

Síntese e degradação de ácidos graxos

Prof. Henning Ulrich

Lipídeos

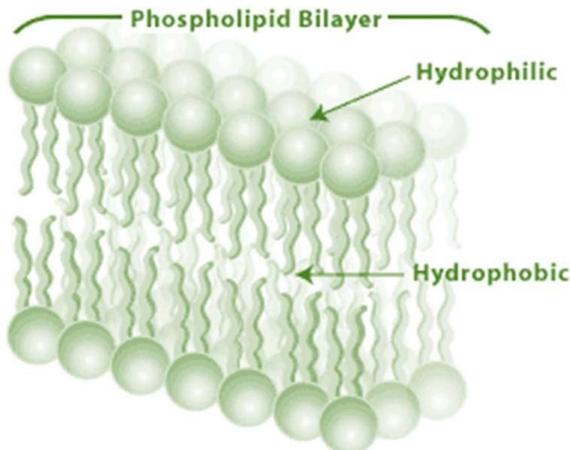
Biomoléculas insolúveis em água;
Quarto principal grupo de biomoléculas;
Grande diversidade química e estrutural;
Não são poliméricos, mas podem formar agregados.

Várias funções ⇒ 3 principais:

Papel estrutural: principal constituinte membranas biológicas

Armazenamento de energia: metabolismo energético

Fornece 80% da energia para o coração e fígado



Sinalização inter- e intracelular

Vitaminas e hormônios



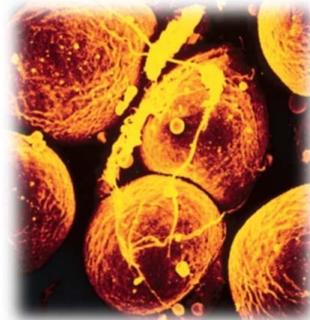
Lipídeos

- Substâncias de origem biológica (do grego *lipos*, gordura);
- Não poliméricos, mas podem se agregar;

Importância no Metabolismo energético

- ~ 2 x mais energia do que o mesmo peso seco de glicose ou aminoácidos.
- Principal reserva energética metabólica a longo prazo.
 - Inércia química e baixa osmolaridade
 - **Balço energético da célula**
 - Demanda de energia → Degradação - Catabolismo
- Excesso de energia → Síntese - Anabolismo
 - **Envolvem reações de oxido-redução**
 - **Diferem na direção e enzimas, localização celular, doador/acceptor de elétrons**

Adipócitos: especializados na síntese e armazenamento de triacilgliceróis;



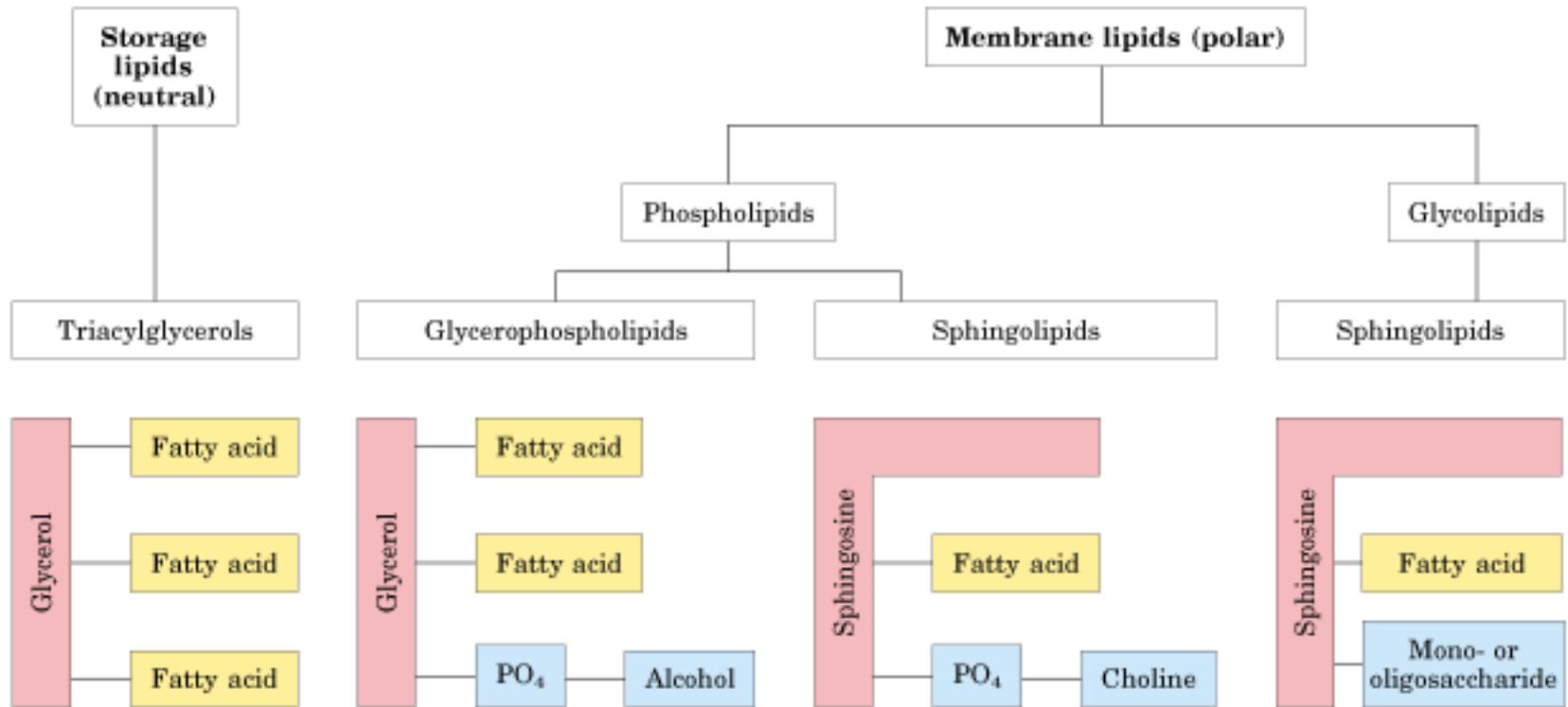
↓

Constituent	ΔH (kJ · g ⁻¹ dry weight)
Carbohydrate	16
Fat	37
Protein	17

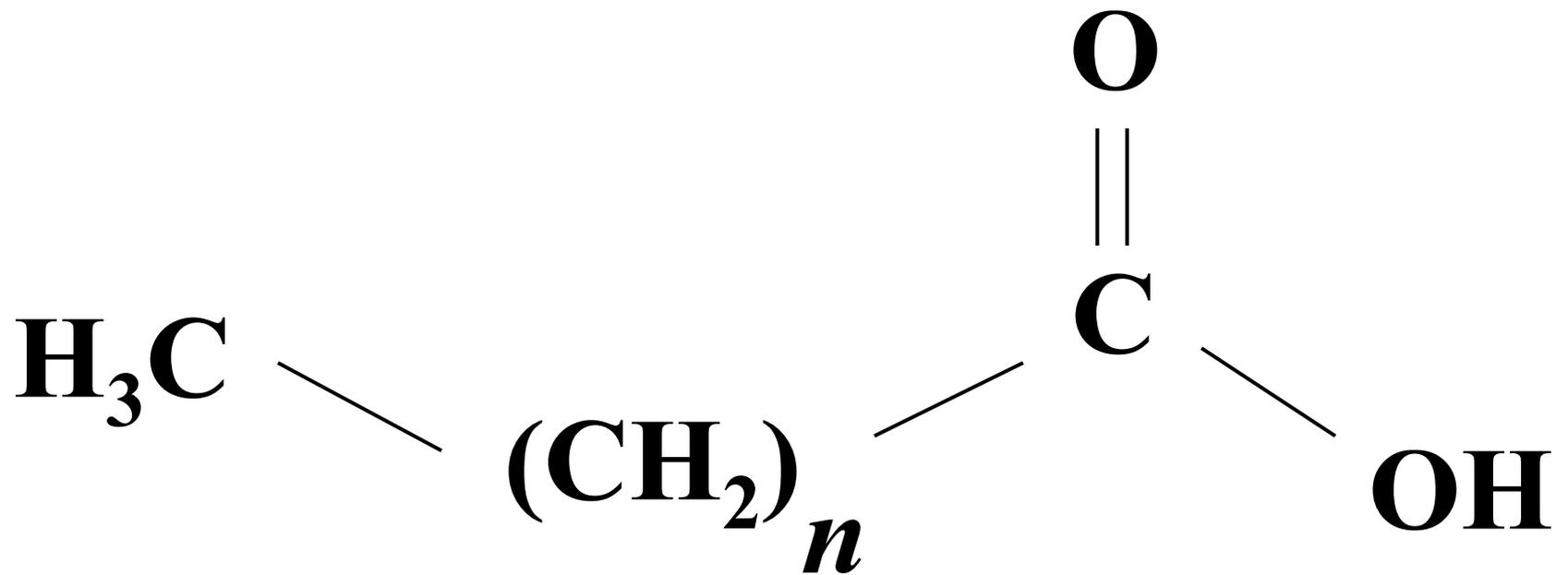
Tecido adiposo:

- Abundante na camada subcutânea e cavidade abdominal;
- Pode suprir a necessidade energética por alguns meses;
- Isolamento térmico

Lipídeos que contem ácidos graxos

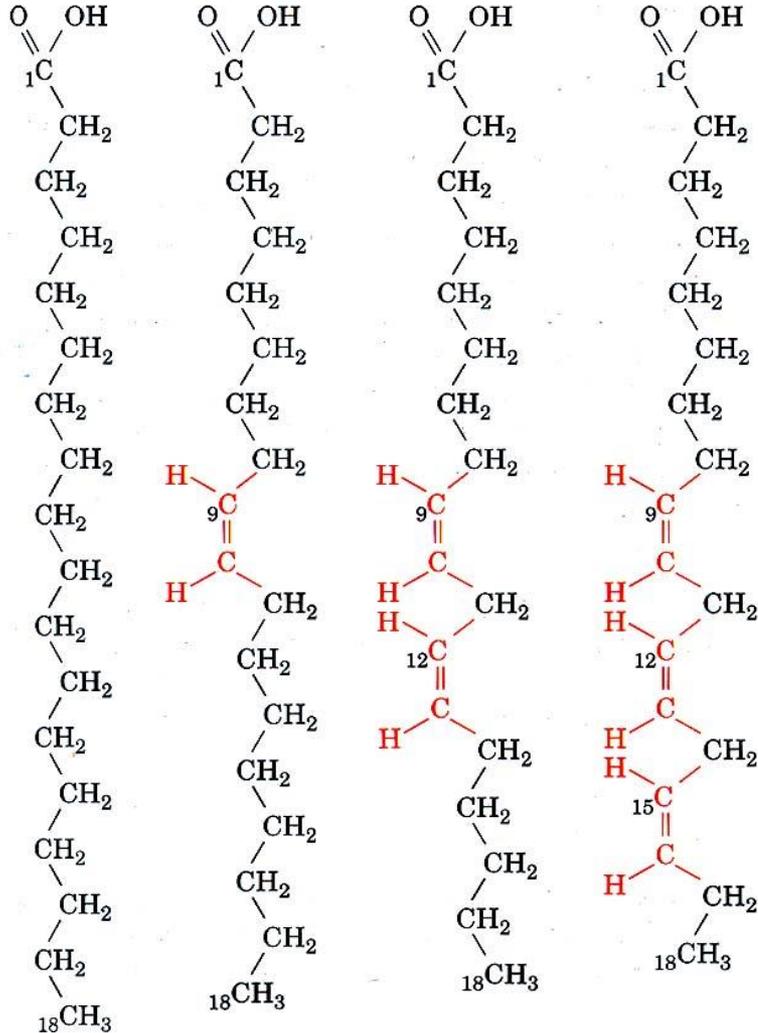


Estrutura do ácido graxo



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

Ácidos graxos e triacilgliceróis

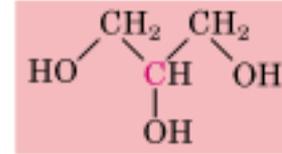


Ácido estearico

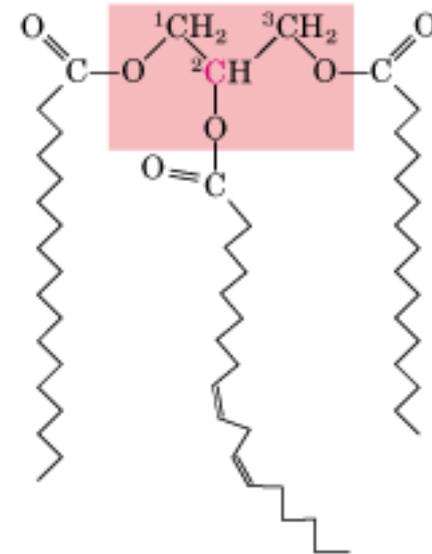
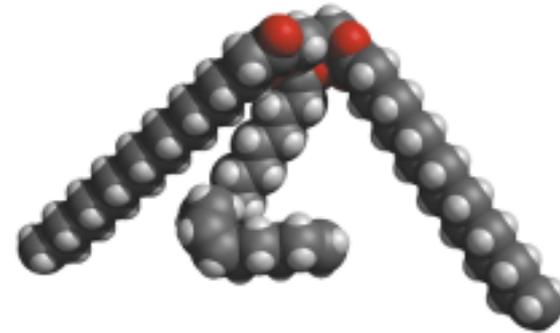
Ácido oleico

Ácido linoleico

Ácido α-linolênico



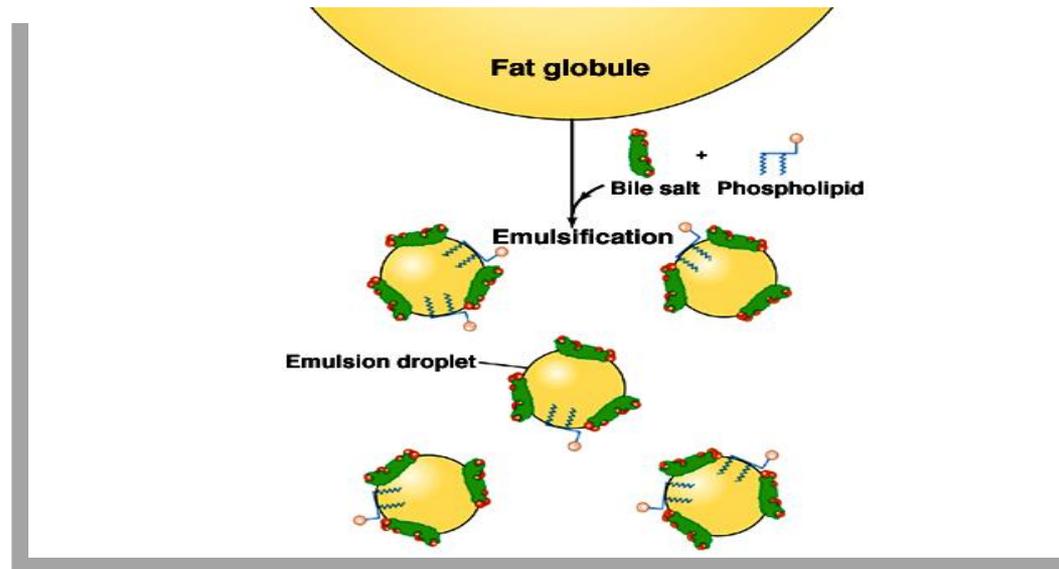
Glycerol



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

Digestão de Lipídeos

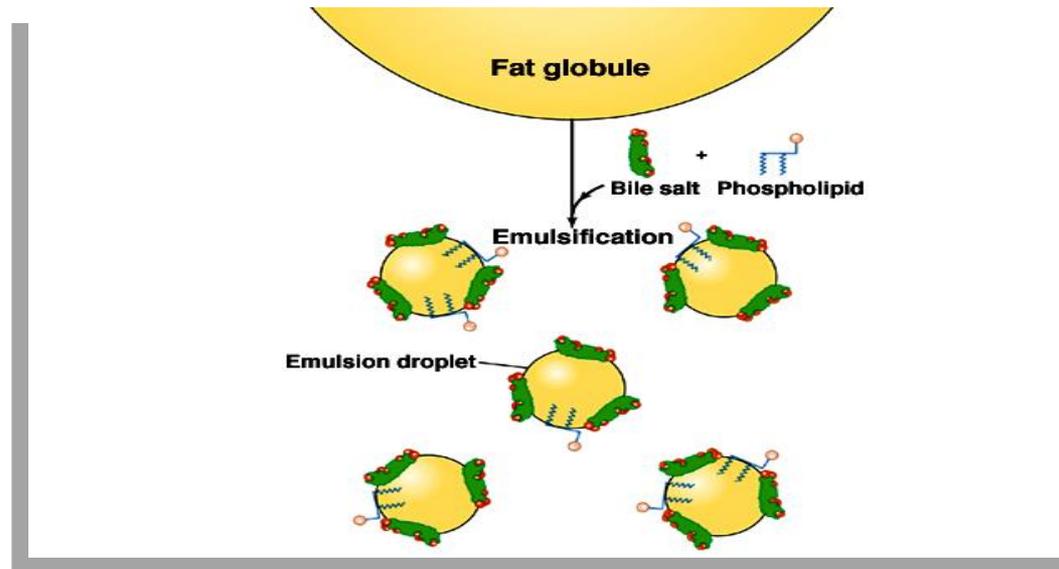
- Produtos primários da degradação + sais biliares = micelas solúveis no lúmen intestinal, as quais são absorvidas na 'borda de escova' dos enterócitos.



