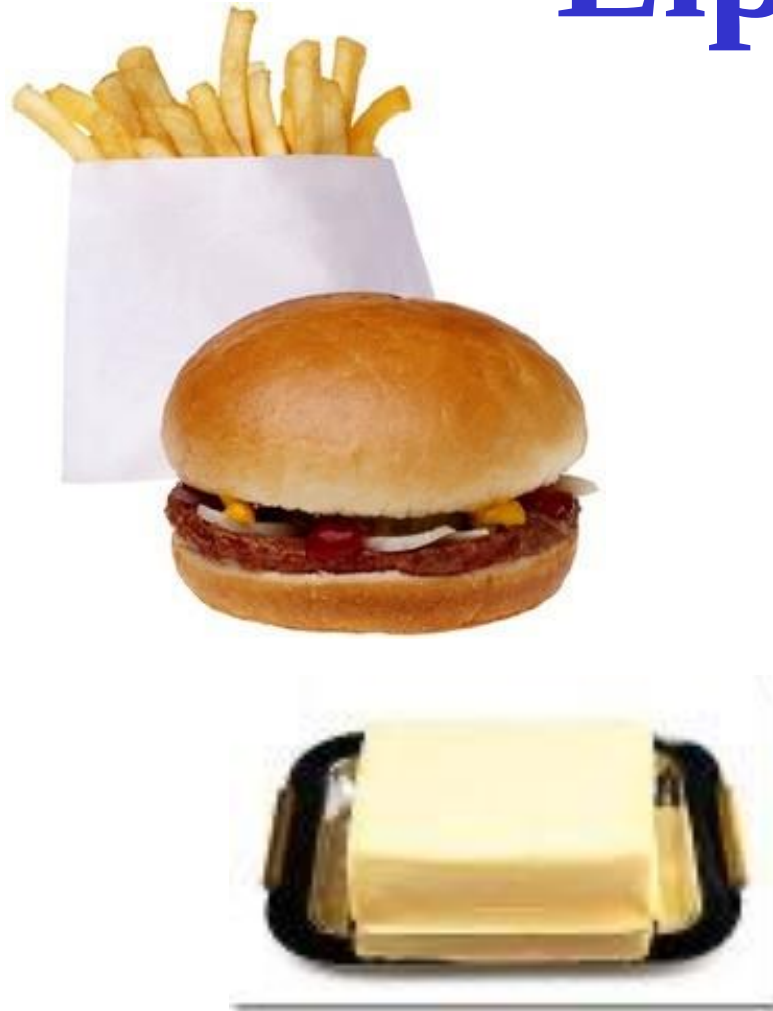
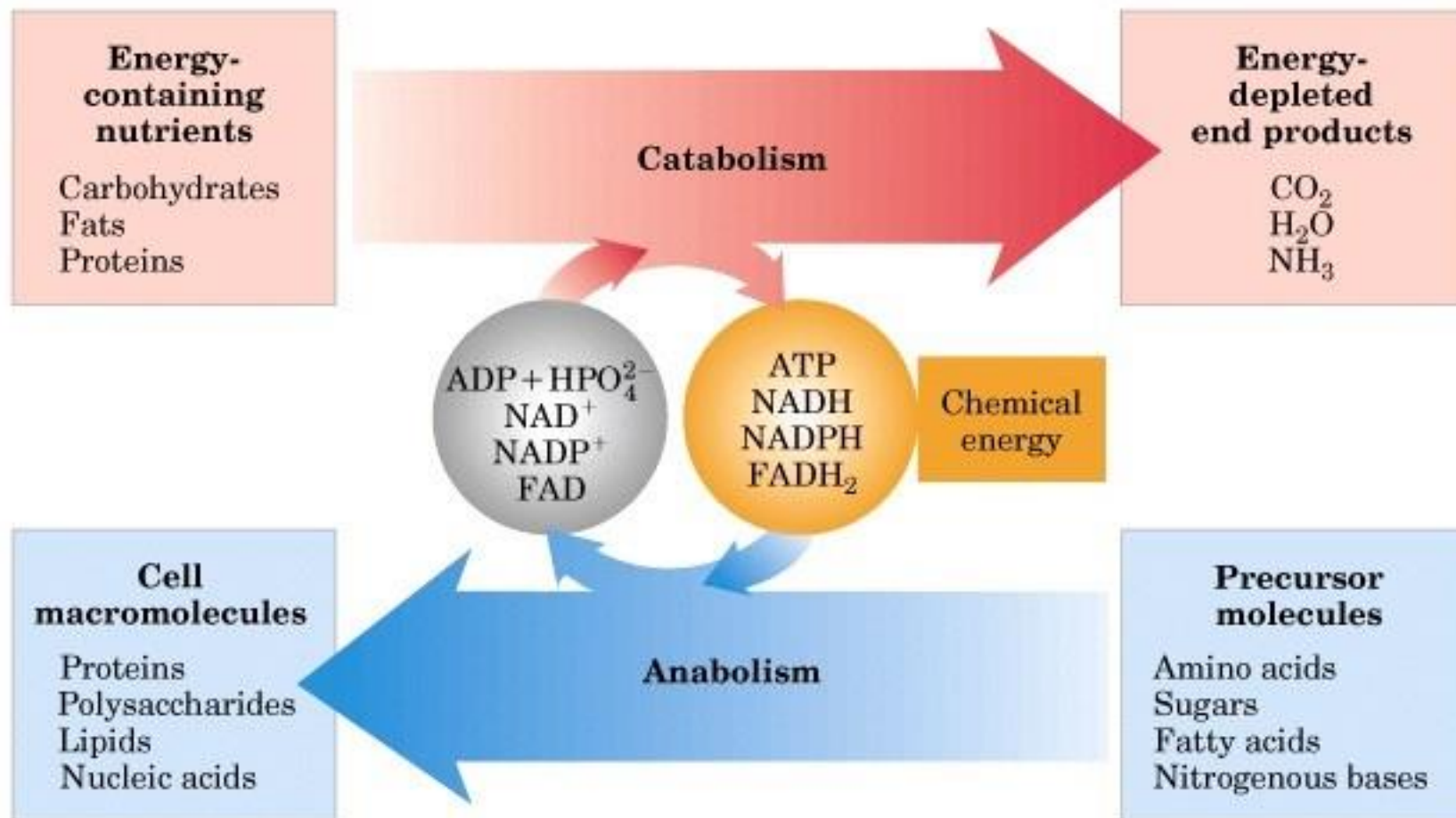
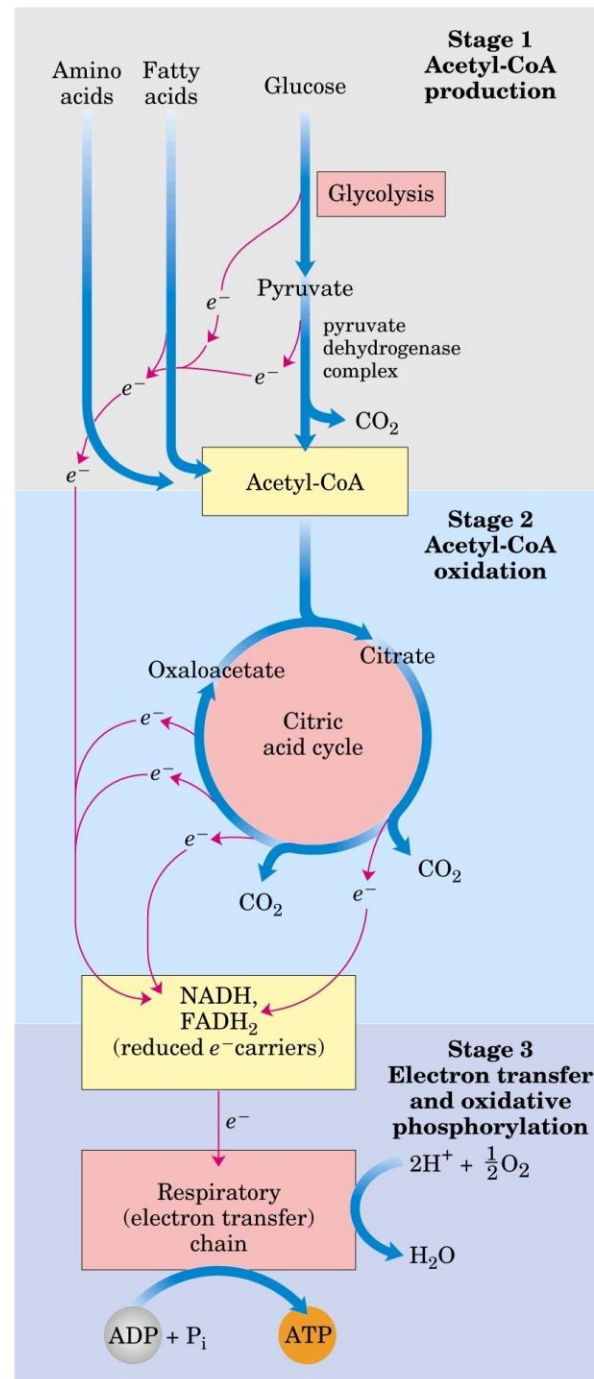


Metabolismo de Lipídios







Acetil CoA

ATP

Catabolismo de Lipídeos

1. Triacilglicerois da Dieta

2. Triacilglicerois dos adipócitos

3. Utilização do glicerol na via glicolítica

4. Ativação e transferência de ácidos graxos para o interior da mitocôndria

5. Oxidação de ácidos graxos

6. Regulação da oxidação de ácidos graxos

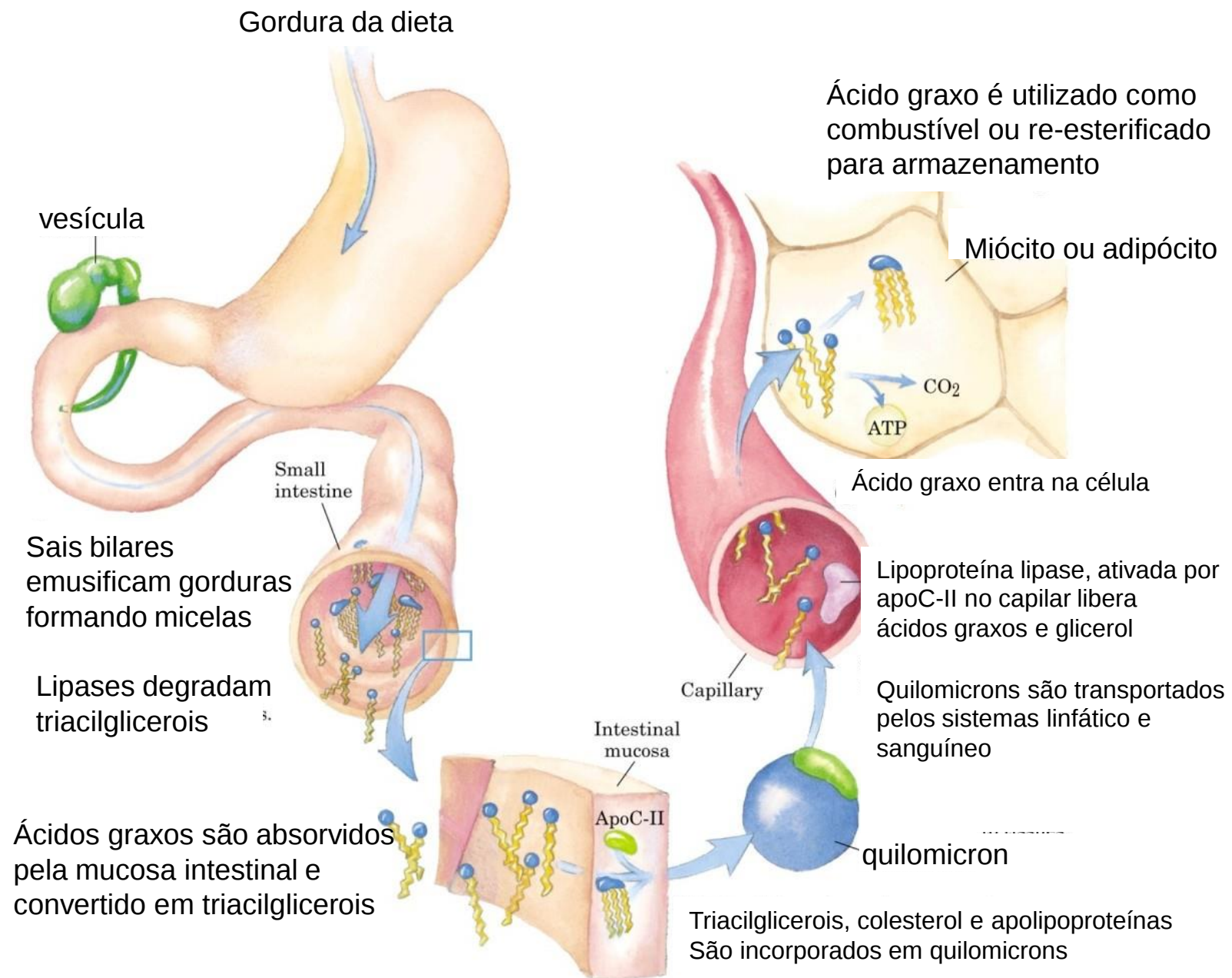
7. Corpos cetônicos

Lipídios em alimentos

Diariamente consumimos entre 50-100 g de lipídios/dia

Triacilglicerídeos constituem mais de 90 % dos lipídios da dieta...





Catabolismo de Lipídeos

1. Triacilglicerois da Dieta

2. Triacilglicerois dos adipócitos

3. Utilização do glicerol na via glicolítica

4. Ativação e transferência de ácidos graxos para o interior da mitocôndria

5. Oxidação de ácidos graxos

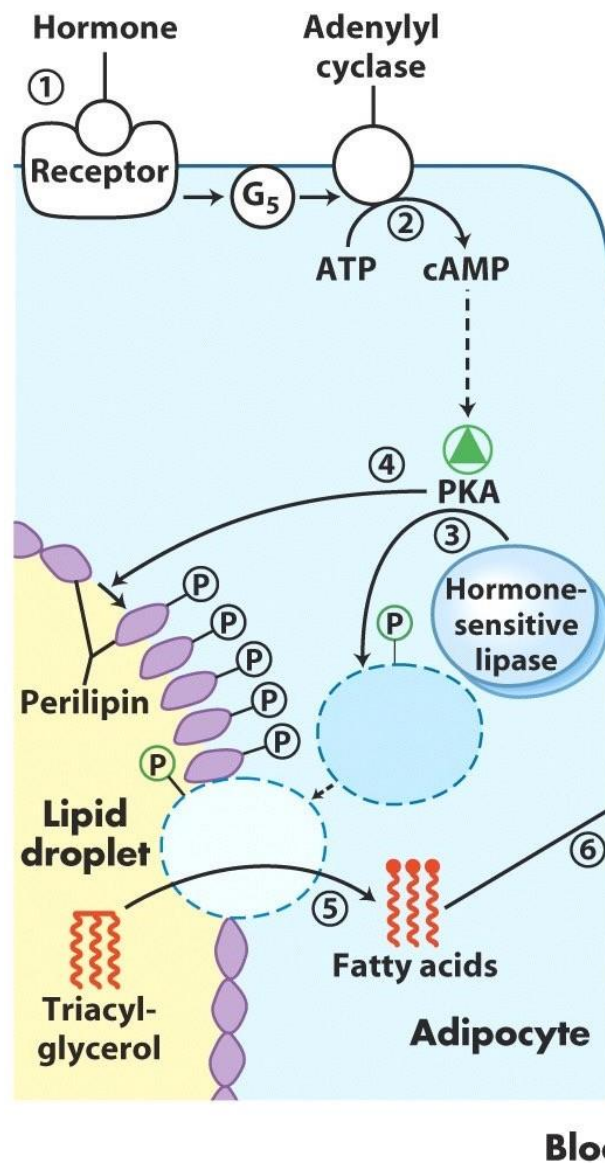
6. Regulação da oxidação de ácidos graxos

7. Corpos cetônicos



Como ocorre a mobilização dos ácidos graxos estocados nos adipócitos ??

