

## INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO

O fluxo metabólico deve ser controlado para haver equilíbrio entre o fornecimento e a demanda de nutrientes e para manter homeostasia. A integração do metabolismo em termos do organismo completo requer uma reavaliação integrativa dos conceitos estudados em cada via metabólica individual. Esta avaliação inclui um entendimento da especialização de cada órgão ou tecido e dos sinais hormonais que indicam e coordenam estas ações.

A função central do fígado no metabolismo é processar e distribuir nutrientes. Ele transforma os nutrientes obtidos da dieta em combustíveis e precursores requeridos por outros tecidos e os exporta para o sangue.

### LEITURA ESSENCIAL

**A insulina aumenta o transporte de glicose para o interior das células**

O transporte de glicose através da membrana plasmática das células de mamíferos é um processo passivo, catalisado por uma família de permeases, denominadas *GLUT* (de *Glucose Transporter*) 1 a 14, segundo a ordem de sua descoberta. Estes transportadores diferem quanto à distribuição pelos tecidos, às propriedades cinéticas e à especificidade em relação ao substrato (alguns transferem também outros açúcares); diferem ainda quanto à sensibilidade à insulina.

O grupo mais bem caracterizado de GLUTs compreende GLUT 1 a 4 (Tabela 19.4). *GLUT 1, 3 e 4* são proteínas com alta afinidade por glicose. Por exibirem valores de  $K_M$  menores que a concentração normal de glicose sanguínea (5 a 8 mM — Figura 21.1 A), são responsáveis pela captação basal do açúcar. *GLUT 2* tem baixa afinidade por glicose, contribuindo para a captação de glicose apenas quando a glicemia aumenta, como após as refeições. Das quatro permeases referidas, somente *GLUT 4* é dependente de insulina.

*GLUT 1* tem distribuição ubíqua, sendo mais abundante em células que obtêm energia exclusivamente a partir de glicose, como hemácias e cérebro; ocorre também em quantidades moderadas no tecido adiposo, músculos e fígado.

*GLUT 2* é expresso primariamente nas células  $\beta$  do pâncreas e no fígado. Em hiperglicemia, a velocidade do transporte de glicose por *GLUT 2* é diretamente proporcional à concentração do substrato ( $K_M$  muito acima da glicemia normal), ao passo que os outros transportadores do grupo estão saturados, funcionando em velocidades constantes. Por esta razão, *GLUT 2* atua como um sensor de glicose nas células  $\beta$  do pâncreas: no estado pós-prandial, quando a glicemia aumenta, essas células respondem com liberação de insulina. O fígado tem uma situação especial no que se refere à dependência de insulina: embora *GLUT 2*, que medeia a entrada de glicose, seja insensível ao hormônio, o fígado depende da insulina para a síntese de glicoquinase, sem a qual não pode utilizar a glicose. *GLUT 2* transporta também frutose em rins e intestino delgado.

**Tabela 19.4 Transportadores de glicose em mamíferos.**

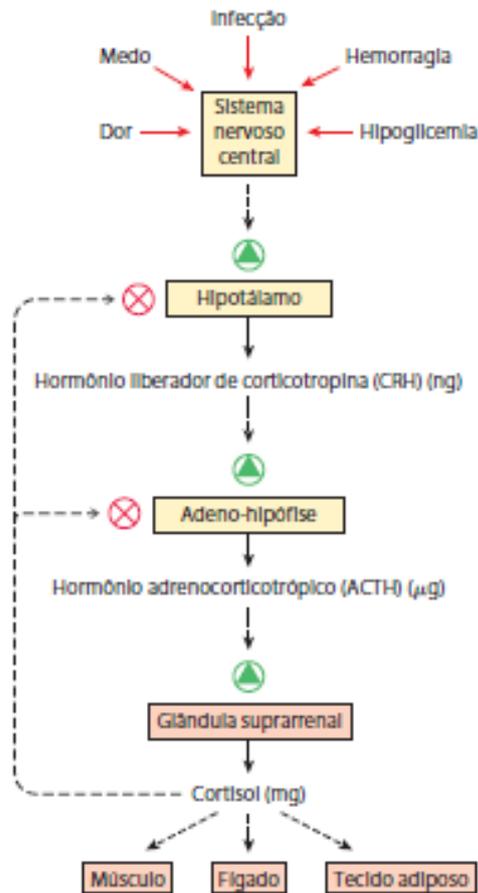
Transportador	Localização	$K_M$ para glicose (mM)	Dependência de insulina
GLUT 1	Todos os tecidos, abundante em cérebro e hemácias	1-5	Não
GLUT 2	Fígado, células $\beta$ do pâncreas, rins, intestino delgado	15-25	Não
GLUT 3	Cérebro	1-5	Não
GLUT 4	Tecido adiposo, músculos esqueléticos e cardíaco	1-5	Sim

Concentração normal de glicose sanguínea = 5 a 8 mM.

*GLUT 3* é o principal transportador dos neurônios do cérebro. Sua alta afinidade pelo substrato (tem o menor  $K_M$  para glicose) é coerente com a necessidade de glicose pelo cérebro, garantindo a utilização mesmo quando a glicemia é baixa.

*GLUT 4* catalisa o transporte de glicose nos tecidos adiposo e muscular (esquelético e cardíaco), que pode ser aumentado por insulina de 10 a 20 vezes, em poucos segundos. A transferência de glicose para o interior dessas células resulta em diminuição do aumento pós-prandial do nível de glicose plasmática, o efeito mais rápido e marcante da insulina.

A insulina facilita ainda o transporte de aminoácidos para as células, particularmente as musculares.



**FIGURA 23-10** Cascata de liberação de hormônios em consequência da estimulação do hipotálamo pelo sistema nervoso central. As setas pretas sólidas indicam a ação dos hormônios sobre os tecidos-alvo. Em cada tecido endócrino ao longo da via, é recebido um estímulo a partir do nível superior, o qual é amplificado e traduzido na liberação do hormônio seguinte na cascata. A cascata é sensível à regulação em vários níveis por meio de retroalimentação negativa (setas finas e tracejadas) pelo último hormônio (neste caso, cortisol). Desta forma, o produto regula sua própria produção, como na retroalimentação negativa das vias biossintéticas em uma célula individual.

lam outras glândulas endócrinas (tireoide, suprarrenais, pâncreas) a secretar seus hormônios característicos, que, por sua vez, estimulam tecidos-alvo específicos.

- ▶ As cascatas hormonais, nas quais catalisadores ativam catalisadores, amplificam o estímulo inicial em várias ordens de grandeza, frequentemente em um tempo muito curto (segundos).

**LEITURA ESSENCIAL**

**23.2 Metabolismo específico para cada tecido: a divisão de trabalho**

Cada tecido do corpo humano tem uma função especializada, que se reflete na sua anatomia e atividade metabólica (Figura 23-11). O músculo esquelético permite o movimento direcionado; o tecido adiposo armazena e distribui energia na forma de gordura, a qual serve como combustível para todo o corpo bem como isolamento térmico; no cérebro, as células bombeiam íons através de suas membra-

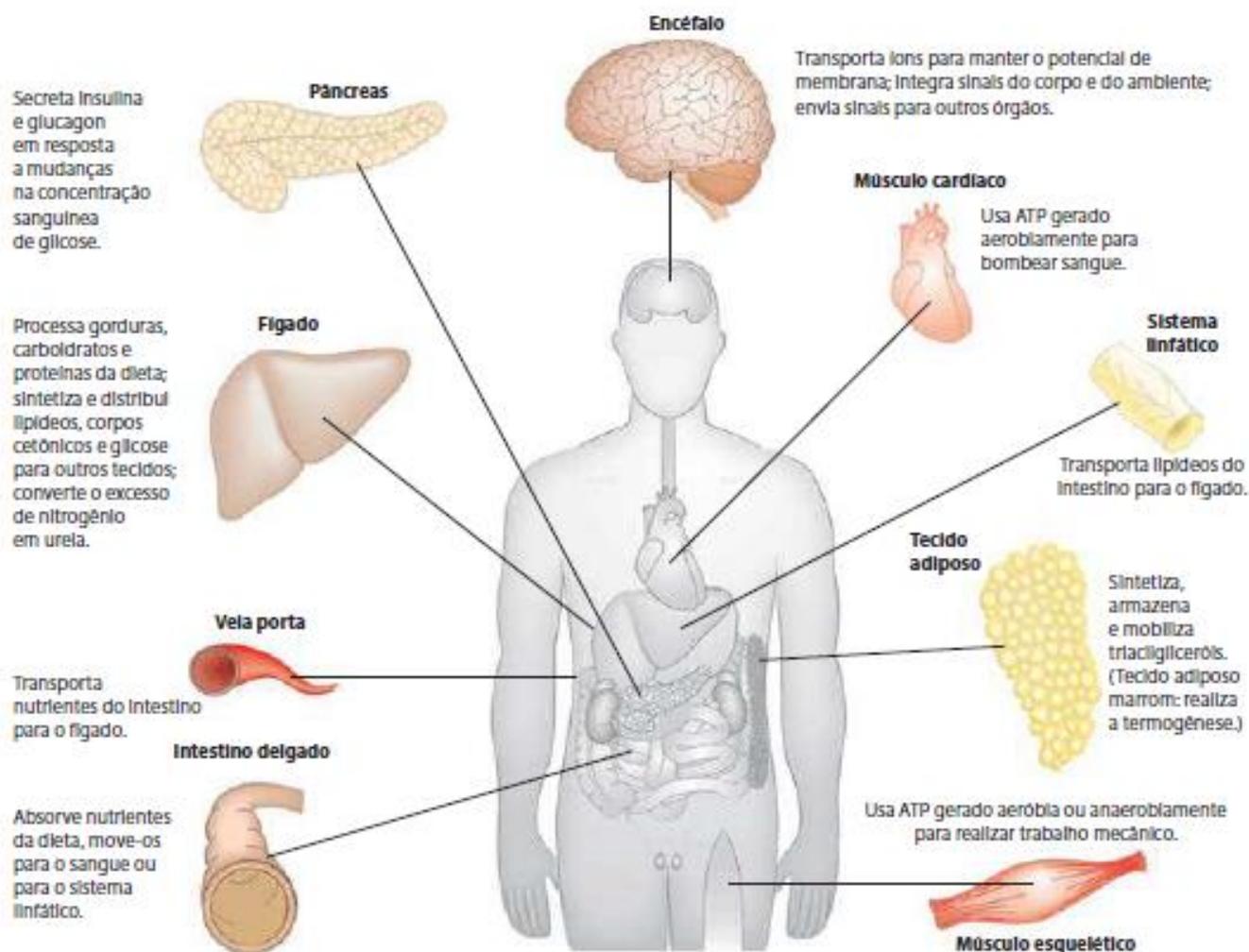
nas plasmáticas para produzir sinais elétricos. O fígado tem um papel central de processamento e distribuição no metabolismo e abastece todos os outros órgãos e tecidos com a mistura apropriada de nutrientes via corrente sanguínea. A posição central da função hepática é indicada pela referência comum que se faz a todos os outros tecidos e órgãos como “extra-hepáticos”. Por essa razão, a presente discussão começa sobre a divisão do trabalho metabólico levando em conta as transformações de carboidratos, aminoácidos e gorduras no fígado dos mamíferos. Em seguida, é feita uma breve descrição das principais funções metabólicas do tecido adiposo, do músculo, do cérebro e do meio que os interconecta: o sangue.

