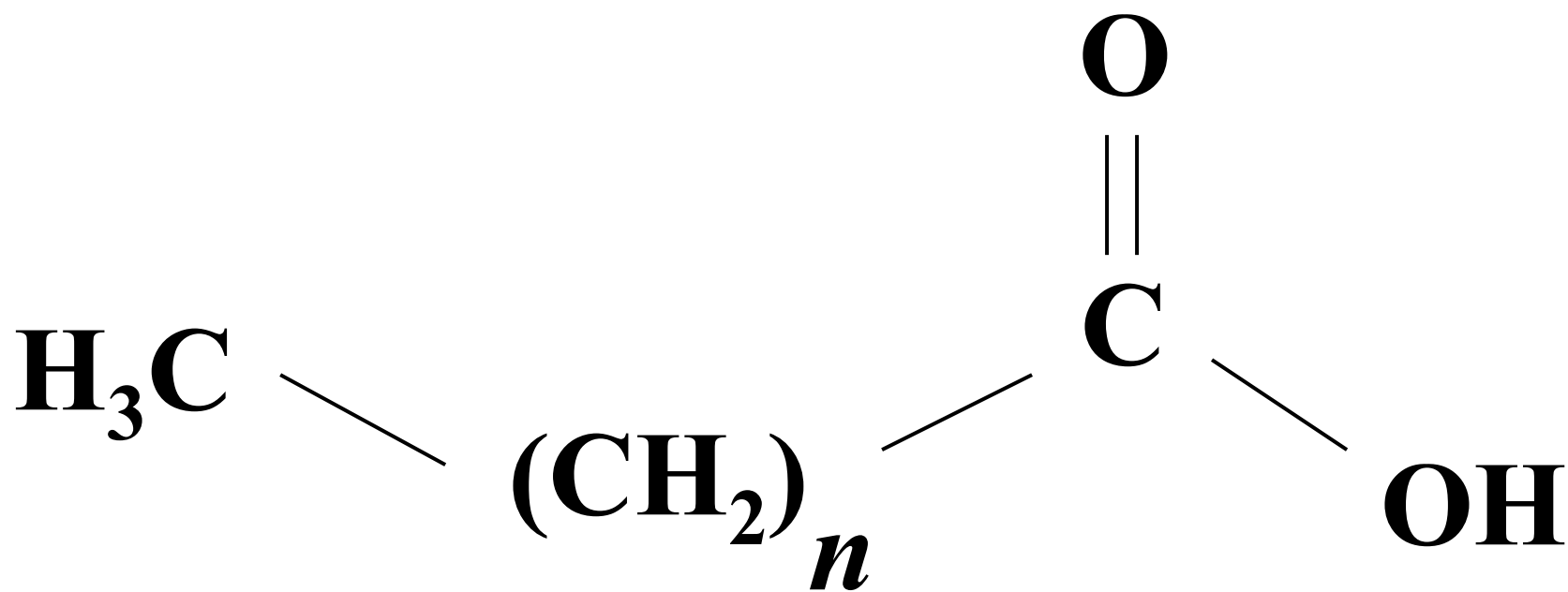


Degradação de ácidos graxos

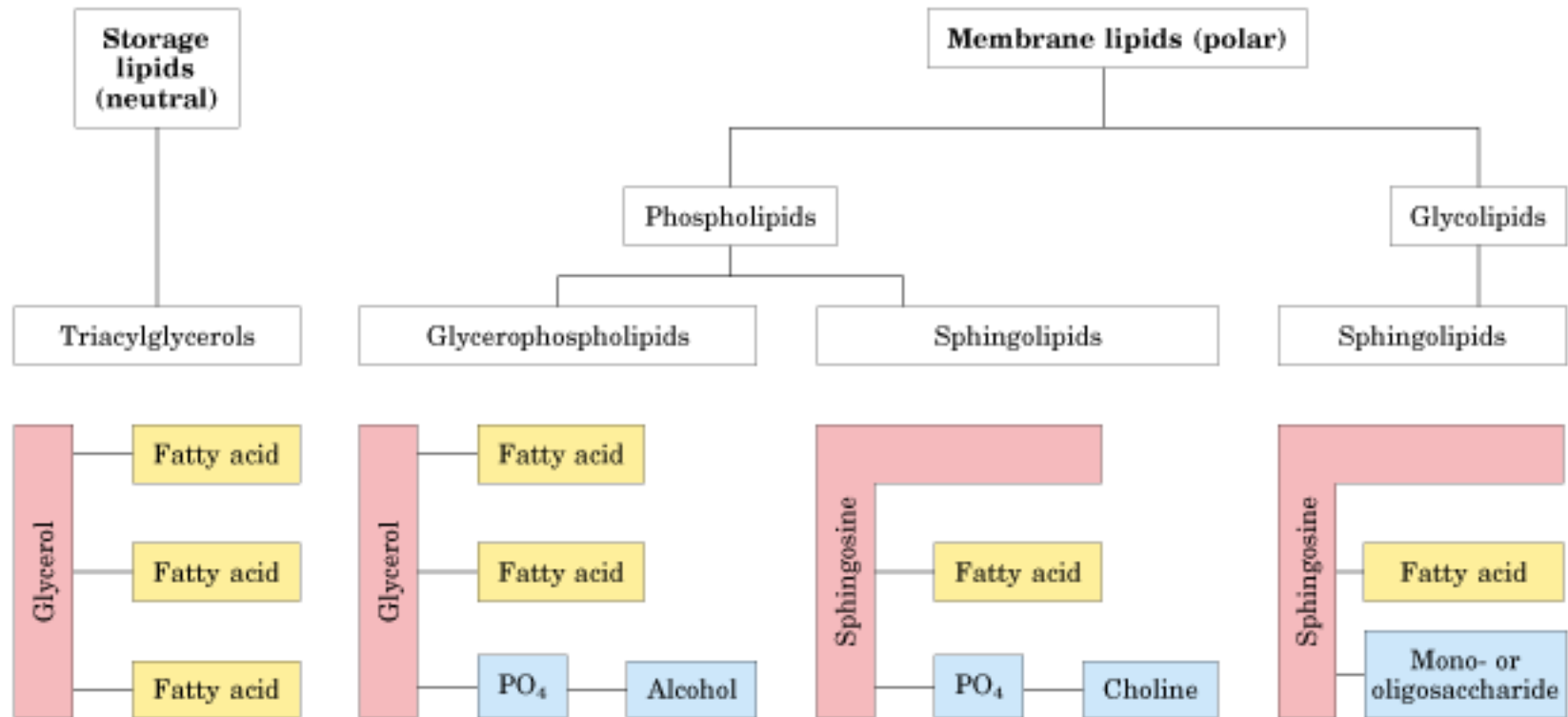
Prof. Henning Ulrich

Estrutura do ácido graxo

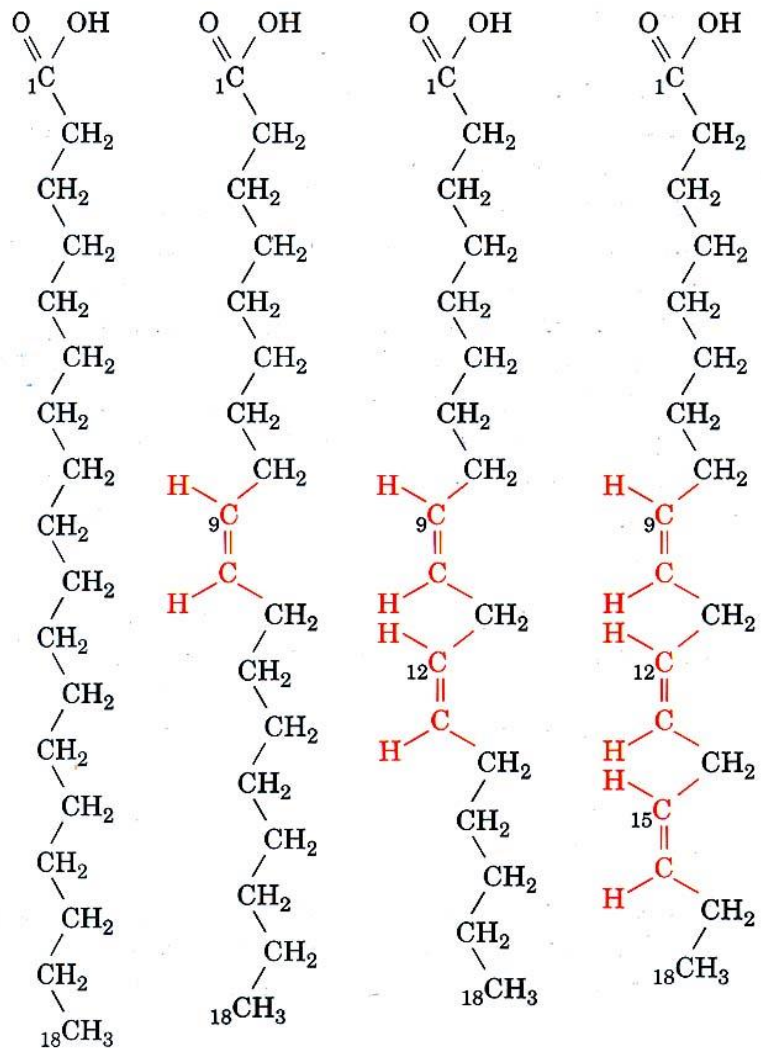


***n* = 0 to >20**

Lipídeos que contem ácidos graxos



Ácidos graxos e triacilgliceróis

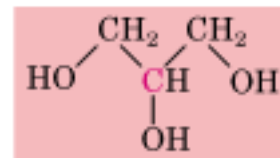


**Ácido
esteárico**

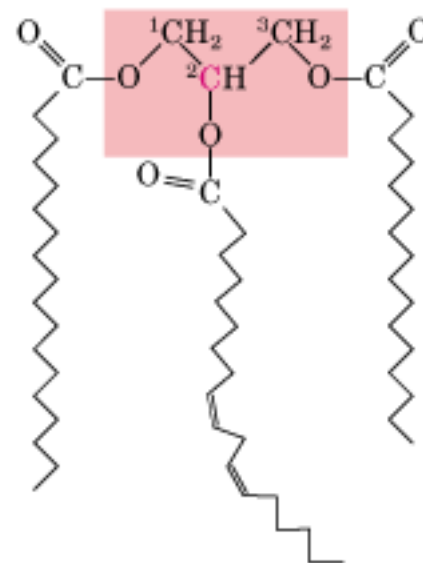
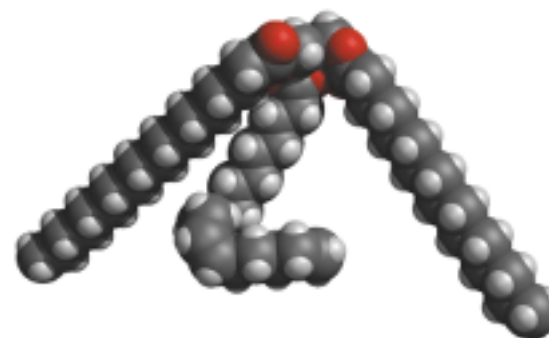
**Ácido
oléico**

