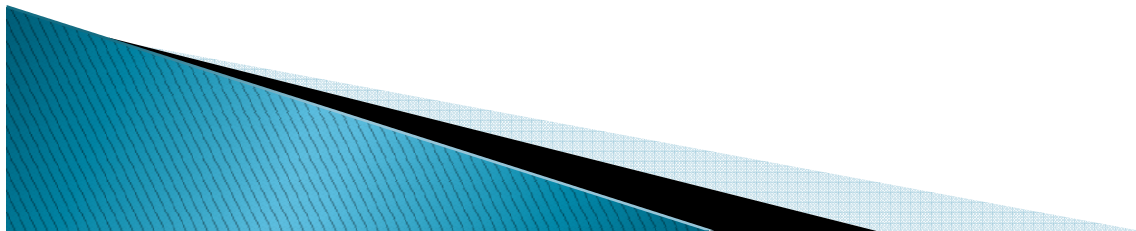


INTEGRAÇÃO E REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO



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

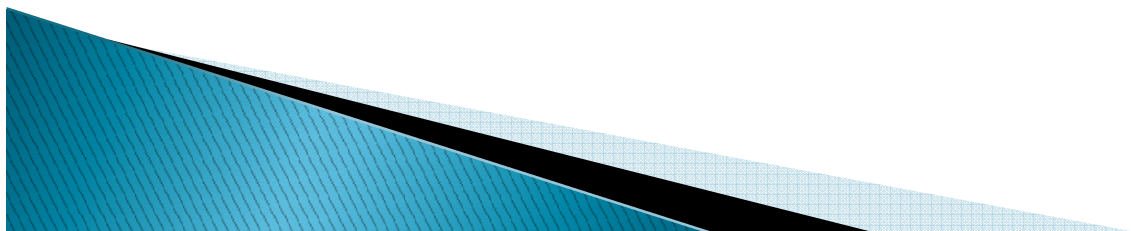
O Sistema de Sinalização Hormonal

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

5) METABOLISMO EM DIFERENTES CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS

Estado absorptivo

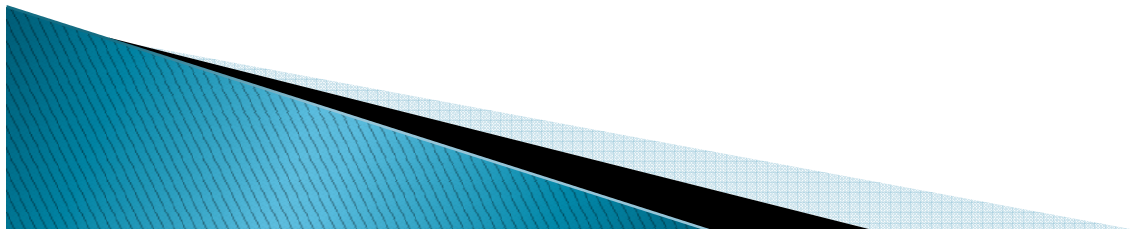
Jejum



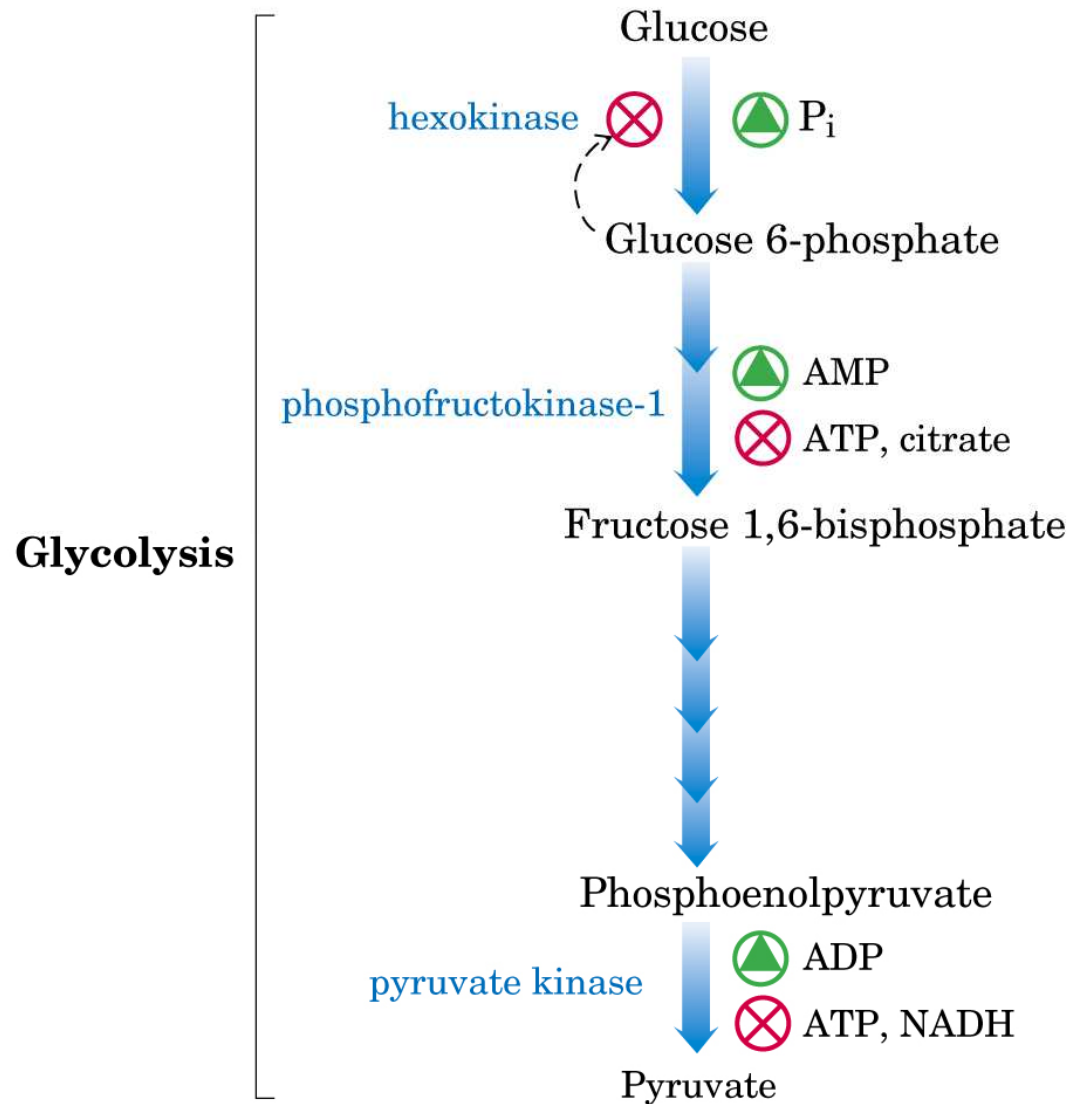
1) Mecanismos de Regulação Metabólica

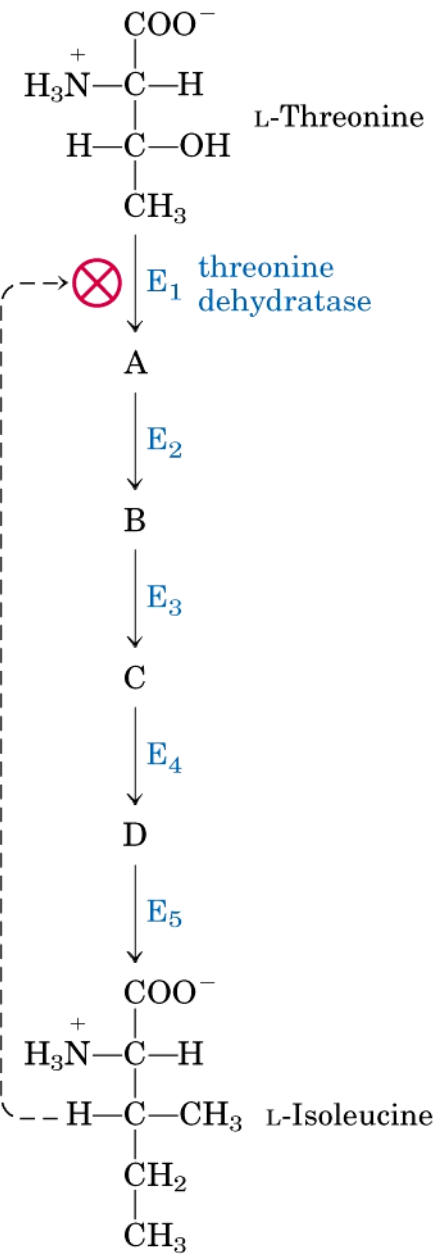
Anabolismo e Catabolismo são coordenados com precisão:

- 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





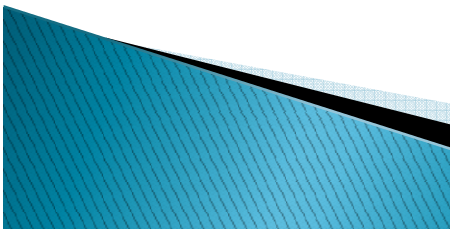
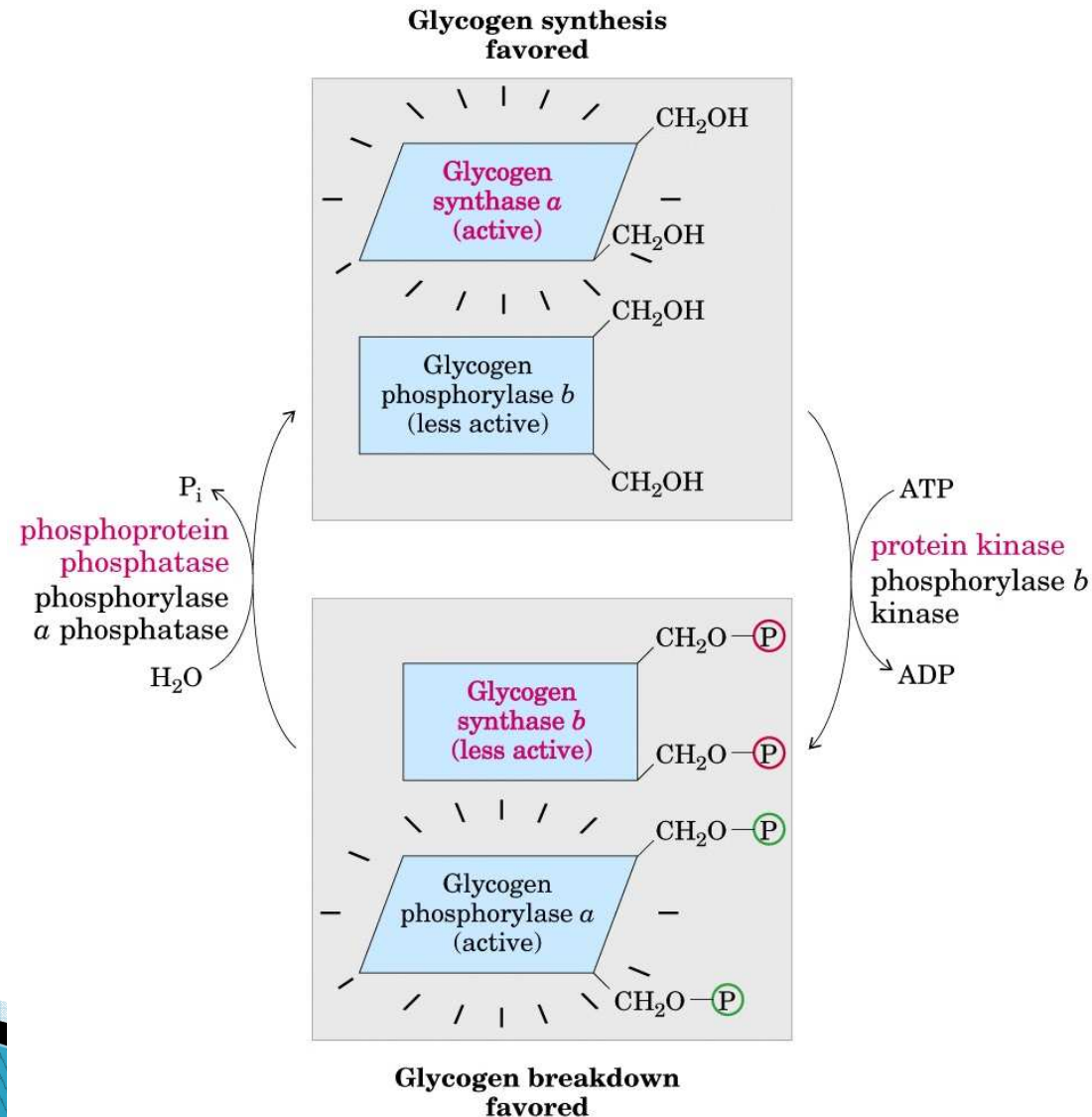
*Inibição por feedback.

