

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

Prof. Henning Ulrich

Tópicos de Estudo

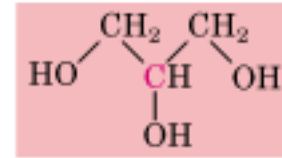
- Lipídeos
- Lipoproteínas
- Passos da β -oxidação
- Síntese de ácidos graxos e triacilgliceróis

Ácidos graxos e triacilgliceróis

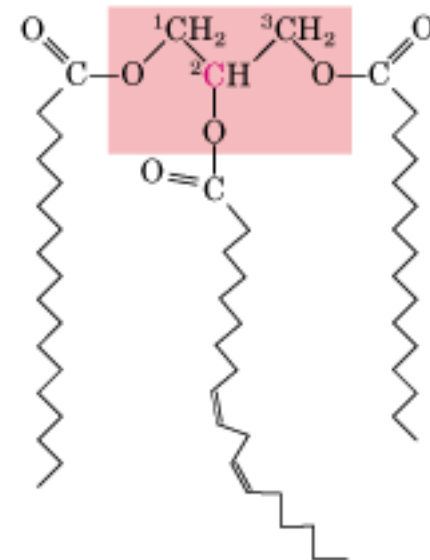
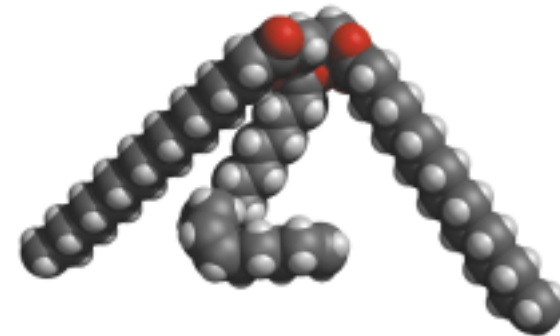
Ácidos graxos:

C16 ácido palmítico (palmitato);

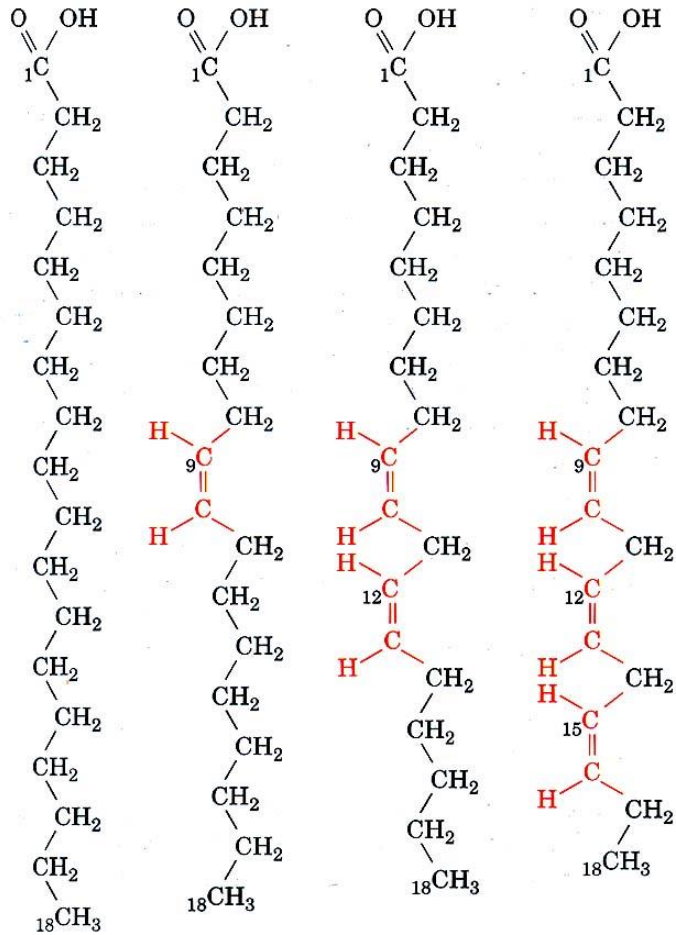
C18 ácido esteárico



Glycerol



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



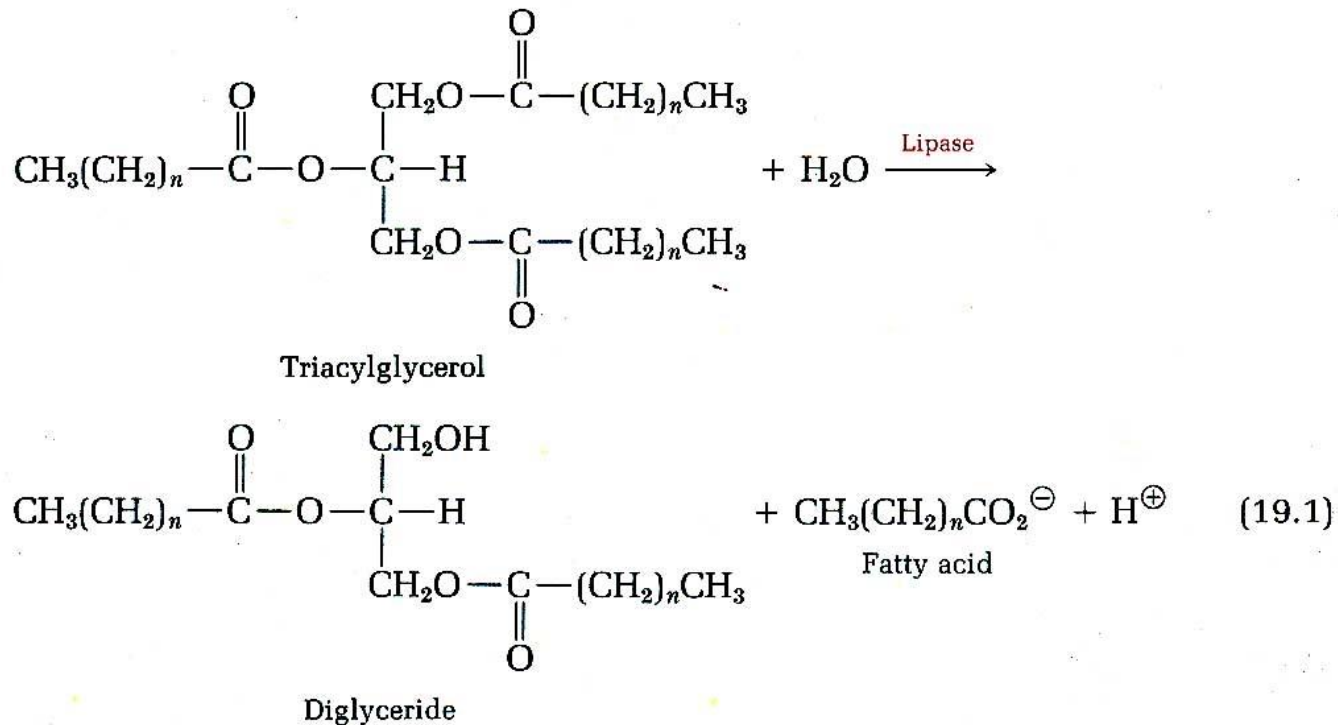
Ácido esteárico

Ácido oléico

Ácido linoléico

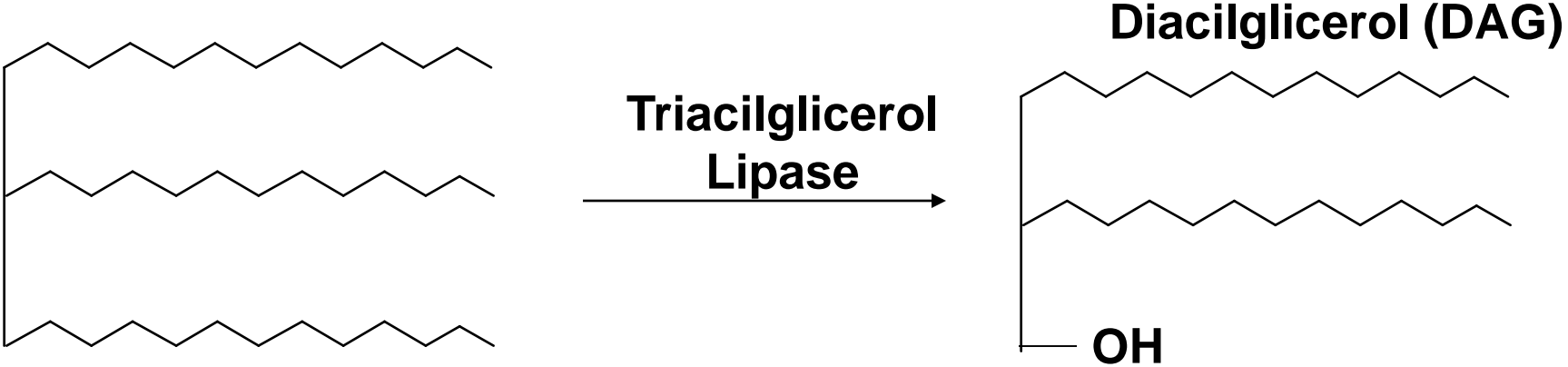
Ácido α-linolénico

Ação de lipases no intestino



Ácidos graxos produzidos pela digestão de lipídeos absorvidos pela mucosa intestinal

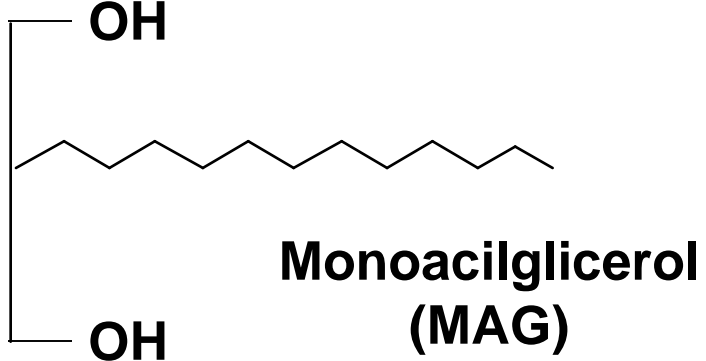
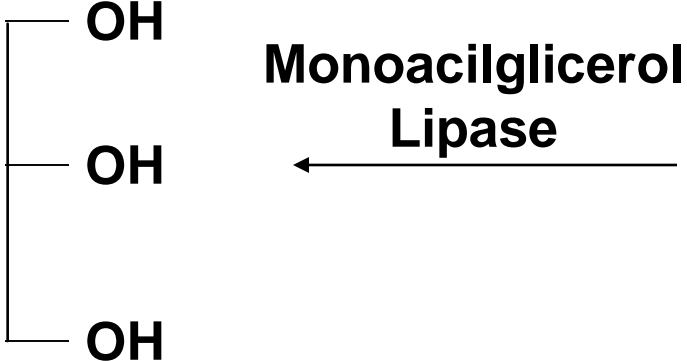
Acilglicerol Lipases



Triacilglicerol (TAG)

Diacilglicerol (DAG)

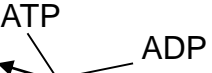
Diacilglicerol Lipase



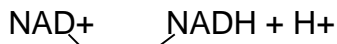
Glicerol

Monoacilglicerol Lipase

Monoacilglicerol (MAG)



Glicerol-3-fosfato



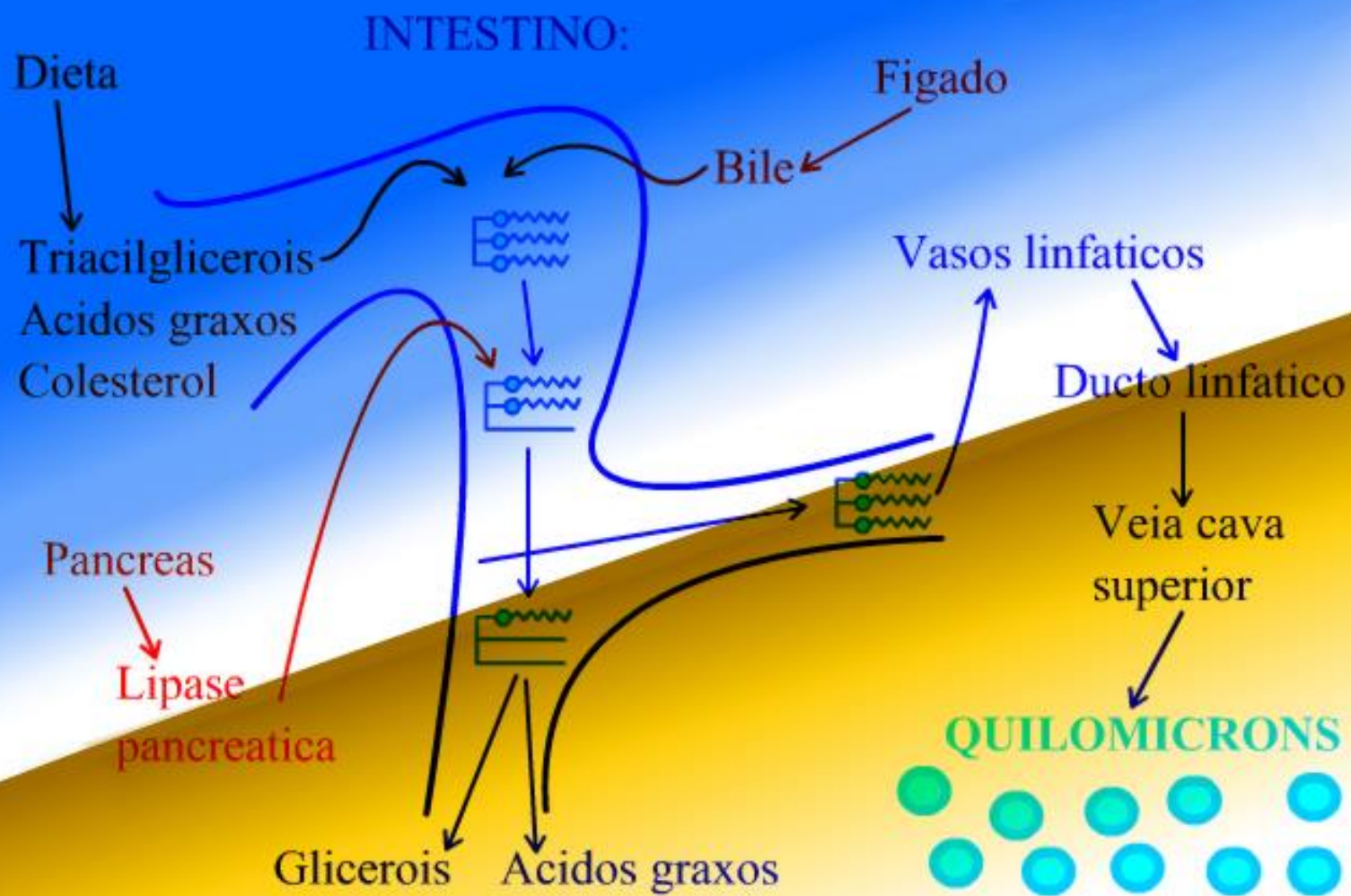
Diidroxiacetona-fosfato

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

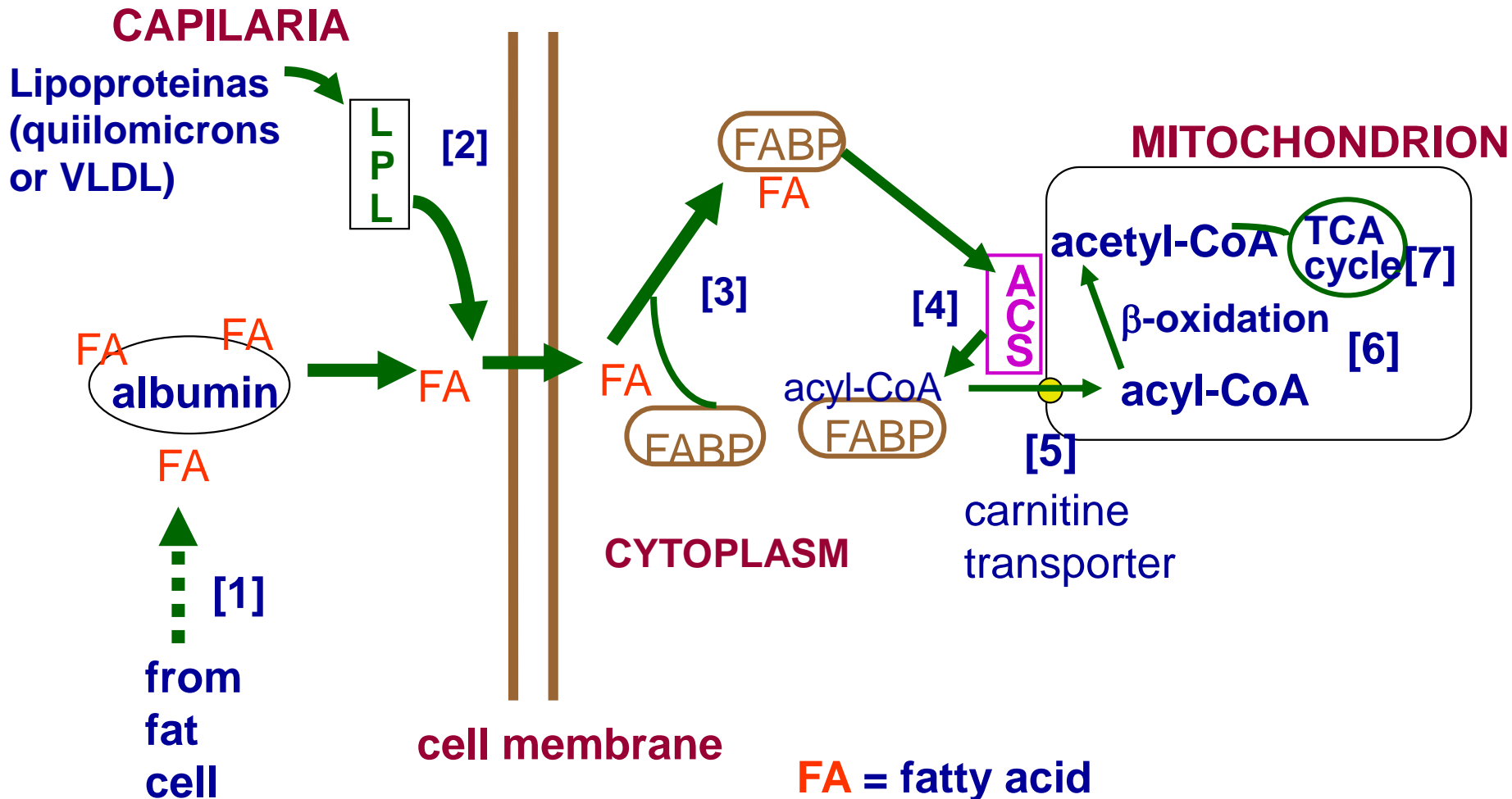
Composição e propriedades de lipoproteínas humanas

