

IMPORTÂNCIA DO AMPc NA REGULAÇÃO METABÓLICA: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS FUNDAMENTAIS

THE AMPc AND THE METABOLIC REGULATION. A REVIEW OF THE FUNDAMENTALS ASPECTS.

Erlly Catarina de Moura*

RESUMO

O AMPc (adenosina monofosfato cíclico) possui função reguladora do metabolismo celular, interferindo em diversos processos, como glicogenólise, lipólise, reabsorção de água, contração muscular, entre outros. Este trabalho descreve a forma de ação do AMPc em alguns destes processos de regulação metabólica.

Unitermos: AMPc, fosforilação, metabolismo.

SUMMARY

The AMPc (cyclic adenosine monophosphate) have a regulator fuction in the oelular metabolism. This work relates the mechanism of AMPc in the process of metabolic regulation.

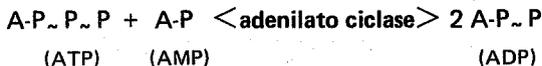
Key words: AMPc, fosforilation, metabolism.

1. INTRODUÇÃO

A transferência da energia livre das reações catabólicas acontece na mitocôndria pela síntese da adenosina trifosfato (ATP), a partir da adenosina difosfato (ADP) e do fosfato inorgânico (Pi), no processo de fosforilação. A energia armazenada pelo ATP é, então, utilizada para o trabalho celular: biossíntese, transporte ativo, contração muscular e transferência de informação genética, pela quebra das ligações fosfato. A regulação metabólica se dá principalmente em função da enzima adenilato

(*) Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Departamento de Nutrição e Departamento de Alimentos e Técnica de Alimentos.
Avenida John Boyd Dunlop s/nº CEP 13060 – Campinas-SP.

ciclase, presente na maioria das células, que catalisa a interconversão do ATP e AMP (adenosina monofosfato) a ADP:



Esta reação permite que:

- o fosfato de alta energia no ADP seja usado na formação do ATP:
- o AMP, formado a partir das reações que envolvem ativação do ATP, possa ser refosforilado para formar ADP; e principalmente que
- o AMPcíclico (AMPc) atue como um indicador alostérico nas reações catabólicas.

2. REGULAÇÃO METABÓLICA

2.1 Biossíntese

O AMPc, 3'—5'—adenosina monofosfato, é um derivado importante do ATP por ação da enzima adenilato ciclase, cuja atividade é regulada por uma série de interações complexas, muitas das quais envolvem receptores hormonais. Nos tecidos, o AMPc é transformado em AMP pela ação da AMPc fosfodiesterase:



Os hormônios, agem como um primeiro mensageiro, ativando a enzima adenilato ciclase, que por sua vez promove a formação de AMPc que assume função reguladora do metabolismo celular, interferindo em diversas reações onde atua como segundo mensageiro. Os receptores hormonais da membrana celular possuem especificidade, conforme o tecido em que se localizam, para determinados hormônios, emitindo respostas próprias (quadro 1).

2.1.1 Glicogenólise

A glicogenólise resulta da ativação da adenilato ciclase que promove o aumento do AMPc. O AMPc ativa a proteína quinase, na presença de Mg^{++} , por se ligar às subunidades reguladoras, liberando as subunidades catalíticas ativas, que catalisam a fosforilação da fosforilase b quinase, inativa, em fosforilase a quinase, ativa:



A fosforilase a quinase catalisa a degradação do glicogênio a glicose, no fígado, com aumento da glicemia. A ativação da adenilato ciclase do músculo ativa o AMPc, que ativa a proteína quinase, da mesma forma que no fígado, que por sua vez ativa a fosforilase b quinase à sua forma fisiologicamente ativa, a fosforilase a quinase, que degrada o glicogênio, o mesmo ocorre com o glicogênio sintetase que passa da forma inativa, dependente de glicose – 6 – fosfato, à forma ativa, independente da glicose – 6 – fosfato (figura 1).