Ácido linoléico

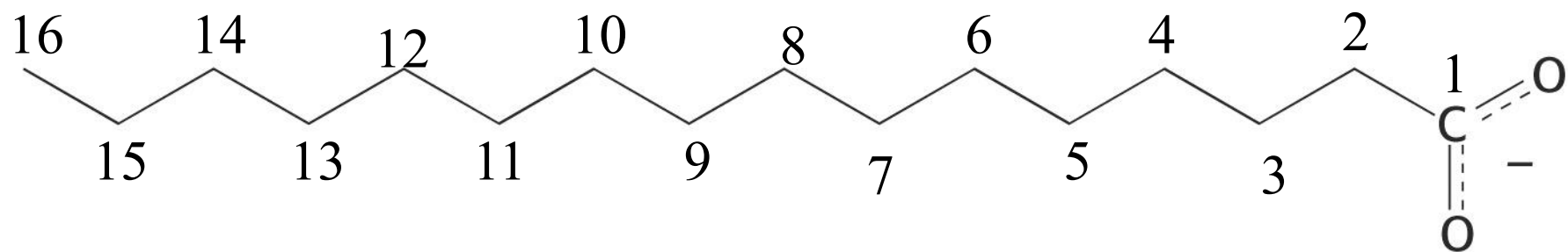
**Ácido
 α -linolênico**



Glycerol

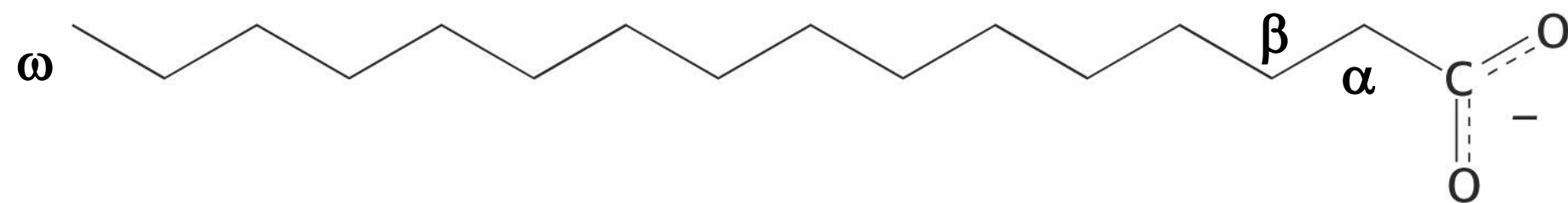


1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol



Palmitate

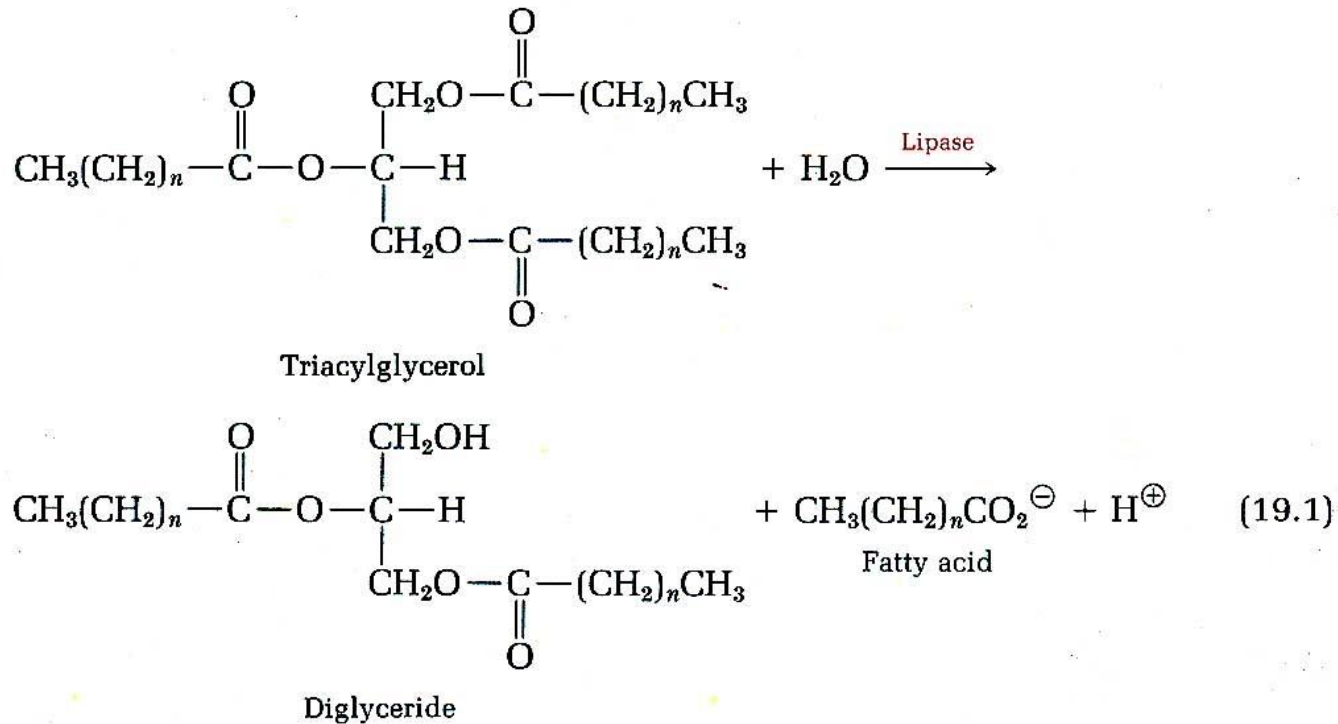
16:0 ácido hexadecanoico



Palmitate

16:0 ácido hexadecanóico

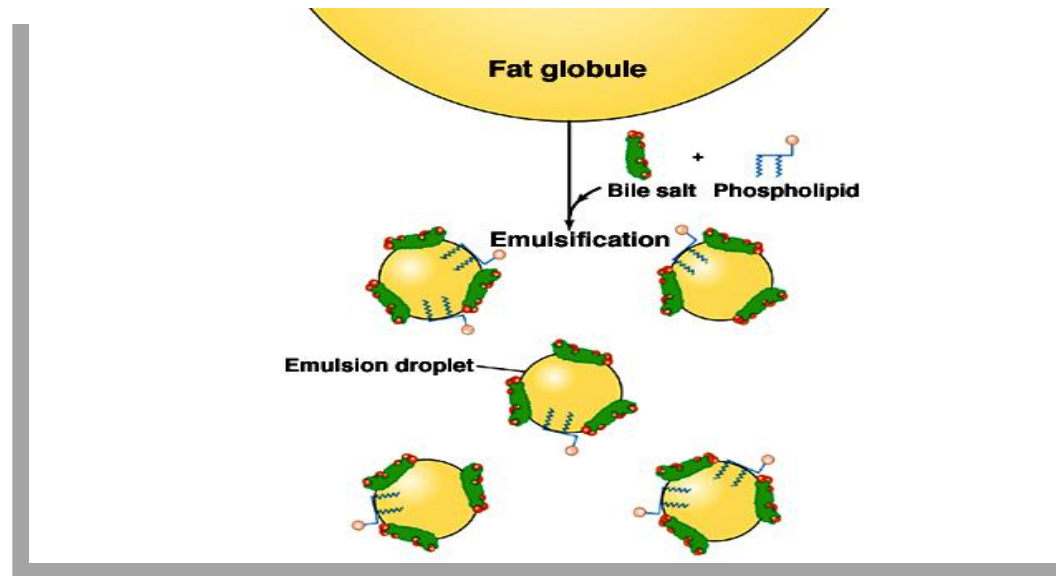
Ação de lipases no intestino



Ácidos graxos produzidos pela digestão de lipídeos absorvidos pela mucosa intestinal

Digestão de Lipídeos

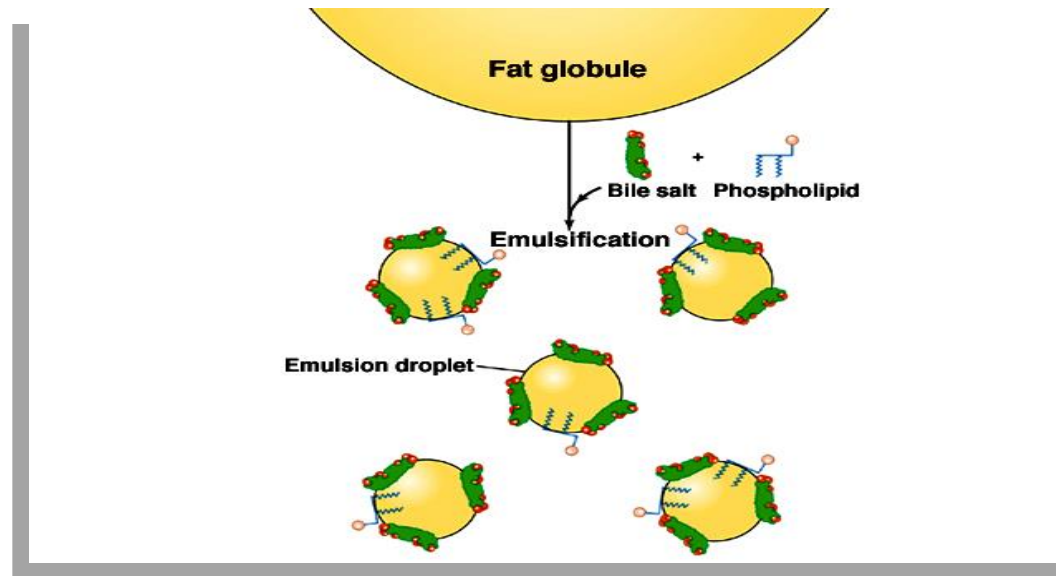
- Produtos primários da degradação + sais biliares = micelas solúveis no lúmen intestinal, as quais são absorvidas na 'borda de escova' dos enterócitos.



Obs.: Ácidos graxos de cadeia média e curta não requerem as micelas para a absorção.

Digestão de Lipídeos

- Produtos primários da degradação + sais biliares = micelas solúveis no lúmen intestinal, as quais são absorvidas na 'borda de escova' dos enterócitos.

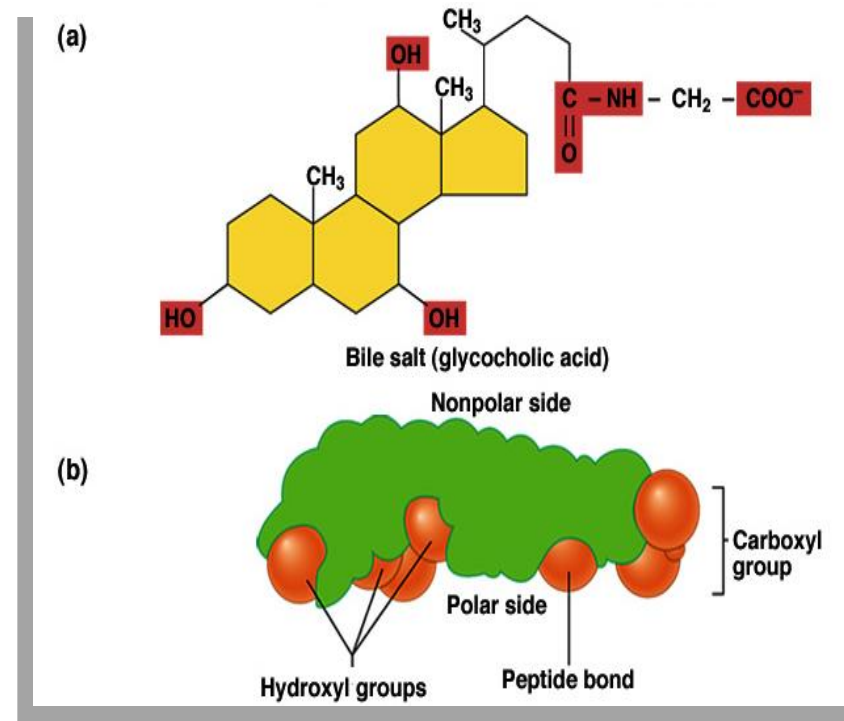


Obs.: Ácidos graxos de cadeia média e curta não requerem as micelas para a absorção.

