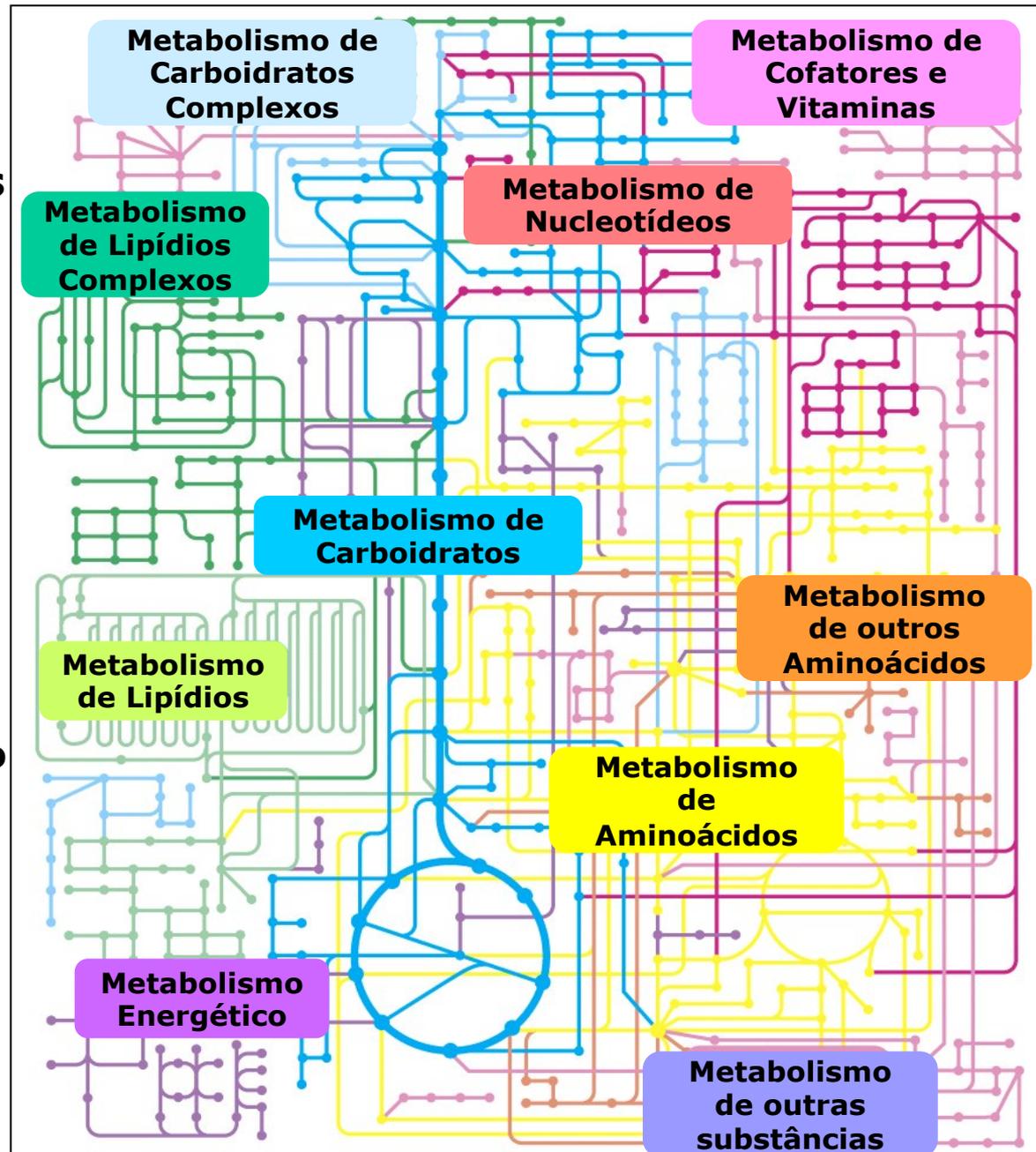


O Metabolismo é composto por muitas reações interconectadas (reações catabólicas e anabólicas).

A atividade (velocidade, eficiência) das vias metabólicas é interdependente e coordenada.

Estratégias para Regulação do Metabolismo:

- Alteração da concentração de enzimas
- Alteração da atividade de enzimas:
 - Modulação alostérica
 - Modificação covalente



**VARIAÇÃO NA
CONCENTRAÇÃO DE
COENZIMAS**

**COMPARTIMENTALIZAÇÃO
CELULAR**

**MODULAÇÃO
ALOSTÉRICA DE
ENZIMAS**

**REGULAÇÃO DOS
PROCESSOS METABÓLICOS**

**MODIFICAÇÃO
COVALENTE DE
ENZIMAS**

**AÇÃO
HORMONAL**

**ALTERAÇÃO NA
EXPRESSION GÊNICA DE
ENZIMAS**

Hormônios: Diversas Estruturas para Diversas Funções

- Controle da pressão sanguínea
- Volume do sangue
- Balanço de eletrólitos
- Embriogênese
- Diferenciação sexual
- Desenvolvimento
- Reprodução
- Fome
- Digestão, etc

Como esses reguladores são regulados??

- O sistema nervoso central recebe mensagens de diversos sensores externos e internos, sinais como fome, perigo, nutrientes da dieta, composição do sangue, pressão, etc , e orchestra a produção de sinais hormonais pelos diversos tecidos endócrinos do corpo.

A definição de **hormônio** tem se expandido nas últimas décadas

- **Hormônios** secretados por **glândulas endócrinas** foram considerados por muitos anos como representando todos os hormônios fisiologicamente relevantes.
- Hoje, o termo **hormônio** refere-se a qualquer substância em um organismo que carregue um **sinal** para gerar algum tipo de **alteração celular**.

Transdução de sinal é o mecanismo pelo qual o estímulo hormonal repercute nas reações intracelulares.

Os **hormônios** agem através de **receptores** específicos de alta afinidade

- O local do encontro entre o hormônio e o receptor depende do tipo de hormônio e pode ser:
 - **Extracelular**
 - **Citossol**
 - **Nuclear**

HYPOTHETICAL TARGET CELL

Outros hormônios esteróides

Receptores de superfície
Hormônio peptídico
e catecolamina

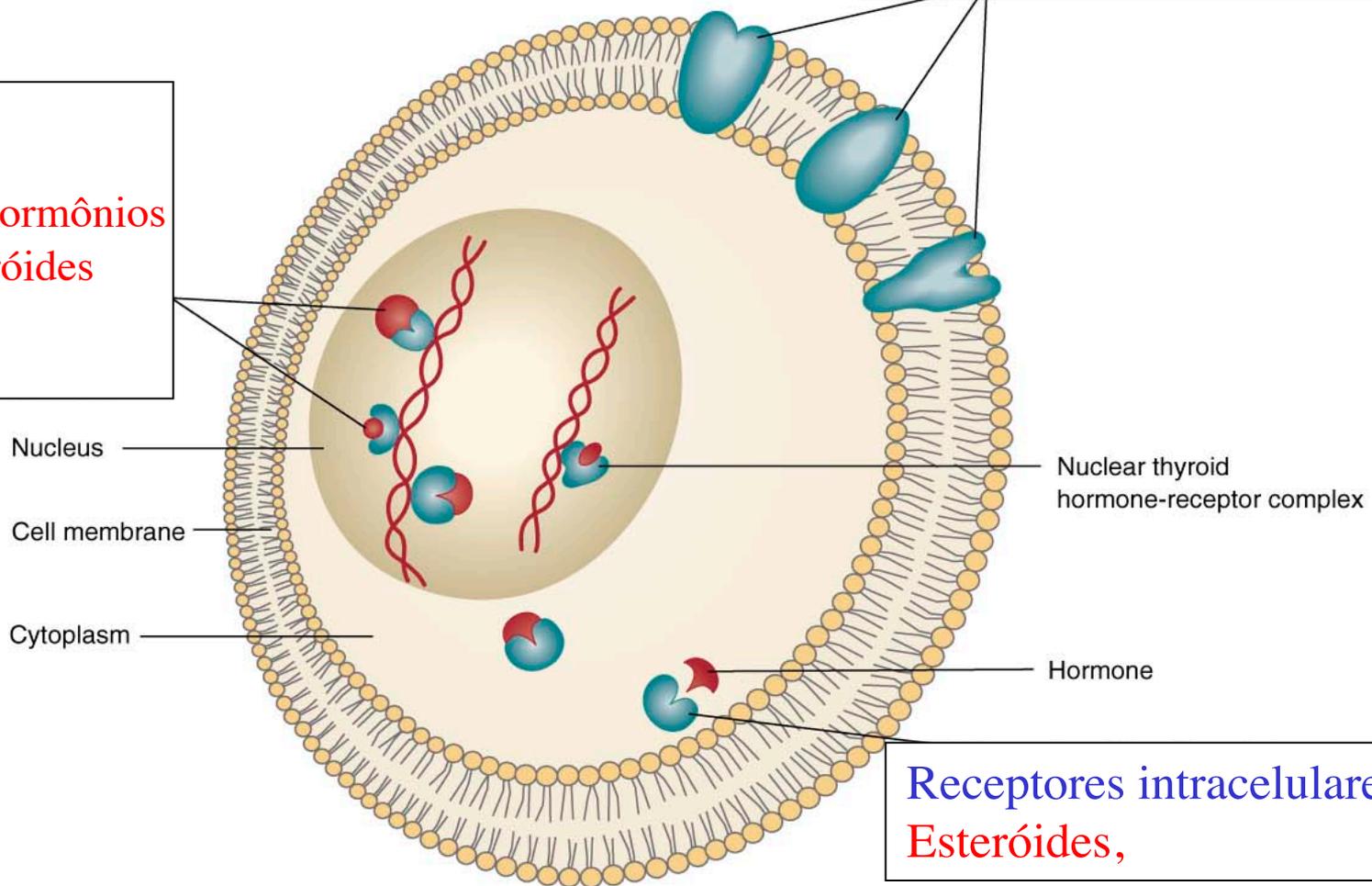
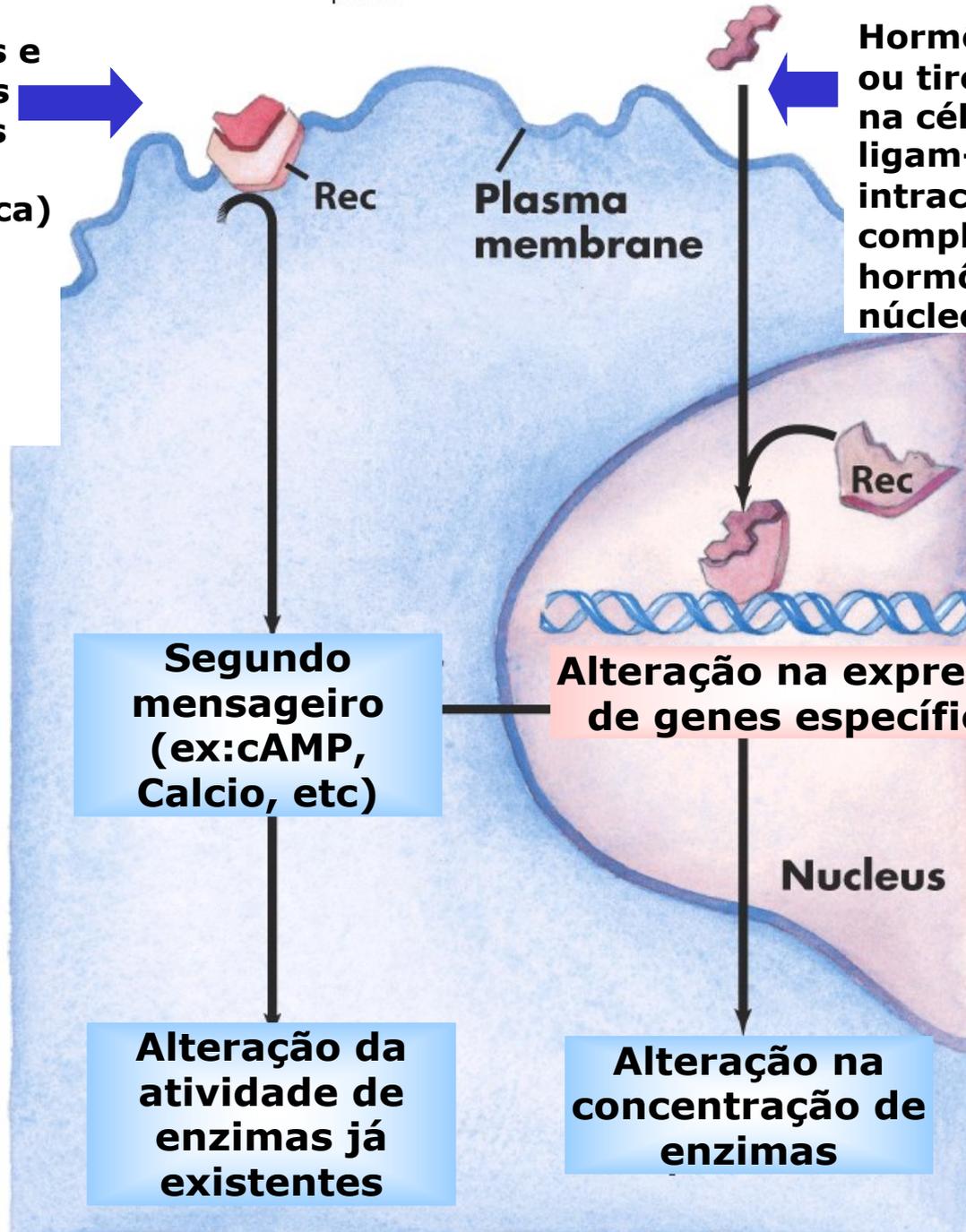


Figure 23.1. Diagram showing the different locations of classes of hormone receptors expressed by a target cell.

Hormônios peptídicos e do tipo catecolaminas ligam-se a receptores na superfície (membrana plasmática) das células-alvo:

**Insulina
Glucagon
Adrenalina**



Hormônios esteróides ou tireoídicos entram na célula-alvo e ligam-se a receptores intracelulares. O complexo receptor-hormônio atua no núcleo.

**Testosterona
Estrógeno
Cortisol
Tiroxina**

Segundo mensageiro (ex:cAMP, Calcio, etc)

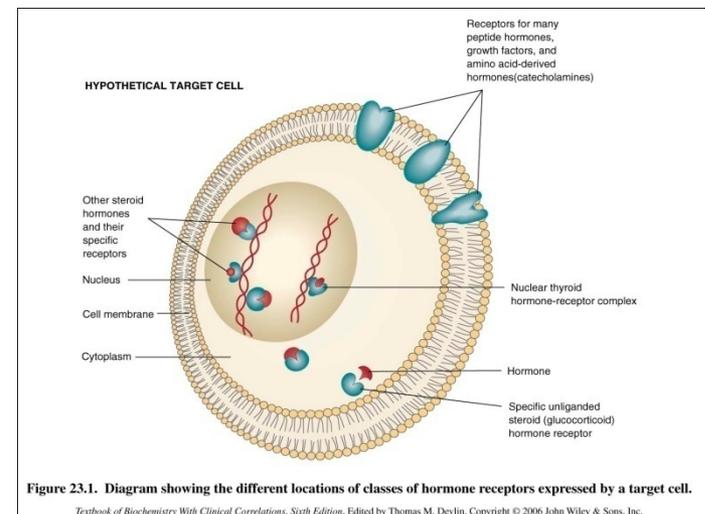
Alteração na expressão de genes específicos

Alteração da atividade de enzimas já existentes

Alteração na concentração de enzimas

Os receptores hormonais

- Receptores de alguns hormônios **esteróides** são proteínas presentes no **citossol** da célula alvo. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo e fixa-se em sítios específicos do DNA.
- Os hormônios **tireoídicos** também atravessam a membrana plasmática, mas têm seus receptores no **núcleo**. O complexo liga-se ao DNA.
- Receptores de hormônios **peptídicos e catecolaminas** são proteínas presentes na **membrana plasmática**.



