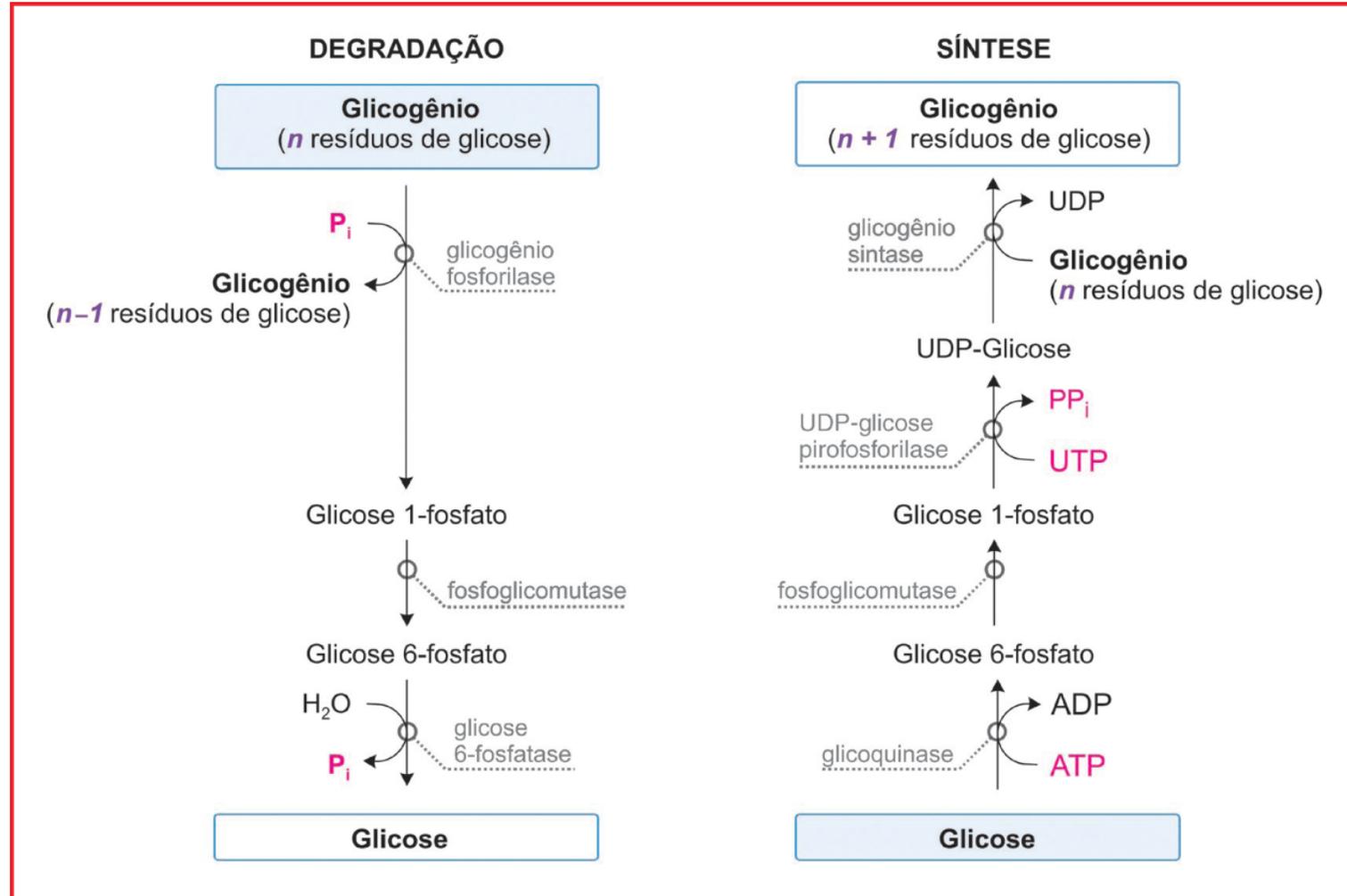


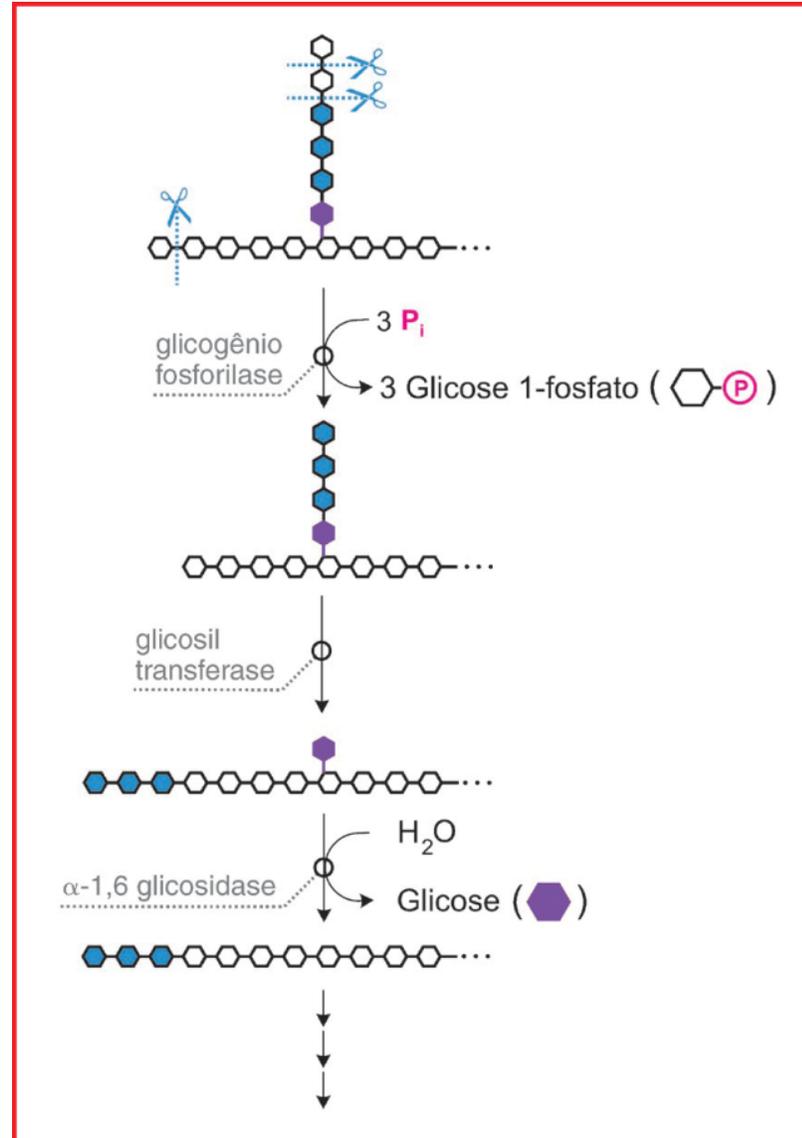
Metabolismo de Glicogênio

1-Calcular o rendimento em **ATP** resultante da conversão de um resíduo de glicose, presente no **Glicogênio**, a **Lactato**

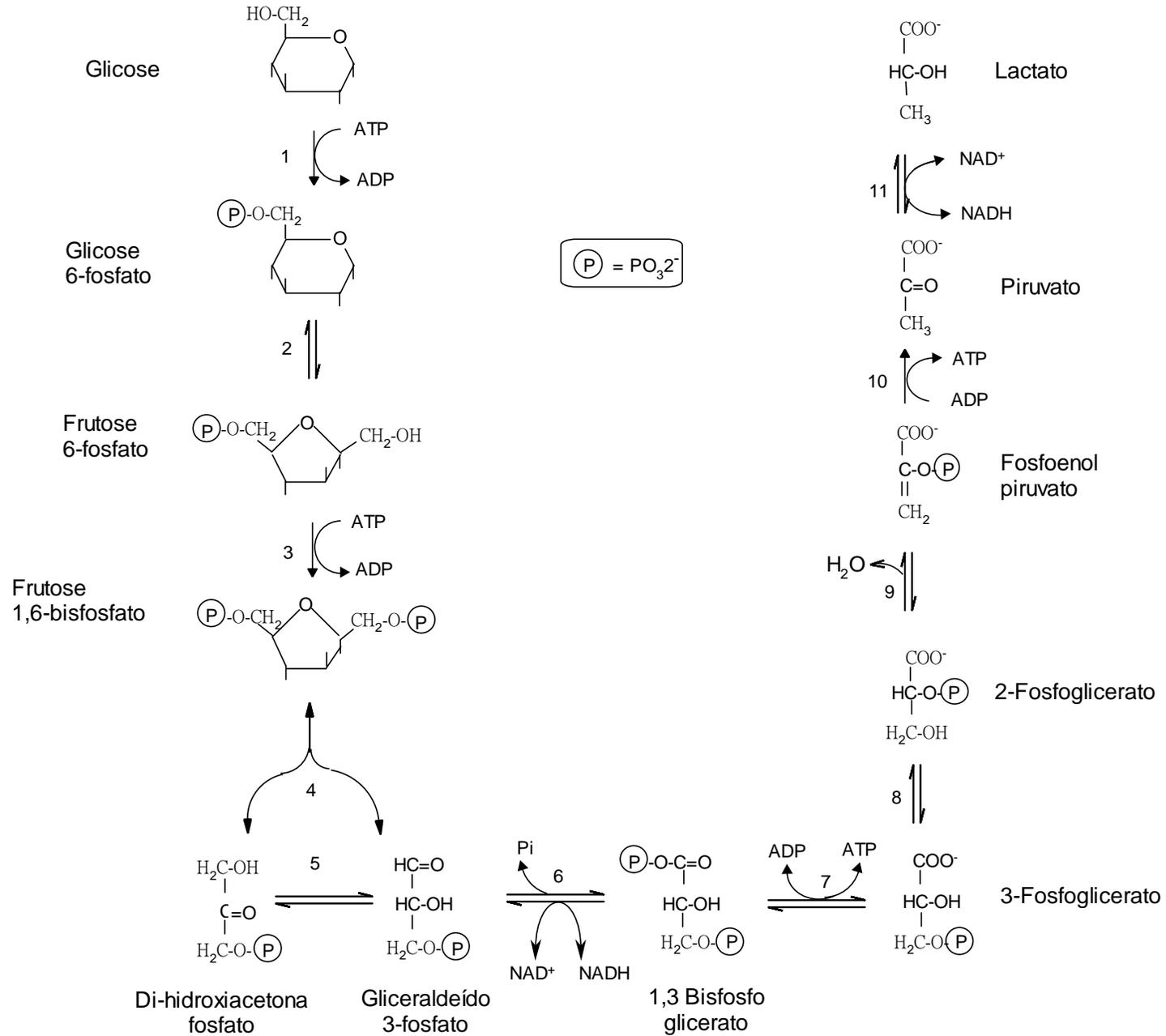


Metabolismo de Glicogênio

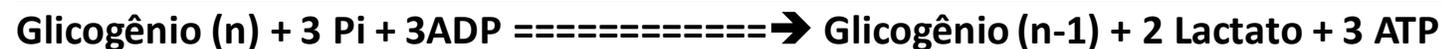
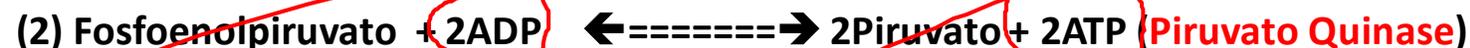
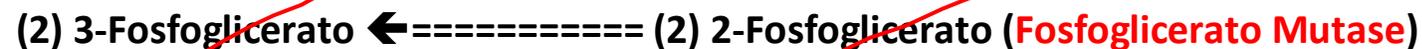
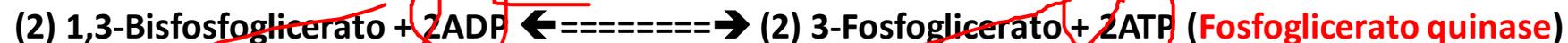
1-Calcular o rendimento em **ATP** resultante da conversão de um resíduo de glicose, presente no **Glicogênio**, a **Lactato**



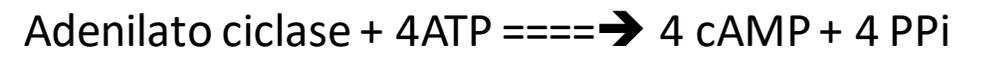
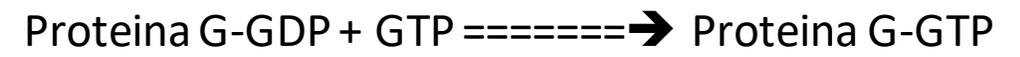
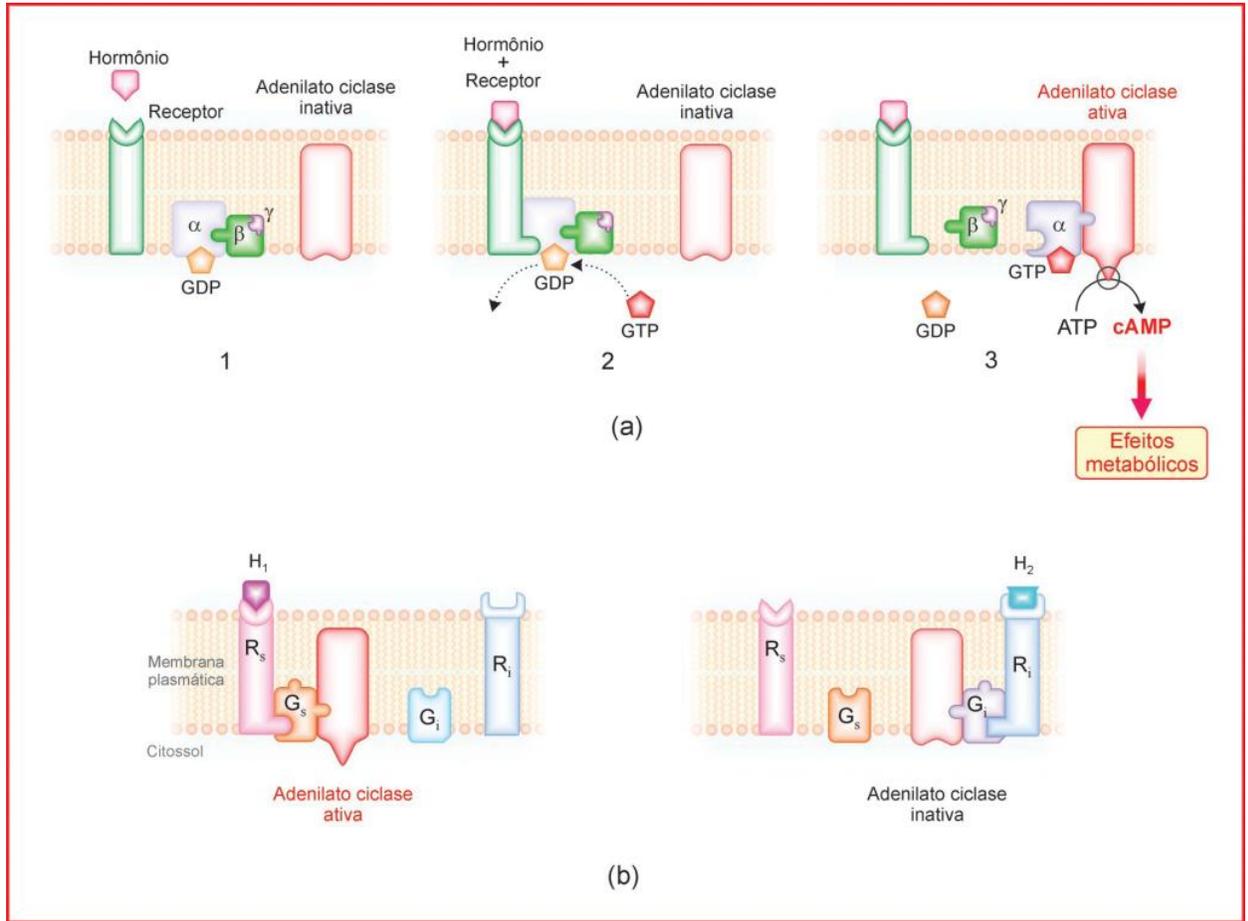
Glicólise



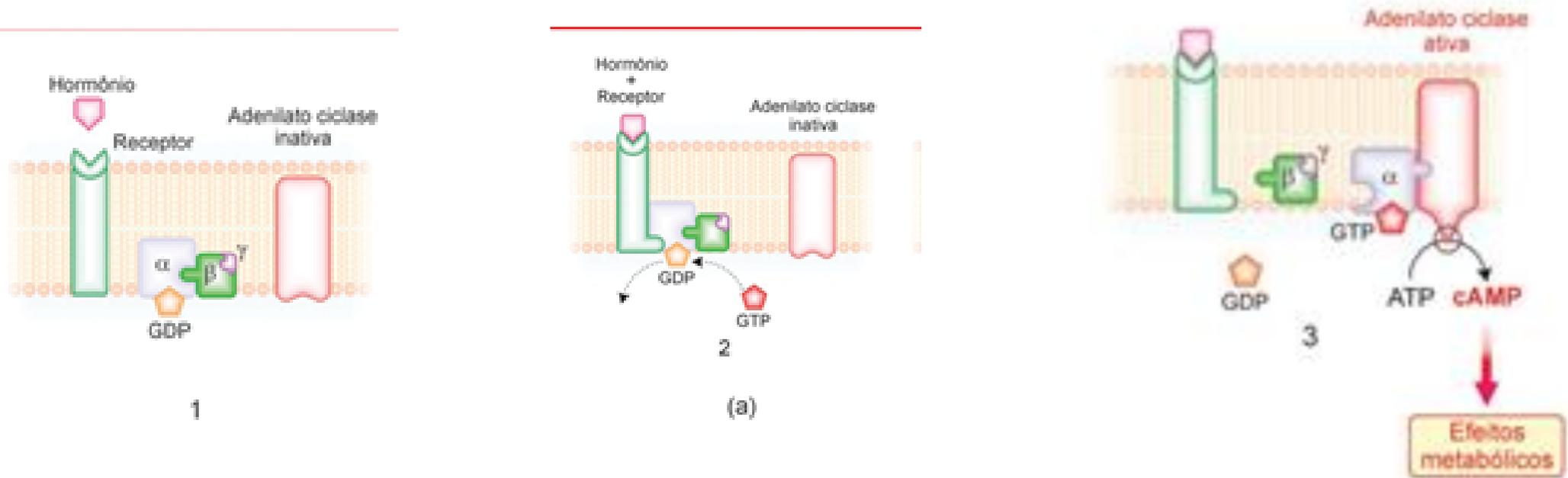
1-Calcular o rendimento em **ATP** resultante da conversão de um resíduo de glicose, presente no **Glicogênio**, a **Lactato**



2-Calcular o número de moléculas de ATP necessárias para ativar uma molécula de Glicogênio Fosforilase, considerando todo o gasto feito a partir da ligação do hormônio ao seu receptor. Comparando o resultado obtido com o resultado do item 1, explicar porque o processo de degradação de glicogênio é vantajoso para a fibra muscular que realiza uma contração aeróbica.



