

QBQ0204 Bioquímica: Estrutura de Biomoléculas e Metabolismo

Guia de estudos

Aula 15: Síntese e degradação de lipídios

Nesta aula é fornecida como leitura básica os textos marcados abaixo, e também uma leitura avançada. O tema de regulação se encontra no guia de estudos da aula anterior, marcado na página 30. Todas as leituras foram retiradas do livro de Bioquímica Básica.

16

Metabolismo de Lipídios

Início leitura básica

Os lipídios da dieta humana, absorvidos no intestino, e aqueles sintetizados endogenamente são distribuídos aos tecidos pelas lipoproteínas plasmáticas, para utilização ou armazenamento. Os triacilgliceróis (triglicerídios ou triglicérides) são os lipídios dietéticos mais abundantes e constituem a forma de armazenamento de todo o excesso de nutrientes, quer este excesso seja ingerido sob a forma de carboidratos, proteínas ou dos próprios lipídios. Representam a maior reserva energética do organismo, perfazendo, em média, 20% do peso corpóreo, o que equivale a uma massa 100 vezes maior do que a do glicogênio hepático. Por serem insolúveis em água, podem ser acumulados sob forma anidra em grandes quantidades, sem causar efeitos osmóticos adversos. Como são compostos mais reduzidos que os carboidratos, sua oxidação apresenta rendimento maior: 9 kcal/g, enquanto a oxidação de carboidratos produz 4 kcal/g.

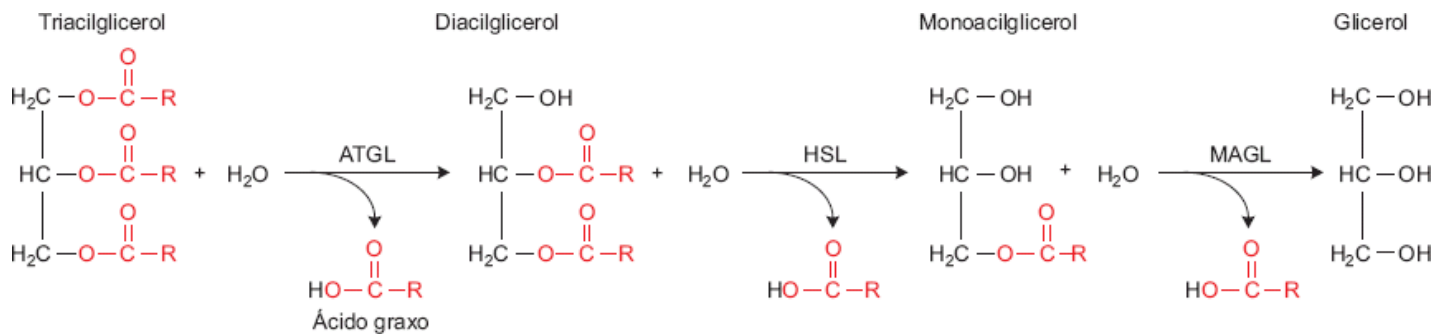
A vantagem de armazenar lipídios, em vez de carboidratos, fica evidente quando se comparam as massas dos dois compostos que seriam capazes de fornecer a mesma quantidade de energia. Em um homem adulto, pesando 70 kg, a reserva de triacilgliceróis compreende cerca de 15 kg. Como a oxidação de carboidratos produz, aproximadamente, 2,5 vezes menos energia que a oxidação de lipídios, a reserva de carboidratos equivalente a 15 kg de triacilgliceróis deveria ser 37,5 kg. Considere-se que os carboidratos fazem ligações de hidrogênio com a água: 1 g de glicogênio adsorve 3 g de água e 37,5 kg de glicogênio adsorveriam 112,5 kg de água. Portanto, uma reserva constituída por glicogênio, com a mesma quantidade de energia contida em 15 kg de triacilgliceróis, corresponderia a cerca de 150 kg. Ou seja, o indivíduo, em vez de 70 kg, pesaria 220 kg!

Nos vertebrados, o armazenamento das reservas lipídicas é feito especialmente no tecido adiposo branco (assim denominado em contraposição ao tecido adiposo marrom, tratado na Seção 11.5). Os triacilgliceróis são acumulados no citosol do adipócito branco como uma única grande gota, que pode ocupar mais de 95% do volume celular. A porção restante da célula, embora pequena, desempenha funções essenciais — o tecido adiposo branco, que por muito tempo foi considerado apenas como uma reserva de energia, é hoje reconhecido como um órgão endócrino ativo. Ele sintetiza uma série de hormônios peptídicos (*adipocinas*), que incluem leptina, adiponectina, resistina etc. A secreção destes peptídios é alterada sempre que a massa do tecido adiposo branco (a ser referido como *tecido adiposo*) sofre variações, seja por aumento ou redução. O tecido adiposo está claramente envolvido na etiopatogenia, tanto da obesidade quanto da caquexia, além do diabetes e das doenças cardiovasculares.

A utilização do depósito de triacilgliceróis pelo organismo e a sua reconstrução processam-se por vias metabólicas diferentes, localizadas em compartimentos celulares diferentes e, obviamente, submetidas a regulações antagônicas (Seção 20.7).

16.1 Degradação de triacilgliceróis

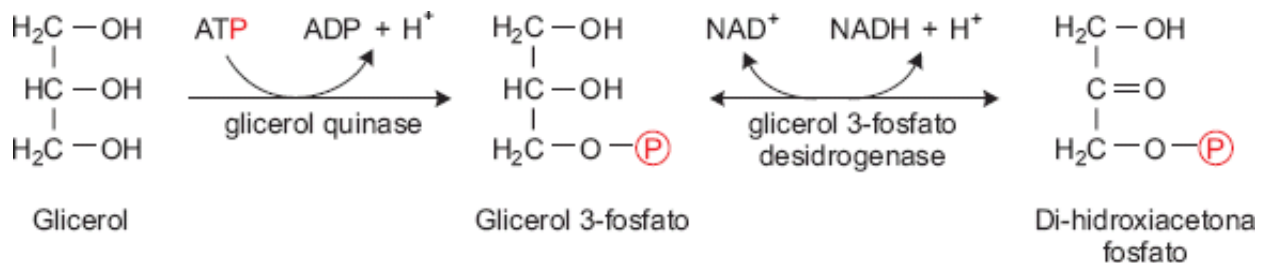
Durante mais de quatro décadas, conhecia-se uma única enzima capaz de promover a mobilização do depósito de triacilgliceróis do tecido adiposo de mamíferos, a *lipase hormônio-sensível*. A partir de 2004, ficou evidenciado que a hidrólise completa do triacilglicerol em ácidos graxos e glicerol (lipólise) resulta da ação de três enzimas principais. Primeiramente, a *lipase de triacilgliceróis do adiposo* (*ATGL*, de *Adipose Triglyceride Lipase*) catalisa a hidrólise do triacilglicerol em ácido graxo e diacilglicerol; em seguida, a *lipase hormônio-sensível* (*HSL*) remove outro ácido graxo do diacilglicerol, que se converte em monoacilglicerol; finalmente, a *monoacilglicerol lipase* (*MAGL*) atua, formando glicerol e ácido graxo. O esquema a seguir mostra a hidrólise genérica de um triacilglicerol.



A lipólise nos adipócitos depende da interação das enzimas com a gota de triacilgliceróis. A gota é delimitada por uma monocamada de fosfolípídios e colesterol, à superfície da qual se associam numerosas proteínas, da família das *perilipinas*. Elas medeiam a fixação das lipases na periferia da gota e o acesso a seus substratos, além de regularem a sua atividade (Seção 20.7). A gota de triacilgliceróis constitui uma organela dinâmica, cuja estrutura sofre alterações frente a situações fisiológicas diferentes. A lipólise é ativada durante períodos de aumento da demanda de energia por ação hormonal.

Os produtos da hidrólise de triacilgliceróis são oxidados por processos distintos.

O *glicerol* é pouco reaproveitado pelos adipócitos, que têm baixos níveis de *glicerol quinase*, sendo então liberado na circulação. Em outros tecidos, como fígado e rins, por ação desta quinase, é convertido a *glicerol 3-fosfato*, que pode ser transformado em di-hidroxiacetona fosfato, um intermediário da glicólise ou da gliconeogênese.



Os *ácidos graxos* liberados dos adipócitos são transportados pelo sangue ligados à albumina e utilizados como fonte de energia pelos tecidos, incluindo fígado e músculos; o tecido nervoso e as hemácias são exceções, porque obtêm energia exclusivamente a partir da degradação de glicose (o sistema nervoso, no jejum prolongado, passa a utilizar corpos cetônicos — Seção 21.3).

Os triacilgliceróis da dieta, transportados pelos quilomícrons e VLDL (Seção 6.2.7), são hidrolisados pela *lipase lipoproteica*, uma enzima extracelular, que fica ancorada no endotélio dos capilares dos tecidos extra-hepáticos. Os produtos finais da hidrólise, como no caso das lipases dos adipócitos, são glicerol e ácidos graxos, que se tornam, assim, disponíveis para as células. Os remanescentes dos quilomícrons, empobrecidos de triacilgliceróis e proporcionalmente enriquecidos de colesterol, são retirados da circulação pelo fígado, por endocitose (Seção 7.4.2).

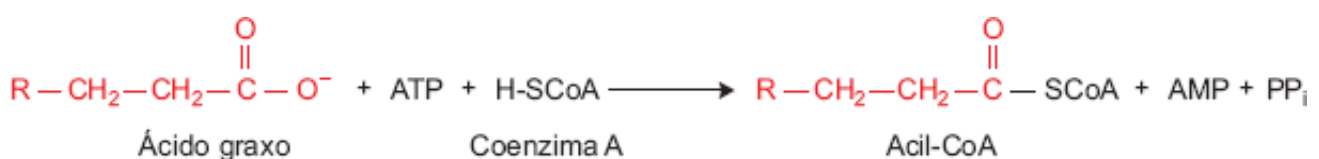
Os ácidos graxos, mobilizados do tecido adiposo ou provenientes da dieta, são oxidados por uma via que se processa no interior das mitocôndrias.

16.2 Degradação de ácidos graxos: ativação, transporte e oxidação

16.2.1 Ácidos graxos saturados

Os ácidos graxos são ativados e transportados para a matriz mitocondrial, onde são oxidados

Para ser oxidado, o ácido graxo é primeiramente convertido em uma forma ativada, uma *acil-CoA*. Esta etapa prévia é catalisada pela *acil-CoA sintetase*, associada à face citosólica da membrana externa da mitocôndria:



Nesta reação, forma-se uma ligação tioéster entre o grupo carboxila do ácido graxo e o grupo SH da coenzima A (H-SCoA), produzindo uma acil-CoA. As acil-CoAs, como a acetil-CoA, são compostos ricos em energia. Sua ligação tioéster é formada à custa da energia derivada de uma ligação anidrido fosfórico, por clivagem do ATP em adenosina monofosfato (AMP) e pirofosfato (HP₂O₇³⁻ ou PP_i). O pirofosfato é hidrolisado a dois fosfatos inorgânicos (2 HPO₄²⁻ ou 2 P_i) em uma reação irreversível, o que torna o processo de ativação do ácido graxo a acil-CoA igualmente irreversível.

A membrana interna da mitocôndria é impermeável a acil-CoA, mas os grupos acila podem ser introduzidos na mitocôndria, quando ligados à *carnitina*. Este composto, sintetizado a partir de aminoácidos, é amplamente distribuído nos tecidos animais e vegetais, sendo especialmente abundante em músculos. A ligação reversível do grupo acila à carnitina é catalisada pela *carnitina-acil transferase* (Figura 16.1 a). Existem duas isoformas da enzima, denominadas *I* e *II*, que se localizam na membrana externa e no interior da mitocôndria, respectivamente. O sistema utilizado para o transporte de grupos acila consta de quatro etapas (Figura 16.1 b): (1) na membrana externa, a carnitina-acil transferase *I* transfere o grupo acila da coenzima A para a carnitina; (2) a acil-carnitina resultante é transportada através da membrana interna pela acil-carnitina/carnitina translocase; (3) na matriz mitocondrial, a carnitina-acil transferase *II* doa o grupo acila da acil-carnitina para uma coenzima A da matriz mitocondrial, liberando carnitina; (4) a carnitina retorna ao citosol pela mesma translocase. Deste modo, o grupo acila dos ácidos graxos atinge o interior da mitocôndria, onde ocorre a sua oxidação.

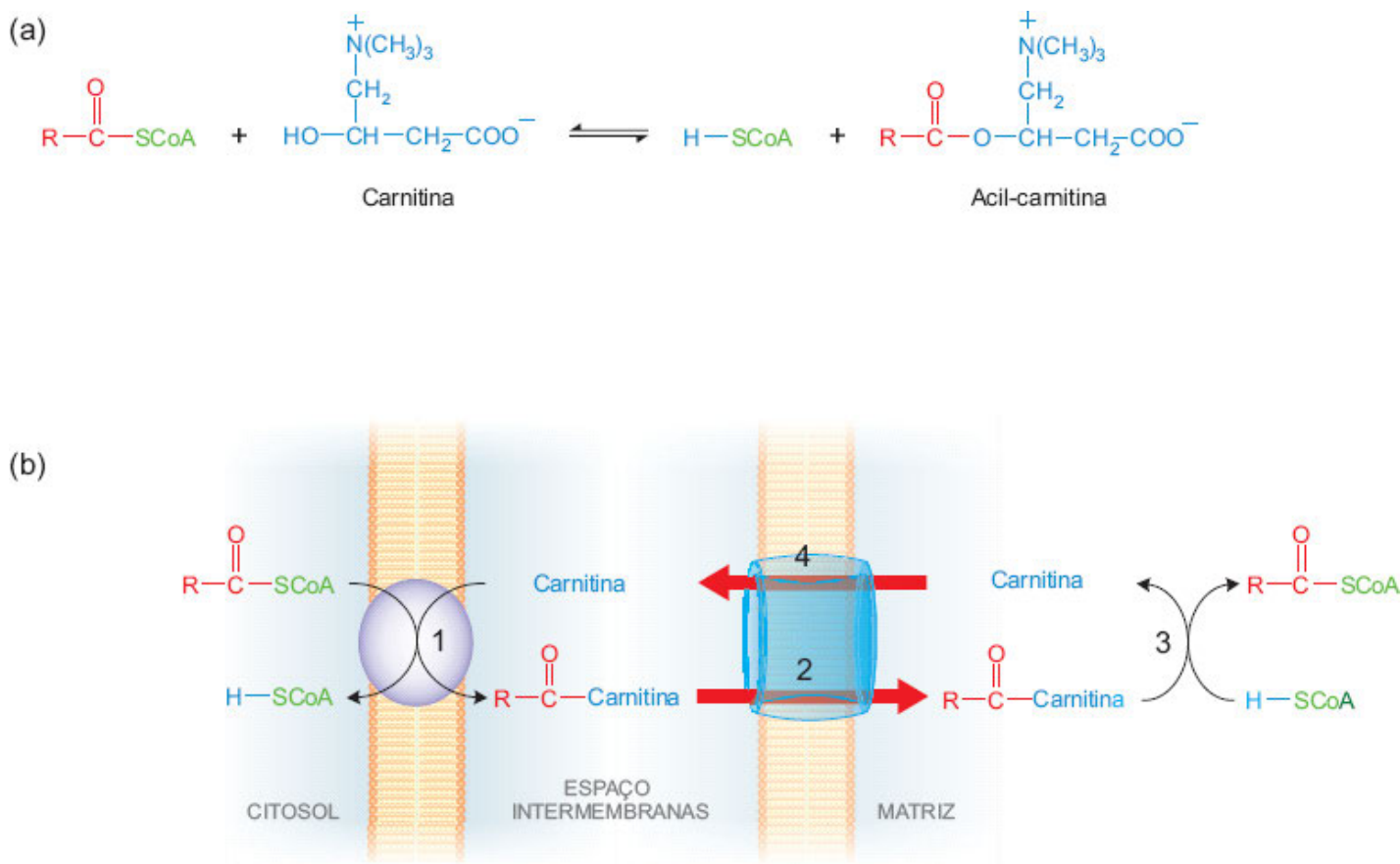


Figura 16.1 Transporte de grupos acila para a mitocôndria. a) Reação catalisada pela carnitina-acil transferase. b) Sistema de transporte de grupos acila — os números referem-se às etapas descritas no texto.

Na β -oxidação, a acil-CoA é oxidada a acetil-CoA, produzindo FADH_2 e NADH

A acil-CoA presente na matriz mitocondrial é oxidada por uma via denominada β -oxidação, porque promove a oxidação do carbono β do ácido graxo, ou *ciclo de Lynen* (Figura 16.2). Esta via consta de uma série cíclica de quatro reações, ao final das quais a acil-CoA é encurtada de dois carbonos, que são liberados sob a forma de acetil-CoA, com produção de FADH_2 e NADH . As quatro reações e as enzimas que as catalisam são:

1. Oxidação da acil-CoA a uma enoil-CoA (acil-CoA β -insaturada) de configuração *trans*, à custa da conversão de FAD a FADH_2 , a única reação irreversível da via — *acil-CoA desidrogenase*
2. Hidratação da dupla ligação *trans*, produzindo o isômero L de uma β -hidroxiacil-CoA — *enoil-CoA hidratase*
3. Oxidação do grupo hidroxila a carbonila, resultando uma β -cetoacil-CoA e NADH — *β -hidroxiacil-CoA desidrogenase*
4. Cisão da β -cetoacil-CoA por reação com uma molécula de coenzima A (H-SCoA), com formação de acetil-CoA e de uma acil-CoA com dois carbonos a menos; esta acil-CoA refaz o ciclo várias vezes, até ser totalmente convertida a acetil-CoA — *tiolase*.

As enzimas da β -oxidação podem ocorrer como enzimas individualizadas ou como *enzimas multifuncionais*. O termo *enzima multifuncional* é aplicado para designar enzimas que apresentam várias atividades catalíticas, cada qual associada

a um domínio específico de uma única cadeia polipeptídica.



A atividade da β -oxidação em diferentes condições fisiológicas é discutida na Seção 20.7.

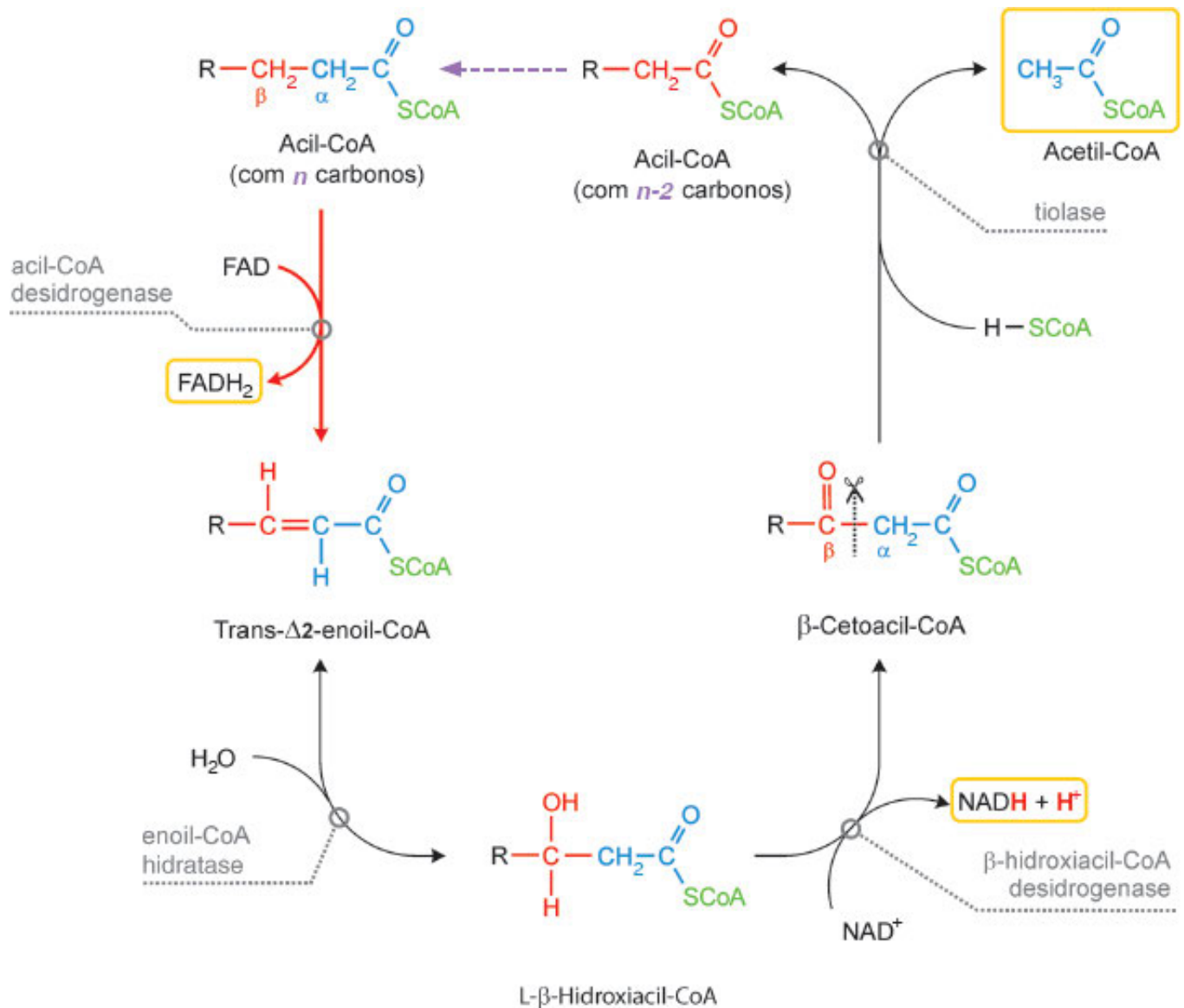


Figura 16.2 Via da β -oxidação ou ciclo de Lynen: a acil-CoA formada no final de cada volta tem dois carbonos a menos e reinicia o ciclo (seta pontilhada). A única reação irreversível é aquela catalisada pela acil-CoA desidrogenase (setas vermelhas). Os produtos finais da via — acetil-CoA, FADH₂ e NADH — estão incluídos em retângulos amarelos.

A oxidação do ácido palmítico produz 129 ATP

A oxidação completa de um ácido graxo exige a cooperação entre o ciclo de Lynen, que converte o ácido graxo a acetil-CoA, e o ciclo de Krebs, que oxida o grupo acetila a CO₂.

Em cada volta do ciclo de Lynen, há produção de 1 FADH₂, 1 NADH, 1 acetil-CoA e 1 acil-CoA com dois átomos de carbono a menos que o ácido graxo original. Sempre que o número de átomos de carbono do ácido graxo for par, a *última* volta do ciclo de oxidação inicia-se com uma acil-CoA de quatro carbonos, a butiril-CoA, e, neste caso, são produzidas 2 acetil-CoA (além de FADH₂ e NADH).

O número de voltas percorridas por um ácido graxo até sua conversão total a acetil-CoA dependerá, naturalmente, do seu número de átomos de carbono. Assim sendo, para a oxidação completa de uma molécula de ácido palmítico, que tem 16 átomos de carbono, são necessárias *sete* voltas no ciclo, já que na última volta formam-se *duas* moléculas de acetil-CoA. O resultado final são 8 moléculas de acetil-CoA. A oxidação de cada acetil-CoA no ciclo de Krebs origina 3 NADH, 1 FADH₂ e 1 ATP (ou GTP). Pela fosforilação oxidativa, NADH e FADH₂ formam, respectivamente, 3 e 2 ATP. A produção de ATP resultante da oxidação completa do ácido palmítico está discriminada na Tabela 16.1. Do total de ATP formado (131) deve ser descontado o gasto inicial na reação de ativação do ácido graxo, onde há conversão de ATP a AMP + 2 P_i e, portanto, consumo de duas ligações ricas em energia, o que equivale a um gasto de 2 ATP (conversão de 2 ATP a 2 ADP). O rendimento final da oxidação do ácido palmítico é, então, 129 ATP.

Como a síntese de ATP na fosforilação oxidativa é acompanhada da formação de água, a oxidação de ácidos graxos

também gera uma quantidade considerável de água. Esta produção de água assume importância fundamental durante a hibernação (Seção 11.2).

Tabela 16.1 Produção de ATP na oxidação de ácido palmítico.

Produtos da β -oxidação	Produtos da oxidação de 8 acetil-CoA		ATP formados
	no ciclo de Krebs	Total (β -oxidação + Krebs)	
8 acetil-CoA			
7 NADH	24 NADH	31 NADH	93
7 FADH ₂	8 FADH ₂	15 FADH ₂	30
	8 GTP	8 GTP	8
Total¹			131

¹O rendimento energético da oxidação do ácido palmítico é igual a 129 ATP, porque, dos 131 produzidos, devem ser descontados 2 ATP consumidos na ativação do ácido graxo.

A oxidação de ácidos graxos ocorre também nos peroxissomos

Peroxisomos são organelas citoplasmáticas, envoltas por uma membrana única, presentes em praticamente todas as células eucarióticas. Estas organelas apresentam características peculiares: sofrem proliferação e alteração do seu conteúdo enzimático segundo as necessidades celulares. Os peroxissomos encarregam-se de diversos processos metabólicos, que incluem, invariavelmente, a degradação de ácidos graxos; outras funções variam com o organismo ou o tipo de célula considerado.

Nos mamíferos, a oxidação de ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias, peroxissomos e retículo endoplasmático. As mitocôndrias são responsáveis pela β -oxidação de ácidos graxos de cadeia linear curta, média e longa, que são convertidos a CO₂ e H₂O.

A β -oxidação peroxissômica promove o encurtamento de ácidos graxos de cadeia linear muito longa (com mais de 20 carbonos), de ácidos graxos ramificados (α -oxidação, Seção 16.2.2), de ácidos graxos dicarboxílicos e da cadeia lateral de intermediários da síntese de ácidos biliares. Os ácidos graxos encurtados são transferidos para as mitocôndrias para oxidação completa; os sais biliares sintetizados nos peroxissomos dos hepatócitos são exportados e incorporados à bile.

Os ácidos graxos de cadeia muito longa são transportados para o interior dos peroxissomos, onde são convertidos nas respectivas acil-CoA. A primeira etapa de oxidação, como aquela mitocondrial, é a transformação das acil-CoAs muito longas nas respectivas trans- Δ^2 -enoil-CoA, com redução de FAD, catalisada por uma flavoproteína. No caso da flavoproteína mitocondrial, a acil-CoA desidrogenase, os elétrons do FADH₂ são entregues à cadeia de transporte de elétrons, gerando ATP; na reação promovida pela enzima peroxissômica, a *acil-CoA oxidase*, os elétrons do FADH₂ são transferidos diretamente ao oxigênio, que é reduzido a água oxigenada (Figura 16.3). A água oxigenada é decomposta em H₂O e ½ O₂ por ação da catalase presente nos peroxissomos.

A trans- Δ^2 -enoil-CoA é oxidada pelas mesmas três etapas da β -oxidação mitocondrial, catalisadas, todavia, por apenas duas enzimas: uma enzima multifuncional, que exibe as atividades de enoil-CoA hidratase e β -hidroxiacil-CoA desidrogenase, e uma tiolase.

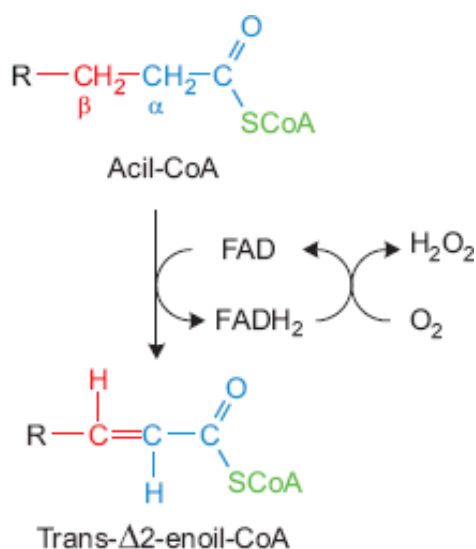


Figura 16.3 β -Oxidação peroxissômica — oxidação de uma acil-CoA muito longa (R com 20 ou mais carbonos), catalisada pela acil-CoA oxidase.

Doenças graves são causadas por defeitos genéticos relacionados com a oxidação peroxissômica de ácidos graxos. A de maior incidência (1:15.000) é a *adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X*, que se manifesta geralmente na infância e tem consequências fatais. Resulta da deficiência da permease que transfere os ácidos graxos de cadeia muito longa através da membrana dos peroxissomos. A consequência é o acúmulo desses ácidos graxos no cérebro, no córtex adrenal e testículos, além de seu aumento moderado na maioria dos tecidos e no plasma. A moléstia afeta, principalmente, o sistema nervoso central, havendo uma destruição progressiva da bainha de mielina das fibras nervosas componentes da substância branca do cérebro, que origina a denominação *adrenoleucodistrofia* (*leuko*, em grego, significa branco); outras disfunções são insuficiência adrenocortical e hipogonadismo. Durante a década de 1980, foi testada uma terapia para a doença, baseada na atuação dos ácidos graxos oleico e erúxico como inibidores competitivos do alongamento de ácidos graxos. A conduta consistia na administração oral de uma mistura de trioleilglicerol e trierucilglicerol na proporção 4:1. Esta mistura foi denominada *Óleo de Lorenzo* em homenagem a Lorenzo Odone, o primeiro paciente tratado com a mistura (tema do filme “O Óleo de Lorenzo”). Realmente, o tratamento reduzia os níveis plasmáticos dos ácidos graxos de cadeia muito longa, mas não melhorava os sintomas neurológicos e endócrinos, nem impedia a progressão da doença. Além disso, a mistura de triacilgliceróis provocava efeitos adversos. Depois de mais de 20 anos de controvérsias, conclui-se que o tratamento com o óleo de Lorenzo não apresenta nenhuma eficácia clínica.

Outra moléstia, a *síndrome de Zellweger* é devida a mutações em diversos genes relacionados com a biogênese dos peroxissomos, com perda de múltiplas funções; caracteriza-se por disfunções graves do sistema nervoso, fígado e rins, principalmente, que levam à morte no primeiro ano de vida. As alterações metabólicas comuns às doenças hereditárias peroxissômicas são os níveis aumentados de ácidos graxos muito longos, de precursores dos ácidos biliares e de ácidos graxos ramificados, no sangue e nos tecidos. O mecanismo que relaciona estas alterações à instalação das moléstias não é conhecido até o presente.

Nos vegetais, a β -oxidação de ácidos graxos é feita nos peroxissomos e glioxissomos (um tipo especializado de peroxissomos, característico de sementes oleaginosas). Os peroxissomos de tecidos foliares de certos tipos de plantas participam, ainda, da fotorrespiração (Seção 15.6). A acetil-CoA produzida nos glioxissomos pode ser convertida em glicose graças à presença, nestas organelas, das enzimas do *ciclo do glioxilato* (Seção 10.3). Estas enzimas são ausentes de células animais, que, por isto, são incapazes de utilizar acetil-CoA como composto gliconeogênico.

No retículo endoplasmático de mamíferos, encontra-se uma via de oxidação de ácidos graxos de importância menor, a ω -oxidação. A via inicia-se com a hidroxilação do carbono ω , o terminal metila dos ácidos graxos (Seção 6.2.1). A reação é catalisada por enzimas pertencentes à família do citocromo P_{450} e requer a participação de O_2 e NADPH. Seguem-se etapas de oxidação do ácido graxo ω -hidroxilado, originando um ácido graxo dicarboxílico, que é substrato da β -oxidação peroxissômica.

Enzimas da família do citocromo P_{450} participam também de reações de hidroxilação na síntese de eicosanoides, de sais biliares, oxiesteroides, hormônios esteroides e vitamina D. Têm atividade fundamental no metabolismo de drogas, o etanol inclusive, e de fármacos, que, uma vez hidroxilados, tornam-se mais solúveis em água, facilitando a sua excreção na urina.

16.2.2 Ácidos graxos insaturados, com número ímpar de átomos de carbono, ramificados e hidroxilados

A oxidação de ácidos graxos insaturados requer enzimas adicionais à da β -oxidação

O esquema da β -oxidação mitocondrial apresentado na Figura 16.2, consistindo em uma sequência cíclica de quatro reações, efetua a oxidação de acil-CoAs com cadeias de carbonos lineares e saturadas, mas não a de cadeias modificadas. Este é o caso da presença de duplas ligações em ácidos graxos poli-insaturados, que são muito comuns nos triacilgliceróis e em outros lipídios de tecidos animais e vegetais. As duplas ligações são separadas por grupos metileno, resultando em sua localização tanto em posições de número par como ímpar. Além disto, apresentam quase sempre a configuração *cis* (Seção 6.2.1), que não é reconhecida pela enoil-CoA hidratase do ciclo de Lynen. Assim sendo, a β -oxidação de ácidos graxos insaturados requer a participação de enzimas adicionais.

Após a remoção de algumas unidades de dois carbonos (como acetil-CoA) pela β -oxidação, o ácido graxo insaturado pode originar dois tipos de enoil-CoA, conforme a posição original da dupla ligação em sua molécula (Figura 16.4): se a dupla ligação for de número ímpar, como a $\Delta 5$ no exemplo da figura (ou a $\Delta 9$ do ácido oleico), forma-se uma *cis*- $\Delta 3$ -enoil-CoA; se for de número par, como a $\Delta 6$ na figura (ou a $\Delta 12$ do ácido linoleico), resulta uma *cis*- $\Delta 4$ -enoil-CoA¹. Para a oxidação dessas acil-CoAs insaturadas, são necessárias enzimas que as convertam em *trans*- $\Delta 2$ -enoil-CoA, o intermediário insaturado da β -oxidação, substrato da enoil-CoA hidratase.

No caso em que é obtida *cis*- $\Delta 3$ -enoil-CoA (Figura 16.4 a), a *$\Delta 3$ - $\Delta 2$ -enoil-CoA isomerase* possibilita a sua transformação em *trans*- $\Delta 2$ -enoil-CoA.

O segundo tipo de enoil-CoA que pode ser produzida, *cis*- Δ^4 -enoil-CoA (Figura 16.4 b), é reconhecida pela acil-CoA desidrogenase do ciclo de Lynen, que a converte, porém, em uma *trans*- Δ^2 -*cis*- Δ^4 -dienoil-CoA, que não é aceita pela enoil-CoA hidratase. Para o prosseguimento de sua oxidação, é necessária a participação da *2,4-dienoil-CoA redutase*, que reduz a ligação *cis*- Δ^4 à custa de NADPH, originando *trans*- Δ^3 -enoil-CoA. Na sequência, a Δ^3 - Δ^2 -enoil-CoA isomerase transforma a dupla ligação *trans*- Δ^3 em *trans*- Δ^2 — a enzima converte tanto *cis*- Δ^3 quanto *trans*- Δ^3 -enoil-CoA em *trans*- Δ^2 -enoil-CoA —, chegando-se, portanto, ao intermediário insaturado da β -oxidação.

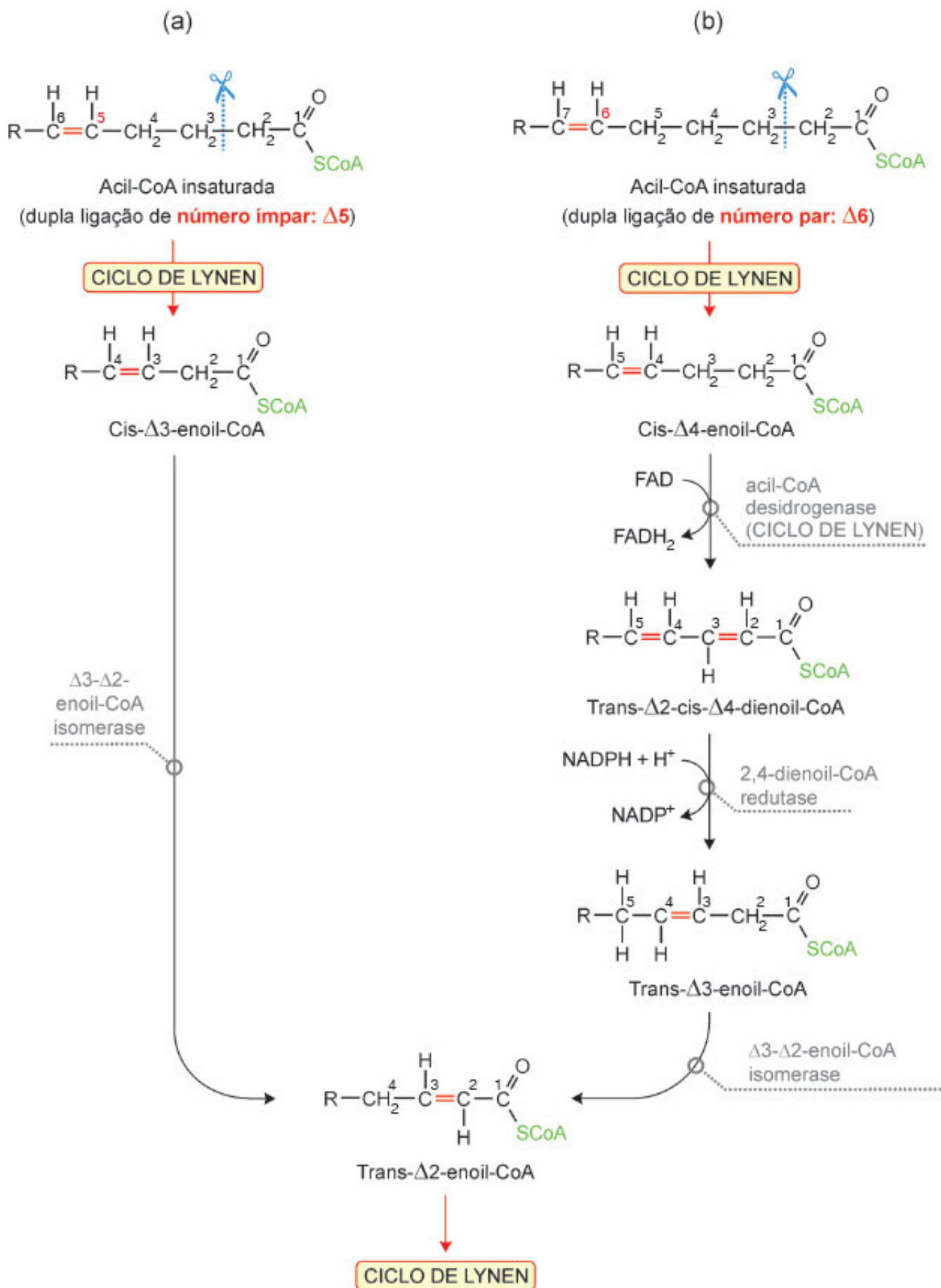


Figura 16.4 Reações adicionais às do ciclo de Lynen para a oxidação de ácidos graxos insaturados. a) Quando o ácido graxo tem

uma dupla ligação de número ímpar — $\Delta 5$ no exemplo considerado — após algumas voltas do ciclo, resulta uma *cis*- $\Delta 3$ -enoil-CoA; b) quando tem uma dupla ligação de número par — $\Delta 6$ no exemplo — é produzida uma *cis*- $\Delta 4$ -enoil-CoA.

A β -oxidação de ácidos graxos com número ímpar de átomos de carbono produz propionil-CoA

Os ácidos graxos com número ímpar de átomos de carbono constituem uma fração minoritária dos ácidos graxos da dieta e são oxidados pela via da β -oxidação. Neste caso, entretanto, a última volta do ciclo de Lynen inicia-se com uma acil-CoA de cinco carbonos e produz uma molécula de acetil-CoA e uma de propionil-CoA, em vez de duas de acetil-CoA. A propionil-CoA origina-se também da degradação de alguns aminoácidos (Seção 17.2.2).

Para sua oxidação, a *propionil-CoA* é convertida a *succinil-CoA*, um intermediário ciclo de Krebs. A conversão (Figura 16.5) inicia-se com carboxilação a D-metilmalonil-CoA, em uma reação que requer *biotina* (vitamina B7). Esta coenzima, com gasto de ATP, liga-se ao CO_2 , que é transferido ao substrato, como acontece em outras reações de carboxilação: conversão de piruvato a oxaloacetato (Seção 14.2) e de acetil-CoA a malonil-CoA (Seção 16.5). Em seguida, D-metilmalonil-CoA forma succinil-CoA em duas etapas: transformação do isômero D em L e isomerização da L-metilmalonil-CoA por troca de posição dos substituintes ($-\text{CO}-\text{SCoA}$ e H) de dois carbonos adjacentes. A última reação é catalisada por uma mutase, que utiliza a coenzima B_{12} (*5'-desoxiadenosil-cobalamina*), um derivado da vitamina B_{12} (cobalamina).

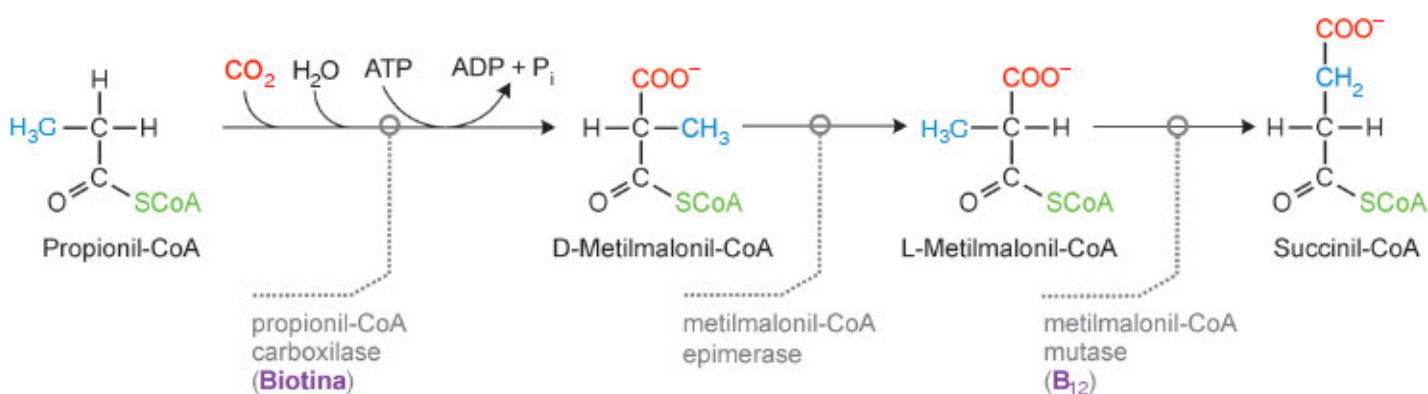


Figura 16.5 Conversão de propionil-CoA, proveniente da oxidação de ácidos graxos de número ímpar de carbonos, a succinil-CoA.

Ácidos graxos ramificados ou hidroxilados são oxidados por α -oxidação

Ácidos graxos contendo ramificações ou hidroxilações são pouco frequentes nos animais superiores. Nestes organismos, os ácidos graxos ramificados ocorrem apenas como componentes da cera produzida pelas glândulas sebáceas, e os hidroxilados, como componentes de esfingolipídios do sistema nervoso. Um ácido graxo ramificado constitui uma exceção: é o *ácido fitânico* (*fitanato*, no pH fisiológico), derivado do *fitol* (Figura 16.6 a), um álcool com 20 carbonos que constitui a cadeia lateral isoprenoide da clorofila (Seção 15.2).

Os animais ruminantes, herbívoros, ingerem grandes quantidades de clorofila, da qual o fitol é eficientemente removido pelas bactérias do trato digestório; uma vez na forma livre, o fitol é oxidado a ácido fitânico, que é absorvido pelos tecidos. Como os ruminantes têm uma capacidade reduzida de degradar ácido fitânico, ele é incorporado aos lipídios do tecido adiposo e do leite. Os seres humanos não dispõem de enzimas capazes de hidrolisar a ligação éster entre a cadeia de fitol e a estrutura em anel da molécula de clorofila: a clorofila ingerida passa praticamente intacta pelo trato digestório humano. Deste modo, o ácido fitânico presente nos tecidos humanos origina-se dos alimentos. As principais fontes dietéticas do composto são as gorduras, o leite e os laticínios provenientes de ruminantes.

O ácido fitânico possui um grupo metila no carbono β (e em outros carbonos de número ímpar), que não é reconhecido pela acil-CoA desidrogenase, que catalisa a primeira reação da β -oxidação. Esta situação é contornada pela α -oxidação (Figura 16.6 b), que ocorre nos peroxissomos e se inicia com a hidroxilação do carbono α . Neste ponto, a degradação dos ácidos graxos metilados confunde-se com aquela dos ácidos graxos hidroxilados. Segue-se uma descarboxilação e uma oxidação, resultando um ácido graxo com um carbono a menos, que tem o grupo metila agora no carbono α e apresenta o carbono β não substituído, podendo ser ativado e oxidado pela β -oxidação peroxissômica.

A deficiência hereditária da enzima que catalisa a hidroxilação do carbono α resulta em acúmulo de fitanato no sangue e nos tecidos, e ocorrência de lesões neurológicas múltiplas na fase adulta — trata-se da *moléstia de Refsum*, que é muito rara, com apenas 150 casos diagnosticados. Defeitos genéticos da biogênese de peroxissomos, como a síndrome de Zellweger, também determinam níveis anormais de fitanato, embora, nestes casos, a α -oxidação defectiva seja apenas uma dentre outras anomalias metabólicas.

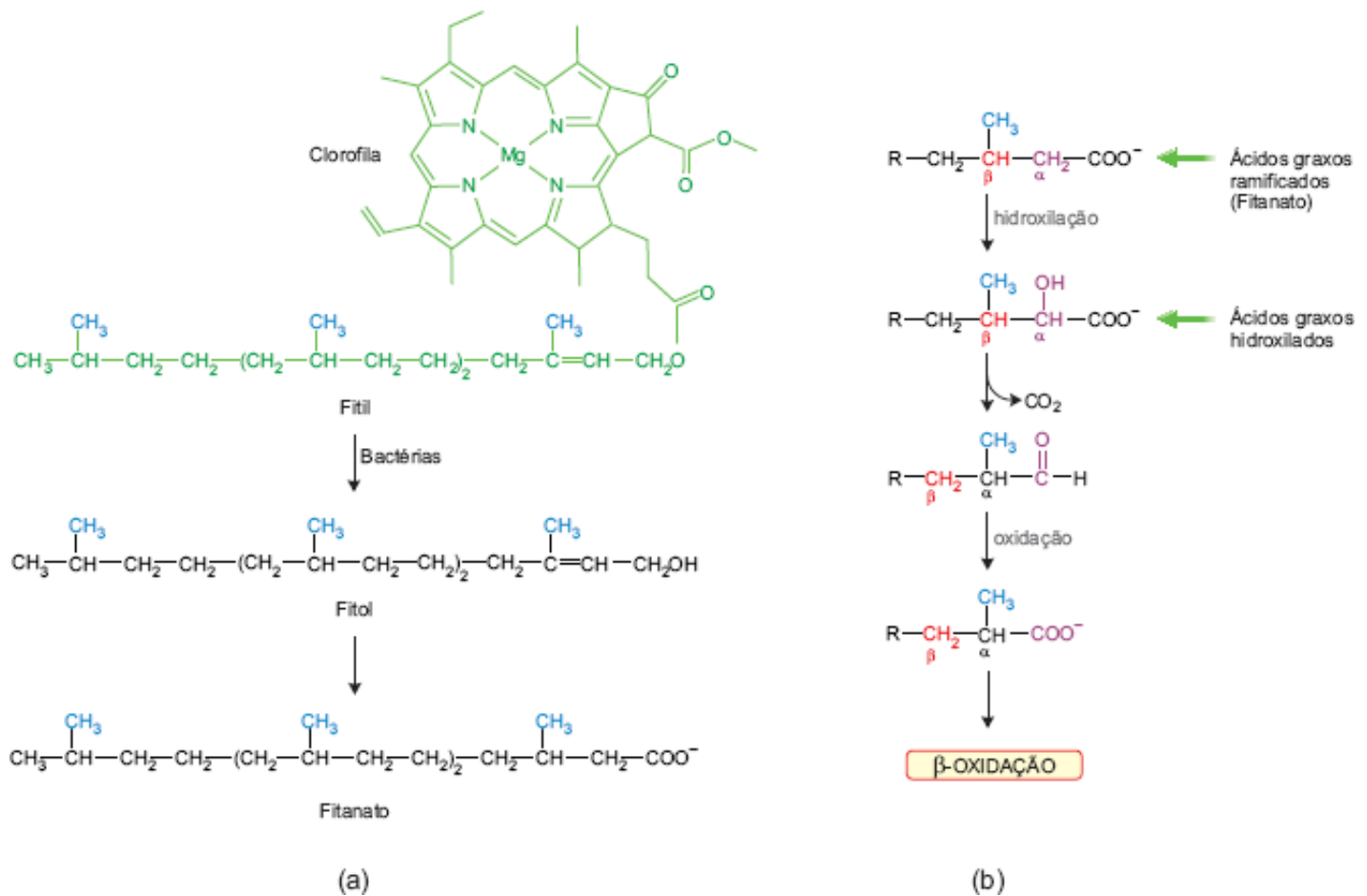


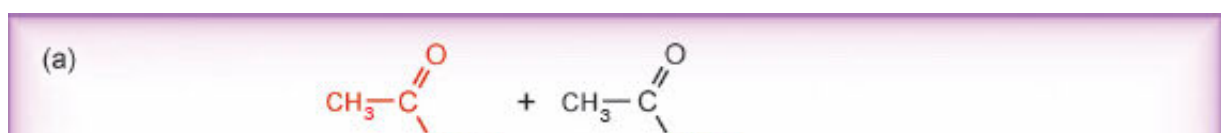
Figura 16.6 a) As bactérias do trato digestório de animais ruminantes removem o radical fítil da molécula de clorofila, originando o fitol, um álcool de 20 carbonos, que é oxidado a ácido fitânico (fitanato, no pH fisiológico). b) Etapas principais da α -oxidação peroxissômica de ácidos graxos ramificados (fitanato) e hidroxilados: por hidroxilação do carbono α , ácidos graxos ramificados originam ácidos graxos hidroxilados, que, após descarboxilação e oxidação, são convertidos em substratos da β -oxidação.

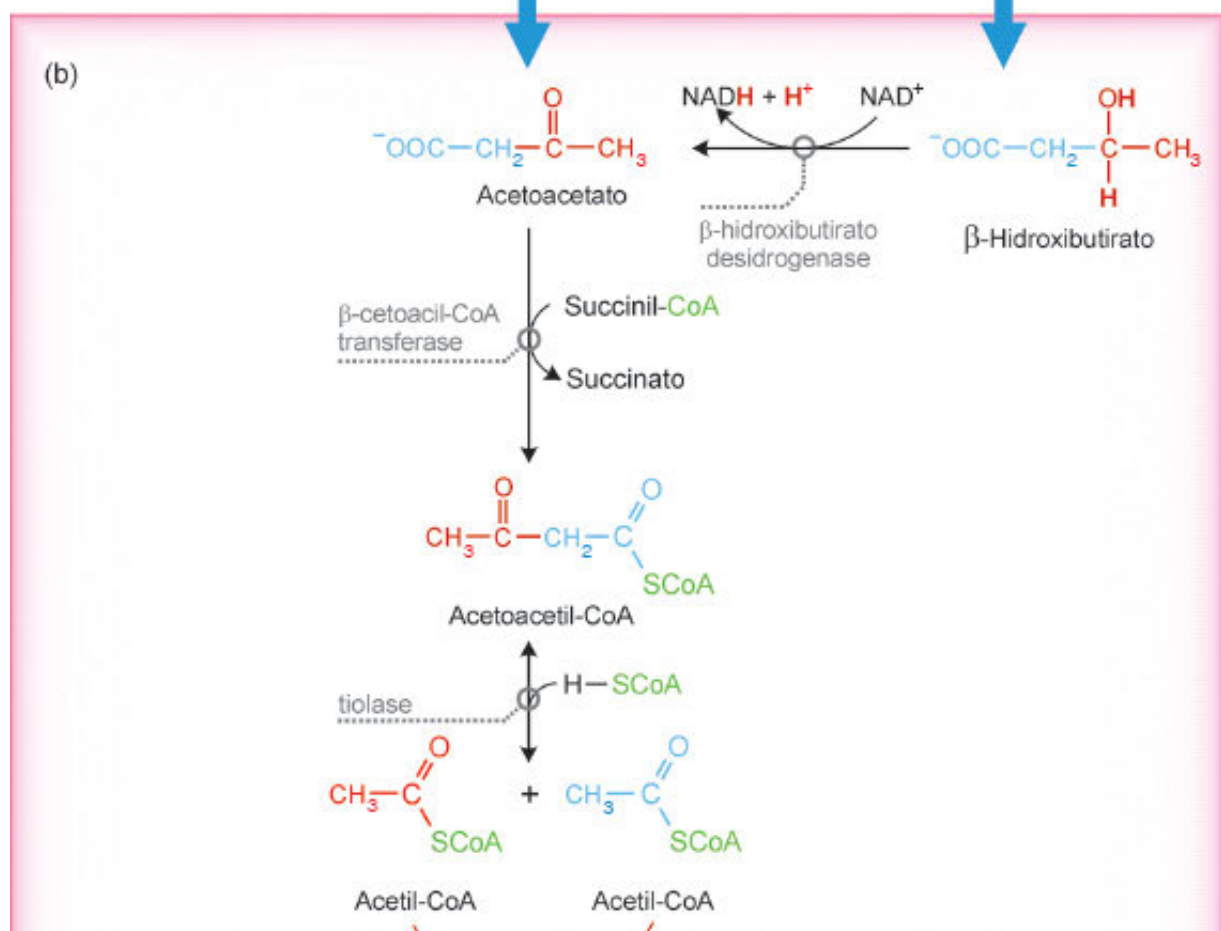
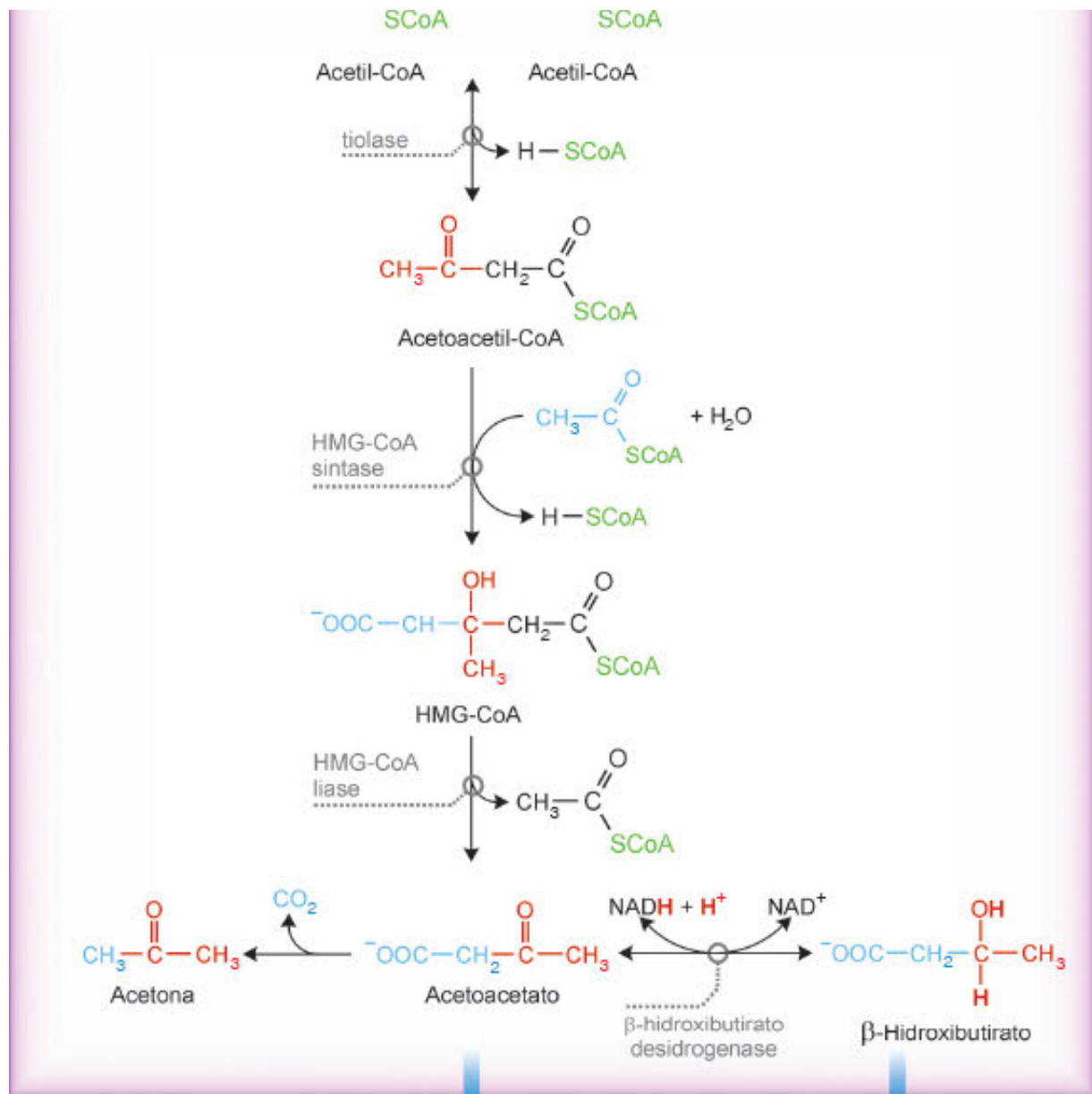
16.3 Corpos cetônicos

Os corpos cetônicos são produzidos no fígado e oxidados nos tecidos extra-hepáticos

Uma pequena quantidade de acetil-CoA é normalmente transformada em *acetoacetato* e β -*hidroxibutirato* nos hepatócitos de mamíferos. O acetoacetato sofre descarboxilação espontânea, originando *acetona*. Os três compostos são chamados em conjunto, de *corpos cetônicos*², e sua síntese, de *cetogênese*. Esta ocorre na matriz mitocondrial, pela condensação de três moléculas de acetil-CoA em duas etapas (Figura 16.7). Na primeira, catalisada pela tiolase, duas moléculas de acetil-CoA originam acetoacetil-CoA; esta reação, embora transcorrendo no sentido oposto, constitui a última reação da última volta do ciclo de Lynen. A reação só ocorre no sentido da síntese quando há acúmulo de acetil-CoA. A reação de acetoacetil-CoA com uma terceira molécula de acetil-CoA forma *3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA)*. Sua clivagem origina acetoacetato e acetil-CoA. O acetoacetato produz β -hidroxibutirato e acetona.

Os corpos cetônicos são liberados na corrente sanguínea, e o acetoacetato e o β -hidroxibutirato são aproveitados como fonte de energia pelos tecidos extra-hepáticos, principalmente coração e músculos esqueléticos (Figura 16.7). Estes órgãos são capazes de utilizar os dois compostos por possuírem uma enzima, ausente do fígado, a β -*cetoacil-CoA transferase*. Esta enzima mitocondrial catalisa a transferência da CoA de succinil-CoA para acetoacetato, formando acetoacetil-CoA e succinato. A acetoacetil-CoA é um intermediário do ciclo de Lynen e, por ação da tiolase, é cindida em duas moléculas de acetil-CoA, que podem ser oxidadas pelo ciclo de Krebs. O aproveitamento de β -hidroxibutirato é feito por sua prévia conversão em acetoacetato, catalisada pela β -*hidroxibutirato desidrogenase*. A acetona é volatilizada nos pulmões. Em condições em que há grande formação de corpos cetônicos, como o jejum prolongado e o diabetes, o cérebro passa a oxidá-los. A alta concentração de corpos cetônicos na circulação induz a síntese de *monocarboxilato translocase*, que permite a entrada desses compostos nas células do sistema nervoso central, e a síntese das enzimas necessárias para a sua oxidação.





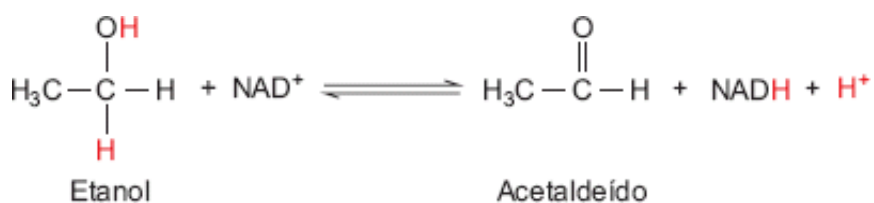
CICLO DE KREBS

Figura 16.7 Reações de formação de corpos cetônicos no fígado e reações que permitem seu aproveitamento por músculos e coração. As setas azuis representam transporte pelo sangue.

Os corpos cetônicos constituem, portanto, uma forma de transferência de carbonos oxidáveis do fígado para outros órgãos. Normalmente, apenas uma pequena quantidade de acetil-CoA é convertida em corpos cetônicos no fígado, já que os seus destinos metabólicos principais são a oxidação pelo ciclo de Krebs ou o consumo pela síntese de lipídios. A decisão entre os dois caminhos dependerá da situação fisiológica vigente. A produção de corpos cetônicos é anormalmente elevada quando a degradação de triacilgliceróis não é acompanhada pela degradação de carboidratos. Realmente, para a oxidação eficiente de acetil-CoA pelo ciclo de Krebs, há necessidade de níveis compatíveis de oxaloacetato, para promover a reação de condensação que inicia o ciclo. Na ausência de carboidratos, diminui a concentração de piruvato e, conseqüentemente, a sua conversão a oxaloacetato. Ainda mais, quando não há oferta de glicose, o organismo lança mão da gliconeogênese que consome oxaloacetato, obtido de aminoácidos, principalmente. A baixa concentração de oxaloacetato reduz drasticamente a velocidade de oxidação de acetil-CoA pelo ciclo de Krebs: a acetil-CoA acumulada condensa-se, formando os corpos cetônicos. É o que ocorre quando há redução drástica da ingestão de carboidratos (jejum — Seção 21.3, e dieta hipocalórica rigorosa) ou distúrbios do seu metabolismo (diabetes — Seção 21.4). Quando a produção ultrapassa o aproveitamento pelos tecidos extra-hepáticos, estabelece-se uma condição denominada *cetose*, caracterizada por uma concentração elevada (até centenas de vezes maior do que a normal) de corpos cetônicos no plasma (*cetonemia*) e na urina (*cetonúria*). Outro sintoma peculiar de indivíduos com cetose é o odor de acetona de seu hálito. Acetoacetato e β -hidroxibutirato são transportados para o plasma por um simporte com prótons. Por isto, quando a concentração celular destes corpos cetônicos se eleva, a cetonemia resulta em *acidose* (diminuição do pH sanguíneo), que pode ocasionar coma e morte; esta condição é denominada *cetoacidose*.

16.4 Metabolismo do etanol

O etanol ingerido pelos seres humanos é rapidamente absorvido, a maior parte no intestino, sendo detectado no sangue minutos após a ingestão. Ele difunde-se através de membranas, distribuindo-se por todas as células, inclusive o cérebro. No fígado, o principal órgão responsável por seu metabolismo, é oxidado a acetaldeído pela *álcool desidrogenase* citosólica, em uma reação idêntica à última etapa da fermentação alcoólica por leveduras, ocorrendo, neste caso, em sentido inverso:



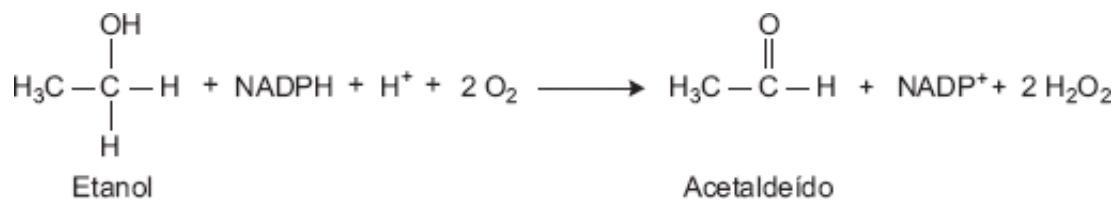
O equilíbrio da reação favorece a formação de etanol, mas sua oxidação prossegue graças à conversão de acetaldeído em *acetato*, catalisada pela *acetaldeído desidrogenase* mitocondrial:



O acetato, à semelhança dos ácidos graxos, origina acetil-CoA por ação de uma acil-CoA sintetase. Neste ponto, o metabolismo do etanol confunde-se com o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, que também originam acetil-CoA e NADH. Sendo assim, o consumo eventual de quantidades discretas de etanol significa consumo adicional de calorias, que devem ser somadas àquelas derivadas da ingestão de nutrientes no cômputo das calorias totais da dieta (Tabela 18.7, Seção 18.2.2). Todavia, quando há ingestão continuada de etanol, nem sequer o seu conteúdo calórico é aproveitado pelo organismo.

A ingestão de etanol a longo prazo determina a indução de uma via secundária de oxidação de etanol que se processa sem rendimento energético. Esta via é catalisada por um sistema enzimático localizado no retículo endoplasmático, denominado *sistema microsomal de oxidação de etanol* (MEOS, de *microsomal ethanol-oxidizing system*). O principal componente deste sistema é um citocromo P₄₅₀, que oxida etanol a acetaldeído, utilizando NADPH e O₂ e formando água

oxigenada:



A álcool desidrogenase é a principal responsável pelo metabolismo do etanol, após ingestão episódica; no consumo crônico, o citocromo P₄₅₀ torna-se mais importante: sua concentração aumenta até 10 vezes e esta indução contribui para o desenvolvimento da tolerância e dependência.

Os efeitos metabólicos do álcool ilustram a importância da concentração relativa das formas oxidada e reduzida de coenzimas, como um fator regulador do metabolismo. Na ingestão episódica de grandes quantidades de etanol, sua oxidação a acetaldeído produz níveis altos de NADH no citosol das células hepáticas, onde normalmente a concentração de NAD⁺ é 1.000 vezes maior do que a de NADH. A alta concentração de NADH favorece a formação de lactato na reação catalisada pela lactato desidrogenase (Figura 16.8).



Figura 16.8 A alta concentração de NADH (em vermelho) resultante da oxidação de etanol a acetaldeído determina a produção de lactato na reação catalisada pela lactato desidrogenase, impedindo que o piruvato derivado de aminoácidos possa ser convertido a glicose pela gliconeogênese (seta pontilhada cruzada).

A contínua conversão de piruvato a lactato impossibilita a gliconeogênese a partir de aminoácidos: como eles devem ser primeiramente convertidos a piruvato e depois a glicose, nesta situação, em vez de originarem glicose, são transformados em lactato. O impedimento da gliconeogênese pode ter consequências graves, já que a tomada de álcool, muitas vezes, não é acompanhada da ingestão de nutrientes e, diminuída a reserva de glicogênio, pode ocorrer hipoglicemia e, finalmente, coma.

Os níveis mitocondriais de NADH também se elevam, devido à oxidação do acetaldeído, provocando a inibição do ciclo de Krebs (Seção 20.5) e do ciclo de Lynen (Seção 20.7). No primeiro caso, resulta o acúmulo de acetil-CoA (derivada da ativação do acetato) e sua conversão a corpos cetônicos, o que resulta em cetoacidose; no segundo caso, os ácidos graxos não são degradados. No alcoolismo crônico, há acúmulo de triacilgliceróis no fígado, ocasionando o chamado fígado gorduroso alcoólico; a esteatose é o primeiro estágio da hepatopatia alcoólica. Com o consumo continuado, o quadro evolui para cirrose, caracterizada por redução de tecido hepático funcional, que, obviamente, acarreta complicações múltiplas.

Os dois sistemas de oxidação de etanol produzem *acetaldeído*, que atinge concentrações elevadas, causando efeitos tóxicos no fígado e, por extravasar para a circulação, também nos outros tecidos. Trata-se de uma substância muito reativa, que se liga covalentemente a proteínas e fosfolipídios, alterando a sua estrutura e função. O acetaldeído forma compostos de adição com o DNA e estes aductos são mutagênicos e têm sido apontados como os agentes responsáveis pelo efeito carcinogênico do etanol. O etanol é comprovadamente carcinogênico, como se verifica pela alta incidência de vários tipos de câncer nos alcoolistas, particularmente de orofaringe, laringe, esôfago, estômago e fígado.

Por outro lado, o aumento intencional da concentração de acetaldeído tem finalidades terapêuticas. Fármacos empregados no tratamento do alcoolismo elevam a concentração plasmática de acetaldeído, como é o caso do *dissulfiram*, um inibidor irreversível da acetaldeído desidrogenase. Provoca grande desconforto após a ingestão de álcool, semelhante à “ressaca”, a indisposição que se manifesta após o consumo exagerado de álcool. O objetivo é causar aversão ao etanol, contribuindo para manter a abstinência e evitar a recidiva em pacientes alcoólicos. Novos agentes, com estes mesmos objetivos, têm sido testados, mas sua eficácia é modesta, limitada pela baixa aderência dos pacientes ao tratamento.

O metabolismo do etanol pela via do citocromo P₄₅₀ produz H₂O₂, um forte oxidante, capaz de gerar radicais livres, que

causam dano a proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Ademais, esta via consome NADPH, que participa da regeneração de glutatona (Seção 12.3), um importante antioxidante — o dano a macromoléculas é ampliado. As moléculas modificadas pelos mecanismos descritos induzem uma reação imune, que tem sido implicada na patogênese da doença hepática alcoólica. Os efeitos metabólicos do alcoolismo crônico são mal compreendidos, especialmente aqueles que induzem a dependência.

O consumo abusivo de álcool constitui um grave problema social e de saúde pública. Uma parcela significativa dos gastos totais com saúde é consumida pela assistência médica aos danos causados pelo alcoolismo — doenças crônicas, lesões traumáticas decorrentes de acidentes no trânsito, de agressões físicas etc. Além do mais, é responsável por um alto índice de óbitos. A ingestão de álcool durante a gravidez tem efeito deletério sobre o desenvolvimento do feto, particularmente do sistema nervoso central; é uma das principais causas determinantes de retardo mental e perda da visão em crianças.

16.5 Síntese de ácidos graxos

Para a síntese de ácidos graxos, a acetil-CoA tem de ser transportada para o citosol

Nos seres humanos, a via de síntese de ácidos graxos inicia-se com acetil-CoA e produz ácido palmítico.

A síntese de ácidos graxos é sujeita a diversos mecanismos de controle (Seção 20.7), mas ocorre, invariavelmente, quando a carga energética celular (razão ATP/ADP) é alta e a acetil-CoA disponível pode ser armazenada como gordura. Carboidratos e proteínas, os precursores dos ácidos graxos, são degradados a piruvato, que origina acetil-CoA pelo complexo piruvato desidrogenase e oxaloacetato pela piruvato carboxilase (Figura 16.9). Estes dois compostos sofrem condensação, formando citrato, por ação da primeira enzima do ciclo de Krebs, a citrato sintase. Na condição considerada, o citrato não pode ser oxidado pelo ciclo de Krebs em virtude da inibição da isocitrato desidrogenase (Seção 20.5) e sua concentração aumenta.

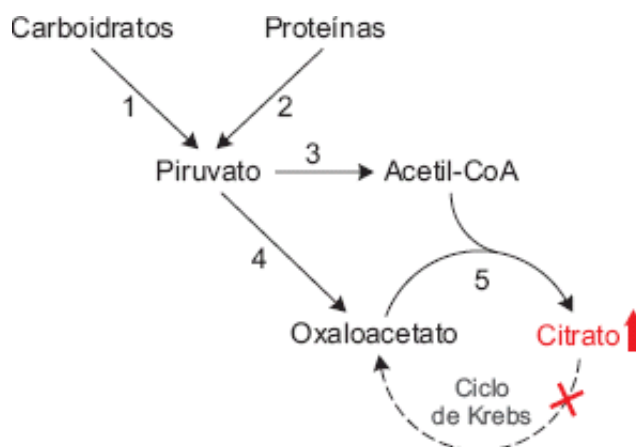
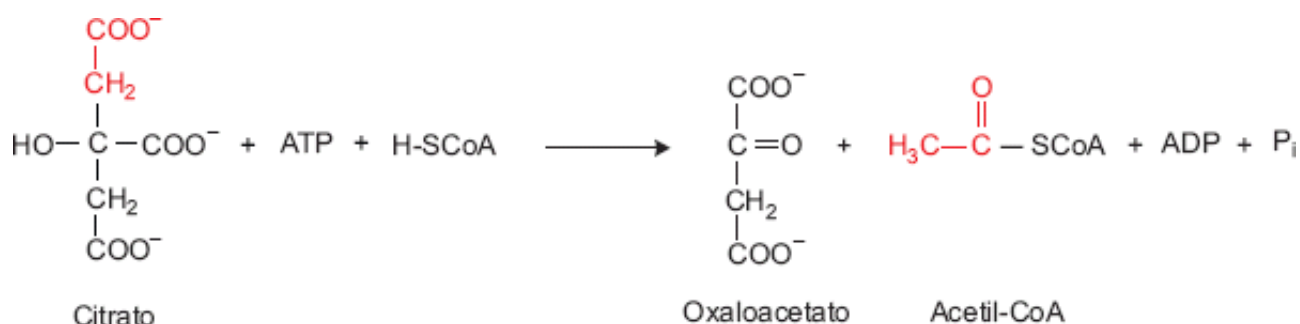


Figura 16.9 Esquema simplificado do acúmulo de citrato, quando o ciclo de Krebs encontra-se inibido. Os números referem-se às vias metabólicas e enzimas envolvidas: (1) glicólise (Seção 9.1); (2) vias de oxidação de alguns aminoácidos (Seção 17.2.2); (3) complexo piruvato desidrogenase (Seção 9.2); (4) piruvato carboxilase (Seção 10.3); (5) citrato sintase (Seção 10.1).

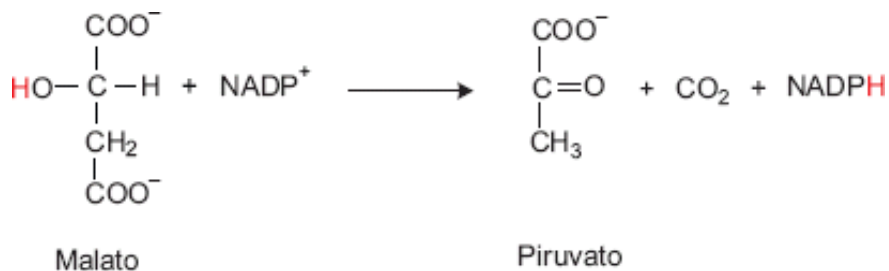
A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol e o substrato inicial da via, a acetil-CoA, é formada na mitocôndria, fundamentalmente a partir de piruvato. Como a membrana interna da mitocôndria é impermeável a acetil-CoA, os carbonos do grupo acetila são transportados sob a forma de citrato, acumulado na situação analisada.

O citrato é transportado para o citosol pela tricarboxilato translocase (Figura 16.10), onde é cindido em oxaloacetato e acetil-CoA, à custa de ATP, em uma reação catalisada pela *citrato liase*:



O oxaloacetato é reduzido a malato pela *malato desidrogenase* citosólica, uma isoenzima da malato desidrogenase

mitocondrial. O malato é substrato da *enzima málica* em uma reação que produz piruvato e NADPH:



O piruvato, através da piruvato translocase, retorna à mitocôndria, onde é convertido a oxaloacetato, por ação da piruvato carboxilase.

O resultado final desta sequência de reações é o transporte dos carbonos da acetil-CoA (sob a forma de citrato) da mitocôndria para o citosol com gasto de ATP, e produção de NADPH. Acetil-CoA e NADPH, ambos no citosol, podem ser utilizados para formar ácidos graxos. O NADPH constitui o agente redutor dessa síntese.

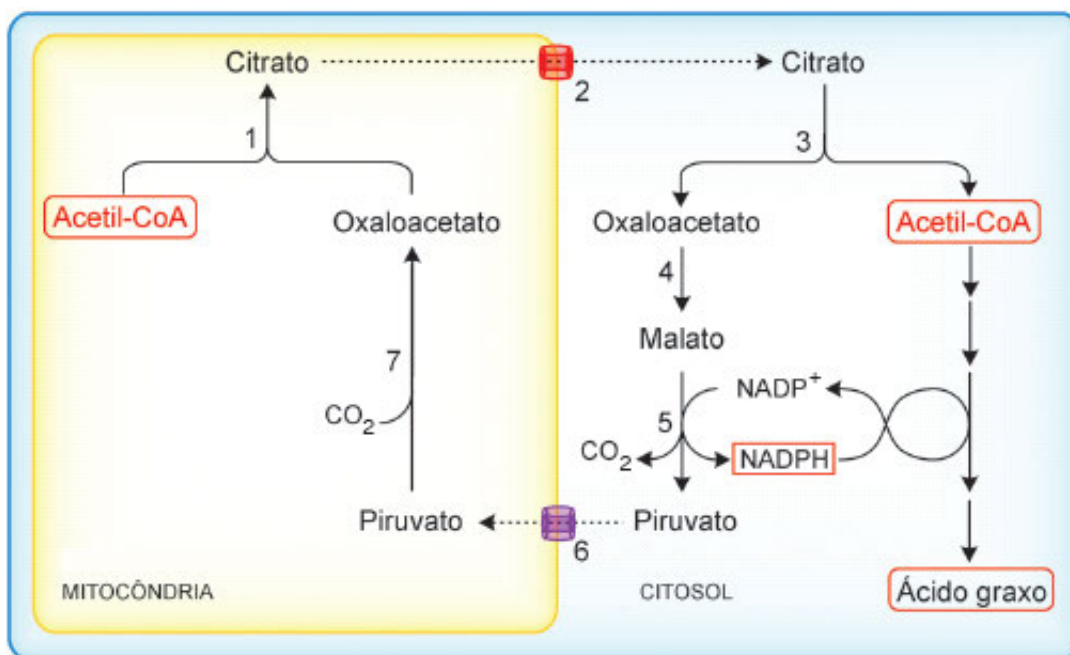
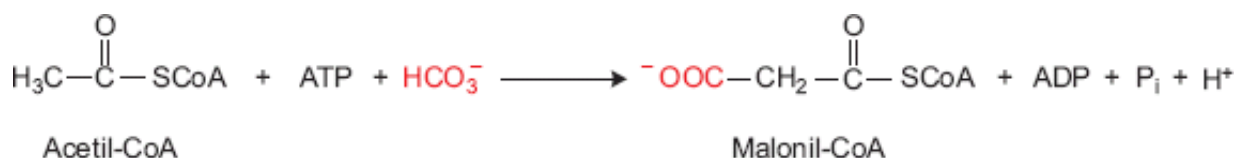


Figura 16.10 Transporte do grupo acetila da acetil-CoA, sob a forma de citrato, da mitocôndria para o citosol. As enzimas e as translocases (da membrana interna da mitocôndria) que participam do processo são: (1) citrato sintase, (2) tricarboxilato translocase, (3) citrato liase, (4) malato desidrogenase, (5) enzima málica, (6) piruvato translocase e (7) piruvato carboxilase. As setas tracejadas indicam transporte através de translocases.

A síntese de ácidos graxos tem acetil-CoA e malonil-CoA como doadores de carbonos

A síntese de ácidos graxos consiste na união sequencial de unidades de dois carbonos: a primeira unidade é proveniente de *acetil-CoA*, e todas as subsequentes, de *malonil-CoA*.

A malonil-CoA é formada por carboxilação de acetil-CoA, em uma reação catalisada pela *acetil-CoA carboxilase*, que tem como grupo prostético a *biotina*. O mecanismo de ação da enzima é semelhante ao de outras carboxilases biotina-dependentes, como a piruvato carboxilase (Seção 14.2) e a propionil-CoA carboxilase (Seção 16.2.2).



A acetil-CoA carboxilase de bactérias é composta por três subunidades distintas; a de vertebrados é uma enzima multifuncional (as três atividades catalíticas existem em domínios diferentes de um único polipeptídeo) e em plantas, ocorrem as duas formas. Na maioria das plantas superiores, a enzima de cloroplastos é semelhante à de bactérias, com subunidades individualizadas, e a do citosol é multifuncional.

A forma ativa da acetil-CoA carboxilase em mamíferos e outros animais é um polímero filamentososo, resultante da associação de protômeros inativos. A formação de malonil-CoA constitui um ponto importante da regulação do

metabolismo de ácidos graxos (Seção 20.7).

A síntese de ácidos graxos é catalisada por um sistema enzimático denominado *sintase de ácidos graxos*. A organização estrutural das sintases de ácidos graxos varia conforme o organismo, mas as reações catalisadas são as mesmas. Nas bactérias e plantas, as enzimas responsáveis pela síntese são entidades monofuncionais independentes. Nos vertebrados e fungos, as sintases são enzimas multifuncionais, trazendo grande eficiência ao processo de síntese. Nos mamíferos é composta por duas cadeias polipeptídicas idênticas associadas em um dímero e cada um dos monômeros contém todas as atividades necessárias para a síntese. Na descrição a seguir, os domínios da sintase de mamíferos que catalisam essas atividades serão denominados *enzimas*.

O único domínio da sintase que não tem atividade enzimática é a *proteína carregadora de acila* ou *ACP* (*Acyl-Carrier Protein*), à qual está sempre ligada a cadeia do ácido graxo em crescimento. O ACP tem como grupo prostético um derivado do ácido pantotênico, a *fosfopanteteína*, também componente da coenzima A. O ACP, como a coenzima A, une-se a grupos acila por ligação tioéster com a sulfidrila terminal do grupo fosfopanteteína (Figura 16.11). A longa e flexível cadeia de fosfopanteteína do ACP transporta o substrato entre os diferentes centros ativos da sintase, à semelhança da atuação do ácido lipoico no complexo piruvato desidrogenase (Seção 9.2) e da biotina na piruvato carboxilase (Seção 14.2).

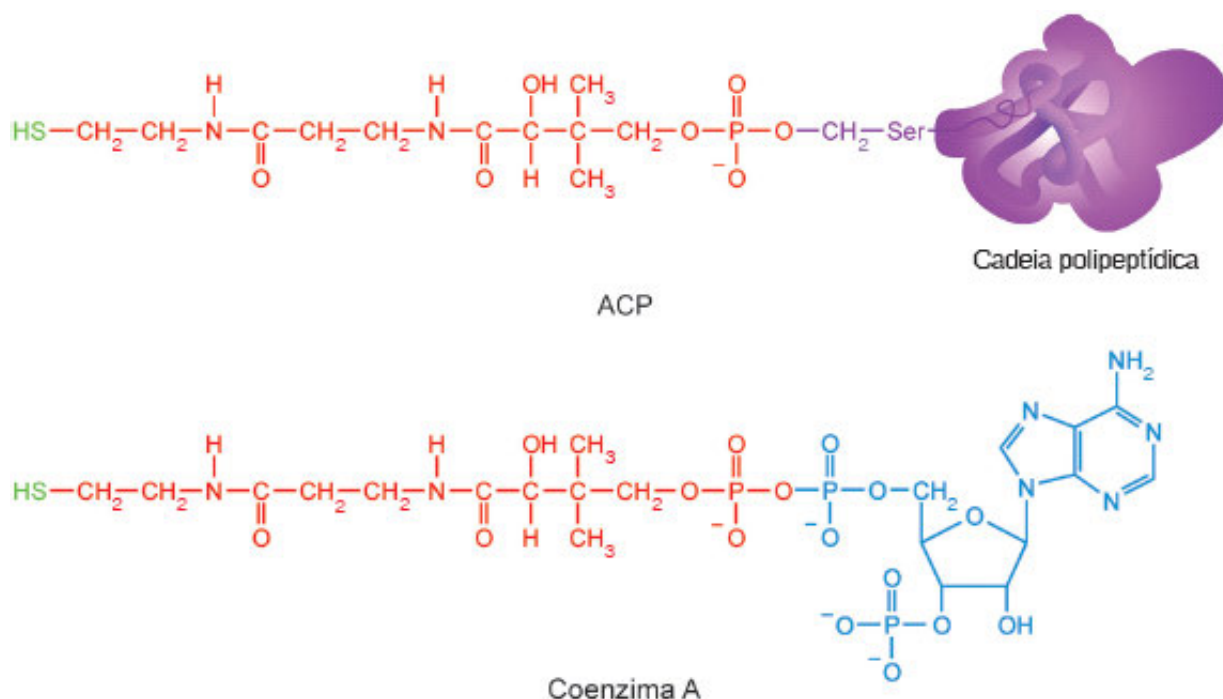


Figura 16.11 Estrutura do ACP e da coenzima A. A sulfidrila terminal está assinalada em verde e o grupo fosfopanteteína em vermelho. No ACP, a fosfopanteteína está ligada a um resíduo de serina da cadeia polipeptídica (em roxo) e na coenzima A, ao grupo fosfato da 3'-fosfoadenosina (em azul).

A síntese (Figura 16.12) inicia-se com a transferência do grupo acetila da acetil-CoA para o ACP; em seguida, a acetila é transferida para o grupo SH de um resíduo de cisteína de uma das enzimas da sintase, a β -cetoacil-ACP sintase; o ACP, agora livre, pode receber o grupo malonila da malonil-CoA, formando malonil-ACP. Estas etapas são catalisadas pela *malonil/acetil-CoA-ACP transferase* (enzima 1). Segue-se uma condensação dos grupos acetila e malonila, catalisada pela β -cetoacil-ACP sintase (enzima 2), originando um β -cetoacil-ACP de quatro carbonos, com liberação de CO_2 . Este CO_2 é exatamente aquele utilizado na carboxilação de acetil-CoA a malonil-CoA. Por isso, apesar de CO_2 ser imprescindível à síntese de ácidos graxos, seu átomo de carbono não aparece no produto. O fato de a condensação processar-se com uma descarboxilação faz com que esta reação seja acompanhada de uma grande queda de energia livre, dirigindo-a no sentido da síntese. Justifica-se assim o gasto inicial de ATP para produzir malonil-CoA a partir de acetil-CoA: a utilização do precursor de três carbonos contorna a condensação termodinamicamente desfavorável de duas moléculas de dois carbonos.

O β -cetoacil-ACP de quatro carbonos formado (contendo o terminal metila do ácido graxo a ser formado) sofre redução, desidratação e nova redução, catalisadas, respectivamente, por β -cetoacil-ACP redutase (enzima 3), β -hidroxiacil-ACP desidratase (enzima 4) e *enoi-ACP redutase* (enzima 5). As duas redutases usam NADPH como doador de elétrons. Neste ponto, termina o primeiro ciclo de síntese, com a formação de *butiril-ACP*.

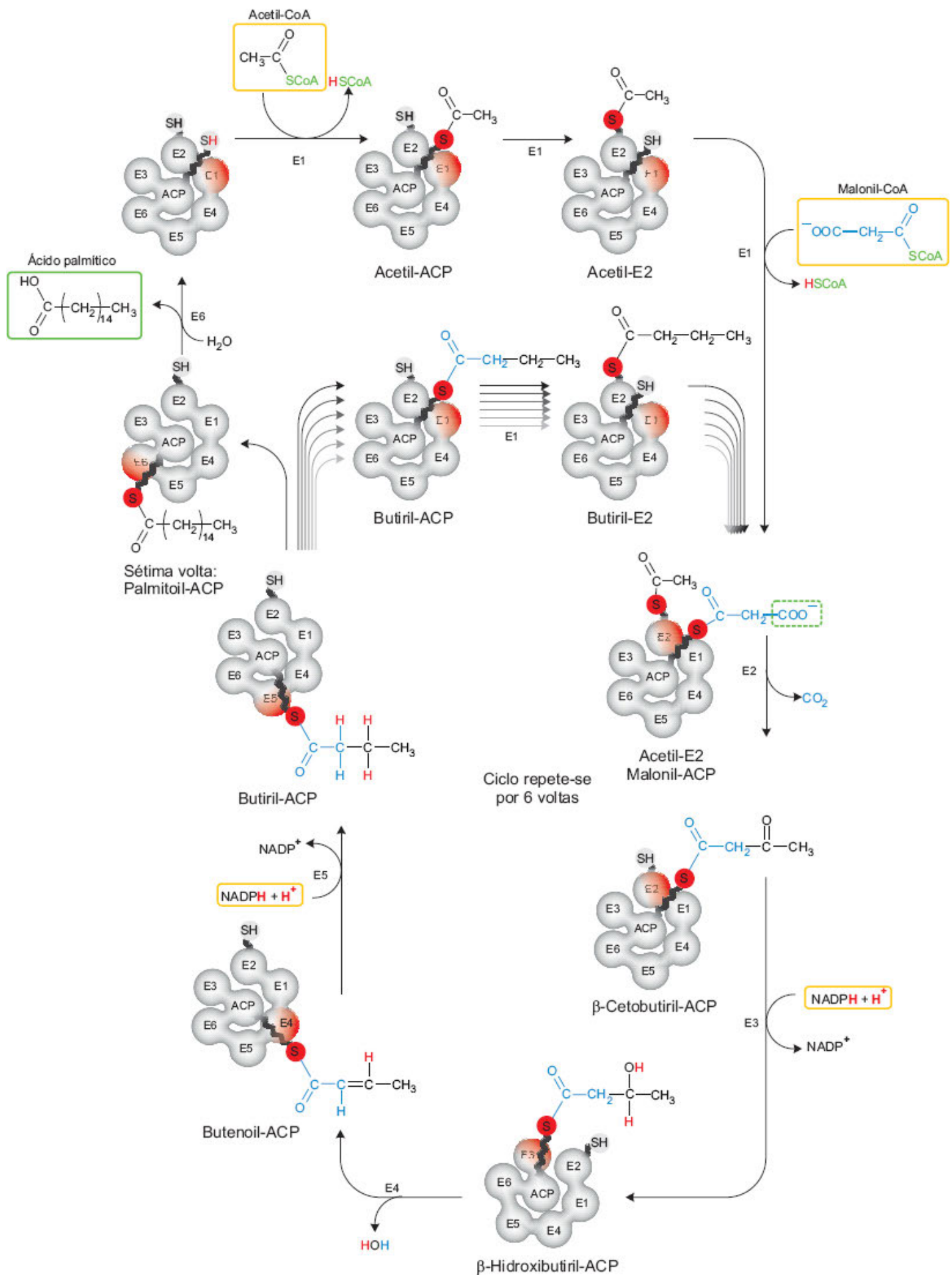


Figura 16.12 Reações catalisadas por sintases de ácidos graxos. As enzimas (ou atividades enzimáticas) constituintes das sintases são: (1) acetil-CoA-ACP transacilase, (2) malonil-CoA-ACP transacilase, (3) β-cetoacil-ACP sintase, (4) β-cetoacil-ACP redutase, (5) β-hidroxiacil-ACP desidratase, (6) enoil-ACP redutase e (7) tioesterase (esta enzima não consta do esquema). A sintase de ácidos graxos está representada por uma esfera, na qual estão destacados o ACP, com sua sulfidril terminal, e a β-cetoacil-ACP sintase (enzima 3), com o grupo SH de um de seus resíduos de cisteína. A figura mostra o primeiro ciclo de síntese, que leva à formação de butiril-ACP. Para o alongamento da cadeia carbônica (seta pontilhada), o butiril-ACP, sintetizado no final da primeira volta, sofre a

mesma sequência de reações (enzimas 2 a 6), que o acetil-ACP: o grupo butirila é transferido para o grupo SH da enzima 3, como ocorreu com o grupo acetila no início da primeira volta, prosseguindo as reações do mesmo modo que no primeiro ciclo de síntese.

Para prosseguir o alongamento da cadeia — por adição de unidades de dois carbonos fornecidos por malonil-CoA — o grupo butirila é transferido para o SH da β -cetoacil-ACP sintase (à semelhança do que ocorreu com o grupo acetila), liberando o ACP, que pode, então, receber outro grupo malonila. A repetição do ciclo por mais seis voltas, perfazendo um total de *sete* voltas, leva à formação de *palmitoil-ACP*, que é reconhecido pela *tioesterase* (enzima 6): a ligação tioéster do substrato é hidrolisada, liberando o *ácido palmítico*. A sintase de ácidos graxos de mamíferos produz ácidos graxos saturados de até 16 carbonos, o mais frequente sendo o ácido palmítico.

A síntese de ácido palmítico (16 C), no total, requer: 1 acetil-CoA, 7 malonil-CoA, 7 ATP consumidos na formação de 7 malonil-CoA a partir de 7 acetil-CoA e 14 NADPH utilizados nas 7 voltas da síntese.

O NADPH tem duas origens: provém da reação catalisada pela enzima málica e das reações da via das pentoses-fosfato catalisadas por desidrogenases (Seção 12.2), que sofrem uma regulação paralela (Seção 20.3) à regulação da síntese de ácidos graxos (Seção 20.7). A importância relativa entre as duas fontes de poder redutor depende do tecido considerado. Nos vegetais, a síntese de ácidos graxos ocorre nos cloroplastos, onde NADPH é produzido pelas reações da fase clara da fotossíntese (Seção 15.3).

A sequência dos *tipos de reações* da síntese de um ácido graxo (condensação, redução, desidratação e redução) é oposta à sequência da oxidação de um ácido graxo pelo ciclo de Lynen (oxidação, hidratação, oxidação e cisão da cadeia carbônica) (Figura 16.13). A despeito disto, uma via *não* é o inverso da outra: elas diferem quanto às enzimas e coenzimas utilizadas, ao compartimento celular onde se processam e ao suporte da cadeia carbônica (ACP ou CoA). Em resumo, os processos de síntese e de degradação de ácidos graxos são absolutamente distintos, como habitualmente acontece no metabolismo.

A síntese de ácidos graxos nos animais ocorre em muitos tecidos, verificando-se uma variação entre as diferentes espécies quanto ao tecido onde ela é mais relevante. Nos seres humanos, a maior parte da produção de ácidos graxos ocorre no fígado e, em menor extensão, no tecido adiposo. Os ácidos graxos são sintetizados a partir dos componentes da dieta: carboidratos, principalmente, e do excedente de proteínas (este pouco usual na dieta da maioria da população); são exportados para os outros tecidos pelas lipoproteínas plasmáticas. Nas plantas, a síntese de ácidos graxos acontece nos cloroplastos; no citosol, há o processo de alongamento, originando os ácidos graxos de cadeia muito longa, componentes das ceras vegetais.

associadas. Participam, também, do transporte de colesterol (Seção 20.8). Determinados ácidos graxos insaturados, que não podem ser sintetizados pelas células de mamíferos, destacam-se ainda mais, por originarem moléculas reguladoras (ver *Eicosanoides* a seguir).

As células animais têm uma capacidade de sintetizar ácidos graxos insaturados muito menores do que as células vegetais. Os mamíferos, incluindo os seres humanos, dispõem de *acil-CoA dessaturases* que produzem insaturações apenas nas posições $\Delta 4$, $\Delta 5$, $\Delta 6$ e $\Delta 9$, não havendo possibilidade de introdução de duplas ligações entre carbonos mais distantes da carboxila do que C9, ou seja, entre este carbono e o carbono ω . Todavia, ácidos graxos contendo insaturações além de C9, como, por exemplo, $\Delta 12$ ($\omega-6$) e $\Delta 15$ ($\omega-3$), são imprescindíveis para esses organismos. Tais ácidos graxos são obtidos de plantas, que têm *dessaturases* capazes de originar essas duplas ligações.

As *acil-CoA dessaturases* de mamíferos fazem parte de um sistema enzimático ligado ao retículo endoplasmático, que inclui o citocromo b_5 e requer NADH e O_2 . Este sistema produz os ácidos graxos monoinsaturados mais comuns nos tecidos animais: *palmitoleico* ($\omega-7$) e *oleico* ($\omega-9$), por meio da introdução de uma dupla ligação na posição $\Delta 9$ dos ácidos palmítico e esteárico, respectivamente (Figura 16.14).

As *dessaturases* de células vegetais catalisam a formação de uma dupla ligação $\Delta 12$ no ácido oleico, convertendo-o em *ácido linoleico* (18:2 $\Delta 9,12$ $\omega-6$), que sofre outra insaturação ($\Delta 15$) e origina o *ácido α -linolênico* (18:3 $\Delta 9,12,15$ $\omega-3$).

Os ácidos graxos que não podem ser sintetizados pelos mamíferos devem ser obtidos da alimentação, sendo, por isto, ditos *essenciais*. Os ácidos graxos reconhecidamente essenciais para os seres humanos são os *ácidos linoleico* ($\omega-6$) e *α -linolênico* ($\omega-3$). A partir dos essenciais, o organismo humano sintetiza, por meio de reações alternadas de *dessaturação* e *alongamento*, duas famílias de ácidos graxos mais longos e com maior número de insaturações: a família $\omega-6$, derivada do ácido linoleico, e a família $\omega-3$, do ácido α -linolênico.

A *dessaturação* do ácido linoleico (Figura 16.14) produz o *ácido γ -linolênico* (18:3 $\Delta 6,9,12$ $\omega-6$). Este ácido graxo sofre *alongamento* de dois carbonos, que resulta em alteração da posição das insaturações (deslocamento de dois carbonos a partir da carboxila), formando o ácido di-homo- γ -linolênico (20:3 $\Delta 8,11,14$ $\omega-6$). A quarta insaturação introduzida é a $\Delta 5$, originando o *ácido araquidônico* (20:4 $\Delta 5,8,11,14$ $\omega-6$), que é o ácido graxo poli-insaturado de cadeia longa mais abundante nas membranas da maioria das células humanas. O ácido araquidônico pode sofrer reações adicionais de *alongamento* e *insaturação*.

O ácido α -linolênico é submetido a reações de *insaturação* e *alongamento*, formando diversos derivados, dentre os quais se salientam os ácidos *eicosapentaenoico* (EPA, da denominação inglesa, 20:5 $\omega-3$) e *docosaexaenoico* (DHA, 22:6 $\omega-3$). EPA e DHA são particularmente abundantes no sistema nervoso central e na retina. Nos seres humanos, uma fração muito pequena de ácido α -linolênico ($\omega-3$) é convertida em EPA e DHA porque os ácidos graxos $\omega-6$ e $\omega-3$ competem como substratos nas etapas de *dessaturação* e *alongamento*, e a ingestão de ácidos graxos $\omega-6$ costuma ser muito maior do que a de ácidos graxos $\omega-3$. Por não serem sintetizados em quantidades adequadas, EPA e DHA têm sido considerados como componentes essenciais da dieta humana. Adicionalmente, admite-se que atuem na prevenção de muitas doenças. Diversas hipóteses têm sido propostas para explicar esse efeito protetor (ver ao final da Seção 16.6.1).

As deficiências de ácidos graxos essenciais $\omega-3$ e/ou $\omega-6$ acarretam diversas síndromes que podem ser fatais.

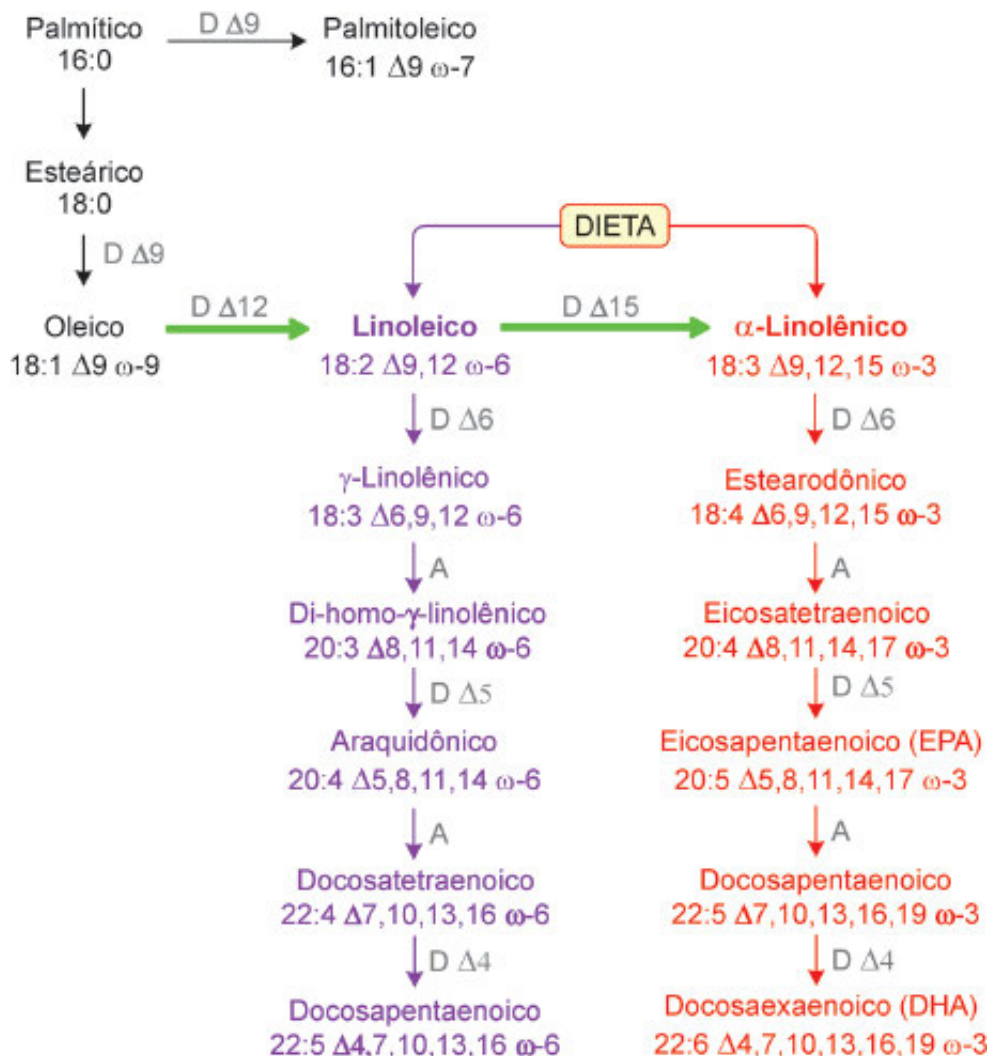


Figura 16.14 Síntese de ácidos graxos por alongamento e insaturação do ácido palmítico. As conversões que ocorrem nos vegetais estão indicadas por setas verdes. Os ácidos linoleico (ω -6) e α -linolênico (ω -3) são essenciais para os seres humanos, devendo ser fornecidos pela dieta. Os ácidos graxos essenciais originam os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa das classes ω -6 (em roxo) e ω -3 (em vermelho), por meio de reações de dessaturação (D) e de alongamento (A).

As necessidades e as fontes dietéticas dos ácidos graxos essenciais são analisadas na Seção 18.2.2.

Um dos destinos metabólicos conhecidos dos ácidos graxos essenciais é a sua conversão em compostos fisiologicamente importantes, os eicosanoides.

16.6.1 Eicosanoides

Os eicosanoides são sintetizados a partir dos ácidos graxos essenciais

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa das séries ω -6 e ω -3, produzidos a partir dos ácidos graxos essenciais, são convertidos em compostos oxigenados estruturalmente relacionados: *prostaglandinas*, *prostacilinas*, *tromboxanas*, *leucotrienos* etc. Essas famílias de substâncias são chamadas, conjuntamente, de *eicosanoides*, por terem 20 (*eikosi*, em grego) carbonos.

O precursor mais importante de eicosanoides é o ácido araquidônico (ω -6), constituinte de fosfolipídios de membrana. Por isto, a síntese de eicosanoides inicia-se com a liberação deste ácido graxos da bicamada lipídica, por meio de hidrólise, catalisada por uma fosfolipase específica, a fosfolipase A₂. O ácido araquidônico origina eicosanoides por duas vias principais (Figura 16.15), catalisadas por *ciclo-oxigenases* (COX), que sintetizam prostaglandinas (os primeiros eicosanoides descobertos), prostacilinas e tromboxanas e *lipo-oxigenases* (LOX), que produzem leucotrienos.

Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da série ω -3, como os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA), são também substratos das enzimas das vias de síntese de eicosanoides. Existe, então, uma competição entre os ácidos graxos ω -6 e ω -3, que influencia o tipo de eicosanoide a ser produzido. Deste modo, o perfil de eicosanoides dependerá das enzimas presentes na célula e do tipo de ácido graxo existente na membrana plasmática, característica esta que sofre forte influência da composição de ácidos graxos da dieta (Seção 18.2.4).

Os eicosanoides são sintetizados pela maioria das células nucleadas, em resposta a infecção, lesão, ação hormonal, estresse e outros estímulos. Atuam em concentrações tão baixas quanto os hormônios; ao contrário destes, não são

transportados pela circulação e exercem seus efeitos localmente, por ligação a receptores específicos das membranas plasmática e nuclear. São mediadores de processos fisiológicos muito diversificados: contração de músculos lisos — e, conseqüentemente, regulação da pressão arterial, dilatação dos brônquios, contração uterina etc. —, reação inflamatória desencadeada por lesão ou infecção, manifestação de dor e febre, coagulação sanguínea, secreção de suco gástrico e outros. Os eicosanoides são envolvidos na patogênese de doenças devidas a interferências nesses processos, tais como: doenças inflamatórias agudas e crônicas, autoimunes (artrite reumatoide) e alérgicas (asma), aterosclerose, câncer, doença de Alzheimer e de Parkinson etc. Essas substâncias têm despertado enorme interesse médico, não somente devido ao seu largo espectro de ação, mas por atuarem em concentrações extremamente baixas e terem meia-vida muito curta; tais características viabilizam a sua utilização para o desenvolvimento de agentes farmacológicos potentes.

Com efeito, diversos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos de uso corrente interferem no metabolismo de eicosanoides (Figura 16.15). Os *corticosteroides*, por exemplo, inibem a fosfolipase A₂, reduzindo a disponibilidade de ácido araquidônico e afetando, portanto, a síntese de todos os eicosanoides dele derivados. Já os anti-inflamatórios não esteróidicos, como *aspirina* (mecanismo de ação na Seção 5.7), *indometacina*, *fenilbutazona*, *ibuprofeno*, *naproxeno*, *diclofenaco*, *piroxicam* etc., bloqueiam apenas a subdivisão da via que origina prostaglandinas, prostacilinas e tromboxanas, não atuando sobre o metabolismo dos leucotrienos e lipoxinas. Estes fármacos inibem a atividade das ciclooxigenases, que catalisam a ciclização do ácido araquidônico (ligação dos carbonos 8 e 12) e a incorporação de oxigênio. A aspirina, em doses baixas, tem sido utilizada com sucesso na prevenção de infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (derrames) etc., por evitar a formação de trombos (coágulos); este efeito é devido à inibição da síntese de tromboxanas (o principal eicosanoide sintetizado por plaquetas), que estimulam a agregação de plaquetas, o passo inicial da coagulação sanguínea.

As prostaglandinas, por estimularem a contração uterina, têm sido empregadas para a indução do parto normal ou como agentes abortivos. Os leucotrienos são mediadores de processos alérgicos, como a reação anafilática e a asma. Agentes terapêuticos que inibem a sua ação, evitando a constrição brônquica resultante, são adotados no tratamento da asma.

A inibição farmacológica da biossíntese de eicosanoides, graças à sua atuação pleiotrópica, tem igualmente efeitos deletérios. Por exemplo, o uso prolongado de doses baixas de aspirina desencadeia úlceras gastroduodenais.

Deve-se salientar que os eicosanoides originados de ácido araquidônico (ω -6) exercem efeitos pró-inflamatórios e pró-agregantes de plaquetas muito mais potentes do que aqueles sintetizados a partir de EPA e DHA (ω -3). Além disto, pesquisas recentes identificaram outros derivados oxigenados de EPA e DHA, com fortes efeitos anti-inflamatórios e de resolução da inflamação, denominados apropriadamente de *protectinas* e *resolvinas*.

As atuações dos derivados de EPA e DHA no controle da inflamação poderiam ser responsáveis por sua ação protetora. Como os ácidos graxos ω -6 e ω -3 competem pelas enzimas das vias de síntese de eicosanoides, justifica-se a recomendação de aumentar a ingestão de ácidos graxos ω -3 de cadeia longa (Seção 18.2.2) — dietas ricas em EPA e DHA propiciam maior incorporação desses ácidos graxos nos fosfolípidios componentes das membranas celulares e a formação dos eicosanoides deles derivados, que atenuam a reação inflamatória.

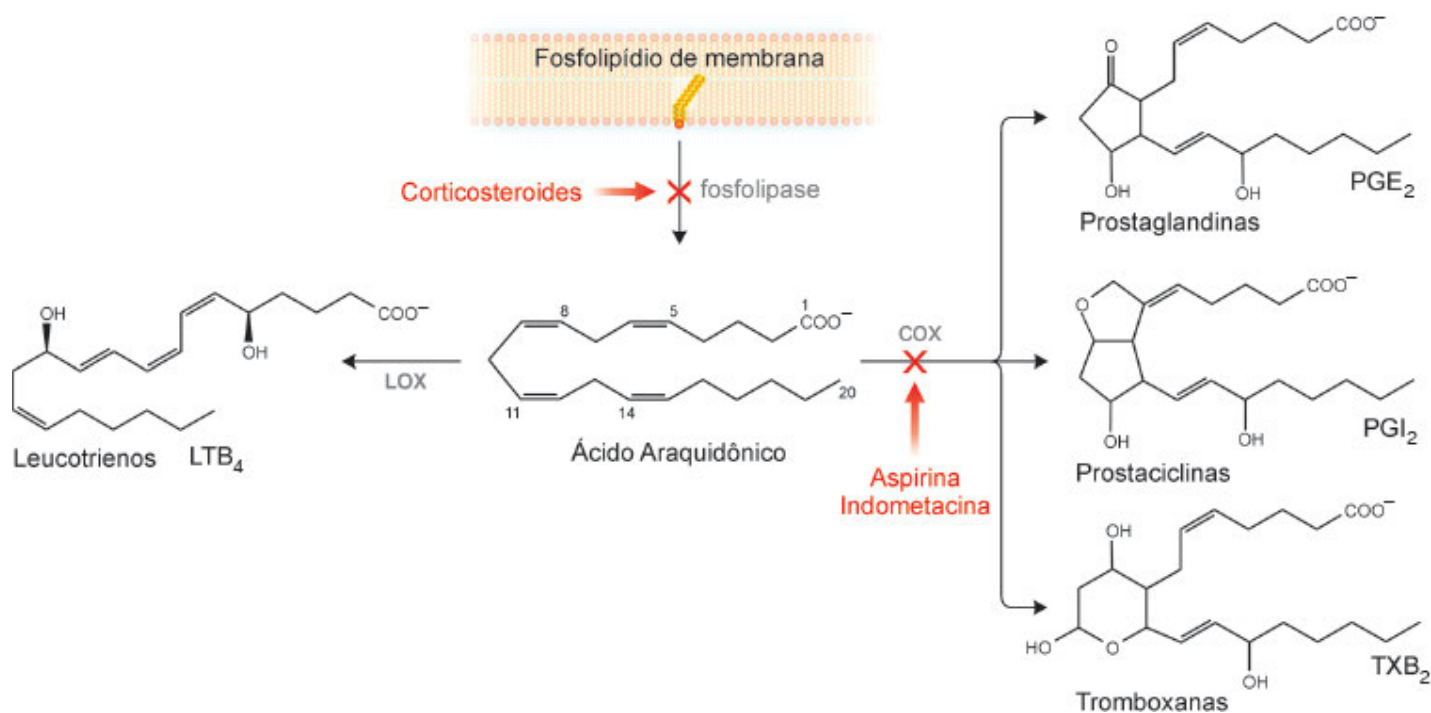


Figura 16.15 Esquema simplificado da síntese de eicosanoides a partir de ácido araquidônico, que deve ser primeiramente liberado de fosfolípidios de membrana, por ação da fosfolipase A₂. A figura mostra a estrutura de um membro representativo de algumas

famílias de eicosanoides e os pontos de atuação de agentes anti-inflamatórios. COX: ciclo-oxigenases; LOX: lipo-oxigenases.

16.7 Síntese de triacilgliceróis

Os precursores dos triacilgliceróis são glicerol 3-fosfato e acil-CoA

Os triacilgliceróis são sintetizados a partir de acil-CoA derivadas de ácidos graxos e glicerol 3-fosfato. No tecido adiposo, o glicerol 3-fosfato é formado, principalmente, por redução de di-hidroxiacetona fosfato, obtida a partir de carboidratos (Seção 9.1), aminoácidos e lactato (Seção 14.2). No fígado e nos rins, a fosforilação do glicerol é catalisada pela glicerol quinase (Figura 16.16).

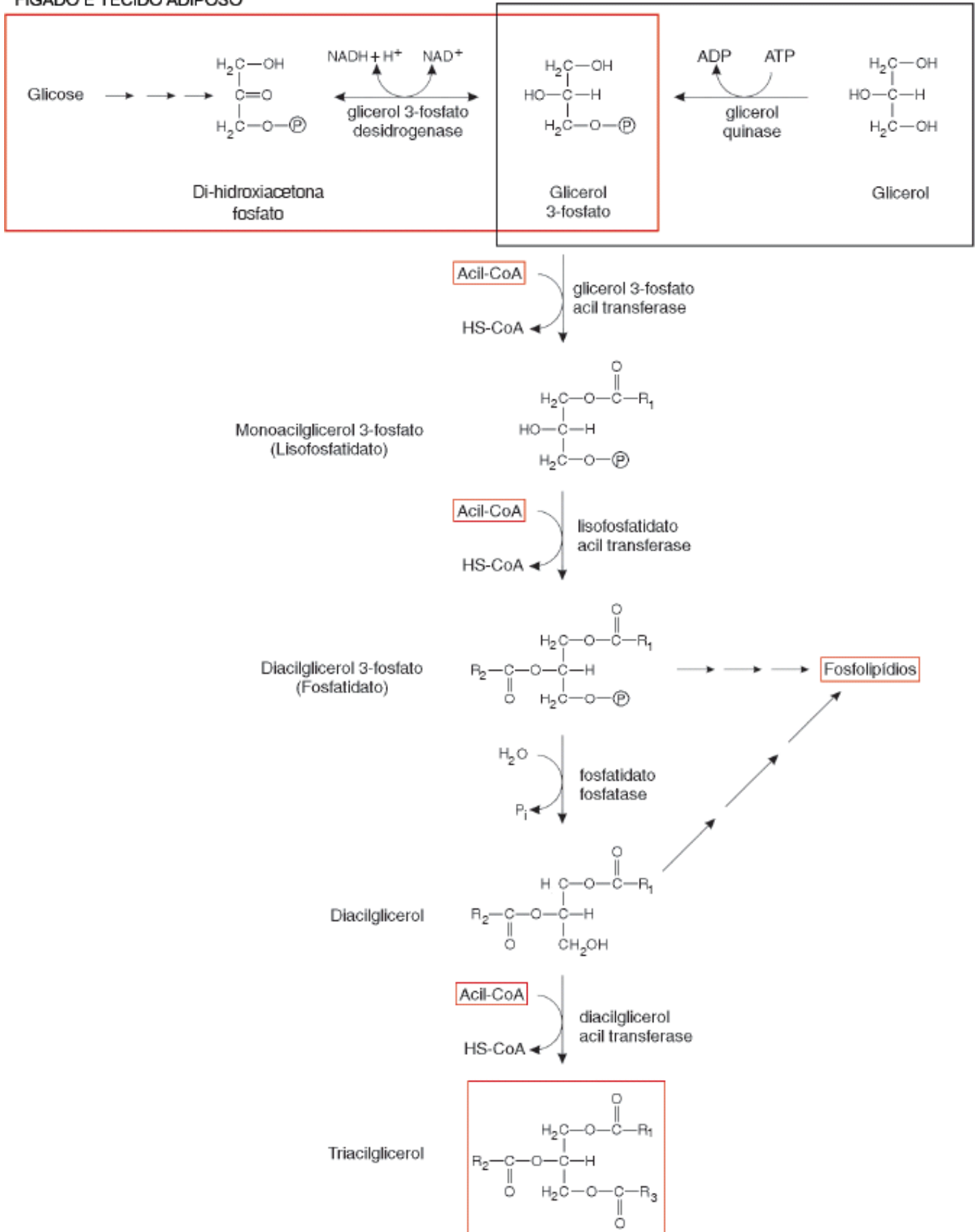


Figura 16.16 Síntese de triacilgliceróis — o fosfatidato e o diacilglicerol são intermediários comuns à via de síntese de fosfolipídios.

O glicerol 3-fosfato é acilado em duas etapas, formando *fosfatidato* (*diacilglicerol 3-fosfato*), que, por hidrólise do grupo fosfato, origina *diacilglicerol*. Estes dois últimos compostos são intermediários também da síntese de fosfolipídios. O triacilglicerol é obtido por acilação do diacilglicerol (Figura 16.16).

O fígado e o tecido adiposo são “parceiros” no metabolismo de triacilgliceróis

A maioria dos tecidos dos seres humanos é capaz de esterificar ácidos graxos, formando triacilgliceróis, mas o fígado e o tecido adiposo são os principais responsáveis por esse processo. Os triacilgliceróis sintetizados no fígado são, na maior parte, incorporados em lipoproteínas plasmáticas, encarregadas da distribuição de ácidos graxos aos tecidos extra-hepáticos, o adiposo inclusive. O tecido adiposo encarrega-se da síntese e armazenamento de triacilgliceróis — formados a partir de ácidos graxos da dieta, transportados pelos quilomícrons, ou a partir daqueles sintetizados pelo fígado e pelo próprio tecido adiposo — e, ainda, da sua hidrólise, liberando ácidos graxos para uso interno ou para exportação a outros órgãos. Os processos de armazenamento ou mobilização de triacilgliceróis ocorrem, obviamente, em condições fisiológicas antagônicas e estão sujeitos a mecanismos opostos de regulação.

Os fosfolipídios, necessários para a biossíntese de membranas, são sintetizados, praticamente, por todas as células.

16.8 Metabolismo do colesterol

O colesterol do organismo humano pode ser obtido por produção endógena ou a partir dos alimentos. A quantidade de colesterol sintetizado *de novo* varia de modo inverso com a quantidade ingerida. Um indivíduo adulto saudável sintetiza em torno de 800 mg de colesterol por dia, que corresponde a cerca de 70% do colesterol total diário e o restante é fornecido pela dieta. Os principais órgãos responsáveis pela produção de colesterol são o fígado e o intestino delgado. O colesterol, originário da síntese endógena ou dos alimentos, é transportado pelas lipoproteínas plasmáticas (Seção 6.2.7).

O cérebro também sintetiza grande quantidade de colesterol e seu conteúdo é, em média, seis vezes maior que o do fígado. Todavia, diferentemente do fígado e da maioria dos tecidos de mamíferos, o cérebro não é capaz de absorver ou de exportar colesterol associado a lipoproteínas plasmáticas, porque elas não atravessam a barreira hematoencefálica. Deste modo, todo o colesterol presente no cérebro é formado por síntese *de novo* e o excedente pode ser exportado sob a forma de derivados hidroxilados (ver adiante).

A acetil-CoA é precursora de todos os átomos de carbono presentes no colesterol (C_{27}) e o agente redutor é o mesmo da síntese de ácidos graxos, ou seja, NADPH. As enzimas que catalisam a síntese de colesterol localizam-se no citosol e no retículo endoplasmático. A via é composta por dezenas de reações, que não serão descritas na sua totalidade, mas, sim, agrupadas em etapas que evidenciam o esquema básico de “montagem” da molécula de colesterol: a acetil-CoA forma unidades de cinco carbonos, com estrutura semelhante ao isopreno (Figura 16.17), que se polimerizam em um intermediário linear, que, após ciclização, origina o colesterol.

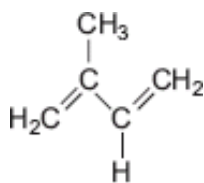


Figura 16.17 Molécula do isopreno.

A síntese (Figura 16.18 a) inicia-se com a condensação de duas moléculas de acetil-CoA, produzindo acetoacetil-CoA; esta se condensa com outra molécula de acetil-CoA, produzindo *3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA)*. As enzimas que catalisam estas reações são, respectivamente, *tiolase* e *hidroximetilglutaril-CoA sintase (HMG-CoA sintase)*, ambas citosólicas. Nos hepatócitos, estas duas enzimas são encontradas também nas mitocôndrias e a HMG-CoA formada é precursora dos *corpos cetônicos*.

A HMG-CoA é a seguir reduzida a *mevalonato*, à custa de 2 NADPH, em uma reação catalisada pela *HMG-CoA redutase*, uma enzima ligada ao retículo endoplasmático. Esta é a reação limitante da síntese de colesterol.

O mevalonato (C_6) sofre duas fosforilações, que consomem 3 ATP, e uma descarboxilação (Figura 16.18 b), originando a unidade isoprenoide, o *isopentenil-pirofosfato* (C_5). Além do colesterol, outros compostos importantes apresentam unidades isoprenoides em sua estrutura: clorofila, heme, ubiquinona, plastoquinona, vitaminas A, E e K, carotenoides e borracha.

Um total de 6 moléculas de isopentenil-pirofosfato são consumidas para formar *esqualeno* (C_{30}), o último intermediário linear da via (Figura 16.18 c). A síntese de esqualeno processa-se por reações de isomerização, condensação, redução por NADPH e eliminação de pirofosfato.

A etapa final (Figura 16.18 d) consiste no dobramento da molécula linear do esqualeno, de modo a formar o núcleo tetracíclico característico dos esteroides, além de um grupo hidroxila, a porção polar dessas moléculas. São mais de 20 reações complexas, incluindo incorporação de oxigênio, redução por NADPH, remoção de grupos metila e migração de duplas ligações, que levam, finalmente, à produção de colesterol.

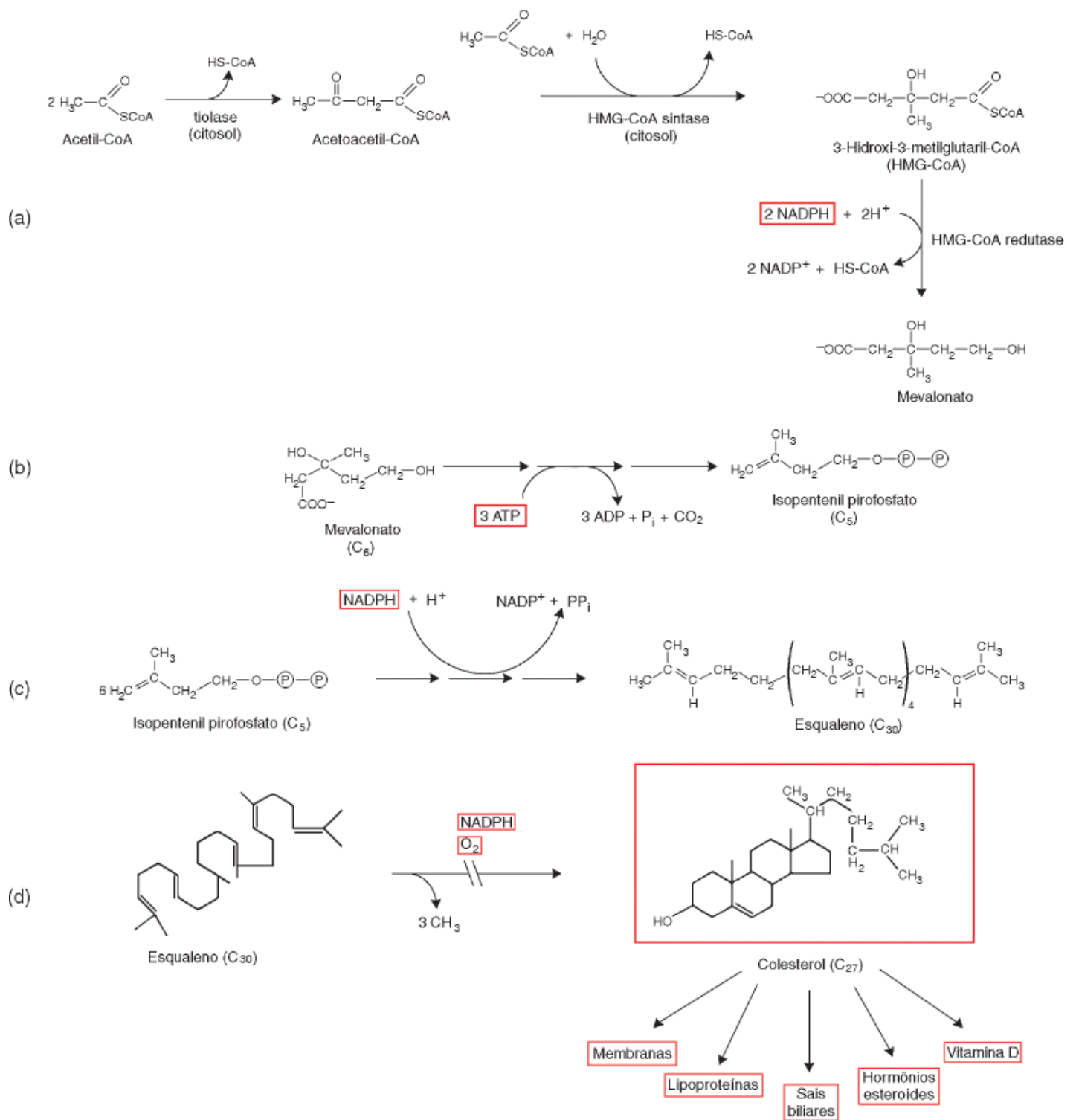



Figura 16.18 Etapas da síntese de colesterol. a) A condensação de 3 moléculas de acetil-CoA produz HMG-CoA, que é reduzida a mevalonato. b) Mevalonato (C₆) é convertido na unidade isoprenoide, o isopentenil-pirofosfato (C₅), por fosforilação à custa de ATP e descarboxilação. c) Seis unidades isoprenoides formam o esqualeno, um composto linear de 30 carbonos, com redução por NADPH e produção de PP_i. d) A conversão de esqualeno em colesterol (C₂₇) envolve a ciclização de esqualeno, por meio de vários passos que incluem a perda de 3 grupos metila e o consumo de NADPH e O₂.

A síntese de colesterol é, portanto, uma síntese redutiva, que ocorre com grande consumo de energia: para cada molécula produzida são gastos 18 ATP e dezenas de NADPH.

 **O controle do metabolismo do colesterol está analisado na Seção 20.8.**

O colesterol, apesar de tão temido, é indispensável ao organismo humano

O colesterol, além de ser um componente estrutural de membranas, é precursor dos ácidos biliares, oxisteroides, hormônios esteroides e da vitamina D. Apesar de desempenhar funções vitais, o colesterol tem sido considerado um “inimigo” da saúde, devido à correlação existente entre níveis plasmáticos aumentados de colesterol e ocorrência de aterosclerose (Seção 20.8).

Os *ácidos biliares* são esteroides di- ou tri-hidroxilados, produzidos no fígado por modificações da molécula de

colesterol, que incluem: hidroxilação do núcleo tetracíclico e encurtamento e oxidação da cadeia lateral. Estas reações consomem NADPH, O₂, acetil-CoA e ATP e são catalisadas por dezenas de enzimas, que incluem diversos citocromos P₄₅₀.

No pH fisiológico, os ácidos biliares ocorrem predominantemente na forma desprotonada, do que resulta a denominação mais apropriada de *sais biliares*; ambos os termos, todavia, costumam ser empregados. Nos seres humanos, os principais sais biliares são *colato* e *quenodesoxicolato* (*ácidos cólico* e *quenodesoxicólico*), secretados para a vesícula biliar, na sua maior parte, associados a glicina e a taurina por ligação amídica (Figura 16.19). A bile contém, ainda, outros compostos, dentre os quais, colesterol. Em determinados distúrbios crônicos do metabolismo de lipídios, há um aumento da secreção de colesterol para a bile, onde ele pode precipitar e originar cálculos (“pedras”). A incidência de cálculos de colesterol é muito alta na população idosa do mundo ocidental.

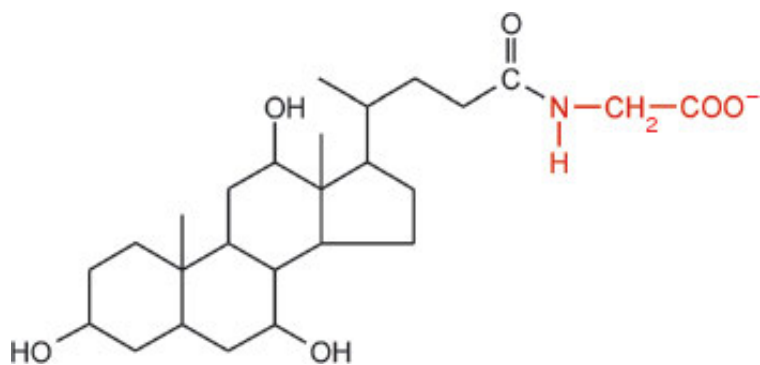


Figura 16.19 Estrutura do glicocolato, derivado do colato por ligação com glicina (em vermelho).

Os sais biliares são secretados da vesícula biliar para a porção superior do intestino delgado (duodeno), onde têm papel fundamental na digestão de lipídios: por suas propriedades anfifílicas, são responsáveis pela emulsificação e solubilização dos lipídios e das vitaminas lipossolúveis, facilitando sua digestão e absorção. A maior parte dos sais biliares é reabsorvida na porção inferior do intestino delgado (íleo) e retorna ao fígado, para novos ciclos de secreção. A parte restante é excretada nas fezes, depois de parcialmente degradada pelas bactérias intestinais.

Além de atuarem como detergentes fisiológicos, os sais biliares têm uma função primordial na eliminação do colesterol. O organismo humano não produz enzimas capazes de degradar o anel esteroide a CO₂ e H₂O, de modo que *a formação de sais biliares é a principal via de excreção de colesterol*. A inibição da reabsorção dos sais biliares aumenta a conversão de colesterol nestes compostos, ou seja, aumenta a excreção de colesterol. Este é o princípio de ação de alguns fármacos utilizados para reduzir o nível de colesterol plasmático (Seção 20.8).

Em alguns órgãos, como o cérebro, a exportação do colesterol para a circulação é viabilizada por sua conversão a compostos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. São os *oxiesteroides*, derivados que contêm grupos hidroxilas em várias posições da cadeia lateral do colesterol, formados em reações catalisadas por citocromos P₄₅₀. Os oxiesteroides são também produzidos em outros tecidos extra-hepáticos e constituem uma forma de transporte e excreção de colesterol, porque podem ser oxidados a sais biliares no fígado.

A síntese dos hormônios esteroides inicia-se com a hidroxilação da cadeia lateral do colesterol, catalisada por um citocromo P₄₅₀ mitocondrial, com a participação de NADPH e O₂. Os principais hormônios esteroides (Figura 16.20) são os *corticosteroides*, produzidos no córtex das glândulas suprarrenais e os *hormônios sexuais*, produzidos nas gônadas.

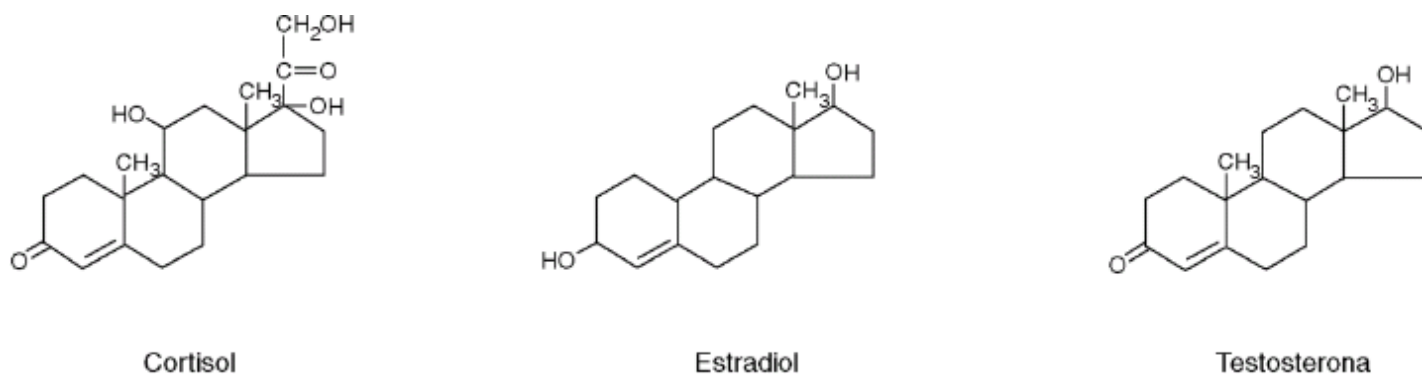


Figura 16.20 Estrutura de três hormônios esteroides. Notar a semelhança estrutural entre o estradiol (hormônio feminino) e a testosterona (hormônio masculino).

Os corticosteroides regulam o metabolismo de proteínas, carboidratos e eletrólitos. O *cortisol* (*hidrocortisona*) e seus derivados são largamente utilizados como agentes anti-inflamatórios, por inibirem a síntese de eicosanoides (Figura

Os hormônios sexuais incluem a *testosterona*, o hormônio masculino, e os *estrógenos* e as *progestinas*, os hormônios femininos. Tais hormônios controlam a diferenciação dos órgãos sexuais e das características sexuais secundárias. Derivados sintéticos dos hormônios sexuais têm tido várias aplicações terapêuticas, que vão desde a contracepção, até a reposição de estrógenos na pós-menopausa. Uma prática comum, mas condenável, é a utilização de derivados de hormônios sexuais masculinos, os chamados *esteroides anabolizantes*, para aprimorar o desempenho físico de atletas. Estes esteroides estimulam processos anabólicos, inclusive o aumento da massa muscular, mas acarretam sérios problemas ao organismo, como disfunção hepática e cardíaca, impotência etc.

Término leitura avançada

Bibliografia

- Arnold C *et al.*: Cytochrome P450-dependent metabolism of omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Rep* **62** (3): 536-547, 2010.
- Ghisla S: Beta-oxidation of fatty acids. A century of discovery. *Eur J Biochem* **271** (3): 459-461, 2004.
- Innis SM: Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* **30** (1): 39-103, 1991.
- Kemp S *et al.*: X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* **1822** (9): 1465-1474, 2012.
- Kim JJP, Miura R: Acyl-CoA dehydrogenases and acyl-CoA oxidases. Structural basis for mechanistic similarities and differences. *Eur J Biochem* **271**: 483-493, 2004.
- Lass A *et al.*: Lipolysis — A highly regulated multienzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores. *Prog Lipid Res* **50** (1-4): 14-27, 2011.
- Lee K *et al.*: Mitochondrial carnitine palmitoyltransferase 1a (CPT1a) is a part of an outer membrane fatty acid transfer complex. *J Biol Chem* **286** (29): 25655-25662, 2011.
- Lieber CS: Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis* **9** (1): 1-35, 2005.
- Michels PA *et al.*: Peroxisomes, glyoxysomes and glycosomes. *Mol Membr Biol* **22** (1-2):133-145, 2005.
- Russell DW: Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *J Lipid Res* **50**: S120-S125, 2009.
- Samuelsson B: Role of basic science in the development of new medicines: examples from the eicosanoid field. *J Biol Chem* **287** (13): 10070-10080, 2012.
- Theodoulou FL, Eastmond PJ: Seed storage oil catabolism: a story of give and take. *Curr Opin Plant Biol* **15** (3): 322-328, 2012.
- Thompson H: Superhuman athletes. *Nature* **487** (7407): 287-289, 2012.
- Van Veldhoven PP: Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. *J Lipid Res* **51** (10): 2863-2895, 2010.
- Walther TC, Farese RV Jr: Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu Rev Biochem* **81**: 687-714, 2012.
- Wanders RJA *et al.*: Fatty acid omega-oxidation as a rescue pathway for fatty acid oxidation disorders in humans. *FEBS J* **278** (2): 182-194, 2011.
- Yu HS *et al.*: Formation of acetaldehyde-derived DNA adducts due to alcohol exposure. *Chem Biol Interact* **188** (3): 367-375, 2010.

¹Os sistemas de representação de duplas ligações de ácidos graxos insaturados estão descritos na Seção 6.2.1.

²A denominação “corpos cetônicos” é inadequada porque são compostos solúveis, e não *corpos*, e apenas um deles é uma cetona; os outros dois são ácidos fracos, desprotonados no pH fisiológico. A designação teria se originado de tradução equivocada da expressão alemã “cetonas do corpo” e foi mantida por tradição.