

Aula 12

METABOLISMO DE LIPÍDIOS

META

Apresentar ao aluno as vias metabólicas dos lipídios.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:
conhecer as principais vias metabólicas dos lipídios.

PRÉ-REQUISITOS

Aula 09 de lipídios, aula 06 enzimas e 07 coenzimas. Química orgânica I e II.

André Luís Bacelar Silva Barreiros
Marizeth Libório Barreiros

INTRODUÇÃO

Olá aluno, na aula 09 você foi apresentado aos lipídios. Você aprendeu sobre as suas estruturas e propriedades e as suas reações. E na aula anterior aprendemos sobre metabolismo estudando os carboidratos. Hoje vamos aprender sobre as reações que os lipídios sofrem nos organismos vivos.

Vamos começar então? Mãos a obra!

DIGESTÃO DE LIPÍDIOS

A digestão dos lipídios inicia no intestino delgado, onde os sais biliares emulsificam as gorduras formando micelas, para facilitar a ação das enzimas lipases. As lipases então hidrolisam as ligações éster dos lipídios saponificáveis, liberando ácidos graxos e os outros produtos como o glicerol, que atravessam então a mucosa intestinal, sendo convertidos em triacilgliceróis. Os triacilgliceróis, juntamente com o colesterol são incorporados às proteínas transportadoras, as apolipoproteínas, formando os quilomícron. Os quilomícron se movem pela corrente sanguínea até chegar aos tecidos e órgãos que metabolizam lipídios, sendo novamente hidrolizados e penetrando nas células. O principal órgão que metaboliza os lipídios é o fígado, entretanto eles também são metabolizados pelo coração para produção de sua própria energia. O fígado exporta lipídios metabolizados para outros tecidos como o cérebro na forma de corpos cetônicos, já que estes não metabolizam lipídios mas convertem os corpos cetônicos em acetil-CoA, sendo esta metabolizada no ciclo do ácido cítrico (Figura 1)

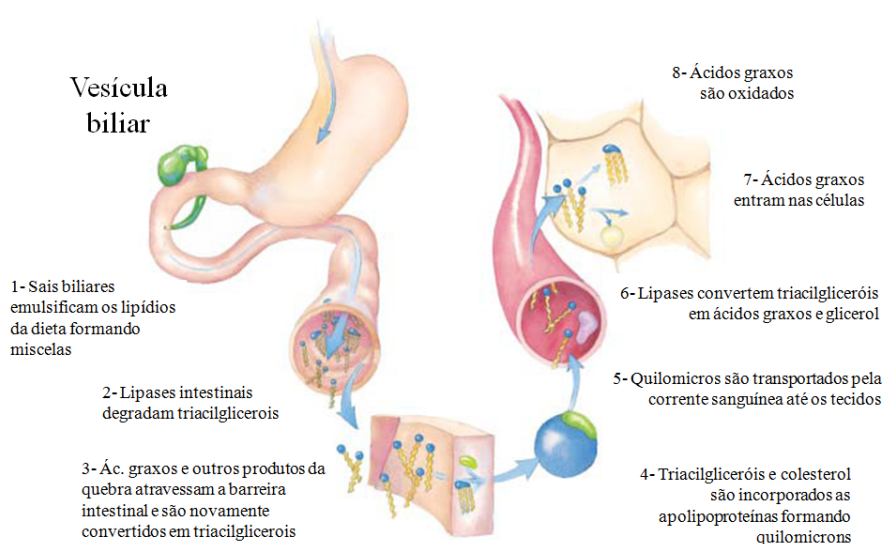


Figura 01 - Digestão de lipídios.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 648.

METABOLISMO DO GLICEROL

Os principais produtos da digestão de lipídios são o glicerol e ácidos graxos, portanto nesta aula trataremos apenas dos seus metabolismos. O glicerol é metabolizado na via glicolítica. Para isto ele precisa primeiro ser ativado pela enzima glicerol-quinase, que utiliza uma molécula de ATP para converter o glicerol em L-glicerol-3-fosfato. Em seguida a enzima glicerol-3-fosfato-desidrogenase utiliza o NAD^+ para converter o L-glicerol-3-fosfato em diidroxiacetona-fosfato. Por fim a enzima triose-fosfato-isomerase converte a diidroxiacetona-fosfato em D-gliceraldeído-3-fosfato, que segue seu caminho na via glicolítica (Figura 2). Note que todos os mecanismos já foram estudados nos capítulos anteriores.

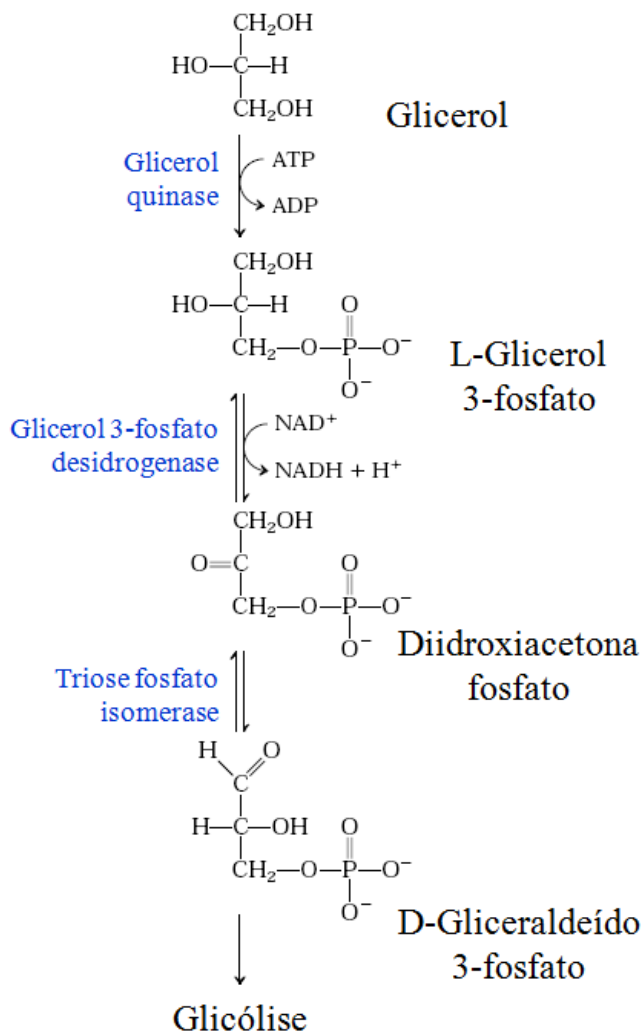


Figura 02 - Metabolismo do glicerol.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 650.

METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS

O metabolismo dos ácidos graxos ocorre no interior da mitocôndria. Para que eles sejam metabolizados é necessário primeiro ativá-los, transformando seu grupo carboxilato num tio-éster da CoASH. A enzima acil-CoA sintetase inicialmente ativa o ácido graxo com uma molécula de ATP. O oxigênio da carboxila ataca o fósforo- α do ATP, formando acil-AMP e pirofosfato. O pirofosfato é hidrolisado à dois fosfatos inorgânicos. Em seguida a CoASH ataca a carbonila da acil-AMP, saindo o grupo abandonador AMP e formando acil-CoA (Figura 3).

Os ácidos graxos com até 12 carbonos atravessam a membrana mitocondrial sem problemas. Para ácidos graxos maiores entram em ação as enzimas carnitina-aciltransferase I e carnitina aciltransferase II. A primeira catalisa a transesterificação da acil-CoA com a carnitina formando acil-carnitina e CoASH. A acil-carnitina atravessa sem problemas a membrana mitocondrial, e do outro lado a segunda enzima catalisa a transesterificação da acil-carnitina com a CoASH, formando acil-CoA e carnitina (Figura 4).

