

1) Insulina secretada em quantidades excessivas: hiperinsulinismo. Certos tumores malignos do pâncreas induzem uma produção excessiva de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas. Indivíduos afetados exibem fraqueza, fadiga e fome.

a) Qual é o efeito do hiperinsulinismo no metabolismo dos carboidratos, aminoácidos e lipídios no fígado?

O Hiperinsulinismo irá aumentar a gliconeogênese hepática, a síntese de aminoácidos e impedir a síntese de carboidratos (gliconeogênese). Ela promoverá a glicólise e biossíntese de compostos como o cortisol e ácidos graxos.

b) Quais são as causas dos sintomas observados?

O organismo não está atendendo as demandas energéticas apropriadamente, tendo uma hipoglicemia devido ao hiperinsulinismo e desvio de energia para vias de biossíntese. A fome advém da interação da insulina com a leptina. As células não recebem compostos energéticos suficientes para manter suas atividades normais.

c) Sugira uma razão por que essa condição, se prolongada, leva à lesão cerebral.

O cérebro requer carboidratos (glicose) ou corpos cetônicos para seu funcionamento, e esta reserva está sendo mobilizada para biossíntese devido ao hiperinsulinismo. Assim, os neurônios estão recebendo quantidades insuficientes de produtos energéticos, o que leva à morte celular neuronal, que com o tempo causa lesões cerebrais significativas.

2) Sobre o Colesterol, descreva:

a) Sua importância no organismo.

O Colesterol é essencial como componente de membranas plasmáticas, regulando sua fluidez, compondo aproximadamente 40% da mesma. Além disso, é precursor biossintético de hormônios esteróides distintos, como a testosterona, o cortisol, a prednisona, o  $\beta$ -estradiol e a aldosterona, entre outros. Além disso, o colesterol é utilizado na síntese de sais biliares e outras moléculas de base biossintética complexa.

b) Simplificadamente o seu mecanismo de síntese.

A síntese de colesterol é dividida em quatro etapas:

- 1) Condensação de três unidades de Acetato em Mevalonato
- 2) Conversão do Mevalonato em Isopreno Ativado

3) Polimerização de seis unidades de isopreno com 5 carbonos, formando esqualeno linear, com 30 carbonos

4) Ciclização do esqualeno nos quatro anéis do esteróide, formando o colesterol.

c) Seu transporte no organismo.

O colesterol é transportado do fígado aos tecidos pelo LDL na corrente sanguínea, partícula rica em apoB-100, reconhecida por receptores de membrana e integrada pelas células que recebem os ácidos graxos e colesterol.

O colesterol é transportado de volta ao fígado pelo HDL que contém apoA-I e outras apolipoproteínas, além da enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT) que catalisa a formação de ésteres de colesterol a partir de lecitina e de colesterol. O HDL captura colesterol excedente de células e suas superfícies e transporta estas moléculas ao fígado onde é integrado.

d) Qual é o passo de síntese de comprometimento e onde se localiza a enzima que realiza este passo?

O passo de comprometimento é o catalisado pela HMG-CoA Redutase, na qual HMG-CoA é reduzida à Mevalonato com gasto de dois NADPH. A enzima se localiza na membrana do retículo endoplasmático liso do fígado.

e) Sua absorção no bolo alimentar.

A absorção do colesterol depende da sua solubilização por sais biliares e posterior integração à quilomícrons ou à HDL, a partir dos quais o colesterol será transportado até o fígado.

3) Sobre a degradação de aminoácidos:

a) Alguns aminoácidos são incapazes de gerarem glicose ao serem degradados, mesmo formando Acetil-CoA. Explique o motivo deste fato.

Acetil-CoA não é glicogênica, pois têm apenas dois destinos: ou é convertida em acetoacetato (corpo cetônico), ou entra no ciclo de krebs e sofre duas descarboxilações em CO<sub>2</sub>, cujos dois carbonos são advindos da acetil-CoA, o que significa que o ciclo não consegue integrar os carbonos advindos da acetil-CoA para formar glicose.

b) Três aminoácidos são encontrados em concentrações superiores aos dos outros no sangue. Determine quais são estes aminoácidos, qual o motivo destes seus níveis sanguíneos elevados e seus papéis fisiológicos e interação com ciclos metabólicos.

