

# Integração do metabolismo



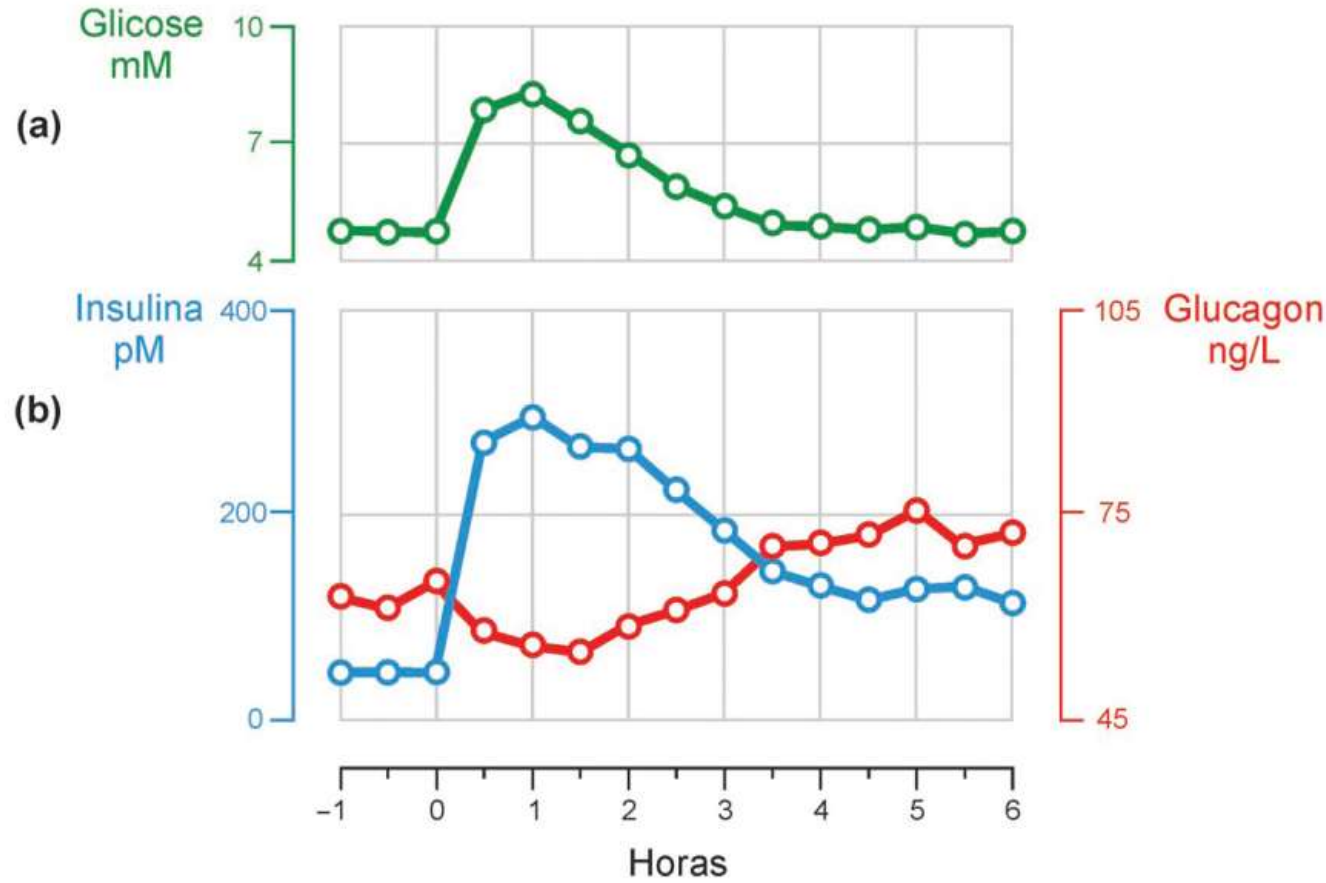
Segundos mensageiros

Carlos Hotta

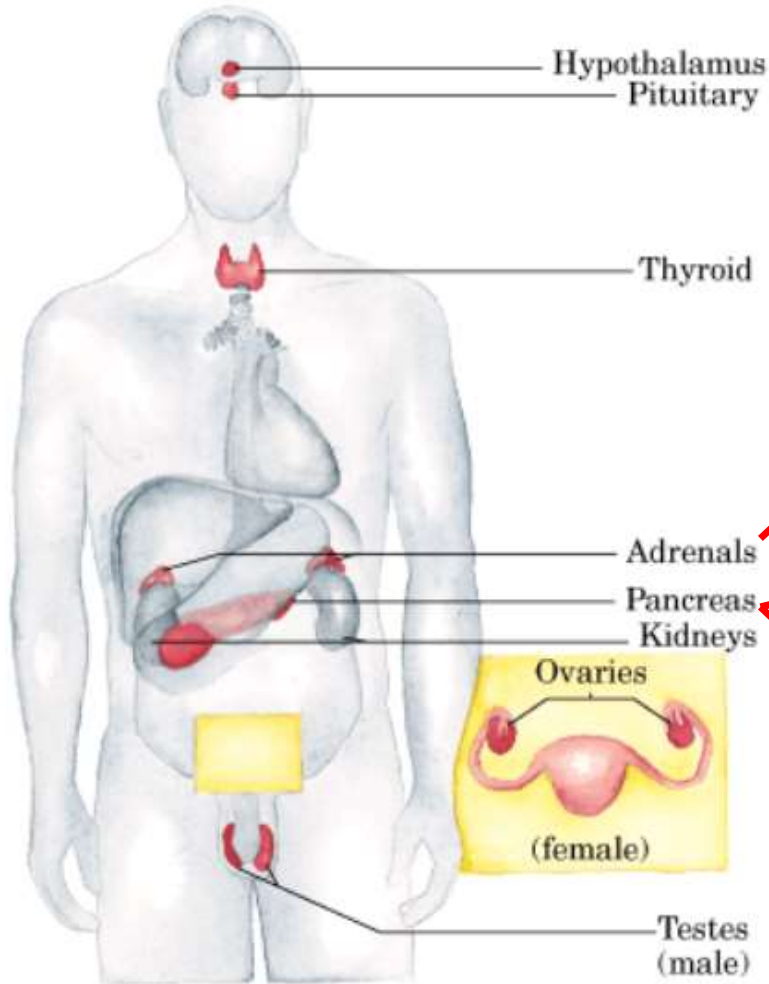
# Níveis de glicose são controlados no sangue



