

Metabolismo de Lipídios



Thaisa Netto Souza Valente Frossard
Farmacêutica Bioquímica - UFJF-GV
Mestranda em Bioquímica e Biologia Molecular



Lipídios

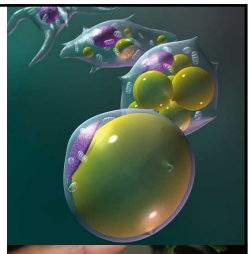
Representantes: gorduras, ceras, óleos e compostos relacionados.



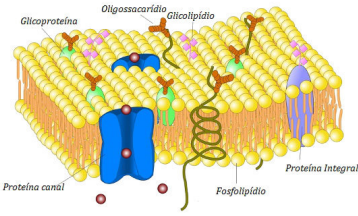


Funções

- Estrutura da membrana celular;
- Reserva de energia;
- Síntese de vitaminas e hormônios;
- Cofatores enzimáticos;
- Pigmentos fotossensíveis;
- Mensageiros intracelulares;
- Transportadores de elétrons;
- Chaperonas;
- Agentes emulsificantes;
- Proteção;
- Isolantes térmicos.

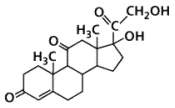




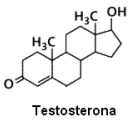




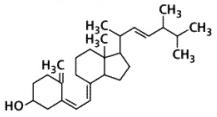
Colesterol



Cortisona



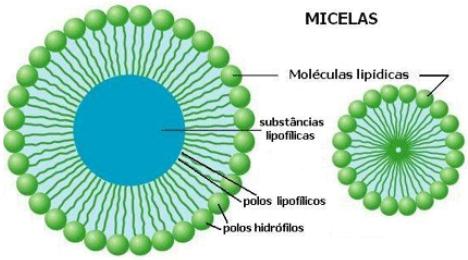
Testosterona



Vitamina D

Características

- Baixa solubilidade em água;
- Solubilidade em solventes orgânicos (éter e clorofórmio);
- Encontrados na forma de micelas.



Moléculas lipídicas podem ser constituídas de ácidos graxos, sais de ácidos graxos, fosfolipídios ou outras moléculas similares.



Classificação

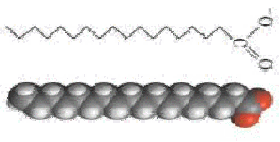
- **Ácidos graxos**
  - Saturados
  - Insaturados (cis e trans)
- **Armazenamento:** Triacilglicerol
- **Estrutural:** Ceras
- **Lipídios de membrana**
  - Fosfolipídios (esfingolipídios e glicerofosfolipídios)
  - Glicolipídios (esfingolipídios e galactolipídios)
- **Cofatores**
  - Vitaminas
  - Quinonas
- **Mensageiros**
  - Eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos)
- **Esteróis**
  - Hormônios
  - Vitaminas
  - Colesterol

Ácidos graxos:

São ácidos carboxílicos, de cadeia aberta e longa (com 10 a 24 átomos de carbono);

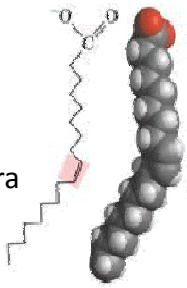
Saturados

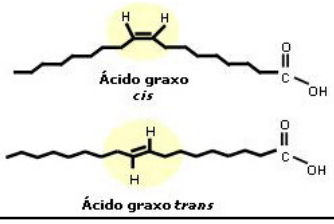
- Ligações simples;
- Origem animal;
- Ponto de fusão elevado;
- Sólidos à temperatura ambiente;
- Manteiga, banha, sebo.



Insaturados

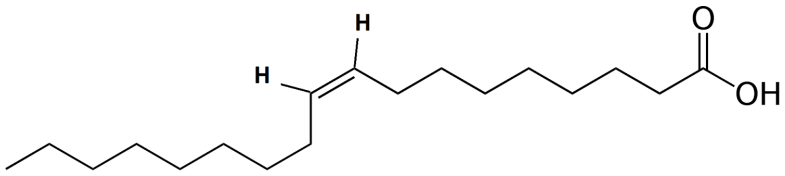
- Ligação dupla;
- Origem vegetal;
- Baixo ponto de fusão;
- Líquidos à temperatura ambiente;
- Óleo de soja, milho...





Cis

- Em quase todos os ácidos graxos insaturados que ocorrem naturalmente, as ligações duplas encontram-se em configuração *cis.*



Conformação *cis*

Hidrogenação de Ác. graxos insaturados

Óleos vegetais são hidrogenados parcialmente:

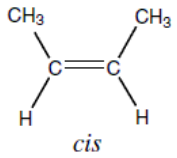
- Aumentar o prazo de validade;
- Aumentar a sua estabilidade às altas temperaturas;
- Converte muitas das ligações duplas *cis* em ligações simples aumentando o ponto de fusão dos óleos;

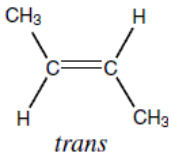
Efeito indesejado: algumas ligações duplas *cis* são convertidas em ligações duplas trans.

