

Integração do metabolismo



Regulação de vias metabólicas

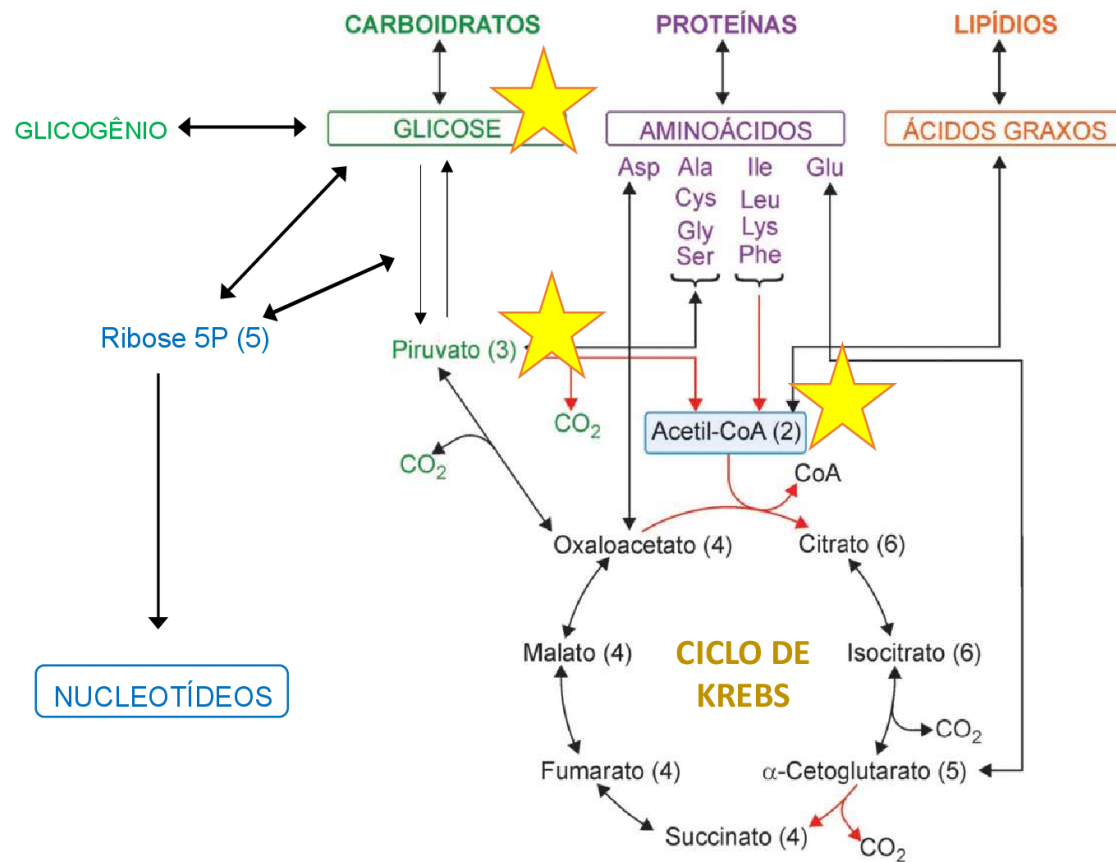
Carlos Hotta

Princípios de controle do metabolismo

- O cérebro e hemácias necessitam de glicose -> níveis de glicose no sangue devem ser mantidos
- Vias metabólicas têm um passo de comprometimento
- Metabólitos não devem acumular
- Reações unidirecionais são bons pontos de regulação
- Vias independentes de síntese e degradação facilitam o seu controle



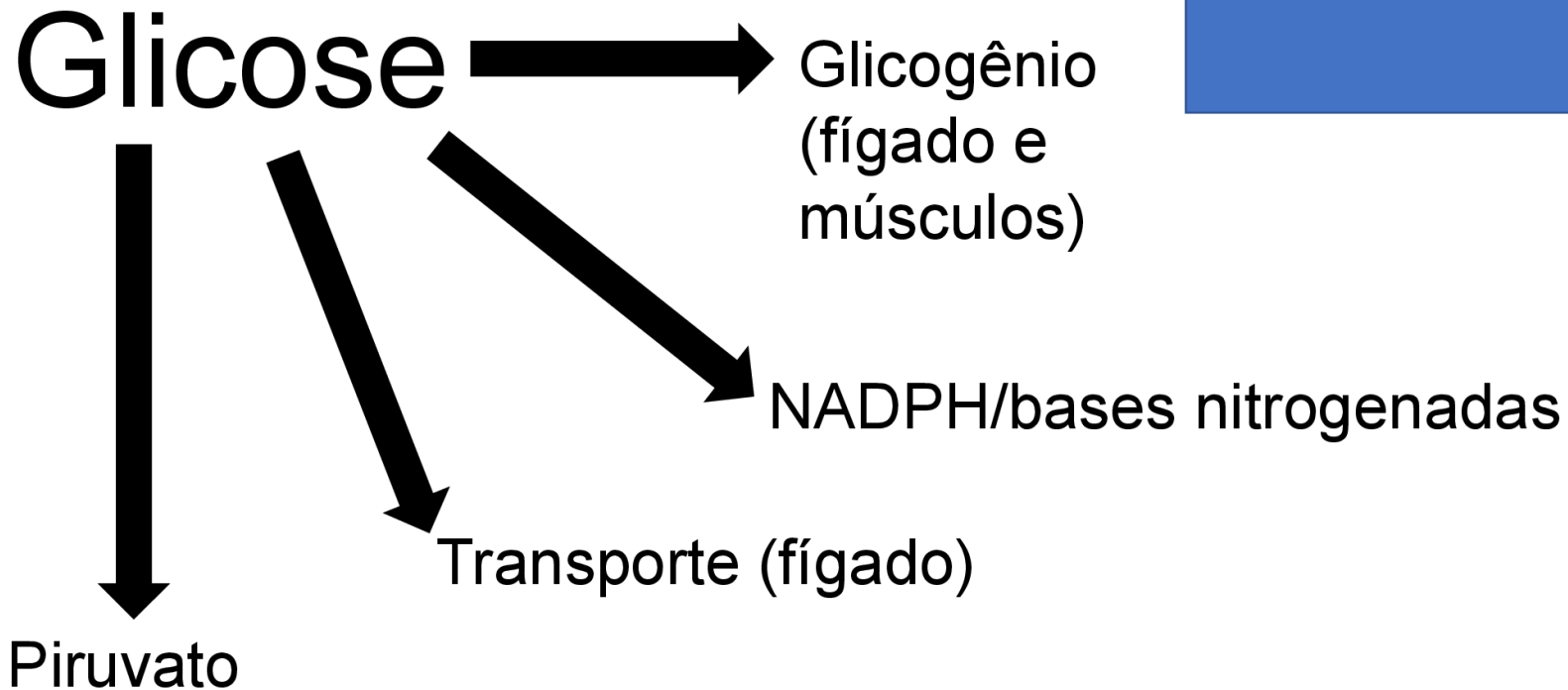
Como controlamos o fluxo metabólico de uma célula?



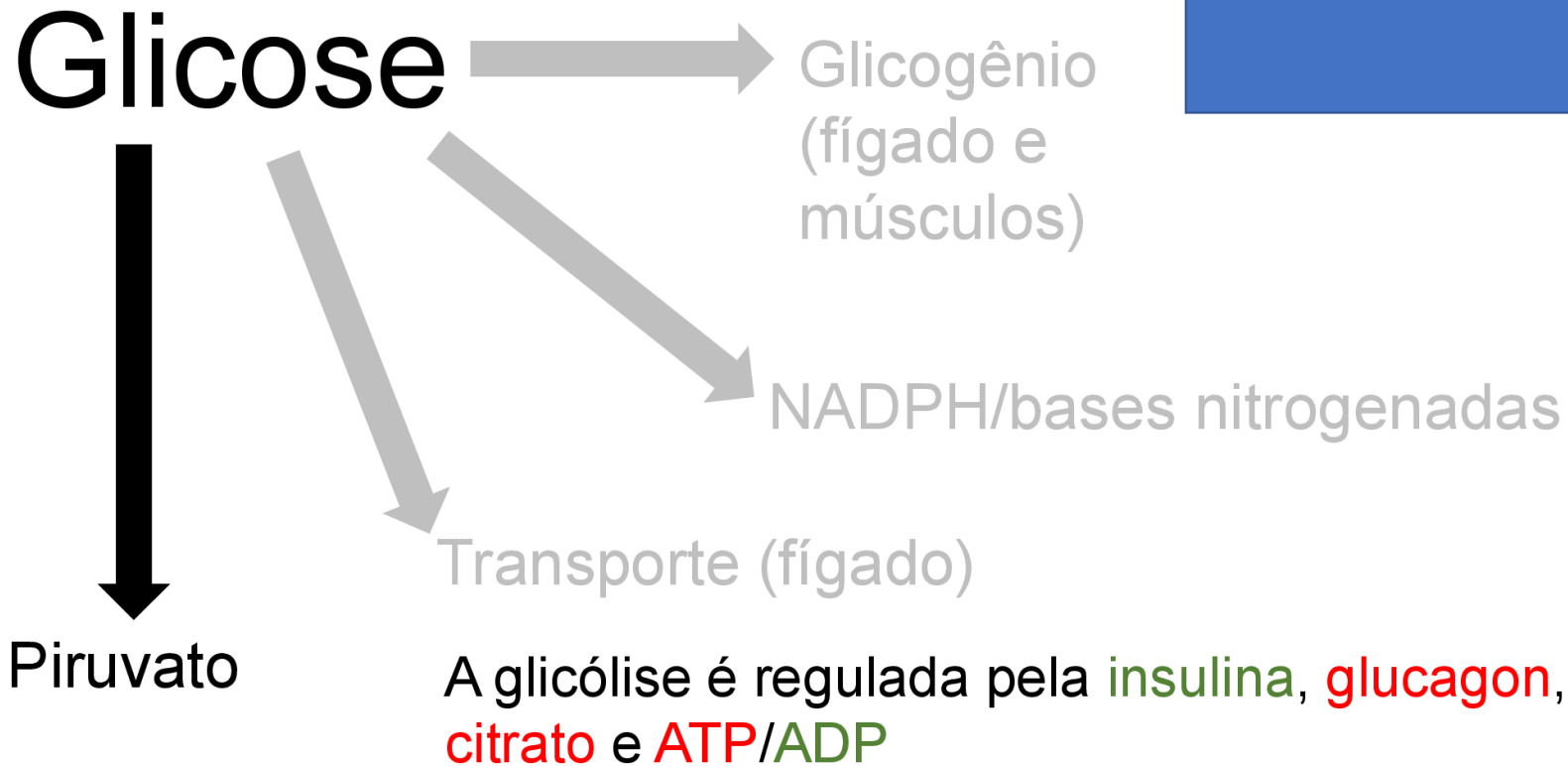
Existem alguns pontos-chave de controle do metabolismo:

