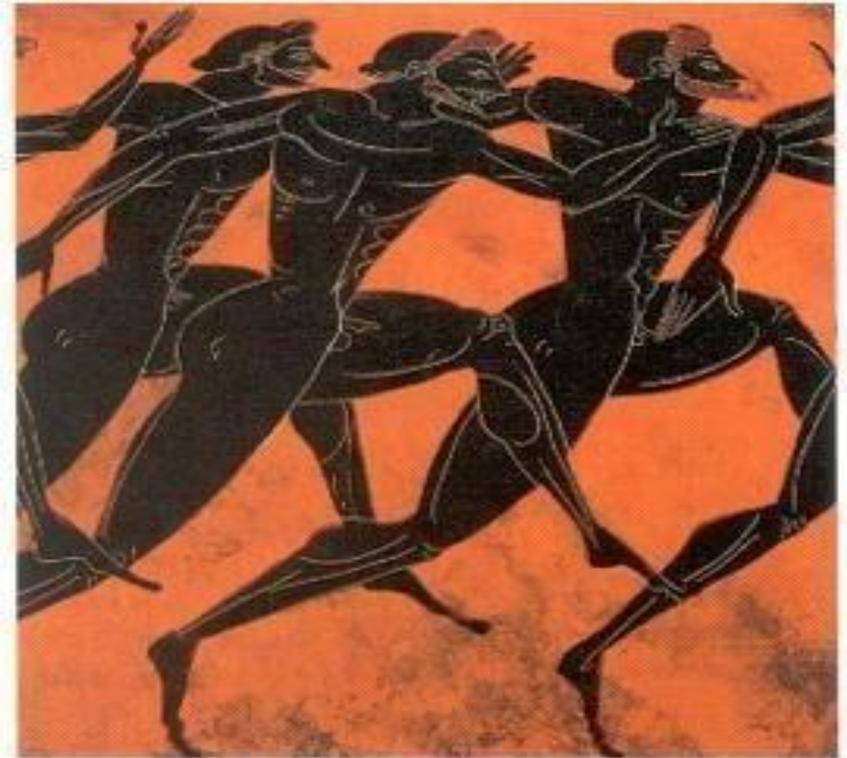
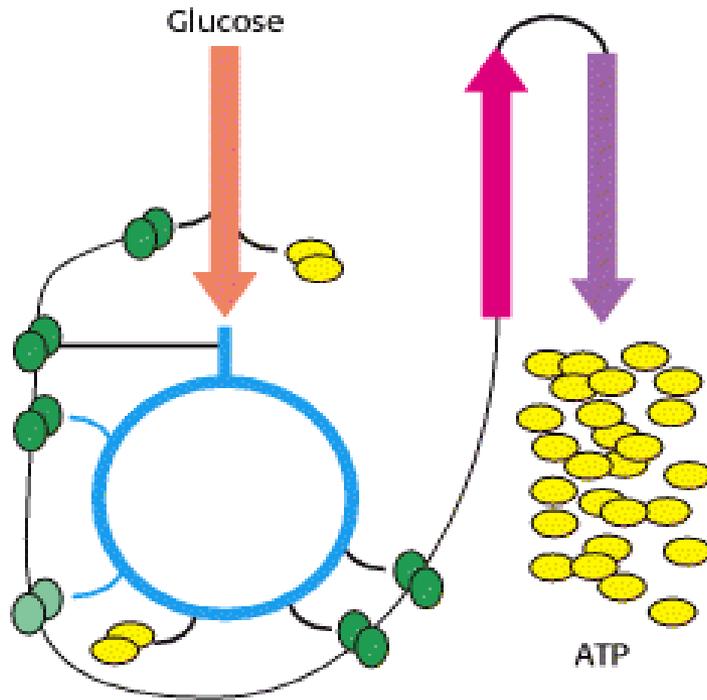


Bioquímica Metabólica

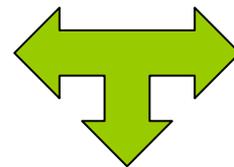
Integração e Regulação Hormonal do Metabolismo

Prof. Dr. Henning Ulrich

Integração do Metabolismo



Manutenção da glicemia

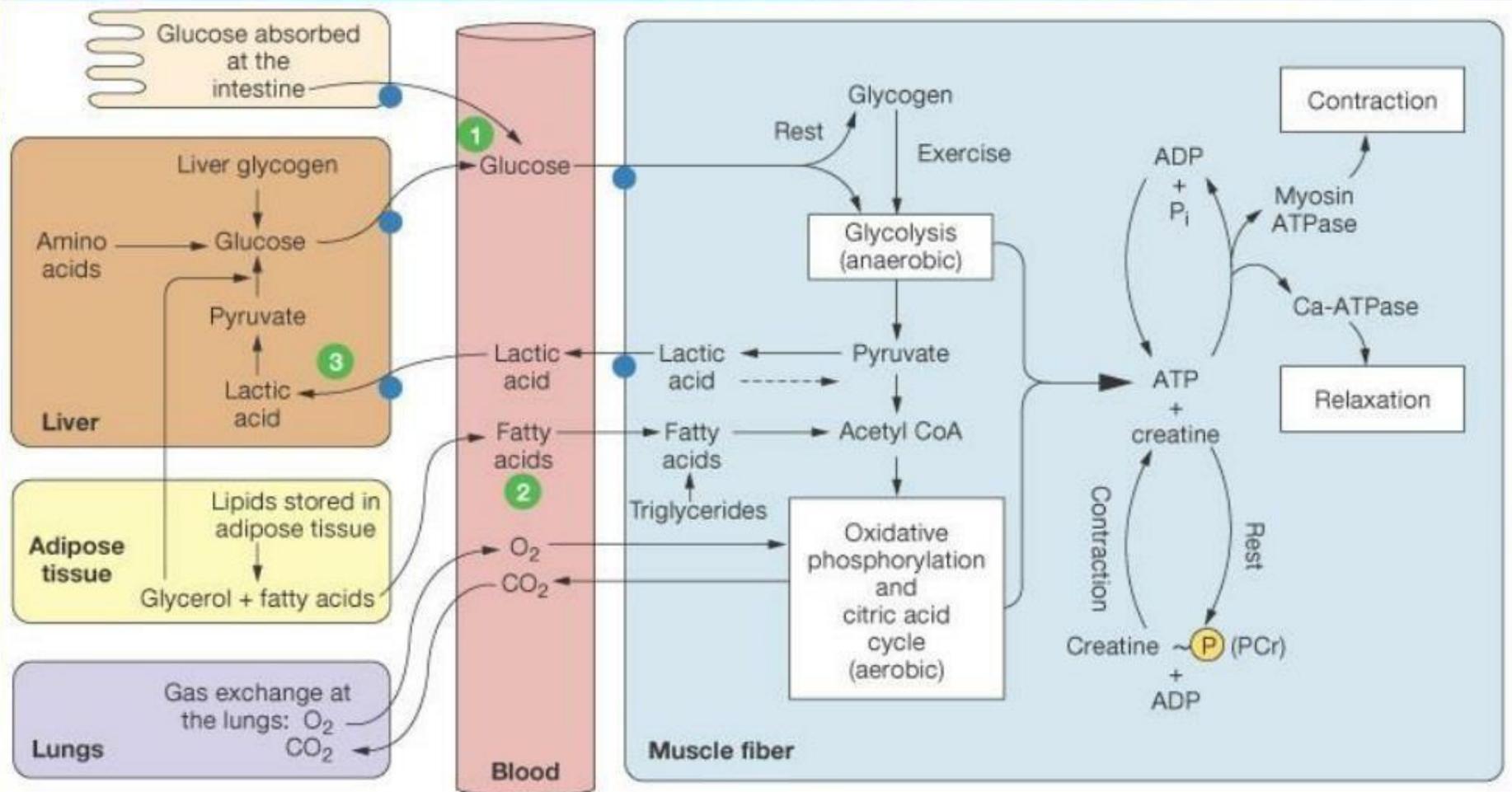


Atividade física

Integração metabólica

Integration of Metabolism:

Review of Roles of Systems in Muscle Contraction



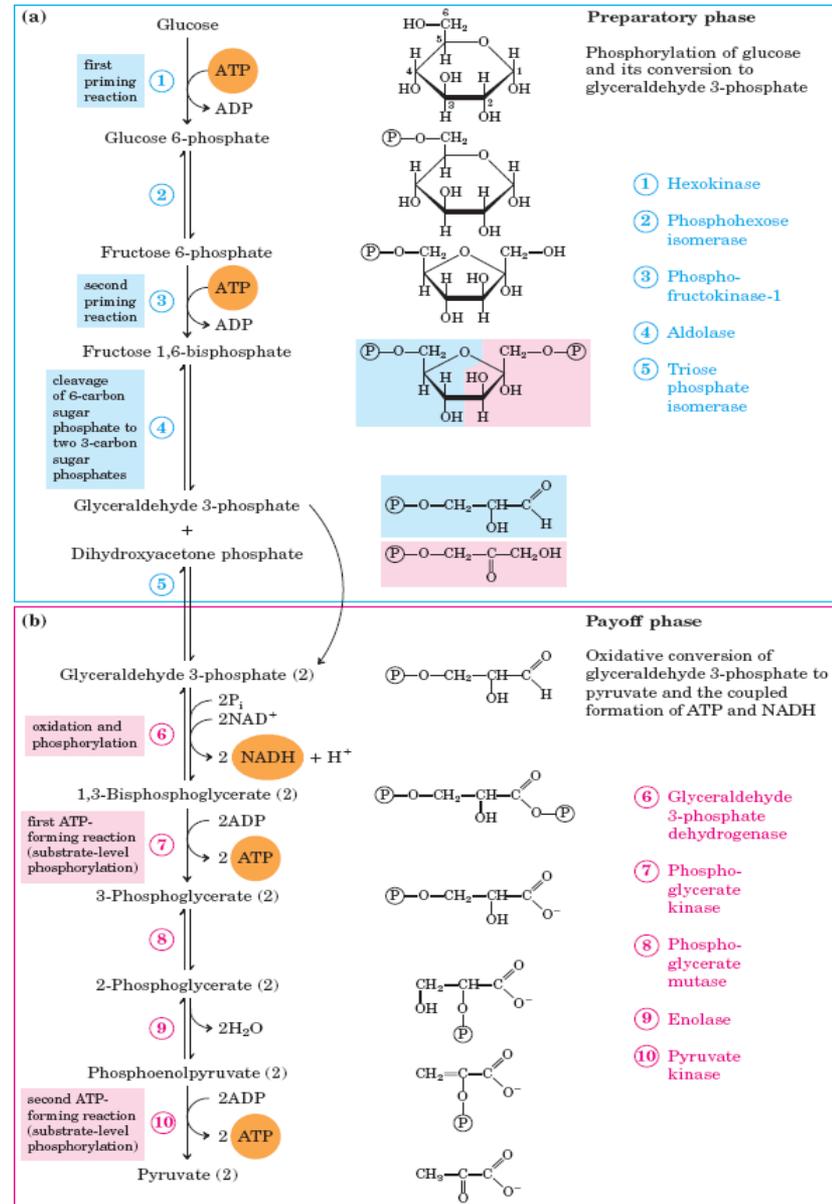
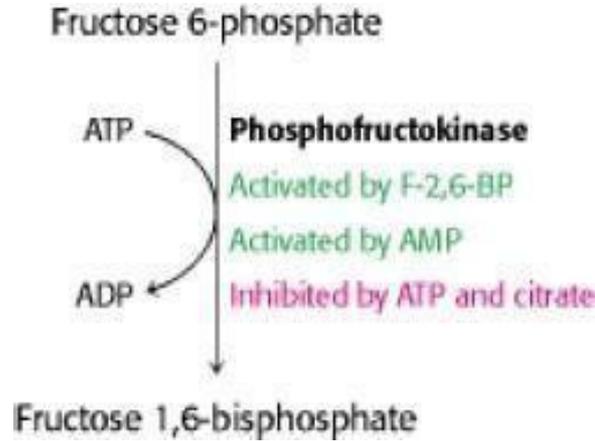
1 Glucose comes from liver glycogen or dietary intake.

2 Fatty acids can only be used in aerobic metabolism.

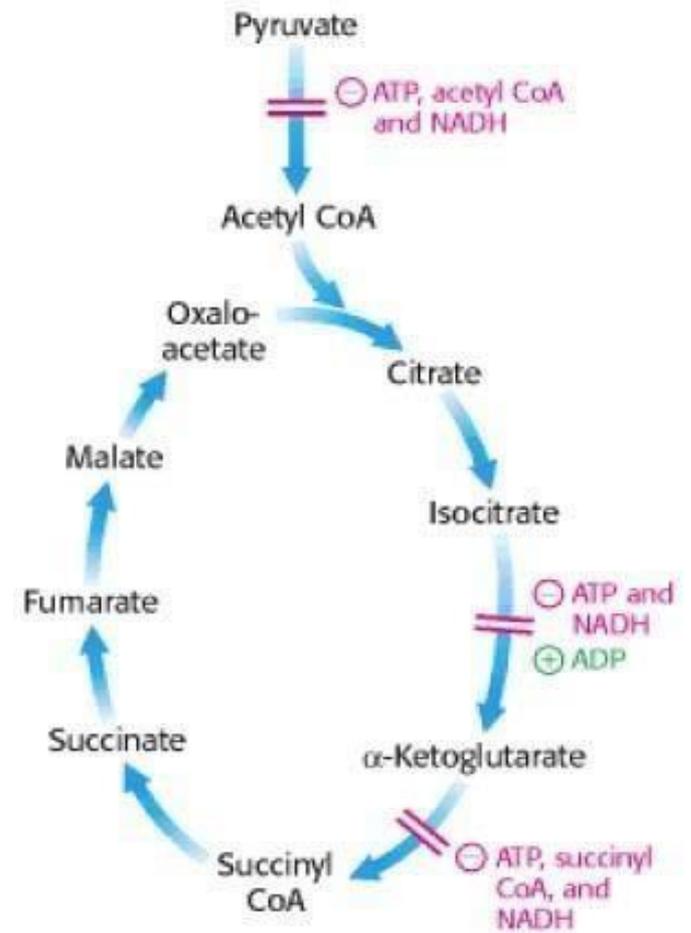
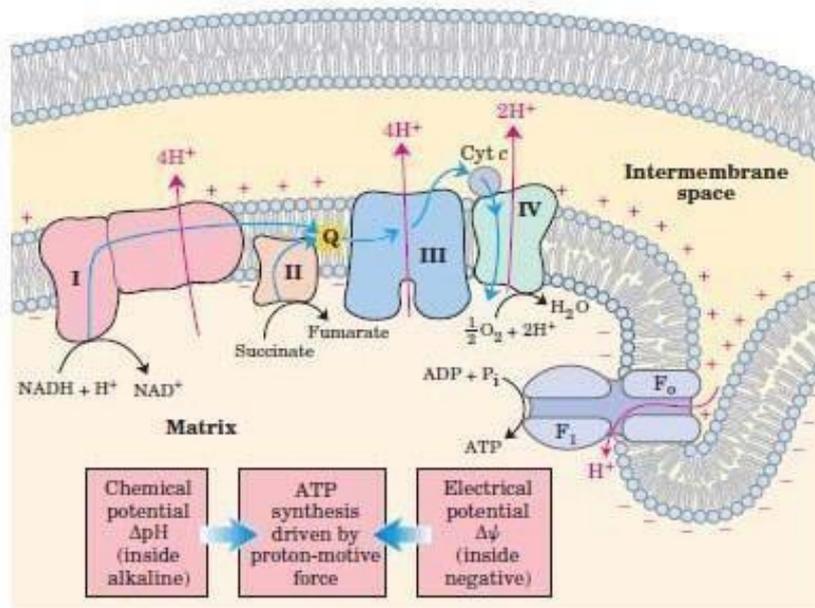
3 Lactic acid from anaerobic metabolism can be converted to glucose by the liver.

