

REGULAÇÃO DO METABOLISMO CELULAR – UM RESUMO

Sônia Valéria Pinheiro Malheiros^{1,2}

¹Pesquisadora Colaboradora, Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia – UNICAMP

²Professora Doutora Adjunta Disciplina de Bioquímica, Faculdade de Medicina de Jundiaí - FMJ

*sonia.malheiros@uol.com.br

Resumo:

O objetivo deste artigo é revisar os principais processos envolvidos na regulação do metabolismo intermediário celular. Em relação a regulação enzimática dois aspectos são discutidos com maior ênfase, a regulação alostérica e hormonal. O artigo discute como o estatus energético da célula influencia diretamente a regulação metabólica intra e extracelular, a importância dos mecanismos de fosforilação na regulação enzimática e como vias metabólicas importantes são reguladas de modo recíproco e antagônico.

Abstract:

The aim of this work is to review the main processes involved on the regulation of cell metabolism. Concerning enzymatic regulation two aspects are focused, allosteric and hormonal regulation. This article shows as the energetic profile of the cell straightly influences intra and extracellular metabolic regulation, the importance of phosphorylation mechanisms for enzymatic regulation and how principal metabolic pathways are reciprocally and antagonistically regulated.

Regulação do Metabolismo Celular

A regulação do metabolismo é fundamental para que um organismo possa responder de modo rápido e eficiente a variações das condições ambientais, alimentares ou ainda a condições adversas como traumas e patologias. A regulação metabólica é feita pela modulação de enzimas regulatórias de processos metabólicos chaves, de tal modo que se possa ativar ou inibir reações químicas específicas para cada situação resultando em respostas biológicas adequadas [1,2]. Para garantir a eficiência necessária, o organismo lança mão de vários tipos de regulação enzimática que podem ocorrer simultaneamente. Existem dois tipos principais de regulação enzimática: uma intracelular, comandada pela presença de moduladores alostéricos enzimáticos positivos ou negativos [1-4], e uma que vem de fora da célula, sistêmica, e que é fundamental para que hajam ações coordenadas entre os diversos órgãos e tecidos. Este último tipo de regulação, a extracelular, é deflagrada por hormônios, e, relacionada à variação do perfil de fosforilação enzimática [1,2,5,6].

Regulação alostérica

Muitas das enzimas celulares são alostéricas, isto é, possuem um sítio de ligação alostérico, um sítio regulatório no qual se ligam compostos químicos chamados de moduladores alostéricos. A ligação dos moduladores no sítio alostérico afeta profundamente a atividade enzimática, a qual pode ser aumentada ou diminuída. Quando a ligação do modulador promove aumento da atividade enzimática ele é chamado de modulador alostérico positivo, e quando a ligação do modulador promover diminuição da atividade enzimática ele é chamado de modulador alostérico negativo [1-3,7].

A presença adequada de nutrientes para a célula resulta na produção de moléculas ricas em energia como a de adenosina trifosfato (ATP) e outras moléculas que serão moduladores alostéricos positivos ou negativos, ativando ou inibindo muitas enzimas regulatórias de vias metabólicas importantes [8-11]. Manter uma relação ATP/ADP alta é um dos parâmetros mais fundamentais para a manutenção da célula viva. Em condições normais a razão ATP/ADP é cerca de 10/1 e toda vez que esta razão é alterada ocorrem profundas alterações no metabolismo celular [9-11]. O ATP é gerado principalmente pelo metabolismo oxidativo de alimentos como carboidratos, lipídeos e proteínas. O intermediário comum dessas oxidações é o acetil-CoA, o qual iniciará o ciclo do ácido cítrico levando ao aumento da produção de citrato e resultando na formação das coenzimas reduzidas NADH e FADH₂, as quais alimentarão a cadeia respiratória e propiciarão a produção de ATP via fosforilação oxidativa. Portanto, o incremento das concentrações de acetil-CoA, citrato, NADH ou FADH₂ também podem ser considerados como sinalizadores de alta energia celular, já que os mesmos alimentam a principal via de produção de ATP, a fosforilação oxidativa [1,2,12]. Por outro lado, a diminuição ou ausência de nutrientes na célula, resulta na produção de moléculas de baixa energia como o ADP, AMP e NAD⁺, os quais também são moduladores alostéricos de várias enzimas regulatórias [1,2]. O aumento das concentrações de AMP intracelulares além de regular a atividade de inúmeras enzimas por alosteria irá ativar enzimas quinases dependentes de AMP, resultando em uma enorme cascata de reações celulares [8,9,11]. De tal modo, que o perfil metabólico das células será profundamente modificado em função do nível de energia, o qual, em última instância, depende do aporte nutricional [8,11].