2- Calcular o número de moléculas de ATP necessárias para ativar uma molécula de Glicogênio Fosforilase, considerando todo o gasto feito a partir da ligação do hormônio ao seu receptor. Comparando o resultado obtido com o resultado do item 1, explicar porque o processo de degradação de glicogênio é vantajoso para a fibra muscular que realiza uma contração aeróbica.



2- Calcular o número de moléculas de ATP necessárias para ativar uma molécula de Glicogênio Fosforilase, considerando todo o gasto feito a partir da ligação do hormônio ao seu receptor.

Comparando o resultado obtido com o resultado do item 1, explicar porque o processo de degradação de glicogênio é vantajoso para a fibra muscular que realiza uma contração aeróbica.

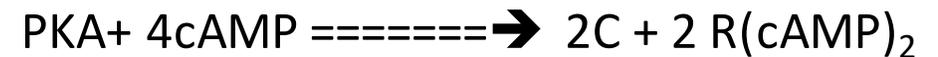
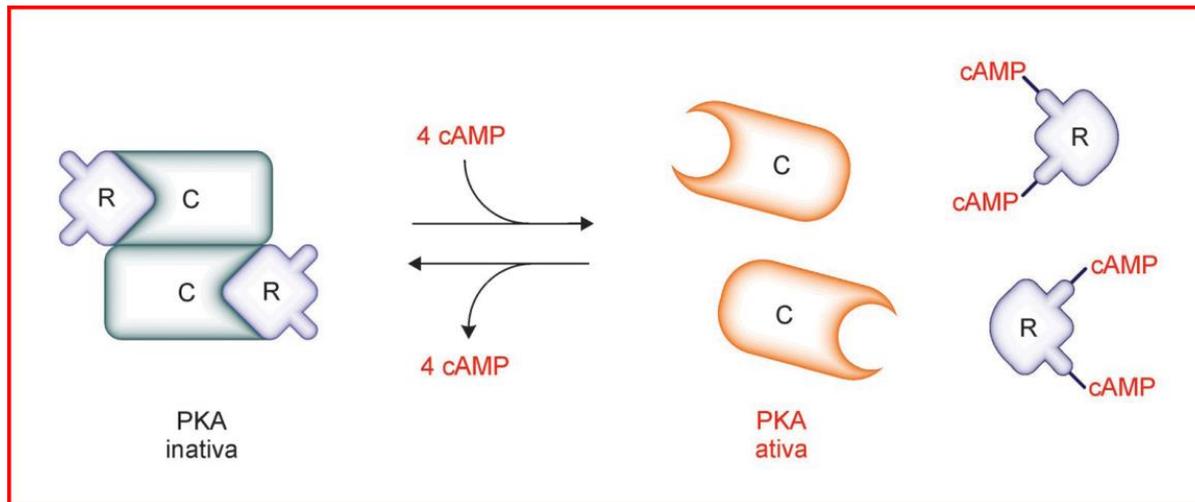
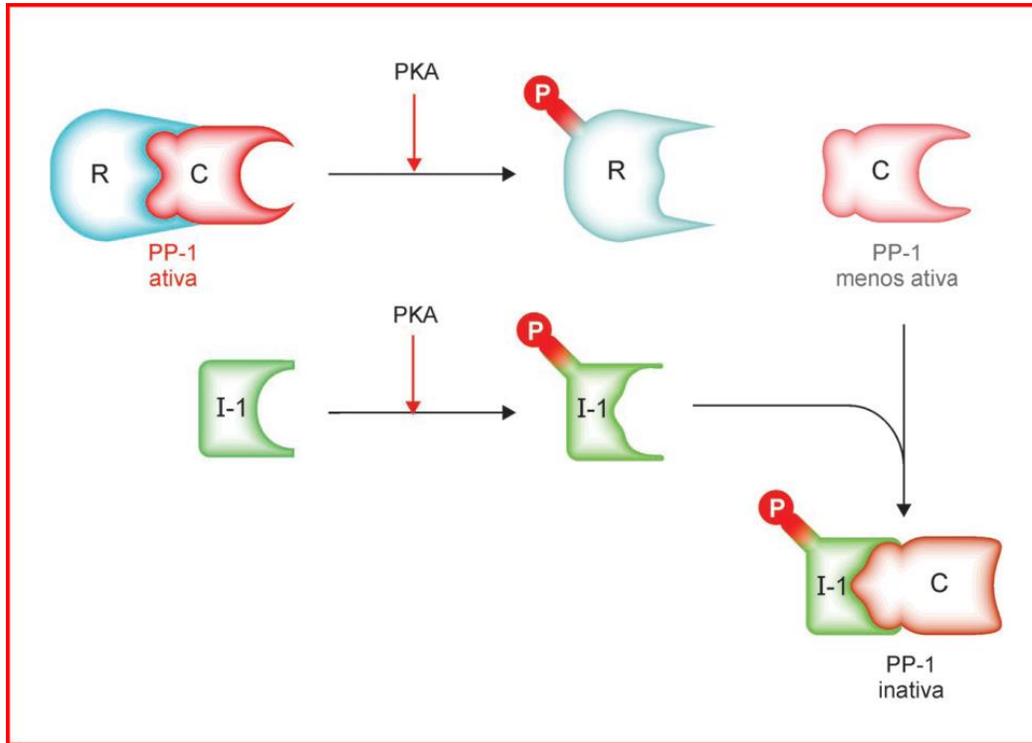


Fig. 19.5 Ativação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA). A molécula da enzima inativa é formada por quatro subunidades: duas catalíticas (C) e duas reguladoras (R). A ligação de cAMP às subunidades reguladoras libera as subunidades catalíticas, então ativas.

Regulação da Fosfoproteína Fosfatase 1 (PP-1) pela PKA



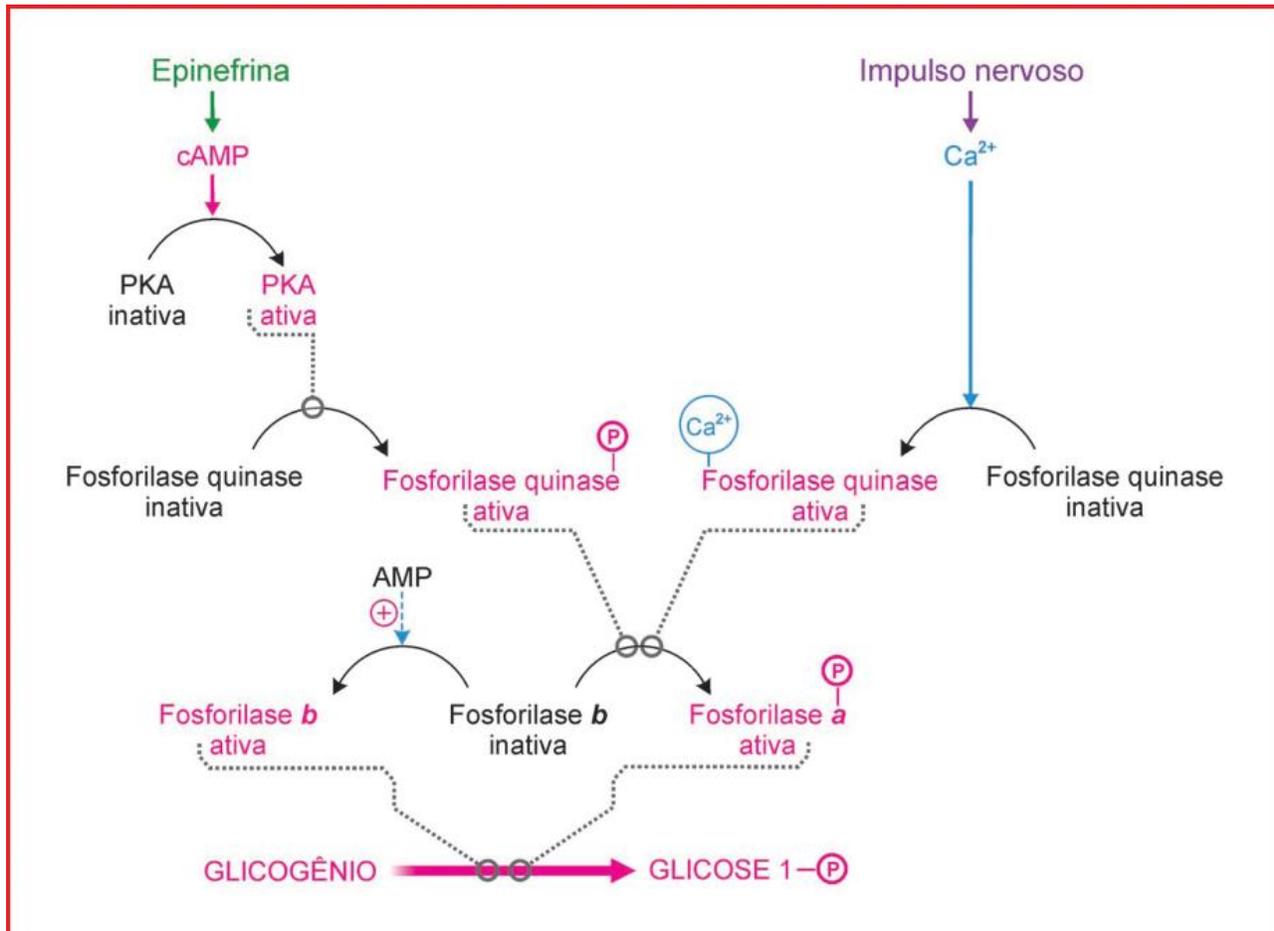
Cada Fosforilação usa 1 ATP

PKA
 $PP1 \text{ ativa (R-C)} + \text{ATP} \rightleftharpoons R\text{-P (subun reguladora)} + PP\text{-1 MenosAtiva (subunidade C)}$

PKA
 $I\text{-1 (Inibidor-1)} + \text{ATP} \rightleftharpoons I\text{-1-P} + \text{ADP}$

$I\text{-1-P} + PP\text{-1 (Menos ativa)} \rightleftharpoons I\text{-1-P-C (PP-1 Inativa)}$

Fig. 19.6 Inibição da fosfoproteína fosfatase 1 (PP-1) por fosforilação pela proteína quinase dependente de cAMP (PKA). A forma ativa da PP-1 consta de uma subunidade catalítica (C) e uma reguladora (R), que se liga ao glicogênio (que não está representado na figura). A adição, pela PKA, de grupos fosfato (P) à subunidade R causa sua separação da subunidade C, cuja atividade diminui, por não poder atuar sobre o glicogênio. A interação da subunidade C com o Inibidor-1 (I-1), também fosforilado pela PKA, resulta no bloqueio da PP-1.



Fosforilase b é a glicogênio fosforilase

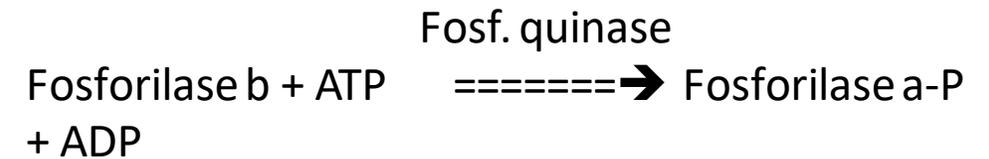
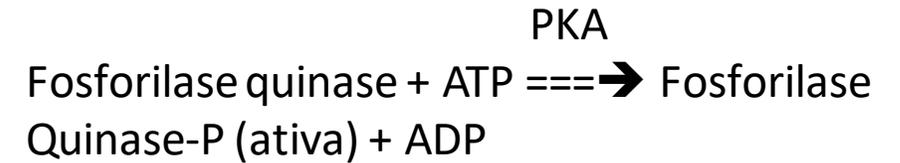


Fig. 20.1 Cascata enzimática de ativação da degradação do glicogênio muscular, desencadeada por estímulo hormonal ou nervoso. A epinefrina induz aumento da concentração de cAMP, que estimula a proteína quinase A (PKA); o estímulo nervoso faz subir o teor citossólico de íons Ca^{2+} . A fosforilase quinase, uma vez ativada por fosforilação ou por ligação com íons Ca^{2+} , fosforila a fosforilase *b*, convertendo-a na forma ativa, a fosforilase *a*, que catalisa a glicogenólise. A mesma conversão resulta de ativação alostérica por AMP. P= grupo fosfato (PO_3).

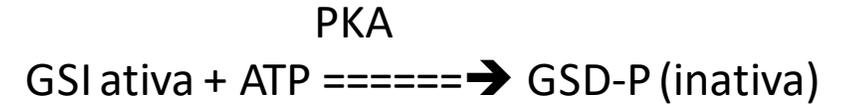
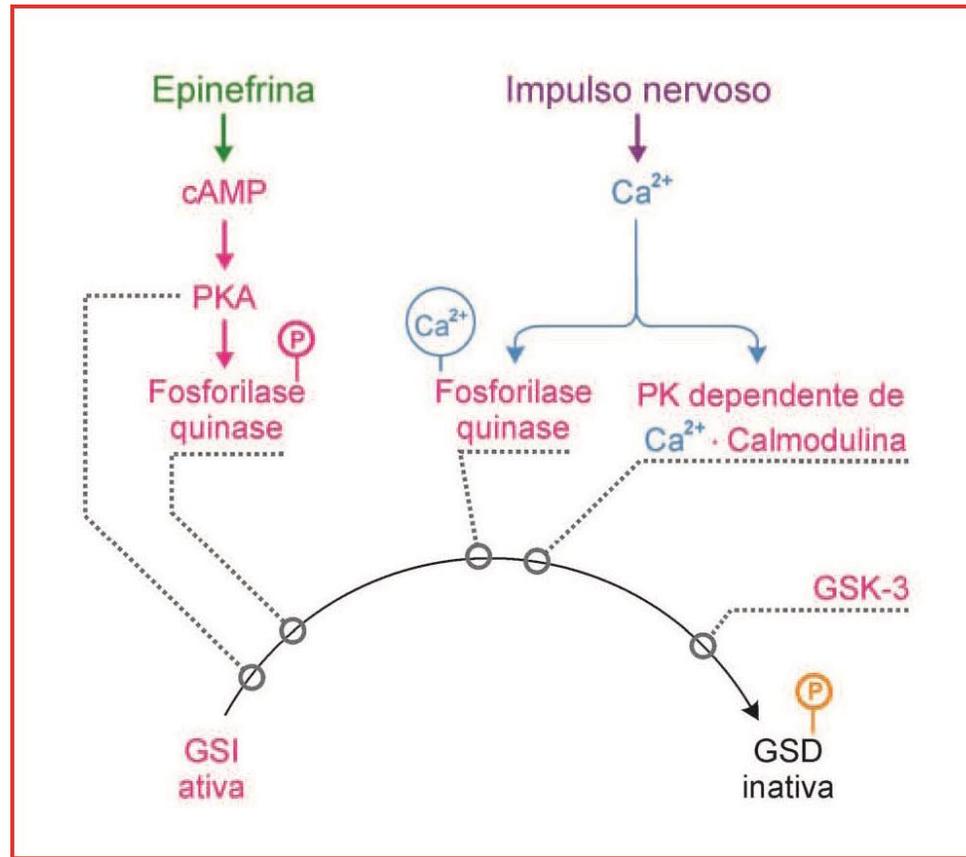
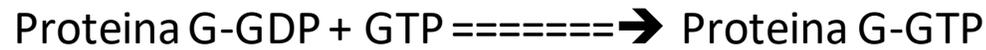
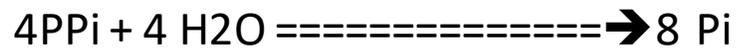


Fig. 20.3 Cascata enzimática de inibição da síntese de glicogênio muscular. A inativação da glicogênio sintase, por conversão da forma GSI em GSD, é acionada pelos mesmos sinais, hormonal e nervoso, que provocam a estimulação da glicogenólise. Neste caso, outras proteína quinases contribuem para o bloqueio da glicogênio sintase, como a proteína quinase dependente de Ca²⁺ · calmodulina e a glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3). As formas ativas das enzimas estão representadas em vermelho.

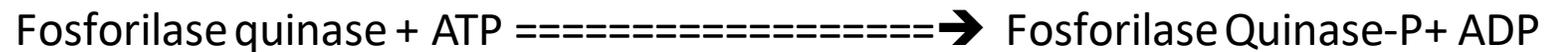
2-Calcular o número de moléculas de ATP necessárias para ativar uma molécula de Glicogênio Fosforilase, considerando todo o gasto feito a partir da ligação o hormônio ao seu receptor. **Comparando o resultado obtido com o resultado do item 1, explicar porque o processo de degradação de glicogênio é vantajoso para a fibra muscular que realiza uma contração aeróbica.**



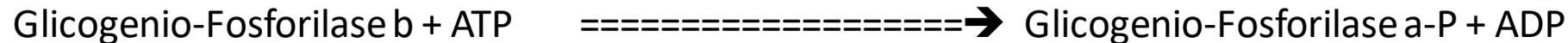
Pirofosfatase



PKA



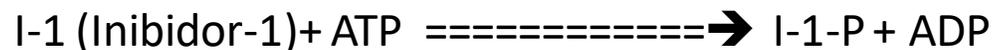
Fosforilase quinase



PKA



PKA



PKA



1. Duas preparações de fígado de rato foram submetidas a diferentes tratamentos, para verificar as condições em que há degradação de glicogênio. Uma das preparações (A) continha células inteiras e outra (B), todo o conteúdo celular, com exceção da membrana plasmática. Os resultados encontram-se no quadro abaixo, onde o nível de degradação encontrado está simbolizado por (+) e a ausência de degradação por (-).

