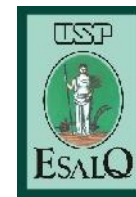




Metabolismo de lipídeos

Carla Bittar
Bioquímica e Metabolismo Animal



Função

- ▶ Componentes de Membrana Celular
 - Barreira de proteção para a célula
 - Controlam o fluxo de materiais
- ▶ **Estoque de Energia**
 - **Armazenados no tecido adiposo**
- ▶ Hormônios e Vitaminas
 - Hormônios – comunicação entre as células
 - Vitaminas – regulação de processos biológicos
- ▶ Proteção
 - Choques mecânicos
 - Isolamento térmico

Ácidos graxos

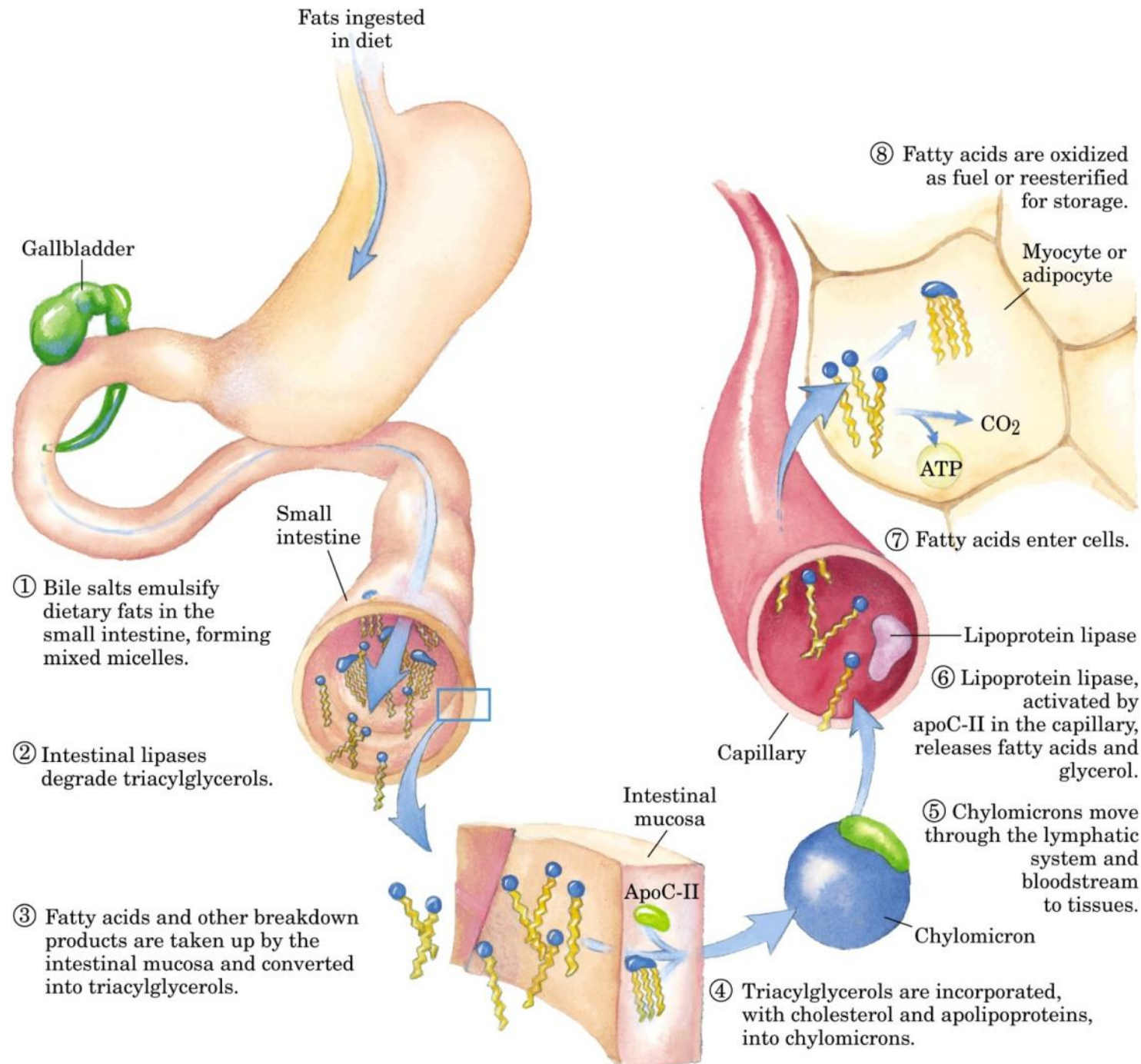
Digestão, mobilização e transporte



- ▶ Origem
 - Dieta
 - Armazenados
 - Sintetizados em um órgão e transportados

- ▶ > 50% da energia de alguns órgãos
 - Fígado, coração e musculatura esquelética (descanso)

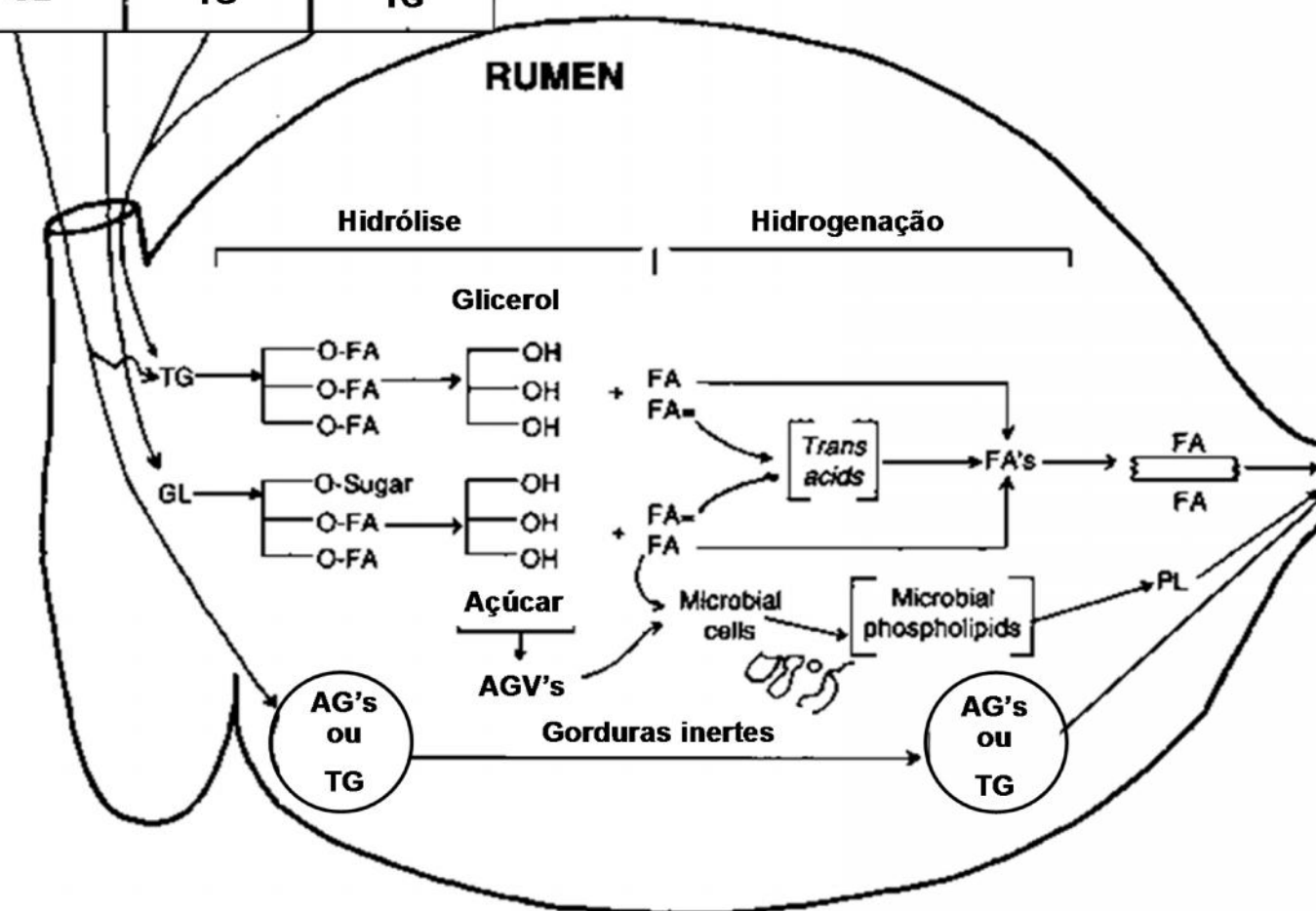
- ▶ Única fonte: animais que hibernam ou migram



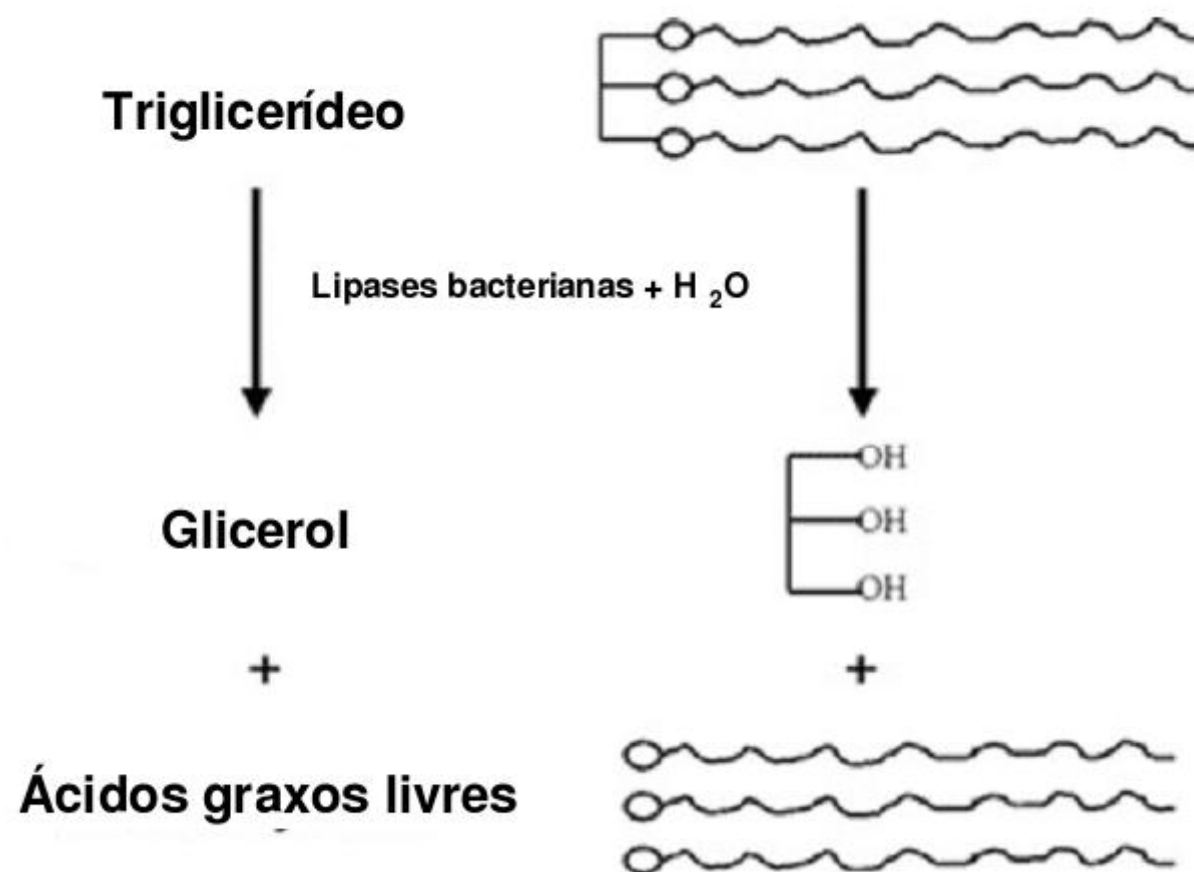
Metabolismo ruminal



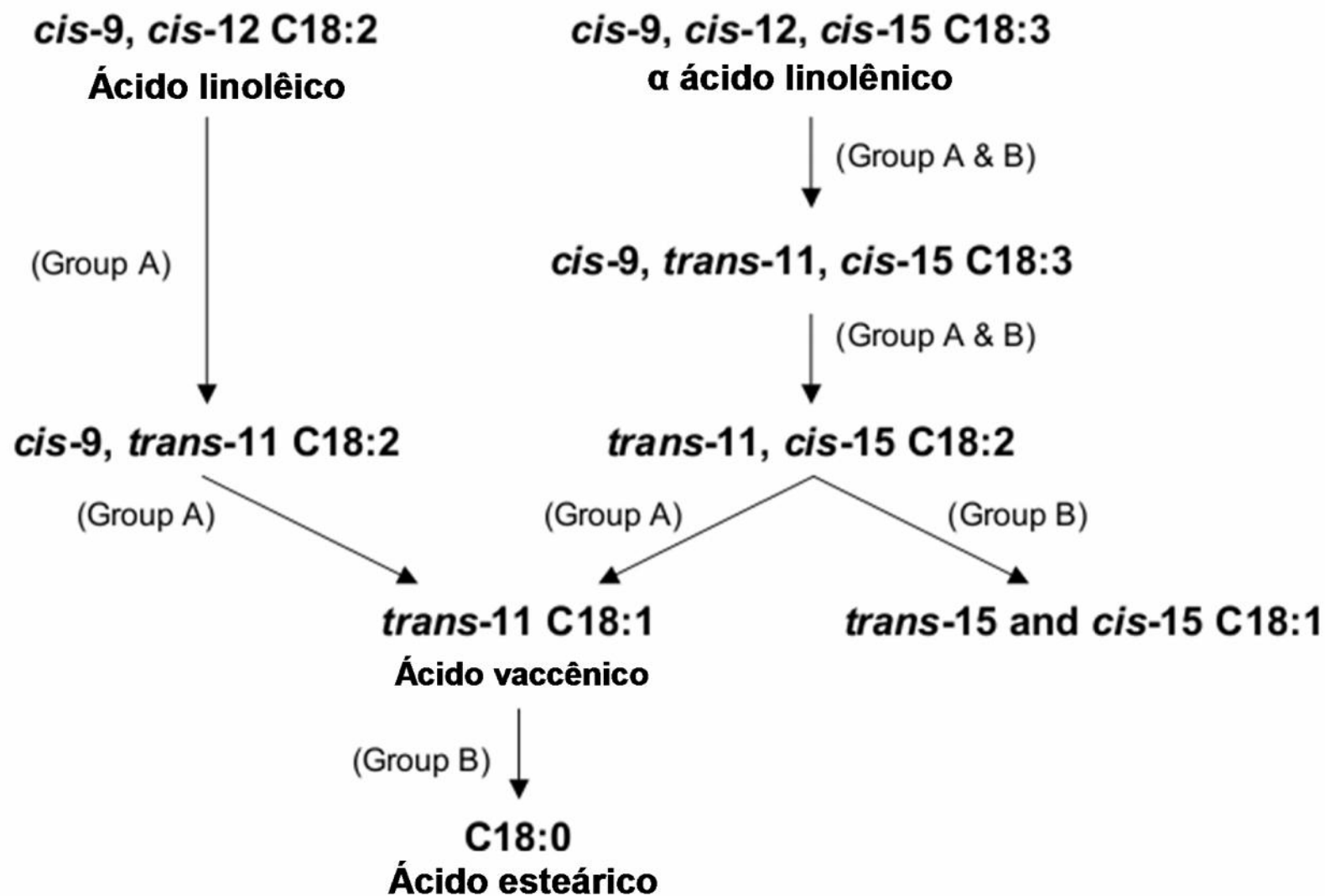
Fonte de gordura	AGCL inerte	Forragens	Grãos de cereais	Sementes oleagen.
Tipo de lipídio	AG's ou TG	GL	TG	TG