Os aminoácidos são Alanina, Glutamato e Glutamina. Estes aminoácidos são transportadores de grupos amina, efetivamente servindo de forma segura de armazenamento deste grupo químico que na sua forma livre é tóxica para as células. Sua função é circular pelo sangue até alcançar o fígado, onde serão processados para soltura da amônia para formação da uréia, que será excretada ao sangue e filtrada para fora do sistema pelos rins.

- 4) Glucagon e adrenalina (epinefrina) tem funções similares e um tanto redundantes.
- a) Explique o motivo fisiológico de existirem as duas sinalizações e suas diferenças de resposta nos diferentes tecidos.

As sinalizações de Glucagon e Adrenalina são extremamente similares mas atuam em janelas temporais distintas. Enquanto que o glucagon tem um ciclo longo, que atua em contrapartida com o ciclo da Insulina, a adrenalina atua de modo quase instantâneo, mobilizando reservas energéticas para o músculo e preparando o corpo para uma situação de “luta ou fuga” que dura pouco tempo.

- b) Qual a principal vantagem evolutiva de existirem as duas sinalizações?
- Enquanto que a sinalização do glucagon é uma adaptação metabólica do organismo à uma situação para promover homeostase, a sinalização da adrenalina é uma adaptação para se responder à um estímulo externo. Assim, têm-se papéis distintos para as sinalizações, permitindo que em qualquer situação o mecanismo da adrenalina mobilize reservas energéticas para atividade física repentina.

- 5) Sobre a contração muscular, responda:

- a) Como se inicia a contração?
- A sinalização se inicia com a despolarização da membrana da célula muscular após o recebimento de um sinal de acetilcolina por um neurônio-motor, devido à um potencial de ação. Isto resulta na abertura de canais de cálcio voltagem-dependentes no retículo sarcoplasmático das fibras musculares.
- b) Como ocorre a liberação dos sítios de ligação para a miosina?
- A entrada de cálcio na célula causa ligação do mesmo na Troponina, deslocando a Tropomiosina do seu sítio de ligação na fibra de actina, permitindo a conjuntura da cabeça de miosina com a fibra de actina.
- c) Em que momentos há gasto de ATP?
- Primeiro há a ligação da actina com a miosina. Após a ligação, ocorre gasto de ATP para cada movimentação (rotação) da cabeça de miosina.
- d) Quando cessa a contração? Como isto ocorre?

Quando a ativação dos receptores nicotínicos no neurônio-motor é cessada, os canais de cálcio voltagem-dependentes fecham-se e o equilíbrio de cálcio é reestabelecido pelas bombas de cálcio do retículo sarcoplasmático, voltando à valores basais, e com a diminuição da concentração de cálcio, a troponina volta à permitir a tropomiosina a bloquear o sítio de ligação da miosina na fibra de actina.

6) Sobre o metabolismo de Etanol em humanos, responda:

a) Qual o substrato intermediário e cofator que produz após seu processamento?

O etanol gera Acetaldeído e posteriormente Acetato, gerando NADH.

b) Por que o consumo excessivo de etanol induz esteatose hepática e hiperlipidemia?

O processamento de etanol no fígado resulta em grande acúmulo de NADH nos hepatócitos, o que inibe o ciclo de Krebs, causando um acúmulo de Acetil-CoA, que sinaliza para a formação de ácidos graxos, que acumulam-se neste tecido e no sangue.

c) Quando pacientes são admitidos em hospitais com envenenamento por metanol, etanol é administrado na veia imediatamente. Explique o motivo.

O Metanol é metabolizado em Formaldeído e posteriormente em Ácido Fórmico. O Etanol compete pela enzima Álcool-desidrogenase que metaboliza o metanol, além de gerar NADH, que diminui o processamento ainda mais de metanol. Com o processamento de metanol em taxas baixas, o organismo consegue lentamente filtrar e liberar o ácido fórmico sem que este atinja níveis letais.

7)

a) Relatos na literatura sugerem que suplementação alimentar com L-carnitina em gatos obesos diminui a cetose durante o jejum e facilita o metabolismo de lipídios na FHL (lipidose hepática felina). Este distúrbio metabólico é muito comum em gatos obesos e resulta no acúmulo de gordura no fígado. Explique o racional de se propor a utilização da L-carnitina.