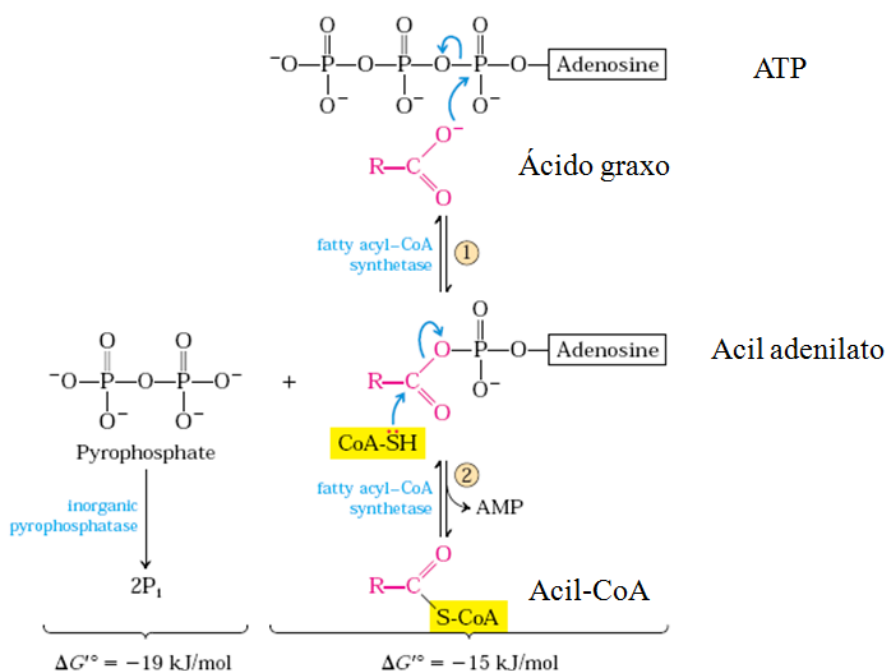
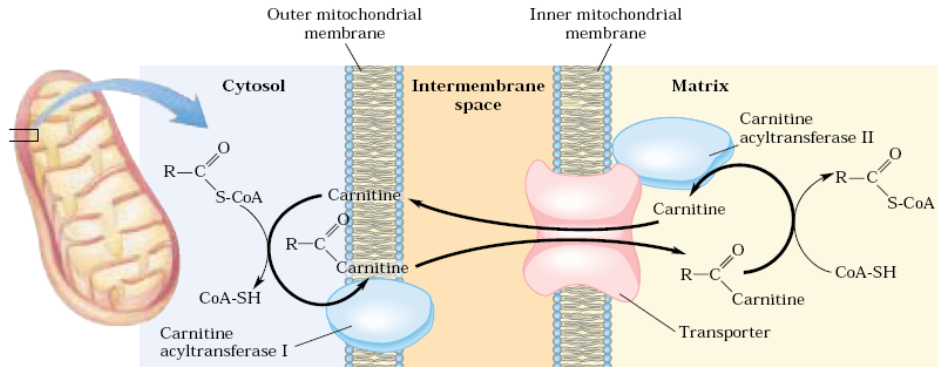


Figura 03 - Ativação dos ácidos graxos.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 651.

► Transporte de ácidos graxos para o interior da mitocôndria



► Carnitina

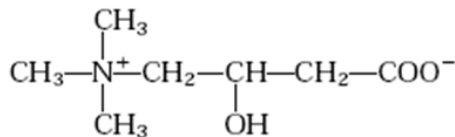


Figura 04 - Transporte para o interior da mitocôndria via carnitina.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 652.

No interior da mitocôndria os ácidos graxos serão oxidados em quatro etapas, quebrando sua estrutura de dois em dois carbonos, até convertê-los em acetil-CoA, NADH e FADH₂. O acetil-CoA segue para o ciclo do ácido cítrico e os NADH e FADH₂ seguem para a fosforilação oxidativa (Figura 5).

► Oxidação dos ácidos graxos

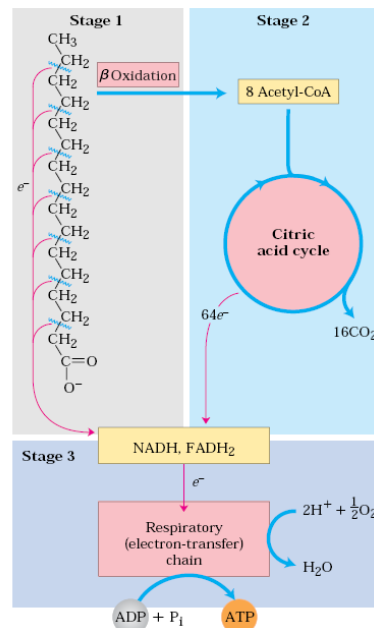
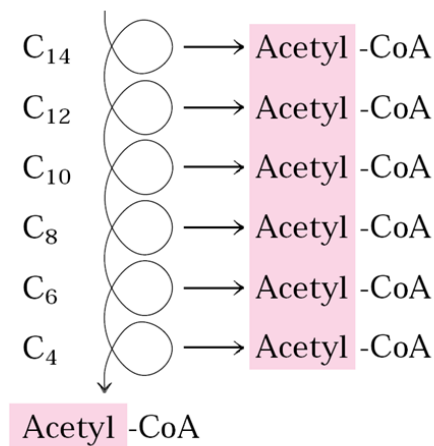


Figura 05 - Oxidação dos ácidos graxos.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 653.

B-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

A primeira reação da β -oxidação de ácidos graxos é catalisada pela enzima acil-CoA-desidrogenase, que utiliza o FAD para remover o hidrogênio, convertendo a acil-CoA em *trans*- Δ^2 -enoil-CoA. Repare que a insaturação formada é *trans* e não *cis* como seria esperado encontrar em ácidos graxos (Figura 6).

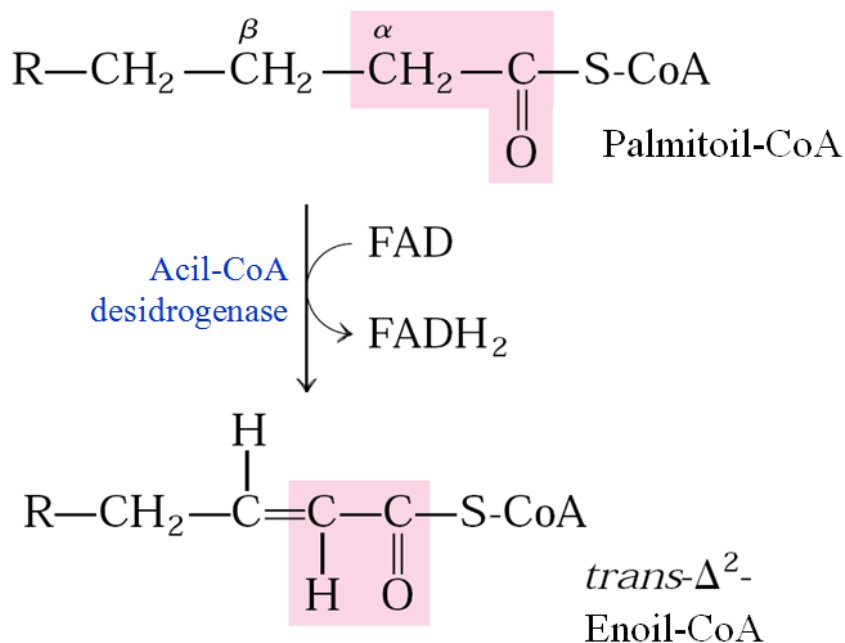


Figura 06 - Formação da *trans*- Δ^2 -enoil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 653.

Na segunda reação a *trans*- Δ^2 -enoil-CoA sofre hidratação catalisada pela enoil-CoA-hidratase (idêntica a reação da fumarase no ciclo do ácido cítrico), formando o L- β -hidroxiacil-CoA (Figura 7).

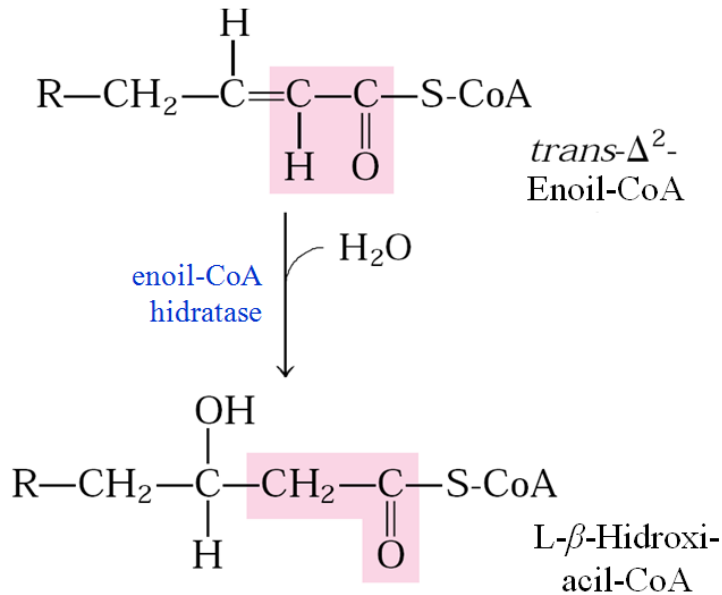


Figura 07 - Formação do L-β-hidroxiacil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 653.

Na terceira reação a enzima β-hidroxiacil-CoA-desidrogenase utiliza o NAD⁺ para oxidar o L-β-hidroxiacil-CoA à β-cetoacil-CoA (Figura 8).