Digestão de Lipídeos

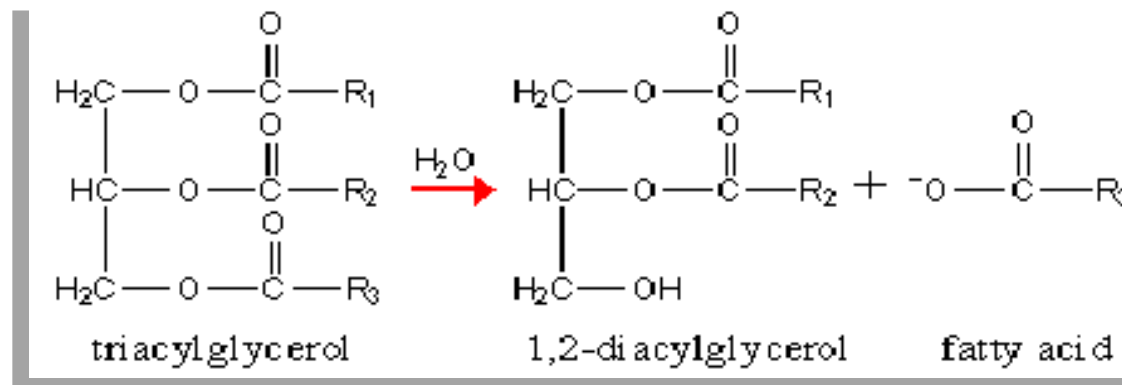
- Pela ação entero-endocrina ocorre a contração da vesícula biliar → liberação de agente emulsificantes (sais biliares)

- Degradação efetiva por enzimas pancreáticas: **1. Lipase pancreática**: retiram preferencialmente os ácidos graxos na posição 1 e 3 dos TGs, gerando 2-monoacilglicerol e ácido graxo livre; **2. Colesterol esterase**: degrada ésteres de colesterol em colesterol livre + ácido graxo

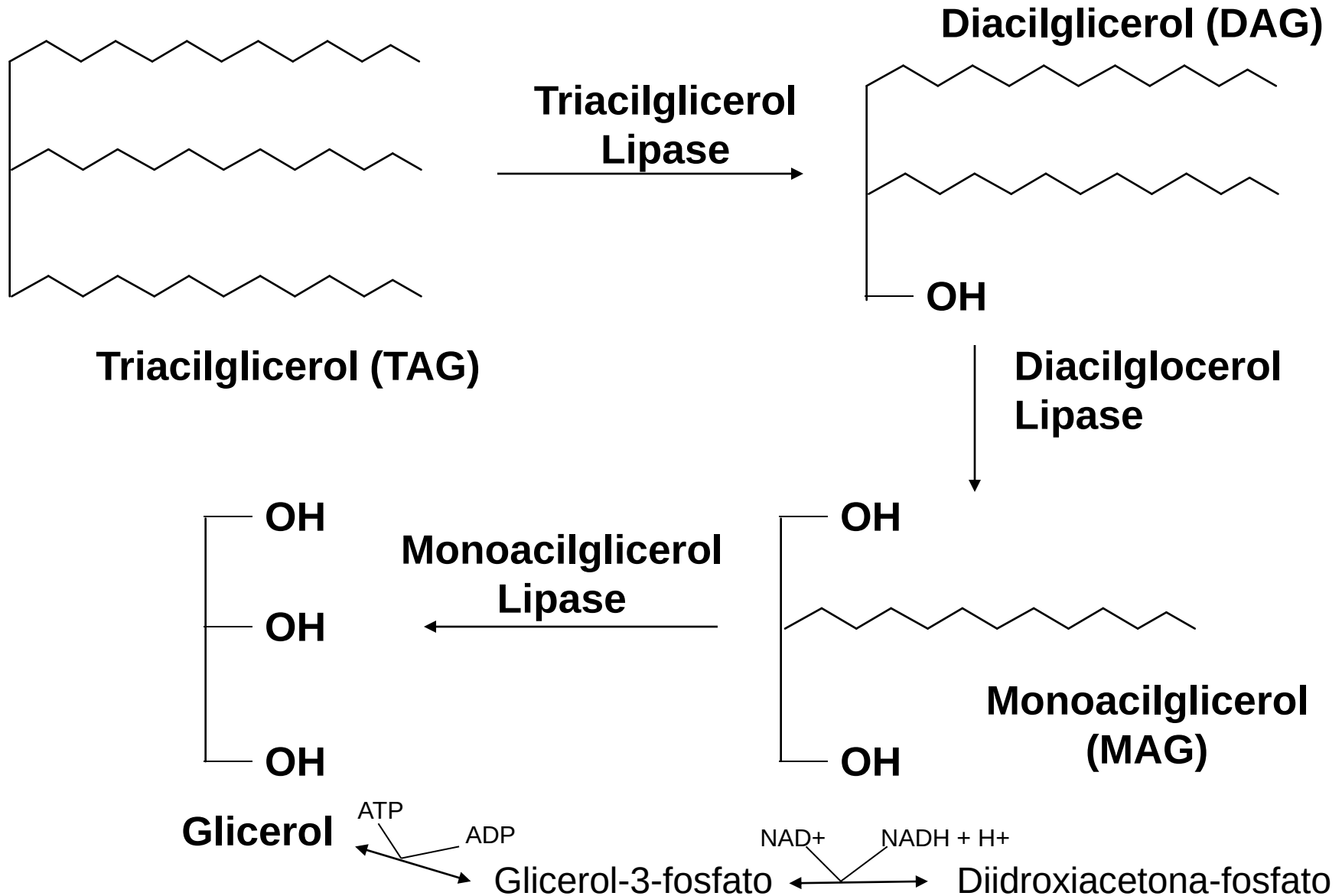


Digestão de Lipídeos

- Início no estômago (pequenas quantidades) com uma lipase resistente ao pH ácido (lipase lingual)
- Hidrólise estomacal é lenta e pouco eficiente pela não emulsificação lipídica, os lipídeos progridem praticamente intactos até o intestino delgado



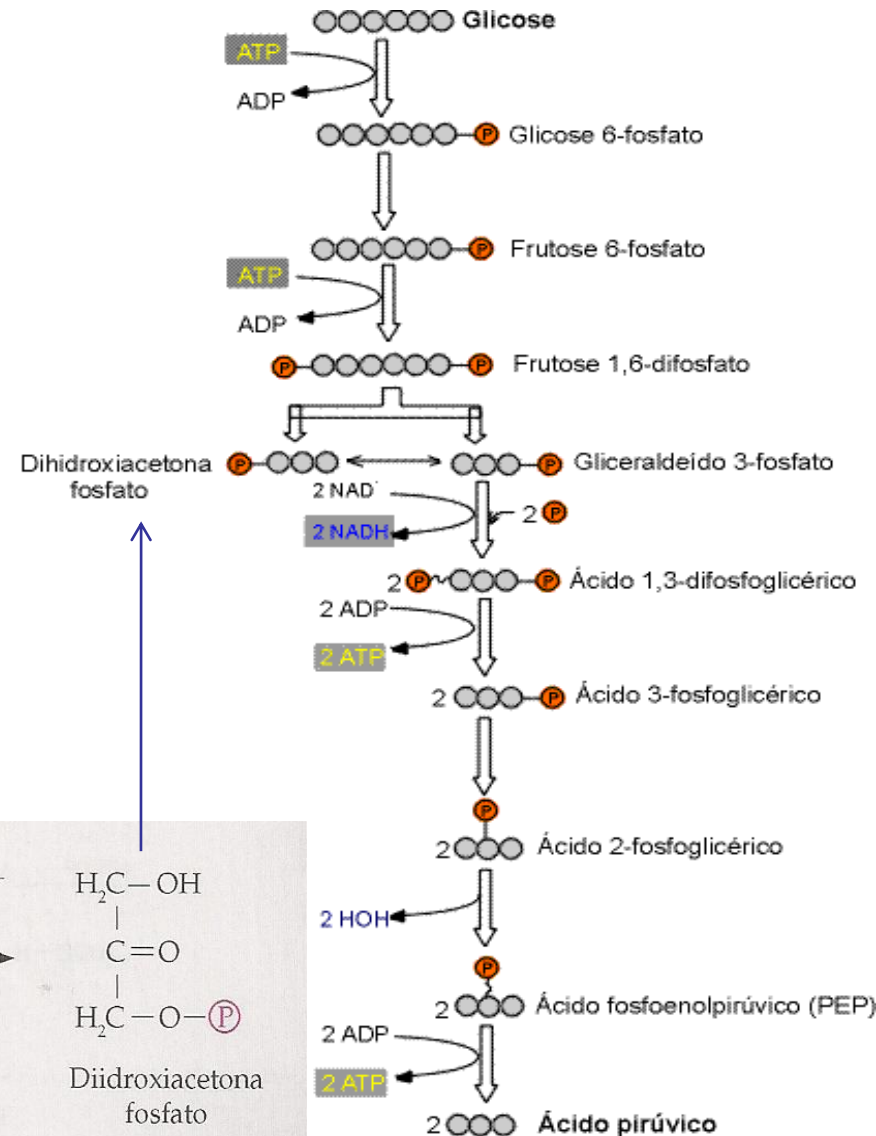
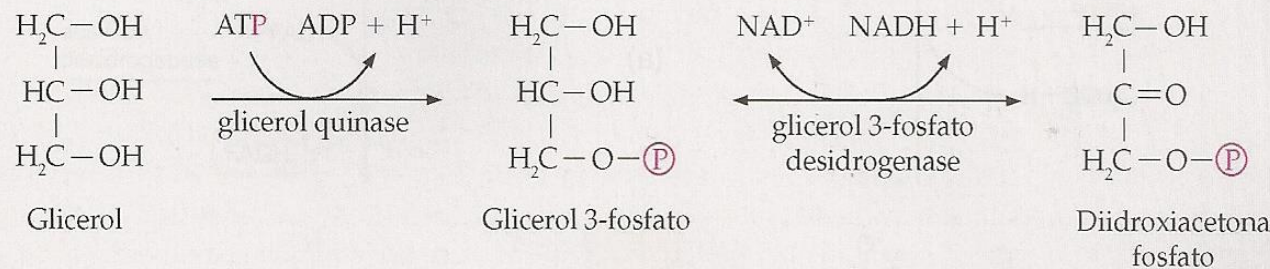
Acilglicerol Lipases



Degradação do Glicerol

O glicerol não pode ser reaproveitado pelos adipócitos, porque essas células não possuem a enzima glicerol quinase, sendo então liberado na circulação.