2. Modificação Covalente de Enzimas

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

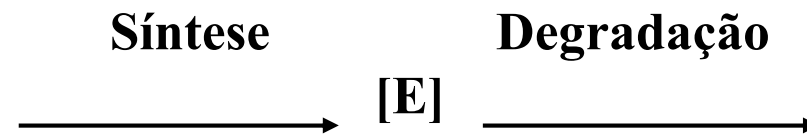
2.1 Exemplos de Enzimas Reguladas por Modificação Covalente (Fosforilação)

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*



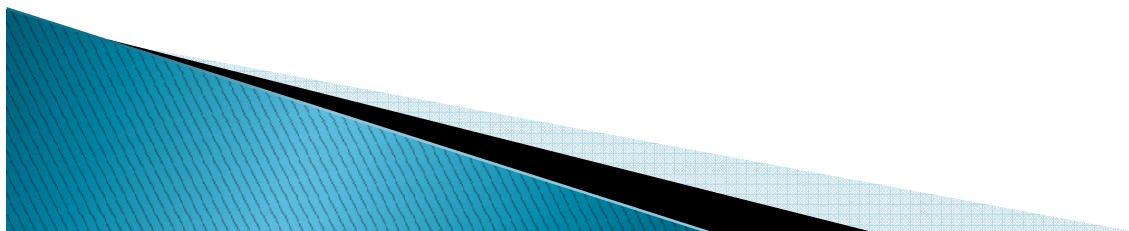
3. Regulação por mudanças na quantidade de enzima

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**.

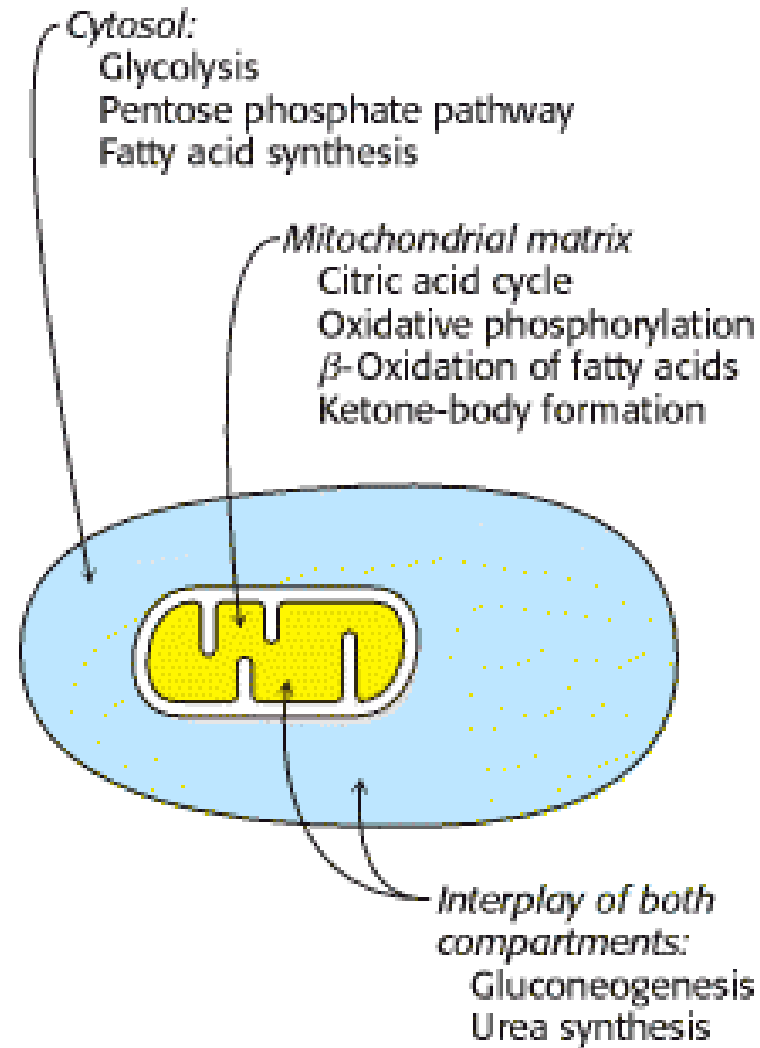


Um exemplo do controle da velocidade de degradação está no controle do ciclo da uréia.

*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**.

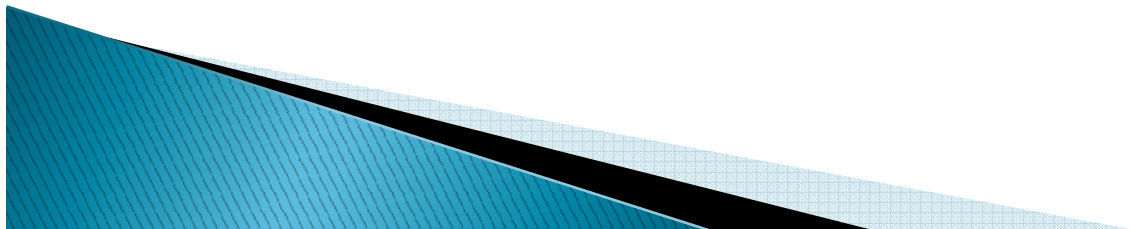


4. Compartmentalização



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

CO₂

ADP + P_i

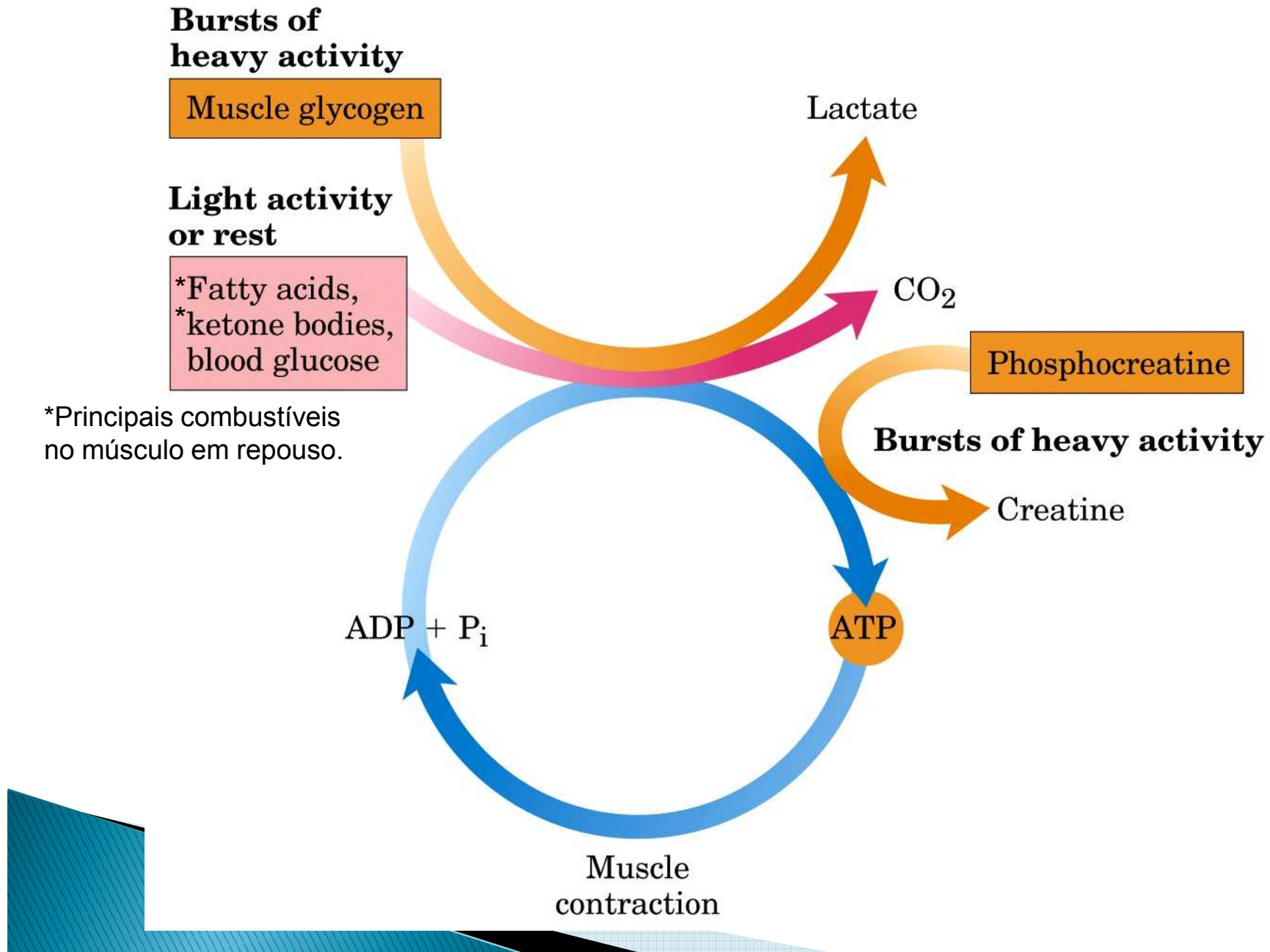
ATP

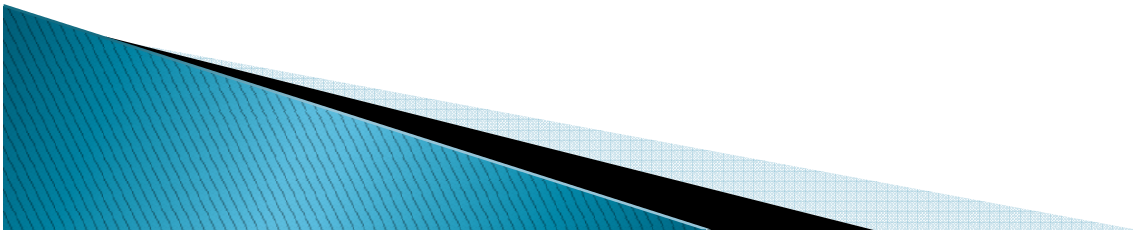
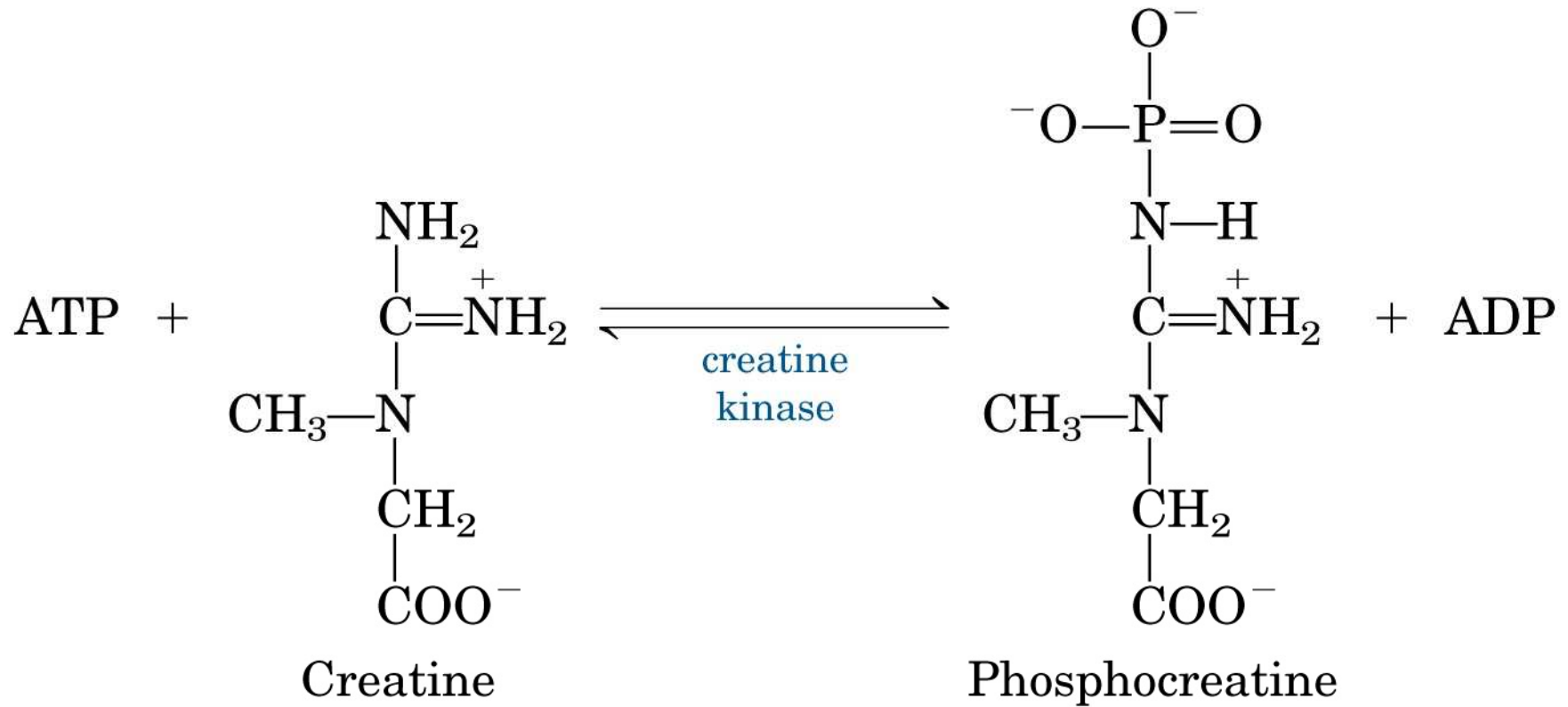
Electrogenic transport
by Na⁺K⁺ ATPase