# Níveis de glicose são controlados no sangue



# Hormônios podem regular o metabolismo energético



## **epinefrina (adrenalina)**

liberada pelas supra-renais em situação de perigo

## **glucagon**

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

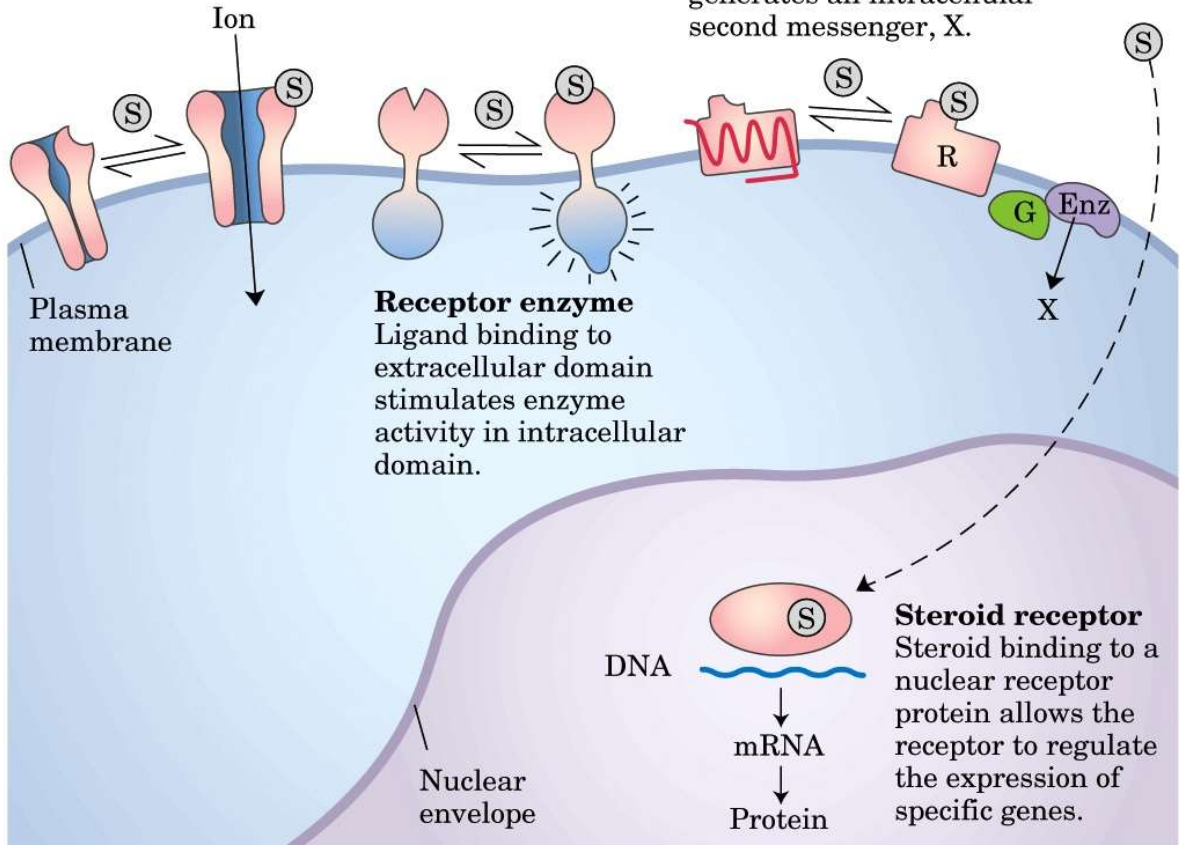
## **insulina**

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

# Tipos de receptores

**Gated ion channel**  
Opens or closes in response to concentration of signal ligand (S) or membrane potential.

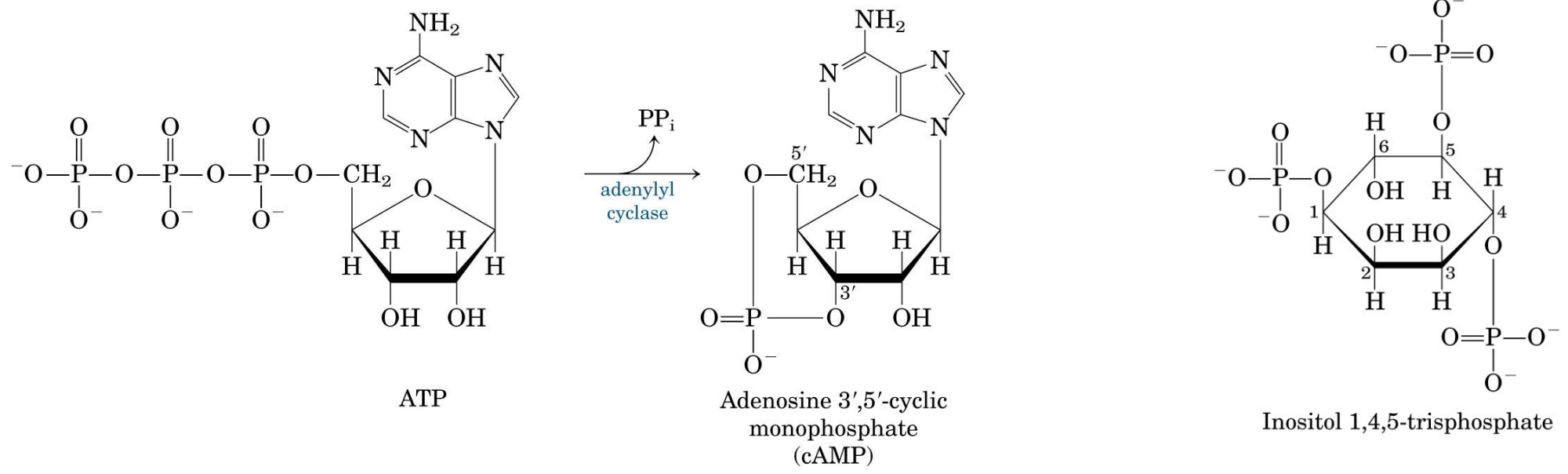
**Serpentine receptor**  
External ligand binding to receptor (R) activates an intracellular GTP-binding protein (G), which regulates an enzyme (Enz) that generates an intracellular second messenger, X.