Tubo nº	Adições	A	B
1	—	—	—
2	Glucagon	++	—
3	X	—	++
4	Cafeína	—	—
5	Glucagon + cafeína	+++	—
6	X + cafeína	—	+++

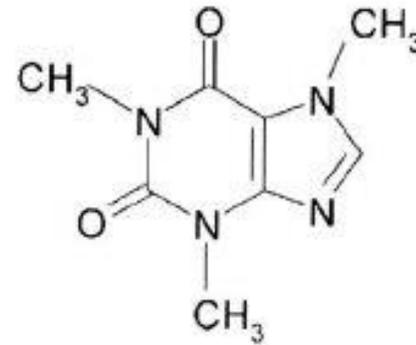
Sabendo que a membrana plasmática é impermeável ao composto X, responder:

- Por que as duas preparações apresentam resultados diferentes quanto à degradação de glicogênio?
- Sugerir qual é o composto X.
- Qual é o modo de ação da cafeína?

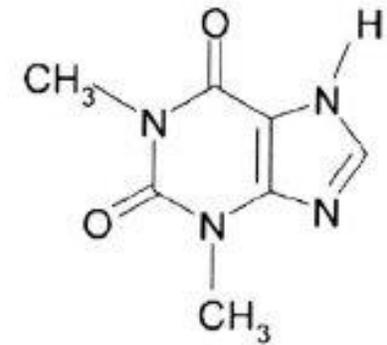
Café Etiópia- Naturalmente descafeinado
Extração da cafeína com CO2 supercrítico.

<https://www.youtube.com/watch?v=4s9HSPAqUhw>

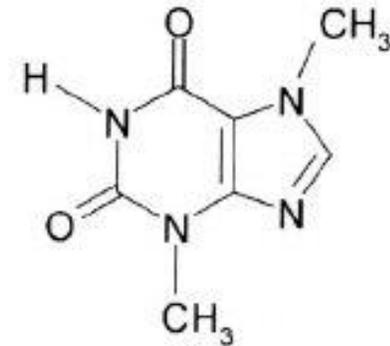
<https://www.youtube.com/watch?v=iQalcnLbaxE>



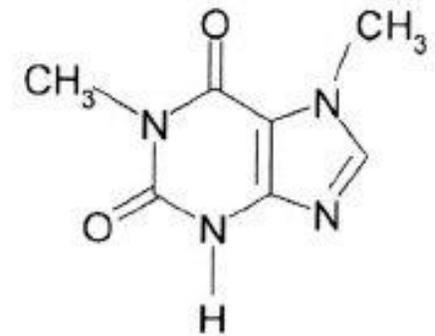
Caffeine
(1,3,7-trimethylxanthine)



Theophylline
(1,3-dimethylxanthine)



Theobromine
(3,7-dimethylxanthine)



Paraxanthine
(1,7-dimethylxanthine)

Coffee and caffeine can affect [gastrointestinal motility](#) and [gastric acid](#) secretion. Caffeine in low doses may cause weak bronchodilation for up to four hours in asthmatics.

Caffeine is metabolized in the liver by the cytochrome P450 oxidase enzyme system, in particular, by the CYP1A2 isozyme, into three dimethylxanthines, each of which has its own effects on the body:

- Paraxanthine (84%): Increases lipolysis, leading to elevated glycerol and free fatty acid levels in blood plasma.

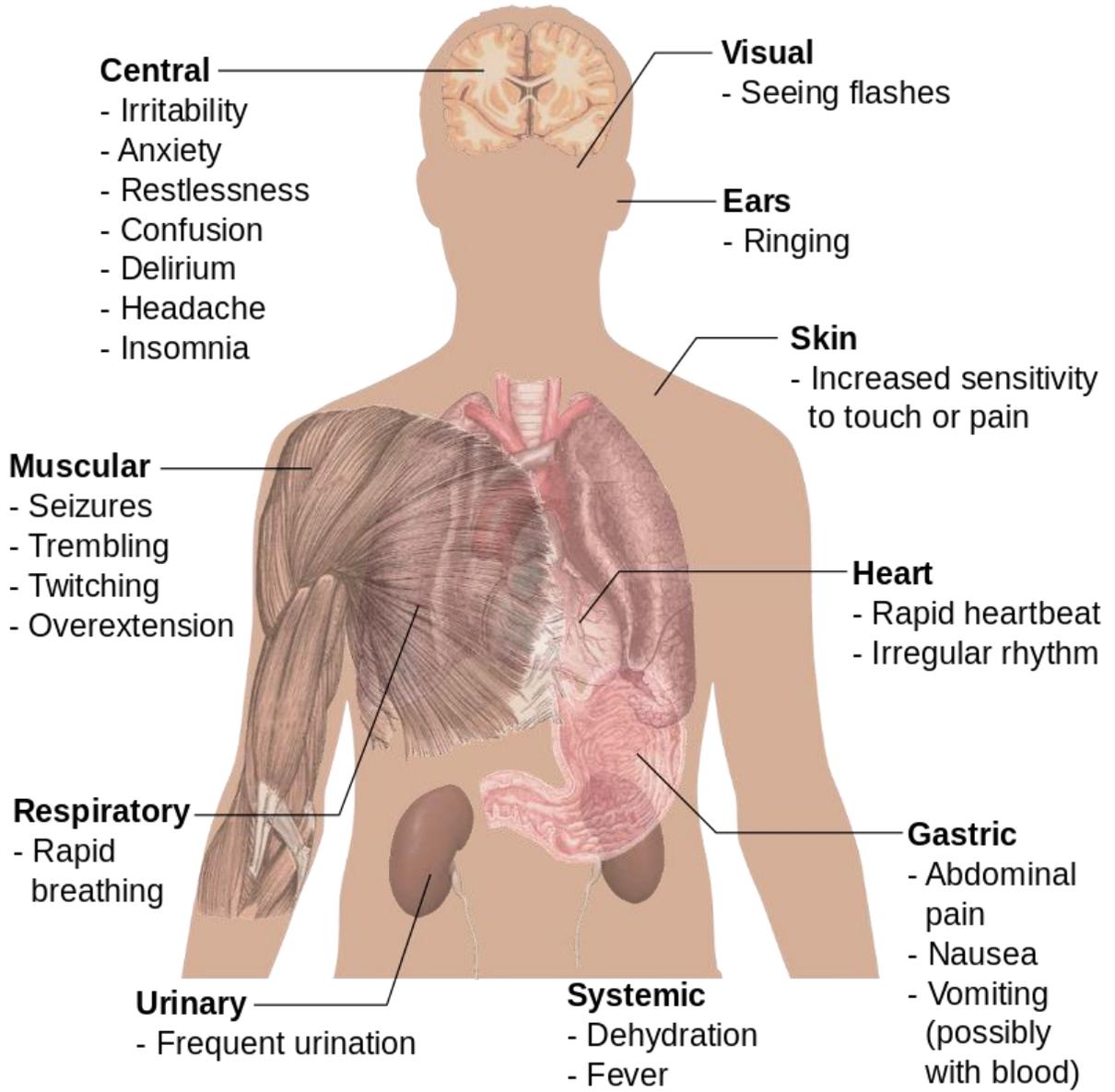
- Theobromine (12%): Dilates blood vessels and increases urine volume. Theobromine is also the principal alkaloid in the cocoa bean (chocolate).

- Theophylline (4%): Relaxes smooth muscles of the bronchi, and is used to treat asthma. The therapeutic dose of theophylline, however, is many times greater than the levels attained from caffeine metabolism.

Coffee and caffeine can affect gastrointestinal motility and gastric acid secretion.

Caffeine in low doses may cause weak bronchodilation for up to four hours in asthmatics.

Main symptoms of Caffeine overdose



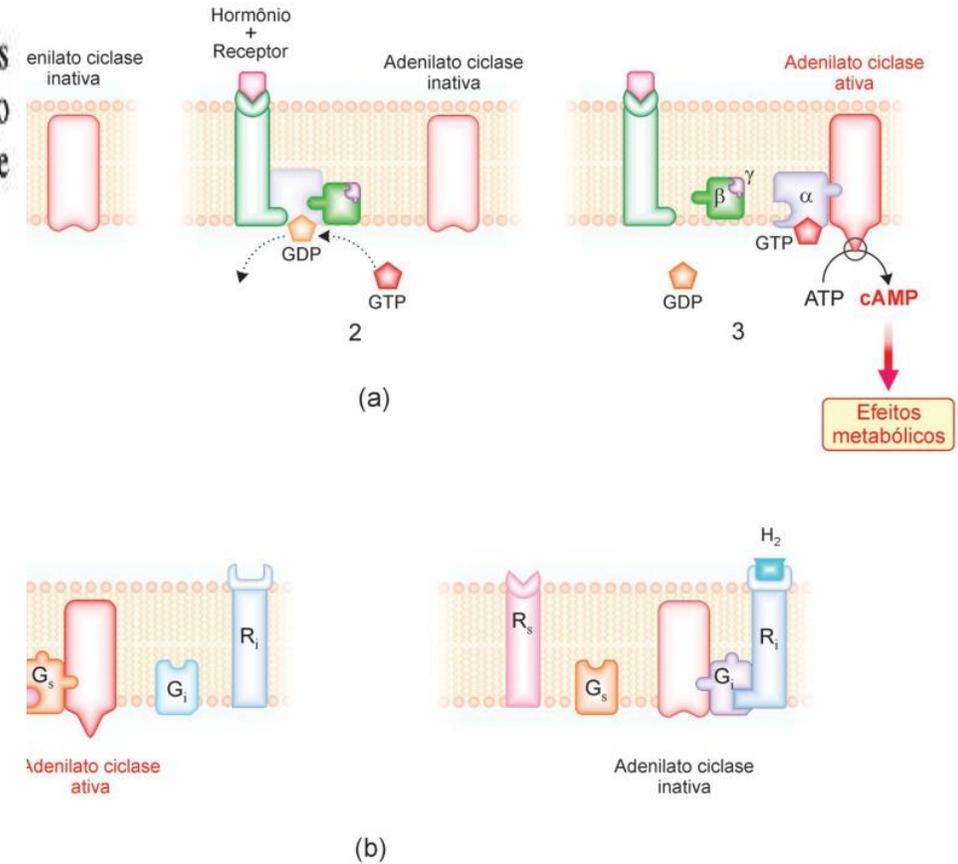
Caffeine content in select food and drugs			
Product	Serving size	Caffeine per serving (mg)	Caffeine (mg/L)
Caffeine tablet (regular-strength)	1 tablet	100	—
Caffeine tablet (extra-strength)	1 tablet	200	—
Excedrin tablet	1 tablet	65	—
Hershey's Special Dark (45% cacao content)	1 bar (43 g or 1.5 oz)	31	—
Hershey's Milk Chocolate (11% cacao content)	1 bar (43 g or 1.5 oz)	10	—
Percolated coffee	207 mL (7.0 US fl oz)	80–135	386–652
Drip coffee	207 mL (7.0 US fl oz)	115–175	555–845
Coffee, decaffeinated	207 mL (7.0 US fl oz)	5–15	24–72
Coffee, espresso	44–60 mL (1.5–2.0 US fl oz)	100	1,691–2,254
Tea – black, green, and other types , – steeped for 3 min.	177 millilitres (6.0 US fl oz)	22–74	124–418
Guayakí yerba mate (loose leaf)	6 g (0.21 oz)	85	approx. 358
Coca-Cola	355 mL (12.0 US fl oz)	34	96
Mountain Dew	355 mL (12.0 US fl oz)	54	154
Pepsi Zero Sugar	355 mL (12.0 US fl oz)	69	194
Guaraná Antarctica	350 mL (12 US fl oz)	30	100
Jolt Cola	695 mL (23.5 US fl oz)	280	403
Red Bull	250 mL (8.5 US fl oz)	80	320

1. Duas preparações de fígado de rato foram submetidas a diferentes tratamentos, para verificar as condições em que há degradação de glicogênio. Uma das preparações (A) continha células inteiras e outra (B), todo o conteúdo celular, com exceção da membrana plasmática. Os resultados encontram-se no quadro abaixo, onde o nível de degradação encontrado está simbolizado por (+) e a ausência de degradação por (-).

Tubo nº	Adições	A	B
1	—	—	—
2	Glucagon	++	—
3	X	—	++
4	Cafeína	—	—
5	Glucagon + cafeína	+++	—
6	X + cafeína	—	+++

Sabendo que a membrana plasmática é impermeável ao composto X, responder:

- Por que as duas preparações apresentam resultados diferentes quanto à degradação de glicogênio?
- Sugerir qual é o composto X.
- Qual é o modo de ação da cafeína?



2. Citar as enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio que são substrato da proteína quinase dependente de AMP cíclico. Descrever as consequências da fosforilação dessas enzimas.

Quadro 19.2 Modificação da atividade enzimática por fosforilação

Via metabólica	Enzima fosforilada	Atividade
Glicogenólise	Fosforilase quinase	Ativa
	Proteína inibidora da fosfoproteína fosfatase 1	Ativa
	Glicogênio fosforilase	Ativa
Glicogênese	Glicogênio sintase	Inativa
Glicólise e gliconeogênese	Fosfofrutoquinase 2	Inativa
	Frutose 2,6-bisfosfatase	Ativa
	Piruvato quinase	Inativa
Piruvato → Acetil-CoA	Piruvato desidrogenase	Inativa
Lipólise	Lipase	Ativa
Lipogênese	Acetil-CoA carboxilase	Inativa

A retirada do grupo fosfato, introduzido pela ação das proteína quinases, é catalisada pelas *fosfoproteína fosfatases* (ou *proteína fosfatases*), através de hidrólise:



3. Descrever o metabolismo do glicogênio Hepático e Muscular ao longo do Período de jejum noturno e após uma refeição rica em carboidratos.

a) Jejum Noturno

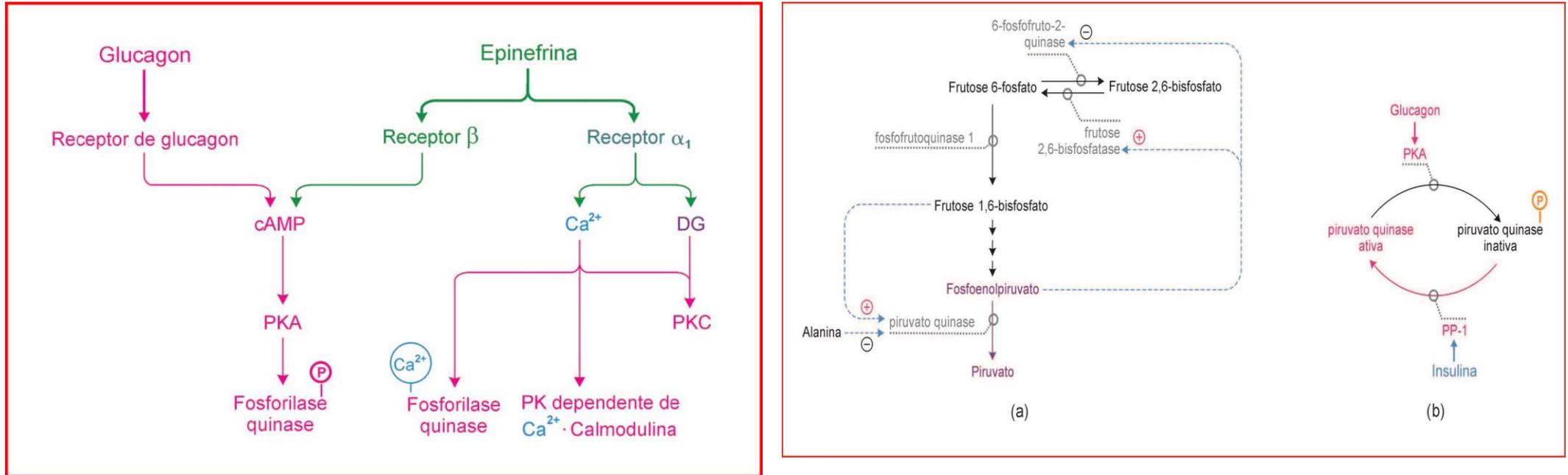
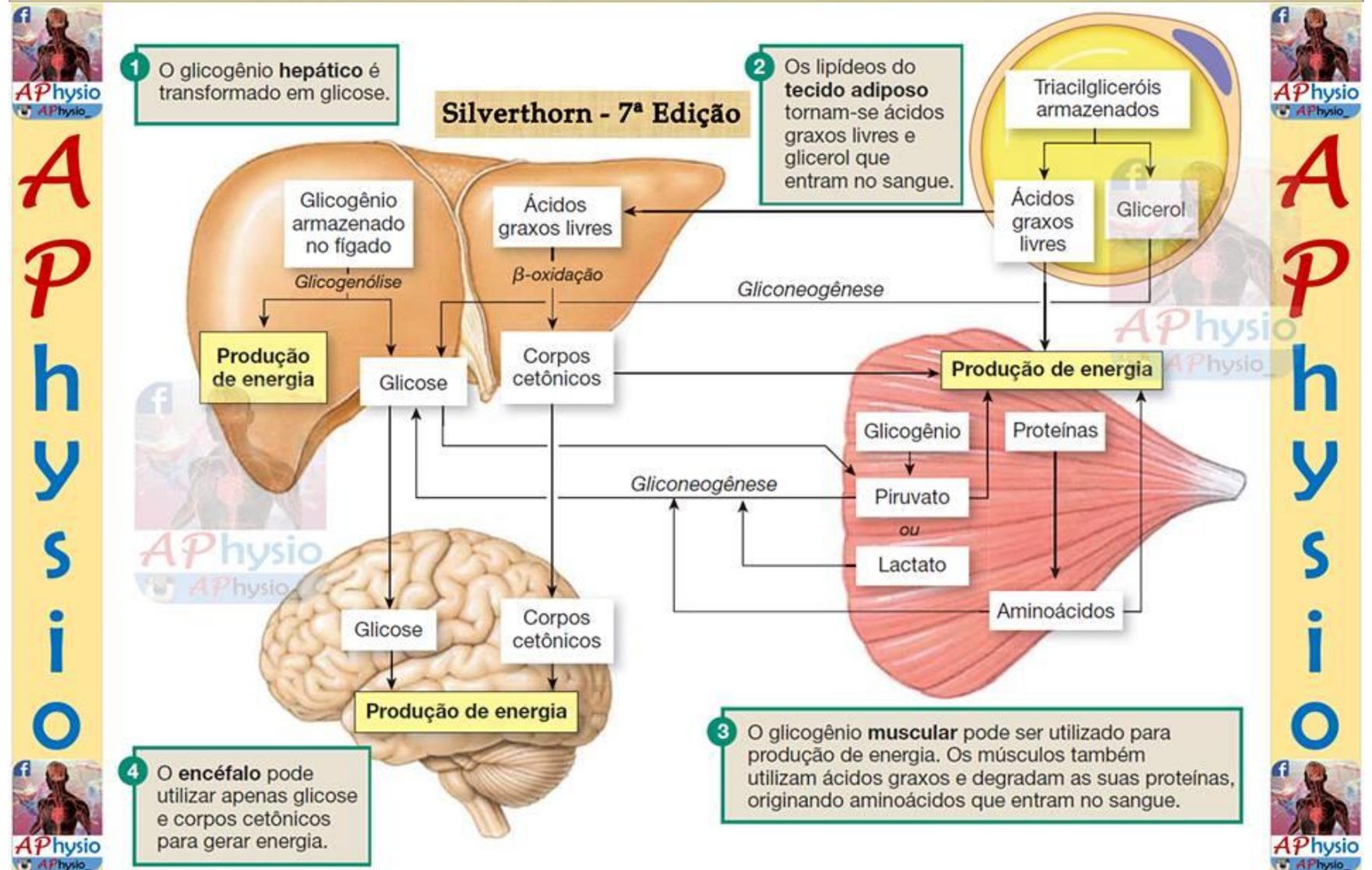


Fig. 20.5 Regulação do metabolismo do glicogênio hepático por glucagon e epinefrina. A interação dos hormônios com seus receptores na membrana plasmática dos hepatócitos (receptores β da epinefrina) ativa a via da proteína quinase A (PKA), que tem cAMP como segundo mensageiro; PKA, então, fosforila e estimula a fosforilase quinase. A epinefrina também se liga a receptores α₁, acionando a via da fosfolipase C. Os segundos mensageiros desta via, íons Ca²⁺ e 1,2-diacilglicerol (DG) estimulam a fosforilase quinase, a proteína quinase dependente de Ca²⁺ · calmodulina e a proteína quinase C (PKC). A ativação dos três receptores hormonais tem como consequência promover a degradação, além de inibir a síntese do glicogênio.