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

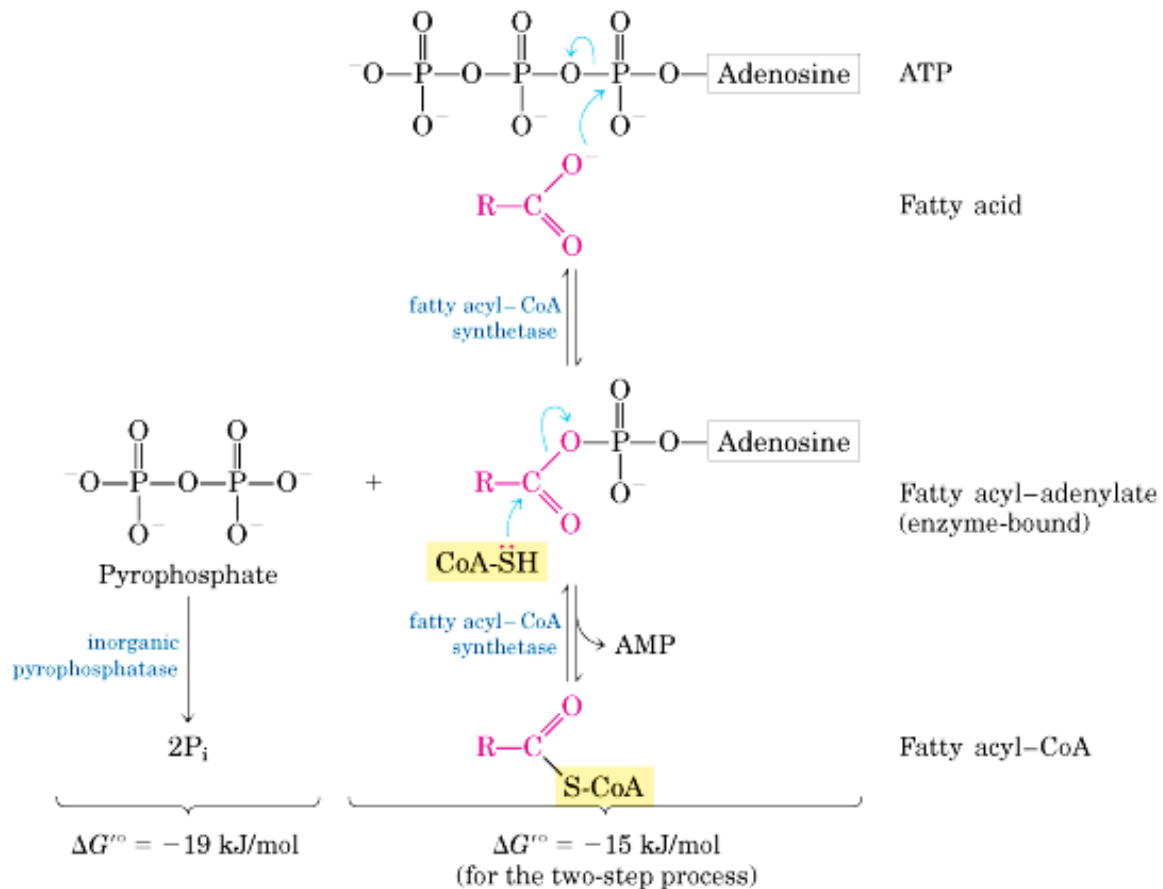


FA = fatty acid
 LPL = lipoprotein lipase
 FABP = fatty acid binding protein
 ACS = acyl CoA synthetase

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)**

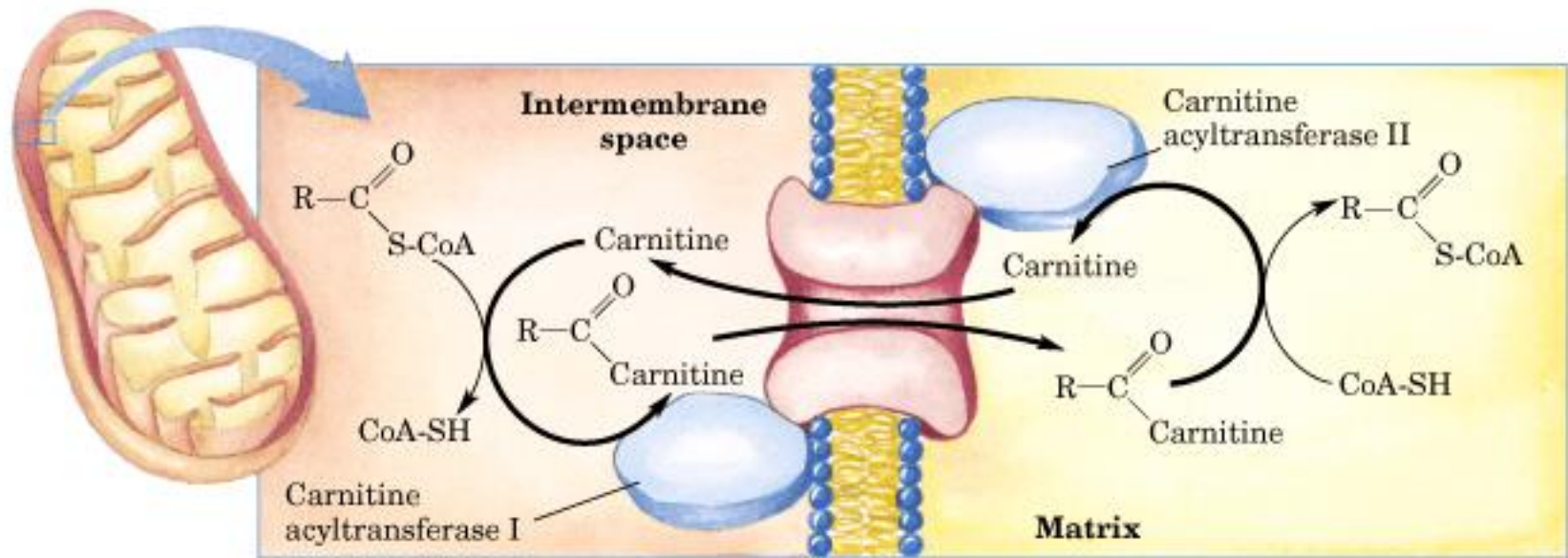
Ativação de ácidos graxos antes do seu transporte para matriz mitocôndrial e sua degradação



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:

$7 \text{ FADH}_2 + 7 \text{ NADH}^+ + 8 \text{ acetil CoA}$

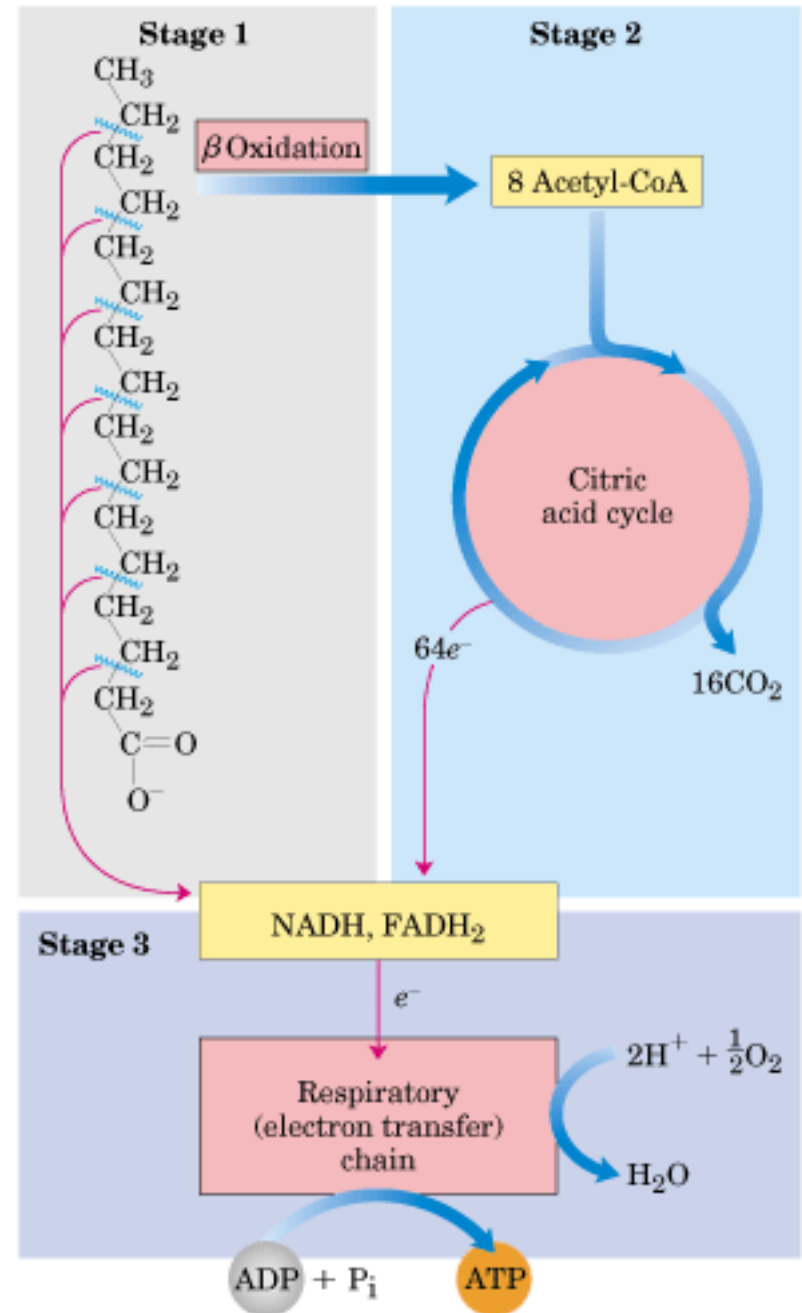
7 FADH_2 geram 14 ATP

7 NADH^+ geram 21 ATP

8 acetilCoA geram 96 ATP

Num total de 131 ATP

- 2 ATP (ativação do ácido graxo)



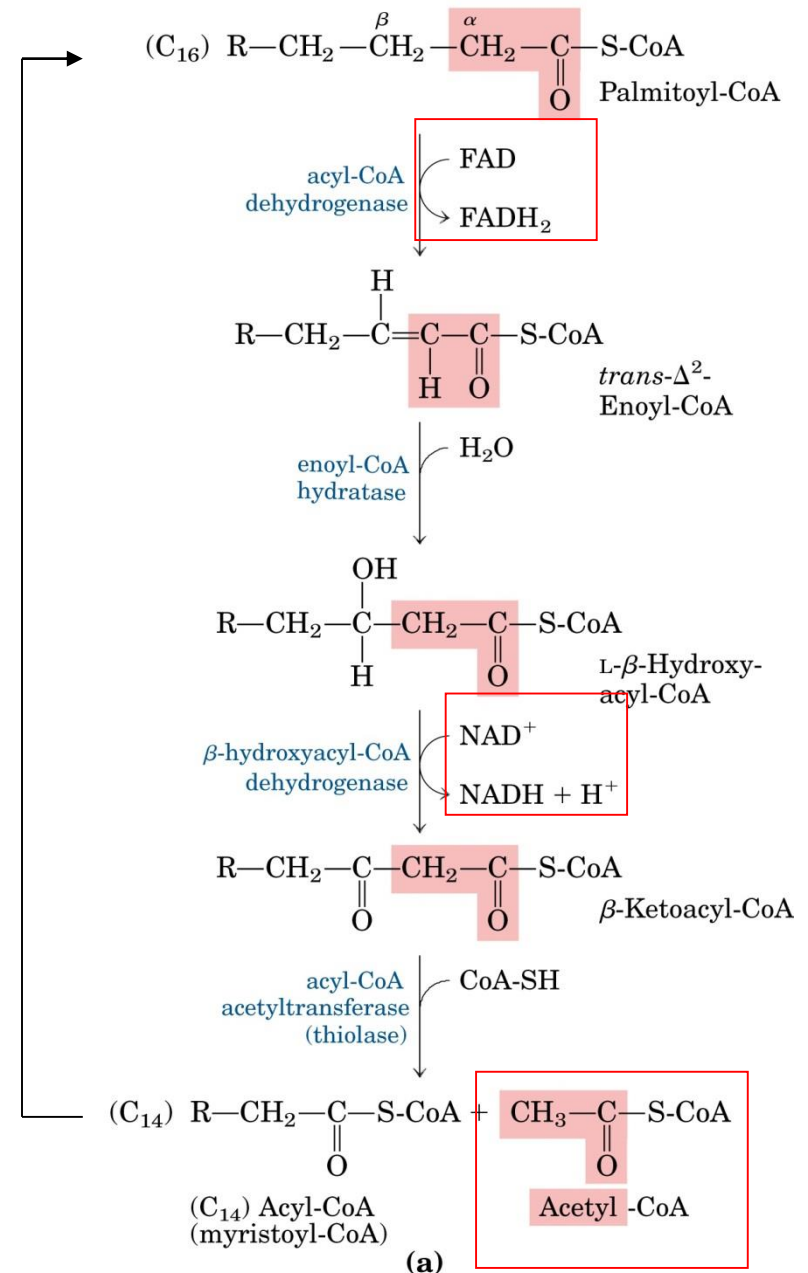
Os 4 passos da beta-oxidação (com suas reações)