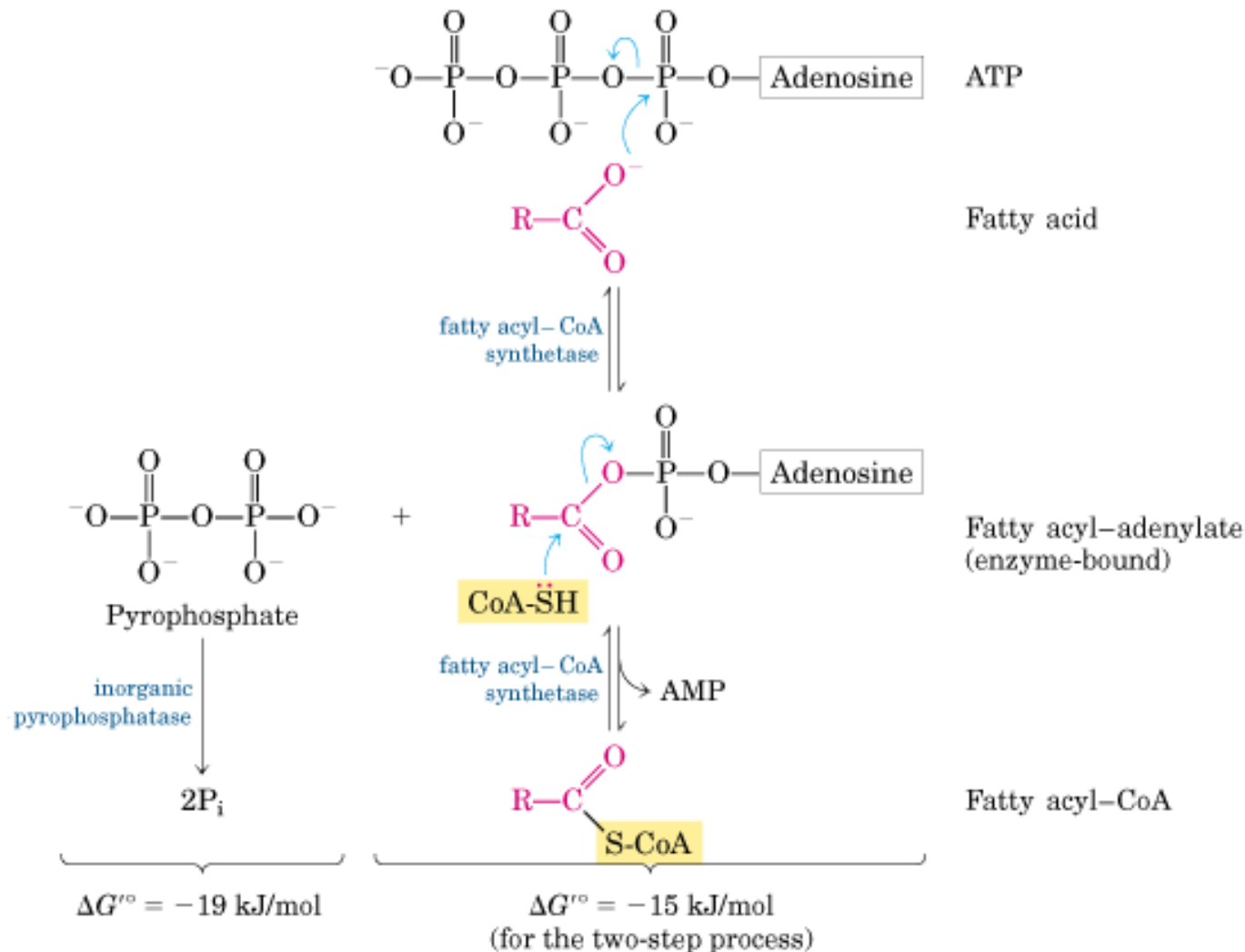
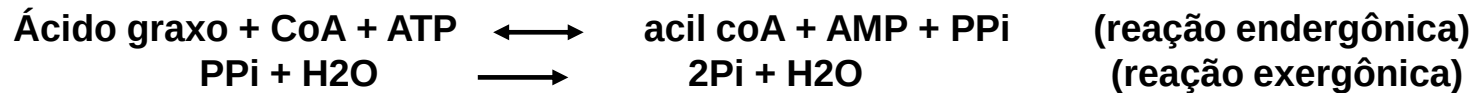
No fígado e outros tecidos, por ação desta quinase, é convertido a glicerol 3-fosfato, que pode ser transformado em diidroxiacetona fosfato, um intermediário da glicólise.



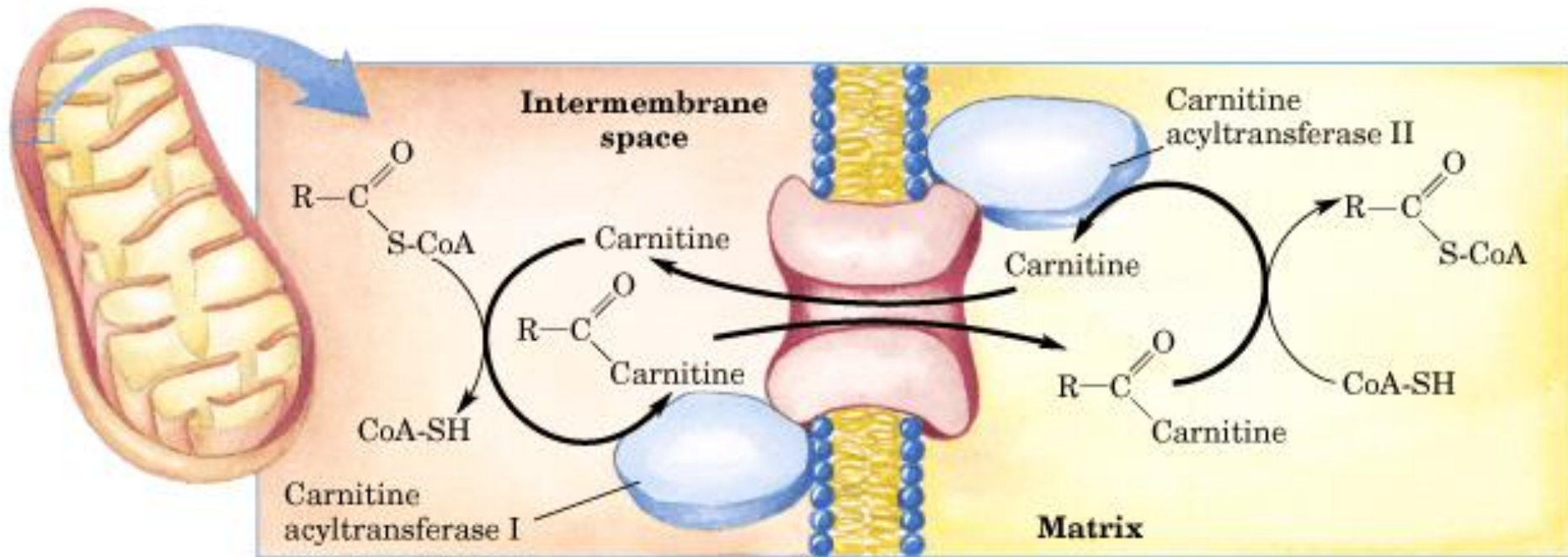
Passos da β -oxidação

- **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



Transporte de ácidos graxos para a matriz mitocondrial



Acil carnitina transferase I
Translocador acil carnitina
Acil carnitina transferase II

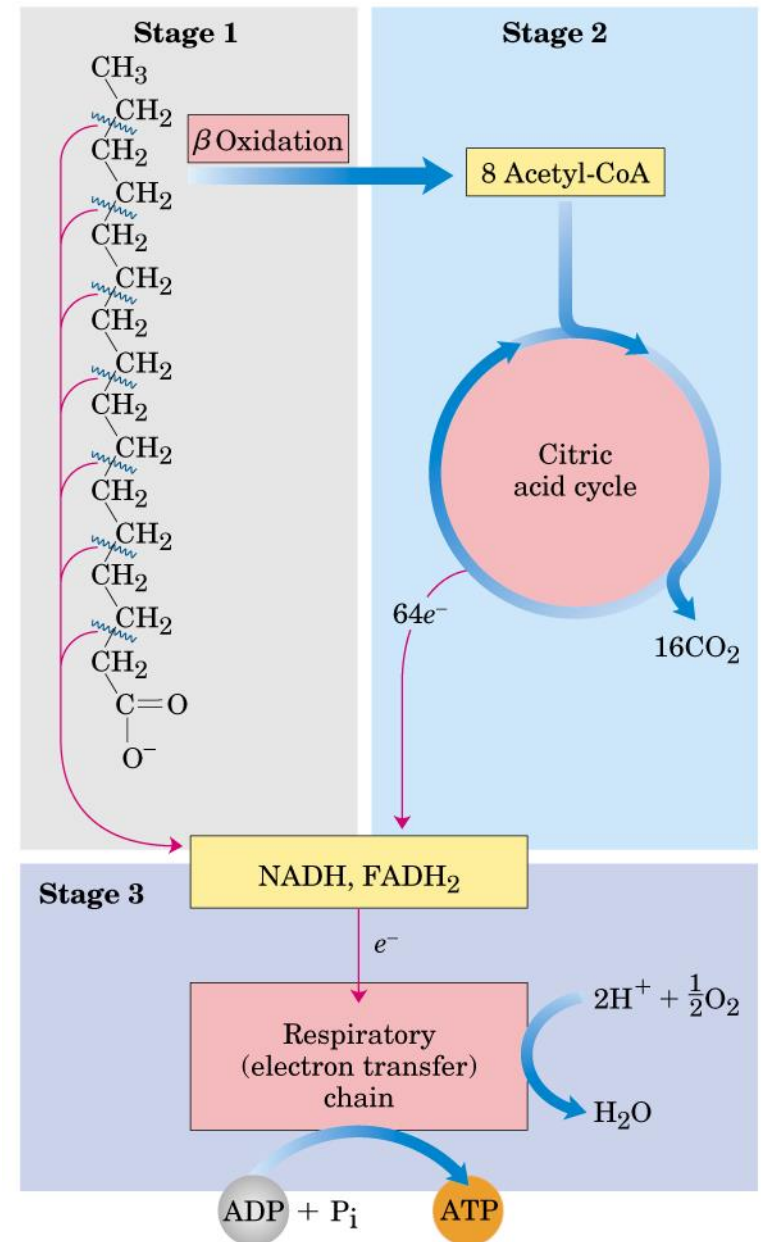
Passos da β -oxidação

- 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 β -oxidação ocorre na matriz mitocondrial, pela quebra de unidades de 2 carbonos

O acetil-CoA formado em cada volta entra no ciclo de Krebs para ser oxidado.

Ou, acumula na mitocôndria, levando à formação de corpos cetônicos.



