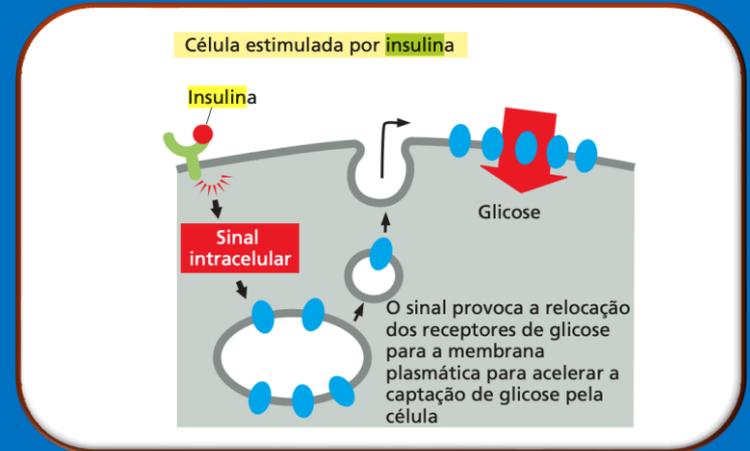


# REGULAÇÃO HORMONAL

23-NOV-2023

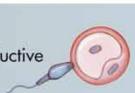
Nutrição – Noturno

QBQ-0314



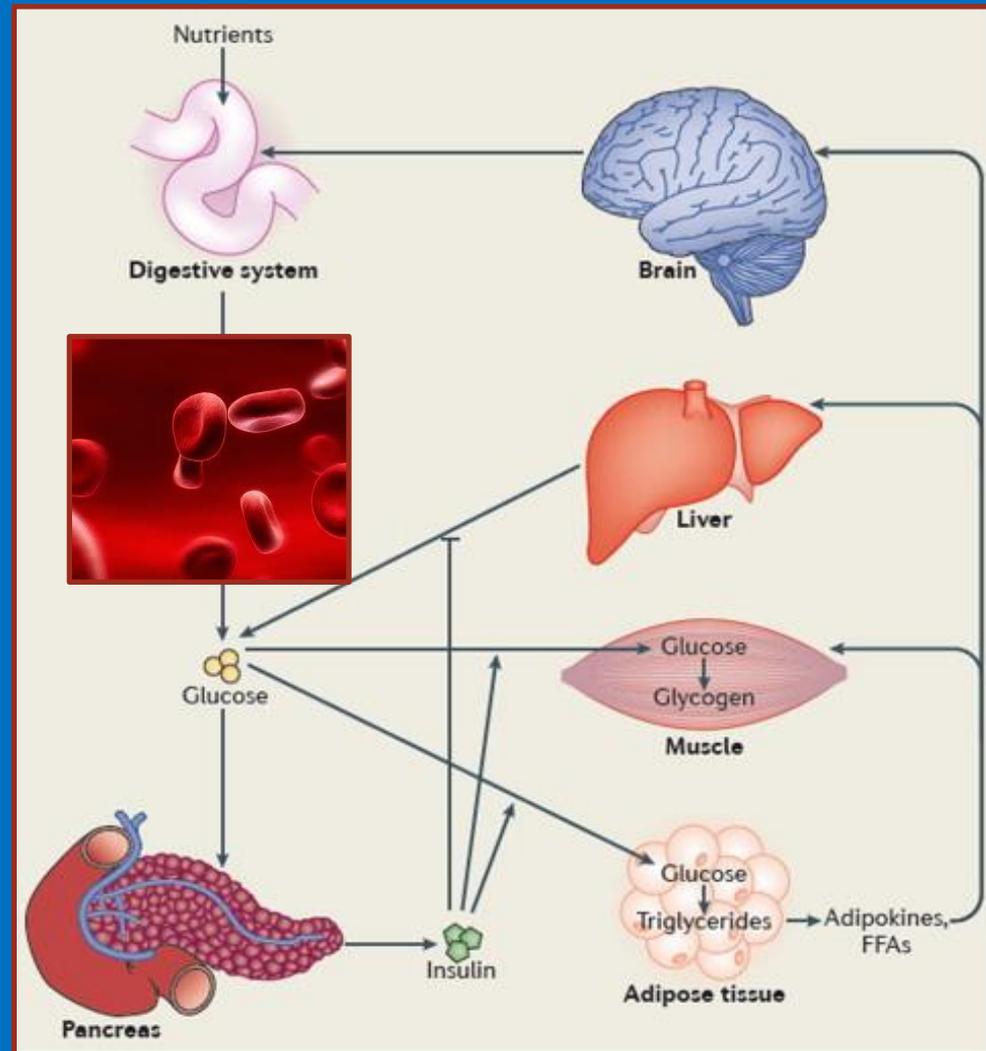
# O metabolismo nos diferentes órgãos

- Os diferentes órgãos e tecidos do nosso corpo tem funções específicas.
- Músculo, são responsáveis pelo movimento – grande demanda energética (ATP).
- Cérebro, pelo controle do corpo e consciência (raciocínio).
- O rim, produção de urina, excreção, controle hídrico.
- O fígado, por sua vez, é um centro importante do metabolismo.

Organ System	Major Functions
 Integumentary system	Protective membrane, temperature regulator, and sensory receptor.
 Skeletal system	<i>Framework and Movement:</i> Shape, support, protection, and storage place for minerals. Movement is made possible through joints.
 Muscular system	<i>Framework and Movement:</i> Muscles produce movement, maintain posture, and produce heat.
 Nervous system	<i>Communication and Control:</i> The nervous system transmits impulses, responds to change, is responsible for communication, and exercises control over all parts of the body.
 Endocrine system	<i>Communication and Control:</i> The glands of the endocrine system produce hormones, chemical messengers, that provide for communication and control over various parts of the body.
 Cardiovascular system	<i>Transportation and Immunity:</i> Transports oxygen and carbon dioxide, delivers nutrients and hormones, and removes waste products.
 Blood and the Lymphatic system	<i>Transportation and Immunity:</i> Transports oxygen and carbon dioxide, chemical substances and cells that act to protect the body from foreign substances. The lymphatic system stimulates immune response, protects the body, and transports proteins and fluids.
 Respiratory system	<i>Distribution and Elimination:</i> Furnishes oxygen for use by individual tissue cells and removes their gaseous waste product, carbon dioxide.
 Digestive system	<i>Distribution and Elimination:</i> Digestion, absorption, and elimination.
 Urinary system	<i>Distribution and Elimination:</i> Produces urine, transports urine and eliminates urine. The kidneys help maintain electrolyte, water, and acid-base balance of the body.
 Reproductive system	<i>Cycle of Life:</i> Responsible for sexual characteristics of the male and/or female. Proper functioning ensures survival of the human race.

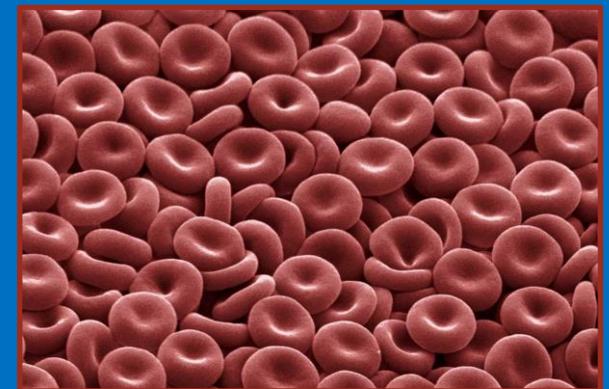
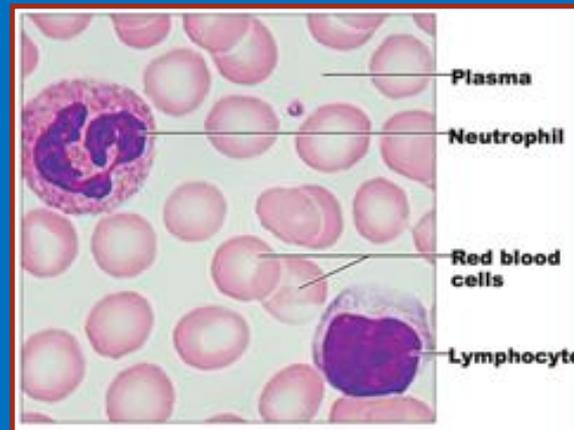
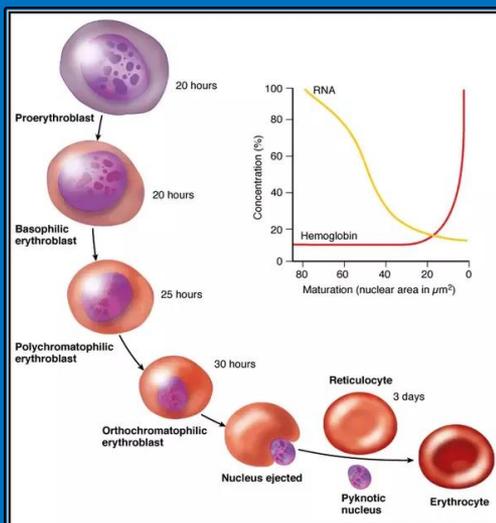
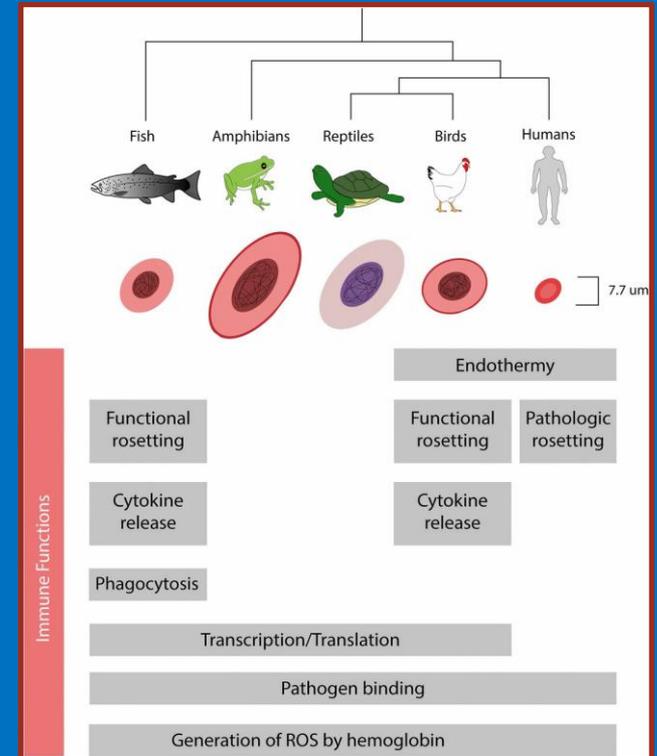
# O destino da glicose no organismo

- Todas as células do organismo utilizam glicose
- Porém, a demanda de cada tecido e órgão é diferente
- Alguns, se utilizam exclusivamente da oxidação da glicose para gerar energia, com as hemácias, que não tem mitocôndria.
- O cérebro, por sua vez, consome diariamente 120 g de glicose e as hemácias 30 g.
- Para suprir a demanda de glicose (independentemente de sua oferta) o organismo pode sintetizá-la a partir de diversos precursores.



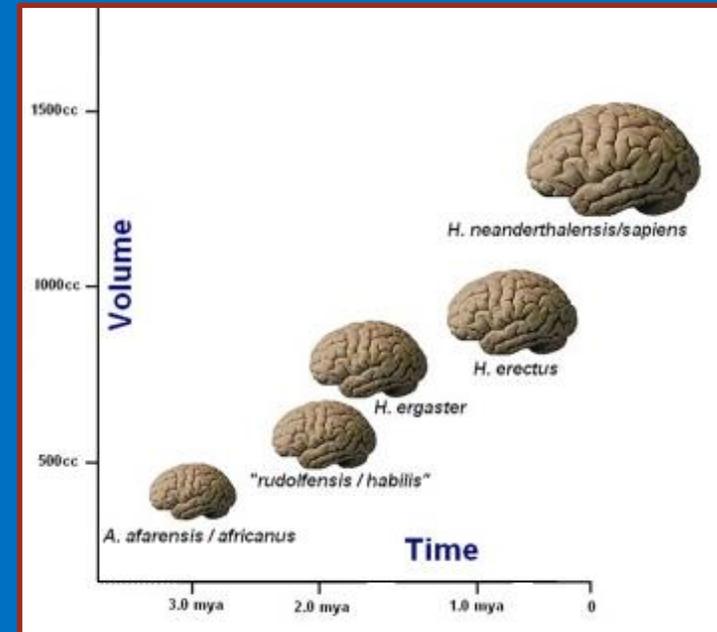
# Hemácias utilizam apenas a via glicolítica

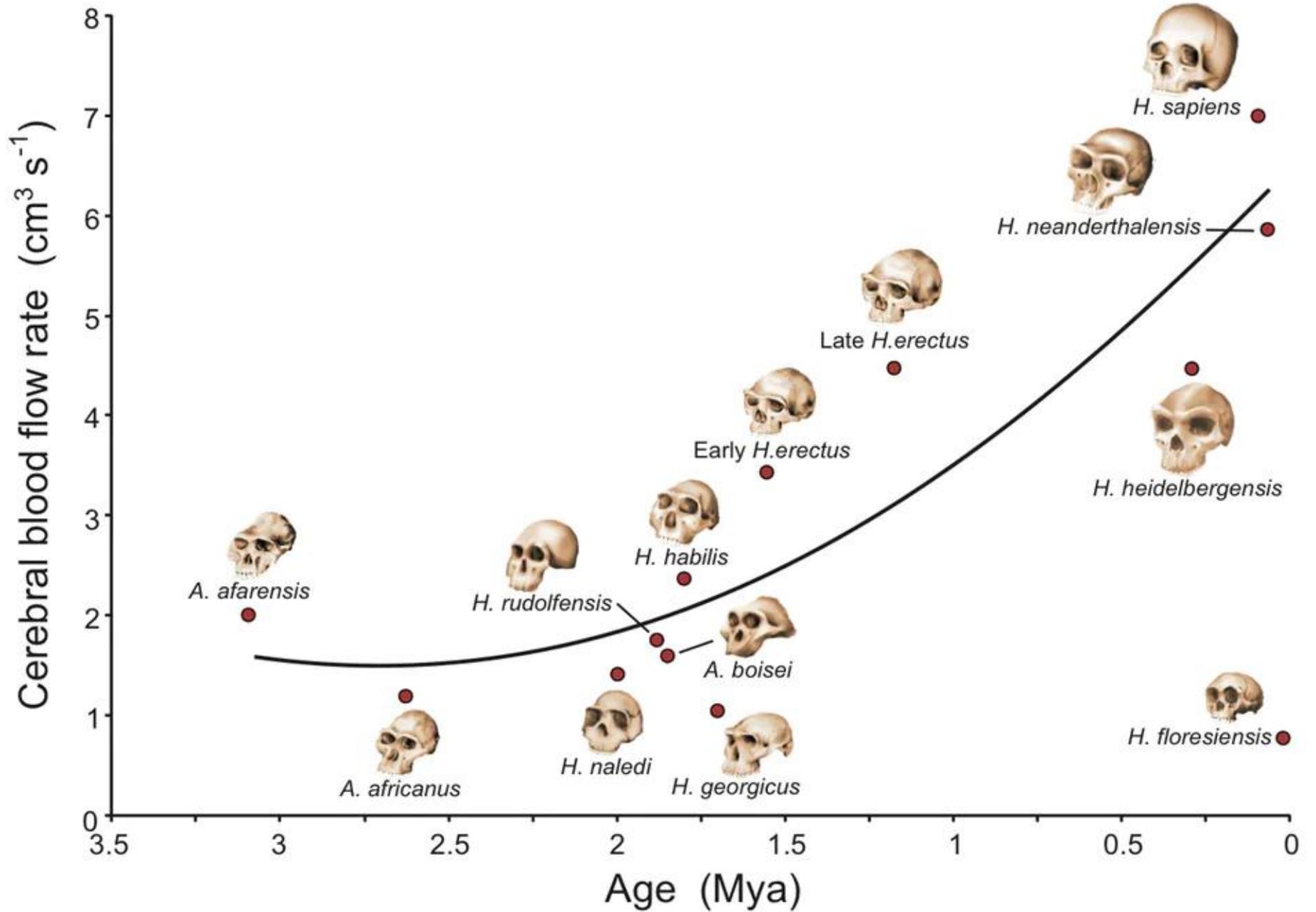
- As hemácias não tem núcleo nem mitocôndrias
- Elas mudam ao longo da evolução para otimizar o transporte de oxigênio
- Por isso, elas convertem o piruvato em lactato para regenerar o NADH e manter a via glicolítica operando



# O cérebro e a glicose

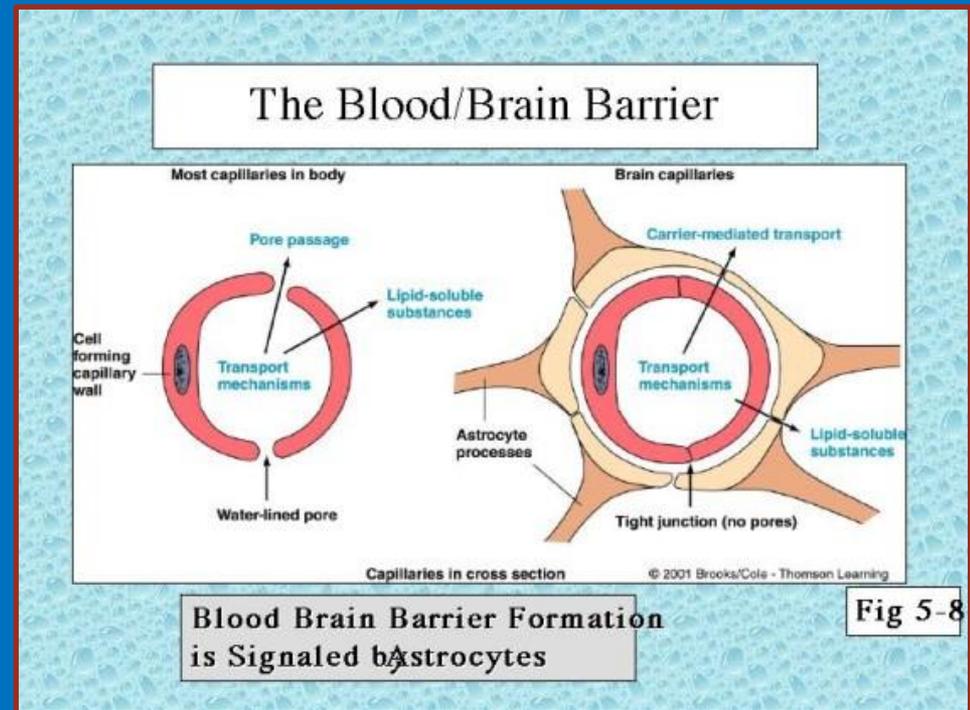
- Apesar de representar apenas 2% do peso do corpo, 15% do esforço cardíaco é utilizado para enviar sangue para o cérebro.
- Ele é responsável por 20% do consumo de  $O_2$ .
- O cérebro utiliza ~120g de glicose por dia, que são totalmente oxidadas a  $CO_2$  e  $H_2O$ .
- Isto corresponde a ~500 kcal, ou seja, 20% das necessidades calóricas de um adulto



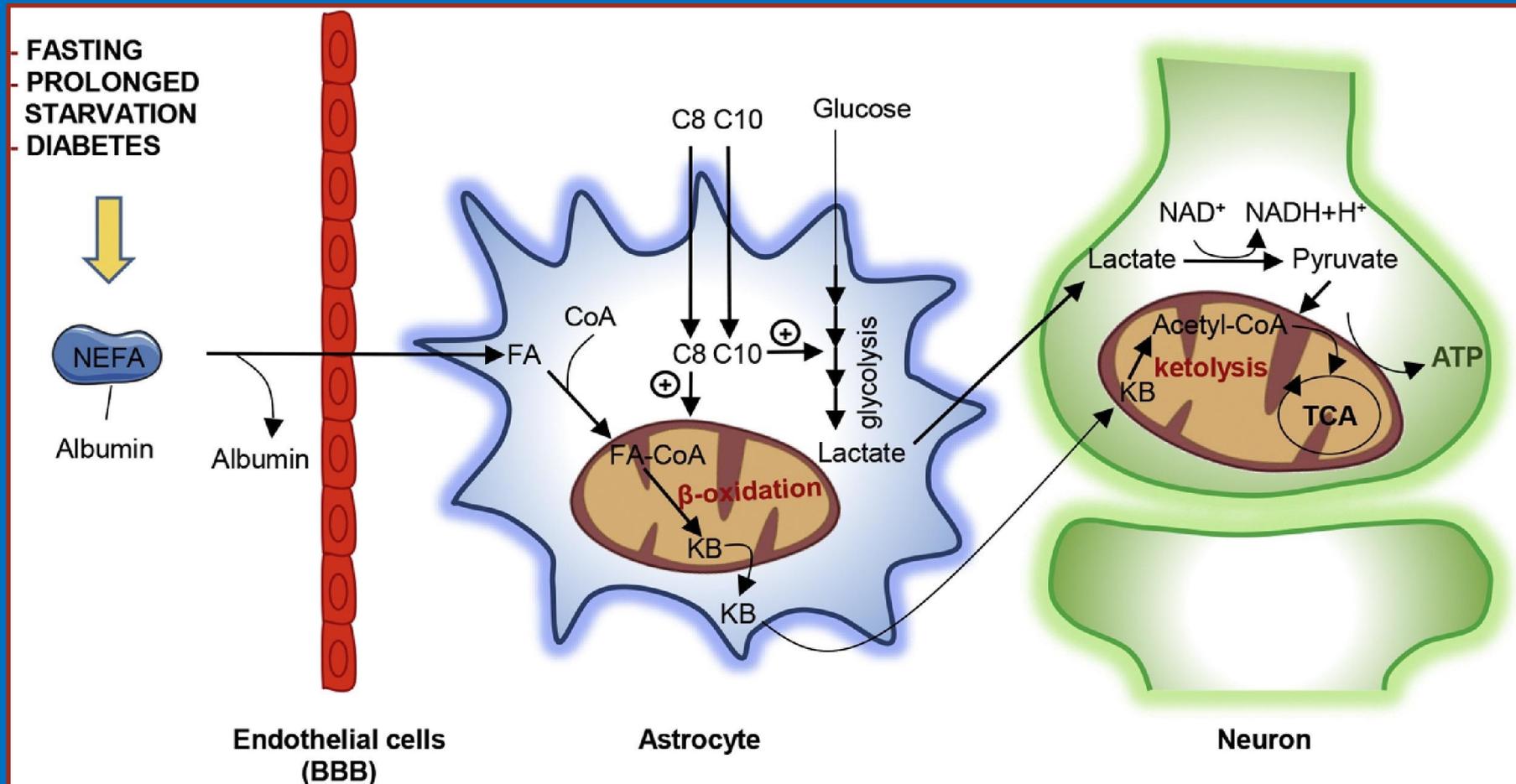


# Por que o cérebro usa exclusivamente a glicose?

- Por que o cérebro não utiliza ácidos graxos como fonte de energia?
- Os vasos sanguíneos do cérebro são protegidos por uma barreira que impede até mesmo a entrada de água e eletrólitos
- Esta barreira chama-se: barreira hematoencefálica
- Por isso, glicose, aminoácidos e outras substâncias precisam ser transportada para dentro do cérebro
- Os ácidos graxos no sangue encontram-se ligados a albumina.
- A entrada de ácidos graxos e sua disponibilidade ainda é tema de discussão nos meios acadêmicos.