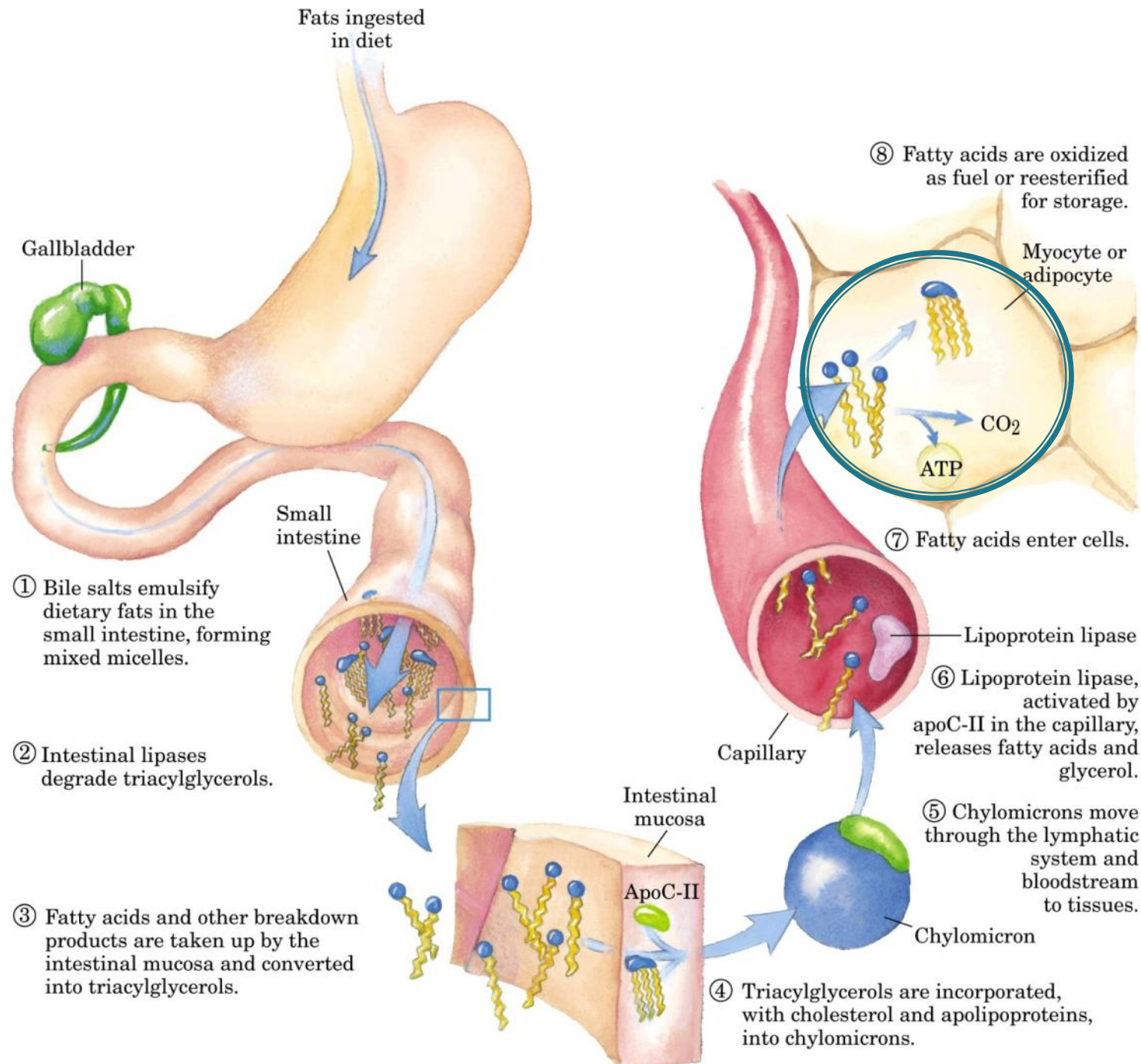


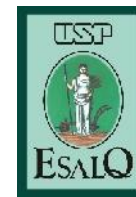
Hidrólise



(Bauman et al., 2003)



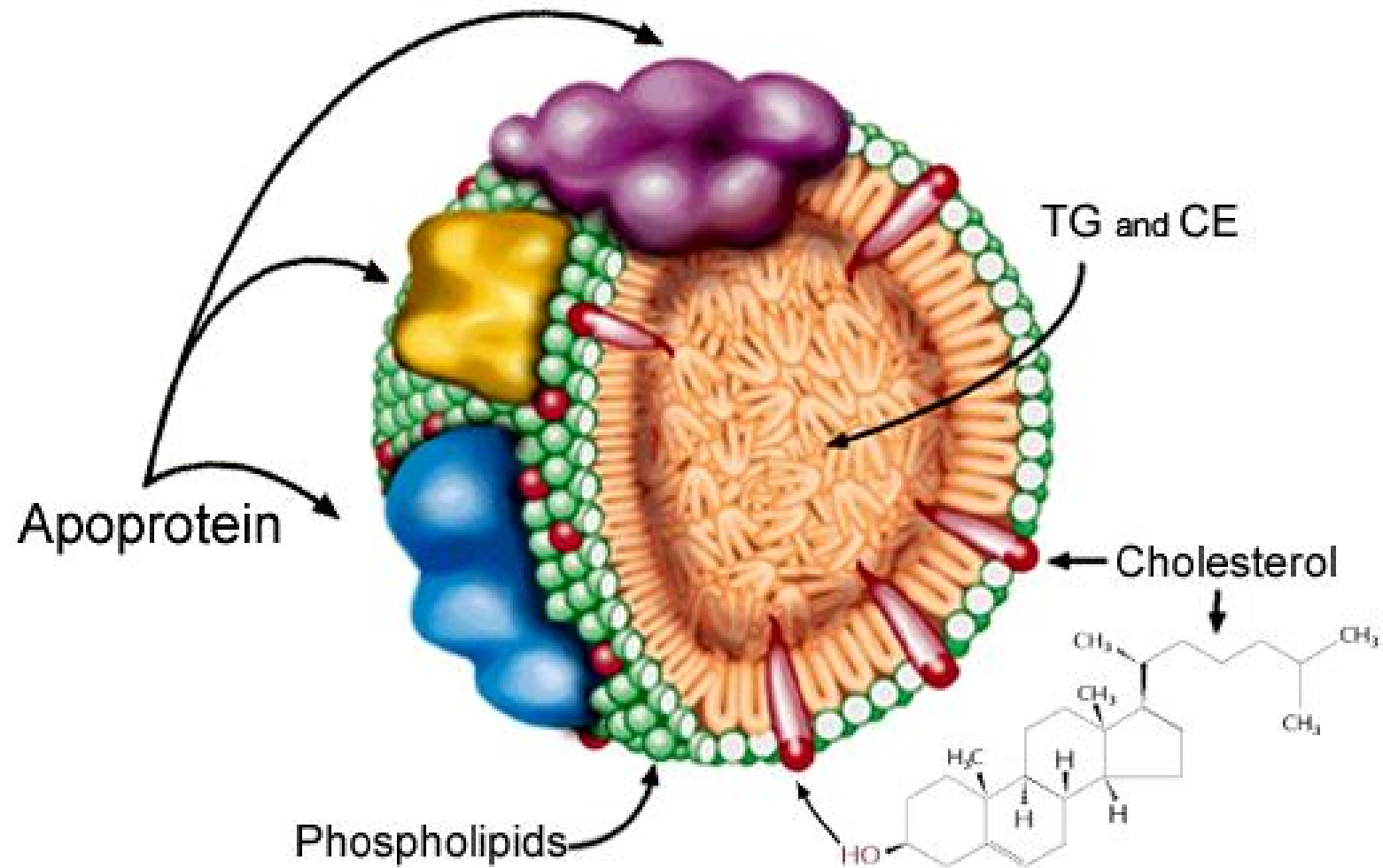


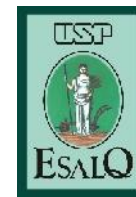


Transporte de Lipídios

- ▶ Lipoproteínas
 - Complexos macromoleculares
 - Associação de lipídios e proteínas
 - Sintetizados nos enterócitos e hepatócitos
 - Transportar e regular o metabolismo de lipídeos

Lipoproteínas





Lipoproteínas

► Densidade variada

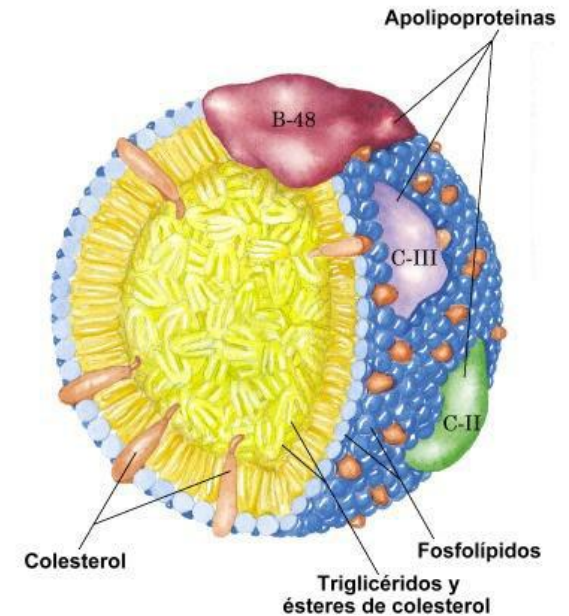
- proporção lipídio/proteína
 - Mais lipídios → menor densidade
 - Mais proteína → maior densidade

► Classificação: densidades e mobilidade

- Quilomicrons, VLDL, (IDL), LDL, HDL

Quilomicrons

- ▶ Lipoproteína menos densa
- ▶ Transportador de triglicerídeos
- ▶ Produzidos pelas células intestinais
 - 85 a 95%: triglicerídeos exógenos
 - 3 a 14%: colesterol livre e fosfolipídios
 - 1 a 2%: proteínas
- ▶ Transporte via linfa e sangue para tecido muscular e adiposo

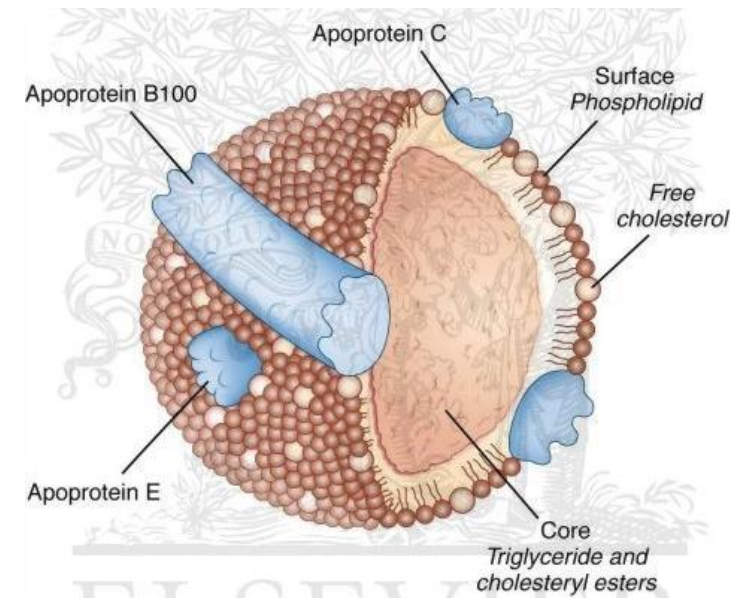


VLDL – *Very Low Density Lipoproteins*



- ▶ Transportam triglicerídeos e colesterol
 - Tecidos adiposo, muscular e glândula mamária
- ▶ A medida que perdem triglicerídeos coletam mais colesterol → LDL
 - triglicerídeos são hidrolisados a AGL e glicerol

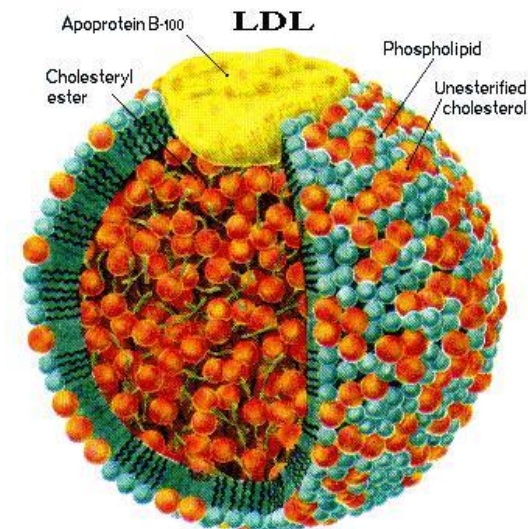
- 50% triglicerídeos
- 19%: colesterol livre e esterificado
- 18% fosfolipídeo
- 10%: proteínas



LDL – *Low Density Lipoprotein*



- ▶ Produto final da degradação da VLDL via IDL
- ▶ Distribuição de colesterol nos tecidos
- ▶ Composição
 - 48% éster de colesterol
 - 27% fosfolipídios
 - 15% triglicerídeos
 - 10% colesterol livre



HDL – *High Density Lipoprotein*



- ▶ Retira colesterol da circulação
- ▶ Partículas pequenas:
 - 20% de colesterol
 - 50% de proteína
 - 30% de triglicerídeos e traços de fosfolipídio



table 21-2

Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95–1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006–1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063–1.210	55	24	2	15	4

Source: Modified from Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* **2**, 290 – 297.



TABLE 2. The biosynthetic origins, plasma distributions, and ascribed functions of the major apolipoproteins in the ruminants.¹

Apolipoprotein	Approximate molecular weight	Major biosynthetic sites	Plasma distribution	Ascribed functions
A-I ²	28,000	Intestine, liver	Chylomicrons, HDL ⁴	Particle formation, receptor binding, LCAT ⁷ activation
A-II (?)	8800	Intestine, liver	HDL	Hepatic lipase activator (?)
A-IV	42,000	Intestine	Chylomicrons, heavy HDL	LCAT Activation
B-100	550,000	Liver	VLDL, ⁵ LDL ⁶	Particle formation, receptor binding
B-48	265,000	Intestine (liver ?)	Chylomicrons, VLDL, remnants	Particle formation
CI	8000	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	LPL ⁸ Activator
CII ²	10,000	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	Lipid binding
CIH ³	9000	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	LPL Inhibitor
CIV	10,000	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	LPL Inhibitor (?)
E (?)	34,000	Liver	VLDL (?), HDL (?)	Receptor binding (?), LCAT activation (?)

¹From references (6, 7, 9, 12, 27, 56, 70, 71, 93, 121).

²Primary structure has been fully determined [(6, 93, 121) for apo A-I; (12) for apo CII].

³In the bovine, the primary structure is only partially determined (12).

⁴High density lipoproteins.

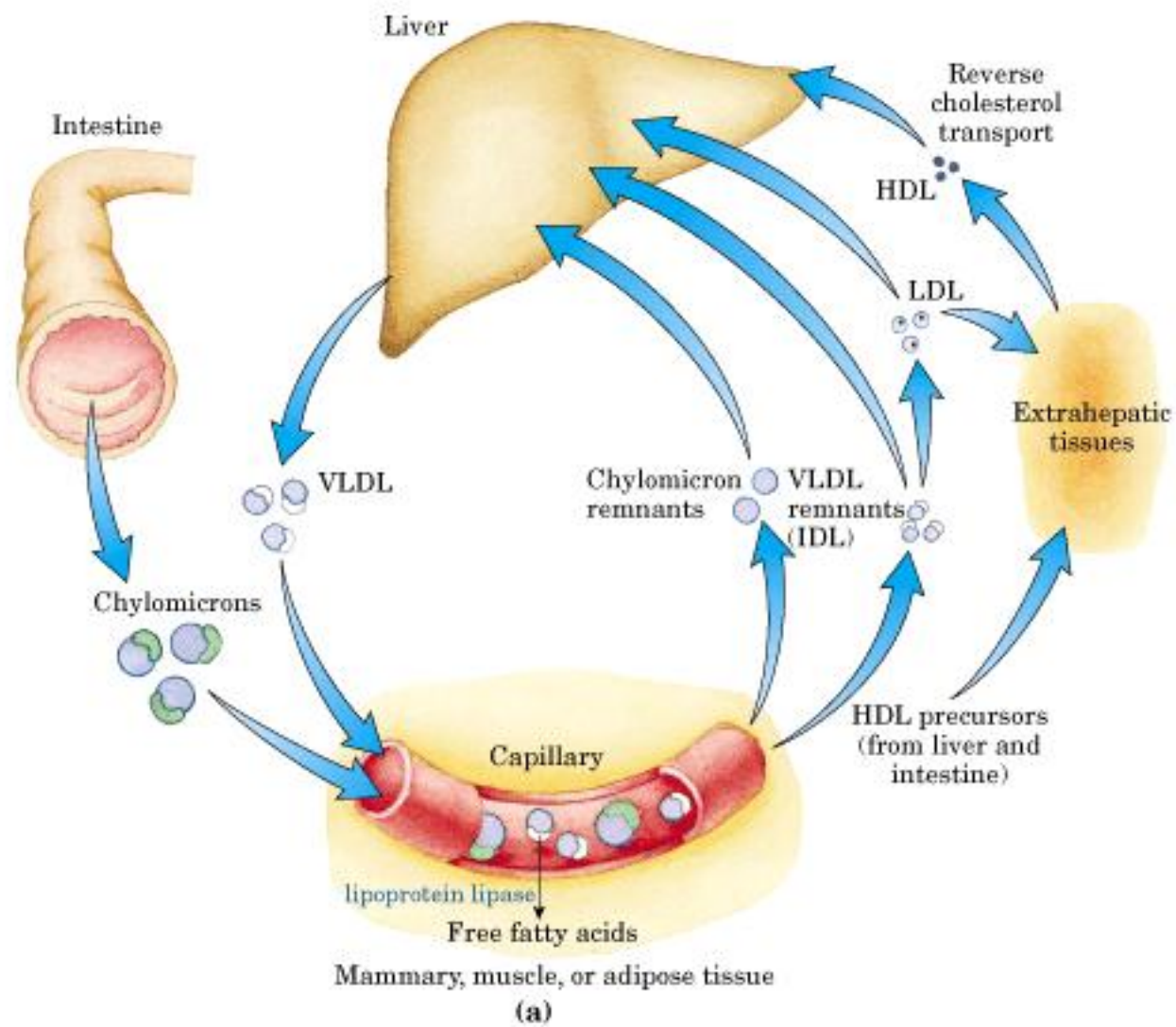
⁵Very low density lipoproteins.

