

Metabolismo de Lipídeos

Profa. Alana Cecília

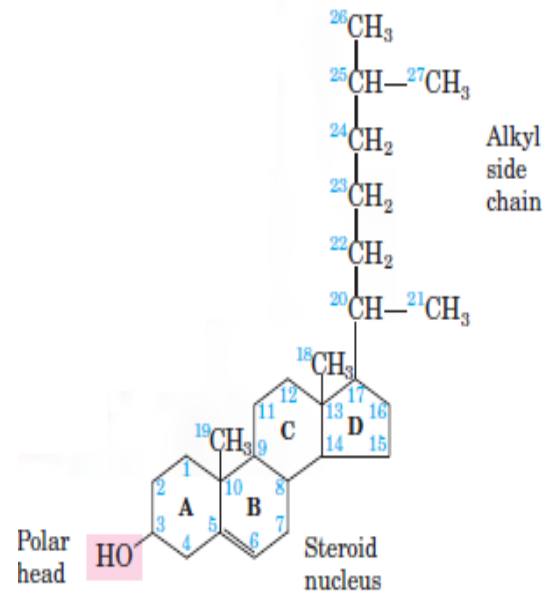
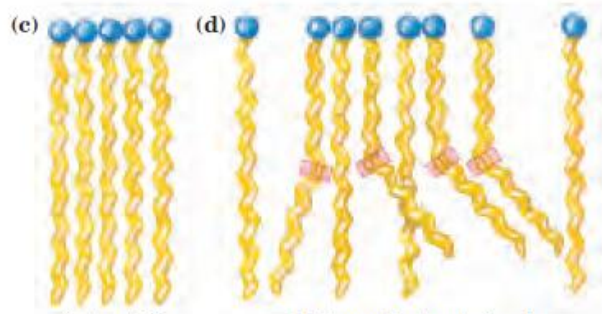
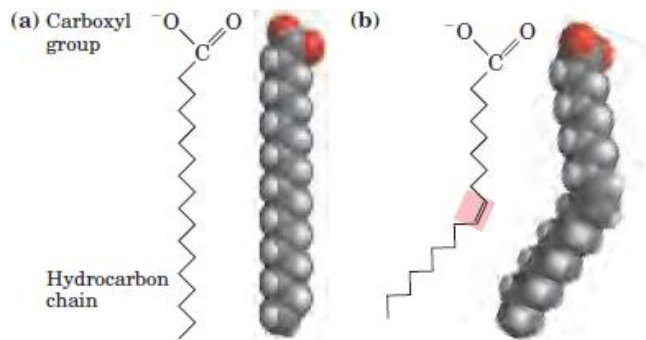
Lipídeos – Catabolismo

A oxidação dos ácidos graxos é a principal fonte de energia no catabolismo de lipídeos;

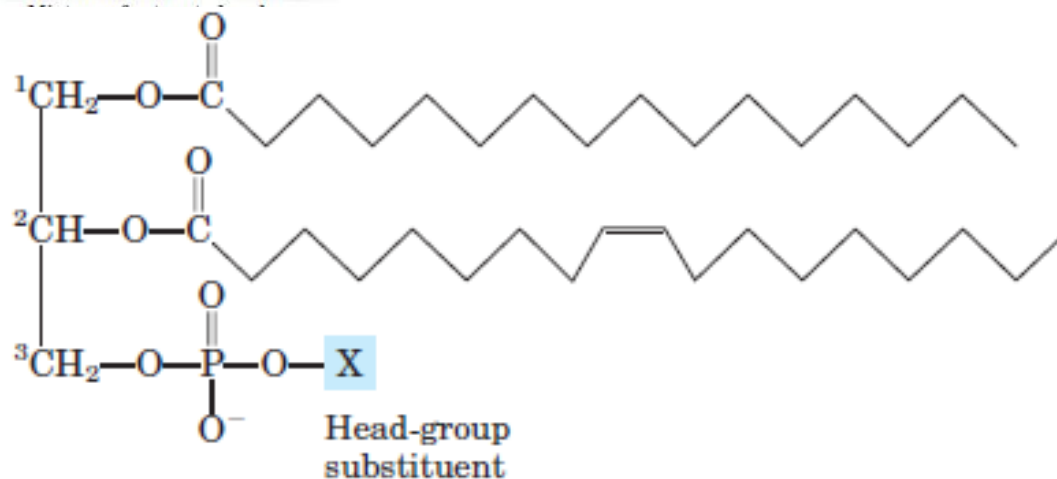
os lipídeos esteróis (esteróides que possuem um grupo hidroxila como parte de sua estrutura) não são catabolizados como fonte de energia, e são, então, excretados;

Tanto os triacilgliceróis que constituem a principal forma de armazenamento de energia química de lipídeos, quanto os fosfolipídeos, componentes importantes das membranas biológicas, possuem ácidos graxos como parte de suas estruturas de ligação covalente;

Nos dois tipos de compostos, a ligação entre o ácido graxo e o restante da molécula pode ser hidrolisada em uma reação pelas lipases no caso de triacilglicerol e fosfolipases, no caso de fosfoacilgliceróis.



Glycerophospholipid (general structure)



Saturated fatty acid (e.g., palmitic acid)

Unsaturated fatty acid (e.g., oleic acid)

Fosfolipase A₂: amplamente distribuída na natureza, está sendo amplamente estudada para entender o seu modo de ação que envolve a hidrólise de fosfolipídeos na superfície de micelas;

Fosfolipase D: ocorre no veneno de aranhas e é responsável pela lesão tecidual que acompanha as suas picadas.

Os venenos de serpentes também contêm fosfolipase; a concentração de fosfolipases é particularmente elevada nos venenos com concentrações comparativamente baixas de outras toxinas (geralmente pequenos peptídeos) que são características de alguns tipos de veneno;

Os produtos de hidrólise lipídica atuam na lise de eritrócitos, evitando a formação de coágulos. As vítimas de picada de cobra podem sangrar até a morte nessa situação.