**O fígado processa e distribui os nutrientes**

Durante a digestão nos mamíferos, as três classes principais de nutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) sofrem hidrólise enzimática em seus constituintes mais simples. Essa degradação é necessária porque as células epiteliais que revestem o lúmen intestinal absorvem somente moléculas relativamente pequenas. Muitos dos ácidos graxos e dos monoacilgliceróis liberados pela digestão das gorduras no intestino são reunidos na forma de triacilgliceróis (TAG) dentro dessas células epiteliais.

Após serem absorvidos, muitos açúcares e aminoácidos, assim como alguns TAG reconstituídos, passam das células do epitélio intestinal para os capilares sanguíneos, sendo transportados para o fígado pela corrente sanguínea; os TAG restantes vão para o tecido adiposo via sistema linfático. A veia porta (Figura 23-11) é uma via direta dos órgãos digestivos para o fígado, e, por isso, esse órgão é o primeiro a ter acesso aos nutrientes ingeridos. O fígado tem dois tipos celulares principais. As células de Kupffer são fagócitos, importantes na função imunológica. Os **hepatócitos**, de maior interesse neste capítulo, transformam os nutrientes da dieta em combustíveis e precursores necessários para outros tecidos, e os exportam pelo sangue. O tipo e a quantidade de nutrientes fornecidos para o fígado variam com diversos fatores, incluindo a dieta e o intervalo entre as refeições. A demanda dos tecidos extra-hepáticos por combustíveis e precursores varia entre os órgãos e com o nível de atividade e o estado nutricional geral do indivíduo.

Para satisfazer essas condições variáveis, o fígado tem uma notável flexibilidade metabólica. Por exemplo, quando a dieta é rica em proteína, os hepatócitos se abastecem com altos níveis de enzimas para o catabolismo dos aminoácidos e a gliconeogênese. Algumas horas após uma mudança para uma dieta rica em carboidratos, os níveis dessas enzimas começam a diminuir, e os hepatócitos aumentam a síntese de enzimas essenciais para o metabolismo de carboidratos e para a síntese de gorduras. As enzimas hepáticas apresentam uma taxa de renovação (são sintetizadas e degradadas) de 5 a 10 vezes maior que a da renovação de enzimas de outros tecidos, como o músculo. Os tecidos extra-hepáticos também podem ajustar seu metabolismo para condições predominantes, mas nenhum é tão adaptável quanto o fígado e nenhum é tão fundamental para o metabolismo total do organismo. A seguir é apresentada uma visão geral dos destinos possíveis para açúcares, aminoácidos e lipídeos que entram no fígado a partir da corrente sanguínea. Para ajudá-lo a recordar as



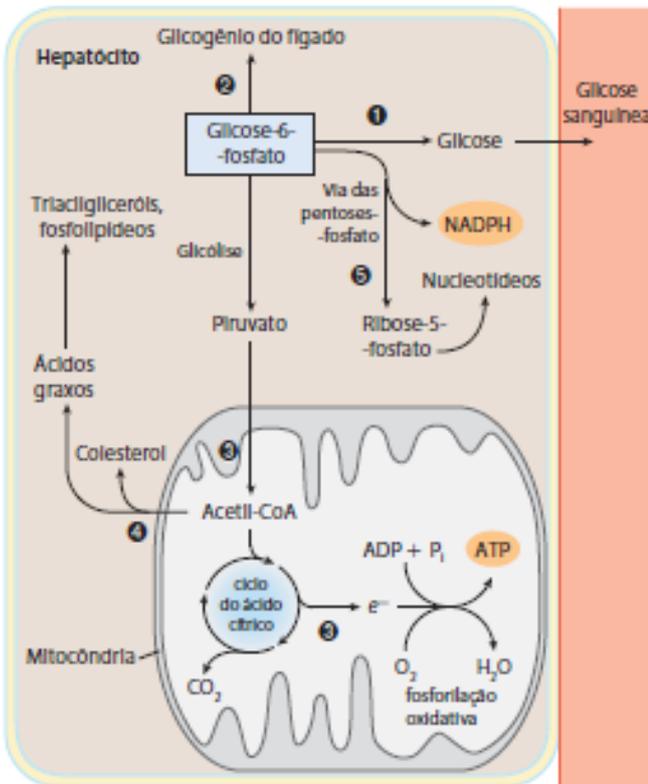
**FIGURA 23-11** Funções metabólicas especializadas dos tecidos dos mamíferos.

transformações metabólicas discutidas aqui, a Tabela 23-2 mostra as principais vias e processos e indica, pelo número da figura, onde cada via está apresentada em detalhes. Aqui, são fornecidos resumos das vias, indicando as vias numeradas e as reações nas Figuras 23-12 a 23-14.

**Açúcares** O transportador de glicose dos hepatócitos (GLUT2) permite difusão passiva e rápida da glicose de forma que a concentração deste açúcar em um hepatócito é essencialmente a mesma daquela no sangue. A glicose que entra nos hepatócitos é fosforilada pela hexocinase IV (glicocinase) para gerar glicose-6-fosfato. A glicocinase tem um  $K_m$  para a glicose muito mais alto (10 mM), quando comparado com o das isoenzimas hexocinases em outras células (p. 603), e, ao contrário dessas isoenzimas, não é inibida por seu produto, a glicose-6-fosfato. A presença da glicocinase permite aos hepatócitos continuar fosforilando a glicose quando sua concentração se eleva muito acima dos níveis que sobrecarregariam outras hexocinases. O alto  $K_m$  para a glicocinase também garante que a fosforilação da glicose nos hepatócitos seja mínima quando a concentração do açúcar é baixa, prevenindo seu consumo via glicólise pelo fígado, como combustível. Isso poupa glicose para ou-

tros tecidos. A frutose, a galactose e a manose, todas absorvidas a partir do intestino delgado, também são convertidas em glicose-6-fosfato pelas vias enzimáticas descritas no Capítulo 14. A glicose-6-fosfato está no cruzamento do metabolismo dos carboidratos no fígado. Ela pode entrar em qualquer de várias vias metabólicas importantes (**Figura 23-12**), dependendo das necessidades metabólicas do organismo. Pela ação de várias enzimas reguladas alostericamente, e por meio de regulação hormonal da síntese e da atividade de enzimas, o fígado direciona o fluxo de glicose para uma ou mais dessas vias.

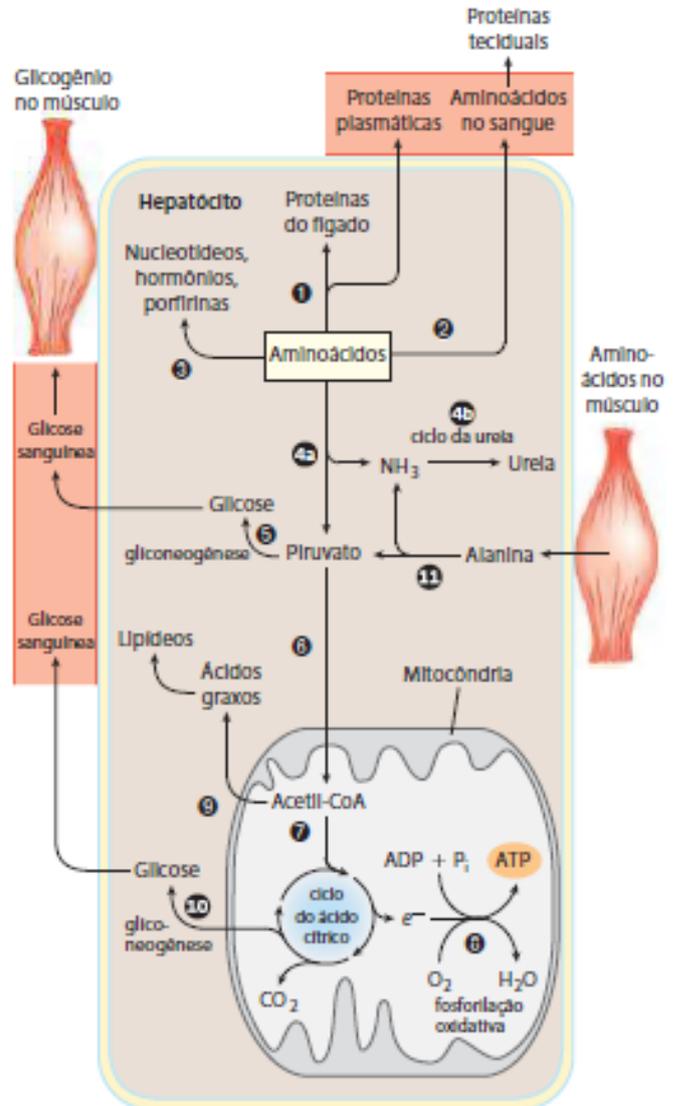
❶ A glicose-6-fosfato é desfosforilada pela glicose-6-fosfatase para gerar glicose livre (ver Figura 15-30), exportada para repor a glicose sanguínea. A exportação é a via predominante quando o estoque de glicose-6-fosfato é limitado, porque a concentração da glicose no sangue deve ser mantida suficientemente alta (4 mM) para fornecer energia adequada para o cérebro e outros tecidos. ❷ A glicose-6-fosfato não imediatamente necessária para manter a glicemia é convertida em glicogênio hepático ou direcionada para um de vários outros destinos. Seguindo a glicólise e a reação da piruvato-desidrogenase, ❸ a acetil-CoA formada pode ser



**FIGURA 23-12 Vias metabólicas para a glicose-6-fosfato no fígado.** Nas Figuras 23-13, 23-14 e nesta, as vias anabólicas são representadas na ascendente, as vias catabólicas na descendente, e a distribuição para outros órgãos na horizontal. Os processos numerados em cada figura estão descritos no texto.

oxidada para a produção de ATP no ciclo do ácido cítrico, com a transferência de elétrons e a fosforilação oxidativa decorrentes gerando ATP. (Normalmente, contudo, os ácidos graxos são o combustível preferido para a produção de ATP nos hepatócitos.) 4 A acetil-CoA também pode servir como precursora dos ácidos graxos, que são incorporados em TAG e fosfolípidos, e do colesterol. Grande quantidade dos lipídeos sintetizados no fígado é transportada pelas lipoproteínas sanguíneas para outros tecidos. 5 A glicose-6-fosfato pode, alternativamente, entrar na via das pentoses-fosfato, gerando poder redutor (NADPH) necessário para a biossíntese de ácidos graxos e colesterol, e D-ribose-5-fosfato, precursor para a síntese de nucleotídeos. O NADPH também é um cofator essencial na detoxificação e eliminação de muitos fármacos e outros xenobióticos metabolizados no fígado.

