



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE RORAIMA
CURSO DE MEDICINA
Disciplina: Bioquímica
MÓDULO 2: Catabolismo

AULA 10:
MOBILIZAÇÃO DE TRIACILGLICERÓIS E
BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

Prof. Higo Nasser S. Moreira

Doctor Scientiae em Bioquímica Aplicada

Universidade Federal de Viçosa – Brasil

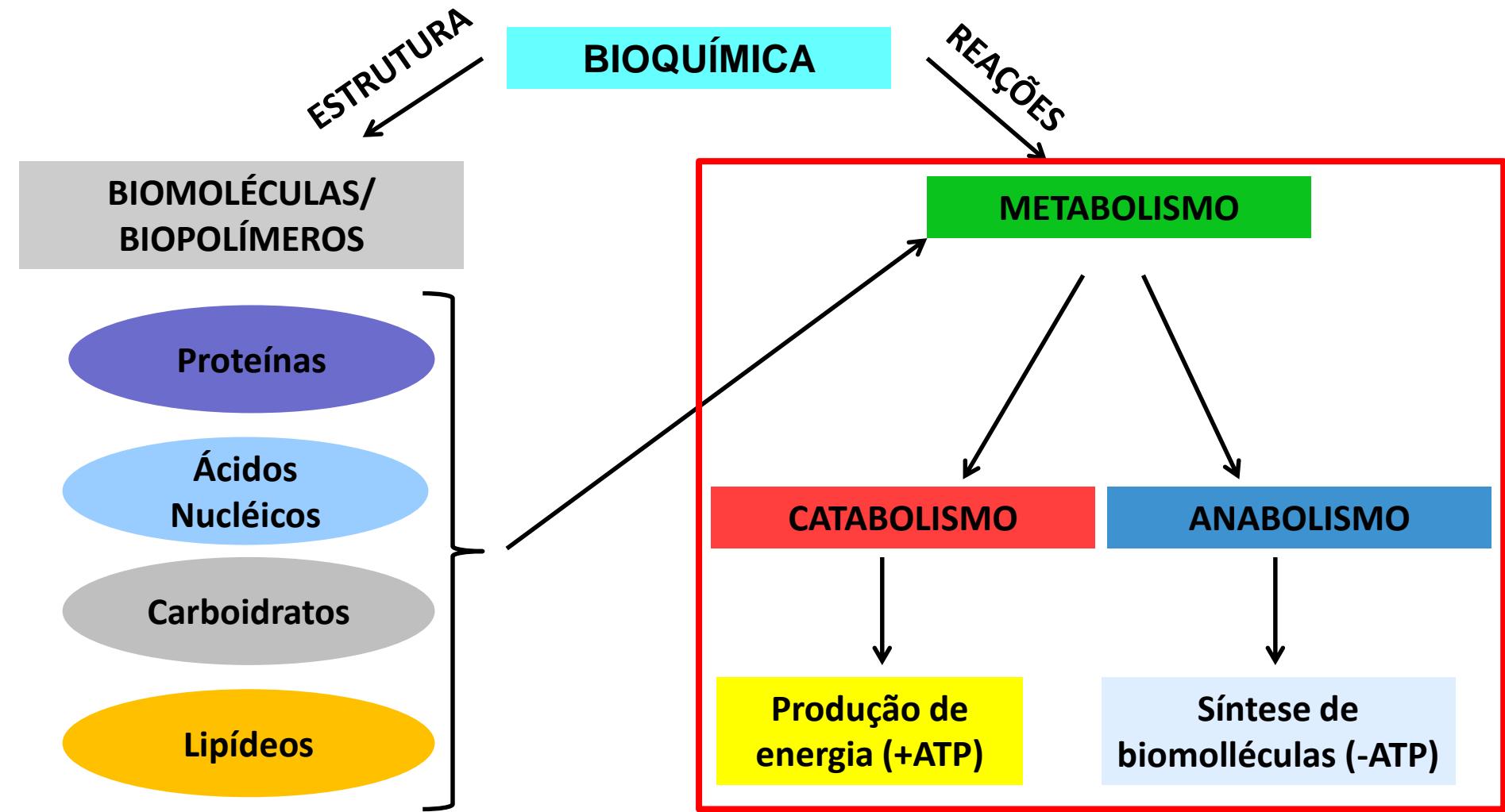
Docente do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Roraima

Boa Vista – Roraima



VISÃO GERAL DA BIOQUÍMICA

BIOQUÍMICA é o ramo da ciência que estuda a química das biomoléculas e as suas respectivas reações nos sistemas biológicos.



CONCEITO

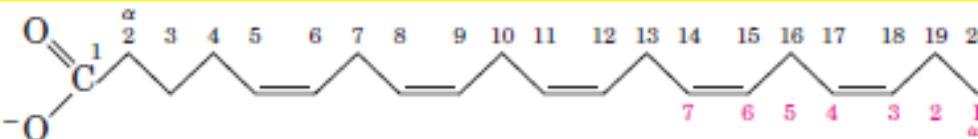
São substâncias orgânicas diversas de origem animal ou vegetal que têm como característica comum a insolubilidade em água.

FUNÇÕES

- ✓ Lipídeos de armazenamento
- ✓ Lipídeos estruturais de membrana
- ✓ Isolantes térmicos;
- ✓ Hormônios;
- ✓ Sinalizadores biológicos;
- ✓ Componentes de sistemas enzimáticos;
- ✓ Componente de sais biliares.



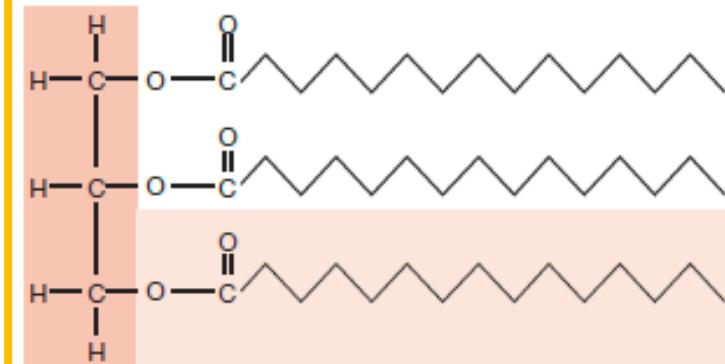
1. ÁCIDOS GRAXOS



(b) 20:5($\Delta^{5,8,11,14,17}$) ácido eicosapentaenoico (EPA),
um ácido graxo ômega-3

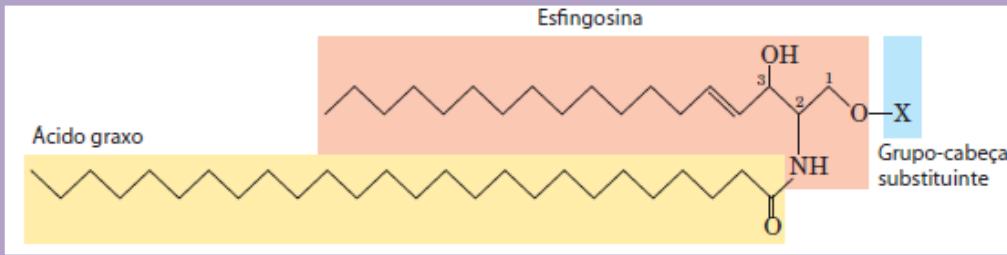
CLASSIFICAÇÃO: 5 GRUPOS

2. TRIACILGLICERÓIS

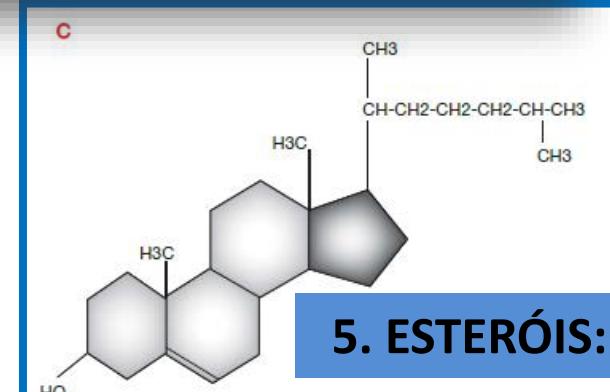
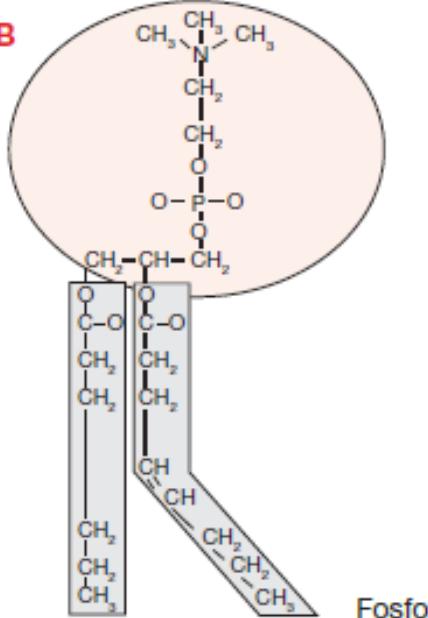


Triacilglicerol

4. ESFINGOLIPÍDEOS



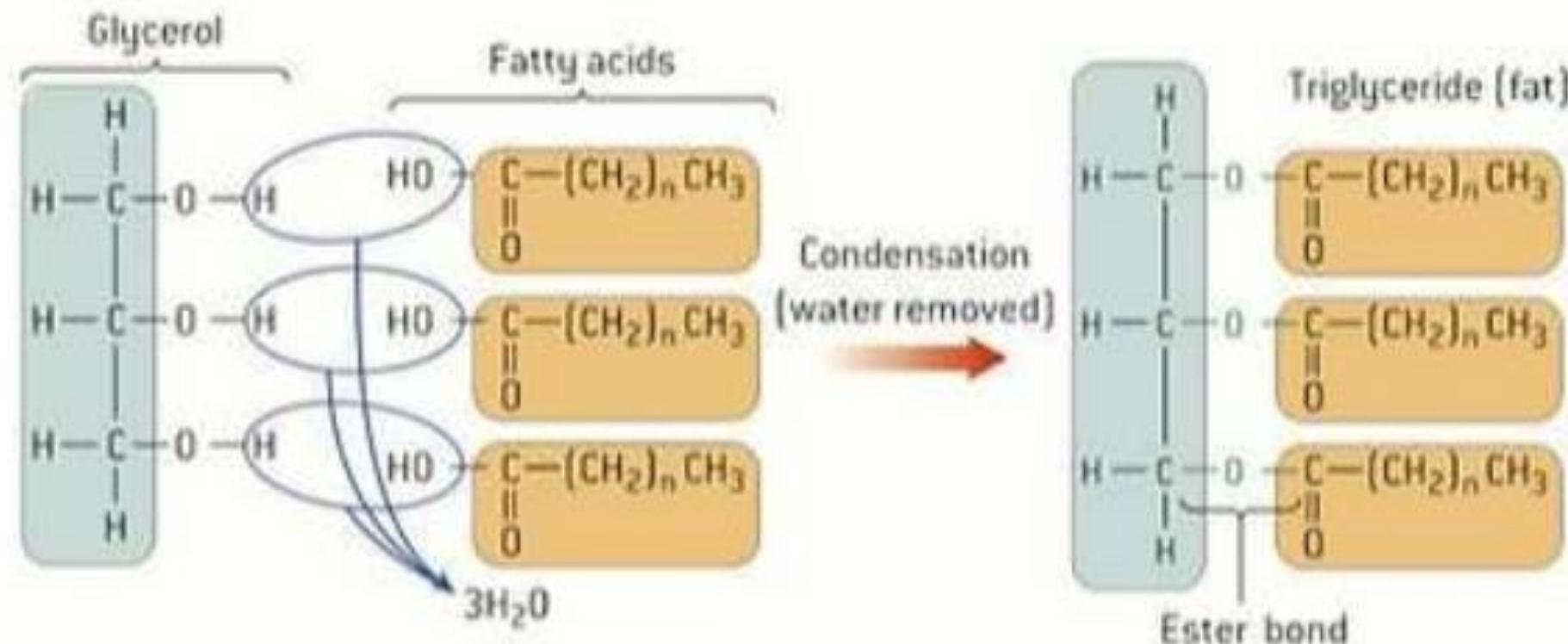
3. FOSFOLIPÍDEOS OU GLICEROFOSFOLIPÍDEOS



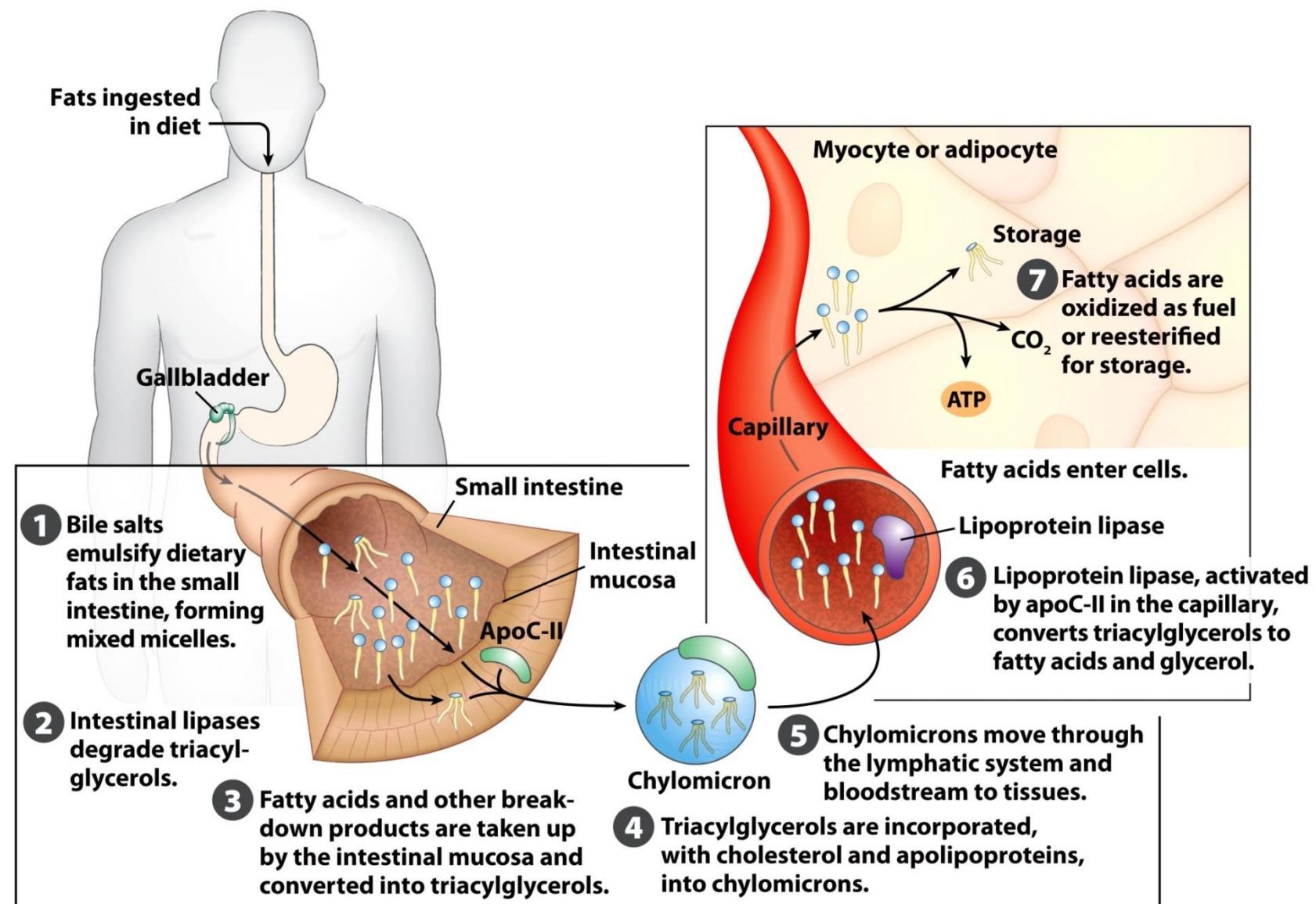
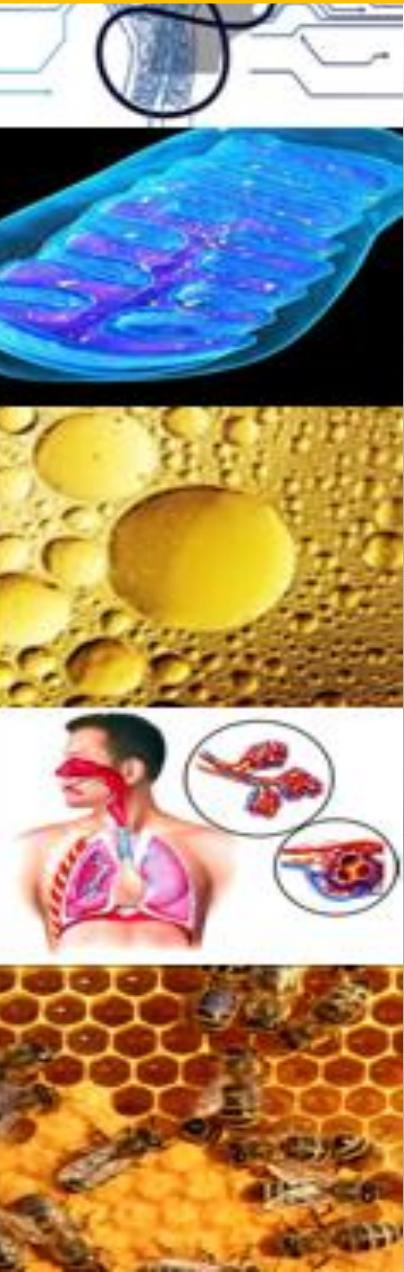
5. ESTERÓIS: Colesterol