METABOLISMO NO ESTADO DE JEJUM

3. Descrever o metabolismo do glicogênio Hepático e Muscular ao longo do Período de jejum noturno e após uma refeição rica em carboidratos.
a) Jejum Noturno



3. Descrever o metabolismo do glicogênio Hepático e Muscular ao longo do Período de jejum noturno e após uma refeição rica em carboidratos.

b) Após uma refeição rica em carboidratos

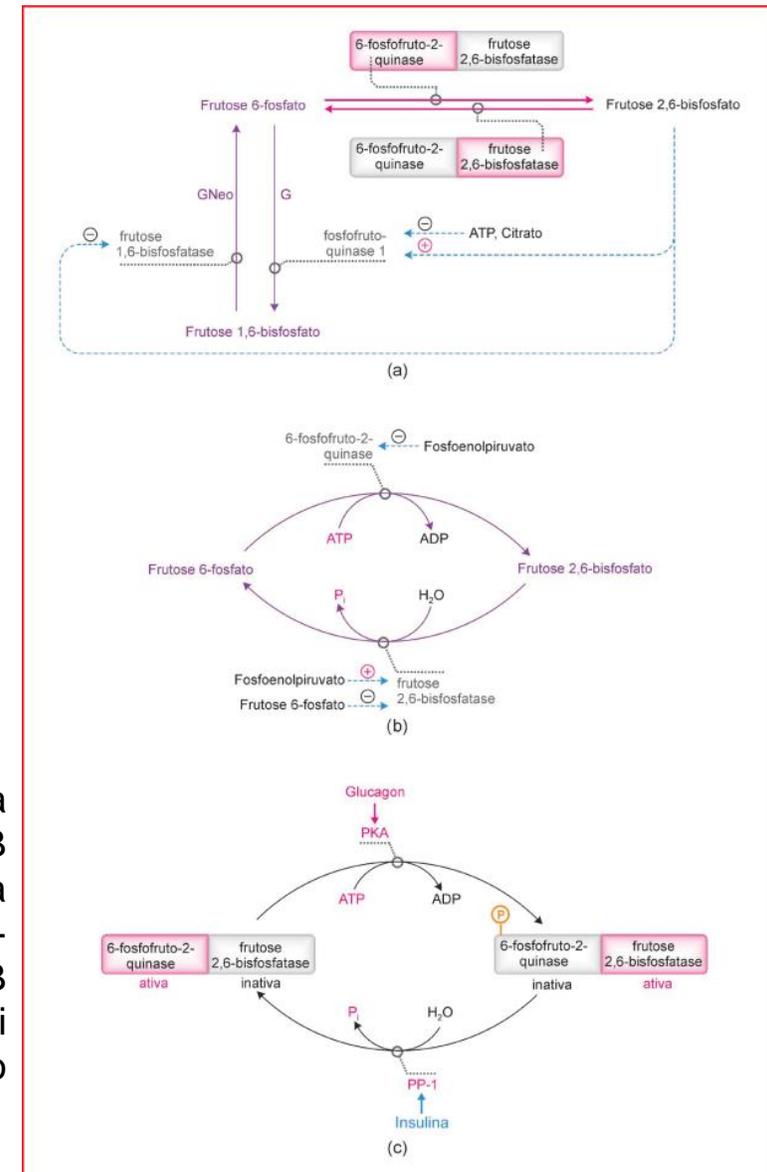
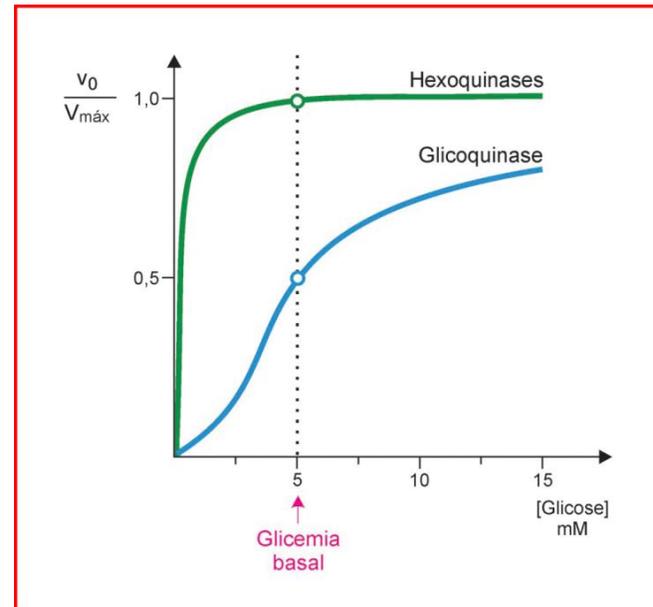
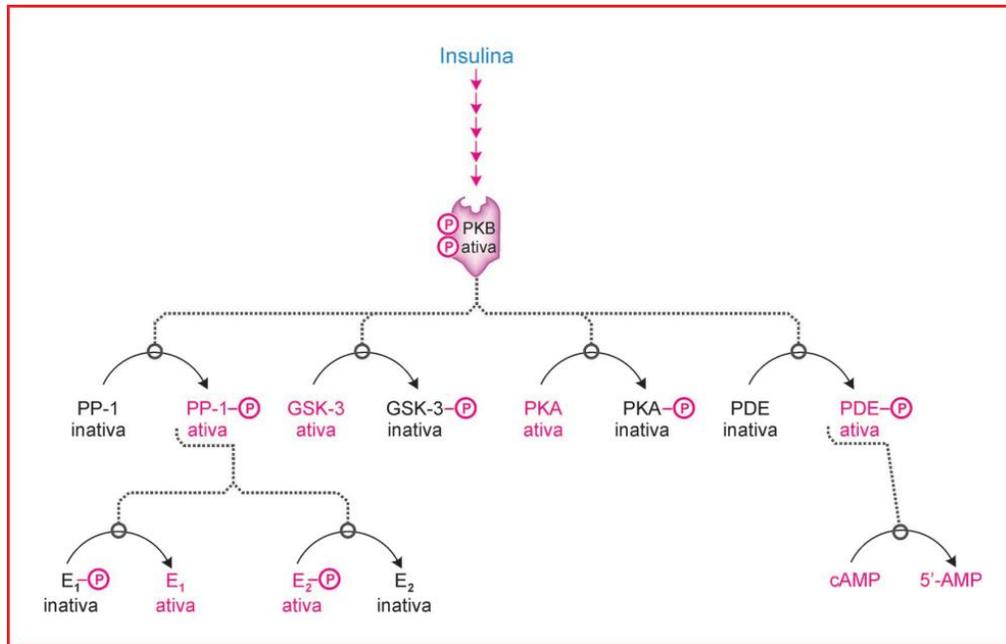


Fig. 19.13 Desfosforilação de enzimas por insulina, mediada pela proteína quinase B (PKB). A insulina liga-se a seu receptor e a via da PI3K é acionada, culminando com a fosforilação e ativação da PKB (Fig. 19.12). PKB fosforila a fosfoproteína fosfatase 1 (PP-1), que se torna ativa, e as proteínas quinases (GSK-3 e PKA), que ficam inativas. PP-1, então, remove os grupos fosfato das enzimas-modelo E_1 e E_2 e as proteínas quinases deixam de fosforilar estas enzimas. Adicionalmente, PKB fosforila e estimula a fosfodiesterase de cAMP (PDE): diminui a concentração de cAMP, o que contribui para a inibição da PKA. O resultado é o predomínio das formas desfosforiladas das enzimas: ativa no caso de E_1 e inativa para E_2 .

3. Descrever o metabolismo do glicogênio Hepático e Muscular ao longo do Período de jejum noturno e após uma refeição rica em carboidratos.

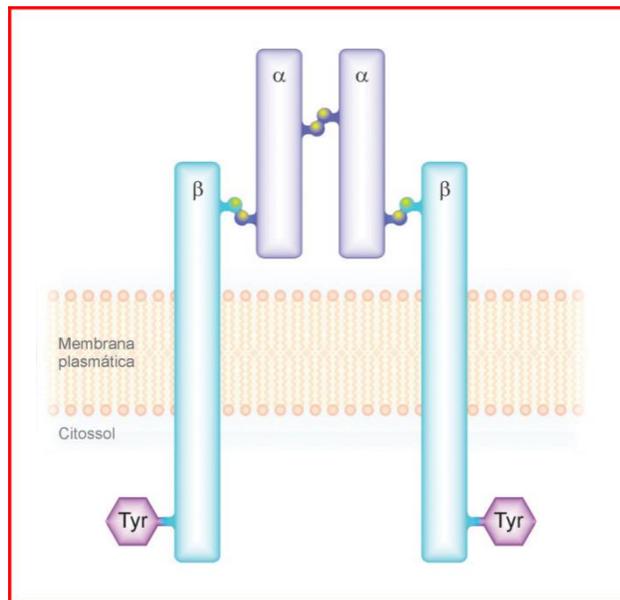
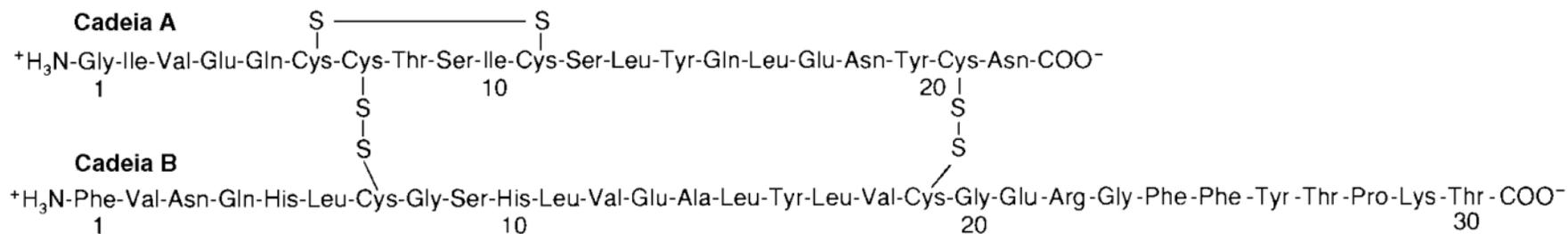
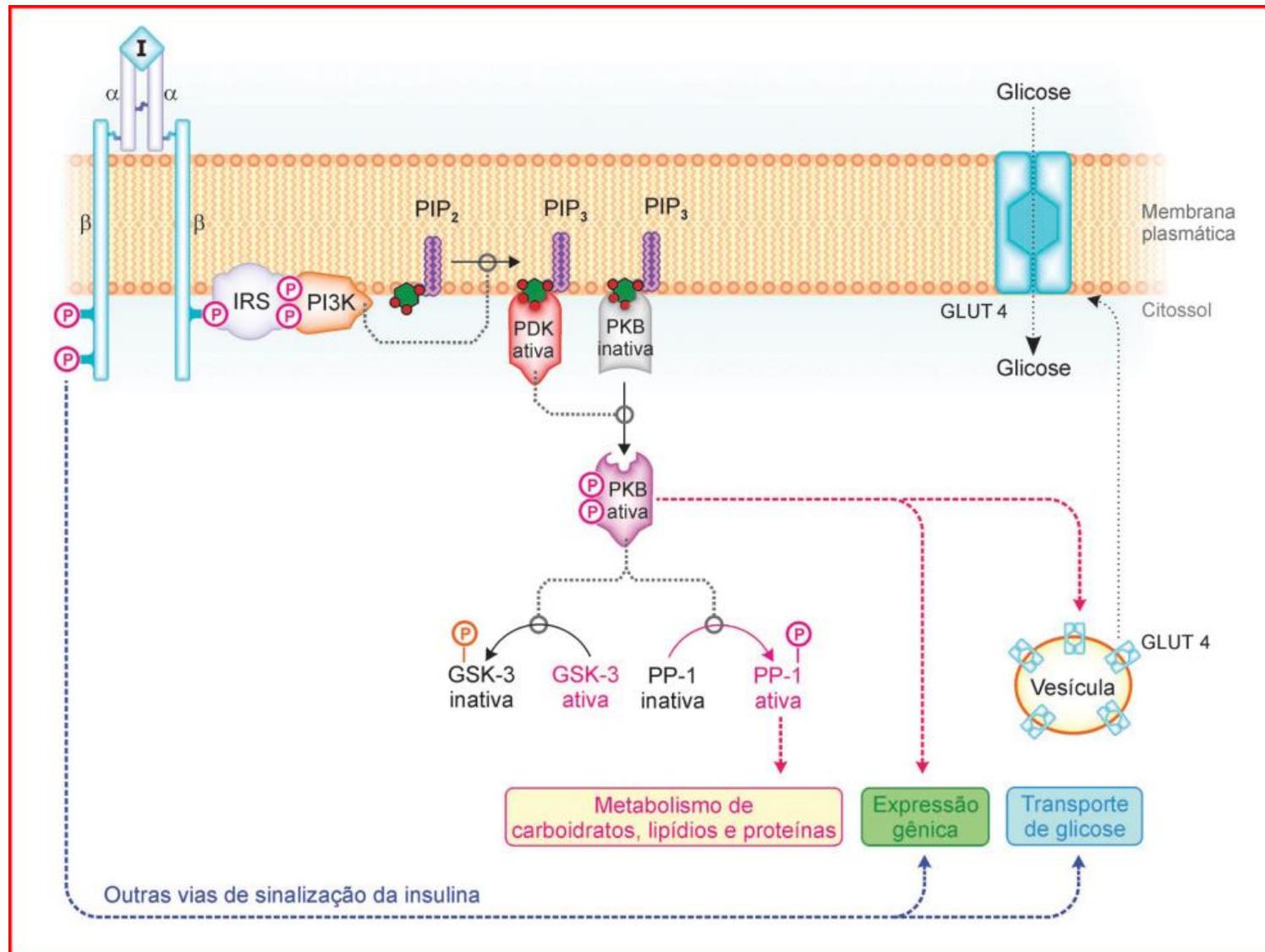