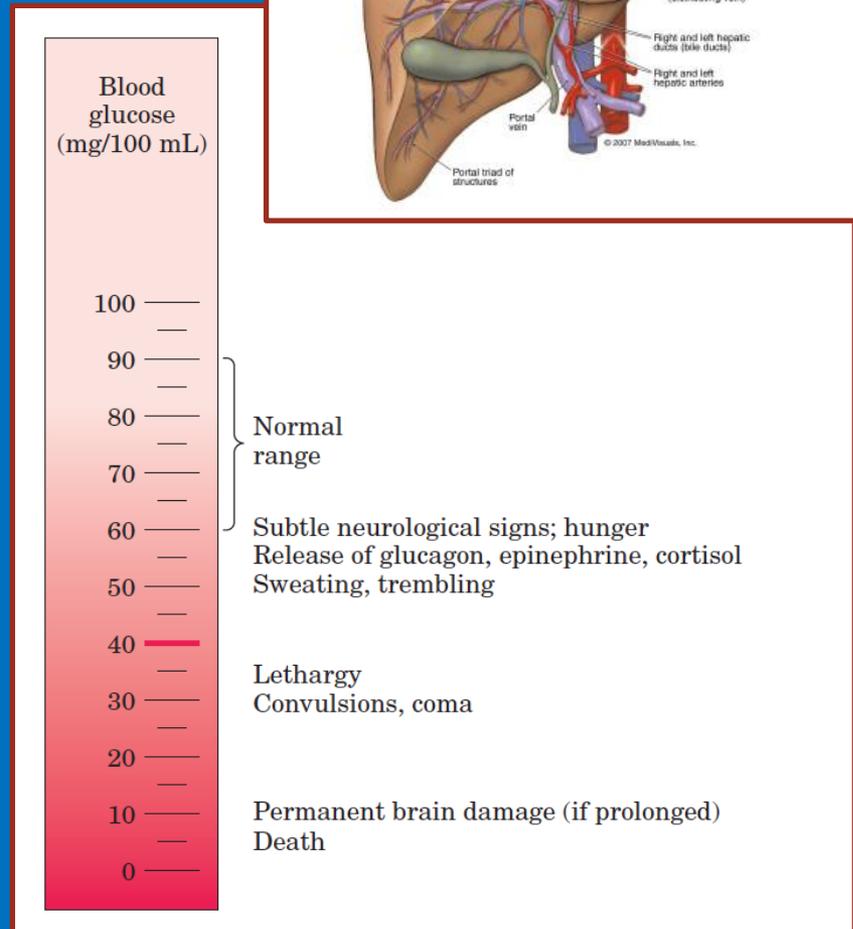
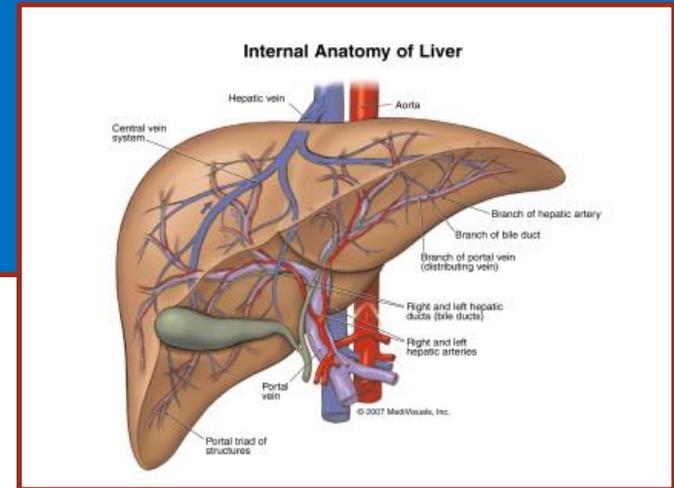


# Por que o cérebro usa exclusivamente a glicose?



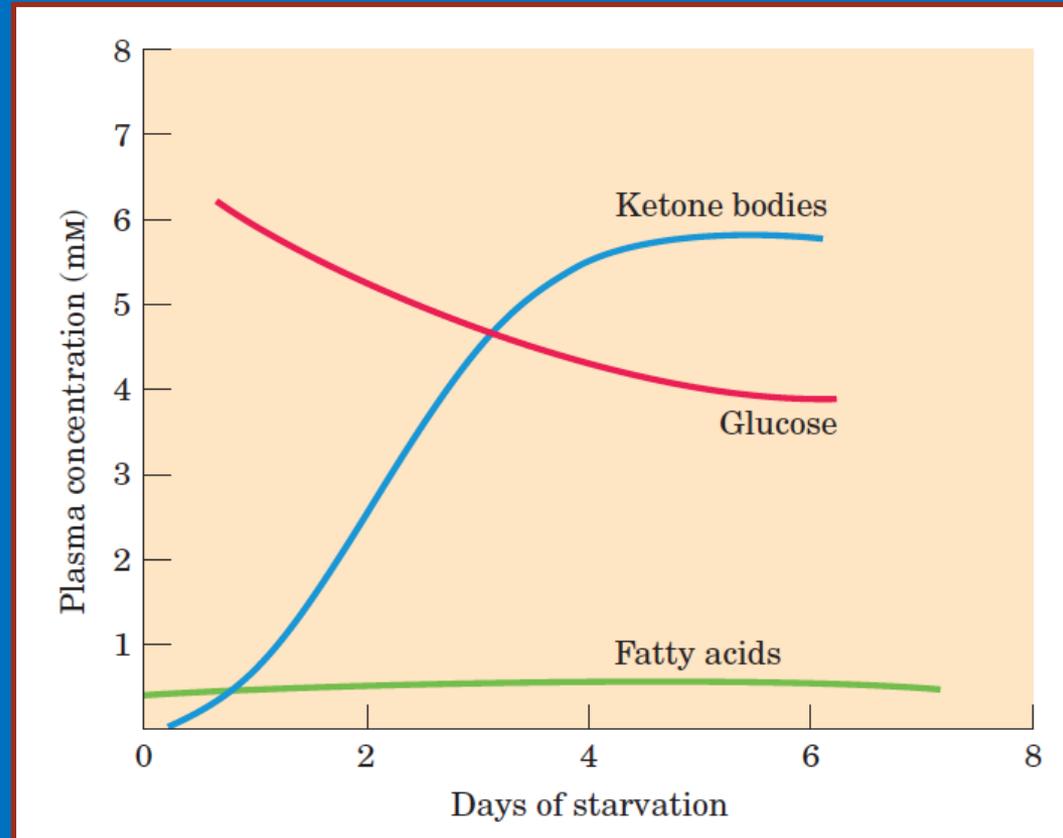
# O fígado e a glicemia sanguínea

- O fígado é o principal órgão responsável por manter a glicemia sanguínea
- Glicose é mantida numa concentração de 100 mg/dl (mg por decilitro) ou seja, 5.5 mM
- Ou seja, durante a refeição, a glicose é removida e estocada
- Entre refeições, ela é liberada do estoque ou sintetizada a partir de precursores



# Jejum prolongado

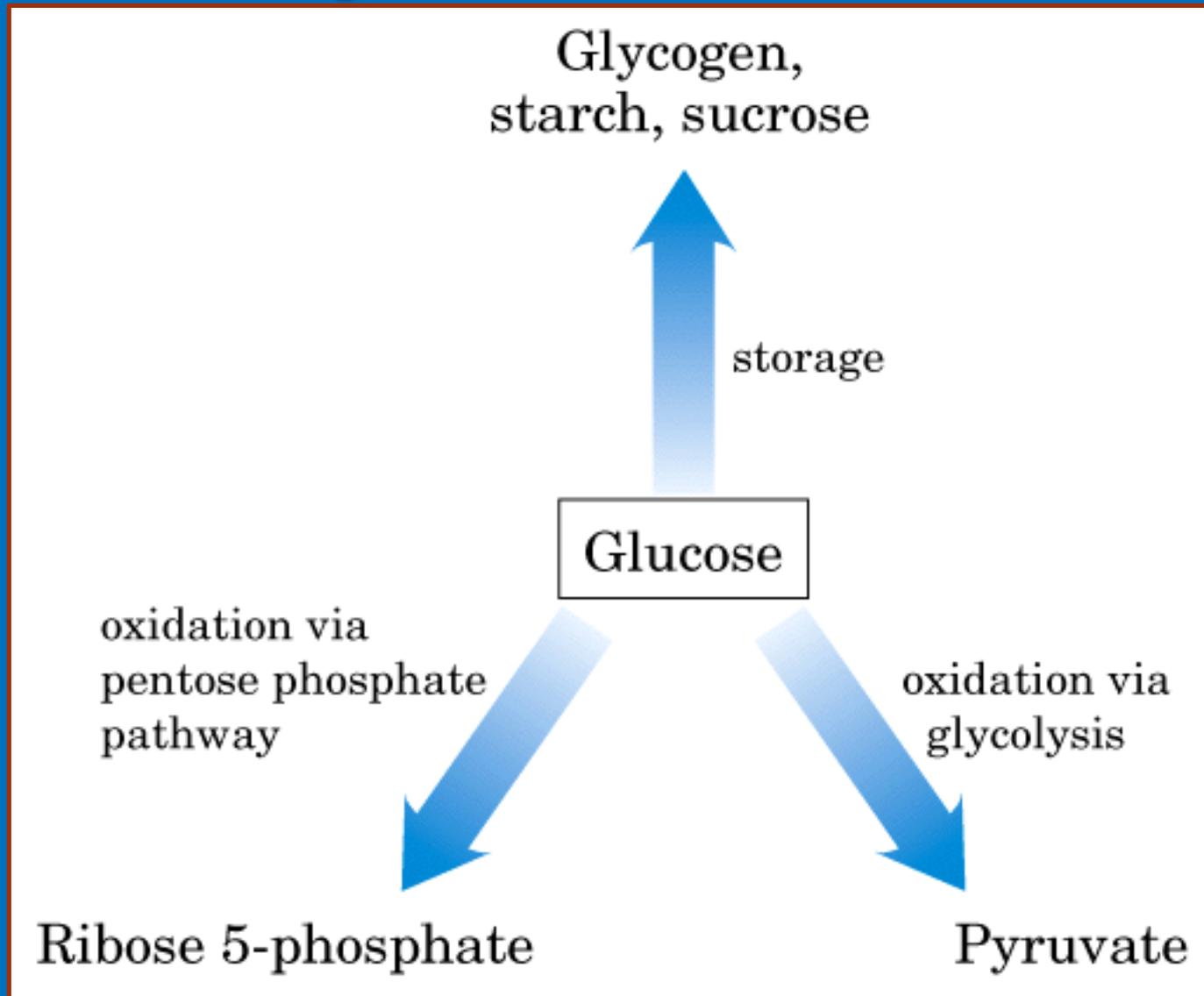
- Mesmo em condições de jejum prolongado, o organismo mantém a glicemia
- Caso contrário, o cérebro e as hemácias sofreriam danos irreparáveis



# Reservas energéticas do organismo

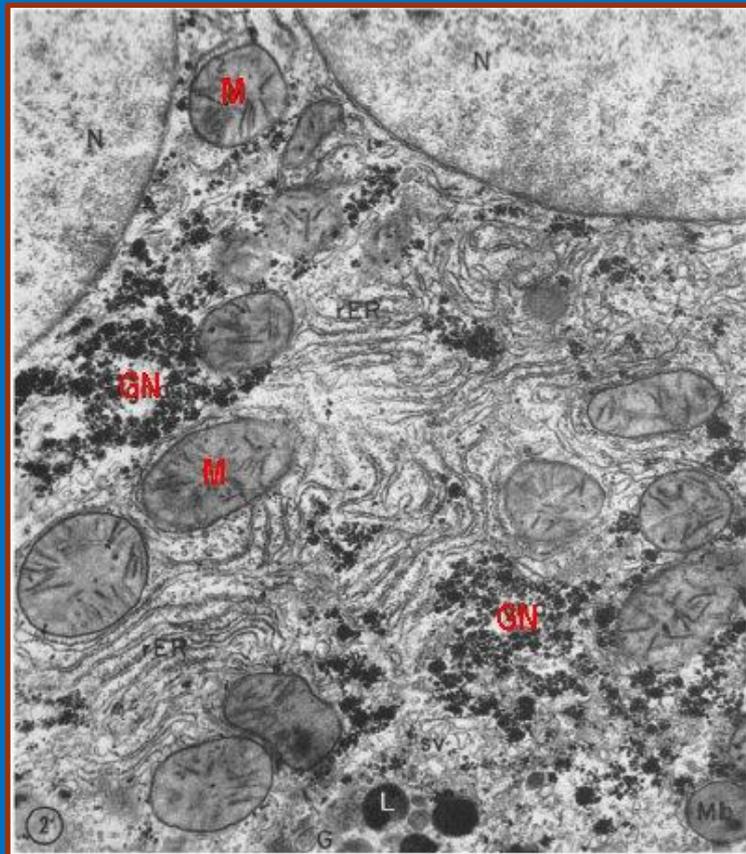
- Num organismo vertebrado, existem várias reserva nutricional.
- O tecido adiposo armazena gordura na forma de triacilglicerídios que podem ser degradados a Acetil-CoA para produção de NADH e ATP através da fosforilação oxidativa (requerem oxigênio).
- A glicose é, também, uma importante fonte de energia no organismo.
- Um homem adulto típico consome cerca de 160g de glicose por dia, dos quais 120g são usados pelo cérebro.
- A glicose é a principal fonte de energia para a produção rápida de ATP.
- **A glicose pode ser armazenada no organismo na forma de um polímero chamado de glicogênio.**

Ao contrário dos ácidos graxos, glicose gera ATP na ausência de oxigênio

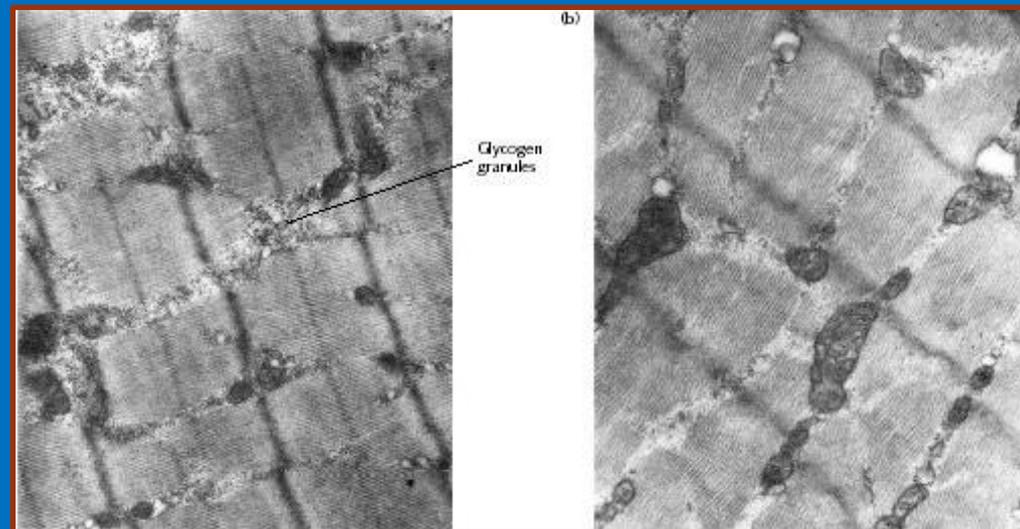


# O glicogênio

Grânulos de glicogênio hepático



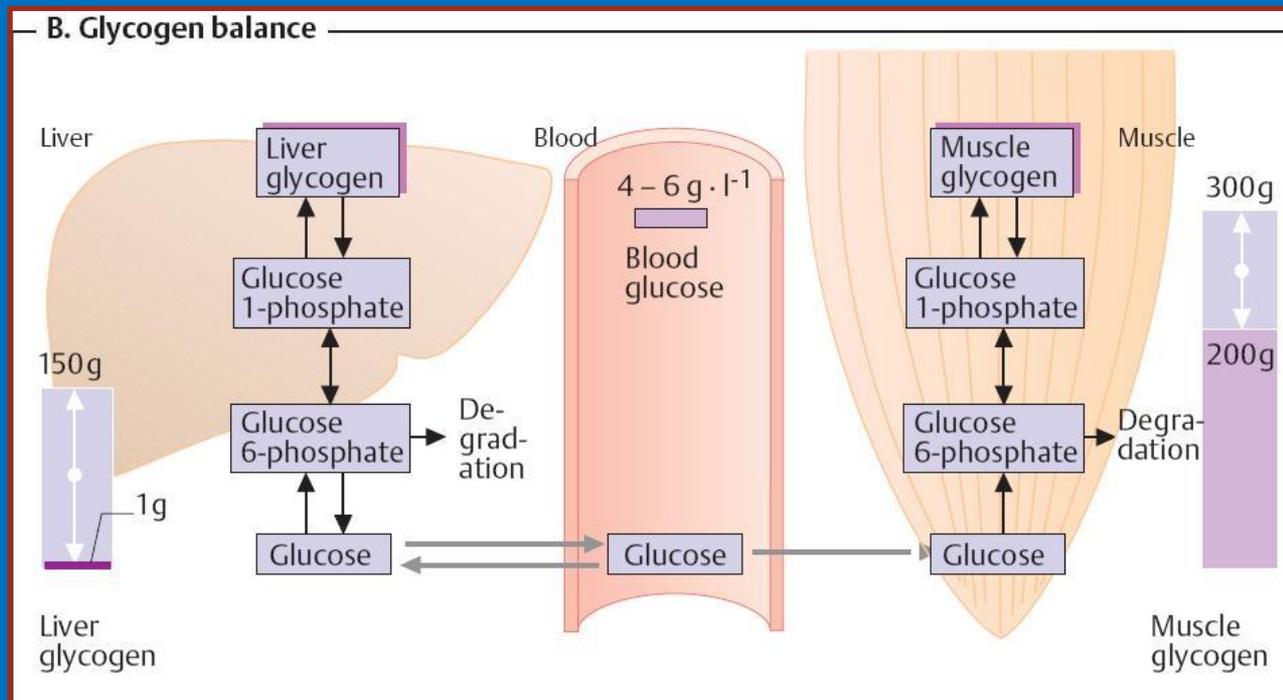
- Após as refeições, o excesso de glicose é armazenado na forma de glicogênio.
- Entre as refeições, o glicogênio armazenado serve para manter a glicemia no organismo (sangue).
- O glicogênio é armazenado no fígado, músculo e nos rins.
- Pode chegar a 10% do peso do fígado (~100g) e 1-2% do peso do músculo (~300g).



Grânulos de glicogênio muscular

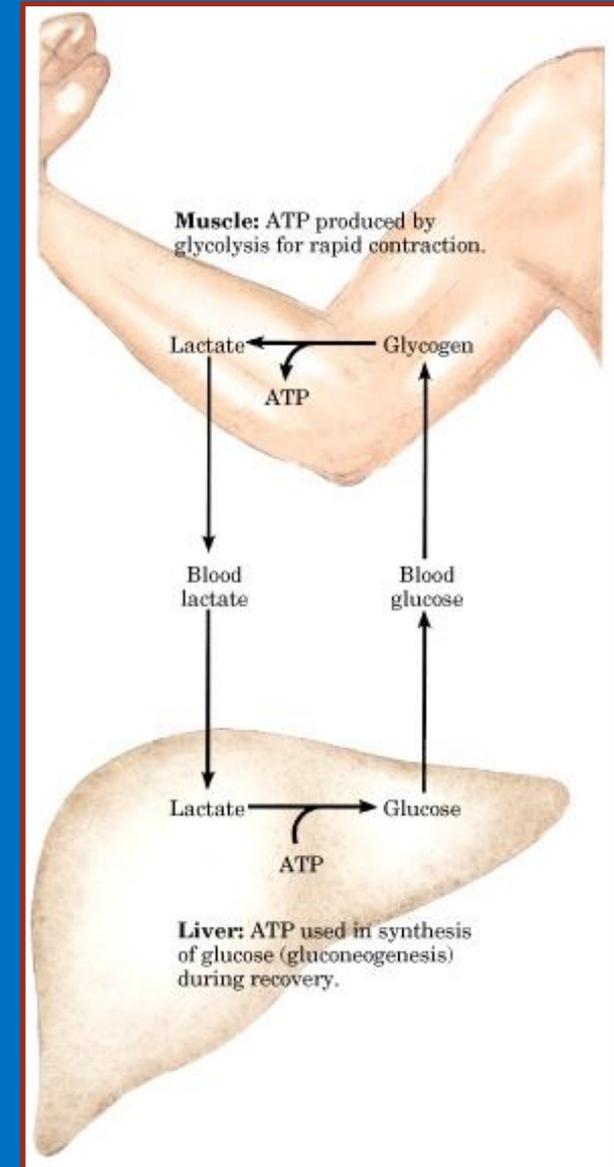
# A importância do glicogênio na homeostase e fisiologia muscular

- O glicogênio hepático e o muscular tem diferentes destinos no organismo.
- O glicogênio hepático armazenado é liberado para manter a glicemia no sangue.



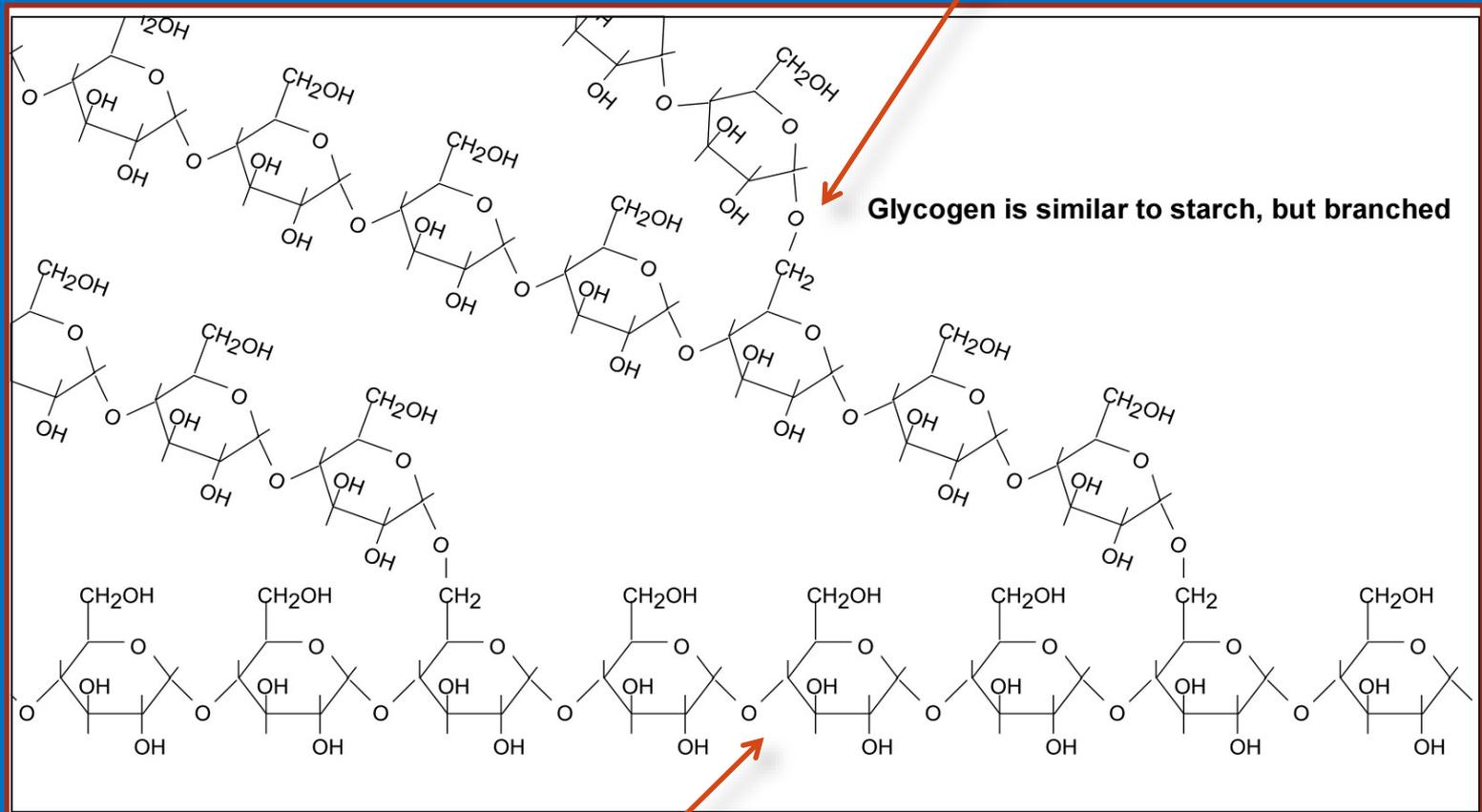
# A importância do glicogênio na homeostase e fisiologia muscular

- O glicogênio muscular é utilizado para obtenção de energia 'rápida':
  - A) Em atividade física intensa o glicogênio é degradado a lactato;
  - B) Em atividade física moderada, o glicogênio é a principal fonte de piruvato.



# A estrutura da molécula de glicogênio

Ligação glicosídica  $\alpha(1-6)$

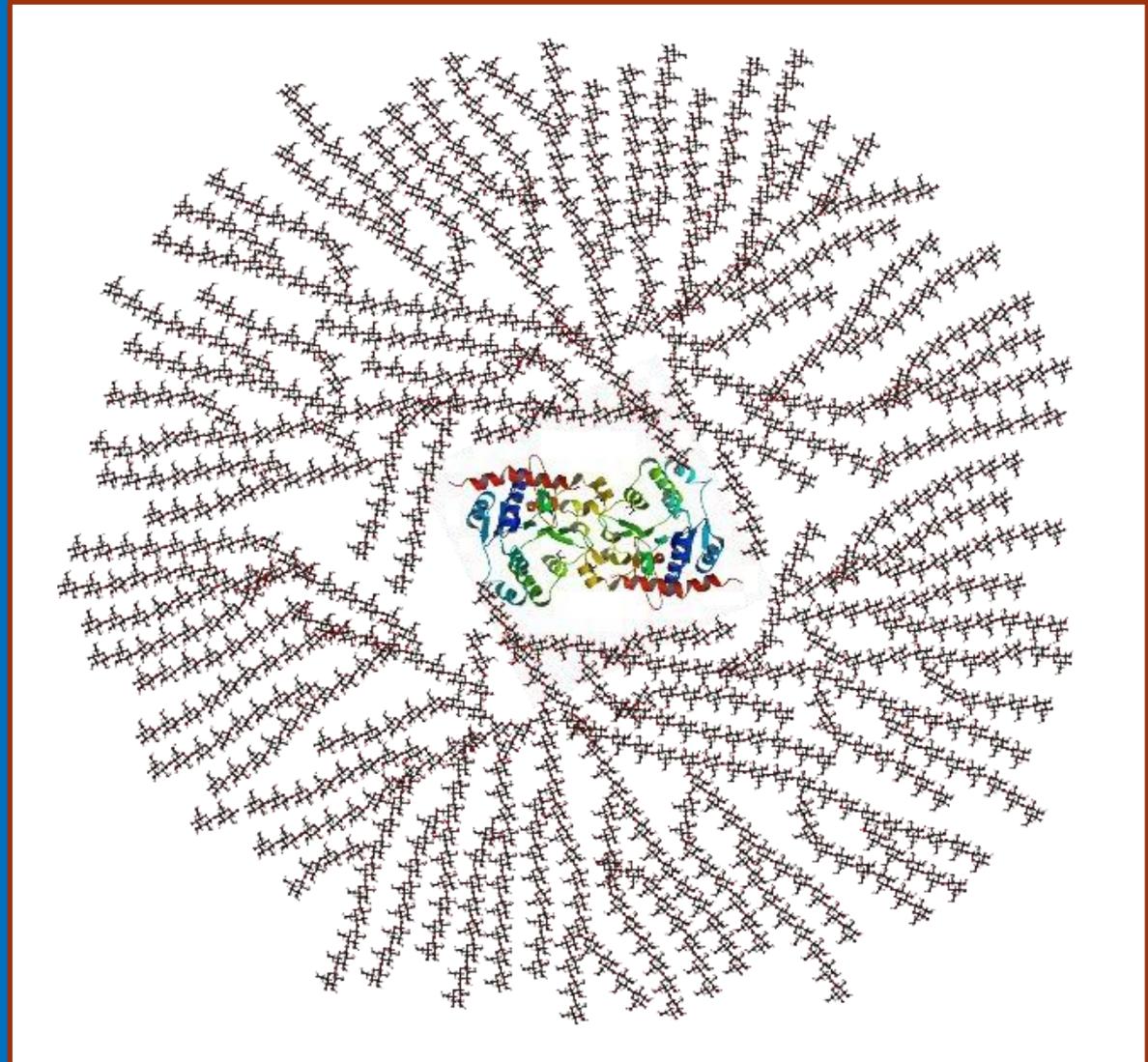


Ligação glicosídica  $\alpha(1-4)$

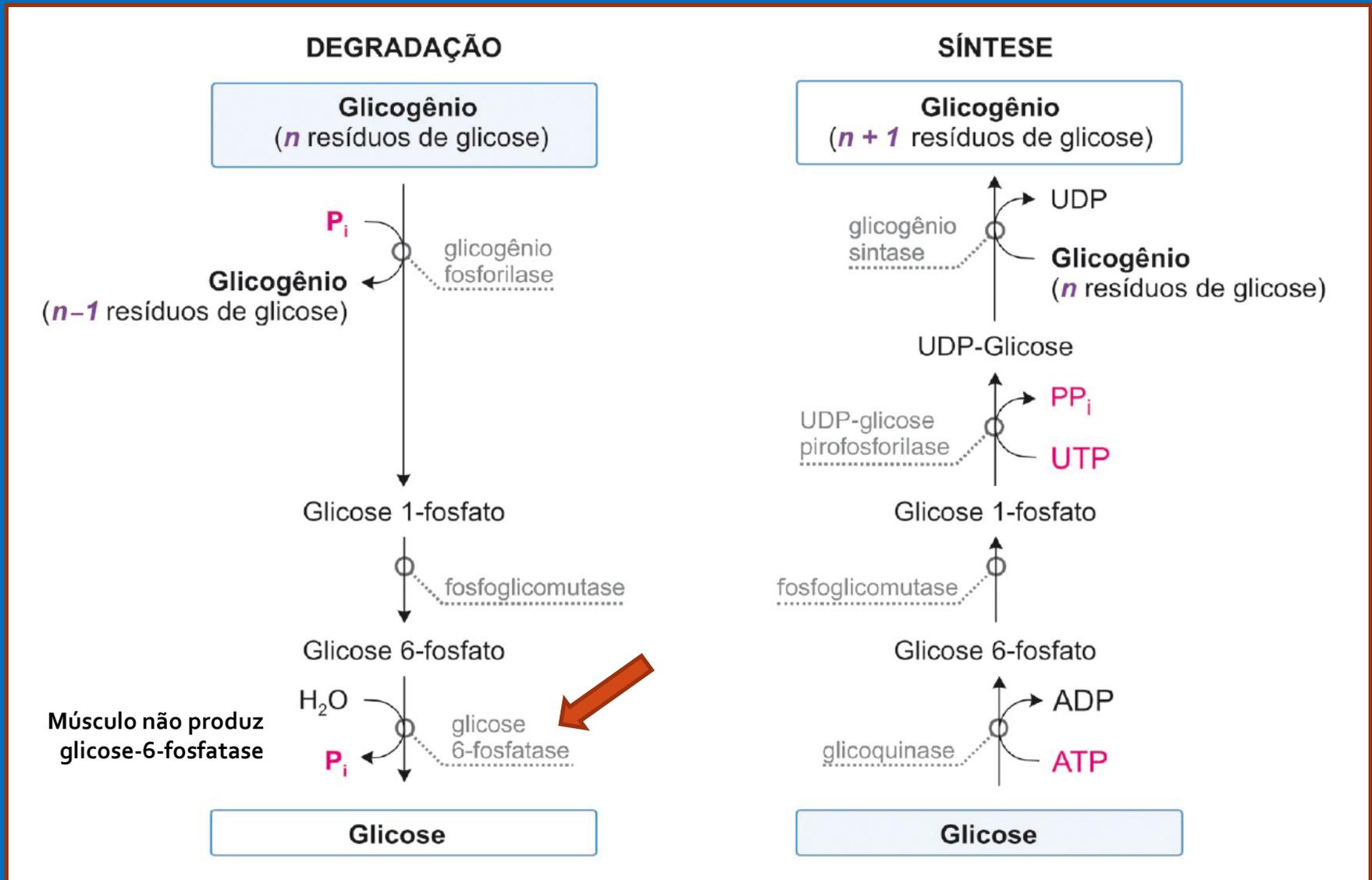
# A estrutura da molécula de glicogênio

A polimerização da glicose resolveu o problema de osmolaridade para armazenar grandes quantidades de glicose.