OS TRIACILGLICERÓIS SÃO FORMADOS PELA CONDENSAÇÃO DE 3 ÁCIDOS GRAXOS E 1 GLICEROL

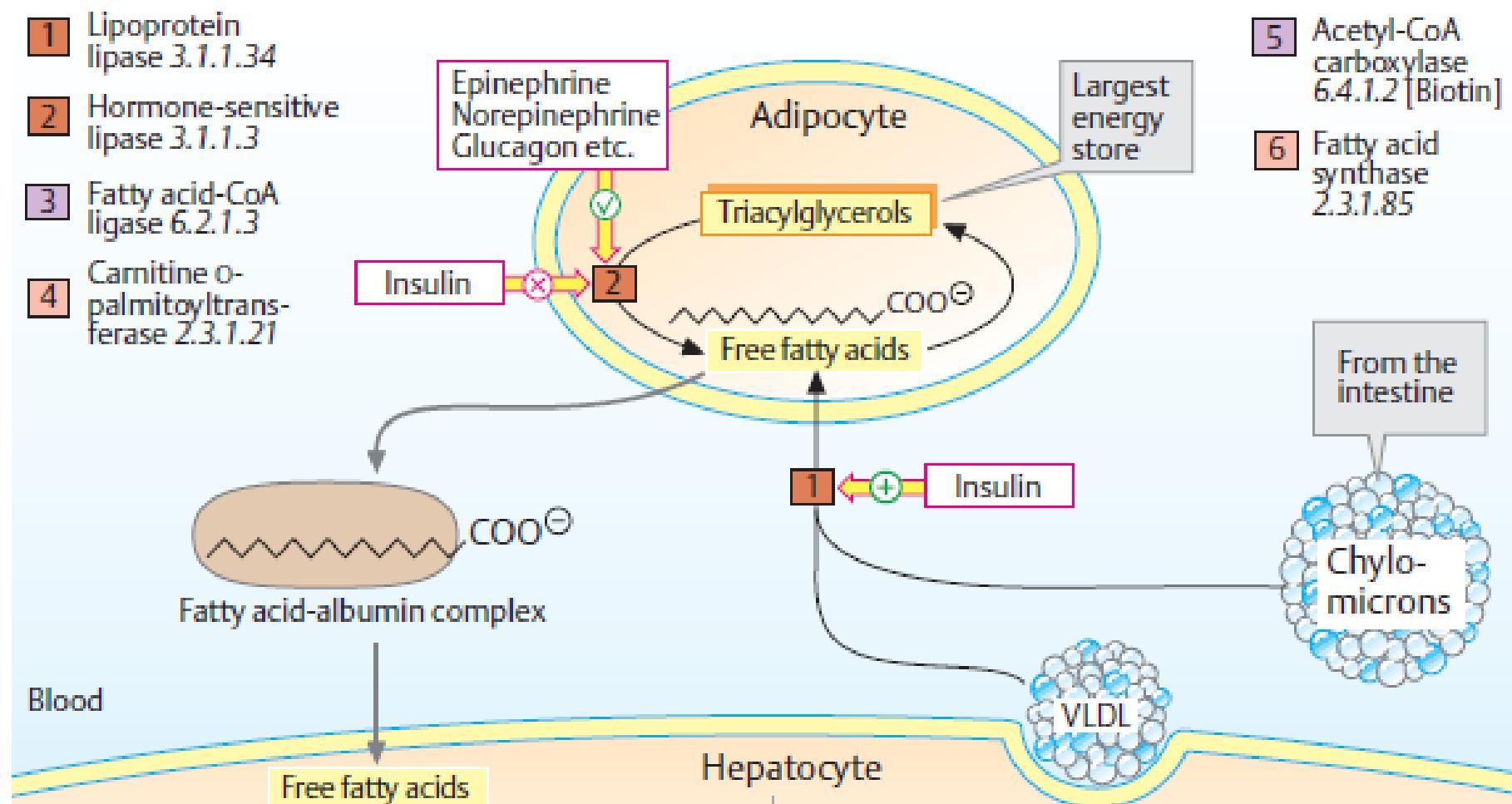
Condensation reaction between glycerol and fatty acids



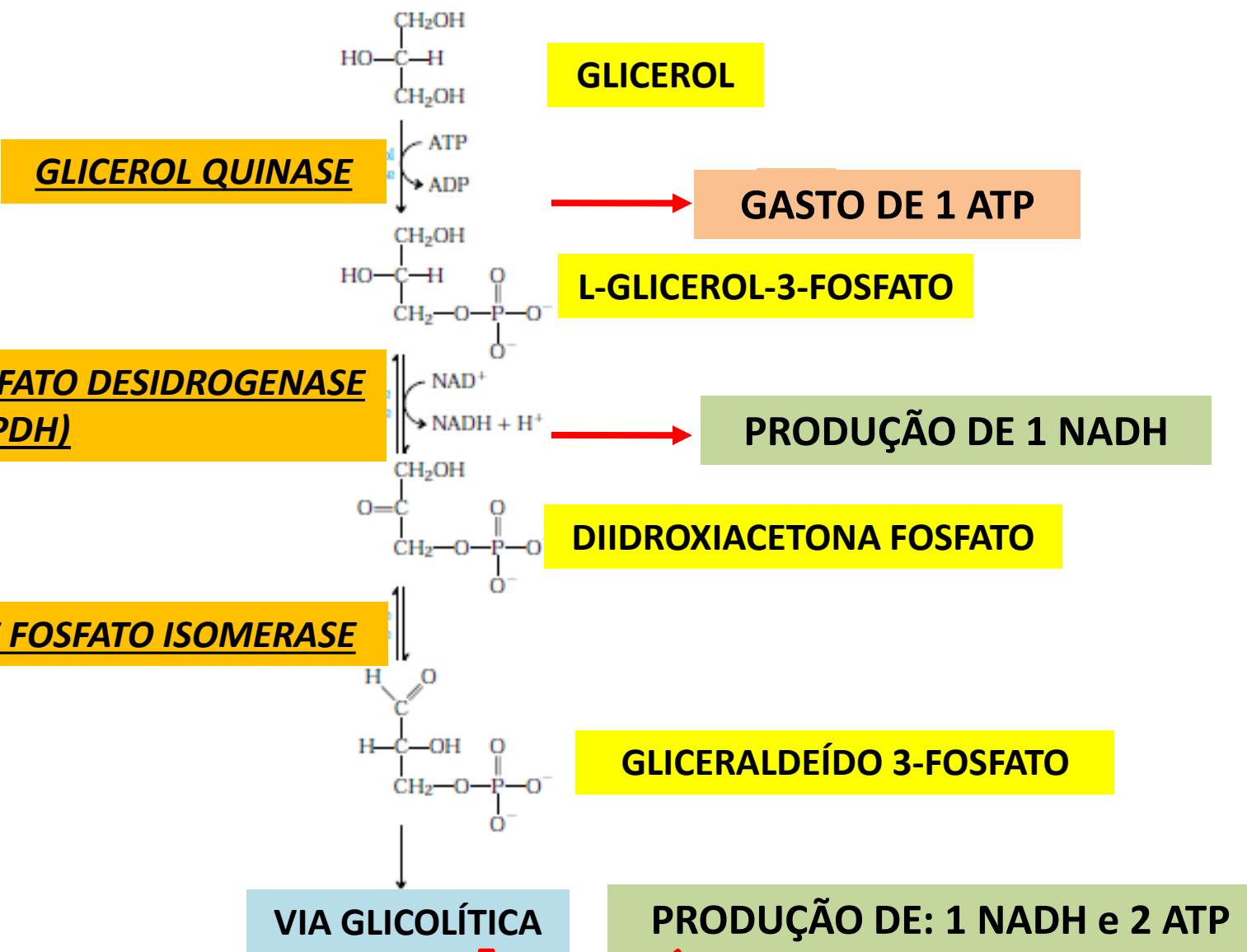
MOBILIZAÇÃO, DIGESTÃO E TRANSPORTE DE ÁCIDOS GRAXOS



MOBILIZAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS



A MOLÉCULA DE GLICEROL É CATABOLISADA PELA VIA GLICOLÍTICA





1. ATIVAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS



2. TRANSPORTE DO ACIL-CoA PARA A MITOCÔNDRIA



3. BETA-OXIDAÇÃO

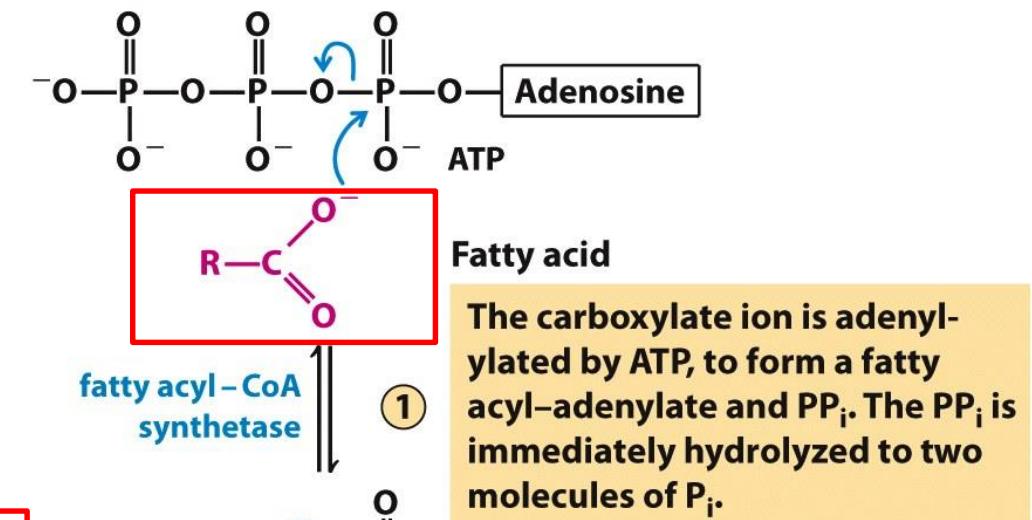
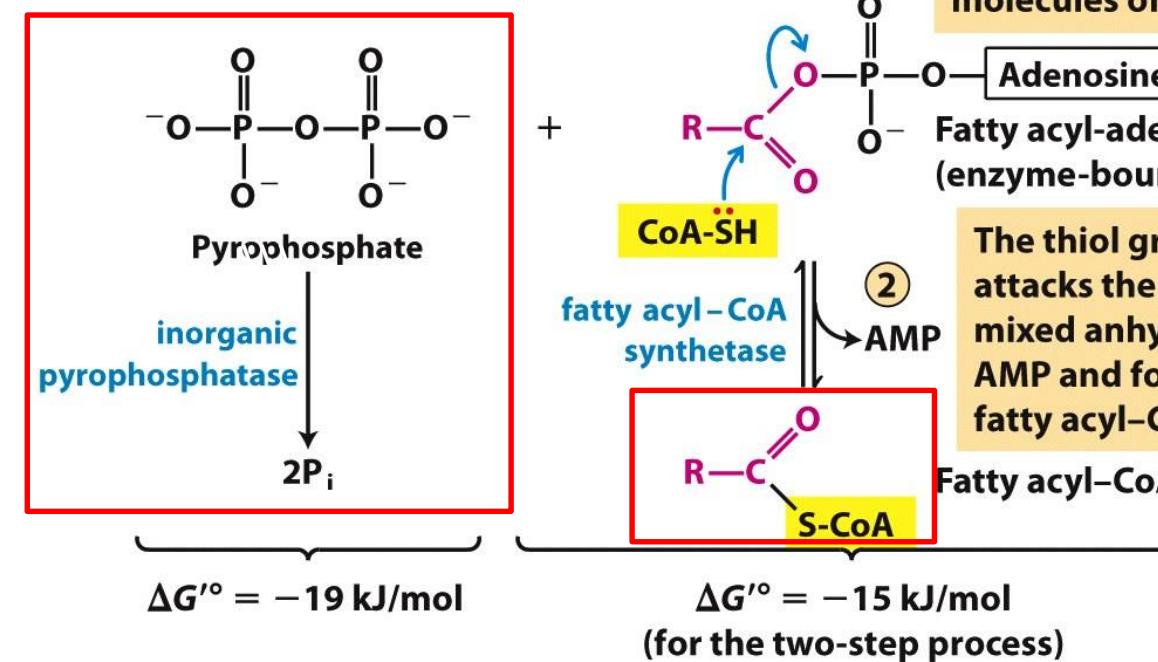


1. ATIVAÇÃO

Conversão do Ácido Graxo em Acil-CoA Graxo no Citosol



São gastos 2 ATPs para a ativação
de 1 molécula de ÁCIDO GRAXO



Fatty acid

The carboxylate ion is adenylated by ATP, to form a fatty acyl-adenylate and PP_i. The PP_i is immediately hydrolyzed to two molecules of P_i.

