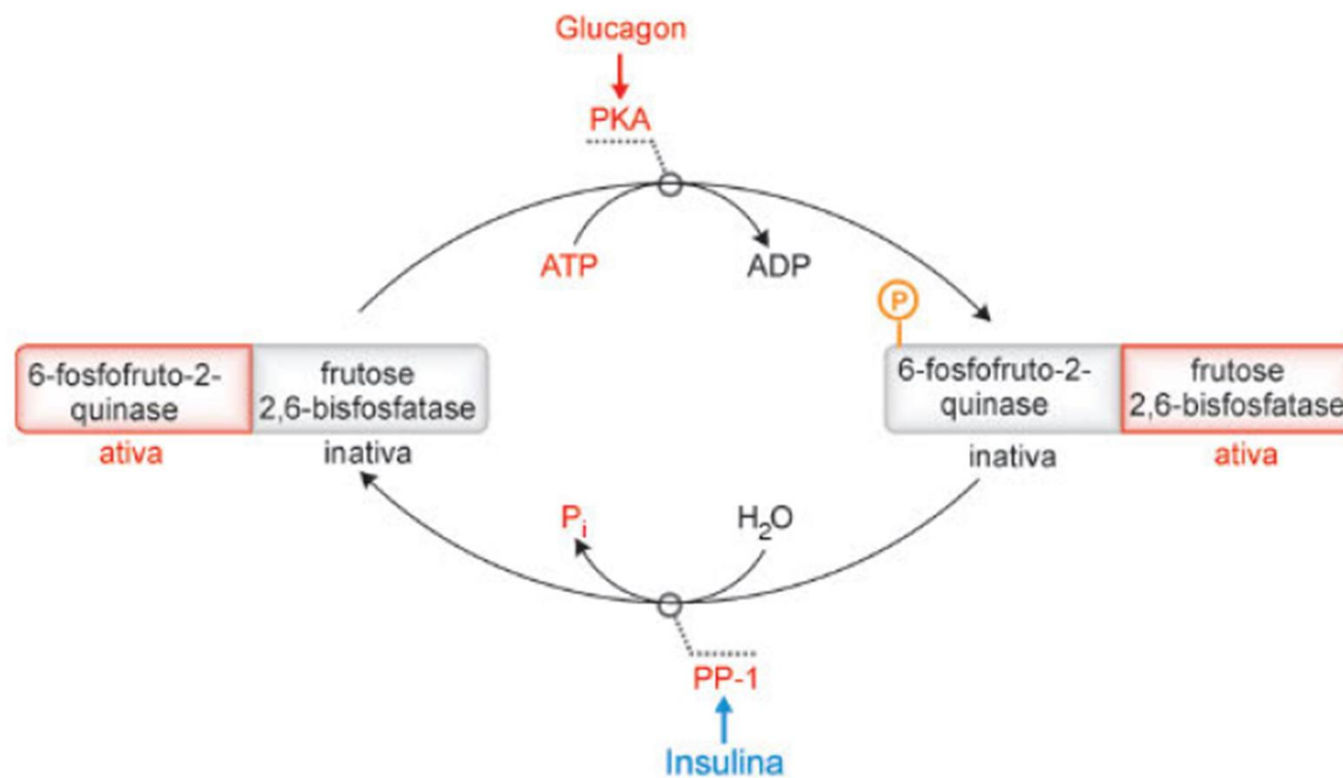
(b)



Regulação da glicólise e da gliconeogênese

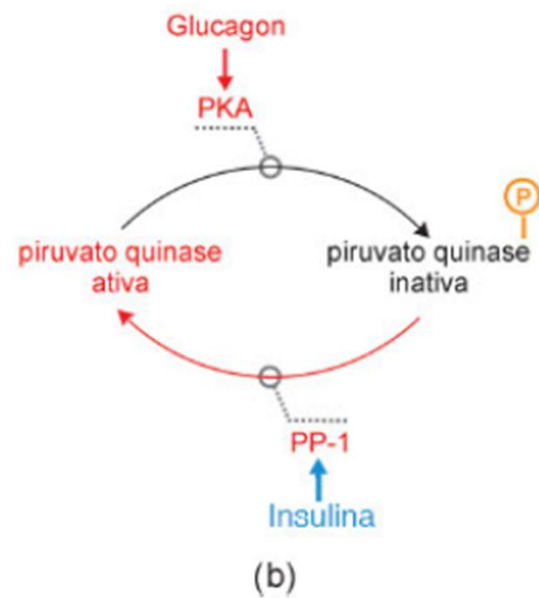
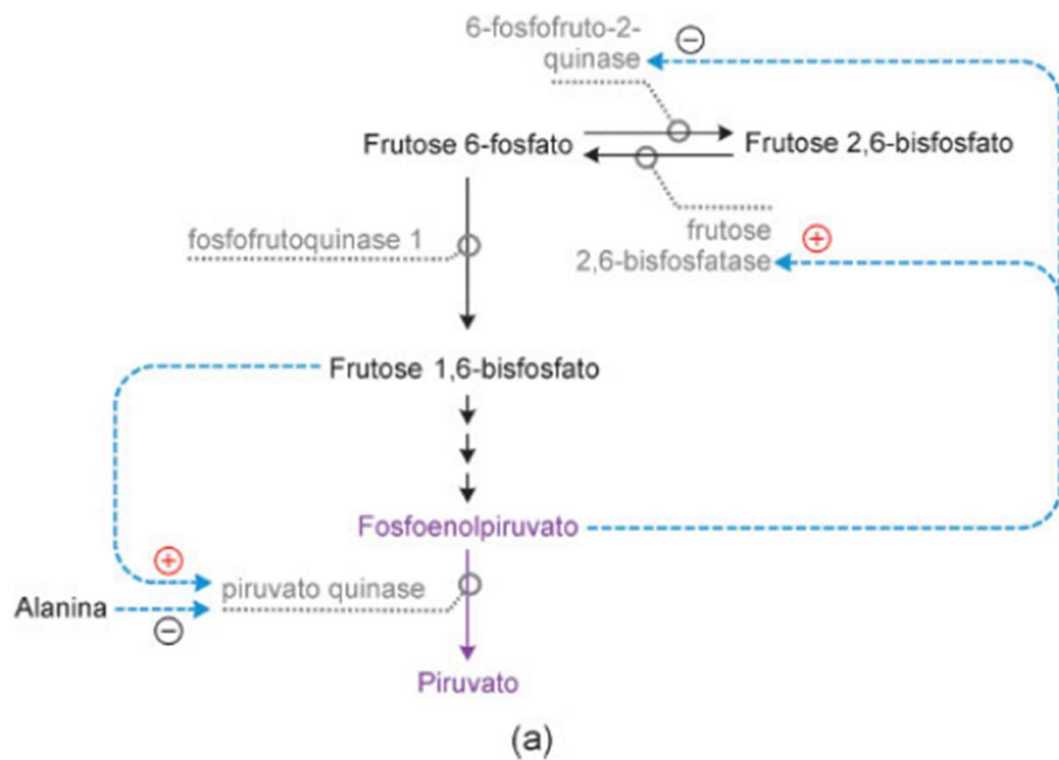
Segundo sítio de controle: fosfofrutoquinase 1 e frutose 1,6-bisfosfatase

