

Ácidos graxos: Estrutura, funções e metabolismo
Metabolismo do etanol e de corpos cetônicos

Prof. Henning Ulrich

Tópicos de Estudo

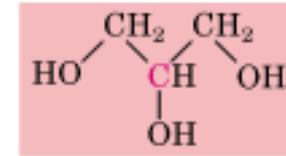
- Lipídeos
- Lipoproteínas
- Passos da β -oxidação
- Síntese de ácidos graxos e triacilgliceróis

Ácidos graxos e triacilgliceróis

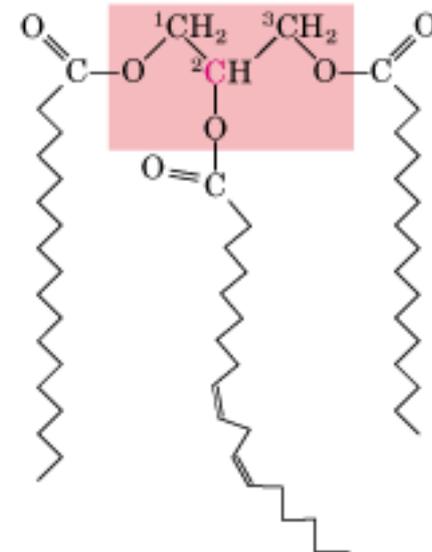
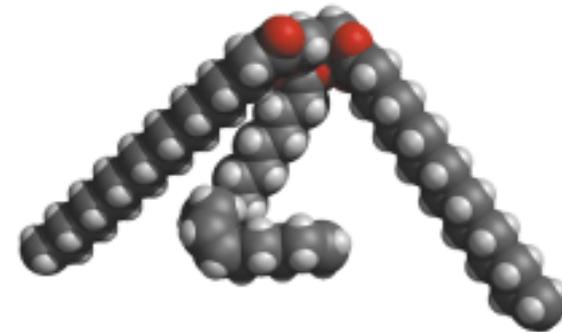
Ácidos graxos:

C16 ácido palmítico (palmitato);

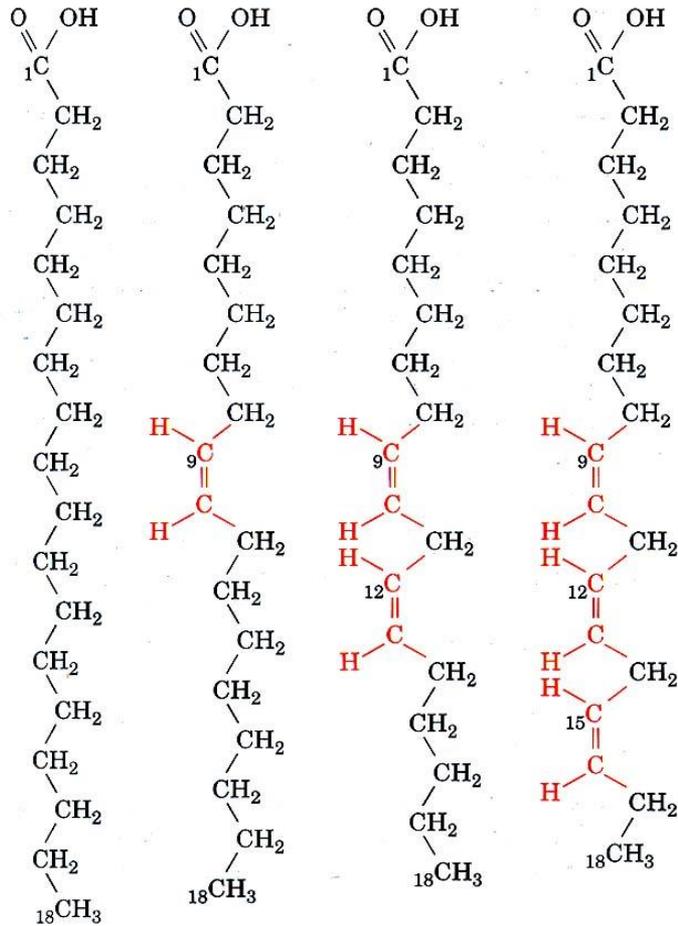
C18 ácido esteárico



Glycerol



1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol



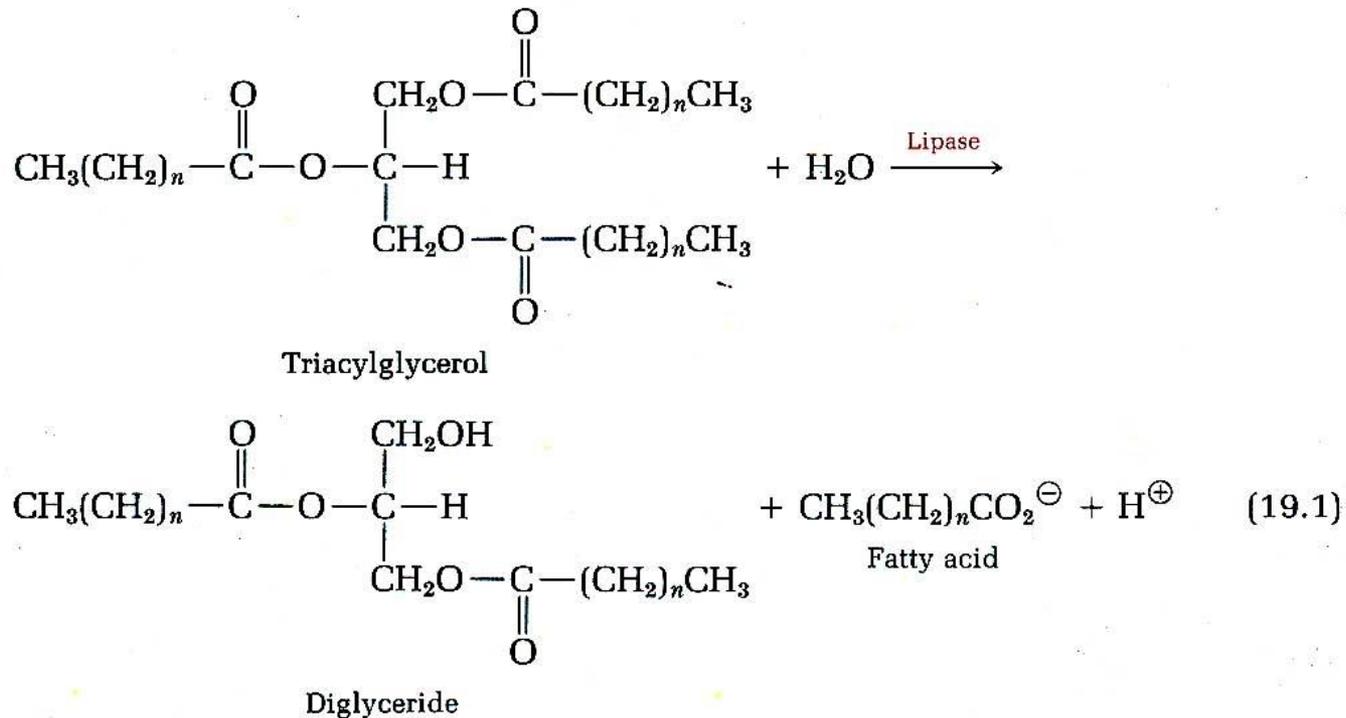
Ácido esteárico

Ácido oléico

Ácido linoléico

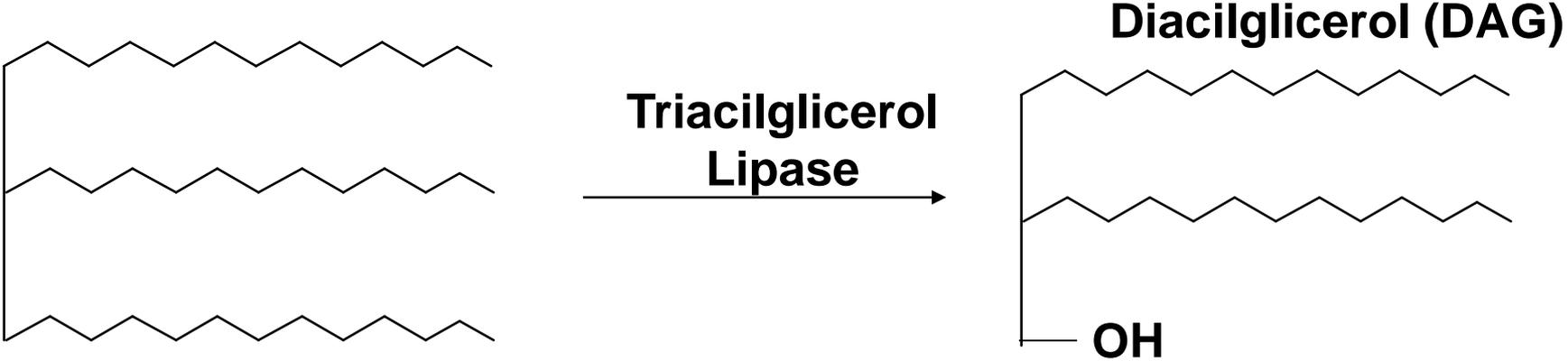
Ácido α -linolénico

Ação de lipases no intestino



Ácidos graxos produzidos pela digestão de lipídeos absorvidos pela mucosa intestinal

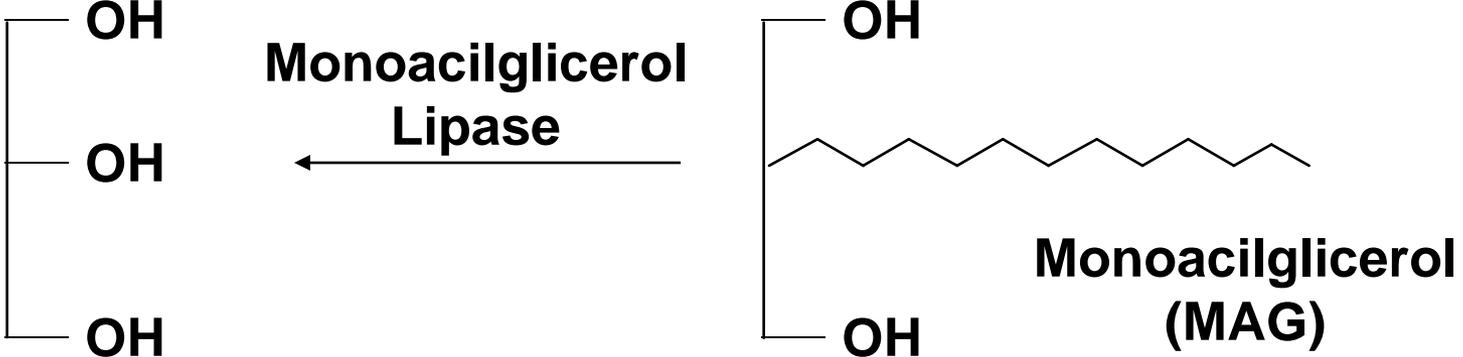
Acilglicerol Lipases



Triacilglicerol (TAG)

Diacilglicerol (DAG)

Diacilglicerol Lipase

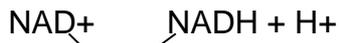


Glicerol

Monoacilglicerol (MAG)



Glicerol-3-fosfato



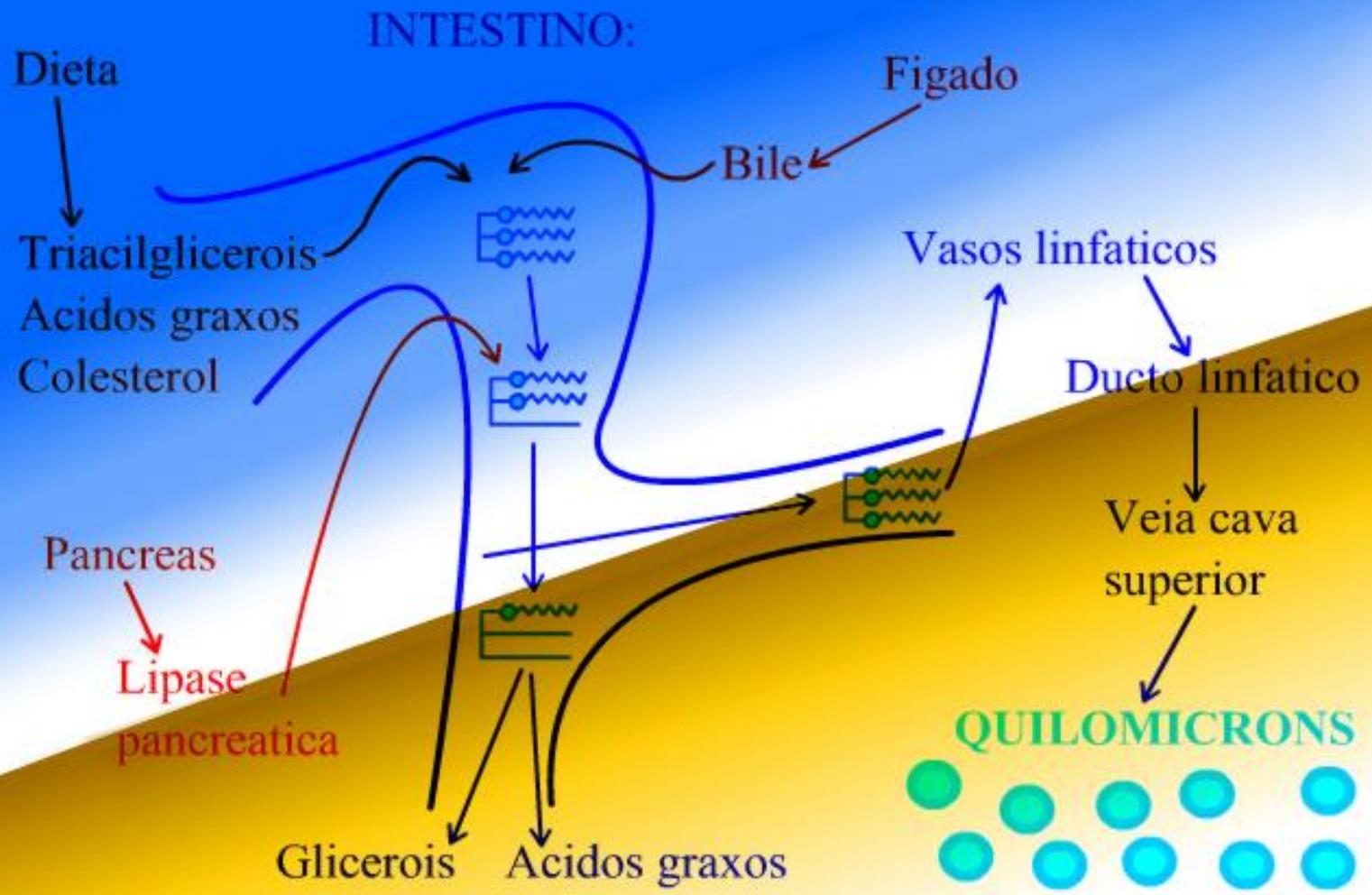
Diidroxiacetona-fosfato

Lipoproteínas

- Partículas encontradas no plasma que transportam lipídios incluindo colesterol

Classes de lipoproteínas

- quilomicrons: pegam os lipídeos do intestino delgado através de células linfáticas
- Lipoproteínas de baixa densidade muito baixa (VLDL)
- Lipoproteína de densidade intermediária (IDL)
- Lipoproteínas de densidade baixa (LDL)
- Lipoproteínas de densidade alta (HDL)



Lipoproteína classe	Densidade (g/mL)	Diametro (nm)	Proteína % de peso seco	Fosfolípídeo%	Triacilglicerol % de peso seco
HDL	1.063-1.21	5 – 15	33	29	8
LDL	1.019 – 1.063	18 – 28	25	21	4
IDL	1.006-1.019	25 - 50	18	22	31
VLDL	0.95 – 1.006	30 - 80	10	18	50
quilomicrons	< 0.95	100 - 500	1 - 2	7	84

Composição e propriedades de lipoproteínas humanas

A maioria das proteínas têm densidades entre 1,3 - 1,4 1.4 g/mL e agregados de lipídeos usualmente têm densidades com cerca de 0.8 g/mL

Lipoproteína classe	Densidade (g/mL)	Diametro (nm)	Proteína % de peso seco	Fosfolípídeo%	Triacilglicerol % de peso seco
HDL	1.063-1.21	5 – 15	33	29	8
LDL	1.019 – 1.063	18 – 28	25	21	4
IDL	1.006-1.019	25 - 50	18	22	31
VLDL	0.95 – 1.006	30 - 80	10	18	50
quilomicrons	< 0.95	100 - 500	1 - 2	7	84

