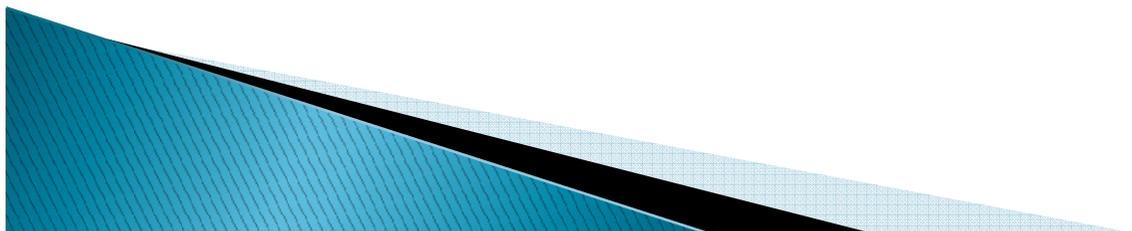


# INTEGRAÇÃO E REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO



# INTEGRAÇÃO E REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO

## 1) MECANISMOS DE REGULAÇÃO METABÓLICA

## 2) ESPECIALIZAÇÃO DOS ÓRGÃOS

Cérebro, Músculos, Tecido Adiposo e Fígado

## 3) ROTAS METABÓLICAS INTERORGÂNICAS

O Ciclo de Cori

O Ciclo da Glicose-Alanina

## 4) MECANISMOS DE AÇÃO HORMONAL

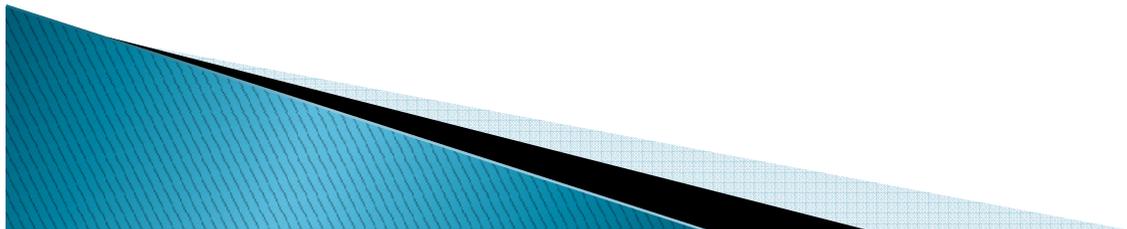
O Sistema de Sinalização Hormonal

Regulação Hormonal do Metabolismo Energético: Efeitos da Insulina e do Glucagon

## 5) METABOLISMO EM DIFERENTES CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS

Estado absorptivo

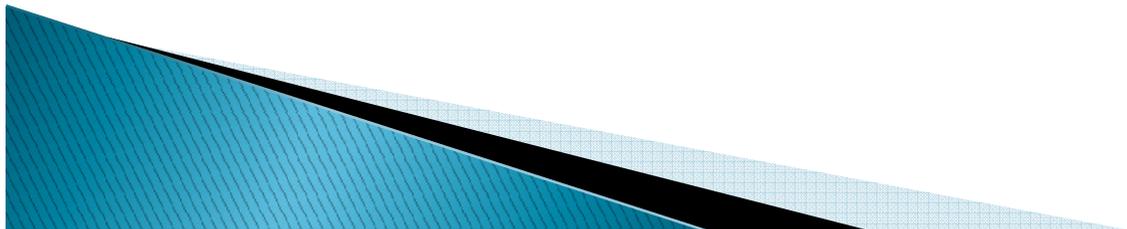
Jejum



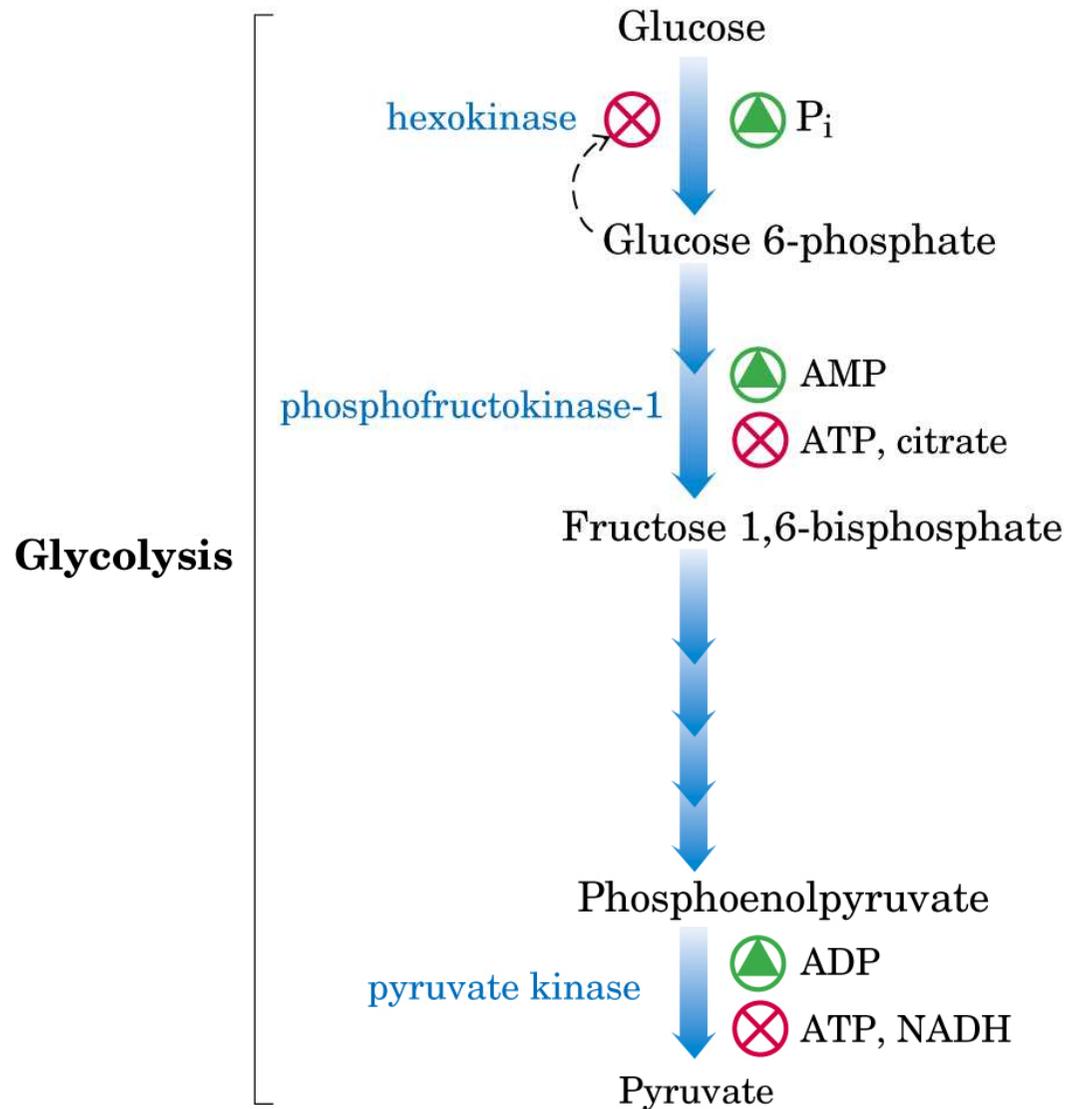
# 1) Mecanismos de Regulação Metabólica

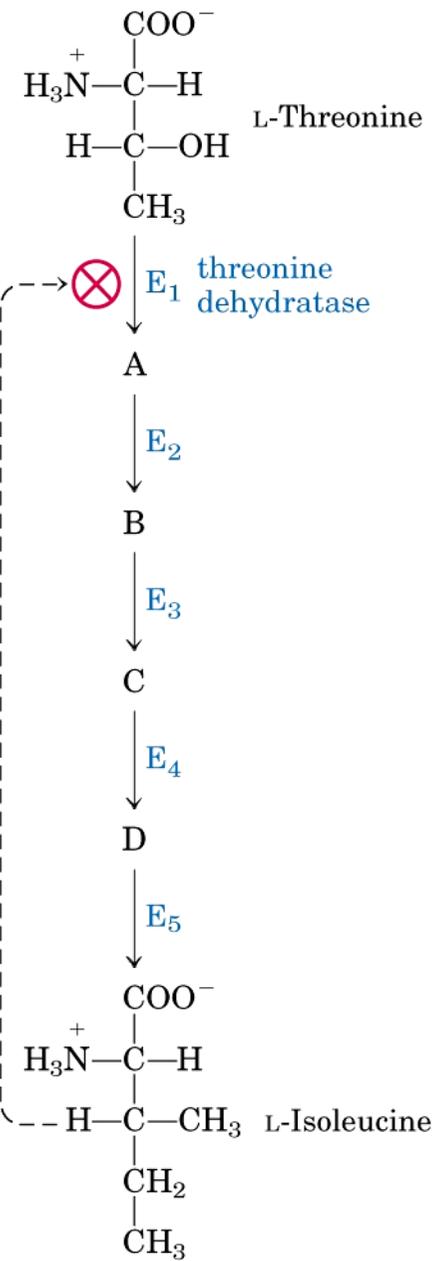
Anabolismo e Catabolismo são coordenados com precisão:

- 1 – Ativação e inibição alostérica
  - reações limitantes da velocidade
- 2 – Modificação covalente de enzimas
  - ex: adição ou remoção de grupos fosfatos
- 3 – Níveis enzimáticos
  - quantidade controlada
- 4 – Compartimentalização
  - destino das moléculas depende de estarem no citosol ou mitocôndria



# 1. Exemplos de Enzimas Reguladas por Metabólitos Regulação Alostérica





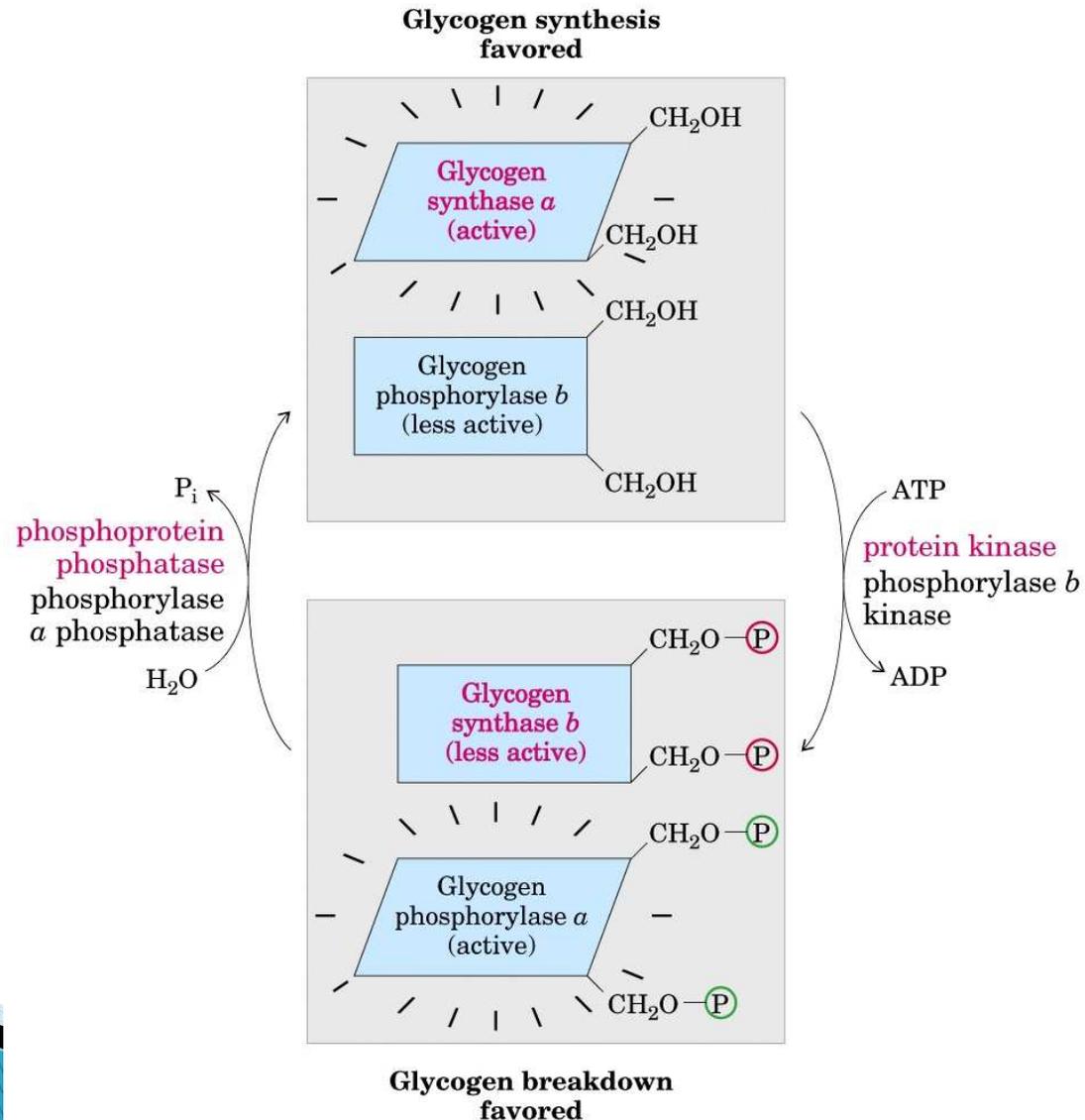
\*Inibição por feedback.

