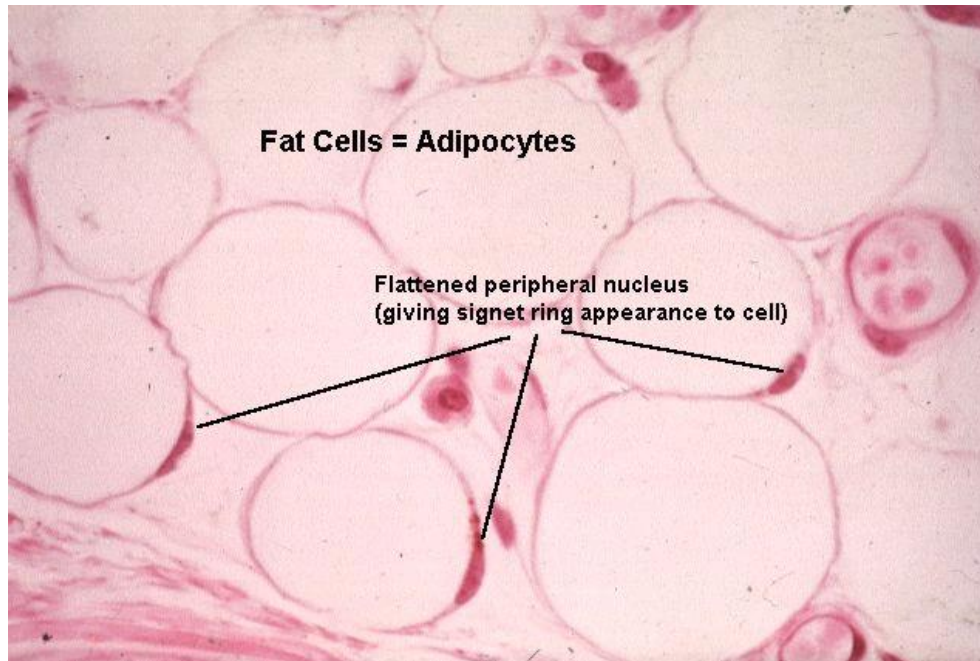


METABOLISMO DE LIPÍDEOS

Armazenamento nas células adiposas

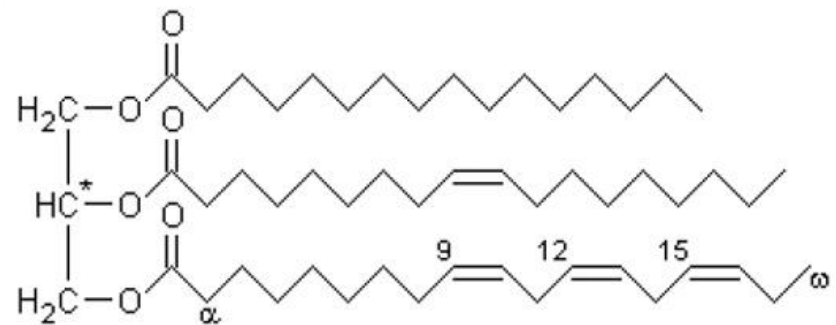
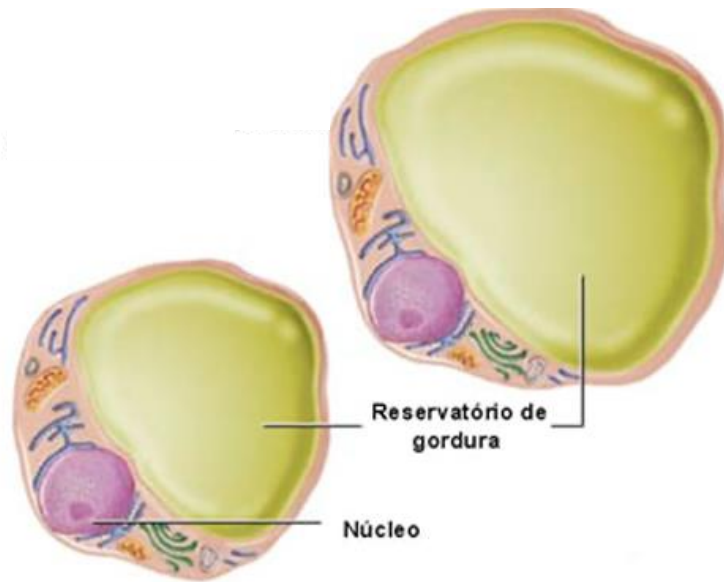
Carboidratos podem suprir as necessidades energéticas por um dia, mas os lipídeos, dependendo da quantidade poderiam suprir as necessidades energéticas por meses.

Ao armazenar lipídeos nosso corpo poupa o trabalho de armazenar água ao redor, como ocorre com o glicogênio.



Liberação de ácidos graxos dos adipócitos a partir de triacilgliceróis

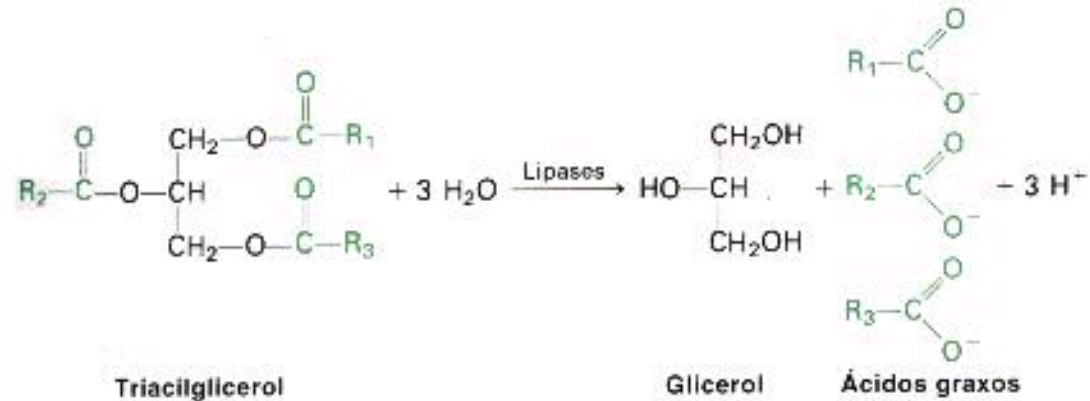
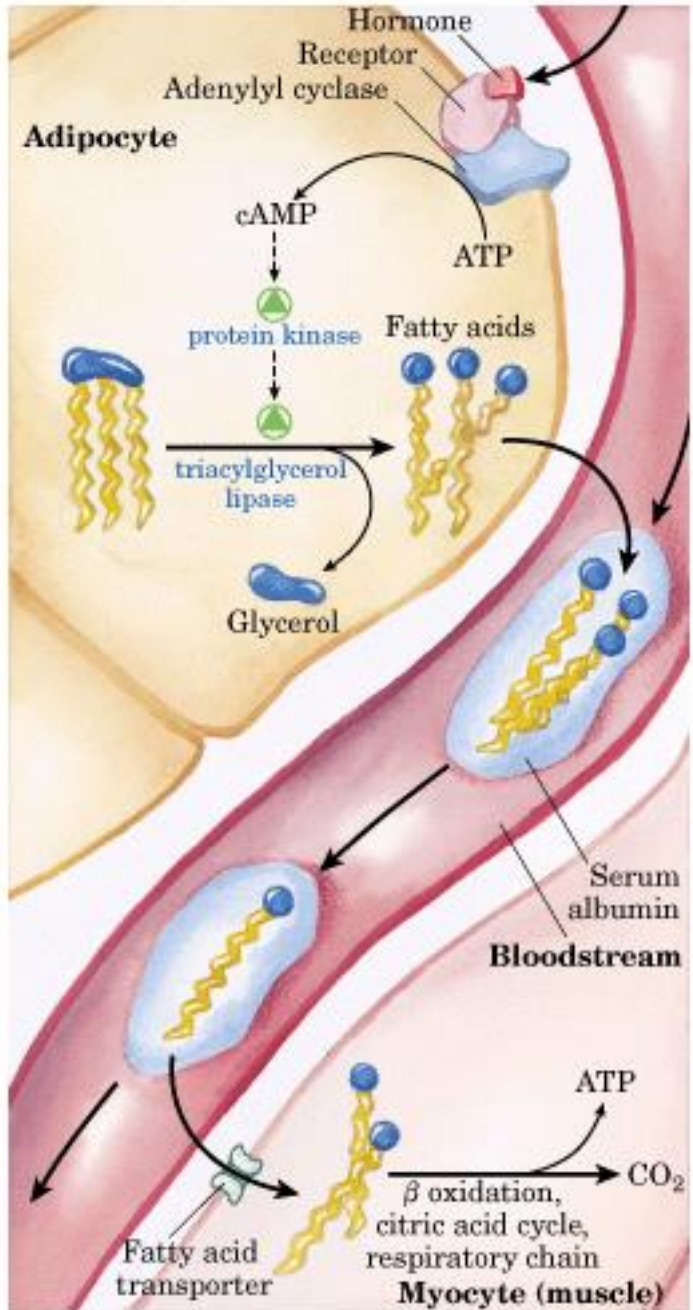
- O excesso de gordura é estocado nos adipócitos, que expandem seu tamanho até que a gordura seja usada como combustível



- Utilização de ácidos graxos para produção de ATP varia de tecido para tecido e de acordo com o estado metabólico.
- A maioria dos tecidos pode usar ácidos graxos como fonte de energia.
 - Músculo esquelético e cardíaco? SIM!
 - Cérebro? POUCO...
 - Eritrócitos? NÃO!

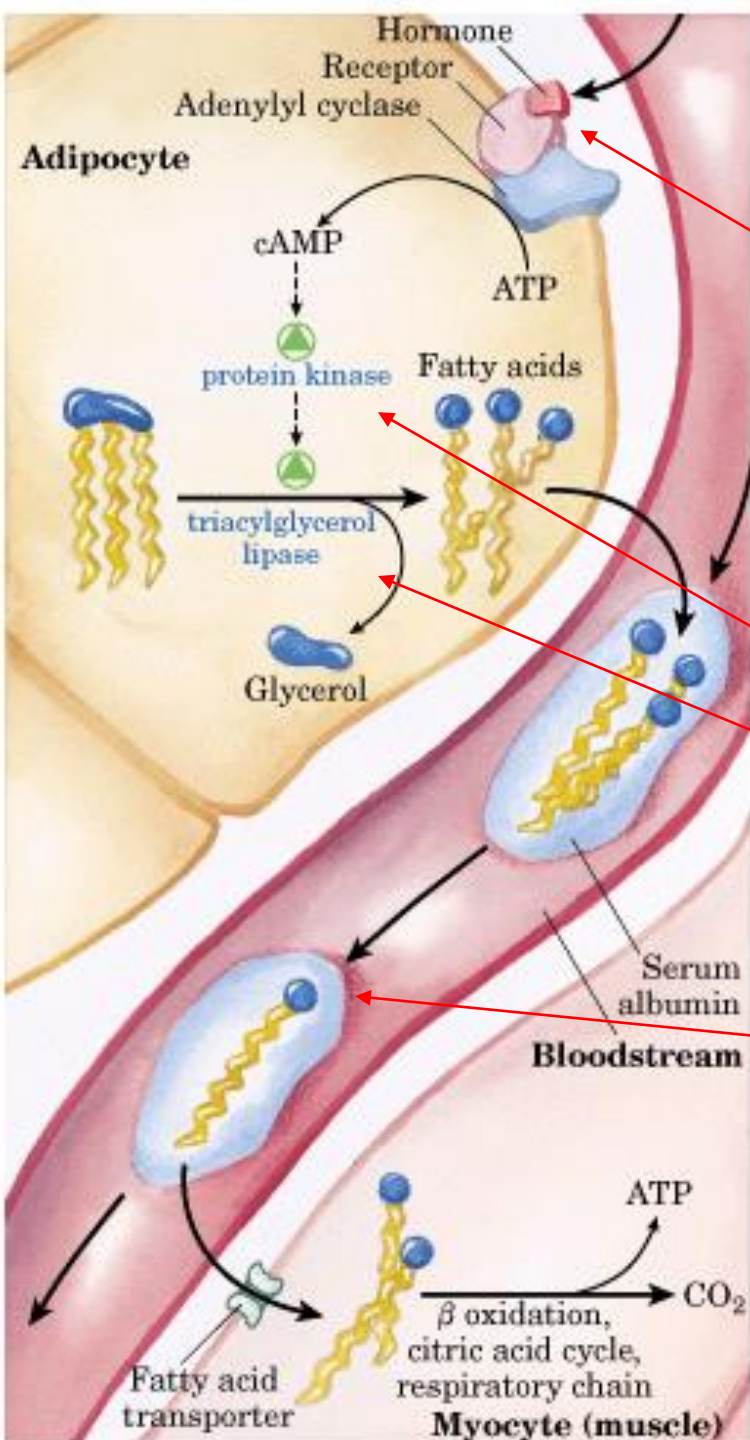
Como conseguimos usar a gordura como fonte de energia????

Adrenalina e Glucagon sinalizam que o organismo necessita de energia metabólica



Quando o organismo precisa de energia, ele libera um hormônio chamado glucagon.

O glucagon circulante no sangue, se liga a um receptor (proteína) presente na membrana do adipócito, e dispara uma série de reações que levam à ativação de uma enzima chamada lipase, que está dentro do adipócito.



O glucagon ativa a enzima adenilil ciclase na membrana plasmática do adipócito, que produz um segundo mensageiro, intracelular AMP cíclico.

A proteína cinase dependente de cAMP (PKA), leva a mudanças que abrem a gotícula de lipídeo para a atividade das lipases, que atuam liberando os ácidos graxos e glicerol. .

Os AG liberados passam dos adipócitos para os sangue, onde eles se ligam a albumina sérica. E irão para o musculo esquelético, coração...

- Ácido graxo majoritário estocado como reserva na espécie humana é o **palmitato** (16 C)
- Degradação ocorre nas mitocôndrias

β -OXIDAÇÃO

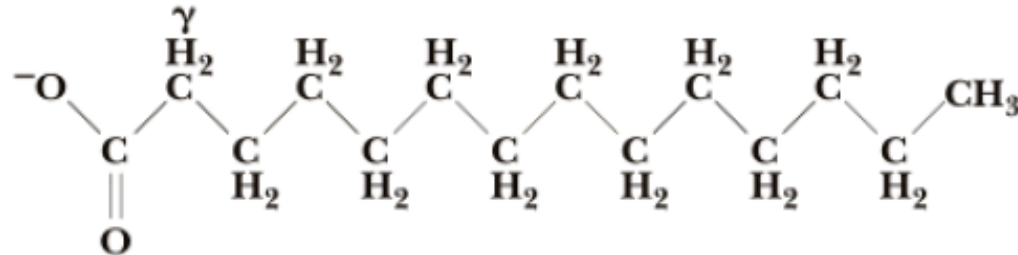
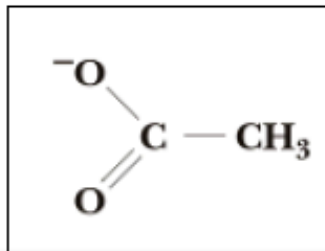
Série de reações catalisadas por enzimas que operam de maneira repetitiva para degradar os AG de modo progressivo por meio da remoção de unidades de 2 C

Descoberta da β -oxidação



Franz Knoop (1904): descobriu que ácidos graxos com número par eram metabolizados a Fenil acetato e ácidos graxos com número ímpar geravam Benzoato.

Acetato



1953- F. Lynen e E. Reichart mostraram que as unidades de 2-C são liberados na forma de **Acetil-CoA**

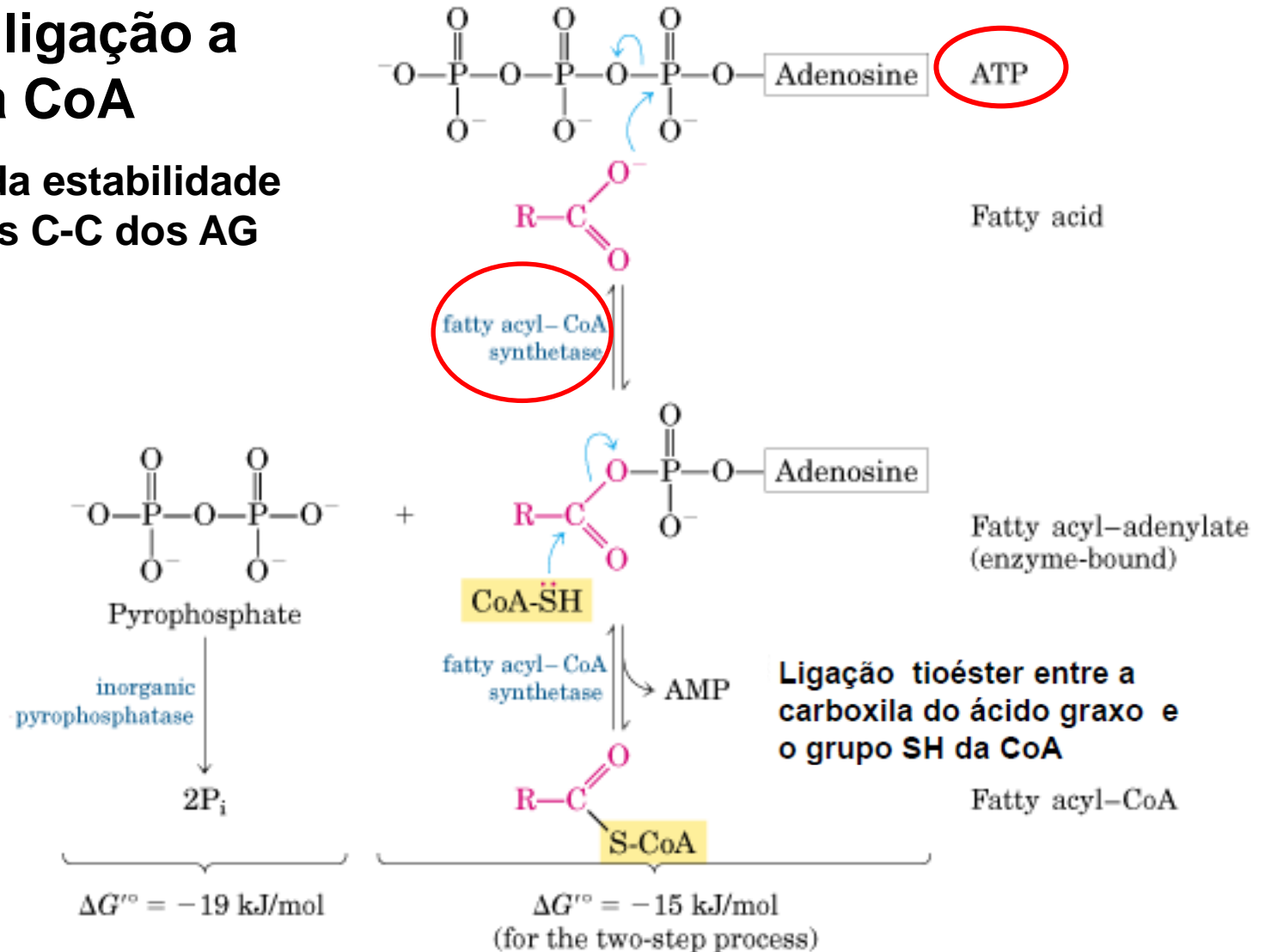
1958 - Albert Lehninger mostrou que a beta-oxidação ocorre no **interior da mitocôndria**

Entrada dos Ácidos graxos na mitocôndria

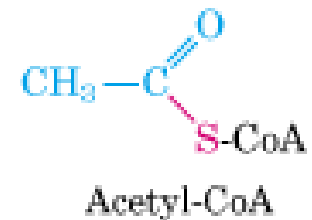
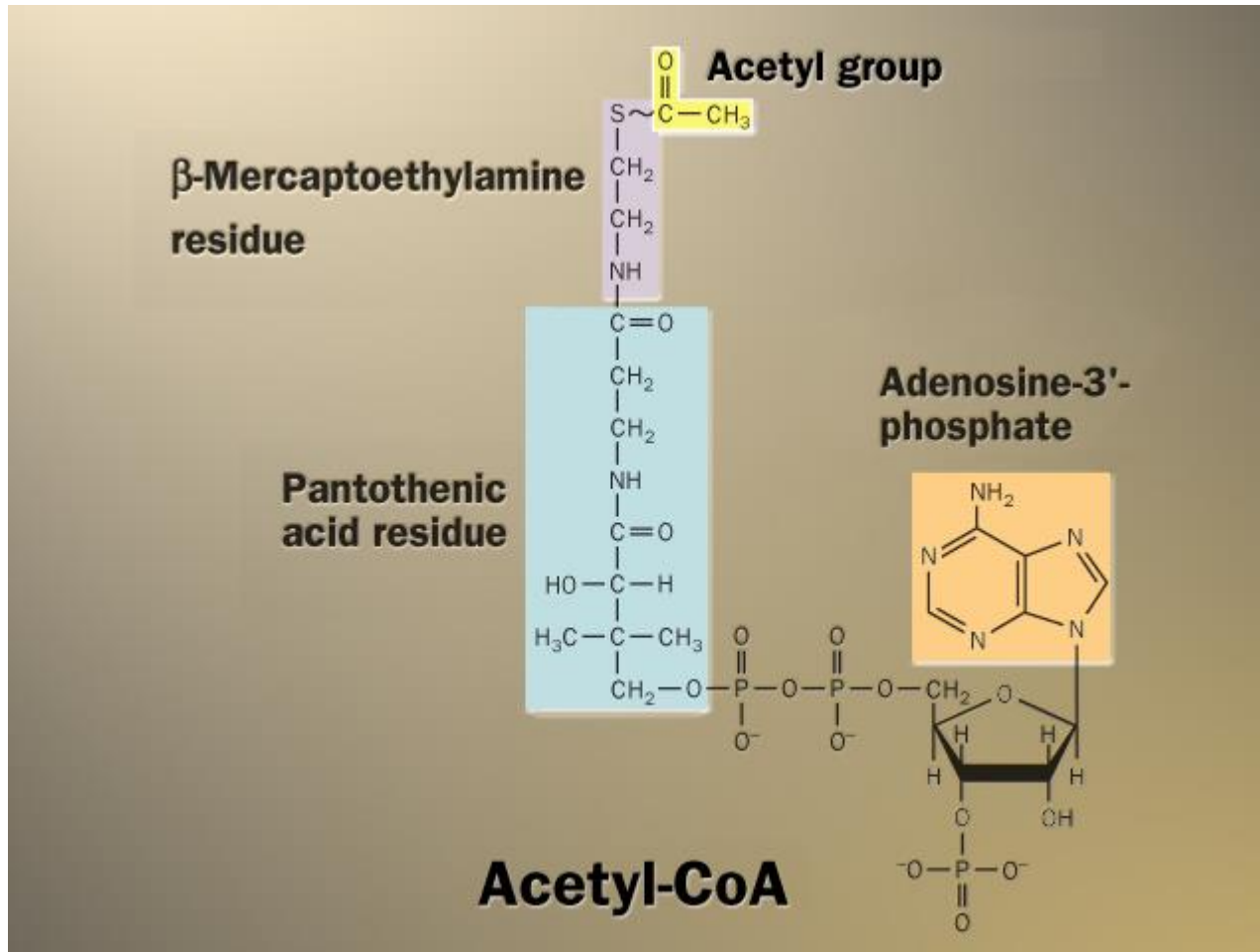
1) Ativação do ácido graxo – ligação a uma CoA

Diminuição da estabilidade das ligações C-C dos AG

Citosol



Já que a coenzima A é quimicamente um tiol, pode reagir com os ácidos carboxílicos para formar tioésteres, de modo que atua como um portador de grupo acil.

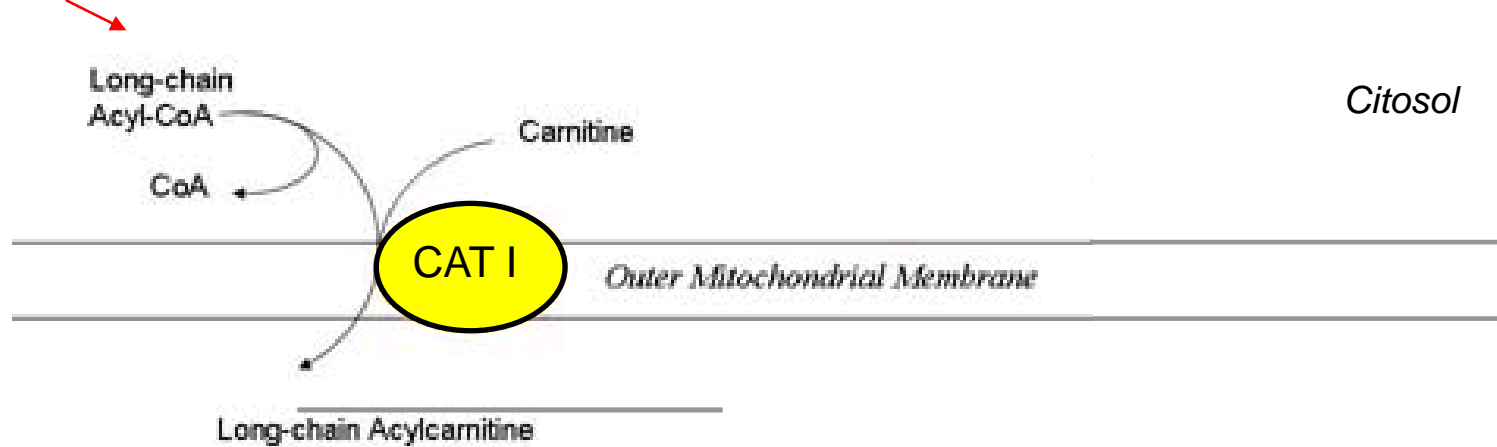


Entrada dos Ácidos graxos na mitocôndria (12-18C)

2) Troca de Co-A por Carnitina

Carnitina-acil transferase I

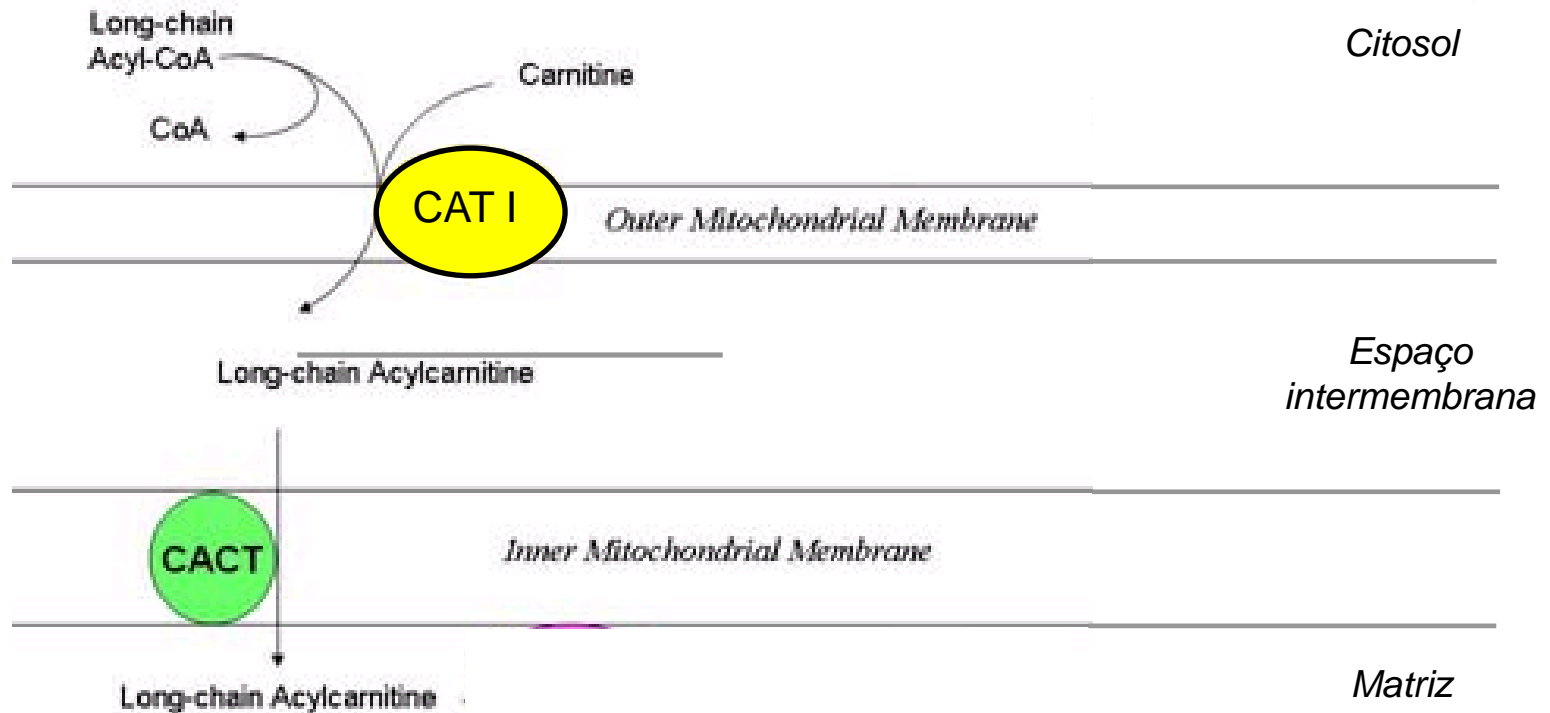
Acil-CoA sintase



Entrada dos Ácidos graxos na mitocôndria

3) Translocação da acilcarnitina para dentro da mitocôndria

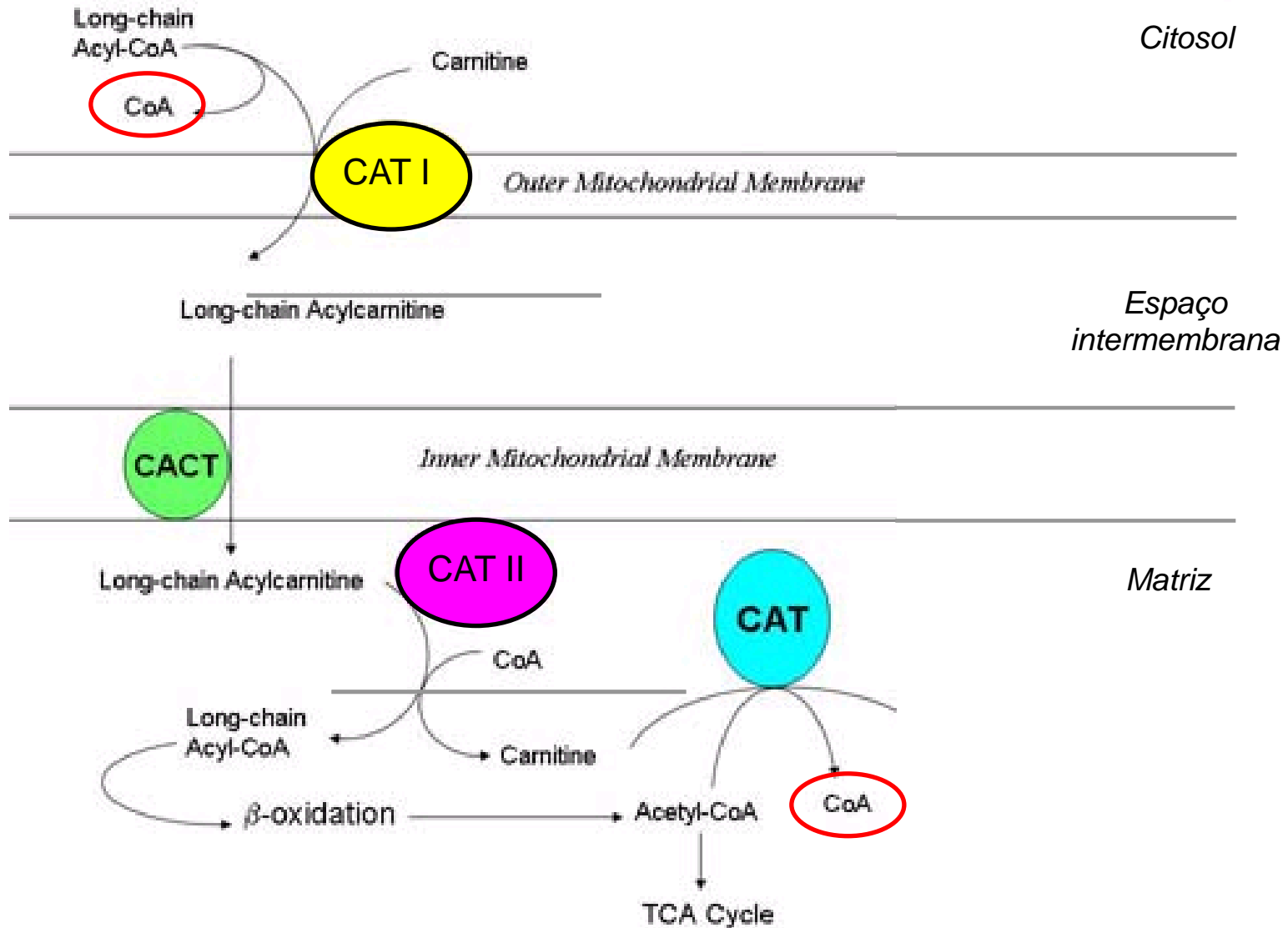
Translocase na membrana interna mitocondrial (ou Transportador acil-carnitina/carnitina)



Entrada dos Ácidos graxos na mitocôndria

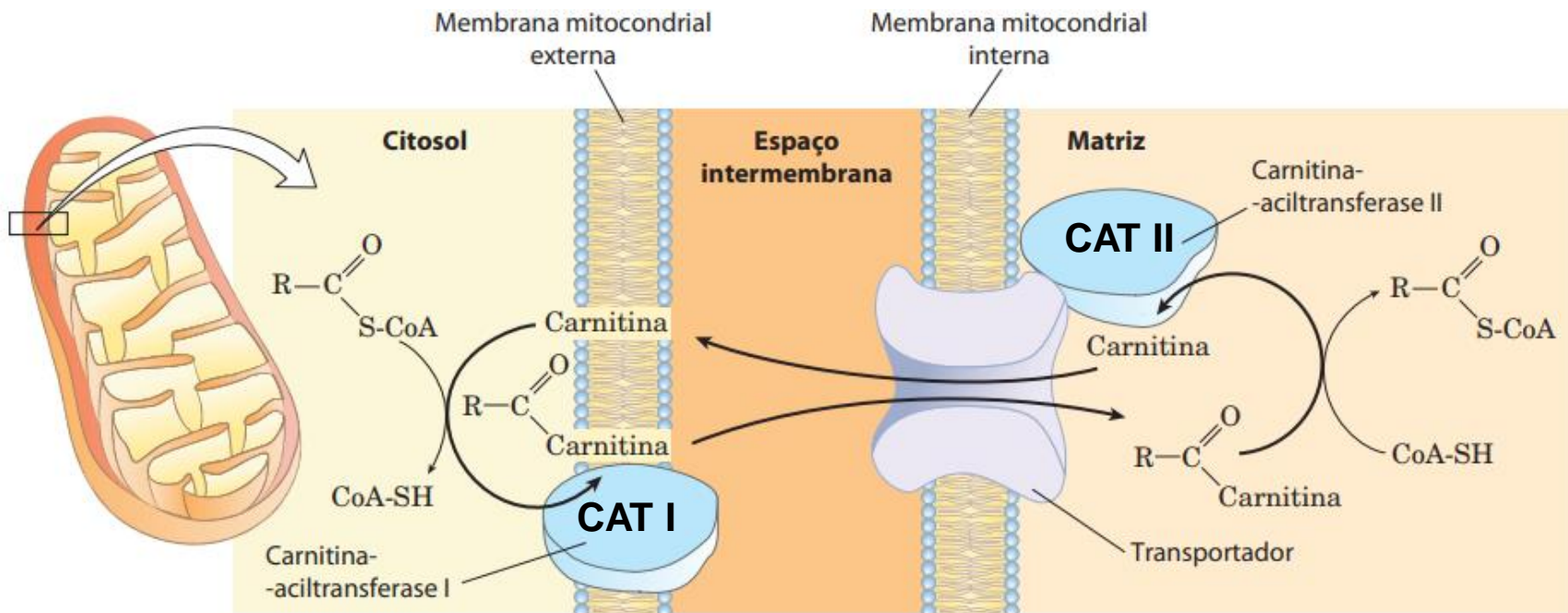
4) Reconversão de acilcarnitina em acil-CoA

Carnitina-acil transferase II



Porque o acil-carnitina precisa voltar a ser acil-CoA para ir para matriz??

- A célula não mistura as duas populações de CoA (citoplasmática e mitocondrial) para não prejudicar as reações
- Tamanho da Coenzima A – não passa na membrana interna



O ácido graxo entra na mitocôndria pelo transportador acil-carnitina/carnitina. Após a formação da acil-carnitina-graxo na membrana externa ou no espaço intermembrana, ela se desloca para a matriz pela difusão facilitada por meio do transportador na membrana interna.

Na matriz, o grupo acila é transferido para a coenzima A mitocondrial, tornando a carnitina livre para retornar ao espaço intermembrana pelo mesmo transportador.

Uma vez na mitocôndria, o ácido graxo finalmente será oxidado!!!

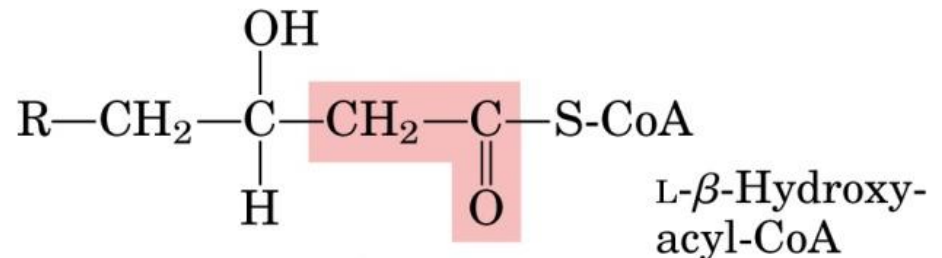
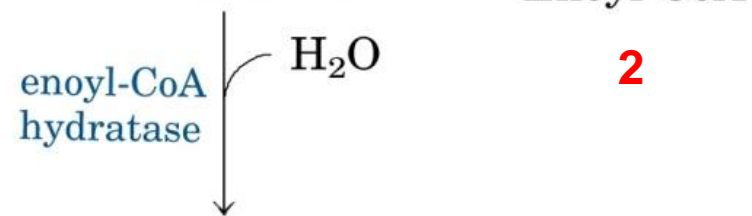
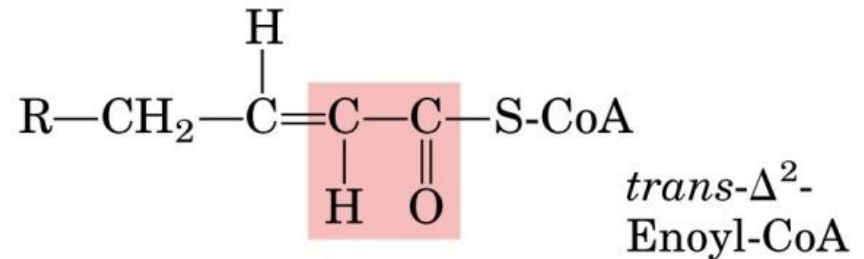
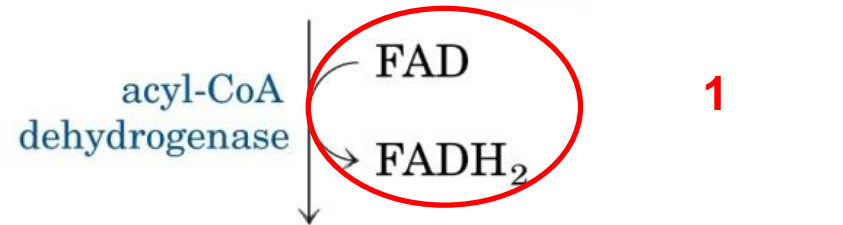
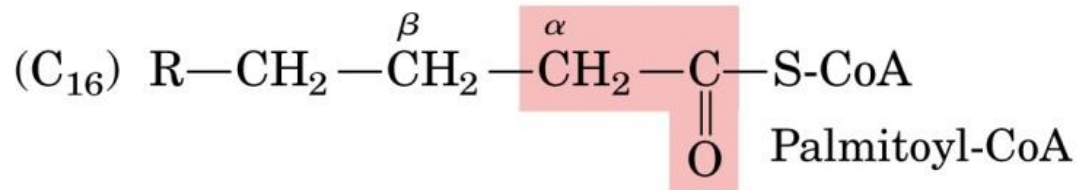
β -oxidação de ácidos graxos de cadeia par

1) Oxidação

Remove átomos de H dos carbonos α e β

Forma uma dupla ligação C=C

Reduz FAD a FADH₂



2) Hidratação

Adiciona água à dupla ligação C=C

Forma um grupo OH no carbono β

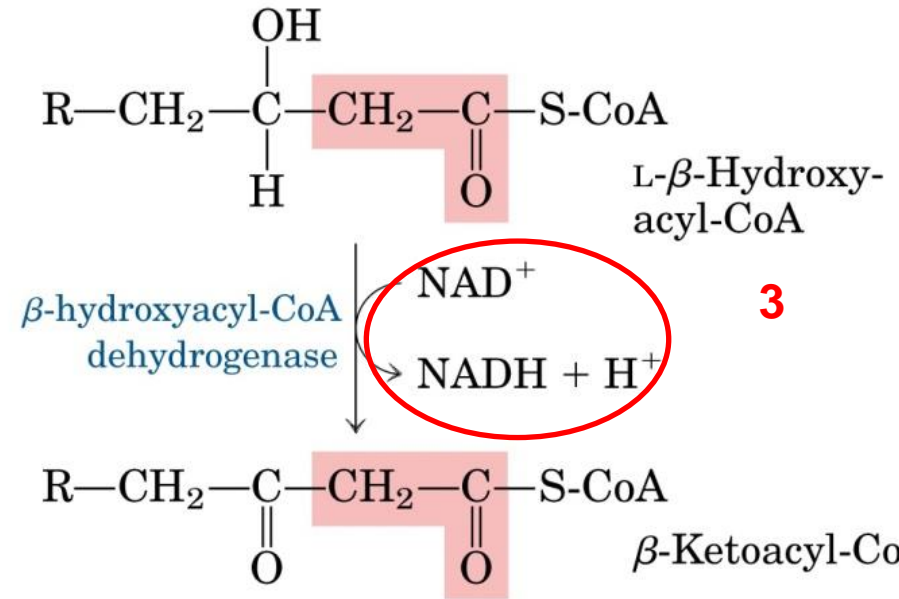
β -oxidação de ácidos graxos

3) Segunda Oxidação

Oxida-se o grupo OH

Forma-se um cetoacil no carbono β

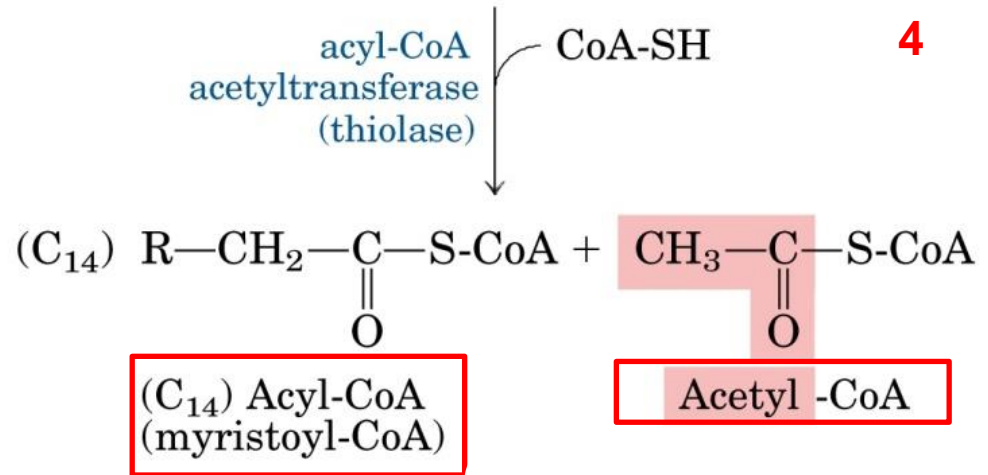
Forma-se NADH



4) Acetil CoA é clivada

Quebra-se a ligação entre os carbonos α e β - clivagem tiolítica

Forma-se um ácido graxo-CoA menor, que seguirá as etapas 1 a 4



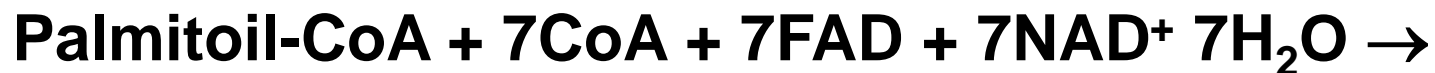
β -oxidação de ácidos graxos

O comprimento de um ácido graxo irá:

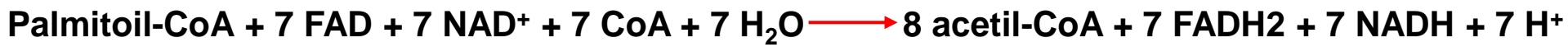
-Determinar o número de oxidações, e

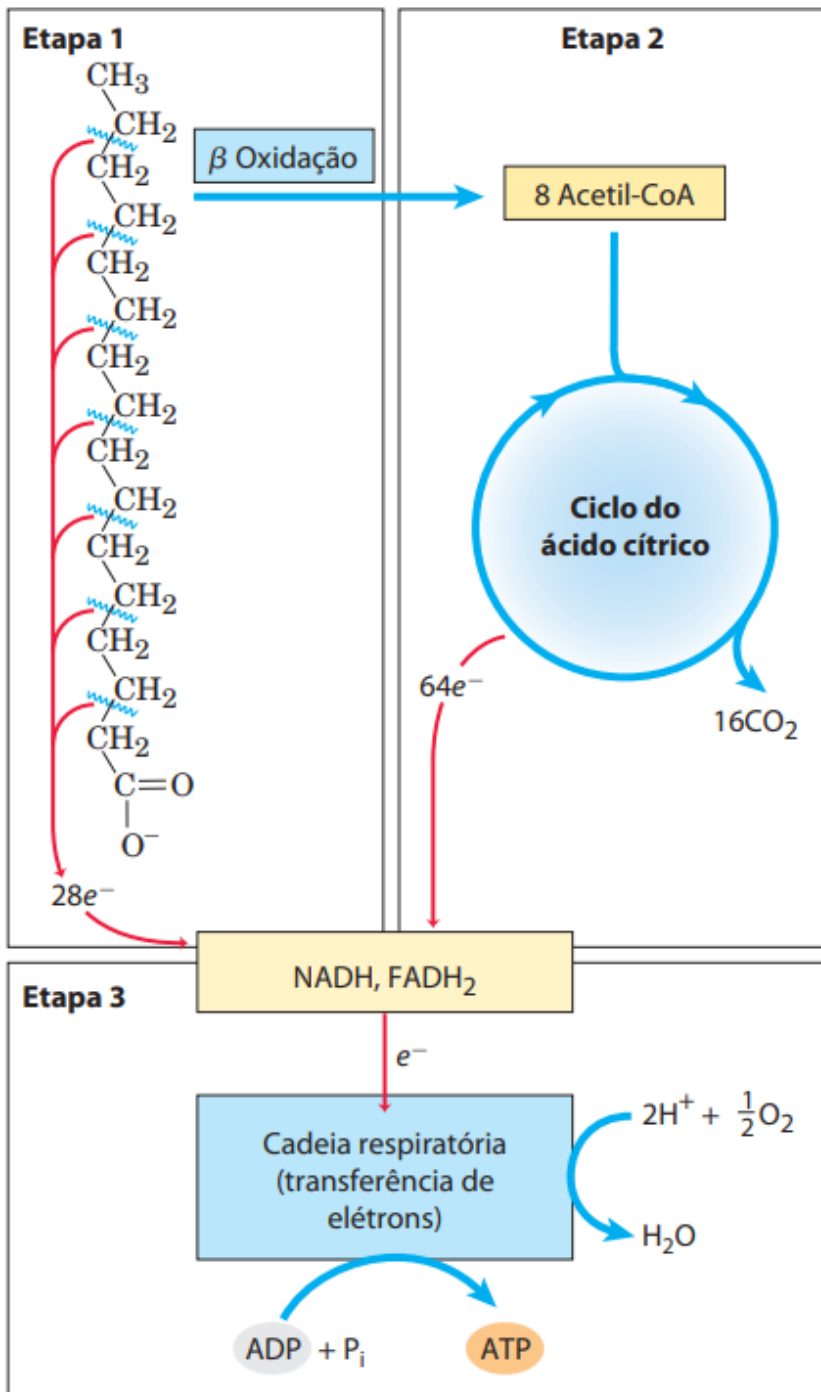
-O número total de grupos Acetil CoA formados

Carbons in Fatty Acid	Acetyl CoA (C/2)	β-Oxidation Cycles (C/2 -1)
12	6	5
14	7	6
16	8	7
18	9	8



Produtos da completa oxidação do Palmitoil-CoA





Resumo da integração da oxidação de ácidos graxos com as vias do TCA e Cadeia Respiratória.

Etapa 1: Ácido graxo de cadeia longa é oxidado para produzir resíduos de acetil na forma de acetil-CoA. Esse processo é chamado de β-oxidação.

Etapa 2: Os grupos acetil são oxidados a CO₂ no ciclo do ácido cítrico. O Acetil-CoA é utilizado no Ciclo de Krebs, se condensando com o oxalacetato e iniciando o ciclo (**oxalacetato precisa estar disponível**)

Etapa 3: Os elétrons derivados das oxidações das etapas 1 e 2 (NADH e FADH₂) passam ao O₂ por meio da cadeia respiratória mitocondrial, fornecendo a energia para a síntese de ATP por fosforilação oxidativa.

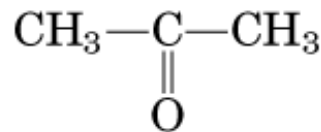
Sem Oxalacetato....

Há formação de corpos cetônicos

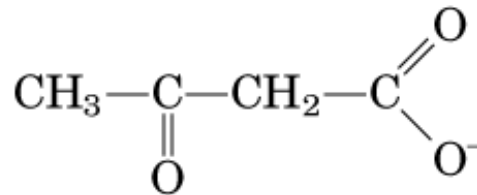
- No fígado a concentração de oxaloacetato é muito baixa, pois esta molécula é utilizada na produção de glicose (gliconeogênese) – isso ocorre principalmente no jejum prolongado e em casos não-tratados de diabetes melito
- Sendo assim, o Acetil-CoA formado por β -oxidação não entra no ciclo de Krebs (pois é necessário que haja oxaloacetato disponível)
- O Acetil CoA tem outro destino: a formação de corpos cetônicos

Formação de corpos cetônicos

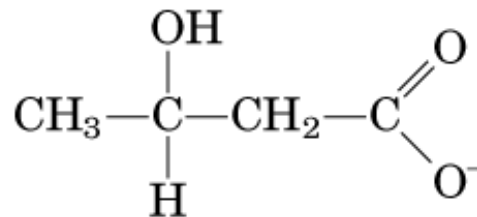
- Corpos cetônicos são compostos solúveis em água e consistem basicamente de acetoacetato e β -hidroxibutirato.



Acetone



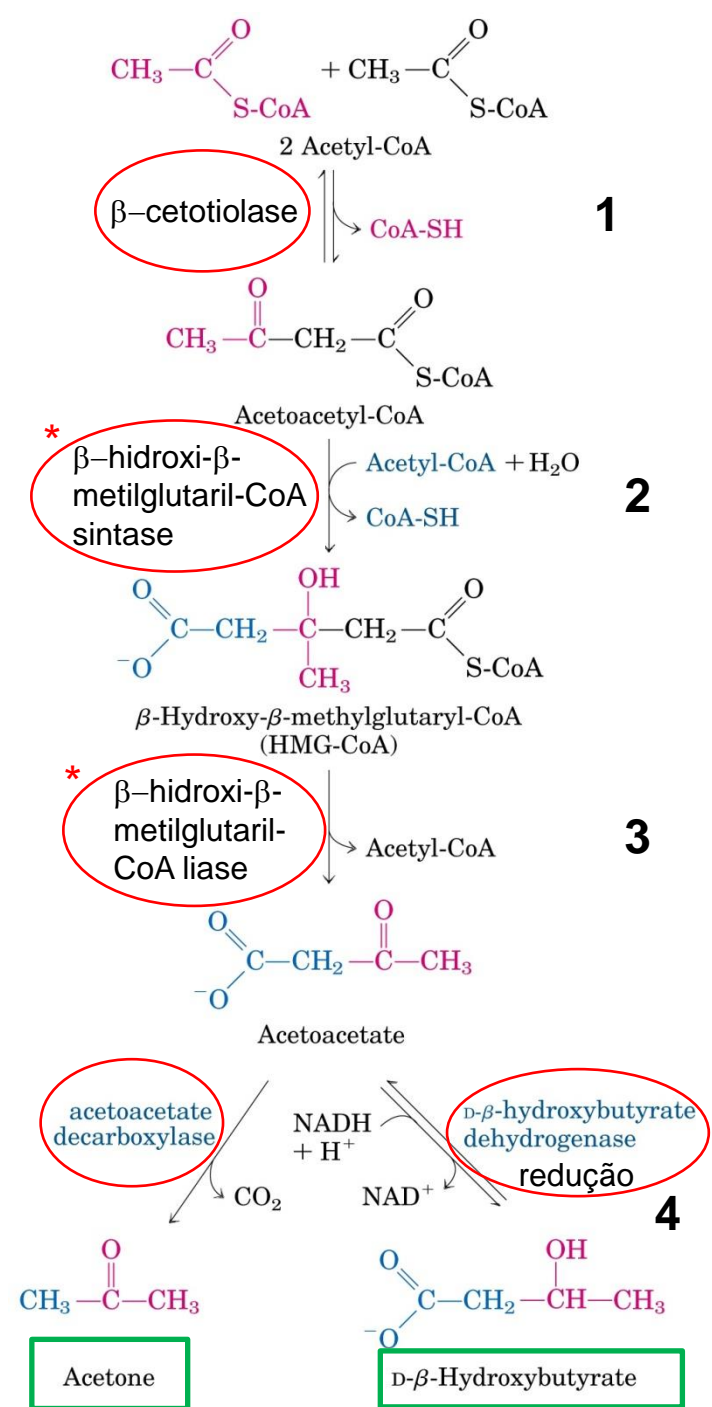
Acetoacetate



D- β -Hydroxybutyrate

Formação de corpos cetônicos (mitocôndria)

- 1) Condensação de 2 moléculas de Acetil-CoA (inverso da última etapa da β -oxidação)
- 2) Acetoacetil CoA se condensa a uma nova molécula de Acetil-CoA
- 3) Este composto sofre clivagem gerando acetoacetato
- 4) O acetoacetato sofre redução (mitocôndrias do fígado) formando β -hidroxibutirato, e outra parte descarboxilação, gerando acetona



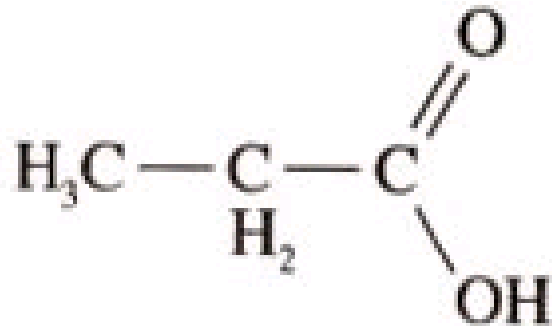
* Presente apenas em fígado e córtex renal

Corpos cetônicos também podem ser utilizados como fonte de energia

- Acetoacetato e β -hidroxibutirato são lançados na corrente sanguínea e captados por outros tecidos como músculo esquelético e cardíaco, córtex renal, pulmão e cérebro, em situação de jejum.
- Nestes locais, os corpos cetônicos são reconvertidos a acetil CoA, que entram no Ciclo de Krebs.

Oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar

- Frequentes em plantas e organismos marinhos
- Ex.: Ácido propiônico (propionato adicionado em alimentos como antifúngico)



- Como pode acontecer?

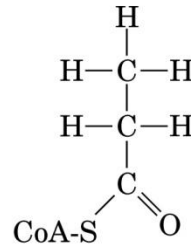
O que vai diferir neste caso é o produto da última volta da β -oxidação.

No final da reação forma um composto com 5 átomos de carbono, o qual é quebrado em acetil-CoA (2 carbonos) e propionil-CoA (3 átomos de carbono).

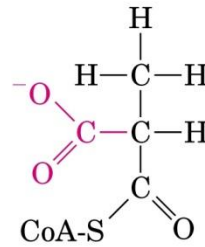
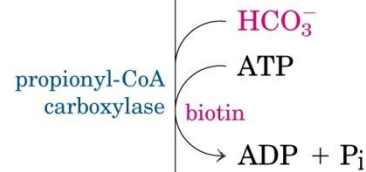
O propionil-CoA, no entanto, não pode mais passar por uma nova rodada de β -oxidação. O propionil-CoA é convertido a succinil-CoA (4 carbonos), o que requer três reações extra.

Oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar

Conversão de propionil-CoA em succinil-Co-A.



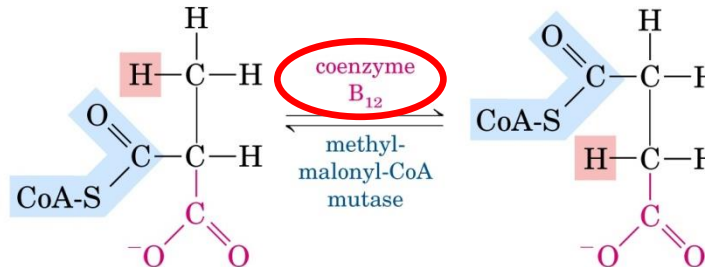
Propionyl-CoA



D-Methylmalonyl-CoA

methylmalonyl-CoA epimerase

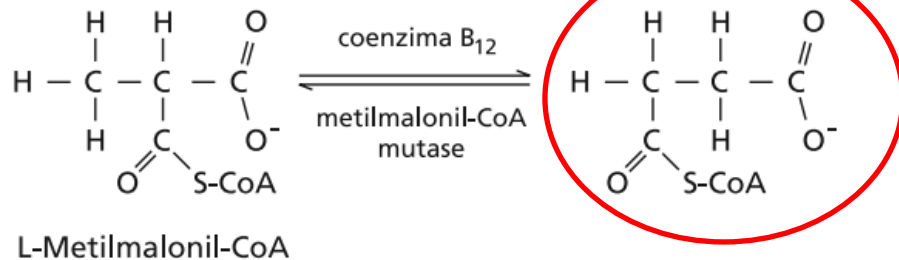
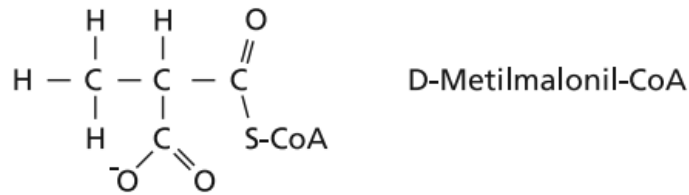
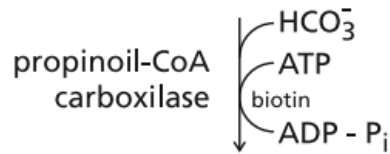
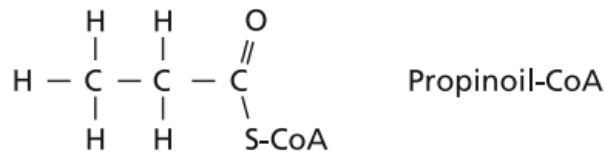
Rearranjo



L-Methylmalonyl-CoA

Succinyl-CoA

Há gasto de ATP na primeira reação catalisada pela propionil-CoA-carboxilase.



O succinil-CoA formado é um intermediário do ciclo de Krebs. Logo, quando se forma o succinil-CoA a partir do propionil-CoA, temos um aumento da concentração dos intermediários do ciclo de Krebs e, por conseguinte, de oxalacetato.

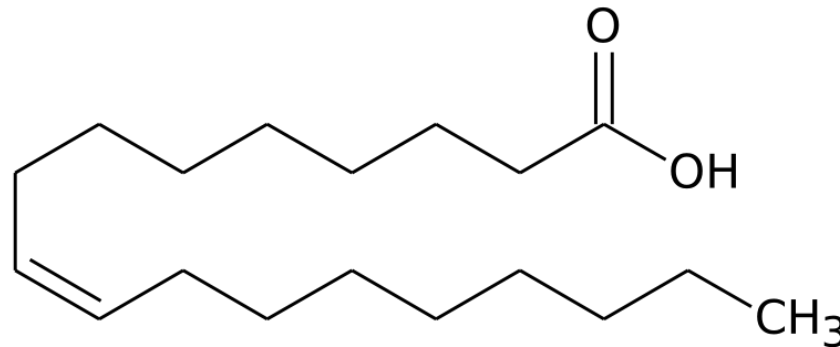
Oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar

Resultado

- Aumento na concentração de intermediários do Ciclo de Krebs
 - Além da formação de Acetil CoA, também é formado... Oxaloacetato!
- Oxaloacetato pode entrar na Gliconeogênese.

Oxidação de ácidos graxos insaturados

- A maioria dos ácidos graxos insaturados de origem biológica contém duplas ligações apenas entre os carbonos 9 e 10.
- Ex.: Ácido oléico (C18 *cis*- Δ^9)



- Como pode acontecer?
 - A oxidação de ácidos graxos insaturados requer duas reações adicionais

Oxidação de ácidos graxos insaturados

- As ligações estão na configuração cis, portanto não podem sofrer a ação da enoil-CoA hidratase, a enzima que catalisa a adição de H₂O às ligações duplas trans da Δ^2 -enoil-CoA gerada durante a β -oxidação.

Duas enzimas auxiliares são necessárias para a β -oxidação dos ácidos graxos insaturados comuns: uma isomerase e uma redutase (no caso dos poliinsaturados).

Oxidação de ácidos graxos insaturados

Oxidation of Unsaturated FA's

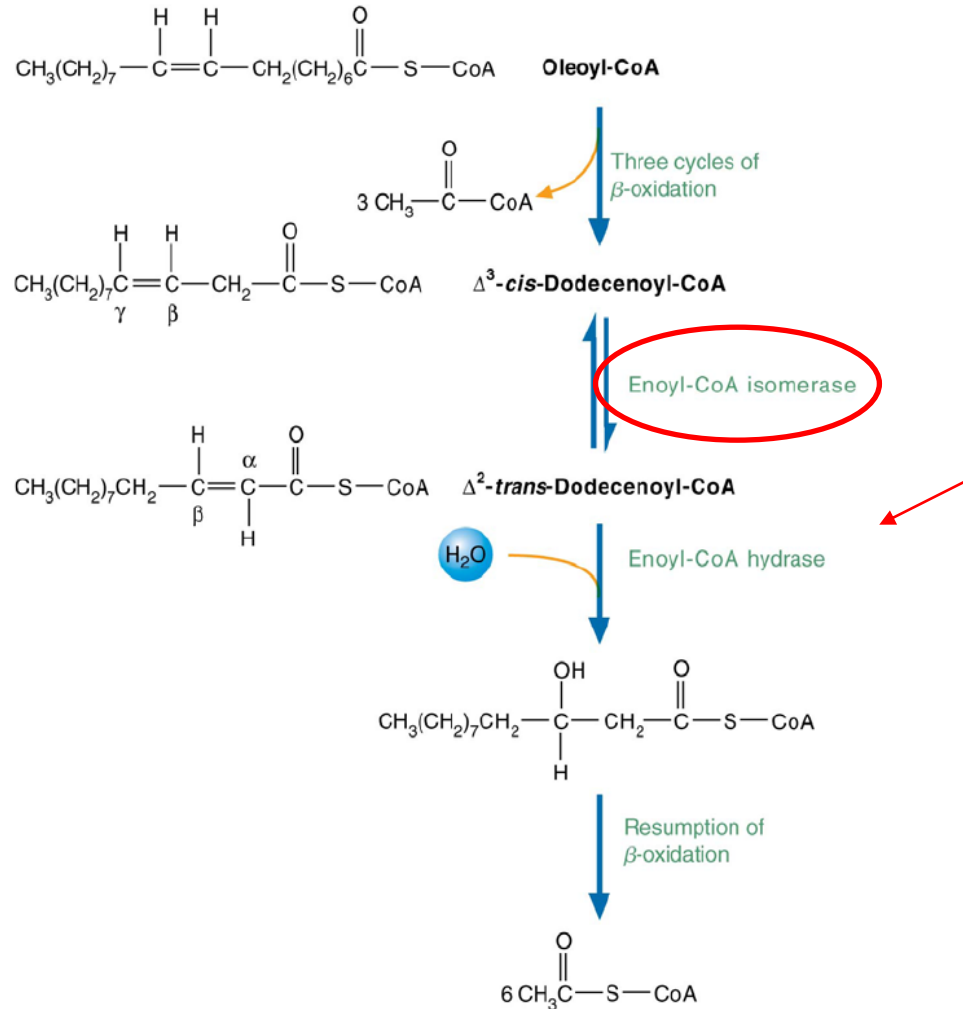
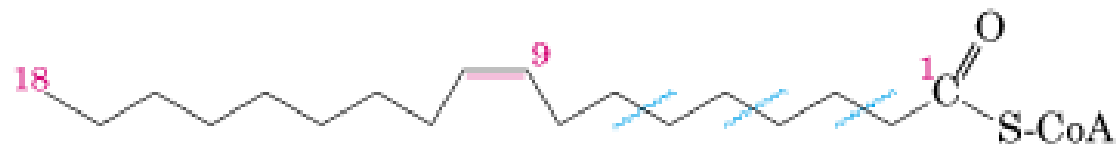
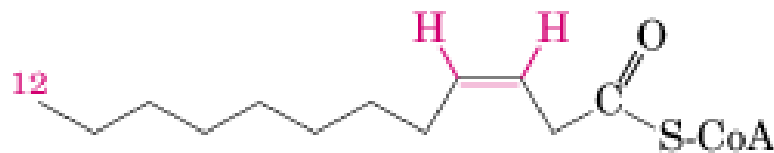


FIGURE 12.9
 β -Oxidation of Oleoyl-CoA



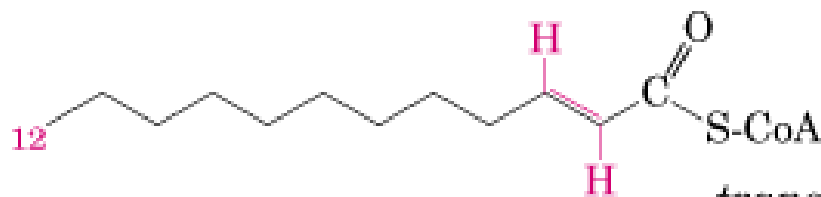
Oleoyl-CoA

β oxidation
(three cycles) \rightarrow 3 Acetyl-CoA



cis- Δ^3 -
Dodecenoyl-CoA

enoyl-CoA isomerase



trans- Δ^2 -
Dodecenoyl-CoA

β oxidation
(five cycles)

6 Acetyl-CoA

Em células vegetais, o principal local da β -oxidação não é a mitocôndria, mas os peroxissomos.

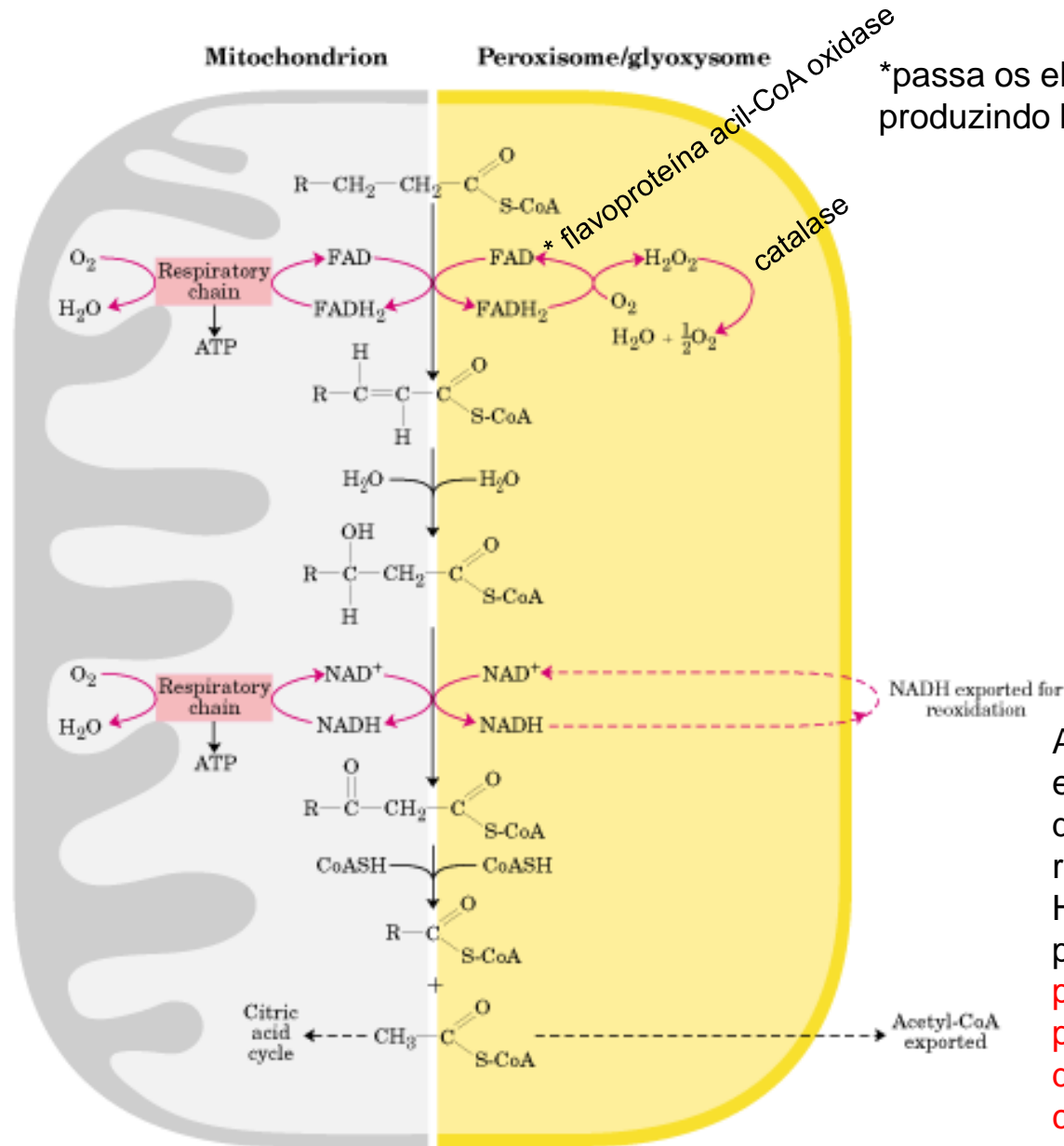
Nos peroxissomos, os intermediários para a β -oxidação dos ácidos graxos são derivados da coenzima A, e o processo consiste em quatro etapas, como na β -oxidação mitocondrial :

- (1) desidrogenação,
- (2) adição de água à dupla ligação resultante,
- (3) oxidação do β -hidroxiacil-CoA a uma cetona, e
- (4) clivagem tiolítica pela coenzima A

Uma diferença entre as vias peroxissomal e mitocondrial está na química da primeira etapa. Nos peroxissomos, a flavoproteína acil-CoA oxidase, que introduz a dupla ligação, passa os elétrons diretamente ao O_2 , produzindo H_2O_2 (peróxido de hidrogênio).

Esse oxidante forte e potencialmente danoso é imediatamente clivado a H_2O e O_2 pela catalase.

β-oxidação nos peroxissomos (e também oxidação de ácidos graxos de cadeia longa)



*passa os elétrons diretamente ao O₂, produzindo H₂O₂.

ATENÇÃO: Na mitocôndria, os elétrons removidos na primeira etapa de oxidação passam pela cadeia respiratória até o O₂ para produzir H₂O, e esse processo é acompanhado pela síntese de ATP. **Nos peroxissomos, a energia liberada na primeira etapa oxidativa da degradação dos ácidos graxos não é conservada como ATP, mas sim dissipada como calor.**

A β -oxidação nas mitocôndrias e nos peroxissomos e glioxissomos.

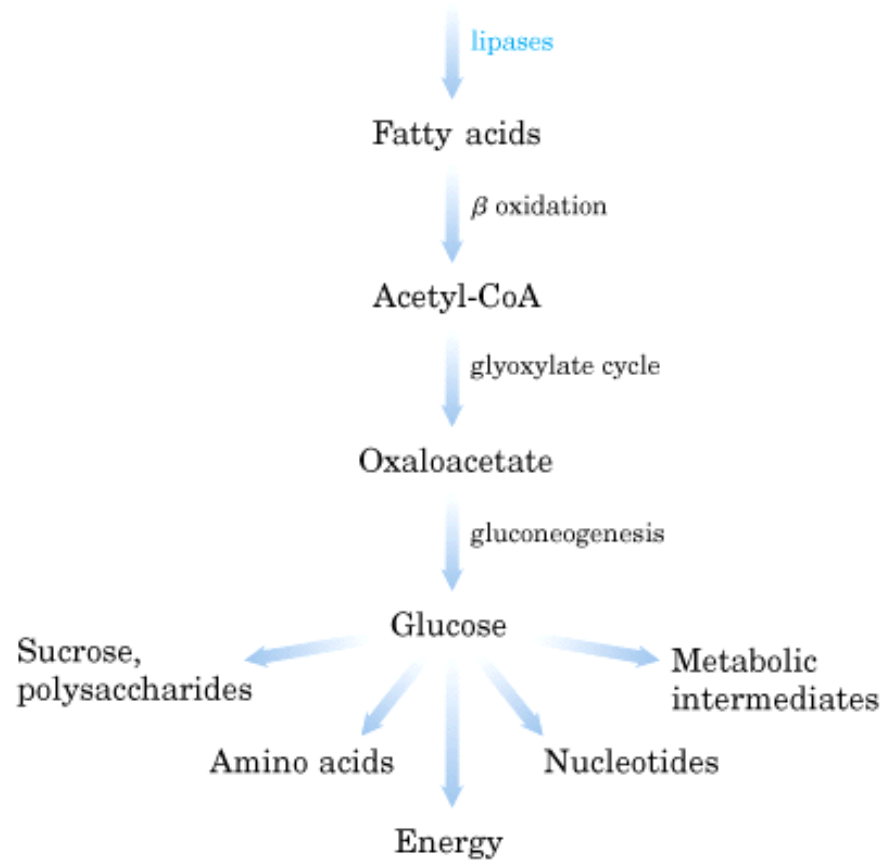
O sistema peroxissomal/glioxissomal difere do sistema mitocondrial em três aspectos:

- (1) o sistema peroxissomal prefere ácidos graxos de cadeia muito longa;
- (2) no primeiro passo oxidativo, os elétrons passam diretamente para o O_2 , gerando H_2O_2 .
- (3) o NADH formado no segundo passo oxidativo não pode ser reoxidado no peroxissomo ou no glioxissomo, então equivalentes redutores são exportados ao citosol, e finalmente entram nas mitocôndrias.

O acetil-CoA produzido pelos peroxissomos e glioxissomos também é exportado; o acetato dos glioxissomos (organelas encontradas apenas nas sementes em germinação) serve como um precursor biossintético.

β -oxidação e o ciclo do glioxilato

Triacilglicérideos da semente



β-oxidação e o ciclo do glioxilato

1- Acetil-CoA é condensado com o oxaloacetato para formar citrato – citrato sintase

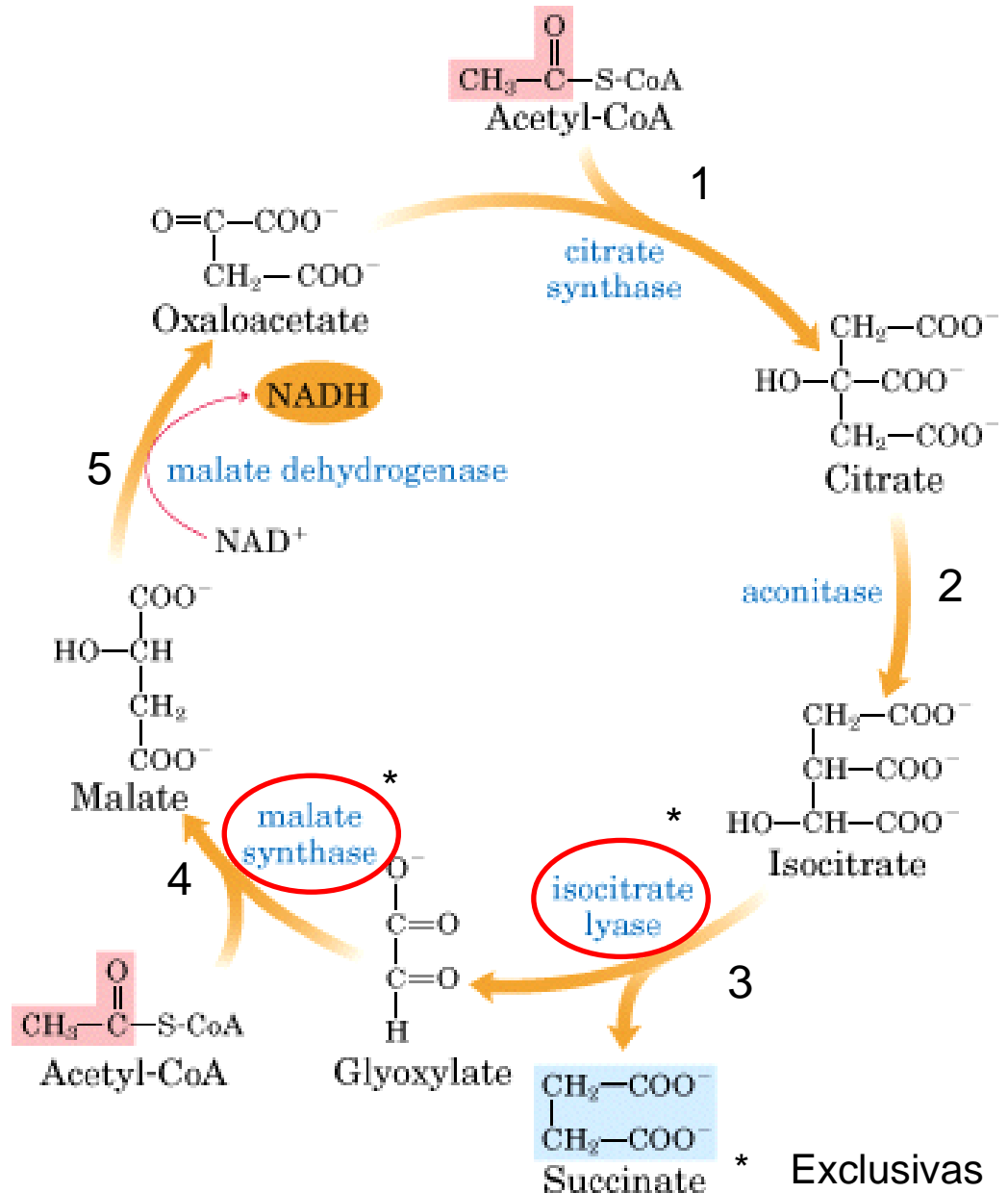
2- Citrato é convertido a isocitrato - aconitase

3- Clivagem do isocitrato pela **isocitrato-liase**, formando succinato e glioxilato.

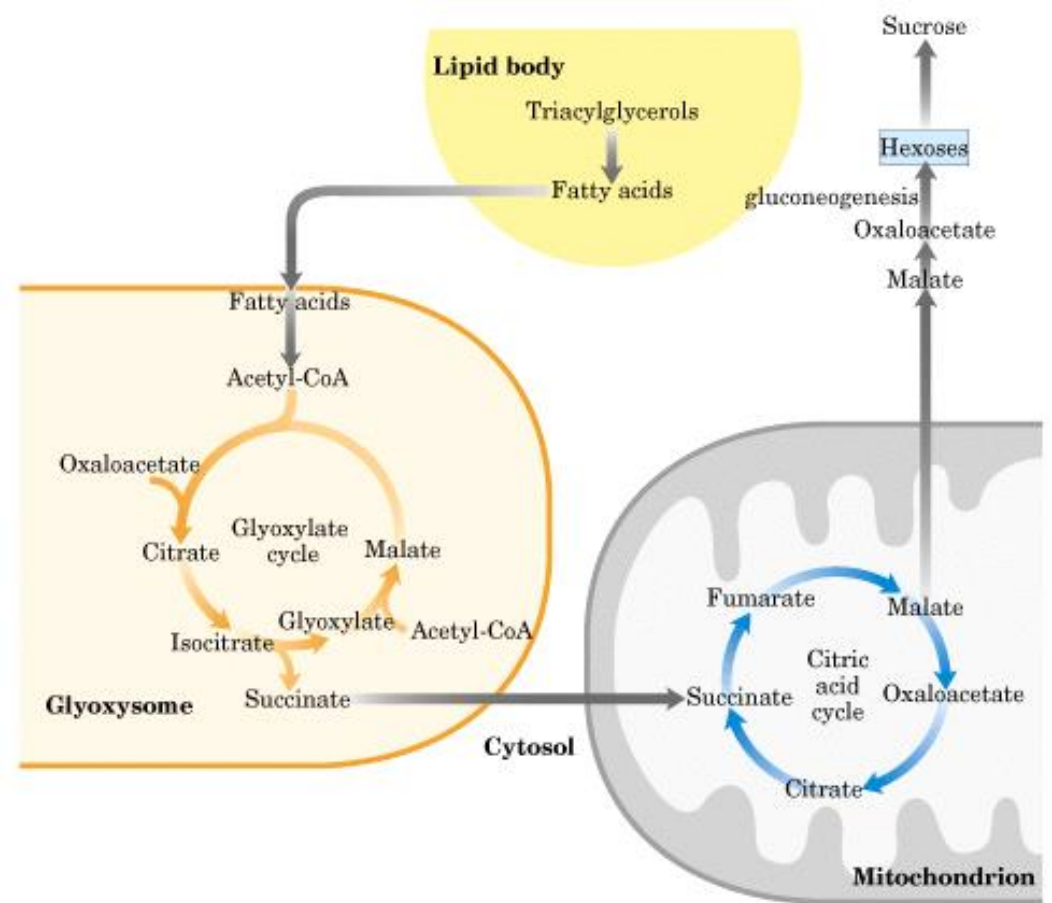
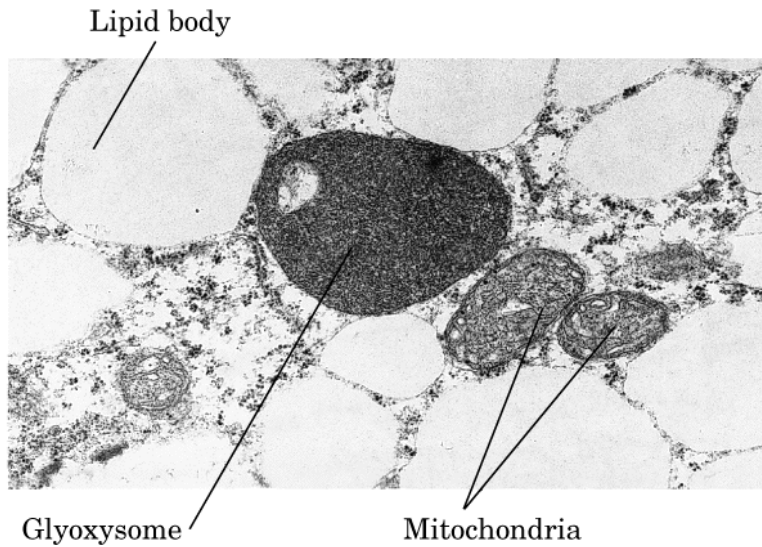
4- Glioxilato, é condensado com uma segunda molécula de acetil-CoA, gerando malato - **malato-sintase**.

5- malato é oxidado a oxaloacetato - malato desidrogenase.

O malato pode ser condensado com outra molécula de acetil-CoA para iniciar outra volta do ciclo



β -oxidação e o ciclo do glioxilato



Permite que muitas bactérias, leveduras, vegetais e alguns invertebrados cresçam em meio contendo acetato como fonte de energia.