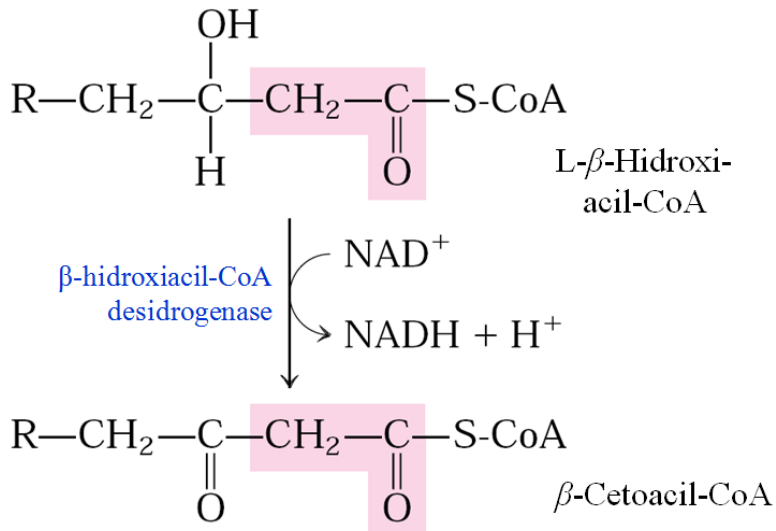


Figura 08 - Formação do β-cetoacil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 653.

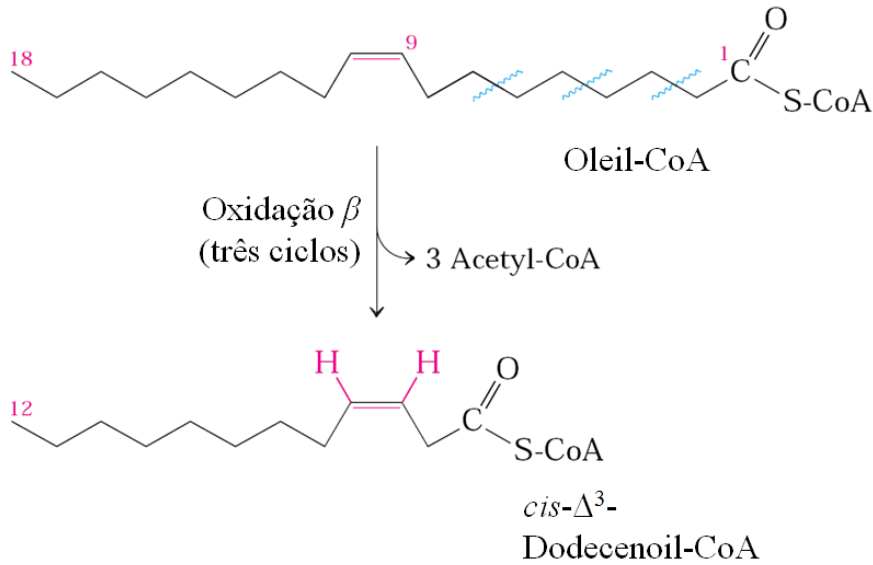


Figura 10 - β -Oxidação do ácido oléico.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 656.

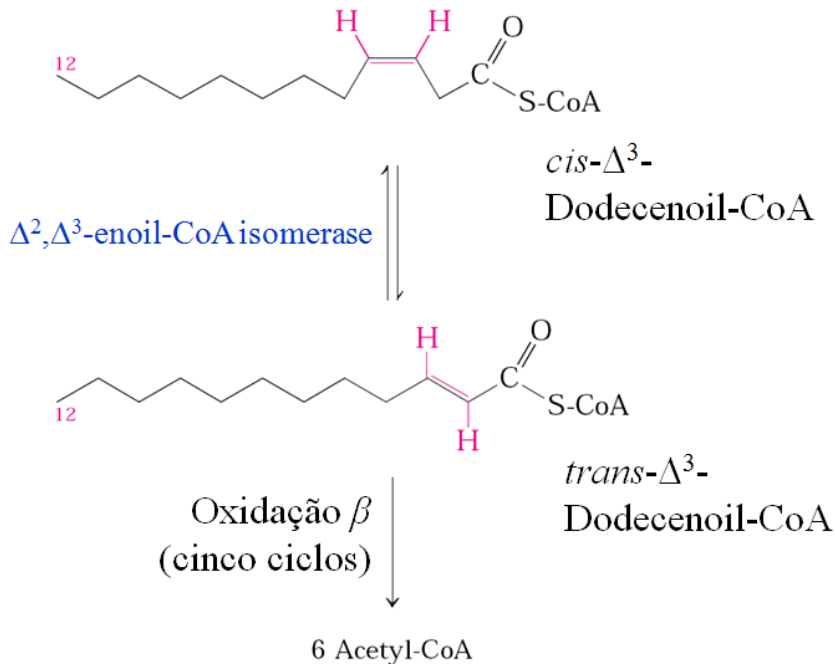


Figura 11 - Isomerização da *cis*- Δ^3 -dodecenoil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 656.

Para os ácidos graxos poliinsaturados são necessárias três etapas adicionais. Tomemos o ácido linoléico. A β -oxidação ocorre normalmente três vezes formando a *cis*- Δ^3 ,*cis*- Δ^6 -dodecadienoil-CoA. Neste ponto entra a enzima Δ^2 , Δ^3 -enoil-CoA-isomerase que converte a *cis*- Δ^3 ,*cis*- Δ^6 -dodecadienoil-CoA em *trans*- Δ^2 ,*cis*- Δ^6 -dodecadienoil-CoA (Figura 12). Ocorre então mais uma β -oxidação e a primeira etapa da próxima, formando a *trans*- Δ^2 ,*cis*- Δ^4 -decadienoil-CoA. Neste ponto a enzima 2,4-dienoil-CoA-redutase utiliza o NADPH para reduzir a insaturação C4-C5, convertendo em *trans*- Δ^3 -decenoil-CoA (Figura 13). Em seguida a enzima enoil-CoA-isomerase isomeriza a insaturação formando a *trans*- Δ^2 -decenoil-CoA, que prossegue agora na β -oxidação sem mais problemas (Figura 14).

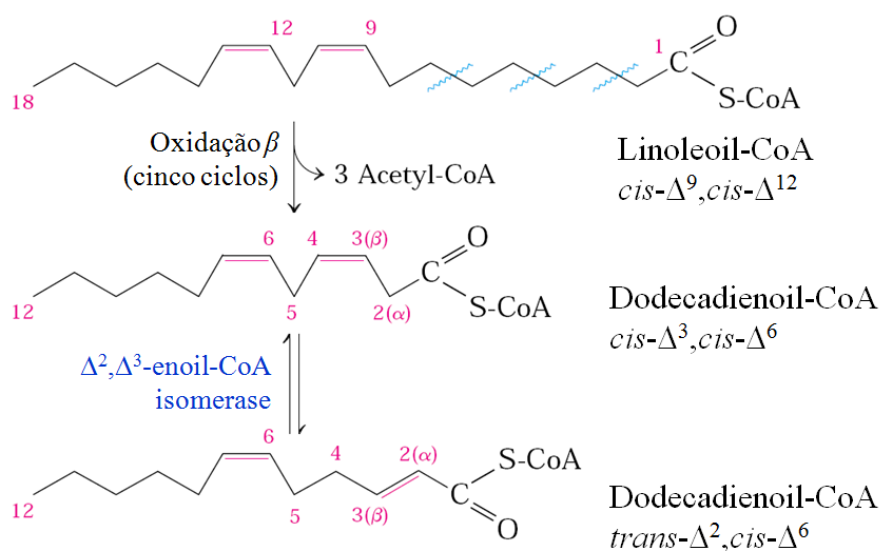


Figura 12 - Isomerização da *cis*- Δ^3 ,*cis*- Δ^6 -dodecadienoil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 657.

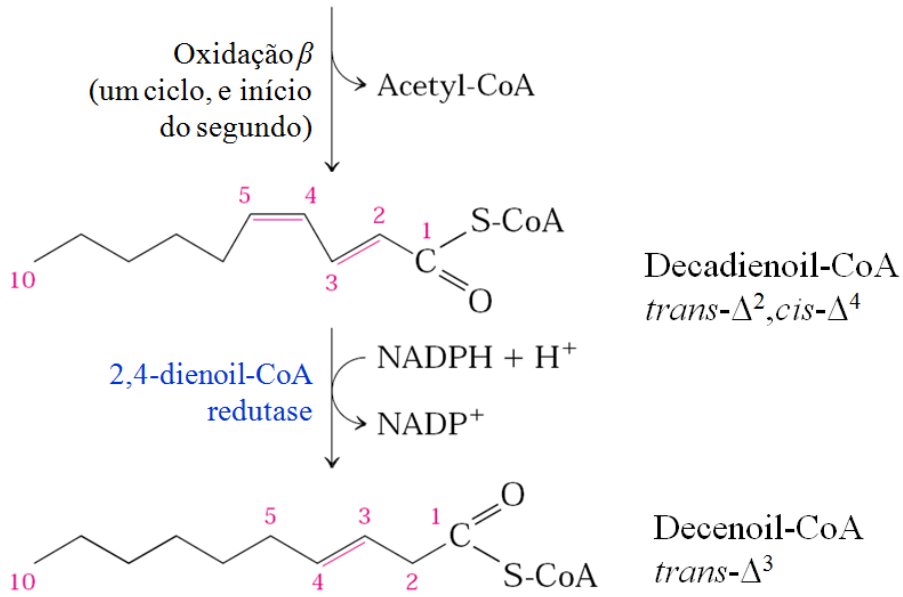


Figura 13 - Redução da *trans*- Δ^2 ,*cis*- Δ^4 -decadienoyl-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 657.