Mobilização de Triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo



Baixos níveis de glicose no sangue causam a liberação de glucagon e epinefrina.

Estes hormônios ligam receptores específicos na superfície celular.

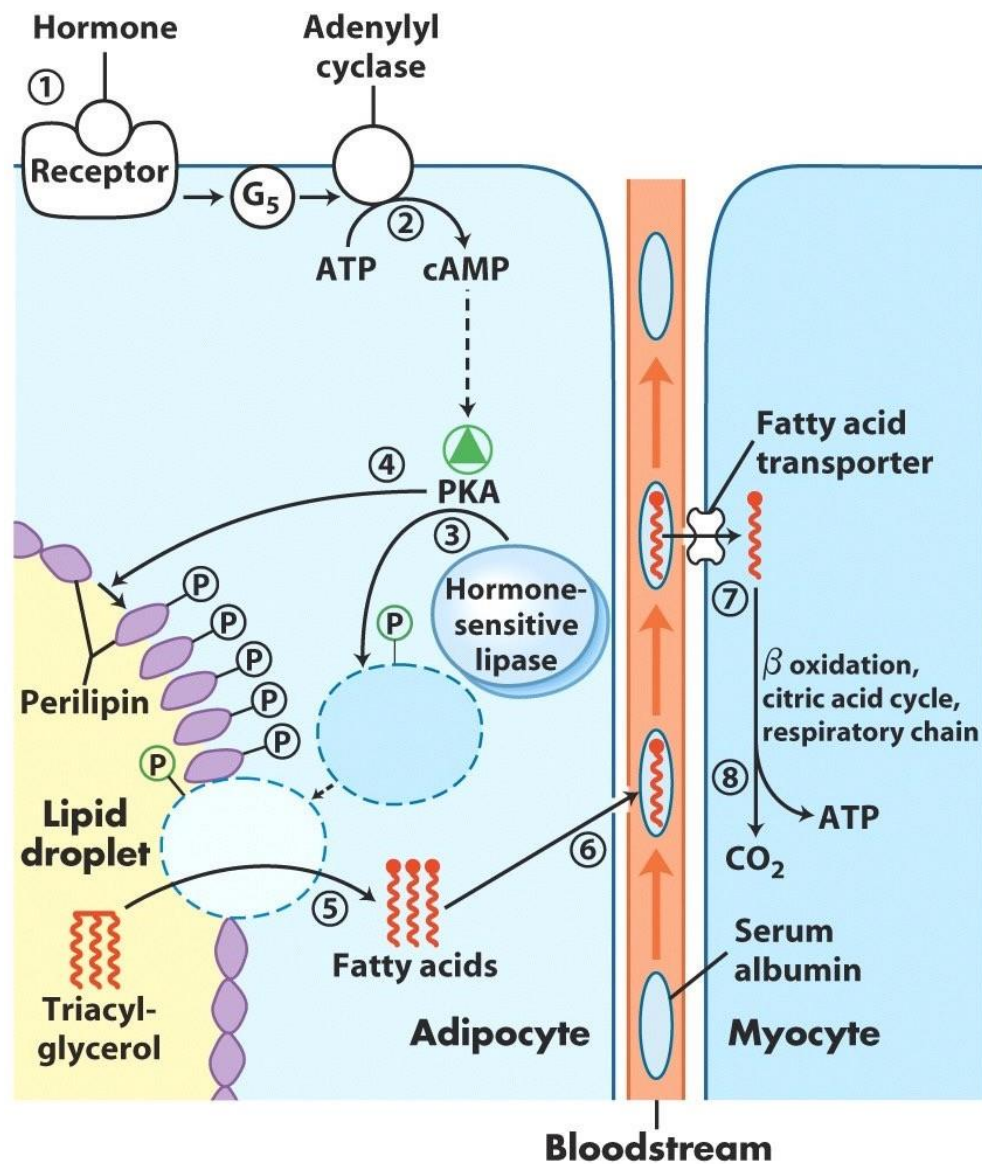
O complexo hormônio-receptor ativa adenilil ciclase que produz cAMP.

cAMP ativa uma proteína quinase.

A proteína quinase fosforila e ativa triacilglicerol lipase. Ela também fosforila a perilipina permitindo o acesso da lipase aos triacilgliceróis.

A lipase hidrolisa os ácidos graxos esterificados ao triacilglicerol liberando-os.

Mobilização de Triacilglicerois armazenados no tecido adiposo

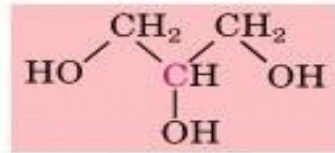


Os ácidos graxos deixam o adipócito, ligam-se a albumina na corrente sanguínea.

Os ácidos graxos são transportados para o interior dos miócitos por meio de um transportador

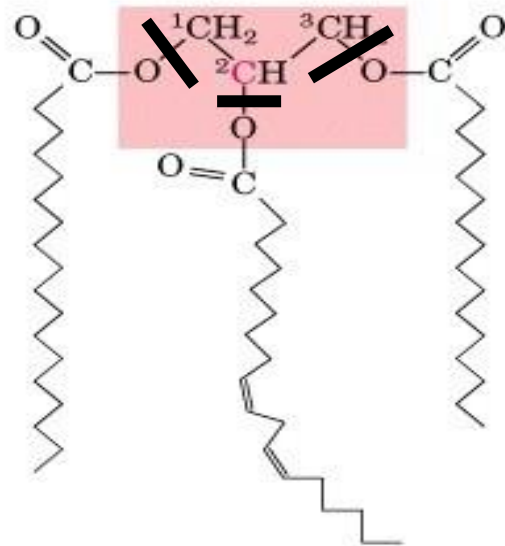
No interior do miócito sofrem oxidação até CO_2 , produzindo energia na forma de ATP.

Triacilglicerol como Combustível



Glycerol

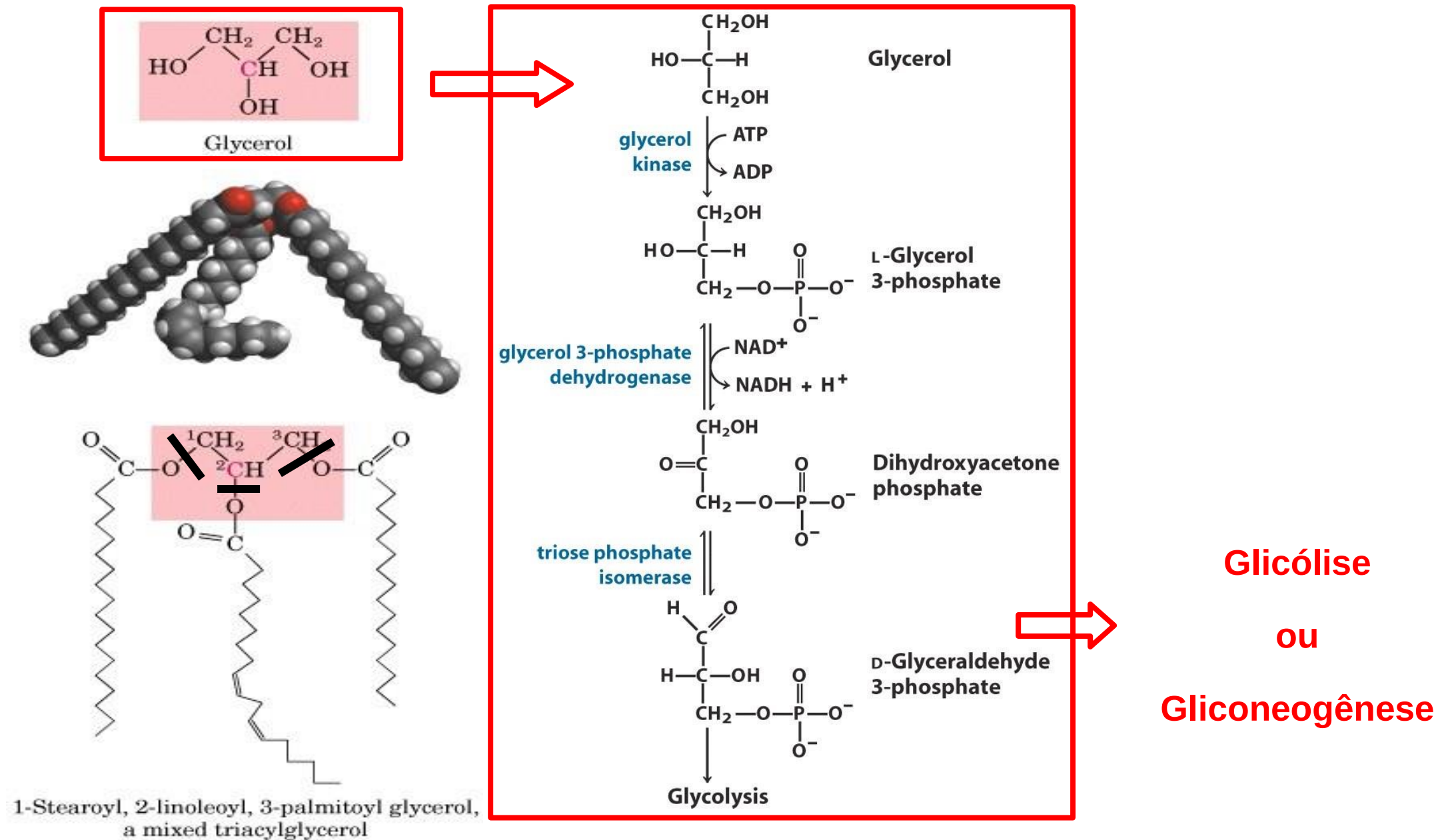
← 5 %



← 95 %

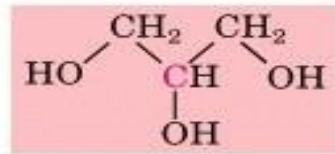
1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol

Entrada de glicerol na via glicolítica

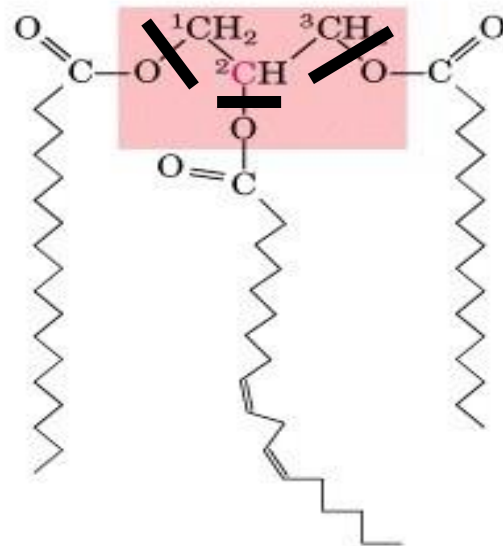


Oxidação dos ácidos graxos

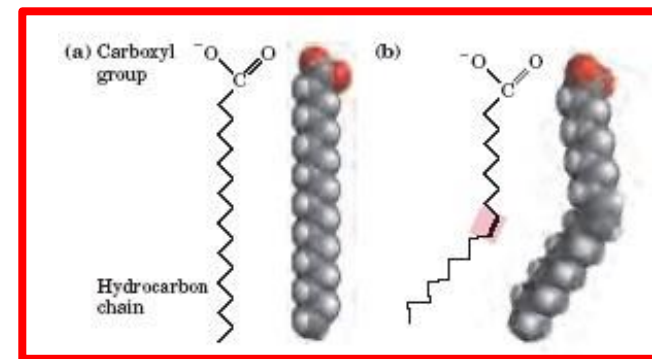
β -oxidação



Glycerol



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



Ácidos Graxos



β -oxidação

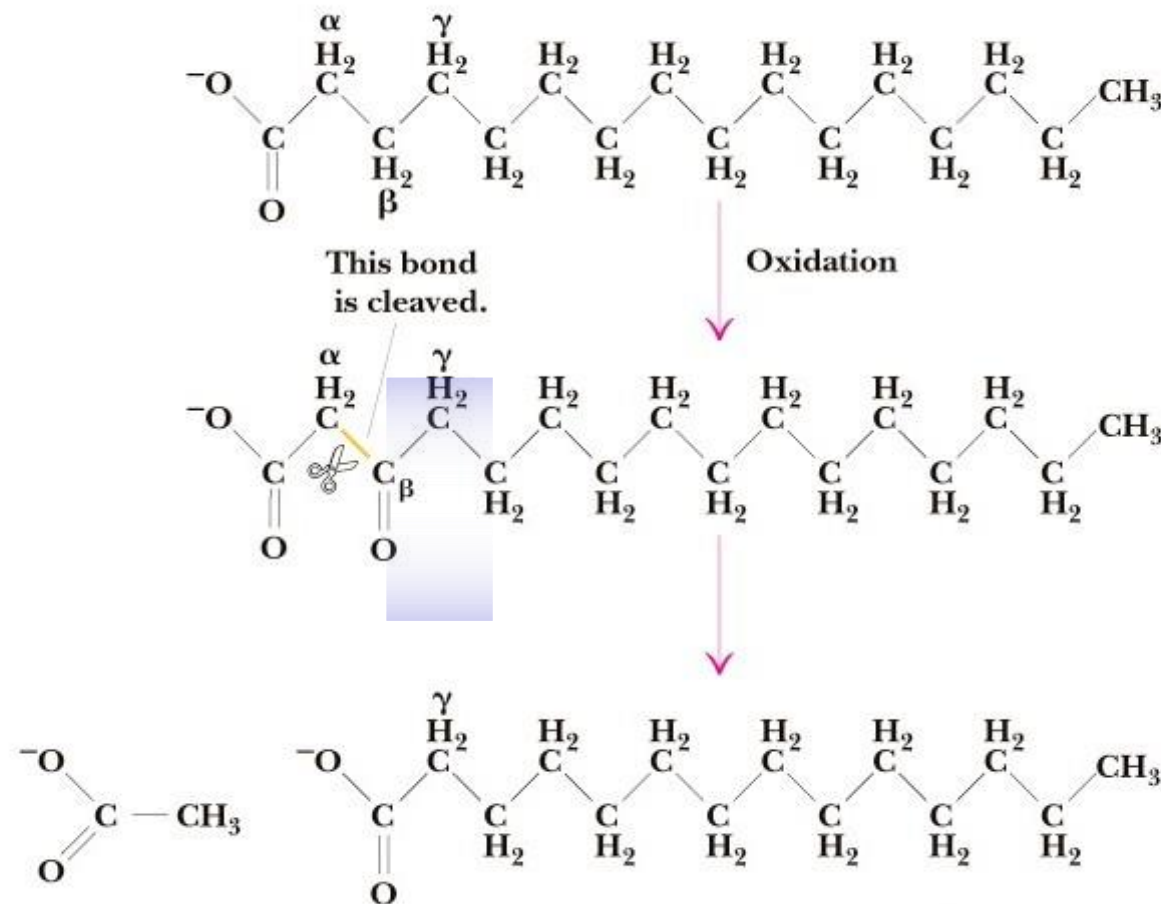
Beta Oxidação de Ácidos Graxos

Histórico

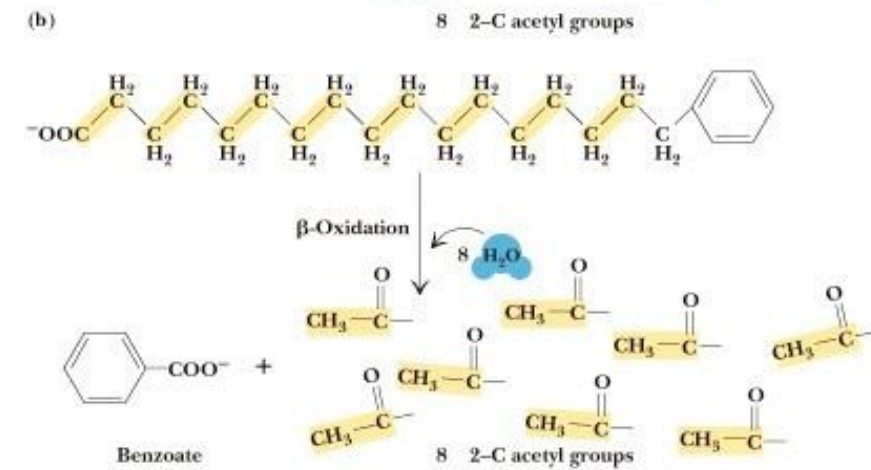
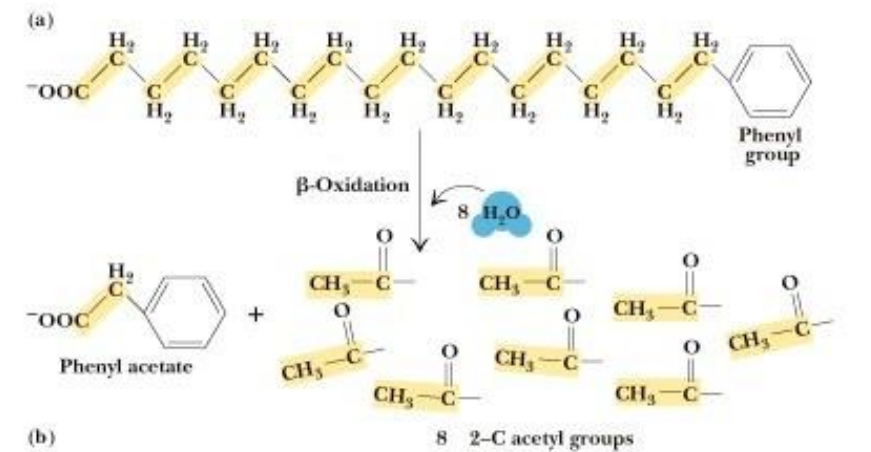
- 1904 - Knoop mostrou que ácidos graxos são degradados em unidades de 2-C
- 1953- F. Lynen e E. Reichart mostraram que as unidades de 2-C são liberados na forma de acetyl-CoA
Hélice de Lynen !
- 1958 - Albert Lehninger mostrou que a beta-oxidação ocorre no interior da mitocôndria

O processo de **oxidação inicia-se com a oxidação do carbono na posição "beta" em relação à carboxila** e por isso o processo é conhecido como **"beta-oxidação"**

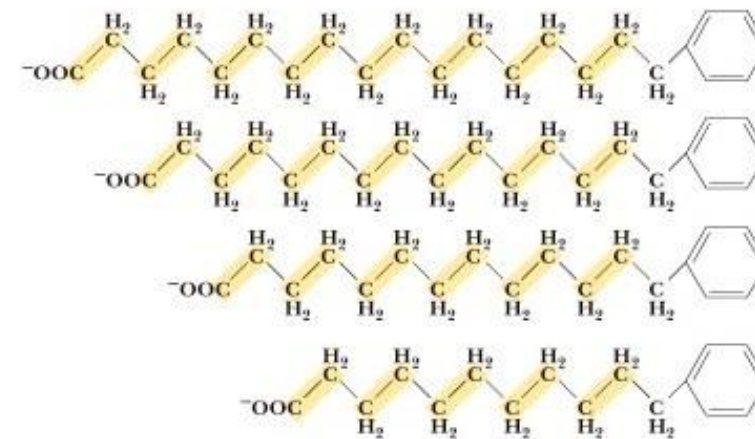
Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 24.6



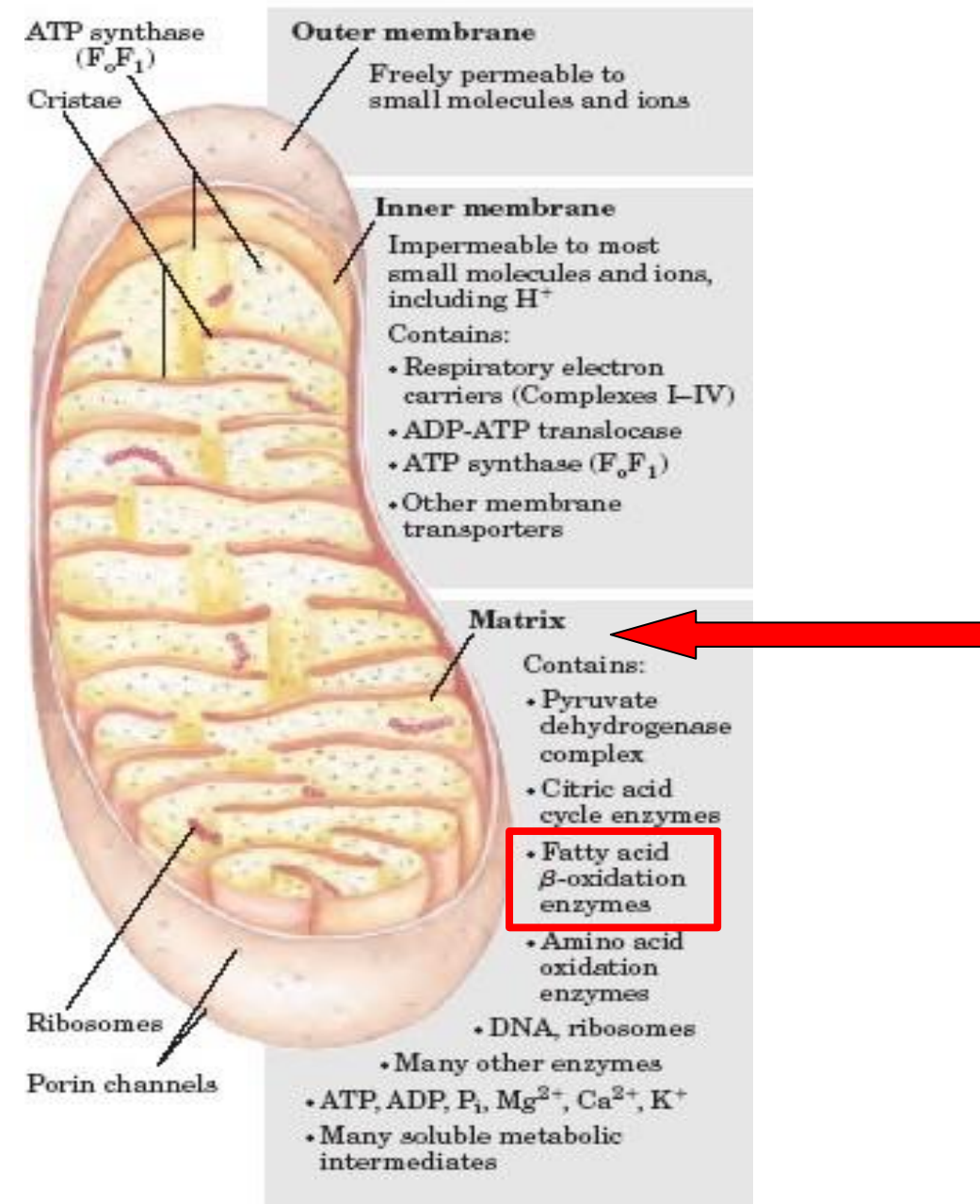
Knoop mostrou que ácidos graxos são degradados em unidades de 2-C



Conclusion: Phenyl products shown can only result if carbons are removed in pairs

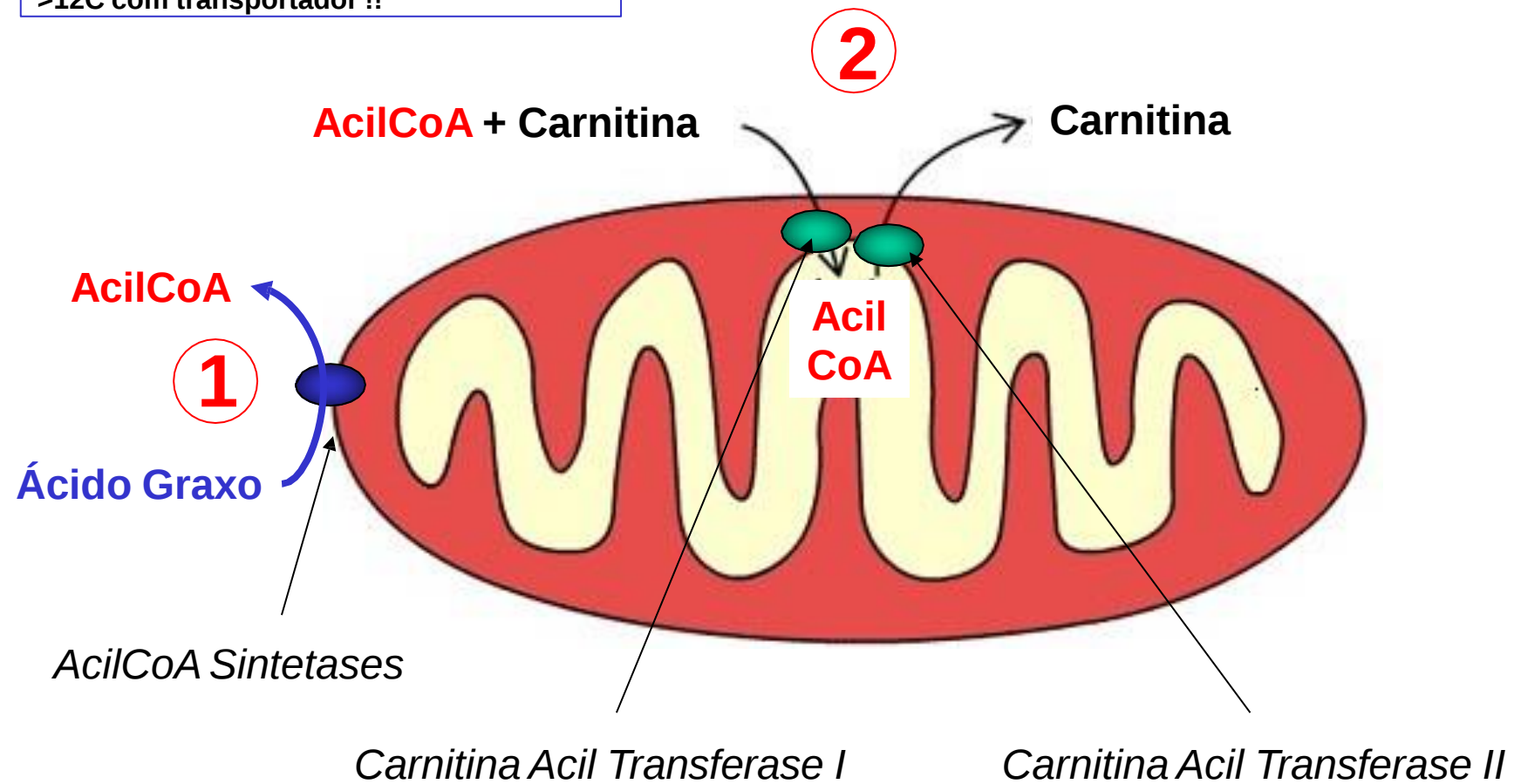


Albert Lehninger mostrou que a beta-oxidação ocorre no interior da mitocôndria



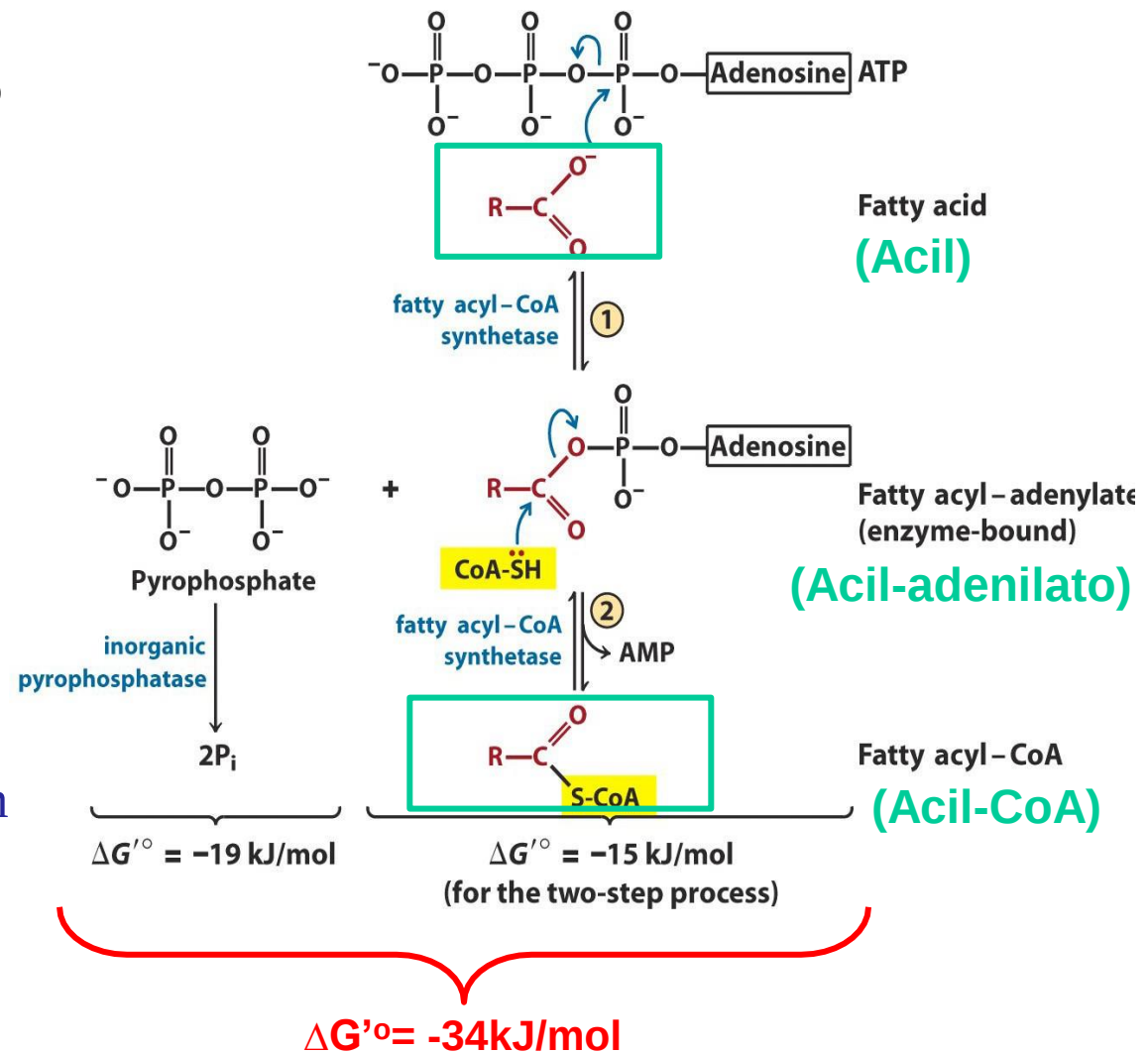
Transporte dos ácidos graxos para o interior da mitocôndria

Entrada dos ácidos graxos na mitocôndria
<12C sem transportador
>12C com transportador !!