1. Oxidação

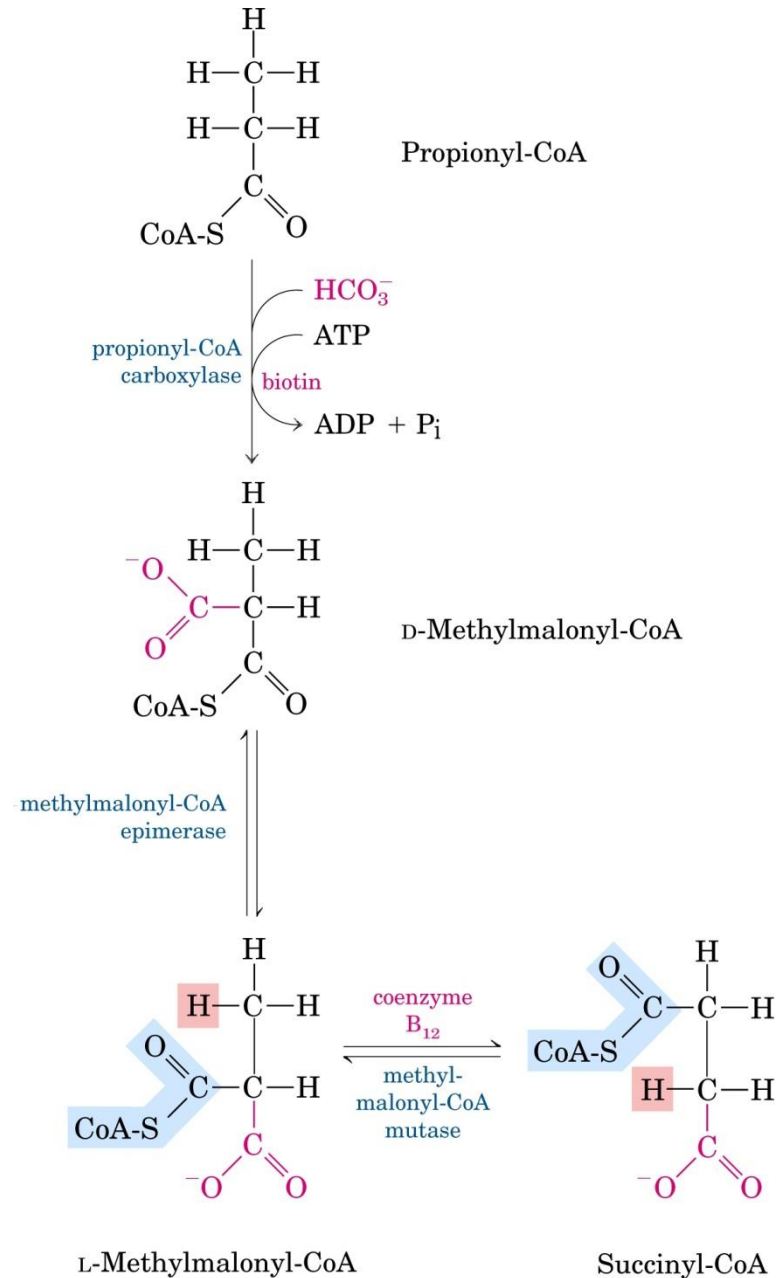
2. Hidratação

3. Oxidação

4. Tiólise

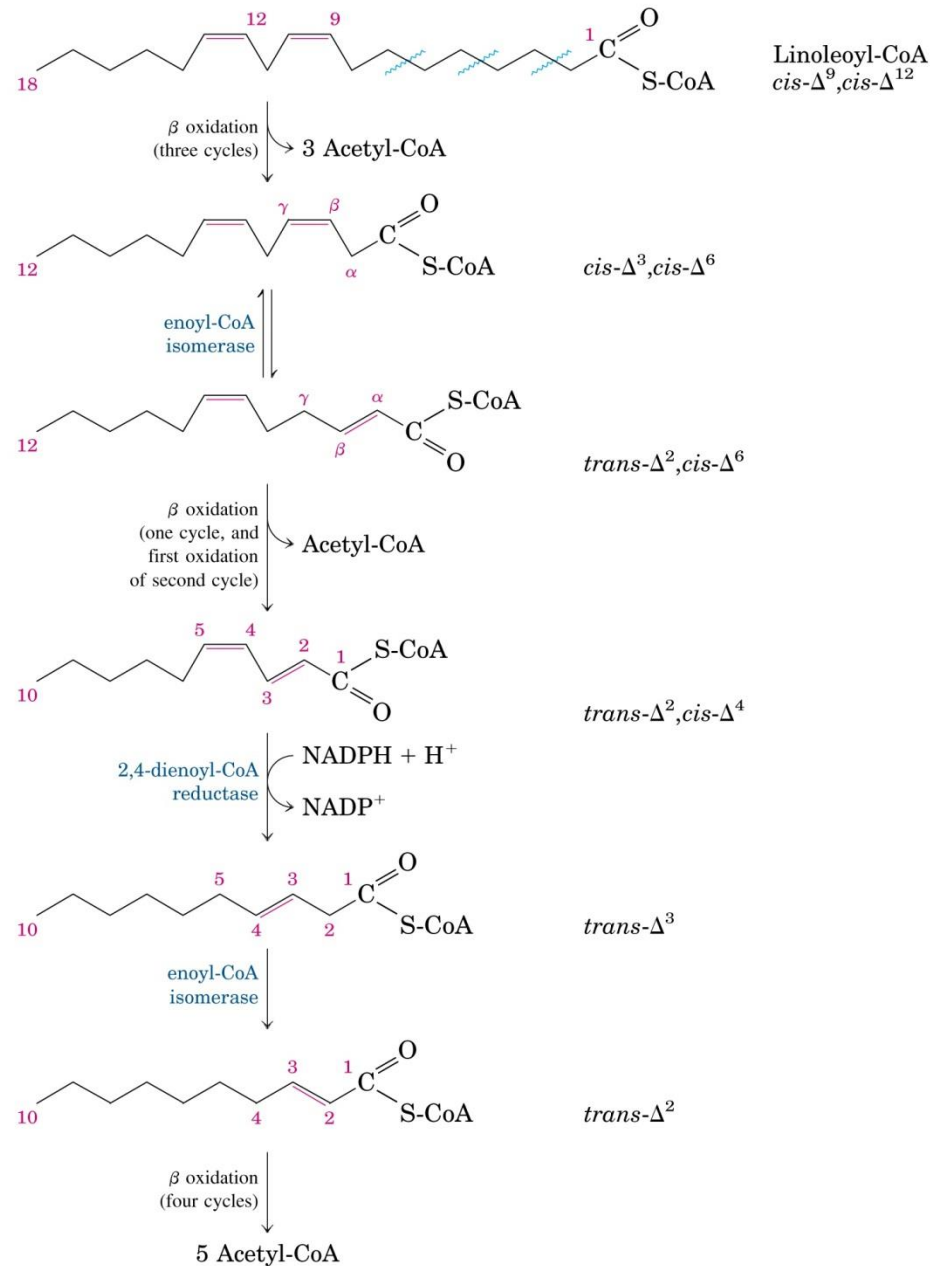


A beta-oxidação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos produz propionil CoA. A propionil CoA é convertida a succinil CoA que entra no ciclo de Krebs.



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

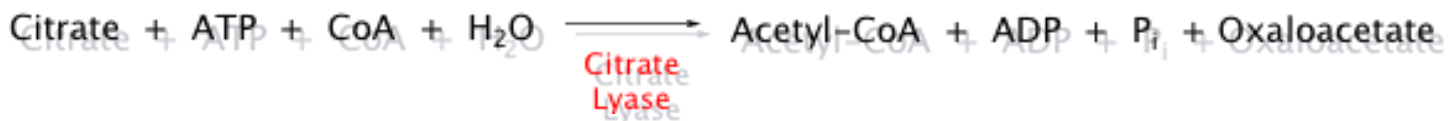
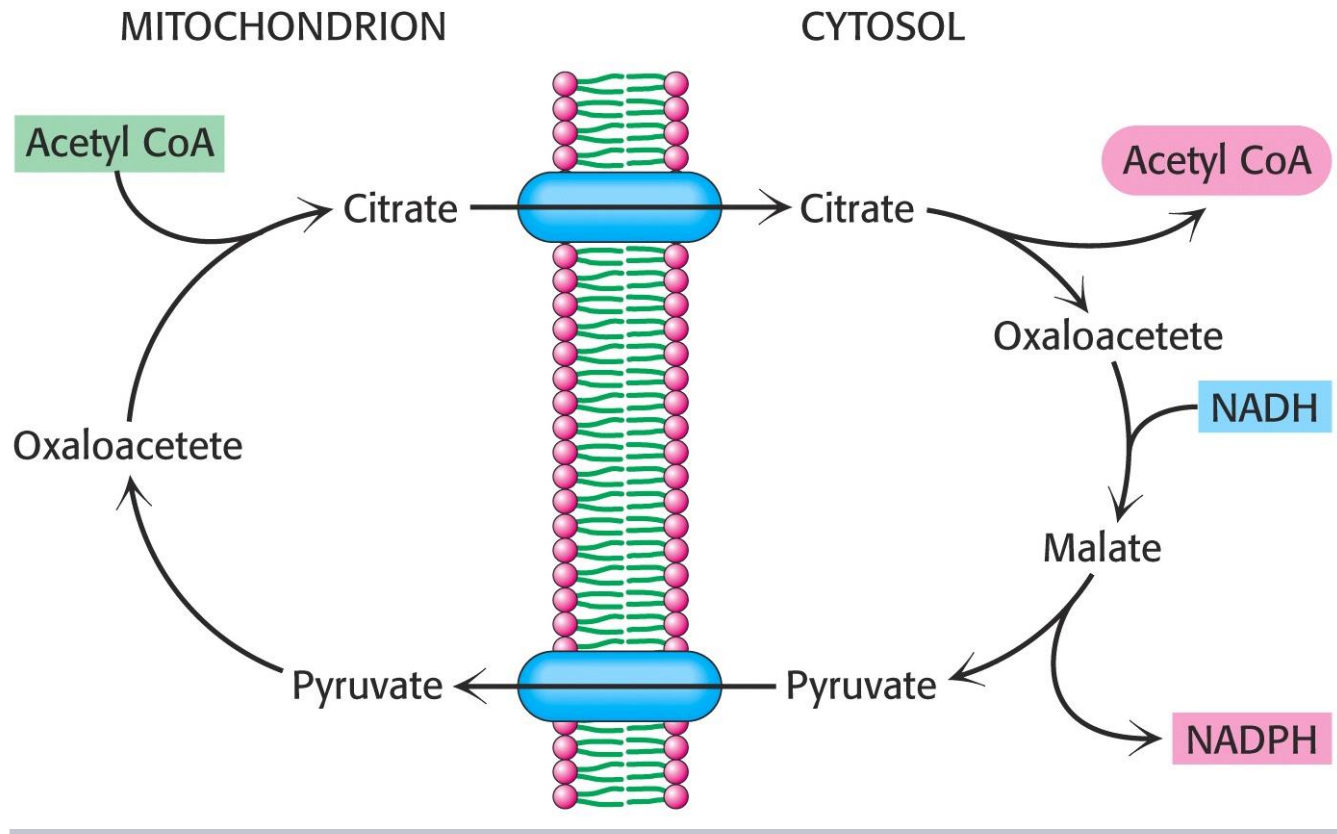
Iniciação da beta-oxidação

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

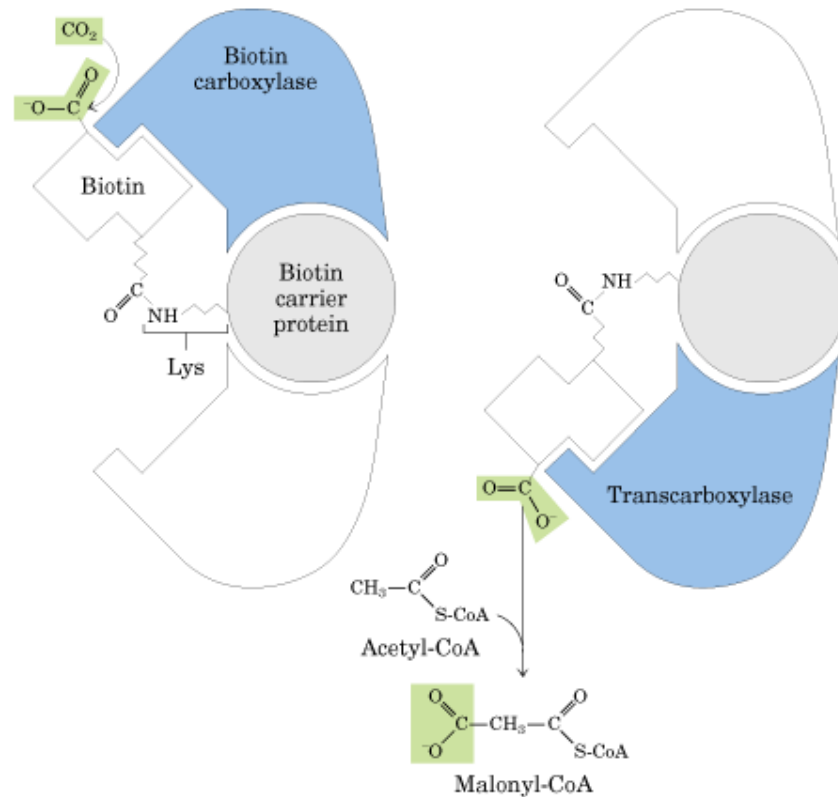
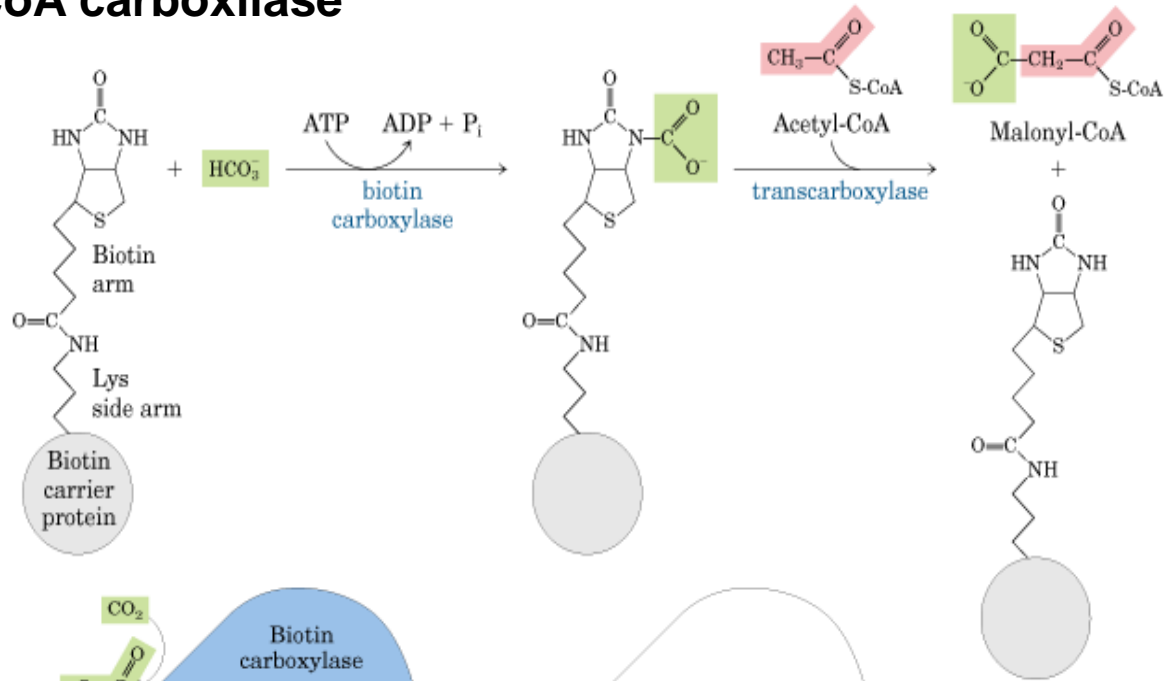
A acetil-CoA carboxilase

tem três regiões funcionais.

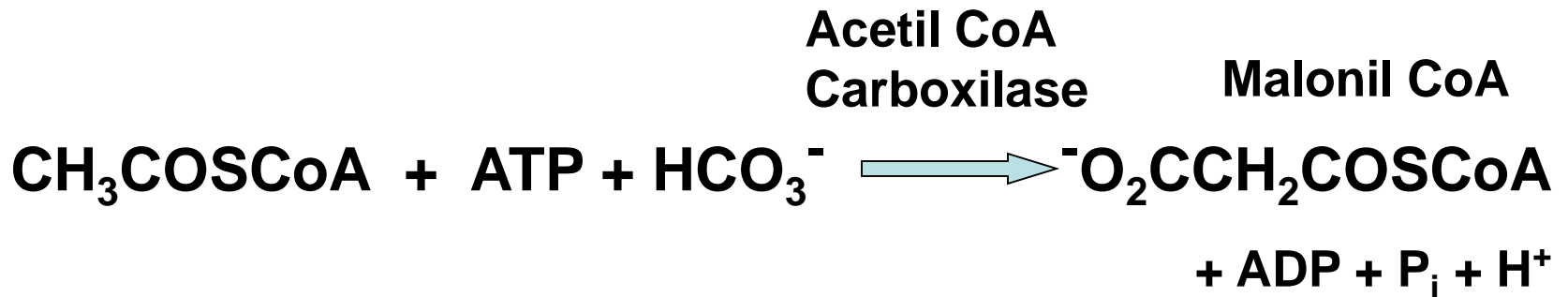
1. A proteína transportadora de biotina .

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.



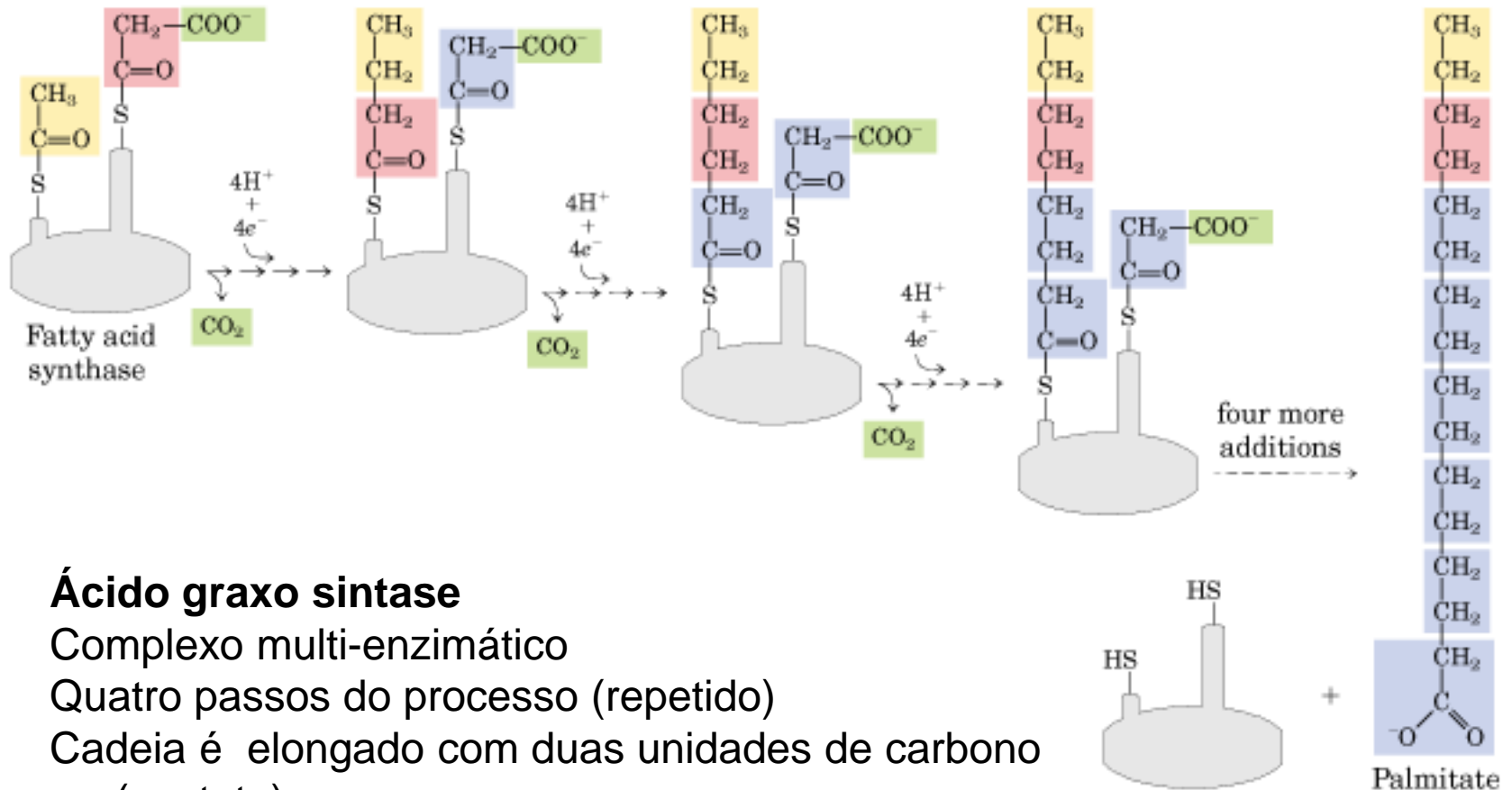
Ácidos graxos- Biossíntese: Formação de Malonil CoA



