

Integração e Regulação Hormonal do Metabolismo dos Mamíferos

Nos Capítulos 14 a 22, discutimos o metabolismo em termos da célula individual, enfatizando aquelas vias comuns a quase todas as células, procarióticas e eucarióticas. Vimos como os processos metabólicos, nas células isoladas, são regulados no nível das enzimas individuais pela disponibilidade de substrato, por mecanismos alostéricos e/ou por fosforilação ou outras modificações covalentes das moléculas das enzimas.

Para apreciar inteiramente o significado das vias metabólicas individuais e sua regulação, precisamos examiná-las no contexto do organismo inteiro. Uma característica essencial dos organismos multicelulares é a diferenciação celular e a divisão de trabalho. Além das vias centrais do metabolismo produtor de energia, que ocorrem em todas as células, os tecidos e os órgãos de organismos complexos como o homem possuem funções especializadas. Estas apresentam requerimentos energéticos e padrões de metabolismo característicos. Sinais hormonais integram e coordenam as atividades metabólicas dos diferentes tecidos e realizam a alocação otimizada de combustíveis e precursores para cada órgão. Neste capítulo o enfoque é sobre os mamíferos, salientando o metabolismo especializado de vários dos principais órgãos e tecidos e a integração do metabolismo do organismo inteiro.

Começamos examinando a distribuição dos nutrientes aos vários órgãos — na qual o fígado desempenha um papel central — e a cooperação metabólica entre esses órgãos. Para ilustrar o papel integrativo dos hormônios, descrevemos a inter-relação da adrenalina, glucagon e insulina na coordenação do metabolismo energético no músculo, fígado e tecido adiposo. As alterações metabólicas no diabetes mostram ainda mais a importância da regulação hormonal do metabolismo. Em seguida, estendemos nossa discussão, incluindo a grande variedade de tipos de hormônios e suas ações em outros processos além do metabolismo energético. Finalmente, apresentamos a regulação a longo prazo da massa corporal.

Metabolismo Tecido-Espécífico: A Divisão de Trabalho

Cada tecido e órgão do corpo humano possui uma função especializada que é refletida na sua anatomia e na atividade metabólica. O músculo esquelético permite o movimento direcionado; o tecido adiposo armazena e libera gorduras, que servem como combustível para o corpo inteiro; o cérebro bombeia íons para produzir sinais elétricos. O fígado desempenha um papel central no metabolismo, processando, distribuindo e fornecendo uma mistura de nutrientes para todos os outros órgãos e tecidos através da corrente sanguínea. A centralidade funcional do fígado é indicada pela referência comum a todos os outros ór-



Estes dois camundongos são da mesma idade e têm a mesma constituição genética, exceto que o da esquerda apresenta um defeito genético na produção de um hormônio (leptina), que regula o comportamento alimentar e a atividade metabólica. Como consequência, o camundongo com deficiência desse hormônio acumula enorme reserva de triacilgliceróis no tecido adiposo. Neste capítulo, serão descritos os mecanismos hormonais que coordenam e integram as atividades metabólicas de todos os tecidos para promover a homeostasia no animal.

gãos e tecidos como “extra-hepáticos” ou “periféricos”. Começamos, portanto, nossa discussão sobre a divisão de trabalho metabólico considerando as transformações dos carboidratos, aminoácidos e gorduras no fígado dos mamíferos. Isso é seguido por descrições curtas das principais funções metabólicas do tecido adiposo, músculo, cérebro e tecido que interconecta todos os outros: o sangue.

O fígado processa e distribui nutrientes

Durante a digestão nos mamíferos, as três principais classes de nutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) sofrem hidrólise enzimática nas suas subunidades monoméricas. Essa quebra é necessária porque as células epiteliais que cobrem a luz intestinal são capazes de absorver apenas moléculas relativamente simples. Muitos dos ácidos graxos e monoacilgliceróis liberados pela digestão no intestino são reconvertisdos dentro das células epiteliais em triacilgliceróis.

Depois de serem absorvidos, a maioria dos açúcares e aminoácidos e alguns triacilgliceróis passam para o sangue, sendo captados pelos hepatócitos no fígado; os triacilgliceróis remanescentes entram no tecido adiposo via sistema linfático. Os hepatócitos transformam os nutrientes obtidos da dieta em combustíveis e precursores requeridos por outros tecidos e os exportam para o sangue. As espécies e as quantidades de nutrientes supridos pelo fígado variam com vários fatores, incluindo a dieta e o intervalo de tempo entre as refeições. A demanda dos tecidos extra-hepáticos por combustíveis e precursores varia entre os órgãos e com a atividade do organismo. Para satisfazer essas circunstâncias mutáveis, o fígado possui admirável flexi-

bilidade metabólica. Por exemplo, quando a dieta é rica em proteínas, os hepatócitos contêm altos níveis de enzimas para o catabolismo dos aminoácidos e a gliconeogênese. Horas após uma mudança para uma dieta rica de carboidratos, os níveis dessas enzimas caem e inicia-se a síntese das enzimas essenciais para o metabolismo dos carboidratos. Outros tecidos também ajustam o seu metabolismo às condições prevalentes, mas nenhum é tão adaptável como o fígado, e nenhum é tão central para as atividades metabólicas gerais do organismo. O que se segue é um resumo dos destinos possíveis dos açúcares, aminoácidos e lipídios que entram no fígado a partir da corrente sanguínea. Para ajudar a relembrar as transformações metabólicas discutidas aqui, a Tabela 23-1 mostra as principais vias e processos aos quais nos referiremos e indica a Figura na qual cada via é apresentada em detalhe.

Açúcares. O transportador de glicose nos hepatócitos (GluT2) é tão eficiente que a concentração de glicose dentro do hepatócito é essencialmente a mesma do sangue. A glicose que entra nos hepatócitos é fosforilada pela glicoquinase produzindo a glicose-6-fosfato. A glicoquinase tem um K_m para a glicose (10mM) muito maior que a hexoquinase (pág. 430); diferente da hexoquinase, não é inibida por seu produto, a glicose-6-fosfato. A presença da glicoquinase permite que os hepatócitos continuem a fosforilar a glicose quando a concentração da hexose aumenta muito acima dos níveis que poderiam inibir a hexoquinase. A frutose, a galactose e a manose absorvidas no intestino delgado são também convertidas em glicose-6-fosfato pelas vias enzimáticas examinadas anteriormente. A glicose-6-fosfato está em um cruzamento de vias do metabolismo dos carboidratos no fígado. Ela pode tomar qualquer uma das cinco principais vias metabólicas (Fig. 23-1), dependendo das necessidades

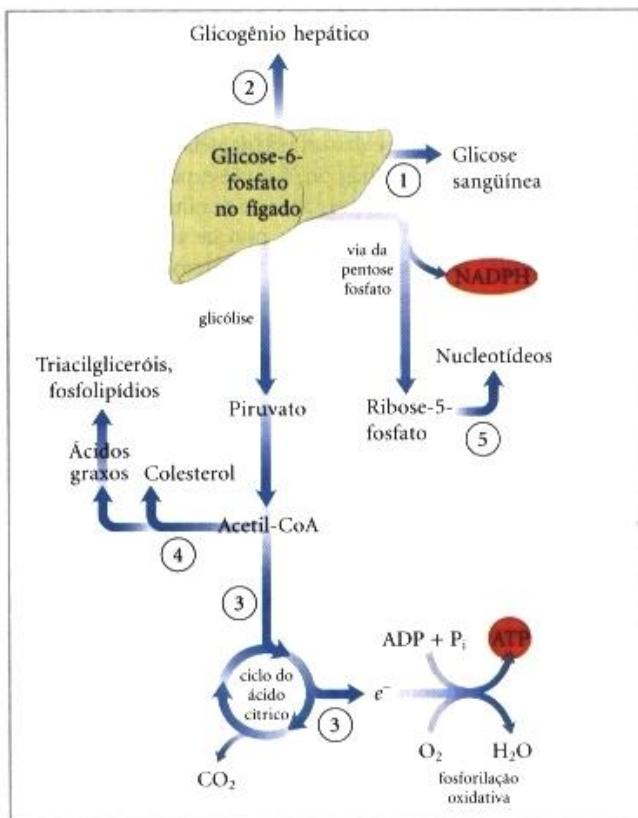


Figura 23-1 – Vias metabólicas para a glicose-6-fosfato no fígado. Aqui e nas figuras seguintes, as vias anabólicas são mostradas apontando para cima, as catabólicas, para baixo, e a distribuição a outros órgãos, horizontalmente. Os processos numerados correspondem à descrição no texto.

Tabela 23-1 – Vias do metabolismo dos carboidratos, aminoácidos e gorduras mostradas em figuras anteriores

Vias	Referência da figura
Ciclo do ácido cítrico: acetil-CoA → 2CO ₂	16-7
Fosforilação oxidativa: síntese do ATP	19-16
Catabolismo dos carboidratos	
Glicogenólise: glicogênio → glicose-1-fosfato → glicose sanguínea	15-11
Entrada de hexoses na glicólise: frutose, manose, galactose → glicose-6-fosfato	15-11
Glicólise: glicose → piruvato	15-2
Reação da piruvato desidrogenase: piruvato → acetil-CoA	16-2
Fermentação do ácido láctico: glicogênio → lactato + 2ATP	15-3
Via das pentoses fosfato: glicose-6-fosfato → pentoses fosfato + NADPH	15-20
Anabolismo dos carboidratos	
Gliconeogênese: intermediários do ciclo do ácido cítrico → glicose	20-2
Ciclo glicose-alanina: glicose → piruvato → alanina → glicose	18-8
Síntese do glicogênio: glicose-6-fosfato → glicose-1-fosfato → glicogênio	20-12
Metabolismo dos aminoácidos e nucleotídeos	
Degradação dos aminoácidos: aminoácidos → acetil-CoA, intermediários do ciclo do citrato	18-29
Síntese dos aminoácidos	22-9
Ciclo da uréia: NH ₃ → uréia	18-9
Ciclo glicose-alanina: alanina → glicose	18-8
Síntese dos nucleotídeos: aminoácidos → purinas, pirimidinas	22-31; 22-34
Síntese dos hormônios e neurotransmissores	22-27
Catabolismo das gorduras	
β-Oxidação dos ácidos graxos: ácidos graxos → acetil-CoA	17-8
Oxidação dos corpos cetônicos: β-hidroxibutirato → acetil-CoA → CO ₂	17-17
Anabolismo das gorduras	
Síntese dos ácidos graxos: acetil-CoA → ácidos graxos	21-5
Síntese dos triacilglicerídeos: acetil-CoA → ácidos graxos → triacilglicerol	21-18; 21-19
Formação dos corpos cetônicos: acetil-CoA → acetoacetato, β-hidroxibutirato	17-16
Síntese do colesterol e ésteres do colesterol: acetil-CoA → colesterol → ésteres do colesterol	21-32 a 21-36
Síntese dos fosfolipídios: ácidos graxos → fosfolipídios	21-27

do organismo. Pela ação de várias enzimas reguladas alostericamente e por meio da regulação hormonal da síntese e da atividade das enzimas, o fluxo de glicose é direcionado para uma ou mais dessas vias no fígado.

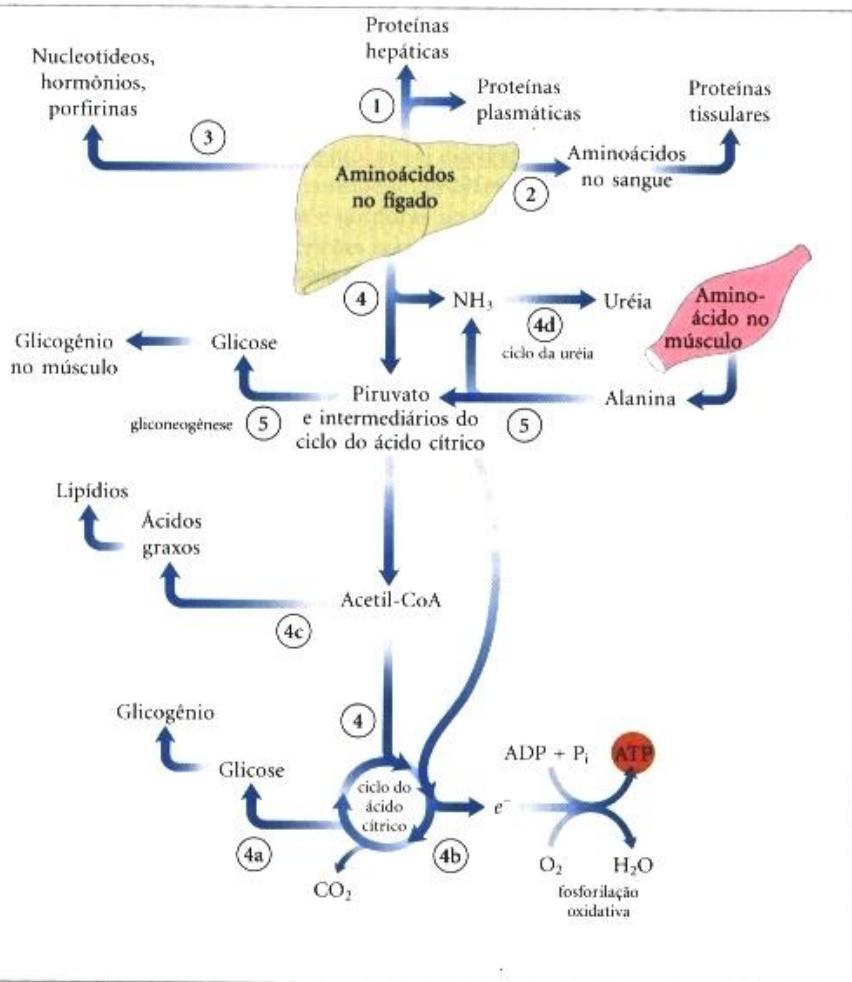
① A glicose-6-fosfato é desfosforilada pela glicose-6-fosfatase produzindo glicose livre (pág. 567), que é exportada para repor a glicose sanguínea. A exportação é a via de escolha quando a quantidade de glicose-6-fosfato é limitada, porque a concentração da glicose sanguínea deve ser mantida suficientemente alta (4mM) para fornecer energia adequada para o cérebro e outros tecidos. ② A glicose-6-fosfato não imediatamente necessária para formar a glicose sanguínea é convertida em glicogênio hepático. ③ A glicose-6-fosfato pode ser oxidada para a produção de energia via glicólise, descarboxilação do piruvato (pela reação da piruvato desidrogenase) e ciclo do ácido cítrico. A transferência de elétrons e a fosforilação oxidativa que se seguem produzem ATP (normalmente, entretanto, os ácidos graxos são o combustível preferido para a produção de energia nos hepatócitos). ④ O excesso de glicose-6-fosfato não usado para sintetizar a glicose sanguínea ou o glicogênio hepático é degradado via glicólise e reação da piruvato desidrogenase em acetil-CoA, que serve como precursor para a síntese de lipídios: ácidos graxos, que são incorporados em triacilgliceróis, fosfolipídios e colesterol. Muito do lipídio sintetizado no fígado é exportado para outros tecidos e transportado por lipoproteínas sanguíneas. ⑤ Finalmente, a glicose-6-fosfato é o substrato para a via da pentose fosfato, produzindo tanto o poder redutor (NADPH), necessário para a biossíntese dos ácidos graxos e colesterol, quanto a D-ribose-5-fosfato, um precursor na biossíntese dos nucleotídeos.

Aminoácidos. Os aminoácidos que entram no fígado possuem várias vias metabólicas importantes (Fig. 23-2). ① Eles agem como precursores para a síntese de proteínas nos hepatócitos, um processo discutido no Capítulo 27. O fígado constantemente renova suas próprias proteínas, que possuem uma velocidade de degradação muito alta, com uma meia-vida de apenas alguns dias. O fígado é também o local da biossíntese da maioria das proteínas plasmáticas do sangue. ② Alternativamente, os aminoácidos passam do fígado para o sangue e daí para outros órgãos, para ser usados como precursores na síntese das proteínas teciduais. ③ Certos aminoácidos são precursores na biossíntese dos nucleotídeos, hormônios e outros compostos nitrogenados no fígado e em outros tecidos.

④ Os aminoácidos não necessários como precursores biosintéticos são deaminados e degradados para produzir acetil-CoA e intermediários do ciclo do ácido cítrico. Os intermediários do ciclo do ácido cítrico assim formados podem ser convertidos em glicose e glicogênio pela via gliconeogênica ④a. O acetil-CoA pode ser oxidado por meio do ciclo do ácido cítrico para produzir a energia do ATP ④b, ou pode ser convertido em lipídios para armazenamento ④c. A amônia liberada na degradação dos aminoácidos é convertida pelos hepatócitos no produto de excreção, a uréia ④d.

O fígado também participa no metabolismo dos aminoácidos que chegam intermitentemente dos tecidos periféricos. O sangue é adequadamente suprido com glicose logo após a digestão e a absorção dos carboidratos da dieta ou, entre as refeições, pela conversão do glicogênio hepático em glicose sanguínea. Durante o período entre as refeições, especialmente se prolongado,

Figura 23-2 – Metabolismo dos aminoácidos no fígado.



gado, há alguma degradação de proteínas musculares em aminoácidos (5). Esses aminoácidos doam seus grupos amino (por transaminação) ao piruvato, o produto da glicólise, produzindo alanina, que é transportada para o fígado e deaminada. O piruvato resultante é convertido pelos hepatócitos em glicose sangüínea (via gliconeogênese), e a NH₃ é convertida em uréia para a excreção. A glicose retorna aos músculos esqueléticos para repor as reservas de glicogênio muscular. Um benefício desse processo cíclico, o ciclo da alanina-glicose (veja Fig. 18-8), é a atenuação das flutuações na glicose sangüínea no período entre as refeições. O déficit de aminoácidos adquirido nos músculos é reposto após a refeição seguinte pelos aminoácidos que chegam pela dieta.

Lipídios. Os ácidos graxos componentes dos lipídios que entram nos hepatócitos também possuem diferentes caminhos (Fig. 23-3). (1) Os ácidos graxos são convertidos em lipídios do fígado. (2) Na maioria das circunstâncias, os ácidos graxos são os principais combustíveis oxidativos no fígado. Os ácidos graxos livres podem ser ativados e oxidados para produzir acetil-CoA e NADH. O acetil-CoA é oxidado por meio do ciclo do ácido cítrico produzindo ATP pela fosforilação oxidativa. (3) O excesso de acetil-CoA liberado na oxidação dos ácidos graxos e não requerido pelo fígado é convertido em corpos cetônicos, acetacetato e β-hidroxibutirato, que circulam no sangue até os tecidos periféricos, para ser usados como combustível no ciclo do ácido cítrico. Os corpos cetônicos podem ser considerados como uma forma de transporte de grupos acetila. Durante o jejum prolongado, eles podem suprir uma fração significante da energia em alguns tecidos periféricos, até um terço no coração e de 60 a 70% no cérebro. (4) Parte do acetil-CoA proveniente dos ácidos graxos (e da glicose) é usada para a biossíntese do colesterol, que é necessária para a biossíntese das membranas. O colesterol é também precursor de todos os hormônios esteróides e dos sais biliares, que são essenciais para a digestão e a absorção dos lipídios.

Os dois destinos metabólicos finais dos lipídios envolvem mecanismos especializados no transporte de lipídios insolúveis no sangue. (5) Os ácidos graxos são convertidos em fosfolipídios e triacilgliceróis das lipoproteínas do plasma, os quais transportam lipídios para o tecido adiposo (gorduroso) para armazenamento como triacilgliceróis. O colesterol e os colesterol ésteres são também transportados como lipoproteínas. (6) Parte dos ácidos graxos torna-se ligada à soroalbumina, sendo transportada no sangue para o coração e para os músculos esqueléticos, que absorvem e oxidam os ácidos graxos livres como combustível principal. A soroalbumina é a proteína plasmática mais abundante; uma molécula de soroalbumina pode transportar até 10 moléculas de ácidos graxos livres, liberando-as no tecido consumidor em que são captadas por difusão passiva.

Dessa forma, o fígado funciona como o centro distribuidor do organismo: exportando nutrientes em proporções corretas para os outros órgãos, atenuando as flutuações no metabolismo causadas pela natureza intermitente da ingestão alimentar e processando o excesso de grupos amino na uréia e em outros produtos a ser eliminados pelos rins. O fígado é também ativo na desintoxicação de compostos orgânicos estranhos como drogas, aditivos alimentares, preservativos e outros agentes possivelmente perigosos e sem valor alimentar. A desintoxicação usualmente envolve a hidroxilação, dependente de citocromo P-450, de compostos orgânicos relativamente insolúveis, tornando-os suficientemente solúveis para posterior degradação e excreção (veja Adendo 21-1).