Principais pontos de controle das principais vias metabólicas:

1. Glicólise



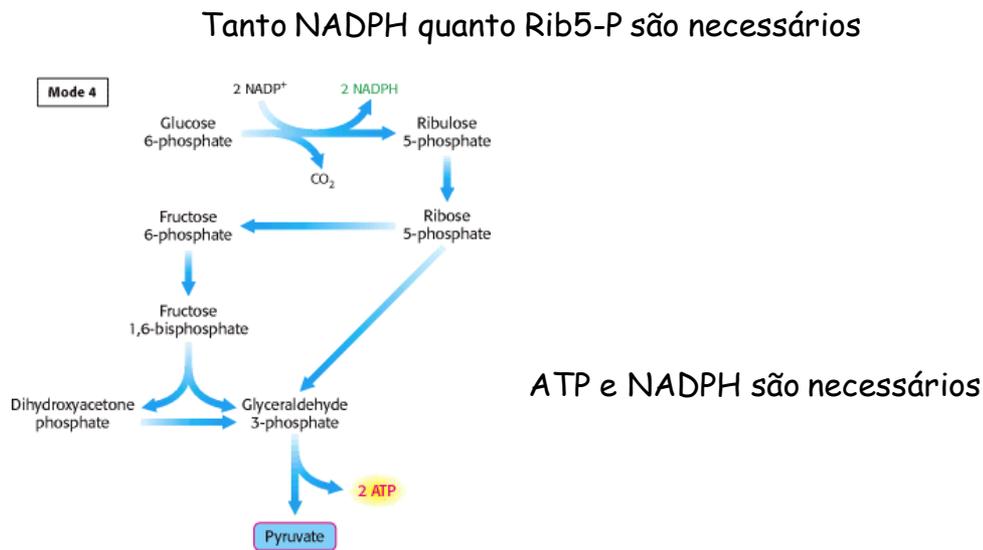
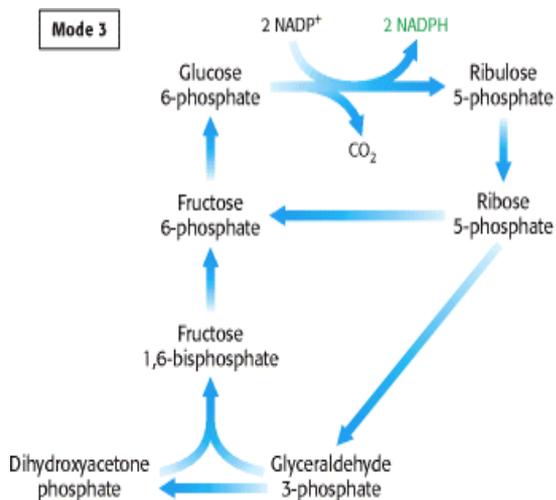
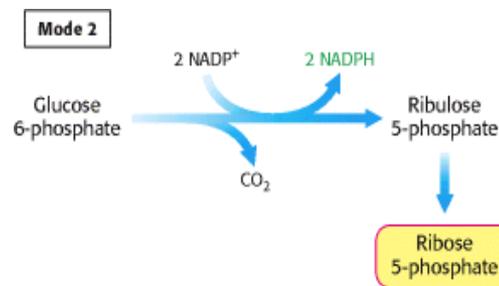
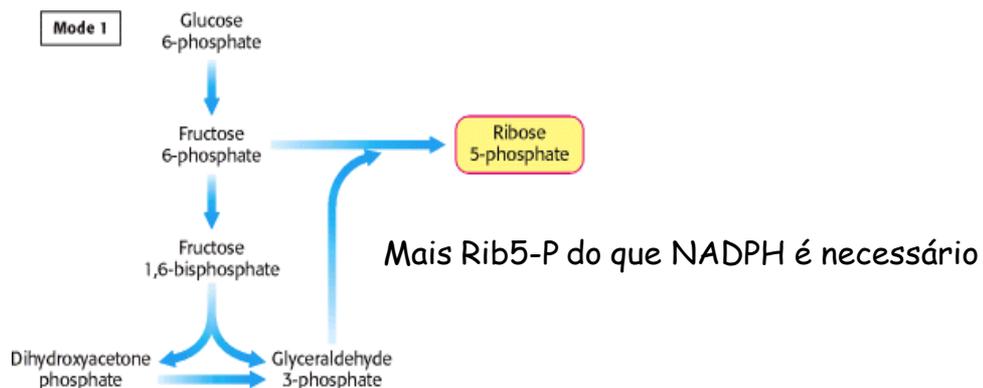
2. Ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa



3. Ciclo das pentose fosfato

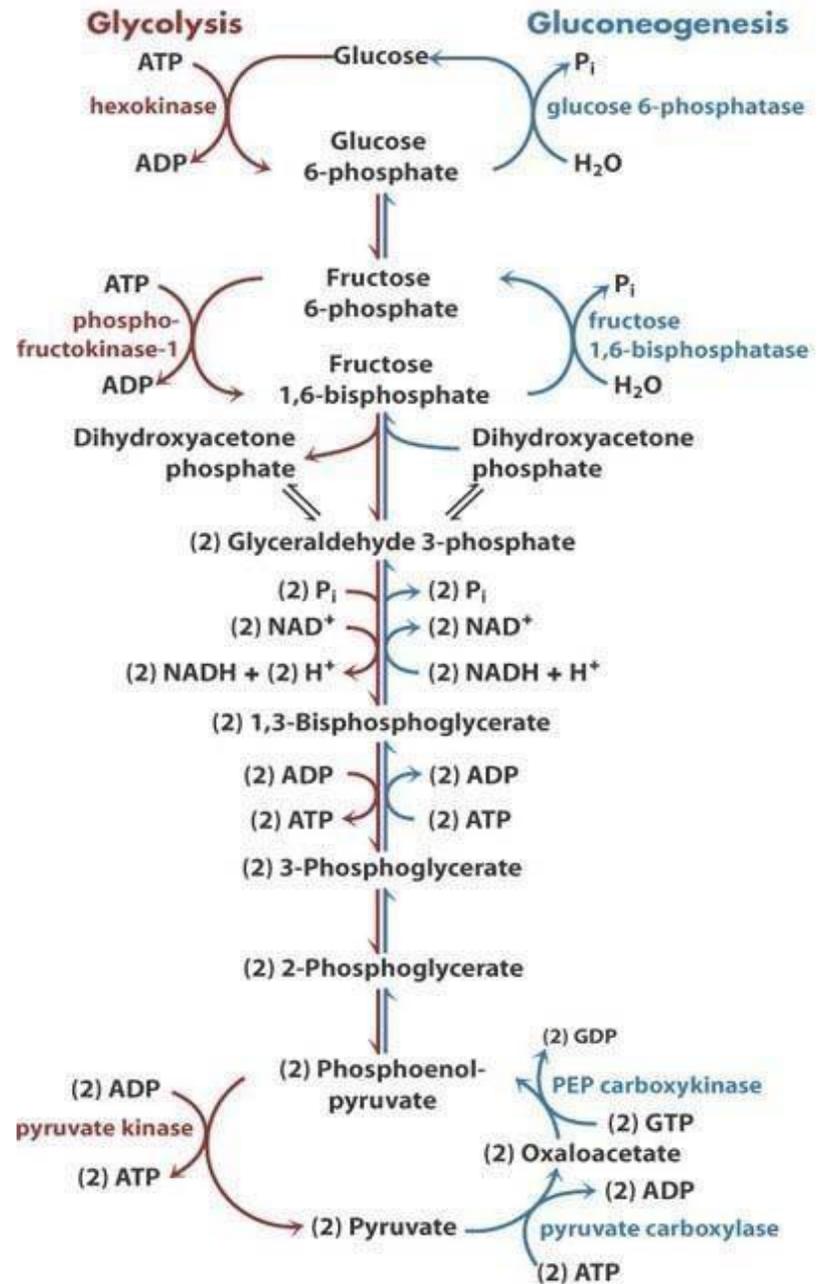
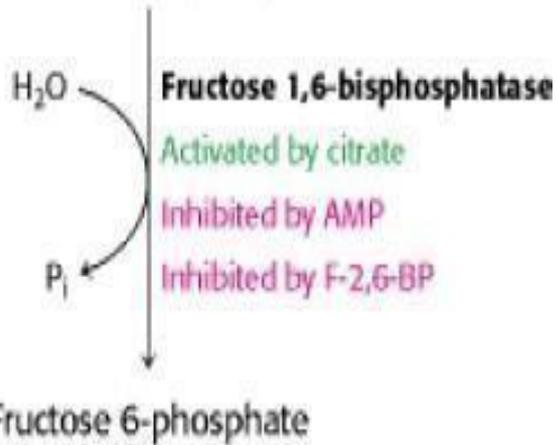
Table 20.4. Tissues with active pentose phosphate pathways

Tissue	Function
Adrenal gland	Steroid synthesis
Liver	Fatty acid and cholesterol synthesis
Testes	Steroid synthesis
Adipose tissue	Fatty acid synthesis
Ovary	Steroid synthesis



4. Gluconeogenesis

Fructose 1,6-bisphosphate



5. Síntese e degradação de glicogênio

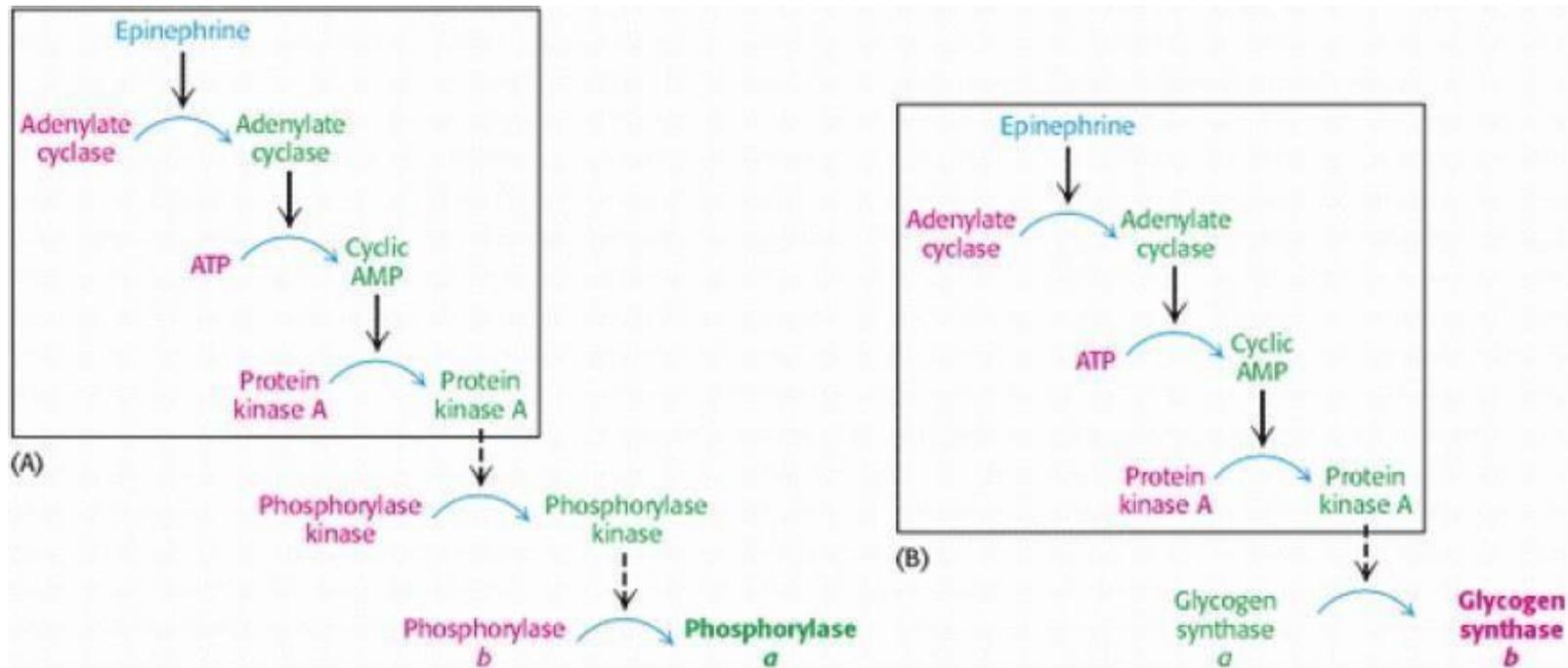
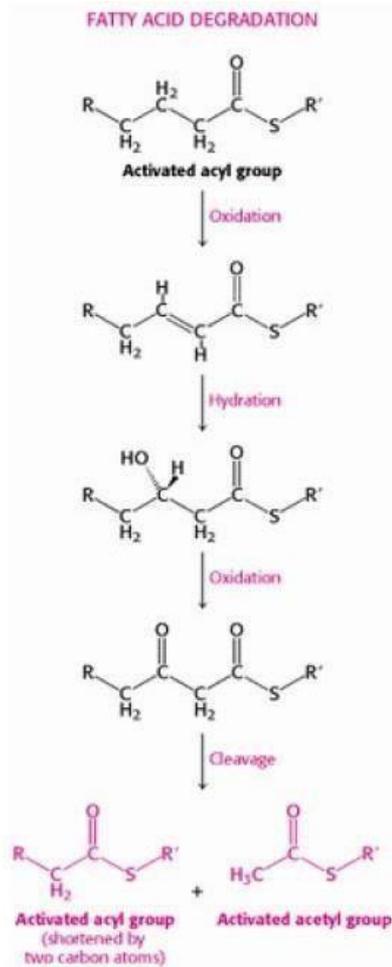
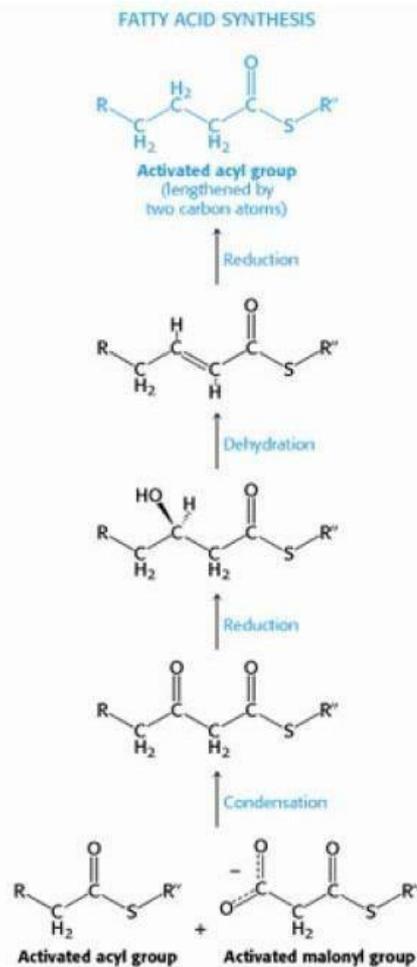


Figure 21.18. Coordinate Control of Glycogen Metabolism. Glycogen metabolism is regulated, in part, by hormone-triggered cyclic AMP cascades: (A) glycogen degradation; (B) glycogen synthesis. Inactive forms are shown in red, and active ones in green. The sequence of reactions leading to the activation of protein kinase A is the same in the regulation of glycogen degradation and synthesis. Phosphorylase kinase also inactivates glycogen synthase.

6. Síntese e degradação de ácidos graxos

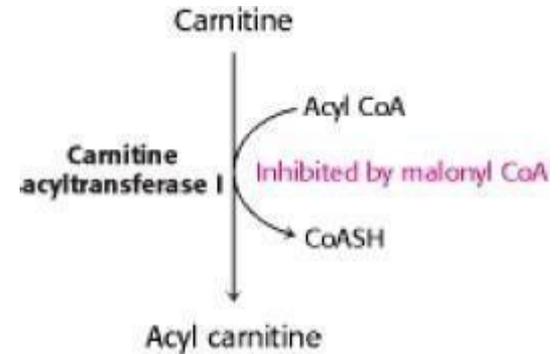


mitochondria

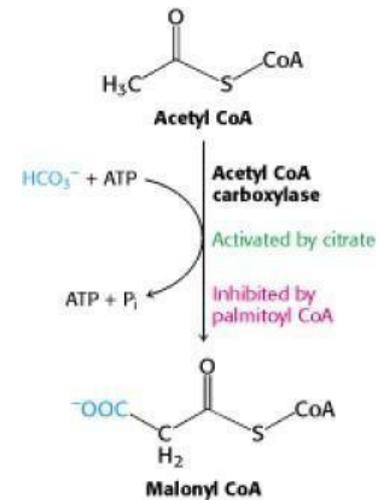


citosol

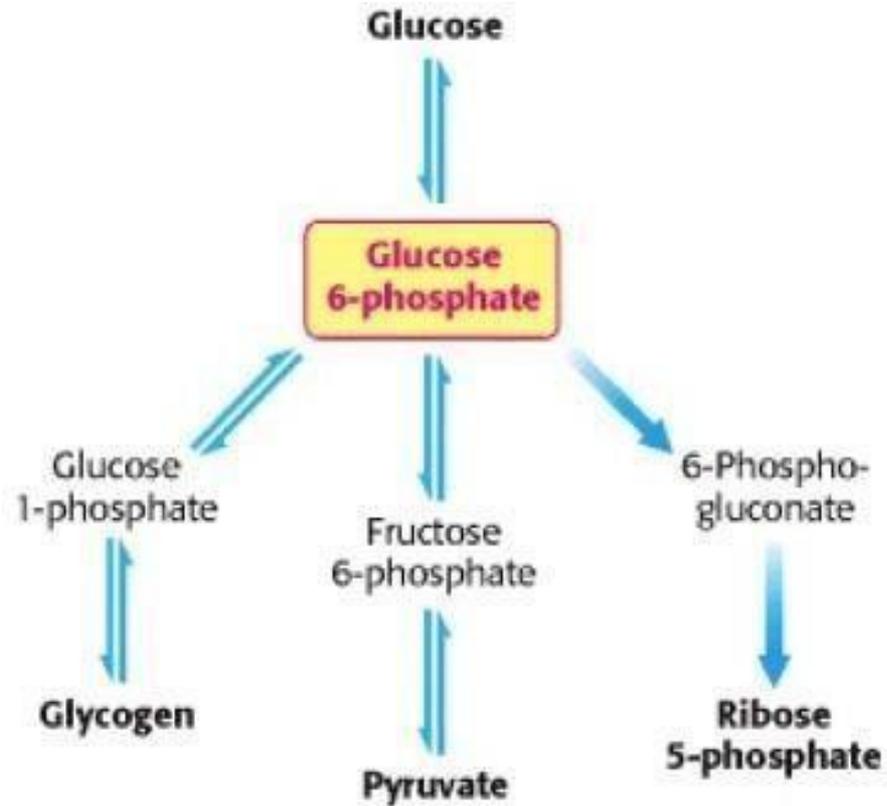
Na degradação:

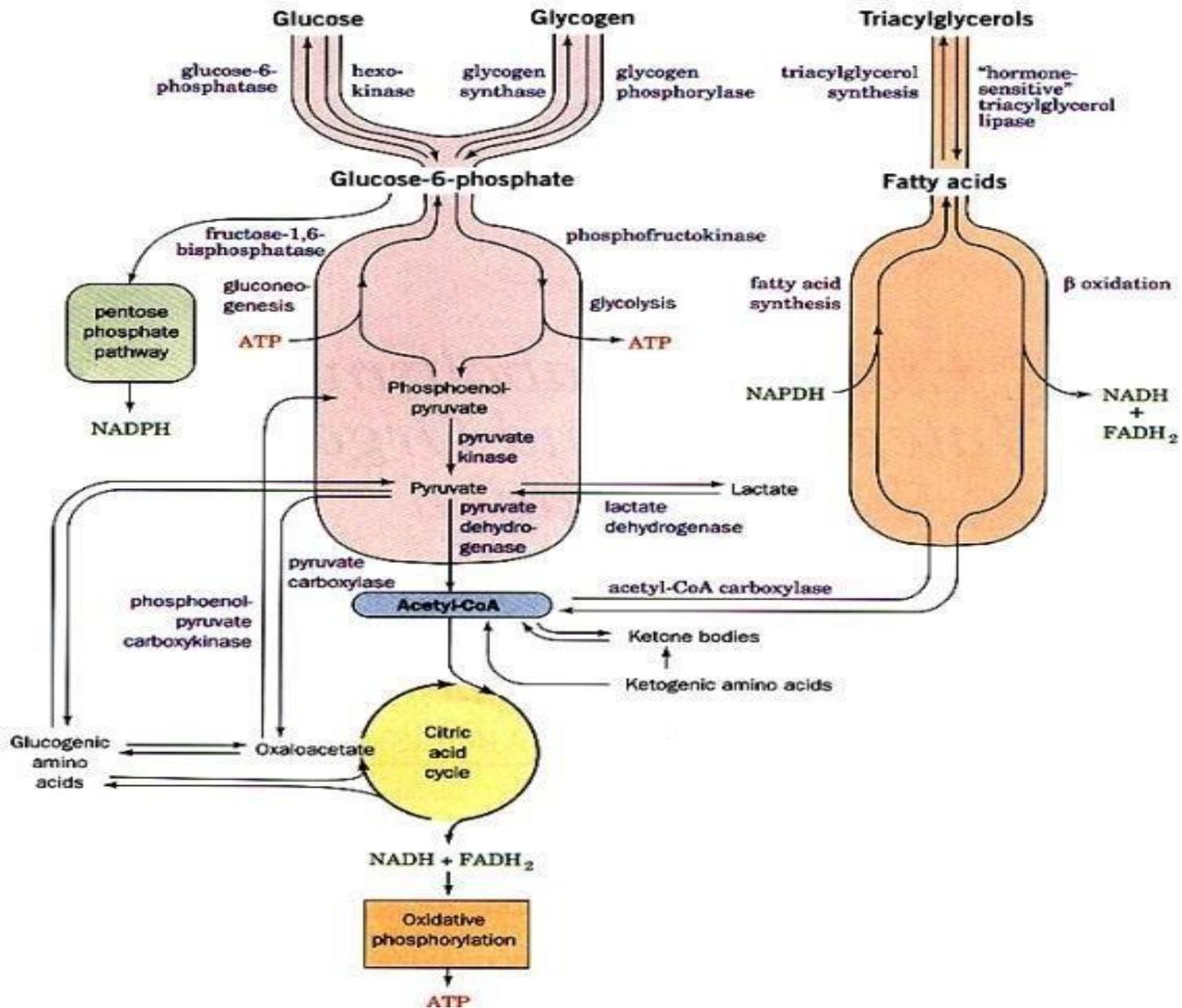


Na síntese:

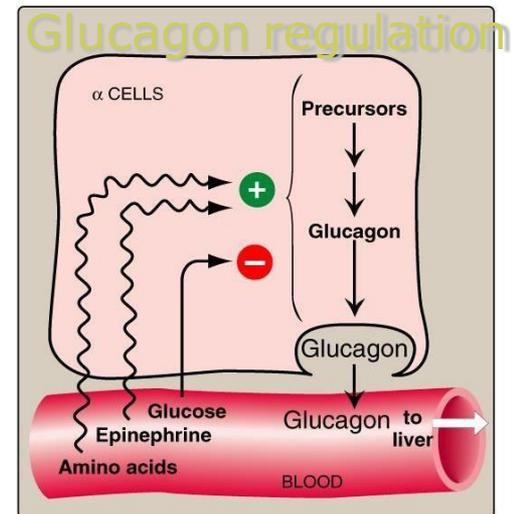
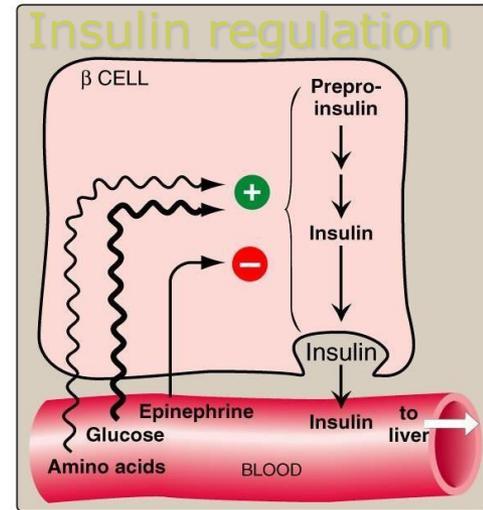
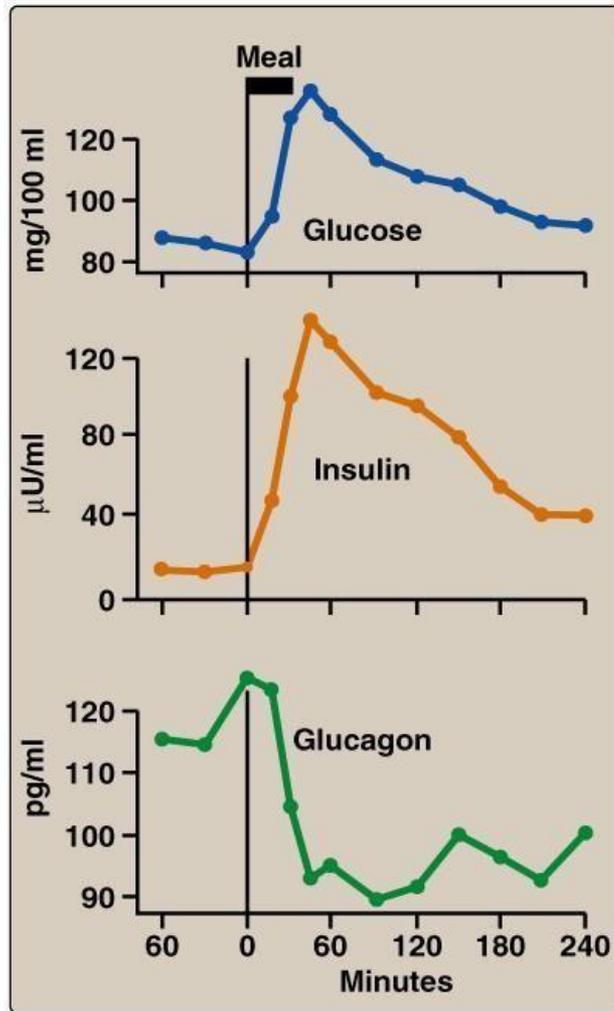


O metabolismo energético converge em 3 intermediários principais:

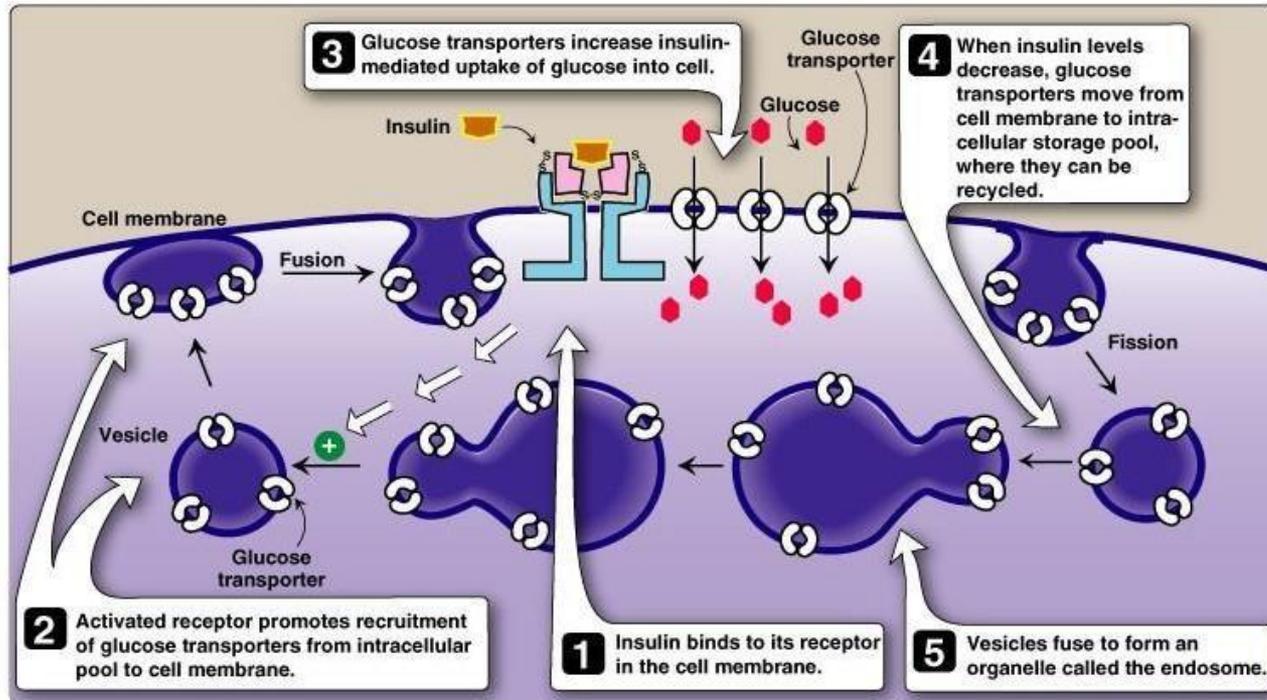




Regulação metabólica no estado alimentado



Efeito de insulina sobre transporte de glicose



Aumento da densidade de GLUT4 (transportador de glicose 4 -ativado por insulina) na membrana plasmática

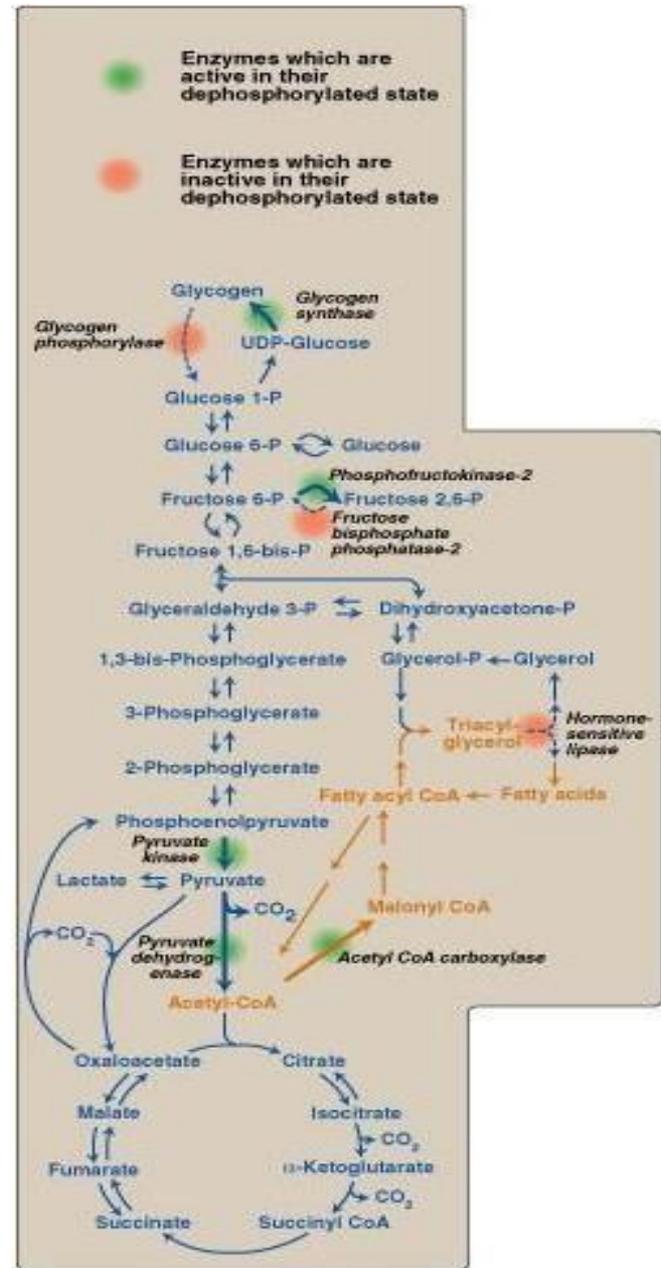
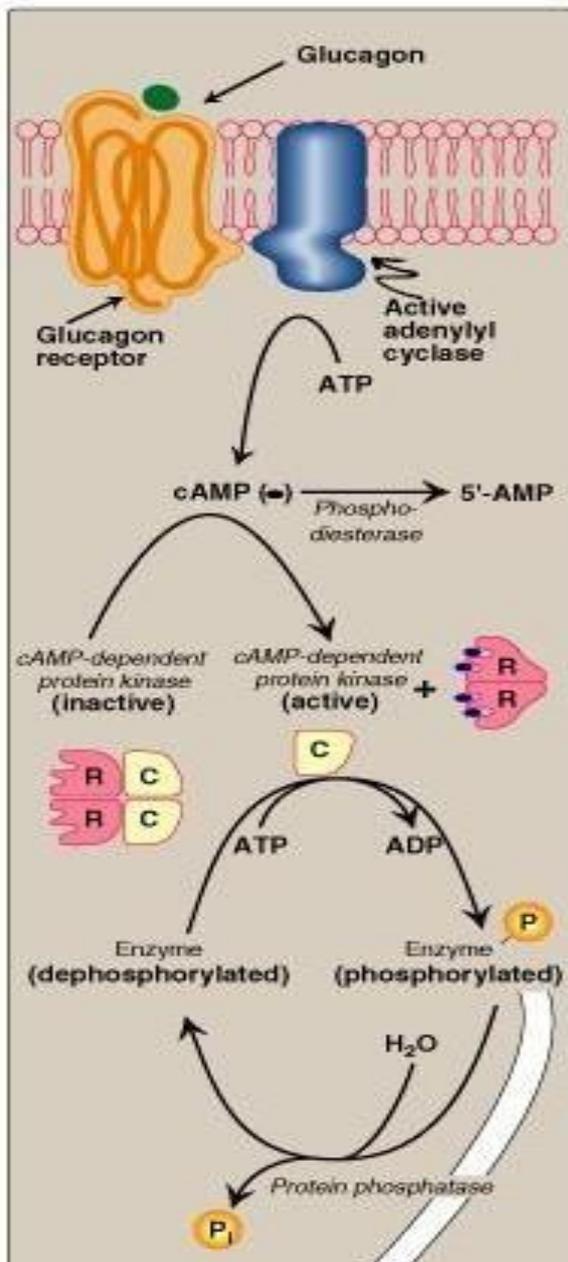
Efeitos Biológicos de Insulina e Glucagon

INSULINA

Absorção de glicose
Síntese de glicogênio
Síntese de proteínas
Síntese de lipídeos
Gliconeogênese
Degradação de glicogênio
Degradação de lipídeos
Degradação de proteínas
Alteração de expressão genica

GLUCAGON

Absorção de glicose
Síntese de glicogênio
de proteínas
Síntese de lipídeos
Gliconeogênese
Degradação de glicogênio
Degradação de lipídeos
Degradação de proteínas
Absorção de aminoácidos