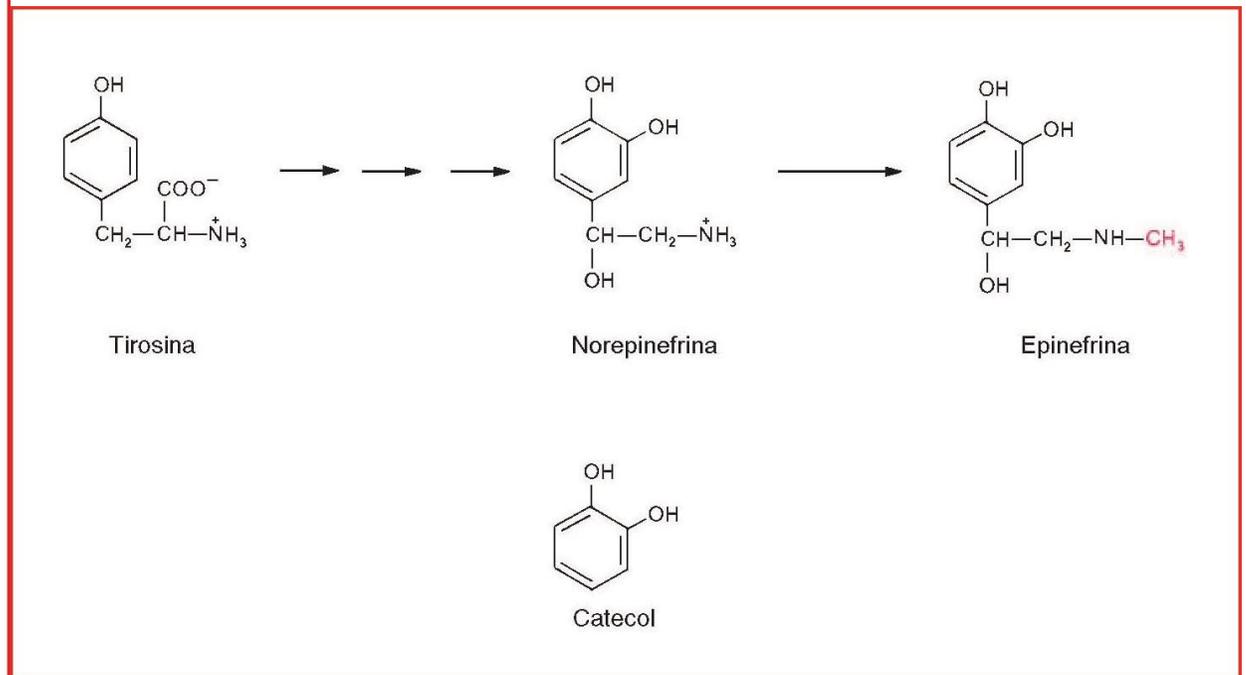
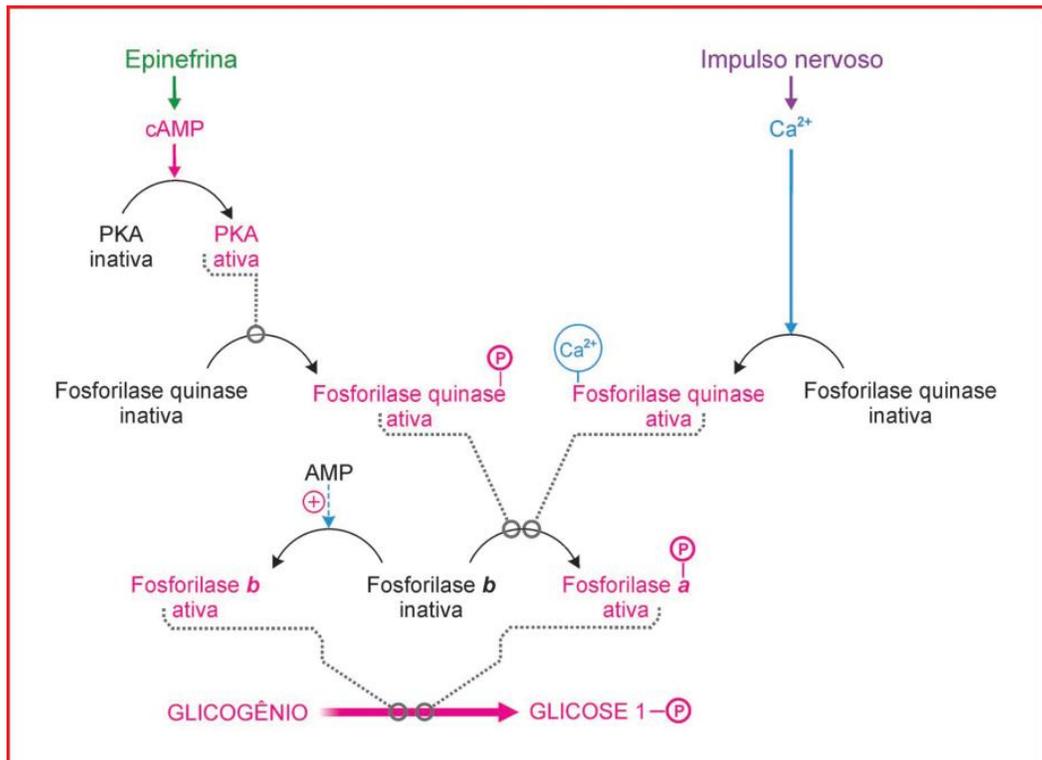
Fig. 19.10 Estrutura da insulina humana. A insulina é sintetizada como única cadeia polipeptídica, contendo mais 24 aminoácidos ligados ao resíduo B₁ e 35 aminoácidos ligando B₃₀ a A₁. Por ação de enzimas hidrolíticas, estes segmentos são eliminados, restando as duas cadeias unidas por pontes dissulfeto que constituem a forma funcional do hormônio.



3. Descrever o metabolismo do glicogênio Hepático e Muscular ao longo do Período de jejum noturno e após uma refeição rica em carboidratos.

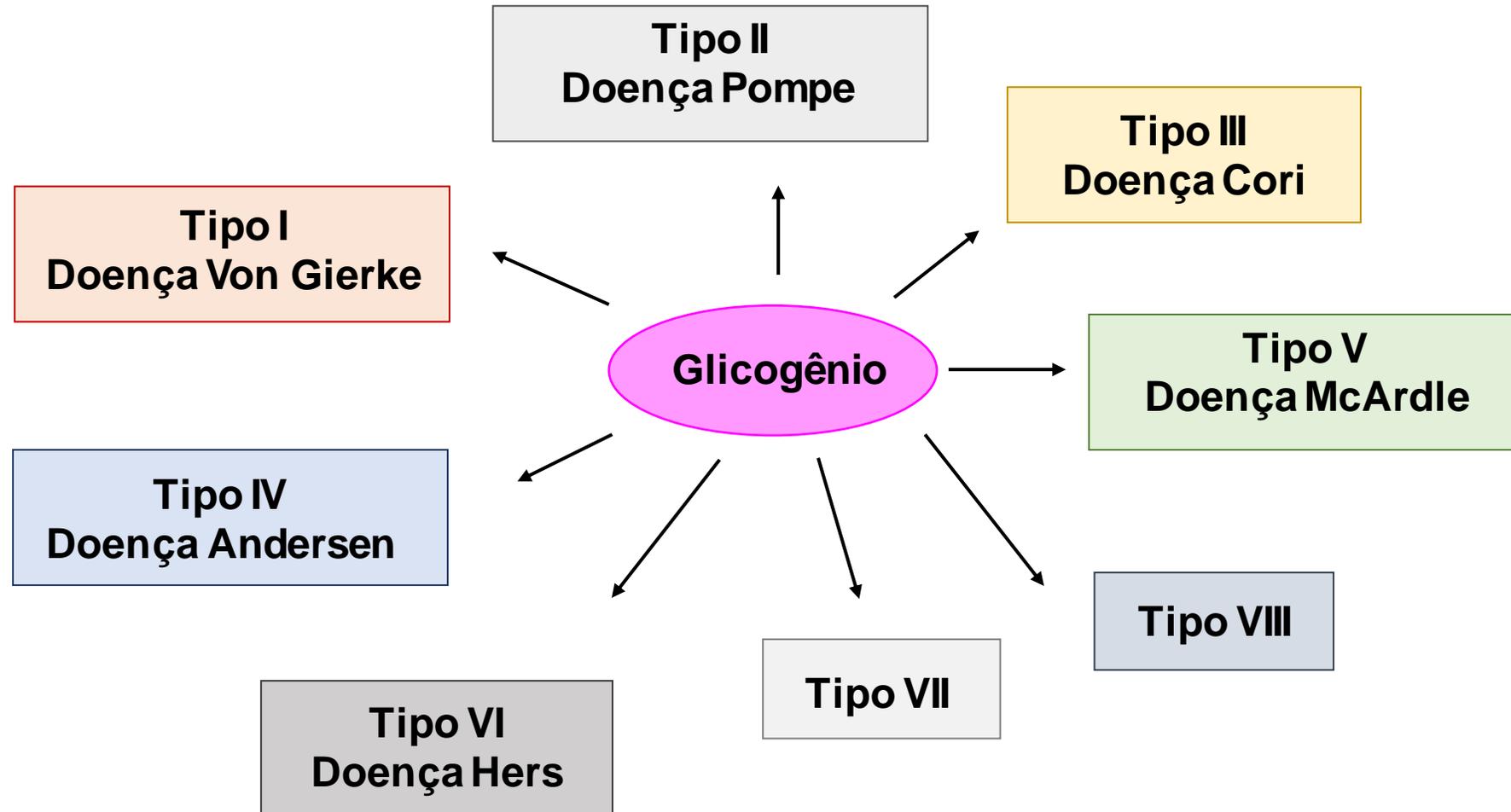


4- Descrever o metabolismo do Glicogênio Muscular em condições de exercício Muscular Intenso



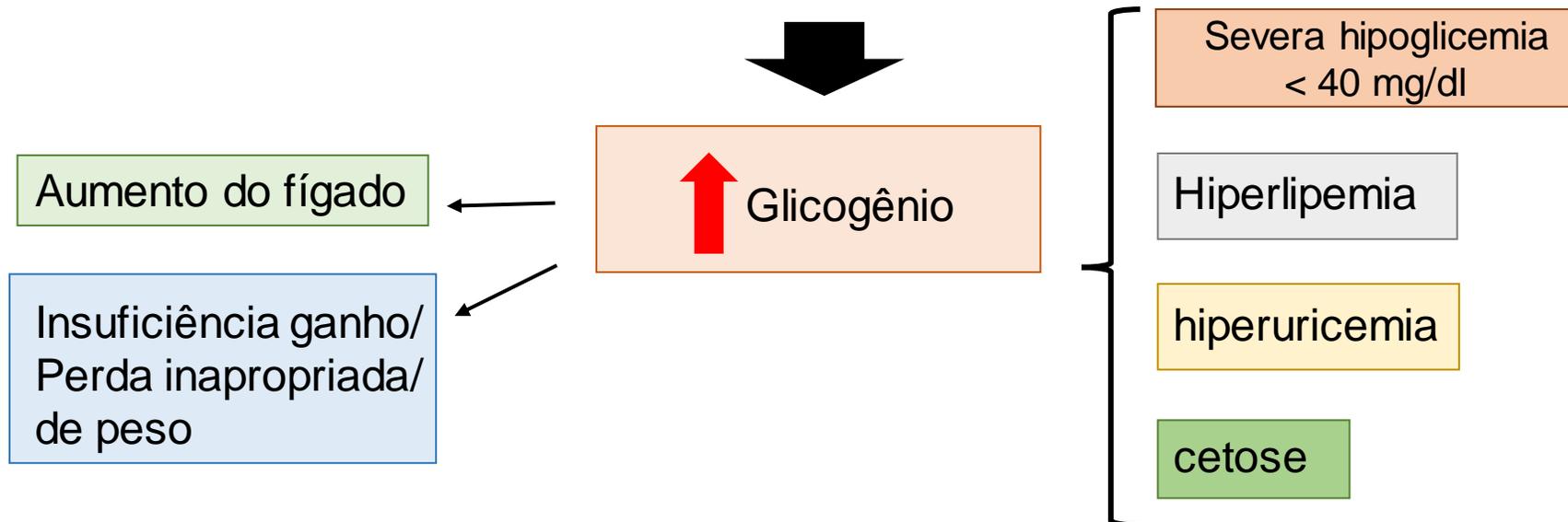
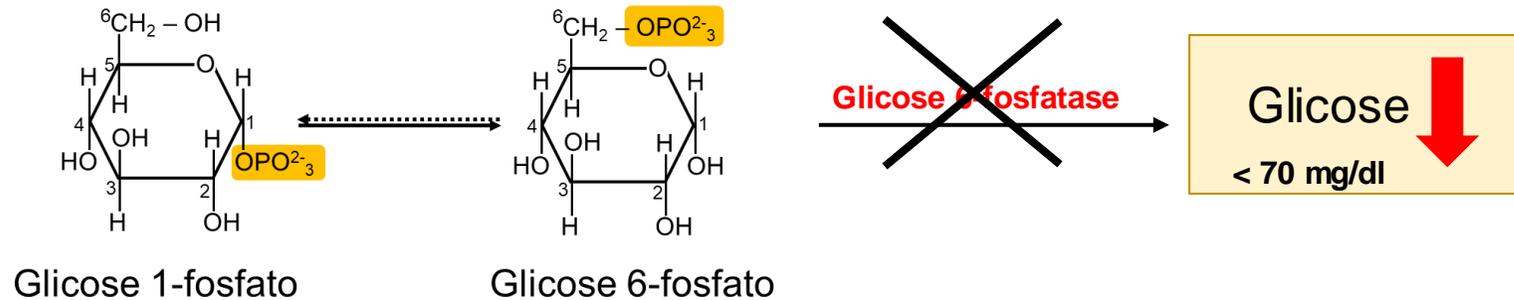
5. Indicar as conseqüências para o metabolismo de carboidratos decorrentes da deficiência de:
- a. glicose 6-fosfatase
 - b. glicogênio fosforilase muscular
 - c. glicogênio fosforilase hepática
 - d. fosfofrutoquinase I muscular.

Desordens do metabolismo de glicogênio



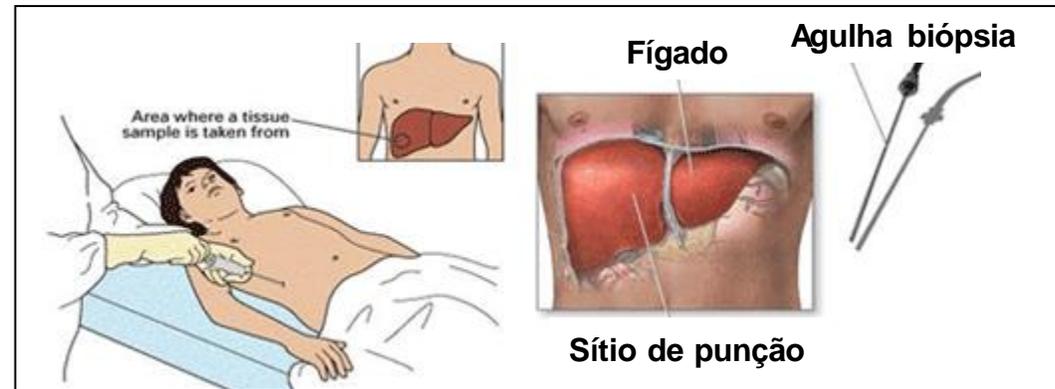
Tipo I – doença Von Gierke

Fisiopatologia: Deficiência na glicose 6-fosfatase (reação G6P para glicose).



Diagnóstico do Tipo I – doença Von Gierke

Biópsia do fígado:



Atividade G6P

Histologia hepática

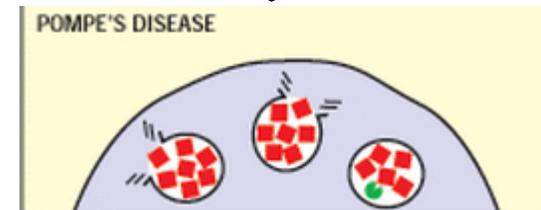
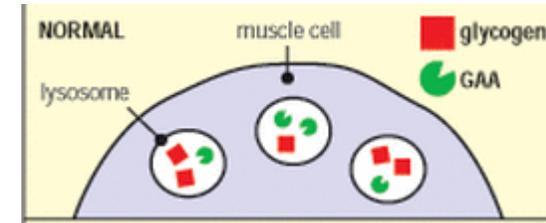
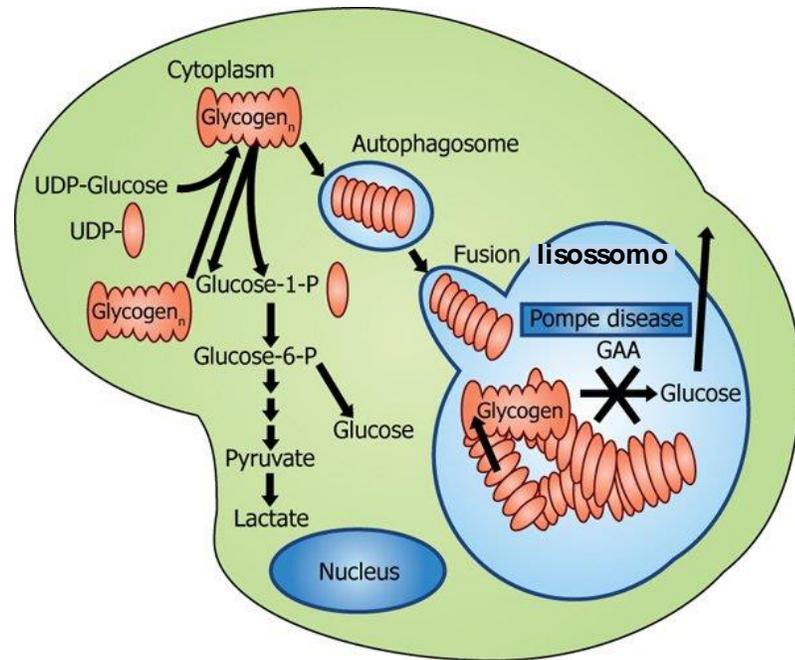
GSD I: 0.35 – 1.0 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$
normal: $3.5 \pm 0.8 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$

Distensão das células hepáticas

Vacúolos lipídicos maiores em tamanho e quantidade

Tipo II – doença Pompe

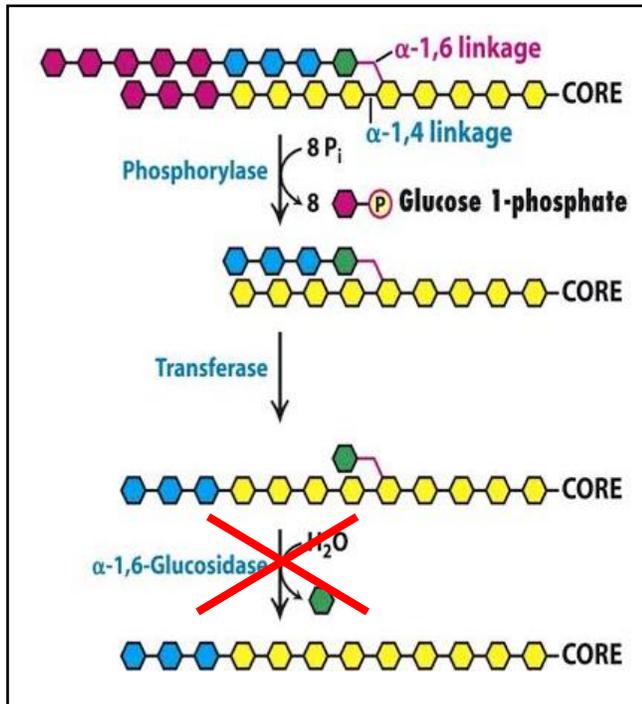
Fisiopatologia: Deficiência na α -1,4-glicosidase (GAA).