No fígado, se toda a glicose armazenada como glicogênio (~100g) estivesse solúvel no citoplasma, isto equivaleria a 0.4M. Na forma de glicogênio é apenas 0.01  $\mu$ M.



# A degradação do glicogênio é diferente no fígado e no músculo



# A degradação e síntese do glicogênio são reguladas

- A degradação e a síntese do glicogênio são efetuadas por vias distintas e, evidentemente, ativas em situações fisiológicas opostas.
- A síntese e a degradação precisam ser muito bem reguladas ou o balanço final seria:



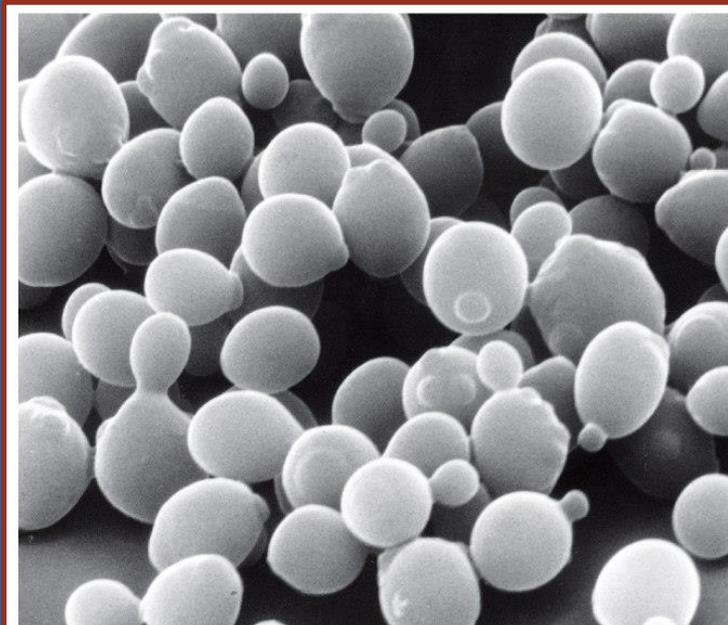
- As vias de degradação e de síntese são reguladas alostericamente e pela ação de hormônios.
- A ativação de uma via resulta na inibição da outra via.
- Se elas não fossem reguladas teríamos um **ciclo fútil**.



# Biosialização e hormônios

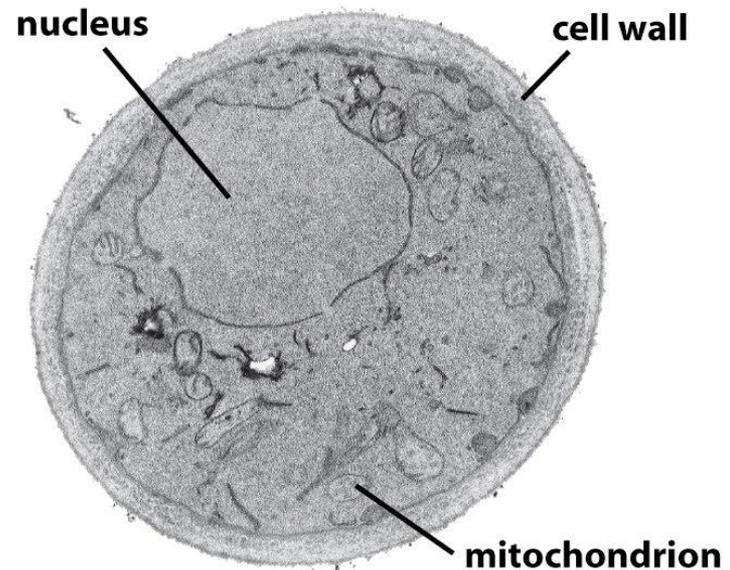
# Mecanismos de comunicação celular

- A célula é a unidade centra da vida
- Dos organismos de vida livre unicelulares, aos animais e plantas, as células precisam saber aonde estão
- Como é o ambiente, que está ao seu lado, se há alimento, etc



(A)

10  $\mu\text{m}$

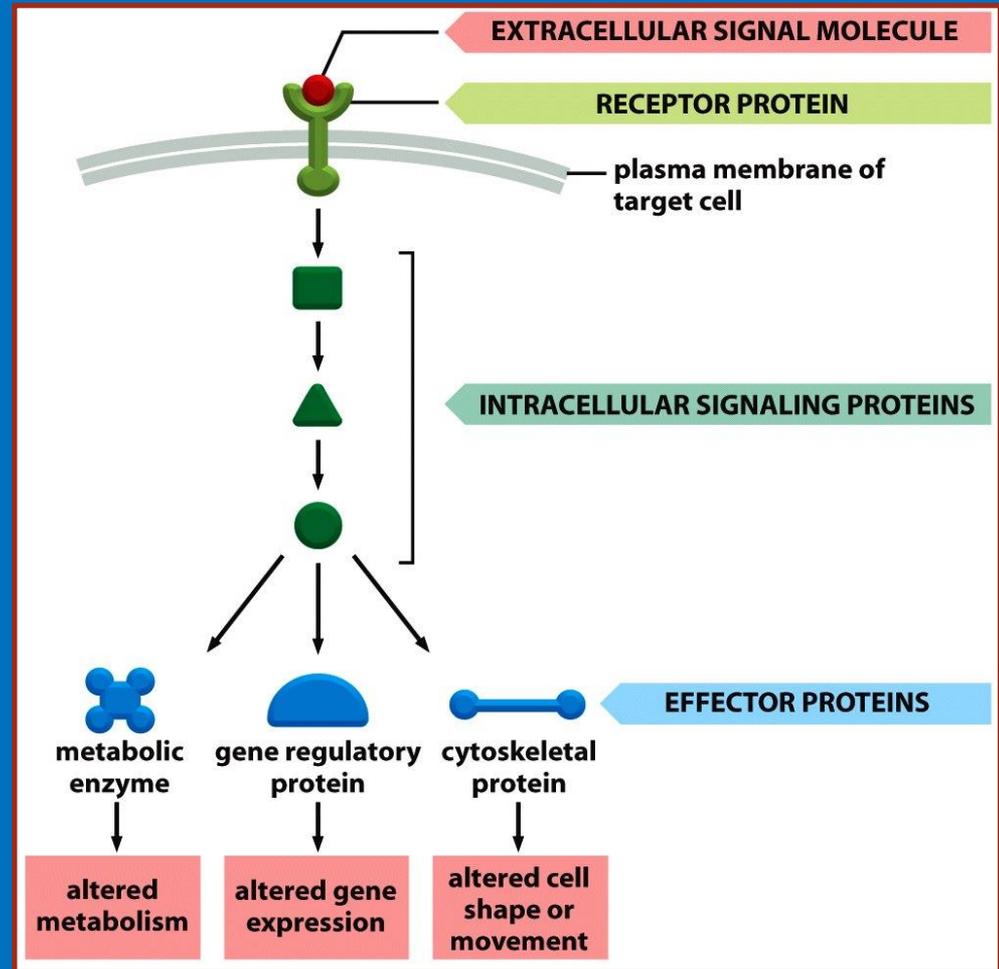


(B)

2  $\mu\text{m}$

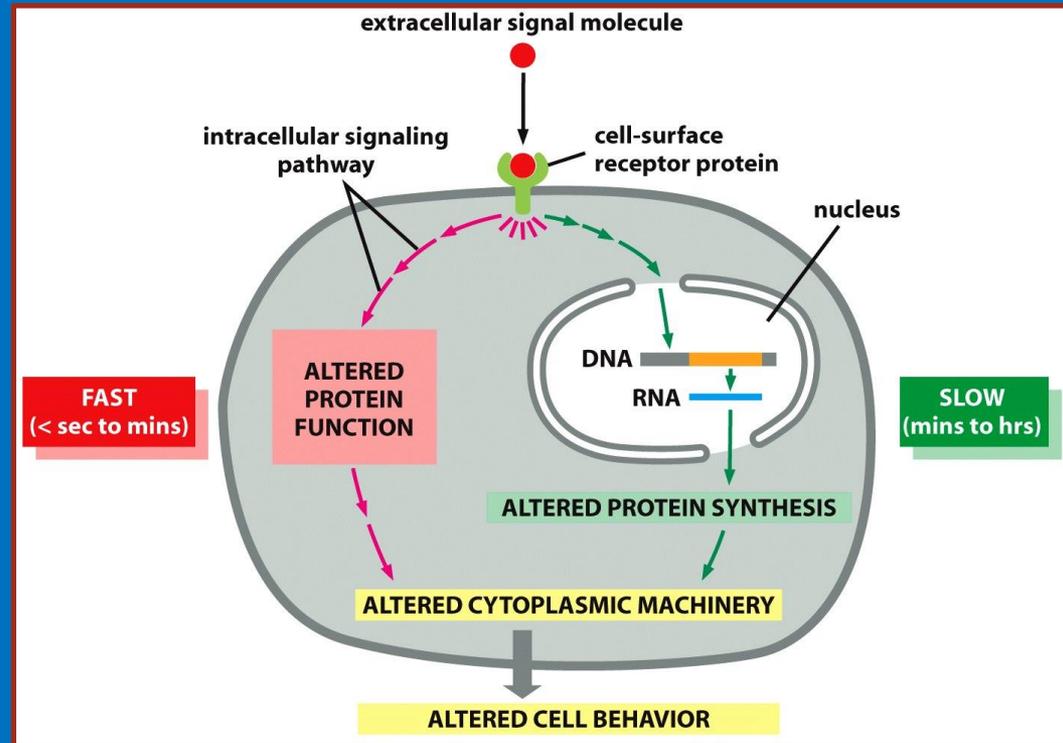
# Mecanismos de comunicação celular

- Portanto, a sinalização celular é um elemento essencial de qualquer organismo
- Seja para detectar a presença de nutrientes ou toxinas
- Seja para saber quem está ao seu lado
- Por isso, todas as células tem **RECEPTORES** de membrana
- Estes receptores são proteínas que servem de sensor e transmitem mensagens para dentro da célula



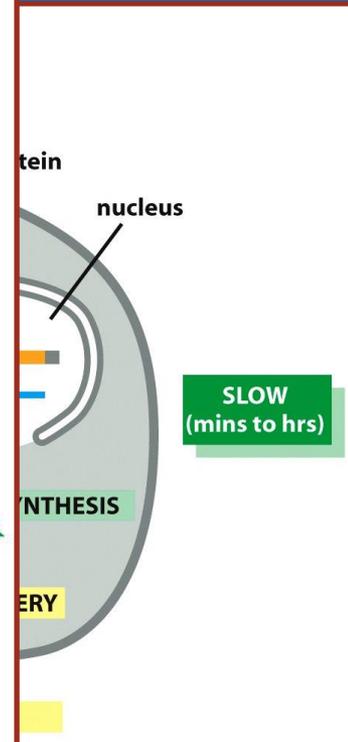
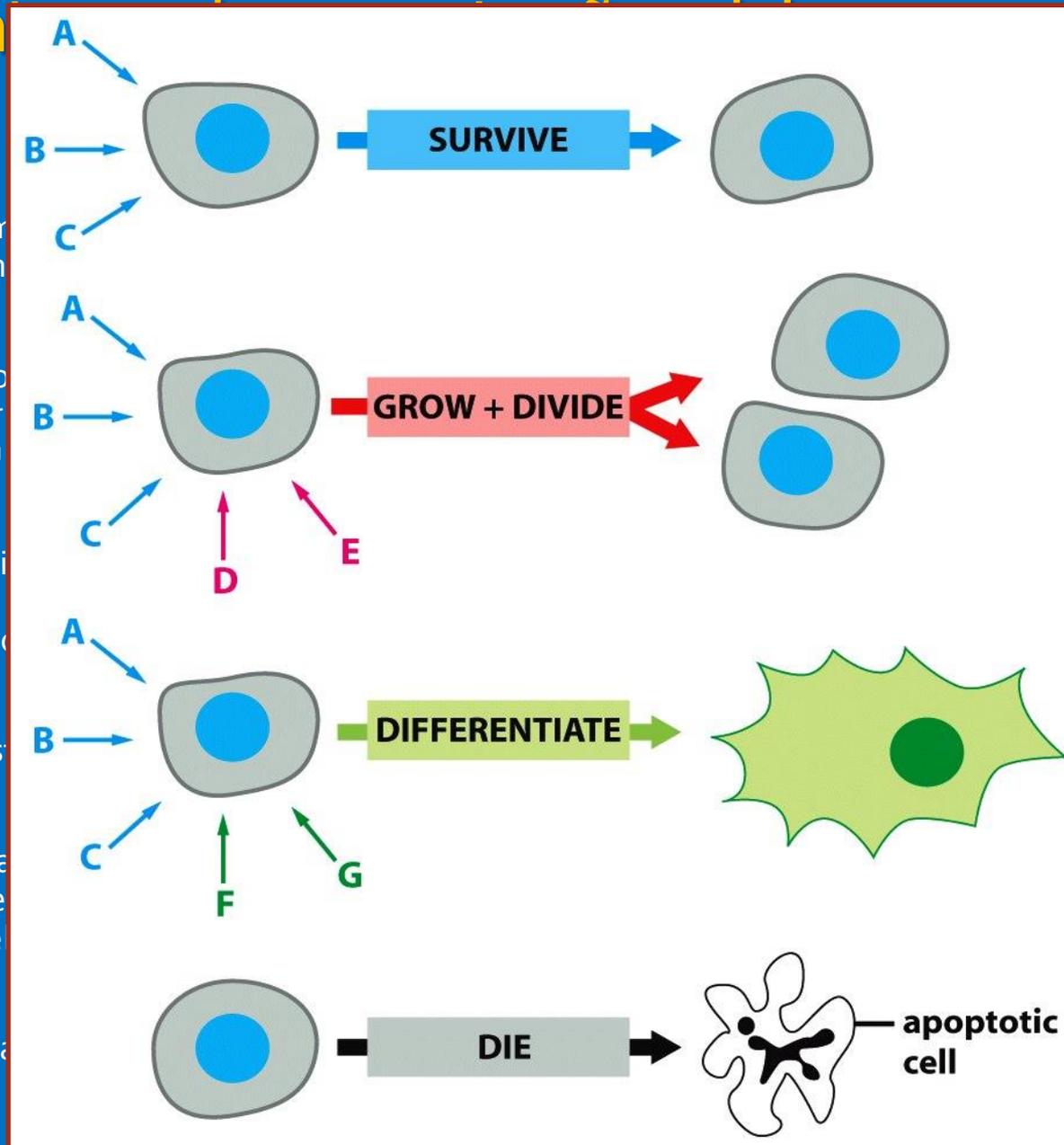
# Mecanismos de comunicação celular

- A mensagem transmitida pode ter vários destinos
- Pode servir para uma célula se movimentar na direção de um nutriente ou se afastar de toxinas
- Pode ainda ligar ou desligar vias bioquímicas (como veremos hoje na via do glicogênio)
- Estas respostas são RÁPIDAS
- Em outros casos, a resposta liga ou desliga genes, alterando a expressão gênica da célula
- Neste caso, a resposta é mais LENTA



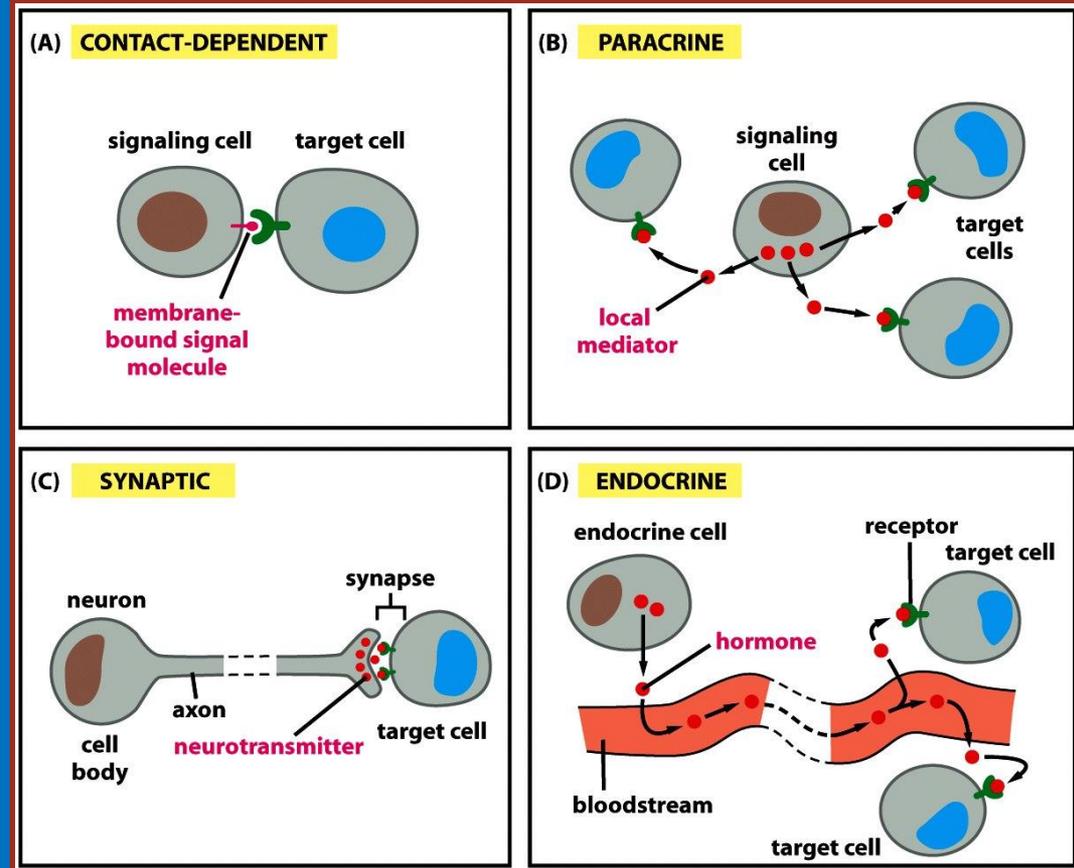
# Mecan

- A mensagem é enviada para vários destinos
- Pode servir para movimentar nutrientes ou
- Pode ainda liberar bioquímicas do glicogênio
- Estas respostas
- Em outros casos desliga genes
- Neste caso, a



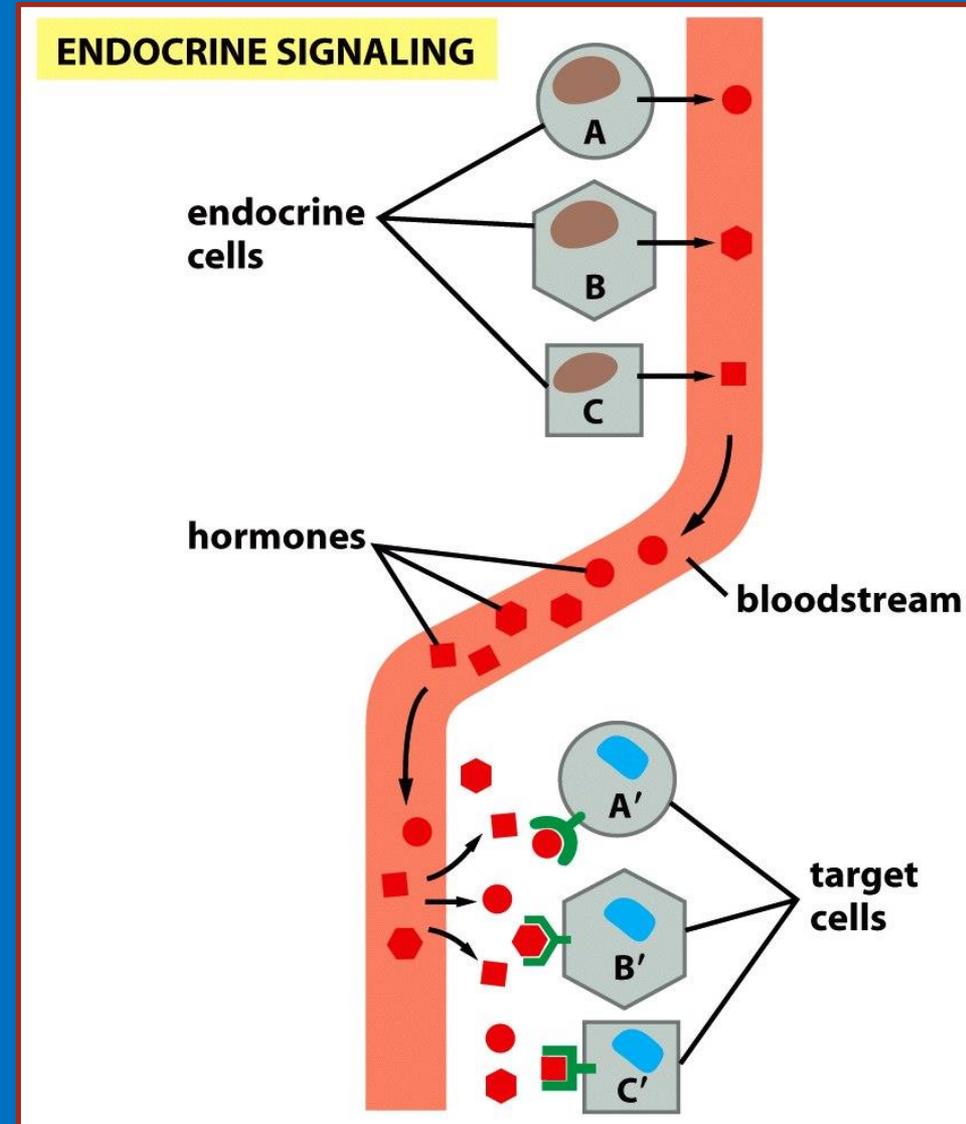
# Tipos de comunicação celular

- A sinalização pode ser categorizada
- Pode ser do tipo célula-célula (contato)
- Parácrina (quando algo produzido pela célula sinaliza para células vizinhas)
- Autócrina (quando algo produzido pela células sinalizar para ela mesma)
- Ou hormonal, quando a substância sinalizadora é liberada na circulação sanguínea e distribuída pelo organismo

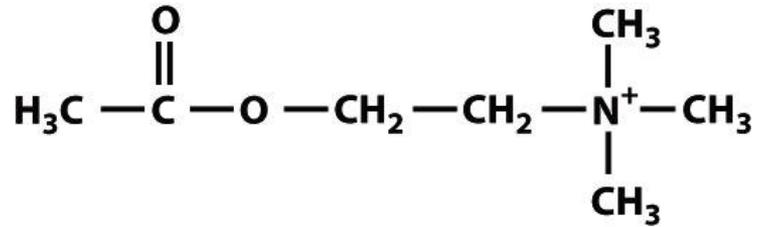


# Biosialização e os hormônios

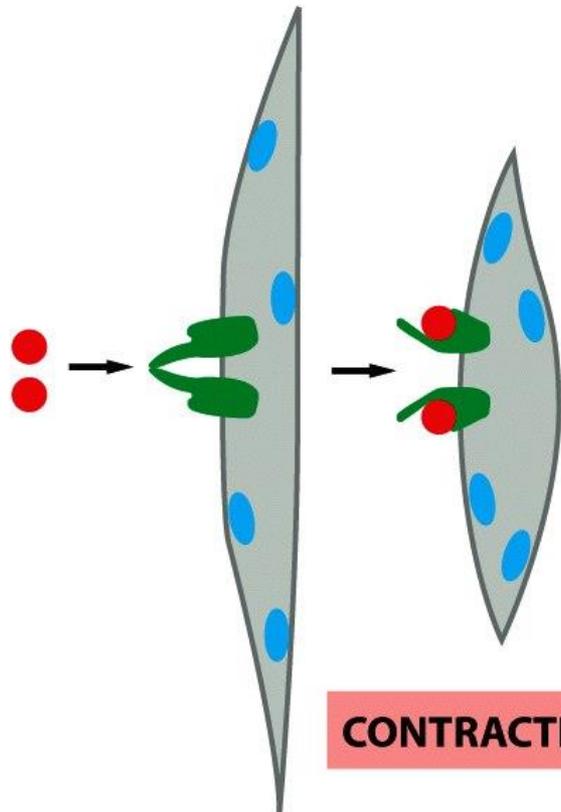
- Hormônios podem ser produzidos por diferentes órgãos e tecidos
- Eles são liberados na circulação sanguínea e, assim, distribuídos pelo organismo
- Os diferentes hormônios têm ação em diferentes células
- Apenas células em tecidos que expressam o receptor para o hormônio em questão, irão responder ao estímulo



**(A) acetylcholine**

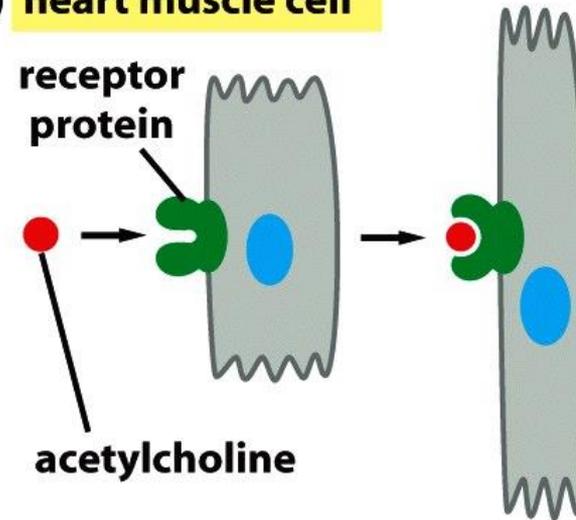


**(C) skeletal muscle cell**



**CONTRACTION**

**(B) heart muscle cell**

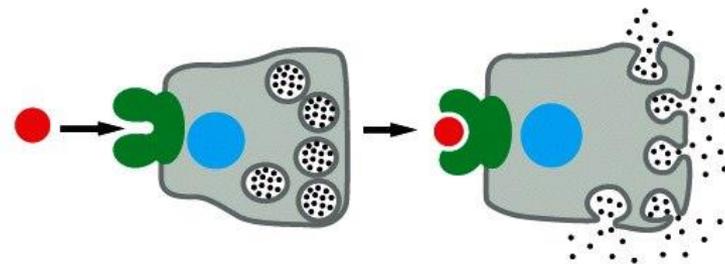


receptor protein

acetylcholine

**DECREASED RATE AND FORCE OF CONTRACTION**

**(D) salivary gland cell**



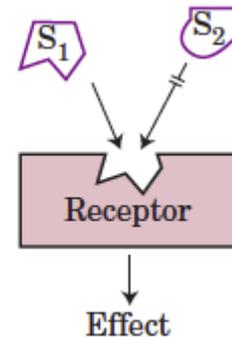
**SECRETION**

# Biosialização e os hormônios

- A célula tem vários mecanismos para se comunicar com o meio ambiente
- Um dos mais importantes são os receptores de membrana
- Eles são capazes de interagir com proteínas e outras moléculas presentes no meio externo
- Ao ligarem-se a estas moléculas, estes receptores são “ativados” e transmitem um sinal para dentro da célula

## (a) Specificity

Signal molecule fits binding site on its complementary receptor; other signals do not fit.