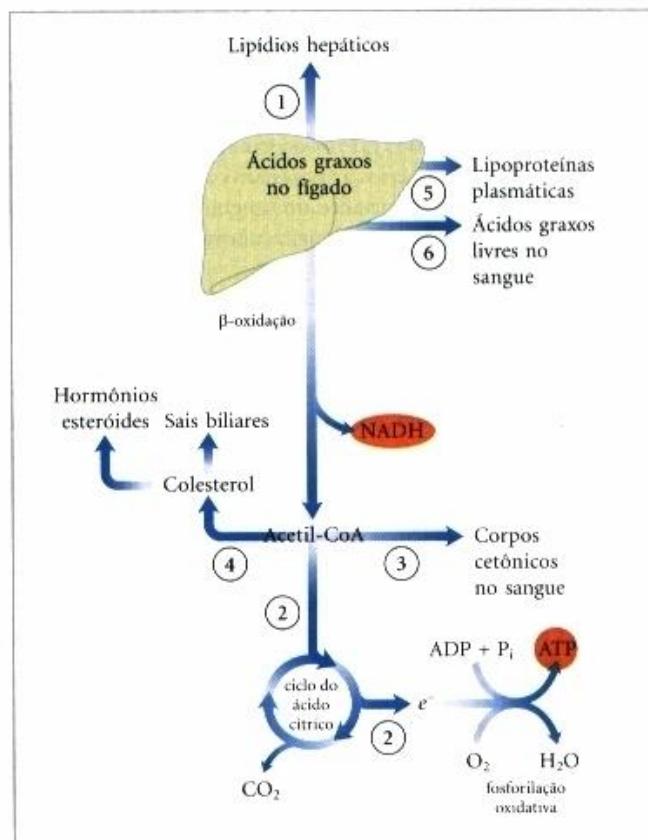


Figura 23-3 – Metabolismo dos ácidos graxos no fígado.

O tecido adiposo armazena e fornece ácidos graxos

O tecido adiposo, que consiste de adipócitos (células gordurosas; Fig. 23-4), é amorfó e largamente distribuído no organismo: sob a pele, ao redor dos vasos sanguíneos profundos e na cavidade abdominal. Ele perfaz cerca de 15% da massa de um homem adulto jovem, com aproximadamente 65% dessa massa estando na forma de triacilgliceróis. Os adipócitos são metabolicamente muito ativos, respondendo rapidamente ao estímulo hormonal em uma ação metabólica conjunta com o fígado, músculos esqueléticos e coração.

Como outros tipos celulares no organismo, os adipócitos possuem um metabolismo glicolítico ativo, usam o ciclo do ácido cítrico para oxidar piruvato e ácidos graxos e realizar a fosforilação oxidativa mitocondrial. Durante períodos de alta inger-



Figura 23-4 – Eletromicrografia de varredura dos adipócitos humanos. Os capilares e as fibras de colágeno formam uma rede de suporte ao redor dos adipócitos nos tecidos gordurosos. Quase todo o volume destas células metabolicamente ativas é preenchido por gotículas de gordura. A ampliação é de 440x.

tão de carboidratos, o tecido adiposo pode converter a glicose, por meio do piruvato e acetil-CoA, em ácidos graxos, a partir dos quais os triacilgliceróis são sintetizados e armazenados como grandes glóbulos gordurosos. No homem, entretanto, a maior parte da síntese dos ácidos graxos ocorre nos hepatócitos e não nos adipócitos. Os adipócitos armazenam os triacilgliceróis que chegam do figado (transportados no sangue como VLDLs; veja Fig. 21-38a) e do trato intestinal, particularmente após refeições ricas em gorduras.

Quando há necessidade de combustível, os triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo são hidrolisados pelas lipases dentro dos adipócitos para liberar ácidos graxos livres, que podem então ser entregues, via corrente sanguínea, para os músculos esqueléticos e o coração. A liberação dos ácidos graxos dos adipócitos é intensamente acelerada pelo hormônio adrenalina, que estimula a ativação da lipase dos triacilgliceróis (veja Fig. 17-3). A insulina contrabalança esse efeito da adrenalina, diminuindo a atividade da lipase dos triacilgliceróis.

O homem e muitos animais, particularmente aqueles que hibernam, possuem tecido adiposo chamado de gordura marrom, que é especializado em gerar calor em vez de ATP durante a oxidação dos ácidos graxos.

Os músculos usam o ATP para o trabalho mecânico

O músculo esquelético responde por mais de 50% do O₂ total consumido por um homem em repouso e cerca de 90% durante um trabalho muscular muito ativo. O metabolismo no músculo esquelético é especializado principalmente em produzir ATP como fonte imediata de energia. Além disso, o músculo esquelético está adaptado para realizar trabalho mecânico de uma maneira intermitente, sob demanda. Algumas vezes, o músculo esquelético realiza muito trabalho em um período curto, como em uma corrida de 100m; outras vezes, é necessário um trabalho mais prolongado, como na corrida da maratona ou durante o parto.

Os músculos podem usar ácidos graxos, corpos cetônicos e glicose como combustível, dependendo do grau da atividade muscular (Fig. 23-5). No músculo em repouso, os principais combustíveis são os ácidos graxos do tecido adiposo e os corpos cetônicos do figado. Eles são oxidados e degradados em acetil-CoA, que entra no ciclo do ácido cítrico para oxidação até CO₂. A resultante transferência de elétrons para o O₂ fornece energia para a síntese do ATP, pela fosforilação oxidativa. Músculos moderadamente ativos usam a glicose sanguínea além dos ácidos graxos e corpos cetônicos. A glicose é fosforilada, depois degradada pela glicólise até piruvato, que é convertido em acetil-CoA e oxidado por meio do ciclo do ácido cítrico.

Entretanto, nos músculos excessivamente ativos, a demanda por ATP é tão grande que o fluxo sanguíneo não consegue fornecer O₂ e combustível suficientes para produzir o ATP necessário apenas pela respiração aeróbica. Nessas condições, o glicogênio muscular armazenado é degradado até lactato pela fermentação. Cada unidade de glicose degradada fornece três moléculas de ATP porque a fosforólise do glicogênio produz glicose-6-fosfato, economizando o ATP normalmente consumido na reação da hexoquinase. A fermentação do ácido láctico fornece então, rapidamente, a energia extra de ATP, suplementando a produção basal de ATP resultante da oxidação aeróbica de outros combustíveis por meio do ciclo do ácido cítrico. O uso da glicose sanguínea e do glicogênio muscular como combustíveis emergenciais da atividade muscular é intensamente aumentado pela secreção da adrenalina, que estimula a formação da glicose sanguínea a partir do glicogênio no figado e a degrada-

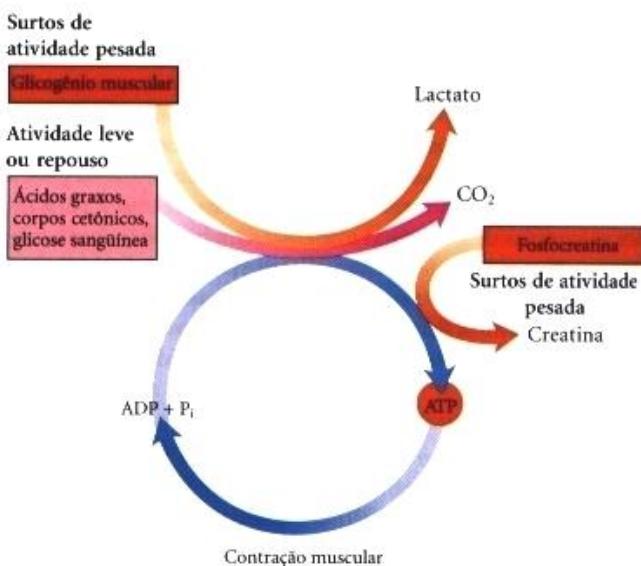


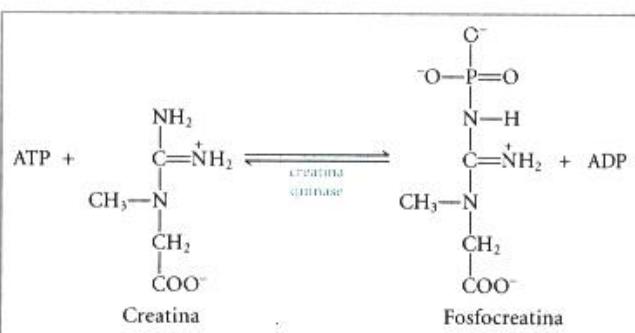
Figura 23-5 – Fontes de energia para a contração muscular. Diferentes combustíveis são usados para a síntese de ATP durante surtos de atividade pesada e durante atividades leves ou repouso. O ATP pode ser obtido rapidamente da fosfocreatina.

ção do glicogênio no tecido muscular. O músculo esquelético não contém glicose-6-fosfatase e não pode converter a glicose-6-fosfato em glicose livre para a exportação para outros tecidos. Consequentemente, o glicogênio muscular é completamente dedicado ao fornecimento da energia ao músculo, por meio da glicólise.

Pelo fato de os músculos esqueléticos armazenarem relativamente pouco glicogênio (cerca de 1% do seu peso total), há um limite para a quantidade de energia glicolítica disponível durante um esforço máximo. Além disso, o acúmulo de lactato e a consequente diminuição do pH, que ocorre nos músculos ativos no seu máximo, reduzem a sua eficiência.

Depois de um período de atividade muscular intensa, a respiração continua forte por algum tempo. Muito do O₂ obtido dessa forma é usado para a produção de ATP pela fosforilação oxidativa no figado. Esse ATP é usado para a gliconeogênese a partir do lactato, transportado no sangue dos músculos até o figado. A glicose assim formada retorna aos músculos para recompor o seu glicogênio, completando o ciclo de Cori (Fig. 23-6; veja também Adendo 15-1).

Os músculos esqueléticos contêm 10-30mM de fosfocreatina (ver Tabela 14-5), que pode regenerar rapidamente o ATP a partir do ADP, pela reação da creatina quinase. Durante os períodos de contração ativa e glicólise, essa reação prossegue predominantemente na direção da síntese do ATP (Fig. 23-5); durante a recuperação do esforço, a mesma enzima é usada para resintetizar a fosfocreatina a partir da creatina à custa do ATP.



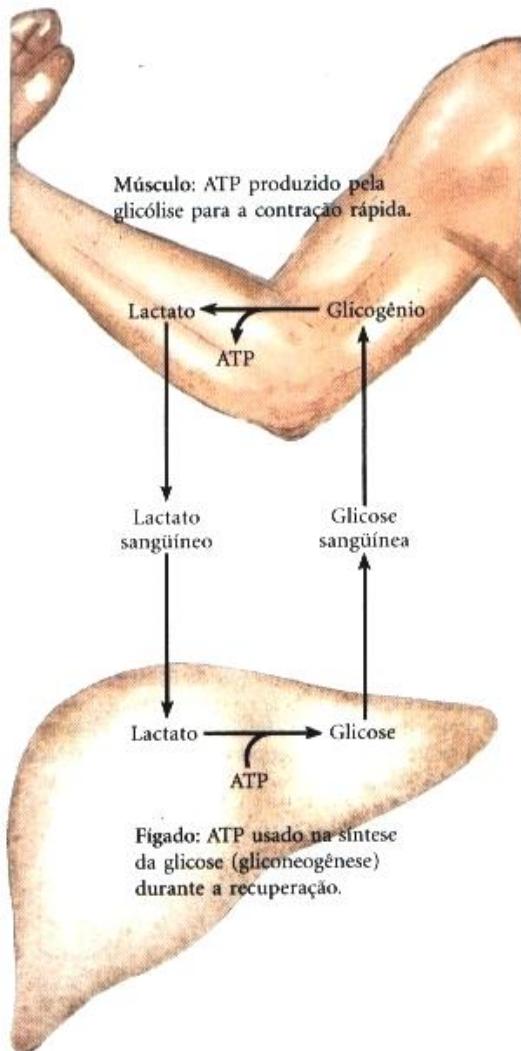


Figura 23-6 – Cooperação metabólica entre o músculo esquelético e o fígado. Músculos extremamente ativos usam o glicogênio como fonte de energia, gerando lactato via glicólise. Durante a recuperação, parte desse lactato é transportada para o fígado e usada para formar glicose via gliconeogênese. A glicose é liberada no sangue e retorna aos músculos para repor as reservas de glicogênio. Esta via completa (glicose → lactato → glicose) constitui o ciclo de Cori.

O músculo cardíaco difere do músculo esquelético no fato de este estar continuamente ativo, em um ritmo regular de contração e relaxamento. Ao contrário do músculo esquelético, o coração possui um metabolismo completamente aeróbico o tempo todo. As mitocôndrias são muito mais abundantes no músculo cardíaco que no músculo esquelético; elas perfazem quase metade do volume das células (Fig. 23-7). O coração usa como combustível uma mistura de glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos que chegam do sangue; esses combustíveis são oxidados por meio do ciclo do ácido cítrico para liberar a energia necessária para produzir ATP pela fosforilação oxidativa. Da mesma forma que o músculo esquelético, o músculo cardíaco não armazena lipídios ou glicogênio em grandes quantidades. Pequenas quantidades de energia de reserva são armazenadas na forma de fosfocreatina, suficiente para poucos segundos de contração. Pelo fato de o coração ser normalmente aeróbico e obter sua energia a partir da fosforilação oxidativa, a impossibilidade de o O_2 alcançar uma parte do músculo cardíaco quando os vasos sanguíneos estão bloqueados por depósi-

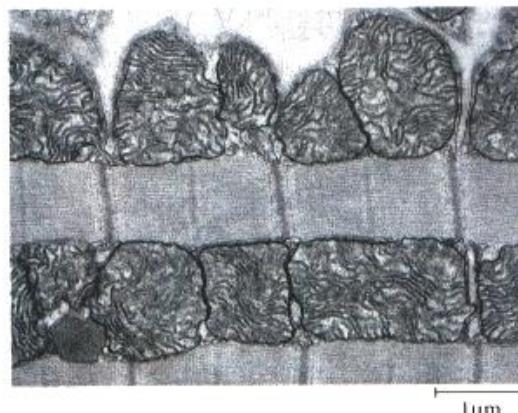


Figura 23-7 – Eletromicrografia do músculo cardíaco. Nas mitocôndrias abundantes, o piruvato, os ácidos graxos e os corpos cetônicos são oxidados para direcionar a síntese de ATP. Esse metabolismo aeróbico estacionário permite ao coração humano bombear sangue a uma velocidade de aproximadamente 6 litros por minuto, ou 350 litros por hora, ou 200 milhões de litros em 70 anos.

tos de lipídios (aterosclerose) ou coágulos sanguíneos (trombose coronariana) pode provocar a morte dessa região. Esse processo é conhecido como infarto do miocárdio, mais conhecido como ataque do coração.

O cérebro usa a energia para a transmissão dos impulsos elétricos

O metabolismo do cérebro é admirável em vários aspectos. Primeiro, o cérebro dos mamíferos adultos normalmente usa apenas glicose como combustível (Fig. 23-8). Segundo, o cérebro possui um metabolismo respiratório muito ativo (Fig. 23-9); ele usa O_2 a uma velocidade bem constante, responsável por quase 20% do O_2 total consumido em repouso. O cérebro contém muito pouco glicogênio, portanto ele é continuamente dependente da chegada da glicose do sangue. Se a glicose sanguínea cair significativamente abaixo de um certo nível crítico, mesmo que seja por um curto período, alterações graves e algumas vezes irreversíveis podem ocorrer na função cerebral.

Embora o cérebro não possa usar diretamente os ácidos graxos ou lipídios do sangue como combustível, ele pode, quando necessário, usar o β -hidroxibutirato (um corpo cetônico) formado a partir dos ácidos graxos nos hepatócitos. A capacidade do cérebro em oxidar o β -hidroxibutirato por meio do acetil-CoA torna-se importante durante o jejum prolongado, depois que todo o glicogênio hepático tenha sido esgotado, porque permite ao cérebro usar a gordura do organismo como energia. Isso poupa as proteínas musculares, que se tornam a fonte final da glicose para o cérebro (por meio da gliconeogênese) durante o jejum prolongado.

A glicose é oxidada pela glicólise e o ciclo do ácido cítrico, fornecendo quase todo o ATP usado pelo cérebro. A energia é necessária para criar e manter um potencial elétrico através da membrana plasmática dos neurônios. A membrana plasmática possui um sistema eletrogênico de contratransporte direcionado pelo ATP, a ATPase Na^+K^+ , que bombeia simultaneamente 2 íons K^+ para dentro e 3 íons Na^+ para fora do neurônio (veja Fig. 12-33). O potencial transmembrana resultante muda transitoriamente à medida que um sinal elétrico (potencial de ação) passa da extremidade de um neurônio para outra (veja Fig. 13-5). Potenciais de ação são os principais mecanismos de transferência de informação no sistema nervoso.

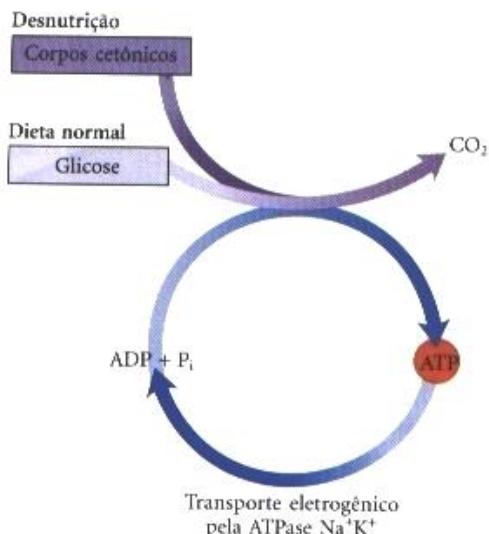


Figura 23-8 – As fontes de energia no cérebro variam com o estado nutricional. O corpo cetônico usado pelo cérebro é o β -hidroxibutirato.

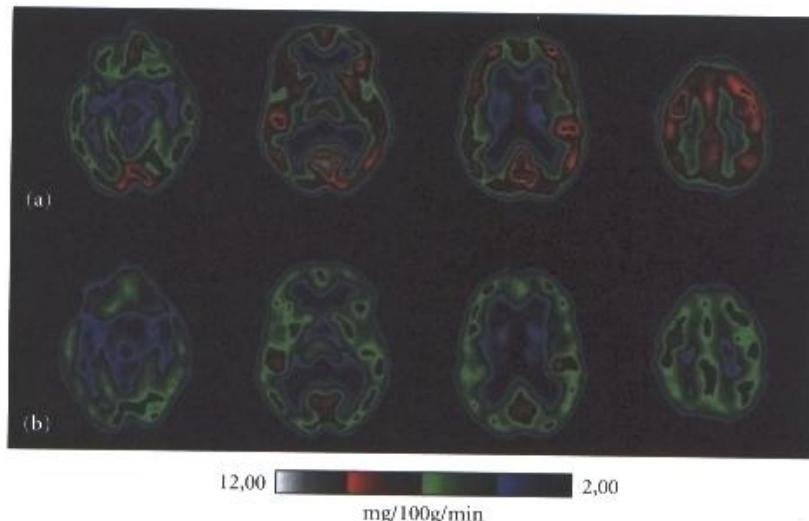


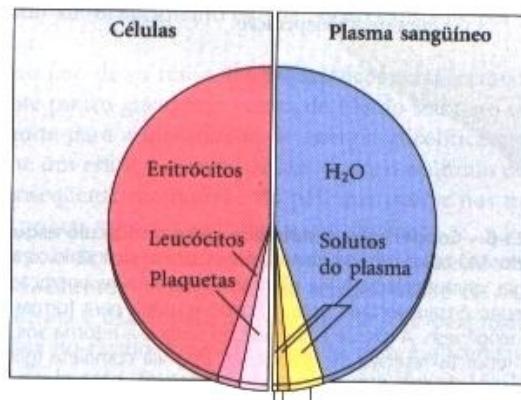
Figura 23-9 – Metabolismo da glicose no cérebro. A técnica de tomografia por varredura de emissão de pósitrons (PET) mostra a atividade metabólica em regiões específicas do cérebro. A PET permite a visualização da glicose marcada isotopicamente em regiões precisamente localizadas no cérebro de uma pessoa viva, em tempo real. A glicose enriquecida com C¹³ (não é um radioisótopo, e por isso não constitui um risco à saúde) é injetada na corrente sanguínea; poucos segundos mais tarde, a PET mostra quanto da glicose foi captada por cada região cerebral — uma medida da atividade metabólica. Estão mostrados aqui registros da PET de secções transversais do cérebro da frente para o dorso em quatro níveis de cima (à esquerda) para baixo (à direita). Os registros contrastam o metabolismo da glicose quando o indivíduo experimental está (a) em repouso e (b) em privação de sono por 48 horas.

O sangue transporta oxigênio, metabólitos e hormônios

O sangue medeia as interações metabólicas entre todos os tecidos. Ele transporta nutrientes do intestino delgado para o fígado e do fígado e tecido adiposo para outros órgãos; transporta também produtos residuais dos tecidos para a excreção renal. O oxigênio move-se no sangue dos pulmões para os tecidos e o CO₂ produzido pela respiração dos tecidos retorna ao sangue e aos pulmões para ser exalado. O sangue também transporta sinais hormonais de um tecido para outro. Na função de transportador de sinais, o sistema circulatório assemelha-se ao sistema nervoso; ambos regulam e integram as atividades dos diferentes órgãos.

