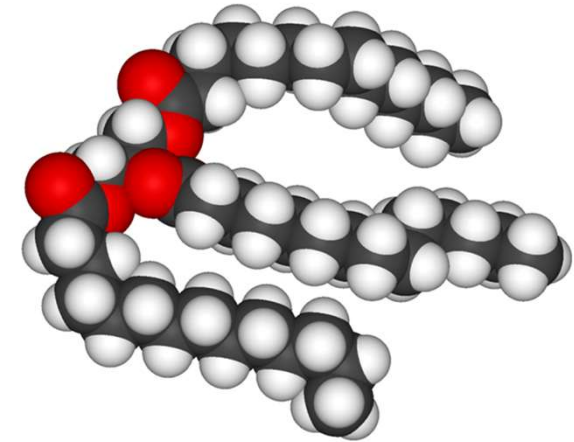
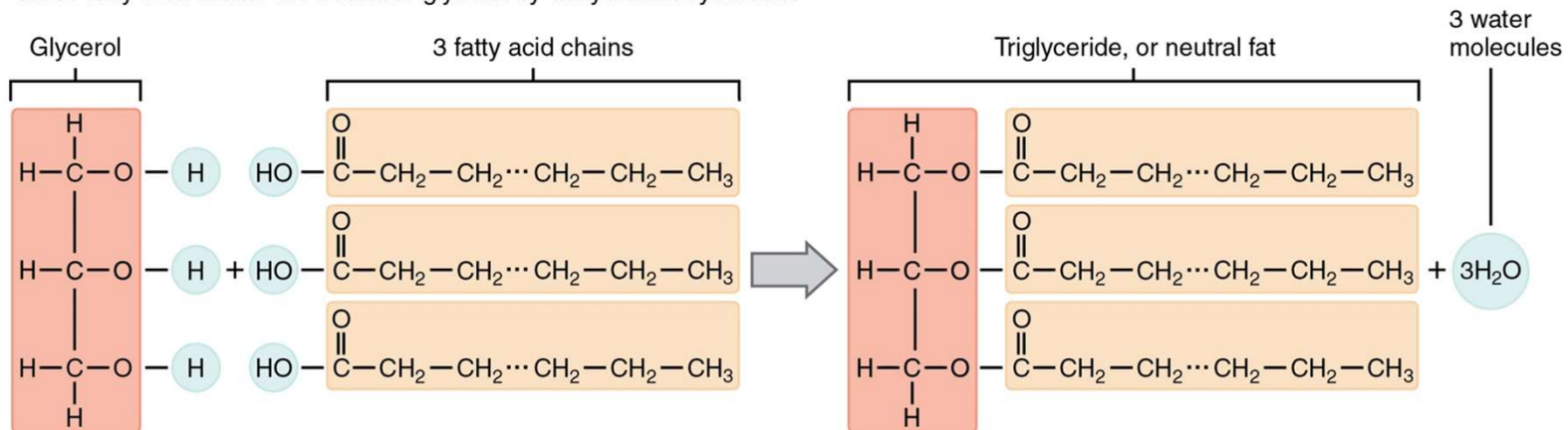


# Previously...

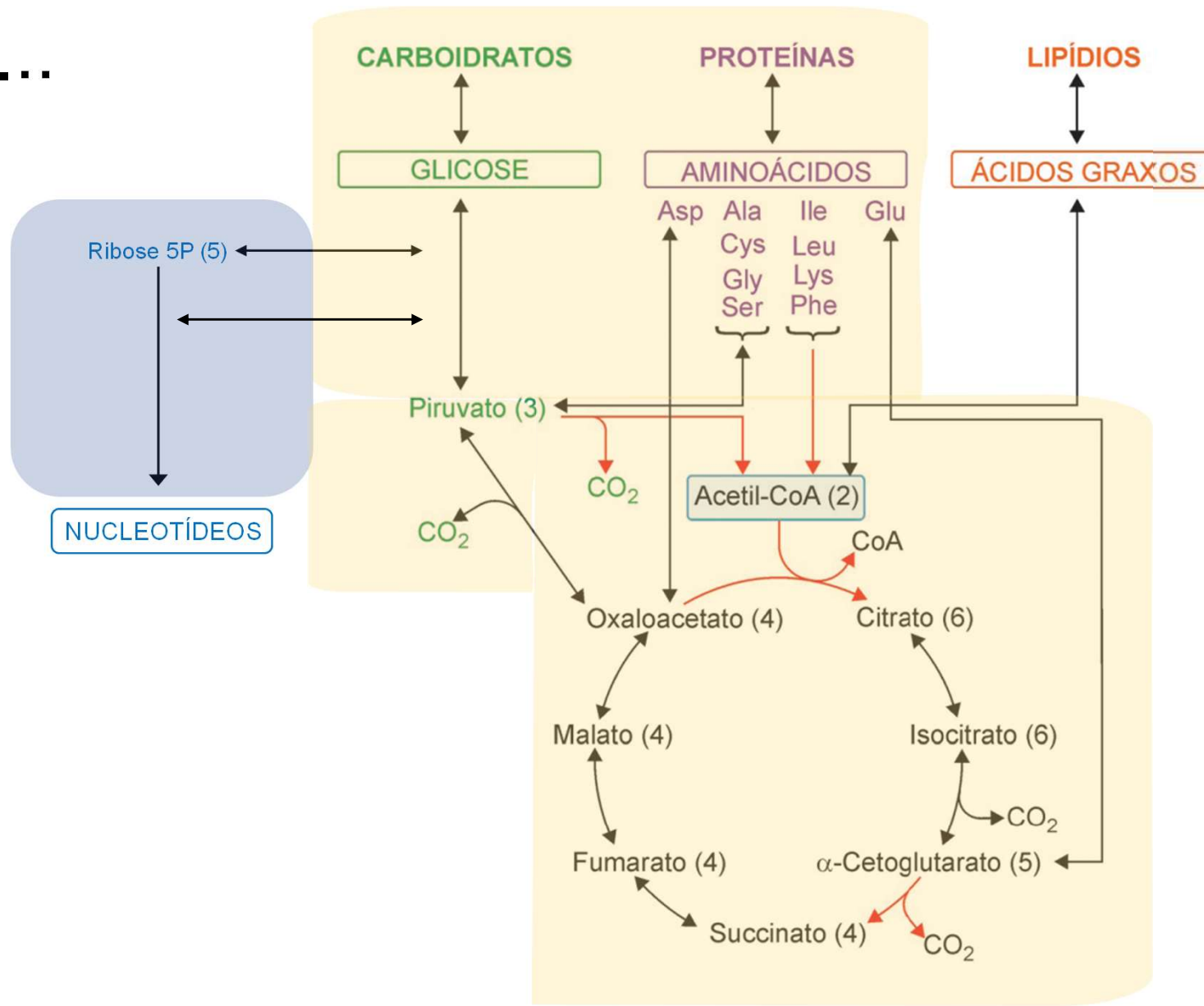
- Triacil gliceróis são ésteres de ácidos graxos ligados a um esqueleto de glicerol
- Propriedades dadas pelos ácidos graxos
- São utilizados como reserva de energia pelas células



Three fatty acid chains are bound to glycerol by dehydration synthesis.



# Previously...

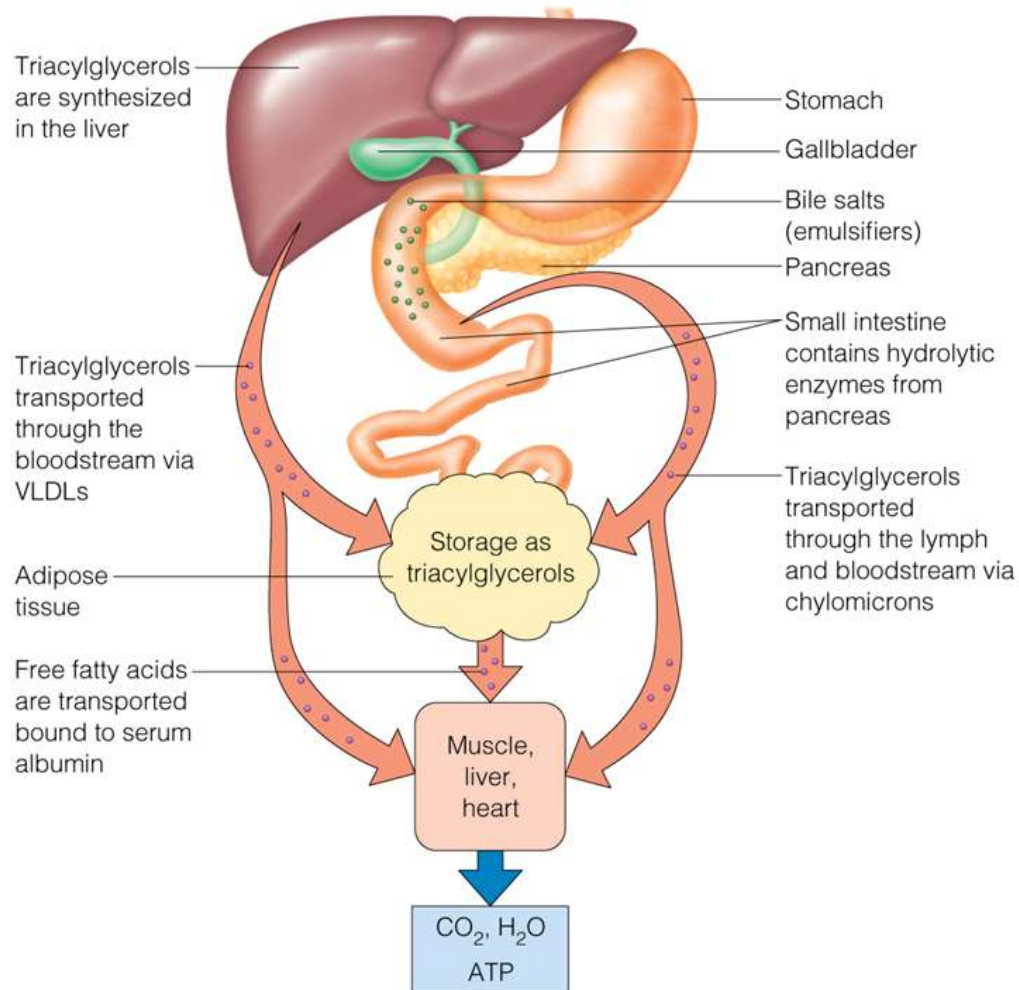




Degradação de Lipídeos

Carlos Hotta

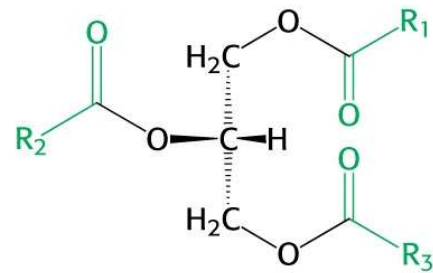
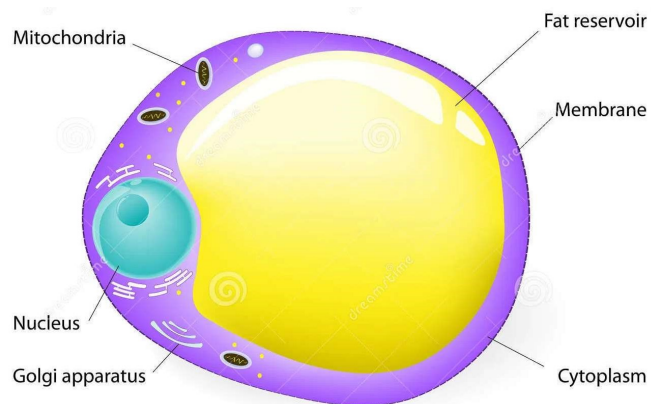
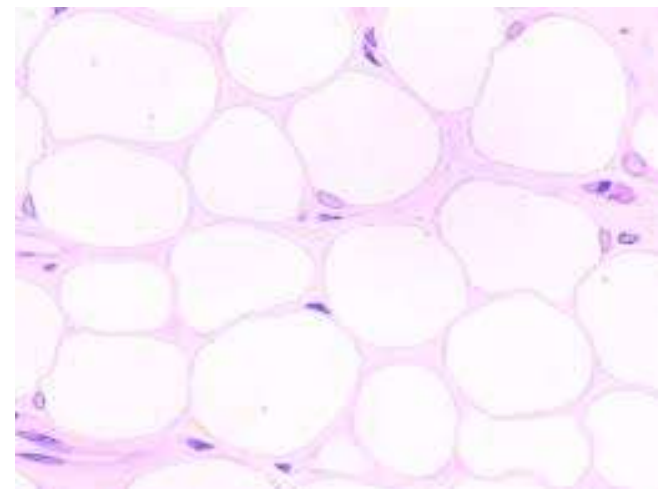
# Degradação de triacil gliceróis



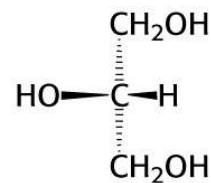
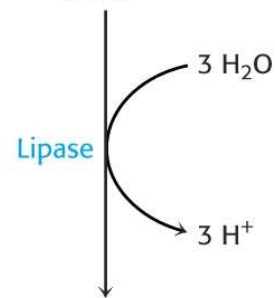
© 2016 Pearson Education, Inc.