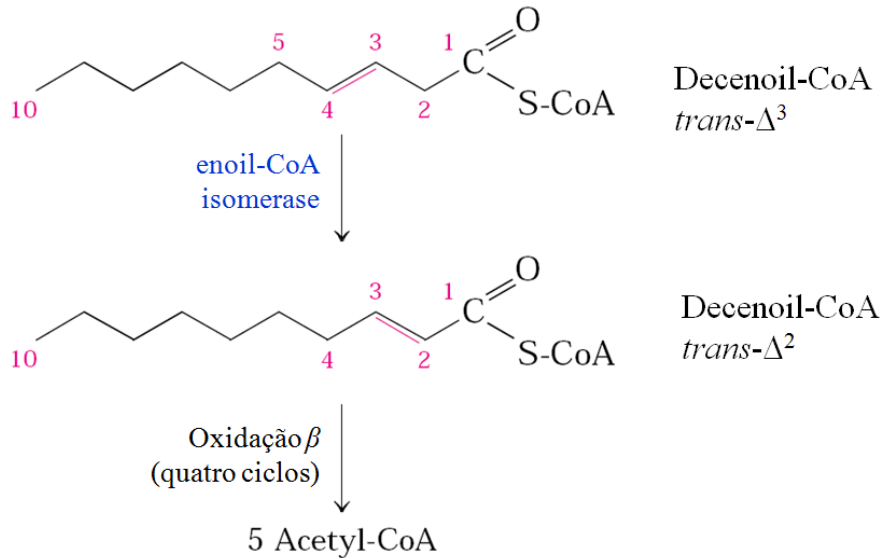


Figura 14 - Isomerização da *trans*- Δ^3 -decenoyl-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 657.

A oxidação completa de ácidos graxos ímpares requer três reações extras. Um ácido graxo ímpar ao sofrer β -oxidação gera na última quebra acetil-CoA e propionil-CoA, ao invés de duas moléculas de acetil-CoA. O propionil-CoA necessita então sofrer três reações para terminar de ser metabolizado. Primeiro a enzima propionil-CoA-carboxilase utiliza a biotina e o ATP para incorporar um bicarbonato ao propionil-CoA, formando o D-metilmalonil-CoA (Figura 15). A D-metilmalonil-CoA é então epimerizada pela enzima metilmalonil-CoA-epimerase, formando a L-metilmalonil-CoA (Figura 16). Por fim a L-metilmalonil-CoA sofre um rearranjo catalisado pela metilmalonil-CoA-mutase com o auxílio da coenzima B12, formando a succinil-CoA, que entra diretamente no ciclo do ácido cítrico (Figura 17).

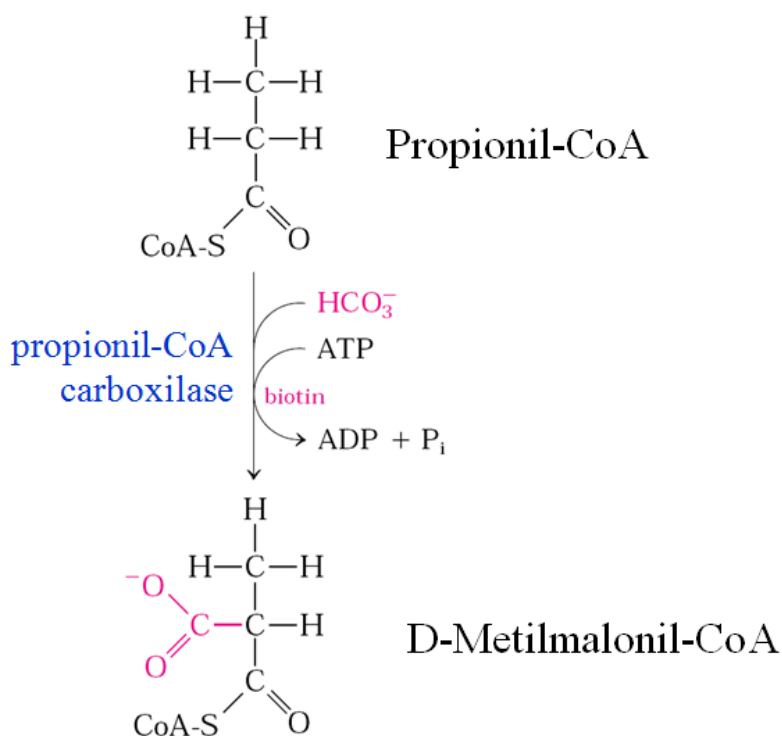


Figura 15 - Carboxilação da propionil-coA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 660.

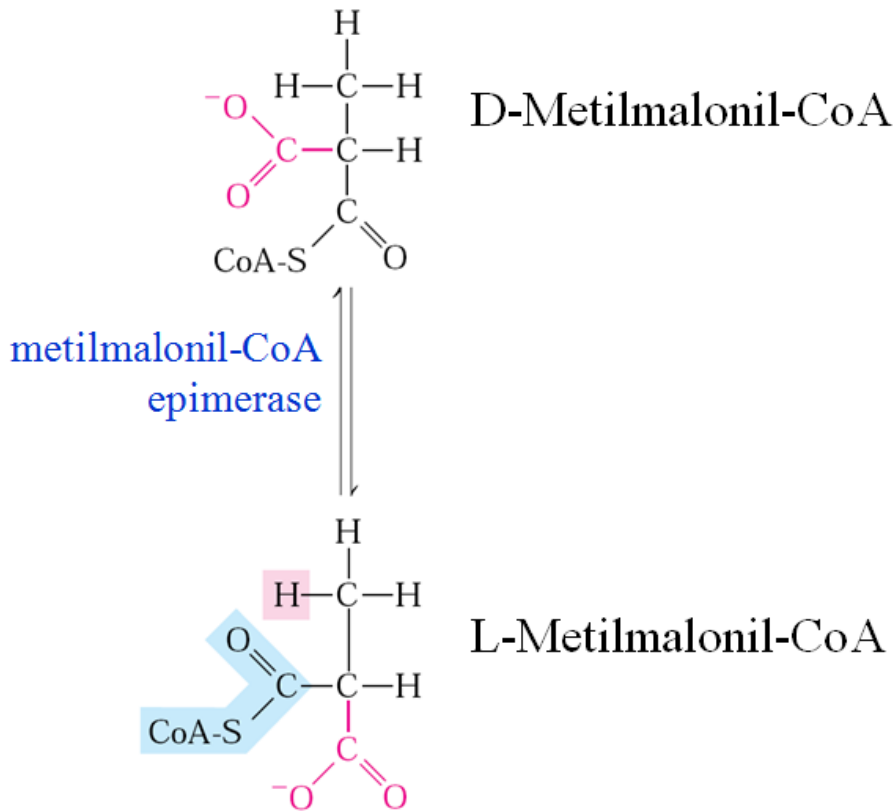


Figura 16 - Epimerização da D-metilmalonil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 660.

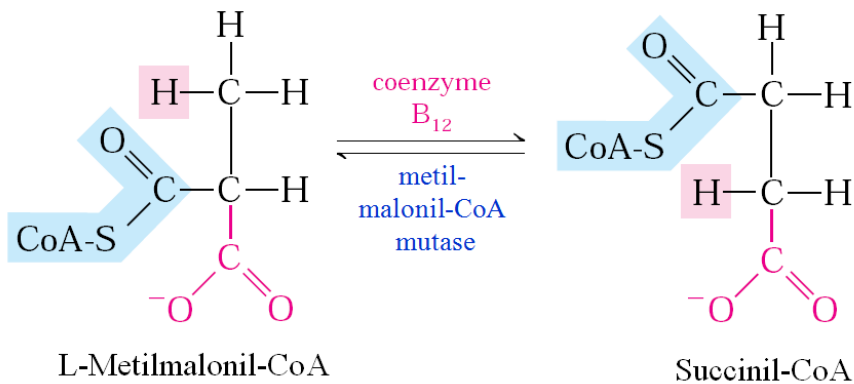


Figura 17 - Rearranjo da L-metilmalonil-CoA em succinil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 660.