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.

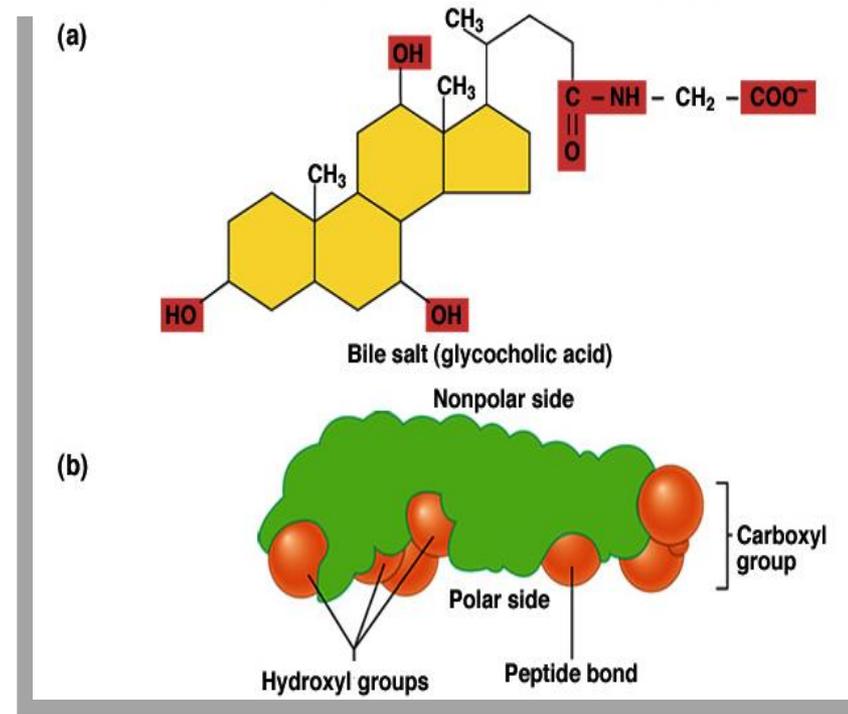


Obs.: Ácidos graxos de cadeia média e curta não requerem as micelas para a absorção.

Digestão de Lipídeos

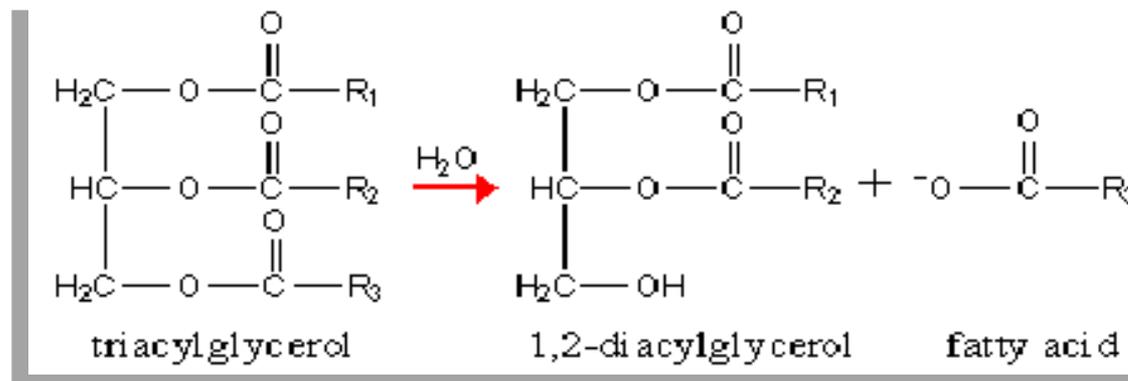
- Pela ação entero-endocrina ocorre a contração da vesícula biliar → liberação de agente emulsificantes (sais biliares)

- 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

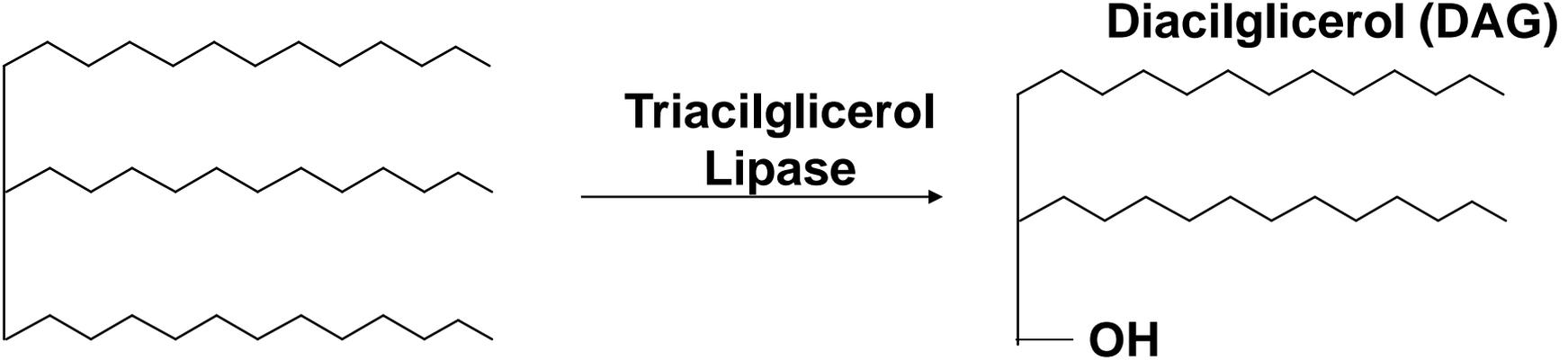


Digestão de Lipídeos

- 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



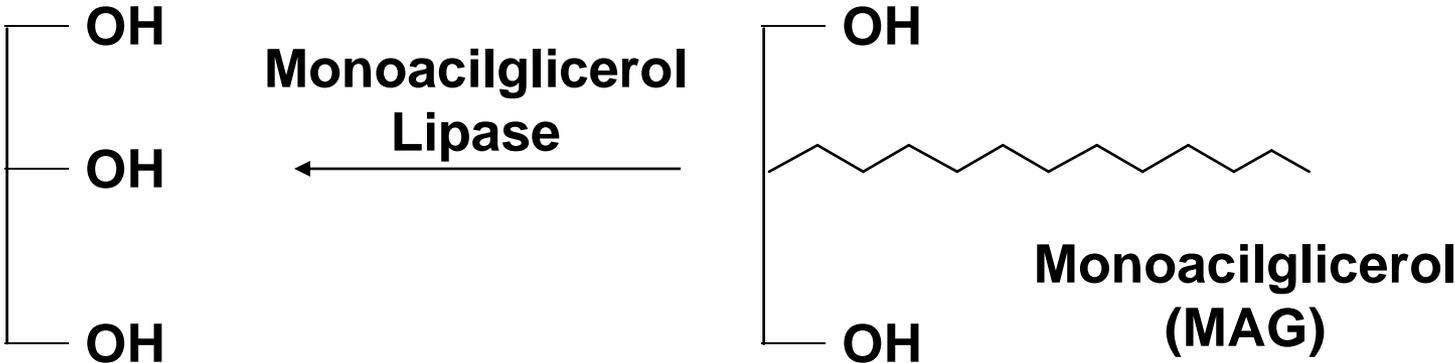
Acilglicerol Lipases



Triacilglicerol (TAG)

Diacilglicerol (DAG)

Diacilglicerol Lipase



Glicerol

Monoacilglicerol (MAG)

Monoacilglicerol Lipase



Glicerol-3-fosfato

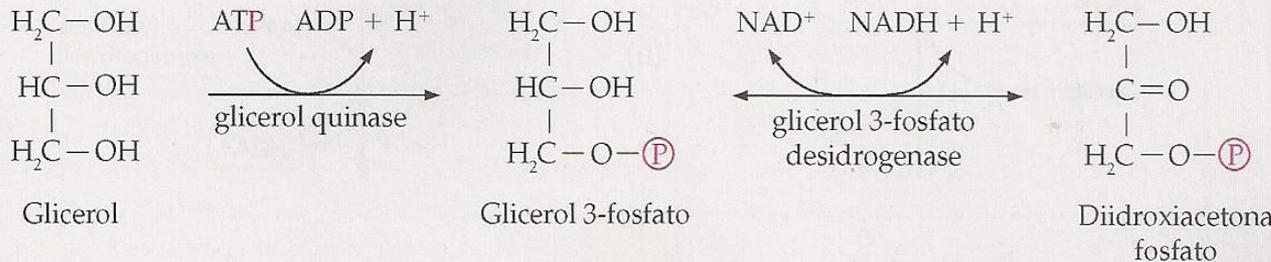
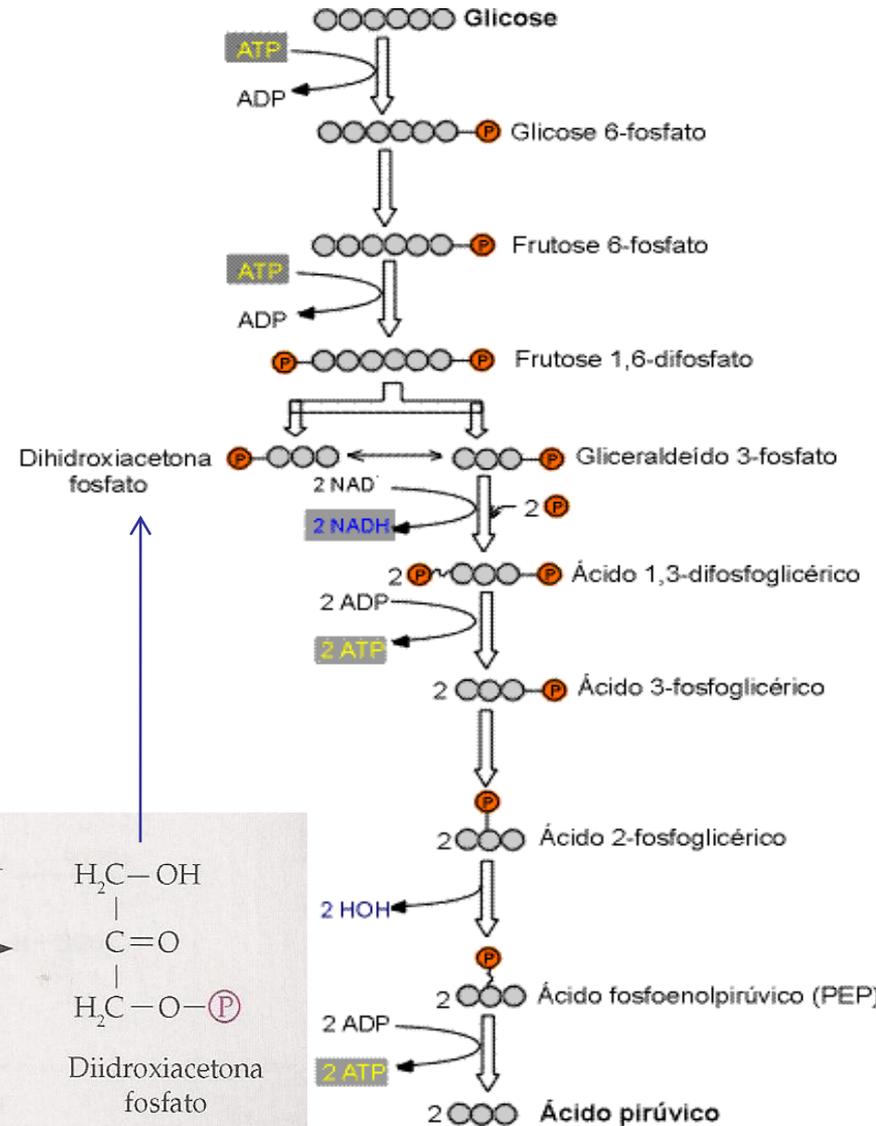


Diidroxiacetona-fosfato

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.

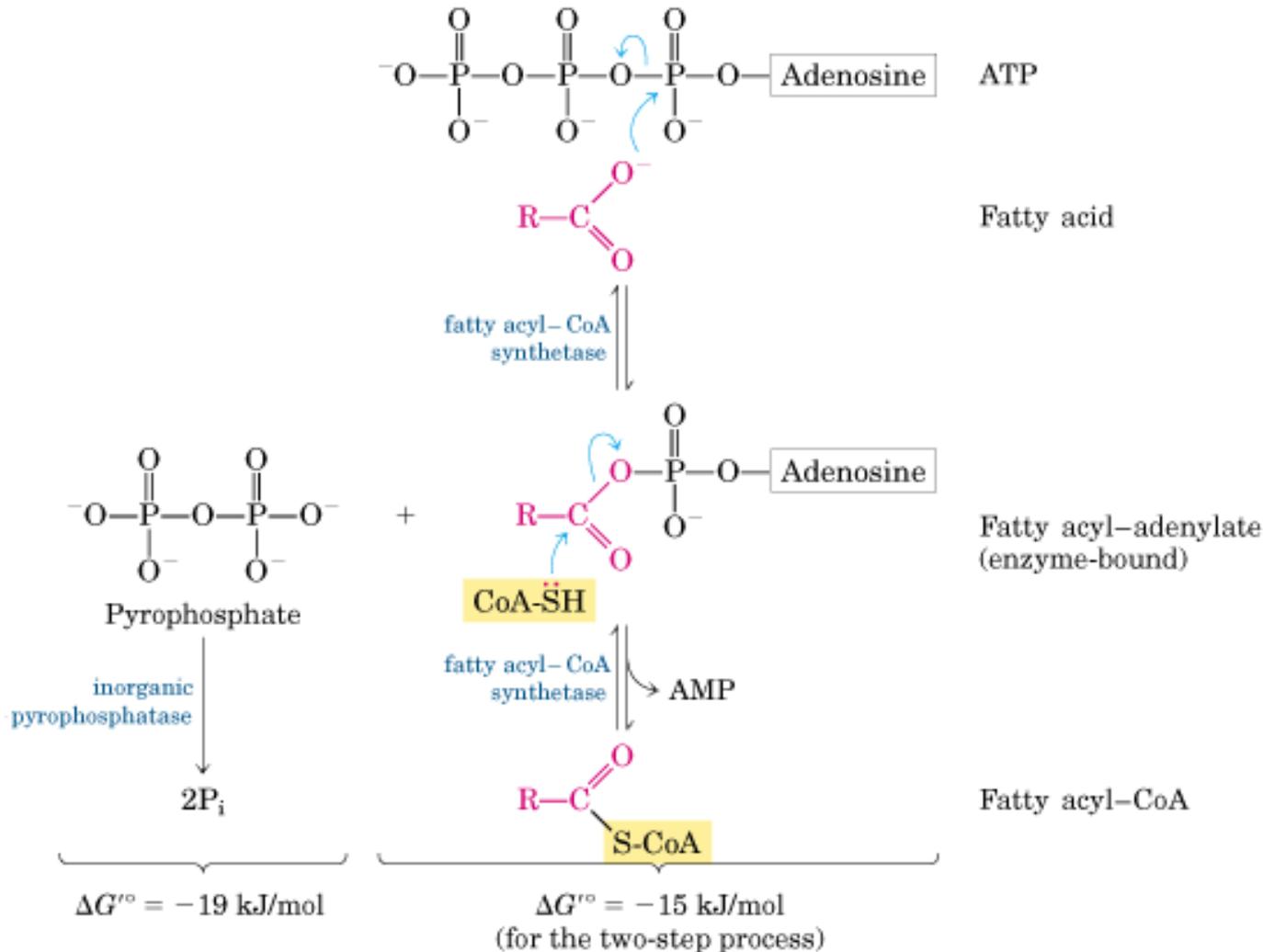
No fígado e outros tecidos, por ação desta quinase, é convertido a glicerol 3-fosfato, que pode ser transformado em diidroxiacetona fosfato, um intermediário da glicólise.