## 2. Modificação Covalente de Enzimas

Covalent modification	Amino acid residues known to accept covalent modification
<p><b>Phosphorylation</b></p> <p> <math display="block">\text{Enz} \xrightarrow[\text{ADP}]{\text{ATP}} \text{Enz}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2</math> </p>	Tyr, Ser, Thr, His
<p><b>Adenylation</b></p> <p> <math display="block">\text{Enz} \xrightarrow[\text{PP}_i]{\text{ATP}} \text{Enz}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{ribose}-\text{adenine}</math> </p>	Tyr
<p><b>Uridylation</b></p> <p> <math display="block">\text{Enz} \xrightarrow[\text{PP}_i]{\text{UTP}} \text{Enz}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{ribose}-\text{uridine}</math> </p>	Tyr
<p><b>ADP-ribosylation</b></p> <p> <math display="block">\text{Enz} \xrightarrow[\text{nicotinamide}]{\text{NAD}} \text{Enz}-\text{ribose}-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{ribose}-\text{adenine}</math> </p>	Arg, Gln, Cys, diphthamide (a modified His)
<p><b>Methylation</b></p> <p> <math display="block">\text{Enz} \xrightarrow[\text{S-adenosyl-homocysteine}]{\text{S-adenosyl-methionine}} \text{Enz}-\text{CH}_3</math> </p>	Glu

## 2.1 Exemplos de Enzimas Reguladas por Modificação Covalente (Fosforilação)

Princípio Geral: *enzimas que mobilizam estoques de energia, são ativas no estado fosforilado e enzimas que aumentam as biomoléculas estocadas são inibidas no estado fosforilado*



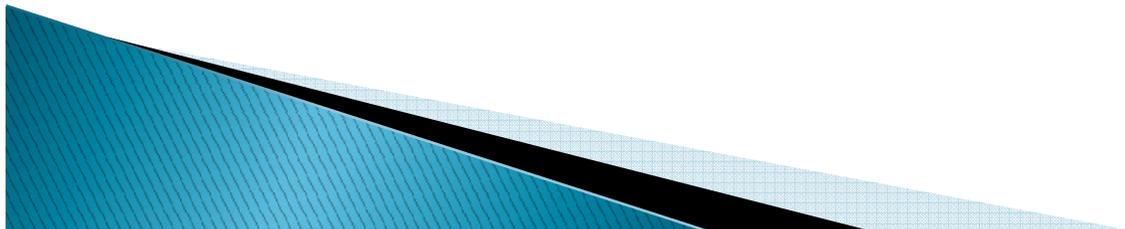
### 3. Regulação por mudanças na quantidade de enzima

A quantidade de enzimas é controlada por influência nas velocidades de síntese e de degradação. A regulação da quantidade de enzima é **geralmente um processo muito lento**.



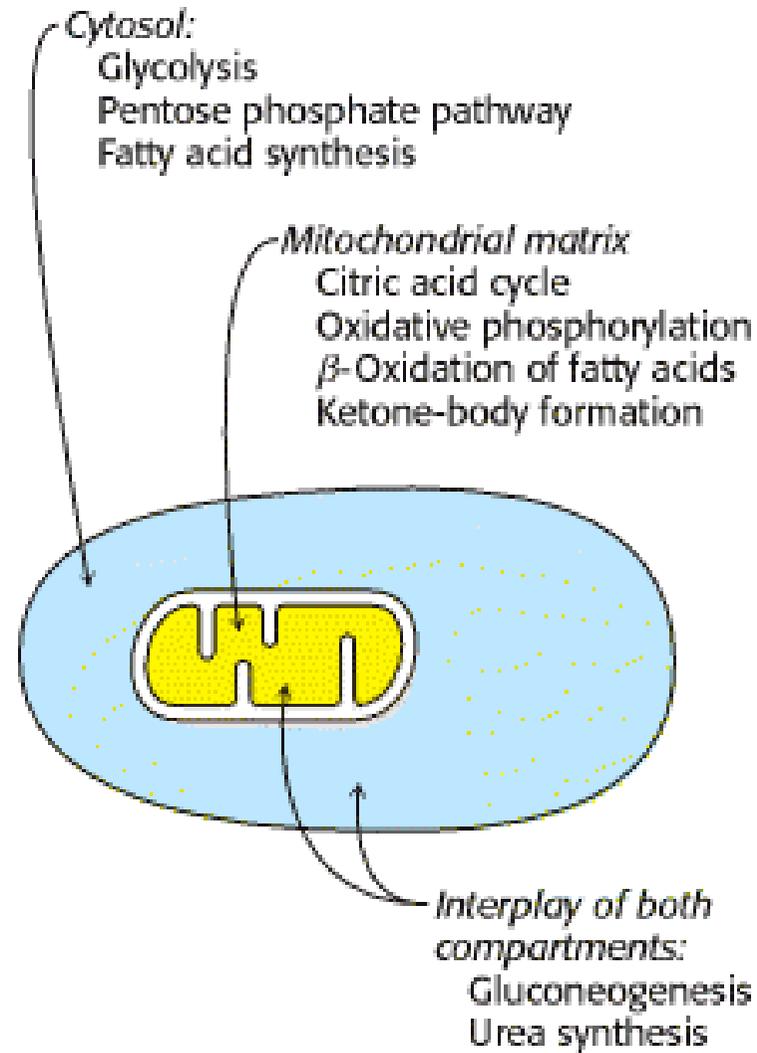
Um exemplo do controle da velocidade de degradação está no controle do ciclo da uréia.

\*Uma alta ingestão de proteína aumenta a quantidade de enzimas do ciclo da uréia, **enquanto que uma baixa ingestão de proteína diminui a quantidade de enzimas**.



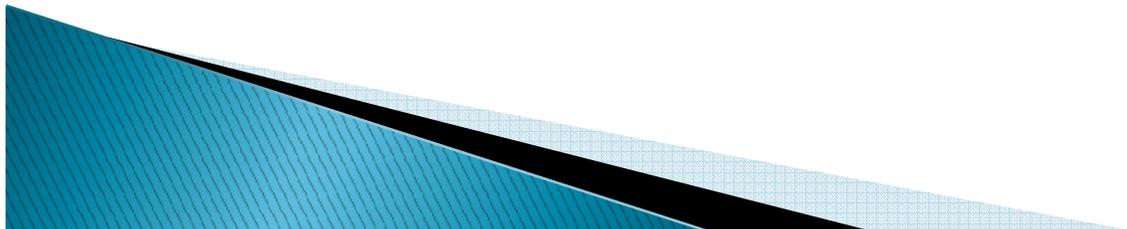
## 4. Compartmentalização

---



## 2) Especialização metabólica dos órgãos

Considerando o metabolismo de quatro órgãos dos mamíferos: o cérebro, os músculos, o tecido adiposo e o fígado, os metabólitos transitam por rotas bem definidas, nas quais o fluxo varia com o estado nutricional do organismo



As fontes de energia no cérebro variam com o estado nutricional.

**\*Starvation**

Ketone bodies

**Normal diet**

Glucose

CO<sub>2</sub>

ADP + P<sub>i</sub>

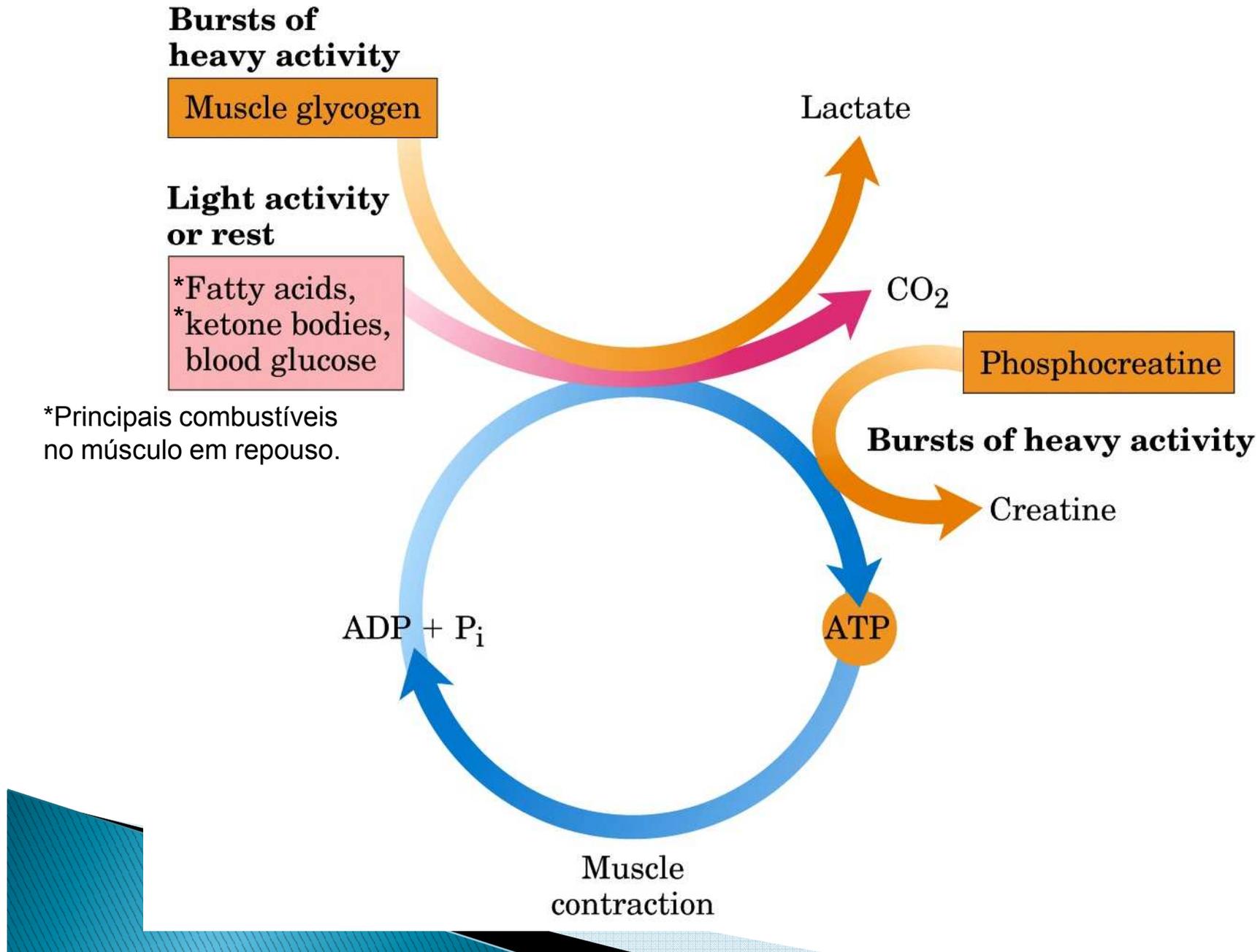
ATP

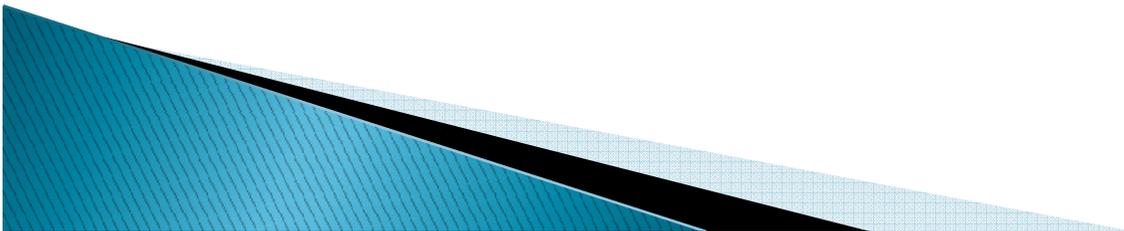
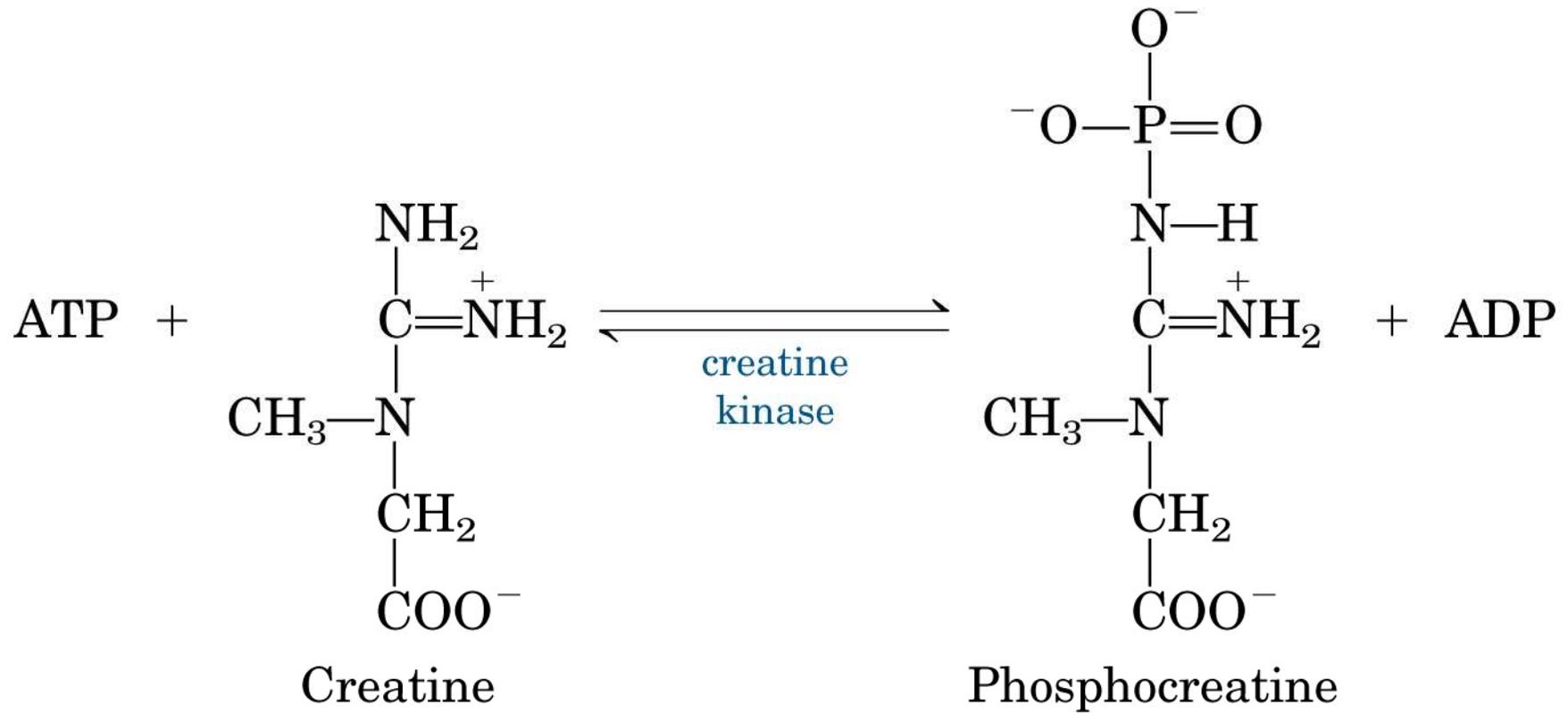
Electrogenic transport  
by Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase

\*Durante o jejum prolongado o cérebro usa os corpos cetônicos como combustível.