CORPOS CETÔNICOS

Nos mamíferos, a acetil-coA formada no fígado durante a β -oxidação de ácidos graxos pode ser exportada para outros tecidos na forma de corpos cetônicos. São três os corpos cetônicos: acetona, acetoacetato e D- β -hidroxibutirato (Figura 18). A acetona é produzida em menor quantidade, e por ser volátil é exalada. Os outros são solúveis em água, sendo transportados pelo sangue até os demais tecidos, onde são reconvertidos em acetil-CoA e oxidados no ciclo do ácido cítrico.

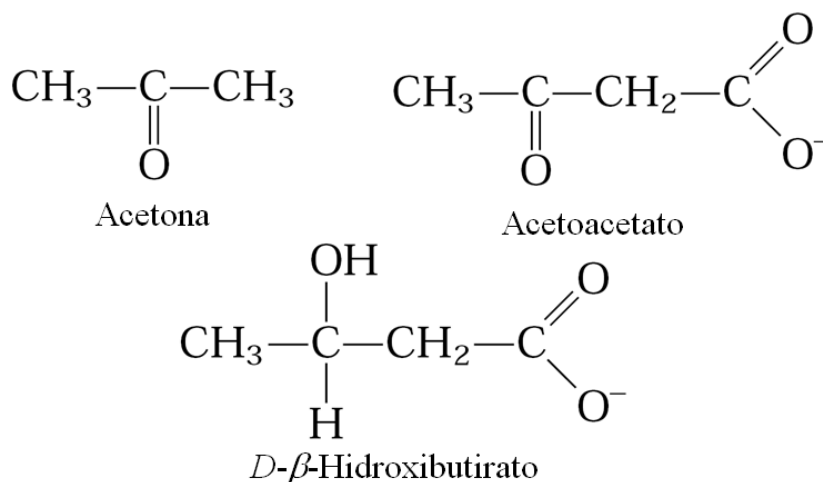


Figura 18 - Corpos cetônicos.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 666.

A formação dos corpos cetônicos inicia com uma condensação de Claisen entre duas moléculas de acetil-CoA formando acetoacetil-CoA, catalisada pela enzima tiolase, num processo inverso à última etapa da β -oxidação de ácidos graxos (Figura 19). Em seguida a enzima HMG-CoA-sintase catalisa uma condensação aldólica mista entre acetil-CoA e acetoacetil-CoA, formando a β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (Figura 20), que é clivado em acetil-CoA e acetoacetato (Figura 21). Por último a enzima D- β -hidroxibutirato-desidrogenase utiliza um NADH para reduzir o acetoacetato à D- β -hidroxibutirato (Figura 22). Em pessoas saudáveis a acetona é produzida em pequenas quantidades pela enzima acetoacetato-descarboxilase que catalisa a descarboxilação do acetoacetato (Figura 22).

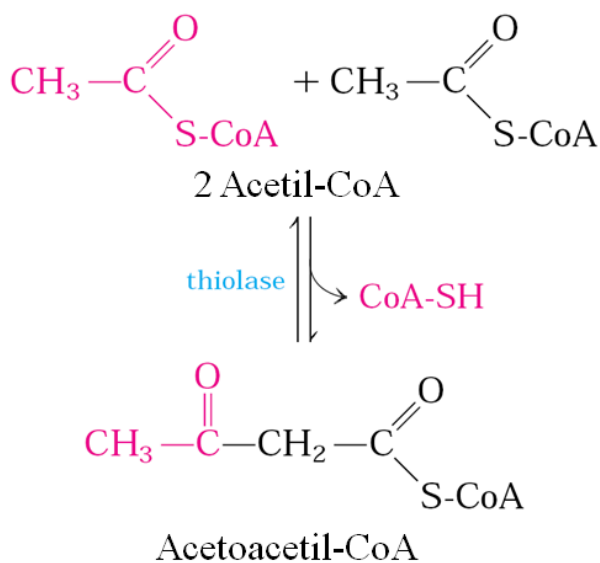


Figura 19 - Condensação de Claisen entre duas moléculas de acetil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 666.

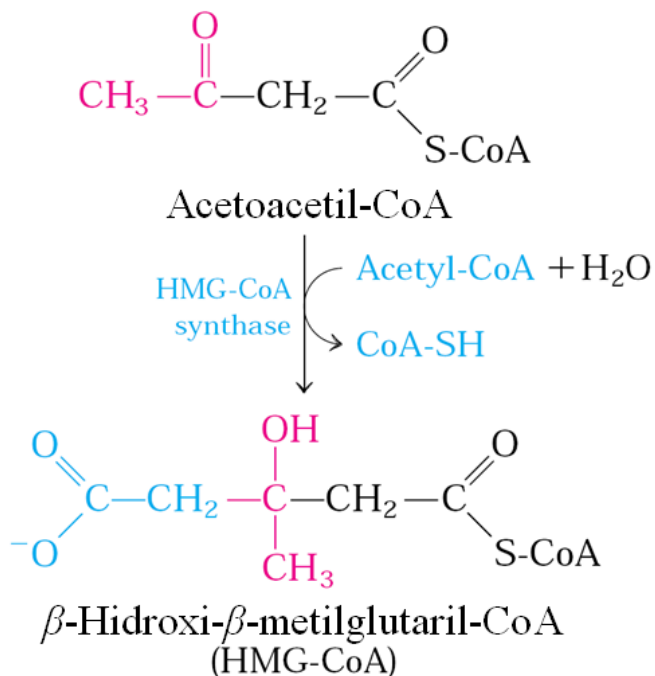


Figura 20 - Condensação aldólica mista entre acetil-CoA e acetoacetil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 666.

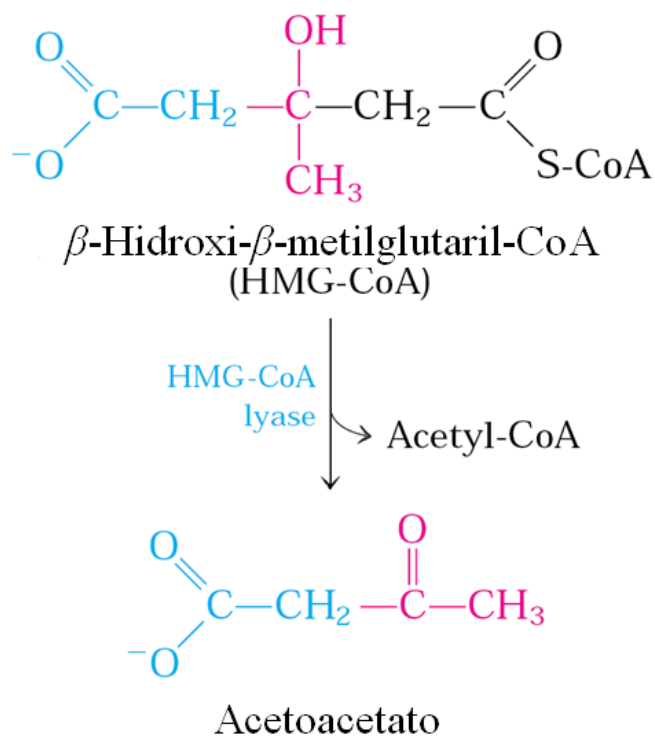


Figura 21 - Clivagem do β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA.
 Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 666.

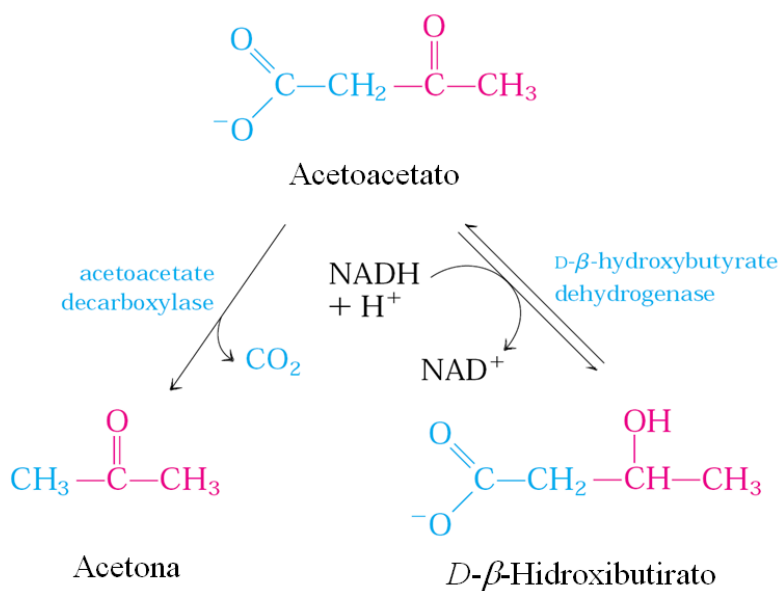


Figura 22 - Redução ou descarboxilação do acetoacetato.
 Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 666.