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

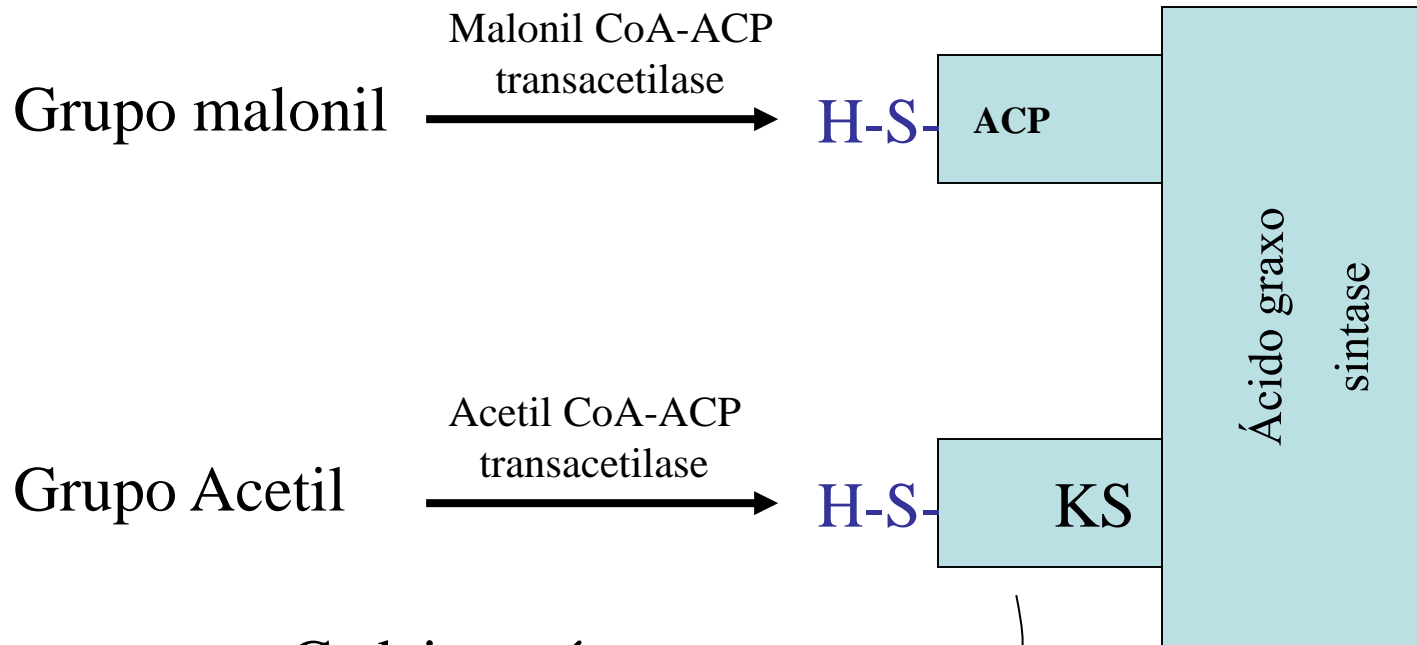
Quatro passos do processo (repetido)

Cadeia é alongado com duas unidades de carbono (acetato)

Uso de acetil-CoA and NADPH

Processo continua até palmitato (C16)

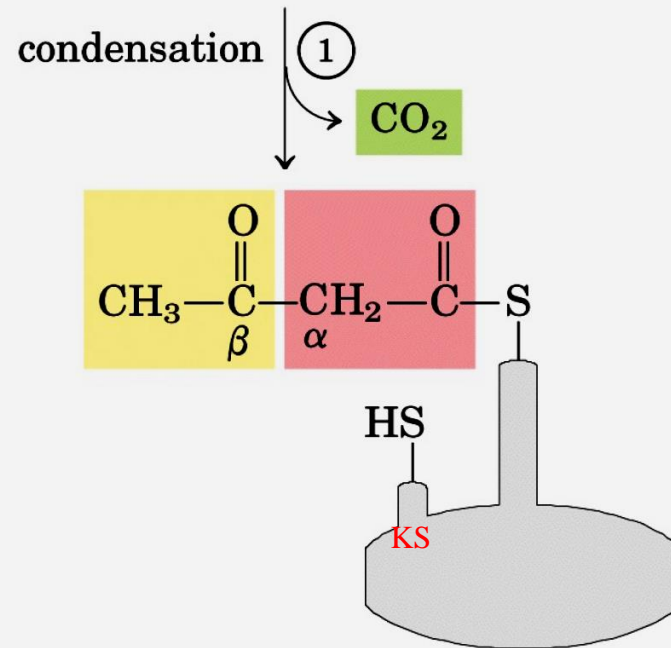
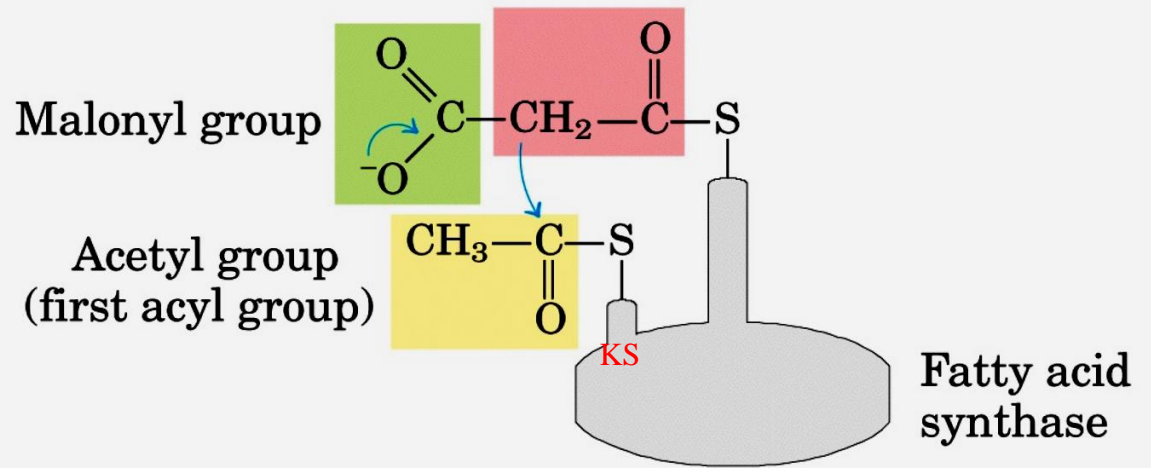
Iniciação da síntese de ácido graxo: Ligação de malonil e acetil CoA no complexo ACP (acyl carrier complex)



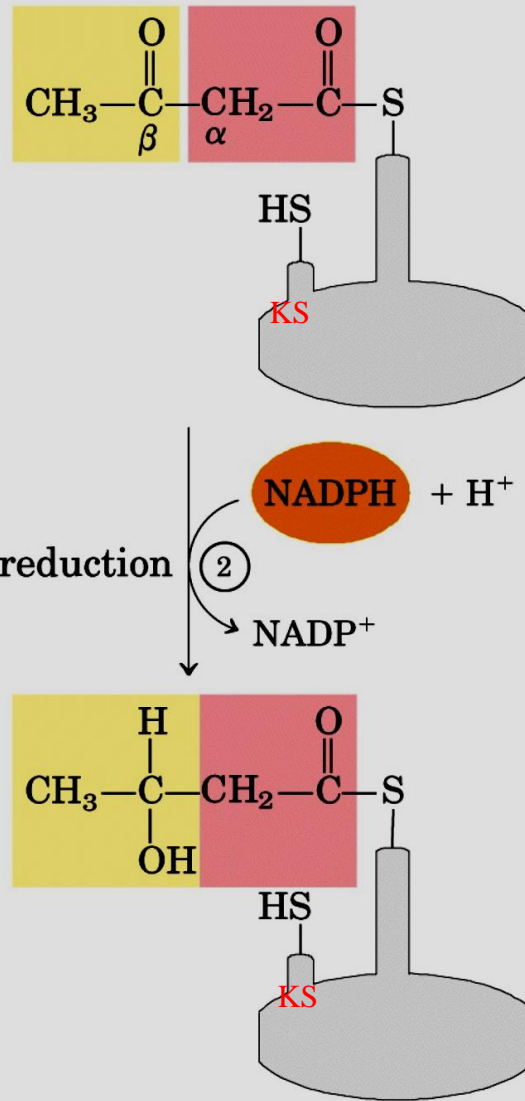
Cadeia será
construída com parte
do complexo da
sintase— Chamado de
KS

(cetoacil-ACP sintase)

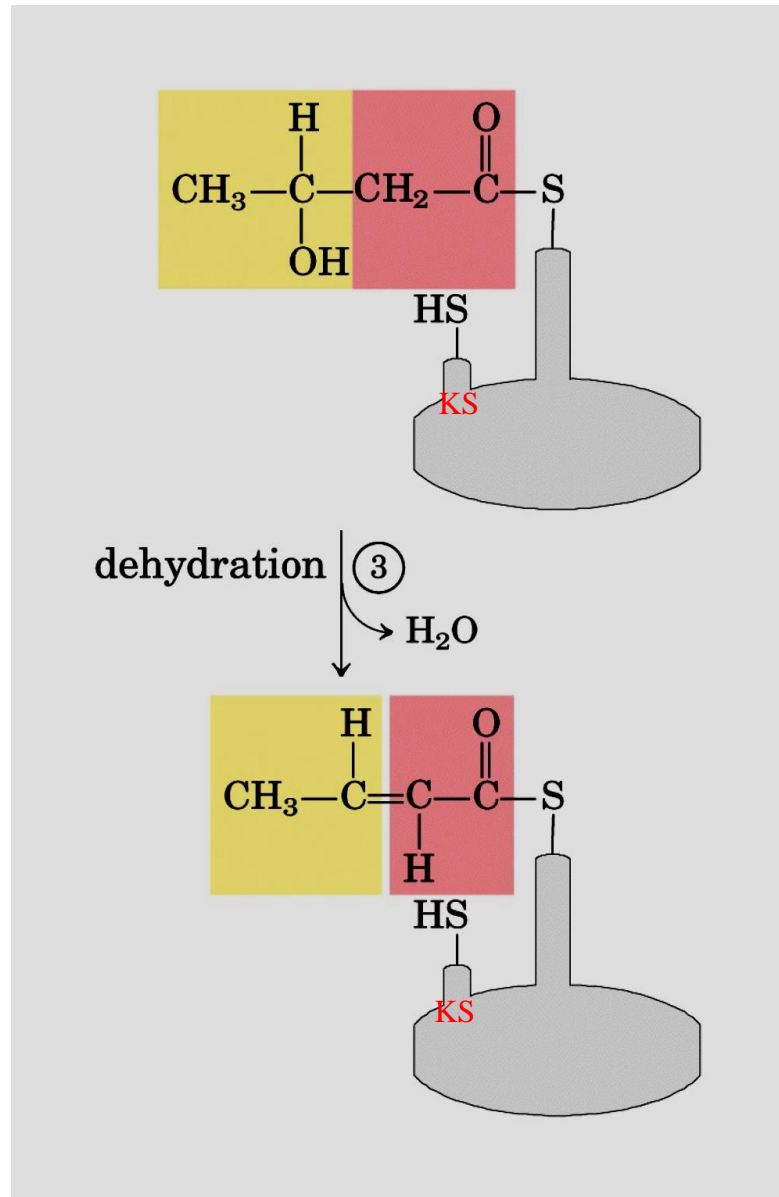
CONDENSAÇÃO



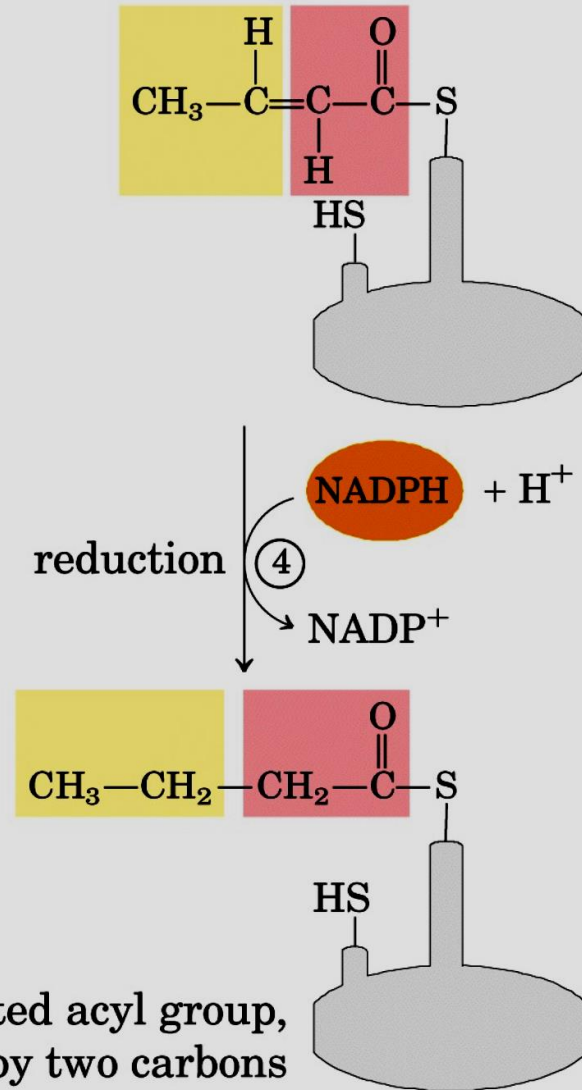
REDUÇÃO



DESIDRATAÇÃO



REDUÇÃO

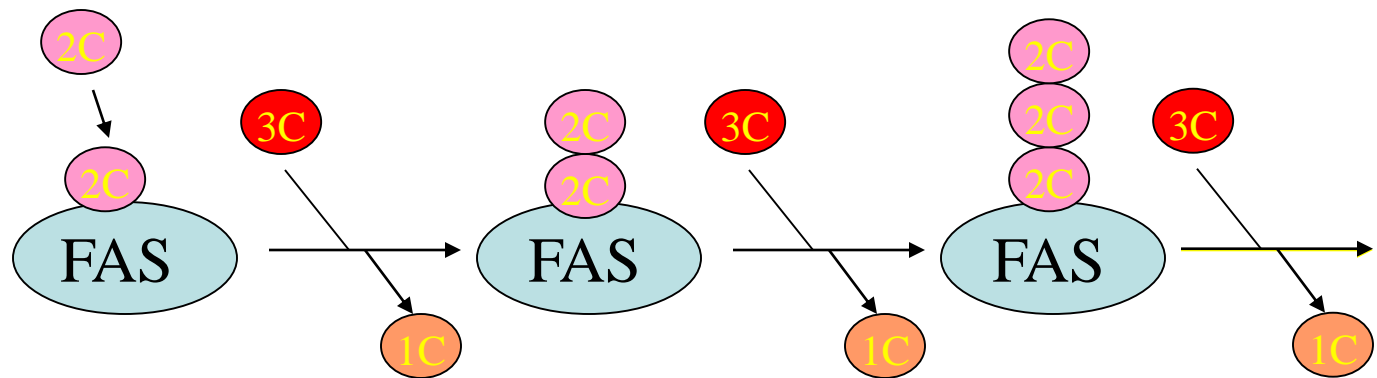


Portanto:

Grupo acetato é adicionado no começo.

