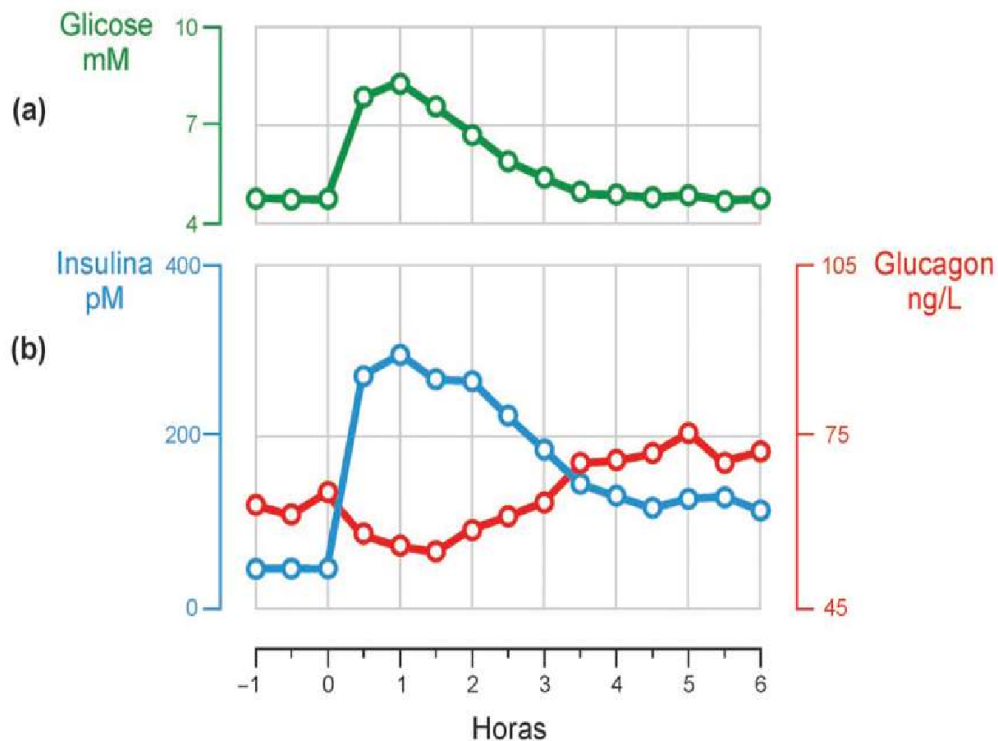


O corpo precisa manter os níveis de glicose no sangue

	Glicose	Ácidos graxos	Corpos cetônicos
Cérebro	+		+*
Hemáceas	+		
Medula renal	+		
Fígado	+	+	
Tecido adiposo	+	+	
Músculos esqueléticos e cardíacos	+	+	+
Córtex renal	+	+	+

* O cérebro somente consome glicose e, após jejum prolongado, corpos cetônicos

A insulina e glucagon sinalizam o nível de glicose no sangue



- A **insulina** é liberada em após as refeições, e indica para as células que há glicose em **abundância**
- O **glucagon** é liberado em jejum, e indica para as células que é necessário **economizar** energia

Transdução de Sinal

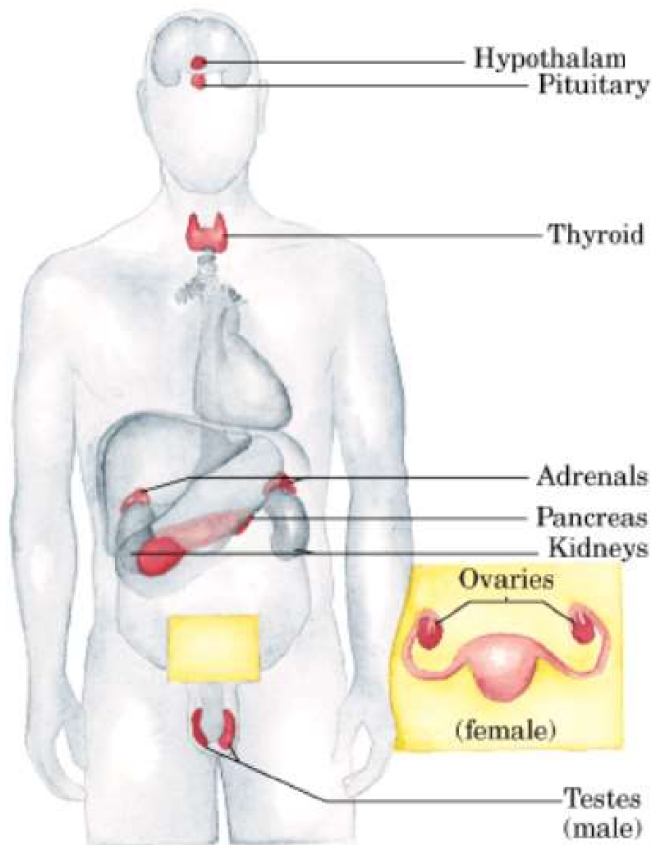
A transdução de sinal é o processo que confere às células a capacidade de receber e processar estímulos recebidos do meio ambiente ou originados do próprio organismo, gerando respostas variadas que incidem sobre a atividade de enzimas, a expressão gênica e a transmissão do impulso nervoso.

O circuito que integra este processo é composto do *signal inicial*, do *receptor*, da *transdução propriamente dita*, que consiste na transformação do estímulo em um composto químico, e da *resposta*.

A transdução, ou seja, a transformação de um estímulo determinado (físico ou químico) processa-se no nível da membrana plasmática, onde se situam, na maioria dos casos, os receptores.

O estímulo inicial é chamado *primeiro mensageiro* que, pelos processos que ocorrem na membrana, é traduzido em um *segundo mensageiro*, interno, representado por um composto químico que tem sua concentração alterada.

Sinais -> hormônios



epinefrina/norepinefrina (adrenalina)

liberada pelas supra-renais em situação de perigo

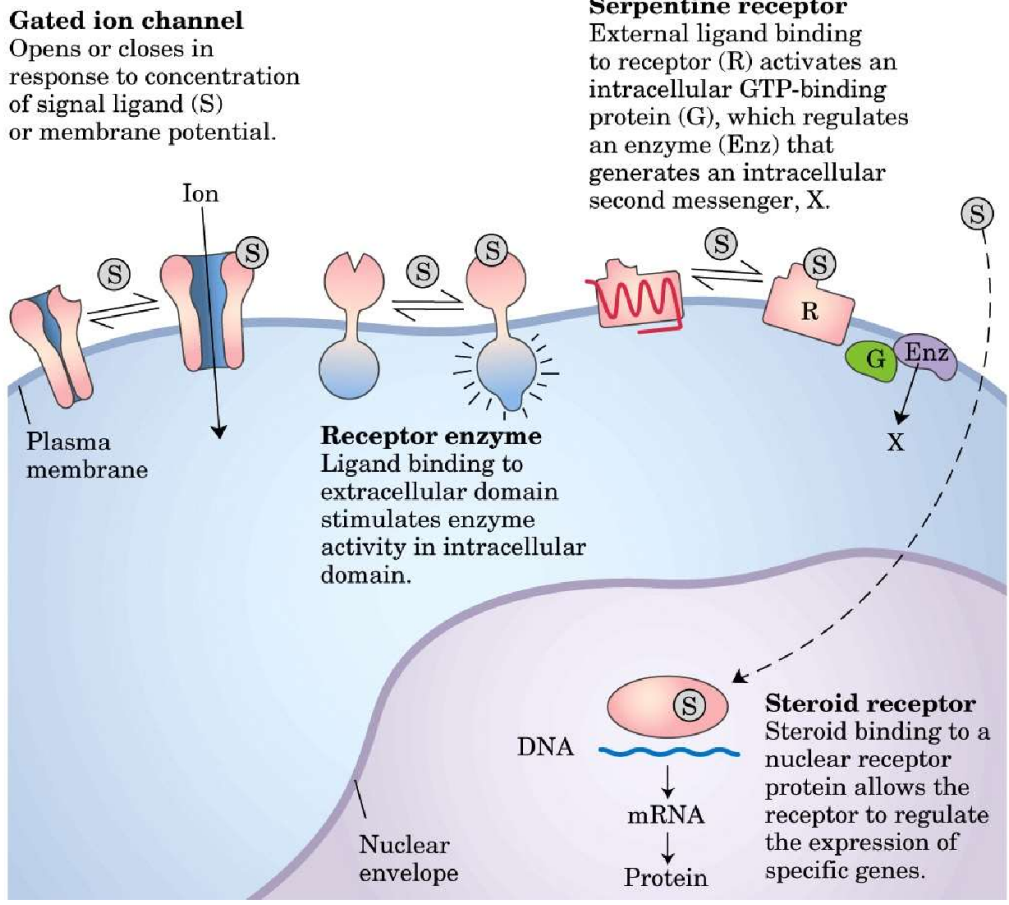
glucagon

liberado pelas células α das ilhotas de Langerhans do pâncreas para sinalizar baixos níveis de glicose no sangue