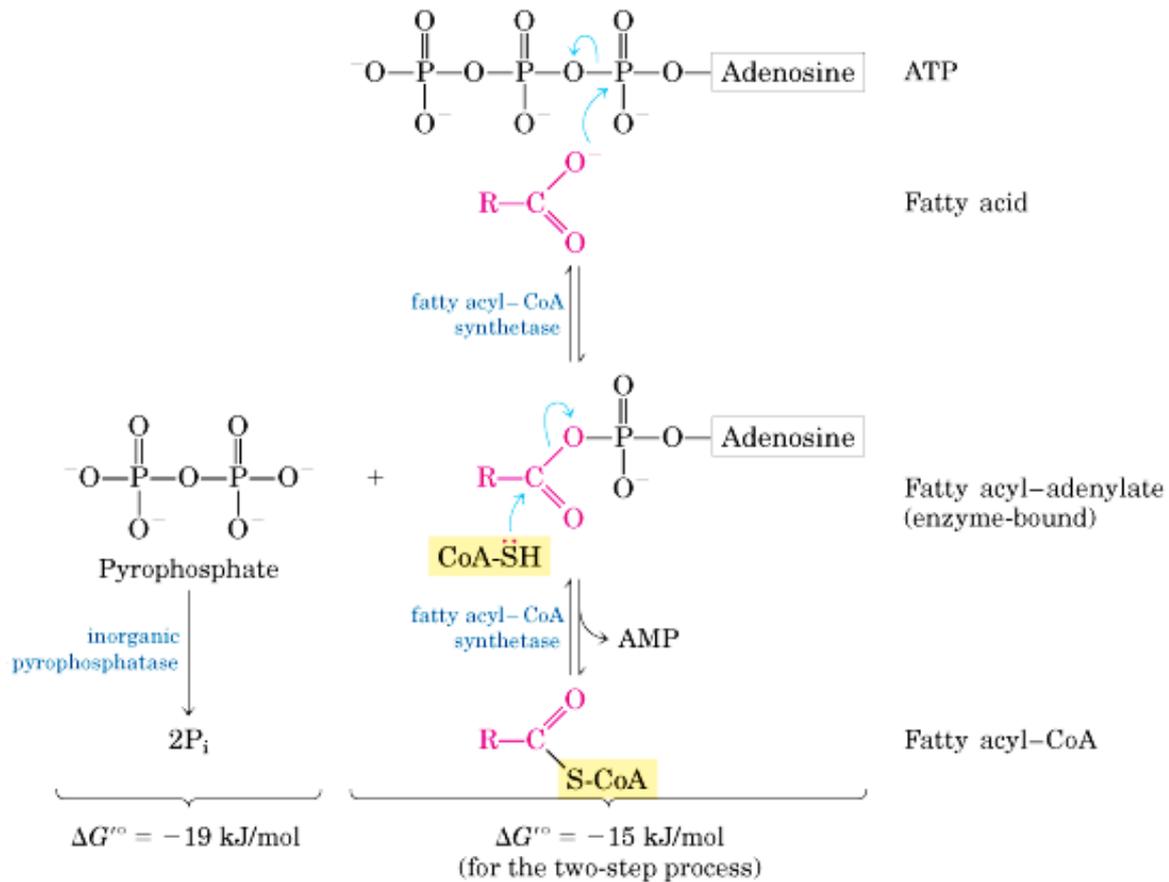
Composição e propriedades de lipoproteínas humanas

A maioria das proteínas têm densidades entre 1,3 - 1,4 1.4 g/mL e agregados de lipídeos usualmente têm densidades com cerca de 0,8 g/mL

Passos da β -oxidação

- **Ativação de ácidos graxos pela esterificação com CoASH**
- **Transporte da AcilCoA para mitocôndria**
- **Sequência das reações do esqueleto de carbono**
 - **Desidrogenação**
 - **Hidratação**
 - **Desidrogenação**
 - **Clivagem Carbono-Carbono (Reação da Tiolase)**

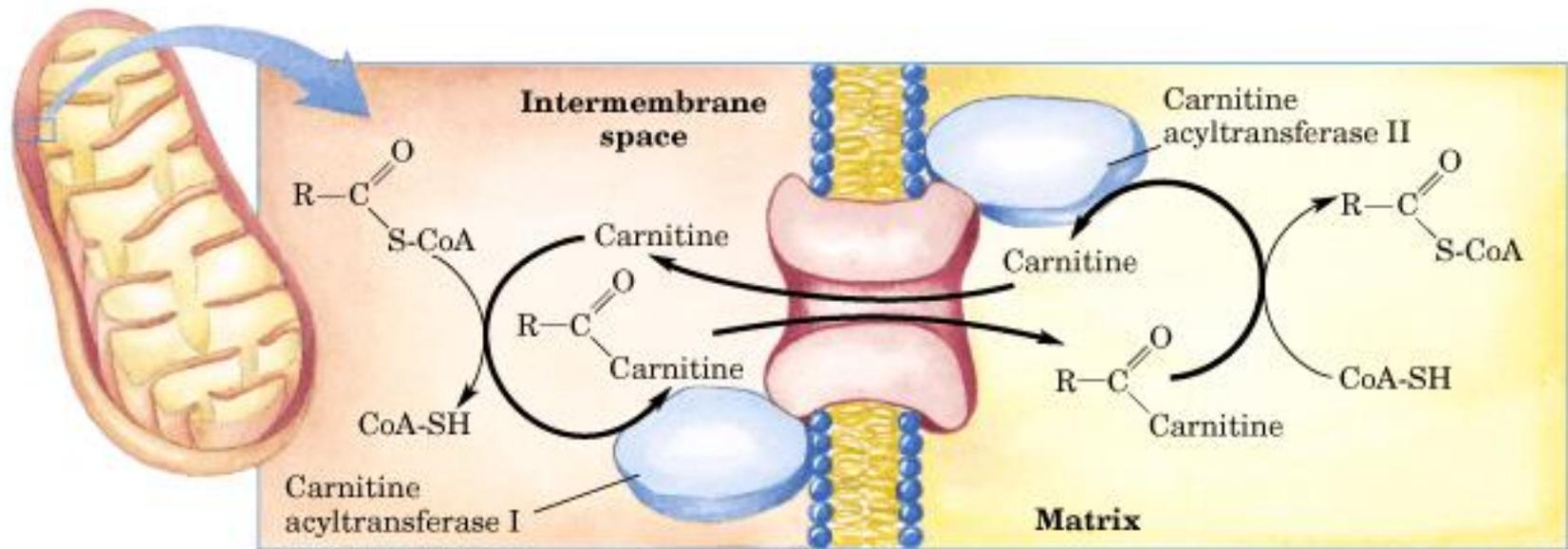
Ativação de ácidos graxos antes do seu transporte para matriz mitocôndrial e sua degradação



Passos da β -oxidação

- Ativação de ácidos graxos pela esterificação com CoASH
- Transporte da AcilCoA para mitocôndrio
- Sequência das reações do esqueleto de carbono
 - Desidrogenação
 - Hidratação
 - Desidrogenação
 - Clivagem Carbono-Carbono (Reação da Tiolase)

Transporte de ácidos graxos para a matriz mitocondrial



Passos da β -oxidação

- Ativação de ácidos graxos pela esterificação com CoASH
- Transporte da AcilCoA para mitocôndria
- Sequência das reações do esqueleto de carbono
 - Desidrogenação
 - Hidratação
 - Desidrogenação
 - Clivagem Carbono-Carbono (Reação da Tiolase)

A beta-oxidação de ácidos graxos

4 passos de reações que removem 2 átomos de carbono da acil CoA.

Os passos são repetidos até a degradação da acil-CoA em acetil CoAs.

A oxidação total da palmitoil CoA (C16) com 7 ciclos repetitivos gera:

7 FADH_2 + 7 NADH^+ + 8 acetil CoA

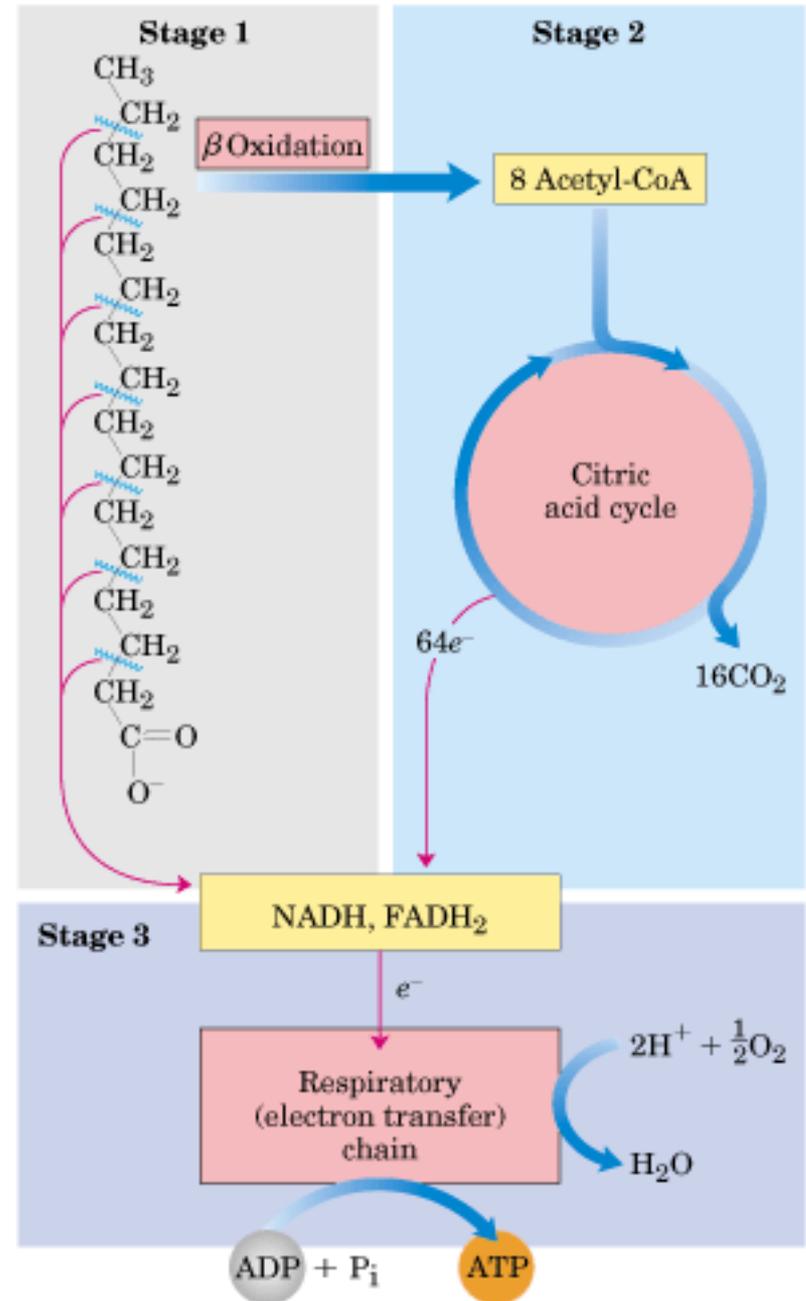
7 FADH_2 geram 14 ATP

7 NADH^+ geram 21 ATP

8 acetilCoA geram 96 ATP

Num total de 131 ATP

- 2 ATP (ativação do ácido graxo)



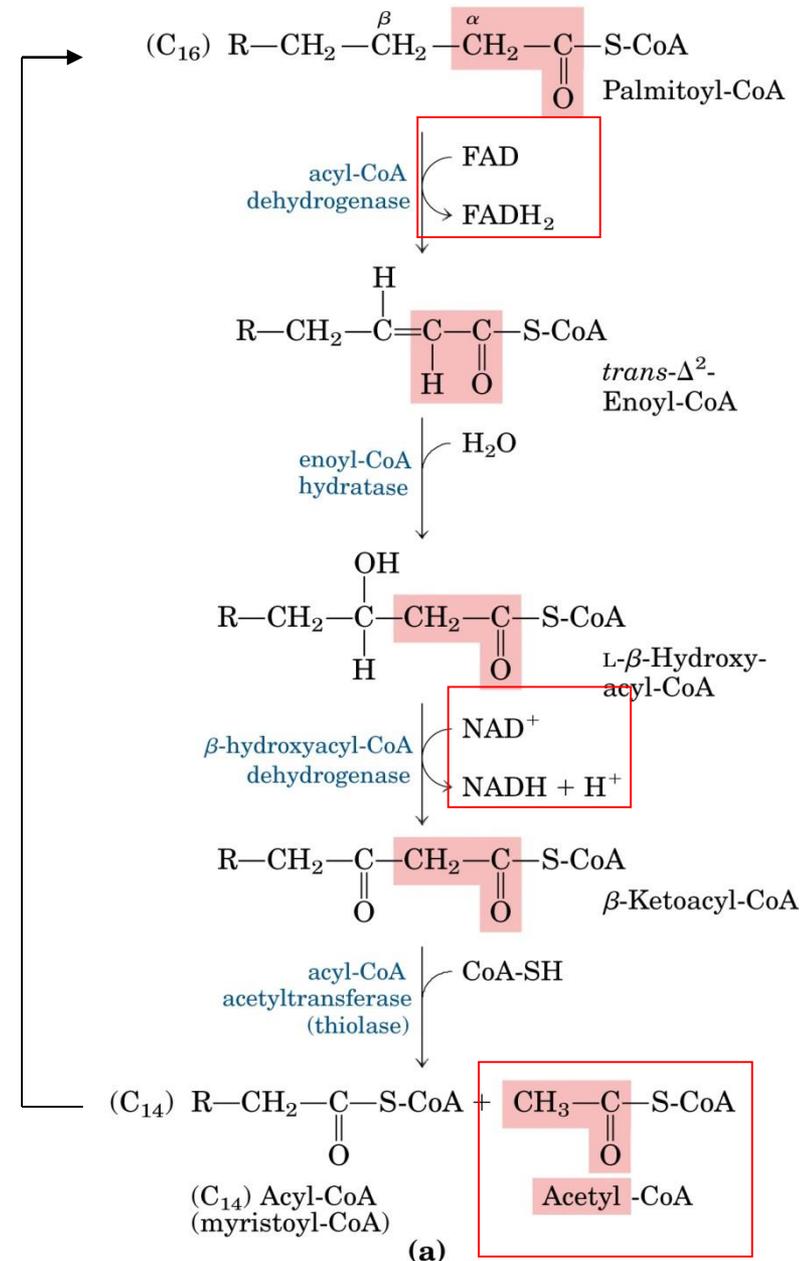
Os 4 passos da beta-oxidação (com suas reações)