2.1.2 Lipólise

A lipase do triglicerídeo do tecido adiposo é a enzima-chave no controle lipolítico e parece ser ativada pelo AMPc (figura 2). A fosfodiesterase contribui para a inibição da lipólise devido à transformação do AMPc em AMP. Esta enzima pode ser inibida por metil xantinas como a cafeína e a teofilina. O ácido nicotínico e a prostaglandina E₁ também inibem a lipólise pela ativação da fosfodiesterase ou por inibição da adenilato ciclase. Apesar de diminuir a lipólise as prostaglandinas aumentam a concentração da AMPc nas plaquetas, tireóide, corpo lúteo, ossos fetais, adenohipófise e pulmão. A fosfodiesterase também pode ser ativada pelo imidazol. A lipólise leva à maior disponibilidade de ácidos graxos para a oxidação de Acetil CoA no fígado, estimulando a gliconeogênese.

2.1.3 Reabsorção de água

A vasopressina aumenta quando a pressão osmótica do sangue também aumenta, levando ao aumento do AMPc, nas células adrenais, que ativa uma proteína quinase, provavelmente responsável pela fosforilação das proteínas localizadas nas membranas plasmáticas, responsáveis pela permeabilidade da membrana luminal. A vasopressina estimula a contração dos músculos lisos dos vasos sanguíneos, aumentando a pressão sanguínea e torna as paredes dos túbulos distais e coletores dos rins permeáveis à água, levando à reabsorção da mesma e à hipertonicidade da urina, contribuindo desta forma para a regulação do equilíbrio osmótico e do volume hídrico corporal.

2.1.4 Secreção de progesterona

O aumento do AMPc no ovário leva à maior secreção de progesterona pelo hormônio luteinizante que estimula na fêmea a maturação

final do folículo ovariano, a ovulação e o desenvolvimento no ovário do corpo lúteo, onde se dá a síntese de progesterona a partir do acetato e, finalmente, do colesterol. A secreção do hormônio luteinizante é controlada pela hipófise: aumenta na puberdade e na fase média do período ovulatório na mulher adulta.

2.1.5 Secreção de glicocorticóides e esteroidogênese

O hormônio adrenocorticotrópico controla a secreção de glicocorticóides (cortisol, aldosterona). Quando aumenta a concentração de globulina plasmática, mais hormônio é liberado e se liga às moléculas proteicas, diminuindo a concentração de esteróides livres no sangue, ocasionando um estímulo da secreção hormonal pela hipófise até que o esteróide livre volta ao nível normal. O aumento do AMPc nas glândulas supra-renais estimula a secreção de glicocorticóides e a esteroidogênese.

2.1.6 Secreção de tiroxina

O hormônio tireoideano leva ao aumento do AMPc na tireóide pela inibição da fosfodiesterase, aumentando a secreção de tiroxina, que potencializa a ação do glucagônio e aumenta a lipólise.

2.1.7 Reabsorção de cálcio

O hormônio paratireoideano estimula a captação do cálcio extracelular que aumentado no citossol pode aumentar a reabsorção óssea e tubular de cálcio. O aumento do AMPc, pela ativação da adenilato ciclase, tanto nos ossos como nos rins aumenta a reabsorção óssea de cálcio, através do cálcio intracelular ligado à membrana.