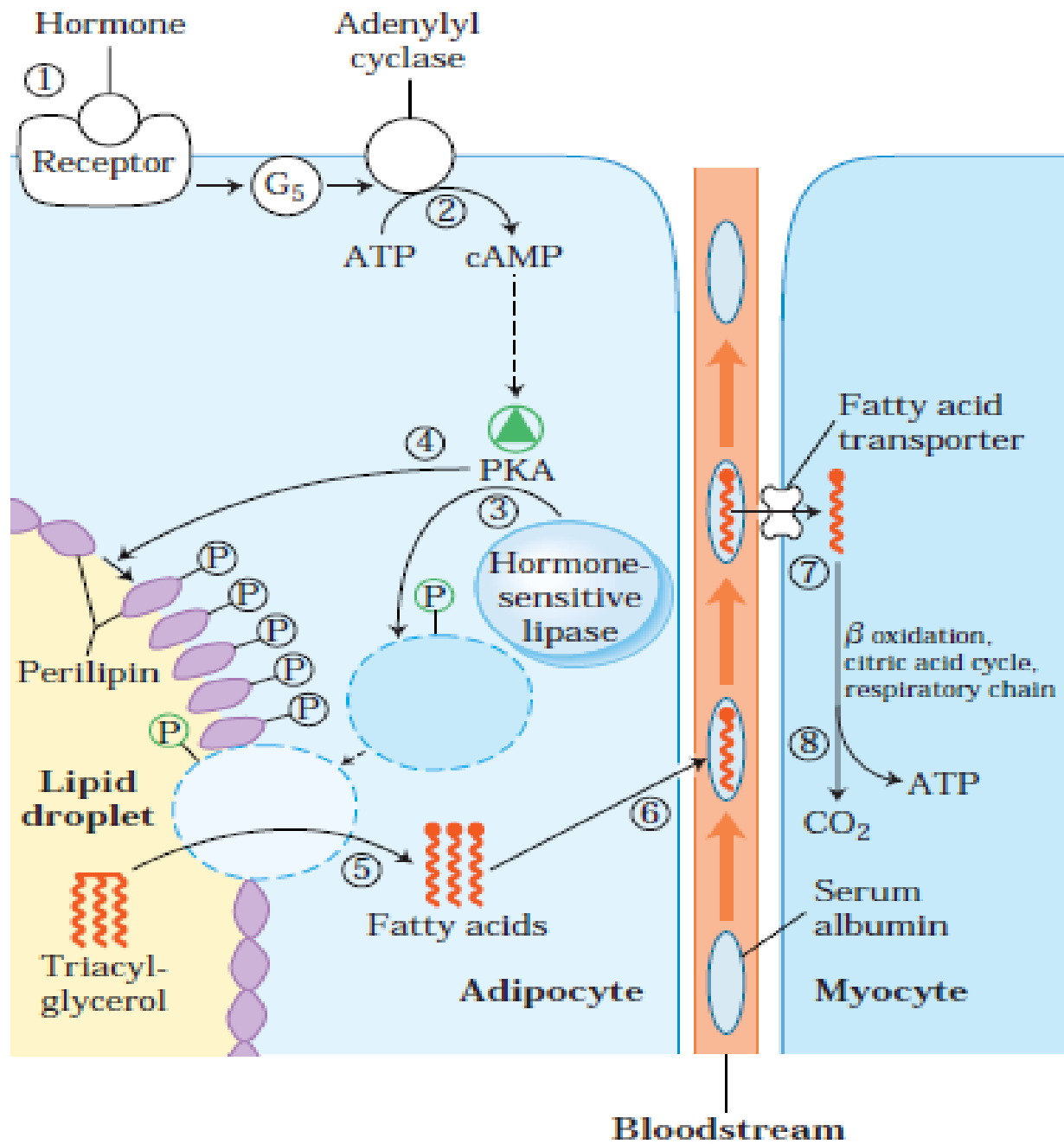
A liberação de ácidos graxos a partir de triacilgliceróis nos adipócitos é controlada por hormônios.

Um hormônio liga-se a um receptor na membrana plasmática de um adipócito e essa ligação hormonal ativa a adenilato ciclase, que leva a produção da proteína quinase A ativa (proteína quinase dependente de cAMP);

A proteína quinase fosforila a triacilglicerol lipase, que realiza a clivagem de ácidos graxos a partir do esqueleto do glicerol.

O principal hormônio que possui esse efeito é a epinefrina. A cafeína também mimetiza a epinefrina nesse aspecto, sendo um motivo pelo qual os corredores que participam de competições geralmente tomam cafeína na manhã de uma corrida;

Corredores de longas distâncias desejam queimar as gorduras de modo mais eficiente para poupar seus depósitos de carboidratos para os momentos finais da corrida.



A oxidação de ácidos graxos começa com a ativação da molécula. Nessa reação, uma ponte tioéster é formada entre o grupo carboxila do ácido graxo e o grupo tiol da coenzima A (CoA-SH);

A forma ativada do ácido graxo é uma acil-CoA. A enzima catalisadora da formação da ligação éster é a acil-CoA sintetase que requer ATP para sua ação. No curso da reação, um intermediário acil adenilato é formado. O grupo acila é então transferido para a CoA-SH, com o ATP sendo convertido em AMP e Pi, em vez de ADP e Pi. O PPI é hidrolisado a 2Pi; a hidrólise de duas ligações fosfato de alta energia fornece energia para a ativação do ácido graxo e é equivalente ao uso de 2 ATPs.

A esterificação acontece no citosol, mas o restante das reações da oxidação de ácidos graxos ocorre na matriz mitocondrial.

O ácido graxo ativado deve ser transportado para a mitocôndria de modo que o restante do processo de oxidação possa continuar.

A acil-CoA pode atravessar a membrana mitocondrial externa, mas não a interna. No espaço intermembranas, o grupo acila é transferido para a carnitina por transesterificação; essa reação é catalisada pela carnitina aciltransferase, localizada na membrana interna;

Forma-se então a acil-carnitina, um composto que pode atravessar a membrana mitocondrial interna.

A acilcarnitina atravessa a membrana interna por meio de um transportador específico carnitina/acilcarnitina chamado **carnitina translocase**;

Uma vez na matriz, o grupo acila é transferido da carnitina para a CoA-SH mitocondrial por outra reação de transesterificação, envolvendo uma segunda carnitina localizada na face interna da membrana.;

Na matriz, uma sequência repetida de reações cliva sucessivamente duas unidades de carbono do ácido graxo, começando na extremidade carboxila. Esse processo é chamado de β -oxidação, uma vez que a clivagem oxidativa ocorre no carbono β do grupo acila esterificado a CoA. O ciclo inteiro exige quatro reações:

Oxidação dos ácidos graxos

- Ocorre na matriz das mitocôndrias dos animais

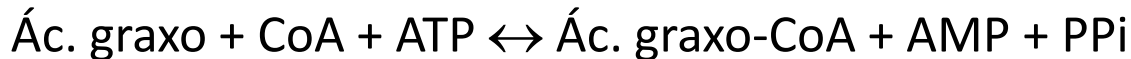
1. Ác. graxos entram no citosol das células