Insuficiência cardiorespiratória – mortalidade antes de atingir 2 anos de idade

Tipo III – doença Cori

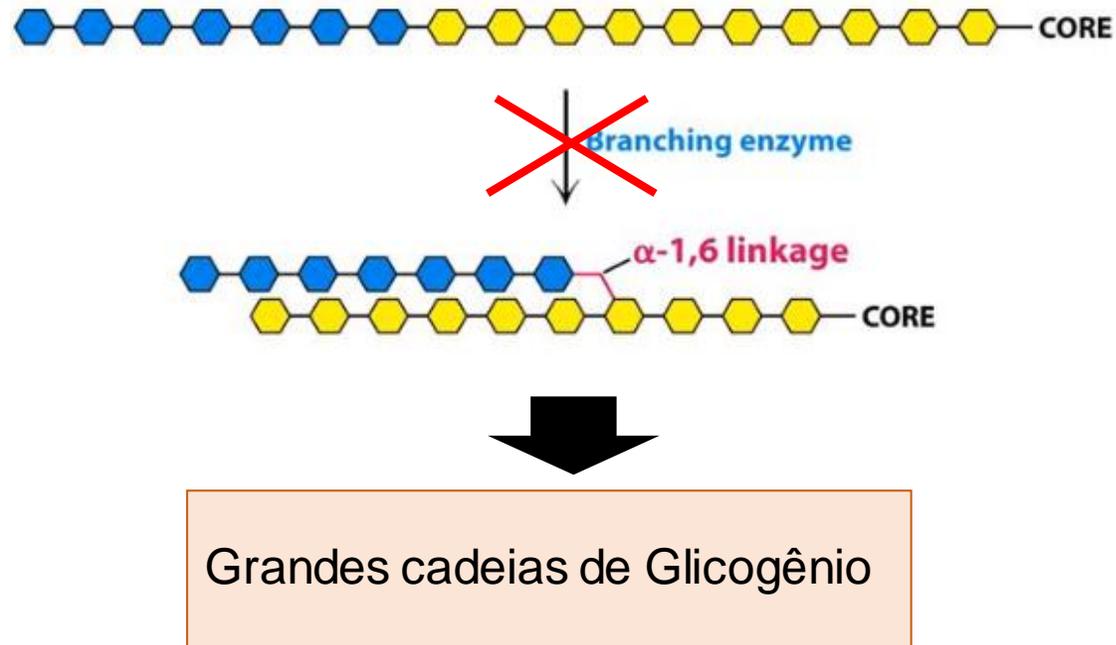
Fisiopatologia: Deficiência na Amilo-1,6-glicosidase.



 Glicogênio

Tipo IV – doença Andersen

Fisiopatologia: Deficiência na enzima de ramificação α -1,4 \rightarrow α -1,6 do glicogênio.

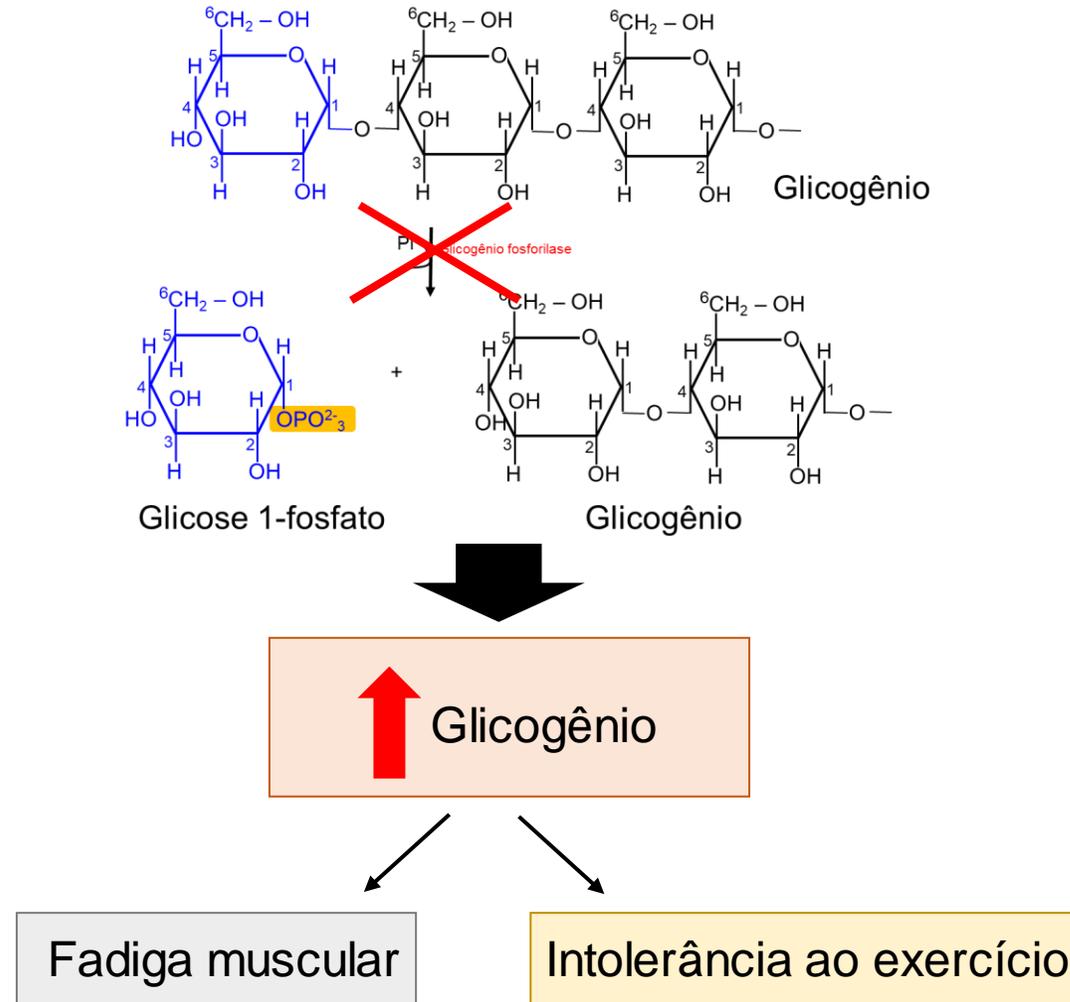


Cirrose hepática progressiva

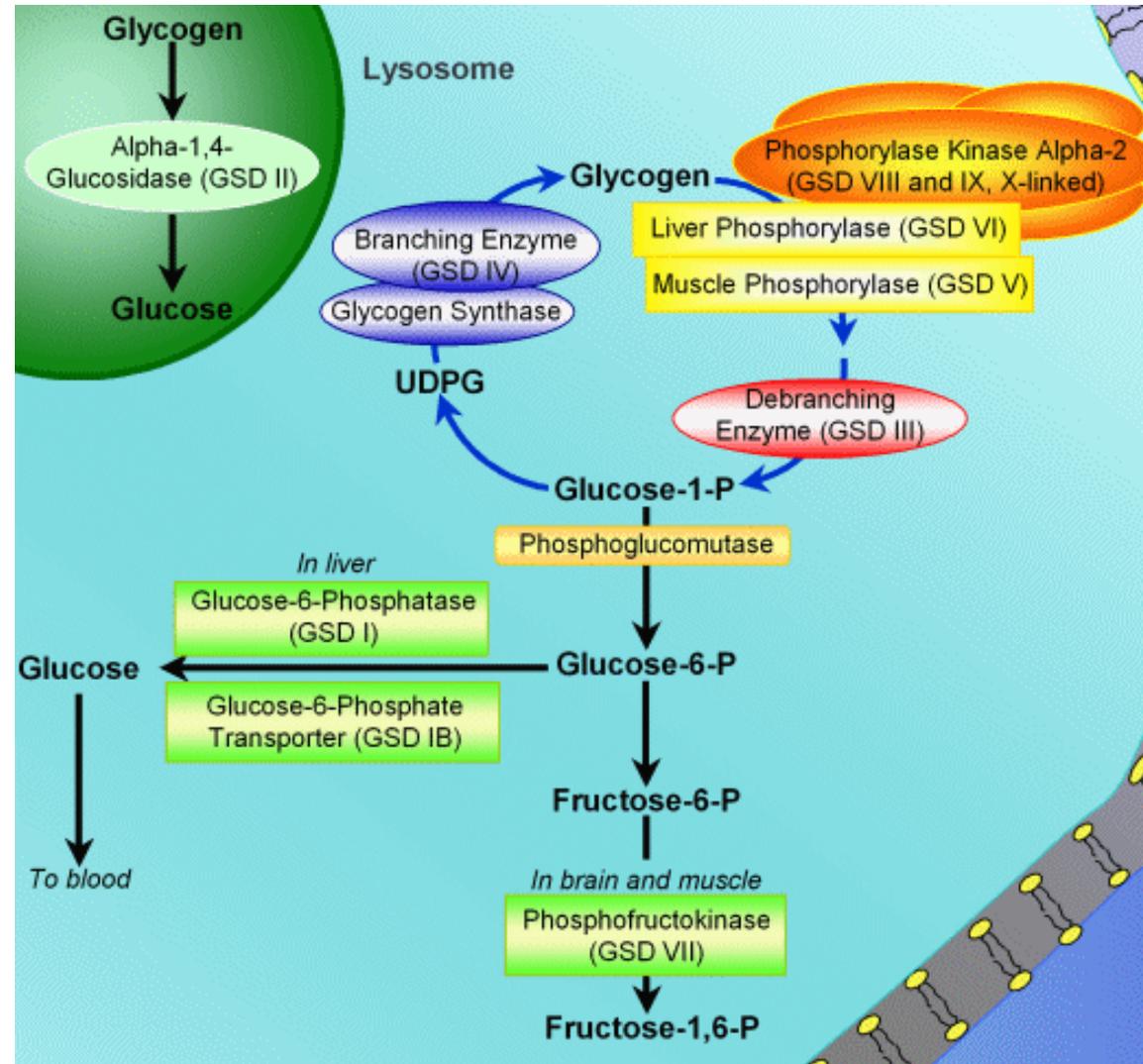
Insuficiência hepática – mortalidade antes de atingir 2 anos de idade

Tipo V – doença McArdle

Fisiopatologia: Deficiência na enzima de glicogênio fosforilase



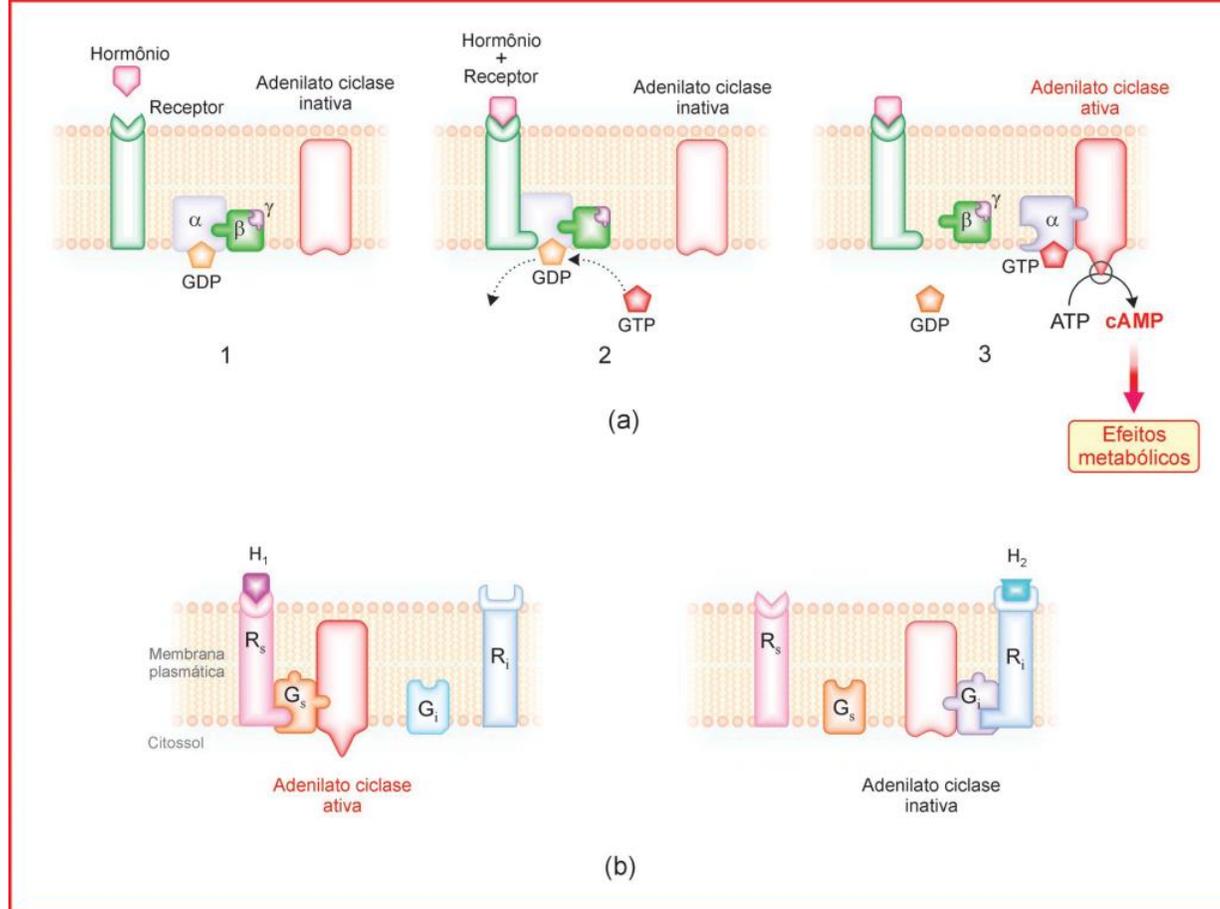
Desordens do metabolismo de glicogênio



5-Indicar as consequências para o Metabolismo de Carbohidratos decorrentes da deficiência de:

a) Glicose-6-Fosfatase b) Glicogênio Fosforilase Muscular c) Glicogênio Fosforilase Hepática d) PFK-1 Muscular.

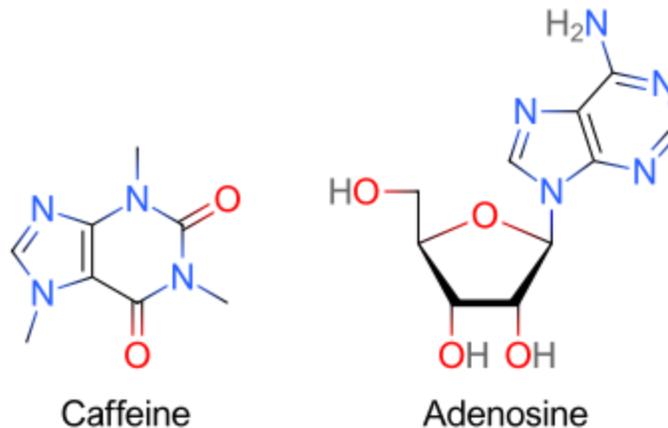
TIPO	NOME	ENZIMA DEFICIENTE	CONSEQUÊNCIAS
I	Von Gierke	Glicose 6-fosfatase	Acúmulo de glicogênio hepático e aumento do fígado; inabilidade de corrigir a glicemia no jejum.
II	Pompe	α -1,4 Glicosidase	Acúmulo generalizado de glicogênio, insuficiência cardiorrespiratória e morte precoce.
III	Cori	Enzima desramificadora	Glicogênio com ramificações curtas, resultantes da ação da glicogênio fosforilase.
IV	Andersen	Enzima ramificadora	Glicogênio com cadeias muito longas não ramificadas; morte precoce.
V	McArdle	Glicogênio fosforilase muscular	Incapacidade de realizar exercícios intensos.
VI	Hers	Glicogênio fosforilase hepática	Semelhante às do tipo I, só que menos intensas.
VII	-----	Fosfofrutoquinase Muscular	Semelhantes as do tipo V.
VIII	Turui	Fosforilase quinase Hepática	Semelhante às do tipo I, só que menos intensas.
IX	-----	Glicogênio sintase hepática	Diminuição do glicogênio hepático.



a) ButirilcAMP
 Proteína G-
 Prot Quinase
 Prot Inibidora fosfatase

In general, adenosine has an inhibitory effect in the [central nervous system](#) (CNS). [Caffeine](#)'s stimulatory effects are credited primarily (although not entirely) to its capacity to block adenosine receptors, thereby reducing the inhibitory tonus of adenosine in the CNS. This reduction in adenosine activity leads to increased activity of the [neurotransmitters dopamine](#) and [glutamate](#). Experimental evidence suggests that adenosine and adenosine agonists can activate [Trk receptor](#) phosphorylation through a mechanism that requires the adenosine A_{2A} receptor.

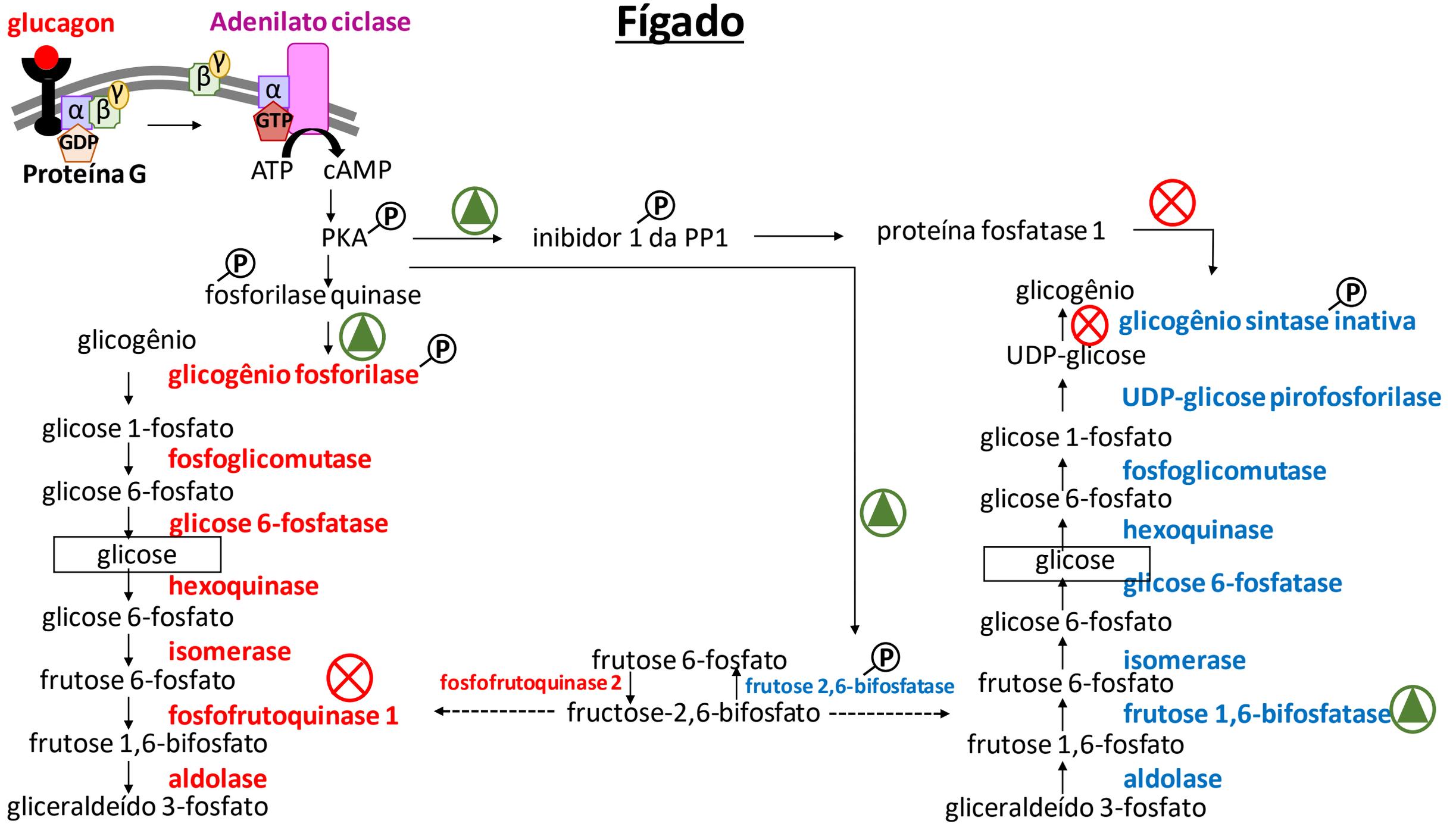
6. Uma suspensão de células hepáticas e uma de fibras musculares foram tratadas com dibutilil-cAMP. Este composto pode substituir o cAMP em todas as reações e, ao contrário dele, passa facilmente pela membrana celular. Comente as alterações ocorridas em cada uma das preparações, com relação a:
- proteína G, subunidades da proteína quinase e proteína inibidora da proteína fosfatase
 - frutose 1,6-bisfosfatase, fosfofrutoquinase 1, glicogênio fosforilase, glicogênio sintase e concentração de frutose 2,6-bisfosfato
- Quais seriam os efeitos do dibutilil-cAMP se, simultaneamente, fosse adicionada cafeína? E insulina?