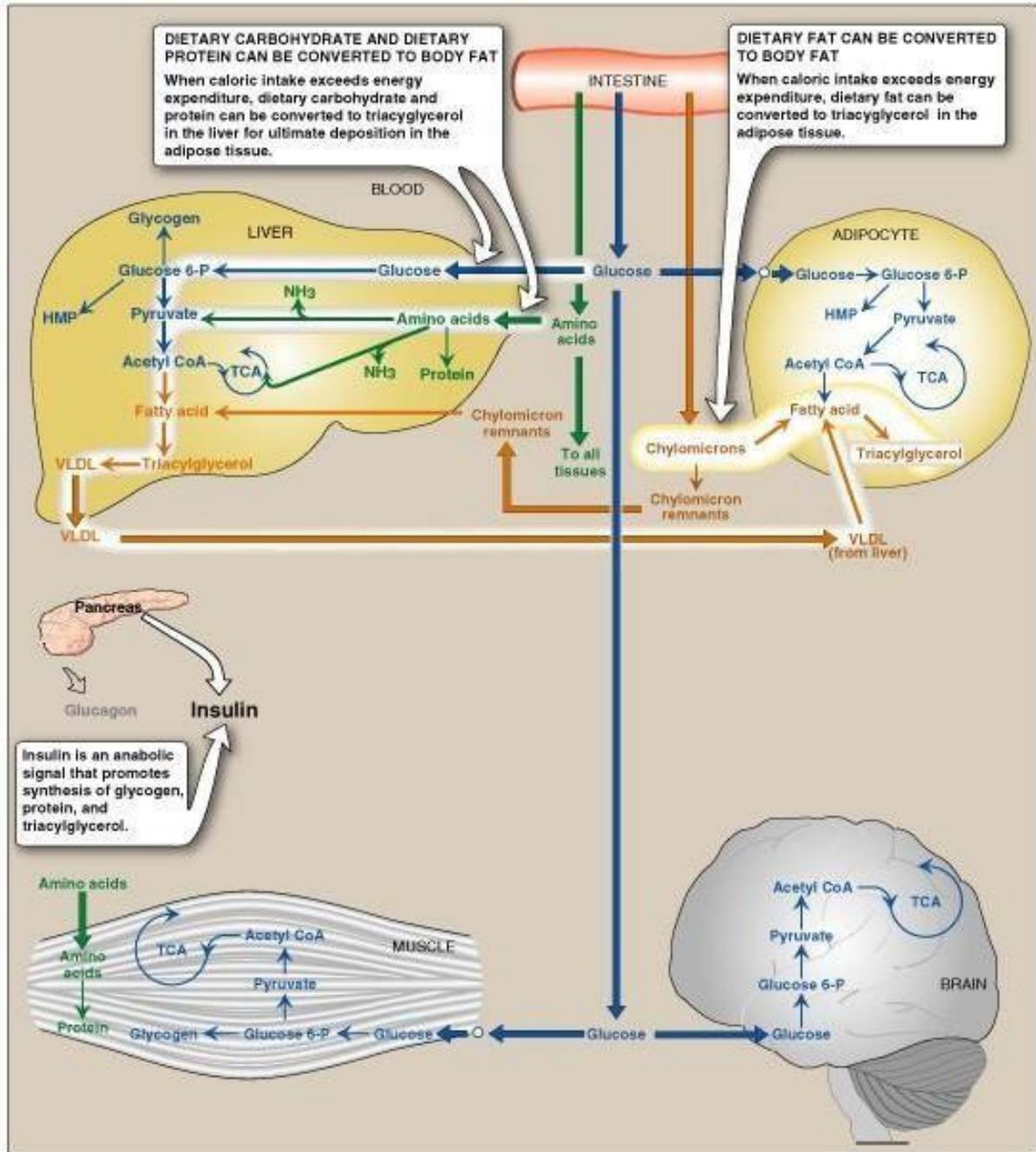


DIETARY CARBOHYDRATE AND DIETARY PROTEIN CAN BE CONVERTED TO BODY FAT

When caloric intake exceeds energy expenditure, dietary carbohydrate and protein can be converted to triacylglycerol in the liver for ultimate deposition in the adipose tissue.

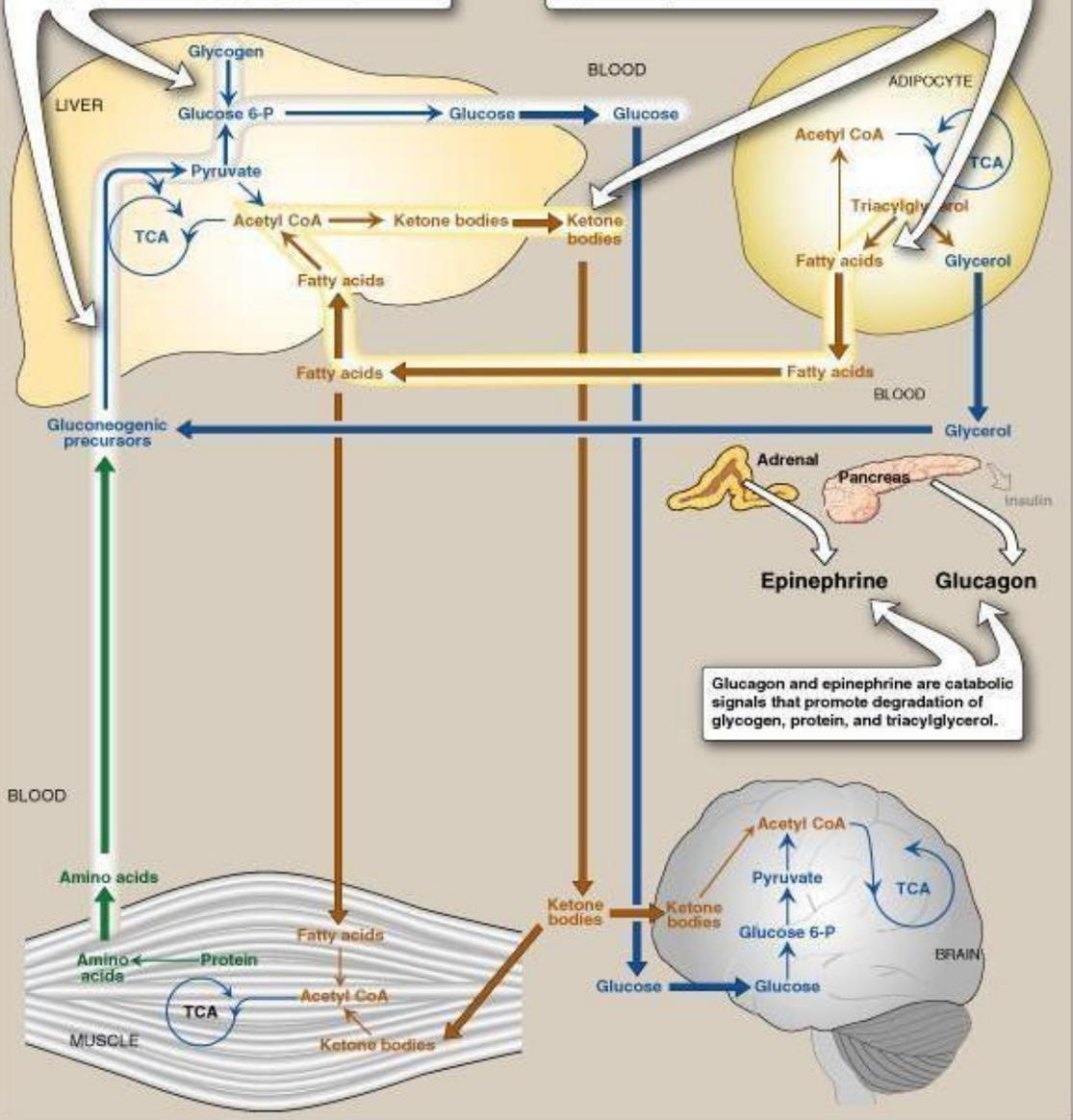
DIETARY FAT CAN BE CONVERTED TO BODY FAT

When caloric intake exceeds energy expenditure, dietary fat can be converted to triacylglycerol in the adipose tissue.



PRIORITY 1: FEED THE GLUCOSE-REQUIRING TISSUES
 Blood glucose is maintained first by degradation of liver glycogen, followed by hepatic gluconeogenesis.

PRIORITY 2: FEED THE NONGLUCOSE-REQUIRING TISSUES
 Mobilization of triacylglycerols from adipose provides fatty acids and precursors for ketone bodies.



Glucagon and epinephrine are catabolic signals that promote degradation of glycogen, protein, and triacylglycerol.

Interligação das vias metabólicas

Catabolismo → gerar ATP, poder redutor e elementos de construção para a biossíntese

ATP → fonte de energia

- contração muscular
- transporte ativo
- amplificação de sinais
- biossíntese

- Gerado pela oxidação de moléculas energéticas

AcetilCoA → CK → Cadeia respiratória → ATP

NADPH → doador de elétrons nas biossínteses

Interligação das vias metabólicas

AcetilCoA → unidade fundamental para a síntese de biomoléculas

- intermediário comum na degradação da maioria dos alimentos

Vias de biossíntese X vias de degradação

Ácidos graxos → biossíntese ≠ degradação
Glicose → glicólise ≠ gliconeogênese

Vias diferentes → eficácia do controle metabólico

Regulação metabólica

Anabolismo e Catabolismo coordenados com precisão

1 - Ativação e inibição alostérica

- reações limitantes da velocidade

2 - Modificação covalente de enzimas

- adição ou remoção de grupos fosfatos

3 - Níveis enzimáticos

- quantidade e atividade controladas

4 - Compartimentação

- destino das moléculas depende de estarem no citossol ou mitocôndria

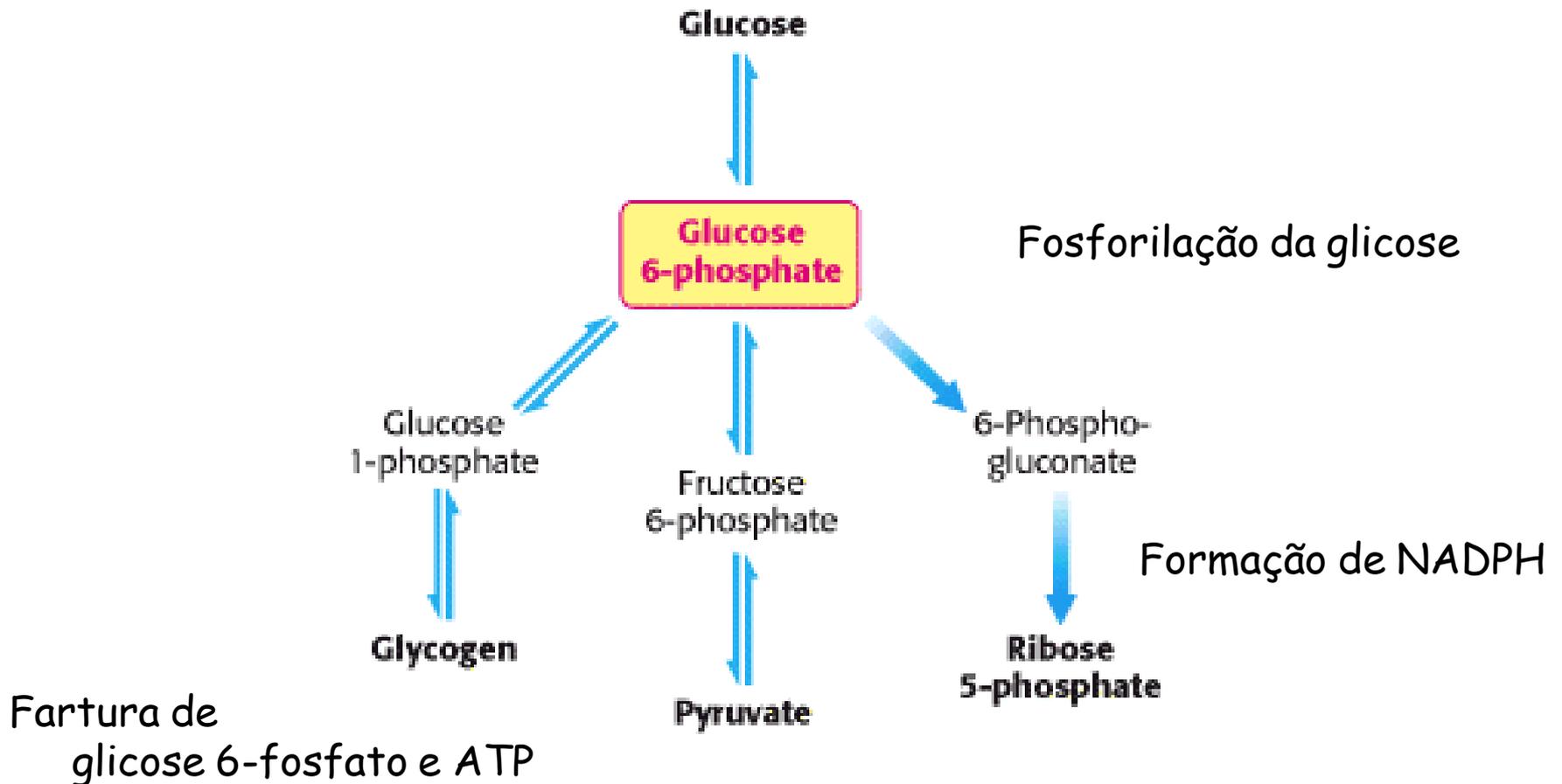
5 - Especialização metabólica dos órgãos