- Triacil gliceróis podem vir:
  - da dieta
  - do fígado
  - do tecido adiposo
- TAG são **sintetizados no fígado**
- TAG são **armazenados nos adipócitos**
- TAG são quebrados por lipases em ácidos graxos e glicerol

# Lipases quebram triacil gliceróis nos adipócitos

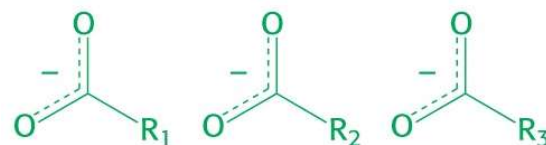


Triacylglyceride



Glycerol

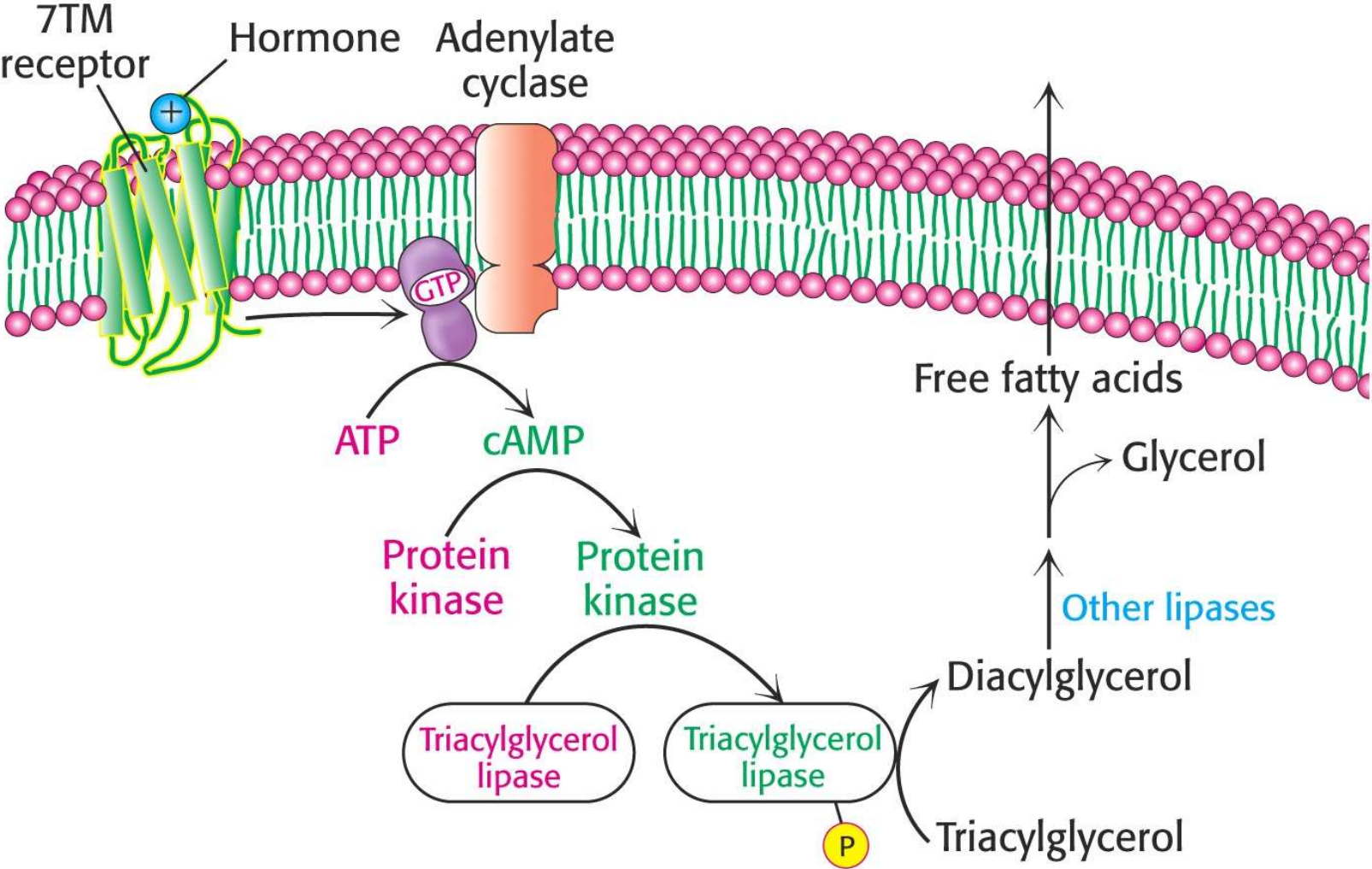
+



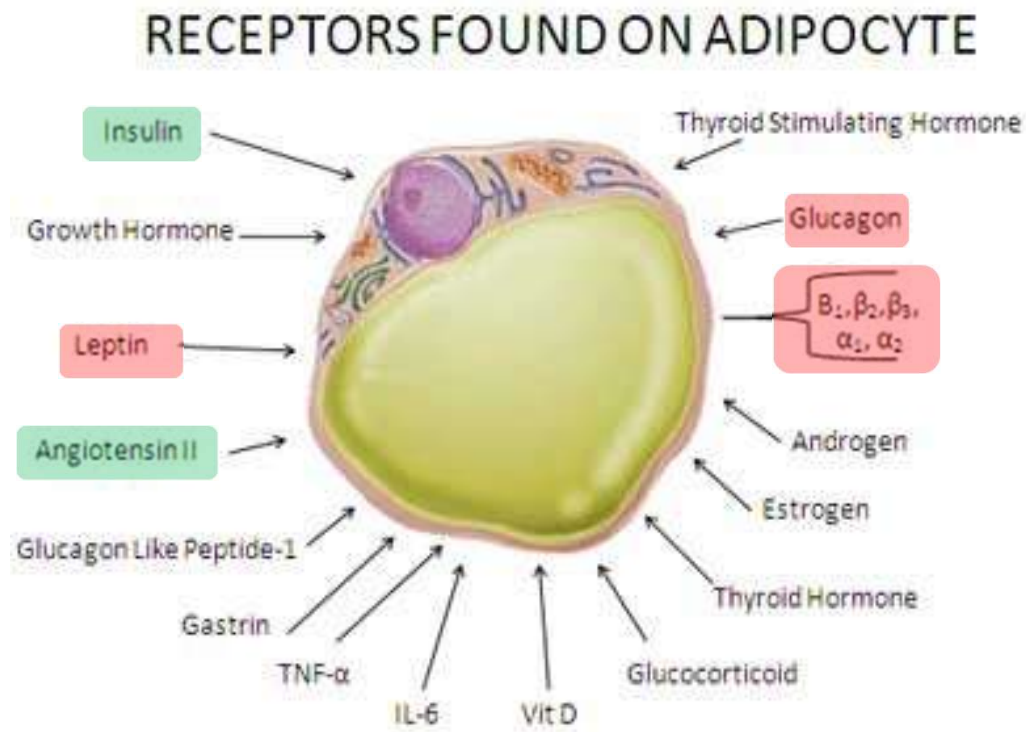
Fatty acids

- Triacil gliceróis são **degradados em ácidos graxos e glicerol** e exportados para o sangue
- Ácidos graxos são transportados no sangue pela albumina do soro
- O glicerol é absorvido pelo fígado

# Lipases são ativadas por hormônios nos adipócitos



# Adipócitos respondem a uma imensa diversidade de sinais...



...mas nem sempre estes sinais provocam a degradação de lipídeos

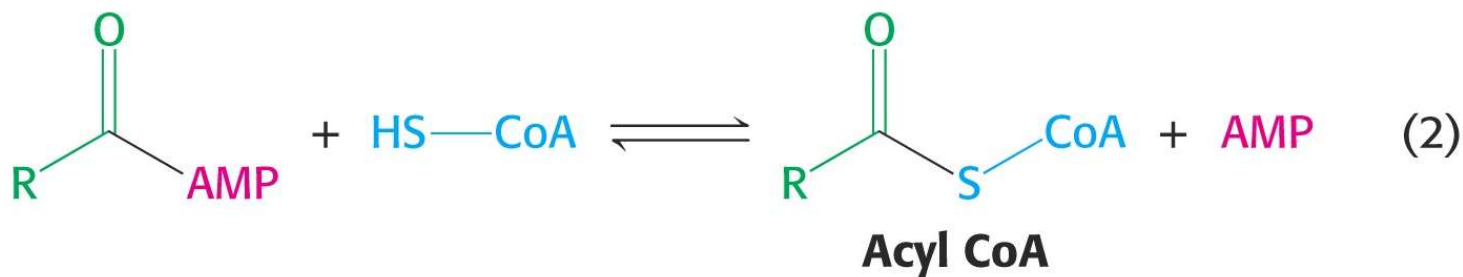
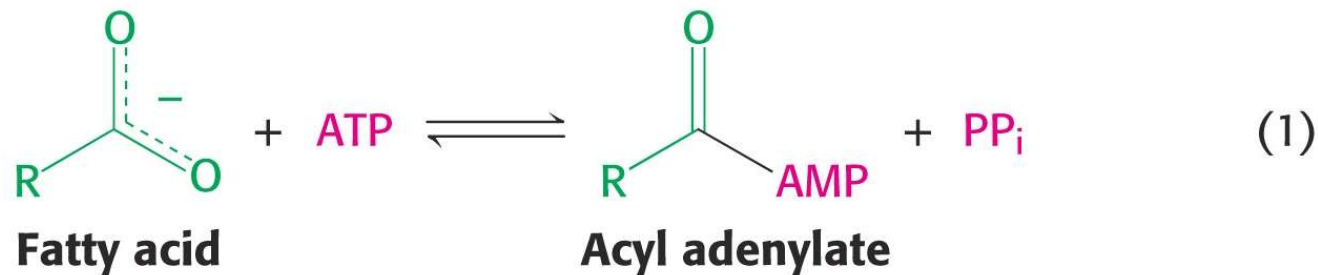
# Ácidos graxos são usados como fonte de energia

- Compostos de cadeia longa extremamente reduzidos
- Oxidação de ácidos graxos gera 38 kJ/g, contra os 17 kJ/g de carboidratos
- Um adulto de 70 kg tem aproximadamente **11 kg de triacil gliceróis**
- Se a mesma quantidade de energia fosse armazenada na forma de glicogênio, este adulto pesaria **64 kg a mais**
- **Músculos** usam ácidos graxos como fonte de energia em descanso. **Músculos cardíacos** usam como principal fonte energética. **Fígado** usa como fonte de energia em jejum prolongado. O cérebro **NÃO** consegue usar como fonte de energia.



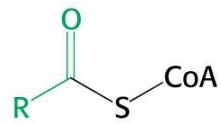
# Um ácido graxo precisa ser ativado para ser degradado

- A Acil CoA sintetase age na membrana da mitocôndria
- A ativação custa o equivalente a **2 ATP**



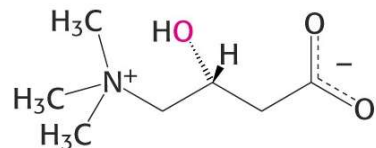
Saldo energético: **-2 ATP**

# O Acil CoA depende da carnitina para entrar na mitocôndria



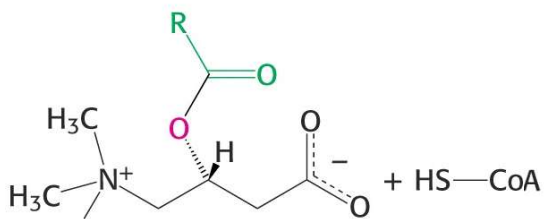
Acyl CoA

+

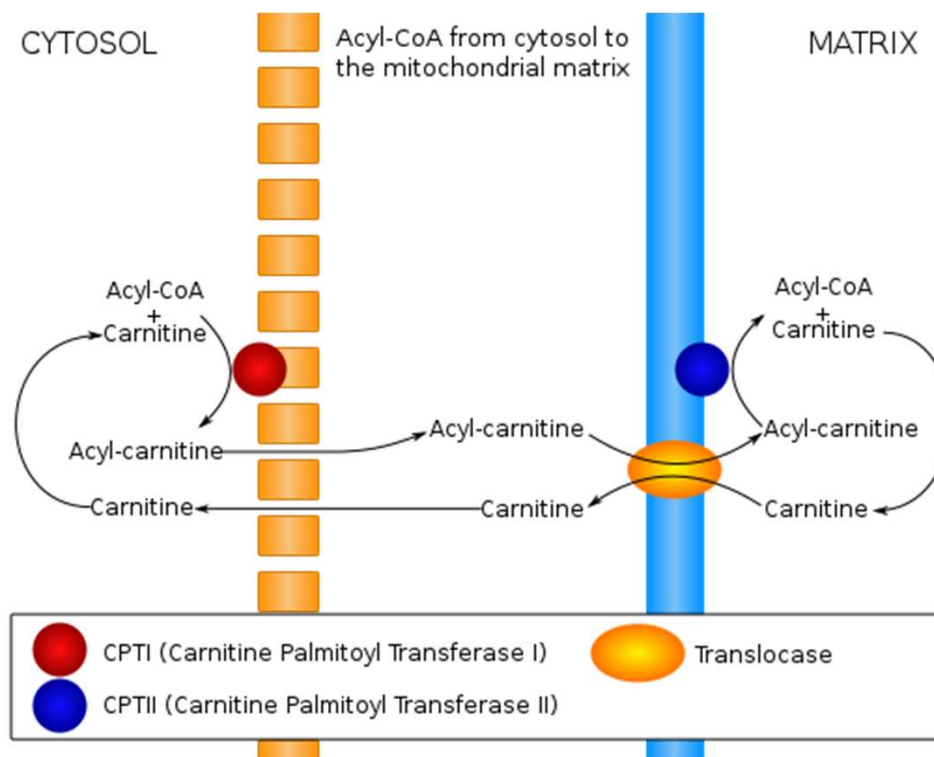


Carnitine

↑ ↓



Acyl carnitine

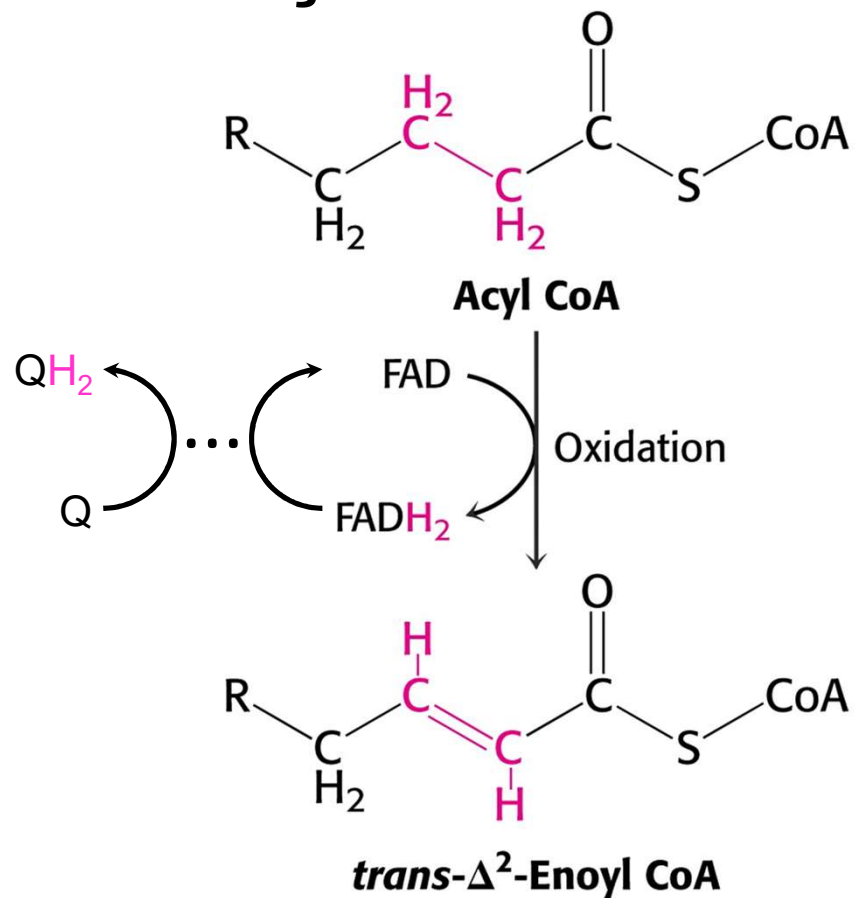


# Deficiências na carnitina palmitoil transferase (CPT)

- Mutações na CPT pode levar a uma baixa afinidade pela carnitina
- Três formas, com gravidade variável: adulta, infantil e neonatal
- Forma adulta: fraqueza muscular, arritmias e dor recorrentes  
Forma infantil: hipoglicemia que pode levar à convulsão  
possível ligação com morte súbita  
Forma neonatal: geralmente fatal,  
sintomas aparecem horas após o nascimento  
alterações já aparecem no pré-natal
- Sintomas aparecem após exercícios de longa duração e jejum prolongado