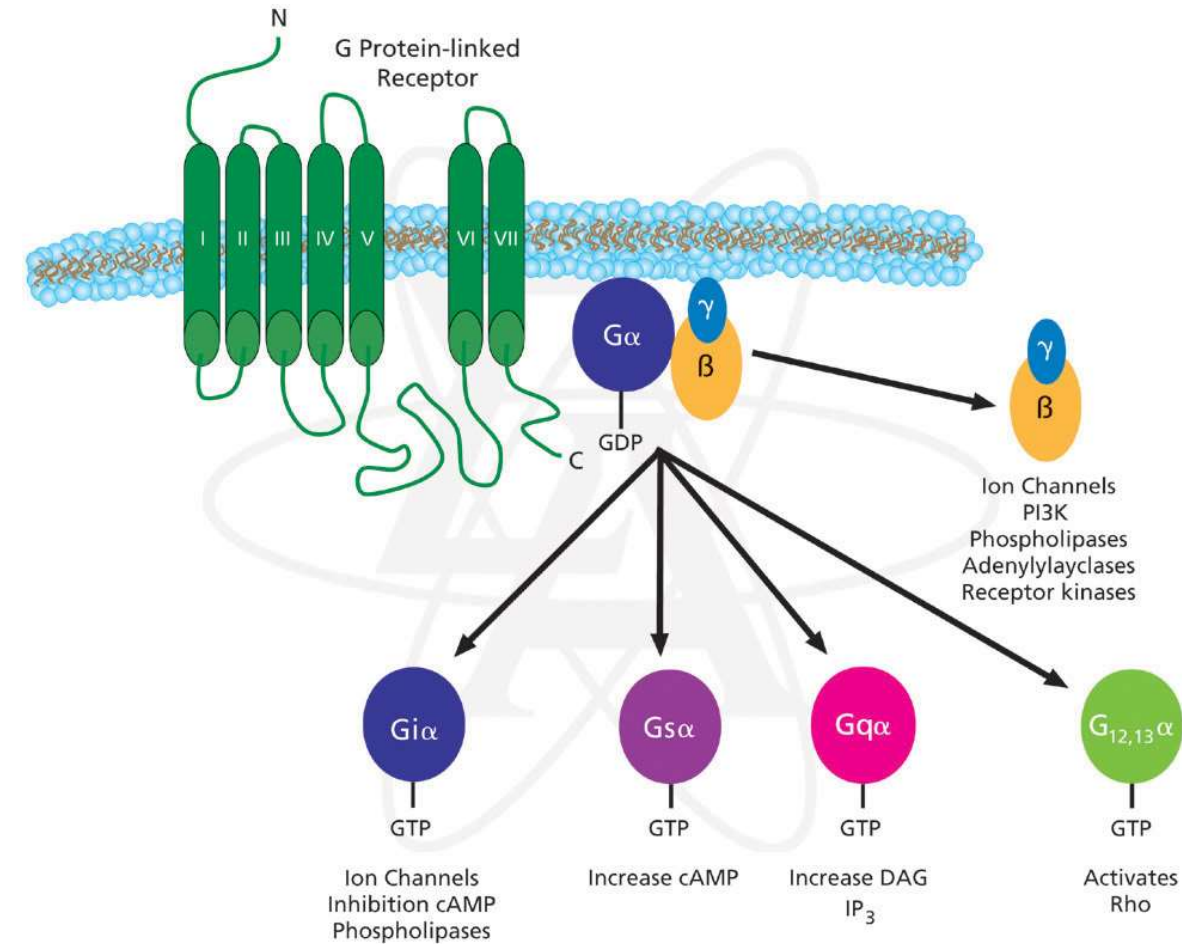
- 1- receptores-canais
- 2- receptores enzimáticos
- 3- receptores de 7 domínios transmembrânicos ou receptores acoplados à proteínas G
- 4- receptores nucleares

# Segundos-mensageiros

- AMPc
- Inositol 1,4,3-trifosfato (IP<sub>3</sub>)
- Diacilglicerol (DAG)
- Ca<sup>2+</sup>
- GMPc