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

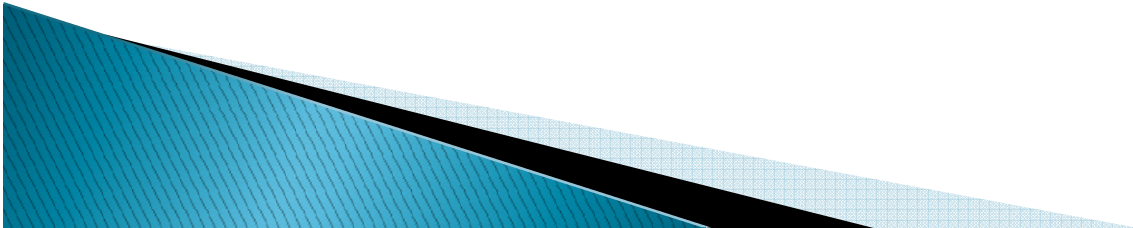
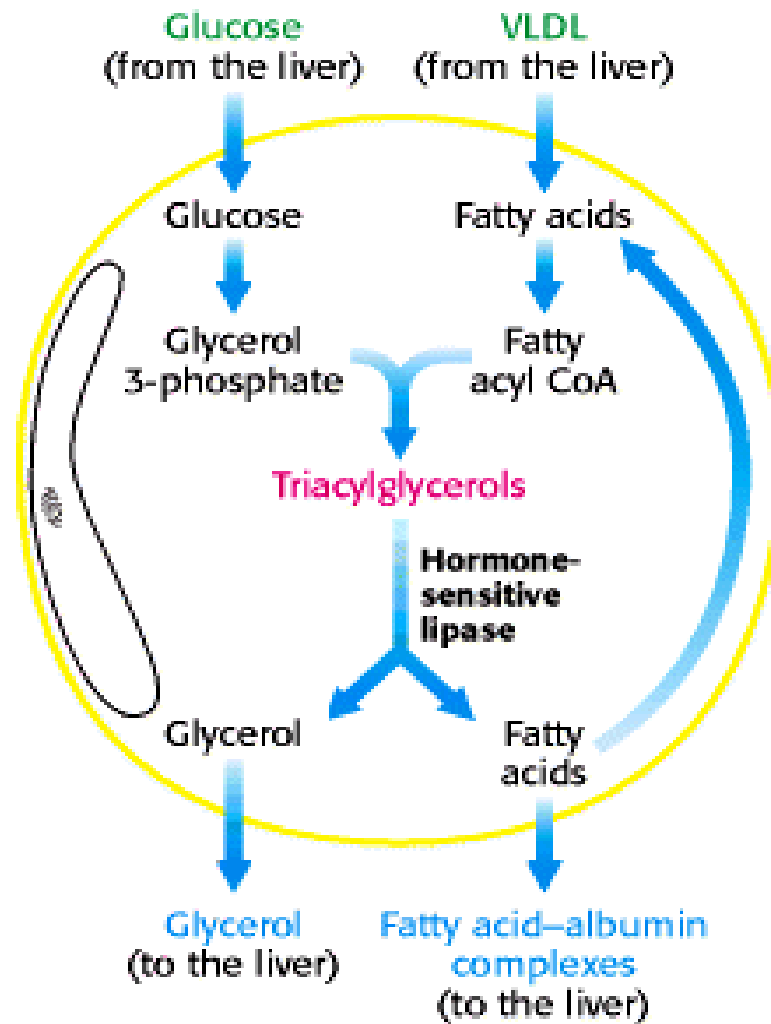


Fontes de energia para a contração muscular.

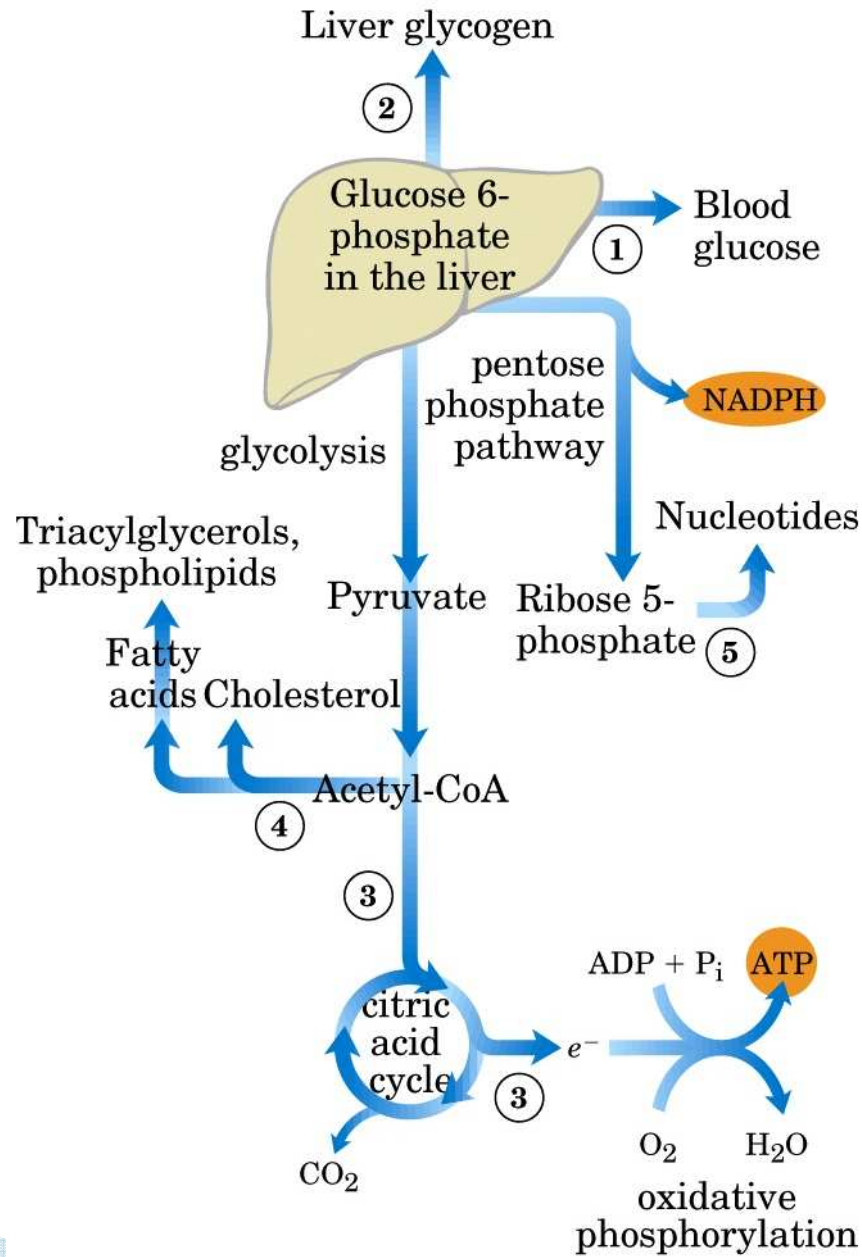


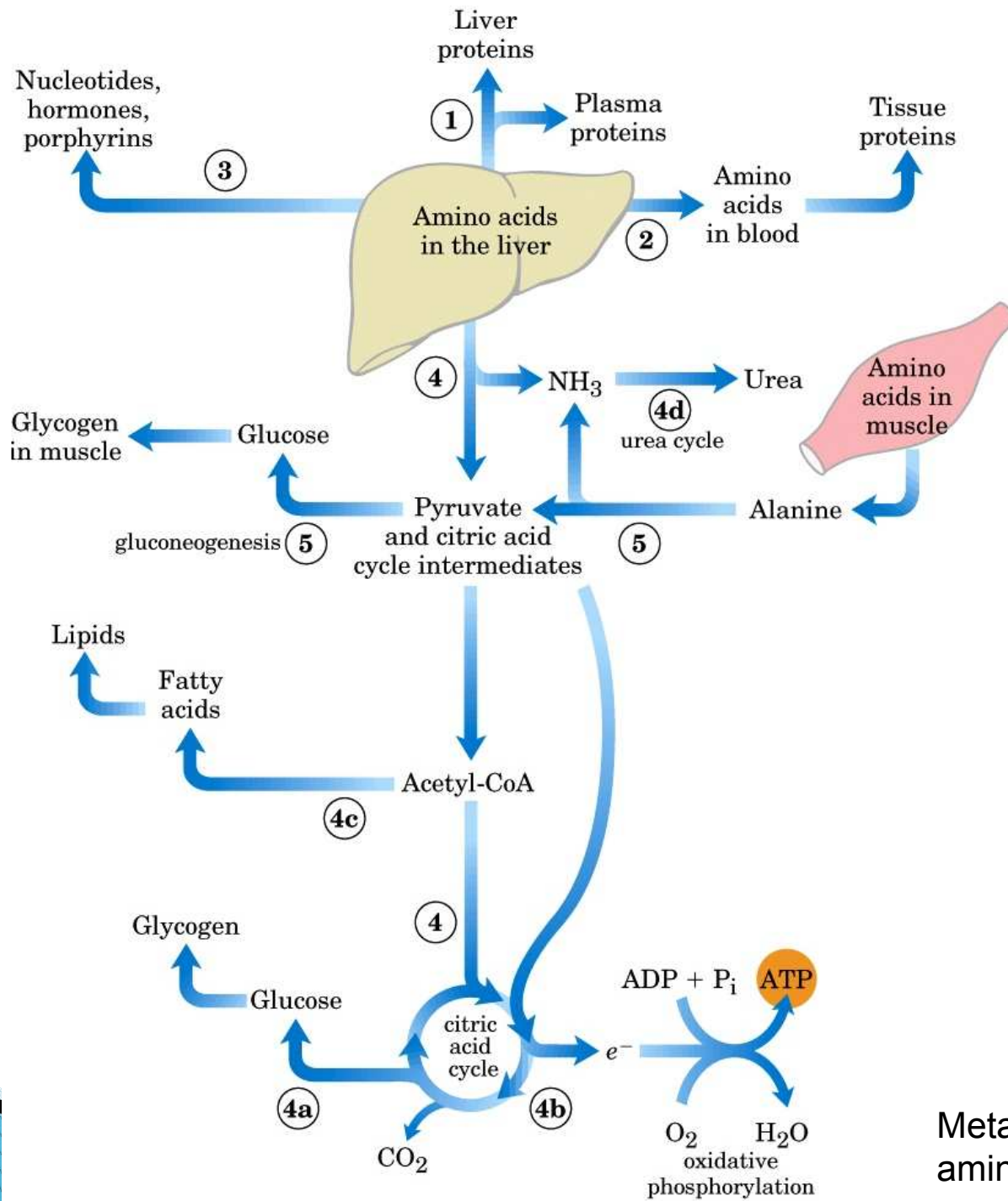


Principais vias metabólicas no tecido adiposo.



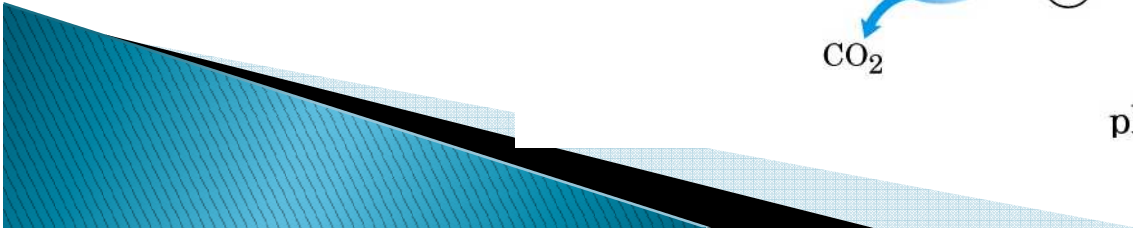
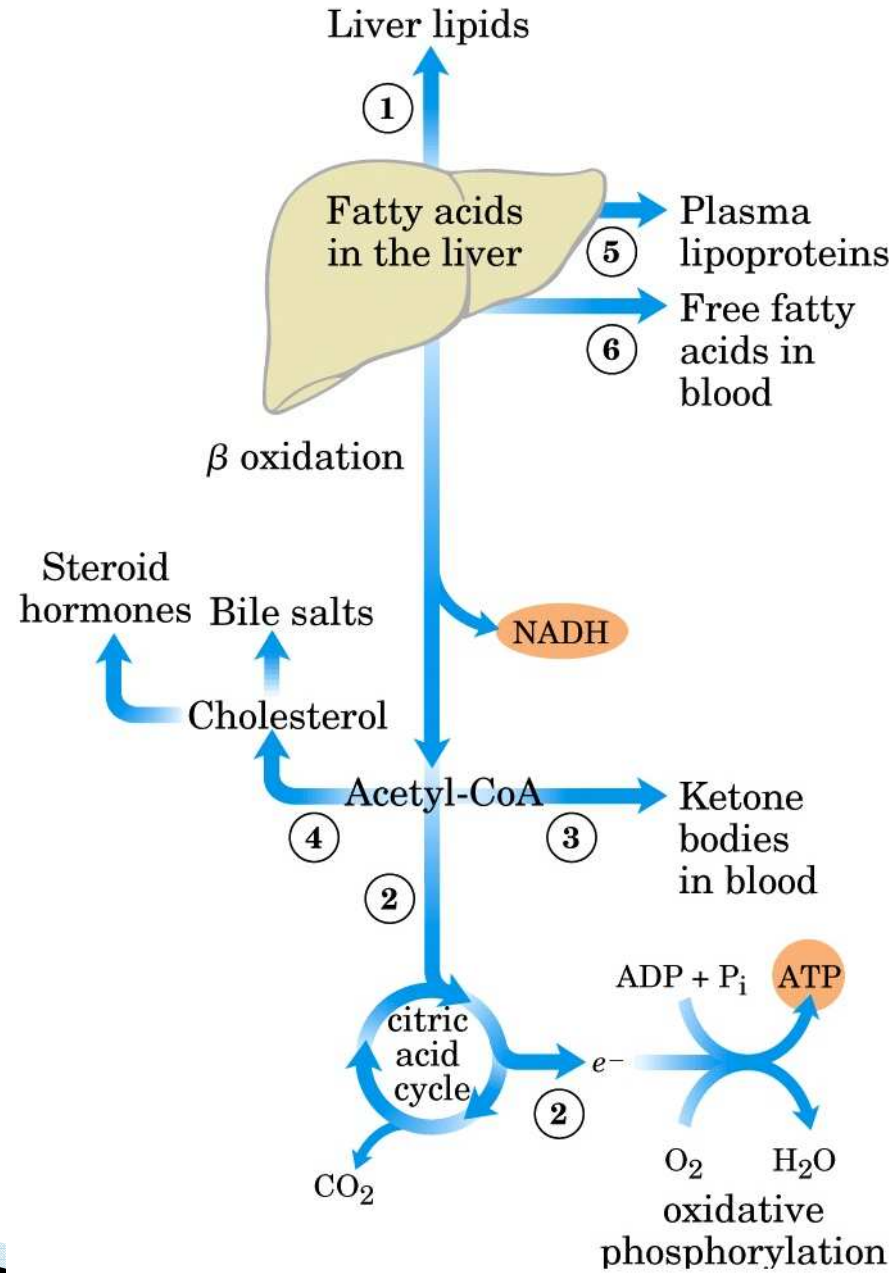
Vias metabólicas da glicose no fígado.