- Glicose
- Piruvato
- Acetil-CoA

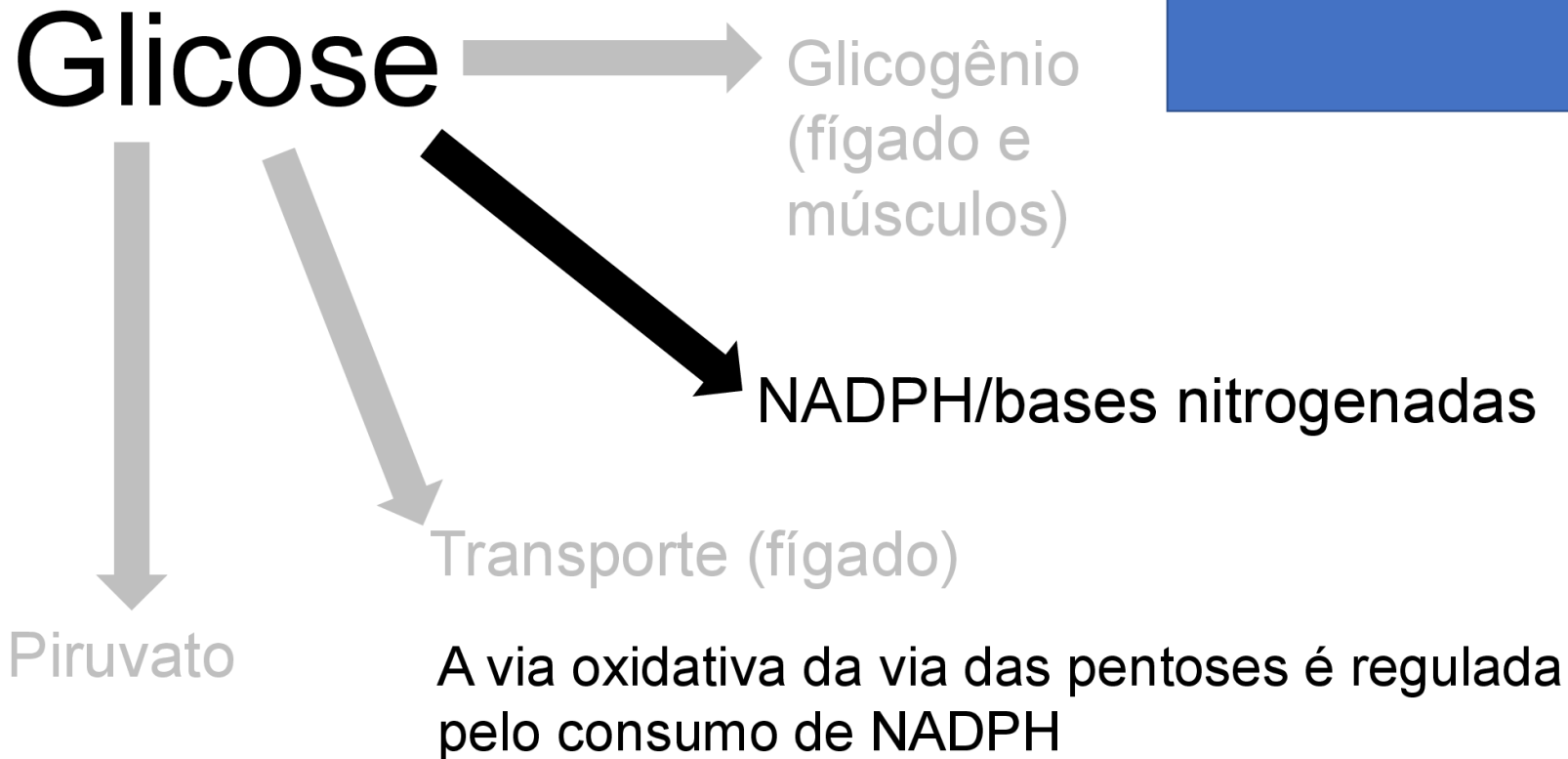
Como controlamos o destino da glicose na célula?



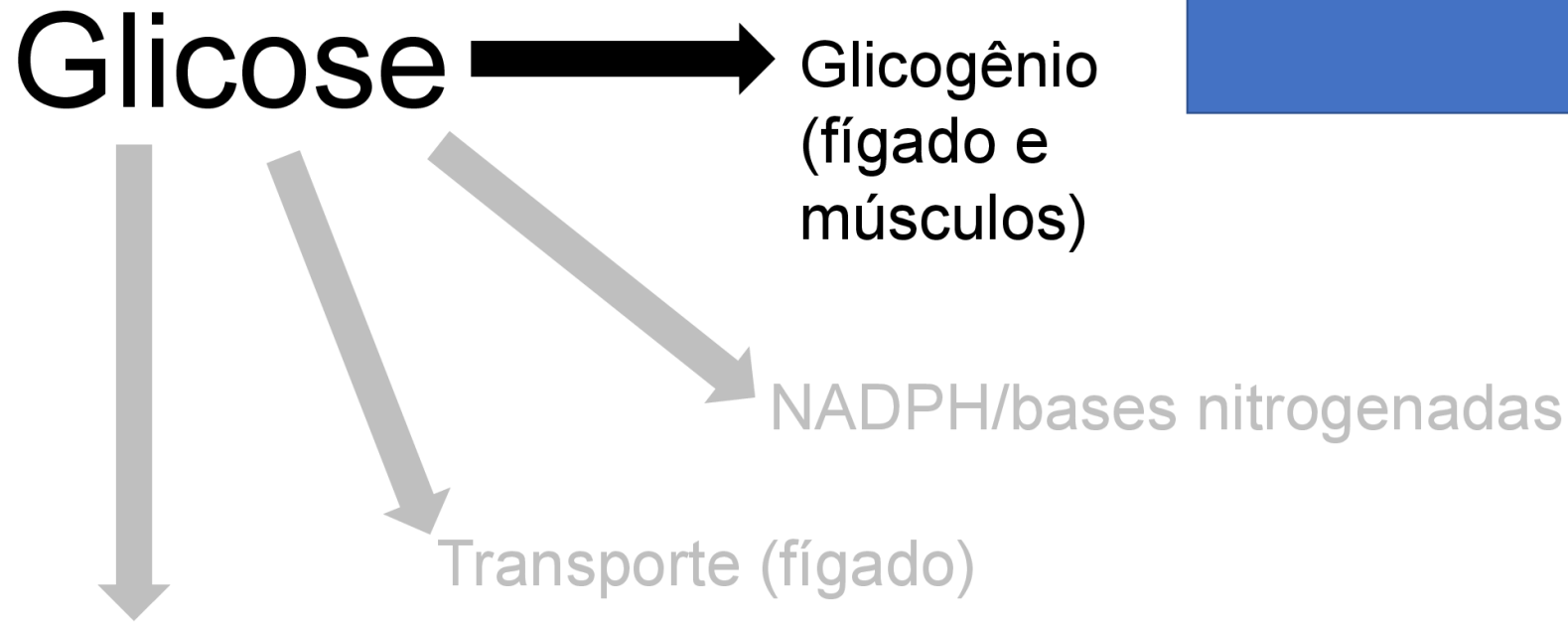
Como controlamos o destino da glicose na célula?



Como controlamos o destino da glicose na célula?



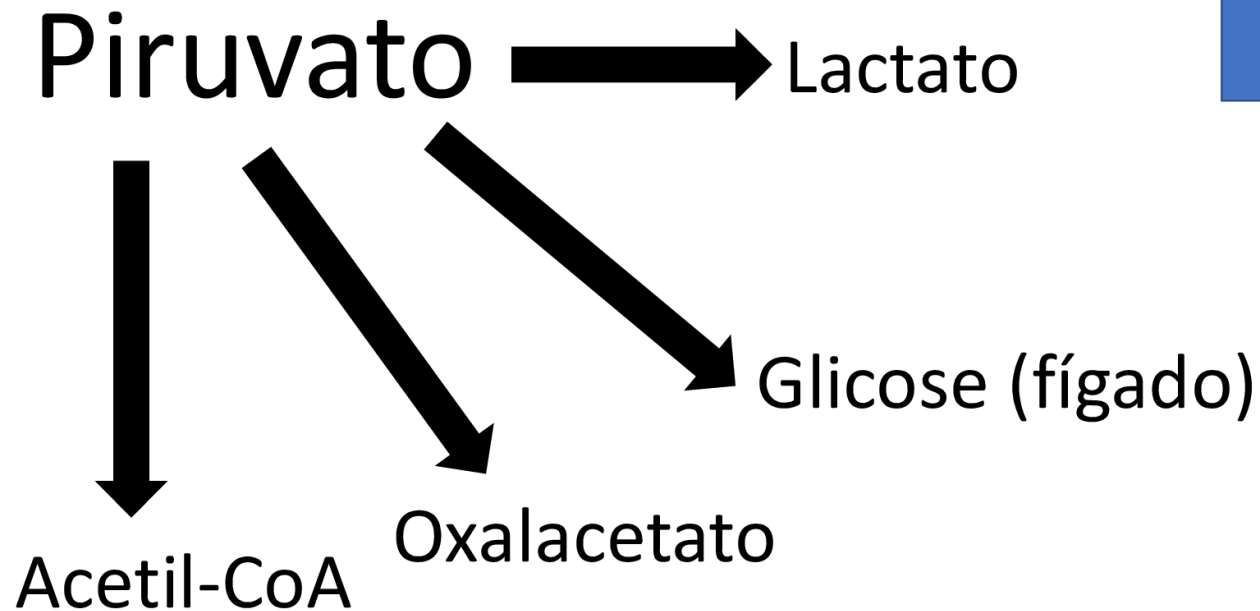
Como controlamos o destino da glicose na célula?