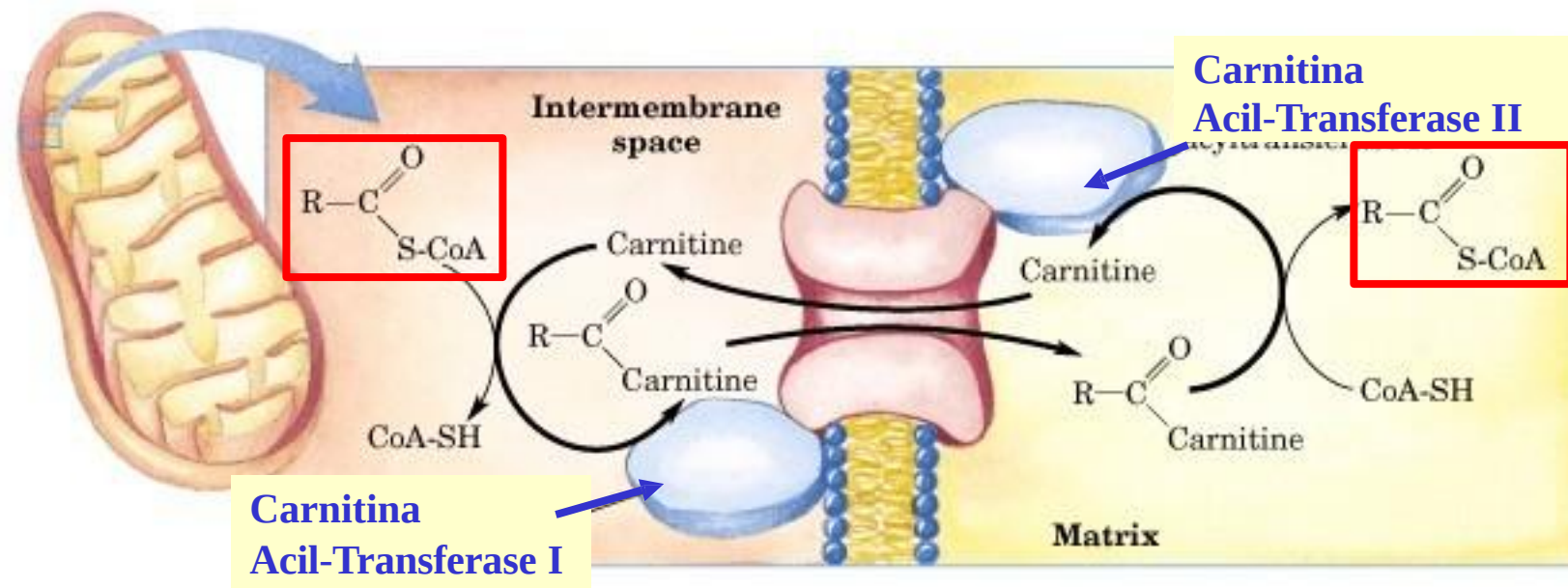


① Conversão do ácido graxo em **Acil-CoA**

- *Acil-CoA synthetases* presentes na mb externa mitocondrial, catalisam a conversão dos ácidos graxos em Acil-CoAs numa reação dependente de ATP
- Formação de ésteres de CoA requerem energia
- Reação requer ATP e a quebra simultânea de PPi
- CoA e Acil-CoA não conseguem cruzar a membrana interna mitocondrial !!



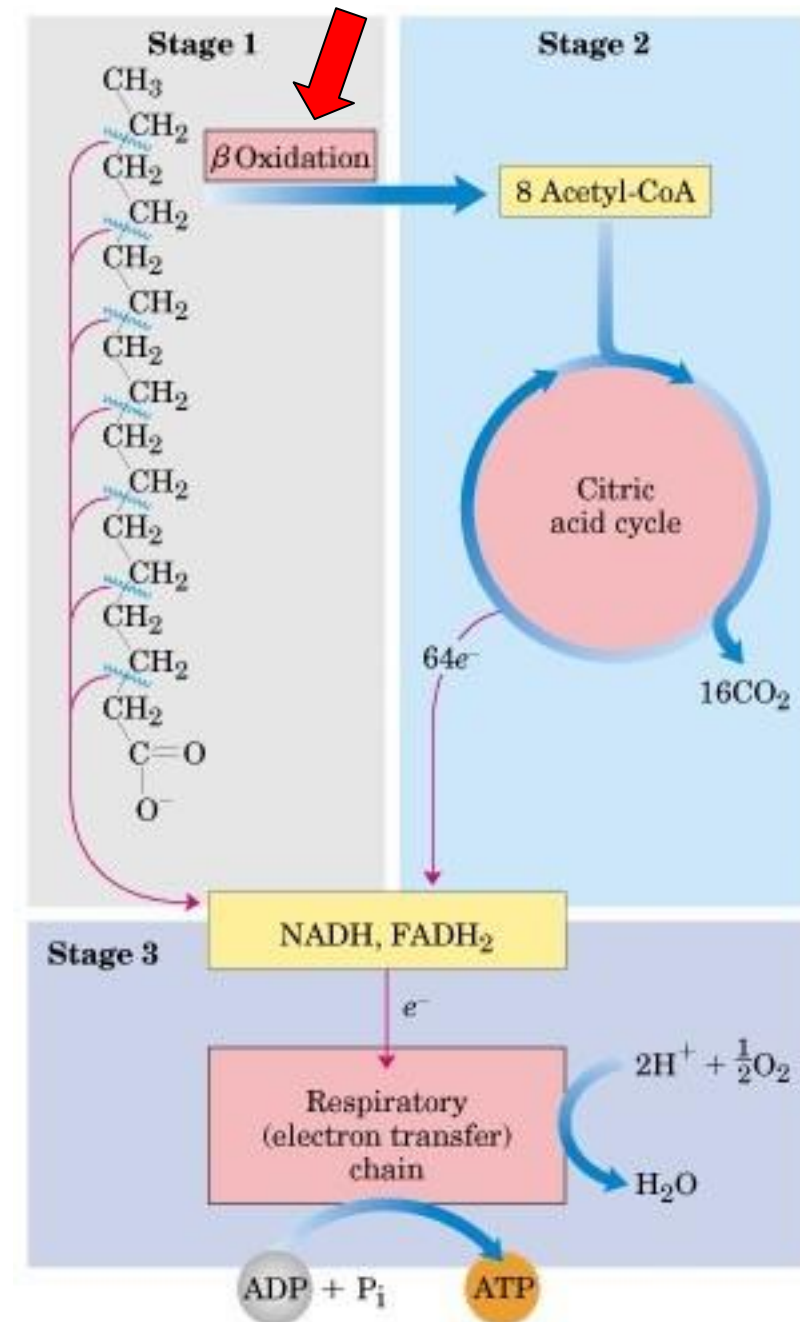
② Transportador **acil-carnitina/carnitina translocase**



- Acil-CoA transfere o grupo acila para a Carnitina pela ação da enzima Carnitina Acil-Transferase I
- O sistema de transporte Acil-carnitina/Carnitina transporta a Acil-Carnitina através da membrana interna mitocondrial por difusão facilitada
- A Carnitina Acil-Transferase II transfere o grupo Acila para a CoA formando a Acil-CoA e liberando a carnitina que volta para o espaço intermembranas

β -oxidação

Remoções sucessivas de **2 unidades** de Carbono na forma de Acetil CoA.



4 Etapas principais da β -oxidação:

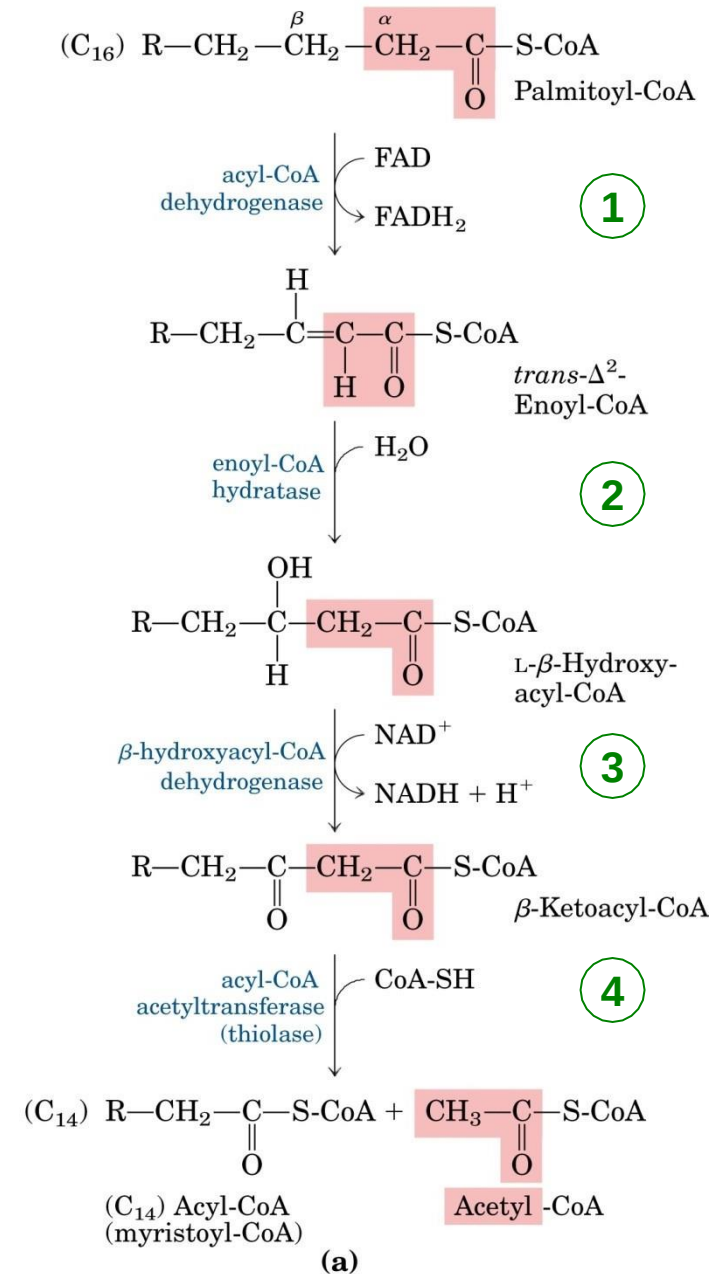
Acontece em repetições de 4 etapas principais (para ácidos graxos saturados e com # par de C):

Desidrogenase ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \rightarrow -\text{CH}=\text{CH}-$) ①

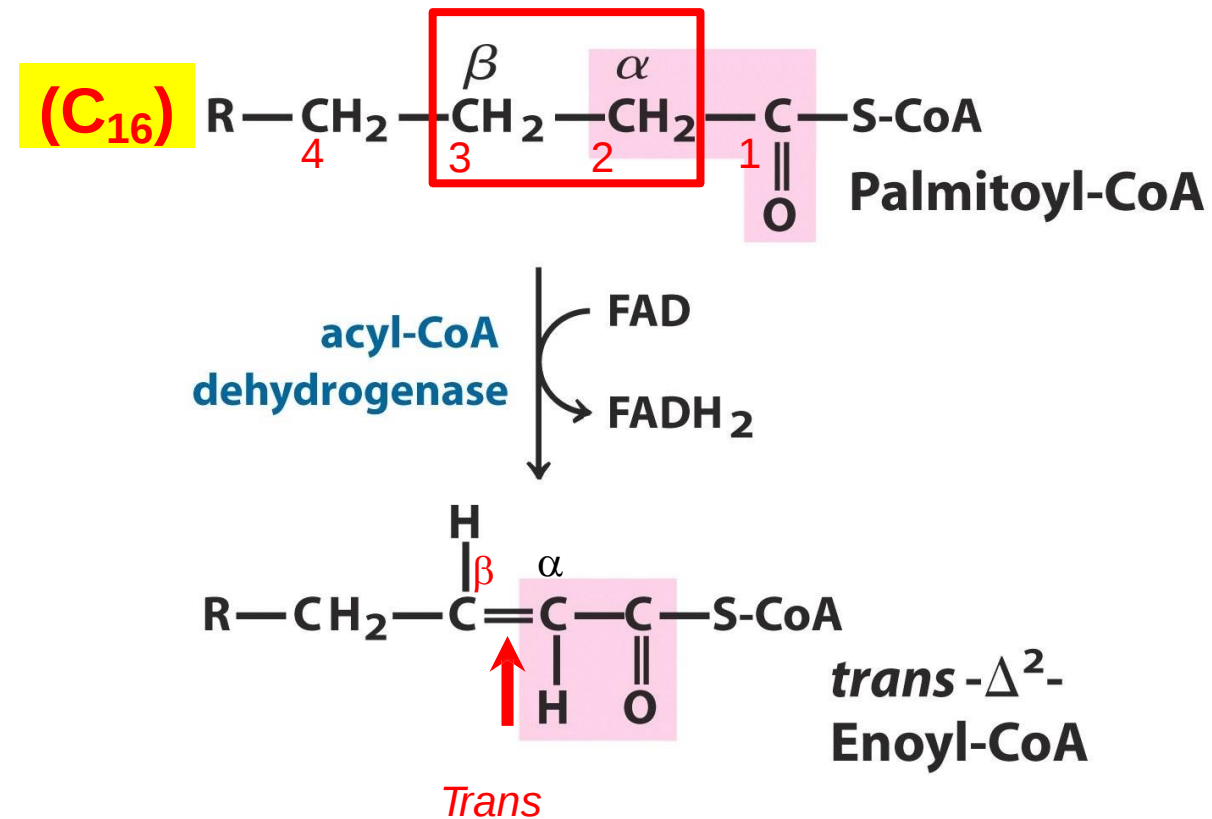
Hidratase ($-\text{CH}=\text{CH}- \rightarrow -\text{CH}_2-\text{CHOH}-$) ②

Desidrogenase ($-\text{CH}_2-\text{CHOH}- \rightarrow -\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$) ③