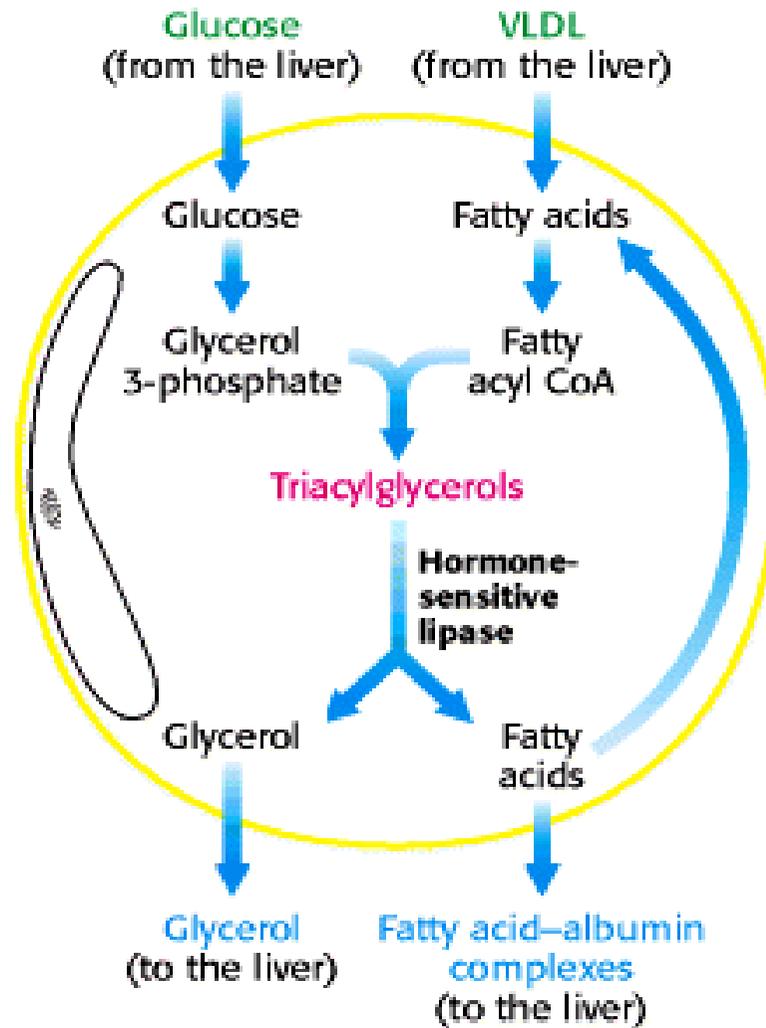


# Fontes de energia para a contração muscular.

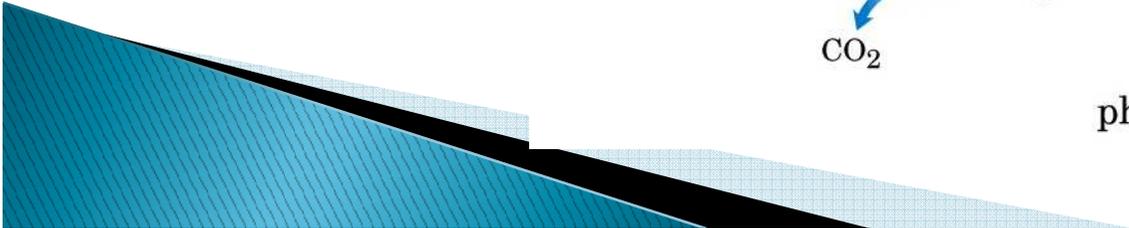
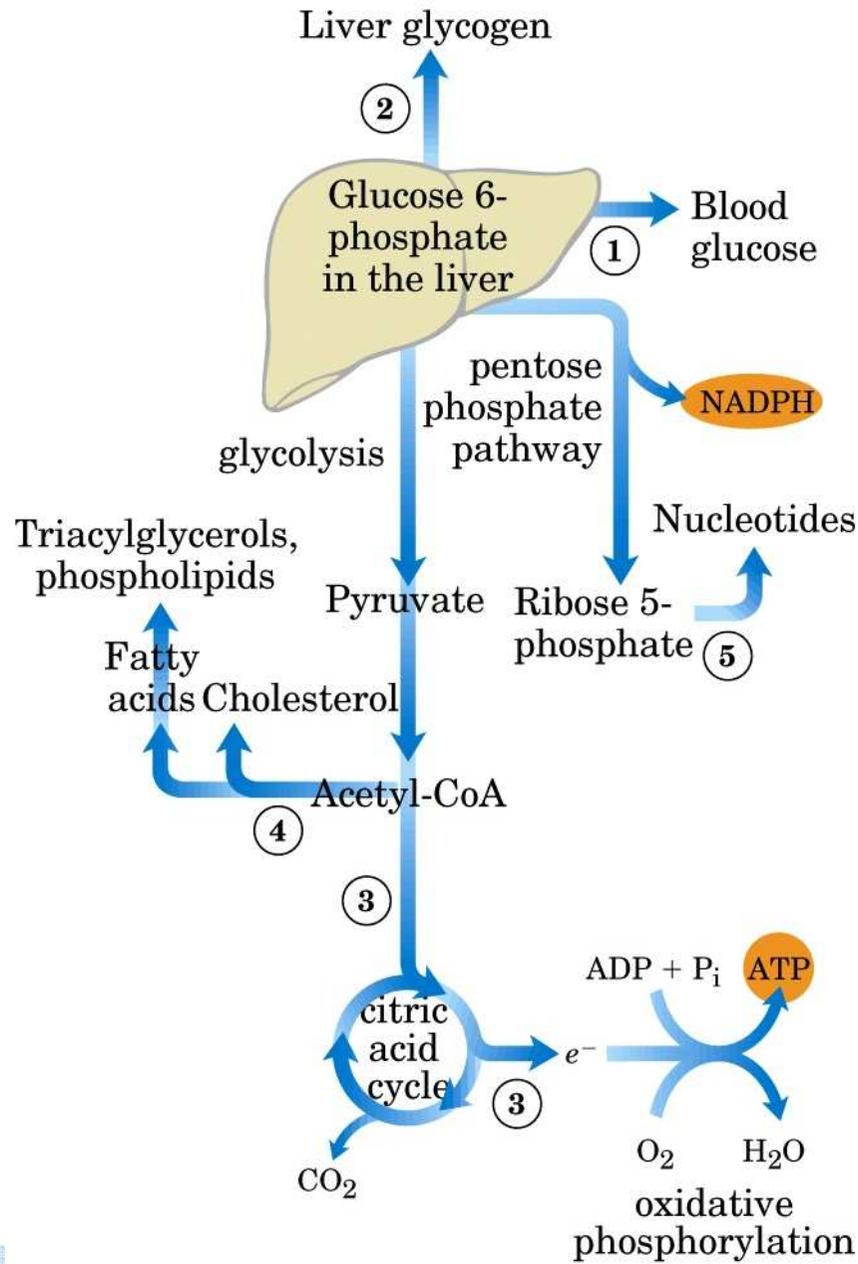