2.1.8 Papel do cálcio na ação e secreção hormonais

A ação da maioria dos hormônios proteicos é inibida na ausência de cálcio, ainda que a capacidade de elevar ou diminuir a concentração de AMPc pareça não sofrer alteração, de modo que o cálcio pode ser um sinal para a ação hormonal de localização mais terminal do que o AMPc. Os hormônios aumentam a captação do cálcio extracelular, enquanto que o AMPc mobiliza primariamente o cálcio ligado ao tecido. A fosfodiesterase em alguns tecidos é estimulada pelo Ca^{++} , mediado pela ligação do Ca^{++} com a calmodulina. O complexo Ca^{++} - calmodulina se liga à fosfodiesterase e a estimula. A calmodulina transmite a mensagem trazida pelo aumento de Ca^{++} , formando o complexo que se liga à proteína específica regulada pelo cálcio e estimulando sua atividade. A calmodulina participa em diversos processos celulares por ativação enzimática, contudo o seu papel ainda não está totalmente estabelecido (figura

3). Muitas funções celulares são reguladas pela concentração de Ca^{++} no citosol, por esta razão o cálcio também é um importante segundo mensageiro.

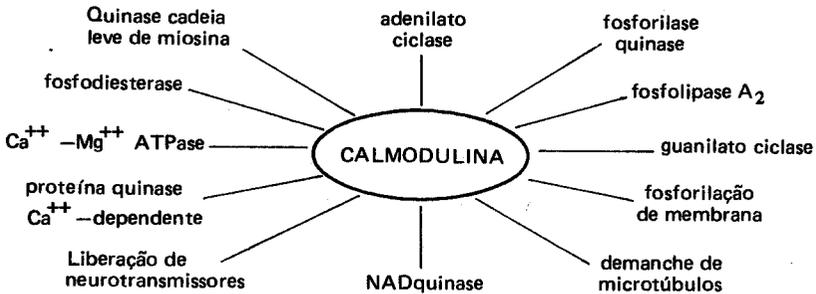


Figura 3. Papel da calmodulina

Fonte: CHEUNG, W. Y., op. cit., p. 22.

2.2 Transporte ativo

O transporte de solutos através de membranas contra gradientes de concentração, necessita de energia proveniente do ATP. O ATP é hidrolisado gradativamente por uma ATPase, ativada pelo Mg^{++} , K^+ e Na^+ . No caso da bomba de sódio potássio ocorre uma fosforilação Na^+ - dependente da enzima E_1 e uma hidrólise K^+ - dependente da fosfoenzima $\text{E}_2 - \text{P}$. Os sítios específicos para o Na^+ se localizam do lado interno da membrana, havendo ligação do Na^+ ocorre fosforilação de E_1 que se converte em $\text{E}_2 - \text{P}$ e os sítios de ligação do Na^+ se viram para a parte externa da membrana com perda de Na^+ e ligação de K^+ , quando o sítio se desloca, novamente, para dentro da célula ocorre liberação de K^+ e ligação de Na^+ , reinicializando o ciclo. Aminoácidos e açúcares são absorvidos por difusão facilitada, num sistema cotransportador de Na^+ , quando o Na^+ se desloca para fora da célula.

2.3 Contração muscular

A contração muscular necessita de energia adicional proveniente do ATP, que na presença de miosina-ATPase é hidrolisado a $\text{ADP} + \text{Pi}$, na cabeça da molécula da miosina. No sarcolema, o Ca^{++} ativa a reação e o aumento da concentração de cálcio leva à formação de ligações entre os filamentos de actina e miosina, que aumentam a hidrólise do ATP, levando à conversão da energia química em mecânica para iniciar o des-

lizamento dos filamentos, gerando a força contráctil. Na ausência de estímulo a concentração de cálcio diminui, devido ao bombeamento de cálcio de volta à cisterna terminal do retículo sacoplasmático, e interrompe a contração. O ATP é fonte imediata de energia para a contração muscular, mas a quantidade presente no músculo é extremamente baixa, o suficiente para sustentar a contração por uma fração de segundo. A fosfocreatina presente no músculo, é uma fonte suplementar de fosfato de alta energia, que pode doar este fosfato para o ADP, regenerando o ATP. Após a contração muscular, o ATP disponível resintetiza a fosfocreatina a partir da creatina pela enzima ATP-creatina-transfosforilase. A energia requerida para a contração muscular é originada principalmente da glicólise, quando acaba a reserva de glicogénio chega-se a produção de lactato, que passa para o sangue. O fígado converte o lactato em glicose para ser usada novamente no músculo.