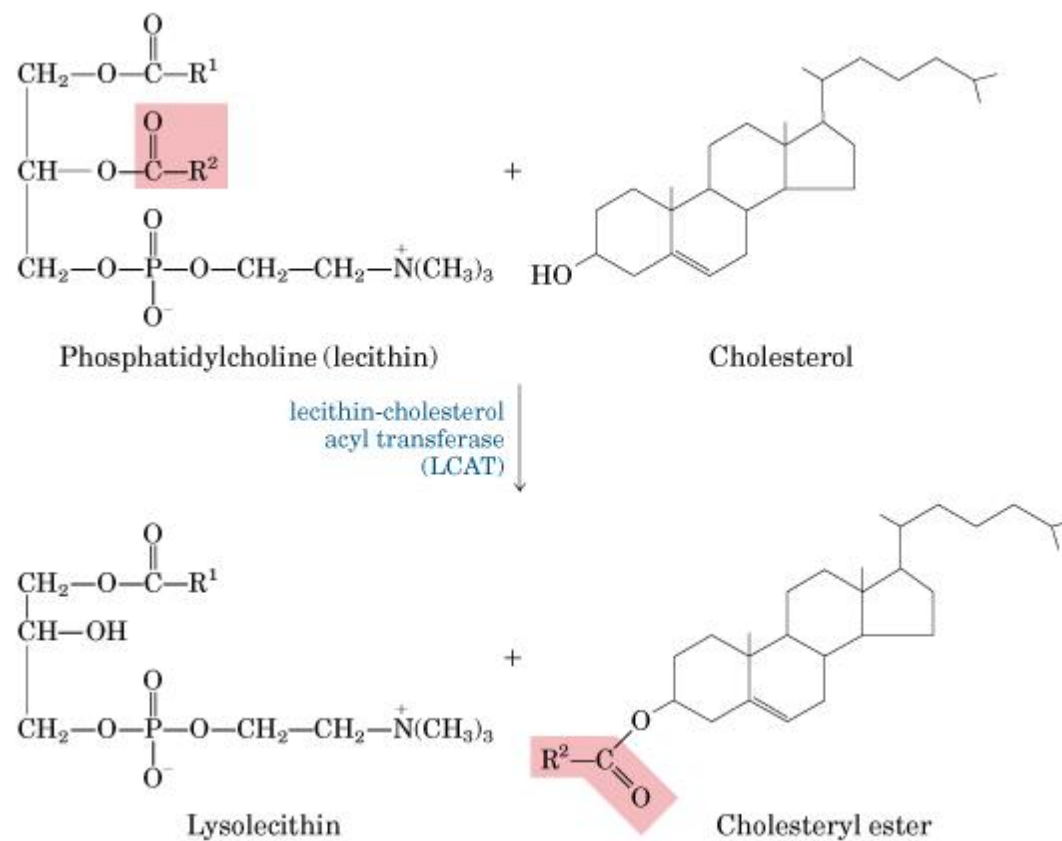
⁶Low density lipoproteins.

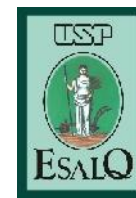
⁷Lecithin:cholesterol acyl transferase.

⁸Lipoprotein lipase.

(Bauchart, 1993)

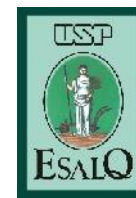






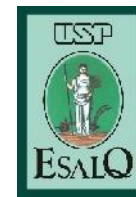
Absorção hepática de AGs

- ▶ O fígado de ruminantes remove pouco ou nenhum triacilglicerol das lipoproteínas
 - baixa lipase lipoproteica ou triacilglicerol lipase hepática
 - captação de lipoproteínas deve ser via endocitose
 - pequena concentração em relação ao sangue de não-ruminantes (50–200 vs 900–1200 mg/L)



Absorção hepática de AGs

- ▶ AGNE são removidos do plasma em proporção à sua concentração e fluxo de sangue para o fígado
 - Fluxo sangüíneo hepático é proporcional ao consumo de energia metabolizável
 - Concentração de AGNE aumenta com o balanço energético negativo
 - O fluxo sangüíneo e concentração trabalham mutuamente para estabilizar absorção de ácidos graxos

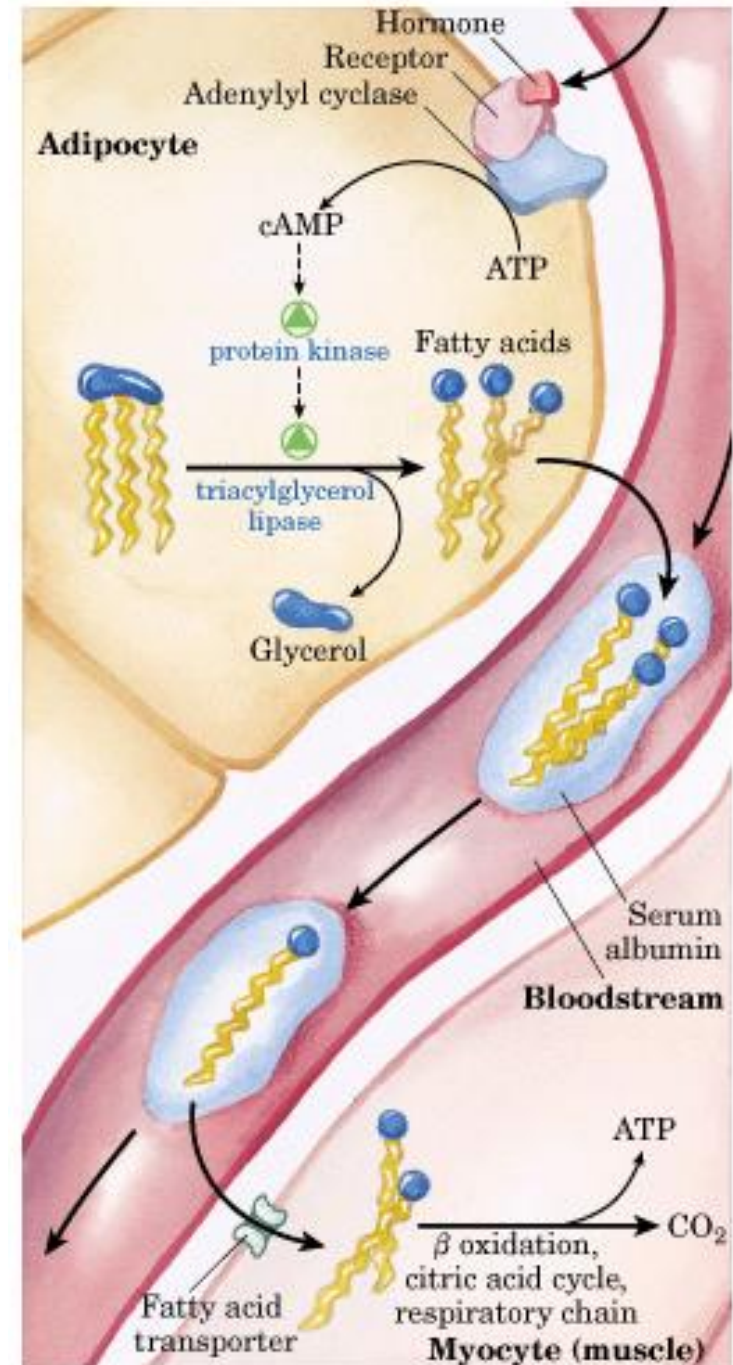


Absorção hepática de AGs

- ▶ Fígado tem 4 opções para remover os AGs
- 1) secretados na bile
- 2) oxidados a dióxido de carbono
- 3) oxidados a corpos cetônicos
- 4) armazenados no fígado e secretados como lipoproteínas

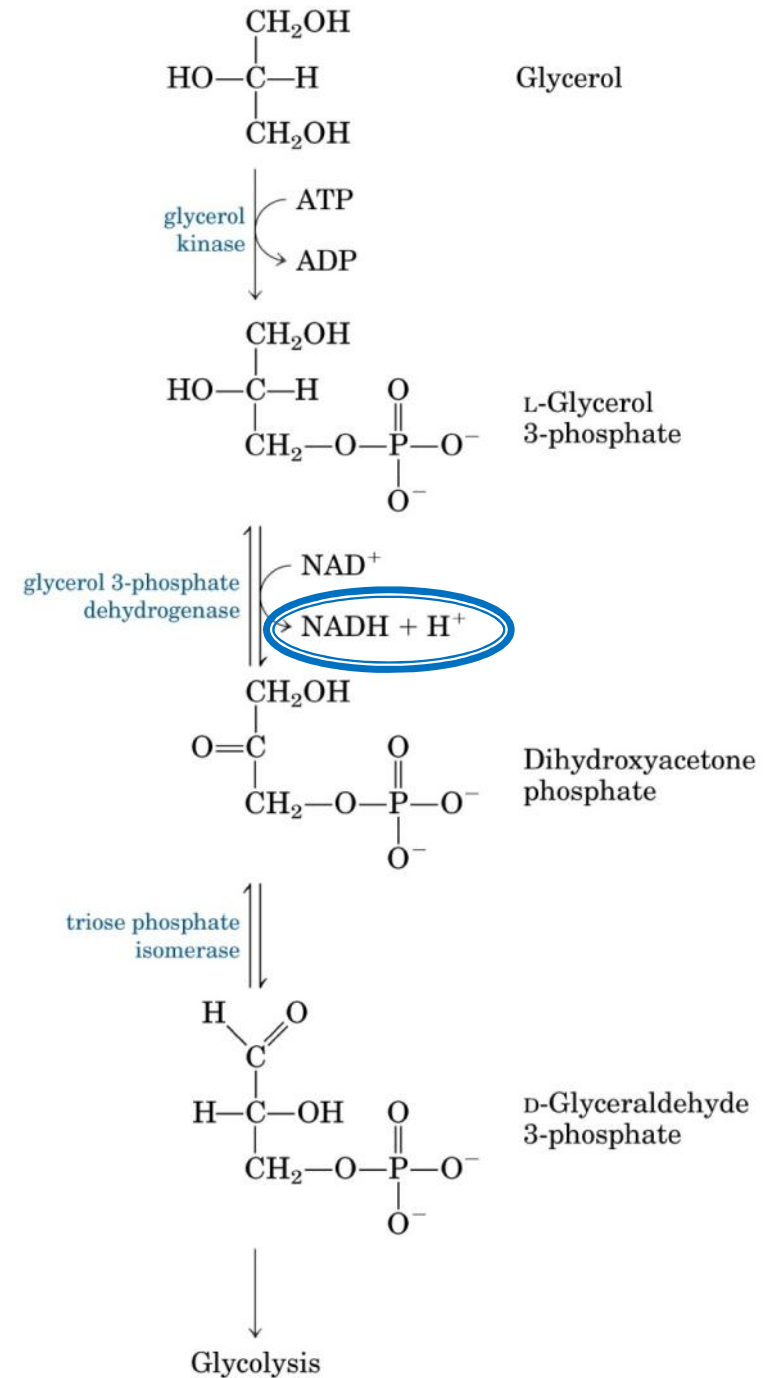
Mobilização

- ▶ Epinefrina e glucagon
 - Segundo mensageiro
 - Fosforilação de proteína kinase
 - Efetor alostérico TAG lipase
- ▶ Ligação com albumina sérica
 - Solubilidade
 - Musculatura esquelética
 - Coração
 - Cortex adrenal



Conteúdo energético

- ▶ 5% no glicerol
- ▶ 95% nos AGCL

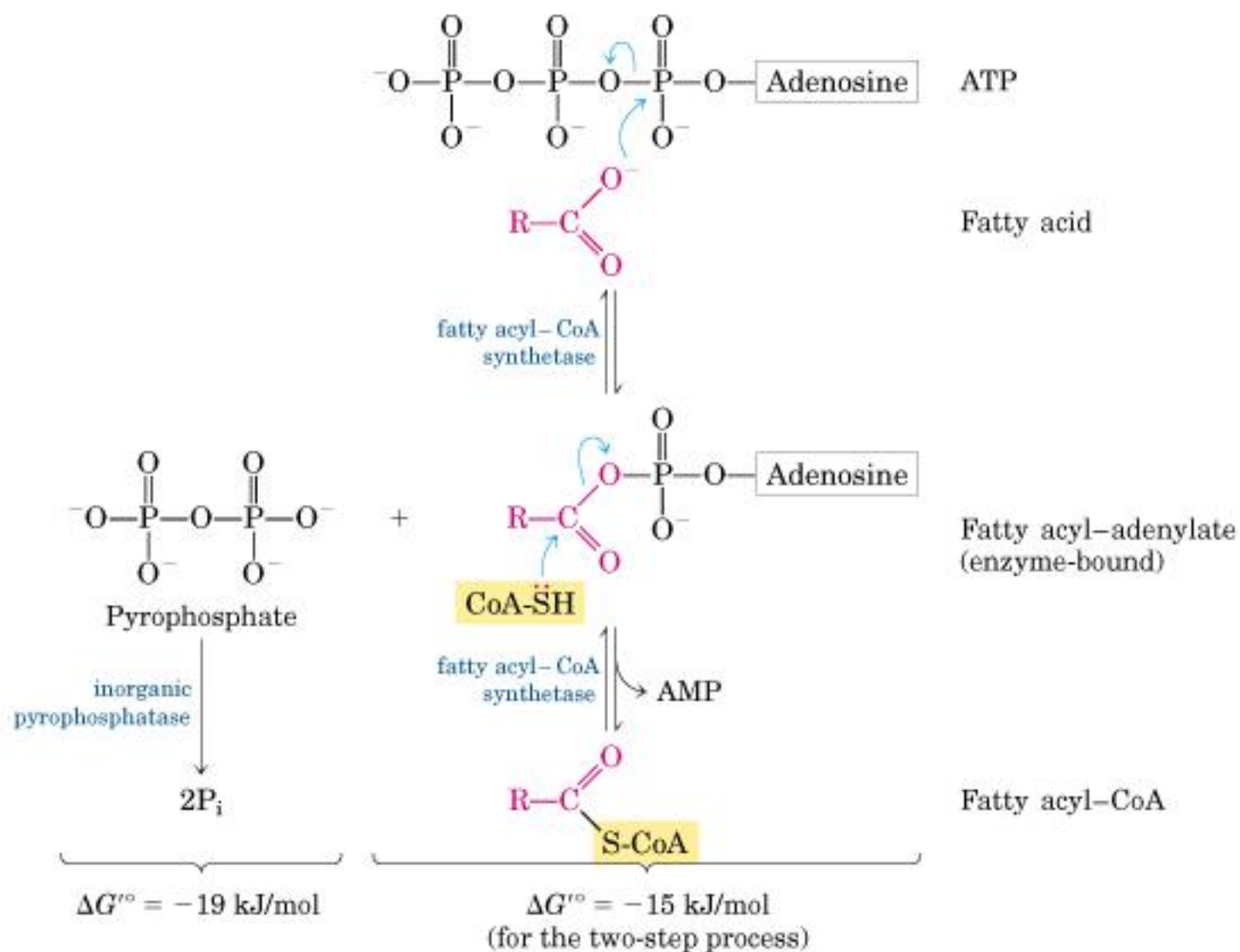




Ácidos graxos livres

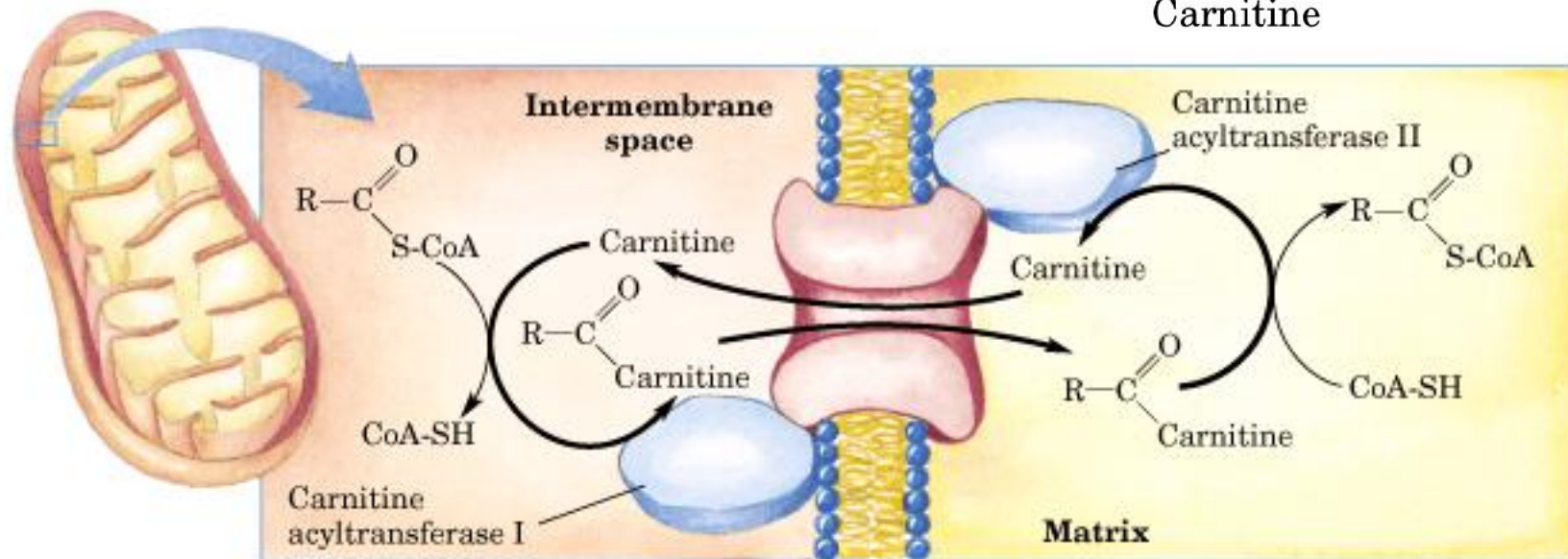
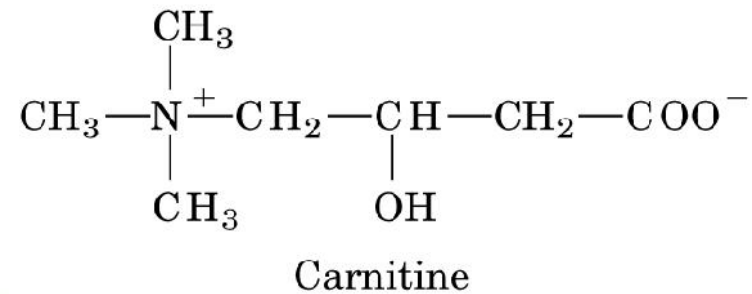
- ▶ Aparato enzimático para oxidação está na mitocôndria
- 1) Isoenzima na membrana externa da mitocôndria converte AG em Acil graxo-CoA