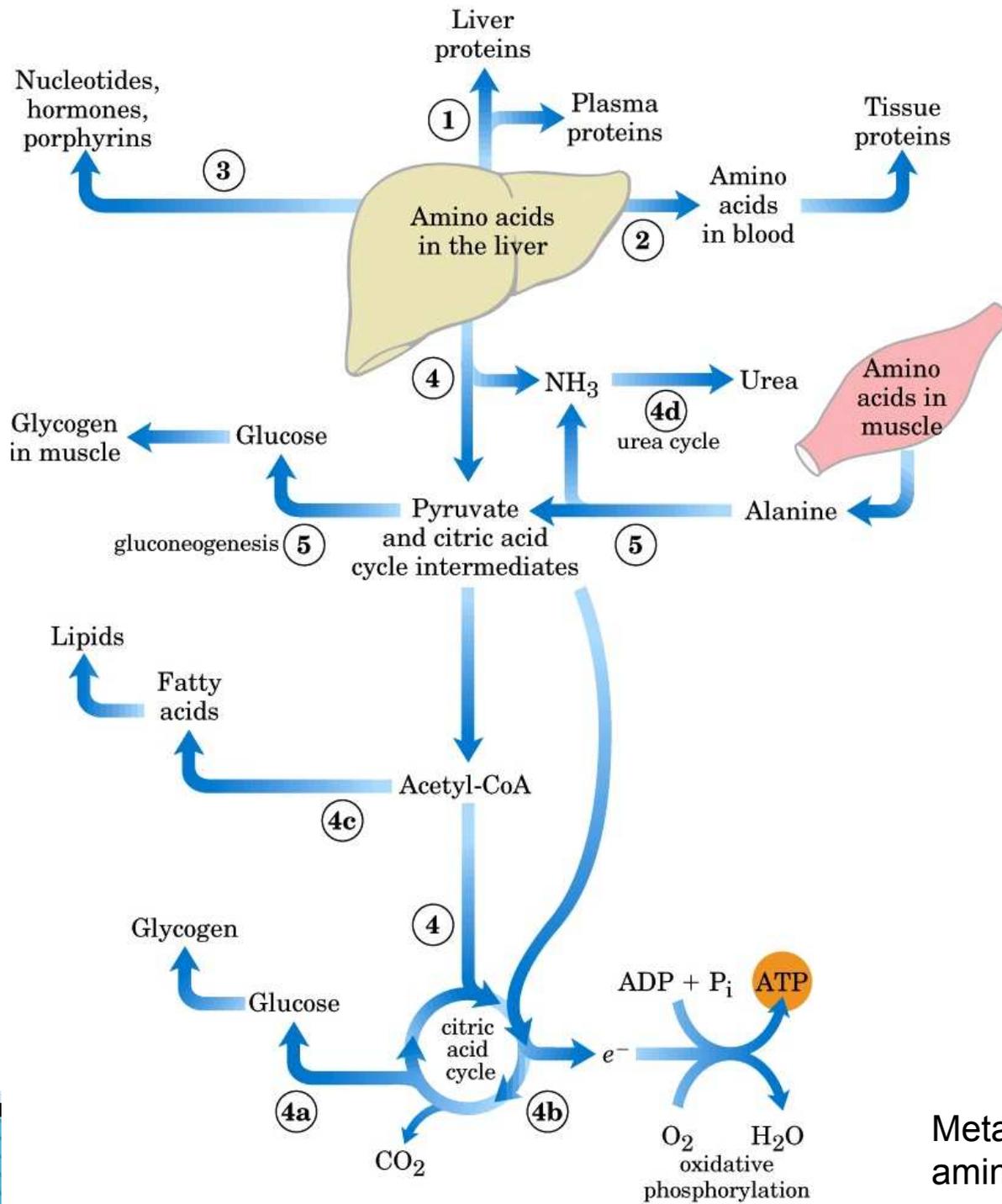


## Principais vias metabólicas no tecido adiposo.



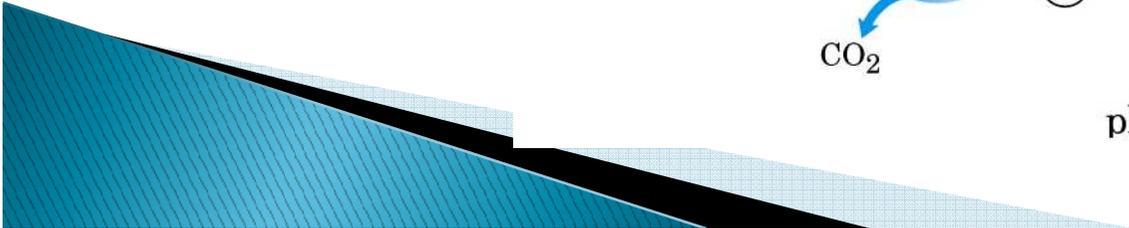
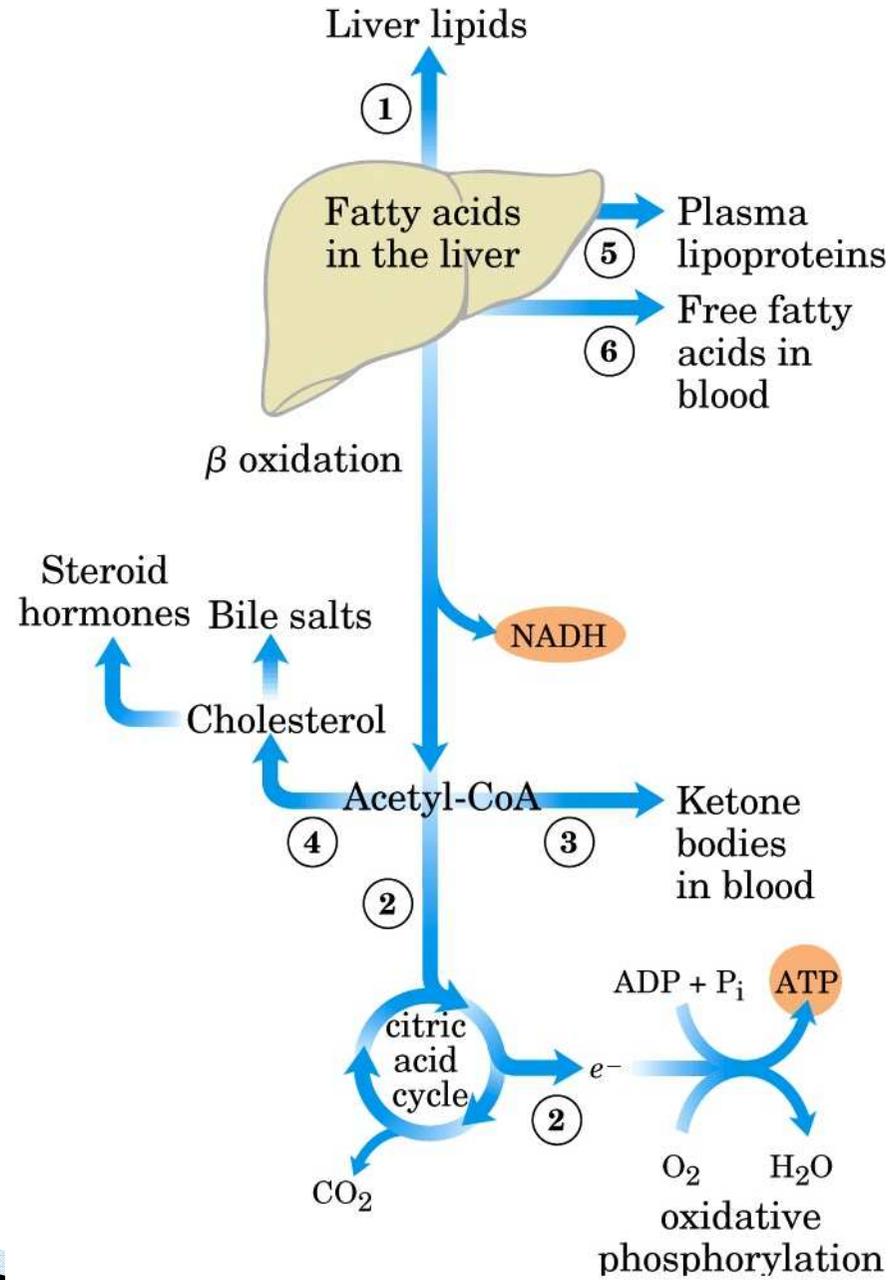
Vias metabólicas da glicose no fígado.





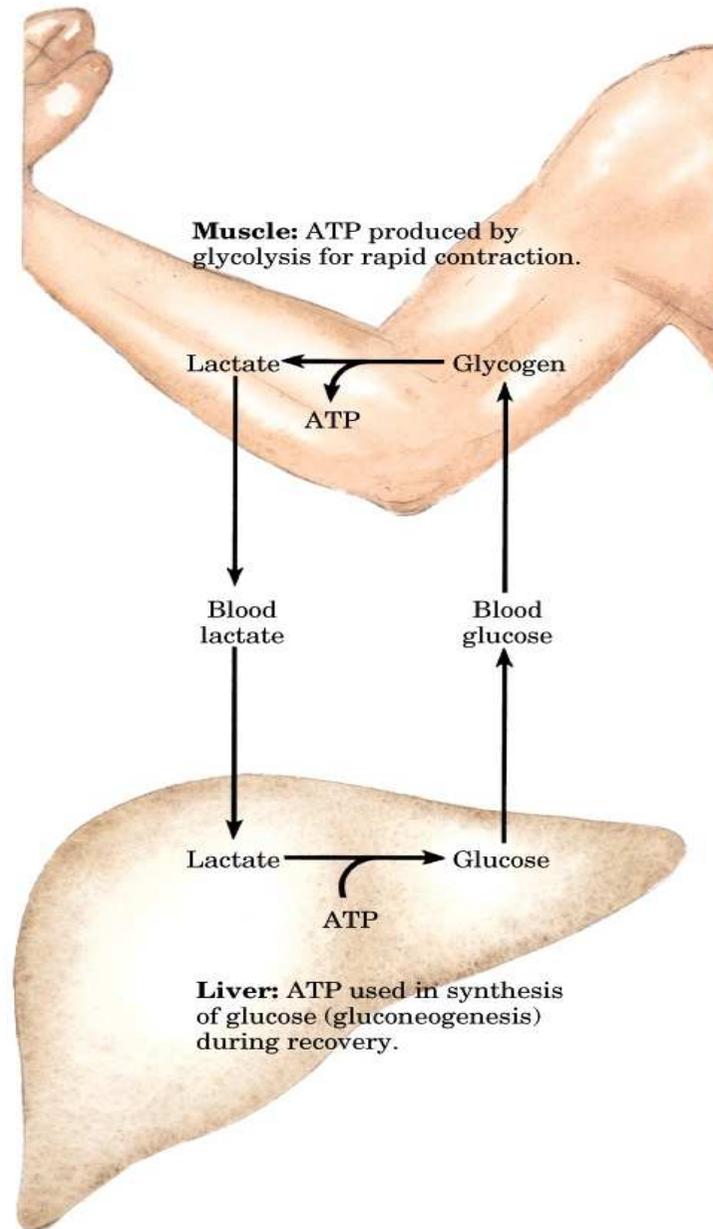
Metabolismo dos aminoácidos no fígado.

Metabolismo dos ácidos graxos no fígado.



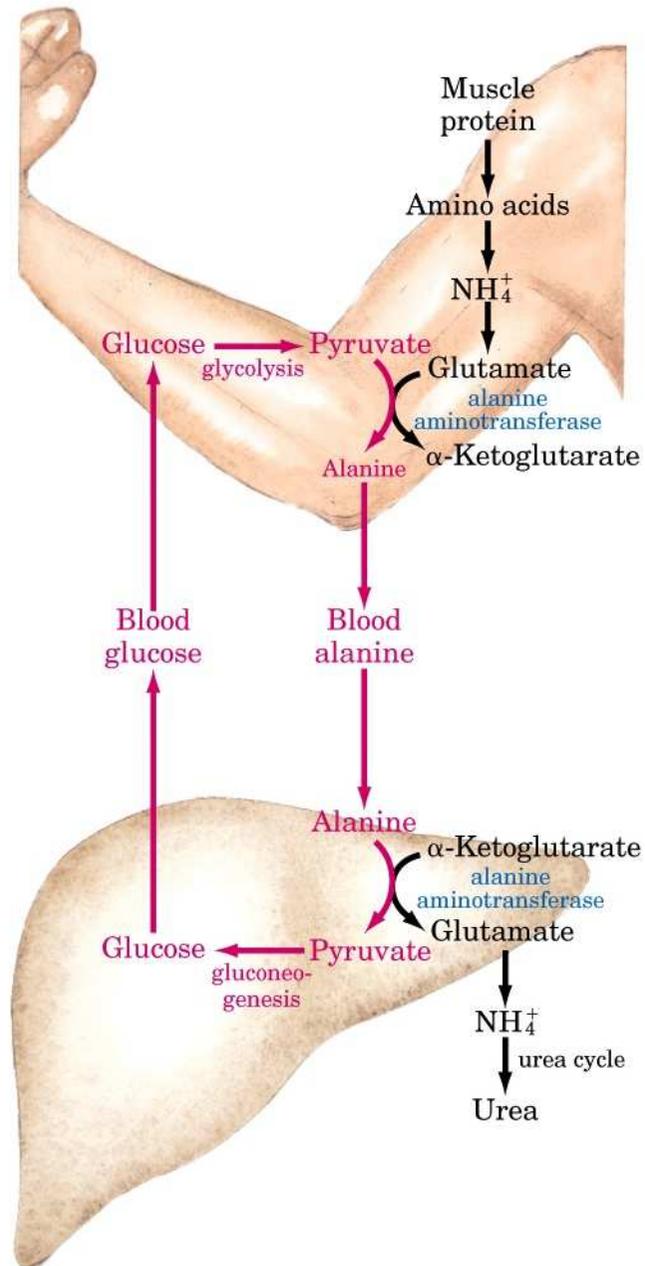
### 3) Rotas metabólicas interorgânicas

Ciclo de Cori: cooperação metabólica entre o músculo esquelético e o fígado.



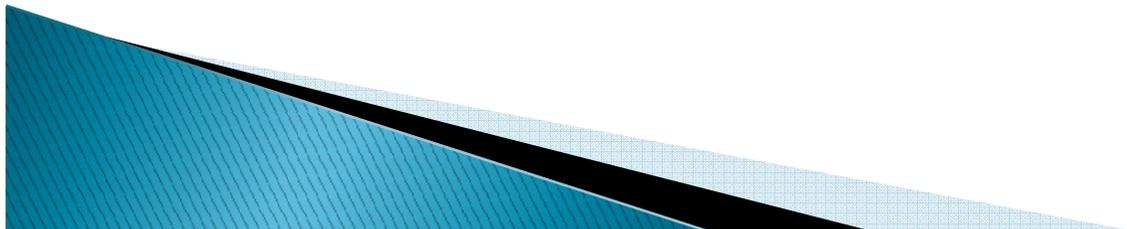
## O ciclo da glicose-alanina:

- A alanina funciona como um transportador da amônia e do esqueleto carbônico do piruvato desde o músculo até o fígado. A amônia é excretada, e o piruvato é empregado na produção de glicose, a qual pode retornar ao músculo.



## 4) Mecanismos de ação hormonal

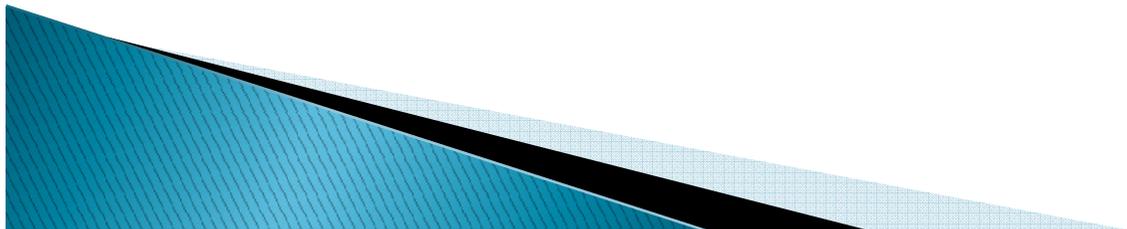
- O organismo coordena suas atividades em diferentes níveis de sua organização por meio de sistemas complexos de sinalização que envolvem mensageiros químicos - **os hormônios**
- O termo **hormônio** refere-se a qualquer substância num organismo que carregue um sinal, gerando algum tipo de alteração a nível celular.



## 4) Mecanismos de ação hormonal

Inúmeras **funções** são moduladas pelas ações combinadas dos hormônios:

- regulação da produção metabólica de energia a partir dos nutrientes ingeridos;
- adaptação a condições de estresse ou estímulos ambientais nocivos;
- regulação do crescimento e maturação;
- regulação da função reprodutiva;
- regulação do volume de líquido extracelular;
- controle do metabolismo do cálcio e do fosfato e desenvolvimento ósseo e
- modulação das funções digestivas.



# HORMÔNIOS

## CLASSIFICAÇÃO

Com relação à sua natureza química, os hormônios podem ser divididos em três classes:

- A primeira compreende hormônios derivados do aminoácido tirosina;

Sendo:

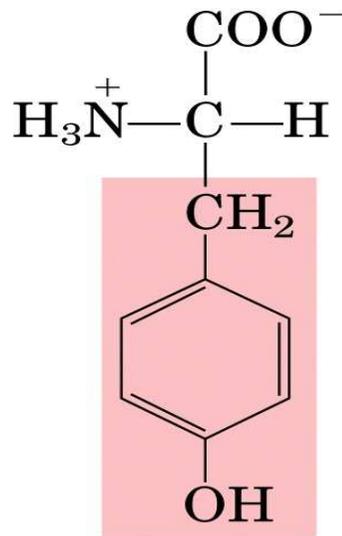
- Catecolaminas: noradrenalina, adrenalina e dopamina

- Hormônios da tireóide (T3 e T4): derivam da combinação de dois resíduos de tirosina contendo iodo.

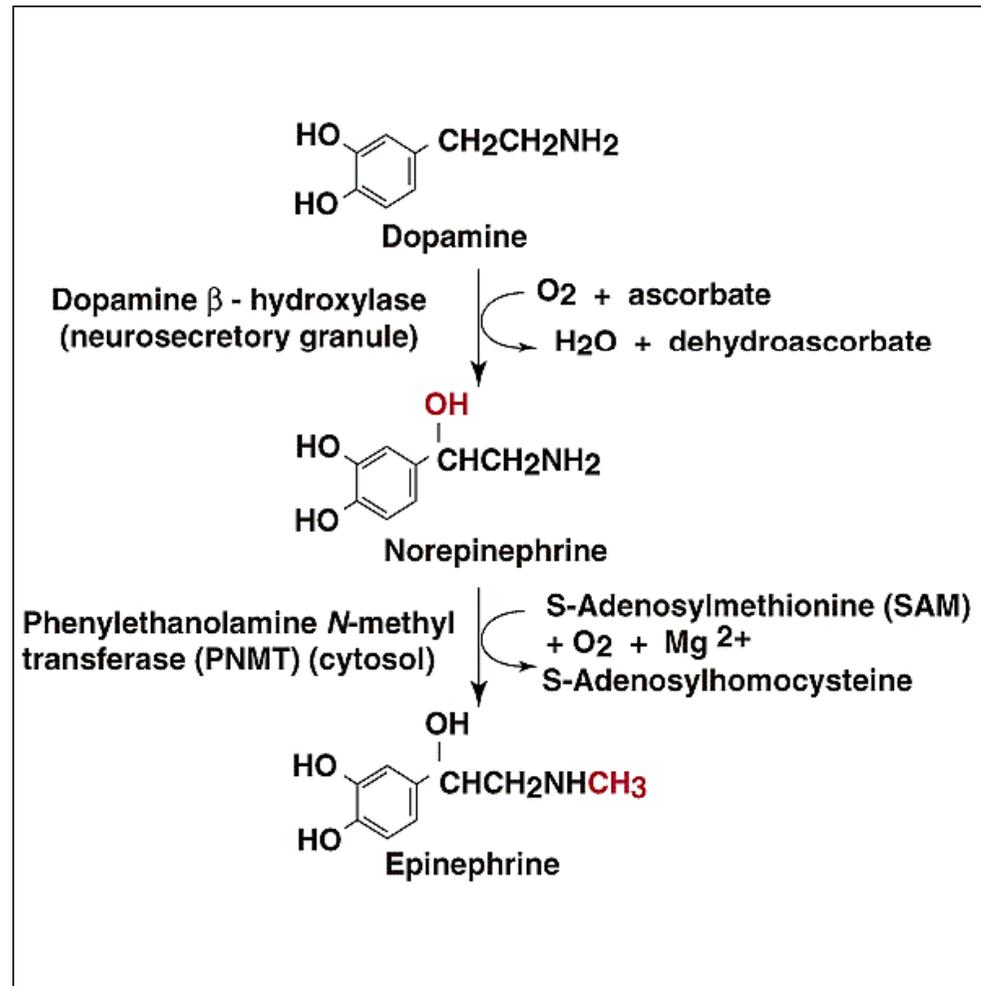
- A segunda classe é composta pelos hormônios peptídicos;

- A terceira classe compreende os hormônios esteróides derivados do colesterol.