L-carnitina é um transportador de ácidos graxos do citosol para a mitocôndria. A suplementação desta molécula facilita o metabolismo de lipídios pois facilita a entrada dos mesmos na mitocôndria, onde acontecerá a  $\beta$ -oxidação, reduzindo o acúmulo de lipídios. A síntese e degradação de ácidos graxos não acontece simultaneamente, de modo que estimular a degradação é uma estratégia eficiente.

b) Animais com disponibilidade de água e todas as vitaminas essenciais podem viver exclusivamente de:

i) Proteínas?

Sim, proteínas podem dar origem à carboidratos e lipídios.

ii) Lipídios?

Não, lipídios não podem dar origem à proteínas e podem muito limitadamente dar origem à carboidratos.

iii) Carboidratos?

Não, carboidratos não podem dar origem à proteínas.

Justifique, explicando o que cada composto pode gerar ou o que faltará para o organismo em cada caso. Qual(is) dieta(s) é(são) viável(is)?

c) Adultos engajados em exercício físico intenso requerem, para nutrição adequada, uma ingestão de cerca de 160g de carboidrato diariamente, mas apenas em torno de 20mg de niacina. Dado o papel da niacina na glicólise, como você explica essa observação?

Enquanto que os carboidratos são consumidos, sendo oxidados em cofatores que irão para a cadeia de fosforilação oxidativa, a niacina, que dá origem a  $NAD^+/NADH$  e  $NADP^+/NADPH$  é reciclada durante o processo, sendo oxidada e reduzida diversas vezes durante o metabolismo, não sendo consumida como os carboidratos. Assim, a necessidade de niacina é extremamente menor do que a de substratos energéticos.

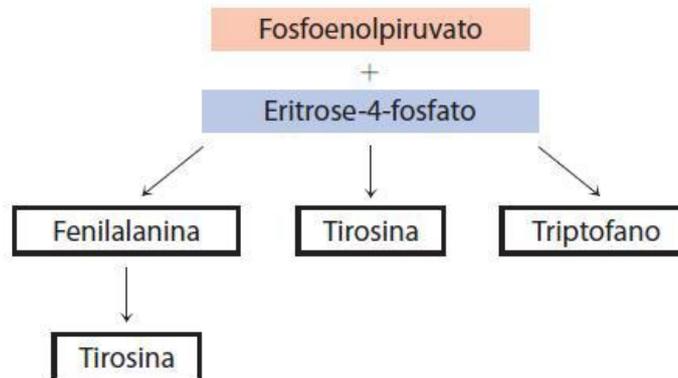
8) Sobre doenças relacionadas à aminoácidos:

a. A doença de Kwashiorkor é derivada de insuficiência de proteínas e vitaminas, causando despigmentação da pele e cabelo. Explique a base bioquímica destes sintomas levando em conta a biossíntese de aminoácidos.

A melanina depende de L-tirosina para ser sintetizada, e em dietas com insuficiência de proteínas temos a incapacidade de síntese deste pigmento. A tirosina pode ser sintetizada normalmente, a partir da fenilalanina, que pode

por sua vez ser sintetizada a partir de Fosfoenolpiruvato com Eritrose-4-Fosfato, ou diretamente dos últimos dois compostos.

- B. A deficiência genética de Glutamina Sintase é incompatível com a vida. Na maior parte dos animais ela é embrionária-letal. Existem alguns casos humanos nos quais indivíduos viveram alguns anos, com encefalopatia epiléptica



neonatal. Descreva o principal produto que estará escasso neste organismo devido à falta de glutamina, e cuja reposição poderia ser um tratamento, e descreva o principal produto tóxico que acumulará nestes organismos, gerando o sintoma mencionado. Justifique. Dica: a glutamina é essencial para a produção de alguns cofatores-chave do metabolismo.

O principal produto escasso é o NAD<sup>+</sup>, devido à ausência de glutamina em quantidade suficiente para sintetizar este componente. O principal produto tóxico é a amônia, que acumulará no indivíduo pois não consegue produzir Glutamina através da reação de transaminação a partir de um glutamato e amônia. Assim, não se forma uréia apropriadamente e acumula-se amônia, que é tóxica.