# $\beta$ -oxidação do ácidos graxos:

## 1. oxidação

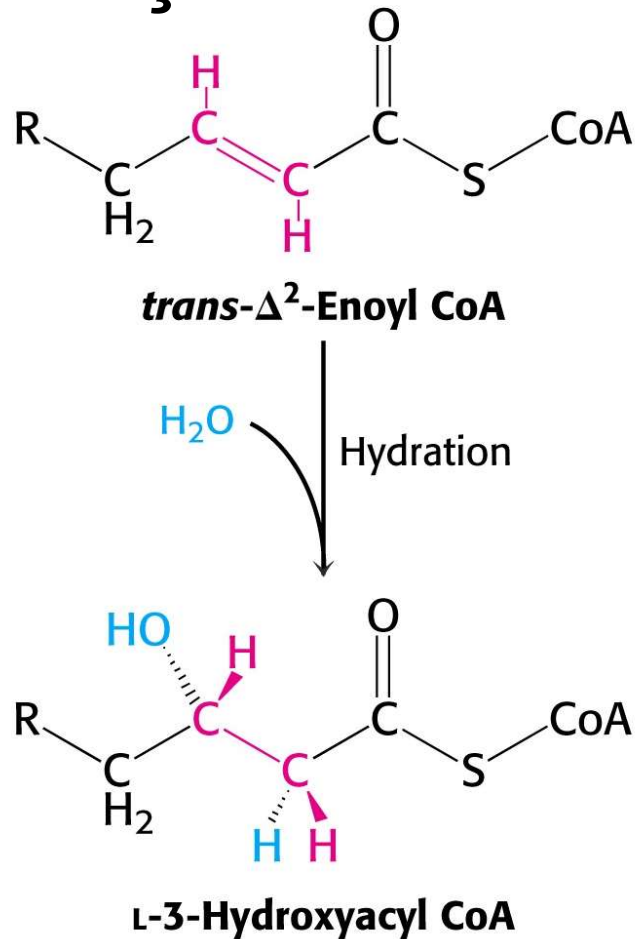


- Acil CoA desidrogenase (ACAD) ligadas à FAD
- Uma **dupla ligação** é formada

Saldo energético: **-2 ATP**, **+1 QH<sub>2</sub>**

# $\beta$ -oxidação do ácidos graxos:

## 2. hidratação

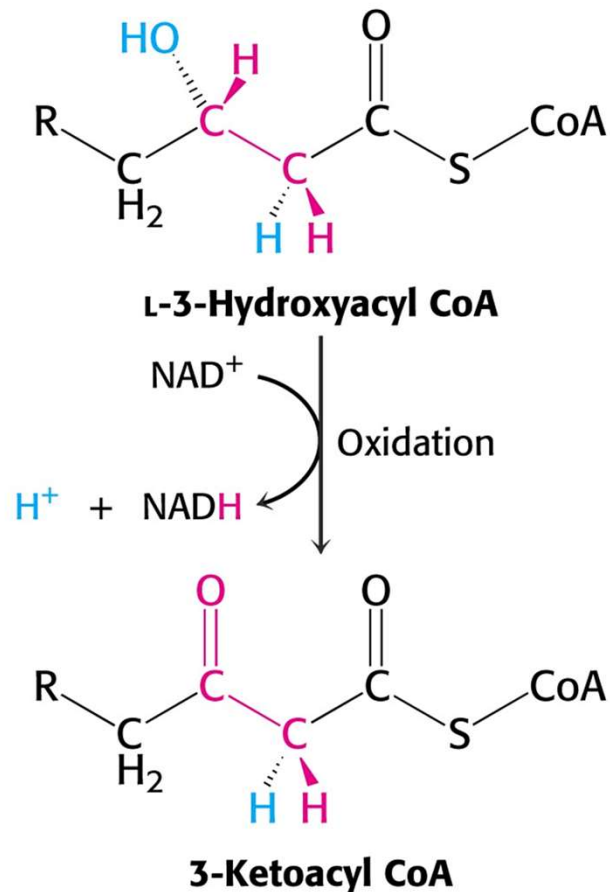


- Enoil-CoA hidratase (EH)
- Uma molécula de **água é adicionada** à dupla-ligação

Saldo energético: **-2 ATP**, **+1 QH<sub>2</sub>**

# $\beta$ -oxidação do ácidos graxos:

## 3. oxidação

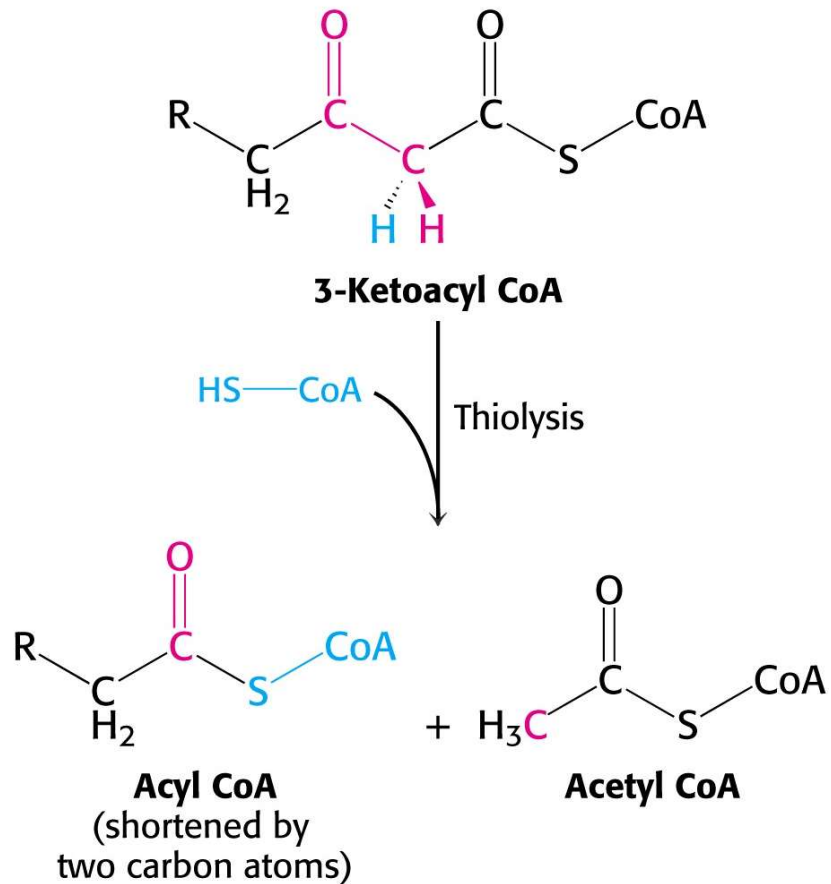


- 3-L-hidroxiacil-CoA desidrogenase
- Uma **ligação dupla-O** é formada

Saldo energético: **-2 ATP**, **+1 QH<sub>2</sub>**, **+ 1 NADH**

# $\beta$ -oxidação do ácidos graxos:

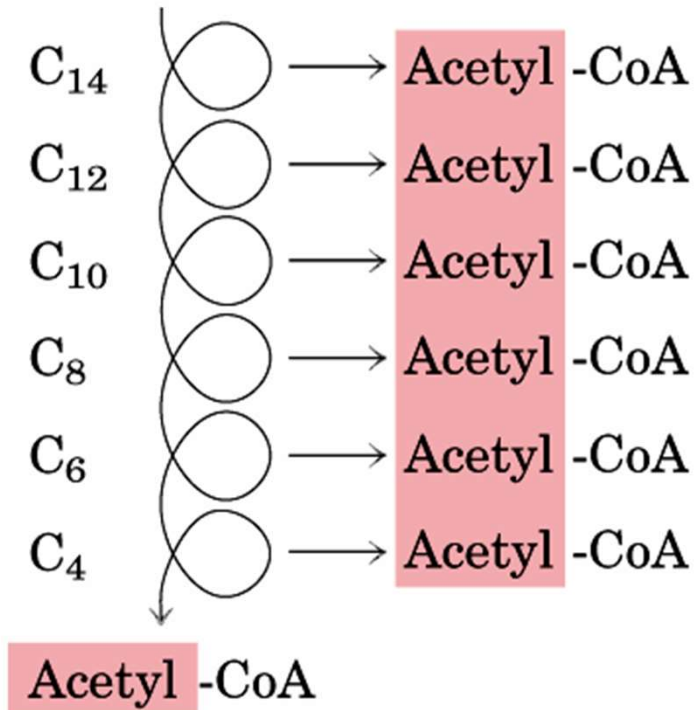
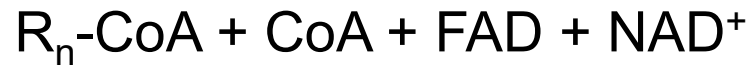
## 4. lise



- Tiolase
- Uma tiólise quebra a molécula em Acil-CoA e Acetil CoA

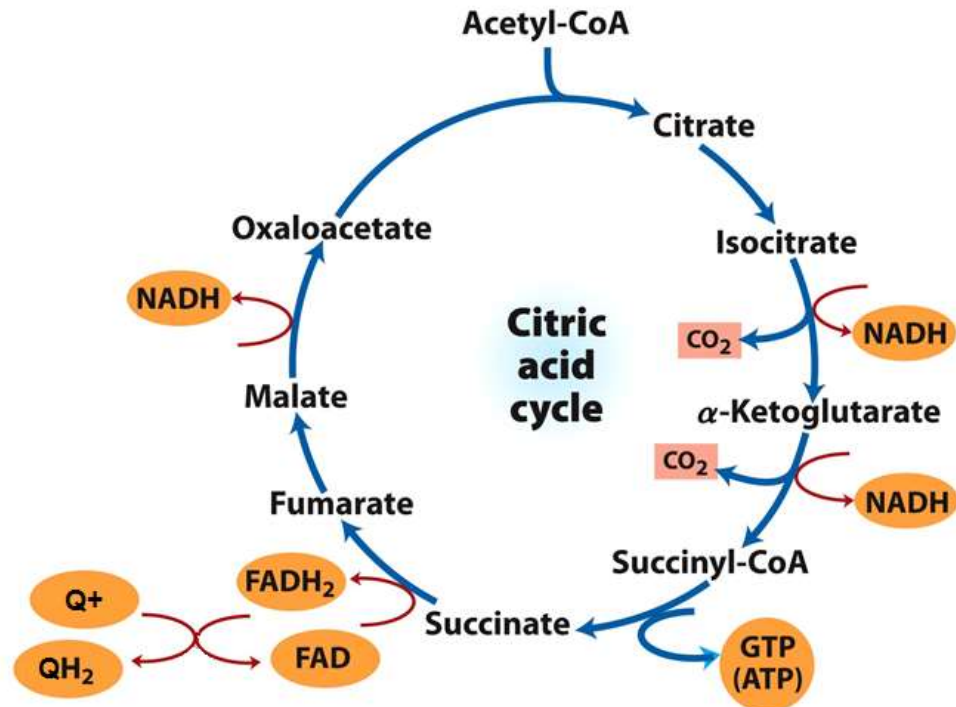
Saldo energético: **-2 ATP**, + 1 Acetil CoA, +1 QH<sub>2</sub>, + 1 NADH

# $\beta$ -oxidação do ácidos graxos ou Ciclo de Lynen





# Degradação do Acetil-CoA



O ciclo de Krebs produz 3 NADH, 1  $\text{QH}_2$ , 1 GTP (1 ATP) e 2  $\text{CO}_2$

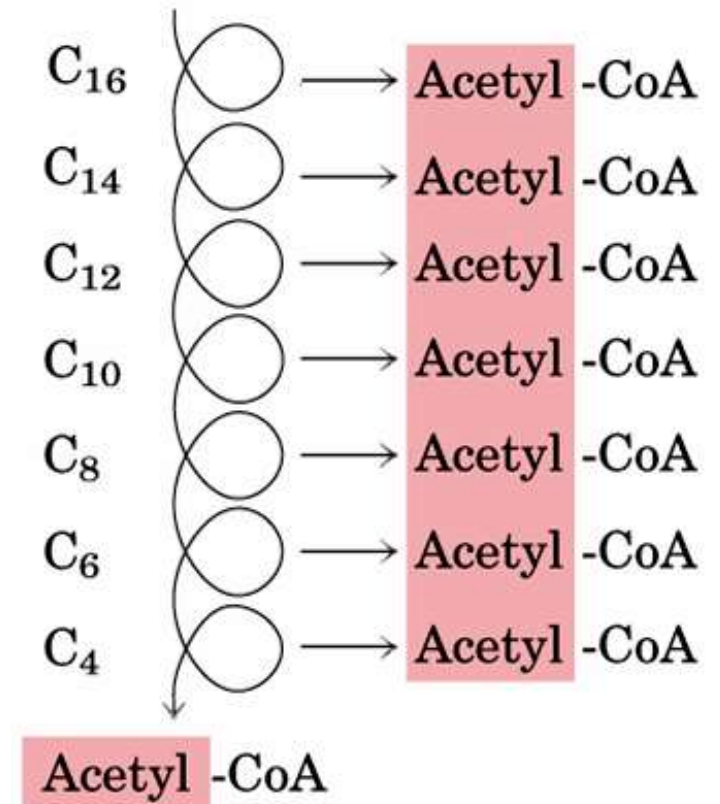
$$\begin{array}{ccc} \downarrow & \downarrow & \downarrow \\ 7.5 \text{ ATP} & + & 1.5 \text{ ATP} & + & \text{ATP} & = & 10 \text{ ATP} \end{array}$$

# Degradação completa do palmitoil CoA (16C)

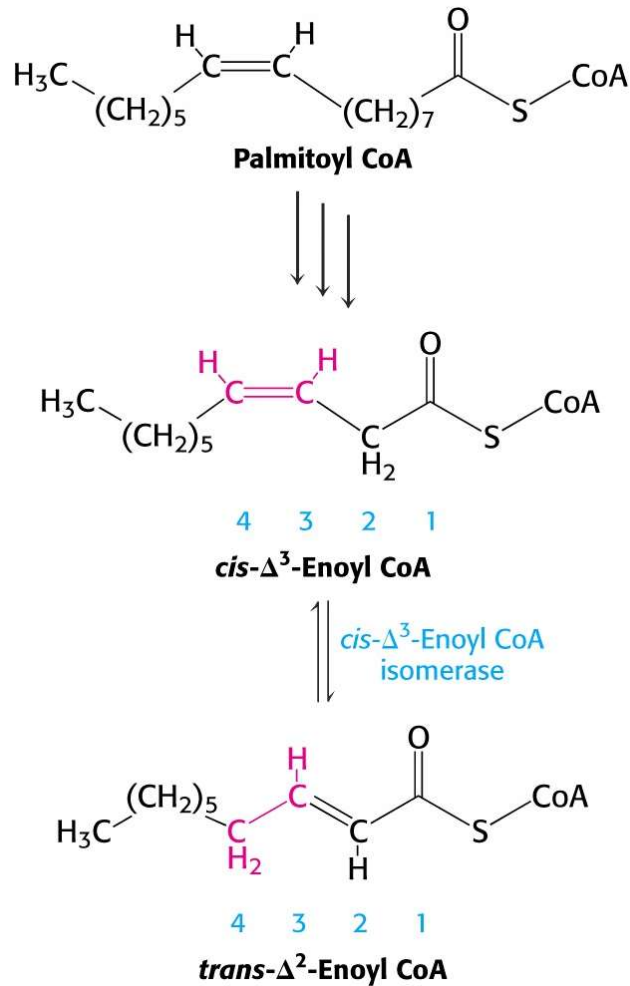
- Para se transformar os 16C do palmitoil-CoA em Acetil-CoA são necessárias 7 reações de  $\beta$ -oxidação

- 7 x (1  $\text{QH}_2$  + 1 NADH + 1 Acetil-CoA)  
+1 Acetil-CoA

- 10,0 ATP por Acetil-CoA = 80,0  
1,5 ATP por  $\text{QH}_2$  = 10,5  
2,5 ATP por NADH = 17,5  
- 2,0 ATP pela ativação = -2,0  
**Total = 106,0 ATP**