insulina

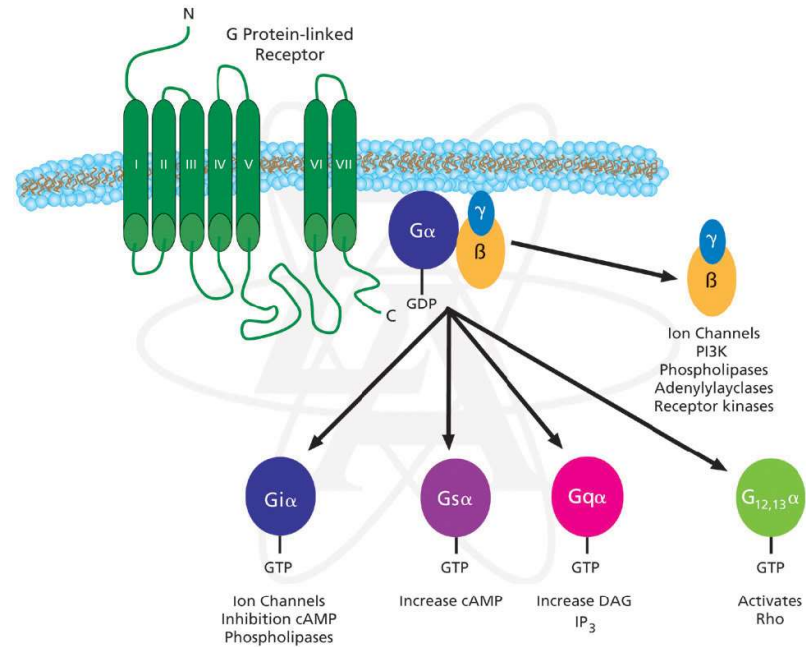
liberada pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas para sinalizar altos níveis de glicose no sangue

Tipos de receptores



- 1- receptores-canais
- 2- receptores enzimáticos
- 3- receptores de 7 domínios transmembrânicos ou receptores acoplados à proteínas G
- 4- receptores nucleares

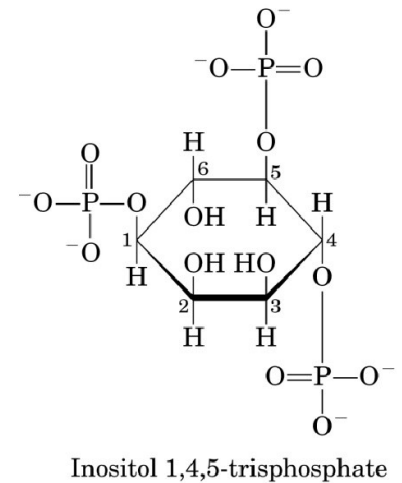
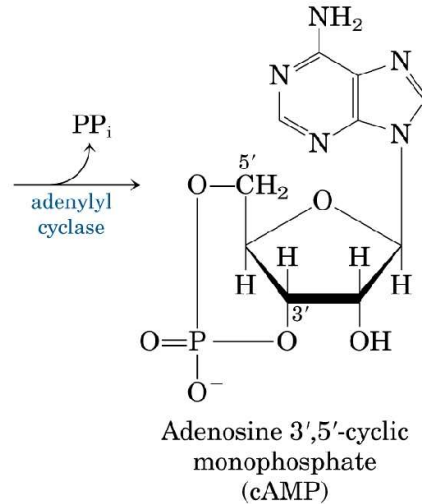
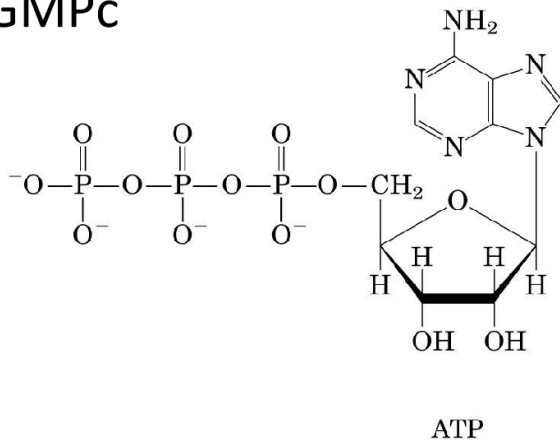
Receptores acoplados à proteínas G



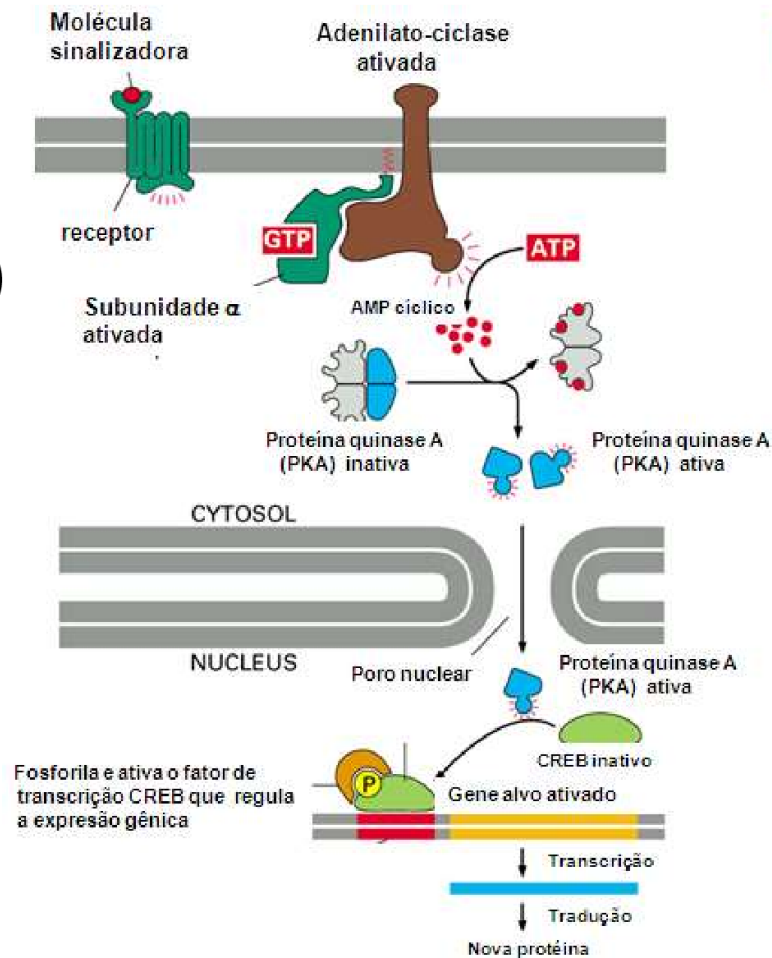
- Receptores possuem 7 domínios transmembrânicos
- Estão acoplados à proteínas G, que transduzem o sinal dentro da célula
- As proteínas G dependem de GTP para iniciar o sinal
- A hidrólise do GTP termina o sinal
- Proteínas G propiciam a formação de segundos-mensageiros
- Existem milhares de tipos de proteínas G no nosso corpo

Segundos-mensageiros

- AMPc
- Inositol 1,4,3-trifosfato (IP₃)
- Diacilglicerol (DAG)
- cálcio
- GMPC



Sinalização via AMPc (glucagon, epinefrina β)



1. Proteínas Gs
2. adenilato ciclase
3. produz AMPc
4. AMPc se liga a unidades inibitórias da proteína kinase A
5. proteína kinase A é ativada