(c)

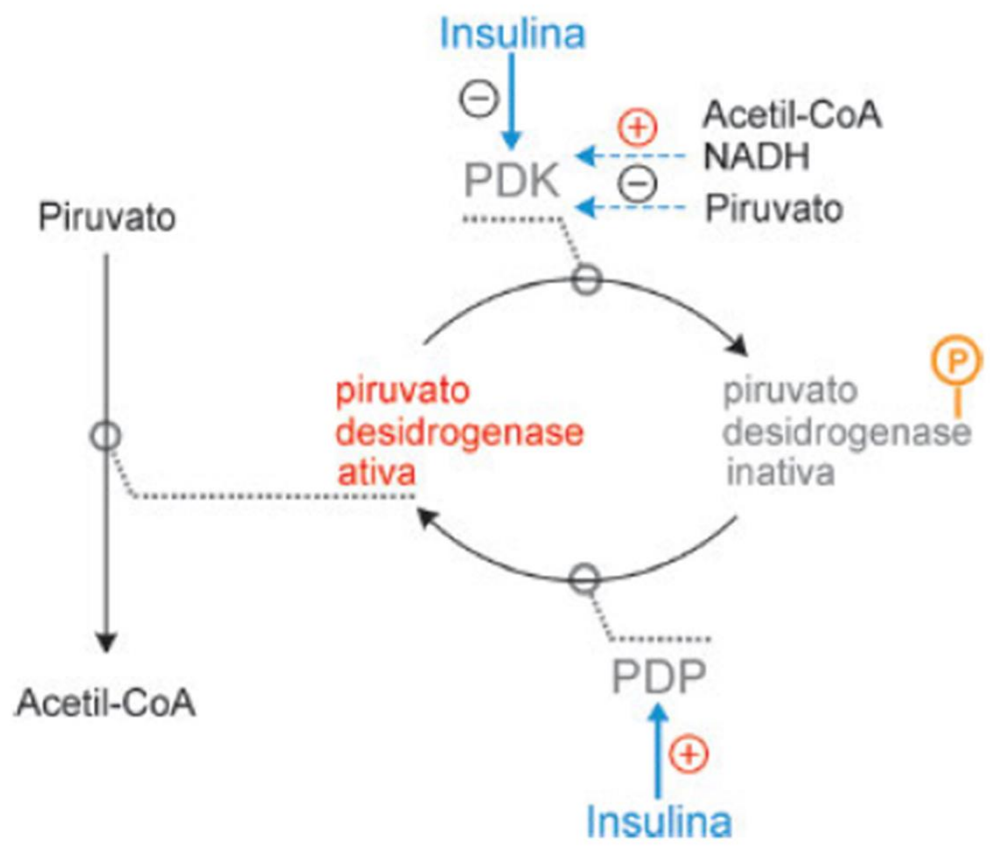


Regulação da glicólise e da gliconeogênese

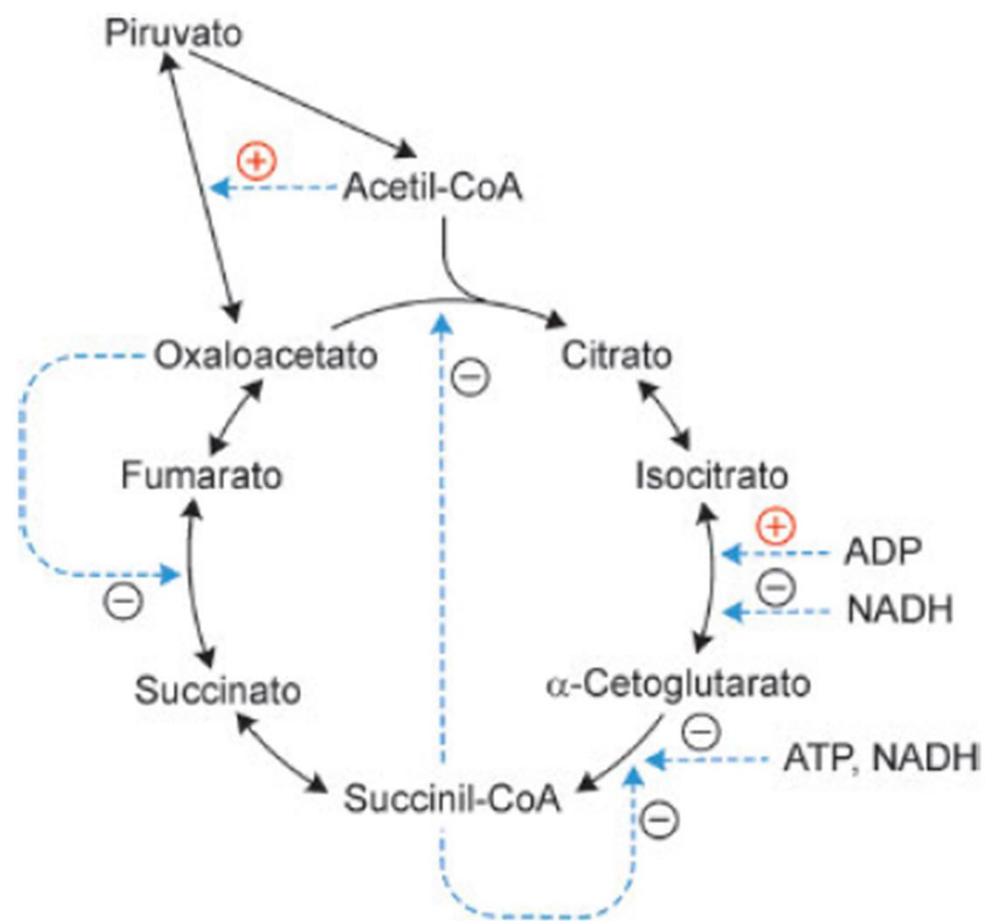
Terceiro sítio de controle: piruvato quinase e piruvato carboxilase + fosfoenolpiruvato carboxiquinase