Mas, ã atravessam as membranas da mitocôndria

2. Acil-CoA sintetases da memb. externa da mitocôndria:

Ligações tioéster entre CO₂R do ác. graxo e CoA

Produto é ac. graxo-CoA



3. Transesterificação por Carnitina acil transferase I

Ác. graxo é transferido p/ -OH da carnitina

Produto é ac. graxo-Carnitina

Ác. graxo-Carnitina entra na matriz p/ carreador

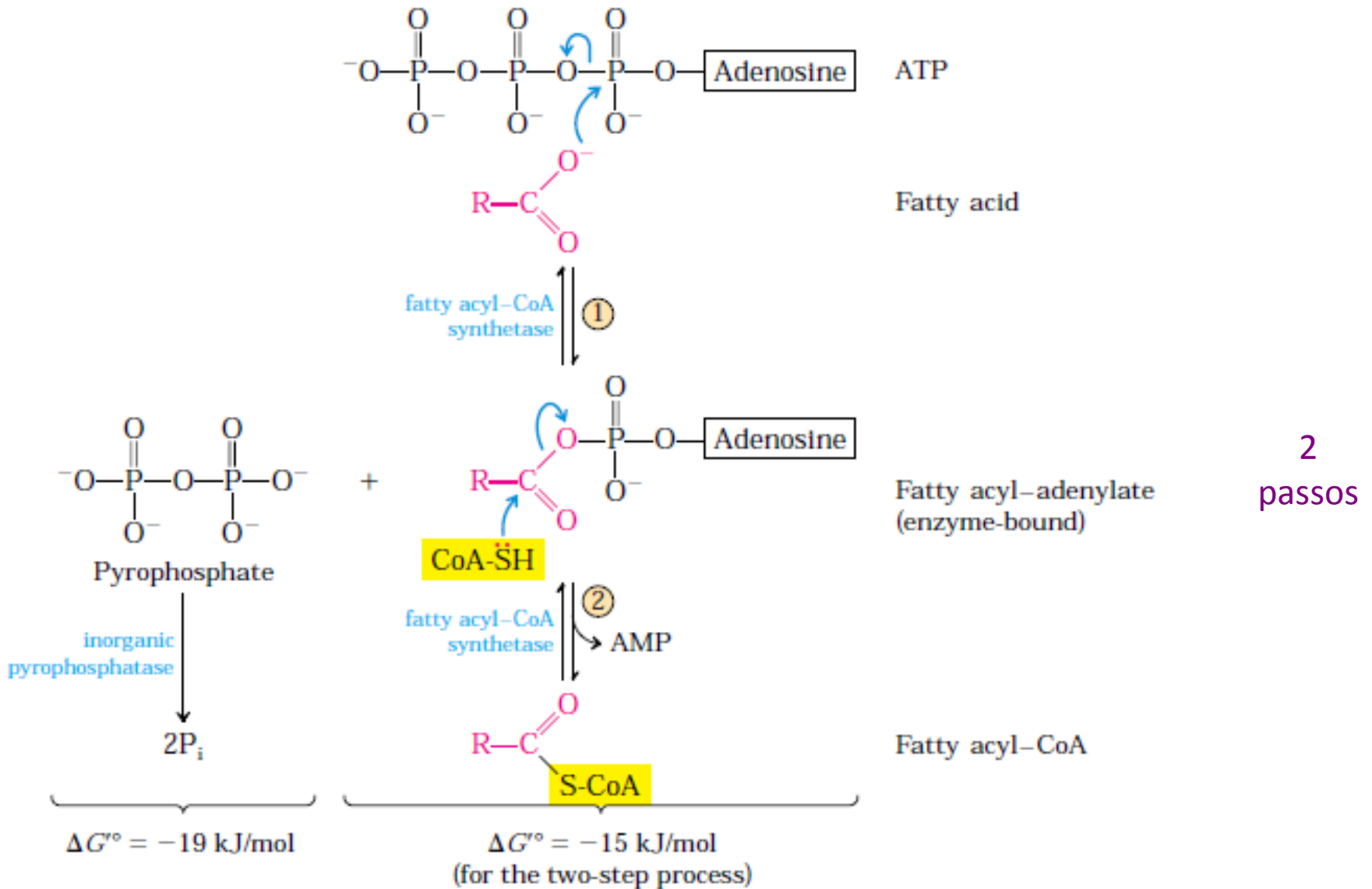
4. Transesterificação p/ Carnitina acil transferase II

Na face interna da membrana interna mitocondrial

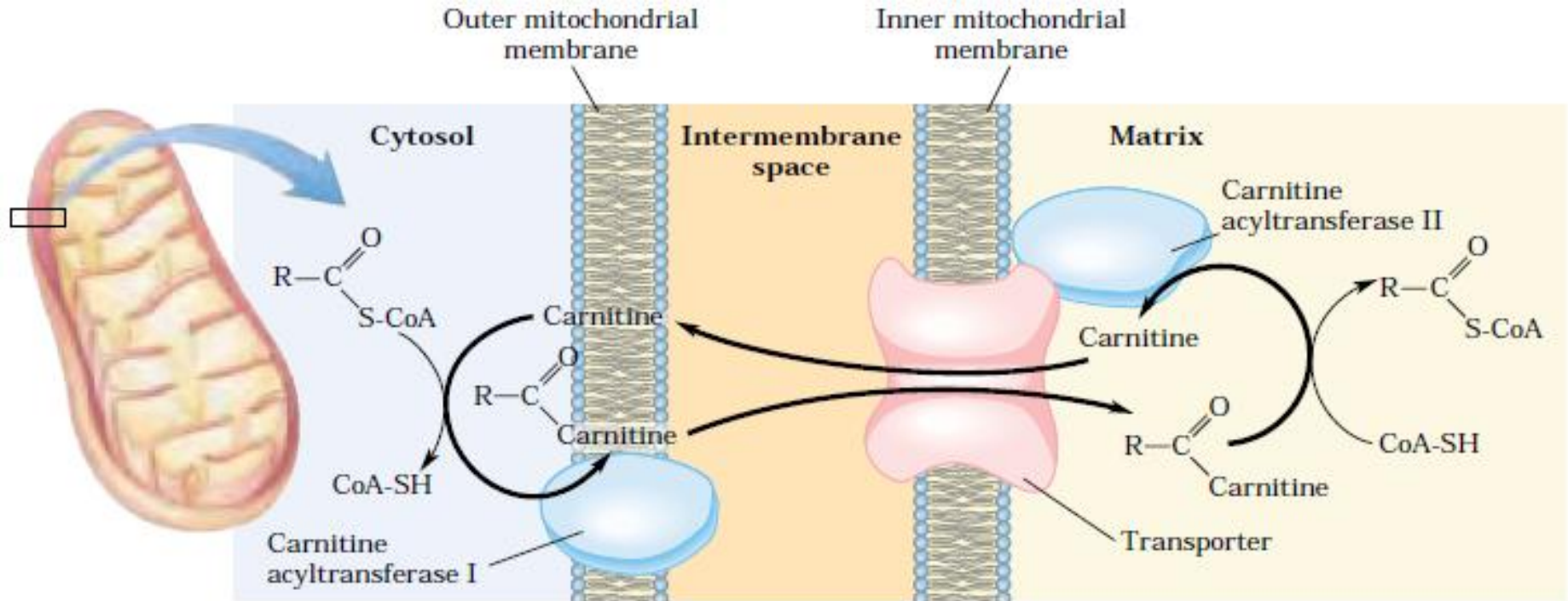
Ac. graxo é transferido da Carnitina p/ CoA mit