Para ilustrar a importância da regulação alostérica o Quadro 1 mostra como várias enzimas de vias metabólicas importantes podem ser ativadas ou inibidas em função das principais moléculas sinalizadores de presença ou ausência de energia na célula.

QUADRO 1: Principais vias metabólicas moduladas por regulação alostérica, suas enzimas, moduladores alostéricos sinalizadores de presença ou ausência de energia e os efeitos na atividade enzimática por eles induzidos.

Via metabólica	Enzima	Modulador alostérico			
		Sinalizadores de presença de energia	Efeito na atividade enzimática	Sinalizadores de baixa energia	Efeito na atividade enzimática
Glicólise	fosfofrutoquinase	ATP, citrato ^{a,b,c}	↓	ADP, AMP ^{a,b,c}	↑
	piruvato-quinase	ATP ^a	↓		
Gliconeogênese	frutose-1,6-bifosfatase	Citrato ^a	↑	AMP ^{b,c}	↓
	piruvato-carboxilase	Acetil-CoA ^{b,c}	↑	ADP ^{a,c}	↓
Oxidação do piruvato	piruvato-desidrogenase	Acetil-CoA, NADH ₂ , ATP ^{a,b,c}	↓	NAD ⁺ , ADP ^{a,c}	↑
Ciclo do ácido cítrico	citrato-sintase	NADH ₂ , ATP, citrato, acil-CoA ^{a,b,c}	↓	ADP ^a	↑
	isocitrato-desidrogenase	NADH ₂ , ATP ^{a,b}	↓	ADP ^{a,b}	↑
	α-cetoglutarato-desidrogenase	ATP, GTP, NADH ₂ ^{a,b}	↓		
Síntese de ácidos graxos	acetil-CoA-carboxilase	citrato ^{a,b}	↑		
Síntese de glicogênio	glicogênio-sintase	glicose-6-fosfato ^{a,b,c}	↑		
Degradação de glicogênio	glicogênio-fosforilase	glicose, glicose-6-fosfato, ATP ^{a,b,c}	↓	AMP, Ca ⁺⁺ (músculo) ^c	↑

a) [23]; b) [1]; c) [21]

Regulação neuro-endócrina

A regulação externa à célula, integrada e simultânea a vários tecidos é dada pela regulação neuro-endócrina [1,2,12]. Os hormônios são importantes moduladores da atividade enzimática, pois sua ação na célula pode resultar na ativação de proteínas quinases ou de fosfoproteínas fosfatases, as quais atuam sobre as enzimas, de tal modo, que estas ganhem ou percam um grupamento fosfato, intimamente relacionado à modulação da atividade enzimática, mecanismo também conhecido por regulação covalente.

Enzimas sofrem regulação covalente por fosforilação de um ou mais de um resíduo de serina, treonina ou tirosina através da ação de enzimas quinases [2,5,6,12]. Esta fosforilação pode ser revertida pela ação de enzimas fosfoproteínas fosfatases [2,12,13]. A presença do grupo fosfato modifica a atividade catalítica de várias enzimas importantes do metabolismo celular, ativando-as ou inibindo-as. A Figura 1 ilustra o mecanismo geral de regulação enzimática covalente.

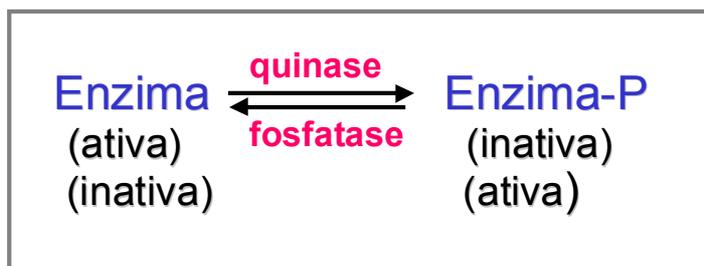


FIGURA 1: Regulação Enzimática Covalente

É importante considerar que muitos hormônios têm natureza hidrofílica e por isso, são incapazes de atravessar a membrana plasmática. Estes hormônios só conseguem atuar nas células através de ligação a um receptor de membrana, normalmente uma proteína transmembranar, que possui um sítio específico para ligação do hormônio [12]. A ligação hormônio-receptor promove alterações no ambiente intracelular que resultarão na síntese ou ativação de uma molécula intracelular, chamada de segundo mensageiro, a qual passa a ser a responsável pela ação do hormônio dentro da célula [2,12,14].