**Aminoácidos** Os aminoácidos que chegam ao fígado seguem várias vias metabólicas importantes (Figura 23-13). 1 São precursores para a síntese proteica, processo discutido no Capítulo 27. O fígado repõe constantemente suas proteínas, que têm uma taxa de renovação relativamente alta (meia-vida média de horas a dias), sendo também o local de biossíntese da maioria das proteínas plasmáticas. 2 Alternativamente, os aminoácidos passam via corrente sanguínea para outros órgãos, onde são usados na síntese das proteínas teciduais. 3 Outros aminoácidos são precursores na biossíntese de nucleotídeos, hormônios e outros compostos nitrogenados no fígado e em outros tecidos.



**FIGURA 23-13 Metabolismo dos aminoácidos no fígado.**

Os aminoácidos não utilizados como precursores biossintéticos são transaminados ou desaminados e degradados para gerar piruvato e intermediários do ciclo do ácido cítrico, com vários destinos; a amônia liberada é convertida em ureia, um produto de excreção. O piruvato pode ser convertido em glicose e glicogênio pela gliconeogênese, ou pode ser convertido em acetil-CoA, que tem vários destinos possíveis: 7 oxidação via ciclo do ácido cítrico e 8 fosforilação oxidativa para produzir ATP, ou 9 conversão em lipídeos para armazenamento. 10 Os intermediários do ciclo do ácido cítrico podem ser desviados para a síntese de glicose pela gliconeogênese.

O fígado também metaboliza os aminoácidos que provêm intermitentemente de outros tecidos. O sangue é suprido adequadamente com glicose logo após a digestão e a absorção dos carboidratos da dieta ou, entre as refeições, pela conversão do glicogênio hepático em glicose sanguínea. Durante o intervalo entre as refeições, especialmente se for prolongado, algumas proteínas musculares são degradadas em aminoácidos, que doam seus grupos amina (por

**TABELA 23-2** Vias do metabolismo de carboidratos, aminoácidos e gorduras ilustradas nos capítulos anteriores

Via	Figura de referência
<i>Ciclo do ácido cítrico</i> : acetil-CoA $\rightarrow$ 2CO <sub>2</sub>	16-7
<i>Fosforilação oxidativa</i> : síntese de ATP	19-19
<b>Catabolismo de carboidratos</b>	
<i>Glicogenólise</i> : glicogênio $\rightarrow$ glicose-1-fosfato $\rightarrow$ glicose sanguínea	15-27; 15-28
<i>Entrada de hexoses na glicólise</i> : frutose, manose, galactose $\rightarrow$ glicose-6-fosfato	14-11
<i>Glicólise</i> : glicose $\rightarrow$ piruvato	14-2
<i>Reação da piruvato-desidrogenase</i> : piruvato $\rightarrow$ acetil-CoA	16-2
<i>Fermentação láctica</i> : glicose $\rightarrow$ lactato + 2ATP	14-4
<i>Via das pentoses-fosfato</i> : glicose-6-fosfato $\rightarrow$ pentoses-fosfato + NADPH	14-22
<b>Anabolismo de carboidratos</b>	
<i>Gliconeogênese</i> : Intermediários do ciclo do ácido cítrico $\rightarrow$ glicose	14-17
<i>Ciclo da glicose-alanina</i> : glicose $\rightarrow$ piruvato $\rightarrow$ alanina $\rightarrow$ glicose	18-9
<i>Síntese de glicogênio</i> : glicose-6-fosfato $\rightarrow$ glicose-1-fosfato $\rightarrow$ glicogênio	15-32
<b>Metabolismo de aminoácidos e nucleotídeos</b>	
<i>Degradação de aminoácidos</i> : aminoácidos $\rightarrow$ acetil-CoA, intermediários do ciclo do ácido cítrico	18-15
<i>Síntese de aminoácidos</i>	22-11
<i>Ciclo da ureia</i> : NH <sub>3</sub> $\rightarrow$ ureia	18-10
<i>Ciclo da glicose-alanina</i> : alanina $\rightarrow$ glicose	18-9
<i>Síntese de nucleotídeos</i> : aminoácidos $\rightarrow$ purinas, pirimidinas	22-35; 22-38
Síntese de hormônios e neurotransmissores	22-31
<b>Catabolismo de gorduras</b>	
<i><math>\beta</math>-Oxidação de ácidos graxos</i> : ácido graxo $\rightarrow$ acetil-CoA	17-8
<i>Oxidação de corpos cetônicos</i> : $\beta$ -hidroxibutirato $\rightarrow$ acetil-CoA $\rightarrow$ CO <sub>2</sub> via ciclo do ácido cítrico	17-20
<b>Anabolismo de gorduras</b>	
<i>Síntese de ácidos graxos</i> : acetil-CoA $\rightarrow$ ácidos graxos	21-6
<i>Síntese de triacilglicerol</i> : acetil-CoA $\rightarrow$ ácidos graxos $\rightarrow$ triacilglicerol	21-18; 21-19
<i>Formação de corpos cetônicos</i> : acetil-CoA $\rightarrow$ acetoacetato, $\beta$ -hidroxibutirato	17-19
<i>Síntese de colesterol e ésteres de colesterol</i> : acetil-CoA $\rightarrow$ colesterol $\rightarrow$ ésteres de colesterol	21-33 a 21-37
<i>Síntese de fosfolipídeos</i> : ácidos graxos $\rightarrow$ fosfolipídeos	21-17; 21-23 a 21-28

transaminação) para o piruvato, o produto da glicólise, formando alanina, que ❶ é transportada para o fígado e desaminada. Os hepatócitos convertem o piruvato resultante em glicose sanguínea (via gliconeogênese ❷), e a amônia em ureia para excreção ❸. Uma vantagem deste ciclo glicose-alanina (ver Figura 18-9) é amenizar flutuações nos níveis de glicose sanguínea nos intervalos entre as refeições. O déficit de aminoácidos imposto aos músculos é suprido após a próxima refeição pelos aminoácidos da dieta.

**Lipídeos** Os ácidos graxos componentes dos lipídeos que chegam aos hepatócitos também têm vários destinos (Figura 23-14). ❶ Alguns são convertidos em lipídeos hepáticos. ❷ Na maior parte das vezes, os ácidos graxos são o principal combustível oxidativo no fígado. Ácidos graxos livres podem ser ativados e oxidados para gerar acetil-CoA e NADH. ❸

A acetil-CoA é posteriormente oxidada no ciclo do ácido cítrico, e ❹ as oxidações no ciclo promovem a síntese de ATP por fosforilação oxidativa. ❺ O excesso de acetil-CoA, não requerido pelo fígado, é convertido em acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato; esses corpos cetônicos circulam pelo sangue para outros tecidos, para serem usados como combustível para o ciclo do ácido cítrico. Os corpos cetônicos, ao contrário dos ácidos graxos, podem atravessar a barreira sangue-cérebro, fornecendo ao cérebro uma fonte de acetil-CoA para oxidação geradora de energia. Os corpos cetônicos podem suprir uma fração significativa da energia em alguns tecidos extra-hepáticos – até um terço no coração, e em torno de 60 a 70% no cérebro durante jejum prolongado. ❻ Uma parte da acetil-CoA derivada dos ácidos graxos (e da glicose) é usada na biossíntese de colesterol, que é ne-

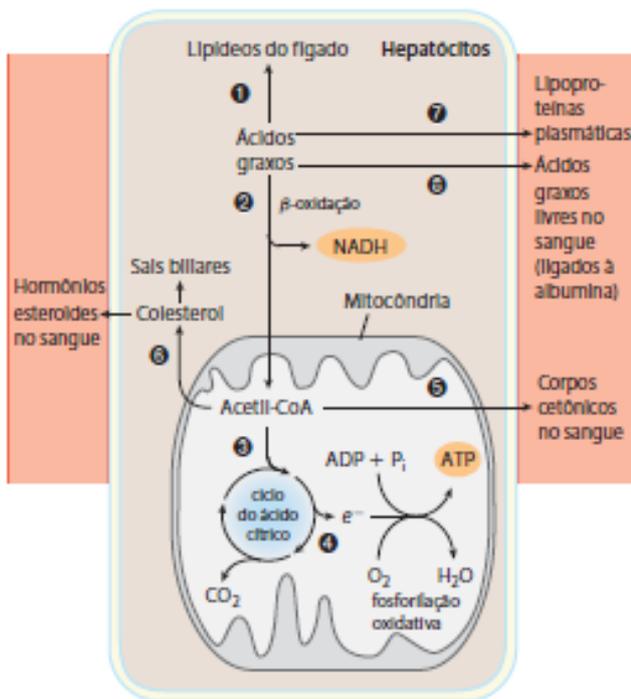


FIGURA 23-14 Metabolismo dos ácidos graxos no fígado.

cessário para síntese de membranas. O colesterol também é o precursor de todos os hormônios esteroides e dos sais biliares, essenciais para a digestão e a absorção de lipídeos.

Os outros dois destinos metabólicos dos lipídeos envolvem mecanismos especializados para o transporte de lipídeos insolúveis pelo sangue. ⑦ Os ácidos graxos são convertidos em fosfolipídeos e TAG de lipoproteínas plasmáticas, que transportam os lipídeos para o tecido adiposo para serem armazenados. ⑧ Alguns ácidos graxos livres são ligados à albumina sérica e transportados para o coração e para os músculos esqueléticos, que os captam e oxidam como um importante combustível. A albumina é a proteína plasmática mais abundante; uma molécula pode transportar até 10 moléculas de ácidos graxos livres.

O fígado funciona, assim, como o centro de distribuição do organismo, exportando nutrientes nas proporções corretas para outros órgãos, reduzindo as flutuações no metabolismo causadas pela ingestão intermitente de alimento e processando o excesso de grupos amino em ureia e outros produtos para serem eliminados pelos rins. Determinados nutrientes são armazenados no fígado, entre eles íons ferro e vitamina A. O fígado também destoxifica compostos orgânicos estranhos, como fármacos, aditivos e conservantes alimentares, e outros agentes potencialmente perigosos e sem valor nutricional. Muitas vezes, a destoxificação envolve a hidroxilação dependente do citocromo P-450 de compostos orgânicos relativamente insolúveis, tornando-os solúveis o suficiente para posterior degradação e excreção (ver Quadro 21-1).

