**Metabolismo de ácidos graxos**

**Biosíntese de ácidos graxos**

**Conceitos Básicos**

1. Na síntese de ácidos graxos, a acetil-CoA mitocondrial é translocada ao citosol via sistema de transporte de tricarboxilato e ativada a malonil-CoA pela ação de acetilCoA-carboxilase.

2. Uma série de atividades enzimáticas, que em mamíferos estão contidas em uma enzima homodimérica multifuncional, estende cadeias acil-ACP (ACP é o grupo carreador de acila) em dois carbonos por vez. Um grupo acila ligado à enzima e uma malonil-CoA condensam-se para formar um intermediário -cetoacil e CO2. Duas reduções e uma desidratação fornecem uma acil-ACP em uma série de reações similares ao reverso da -oxidação, mas são catalisadas por enzimas distintas no citosol. O palmitato (C16), o produto normal da biossíntese de ácidos graxos, é sintetizado em sete desses ciclos de reações, sendo, então, hidrolisados da ACP por uma tioeterase.

3. As rotas opostas de degradação e síntese de ácidos graxos são reguladas por hormônios. O glucagon e a epinefrina ativam a lípase sensível a hormônio no tecido adiposo, aumentando o suprimento de substrato para a acil-CoA-carboxilase. A insulina tem o efeito oposto. Os hormônios também regulam os níveis de acetilCoA-carboxilase e do ácido graxo sintase controlando a taxa de biosíntese dessas enzimas.

**Estudo dirigido**

Síntese de ácidos graxos

01. Relacionar o nível de citrato com o nível de ATP na mitocôndria.

02. Esquematizar a reação catalisada pela citrato liase.

03. Esquematizar as reações que permitem a transferência de acetil-CoA da mitocôndria para o citossol, mostrando a regeneração do oxaloacetato mitocondrial, com participação da enzima málica.

04. Escrever a reação catalisada pela acetil-CoA carboxilase. Citar as coenzimas envolvidas na reação e os efetuadores alostéricos dessa enzima.

05. Citar as proteínas componentes do complexo multienzimático de síntese de ácidos graxos.

06. Definir ACP e comparar sua função com a da coenzima A.

07. Analisar as reações que levam à formação de um ácido graxo a partir de acetil-CoA e malonil-CoA no complexo multienzimático.

08. Citar o agente redutor na biossíntese de ácidos graxos e as suas fontes.

09. Indicar a localização celular da biossíntese de ácidos graxos.

10. Citar tecidos onde ocorre essa biossíntese.

11. Indicar o composto presente nos depósitos do tecido adiposo e as reações que levam à sua síntese.

12. Esquematizar a via de síntese do glicerol-fosfato, precursor de triacilgliceróis.

13. Definir ácido graxo essencial. Citar exemplos indicando o número de insaturações.

14. Escrever a estrutura química dos corpos cetônicos, o órgão e as condições que determinam sua síntese.

15. Analisar as reações que levam à sua produção.

16. Esquematizar as reações que permitem o aproveitamento dos corpos cetônicos. Citar os tecidos onde ocorrem essas reações.