Ao chegar aos tecidos extra-hepáticos, o D-β-hidroxiacetato é oxidado pela D-β-hidroxiacetato-desidrogenase à acetoacetato (Figura 23). Em seguida o acetoacetato é convertido ao seu éster da CoASH pela enzima β-cetoacil-CoA-transferase, que transfere a CoA da succinil-CoA para o acetoacetato, formando acetoacil-CoA e succinato (Figura 24). Por último a enzima tiolase reverte a condensação de Claisen, convertendo o acetoacil-CoA em duas moléculas de acetil-CoA, que pode assim entrar no ciclo do ácido cítrico (Figura 25).

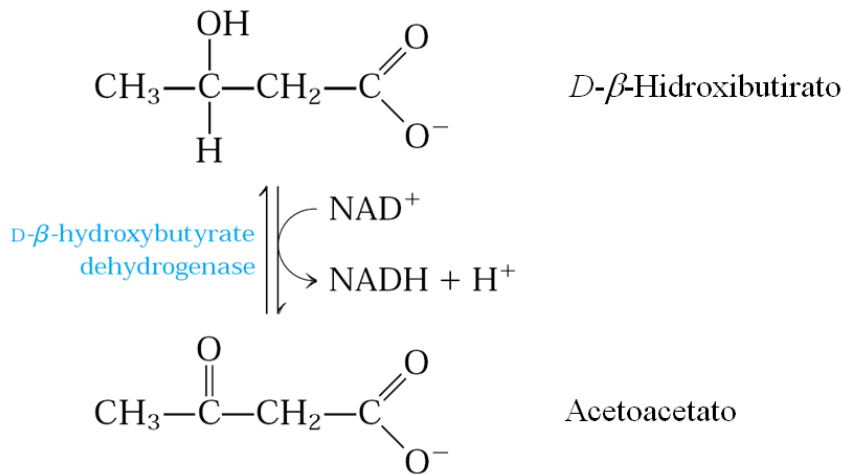


Figura 23 - Oxidação do D-β-hidroxiacetato.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 667.

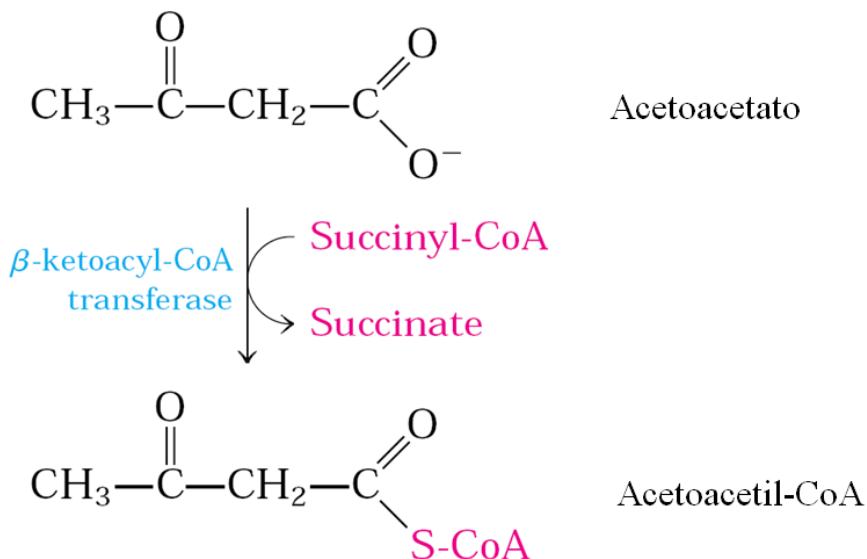


Figura 24 - Ativação do acetoacetato.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 667.

BIOSSÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

O processo de biossíntese de ácidos graxos é basicamente o inverso da degradação de ácidos graxos, com algumas ressalvas. A primeira é que não é possível unir duas unidades de acetil-CoA. Ao invés disso precisamos ativar uma das acetil-CoA convertendo-a em malonil-CoA através de uma reação de carboxilação catalisada pela acetil-CoA-carboxilase, que utiliza a biotina como coenzima, com o gasto de uma molécula de ATP para ativar o bicarbonato (Figura 27).

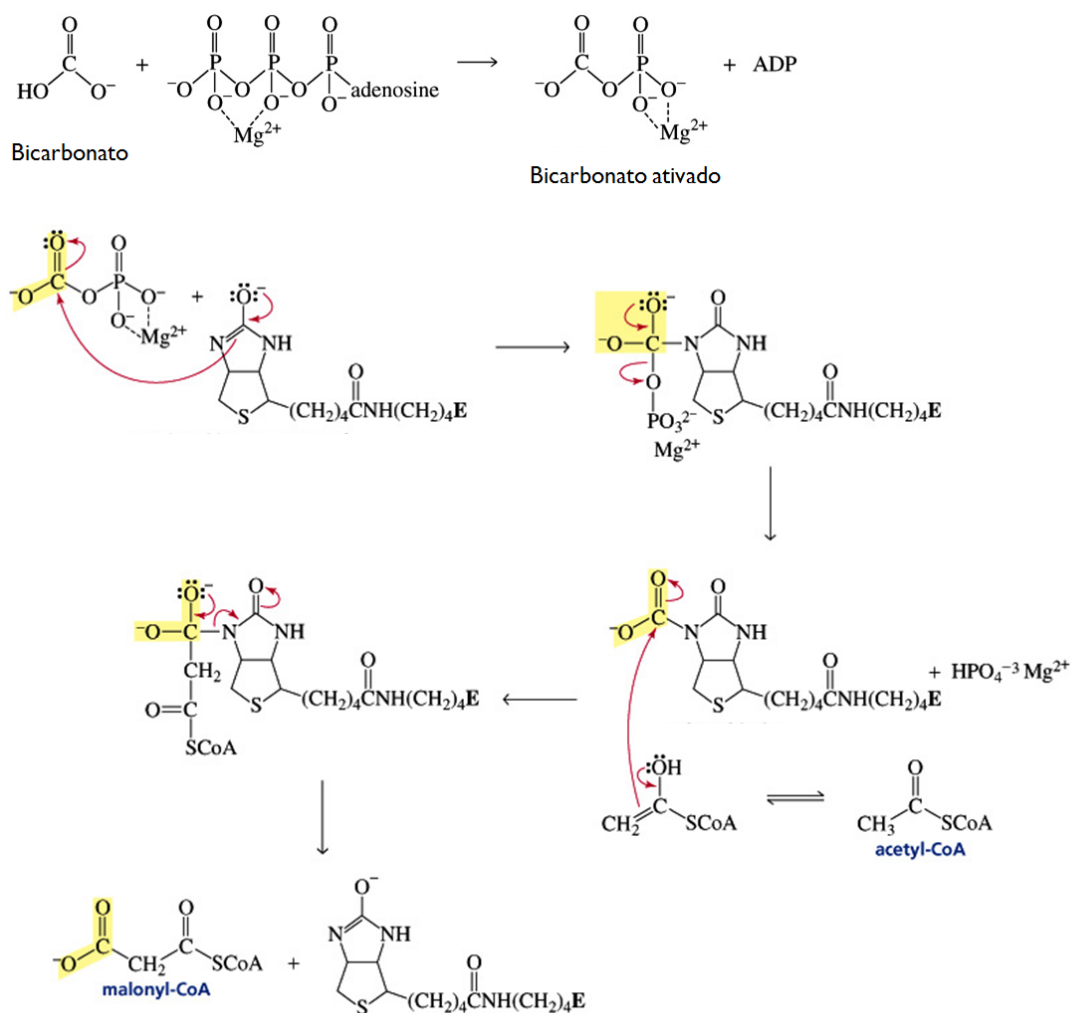


Figura 27 - Síntese da malonil-CoA.

Fonte: BRUCE, P. Y. *Química Orgânica*, v.2, 4ª. Ed., 2006, pg.466.

Outra particularidade é que enquanto a degradação de ácidos graxos ocorre sempre com os substratos ligados à CoASH, na biossíntese o substrato é transferido da CoASH para uma enzima específica denominada ácido graxo-sintase, onde se encontram todos os sítios catalíticos necessários. Assim como na CoASH, na enzima os substratos encontram-se ligados à enzima por uma ligação tio-éster, com dois resíduos de C_{ys} da enzima. Após a malonil-CoA e a acetil-CoA serem transferidas para a enzima, ocorre uma condensação de Claisen entre elas, formando um β -ceto-éster com quatro carbonos e eliminando CO_2 (Figura 28).