Destino metabólico de moléculas energéticas

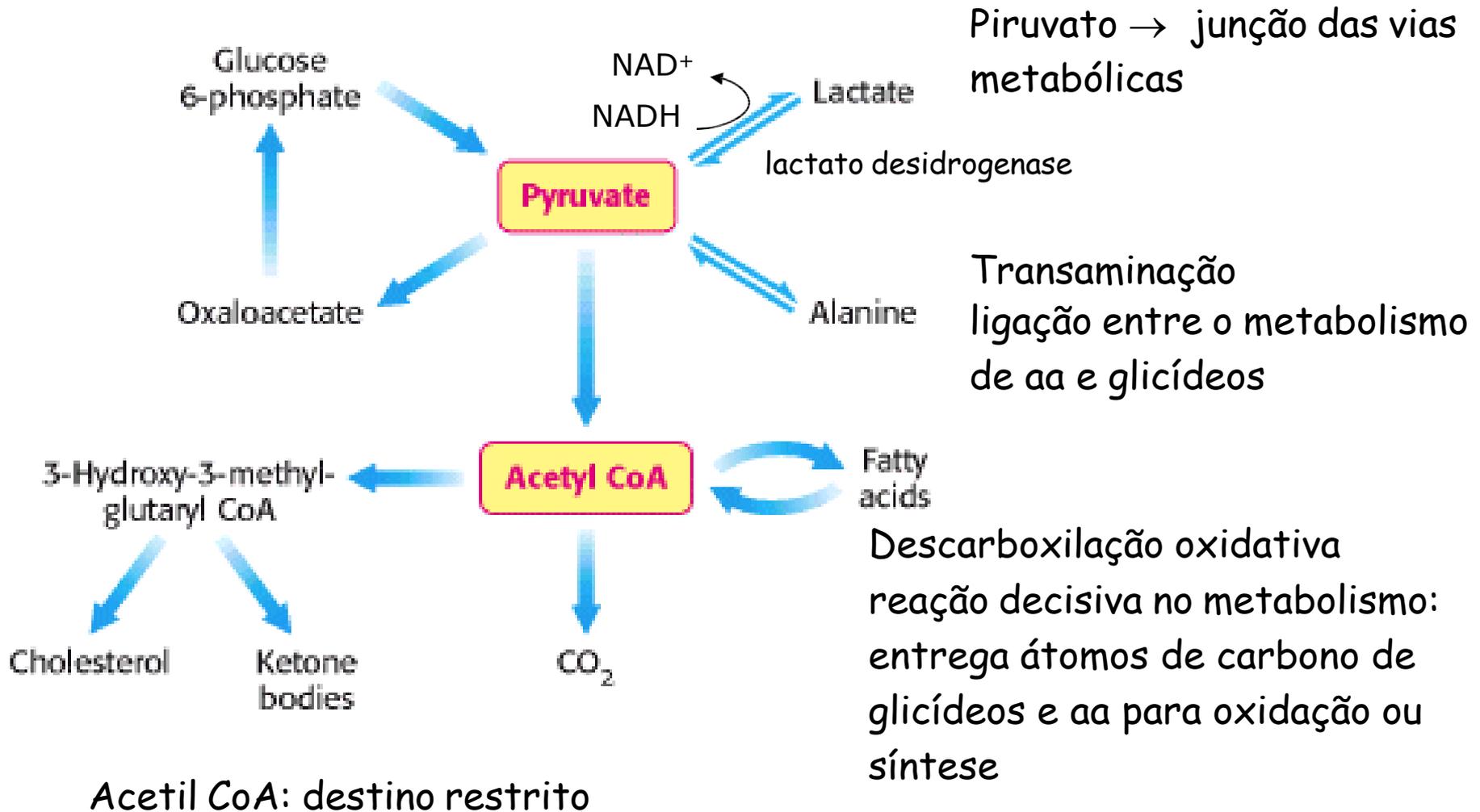
- Glicose 6-fosfato

- Piruvato

- Acetil CoA



Destino metabólico de moléculas energéticas



Perfil metabólico dos órgãos

Cérebro

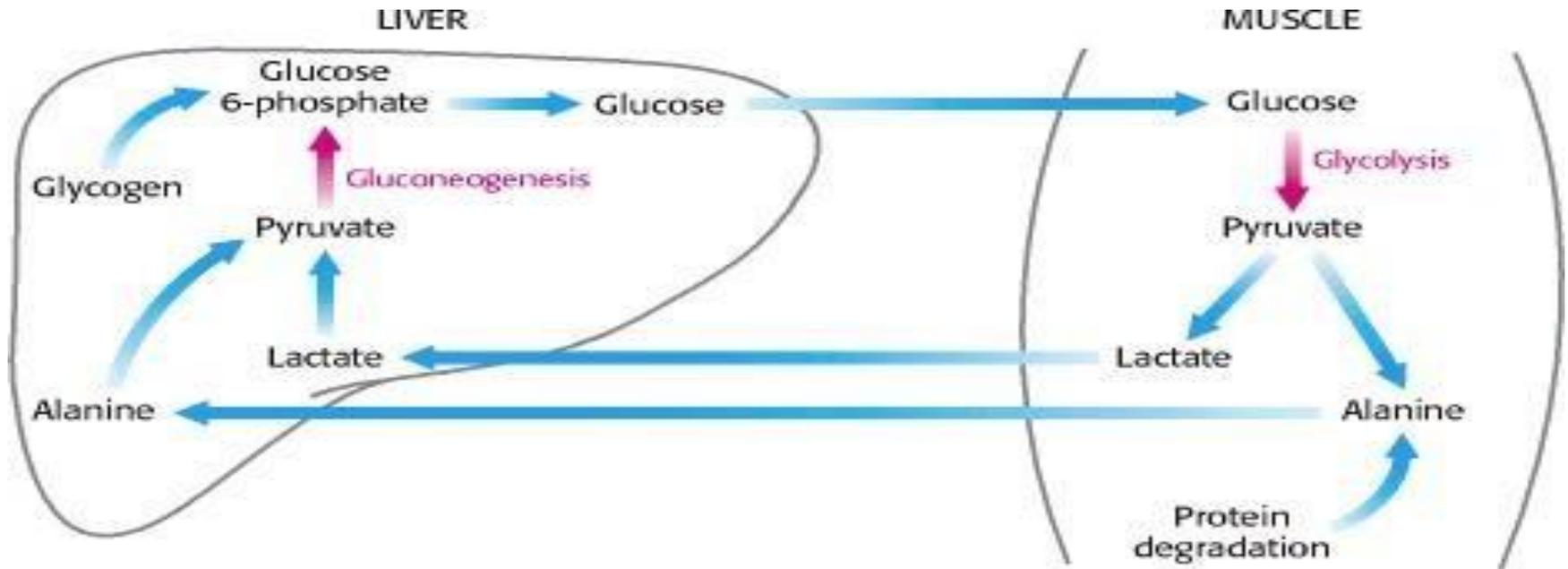
Glicose é virtualmente sua única fonte de energia

↳ Função: manter mecanismo de transporte ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$)
síntese de neurotransmissores e receptores

GLUT 3 → transportador de glicose no cérebro

Ác. graxos → não são utilizados como fonte de energia

Perfil metabólico dos órgãos



Provê substrato energético para cérebro, músculos e outros órgãos

Metabolismo da glicose

Metabolismo lipídico

Metabolismo de aa

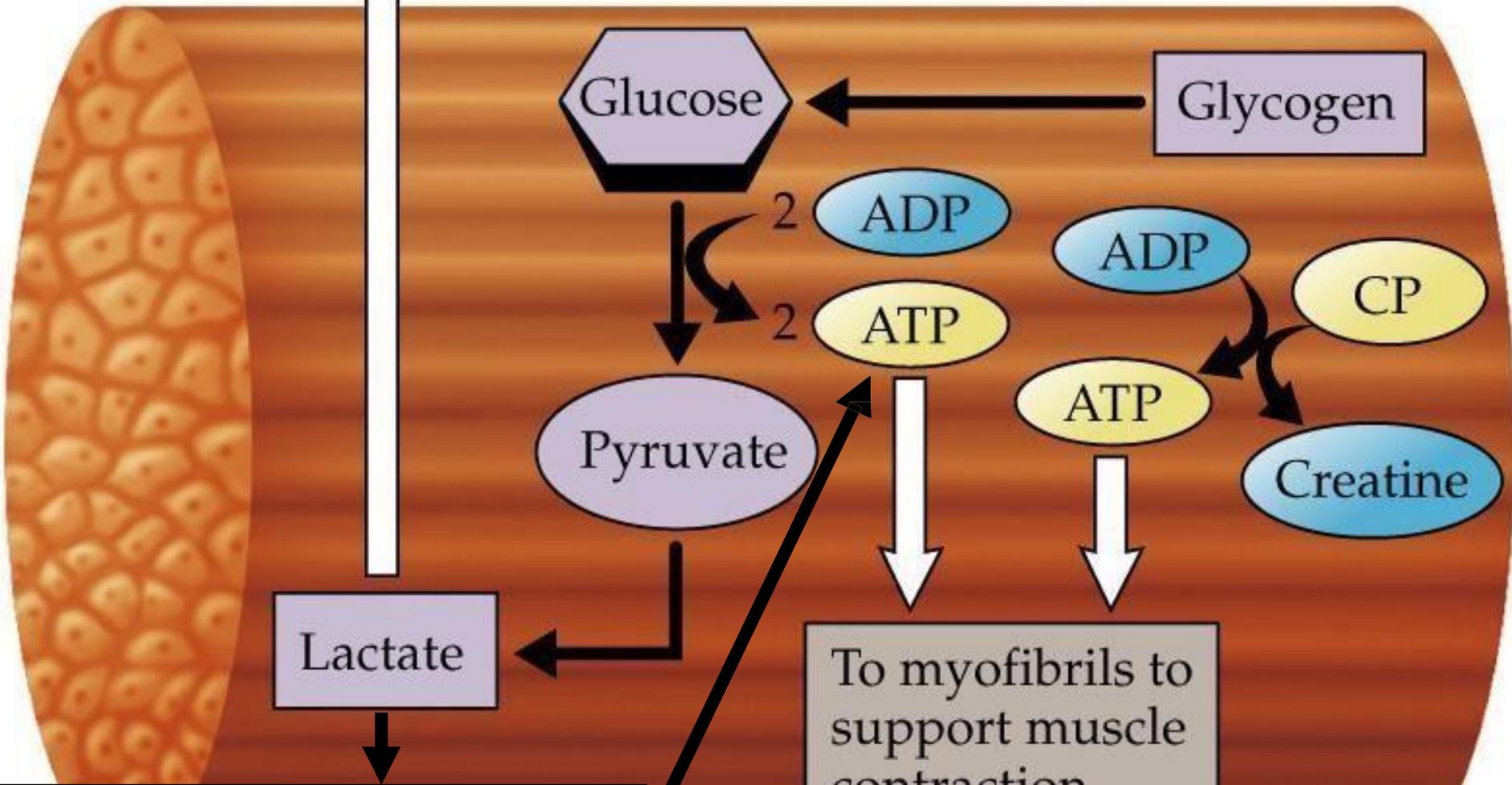
Fontes energéticas:

glicose, ác.graxos e corpos cetônicos

Depósito de glicogênio → glicose 6-P

Não possui glicose 6-fosfatase

Por que o músculo libera alanina?



Para a própria célula muscular ou para células musculares vizinhas

Perfil metabólico dos órgãos

Triacilglicerol

- reservatório de energia

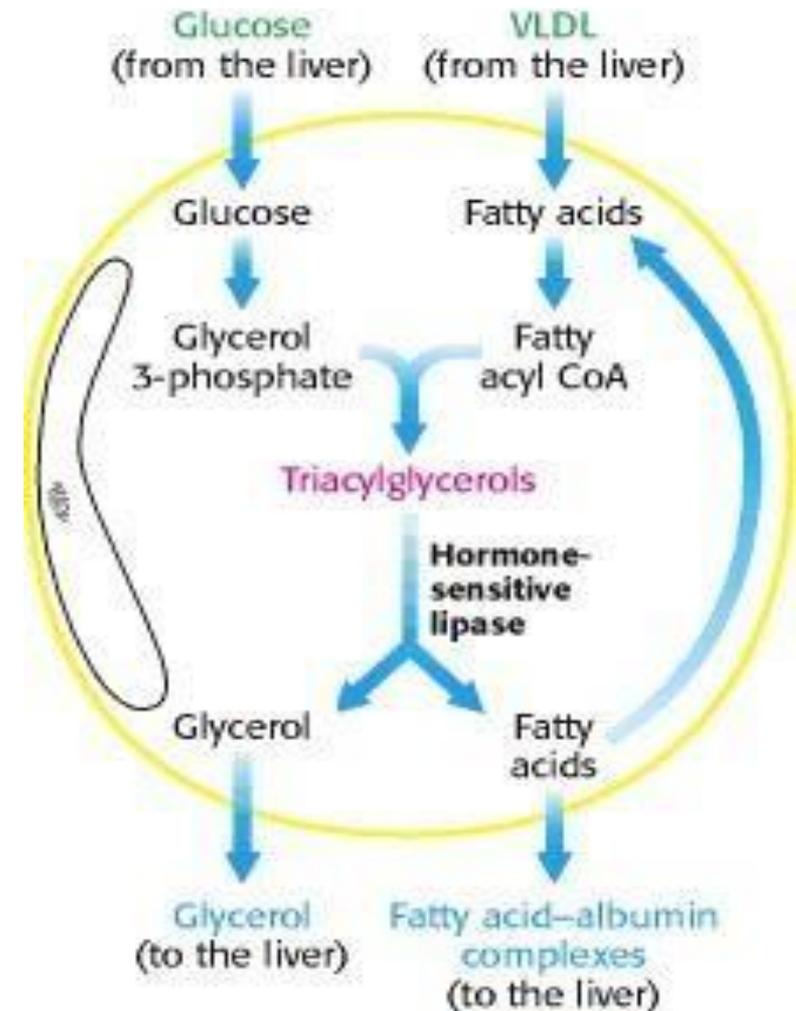
Esterificação de ác. graxos e liberação a partir de TG

TG transportados em VLDL

Epinefrina → AMPc → PK

Se glicerol 3-P é disponível os ác graxos serão esterificados se não, serão liberados no plasma

Glicose → determina se os ác. graxos serão liberados



Jejum

Conceito

Privação alimentar → incapacidade de obter alimentos

↳ { para perda de peso
por trauma, cirurgia, neoplasias, queimadura

↓ Insulina ↑ Glucagon

Período de privação catabólico } Troca de substratos entre fígado, tec. adiposo, músculo e cérebro

Objetivo

- 1 - manter glicemia
- 2 - mobilização de ác. Graxos do tecido adiposo e corpos cetônicos do fígado

Estado inicial do jejum

Após a refeição → ↓ Glicose sanguínea
↓ insulina / glucagon



Glucagon → glicogenólise

Gliconeogênese → ≈ 4 horas após a refeição

Glicose derivada da glicogenólise é liberada para o sangue

Captação reduzida de glicose pelo músculo e adipócitos

➡ Manutenção dos níveis plasmático de glicose (80mg/dl)

Estado inicial do jejum

Manutenção obtida através de 3 fatores principais

- 1) mobilização de glicogênio e liberação de glicose pelo fígado
- 2) Liberação de ac. graxos
- 3) Utilização de ac. graxos pelo músculo e pelo fígado

Estado de realimentação

Fígado não absorve glicose diretamente do sangue

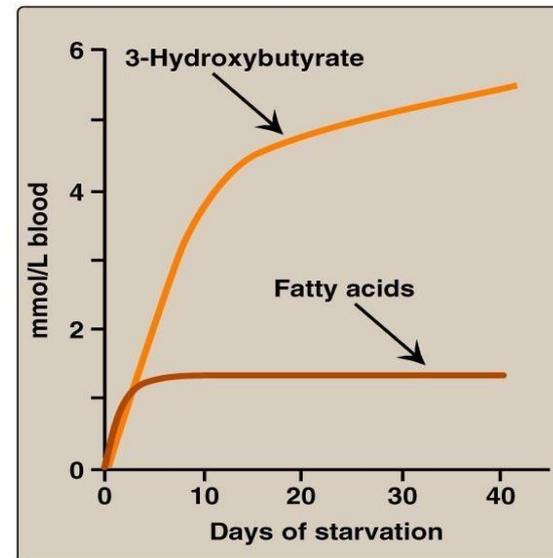
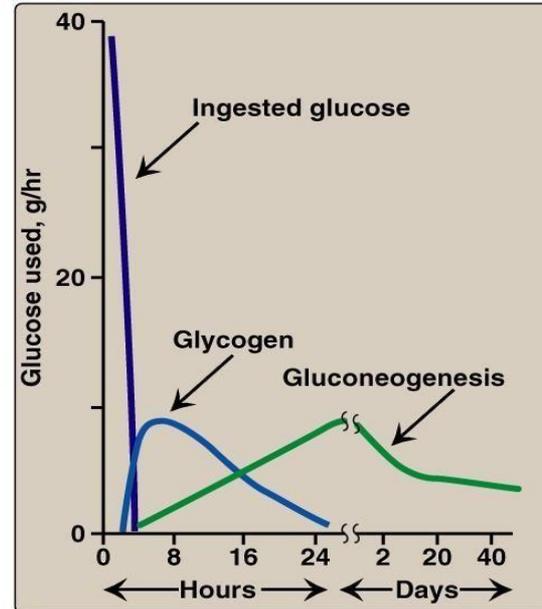
Glicose recém-sintetizada é usada para repor glicogênio

Fontes de energia no jejum

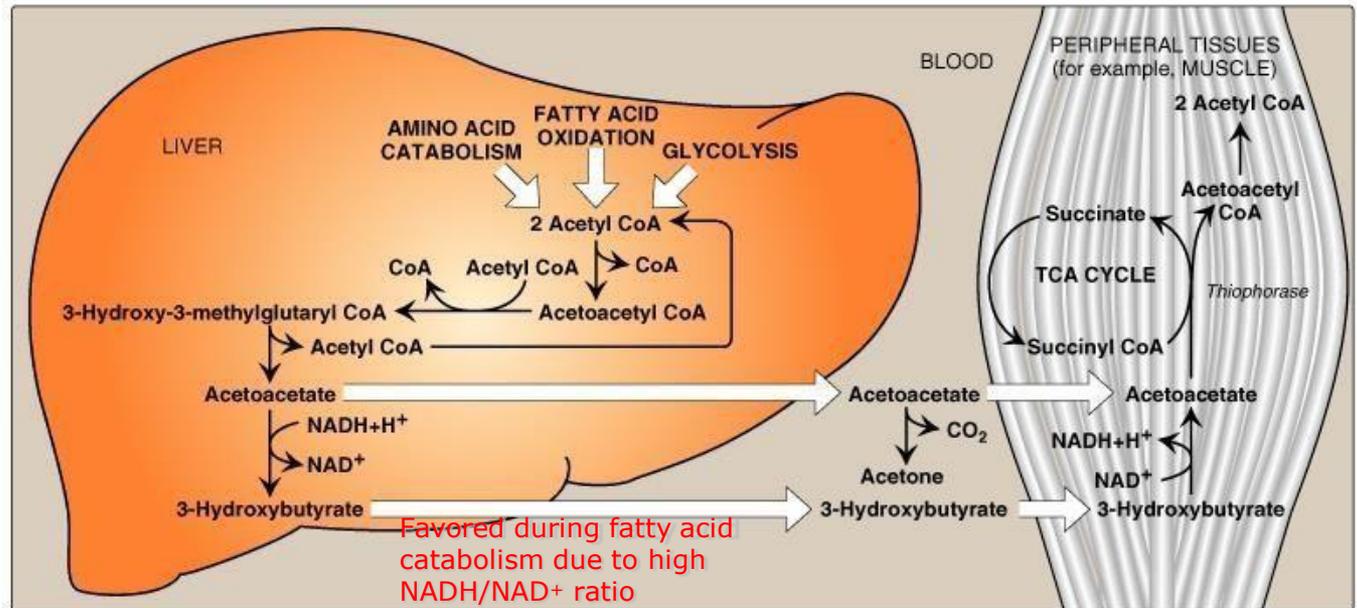
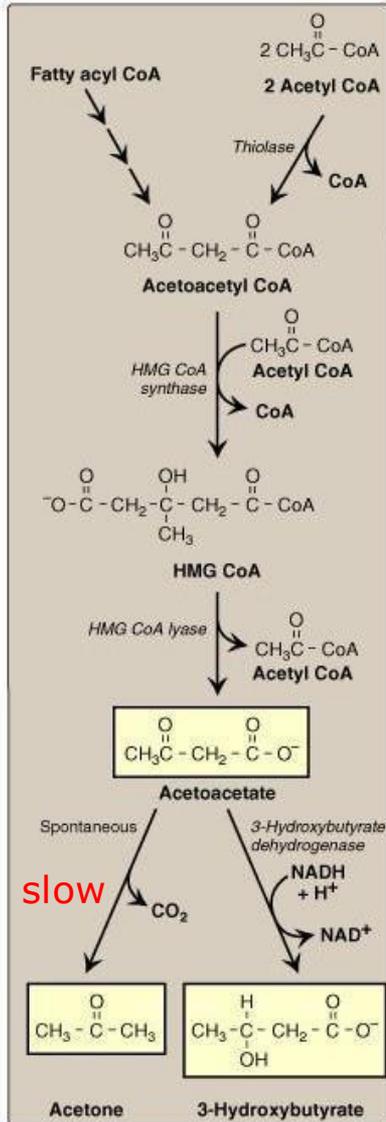
Fat: 15 kg = 135,000 Kcal