### O tecido adiposo armazena e provê ácidos graxos

Existem dois tipos distintos de tecido adiposo, o branco e o marrom (Figura 23-15), os quais apresentam funções bas-

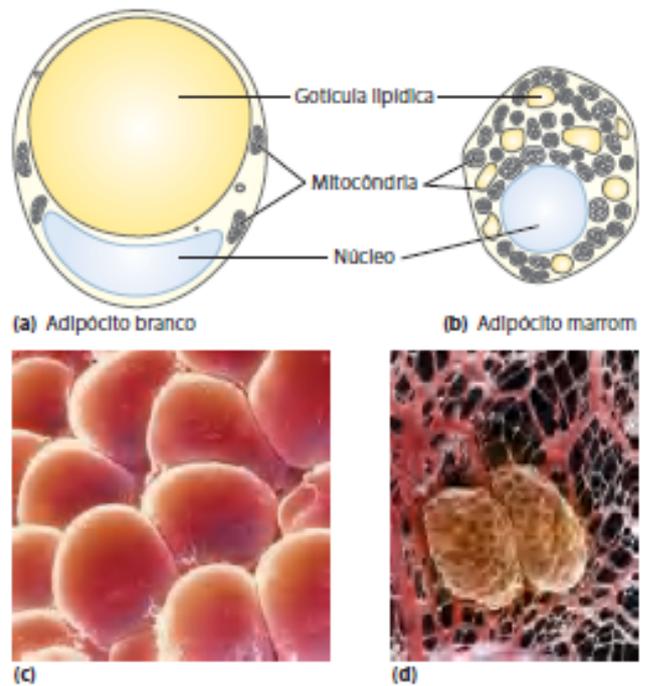


FIGURA 23-15 Adipócitos de tecido adiposo branco e marrom. Visão esquemática de adipócitos de camundongo de (a) tecido adiposo branco (TAB) e (b) tecido adiposo marrom (TAM). Os adipócitos brancos são maiores e têm uma única gota lipídica enorme, que comprime as mitocôndrias e o núcleo contra a membrana plasmática. Nos adipócitos marrons, as mitocôndrias são muito mais proeminentes, o núcleo está próximo ao centro da célula, e estão presentes múltiplas gotículas lipídicas. Na parte inferior, estão mostradas as micrografias eletrônicas de varredura dos adipócitos em (c) TAB e (d) TAM. No tecido adiposo, os capilares e as fibras de colágeno formam uma rede de suporte ao redor dos adipócitos esféricos.

tante diferentes. Primeiro será estudado o mais abundante dos dois. O **tecido adiposo branco (TAB)** é amorfo e amplamente distribuído pelo corpo: sob a pele, ao redor dos vasos sanguíneos mais profundos e na cavidade abdominal. Os **adipócitos** do TAB são células grandes (30 a 70  $\mu\text{m}$  de diâmetro), esféricas, totalmente preenchidas com uma única e grande gota lipídica de triacilgliceróis, a qual constitui 65% da massa celular e comprime as mitocôndrias e o núcleo em uma fina camada contra a membrana plasmática (Figura 23-15a, c). Em humanos, o TAB compõe cerca de 15% da massa de um adulto jovem saudável. Os adipócitos são metabolicamente muito ativos, respondendo rapidamente a estímulos hormonais em uma interação metabólica com o fígado, o músculo esquelético e o coração.

Como outros tipos celulares, os adipócitos têm um metabolismo glicolítico ativo, oxidam piruvato e ácidos graxos pelo ciclo do ácido cítrico e realizam fosforilação oxidativa. Durante períodos de captação elevada de carboidratos, o tecido adiposo pode converter a glicose (via piruvato e acetil-CoA) em ácidos graxos e converter esses últimos em TAG armazenados em grandes glóbulos de gordura – embora a maior parte da síntese de ácidos graxos em humanos ocorra nos hepatócitos. Os adipócitos armazenam os TAG que vêm do fígado (transportados no sangue como VLDL; ver Figura 21-40) e do trato intestinal (transportados em quilomícra), particularmente após uma refeição rica em gordura.

Quando aumenta a demanda por combustível (por exemplo, entre as refeições), as lipases dos adipócitos hidrolisam os triacilgliceróis armazenados, liberando ácidos graxos livres, que podem se deslocar pela corrente sanguínea para o músculo esquelético e o coração. A liberação dos ácidos graxos dos adipócitos é aumentada pela adrenalina, que estimula a fosforilação dependente de cAMP da perilipina e, assim, dá às lipases específicas para tri-, di-, e monoglicerídeos acesso aos triacilgliceróis na gota lipídica (ver Figura 17-3). A lipase sensível a hormônio também é estimulada por fosforilação, mas esta não é a principal causa do aumento da lipólise. A insulina contrabalança o efeito da adrenalina, reduzindo a atividade da lipase.

A degradação e a síntese de triacilgliceróis no tecido adiposo constituem um ciclo de substrato; até 70% dos ácidos graxos liberados pelas três lipases são reesterificados nos adipócitos, produzindo novamente os triacilgliceróis. Recorde do Capítulo 15 que tais ciclos de substrato permitem uma regulação fina da velocidade e da direção do fluxo dos intermediários em uma via bidirecional. No tecido adiposo, o glicerol liberado pelas lipases dos adipócitos não pode ser reutilizado na síntese de triacilgliceróis, porque os adipócitos não têm a glicerol-cinase. Em vez disso, o glicerol-fosfato necessário para a síntese de TAG é obtido a partir do piruvato por gliceroneogênese, envolvendo a PEP-carboxicinas citosólica (ver Figura 21-22).

Além de sua função central como depósito de combustível, o tecido adiposo tem um importante papel como órgão endócrino, produzindo e liberando hormônios que sinalizam o estado das reservas de energia e coordenam o metabolismo das gorduras e dos carboidratos em todo o corpo. Adiante essa função será abordada, na parte sobre a regulação hormonal da massa corporal.

## O tecido adiposo marrom é termogênico

Nos vertebrados pequenos e nos animais hibernantes, uma proporção significativa do tecido adiposo é formada pelo **tecido adiposo marrom (TAM)**, distinguido do TAB por seus adipócitos menores (20 a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro) com formato diferente (poligonais, em vez de redondos) (Figura 23-15b, d). Como os adipócitos brancos, os marrons armazenam triacilgliceróis, mas em várias gotículas de lipídeo menores por célula em vez de uma única gota central. As células do TAM têm mais mitocôndrias e um suprimento mais rico de capilares e de inervação do que as células do TAB, e sua característica cor marrom é conferida pelos citocromos das mitocôndrias e pela hemoglobina nos capilares. Uma característica singular dos adipócitos marrons é a alta expressão do gene *UCPI*, que codifica a **termogenina**, a proteína desacopladora mitocondrial (ver Figura 19-36). A atividade dessa proteína é responsável por uma das principais funções do TAM: a **termogênese**.

Nos adipócitos marrons, os ácidos graxos armazenados nas gotículas de gordura são liberados, entram nas mitocôndrias e sofrem conversão completa em  $\text{CO}_2$  pela  $\beta$ -oxidação e pelo ciclo do ácido cítrico. O  $\text{FADH}_2$  e o NADH reduzidos gerados passam seus elétrons pela cadeia respiratória para o oxigênio molecular. No TAB, os prótons bombeados para fora da mitocôndria durante a transferência de elétrons reentram na matriz por meio da ATP-sintase, e a energia

dessa transferência é conservada na síntese de ATP. No TAM, a termogenina proporciona uma via alternativa para a entrada dos prótons na matriz, que ignora a ATP-sintase; a energia do gradiente de prótons é assim dissipada na forma de calor, que mantém o corpo (especialmente o sistema nervoso e as vísceras) na sua temperatura ótima quando a temperatura ambiente estiver relativamente baixa.

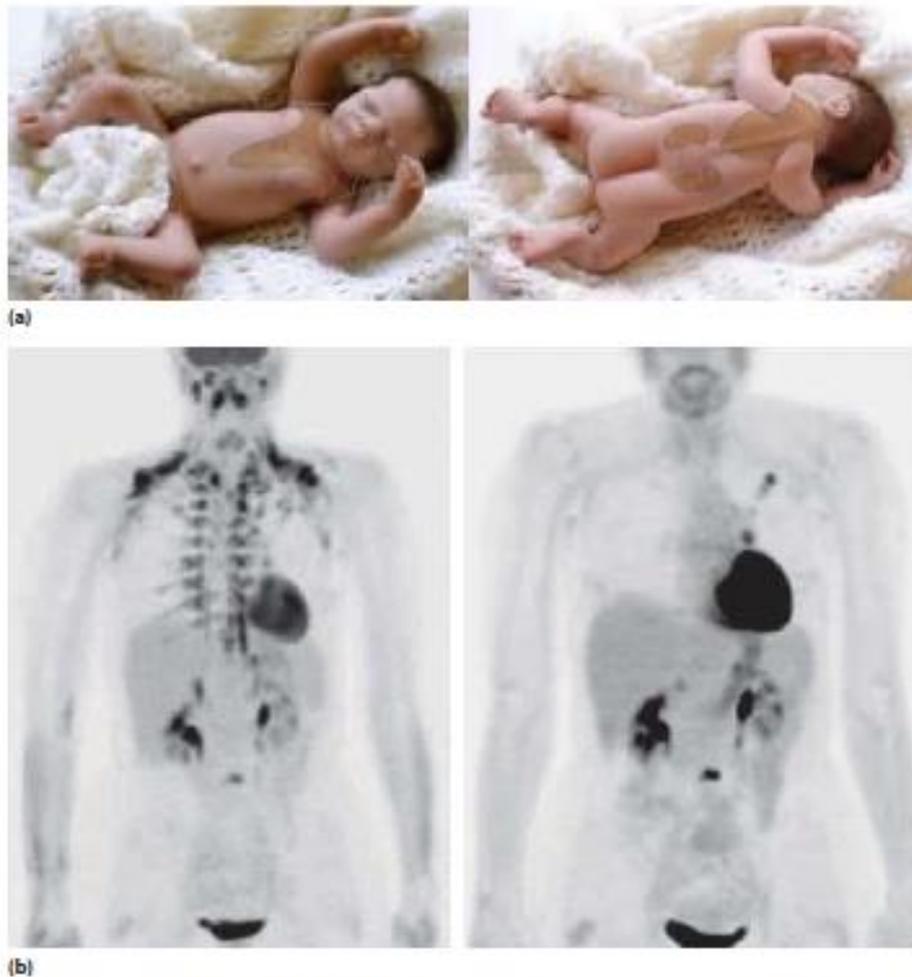
No feto humano, a diferenciação dos fibroblastos “pré-adipócitos” em TAM começa na vigésima semana da gestação, e o TAM representa, no nascimento, de 1 a 5% da massa corporal total. Os depósitos de gordura marrom estão localizados onde o calor gerado pela termogênese garante que os tecidos vitais – vasos sanguíneos para a cabeça, principais vasos sanguíneos abdominais, e as vísceras, incluindo o pâncreas, as glândulas suprarrenais e os rins – não tenham sua temperatura reduzida quando o recém-nascido entra em um mundo de temperatura ambiente mais baixa (Figura 23-16).