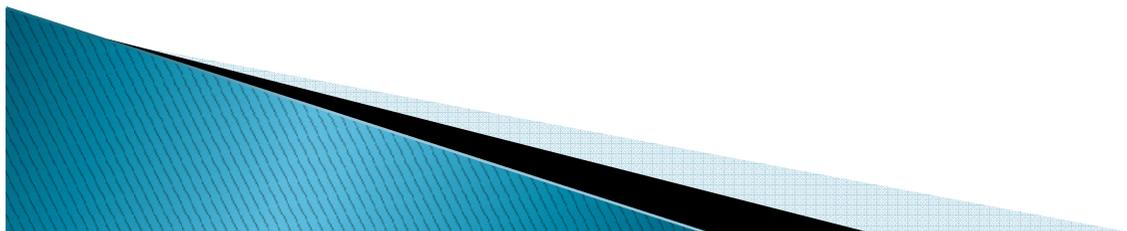
Tyrosine

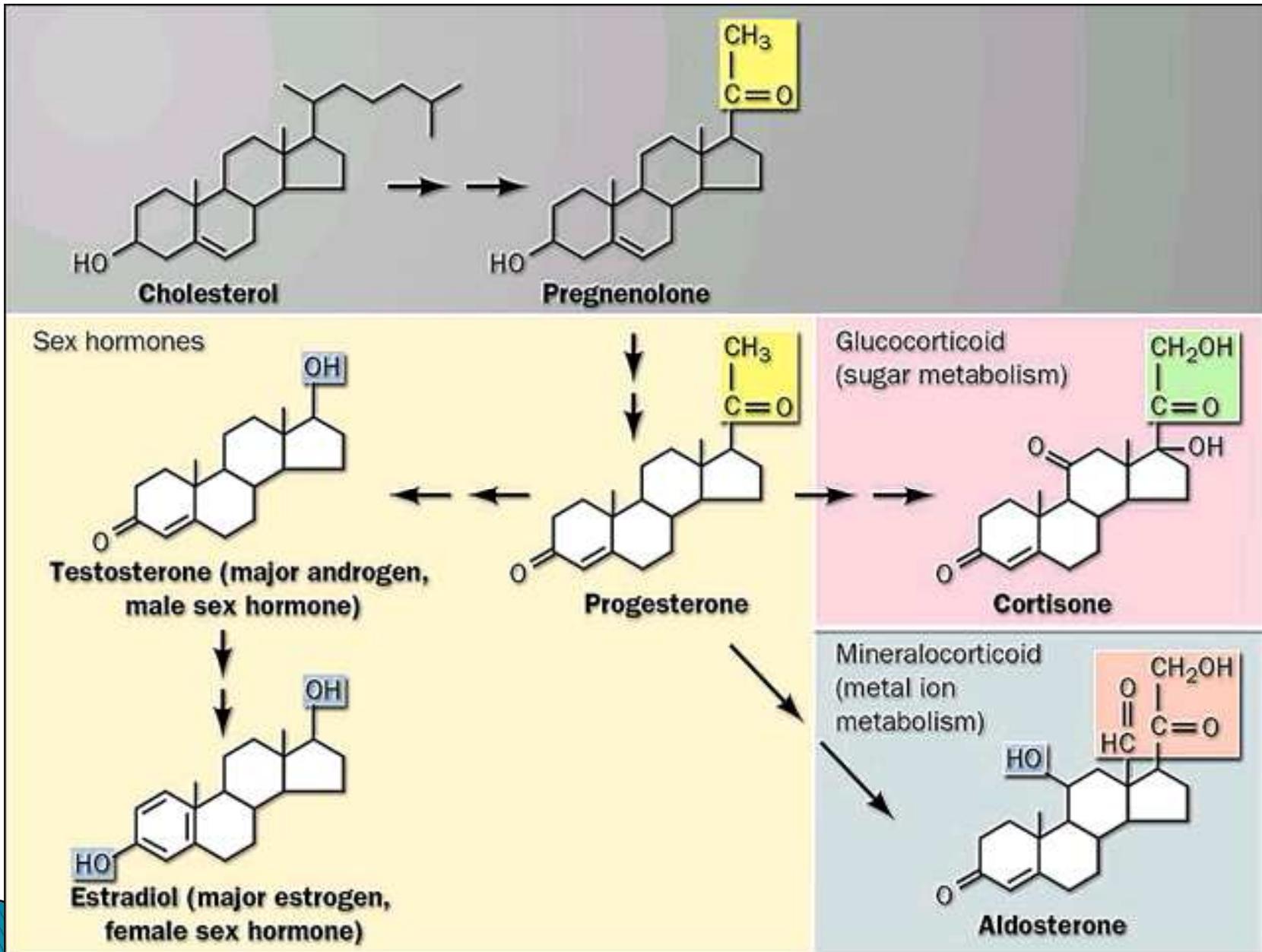




## Exemplos de hormônios peptídicos:

<b>Hormônio</b>	<b>Glândula endócrina</b>	<b>Composição</b>	<b>Ações</b>
Calcitonina	Tireóide	32 aa	Baixa o nível de cálcio sanguíneo
Corticotropina (ACTH)	Hipófise (anterior)	39 aa	Funcionamento do córtex adrenal
Glucagon	Pâncreas (células $\alpha$ )	29 aa	Aumenta o nível de glicose no sangue
Ocitocina	Hipófise (posterior)	9 aa	Contração uterina, ejeção do leite
Vasopressina	Hipófise (posterior)	9 aa	Contração dos vasos sanguíneos, retenção de água pelos rins

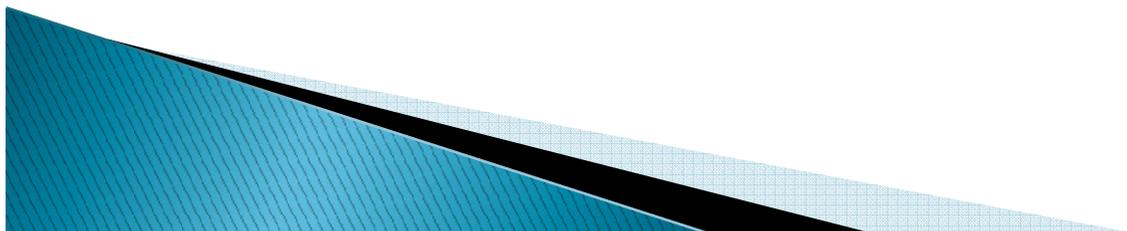




## 4) Mecanismos de ação hormonal

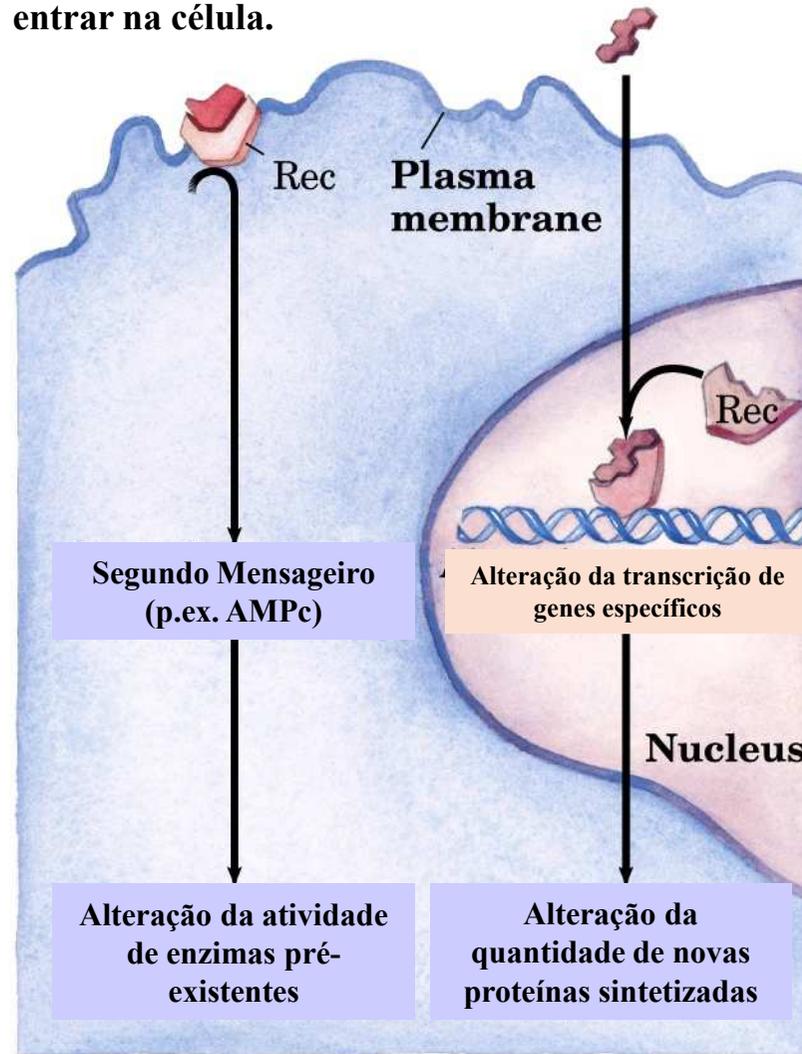
Os vários tipos de hormônios exercem suas atividades de maneiras diferentes:

- Algumas classes de hormônios entram nas células e são transportados para o núcleo, promovendo transcrição de RNA.
- Outros se ligam a receptores de superfície de membranas e promovem a ativação de segundos mensageiros.

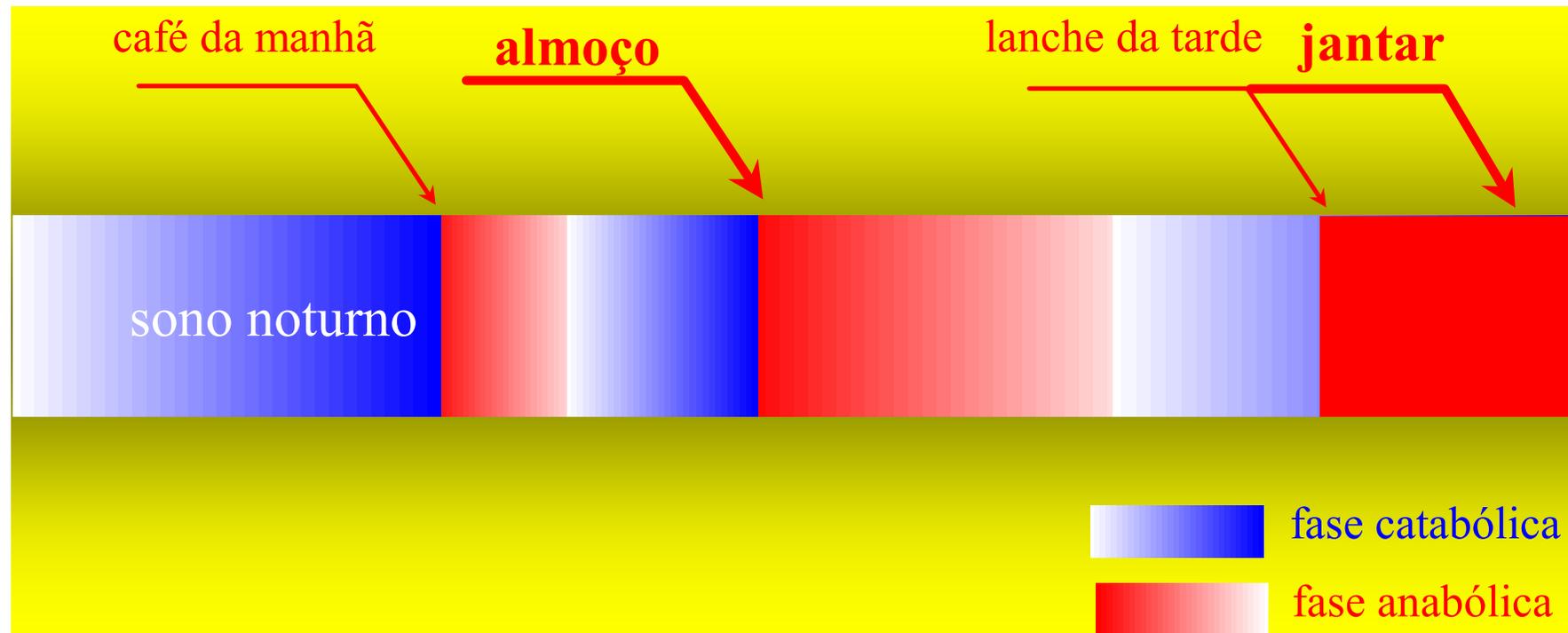


**Hormônios peptídicos ou protéicos ligam-se ao receptor presente na membrana plasmática; agem através do receptor sem entrar na célula.**

