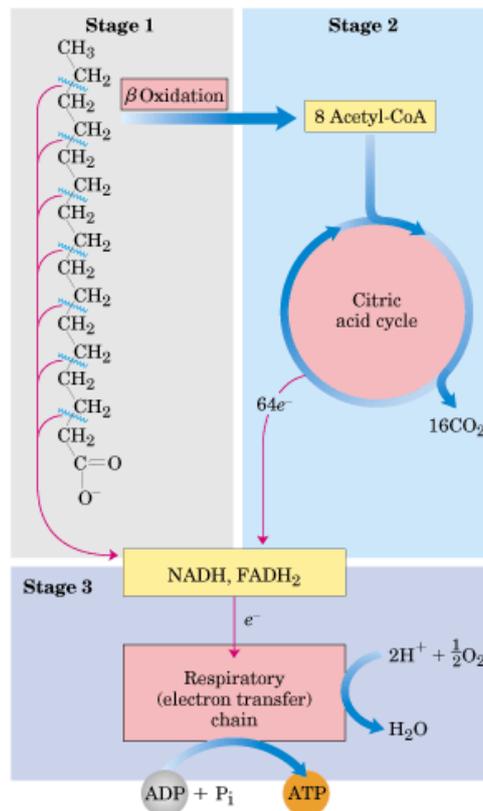


Degradação de lipídios e formação de corpos cetônicos



1. O que provoca a degradação dos triacilgliceróis no tecido adiposo?

A degradação dos triacilgliceróis no tecido adiposo é conhecida como lipólise. A lipólise ocorre em resposta a certos estímulos, como a diminuição da disponibilidade de glicose no sangue, exercício físico intenso, estresse ou estimulação hormonal, causados por glucagon e adrenalina.

Em situações de alta de glucagon e adrenalina, ocorrerá a ativação da proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA), que irá promover de forma indireta a ativação da lipase de triacilgliceróis do adipócito (ATGL). A lipase hormônio-sensível, presente no citosol, nesta situação será fosforilada e deslocada para a superfície da gota de lipídio, hidrolisando os diacilgliceróis produzidos por ação da ATGL.

2. Quando é possível detectar a formação de glicose radioativa: quando todos os carbonos dos radicais acila do triacilglicerol estiverem marcados com C¹⁴, quando todos os carbonos do glicerol estiverem marcados ou em ambos os casos?

Os carbonos dos radicais acila formarão Acetil-Coa, do qual não é possível formar glicose. Já o glicerol, durante a gliconeogênese, pode ser convertido à glicerol 3-fosfato e depois à di-hidroxicetona 3-fosfato, que é um intermediário da via. Logo, glicerol pode ser usado para formação de glicose e, portanto, veríamos glicose marcada radioativamente.

3. É possível haver oxidação completa de um ácido graxo sem a presença de carnitina?

Não, pois sem a presença de carnitina não ocorre o transporte dos ácidos-graxos para a matriz mitocondrial.

Para ser oxidado os ácidos graxos são primeiramente convertidos para Acil-CoA, a partir de catalise feita pela acil-CoA sintetase. O processo de beta-oxidação ocorre na matriz mitocondrial, mas a mitocôndria é impermeável a Acil-CoA. Porém, esse transporte ocorre quando os grupos acilas ficam associados à carnitina. A ligação do grupo acila à carnitina ocorre a partir da catalise feita pela carnitina-acil transferase, que se localiza na membrana externa da mitocôndria. Na membrana externa, a carnitina-acil transferase I transfere o grupo acila da coenzima A para a carnitina, formando Acil-carnitina. A acil-carnitina é transportada através da membrana interna da mitocôndria pela acil-carnitina/carnitina translocase. Na matriz mitocondrial, a carnitina-acil transferase II doa o grupo acila da acil-carnitina para uma coenzima A da matriz mitocondrial, liberando carnitina. Após esse processo a carnitina retorna ao citosol pela mesma translocase.

4. Citar a localização celular da beta-oxidação.

A beta-oxidação ocorre dentro da matriz mitocondrial das células. A matriz mitocondrial é a região interna da mitocôndria onde ocorrem muitas das reações metabólicas envolvidas na produção de energia. Nesse ambiente, as enzimas da beta-oxidação estão presentes e catalisam as etapas sequenciais da oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa em acetil-CoA, que é um importante substrato para o ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico).

5. Por que hemácia e tecido nervoso não oxidam ácidos graxos?

As hemácias (também conhecidas como glóbulos vermelhos) e o tecido nervoso têm características metabólicas específicas que limitam ou impedem a oxidação de ácidos graxos.

Hemácias: As hemácias são células especializadas que desempenham um papel crucial no transporte de oxigênio pelo corpo. Elas não possuem núcleo nem mitocôndrias, o que limita sua capacidade de realizar processos metabólicos complexos, incluindo a beta-oxidação de ácidos graxos. Como resultado, as hemácias dependem principalmente da glicose como fonte de energia para a produção de ATP (adenosina trifosfato).