Após o nascimento, o TAB começa a se desenvolver e o TAM começa a desaparecer. Os humanos adultos jovens têm depósitos muito diminuídos de TAM, de 3% de todo o tecido adiposo nos machos a 7% nas fêmeas, perfazendo menos de 0,1% da massa corporal. No entanto, os adultos aparentemente têm TAM que pode ser ativada por exposição ao frio e inibida pelo aumento da temperatura corporal (Figura 23-16b). Os adipócitos do TAM produzem calor pela oxidação de seus próprios ácidos graxos, mas eles captam e oxidam tanto ácidos graxos como glicose do sangue em taxas fora de proporção de suas massas. Na verdade, a detecção de TAM por tomografia de varredura por emissão de pósitrons (*PET scan*) depende da taxa relativamente alta de captação e metabolismo da glicose (Figura 23-16b). Humanos com feocromocitoma (tumores da glândula suprarrenal) produzem adrenalina e noradrenalina em excesso, e um dos efeitos é a diferenciação dos pré-adipócitos em regiões discretas de TAM, localizadas aproximadamente nos mesmos locais dos recém-nascidos. O fator de transcrição nuclear PPAR $\gamma$  (descrito mais adiante neste capítulo) tem um papel central na adaptação ao calor ou ao frio do ambiente, e na diferenciação normal do TAB e do TAM.

## Os músculos usam ATP para trabalho mecânico

O metabolismo das células da musculatura esquelética – **miócitos** – é especializado na geração de ATP como fonte imediata de energia para a contração. Além disso, o músculo esquelético está adaptado para realizar trabalho mecânico de forma intermitente, de acordo com a demanda. Às vezes, o músculo esquelético precisa trabalhar na sua capacidade máxima por um tempo curto, como em corridas de 100 metros; outras vezes, é necessário um esforço mais longo, como em maratonas ou trabalhos físicos mais prolongados.

Existem duas classes gerais de tecido muscular, que diferem no papel fisiológico e na utilização de combustível. O **músculo de contração lenta**, também chamado de músculo vermelho, proporciona tensão relativamente baixa, mas é altamente resistente à fadiga. Ele produz ATP pelo processo de fosforilação oxidativa, relativamente lento, mas estável. O músculo vermelho é muito rico em mitocôndrias e é irrigado por redes muito densas de vasos sanguíneos, que fornecem o oxigênio essencial para a produção de ATP. O **músculo de contração rápida**, ou músculo branco, tem



**FIGURA 23-16** Tecido adiposo marrom em crianças e adultos. (a) Os bebês humanos, ao nascer, têm a gordura marrom distribuída conforme mostrado nesta figura, para proteger a coluna vertebral, os vasos sanguíneos principais e os órgãos internos. (b) PET scan de uma mulher de 45 anos injetada com  $^{18}\text{F}$ -desoxiglicose (para detectar tecidos que metabolizam glicose rapidamente; ver Figura 23-23) revela tumores no pulmão esquerdo e nos nodos linfáticos, na glândula suprarrenal direita e em uma vértebra lombar

(esquerda). O coração e a bexiga também foram intensamente marcados conforme esperado, mas, além disso, havia uma surpreendente atividade metabólica nas regiões que normalmente têm gordura marrom nos bebês. Quando a mesma paciente foi aquecida por 48 horas antes da PET scan (direita), estas áreas de gordura marrom não se mostraram ativas, indicando que este adulto tem depósitos de gordura marrom, metabolicamente ativos somente quando a temperatura corporal está relativamente baixa.

menos mitocôndrias e um suprimento menor de vasos sanguíneos do que o músculo vermelho, mas pode desenvolver grande tensão e o faz mais rapidamente. O músculo branco entra em fadiga com mais rapidez porque, quando em atividade, usa ATP mais rapidamente do que pode repor. A proporção individual entre músculo branco e vermelho apresenta um componente genético, e a resistência do músculo de contração rápida pode ser aumentada com treinamento.

O músculo esquelético pode usar ácidos graxos livres, corpos cetônicos ou glicose como combustíveis, dependendo do grau de atividade muscular (Figura 23-17). No músculo em repouso, os principais combustíveis são ácidos graxos livres do tecido adiposo e corpos cetônicos do fígado. São oxidados e degradados para produzir acetil-CoA, que entra no ciclo do ácido cítrico para ser oxidada a  $\text{CO}_2$ . A resultante transferência de elétrons para o  $\text{O}_2$  fornece a energia para a síntese de ATP por fosforilação oxidativa. Os músculos moderadamente ativos usam a glicose sanguínea, além dos ácidos graxos livres e dos corpos cetônicos. A glicose é fosforilada, sendo então degradada pela glicólise a



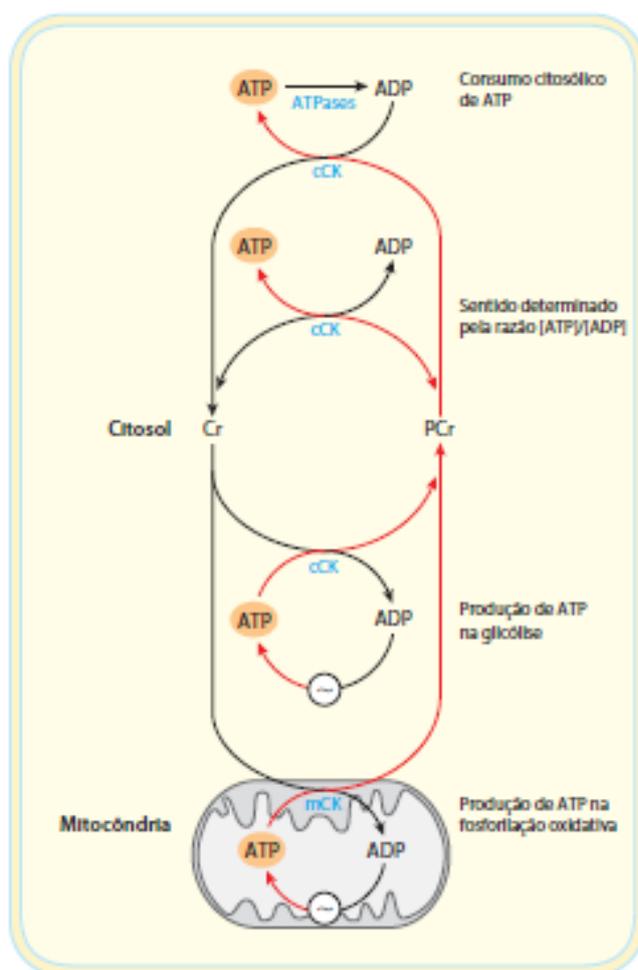
**FIGURA 23-17** Fontes de energia para a contração muscular. Diferentes combustíveis são usados para a síntese de ATP durante períodos de atividade intensa e durante atividade leve ou repouso. A fosfocreatina fornece ATP rapidamente.

**QUADRO 23-2** Creatina e creatina-cinase: inestimáveis auxiliares do diagnóstico e amigas dos fisiculturistas

Nos tecidos animais com demanda por ATP alta e flutuante, principalmente o músculo esquelético, o músculo cardíaco e o cérebro, existem várias isoformas de creatina-cinase. Uma isoforma citoplasmática está presente em regiões de alto uso de ATP (por exemplo, miofibrilas e retículo sarcoplasmático). Pela conversão do ADP produzido durante períodos de alto uso de ATP de volta a ATP, essa isoforma previne o acúmulo de ADP em concentrações que poderiam inibir, pela ação das massas, as enzimas que utilizam ATP. Outra isoforma da creatina-cinase está localizada em regiões de contato entre as membranas interna e externa da mitocôndria. Essa isoforma mitocondrial (CKm) provavelmente serve para enviar equivalentes de ATP produzidos na mitocôndria para os sítios citoplasmáticos de utilização do ATP (Figura Q-1). A substância que se difunde da mitocôndria para as atividades que consomem ATP no citosol é o fosfato de creatina, não o ATP. A isoforma CKm colocaliza com o transportador de nucleotídeos de adenina (na membrana mitocondrial interna) e com porina (na membrana mitocondrial externa), o que sugere que esses três componentes possam funcionar juntos no transporte para o citosol do ATP formado na mitocôndria.

Em camundongos nocaute sem a isoforma mitocondrial, os miócitos compensam pela produção de mais mitocôndrias, intimamente associadas com as miofibrilas e o retículo sarcoplasmático, o que permite a difusão rápida do ATP mitocondrial para os sítios de utilização. Não obstante, esses camundongos têm capacidade reduzida para correr, indicando um defeito em algum aspecto do metabolismo de suprimento de energia.

A creatina e a fosfocreatina se degradam espontaneamente em creatinina (Figura Q-2). Para manter altos os níveis de creatina, essas perdas devem ser repostas, seja pela creatina da dieta, obtida principalmente da carne (músculo) e produtos lácteos, seja pela síntese *de novo* a partir da glicina, arginina e metionina (Figura 22-28), que ocorre principalmente no fígado e no rim. A síntese *de novo* de creatina é o principal consumidor desses aminoácidos, particularmente nos veganos, para os quais essa é a única fonte de creatina; as plantas não possuem



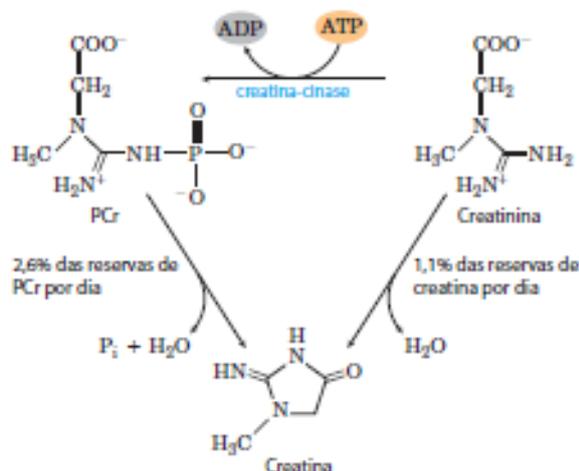
**FIGURA Q-1** A creatina-cinase mitocondrial (CKm) transfere um grupo fosforil do ATP para a creatina (Cr) para formar o fosfato de creatina (PCr), o qual se difunde para os sítios de uso de ATP, nos quais a creatina-cinase citossólica (CKc) transfere o grupo fosforil de volta para o ATP. A CK citossólica também pode utilizar o ATP produzido na glicólise para sintetizar PCr. Durante os períodos de baixa demanda de ATP, os reservatórios de ATP e de PCr são abastecidos em preparação para o próximo período de demanda intensa de ATP. No músculo em repouso, a concentração de PCr é 2 a 3 vezes maior que a de ATP, protegendo a célula contra a depleção rápida do ATP durante curtas explosões de demanda por ATP.

piruvato, o qual é convertido em acetil-CoA e oxidado pelo ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa.