Acetil-transferase (produção de acetil-CoA) ④

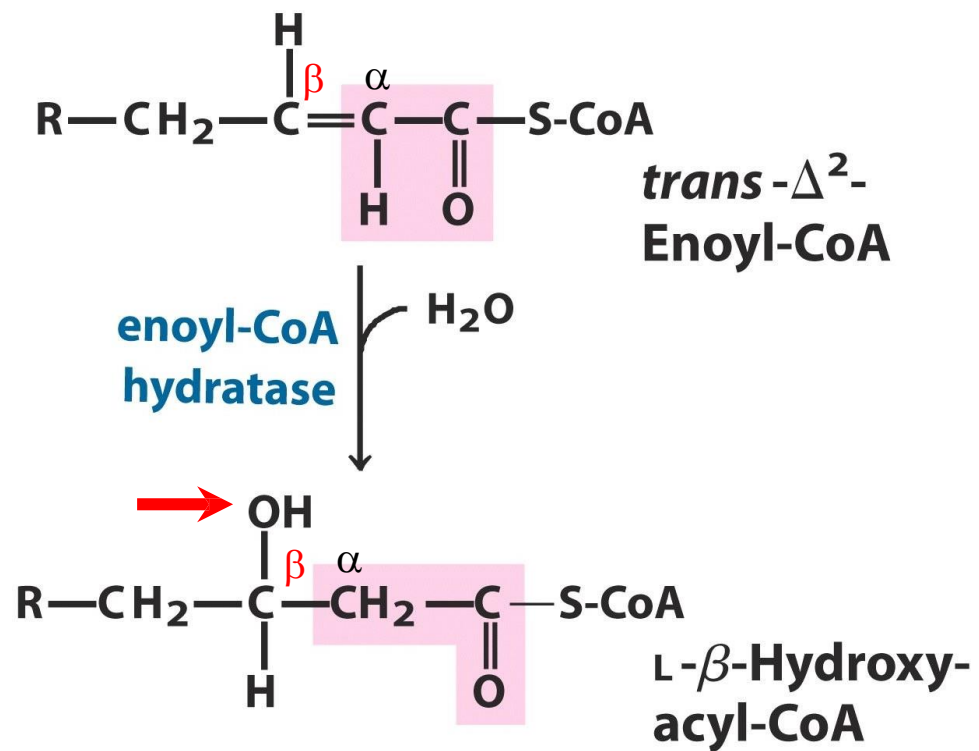


① *Desidrogenase*



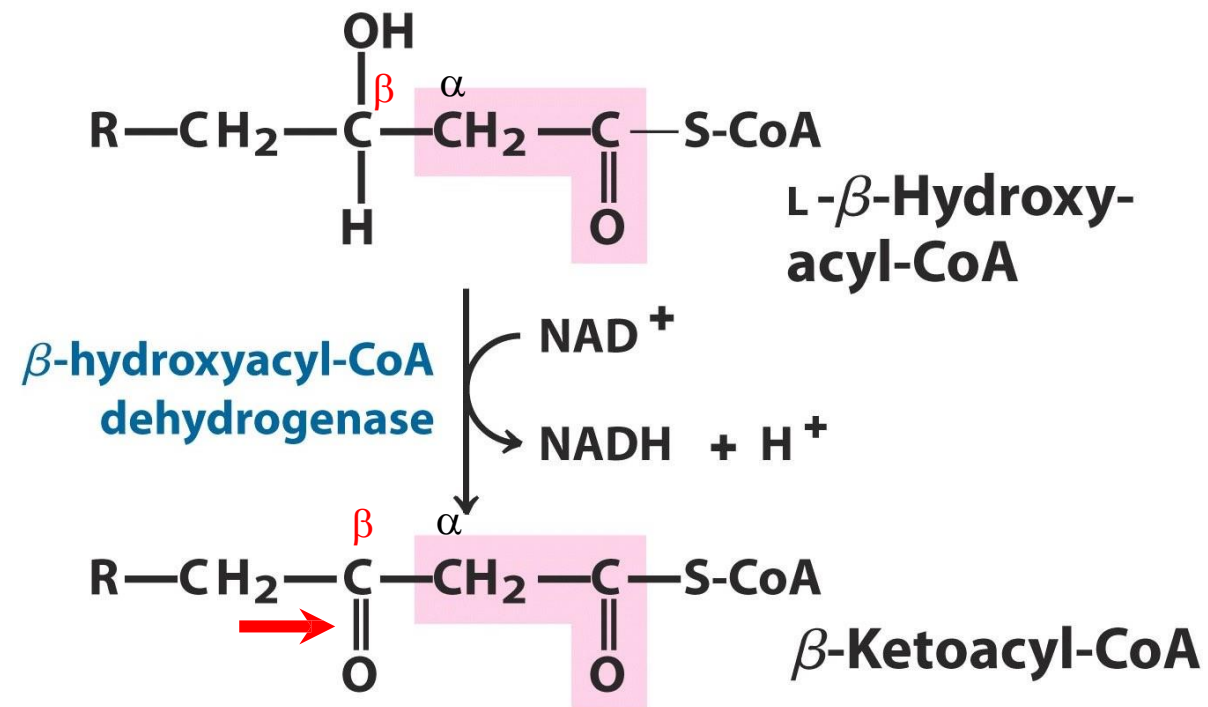
- *Desidrogenase* catalisa a formação da dupla ligação entre os carbonos α-β

② *Hidratase*



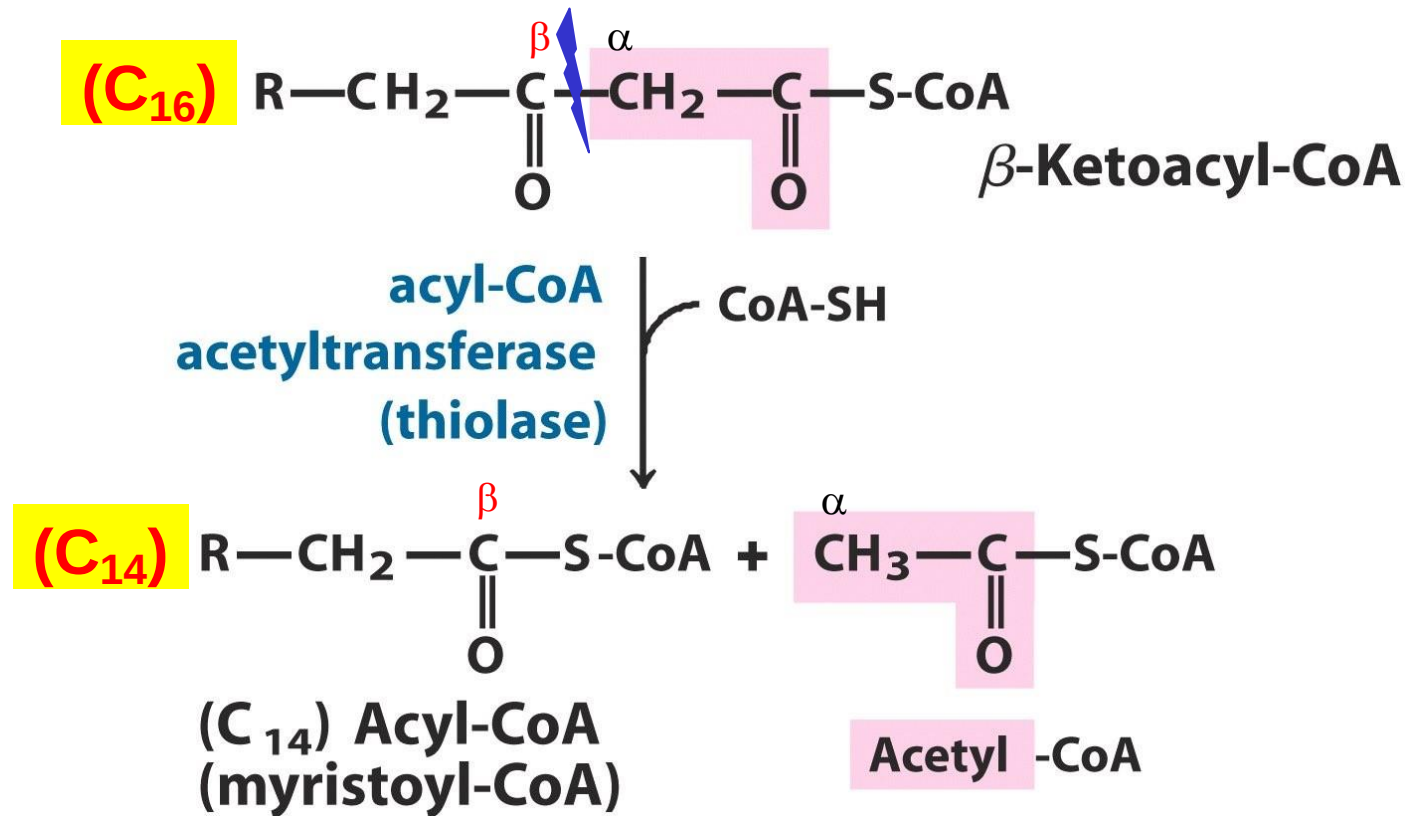
- Adição de H_2O pela *hidratase* forma o derivado β -hidroxi-AcilCoA

③ *Desidrogenase*



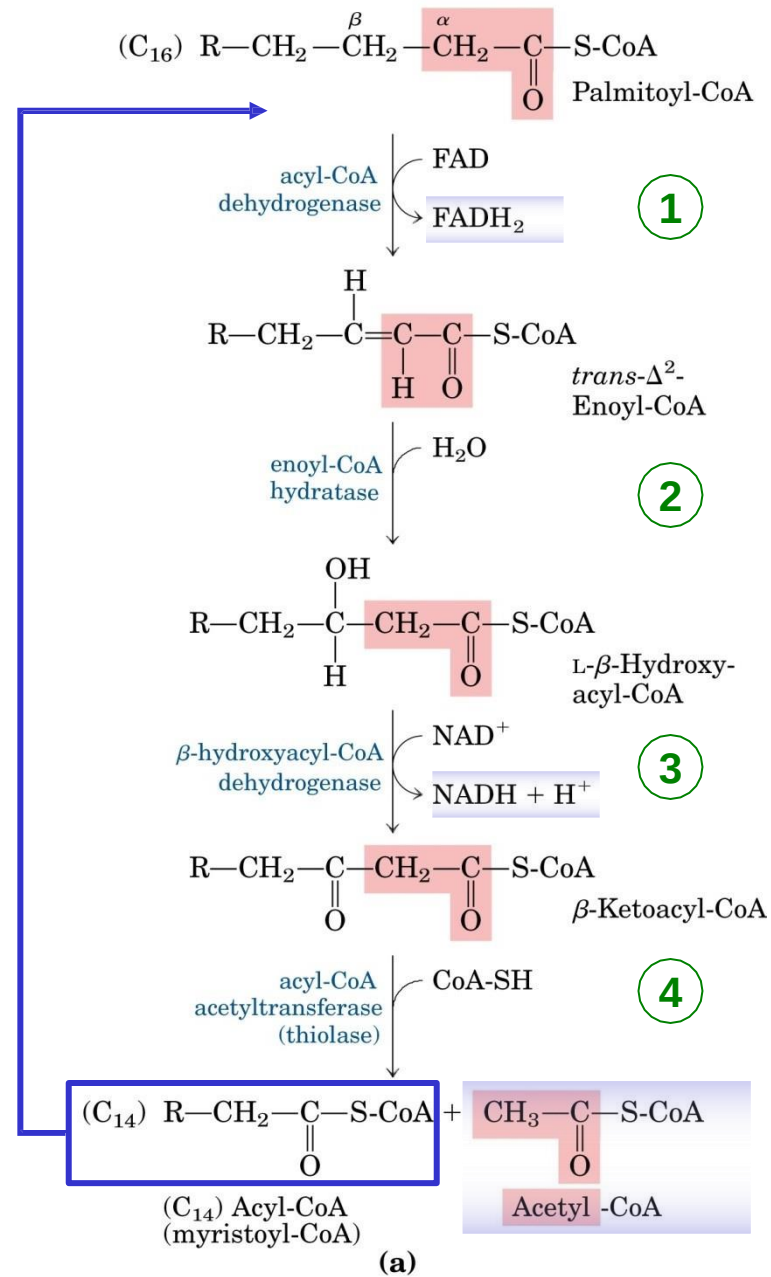
- Uma outra *desidrogenase* forma a β -cetoacil-CoA

④ *Transferase*



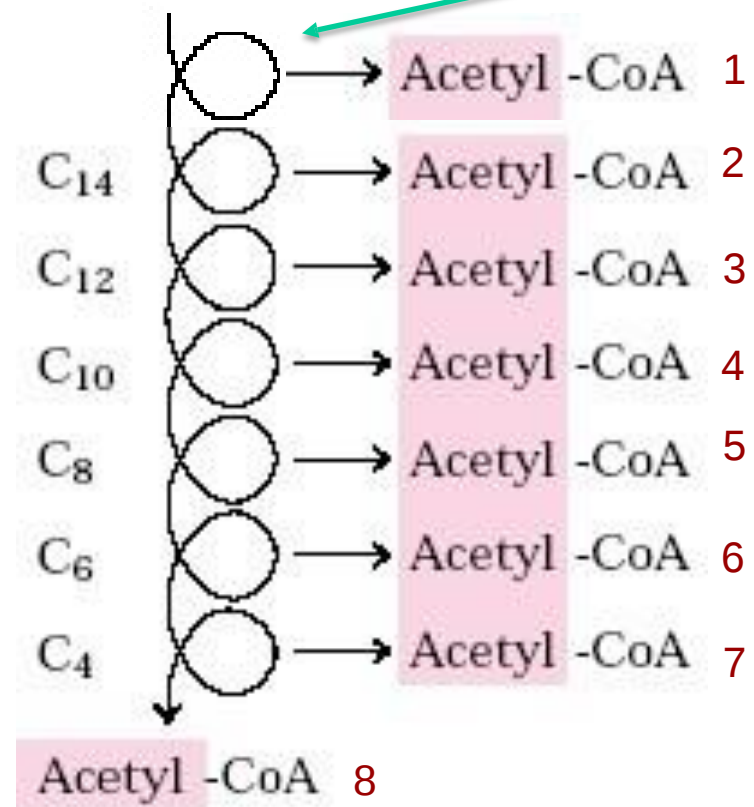
- A *thiolase* transfere uma cadeia de n-2 C da β -cetoacil-CoA para a CoA liberando Acetil-CoA

β -oxidação de Ácidos Graxos Saturados



β -Oxidação do ácido palmítico (C₁₆)

(Palmitoil-CoA)



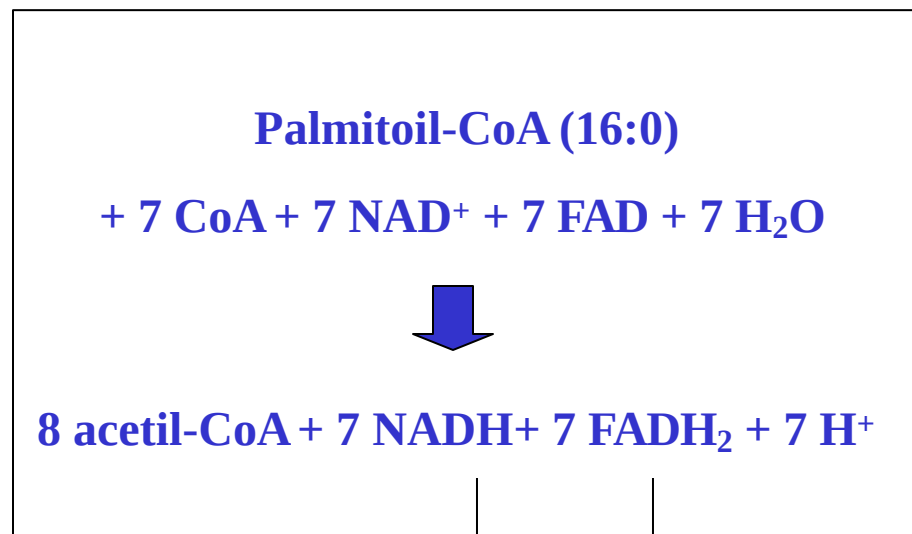
Hélice de Lynen !