1. Oxidação

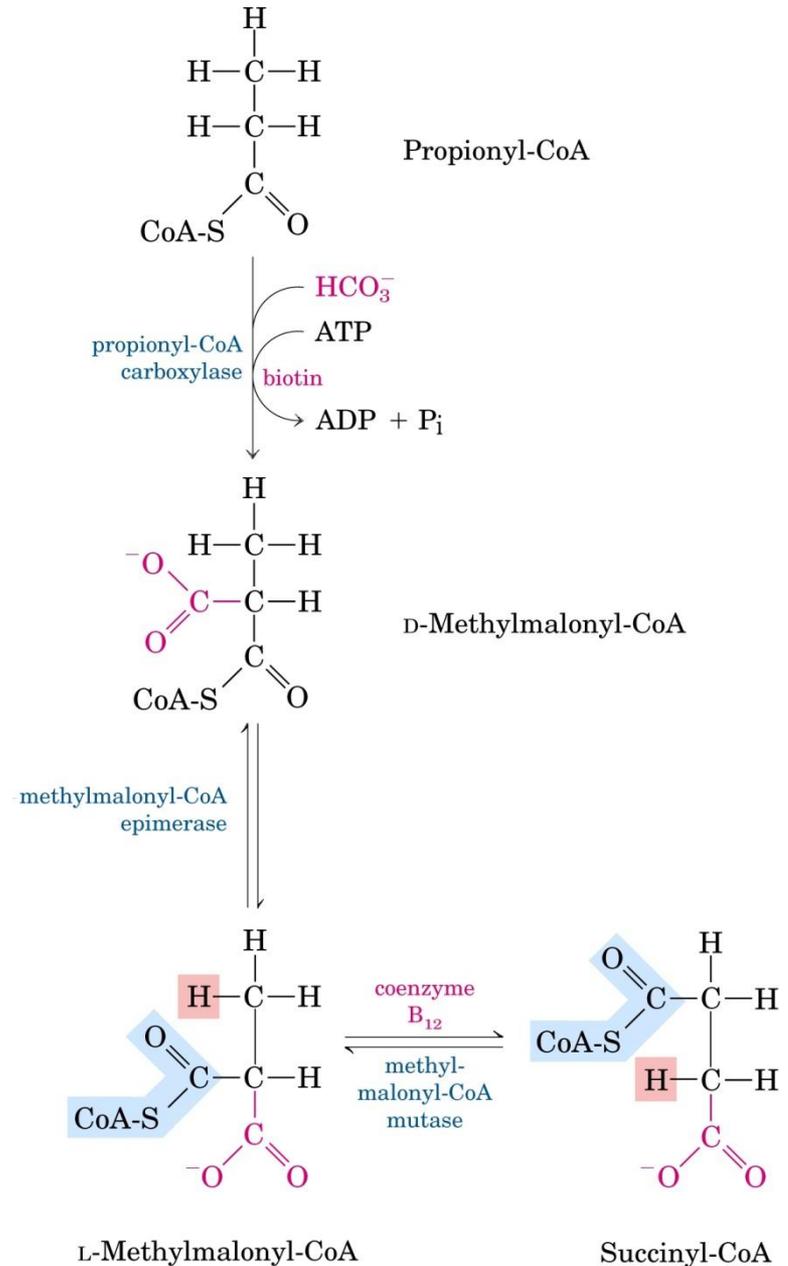
2. Hidratação

3. Oxidação

4. Tiólise

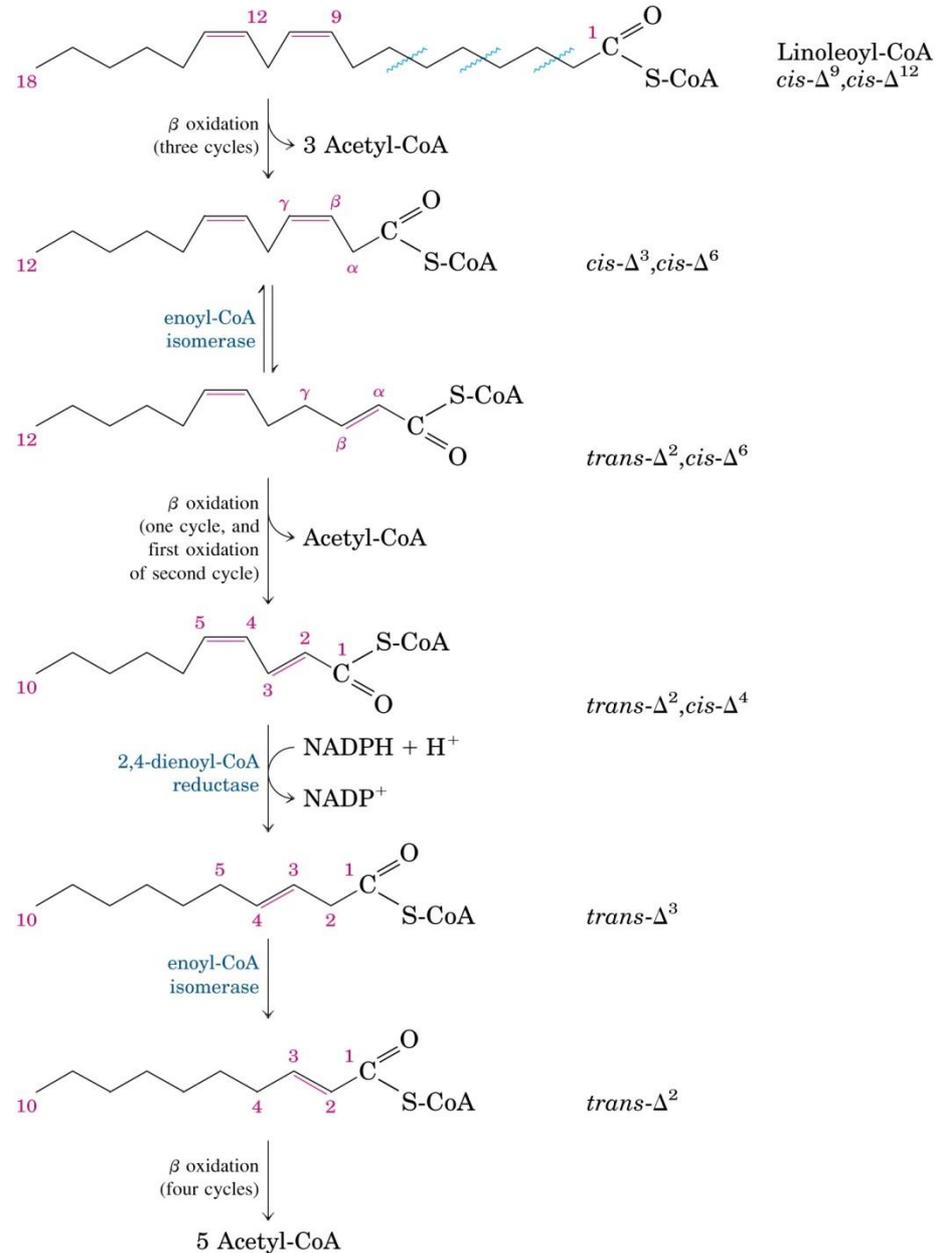


A beta-oxidação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos produz propionil CoA. A propionil CoA é convertida a succinil CoA que entra no ciclo de Krebs.



A beta-oxidação de ácidos graxos não saturados: Passos de reações que 2 átomos de da acil CoA até chegar na ligação dupla.

Problema 1: Ligação dupla β , γ



Problema 2: ligação dupla 4

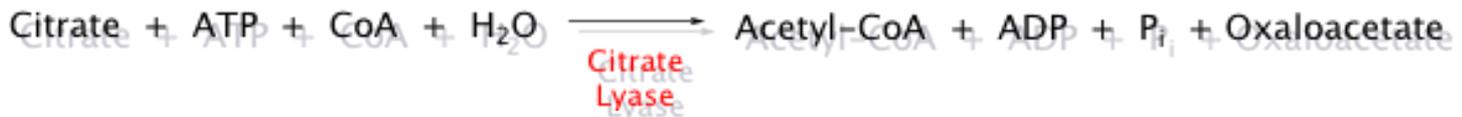
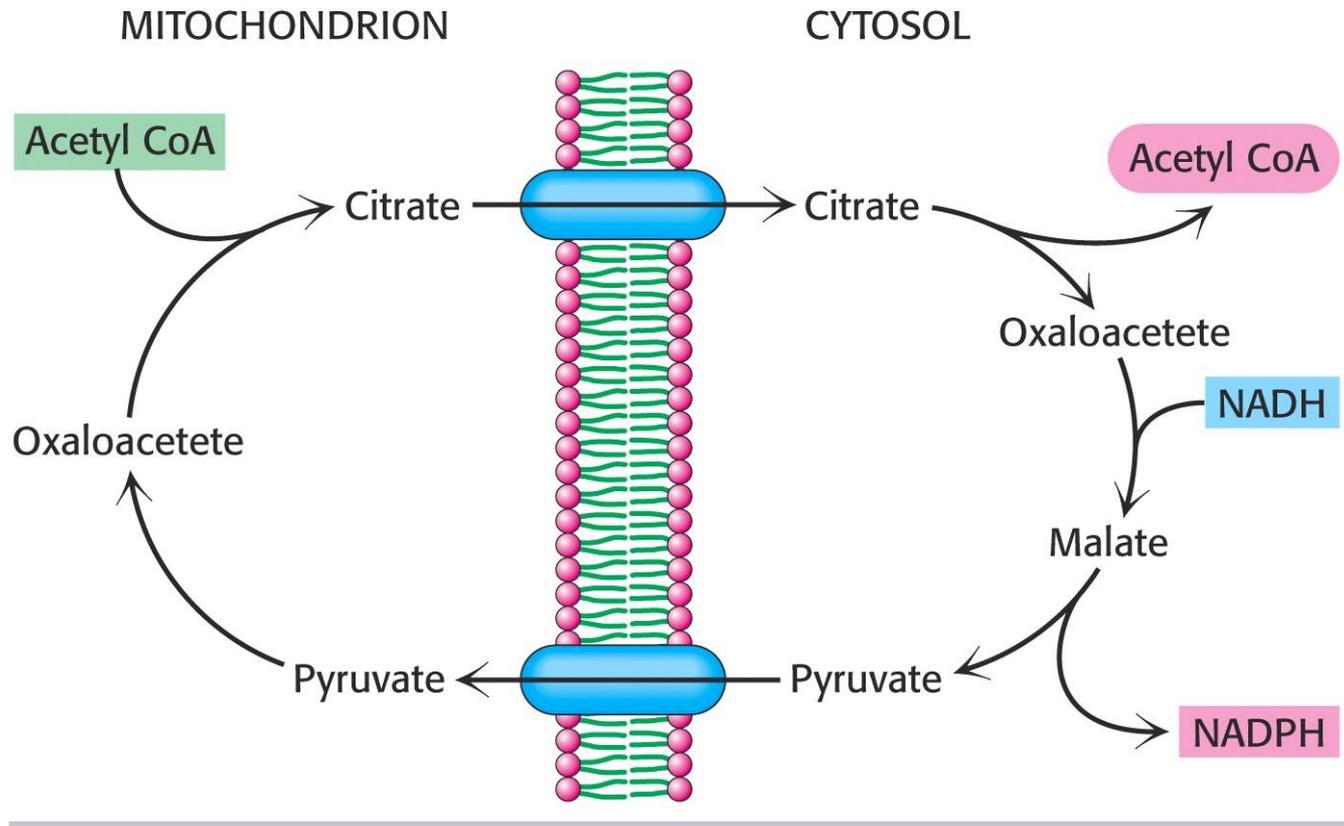
Iniciação da beta-oxidação

Ácidos Graxos Síntese vs. Degradação

	<u>Síntese</u>	<u>Degradação</u>
Intermediários	Ligados em SH nas Proteínas (proteínas carreadoras de Acil)	Ligado em CoASH
Sítio	Citosol	Mitocôndria
Enzimas	Componentes de Peptídeos Únicos	Polipeptídeos Separados
Redox		
Coenzimas	NADP ⁺ / NADPH	NAD ⁺ / NADH

Biossíntese de ácido graxos

- **Ocorre no citoplasma**
- **Começa com acetil CoA**
 - **Problema:**
 - » **Maioria do acetil CoA produzido na mitocôndria**
 - » **Acetil CoA incapaz de atravessar a membrana da mitocôndria**



Reação da acetil-CoA carboxilase

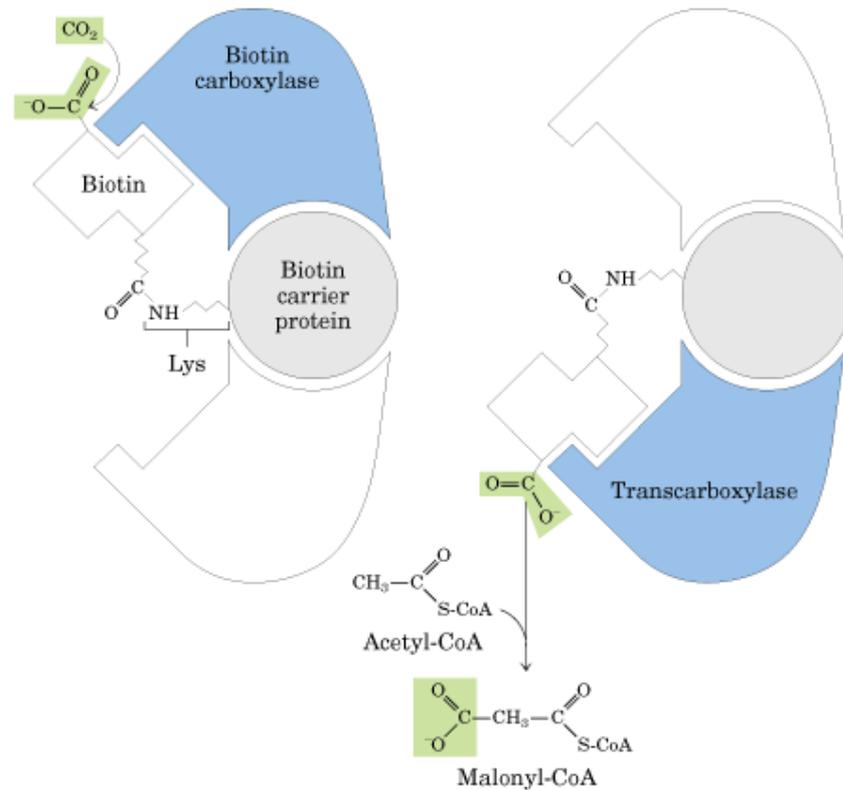
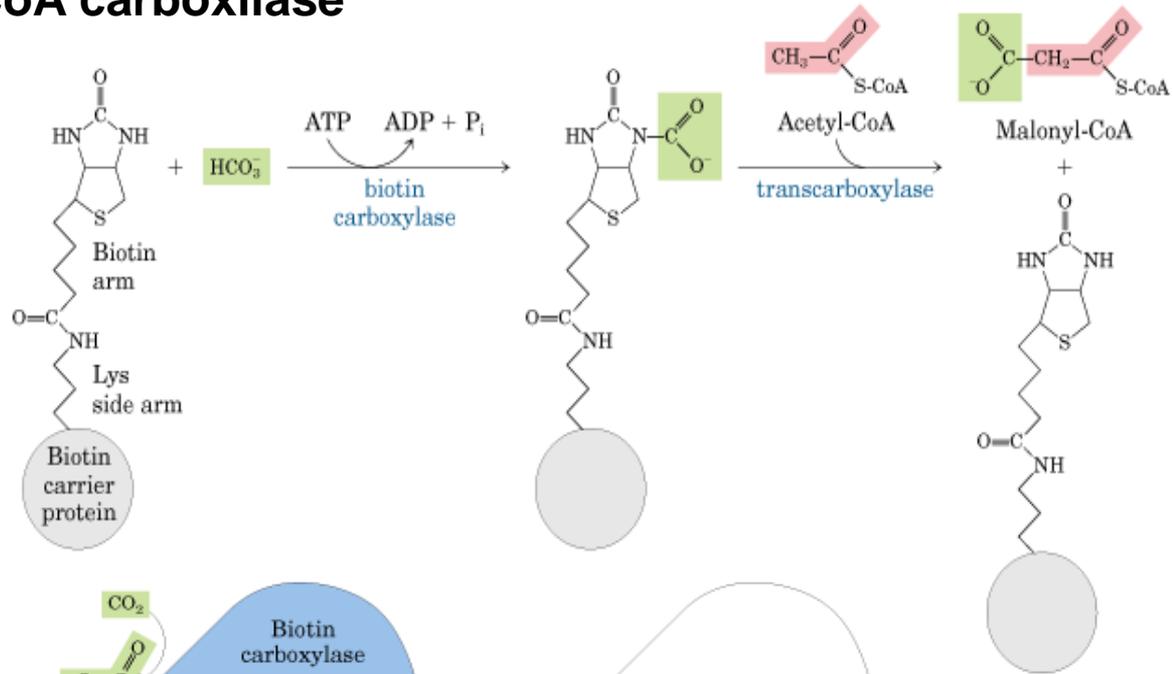
A acetil-CoA carboxilase

tem três regiões funcionais.

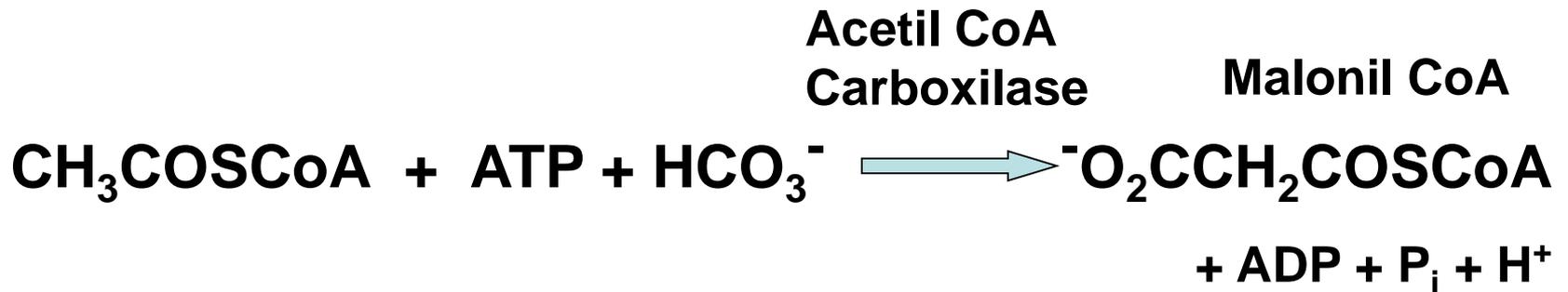
1. A proteína transportadora de biotina .

2. A biotina carboxilase que ativa o CO₂ pela sua ligação a um átomo de nitrogênio no anel da biotina em uma reação dependente de ATP.

