

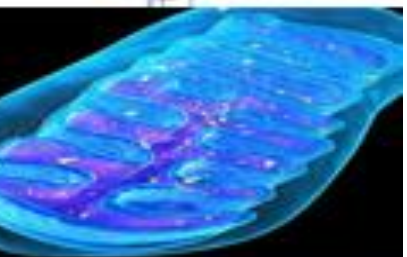


**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE RORAIMA**

**CURSO DE MEDICINA**

**Disciplina: Bioquímica**

**MÓDULO 2: Catabolismo**



## **AULA 10:**

# **MOBILIZAÇÃO DE TRIACILGLICERÓIS E BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS**

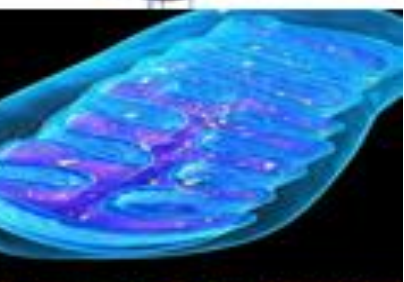
**Prof. Higo Nasser S. Moreira**

***Doctor Scientiae* em Bioquímica Aplicada**

**Universidade Federal de Viçosa – Brasil**

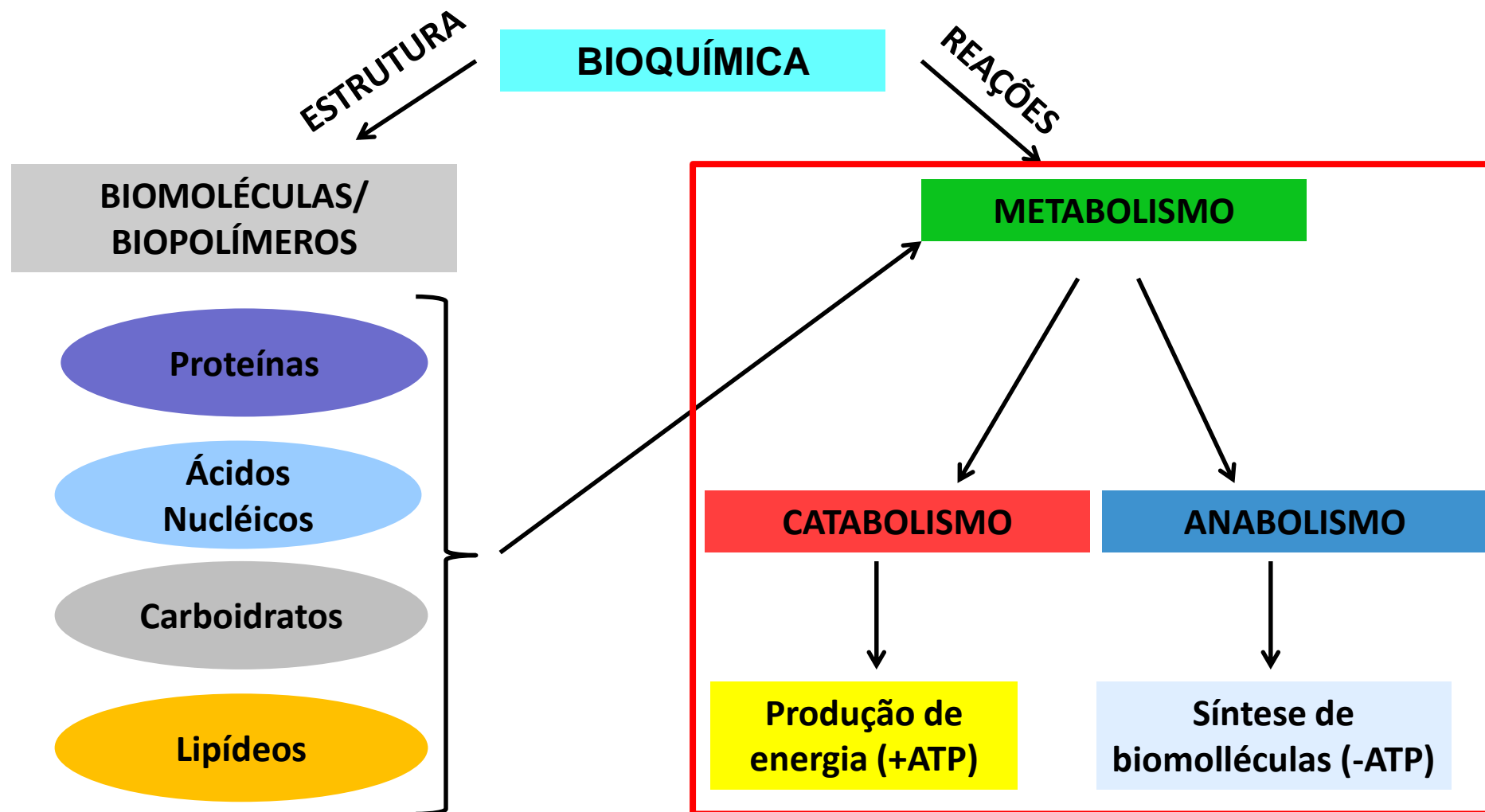
**Docente do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Roraima**

**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.

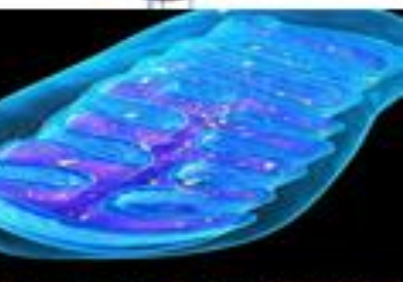


## CONCEITO

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

## FUNÇÕES

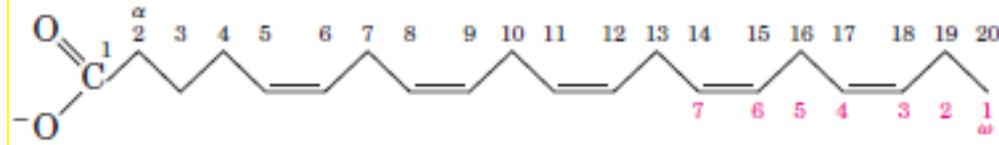
- ✓ Lipídeos de armazenamento
- ✓ Lipídeos estruturais de membrana
- ✓ Isolantes térmicos;
- ✓ Hormônios;
- ✓ Sinalizadores biológicos;
- ✓ Componentes de sistemas enzimáticos;
- ✓ Componente de sais biliares.







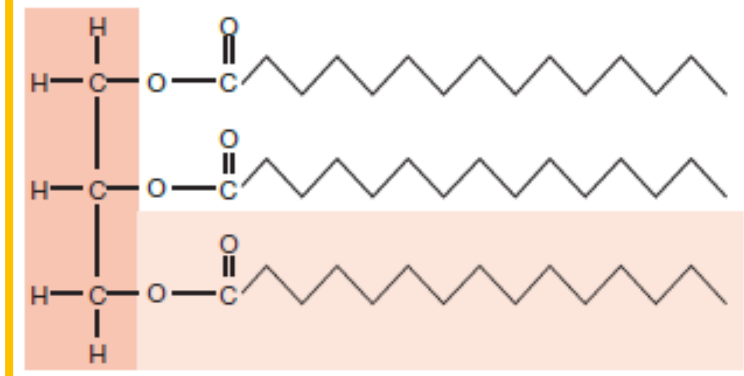
## 1. ÁCIDOS GRAXOS



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

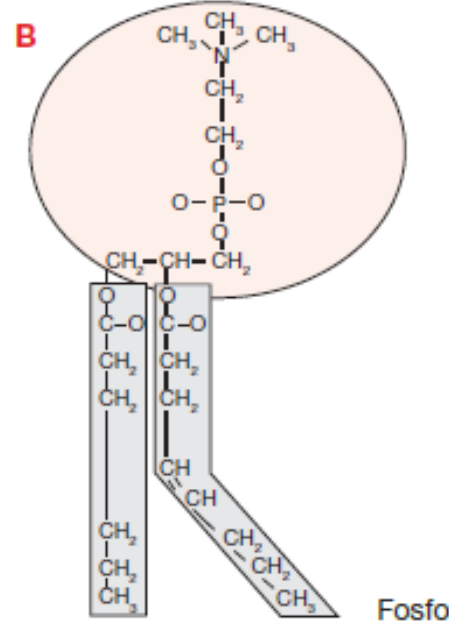
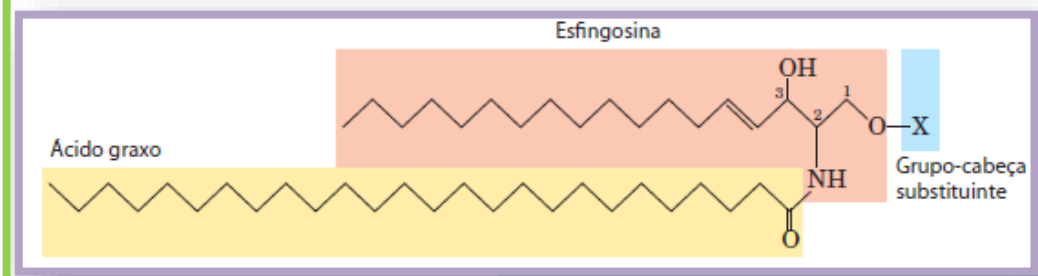
## CLASSIFICAÇÃO: 5 GRUPOS

## 2. TRIACILGLICERÓIS

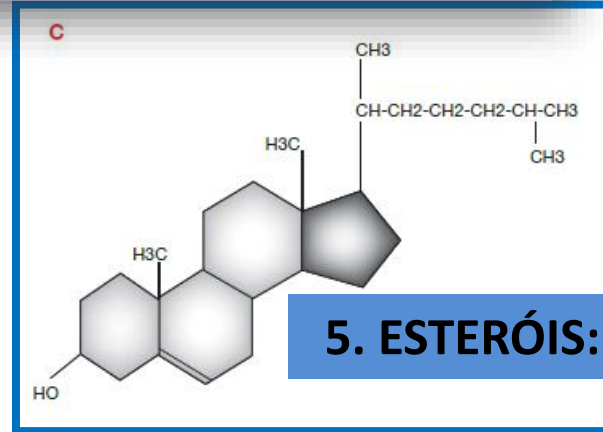


Triacilglicerol

## 4. ESFINGOLIPÍDEOS



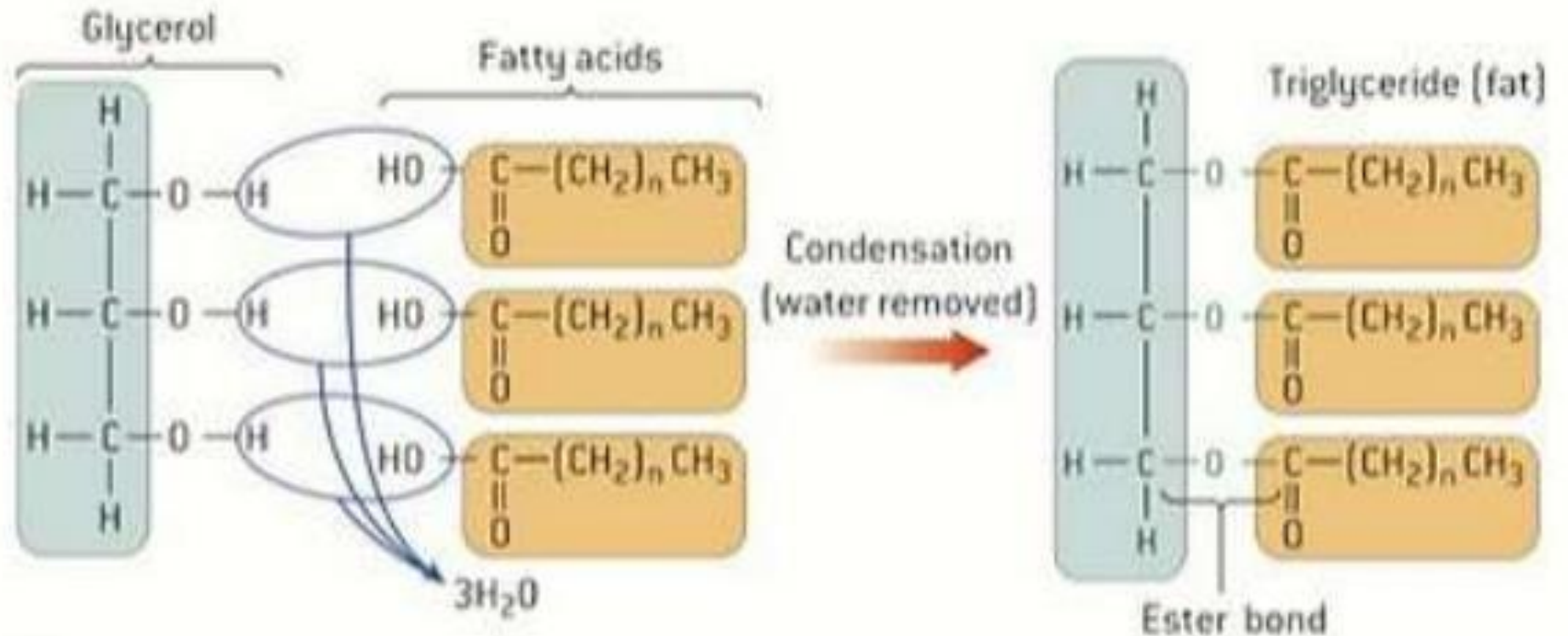
## 3. FOSFOLIPÍDEOS OU GLICEROFOSFOLIPÍDEOS