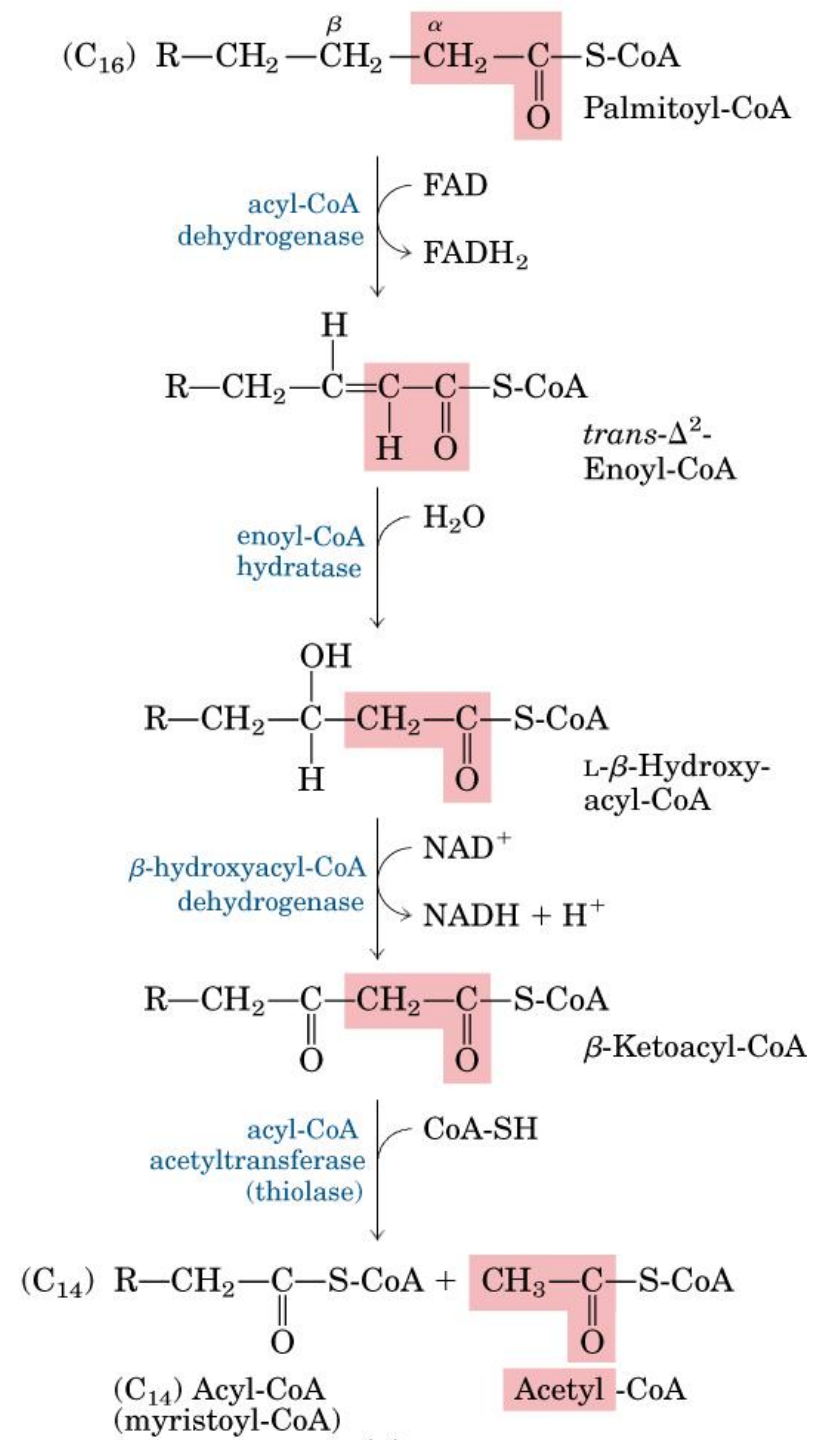
A degradação do acil-CoA graxo pela β -oxidação ocorre em quatro reações

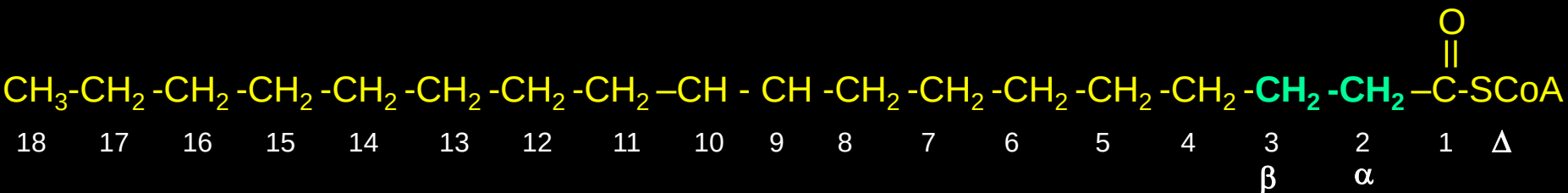
1. Formação de uma dupla ligação trans α - β por meio da desidrogenação, pela flavoenzima acil-CoA desidrogenase

2. Hidratação da ligação dupla pela enoil-CoA hidratase

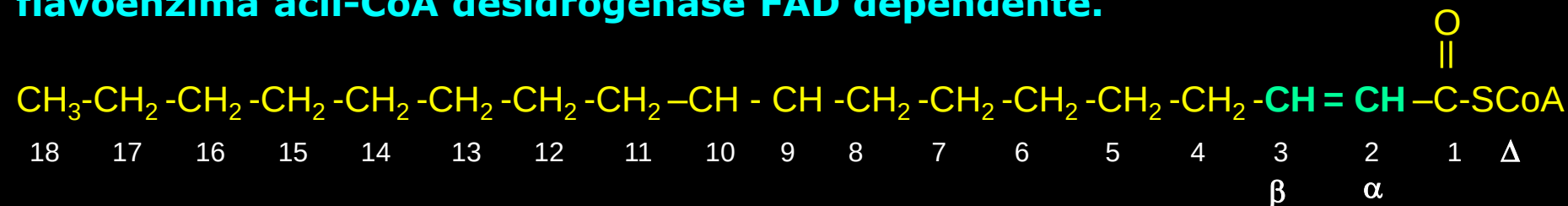
3. Desidrogenação dependente de NAD^+ do β -hidroxiacil CoA pela 3-L-hidroxiacil CoA desidrogenase, formando β -cetoacil CoA correspondente

4. Clivagem da ligação $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ em reação de tiólise com CoA, catalisada pela β -ceto acil-CoA tiolase, formando acetil-CoA e um novo acil-CoA com 2 carbonos a menos

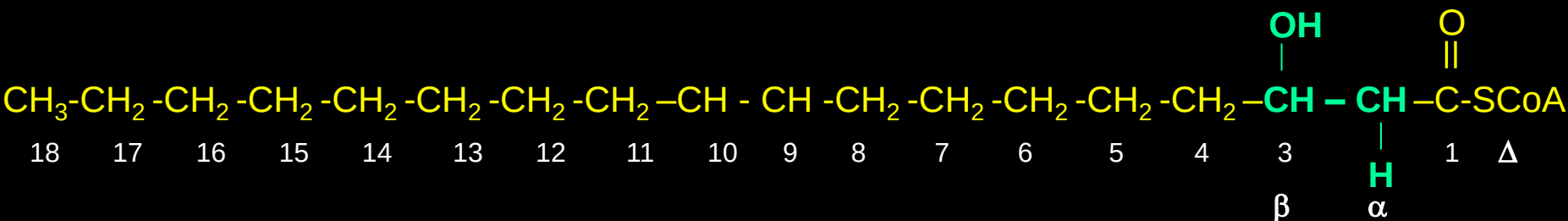




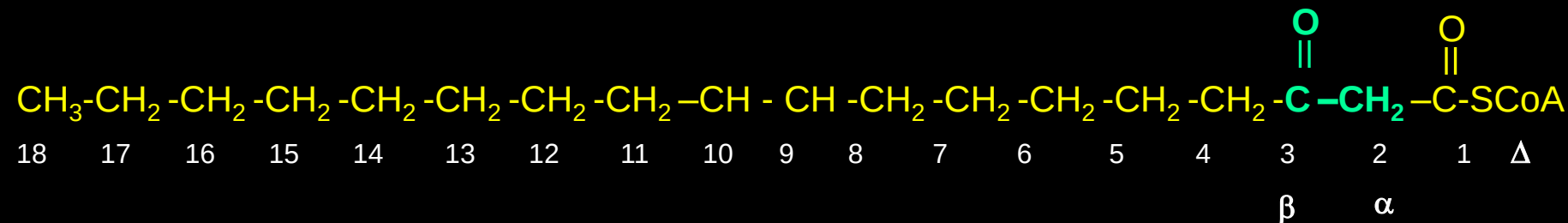
1. Formação de uma dupla ligação trans α - β por meio da desidrogenação, pela flavoenzima acil-CoA desidrogenase FAD dependente.



2. Hidratação da ligação dupla pela enoil-CoA hidratase



3. Desidrogenação dependente de NAD^+ do β -hidroxiacil CoA pela 3-L-hidroxiacil CoA desidrogenase, formando β -cetoacil CoA correspondente



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:

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

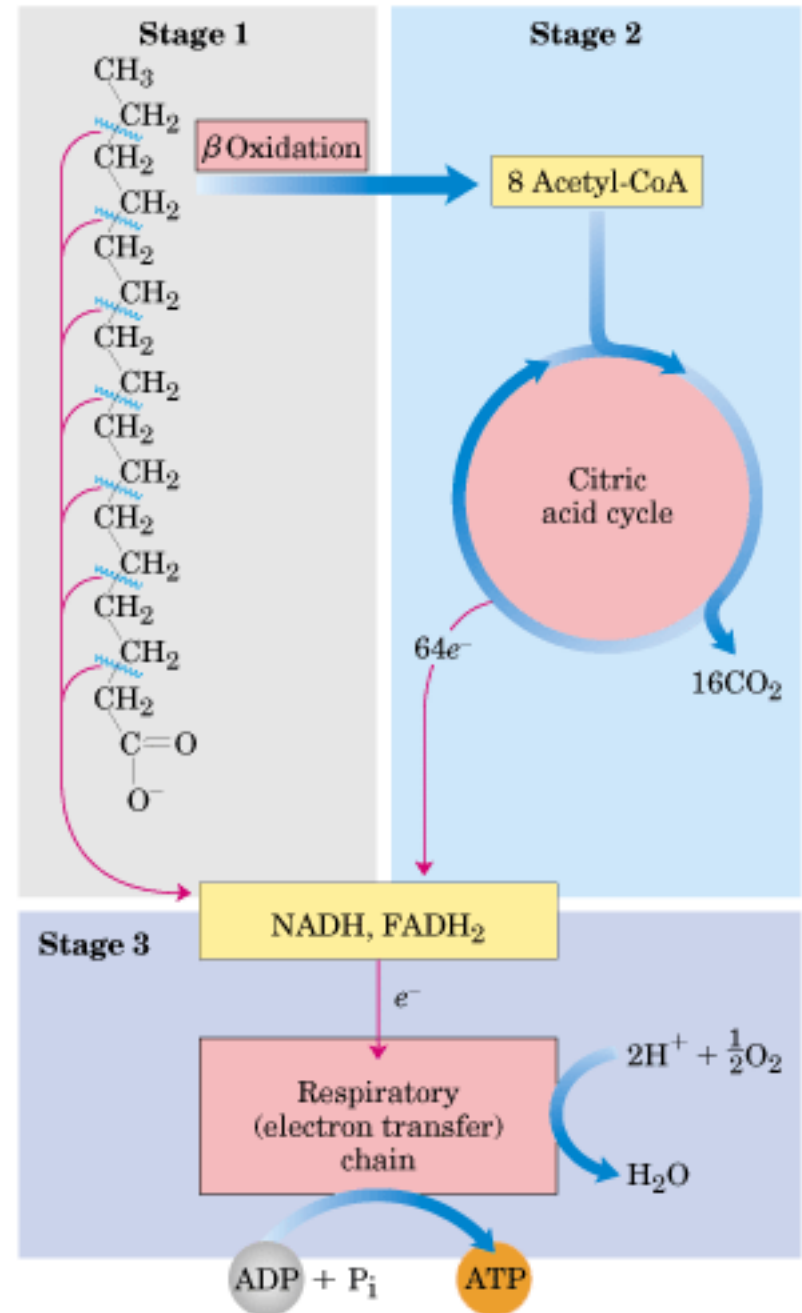
7 FADH_2 geram 14 ATP

7 NADH^+ geram 21 ATP

8 acetilCoA geram 96 ATP

Num total de 131 ATP

- 2 ATP (ativação do ácido graxo)

