

- 1) Use a tabela na página seguinte para fazer um resumo dos efeitos do glucagon, epinefrina e insulina no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas no fígado, músculo e tecido adiposo, **considerando as regulações alostéricas e/ou hormonais das vias** e descrevendo o que acontece nos eventos em cada uma das condições indicadas. Esquematize também os pontos de regulação das vias discutidas, usando como guia a tabela abaixo.

Como referência, utilize os capítulos 20 e 21 do livro Marzocco e Torres.

Tabela 1. Enzimas reguladas por fosforilação que são importantes pontos de controle no metabolismo.

Enzima	Via ou função	Hormônio e atividade da enzima	
Acetil CoA carboxilase	Síntese de ácidos graxos	Glucagon	Inativa
Glicogênio sintase	Síntese glicogênio	Glucagon	Inativa
Glicogênio fosforilase quinase	Degradação de glicogênio	Glucagon	Ativa
Glicogênio fosforilase	Degradação de glicogênio	Glucagon	Ativa
Fosfofrutoquinase 2 (fígado)	Síntese de frutose 2,6 bisfosfato	Glucagon no fígado	Inativa no fígado
Frutose 2,6 bisfosfatase (fígado)	Desfosforilação de frutose 2,6 bisfosfato	Glucagon no fígado	Ativa no fígado
Fosfofrutoquinase 2 (músculo)	Síntese de frutose 2,6 bisfosfato	Epinefrina no músculo	Ativa no músculo
Frutose 2,6 bisfosfatase (músculo)	Desfosforilação de frutose 2,6 bisfosfato	Epinefrina no músculo	Inativa no músculo
Proteína inibidora da fosfoproteína fosfatase	Liga-se à fosfoproteína fosfatase	Glucagon	Ativa
Fosfoproteína fosfatase (PP-1)	Desfosforilação de proteínas	Insulina	Ativa
Fosfodiesterase	Degrada cAMP	Insulina	Ativa
Acetil CoA carboxilase	Síntese de malonil-CoA	Glucagon e Epinefrina	Inativa
Piruvato carboxilase	piruvato para oxalacetato	Glucagon	Inativa

Tabela 2. Enzimas reguladas alostericamente ou por inibição/ativação que são importantes pontos de controle no metabolismo.

Enzima	Via ou função	Atividade afetada por:
Fosfofrutoquinase	Glicólise	Citrato EA (-) ATP EA (-) Fru 2,6 bis fosfato EA (+)
Frutose 1,6,bisfosfatase	Gliconeogênese	Fru 2,6 bisfosfato EA (-)
Isocitrato desidrogenase	Krebs	NADH EA (-) ADP EA (+)
Piruvato carboxilase	piruvato para oxalacetato	Acetil Coa EA (+)
Acetil CoA carboxilase	Síntese de ácidos graxos	Citrato EA (+) Palmitoil Co A (-)
Carnitina acil transferase I	Transporte de acil-CoA para mitocôndria	Malonil CoA (inibidor)
Glicose 6P desidrogenase	Via das pentoses	NADPH (inibidor competitivo)

	GLUCAGON	INSULINA	EPINEFRINA
Fígado	entrada de glicose na célula síntese de glicogênio degradação de glicogênio glicólise gliconeogênese ciclo de Krebs via das pentoses síntese de ácidos graxos degradação de lipídeos produção de corpos cetônicos entrada de aminoácidos célula/síntese de proteína	entrada de glicose na célula síntese de glicogênio degradação de glicogênio glicólise gliconeogênese ciclo de Krebs via das pentoses síntese de ácidos graxos degradação de lipídeos produção de corpos cetônicos entrada de aa na célula/síntese proteína	X
Músculo	entrada de glicose na célula síntese de glicogênio degradação de glicogênio glicólise ciclo de Krebs degradação de ácidos graxos utilização de corpos cetônicos entrada de aa na célula/síntese proteína	entrada de glicose na célula síntese de glicogênio degradação de glicogênio glicólise ciclo de Krebs degradação de ácidos graxos utilização de corpos cetônicos entrada de aa na célula/síntese proteína	entrada de glicose na célula síntese de glicogênio degradação de glicogênio glicólise ciclo de Krebs degradação de ácidos graxos utilização de corpos cetônicos entrada de aa na célula/síntese proteína
Adiposo	entrada de glicose na célula glicólise ciclo de Krebs via das pentoses síntese de ácidos graxos degradação de lipídeos entrada de aa na célula/síntese proteína	entrada de glicose na célula glicólise ciclo de Krebs via das pentoses síntese de ácidos graxos degradação de lipídeos entrada de aa na célula/síntese proteína	X