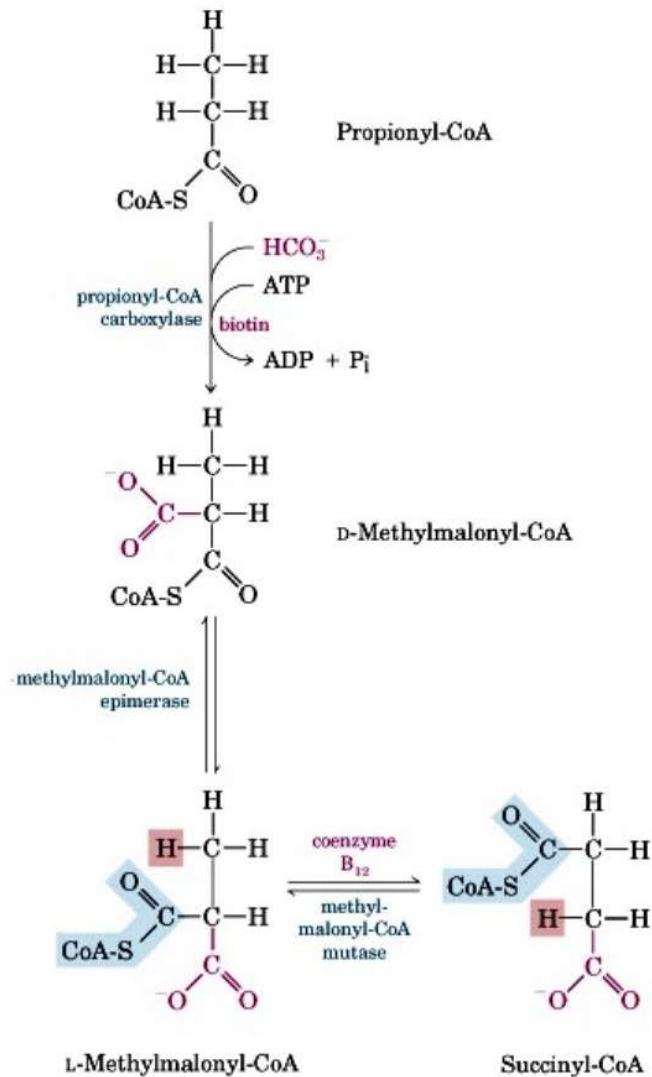


# E no caso de haver insaturações?



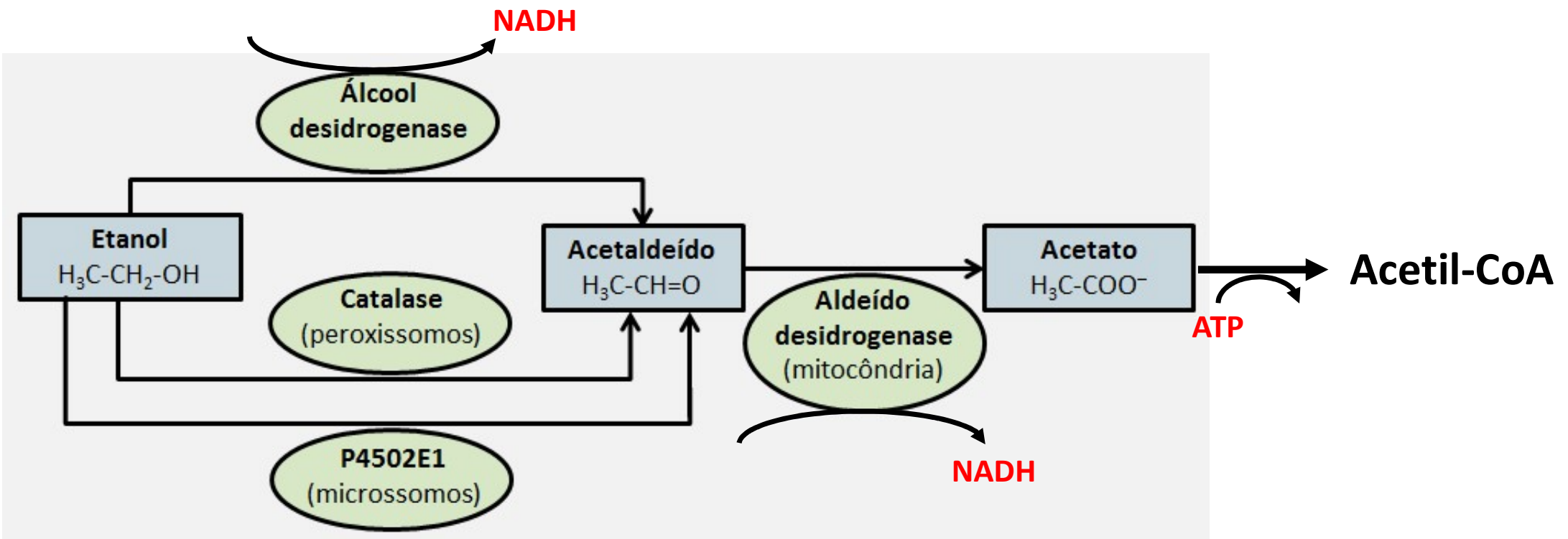
- EH (passo 2) não atua em duplas ligações cis
- Enoil-CoA isomerase torna a dupla ligação de cis para trans

# E no caso de cadeias ímpares?

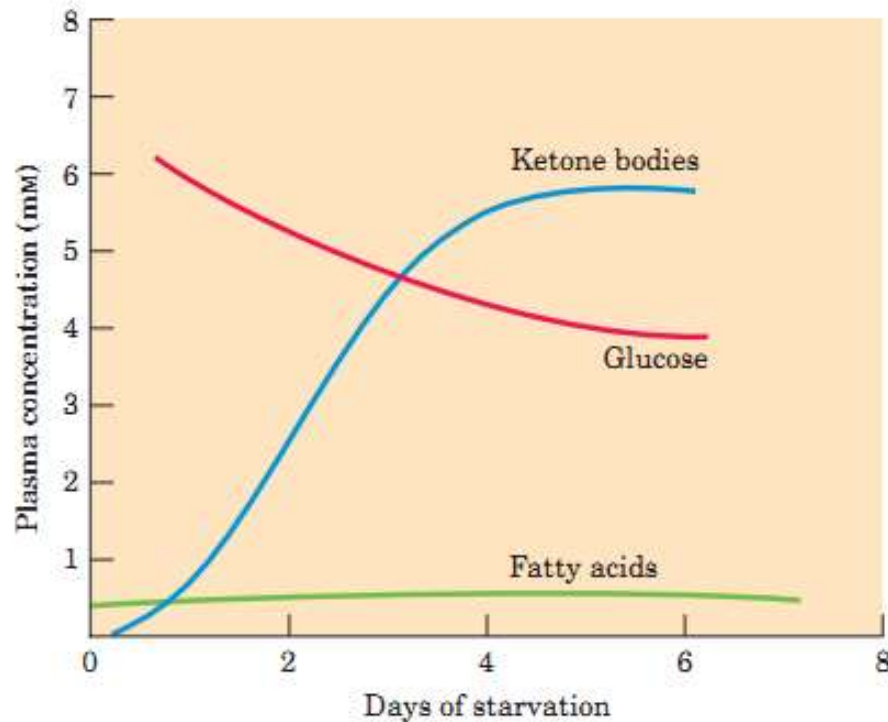


- O último ciclo de  $\beta$ -oxidação gera Acetil-CoA e Propionil-CoA
- Propionil-CoA é convertido Succinil-CoA, intermediário do ciclo de Krebs

# Metabolismo do etanol

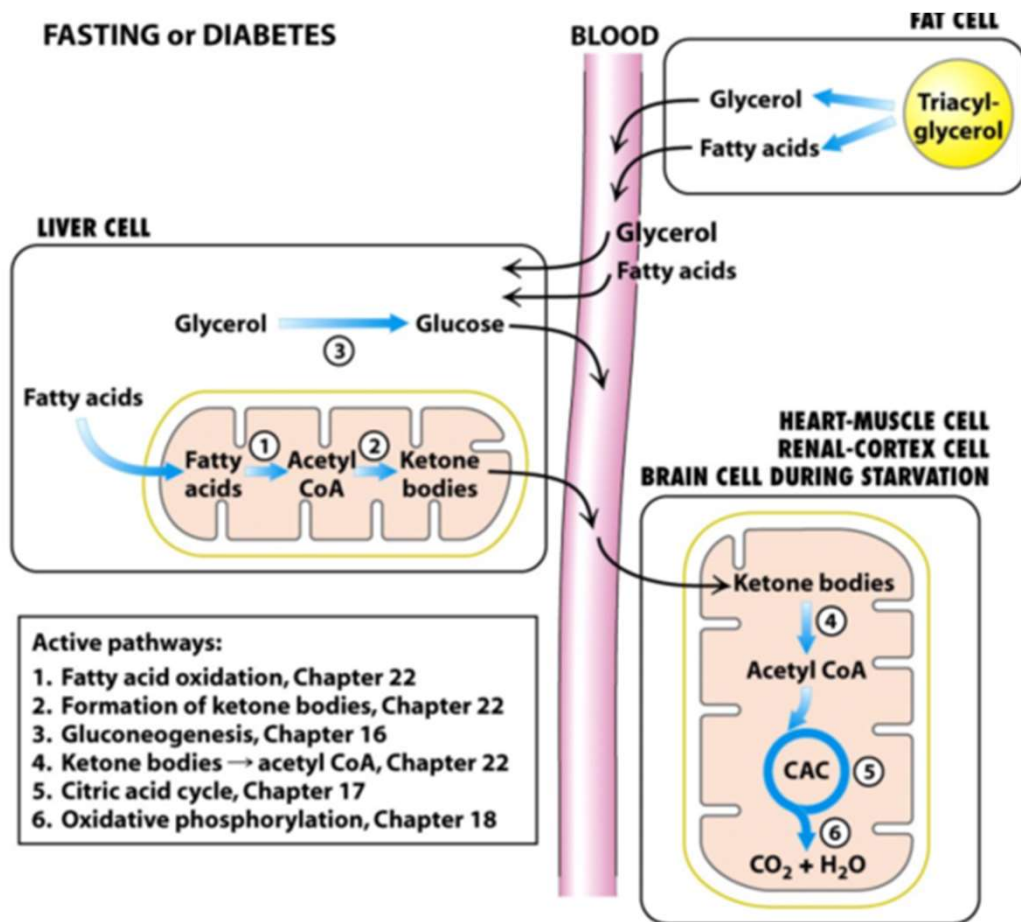


# Corpos cetônicos são produzidos em excesso durante jejum prolongado



- Geralmente produzidos em pequenas quantidades
- Os corpos cetônicos são produzidos no fígado, a partir de Acetil-CoA
- Os corpos cetônicos são usados pelo cérebro, rins e coração

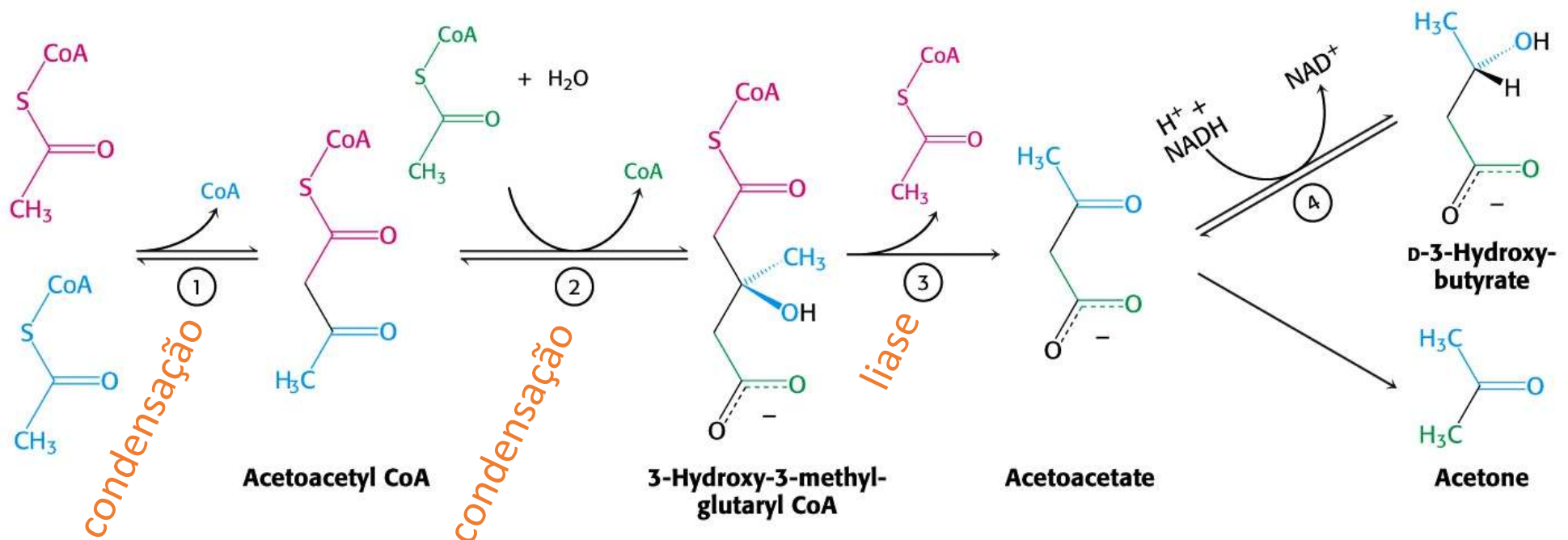
# Corpos cetônicos são produzidos em excesso durante jejum prolongado



- O fígado usa ácidos graxos como fonte de energia em jejum prolongado
- O excesso de Acetil-CoA é convertido em corpos cetônicos
- Quando estoques de C estão baixos, oxalacetato é convertido em glicose e ciclo de Krebs diminui a velocidade -> acúmulo de Acetil-CoA -> produção de corpos cetônicos

# Produção de corpos cetônicos no fígado

- Acetil-CoA é usado para produzir acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutarato no fígado  $\rightarrow$  cetogênese





