

METABOLISMO DOS TRIGLICERÍDEOS

A. METABOLISMO DEGRADATIVO

Os **triglicerídeos** representam a quase totalidade da fração lipídica de uma dieta ou ração animal, pois que correspondem aos **óleos vegetais** e à **gordura animal**. Constituem se em importante reserva energética, tanto do ponto de vista **quantitativo** (podem se acumular em grandes quantidades no organismo), como do ponto de vista **qualitativo** (são os mais energéticos dos alimentos, quando comparados com proteínas e carboidratos). A elevada densidade energética dos lipídeos é atribuída ao fato de conter pouco oxigênio na molécula, apresentando o átomo de carbono em estágio mais reduzido (com baixo número de oxidação).

ALTO VALOR ENERGETICO DOS LIPÍDEOS

CLASSE DE ALIMENTO	C (%)	O (%)	H (%)	N (%)	Kcal/g
PROTEÍNA	53	23	7	16	4
CARBOIDRATO	44	49	6	-	4
LIPÍDEO	76	11	12	-	9

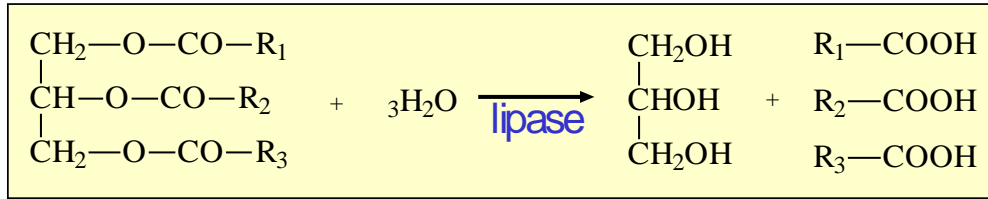
DEVIDO AO BAIXO CONTEÚDO DE OXIGÊNIO NA MOLÉCULA DO LIPÍDEOS, O ÁTOMO DE CARBONO SE APRESENTA MAIS REDUZIDO (BAIXO Nº DE OXIDAÇÃO), RESULTANDO EM MAIOR VALOR CALÓRICO.

1. HIDRÓLISE DO TRIGLICERÍDEO E DESTINO DO GLICEROL

A degradação dos triglicerídeos, sejam eles provenientes da dieta ou aqueles armazenados no próprio organismo, se inicia pela **hidrólise**, catalisada pelas **lipases**, originando **glicerol e ácidos graxos**, seus constituintes essenciais.

O glicerol, como produto da **via glicolítica**, também é degradado pelo mesmo processo metabólico, resultando em **piruvato** que segue destino já conhecido. No entanto, numa primeira reação (catalisada por uma quinase) o glicerol é fosforilado numa extremidade (com consumo de ATP), sendo a seguir oxidado a fosfo-di-hidroxiacetona (gerando NADH+H), fluindo em seguida pela via glicolítica até piruvato. Se considerarmos o piruvato sendo oxidado a acetil-CoA e este queimado pelo Ciclo de Krebs e Cadeia Respiratória, se pode contabilizar a produção de 22 moléculas de ATP por molécula de glicerol biologicamente oxidada até gás carbônico e água.