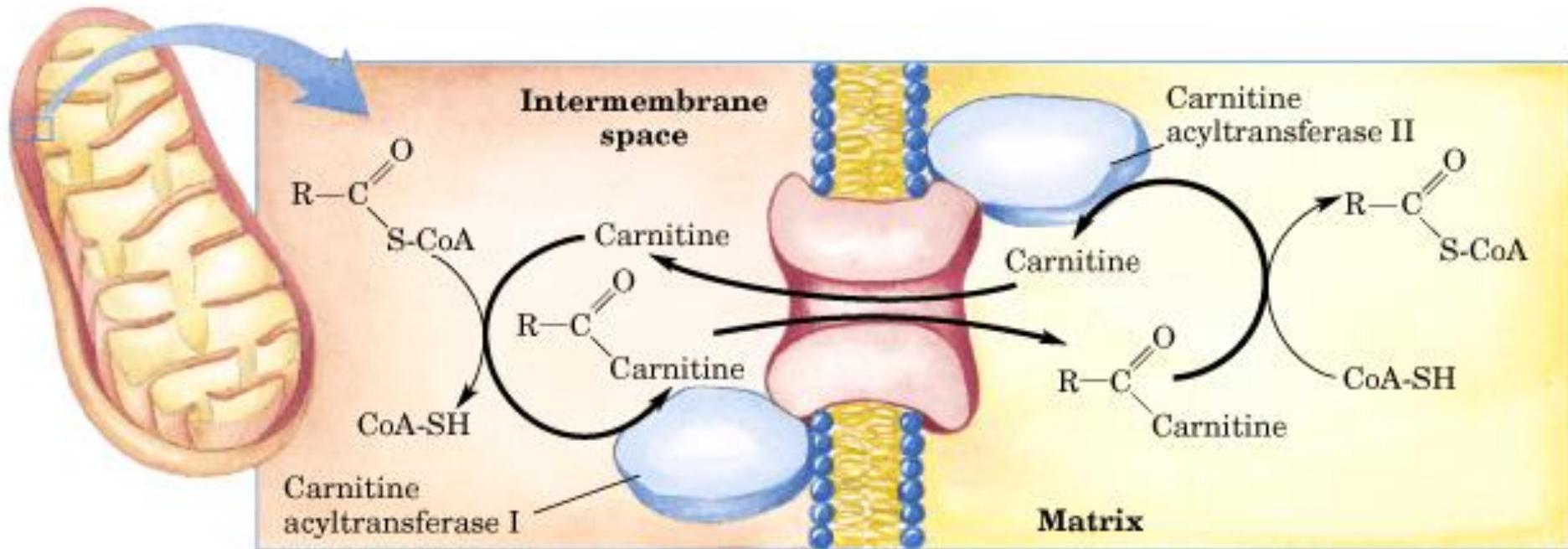
Passos da β -oxidação

- **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

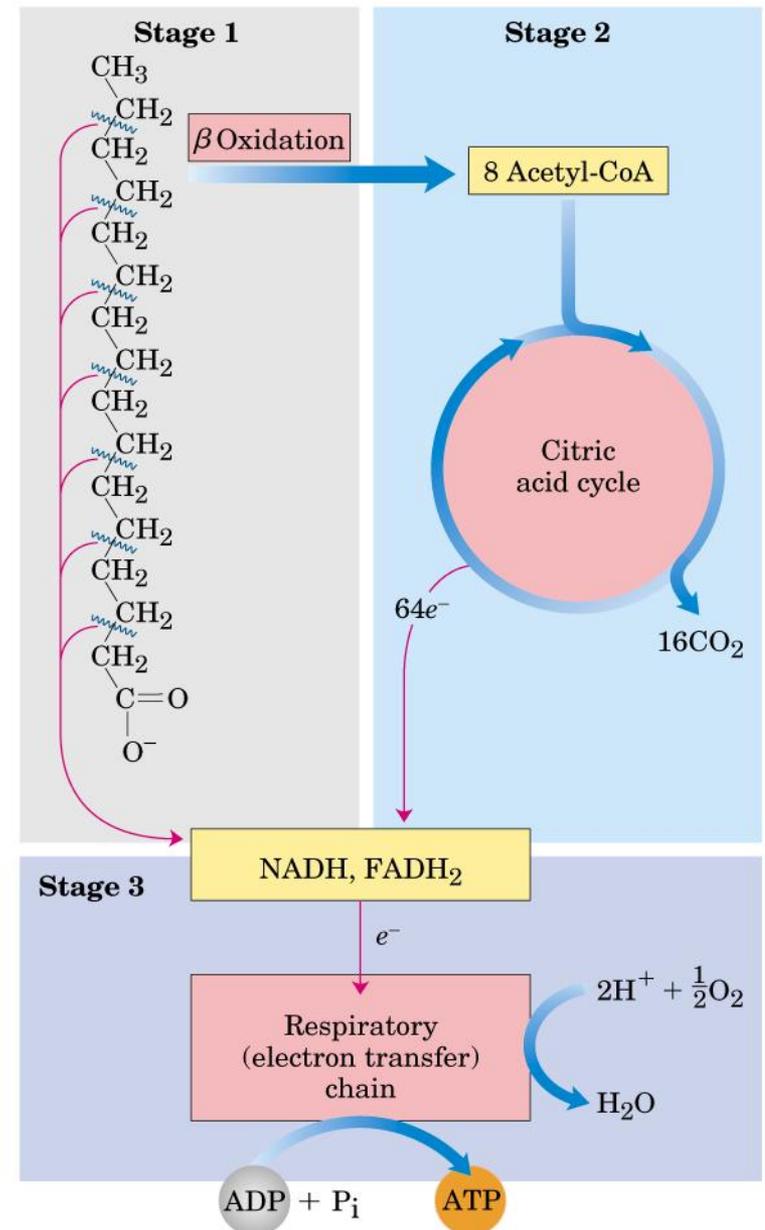
Passos da β -oxidação

- 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.



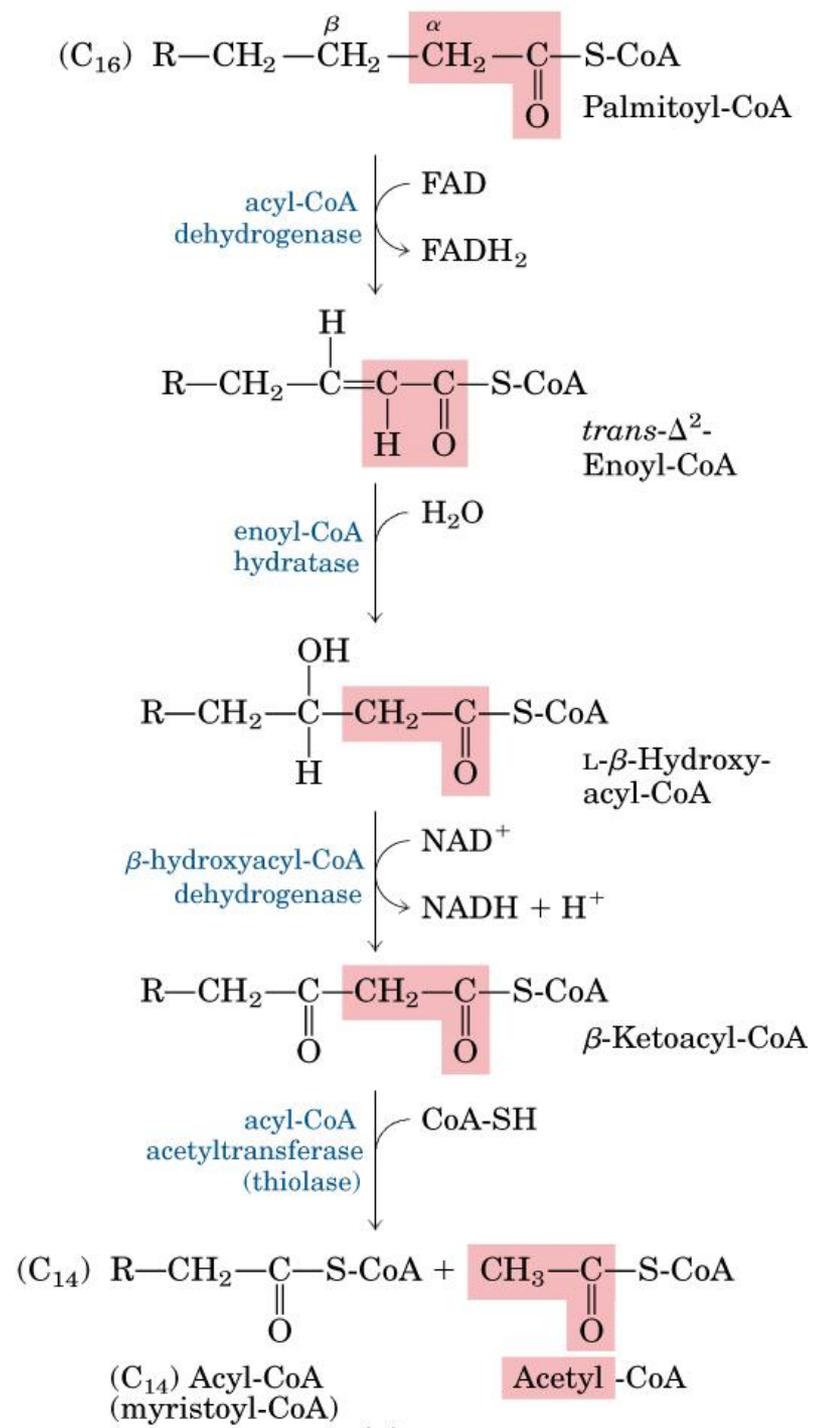
A degradação do acil-CoA graxo pela β -oxidação ocorre em quatro reações

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

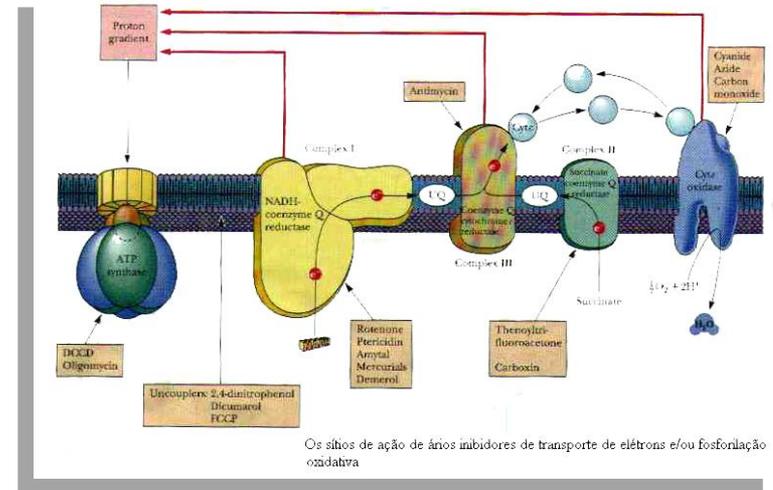
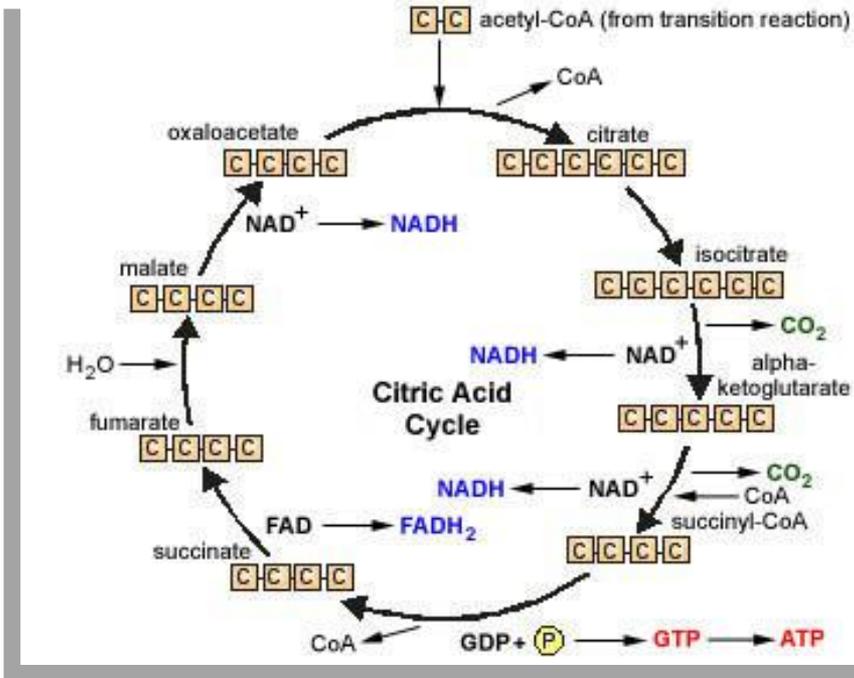


Lipólise

8 - **AcCoA**

7 - **FADH₂**

7 - **NADH**

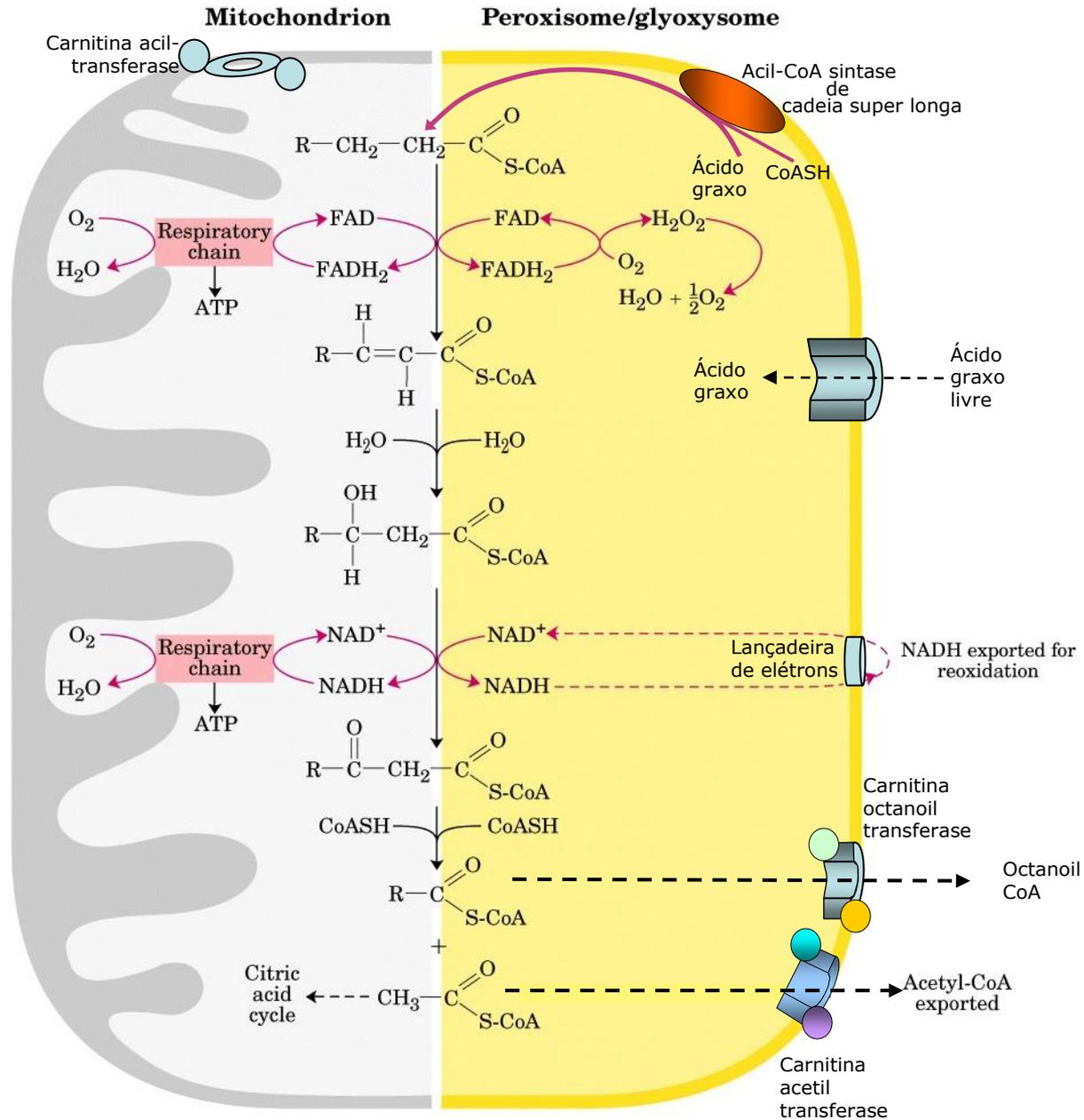


Rendimento do ácido palmítico: **Ác. Palmítico a Acil CoA = -2**
Beta Oxidação = 35
Ciclo do Ácido Cítrico = 96