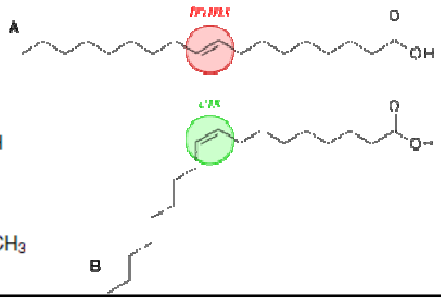
Trans

- Aumentam o nível de triacilgliceróis;
- Aumento do nível de LDL;
- Diminuição do HDL;
- Aumento da gordura visceral;
- Produção de placa de ateroma;
- Obesidade;
- Diabetes;

Produzidos pela fermentação no rúmen de animais leiteiros, e são obtidos dos laticínios e da carne.





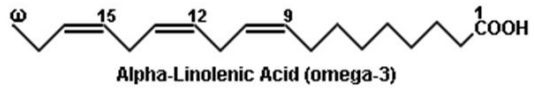


Ranço

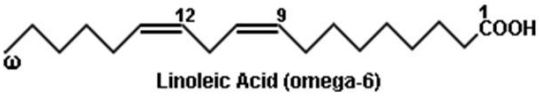
- Gosto e o cheiro desagradáveis;
- Clivagem oxidativa das ligações duplas em ácidos graxos insaturados que produz:
  - aldeídos e ácidos carboxílicos de menor comprimento de cadeia e, portanto, de maior volatilidade



Ácidos graxos essenciais



Alpha-Linolenic Acid (omega-3)



Linoleic Acid (omega-6)



Ácido Eicosapentaenóico (EPA, 20:5 ω-3)



Ácido Araquidônico (AA 20:4 ω-6)

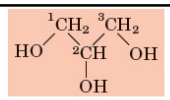
Ácidos graxos essenciais

- Mamíferos podem sintetizar ácidos graxos saturados e mono-insaturados;
- Os Ácidos linoleico (18:2) e linolênico (18:3) não podem ser sintetizados, devendo ser obtidos na dieta;
  - Ambos são necessários para a biosíntese das prostaglandinas

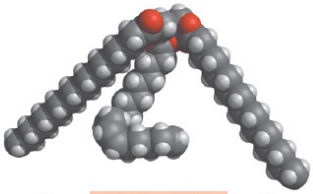
Lipídios Armazenamento Triglicerídios

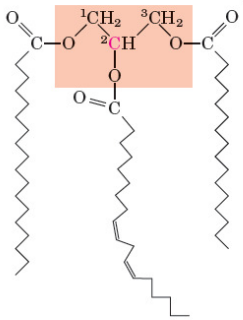
Esterificação do glicerol com 3 ácidos graxos;

A oxidação de um grama de triacilgliceróis libera mais do que o dobro de energia do que a oxidação de um grama de carboidratos.



Glicerol





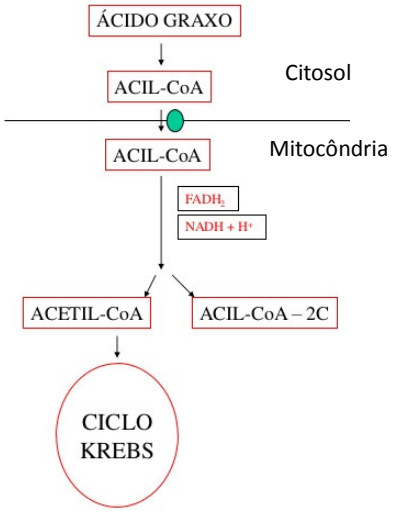
1-estearoil, 2-linoleoil, 3-palmitoil glicerol, um triacilglicerol misto

Metabolismo de TAG e Glicerol

- As células podem obter combustíveis de ácidos graxos de três fontes:
  - gorduras consumidas na dieta;
  - gorduras armazenadas nas células como gotículas de lipídeos;
  - gorduras sintetizadas no fígado para exportação a outro órgão.

Obtenção de energia

- Ocorre pelo processo repetitivo de quatro etapas, chamado de ***β-oxidação***, por meio do qual os ácidos graxos são convertidos em acetil-CoA;
- Como o ácido graxo livre e o glicerol chegam ao citosol da célula????