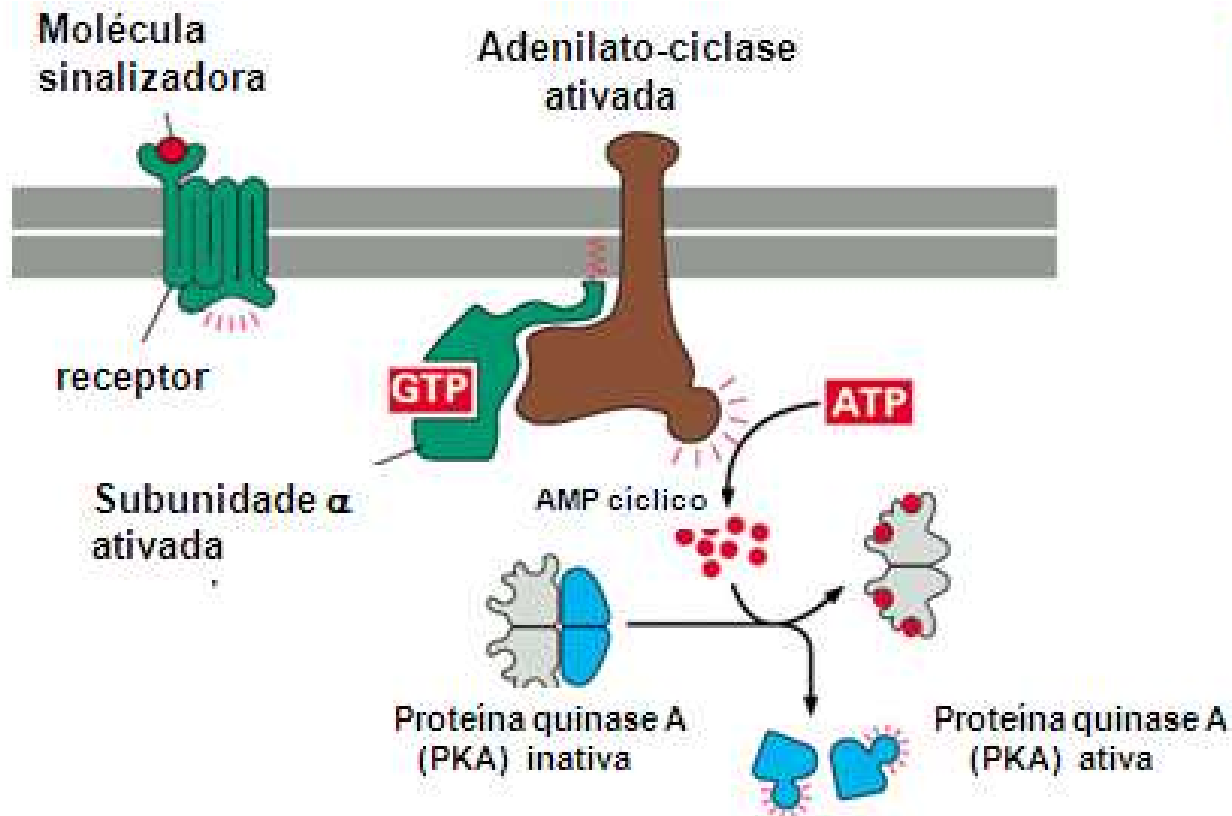


# Receptores acoplados à proteínas G



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

# Sinalização via AMPc (glucagon, epinefrina $\beta$ )

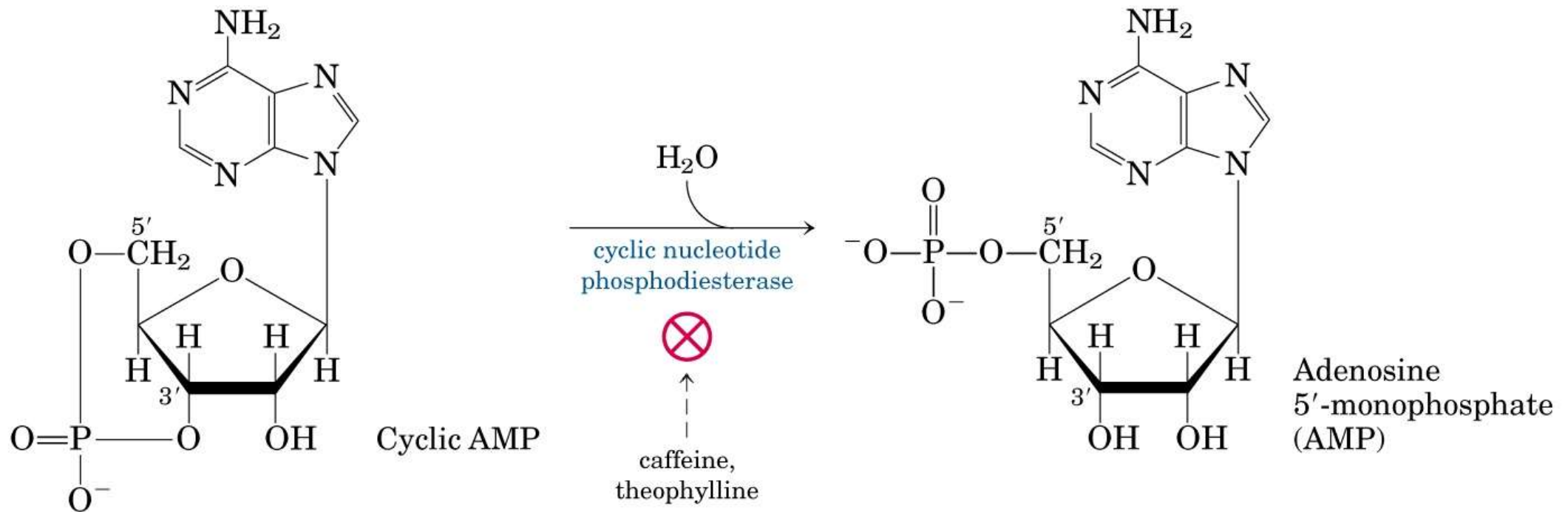


1. Receptor percebe o sinal
2. Proteína Gs é ativada
3. Adenilato ciclase é ativada
4. [AMPc] aumenta
5. AMPc se liga a unidades inibitórias da proteína kinase A
6. proteína kinase A é ativada



# Inativação da sinalização via AMPc

- A fosfodiesterase degrada o AMPc
- Cafeína inibe a fosfodiesterase, prolongando o sinal do AMPc



# Enzimas reguladas pelo glucagon

Glicólise/Gliconeogênese

PFK2/FBPase2

Piruvato quinase

Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

Glicogênio fosforilase (via Fosforilase quinase)