Tecido nervoso: O tecido nervoso, como o cérebro, possui um metabolismo peculiar e tem necessidades energéticas específicas. Em condições normais, o tecido nervoso depende principalmente da glicose como sua principal fonte de energia. Embora as células do sistema nervoso contenham mitocôndrias e possam oxidar ácidos graxos, a taxa de oxidação de ácidos graxos no tecido nervoso é relativamente baixa em comparação com outros tecidos, como o tecido muscular esquelético. A glicose é preferencialmente utilizada como fonte de energia no sistema nervoso, especialmente devido à barreira hematoencefálica, que regula o transporte de moléculas para o cérebro.

Em resumo, as hemácias não oxidam ácidos graxos devido à falta de mitocôndrias, enquanto o tecido nervoso tem uma preferência metabólica pela glicose como fonte de energia, embora possa oxidar ácidos graxos em menor escala.

6. Por que a produção de corpos cetônicos no fígado acontece durante o jejum prolongado ou na presença de diabetes?

A produção de corpos cetônicos no fígado aumenta durante o jejum prolongado ou na presença de diabetes devido a alterações metabólicas e disponibilidade de substratos.

Durante o jejum prolongado, o fornecimento de glicose para as células diminui, enquanto a demanda energética do corpo ainda é necessária. Nessas condições, o fígado começa a metabolizar ácidos graxos armazenados em triglicerídeos para produzir energia.

A oxidação dos ácidos graxos no fígado resulta na formação de acetil-CoA. No entanto, em condições de escassez de glicose, a disponibilidade de oxalacetato, um intermediário do ciclo de Krebs, é reduzida, pois ele é desviado para a gliconeogênese (síntese de glicose).

A baixa disponibilidade de oxalacetato inibe parcialmente a entrada do acetil-CoA no ciclo de Krebs. Em vez disso, o acetil-CoA é desviado para a formação de corpos cetônicos no fígado. Os corpos cetônicos, como o beta-hidroxibutirato e a acetona, são produzidos a partir do condensado de acetil-CoA.

No diabetes, a produção de corpos cetônicos também é aumentada. Isso ocorre principalmente no diabetes tipo 1, quando há uma deficiência significativa de insulina. A falta de insulina resulta em uma diminuição da captação de glicose pelas células, levando a níveis mais elevados de glicose no sangue. O organismo tenta compensar essa falta de glicose promovendo a oxidação dos ácidos graxos no fígado, resultando na produção aumentada de corpos cetônicos.

Em resumo, a produção aumentada de corpos cetônicos no fígado durante o jejum prolongado ou na presença de diabetes ocorre devido à diminuição da disponibilidade de glicose e à oxidação aumentada de ácidos graxos como fonte de energia, resultando no desvio do acetil-CoA para a formação de corpos cetônicos.

7. Há consequências derivadas da produção excessiva de corpos cetônicos?

Sim, a produção excessiva de corpos cetônicos pode levar a uma condição conhecida como cetose ou cetoacidose, que pode ter consequências significativas para o organismo.

A cetose ocorre quando os níveis de corpos cetônicos no sangue aumentam significativamente. Isso pode ocorrer em situações de jejum prolongado, dietas muito baixas em carboidratos (como dietas cetogênicas) ou em casos de diabetes descompensado, especialmente a cetoacidose diabética.

As consequências da produção excessiva de corpos cetônicos incluem:

Acidose metabólica: Os corpos cetônicos são ácidos fracos que, quando acumulados em excesso, podem levar a um desequilíbrio ácido-base no organismo. A acidose metabólica resultante da cetose pode causar sintomas como náuseas, vômitos, fadiga, confusão e, em casos graves, pode levar ao coma.

Desidratação: A cetose está frequentemente associada à perda de água e eletrólitos, devido à excreção aumentada de corpos cetônicos e à diurese osmótica. Isso pode levar à desidratação e desequilíbrios eletrolíticos.

Complicações metabólicas: Em indivíduos com diabetes descompensado, a cetoacidose diabética pode ocorrer, o que representa uma emergência médica. A cetoacidose diabética é caracterizada por altos níveis de glicose no sangue, aumento dos corpos cetônicos e acidose metabólica. Se não tratada, pode levar a complicações graves, incluindo danos nos órgãos e risco de coma e morte.

É importante ressaltar que a produção normal de corpos cetônicos em quantidades moderadas é uma parte fisiológica do metabolismo, especialmente durante o jejum e em situações de baixa disponibilidade de carboidratos. No entanto, quando a produção de corpos cetônicos é excessiva e não devidamente regulada, podem ocorrer complicações.

8. Em aerobiose, o levedo pode oxidar etanol. Como é possível obter ATP a partir de etanol?

Sim, em condições de aerobiose, o levedo (geralmente referido como *Saccharomyces cerevisiae*) é capaz de oxidar o etanol e obter ATP através da respiração celular.

O processo ocorre da seguinte forma:

Etanol (C_2H_5OH) é convertido em acetaldeído (CH_3CHO) pela enzima álcool desidrogenase, liberando dois átomos de hidrogênio (2H).

O acetaldeído é então convertido em acetato (CH_3COO^-) pela enzima acetaldeído desidrogenase, liberando mais dois átomos de hidrogênio (2H). Nesse processo, o NAD^+ é reduzido a NADH.