Nos músculos de contração rápida em atividade máxima, a demanda por ATP é tão grande que o fluxo sanguíneo não consegue fornecer  $O_2$  e combustíveis com a rapidez necessária para gerar quantidade suficiente de ATP somente pela respiração aeróbia. Nessas condições, o glicogênio armazenado no músculo é degradado em lactato por fermentação (p. 548). Cada unidade de glicose degradada rende três ATP, porque a fosforólise do glicogênio produz glicose-6-fosfato (via glicose-1-fosfato), poupando o ATP normalmente consumido na reação da hexocinase. A fermentação em ácido láctico responde, assim, mais rapidamente do que a fosforilação oxidativa a uma necessidade

aumentada de ATP, suplementando sua produção basal de ATP pela oxidação aeróbia de outros combustíveis no ciclo do ácido cítrico e na cadeia respiratória. O uso da glicose sanguínea e do glicogênio do músculo como combustíveis para a atividade muscular é muito incrementado pela secreção de adrenalina, que estimula tanto a liberação de glicose a partir do glicogênio hepático como a degradação de glicogênio no tecido muscular. (A adrenalina controla a resposta de "luta ou fuga", discutida mais extensamente a seguir).

A quantidade relativamente baixa de glicogênio (cerca de 1% do peso total do músculo esquelético) limita a quantidade de energia glicolítica disponível durante o esforço. Além disso, o acúmulo de lactato e a consequente redução do pH nos músculos em atividade máxima reduzem sua e-



**FIGURA Q-2** A formação espontânea (não enzimática) de creatinina a partir da fosfocreatina ou da creatina consome uma porcentagem baixa do total da creatina por dia, o que deve ser repostado pela biossíntese ou pela dieta.

creatina. O tecido muscular tem um sistema específico para captar creatina, exportada pelo fígado ou rim, a partir do sangue para as células, contra um considerável gradiente de concentração. A captação eficiente da creatina da dieta requer exercício constante; sem o exercício, a suplementação de creatina é de pouco valor.

O músculo cardíaco tem uma única isozima da creatina-quinase (a isozima MB), normalmente não encontrada no sangue, mas aparece quando liberada pelo músculo lesado por um ataque cardíaco. O nível sanguíneo da BM começa a subir dentro de 2 horas após o ataque, alcança um pico entre 12 e 36 horas e retorna aos níveis normais entre 3 e 5 dias após o ataque. Portanto, a medida da BM no sangue confirma o diagnóstico de um ataque cardíaco e indica aproximadamente quando ele ocorreu.

Os fisiculturistas que estão formando massa muscular têm uma grande necessidade de creatina e comumente consomem suplementos com creatina de até 20 g por dia por poucos dias, seguida de doses de manutenção mais



**FIGURA Q-3** Fisiculturistas consomem com frequência suplementos com creatina para suprir de fosfato de creatina o tecido muscular novo.

baixas. A combinação do exercício com a suplementação de creatina aumenta a massa muscular (Figura Q-3) e aumenta o desempenho no trabalho de alta intensidade e curta duração. Crianças com erros congênitos nas enzimas de síntese ou de captação da creatina sofrem de incapacidade intelectual grave e ataques. Esses indivíduos têm níveis muito reduzidos de creatina cerebral medidos por NMR (ver Figura 23-18). A suplementação de creatina aumenta as concentrações de creatina e de fosfato de creatina cerebrais e causam uma melhora parcial dos sintomas.

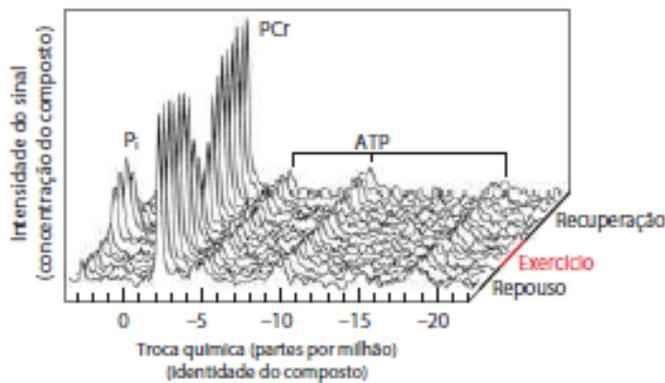
No rim saudável, a creatinina proveniente da degradação da creatina é eliminada do sangue para a urina de forma eficiente. Quando a função renal está defeituosa, os níveis de creatinina no sangue aumentam acima da variação normal de 0,8 a 1,4 mg/dL. Creatinina sanguínea elevada está associada com deficiência renal no diabetes e em outras condições nas quais a função renal está temporária ou permanentemente comprometida. A eliminação renal da creatinina varia levemente com a idade, raça e gênero, de forma que a correção do cálculo por esses fatores produz uma medida mais sensível da extensão da função renal, a **taxa de filtração glomerular (GFR)**.

eficiência. O músculo esquelético, contudo, tem outra fonte de ATP, a fosfocreatina (10 a 30 mM), que regenera ATP rapidamente a partir de ADP pela reação da creatina-quinase:



Durante períodos de contração ativa e glicólise, esta reação ocorre predominantemente no sentido da síntese de ATP; durante a recuperação do esforço, a mesma enzima sintetiza novamente a fosfocreatina a partir de creatina e ATP. Devido aos níveis relativamente altos de ATP e de fosfocreatina muscular, estes compostos podem ser detectados no músculo isolado, em tempo real, por espectroscopia de RNM (Figura 23-18). A creatina serve para enviar equivalentes de ATP da mitocôndria para locais de consumo de ATP e pode ser o fator limitante no desenvolvimento de tecido muscular novo (Quadro 23-2).

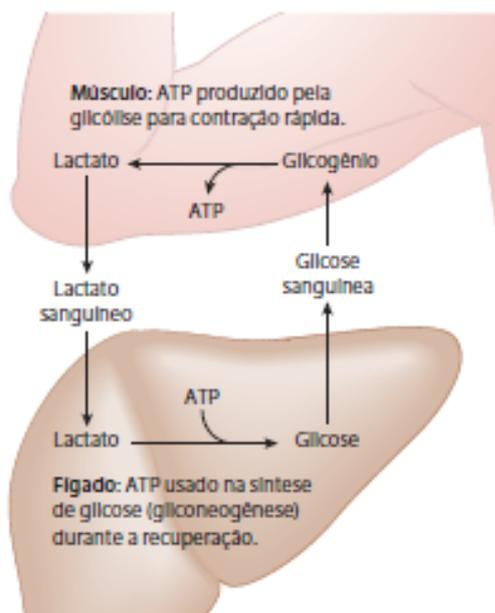
Após um período de atividade muscular intensa, a pessoa continua a respirar intensamente por algum tempo, usando muito  $\text{O}_2$  extra na fosforilação oxidativa no fígado. O



**FIGURA 23-18 A fosfocreatina tampona a concentração de ATP durante o exercício.** Uma representação gráfica de um espectro de ressonância magnética (do  $^{31}\text{P}$ ) mostrando o fosfato inorgânico ( $\text{P}_i$ ), a fosfocreatina (PCr) e o ATP (cada um dos seus três fosfatos emite um sinal). A série de curvas representa a passagem do tempo, de um período de repouso para um de exercício, e então a recuperação. Observe que o sinal do ATP quase não se altera durante o exercício, mantido alto pela respiração contínua e pelo reservatório de fosfocreatina, que diminui durante o exercício. Durante a recuperação, quando a produção de ATP pelo catabolismo é maior do que a sua utilização pelo músculo (agora em repouso), o reservatório de fosfocreatina é repost.

ATP produzido é usado para a gliconeogênese (no fígado) a partir do lactato, que foi transportado dos músculos pelo sangue. A glicose assim formada retorna aos músculos para repor seus estoques de glicogênio, completando o ciclo de Cori (**Figura 23-19**; ver também Quadro 15-4).

O músculo esquelético em contração ativa gera calor como um subproduto do acoplamento imperfeito da ener-



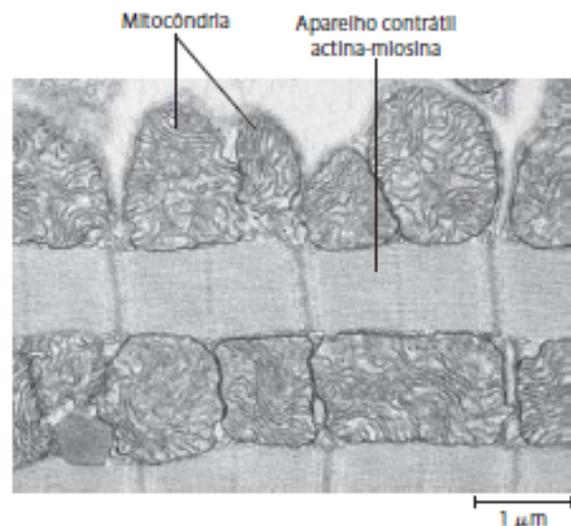
**FIGURA 23-19 Cooperação metabólica entre o músculo esquelético e o fígado: o ciclo de Cori.** Músculos extremamente ativos usam o glicogênio como fonte de energia, gerando lactato via glicólise. Durante a recuperação, parte deste lactato é transportada para o fígado e convertida em glicose via gliconeogênese.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

gia química do ATP com o trabalho mecânico da contração. Essa produção de calor pode ser utilizada quando a temperatura ambiente estiver baixa: o músculo esquelético realiza a **termogênese com calafrio**, contração muscular repetida rapidamente que produz calor, mas pouco movimento, ajudando a manter o corpo na sua temperatura recomendada de  $37^\circ\text{C}$ .