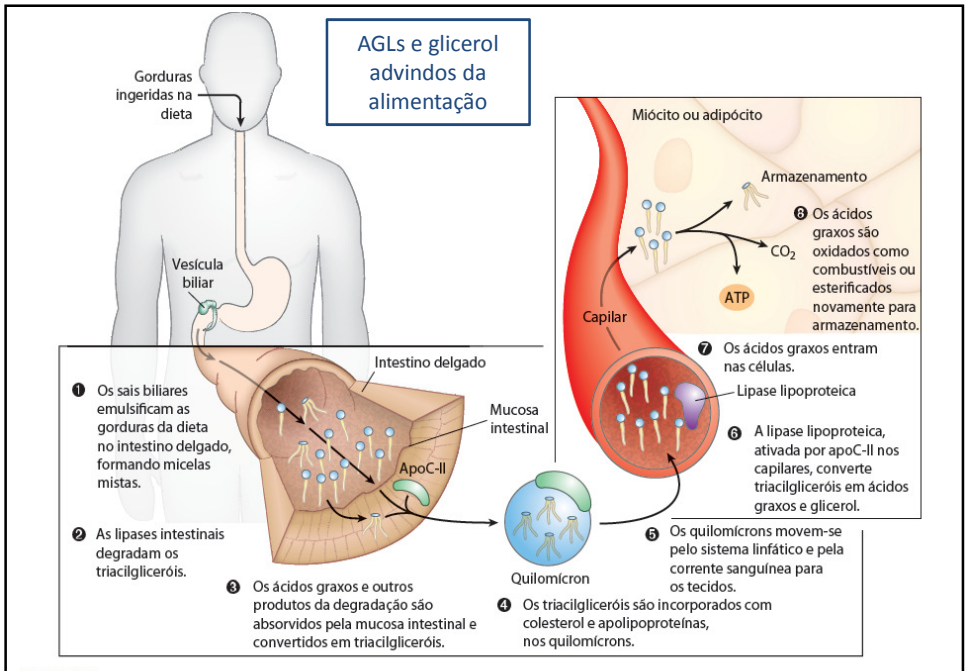
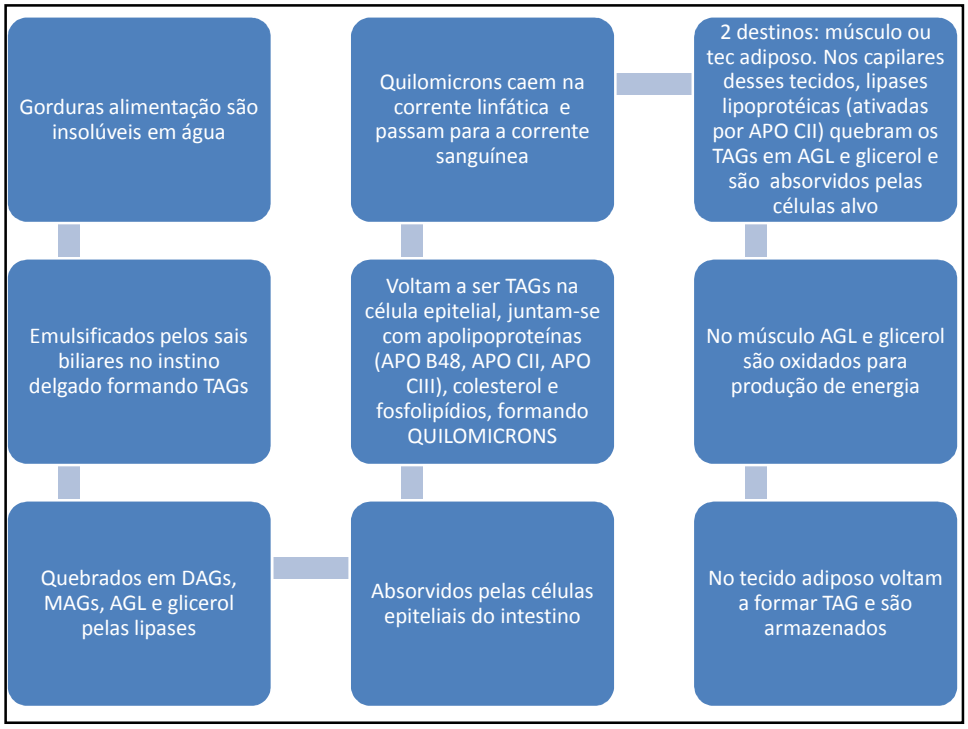


FIGURA 17-1 O processamento dos lipídeos da dieta em vertebrados. A digestão e a absorção dos lipídeos da dieta ocorrem no intestino delgado, e os ácidos graxos liberados dos triacilgliceróis são empacotados e distribuídos para os músculos e o tecido adiposo.