Palmitoil-CoA (16:0)

+ 7 CoA + 7 NAD⁺ + 7 FAD + 7 H₂O



8 acetyl-CoA + 7 NADH + 7 FADH₂ + 7 H⁺

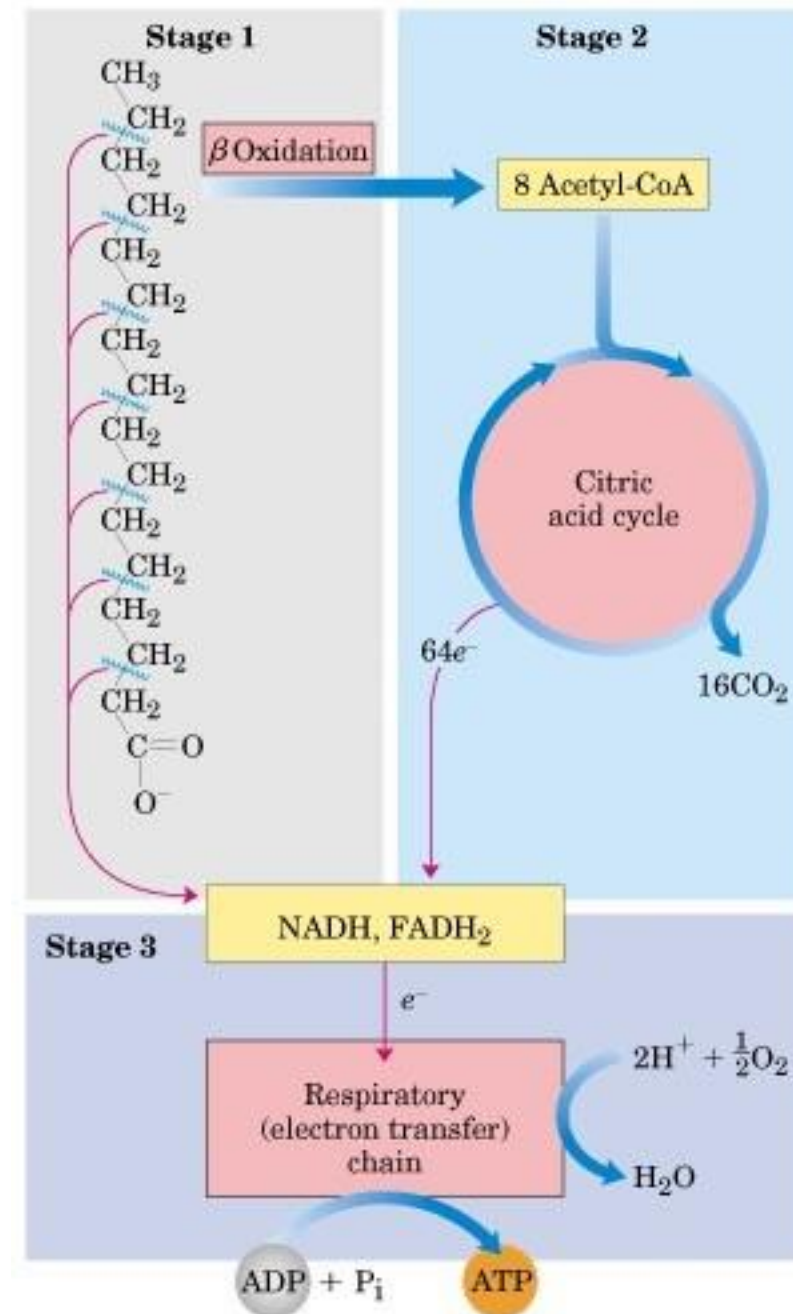


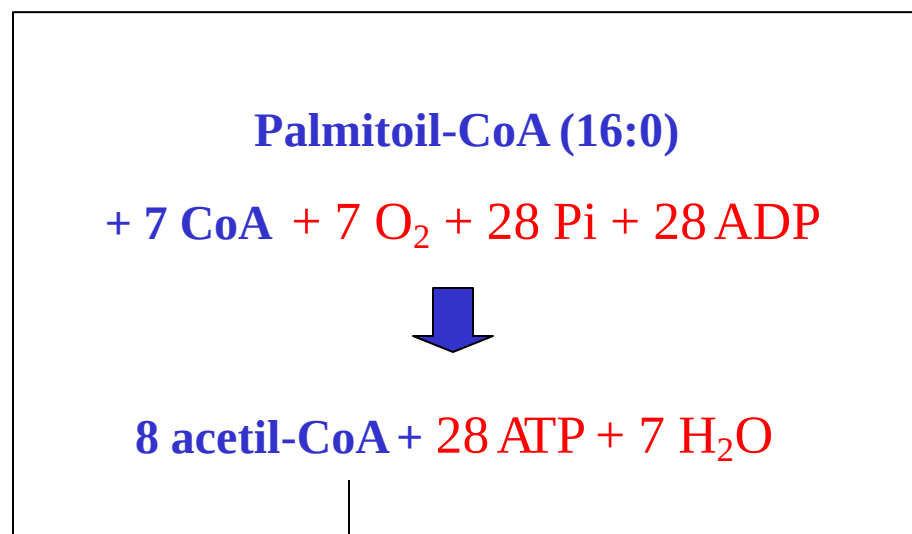
Considerando que:

NADH: 2.5 ATP

FADH₂: 1.5 ATP

17.5 ATP 10.5 ATP
 └──────────┘
 28 ATP





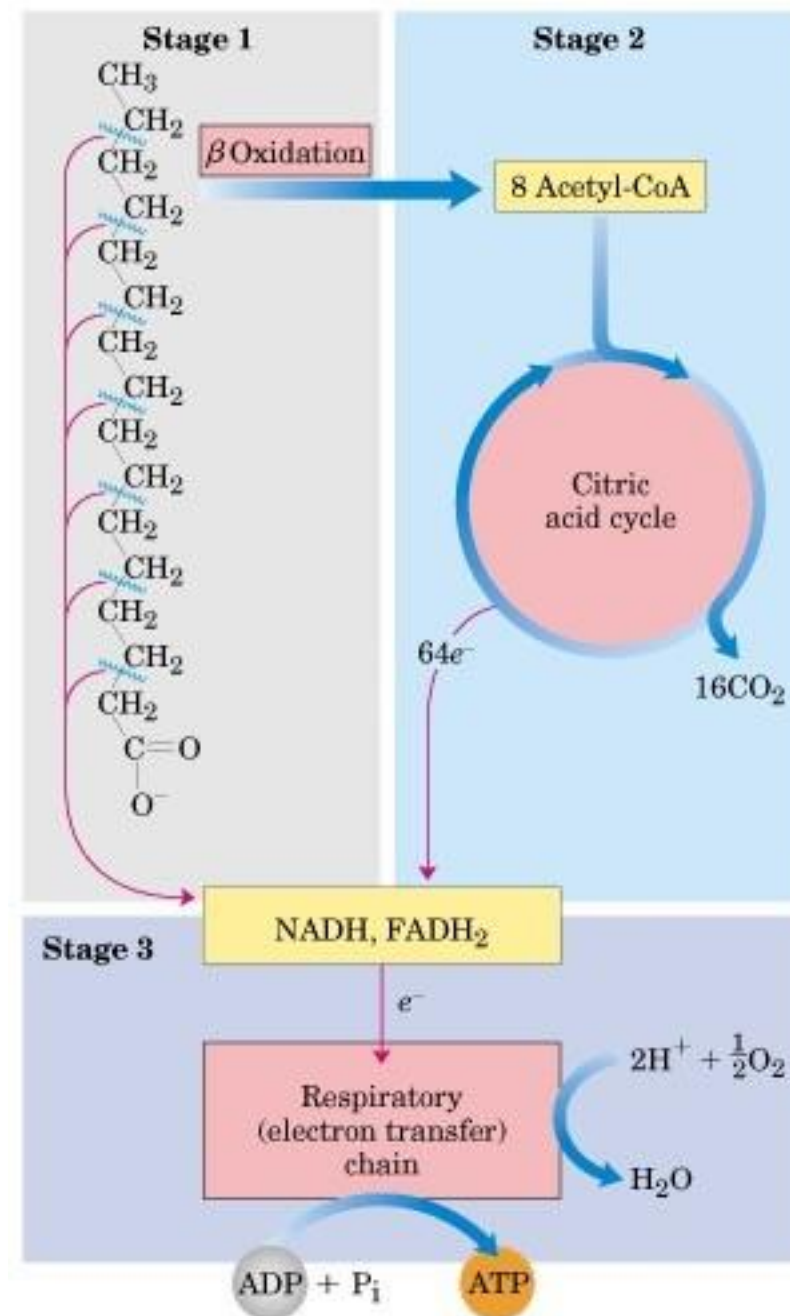
A oxidação de 1 acetyl-CoA no ciclo de Krebs gera:

3 NADH
 1 FADH₂
 1 GTP = 1 ATP

Logo a oxidação de 8 acetyl-CoAs gera:

24 NADH (24 x 2.5 = 60 ATPs)
 8 FADH₂ (8 x 1.5 = 12 ATPs)
 8 ATP

80 ATPs



Rendimentos de ATPs na β -Oxidação de C16

table 17-1

Yield of ATP during Oxidation of One Molecule of Palmitoyl-CoA to CO_2 and H_2O

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH_2 formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH_2	10.5
β -Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α -Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 [†]
Succinate dehydrogenase	8 FADH_2	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
Total		108

*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per FADH_2 oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

[†]GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 578).

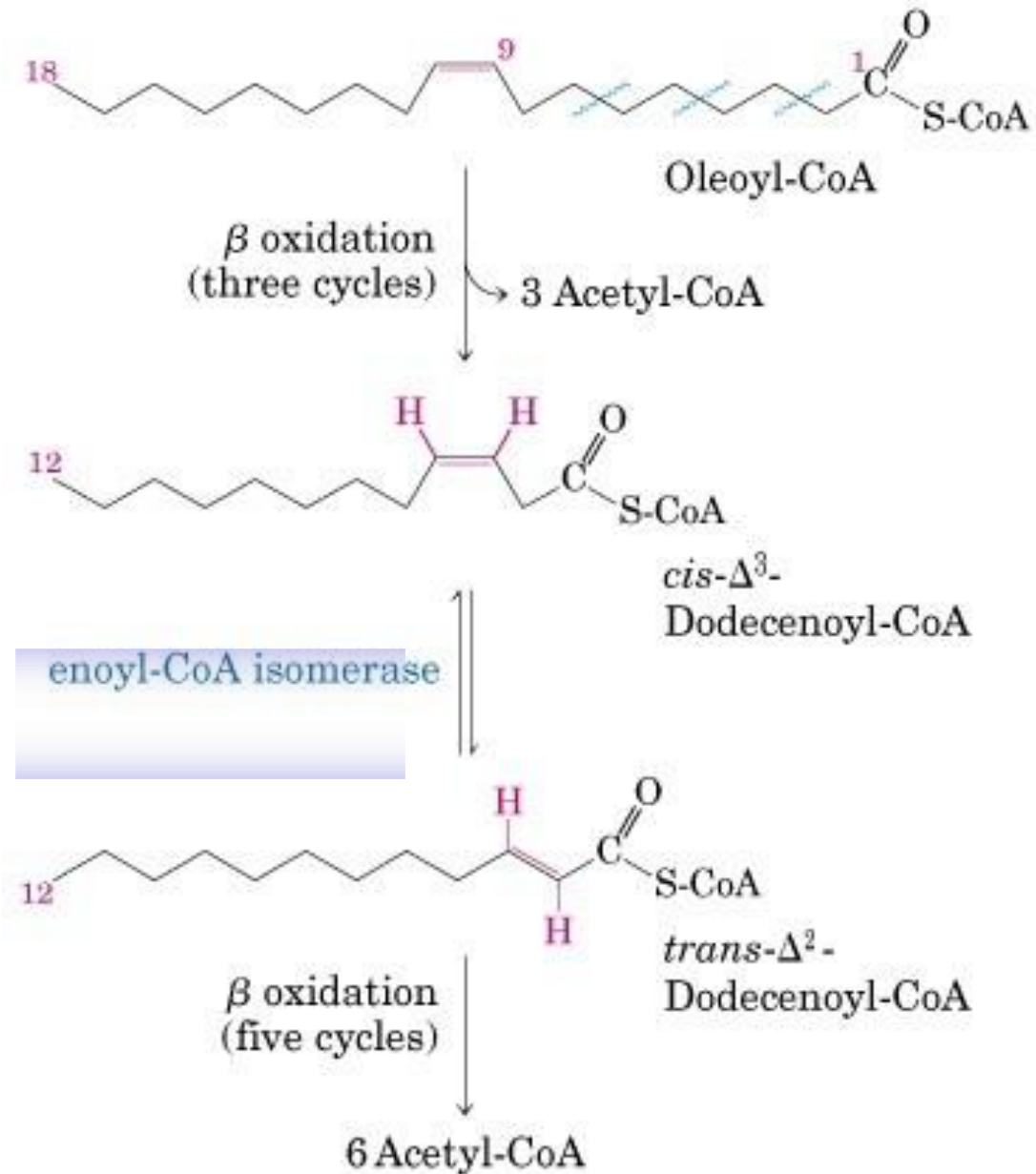


... menos 2 equivalentes de ATPs consumidos na síntese de acil-CoA

Rendimento de 106 ATPs!!

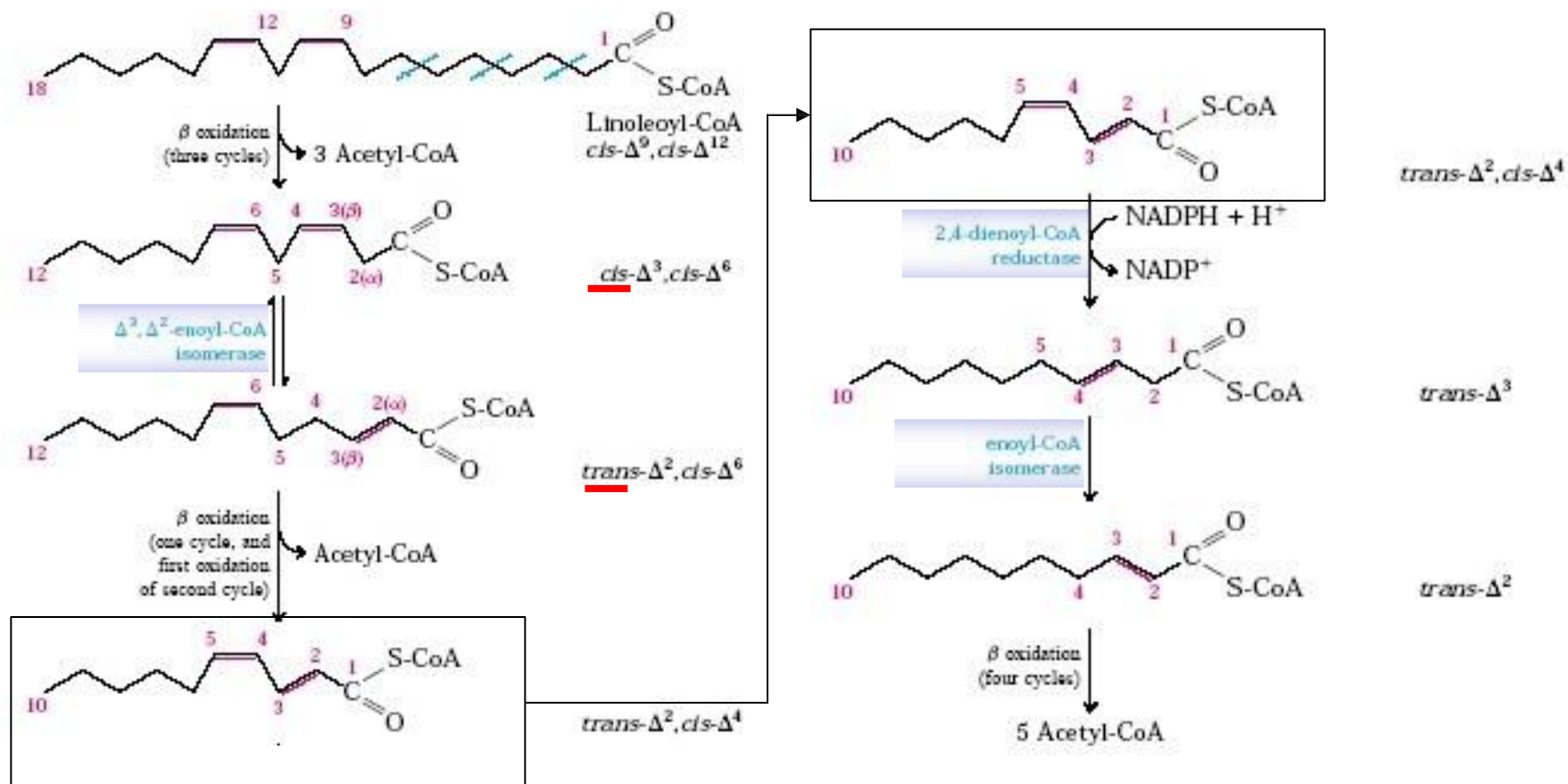
β -oxidação de Ácidos Graxos Mono-Insaturados