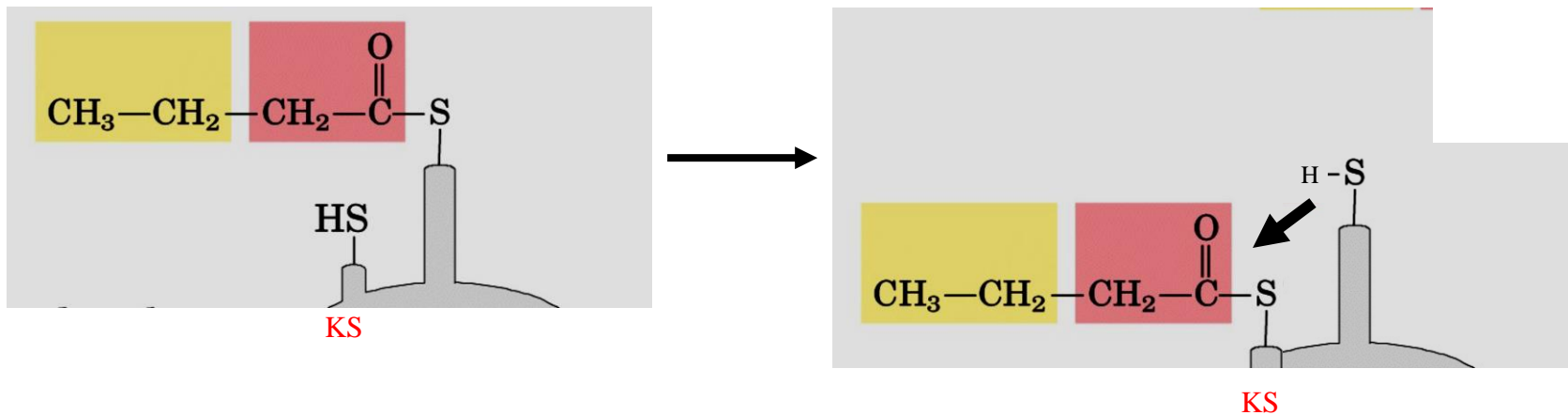
Então é necessário 1 malonato para estender a cadeia por 2 carbonos.

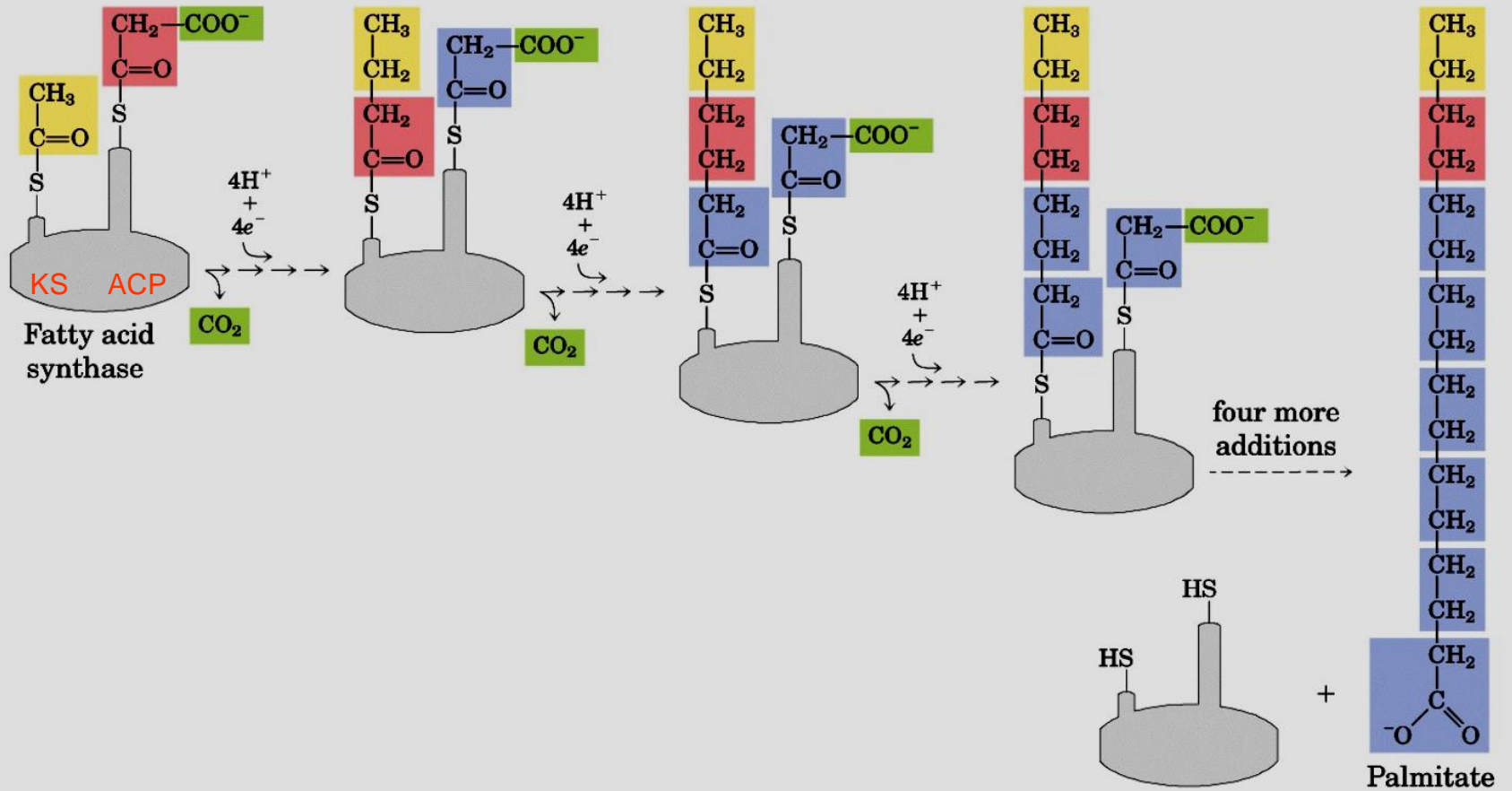
- 3C = Malonato
- 2C = Acetato
- 1C = CO₂



A cadeia de ácido graxo é então translocado para KS.

Outro grupo malonil é adicionado para o grupo do ACP.

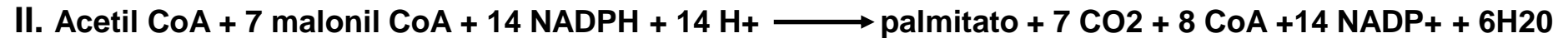




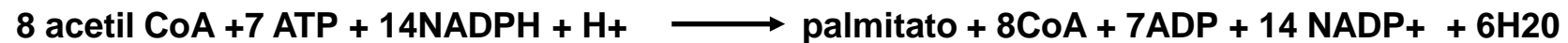
Reação global para a síntese do palmitato (C16) a partir de acetil CoA pode ser dividida em duas partes.



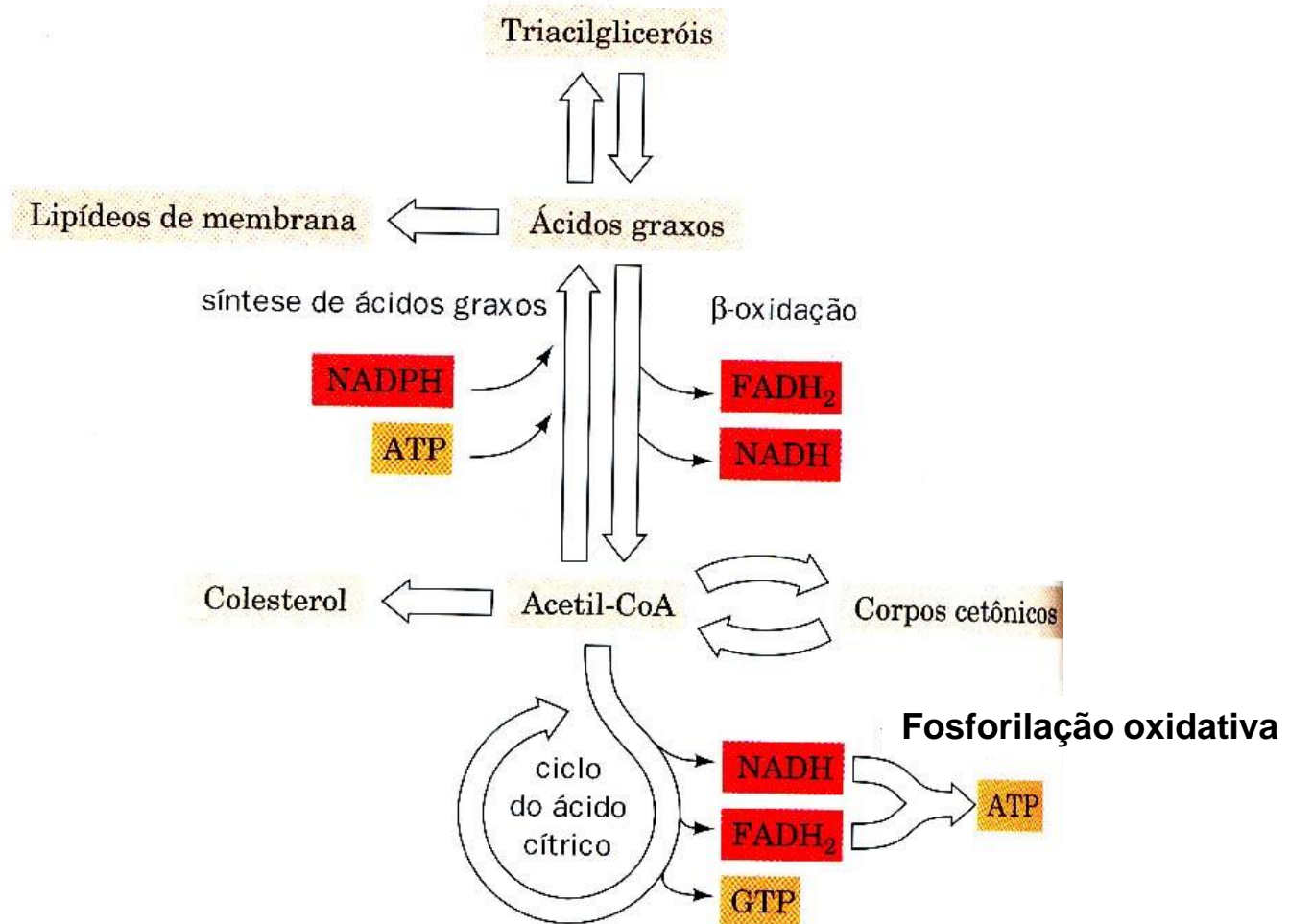
Seguida por sete ciclos de condensação e redução:



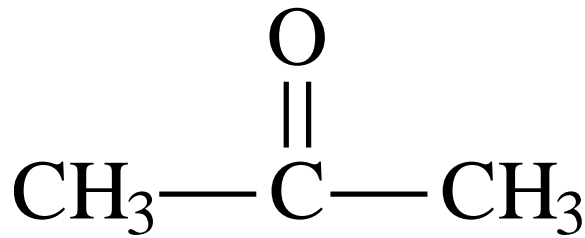
O processo global é:



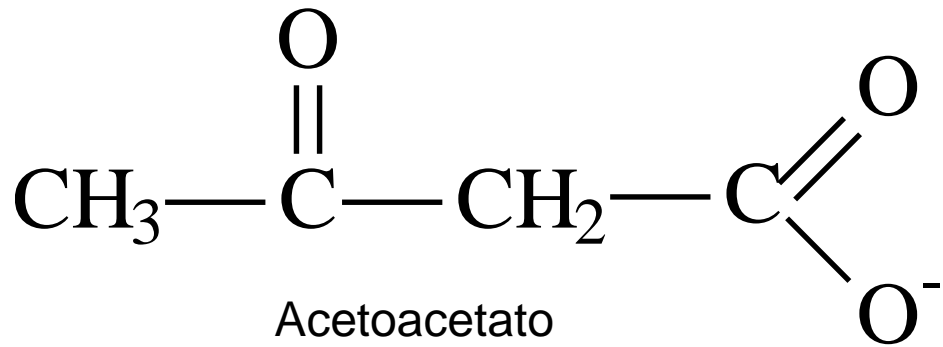
Resumo do metabolismo de lipídeos



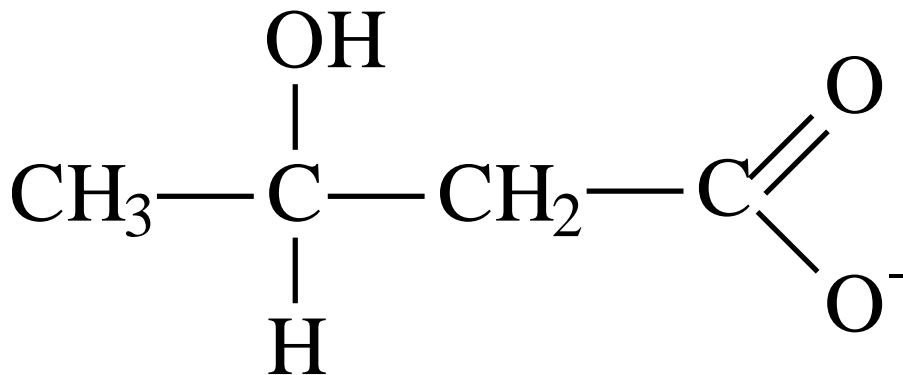
Corpos Cetônicos



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;

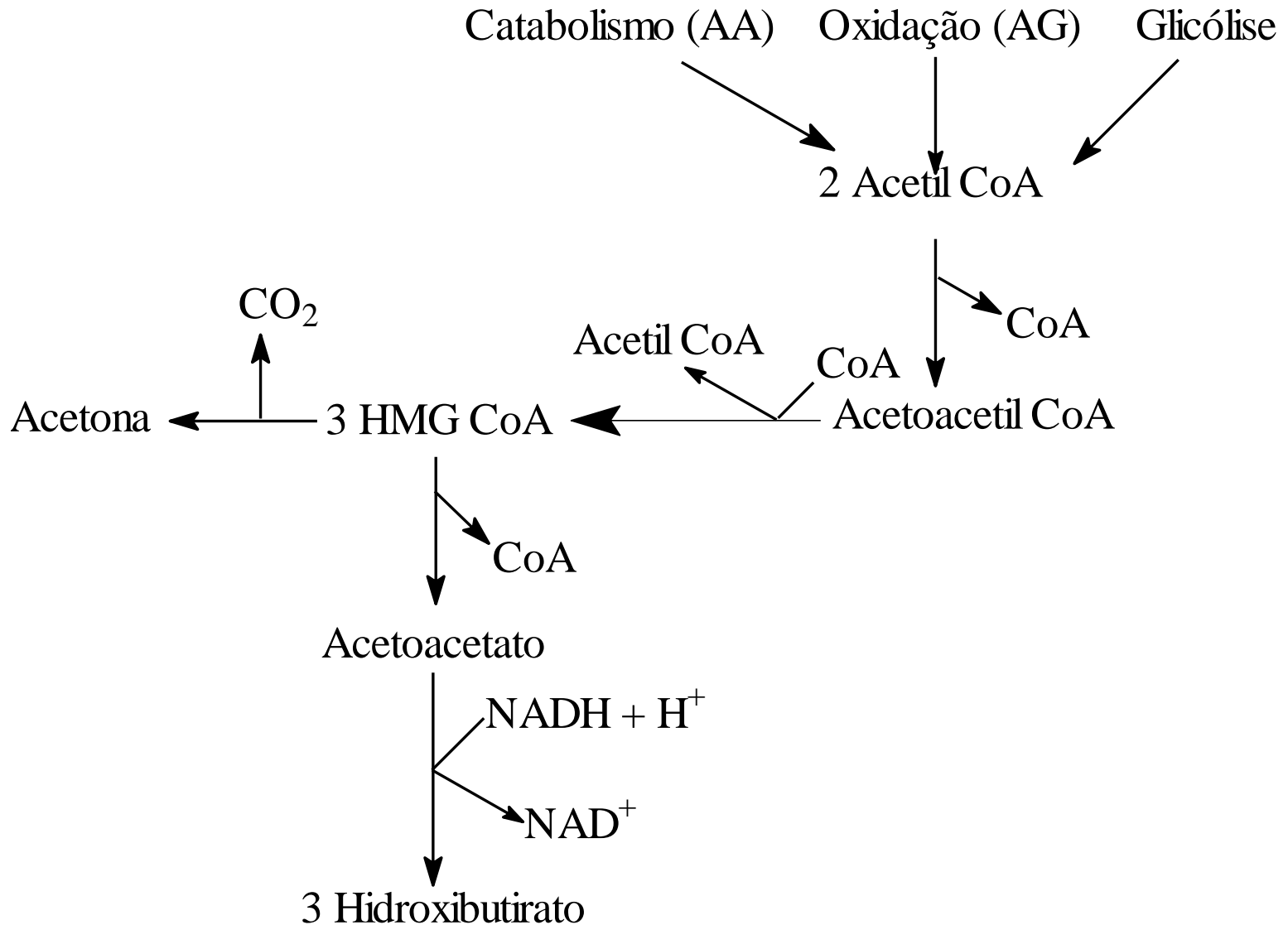
* A acetona não é utilizada pelo corpo como um combustível, ela é volátil e pode ser eliminada pela respiração (Hálito Cetônico).