17. Indicar as condições metabólicas que levam a um aumento na produção de corpos cetônicos.

18. Citar as consequências de uma produção excessiva de corpos cetônicos.

19. Descrever as alterações metabólicas decorrentes da falta de insulina (diabetes).

20. Citar o precursor básico e as coenzimas necessárias para a síntese de colesterol. Analisar a regulação desta via.

21. Citar compostos derivados do colesterol.

22. Verificar a ação do glucagon e adrenalina no metabolismo de triacilgliceróis.

22. A insulina estimula a síntese de triacilgliceróis. Explicar porque.

**Beta-oxidação de ácidos graxos**

**Conceitos Fundamentais**

* A digestão de triacilgliceróis depende da atividade emulsificante dos ácidos biliares e da ativação de lipases na interface lipídeo-água. Depois de serem absorvidos, os produtos da digestão de lipídeos são arranjados em lipoproteínas para transporte aos tecidos pela corrente sanguínea.
* Triacilgliceróis são lipídeos formados pela esterificação dos ácidos graxos pelo glicerol, são muito abundantes na dieta e constituem a forma de armazenamento de todo o excesso de nutrientes. A vantagem de se armazenar lipídeos (na forma de triacilgliceróis) ao invés de carboidratos é que a oxidação de lípides tem um rendimento energético muito maior.
* Os ácidos graxos são liberados dos triacilgliceróis nos seus sítios de armazenamento no tecido adiposo pela triacilglicerol-lipase sensível a hormônio, e são carregados pelo sangue aos seus sítios de oxidação complexados com albumina.
* A oxidação de ácidos graxos é a principal fonte de energia liberada na degradação de lipídeos. Depois da ativação no citossol, essa degradação tem lugar na matriz mitocondrial através de um processo chamado beta-oxidação ou ciclo de Lynen.
* A oxidação de ácidos graxos inicia-se com a ação da enzima acil-CoA sintetase que transformam ácidos graxos em acil-CoA. Como a membrana interna da mitocôndria é impermeável a esta molécula, os radicais acila dos ácidos graxos são ligados à carnitina e desta forma transportados para a mitocôndria.
* Neste processo, unidades de dois carbonos são sucessivamente removidas a partir do terminal carboxílico do ácido graxo para produzir acetil-CoA.
* A beta-oxidação ocorre em quatro reações: (1) formação de uma ligação dupla, alfa e beta; (2) hidratação da ligação dupla; (3) desidrogenação para formar uma beta- cetoacil-CoA; (4) tiólise pela CoA para produzir acetil-CoA e uma acil-CoA encurtada em dois carbonos. Esse processo é repetido até que os ácidos graxos com número par de carbonos sejam convertidos em acetil-CoA e uma molécula de propionil-CoA. A acetil-CoA é oxidada pelo ciclo de Krebs e pela fosforilação oxidativa para geração de ATP. Propionil-CoA é convertida em succinil-CoA, um intermediário do ciclo de Krebs.
* A oxidação de ácidos graxos insaturados requer uma isomerase para converter as ligações duplas Δ3 para ligações duplas Δ 2 e uma redutase para remover ligações duplas Δ4
* . A oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar fornece propionil-CoA, que é convertida em succinil-CoA através da rota dependente de cobalamina (B12). Os ácidos graxos de cadeia muito longa são parcialmente oxidados por um sistema de três enzimas nos peroxissomas.
* O fígado utiliza o excesso de acetil-CoA para sintetizar acetoacetato e α- hidroxibutirato, que são liberados na circulação sanguínea. Os tecidos que usam estes corpos cetônicos como combustível os convertem de volta em acetil-CoA.
* A degradação de triacilgliceróis é estimulada por glucagon e adrenalina e inibida por insulina.

**Estudo dirigido**

1. Esquematizar a reação catalisada por lipases de tecido adiposo.

2. Esquematizar as reações de conversão de glicerol a compostos intermediários da via glicolítica.

3. Esquematizar o primeiro passo necessário para a degradação de um ácido graxo (ativação).

4. Indicar o papel da carnitina na oxidação dos ácidos graxos.

5. Citar os compostos formados no fim de cada volta do ciclo de Lynen.

6. Citar as enzimas envolvidas na β-oxidação.

7. Citar as vitaminas que participam do ciclo de Lynen.

8. Quantas moléculas de ATP são necessárias para degradar uma molécula de ácido graxo?

9. Indicar a reação irreversível do ciclo de Lynen e a enzima que catalisa essa reação.

10. Citar a localização celular da beta-oxidação. Explicar a origem da denominação “beta-oxidação” para a via de degradação de ácidos graxos.

11. Citar os tecidos que não oxidam ácidos graxos.

12. Escrever a equação geral da beta-oxidação do derivado acila do ácido palmítico a acetil-CoA.13. Como são oxidados ácidos graxos insaturados e com número ímpar de carbonos?

14. Como são produzidos corpos cetônicos e como são utilizados pelos tecidos?