## 5. ESTERÓIS: Colesterol

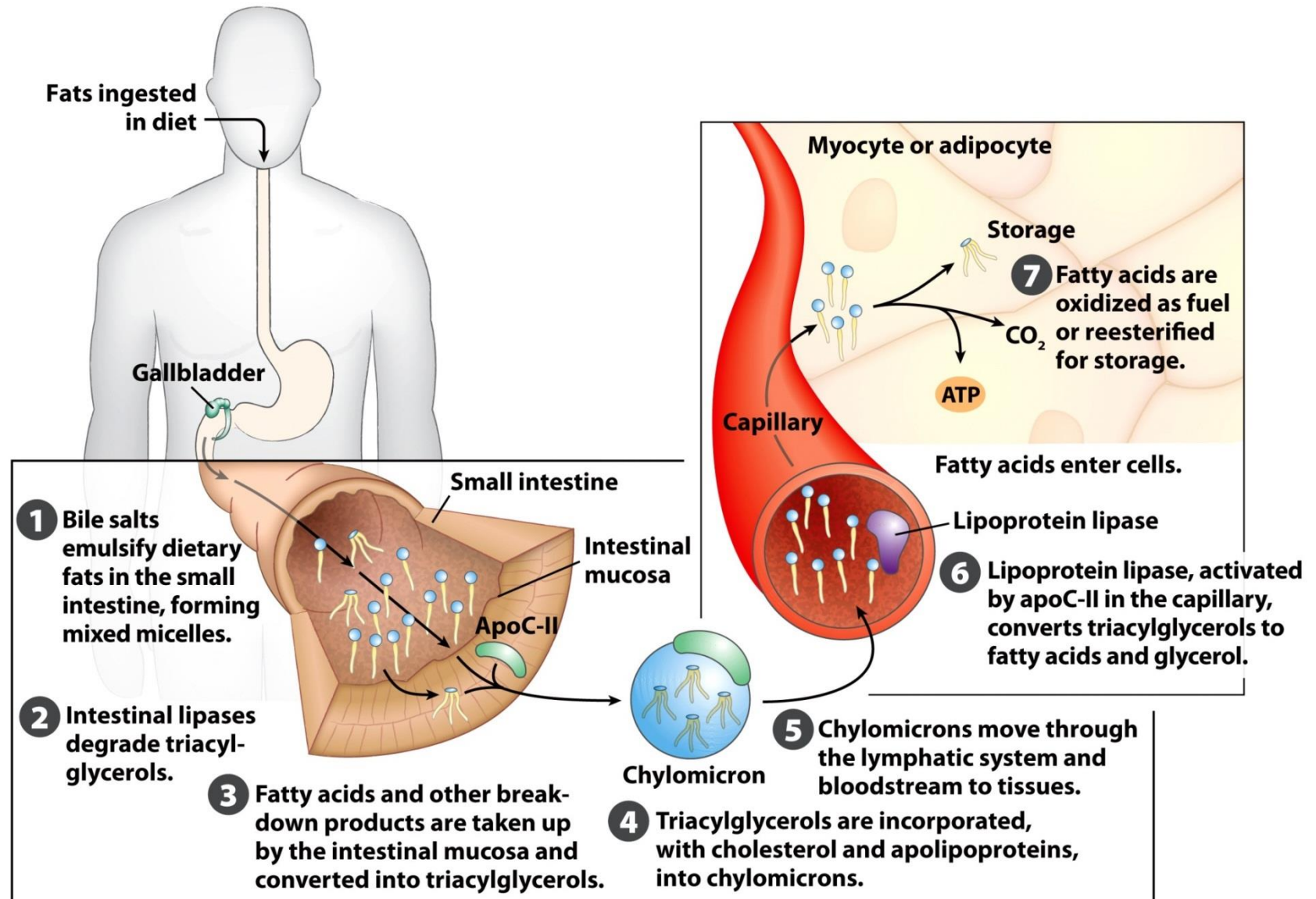
# OS TRIACILGLICERÓIS SÃO FORMADOS PELA CONDENSAÇÃO DE 3 ÁCIDOS GRAXOS E 1 GLICEROL

**Condensation** reaction between glycerol and fatty acids

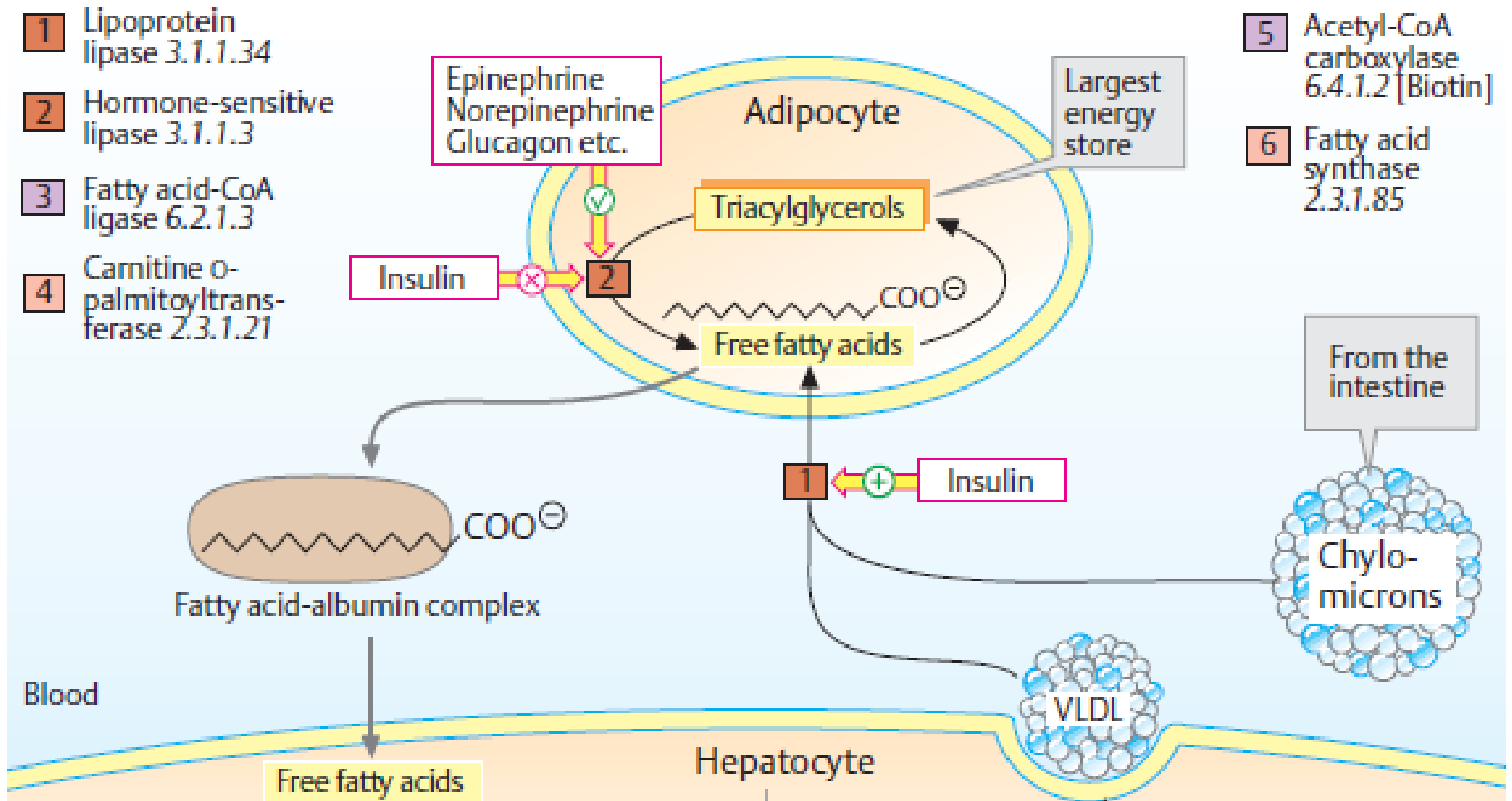




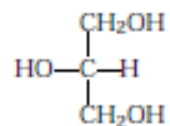
# MOBILIZAÇÃO, DIGESTÃO E TRANSPORTE DE ÁCIDOS GRAXOS



# MOBILIZAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

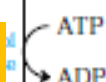


# A MOLÉCULA DE GLICEROL É CATABOLISADA PELA VIA GLICOLÍTICA

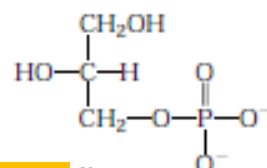


GLICEROL

GLICEROL QUINASE

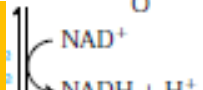


GASTO DE 1 ATP

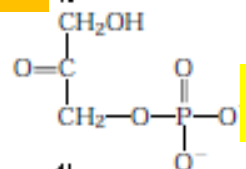


L-GLICEROL-3-FOSFATO

GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO DESIDROGENASE  
(GAPDH)

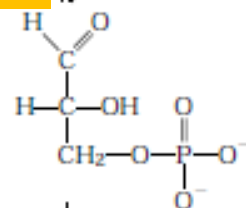


PRODUÇÃO DE 1 NADH



DIIDROXIACETONA FOSFATO

TRIOSE FOSFATO ISOMERASE



GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO

VIA GLICOLÍTICA

PRODUÇÃO DE: 1 NADH e 2 ATP





## 1. ATIVAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

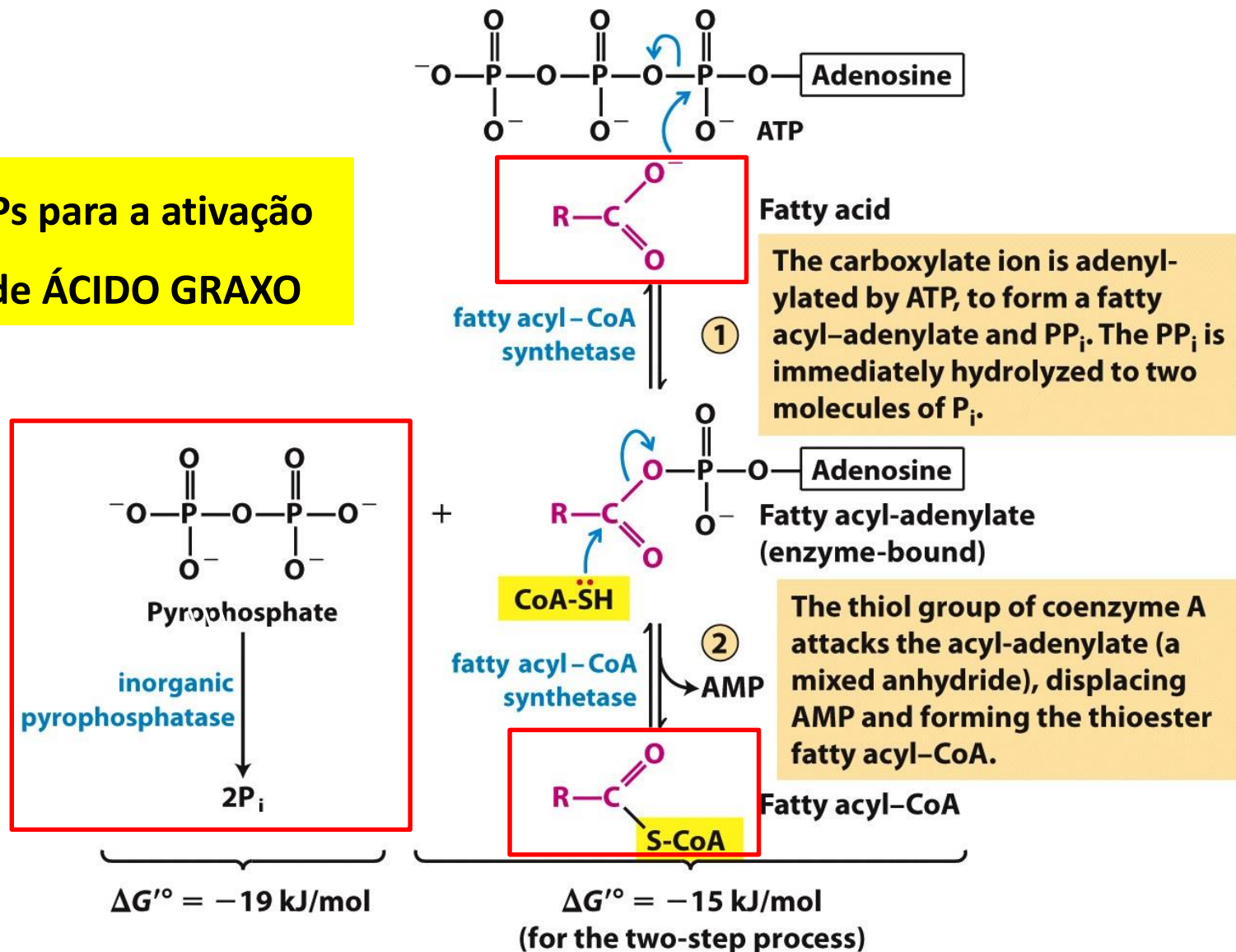
## 2. TRANSPORTE DO ACIL-CoA PARA A MITOCÔNDRIA