As consequências intracelulares para a interação hormônio-receptor podem ser de 4 tipos gerais:

- 1-Mudança no potencial da membrana abrindo ou fechando um canal iônico.
- 2-Ativação do complexo enzima-receptor
- 3-Produção de um segundo mensageiro
- 4-Mudança na expressão de um gene mediado proteína hormônio-receptor

Os hormônios que iremos discutir incluem-se em 3 categorias

- Hormônios peptídicos ou protéicos
- Hormônios catecolaminas (tirosina)

Receptores de **hormônios peptídicos** e das **catecolaminas**

- São proteínas situadas na membrana plasmática.
- Os hormônios não penetram na célula.
- Produção de um segundo mensageiro

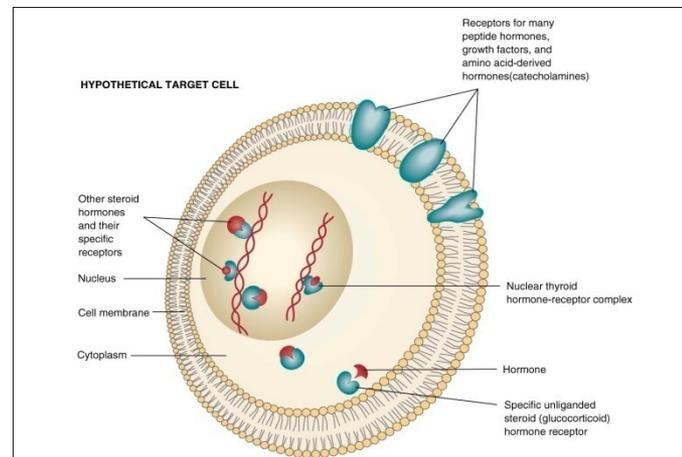
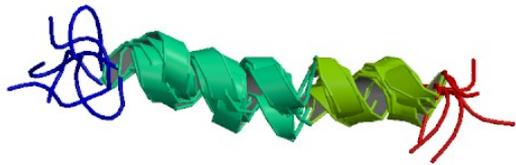


Figure 23.1. Diagram showing the different locations of classes of hormone receptors expressed by a target cell.

Hormônios peptídeos

- Os hormônios pancreáticos, insulina e glucagon
- São sintetizados nos ribossomas como proteínas precursoras mais longas (pró-hormônios)
- São empacotados em vesículas



Glucagon

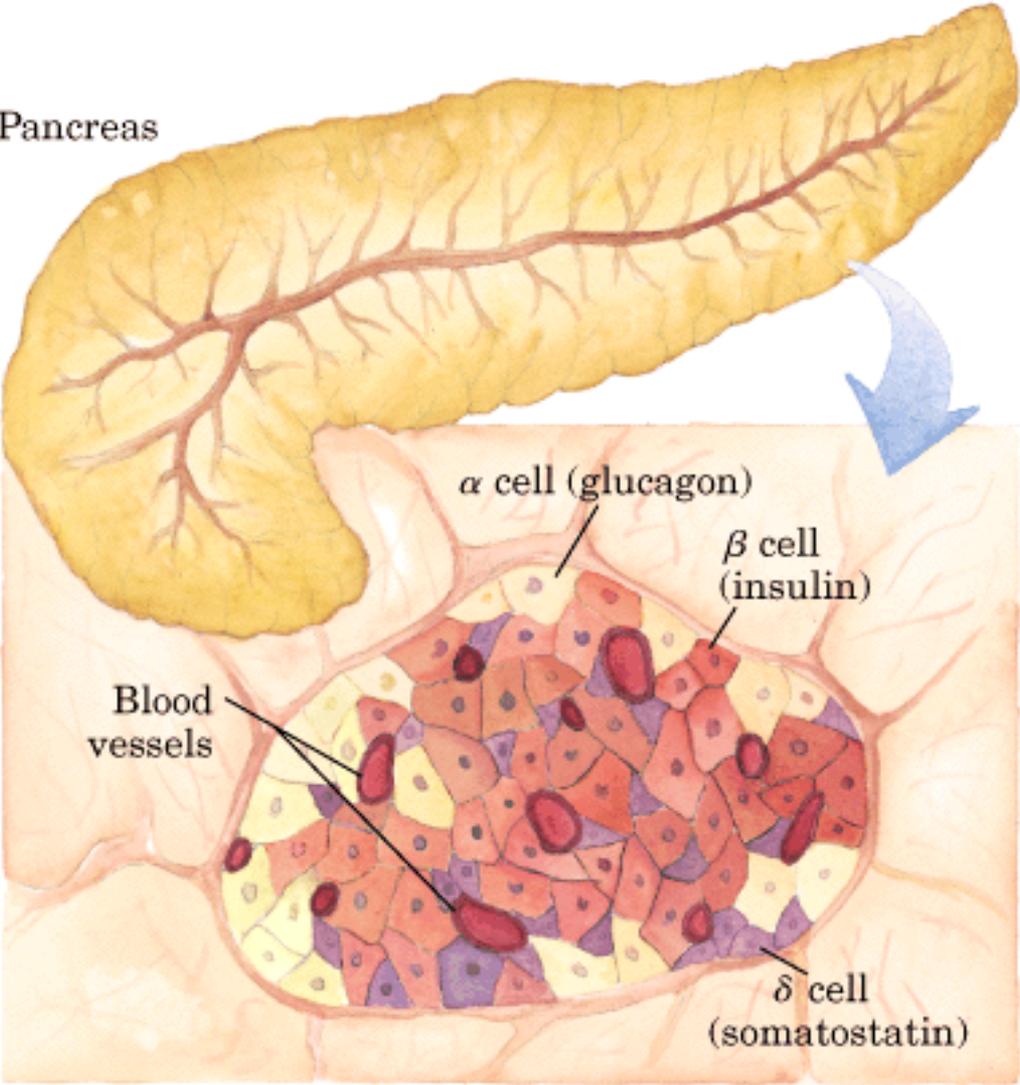


Insulina

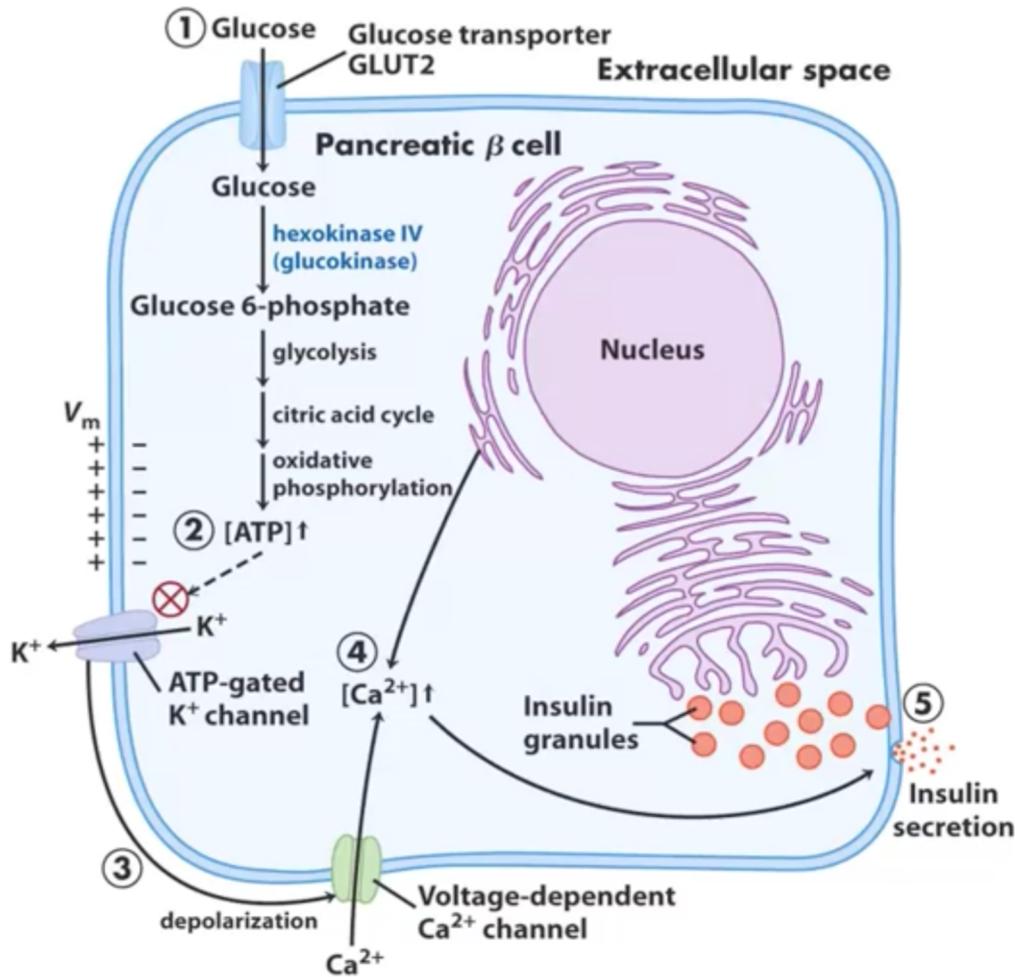
Os hormônios peptídicos insulina, glucagon são produzidos por células especializadas do pâncreas

As ilhotas de Langerhans

Pancreas

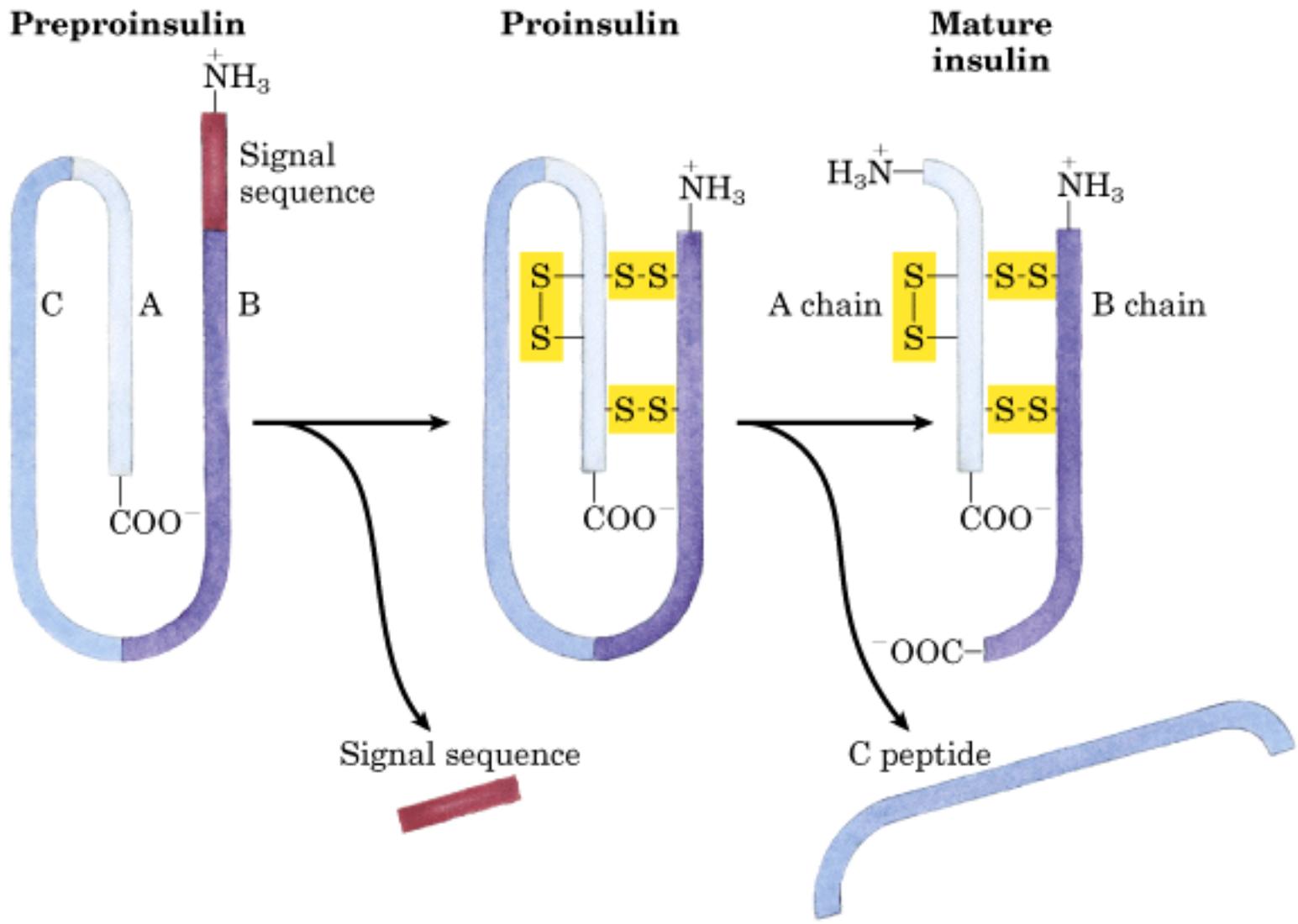


Quando glicose no sangue aumenta

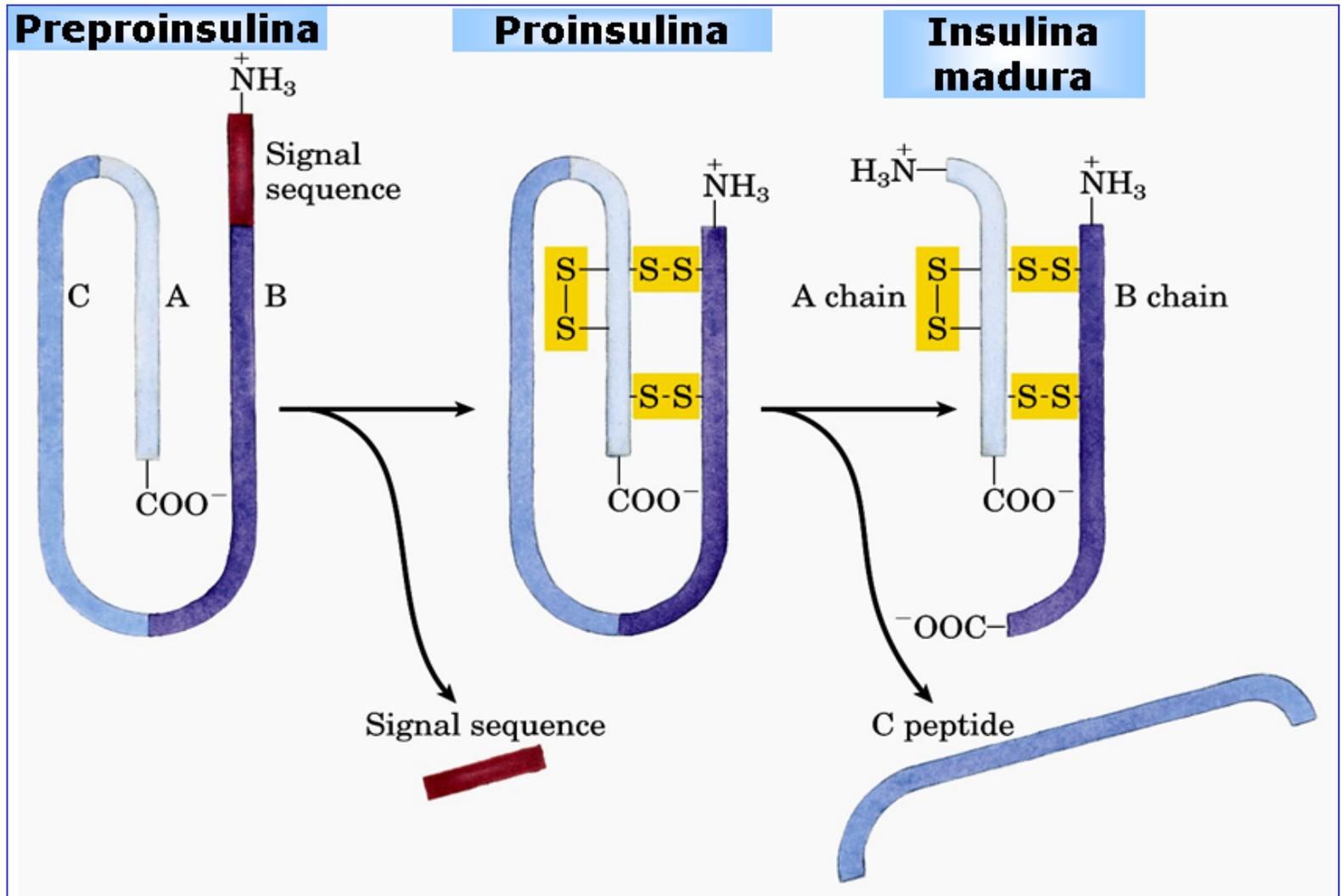


- A glicose é transportada para as células β transformada em glicose-6-fosfato iniciando a glicólise.
- O aumento da via glicolítica leva a entrada de cálcio e saída de insulina.
- A insulina diminui a glicemia, essa redução é sentida pelas células β que diminuem a secreção de insulina (feedback loop)