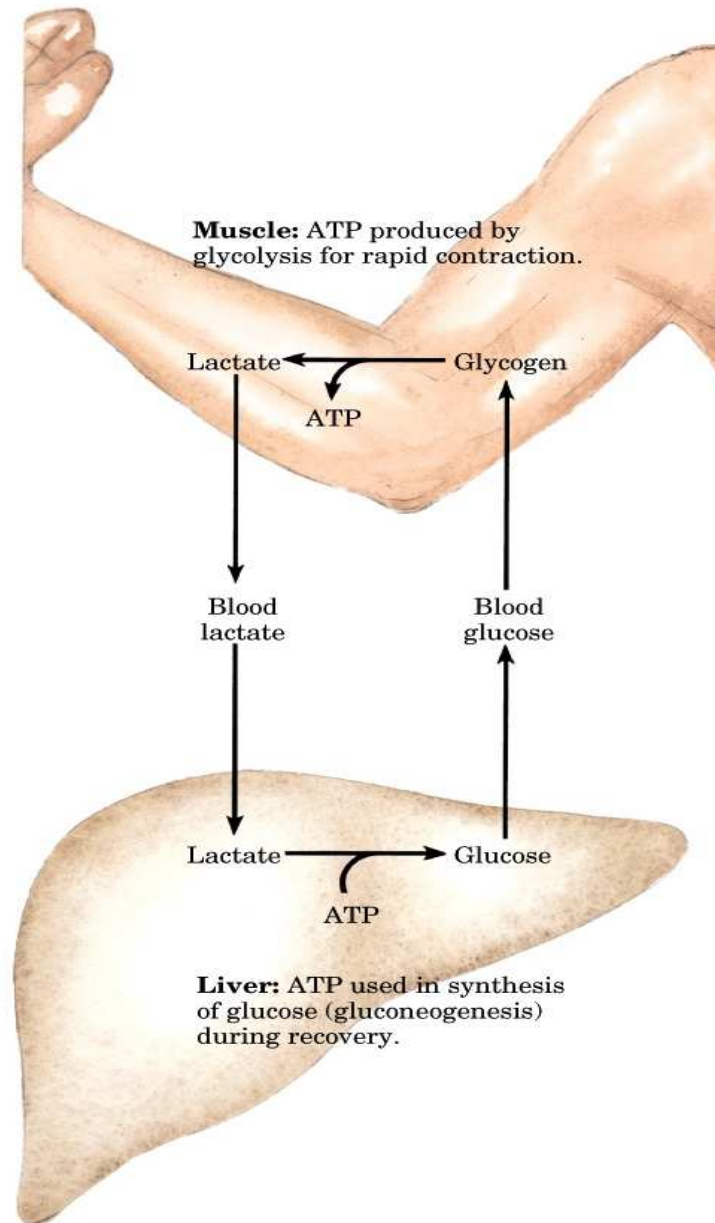
Metabolismo dos aminoácidos no fígado.

Metabolismo dos ácidos graxos no fígado.



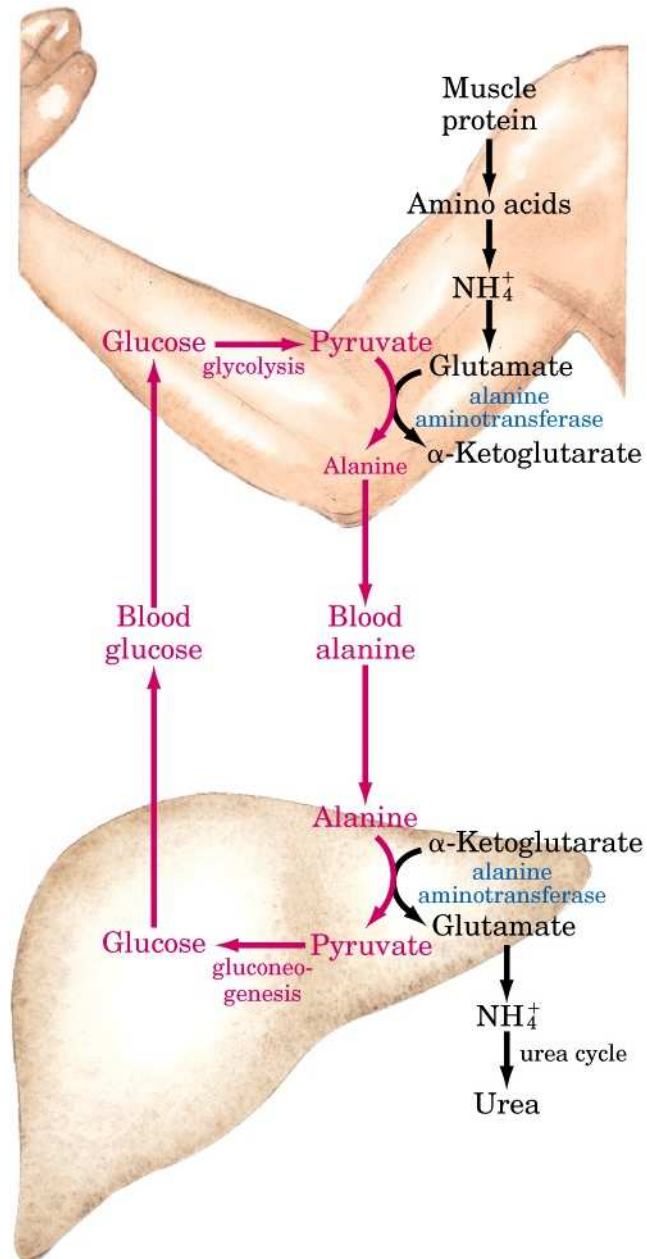
3) Rotas metabólicas interorgânicas

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



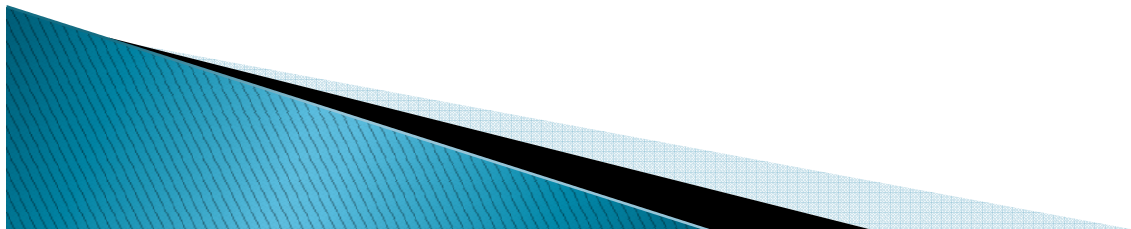
O ciclo da glicose-alanina:

- 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

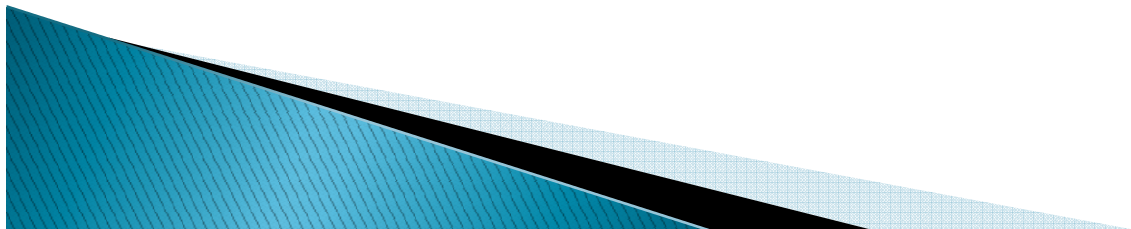
- O organismo coordena suas atividades em diferentes níveis de sua organização por meio de sistemas complexos de sinalização que envolvem mensageiros químicos - **os hormônios**
- O termo **hormônio** refere-se a qualquer substância num organismo que carregue um sinal, gerando algum tipo de alteração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

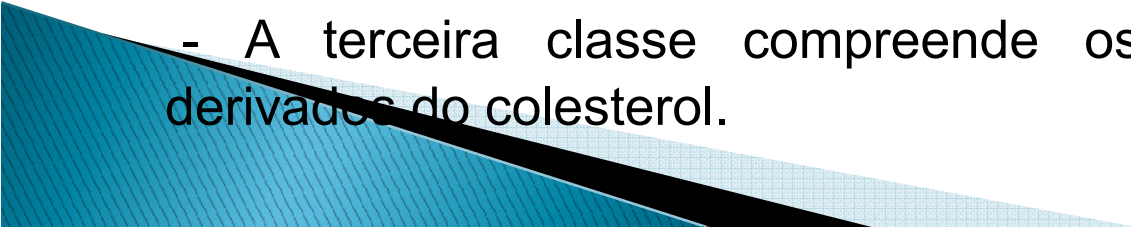
Sendo:

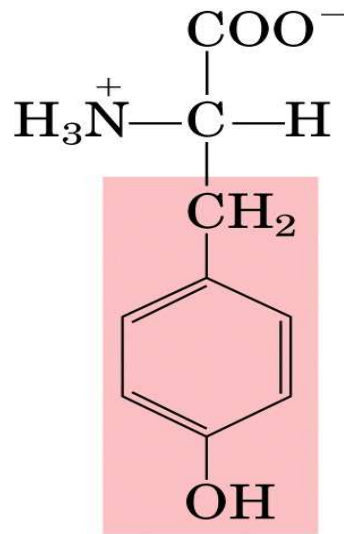
- Catecolaminas: noradrenalina, adrenalina e dopamina

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

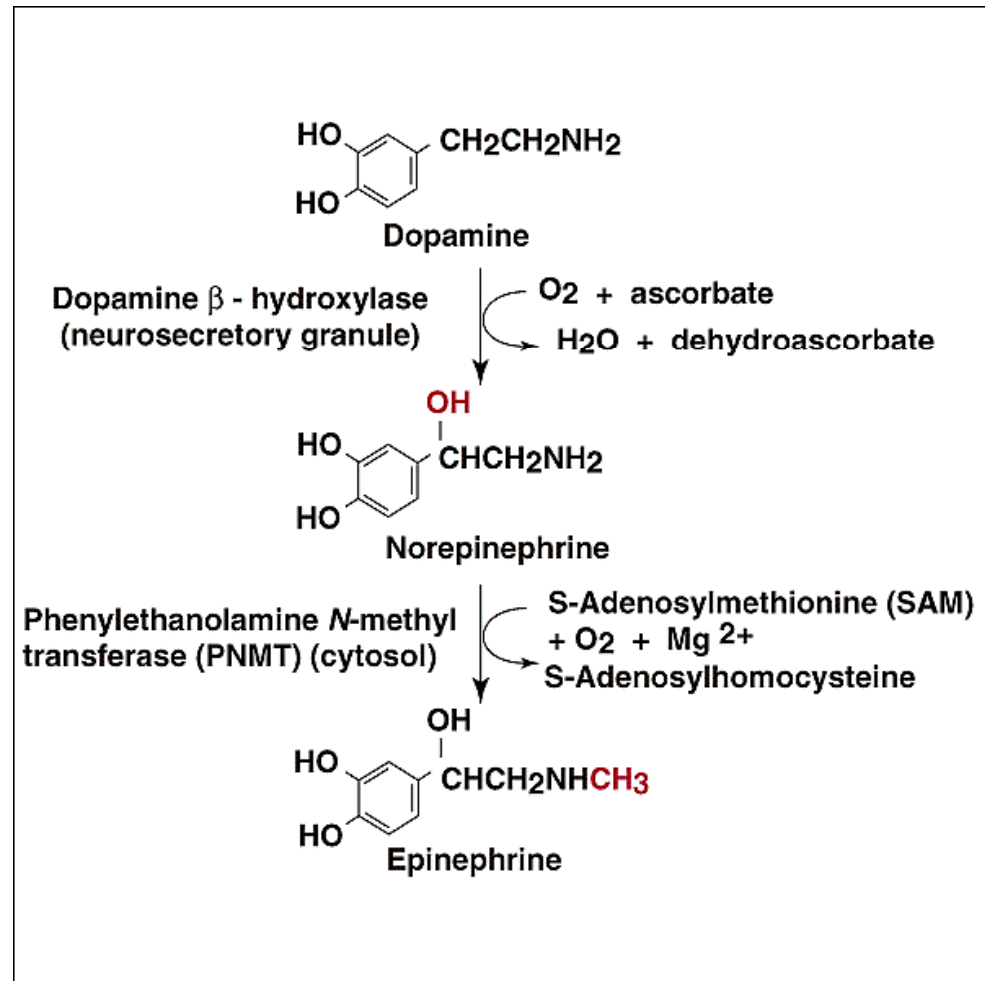
- A segunda classe é composta pelos hormônios peptídicos;