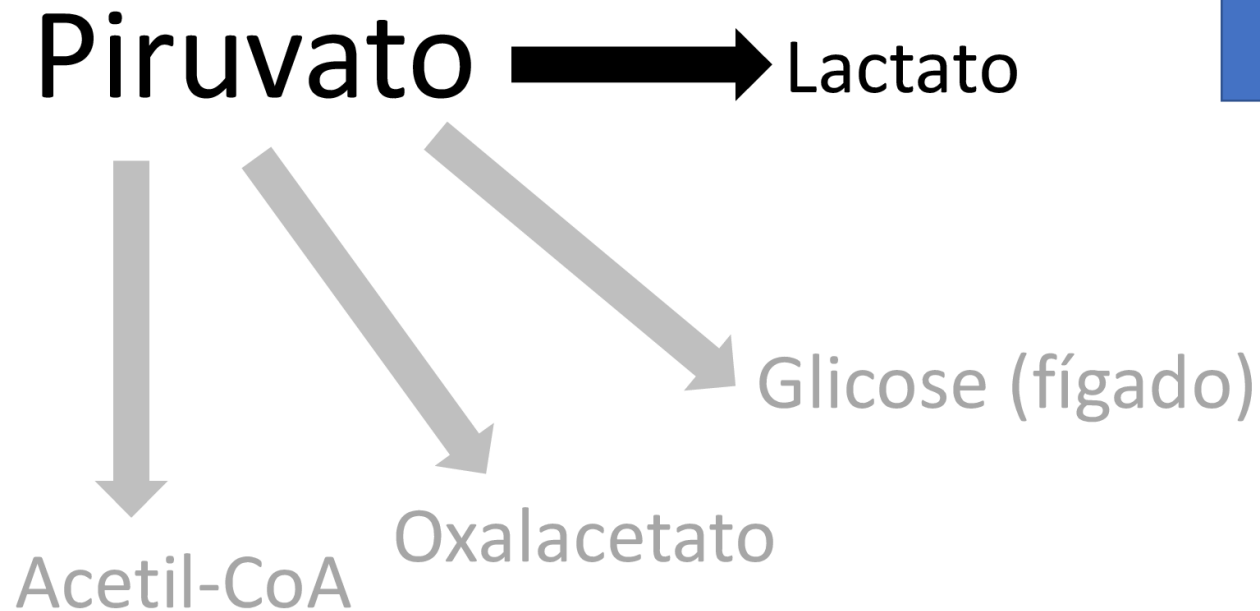
Piruvato

A síntese de glicogênio e a glicogenólise são reguladas de formas diferentes no músculo e no fígado

Como controlamos o fluxo metabólico de uma célula?

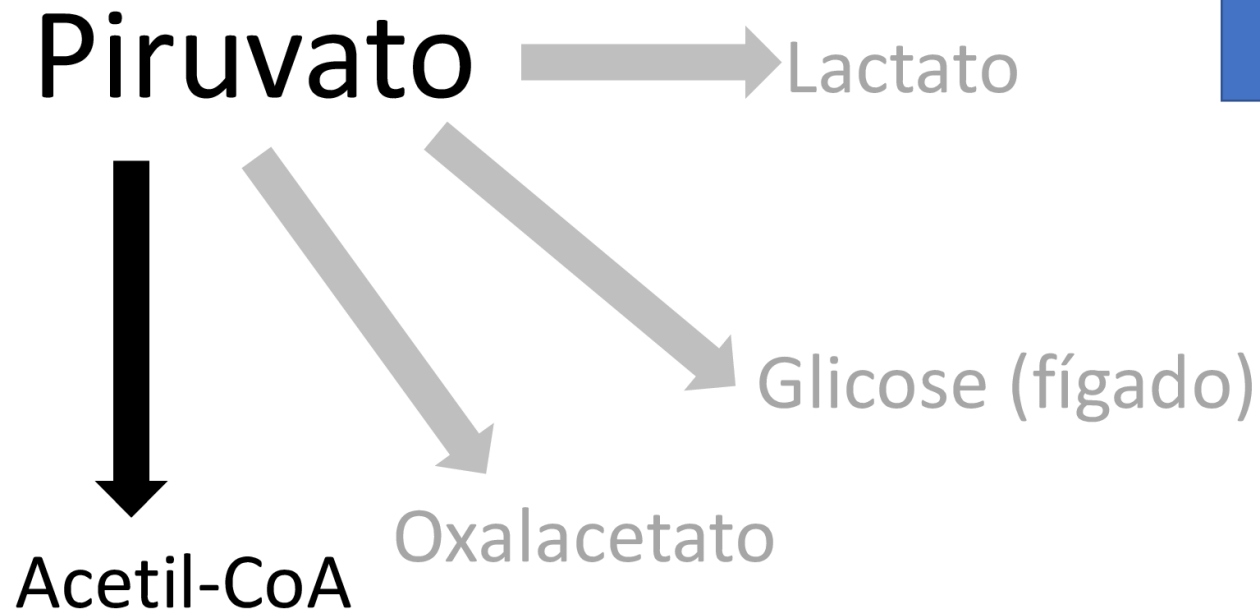


Como controlamos o destino do piruvato na célula?



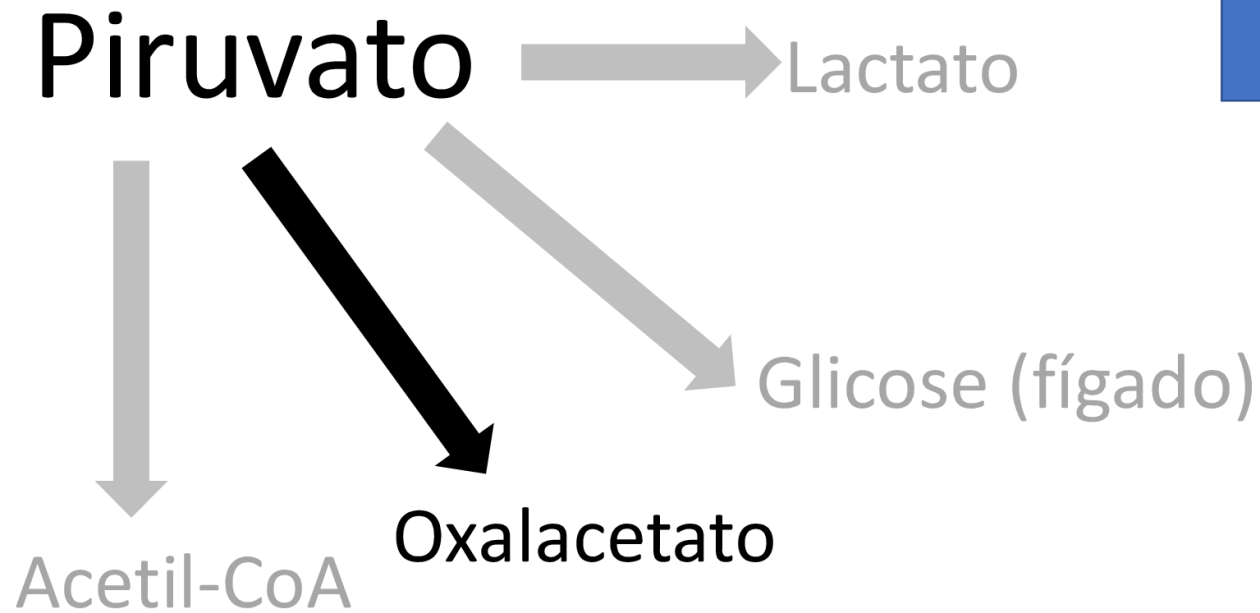
O lactato é produzido na anaerobiose para regenerar o NADH consumido na glicólise

Como controlamos o destino do piruvato na célula?



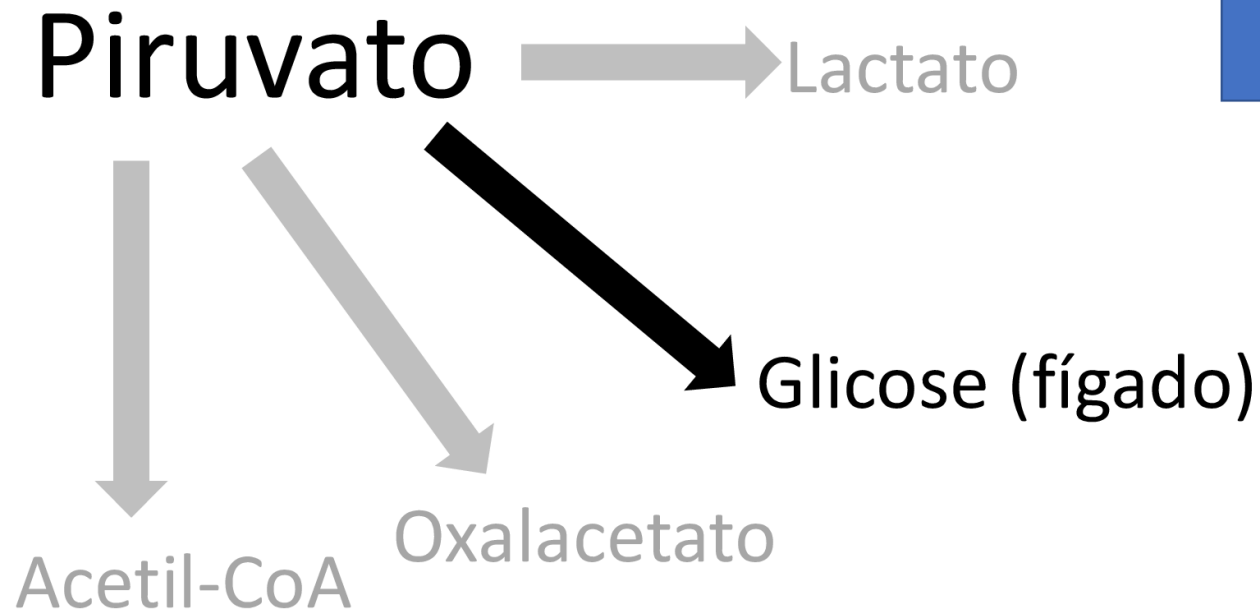
A piruvato desidrogenase é regulada por **insulina**, **glucagon**, **Acetil-CoA**, **NADH**

Como controlamos o destino do piruvato na célula?



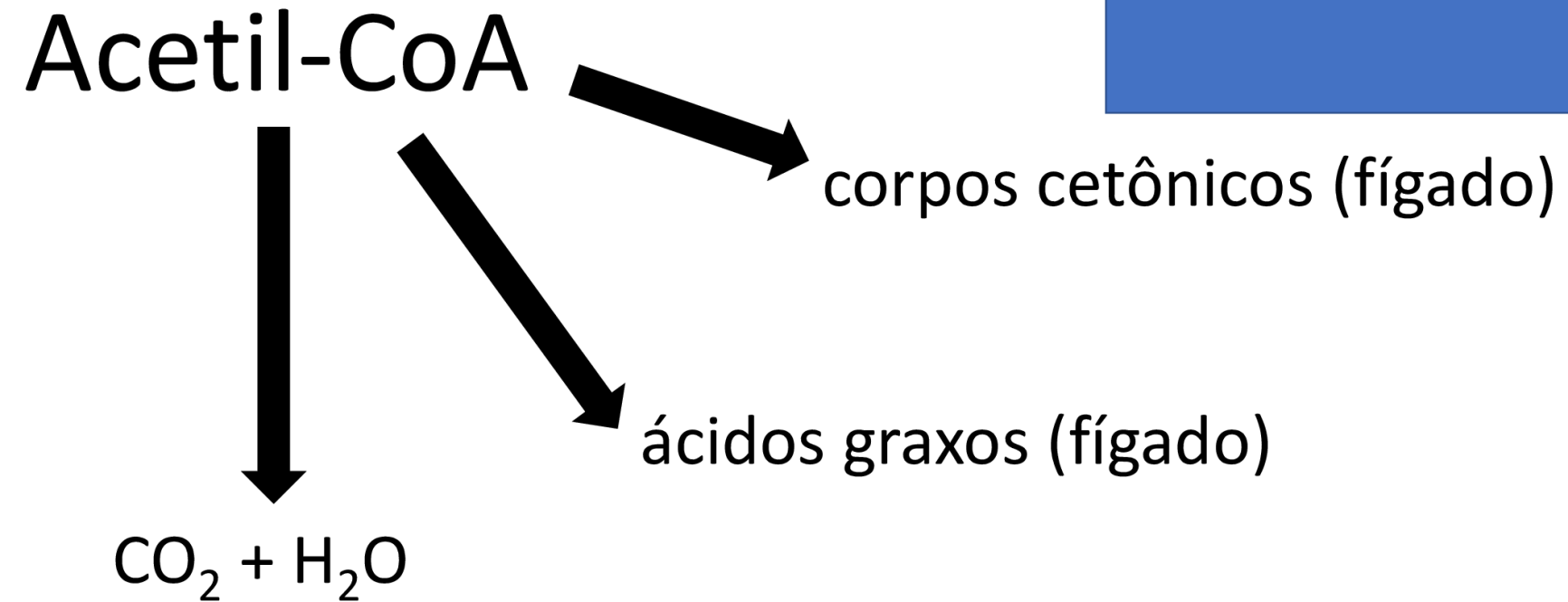
O piruvato pode ser transformado em oxalacetato pela piruvato carboxilase, regulada por Acetil-CoA

Como controlamos o destino do piruvato na célula?

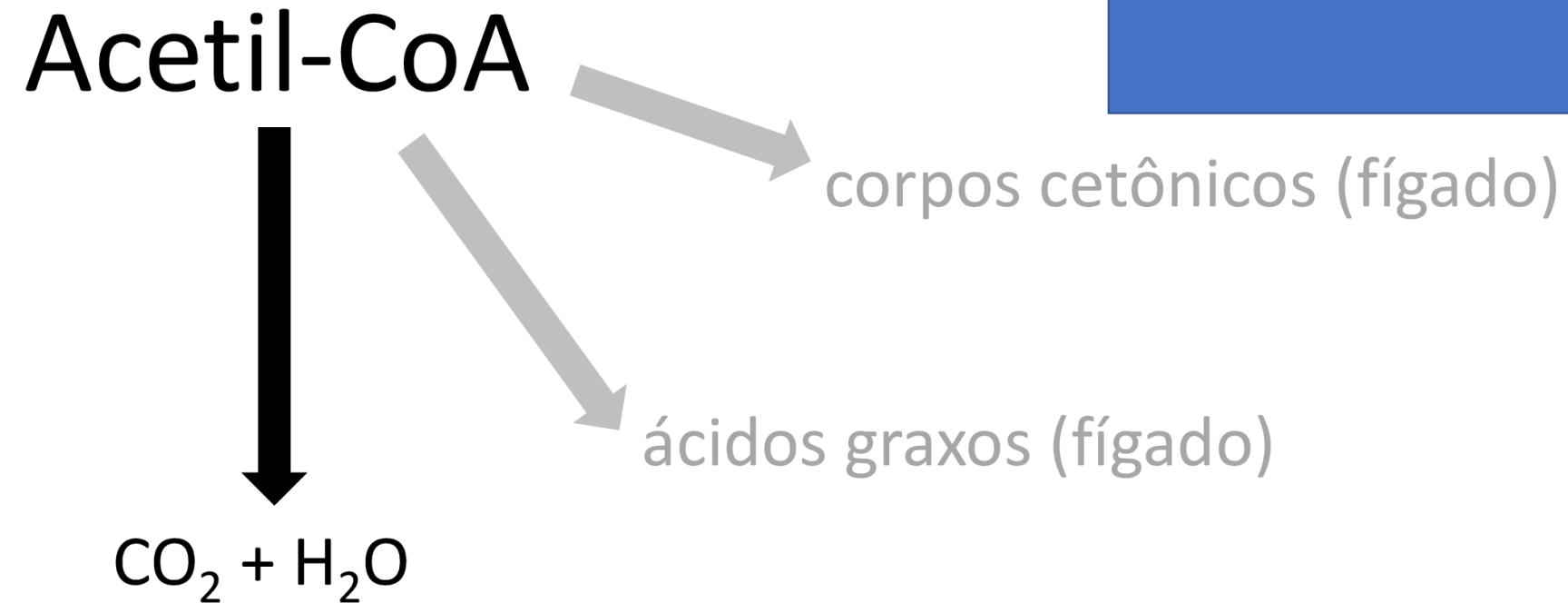


A gliconeogênese é regulada pela **insulina** e **glucagon**

Como controlamos o destino do Acetil-CoA na célula?

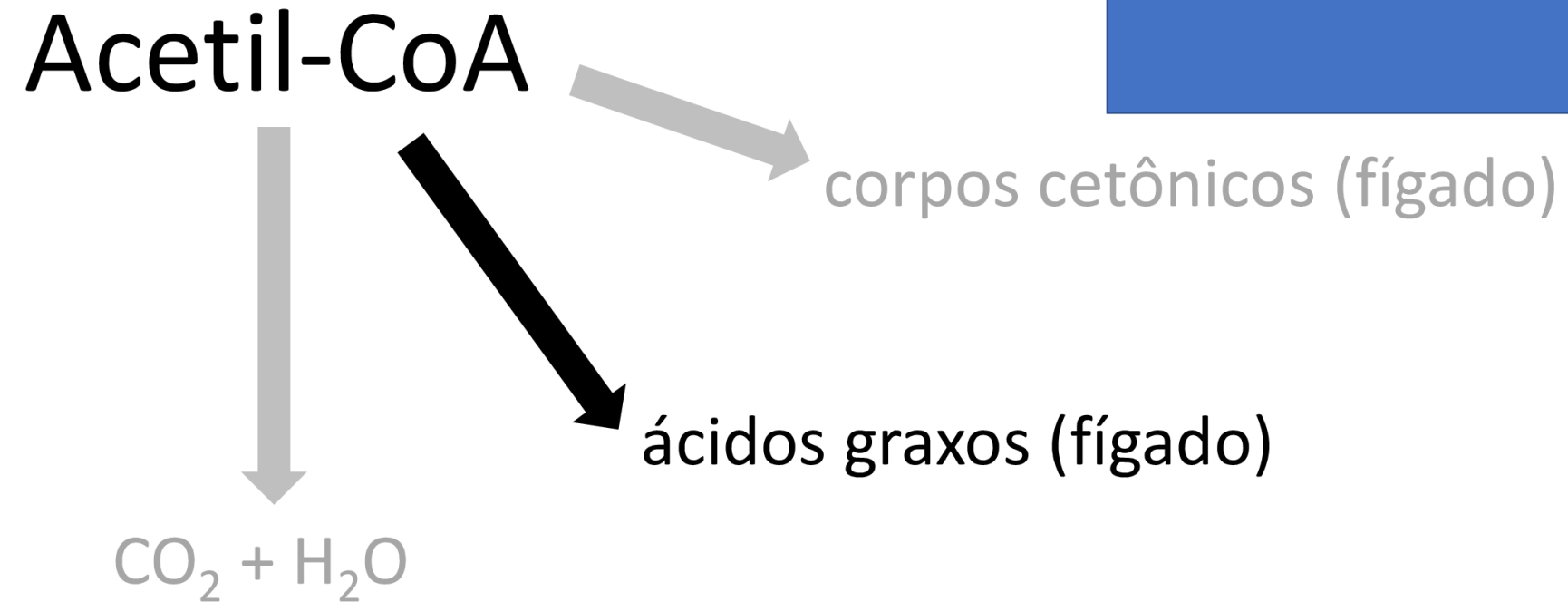


Como controlamos o destino do Acetil-CoA na célula?



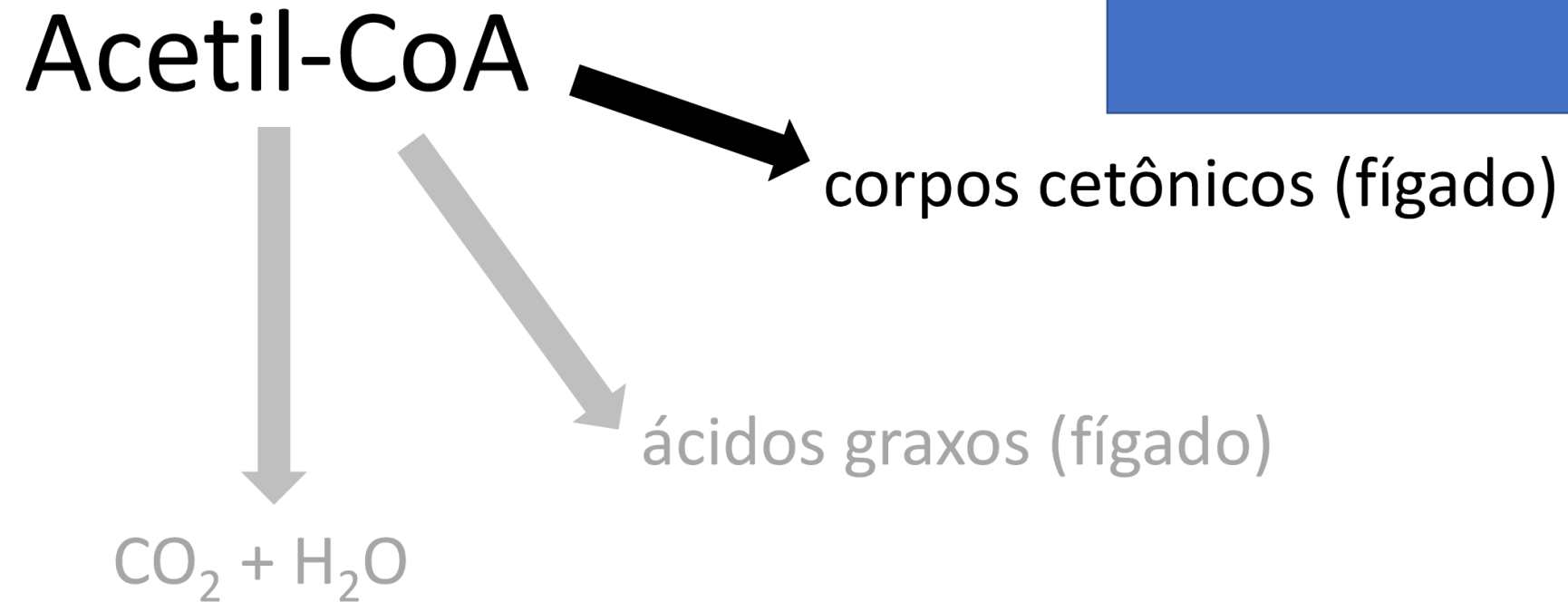
O Acetil-CoA é totalmente oxidado quando há oxalacetato, NAD^+ e ADP disponíveis

Como controlamos o destino do Acetil-CoA na célula?



O Acetil-CoA é exportado para o citosol quando há oxalacetato mas não há NAD⁺ e ADP disponíveis

Como controlamos o destino do Acetil-CoA na célula?