## 3. BETA-OXIDAÇÃO

# 1. ATIVAÇÃO

## Conversão do Ácido Graxo em Acil-CoA Graxo no Citosol

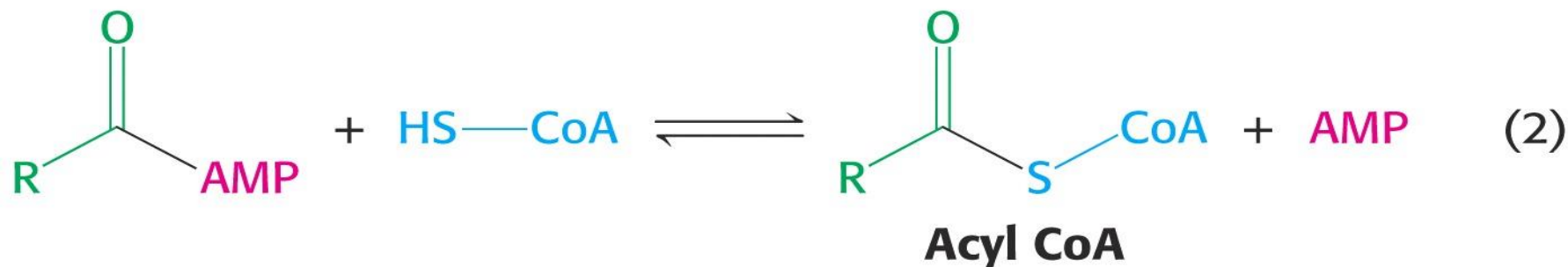
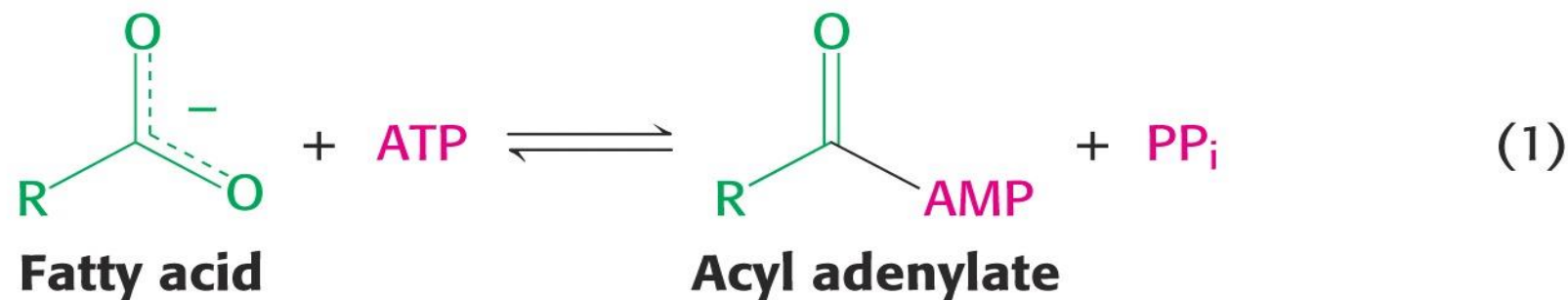
São gastos 2 ATPs para a ativação de 1 molécula de ÁCIDO GRAXO



# 1. ATIVAÇÃO

## Conversão do Ácido Graxo em Acil-CoA Graxo

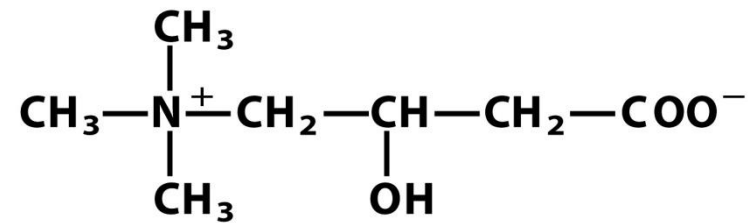
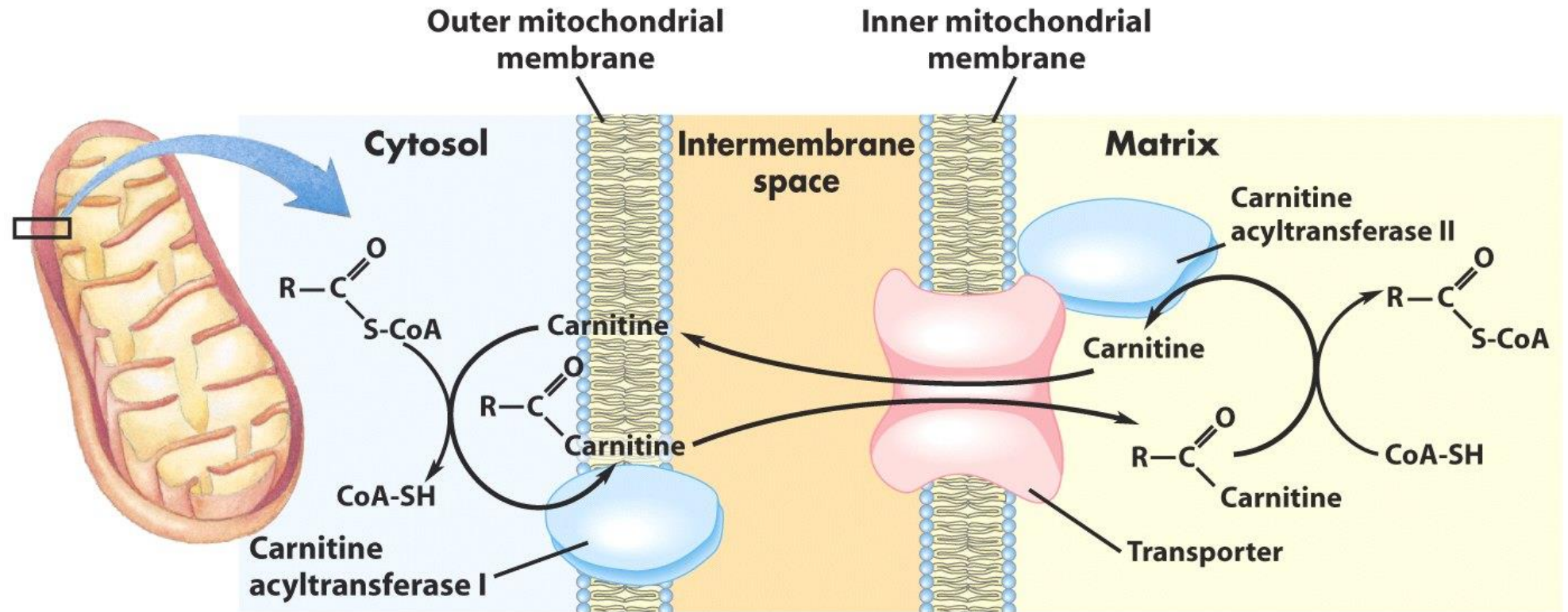
- ✓ Os ácidos graxos são convertidos em tioésteres CoA pela Acil-CoA sintetase (dependente de ATP)
- ✓ O pirofosfato (Ppi) liberado é hidrolisado por uma pirofosfatase em 2 Pi
- ✓ Duas ligações fosfoanidrido (energia equivalente à 2 ATPs) são consumidas para ativar um Ácido Graxo em um Tioéster-CoA





## 2. TRANSPORTE DO ACIL-CoA PARA A MITOCÔNDRIA

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

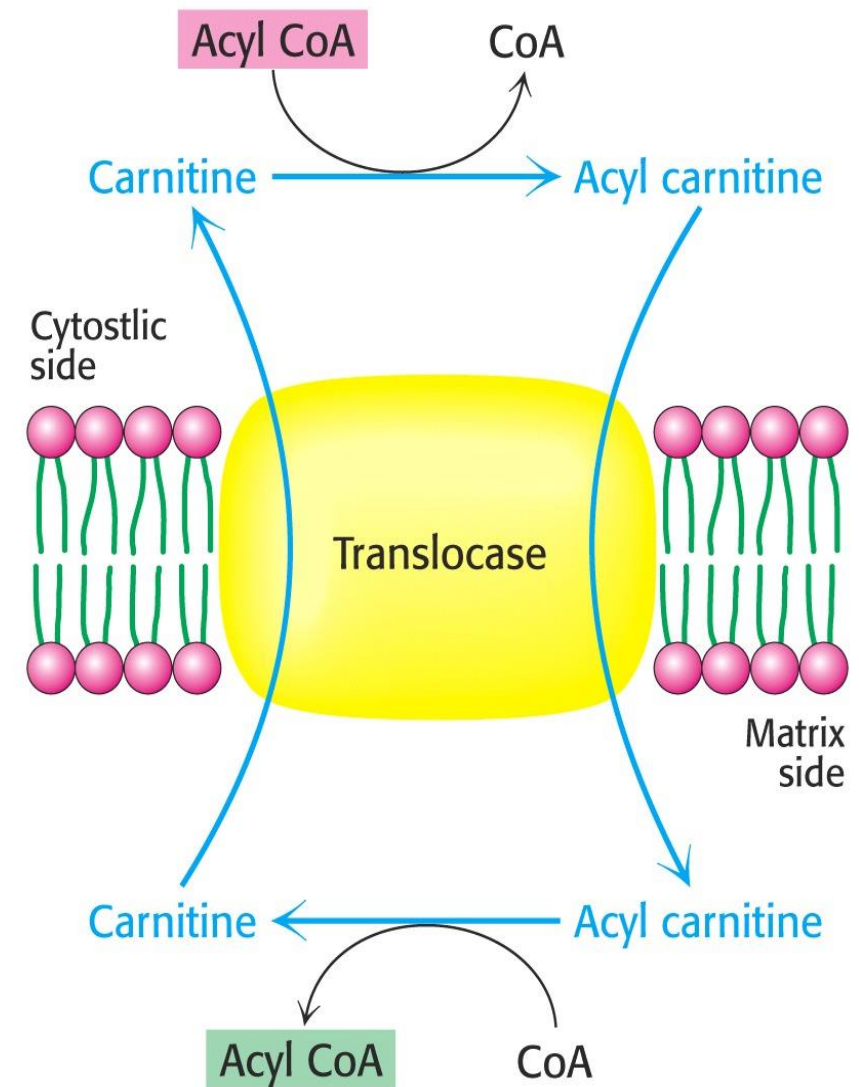


**Carnitine**

## 2. TRANSPORTE DO ACIL-CoA PARA A MITOCÔNDRIA

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

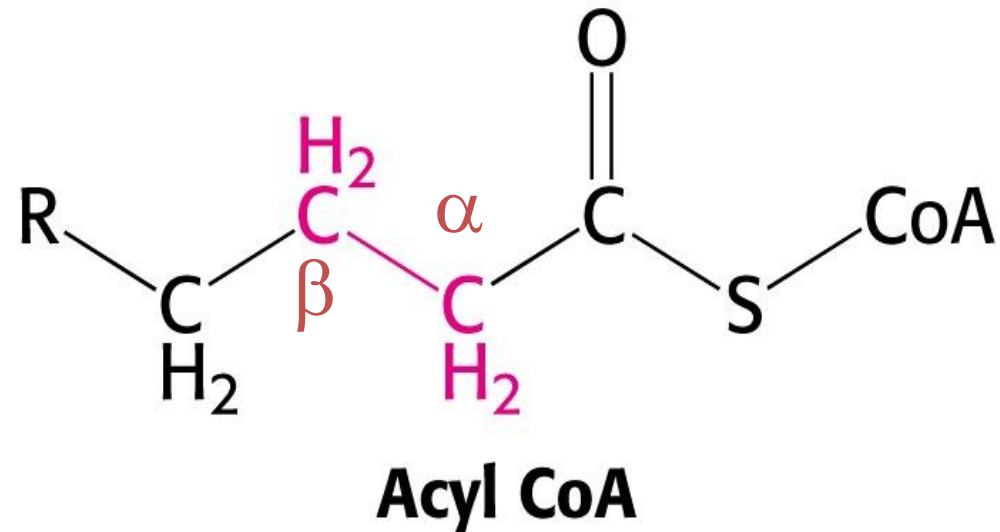
- ✓ O acil CoA graxo é primeiro convertido em Acil-Carnitina pela enzima CARNITINA ACILTRANSFERASE I (ligada à membrana mitocondrial externa).
- ✓ A Acil-Carnitina entra na mitocôndria por uma TRANSLOCASE.
- ✓ O Acil-CoA é regenerado na matriz mitocondrial pela enzima - CARNITINA ACILTRANSFERASE II.