2) Acil graxo-CoA se liga a carnitina

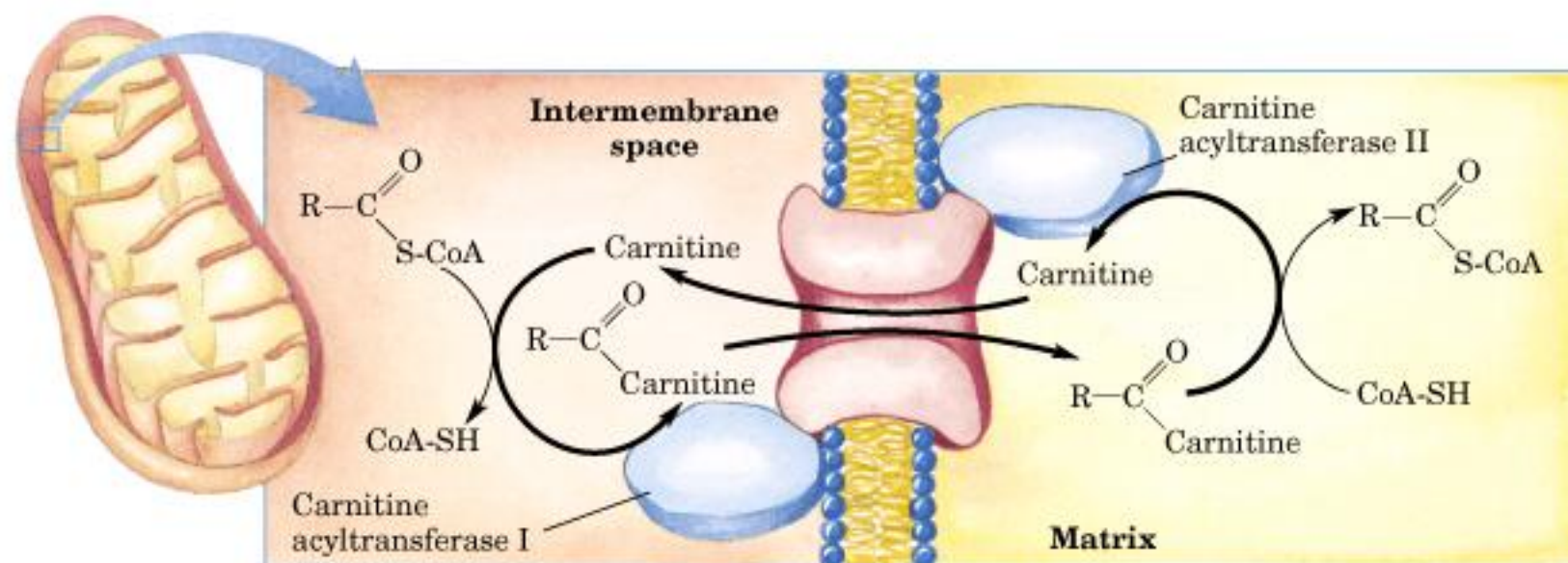
- Carnitina acil transferase I

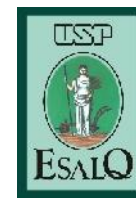


Difusão facilitada: transportador acil-carnitina/carnitina

3) Grupo Acil é transferido da carnitina para grupo CoA mitocondrial

- Carnitina acil transferase II



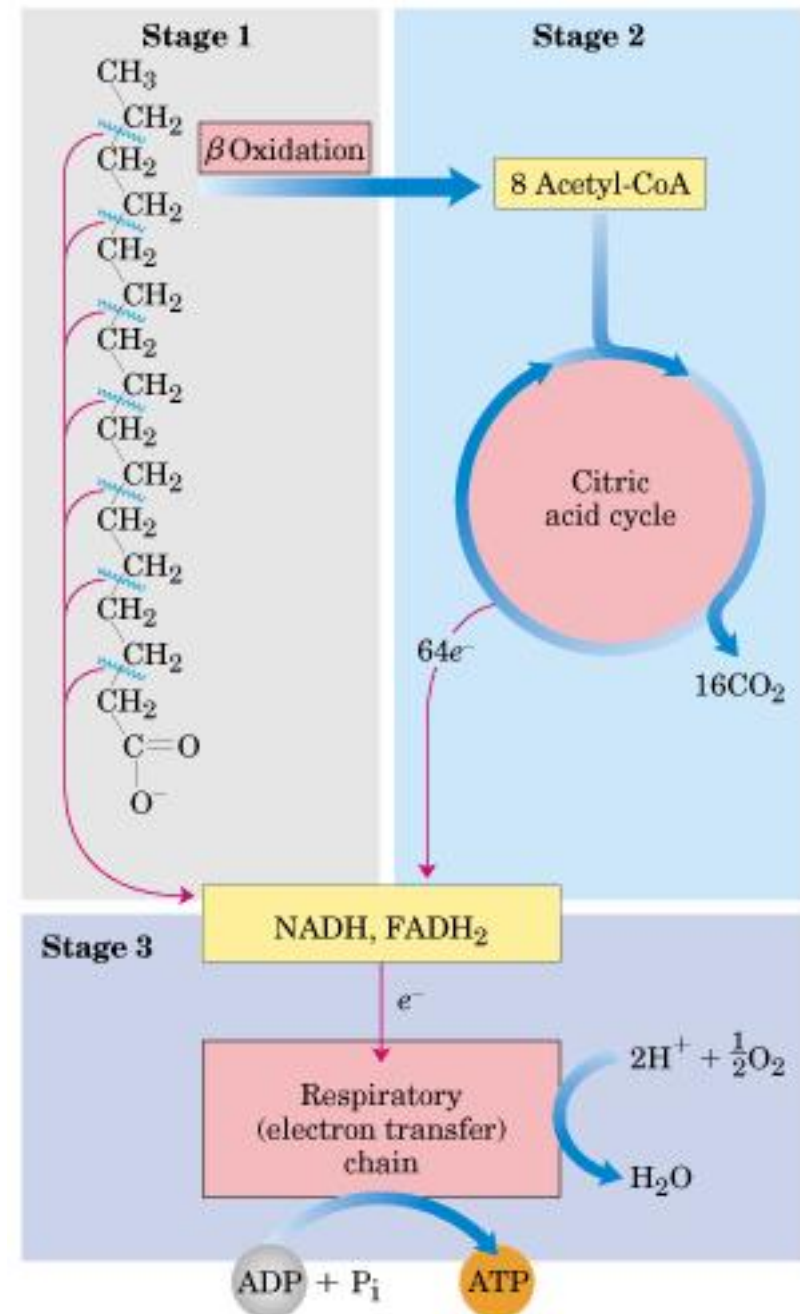


Oxidação de ácidos graxos

- ▶ Oxidação de ácidos graxos a acetil-coA
 - Acetil-CoA oxidado no ciclo de Krebs
 - Elétrons removidos passam por cadeia respiratória
 - Outras alternativas
 - Produção de corpos cetônicos

β -oxidação

1. Remoção oxidativa de unidades de 2C dos AG na forma de acetil-CoA
2. Oxidação de acetil-CoA
3. Coenzimas reduzidas: cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa



β-oxidação

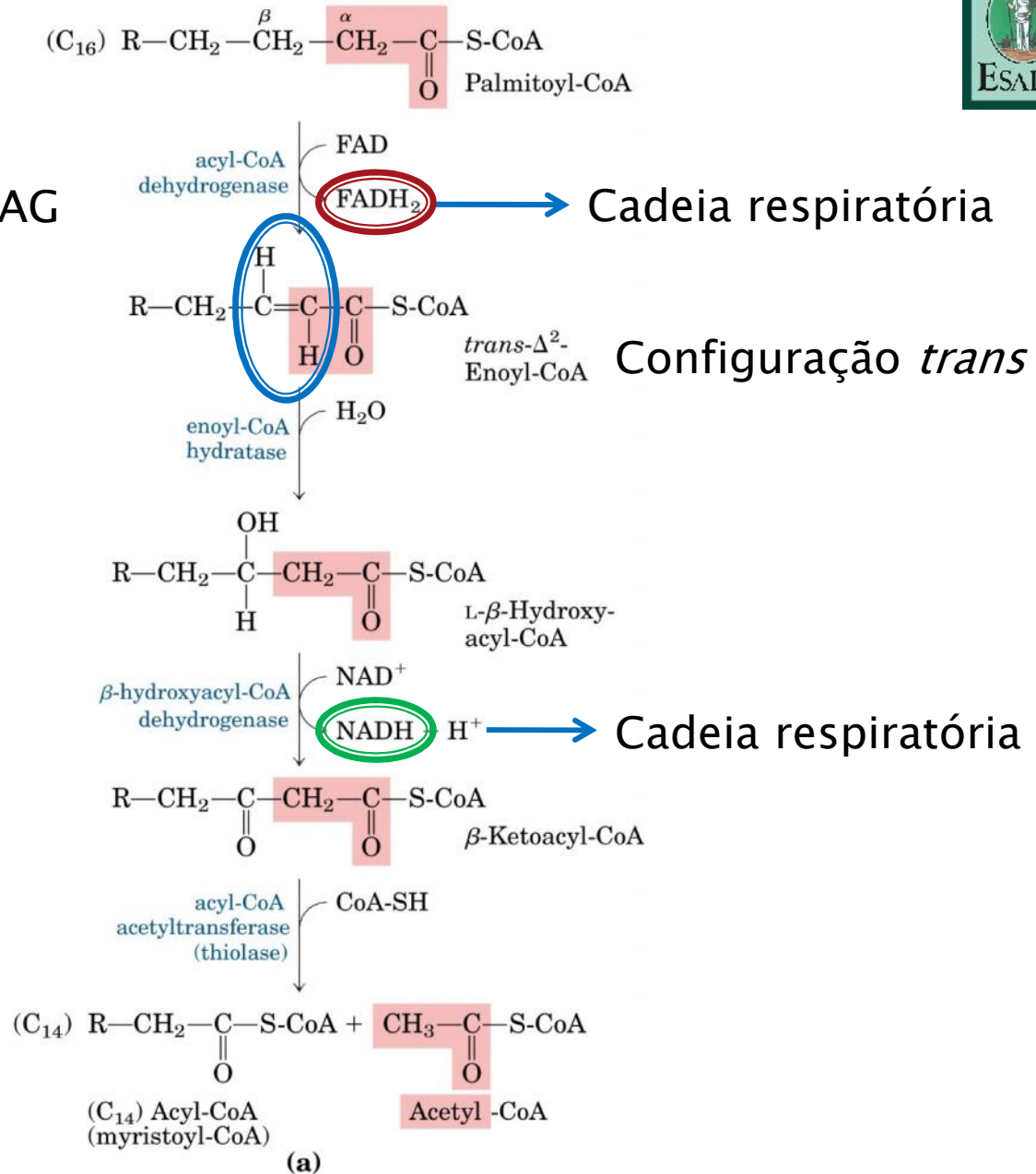


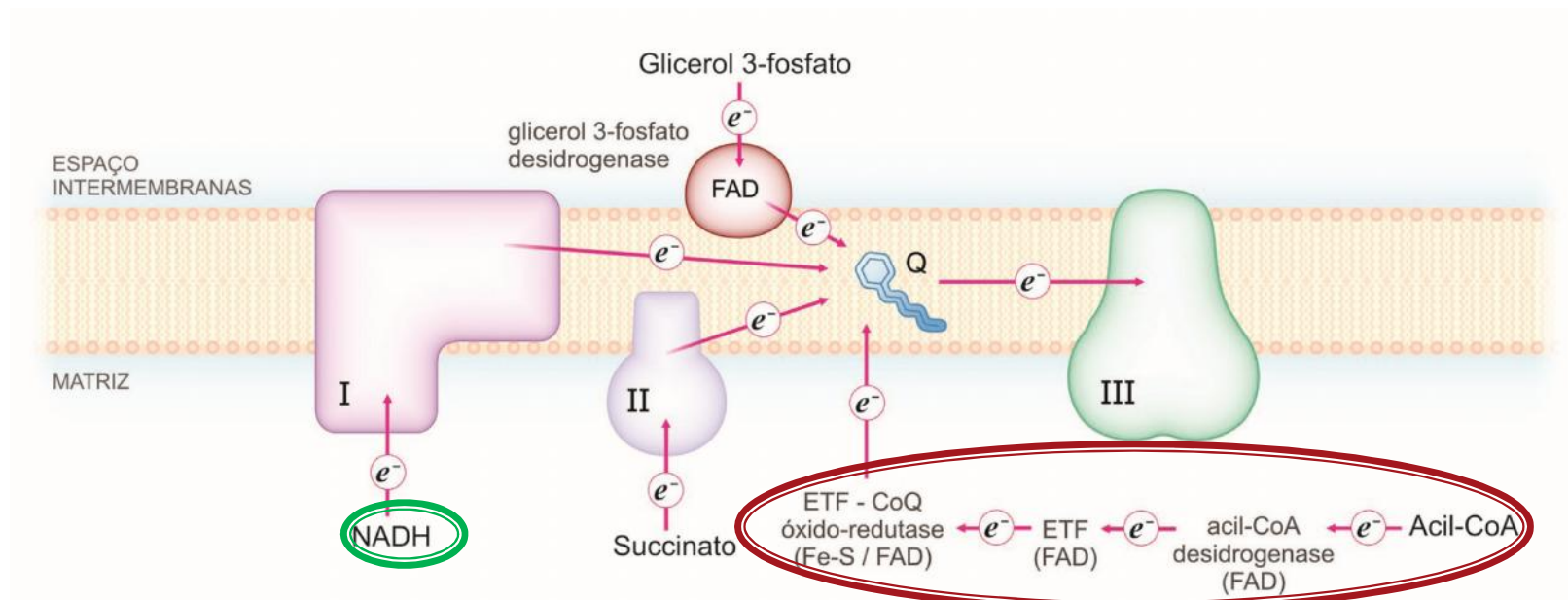
Dupla ligação entre C α e β
Específica de acordo com o AG

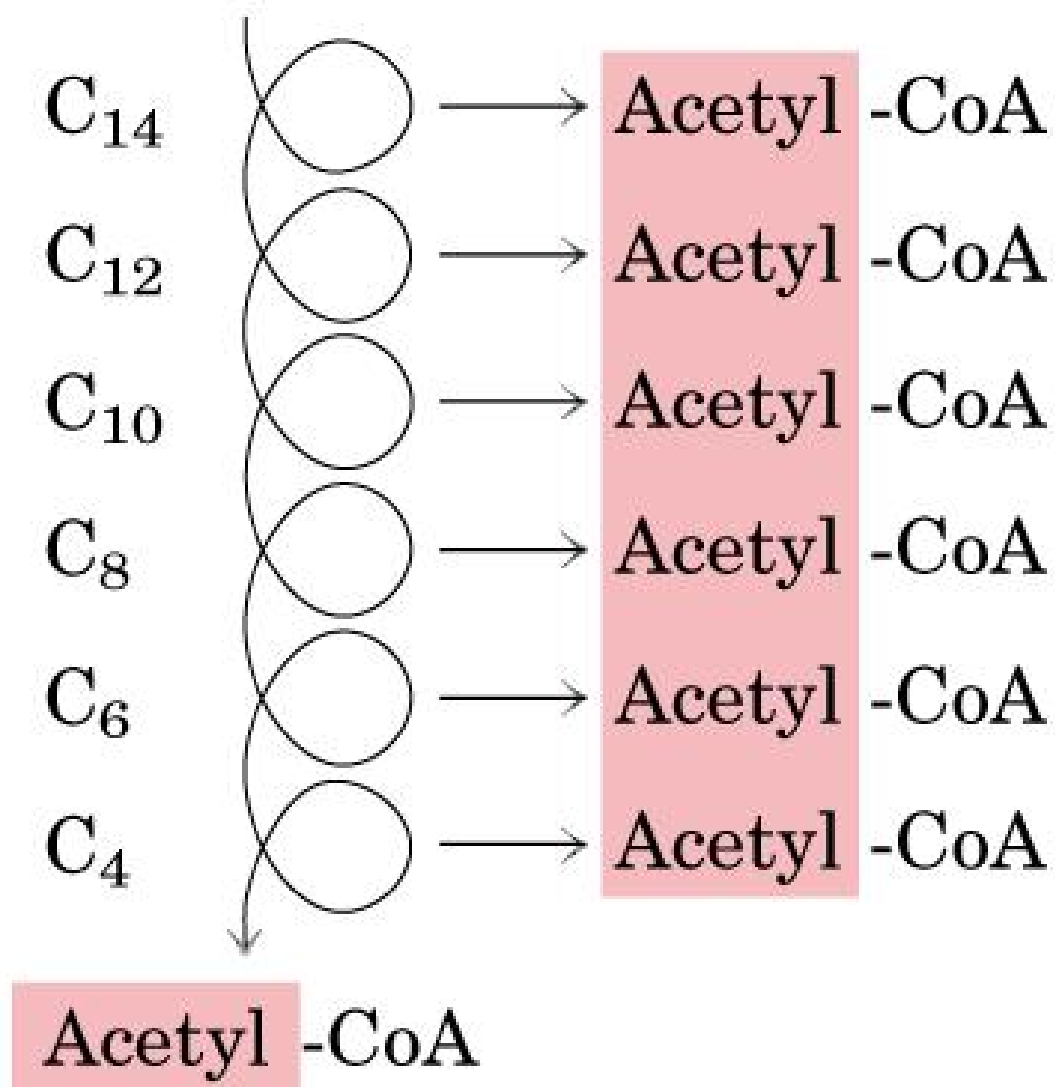
Cadeia longa 12–18C

Cadeia média 4–14C

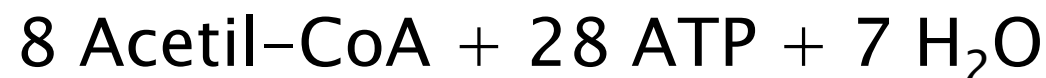
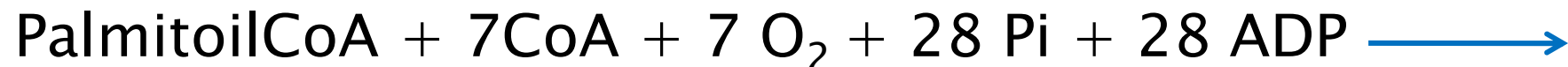
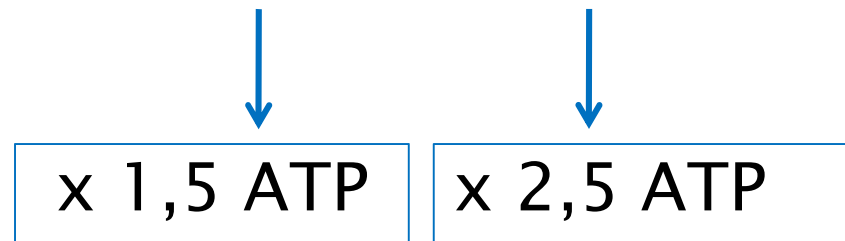
Cadeia curta 4–8C