O Acetil-CoA acumula quando não há intermediários do ciclo de Krebs em quantidades suficientes

Integração do metabolismo

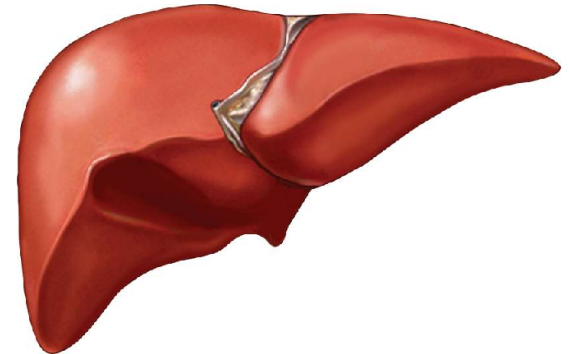


Órgãos especializados

Carlos Hotta

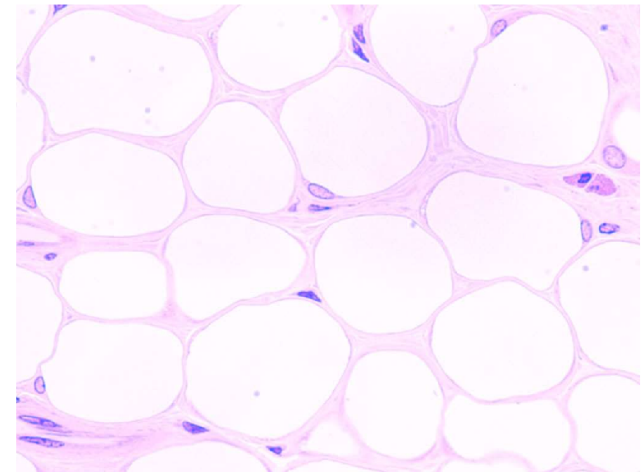
Órgãos especializados: fígado

- Garante a síntese de substrato energético para os demais tecidos (rins também)
- Usa grande parte da glicose absorvida na alimentação para sintetizar e armazenar glicogênio (~6 h de jejum)
- Em condições de jejum, gera energia via degradação de ácidos graxos
- Produz e exporta glicose a partir de glicogênio, lactato e aminoácidos (dos músculos e dieta)
- Sintetiza corpos cetônicos para exportar Acetil-CoA mas não é capaz de utilizá-los



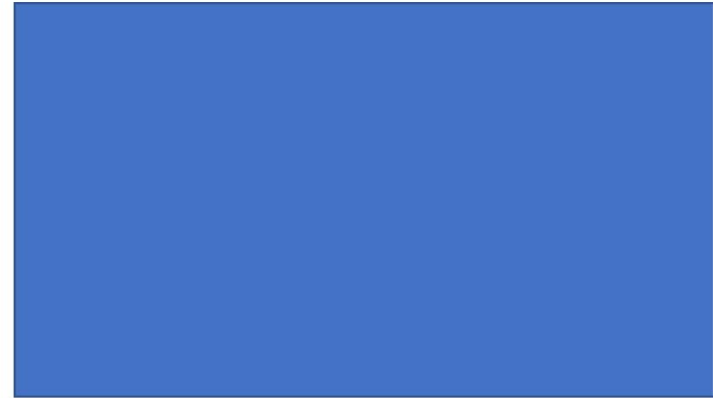
Órgãos especializados: tecido adiposo

- Armazenam ácidos graxos da dieta ou provenientes do fígado em triacilgliceróis
- Triacil gliceróis são degradados fora da célula, absorvidos pelos adipócidos e re-sintetizados
- Exportam ácidos graxos e glicerol para o sangue em condições de jejum
- Fazem glicerol 3P a partir de glicose
- Lipases hidrolisam triacilgliceróis em resposta ao glucagon ou epinefrina, são desligadas pela insulina



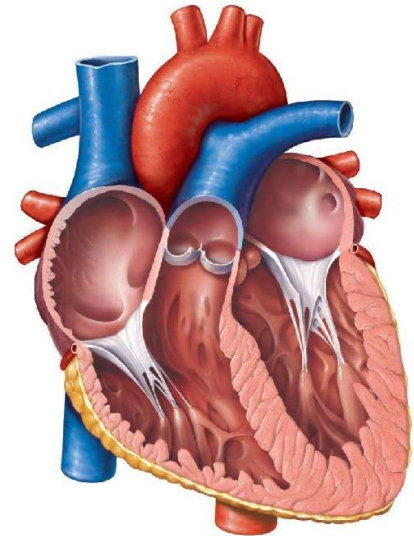
Órgãos especializados: músculos esqueléticos

- Usam glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos como fonte de energia
- Sintetiza e armazena glicogênio para consumo interno
- Não exportam glicose, mas exportam lactato e alanina
- Proteínas servem como armazenamento de energia
- Músculos não têm receptores de glucagon mas possuem receptores de epinefrina



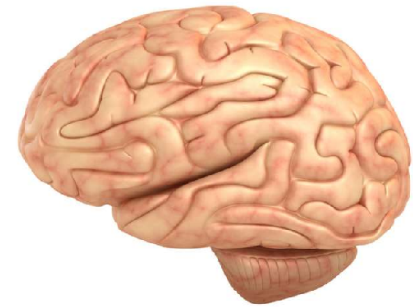
Órgãos especializados: músculos cardíacos

- É um órgão essencialmente aeróbico -> ácidos graxos são a principal fonte de energia
- Podem usar lactato e corpos cetônicos como fonte de energia
- Não possui reservas de glicogênio



Órgãos especializados: cérebro

- 2% da massa corporal, 20% do consumo de O_2 em repouso
- Usa principalmente glicose como fonte de energia (~120 g de glicose por dia)
- O uso de energia pelo cérebro não se altera com atividade mental intensa
- Pode usar corpos cetônicos em casos de jejum prolongado (após 3 dias de jejum, 1/3 da energia do cérebro vem de corpos cetônicos)



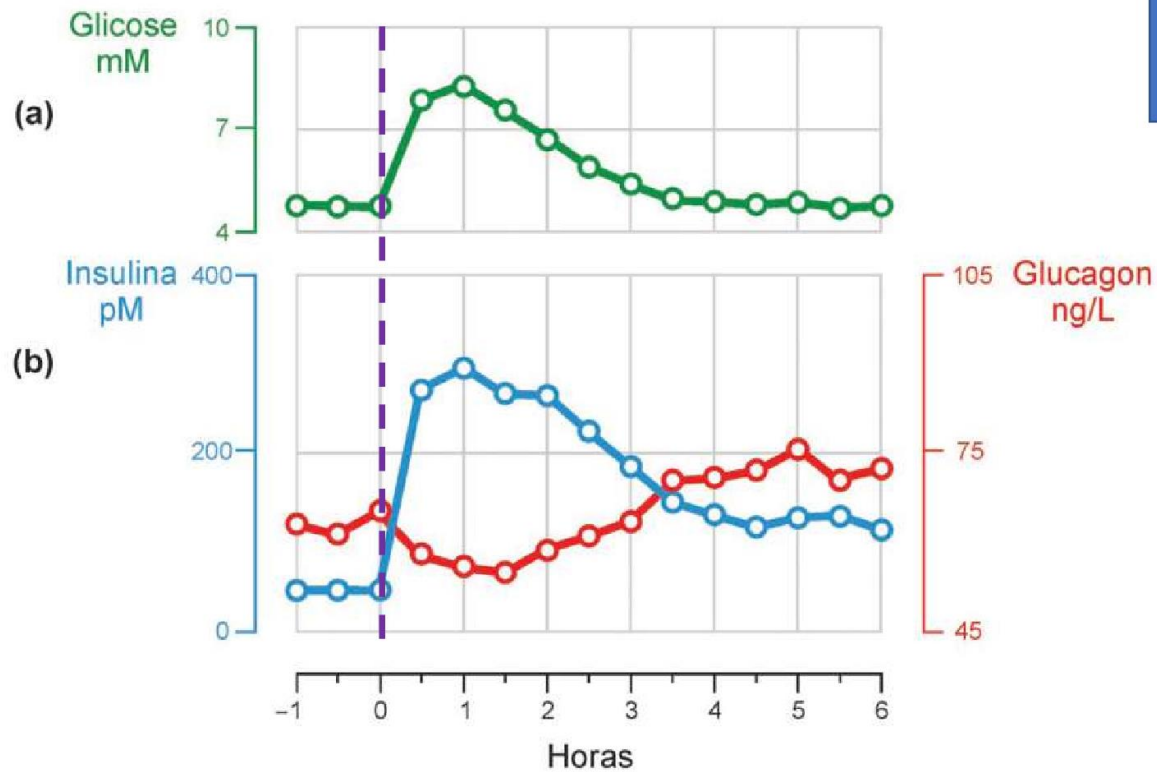
Integração do metabolismo



Período absorptivo

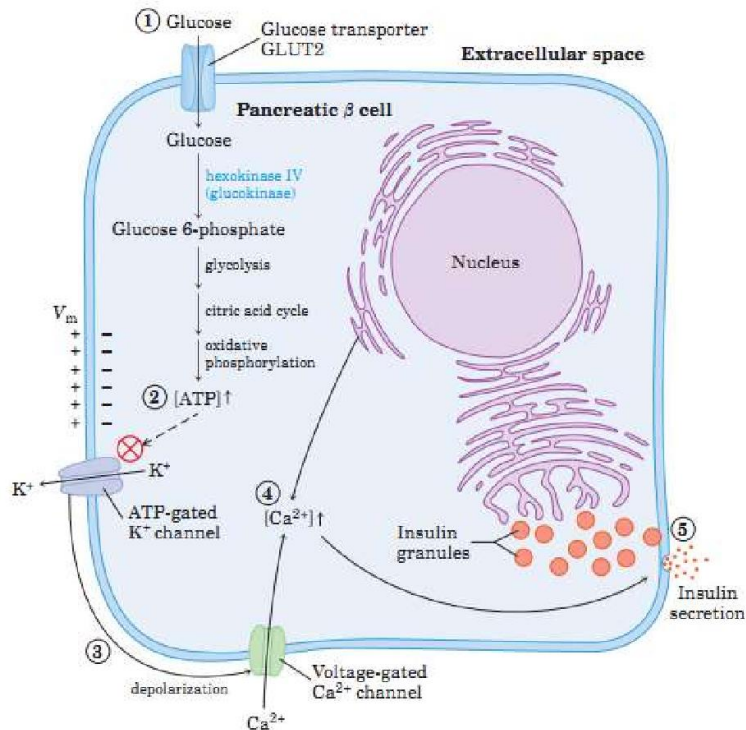
Carlos Hotta

Níveis de glicose sobe após a refeição e insulina é liberada



Absorção de glicose

1. Níveis de glicose sobe, células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas começam a absorver glicose via GLUT2 e a liberar insulina