Produtos são ac. graxo-CoA e carnitina livre

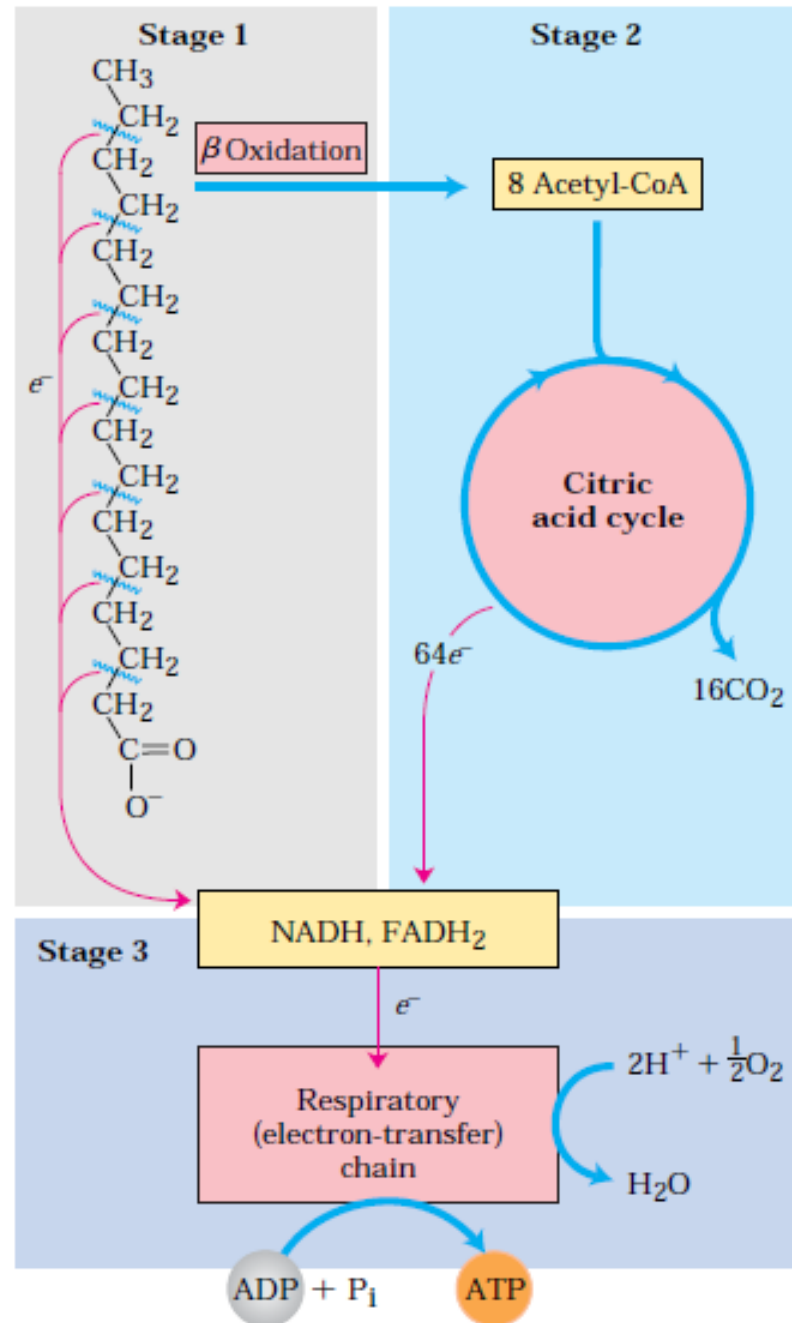
Conversão de ácido graxo a ácido graxo-CoA (Ativação)



Entrada na mitocôndria



Estágios da oxidação de ácidos graxos



β Oxidação

(4 passos básicos)

- Remoção sucessiva de 2 C como acetil-CoA
- A partir da extremidade Carboxila-terminal do ác. graxo
- Produtos reduzidos (NADH e FADH₂) vão doar e p/ CTE
- Acetil-CoA entra no ciclo de Krebs \Rightarrow CTE

1. Acil-CoA Desidrogenase

Desidrogenação de ác. graxo-CoA

Forma, ligação = entre C-2 e C-3, **trans**- Δ^2 -enoil-CoA

FAD é o grupo prostético

2. Enoil-CoA Hidratase

Adição de H₂O à ligação = do trans- Δ^2 -enoil-CoA

Forma 3-hidroxiacil-CoA

3. 3-hidroxiacil-CoA Desidrogenase

Desidrogenação de 3-hidroxiacil-CoA

Forma 3-cetoacil-CoA

NAD é o grupo prostético

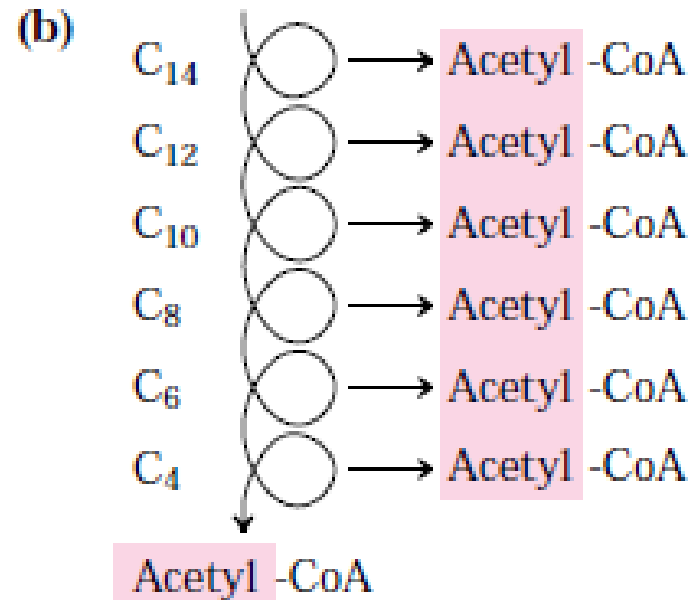
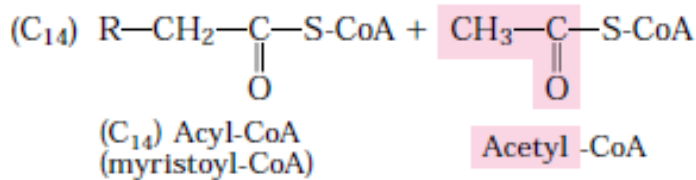
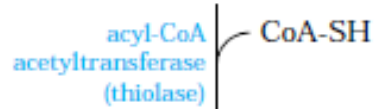
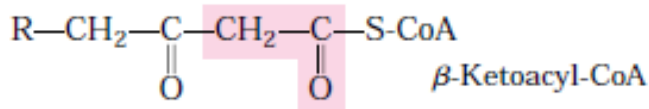
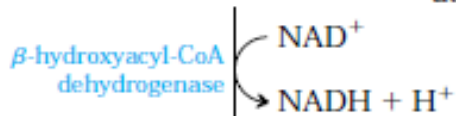
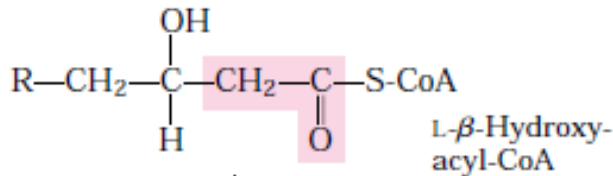
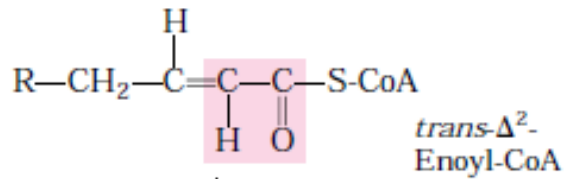
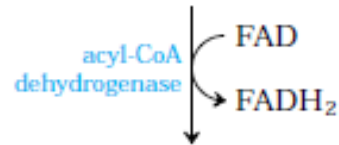
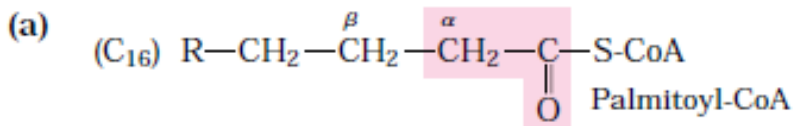
4. Acil-CoA Transferase (Tiolase)