Requer a ação adicional de uma isomerase



β -oxidação de Ácidos Graxos Poli-Insaturados

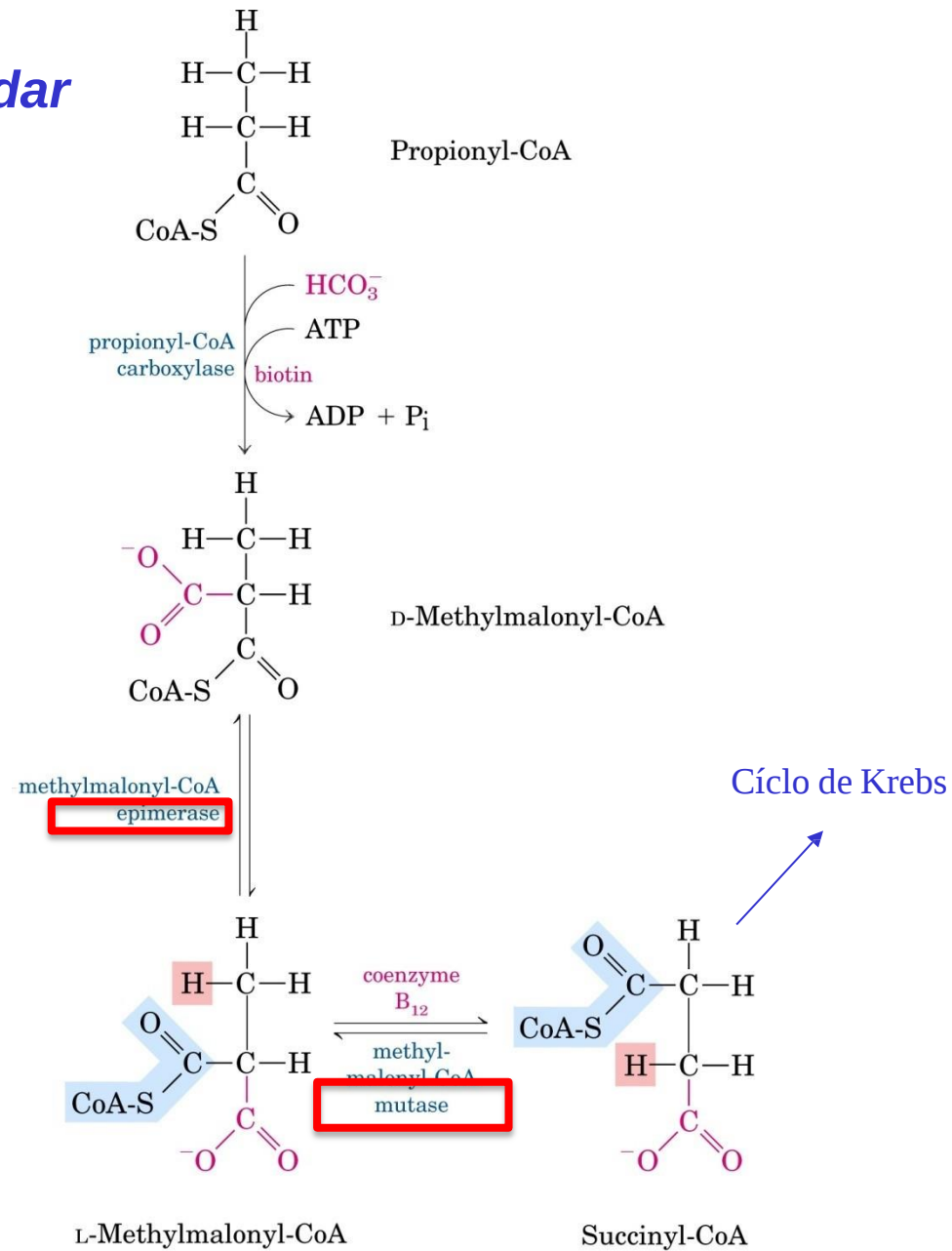
Requer a ação adicional de uma isomerase e uma redutase



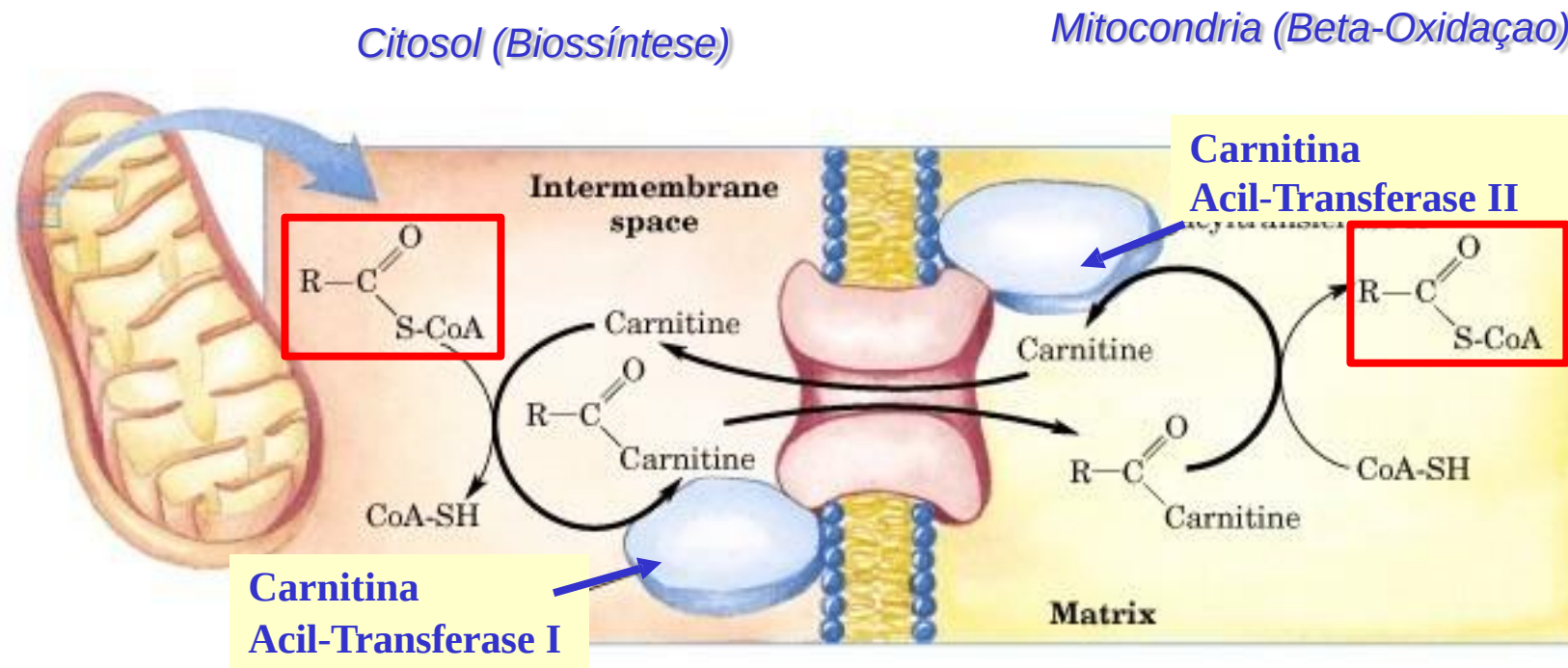
β -oxidação de Ácidos Graxos com # ímpar de carbonos

Requer mais 3 reações para oxidar propionil-CoA

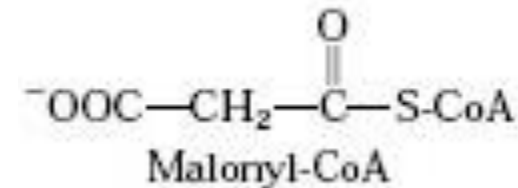
Plantas e Organismos Marinhos



β -oxidação - Regulação



Inibida por **malonil-CoA**, o primeiro intermediário na síntese de ácidos graxos. (previne que a degradação e síntese de ácidos graxos aconteçam simultaneamente!!!)



Resumo da β -Oxidation

- TAGs dos adipócitos ou da dieta fornecem até 80% da energia necessária para o fígado e para o coração por meio da beta-oxidação
- Após ativação do ácido graxo a Acil-CoA, este é transportado para o interior da mitocondria onde sofre oxidação em um processo cíclico de 4 etapas que clivam o ácido graxo em unidades de 2 carbonos, formando Acetil-CoA
- Etapas extras são necessárias para a oxidação de ácidos graxos monoinsaturados, poliinsaturados e com número ímpar de carbonos
- A etapa-limitante da β -oxidação é a sua entrada na mitocondria um processo controlado pelo malonil-CoA

Corpos Cetônicos

Produção de corpos cetônicos no fígado Jejum e Diabetes

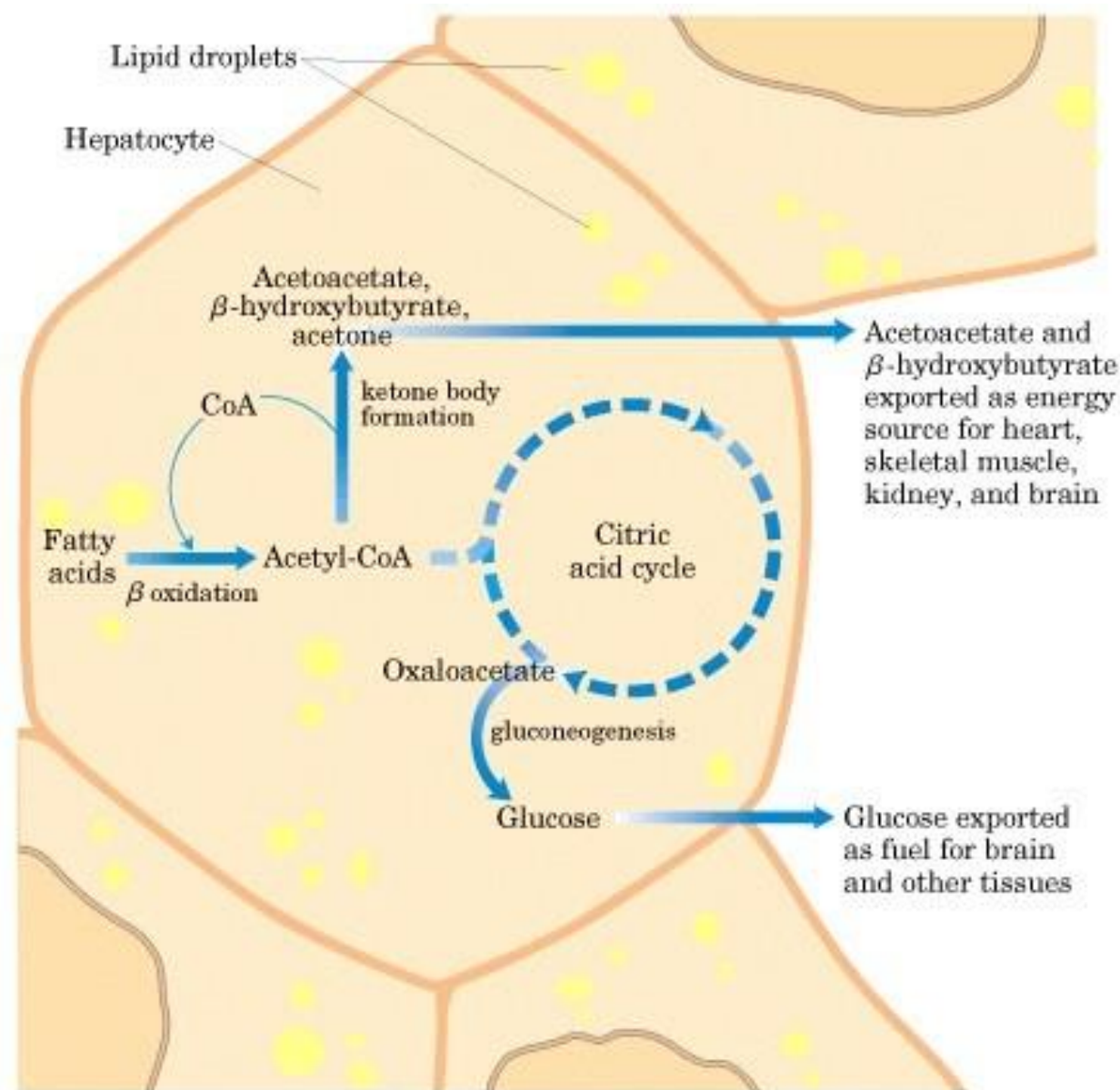
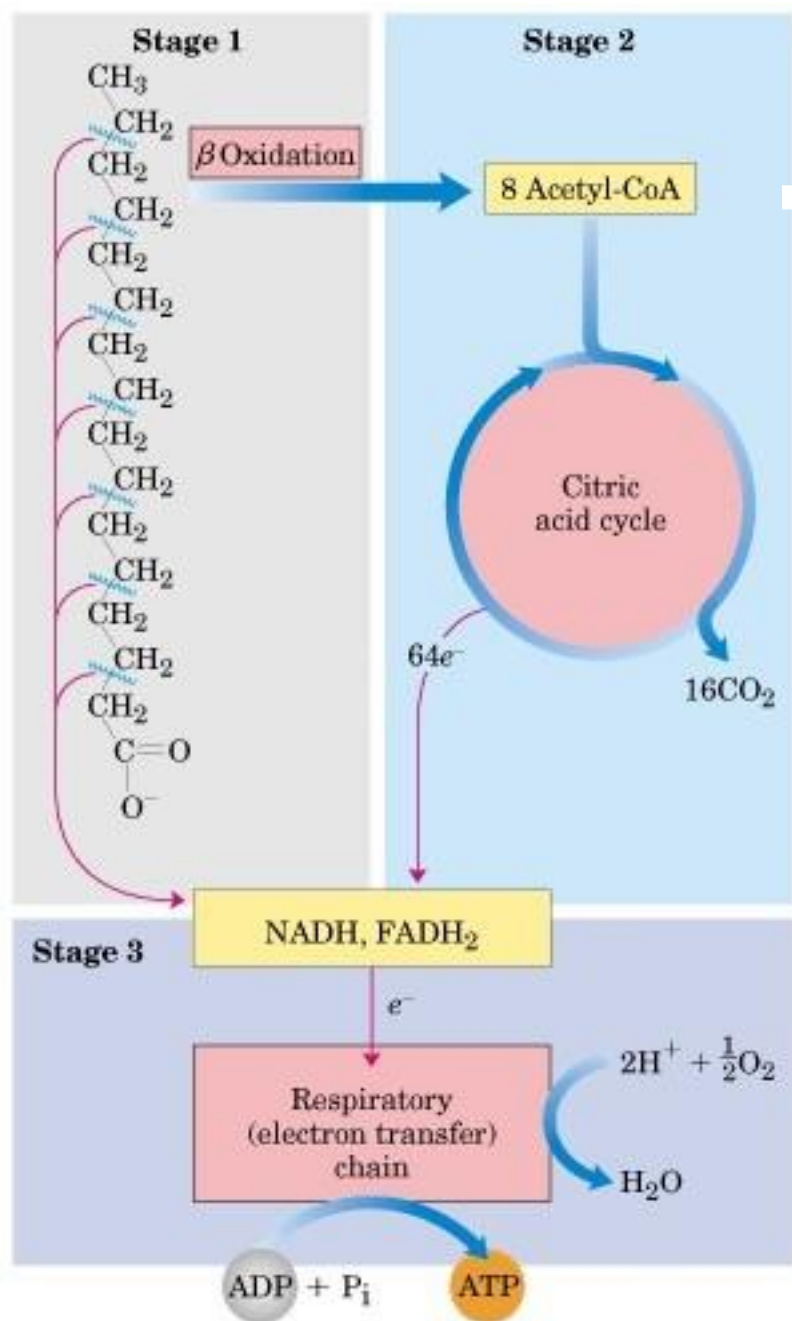


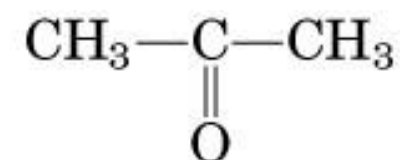
FIGURA 17-21 Formação de corpos cetônicos e exportação a partir do fígado. As condições que promovem a gliconeogênese (diabetes não tratado, redução na ingestão de alimento) desaceleram o ciclo do ácido cítrico (pelo consumo do oxaloacetato) e aumentam a conversão de acetil-CoA em acetoacetato. A coenzima A liberada permite a β -oxidação contínua de ácidos graxos.