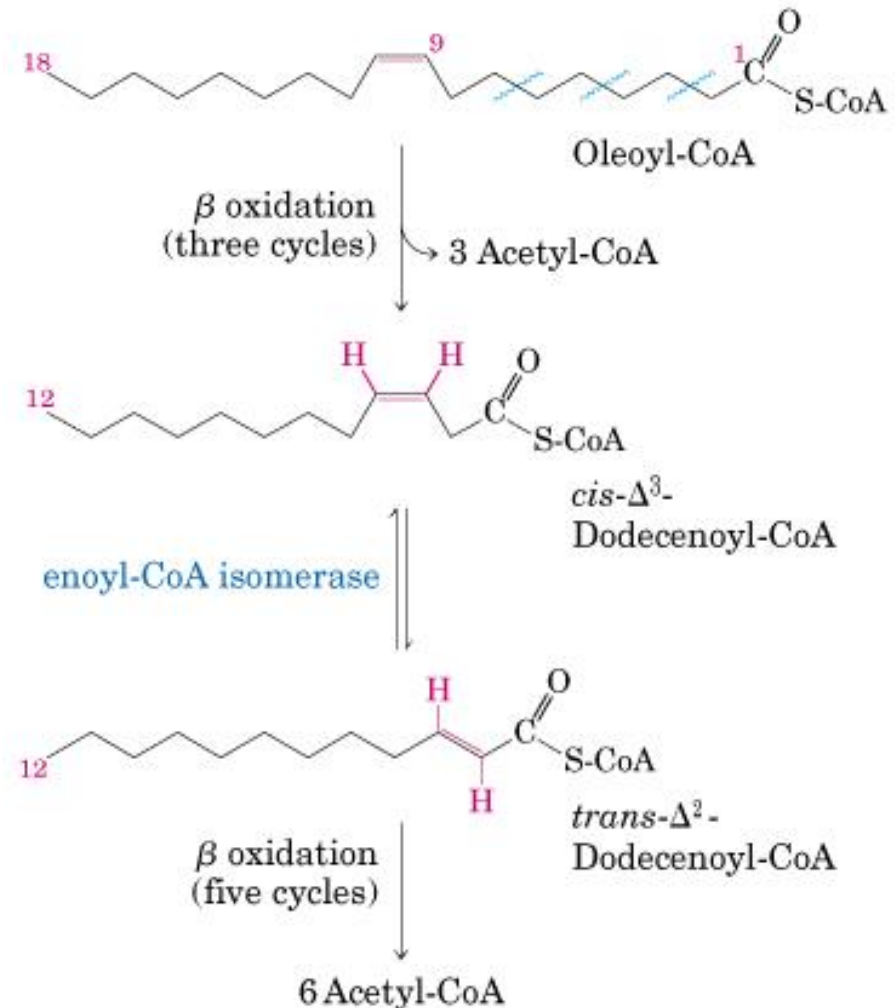
4 passos repetidos até Acetil-CoA e ATP



Oxidação de AG insaturados



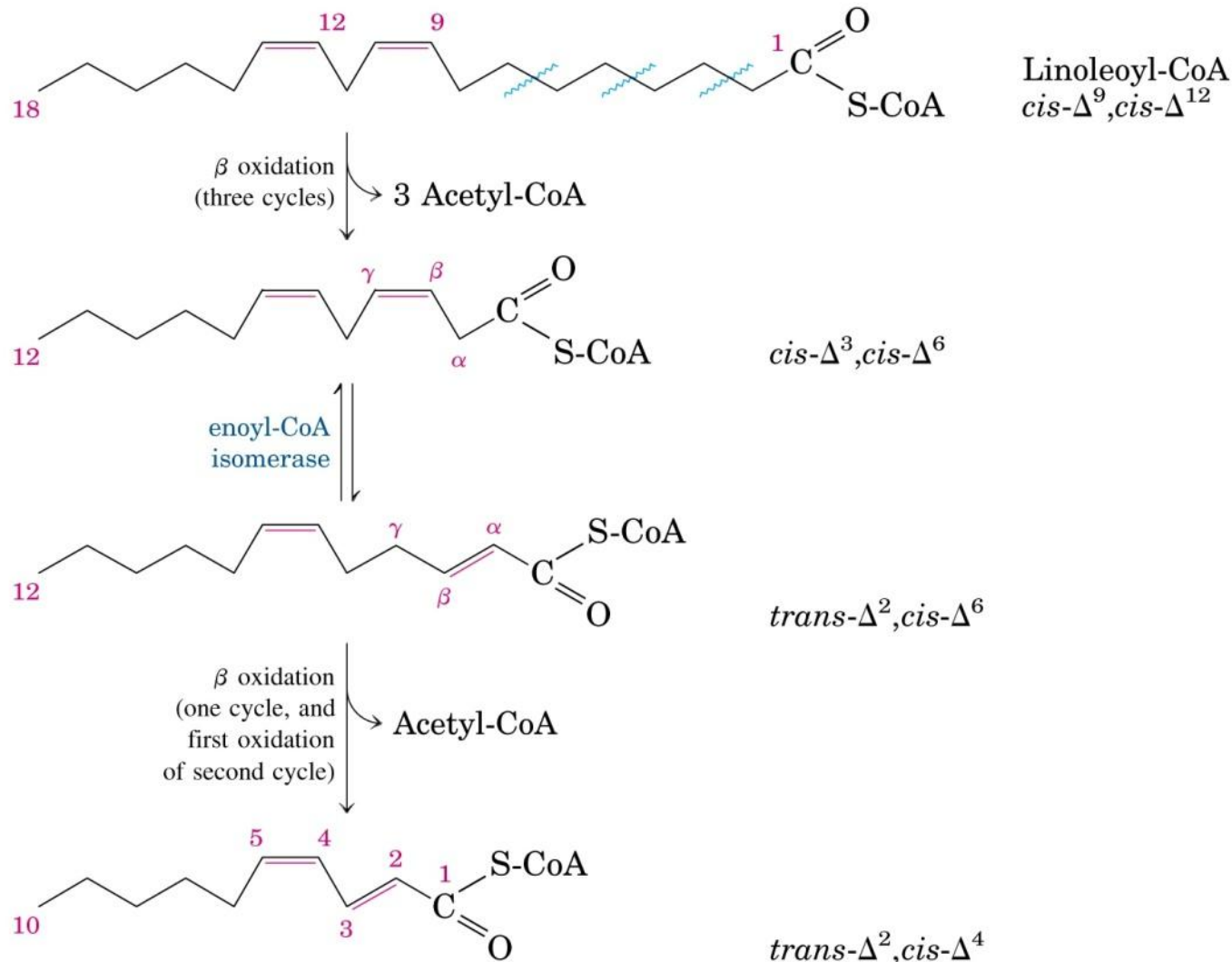
- ▶ Maior parte dos AGI tem configuração *cis*
- ▶ Não são substrato para enoil-CoA hidratase
- ▶ Isomerase

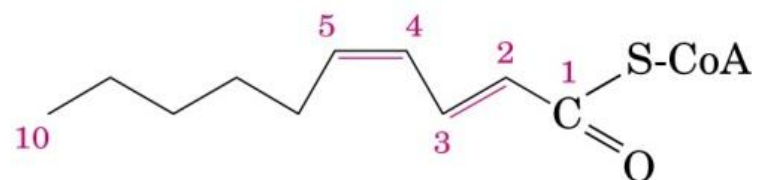


Oxidação de AG polinsaturados

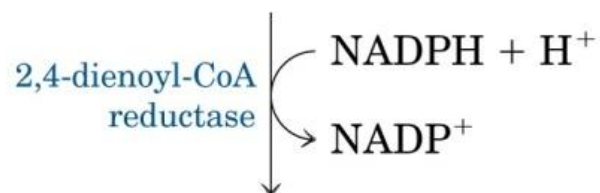


► Isomerase e redutase

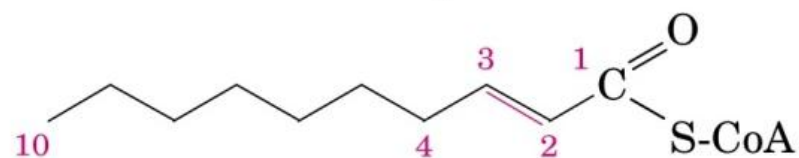




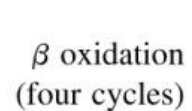
trans- Δ^2 ,*cis*- Δ^4



trans- Δ^3



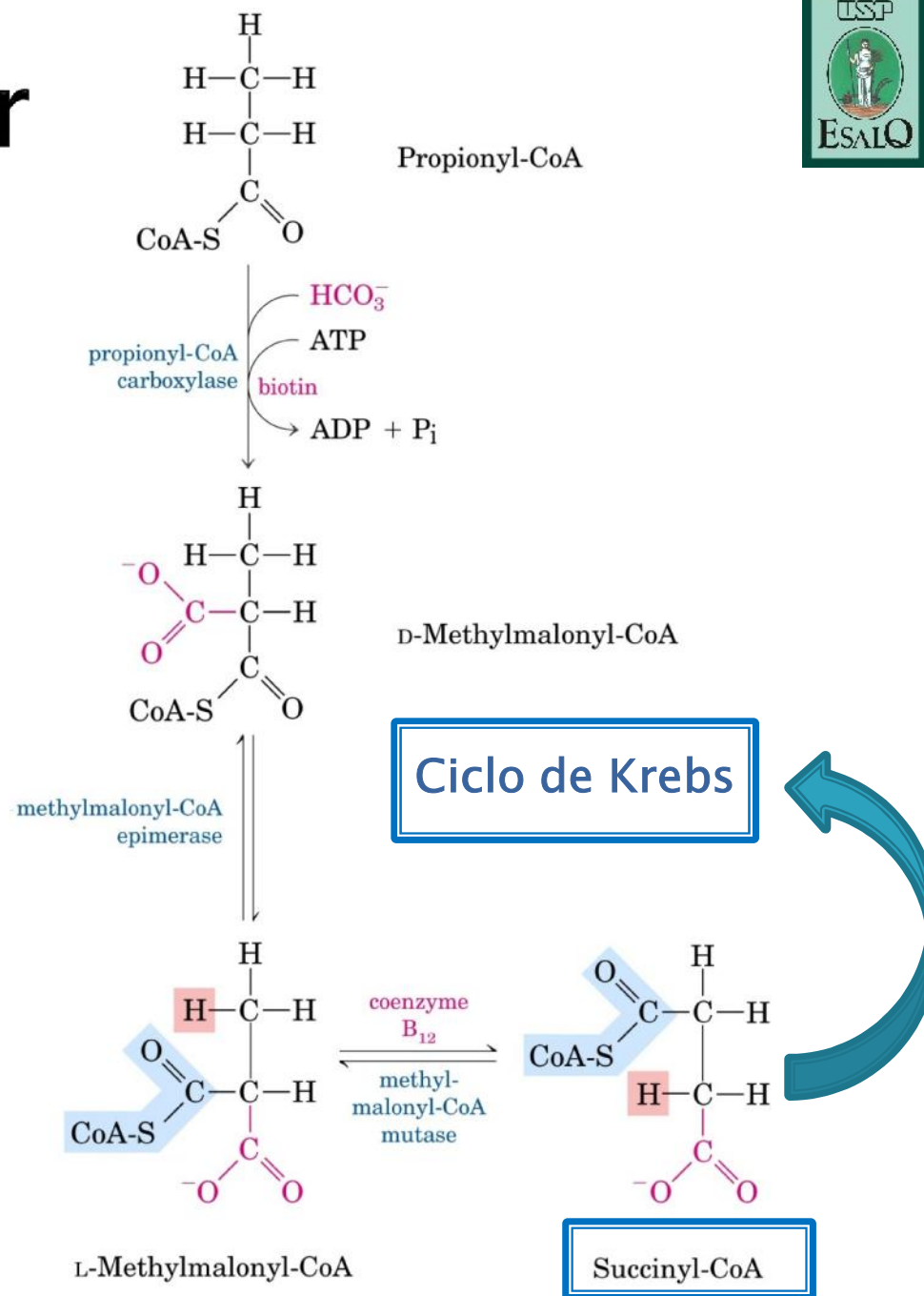
trans- Δ^2



5 Acetyl-CoA

AG cadeia ímpar

- ▶ Último passo:
 - acetil-CoA
 - propionil-CoA

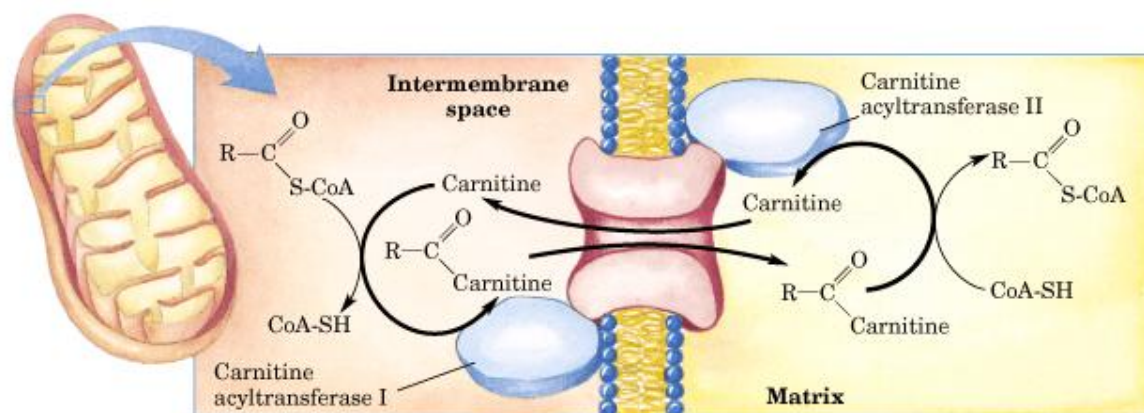


Regulação

- ▶ Acil graxo-CoA
 - β -oxidação
 - Conversão a TAG

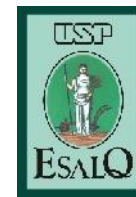


depende da taxa de transferência de Acil graxo-CoA pra dentro da mitocôndria



Passo de comprometimento

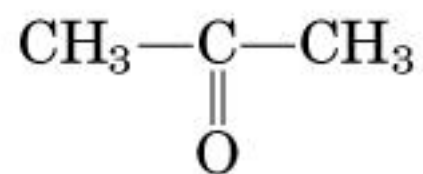
Dieta com alto CHO: alta concentração de malonil-CoA que inibe Carnitina acil transferase



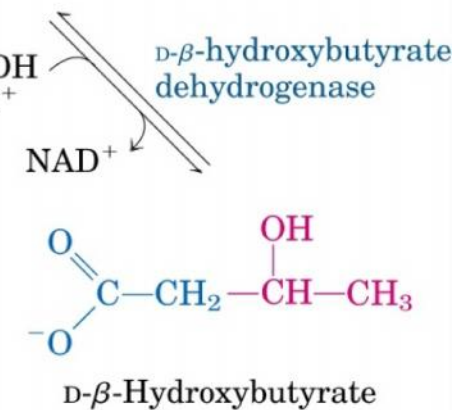
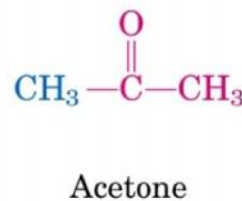
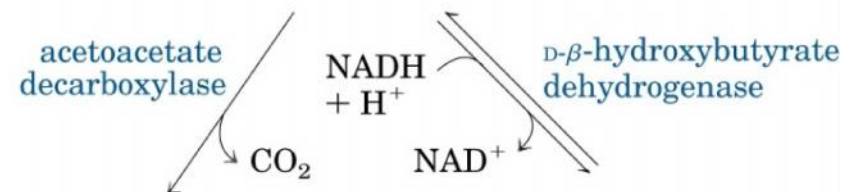
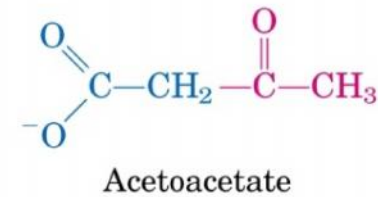
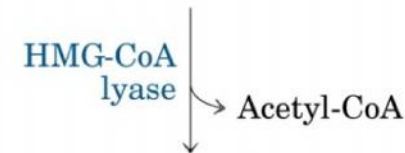
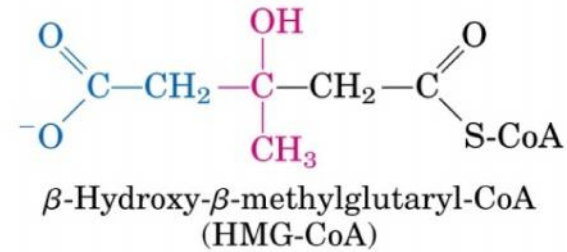
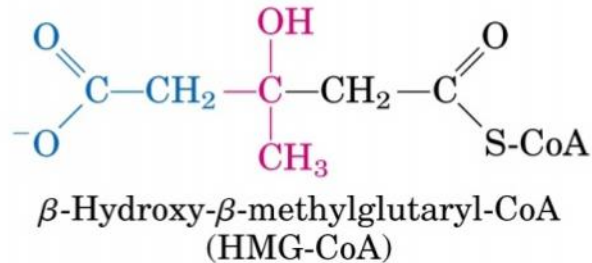
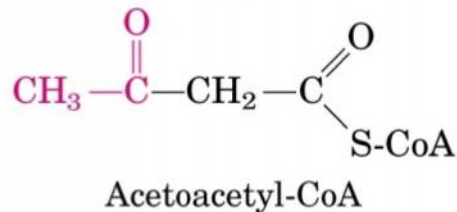
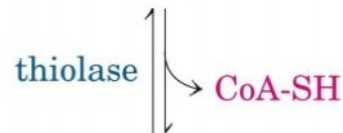
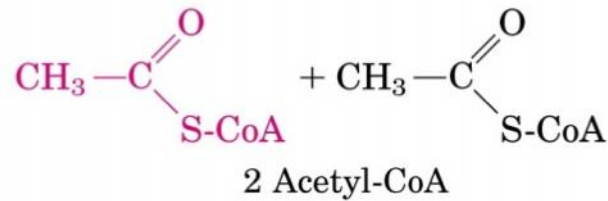
Corpos cetônicos