**Saldo
129
ATPs**

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

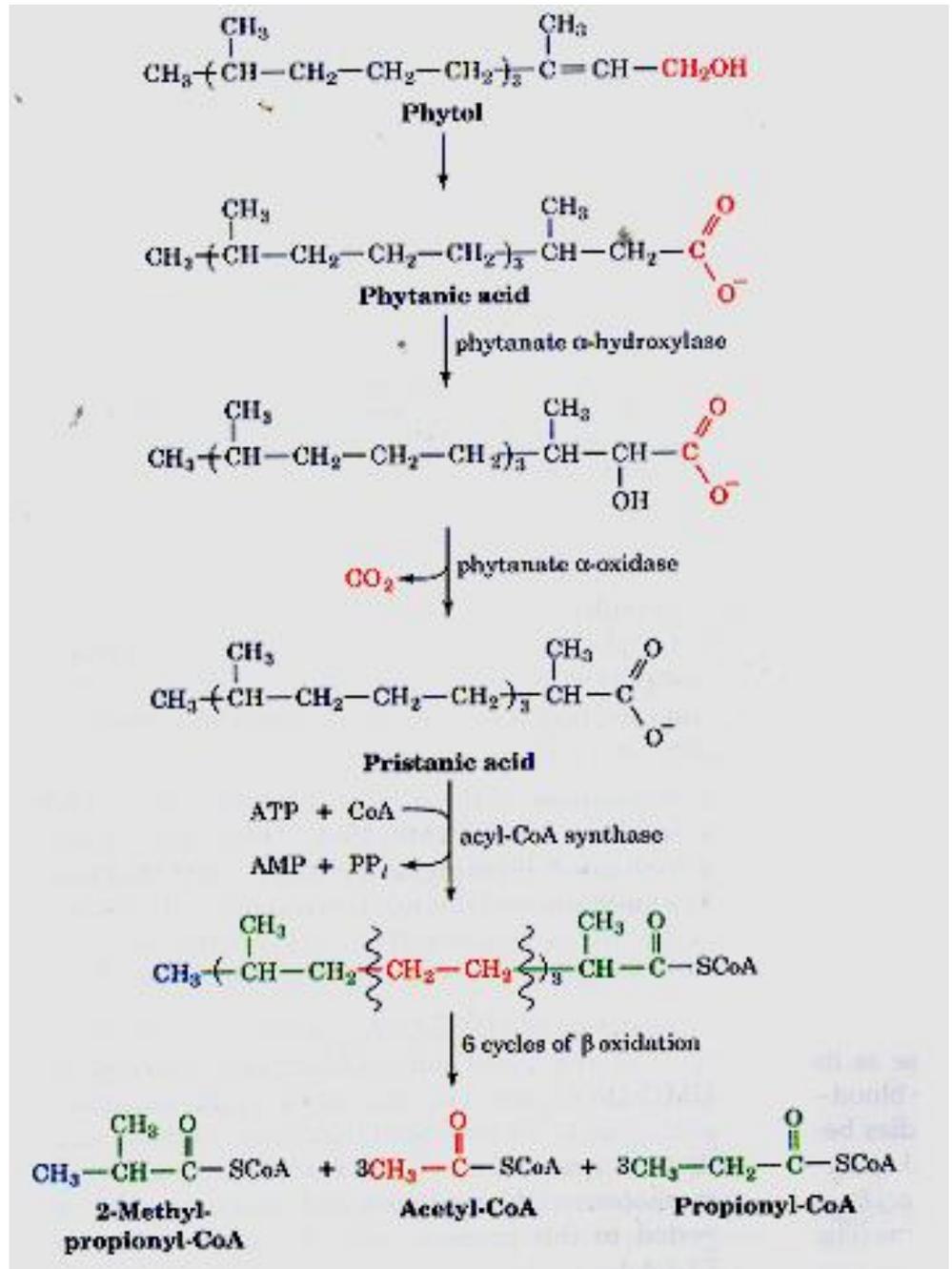
A oxidação no peroxissomo é incompleta. O ácido graxo é ativado dentro do peroxissomo e não necessita do transportador acil carnitina para entrar



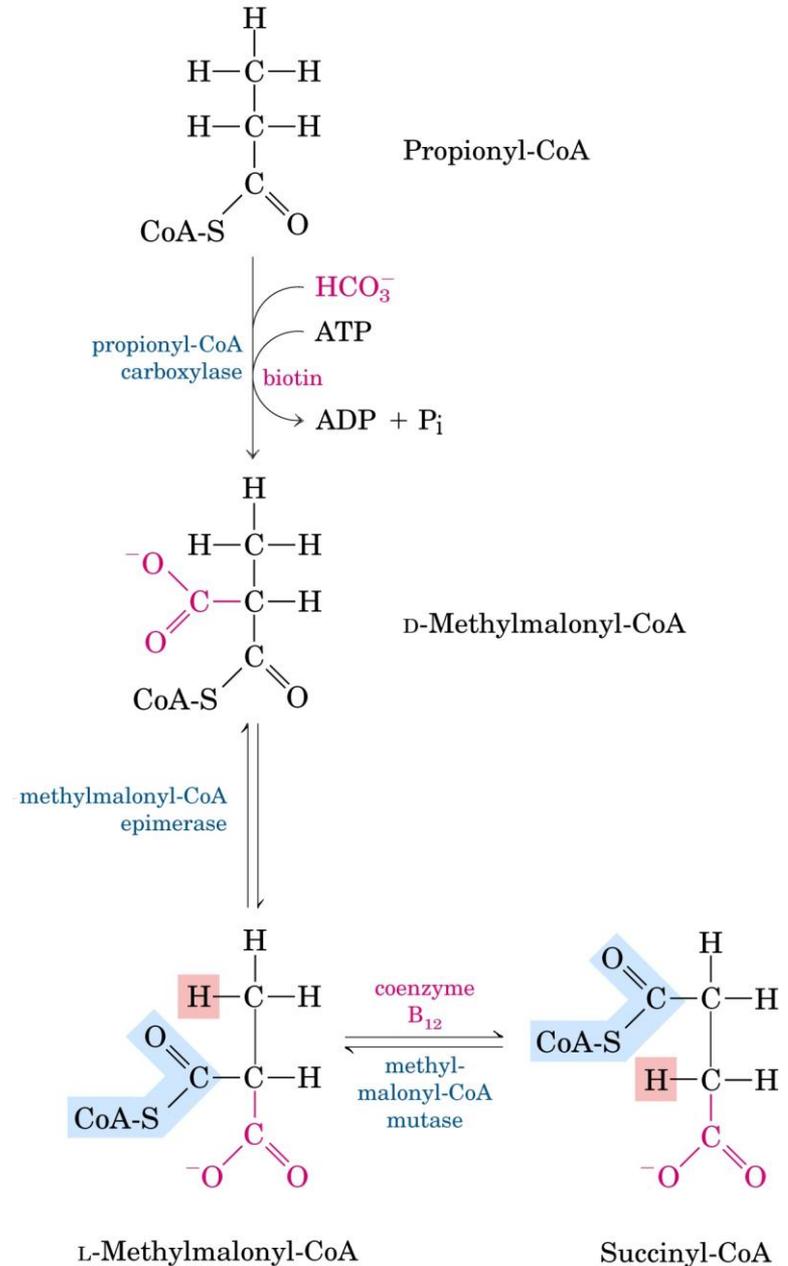
A oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar e também de cadeia ramificada gera propionil-CoA

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

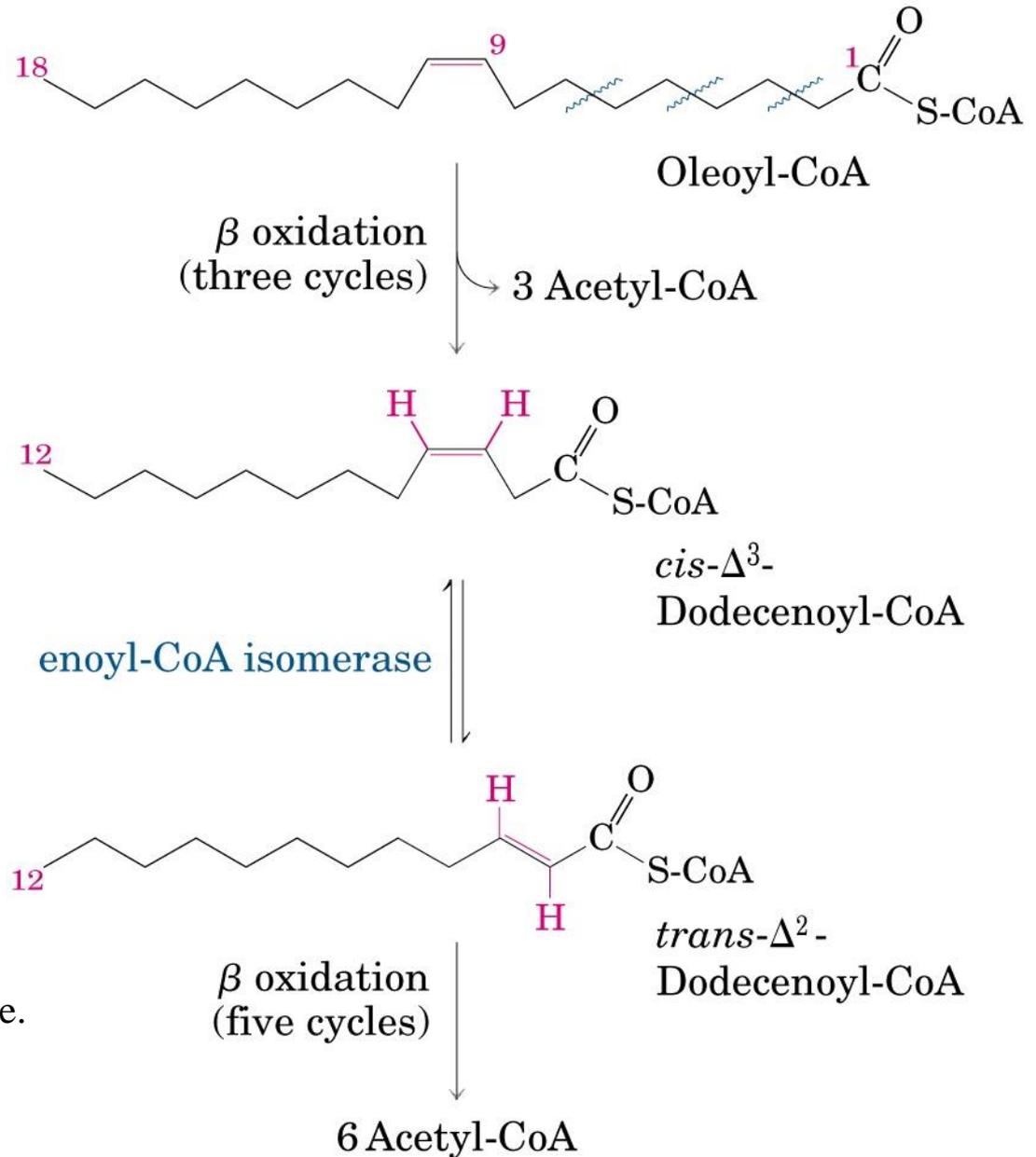
As duplas ligações dos ácidos graxos encontrados nos triacilgliceróis e fosfolipídeos encontram-se na configuração *cis* e não podem sofrer a ação da enoil-CoA hidratase.



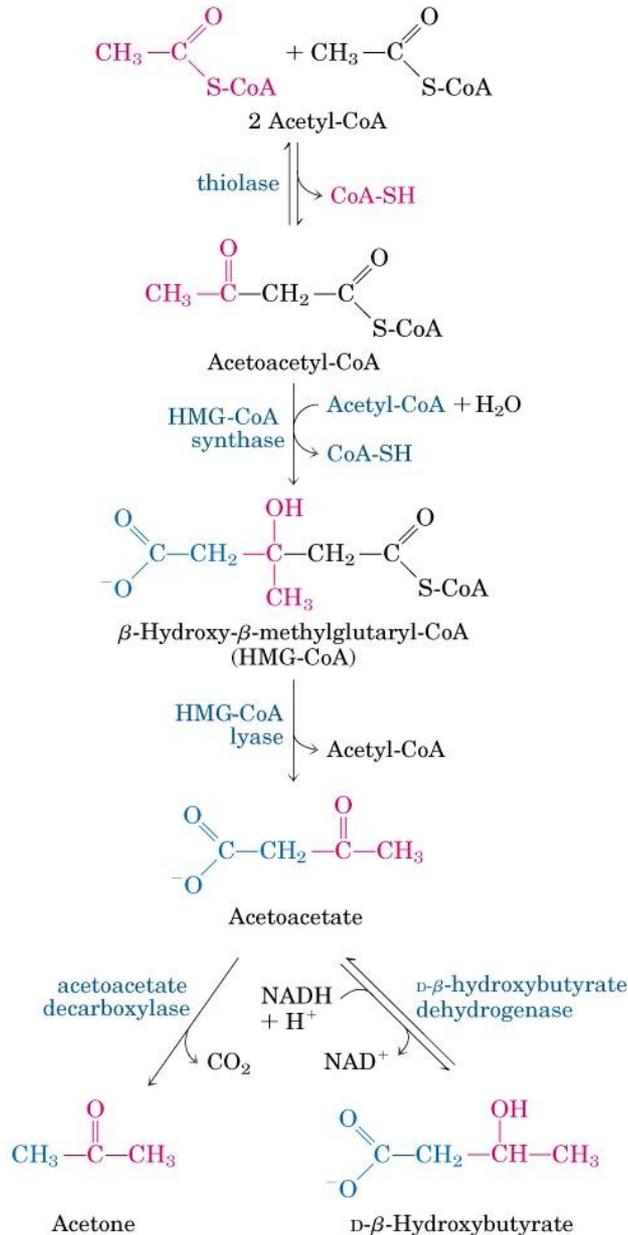
Hidratação da ligação dupla α, β .

Desidrogenação para β -cetoacil-CoA

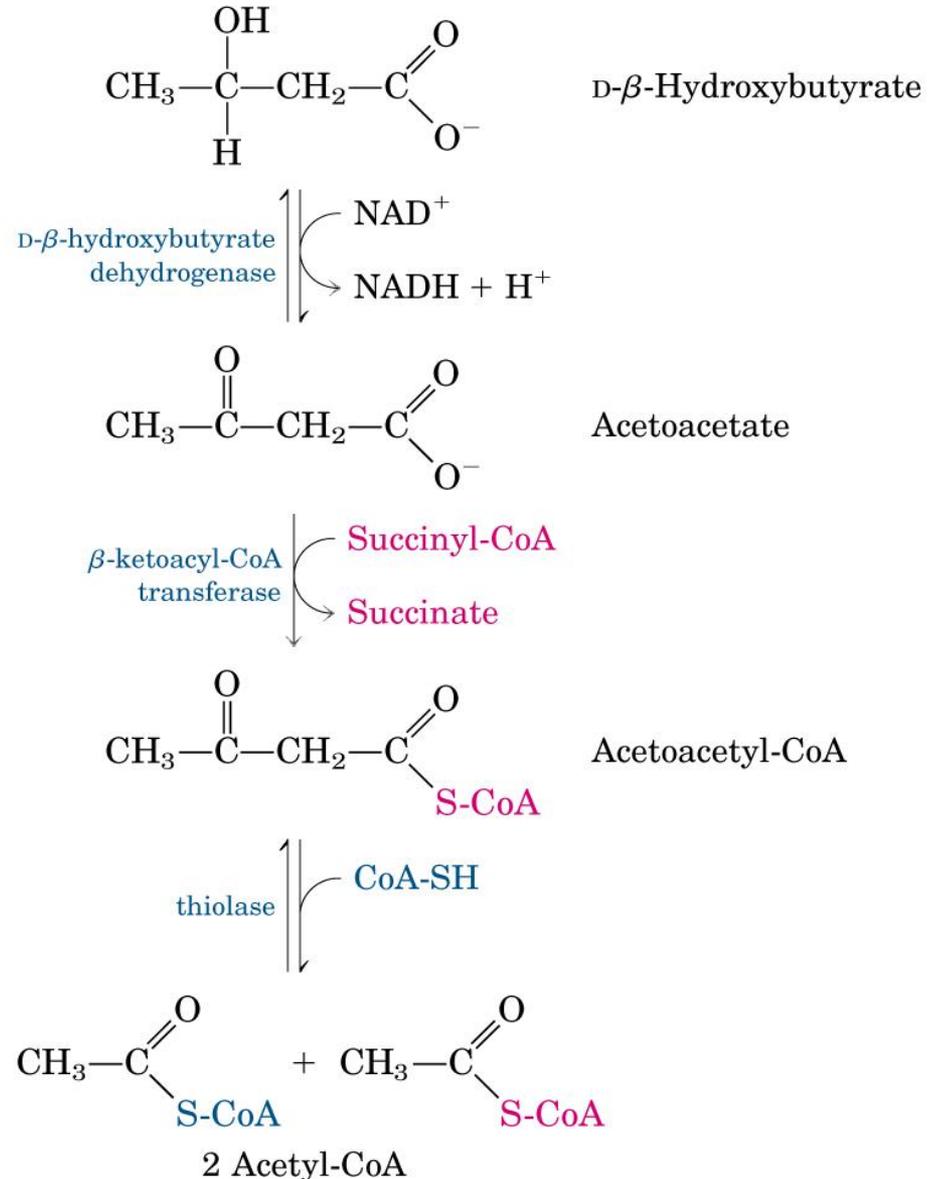
Clivagem da ligação $C\alpha-C\beta$ por tiosolase.