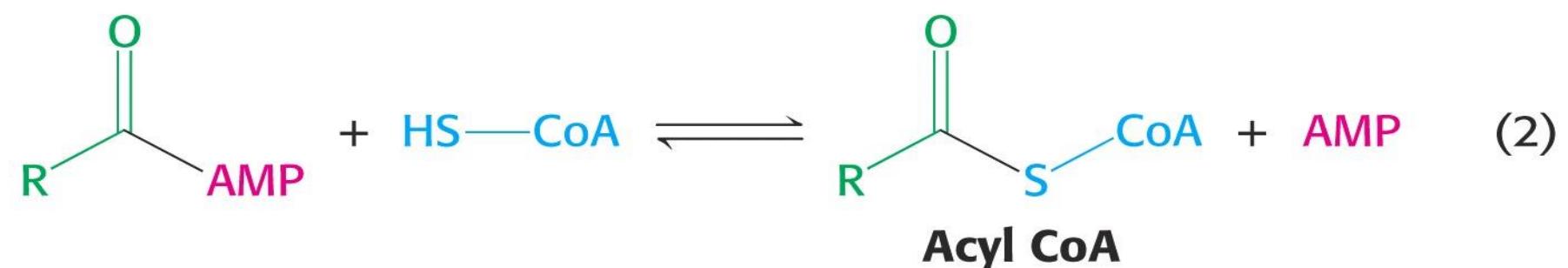
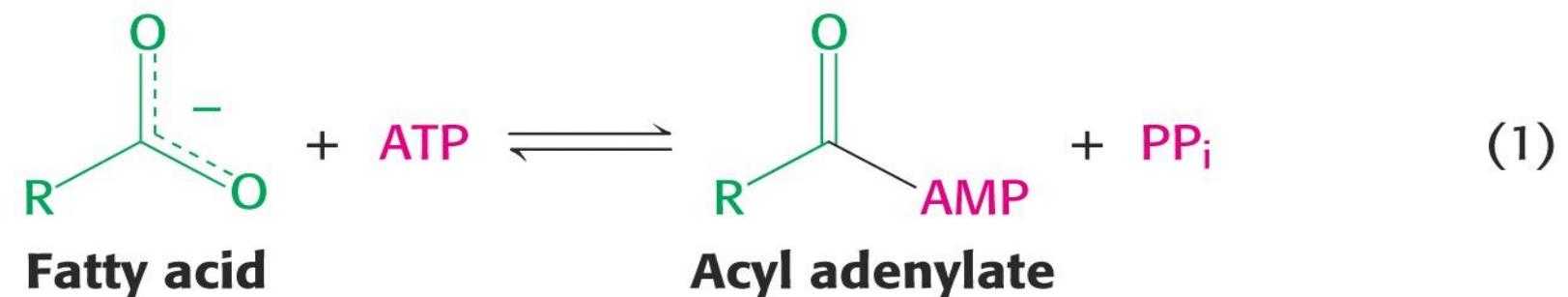
Fatty acyl-adenylate (enzyme-bound)

The thiol group of coenzyme A attacks the acyl-adenylate (a mixed anhydride), displacing AMP and forming the thioester fatty acyl-CoA.

Fatty acyl-CoA

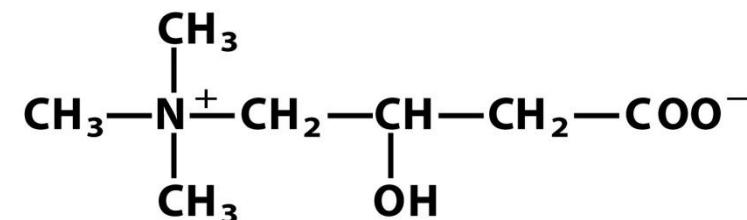
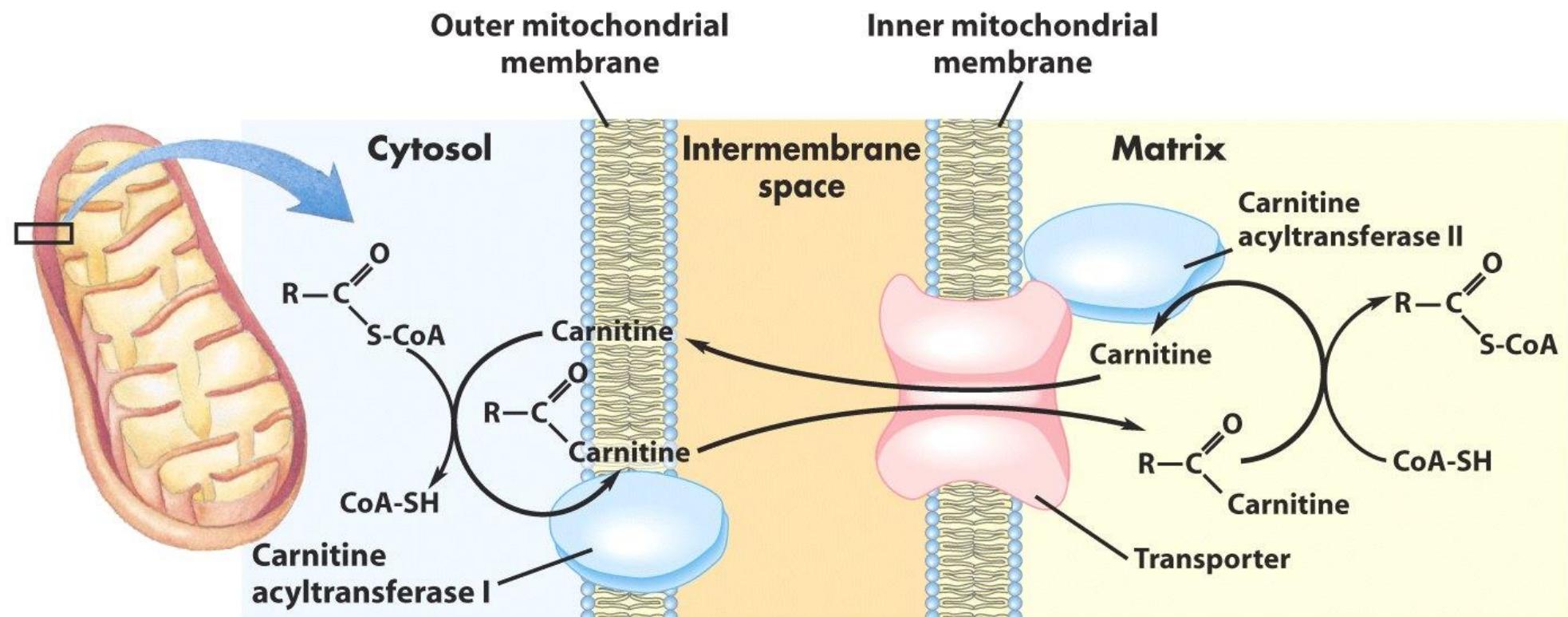
Conversão do Ácido Graxo em Acil-CoA Graxo

- ✓ Os ácidos graxos são convertidos em tioésteres CoA pela Acil-CoA sintetase (dependente de ATP)
- ✓ O pirofosfato (Ppi) liberado é hidrolisado por uma pirofosfatase em 2 Pi
- ✓ Duas ligações fosfoanidrido (energia equivalente à 2 ATPs) são consumidas para ativar um Ácido Graxo em um Tioéster-CoA



2. TRANSPORTE DO ACIL-CoA PARA A MITOCÔNDRIA

O transporte se dá através da conversão transitória em Acil-Carnitina

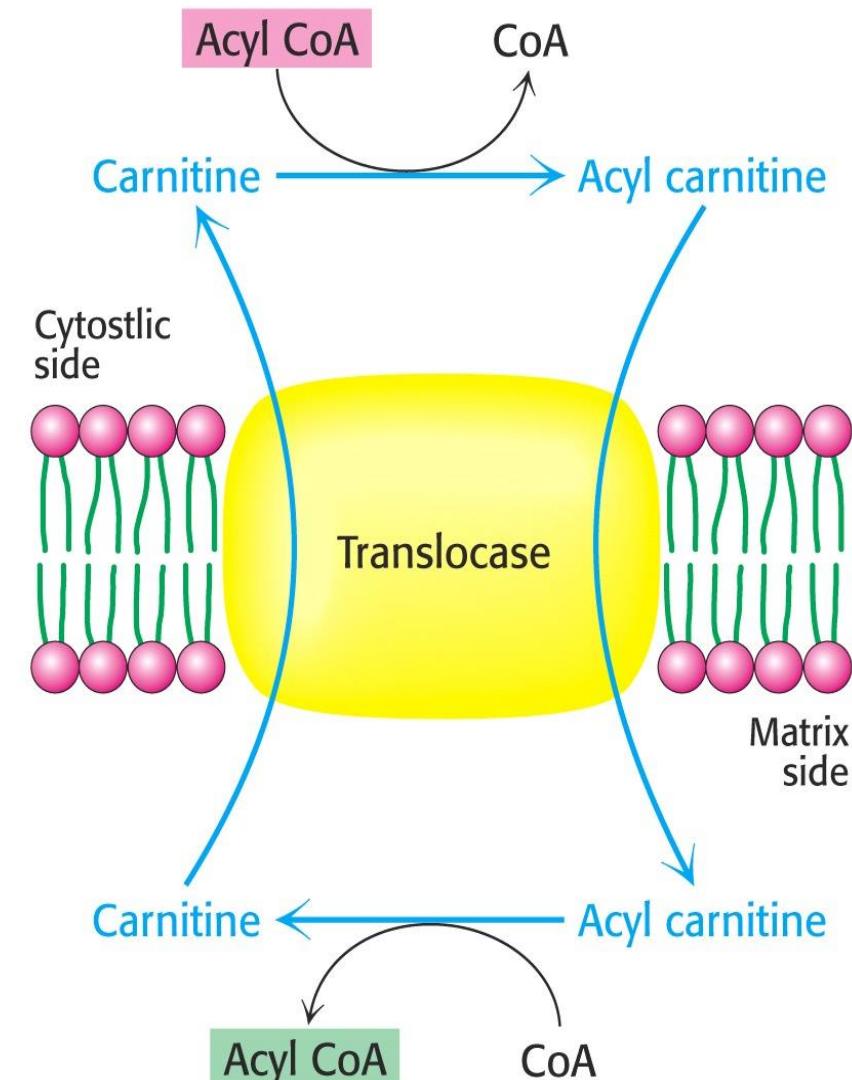


Carnitine

2. TRANSPORTE DO ACIL-CoA PARA A MITOCÔNDRIA

O transporte se dá através da conversão transitória em Acil-Carnitina

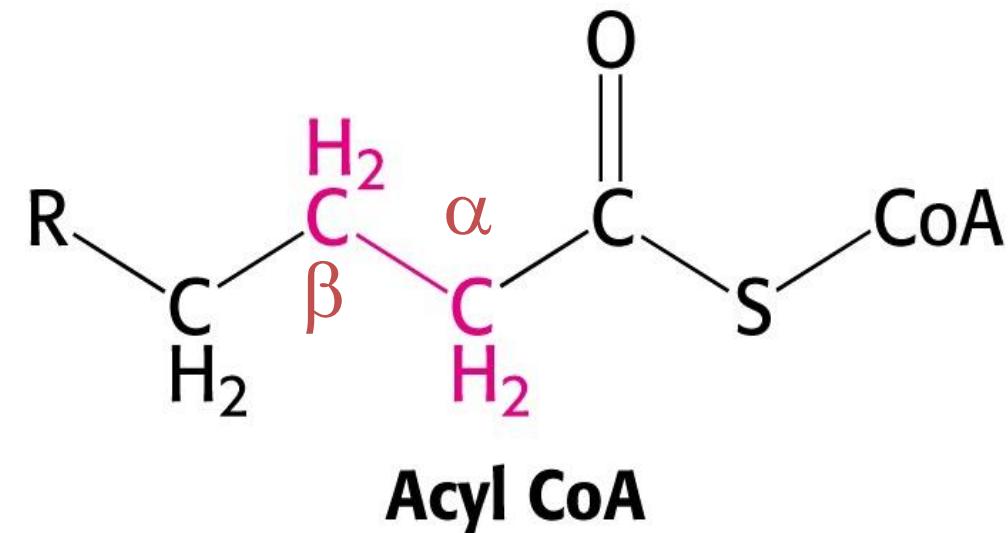
- ✓ O acil CoA graxo é primeiro convertido em Acil-Carnitina pela enzima CARNITINA ACILTRANSFERASE I (ligada à membrana mitocondrial externa).
- ✓ A Acil-Carnitina entra na mitocôndria por uma TRANSLOCASE.
- ✓ O Acil-CoA é regenerado na matriz mitocondrial pela enzima - CARNITINA ACILTRANSFERASE II.



3. BETA-OXIDAÇÃO

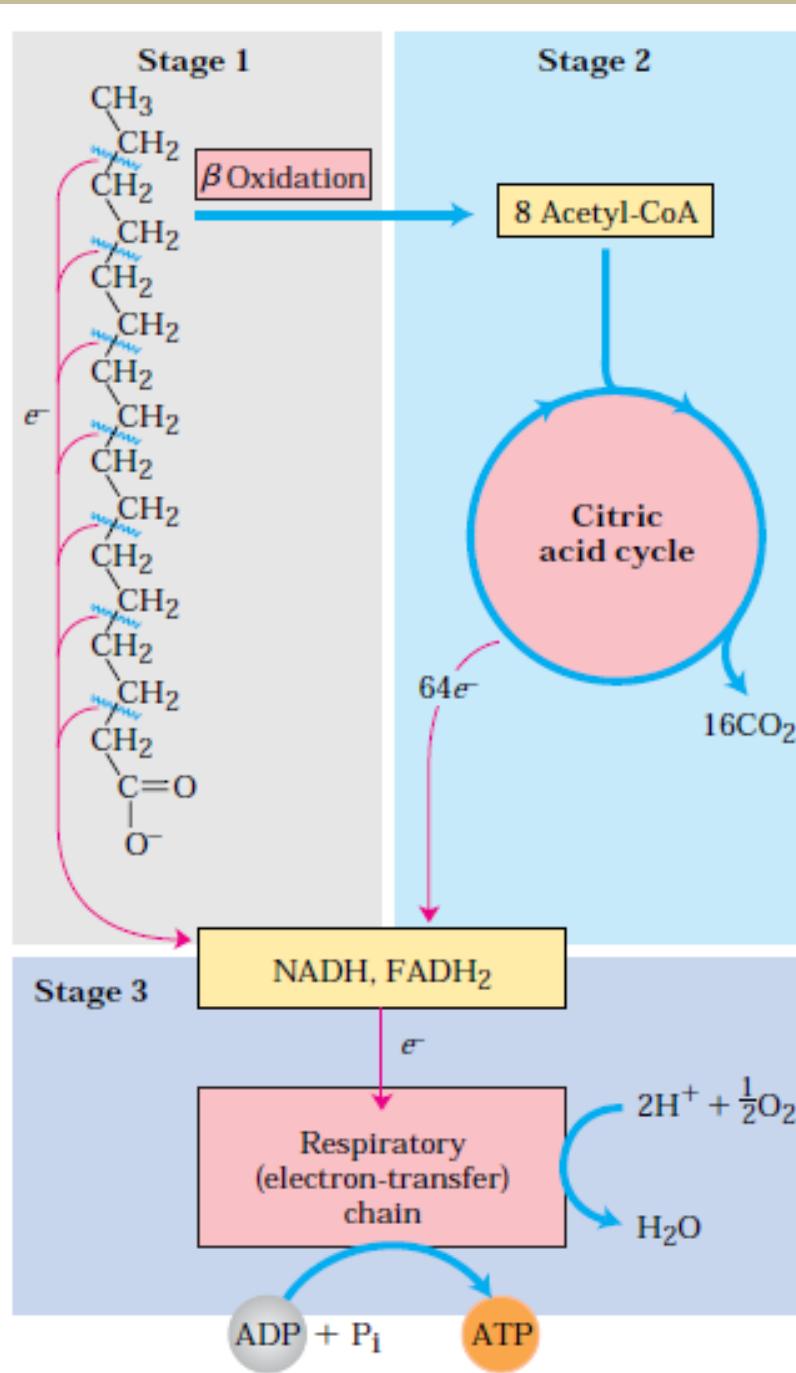
A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre matriz mitocondrial