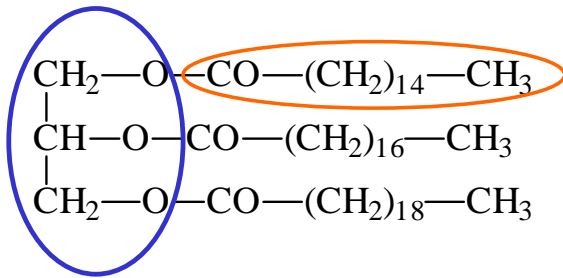
HIDRÓLISE DO TRIGLICERÍDEO



triglicerídeo

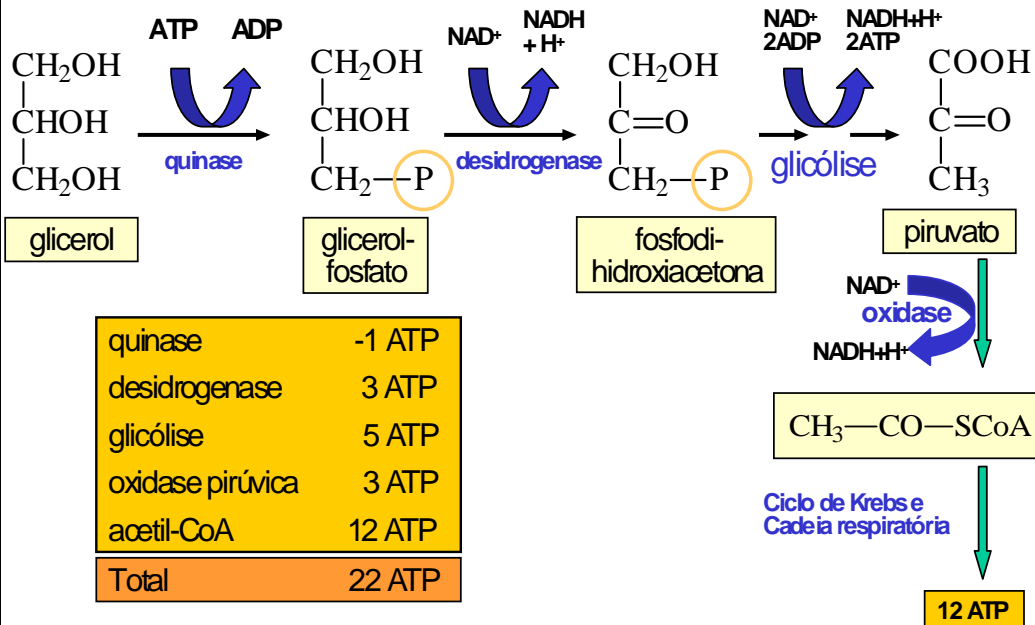
glicerol

ácidos graxos



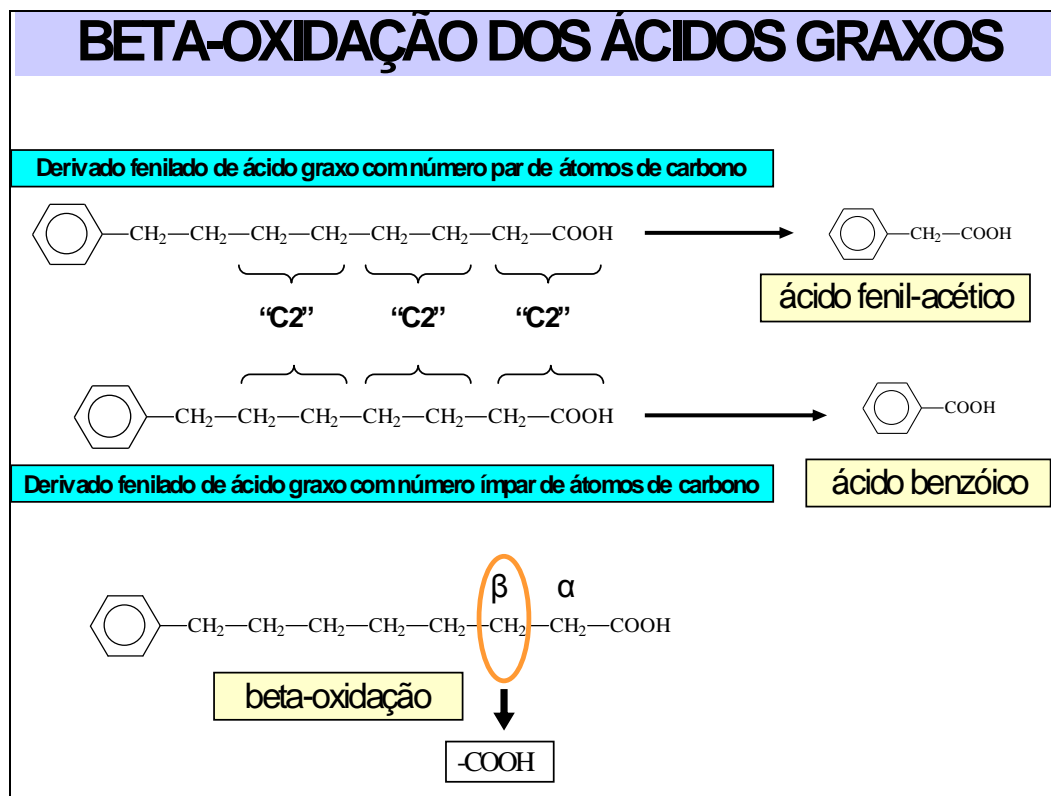
CH₃-(CH₂)₁₄-COOH
APOLAR OU
HIDROFÓBICO

DESTINO DO GLICEROL



2. BETA-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos resultantes dos triglicerídeos sofrem metabolização diferente: serão transformados em acetil-CoA, independentemente do número de carbono na molécula, por um processo bioquímico denominado de **beta-oxidação**, o qual é efetuado pelo mitocôndrio. Apenas 5 enzimas contidas no estroma desta organela fazem esta oxidação química, a qual exige coenzima e grupo prostético oxidados (NAD^+ e FAD , respectivamente).