Regulação do complexo piruvato desidrogenase



Regulação do ciclo de Krebs



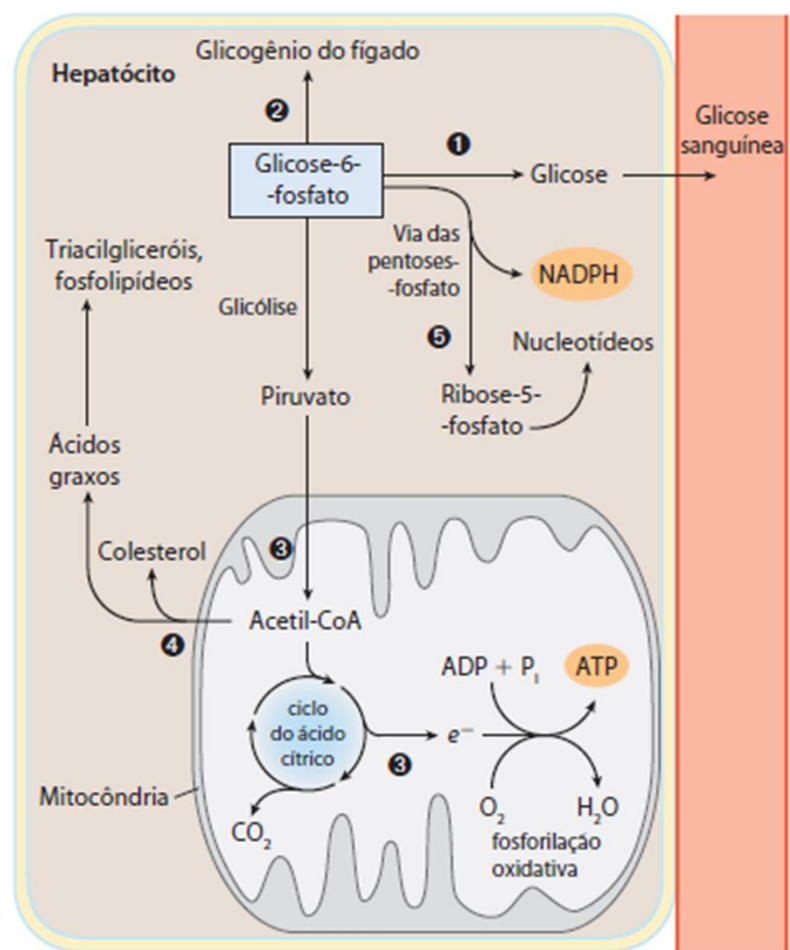


FIGURA 23-12 Vias metabólicas para a glicose-6-fosfato no fígado.