Quando a elevação da glicose sanguínea desencadeia a secreção de insulina, a proinsulina é convertida em insulina por proteases específicas

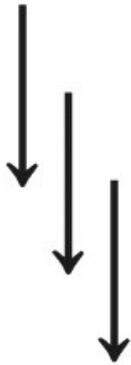


Insulina: Hormônio peptídico de 51 aminoácidos



Hormônio secretado pelo células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas em resposta a hiperglicemia

Insulin
+
Insulin receptor



**Aumento da
captação de
glicose**

Efeitos Metabólicos da Insulina:

- ↓ **Glicemia**
- ↓ **Glicogenólise hepática**
- ↑ **Glicogênese hepática**
- ↓ **Gliconeogênese hepática**
- ↓ **Lipólise no tecido adiposo**
- ↑ **Lipogênese hepática**
- ↓ **Cetogênese hepática**

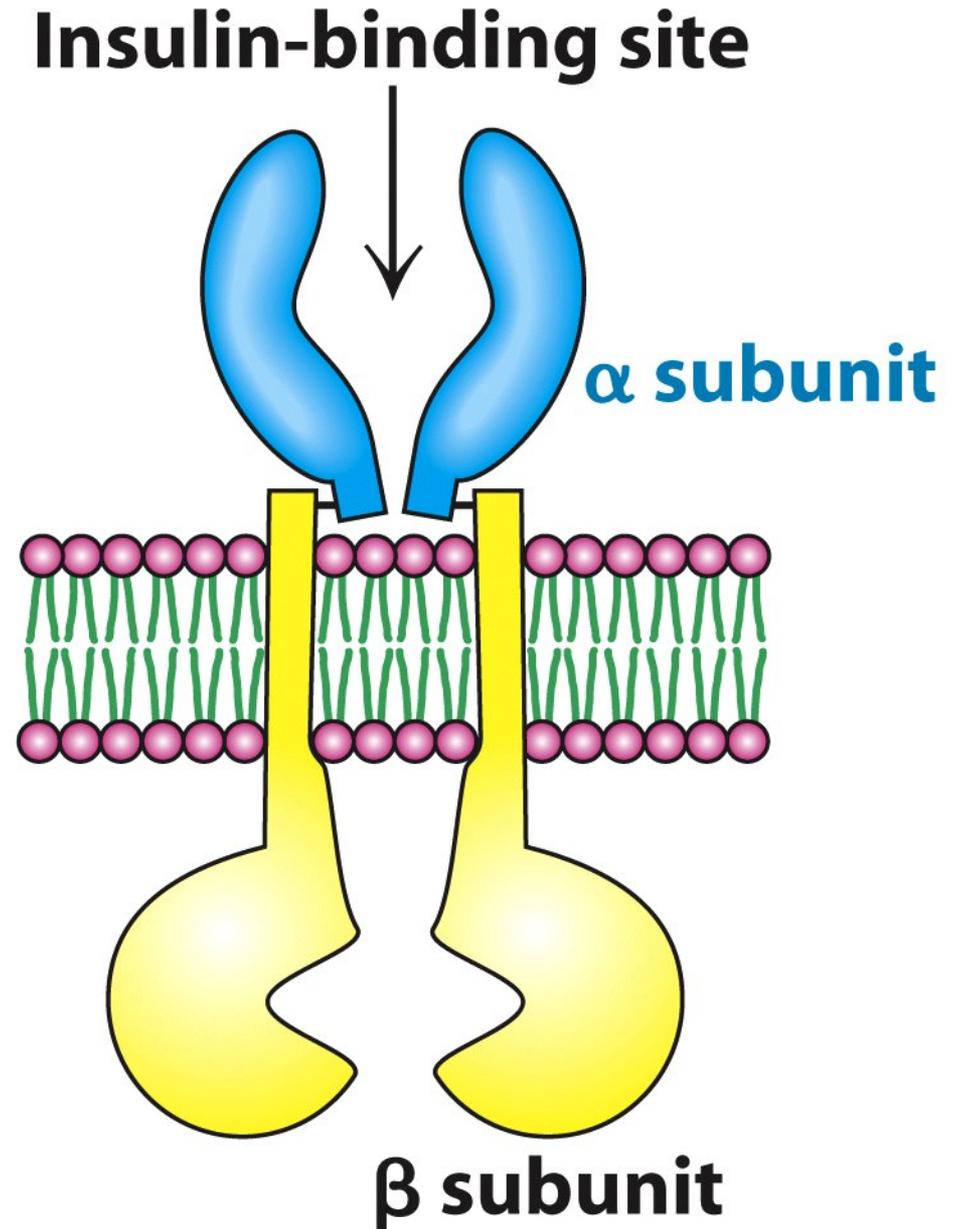
Sensível: maioria dos tecidos (músculo, tecido adiposo, etc)

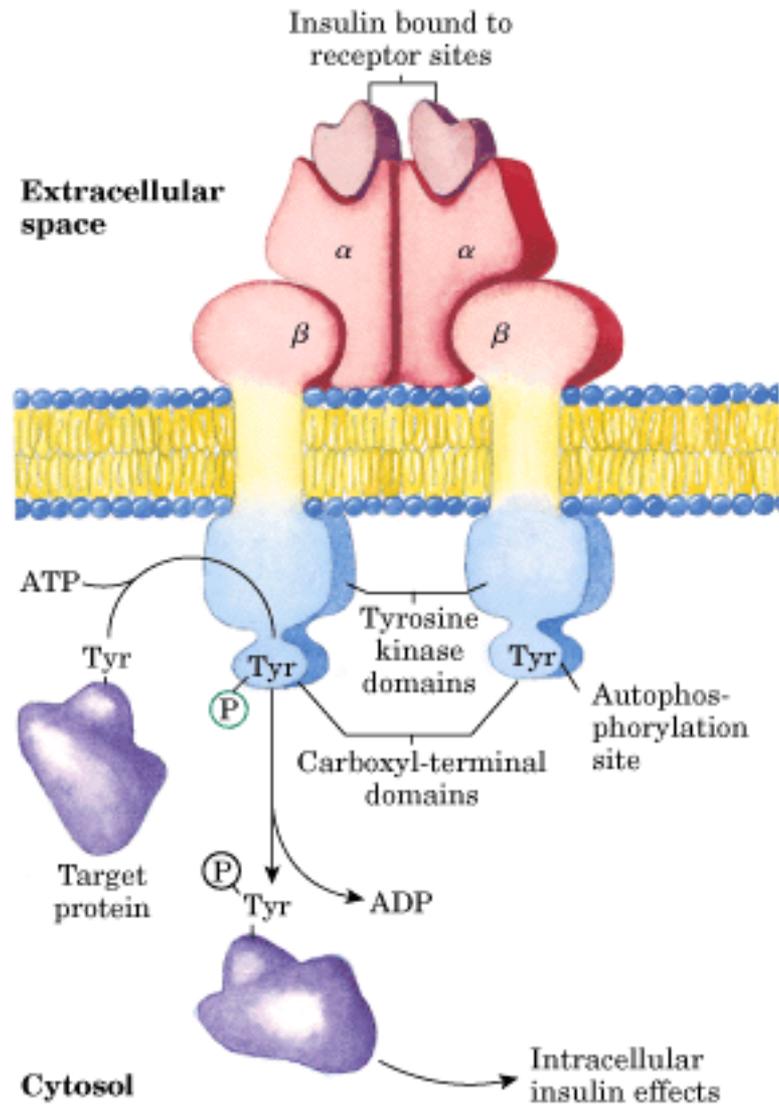
Insensível: eritrócitos, leucócitos córnea, cristalino, fígado, cérebro

Receptor de insulina:

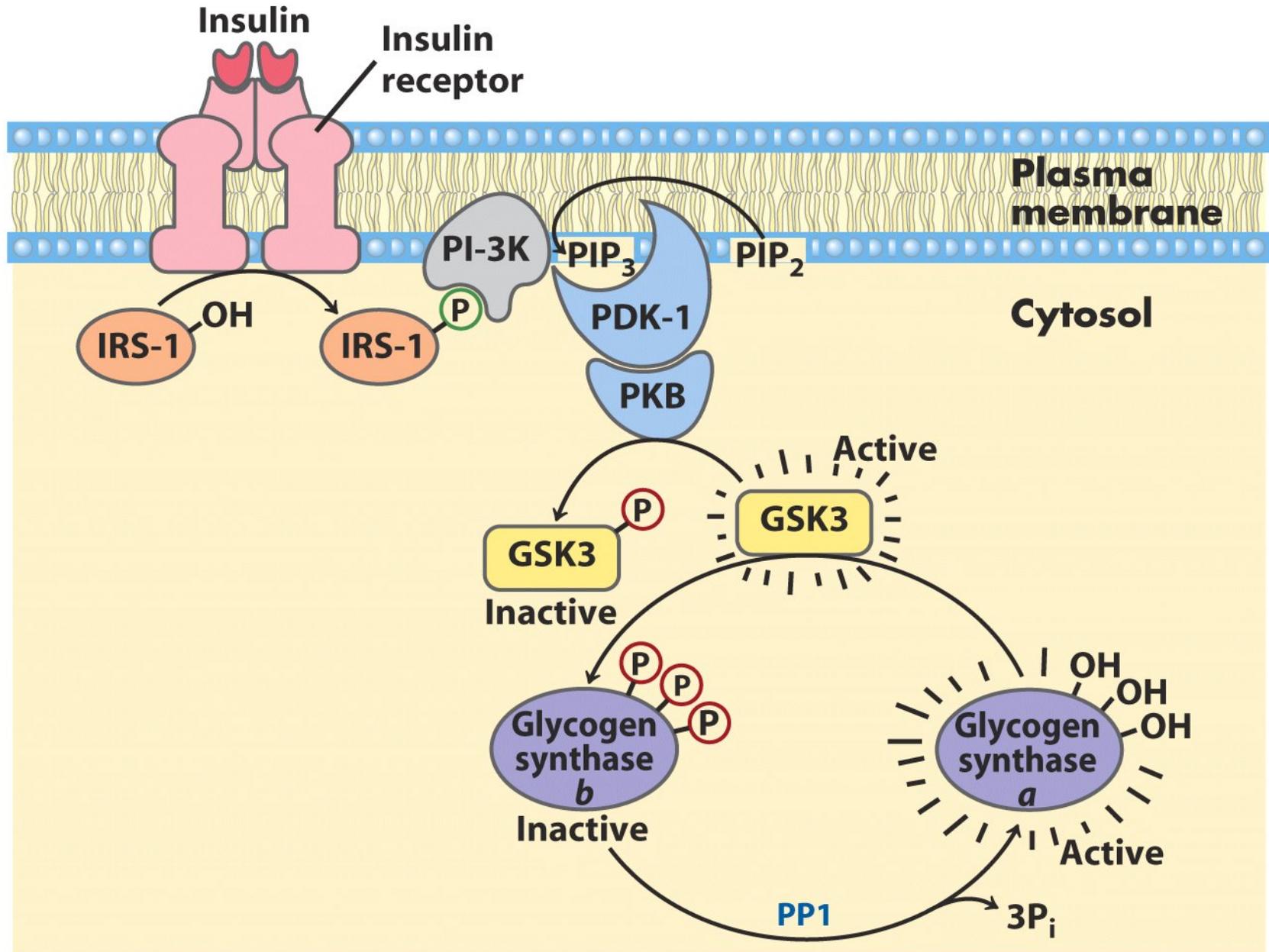
Glicoproteína constituída por subunidades α e β ligadas por pontes S-S

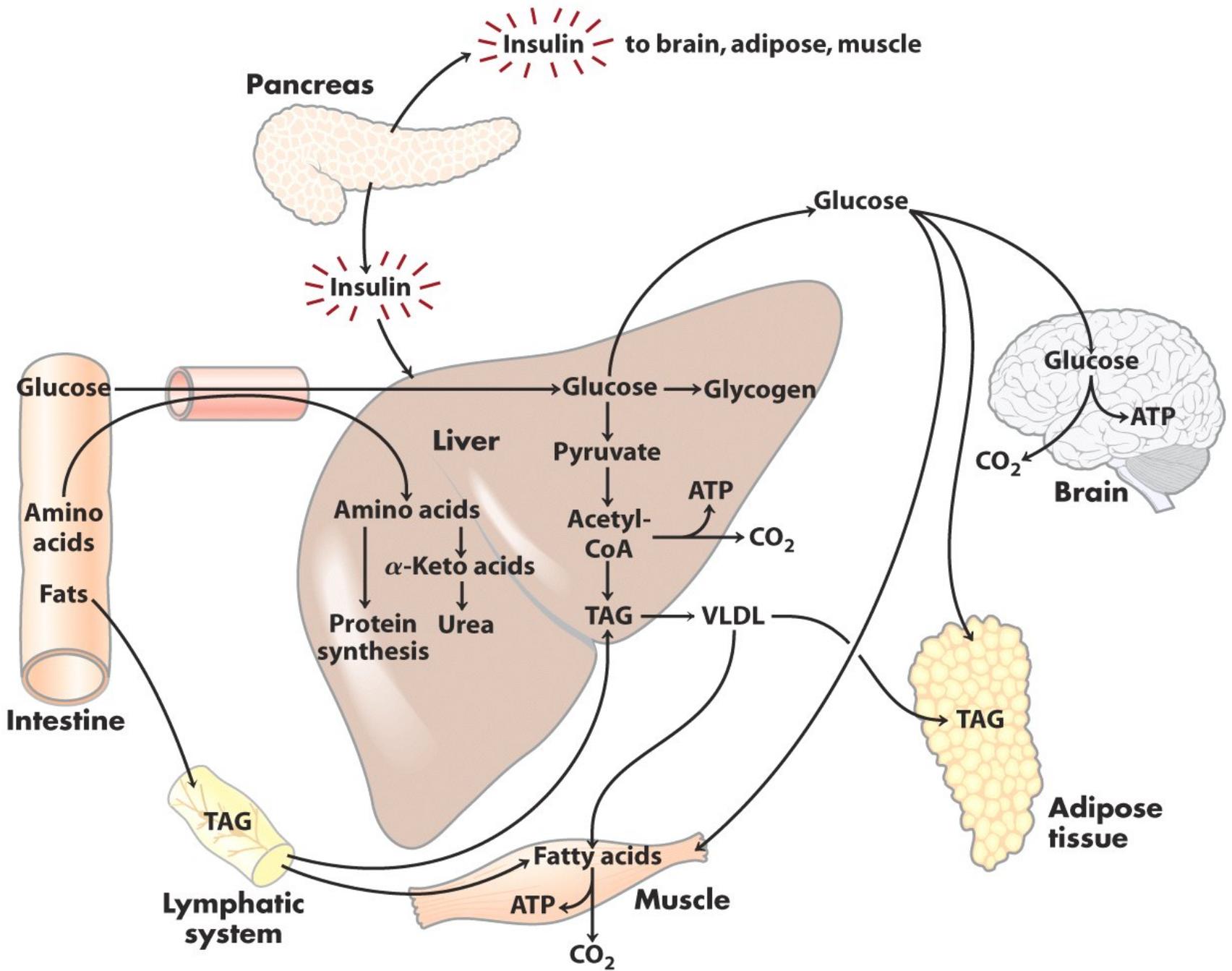
A ligação da insulina ao receptor ativa sua atividade de tirosina quinase, causando sua autofosforilação em resíduos de tirosina existentes nas subunidades β