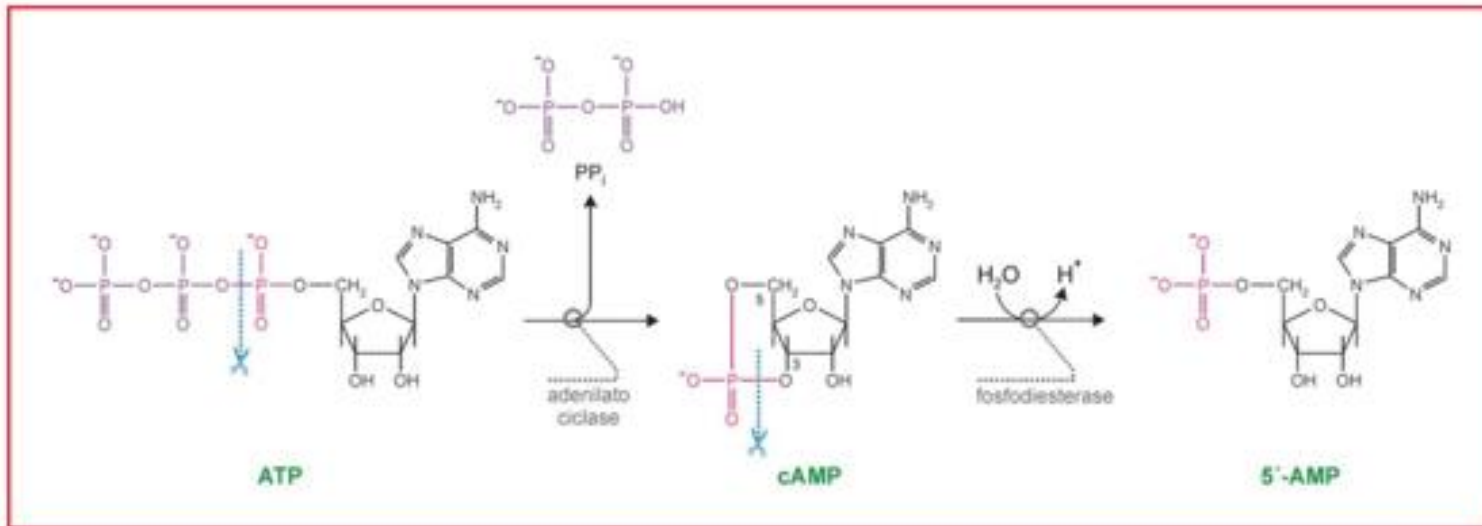
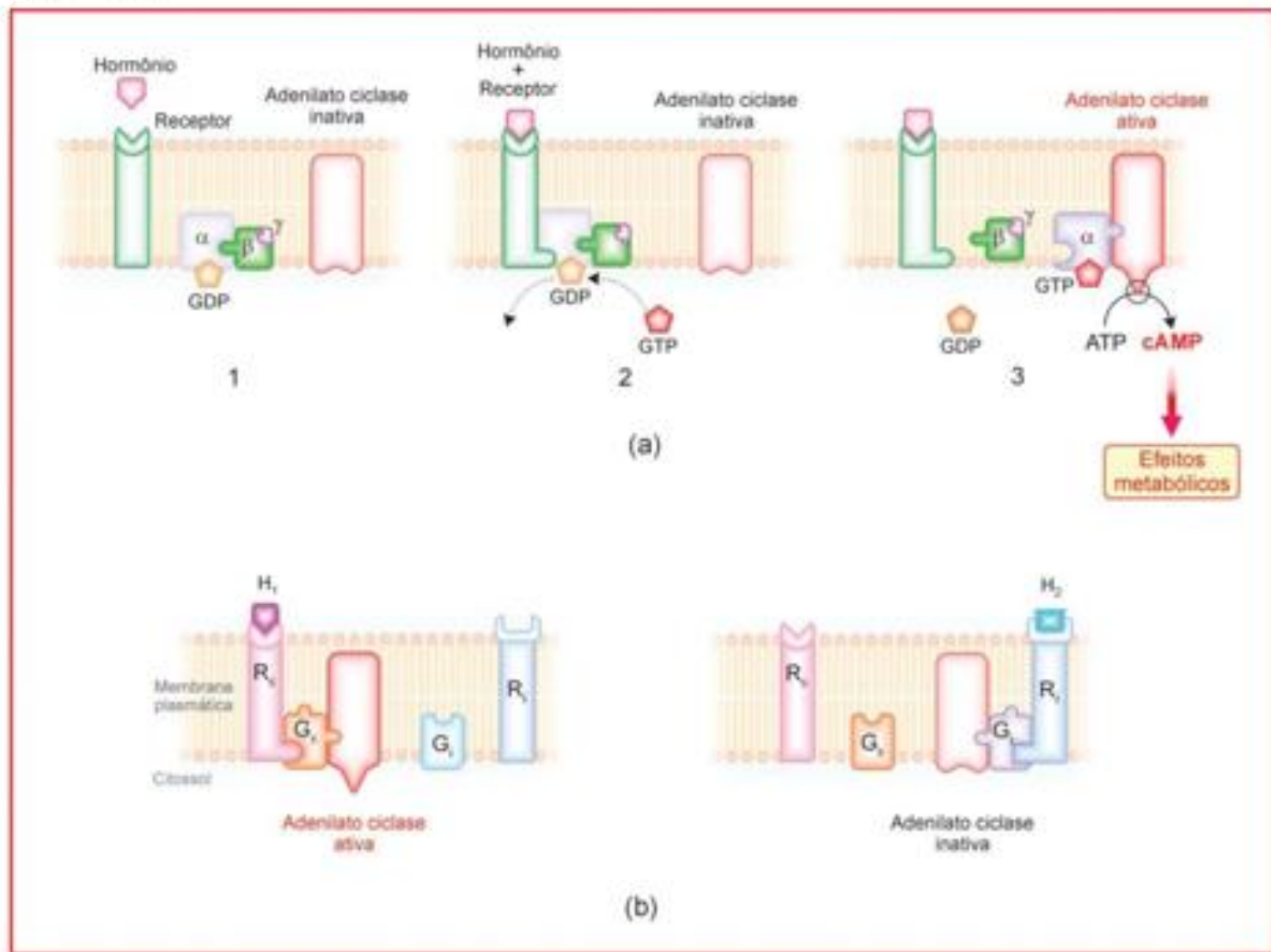
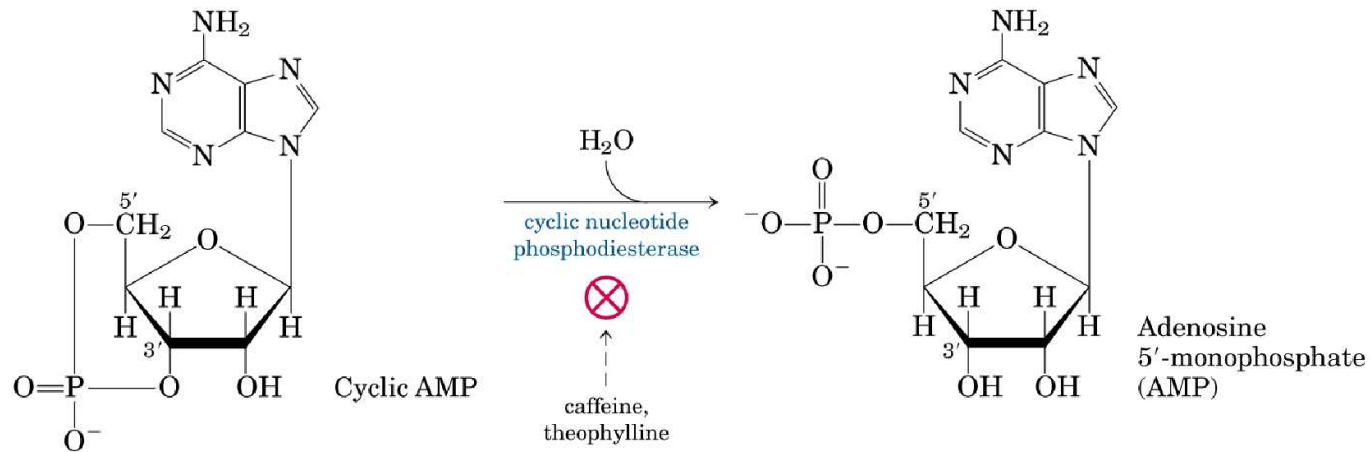


Fig. 19.3 Síntese e hidrólise de cAMP. A adenilato ciclase catalisa a conversão de ATP em cAMP, por formação de uma ligação fosfodiéster entre os carbonos 3' e 5' da ribose e liberação de pirofosfato (PP_1). A ligação é hidrolisada pela fosfodiesterase, originando 5'-AMP

Como é ativada a adenilato ciclase?