2.4 Transferência de informação genética

O controle genético da síntese de proteínas pode ser explicado pela hipótese do operon lac, onde no cromossomo da *Escherichia coli* os genes estruturais z, y e a codificam a síntese de beta-galactosidase, beta-galactosídeo permease e galactosídeo acetilase sob indução de lactose. Na presença de glicose não há transcrição dos 3 genes estruturais, pois a glicose atua como repressor. A repressão catabólica pode ser mediada por uma proteína ativadora do gene do catabólito, CAP, que se une ao AMPc e forma o complexo CAP-AMPc que se liga ao sítio promotor permitindo o ingresso do ácido ribonucleico polimerase (RNAP), que se move em direção ao codon de iniciação e começa a transcrição dos 3 genes. Quando a concentração de glicose estiver baixa, o AMPc aumenta devido ao aumento da atividade da adenilato ciclase e diminuição da atividade da fosfodiesterase, há complexação com o CAP que se liga ao sítio promotor, permitindo a entrada do RNAP e o início da transcrição dos genes lac em ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), atuando como regulador positivo, porque sua presença é necessária para a expressão gênica. Se a lactose estiver presente o sítio estará aberto porque o operador não pode se ligar ao complexo indutorrepressor. Neste caso, o AMPc funciona como um mensageiro que sinaliza se a glicose está ou não presente (figura 4).

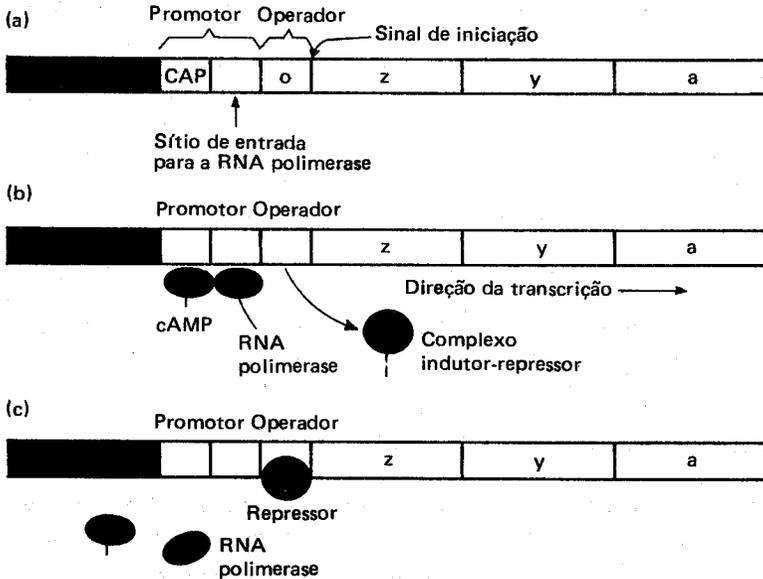


Figura 4. Hipótese do operon Lac: (a) regiões controladoras para o operon Lac; (b) genes estruturais z, y e a transcritos quando a Lactose estiver disponível, mas a glicose não; (c) AMPc não se forma na presença de glicose.

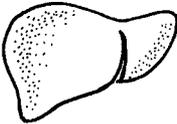
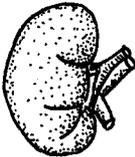
Fonte. LEHNINGER, A. L., op. cit., p. 645.

BIBLIOGRAFIA

- CHEUNG, W. Y. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science*, 207: 19-27, 1980.
- COHEN, A. *Handbook of cellular chemistry*, 2ª ed., St Louis, Mosby, 1979.
- COHEN, P. *Control of enzyme activity*. 2ª ed., New York, Chapman and Hall, 1983.
- CONN, E. E. & STUMPF, P. K. *Introdução à bioquímica*, São Paulo, Edgard Blucher, 1980.
- HARPER, H. A. et alii. *Manual de química fisiológica*, 5ª ed., São Paulo, Atheneu, 1982.
- HERS, H. G. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu. Rev. Biochem.*, 45: 167-189, 1976.