Protein: 6 kg
= 24,000 kcal

Glycogen: 0.2 kg
= 800 kcal



Corpos cetônicos como alternativa de fonte energética durante o jejum



Jejum de tempo curto: Ácidos graxos como fontes de corpos cetônicos

Jejum prolongado: Aminoácidos como fontes de corpos cetônicos

Jejum prolongado

Primeira prioridade na inanição

Prover glicose ao cérebro e outros tecidos (hemácias)

Lipólise → maior parte da energia em TGL

Proteólise → aa como fonte de energia

Segunda prioridade

Preservar a proteína

Através da mudança de substrato energético

Jejum prolongado

Alterações no 1º dia de jejum = jejum noturno

Processos metabólicos dominantes

- Mobilização de TG
- Gliconeogênese

↑ [Acetil CoA] e citrato → inibe glicólise

Músculos → diminuir captação de glicose passando a utilizar ác. graxos

Proteólise → gliconeogênese

Jejum prolongado

Após 3 dias de inanição → corpos cetônicos liberados no sangue

Cérebro }
Coração } Usam o acetoacetado como fonte de energia

Várias semanas de inanição

Cérebro → corpos cetônicos principal fonte energética

Corpos cetônicos podem atravessar barreira hemato-encefálica

Jejum prolongado

Diminuição da degradação proteica

Utilização de 40g de glicose no início do jejum

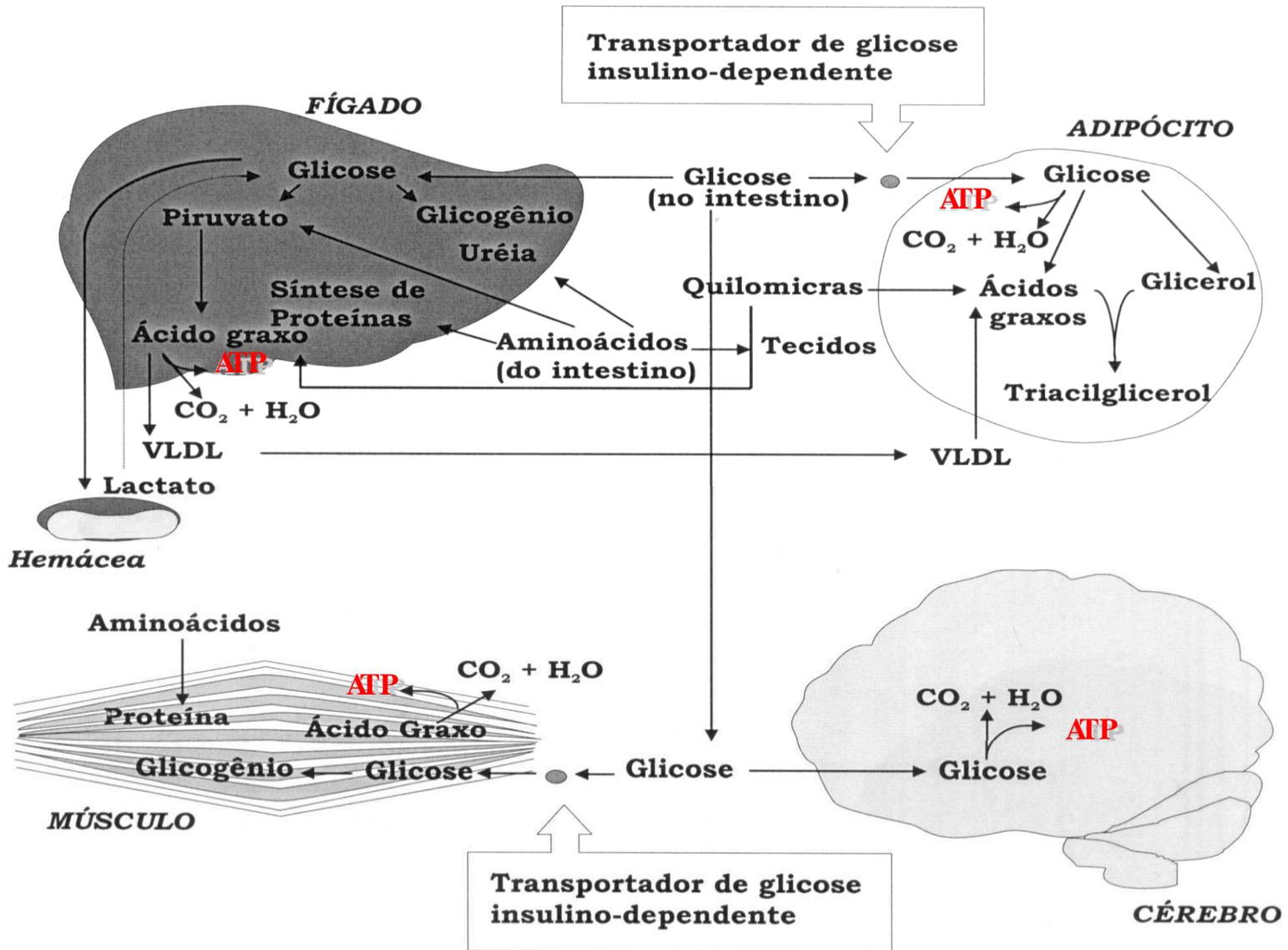
Tempo de sobrevivência depende do depósito de TG

Terminado as reservas de TG → proteólise

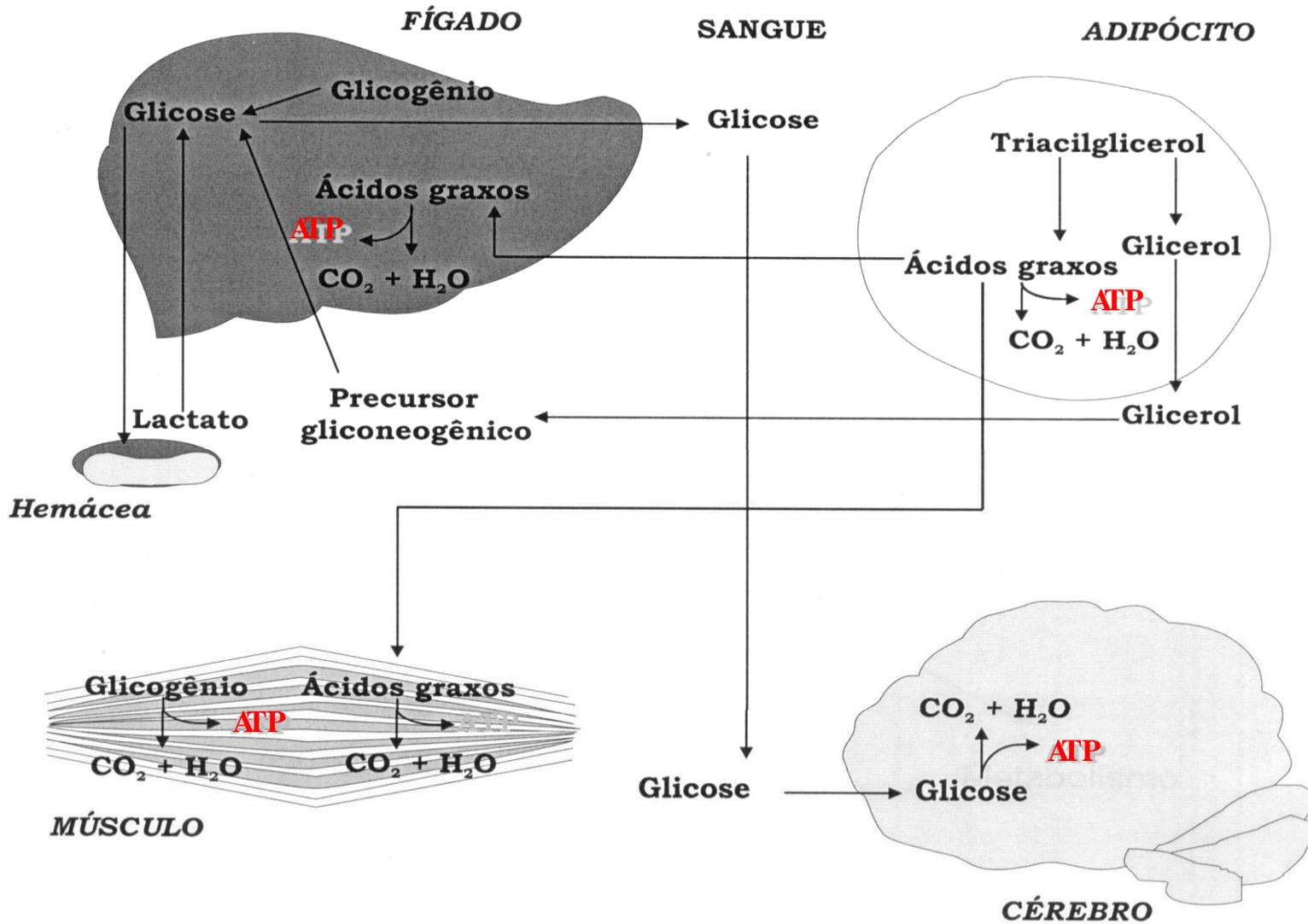
Perda da função cardíaca, hepática e renal

↓
morte

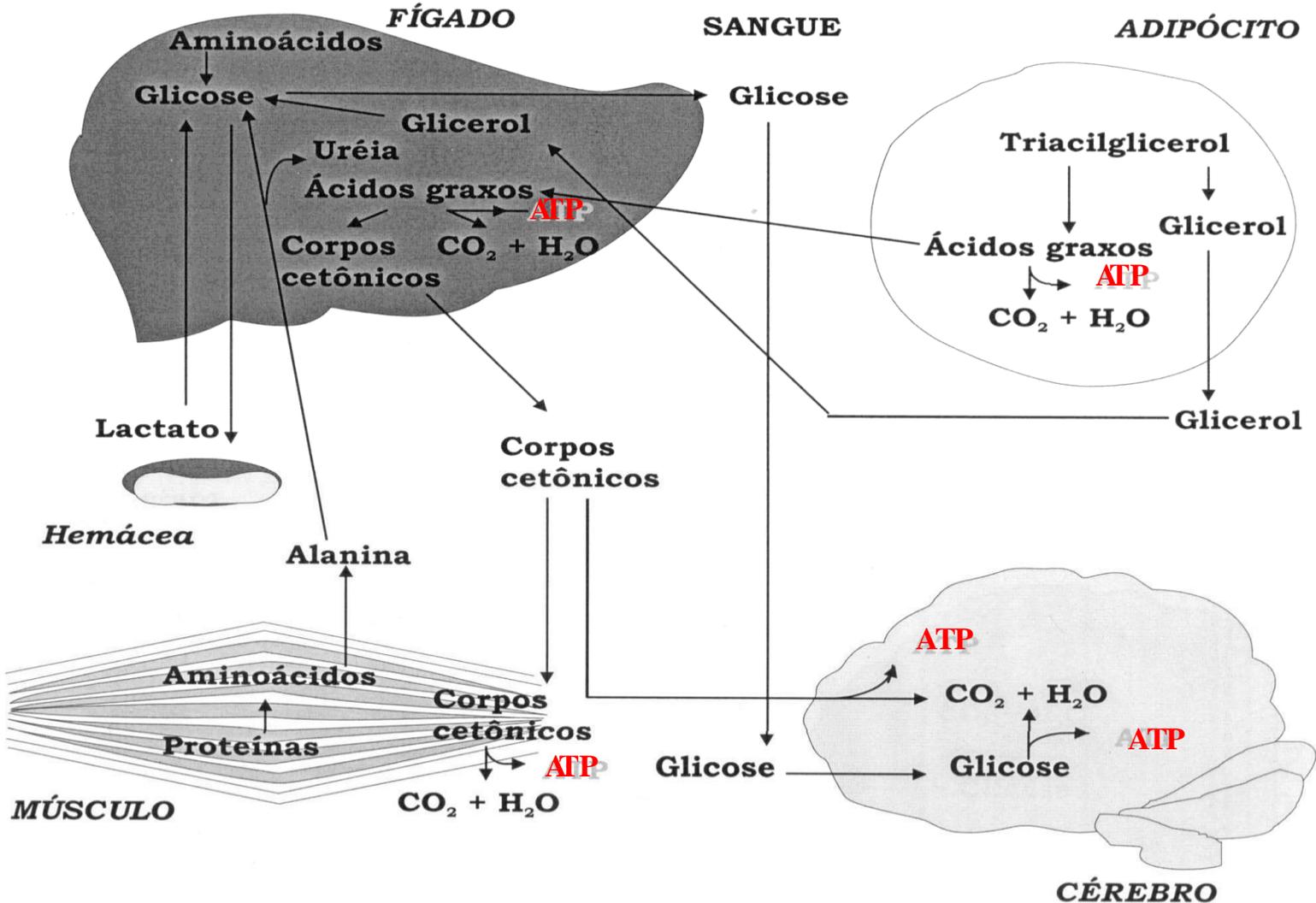
Alimentação normal



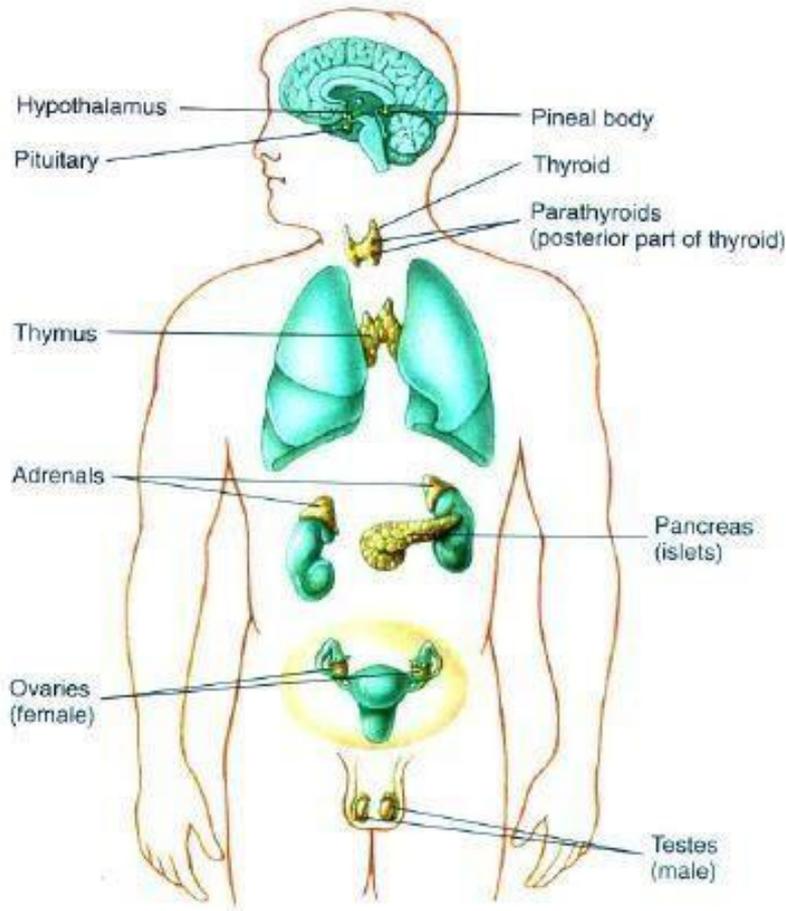
Jejum de curto tempo



Jejum prolongado



Mecanismos de ação hormonal.



Utiliza sinais químicos (hormônios) para promover a comunicação célula-célula.