O acetato resultante pode entrar no ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico) como acetil-CoA, onde será completamente oxidado à CO_2 , formando 3 NADH e 1 FADH₂ que serão utilizados pela cadeia transportadora de elétrons e atuando na formação de ATP pelo processo de fosforilação oxidativa.

Dessa forma, o levedo é capaz de extrair energia do etanol através da oxidação, resultando na produção de ATP por meio da respiração celular. Essa capacidade metabólica do levedo é explorada na produção de bebidas alcoólicas fermentadas, como cerveja e vinho.

9. Levando em conta o processo de ativação, degradação e destino dos produtos gerados pela degradação dos ácidos graxos feita pelo ciclo de Lynen, diga:

- a) Quantos ATPs seriam gerados a partir da degradação completa do Ácido Esteárico (18:0), considerando que cada NADH formará 3 ATPs e cada FADH₂ formará 2 ATPs.

Para ativação do ácido graxo, são consumidos 2ATPs

No ciclo de Lynen ocorrerá a formação de 9 Acetil-CoA.

Para a quebra desta cadeia inteira, serão necessários 8 ciclos, sendo que em cada ciclo serão geradas 1 NADH e 1 FADH₂, totalizando 8 NADH e 8 FADH₂.

Resumindo, até este passo temos o consumo de 2 ATP, geração de 9 acetil-CoA, 8 NADH e 8 FADH₂

Cada Acetil-CoA poderá entrar no ciclo de Krebs, formando 3 NADH, 1 FADH₂ e 1 GTP. Com a entrada de 9 Acetil-CoA teremos então a formação de 27 NADH, 9 FADH₂ e 9 GTP.

Resumindo, agora somando beta-oxidação e ciclo de Krebs, teremos a formação de 35 NADH, 17 FADH₂ e 9 GTP.

Considerando que cada NADH formará 3 ATPs, teremos que a quantidade de ATP formada pelos 35 NADH será de 105 ATPs.

Considerando que cada FADH₂ formará 2 ATPs, teremos a formação de 34 ATPs a partir dos 17 FADH₂ formados.

Cada GTP pode ser considerado como 1 ATP, logo teremos 9 ATPs.

Em resumo, teremos a formação de 148 ATPs (105 a partir de NADH, 34 a partir de FADH₂ e 9 a partir de GTP). Porém, para a ativação do ácido graxo houve consumo de 2 ATP, portanto o saldo final de ATP será de 146.

- b) Como ocorre a degradação de ácidos graxos saturados com número ímpar de carbonos? As etapas são similares às vistas na degradação de ácidos graxos de cadeia par?

Para ácidos graxos de cadeia ímpar o processo de degradação ocorrerá praticamente de forma igual ao visto nos de cadeia par. Porém, no último ciclo será formado um acetil-CoA (2 carbonos) e um propionil-CoA. O propionil-CoA pode ser convertido a Succinil-CoA a partir de uma sequência de reações que se inicia com a sua carboxilação, que requer biotina. Essa coenzima, com o gasto de 1 ATP, se liga ao CO₂ que é transferido ao substrato, formando uma molécula de 4 carbonos (D-metilmalonil-CoA). Após isso, essa molécula é isomerizada à L-metilmalonil-CoA e em seguida sofre uma reação catalisada por uma mutase, formando Succinil-CoA. Succinil-CoA é um intermediário do ciclo de Krebs.

As questões abaixo deverão ser respondidas olhando a figura esquemática do Ciclo de Lynen.

1. O ciclo de Lynen pode ser feito em condições anaeróbias?

Não, pois durante o ciclo de Lynen FAD e NAD⁺ são reduzidos a FADH₂ e NADH, respectivamente, na matriz mitocondrial. Em casos normais, essas coenzimas reduzidas são utilizadas como doadores de elétrons para a cadeia transportadora de elétrons, que tem o O₂ como aceptor final. Em caso de anaerobiose, esse processo não irá ocorrer nas mitocôndrias, portanto não haverá oxidação de NADH e FADH₂ e com isso não haverá pool de NAD⁺ e FAD disponível para que o ciclo de Lynen ocorra.

2. Além das enzimas, que compostos deveriam ser adicionados a um tubo de ensaio que contém 1 mol de palmitoil-CoA para sua conversão completa a acetil-coA?

É necessária a adição de 7 moles de NAD⁺, 7 moles de FAD e 7 moles de Coenzima A.

3. A deficiência de qual (quais) das seguintes vitaminas compromete a realização do ciclo de Lynen: riboflavina, pantotenato, biotina, nicotinamida e/ou ácido lipóico?

A riboflavina é precursora da Flavinina Adenina Dinucleotídeo (FAD), que está envolvida nas reações do ciclo de Lynen, portanto sua ausência pode comprometer a beta-oxidação.

O pantotenato pode ser convertido a ácido pantotênico, que é um componente essencial da Coenzima A (CoA), que é utilizada pelo ciclo de Lynen.

A nicotinamida é precursora da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD), coenzima também necessária para que ocorra o processo de beta-oxidação.