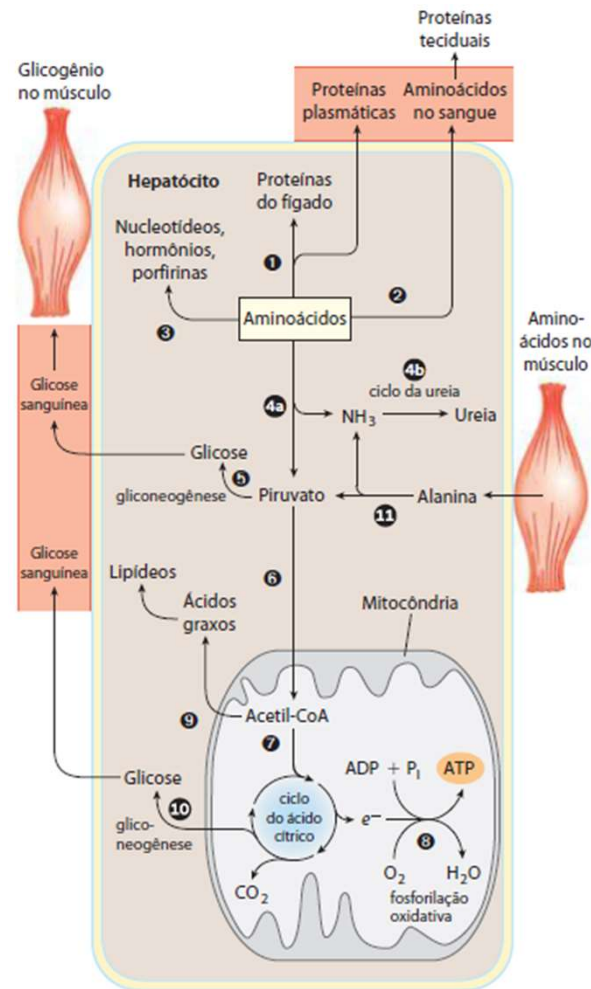


FIGURA 23-13 Metabolismo dos aminoácidos no fígado.

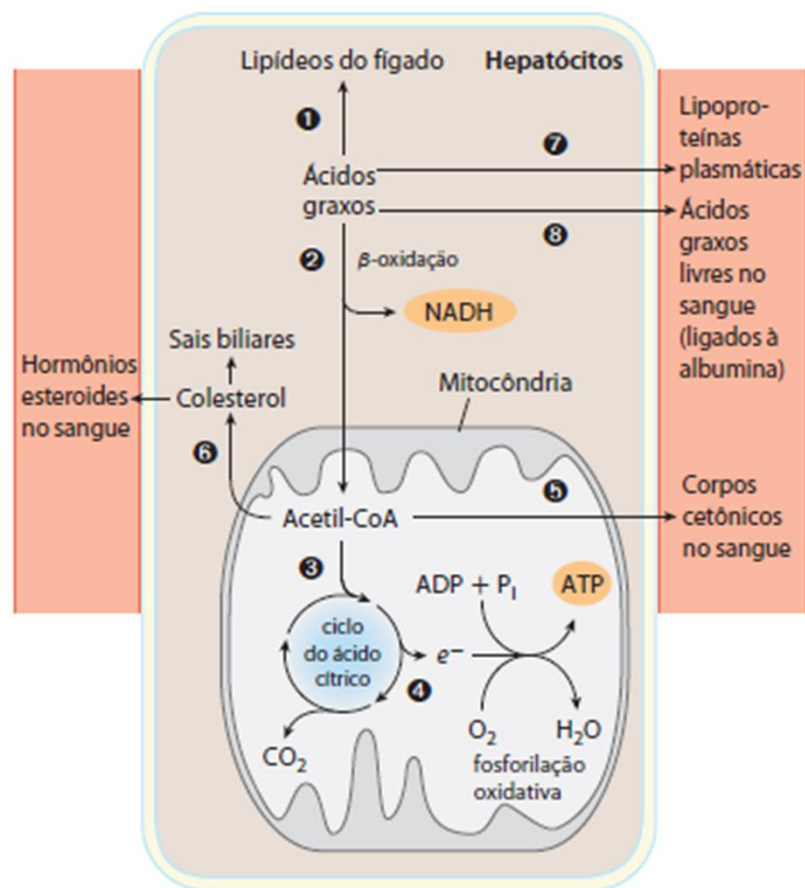


FIGURA 23-14 Metabolismo dos ácidos graxos no fígado.

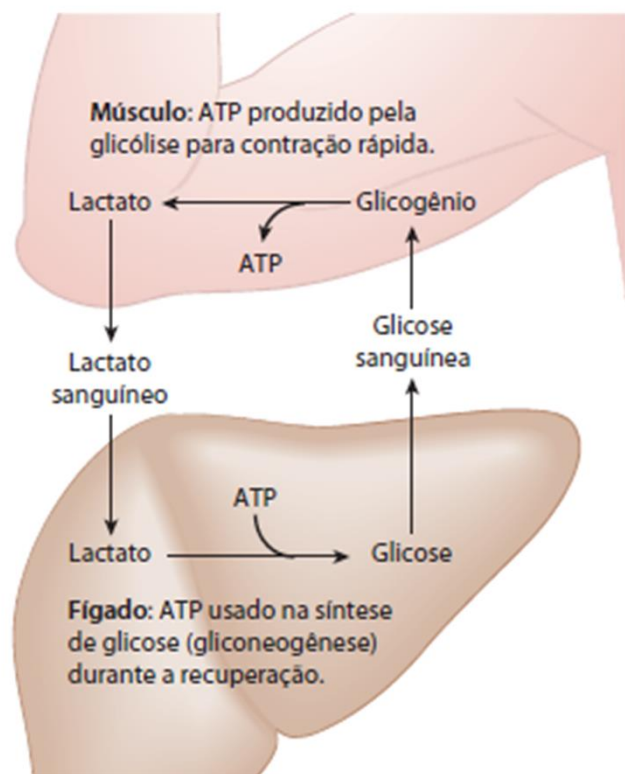


FIGURA 23-19 Cooperação metabólica entre o músculo esquelético e o fígado: o ciclo de Cori. Músculos extremamente ativos usam o glicogênio como fonte de energia, gerando lactato via glicólise. Durante a recuperação, parte deste lactato é transportada para o fígado e convertida em glicose via gliconeogênese. Esta glicose é liberada no sangue e retorna ao músculo para repor seus estoques de glicogênio. A via total (glicose → lactato → glicose) constitui o ciclo de Cori.