Acetil-CoA

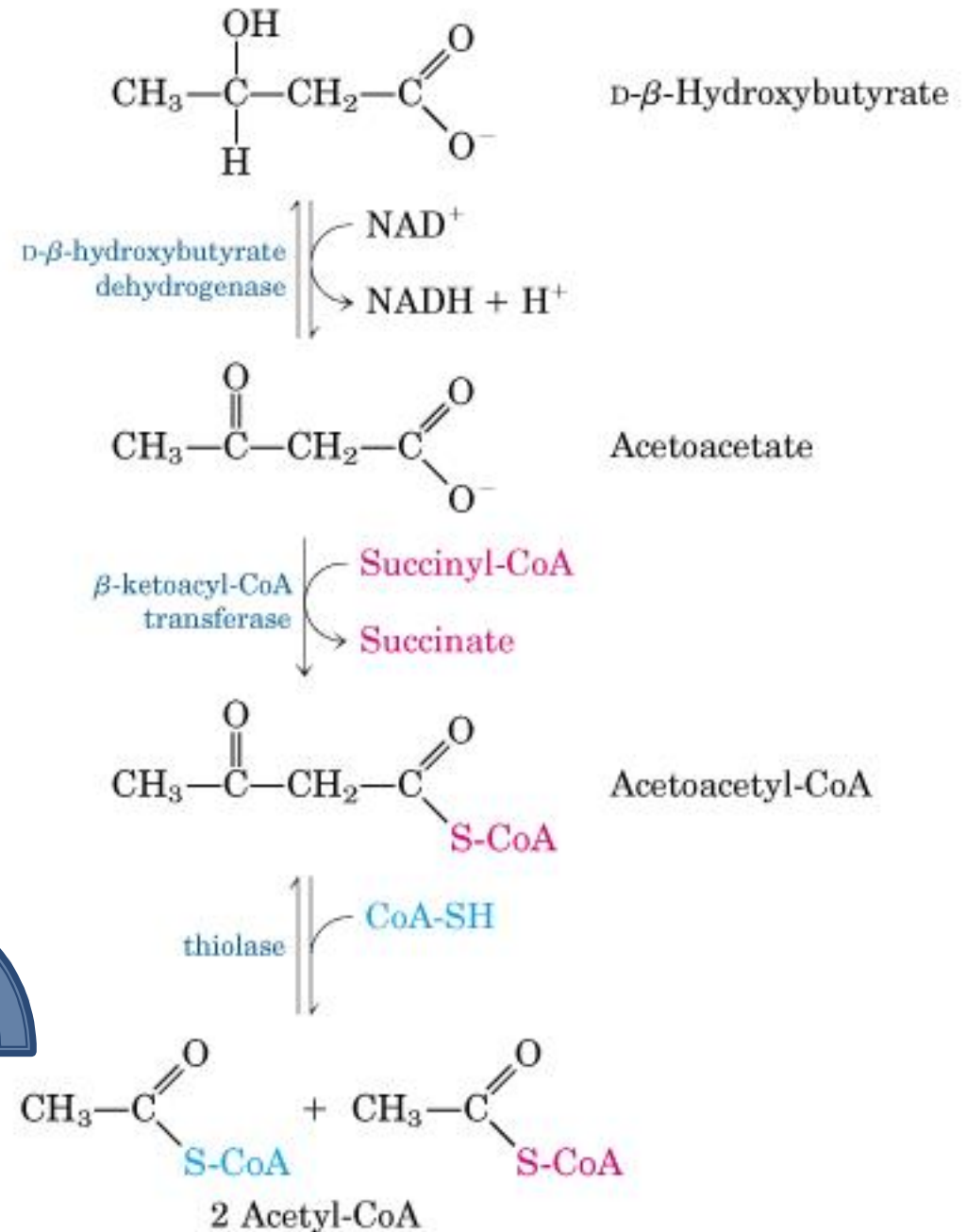
- ▶ Ciclo de Krebs
- ▶ Corpos cetônicos → exportação
 - Acetona
 - Acetoacetona
 - B-hidroxibutirato
- Oxidação no ciclo de Krebs em tec. extra-hepáticos
- Produção e exportação de corpos cetônicos permite contínua oxidação de AG quando acetil-CoA não está sendo oxidado no fígado


$$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$$
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O}^- \end{array} \\ | \\ \text{H} \end{array}$$
D- β -Hydroxybutyrate

► Condensação de 2 acetil-CoA

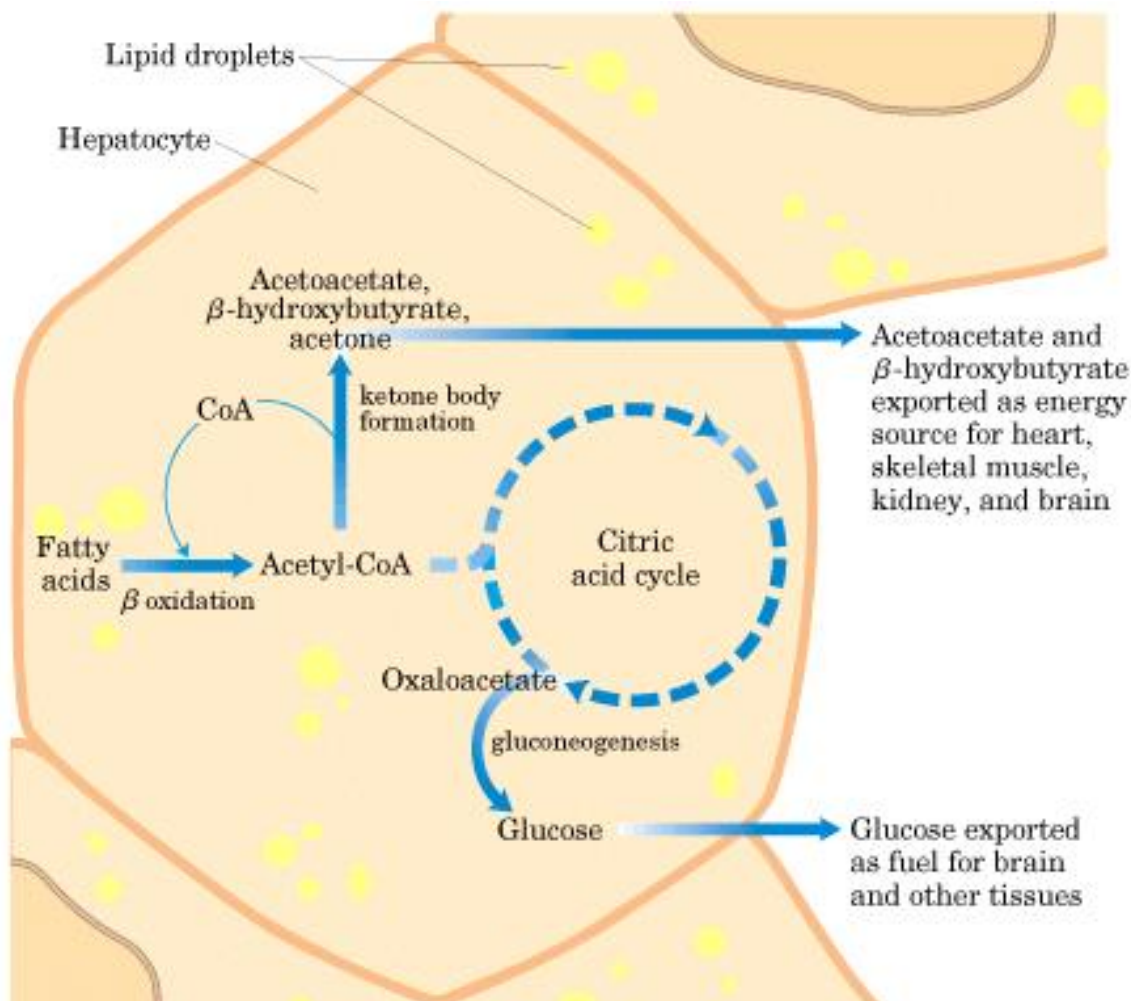
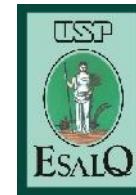


Utilização



Ciclo de Krebs

- ▶ Oxidação de AG sem oxidação de acetil-CoA
 - Intermediários estão sendo utilizados para produção de glicose
 - Pool de Co-A ligado a acetil-CoA

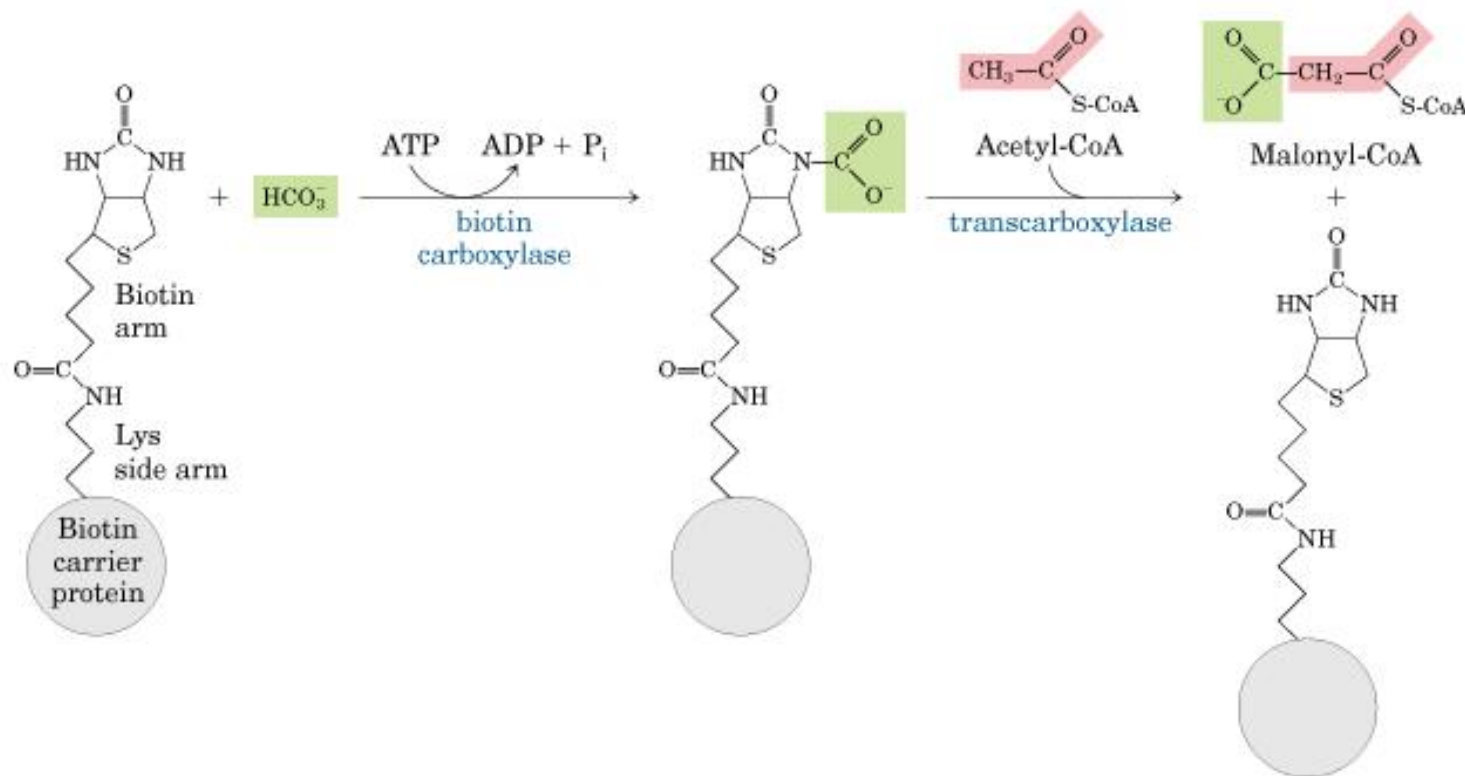


Jejum:
Gluconeogenesis consome intermediários de Krebs levando o acetil-CoA à formação de corpos cetônicos

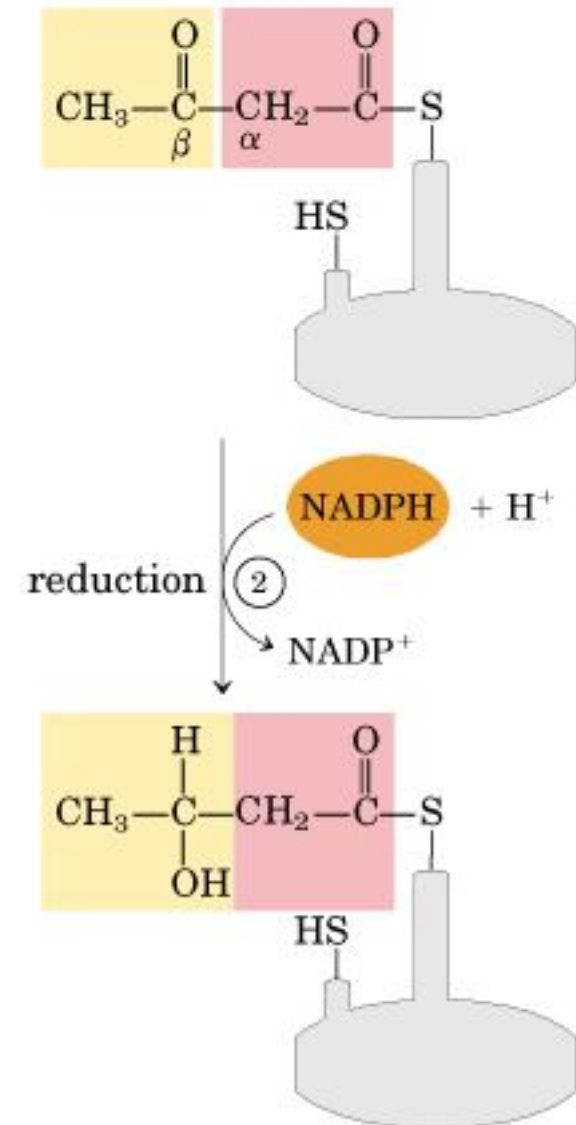
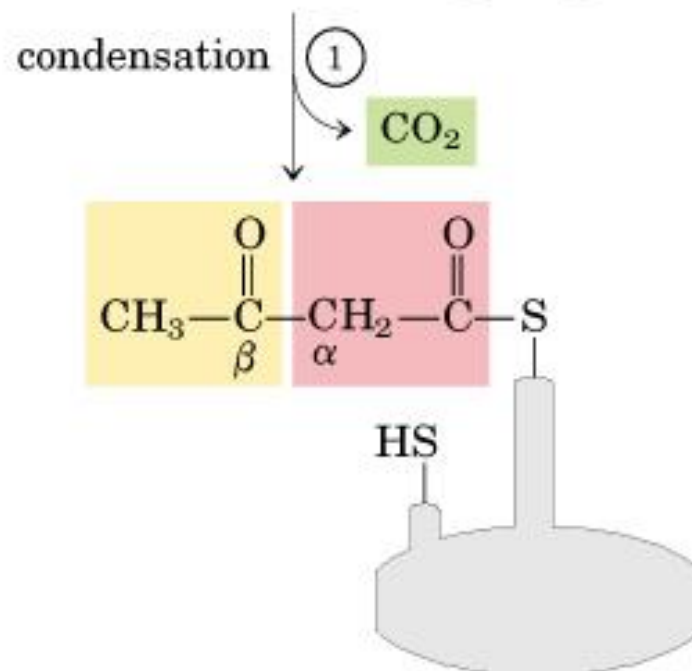
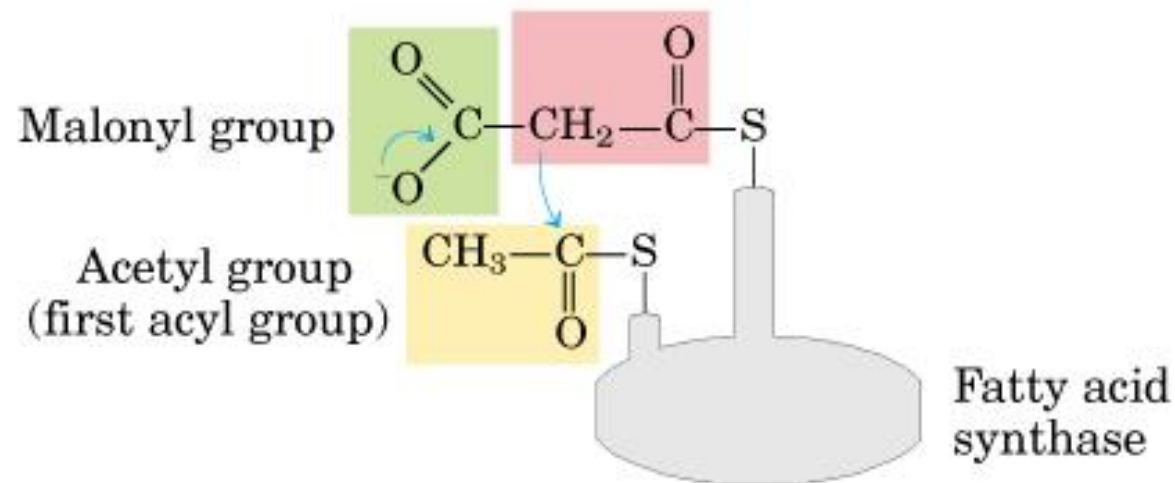
Biosíntese