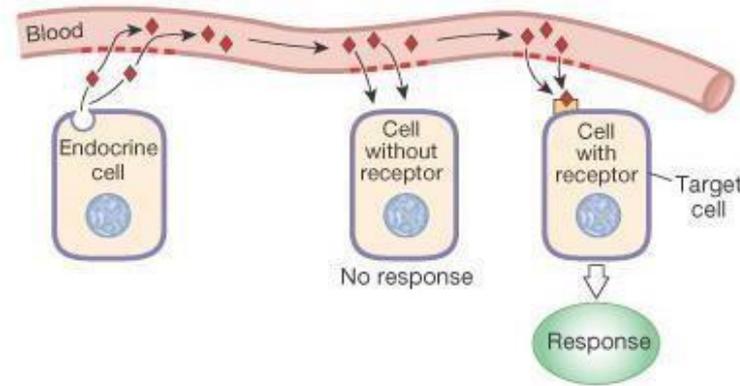
Coordena funções celulares.

A resposta à sinalização endócrina pode ocorrer em minutos ou horas.

Hormônios : Definição e Características

- Substâncias químicas secretadas por glândulas endócrinas (sistema endócrino).
- São lançadas na circulação até atingirem seu órgão alvo, onde exercem um efeito específico.

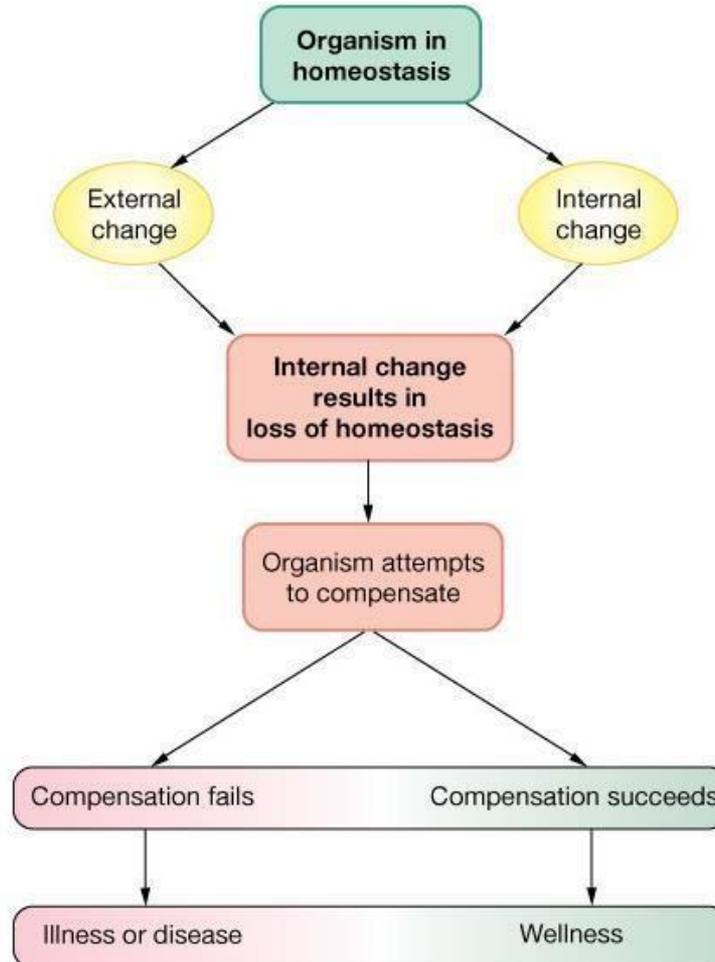
(a) Hormones are secreted by endocrine glands or cells into the blood. Only target cells with receptors for the hormone will respond to the signal.



- Atingem seu efeito em baixas concentrações.
- Possuem natureza bioquímica diversa (peptídeos, ácidos graxos, lipídeos)

Sistema Endócrino

- Responsável por manter o homeostase do organismo



Sistema Endócrino

Comunicação entre células

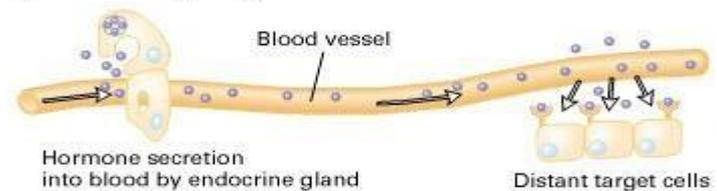
Endócrina - Liberação do hormônio para fluxo sanguíneo. Células estão distantes da região de liberação.

Parácrina - Comunicação entre células vizinhas

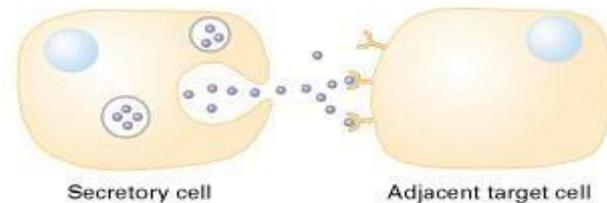
Autócrina - Hormônio liberado age na mesma célula.

Moléculas na superfície da célula servem como ligantes para receptores nas células vizinhas.

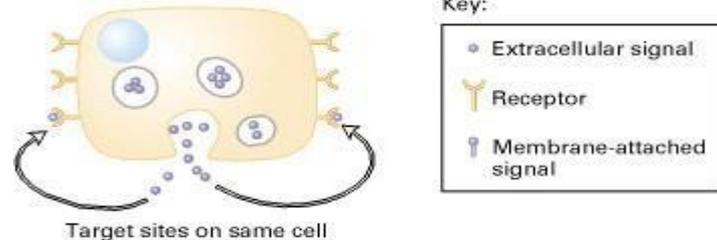
(a) Endocrine signaling



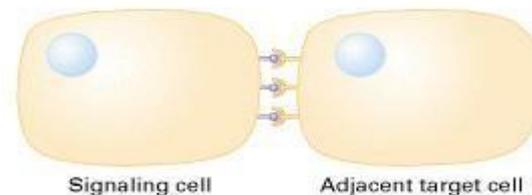
(b) Paracrine signaling



(c) Autocrine signaling

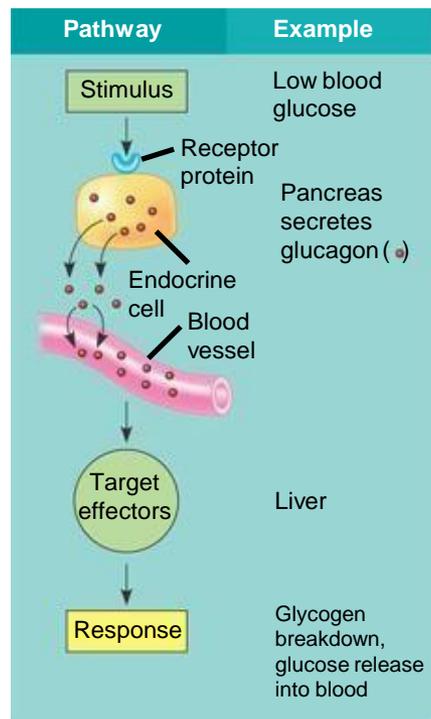


(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins

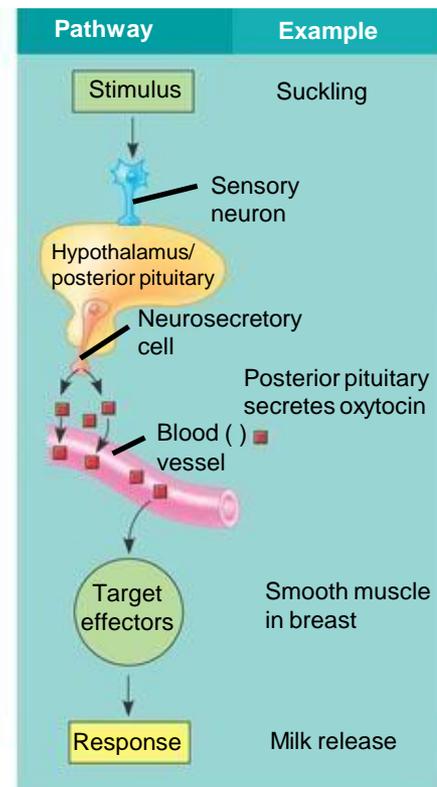


Vias de controle de ação hormonal

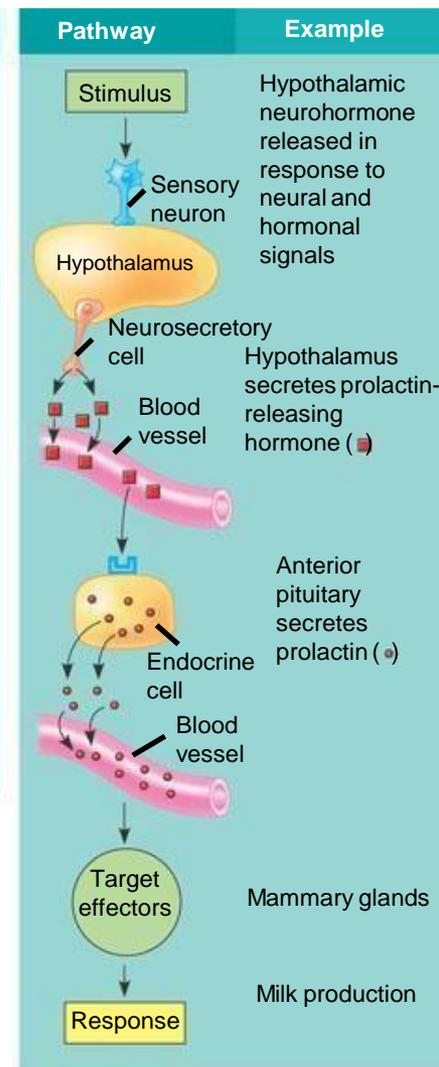
- Via endócrina simples
- Hipotálamo libera hormônio, o qual age sobre tecido-alvo.
- Hipotálamo libera hormônio, ativando uma glândula e induzindo a secreção de um segundo hormônio.



(a) Simple endocrine pathway



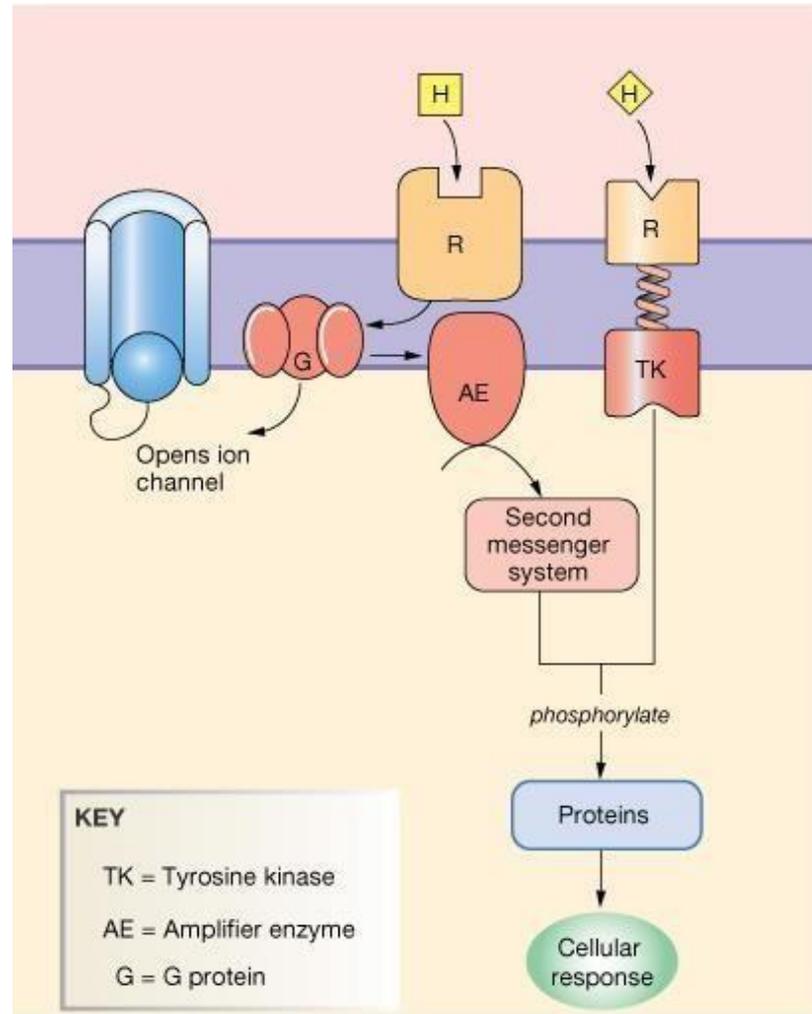
(b) Simple neurohormone pathway



(c) Simple neuroendocrine pathway

Hormônios Polipeptídicos

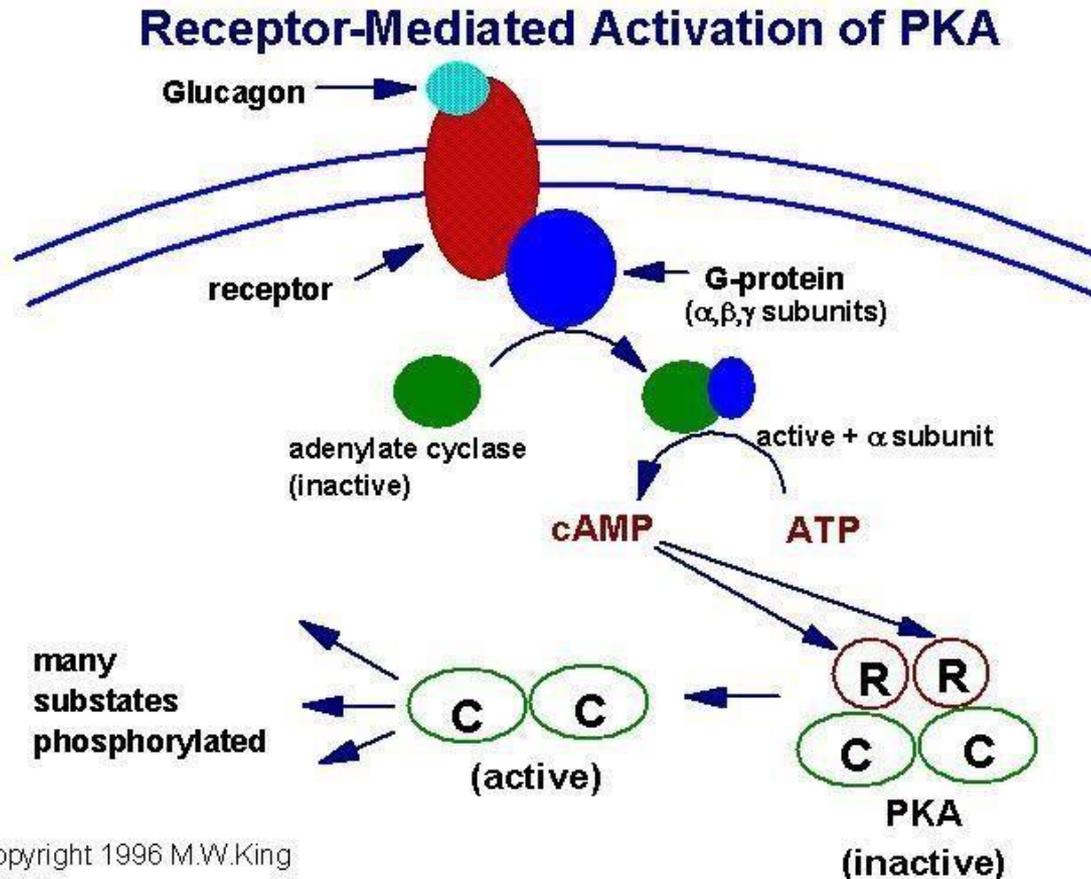
- A ligação do hormônio ao receptor inicia a transdução do sinal.



Hormônios Polipeptídicos

Glucagon

- Age principalmente no fígado, estimulando a glicogenólise.
- Atua por meio da via do adenilato-ciclase.