- ✓ Via de β -oxidação dos ácidos graxos consiste na oxidação do átomo de carbono β (C3) dos ácidos graxos, com a subsequente liberação de Acetil-CoA.
- ✓ À cada ciclo da β -oxidação de Ácidos Graxos SATURADOS, são liberados 1 Acetil-CoA, 1 NADH e 1 FADH₂



3. BETA-OXIDAÇÃO

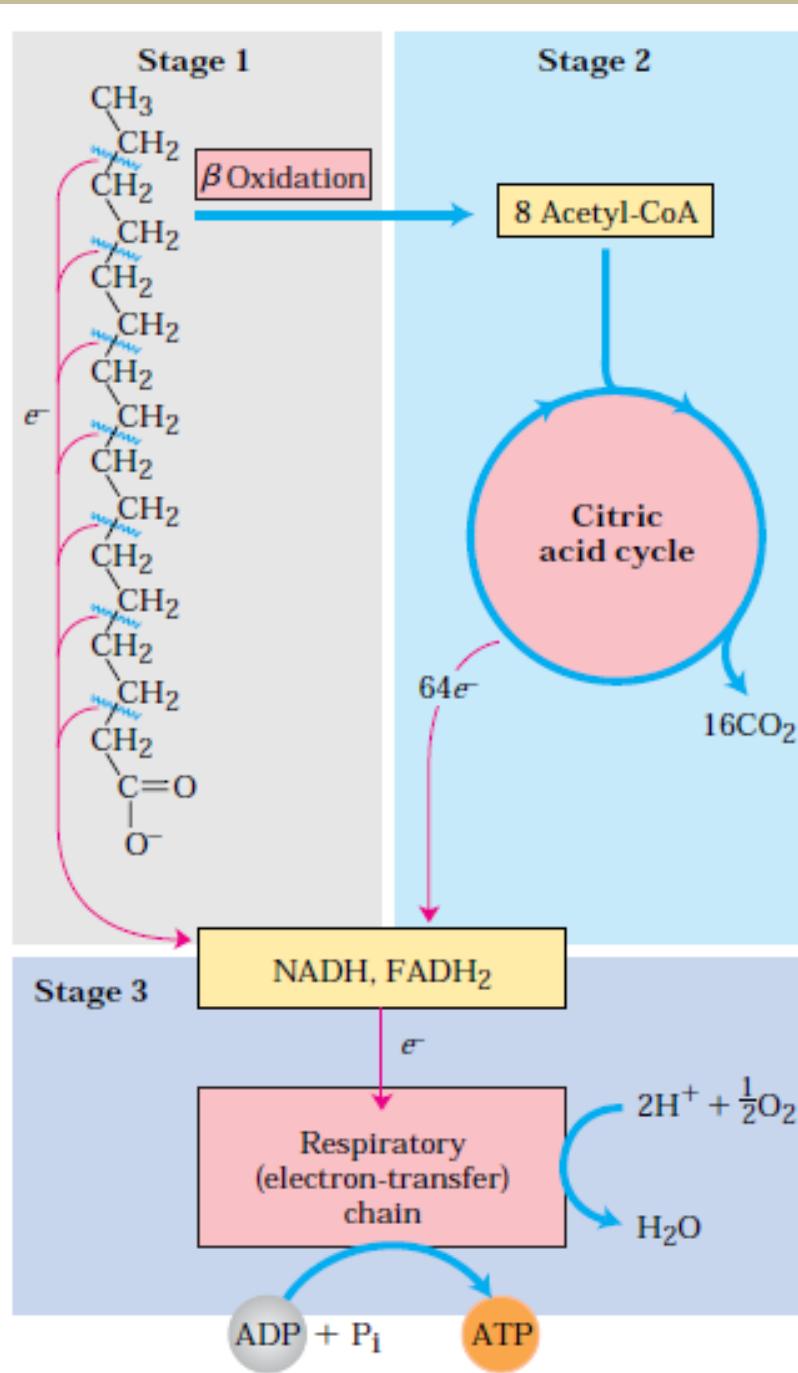
A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre em ciclos



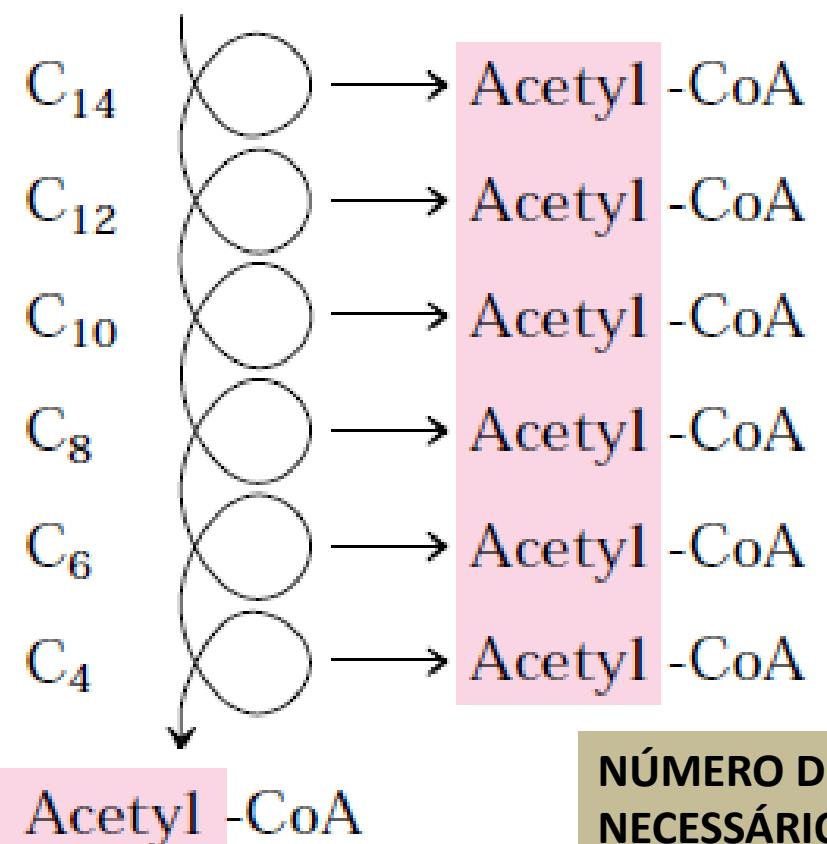
- ✓ Beta-oxidação: ciclos oxidativos nos quais os ácidos graxos são quebrados em unidades de 2 carbonos (acetil-CoA)
- ✓ Antes da liberação de Acetyl-CoA, grupos CH₃ em C3 (carbono beta) são oxidados a grupos carbonila (C = O). Esta reação dá o nome a via metabólica
- ✓ A Beta-oxidação está espacialmente e funcionalmente relacionada ao ciclo de Krebs e à Cadeia de Transporte de Elétrons;

3. BETA-OXIDAÇÃO

A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre em ciclos



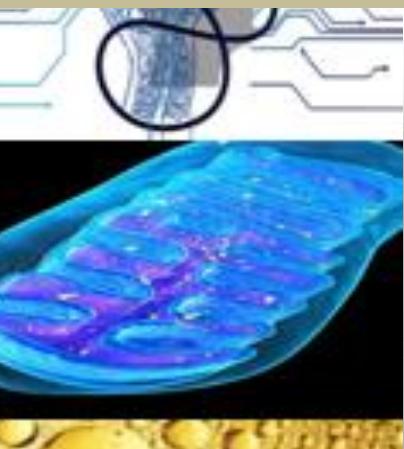
Em ácidos graxos SATURADOS, cada ciclo libera 1 NADH, 1 FADH_2 e um ACETIL-CoA



NÚMERO DE CICLOS DE BETA-OXIDAÇÃO NECESSÁRIOS =
Número de moléculas de Acetyl-CoA - 1

3. O QUE CORRE EM CADA CICLO DE BETA-OXIDAÇÃO?

A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre em ciclos



CADA CICLO DA β -OXIDAÇÃO É FORMADO POR 4 REAÇÕES

✓ 1. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1 FADH₂

✓ 2. HIDRATAÇÃO: Adição de 1 molécula de H₂O

✓ 3. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1 NADH

✓ 4. TIÓLISE: Liberação de 1 Acetil-CoA



CADA CICLO DA BETA-OXIDAÇÃO GERA (PARA ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS)

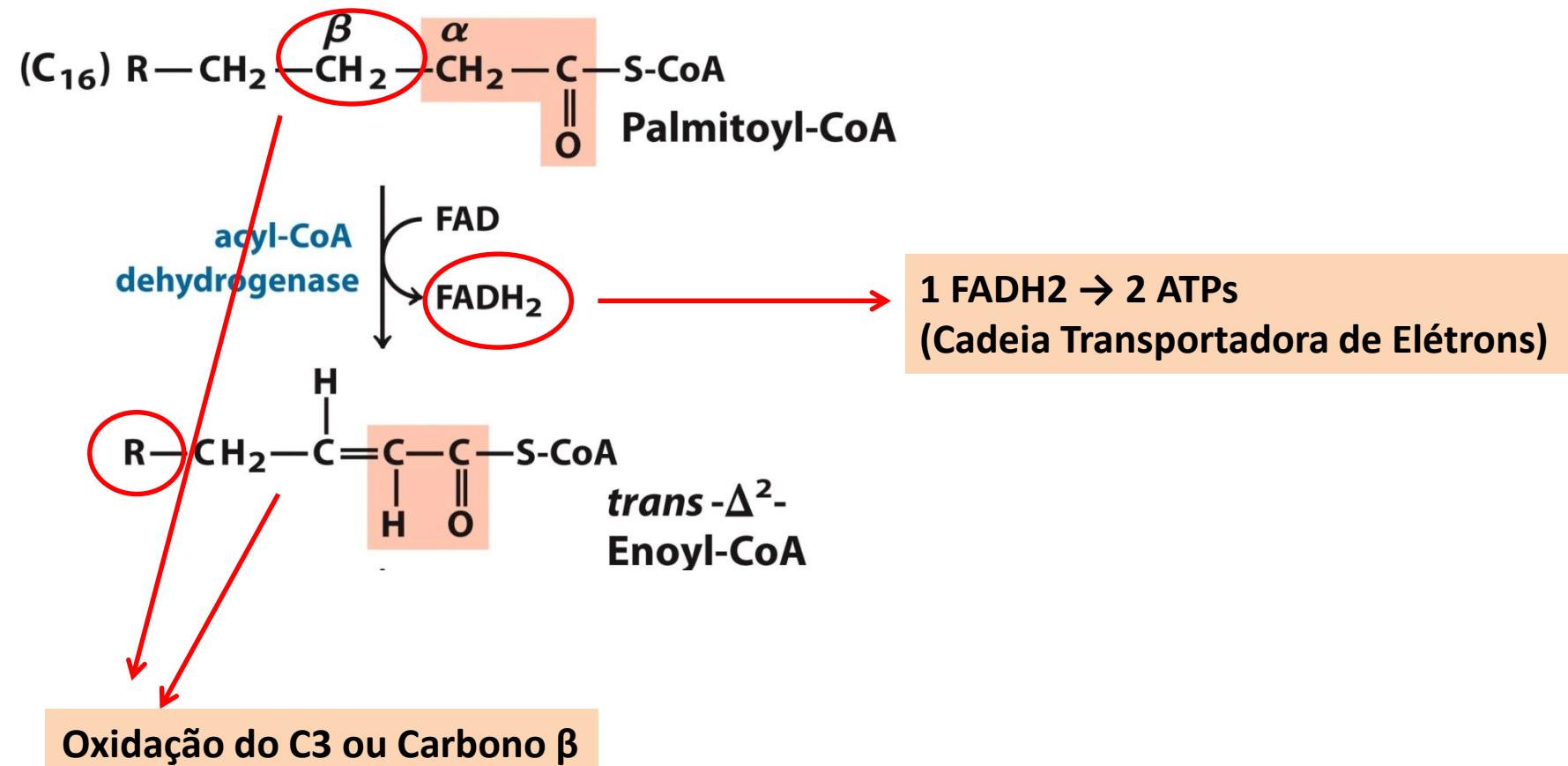
✓ 1 Acetil-CoA (2 Carbonos)