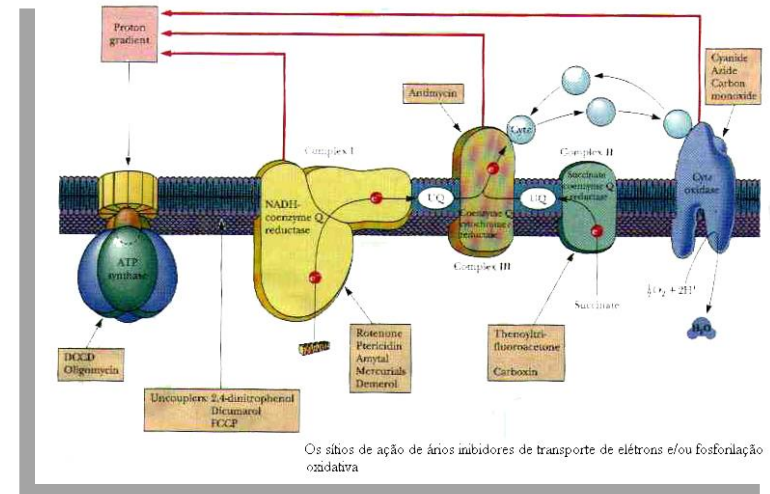
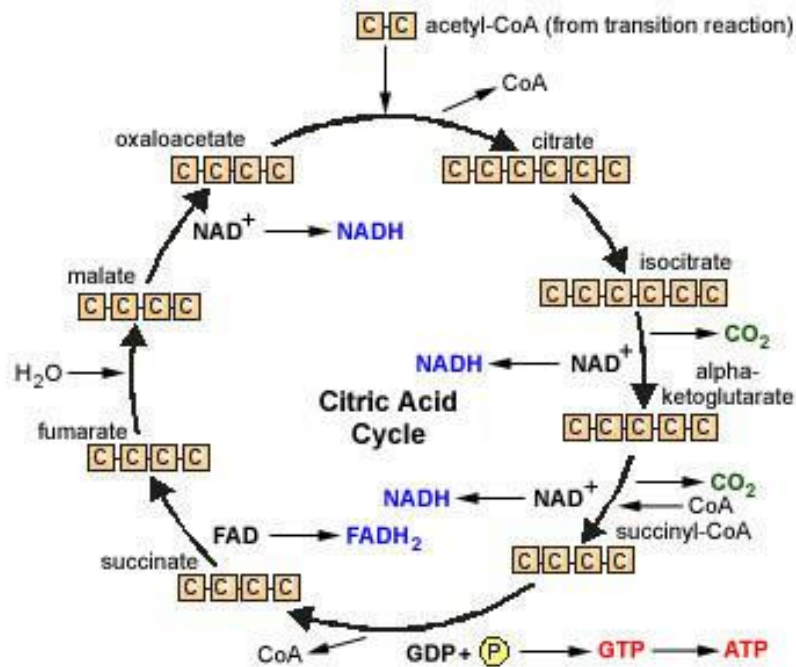


Lipólise

8 - **AcCoA**

7 - **FADH₂**

7 - **NADH**



Rendimento do ácido palmítico: Ác. Palmítico a Acil CoA = -2

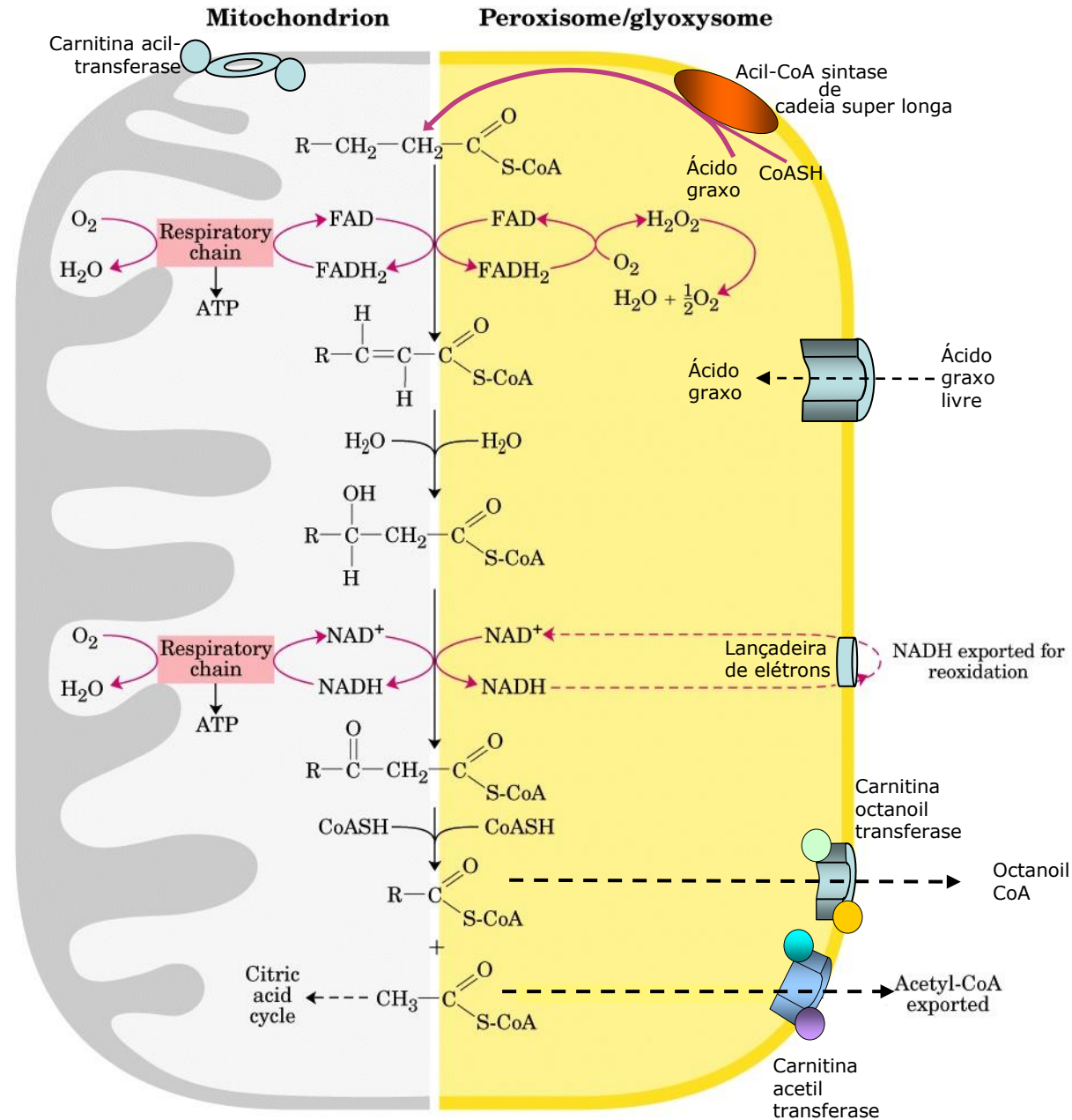
Beta Oxidação = 35

Ciclo do Ácido Cítrico = 96

**Saldo
129
ATPs**

Ácidos graxos de cadeia super longa (> C22) são oxidados no peroxissomo

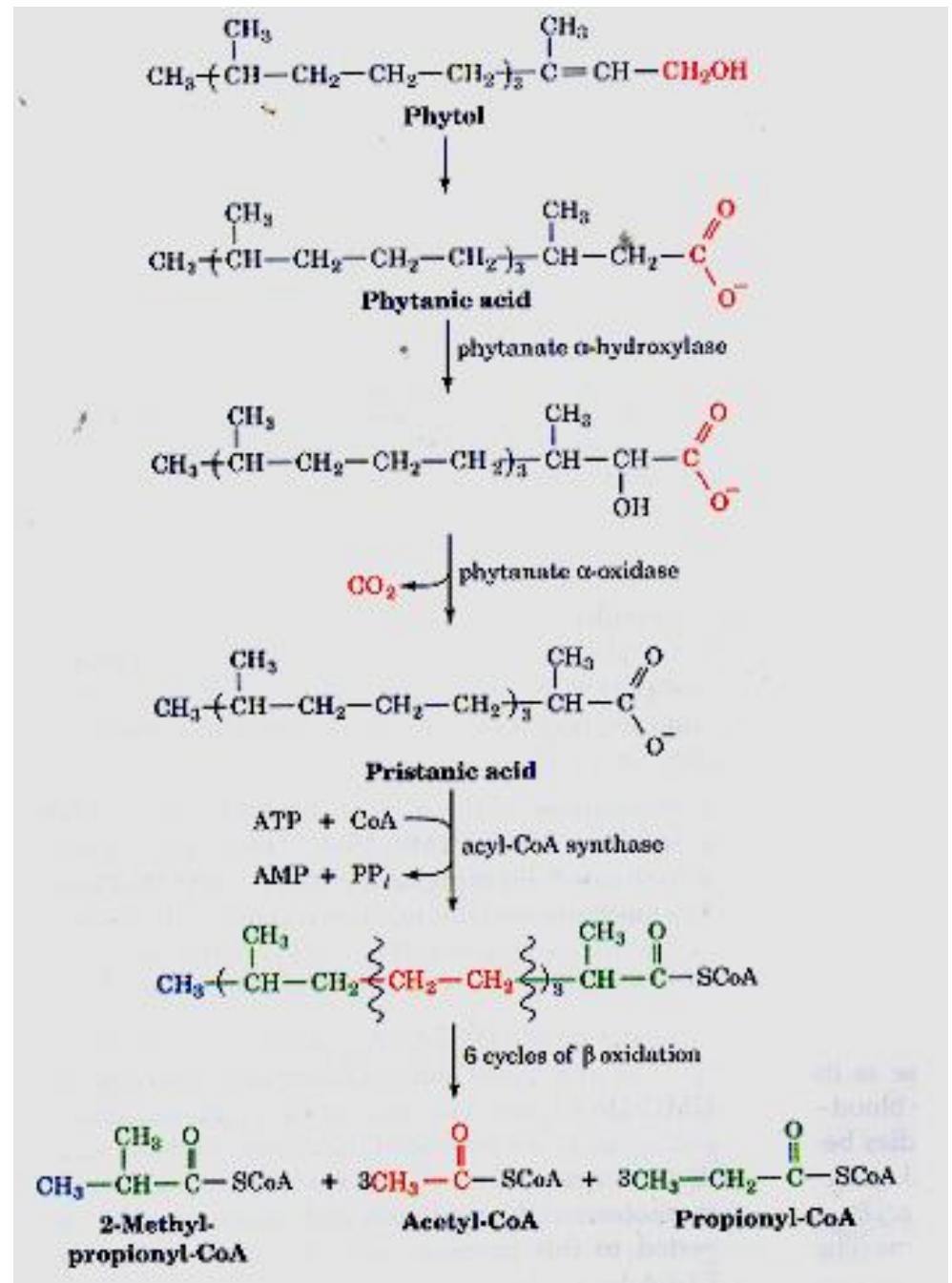
A oxidação no peroxissomo é incompleta. O ácido graxo é ativado dentro do peroxissomo e não necessita do transportador acil carnitina para entrar