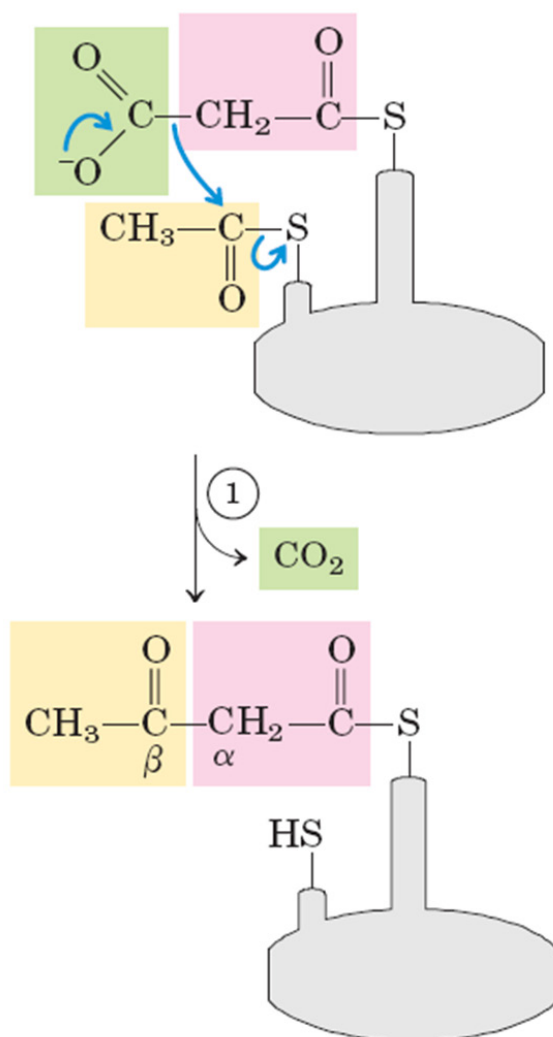


Figura 28 - Condensação da acetil-CoA com a malonil-CoA.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 807.

Em seguida a enzima utiliza o NADPH para reduzir o β -ceto-éster a um β -hidroxi-éster (Figura 29). O álcool desidrata formando um éster trans- $\alpha\beta$ -insaturado (Figura 30). Por ultimo ocorre nova redução promovida pelo NADPH, formando um éster saturado de quatro carbonos (Figura 31).

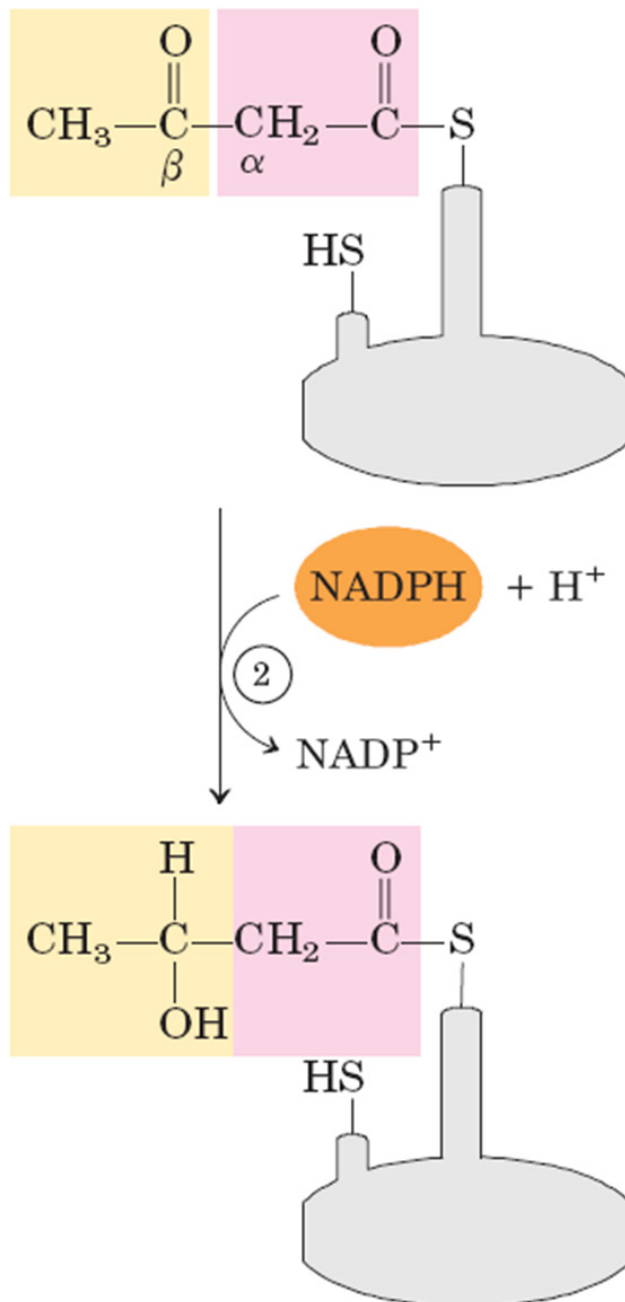


Figura 29 - Redução pelo NADPH.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 807.

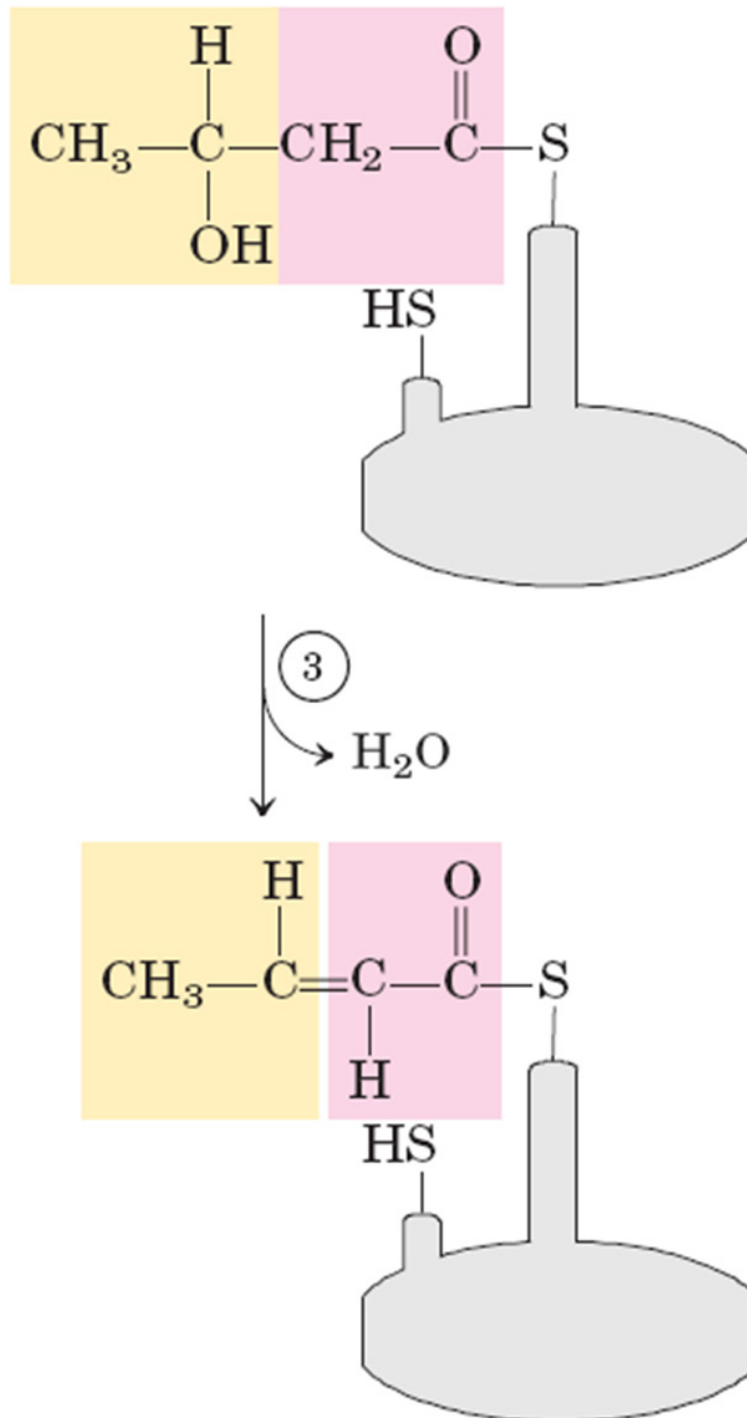


Figura 30 - Desidratação.
 Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 807.

