

## Oxidação de ácidos graxos

### Transparência 1

Na falta de glicose nos tecidos o acetil-CoA vai ser direcionado para a formação de corpos cetônicos (ex. em jejum severo).

O oxalacetato é continuamente transformado em glicose, fato que ocorre em diabéticos e em jejum severo, então o Acetil-CoA acumulado (não reage com o oxalacetato para formar citrato) é convertido em corpos cetônicos. O excesso de corpos cetônicos ioniza facilmente e causam acidose.

### Transparência

A glicose é reativa ficando escondida no interior do glicogênio. Os triacilgliceróis por sua vez são estáveis, não reativos e podem ser armazenados com tranquilidade. Na ausência de enzimas praticamente não reagem. Liberam grande quantidade de energia, mas aos poucos. Precisam de compostos que dêem solubilidade para eles (ex. como o ácido taurocólico e proteínas com partes polar e apolar).

O ácido graxo é quebrado a cada 2 carbonos. Um ácido com 16 carbonos tem sete quebras. Isso ocorre dentro da mitocôndria. Este ácido forma 8 Acetil-CoA. Nesse meio tempo são retirados elétrons do ácido graxo (ele é oxidado).

Rendimentos até Acetil-CoA: 35 ATPs.

Rendimento após ciclo de Krebs e Cadeia respiratória: 96 ATPs.

Rendimental total: 131 ATPs.

O ácido graxo é ativado pela coenzima A para receber carnitina a fim de que esta conduza o ácido até a mitocôndria onde novamente ele recebe coenzima A.

O rendimento do ácido graxo é muito maior que o de uma molécula de glicose.

OBS: Um artifício para o camelo não desidratar é oxidar ácidos graxos porque além da produção de energia, há grande síntese de água.

## Oxidação de Ácidos Graxos

### 1) Introdução

#### Figura 1

A ligação sigma é extremamente estável, então a mitocôndria tem que tornar esta ligação instável, passível de um ataque. Para ocorrer isso há a participação de uma série de enzimas e mecanismos.

O ácido graxo é ativado pela coenzima A.

Quando a quebra ocorre entre carbono alfa e beta chamamos de beta oxidação. O carbono beta forma nova carboxila num composto de 14 carbonos (no exemplo dado com 16 carbonos) e sai um acetil-CoA que se dirige ao ciclo de krebs ou se transforma em corpos cetônicos para fornecer energia para outros tecidos (visto que os corpos cetônicos podem voltar a se transformar em acetil-CoA nestes tecidos). No novo composto de 14 carbonos têm-se novos carbonos alfa e beta que prosseguirão as quebras.

### 2) Digestão, mobilização e transporte de ácidos graxos:

#### 2.1) Fontes:

#### Figura 2

Carboidratos em excesso geram acetil-CoA em excesso. Esse Acetil é convertido em ácidos graxos.

#### 2.2) Absorção de Gorduras no intestino delgado

#### Figura 3

Micelas são formadas pelas gorduras solubilizadas pelo ácido taurocólico. As micelas contendo triacilgliceróis são digeridas pelas lipases e fornecem ácidos graxos. Os ácidos graxos são internalizados para as células do intestino e voltam a formar triacilgliceróis.

Os quilomicrons viajam na corrente sanguínea e deixam triacilgliceróis para: nos tecidos produzir energia, no tecido adiposo para armazenar gordura e no fígado para outras funções.

A epinefrina e o glucagon atuam quebrando o triacilglicerol do tecido adiposo, como já foi visto. (o ácido graxo é conduzido pela albumina humana na corrente sanguínea e chegando ao tecido a carnitina o direciona para a mitocôndria).

Os quilomicrons são formados então por: apoproteínas (Apo CII), triacilgliceróis e colesterol.

### 2.3) A trajetória dos quilomicrons:

Figura 4

### 2.4) Rota 1

Figura 5

### 2.5) Rota 2

Figura 6

### 2.6) Rota 3

Figura 6

O VLDL deixa triacilgliceróis no tecido adiposo.

### 2.7) Ação dos hormônios na liberação de ácidos graxos do tecido adiposo:

Figura 7

### 2.8) Ativação dos ácidos graxos para entrarem na mitocôndria:

Eugene Kennedy e Albert Lehninger, 1948.

No miócito para entrar na mitocôndria precisa de carnitina e para isso precisa da coenzima A. Antes disso é necessário o AMP.

O grupo carboxila ataca o grupo fosfato. O AMP entra no ácido graxo e forma um derivado que recebe a coenzima A para depois receber carnitina.