O homem adulto médio possui de 5 a 6 litros de sangue. Quase metade desse volume é ocupada por três tipos de células sanguíneas (Fig. 23-10): eritrócitos (células vermelhas), preenchidas com hemoglobina e especializadas no transporte de O₂ e CO₂; um número muito menor de leucócitos (células brancas) de vários tipos, essenciais para o sistema imune que nos defende contra as infecções, e as plaquetas, que ajudam a mediar a coagulação sanguínea. A porção líquida é o plasma sanguíneo, que é 90% de água e 10% de solutos. Nele está dissolvida ou suspensa uma grande variedade de proteínas, lipoproteínas, nutrientes, metabólitos, produtos residuais, íons inorgânicos e hormônios. Cerca de 70% dos sólidos plasmáticos são as proteínas plasmáticas (Fig. 23-10), primariamente as imunoglobulinas (anticorpos circulantes), soroalbumina, apolipoproteínas envolvidas no transporte de lipídios, transferrina (para o transporte do ferro) e as proteínas da coagulação como o fibrinogênio e a protrombina.

Os íons e os solutos de baixo peso molecular no plasma sanguíneo são componentes não fixos, mas estão em constante fluxo entre o sangue e os vários tecidos. A captação de íons inorgânicos da dieta é, em geral, contrabalançada pela excreção na urina. Para muitos dos componentes do sangue, algo semelhante a um equilíbrio estacionário é alcançado; a concentração dos componentes varia pouco, embora ocorra um fluxo contínuo entre o trato in-



Componentes inorgânicos (10%)
NaCl, bicarbonato, fosfato, CaCl₂, MgCl₂, KCl, Na₂SO₄

Metabólitos orgânicos e produtos de excreção (20%)
glicose, aminoácidos, lactato, piruvato, corpos cetônicos, citrato, ureia, ácido úrico

Proteínas plasmáticas (70%)

Principais proteínas do plasma: soro albumina, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), imunoglobulinas (centenas de espécies), fibrinogênio, protrombina, muitas proteínas especializadas no transporte como a transferrina

Figura 23-10 – A composição do sangue. O sangue é separado por centrifugação em plasma sanguíneo e células. Cerca de 10% do plasma sanguíneo é soluto, dos quais 10% consistem de sais inorgânicos, 20% de pequenas moléculas orgânicas e 70% de proteínas plasmáticas. Os principais componentes dissolvidos estão mostrados. O sangue contém muitas outras substâncias, freqüentemente em quantidades mínimas. Estas incluem outros metabólitos, enzimas, hormônios, vitaminas, microelementos e pigmentos biliares. A dosagem da concentração dos componentes no plasma sanguíneo é importante no diagnóstico e tratamento das doenças.

testinal, sangue e urina. Os níveis plasmáticos dos íons Na^+ , K^+ e Ca^{2+} permanecem próximos de 140, 5 e 2,5mM, respectivamente, com pequena variação em resposta à ingestão alimentar. Qualquer afastamento significativo desses valores pode resultar em doença grave ou morte. Os rins desempenham um papel especialmente importante na manutenção do equilíbrio iônico, servindo como um filtro seletivo que permite que os produtos residuais e o excesso de íons passem do sangue para a urina, enquanto evita a perda dos nutrientes essenciais e dos íons.

A concentração da glicose dissolvida no plasma está também submetida a uma regulação estrita. Observamos as necessidades de glicose para o cérebro e o papel do fígado na manutenção da concentração da glicose em seu nível normal de 60 a 90mg/100mL de sangue (cerca de 4,5mM). Quando a glicose sanguínea do homem cai para 40mg/100mL (condição hipoglicêmica), a pessoa experimenta desconforto e confusão mental (Fig. 23-11); reduções maiores levam ao coma, às convulsões e, na hipoglicemia extrema, à morte. A manutenção da concentração normal da glicose no sangue é, portanto, uma alta prioridade do organismo, e uma variedade de mecanismos reguladores surgiu para alcançar esse fim. Entre os reguladores mais importantes da glicose sanguínea estão os hormônios insulina, glucagon e adrenalina.

Regulação Hormonal do Metabolismo Energético

Os ajustamentos “minuto a minuto”, que mantêm o nível da glicose sanguínea próximo a 4,5mM, envolvem as ações combinadas da insulina, glucagon e adrenalina nos processos metabólicos de muitos tecidos do organismo, mas especialmente do fígado, músculo e tecido adiposo. A insulina sinaliza a esses tecidos que a concentração de glicose sanguínea é maior que a necessária; isso resulta na captação do excesso de glicose no sangue pelas células e sua conversão em compostos de armazenamento, glicogênio e triacilgliceróis. O glucagon carrega a mensagem que a glicose sanguínea está muito baixa e os tecidos respondem produzindo glicose por meio da degradação do glicogênio, da gliconeogênese e pela oxidação de gorduras para reduzir o uso de glicose. A adrenalina é liberada no sangue para preparar os músculos, os pulmões e o coração para um surto de atividade.

A adrenalina sinaliza a atividade iminente

Quando um animal é confrontado com uma situação estressante que requer uma atividade aumentada — lutar ou fugir, no caso extremo —, os sinais neurais do cérebro desencadeiam a liberação da adrenalina e noradrenalina da supra-renal. Ambos os hormônios aumentam a velocidade e a força dos batimentos cardíacos e elevam a pressão sanguínea, aumentando portanto o fluxo de O_2 e combustíveis para os tecidos e dilatando as passagens respiratórias, facilitando a captação do O_2 (Tabela 23-2).

Tabela 23-2 – Efeitos fisiológicos e metabólicos da adrenalina: preparo para a ação

Fisiológicos	
↑ Freqüência cardíaca	
↑ Pressão sanguínea	
↑ Dilatação das passagens respiratórias	}
	Entrega aumentada de O_2 aos tecidos (músculos)
Metabólicos	
↑ Degradção do glicogênio (músculo, fígado)	
↓ Síntese do glicogênio (músculo, fígado)	
↑ Gliconeogênese (fígado)	}
↑ Glicólise (músculo)	
↑ Mobilização de ácidos graxos (tecido adiposo)	
↑ Secreção de glucagon	
↓ Secreção de insulina	}
	Produção aumentada de glicose como combustível
	Produção de ATP aumentada no músculo
	Disponibilidade aumentada de ácidos graxos como combustível
	Reforça os efeitos metabólicos da adrenalina

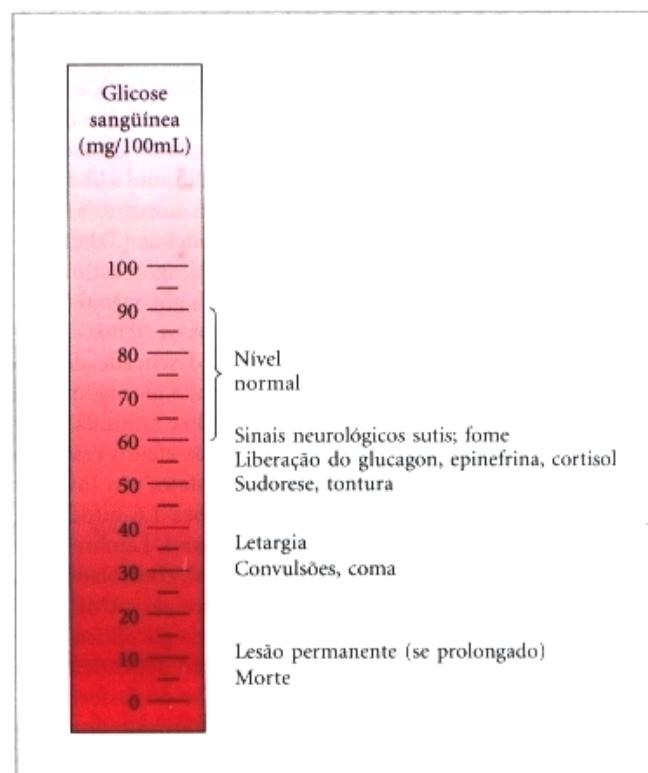


Figura 23-11 – Efeitos fisiológicos da queda da glicose sanguínea no homem. Níveis de glicose sanguínea abaixo de 40mg/100mL constituem hipoglicemia grave.

A adrenalina age primariamente no músculo, tecido adiposo e fígado. Ela ativa a glicogênio fosforilase e inativa a glicogênio sintase pela fosforilação dependente do cAMP das enzimas (veja Fig. 20-15), estimulando, portanto, a degradação do glicogênio hepático em glicose sanguínea, o combustível para o trabalho muscular anaeróbico. A adrenalina também promove a degradação anaeróbica do glicogênio do músculo esquelético em lactato pela fermentação, estimulando a formação glicolítica do ATP. A estimulação da glicólise é acompanhada pela elevação da concentração da frutose-2,6-bifosfato, um potente ativador alostérico da enzima glicolítica-chave, a fosfofrutoquinase-1 (veja Figs. 20-7 e 20-8). A adrenalina também estimula a mobilização de gorduras no tecido adiposo, ativando (pela fosforilação dependente do cAMP) a lipase dos triacilgliceróis (veja Fig. 17-3). Finalmente, a adrenalina estimula a secreção do glucagon e impede a secreção da insulina, reforçando o seu efeito na mobilização dos combustíveis e inibindo o seu armazenamento.

O glucagon sinaliza a glicose sangüínea baixa

Mesmo na ausência de atividade física significante ou de estresse, várias horas após a ingestão de dieta de carboidratos, a glicose sangüínea cai abaixo de 4,5mM por causa da oxidação da glicose pelo cérebro e outros tecidos. A diminuição da glicose sangüínea desencadeia a secreção do glucagon e diminui a liberação da insulina (Fig. 23-12). O glucagon induz um aumento na concentração da glicose sangüínea de várias maneiras (Tabela 23-3). Da mesma forma que a adrenalina, o glucagon estimula a degradação do glicogênio hepático ativando a glicogênio fosforilase e inativando a glicogênio sintase; ambos os efeitos são resultado da fosforilação de enzimas reguladas, desencadeada pelo cAMP. Entretanto, ao contrário da adrenalina, o glucagon inibe a degradação da glicose pela glicólise no fígado e estimula a síntese da glicose pela gliconeogênese. Ambos os efeitos resultam da diminuição do nível da frutose-2,6-bifosfato, um inibidor alostérico da enzima gliconeogênica, a frutose-1,6-bifosfatase (FBPase-1) e um ativador da fosfofrutoquinase-1. Lembre-se de que o nível da frutose-2,6-bifosfato é, no final, controlado pela reação da fosforilação de proteína, dependente do cAMP (veja Fig. 20-8). O glucagon também inibe a enzima glicolítica, a piruvato quinase (promovendo sua fosforilação dependente do cAMP), bloqueando, dessa forma, a conversão do fosfoenolpiruvato em piruvato e evitando a oxidação do piruvato por meio do ciclo do ácido cítrico; o acúmulo resultante do fosfoenolpiruvato favorece a gliconeogênese.

Estimulando a degradação do glicogênio hepático, evitando a utilização da glicose no fígado pela glicólise e promovendo a gliconeogênese, o glucagon capacita o fígado a exportar glicose ao sangue, restaurando a glicose em seu nível normal (Fig. 23-12).

Embora seu alvo primário seja o fígado, o glucagon (como a adrenalina) também afeta o tecido adiposo, ativando a lipase dos triacilgliceróis pela fosforilação dependente do cAMP. A lipase libera ácidos graxos livres, que são exportados para o fígado e outros tecidos como combustível, poupando, dessa forma, a glicose para o cérebro. O efeito geral do glucagon é, portanto, estimular a síntese e a liberação da glicose pelo fígado e induzir a mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, para ser usados no lugar da glicose como combustível por outros tecidos que não o cérebro (Tabela 23-3). Todos esses efeitos do glucagon são mediados pela fosforilação de proteína dependente do cAMP.

Durante o jejum, curto ou prolongado, o metabolismo altera-se para fornecer combustível para o cérebro

As reservas energéticas de um homem adulto normal são de três tipos: glicogênio, armazenado no fígado e no músculo em quantidades relativamente pequenas; grandes quantidades de triacilgliceróis no tecido adiposo; e proteínas teciduais, que podem ser degradadas quando necessário para fornecer energia (Tabela 23-4).

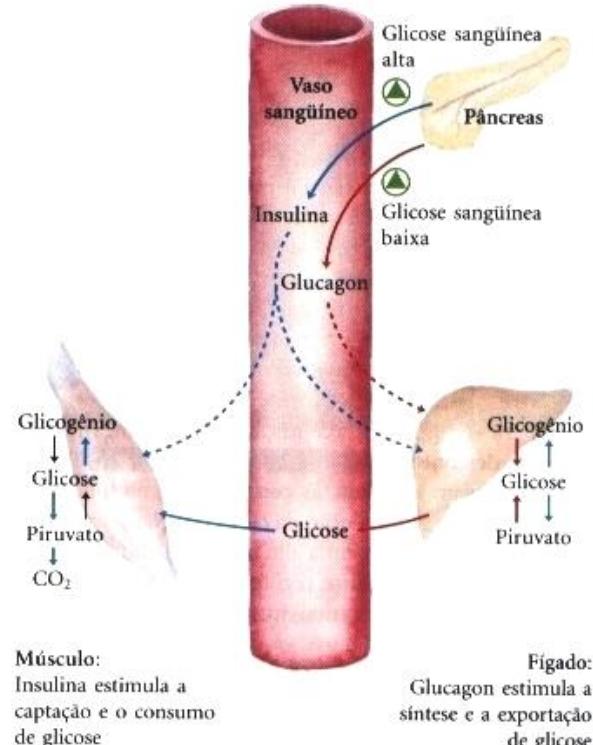


Figura 23-12 – Regulação da glicose sangüínea pela insulina e glucagon. As setas azuis indicam processos estimulados pela insulina; as setas vermelhas indicam processos estimulados pelo glucagon. Glicose sangüínea alta leva à secreção de insulina pelo pâncreas, e a glicose sangüínea baixa induz à liberação do glucagon, como descrito no texto.

A Figura 23-13 mostra as alterações no metabolismo energético durante o jejum prolongado. Depois de um jejum noturno, quase todo o glicogênio hepático e a maioria do glicogênio muscular foram depletados. Dentro de 24 horas, a concentração de glicose sangüínea começa a cair, a secreção de insulina diminui e a secreção de glucagon é estimulada. Esses sinais hormonais levam à mobilização dos triacilgliceróis, que se tornam os combustíveis primários para o músculo e o fígado. Para fornecer glicose para o cérebro, o fígado degrada certas proteínas (aqueles mais dispensáveis para um organismo que não está ingerindo alimento). Seus aminoácidos não-essenciais são desaminados (veja Capítulo 18) e seus grupos amino são convertidos em uréia no fígado. A uréia é exportada através da corrente sangüínea ao rim e é excretada. Também no fígado, os esqueletos carbônicos dos aminoácidos glicogênicos (veja Tabela 20-3) são convertidos em piruvato ou intermediários do ciclo do ácido cítrico. Esses intermediários, bem como o glicerol derivado dos triacilgliceróis no tecido adiposo, fornecem o material inicial para a gliconeogênese no fígado, produzindo glicose para o

Tabela 23-3 – Efeitos do glucagon na glicose sangüínea: produção e liberação da glicose pelo fígado

Efeito metabólico	Efeito no metabolismo da glicose	Enzima-alvo
↑ Degradção do glicogênio (fígado)	Glicogênio → glicose	↑ Fosforilase do glicogênio
↓ Síntese do glicogênio (fígado)	Menos glicose armazenada como glicogênio	↓ Glicogênio sintase
↓ Glicólise (fígado)	Menos glicose usada como combustível no fígado	↓ Fosfofrutoquinase-1
↑ Gliconeogênese (fígado)	Aminoácidos Glicerol Oxaloacetato } → glicose	↑ Frutose-1,6-bifosfatase ↓ Piruvato quinase
↑ Mobilização de ácido graxo (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível pelo fígado, músculo	↑ Lipase dos triacilgliceróis

Tabela 23-4 – Disponibilidade de combustíveis metabólicos em um homem normal de 70kg e em um obeso no início de um jejum

Tipo de combustível	Peso (kg)	Equivalente calórico [milhares de kcal (kJ)]	Sobrevivência estimada (meses)*
Homem normal de 70kg:			
Triacilgliceróis (tecido adiposo)	15	141 (589)	
Proteínas (principalmente músculo)	6	24 (100)	
Glicogênio (músculo, fígado)	0,225	0,90 (3,8)	
Combustíveis circulantes (glicose, ácidos graxos, triacilglicerol etc.)	0,023	0,10 (0,42)	
Total		166 (694)	3
Homem obeso de 140kg:			
Triacilgliceróis (tecido adiposo)	80	752 (3.140)	
Proteínas (principalmente músculo)	8	32 (134)	
Glicogênio (músculo, fígado)	0,23	0,92 (3,8)	
Combustíveis circulantes	0,025	0,11 (0,46)	
Total		785 (3.280)	14

*O tempo de sobrevivência é calculado assumindo-se um gasto basal de energia de 1.800kcal/dia.

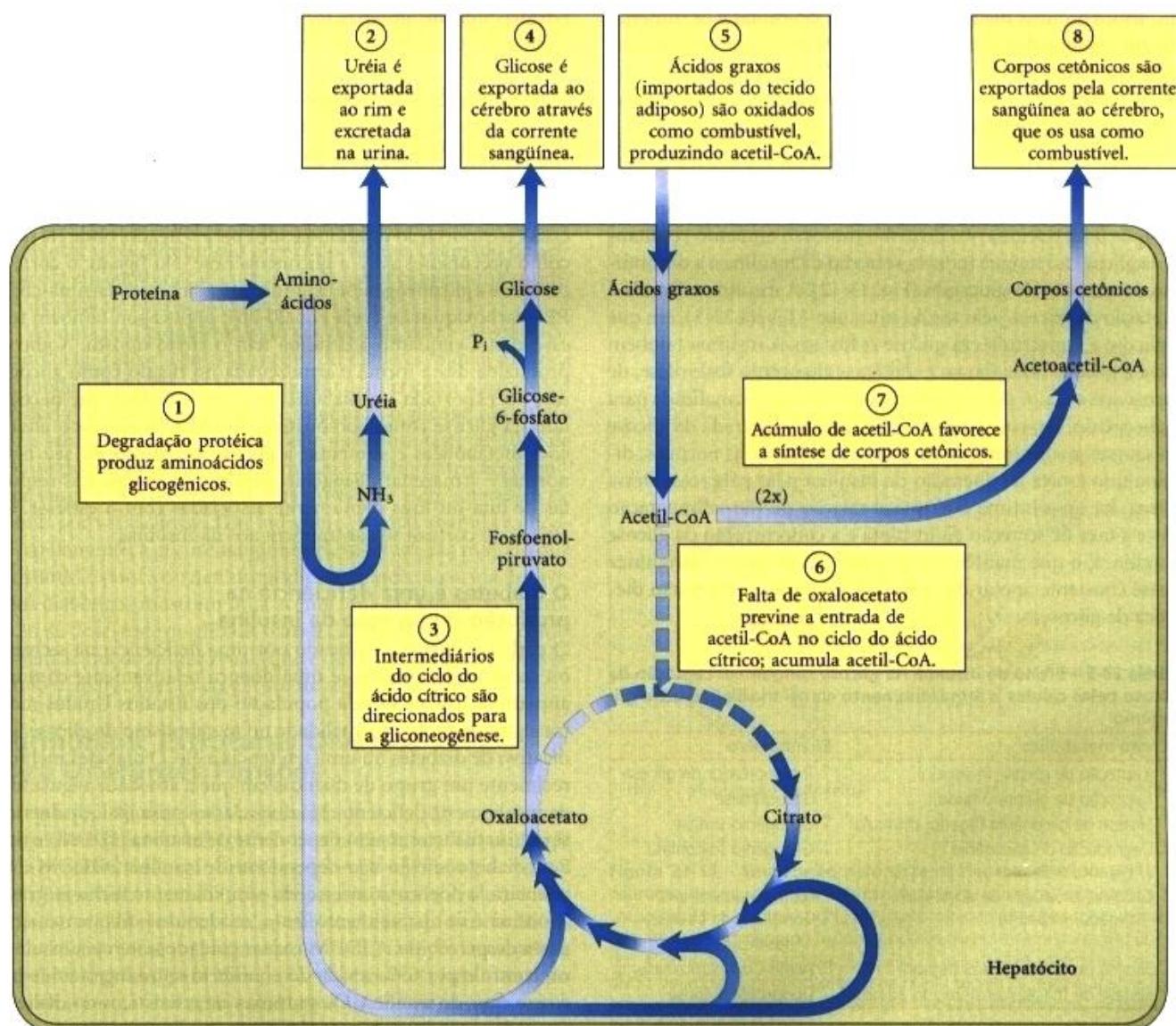


Figura 23-13 – Metabolismo energético no fígado durante jejum prolongado. Após a depleção das reservas de carboidratos, as proteínas tornam-se uma fonte importante da glicose, produzida a partir de aminoácidos glicogênicos pela gliconeogênese (etapas ① a ④). Os ácidos graxos importados dos tecidos adiposos são convertidos em corpos cetônicos para a exportação para o cérebro (etapas ⑤ a ⑧). As setas interrompidas representam reações por meio das quais há um fluxo reduzido durante o jejum prolongado.

cérebro. Eventualmente, o uso dos intermediários do ciclo do ácido cítrico na gliconeogênese depleta o oxaloacetato (etapa ③ na Fig. 23-13), evitando a entrada de acetil-CoA no ciclo do ácido cítrico. O acetil-CoA produzido pela oxidação do ácido graxo acumula-se (etapas ⑤ e ⑥), favorecendo a formação do acetacetil-CoA (etapa ⑦) e corpos cetônicos no fígado. Depois de alguns dias de jejum, os níveis de corpos cetônicos no sangue elevam-se à medida que esses combustíveis são exportados do fígado para o coração, músculo esquelético e cérebro, que os usam no lugar da glicose (etapa ⑧).