Corpos Cetônicos

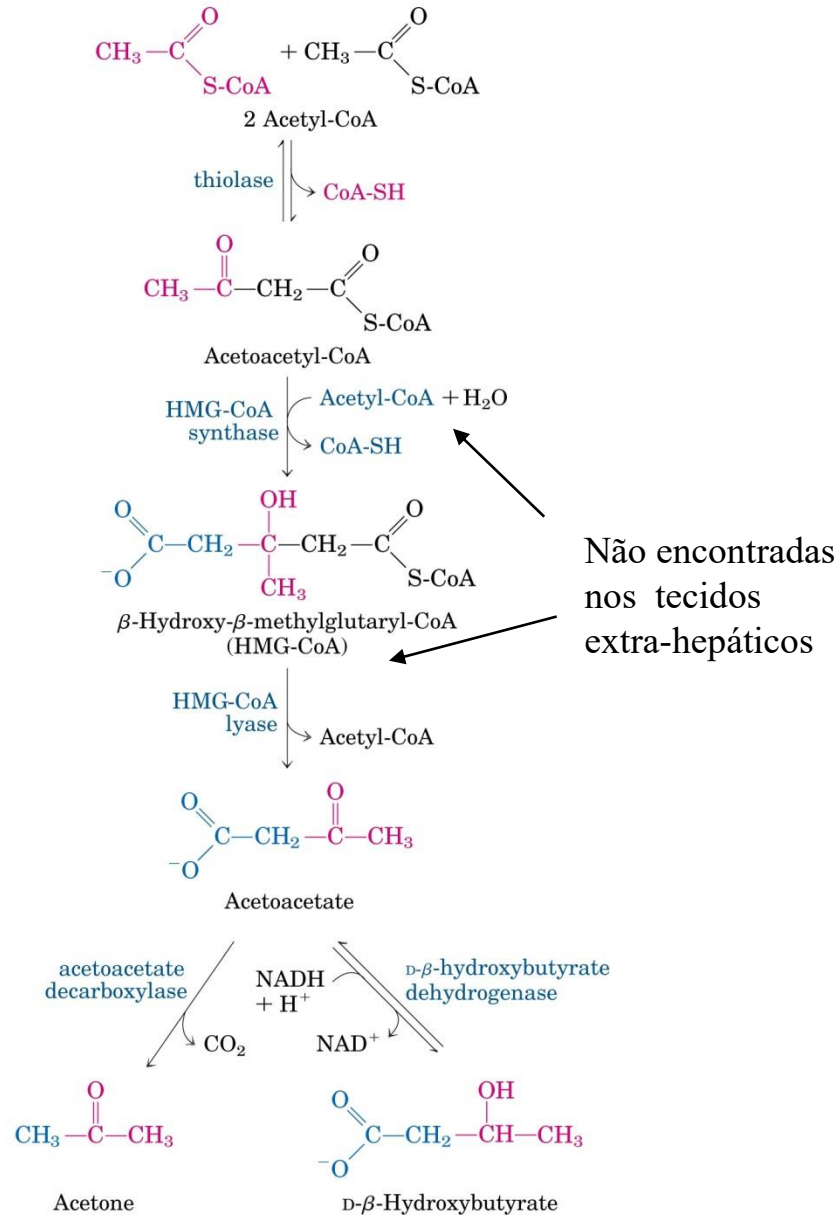
- Síntese de corpos cetônicos pelo Fígado
 - Formação de Acetil CoA (4 carbonos) por:
 - Degradação incompleta dos Ácidos Graxos
 - Reversão da reação da tiolase da oxidação dos Ácidos Graxos
 - Outra molécula de Acetil CoA combina-se com Acetoacetil CoA \rightarrow HMG CoA
 - HMG CoA é clivado \rightarrow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

Corpos Cetônicos

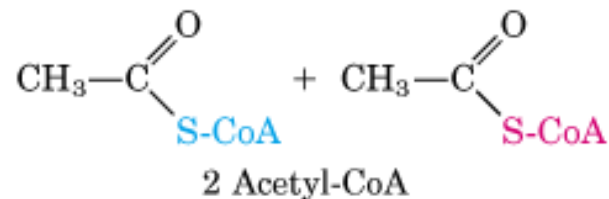
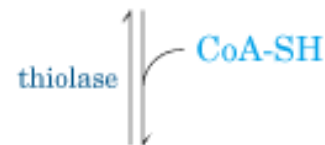
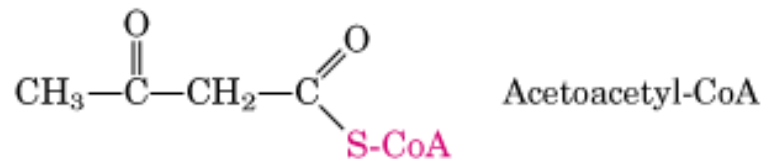
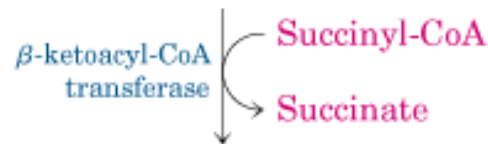
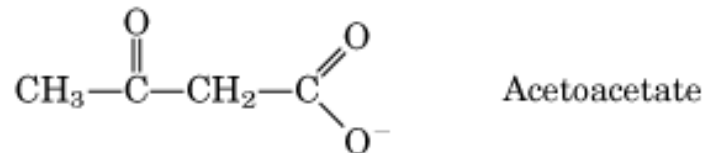
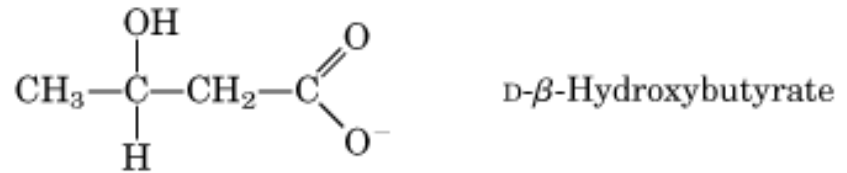
- Esquema de Síntese



Corpos Cetônicos



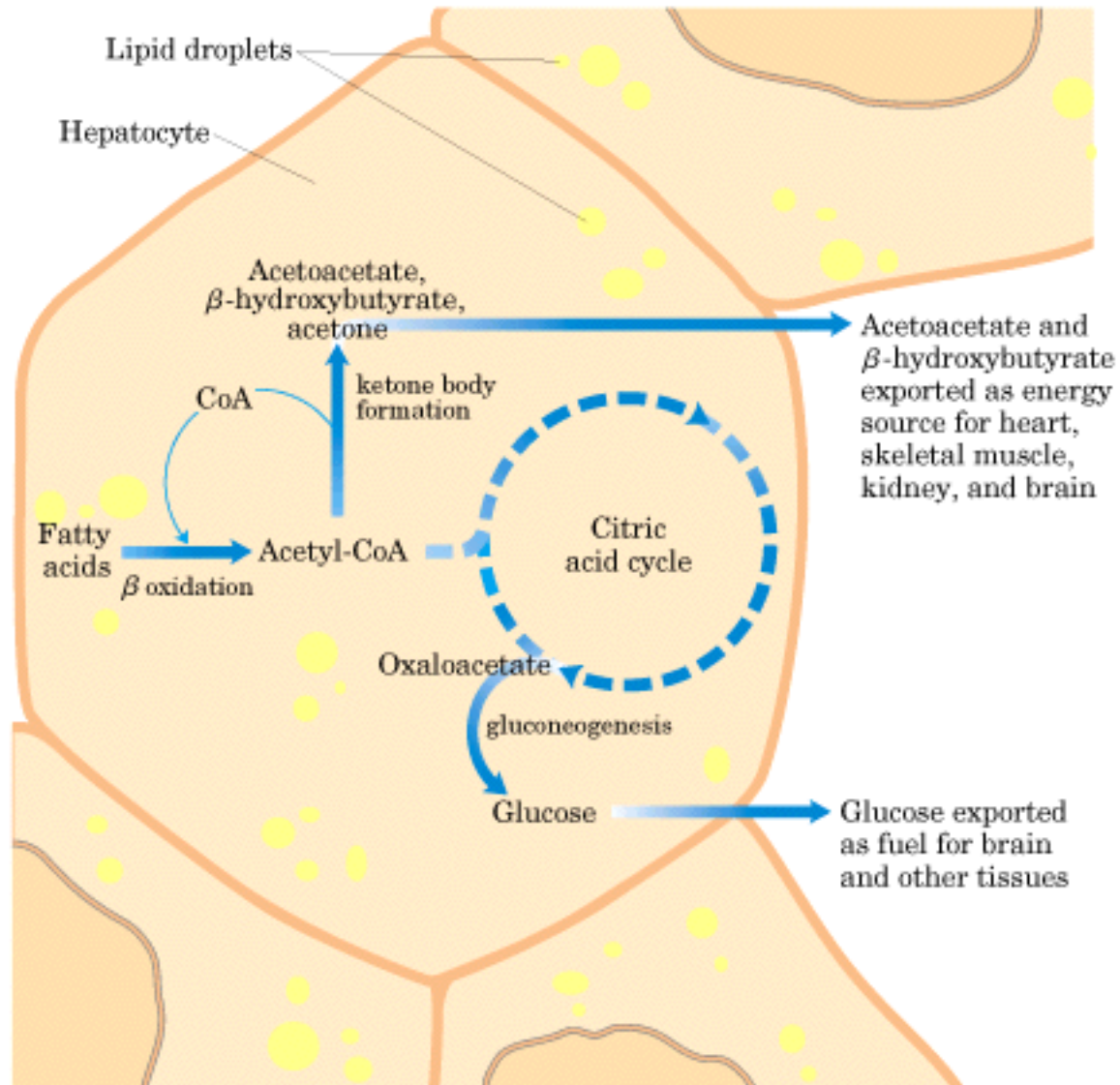
Corpos Cetônicos



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).

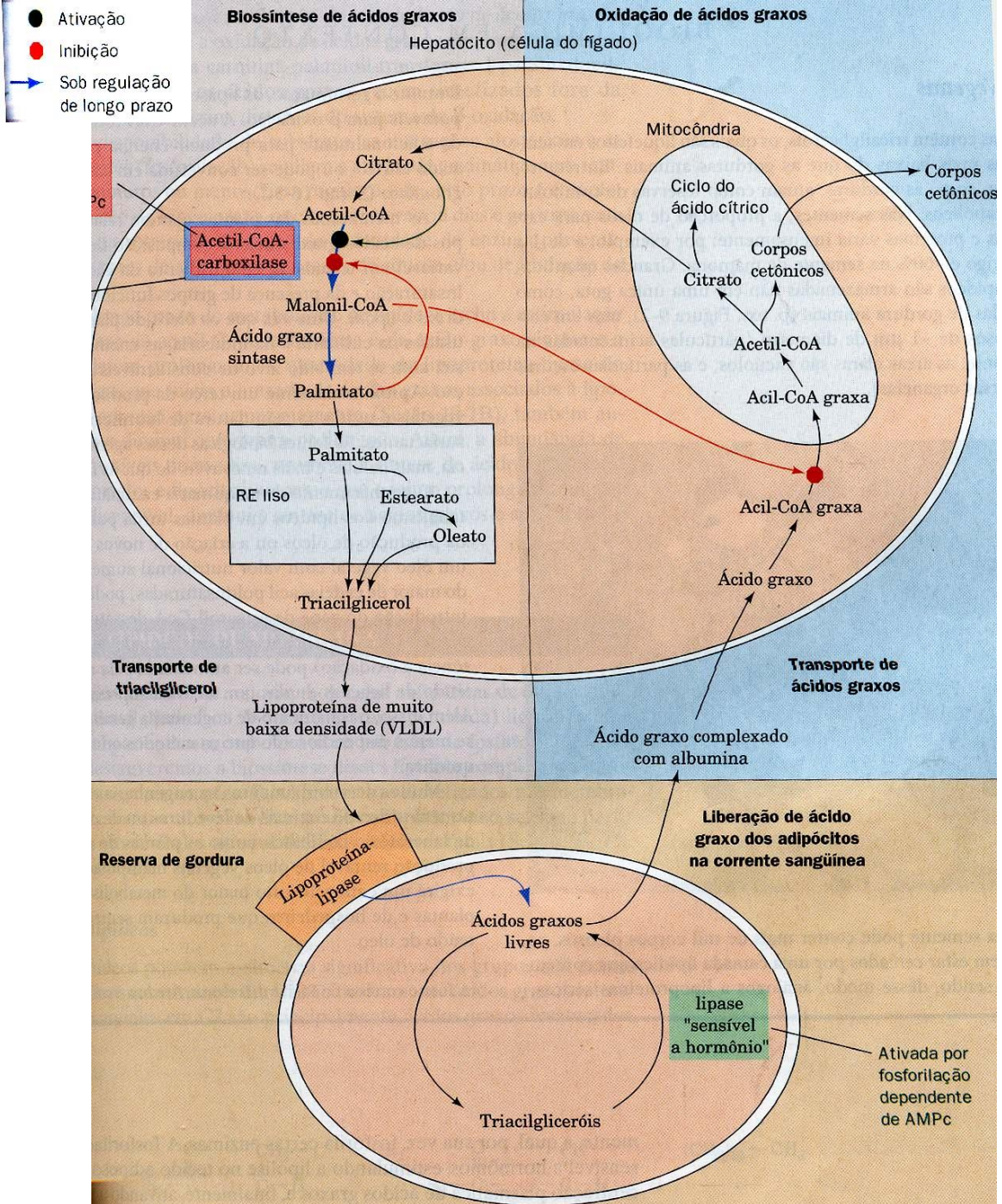
Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis

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

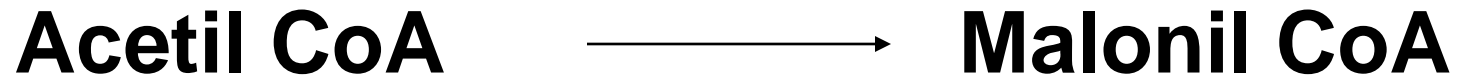
Corpos Cetônicos

- 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



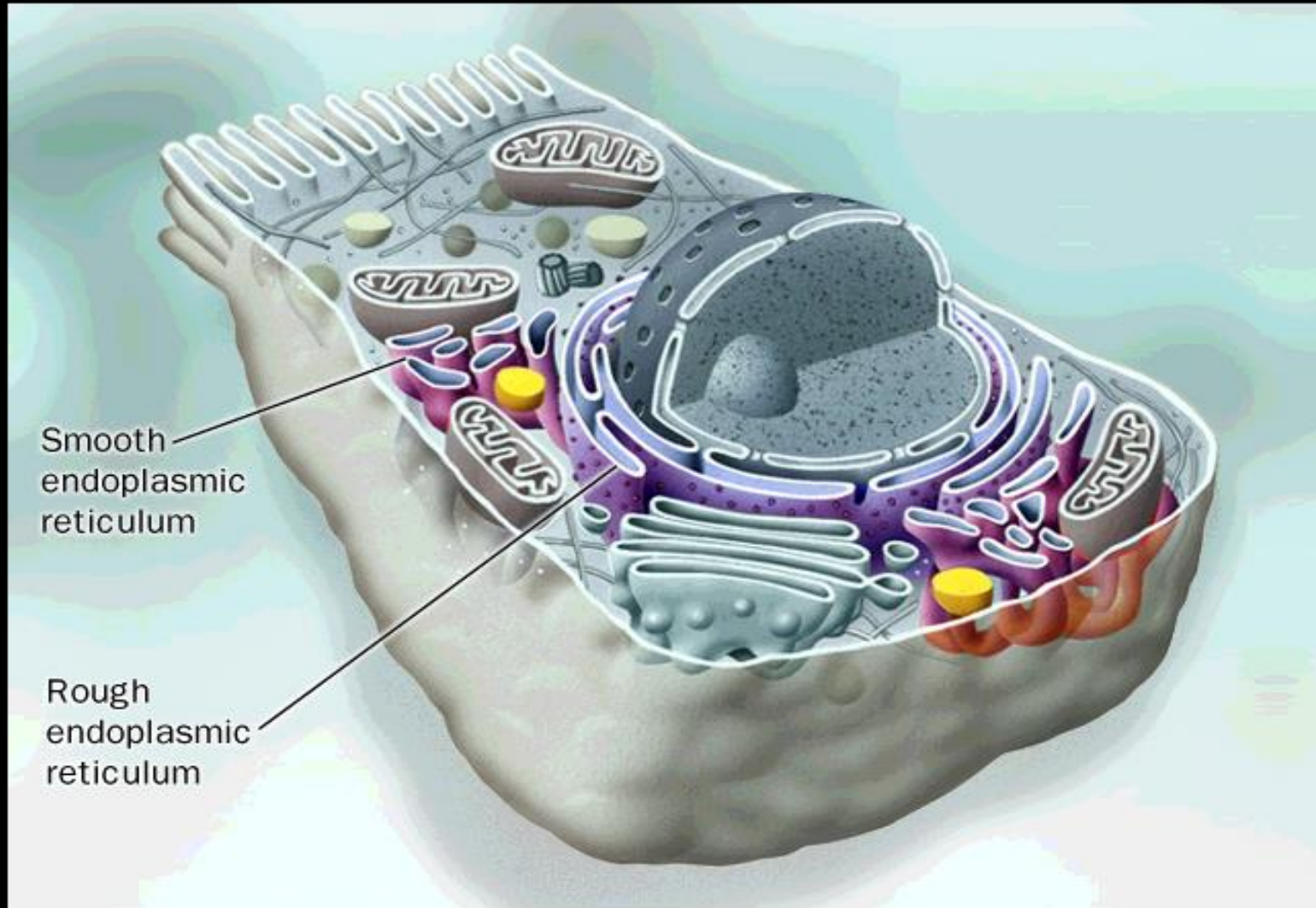
ACC regulação



- 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?