Inativação da sinalização via AMPc (fosfodiesterase)



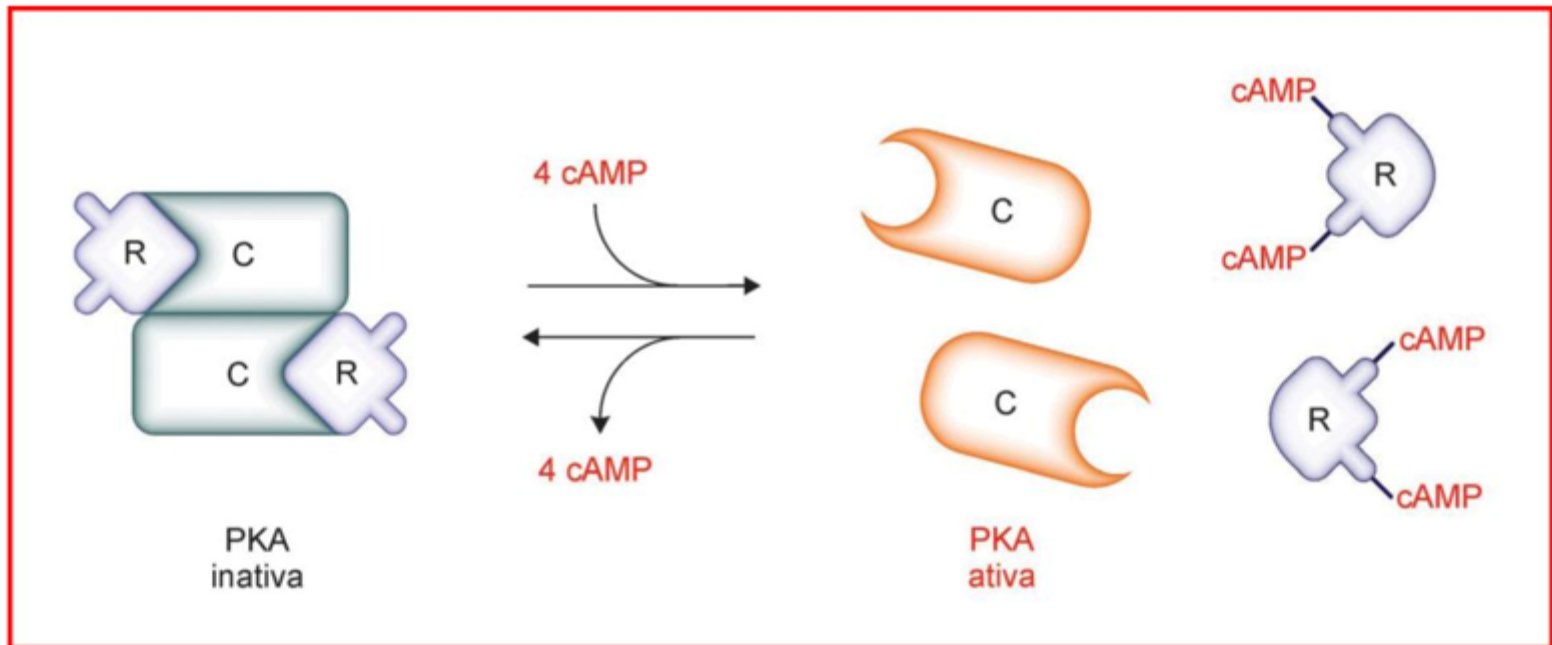
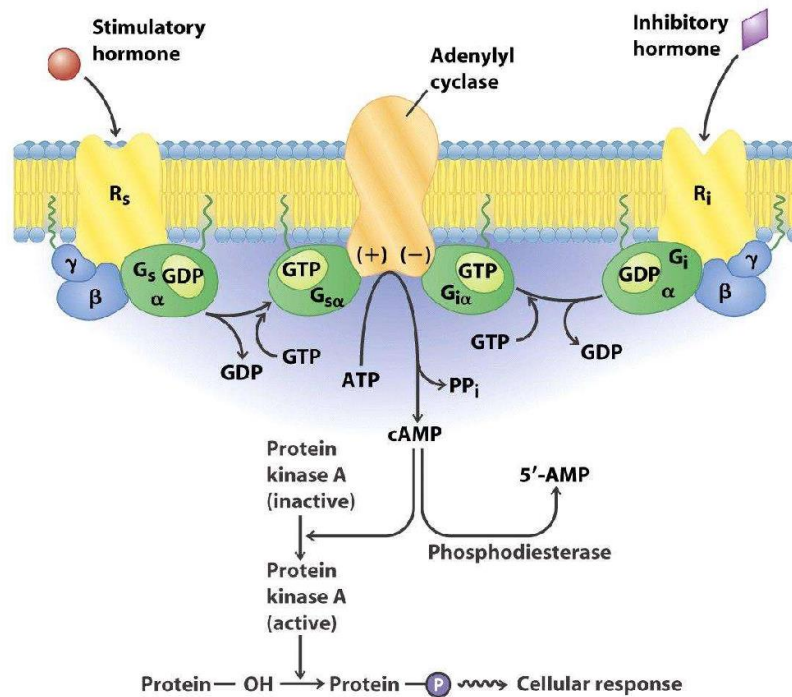


Fig. 19.5 Ativação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA). A molécula da enzima inativa é formada por quatro subunidades: duas catalíticas (C) e duas reguladoras (R). A ligação de cAMP às subunidades reguladoras libera as subunidades catalíticas, então ativas.

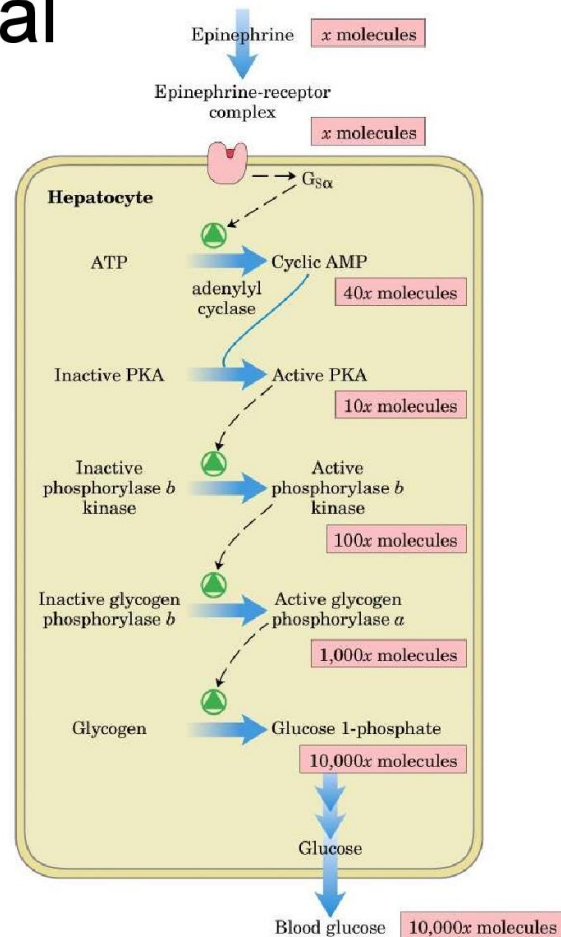
Existem proteínas G (Gi) que inibem a adenilato ciclase (epinefrina α_2)



Amplificação do sinal da epinefrina

A epinefrina (adrenalina) sinaliza reações do tipo fight-or-flight

Estima-se que 1 molécula de epinefrina possa ter ser sinal amplificado 10,000x



Enzimas reguladas pelo glucagon

Glicólise/Gliconeogênese

PFK2/FBPase2

Piruvato quinase

Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

Glicogênio fosforilase (via Fosforilase quinase)