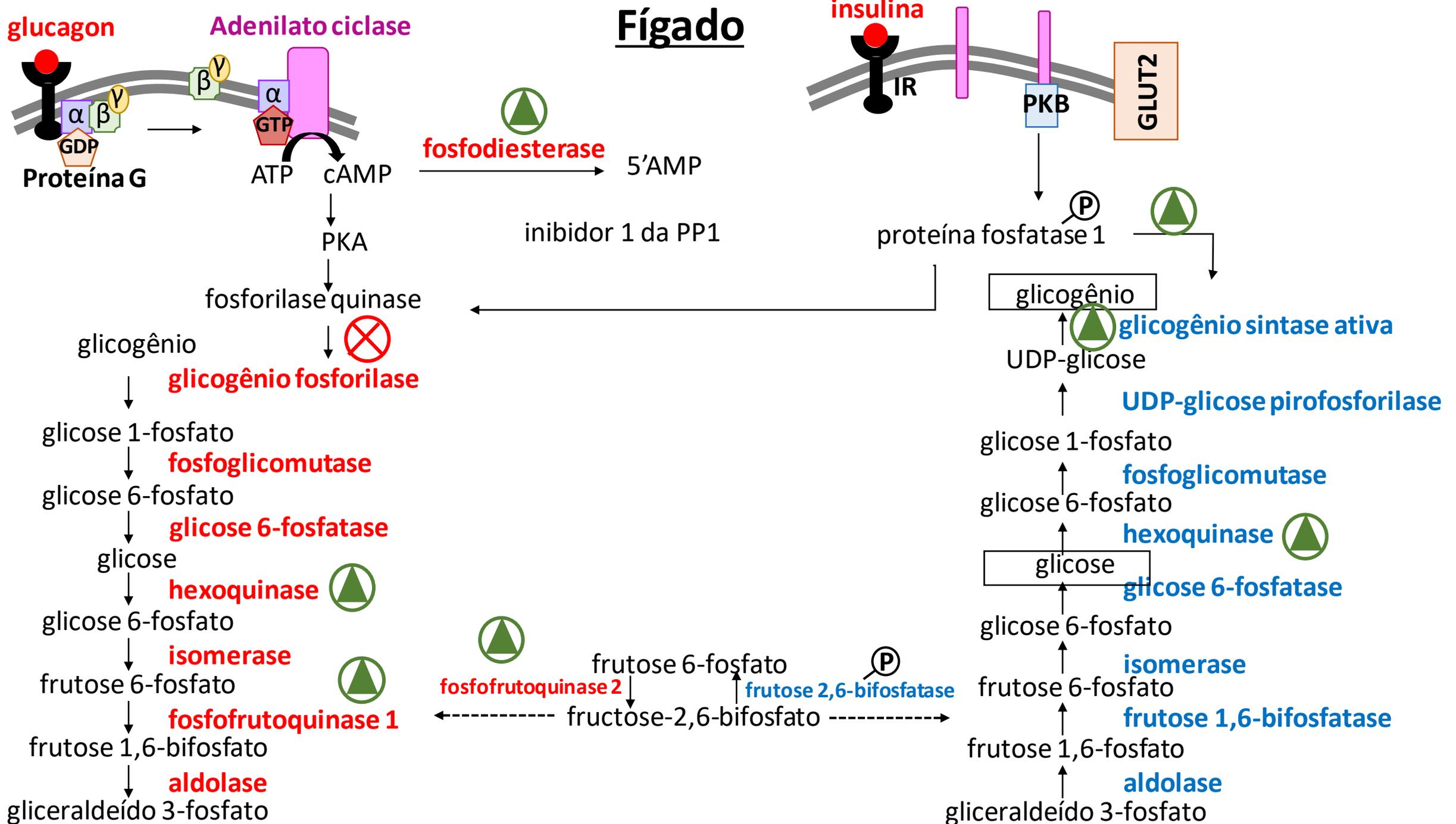


[Caffeine](#)'s principal mode of action is as an [antagonist](#) of adenosine receptors in the brain.

Figado (+ butiril- cAMP)

Proteínas	DibutirilcAMP	+ Cafeina	+ Insulina
Proteína G	Nada	Nada	Inativa
PKA	Ativa	Ativa	inativa
Proteína inibidora da fosfatase	Ativa	Ativa	inativa
Frutose 1,6-bisfosfatase	Ativa (diminuição de Frutose 2,6-BP)	Ativa	inativa
PFK1	Inativo	Inativo	ativa
Glicogenio fosforilase	Ativa	Ativa	inativa
Glicogenio Sintase	Inativa	Inativa	ativa
[Frutose 2,6-Bis-fosfato	baixo	baixo	alto





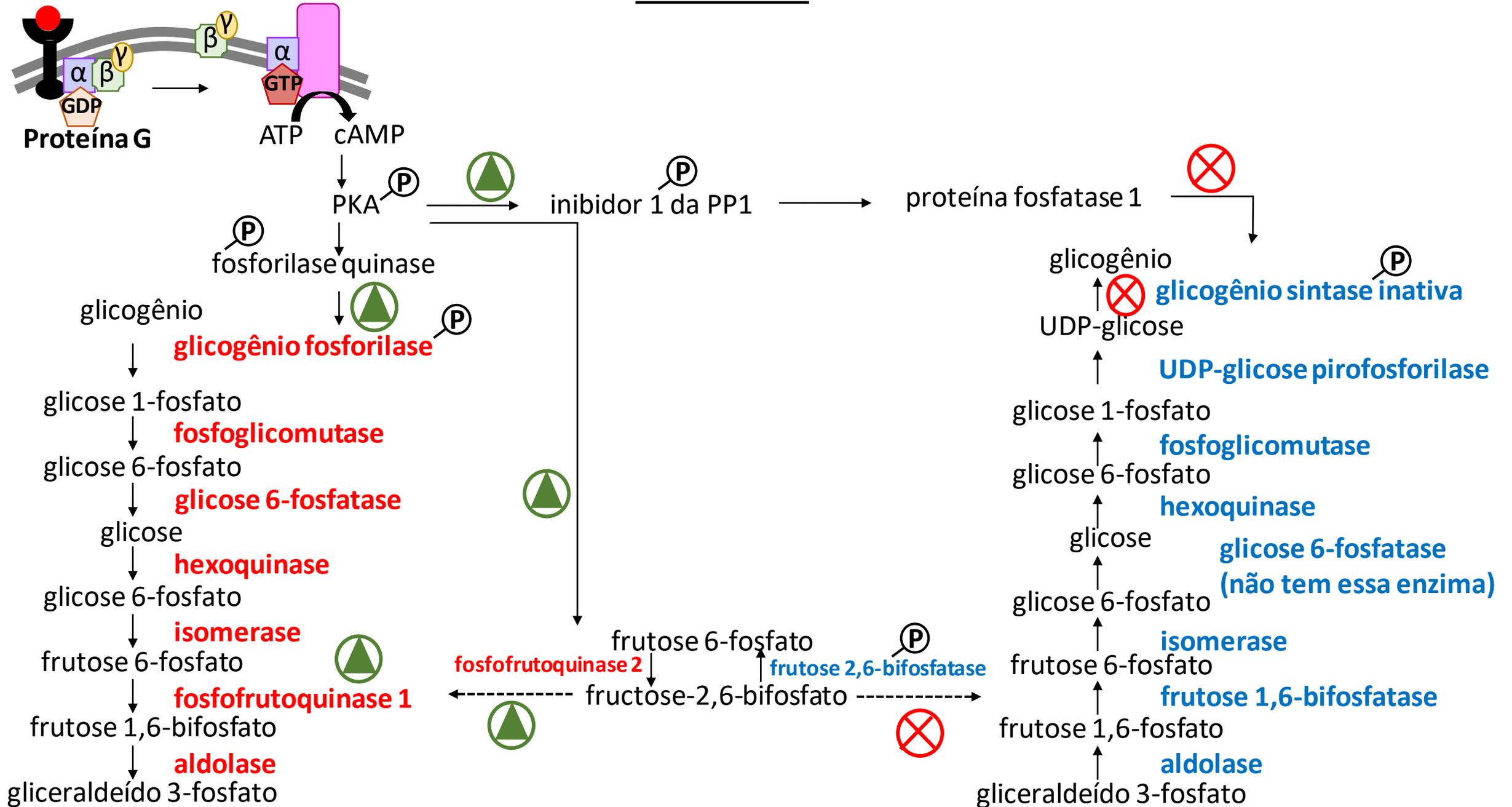
Músculo (+ butiril- cAMP)

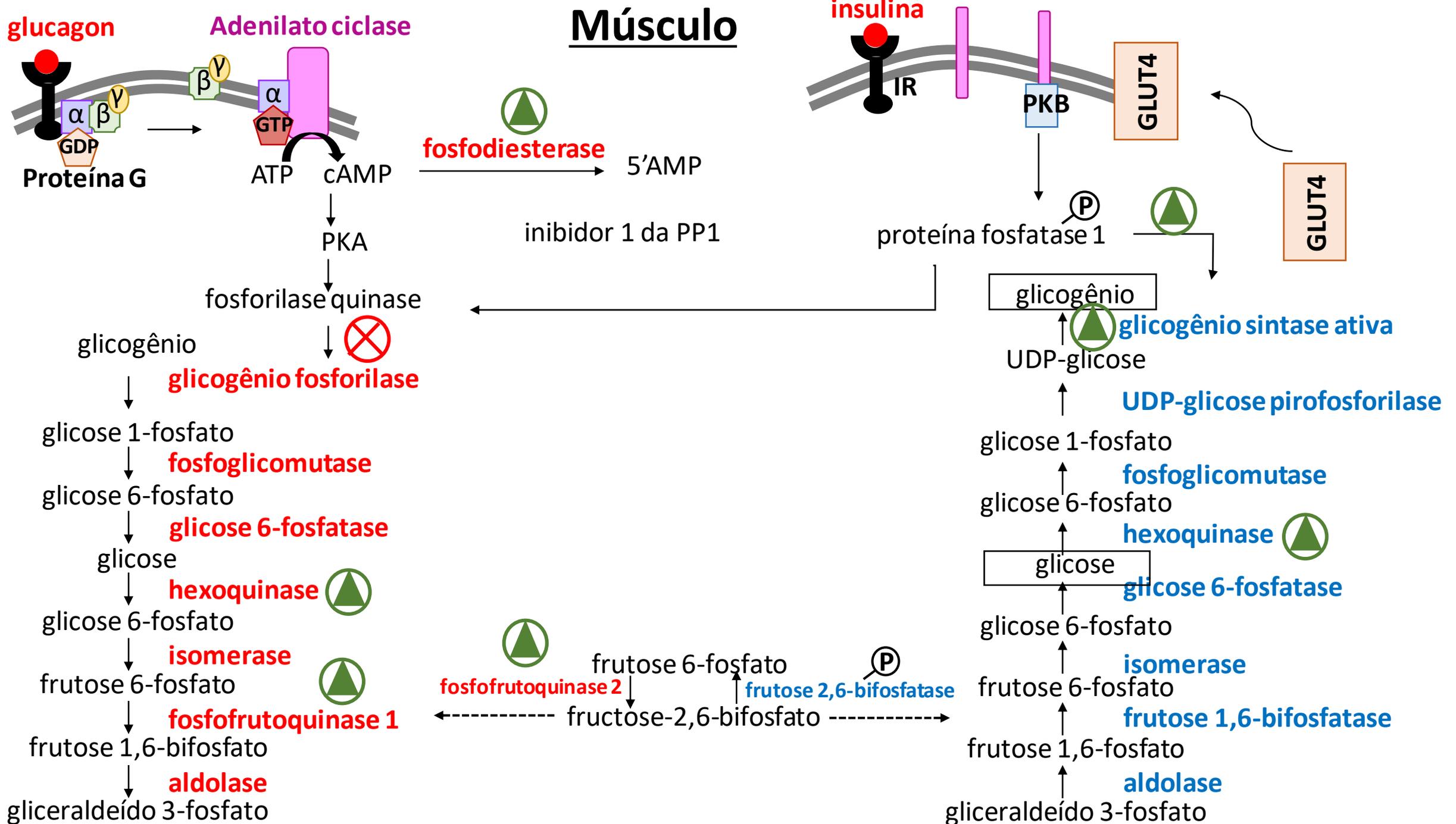
Proteínas	DibutirilcAMP	+ Cafeína	+ Insulina
Proteína G	nada	nada	Inativo
PKA	Ativa	Ativa	Inativa
Proteína inibidora da fosfatase	Ativa	Ativa	Inativa
Frutose 1,6-bisfosfatase	Inativa	Inativa	Inativa
PFK1	Ativa	Ativa	Ativa
Glicogenio fosforilase	Ativa	Ativa	inativa
Glicogenio Sintase	Inativa	Inativa	Ativa
[Frutose 2,6-Bis-fosfato	Alta	Alta	Alta

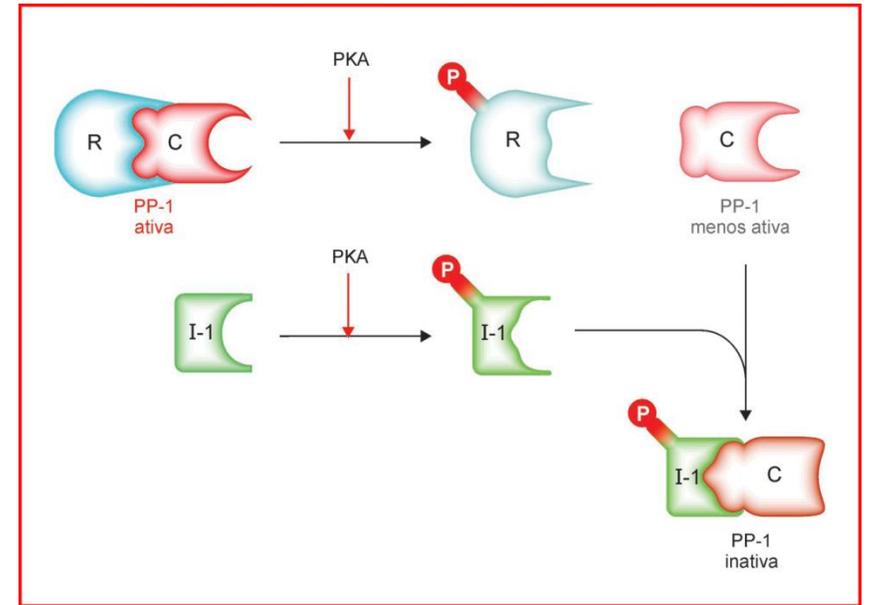
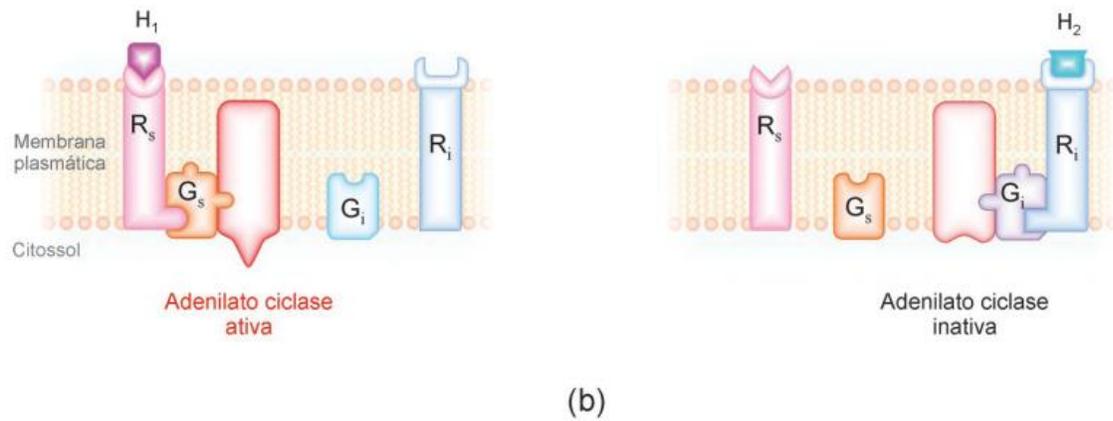
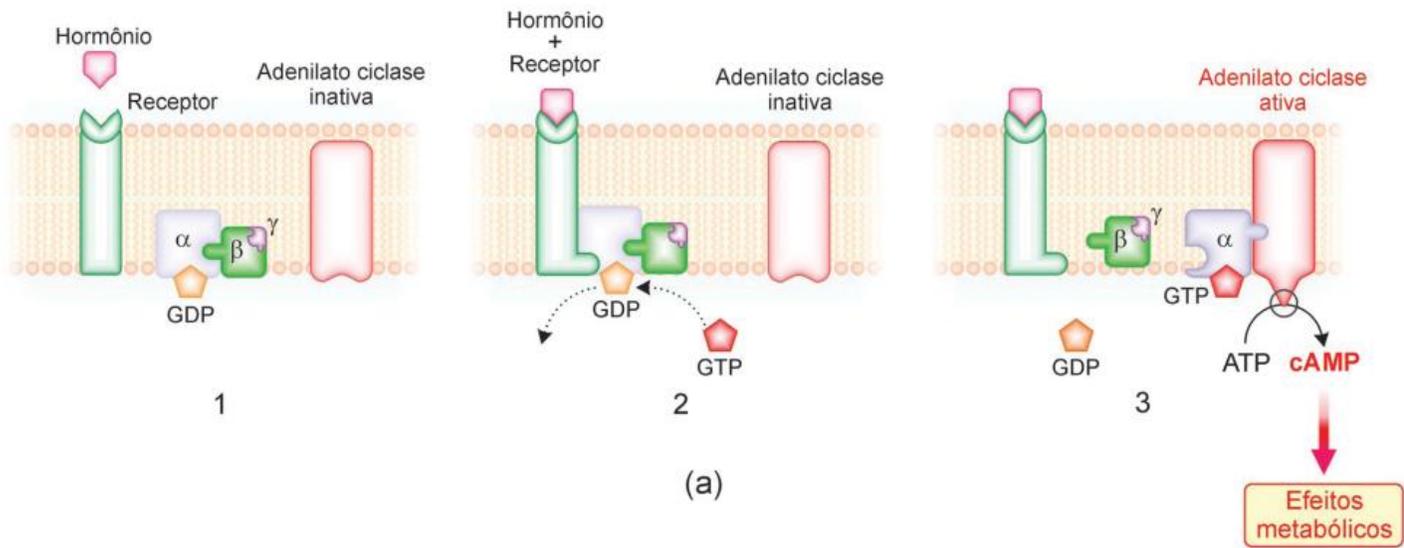
adrenalina