**☞** O músculo cardíaco difere do músculo esquelético por ter atividade contínua, em um ritmo regular de contração e relaxamento, e por ter um metabolismo completamente aeróbio o tempo todo. As mitocôndrias são muito mais abundantes no músculo cardíaco do que no esquelético, ocupando quase a metade do volume das células (**Figura 23-20**). O coração usa, como fonte de energia, principalmente ácidos graxos livres, mas também alguma glicose e corpos cetônicos captados do sangue; estes combustíveis são oxidados no ciclo do ácido cítrico e na fosforilação oxidativa para gerar ATP. Como o músculo esquelético, o músculo cardíaco não armazena grandes quantidades de lipídeos ou glicogênio. Ele tem pequenas quantidades de energia de reserva na forma de fosfocreatina, suficiente para poucos segundos de contração. Uma vez que o coração normalmente é aeróbio e obtém a energia a partir da fosforilação oxidativa, o fracasso em levar  $\text{O}_2$  a determinada região do músculo cardíaco quando os vasos sanguíneos estão bloqueados por depósitos lipídicos (aterosclerose) ou coágulos sanguíneos (trombose coronariana) pode causar a morte do tecido cardíaco nessa região. Isso é o que acontece no infarto do miocárdio, mais comumente conhecido como ataque cardíaco. ■

### O cérebro usa a energia para a transmissão de impulsos elétricos

O metabolismo do cérebro é extraordinário em vários aspectos. Os neurônios do cérebro dos mamíferos adultos

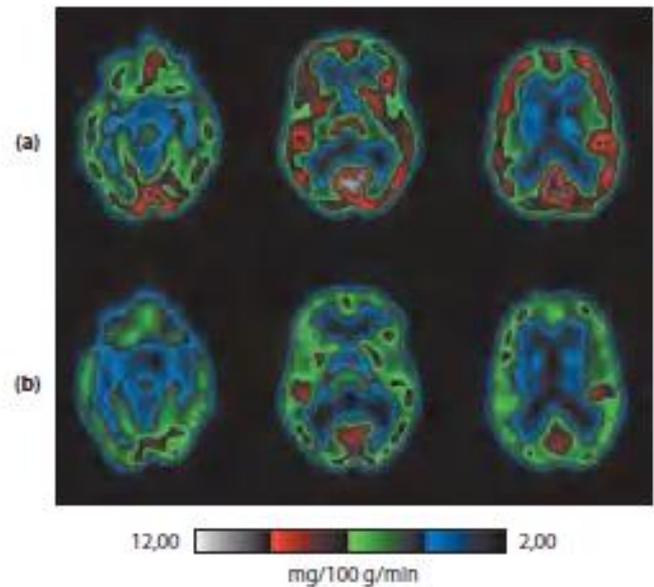


**FIGURA 23-20 Micrografia eletrônica do músculo cardíaco.** Nas mitocôndrias abundantes no tecido cardíaco, o piruvato (procedente da glicose), os ácidos graxos e os corpos cetônicos são oxidados para propiciar a síntese de ATP. Este metabolismo aeróbio permanente permite que o coração bombeie sangue a uma taxa de 6 L/min, ou cerca de 350 L/h – ou  $200 \times 10^6$  L durante 70 anos.

normalmente usam somente glicose como combustível (Figura 23-21). (Os astrócitos, outro tipo celular importante no cérebro, podem oxidar ácidos graxos.) O cérebro tem um metabolismo respiratório muito ativo (Figura 23-22); ele usa  $O_2$  a uma taxa bastante constante, respondendo por quase 20% do total de  $O_2$  consumido pelo corpo em repouso. Uma vez que o cérebro tem muito pouco glicogênio, ele depende constantemente da glicose do sangue. A queda significativa da glicose sanguínea abaixo de um nível crítico, mesmo que por um período curto de tempo, pode resultar em mudanças graves, e às vezes irreversíveis, na função cerebral.

Embora os neurônios do cérebro não consigam utilizar ácidos graxos livres ou lipídeos como combustíveis diretamente do sangue, eles podem, quando necessário, usar  $\beta$ -hidroxibutirato (corpo cetônico) formado no fígado a partir dos ácidos graxos. A capacidade do cérebro de oxidar  $\beta$ -hidroxibutirato via acetil-CoA torna-se importante durante o jejum prolongado ou a inanição, depois da degradação total do glicogênio hepático, porque permite que o cérebro use a gordura corporal como fonte de energia. Isso poupa proteínas musculares – até que se tornem a fonte final de glicose do cérebro (via gliconeogênese no fígado) durante a inanição grave.

Os neurônios oxidam a glicose pela glicólise e pelo ciclo do ácido cítrico, e o fluxo de elétrons resultante dessas oxidações fornece, pela cadeia respiratória, quase todo o ATP utilizado por essas células. A energia é necessária para criar e manter um potencial elétrico através da membrana plasmática neuronal. A membrana tem um transportador eletrogênico tipo antiporte dependente de ATP, a  $Na^+K^+$ -ATPase, que bombeia simultaneamente 2 íons  $K^+$  para dentro e 3 íons  $Na^+$  para fora do neurônio (ver Figura 11-38). O potencial de membrana resultante se altera transitoriamente quando um sinal elétrico (potencial de ação) percorre o neurônio de uma extremidade à outra (ver Figura 12-26). Os potenciais de ação são os mecanismos essen-



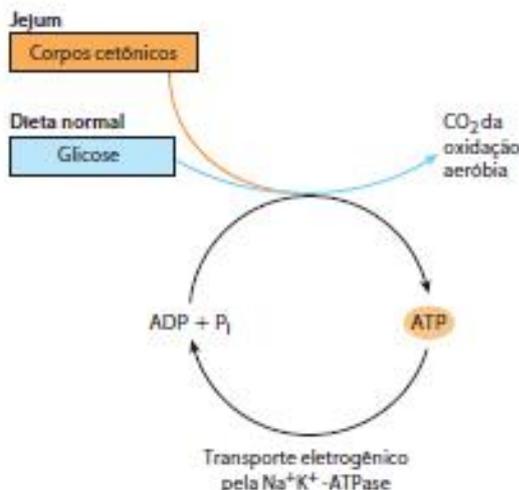
**FIGURA 23-22 Metabolismo da glicose no cérebro.** A técnica de tomografia de varredura por emissão de pósitrons (PET) mostra a atividade metabólica em regiões específicas do cérebro. Esta técnica permite a visualização, em tempo real, de glicose isotopicamente marcada localizada com precisão em regiões do cérebro de uma pessoa viva. Um análogo de glicose emitindo um pósitron (2-[ $^{18}F$ ]-fluoro-2-desóxí-D-glicose) é injetado na corrente sanguínea; poucos segundos mais tarde, uma varredura PET mostra a quantidade de glicose que é captada em cada região do cérebro – uma medida da atividade metabólica. Na figura são mostradas tomografias de seções transversais do cérebro em três níveis, do topo (à esquerda) para baixo (para a direita). As imagens comparam o metabolismo da glicose na pessoa quando está (a) em repouso e (b) privada de sono por 48 horas.

ciais de transferência de informação no sistema nervoso, de forma que a depleção de ATP nos neurônios tem efeitos desastrosos sobre todas as atividades coordenadas pela sinalização neuronal.

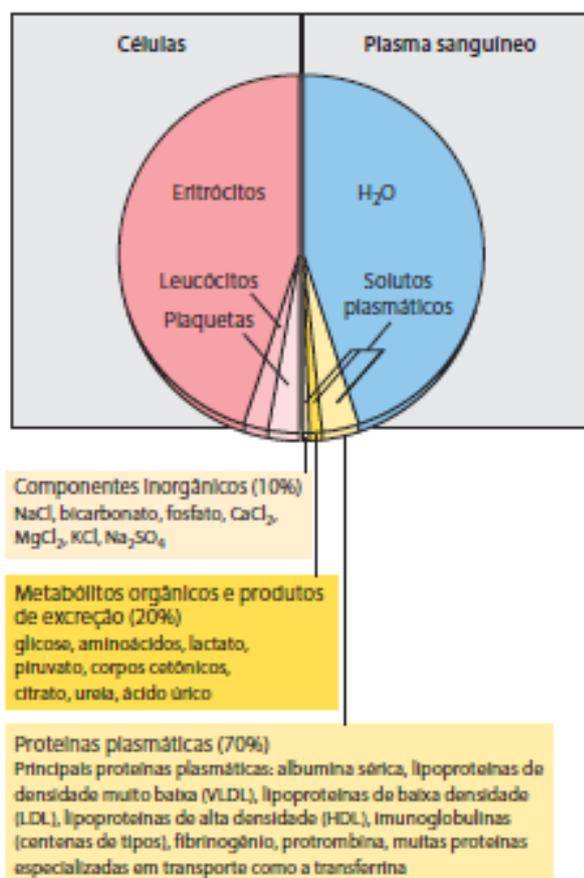
### O sangue transporta oxigênio, metabólitos e hormônios

O sangue medeia as interações metabólicas entre todos os tecidos. Ele transporta nutrientes do intestino delgado para o fígado, e do fígado e do tecido adiposo para outros órgãos; também transporta os produtos de excreção dos tecidos extra-hepáticos para o fígado para processamento, e para os rins para eliminação. O oxigênio se desloca na corrente sanguínea dos pulmões para os tecidos, e o  $CO_2$  gerado pela respiração tecidual retorna pela corrente sanguínea para os pulmões para ser expelido. O sangue também carrega sinais hormonais de um tecido para outro. No seu papel de transportador de sinais, o sistema circulatório lembra o sistema nervoso; ambos regulam e integram as atividades dos diferentes órgãos.

Um humano adulto médio tem de 5 a 6 L de sangue. Quase a metade desse volume é composta por três tipos de células sanguíneas (Figura 23-23): **eritrócitos** (células vermelhas), cheios de hemoglobina e especializados no transporte de  $O_2$  e  $CO_2$ ; números muito menores de **leucócitos** (células brancas) de vários tipos (incluindo os **linfócitos**, também encontrados nos tecidos linfáticos), fundamentais para o sistema imune defender o organismo contra



**FIGURA 23-21 Os combustíveis que suprem o cérebro com ATP.** A fonte de energia usada pelo cérebro varia com o estado nutricional. O corpo cetônico usado durante o jejum é o  $\beta$ -hidroxibutirato. O transporte eletrogênico pela  $Na^+K^+$ -ATPase mantém o potencial de membrana essencial para a transferência de informação entre os neurônios.



**FIGURA 23-23 A composição do sangue (por peso).** O sangue total pode ser separado por centrifugação em plasma e células. Cerca de 10% do plasma sanguíneo são constituídos por solutos, e destes, cerca de 10% consistem em sais inorgânicos, 20% de moléculas orgânicas pequenas, e 70% de proteínas plasmáticas. Os principais componentes dissolvidos estão listados. O sangue tem muitas outras substâncias, frequentemente em quantidades-traço. Estas incluem outros metabólitos, enzimas, hormônios, vitaminas, elementos-traço e pigmentos biliares. A medida das concentrações dos componentes no plasma sanguíneo é importante no diagnóstico e no tratamento de muitas doenças.

infecções; e **plaquetas**, que ajudam a mediar a coagulação sanguínea. A porção líquida é o **plasma sanguíneo**, com 90% de água e 10% de solutos. Uma vasta gama de proteínas, lipoproteínas, nutrientes, metabólitos, produtos de excreção, íons inorgânicos e hormônios está dissolvida ou em suspensão no plasma. Mais de 70% dos sólidos do plasma são **proteínas plasmáticas**, principalmente imunoglobulinas (anticorpos circulantes), albumina sérica, apolipoproteínas envolvidas no transporte de lipídeos, transferrina (para o transporte de ferro) e proteínas da coagulação sanguínea, como fibrinogênio e protrombina.