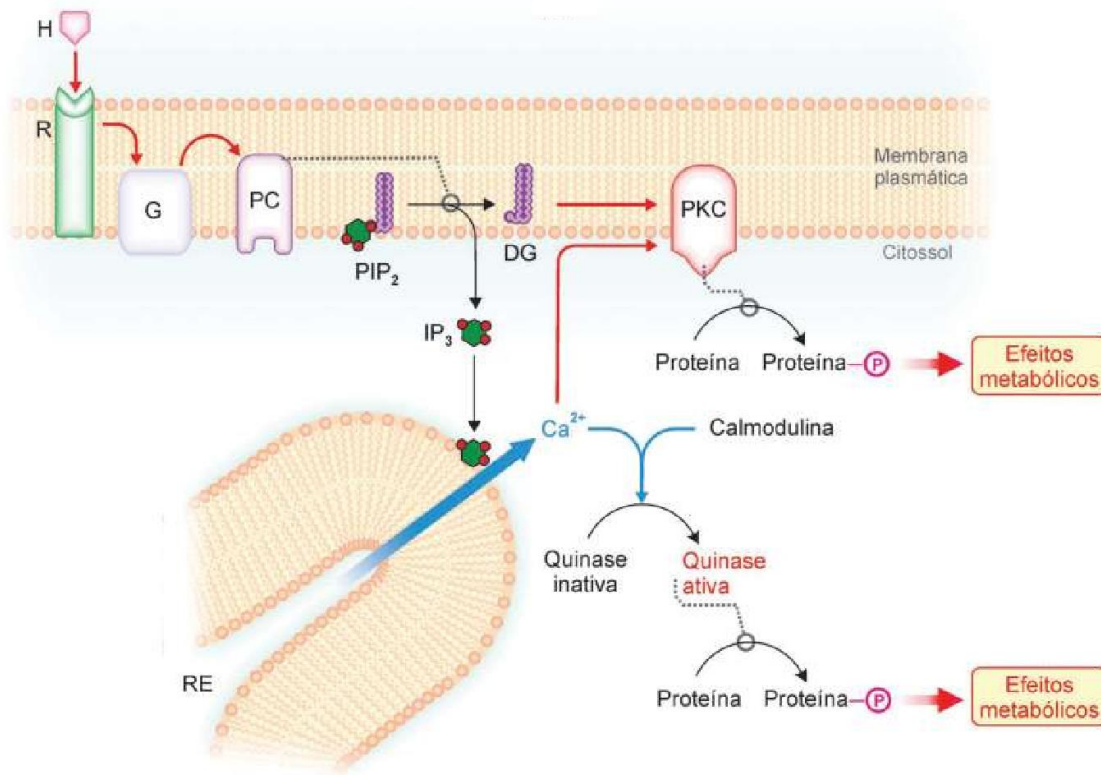
Glicogênio sintase

Síntese/Degradação de Lipídeos

Lipase

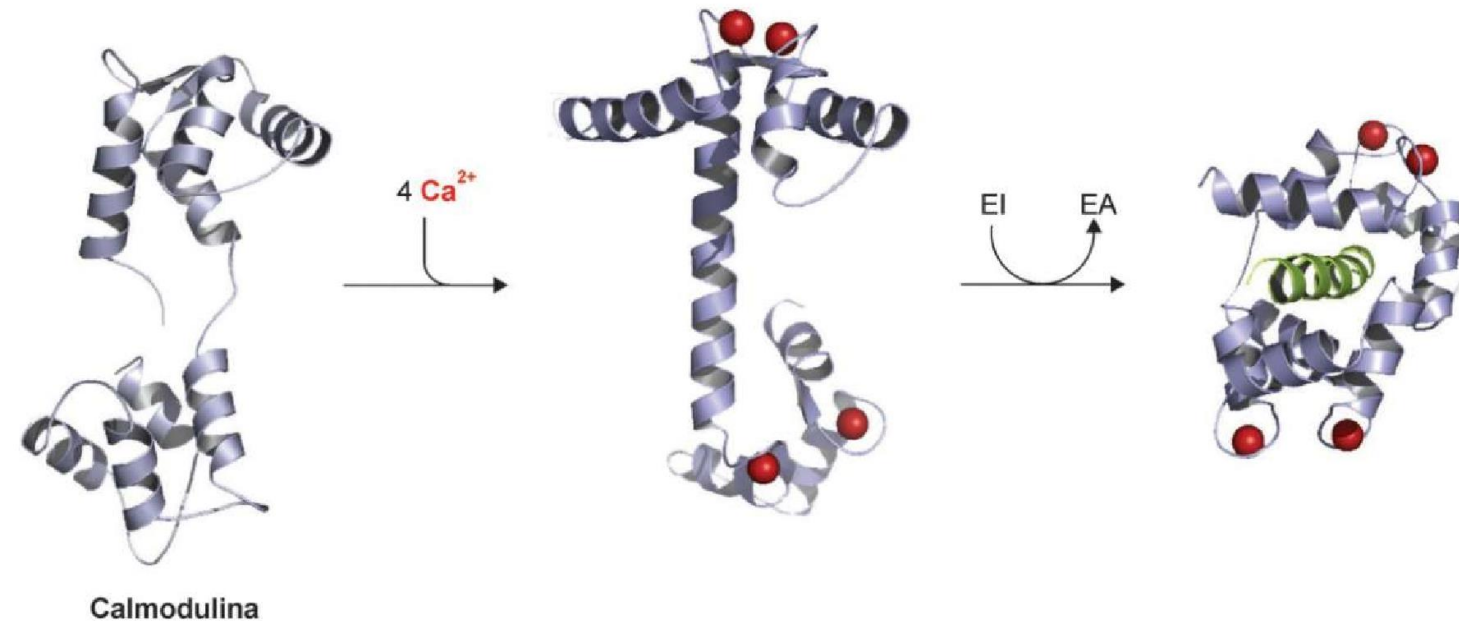
Acetil-CoA carboxilase

Sinalização via IP_3 (epinefrina α_1)

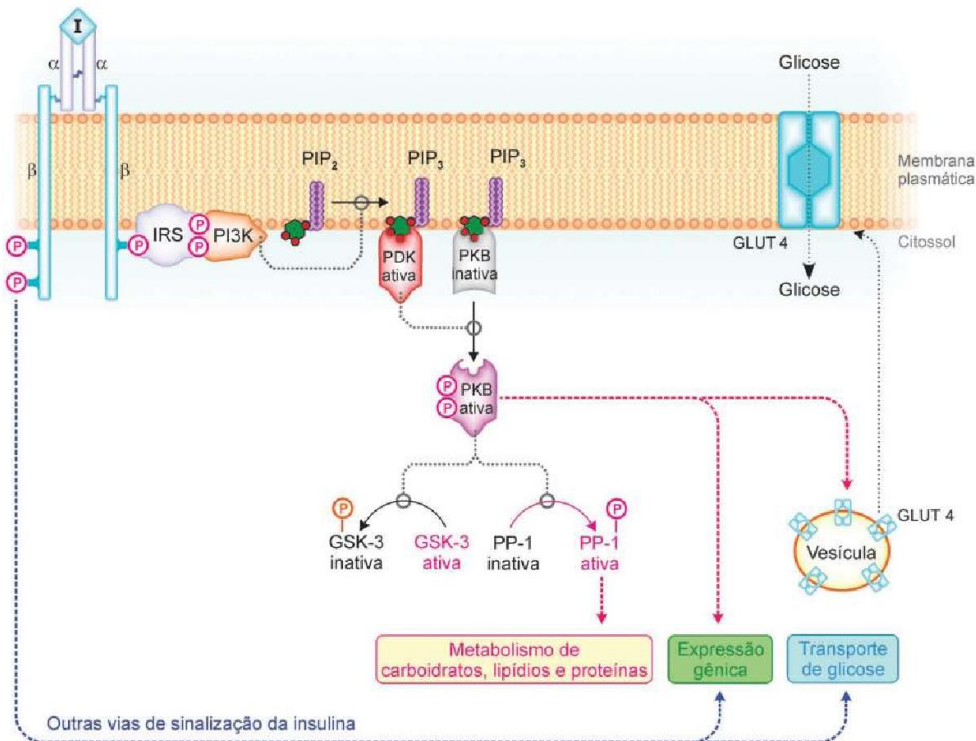


1. Proteínas G é ativada
2. fosfolipase C quebra PIP_2 em IP_3 e DAG
3. DAG ativa proteína quinase C
4. IP_3 libera Ca^{2+} do retículo endoplasmático
5. Ca^{2+} ativa proteínas diretamente ou via calmodulina