- LEHNINGER, A. L. **Princípios de bioquímica**, São Paulo, Sarvier, 1984.
- METZLER, D. E. **Biochemistry: the chemical reactions of living cells**, New York, Academic Press, 1977.
- O'MALLEY, B. W. & SCHRADER, W.T. The receptors of steroid hormones. **Sci. Am.**, **234**: 32-43, 1976.
- PASTAN, I. Cyclic AMP. **Sci. Am.**, **227**: 97-105, 1972.
- PIKE, R. & BROWN, M. L. **Nutrition: as integrated approach**, 2ª ed., USA, John Willey & Sons, 1975.
- SGARBIERI, V. C. **Alimentação e nutrição**, São Paulo, Almed, 1987.

Quadro 1. Resposta hormonal conforme o tecido pelo aumento do AMPc

Tecido		Hormônio	Principal Resposta
Fígado		glucagônio adrenalina	glicogenólise
músculo		adrenalina glucagônio	glicogenólise
tecido adiposo		adrenalina adrenocorticotrópico glucagônio	lipólise
rins		vasopressina	reabsorção de água
ovário		luteinizante	secreção de progesterona
adrenal		adrenocorticotrópico	secreção de glicocorticóides, esteroidogênese
tireóide		tireoideano	secreção de tiroxina
osso		paratormônio	reabsorção de cálcio

Fonte: PASTAN, I., op. cit., p. 101 (modificado).