Os triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo de um adulto de peso normal fornece combustível para manter uma taxa basal do metabolismo por cerca de três meses; um adulto muito obeso armazena combustível para agüentar um jejum de mais de um ano (Tabela 23-4). Entretanto, esse jejum seria extremamente perigosos; ele quase certamente levaria a uma superprodução de corpos cetônicos (descritos a seguir) e, talvez, à morte. Quando as reservas de gordura se esgotam, inicia-se a degradação das proteínas essenciais; isso leva a perdas das funções cardíacas, hepáticas e, eventualmente, à morte. A gordura armazenada pode fornecer energia adequada (calorias) durante um jejum ou uma dieta restrita, mas as vitaminas e os minerais devem ser supridos, e são necessários aminoácidos glicogênicos suficientes para substituir aqueles usados para a gliconeogênese. As rações para dieta são por isso comumente suplementadas com vitaminas, minerais, aminoácidos ou proteínas.

A insulina sinaliza a glicose sangüínea alta

Quando a glicose entra na corrente sangüínea, vinda do intestino após uma refeição rica de carboidratos, o aumento resultante da glicose no sangue induz a secreção da insulina e a diminuição da secreção do glucagon (Fig. 23-12). A insulina estimula a captação da glicose pelo tecido muscular (Tabela 23-5), em que a glicose é convertida em glicose-6-fosfato. A insulina também ativa a glicogênio sintetase e inativa a glicogênio fosforilase, de forma que a maior parte da glicose-6-fosfato seja canalizada para o glicogênio. Em consequência da captação acelerada da glicose do sangue, a concentração da glicose cai aos níveis normais, diminuindo a taxa de liberação da insulina pelo pâncreas. Dessa forma, há uma íntima e ajustável relação de retroalimentação entre a taxa de secreção da insulina e a concentração da glicose sangüínea, o que mantém a concentração da glicose sangüínea quase constante apesar das grandes flutuações na ingestão dietética da glicose.

Tabela 23-5 – Efeito da insulina na glicose sangüínea: captação da glicose pelas células e armazenamento como triacilgliceróis e glicogênio

Efeito metabólico	Enzima-alvo
↑ Captação de glicose (músculo)	↑ Transportador de glicose
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio sintase
↓ Degradção de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ Fosfofrutoquinase-1 ↑ Complexo da piruvato desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipoproteína lipase

A insulina estimula o armazenamento do excesso de combustível como gordura. Ela ativa tanto a oxidação da glicose-6-fosfato até piruvato por meio da glicólise, quanto à oxidação do piruvato a acetil-CoA. O acetil-CoA não-oxidado na produção

de energia é usado para a síntese de ácido graxo no fígado, e esses ácidos graxos são exportados como triacilgliceróis nas lipoproteínas plasmáticas (VLDLs) para o tecido adiposo. A insulina estimula a síntese do triacilglicerol nos adipócitos, usando os ácidos graxos liberados dos triacilgliceróis da VLDL. Esses ácidos graxos são, no final, derivados do excesso de glicose captado do sangue pelo fígado.

Em resumo, o efeito da insulina é favorecer a conversão do excesso de glicose sangüínea em duas formas de armazenamento: glicogênio (no fígado e músculo) e triacilgliceróis (no tecido adiposo) (Tabela 23-5).

Cortisol sinaliza o estresse, incluindo a glicose sangüínea baixa

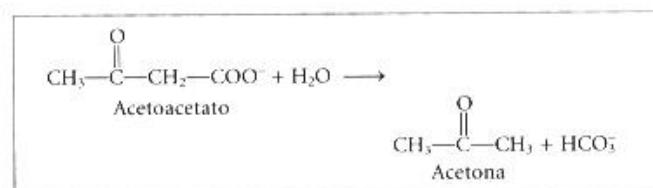
Uma variedade de estresses (ansiedade, medo, dor, hemorragia, infecções, glicose sangüínea baixa) estimula a liberação do hormônio corticosteróide cortisol pelo córtex da supra-renal. O cortisol age no músculo, fígado e tecido adiposo para suprir o organismo com combustíveis para uma iminente atividade intensa. O cortisol é um hormônio de ação relativamente lenta que altera o metabolismo mudando os tipos e as quantidades de certas enzimas que são sintetizadas nas suas células-alvo, mais do que regulando as moléculas de enzimas já existentes.

No tecido adiposo, o cortisol estimula a liberação de ácidos graxos a partir dos triacilgliceróis armazenados. Os ácidos graxos são exportados para o sangue para servir como combustíveis para vários tecidos e o glicerol resultante da degradação dos triacilgliceróis é usado para a neoglicogênese no fígado. O cortisol estimula a degradação de proteínas musculares não-essenciais e a exportação de aminoácidos para o fígado, onde ele serve como precursores para a gliconeogênese. No fígado, o cortisol promove a gliconeogênese estimulando a síntese da enzima-chave PEP carboxiquinase (veja Fig. 20-3b); o glucagon também tem esse efeito, enquanto a insulina tem o efeito oposto. A glicose produzida dessa forma é armazenada no fígado como glicogênio, ou exportada imediatamente para os tecidos que necessitam da glicose como combustível. O efeito final dessas alterações metabólicas é aumentar a glicose sangüínea até seu nível normal e armazenar glicogênio para suprir energia nas respostas de luta-ou-fuga comumente associadas com o estresse. Os efeitos do cortisol se contrapõem aos da insulina.

O diabetes é uma deficiência na produção ou na ação da insulina

O diabetes melito, provocado por uma deficiência na secreção ou na ação da insulina, é uma doença relativamente comum: aproximadamente 6% da população dos Estados Unidos mostra algum grau de anormalidade no metabolismo da glicose, indicativo de diabetes ou uma tendência a ele. O diabetes melito é realmente um grupo de doenças em que a atividade reguladora da insulina está deficiente. Há duas classes principais de doença: tipo 1 ou diabetes melito dependente de insulina (IDDM) e tipo 2 ou diabetes melito não-dependente de insulina (NIDDM). Na primeira, a doença começa cedo e rapidamente torna-se grave. A última é de aparecimento lento, moderado e freqüentemente passa despercebida. A IDDM requer cuidados e terapia insulínica, controle por toda a vida do equilíbrio entre ingestão de glicose e dose de insulina. Os sintomas característicos do diabetes são sede excessiva e micção freqüente (poliúria), levando à ingestão de grandes volumes de água (polidipsia). Essas alterações são causadas pela excreção de grandes quantidades de glicose na urina, uma condição conhecida como glicosúria. O termo diabetes melito significa “excreção excessiva de urina doce”.

Uma outra alteração metabólica característica, resultante do defeito da ação da insulina no diabetes, é a excessiva, mas incompleta, oxidação dos ácidos graxos no fígado, resultando na superprodução dos corpos cetônicos acetona e β -hidroxibutirato, que não podem ser usados pelos tecidos extra-hepáticos tão rápido quanto são sintetizados no fígado. Além do β -hidroxibutirato e do acetona, o sangue dos diabéticos também contém acetona, que resulta da descarboxilação espontânea do acetona:



A acetona é volátil e exalada, dando ao hálito de um diabético não-tratado um odor característico, algumas vezes confundido com o etanol. Um diabético apresentando confusão mental por causa da alta taxa de glicose sanguínea pode ser ocasionalmente mal diagnosticado como vítima de intoxicação alcoólica, um erro que pode ser fatal. A superprodução de corpos cetônicos, chamada de **cetose**, resulta no seu aparecimento em concentrações intensamente aumentadas no sangue (cetonemia) e na urina (cetonúria; veja Tabela 17-2).

A oxidação dos triacilgliceróis para formar os corpos cetônicos produz ácidos carboxílicos, que se ionizam, liberando prótons. No diabetes não-controlado isso pode ultrapassar a capacidade de tamponamento do sistema de bicarbonato do sangue e provocar uma diminuição do pH do sangue, chamado de acidez ou, em combinação com a cetose, **cetoacidose**, uma condição de risco de morte potencial.

As dosagens bioquímicas do sangue e da urina são essenciais no diagnóstico e no tratamento do diabetes, o qual provoca profundas alterações no metabolismo. Um critério diagnóstico sensível é fornecido pelo teste de tolerância à glicose. Após uma noite sem alimento, o paciente bebe uma dose-teste de 100g de glicose dissolvida num copo com água. A concentração da glicose sangüínea é medida antes da dose-teste e em intervalos de 30min por várias horas. Um indivíduo normal assimila a glicose rapidamente, a glicose sangüínea eleva-se até não mais do que 9 a 10mM e pouca ou nenhuma glicose aparece na urina. Indivíduos diabéticos mostram uma acentuada deficiência na assimilação da dose-teste da glicose, o nível da glicose sangüínea eleva-se bem acima do limiar renal (que é de cerca de 10mM), provocando o aparecimento da glicose na urina.

Hormônios: Estruturas Diversas para Diferentes Funções

A regulação do metabolismo energético constitui apenas uma das muitas funções integrativas dos hormônios. Virtualmente cada processo nos organismos superiores é regulado por um ou mais hormônios: manutenção da pressão arterial, volume sanguíneo e equilíbrio eletrolítico; embriogênese; diferenciação sexual, desenvolvimento e reprodução; fome, comportamento alimentar e digestão, para mencionar alguns. Nós vamos analisar métodos para a detecção e mensuração dos hormônios e sua interação com receptores e vamos considerar uma seleção representativa de tipos de hormônios.

A coordenação do metabolismo nos órgãos separados dos mamíferos é alcançada pelo sistema neuroendócrino. Células individuais em um tecido sentem uma alteração nas condições

do organismo e respondem secretando um mensageiro químico extracelular, que passa para outra célula, onde se liga a uma molécula receptora e desencadeia uma mudança na segunda célula.

Na sinalização neuronal (Fig. 23-14a), o mensageiro químico (neurotransmissor; acetilcolina, por exemplo) pode percorrer apenas uma fração de um micrômetro, através da fenda sináptica ao neurônio seguinte de uma cadeia. Os hormônios, ao contrário, são transportados pelo sangue entre órgãos e tecidos distantes; eles podem viajar um metro ou mais antes de encontrar a sua célula-alvo (Fig. 23-14b). Exceto por essa diferença anatômica, esses dois mecanismos de sinalização química são admiravelmente

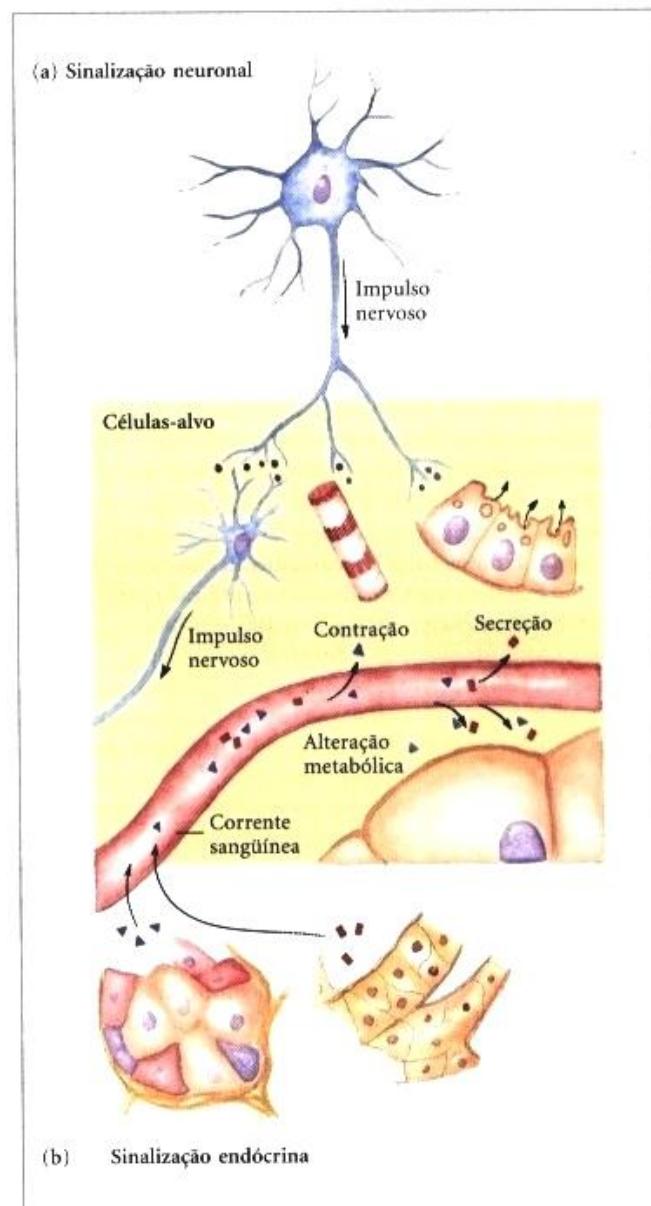


Figura 23-14 – Sinalização pelo sistema neuroendócrino. (a) Na sinalização neural, os sinais elétricos (impulsos nervosos) originam-se no corpo celular e são transportados muito rapidamente por longas distâncias até a extremidade do axônio, onde os neurotransmissores são liberados e difundem-se para a célula-alvo. A célula-alvo, que pode ser um outro neurônio, um miócito ou uma célula secretora, está a apenas uma fração de um micrômetro ou a alguns poucos micrômetros distante do local de liberação do neurotransmissor. (b) No sistema endócrino, os hormônios são liberados na corrente sanguínea, que os transportam através do corpo até os tecidos-alvo, que poderão estar mais de um metro distante da célula secretora. Tanto os neurotransmissores quanto os hormônios interagem com receptores específicos na célula-alvo, desencadeando respostas.

semelhantes. A adrenalina e a noradrenalina, por exemplo, funcionam como neurotransmissores em certas sinapses do cérebro e músculo liso e também como hormônios, regulando o metabolismo energético no fígado e no músculo. Na discussão sobre a sinalização celular que se segue, enfatizaremos a ação hormonal ilustrando nossas discussões anteriores sobre o metabolismo energético, mas a maioria dos mecanismos fundamentais descritos aqui também ocorre na ação do neurotransmissor.

A descoberta e a purificação de um hormônio requerem um ensaio biológico

Como um hormônio é descoberto e purificado? Primeiramente, descobre-se que um processo fisiológico em um tecido é dependente de um sinal que se origina em um outro tecido. A insulina, por exemplo, foi pela primeira vez reconhecida como uma substância produzida pelo pâncreas capaz de afetar o volume e a composição da urina produzida por um cão (Adendo 23-1). Quando é descoberto um efeito fisiológico de um hormônio, um ensaio biológico para quantificá-lo pode ser desenvolvido. No caso da insulina, o ensaio consistia na injeção de extratos de pâncreas (a origem bruta da insulina) em animais experimentais deficientes em insulina (Adendo 23-1) e a quantificação das resultantes variações das concentrações de glicose no sangue e na urina. A leptina, o hormônio que inibe o comportamento alimentar quando os depósitos de triacilglicerol no organismo são adequados, foi descoberta como um fator levado pelo sangue de um camundongo normal, capaz de reverter o comportamento de ingestão alimentar excessiva de um camundongo mutante (no qual falta a leptina). Para isolar um hormônio, extratos que contêm esse hormônio são fracionados pelas mesmas técnicas usadas para purificar outras biomoléculas (fracionamento com solventes, cromatografia e eletroforese), e cada fração é utilizada para o ensaio de atividade hormonal. Quando o material é purificado, sua composição e estrutura química podem ser determinadas.

Essa fórmula para a caracterização de um hormônio é enganosamente simples. Os hormônios são tão potentes que necessitam ser produzidos somente em quantidades muito pequenas. A obtenção de quantidades suficientes de um hormônio para permitir sua caracterização química envolve freqüentemente isolamentos bioquímicos em uma escala heróica. Quando Roger Guillemin e Andrew Schally independentemente purificaram e caracterizaram o hormônio liberador da tireotrofina (TRH) do hipotálamo, o grupo de Schally processou cerca de 20 toneladas de hipotálamos provenientes de aproximadamente dois milhões de ovelhas, enquanto o grupo de Guillemin extraiu hipotálamos de cerca de um milhão de porcos! O TRH mostrou ser um derivado do tripeptídeo Glu-His-Pro (Fig. 23-15). Quando a estrutura do hormônio foi conhecida, ele pôde ser quimicamente sintetizado em grandes quantidades para uso em estudos bioquímicos e fisiológicos.

Pelos seus trabalhos em hormônios hipotalâmicos, Schally e Guillemin compartilharam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1977 com Rosalyn Yalow, a qual (com Solomon A. Berson) desenvolveu o radioimunoensaio (RIA) extraordinariamente sensível para a medida dos hormônios peptídicos e usado para estudar a ação dos hormônios. O RIA revolucionou a pesquisa de hormônios ao tornar possível a determinação rápida, quantitativa e específica de muitos deles em quantidades diminutas.

Anticorpos específicos de hormônios constituem a chave do radioimunoensaio. Hormônios purificados, injetados em coelhos, induzem à formação de anticorpos que se ligam aos hormônios com alta afinidade e especificidade. Quando uma quantidade constante de anticorpo é incubada com uma quantidade fixa de hor-

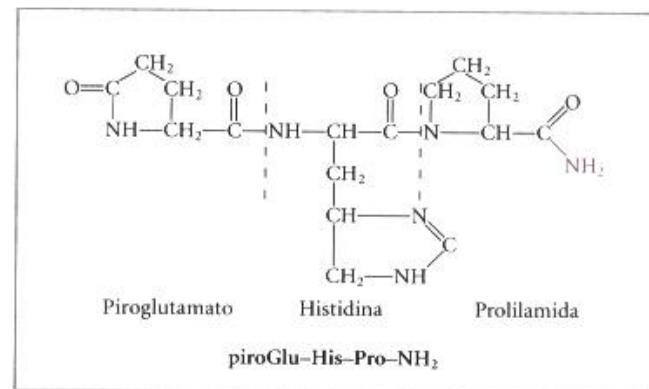


Figura 23-15 – A estrutura do hormônio liberador da tireotrofina (TRH). Purificado de extratos de hipotálamo por esforços heróicos, o TRH demonstrou ser um derivado do tripeptídeo Glu-His-Pro. O grupo carboxila da cadeia lateral do Glu aminoterinal forma uma amida (vermelho) com o α -amino do grupo Glu, formando o piroglutamato, e o grupo carboxila da prolina carboxiterminal é convertido em uma amida (vermelho). Tais modificações são comuns entre os pequenos hormônios peptídicos. Em uma proteína típica de 50kDa, as cargas nos resíduos amino e carboxiterminais contribuem relativamente pouco para a carga total da proteína, mas, em um hormônio tripeptídeo, essas duas cargas poderiam dominar as propriedades do peptídeo. A formação de derivados amida mascara essas cargas.



Roger Guillemin



Andrew V. Schally



Rosalyn S. Yalow

mônio marcado radioativamente, uma certa fração do hormônio radioativo se liga ao anticorpo (Fig. 23-16). Se, além do hormônio radioativo, o hormônio não marcado também estiver presente, este último irá competir e deslocar o hormônio marcado do seu local de ligação no anticorpo. Essa competição de ligação pode ser quantificada, tendo como referência uma curva-padrão feita com quantidades conhecidas do hormônio não marcado. O grau de deslocamento do hormônio marcado do anticorpo é uma medida da quantidade do hormônio não marcado presente nas amostras de sangue ou dos extratos dos tecidos. Usando hormônios com alta radioatividade, é possível fazer ensaios com sensibilidade para detectar picogramas de um hormônio. A mais nova variação dessa técnica, chamada de ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA), está ilustrada na Figura 7-28b.

Adendo 23-1

Como um hormônio é descoberto?

O árduo caminho na purificação da insulina

Milhões de pessoas com diabetes melito tipo 1 (dependente de insulina) auto-injetam-se diariamente insulina pura para compensar o fato de esse hormônio crítico não ser produzido por suas próprias células β -pancreáticas. A injeção de insulina não constitui a cura do diabetes, mas permite que pessoas que, de outra forma, poderiam ter morrido mais jovens vivam mais tempo e tenham uma vida produtiva. A descoberta da insulina ilustra a combinação de observações casuais e experimentação cuidadosa, pelas quais muitos hormônios têm sido descobertos.