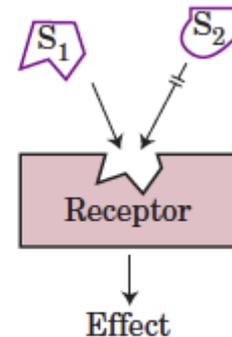


# Biosialização e os hormônios

- Hormônios são moléculas produzidas num tecido e que apresentam ação sistêmica, isto é, agem em outros tecidos/órgãos
- Uma ação comum a muitos hormônios é a ativação de uma cascata de sinalização
- Isto é, o receptor do hormônio ativa uma enzima, que ativa uma segunda, etc.
- O resultado é uma “amplificação do sinal” inicial

## (a) Specificity

Signal molecule fits binding site on its complementary receptor; other signals do not fit.



## (b) Amplification

When enzymes activate enzymes, the number of affected molecules increases geometrically in an enzyme cascade.

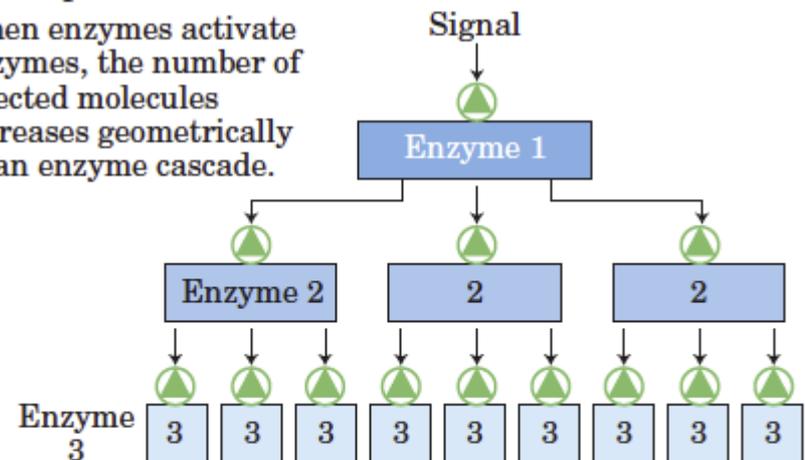
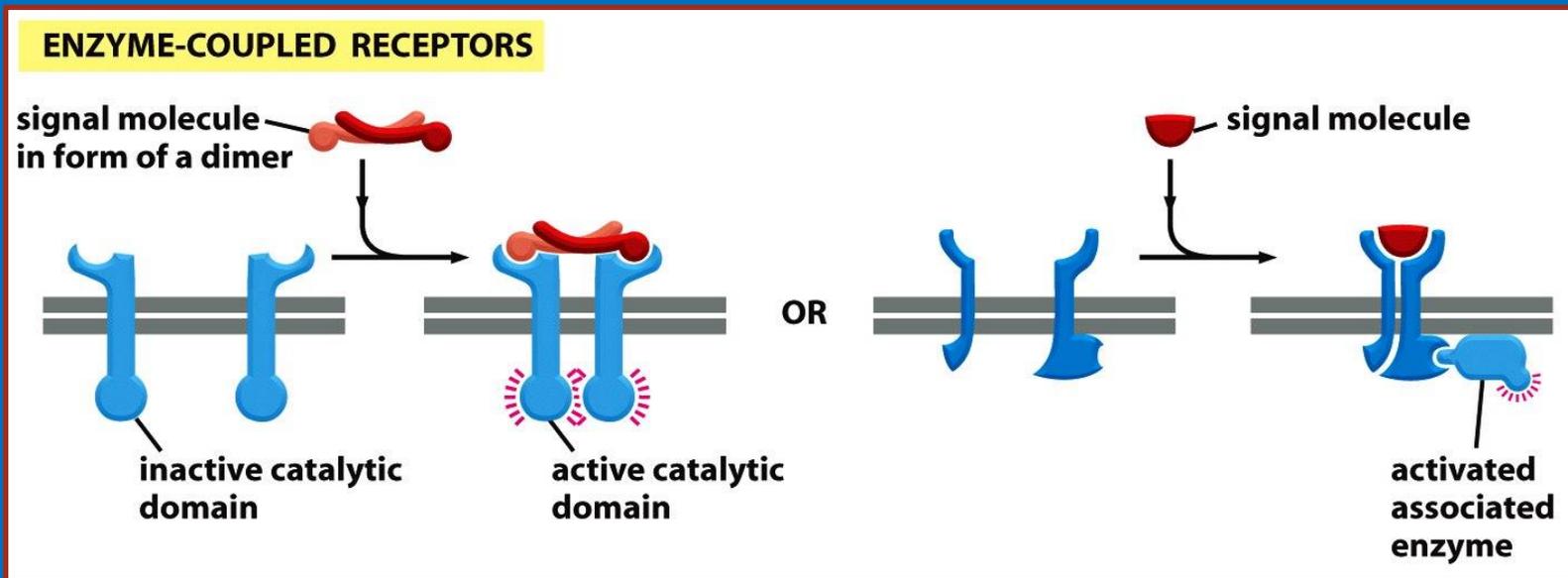


FIGURE 12-1 Four features of signal-transducing systems.

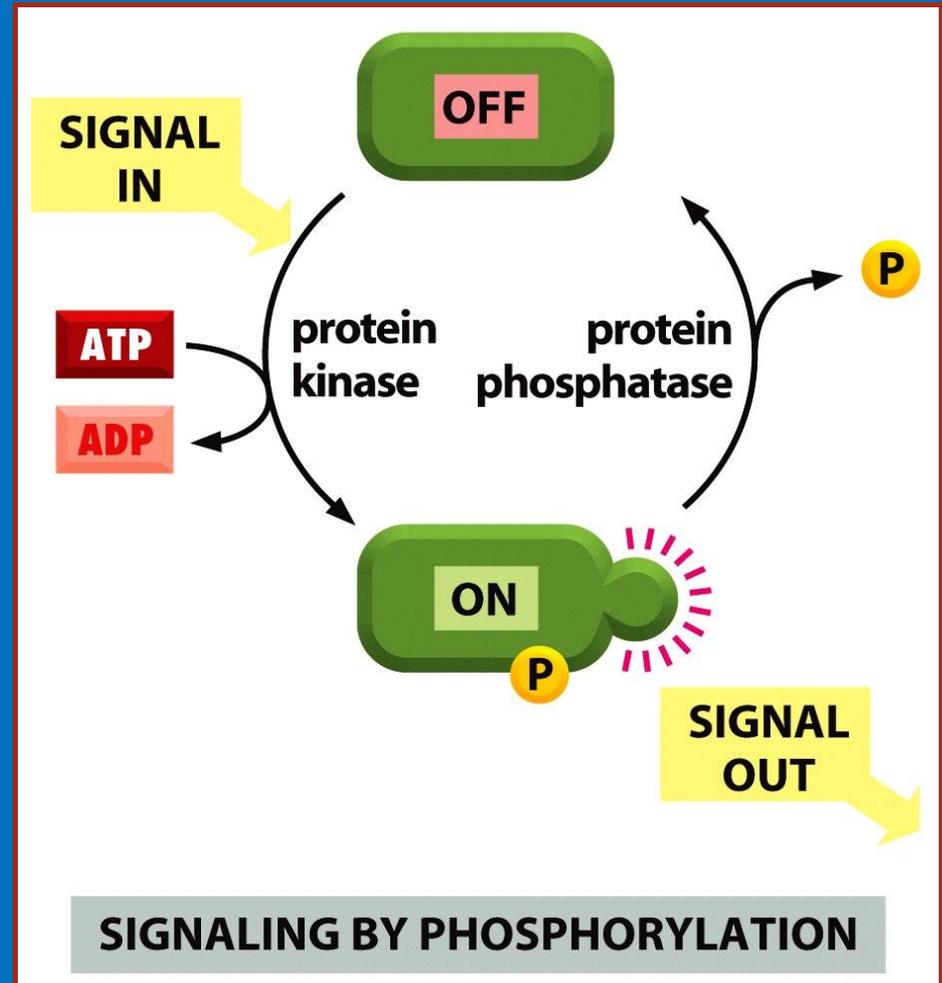
# Mecanismos de sinalização

- Existem diversos mecanismos de sinalização celular
- Em alguns casos, o ligante dimeriza um receptor e ativa o sítio de sinalização
- Em outros casos, a ligação da molécula, ativa uma enzima associada ao receptor



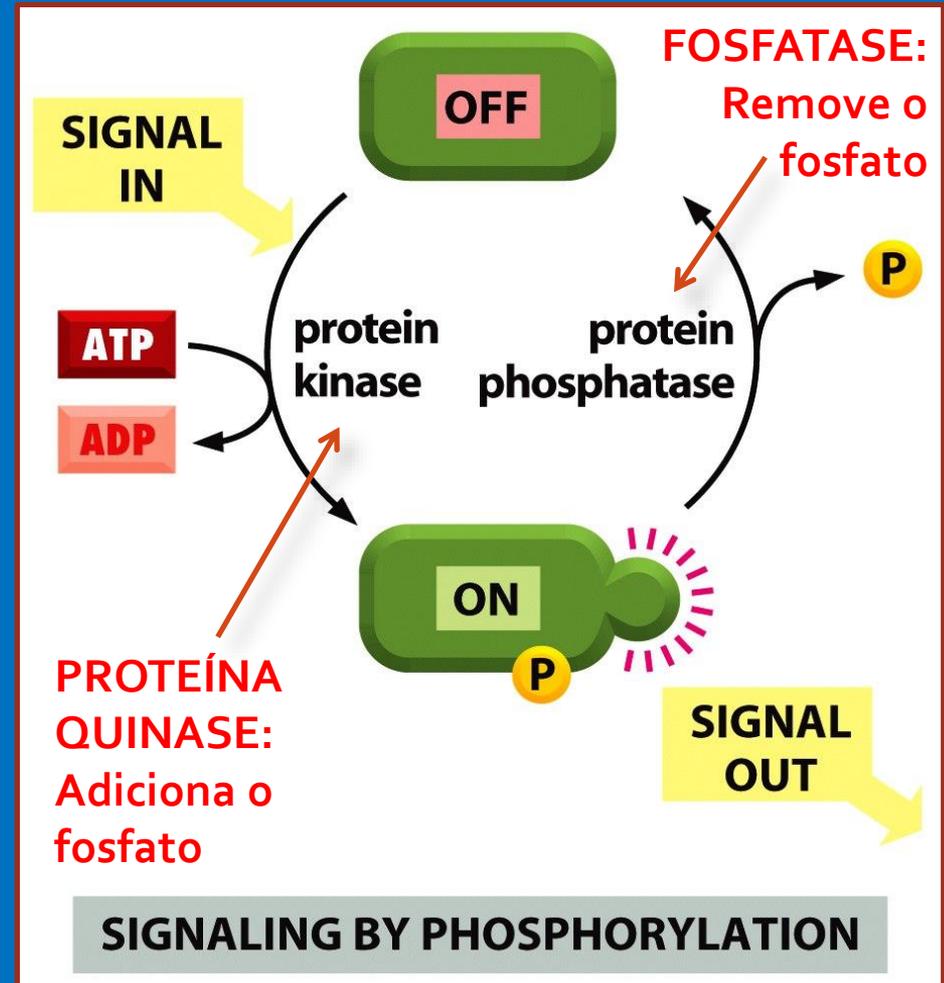
# Biosialização: fosforilação de proteínas

- A fosforilação em resíduos específicos é comumente utilizada para modular a atividade de proteínas
- Estas enzimas são chamadas de **quinases (ou cinases)**
- Os resíduos fosforilados são serina e treonina (serina/treonina quinases) ou tirosina (tirosina quinases)
- Em todos os casos, os grupos fosfatos podem ser removidos pela ação de **fosfatases**
- Assim, como veremos, proteínas quinases e proteínas fosfatases são importantes reguladores do metabolismo



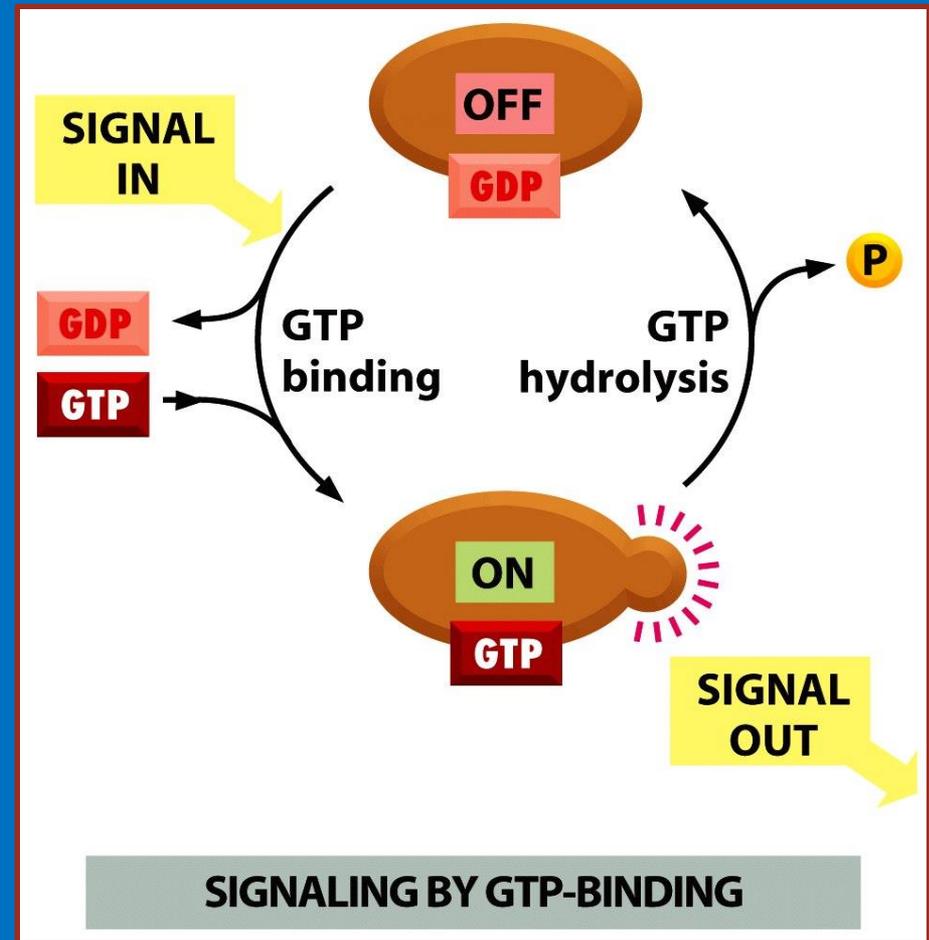
# Biosialização: fosforilação de proteínas

- A fosforilação em resíduos específicos é comumente utilizada para modular a atividade de proteínas.
- Os resíduos fosforilados são serina e treonina (serina/treonina quinases) ou tirosina (tirosina quinases).
- Em todos os casos, os grupos fosfatos são removidos pela ação de fosfatases.
- Assim, como veremos, proteínas quinases e proteínas fosfatases são importantes reguladores do metabolismo.



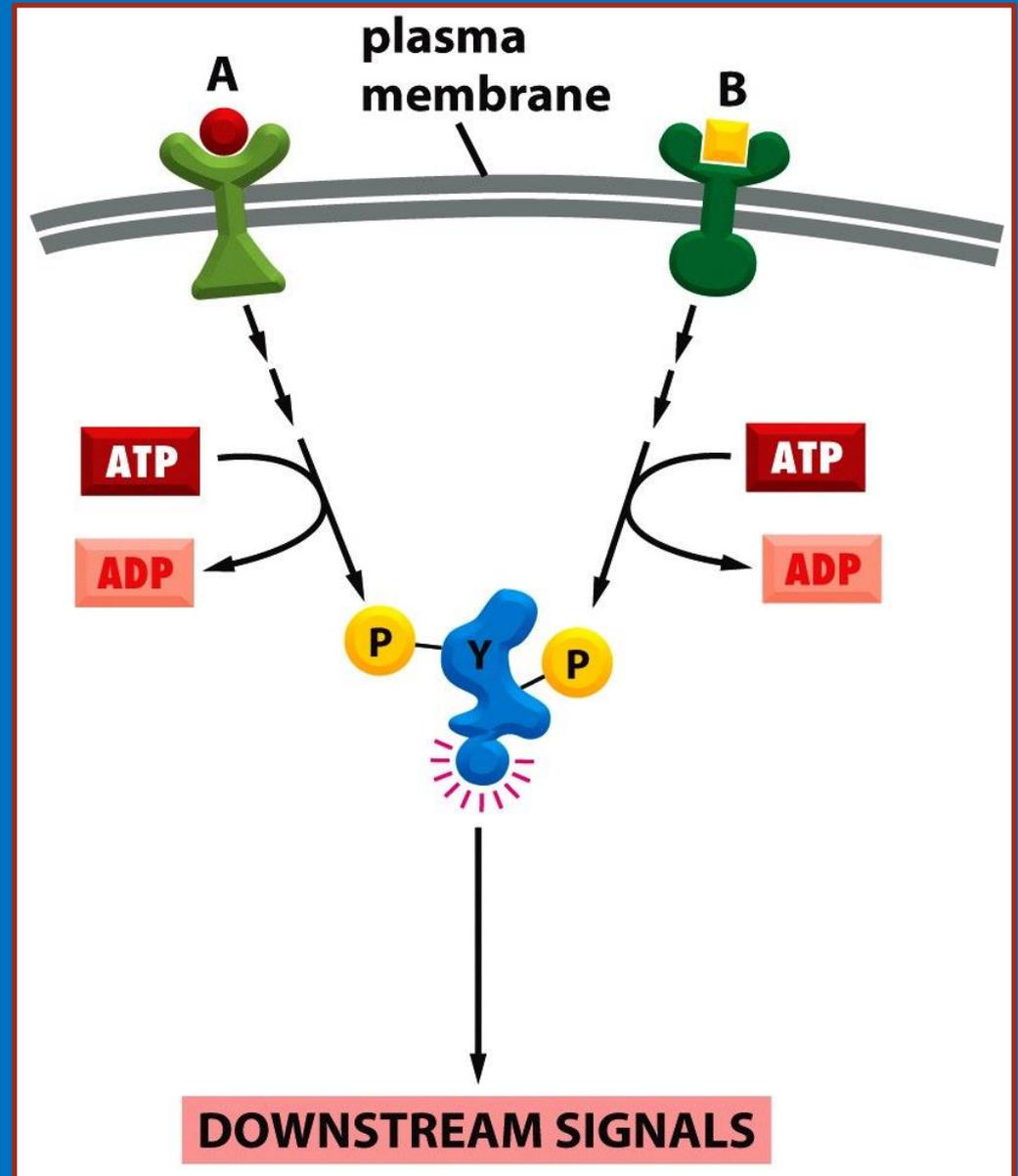
# Biosialização: proteínas ligantes de GTP

- Outro tipo de sinalização é através do GTP
- Proteínas que ligam e hidrolisam o GTP para GDP também funcionam como moléculas de vias de sinalização
- Quando a proteína tem um GDP ligado, ela está inativa
- Por isso, é preciso trocar o GDP por um GTP para que ela fique ativa
- Isto é feito através da ativação de um receptor, como veremos



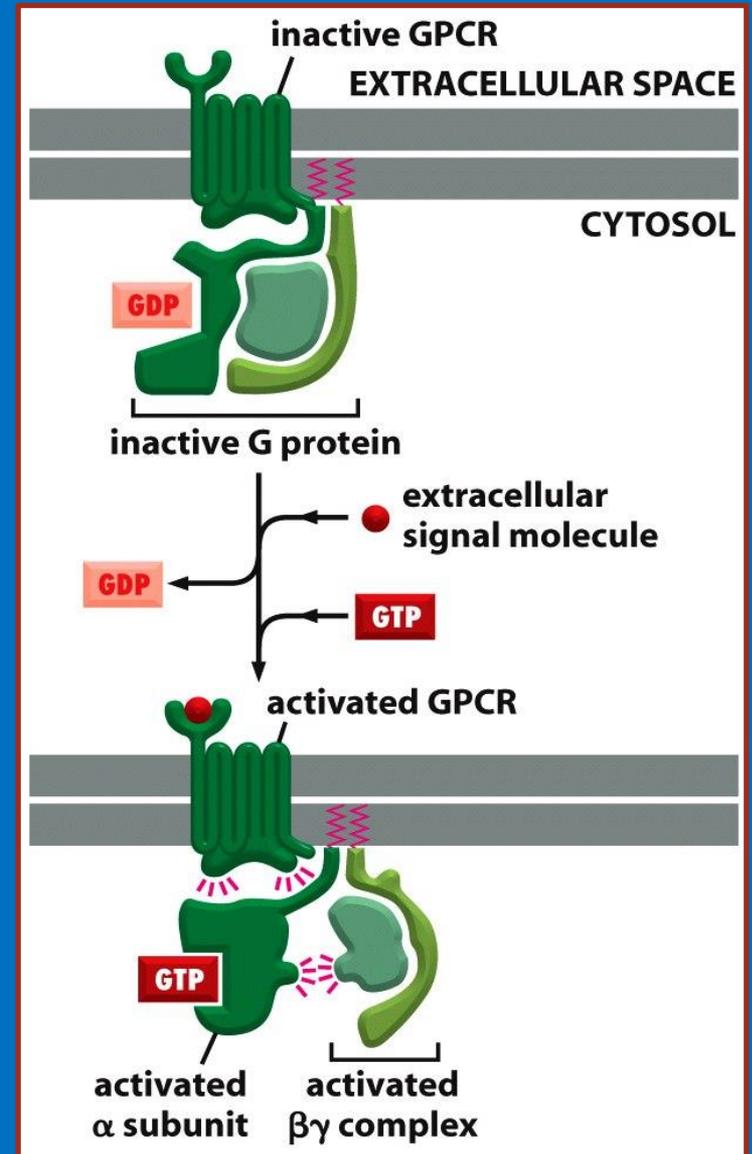
# Em resumo....