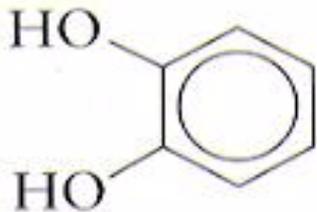
Regulação da atividade da glicogênio sintase por insulina



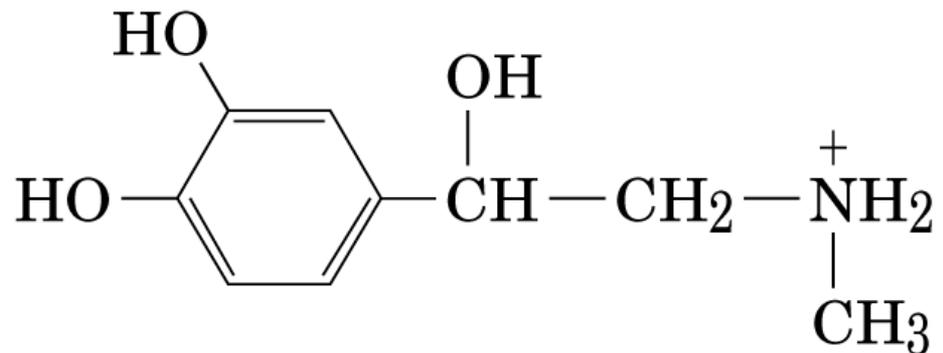


Hormônios Catecolaminas

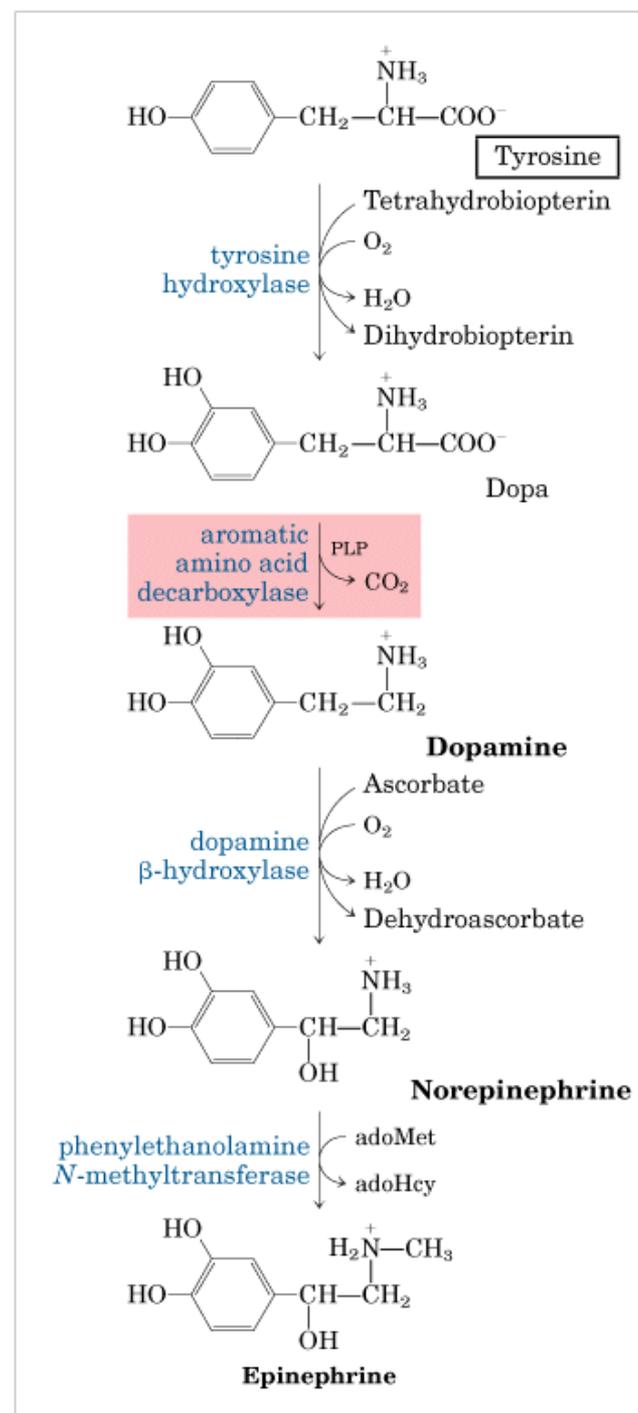
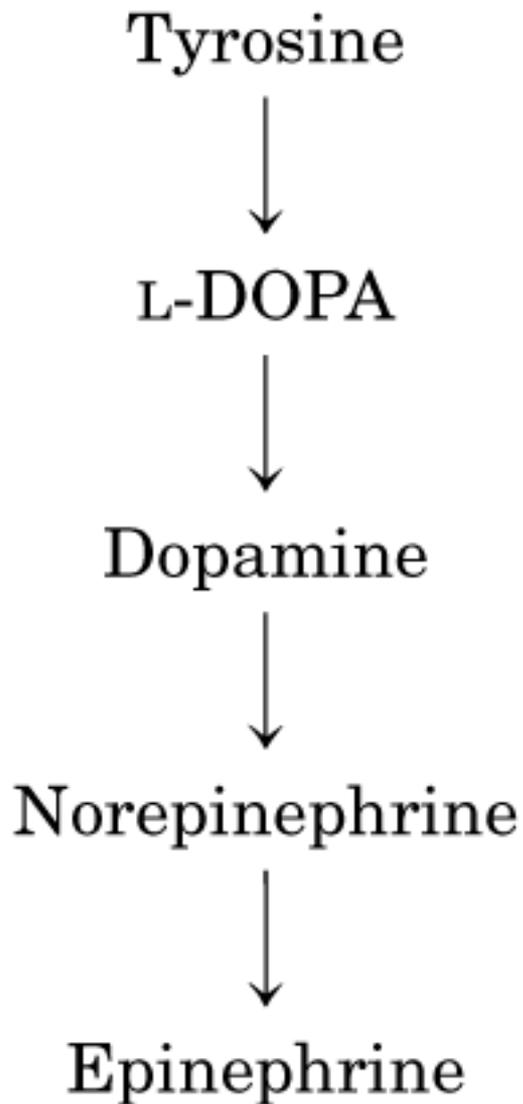
- **Epinefrina (adrenalina)**
- **Norepinefrina (noradrenalina)**
- São compostos solúveis em água derivados da tirosina e têm seus nomes por causa da estrutura que está relacionada ao catecol.
- As catecolaminas produzidas no cérebro e em outros tecidos neuronais funcionam como neurotransmissores mas a adrenalina e noradrenalina são secretadas como hormônios pelas glândulas adrenais.



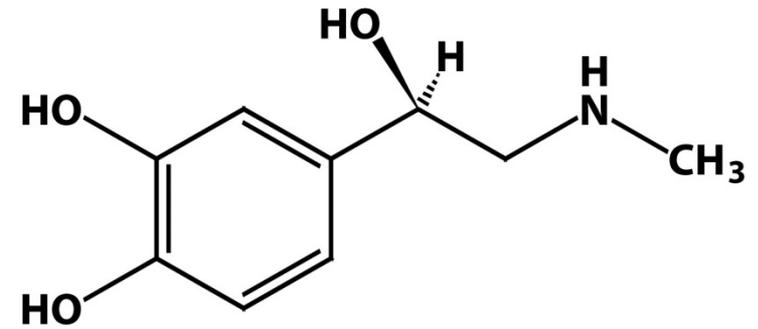
catechol



Epinephrine



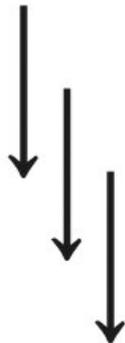
Hormônios Catecolaminas



Epinefrina + **Receptor β -adrenérgico**

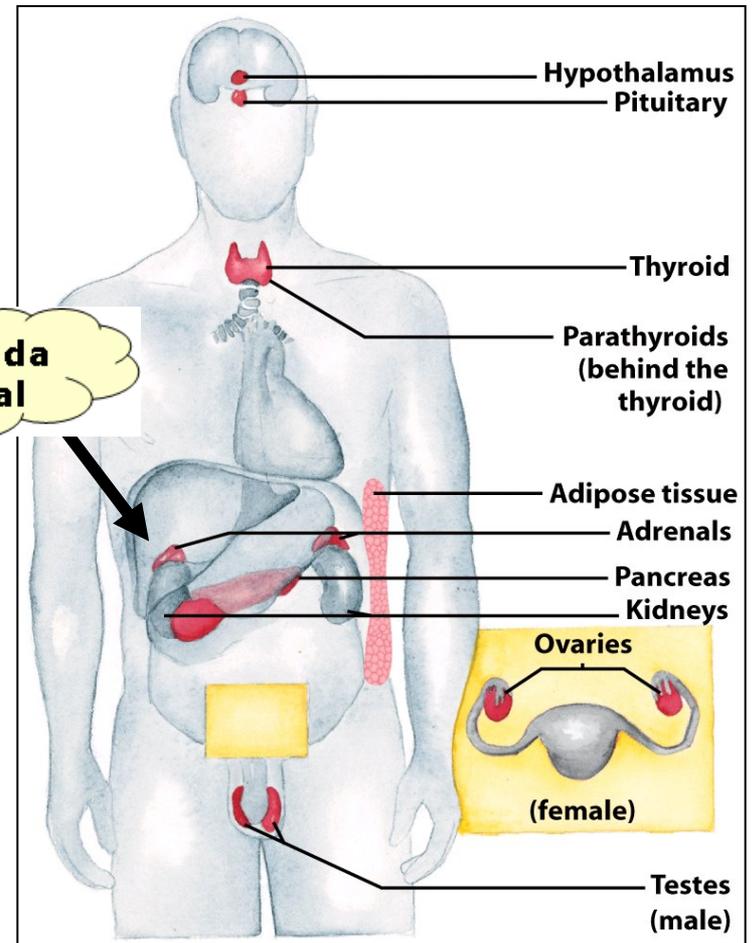
Liberação de adrenalina em situações de perigo, \uparrow atividade física, hipoglicemia

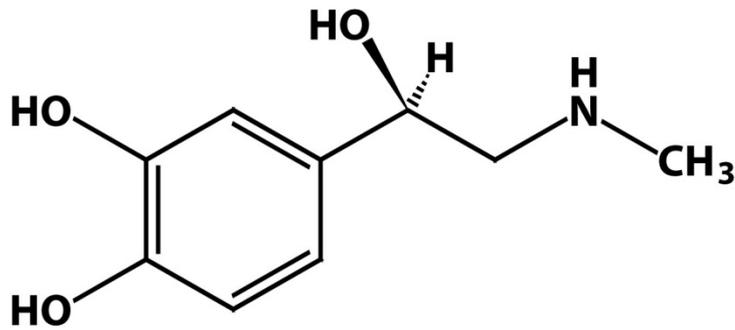
Receptor β -adrenérgico



Mobilização das reservas energéticas

Medula da adrenal

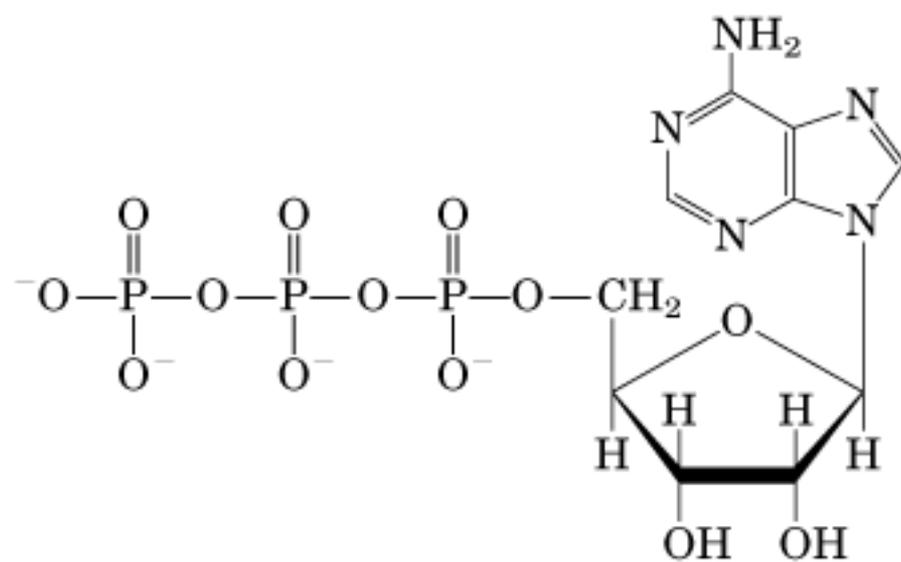




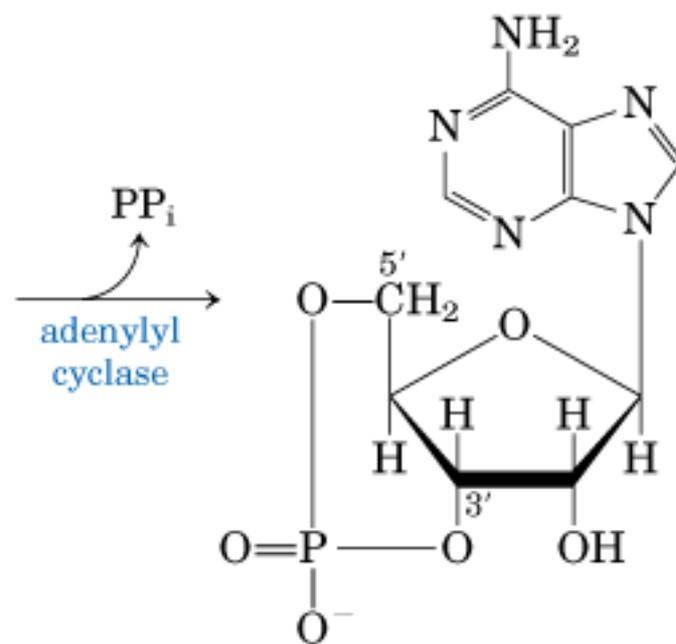
Efeitos da adrenalina:

- ↑ Glicogenólise muscular e hepática**
- ↑ Degradação de triacilgliceróis do tecido adiposo**
- ↑ Oxigenação por relaxamento de alguns músculos lisos (bronquios e arteríolas)**
- ↑ Batimento cardíaco**
- ↑ Fluxo sanguíneo de músculo esquelético**

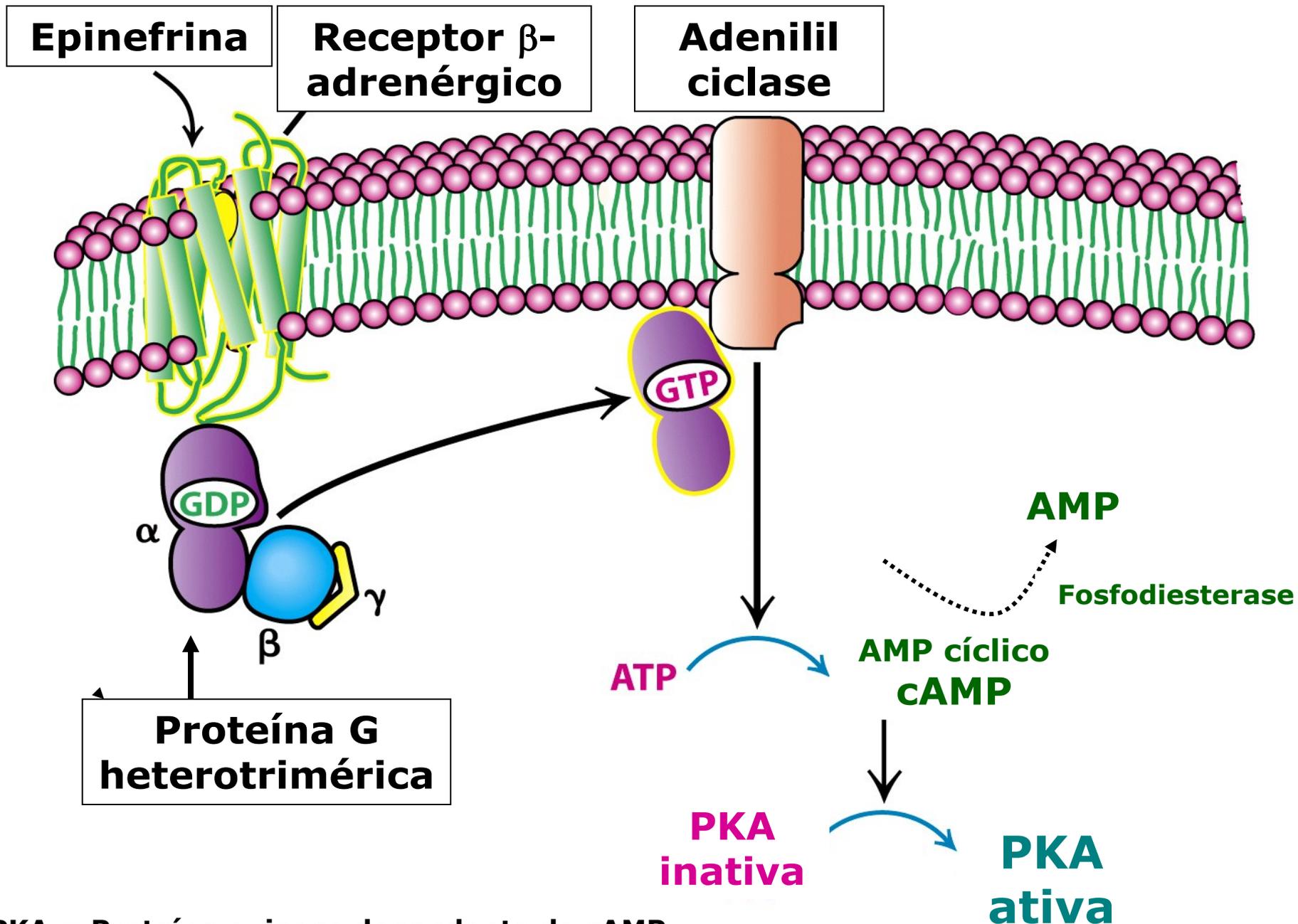
O AMP cíclico é o segundo mensageiro de vários hormônios peptídicos e de catecolaminas



ATP

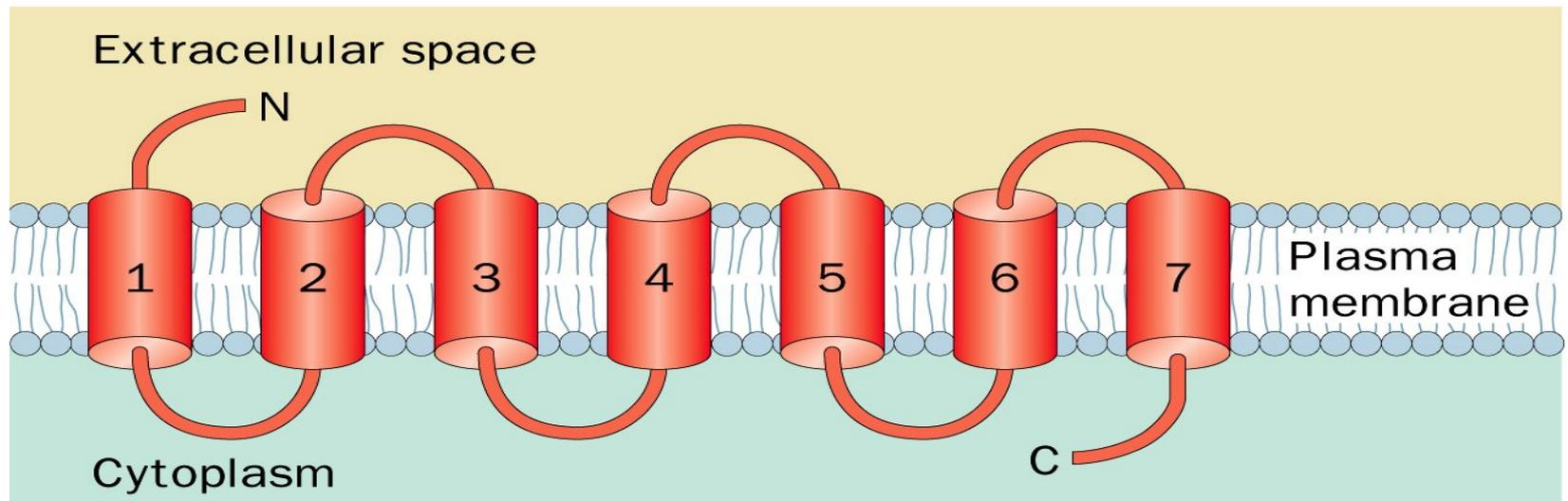


Adenosine 3',5'-cyclic
monophosphate
(cAMP)

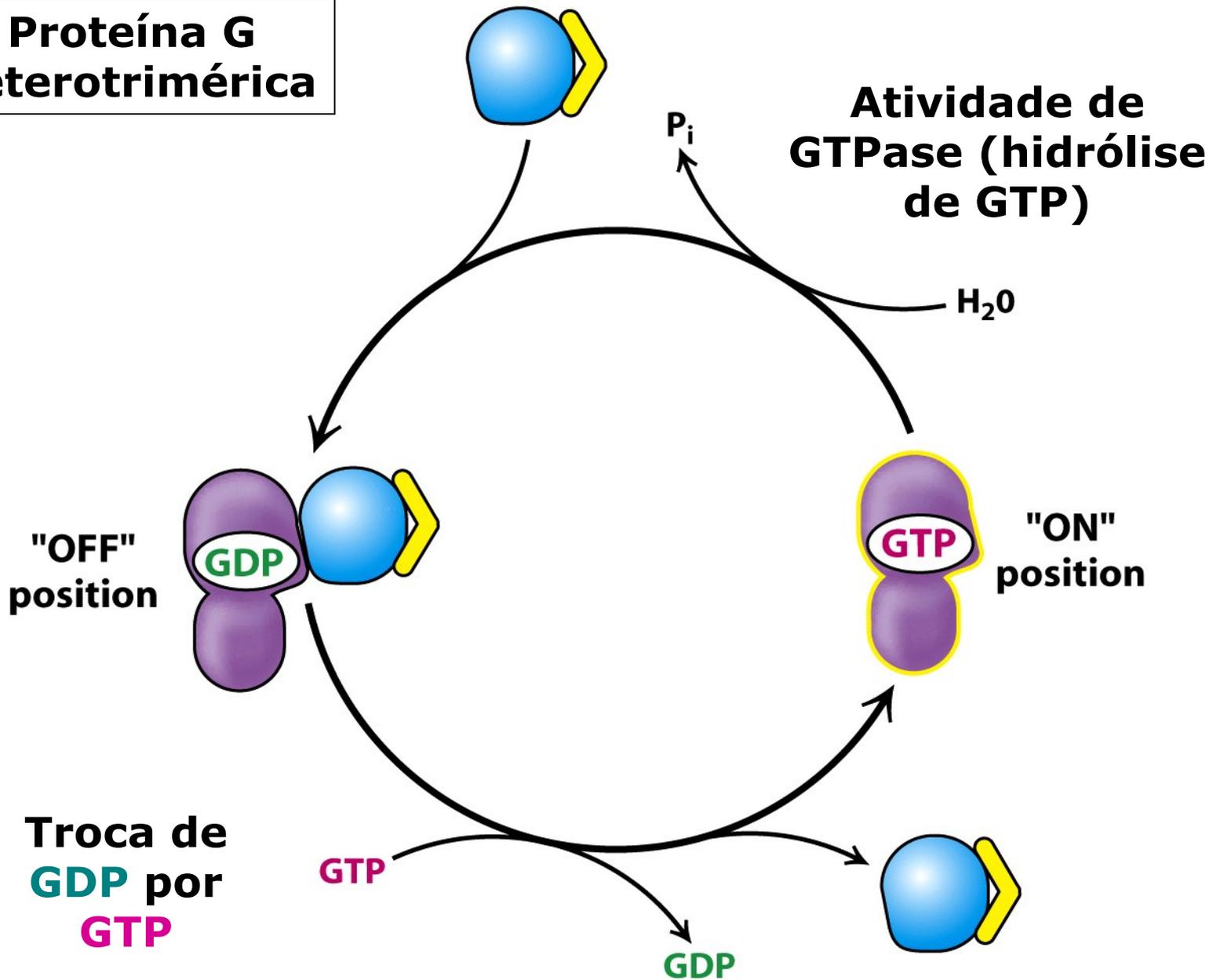


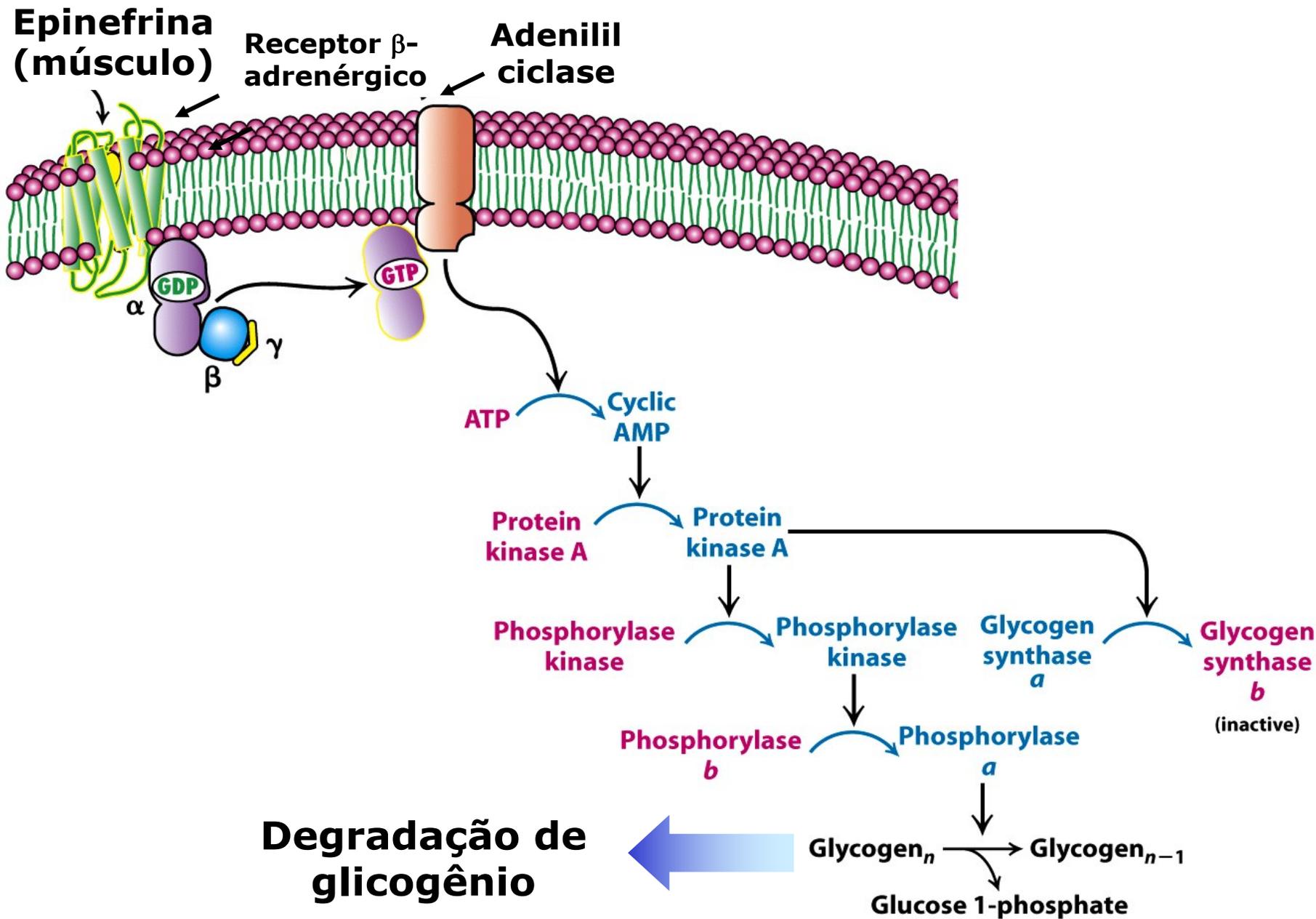
PKA = Proteína quinase dependente de cAMP

Figure 19-14 General structure of a G protein-coupled receptor (GPCR).