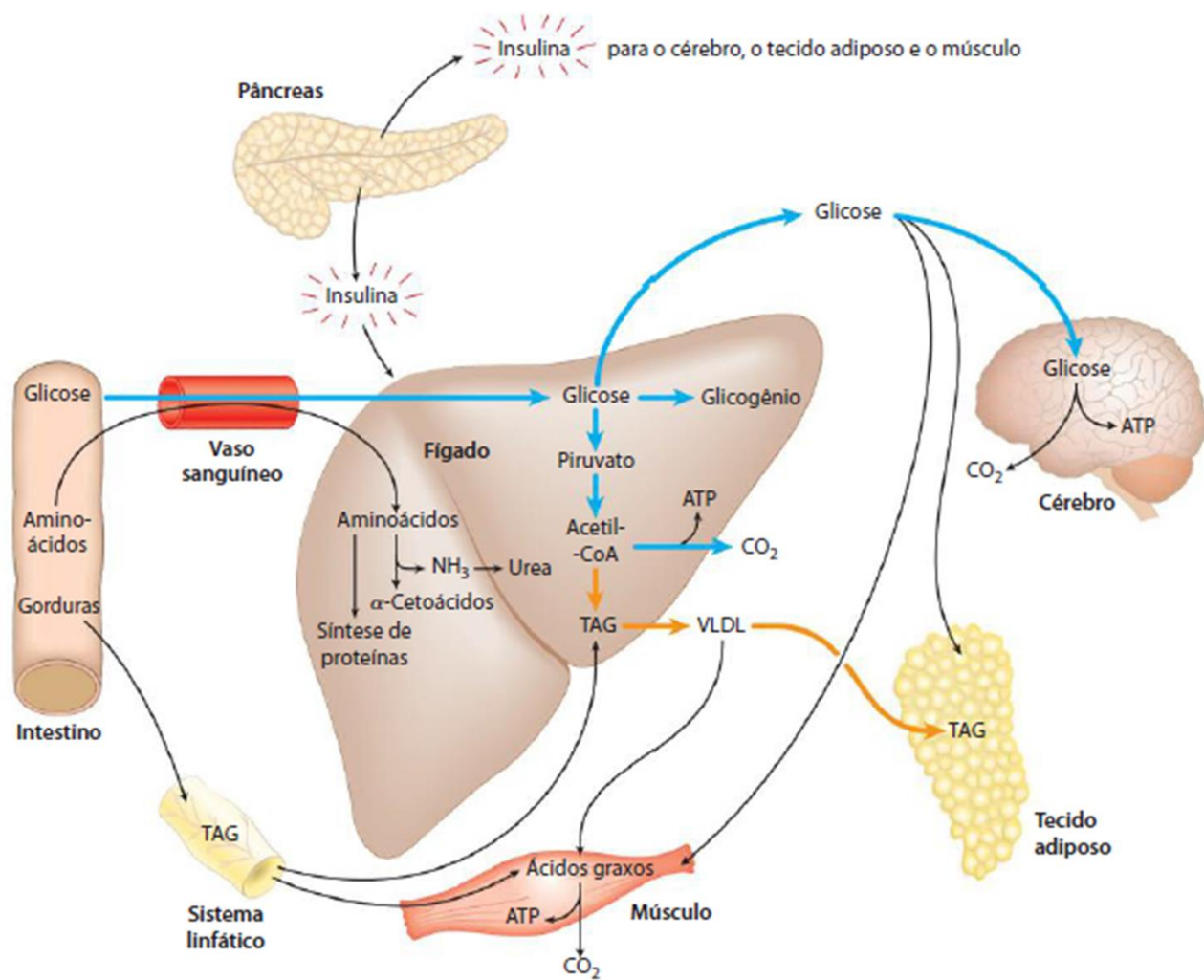


FIGURA 23-25 O estado bem-alimentado: o fígado lipogênico.