- Em resumo, quando um receptor é ativado pelo ligante, ele transmite a mensagem para dentro da célula
- Isto pode ser feito através da fosforilação de proteínas
- Ou promovendo a ligação do GTP



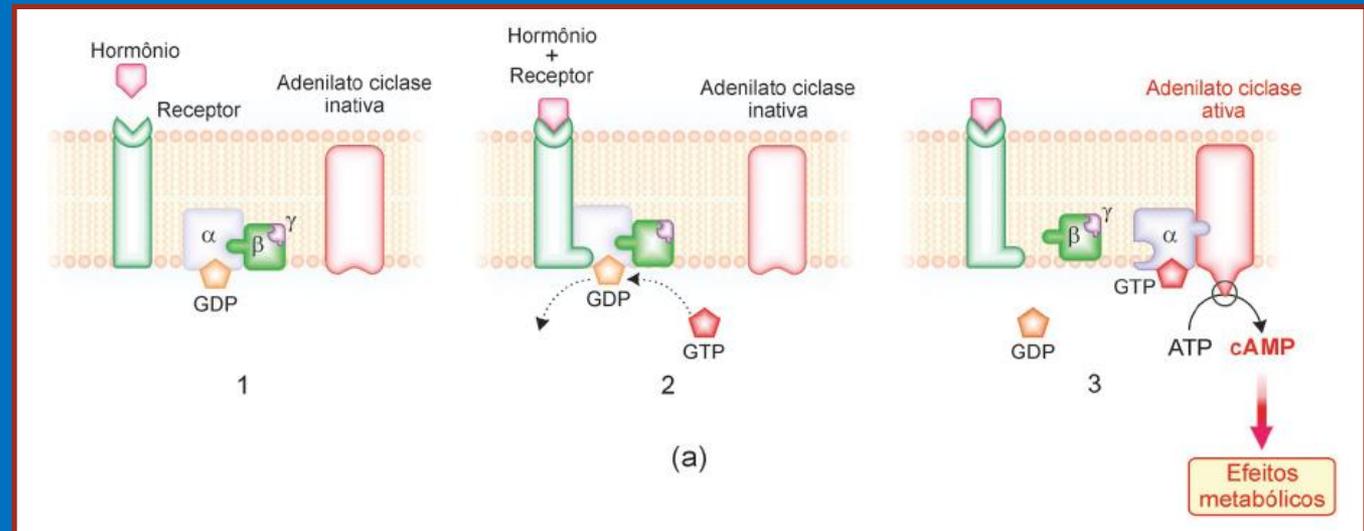
# Receptores acoplados a proteína G

- Uma classe importante de receptores são os acoplados a proteína G (GPCR receptors)
- Entre eles, está o receptor de epinefrina e glucagon
- Quando estas moléculas se ligam ao receptor, elas promovem a troca do GDP pelo GTP na subunidade alfa ( $\alpha$ ) do receptor, ativando-a



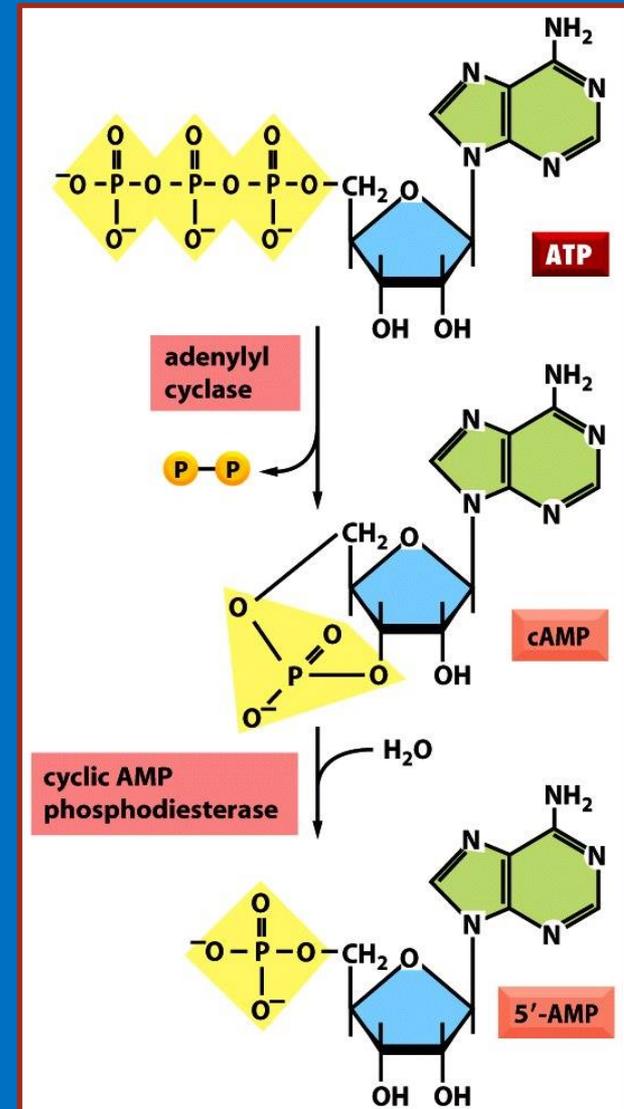
# Receptores acoplados a proteína G e a via do cAMP

- O receptor pode ativar a via de ativação ou inibição
- A unidade Gs/GTP move-se pela membrana e ativa a adenilato ciclase
- Esta enzima, converte ATP em cAMP



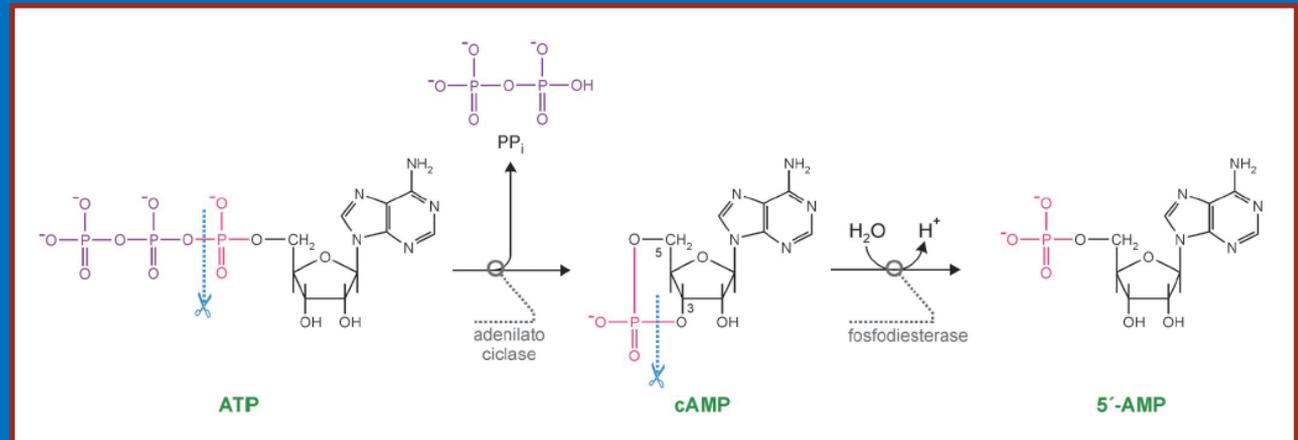
# O AMP cíclico (cAMP) é um mensageiro celular

- O GPCR (G-couple receptor) ativa a enzima adenilato ciclase
- Esta enzima promove a formação do AMP cíclico, a partir do ATP
- O cAMP é um mensageiro celular
- A enzima fosfodiesterase promove a hidrólise do cAMP em AMP, inativando-o



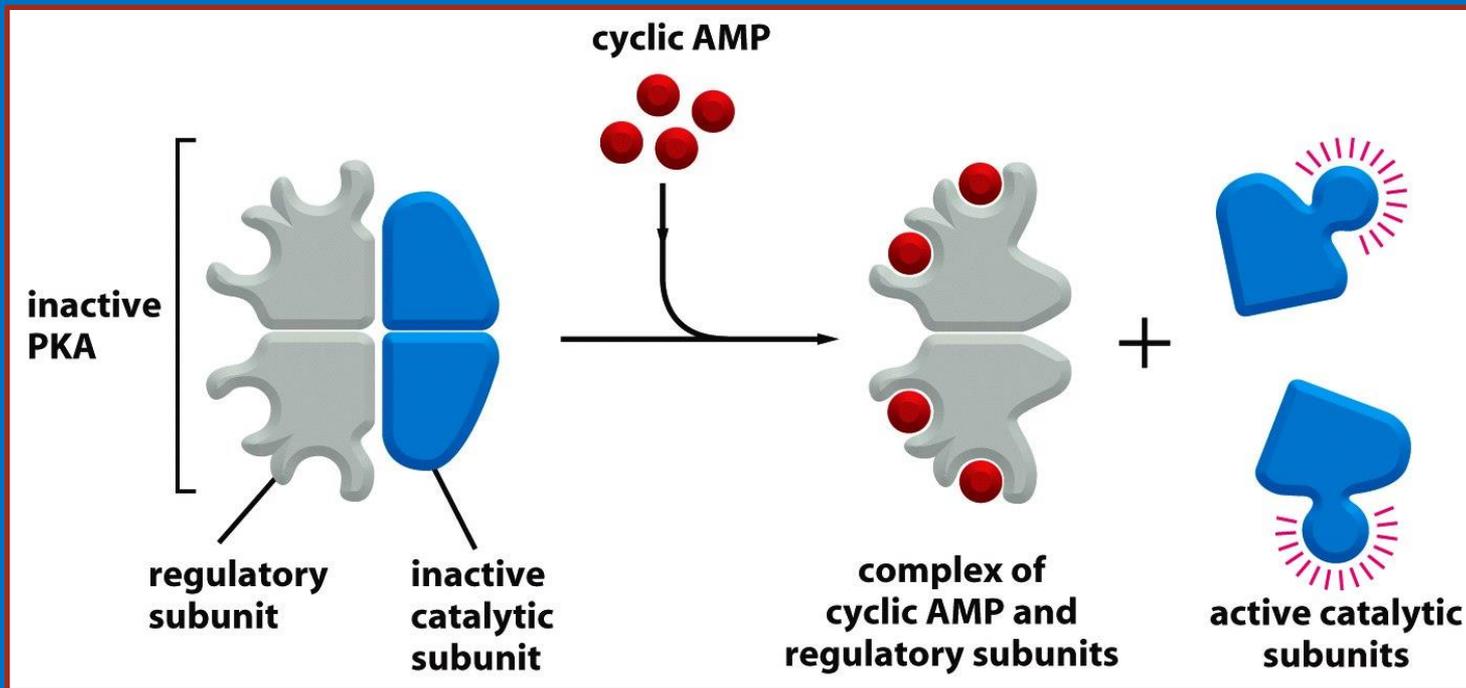
# O AMP cíclico (cAMP)

- O cAMP é um mensageiro intracelular
- Ele é produzido pela adenilato ciclase e hidrolisado pela fosfodiesterase



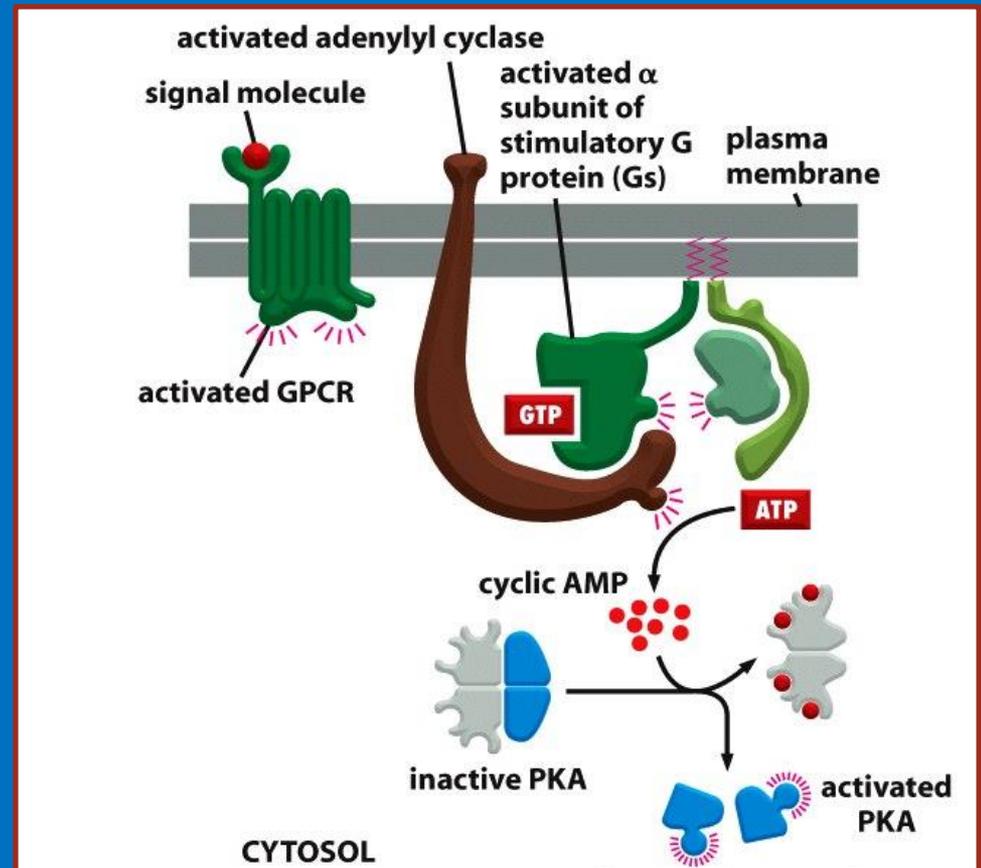
# O cAMP ativa a PKA

- O cAMP liga-se a subunidade regulatória da enzima PKA
- Esta unidade regulatório é um inibidor da enzima
- Quando o cAMP se liga a esta subunidade, ela se dissocia da enzima, ATIVANDO-A
- A PKA é uma quinase, que pode fosforilar várias proteínas (e enzimas) intracelulares



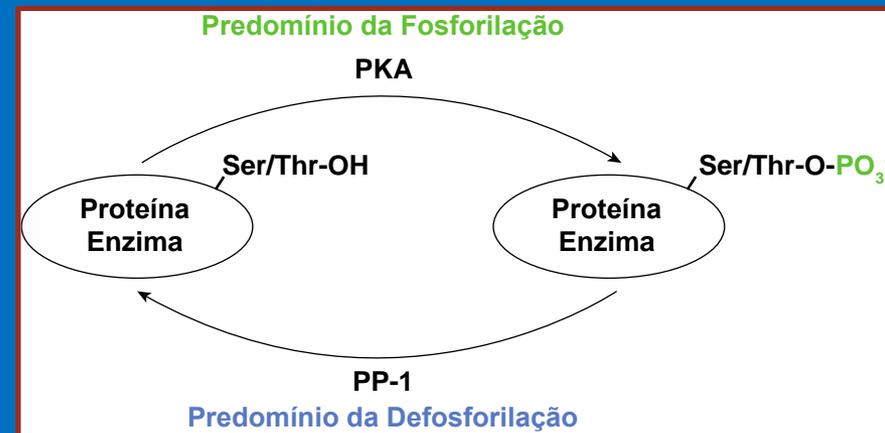
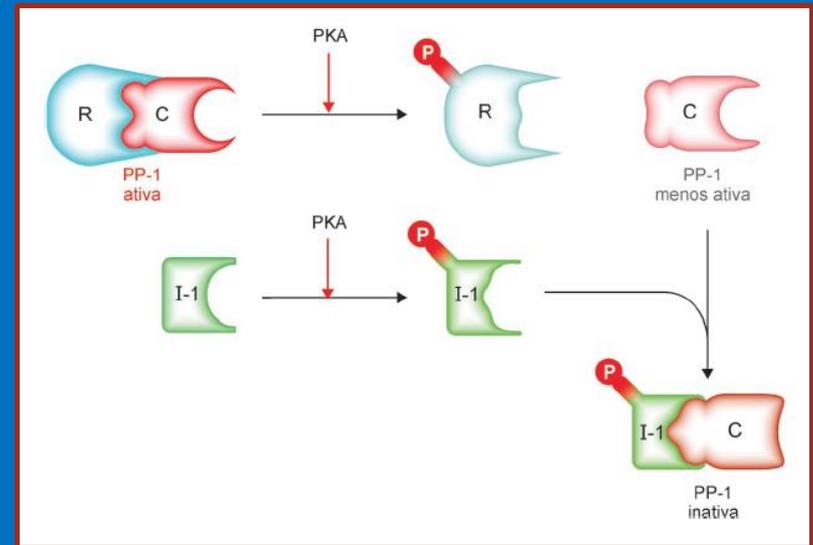
# Em resumo...

- Quando o hormônio (glucagon ou a epinefrina) se ligam ao receptor, ele é **ativado**
- Isto promove a troca do GDP pelo GTP nas subunidades regulatórias, levando a ativação da enzima **adenilato ciclase**
- A adenilato ciclase produz, então, AMP cíclico (cAMP)
- Este se difunde pela célula, até encontra a PKA
- Ao ligar-se a subunidade regulatória da PKA, o cAMP dissocia as duas proteínas
- A PKA ativa, pode agora fosforilar outras proteínas dentro da célula



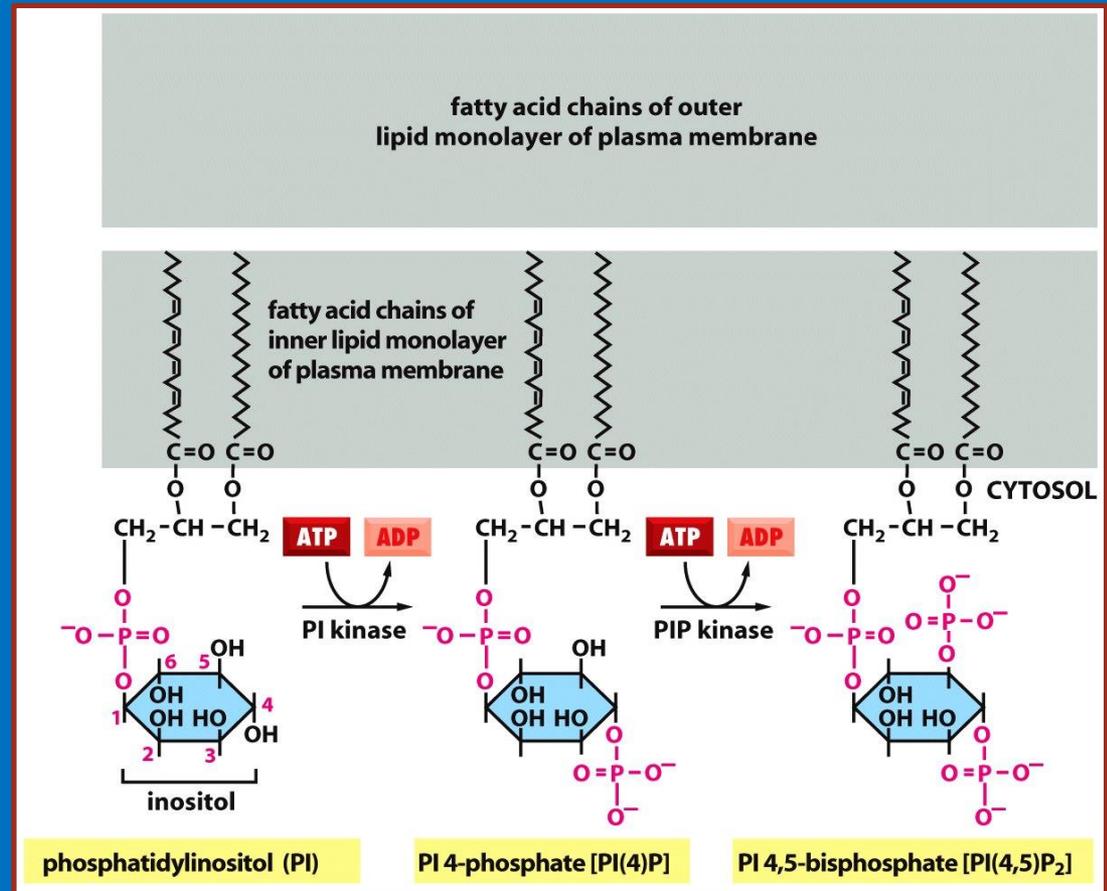
# Por sua vez, a PKA inativa a PP-1

- A PKA fosforila a enzima PP-1
- A PP-1 é uma fosfatase, que remove fosfatos de proteínas fosforiladas
- O relação entre as duas enzimas (quinase e fosfatase) regula o metabolismo
- Enquanto perdurar o estímulo, a enzima quinase predominara, fosforilando as enzimas e inativando a fosfatase
- Ao termino do estímulo hormonal, a enzima fosfatase gradualmente irá remover todos os fosfatos, inativando a PKA, retornando a célula ao estado basal



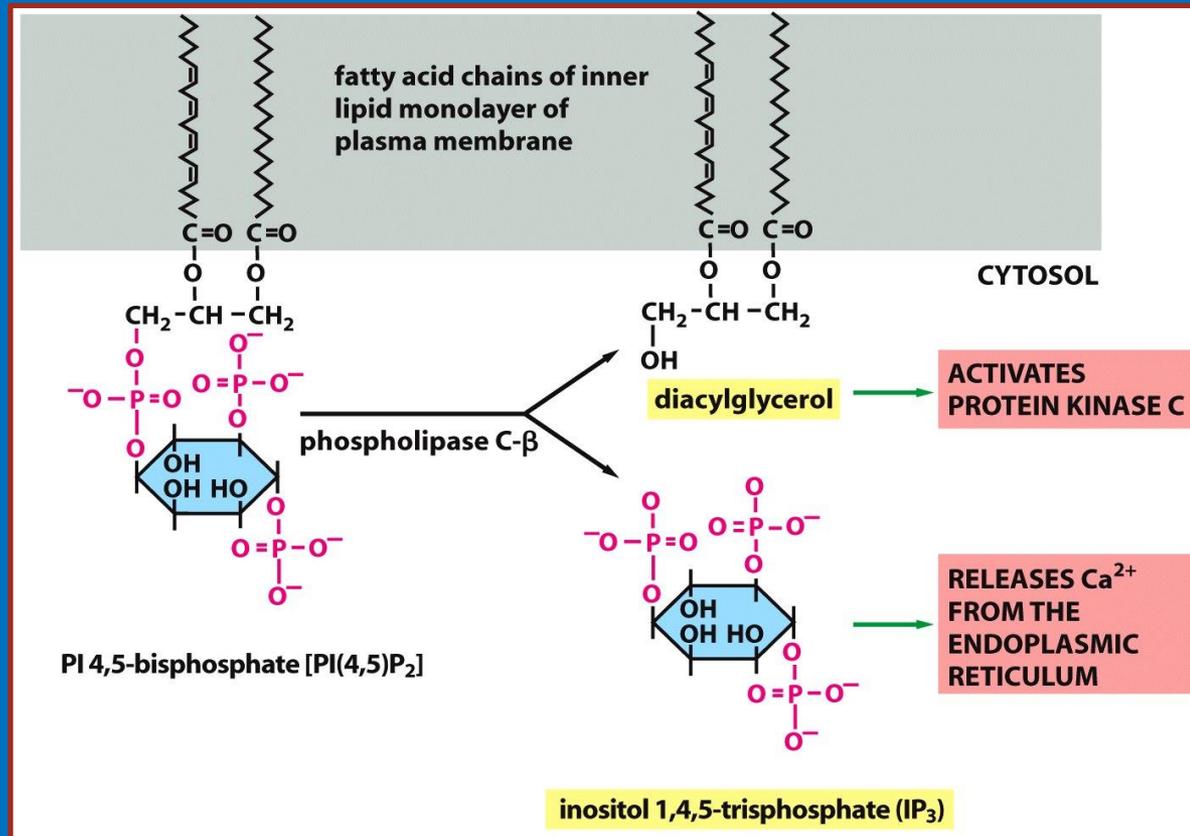
# Lipídios da membrana também sinalizam

- O fosfatidilinositol é a cabeça polar de lipídios
- Eles podem ser fosforilados pela fosfatidilinositol quinase (PI quinase)
- Que por sua vez pode ser fosforilado pela fosfatidilinositol fosfato quinase (PIP quinase)



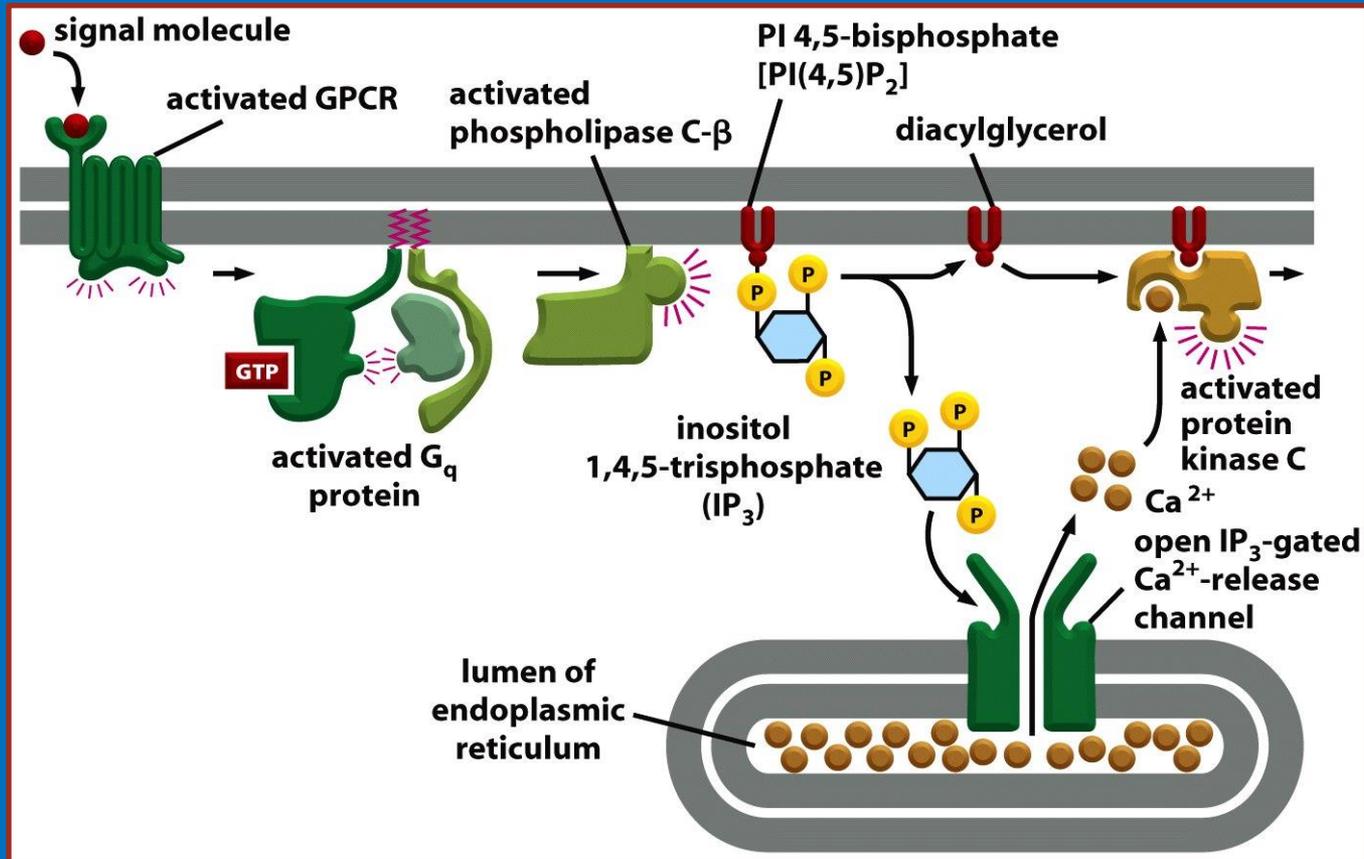
# Lipídios da membrana também sinalizam

- A enzima fosfolipase-C (PLC) libera o inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>), que é uma molécula sinalizadora
- A porção lipídica restante (diacil glicerol), também sinaliza, ativando a proteína quinase C (PKC)



# Lipídios da membrana também sinalizam

- O PIP ativa canais de  $\text{Ca}^{2+}$  no retículo endoplasmático, liberando íons  $\text{Ca}^{2+}$  no citoplasma
- No músculo, o  $\text{Ca}^{2+}$  ativa a quebra do glicogênio, como veremos