Resposta das células

2. Células exportam transportadores GLUT4 para suas membranas, aumentando a captação de glicose (menos fígado)
3. Glicogênio é sintetizado no fígado e músculos
4. A gliconeogênese fica inativa e glicólise fica ativa nas células



Síntese de ácido graxos

5. Acelera-se a glicólise e o ciclo de Krebs -> Níveis de Acetil-CoA e Oxalacetato aumentam -> acúmulo de ATP, NADH e citrato

6. Quando ATP e NADH atingem pontos de máximo, citrato começa a acumular e é exportado para o citosol -> síntese de ácidos graxos e/ou inibição da temporária glicólise

7. A síntese de ácidos graxos exige a formação de NADPH -> glicose é direcionada para a via das pentoses



Síntese de triacilgliceróis e proteínas

8. insulina também induz a absorção de aminoácidos e a síntese de novas proteínas

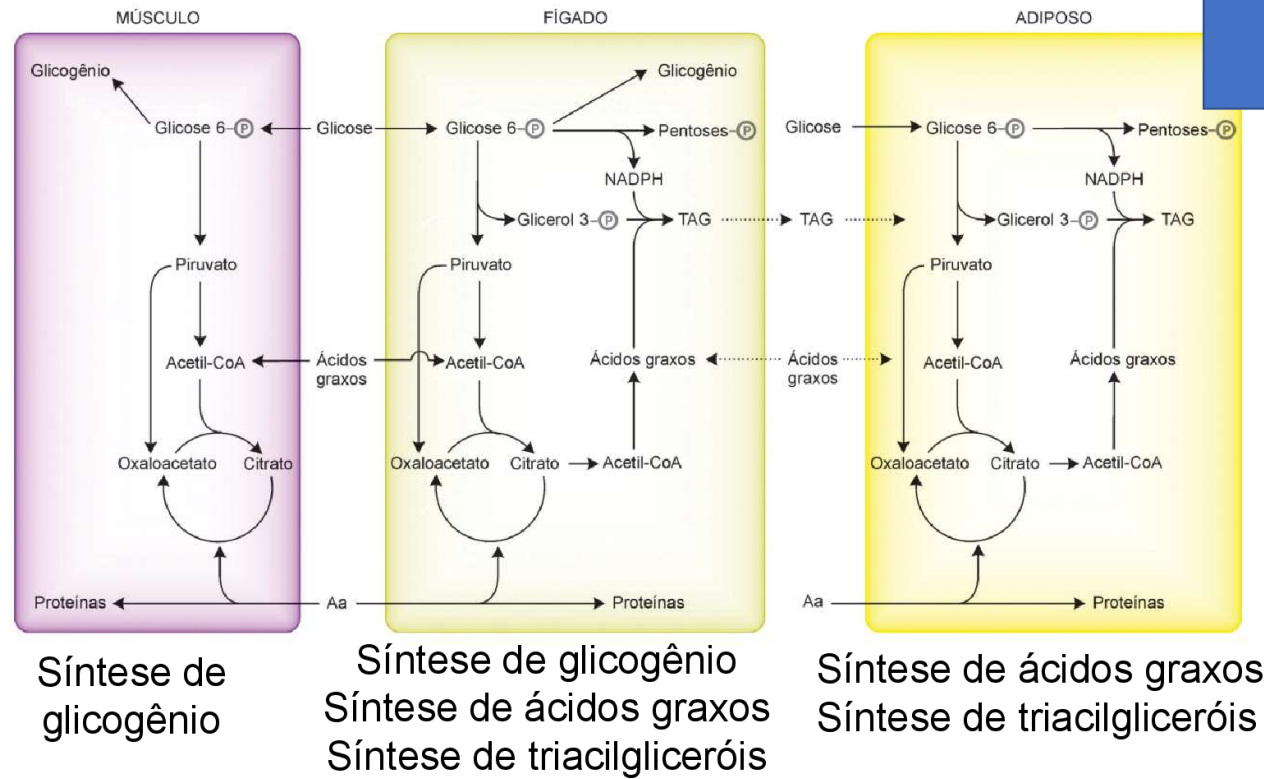
9. Fígado exporta ácidos graxos, triacil gliceróis, fosfolipídeos, colesterol, etc.

10. Nos adipócitos, lipase está inibida e triacil gliceróis são sintetizados



Período absorptivo

Níveis de glicose altos; relação insulina/glucagon alta



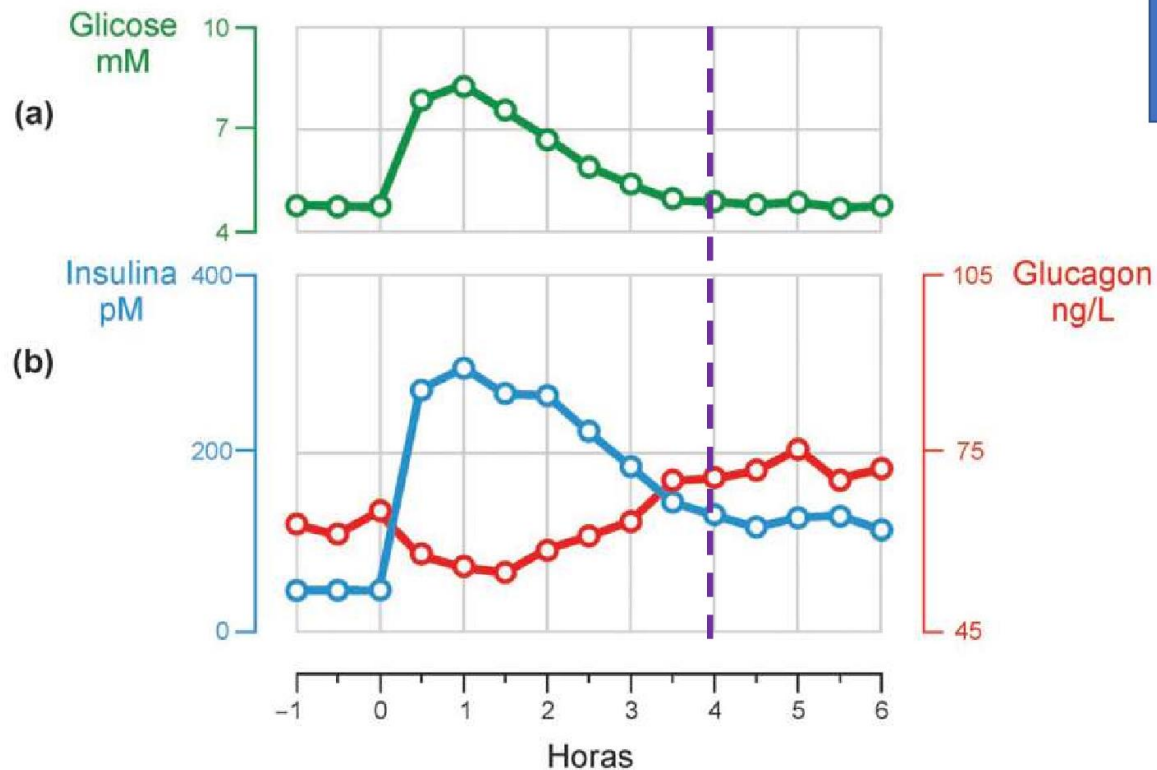
Integração do metabolismo



Jejum

Carlos Hotta

Com a redução da glicemia, ocorre a liberação de glucagon



Cerca de 4 h após uma refeição inicia-se o período pós-absortivo

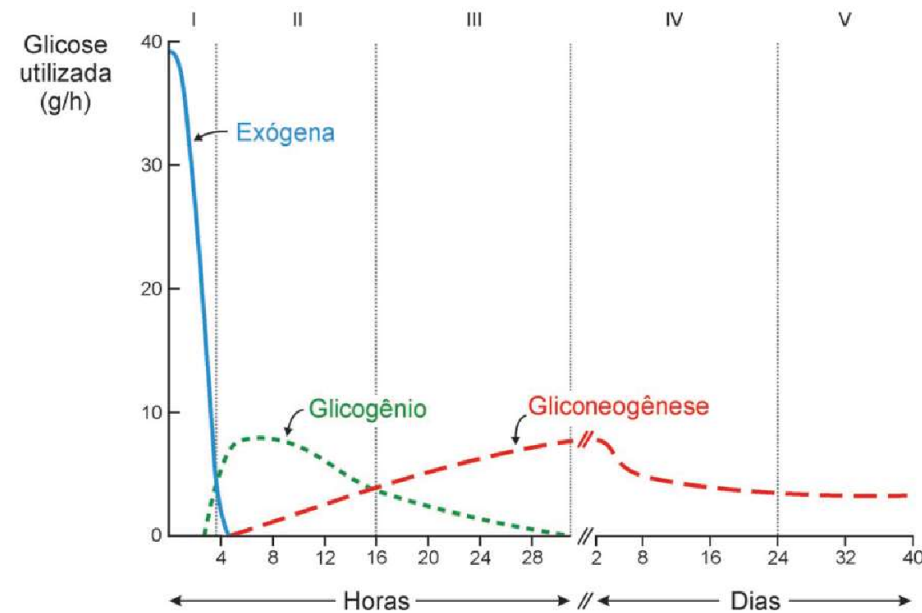
Período pós absortivo

1. Cai a concentração de GLUT4 nas membranas das células
2. Glicose só é consumida pelo cérebro, hemácias e células renais
3. O fígado inicia a degradação de glicogênio, gerando glicose 6P
4. A gliconeogênese fica ativa e glicólise fica inativa no fígado, favorecendo a exportação de glicose
5. Degradação de ácidos graxos está ativa, provendo energia para o fígado. Níveis de Acetil CoA sobem e ativa a piruvato carboxilase, favorecendo a formação de oxalacetato



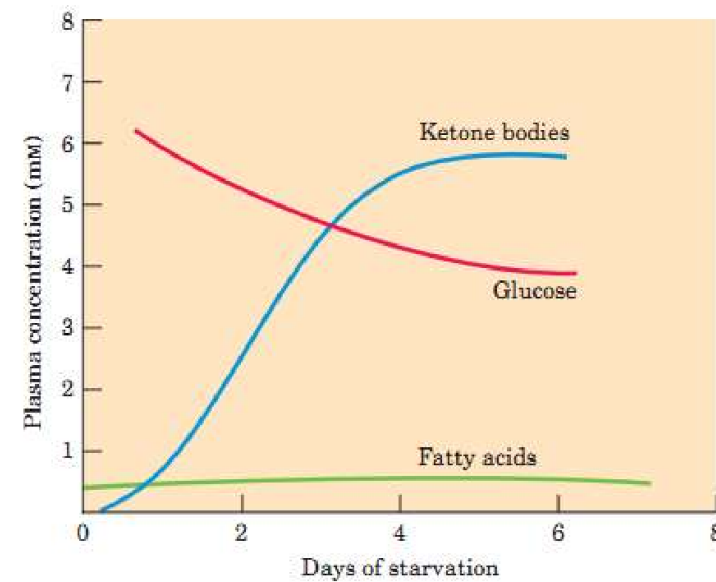
Jejum curto

1. No jejum o glucagon e cortisol, hormônio indicador de stress, atuam quase sem contraposição da insulina
2. Aminoácidos vindo de proteínas musculares são a principal fonte de esqueletos de carbono no início do jejum
3. A excreção de nitrogênio e a síntese de glicose estão altos