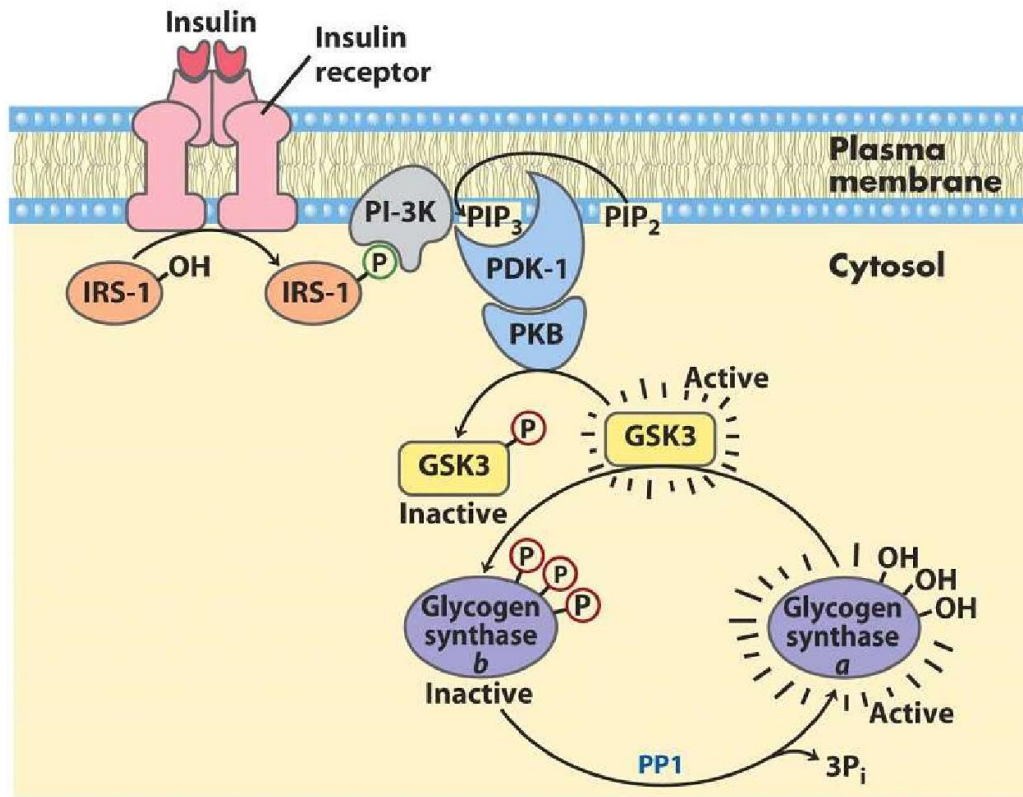
Calmodulina é um potente regulador de proteínas
ativado por Ca^{2+}



Receptores enzimáticos: insulina leva à captação de glicose



Receptores enzimáticos: como insulina regula níveis de glicogênio



Enzimas reguladas pela insulina

Glicólise/Gliconeogênese

Transportadores de Glicose

Glucoquinase (fígado)