# Ceto-Acidose

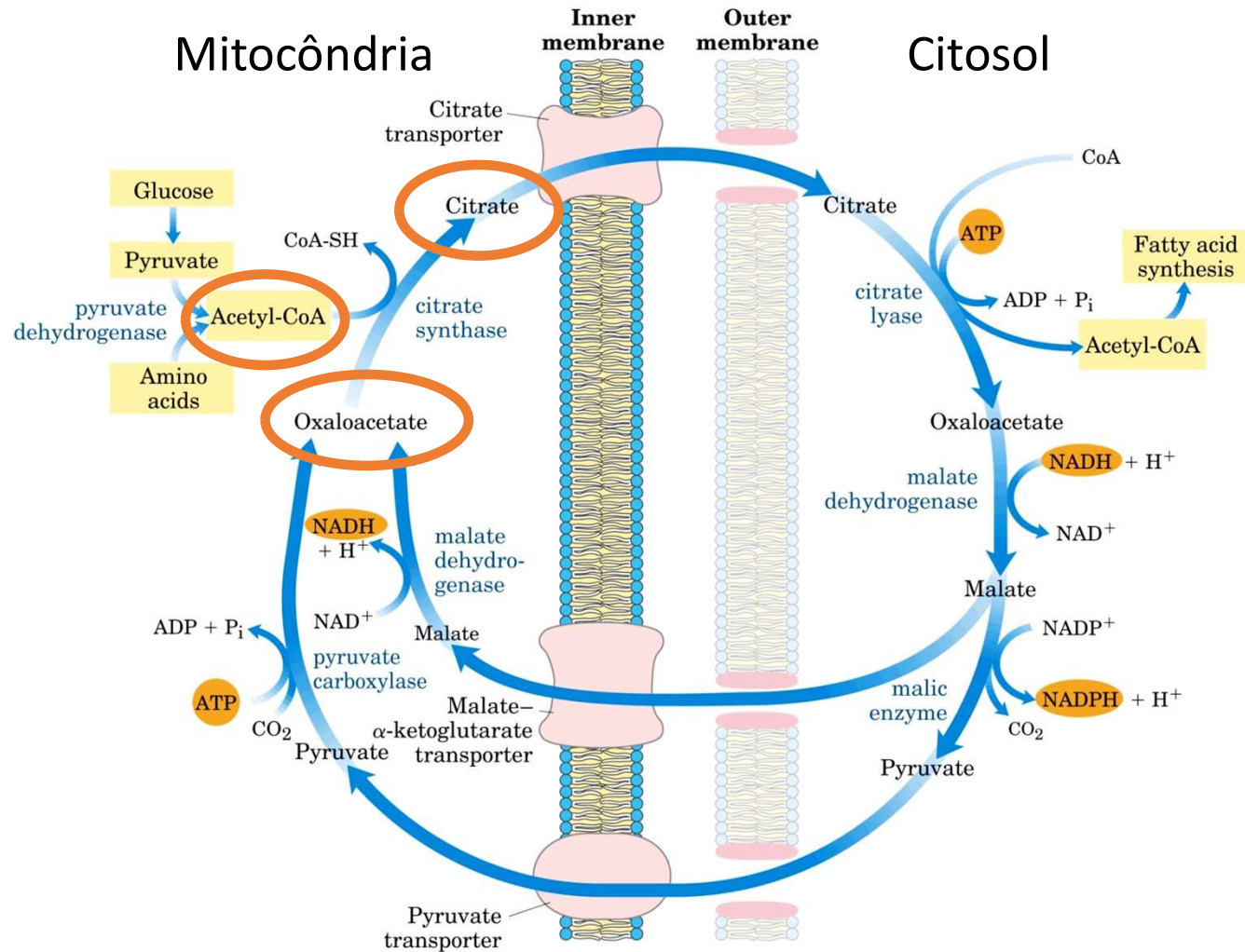
- Uma complicação da diabetes mellitus -> Vômito, dor abdominal, respiração rápida, alta produção de urina, fraqueza, confusão mental, desidratação, hálito cetônico
- Baixa relação insulina/glucagon
- Estímulo ao uso de ácidos graxos e formação de corpos cetônicos
- Tratamento: correção da acidose  
insulina em diabéticos  
glicose



Síntese de Lipídeos

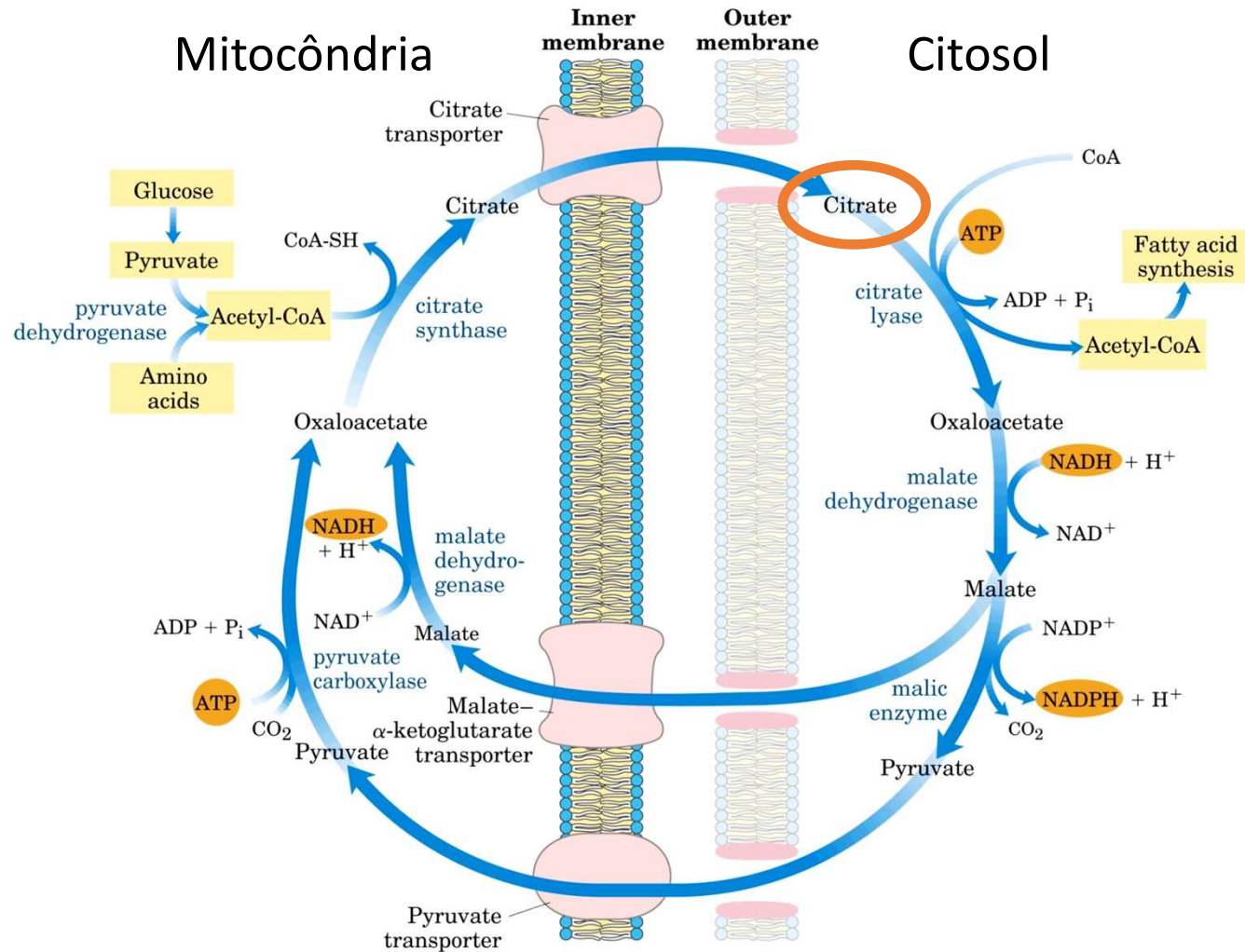
Carlos Hotta

# A síntese de ácidos graxos ocorre no **citossol** nas células hepáticas



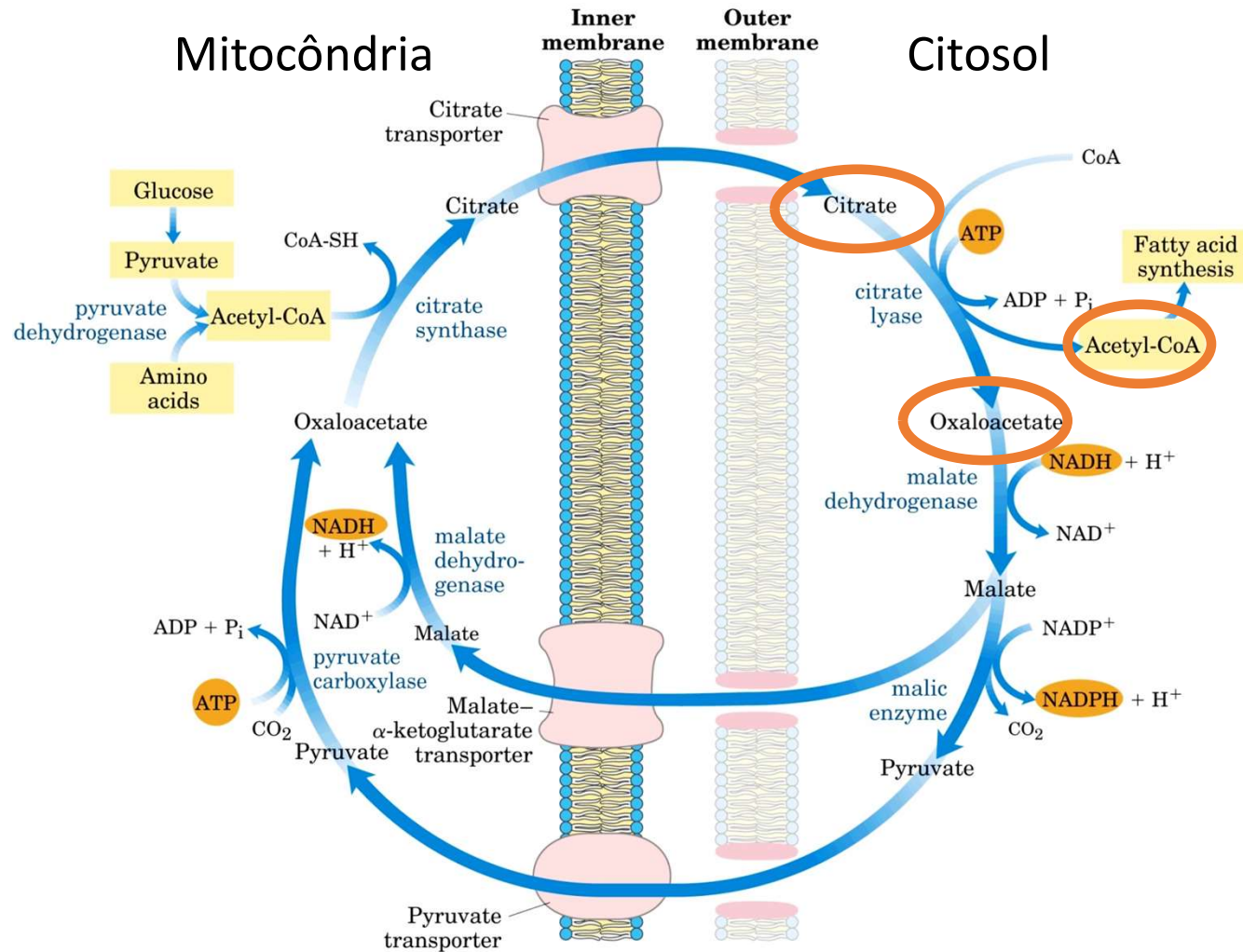
- Acetil-CoA e oxalacetato são convertidos em **citrato**

# A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol



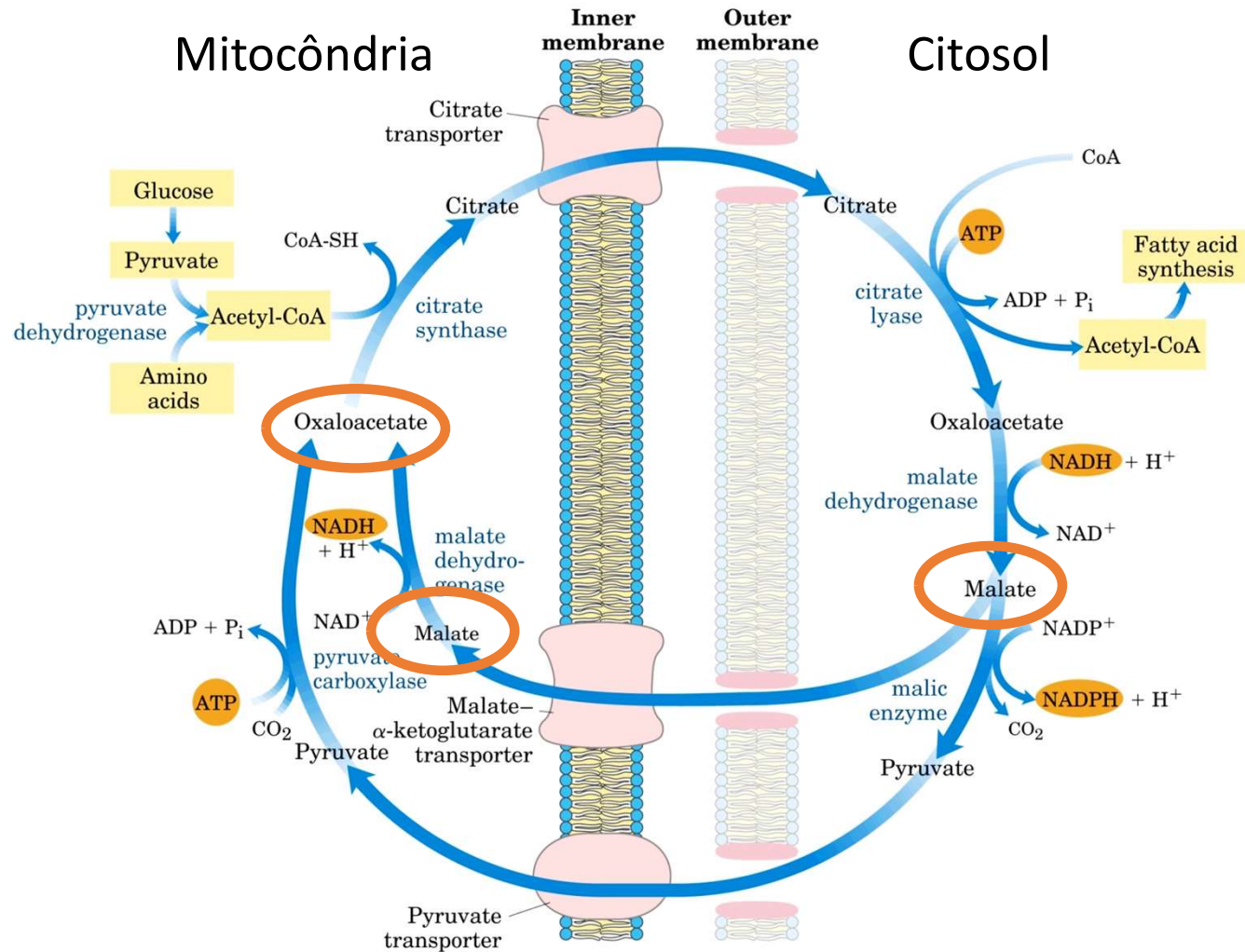
- **Citrato** é transportado para o citosol via uniporter sem gasto de energia