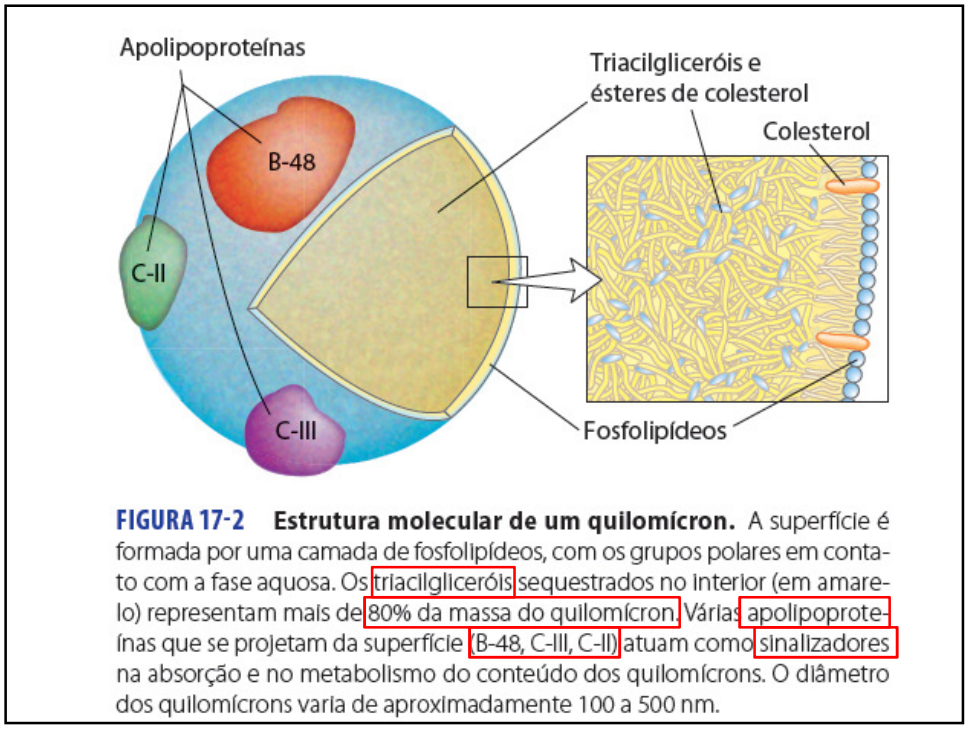
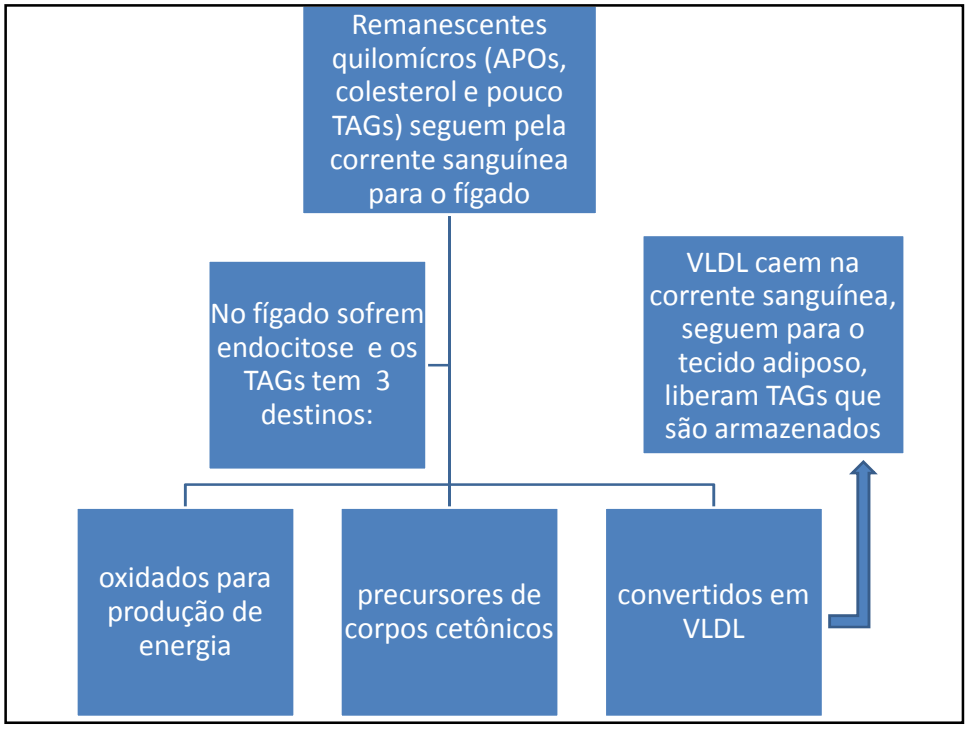