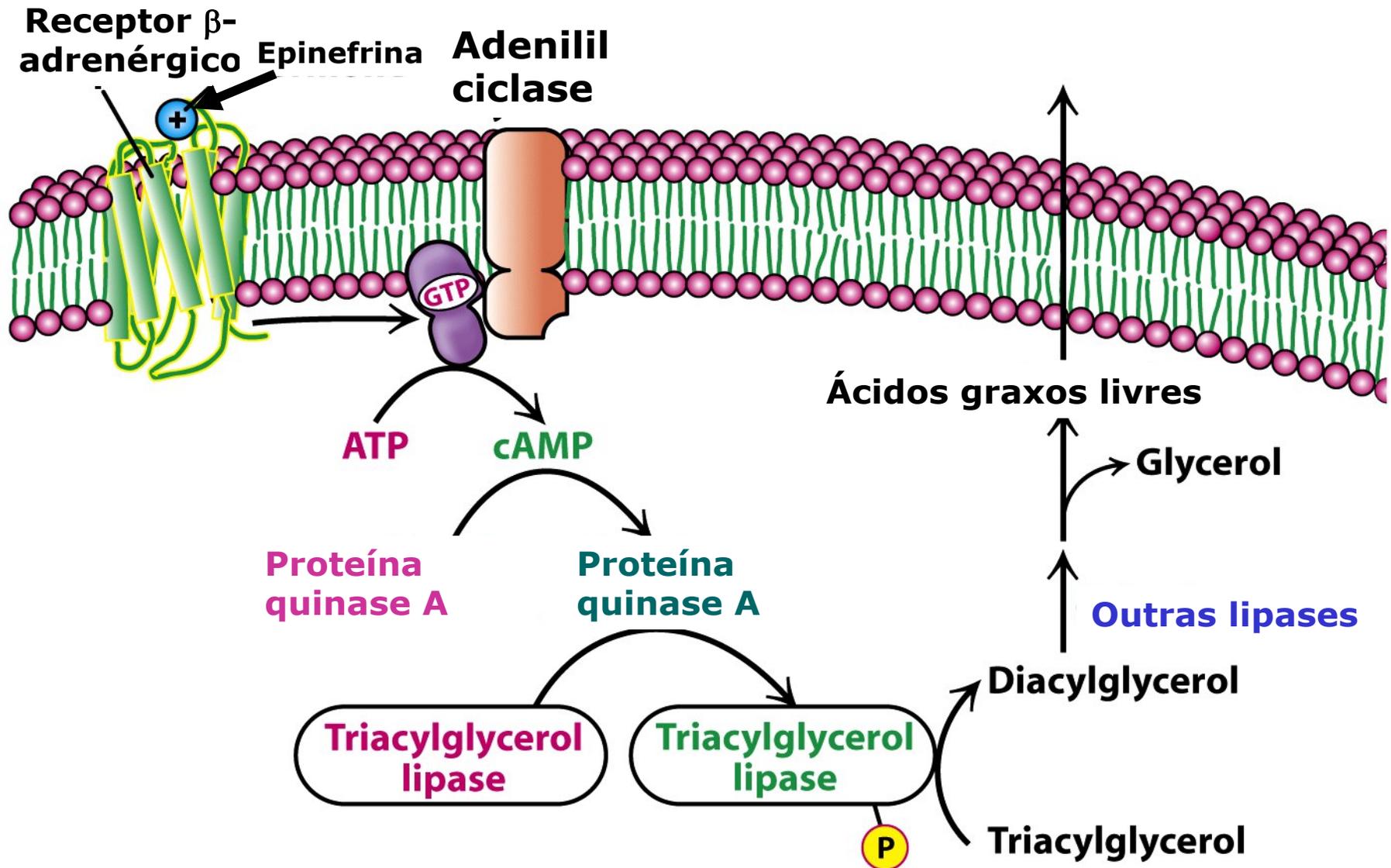


Proteína G heterotrimérica





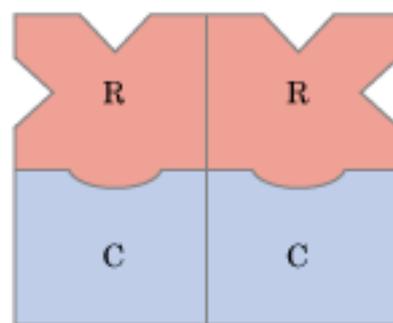
Adrenalina também sinaliza a mobilização de gorduras armazenada



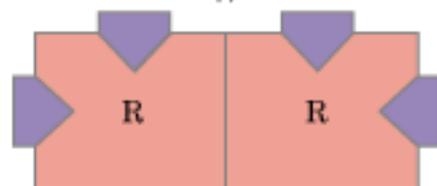
Inactive PKA

Regulatory subunits:
empty cAMP sites

Catalytic subunits:
substrate-binding
sites blocked by
autoinhibitory
domains of R subunits



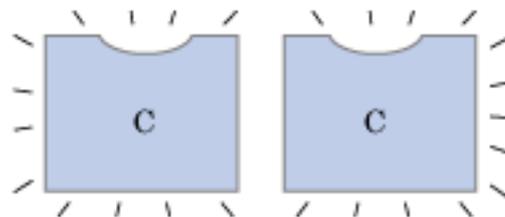
Regulatory subunits:
autoinhibitory
domains buried



+

Active PKA

Catalytic subunits:
open substrate-
binding sites



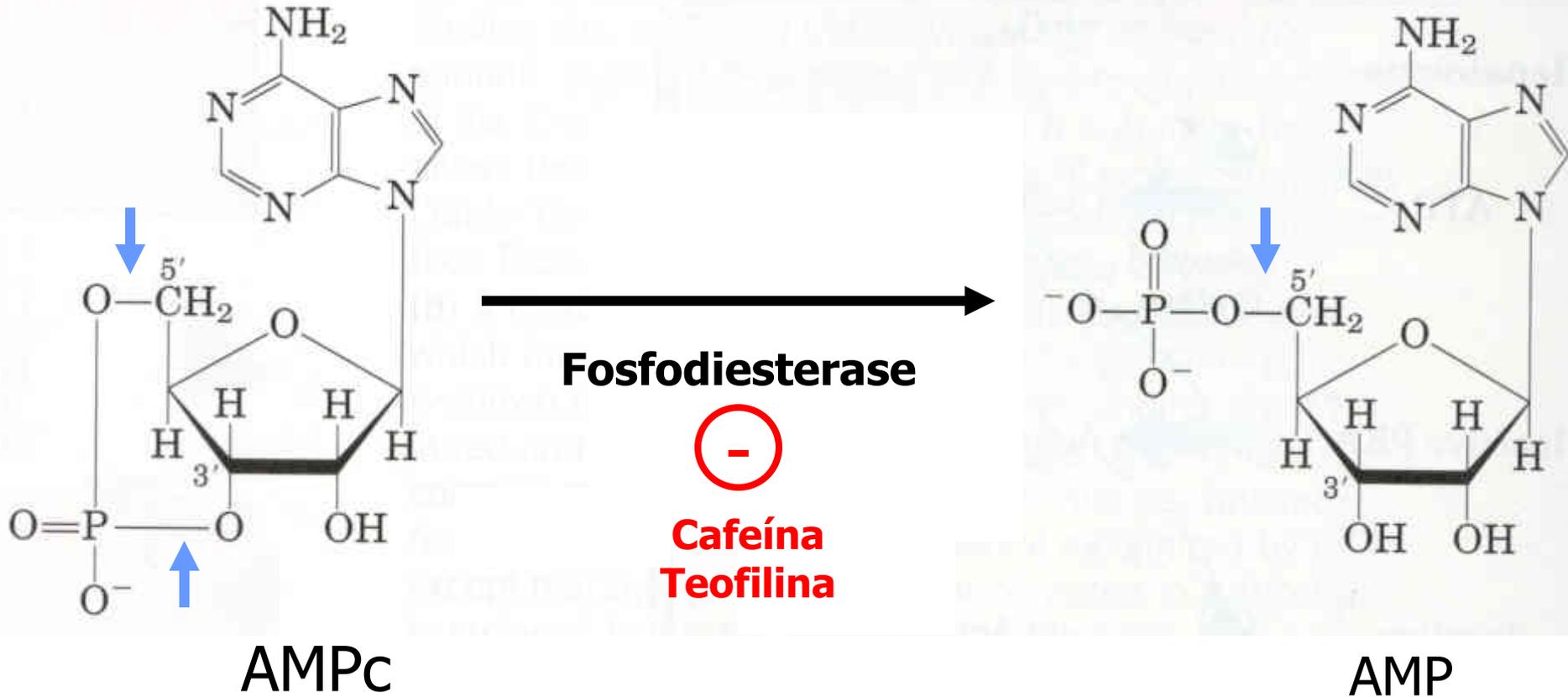
(a)

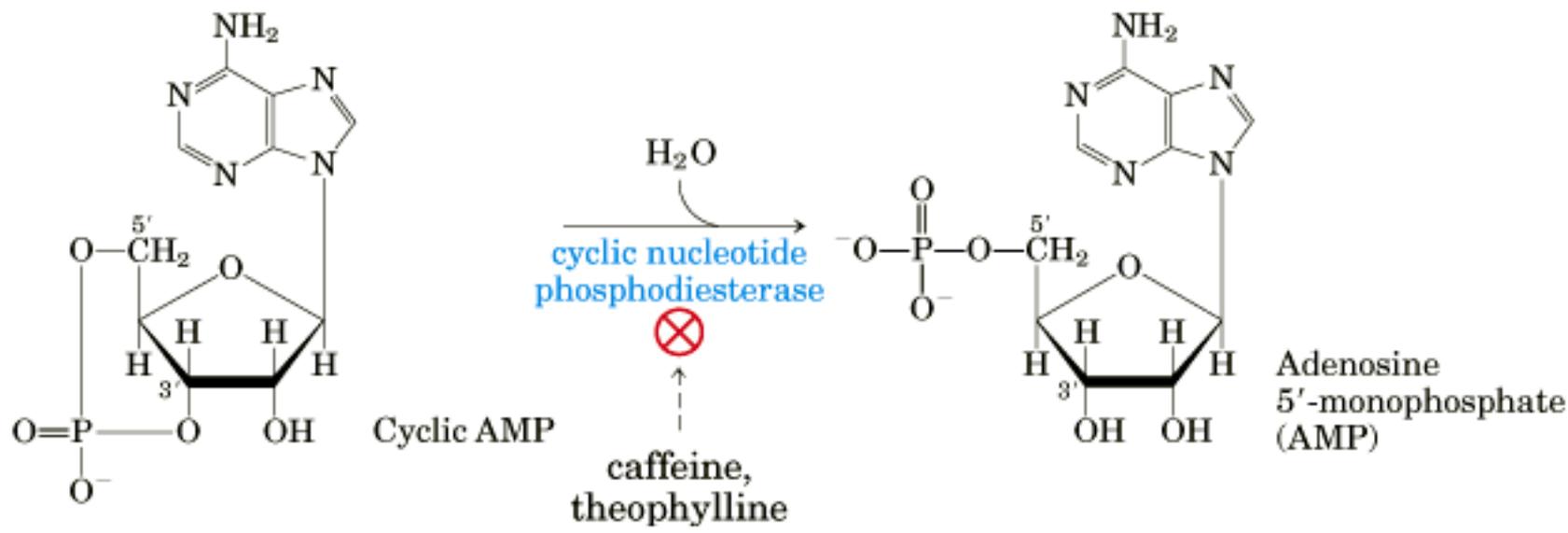
Transdução de Sinal por Segundos Mensageiros

O AMPc como Segundo Mensageiro

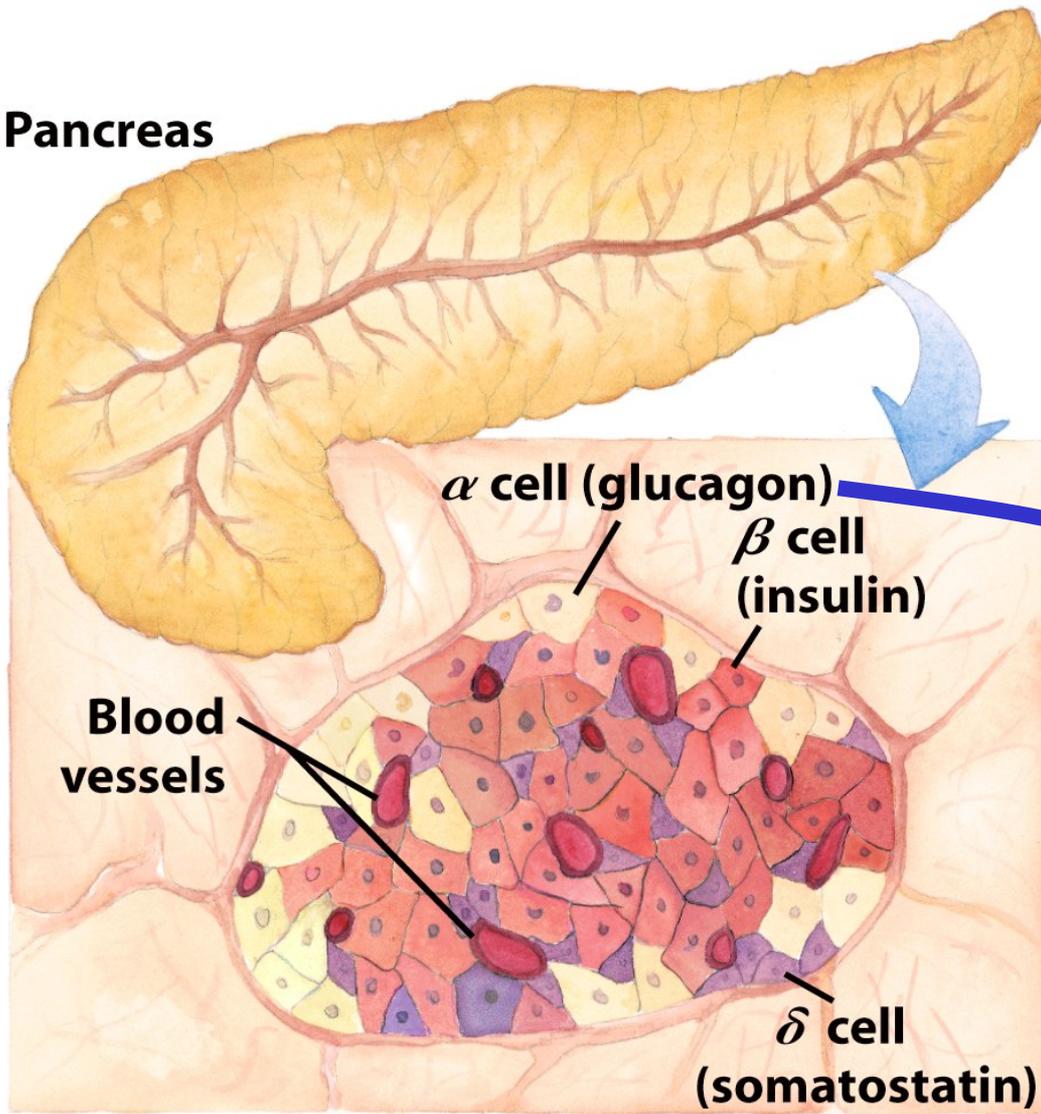
Ação da Fosfodiesterase

O ação do AMPc é finalizada a partir da sua degradação em AMP pela hidrolase fosfodiesterase do AMPc





Pancreas



α cell (glucagon)

β cell
(insulin)

Blood
vessels

δ cell
(somatostatin)