3. A transcarboxilase que transfere o CO₂ ativado da biotina para o acetil-CoA, produzindo malonil CoA.



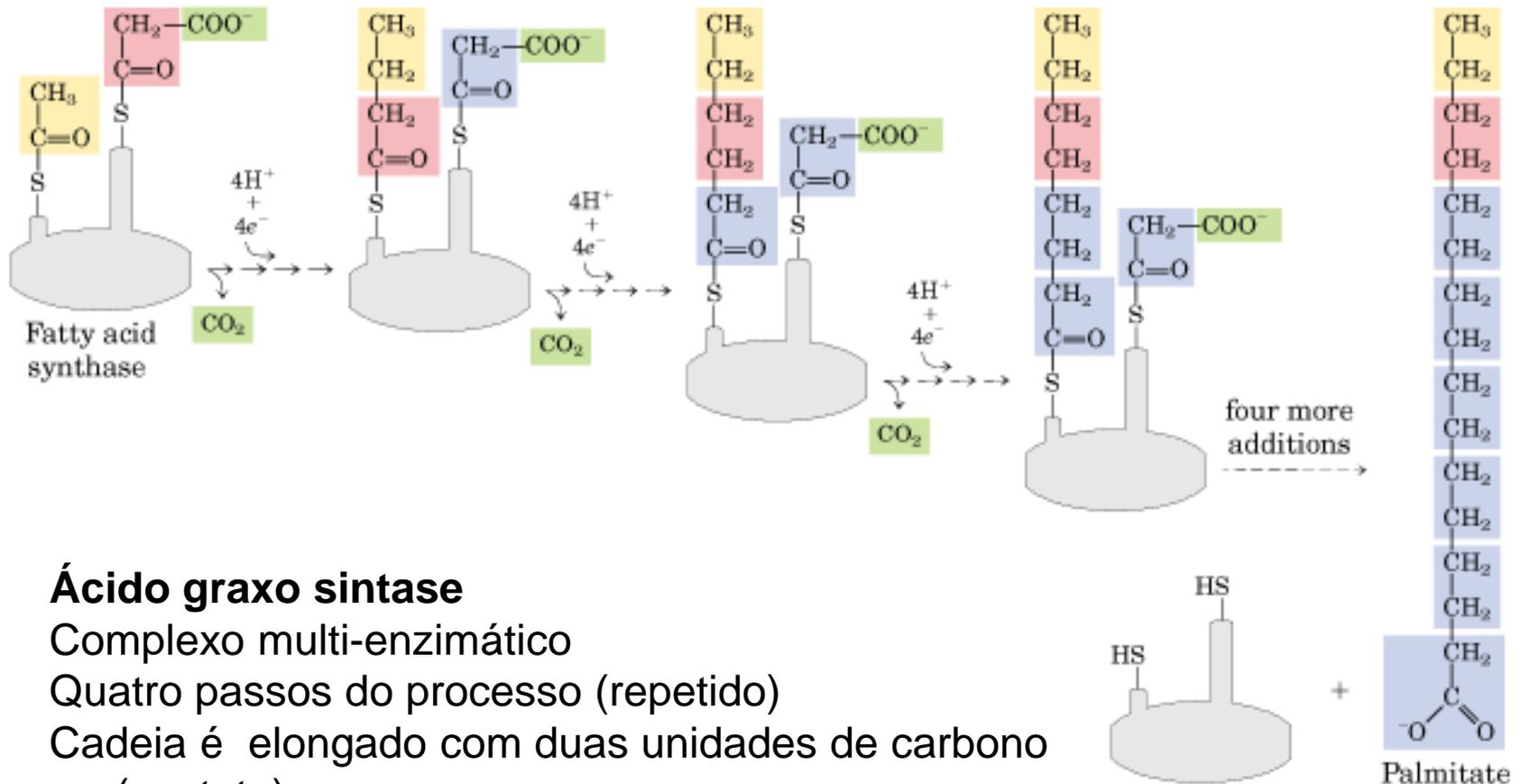
Ácidos graxos- Biossíntese: Formação de Malonil CoA



Reação é irreversível

- Regulação da atividade de acetil CoA carboxilase :
 - por palmitoil CoA
 - por citrato
- Malonil CoA inibe a carnitina acil transferase I
 - Bloqueia a beta oxidação

Síntese de palmitato



Ácido graxo sintase

Complexo multi-enzimático

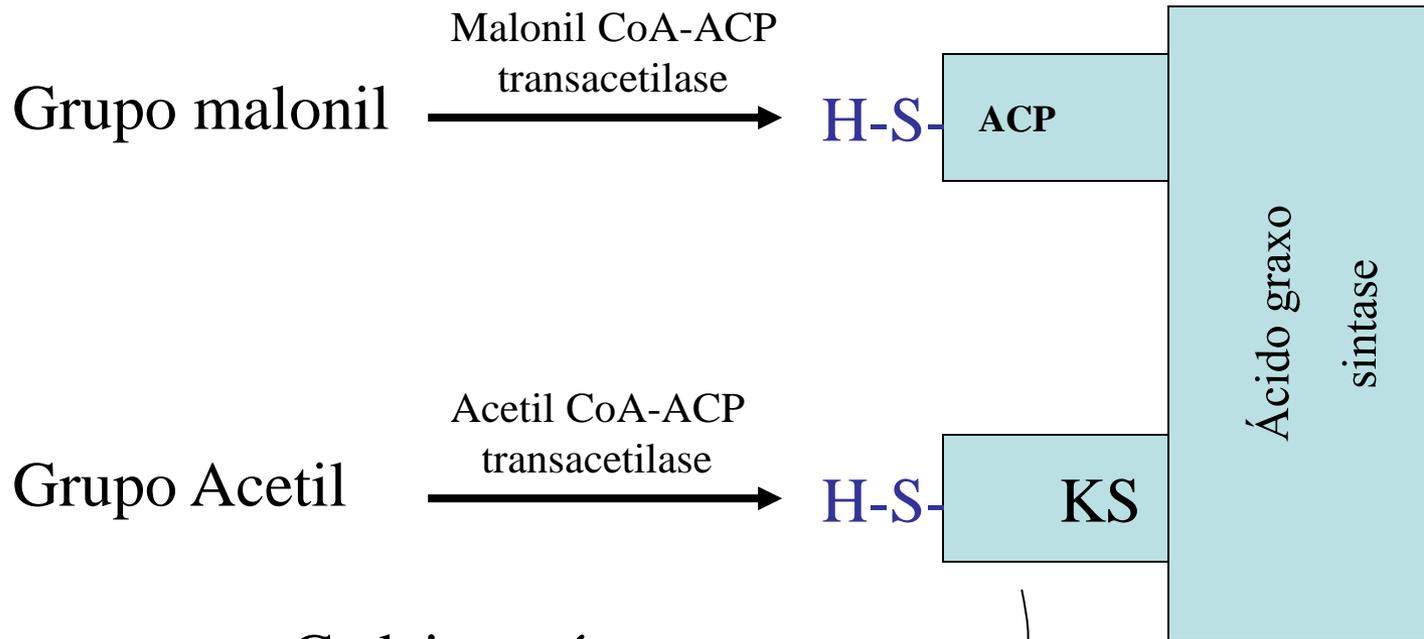
Quatro passos do processo (repetido)

Cadeia é alongado com duas unidades de carbono (acetato)

Uso de acetil-CoA and NADPH

Processo continua até palmitato (C₁₆)

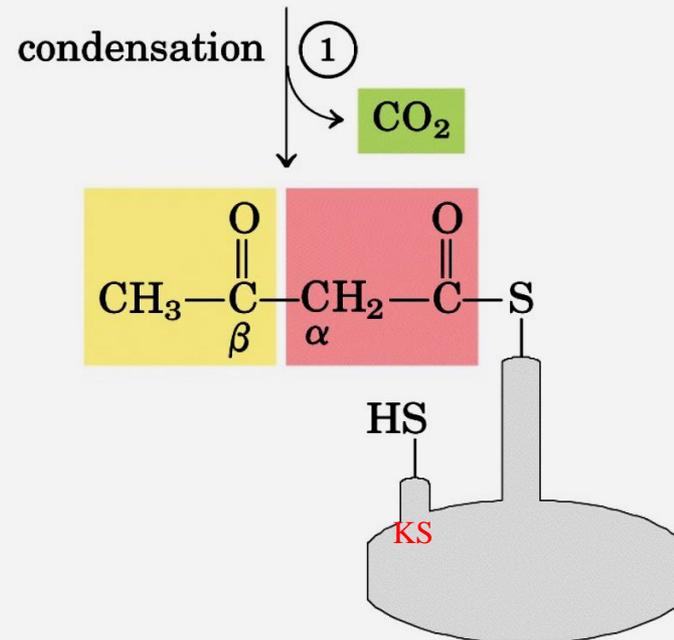
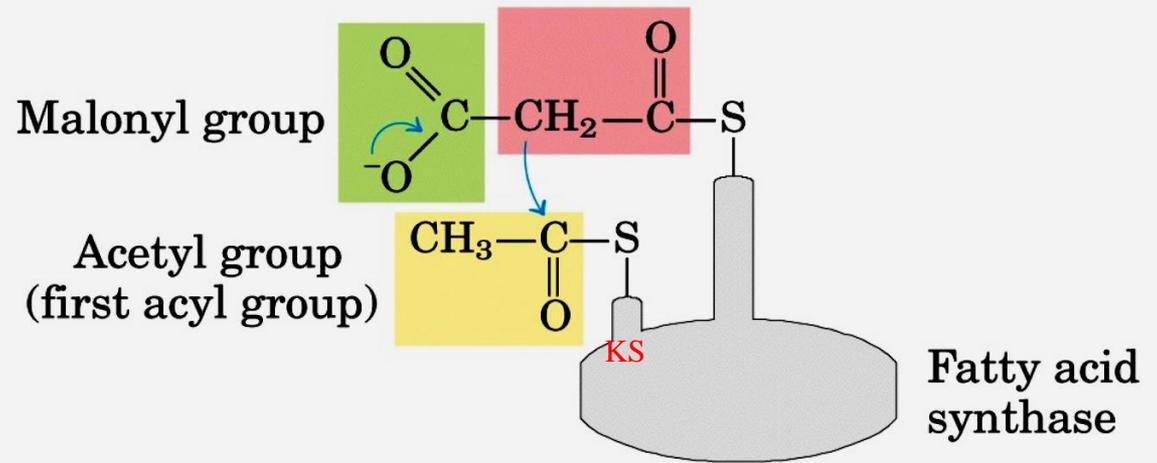
Iniciação da síntese de ácido graxo: Ligação de malonil e acetil CoA no complexo ACP (acyl carrier complex)



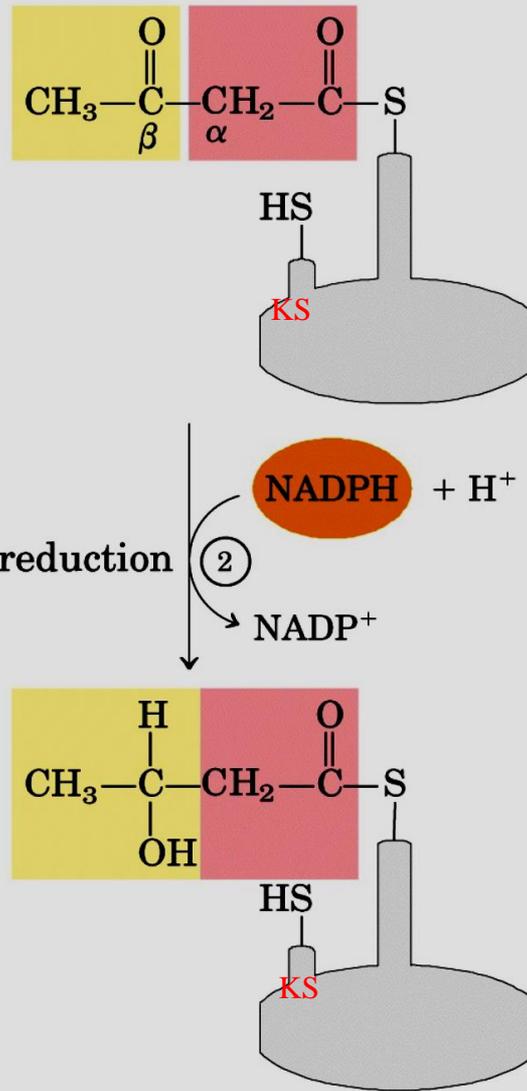
Cadeia será
construída com parte
do complexo da
sintase— Chamado de
KS

(cetoacil-ACP sintase)

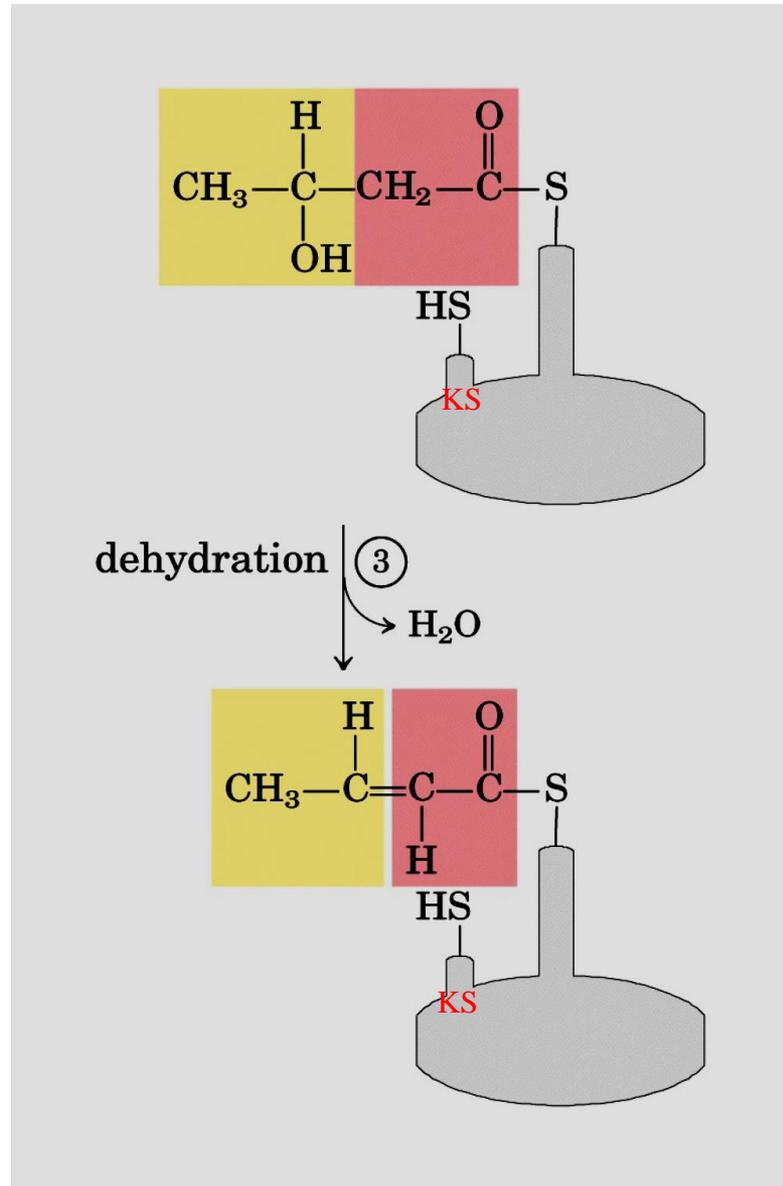
CONDENSAÇÃO



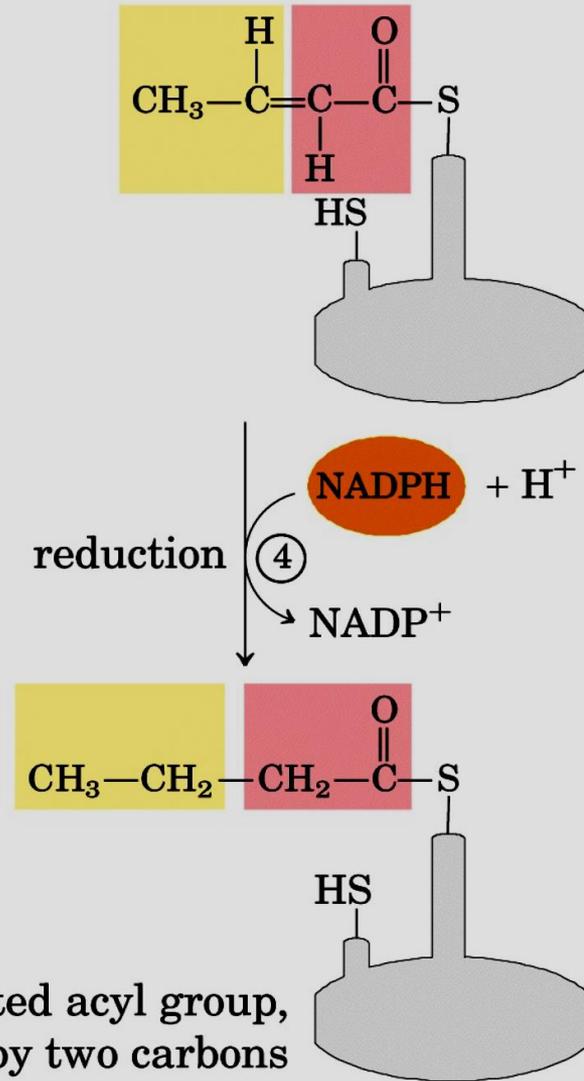
REDUÇÃO



DESIDRATAÇÃO



REDUÇÃO

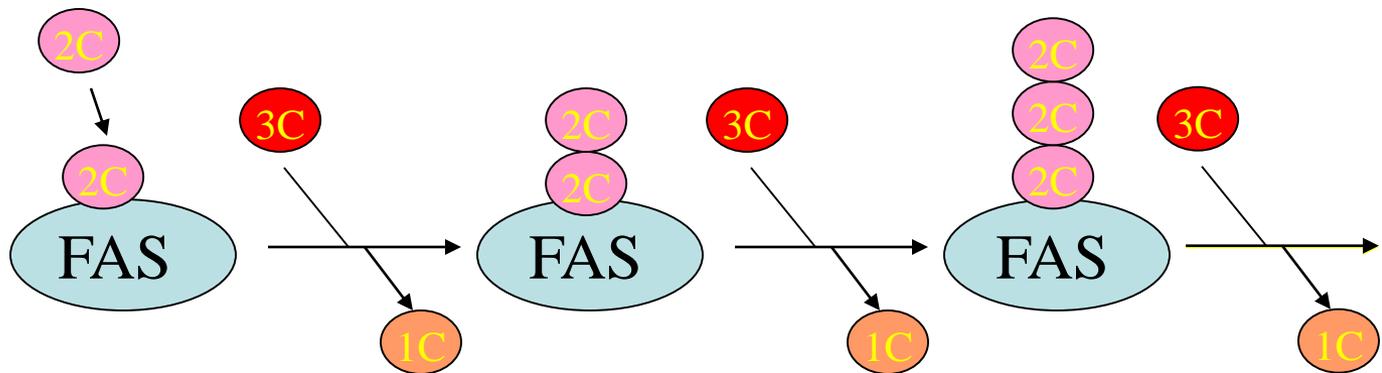


Portanto:

Grupo acetato é adicionado no começo.