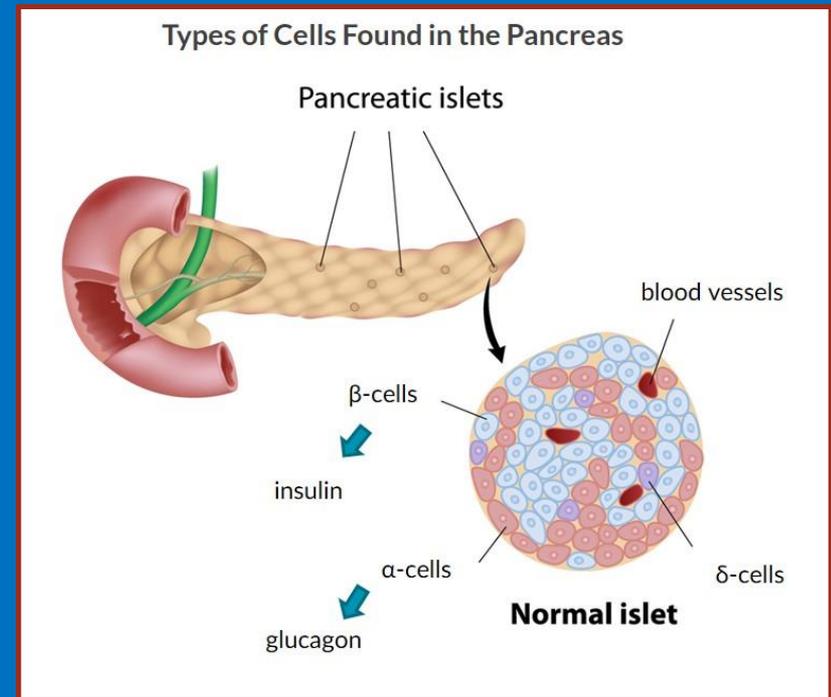




# Regulação do metabolismo da glicose: degradação e síntese do glicogênio

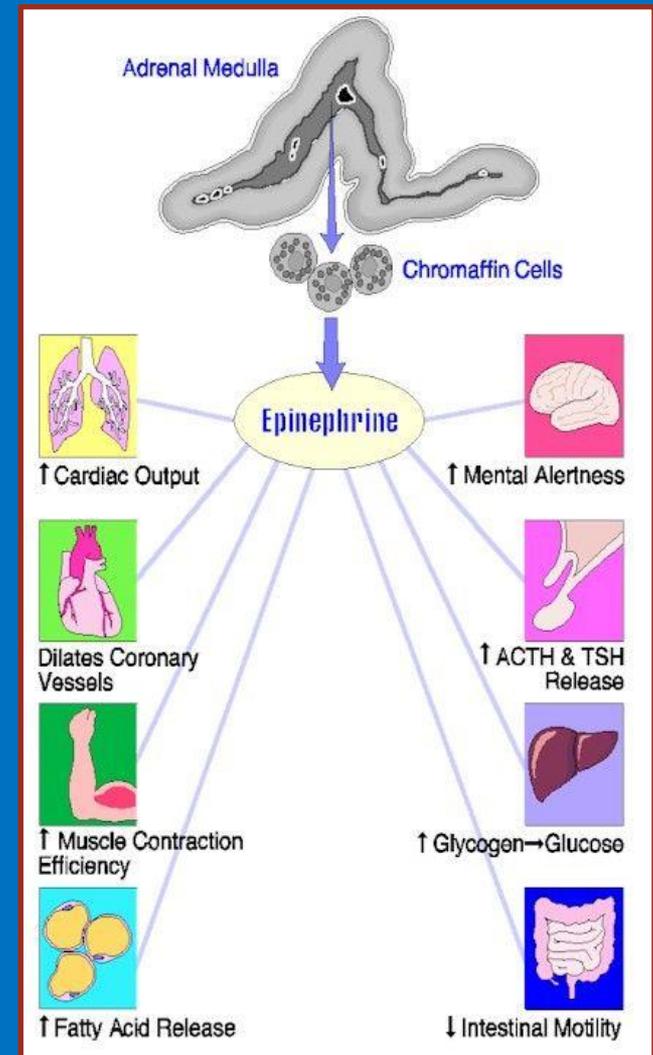
# Regulação hormonal da glicose

- O metabolismo da glicose pode ser modulado por vários hormônios
- Os mais importantes são glucagon, epinefrina e insulina
- O glucagon e a epinefrina tem ações semelhantes, promovendo a degradação do glicogênio e aumento da glicemia sanguínea
- Por isso, são hormônios que AUMENTAM a disponibilidade de glicose
- O glucagon é produzido pelo pâncreas e liberado quando a concentração de glicose no sangue é baixa
- A epinefrina é secretada pela glândula adrenal em resposta a uma situação de perigo ou estresse (fight-or-flight)
- Por isso, ela mobiliza as reservas energéticas para o músculo ter energia para o esforço realizado



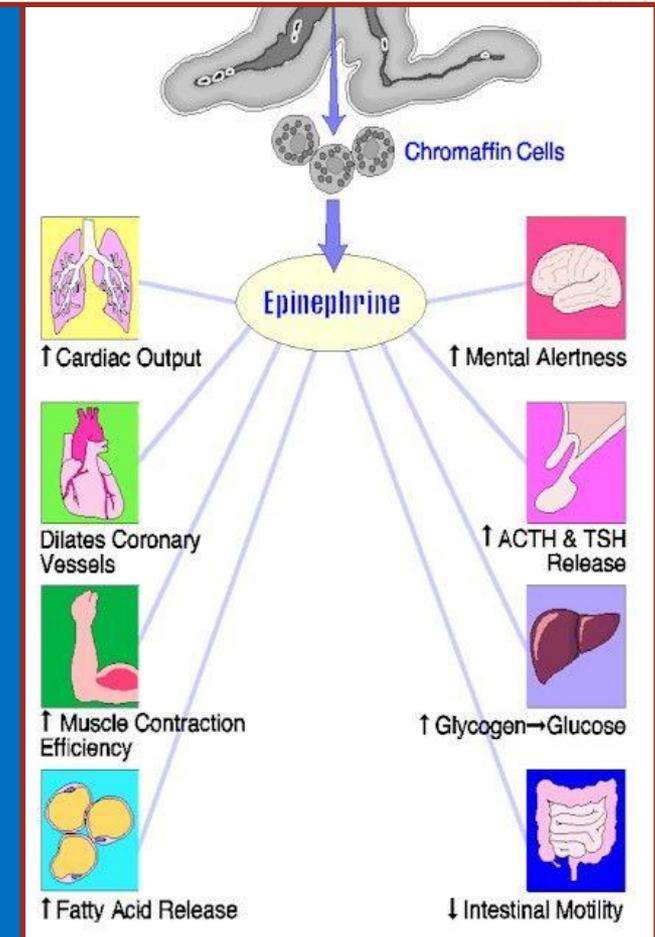
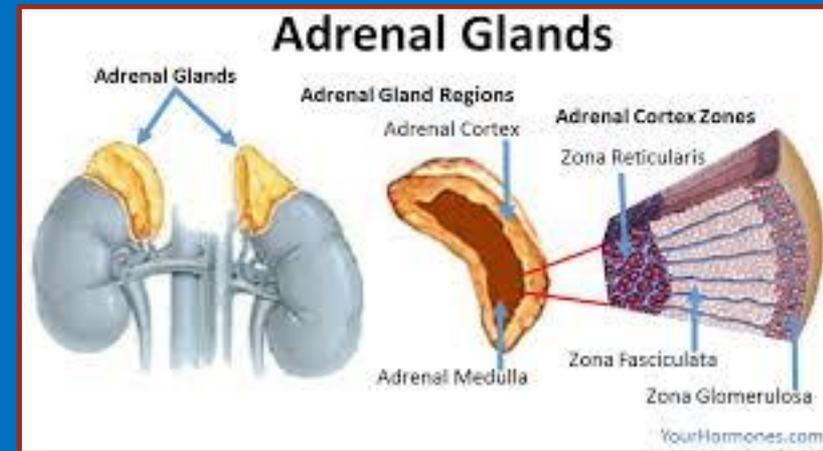
# Regulação hormonal da glicose

- O metabolismo da glicose pode ser modulado por vários hormônios
- Os mais importantes são glucagon, epinefrina e insulina
- O glucagon e a epinefrina tem ações semelhantes, promovendo a degradação do glicogênio e aumento da glicemia sanguínea
- Por isso, são hormônios que AUMENTAM a disponibilidade de glicose
- O glucagon é produzido pelo pâncreas e liberado quando a concentração de glicose no sangue é baixa
- A epinefrina é secretada pela glândula adrenal em resposta a uma situação de perigo ou estresse (fight-or-flight)
- Por isso, ela mobiliza as reservas energéticas para o músculo ter energia para o esforço realizado



# Regulação hormonal da glicose

- O metabolismo da glicose pode ser modulado por vários hormônios.
- Os mais importantes são glucagon, epinefrina e insulina.
- O glucagon e a epinefrina tem ações semelhantes, promovendo a degradação do glicogênio e aumento da glicemia sanguínea.
- Por isso, são hormônios que AUMENTAM a disponibilidade de glicose.
- O glucagon é produzido pelo pâncreas e liberado quando a concentração de glicose no sangue é baixa.
- A epinefrina é secretada pela glândula adrenal em resposta a uma situação de perigo ou estresse (fight-or-flight).
- Por isso, ela mobiliza as reservas energéticas para o músculo ter energia para o esforço realizado.



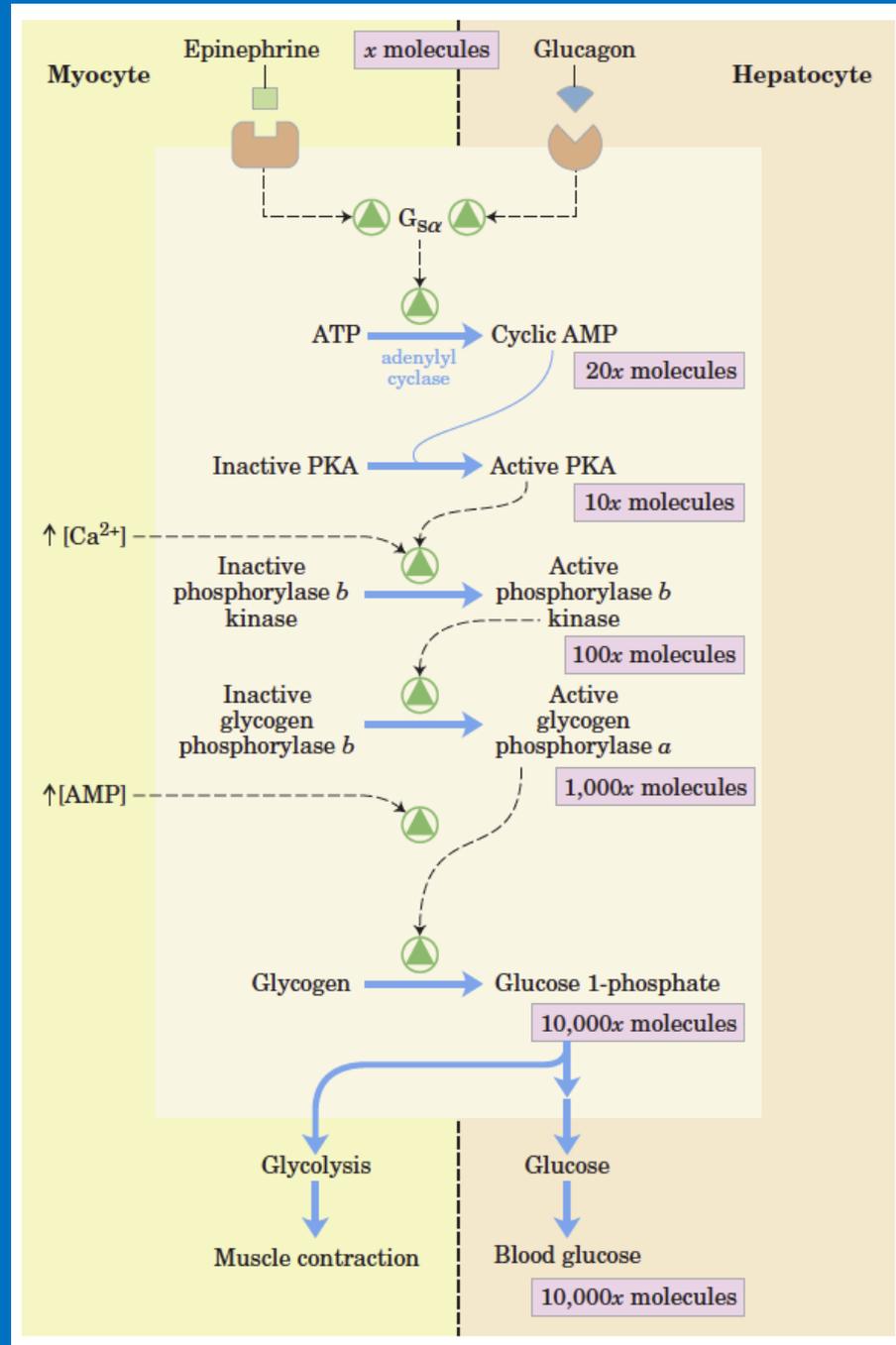
# Regulação hormonal da glicose

- A insulina é produzida pelo pâncreas em resposta a uma elevação da glicemia
- Ela é secretada, por exemplo, após uma refeição
- Ela sinaliza para o fígado e o músculo captarem glicose e estocarem sob a forma de glicogênio
- Ela sinaliza ainda para que a via glicolítica seja desligada



# Epinefrina e glucagon agem via cAMP e PKA

- Notem que no músculo, a via de degradação do glicogênio também pode ser ativada por  $\text{Ca}^{2+}$  e AMP
- Quando o músculo está ativo, há a liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  no citoplasma
- Da mesma forma, durante o exercício intenso, a concentração de AMP aumenta



# Regulação alostérica por AMP da degradação do glicogênio muscular

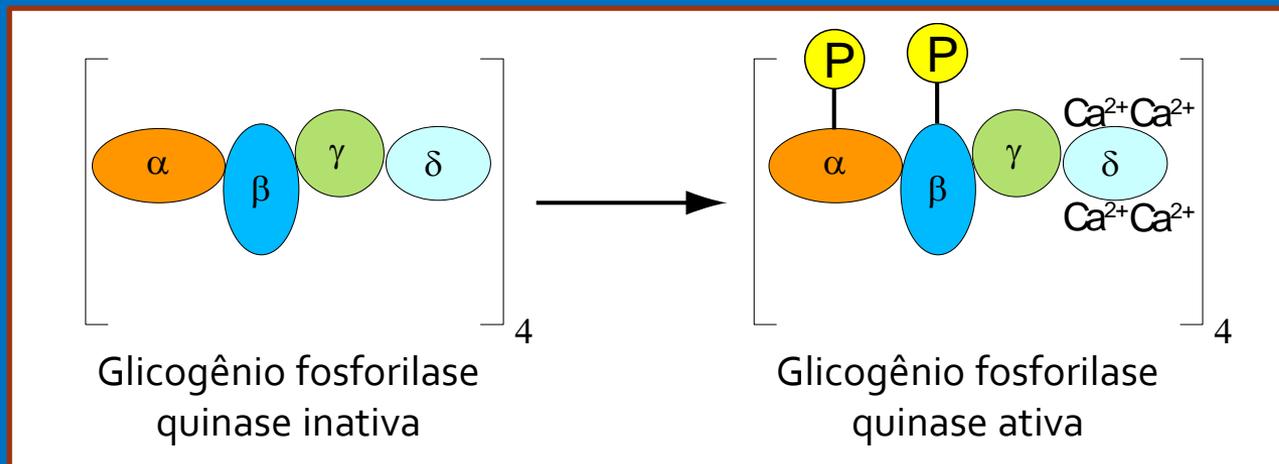
- A glicogênio fosforilase também é sensível à concentração de AMP
- Com a demanda por energia no músculo, o ADP formado é convertido a ATP pela ação da adenilato quinase:



- A concentração de AMP geralmente é baixa, mas pode subir rapidamente com a atividade muscular
- O AMP se liga a fosforilase quinase inativa (forma b) inativando-a sem a necessidade de convertê-la na forma a

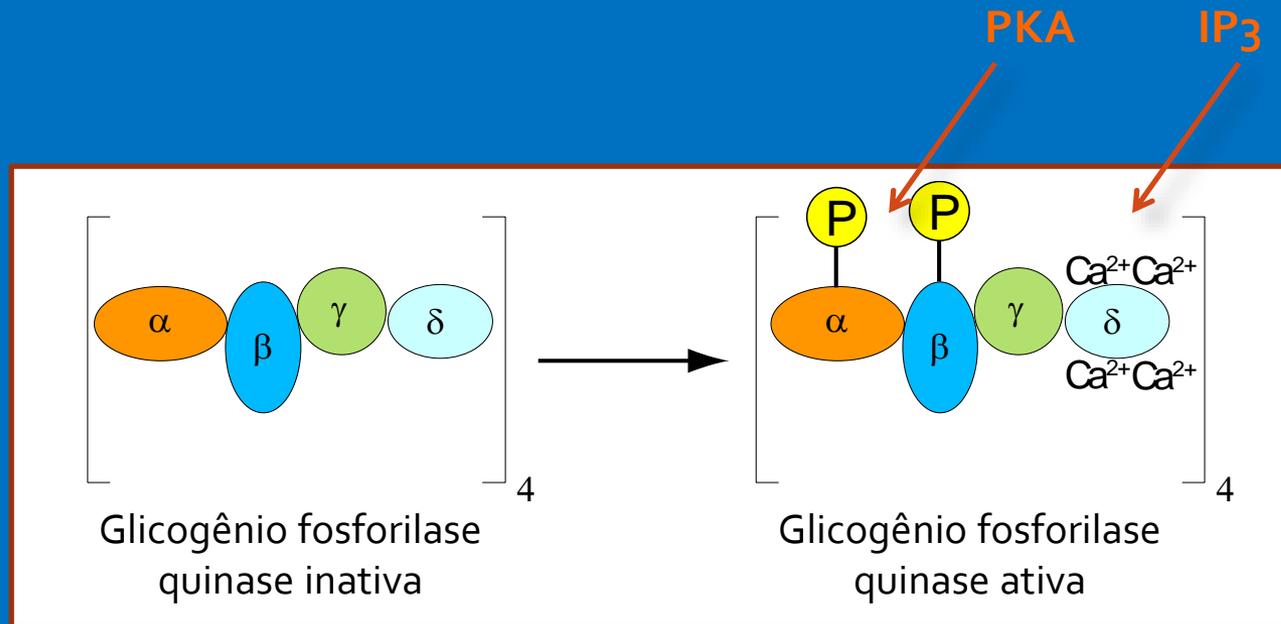
# Regulação da fosforilase quinase

- A fosforilase quinase de músculo esquelético é composta de quatro cadeias polipeptídicas do tipo  $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$ . Esta enzima pode ser ativada pela:
  - A) Fosforilação das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  pela Proteína quinase A (PKA), ativada pelo cAMP produzido pelo estímulo por epinefrina.
  - B) Ligação da subunidade  $\gamma$  (idêntica à calmodulina) a íons de  $\text{Ca}^{2+}$ , liberados dos depósitos intracelulares para o citossol durante a contração muscular.

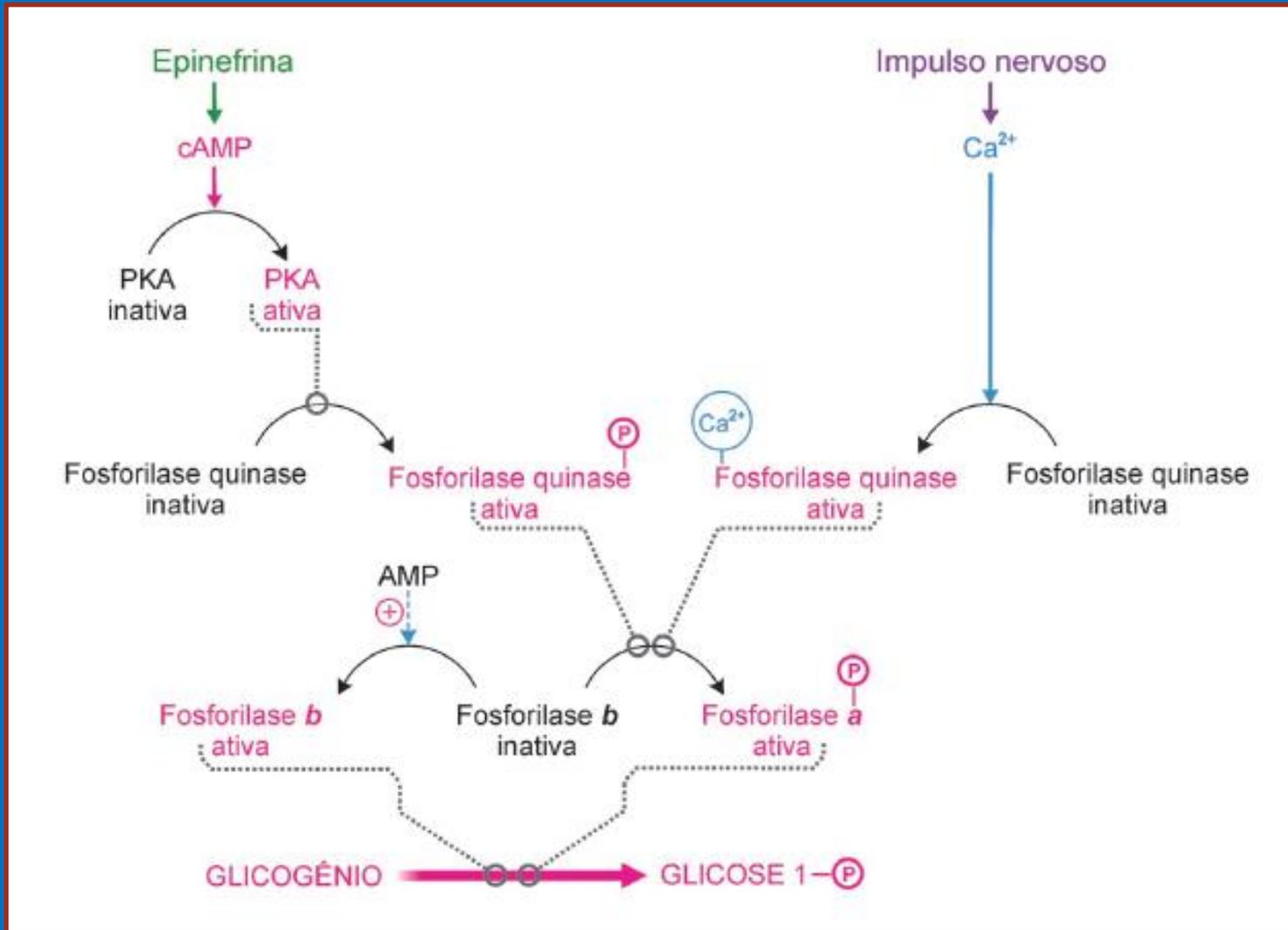


# Regulação da fosforilase quinase

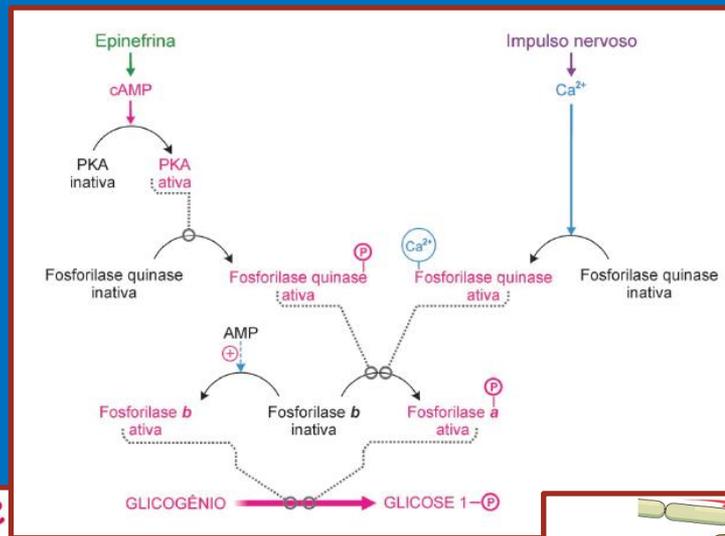
- A fosforilase quinase de músculo esquelético é composta de quatro cadeias polipeptídicas do tipo  $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$ . Esta enzima pode ser ativada pela:
  - A) Fosforilação das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  pela Proteína quinase A (PKA), ativada pelo cAMP produzido pelo estímulo por epinefrina.
  - B) Ligação da subunidade  $\gamma$  (idêntica à calmodulina) a íons de  $\text{Ca}^{2+}$ , liberados dos depósitos intracelulares para o citossol durante a contração muscular.



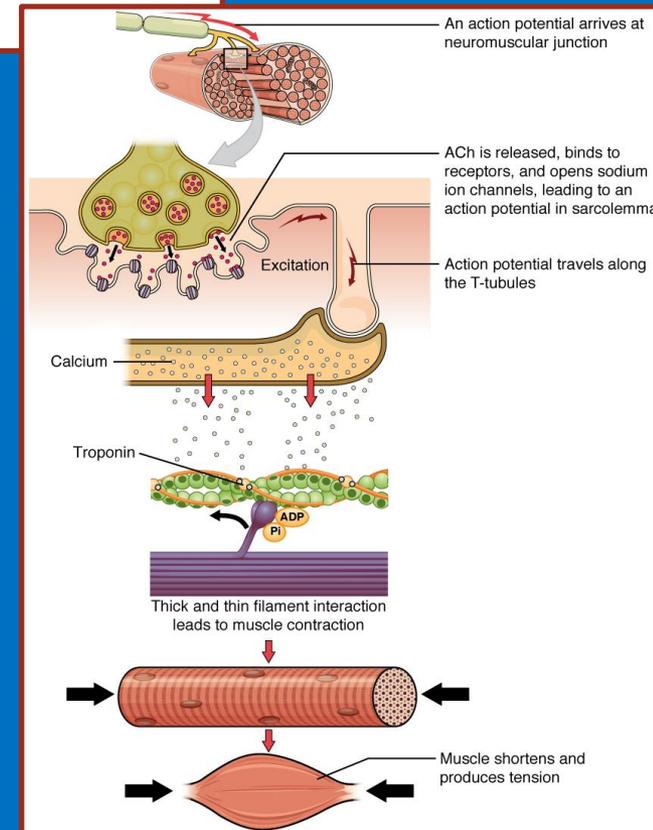
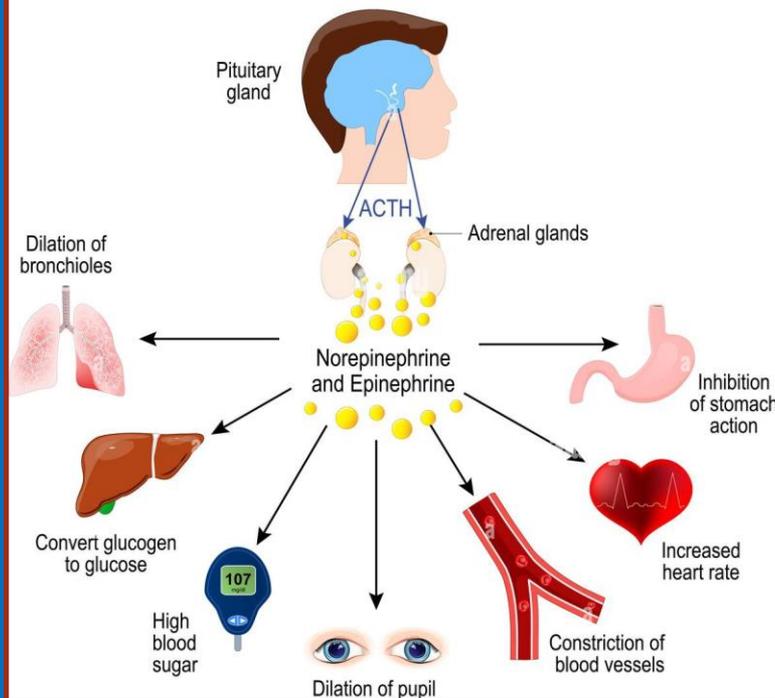
# Em resumo...