Em 1889, Oskar Minkowski, um jovem assistente da Escola Médica de Strasburgo, e Josef von Mering, do Instituto Hoppe-Seyler em Strasburgo, discordaram amigavelmente sobre a questão de o pâncreas, conhecido por conter lipases, ser importante para a digestão das gorduras no cão. Para resolver esse assunto, eles removeram cirurgicamente o pâncreas de um cão. Contudo, antes que os experimentos sobre a digestão das gorduras fossem realizados, Minkowski observou que o cão produzia muito mais urina que o normal (um sintoma comum do diabetes não-tratado). A urina do cão também apresentava glicose (outro sintoma do diabetes). Isso implicava que a falta de algum produto pancreático causava o diabetes. Minkowski tentou, sem sucesso, preparar um extrato de pâncreas de cão que pudesse reverter os efeitos da remoção do pâncreas (que pudesse diminuir os níveis de glicose do sangue e da urina). Sabemos agora que a insulina é uma proteína e que o pâncreas é muito rico em proteases (tripsina e quimotripsina), que normalmente são liberadas diretamente no intestino delgado para auxiliar na digestão. Essas proteases, sem dúvida, degradavam a insulina nos extratos pancreáticos de Minkowski. Apesar de considerável esforço, nenhum progresso significativo foi feito no isolamento e caracterização do “fator antidiabético” até o verão de 1921, quando Frederick G. Banting, um jovem cientista trabalhando no laboratório de J.J.R. MacLeod na Universidade de Toronto, e um estudante assistente, Charles Best, dedicaram-se ao problema. Obtiveram várias linhas de evidências que apontavam um grupo de células especializadas no pâncreas (as ilhotas de Langerhans, veja Fig. 23-25) como a fonte do “fator antidiabético”, que por isso foi chamado de insulina (do latim *insula*, “ilha”).

Tomando precauções para evitar a proteólise, Banting e Best (mais tarde auxiliados por J.B. Collip) foram bem-sucedidos no preparo de um extrato pancreático purificado, em dezembro de 1921, que curou os sintomas do diabetes experimental em cães. Em janeiro de 1922 (um mês mais tarde!), essa preparação de insulina foi administrada em Leonard Thompson, um menino de 14 anos gravemente enfermo com diabetes melito. Em alguns

dias, os níveis de corpos cetônicos e de glicose na urina de Thompson caíram drasticamente; o extrato salvou sua vida. Em 1923, Banting e MacLeod ganharam o Prêmio Nobel pelo isolamento da insulina. Banting imediatamente anunciou que ele dividiria seu prêmio com Best; e MacLeod dividiu o seu com Collip.

A partir de 1923, as companhias farmacêuticas supriram milhares de pacientes por todo o mundo com insulina extraída do pâncreas de porco. Com o desenvolvimento das técnicas de engenharia genética na década de 1980 (veja Capítulo 29), foi possível produzir quantidades ilimitadas de insulina humana, colocando o gene clonado da insulina humana em um microrganismo, o qual foi cultivado em escala industrial. Atualmente em alguns pacientes são implantadas bombas de insulina, que liberam quantidades ajustáveis de insulina para atender às necessidades em períodos de refeição e durante o exercício. Há uma razoável esperança de que, no futuro, o transplante de tecido pancreático fornecerá aos pacientes diabéticos a fonte de insulina que responderá como um pâncreas normal faz, liberando insulina na corrente sanguínea somente quando a glicose no sangue aumenta.



Frederick G. Banting
(1891-1941)



J.J.R. MacLeod
(1876-1935)



Charles Best
(1899-1978)



J.B. Collip
(1892-1965)

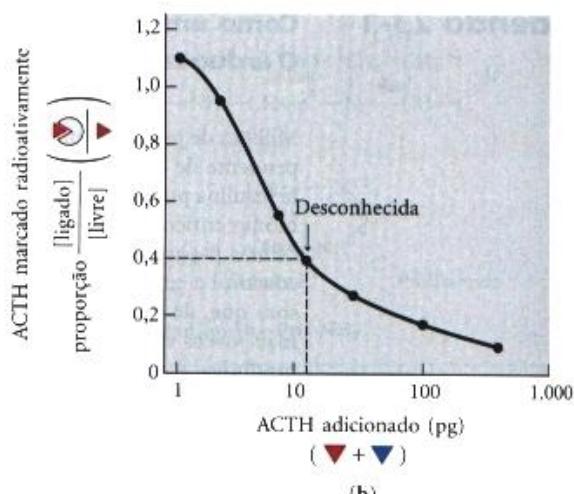
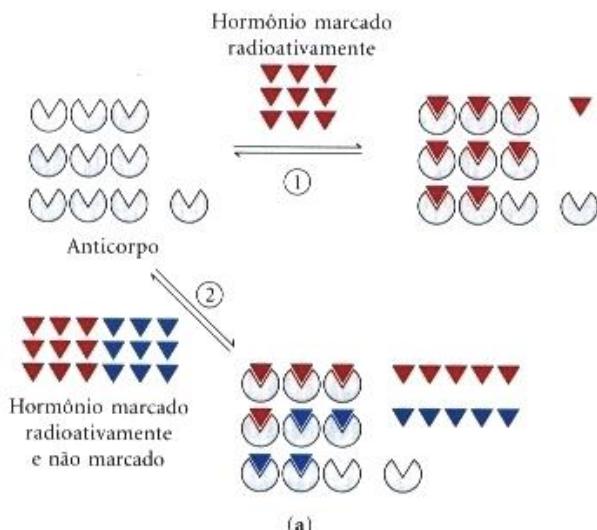


Figura 23-16 – O princípio do radioimunoensaio (RIA) e um exemplo real. (a) Uma baixa concentração do hormônio marcado radioativamente (vermelho) é incubada com uma quantidade fixa de anticorpo específico desse hormônio (1), ou na presença de várias concentrações do hormônio não marcado (azul; 2). As moléculas do hormônio não marcado competem com as radioativamente marcadas pela ligação com o anticorpo. A quantidade do hormônio radioativamente marcado ligado reflete assim a concentração do hormônio não marcado presente. (b) Um radioimunoensaio para o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Uma curva-padrão do [ACTH marcado radioativamente ligado] vs. [ACTH não marcado adicionado] é construída e usada para determinar a concentração do ACTH (não marcado) em uma amostra desconhecida. Se uma amostra contendo uma quantidade desconhecida do hormônio não marcado der um valor de 0,4 para a proporção [ligado]/[livre] (veja seta), a amostra deverá conter cerca de 20 pg de ACTH.

Hormônios agem por meio de receptores celulares específicos de alta afinidade

Vimos no Capítulo 13 que todos os hormônios agem por meio de receptores específicos localizados nas células-alvo sensíveis ao hormônio, aos quais os hormônios se ligam com alta especificidade e alta afinidade (veja Fig. 13-2). Cada tipo celular tem sua própria combinação de receptores hormonais, a qual define a sua responsividade aos hormônios. Além disso, dois tipos de células com o mesmo receptor podem ter alvos intracelulares diferentes para a ação do hormônio e assim responder diferentemente diante do mesmo hormônio. A especificidade de ação do hormônio resulta da complementaridade entre o hormônio e seu receptor. Essa interação é extremamente seletiva, permitindo que hormônios com estruturas semelhantes tenham efeitos diferentes, e a alta afinidade da interação permite que as células respondam a concentrações muito baixas dos hormônios. No delineamento de drogas propostas para interferir na regulação hormonal, torna-se essencial conhecer a especificidade e a afinidade relativa da droga e o hormônio natural. Lembre-se de que a interação hormônio-receptor pode ser quantificada pela análise de Scatchard (veja Adendo 13-1), a qual, em condições favoráveis, fornece uma medida quantitativa da afinidade (a constante de dissociação do complexo) e também o número de locais de ligação do hormônio em uma preparação.

O local de encontro entre o hormônio e o receptor pode ser extracelular, citosólico, ou nuclear, dependendo do tipo de hormônio. As consequências intracelulares da interação hormônio-receptor são de quatro tipos gerais (veja Fig. 13-2): (1) uma alteração no potencial de membrana resulta da abertura ou fechamento de um canal iônico ligado ao hormônio; (2) um receptor, que é uma enzima, é ativado pelo hormônio extracelular; (3) um segundo mensageiro, como o cAMP ou o inositol trifosfato, é gerado dentro da célula e atua como um regulador alostérico de alguma(s) enzima(s)-chave; ou (4) há uma alteração no nível de expressão de algum(ns) gene(s) mediada pelo receptor proteíco nuclear ligado ao hormônio.

Hormônios peptídicos e aminas solúveis em água (insulina e adrenalina, por exemplo) agem em suas células-alvo pela ligação a receptores localizados na superfície celular espalhados na membrana plasmática (Fig. 23-17). Após a ligação do hormônio ao seu domínio extracelular, o receptor sofre uma mudança conformatacional análoga àquela produzida pela ligação de uma molécula efetora a uma enzima alostérica. A mudança conformatacional desencadeia os efeitos em cascata dos hormônios.

Uma simples molécula de hormônio, formando um complexo com seu receptor, ativa uma catálise que produz muitas moléculas do segundo mensageiro; assim, o receptor serve não somente como um transdutor, mas também como um amplificador do sinal. Muitos hormônios agem por meio de uma cascata de sinalização, uma série de etapas que, em cada uma delas, um catalisador ativa outro, resultando em uma grande amplificação do sinal original. Um exemplo ocorre na regulação da síntese e degradação do glicogênio pela adrenalina (veja Fig. 13-15). A adrenalina ativa (através do seu receptor) a adenilciclase, que produz muitas moléculas de cAMP por cada molécula de hormônio ligada ao receptor. O cAMP, por sua vez, ativa a proteína quinase dependente de cAMP, a qual ativa a fosforilase quinase, que ativa a glicogênio fosforilase. O resultado é uma amplificação do sinal: uma molécula de adrenalina produz milhares de moléculas de glicose-1-fosfato a partir do glicogênio.

Hormônios insolúveis em água (esteróides, retinóides e hormônios tireóideos) passam através da membrana plasmática das suas células-alvo para alcançar suas proteínas receptoras no núcleo (Fig. 23-17). Nessa classe de hormônios, o próprio complexo hormônio-receptor leva a mensagem; ele interage com o DNA, alterando a expressão de genes específicos, modificando o complemento enzimático da célula e, por conseguinte, o seu metabolismo (veja Fig. 13-29).

Os hormônios que agem através de receptores localizados na membrana plasmática geralmente desencadeiam respostas bioquímicas ou fisiológicas muito rápidas. Segundos após a adrenalina ter sido secretada na corrente circulatória pela supra-renal, o músculo esquelético responde acelerando a degradação do glicogênio.

Hormônio peptídeo ou amina liga-se ao receptor no exterior da célula; atua por meio do receptor, sem entrar na célula.

Hormônio esteróide ou tireóideo entra na célula; o complexo hormônio-receptor atua no núcleo.

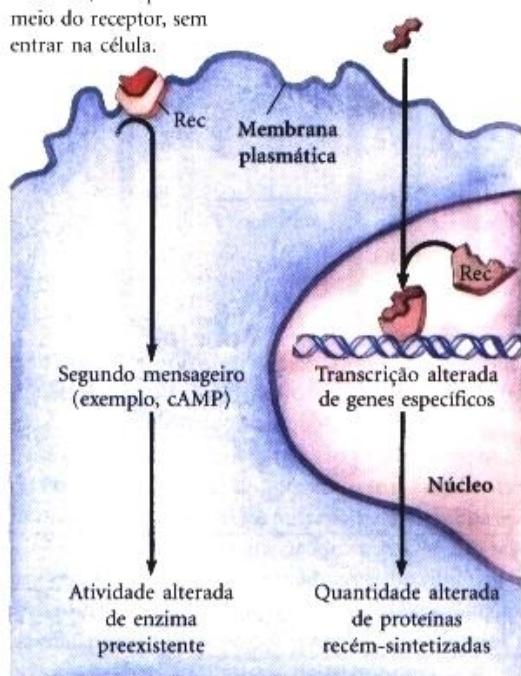


Figura 23-17 – Dois mecanismos gerais da ação hormonal. Os hormônios peptídeos e as aminas são de ação mais rápida que os hormônios esteróides e tireóideos.

Em contraste, os hormônios tireóideos e os sexuais (esteróides) promovem respostas máximas em seus tecidos-alvo somente após horas ou até mesmo dias. Essas diferenças temporais de resposta correspondem aos diferentes modos de ação. Em geral, os hormônios de ação rápida promovem mudanças na atividade de uma ou mais enzimas preexistentes na célula, por mecanismos alotérmicos ou por modificações covalentes da(s) enzima(s). Os hormônios de ação lenta geralmente alteram a expressão génica, resultando na síntese de mais ou de menos proteína(s) reguladora(s).

Os hormônios são moléculas quimicamente diversas

Há diferentes classes de hormônios em mamíferos, distintas por sua estrutura química e modos de ação (Tabela 23-6). Os hormônios peptídicos, aminas e eicosanóides agem nas células-alvo via receptores de superfície. Os hormônios esteróides, tireóideos, retinóides e a vitamina D entram na célula e atuam por meio de receptores nucleares. O óxido nítrico também entra na célula, mas ativa uma enzima citosólica, a guanilato ciclase (veja Fig. 13-9).

Tabela 23-6 – Classes dos hormônios

Tipo	Exemplo	Origem	Via sintética	Modo de ação
Peptídeo	Leu-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	Processamento proteolítico da proenzima	Receptores na membrana plasmática; segundos mensageiros
Catecolamina	Adrenalina	Tirosina		
Eicosanóide	PGE ₁	Ácido graxo 20:4		
Esteróide	Testosterona	Colesterol		
Retinóide	Ácido retinóico	Vitamina A		Receptores nucleares; regulação transcricional
Tireóide	Triiodotironina (T ₃)	Tyr na tireoglobulina		
Vitamina D	1,25-diidroxcolecalciferol	Colesterol ou vitamina D		
Óxido nítrico	Óxido nítrico	NO*	Arginina + O ₂	Receptores citosólicos (guanilato ciclase) e segundo mensageiro (cGMP)

Os hormônios podem também ser classificados quanto à distância que percorrem para atingir seu tecido-alvo a partir do local de sua liberação. Hormônios endócrinos (do grego *endon*, que significa “dentro”, e *krinein*, “liberar”) são liberados no sangue e levados até as células-alvo por todo o corpo. Hormônios parácrinos são liberados no espaço extracelular por uma célula e se difundem até as células-alvo vizinhas. Hormônios autócrinos são liberados por uma célula e afetam a mesma célula pela ligação a receptores na sua própria superfície.

Os mamíferos não são os únicos que possuem sistemas de sinalização hormonal. Os insetos e os vermes nematóides possuem sistemas de regulação hormonal altamente desenvolvidos, cujos mecanismos fundamentais são semelhantes aos dos mamíferos. As plantas, também, usam sinais hormonais para coordenar as atividades de seus vários tecidos. O estudo das ações hormonais não é tão desenvolvido em plantas como em mamíferos, mas está claro que alguns mecanismos são comuns. Para ilustrar a diversidade estrutural e a variedade de ações dos hormônios de mamíferos, vamos considerar na Tabela 23-6 exemplos representativos de cada uma das principais classes de hormônios.

Hormônios peptídeos. Os hormônios peptídeos podem ter de 3 a 200 resíduos de aminoácidos. Eles incluem os hormônios pancreáticos insulina, glucagon e somatostatina e todos os hormônios do hipotálamo e da hipófise (descritos a seguir). Esses hormônios são sintetizados nos ribossomos como proteinas precursoras mais longas (pró-hormônio), as quais são empacotadas em vesículas de secreção e clivadas por proteólise para formar os peptídeos ativos. Insulina é uma pequena proteína (M_r 5.700) com duas cadeias polipeptídicas, A e B, unidas por duas pontes dissulfeto. Ela é sintetizada no pâncreas como um precursor inativo de uma única cadeia, pré-proinsulina (Fig. 23-18), com uma “sequência de sinal” aminoterinal, que dirige sua passagem para as vesículas secretoras. (Seqüências de sinal são discutidas no Capítulo 27; veja Fig. 27-35). A remoção proteolítica da seqüência de sinal e a formação das três pontes dissulfeto produzem a proinsulina, que é estocada nos grânulos de secreção nas células pancreáticas. Quando a elevação da glicose sangüínea desencadeia a secreção da insulina, a proinsulina é convertida em insulina ativa por proteases específicas, que clivam duas ligações peptídicas para formar a molécula de insulina madura.

Em alguns casos, os pró-hormônios fornecem um simples hormônio peptídeo, mas freqüentemente vários hormônios ativos se originam do mesmo pró-hormônio. O pró-opiomelanocortina (POMC) é um exemplo espetacular de múltiplos hormônios codificados por um simples gene. O gene POMC codifica um polipeptídeo longo que é progressivamente clivado em um total de, pelo menos, nove peptídeos biologicamente ativos (Fig. 23-19). Os resíduos terminais dos hormônios peptídicos são freqüentemente modificados, assim como ocorre com o TRH (Fig. 23-15).

Figura 23-18 – Insulina. A insulina madura é formada a partir de seu precursor maior, a pré-proinsulina, por processamento proteolítico. A remoção dos 23 aminoácidos (seqüência sinalizadora) no aminoterinal da pré-proinsulina e a formação de três pontes dissulfeto produzem a proinsulina. Cortes proteolíticos posteriores removem o peptídeo C, deixando a insulina madura, composta das cadeias A e B. A seqüência de aminoácidos da insulina bovina está mostrada na Figura 5-24.

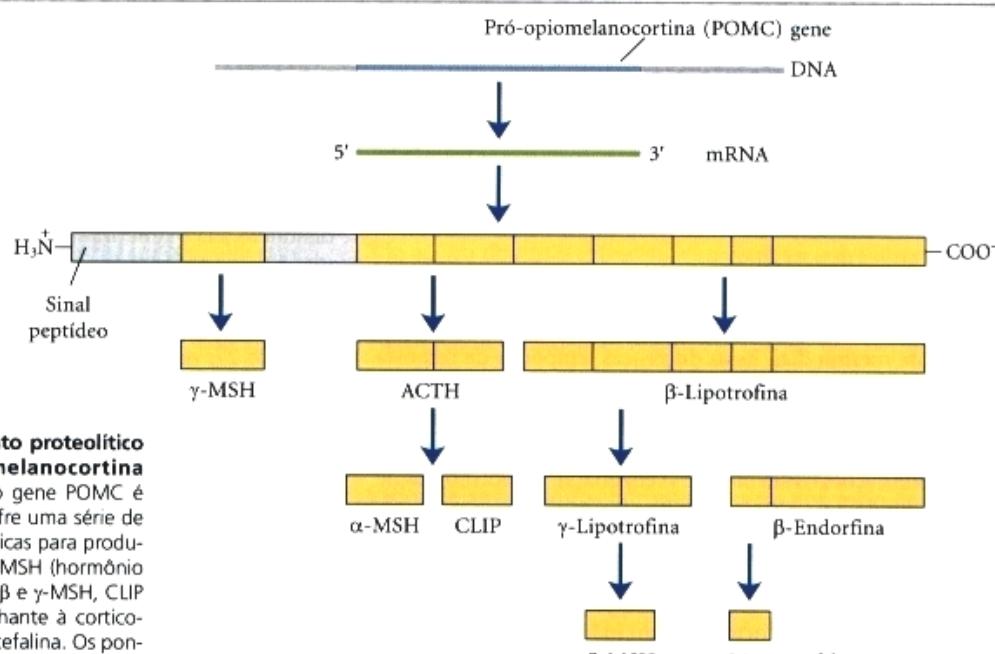
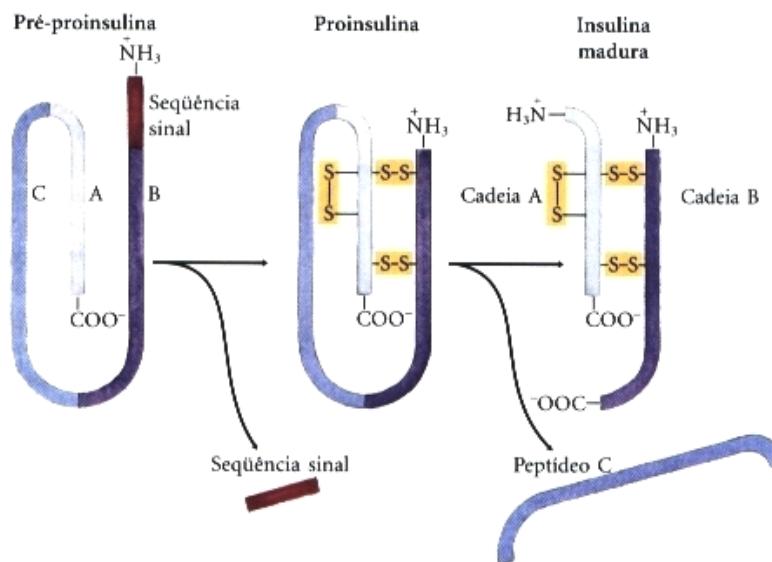
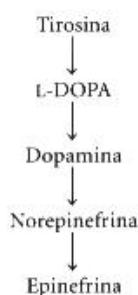


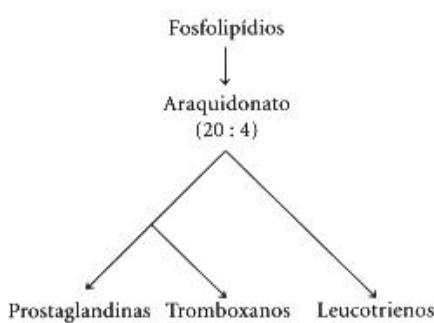
Figura 23-19 – Processamento proteolítico do precursor pró-opiomelanocortina (POMC). O produto inicial do gene POMC é um longo polipeptídeo que sofre uma série de clivagens por proteases específicas para produzir ACTH, β e γ -lipotrofina, α -MSH (hormônio estimulante dos melanócitos), β e γ -MSH, CLIP (peptídeo intermediário semelhante à corticotrofina), β -endorfina e Met-encefalina. Os pontos de clivagem são resíduos básicos pareados, como Arg-Lys, Lys-Arg, ou Lys-Lys.