### 3. BETA-OXIDAÇÃO

*A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre matriz mitocondrial*

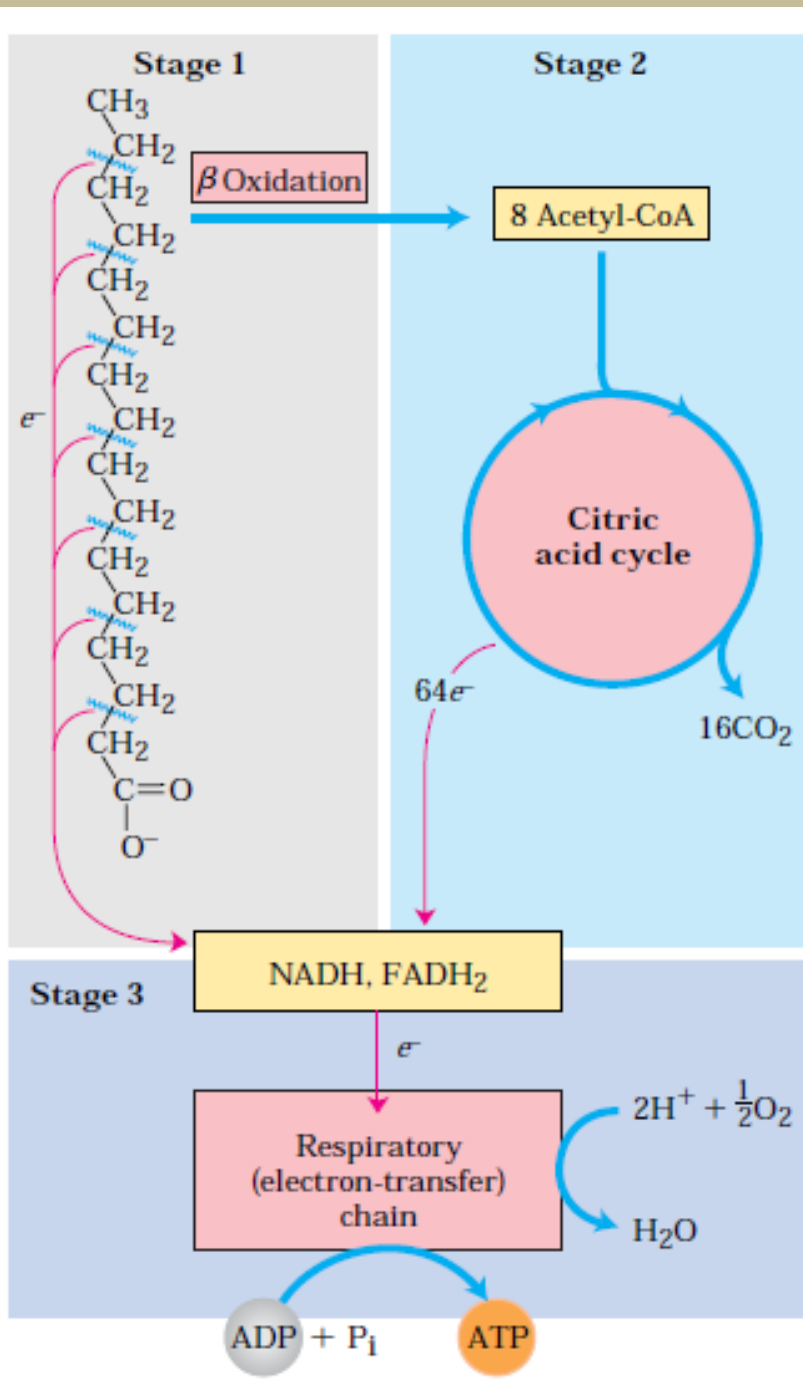
- ✓ Via de  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos consiste na oxidação do átomo de carbono  $\beta$  (C3) dos ácidos graxos, com a subsequente liberação de Acetil-CoA.
- ✓ À cada ciclo da  $\beta$ -oxidação de Ácidos Graxos SATURADOS, são liberados 1 Acetil-CoA, 1 NADH e 1 FADH<sub>2</sub>





### 3. BETA-OXIDAÇÃO

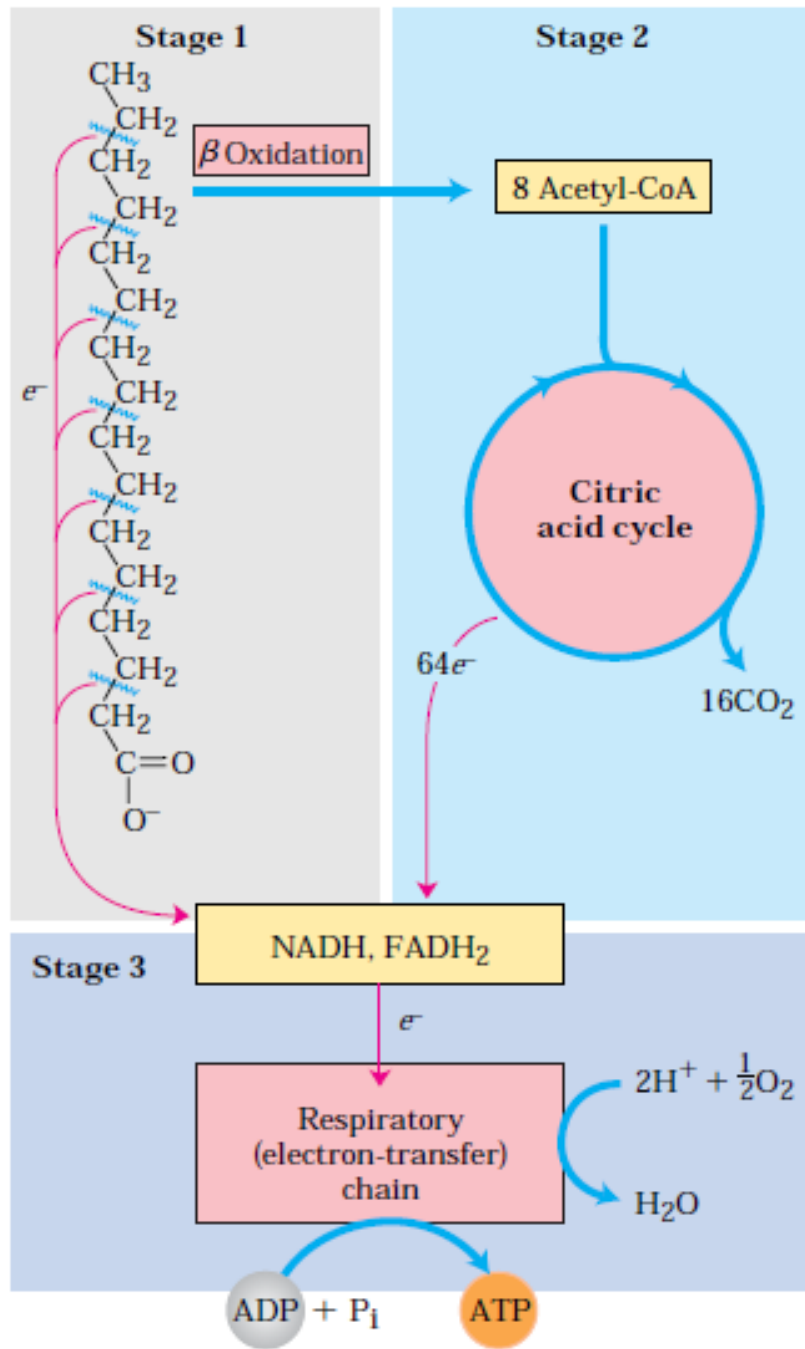
#### *A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre em ciclos*



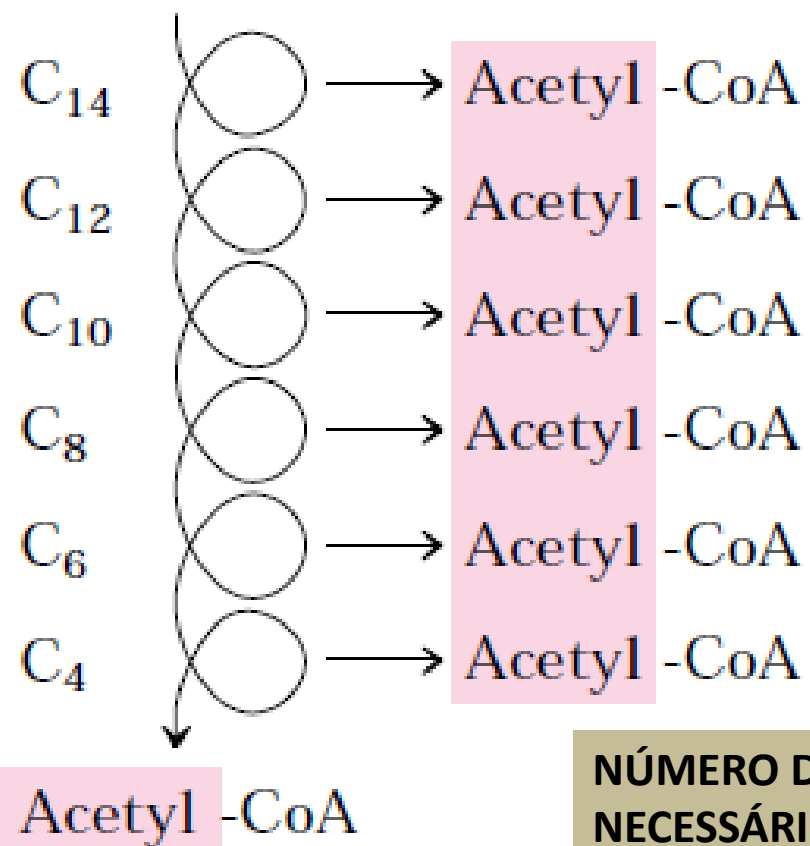
- ✓ Beta-oxidação: ciclos oxidativos nos quais os ácidos graxos são quebrados em unidades de 2 carbonos (acetil-CoA)
- ✓ Antes da liberação de Acetil-CoA, grupos CH<sub>3</sub> em C3 (carbono beta) são oxidados a grupos carbonila (C = O). Esta reação dá o nome a via metabólica
- ✓ A Beta-oxidação está 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<sub>2</sub> e um ACETIL-CoA



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

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

*A Beta-oxidação do Acil-CoA ocorre em ciclos*

CADA CICLO DA  $\beta$ -OXIDAÇÃO É FORMADO POR 4 REAÇÕES

✓ 1. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1  $\text{FADH}_2$

✓ 2. HIDRATAÇÃO: Adição de 1 molécula de  $\text{H}_2\text{O}$

✓ 3. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1  $\text{NADH}$

✓ 4. TIÓLISE: Liberação de 1 Acetil-CoA

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

✓ 1 Acetil-CoA (2 Carbonos)

✓ 1  $\text{FADH}_2$

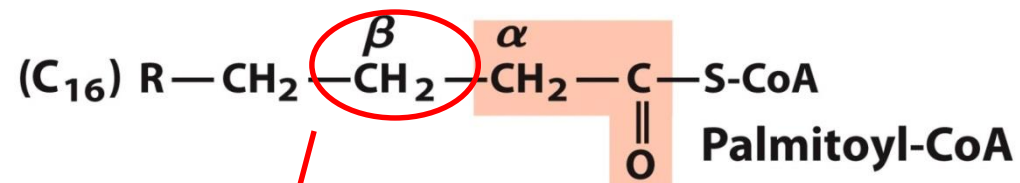
✓ 1  $\text{NADH}$





## ETAPA 1: Desidrogenação de C2 e C3

- ✓ Oxidação do Acil-CoA entre os carbonos C2 e C3
- ✓ Liberação de 1 FADH<sub>2</sub>