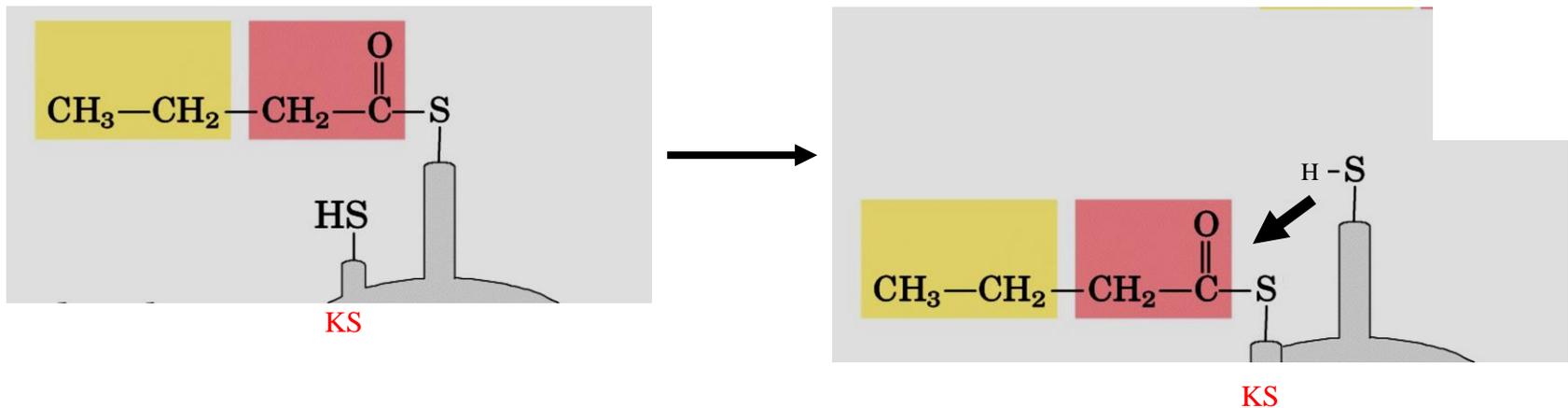
Então é necessário 1 malonato para estender a cadeia por 2 carbonos.

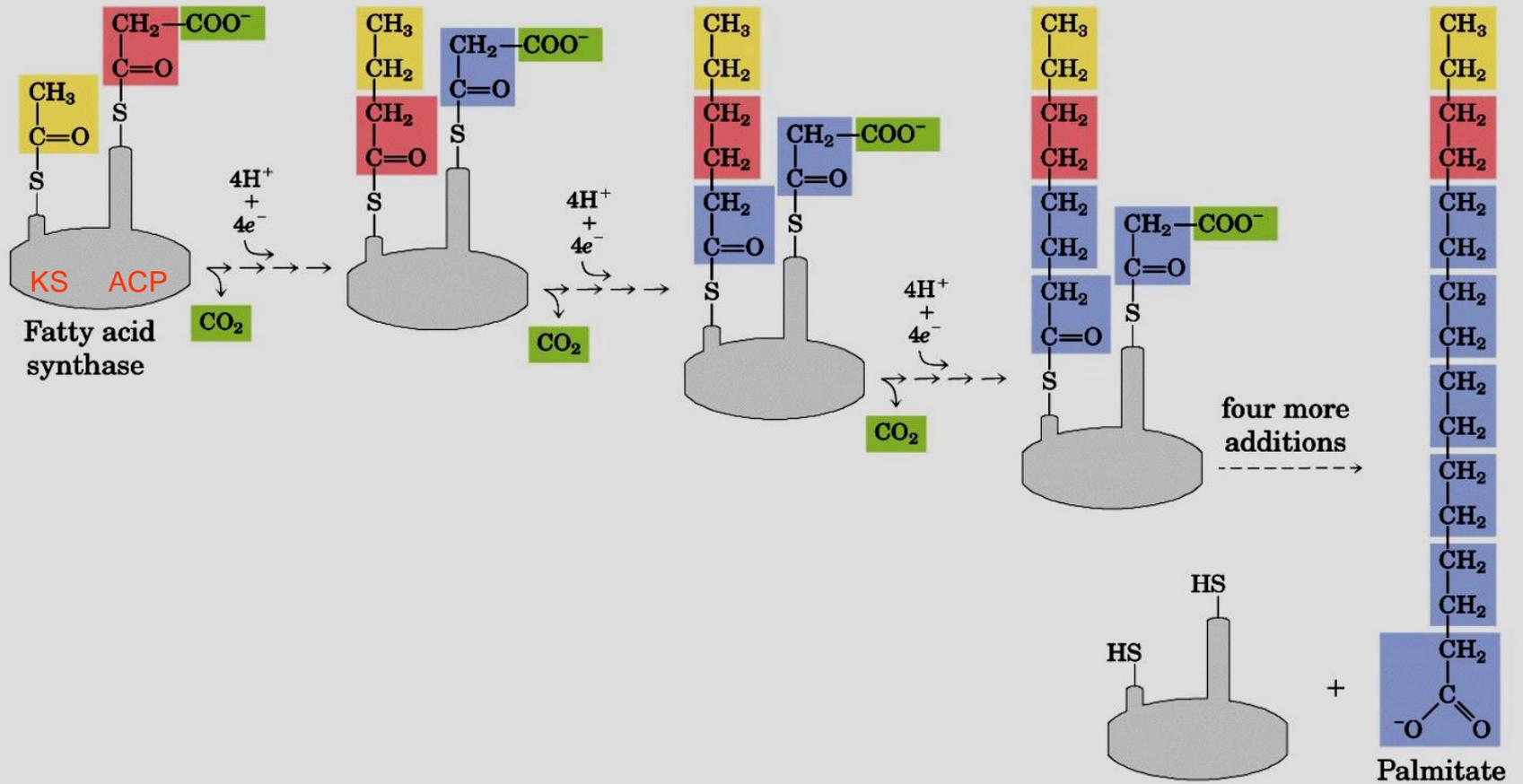
- 3C = Malonato
- 2C = Acetato
- 1C = CO₂



A cadeia de ácido graxo é então translocado para KS.

Outro grupo malonil é adicionado para o grupo do ACP.

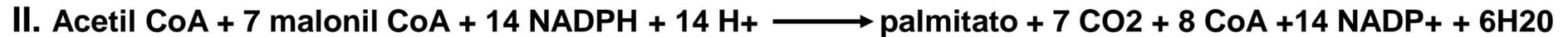




Reação global para a síntese do palmitato (C16) a partir de acetil CoA pode ser dividida em duas partes.



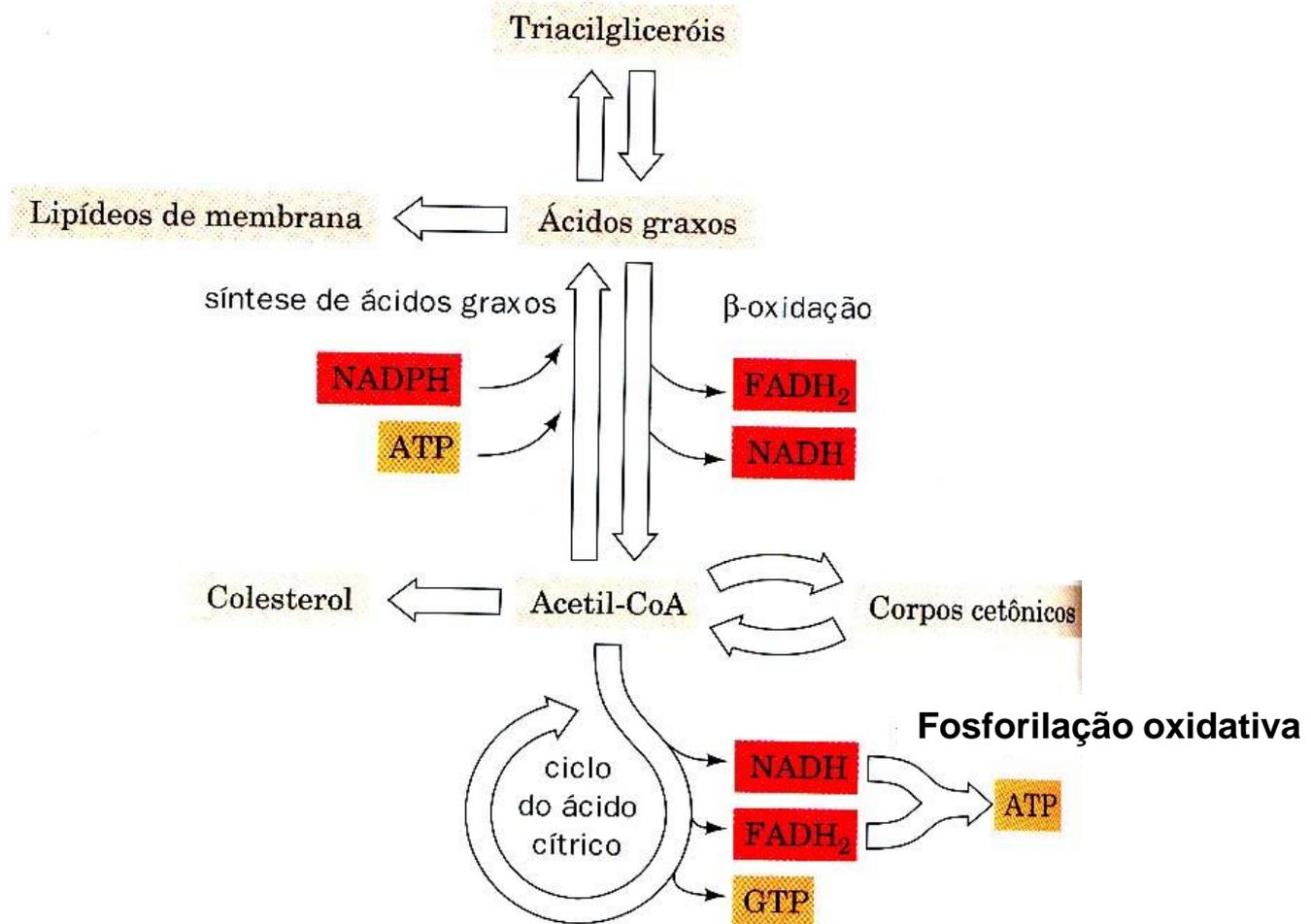
Seguida por sete ciclos de condensação e redução:



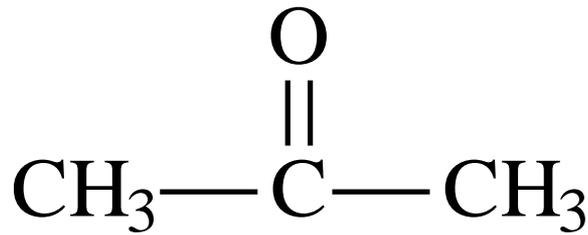
O processo global é:



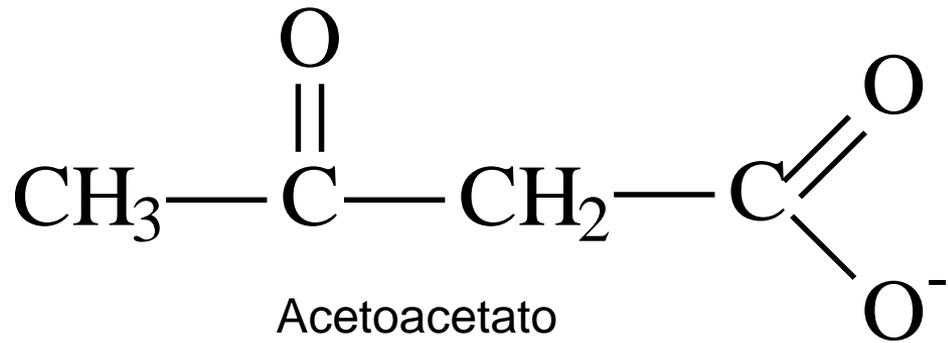
Resumo do metabolismo de lipídeos



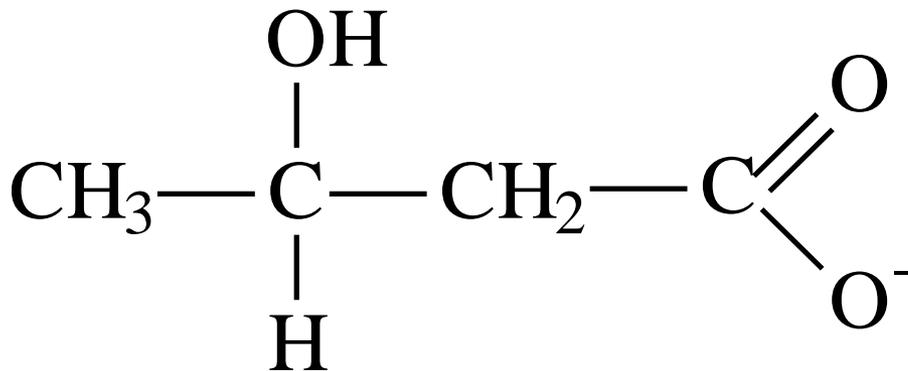
Corpos Cetônicos



Acetona



Acetoacetato



3 Hidroxibutirato

- São produzidos em resposta a níveis elevados de Ácidos Graxos no fígado.
- Quando Acetil CoA excede capacidade oxidativa do fígado → Mitocôndrias hepáticas → Corpos cetônicos

Corpos Cetônicos

- Funções:
 - Importantes fontes de energia para tecidos periféricos;
 - São solúveis em solução aquosa (Não precisam de transportadores no sangue);
 - Usados nos tecidos extra-hepáticos (inclusive cérebro);
 - Em jejum muito prolongado 75% das necessidades energéticas do cérebro são atendidas pelo acetoacetato;

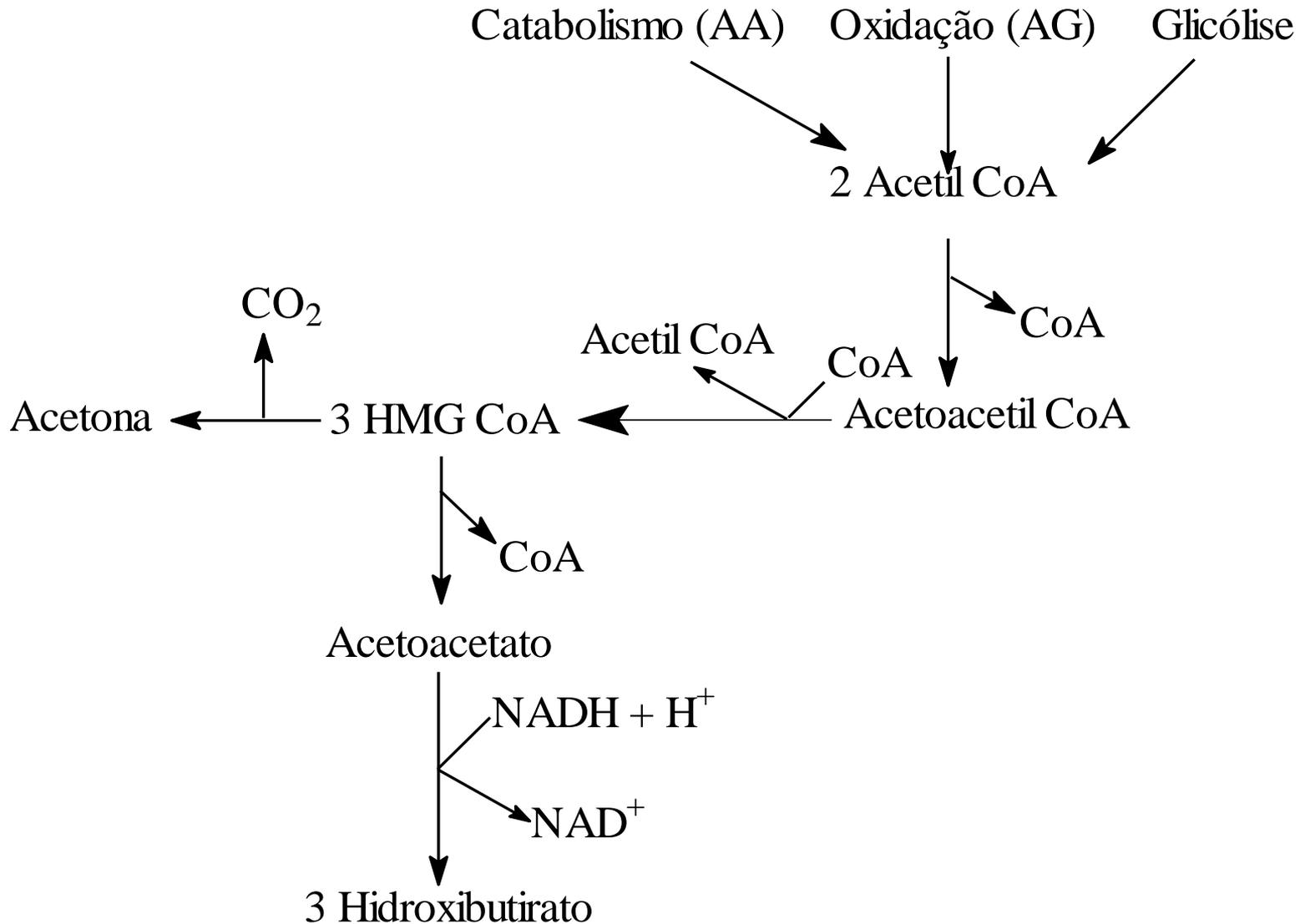
* A acetona não é utilizada pelo corpo como um combustível, ela é volátil e pode ser eliminada pela respiração (Hálito Cetônico).