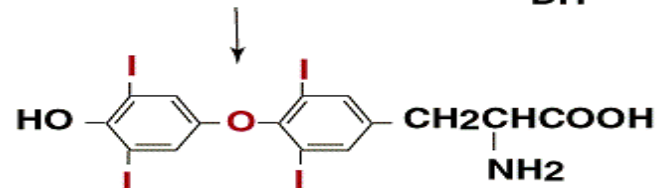
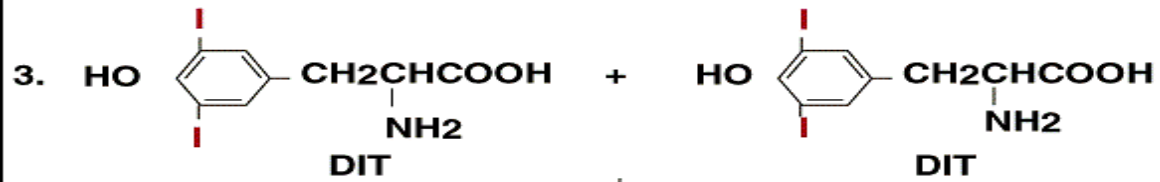
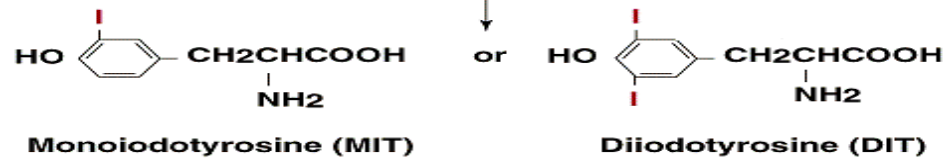
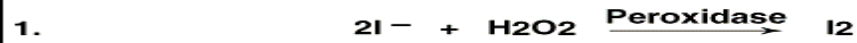
- A terceira classe compreende os hormônios esteróides derivados do colesterol.



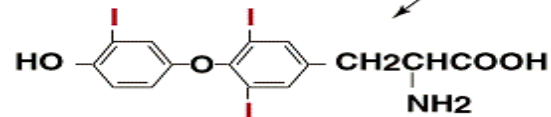
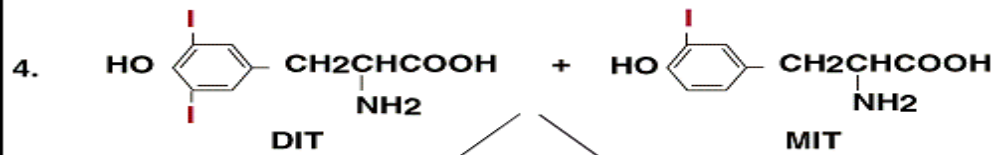


Tyrosine

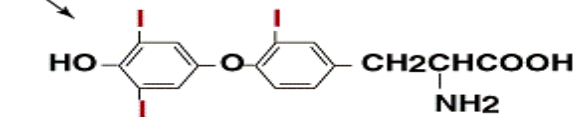




3,5,3',5' - Tetraiodothyronine (thyroxine, or T4)



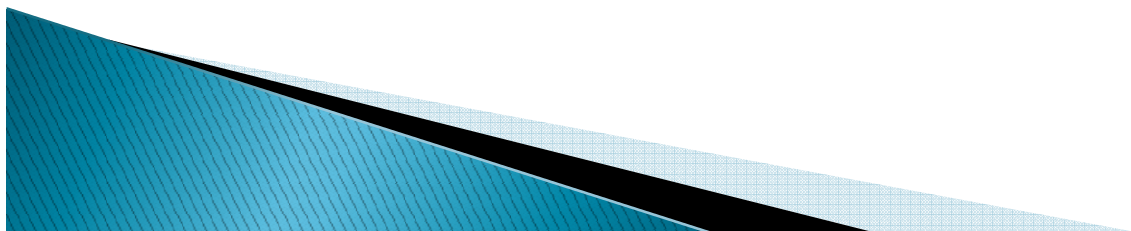
3,5,3' - Triiodothyronine (T3) active hormone

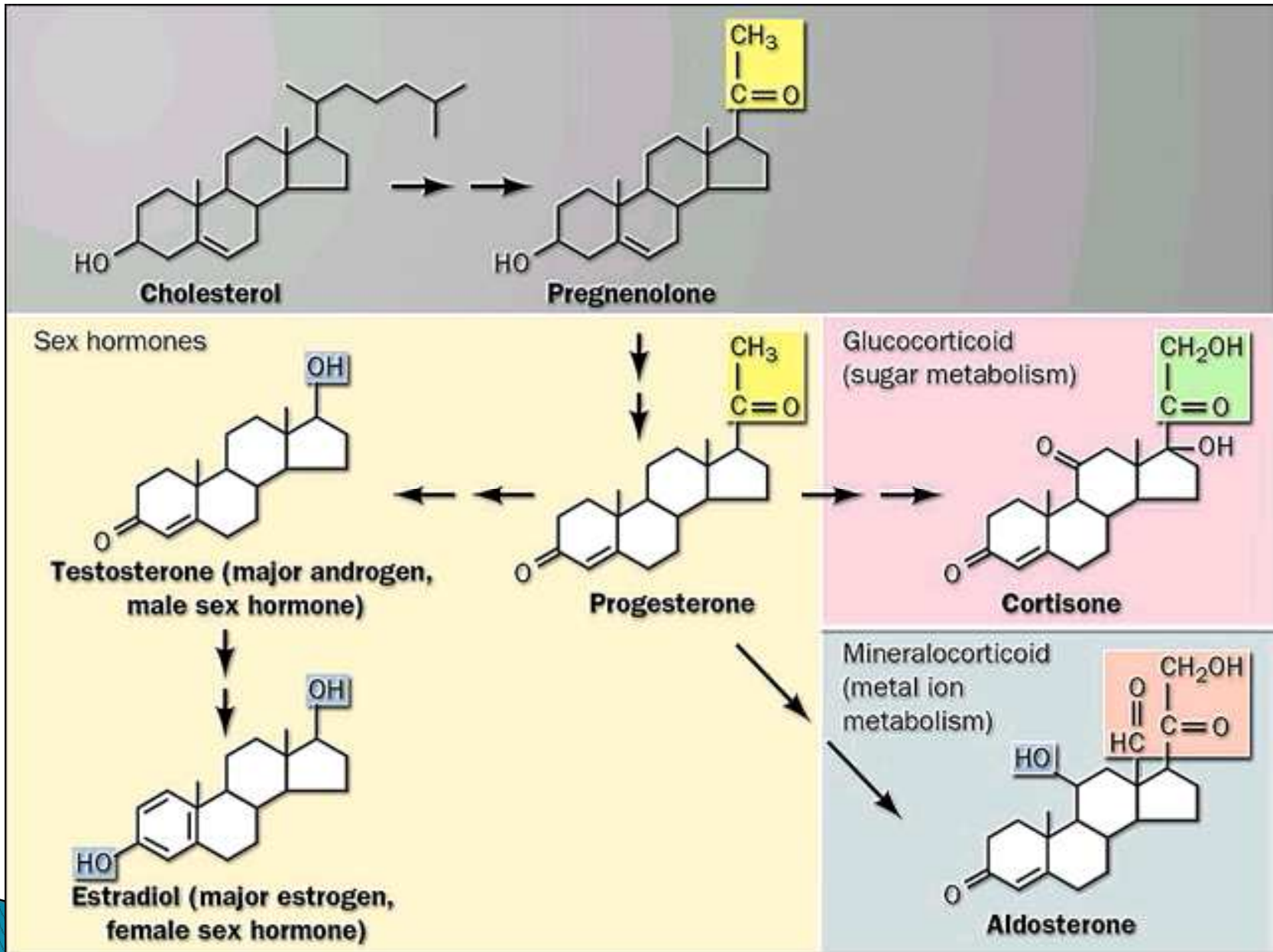


3,3',5' - Triiodothyronine (reverse T3) inactive hormone

Exemplos de hormônios peptídicos:

Hormônio	Glândula endócrina	Composição	Ações
Calcitonina	Tireóide	32 aa	Baixa o nível de cálcio sanguíneo
Corticotropina (ACTH)	Hipófise (anterior)	39 aa	Funcionamento do córtex adrenal
Glucagon	Pâncreas (células α)	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

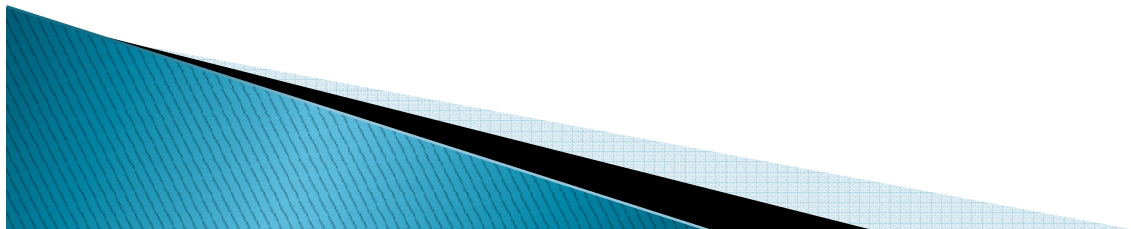




4) Mecanismos de ação hormonal

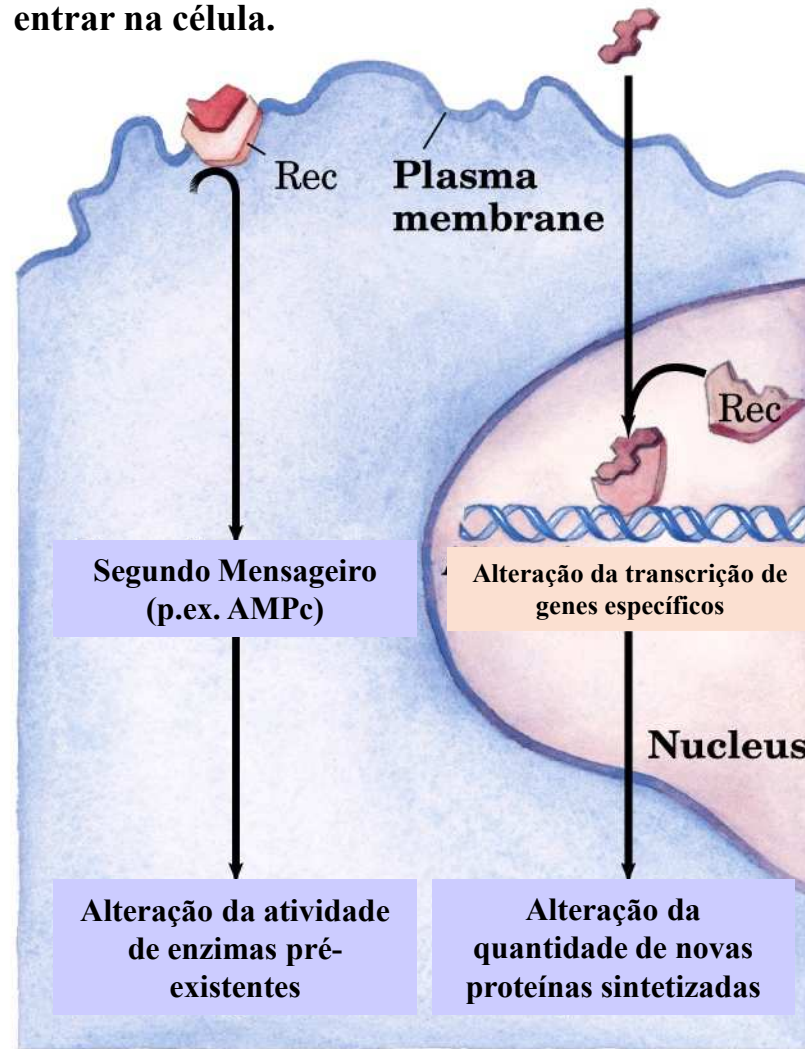
Os vários tipos de hormônios exercem suas atividades de maneiras diferentes:

- 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.