# A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol



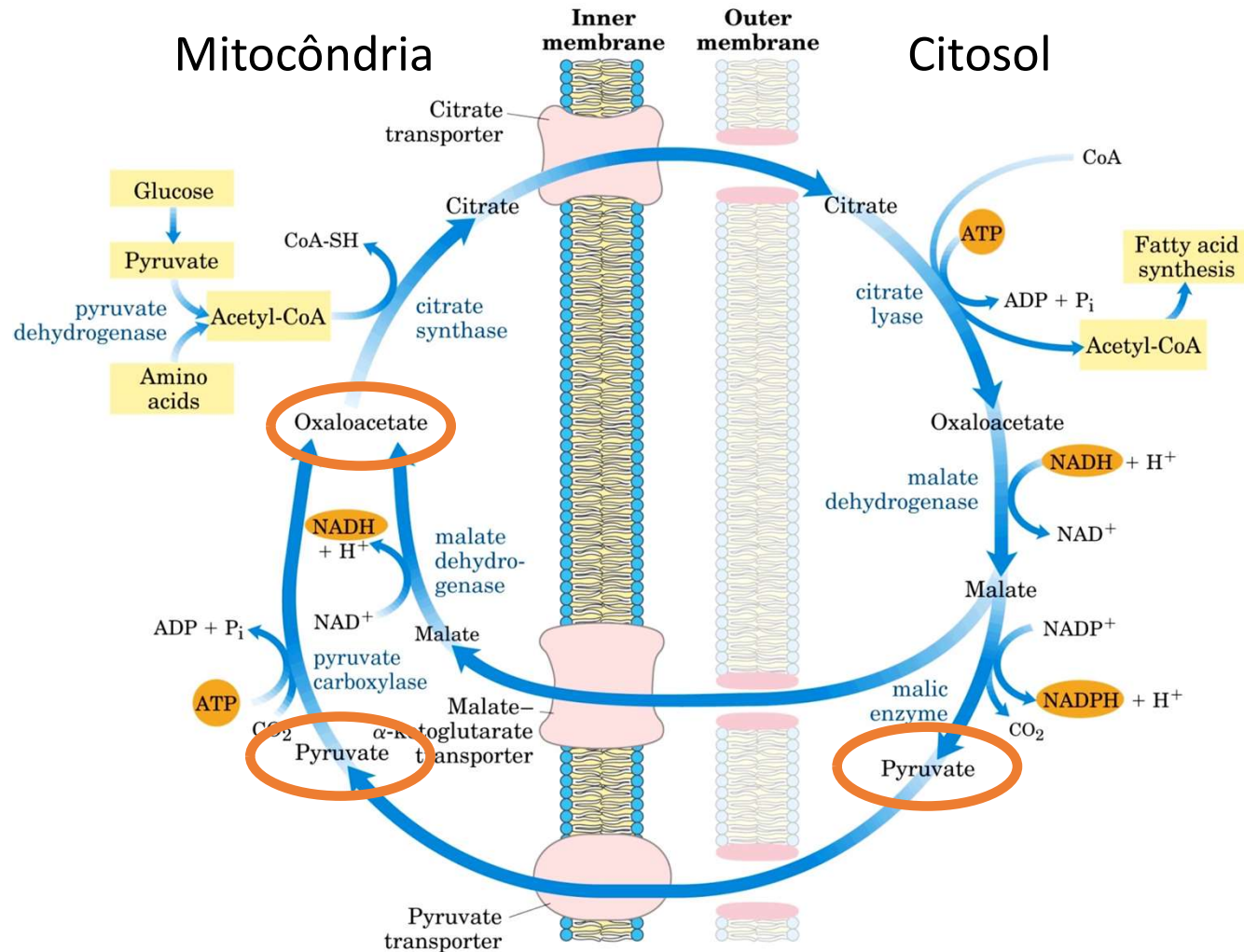
- **Acetil-CoA** e oxalacetato são produzidos no citosol a partir do citrato, com gasto de ATP

# A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol



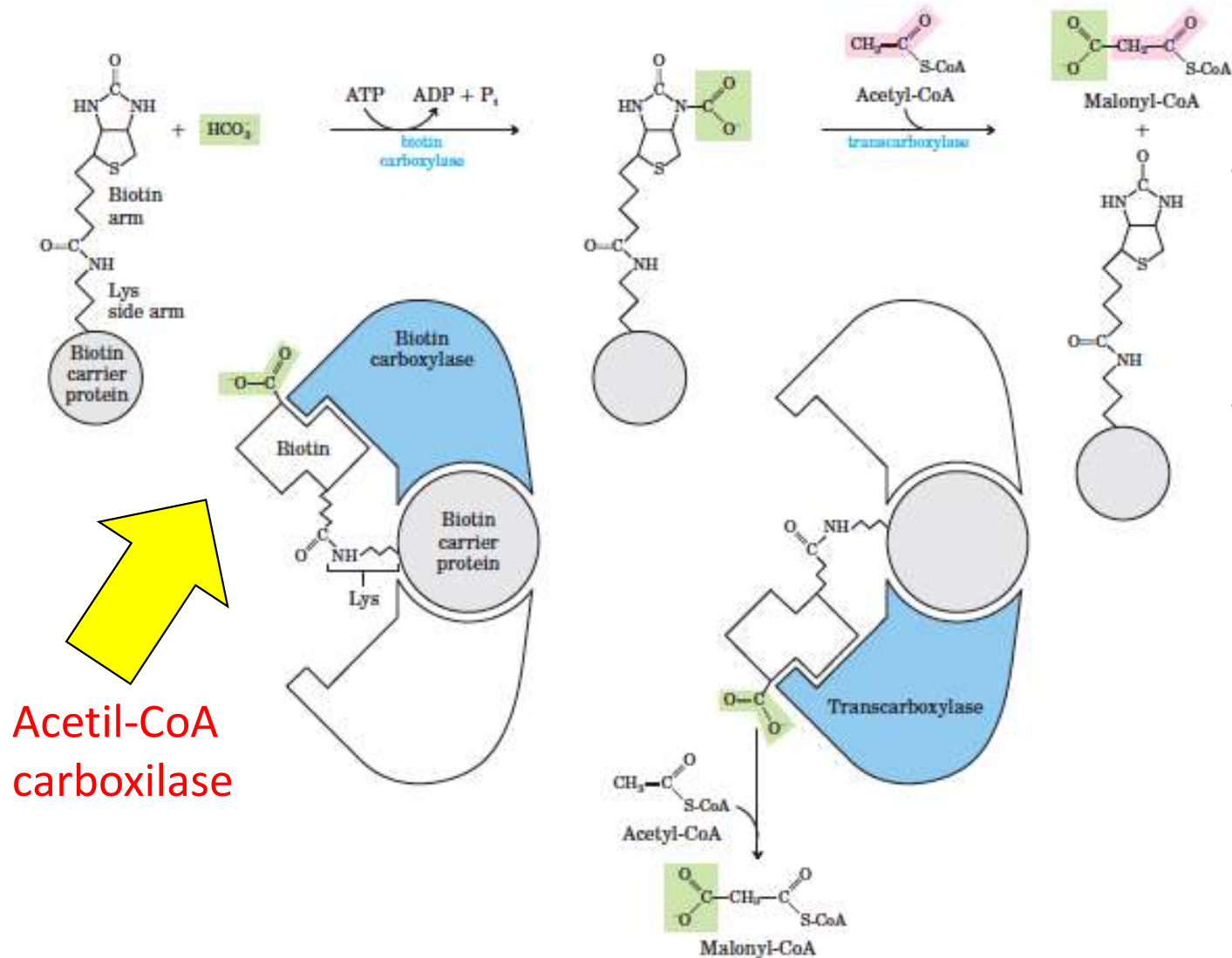
- Oxalacetato é reduzido a **malato**. O malato é transportado para dentro da mitocôndria e oxidado a oxalacetato, produzindo  $\text{NADH}$

# A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol



- Alternativamente, o malato é oxidado a piruvato, com produção de CO<sub>2</sub> e NADPH
- O piruvato é transportado para a mitocôndria e recarboxilado a oxalacetato, com gasto de ATP
- Saldo energético para se retirar o citrato da mitocôndria:  
**-2 ATP, -1 NADH, +1 NADPH**

# No citosol, o Acetil-CoA é **ativado** em Malonil-CoA

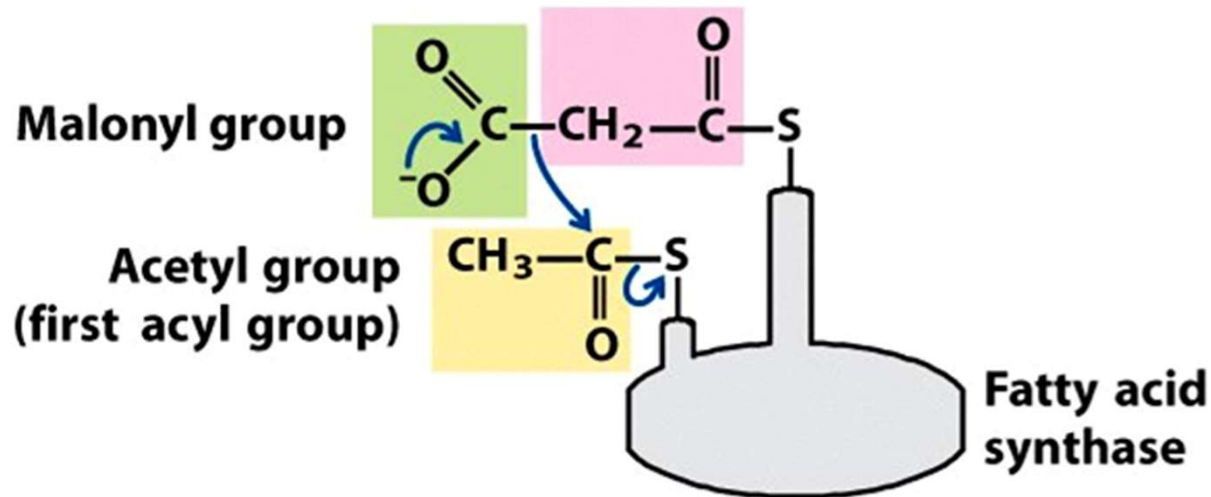


Acetil-CoA  
carboxilase

- A **acetil-CoA carboxilase** primeiro anexa um  $\text{HCO}_3^-$  à biotina
- Em seguida, o grupamento carboxila formado é transferido ao Acetil-CoA, produzindo **Malonil-CoA**

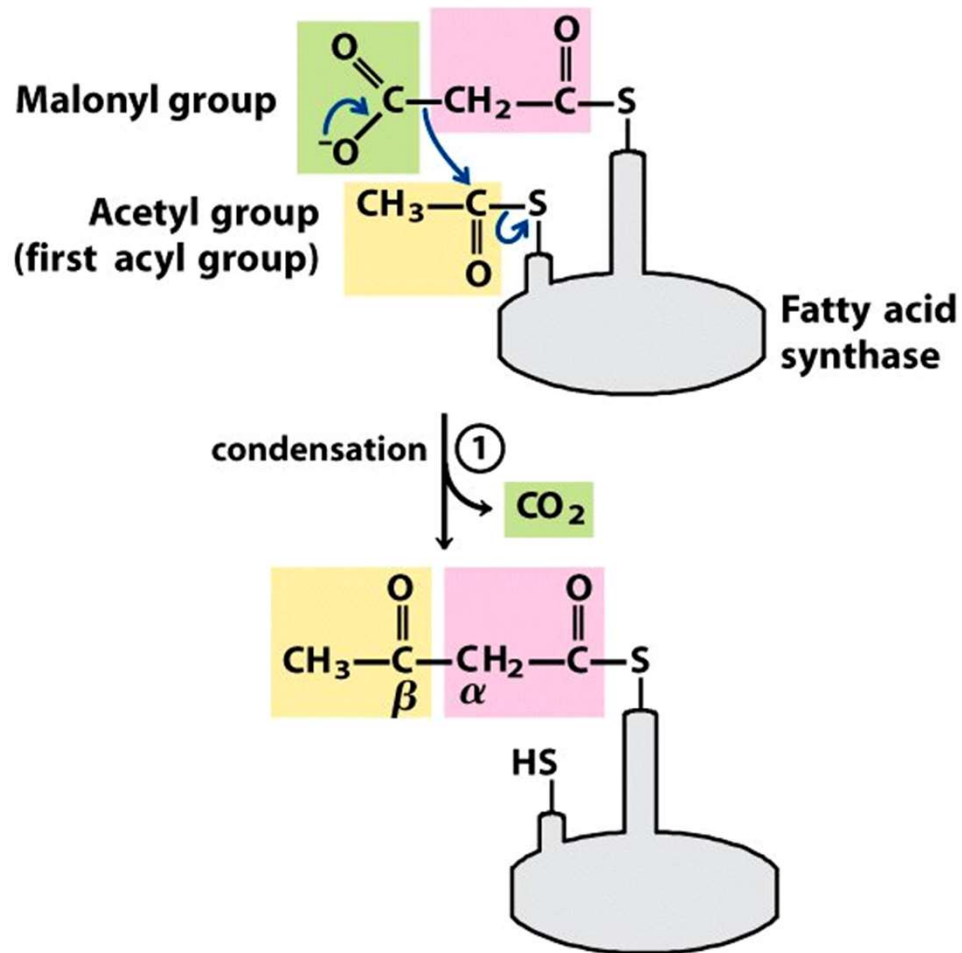


# A síntese de ácidos graxos ocorre em um único complexo



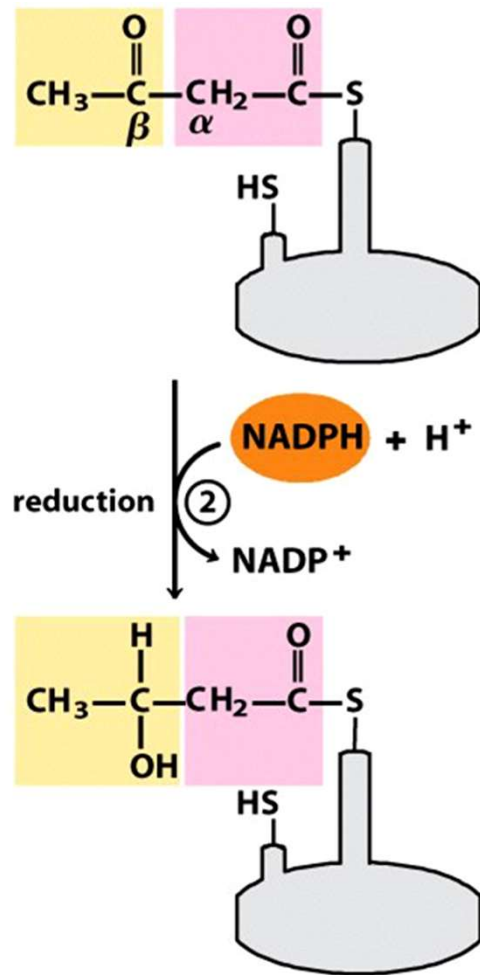
- O ciclo de alongamento se inicia quando um Acil-CoA está localizado na posição inicial e um **Malonil-CoA** se liga a uma **proteína carregadora de acil** (PCA)

# A síntese de ácidos graxos ocorre em um único complexo



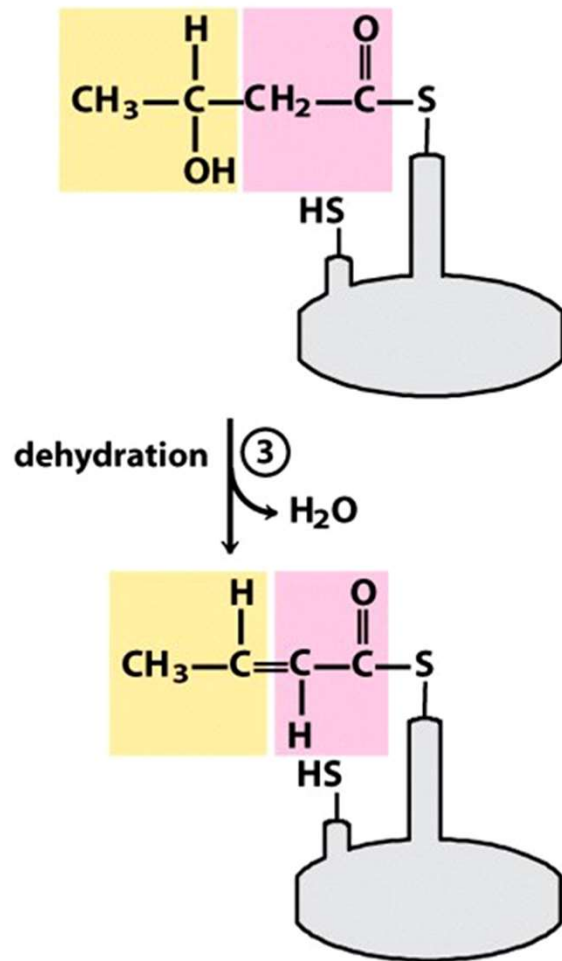
- Acetoacetyl-ACP é formado por **condensação**