Vias de ação dos hormônios peptídicos

Adenilato-ciclase

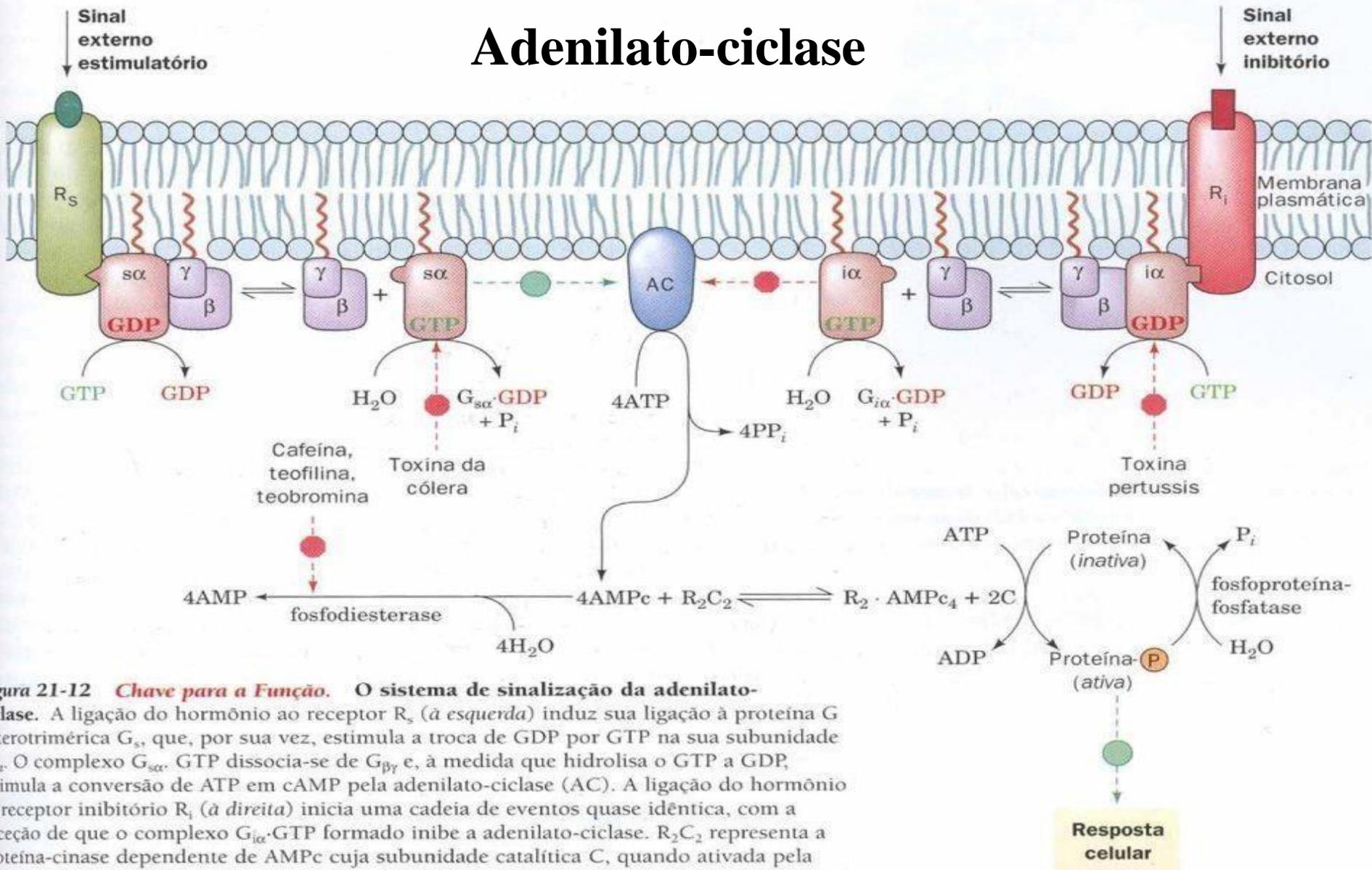
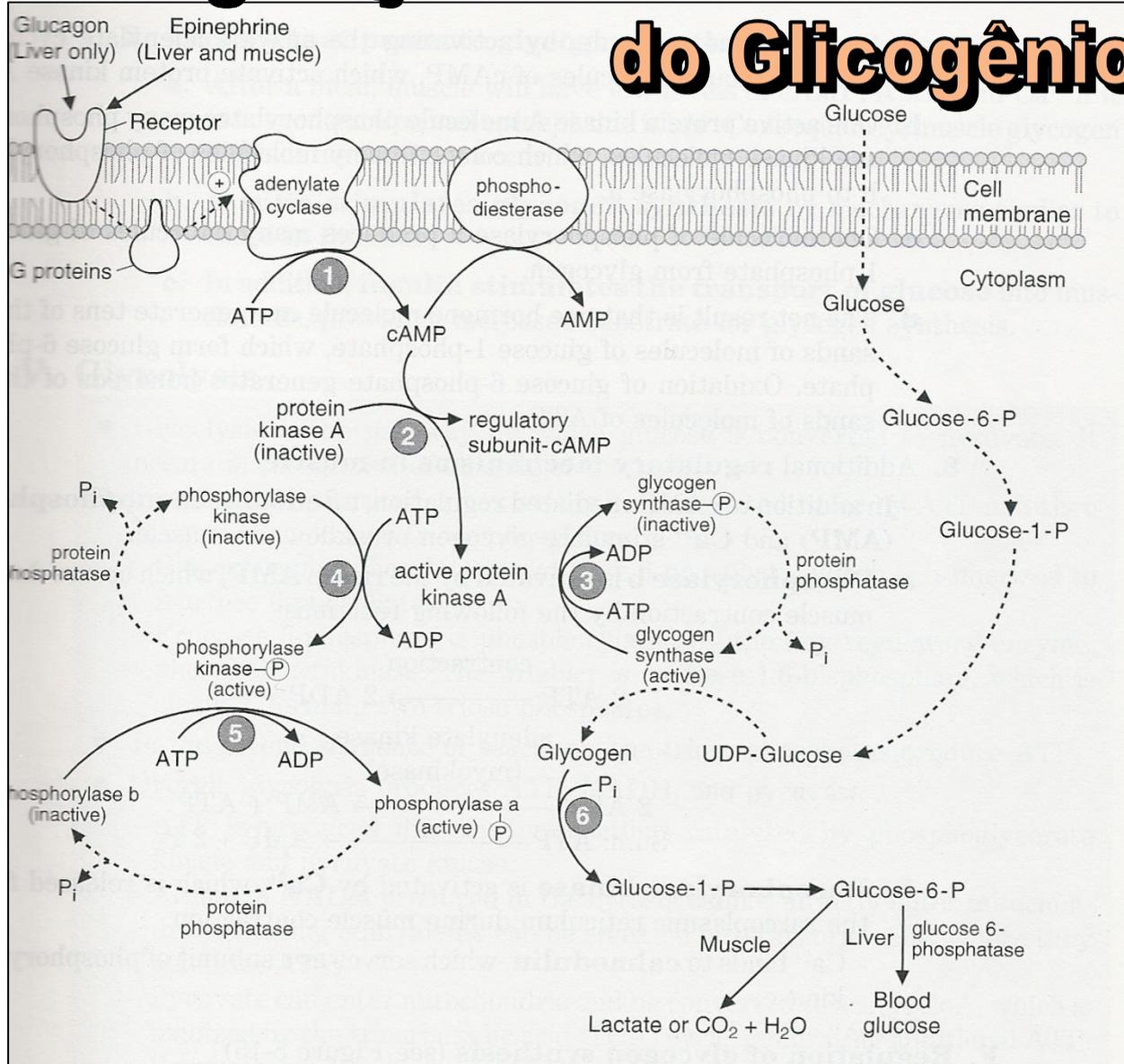
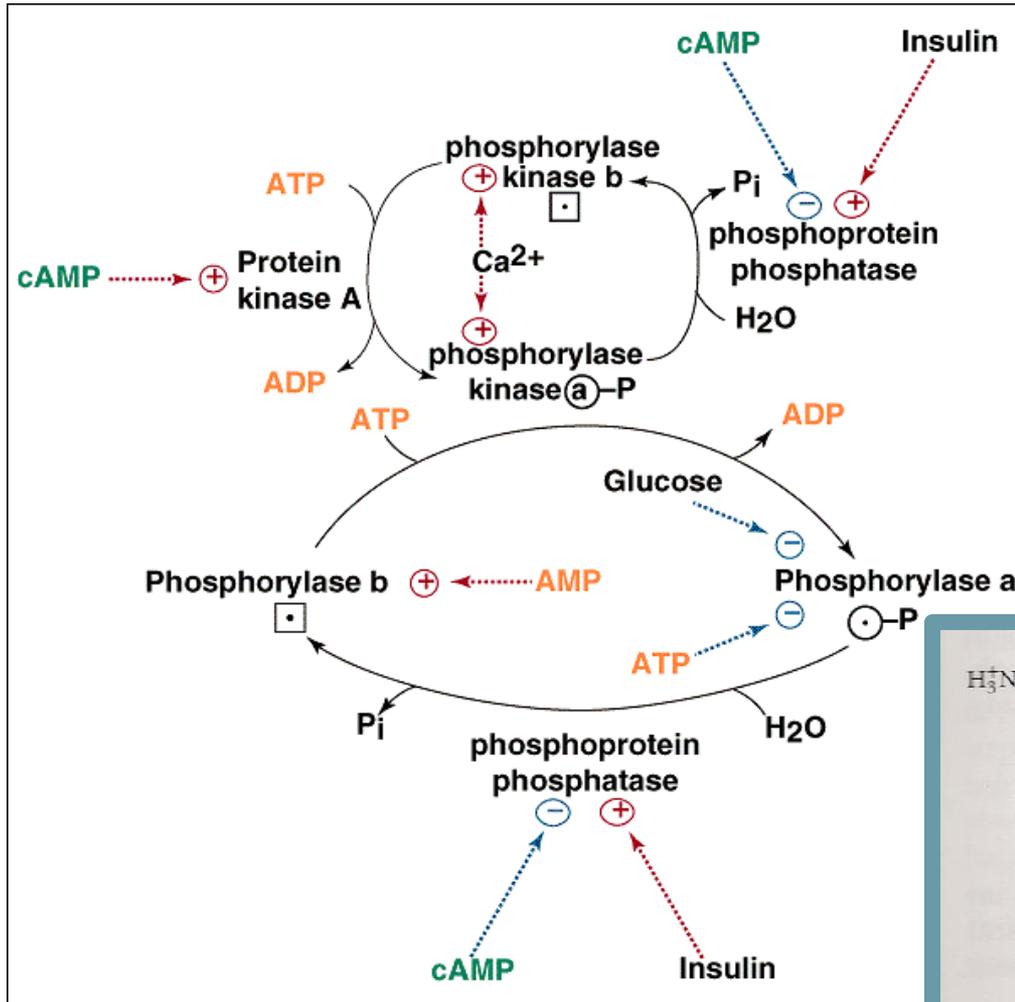


Figura 21-12 Chave para a Função. O sistema de sinalização da adenilato-ciclase. A ligação do hormônio ao receptor R_s (à esquerda) induz sua ligação à proteína G heterotrímica G_s , que, por sua vez, estimula a troca de GDP por GTP na sua subunidade $G_{s\alpha}$. O complexo $G_{s\alpha}\cdot GTP$ dissocia-se de $G_{\beta\gamma}$ e, à medida que hidrolisa o GTP a GDP , estimula a conversão de ATP em $cAMP$ pela adenilato-ciclase (AC). A ligação do hormônio ao receptor inibitório R_i (à direita) inicia uma cadeia de eventos quase idêntica, com a exceção de que o complexo $G_{i\alpha}\cdot GTP$ formado inibe a adenilato-ciclase. R_2C_2 representa a proteína-cinase dependente de $AMPc$ cuja subunidade catalítica C, quando ativada pela dissociação do dímero regulatório $R_2\cdot AMPc_4$, fosforila várias proteínas celulares, ativando-as. Os locais de ação de determinadas drogas e toxinas estão indicados.

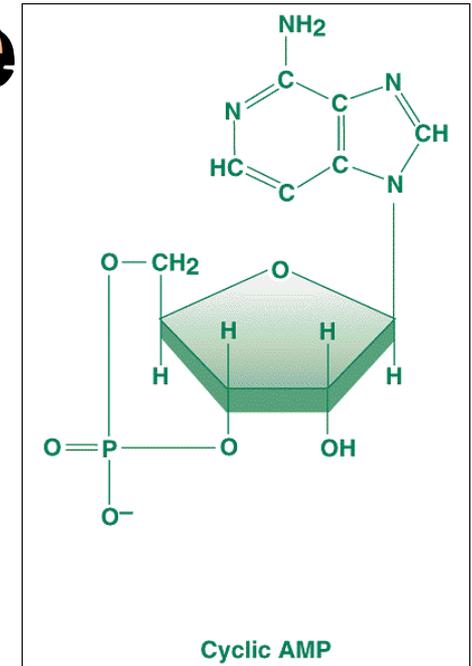
3 - Regulação do Metabolismo do Glicogênio



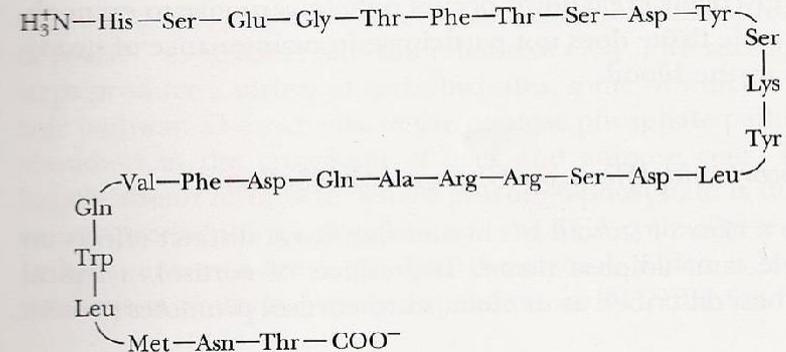
Regulação da Glicogênio Fosforilase Por Modificação Covalente



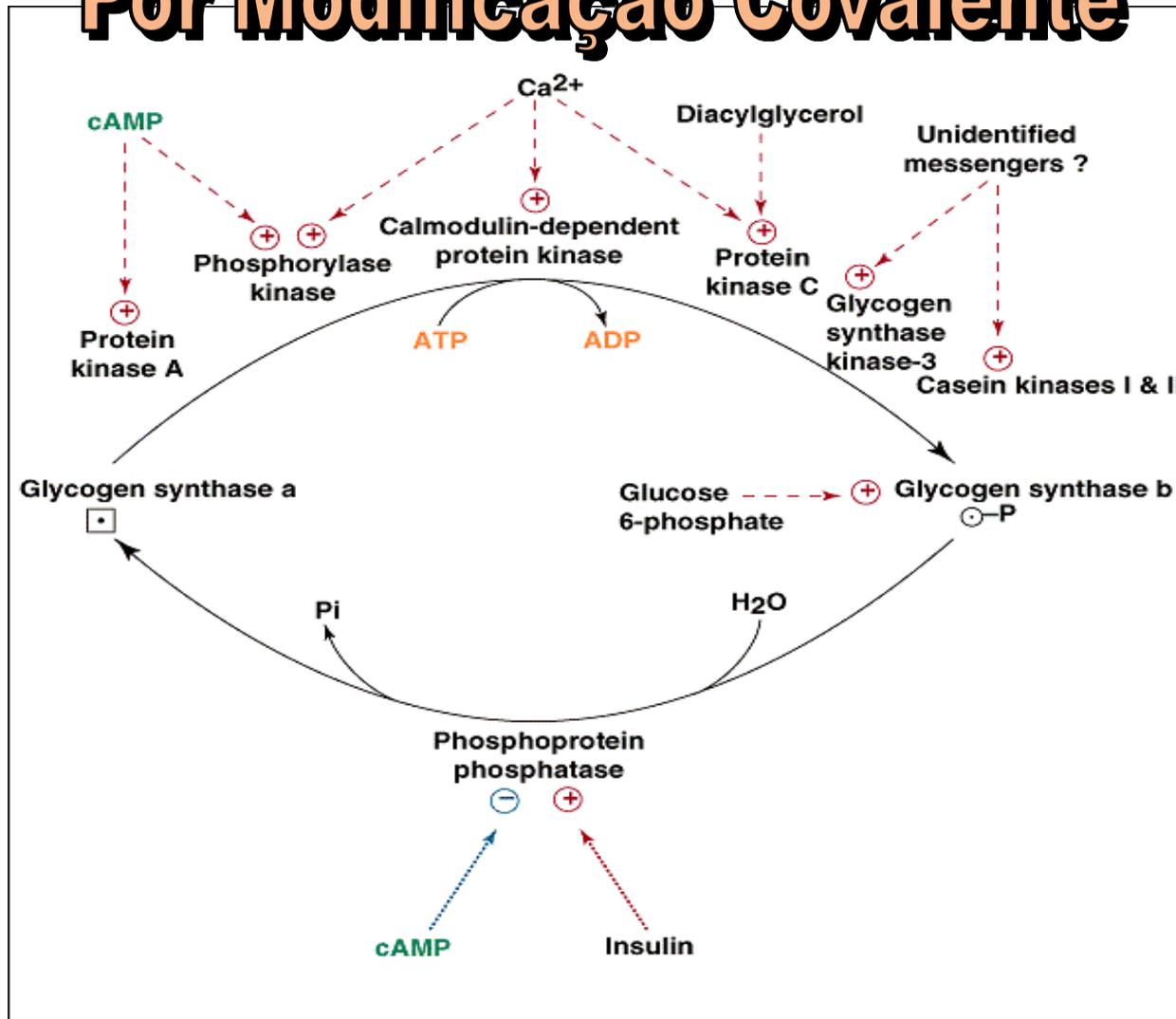
Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



Regulação da Glicogênio Sintase Por Modificação Covalente



Fosforilação de enzimas