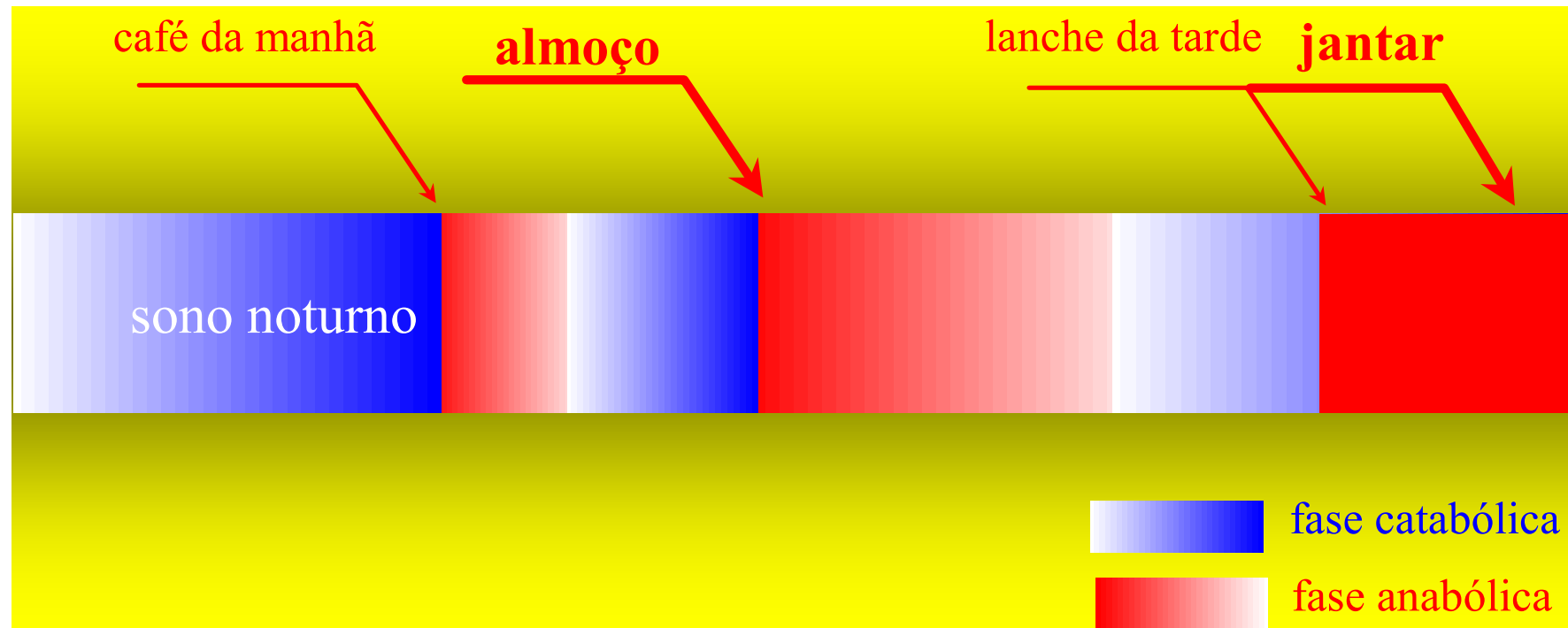


Hormônios peptídicos ou protéicos ligam-se ao receptor presente na membrana plasmática; agem através do receptor sem entrar na célula.

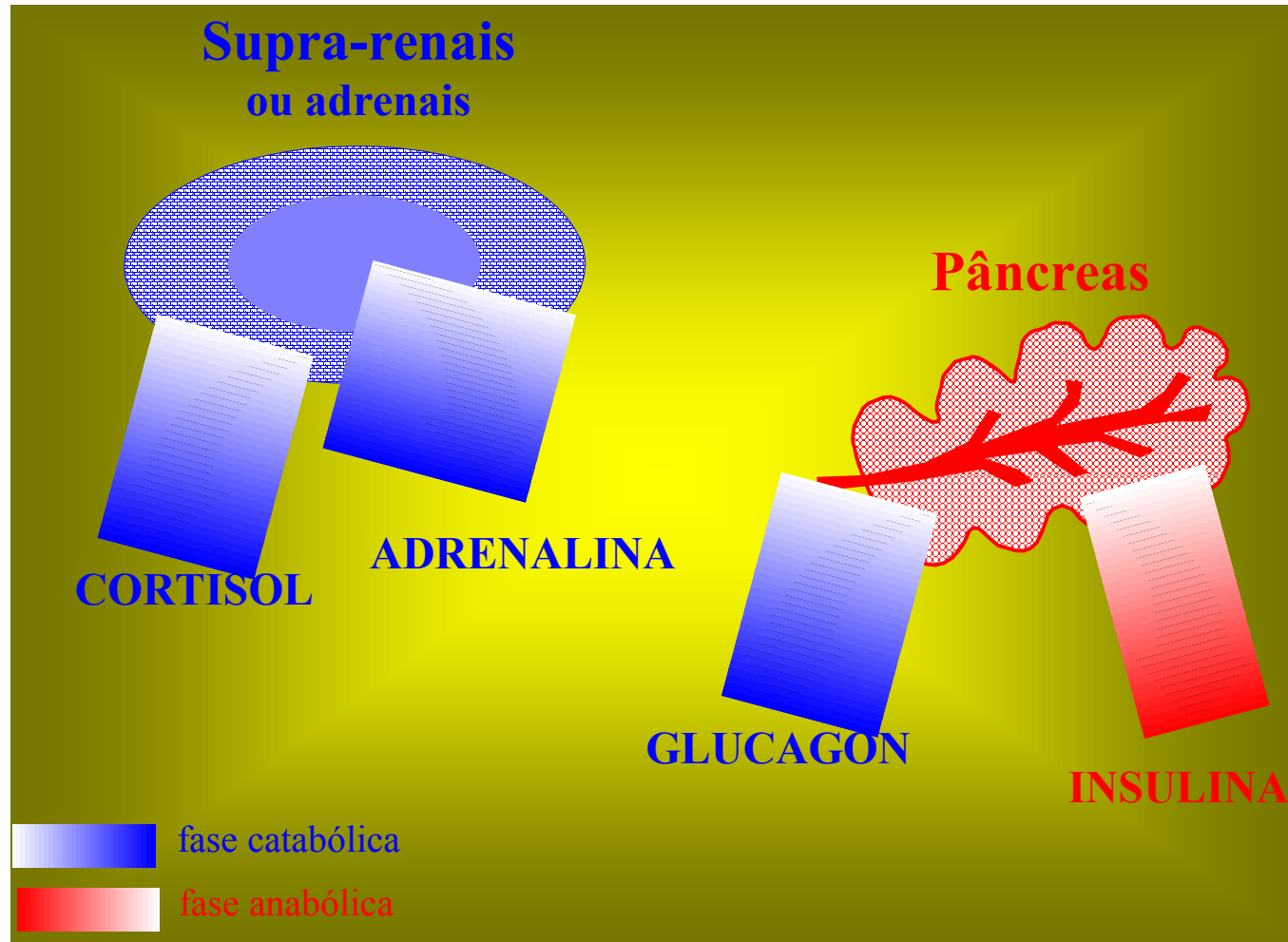
Hormônios esteróides ou da tireóide entram na célula; o complexo hormônio-receptor age no núcleo.



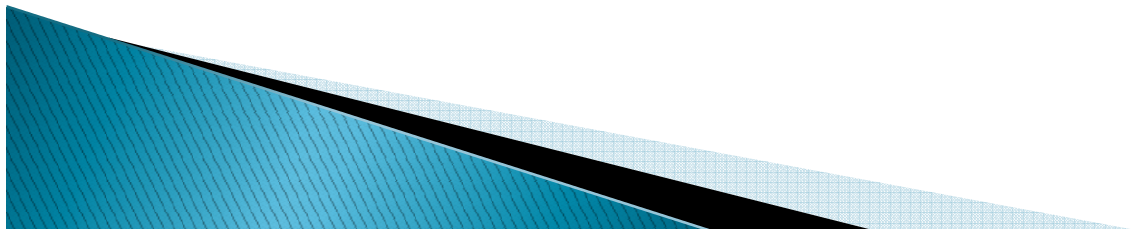
As fases do Metabolismo Energético: fase anabólica e catabólica



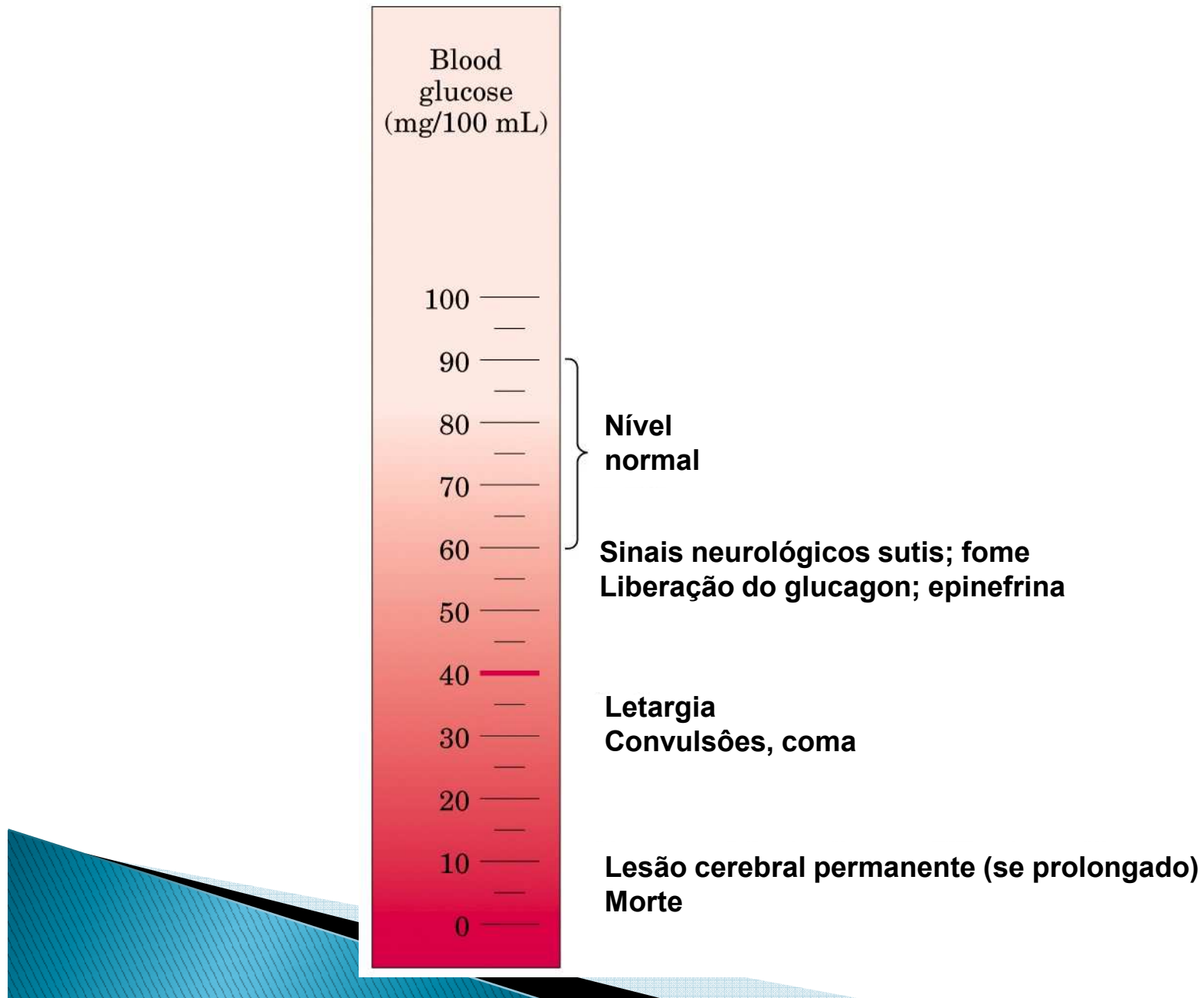
Regulação Hormonal do Metabolismo Energético