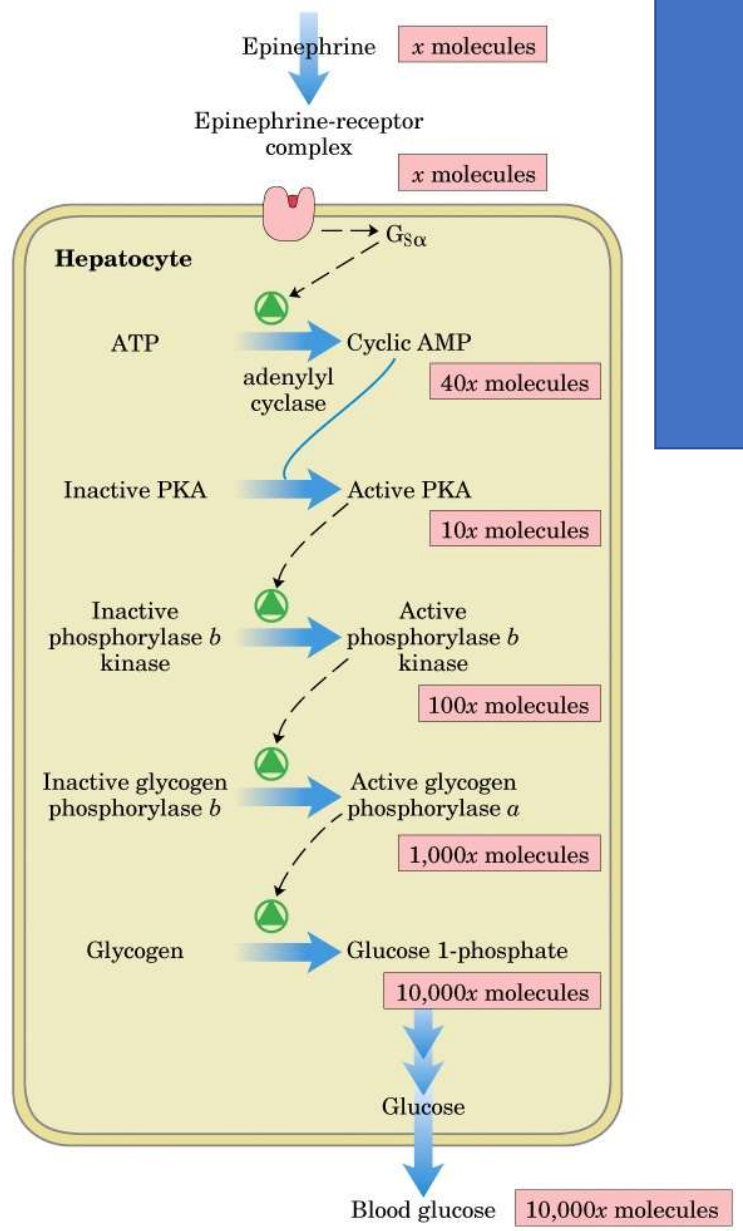
Glicogênio sintase

Síntese/Degradação de Lipídeos

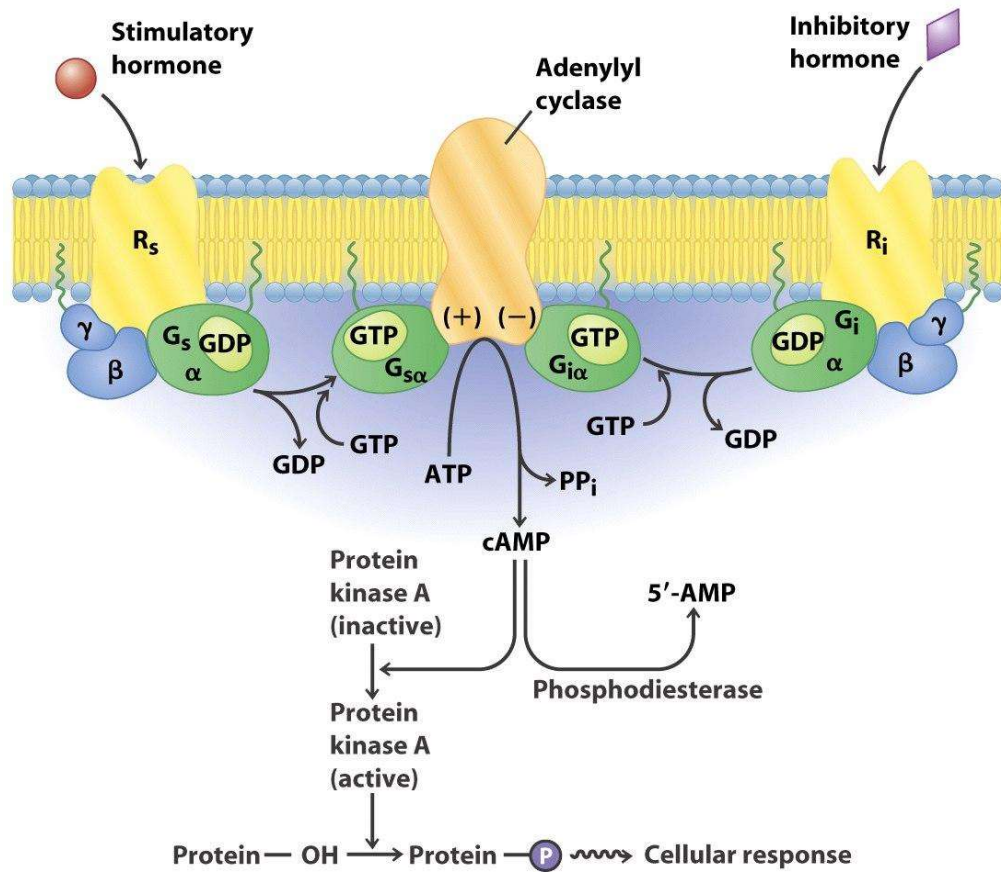
Lipase

Acetil-CoA carboxilase

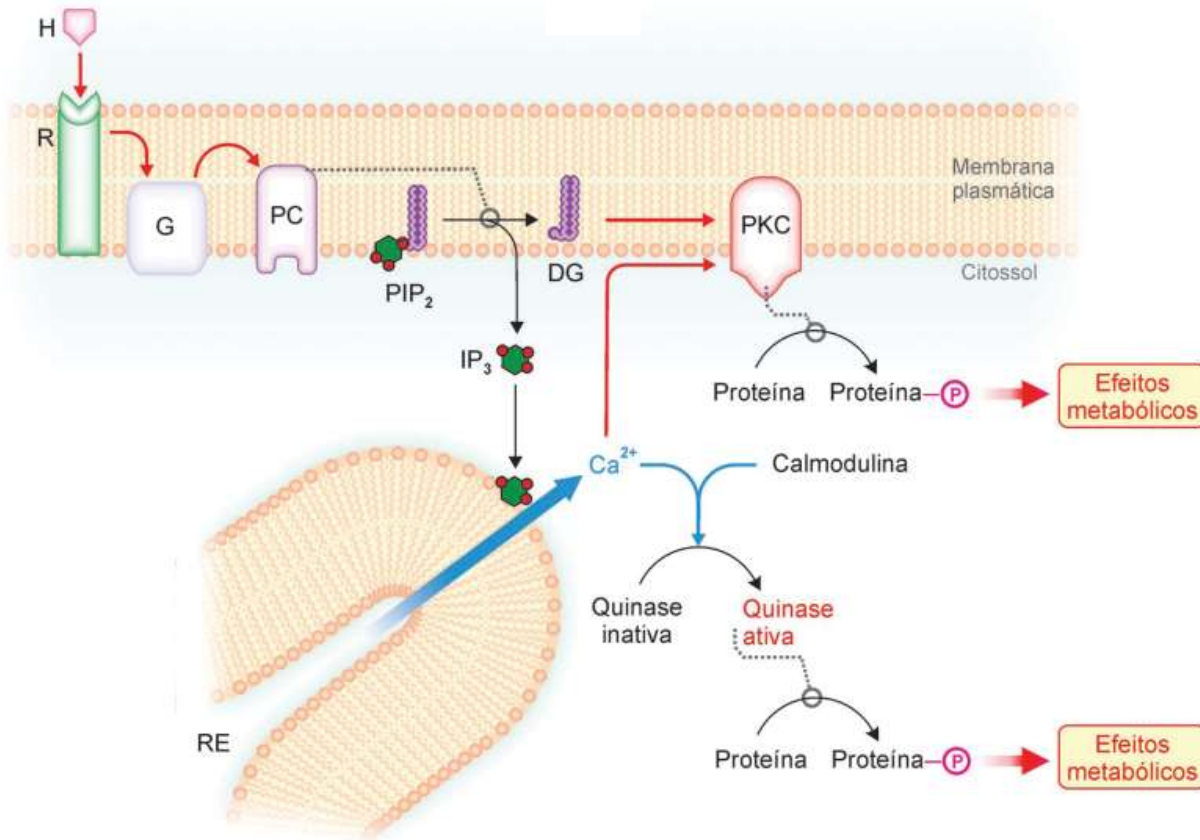
# Amplificação do sinal da epinefrina



# Existem