Corpos Cetônicos

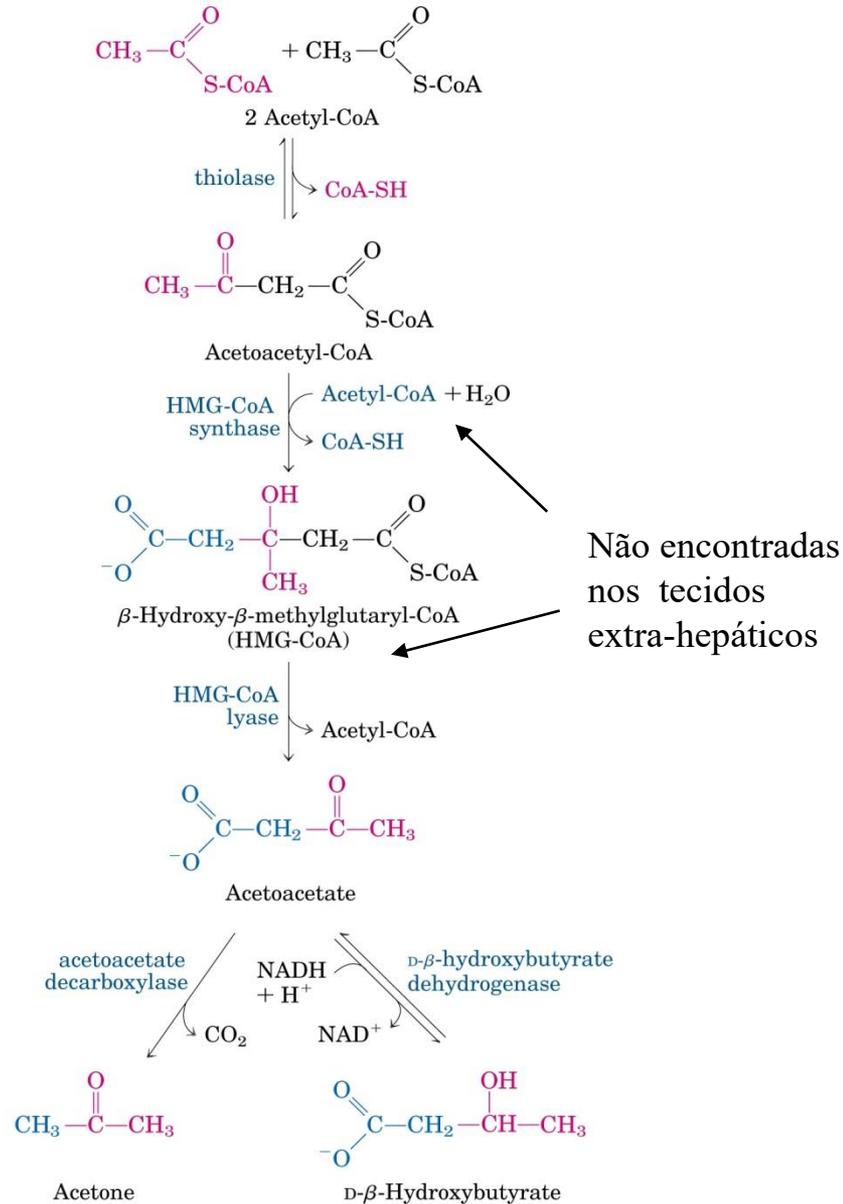
- Síntese de corpos cetônicos pelo Fígado
 - Formação de Acetil CoA (4 carbonos) por:
 - Degradação incompleta dos Ácidos Graxos
 - Reversão da reação da tiolase da oxidação dos Ácidos Graxos
 - Outra molécula de Acetil CoA combina-se com Acetoacetil CoA \rightarrow HMG CoA
 - HMG CoA é clivado \rightarrow Acetoacetato + Acetil CoA
 - Acetoacetato pode ser reduzido a 3-Hidroxiacetato ou descarboxilado \rightarrow Acetona

Corpos Cetônicos

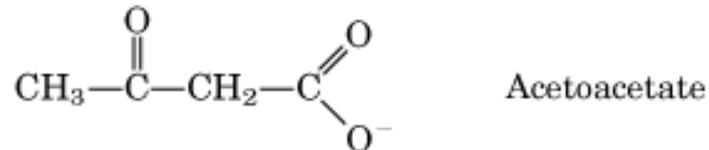
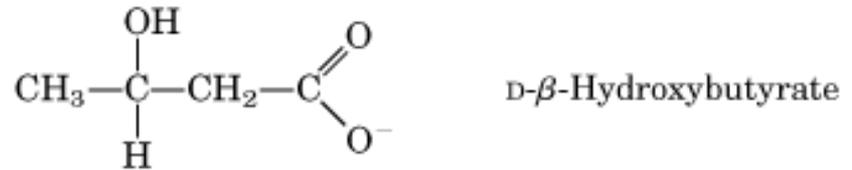
- Esquema de Síntese



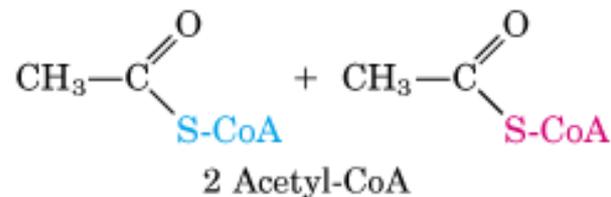
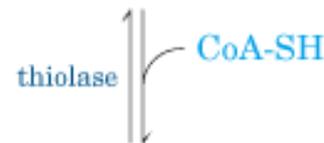
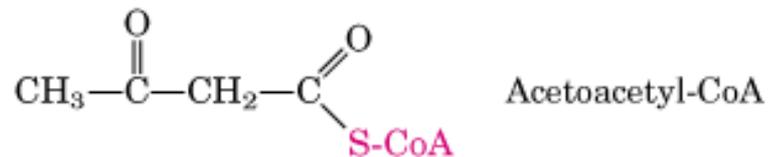
Corpos Cetônicos



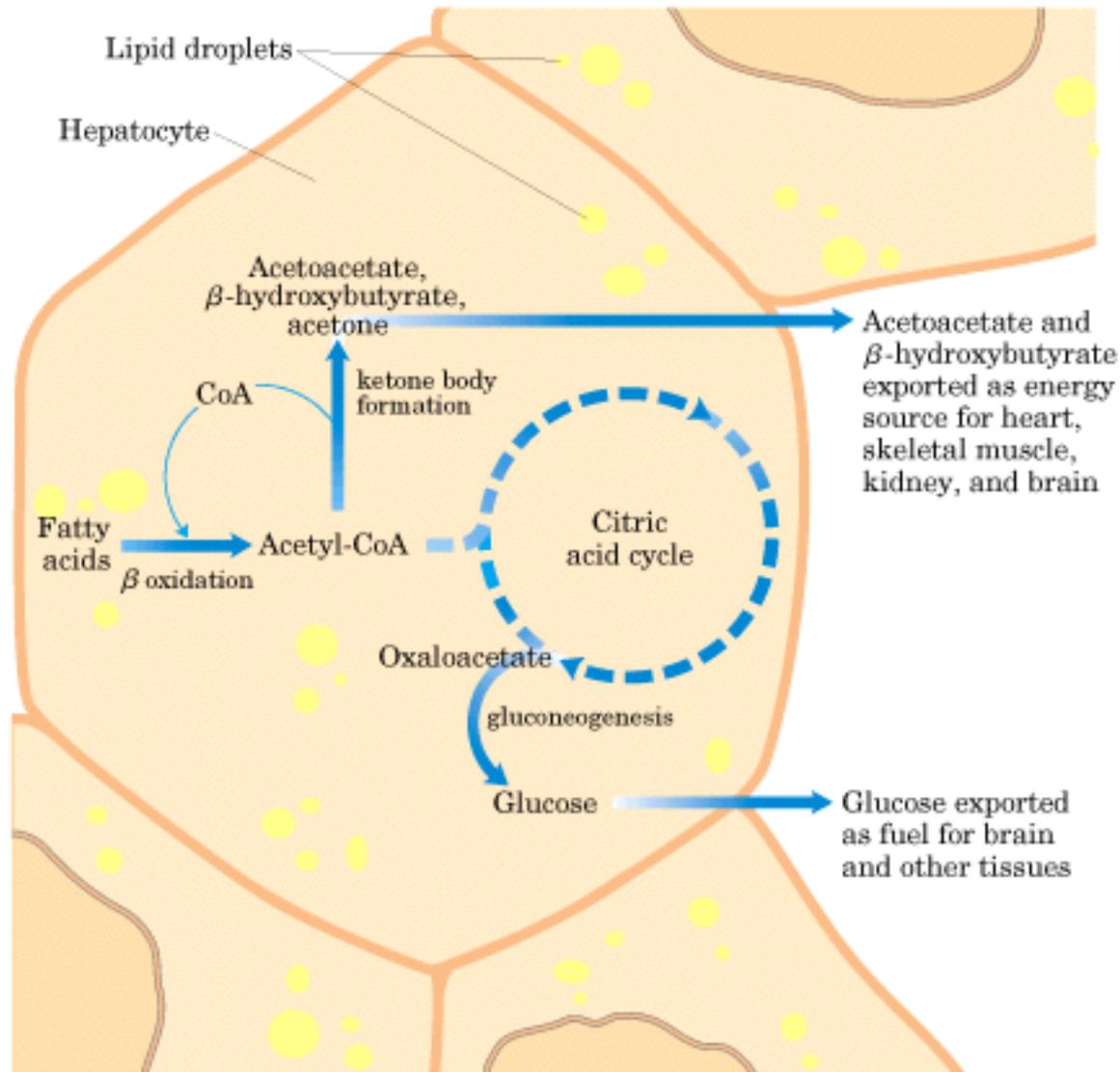
Corpos Cetônicos



Não encontrado no fígado



Corpos Cetônicos



Corpos Cetônicos

- Utilização pelos Tecidos Periféricos
 - Fígado produz baixos níveis de corpos cetônicos (Normal);
 - Jejum \rightarrow \uparrow Produção \rightarrow Obtenção de Energia pelos Tecidos;
 - Acetoacetato – 33moles de ATP
 - 3 Hidroxibutirato – 21 moles de ATP
 - Tecidos Extra-Hepáticos oxidam o Acetoacetato e o 3-Hidroxibutirato

OBS.: O Fígado não pode utilizar Corpos Cetônicos, pois não possui a enzima necessária para converter o Acetoacetato em Acetil CoA; Oxidação completa dos Corpos Cetônicos é conhecida como Cetólise.

Corpos Cetônicos

- Cetose: aumento da concentração de Corpos Cetônicos nos Tecidos Líquidos e Corporais.
- Velocidade de formação de Corpos Cetônicos é maior que sua utilização.

■ Cetonemia
(aumento de níveis no Sangue).

■ Cetonúria (Urina).

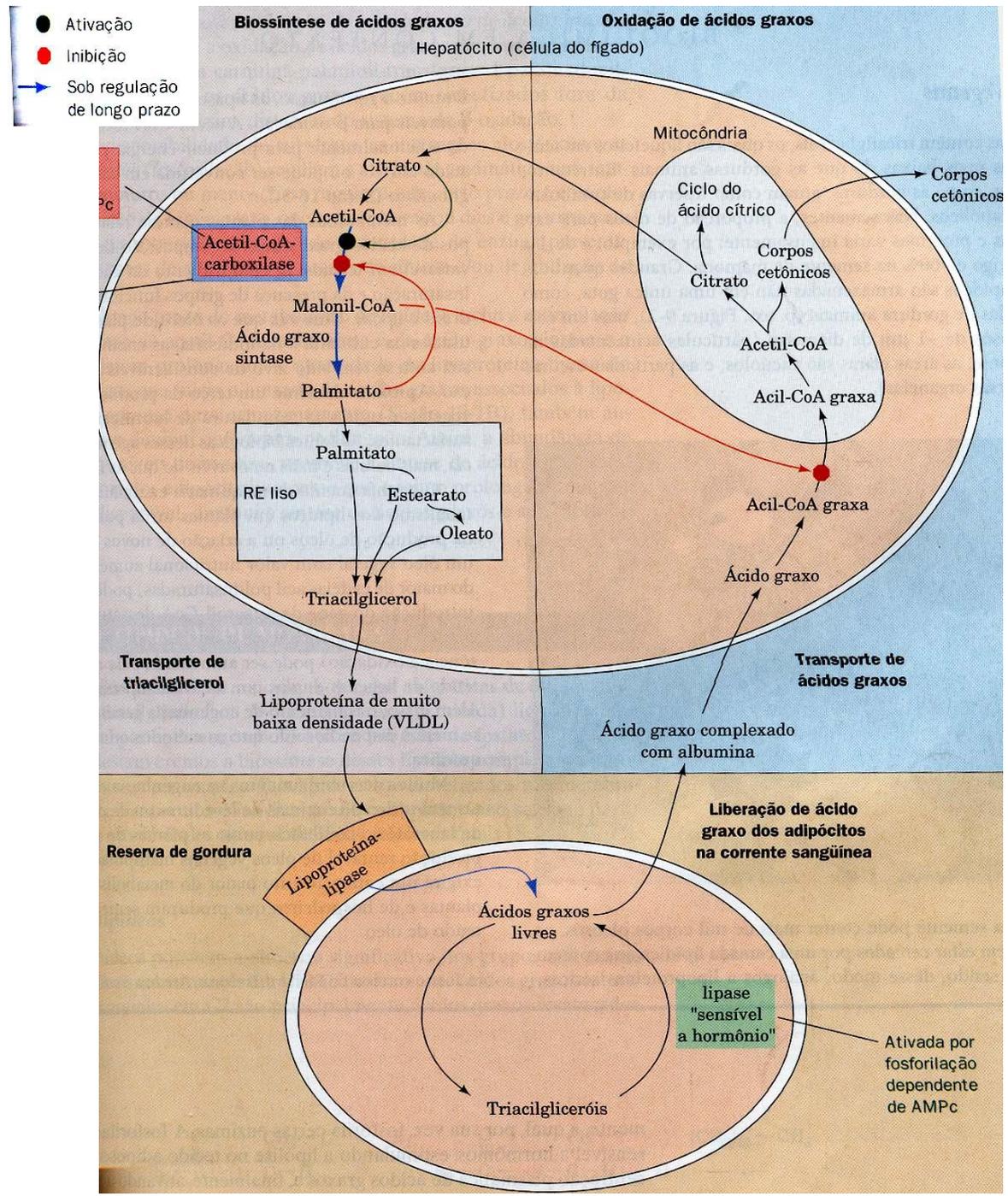
Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis

	Urinary excretion (mg/24 h)	Blood concentration (mg/100 mL)
Normal	≤ 125	< 3
Extreme ketosis (untreated diabetes)	5,000	90

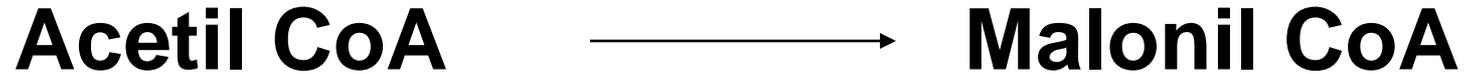
Corpos Cetônicos

- Condições Típicas que se Observa a Cetose: jejum, Diabetes mellitus, Dietas ricas em Gorduras e pobres em Glicídios, Cetose do Gado em Lactação, Toxemia Gravídica nas Ovelhas.
- Secreções contínuas em maior quantidade acarretam a perda de cátion tampão (H^+) à medida que circula no sangue → diminuição do pH corporal → cetoacidose.