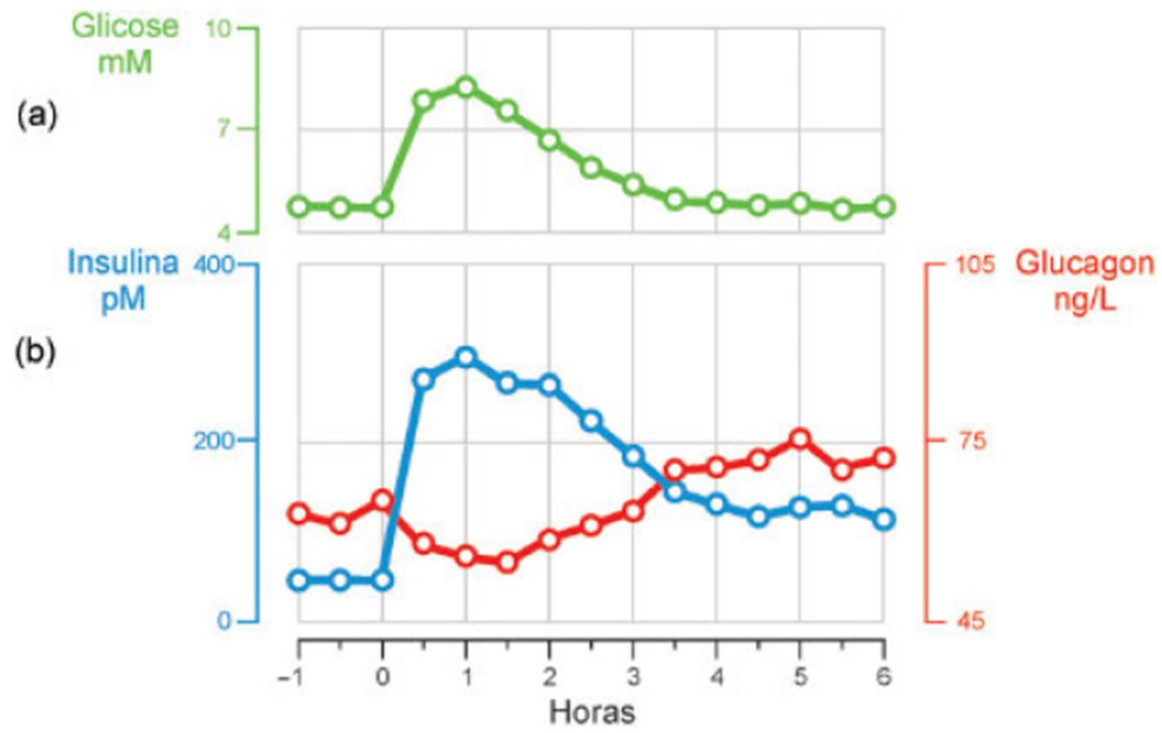


Tabela 21.1 Enzimas hepáticas cujas concentrações são alteradas com a disponibilidade de nutrientes e com a razão insulina/glucagon.

Período absorptivo (insulina/glucagon alta)		Jejum (insulina/glucagon baixa)	
Enzimas induzidas	Enzimas reprimidas	Enzimas induzidas	Enzimas reprimidas
Glicoquinase	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase	Glicoquinase
Fosfofrutoquinase 1	Frutose 1,6-bisfosfatase	Frutose 1,6-bisfosfatase	Fosfofrutoquinase 1
Piruvato quinase	Glicose 6-fosfatase	Glicose 6-fosfatase	Piruvato quinase
Glicose 6-fosfato desidrogenase	Piruvato desidrogenase quinase	Piruvato desidrogenase quinase	
6-Fosfogliconato desidrogenase	Piruvato carboxilase	Piruvato carboxilase	
Citrato liase		Glutaminase	
Enzima málica		Transaminases	
Acetil-CoA carboxilase		Enzimas do ciclo da ureia	
Sintase de ácidos graxos		Camitina-ácil-CoA transferase I	
$\Delta 9$ dessaturase		HMG-CoA sintase	

Tabela 21.2 Reservas energéticas de um homem adulto.

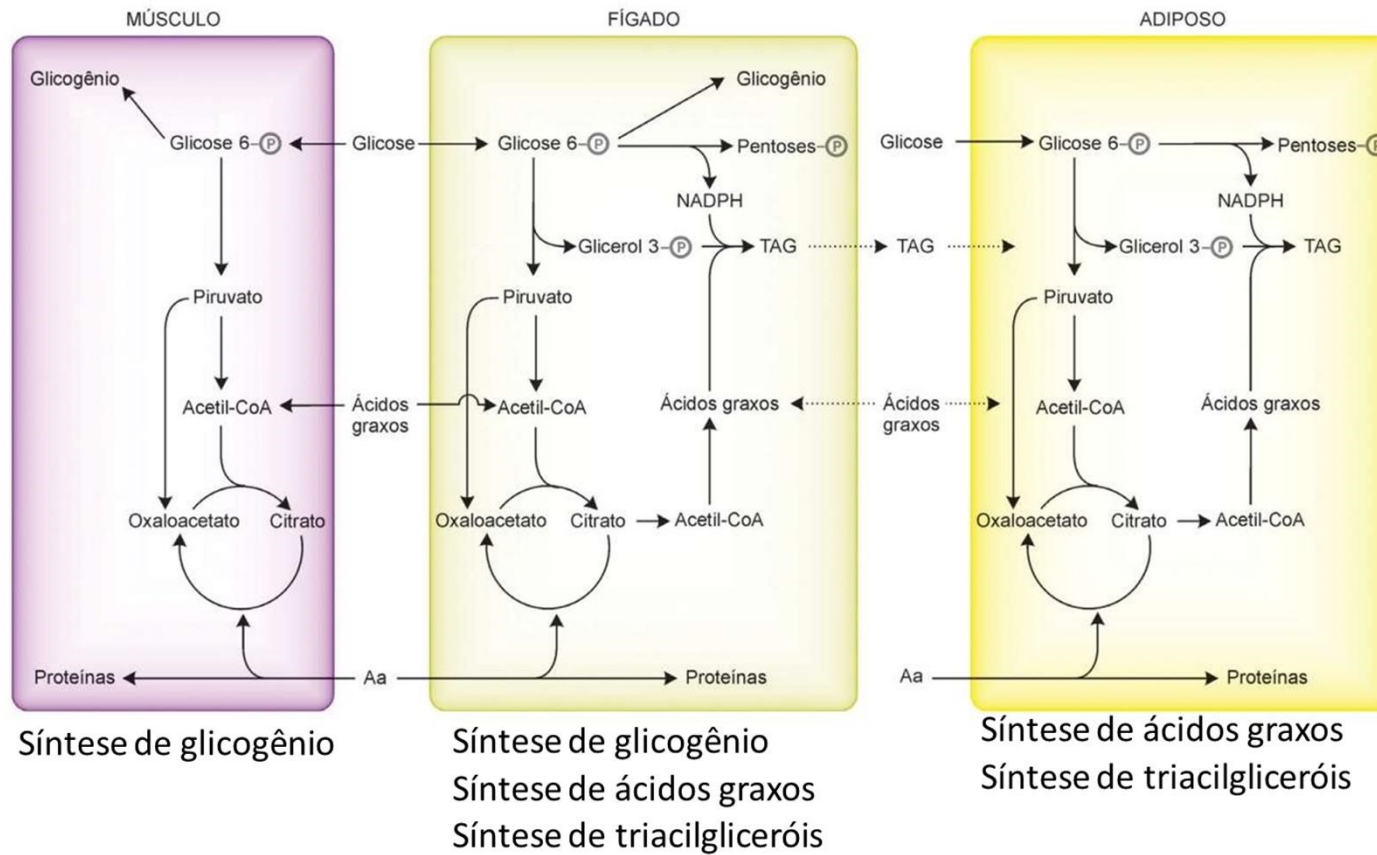
Órgão/tecido	Composto armazenado	Massa (kg)	Energia disponível	
			kcal	kJ
Fígado	Glicogênio	0,120	480	2.008
Músculos esqueléticos ¹	Glicogênio	0,300	1.200	5.020
Adiposo	Triacilgliceróis	15	135.000	564.840