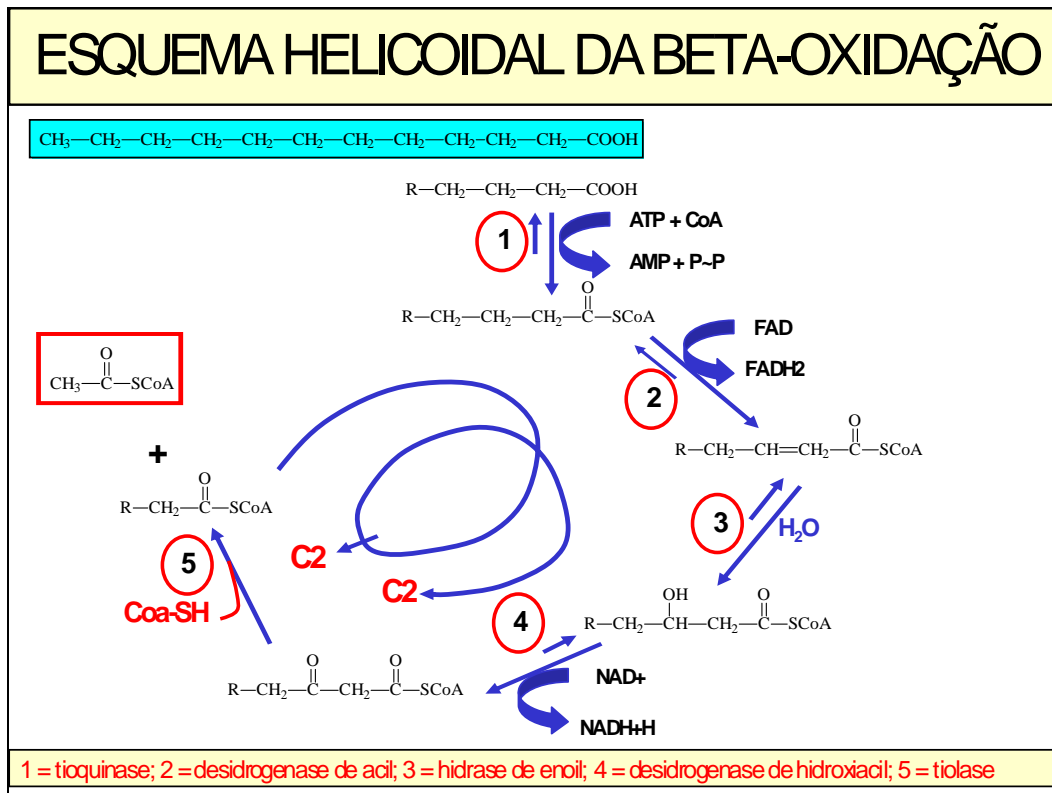
A elucidação deste mecanismo se iniciou com os trabalhos de Knoop, que em 1904 ministrou a cães **derivados fenilados** dos ácidos graxos com diferentes átomos de carbono. Devido à dificuldade do organismo metabolizar o grupo fenil, o mesmo poderia ser pesquisado na urina, fornecendo informações sobre a maneira como os ácidos graxos seriam degradados. Sua observação da excreção urinária de ácido benzóico ou ácido fenil-acético (dependendo do número par ou ímpar de átomos de carbono no derivado fenilado), o levou a deduzir uma possível oxidação seqüencial do carbono beta da molécula do ácido graxo.