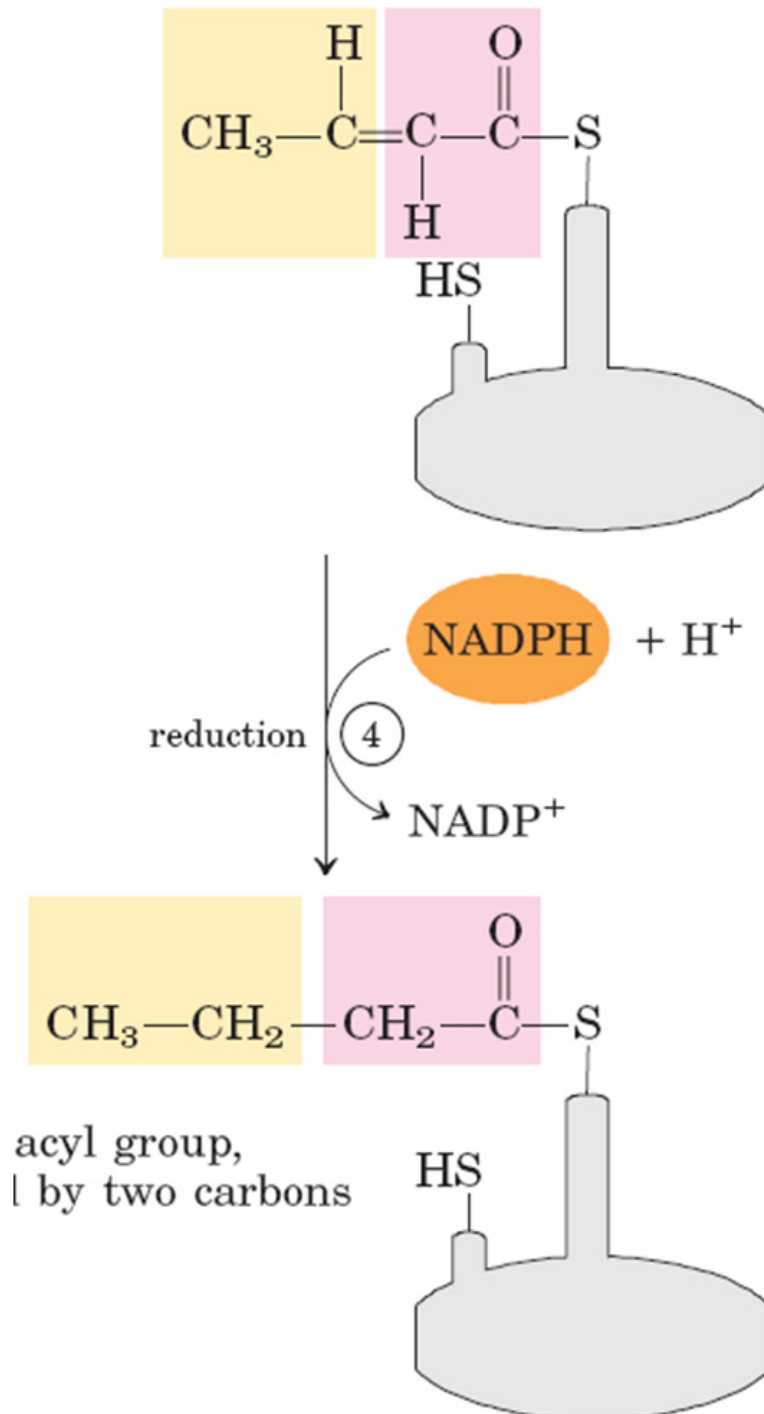


Figura 31 - Redução pelo NADPH.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 807.

Note que a última redução utiliza o NADPH ao invés do FADH_2 , como seria esperado no caso de redução de insaturação. Outra malonil-CoA se liga a enzima e as quatro reações se repetem, aumentando a cadeia do ácido graxo de dois em dois carbonos (Figura 32).

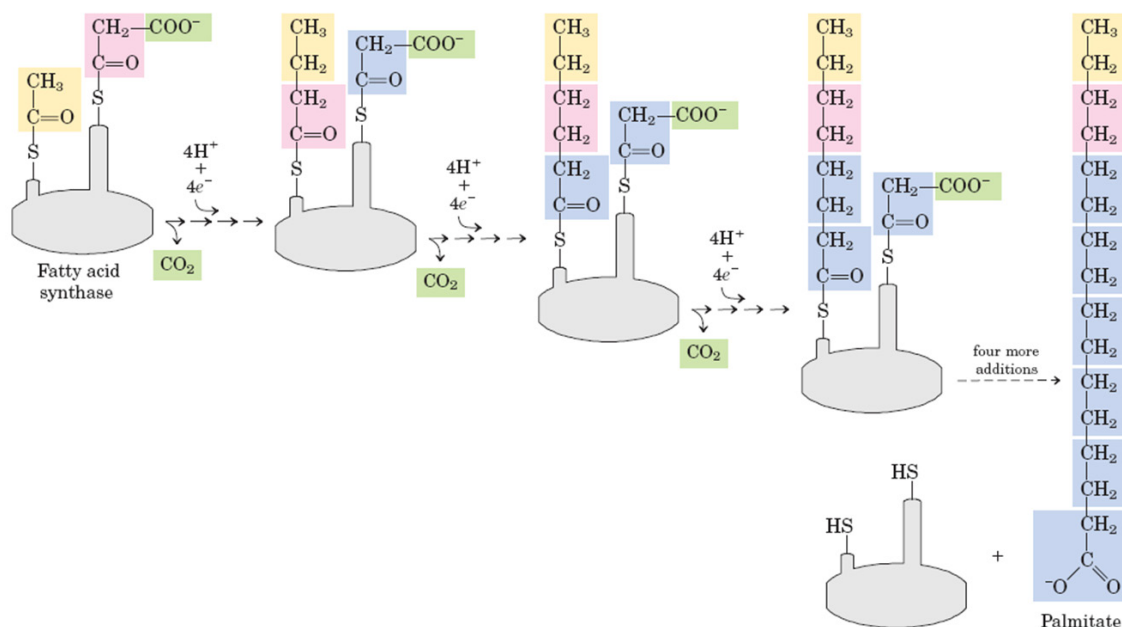


Figura 32 - Propagação da reação de síntese de ácidos graxos.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 808.

CONCLUSÃO

Como vimos, os lipídios não são metabolizados em todas as células, mas sim principalmente pelas células do fígado e coração. No fígado os ácidos graxos e o glicerol são metabolizados, sendo que o glicerol entra na via glicolítica enquanto que os ácidos graxos são convertidos em acetil-CoA. Essa acetil-CoA pode entrar no ciclo do ácido cítrico gerando energia para as células do fígado, ou pode ser exportada para outros tecidos na forma de corpos cetônicos. Os corpos cetônicos ao atingirem as outras células são novamente convertidos em acetil-CoA para serem metabolizados gerando energia. Quando o organismo encontra-se com excesso de energia proveniente da alimentação, esta pode ser armazenada na forma da gordura no interior dos adipócitos, gordura esta sintetizada a partir da acetil-CoA, pela biossíntese dos ácidos graxos.



RESUMO

Nesta aula estudamos o metabolismo dos lipídios. Vimos como eles são degradados no fígado na β -oxidação, como sua energia é exportada para outros tecidos na forma de corpos cetônicos, e como eles são sintetizados para serem armazenados nos adipócitos, num processo inverso à β -oxidação.



AUTO-AVALIAÇÃO

- 1- Escreva as reações do metabolismo do glicerol:
- 2- Escreva o mecanismo de todas as reações do metabolismo do glicerol:
- 3- Escreva todas as reações da β -oxidação de ácidos graxos:
- 4- Escreva o mecanismo de todas as reações da β -oxidação de ácidos graxos:
- 5- Escreva todas as reações da formação de corpos cetônicos:
- 6- Escreva o mecanismo de todas as reações da formação de corpos cetônicos:
- 7- Escreva todas as reações da biossíntese de ácidos graxos:
- 8- Escreva o mecanismo de todas as reações da biossíntese de ácidos graxos:



PRÓXIMA AULA

Na próxima aula estudaremos o metabolismo dos lipídios. Veremos como eles são degradados para produzir energia, e como nosso organismo pode sintetizá-los para armazenamento mais eficiente de energia.

REFERÊNCIAS

- BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4ª. Ed. Pearson Prentice e Hall, São Paulo – SP, 2006. Vol. 2.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**, 4ª. Edição, Editora Sarvier, 2006, capítulo 7.
- MASTROENI, M. F., GERN, R. M. M. **Bioquímica: Práticas Adaptadas**. Atheneu, São Paulo – SP, 2008.
- PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., ENGEL, R. G. **Química Orgânica Experimental: Técnicas de escala pequena**. 2ª. Ed., Bookman, Porto Alegre - RS, 2009.
- PETKOWICZ et. al. **Bioquímica:Aulas Práticas**. 7ª. Ed. Editora UFPR, Curitiba – PR, 2007.
- dos SANTOS, P. C., BOCK, P. M. **Manual Prático de Bioquímica**. Ed. Universitária Metodista IPA, Porto Alegre – RS, 2008.
- VOGUEL, A.I. **Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa**, Ed. Ao Livro Técnico S.A., Vol. 1, 2 e 3, 1971.