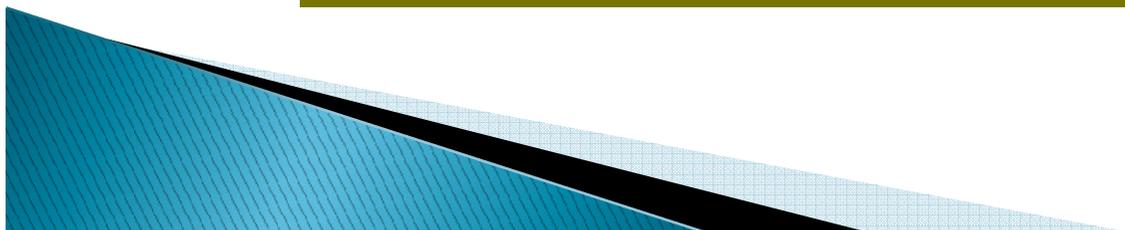
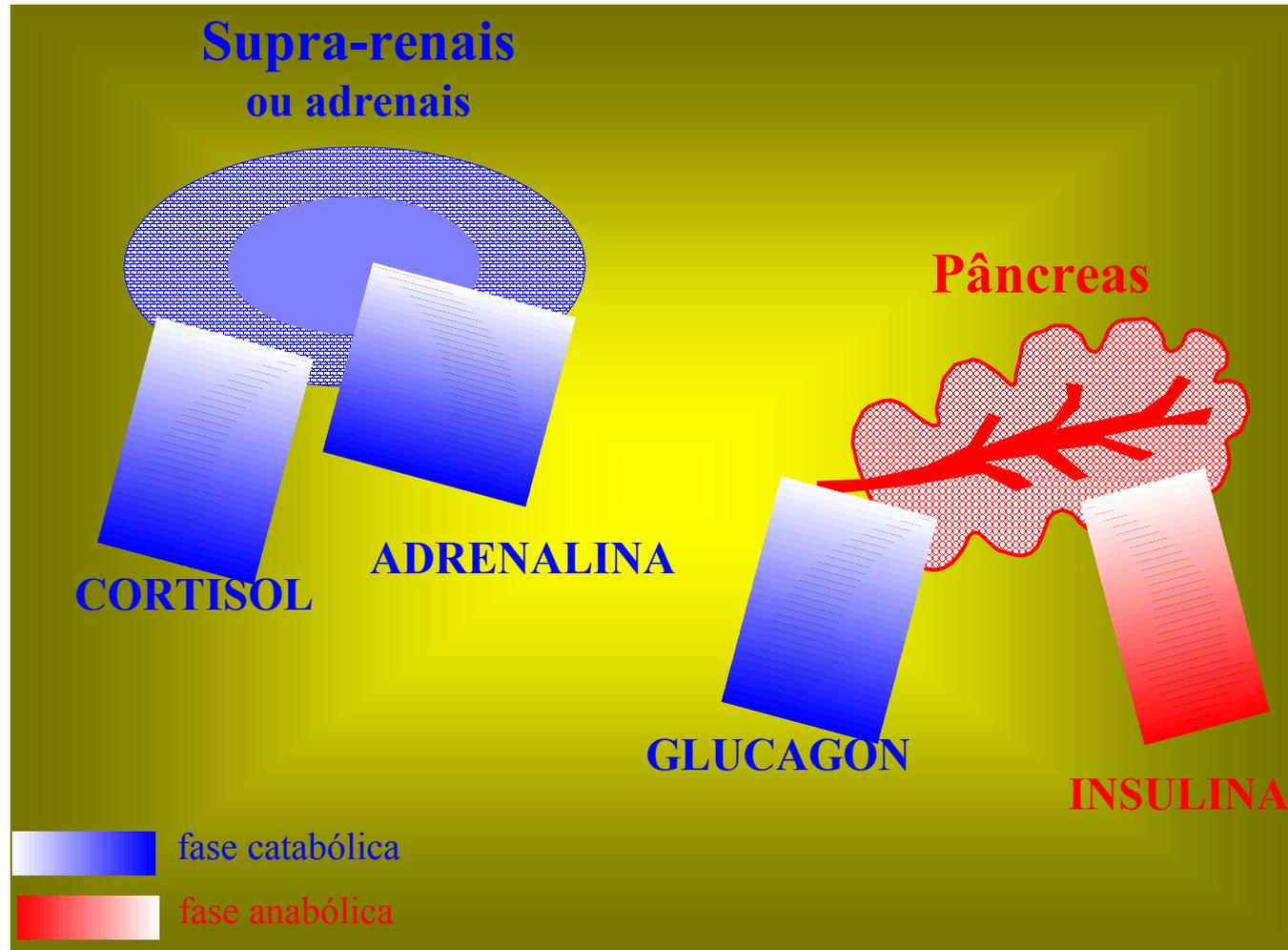
**Hormônios esteróides ou da tireóide entram na célula; o complexo hormônio-receptor age no núcleo.**



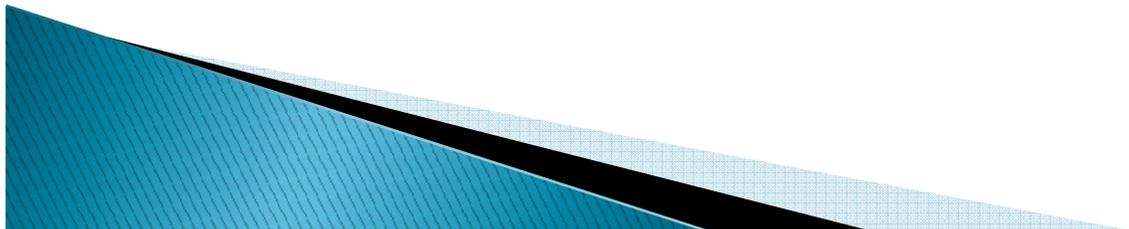
# As fases do Metabolismo Energético: fase anabólica e catabólica



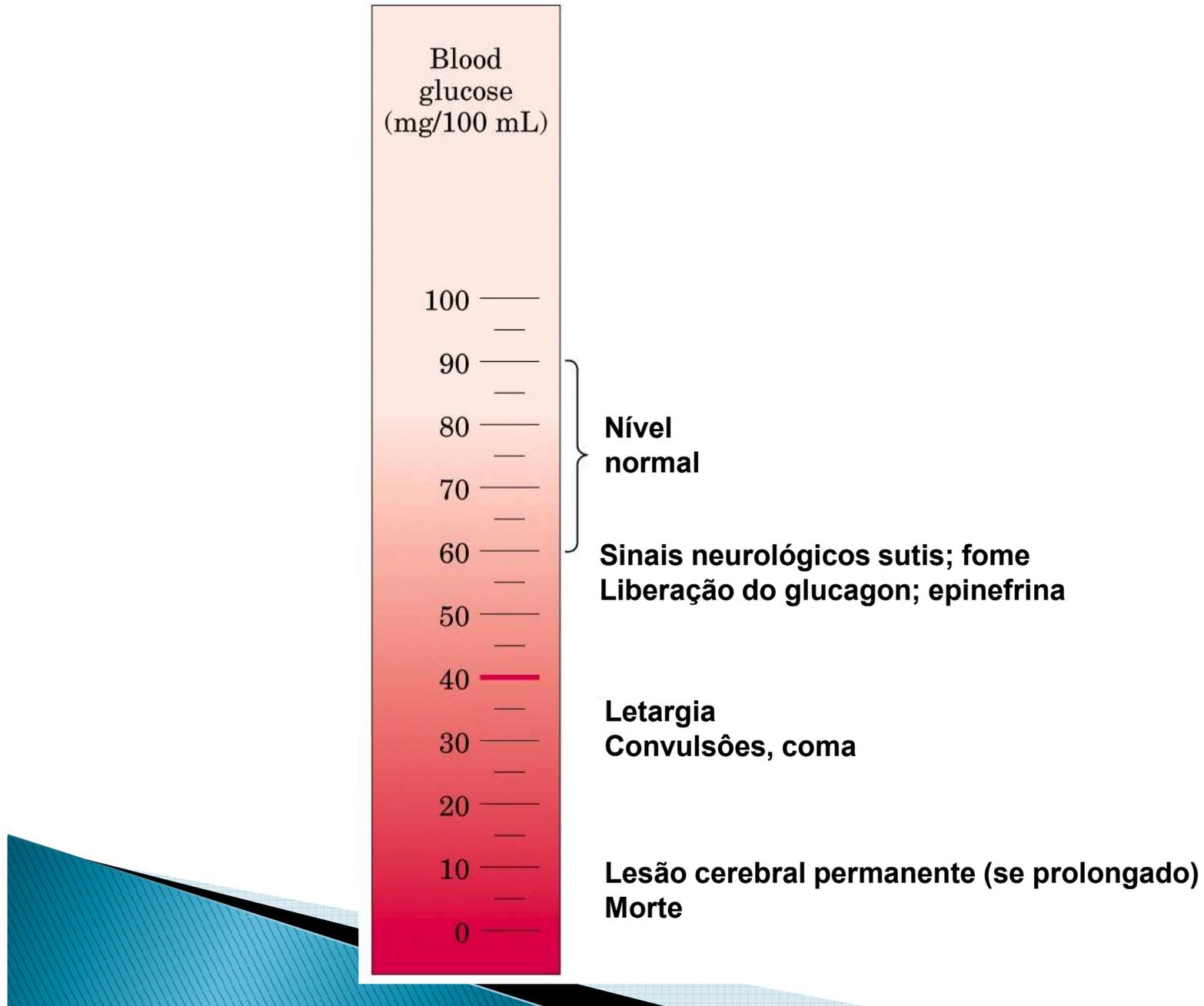
# Regulação Hormonal do Metabolismo Energético



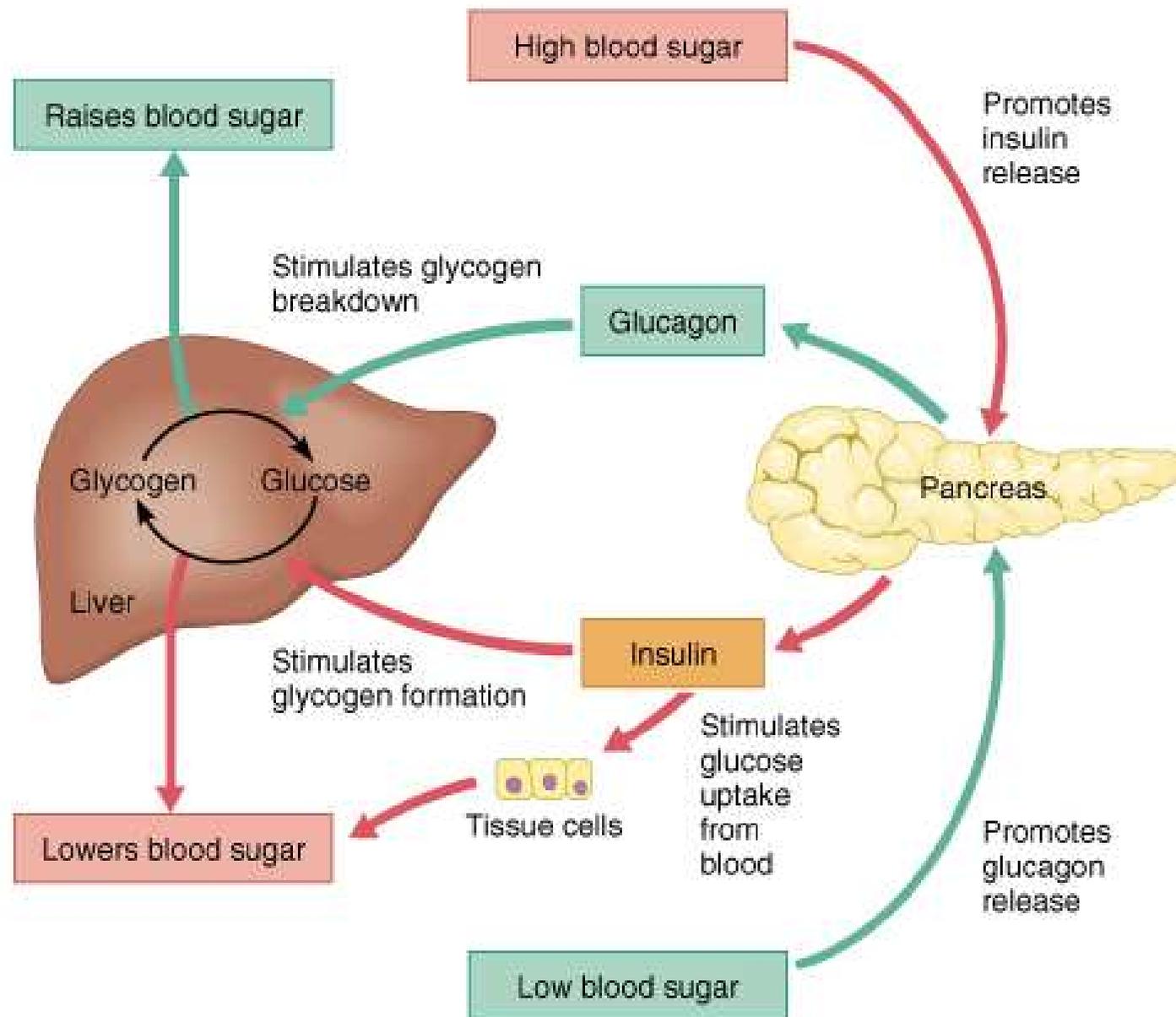
# EFEITOS METABÓLICOS DA INSULINA E DO GLUCAGON