Entretanto a exata compreensão do processo somente foi, possível décadas depois, com a descoberta do acetil-CoA e disponibilidade de técnicas de fracionamento celular que permitiram o isolamento do mitocôndrio, organela na qual a beta-oxidação se processava.

3. CARACTERÍSTICAS DA BETA-OXIDAÇÃO

O processo metabólico também é referido como **esquema helicoidal da beta-oxidação**, pois que a primeira reação (tioquinase) atua apenas uma vez no ácido graxo, ativando-o na forma de acil-CoA. Nesta reação se consome ATP (apenas 1 por molécula de ácido graxo a ser degradado). A seguir o acil-CoA sofre oxidação (desidrogenase de acil), hidratação (hidrase de enoil), nova oxidação (desidrogenase de hidroxi-acil) e por final uma cisão do ceto-acil (pela ação da tiolase). Nesta última reação, é removido um fragmento molecular com 2 átomos de carbono do ácido graxo original (na forma de

acetil-CoA), resultando num acil-CoA com 2 átomos de carbono a menos que o original. Este acil é novamente processado por estas 4 últimas enzimas, tantas vezes quanto necessárias, para que os acil-CoA sejam convertidos em acetil-CoA. Na última “volta” deste esquema helicoidal, são geradas 2 moléculas de acetil-CoA. Em cada “volta” do helicóide são geradas uma molécula de NADH+H e uma de FADH₂ (em formas reduzidas).



Como as enzimas responsáveis pela beta-oxidação estão no mitocôndrio, os produtos gerados (acetil-CoA e coenzimas reduzidas), serão processados imediatamente pelo Ciclo de Krebs e Cadeia Respiratória, respectivamente. Tal localização da beta-oxidação representa economia para a célula, pois não há a necessidade de translocação dos metabólicos no interior da mesma.

4. RENDIMENTO ENERGÉTICO DA OXIDAÇÃO BIOLÓGICA COMPLETA DE UM ÁCIDO GRAXO

Consideremos a oxidação biológica completa do **ácido palmítico**, contendo **16 carbonos**, C₁₆H₃₂O₂. Inicialmente pela beta oxidação este ácido se converterá em **8 moléculas de acetil-CoA** (cada qual com 2 átomos de carbono do ácido graxo). Estas 8 moléculas de acetil-CoA serão geradas em **7 “voltas”** do esquema helicoidal, pois que na última volta formam-se 2 moléculas de acetil-CoA. Nas 7 “voltas” serão geradas 7 moléculas de NADH+H e 7 moléculas de FADH₂. Cada molécula de acetil-CoA permitirá a formação de 12 moléculas de ATP (ao serem oxidadas pelo Ciclo de Krebs e Cadeia Respiratória). Como o NADH+H e o FADH₂ geram, respectivamente, 3 e 2 moléculas de ATP na Cadeia Respiratória, se calcula um total de 131 moléculas de ATP produzidas, sendo que se gasta apenas uma molécula de ATP na ativação inicial do ácido graxo, resultando na formação líquida de **130 moléculas de ATP** por molécula de ácido palmítico, totalmente oxidada (envolvendo beta-oxidação, ciclo de Krebs e cadeia respiratória).