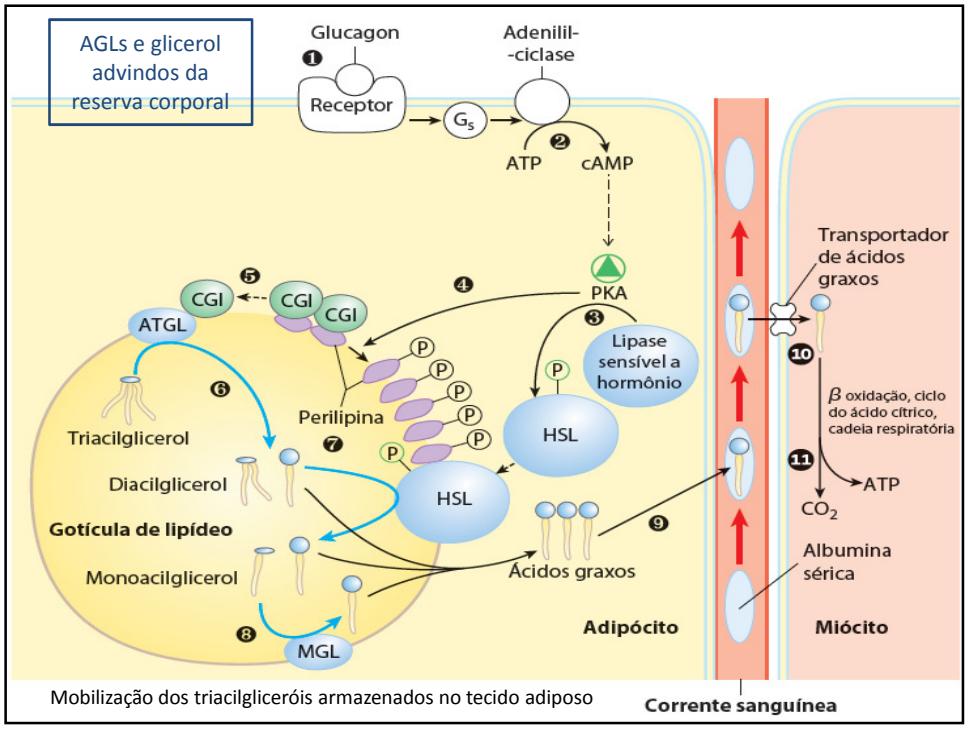
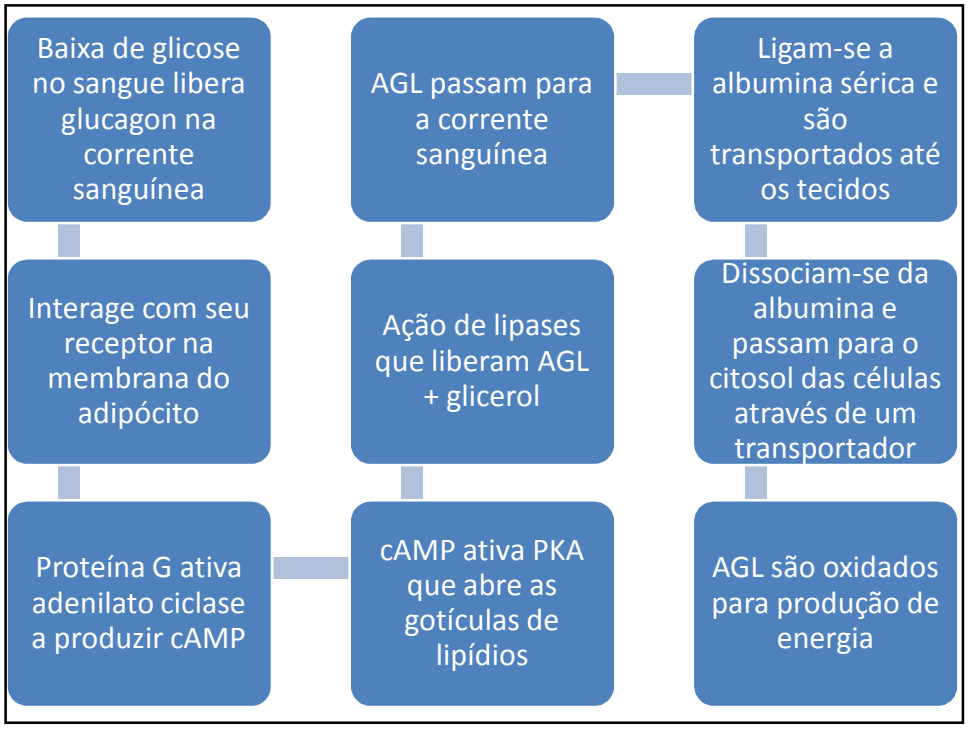