✓ 1 FADH₂

✓ 1 NADH

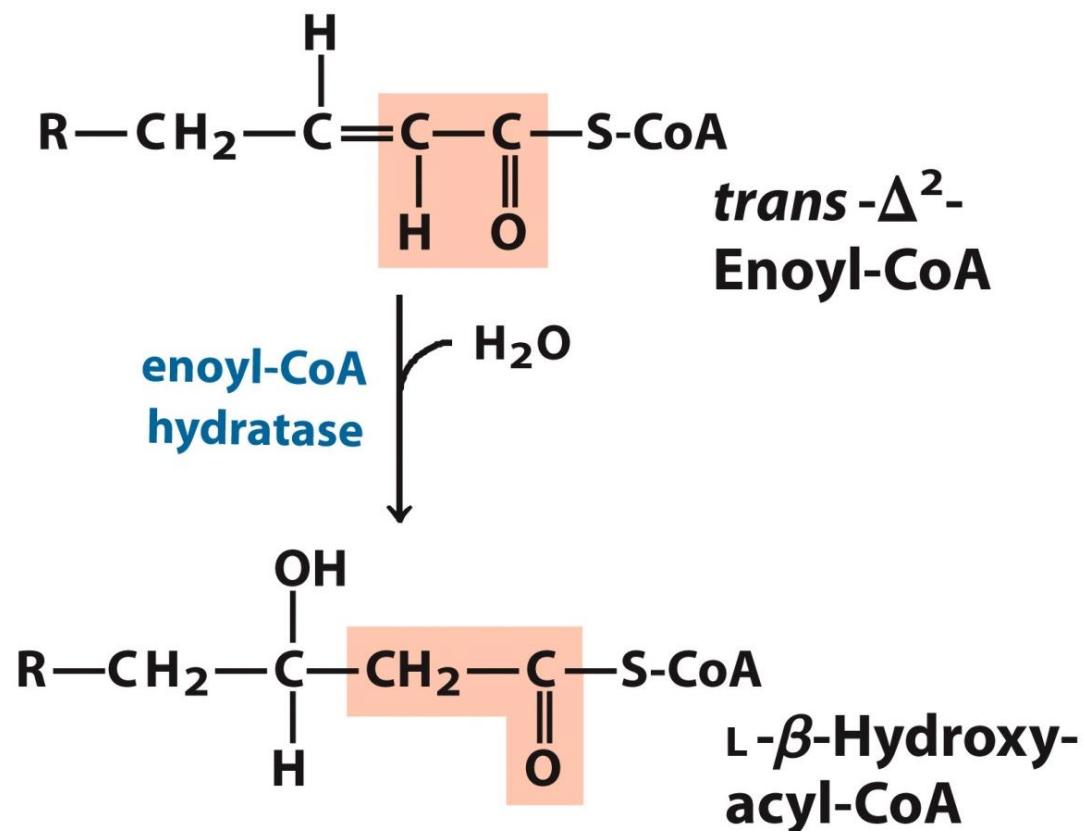
ETAPA 1: Desidrogenação de C2 e C3

- ✓ Oxidação do Acil-CoA entre os carbonos C2 e C3
- ✓ Liberação de 1 FADH₂



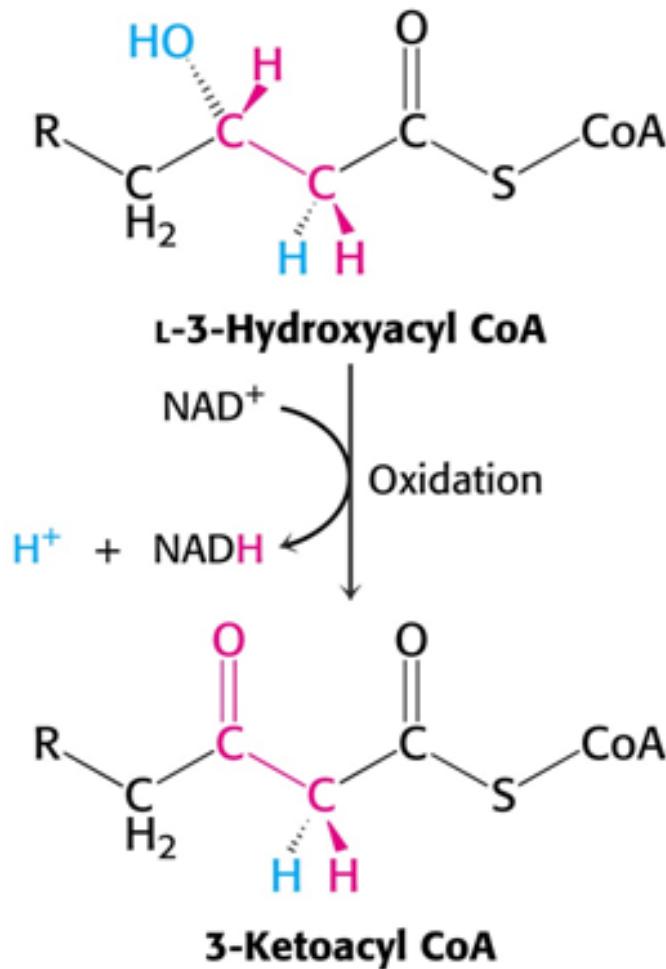
ETAPA 2: HIDRATAÇÃO DO ENOIL-CoA

ADIÇÃO DE 1 MOLÉCULA DE H₂O À LIGAÇÃO DUPLA DO ENOIL-COA



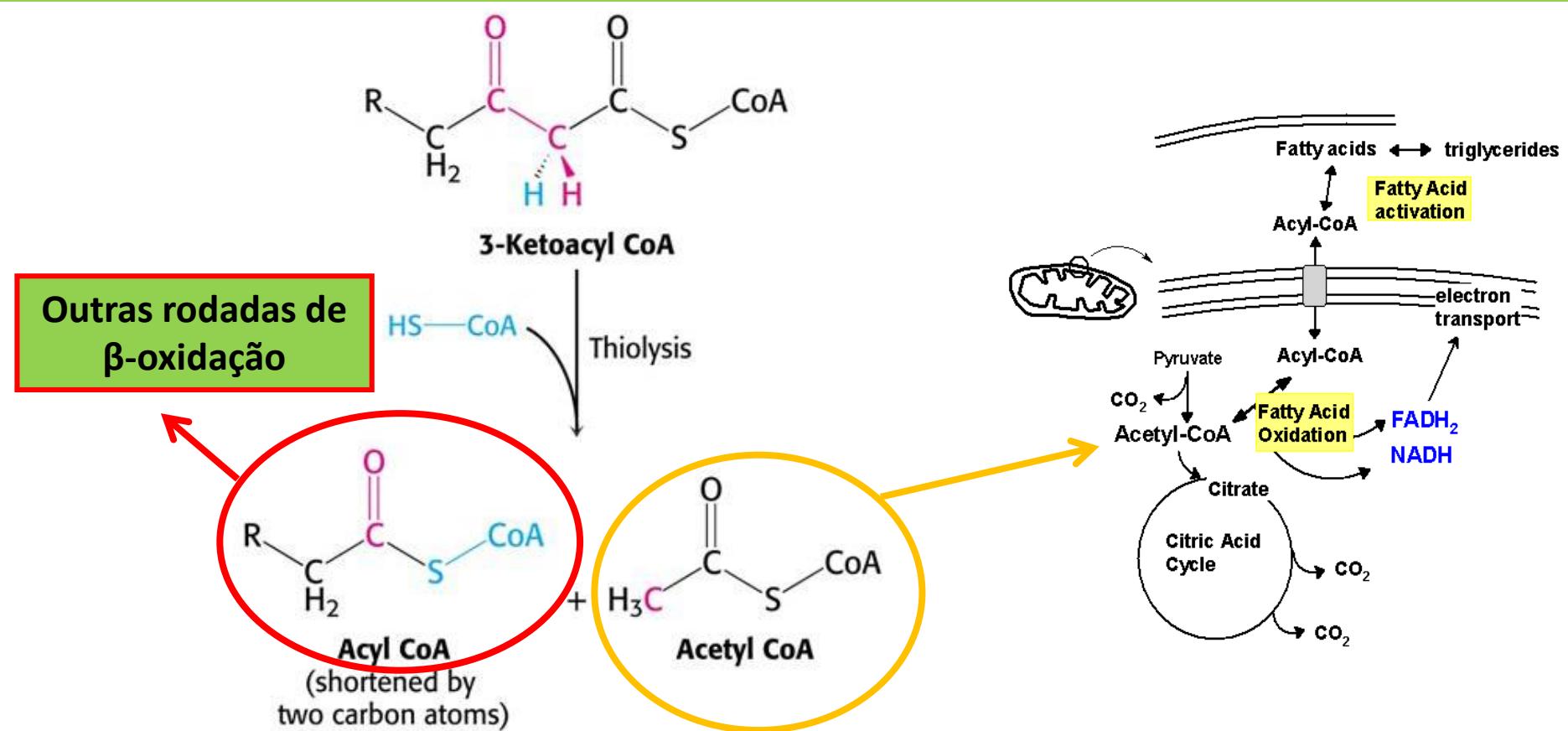
ETAPA 3: DESIDROGENAÇÃO DO BETA-HIDROXIACIL-CoA

OXIDAÇÃO DE GRUPOS –OH E PRODUÇÃO DE NADH + H⁺

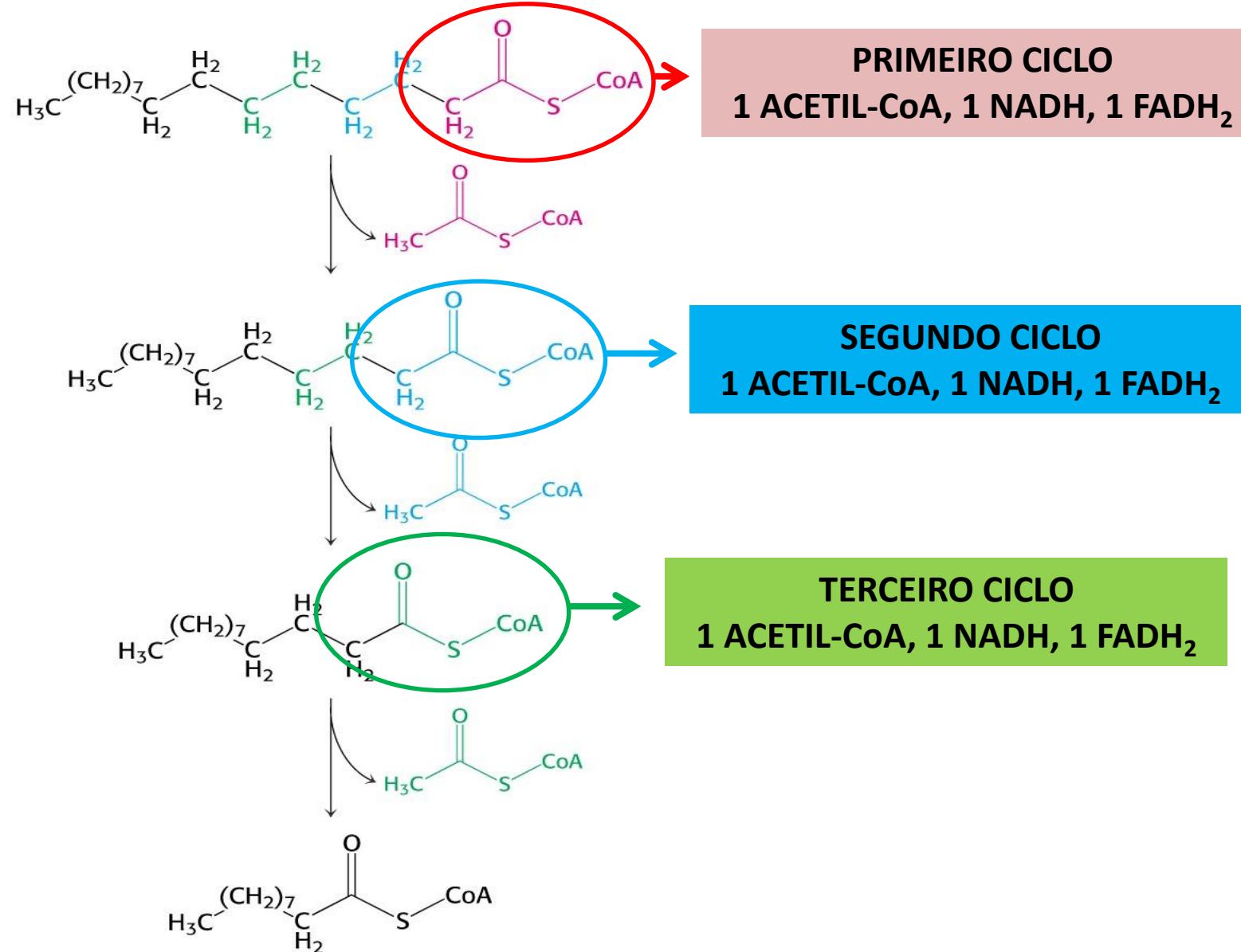
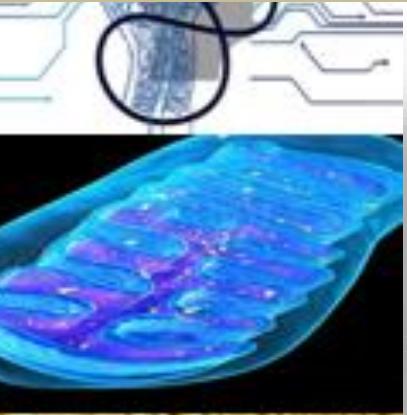


ETAPA 4: TIÓLISE E PRODUÇÃO DE 1 ACETIL-CoA

- ✓ O Acetil CoA é liberado como resultado da quebra da ligação entre os carbonos α e β
- ✓ O Acil-CoA encurtado (MENOS 2 CARBONOS) repetirá as etapas 1-4 da β -oxidação a fim de produzir mais moléculas de Acetil-CoA



DEMAIS CICLOS DE BETA-OXIDAÇÃO CORREM ATÉ A TOTAL QUEBRA DO ÁCIDO GRAXO

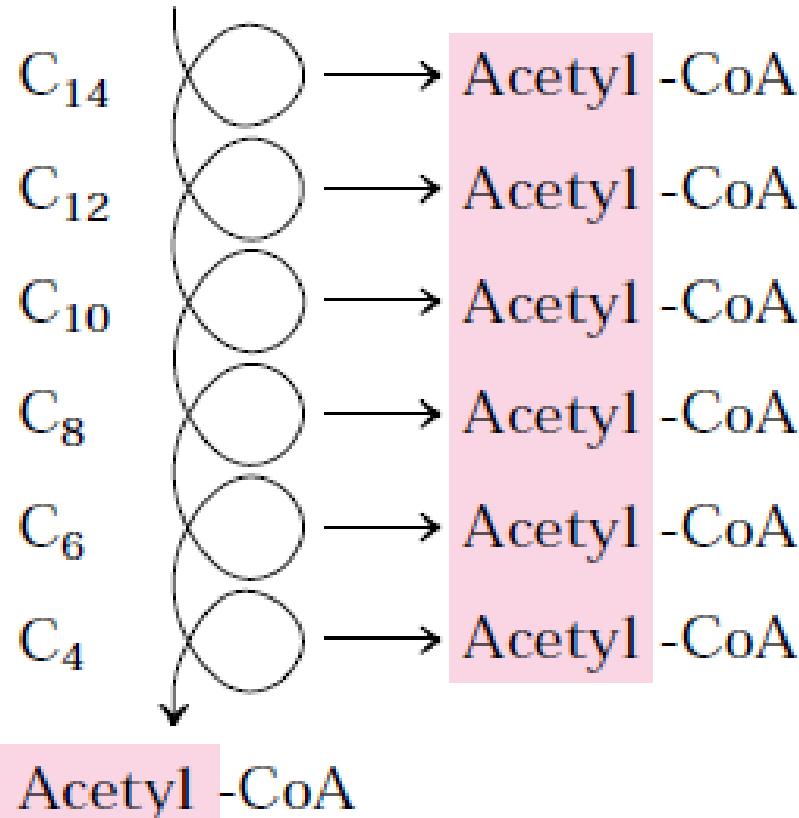


EXERCÍCIO 1

- A. Quantas moléculas de ATP são produzidas pela complete oxidação do ácido mirístico (C14: 0) até CO₂ e H₂O?
- B. Qual é o saldo de ATPs produção na complete oxidação deste ácido graxo?