Formação de corpos cetônicos



Utilização de corpos cetônicos



Ômega oxidação no retículo endoplasmático

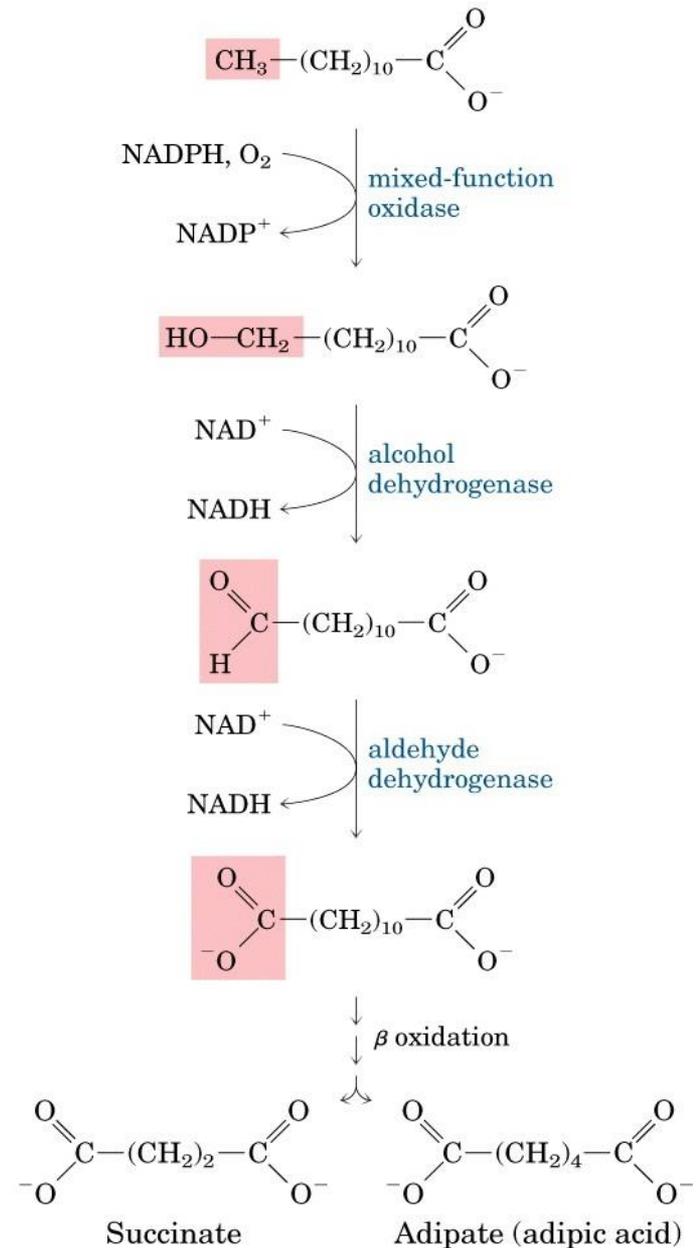
Ômega(ω) átomo do carbono mais distante do grupo carboxila

Enzimas encontram-se (nos vertebrados) no retículo endoplasmático do fígado ou rim, e os substratos preferidos são ácidos graxos de 10 a 12 carbonos

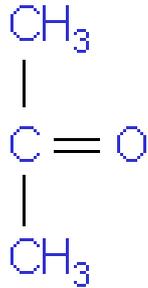
• Introdução de um grupo hidroxila no carbono ômega

• ação da álcool desidrogenase-oxida o grupo hidroxila em aldeído

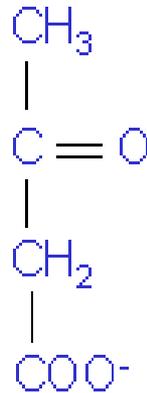
• ação da aldeído desidrogenase-oxida o aldeído formado em ácido carboxílico-ácido graxo com duas carboxilas-liberando pela β -oxidação ácidos dicarboxílicos como succínico e adípico



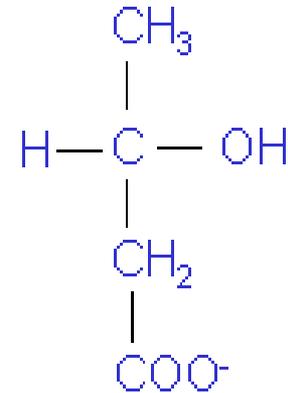
Corpos Cetônicos são derivados do Acetil-CoA



Acetone



Acetoacetate



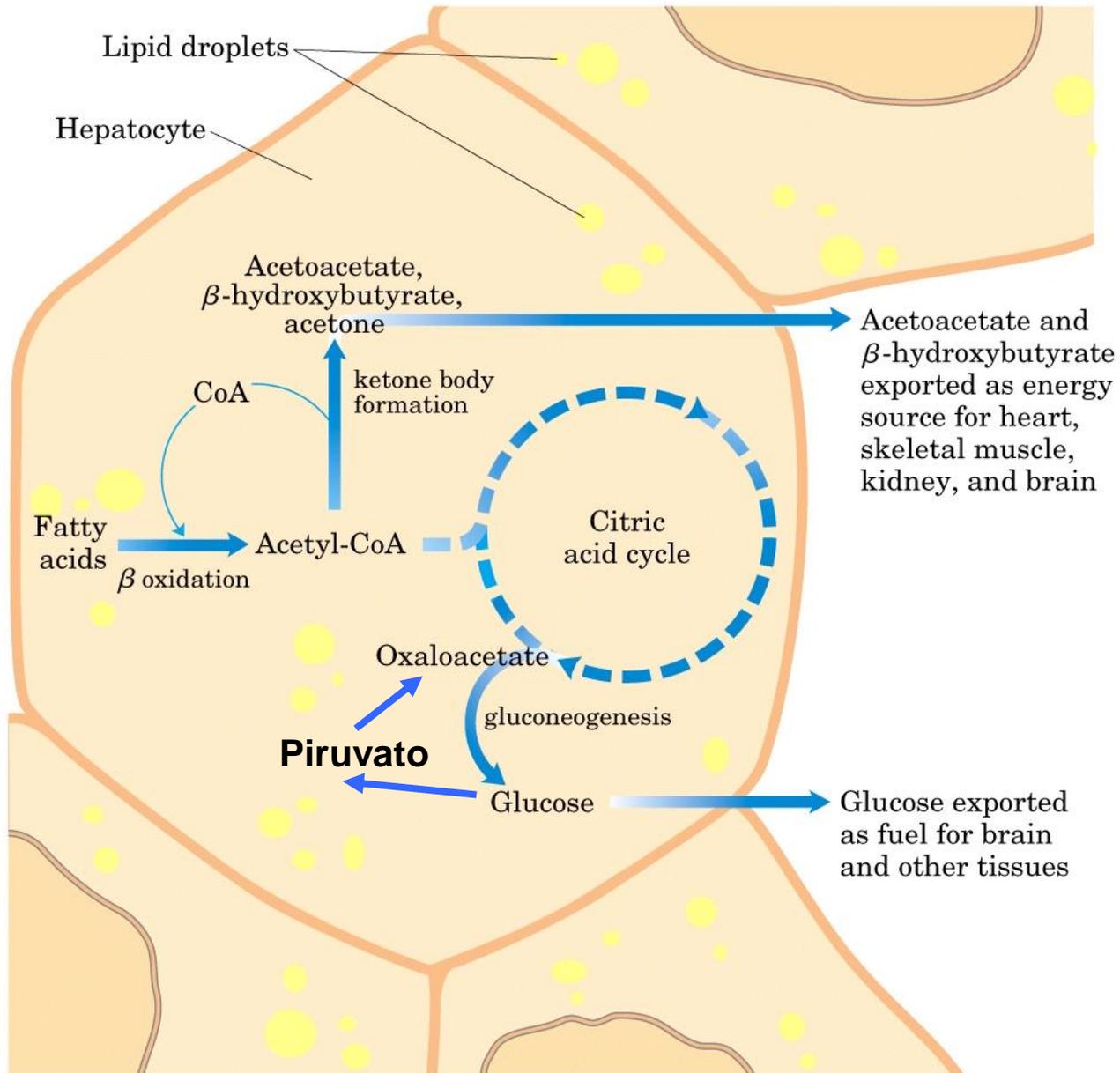
β -Hydroxybutyrate

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.**



Os ursos ibernos realizam β -oxidação durante hibernação
→liberação de água e glicerol da degradação de triacilglicerol

Doenças com de defeitos na beta-oxidação

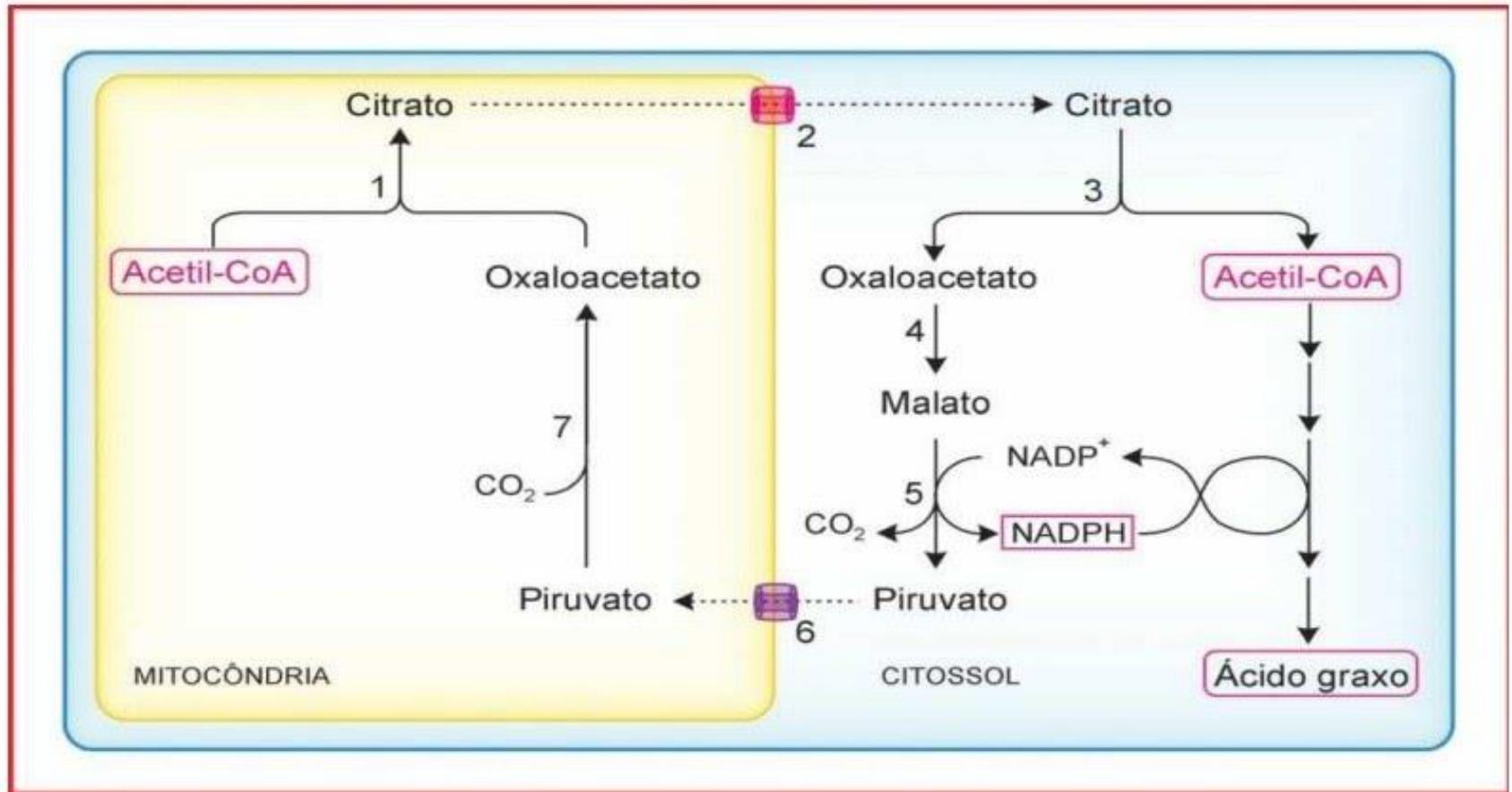
Deficiência em ...	Clínica	Gene
SCAD (desidrogenase dos acil-CoA de cadeia curta)	Hipotonia, vômitos cíclicos, recusa alimentar, ADPM, oftalmoplegia externa e miopia	ACADS (12q22)
MCAD (desidrogenase dos acil-CoA de cadeia média)	Coma hipoglicémico, letargia, disfunção hepática, vômitos cíclicos, hipotonia, 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.

Biossíntese de ácido graxos

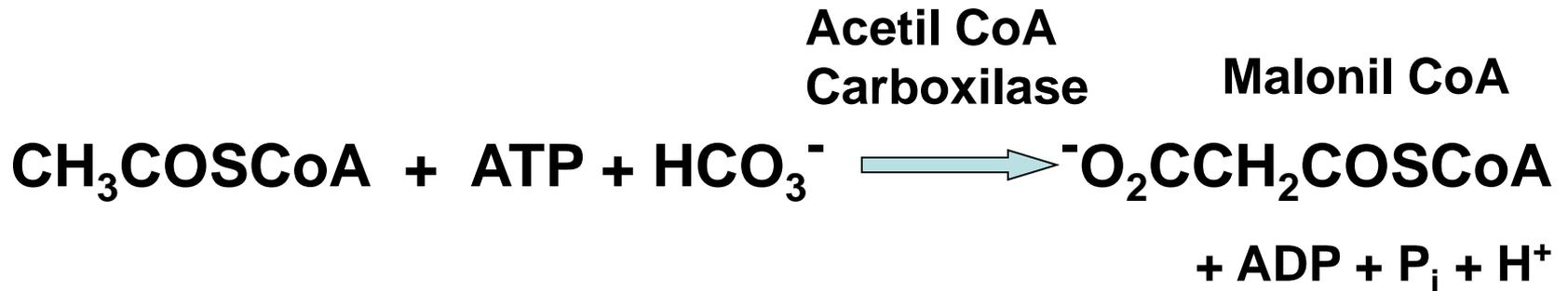
- **Ocorre no citoplasma**
- **Começa com acetil CoA**
 - **Problema:**
 - » **Maioria do acetil CoA produzido na mitocôndria**
 - » **Acetil CoA incapaz de atravessar a membrana da mitocôndria**



- (1) *citrato sintase*
 (2) *tricarboxilato translocase*
 (3) *citrato liase*
 (4) *malato desidrogenase*