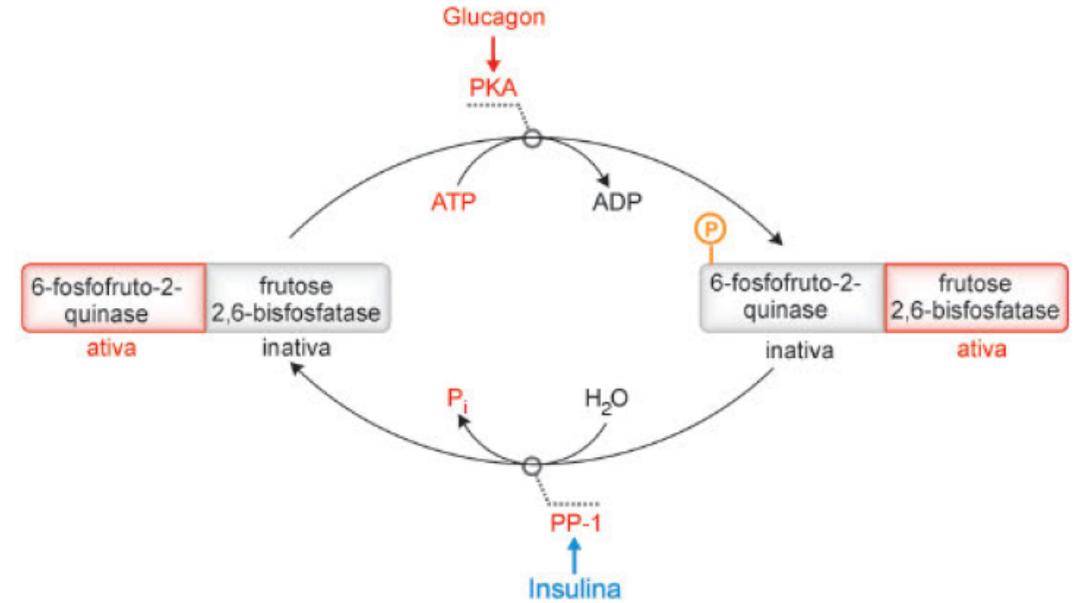
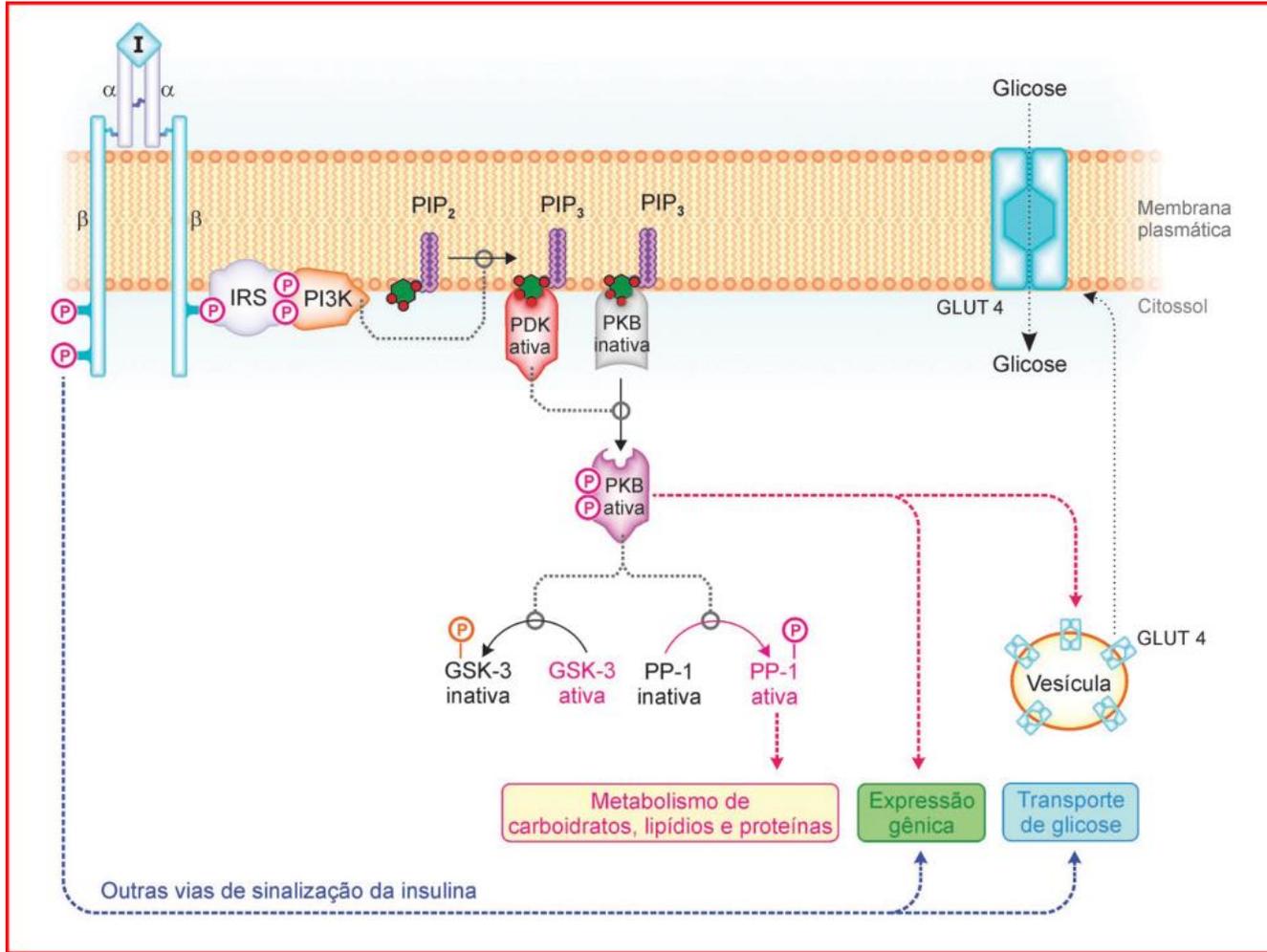
Adenilato ciclase

Músculo

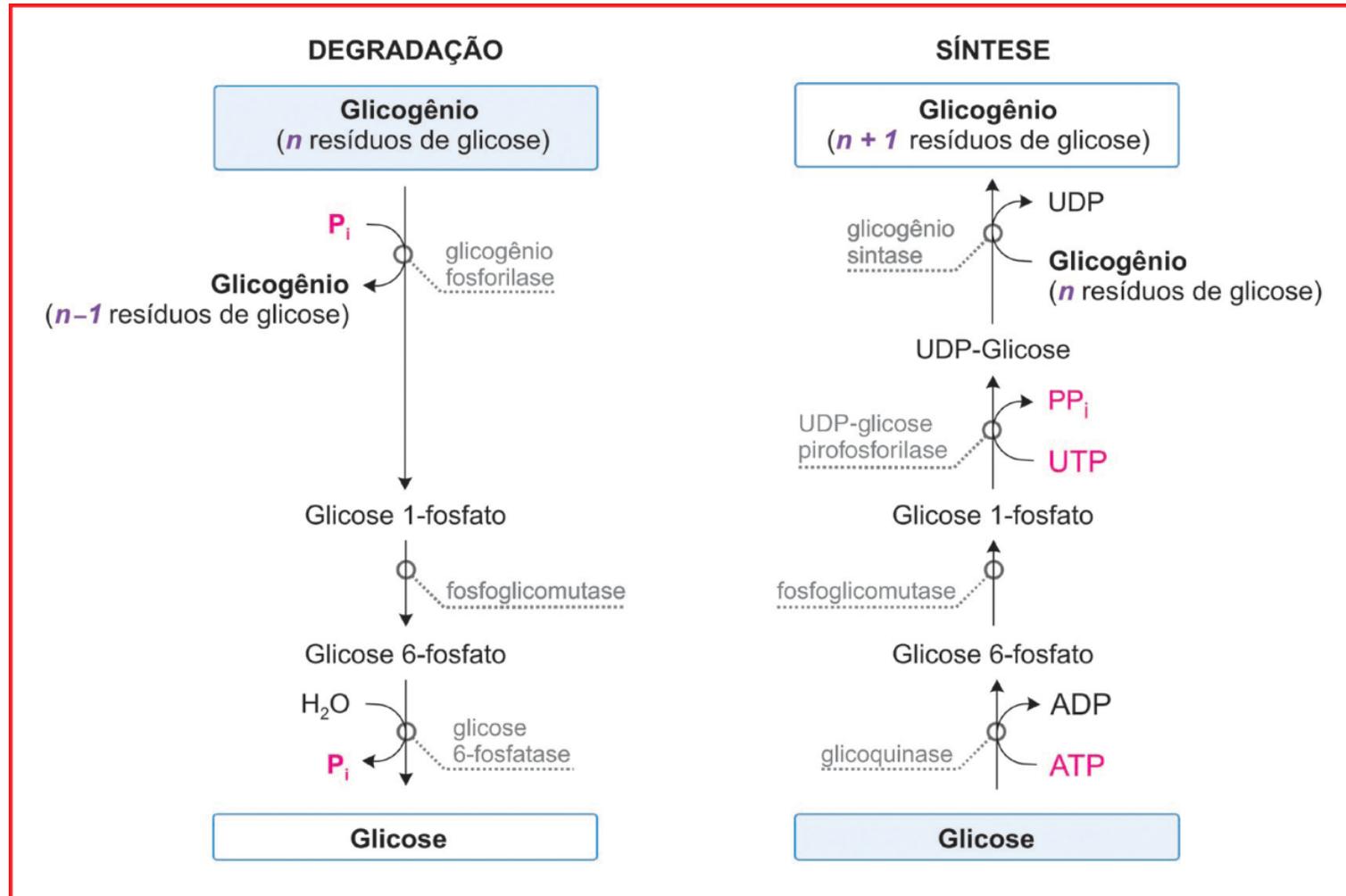




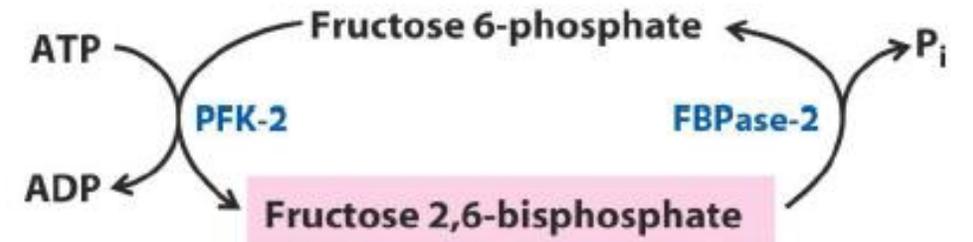
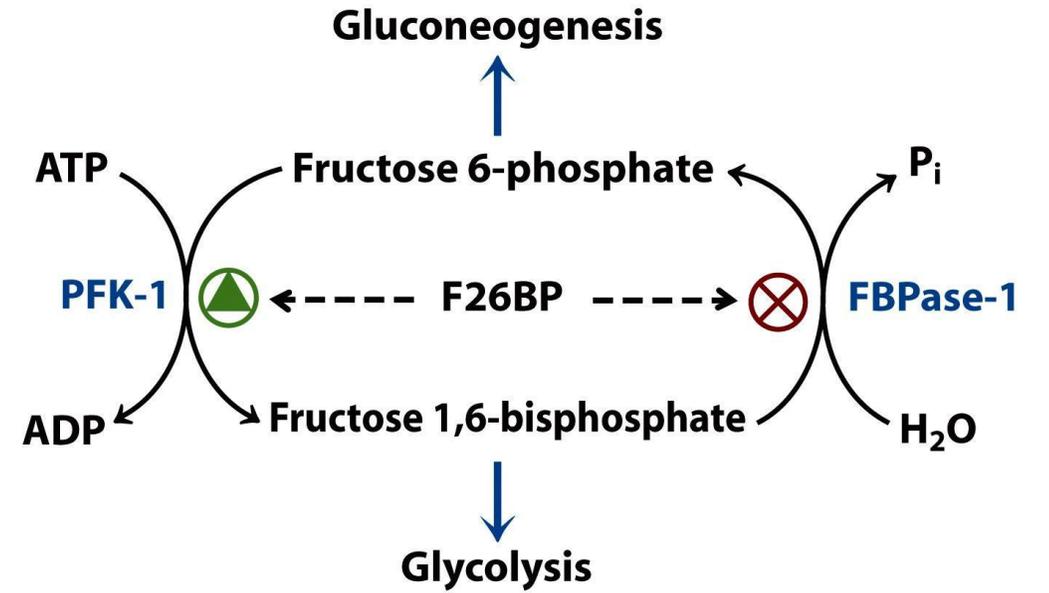
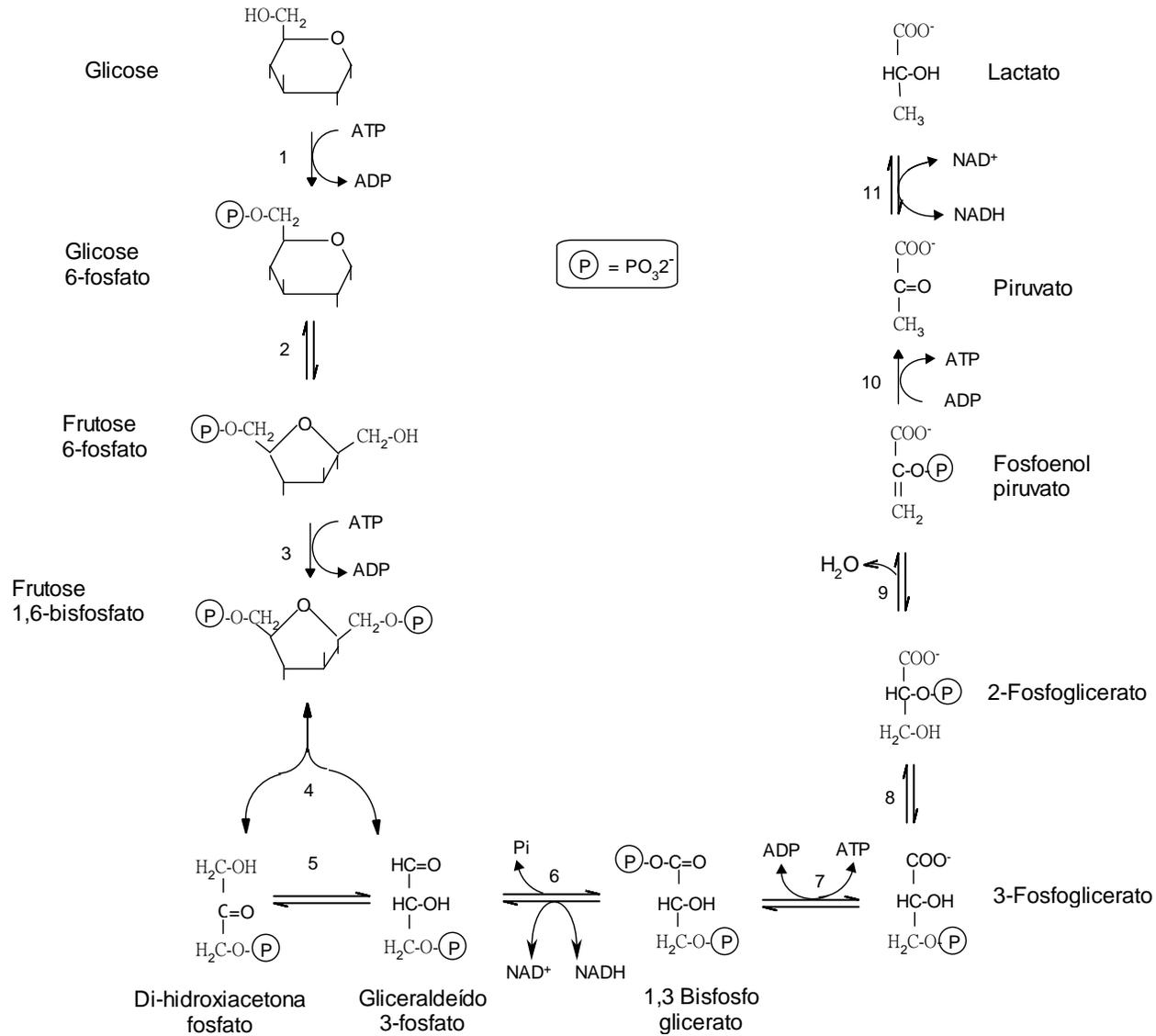




Glicogênio



Glicólise



- **INTRODUÇÃO**

Entre os caçadores existe uma regra determinando que os animais devem ser abatidos antes que corram, para que sua carne não tenha sabor azedo. Por outro lado, a carne dos mesmos animais, criados em cativeiro, nem sempre é apreciada, por ter sabor adocicado. Por que a carne dos mesmos animais pode ter sabor diferente?