1. ATIVAÇÃO: Gasto de 2 ATPs

2. β-OXIDAÇÃO: São necessários 6 CICLOS



PRODUTOS DA β-OXIDAÇÃO

- ✓ 6 NADH (Porque são 6 ciclos)
- ✓ 6 FADH₂ (Porque são 6 ciclos)
- ✓ 7 ACETIL-CoA

B-OXIDAÇÃO + CICLO DE KREBS

6 NADH

21 NADH

6 FADH₂

7 FADH₂

27 NADH

13 FADH₂

81 ATP

26 ATP

CICLO DE KREBS

- ✓ Se 1 ACETIL-CoA = 3 NADH, 1 FADH₂ e 1 ATP
- ✓ 7 ACETIL-CoA = 21 NADH, 7 FADH₂ e 7 ATP

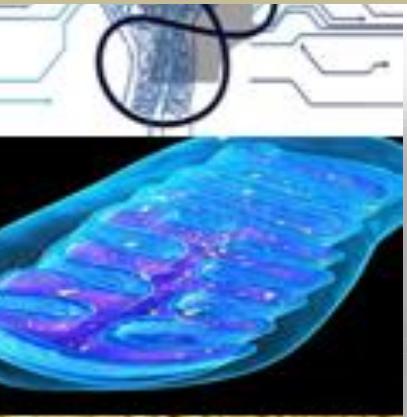
Fosforilação oxidativa
107 ATP

Fosforilação nível de
substrato
7 ATP

SALDO = 114 ATPs – 2 ATPs = 112 ATPs

TOTAL = 114 ATPs

BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS VERSUS CATABOLISMO DA GLICOSE

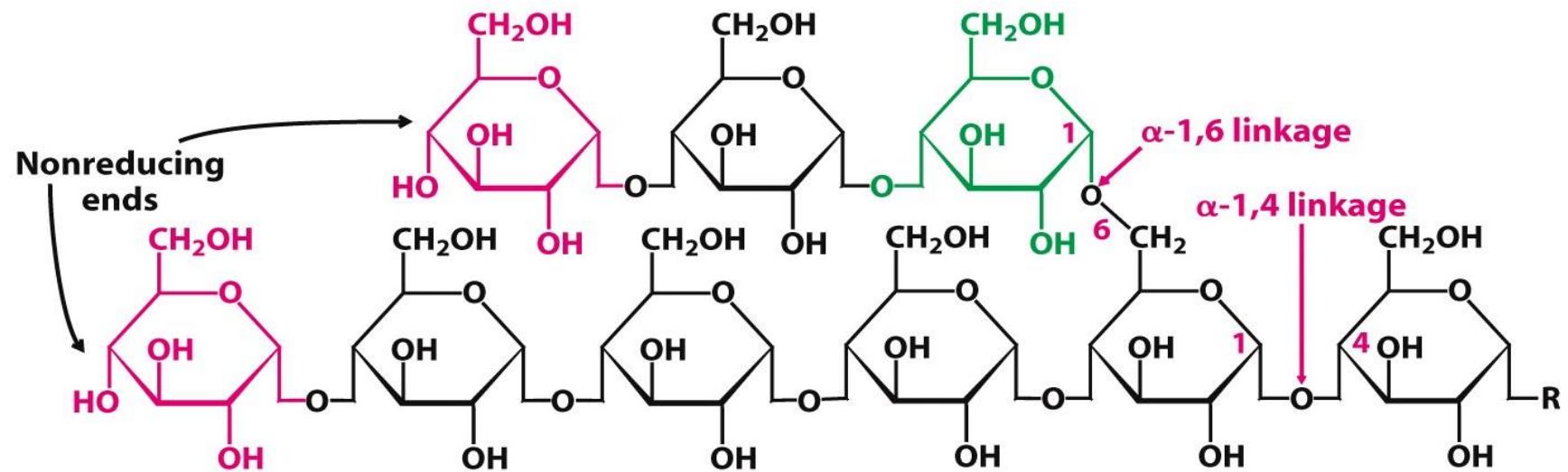
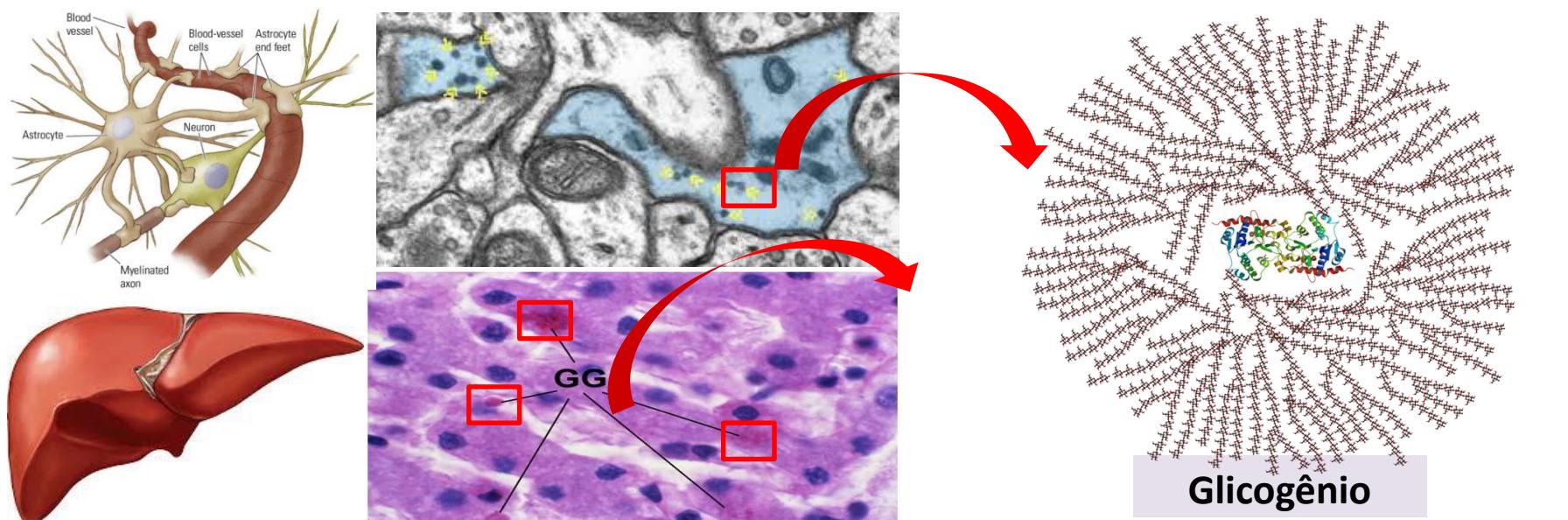
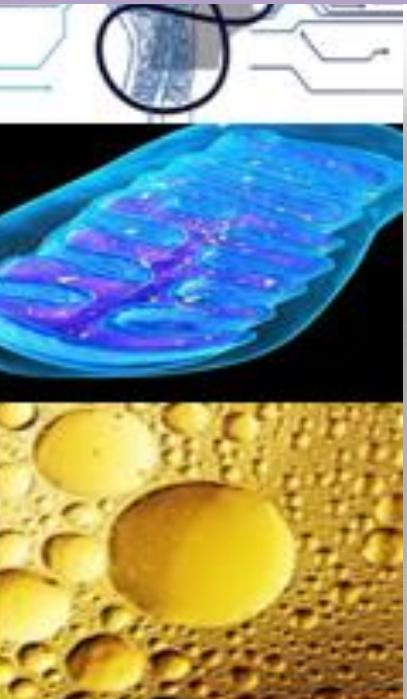


A. SALDO DE ATP oxidação do ácido mirístico (C14:0) até CO_2 e $\text{H}_2\text{O} = 112$ ATPs

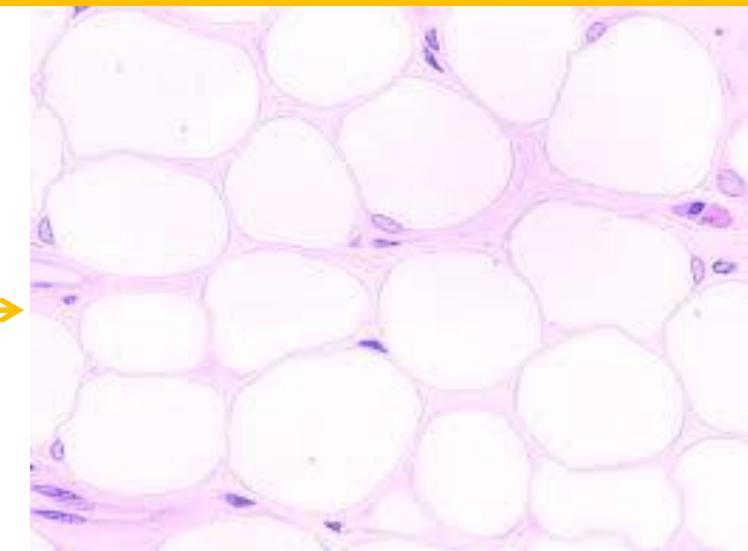
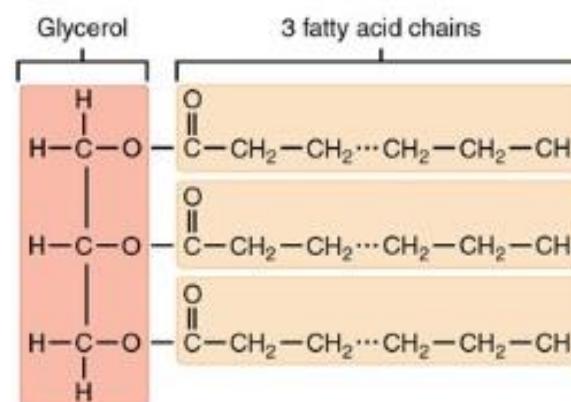
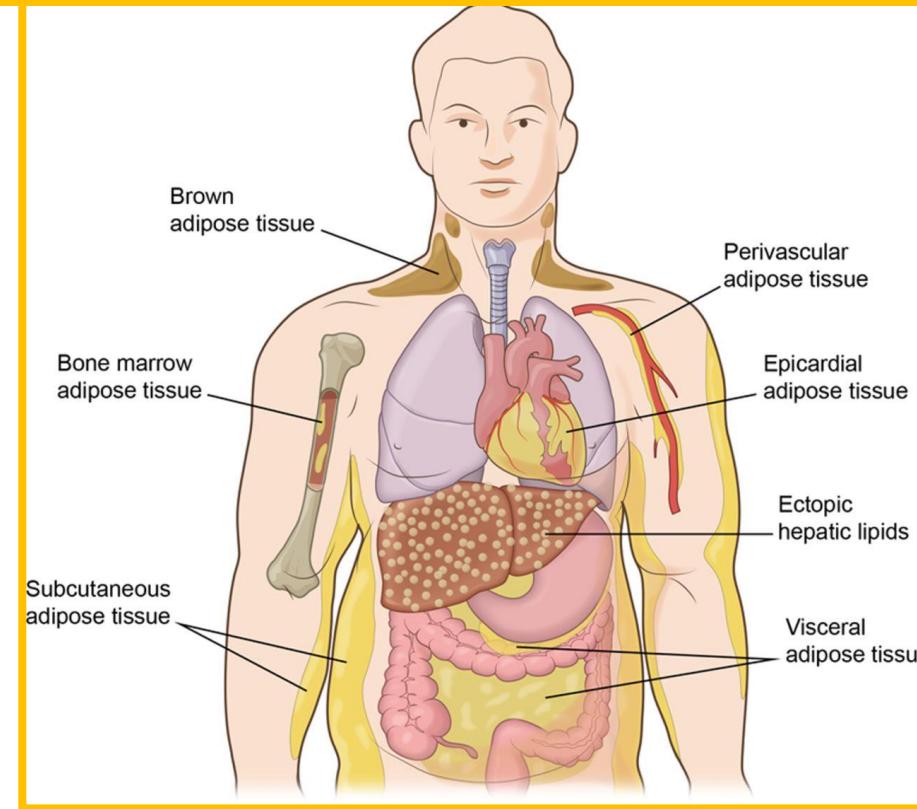
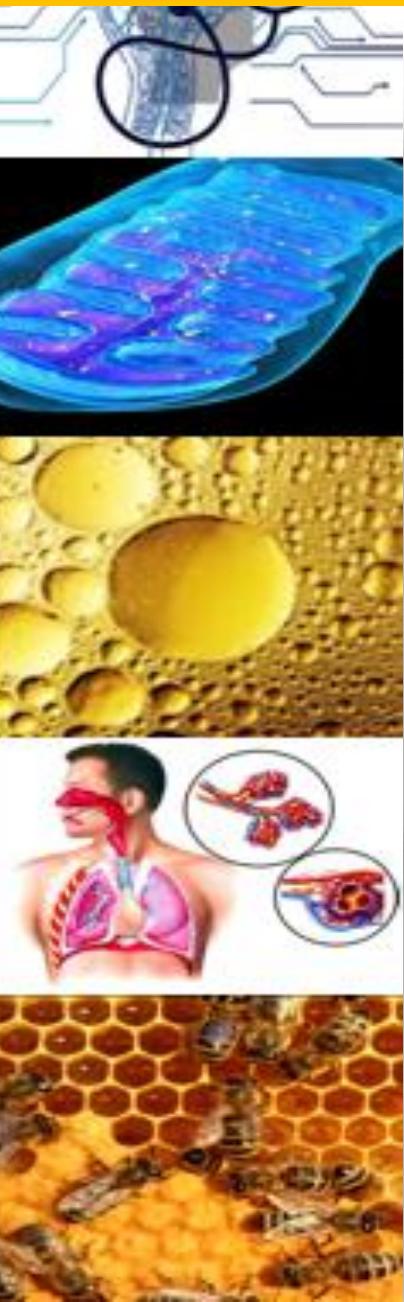
B. SALDO DE ATP na oxidação da glicose até CO_2 e $\text{H}_2\text{O} = 38$ ATPs

C. Se os ácidos graxos fornecem mais energia em comparação com a glicose, por que nosso organismo catabolisa a glicose como fonte energética primária, e não os ácidos graxos/triacilgliceróis?