FIGURA 17-2 **Estrutura molecular de um quilomícron.** A superfície é formada por uma camada de fosfolipídeos, com os grupos polares em contato com a fase aquosa. Os triacilgliceróis sequestrados no interior (em amarelo) representam mais de 80% da massa do quilomícron. Várias apolipoproteínas que se projetam da superfície (B-48, C-III, C-II) atuam como sinalizadores na absorção e no metabolismo do conteúdo dos quilomícrons. O diâmetro dos quilomícrons varia de aproximadamente 100 a 500 nm.





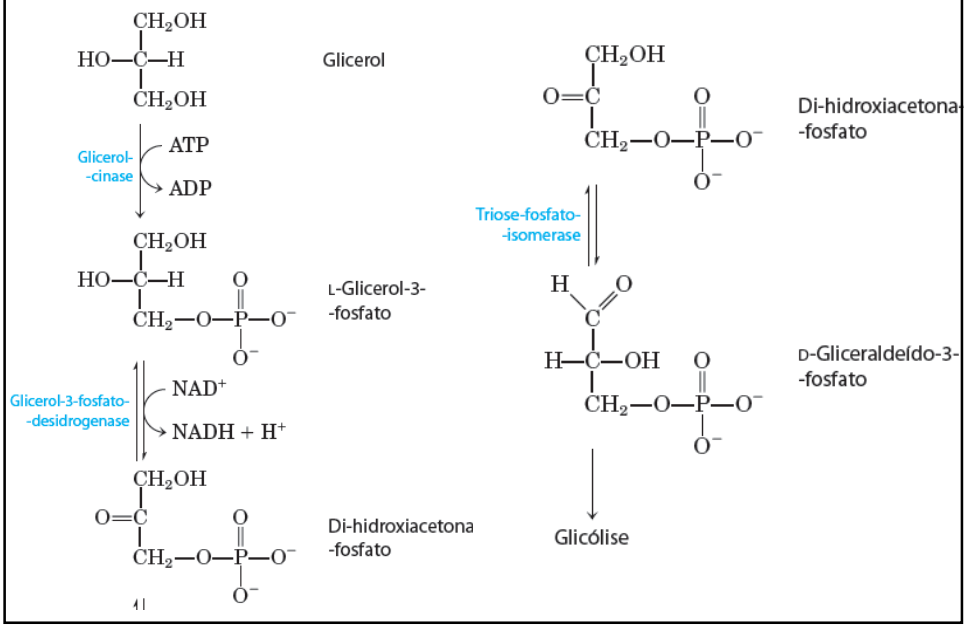
Mobilização dos triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo



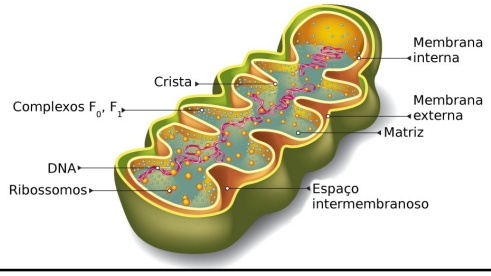
Produção de energia

- Energia a partir do Glicerol;
- Energia a partir dos ácidos graxos livres:
  - Ácidos graxos com ≤ 12C;
  - Ácidos graxos com ≥ 14C;
  - Ácidos graxos saturados com números pares de C;
  - Ácidos graxos monoinsaturados com números pares de C;
  - Ácidos graxos poliinsaturados com números pares de C;
  - Ácidos graxos com número de C ímpar;

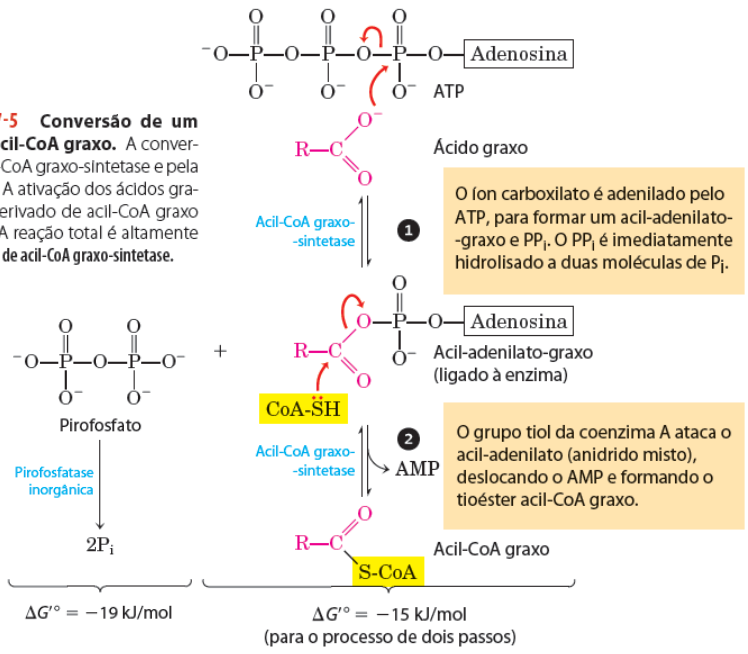
A entrada do glicerol na via glicolítica



- Ácidos graxos com 12C ou menos entram diretamente na mitocôndria;
- Ácidos graxos com mais de 14C precisam passar pelo ciclo da carnitina (3 reações) para entrar na mitocôndria.