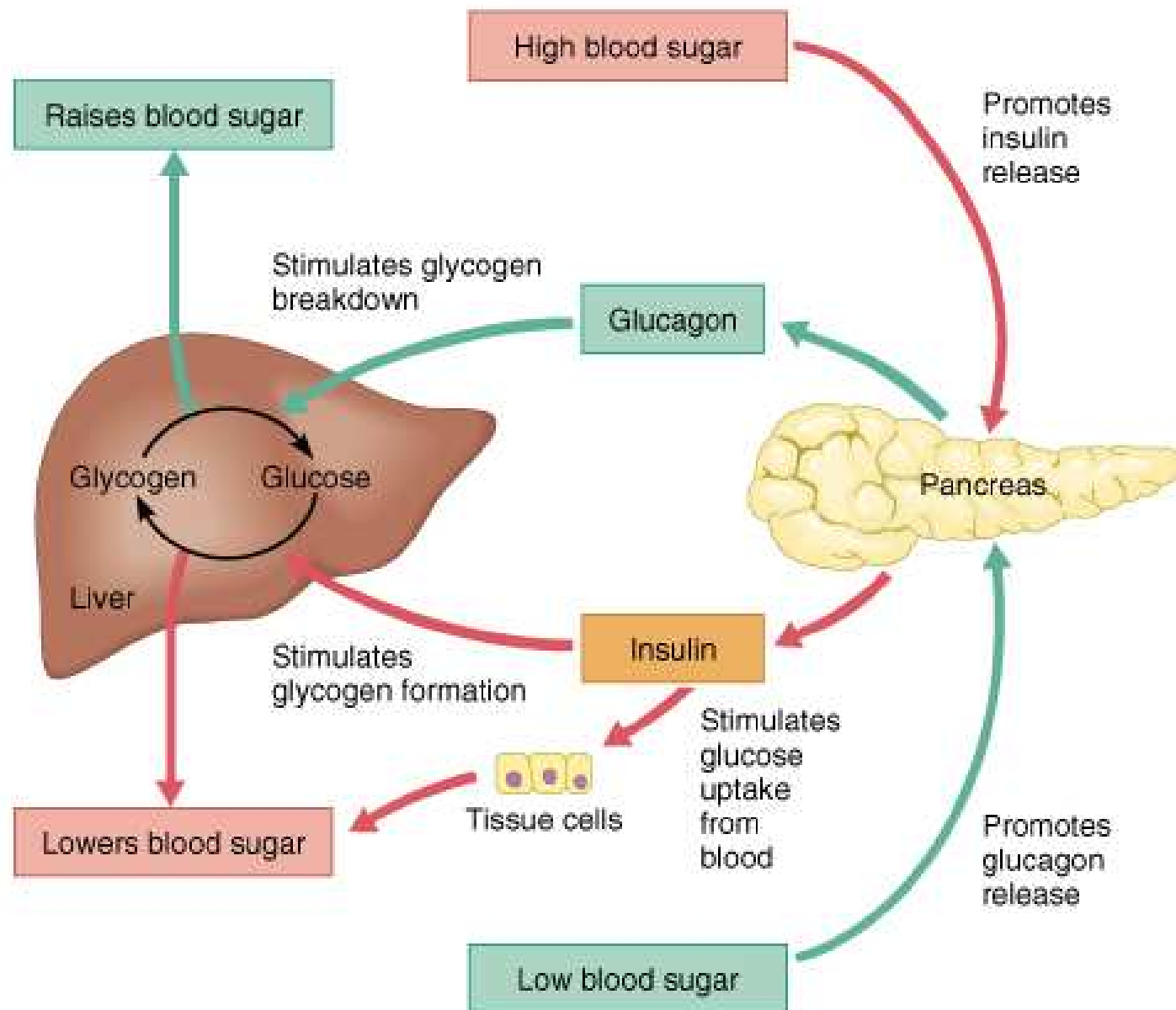
EFEITOS METABÓLICOS DA INSULINA E DO GLUCAGON



Efeitos fisiológicos da queda da glicose sanguínea no homem.

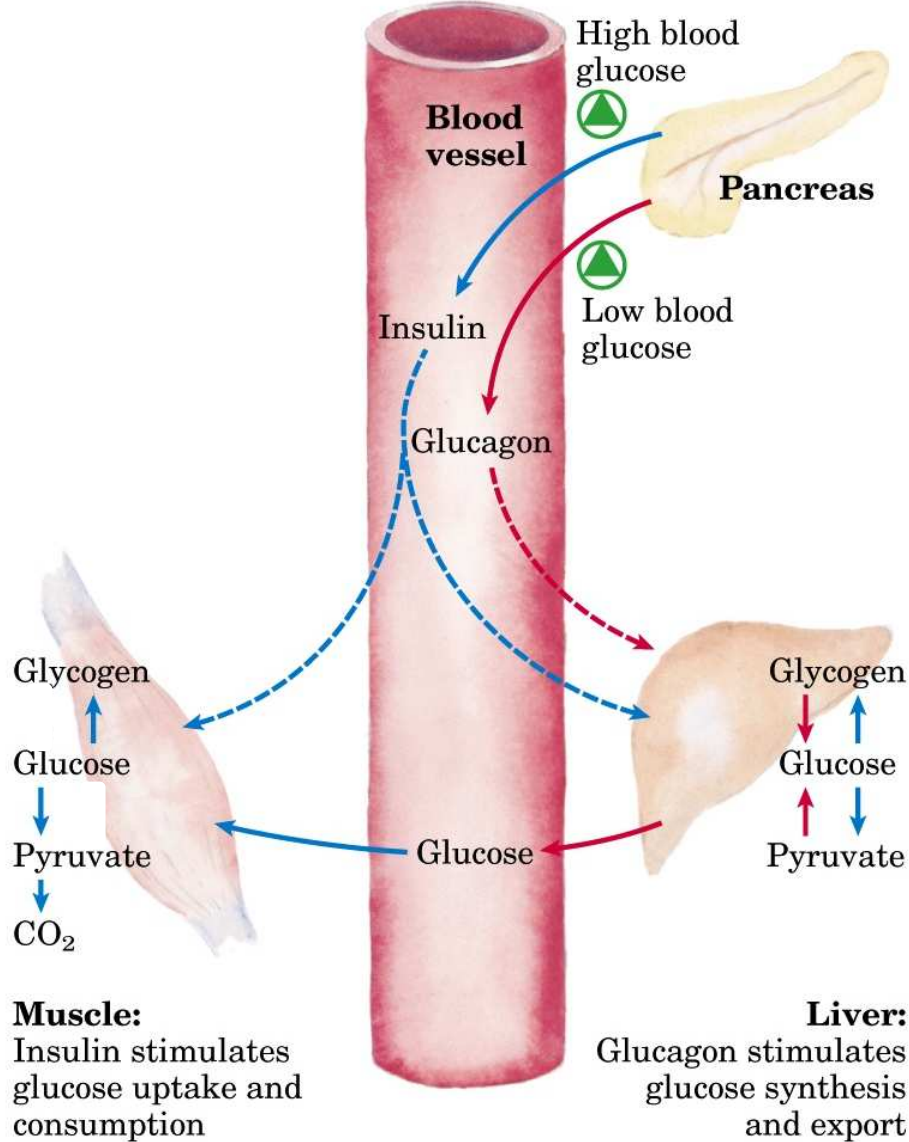


Regulação dos níveis de glicose sanguínea pela Insulina e Glucagon

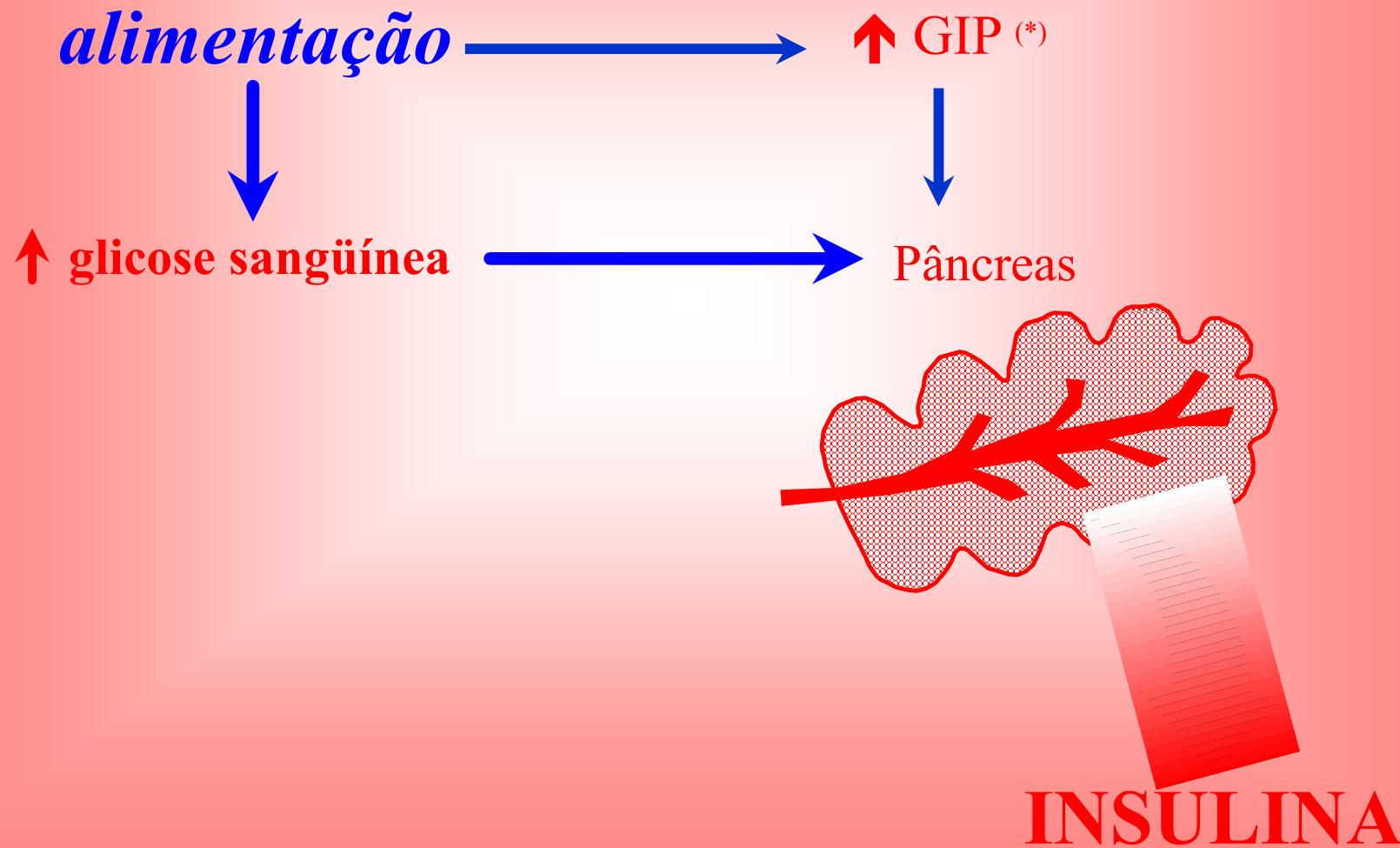


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Regulação da glicose sanguínea pela insulina e glucagon.



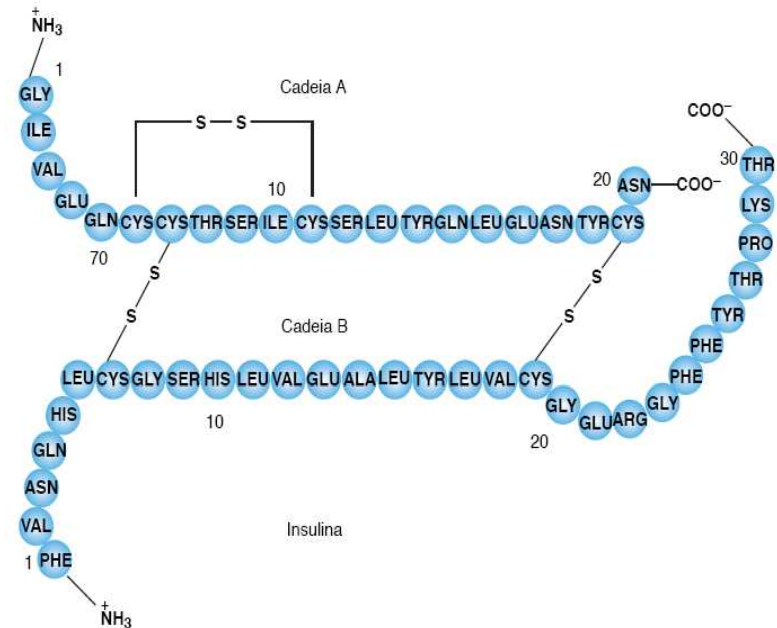
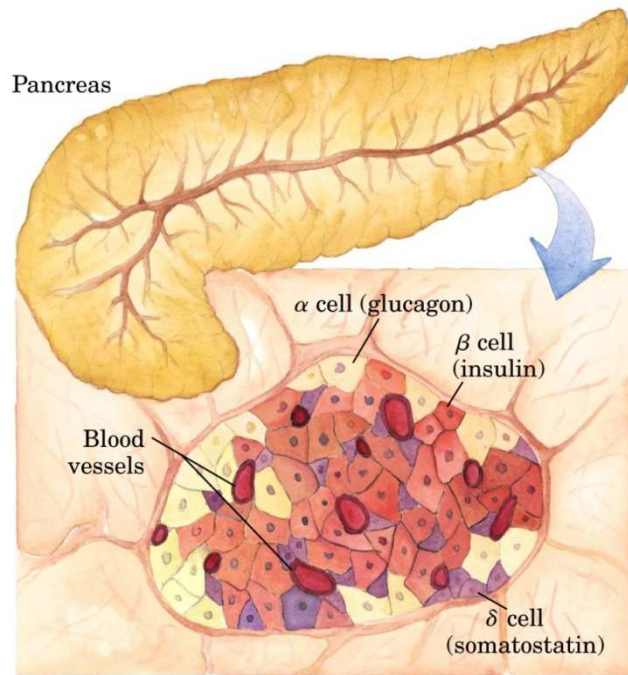
A FASE ANABÓLICA



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

INSULINA

→ Hormônio polipeptídico (51 aas) produzido pelas células β das Ilhotas de Langerhans (pâncreas)