Transfere 2C carboxi-terminal do ác. graxo p/ CoA livre

Forma acetil-CoA e libera ac. graxo-CoA – 2C

β Oxidação

(4 passos básicos)

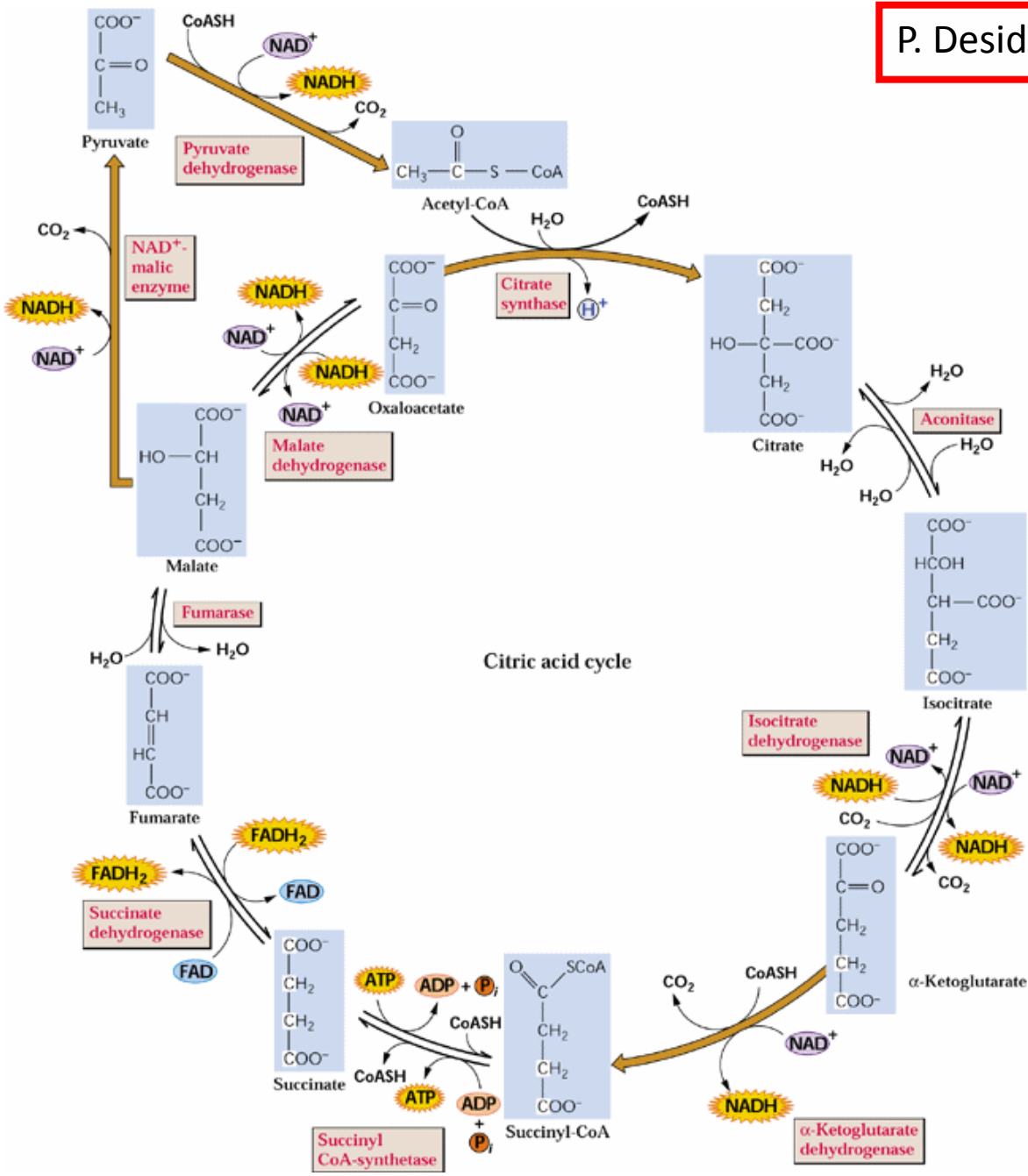


Quando um ácido graxo com número par de átomos de carbono é submetido a ciclos sucessivos do ciclo da β -oxidação, o produto é a acetil-CoA.

Ácidos graxos com números pares de átomos de carbono são aqueles normalmente encontrados na natureza, portanto, acetil-CoA é o produto usual do metabolismo dos ácidos graxos.

A acetil-CoA entra no ciclo do ácido cítrico, e o restante da oxidação dos ácidos graxos em dióxido de carbono e água ocorre por meio do ciclo do ácido cítrico e da cadeia transportadora de elétrons.

P. Desidrogenase + 8 ENZIMAS



1 volta: 3C do Pir são liberados como CO₂, 1 ATP, 4 NADH e 1 FADH₂ são formados.