- (5) *enzima málica*
 (6) *piruvato translocase*
 (7) *piruvato carboxilase*

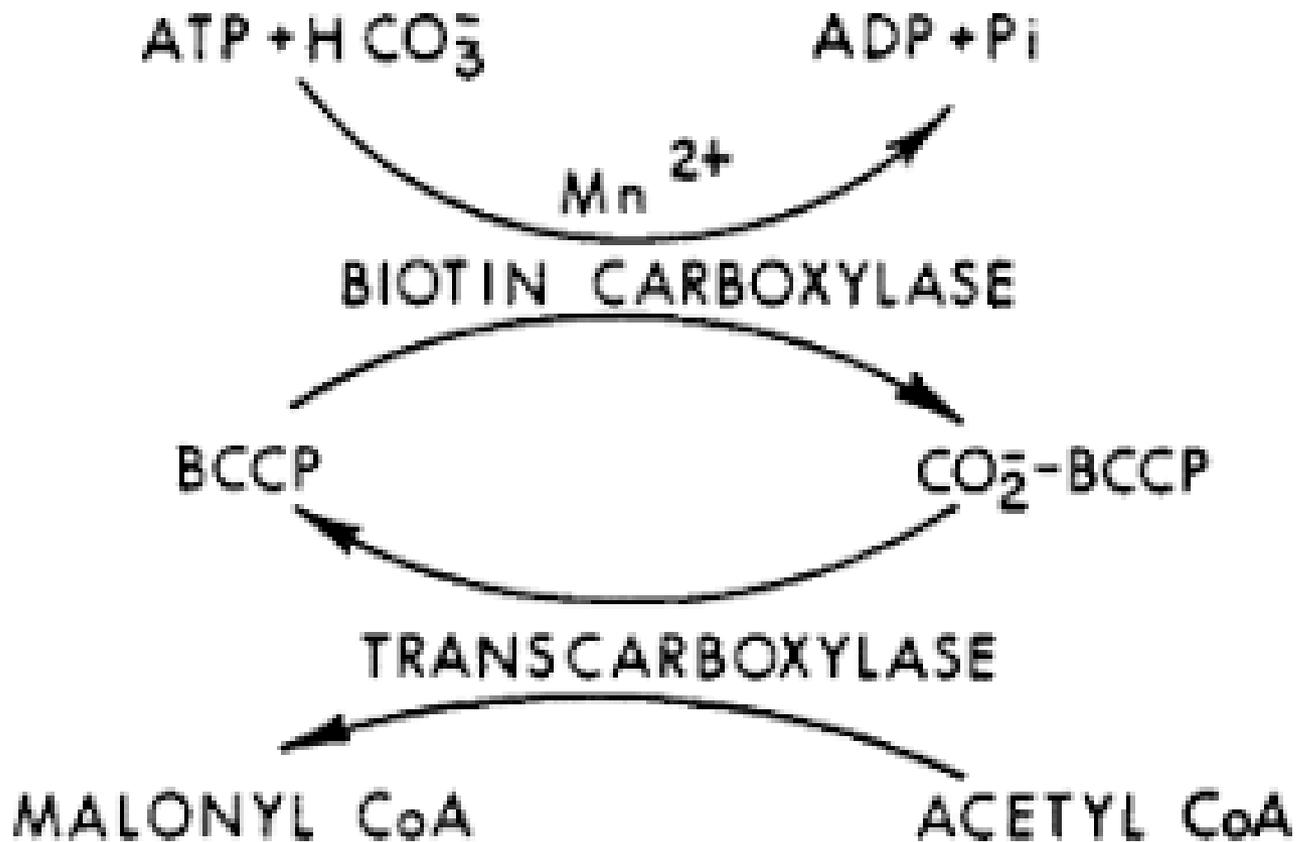
Ácidos graxos- Biossíntese: Formação de Malonil CoA



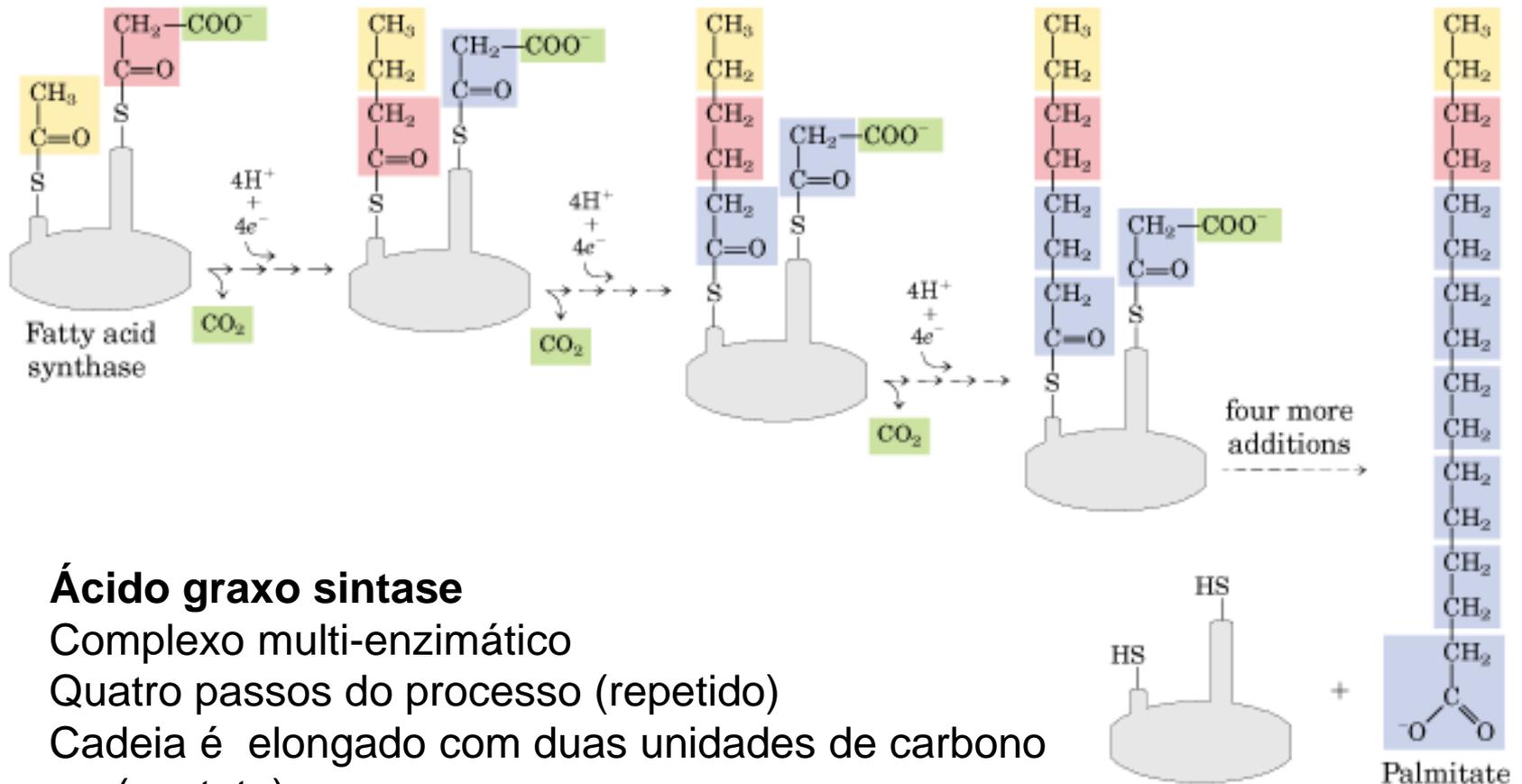
Reação é irreversível

- Regulação da atividade de acetil CoA carboxilase :
 - por palmitoil CoA
 - por citrato
- Malonil CoA inibe a carnitina acil transferase I
 - Bloqueia a beta oxidação

Acetyl CoA Carboxylase



Síntese de palmitato



Ácido graxo sintase

Complexo multi-enzimático

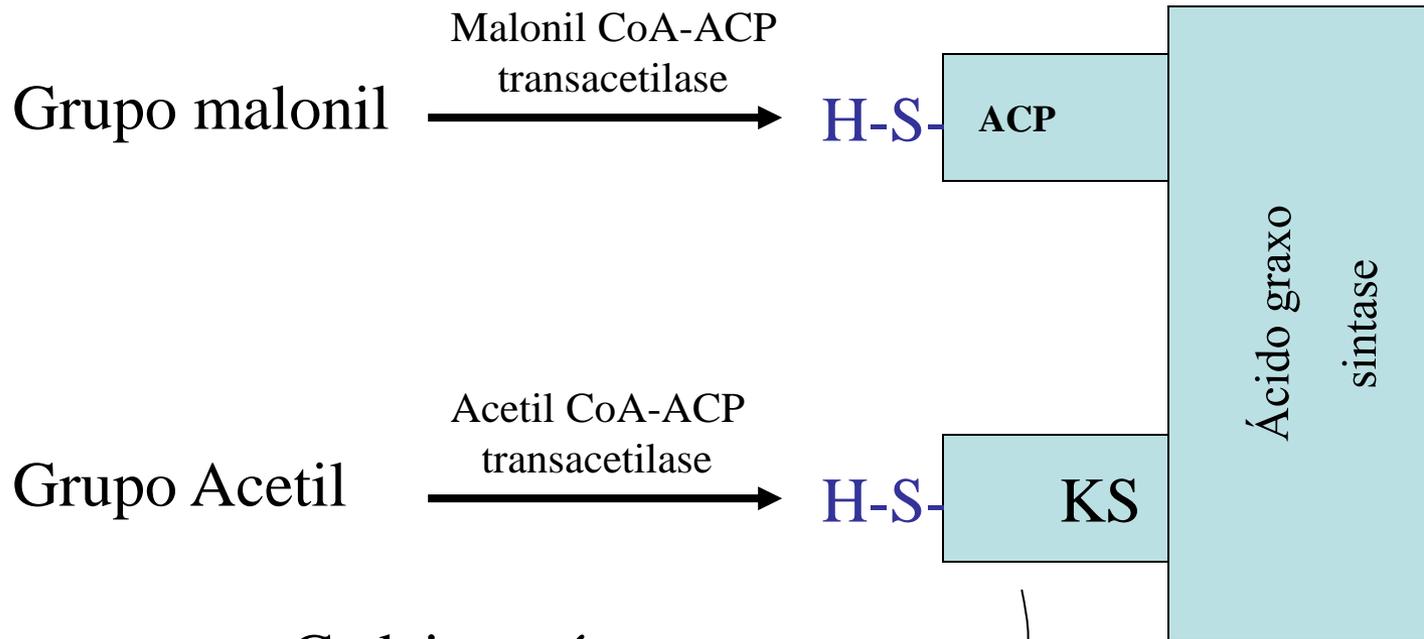
Quatro passos do processo (repetido)

Cadeia é alongado com duas unidades de carbono (acetato)

Uso de acetil-CoA and NADPH

Processo continua até palmitato (C16)

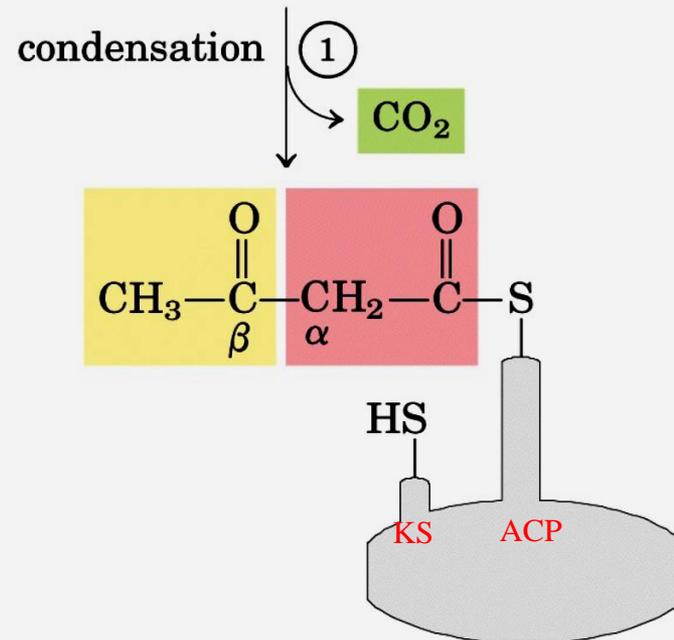
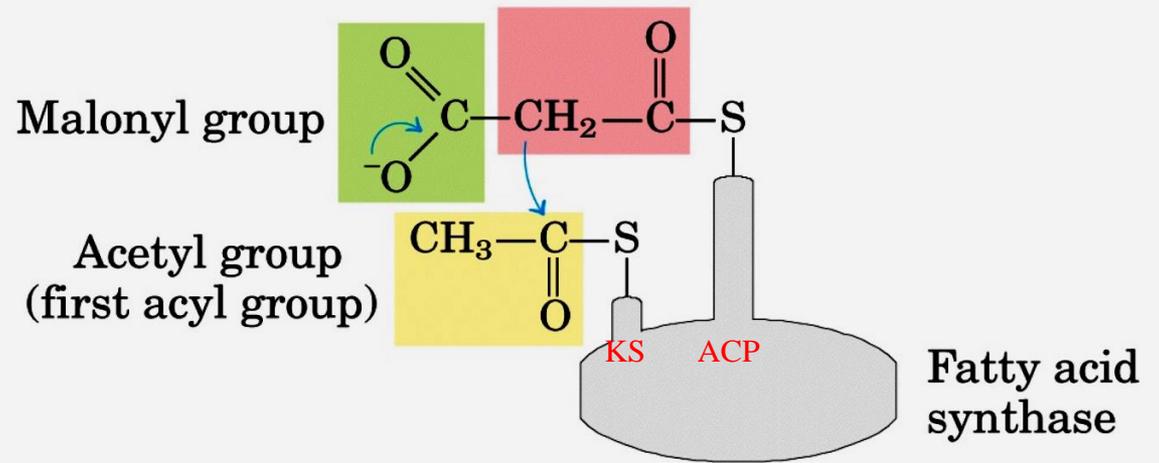
Iniciação da síntese de ácido graxo: Ligação de malonil e acetil CoA no complexo ACP (acyl carrier complex)



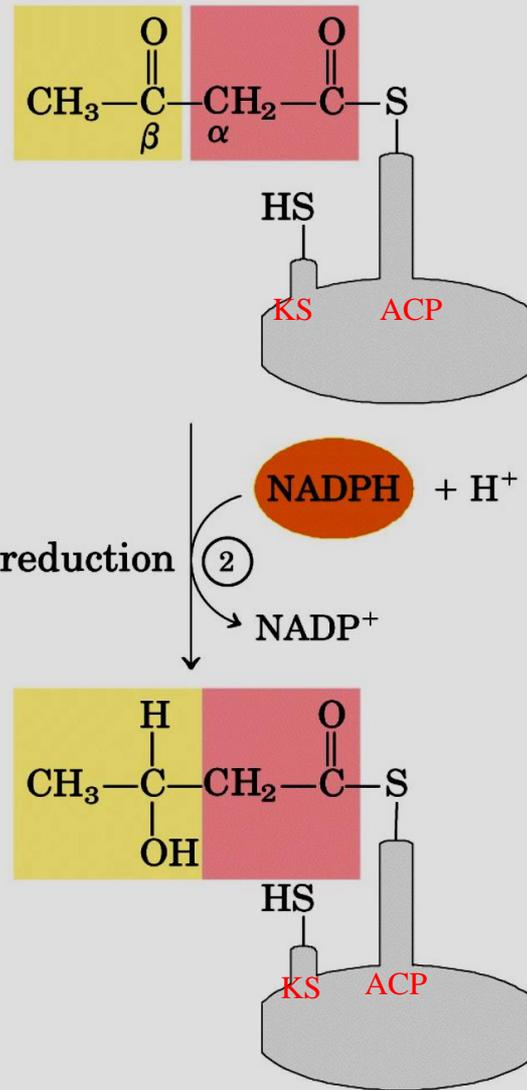
Cadeia será
construída com parte
do complexo da
sintase— Chamado de
KS

(cetoacil-ACP sintase)