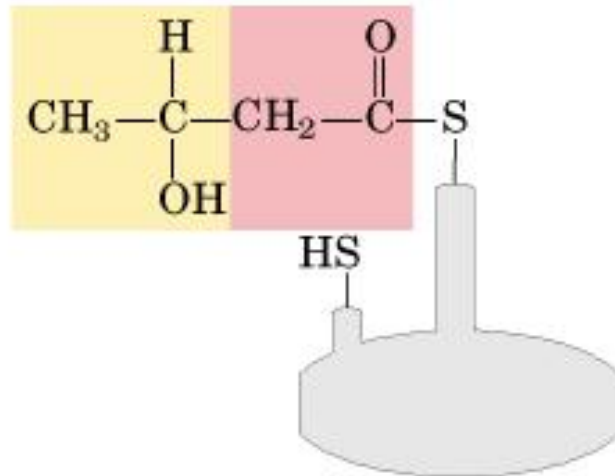


- ▶ Anabolismo $\neq$ catabolismo
- ▶ Acetil-CoA Carboxilase
- ▶ Malonil-CoA: papel central

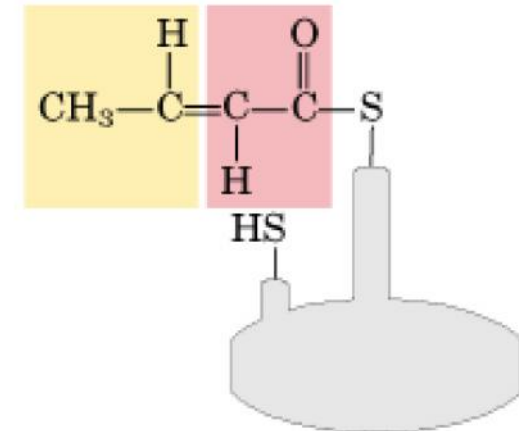
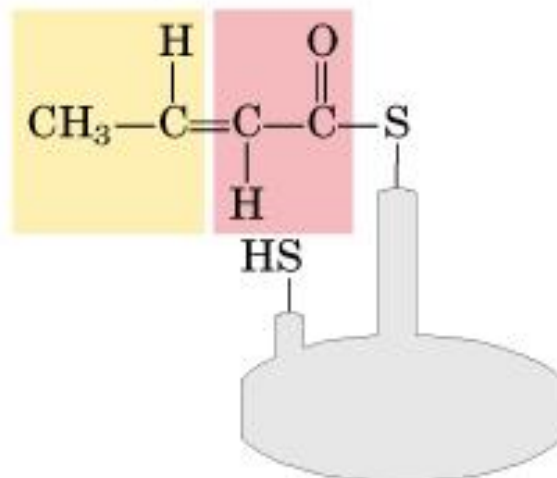


Síntese: repetição de sequência de reações

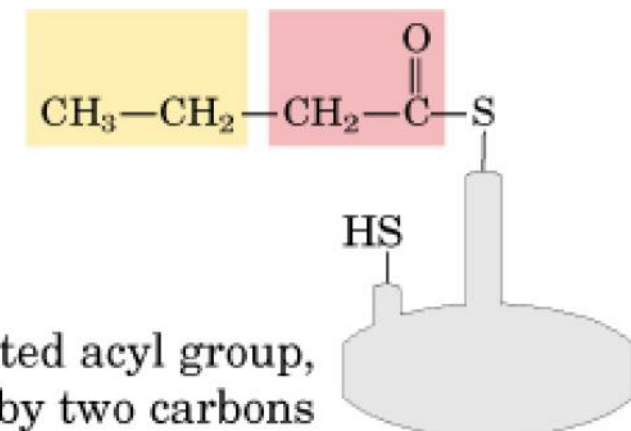




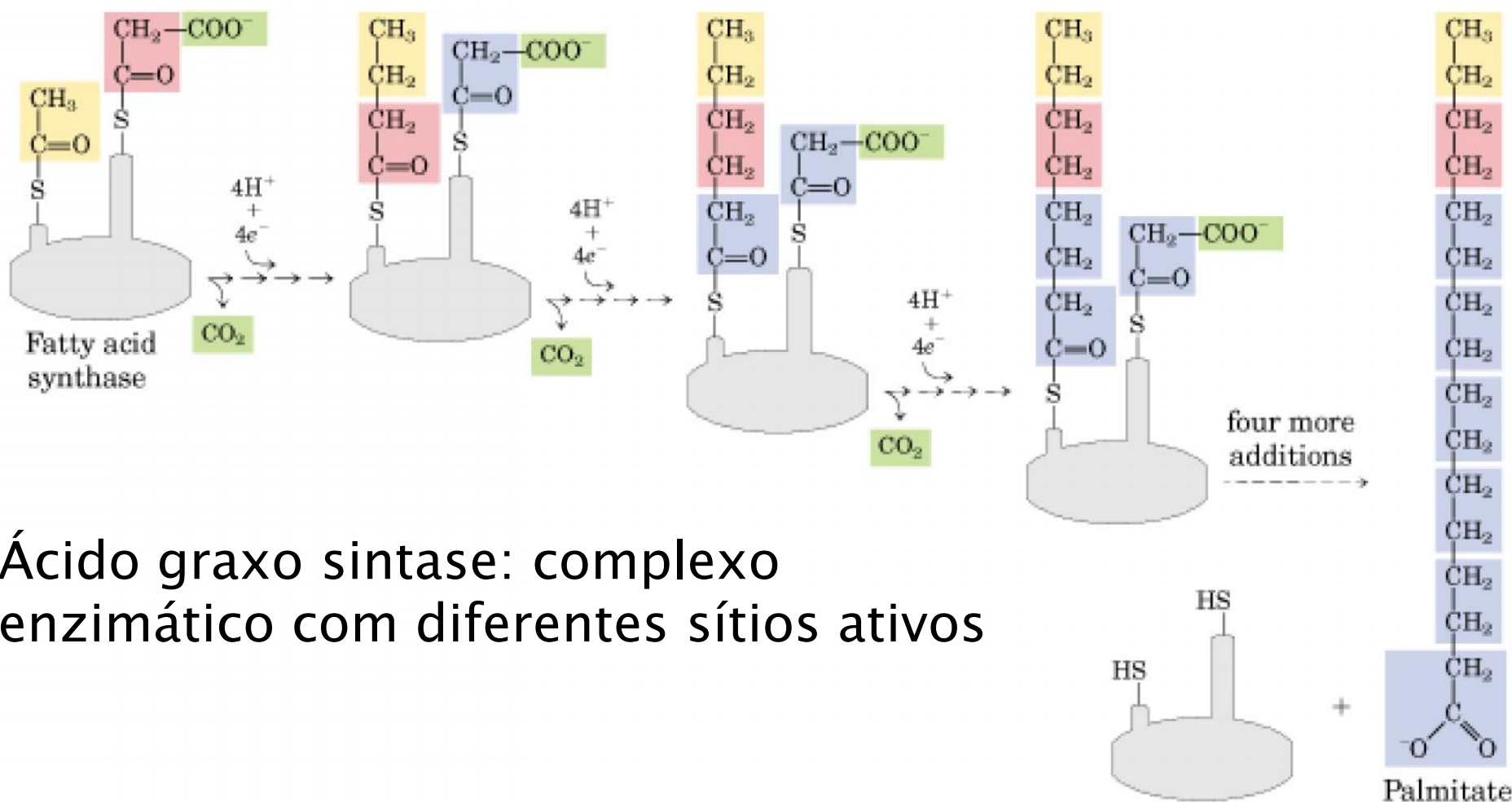
dehydration (3) $\rightarrow \text{H}_2\text{O}$



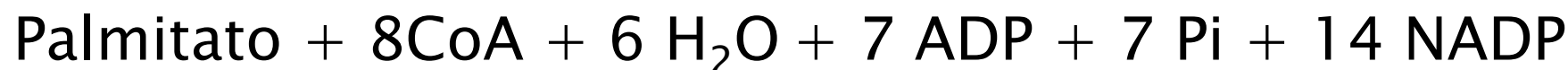
reduction (4) $\xrightarrow{\text{NADPH} + \text{H}^+} \text{NADP}^+$

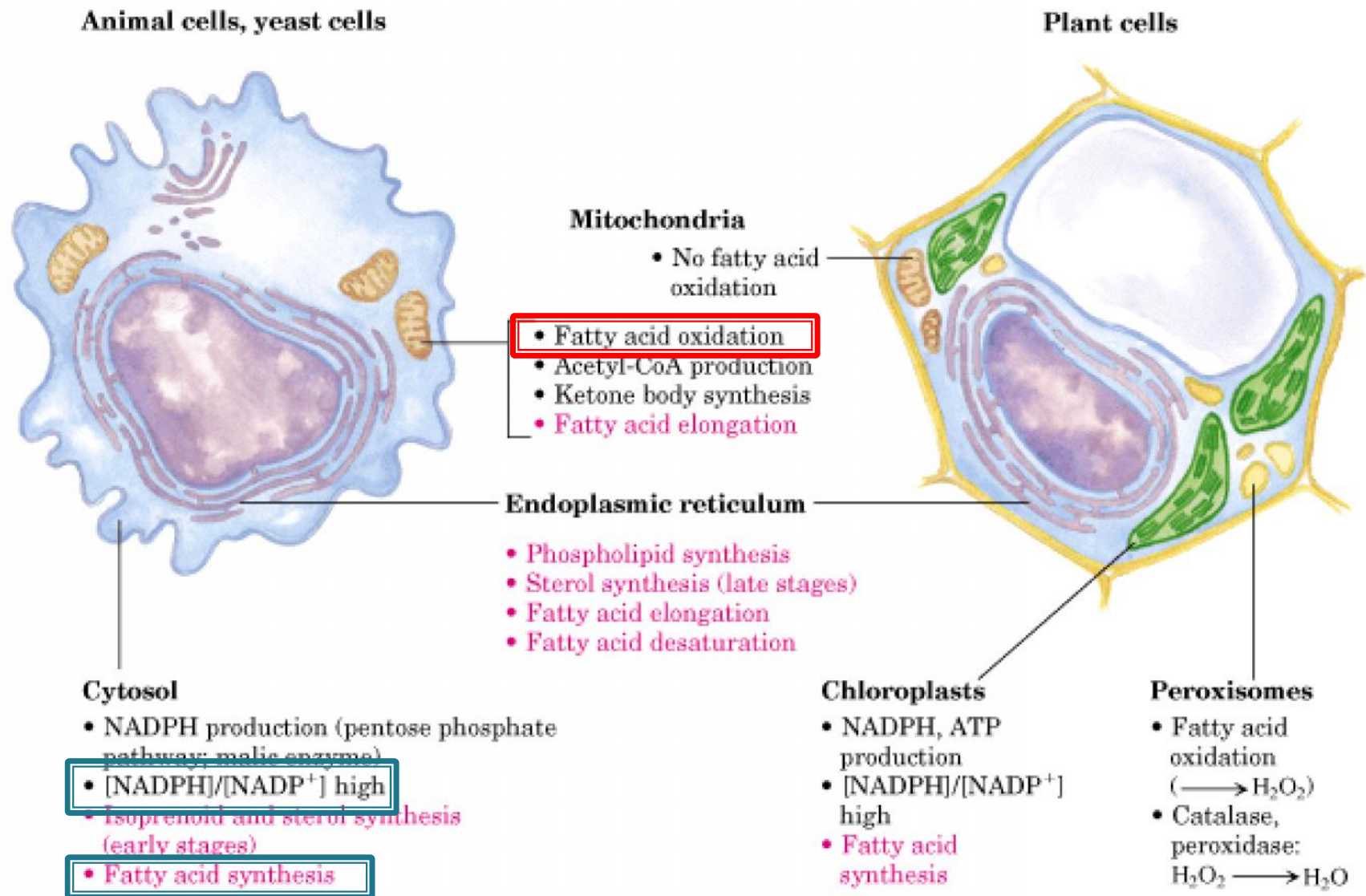


Saturated acyl group,
lengthened by two carbons



Ácido graxo sintase: complexo enzimático com diferentes sítios ativos

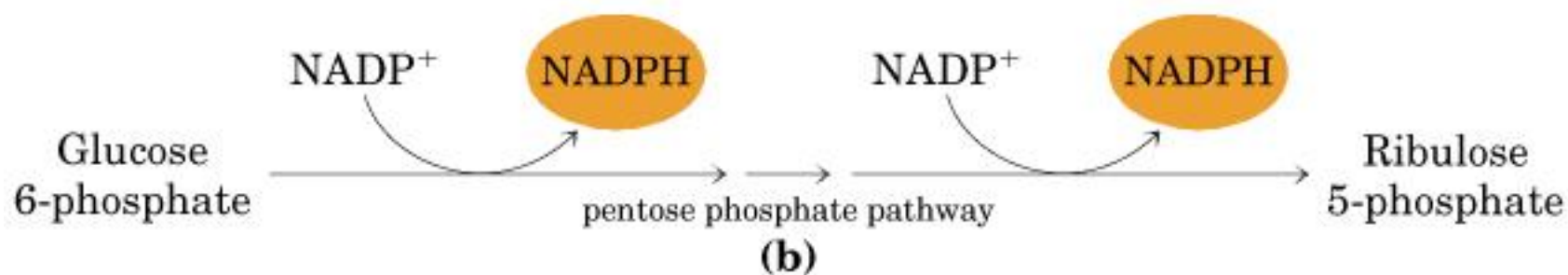
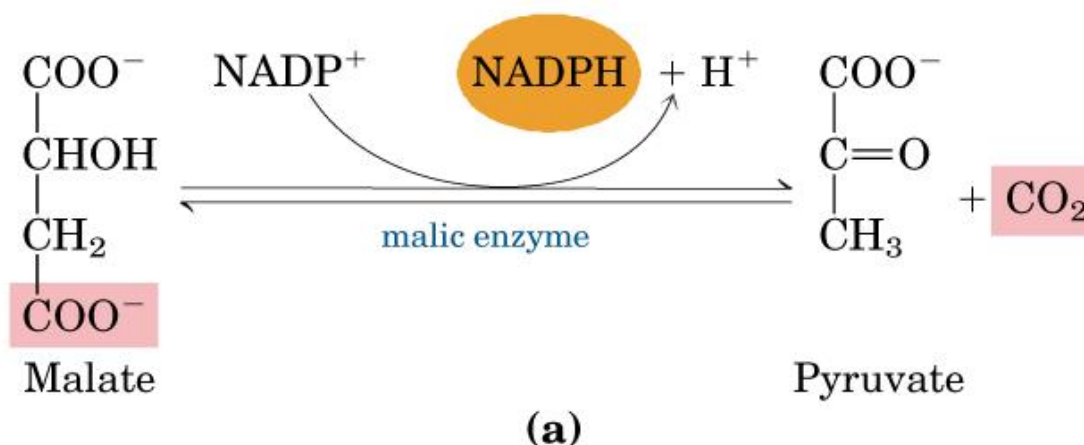