# Em resumo...

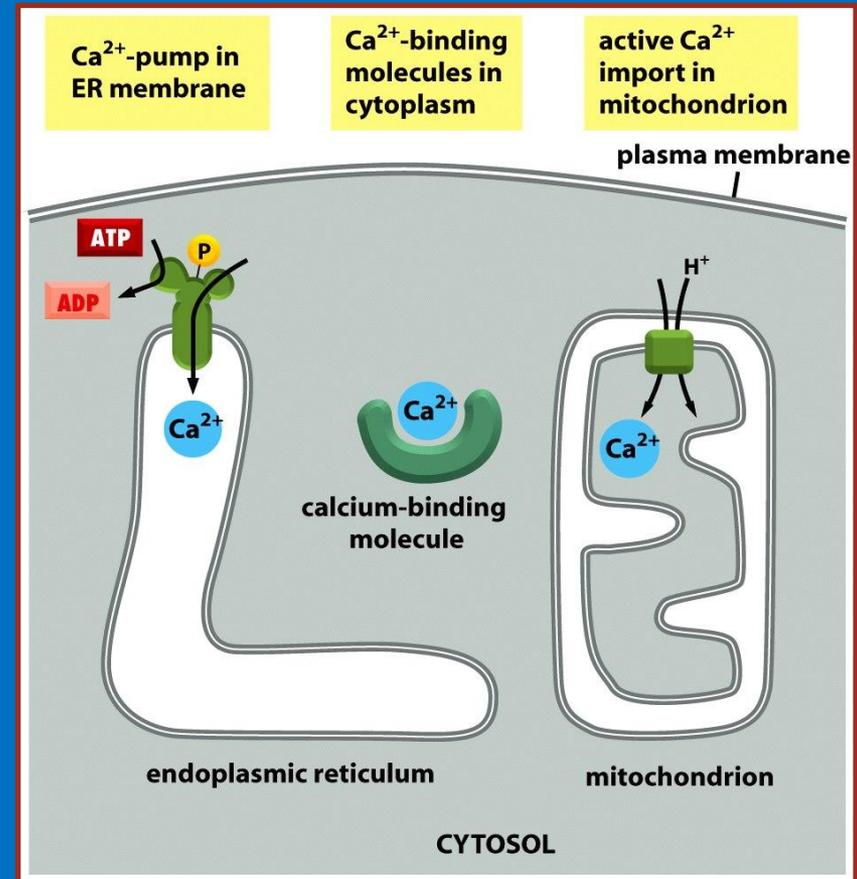


## Acute stress response



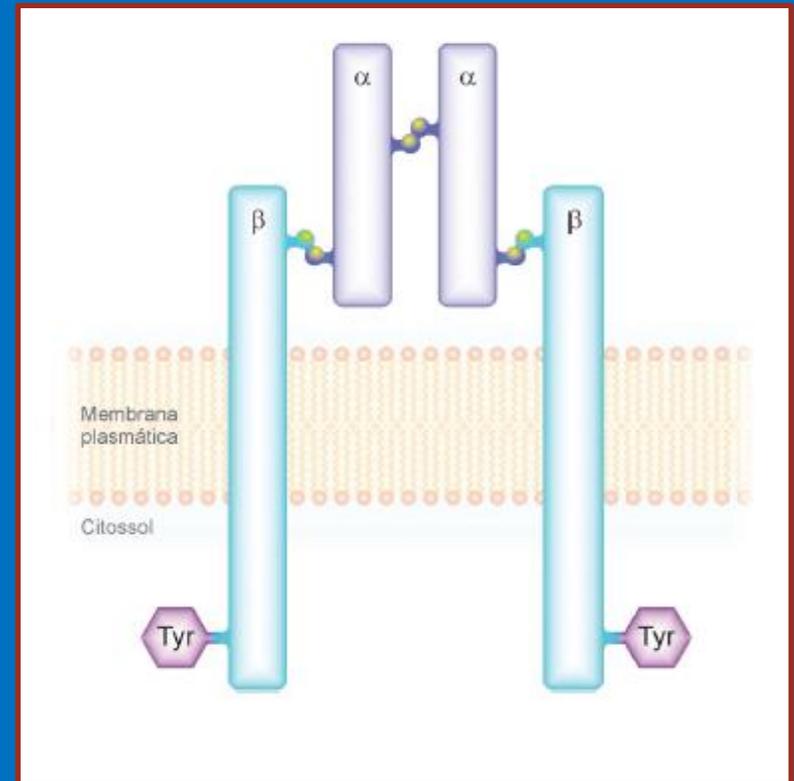
# A importância do Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) no sinalização celular

- Íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) são importantes sinalizados celulares
- Por isso,  $\text{Ca}^{2+}$  é estocado nas organelas celulares (retículo endoplasmático – RE, e mitocôndria)
- No músculo, o ER é chamado de retículo sarcoplasmático
- Quando ativado, o  $\text{Ca}^{2+}$  é liberado no citoplasma, ativando vias de sinalização e enzimas
- Para “desligar” essas vias, o  $\text{Ca}^{2+}$  é novamente estocado no RE ou mitocôndria, ao custo de gasto de ATP



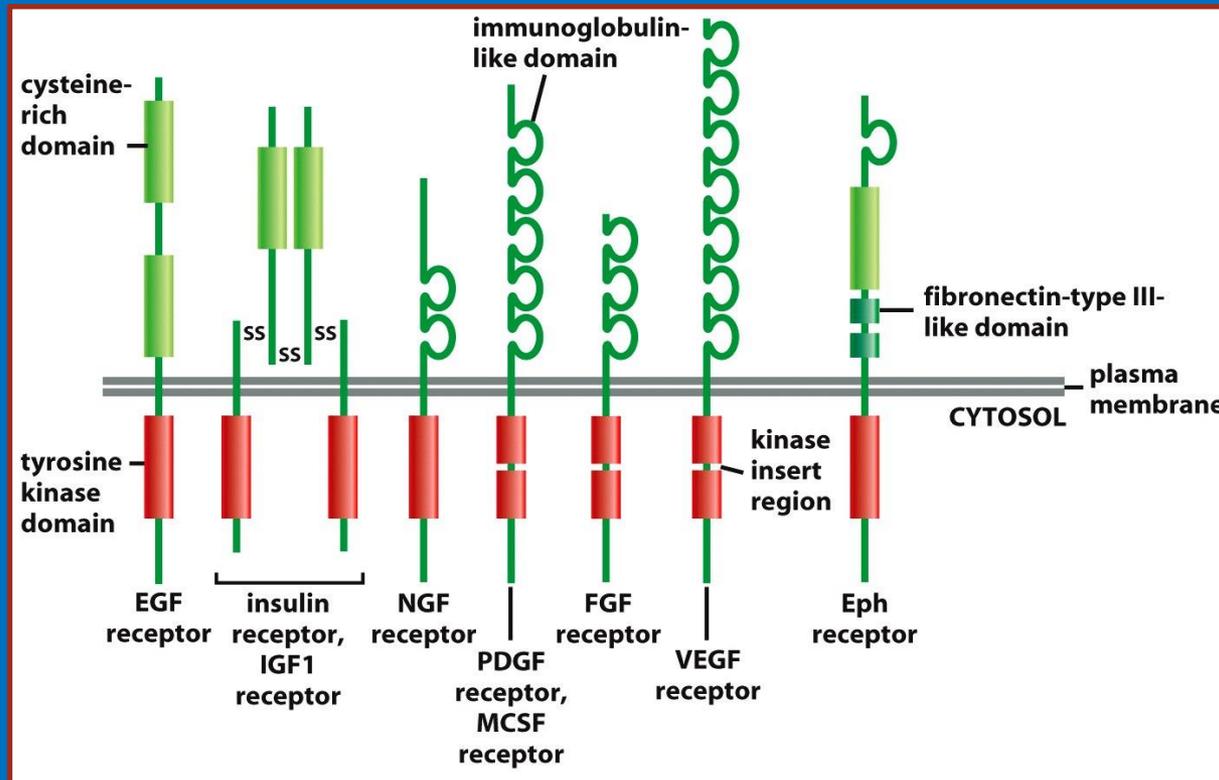
# Já a insulina, estimula a síntese do glicogênio

- O receptor de insulina age pela via do inositol fosfato.
- A ativação do receptor promove a fosforilação de uma proteína chamada IRS1 (insulin regulatory substrate-1).
- Esta proteínas, ativa a PI3K, que por sua vez ativa a PKB (Akt).



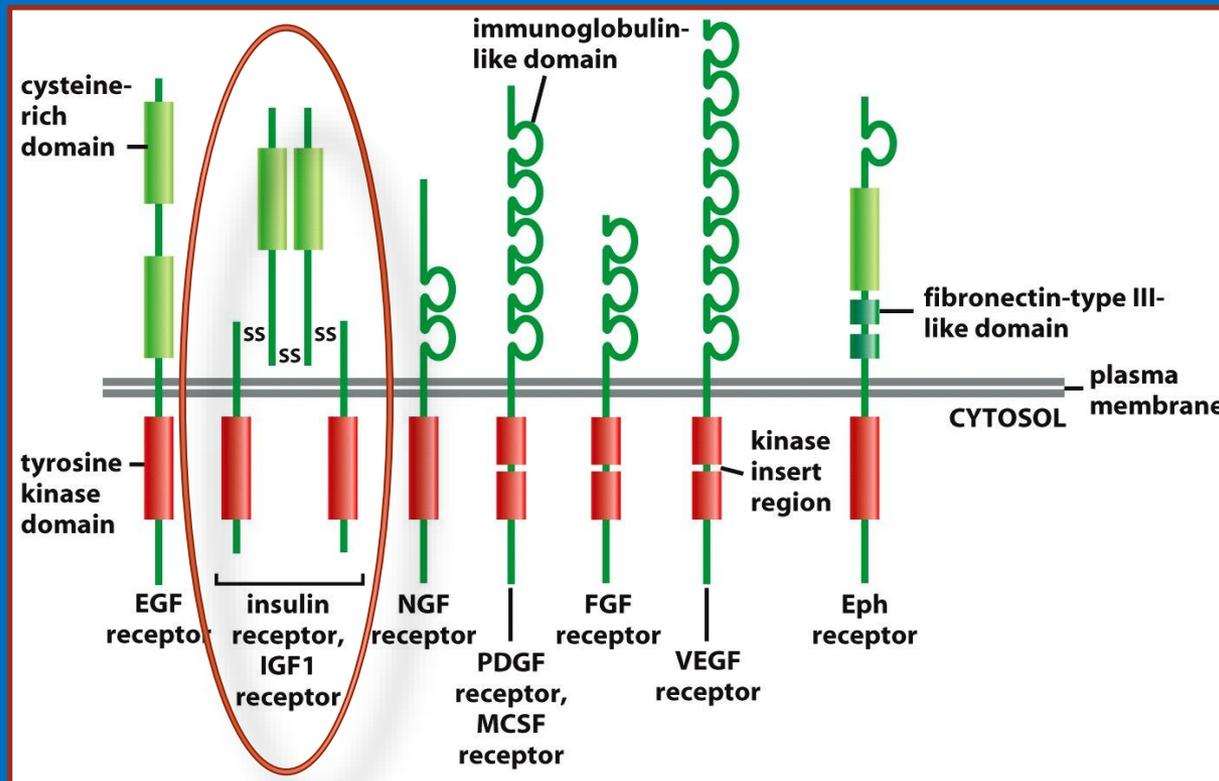
# O receptor de insulina é do tipo tirosina quinase

- Existem vários receptores do tipo tirosina quinase
- Todos eles, sinalizam se AUTOFOSFORILANDO em resíduos de tirosina
- Porém, cada receptores, responde a um ligantes diferentes
- O receptor de insulina, só pode ser ativado pelo hormônio insulina ou pela proteínas IGF (insulin growth factor)



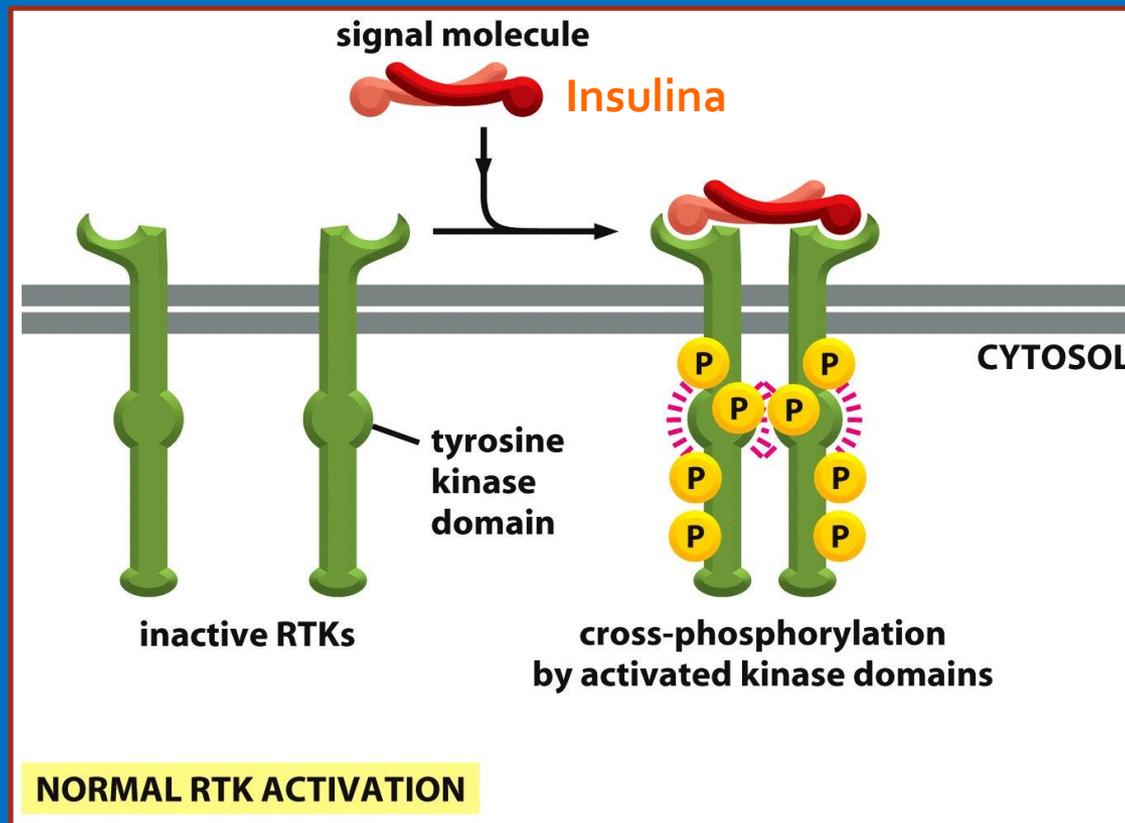
# O receptor de insulina é do tipo tirosina quinase

- Existem vários receptores do tipo tirosina quinase
- Todos eles, sinalizam se AUTOFOSFORILANDO em resíduos de tirosina
- Porém, cada receptores, responde a um ligantes diferentes
- O receptor de insulina, só pode ser ativado pelo hormônio insulina ou pela proteínas IGF (insulin growth factor)



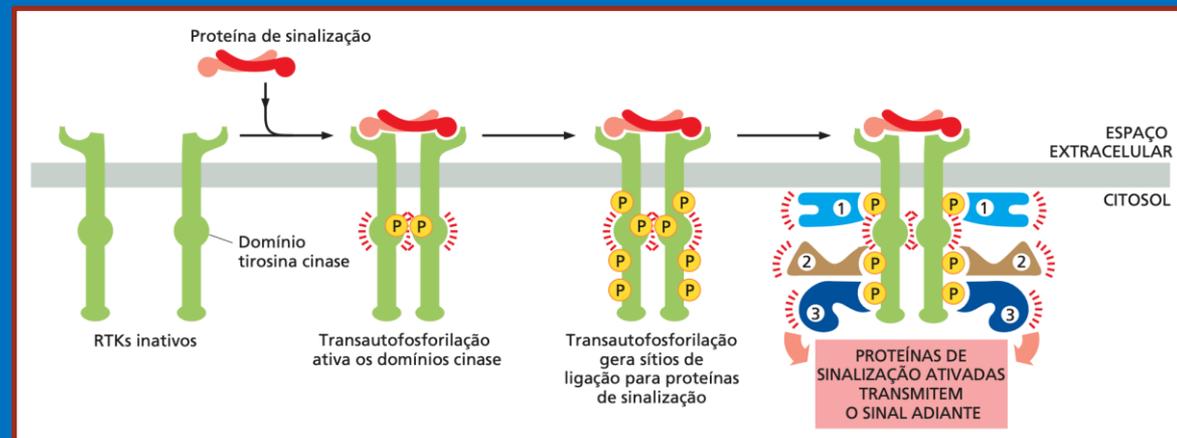
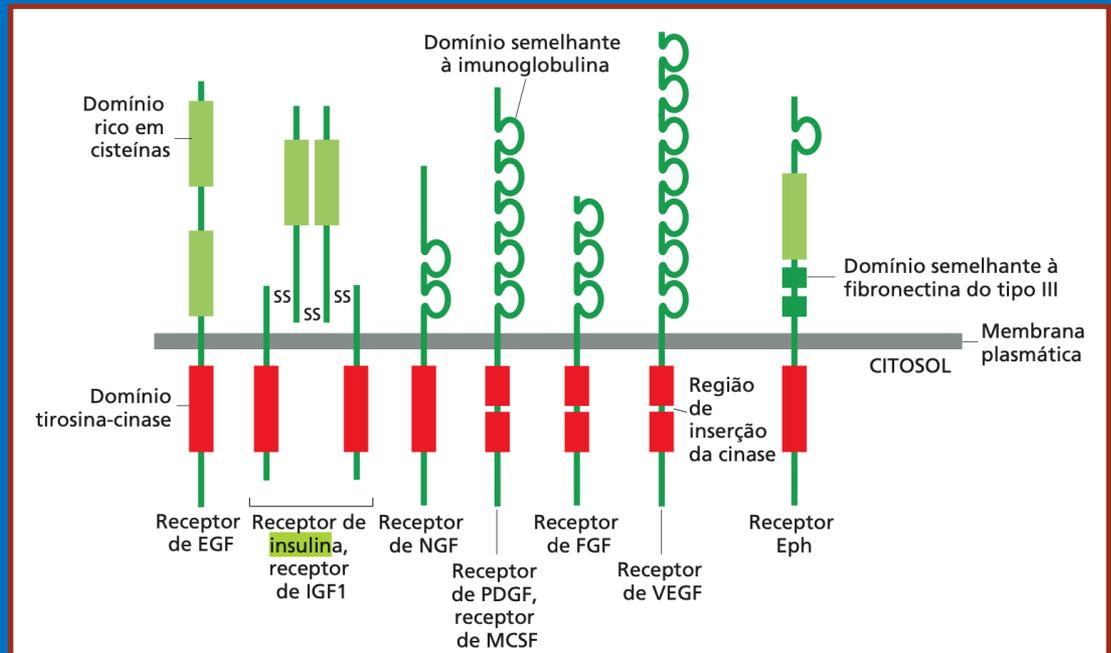
# O receptor de insulina é do tipo tirosina quinase

- Existem vários receptores do tipo tirosina quinase
- Todos eles, sinalizam se AUTOFOSFORILANDO em resíduos de tirosina
- Porém, cada receptores, responde a um ligantes diferentes
- O receptor de insulina, só pode ser ativado pelo hormônio insulina ou pela proteínas IGF (insulin growth factor)



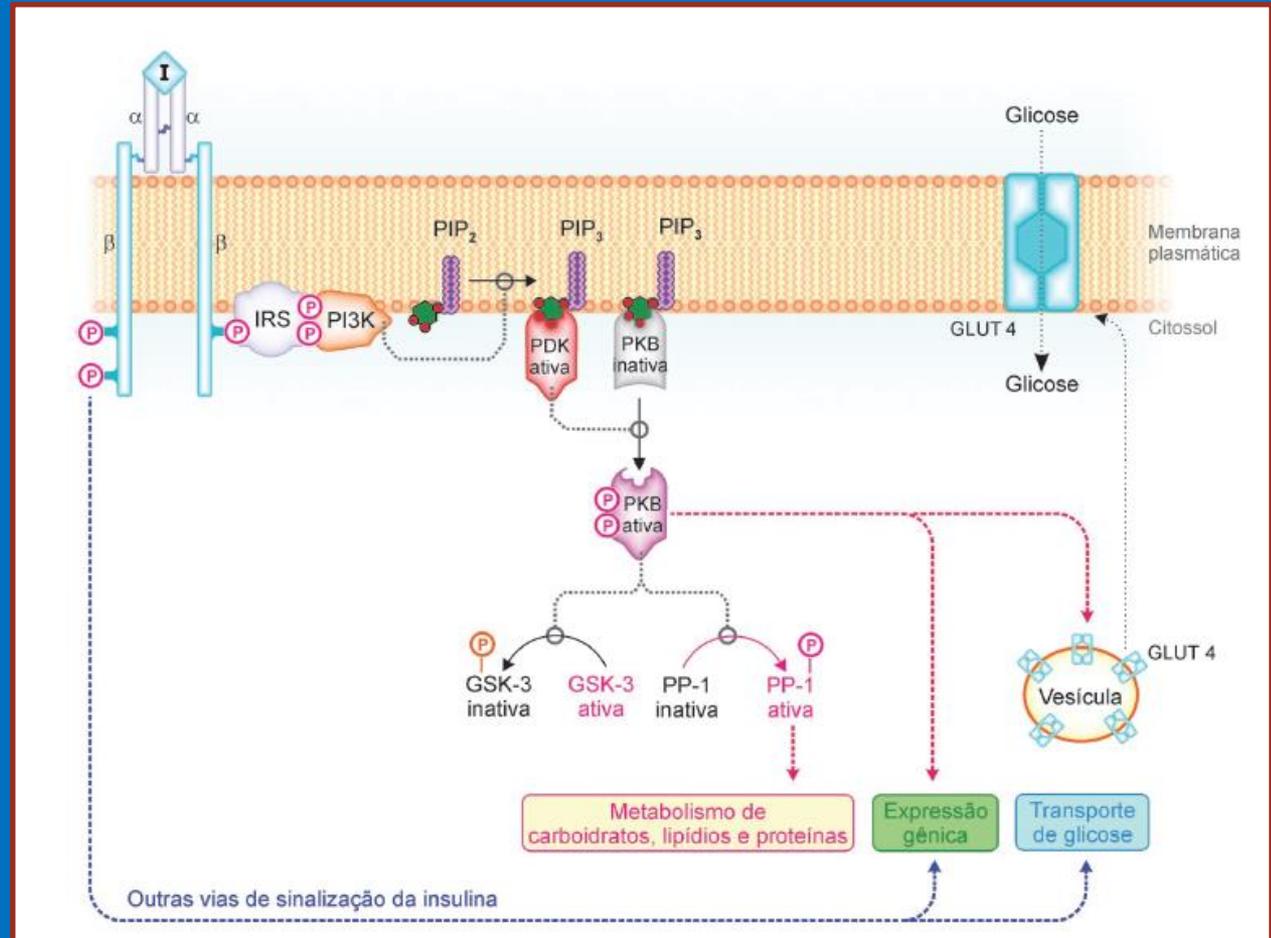
# O receptor de insulina é do tipo tirosina quinase

- Existem vários receptores do tipo tirosina quinase
- Todos eles, sinalizam se AUTOFOSFORILANDO em resíduos de tirosina
- Porém, cada receptores, responde a um ligantes diferentes
- O receptor de insulina, só pode ser ativado pelo hormônio insulina ou pela proteínas IGF (insulin growth factor)



# A insulina estimula a síntese do glicogênio

- A ativação do receptor de insulina leva a produção de PIP<sub>3</sub>
- O PIP<sub>3</sub> ancora as proteínas quinase PKD e PKB na membrana, aproximando-as
- PKD fosforila PKB, ativando-a e liberando-a no citoplasma
- PKB fosforila a glicogênio sintase quinase (GSK)