Em função da energia livre desta oxidação (2.338.000 cal/mol) se verifica uma eficiência de 44,5% no aprisionamento da energia posta em disponibilidade para a síntese de ATP.

RENDIMENTO ENERGÉTICO

$$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2 + 23 \text{O}_2 \longrightarrow 16 \text{CO}_2 + 16 \text{H}_2\text{O} \quad \Delta G = 2.338.000 \text{ cal/mol}$$

Beta-oxidação

16-C \longrightarrow {

- 8 acetil-CoA 8 X 12 = 96
- 7 "voltas" \longrightarrow {
- 7 NADH+H+ 7 X 3 = 21
- 7 FADH2 7 X 2 = 14

TOTAL = 131

Gasto na ativação = -1

TOTAL LÍQUIDO = 130

2.338.000 cal \longrightarrow 100%

130 x 8.000 cal \longrightarrow R%

R = 44,5%

FORMAÇÃO DE ATP PELA OXIDAÇÃO BIOLÓGICA COMPLETA DE UM TRIGLICERÍDEO

$\text{CH}_2\text{—O—CO—(CH}_2\text{)}_{14}\text{—CH}_3$

$\text{CH—O—CO—(CH}_2\text{)}_{16}\text{—CH}_3$

$\text{CH}_2\text{—O—CO—(CH}_2\text{)}_{18}\text{—CH}_3$

\longrightarrow 147 ATP

\longrightarrow 130 ATP

\longrightarrow 165 ATP

\downarrow

22 ATP

\longrightarrow 22 ATP

TOTAL = 454 ATP

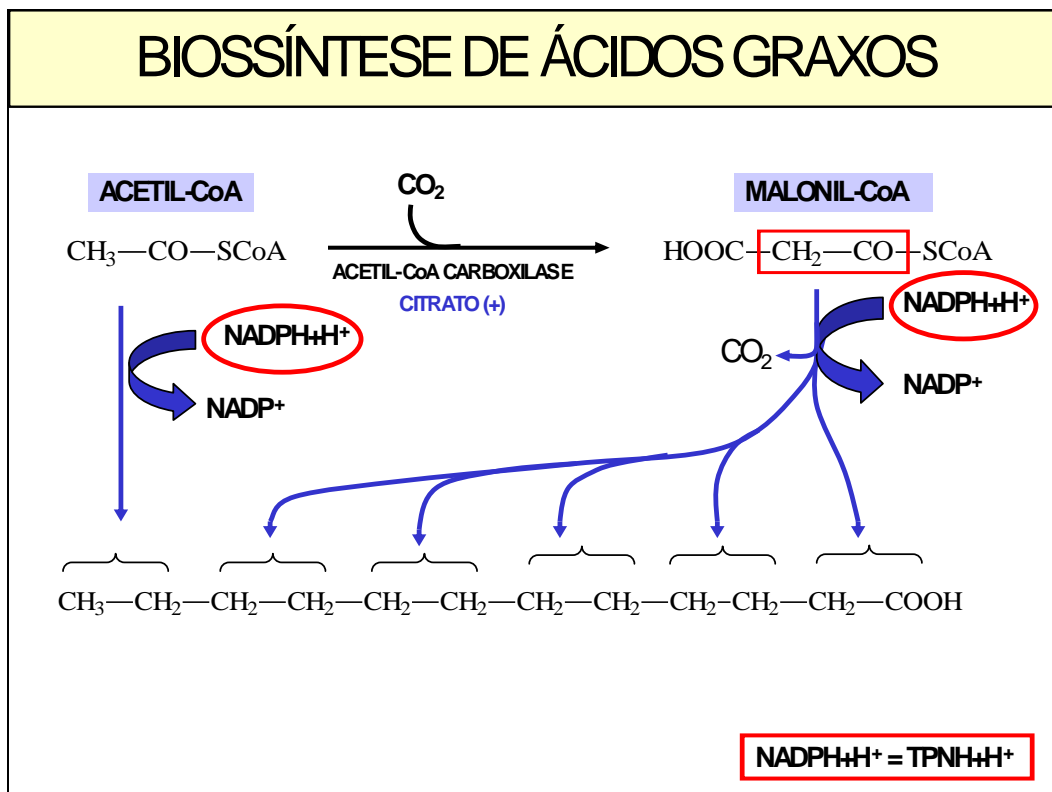
5. BIOSÍNTESE DE ÁCIDO GRAXO

A despeito da limitada reversibilidade das reações da beta-oxidação, o processo de biossíntese dos ácidos graxos é efetuado por um mecanismo completamente distinto, que não veremos em detalhes. No entanto o **substrato** (matéria prima) para a célula fabricar os ácidos graxos é o **acetil-CoA**.