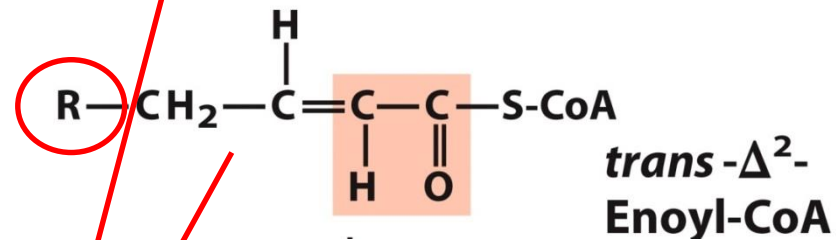


acyl-CoA  
dehydrogenase

FAD

FADH<sub>2</sub>

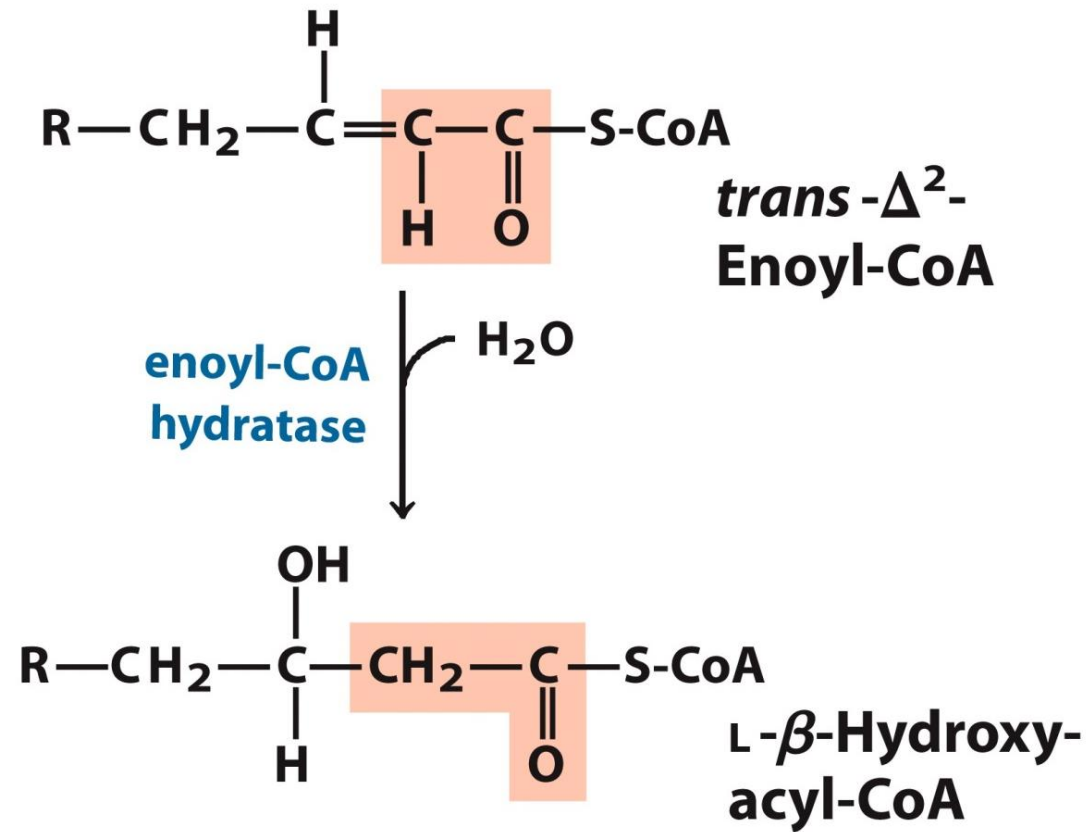
1 FADH<sub>2</sub> → 2 ATPs  
(Cadeia Transportadora de Elétrons)



Oxidação do C3 ou Carbono  $\beta$

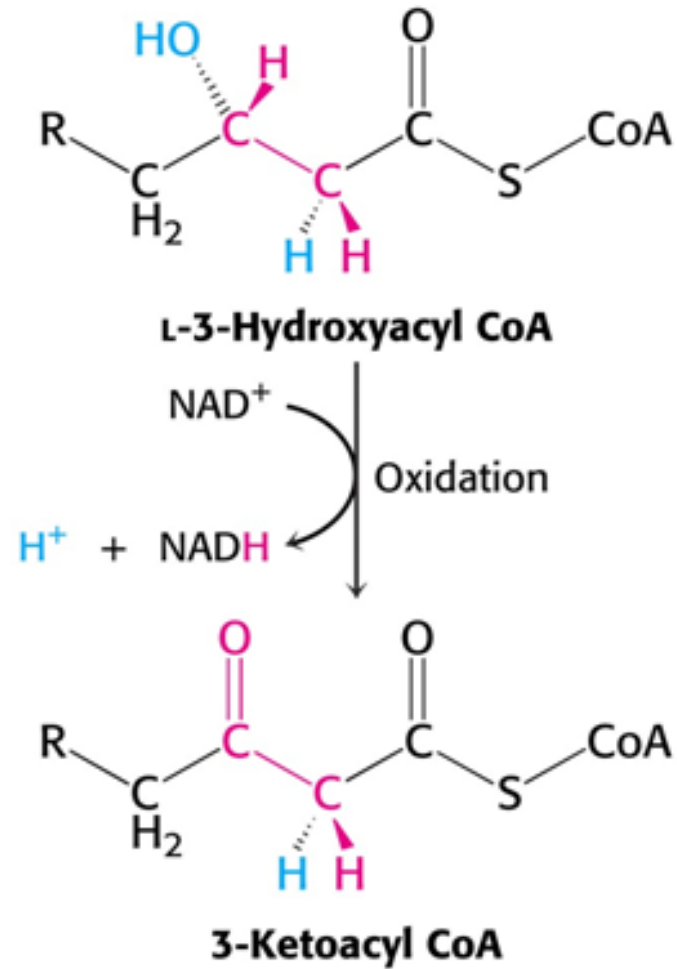
## ETAPA 2: HIDRATAÇÃO DO ENOIL-CoA

ADIÇÃO DE 1 MOLÉCULA DE H<sub>2</sub>O À LIGAÇÃO DUPLA DO ENOIL-COA



### ETAPA 3: DESIDROGENAÇÃO DO BETA-HIDROXIACIL-CoA

OXIDAÇÃO DE GRUPOS -OH E PRODUÇÃO DE NADH + H<sup>+</sup>

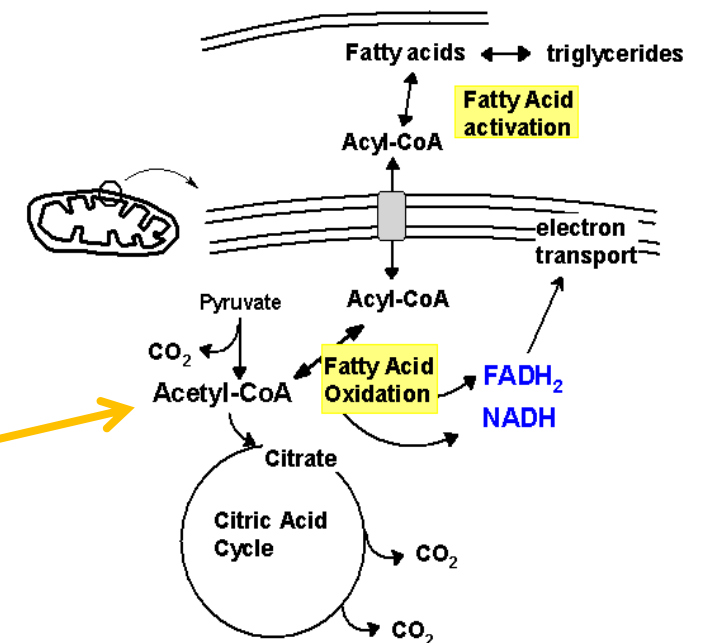
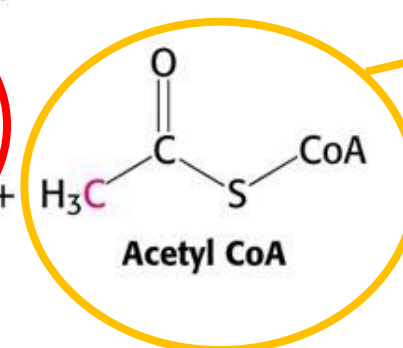
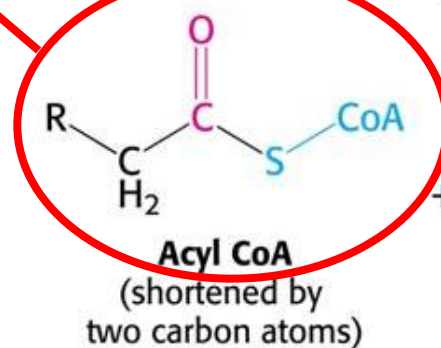
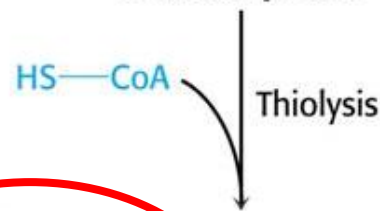
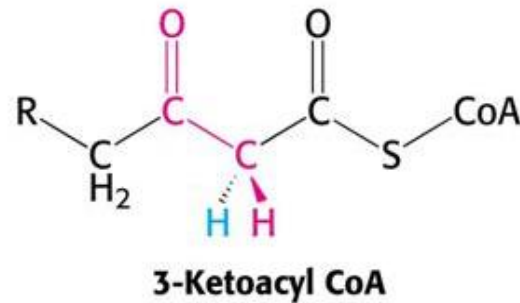




## ETAPA 4: TIÓLISE E PRODUÇÃO DE 1 ACETIL-CoA

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

Outras rodadas de  $\beta$ -oxidação



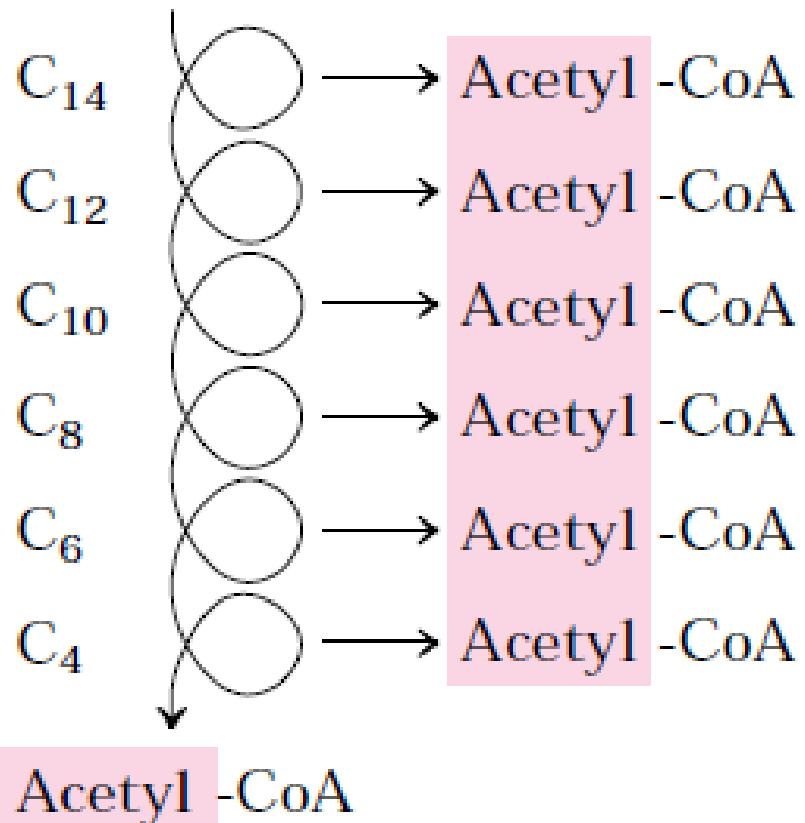


## EXERCÍCIO 1

- A. Quantas moléculas de ATP são produzidas pela complete oxidação do ácido mirístico (C14: 0) até CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O?
- 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 FADH<sub>2</sub> (Porque são 6 ciclos)
- ✓ 7 ACETIL-CoA

### CICLO DE KREBS

- ✓ Se 1 ACETIL-CoA = 3 NADH, 1 FADH<sub>2</sub> e 1 ATP
- ✓ 7 ACETIL-CoA = 21 NADH, 7 FADH<sub>2</sub> e 7 ATP