1ª reação



MECANISMO-FIGURA 17-5 **Conversão de um ácido graxo em uma acil-CoA graxo.** A conversão é catalisada pela acil-CoA graxo-sintetase e pela pirofosfatase inorgânica. A ativação dos ácidos graxos pela formação do derivado de acil-CoA graxo ocorre em duas etapas. A reação total é altamente exergônica. **Mecanismo de acil-CoA graxo-sintetase.**

- O Acil-CoA graxo formado tem duas possibilidades:
  - Utilizados no citosol para sintetizar lipídeos de membrana;
  - Passa para dentro da mitocôndria (2 reações);

2ª e 3ª reações

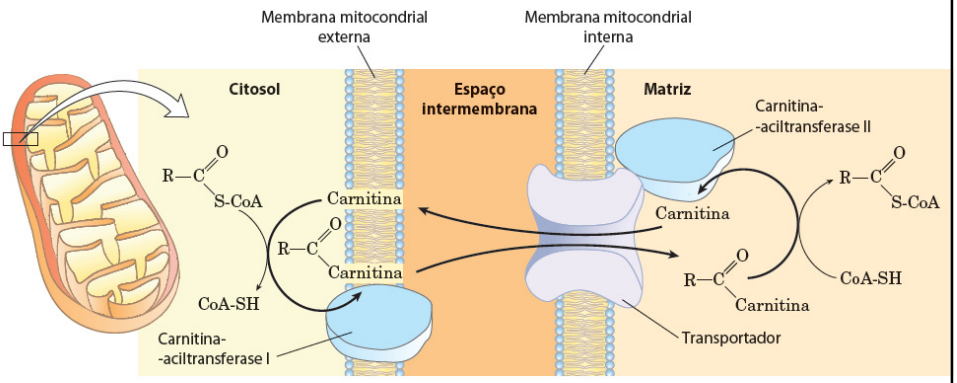


FIGURA 17-6 **Entrada de ácido graxo na mitocôndria pelo transportador acil-carnitina/carnitina.** Após a formação da acil-carnitina-graxo na membrana externa ou no espaço intermembrana, ela se desloca para a matriz pela difusão facilitada por meio do transportador na membrana interna. Na matriz, o grupo acila é transferido para a coenzima A mitocondrial, tornando a carnitina livre para retornar ao espaço intermembrana pelo mesmo transportador. A aciltransferase I é inibida por malonil-CoA, o primeiro intermediário na síntese de ácidos graxos (ver Figura 21-2). Essa inibição evita a síntese e a degradação simultâneas dos ácidos graxos.

B-oxidação de ác. graxos saturados de nº par de C

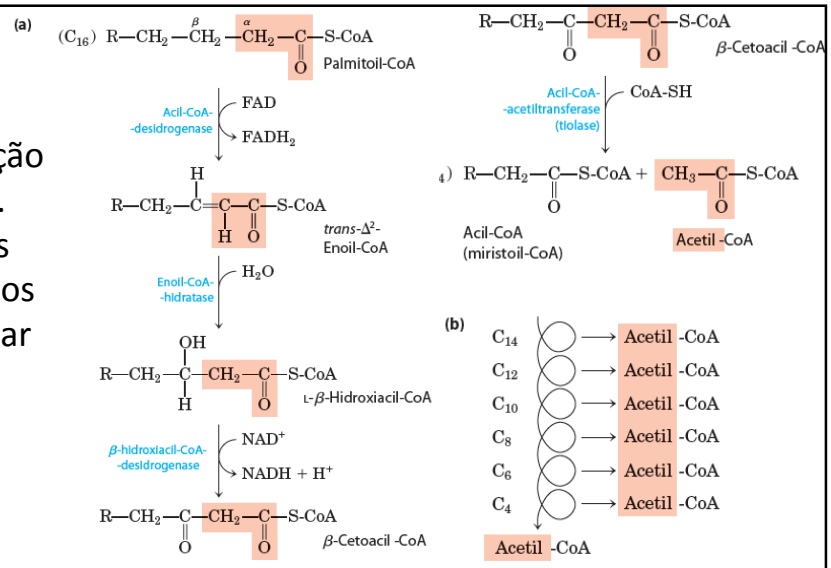


FIGURA 17-8 **A via da β-oxidação.** **(a)** Em cada passagem por essa sequência de quatro passos, um resíduo acetil (sombreado em cor salmão) é removido na forma de acetil-CoA da extremidade carboxílica da cadeia acil graxo – nesse exemplo, o palmitato (C_{16}), que entra como palmitoil-CoA. **(b)** Mais seis passagens pela via produzem mais sete moléculas de acetil-CoA, a sétima vinda dos dois últimos átomos de carbono da cadeia de 16 carbonos. Oito moléculas de acetil-CoA são formadas no total.