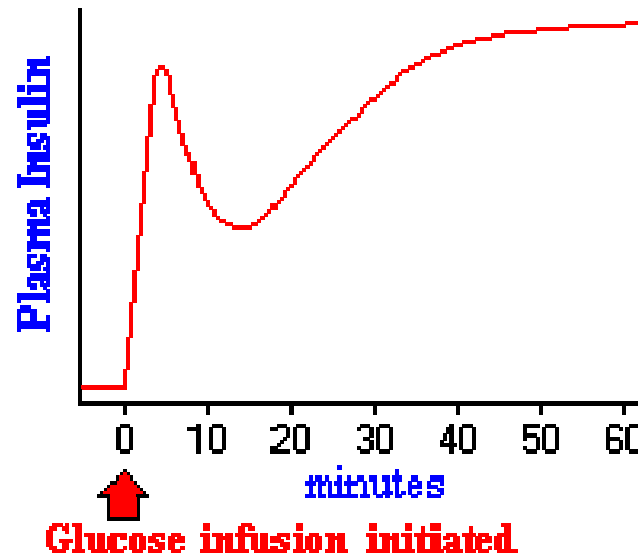


* seus efeitos metabólicos são anabólicos, favorecendo a síntese de glicogênio, TAGs e proteínas

Regulação da Secreção de Insulina

1) Estímulos da Secreção de Insulina

a) Glicose → Ingestão de glicose ↑ secreção de insulina



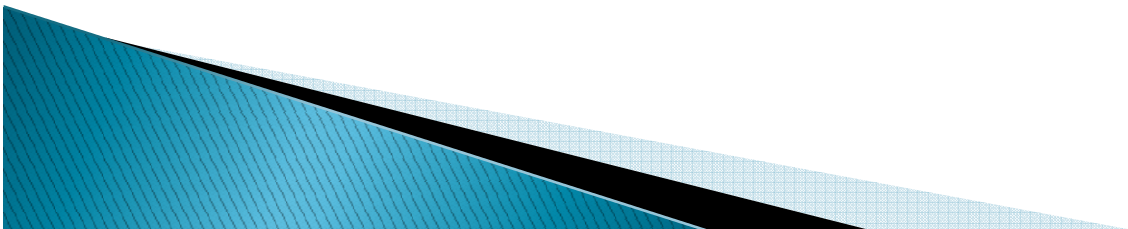
b) Aminoácidos → Ingestão de proteínas ↑ secreção de insulina

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:

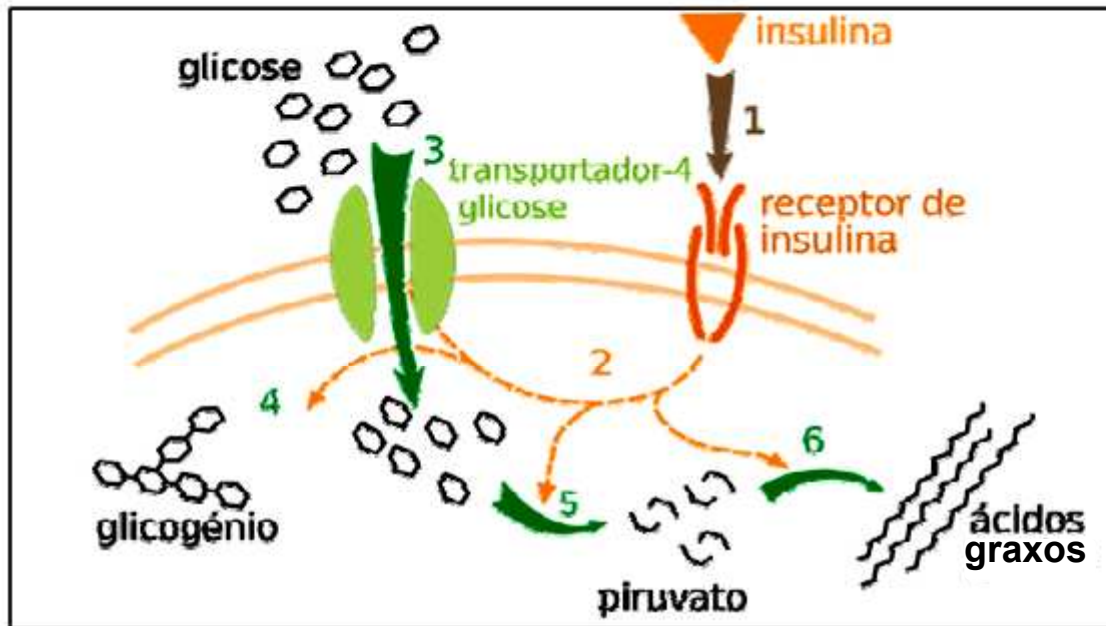
- a) No tecido adiposo: diminuição na degradação de TAG (inibição da lipase sensível a hormônio)
- b) Aumento na síntese de TAG

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

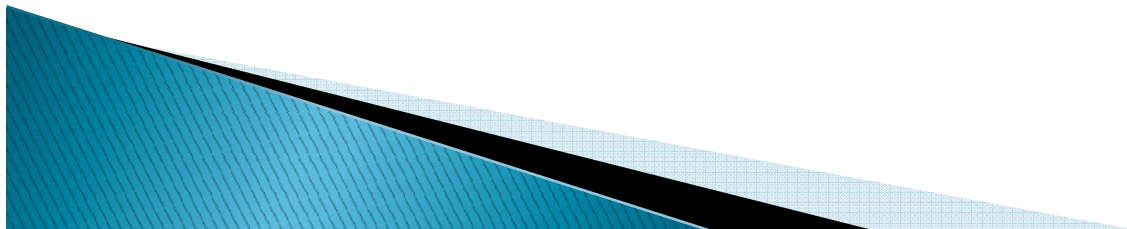


1. Ligação da insulina ao receptor de membrana
2. Ativação de enzimas devido à ligação da insulina à membrana*
3. Captura de glicose sanguínea pela célula
4. Glicogênese
5. Glicólise
6. Lipogênese

table 23–5

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

Metabolic effect	Target enzyme
↑ 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)	↑ Phosphofruktokinase-1
	↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase

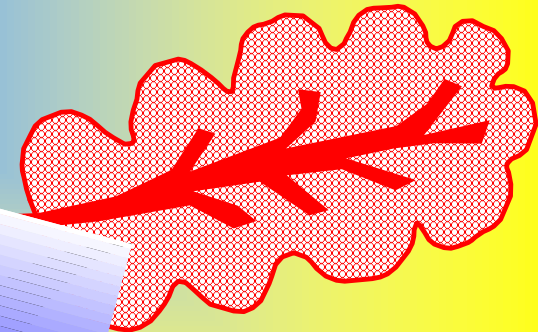


A FASE CATABÓLICA

Jejum

↓ glicose sangüínea

↓
Pâncreas

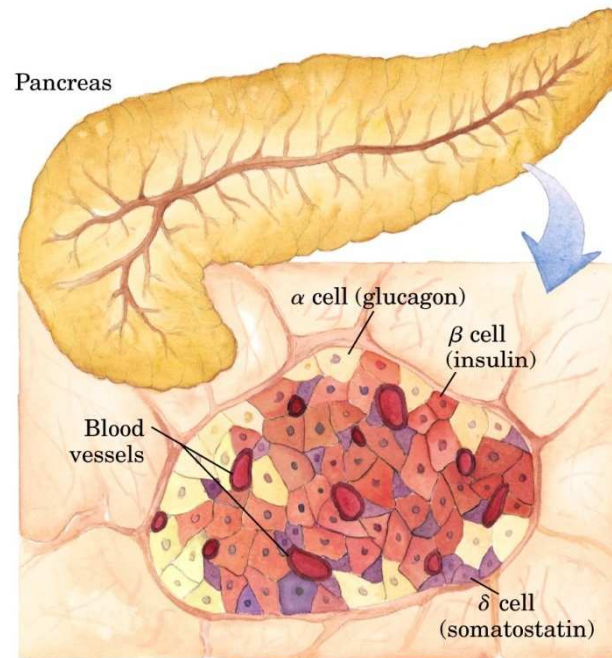


GLUCAGON

Cristina, 99

GLUCAGON

→ Hormônio peptídico (29 aas em uma única cadeia peptídica) secretado pelas células α 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

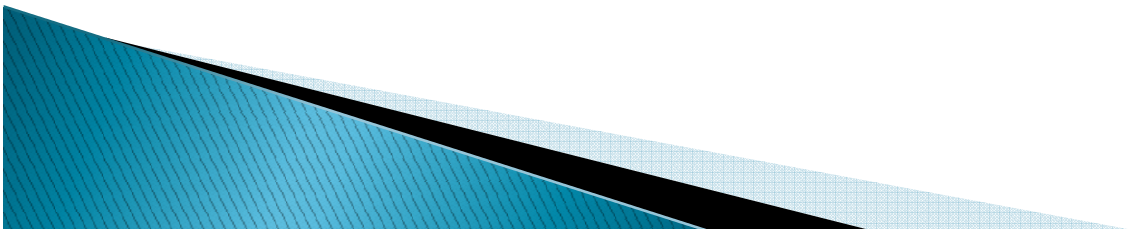
c) Epinefrina

* situação de estresse, trauma ou exercício severo



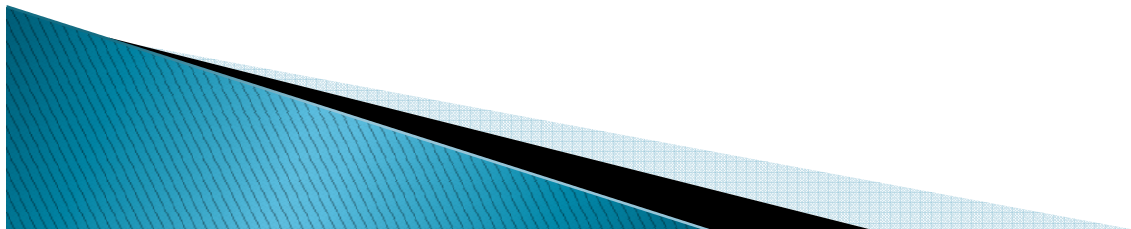
2) Inibição da Secreção de Glucagon

→ 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

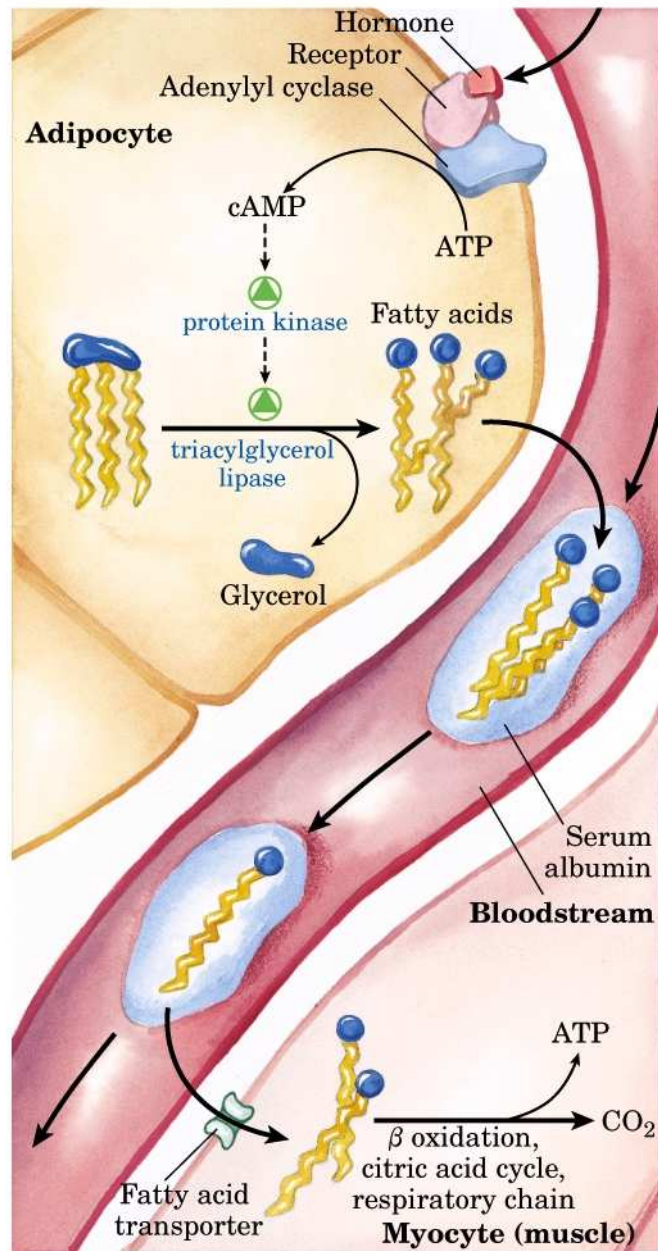
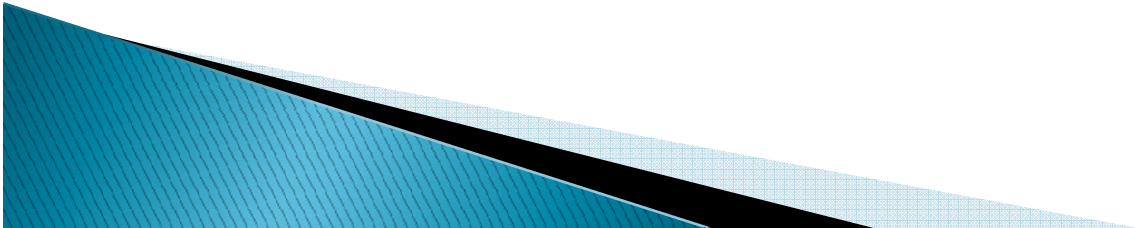


table 23-3

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