A concentração dos hormônios peptídeos dentro dos grânulos de secreção é tão alta que os conteúdos são virtualmente cristalinos; quando o conteúdo de um grânulo é liberado por exocitose, uma grande quantidade do hormônio é liberada repentinamente. Os capilares que irrigam as glândulas endócrinas produtoras de peptídeos são fenestrados (mais finos que os usuais e permeáveis aos peptídeos), assim as moléculas secretadas do hormônio entram facilmente na corrente circulatória e são transportadas até as células-alvo. Todos os hormônios peptídeos atuam nas células-alvo por meio de receptores localizados na membrana plasmática. Eles promovem a formação de um segundo mensageiro no citosol (cAMP, Ca²⁺ etc.), que modifica a atividade de alguma enzima intracelular, alterando assim o metabolismo celular.

Hormônios catecolaminas. Os compostos solúveis em água adrenalina e noradrenalina são catecolaminas, sintetizadas a partir da tirosina e assim denominadas pela semelhança estrutural com o composto catecol. As catecolaminas produzidas no cérebro e em outros tecidos neurais funcionam como neurotransmissores, mas a adrenalina (epinefrina) e a noradrenalina (norepinefrina) são também produzidas e secretadas como hormônios pelas glândulas supra-renais. Semelhantes aos hormônios peptídeos, as catecolaminas estão muito concentradas dentro das vesículas de secreção, são liberadas por exocitose e podem atuar por meio de receptores de superfície para gerar mensageiros secundários intracelulares. Elas desencadeiam uma variedade de respostas fisiológicas ao estresse agudo (Tabela 23-2).

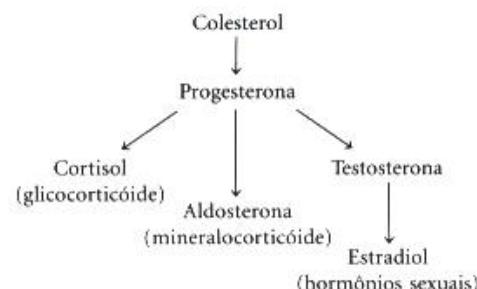


Eicosanóides. Os hormônios eicosanóides (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos) são derivados do ácido graxo poliinsaturado de 20 carbonos, o araquidônico. Eles não são sintetizados e estocados previamente, mas são produzidos, quando necessário, a partir do ácido araquidônico que foi enzimaticamente liberado dos fosfolipídios de membrana pela fosfolipase A₂ (veja Fig. 11-16). As enzimas da via que produz prostaglandinas e tromboxanos (veja Fig. 21-16) são amplamente distribuídas nos tecidos dos mamíferos; a maioria das células pode produzir esses sinal, e as células de muitos tecidos podem responder por meio de receptores específicos localizados na membrana plasmática. Os hormônios eicosanóides são secretados no fluido intersticial fora da célula (não primariamente no sangue) e atuam de modo paracrino nas células vizinhas. As prostaglandinas promovem a contração do músculo liso, incluindo o do intestino e útero (e podem por isso ser usadas para induzir o parto). Elas podem também mediar a dor e inflamação em todos os tecidos. As drogas antiinflamatórias atuam freqüentemente inibindo passos na via de síntese das prostaglandinas (veja Adendo 21-2). Os tromboxanos regulam a função das plaquetas e a coagulação do sangue. Os leucotrienos LTC₄ e LTD₄ estimulam a contração do músculo liso no intestino, vias pulmonares e traquéia e são mediadores da grave resposta imune chamada anafilaxia.

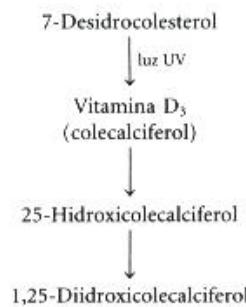


Hormônios esteróides. Os hormônios esteróides (adrenocorticais e sexuais) são sintetizados a partir do colesterol em vários tecidos endócrinos e são levados pela corrente sanguínea, ligados a proteínas carreadoras, até suas células-alvo. Mais que 50 hormônios corticosteróides de dois tipos gerais são produzidos no córtex supra-renal por meio de reações que removem a cadeia lateral do anel D do colesterol e introduzem oxigênio para formar os grupos ceto e hidroxil. Muitas dessas reações envolvem enzimas do citocromo P-450 (veja Adendo 21-1, pág. 610).

Todos os hormônios esteróides agem por meio de receptores nucleares modificando o nível de expressão de genes específicos. Os glicocorticóides (como o cortisol) afetam primariamente o metabolismo de carboidratos; os mineralocorticóides (como a aldosterona) regulam a concentração de eletrólitos no sangue. Os andrógenos (testosterona) e os estrógenos (como o estradiol, veja Fig. 11-17) são sintetizados nos testículos e nos ovários e, em pequena proporção, no córtex supra-renal. A síntese desses hormônios também envolve as enzimas do citocromo P-450 que clivam a cadeia lateral do colesterol e introduzem átomos de oxigênio. Esses hormônios afetam o desenvolvimento e o comportamento sexual e uma variedade de outras funções reprodutivas e não-reprodutivas.

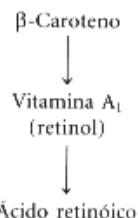


Hormônio vitamina D. Calcitriol (1,25-diidroxcolecalciferol) é produzido a partir da vitamina D por meio de enzimas de hidroxilação no fígado e nos rins (veja Fig. 11-18a). A vitamina D é obtida pela dieta ou por fotólise (pela luz solar) do 7-desidrocolesterol na pele. O calcitriol trabalha em conjunto com o hormônio da paratireóide na homeostase do Ca²⁺, regulando a concentração do Ca²⁺ no sangue e o balanço entre o depósito e a mobilização de Ca²⁺ do osso. Agindo através de receptores nucleares, o calcitriol ativa a síntese de uma proteína intestinal ligadora de Ca²⁺, essencial para a absorção do Ca²⁺ da dieta. Uma ingestão inadequada de vitamina D pela dieta ou defeitos na biossíntese de calcitriol resultam em doenças graves como o raquitismo, em que os ossos são fracos e malformados (veja Fig. 11-18b).

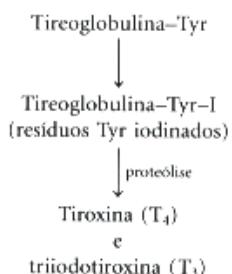


Hormônios retinóides. Os retinóides são potentes hormônios que regulam o crescimento, a diferenciação e a sobrevivência celular por meio de receptores nucleares específicos. O pró-

hormônio retinol é sintetizado primariamente no fígado a partir da vitamina A (veja Fig. 11-19), e muitos tecidos convertem o retinol no hormônio ácido retinóico (RA). Todos os tecidos são alvo dos retinóides, assim como todos os tipos celulares têm pelo menos uma forma de receptor nuclear para os retinóides. Em adultos, os principais tecidos-alvo incluem córnea, pele, epitélio do pulmão, traquéia e sistema imunológico. O RA regula a síntese de proteínas essenciais para o crescimento e a diferenciação.



Hormônios tireóideos. Os hormônios tireóideos T_4 (tiroxina) e T_3 (triiodotironina) são sintetizados na glândula tireóide a partir de uma proteína precursora, a tireoglobulina (M_r , 650.000). Dois resíduos de tirosina na tireoglobulina são enzimaticamente iodinados e ligados covalentemente; o T_4 e T_3 livres são liberados por proteólise. Os hormônios tireóideos estimulam o metabolismo energético, especialmente no fígado e no músculo, ativando a expressão de genes que codificam enzimas-chave catabólicas.



Óxido nítrico (NO). O óxido nítrico é um radical livre relativamente estável sintetizado a partir do oxigênio molecular e do nitrogênio guanidina da arginina (veja Fig. 22-29) em uma reação catalisada pela **NO sintase**. Essa enzima é encontrada em muitos tecidos e tipos celulares: neurônios, macrófagos, hepatócitos, células musculares lisas, células endoteliais dos vasos sanguíneos e células epiteliais dos rins. O NO atua próximo ao local em que é liberado, entra na célula-alvo e ativa a enzima citosólica guanilato ciclase, a qual catalisa a formação do segundo mensageiro cGMP (veja Fig. 13-9).

O que regula os reguladores?

Os níveis dos vários hormônios regulam processos celulares específicos, mas o que regula o nível de cada hormônio? A resposta mais curta é que o sistema nervoso central recebe informações de muitos sensores internos e externos — por exemplo, sinais de perigo, fome, ingestão alimentar, composição e pressão do sangue — e organiza a produção de sinais hormonais apropriados pelos vários tecidos endócrinos do corpo. Para uma resposta mais completa, precisamos analisar os principais sistemas produtores de hormônios do corpo humano e algumas de suas inter-relações funcionais.

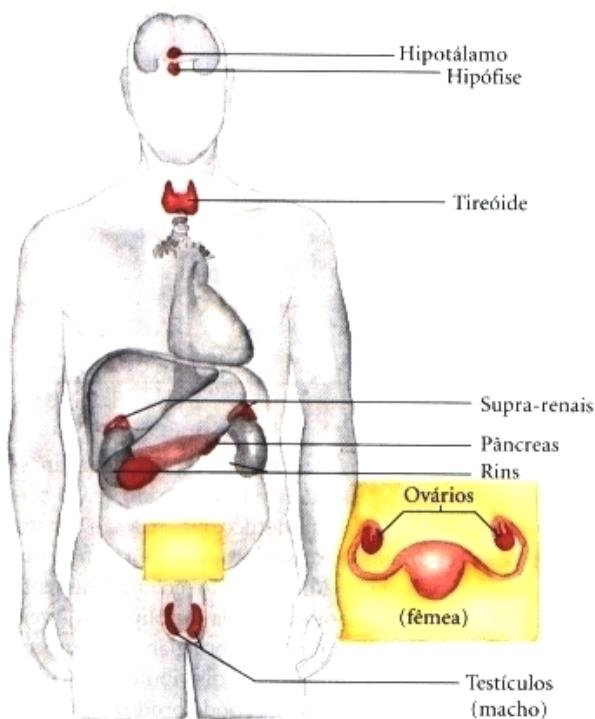


Figura 23-20 – As principais glândulas endócrinas (em vermelho escuro).

A Figura 23-20 mostra a localização anatômica das principais glândulas endócrinas no homem e a Figura 23-21 representa a “cadeia de comando” na hierarquia de sinalização hormonal. O **hipotálamo** no cérebro (Fig. 23-22) é o centro de coordenação do sistema endócrino; ele recebe e integra mensagens do sistema nervoso central. Em resposta a essas mensagens, o hipotálamo produz numerosos hormônios regulatórios (fatores liberadores), que passam diretamente para a glândula hipófise (ou pituitária) através de neurônios e vasos sanguíneos especiais que conectam as duas glândulas (Fig. 23-22b). A glândula hipófise tem duas partes funcionalmente distintas. A **hipófise posterior** contém as terminações axonais de muitos neurônios que se originam no hipotálamo. Esses neurônios produzem hormônios peptídicos pequenos, a **ocitocina** e a **vasopressina** (Fig. 23-23), os quais se movem pelos axônios para as terminações nervosas na hipófise, onde são estocados em grânulos de secreção, à espera do sinal para sua liberação.

A **hipófise anterior** responde aos hormônios hipotalâmicos trazidos pelo sangue produzindo os **hormônios tróficos** ou **trofinas** (do grego *tropos*, que significa “transformar”, “mudar”). Esses polipeptídeos relativamente longos ativam a próxima fileira de glândulas endócrinas (Fig. 23-21), a qual inclui o córtex supra-renal, a glândula tireóide, os ovários e os testículos. Essas glândulas, por sua vez, são estimuladas a secretar seus hormônios específicos, os quais são levados pelo sangue até os receptores hormonais localizados nas células dos tecidos-alvo. Por exemplo, o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) do hipotálamo estimula a hipófise anterior a liberar o ACTH, o qual age no córtex supra-renal (camada externa da glândula supra-renal) e desencadeia a liberação do cortisol. O cortisol, o último hormônio dessa cascata, atua por meio de seus receptores em muitos tipos de células-alvo para alterar seu metabolismo. Em hepatócitos, uma das ações do cortisol é aumentar a velocidade da gliconeogênese.

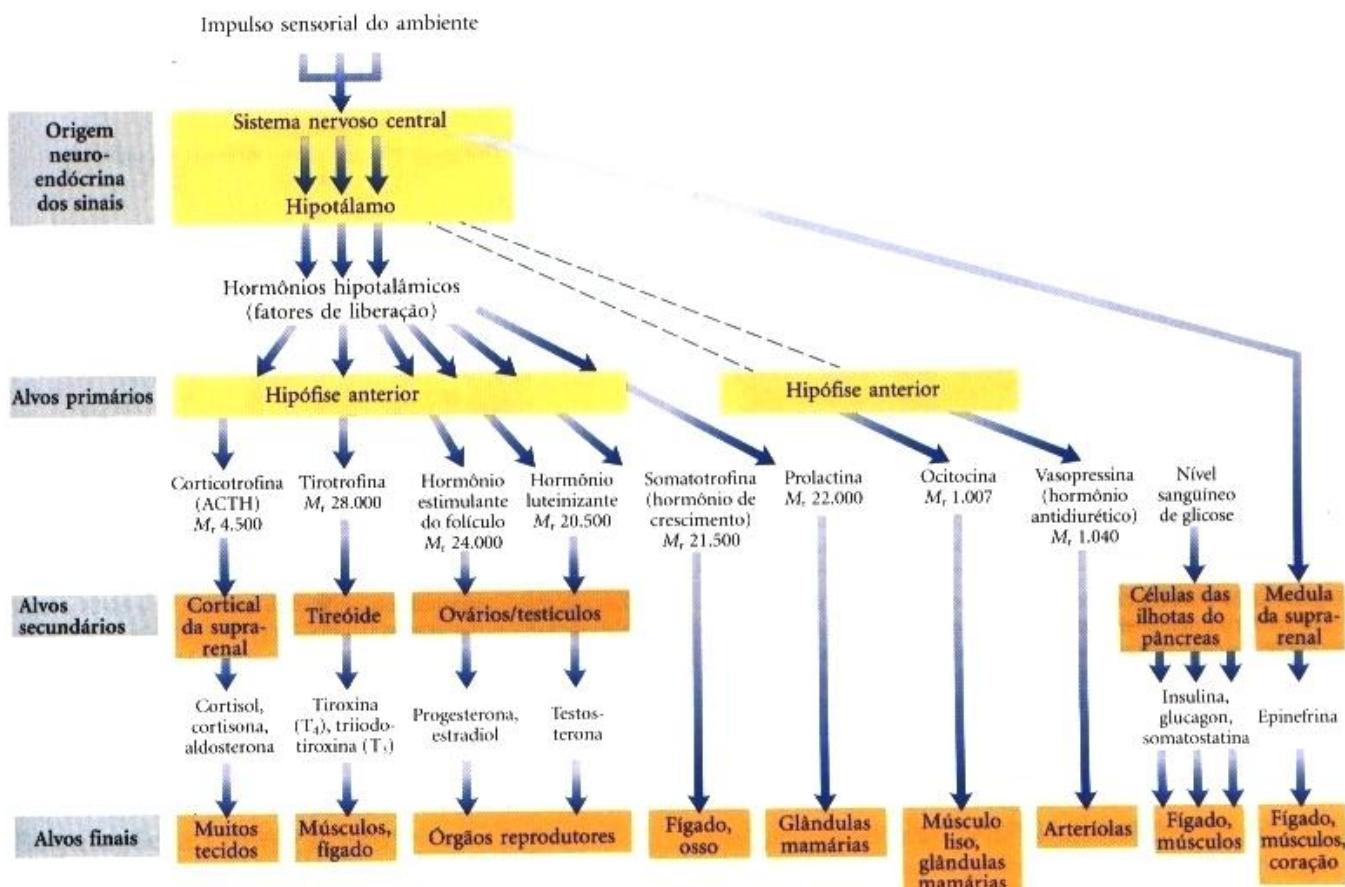


Figura 23-21 – Os principais sistemas endócrinos e seus tecidos-alvo. Os sinais originários do sistema nervoso central (em cima) passam através de uma série de relés para os alvos finais (embaixo). Além dos sistemas mostrados, o timo e a glândula pineal, bem como um grupo de células no trato gastrointestinal, também secretam hormônios.

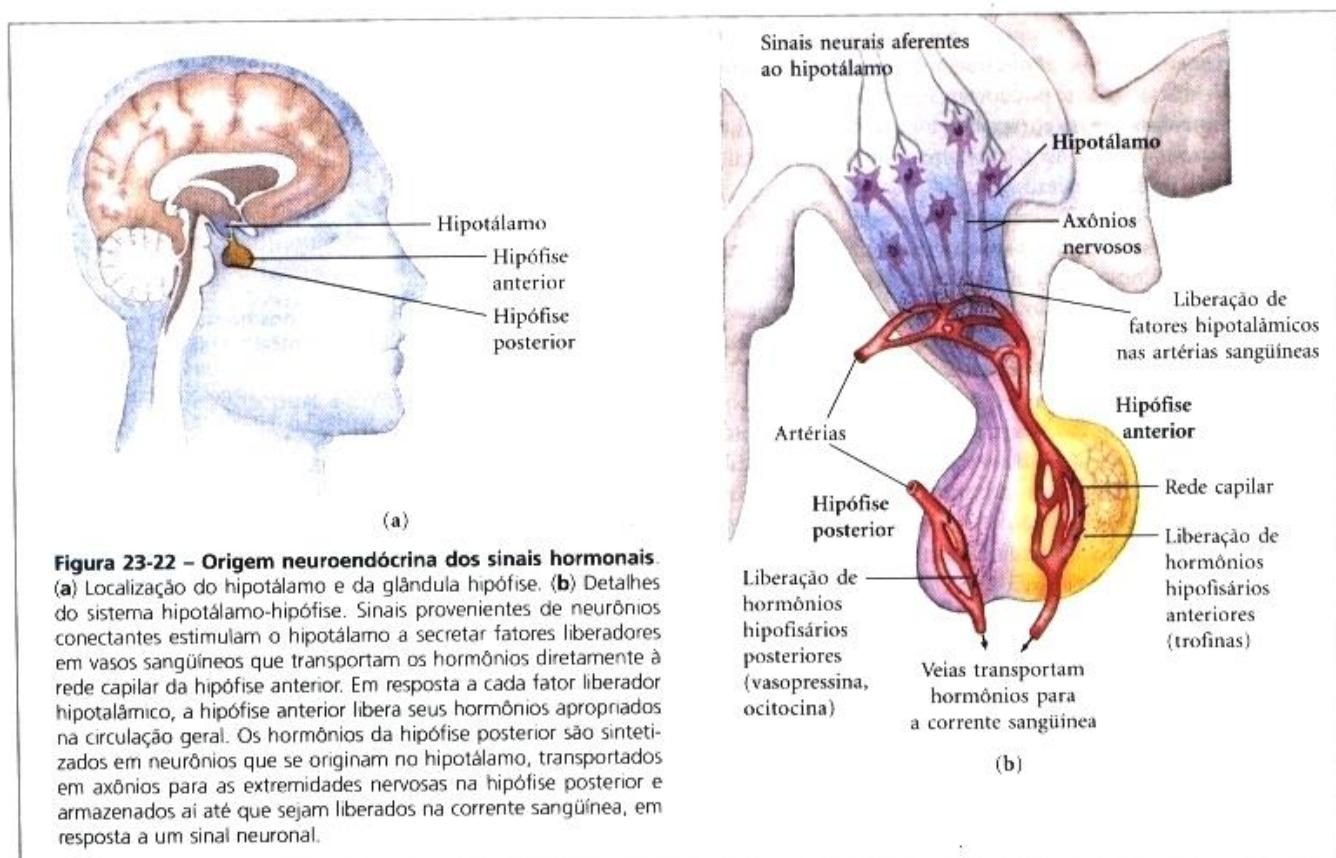


Figura 23-22 – Origem neuroendócrina dos sinais hormonais. (a) Localização do hipotálamo e da glândula hipófise. (b) Detalhes do sistema hipotálamo-hipófise. Sinais provenientes de neurônios conectantes estimulam o hipotálamo a secretar fatores liberadores em vasos sanguíneos que transportam os hormônios diretamente à rede capilar da hipófise anterior. Em resposta a cada fator liberador hipotalâmico, a hipófise anterior libera seus hormônios apropriados na circulação geral. Os hormônios da hipófise posterior são sintetizados em neurônios que se originam no hipotálamo, transportados em axônios para as extremidades nervosas na hipófise posterior e armazenados ali até que sejam liberados na corrente sanguínea, em resposta a um sinal neuronal.