Regulação do metabolismo de ácidos graxos



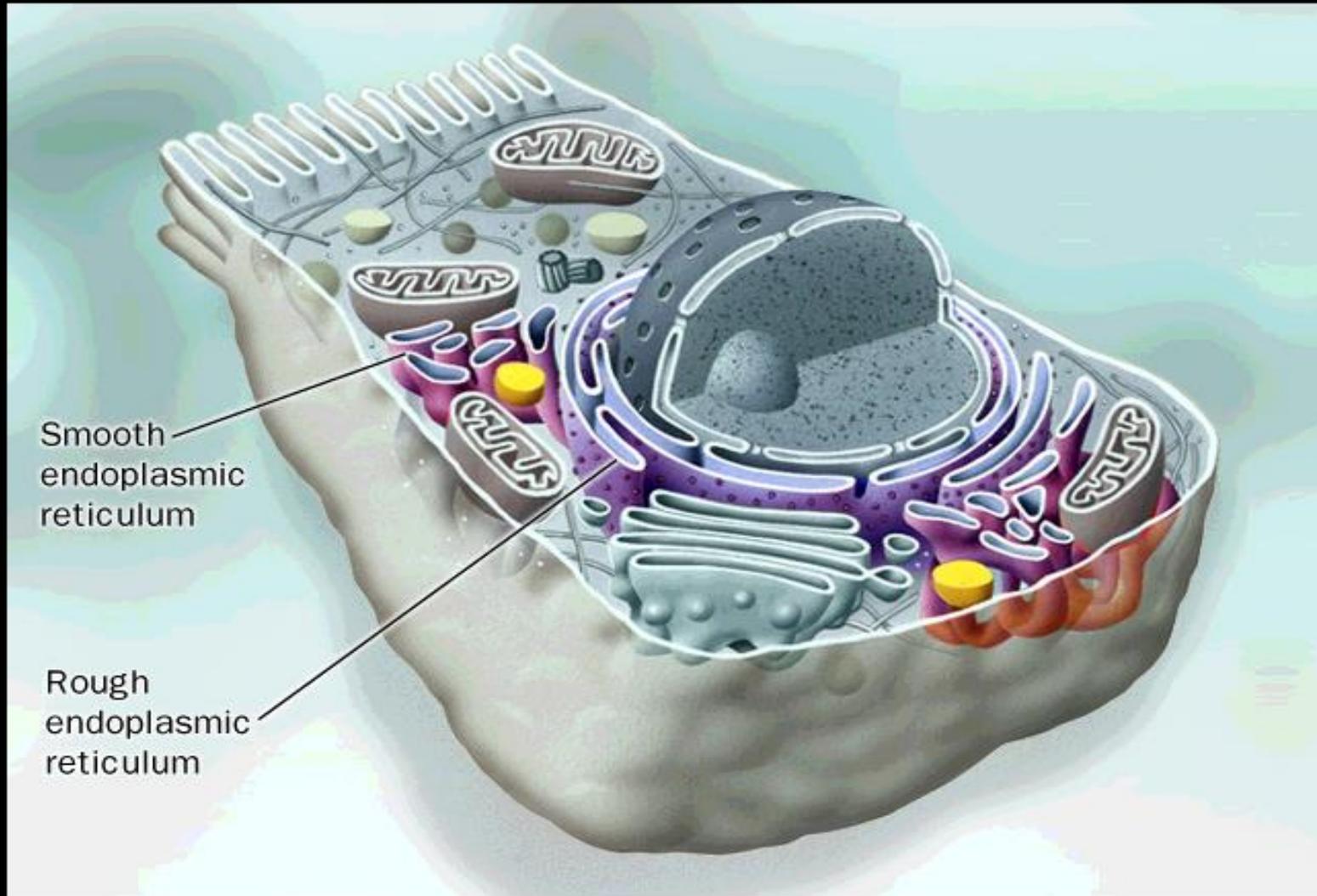
ACC regulação



- Com uma dieta alta de carboidrato, o que você esperaria alta ou baixa atividade de ACC?
- Em estados de fome, o que você esperaria alta ou baixa atividade de ACC?
- Exercício?
- Alta dieta de gordura?

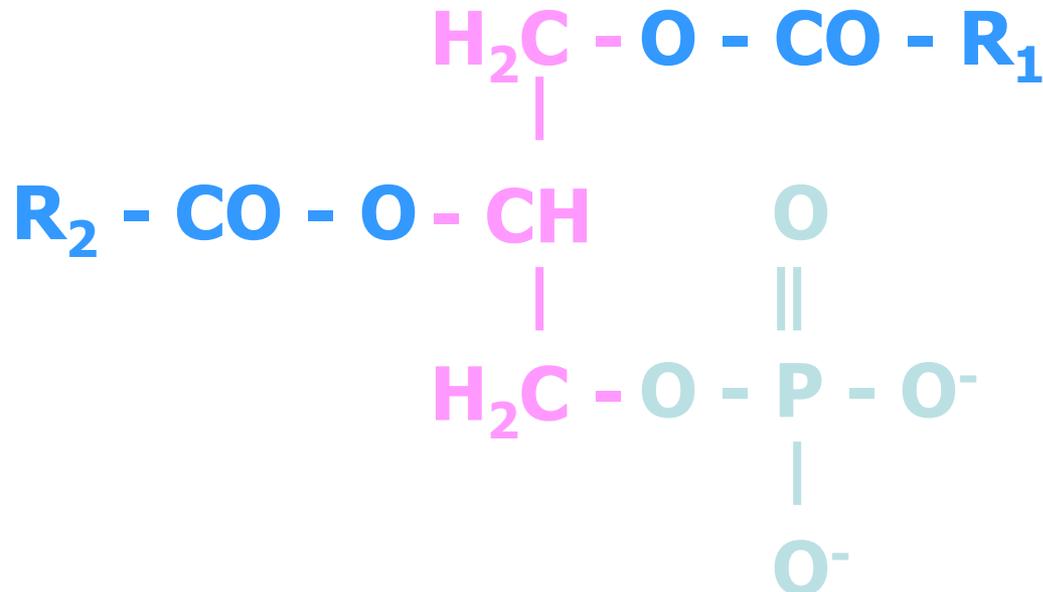
Local da Síntese de Triacilgliceróis

O principal local de síntese é o retículo endoplasmático liso, mas algumas enzimas estão localizadas no citosol e na mitocôndria



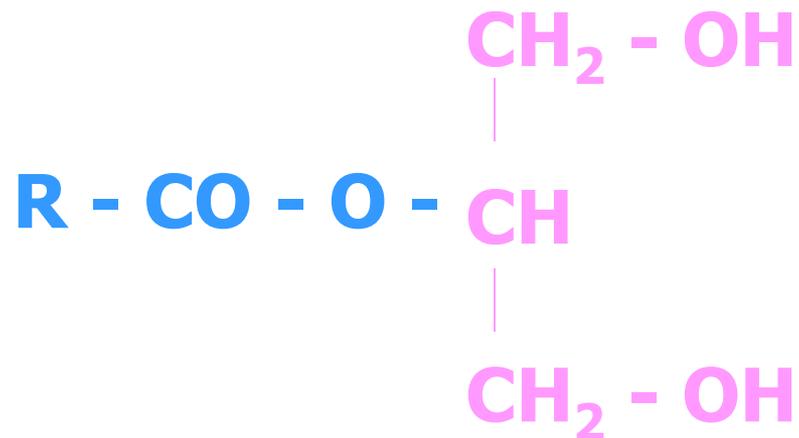
Compostos Fundamentais para a Síntese de TAG

O ácido fosfatídico é o composto fundamental de síntese hepática e do tecido adiposo. Ele é formado por **uma molécula de glicerol**, esterificada com **dois ácidos graxos** e **um ácido fosfórico**



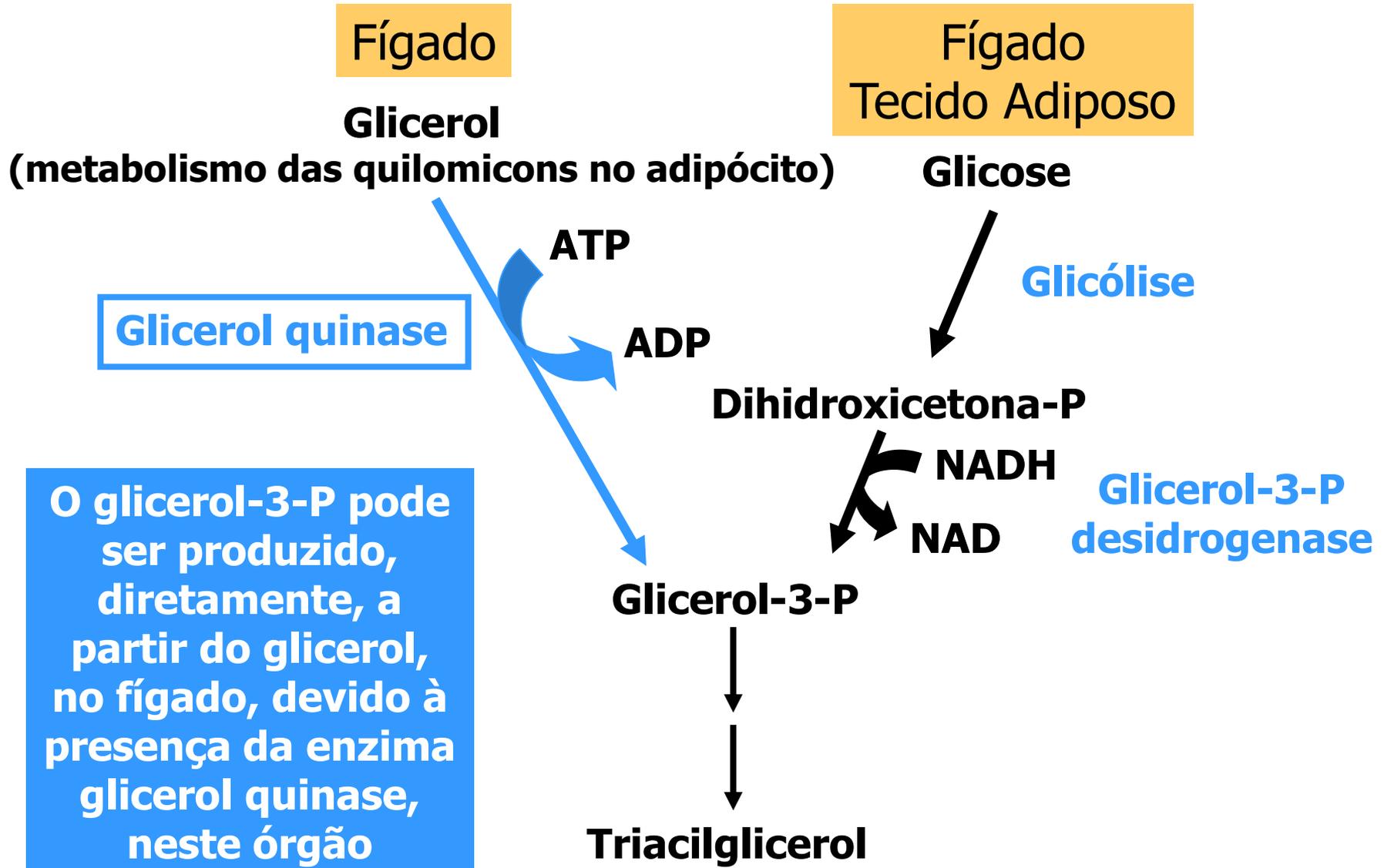
Compostos Fundamentais para a Síntese de TAG

O 2-monoacilglicerol é o composto fundamental de síntese de TAG no enterócito, durante o processo de digestão e absorção de lipídios da dieta alimentar. Ele é formado por **uma molécula de glicerol**, esterificada com **um ácido graxo** em C2.

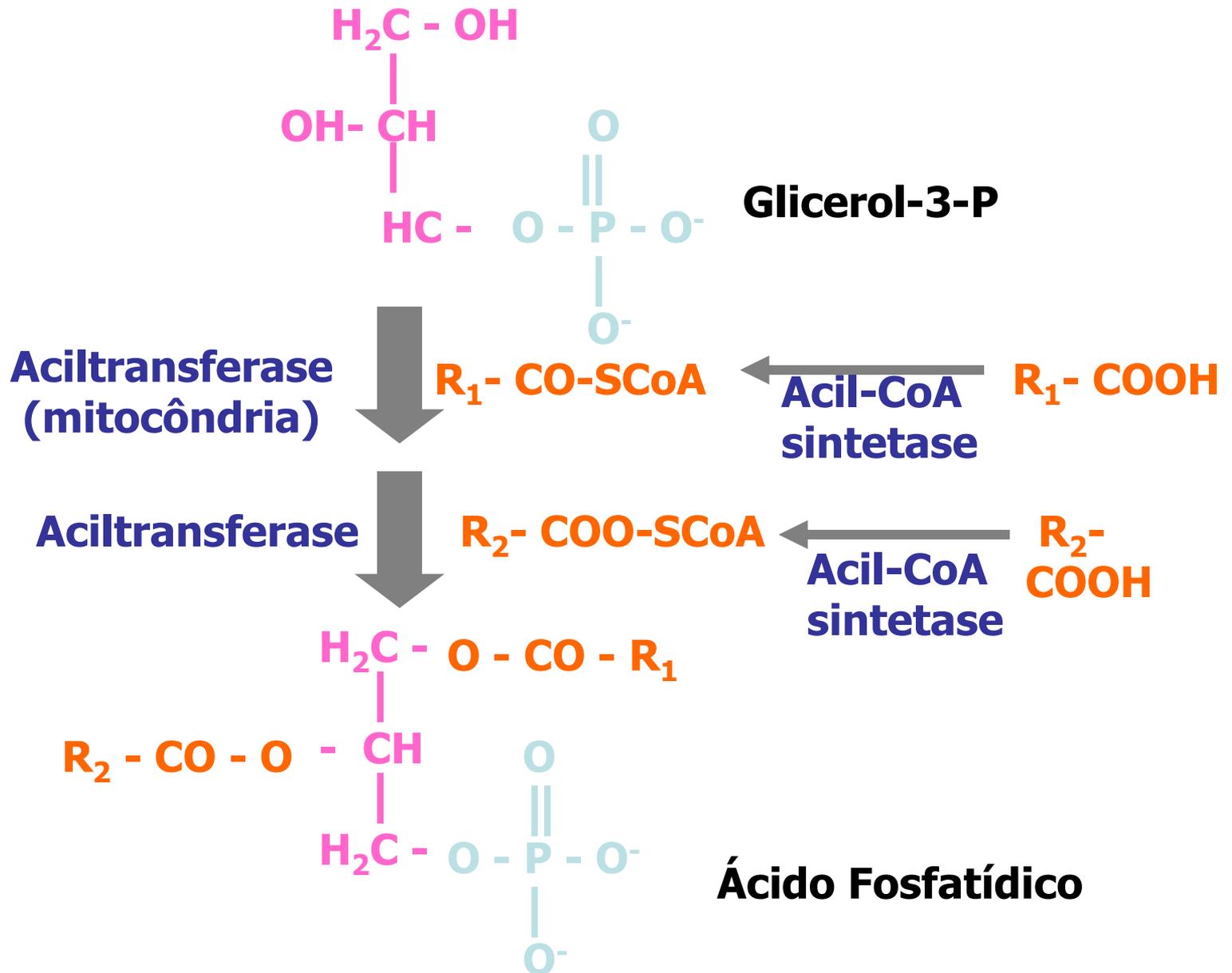


2-Monoacilglicerol

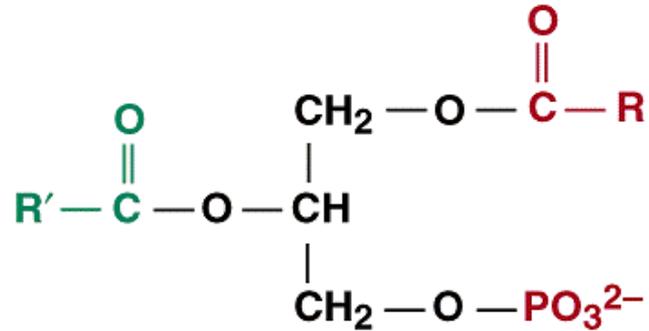
Fonte de Glicerol para a Síntese de TAG no Fígado e no Tecido Adiposo