Descarboxilações em: Piruvato DH, Isocitrato DH, Cetoglutarato DH

Fosforilação ao nível do substrato ATP Succinil CoA.... Em animais é formado GTP

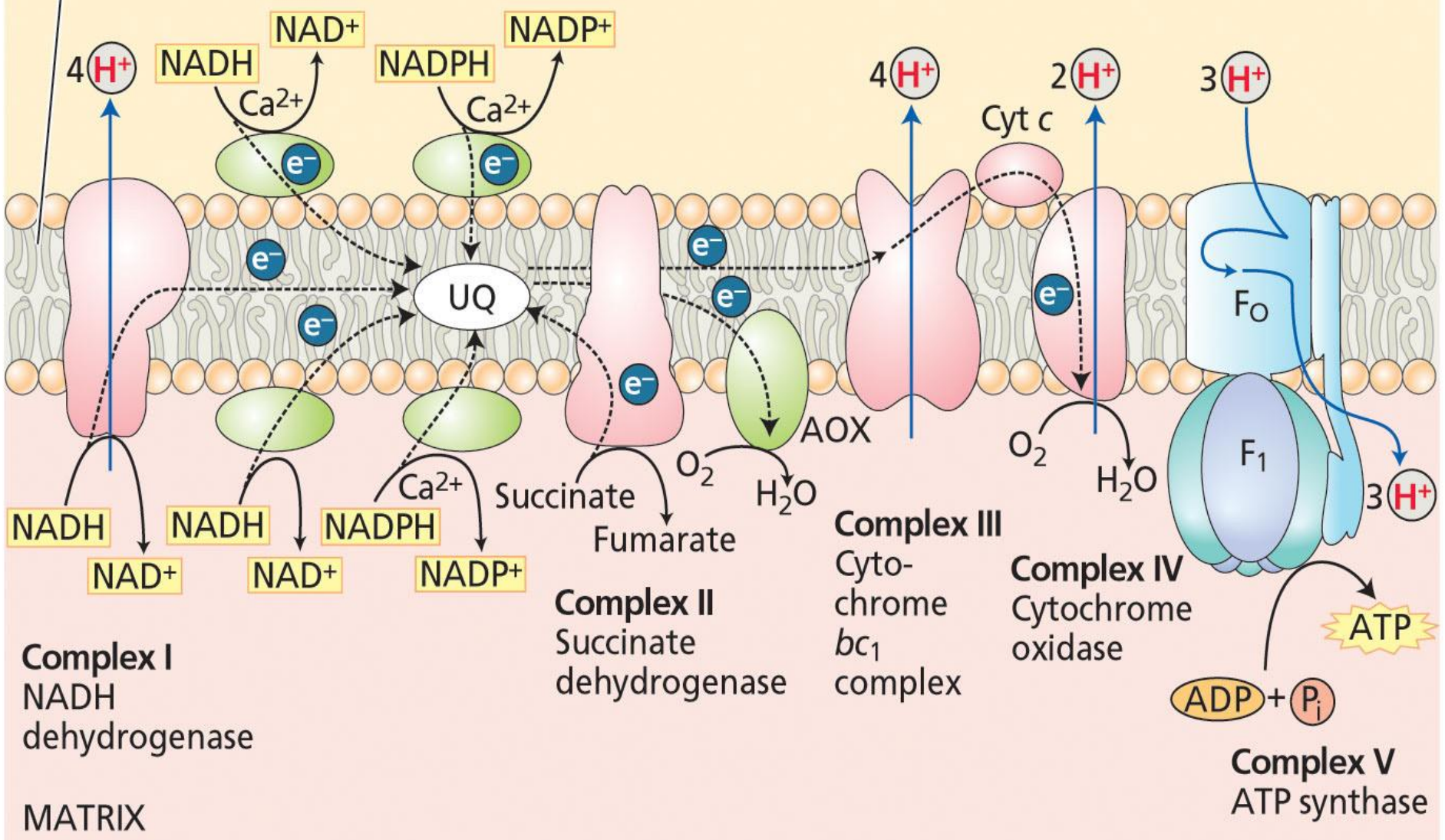
C. Alfa cetoglutarato desidrogenase é muito semelhante ao C. da P. desidrogenase, mas não é regulada por fosforilação.

Succinato desidrogenase é a única enzima do ciclo ligada a membrana (C. II)... Junto com a fumarase são encontradas apenas em mitocôndrias (enzimas marcadoras).

Malato desidrogenase é inibida pelo produto NADH e Acetil coA

INTERMEMBRANE SPACE

Inner membrane



Rendimento Energético da Oxidação dos Ácidos Graxos

No metabolismo do carboidrato, a energia liberada por reações de oxidação é usada para acionar a produção de ATP, e a maioria do ATP é produzida em processos aeróbios.

No mesmo processo aeróbio, CAC e CTE, a energia liberada pela oxidação da acetil-CoA formada pela β -oxidação de ácidos graxos também pode ser usada para produzir ATP.

Há duas fontes de ATP que devemos lembrar para calcular o rendimento total de ATP:

A primeira fonte é a reoxidação do NADH e de FADH₂ produzidos pela β -oxidação do ácido graxo em acetil-CoA;

A segunda fonte é a produção de ATP a partir do processamento de acetil-CoA pelo CAC e pela fosforilação oxidativa.

Exemplo: oxidação do ácido esteárico que contém 18 átomos de carbono

São necessários 8 ciclos de β -oxidação para converter um mol de ácido esteárico em nove moles de acetil-CoA; no processo, oito moles de FAD são reduzidos a FADH₂, e oito moles de NAD⁺ são reduzidos a NADH;

Os nove moles de acetil-CoA produzidos a partir de cada mol de ácido esteárico entram no ciclo do ácido cítrico. Um mol de FADH₂ e três moles de NADH são produzidos para cada mol de acetil-CoA que entra no ciclo. Ao mesmo tempo, um mol de GDP é fosforilado para produzir GTP para cada ciclo do ácido cítrico;

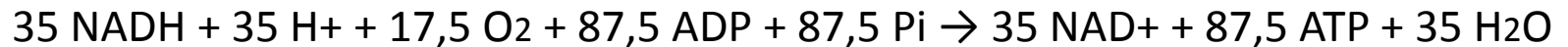
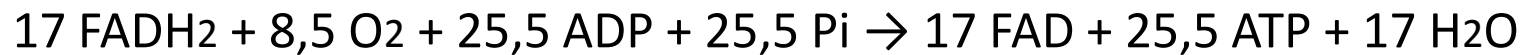
O FADH₂ e o NADH, produzidos pela β -oxidação e pelo ciclo do ácido cítrico, entram na cadeia transportadora de elétrons, e o ATP é produzido por fosforilação oxidativa.

No exemplo, existem 17 moles de FADH₂, 8 derivados da β -oxidação e 9 do ciclo do ácido cítrico. Também há 35 moles de NADH, sendo 8 da β -oxidação e 27 do ciclo do ácido cítrico.