Os 2 carbonos da extremidade metil do ácido graxo é fornecida pelo acetil-CoA, enquanto o alongamento da cadeia é feito pela adição de fragmentos contendo 2 átomos de carbono fornecidos pelo **malonil-CoA**. O malonil-CoA é formado pela carboxilação do próprio acetil-CoA mediante catálise pela **acetil-CoA carboxilase** (enzima que está sob o efeito alostérico de **citrato** –as implicações deste fato na regulação do metabolismo, especialmente na deposição de gordura nos animais e humanos, será posteriormente estudada).

Como o acetil possui um carbono oxidado (na forma de **carbonilo: –CO-**), o mesmo deve ser **reduzido** a grupo **metileno (-CH₂-)** para integrar a molécula do ácido graxo. Tal **redução** (inserção de H e elétrons) é propiciada pelo poder redutor do **NADPH+H**, o qual é exigido em grande quantidade para a montagem da molécula do ácido graxo.

Este poder redutor (NADPH+H) é gerado pela **Via Pentose Fosfato (VPP)**, razão pela qual a mesma é particularmente atuante nas **glândulas mamárias**, onde a síntese de gordura (do leite) é requerida. O mesmo poder redutor é exigido no córtex supra-renal para a síntese dos esteróides e no tecido adiposo para a deposição da gordura subcutânea.



6. FORMAÇÃO DA INSATURAÇÃO E ACLIMATAÇÃO DE PLANTAS

A **dessaturação** dos ácidos graxos, introdução de duplas ligações, é processada em plantas e animais, ao nível mitocondrial e microssomal, requerendo **coenzimas reduzidas e oxigênio molecular**. Entretanto somente as plantas superiores, além de outros microrganismos, possuem a habilidade metabólica de introduzirem **mais que uma**

dupla ligação na cadeia, sintetizando assim os **ácidos graxos poli-insaturados**. Tais ácidos são considerados **essenciais** aos organismos animais, os quais devem ser obtidos através da dieta ou ração.