PFK2/**FBPase2**

Piruvato quinase

Piruvato desidrogenase

Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

Glicogênio fosforilase

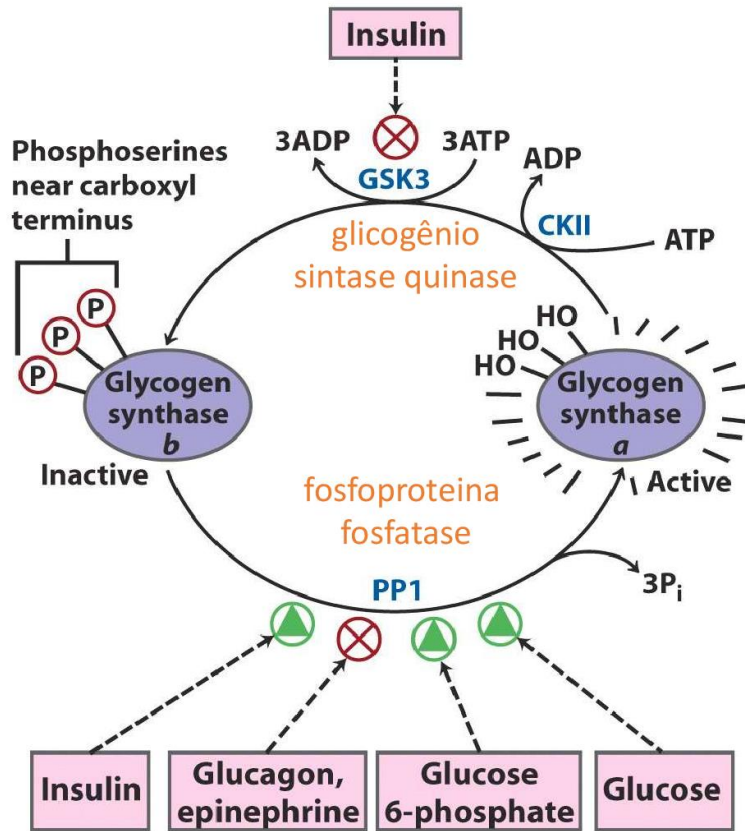
Glicogênio sintase

Síntese/Degradação de Lipídeos

Lipase

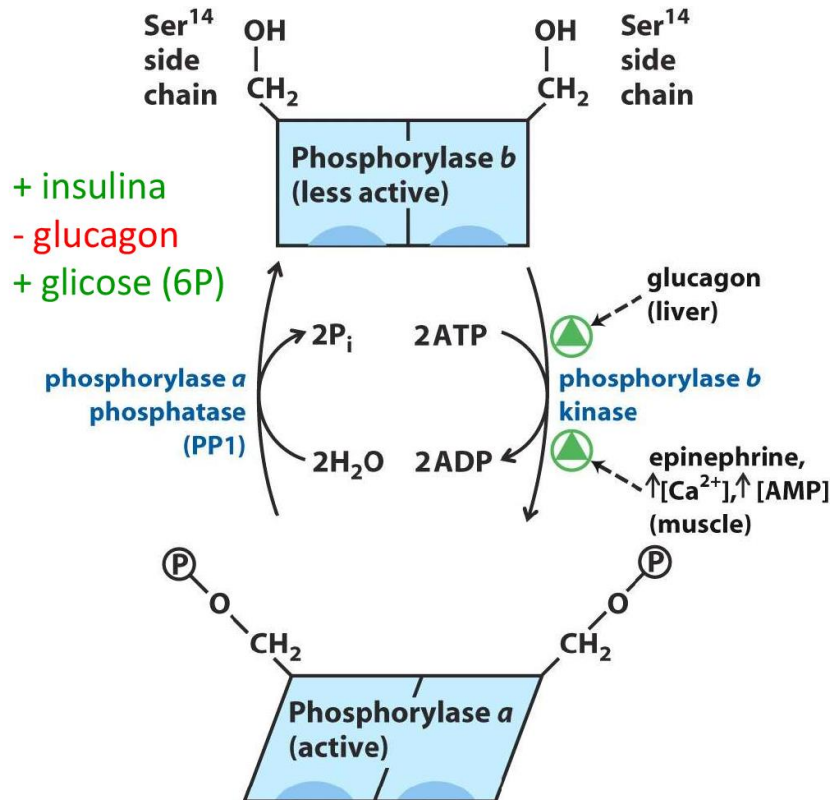
Acetil-CoA carboxilase

Regulação da Glicogênio Sintase



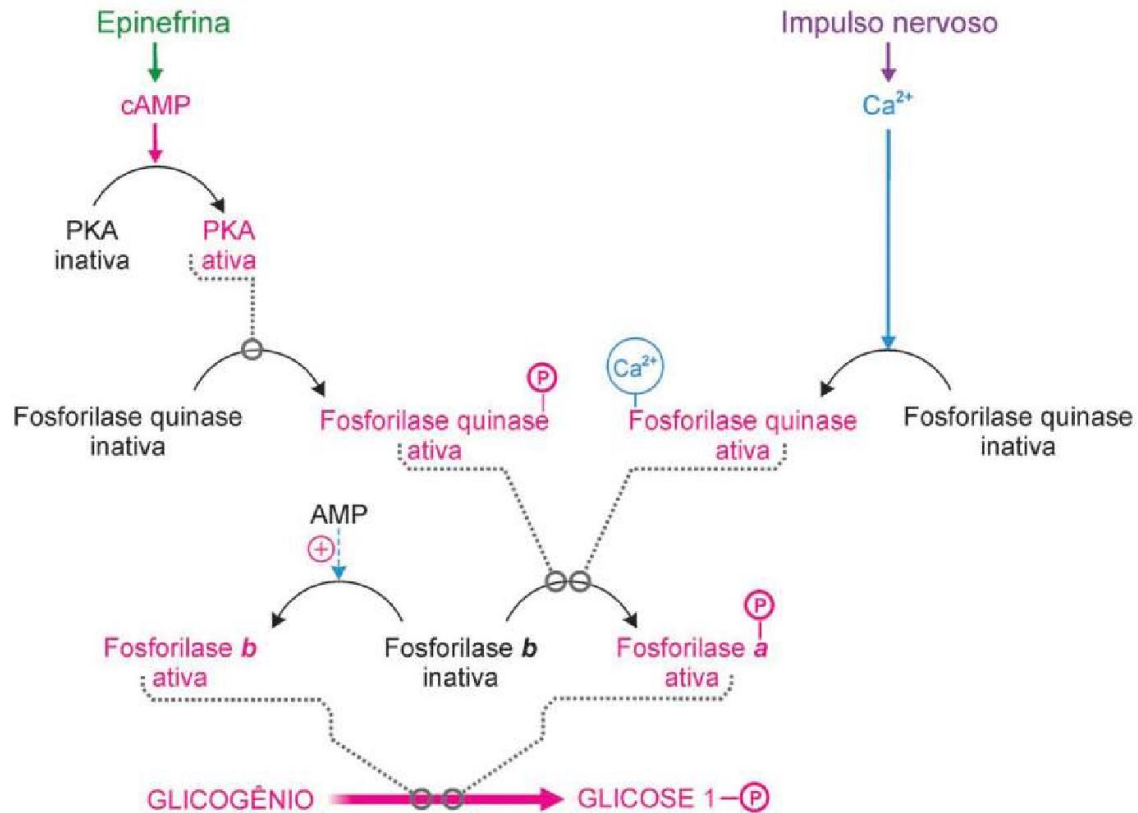
- A forma fosforilada é inativa
- Insulina inibe fosforilação
- Insulina estimula desfosforilação
- Glucagon/Adrenalina - fosforilação
- Glucose (6P) - ativador PP1

Regulação da Glicogênio Fosforilase

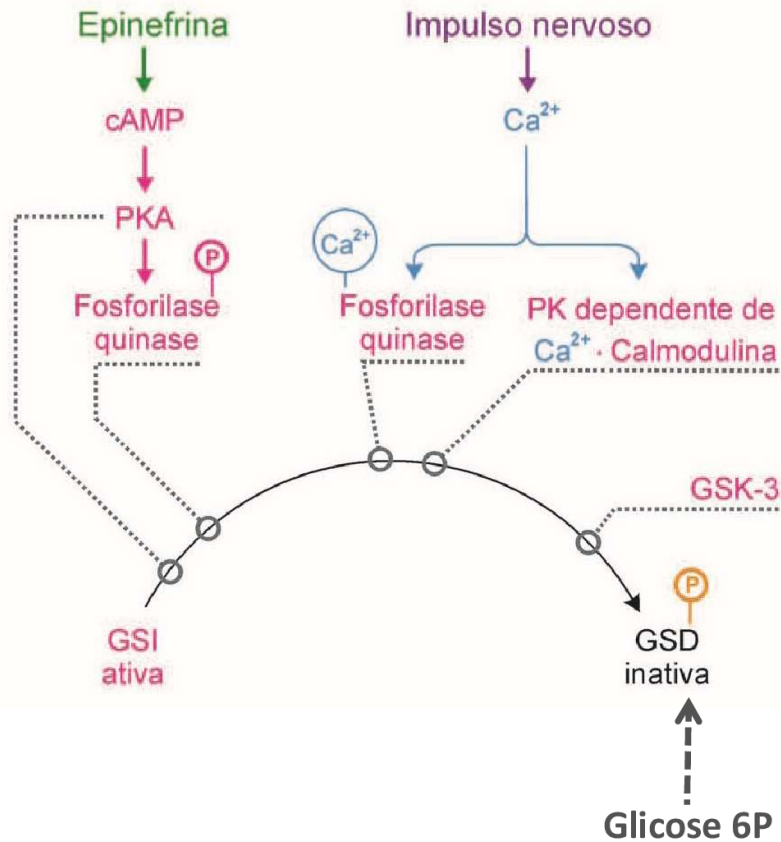


- Forma fosforilada é mais ativa
- Insulina ativa desfosforilação
- Glicose (6 P) ativa PP1
- Glucagon/Adrenalina -> fosforilação
- Ca²⁺ e AMP ativam fosforilação

Glicogênio no músculo: regulação da quebra



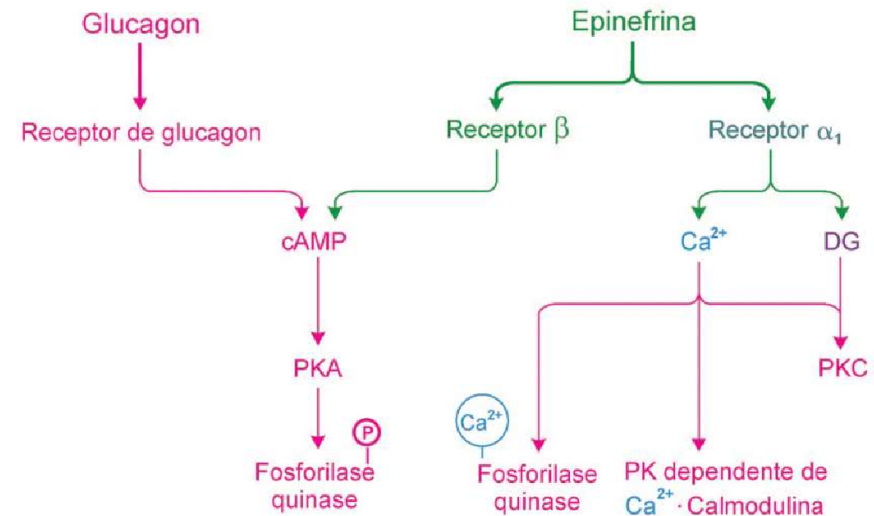
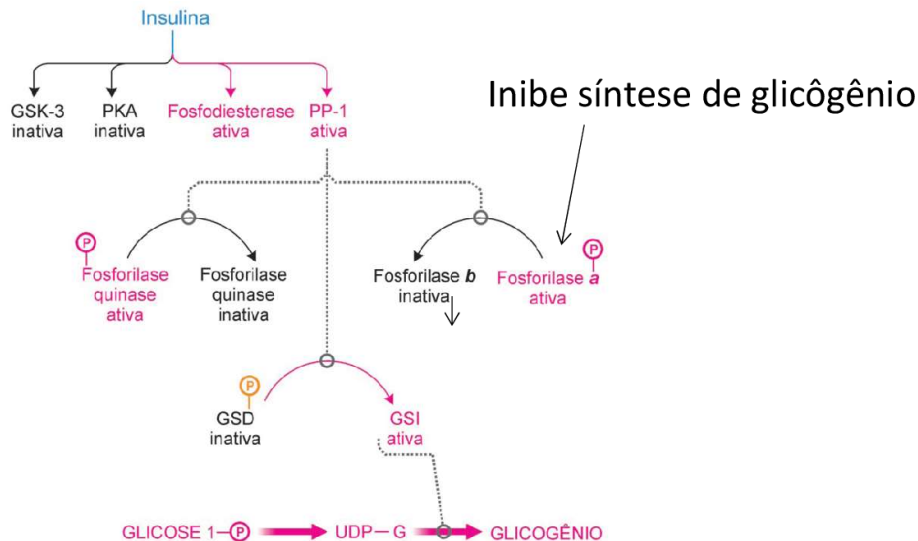
Glicogênio no músculo: regulação da síntese