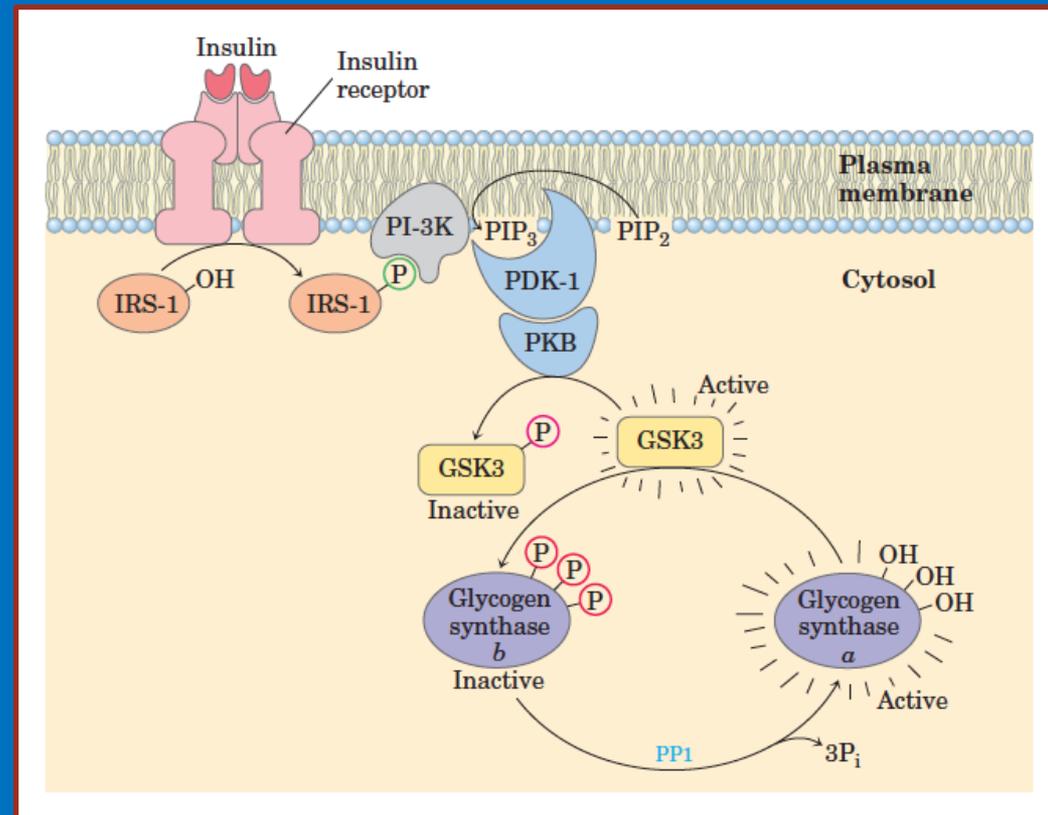


<https://www.youtube.com/watch?v=hcGrpdoCRVo>

<https://www.youtube.com/watch?v=VbwRYFMPZS4>

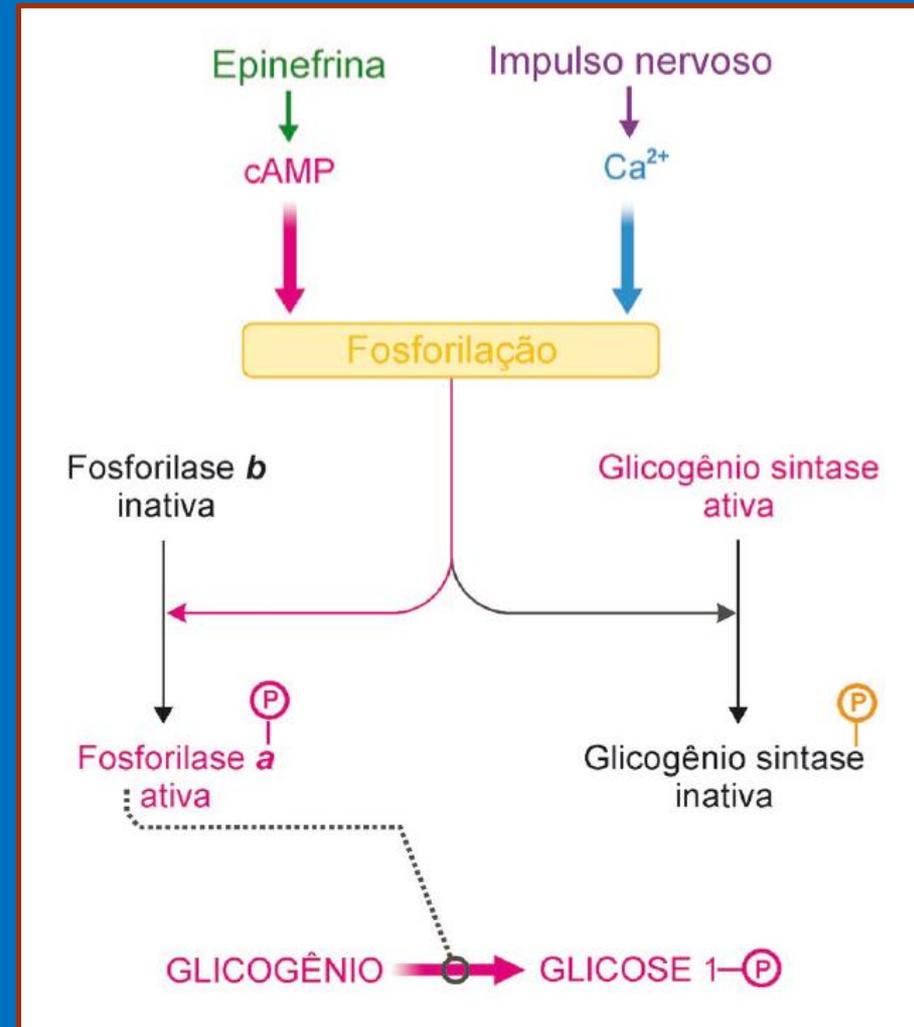
# A insulina promove a síntese do glicogênio

- PKB fosforila a enzima glicogênio sintase quinase (GSK)
- Neste caso, a fosforilação inativa a enzima
- Quando a GSK está ativa, ela fosforila a glicogênio sintase, inativando-a
- Isto é o oposto da fosforilase do glicogênio, que é ativada por fosforilação
- Ou seja, degradação e síntese respondem de forma oposta à fosforilação



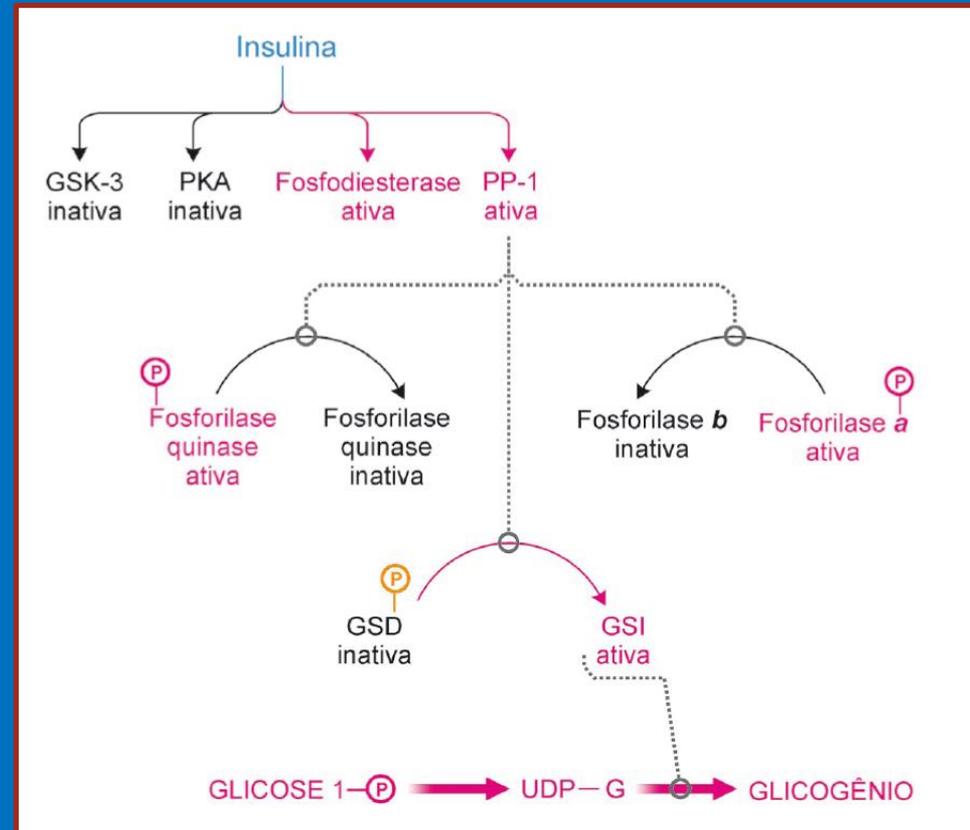
# cAMP e Ca<sup>2+</sup> estimula a degradação e inibem a síntese de glicogênio

- Quando a degradação está estimulada, a síntese é inibida simultaneamente por mecanismos semelhantes mas opostos.
- A enzima que degrada o glicogênio (*glicogênio fosforilase*) é ativa quando fosforilada; a enzima que sintetiza o glicogênio (*glicogênio sintase*) é inativa na forma fosforilada.
- As duas enzimas são substrato da mesma cascata enzimática.



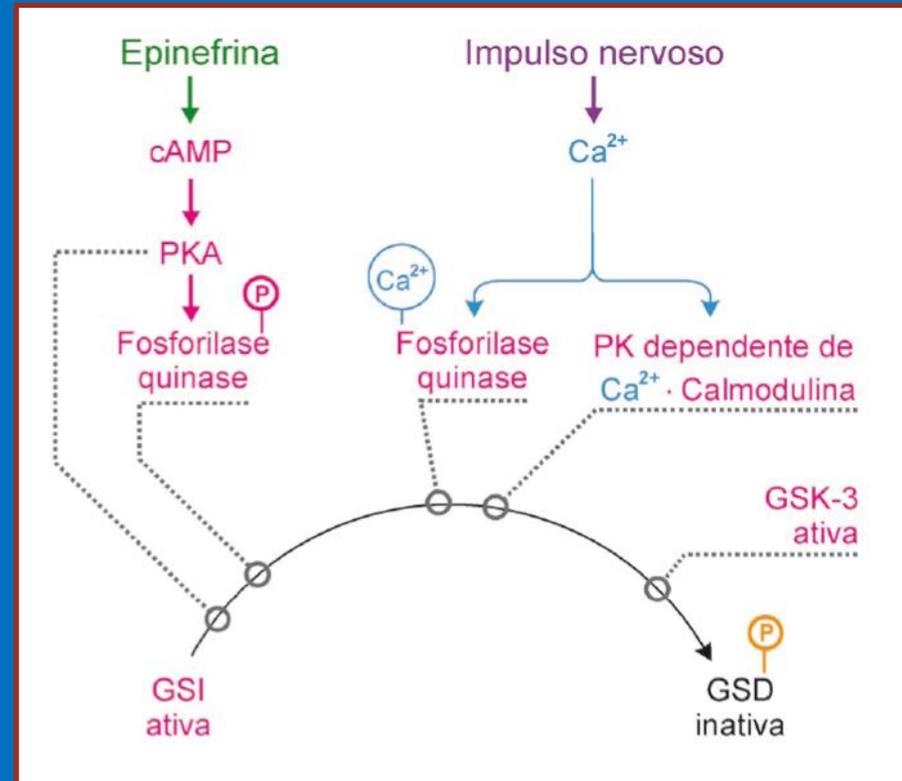
# A insulina promove a síntese do glicogênio

- Enquanto a degradação do glicogênio é promovida pela fosforilação das enzimas, a síntese é promovida pela remoção dos grupos fosfatos.
- Insulina ativa PP-1, desfosforilando a glicogênio fosforilase quinase (inativando-a) e desfosforilando a glicogênio fosforilase (fosforilase b, inativa).
- Por outro lado, a ação da PP-1 sobre a glicogênio sintase ativa a enzima.



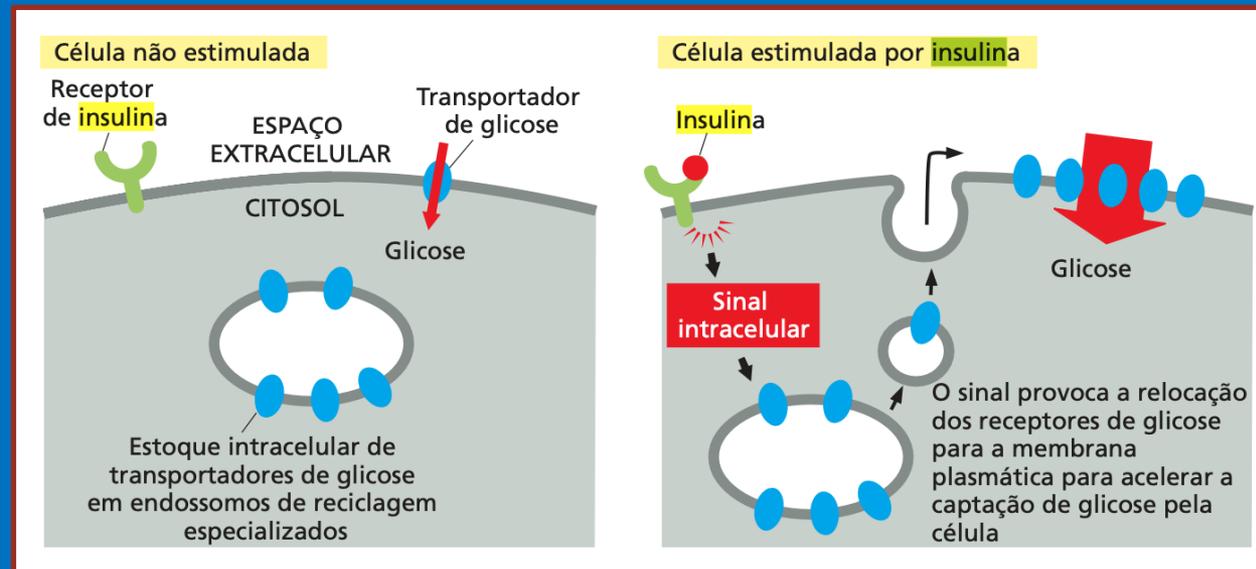
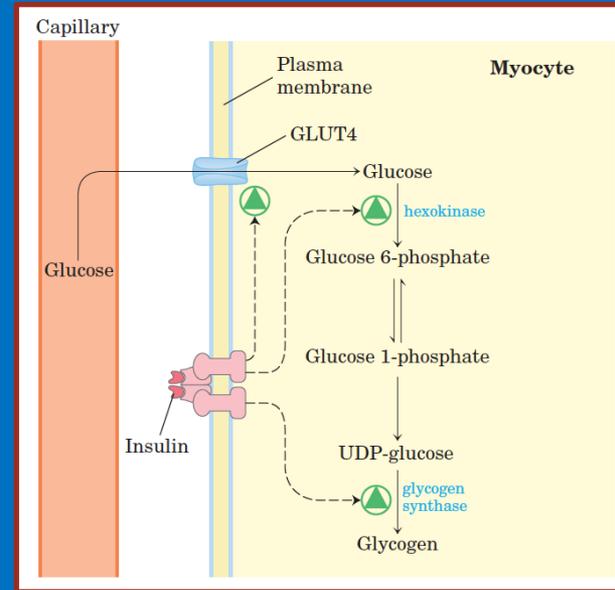
# O controle da síntese do glicogênio é mais complexo do que o da degradação

- A regulação da síntese é mais complexa e menos conhecida.
- A glicogênio sintase pode ser fosforilada em pelo menos 9 resíduos de serina.
- A forma fosforilada inativa é chamada de **GSD**, porque **D**ependente de glicose-6-fosfato, que pode ativá-la alostericamente, independente da fosforilação.
- A forma ativa é chamada de **GSI** (**I**ndependente de glicose-6-fosfato).



# O músculo pode controlar o uso de glicose sanguínea

- Em condições basais, o músculo usa pouca glicose do sangue
- Isto porque o principal receptor para entrada de glicose no músculo (o GLUT<sub>4</sub>) é controlado por insulina
- O receptor é mantido na forma de vesículas no citoplasma
- Estimulado por insulina, o receptor é levado para a superfície, e começa a transportar glicose para dentro do músculo



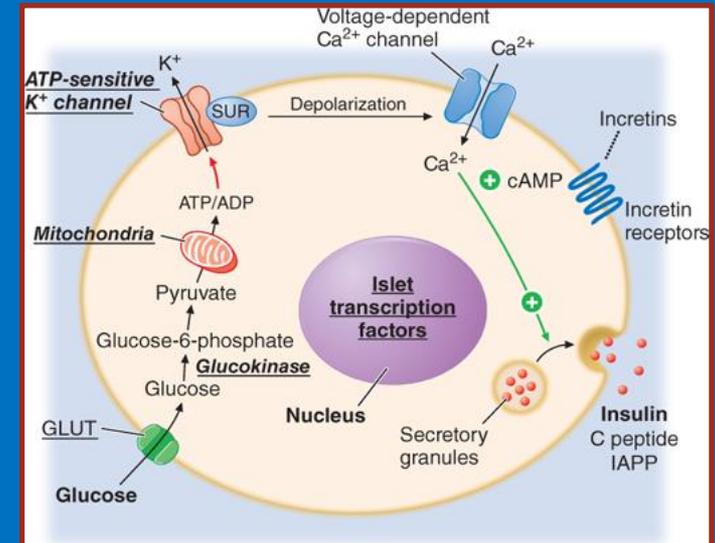
# O músculo pode controlar o uso de glicose sanguínea

- Dois tecidos utilizam glicose de forma dependente da insulina (músculo e tecidos adiposo)
- Isto porque eles dependem do transportador GLUT<sub>4</sub> para absorver a glicose sanguínea
- Juntos, eles representam entre 60-70% da massa corpórea
- Se não houvesse controle do uso de glicose por esses tecidos, especialmente, durante o exercício, correríamos o risco de entrar em hipoglicemia durante qualquer atividade física

Transporter	Tissue(s) where expressed	Gene	Role*
GLUT1	Ubiquitous	<i>SLC2A1</i>	Basal glucose uptake
GLUT2	Liver, pancreatic islets, intestine	<i>SLC2A2</i>	In liver, removal of excess glucose from blood; in pancreas, regulation of insulin release
GLUT3	Brain (neuronal)	<i>SLC2A3</i>	Basal glucose uptake
GLUT4	Muscle, fat, heart	<i>SLC2A4</i>	Activity increased by insulin
GLUT5	Intestine, testis, kidney, sperm	<i>SLC2A5</i>	Primarily fructose transport
GLUT6	Spleen, leukocytes, brain	<i>SLC2A6</i>	Possibly no transporter function
GLUT7	Liver microsomes	<i>SLC2A7</i>	—
GLUT8	Testis, blastocyst, brain	<i>SLC2A8</i>	—
GLUT9	Liver, kidney	<i>SLC2A9</i>	—
GLUT10	Liver, pancreas	<i>SLC2A10</i>	—
GLUT11	Heart, skeletal muscle	<i>SLC2A11</i>	—
GLUT12	Skeletal muscle, adipose, small intestine	<i>SLC2A12</i>	—

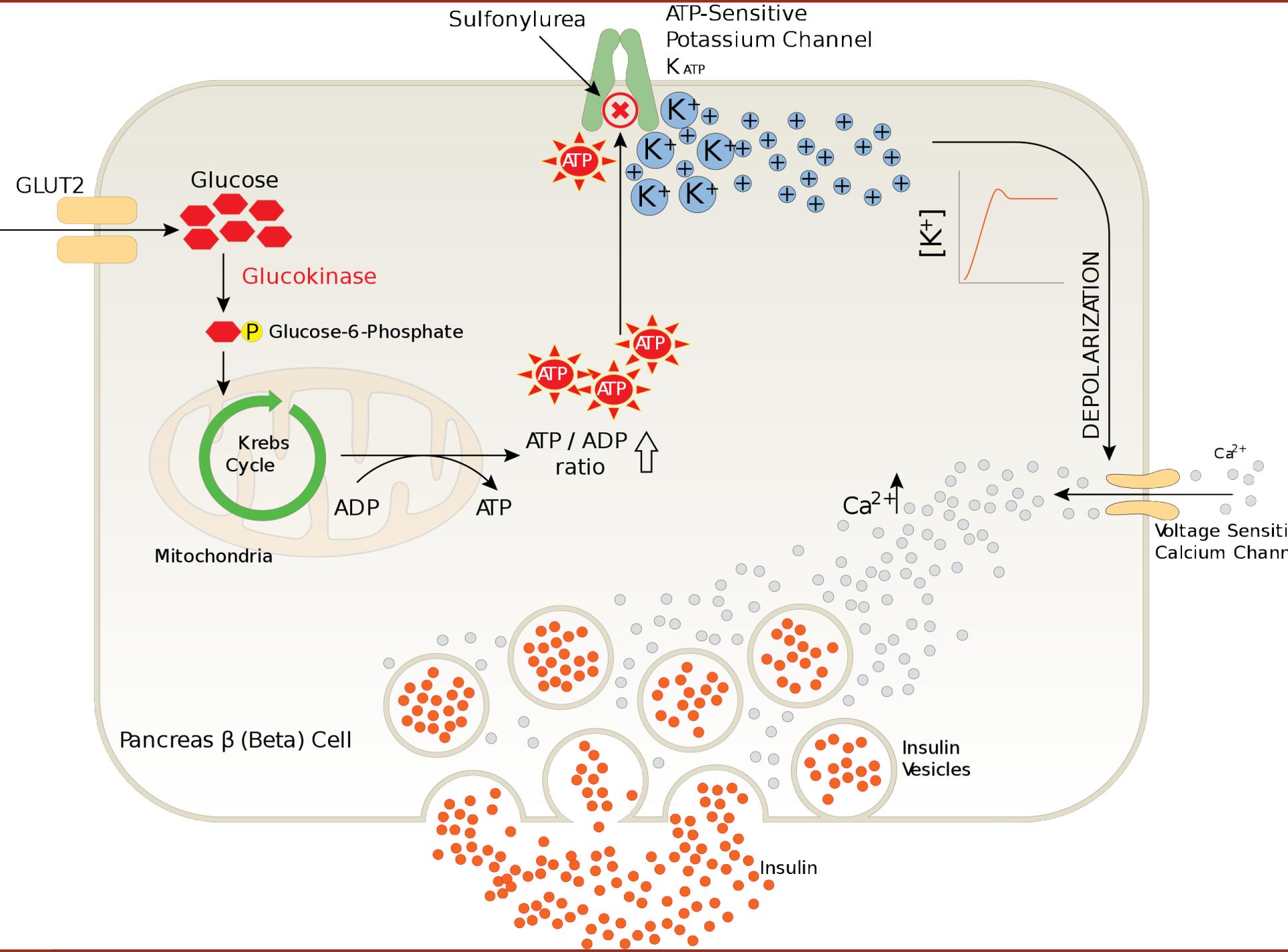
# Mecanismo molecular da liberação de insulina pelo pâncreas

- O receptor GLUT2 é expresso seletivamente no fígado e pâncreas
- O GLUT2 tem baixa afinidade por glicose ( $K_m \sim 15\text{-}20 \text{ mM}$ )
- Por isso, ele funciona como um sensor de glicose
- A entrada de glicose nas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas leva a um aumento na produção de ATP
- O excesso de ATP ativa um transportador de  $K^+$ , levando a uma despolarização da membrana da célula, e à entrada de cálcio
- A entrada de  $Ca^{2+}$  ativa vias de sinalização, produção de cAMP, e a liberação de vesículas com insulina



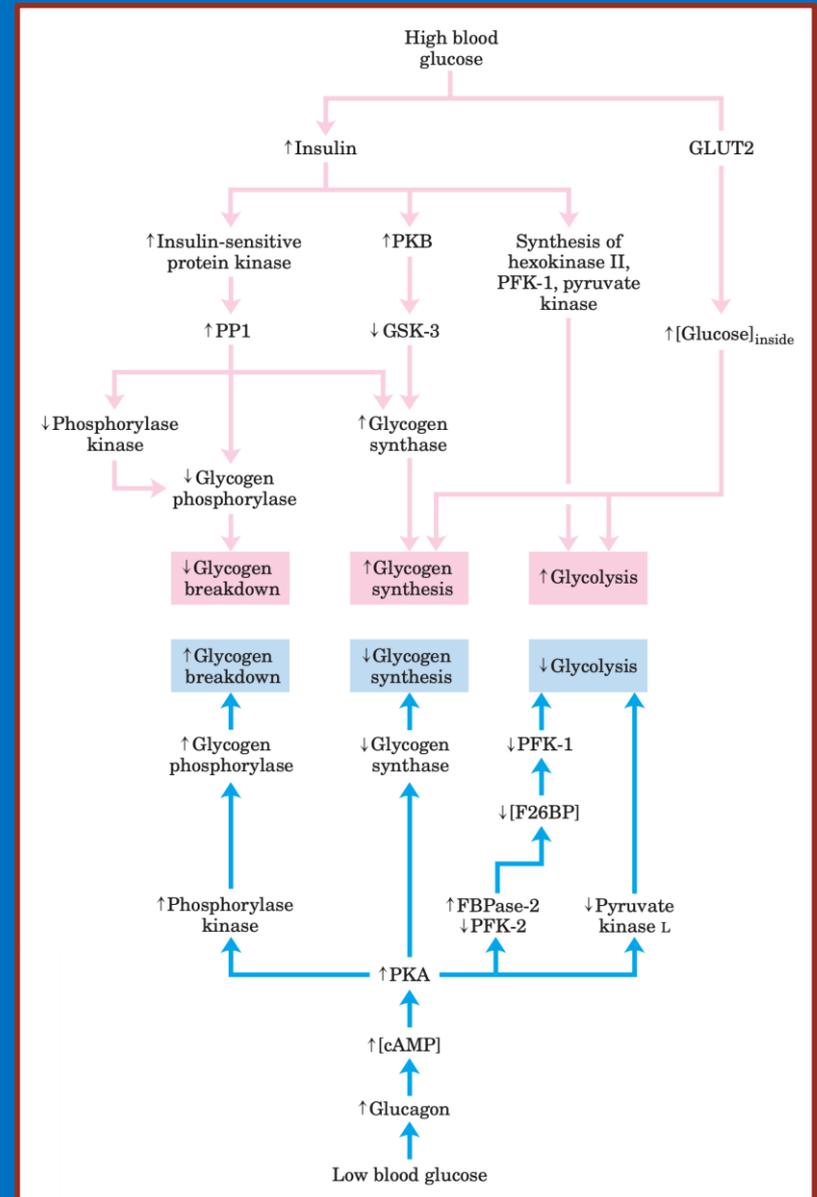
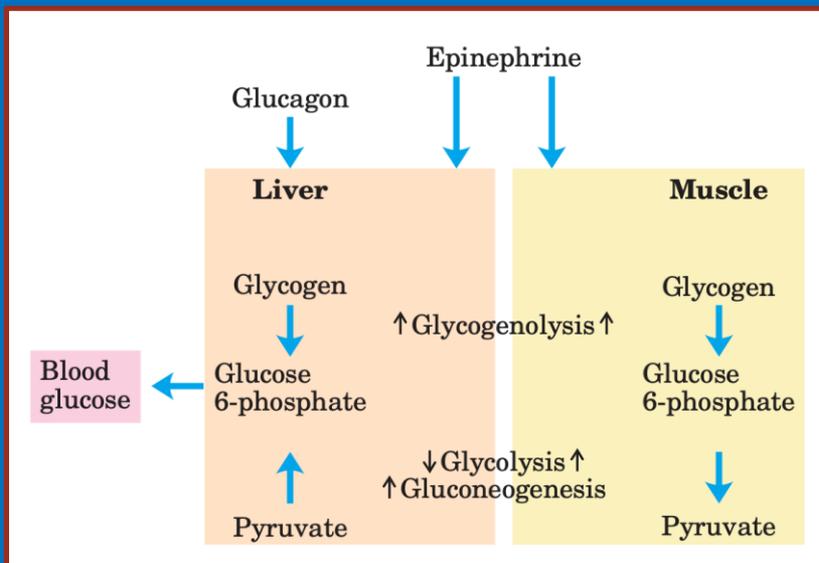
Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Transporter	Tissue(s) where expressed	Gene	Role*
GLUT1	Ubiquitous	SLC2A1	Basal glucose uptake
GLUT2	Liver, pancreatic islets, intestine	SLC2A2	In liver, removal of excess glucose from blood; in pancreas, regulation of insulin release
GLUT3	Brain (neuronal)	SLC2A3	Basal glucose uptake
GLUT4	Muscle, fat, heart	SLC2A4	Activity increased by insulin
GLUT5	Intestine, testis, kidney, sperm	SLC2A5	Primarily fructose transport
GLUT6	Spleen, leukocytes, brain	SLC2A6	Possibly no transporter function
GLUT7	Liver microsomes	SLC2A7	—
GLUT8	Testis, blastocyst, brain	SLC2A8	—
GLUT9	Liver, kidney	SLC2A9	—
GLUT10	Liver, pancreas	SLC2A10	—
GLUT11	Heart, skeletal muscle	SLC2A11	—
GLUT12	Skeletal muscle, adipose, small intestine	SLC2A12	—



# Integração do metabolismo

- Hormônios e enzimas especializadas permitem que o metabolismo seja controlado diferencialmente nos vários órgãos e tecidos do nosso corpo
- Isso é o que chamamos de integração do metabolismo





# Bibliografia

- Leia o capítulo 19, itens 19.3 e 19.4 (Estratégias de Regulação do Metabolismo) do livro Bioquímica Básica, (Marzzoco e Torres).
  - Lehninger, Capítulo 15 (Princípios de regulação do metabolismo), síntese e degradação do glicogênio
- 