Os íons e os solutos de baixa massa molecular do plasma sanguíneo não são componentes fixos, mas estão em fluxo constante entre o sangue e os vários tecidos. O influxo dietético dos íons inorgânicos que são os eletrólitos dominantes do sangue e do citosol ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ) é, em geral, contrabalançado por sua excreção na urina. Para muitos componentes do sangue, é alcançado algo próximo a um estado de equilíbrio dinâmico: a concentração do componente

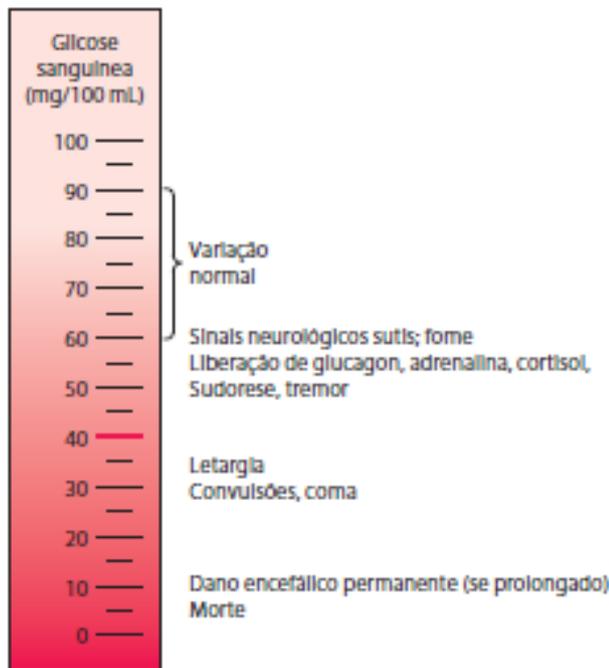
é pouco alterada, embora ocorra um fluxo contínuo entre o trato digestivo, o sangue e a urina. Os níveis plasmáticos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  permanecem próximos de 140, 5 e 2,5 mM, respectivamente, com pequena variação em resposta ao influxo dietético. Qualquer alteração significativa destes valores resulta em doença séria ou morte. Os rins têm um papel especialmente importante na manutenção do equilíbrio iônico pela filtração seletiva dos produtos de excreção e do excesso de íons do sangue, ao mesmo tempo em que previnem a perda de nutrientes e íons essenciais.

O eritrócito humano perde seu núcleo e mitocôndrias durante a diferenciação. Assim sendo, ele depende apenas da glicólise para a produção de ATP. O lactato produzido pela glicólise retorna ao fígado, onde a gliconeogênese o converte em glicose, que será armazenada como glicogênio ou circulará até os tecidos periféricos. O eritrócito tem constante acesso à glicose sanguínea.

**⚠** A concentração da glicose no plasma está sujeita a uma estreita regulação. Anteriormente foi abordada a necessidade constante do cérebro por glicose e o papel do fígado na manutenção da glicose sanguínea na faixa normal de 60 a 90 mg/100 mL de sangue total (~4,5 mM). (Uma vez que os eritrócitos compõem uma fração significativa do volume sanguíneo, sua remoção por centrifugação deixa um fluido sobrenadante, o plasma, contendo a “glicose sanguínea” em um volume menor. Para converter a concentração sanguínea da glicose em concentração plasmática, multiplique a concentração sanguínea de glicose por 1,14.) Quando a glicose sanguínea em humanos diminuir para 40 mg/100 mL (condição hipoglicêmica), a pessoa sente desconforto e confusão mental (**Figura 23-24**); reduções adicionais levam ao coma, a convulsões e, em casos de hipoglicemia extrema, à morte. Portanto, a manutenção da concentração normal da glicose no sangue é uma prioridade do organismo e, para alcançá-la, uma grande variedade de mecanismos reguladores evoluiu. Entre os reguladores mais importantes da glicose sanguínea estão os hormônios insulina, glucagon e adrenalina, conforme será discutido na próxima seção. ■

## RESUMO 23.2 Metabolismo específico para cada tecido: a divisão de trabalho

- ▶ Nos mamíferos existe uma divisão de trabalho metabólico entre tecidos e órgãos especializados. O fígado é o órgão distribuidor e o principal processador de nutrientes. Os açúcares e os aminoácidos produzidos na digestão atravessam o epitélio intestinal e entram no sangue, que os transporta para o fígado. Alguns triacilgliceróis derivados dos lipídeos ingeridos também fazem seu caminho para o fígado, onde os ácidos graxos constituintes são usados em uma grande variedade de processos.
- ▶ A glicose-6-fosfato é o intermediário-chave no metabolismo dos carboidratos. Ela pode ser polimerizada em glicogênio, desfosforilada para fornecer glicose sanguínea ou convertida em ácidos graxos via acetil-CoA. Ela também pode sofrer oxidação na glicólise, no ciclo do ácido cítrico e na cadeia respiratória para gerar ATP, ou entrar na via das pentoses-fosfato, produzindo pentoses e NADPH.



**FIGURA 23-24** Efeitos fisiológicos do baixo nível de glicose sanguínea em humanos. Os níveis de glicose sanguínea de 40 mg/100 mL ou abaixo constituem hipoglicemia grave.

- ▶ Os aminoácidos são utilizados para sintetizar proteínas hepáticas e plasmáticas, ou seus esqueletos carbônicos são convertidos em glicose e glicogênio pela gliconeogênese; a amônia formada pela desaminação é convertida em ureia.
- ▶ O fígado converte os ácidos graxos em triacilgliceróis, fosfolípidos ou colesterol e seus ésteres, que são transportados como lipoproteínas plasmáticas para o armazenamento no tecido adiposo. Os ácidos graxos também podem ser oxidados para gerar ATP ou para formar corpos cetônicos, que se difundem para outros tecidos.
- ▶ O tecido adiposo branco armazena grandes reservas de triacilgliceróis, e os libera no sangue em resposta à adrenalina ou ao glucagon. O tecido adiposo marrom é especializado na termogênese, o resultado da oxidação dos ácidos graxos em mitocôndrias desacopladas.
- ▶ O músculo esquelético é especializado na produção e no uso do ATP para trabalho mecânico. Durante atividade muscular baixa a moderada, a oxidação dos ácidos graxos e da glicose é a primeira fonte de ATP. Durante a atividade muscular extenuante, o glicogênio é o combustível básico, produzindo ATP pela fermentação láctica. Durante a recuperação, o lactato é reconvertido (pela gliconeogênese) em glicose e glicogênio no fígado para ser usado na reposição dos estoques de glicogênio muscular. A fosfocreatina é uma fonte imediata de ATP durante a contração ativa.
- ▶ O músculo cardíaco obtém praticamente todo o seu ATP da fosforilação oxidativa, com os ácidos graxos como o principal combustível.

- ▶ Os neurônios do cérebro usam somente glicose e  $\beta$ -hidroxibutirato como combustíveis, sendo que o último é importante durante o jejum ou a inanição. O cérebro utiliza a maior parte do seu ATP para o transporte ativo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  para manter o potencial elétrico através da membrana neuronal.
- ▶ O sangue transfere nutrientes, produtos de excreção e sinais hormonais entre os tecidos e os órgãos. Isso é realizado por células (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e pelo líquido rico em eletrólitos (plasma) que contém muitas proteínas.

### 23.3 Regulação hormonal do metabolismo energético

Os ajustes feitos minuto a minuto que mantêm a concentração de glicose sanguínea em cerca de 4,5 mM envolvem as ações combinadas da insulina, do glucagon, da adrenalina e do cortisol sobre os processos metabólicos em muitos tecidos corporais, mas especialmente no fígado, no músculo e no tecido adiposo. A insulina sinaliza para esses tecidos que a glicose sanguínea está mais alta do que o necessário; como resultado, as células captam o excesso de glicose do sangue e o convertem em glicogênio e triacilgliceróis para armazenamento. O glucagon sinaliza que a glicose sanguínea está muito baixa, e os tecidos respondem produzindo glicose pela degradação do glicogênio, pela gliconeogênese (no fígado) e pela oxidação de gorduras para reduzir o uso da glicose. A adrenalina é liberada no sangue para preparar os músculos, os pulmões e o coração para um grande aumento de atividade. O cortisol é responsável por mediar a resposta corporal a estressores de longa duração. Essas regulações hormonais serão discutidas no contexto de três estados metabólicos normais – alimentado, em jejum e em inanição – e serão vistas as consequências metabólicas do diabetes melito, doença que resulta de alterações nas vias de sinalização que controlam o metabolismo da glicose.

#### A insulina opõe-se a níveis altos de glicose sanguínea

Agindo por meio de receptores na membrana plasmática (ver Figuras 12-15 e 12-16), a insulina estimula a captação da glicose pelos músculos e pelo tecido adiposo (Tabela 23-3), onde a glicose é convertida em glicose-6-fosfato. No fígado, a insulina também ativa a glicogênio-sintase e inativa a glicogênio-fosforilase, de modo que grande parte da glicose-6-fosfato é canalizada para formar glicogênio.

A insulina também estimula o armazenamento do excesso de combustível no tecido adiposo na forma de gordura (Figura 23-25). No fígado, a insulina ativa a oxidação da glicose-6-fosfato em piruvato pela glicólise e a oxidação do piruvato em acetil-CoA. O excesso de acetil-CoA não necessária para a produção de energia é utilizado para a síntese de ácidos graxos, exportados do fígado para o tecido adiposo como TAG de lipoproteínas plasmáticas (VLDL; ver Figura 21-40). A insulina estimula a síntese de TAG nos adipócitos, a partir dos ácidos graxos liberados pelos TAG da VLDL. Esses ácidos graxos são, em última análise, deri-

## **EXERCÍCIOS**

- 1) Existem várias isoformas do transportador de glicose GLUT. A isoforma GLUT1 é expressa em praticamente todos os tipos celulares; a isoforma GLUT2 é expressa somente no fígado e pâncreas. Pensando nos papéis desses órgãos no metabolismo de glicose, postule possíveis diferenças entre as características de transporte dessas duas isoformas.
- 2) Hepatócitos têm alta flexibilidade metabólica. Quais os destinos metabólicos possíveis da glicose nessas células?
- 3) Qual a importância da fosfocreatina para o músculo? Há diferença do seu papel nos músculos esquelético e cardíaco?