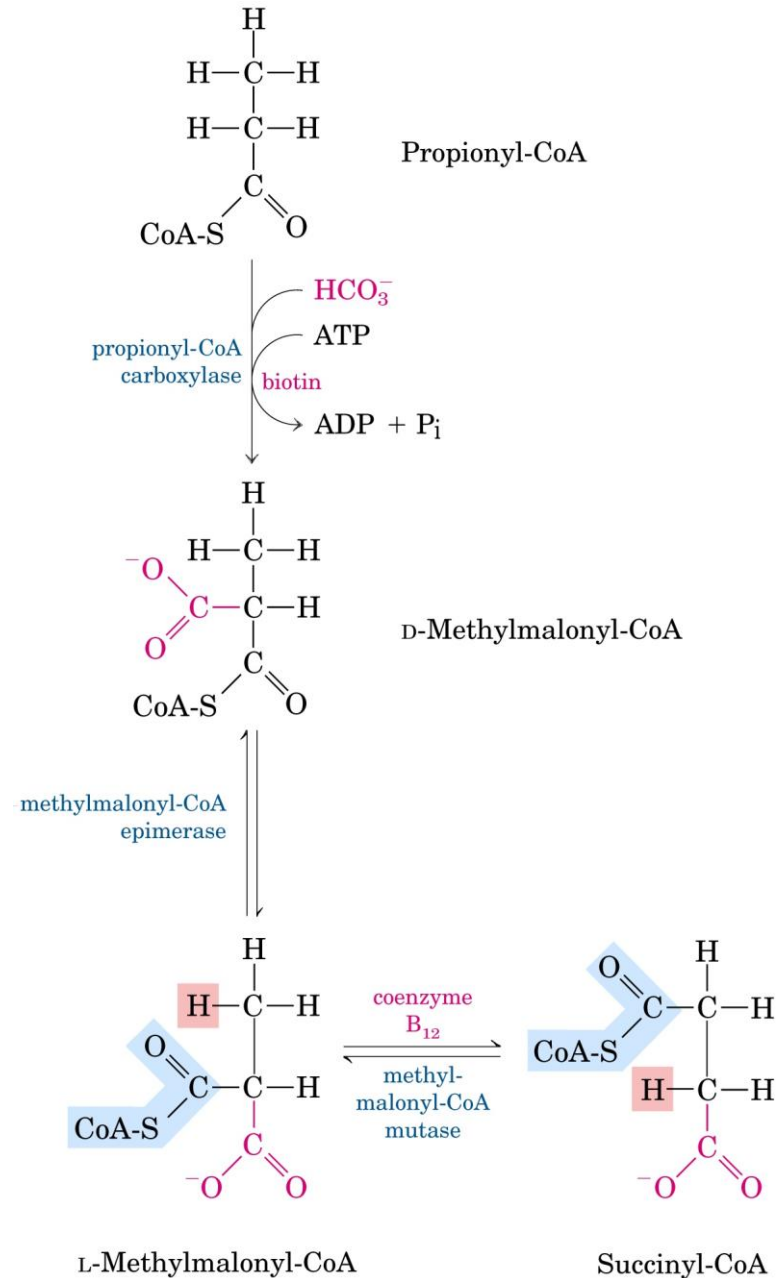
A oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar e também de cadeia ramificada gera propionil-CoA

Fitol, um produto derivado da quebra da clorofila.

Na α -oxidação, uma hidroxila é inserida no carbono α , facilitando a reação de decarboxilação. Forma-se um novo ácido graxo com um carbono a menos e o carbono β livre para a acil CoA desidrogenase.



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 β -oxidação de ácidos graxos insaturados requer a participação de enzimas auxiliares

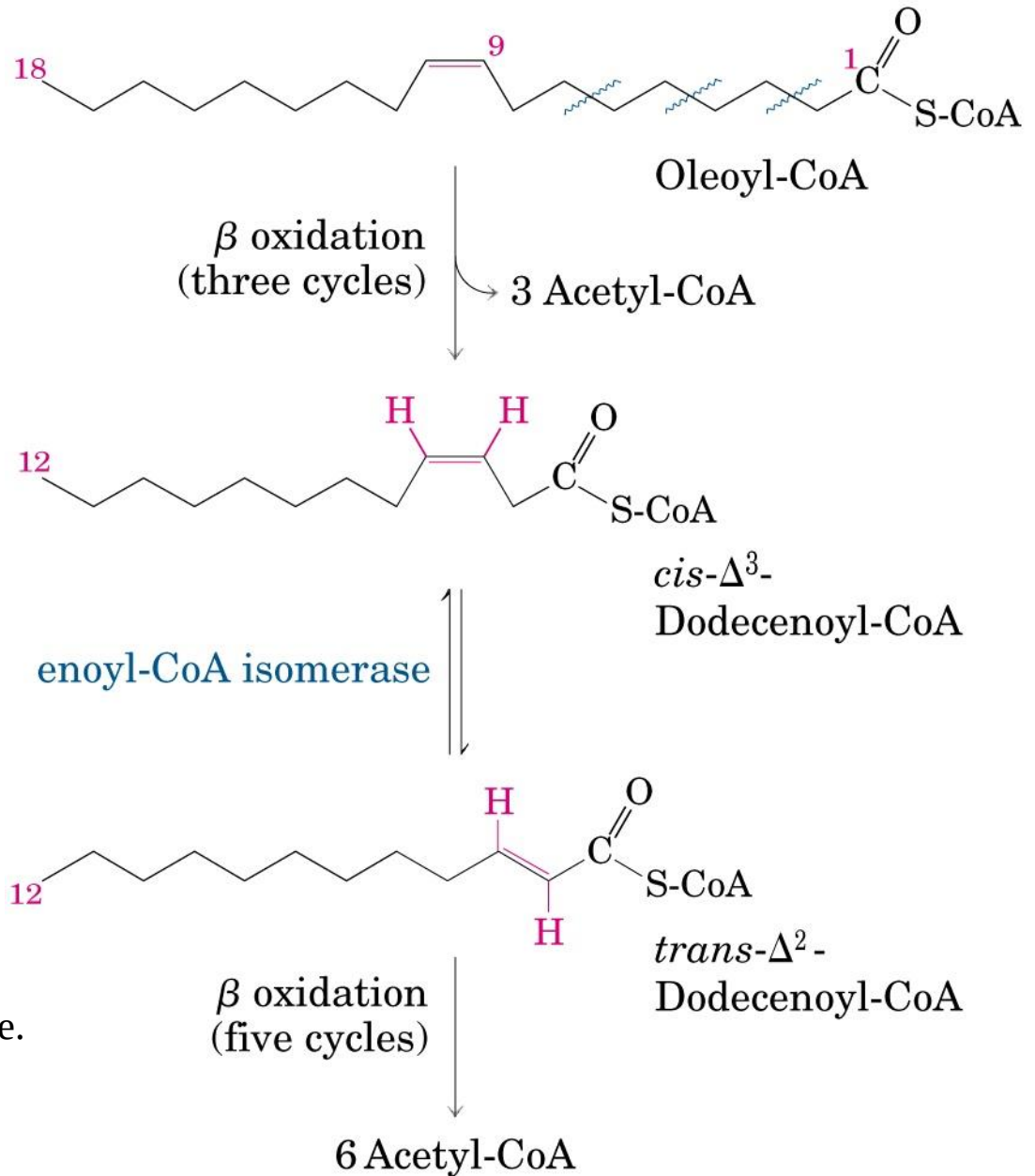
As duplas ligações dos ácidos graxos encontrados nos triacilgliceróis e fosfolípidos encontram-se na configuração *cis* e não podem sofrer a ação da enoil-CoA hidratase.



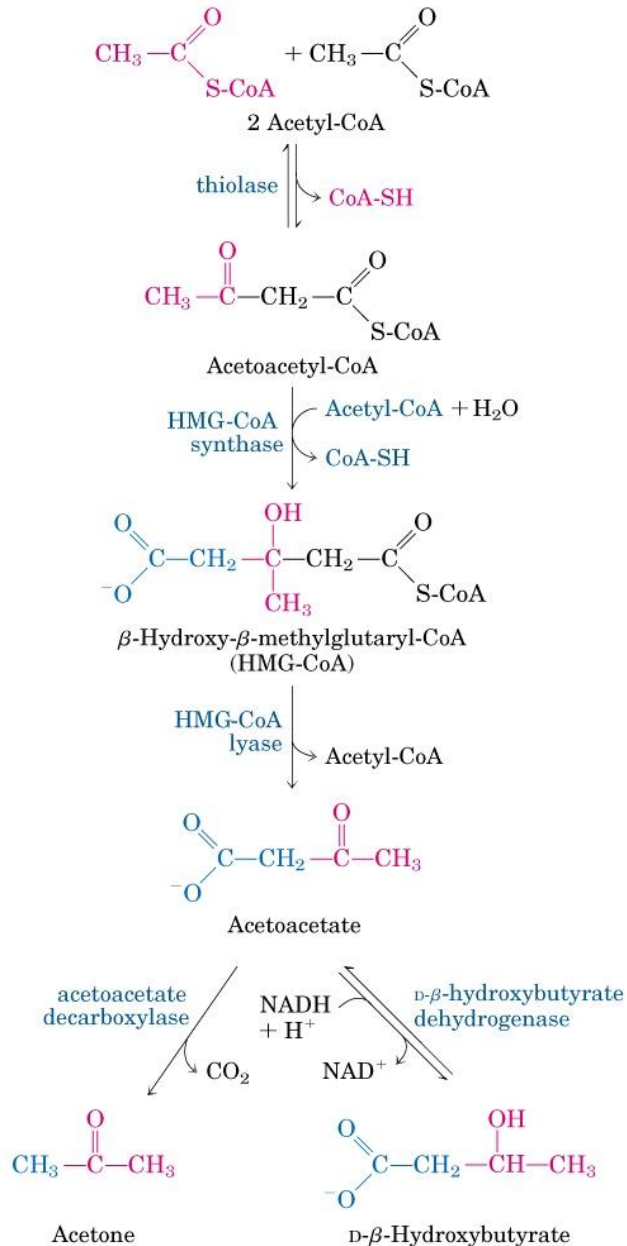
Hidratação da ligação dupla α, β .