Alguns hormônios tais como o glucagon e a adrenalina têm como segundo mensageiro a molécula de nucleotídeo de adenina na forma cíclica, o AMP cíclico ou AMPc [12]. A principal característica do AMPc é funcionar como um ativador de proteínas quinases, bem como um inibidor das fosfoproteínas fosfatases [15,16]. Conseqüentemente, em presença destes hormônios, várias enzimas são moduladas pelo processo de fosforilação. O Quadro 2 mostra que várias enzimas importantes são fosforiladas em presença do glucagon e a via metabólica que estará ativada ou inibida em função desta regulação covalente. Sabe-se que a insulina antagoniza os efeitos do glucagon e adrenalina porque por mecanismos distintos dependentes ou não do AMPc, sua presença leva a ativação das fosfoproteínas fosfatases, o que culmina na desfosforilação das enzimas regulatórias das células em que atua [1,17]. O Quadro 3 mostra as enzimas que são moduladas pela desfosforilação induzida por insulina o que resulta na ativação ou inativação das mesmas.

QUADRO 2: Principais vias metabólicas moduladas por regulação covalente (fosforilação enzimática) induzida por glucagon

Via metabólica	Ação do Glucagon	
	Enzima fosforilada	Efeito na Atividade
Síntese de glicogênio	glicogênio-sintase ^{a,b}	↓
Degradação do glicogênio	glicogênio-fosforilase ^{a,b}	↑
	fosforilase-quinase ^a	↑
Glicólise	fosfofrutoquinase ^{a,b}	↓
	piruvato-quinase ^a	↓
Gliconeogênese	frutose-2,6-bifosfatase ^{a,b}	↑
Síntese de acetil-CoA	piruvato-desidrogenase ^{a,b}	↓
Síntese de lipídeos	acetil-CoA-carboxilase ^a	↓
Mobilização de triglicerídeos	lipase ^a	↑

a) [1]; b) [21]

Entre os principais hormônios que influenciam diretamente o metabolismo celular temos: a insulina, o glucagon, as catecolaminas adrenalina e noradrenalina, o cortisol e o hormônio do crescimento entre outros. Como a presença de insulina está sempre associada a uma situação inicial de hiperglicemia, a sua ação primordial será a de diminuição da glicemia, no entanto, a presença deste hormônio também significa uma situação de alto suprimento energético para células, e, neste momento as reações anabólicas, as quais necessitam de energia para ocorrer, serão favorecidas. Assim ao analisarmos o Quadro 3 veremos que a ação da insulina sobre a maioria das vias metabólicas é justamente de ativação da síntese de ácidos graxos, triglicerídeos, colesterol, proteínas e glicogênio [1,2,12,18-20].

QUADRO 3: Principais vias metabólicas moduladas por regulação covalente (desfosforilação) induzida pela insulina

Via metabólica	Ação da Insulina	
	Enzima desfosforilada	Efeito na Atividade
Síntese de glicogênio	glicogênio-sintase ^{a,b}	↑
Degradação do glicogênio	glicogênio-fosforilase ^{a,b}	↓
Glicólise	fosfofrutoquinase ^{a,b}	↑
	piruvato-quinase ^a	↑
Gliconeogênese	frutose-2,6-bifosfatase ^{a,b}	↓
Síntese de acetil-CoA	piruvato-desidrogenase ^{a,b}	↑
Síntese de lipídeos	acetil-CoA-carboxilase ^a	↑
	HMG-CoA-redutase ^{a,b}	↑
Mobilização de triglicerídeos	lipase ^a	↓

a) [1]; b) [21]

Regulação metabólica é recíproca e antagônica

É de fundamental importância compreender que em um mesmo tecido, vias opostas precisam ser reguladas antagonicamente. Não haveria qualquer sentido se uma célula, por exemplo, sintetizasse glicogênio ou qualquer outro composto, e o degradasse simultaneamente. Isto resultaria em um gasto energético para a célula sem que houvesse qualquer outro resultado concreto, este tipo de situação é chamado como ciclo fútil e é impedida pelo rigoroso controle das vias metabólicas.