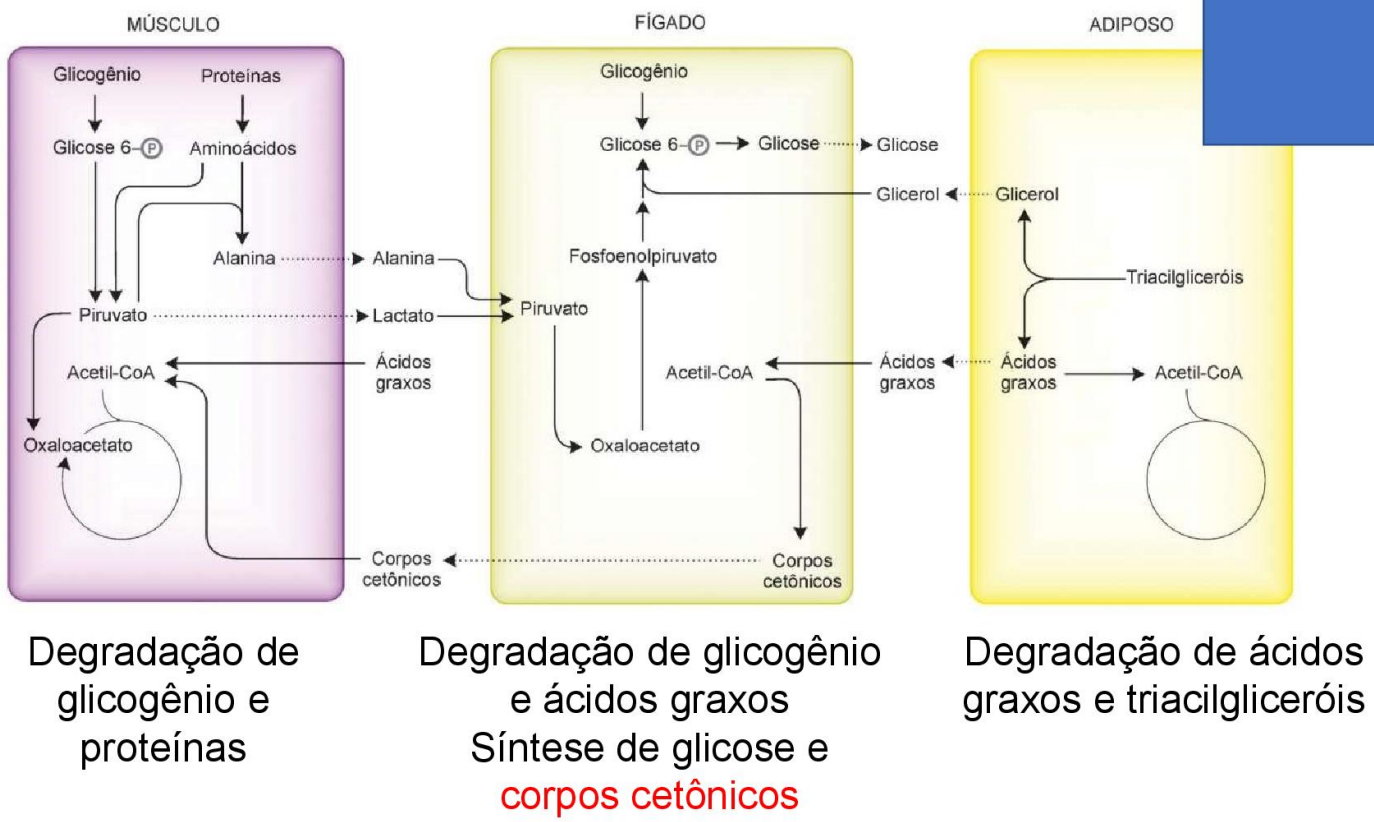


Jejum prolongado

1. A degradação de ácidos graxos no fígado com poucos intermediários do ciclo de Krebs leva ao acúmulo de Acetil CoA -> formação de corpos cetônicos
2. Tecidos passam a usar corpos cetônicos, menos o cérebro e hemáceas. Depois o cérebro passa a usar corpos cetônicos
3. O uso prolongado de corpos cetônicos leva a uma cetoacidose pois estes compostos têm caráter ácido
4. Quando o corpo passa a usar corpos cetônicos, a proteólise diminui, preservando as proteínas musculares



Níveis de glicose baixos; relação insulina/glucagon baixa



Integração do metabolismo

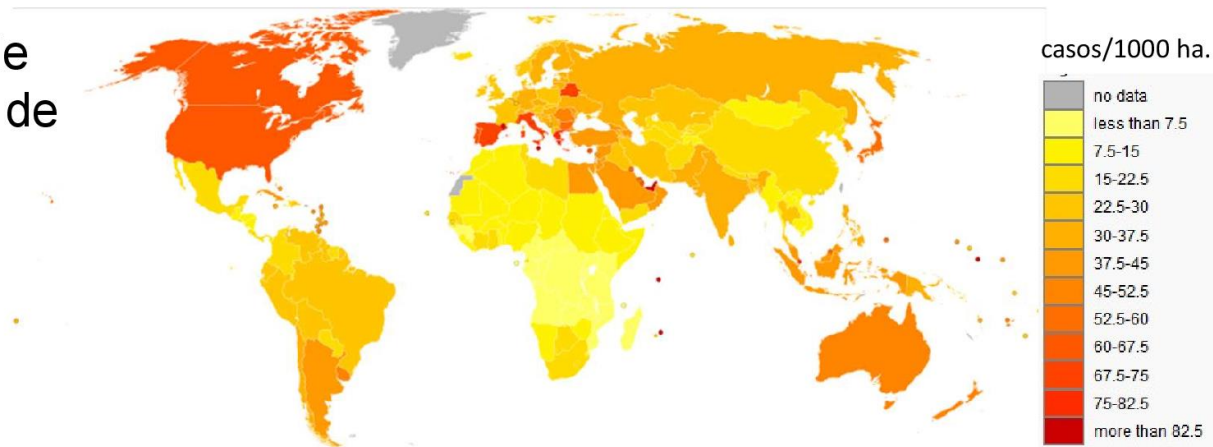


Diabetes

Carlos Hotta

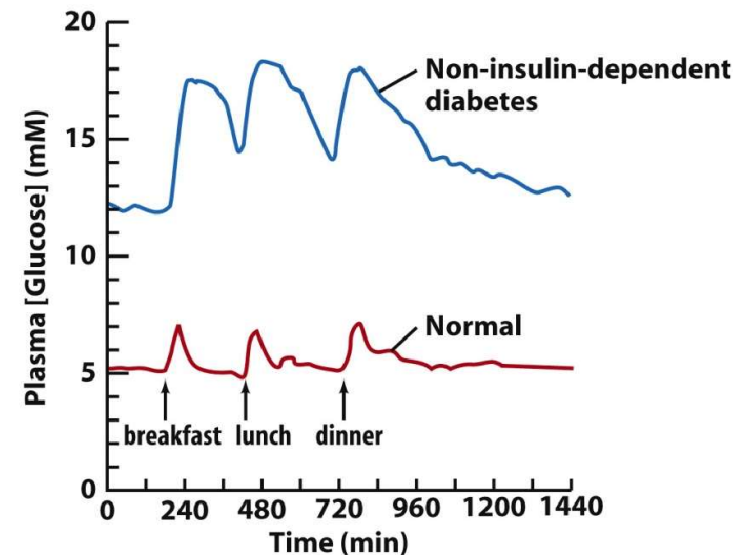
Diabetes

- Doença metabólica complexa com quadros variáveis que possuem a hiperglicemia como fator comum
- Diabetes tipo I: incapacidade de produzir insulina - > jovens e crianças
- Diabetes tipo II: resistência à insulina e secreção insuficiente de insulina -> associada à obesidade
- Estima-se que 463 milhões de pessoas apresentam quadro de diabetes (DF Diabetes Atlas 2019)



Diabetes

- A deficiência na sinalização por insulina leva a uma **incapacidade das células de absorver glicose**, apesar de seus níveis estarem altos no sangue
- Com a capacidade de absorver glicose alterada, o organismo age como se estivesse em **jejum** -> lipólise, proteólise, produção de corpos cetônicos ativados
- A eliminação da glicose não absorvida exige uma imensa quantidade de água -> **desidratação** -> sede é um diagnóstico
- **Glicosilação de proteínas** é alta, o que traz outros problemas, principalmente cardiovasculares





- Predomínio em idade < 20 anos
- Deficiência absoluta de insulina (destruição auto-imune)
- Indivíduo magro
- Sintomas: polidipsia, poliúria, polifagia e emagrecimento
- Descompensação tipo cetoacidose
- Herança associada ao sist. HLA

- Predomínio em idade > 40 anos
- Deficiência relativa + resistência à insulina
- Indivíduo geralmente obeso, sedentário e hipertenso
- Início insidioso, às vezes assintomático ou por complicações crônicas
- Descompensação tipo coma hiperosmolar
- Herança poligênica

Tipo 1 – Dependente de Insulina (Juvenile)

Deficiências das células beta do pâncreas.

Susceptibilidade genética, reação auto-imune que destrói as células beta.

Requerem :

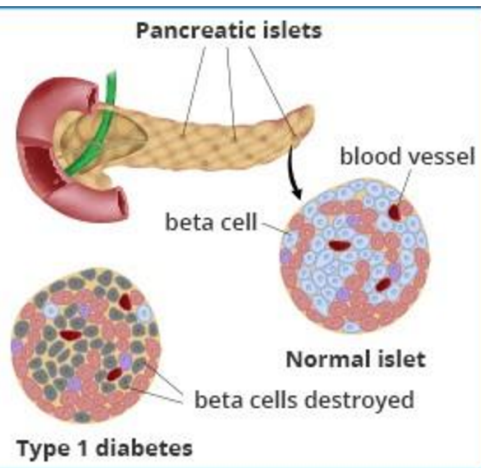
Administrações diárias de insulina

Dieta rigorosa

Exercícios

Sobrevida pode ser diminuída devido a complicações

Ajuste da dose de insulina injetada é importante



Tipo 1 – Dependente de Insulina (Juvenile): semelhanças ao jejum!

Deficiência de insulina impede o aproveitamento de glicose

Não há inibição da síntese de glucagon pela insulina
Hiper glucagonemia, que agrava a hiperglicemia.