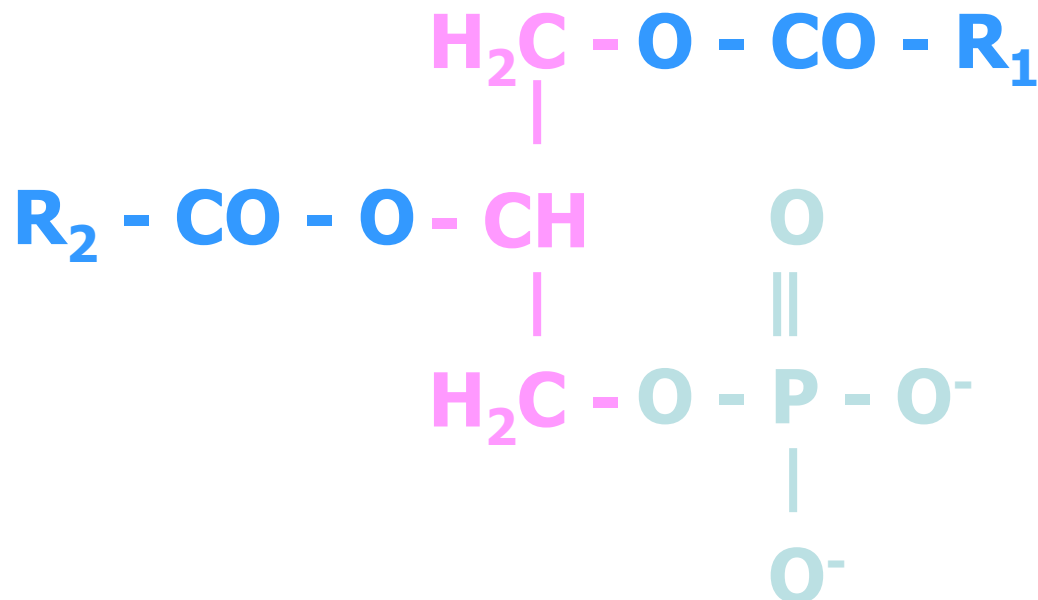
Local da Síntese de Triacilgliceróis

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



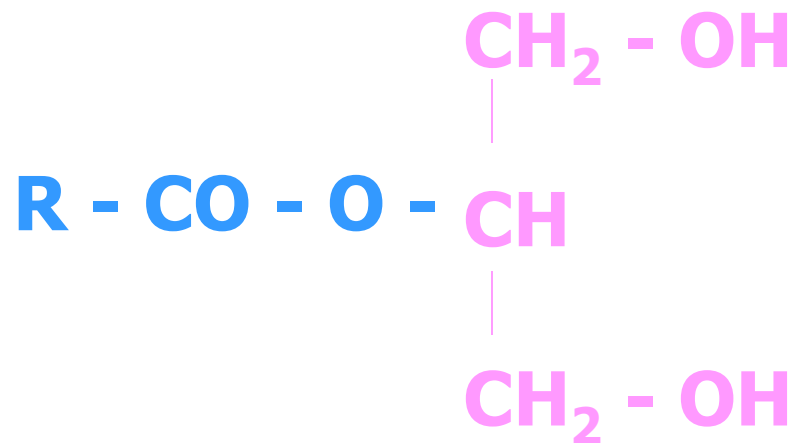
Compostos Fundamentais para a Síntese de TAG

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**



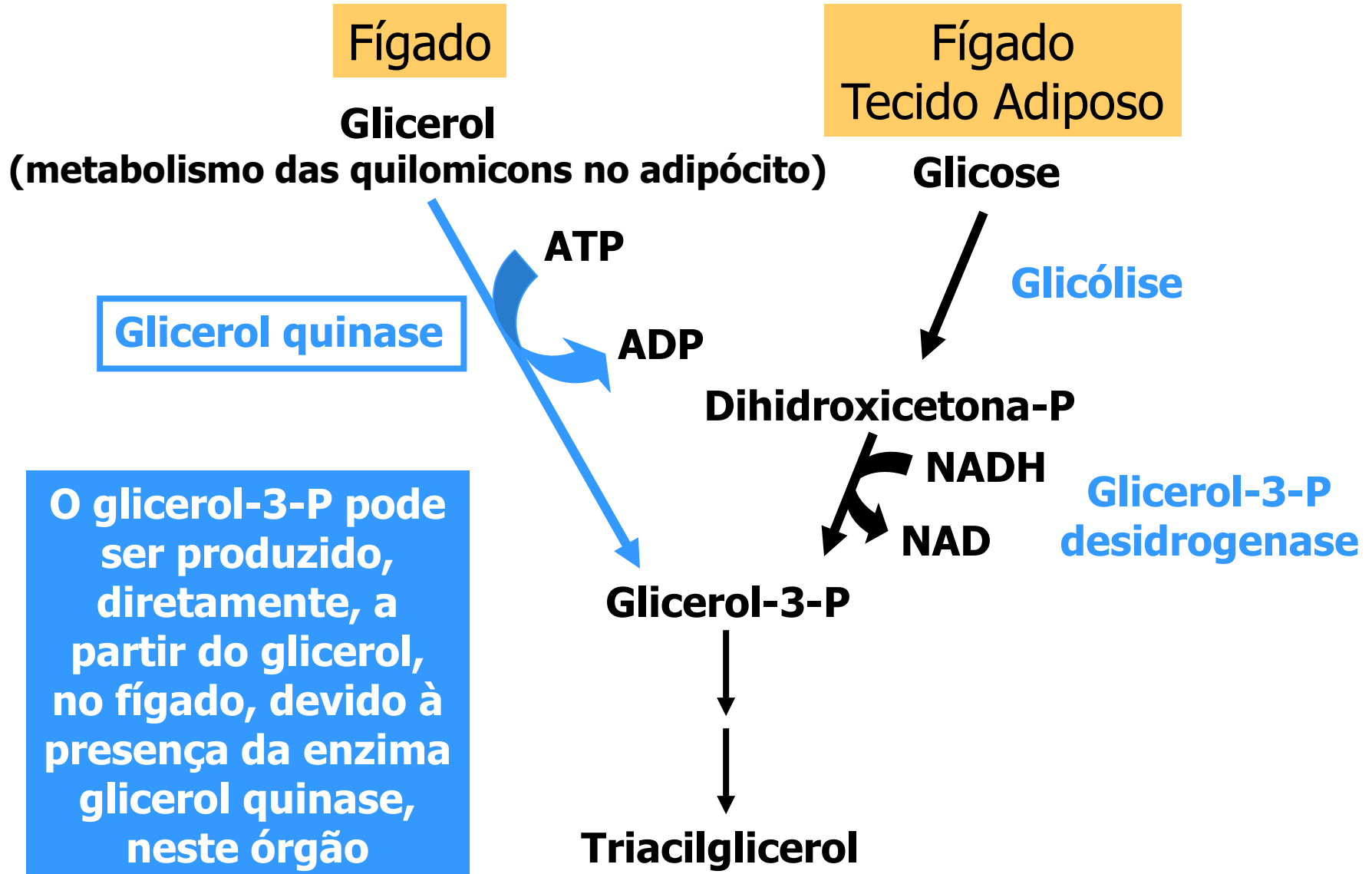
Compostos Fundamentais para a Síntese de TAG

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.

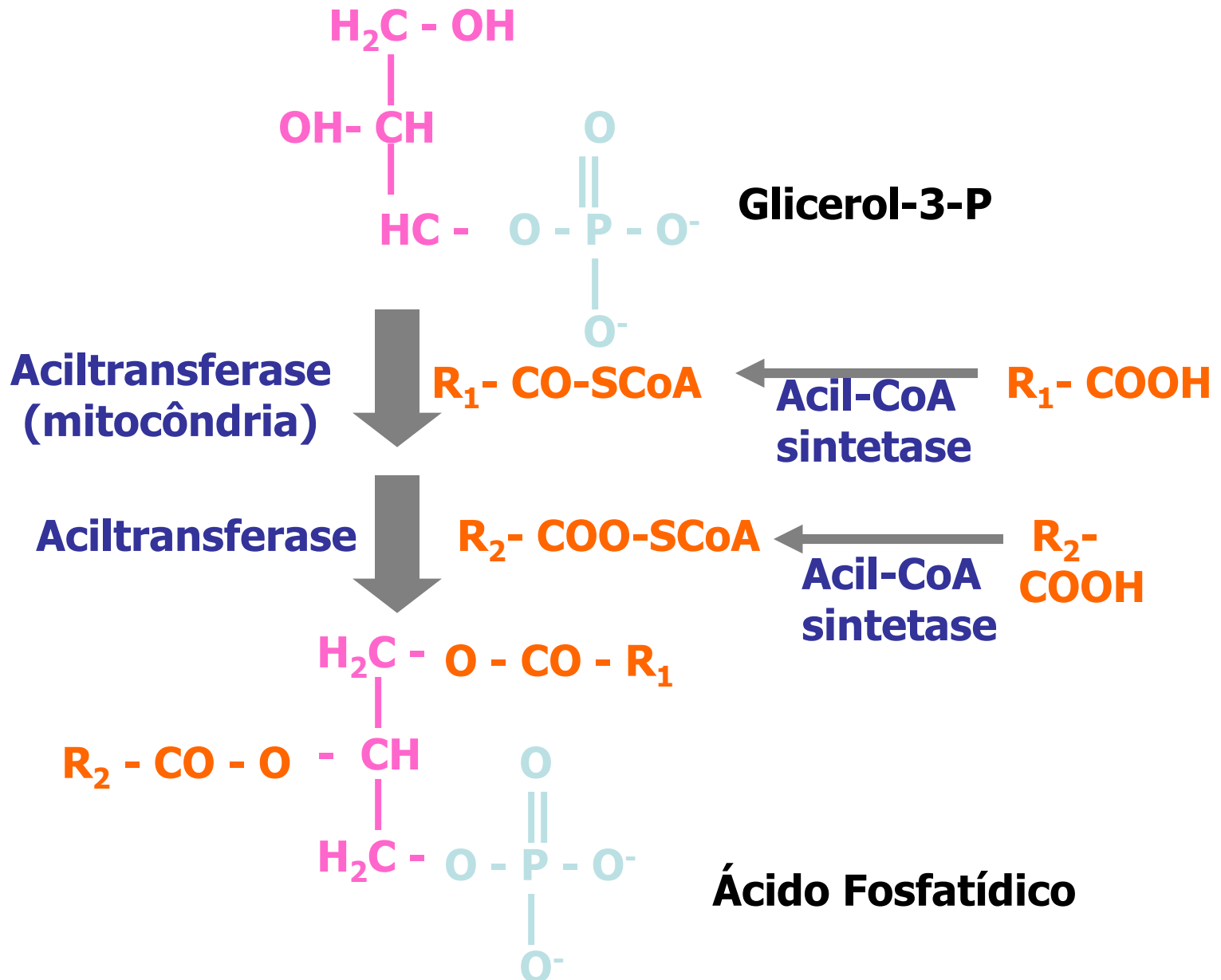


2-Monoacilglicerol

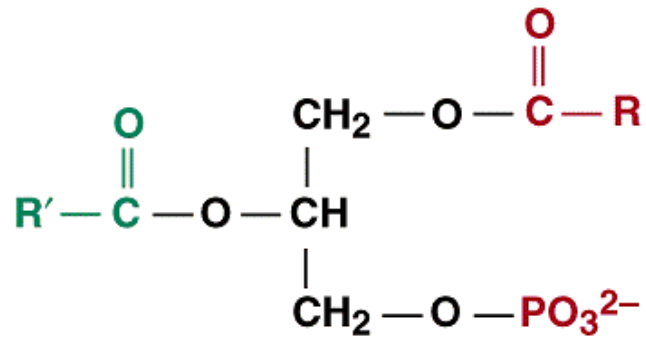
Fonte de Glicerol para a Síntese de TAG no Fígado e no Tecido Adiposo