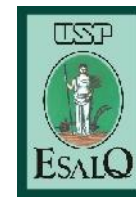


Anabolismo: NADPH é carregador de elétrons
Alta relação NADPH/NADP⁺ no citosol

Origem de NADPH

- ▶ hepatócitos e adipócitos

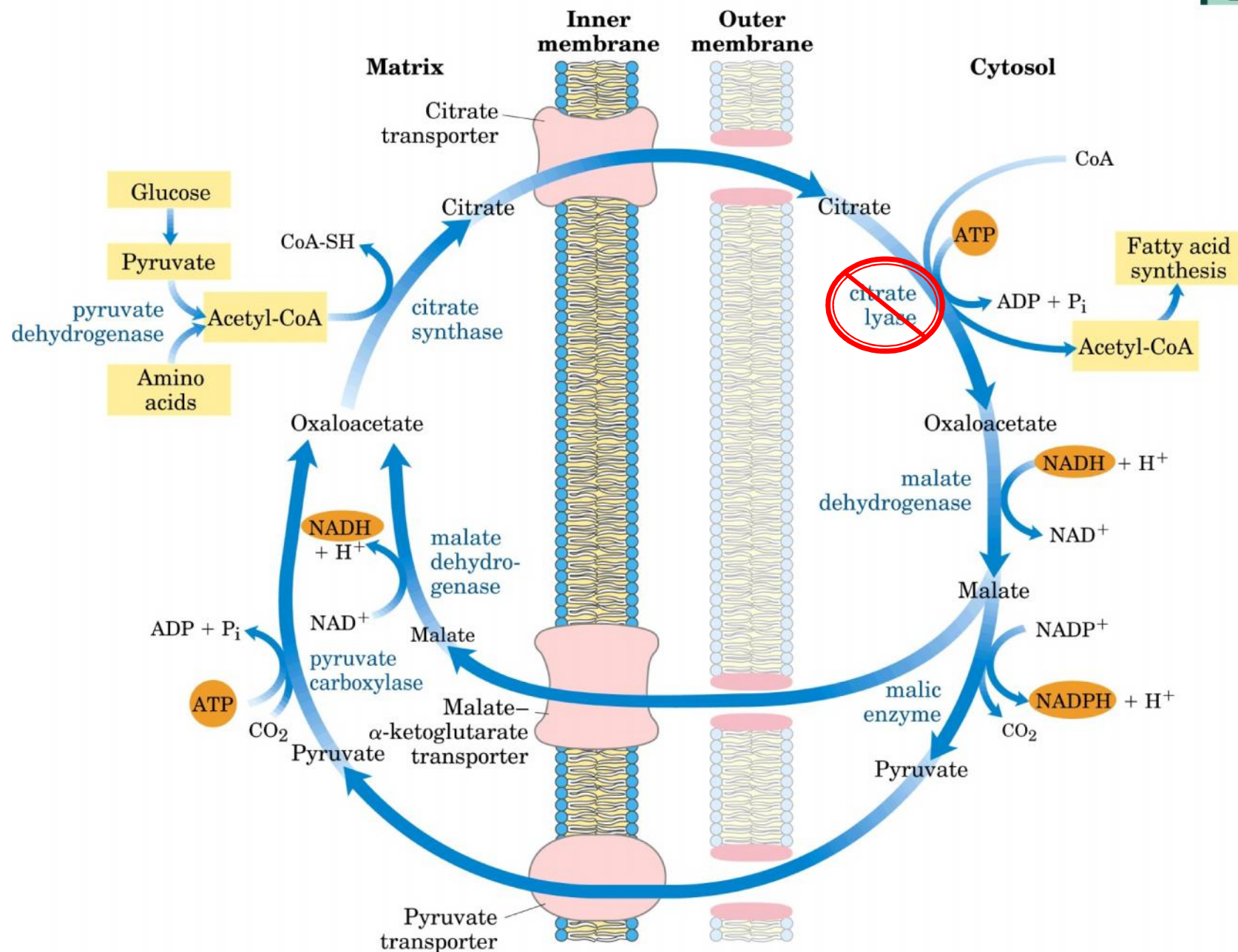




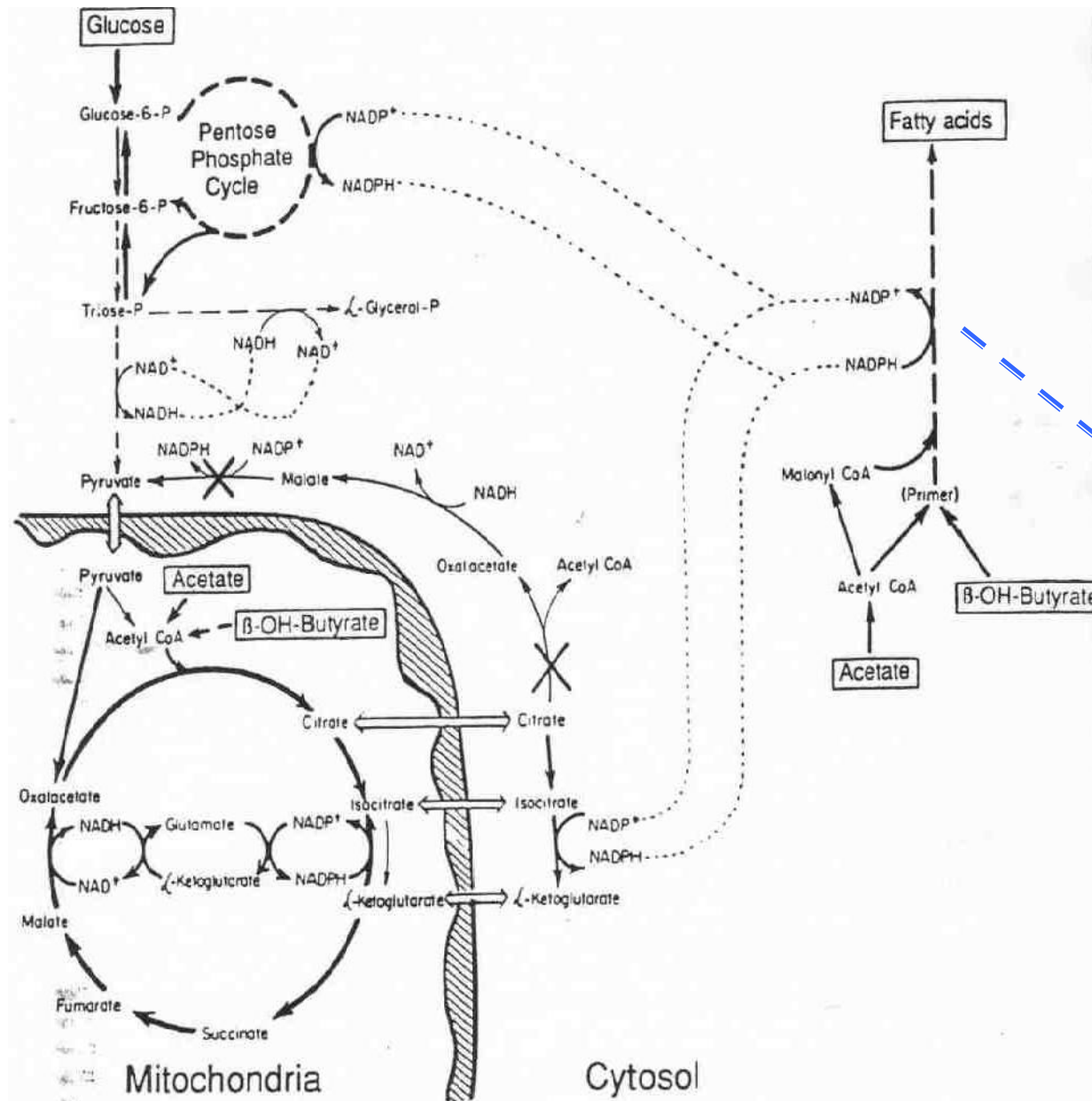
Transporte de Acetil-CoA

- ▶ Acetil-CoA é produzido na mitocôndria
 - Oxidação de piruvato
 - Catabolismo de esqueletos carbônicos de aa

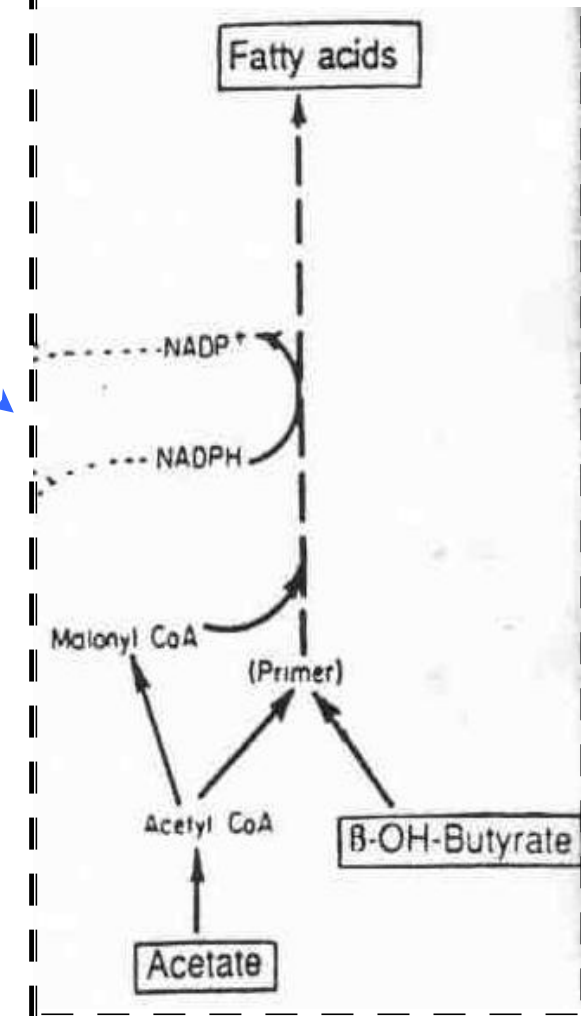
Membrana interna da mitocôndria é impermeável a acetil CoA



Biossíntese de ácido graxos



Tecido adiposo/glândula mamária



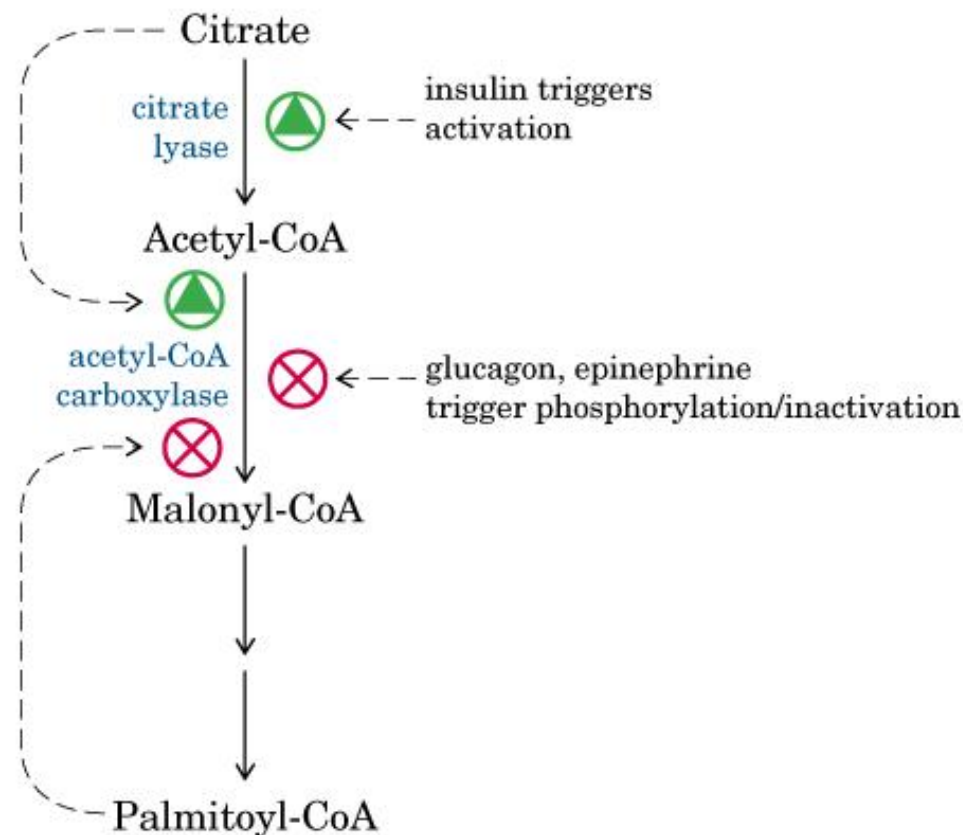
Inverso da β -Oxidação

Van Soest (1994)

Regulação



- ▶ Excesso é armazenado como TAG
- ▶ Ponto de regulação: acetil-CoA carboxilase

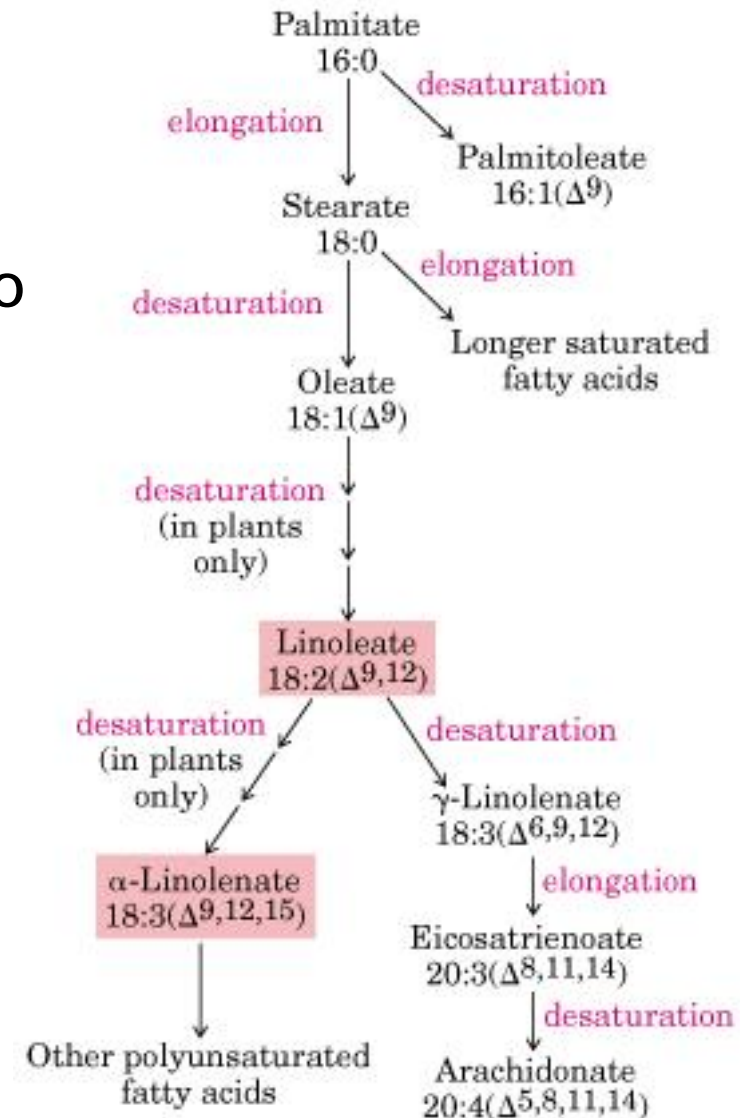


Palmitato é precursor de outros AG



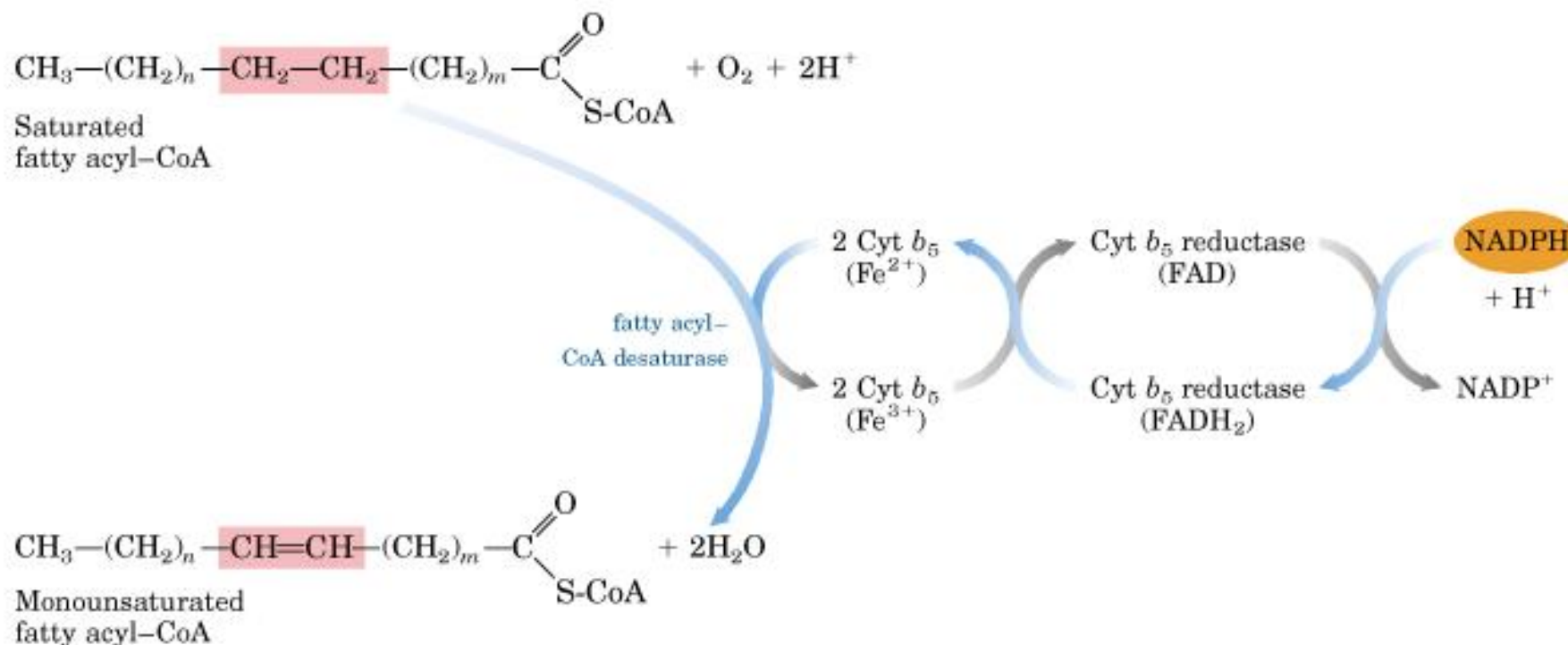
► Elongação

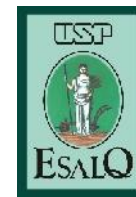
- Retículo endoplasmático rugoso
- Processo semelhante a síntese
 - doação de 2 C do malonil-CoA
 - redução
 - desidratação
 - redução



Dessaturação

- ▶ Palmítico e esteárico → palmitoleico (16:1) e oleico (18:1)
 - Dupla ligação entre C9 e 10 (Δ^9), introduzida por reação de oxidação





Literatura

- ▶ LEHNINGER, A.L. Princípios de Bioquímica. São Paulo: Sarvier, 2002. 975 p.
 - Capítulos 17 e 21

- ▶ Apostila prof. Gutierrez