Tabela 21.3 Níveis plasmáticos de substratos (mM) e hormônios.

	Período pós-absortivo	Período absortivo	Jejum		Diabetes tipo 1 não tratado
			3 dias	5 semanas	
Glicose	6,7	4,4	3,6	3,6	28
Ácidos graxos	0,3	0,6	1,5	1,4	2,5
β -hidroxibutirato	0,010	0,016	1,4	6	16
Acetoacetato	0,010	0,013	0,4	1,3	4
Alanina	0,8	0,34	0,32	0,14	0,30
Insulina (μ U/mL)	100	15	7	6	< 5
Glucagon (pg/mL)	80	100	150	120	500
Insulina/glucagon	1,25	0,15	0,05	0,05	< 0,01
Bicarbonato	25	25	16		5

Período absorptivo

Níveis de glicose altos; relação insulina/glucagon alta



Período absorptivo

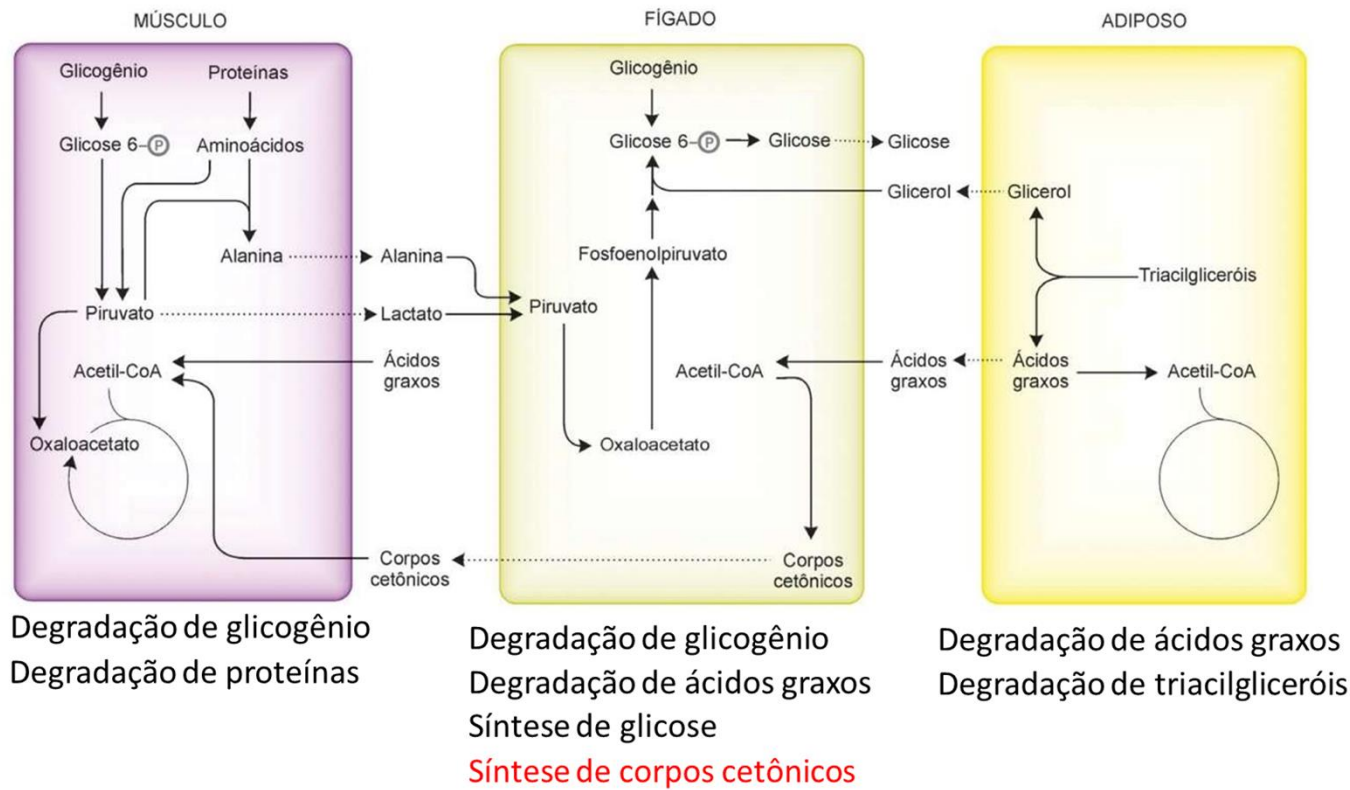
1. Níveis de glicose sobe, células *b* das ilhotas de Langerhans do pâncreas começam a absorver glicose via GLUT2 e a liberar **insulina**
2. Insulina inicia vias de transdução de sinais nas células, gerando uma **cascata de fosforilação** -> PP-1, PI3K e PKB ficam ativas
3. **Células exportam transportadores GLUT4** para suas membranas, aumentando a captação de glicose (menos fígado)
4. No fígado e músculos a glicogênio fosfato quinase e a glicogênio fosforilase a são desativadas e a glicogênio sintase é ativada
5. A gliconeogênese fica inativa e glicólise fica ativa. FFK2/F26F favorece a atividade da quinase -> F26P alta -> fosfofrutoquinase 1 ativa -> glicólise ativa
6. Piruvato desidrogenase encontra-se desfosforilada e ativa
7. Insulina favorece a expressão da piruvato desidrogenases fosfatase se inibe a expressão da PEP carboxiquinase, glicose 6-fosfatase e piruvato desidrogenases quinase