Ou seja:

$$17 \times 1,5 = 25,5$$

35 X 2,5 = 87,5, pode-se escrever as seguintes reações:



O rendimento total de ATP a partir da oxidação de ácido esteárico pode ser obtido somando-se as equações para β -oxidação, para o ciclo do ácido cítrico e para fosforilação oxidativa.

Nesse cálculo, consideramos o GDP como equivalente ao ADP e o GTP como equivalente ao ATP, o que significa que um equivalente a nove ATPs deve ser adicionado àqueles produzidos na reoxidação do FADH₂ e NADH.

Existem nove ATPs equivalentes em relação ao nove GTPs do ciclo do ácido cítrico, 25,5 ATPs da reoxidação de FADH₂ e 87,5 ATPs da reoxidação de NADH, perfazendo o total de 122 ATPs.

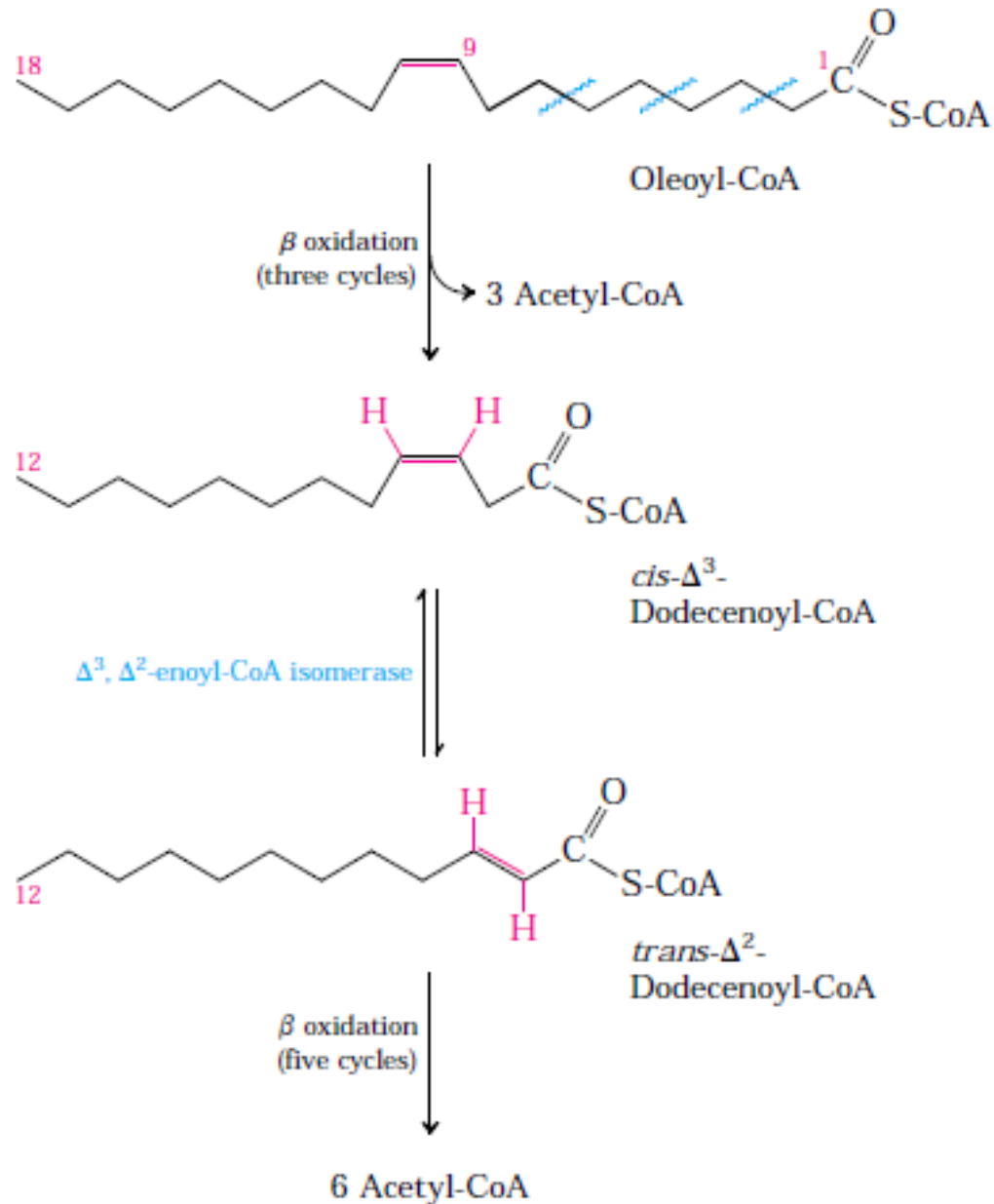
A etapa de ativação na qual a estearil-CoA foi formada não está incluída nesse cálculo, e devemos subtrair o ATP que foi utilizado para essa etapa. Embora fosse necessário apenas 1 ATP, duas ligações fosfato de alta energia são perdidas por causa da produção de AMP e PPi.

O rendimento líquido de ATP passa para 120 moles de ATP para cada mol de ácido esteárico completamente oxidado.