- A glicogênio sintase (GS) possui duas formas GSD (inativa e fosforilada) e GSI (ativa)
- A GSD pode sintetizar glicogênio se houver acúmulo de G6P
- A insulina promove a síntese de glicogênio por vias ainda desconhecidas

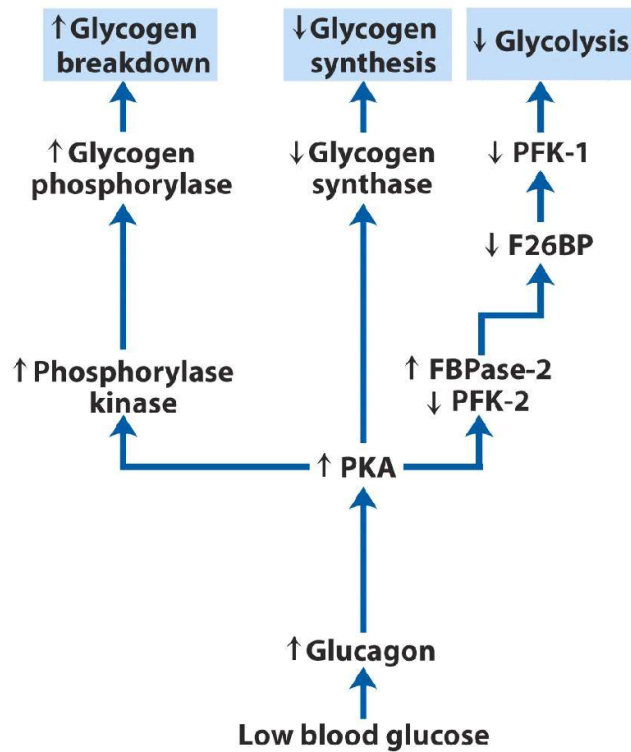
Glicogênio no fígado

- A importância da epinefrina na regulação da quebra do glicogênio é menor
- O glucagon é o grande regulador da quebra do glicogênio
- Glicose torna a fosforilase a mais sensível à PP1, favorecendo a síntese de glicogênio



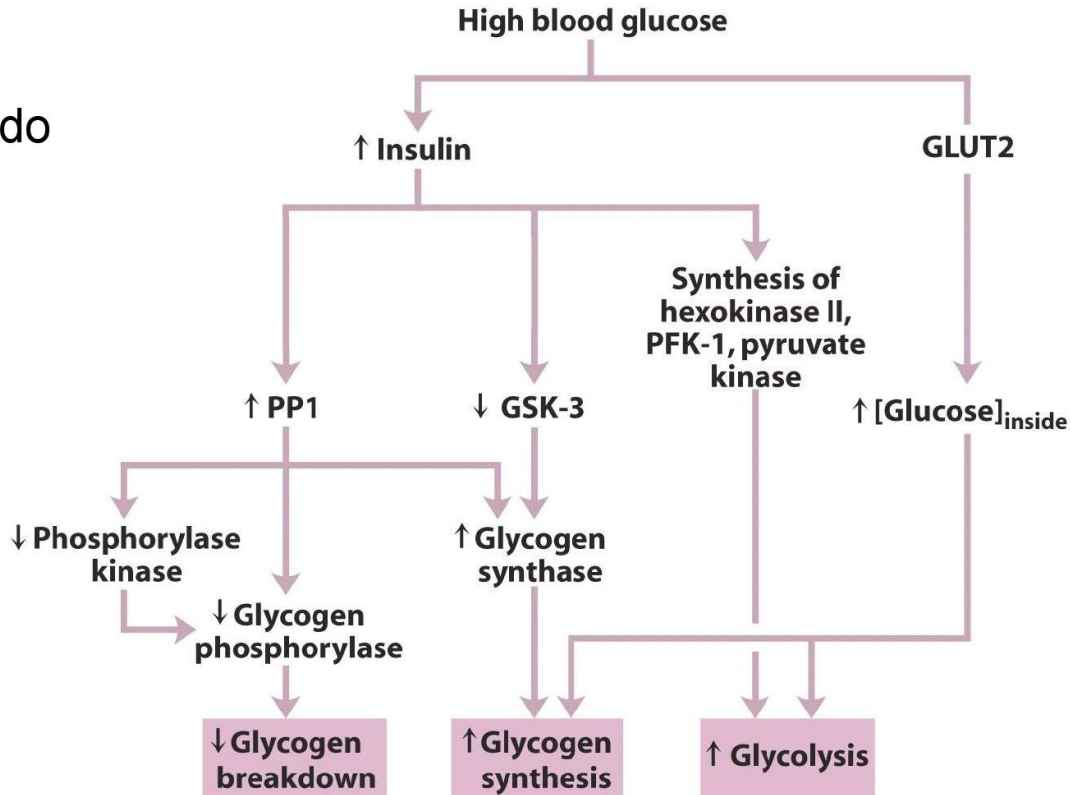
Regulação do Metabolismo: baixa glicemia

Fígado

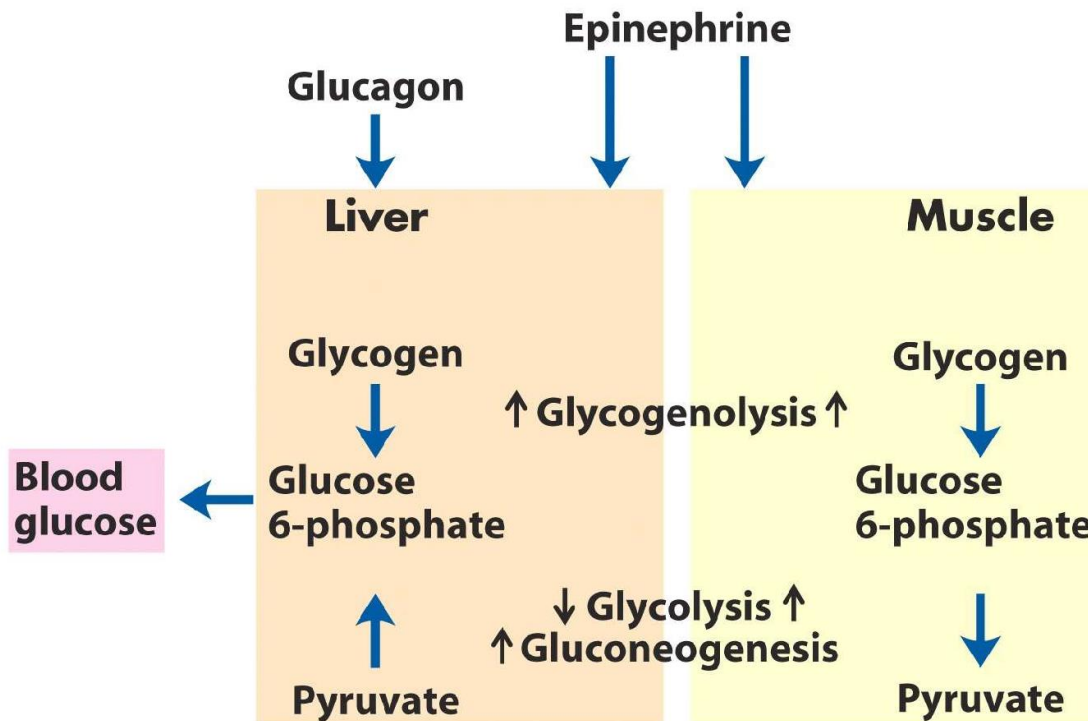


Regulação do Metabolismo: alta glicemia

Fígado



Regulação do Metabolismo de Glicogênio + Glicose



Fígado: glucagon e adrenalina promovem liberação de glicose
Músculo: adrenalina promove glicólise e síntese de ATP