**ALTA HIGROSCOPIA DOS CARBOIDRATOS RESULTA EM UMA MASSA ELEVADA DE
ÁGUA DE SOLVATAÇÃO ASSOCIADA**

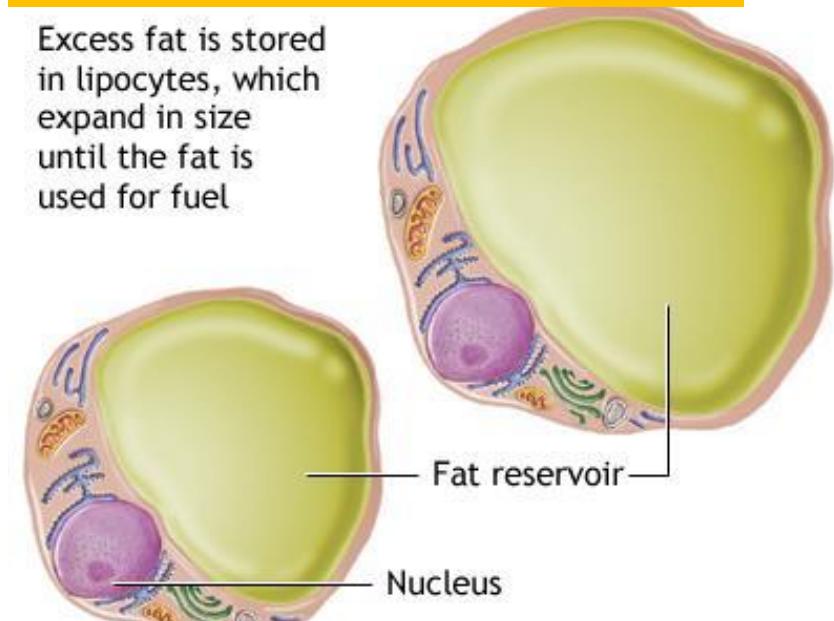


BAIXA SOLUBILIDADE DOS ÁCIDOS GRAXOS/TRIACILGLICERÓIS EM ÁGUA OS TORNA MOLÉCULAS MAIS ADEQUADAS DE SEREM ESTOCADAS

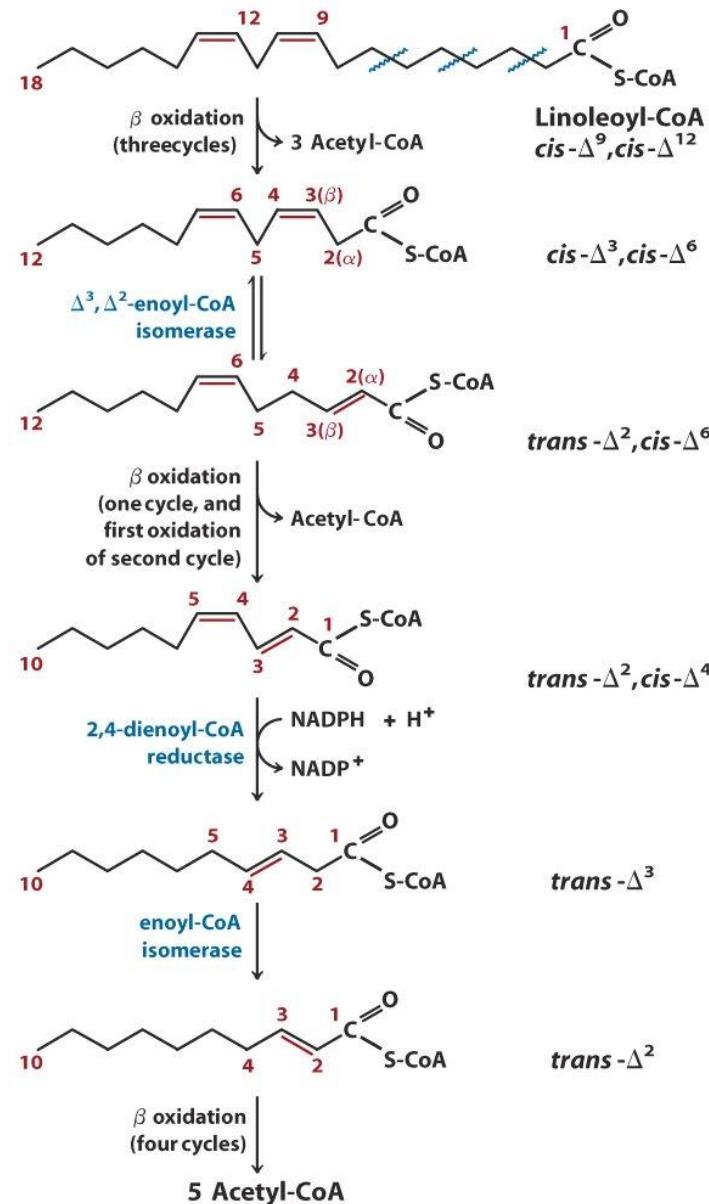
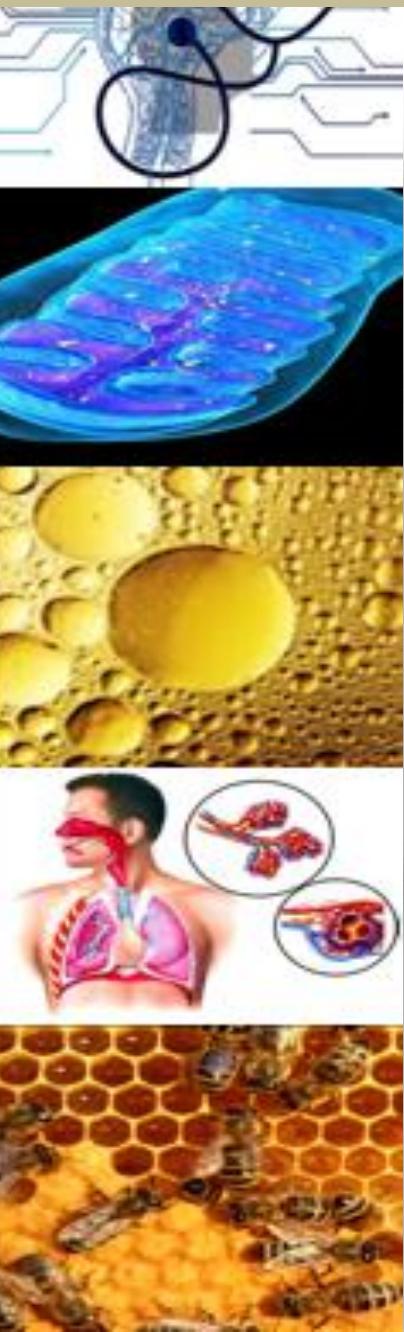


ADIPOCYTES

Excess fat is stored in lipocytes, which expand in size until the fat is used for fuel



BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS



REGRA: Cada instauração resulta no descréscimo de 1 FADH₂ (2 ATPs deixam de ser produzidos por instauração)

BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS

CADA CICLO DA β -OXIDAÇÃO É FORMADO POR 4 REAÇÕES

✓ 1. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1 FADH₂

✓ 2. HIDRATAÇÃO: Adição de 1 molécula de H₂O

✓ 3. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1 NADH

✓ 4. TIÓLISE: Liberação de 1 Acetil-CoA

Quando há instauração, esta reação não ocorre no ciclo que envolver os carbonos desta insaturação

CADA CICLO DA BETA-OXIDAÇÃO GERA (PARA ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS)

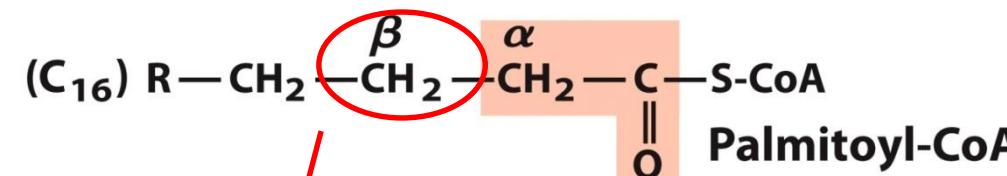
✓ 1 Acetil-CoA (2 Carbonos)

✓ 1 FADH₂ (deixará de ser produzido no ciclo referente aos carbonos da instauração!)

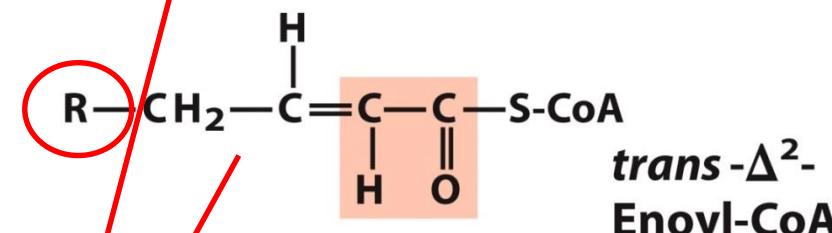
✓ 1 NADH

ETAPA 1: Desidrogenação de C2 e C3

- ✓ Oxidação do Acil-CoA entre os carbonos C2 e C3
- ✓ Liberação de 1 FADH₂

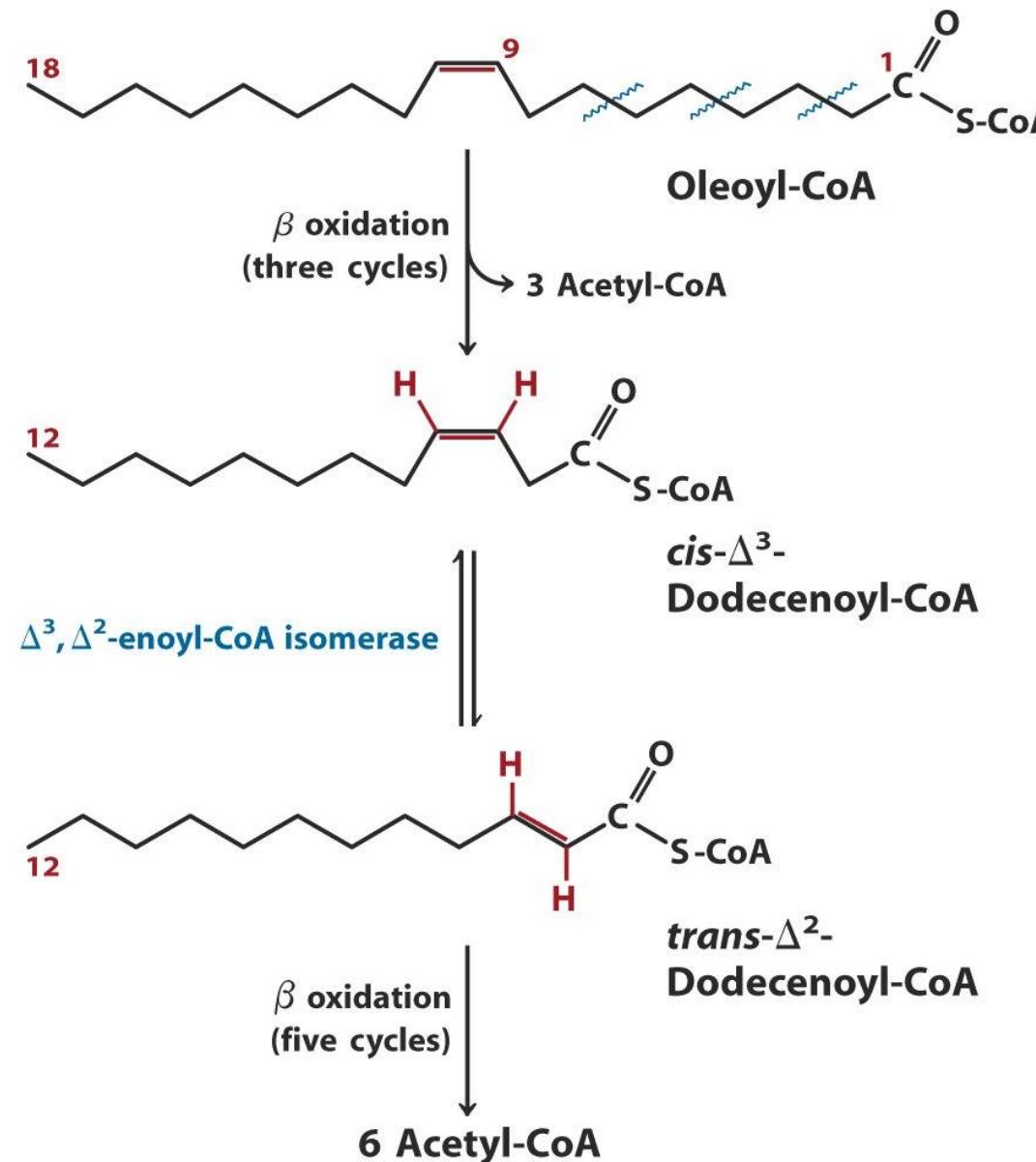
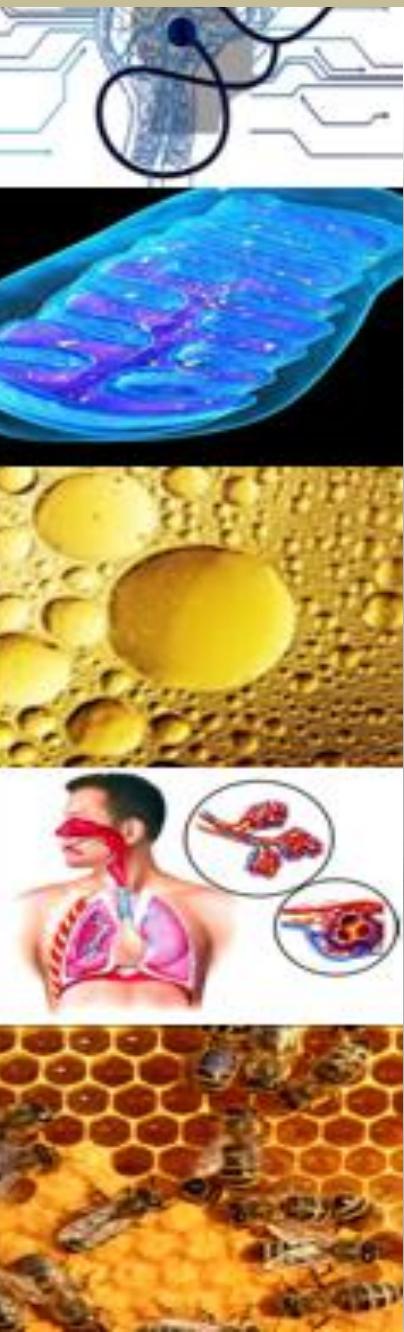


1 FADH₂ → 2 ATPs
(Cadeia Transportadora de Elétrons)

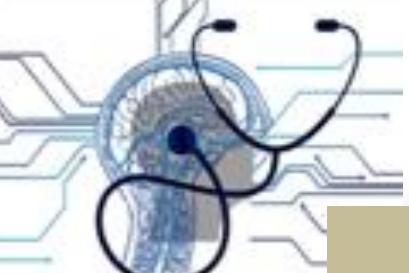


Oxidação do C3 ou Carbono β

BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS



Uma ISOMERASE altera a isomeria entre os carbonos envolvidos na ligação dupla (CIS → TRANS)



EXERCÍCIO 2

- A. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido esteárico (C18:0) até CO_2 e H_2O ?
 - B. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido oléico (C18:1) até CO_2 e H_2O ?
 - C. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido linoléico (C18:2) até CO_2 e H_2O ?
 - D. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido linolênico (C18:3) até CO_2 e H_2O ?
- 
- 
- 
- 

B. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido oléico (C18:1) até CO₂ e H₂O?

COMO SE TRATA DE C18:1, SÃO NECESSÁRIOS 8 CICLOS DE β-OXIDAÇÃO (9 Moléculas de ACETIL-CoA)

- ✓ 9 ACETIL-CoA
- ✓ 8 NADH
- ✓ 7 FADH₂ (1 à menos devido à 1 insaturação)

OS 9 ACETIL-CoA VÃO PARA O CICLO DE KREBS, ONDE:

- ✓ 9 x 3 NADH = 27 NADH
- ✓ 9 x 1 FADH₂ = 9 FADH₂
- ✓ 9 X 1 GTP (ATP) = 9 ATP (FOSF. À NÍVEL DE SUBSTRATO)

1-FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA:

8 NADH (β-oxidação) + 27 NADH (ciclo de Krebs) = 35 NADH x 3 = 105 ATPs

7 FADH₂ (β-oxidação) + 9 FADH₂ (Ciclo de Krebs) = 16 FADH₂ x 2 = 32 ATPs

TOTAL = 137 ATPs

**TOTAL = 137 + 9 =
TOTAL = 146 ATPs**

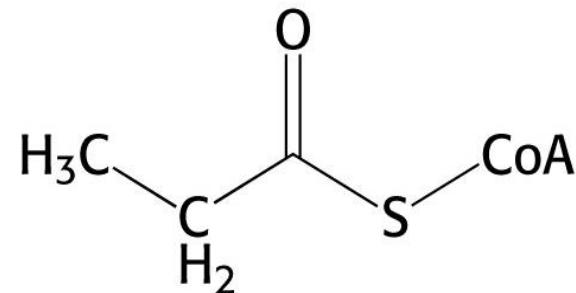
2-FOSFORILAÇÃO À NÍVEL DE SUBSTRATO:

TOTAL = 9 ATPs

**SALDO = 146 – 2
= 144 ATPs**

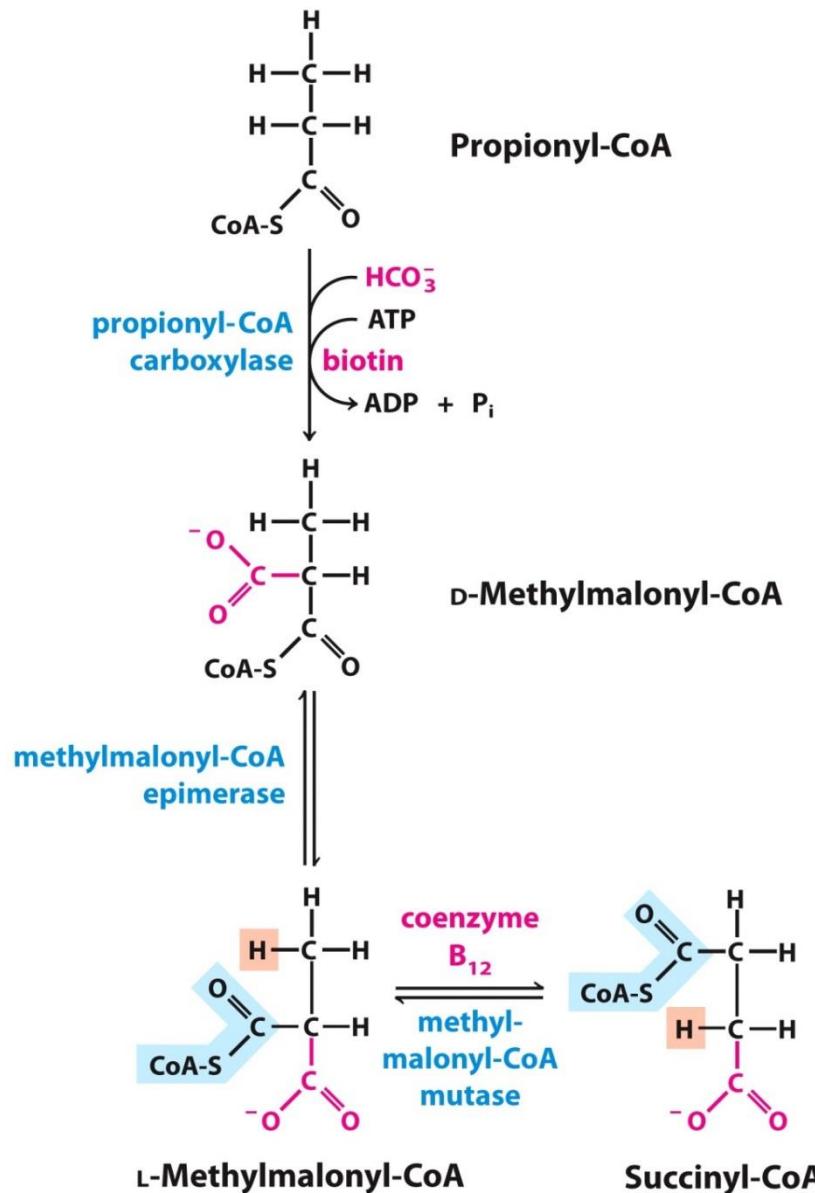
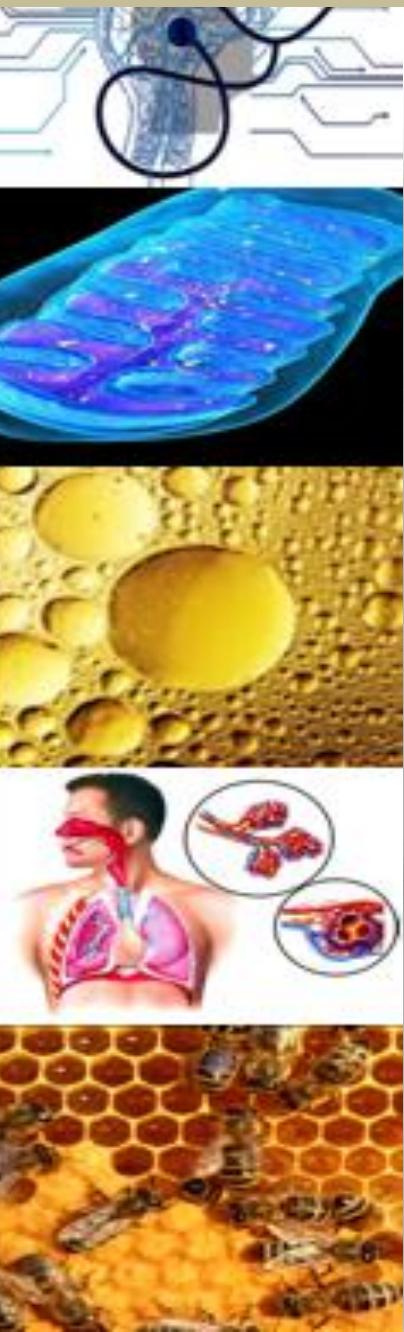
BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS COM NÚMERO ÍMPAR DE CARBONOS

- ✓ Ácidos graxos com número ímpar de carbonos ocorrem em bactérias e microrganismos
- ✓ O ultimo ciclo de β -oxidação produz 1 ACETIL-CoA e 1PROPIONIL-CoA (3 Carbonos) ao invé de 2 moléculas de ACETIL-CoA (2 carbonos cada)
- ✓ 3 enzimas convertem o PROPIONIL-CoA em SUCCINIL-CoA, que é um dos intermediários do CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO.



Propionyl CoA

BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS COM NÚMERO ÍMPAR DE CARBONOS



CONVERSÃO DO PROPIONIL-COA EM SUCCINIL-COA

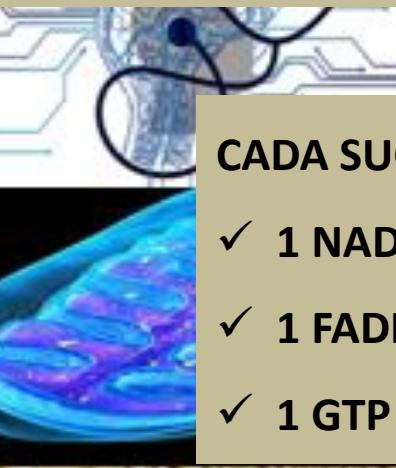
GASTA:

- 1 ATP
- 1 HCO₃⁻

CADA SUCCINIL-COA PRODUZIRÁ NO CICLO DE KREBS:

- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH₂
- ✓ 1 GTP (or ATP)

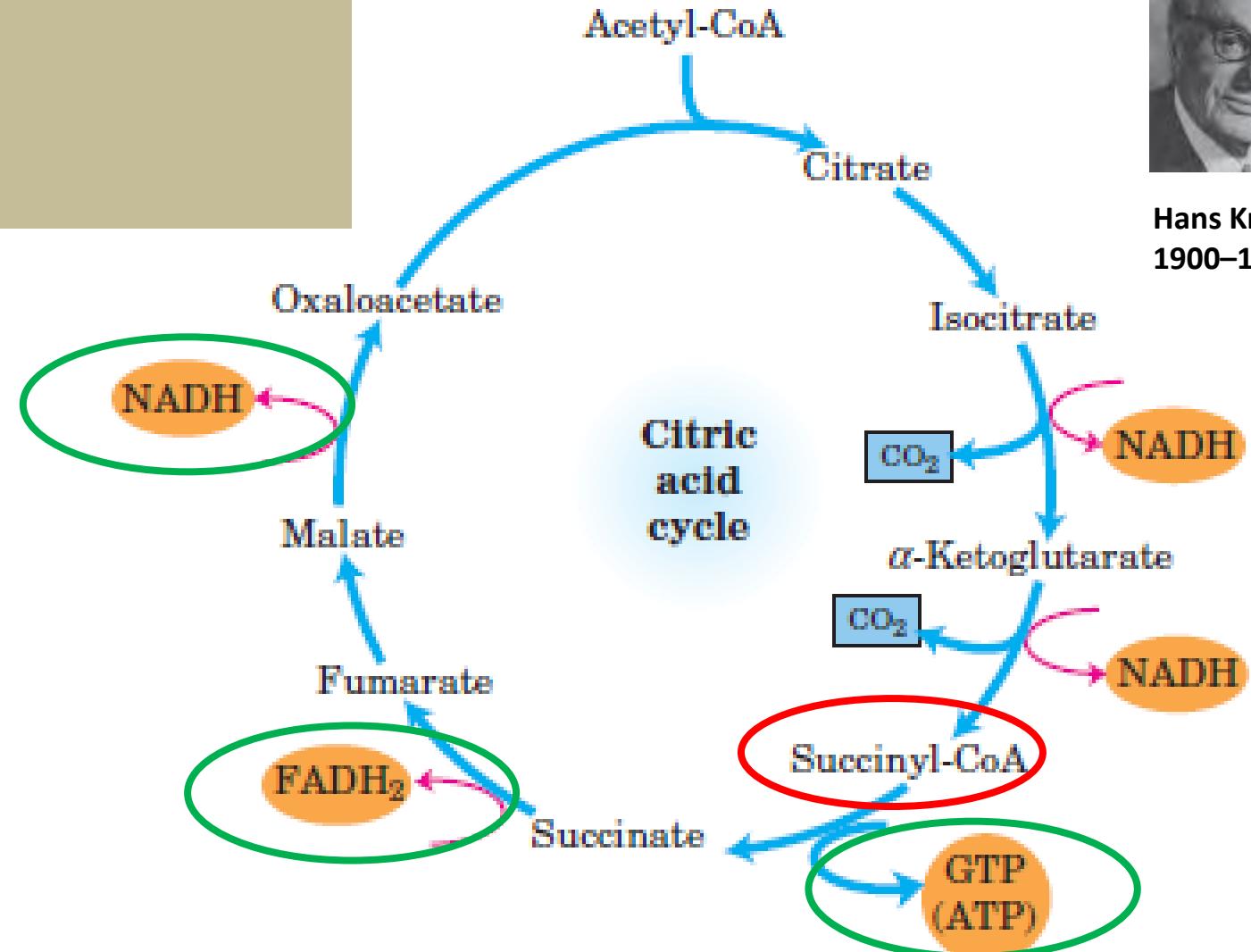
PROPIONIL-CoA É CONVERTIDO EM SUCCINIL-CoA

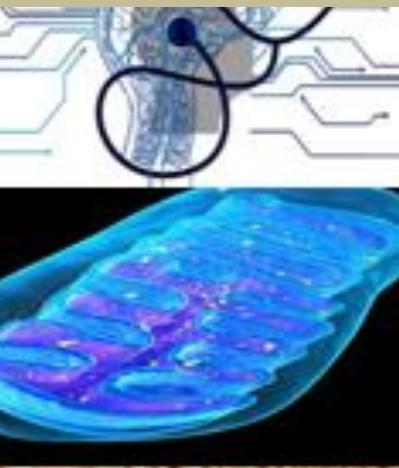


Hans Krebs,
1900–1981

CADA SUCCINIL-CoA PRODUZIRÁ NO CICLO DE KREBS:

- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH₂
- ✓ 1 GTP (ou ATP)





EXERCÍCIO 3

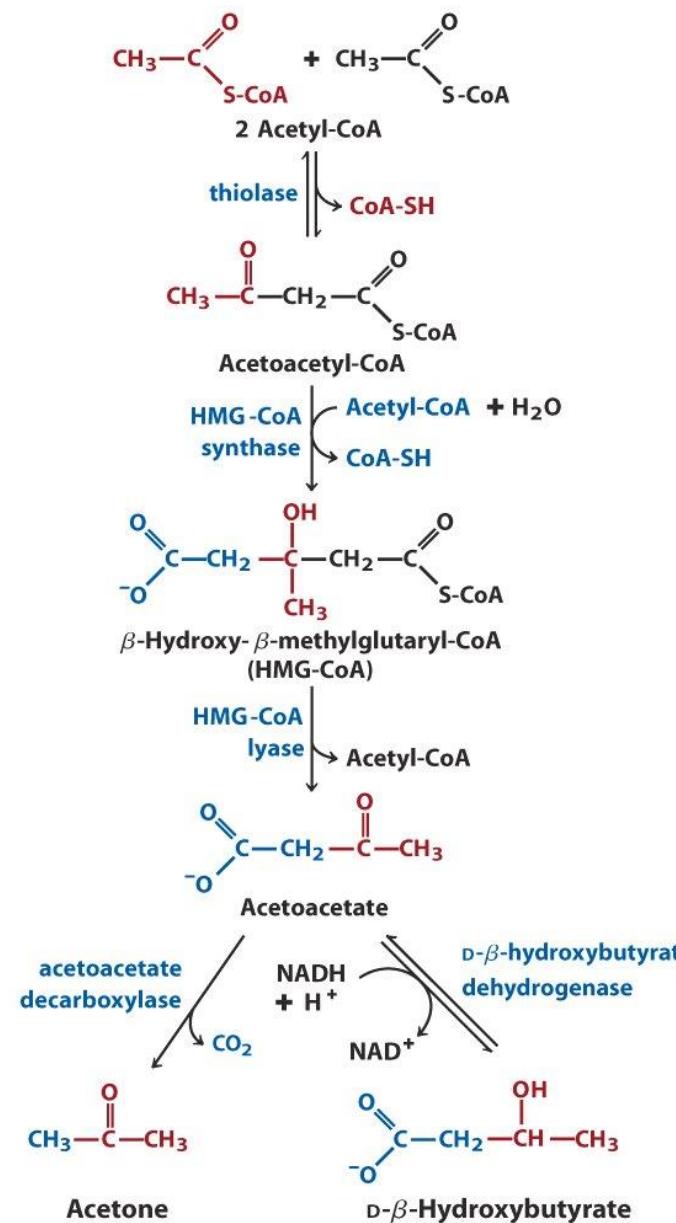
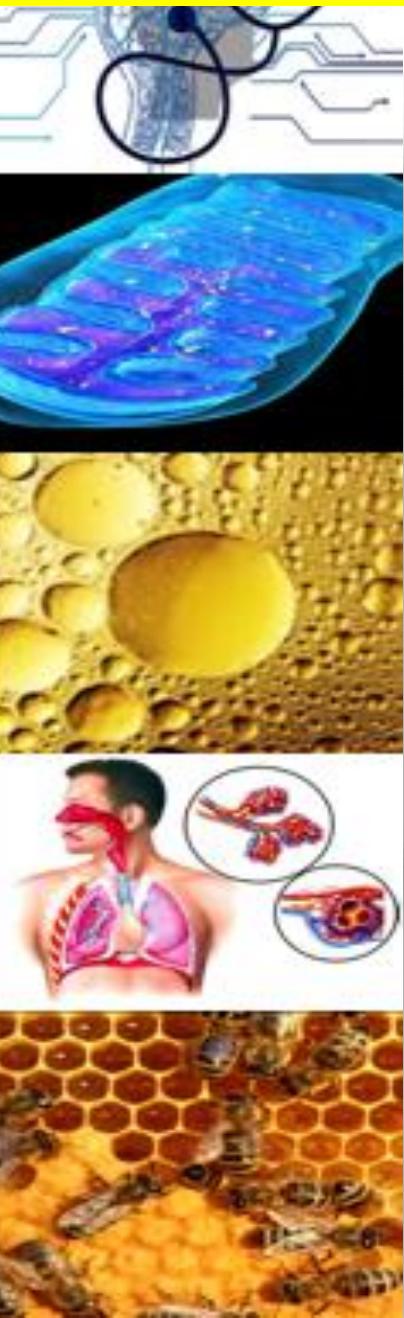
Determine o **SALDO** de moléculas de ATP obtido através da oxidação do ácido graxo (C17:0).

DICA 1. CONSIDERE QUE CADA SUCCINIL-CoA PRODUZIRÁ NO CICLO DE KREBS:

- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH₂
- ✓ 1 GTP (ou ATP)

DICA 2. CONSIDERE AINDA 1 ATP É GASTO NA CONVERSÃO DO PROPIONIL-CoA À SUCCINIL-CoA :

FORMAÇÃO DOS CORPOS CETÔNICOS OCORRE NO FÍGADO



- ✓ ÁCIDOS GRAXOS podem ser convertidos no fígado em CORPOS CETÔNICOS.
- ✓ A principal vantagem na conversão de ácidos graxos à corpos cetônicos é devido ao fato dos corpos cetônicos serem utilizados pelo cérebro na produção de energia, enquanto que os ácidos graxos NÃO.
- ✓ CONDIÇÕES: JEJUM SEVERO, DIABETES NÃO TRATADO e DIETA LOW-CARB (Rica em Lipídeos e Proteínas, em especial aquelas formadas por aminoácidos cetogênicos)

OS CORPOS CETÔNICOS SÃO:

- ✓ ACETOACETATO
- ✓ B-HIDROXIBUTIRATO
- ✓ ACETONA (NÃO CATABOLIZADA, MAS EXALADA NO HÁLITO)

OXIDAÇÃO DE CORPOS CETÔNICOS POR TECIDOS EXTRA-HEPÁTICOS