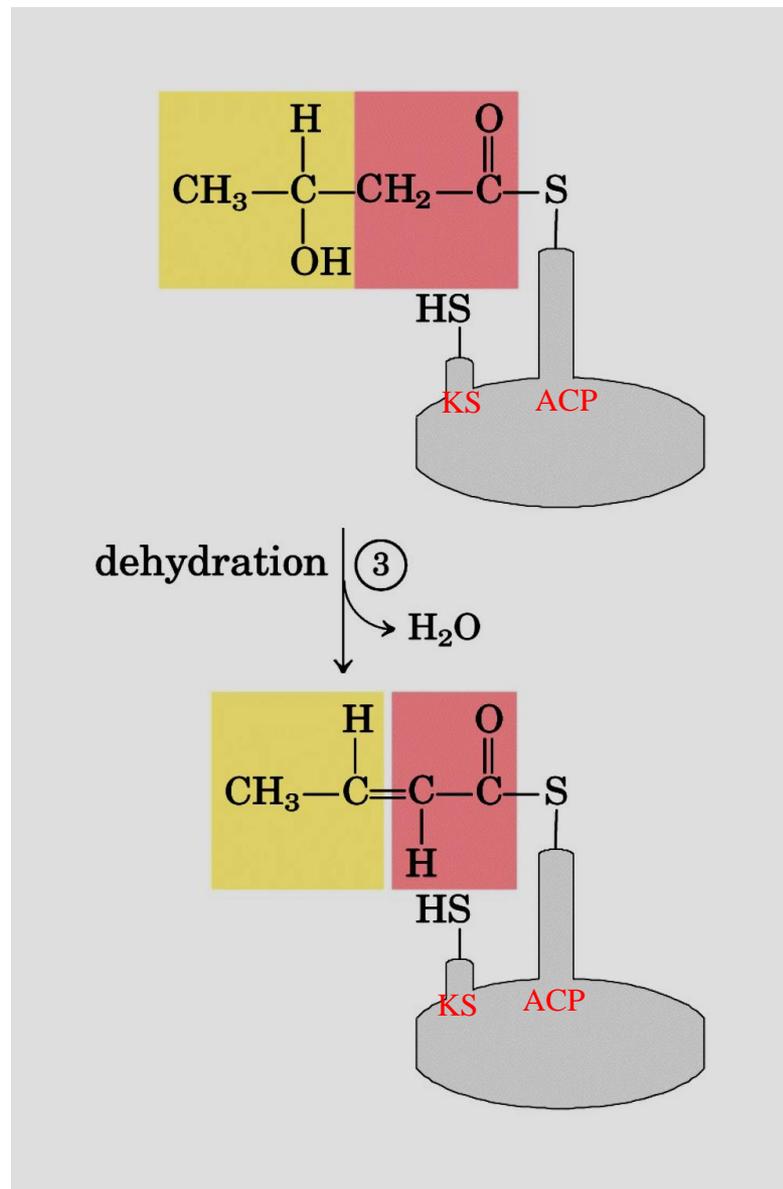
CONDENSAÇÃO



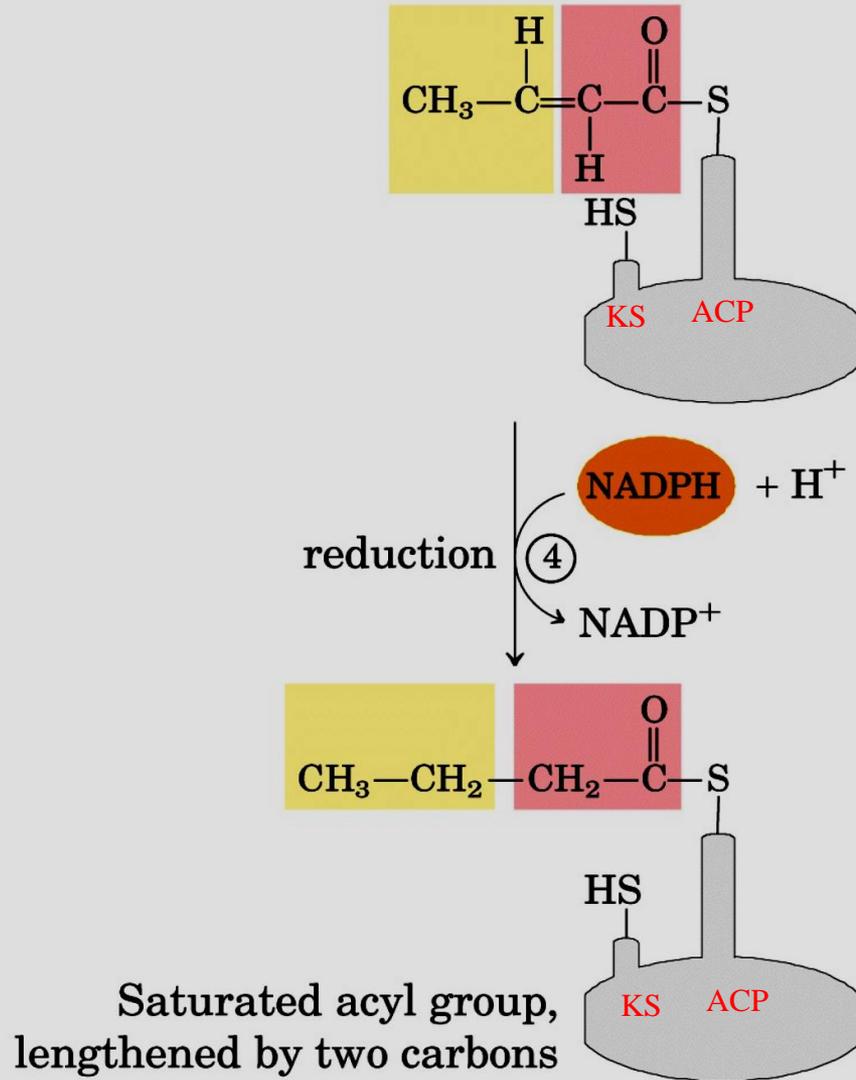
REDUÇÃO



DESIDRATAÇÃO

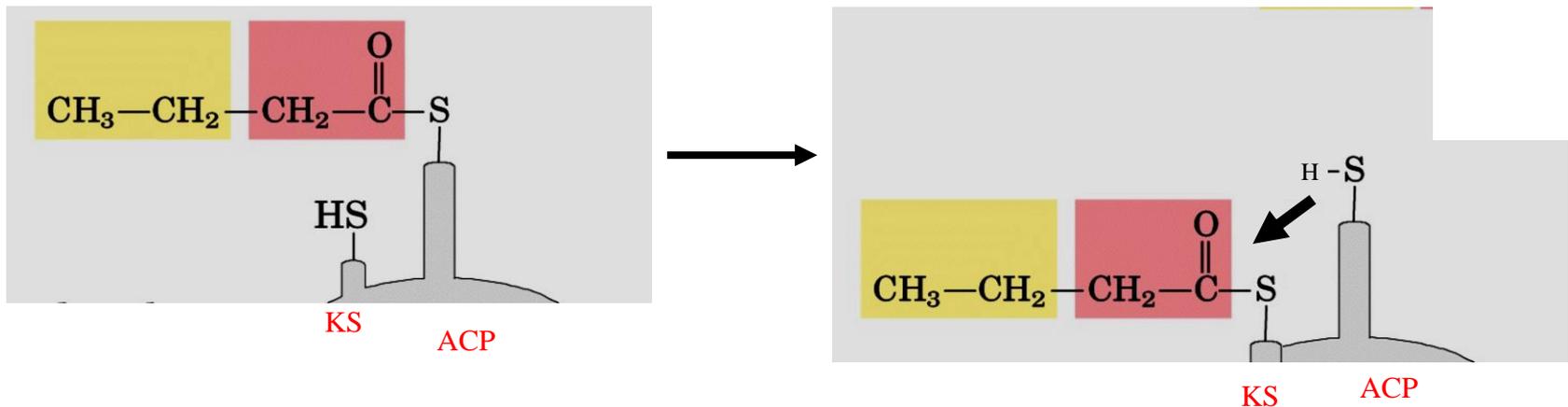


REDUÇÃO



A cadeia de ácido graxo é então translocado para KS.

Outro grupo malonil é adicionado para o grupo do ACP.

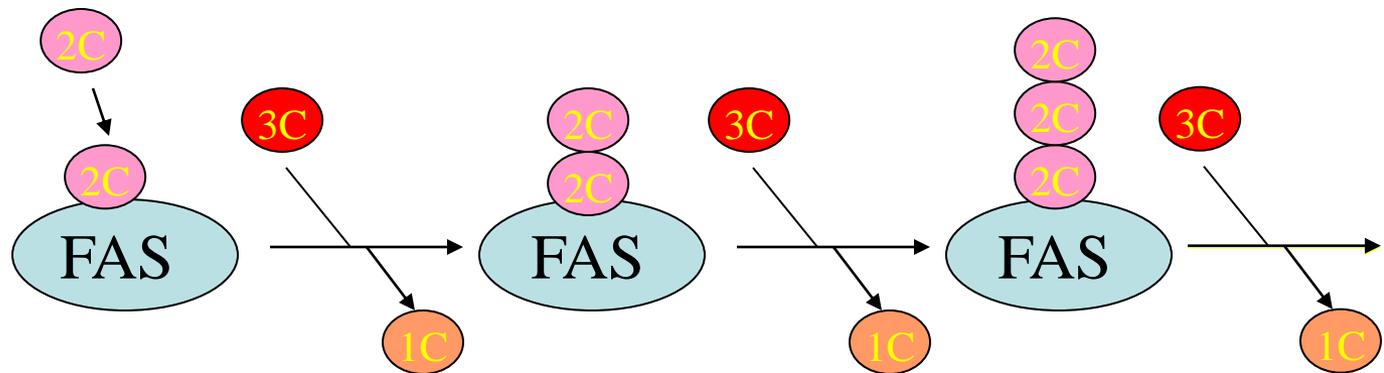


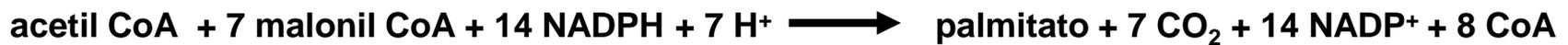
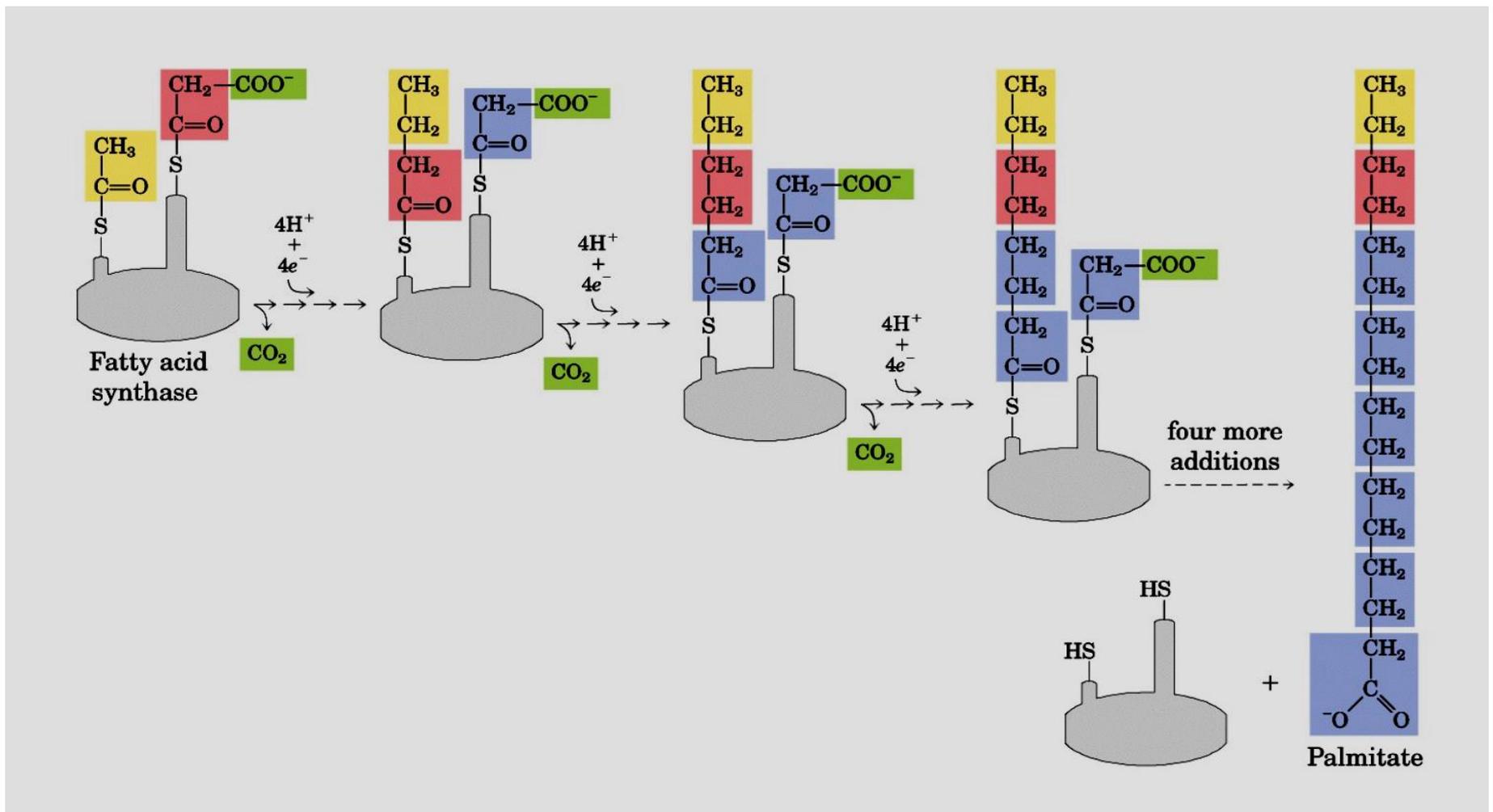
Portanto:

Grupo acetato é adicionado no começo.

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

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





Os destinos do palmitato

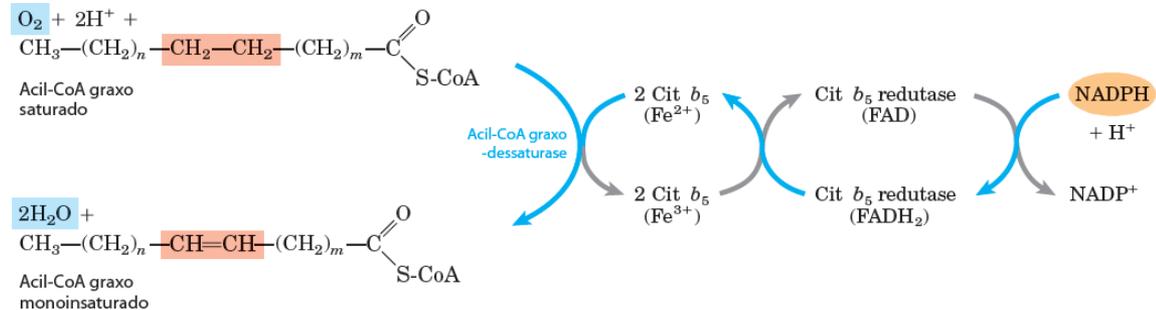
→ Precursor para a biossíntese de outros AG

- estearato

- Sistema de alongamento de ácidos graxos
- Envolve enzimas específicas do RE
- Acetil-CoA na forma de Malonil-CoA

Insaturações

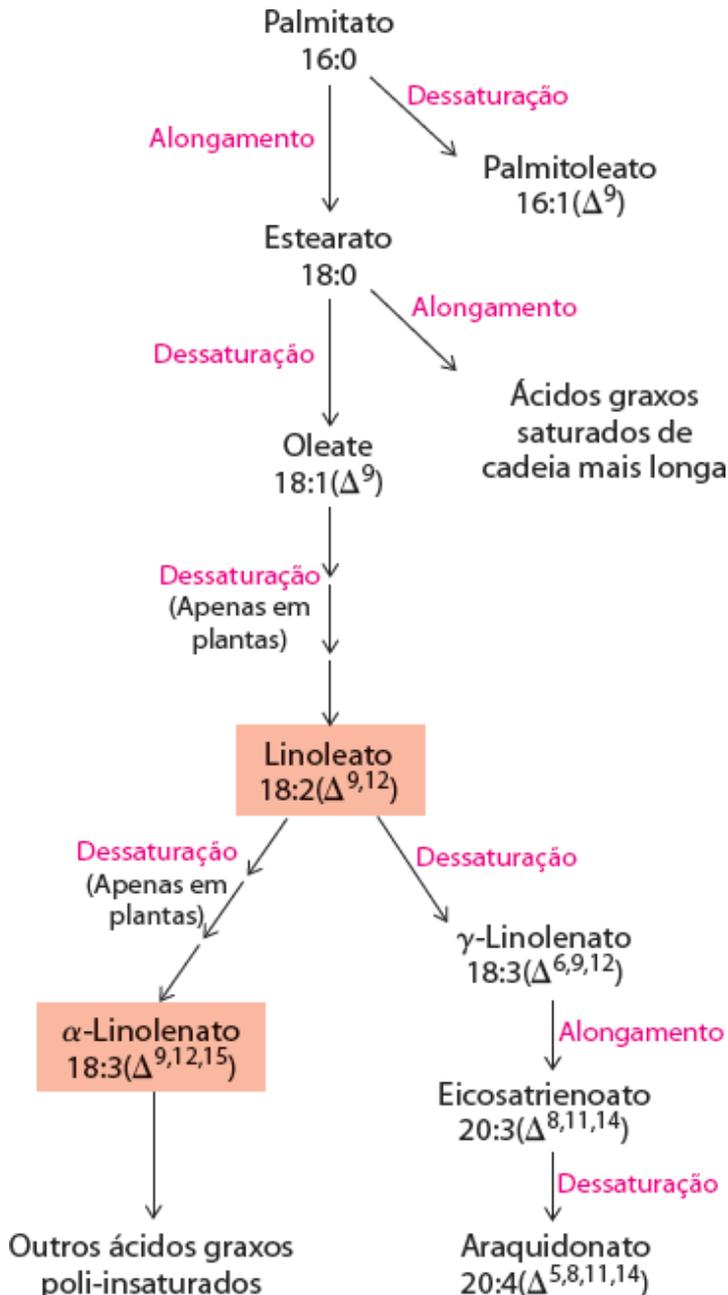
Palmitato e estearato são precursores para os equivalentes monoinsaturados



Poli-insaturações → plantas e bactérias

- AG essenciais

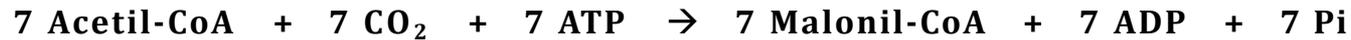
- Precursores dos eicosanoides



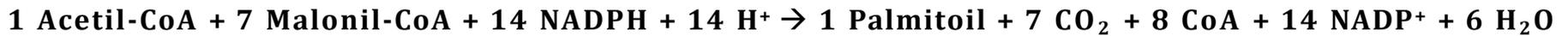
Síntese sequencial de AG!

Balanco energético para a síntese de palmitoil.

Custo da ativação:



7 Ciclos de condensação, desidratação e dupla redução:



Balanco global



Energia Química para
ativação do Malonil-CoA

Potencial redutor

A Biossíntese de AG ocorre no citoplasma

1) Presença de todas as enzimas

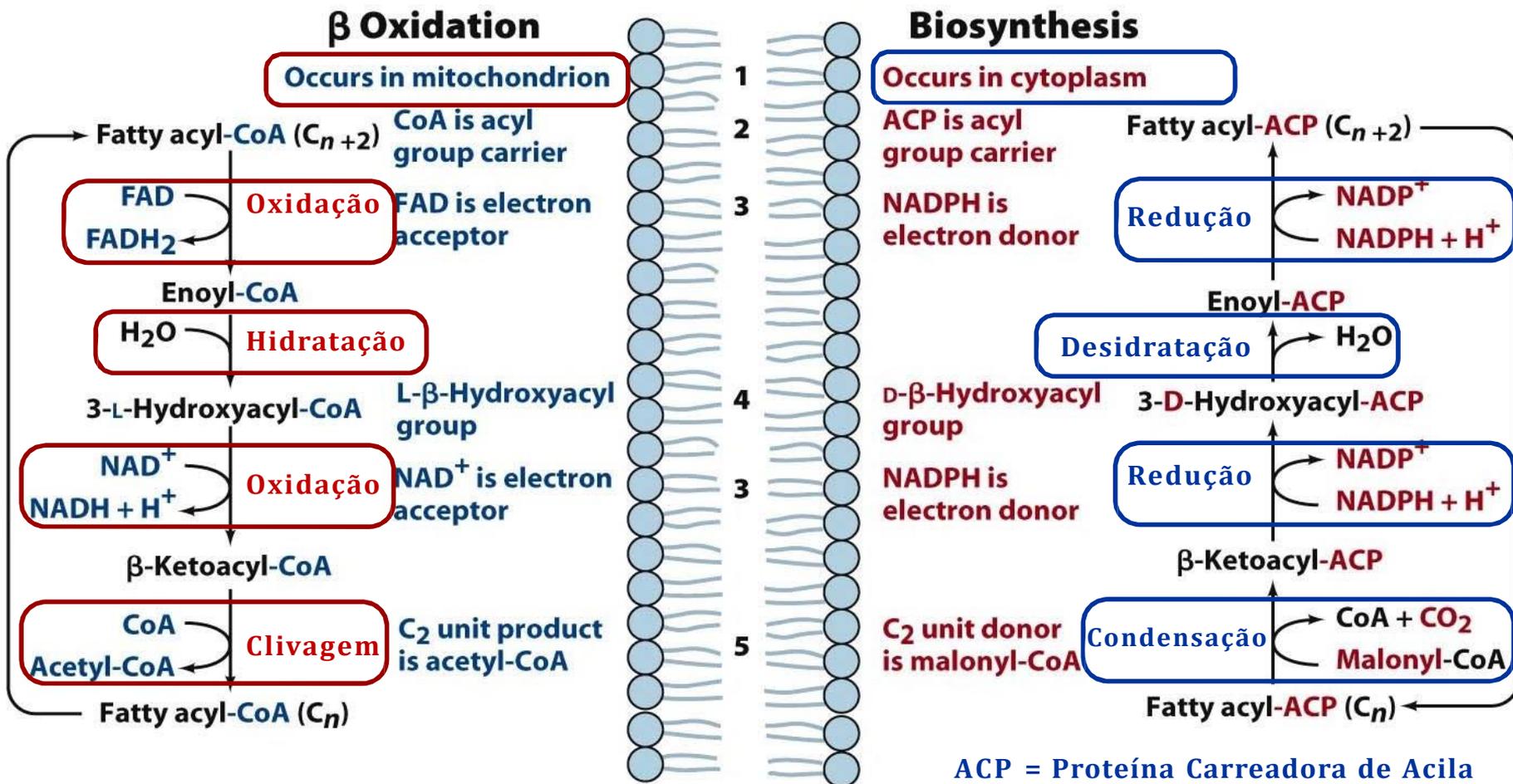
2) Alta razão NADPH/NADP⁺ → 75 em hepatócitos → via pentose-fosfato e enzima málica
- NADH/NAD⁺ → 0,0008 → permite glicólise ocorrer concomitantemente

β -oxidação *versus* biossíntese de ácidos graxos

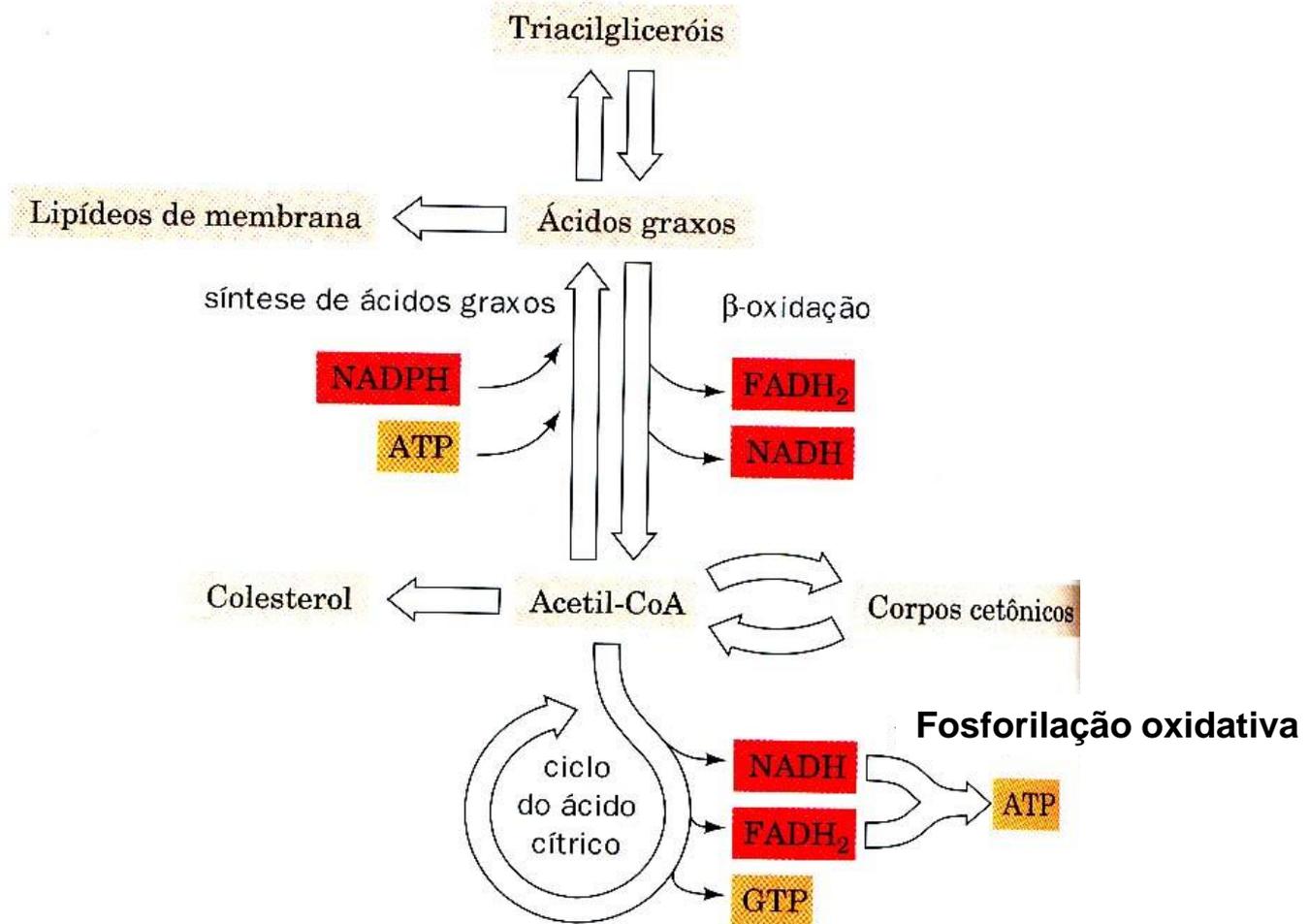
Apresentam 4 etapas básicas \rightarrow não é a simples reversão da β -oxidação β -oxidação

\rightarrow Clivagem de unidades de 2 carbonos

Biossíntese \rightarrow Condensação de unidades de 2 carbonos

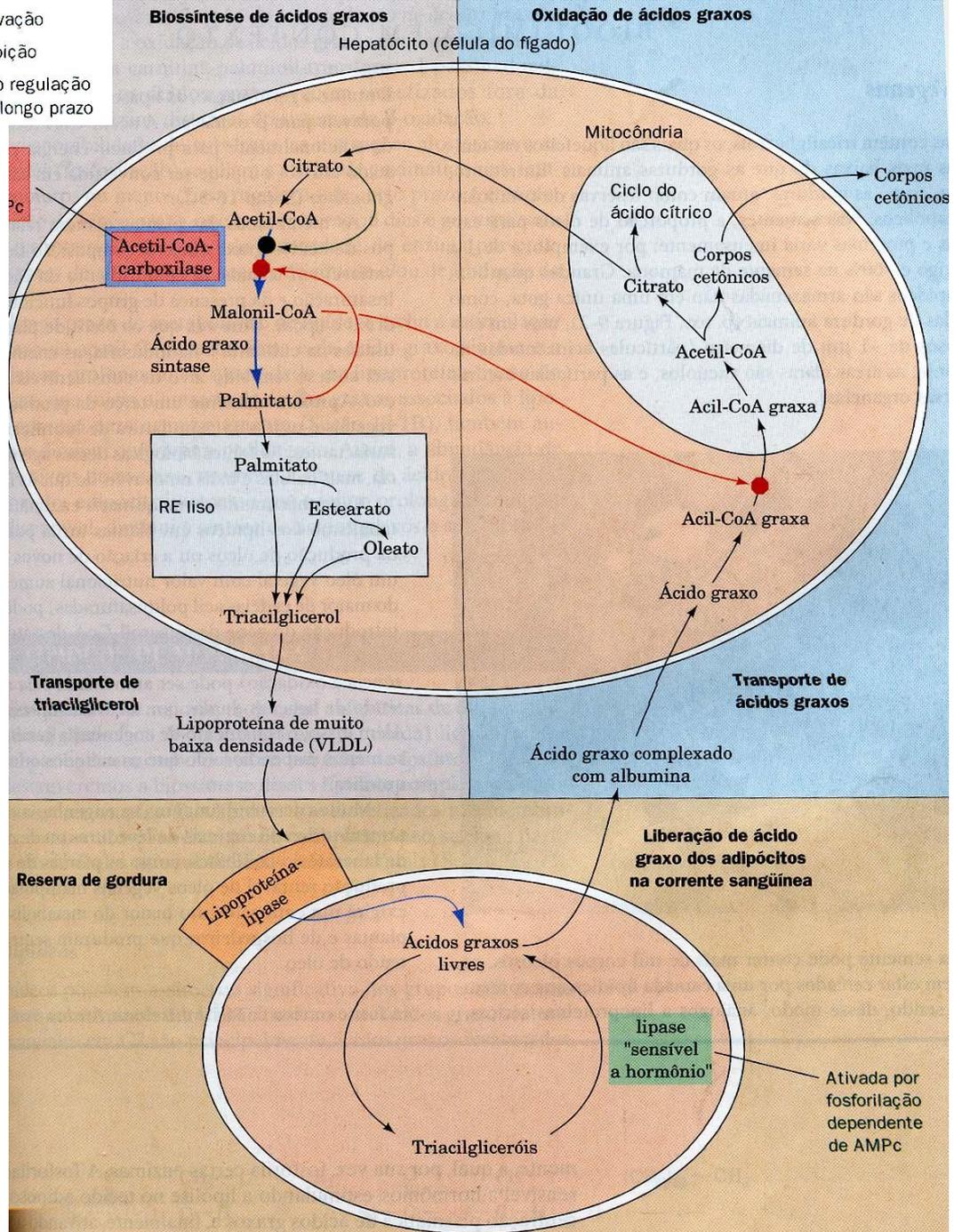


Resumo do metabolismo de lipídeos



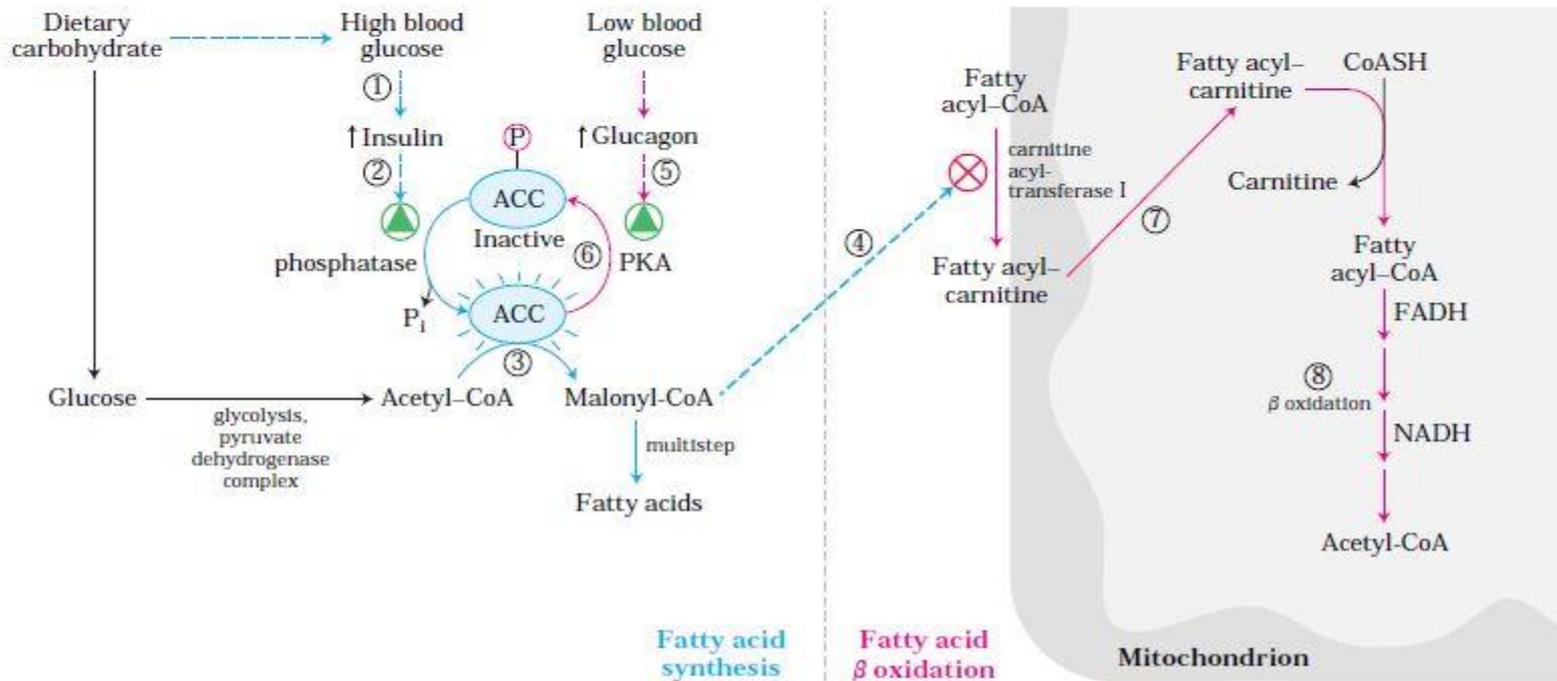
Regulação do metabolismo de ácidos graxos

- Ativação
- Inibição
- Sob regulação de longo prazo



Regulação da β -oxidação

- CAT I é inibida por **malonil-CoA**, um intermediário da síntese de ácidos graxos.
- Síntese de malonil-CoA pela acetil-CoA carboxilase é *inibida* por glucagon e adrenalina e *estimulada* por insulina.



Regulação do Metabolismo dos TAG

Regulação da biossíntese de ácidos graxos