# Efeitos fisiológicos da queda da glicose sanguínea no homem.

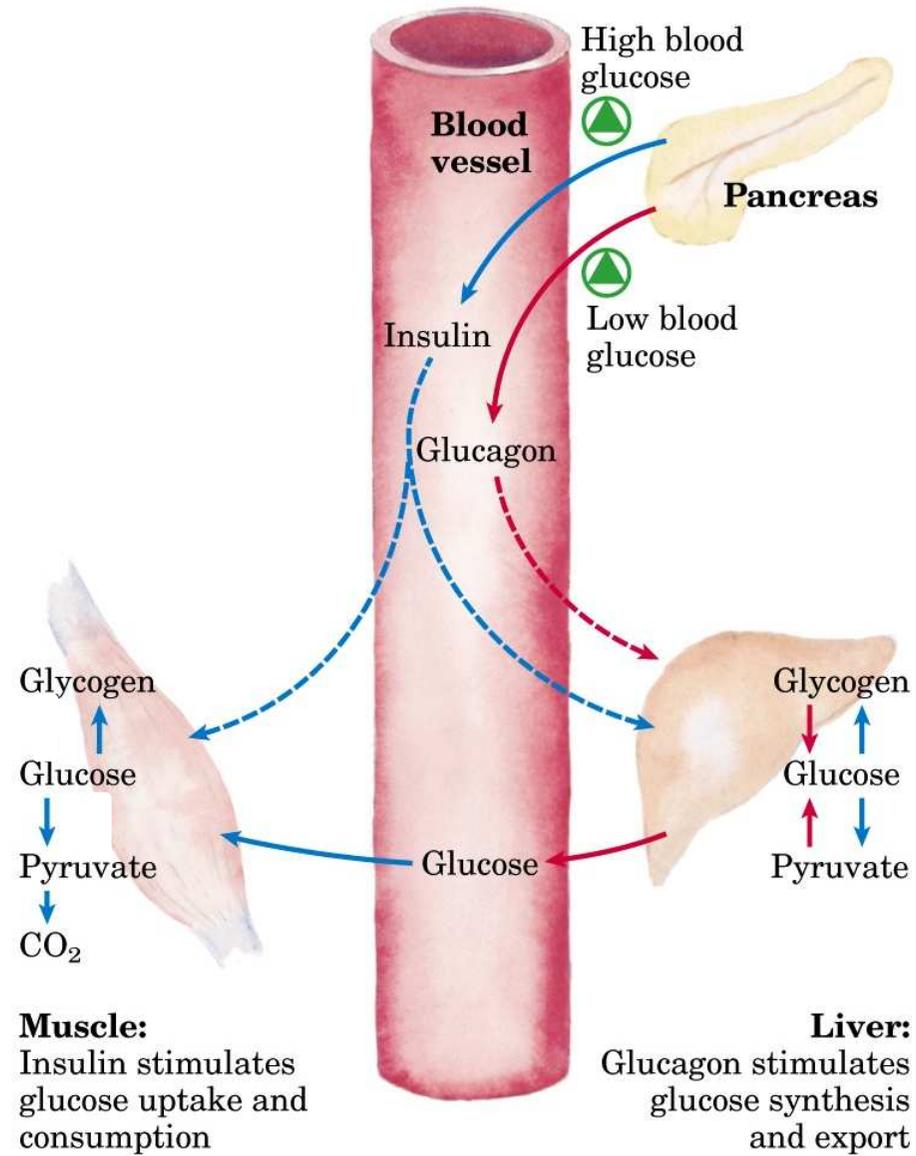


# Regulação dos níveis de glicose sanguínea pela Insulina e Glucagon

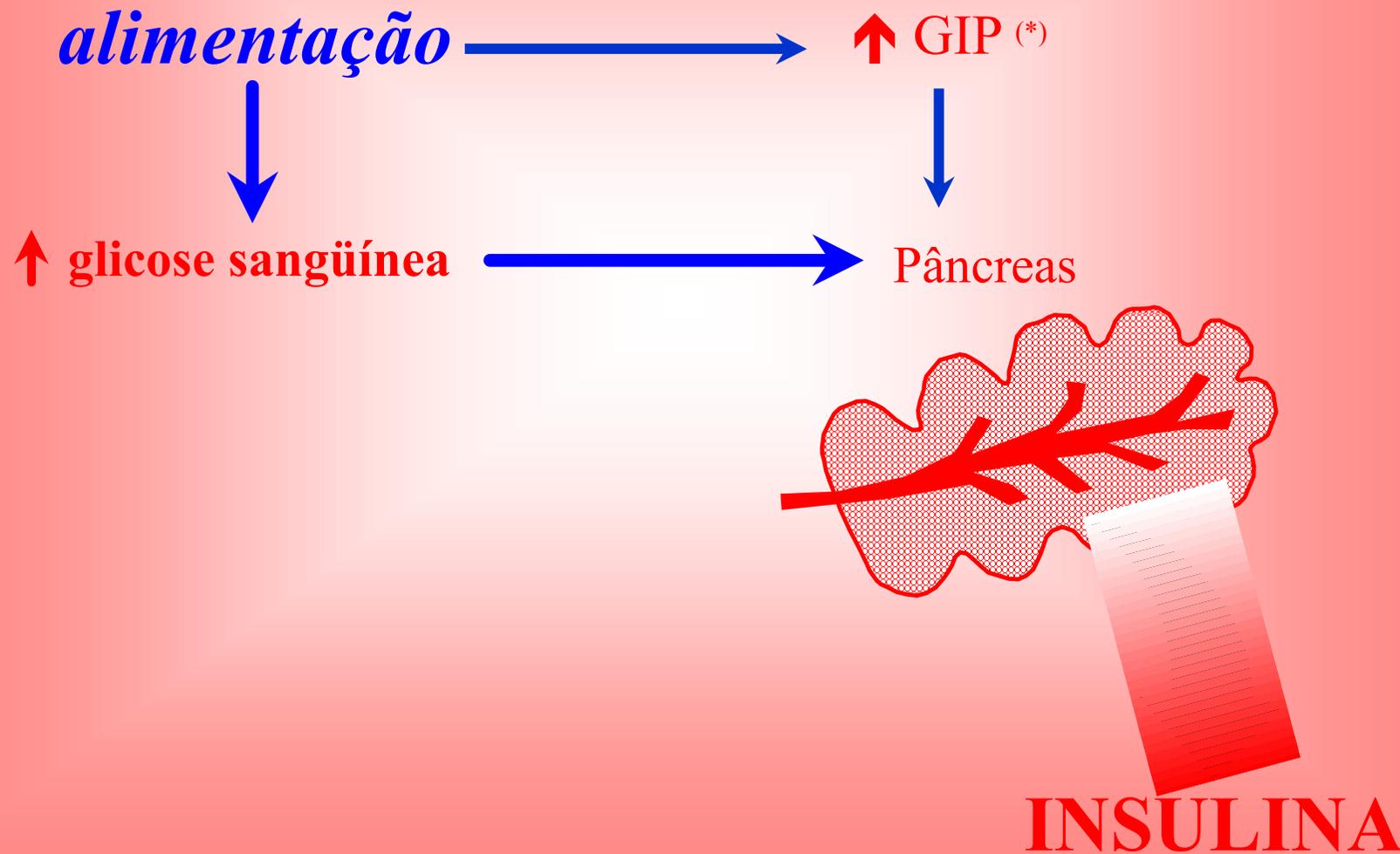


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

# Regulação da glicose sanguínea pela insulina e glucagon.



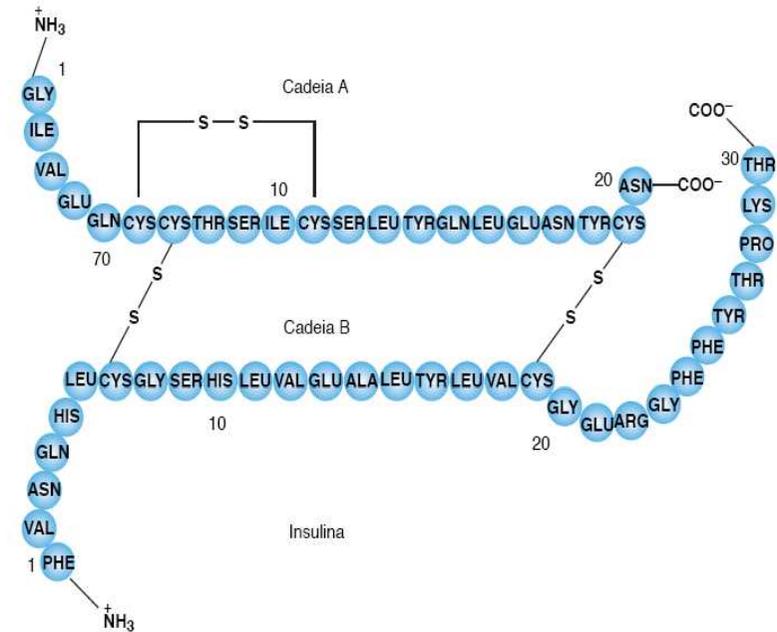
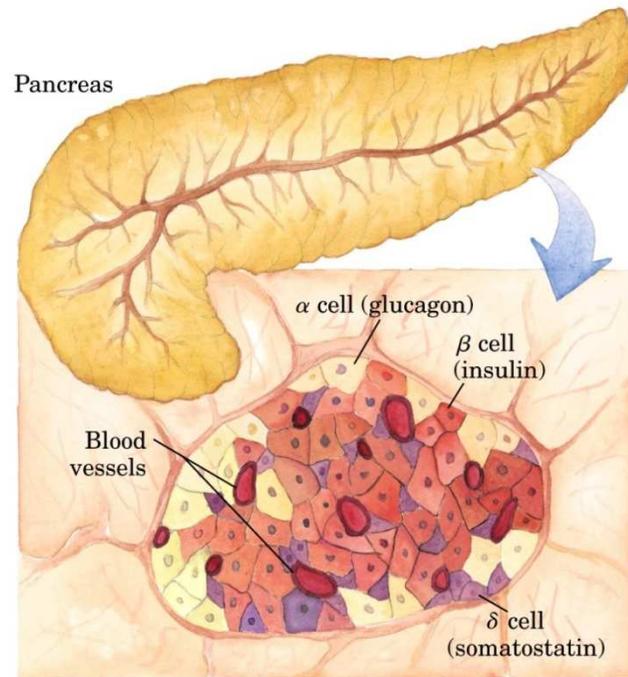
# A FASE ANABÓLICA



(\*) GIP: Peptídeo insulínico dependente de glicose ou pept. inibidor gástrico (*hormônio intestinal*)

# INSULINA

→ Hormônio polipeptídico (51 aas) produzido pelas células  $\beta$  das Ilhotas de Langerhans (pâncreas)

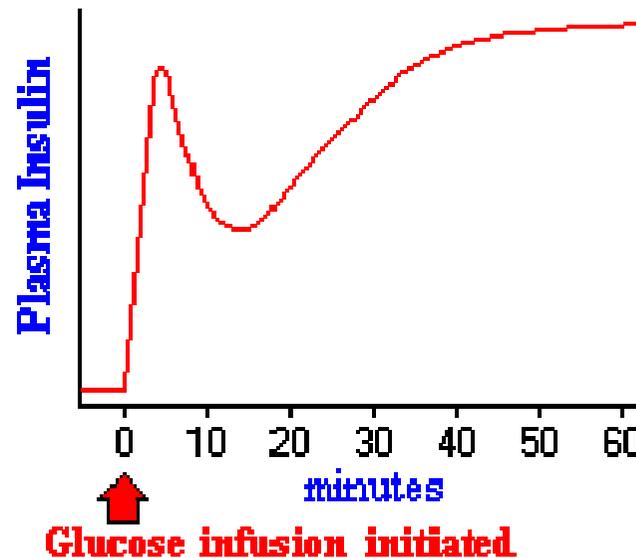


\* seus efeitos metabólicos são anabólicos, favorecendo a síntese de glicogênio, TAGs e proteínas

## Regulação da Secreção de Insulina

### 1) Estímulos da Secreção de Insulina

a) Glicose → Ingestão de glicose ↑ secreção de insulina



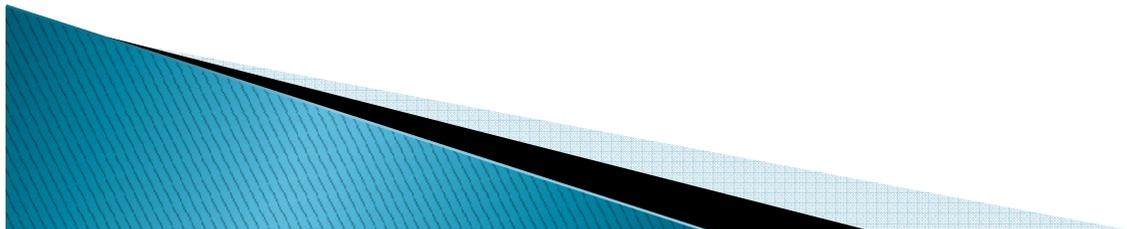
b) Aminoácidos → Ingestão de proteínas ↑ secreção de insulina

c) Hormônios Gastrintestinais → secretina e outros ↑ secreção de insulina

## Regulação da Secreção de Insulina

### 2) Inibição da Secreção de Insulina

→ Escassez de combustíveis da dieta e durante períodos de trauma (Epinefrina → inibe a liberação normal da insulina estimulada pela glicose)



## Efeitos Metabólicos da Insulina

### Efeitos sobre o metabolismo de carboidratos:

→ fígado, músculo e tecido adiposo

- Fígado : ↓ produção de glicose pois ↓ gliconeogênese e a degradação do glicogênio
- Músculo e Fígado : ↑ a síntese de glicogênio
- Músculo e Tec. Adiposo : ↑ a captação de glicose por aumentar o número de transportadores na membrana celular