FORMAÇÃO DA INSATURAÇÃO

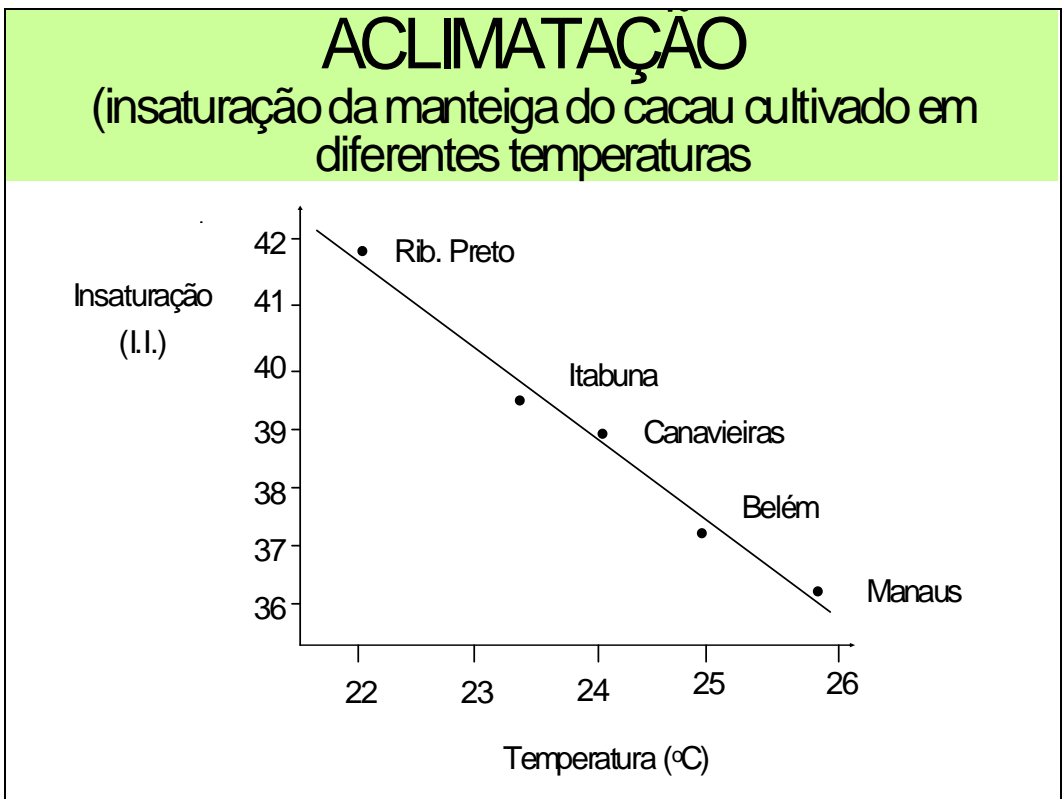
Ácido graxo saturado (>pto.fusão)

$$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$$
$$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH=CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$$

Ácido graxo insaturado (<pto.fusão)

ACLIMATAÇÃO

QUANTO MENOR A TEMPERATURA AMBIENTE, MAIOR A CONCENTRAÇÃO DE OXIGÊNIO NO AMBIENTE CELULAR, MAIOR A INTENSIDADE DA REAÇÃO DE INSATURAÇÃO, MAIOR A FLUIDEZ DA MEMBRANA PLASMÁTICA



Nesta reação o **oxigênio molecular se constitui em um substrato**. Esta pode ser a solução encontrada durante a evolução para que plantas e animais possam se adaptar em ambientes mais frios (**aclimação**). Sabemos que as injúrias causadas pelo frio (até mesmo a morte da célula ou organismo) estão relacionadas com a perda da **fluidez das membranas lipoprotéicas** (plasmática e aquelas que revestem as organelas celulares). O abaixamento da temperatura pode levar ao congelamento ou **enrijecimento** da fração lipídica (fosfolipídeos das lipoproteínas), que se congeladas se rompem, descompartimentando os processos celulares. Como os ácidos graxos **insaturados** apresentam **menor ponto de fusão**, a proporção dos mesmos, terá relação direta com a **tolerância ao frio**. Assim, em ambientes mais frios, os organismos buscam uma adaptação sintetizando uma **maior proporção de ácidos graxos insaturados**, para garantir uma fluidez adequada à suas membranas (e impedindo o congelamento das mesmas).

Nesta **reação de insaturação**, a participação do oxigênio como substrato é, ao mesmo tempo, o sensor de temperatura e o mecanismo para induzir uma maior síntese de ácidos graxos insaturados. Quanto menor a temperatura do ambiente, maior a concentração de oxigênio dissolvido no fluido celular, e mais facilmente ocorrerá a formação da insaturação. Este mecanismo explica porque o cacauero plantado em diferentes latitudes (com diferentes temperaturas) produz manteiga de cacau (triglicerídeo) com diferentes “índices de iodo” (parâmetro químico que avalia a quantidade de duplas ligações num óleo ou gordura). No mercado internacional a manteiga de cacau de maior grau de saturação (menor índice de iodo) alcança maiores valores, pois a indústria chocolateira valoriza o alto ponto de fusão do chocolate (evita que o mesmo se derreta facilmente).