Síntese dos TAG no Fígado e no Tecido Adiposo

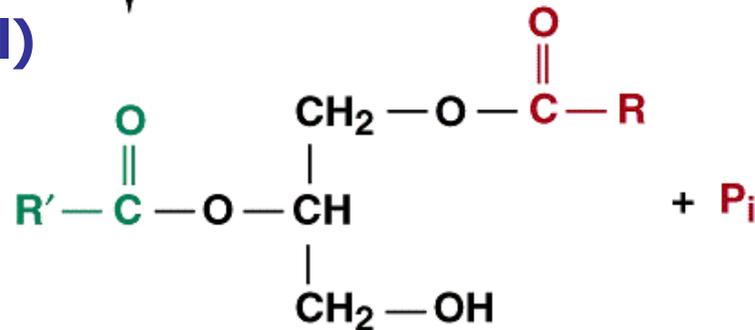


Síntese de TAG no Fígado e no Tecido Adiposo



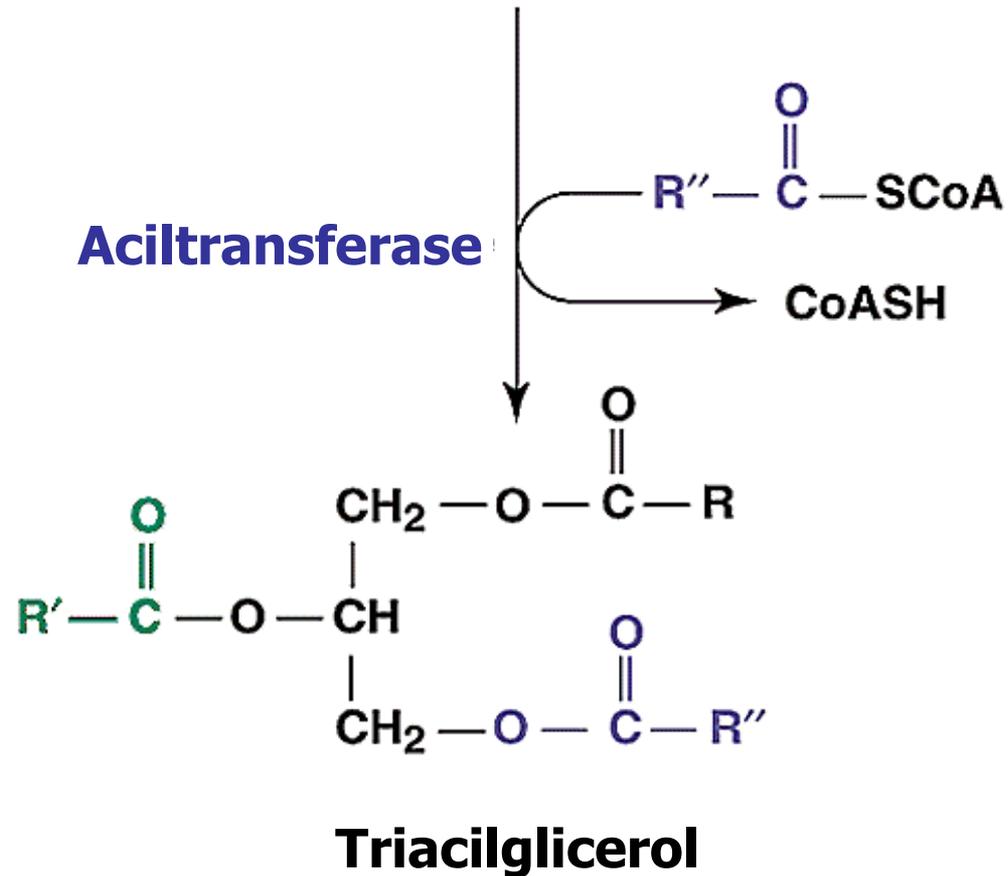
Ácido fosfatídico

**Fosfatidato
fosfatase
(citosol)**

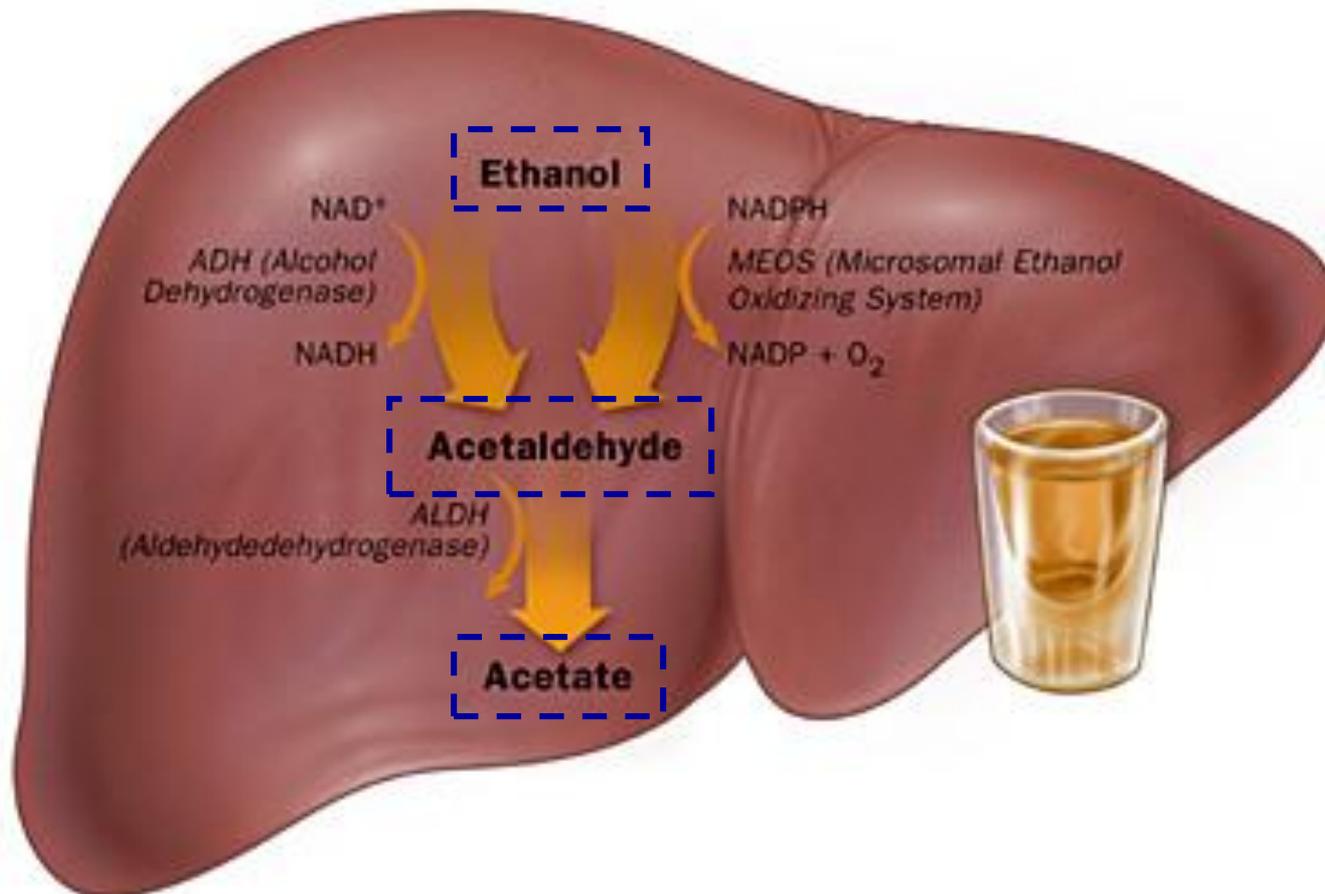


Diacilglicerol

Síntese de TAG no Fígado e no Tecido Adiposo

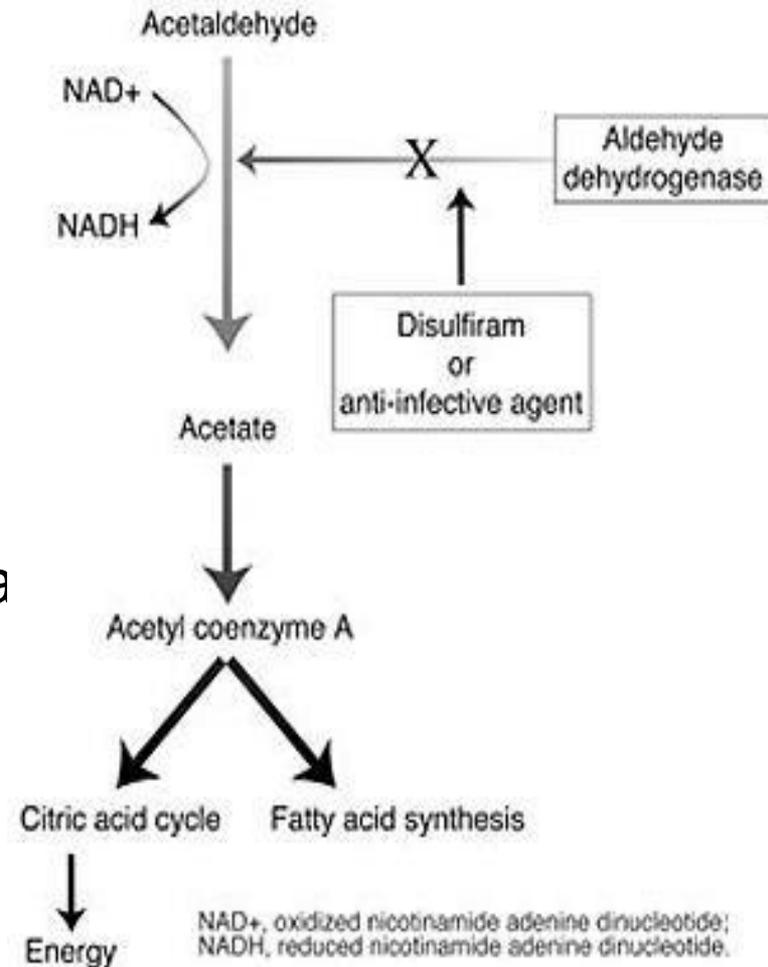


Oxidação do etanol



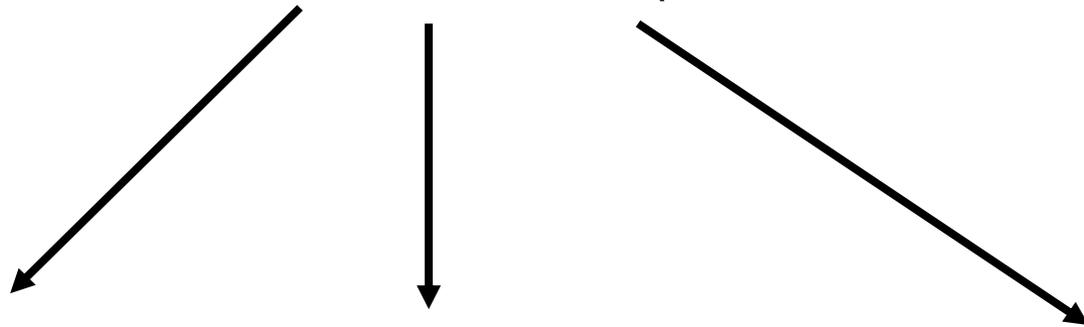
Aldeído desidrogenase (ALDH)

- Presente na mitocôndria
- Sua deficiência é considerada “*fator anti-alcoolismo*” – alta incidência em orientais
- Tratamento para alcoolistas envolve a inibição da ALDH → *disulfiram*
- Produz NADH → cadeia respiratória e **acetato** (ácido acético)



Destino do acetato

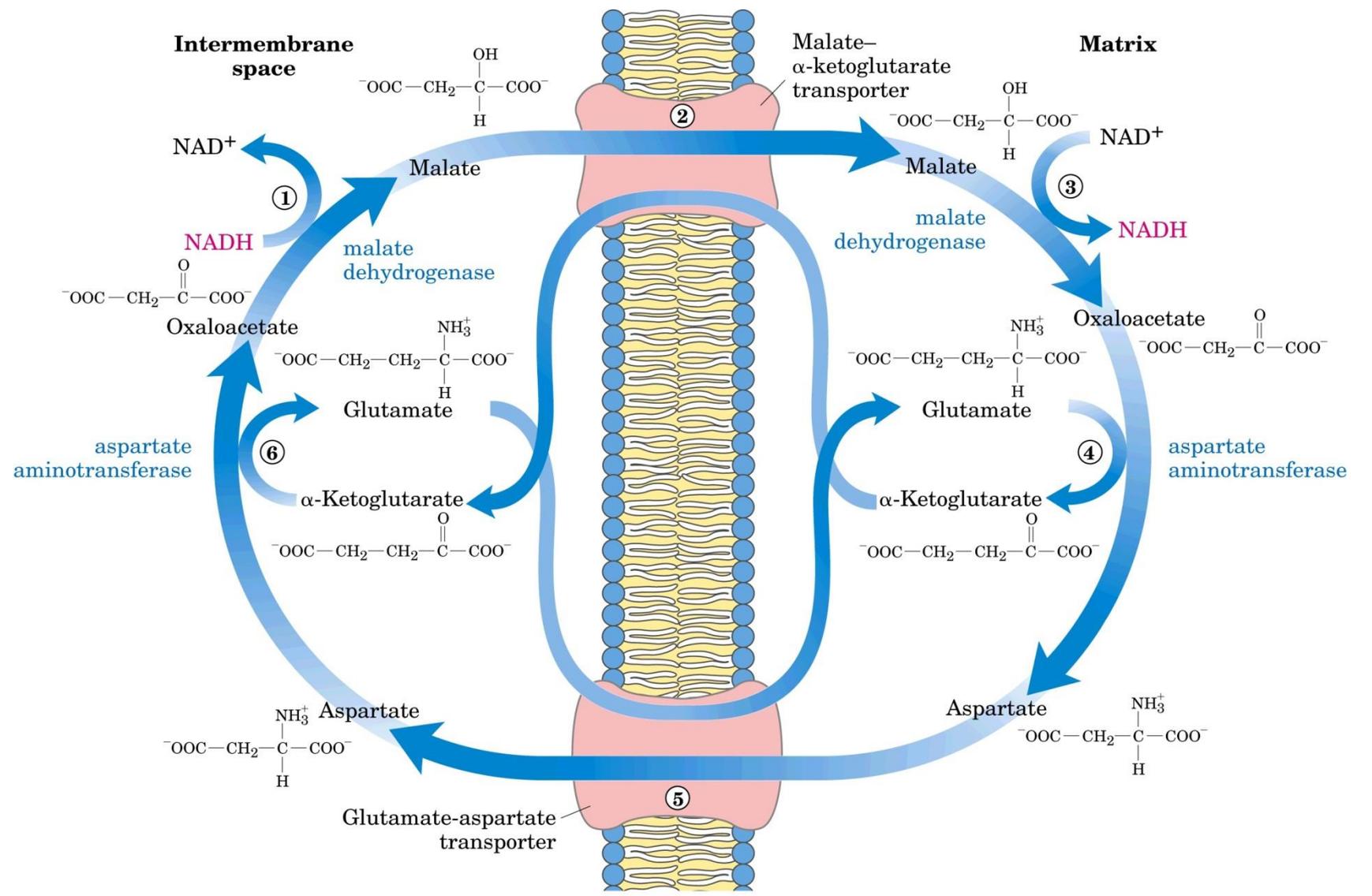
- Convertido em acetil-CoA (acetil-CoA sintase)



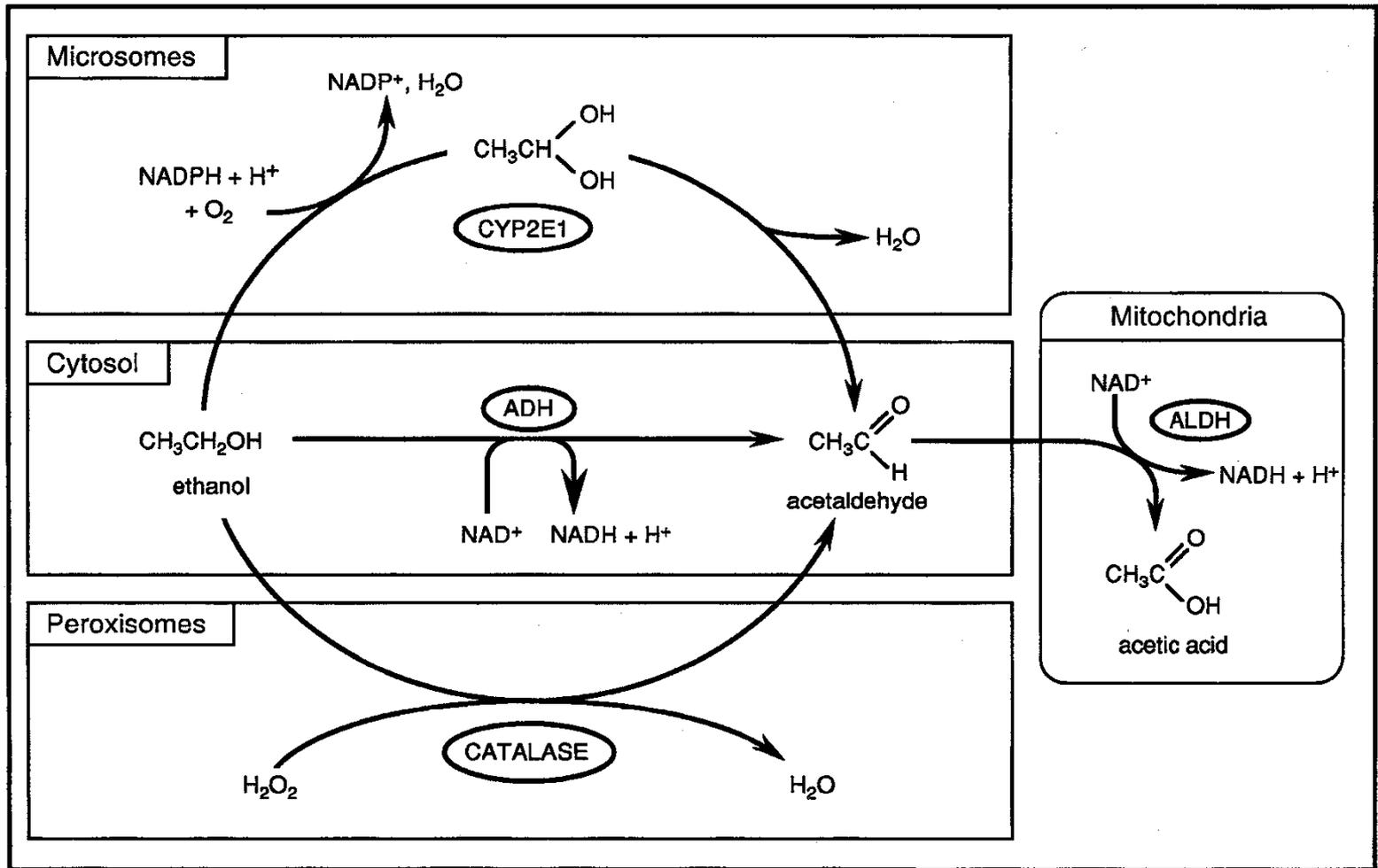
Ácidos graxos corpos cetônicos colesterol

- Lançado na corrente sanguínea → oxidação em outros tecidos (ciclo de Krebs)

Lançadeira malato-aspartato: transferência de NADH_{cit} para mitocôndria



Outras vias da oxidação



MEOS (Sistema microsossomal de oxidação do etanol)

- Envolve proteínas do complexo do citocromo P-450 (CYP2E1)
- Há consumo de NADPH e O₂ e produção de H₂O
- Produz RADICAIS LIVRES
- De 10 a 20% do etanol ingerido
- Sua atuação aumenta com o aumento da ingestão
- Induzível pelo alcoolismo crônico

2. Microsomal cytochrome P-450 2E1



Fígado gordo por causa de etanol

Consumo de Etanol