SALDO = 114 ATPs - 2 ATPs = 112 ATPs

### B-OXIDAÇÃO + CICLO DE KREBS

6 NADH

6 FADH<sub>2</sub>

+

+

21 NADH

7 FADH<sub>2</sub>

27 NADH

13 FADH<sub>2</sub>

81 ATP

+

26 ATP

Fosforilação oxidativa  
107 ATP

Fosforilação nível de  
substrato  
7 ATP

TOTAL = 114 ATPs



# ***BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS VERSUS CATABOLISMO DA GLICOSE***

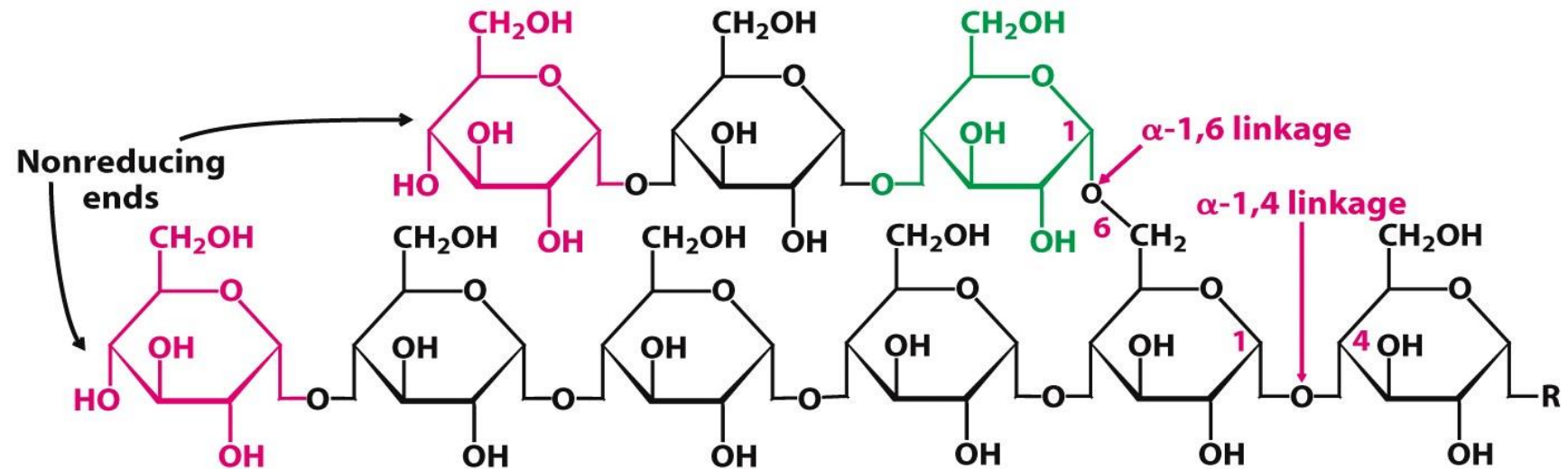
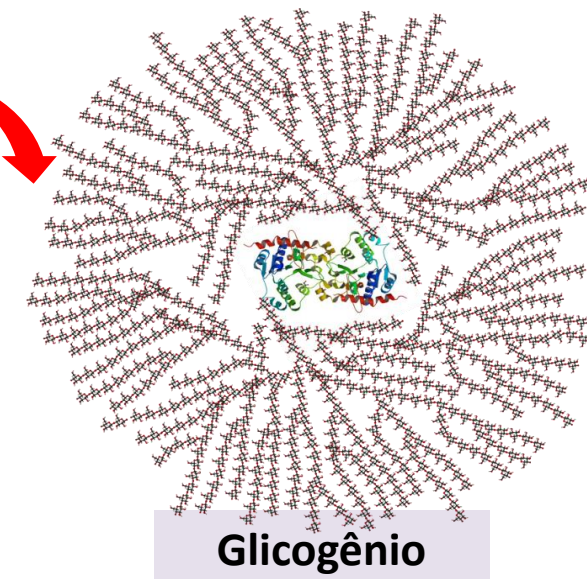
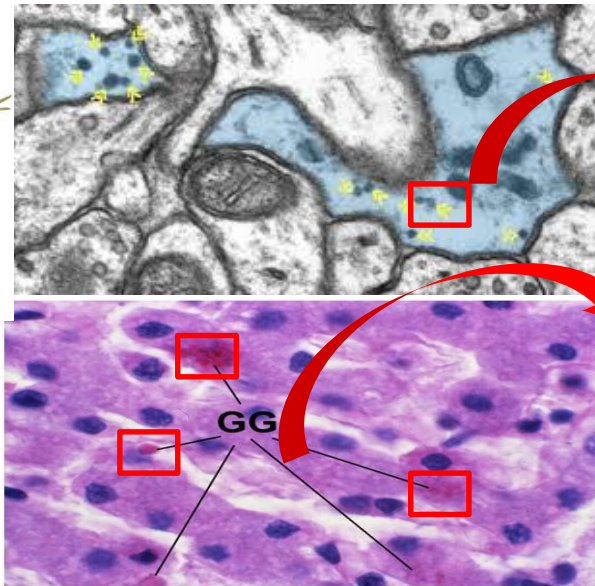
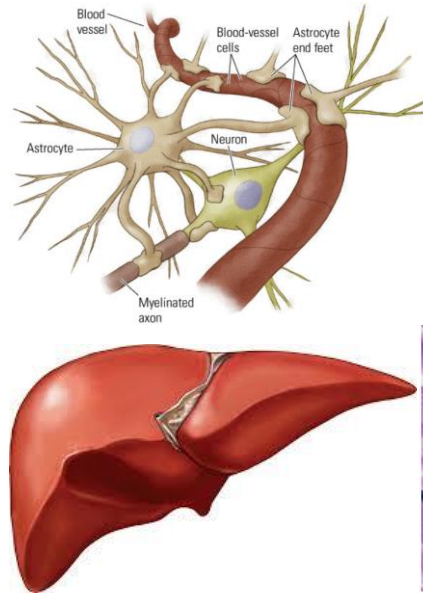


**A. SALDO DE ATP oxidação do ácido mirístico (C14:0) até  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  = 112 ATPs**

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

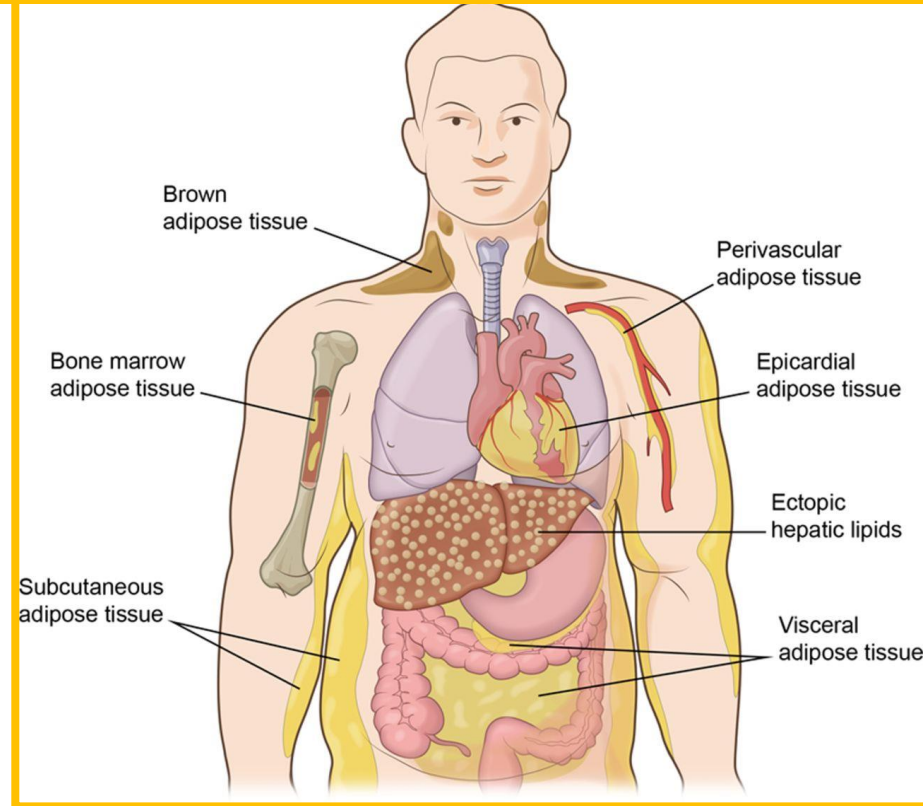
**C. Se os ácidos graxos fornecem mais energia em comparação com a glicose, por que nosso organismo cataboliza a glicose como fonte energética primária, e não os ácidos graxos/triacilgliceróis?**

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

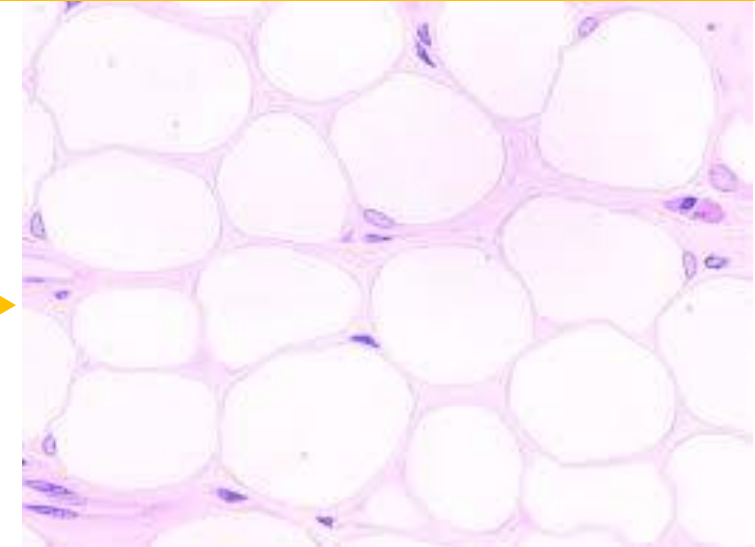
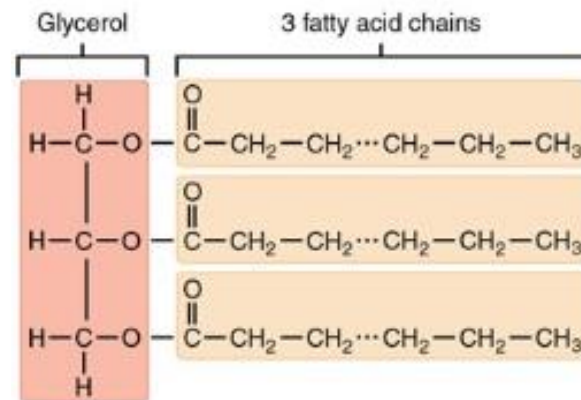