Razão insulina/glucagon constantemente (muito) baixa

Gliconeogênese acentuada, lipólise, proteólise, corpos cetônicos elevados

Cetoacidose, balanço nitrogenado negativo

Carência celular de glicose e aminoácidos

Hiperglicemia leva a uma hiperosmolaridade aumenta a sobrecarga renal

Proteínas imprópriamente glicadas tem sua atividade prejudicada

Tipo 2- Não dependente de insulina

Resistência à ação da insulina + secreção de insulina perturbada: estimulação crônica das células beta levam à sua falência e à secreção deficiente do hormônio insulina

Responsável por mais de 90% dos casos de diabetes (afeta 18% da população acima de 65 anos e geralmente ocorre em obesos): pessoas que desenvolvem tem resistência a insulina vários anos antes dos níveis de insulina no sangue aumentarem. Nesse ínterim, o corpo tenta compensar produzindo mais insulina

Predisposição genética multifatorial: síndrome metabólica, obesidade

Níveis de colesterol LDL elevados e HDL diminuídos (dislipidemia)

Hipertensão arterial

Podem ter níveis normais ou elevados de insulina, embora alguns tecidos não respondam a insulina: alteração nas vias metabólicas de resposta à insulina

Inibição da entrada de glicose (músculo e tecido adiposo)

Tratamento para o DM tipo 2



As fases iniciais podem ser tratadas por dieta e exercícios, diminuindo a necessidade do corpo por insulina.

Medicamentos Antidiabéticos (hipoglicemiantes) orais tem diversas ações como: redução da produção de glicose pelo fígado, promoção da absorção de açúcares pelas células, estimulação da secreção de insulina pelo pâncreas, retardo da digestão e absorção de carboidratos

Nas fases mais tardias e graves administra-se insulina regularmente

Integração do metabolismo

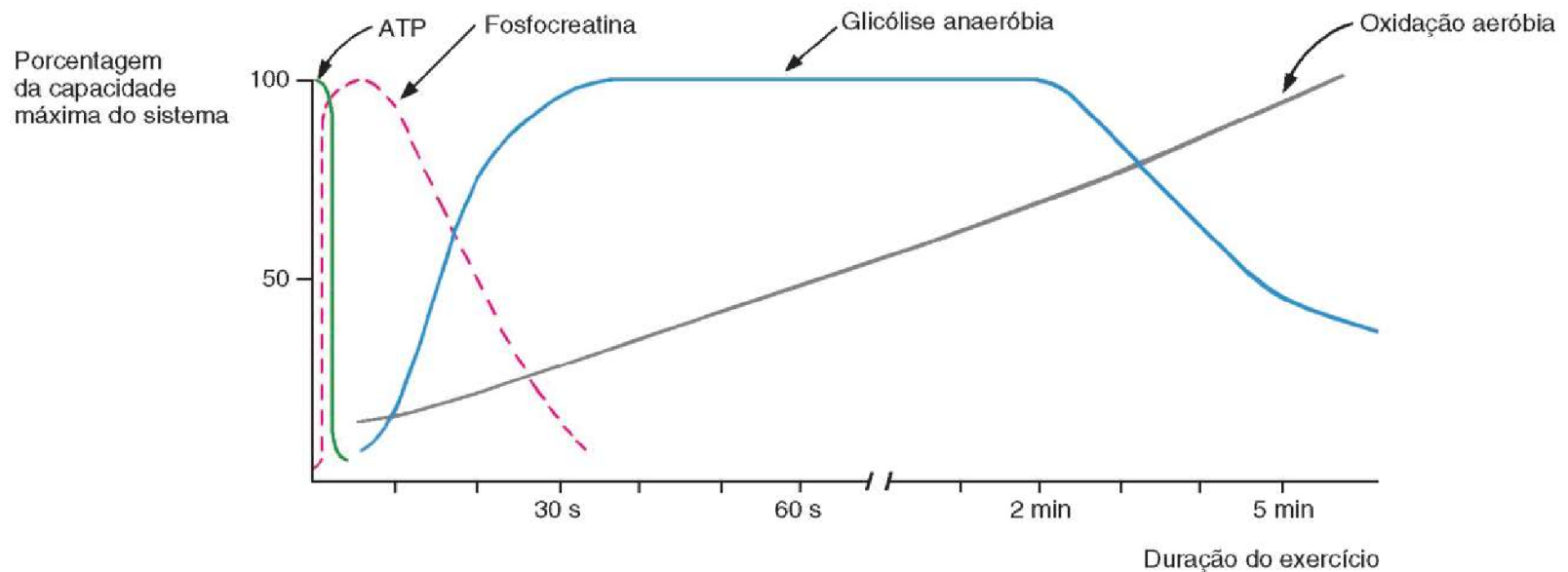


Exercícios

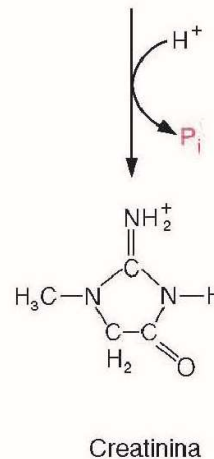
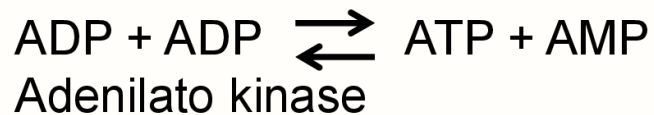
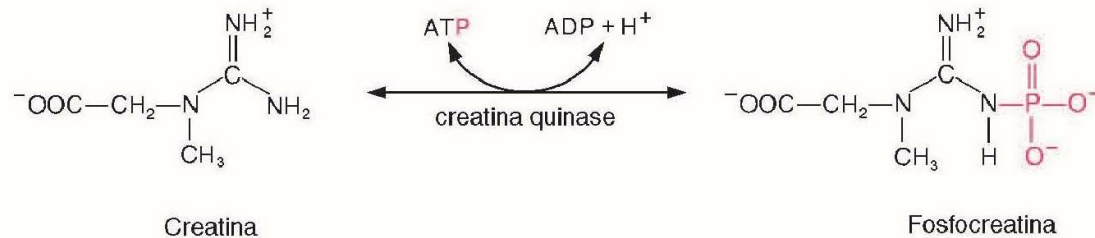
Carlos Hotta

Metabolismo dos músculos

- O estoque de glicogênio nos músculos é para **consumo interno** e não é exportado
- Os músculos não respondem a glucagon mas quebram glicogênio em resposta à **epinefrina**



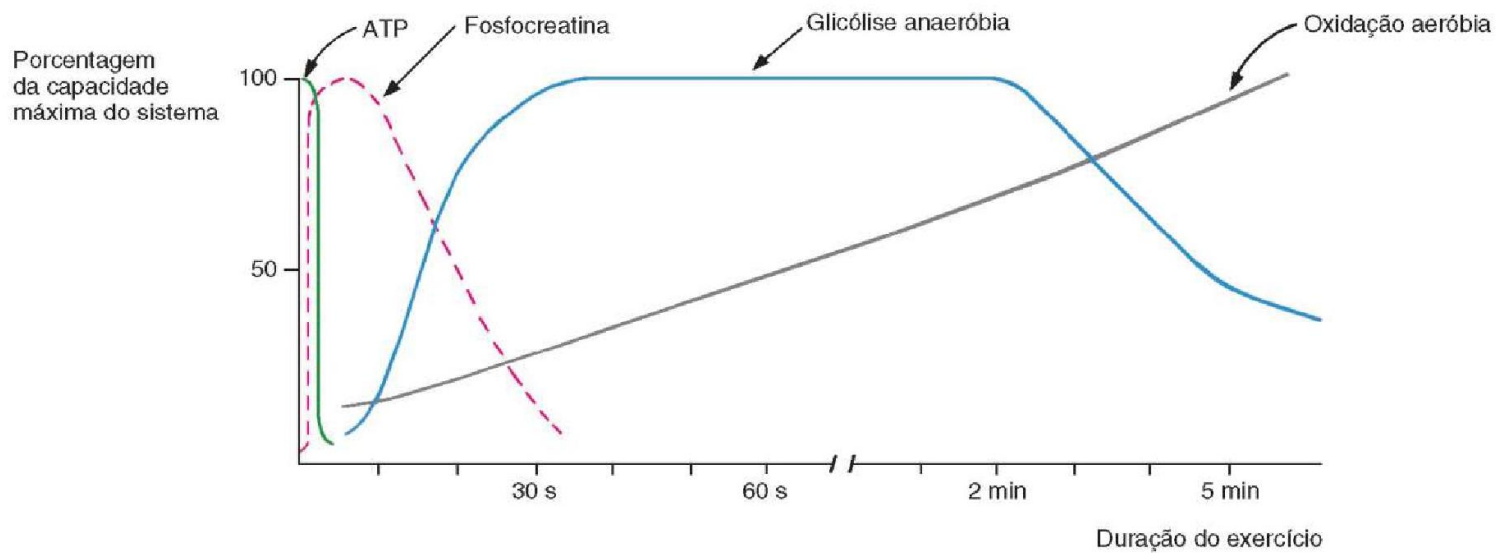
A fosfocreatina é um reservatório de energia rapidamente disponível



O corpo muda as fontes de energia ao longo do tempo em exercício

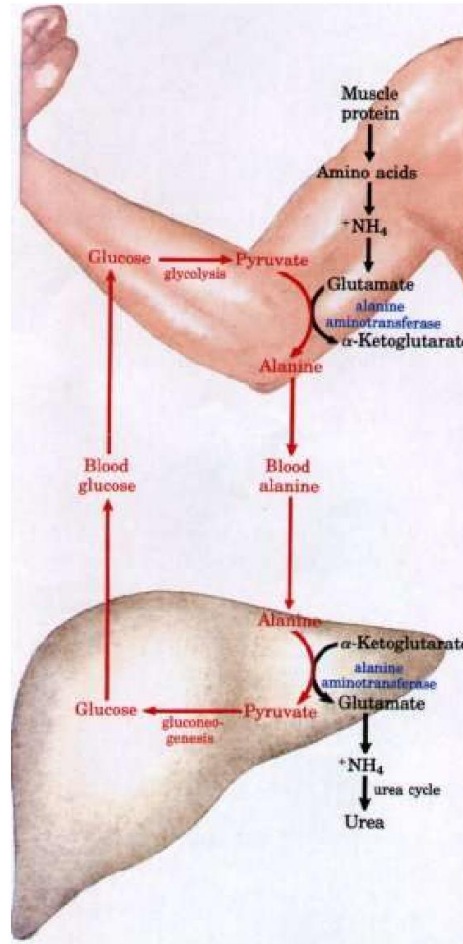
O glicogênio muscular dura de 4 a 5h atividade moderada

Ácidos graxos são fonte de energia em exercícios de longa duração



O ciclo do lactato e da alanina

- Em exercício intenso: **lactato** produzido por fermentação no músculo é exportado para a corrente sanguínea e **vira glicose no fígado**
- Em exercício de longa duração: **proteínas musculares** podem ser mobilizadas para se gerar **glicose no fígado**
- A alanina é utilizada como transportador de aminoácidos do músculo ao fígado



O Ca^{2+} também mobiliza o metabolismo energético do músculo