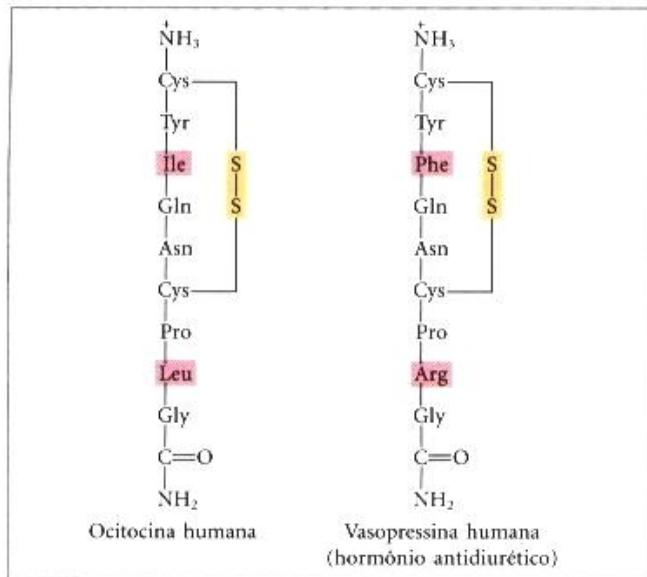


Figura 23-23 – Dois hormônios da glândula hipófise posterior. Os resíduos carboxiterminais são a glicinamida ($-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$); a amidação do carboxiterminal é comum em hormônios peptídicos curtos. Esses dois hormônios, idênticos em todos os resíduos, exceto dois (sombreados), apresentam efeitos biológicos muito diferentes. A oxitocina age no músculo liso do útero e das glândulas mamárias, causando a contração uterina durante o parto e promovendo a liberação do leite durante a lactação. A vasopressina (VP, também chamada de hormônio antidiurético, ADH) aumenta a reabsorção de água no rim e a constrição dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial.

As cascatas hormonais, tais como aquelas responsáveis pela liberação do cortisol e da adrenalina, resultam em grande amplificação do sinal inicial e permitem um ajuste fino adequado na liberação desses últimos hormônios (Fig. 23-24). A cada nível da cascata, um sinal pequeno resulta em uma resposta maior. O sinal elétrico inicial para o hipotálamo resulta na liberação de poucos *nanogramas* do hormônio liberador da corticotrofina, o qual promove a liberação de poucos *microgramas* de corticotrofina. A corticotrofina age no córtex supra-renal causando a liberação de *miligramas* de cortisol, com uma amplificação total de pelo menos um milhão de vezes.

A cada nível da cascata hormonal, há a possibilidade de uma inibição por retroalimentação dos passos mais iniciais da cascata; níveis elevados do último hormônio ou de um dos hormônios intermediários inibem a liberação dos hormônios mais iniciais da cascata, do hipotálamo ou da hipófise. Esses mecanismos de retroalimentação realizam os mesmos objetivos que os mecanismos alostéricos que limitam a velocidade de uma via biossintética (comparar a Fig. 23-24 com a Fig. 8-25): um produto é feito (ou liberado) somente até que sua concentração necessária tenha sido alcançada.

Nem todas as células que produzem hormônios fazem parte de cascatas tão longas. A liberação da insulina pelo pâncreas, por exemplo, é regulada principalmente pelos níveis de glicose no sangue que supre o pâncreas (Fig. 23-21). Os hormônios peptídicos insulina, glucagon e somatostatina são produzidos por agrupamentos de células especializadas do pâncreas, as ilhotas de Langerhans (Fig. 23-25). Cada tipo celular da ilhotá produz um único hormônio: as células α produzem glucagon; as células β , insulina; e as células δ , a somatostatina. Quando a glicose no sangue aumenta, ela é transportada eficientemente na célula β , é imediatamente convertida em glicose-6-fosfato pela glicoquinase e entra na glicólise. A taxa aumentada do catabolismo da glicose promove (por mecanismos não totalmente conhecidos) a entrada de Ca^{2+}

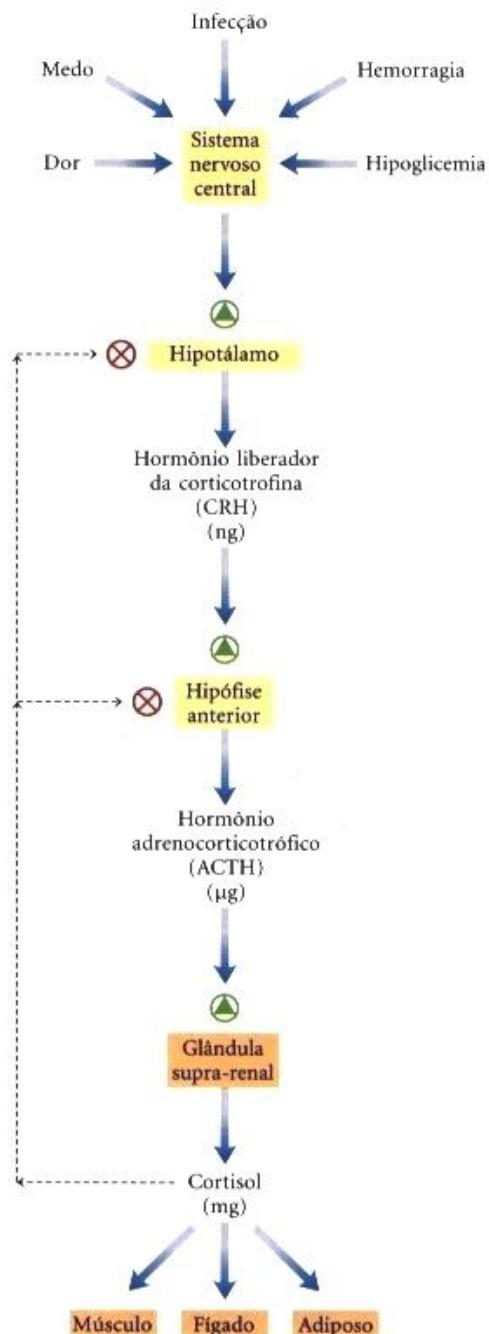


Figura 23-24 – Cascata de liberação dos hormônios que se segue aos impulsos do sistema nervoso central ao hipotálamo. Ao longo da via, em cada tecido endócrino um estímulo de um nível superior é recebido, amplificado e sua transdução leva à liberação do próximo hormônio na cascata. A cascata é sensível à regulação em vários níveis por inibição de retroalimentação pelo último hormônio. O produto, por isso, controla sua própria produção, assim como ocorre nas vias biossintéticas dentro de uma célula.

através de canais na membrana plasmática, desencadeando a liberação da insulina por exocitose. Estímulos do sistema nervoso parassimpático e simpático também ativam ou inibem a liberação da insulina, respectivamente. A concentração da glicose no sangue, o fator mais importante regulado pela insulina, é por si só o fator primário que desencadeia a liberação da insulina. Uma simples alça de retroalimentação limita a liberação do hormônio: a insulina diminui a glicose sanguínea estimulando a sua captação pelos tecidos; a redução da glicose no sangue é detectada pela célula β como uma diminuição do fluxo por meio da reação da glicoquinase; isso diminui ou bloqueia a liberação da insulina.

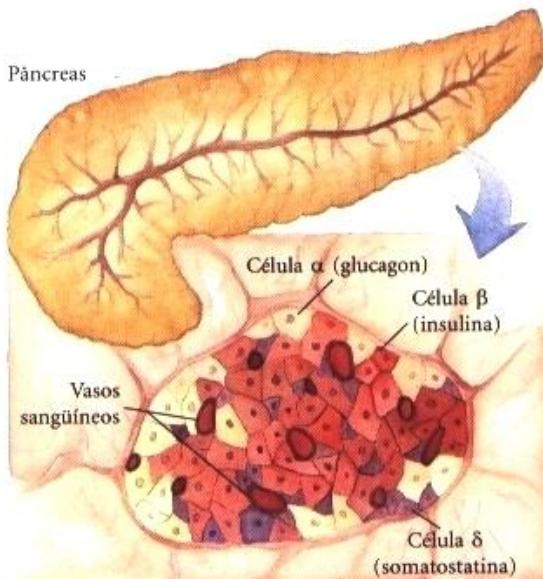


Figura 23-25 – O sistema endócrino do pâncreas. Além das células exócrinas ou acinares (veja Fig. 17-3b), que secretam as enzimas digestivas na forma de zimogênios, o pâncreas contém tecido endócrino consistindo de ilhotas de Langerhans. As ilhotas contêm as células α, β e δ (também conhecidas como células A, B e D, respectivamente), cada uma secretando um hormônio polipeptídeo específico.



Figura 23-26 – Um defeito na produção de leptina leva à obesidade. Estes dois camundongos têm defeitos no gene obeso e são da mesma idade. O camundongo da direita foi tratado com injeções diárias de leptina purificada e pesa 35 gramas. O camundongo da esquerda não recebeu leptina, consequentemente, comia mais e era menos ativo e pesa 67 gramas.

Regulação a Longo Prazo da Massa Corporal

Os ajustes metabólicos desencadeados pela insulina, glucagon e adrenalina ocorrem em uma escala curta de tempo—segundos ou minutos. Outros mecanismos regulatórios atuam em uma escala de tempo mais longa, controlando a alimentação e o gasto energético de uma maneira que mantém o corpo do mamífero em homeostasia. Entre as idades de 25 e 55 anos, o homem norte-americano ganha em média 9kg, correspondendo a uma ingestão, nesse período de 30 anos, de poucos décimos de porcentagem a mais de calorias por dia do que são gastos. Isto é uma regulação consideravelmente precisa! Contudo, o leve desequilíbrio em favor do ganho de peso pode ser prejudicial à saúde. A expectativa de vida cai quando o tecido adiposo se torna uma fração muito grande da massa corporal total. Consequentemente, há um grande interesse no entendimento de como são regulados a massa corporal e o estoque de gordura no tecido adiposo.

A leptina foi prevista pela teoria lipostática

A teoria lipostática, desenvolvida para explicar a constância relativa do peso corporal, postula um mecanismo de retroalimentação que inibe o comportamento alimentar e aumenta o consumo de energia quando o peso corporal excede um certo valor (“set point”); a inibição é liberada quando o peso corporal cai abaixo desse valor. Essa teoria prevê que um sinal de retroalimentação que se origina no tecido adiposo poderia influenciar os centros cerebrais que controlam o comportamento e a atividade alimentar (metabólica e motora). Tal fator foi descoberto em 1994. A leptina (do grego *leptos*, fino), produzida nos adipócitos, é uma proteína pequena (167 resíduos de aminoácidos), que se move através do sangue até o cérebro, onde atua nos receptores do hipotálamo para diminuir o apetite.

A leptina foi identificada como o produto de um gene designado *OB* (obeso) em camundongos de laboratório. Os ca-

mundongos com duas cópias defeituosas (genótipo *ob/ob*; as letras minúsculas significam uma forma mutante do gene) apresentam o comportamento e a fisiologia de animais em um estado constante de jejum: seus níveis séricos de corticosterona são elevados; são incapazes de permanecer aquecidos, de crescer normalmente, de se reproduzir e de limitar seu apetite. Em consequência desta última condição, eles se tornam patologicamente obesos, pesando até três vezes mais que os camundongos normais (Fig. 23-26). Eles também apresentam distúrbios metabólicos muito semelhantes àquelas dos animais diabéticos e são resistentes à insulina. Quando a leptina é injetada em camundongos *ob/ob*, eles perdem peso e aumentam sua atividade locomotora e a produção de calor. Verificou-se que um segundo gene de camundongo, designado *DB* (diabético) também tem um papel na regulação do apetite. Os camundongos com duas cópias defeituosas (*db/db*) são obesos e diabéticos. Foi descoberto que o gene *DB* codifica o receptor da leptina. Quando o receptor da leptina é defeituoso, a função de sinalização da leptina é perdida.

A leptina é produzida somente nos adipócitos e, em quantidades muito menores, no epitélio intestinal e na placenta. O receptor da leptina é expresso primariamente em regiões do cérebro conhecidas na regulação do comportamento alimentar, neurônios dos núcleos arqueado, ventromedial e dorsomedial do hipotálamo (Fig. 23-27a). O receptor também é expresso em células do córtex supra-renal e nas células β-pancreáticas, mas em níveis muito baixos.

A leptina transporta a mensagem que as reservas de gordura são suficientes e promove a redução na ingestão de metabólitos e o aumento no gasto de energia. A interação da leptina com seu receptor no hipotálamo altera a liberação de sinais que afetam o apetite. A leptina também estimula o sistema nervoso simpático, aumentando a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a termogênese (a produção de calor à custa da energia metabólica), pelo desacoplamento da transferência de elétrons da síntese de ATP na mitocôndria do tecido adiposo (Fig. 23-27b).

Figura 23-27 – O hipotálamo na regulação da ingestão alimentar e no gasto de energia. (a) Anatomia do hipotálamo. (b) Interações entre o hipotálamo e o adipócito.



Sinalização neuronal através de neurônio simpático
Hipófise posterior
Leptina (via sangue)
Hipófise anterior

Tecido adiposo

Norepinefrina
Receptor β_3 adrenérgico
Calor

Proteína G
cAMP
Adenilil ciclase

β -Oxidação
H⁺
Desacoplamento da proteína (UCP)

Ácidos graxos
Goticula de gordura
Proteína quinase A

Núcleo
Expressão aumentada do gene UCP

Muitos fatores regulam o comportamento alimentar e o gasto de energia

A leptina não é o único hormônio que regula o comportamento alimentar ou o peso corporal. A secreção de insulina reflete tanto o tamanho das reservas lipídicas (adiposidade) como o equilíbrio de energia vigente (níveis de glicose no sangue). A insulina atua em seus receptores no hipotálamo para inibir a alimentação; o que também sinaliza para o músculo, o fígado e o tecido adiposo para aumentar as reações catabólicas, incluindo a oxidação das gorduras, que pode levar à perda de peso. Vários neuropeptídeos **anorexígenos** (supressores do apetite) têm sido bem caracterizados: hormônio estimulante dos melanócitos α (α -MSH), produzido no hipotálamo a partir do precursor polipeptídeo pró-opiomelanocortina (POMC; veja Fig. 23-19); hormônio liberador da corticotrofina (CRH), produzido no núcleo paraventricular; e o peptídeo hipotalâmico CART (transcrito regulado por co-caina e anfetamina) (Fig. 23-28). Os glicocorticóides suprarrenais são também muito importantes; a adrenalectomia (remoção cirúrgica da glândula adrenal) reverte ou impede todas as formas de obesidade.

Metabolicamente do lado oposto está o neuropeptídeo Y (NPY), um peptídeo de 36 resíduos de aminoácidos produzido no núcleo arqueado do hipotálamo. NPY é **orexígeno** (estimulador do apetite) e reduz a termogênese. Sua secreção e ação são

reguladas pela leptina e neuropeptídeos tais como a melanocortina, CRH, e o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). O nível sanguíneo do NPY aumenta durante o jejum e encontra-se elevado nos camundongos *ob/ob* e *db/db*; ele presumivelmente é responsável pela obesidade desses camundongos, atingindo níveis que são perigosamente altos na ausência do controle pelo sistema da leptina.

A leptina desencadeia uma cascata regulatória

O modelo atual de ação da leptina é uma cascata de eventos regulatórios desencadeados pela interação da leptina com seu receptor, afetando os níveis de vários hormônios da cascata que estimulam ou inibem o comportamento alimentar e o gasto energético. A quantidade de leptina liberada pelo tecido adiposo depende do número e do tamanho dos adipócitos.

A transdução do sinal da leptina é feita por um mecanismo idêntico ao utilizado pelos receptores do interferon e dos fatores de crescimento, o chamado sistema JAK/STAT (Fig. 23-29). O receptor da leptina tem um único segmento transmembrana e dimeriza quando a leptina se liga ao seu domínio extracelular. Ambos os monômeros do receptor dímero são fosforilados em um resíduo de tirosina do domínio intracelular por uma Janus quinase (JAK). Os resíduos de fosfotirosina tornam-se âncoras para três proteínas que são transdutoras do sinal e ati-

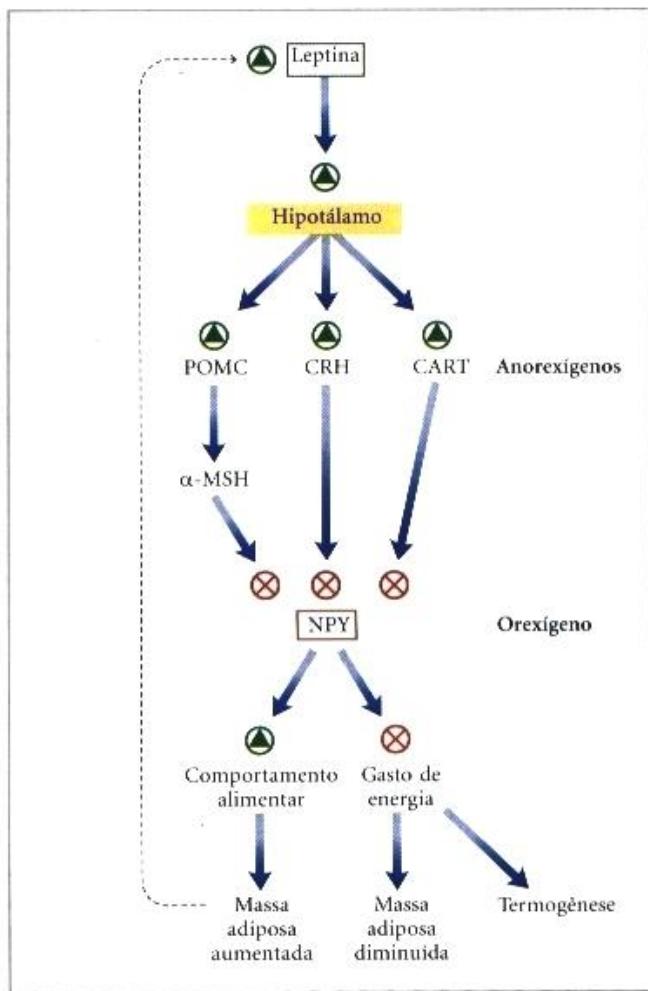


Figura 23-28 – A cascata da leptina. Uma ilustração do papel do hipotálamo no comportamento alimentar e na atividade metabólica.

vadoras da transcrição (STATs 3, 5 e 6, algumas vezes chamadas lipo-STATs). As STATs ancoradas são então fosforiladas em resíduos de tirosina pela mesma Janus quinase (por isso o nome Janus — semelhante à figura mitológica, a quinase tem duas “faces”). Após a fosforilação pela JAK, as STATs movimentam-se para o núcleo, onde se ligam a seqüências específicas do DNA e estimulam a expressão de genes-alvo específicos. A expressão dos genes para NPY, CRH e o precursor POMC (que fornece o α-MSH) é regulada pela leptina por meio desse mecanismo. A expressão do gene POMC é também regulada (suprimida) pelos hormônios glicocorticóides; claramente há uma inter-relação complexa entre os vários fatores que influenciam a síntese e a ação dos neuropeptídeos.

O catabolismo aumentado e a termogênese desencadeados pela leptina devem-se em parte à síntese aumentada da proteína desacopladora mitocondrial UCP-1 nos adipócitos. Lembre-se de que essa proteína forma um canal que permite que os prótons entrem novamente na matriz mitocondrial sem passar pelo complexo da ATP sintase (veja Fig. 19-28). Isso permite uma oxidação contínua dos metabólitos (ácidos graxos em um adipôcito) sem a síntese de ATP, dissipando energia como calor, potencialmente consumindo calorias da dieta ou estocando gordura em quantidades muito grandes. A leptina estimula a síntese da UCP-1 ao alterar a transmissão sináptica de neurônios do núcleo arqueado, hiperpolarizando certos neurônios hipotalâmicos. Pela estimulação de neurônios simpáticos que se originam no hipotálamo, a leptina promove um aumento da liberação de noradrenalina nas sinapses com os adipócitos. A noradrenalina atua por meio de receptores β_3 -adrenérgicos estimulando a transcrição do gene para UCP; o desacoplamento resultante da transferência de elétrons da fosforilação oxidativa é termogênica (Fig. 23-27).