# BAIXA SOLUBILIDADE DOS ÁCIDOS GRAXOS/TRIACILGLICERÓIS EM ÁGUA OS TORNA MOLÉCULAS MAIS ADEQUADAS DE SEREM ESTOCADAS

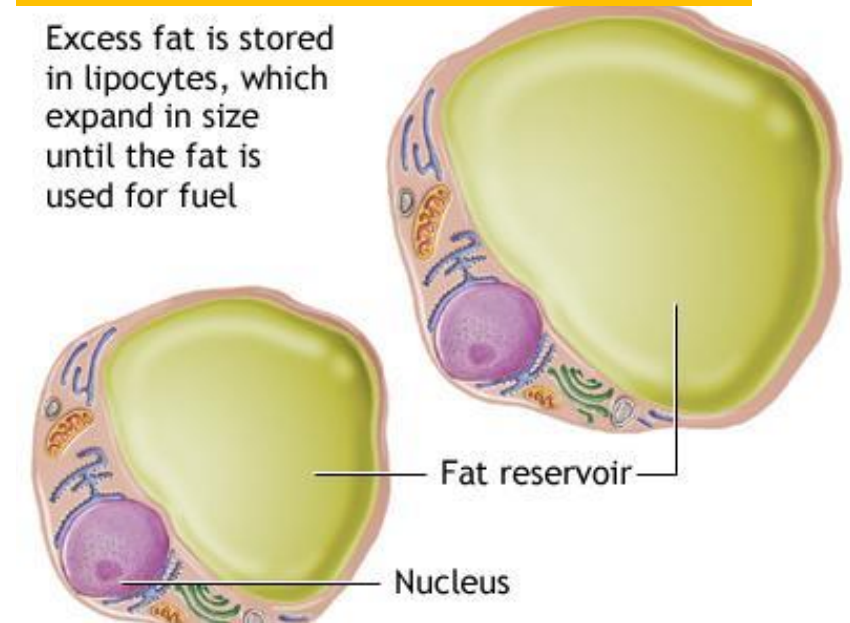


Triglyceride



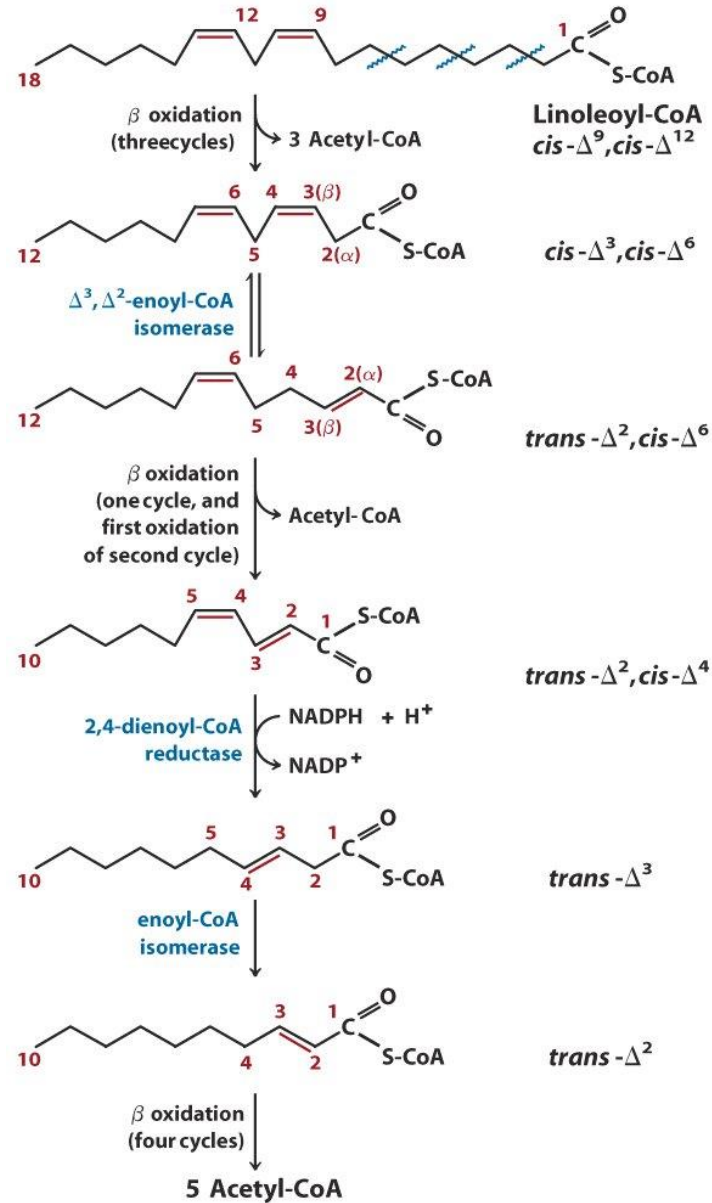
ADIPOCYTES

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  $\text{FADH}_2$  (2 ATPs deixam de ser produzidos por instauração)

# BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS

CADA CICLO DA  $\beta$ -OXIDAÇÃO É FORMADO POR 4 REAÇÕES

✓ 1. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1  $\text{FADH}_2$

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

✓ 2. HIDRATAÇÃO: Adição de 1 molécula de  $\text{H}_2\text{O}$

✓ 3. DESIDROGENAÇÃO: Liberação de 1  $\text{NADH}$

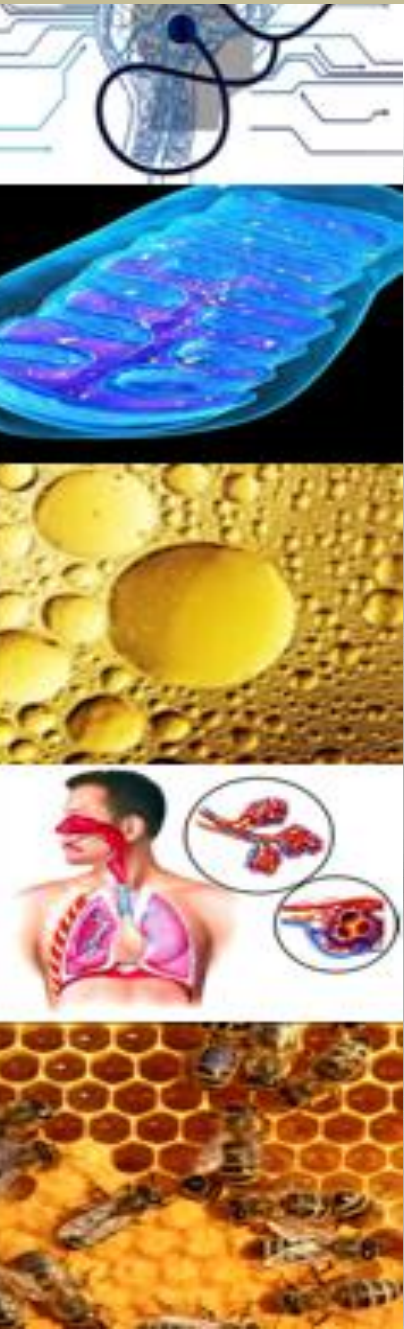
✓ 4. TIÓLISE: Liberação de 1 Acetil-CoA

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

✓ 1 Acetil-CoA (2 Carbonos)

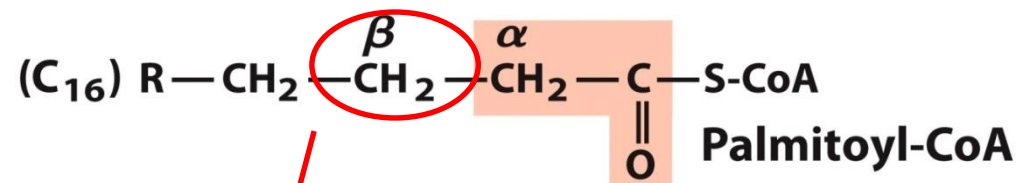
✓ 1  $\text{FADH}_2$  (deixará de ser produzido no ciclo referente aos carbonos da instauração!)

✓ 1  $\text{NADH}$



## ETAPA 1: Desidrogenação de C2 e C3

- ✓ Oxidação do Acil-CoA entre os carbonos C2 e C3
- ✓ Liberação de 1 FADH<sub>2</sub>

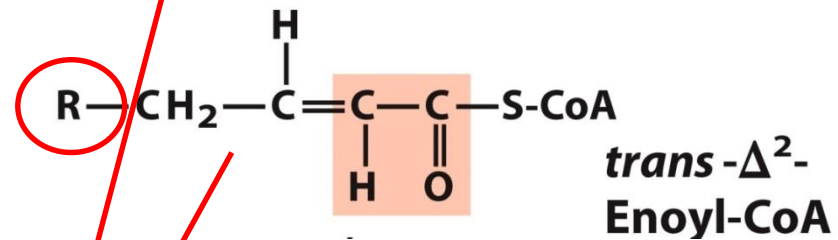


acyl-CoA  
dehydrogenase

FAD

FADH<sub>2</sub>

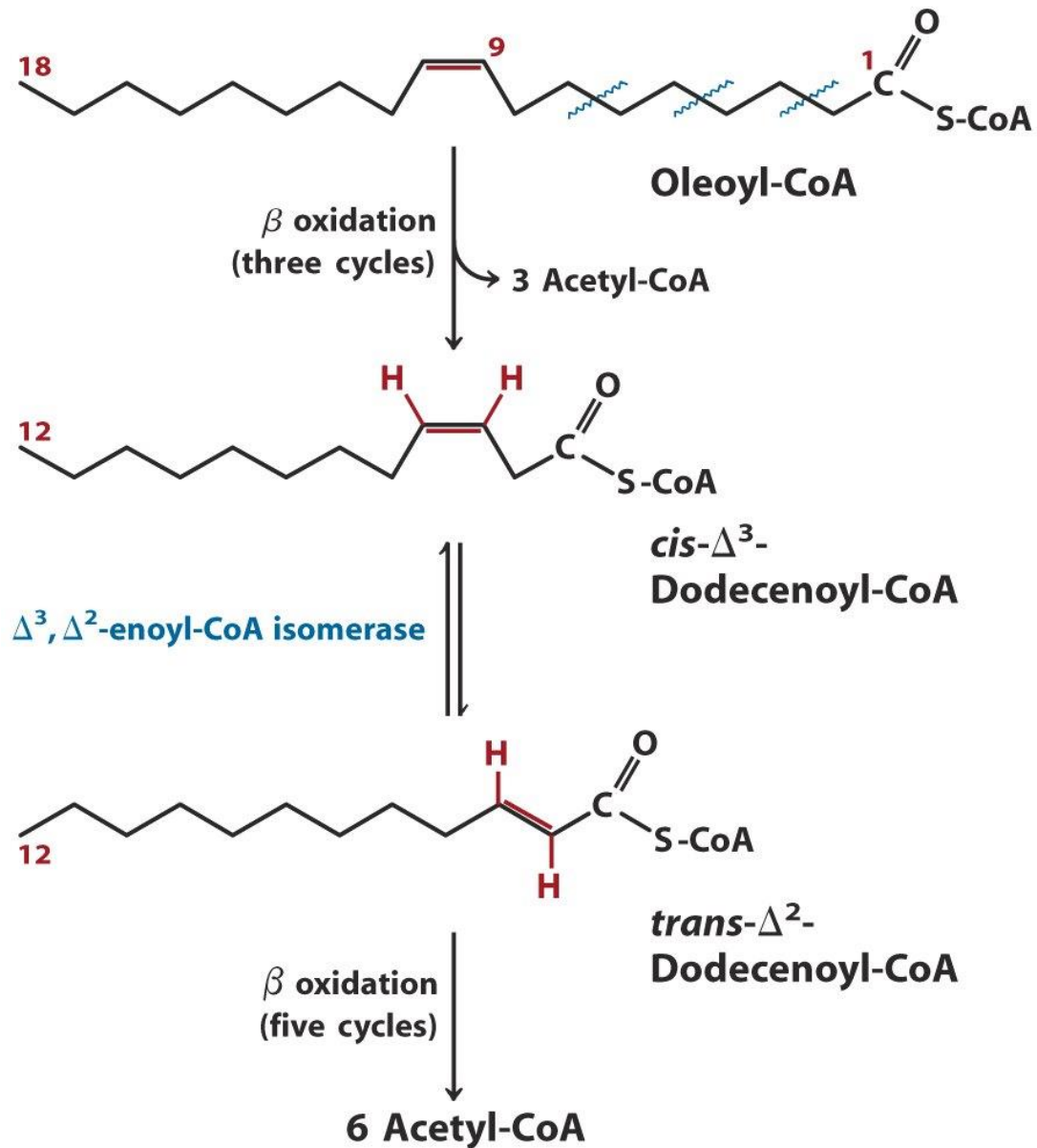
1 FADH<sub>2</sub> → 2 ATPs  
(Cadeia Transportadora de Elétrons)



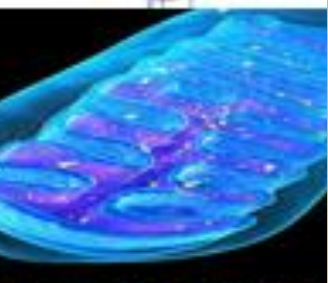
Oxidação do C3 ou Carbono  $\beta$



# 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) à  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ?
- B. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido oléico (C18:1) até  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ?
- C. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido linoléico (C18:2) até  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ?
- D. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido linolênico (C18:3) até  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ?