Glucagon

Hormônio peptídico
liberado em resposta a
hipoglicemia

Coadjuvante da ação da
adrenalina

Ação antagônica à
insulina



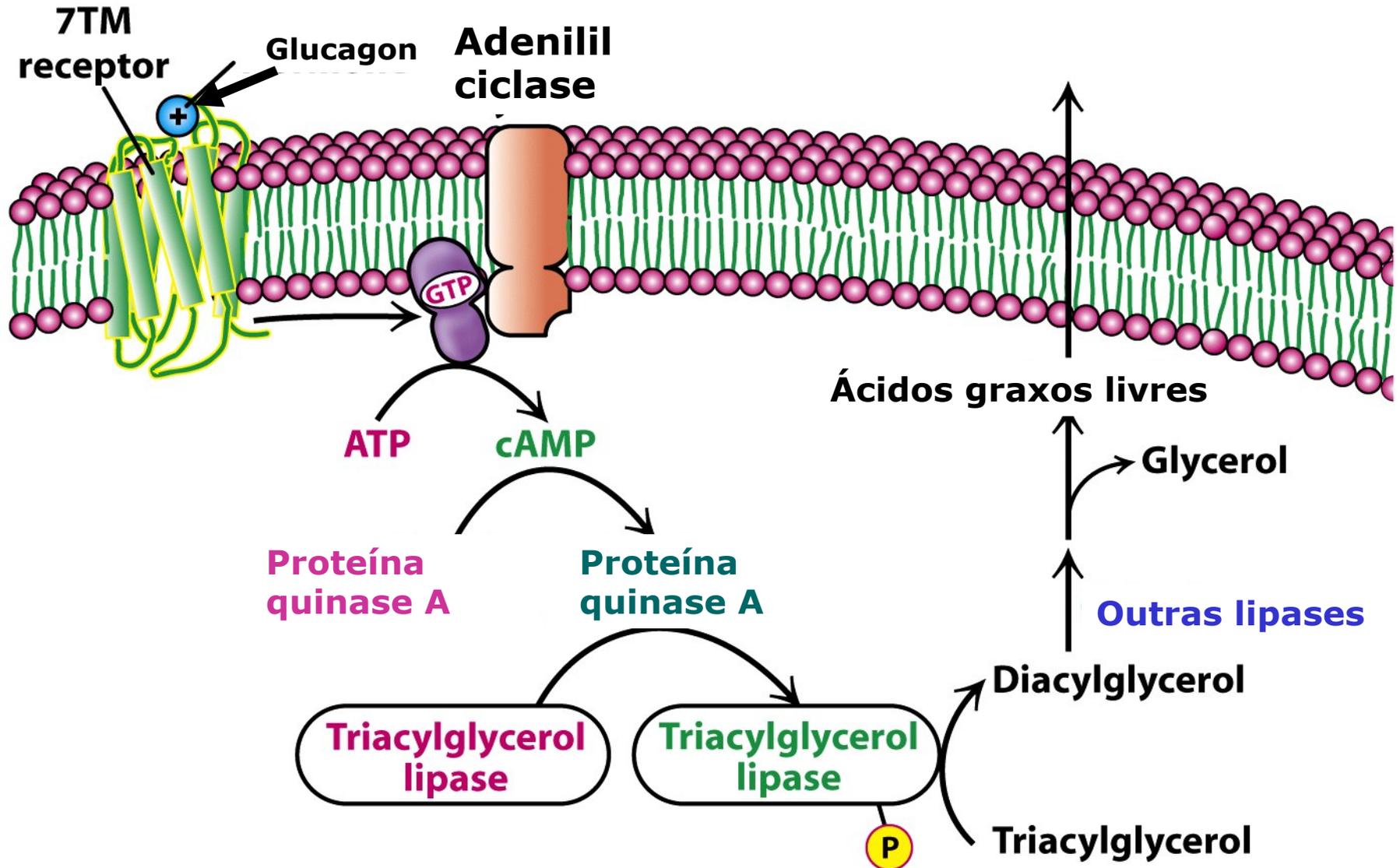
Atua principalmente no
fígado e tecido adiposo

↑ Glicogenólise

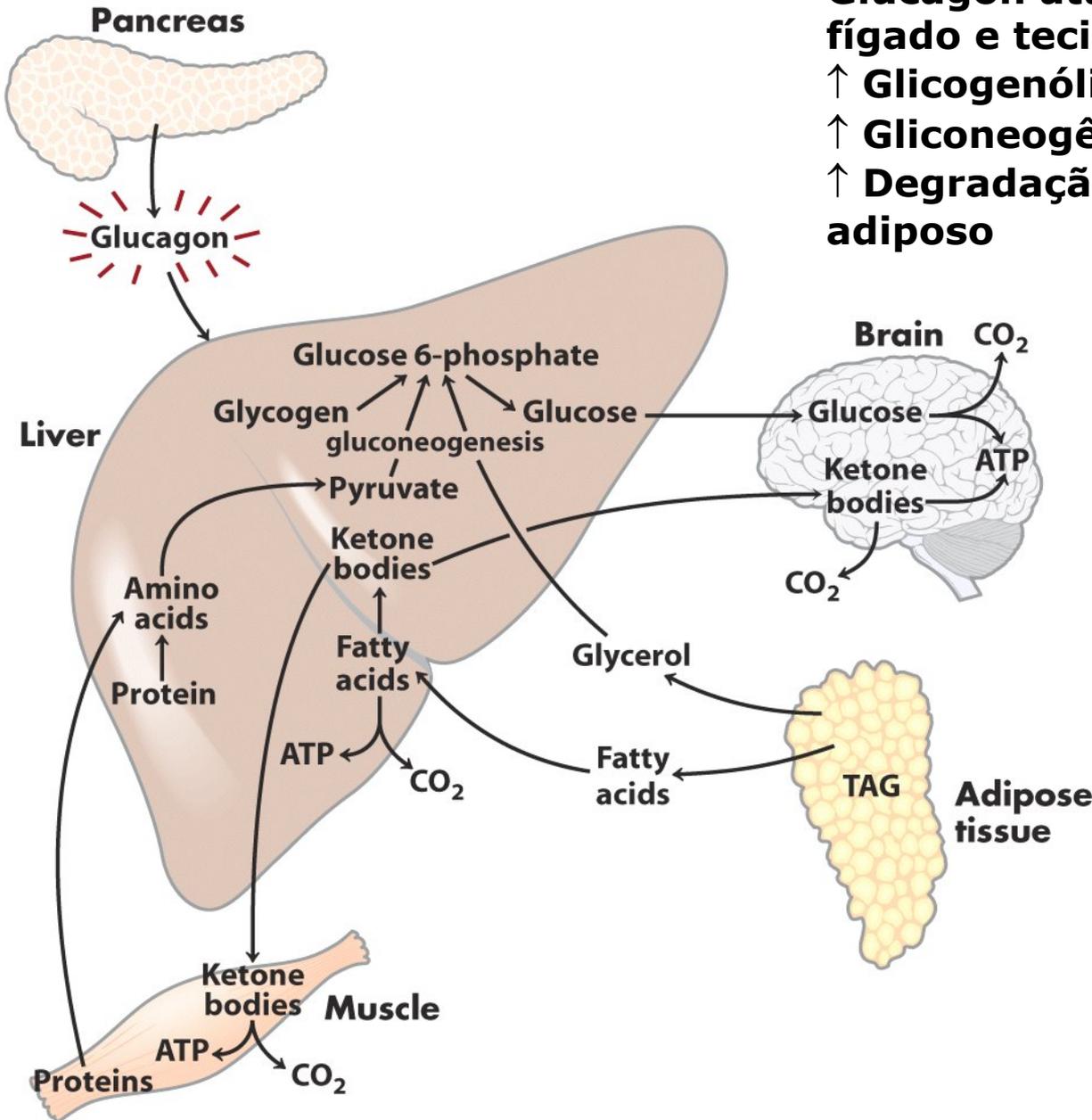
↑ Gliconeogênese
hepática

↑ Degradação de lipídios
no tecido adiposo

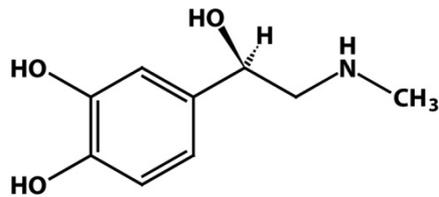
O Glucagon também atua ativando a PKA



Glucagon atua principalmente no fígado e tecido adiposo
↑ **Glicogenólise**
↑ **Gliconeogênese hepática**
↑ **Degradação de lipídios no tecido adiposo**



Músculo

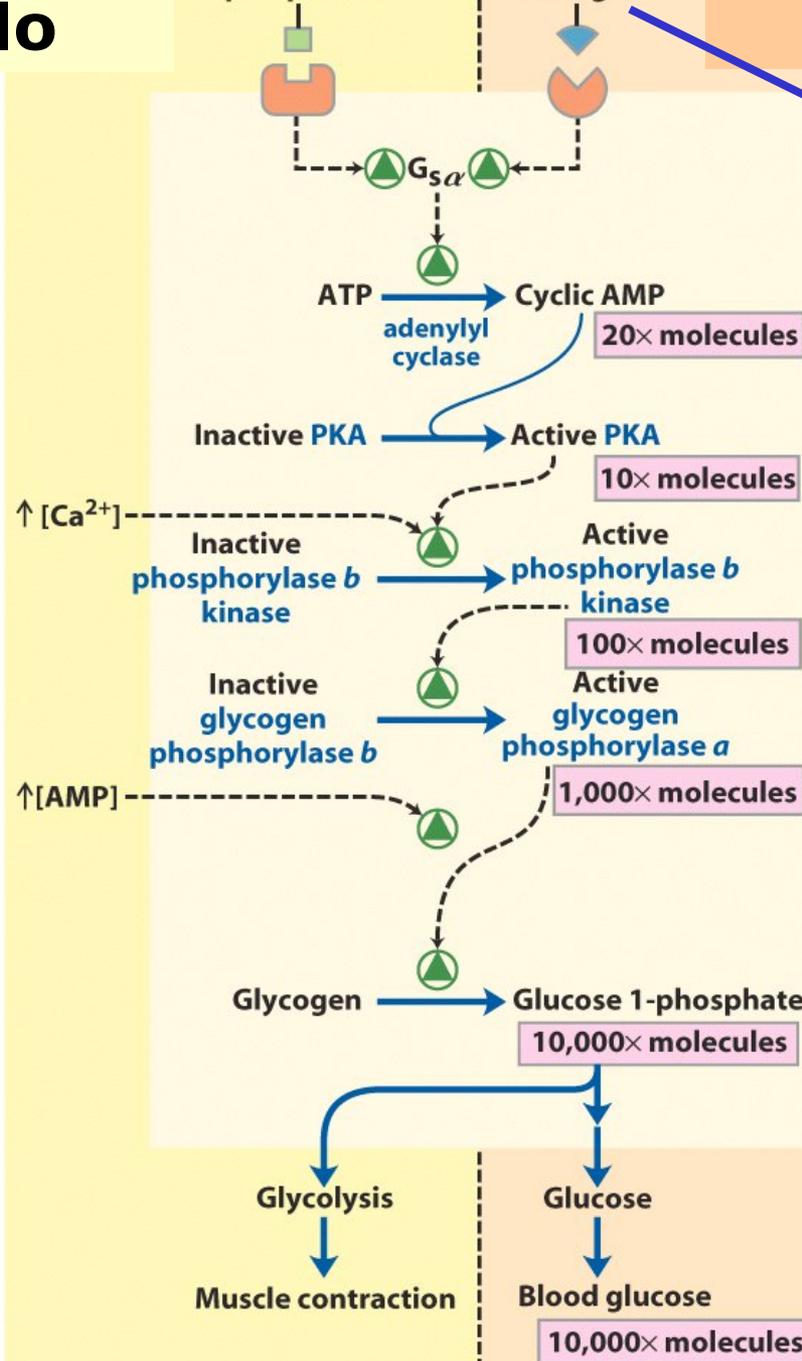


Epinefrina (adrenalina)

Epinephrine

Glucagon

Fígado



5 10
+H₃N-His-Ser-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-
15 20
-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-
25 29
-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COO⁻