### Efeitos sobre o metabolismo dos lipídios:

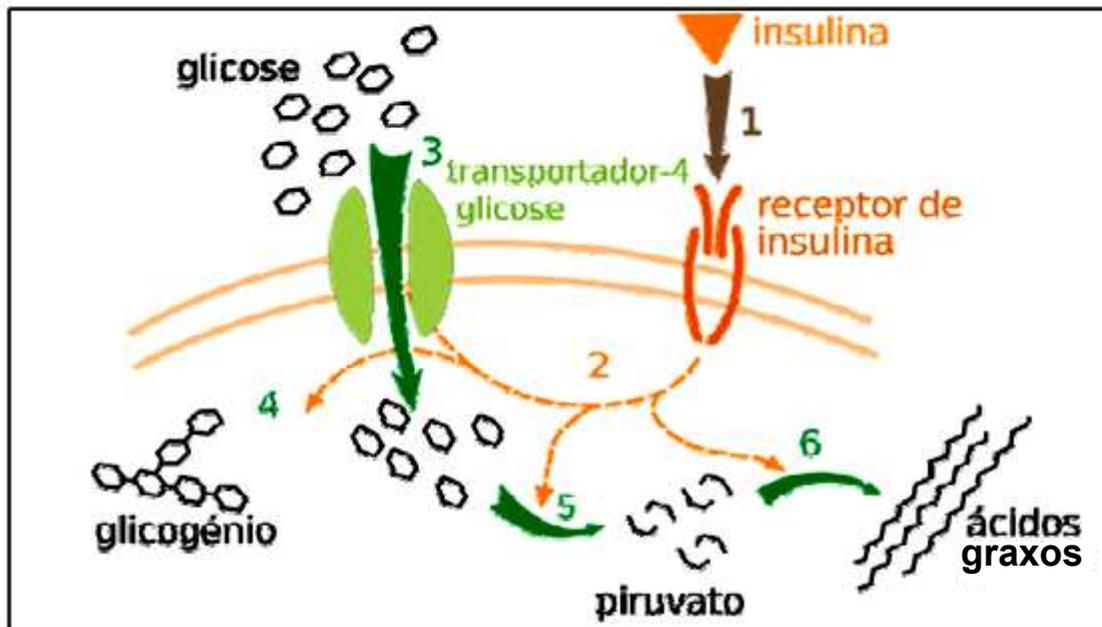
- a) No tecido adiposo: diminuição na degradação de TAG (inibição da lipase sensível a hormônio)
- b) Aumento na síntese de TAG

### Efeitos sobre a síntese de proteínas:

→ estimula a entrada de aas nas células e a síntese de proteínas na maioria dos tecidos



## Efeitos Metabólicos da Insulina

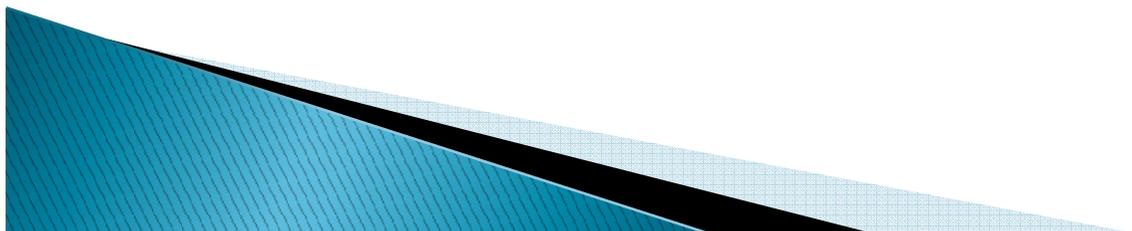


1. Ligação da insulina ao receptor de membrana
2. Ativação de enzimas devido à ligação da insulina à membrana\*
3. Captura de glicose sanguínea pela célula
4. Glicogênese
5. Glicólise
6. Lipogênese

**table 23–5**

**Effect of Insulin on Blood Glucose: Uptake of Glucose by Cells and Storage as Triacylglycerols and Glycogen**

<b>Metabolic effect</b>	<b>Target enzyme</b>
↑ Glucose uptake (muscle)	↑ Glucose transporter
↑ Glucose uptake (liver)	↑ Glucokinase
↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	↑ Glycogen synthase
↓ Glycogen breakdown (liver, muscle)	↓ Glycogen phosphorylase
↑ Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)	↑ Phosphofructokinase-1
	↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase

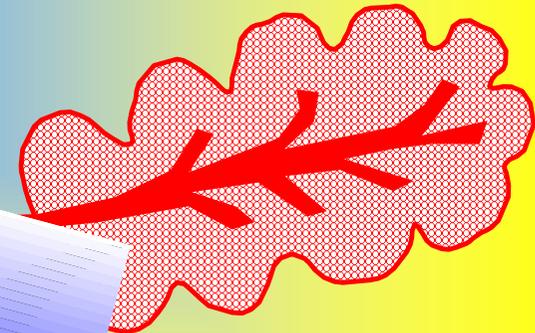


# A FASE CATABÓLICA

*Jejum*

↓ glicose sangüínea

↓  
Pâncreas

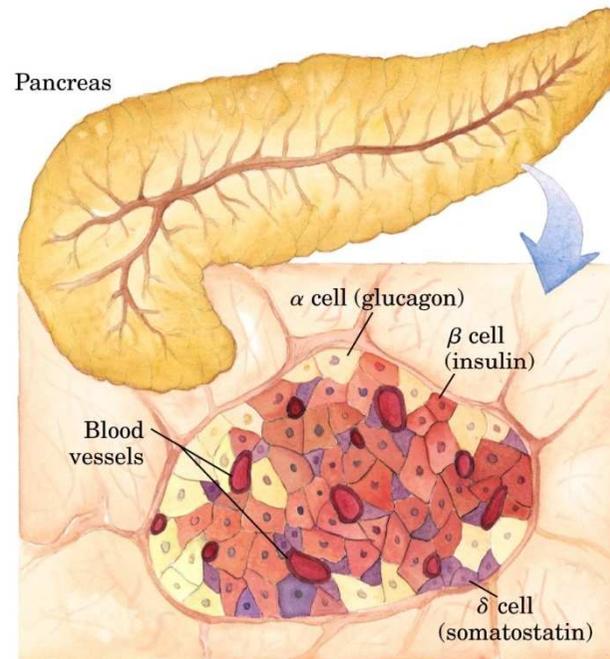


GLUCAGON

Cristina, 99

# GLUCAGON

→ Hormônio peptídico (29 aas em uma única cadeia peptídica) secretado pelas células  $\alpha$  das Ilhotas de Langerhans.



\* Age especialmente para manter a glicemia por meio da ativação da glicogenólise e gliconeogênese hepática.

## 1) Estímulo da Secreção de Glucagon

### a) Glicemia baixa

\* durante o jejum noturno ou prolongado, os níveis elevados de glucagon previnem a hipoglicemia

### b) Aminoácidos

\* o glucagon impede a hipoglicemia que ocorreria como resultado da secreção aumentada de insulina após a refeição protéica

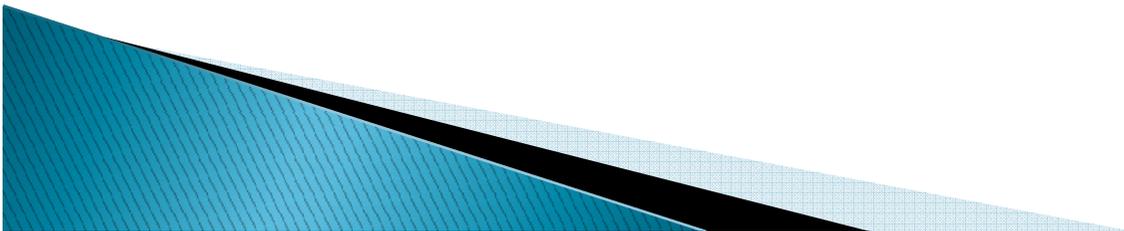
### c) Epinefrina

\* situação de estresse, trauma ou exercício severo



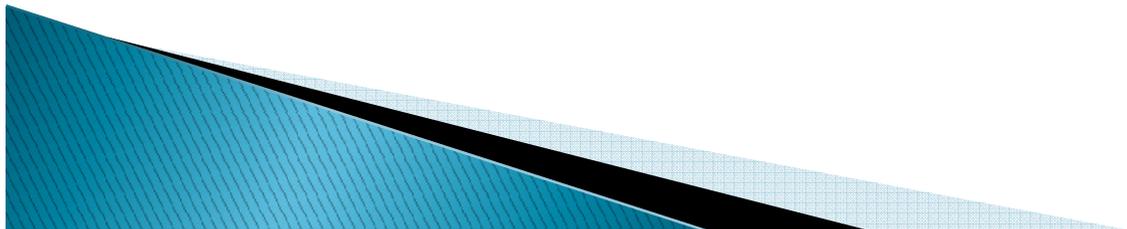
## 2) Inibição da Secreção de Glucagon

→ a secreção de glucagon é reduzida por uma glicemia elevada e pela insulina (Ex: após a ingestão de glicose ou uma refeição rica em CH)



## Efeitos Metabólicos do Glucagon

- 1) Efeitos sobre o metabolismo dos CH: ↑ a degradação hepática do glicogênio e ↑ a gliconeogênese
- 2) Efeitos sobre o metabolismo dos lipídios: ↑ a oxidação hepática dos ácidos graxos e a formação de corpos cetônicos e também a lipólise no tec. adiposo (estimula a lipase sensível a hormônio)
- 3) Efeitos sobre o metabolismo das proteínas: ↑ a captação de aas pelo fígado ⇒ ↑ disponibilidade de esqueletos de C p/ a gliconeogênese ⇒ ↓ níveis plasmáticos dos aas



## Efeitos do Glucagon no Metabolismo de Lipídios

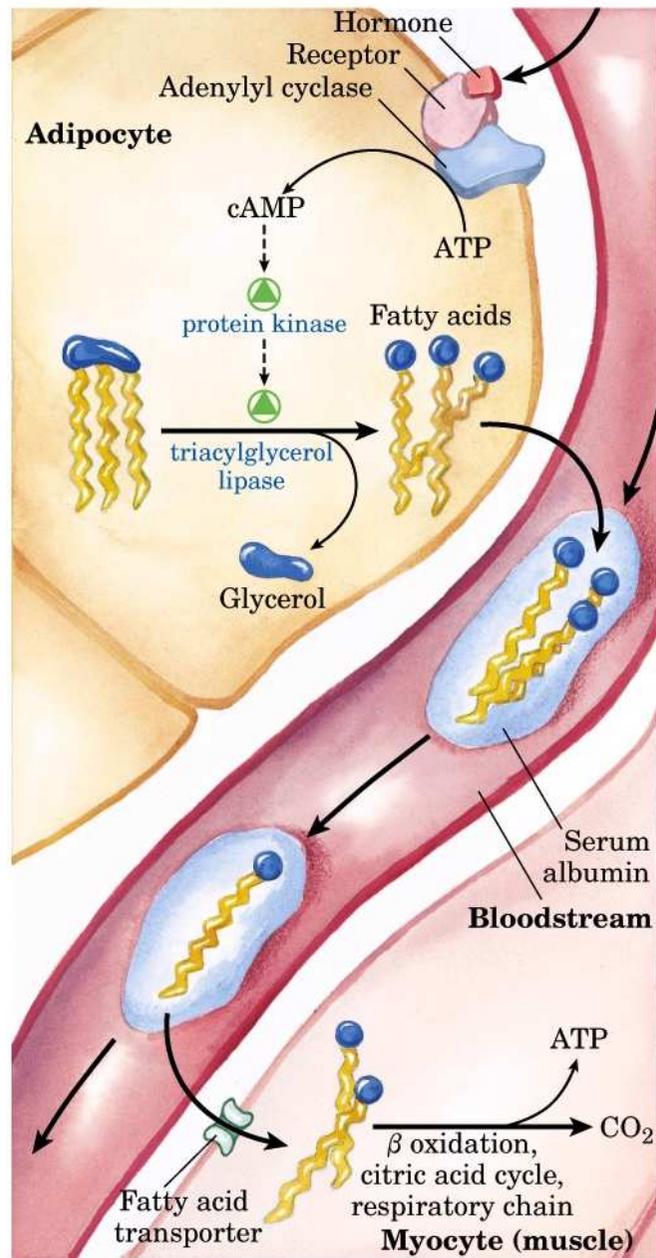
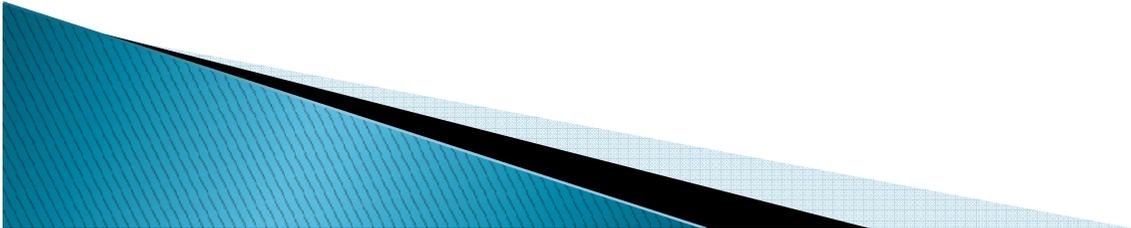


table 23-3

**Effects of Glucagon on Blood Glucose: Production and Release of Glucose By the Liver**

Metabolic effect	Effect on glucose metabolism	Target enzyme
↑ Glycogen breakdown (liver)	Glycogen → glucose	↑ Glycogen phosphorylase
↓ Glycogen synthesis (liver)	Less glucose stored as glycogen	↓ Glycogen synthase
↓ Glycolysis (liver)	Less glucose used as fuel in liver	↓ Phosphofructokinase-1
↑ Gluconeogenesis (liver)	Amino acids } Glycerol } → glucose Oxaloacetate }	↑ Fructose 1,6-bisphosphatase ↓ Pyruvate kinase
↑ Fatty acid mobilization (adipose tissue)	Less glucose used as fuel by liver, muscle	↑ Triacylglycerol lipase



## 5) METABOLISMO EM DIFERENTES CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS

**METABOLISMO NO ESTADO ABSORTIVO**

**METABOLISMO NO JEJUM DE 8 HORAS**

**METABOLISMO NO JEJUM PROLONGADO**