FÍGADO

Com a alta da glicemia e presença da insulina será criado um ambiente de síntese e a maioria dos processos degradativos serão inibidos. Com a insulina, a produção de frutose 2,6-bisfosfato será ativada, já que a fosfofrutoquinase estará ativada. A presença de frutose 2,6-bisfosfato irá ativar a fosfofrutoquinase 1 e inibir a frutose 1,6-bisfosfatase, logo a glicólise ficará ativada e a gliconeogênese inibida. As demais enzimas da glicólise estarão ativadas devido a alta demanda energética (maiores concentrações de ADP). O funcionamento da glicólise levará ao acúmulo de Acetil-CoA que irá ativar a piruvato carboxilase, permitindo geração de oxaloacetato a partir de piruvato. Isso fará com que o ciclo de Krebs seja favorecido. Com o tempo, os níveis de ATP ficarão altos, com isso a cadeia transportadora de elétrons irá para levar ao acúmulo de NADH e gerando então, inibição do ciclo de Krebs. Com isso, ocorrerá acúmulo de citrato que irá sair da mitocôndria, sendo convertido à Acetil-CoA (citossólico) e Oxaloacetato (que pode ser convertido a piruvato e voltar à mitocôndria). Durante esse processo será consumido NADPH e

esse consumo, somado ao acúmulo de Glicose 6-fosfato, irão desencadear na ativação da via das pentoses. Nesta situação, a glicose 6-fosfato disponível também poderá ser utilizada para a síntese de glicogênio, já que a glicogênio sintase estará ativada (pois não estará mais fosforilada por efeitos do glucagon).

Na presença de glucagon, a proteína quinase A (PKA) será ativada e gerar uma cascata de fosforilação de diversas enzimas. Primeiramente, podemos falar sobre a fosforilação da fosfofrutoquinase 2, que irá ter seu domínio quinase inativado e seu domínio fosforilase ativado. Isso levará à diminuição dos níveis de frutose 2,6-bisfosfato, que irá gerar inativação da glicólise e ativação da gliconeogênese. A glicogênio fosforilase também será ativada pela PKA e nesse caso ocorrerá a degradação do glicogênio. Nesta situação ocorrerá degradação dos triacilglicerídeos presentes nos adipócitos, isso irá gerar aumento dos níveis de ácidos graxos presentes na corrente sanguínea e de um pouco de glicerol. O glicerol poderá ser utilizado para formação de glicose pela gliconeogênese no fígado e os ácidos graxos serão degradados pelo fígado e por outros tecidos para formação de ATP. O alto uso de ácidos graxos para produção de energia poderá gerar acúmulo de Acetil-CoA (caso esse jejum seja prolongado), gerando formação de corpos cetônicos.

A epinefrina (adrenalina) tem ação conjunta com o glucagon e antagonista para a insulina, liberada em situações de estresse/perigo. Porém, ao contrário do glucagon não gera inibição da glicólise no músculo. Porém, estimula a liberação de glicose pela gliconeogênese, estimula a quebra de glicogênio muscular e estimula a quebra de lipídeos, com o propósito de suprir este tecido e permitir o exercício intenso.

TECIDO MUSCULAR

O tecido muscular possui receptores de glicose dependentes de insulina. Portanto, em alta glicemia ocorrerá entrada de glicose nestas células. As regulações vistas no músculo são bastante similares às vistas no fígado. Mas devemos levar em consideração que não há gliconeogênese e via das pentoses nesse tecido, portanto a principal síntese observada será a de glicogênio muscular. Os aminoácidos necessários para reposição das proteínas serão principalmente obtidos pela alimentação.

O músculo não possui receptores para glucagon, portanto os efeitos observados serão uma somatória dos efeitos globais do glucagon e da ausência de insulina. Como já mencionado neste tecido não ocorre gliconeogênese e além disso não haverá captação de glicose devido à ausência de insulina. Portanto, o tecido irá utilizar a sua própria reserva de glicogênio e ácidos graxos para produzir energia. Em casos de jejum prolongado também irá utilizar os corpos cetônicos liberados pelo fígado.

TECIDO ADIPOSEO

Tecido adiposo é um tecido que tem receptores para insulina e por isso a captação de glicose por ele é feita em alta glicemia. Com a presença de insulina irá ocorrer desfosforilação das lipases e perilipinas, inibindo a degradação dos triacilgliceróis. Também iremos ter a ativação dos receptores GLUT4 para glicose, neste caso então teremos entrada de glicose nos adipócitos, ciclo de Krebs. Com a demanda energética suprida, irá ocorrer inibição do ciclo de Krebs, levando a um acúmulo de citrato, que irá sair da mitocôndria e iniciar a síntese de ácidos graxos. A síntese irá ocorrer também devido a ativação da Acetil-CoA carboxilase, que estará desfosforilada nessa situação e, portanto, poderá converter Acetil-CoA à Malonil-CoA. Com o início desta síntese ocorrerá o consumo de NADPH, o que irá fazer com que a via das pentoses fique ativada. Os

aminoácidos obtidos na alimentação podem entrar nos adipócitos e serem usados para síntese de proteínas.