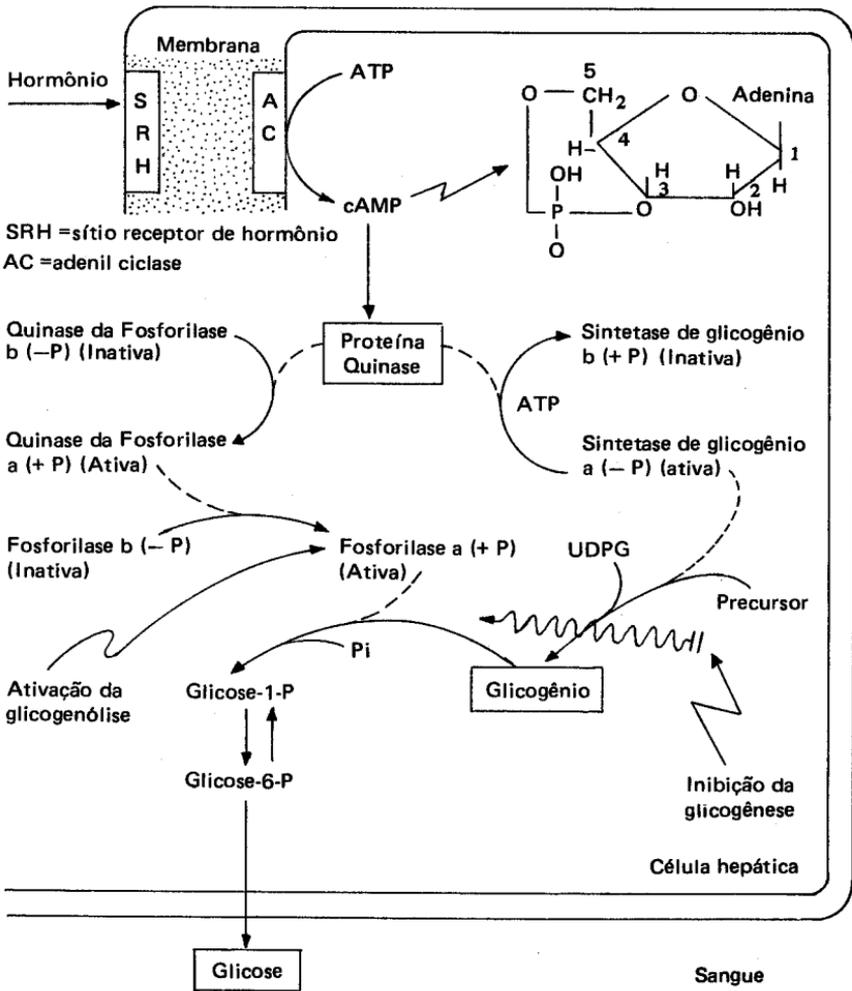


Figura 1. Controle hormonal da glicogênólise.

Fonte: SGARBIERI, V. C., op. cit., p. 197.

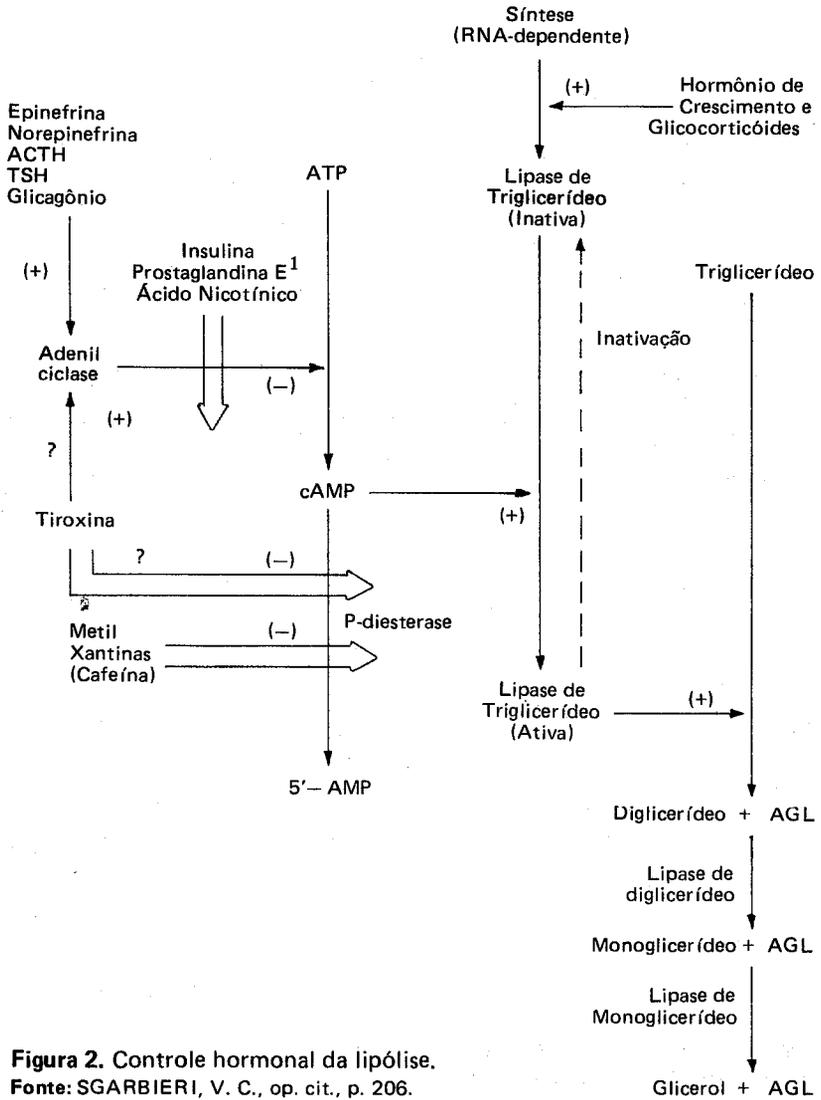


Figura 2. Controle hormonal da lipólise.
 Fonte: SGARBIERI, V. C., op. cit., p. 206.