# A síntese de ácidos graxos ocorre em um único complexo



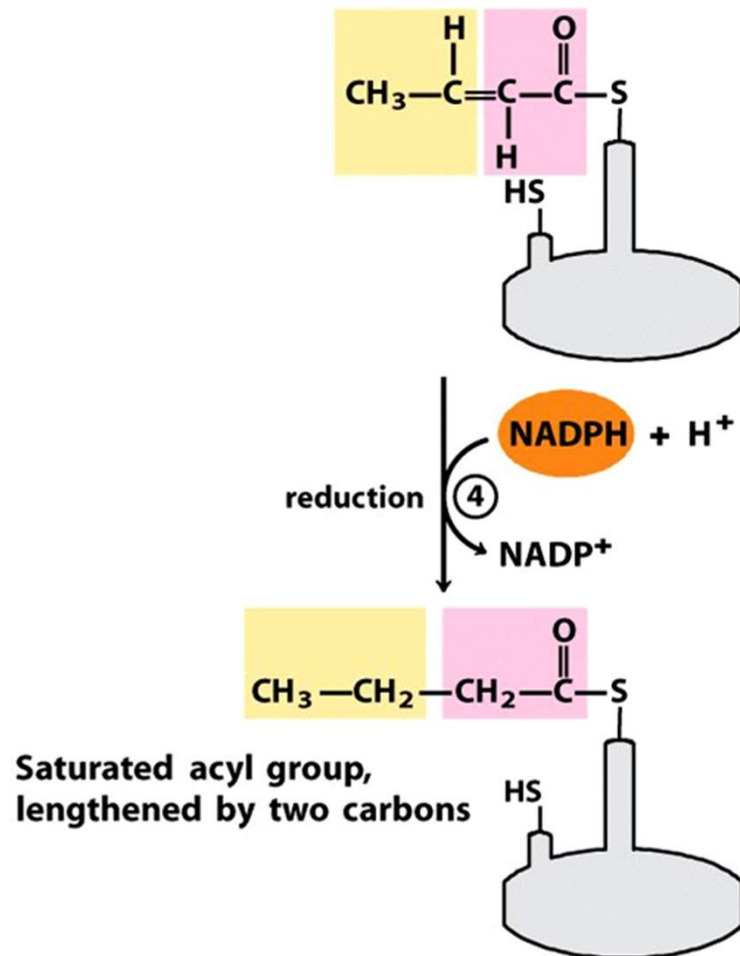
- Ocorre a **redução** do Acetoacetyl-ACP utilizando-se **NADPH**

# A síntese de ácidos graxos ocorre em um único complexo



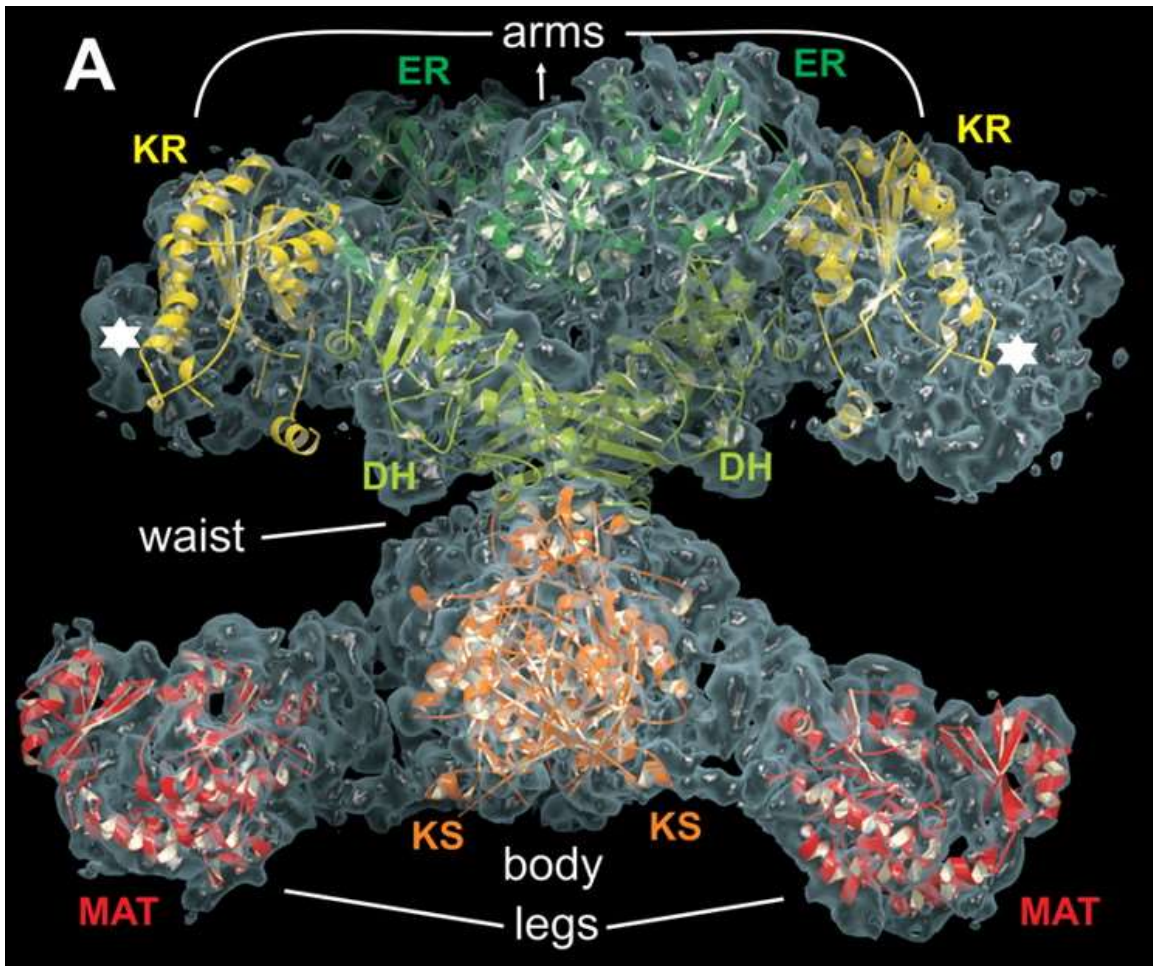
- Uma reação de desidratação forma uma ligação dupla C=C

# A síntese de ácidos graxos ocorre em um único complexo



- Uma nova reação de **redução** gera um Acil-CoA com 2C a mais
- O Acil-CoA é transferido para a posição inicial e o ciclo se reinicia

# A estrutura da sintase de ácidos graxos foi desvendada em 2006

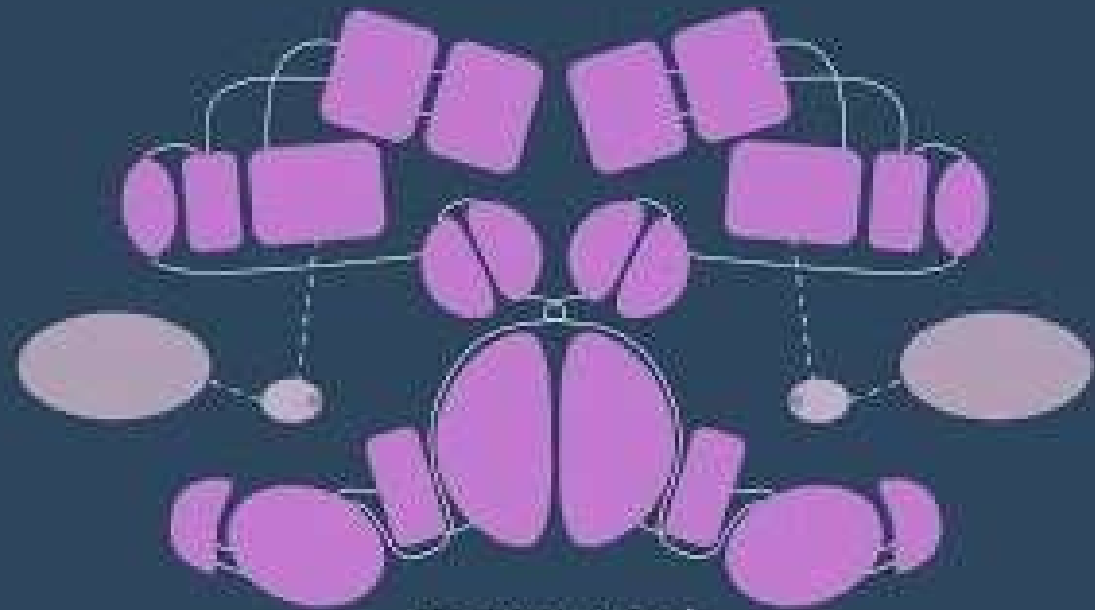


1. Ativação de Acetil-CoA em Malonil-CoA
2. ligação do Malonil-CoA à PCA (**MAT**)
3. Condensação (**KS**)
4. redução do Acetoacetil-ACP utilizando-se NADPH (**KR**)
5. desidratação forma uma ligação dupla C=C (**DH**)
6. redução gera um Acil-CoA com 2C a mais (**ER**)

# FATTY ACID SYNTHESIS



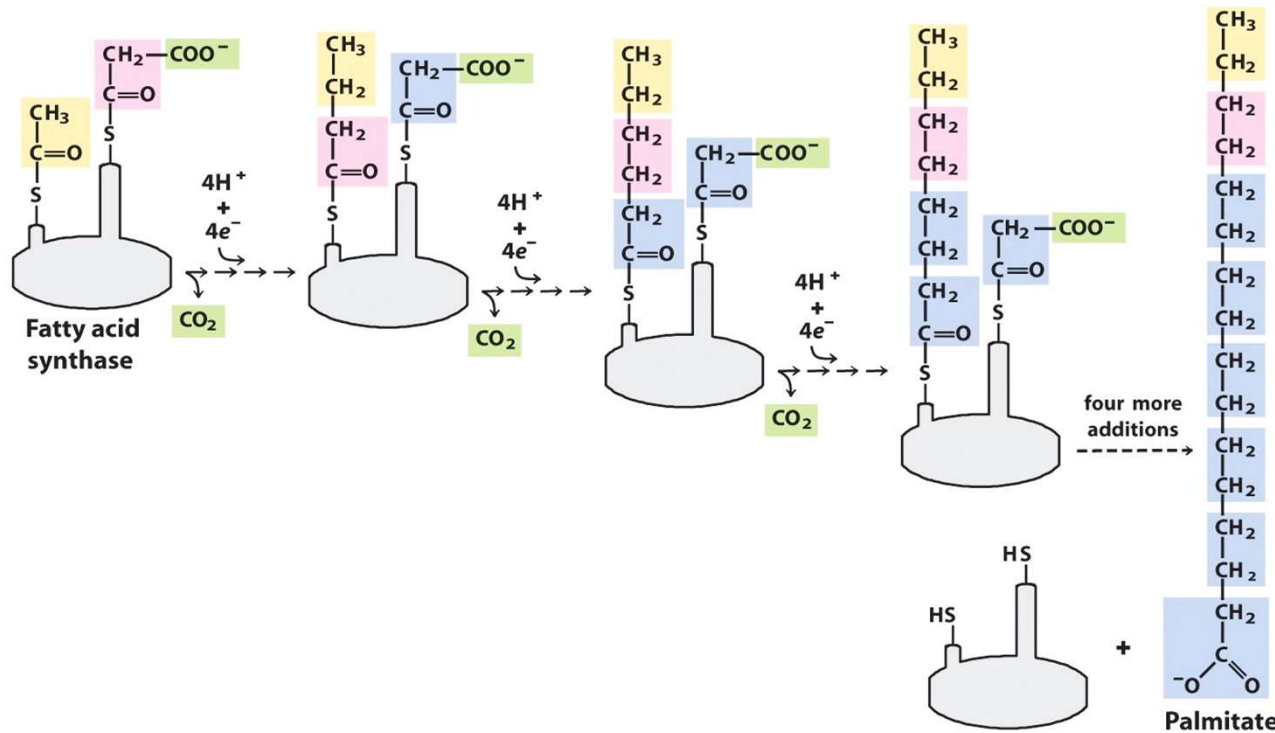
Acetyl CoA  
Carboxylase



Fatty Acid  
Synthase

[https://www.youtube.com/watch?v=Dc3\\_LLXsguw](https://www.youtube.com/watch?v=Dc3_LLXsguw)

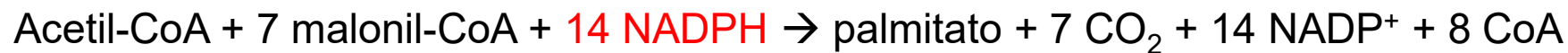
# Saldo energético da formação de palmitato (16C)



Saldo contabilizado a partir do Acetil-CoA no citosol!!!!

Cada Acetil-CoA no citosol precisa ser ativado usando 1 ATP

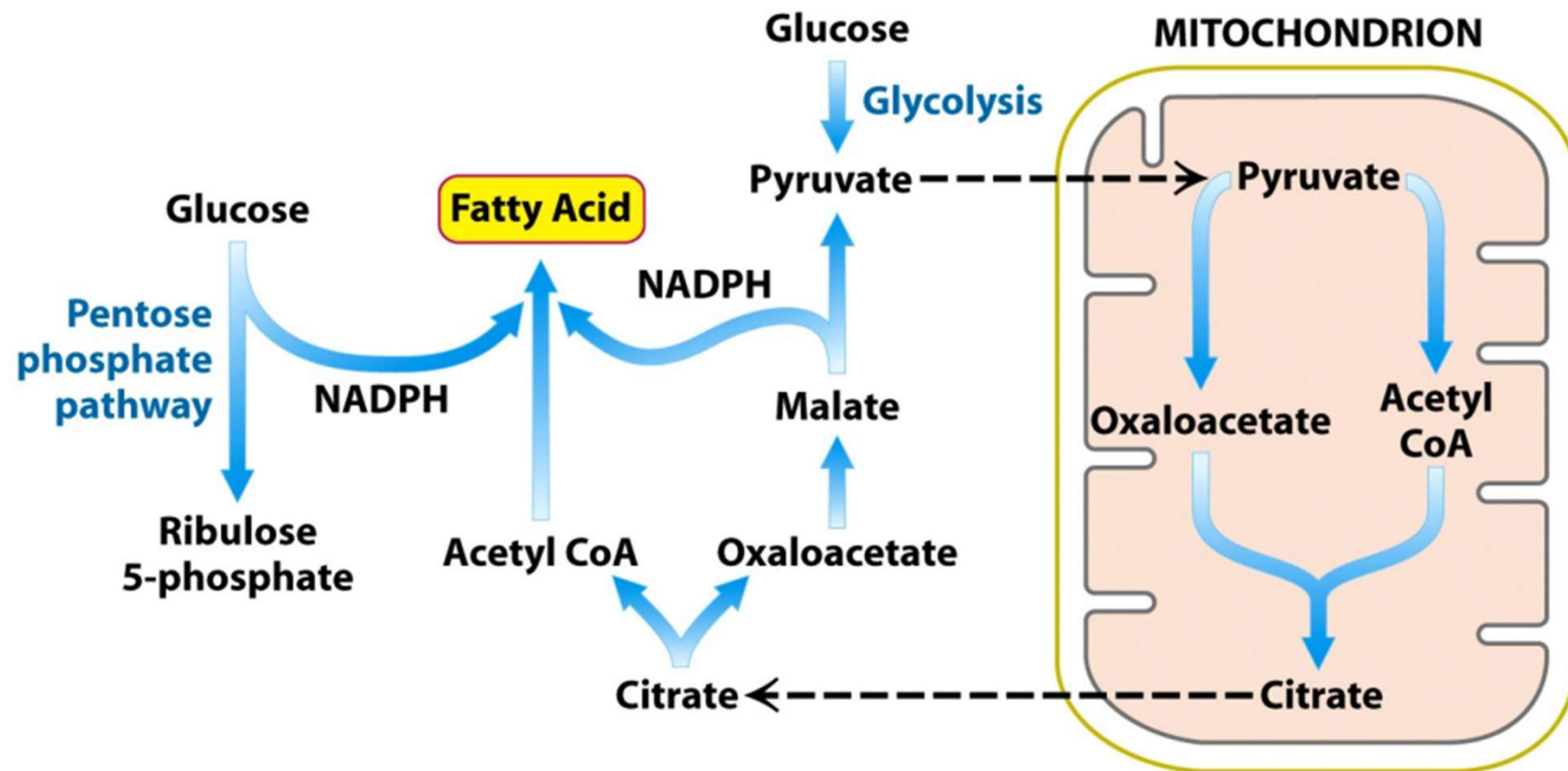
Cada ciclo de extensão do acil-CoA usa 2 NADPH