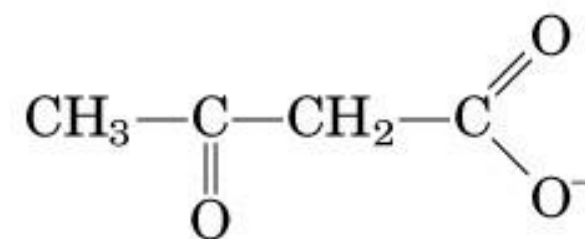
No fígado quando o ciclo de Krebs está parado

- falta de oxaloacetato causada por gliconeogênese intensa (jejum)
- diabetes

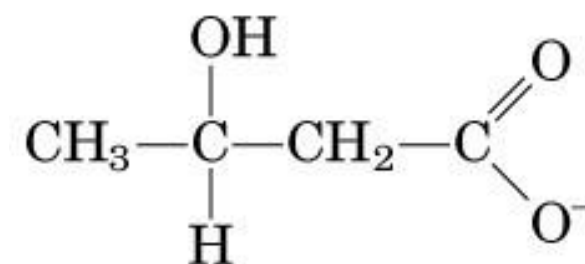
CORPOS CETONICOS



Acetone

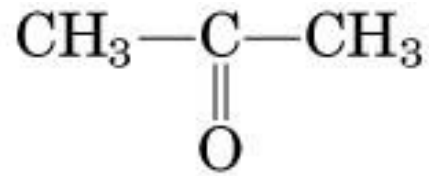


Acetoacetate

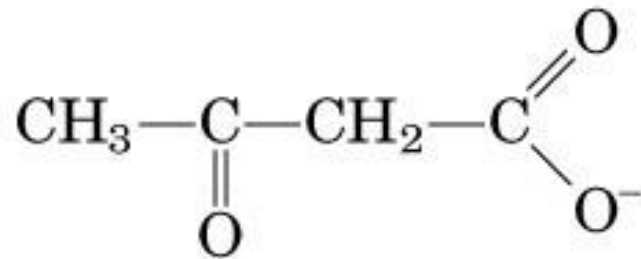


D- β -Hydroxybutyrate

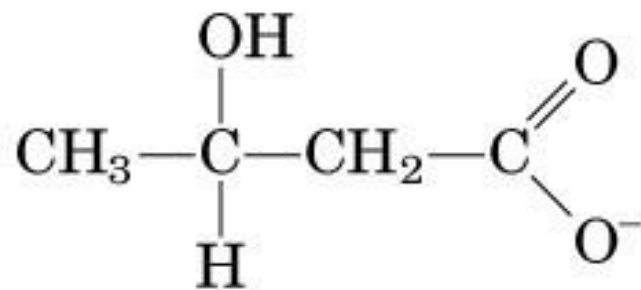
CORPOS CETONICOS



Acetone



Acetoacetate

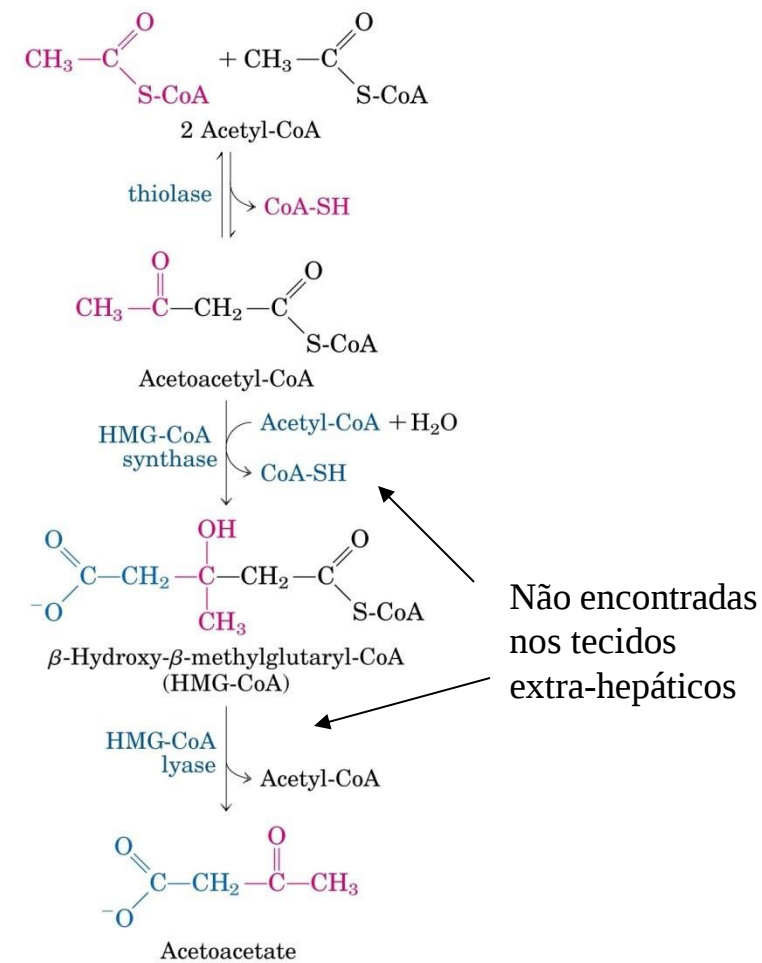


D- β -Hydroxybutyrate

Corpos cetônicos são utilizados pelos músculos esqueléticos e cardíacos e pelo cortex renal.

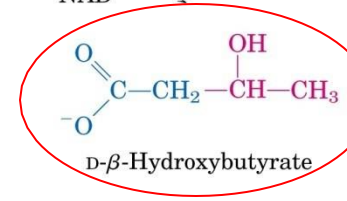
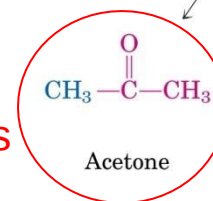
No jejum prolongado, o cérebro pode os utilizar também.

Produção dos corpos cetônicos no fígado



Não encontradas nos tecidos extra-hepáticos

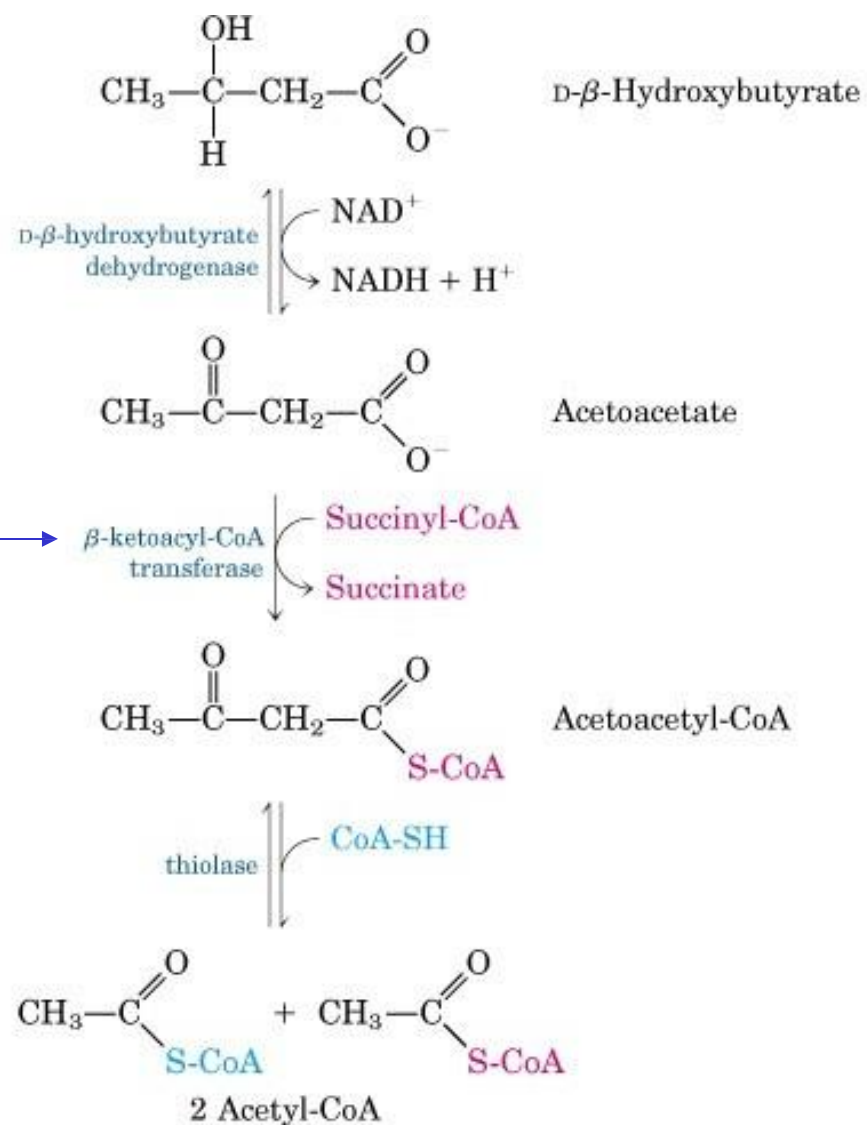
Volátil e Tóxico!
Aumentado no Diabetes



Combustível para tecidos extra-hepáticos

Utilização de corpos cetônicos nos tecidos extra-hepáticos (coração e músculos esq.)

Não encontrado no fígado



Cetose e distúrbio metabólico = Diabetes mellitus não controlada

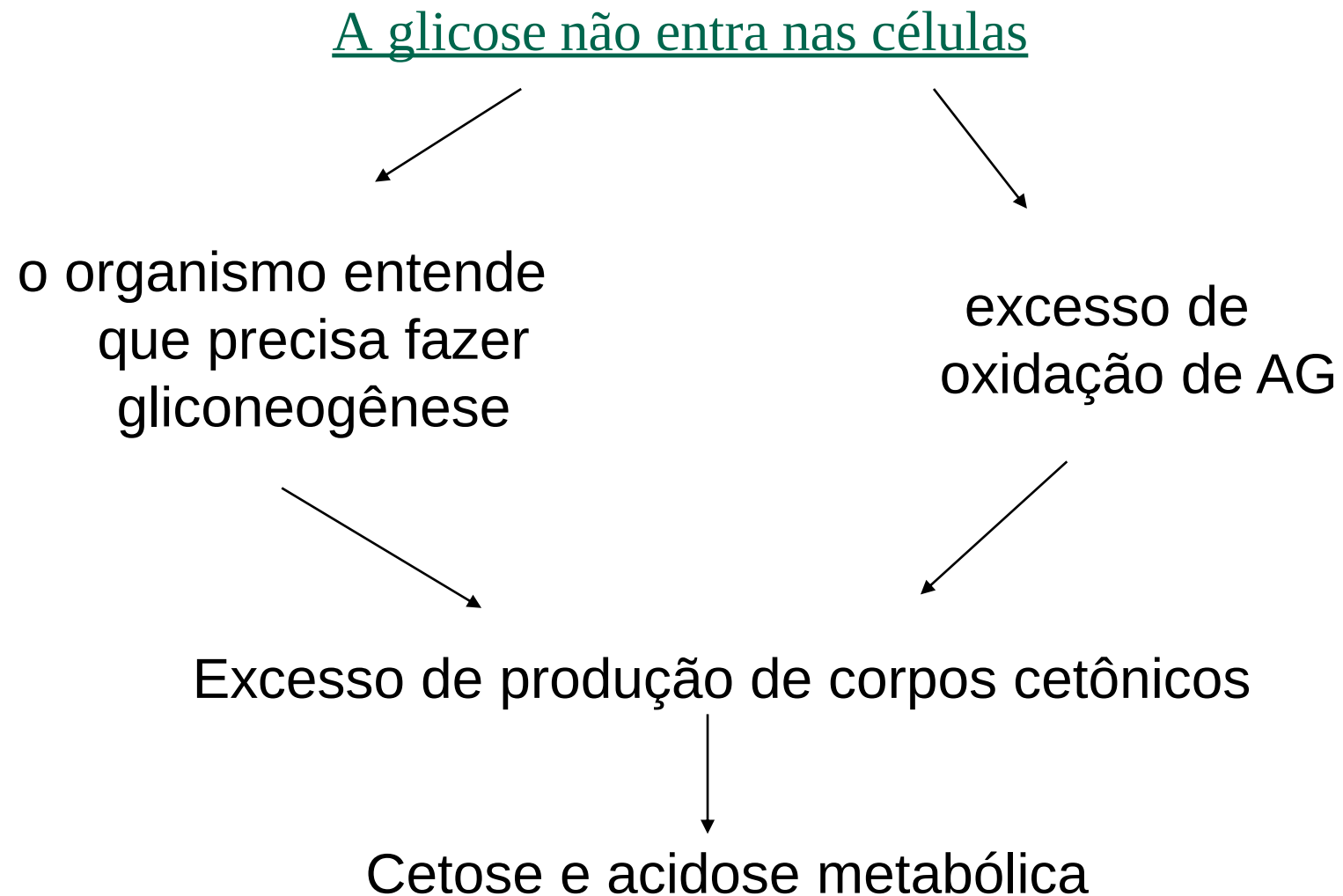
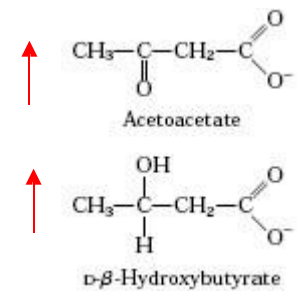


table 17-2

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



**Acidose
Coma**