proteínas G ( $G_i$ ) que inibem a adenilato ciclase (epinefrina $\alpha_2$ )

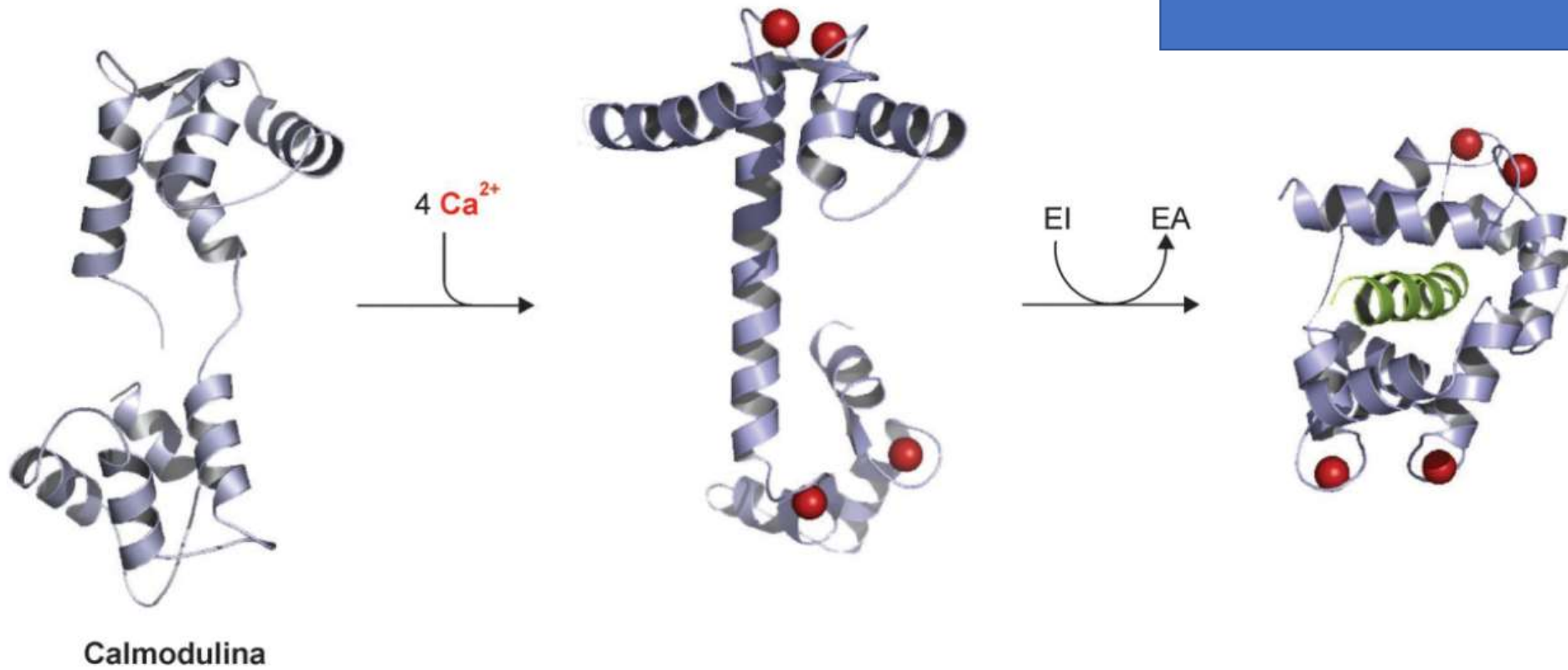


# Sinalização via $IP_3$ (epinefrina $\alpha_1$ )

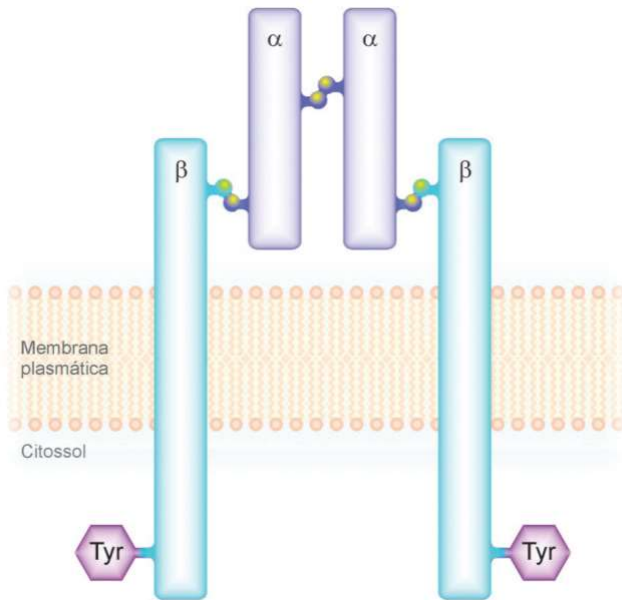
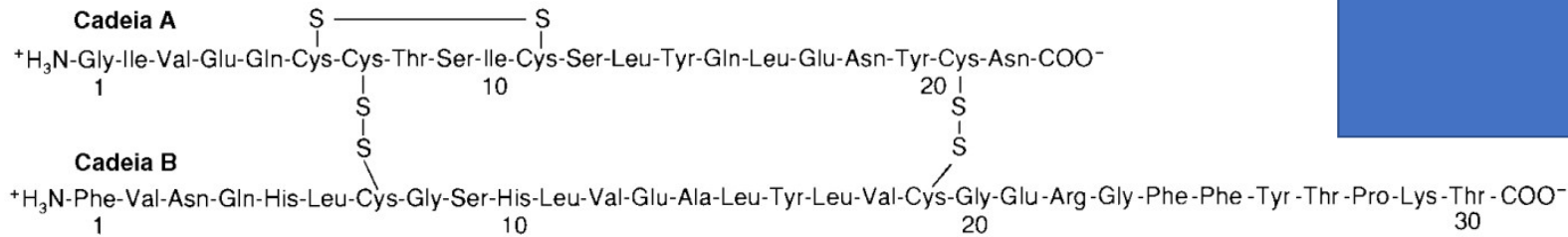


1. Receptor percebe o sinal
2. Ativa proteínas G
3. Ativa fosfolipase C que quebra  $PIP_2$  em  $IP_3$  e DAG
4. DAG ativa proteína quinase C
5.  $IP_3$  libera  $Ca^{2+}$  do retículo endoplasmático
6.  $Ca^{2+}$  ativa proteínas diretamente ou via **calmodulina**