Período absorptivo

8. Fosfofrutoquinase 1, piruvato quinase e piruvato desidrogenase se ativam e a piruvato quinase garante a síntese de oxalacetato para se complexar com o acetil CoA - acelera-se a glicólise e o ciclo de Krebs -> acúmulo de ATP, NADH e citrato
9. Quando ATP e NADH atingem pontos de máximo, **citrato começa a acumular** e é exportado para o citosol -> **síntese de ácidos graxos** e inibição da glicólise
10. A síntese de ácidos graxos exige a **formação de NADPH** -> ativação da via das pentoses
11. insulina também induz a **absorção de aminoácidos** e a **síntese de novas proteínas**
12. Fígado **exporta** ácidos graxos, triacil gliceróis, fosfolipídeos, colesterol, etc.
13. Nos adipócitos, lipase está inibida e **triacil gliceróis são sintetizados**

Período pós-absortivo/jejum

Níveis de glicose baixos; relação insulina/glucagon baixa



Período pós absorptivo

1. Cerca de 4 h após uma refeição inicia-se o período pós-absortivo com a **liberação de glucagon**
2. Glucagon ativa receptores acoplados à proteínas G e provoca o **aumento de AMPc** e ativação da PKA
3. Cai a concentração de GLUT4 nas membranas das células
4. **Glicose só é consumida pelo cérebro, hemácias e células renais**
5. No fígado, a ativação da glicogênio fosforilase inicia a **degradação de glicogênio**, gerando glicose 6P
6. A **gliconeogênese fica ativa e glicólise fica inativa**. FFK2/F26F favorece a atividade da fosfatase -> F26P baixa -> fosfofrutoquinase 1 inativa -> glicólise inativa
7. A glicoquinase fica inativa e a via das pentoses também, favorecendo a **exportação de glicose**
8. **Degradação de ácidos graxos** está ativa, provendo energia para o fígado. Níveis de Acetil CoA sobem e ativa a piruvato carboxilase, favorecendo a formação de PEP

Jejum

1. No jejum o **glucagon e cortisol**, hormônio indicador de stress, atuam quase sem contraposição da insulina
2. **Aminoácidos** vindo de proteínas musculares são a principal fonte de esqueletos de carbono no **início do jejum**
3. A **excreção de nitrogênio** e a **síntese de glicose** estão altos

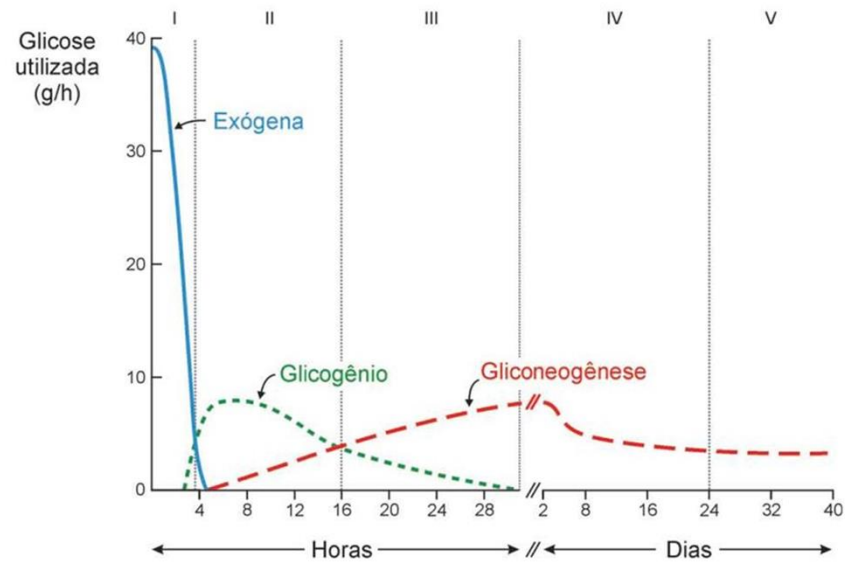


Tabela 21.4 As cinco fases da homeostase de glicose: origem da glicose sanguínea, tecidos e órgãos que a utilizam e principais combustíveis para o cérebro nas diferentes fases.¹

	Fases				
	I	II	III	IV	V
Origem da glicose sanguínea	Exógena	Glicogênio hepático; gliconeogênese hepática	Gliconeogênese hepática; glicogênio hepático	Gliconeogênese hepática e renal	Gliconeogênese hepática e renal
Tecidos/órgãos que usam glicose	Todos	Todos, exceto o fígado; músculo e adiposo em velocidades baixas	Todos, exceto o fígado; músculo e adiposo em velocidades intermediárias entre as Fases II e IV	Cérebro, hemácias, medula renal; pequenas quantidades pelo músculo	Cérebro, em velocidades baixas, hemácias, medula renal
Principal combustível do cérebro	Glicose	Glicose	Glicose	Glicose, corpos cetônicos	Corpos cetônicos, glicose

¹ Adaptada de Ruderman NB et al., 1976.