↑ **cAMP**

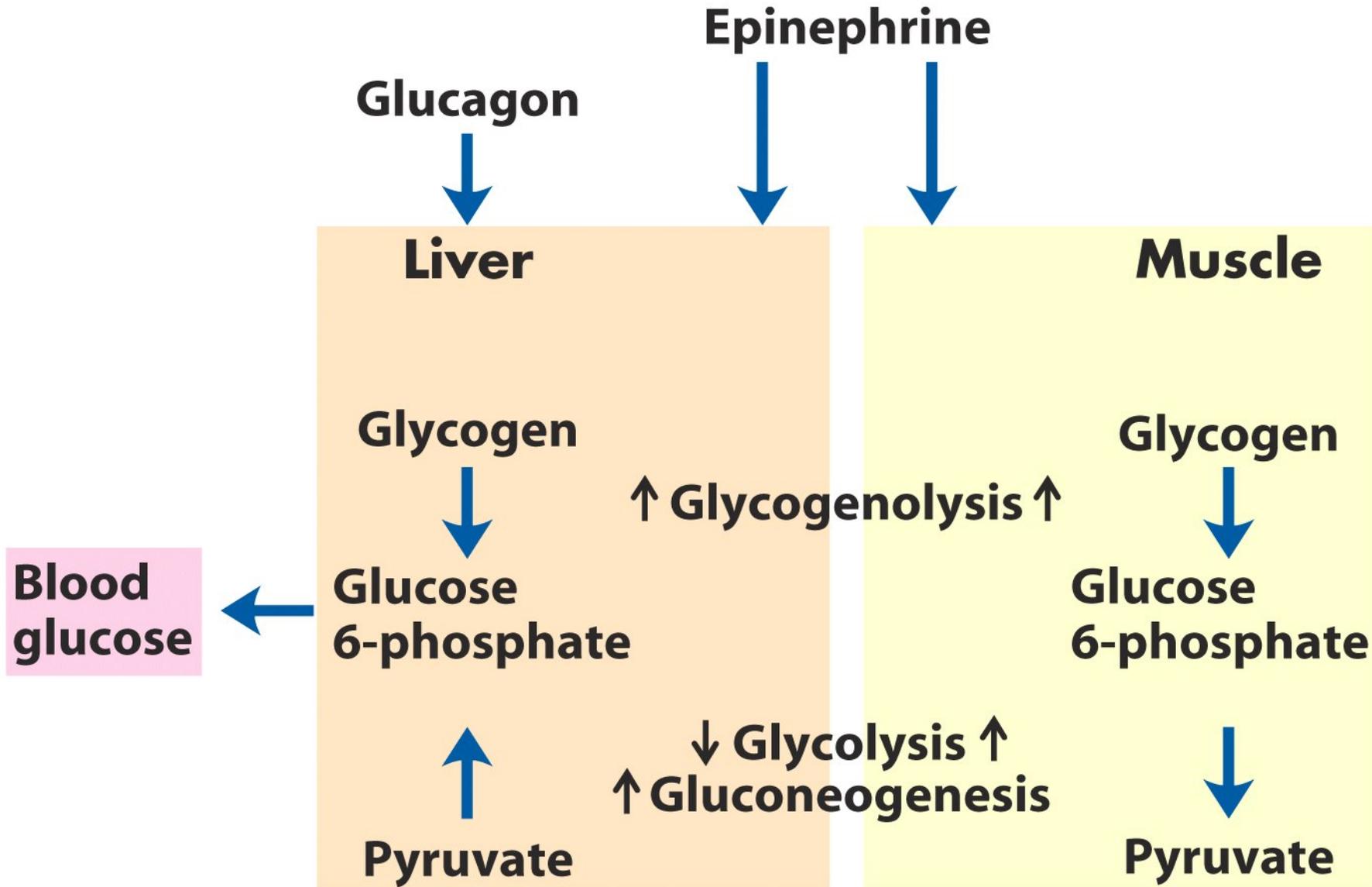
Ativação da PKA

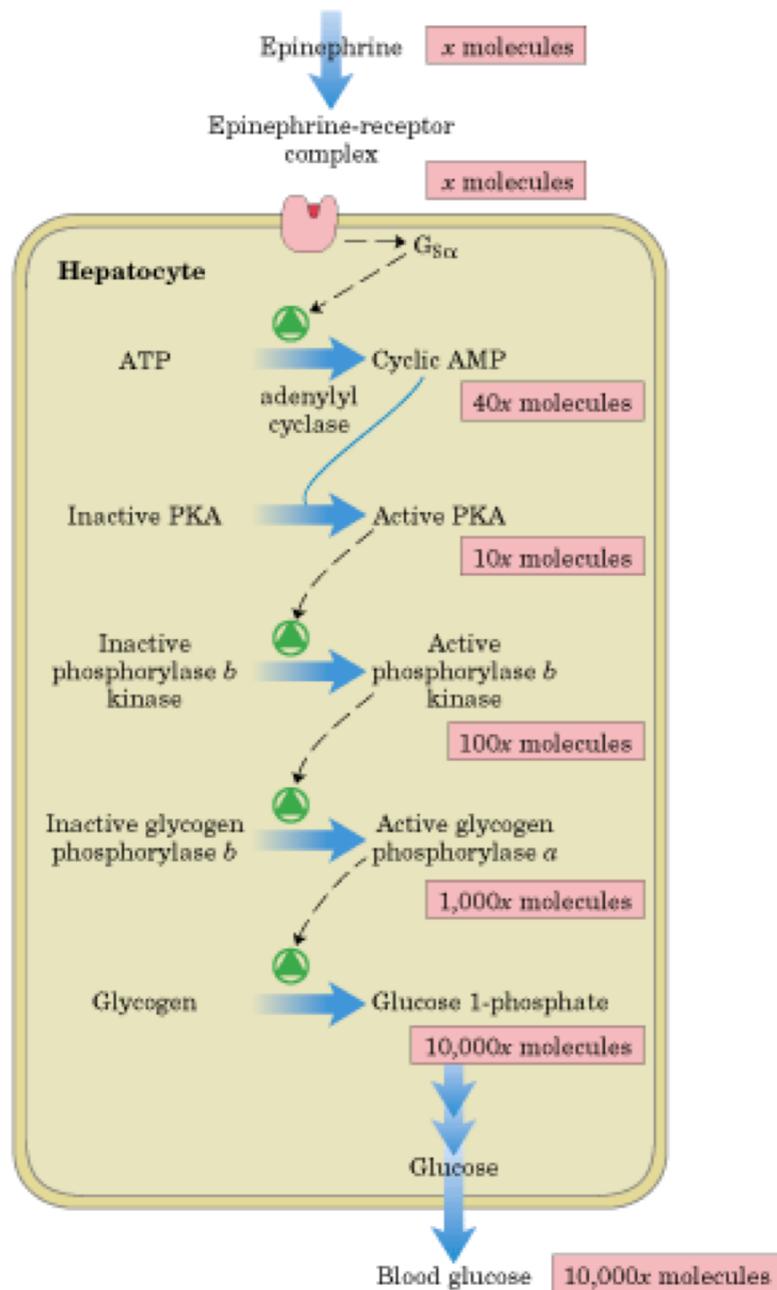
Ativação da fosforilase quinase

Ativação da fosforilase do glicogênio

Degradação de glicogênio

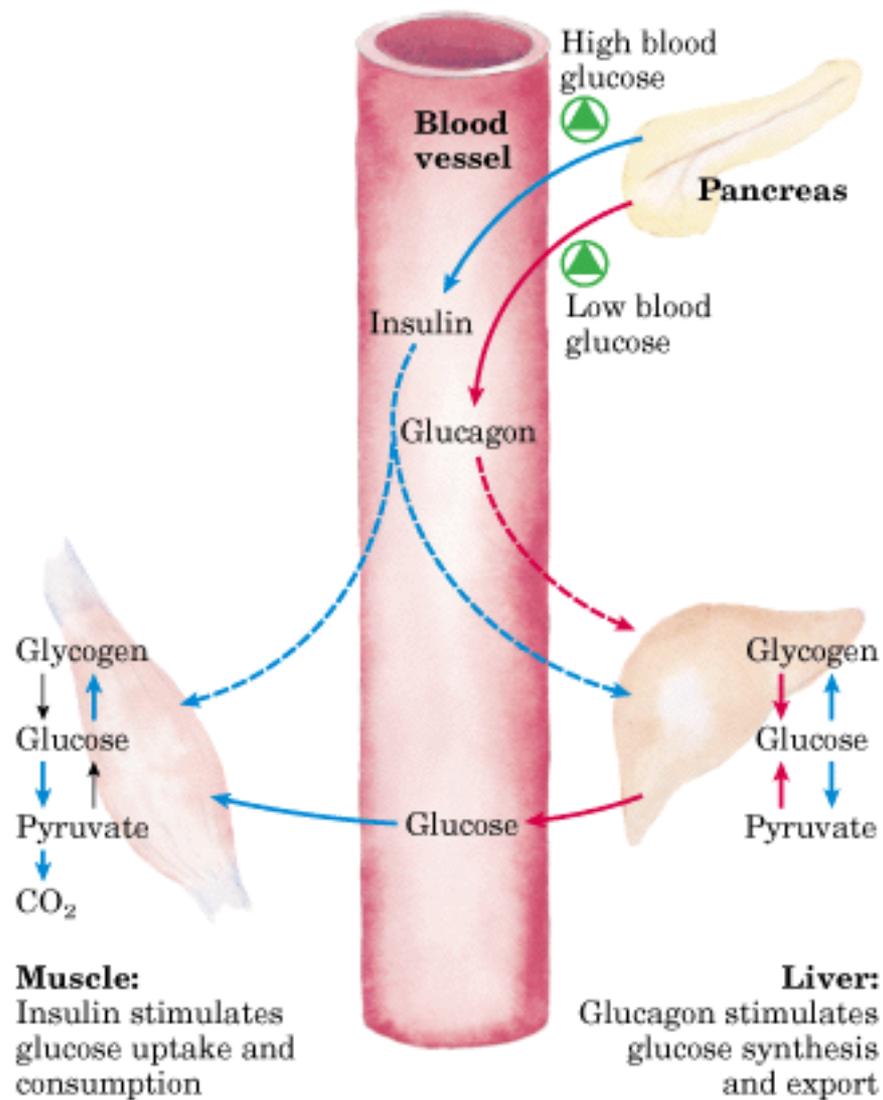
↑ **glicose**



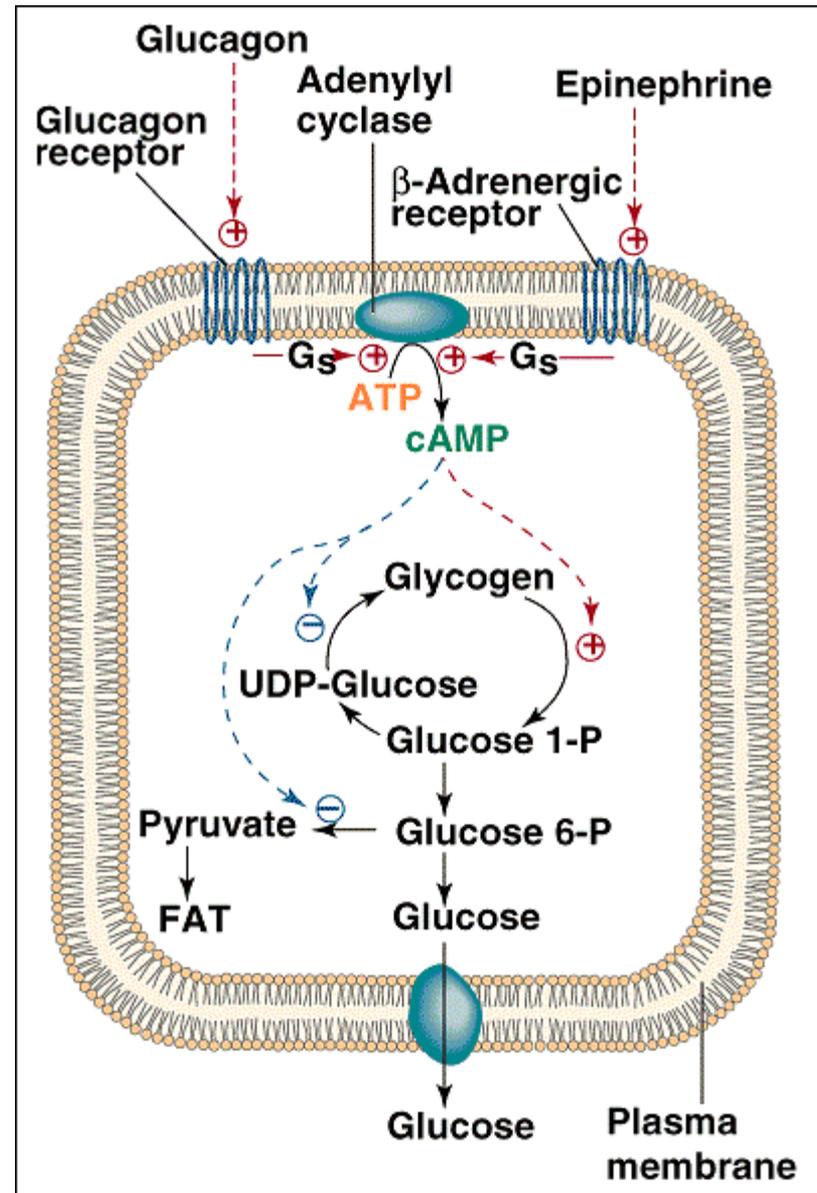


Regulação hormonal do metabolismo

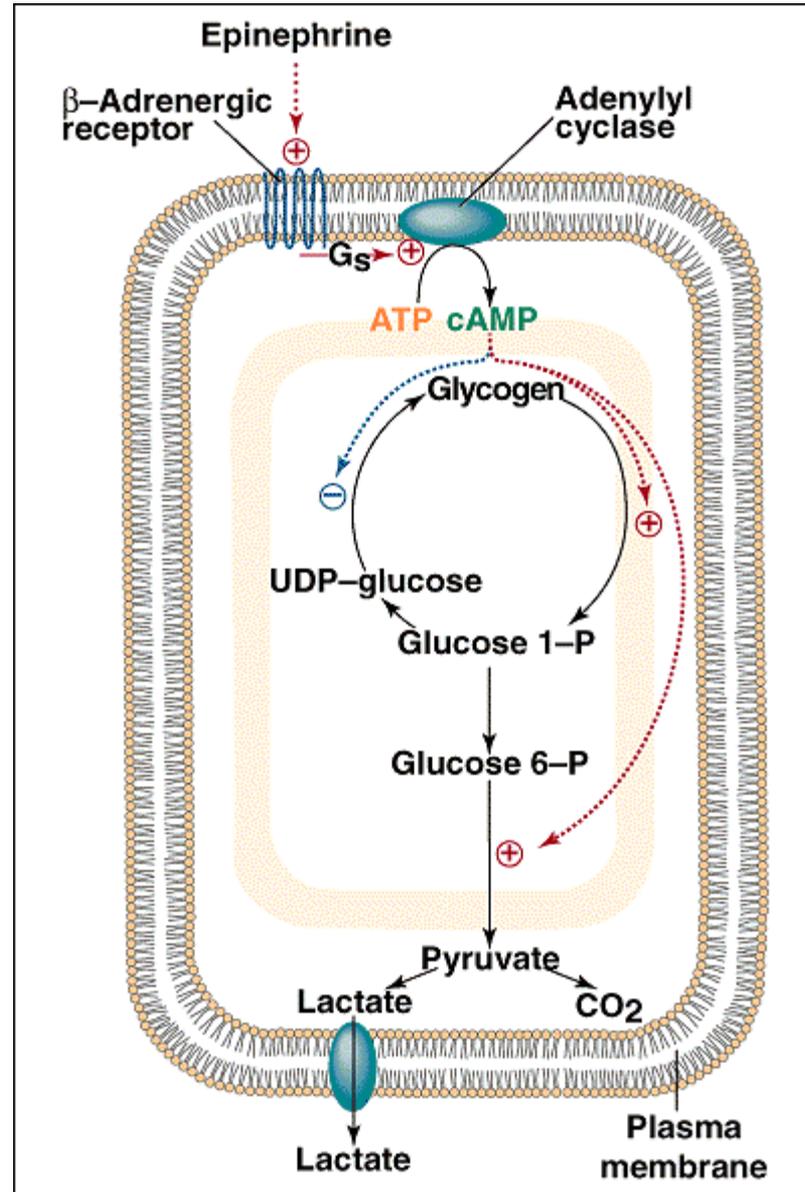
- A manutenção da glicemia depende da ação combinada da **insulina, glucagon e adrenalina**.
- **Insulina**- sinal de que **glicose está alta**, o excesso de glicose é retirado do sangue pelos tecidos e estocado como glicogênio ou gordura.
- **Glucagon**-sinal de que **glicemia está baixa**, os tecidos respondem exportando glicose.
- **Adrenalina**- é liberada no sangue para preparar músculos, fígado, coração e pulmão para uma explosão de atividade



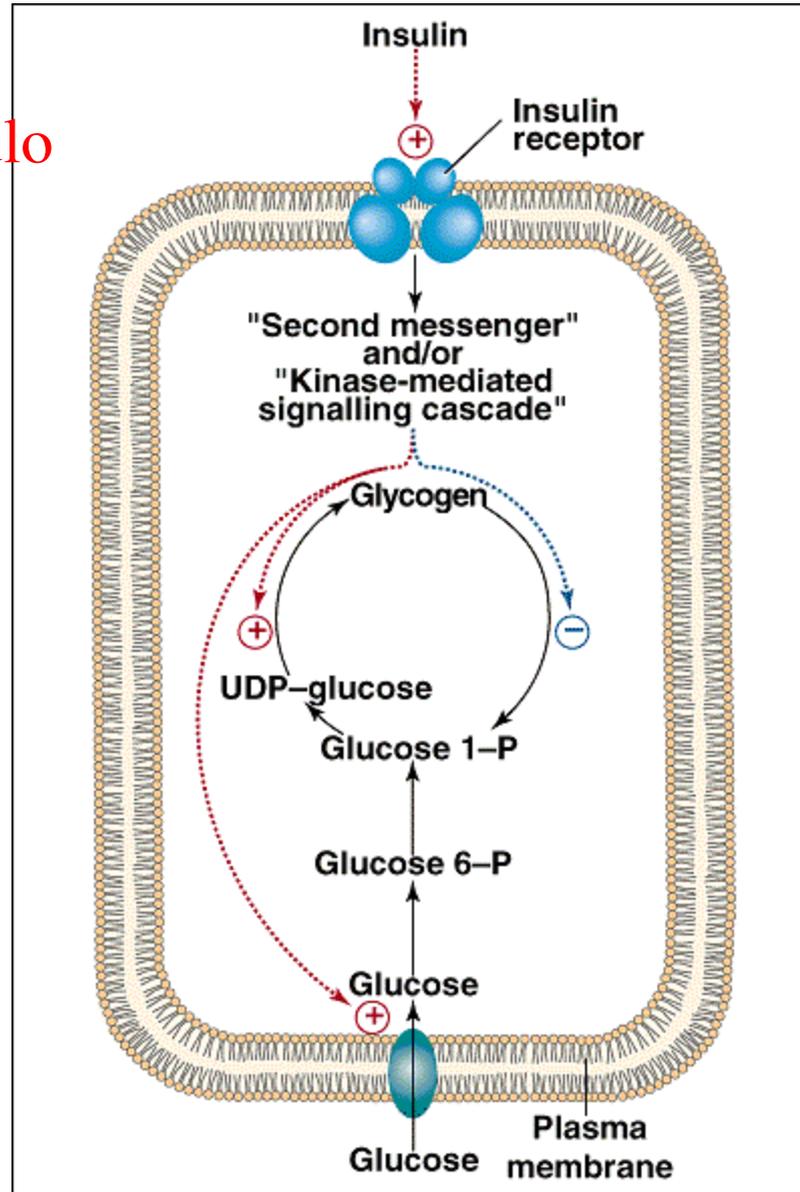
Estímulo da glicogenólise no fígado



Ativação da glicogenólise no músculo



Insulina no músculo



Efeito da insulina no fígado