O processo é não espontâneo. Mas, graças à quebra dos dois fosfatos (processo este muito espontâneo) ele ocorre. Se não houvesse quebra dos dois fosfatos, não haveria reposição do Pi-Pi (no desenho está à esquerda) então haveria um reversão no sentido da reação.

A carnitina é derivada da lisina. Há uma molécula que retira coenzima A e coloca carnitina.

Figura 8

### 2.9) Entrada na mitocôndria:

Figura 9

### 3) A b-oxidação:

#### 3.1) Um resumo dos 3 estágios:

Figura 10

Há 7 quebras. Formam-se 8 acetil-CoA. A quebra é auxiliada pela acil-CoA desidrogenase e pela hidroxiacil-CoA desidrogenase como mostrado na transparência de oxidação de ácidos graxos saturados.

Os 7 NADH e 7 FADH<sub>2</sub> dão os 35 ATPs anteriores ao ciclo de krebs mencionados no início.

Estágio 2 = Acetil-CoA entrando no ciclo de krebs.

Transparência (oxidação dos ácidos graxos saturados – número 5)

Entender o mecanismo da ação das enzimas localizados nessa transparência: primeiro forma-se uma insaturação para tornar a região mais reativa e em seguida ocorre uma hidratação.

O excesso de acetil-CoA inibe a tiolase para haver menos síntese de acetil-CoA.

O excesso de NADH inibe a beta-hidroxiacil-CoA desidrogenase.

O uso de ácidos graxos com números ímpares de carbonos forma propionil-CoA que é convertido em succinil-CoA e vai para o ciclo de krebs. (reação anaplerótica).

### 3.2) Cálculo energético de ATP para palmitato (16C)

Transparência-número 6

Acil-CoA desidrogenase  $\rightarrow 7 \text{ FADH}_2 \rightarrow 7 \times 2 = 14 \text{ ATPs}$ ;

Beta-hidroxiacilcoa desidrogenase  $\rightarrow 7 \text{ NADH} \rightarrow 7 \times 3 = 21 \text{ ATPs}$ ;

8 X isocitrato desidrogenase  $\rightarrow 8 \text{ NADH} \rightarrow 8 \times 3 = 24 \text{ ATPs}$ ;

8 X alfa-cetoglutarato desidrogenase  $\rightarrow 8 \text{ NADH} \rightarrow 8 \times 3 = 24 \text{ ATPs}$ ;

8 X succinil-CoA sintetase  $\rightarrow 8 \text{ GTP} \rightarrow 8 \text{ ATPs}$

8 X succ. Desidrogenase  $\rightarrow 8 \text{ FADH}_2 \rightarrow 8 \times 2 = 16 \text{ ATPs}$ ;

Única enzima do ciclo de krebs localizada no complexo 2.

8 X malato desidrogenase  $\rightarrow 8 \text{ NADH} \rightarrow 8 \times 3 = 24 \text{ ATPs}$ ;

Total = 131 ATPs.

### Oxidação de ácidos graxos insaturados:

Transparência – número 7

Oxidação do oleato.

O problema é que os hidrogênios estão na forma CIS na dupla ligação **originária** do ácido graxo. A transenoil-CoA hidratase só reconhece a forma trans. Então, há uma enoil-CoA-isomerase que põe os hidrogênios em posição trans para atuação da hidratase. Então o processo segue-se normalmente.

### Oxidação de ácidos graxos com número de carbonos ímpares

Transparência – número 8

A partir de pães e cereais também consegue-se propionato que inibe o crescimento de fungos. No final da quebra do ácido graxo não vamos ter acetil-CoA e sim propionil-CoA (que, como dito, também pode vir da alimentação). A propionil-CoA carboxilase adiciona um oxigênio proveniente do bicarbonato no carbono alfa, tendo como cofator a biotina. Forma-se um intermediário. A epimerase catalisa a transferência, a mudança da coenzima A de um grupo carboxila para outro. A seguir a mutase na presença da coenzima B12 (que atua na maturação dos eritrócitos e também é essencial na reação de trocas de grupamentos) atua na troca do grupamento dito acima com o hidrogênio, formando succinil-CoA que entra no Ciclo de Krebs.

Eritrócitos aumentados podem indicar carência de vitamina B12, ou seja, não maturação dos mesmos. O fator intrínseco do estômago ajuda na absorção de vitamina B12 e uma úlcera que destrua esses fatores, pode então, levar à anemia.

A vitamina B12 possui um anel porfirínico com o cobalto ligado no meio. (Figura 11).