Poderia a obesidade humana resultar da produção insuficiente da leptina e, assim, ser tratada com a injeção de leptina? Os níveis sanguíneos da leptina estão, de fato, geralmente muito mais

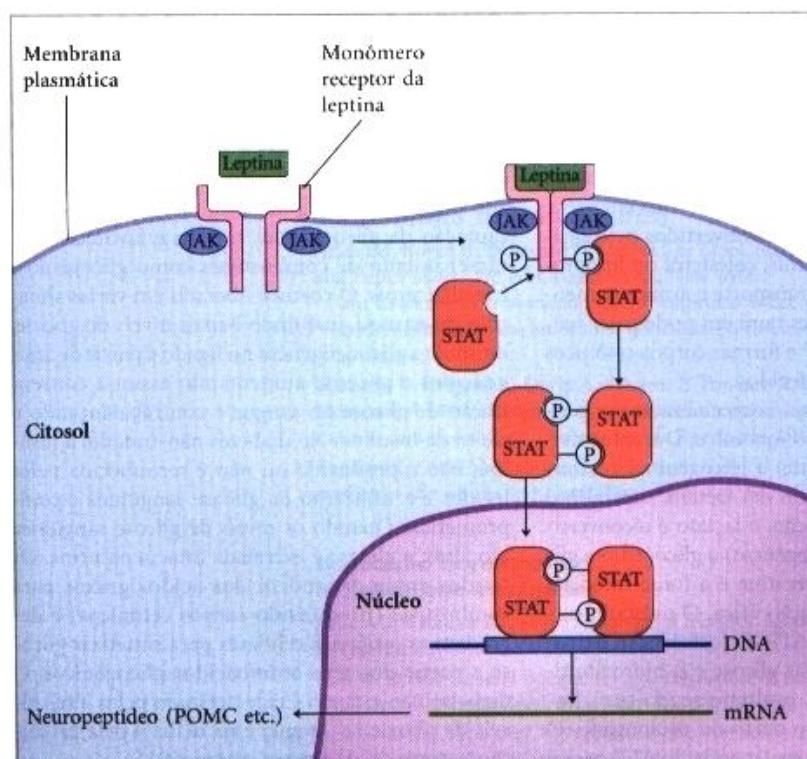


Figura 23-29 – Transdução do sinal da leptina no hipotálamo pelo mecanismo da JAK-STAT. A ligação da leptina induz a dimerização do seu receptor, seguida pela fosforilação dos resíduos de tirosina do receptor, catalisada pela Janus quinase (JAK). STATs que se ligam ao receptor fosforilado da leptina são então fosforilados em resíduos de tirosina por uma atividade separada da JAK. Os STATs dimerizam-se, ligam-se um ao outro por meio dos resíduos Tyr-(P) e entram no núcleo, onde se ligam em regiões específicas regulatórias no DNA e alteram a expressão de genes específicos. Os produtos desses genes influenciam finalmente o comportamento alimentar e o gasto de energia.

altos em animais obesos (incluindo o homem) do que em animais com massa corporal normal (exceto, naturalmente, nos animais *ob/ob*, que não podem produzir leptina). Em casos muito raros de obesidade extrema no homem, quando se descobre que o gene da leptina é defeituoso, a injeção de leptina tem resultado em dramática perda de peso. Nos animais com genes *OB* intatos, contudo, o nível de leptina aumenta com a quantidade de tecido adiposo. Em experiências clínicas, a injeção de leptina não apresenta o efeito dramático de redução de peso que ela apresenta em camundongos obesos *ob/ob* no laboratório. Outras explicações possíveis para a obesidade mórbida incluem defeitos no receptor e na transdução do sinal da leptina, ou na interação do sistema da leptina com outros sistemas envolvidos na manutenção da massa corporal. Todas essas possibilidades estão sendo investigadas.

O sistema da leptina pode ter sido originado para regular a resposta de jejum

Embora muito do interesse da leptina resulte de seu possível papel na prevenção da obesidade, o sistema da leptina provavelmente se originou para ajustar a atividade e o metabolismo do animal durante períodos de jejum curto ou prolongado. A redução nos níveis de leptina desencadeada pela deficiência nutricional promove uma produção diminuída dos hormônios tireóideos (diminuindo o metabolismo basal), dos hormônios sexuais (impedindo a reprodução) e uma produção aumentada de glicocorticoides (mobilizando as reservas corporais que geram energia). As respostas mediadas pela leptina, de minimizar os gastos de energia e maximizar o uso de reservas endógenas de energia, permitem ao animal sobreviver durante períodos de privação nutricional prolongada.

Resumo

Nos mamíferos há uma divisão de trabalho metabólico entre tecidos especializados e órgãos. A coordenação das diversas atividades metabólicas do organismo é acompanhada por sinais hormonais que circulam no sangue. O fígado é o órgão central na distribuição e processamento dos nutrientes. Os açúcares e os aminoácidos, produzidos na digestão, atravessam o epitélio intestinal e entram no sangue, que os transporta para o fígado. Alguns triacilgliceróis derivados dos lipídios digeridos também vão para o fígado, onde os constituintes ácidos graxos são usados em uma variedade de processos. A glicose-6-fosfato é o intermediário-chave no metabolismo dos carboidratos. Ela pode ser polimerizada em glicogênio, desfosforilada até glicose sangüínea, ou convertida em ácidos graxos via acetil-CoA. Ela pode sofrer degradação pela glicólise e pelo ciclo do ácido cítrico, produzindo a energia do ATP, ou pela via da pentose fosfato, produzindo pentoses e NADPH. Os aminoácidos são usados para sintetizar as proteínas do fígado e do plasma ou os seus esqueletos carbônicos podem ser convertidos em glicose e glicogênio pela gliconeogênese; a amônia formada por sua deaminação é convertida em uréia. Os ácidos graxos podem ser convertidos pelo fígado em outros triacilgliceróis, colesterol ou lipoproteínas plasmáticas para transporte e armazenamento no tecido adiposo. Eles também podem ser oxidados para produzir ATP e formar corpos cetônicos para circular em outros tecidos.

O músculo esquelético é especializado em produzir ATP para o trabalho mecânico. Durante atividade muscular extenuante, o glicogênio é o combustível final e fermentado em lactato, suprindo o ATP. Durante a recuperação, o lactato é reconvertido (por meio da gliconeogênese) a glicogênio e glicose no fígado. A fosfocreatina é a fonte imediata do ATP durante a contração ativa. O músculo cardíaco obtém todo o seu ATP da fosforilação oxidativa. O cérebro usa apenas glicose e β -hidroxibutirato como combustíveis, o último sendo mais importante durante o jejum curto ou prolongado. O cérebro usa a maioria da sua energia do ATP para o

transporte ativo do Na^+ e K^+ e para a manutenção do potencial elétrico das membranas neuronais. O sangue une todos os órgãos, transportando nutrientes, produtos residuais e sinais hormonais entre eles.

A concentração da glicose no sangue é hormonalmente regulada. Flutuações na glicose sangüínea (que é normalmente 60 a 90mg/100ml ou cerca de 4,5mM) devido à ingestão alimentar ou ao exercício vigoroso são contrabalançadas por uma variedade de alterações desencadeadas por hormônios no metabolismo de vários órgãos. A adrenalina prepara o organismo para aumentar a sua atividade mobilizando a glicose sangüínea a partir do glicogênio e outros precursores. A glicose sangüínea baixa leva à liberação do glucagon, que estimula a liberação de glicose a partir do glicogênio hepático e desloca o metabolismo energético no fígado e nos músculos para ácidos graxos, poupando a glicose para uso pelo cérebro. No jejum prolongado, os triacilgliceróis tornam-se os combustíveis principais; o fígado converte os ácidos graxos em corpos cetônicos para a exportação para outros tecidos, incluindo o cérebro. A glicose sangüínea alta induz a liberação da insulina, que aumenta a captação da glicose pelos tecidos e favorece o armazenamento de combustíveis como glicogênio e triacilgliceróis. O cortisol liberado em várias situações de estresse, incluindo baixos níveis de glicose, estimula a gliconeogênese no fígado a partir de aminoácidos e glicerol, aumentando assim a concentração de glicose no sangue e contrabalançando o efeito da insulina. No diabetes não-tratado, a insulina não é produzida ou não é reconhecida pelos tecidos e a utilização da glicose sangüínea é comprometida. Quando os níveis de glicose sangüínea são altos, a glicose é excretada intacta na urina. Os tecidos então dependem dos ácidos graxos para combustível (produzindo corpos cetônicos) e degradam as proteínas celulares para sintetizar glicose a partir dos seus aminoácidos glicogênicos. O diabetes não-tratado é caracterizado pelos altos níveis de glicose no sangue e na urina e pela produção e excreção de corpos cetônicos.

Os hormônios são mensageiros químicos secretados por certos tecidos no sangue ou fluidos intersticiais, servindo para regular a atividade dos outros tecidos. Radioimunoensaio (RIA) e ELISA são duas técnicas muito sensíveis para detectar e quantificar hormônios. As cascatas hormonais, nas quais catalisadores ativam catalisadores, amplificam os estímulos iniciais em várias ordens de magnitude, freqüentemente em escala de tempo muito curta (segundos). Os impulsos nervosos estimulam o hipotálamo a enviar hormônios específicos à glândula hipófise, estimulando (ou inibindo) a liberação de hormônios tróficos. Os hormônios da hipófise anterior, por sua vez, estimulam outras glândulas endócrinas (tireoide, supra-renais, pâncreas) a secretar seus hormônios característicos, que por sua vez estimulam tecidos-alvo específicos. Os hormônios peptídeos, aminas e eicosanoides atuam nas células-alvo por meio de receptores específicos na membrana que alteram os níveis de mensageiros secundários intracelulares, tais como o cAMP. Os esteróides, vitamina D, retinóides e hormônios tireóideos entram nas células-alvo e alteram a expressão gênica interagindo com receptores nucleares específicos.

O tecido adiposo produz um hormônio, a leptina, que regula o comportamento alimentar e o gasto de energia para a manutenção da massa corporal

aproximadamente constante. A produção e a liberação da leptina aumentam com o número e o tamanho dos adipócitos. A leptina atua em receptores no hipotálamo causando a síntese e a liberação de vários neuropeptídeos que modulam a ingestão de alimentos e a atividade metabólica. Esses incluem os peptídeos anorexígenos α-MSH, CRH e CART. Esses peptídeos e outros influenciam a ação do neuropeptídeo Y (NPY) orexígeno (estimulador do apetite). A leptina também estimula a ação do sistema nervoso simpático nos adipócitos, promovendo o desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial com consequente termogênese. O mecanismo de transdução do sinal da leptina envolve a fosforilação do receptor e dos transdutores do sinal e ativadores da transcrição (STATs) pela Janus quinase (JAK). A fosforilação permite que os STATs se liguem a regiões regulatórias no DNA nuclear e alterem as taxas de transcrição de genes que codificam proteínas, que ajustam o nível de atividade metabólica e determinam o comportamento alimentar. A liberação da leptina pelo tecido adiposo é reduzida durante os períodos de jejum; as mudanças resultantes na liberação de neuropeptídeos levam a uma atividade locomotora reduzida, à termogênese e restringem a reprodução, economizando reservas energéticas para as funções essenciais para a sobrevivência.

Leitura Adicional

História e antecedentes gerais

Crapo L. (1985) *Hormones: The Messengers of Life*, W.H. Freeman and Company, New York.

Um relato curto e interessante da história e do estado atual da pesquisa hormonal.

Litwack G & Norman AW. (1997) *Hormones*, 2nd edn, Academic Press, Orlando

Uma introdução excelente, clara e bem ilustrada sobre a estrutura, síntese e ação de hormônios.

Yalow RS. (1978) Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. *Science* 200, 1236-1245.

Uma história do desenvolvimento do radioimunoensaio; a conferência Nobel do autor.

Metabolismo tecido-específico

Arias IM, Boyer JL, & Fausto N. (1994) *The Liver: Biology and Pathobiology*, 3rd edn, Raven Press, New York.

Um livro de texto avançado; inclui capítulos sobre o metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas no fígado.

Nosadini R, Avogaro A, Doria A, Fioretto P, Trevisan R, & Morocutti A. (1989) Ketone body metabolism: a physiological and clinical overview. *Diabetes Metab. Rev.* 5, 299-319.
Randle PJ. (1995) Metabolic fuel selection: General integration at the whole-body level. *Proc. Nutr. Soc.* 54, 317-327.

Regulação hormonal do metabolismo energético

Attie AD & Raines RT. (1995) Analysis of receptor-ligand interactions. *J. Chem. Ed.* 72, 119-123.

Elia M. (1995) General integration and regulation of metabolism at the organ level. *Proc. Nutr. Soc.* 54, 213-234.

Harris RA & Crabb DW. (1997) Metabolic interrelationships. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 4th edn (Devlin TM, ed.), pp. 893-918. John Wiley & Sons, Inc., New York.

tions, 4th edn (Devlin TM, ed), pp. 525-562, John Wiley & Sons, Inc., New York.

Uma descrição das inter-relações metabólicas entre os tecidos humanos durante o metabolismo normal e o efeito em tecidos específicos do metabolismo energético do estresse do exercício, da lactação, do diabetes e da doença renal.

Holloszy JO & Kohrt WM. (1996) Regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. *Annu. Rev. Nutr.* 16, 121-138.

Pilkis SJ & Claus TH. (1991) Hepatic gluconeogenesis/glycolysis: regulation and structure/function relationships of substrate cycle enzymes. *Annu. Rev. Nutr.* 11, 465-515.

Uma revisão em nível avançado.

Snyder SH. (1985) The molecular basis of communication between cells. *Sci. Am.* 253 (October), 132-141.

Uma discussão em nível introdutório do sistema endócrino humano.

Zammit VA. (1996) Role of insulin in hepatic fatty acid partitioning: emerging concepts. *Biochem. J.* 314, 1-14.

Estrutura e função dos hormônios

Litwack G & Schmidt RJ. (1997) Biochemistry of hormones I: polypeptide hormones. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 4th edn (Devlin TM, ed.), pp. 839-891. John Wiley & Sons, Inc., New York.

Litwack G & Schmidt RJ. (1997) Biochemistry of hormones II: steroid hormones. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 4th edn (Devlin TM, ed.), pp. 893-918. John Wiley & Sons, Inc., New York.

Leptina e o controle da massa corporal

Auwerx J & Staels B. (1998) Leptin. *Lancet* 351, 737-742.
Breve revisão do sistema da leptina e transdução do sinal pela JAK-STAT.

- Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, & Flier JS.** (1998) Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nat. Neurosci.* 1, 445-450.
Revisão curta e excelente.
- Flier JS & Maratos-Flier E.** (1998) Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 92, 437-440.
- Freake HC.** (1998) Uncoupling proteins: beyond brown adipose tissue. *Nutr. Rev.* 56, 185-189.
Revisão da estrutura, função e papel das proteínas desacopladoras.
- Friedman JM & Halaas JL.** (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395, 763-770.
- Inui A.** (1999) Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides — mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci.* 22, 62-67.
Revisão curta, de nível intermediário, sobre o sistema da leptina.
- Jequier E & Tappy L.** (1999) Regulation of body weight in humans. *Physiol. Rev.* 79, 451-480.
Revisão detalhada do papel da leptina na regulação do peso corporal, no controle da ingestão de alimentos e do papel do tecido adiposo marrom e branco no gasto de energia.
- Wood SC, Seeley RJ, Porte D Jr, & Schwartz MW.** (1998) Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280, 1378-1383.
Revisão do papel da leptina, insulina e outros neuropeptídeos na regulação da alimentação e do catabolismo.

Problemas

- 1. O ATP e a fosfocreatina como fontes de energia para o músculo.** No músculo esquelético em contração, a concentração da fosfocreatina cai enquanto a concentração do ATP permanece bem constante. Explique como isso acontece. Em um experimento clássico, Robert Davies descobriu que, se o músculo for tratado com 1-flúor-2,4-dinitrobenzeno (veja pág. 109), a concentração do ATP no músculo declina rapidamente, enquanto a concentração da fosfocreatina permanece inalterada durante uma série de contrações. Sugira uma explicação.
- 2. O metabolismo do glutamato no cérebro.** O glutamato do sangue que flui pelo cérebro é transformado em glutamina, que aparece no sangue que sai do cérebro. O que se consegue com essa conversão metabólica? Como ela se realiza? Na realidade, o cérebro pode gerar mais glutamina do que aquela sintetizada a partir do glutamato que entra no sangue. Como surge essa glutamina extra? (Indicação: você talvez queira rever o catabolismo de aminoácidos no Capítulo 18; lembre-se de que o NH₃ é muito tóxico para o cérebro.)
- 3. Ausência da glicerol quinase no tecido adiposo.** O glicerol-3-fosfato é um intermediário-chave na biossíntese dos triacilgliceróis. Os adipócitos, que são especializados na síntese e degradação dos triacilgliceróis, não conseguem usar glicerol, porque eles não possuem a glicerol quinase, que catalisa a reação
- $$\text{Glicerol} + \text{ATP} \longrightarrow \text{glicerol-3-fosfato} + \text{ADP}$$
- Como o tecido adiposo obtém o glicerol-3-fosfato necessário para a síntese do triacilglicerol? Explique.
- 4. Consumo de oxigênio durante o exercício.** Um adulto sedentário consome cerca de 0,05 litro de O₂ durante um período de 10s. Um velocista, em uma corrida de 100m, consome cerca de 1 litro de O₂ durante o mesmo período. Após o término da corrida, o velocista continuará a respirar com uma elevada, embora declinante, taxa por alguns minutos, consumindo 4 litros extras de O₂ sobre a quantidade consumida pelo indivíduo sedentário.
- (a) Por que a necessidade de O₂ aumenta dramaticamente durante a corrida?
- (b) Por que a demanda de O₂ permanece alta depois que a corrida terminou?
- 5. A deficiência de tiamina e a função cerebral.** Indivíduos com deficiência em tiamina apresentam vários sinais neurológicos característicos: perda dos reflexos, ansiedade e confusão mental. Sugira uma razão por que a deficiência em tiamina se manifesta por alterações na função cerebral.
- 6. Significado da concentração hormonal.** Em condições normais, a medula da supra-renal humana secreta adrenalina (C₉H₁₁NO₃) em uma velocidade suficiente para manter a concentração de 10⁻¹⁰M no sangue circulante. Para apreciar o que essa concentração significa, calcule o diâmetro de uma piscina redonda com profundidade de 2m, que seria necessária para dissolver 1g (uma colher das de chá) de adrenalina, em uma concentração igual àquela do sangue.
- 7. Regulação dos níveis hormonais no sangue.** A vida média da maioria dos hormônios no sangue é relativamente curta. Por exemplo, se a insulina radioativamente marcada for injetada em um animal, podemos determinar que dentro de 30min metade do hormônio terá desaparecido do sangue.
- (a) Qual é a importância da inativação relativamente rápida dos hormônios circulantes?
- (b) Tendo em vista essa rápida inativação, como o nível hormonal circulante pode ser mantido constante em condições normais?
- (c) De que maneira o organismo pode tornar possível alterações rápidas no nível dos hormônios circulantes?
- 8. Hormônios hidro versus lipossolúveis.** Com base nas suas propriedades físicas, os hormônios caem em uma de duas categorias: aqueles que são muito solúveis em água mas relativamente insolúveis em lipídios (ou seja, a adrenalina) e aqueles que são relativamente insolúveis em água mas altamente solúveis nos lipídios (ou seja, os hormônios esteróides). No seu papel de reguladores da atividade celular, a maioria dos hormônios hidrossolúveis não penetra no interior das suas células-alvo. Os hormônios lipossolúveis, ao contrário, penetram nas suas células-alvo e no final atuam no núcleo. Qual é a correlação entre solubilidade, a localização de receptores e o modo de ação dessas duas classes de hormônios?
- 9. Diferenças metabólicas no músculo e fígado na situação de "lutar ou fugir".** Durante a situação de "lutar ou fugir", a liberação da adrenalina promove a degradação do glicogênio no fígado, coração e músculo esquelético. O produto final da degradação do glicogênio no fígado é a glicose. Ao contrário, o produto final no músculo esquelético é o piruvato.
- (a) Por que são observados produtos diferentes da degradação do glicogênio nesses dois tecidos?
- (b) Qual é a vantagem do organismo, durante a condição de "lutar ou fugir", ter essas vias específicas de degradação do glicogênio?
- 10. Quantidade excessiva de secreção de insulina: hiperglicemina.** Certos tumores malignos do pâncreas in-

duzem uma produção excessiva da insulina pelas células β . Indivíduos afetados exibem calafrio e tremores, fraqueza e fadiga, sudorese e fome.

(a) Qual é o efeito do hiperinsulinismo no metabolismo dos carboidratos, aminoácidos e lipídios no fígado?

(b) Quais são as causas dos sintomas observados? Sugira por que esta condição, se prolongada, leva à lesão cerebral.

11. Termogênese induzida pelos hormônios tireóideos. Os hormônios tireóideos estão intimamente envolvidos na regulação da taxa metabólica basal. O tecido hepático dos animais que recebem tiroxina em excesso apresenta um aumento da taxa de consumo de O_2 e um aumento da produção de calor (termogênese); entretanto, a concentração de ATP no tecido é normal. Diferentes explicações têm sido oferecidas para o efeito termogênico da tiroxina. Uma é que o excesso do hormônio tireóideo induz o desacoplamento da fosforilação oxidativa na mitocôndria. Como tal efeito explicaria as observações? Uma outra explicação sugere que a termogênese seja provocada por uma taxa aumentada da utilização de ATP pelo tecido estimulado pela tireóide. É essa uma explicação razoável? Por quê?

12. A função dos pró-hormônios. Quais são as possíveis vantagens na síntese dos hormônios como pró-hormônios ou pré-pró-hormônios?

13. Fontes de glicose no corpo humano. O adulto humano típico utiliza cerca de 160g de glicose por dia, sendo 120g utilizados pelo cérebro. A reserva disponível de glicose é suficiente para um dia (cerca de 20g de glicose circulante e 190g de glicogênio). Quando as reservas são depletadas, como poderia um organismo em jejum obter mais glicose?

14. Camundongo parabiótico *ob/ob*. Por meio de cirurgia cuidadosa, é possível conectar os sistemas circulatórios de dois camundongos, de tal forma que o mesmo sangue circule nos dois animais. Nesses camundongos parabióticos, os produtos liberados no sangue de um animal alcançam o outro animal através da mesma circulação. Os dois animais são livres para comer independentemente. Quando um camundongo *ob/ob* (ambas as cópias do gene *OB* são defeituosas) e um camundongo normal *OB/OB* (duas cópias boas do gene *OB*) tornam-se parabióticos, o que acontece com o peso de cada camundongo?