**B. Quantos ATPs são produzidos (SALDO) na oxidação completa do ácido oléico (C18:1) até CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O?**

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

- ✓ 9 ACETIL-CoA
- ✓ 8 NADH
- ✓ 7 FADH<sub>2</sub> (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 FADH<sub>2</sub> = 9 FADH<sub>2</sub>
- ✓ 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 FADH<sub>2</sub> (β-oxidação) + 9 FADH<sub>2</sub> (Ciclo de Krebs) = 16 FADH<sub>2</sub> x 2 = 32 ATPs  
**TOTAL = 137 ATPs**

**2-FOSFORILAÇÃO À NÍVEL DE SUBSTRATO:**

**TOTAL = 9 ATPs**

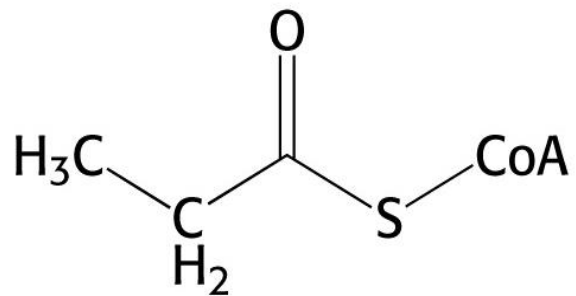
**TOTAL = 137 + 9 =  
TOTAL = 146 ATPs**

**SALDO = 146 – 2  
= 144 ATPs**



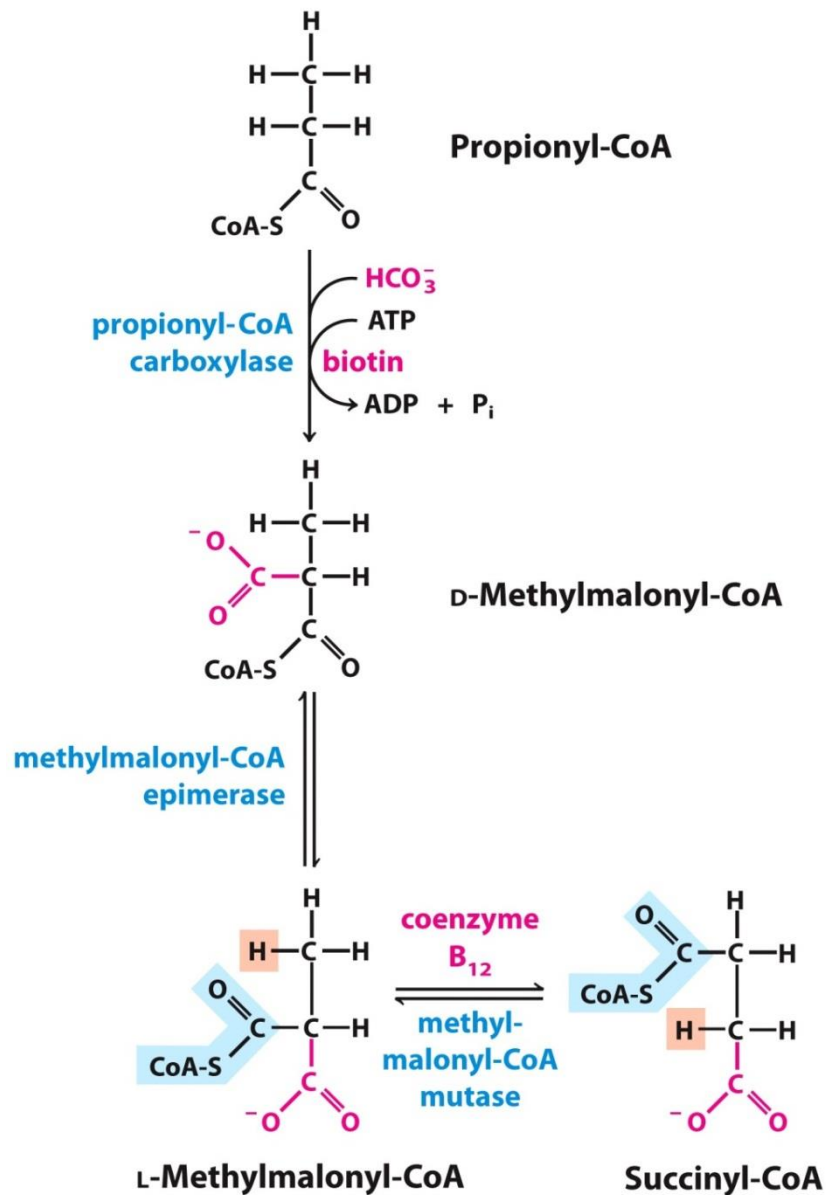
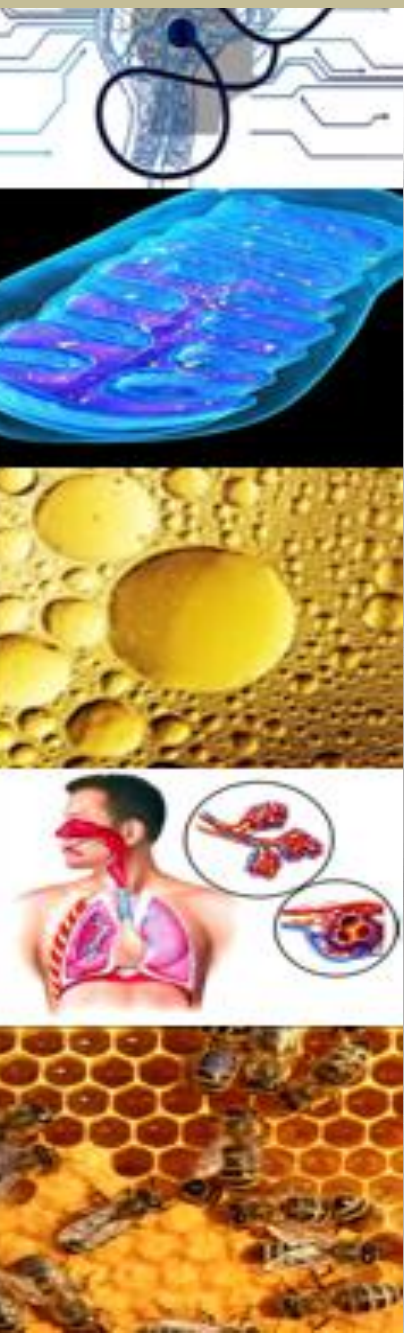
# BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS COM NÚMERO ÍMPAR DE CARBONOS

- ✓ Ácidos graxos com número ímpar de carbonos ocorrem em bactérias e microrganismos
- ✓ O ultimo ciclo de  $\beta$ -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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

## CADA SUCCINIL-CoA PRODUZIRÁ NO CICLO DE KREBS:

✓ 1 NADH

✓ 1 FADH<sub>2</sub>

✓ 1 GTP (or ATP)

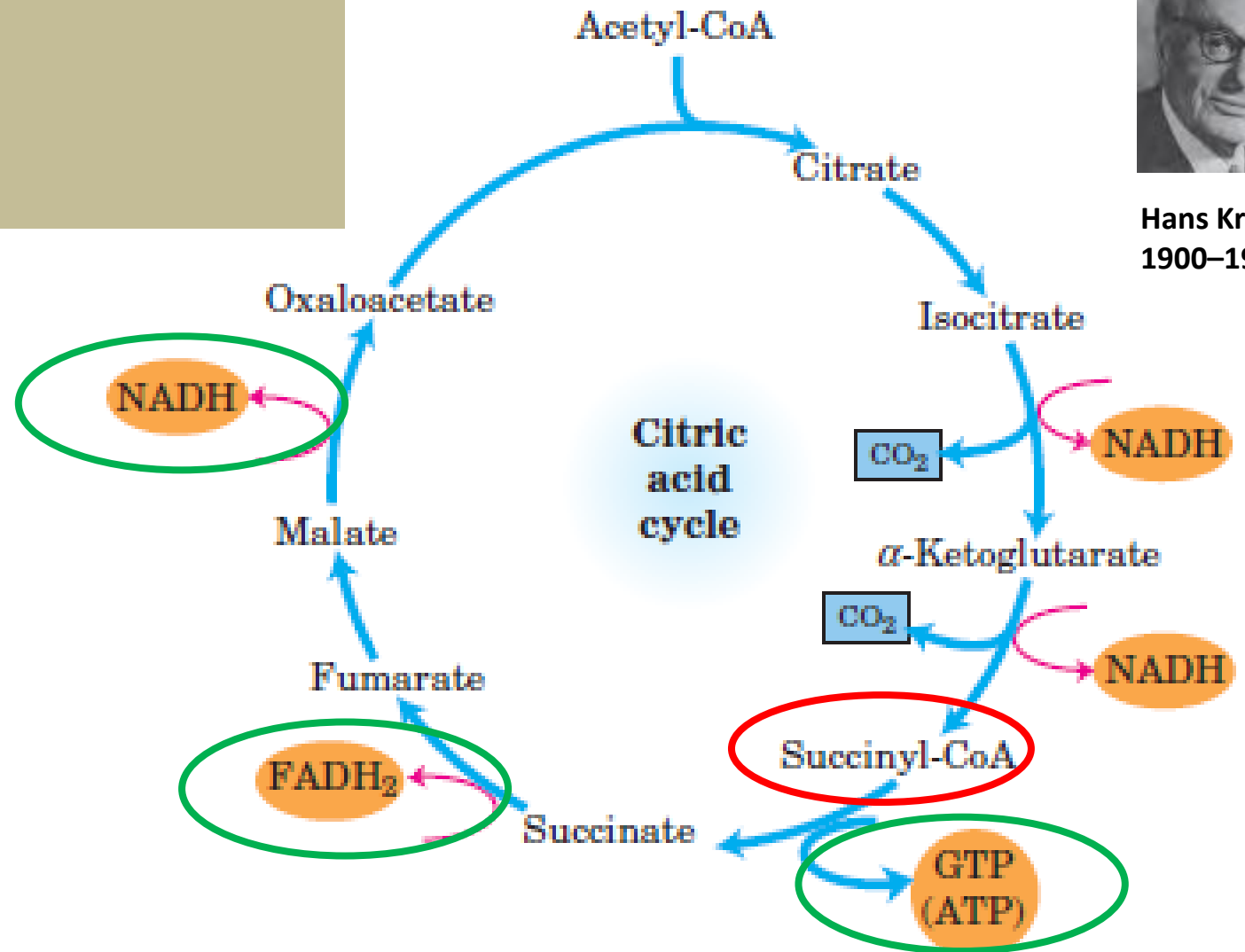
# PROPIONIL-CoA É CONVERTIDO EM SUCCINIL-CoA

CADA SUCCINIL-CoA PRODUZIRÁ NO CICLO DE KREBS:

- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH<sub>2</sub>
- ✓ 1 GTP (ou ATP)



Hans Krebs,  
1900–1981





# PROPIONIL-CoA É CONVERTIDO EM SUCCINIL-CoA

## EXERCÍCIO 3

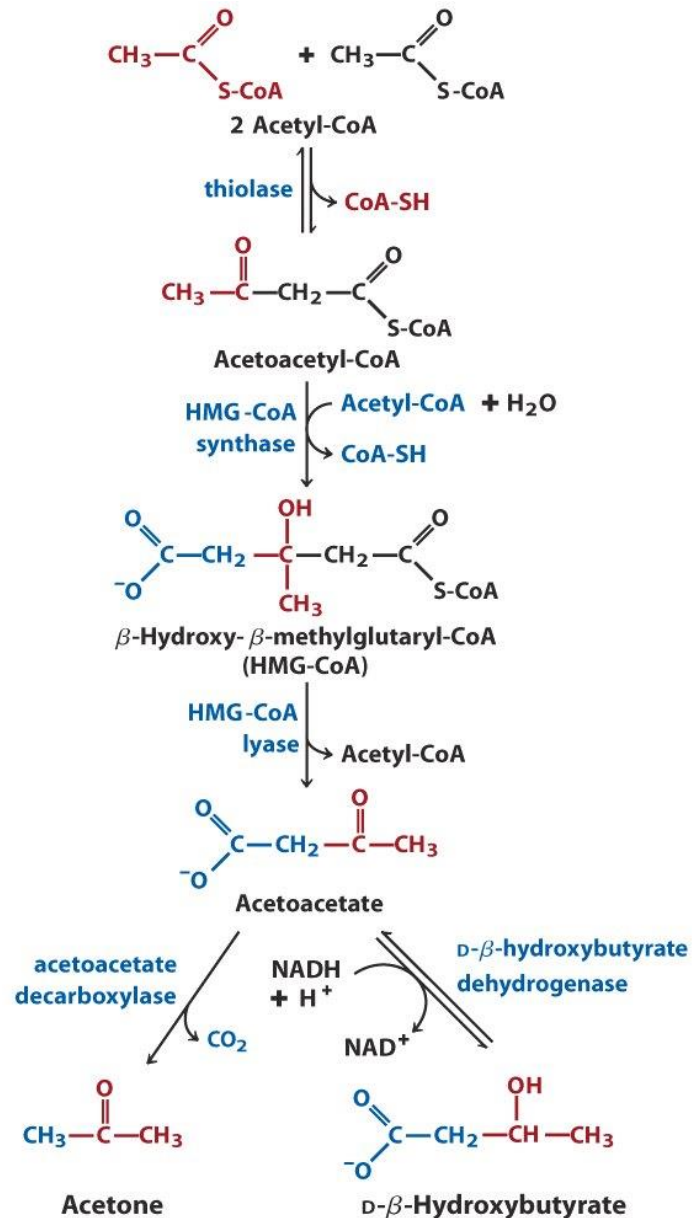
Determine o SALDO de moléculas de ATP obtido através da oxidação do ácido graxo (C17:0).

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

- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH<sub>2</sub>
- ✓ 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