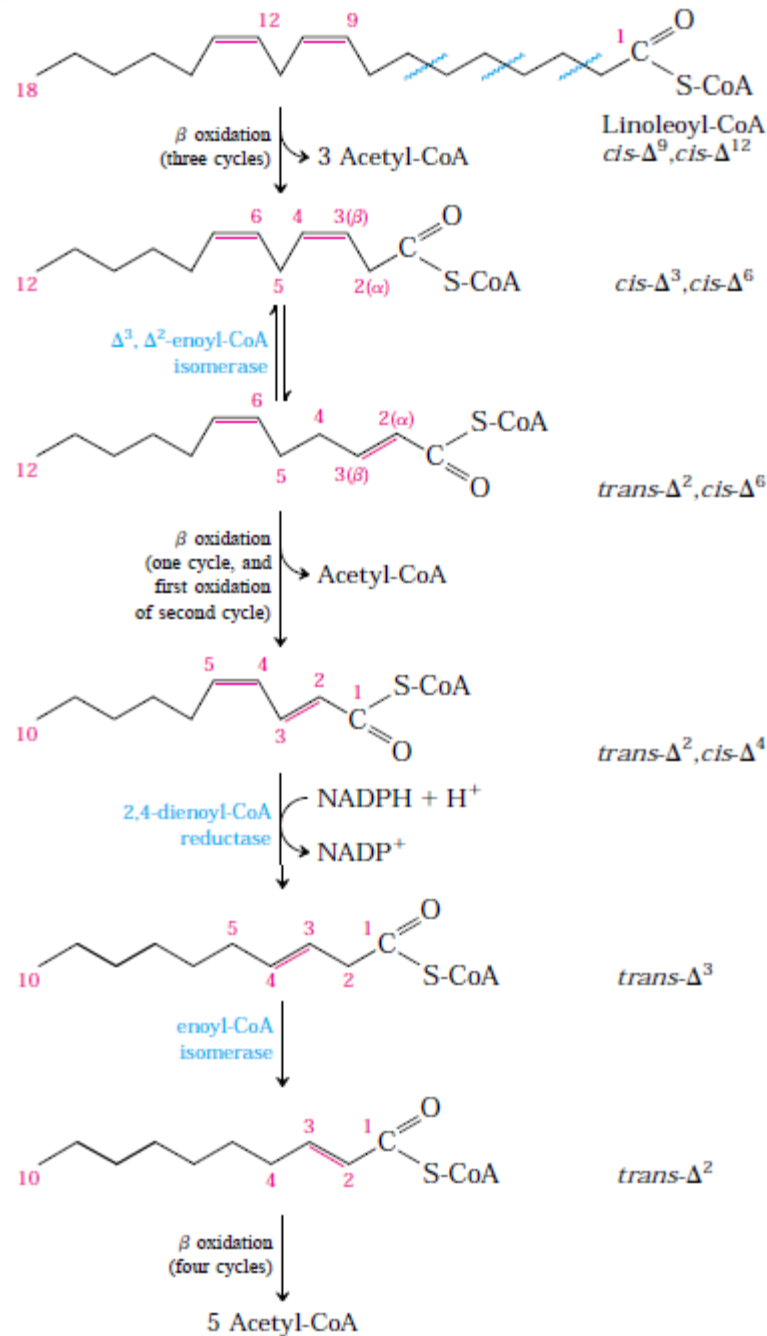
β Oxidação de ácidos graxos insaturados

- As reações são iguais até chegar no C=
- Ligações = nos ác. graxos tem configuração *cis*
- Enzima Enoil-CoA Hidratase ã atua sobre ligações = *cis*

Oxidação de ácido graxo monoinsaturado

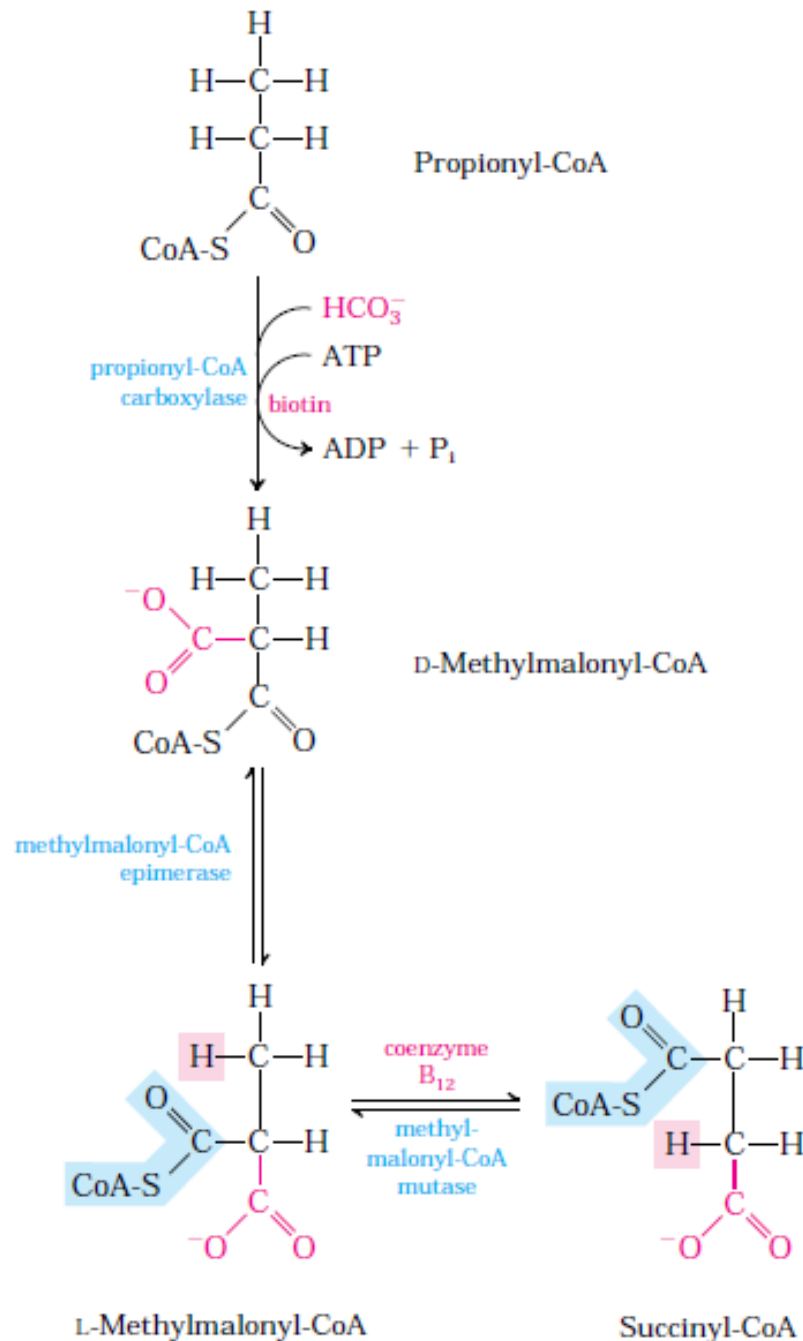


Oxidação de ácido graxo poliinsaturado

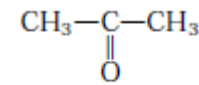


Enzima auxiliar adicional

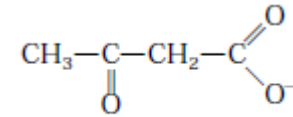
Oxidação de ácido graxo com número ímpar de carbonos



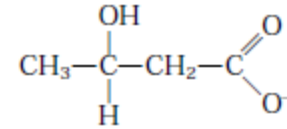
Corpos cetônicos



Acetone



Acetoacetate



D-β-Hydroxybutyrate

- No fígado, acetil-CoA produzido pode ir:

Ciclo de krebs

Síntese de corpos cetônicos

Acetona, acetoacetona ou hidroxibutirato

- Cérebro usa glicose como combustível, mas em estado de desnutrição pode usar corpos cetônicos

- Em tecidos extrahepáticos, são transformados em acetil-CoA e entram no ciclo de Krebs.

- Em desnutrição e diabetes:

↓↓ [açúcar] na células

Gliconeogênese ↓ [intermediários] do ciclo de Krebs

Ciclo de Krebs ↓, portanto oxidação de Acetil-CoA ↓

Por precisar de CoA, ↑ formação de corpos cetônicos

Liberando CoA e permitindo β Oxidação

Corpos cetônicos ↓ pH do sangue (acidose)