Agora quando pensamos em glucagon, não haverá entrada de glicose na célula devido a ausência de insulina e consequência ausência da ativação dos transportadores GLUT4. Além disso a via glicolítica e o ciclo de Krebs estarão inibidos por ação do glucagon. O glucagon irá gerar fosforilação da perilipina 1 que inibe a lipase de triacilgliceróis, isso fará com que seja iniciada a cascata de degradação dos triacilgliceróis. A síntese nessa situação estará inibida devido fosforilação da Acetil-CoA carboxilase.

2. Descrever as alterações metabólicas decorrentes da falta de insulina (diabetes).

A falta de insulina ou a incapacidade das células de responder adequadamente à insulina resulta em uma condição conhecida como diabetes mellitus. O diabetes causa uma série de alterações metabólicas significativas no organismo. Aqui estão algumas das principais alterações metabólicas decorrentes da falta de insulina:

Hiperglicemia: A falta de insulina impede a captação adequada de glicose pelas células, levando a níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia). Sem a insulina para facilitar a entrada de glicose nas células, o fígado continua a produzir glicose através da gliconeogênese, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia.

Glicogenólise e glicogenogênese desreguladas: Sem insulina, a regulação da degradação (glicogenólise) e a síntese (glicogenogênese) do glicogênio são prejudicadas. Isso resulta na quebra excessiva de glicogênio do fígado e nos músculos, levando a uma redução nos estoques de glicogênio e à liberação adicional de glicose na corrente sanguínea.

Lipólise aumentada: A falta de insulina leva a um aumento na lipólise, que é a quebra dos triglicerídeos (gordura armazenada) nos adipócitos. Isso leva à liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea, resultando em aumento da disponibilidade de ácidos graxos para uso como fonte de energia pelas células.

Corpos cetônicos: Com a falta de insulina e a incapacidade das células de usar glicose adequadamente, o organismo começa a quebrar gorduras em uma via chamada cetogênese. Isso leva à formação e acúmulo de corpos cetônicos, que são subprodutos da quebra de ácidos graxos. Níveis elevados de corpos cetônicos no sangue podem resultar em acidose metabólica, uma condição potencialmente grave.

Perda de peso: A falta de insulina impede que as células utilizem glicose como fonte de energia eficiente, resultando em uma diminuição da utilização de glicose e uma mudança para a utilização predominante de ácidos graxos. Isso pode levar à perda de massa muscular, mesmo quando a ingestão de alimentos é adequada.

3. Descreva ação dos hormônios peptídicos no período pós-absortivo.

No período pós-absortivo, quando não há uma ingestão recente de alimentos, o organismo passa por uma série de alterações metabólicas e hormonais para garantir a manutenção dos níveis adequados de glicose sanguínea e fornecer energia para as células.

Os hormônios peptídicos desempenham um papel importante nesse período, regulando diferentes processos metabólicos.

O glucagon pode ser usado como principal exemplo de hormônio peptídico na fase pós-absortiva e é secretado pelas células alfa do pâncreas. Durante o período pós-absortivo, o glucagon é liberado para aumentar a glicose sanguínea. Ele estimula a glicogenólise no fígado, promovendo a quebra do glicogênio e produção de glicose, que é liberada na corrente sanguínea. Além disso, o glucagon estimula a gliconeogênese, que é a produção de glicose a partir de precursores não carboidratos, como aminoácidos e glicerol.

Portanto, os hormônios peptídicos trabalham em conjunto para garantir que o organismo tenha uma fonte adequada de energia durante o período pós-absortivo.

4.O dibutiril AMPc é uma forma de AMPc permeável à membrana plasmática. Descreva quais seriam os efeitos metabólicos da adição de dibutiril AMPc a uma cultura de células de músculo esquelético, detalhando os mecanismos de sinalização envolvidos.

Em consequência da elevação dos níveis de AMPc, assim como acontece na ação do glucagon, há ativação da proteína quinase A. No metabolismo de glicogênio, há ativação, por fosforilação, da glicogênio fosforilase, e inativação da glicogênio sintase. Glicose e glicose 6-fosfato intracelulares estão em baixos níveis, e não estimulam alostericamente a fosfoproteína fosfatase. Globalmente, há fosforólise de glicogênio. Há ativação da fosfofrutoquinase II, com elevação dos níveis de frutose 2,6 bisfosfato e ativação da FFQ I. O aumento da atividade de PKA também ativa a piruvato kinase e a piruvato desidrogenase muscular. Há diminuição dos níveis de glicose 6 fosfato “desinibindo” a hexoquinas e aumentando a fosforilação de glicose a G6P. Globalmente, há ativação da via glicolítica. Há ativação da lipase hormônio-sensível, levando à degradação de TAG e acúmulo de ácido palmítico, inibição alostérica da acetil-CoA carboxilase e diminuição dos níveis de malonil CoA. A carnitina acil transferase encontra-se ativada pelos baixos níveis de malonil-CoA, e há entrada de ácidos graxos na mitocôndria, com sua degradação. O NADH e FADH₂ irão se acumular, pois a célula em cultura não apresenta contração maior associada ao estímulo do AMPc, havendo rápido acúmulo de ATP e inibição do TCA e β -oxidação.