Síntese dos TAG no Fígado e no Tecido Adiposo

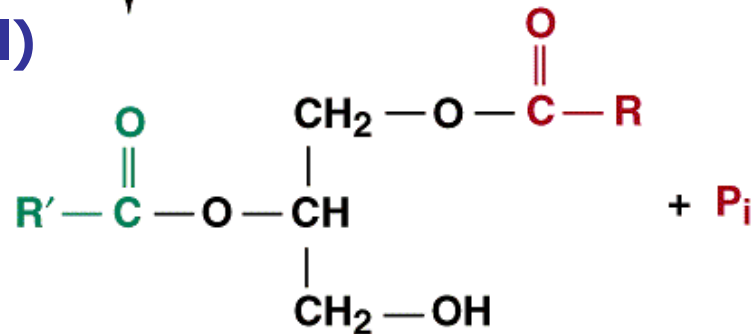


Síntese de TAG no Fígado e no Tecido Adiposo



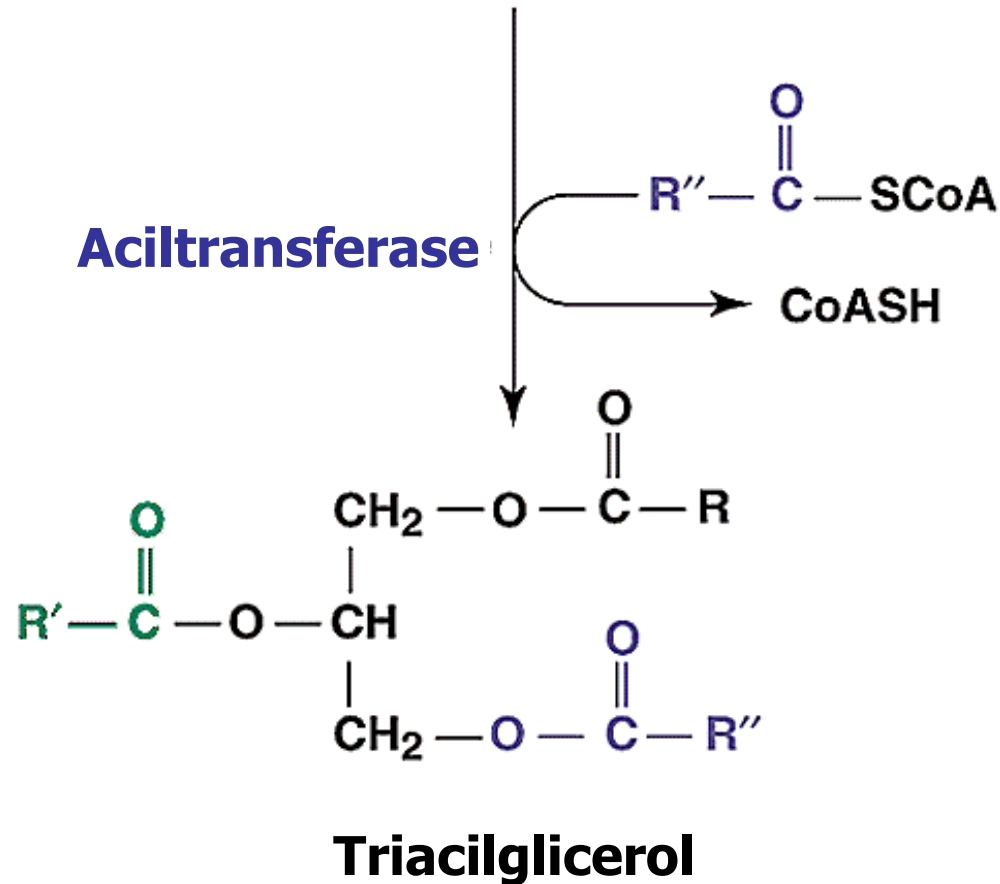
Ácido fosfatídico

**Fosfatidato
fosfatase
(citosol)**



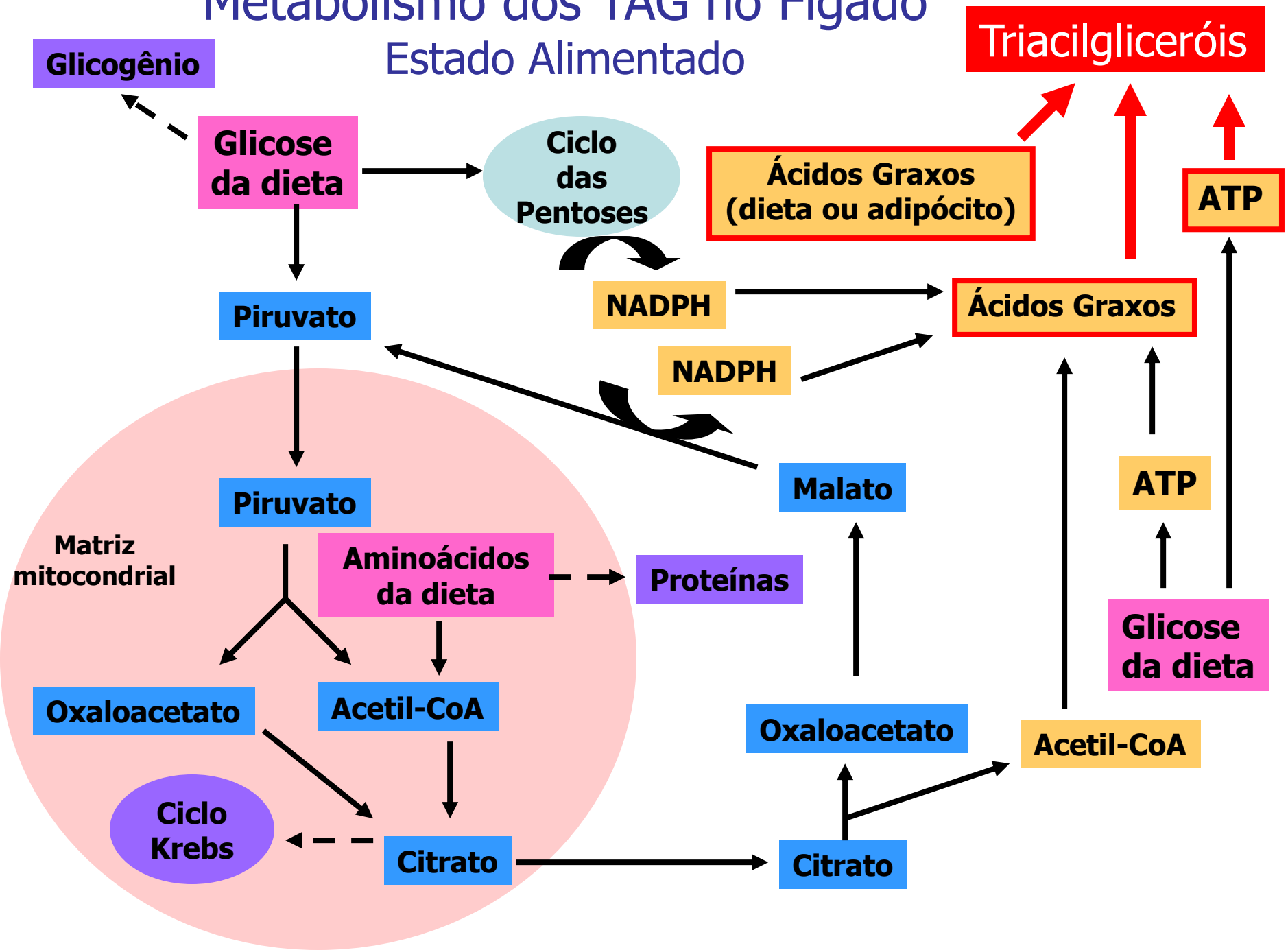
Diacilglicerol

Síntese de TAG no Fígado e no Tecido Adiposo

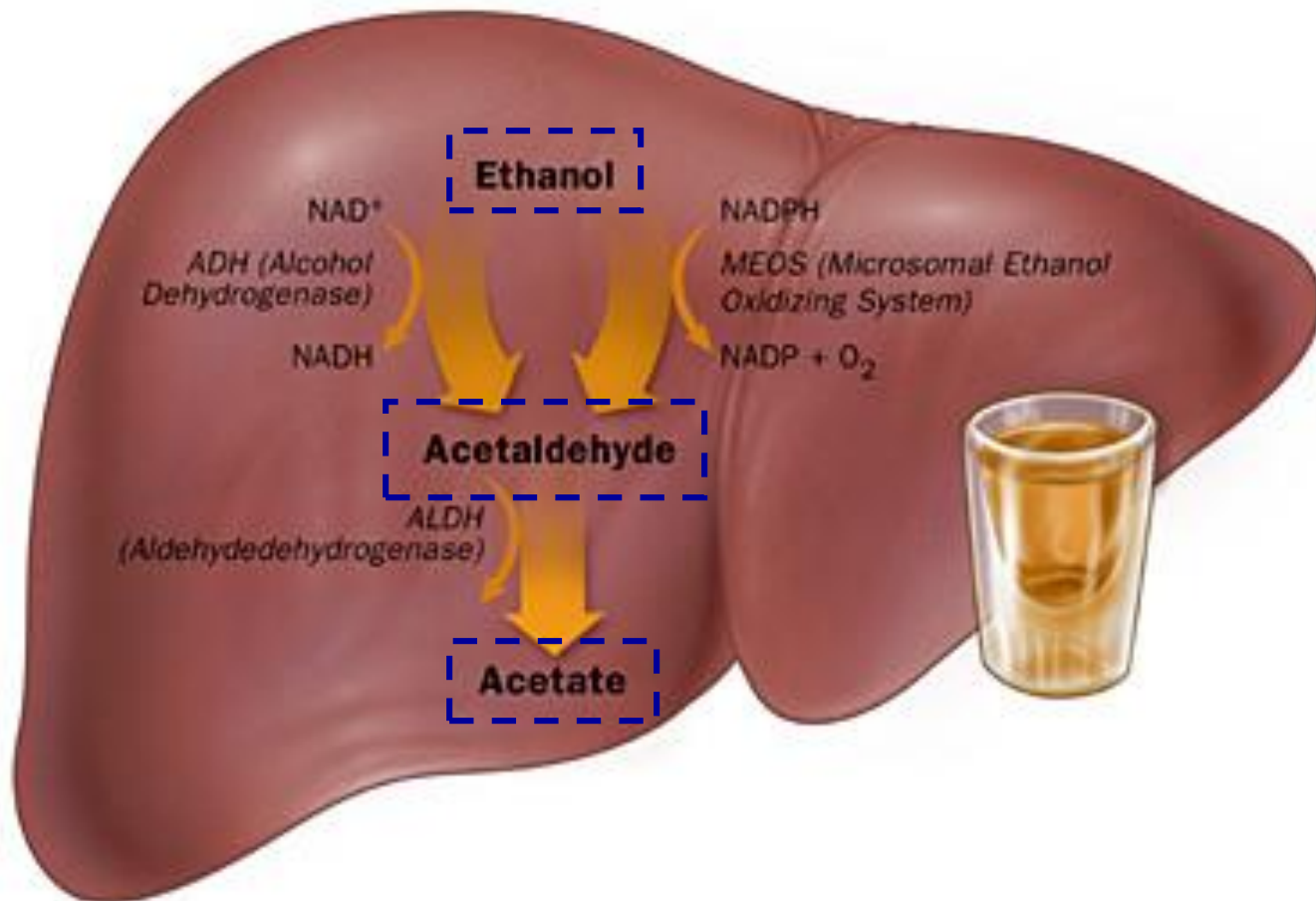


Metabolismo dos TAG no Fígado

Estado Alimentado

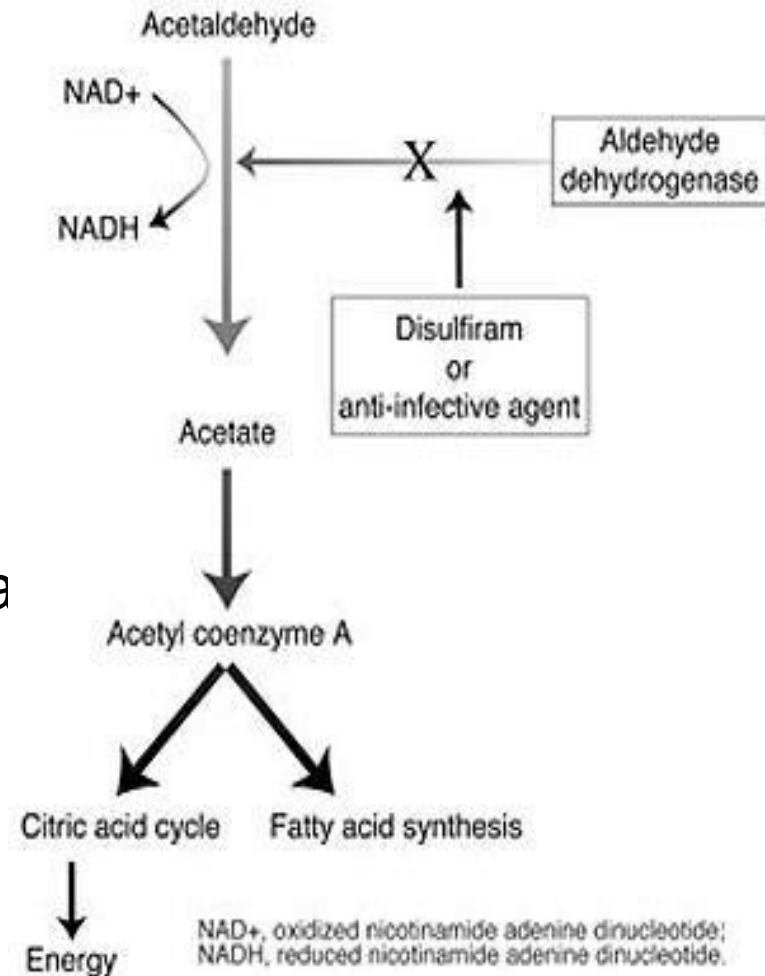


Oxidação do etanol



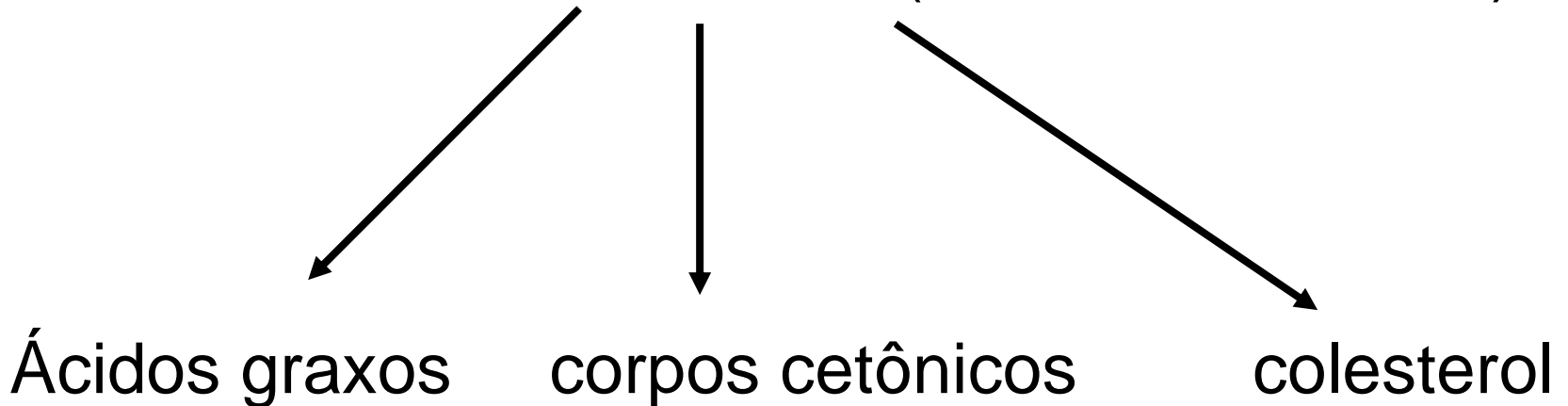
Aldeído desidrogenase (ALDH)

- 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)



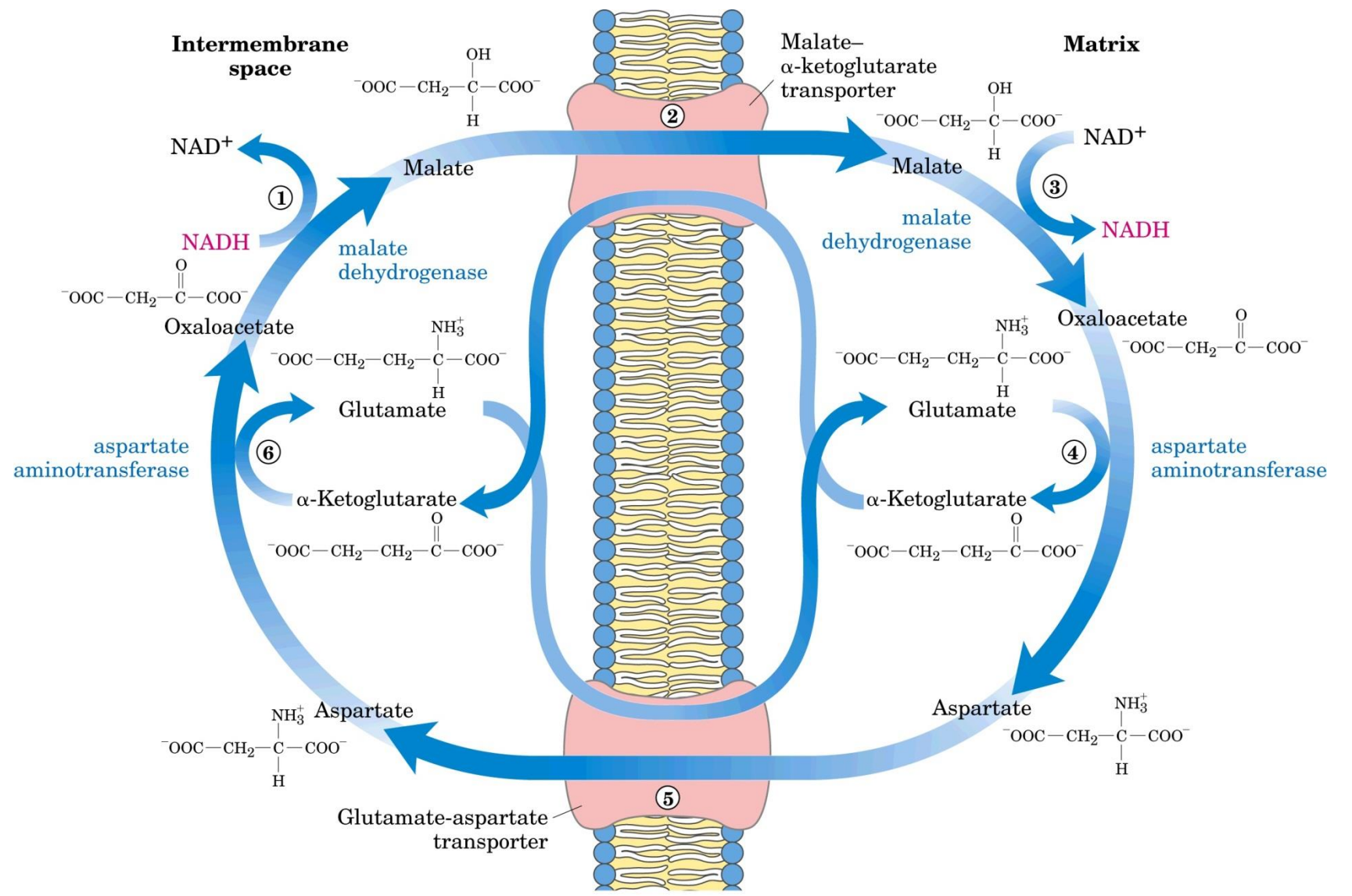
Destino do acetato

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

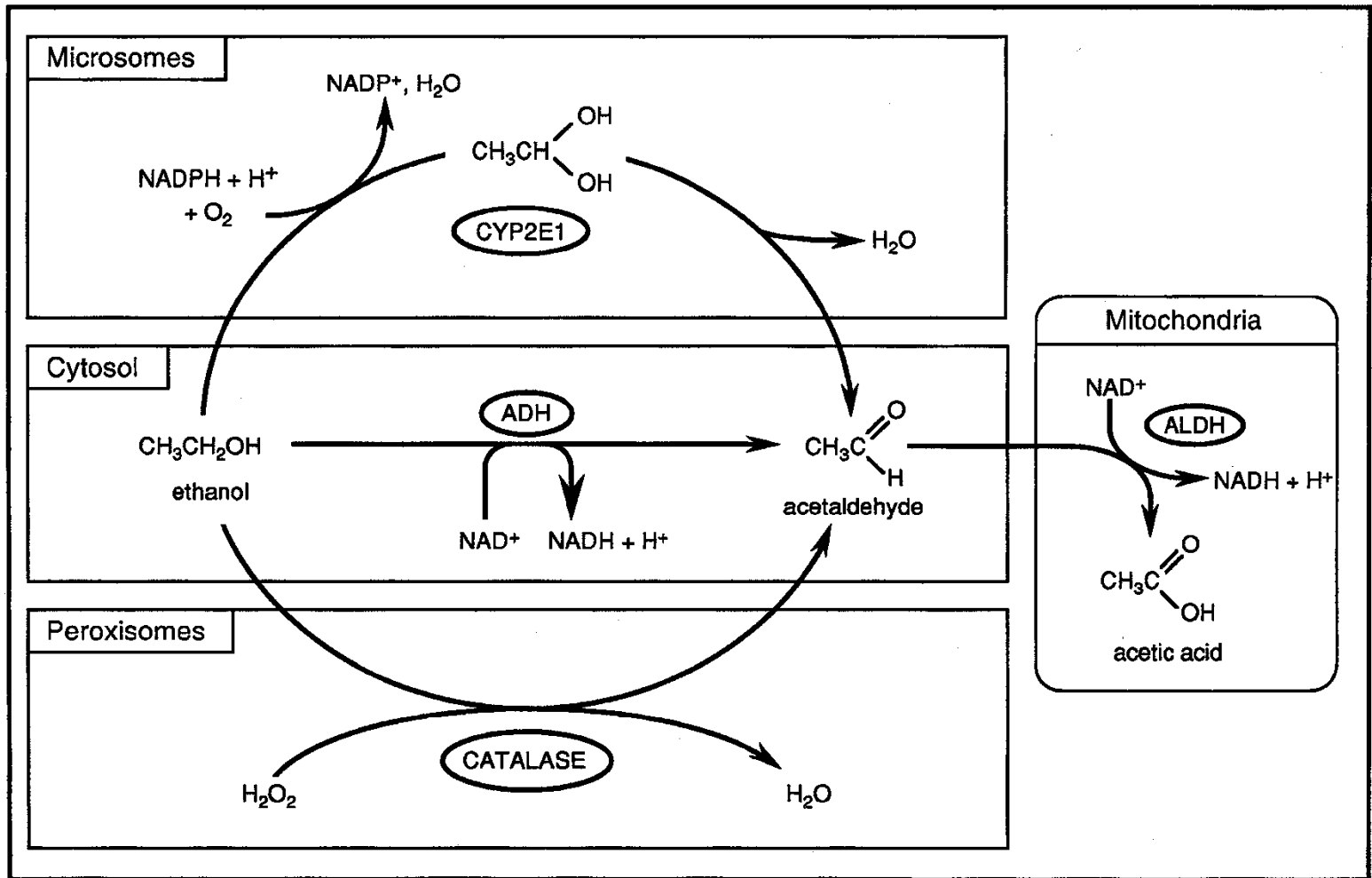


- Lançado na corrente sanguínea → oxidação em outros tecidos (ciclo de Krebs)

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