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

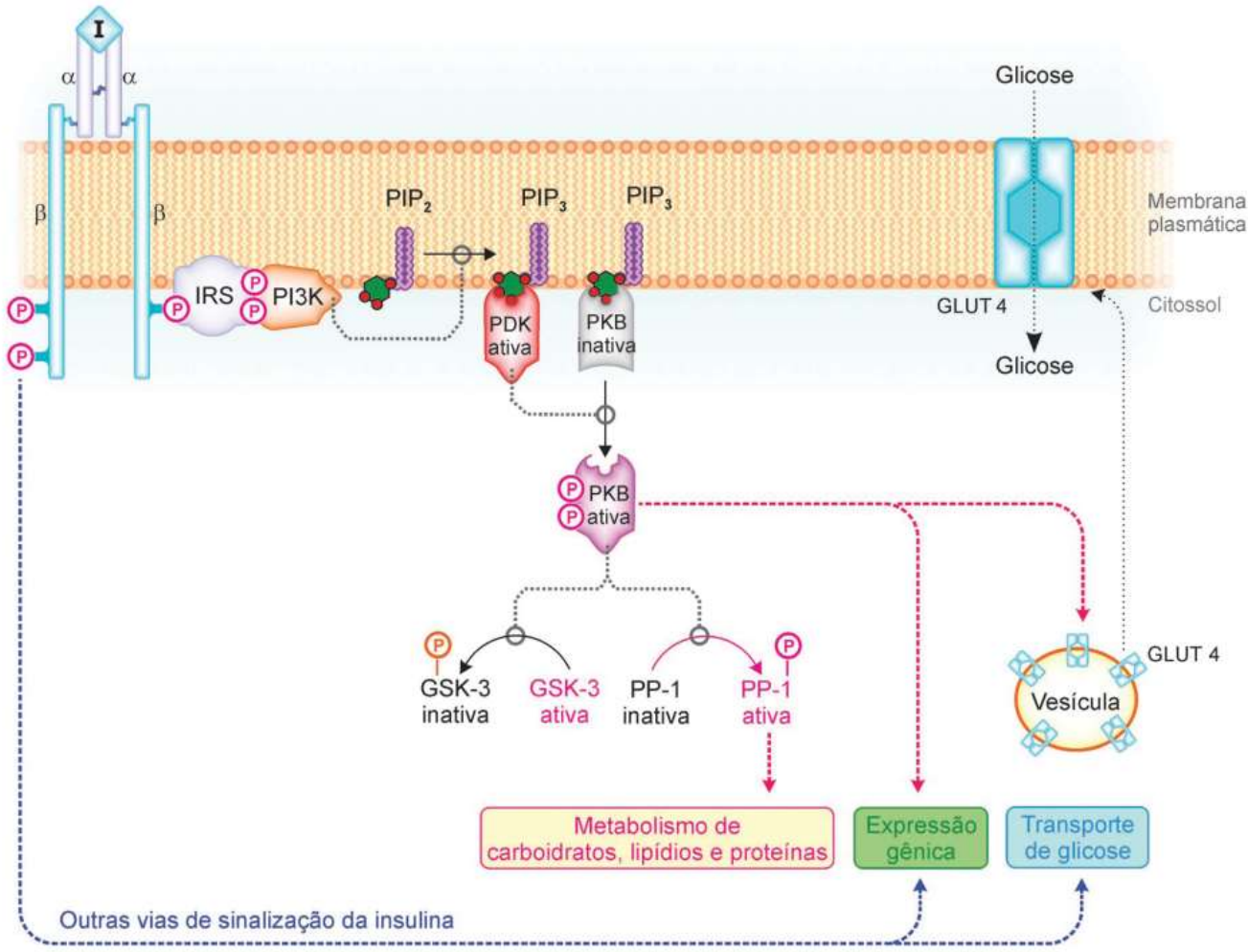


# Receptores enzimáticos (insulina)



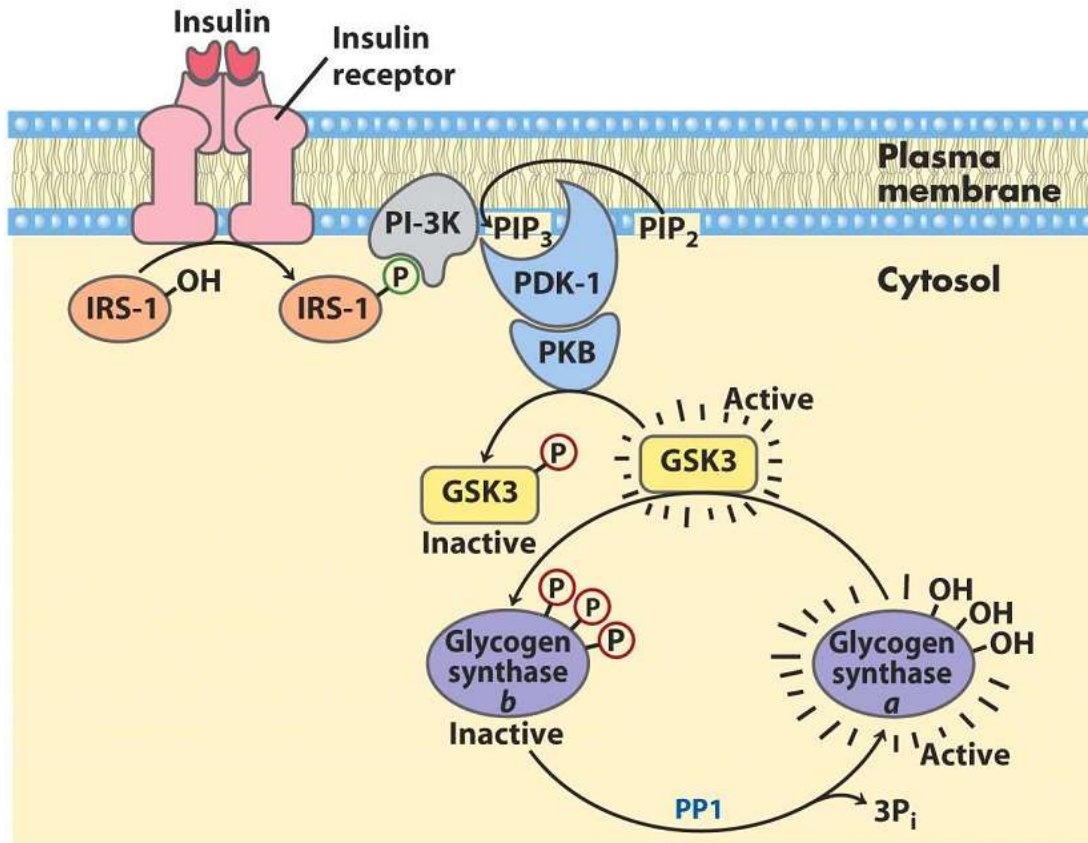
1. Receptores percebem o sinal
2. Receptores se autofosforilam
3. Inicia-se uma cascata de fosforilação

# 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

Glucocinase (fígado)

PFK2/**FBPase2**

Piruvato quinase

Piruvato desidrogenase

## Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

**Glicogênio fosforilase**

Glicogênio sintase

## Síntese/Degradação de Lipídeos

**Lipase**

Acetil-CoA carboxilase

## RESUMO DA AULA

- O metabolismo energético é regulado por três hormônios: insulina, glucagon e adrenalina
- O sinal hormonal é percebido fora das células e amplificado dentro das células por segundos mensageiros (AMPc,  $\text{Ca}^{2+}$ , etc.)
- O glucagon e adrenalina usam o AMPc
- A insulina usa uma cascata de fosforilação