Ciclos fúteis podem ser evitados com a regulação recíproca e antagônica de enzimas regulatórias de vias opostas [12,21]. Assim, percebe-se que tanto os moduladores alostéricos, quanto a regulação covalente deflagrada pelos hormônios incumbem-se de ativar uma enzima responsável pela síntese de um composto e simultaneamente inibir a enzima responsável pela degradação do mesmo, ou vice-versa, ao ativar a degradação de um dado composto a sua síntese é impedida. Por exemplo, as enzimas hepáticas glicogênio-sintase e fosforilase, responsáveis respectivamente pela síntese e degradação do glicogênio, são reguladas alostérica e covalentemente de modo recíproco e antagônico [2,5,21,22] (ver Quadro 1). Em situação de aumento de glicemia, há entrada de glicose no fígado e o primeiro produto a ser produzido, a glicose-6-fosfato inibe a enzima glicogênio-fosforilase, ao mesmo tempo, estimula a enzima glicogênio-sintase favorecendo o armazenamento da glicose sob a forma de glicogênio [5,21,22]. Nesta mesma situação inicial, aumento de glicemia, há aumento da relação insulina/glucagon e, neste caso, modificação covalente de enzimas induzidas pela insulina. As enzimas glicogênio-

sintase e fosforilase desfosforiladas, passam a estar respectivamente ativada e inibida, resultando também em favorecimento da síntese de glicogênio [2,5,21,22] (ver Quadro 3). O mesmo ocorre com as vias glicolítica e gliconeogênese no fígado, tanto a regulação alostérica quanto a covalente trabalham em acordo para aumentar a eficiência da regulação metabólica.

Referências Bibliográficas

- [1] A. Marzzoco, B.B. Torres (1999) *Bioquímica Básica*. 2nd ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro.
- [2] D. Voet, J.G. Voet, C.W. Pratt (2002) *Fundamentos de Bioquímica*. Artmed, Porto Alegre.
- [3] P.R. Evans (1991) Structural aspects of allostery. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1,773-779.
- [4] G.G. Hammes (2002) Multiple conformational changes in enzyme catalysis. *Biochemistry*. 41(26),8221-8228.
- [5] D. Barford (1991) Molecular mechanisms for the control of enzymic activity by protein phosphorylation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1133,55-62.
- [6] E. Hafen (1998) Kinases and phosphatases - a marriage consummated. *Science*. 22,280(5367):1258-1266.
- [7] W.A. Lim (2002) The modular logic of signaling proteins: building allosteric switches from simple binding domains. *Curr. Opin. Structur. Biol.* 12,61-68.
- [8] B.E. Kemp, K.I. Mitchelhill, D. Stapleton et al. (1999) Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Tibs.* 24,22-25.
- [9] S.C. Stein, A. Woods, N.A. Jones et al. (2000). The regulation of AMP-activated protein kinase by phosphorylation. *Biochem J.* 345,437-443.
- [10] D.G. Hardie, J.W. Scott, D.A. Pan et al. (2003) Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *Febs Letters.* 546,113-120.
- [11] D.G. Hardie, S.A. Hawley (2001) AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *BioEssays.* 23,1112-1119.
- [12] D.L. Nelson, M.M. Cox (2005) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed., Freeman and Company, New York.
- [13] T.S. Ingebritsen, P. Cohen (1983) Protein phosphatases: properties and role in cellular regulation. *Science*. 22,221(4608):331-338.
- [14] R.M. Hanley, A.L. Steiner (1989) The second-messenger system for peptide hormones. *Hosp. Pract.* 15,24(8)59-70.
- [15] P.B. Daniel, W.H. Walker, J.F. Habener (1998) Cyclic AMP signaling and gene regulation. *Ann. Rev. Nutr.* 18,353-383.
- [16] K.V. Chin, W.L. Yang, R. Ravatn et al. (2002) Reinventing the wheel of cyclic AMP; novel mechanisms of cAMP signaling. *Am. N. Y. Acad. Sci.* 968,49-64.
- [17] S.D. Yang, L.T. Ho, T.J. Fung et al. (1989) Insulin induces activation of Kinase Fa in membranes and thereby promotes activation of ATP.Mg-dependent phosphatase in adipocytes. *Biohem. Biophys. Res. Comm.* 158,762-768.

- [18] O.D. Taunton, F.B. Stifel, H.L. Green et al. (1974) Rapid reciprocal changes in rat hepatic glycolytic enzyme and fructose diphosphatase activities. J. Biol. Chem. 249,7228-7239.
- [19] K.D. Tipton, R.R. Wolfe (2001) Exercise, protein metabolism, and muscle growth. Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. 11(1),109-132.
- [20] J. Williams, S. Mobarhan (2003) A critical interaction: leptin and ghrelin. Nutr. Rev. 61(11),391-393.
- [21] R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes et al. (2002) Harper: Bioquímica. 9th ed. Atheneu, São Paulo.
- [22] M.F. Browner, R.J. Fletterick (1992) Phosphorylase: a biological transducer. Tibs 17,66-71.
- [23] L. Stryer (1992) Bioquímica. 3rd ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro.