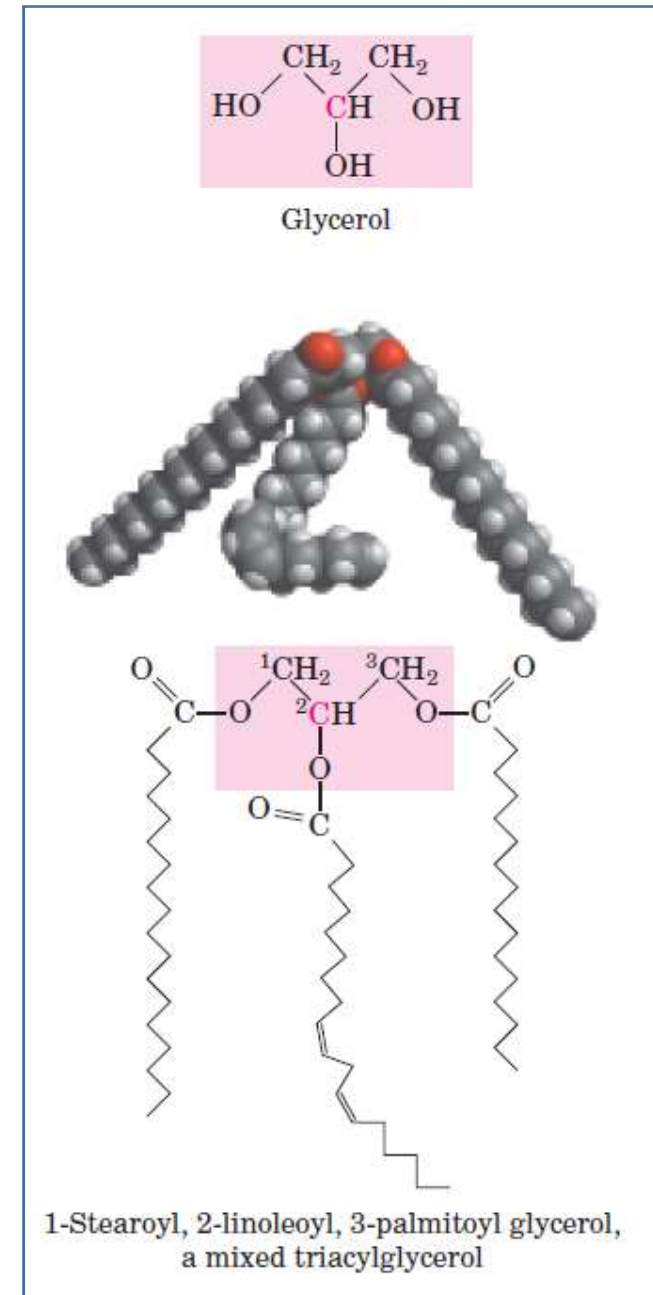


Ácidos graxos: síntese e degradação

QBQ 0104
Fisioterapia 2023

O organismo estoca ácidos graxos como triacilgliceróis

- Os ácidos graxos são armazenados ligados ao glicerol.
- Essas moléculas são conhecidas como triacilgliceróis.
- Por que o organismo estoca energia como triacilgliceróis e não glicogênio?



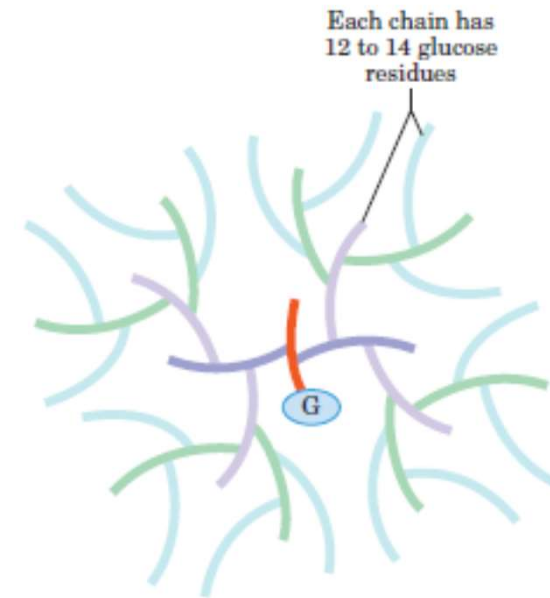
Glicose ou ácidos graxo?

- Lipídios são mais reduzidos que carboidratos:
- Lipídio: 9 kcal/g
- Carboidrato: 4 kcal/g

Homem de 70 kg:

Reserva de triacilgliceróis : 15 kg

Para obter a mesma quantidade de energia através de carboidratos precisaria de 37.5 Kg.



Glicogênio

Glicose ou ácidos graxo?

- O glicogênio requer água de solvatação, para cada 1g de glicogênio, temos 3g de água.
- 37.5 kg de glicogênio adsorveriam 112.5 kg de água.
- Portanto, para armazenarmos a mesma quantidade de energia sob a forma de carboidratos, seriam necessárias 150 Kg de glicogênio.
- Ou seja, um indivíduo de 70 Kg pesaria 220 Kg!

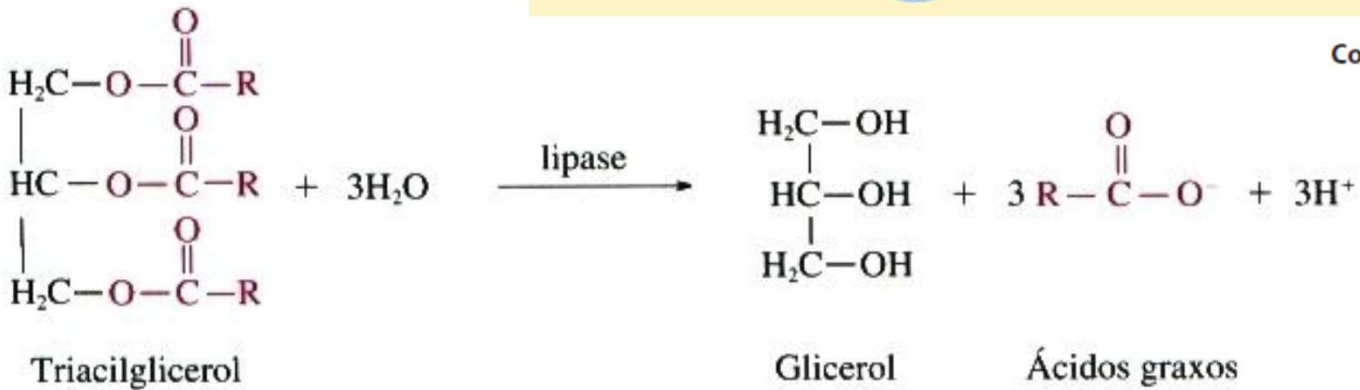
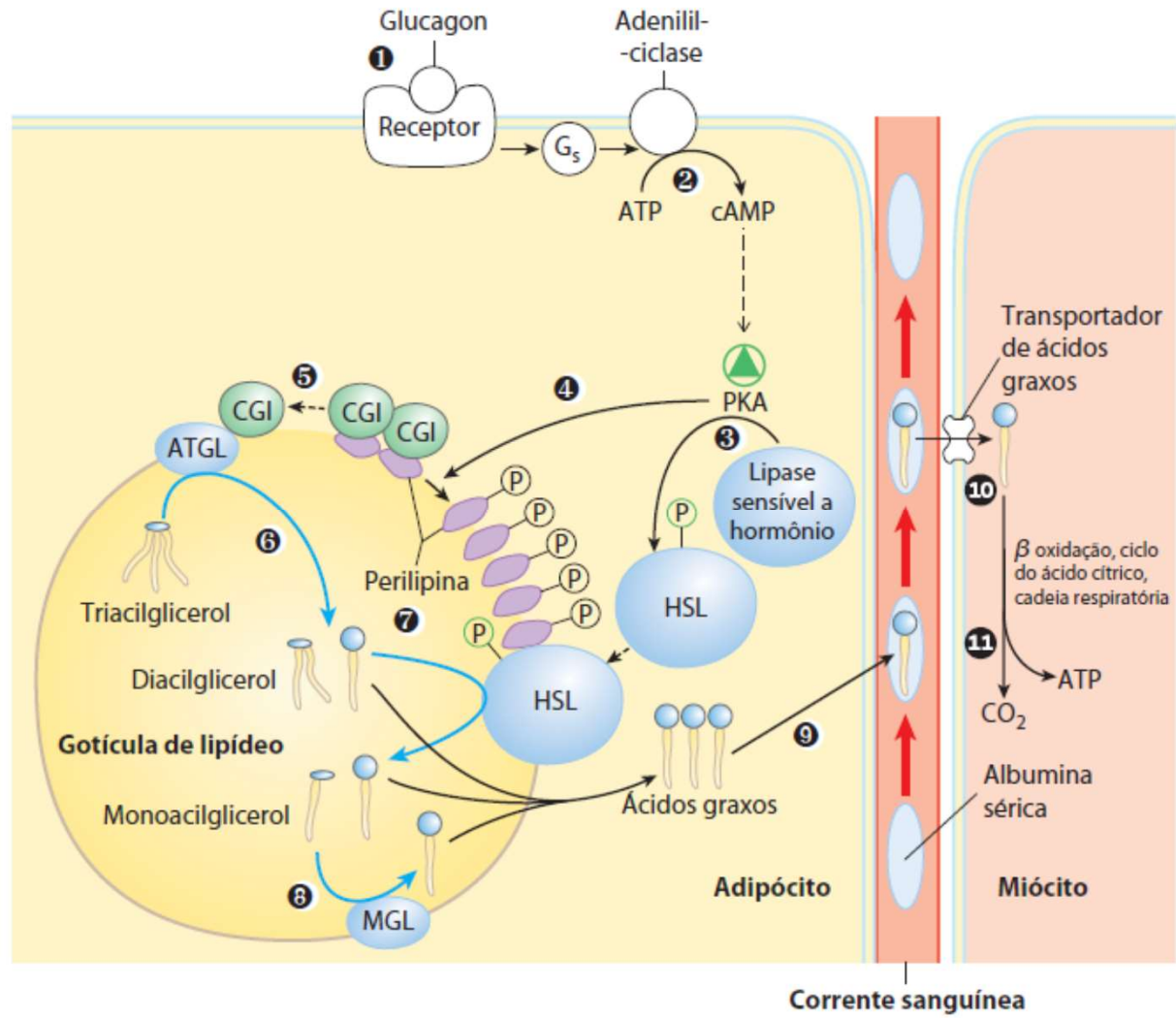


Degradação de lipídios

Hidrólise dos Triacilgliceróis

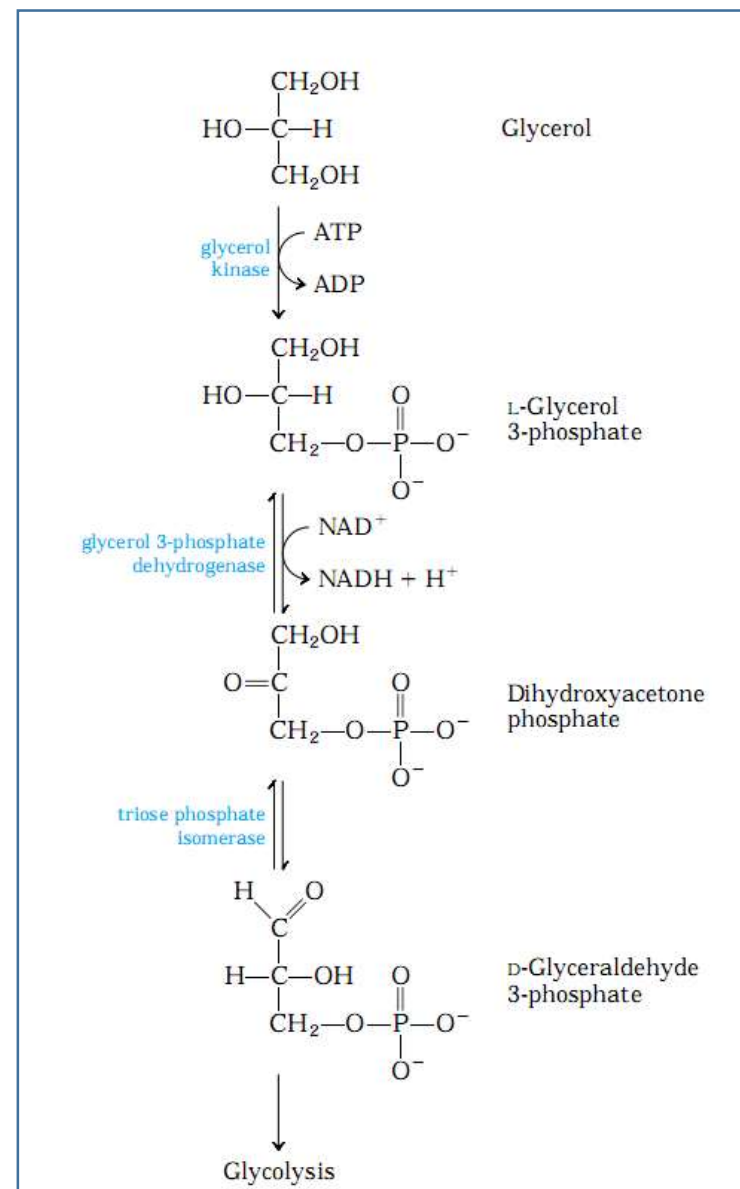
Pela ação das lipases no adipócitos

Ácidos graxos são transportados no sangue ligados a albumina



O glicerol liberado pode ser metabolizado pela via glicolítica.

- Adipócito não possui glicerol quinase;
- glicerol é liberado na circulação sanguínea e metabolizado no fígado e outros tecidos pela via glicolítica para produção de energia.
- transformado em glicerol-3-fosfato.
- O resíduo de glicerol contribui com aproximadamente 5% da energia contido nos triacilgliceróis.
- Os outros 95% estão contidos nas cadeias dos ácidos graxos.

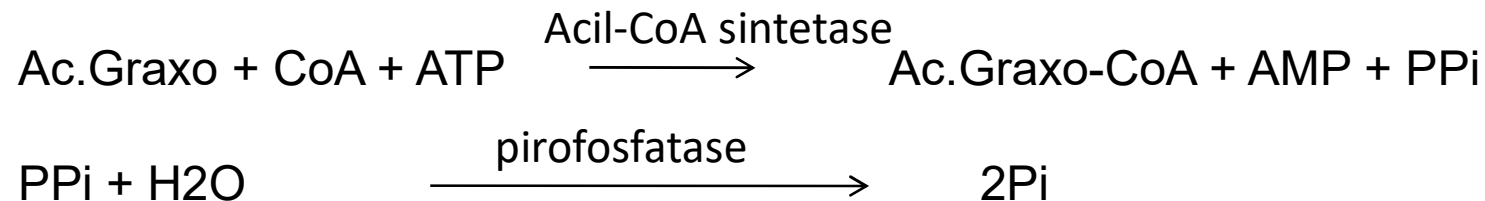


Degradação de ácidos graxos: transporte para dentro da mitocôndria

- Transportadores na membrana plasmática movem os ácidos graxos para dentro da célula.
- **Os ácidos graxos são degradados dentro da mitocôndria.**
- Ácidos graxos de cadeia curta (até 12 carbonos) podem atravessar livremente a membrana da mitocôndria.
- Os ácidos graxos de cadeia longa (14 ou mais carbonos não atravessam a membrana mitocondrial)

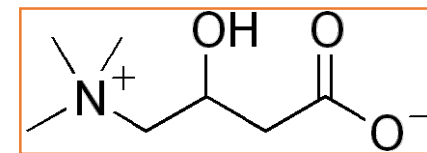
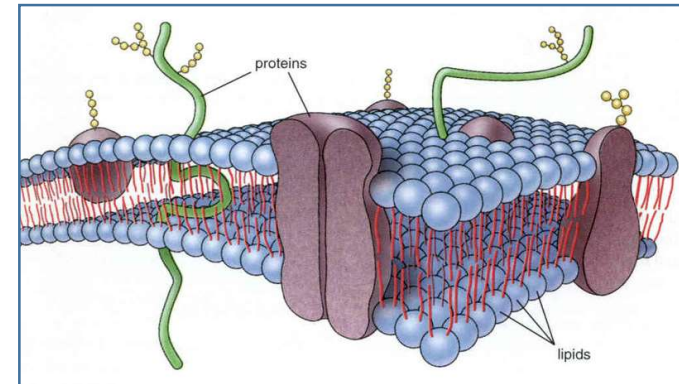
Degradação de ácidos graxos: transporte para dentro da mitocôndria

- A primeira etapa é a **ativação** do ácido graxo pela enzima *acil-CoA sintetase*, com gasto de 1 ATP (duas ligações ricas em energia).
- A hidrólise do pirofosfato torna esta reação praticamente irreversível
- Esta enzima está associada à **membrana externa da mitocôndria.**



Degradação de ácidos graxos: transporte para a mitocôndria.

- O acil-CoA pode ser então utilizado no citoplasma para síntese de lipídios de membrana ou **transportado para dentro da mitocôndria para geração de energia.**
- O Acil-CoA é transportado pelas enzimas carnitina-transferase I/II.

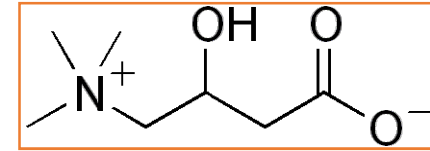


carnitina

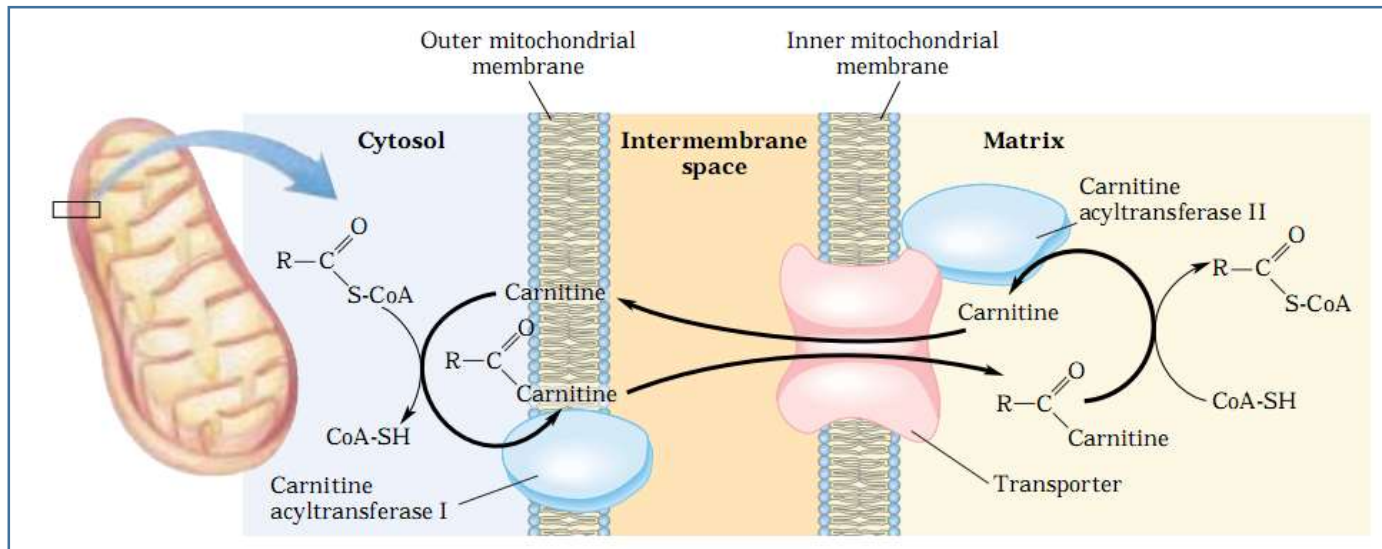


Degradação de ácidos graxos: transporte para a mitocôndria.

- Membrana interna da mitocôndria é impermeável à acil-CoA
- O Acil-CoA é transportado pelas enzimas carnitina-acil transferase I/II.
- Na membrana da mitocôndria:
 - carnitina-acil transferase I : membrana externa. Catalisam transesterificação da carnitina (grupo OH) com o ácido graxo.
- O ácido graxo ligado a à carnitina entra para a matrix mitocondrial por difusão facilitada por transportador
- carnitina-acil transferase II : face interna regenera o acil-CoA

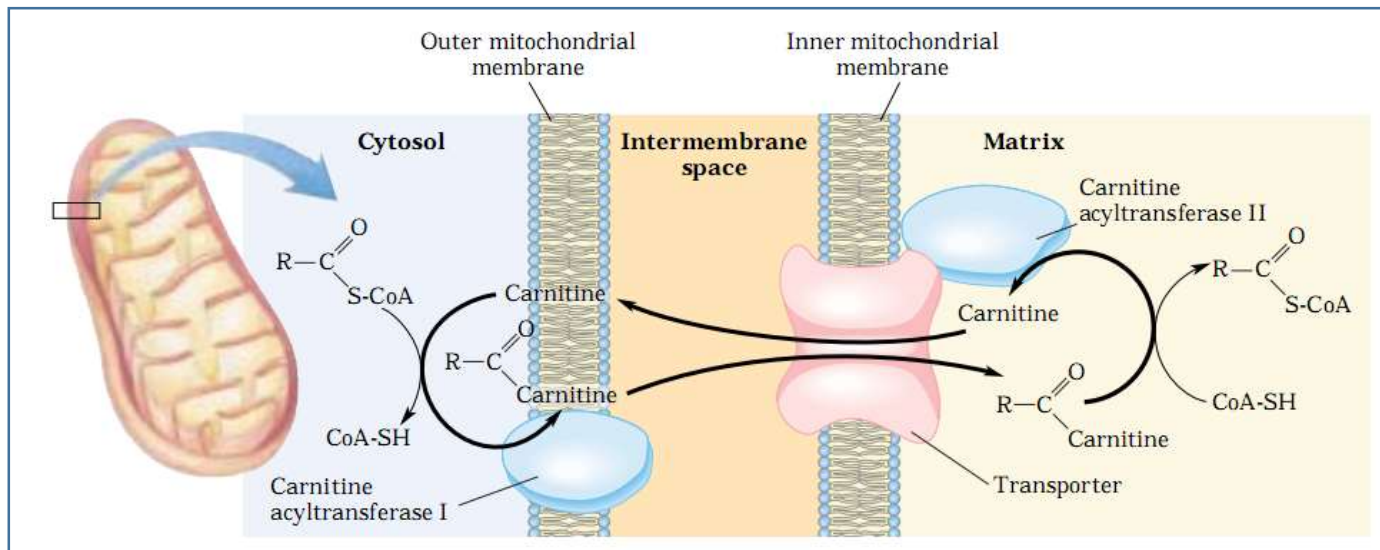
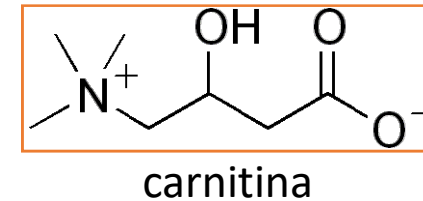


carnitina



Degradação de ácidos graxos: transporte para a mitocôndria.

- 1) carnitina-acil transferase I transfere o grupo acila da CoA para a carnitina
- 2) acil-carnitina transportada por uma translocase
- 3) carnitina-acil transferase II doa o grupo acila da acil-carnitina para uma CoA
- 4) carnitina retorna ao citosol pela mesma translocase



A β -oxidação (ciclo de Lynen) reduz os ácidos graxos a Acetil-CoA.

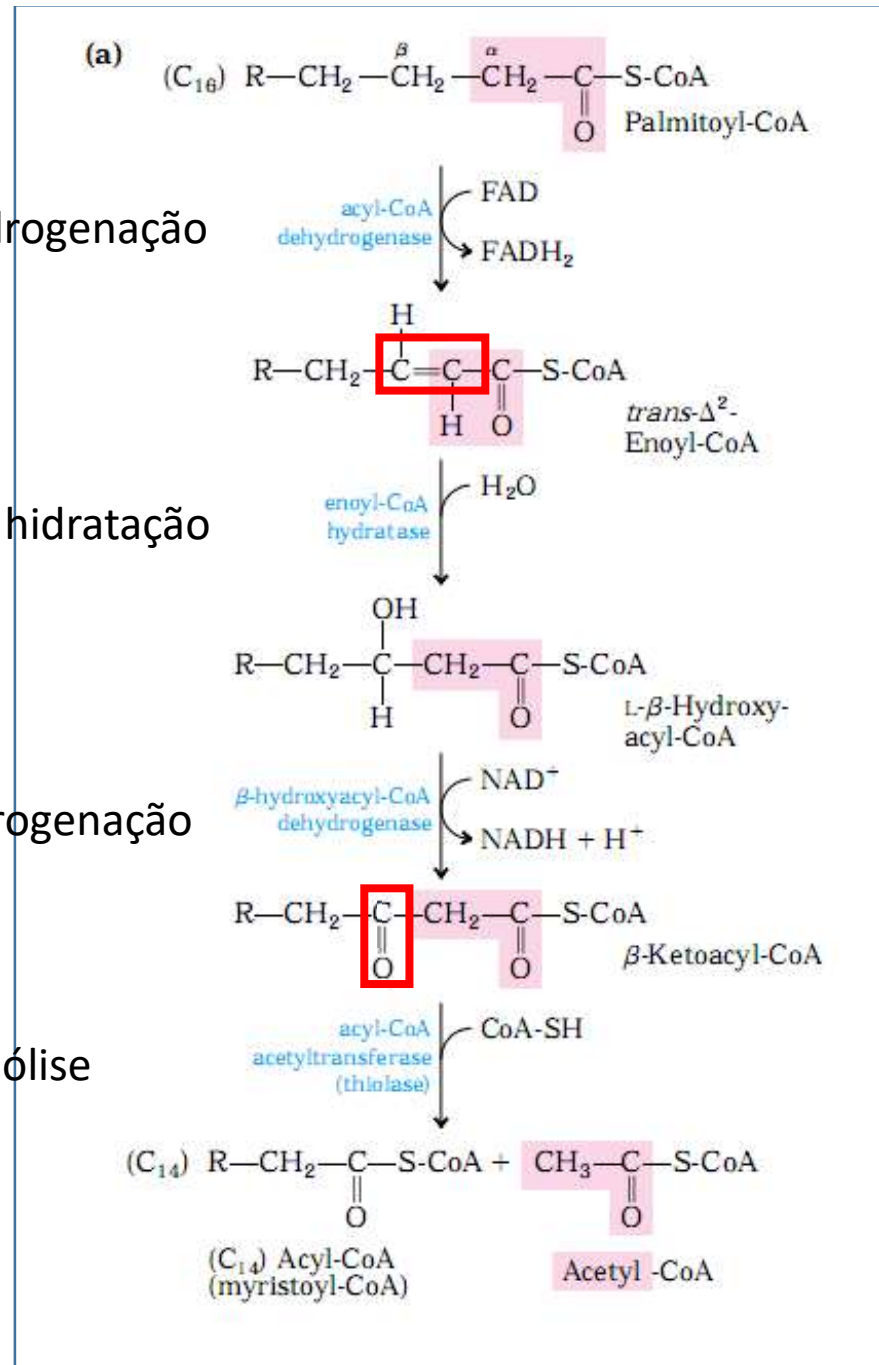
- A β -oxidação consiste na remoção sistemática de duas unidades de carbono do ácido graxo
- Os dois carbonos são transferidos para a CoA, gerando Acetil-CoA.

desidrogenação

hidratação

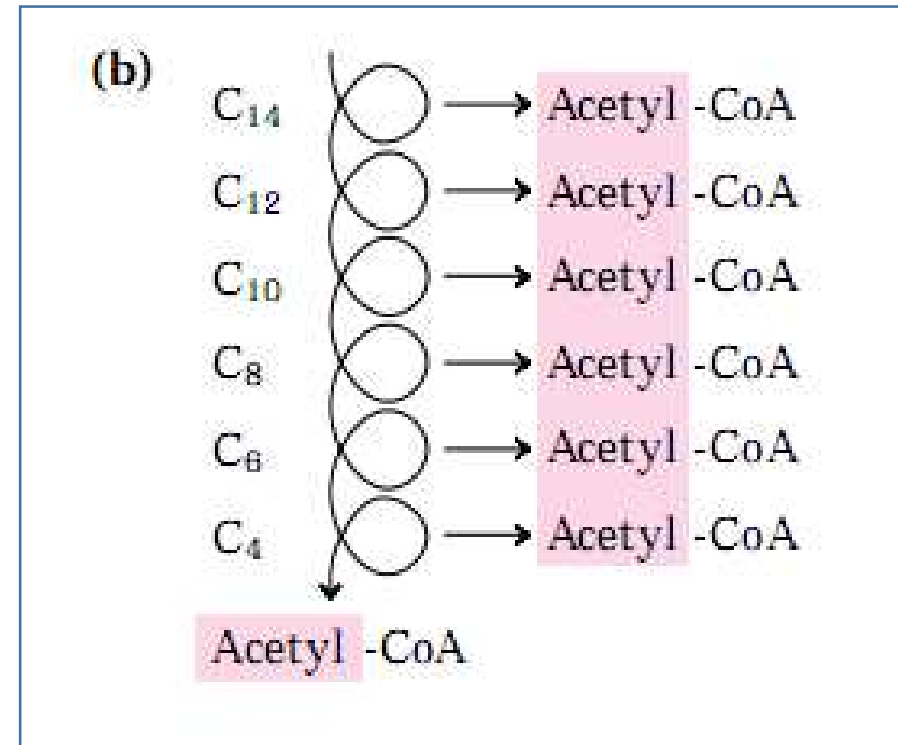
desidrogenação

tiólise



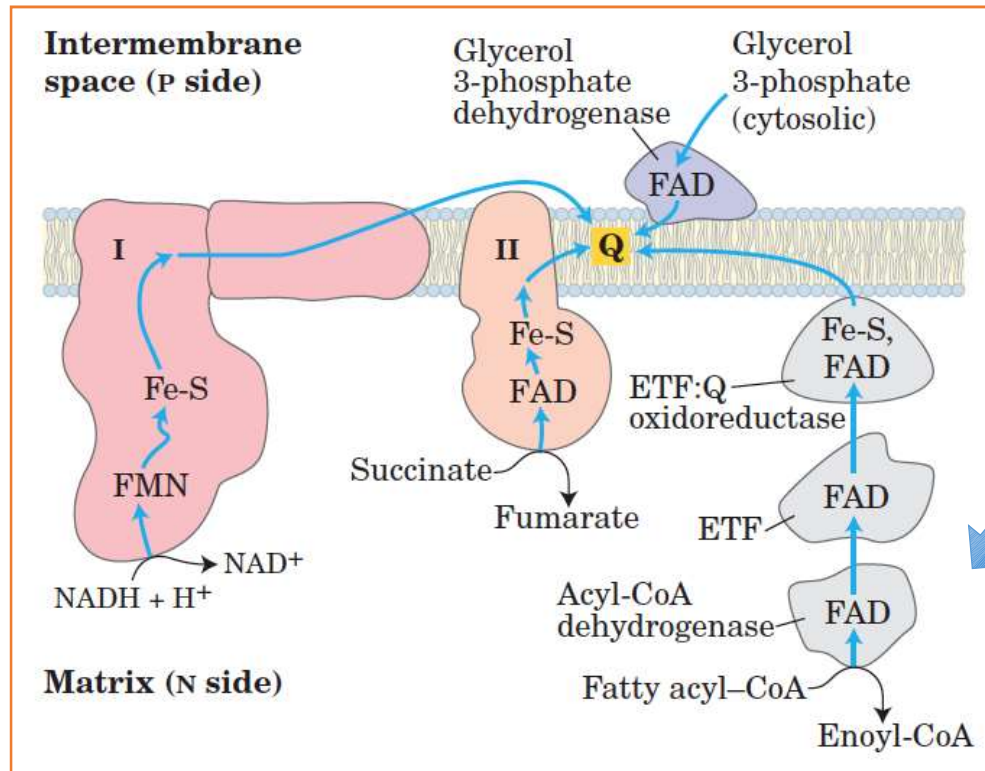
A β -oxidação reduz os ácidos graxos a Acetil-CoA.

- Esta etapa é repetida até que todos os carbonos sejam transferidos restando apenas um Acetil-CoA.

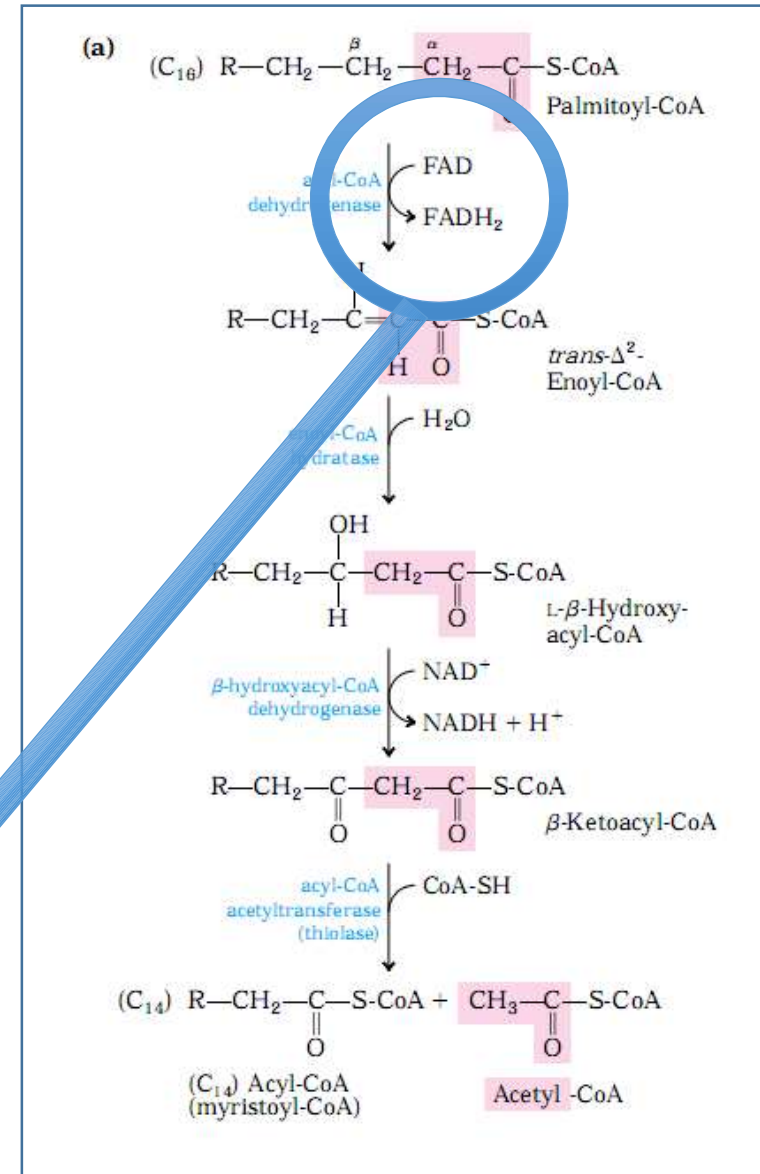


Os electrões do FADH_2 são transferidos diretamente para a cadeia respiratória.

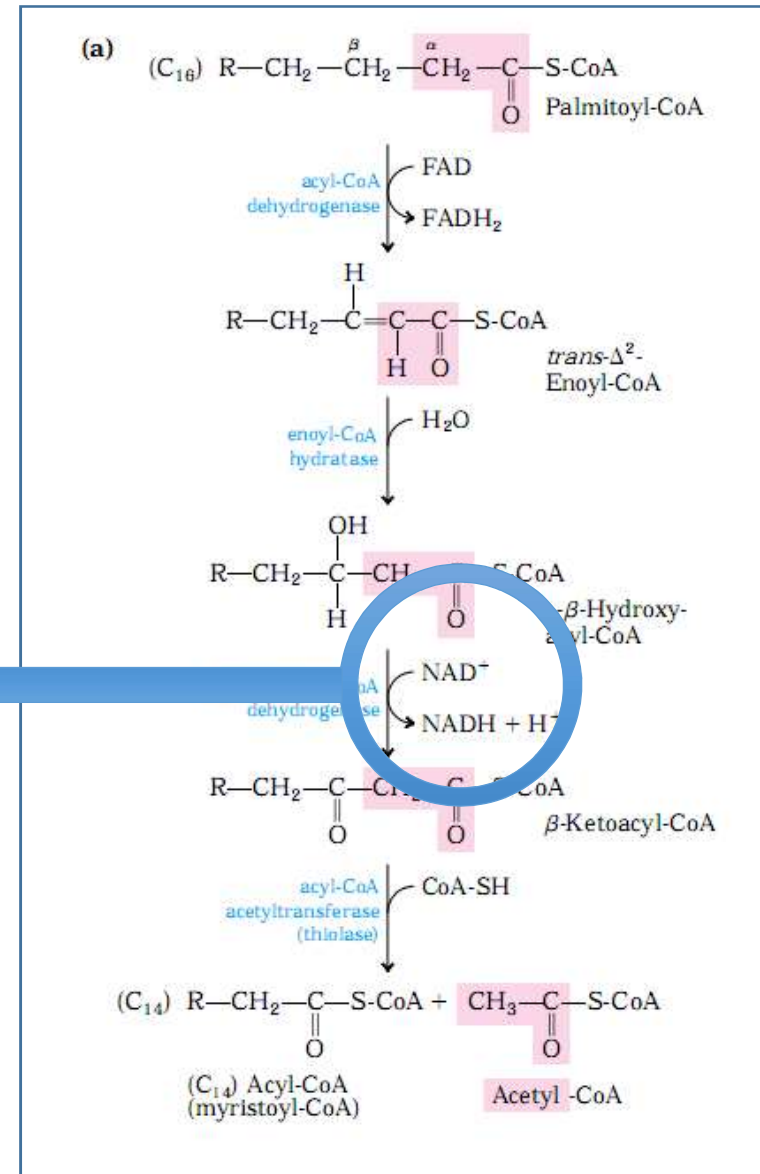
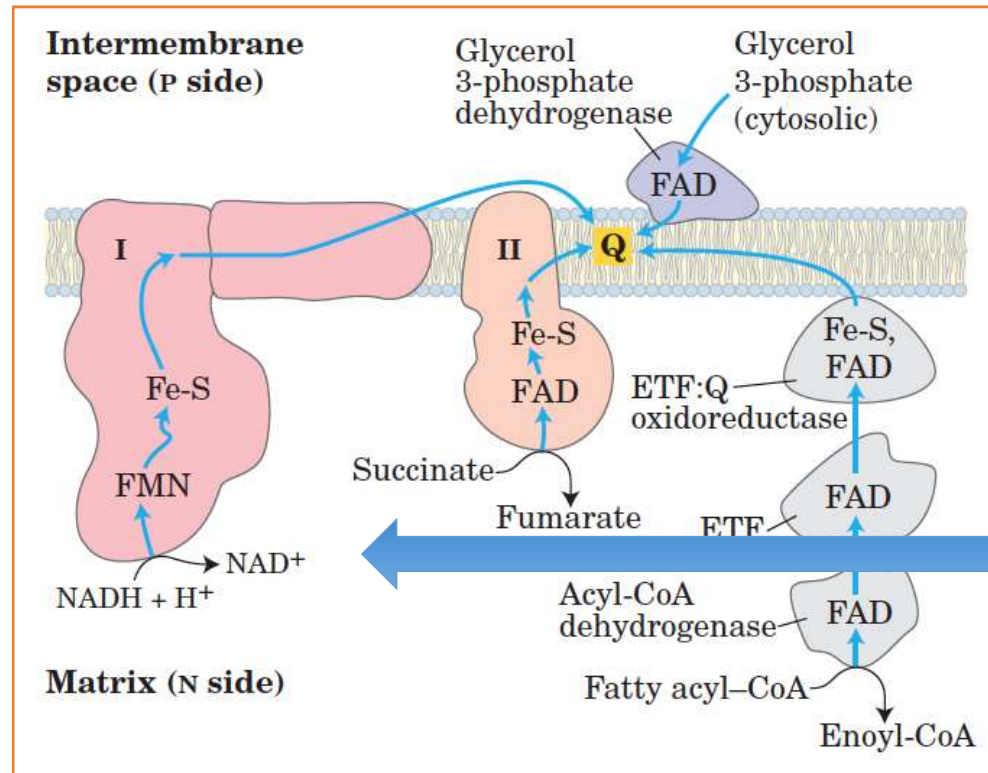
- FADH_2 e NADH são gerados no processo.
- O FADH_2 transfere seus electrões para a cadeia respiratória através da proteína ETF (electron transfer flavoprotein).
- ETF transfere seus electrões para a ETF:ubiquinona oxidoreductase.



Q = ubiquinona

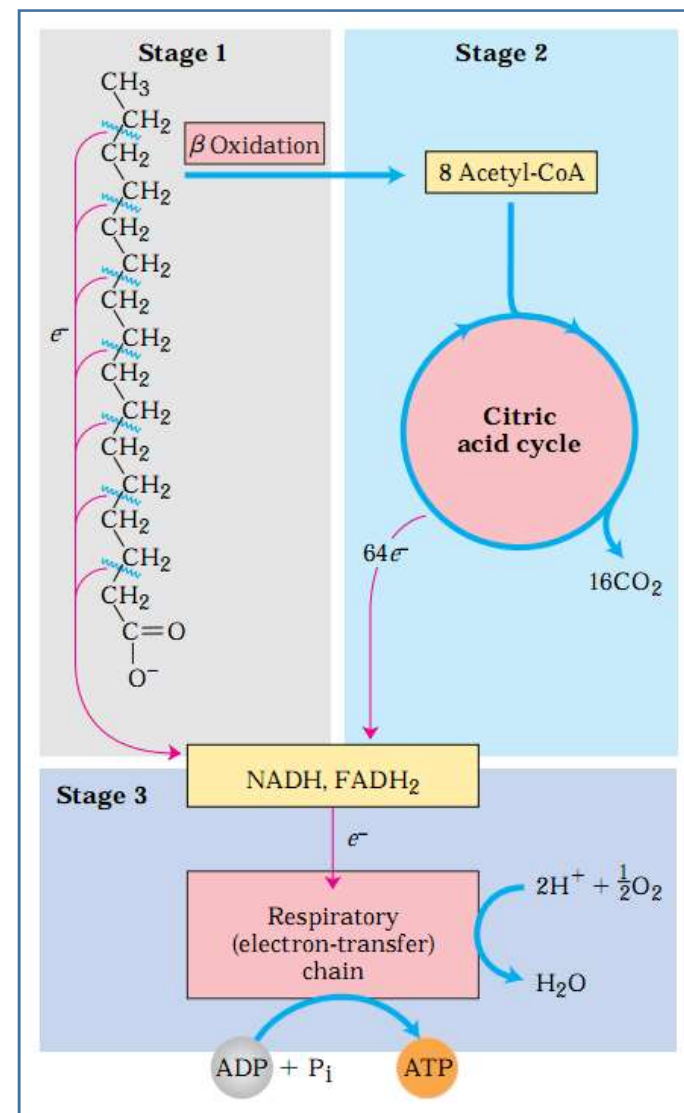


Os electrões do NADH são transferidos para a NADH desidrogenase (complexo I).

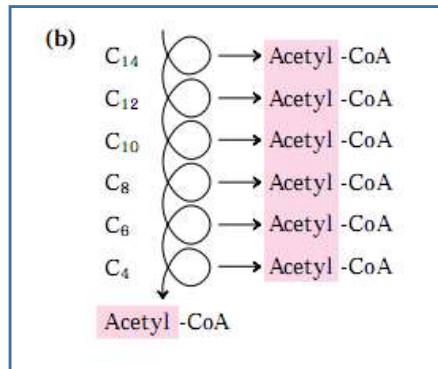


Degradação de ácidos graxos

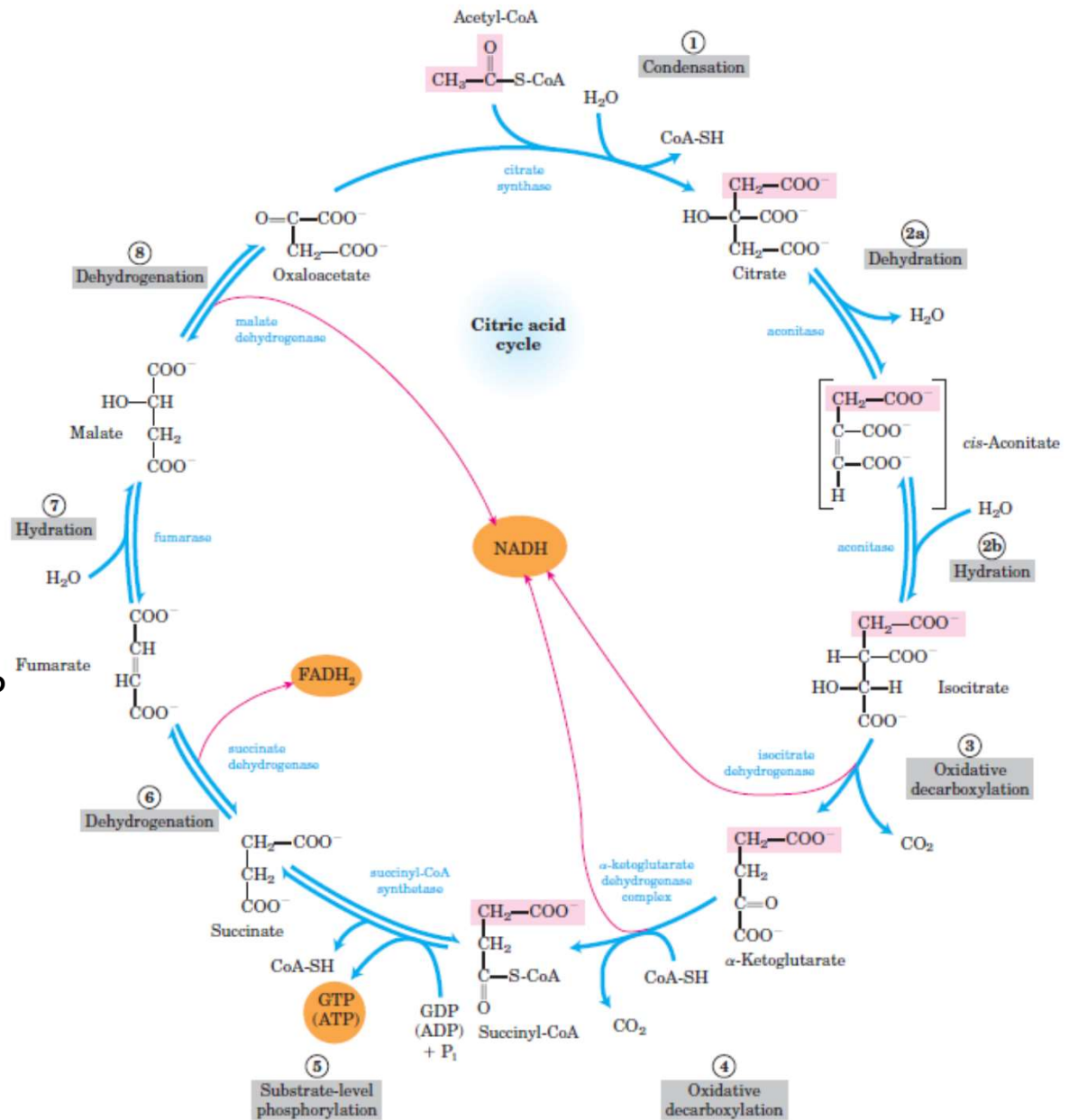
- Processo composto de 3 estágios
- Mitocôndria através da β -oxidação ou ciclo de Lynen
- A β -oxidação corresponde à remoção, sucessiva, de 2 unidades de carbono na forma de acetil-CoA.
- Acetil-CoA é oxidada a CO_2 no ciclo de Krebs.
- Geram NADH e FADH_2
- NADH e FADH_2 doam e^- para a cadeia respiratória mitocondrial



Rendimento energético do ciclo de Lynen.



Cada volta do ciclo de Krebs gera 3 NADH, 1 FADH₂ e 1 GTP



Rendimento energético do ciclo de Lynen.

Ácido palmítico (16 carbonos)

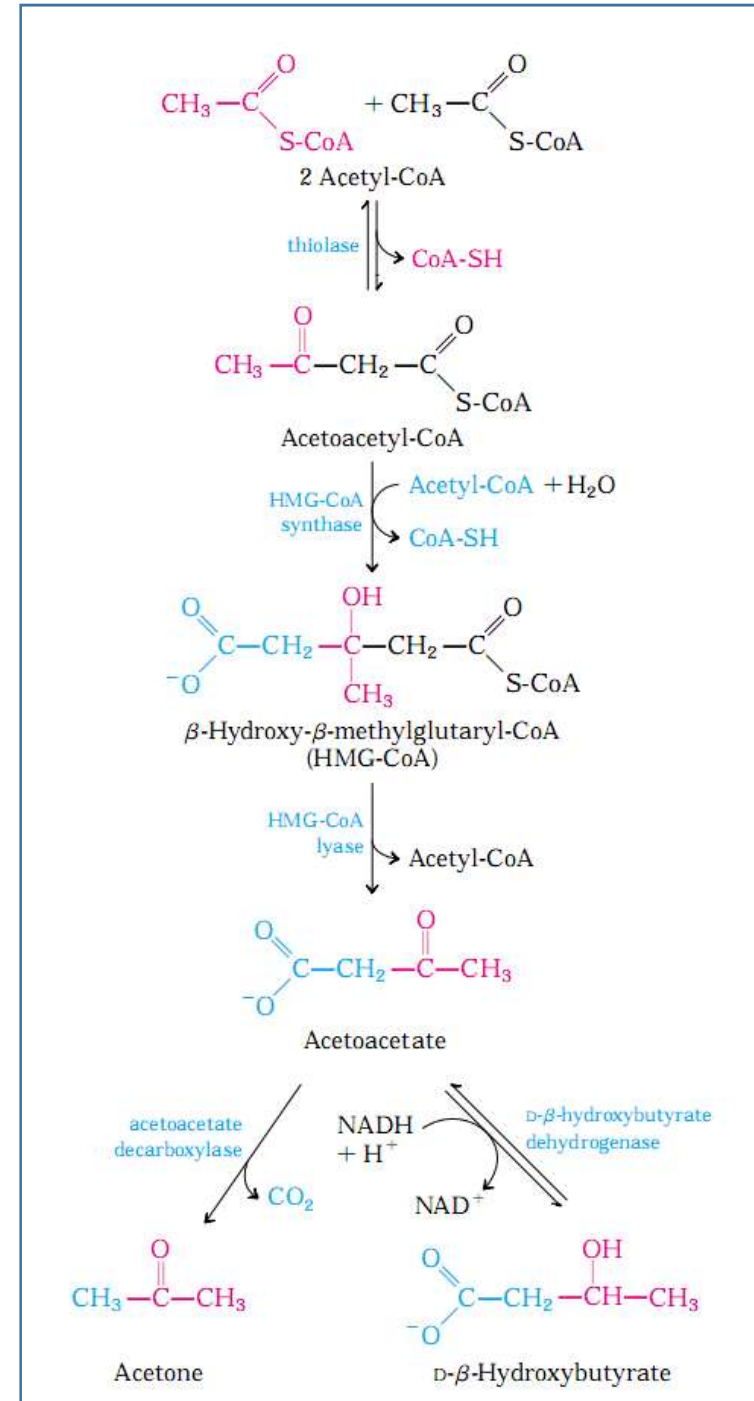
- Cada volta do ciclo de Lynen produz 1 Acetil-CoA, 1 FADH₂ e 1 NADH (restando um acil-CoA menos dois carbonos).
- Na última etapa, quando restam apenas quatro carbonos (Butiril-CoA), são produzidos 1 FADH₂, 1 NADH, e 2 Acetil-CoA.
- Na fosforilação oxidativa NADH = 3 ATP FADH₂ = 2 ATP
- Como há o gasto de duas ligações ricas em fosfato para a ativação do ácido graxo e transporte para a mitocôndria, o total é de 129 ATPs.

Produção de ATP na oxidação do ácido palmítico (C16)			
Produtos da β-oxidação	Produtos da oxidação de 8 Acetil-CoA no ciclo de Krebs	Total (β-oxidação + ciclo de Krebs)	ATP formados
8 Acetil-CoA			
7 NADH	24 NADH	31 NADH	93
7 FADH₂	8 FADH ₂	15 FADH ₂	30
	8 GTP	8 GTP	8
Sub-total			131
Ativação e transporte			-2
Total			129

Formação de Corpos cetônicos

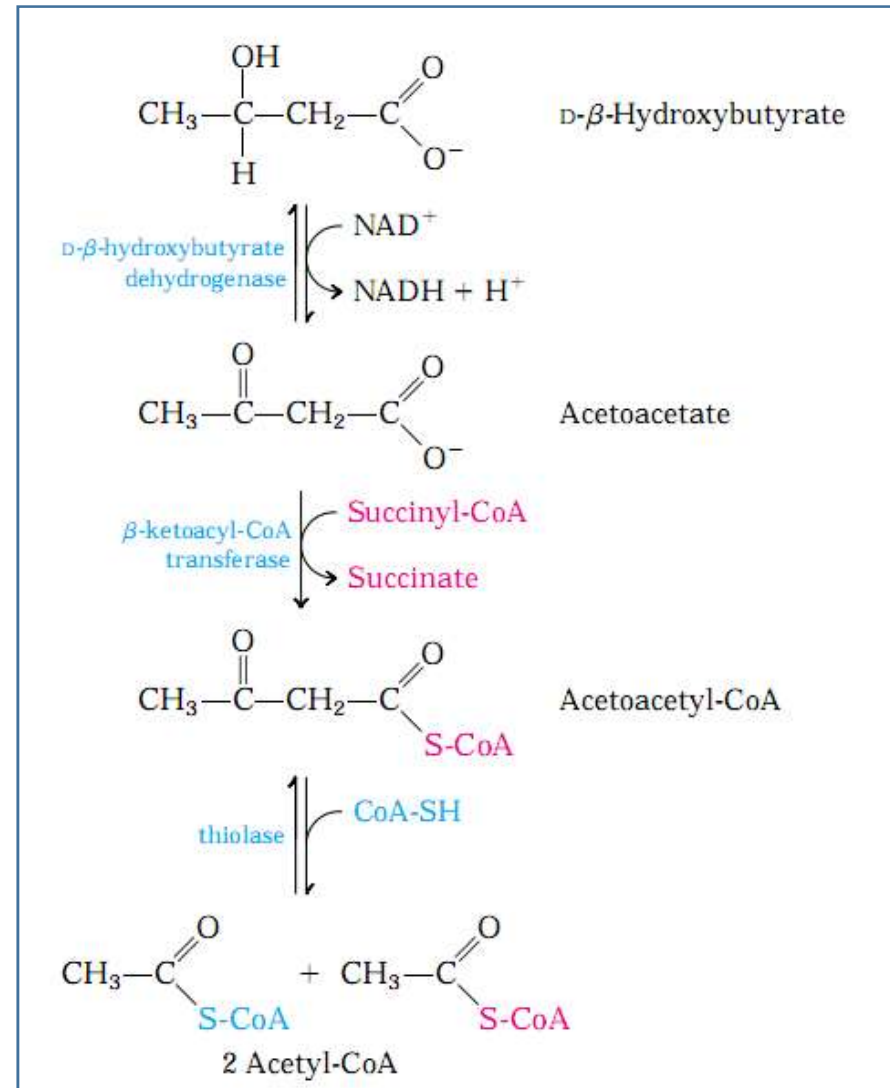
Fígado

- acetoacetato e β -hidroxibutirato são usados como combustíveis pelos tecidos extrahepáticos
- O acetoacetato é hidrolisado espontânea ou enzimaticamente a acetona



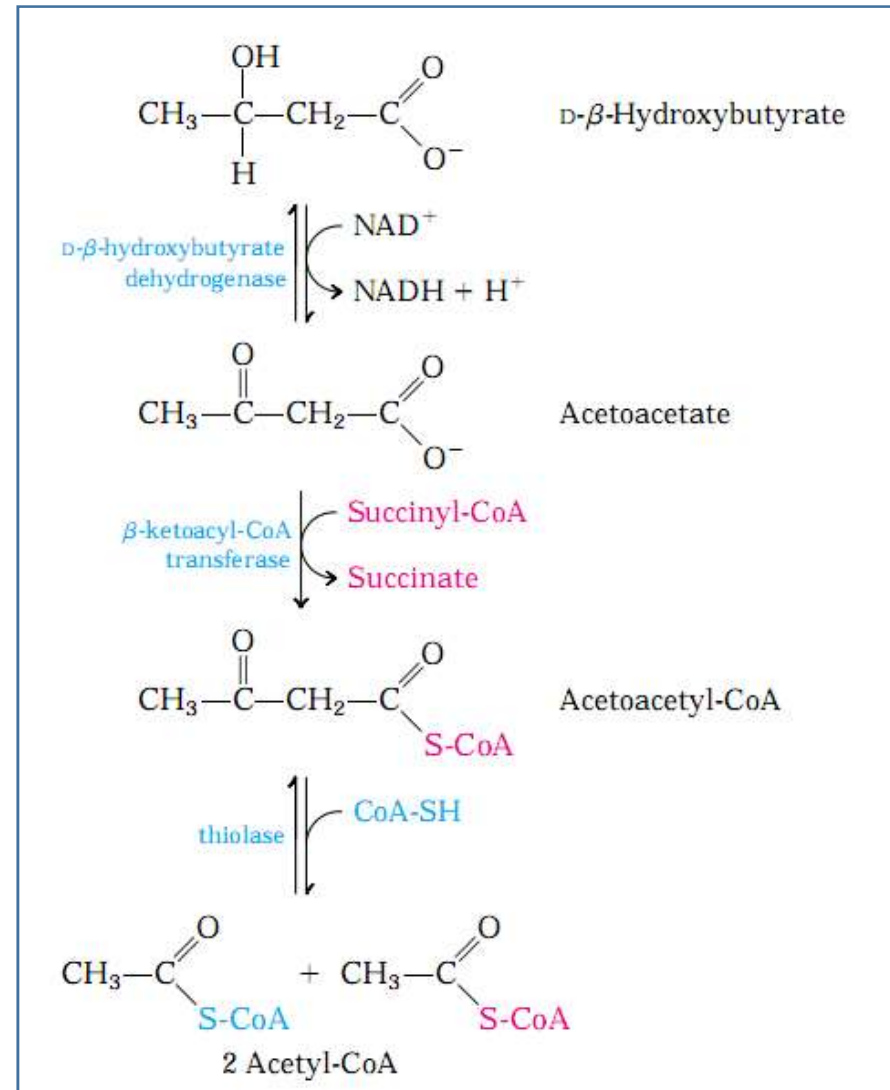
Utilização de Corpos cetônicos pelos tecidos

- Os corpos cetônicos são **produzidos na matriz mitocondrial hepática** e liberados na corrente sanguínea.
- Nos tecidos, o β -hidroxibutirato e o acetoacetato são convertidos novamente em Acetil-CoA para geração de energia.
- A acetona formada não é utilizada e é eliminada nos pulmões (respiração).
- Os principais tecidos que utilizam corpos cetônicos são o **músculo esquelético e o coração**.



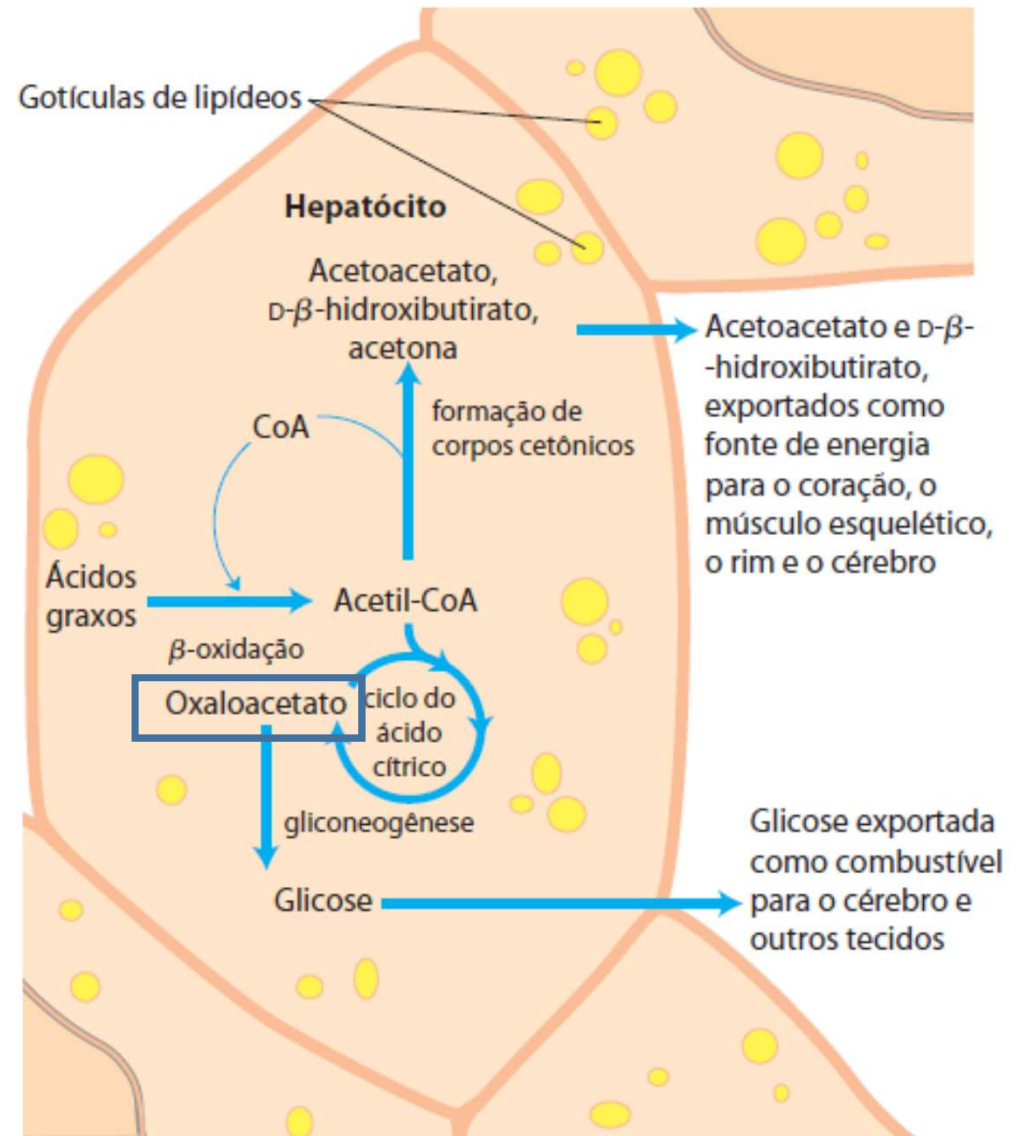
Utilização de Corpos cetônicos pelo cérebro

- Em condições de jejum prolongado ou diabetes, o cérebro pode se adaptar a usar corpos cetônicos como energia
- A alta concentração de corpos cetônicos na circulação induz a síntese da **monocarboxilato translocase** (análoga a permease mitocondrial) que permite a entrada dos corpos cetônicos no cérebro e a síntese das enzimas necessárias a sua oxidação.

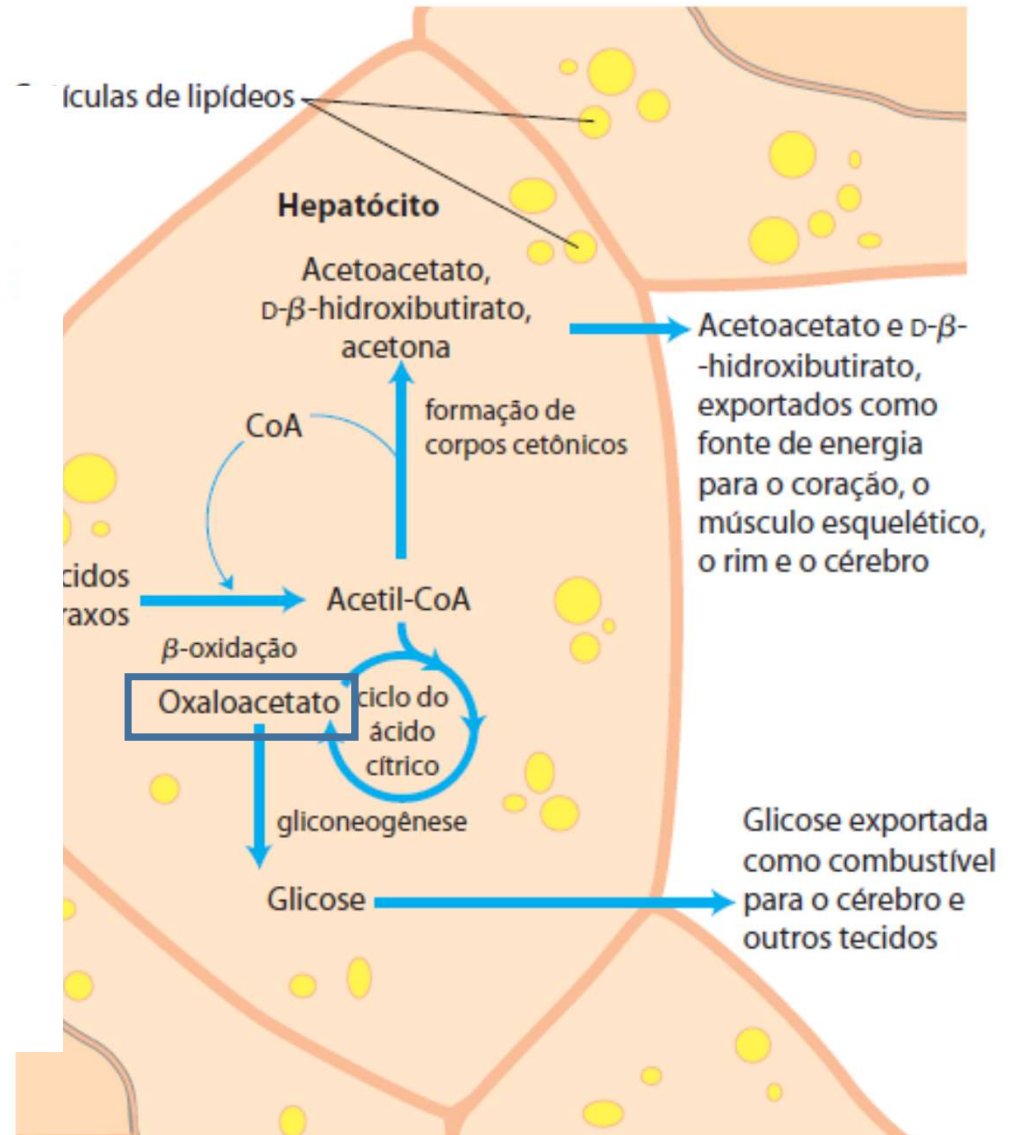
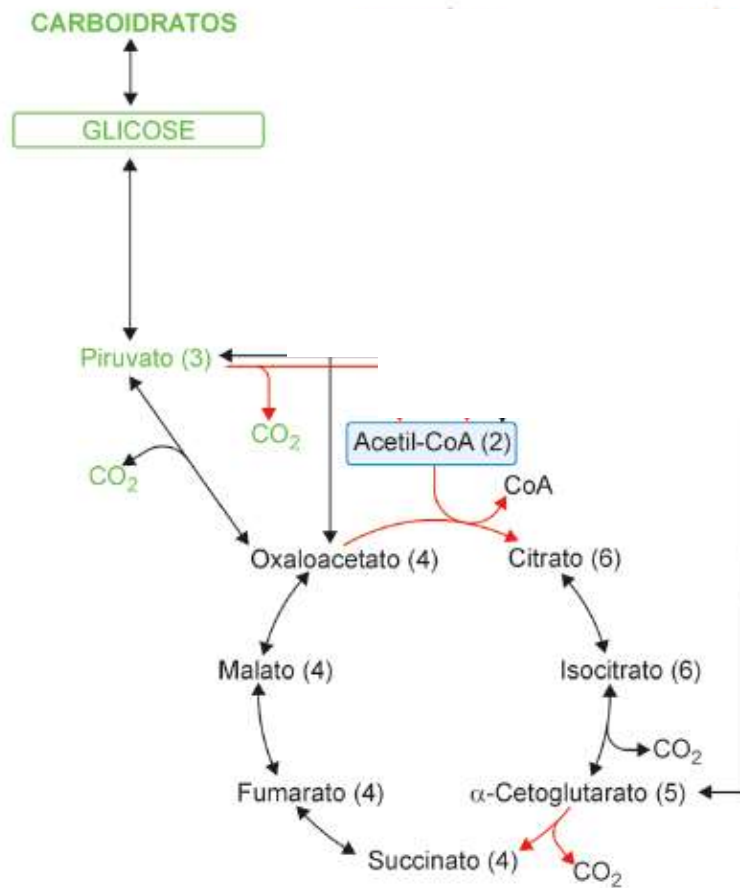


Corpos cetônicos

- Condições como baixa ingestão de carboidratos, diabetes não tratada, aumentam a gliconeogênese hepática.
- Isto leva a **diminuição** dos níveis **de oxaloacetato** (desviado para gerar glicose) e uma menor velocidade no ciclo de Krebs.
- O excesso de Acetil-CoA é então convertido em corpos cetônicos



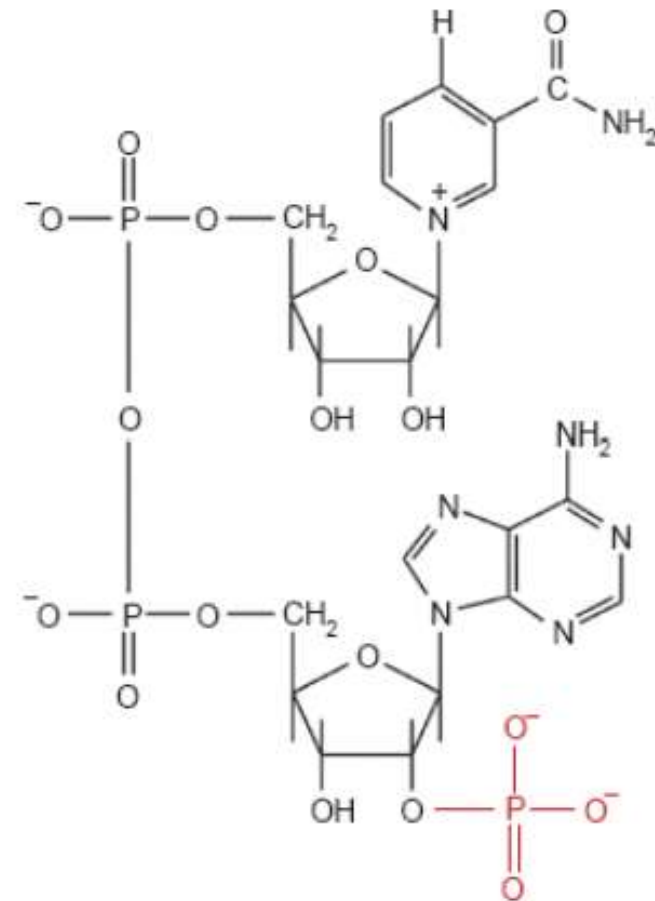
Corpos cetônicos



Metabolismo de lipídios: Síntese – **NADPH a NADP+**.

Em vias **degradativas**, como glicólise, ciclo de Krebs, ciclo de Lynen, o substrato é **oxidado**, gerando **coenzimas reduzidas** — **NADH e FADH₂** —, a partir de cuja oxidação se **produz ATP**.

Na **síntese** de muitos compostos, ocorre o inverso: **há consumo de ATP** e **redução do substrato por coenzimas reduzidas**. A coenzima utilizada em tais reduções é o **NADPH**, que passa à forma **NADP+**;



Metabolismo de lipídios: Síntese.

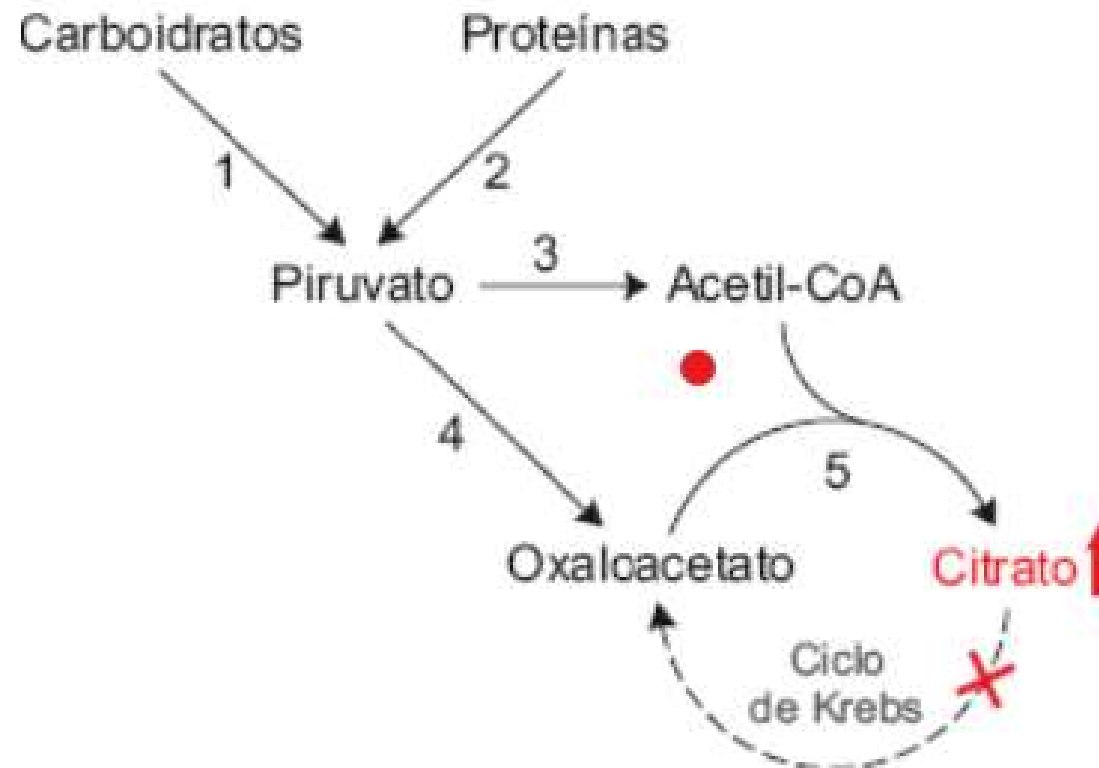
- Em humanos, o fígado é o principal órgão produtor de ácidos graxos.
- Os ácidos graxos são sintetizados a partir de carboidratos e do excedente de proteína ingerida na dieta.
- Diferentemente da degradação que é feita na mitocôndria, os ácidos graxos são **sintetizados no CITOSOL**.
- A acetil-CoA é formada na mitocôndria através da oxidação do piruvato e do catabolismo de aminoácidos (**não pela degradação de ácidos graxos**).
- Portanto, a primeira etapa da síntese é o transporte da Acetil-CoA da mitocôndria para o citosol.

A Acetil-CoA é convertida em citrato e transportada para o citosol

- A membrana da mitocôndria é impermeável à Acetil-CoA.
- A Acetil-CoA entra no ciclo de Krebs, reage com oxalacetato formando citrato

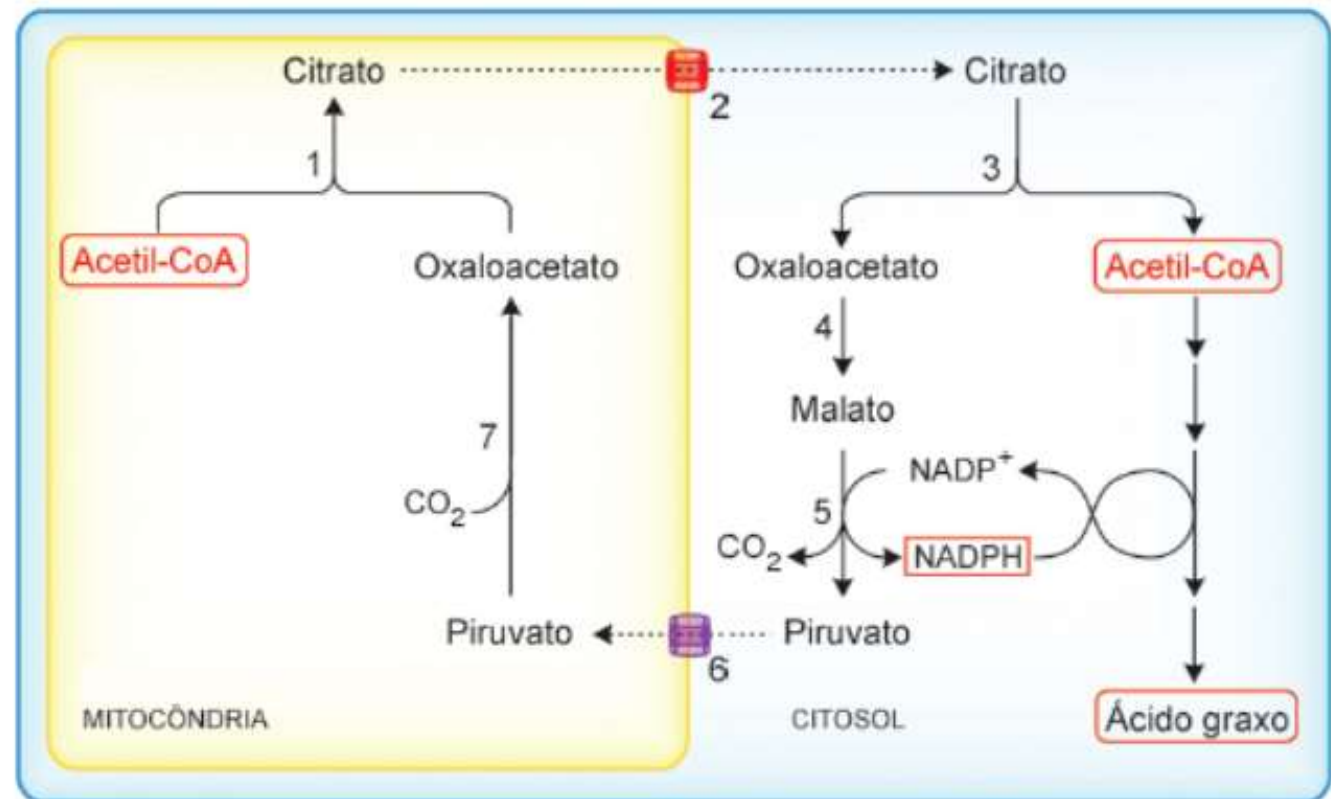
Citrato passa pela membrana mitocondrial interna através do transportador de citrato.

No citosol o citrato é clivado pela citrato liase em acetil-CoA e oxalacetato com gasto de ATP.

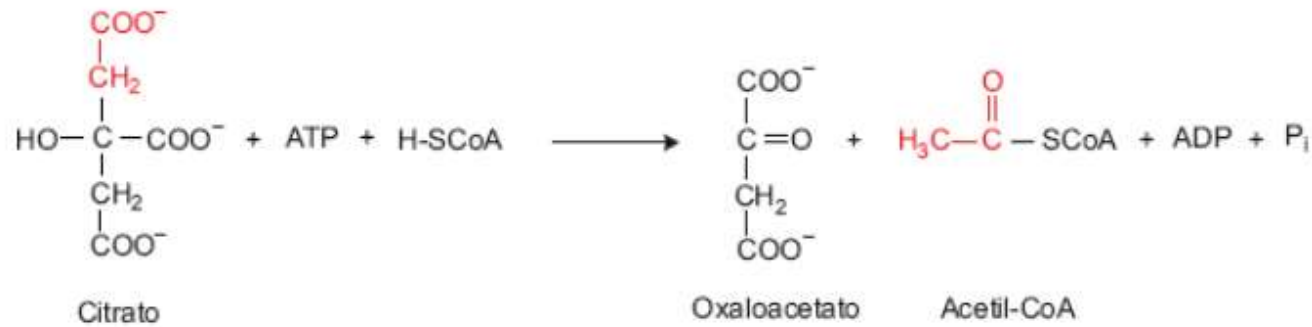


A Acetil-CoA é convertida em citrato e transportada para o citosol

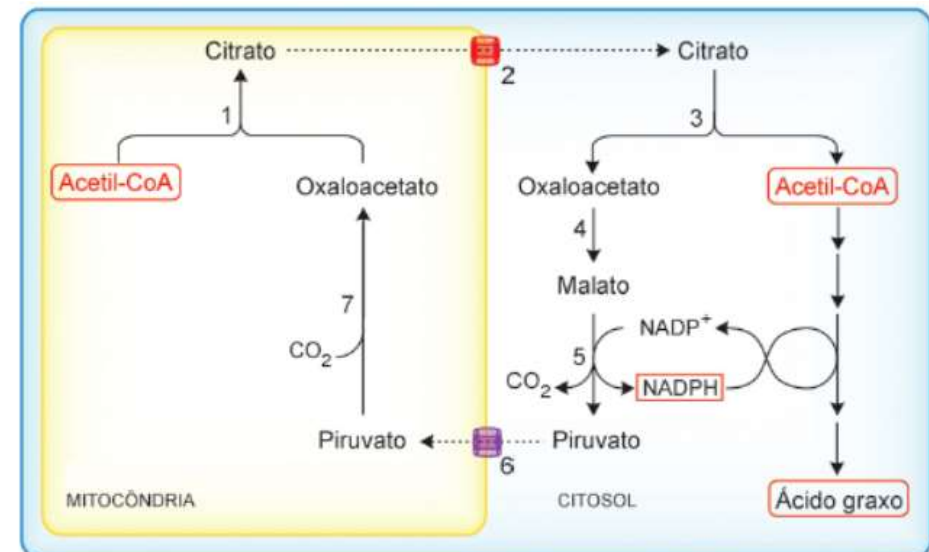
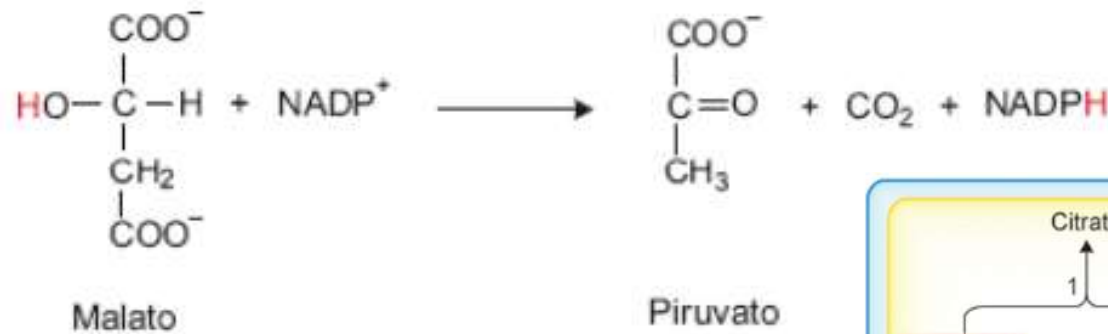
- A membrana da mitocôndria é impermeável à Acetil-CoA.
- A Acetil-CoA entra no ciclo de Krebs, reage com oxalacetato formando citrato
- Citrato passa pela membrana mitocondrial interna através do transportador de citrato.



- No citosol o citrato é clivado pela citrato liase em acetil-CoA e oxalacetato **com gasto de ATP**.

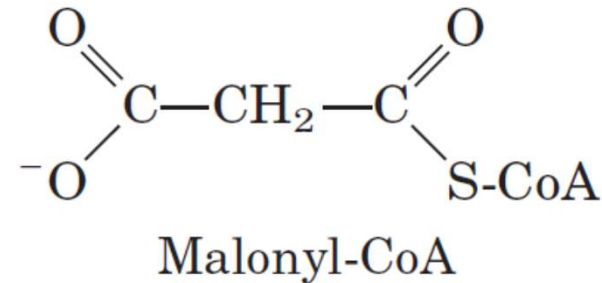


- malato é convertido em piruvato no citosol pela enzima málica, com geração de NADPH citosólico.



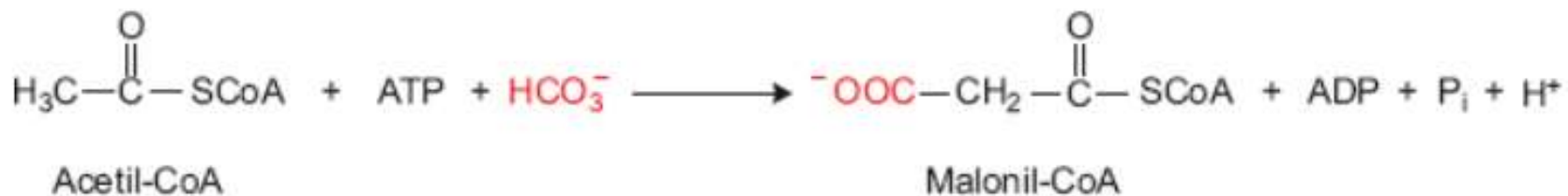
A síntese de ácidos graxos utiliza Malonil-CoA.

- A síntese de ácidos graxos é feita pela adição sucessiva de 2 unidades de carbono.

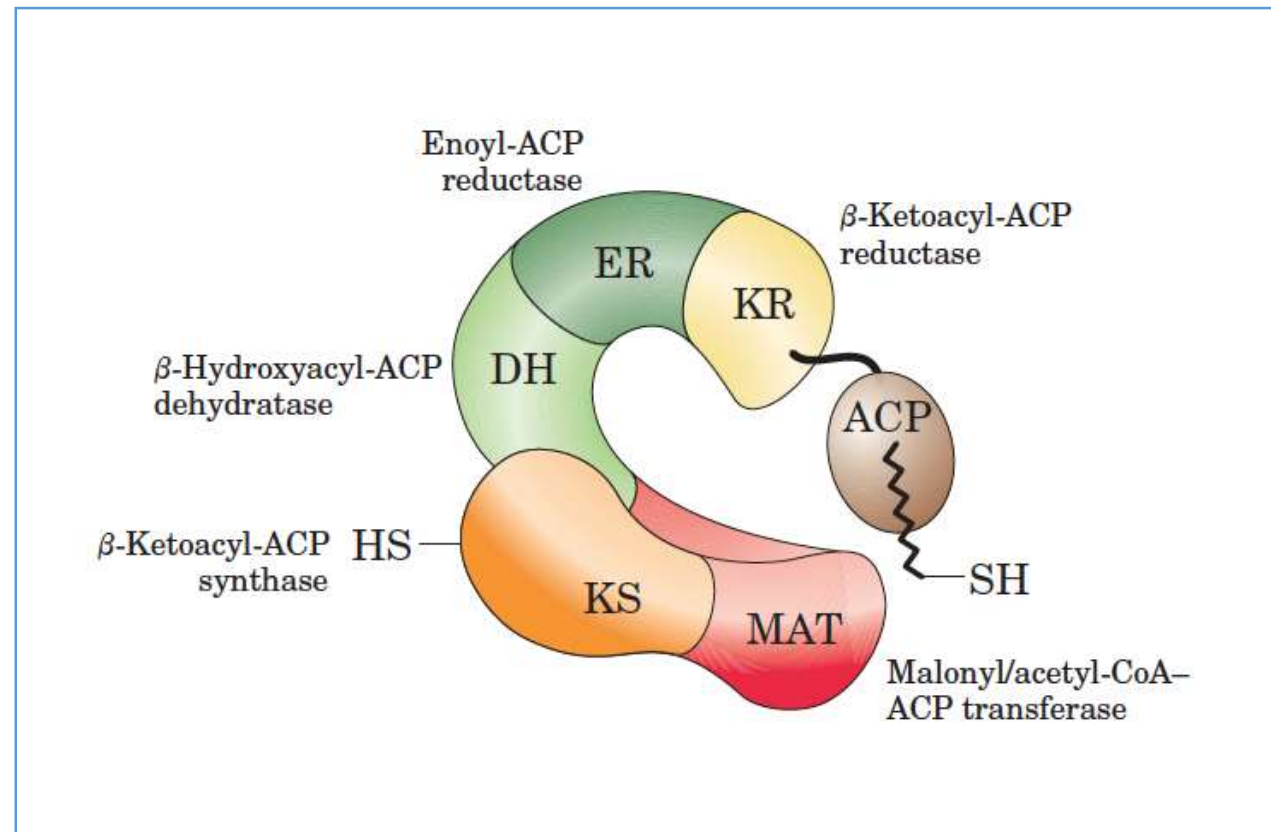


- Os primeiros 2 carbonos provém da Acetil-CoA e os **seguintes da Malonil-CoA.**

- O malonil-CoA é sintetizado pela Acetil-CoA carboxilase que utiliza biotina como cofator.

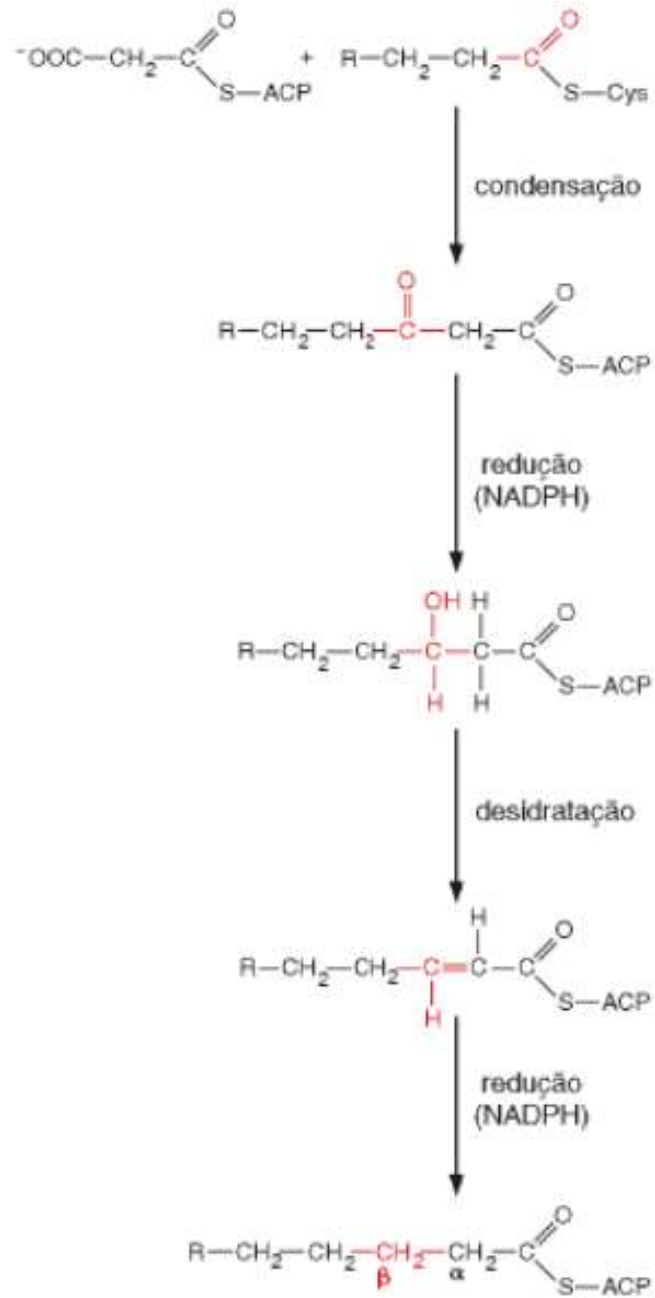


A síntese de ácidos graxos é realizada por um complexo enzimático

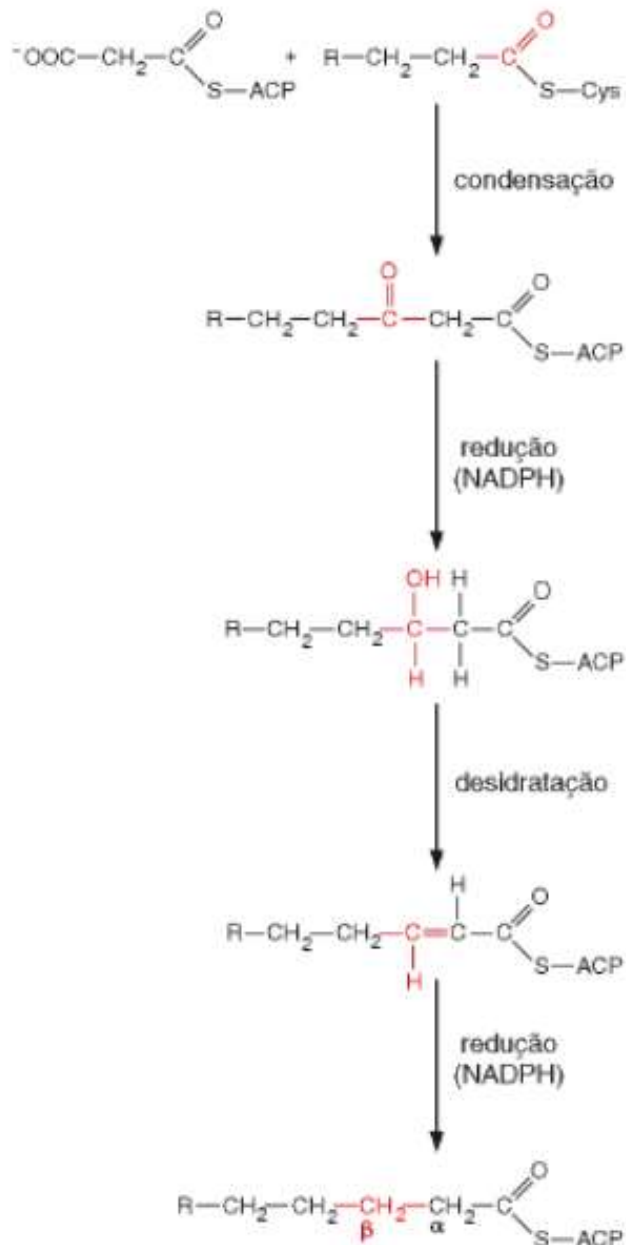


- A síntese dos ácido graxos é catalisada por um sistema enzimático denominado de *sintase de ácidos graxos (FAS, fatty acid synthase)*.
- Um dos componentes deste complexo é a proteína carregadora de acila (ou ACP – acil carrier protein).

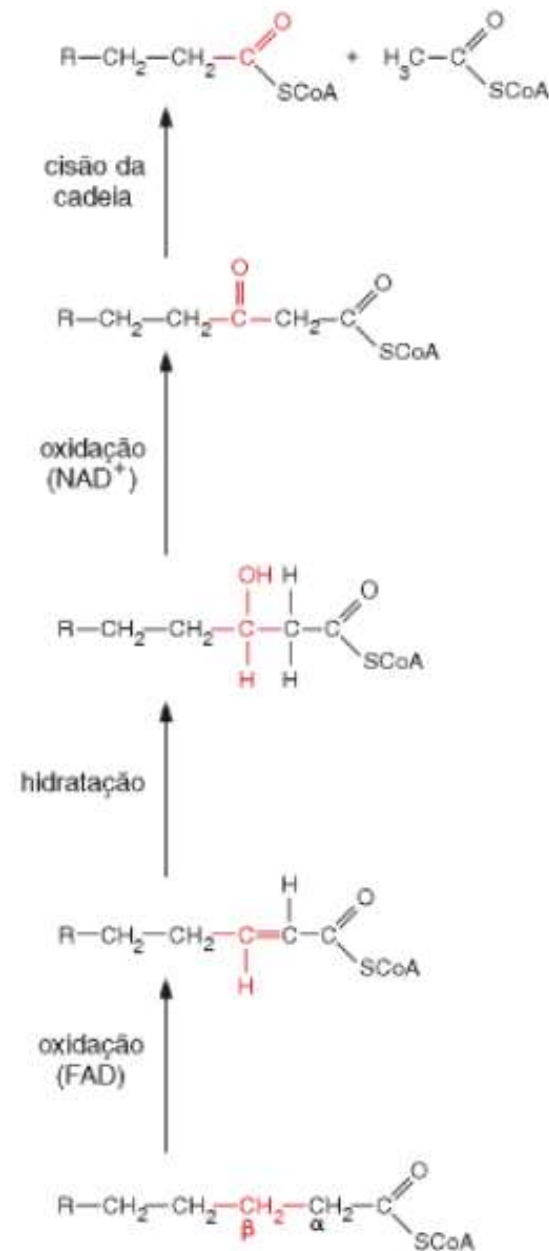
SÍNTESE



SÍNTESE



DEGRADAÇÃO



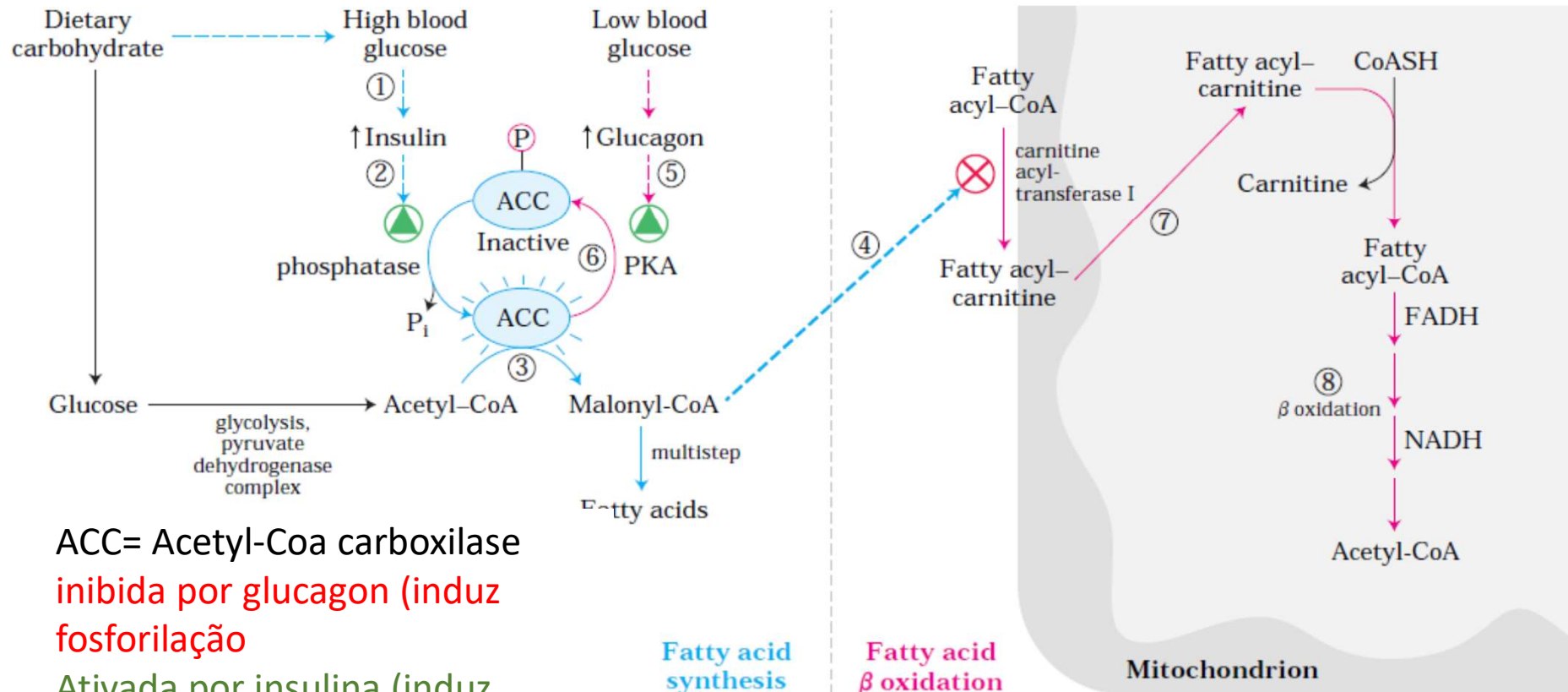
O término da síntese de ácidos graxos.

- O ciclo se repete por mais 6 voltas, gerando palmitoil-ACP.
- Este é então reconhecido pela tioesterase do complexo, que libera o ácido palmítico (16 C) formado.
- A síntese do ácido palmítico requer 1 Acetil-CoA, 7 malonil-CoA e 14 NADPH.

Regulação coordenada da síntese e degradação dos ácidos graxos

Síntese (Citosol)

Degradação (mitocôndria)



ACC= Acetyl-Coa carboxilase
inibida por glucagon (induz fosforilação)
Ativada por insulina (induz defosforilação)

Fatty acid synthesis

Fatty acid β oxidation

Mitochondrion

A β -oxidação depende do fornecimento de substrato, CoA, NAD^+ e FAD^+ ; o fornecimento das coenzimas oxidadas depende da cadeia de transporte de elétrons

Exercícios

- 1) Quais os principais precursores de ácidos graxos nos seres humanos?
- 2) Qual o papel da carnitina no metabolismo de ácidos graxos?
- 3) Como o metabolismo de lipídios é regulado?
- 4) Relacionar o nível de citrato com o de ATP na mitocôndria e citar os efeitos de citrato no citosol.
- 5) Em relação ao metabolismo de lipídios, detalhe os efeitos da insulina na sua síntese e degradação.
- 6) Verificar em quais das seguintes condições haverá estímulo da formação de corpos cetônicos. Justifique cada resposta.
 - a) dieta rica em carboidratos e normal em lipídios e proteínas;
 - b) jejum;
 - c) dieta rica em lipídios e normal em carboidratos e proteínas.