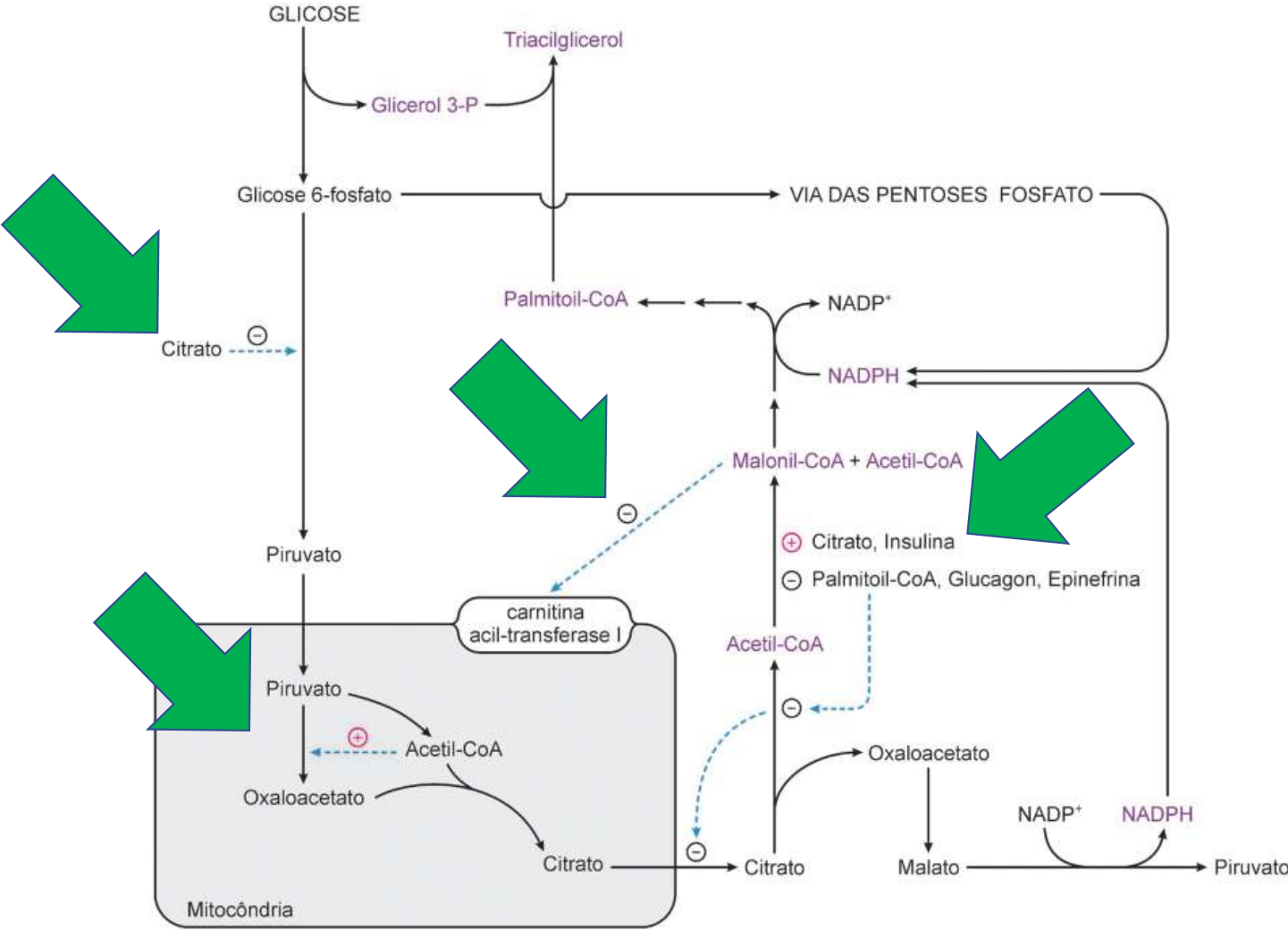


# A origem do NADPH

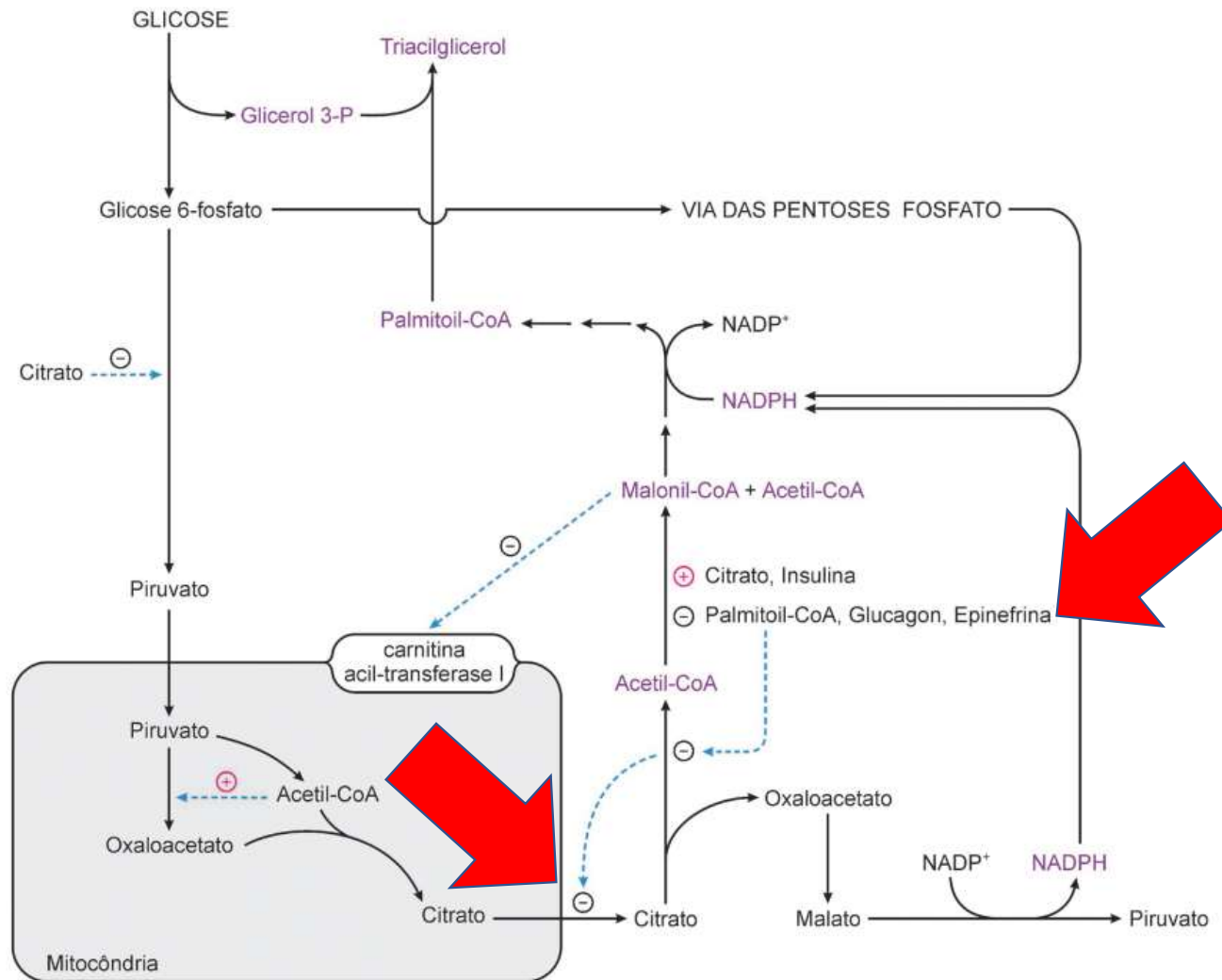
O NADPH sintetizado no transporte do Acetil-CoA para fora da miocôndria não é suficiente para a síntese de ácidos graxos



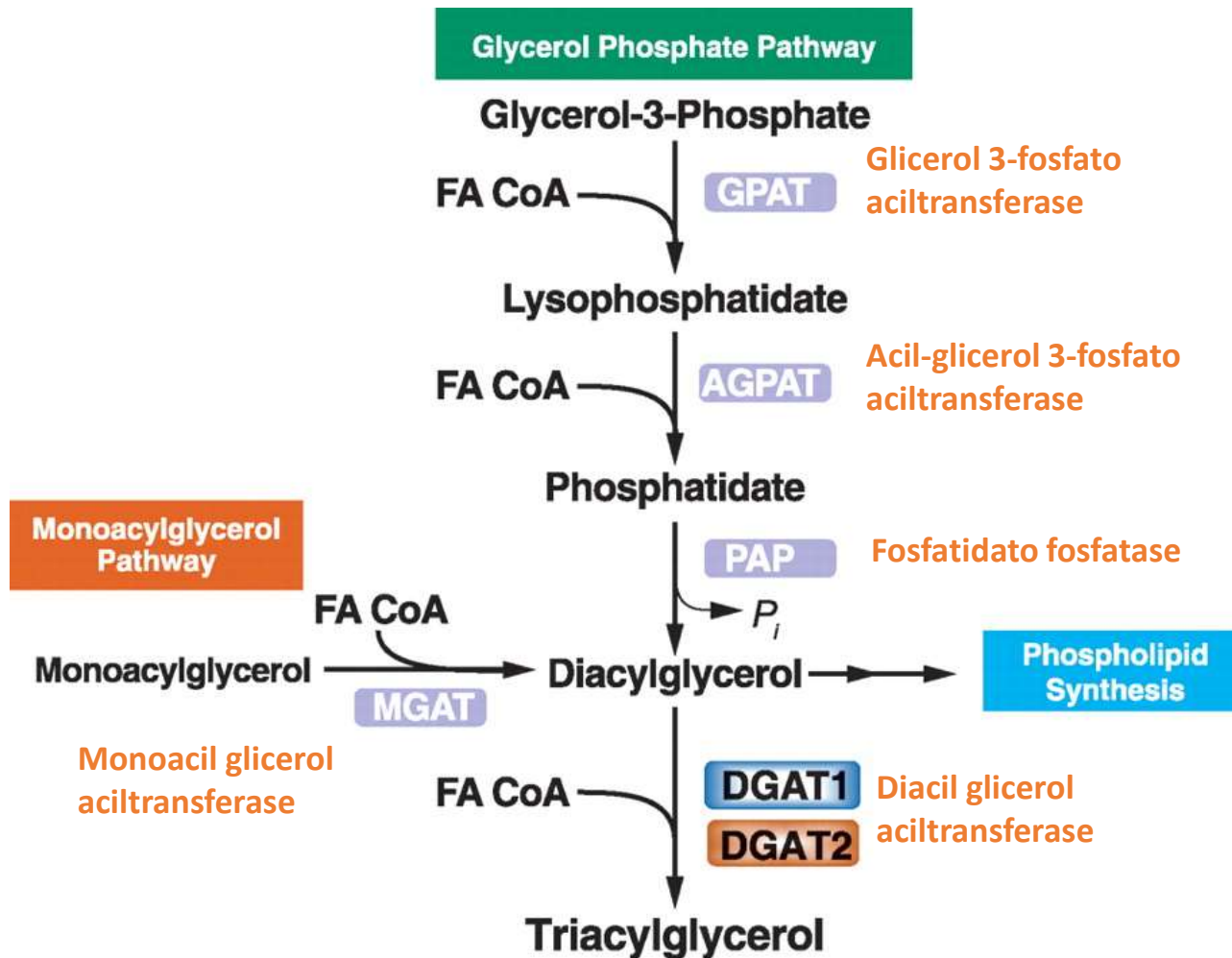
# A síntese de ácidos graxos é regulada por citrato



# A síntese de ácidos graxos é regulada por citrato



# Síntese de triacil gliceróis

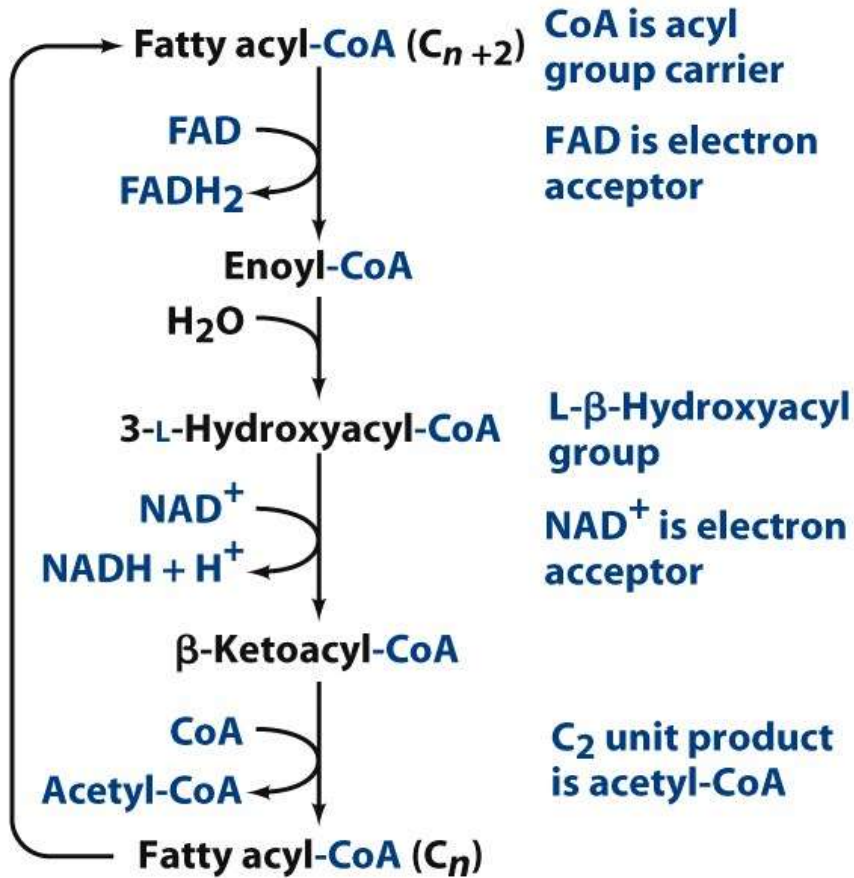


1. Síntese de glicerol fosfato
2. Conversão de ácidos graxos para a forma ativada (Acil-CoA)
3. Síntese de triacil glicerol

# Resumindo

## $\beta$ Oxidation

Occurs in mitochondrion



## Biosynthesis

Occurs in cytoplasm