Desidrogenação para β -cetoacil-CoA

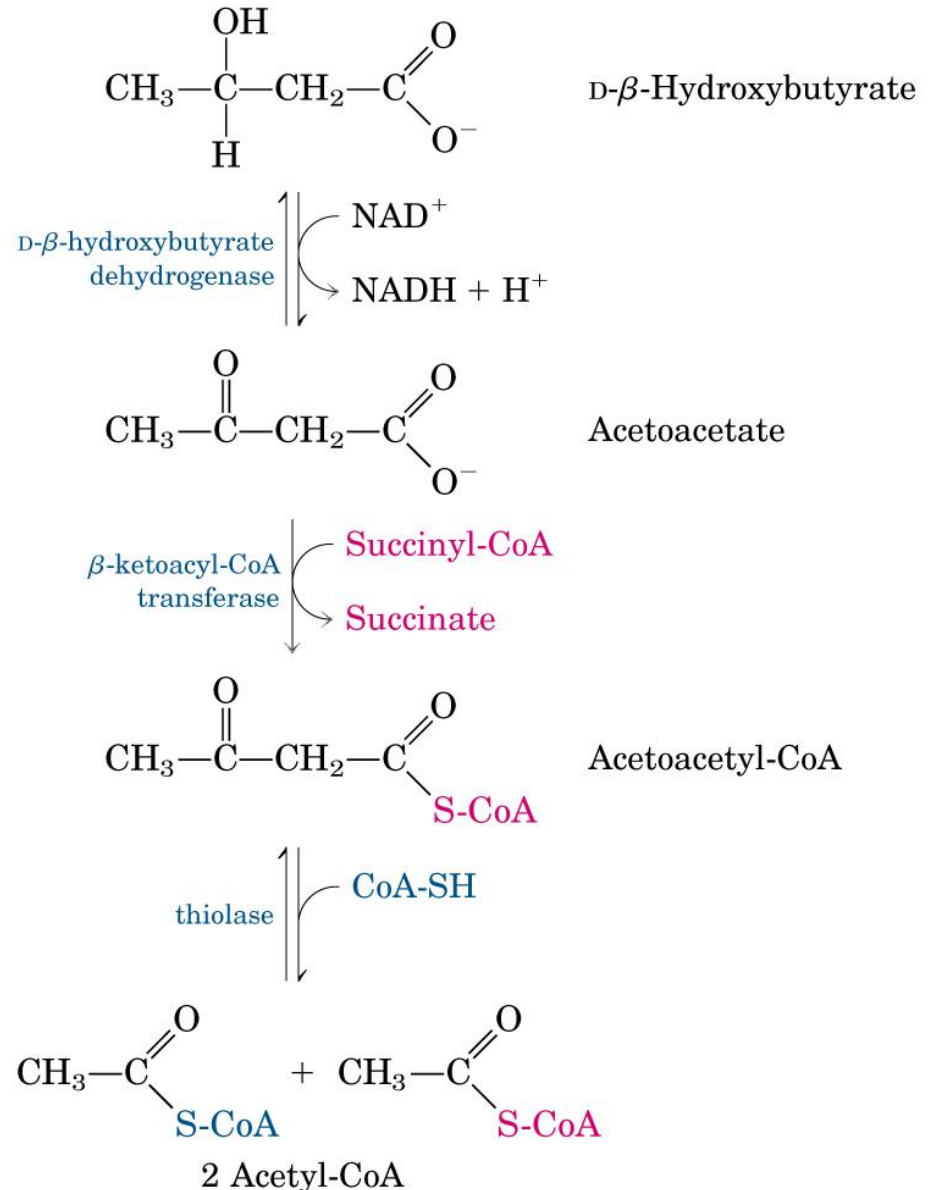
Clivagem da ligação $C\alpha-C\beta$ por tiolase.



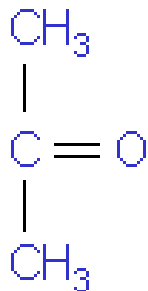
Formação de corpos cetônicos



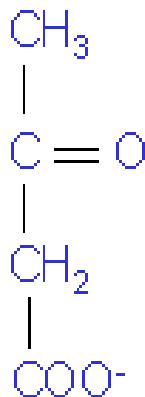
Utilização de corpos cetônicos



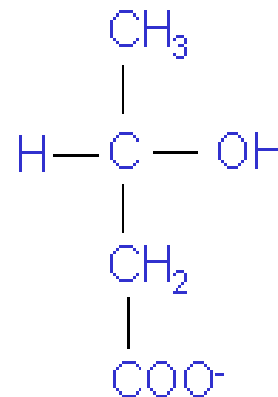
Corpos Cetônicos são derivados do Acetil-CoA



Acetone



Acetoacetate



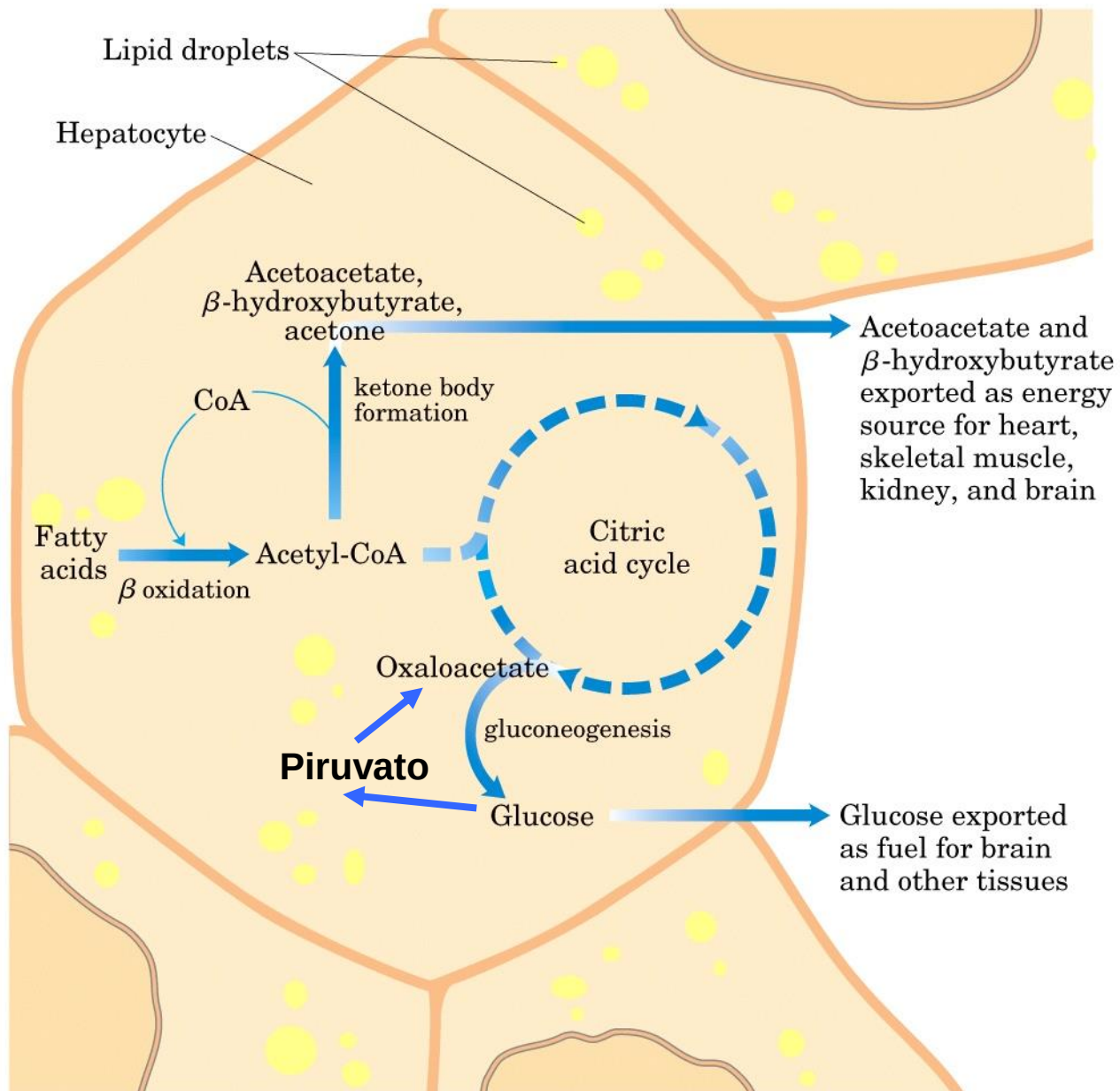
β -Hydroxybutyrate

O fígado é o principal local de síntese de corpos cetônicos.

A produção de corpos cetônicos é um mecanismo importante de sobrevivência.

A córtex adrenal e o músculo cardíaco utilizam corpos cetônicos (acetoacetato) preferencialmente como combustíveis celulares.

No jejum prolongado, o cérebro se adapta à utilização de corpos cetônicos como combustível celular.



O acetil-CoA formado pela Beta-oxidação dos ácidos graxos só entra para o Ciclo de Krebs se a degradação de lipídeos e carboidratos estiver equilibrada.

- + A entrada do acetil-CoA no ciclo de Krebs depende da disponibilidade de oxalacetato.**
- + A concentração de oxalacetato diminui muito quando não há glicídeos disponíveis.**
- + O oxalacetato é normalmente formado a partir do piruvato (produto final da glicólise em aerobiose), por ação da piruvato carboxilase.**

Doenças com defeitos na beta-oxidação

Deficiência em ...	Clínica	Gene
SCAD (desidrogenase dos acil-CoA de cadeia curta)	Hipotonia, vômitos cíclicos, recusa alimentar, ADPM, oftalmoplegia externa e miopia	ACADS (12q22)
MCAD (desidrogenase dos acil-CoA de cadeia média)	Coma hipoglicêmico, letargia, disfunção hepática, vômitos cíclicos, hipotonia, perturbação do comportamento adaptativo, morte súbita	ACADM (1p31)
SCHAD (desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia curta e média)	Coma, vômitos recorrentes, letargia, hipotonia, disfunção hepática, colestase, cirrose, encefalopatia e cardiomiopatia hipertrófica	HADHSC (4q22q26)
LCHAD (desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa)	Coma, letargia, hipotonia, cardiomiopatia, hepatomegalia, disfunção hepática com colestase e cirrose, espasticidade, neuropatia periférica, retinopatia pigmentar	HADHA (2p23)
VLCAD (desidrogenase dos acil-CoA de cadeia muito longa)	Coma, letargia, cardiomiopatia, disfunção hepática, rabdomiólise, dor muscular	ACADVL (17p12-p11.1)
MADD (deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenases ou Acidúria Glutárica tipo II)	Coma, letargia, hipotonia, cardiomiopatia, disfunção hepática, intolerância ao exercício, ataxia, quistos renais Fatal no período neonatal	15q23q25 19q13.3 4q32qter

Resumo de Beta-oxidação dos ácidos graxos

- É o processo pelo qual o ácido graxo é convertido em acetil-CoA para a entrada no ciclo de Krebs, acontece dentro da mitocôndria. Nesse processo a β -oxidação remove dois átomos de carbono da cadeia de ácido graxo.
- Os ácidos graxos livres podem passar para dentro da célula por difusão simples pela membrana plasmática, porém não podem entrar livremente para o interior das mitocôndrias. A entrada dos ácidos graxos no interior das mitocôndrias requer primeiro a transformação dos ácidos graxos em acil-CoA.
- A membrana da mitocôndria é impermeável á acil-CoA. Para entrarem na mitocôndria estes reagem com um aminoácido "especial", a carnitina, liberando a coenzima A. A carnitina esterificada é transportada para dentro da mitocôndria por um transportador específico; a carnitina livre volta então para o citoplasma através do transportador. Neste processo não existe transporte de CoA para dentro da mitocôndria: as reservas citoplasmática e mitocondrial de CoA não se misturam.