B-oxidação de ác. graxos monoinsaturados de nº par de C

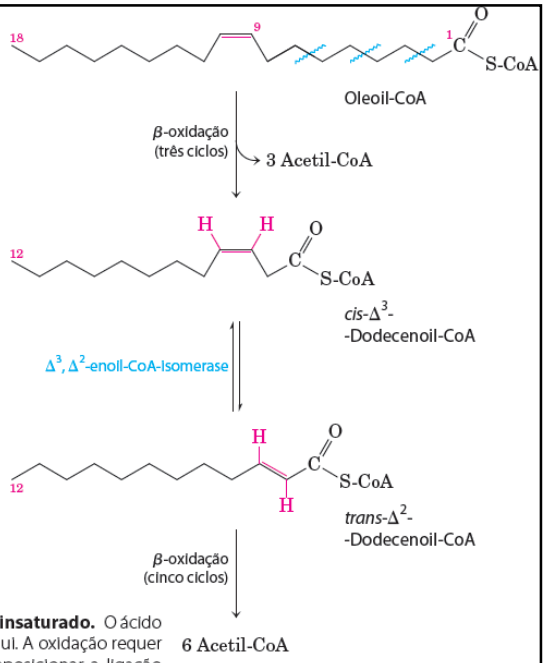


FIGURA 17-10 **Oxidação de um ácido graxo monoinsaturado.** O ácido oleico, como oleoil-CoA (Δ^9), é o exemplo utilizado aqui. A oxidação requer uma enzima adicional, enoil-CoA-isomerase, para reposicionar a ligação dupla, convertendo o isômero *cis* em um isômero *trans*, um intermediário normal na β-oxidação.

B-oxidação de ác. graxos poliinsaturados de nº par de C

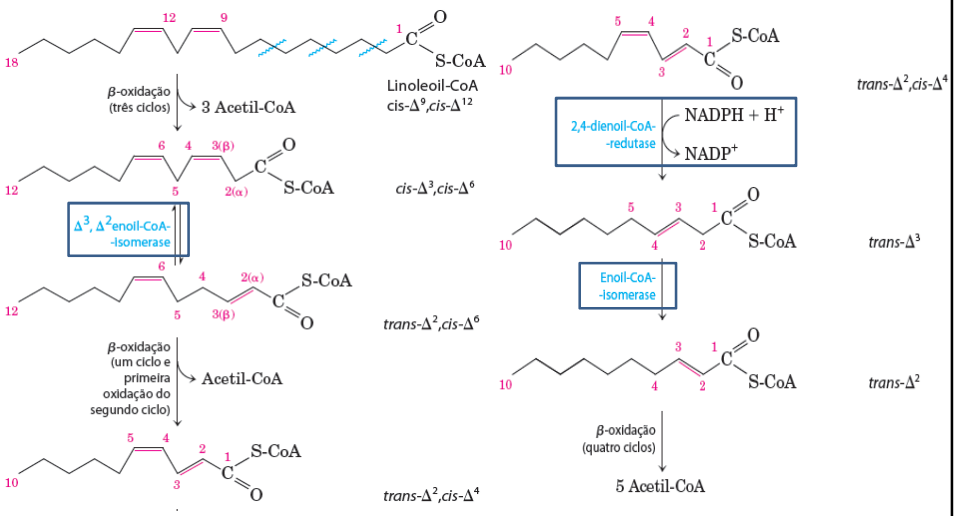


FIGURA 17-11 **Oxidação de um ácido graxo poli-insaturado.** O exemplo aqui é o ácido linoleico, como linoleoil-CoA ($\Delta^{9,12}$). A oxidação requer uma segunda enzima auxiliar além da enoil-CoA-isomerase: a 2,4-dienoil-CoA-redutase dependente de NADPH. A ação combinada dessas duas enzimas converte um intermediário *trans*-Δ^2,*cis*-Δ^4-dienoil-CoA ao substrato *trans*-Δ^2-enoil-CoA necessário para a β-oxidação.

B-oxidação de ác. graxos de nº ímpar de C

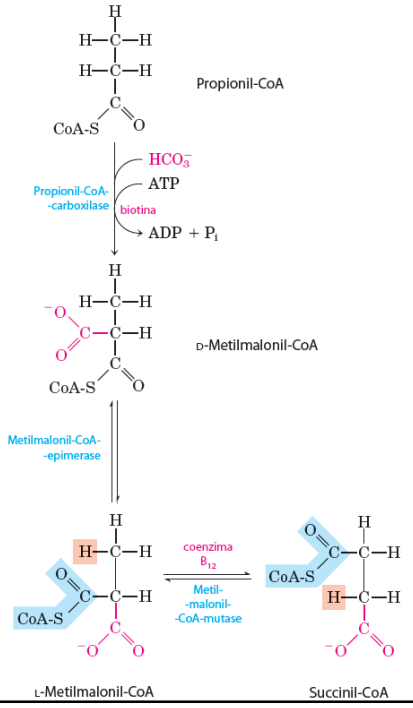


FIGURA 17-12 **Oxidação da propionil-CoA produzida pela β-oxidação de ácidos graxos de número ímpar.** A sequência envolve a carboxilação do propionil-CoA em D-metilmalonil-CoA e a conversão desse último em succinil-CoA. Esta conversão requer a epimerização de D- a L-metilmalonil-CoA, seguida por uma reação notável na qual os substituintes em átomos de carbono adjacentes trocam de posição (ver Quadro 17-2).

Regulação

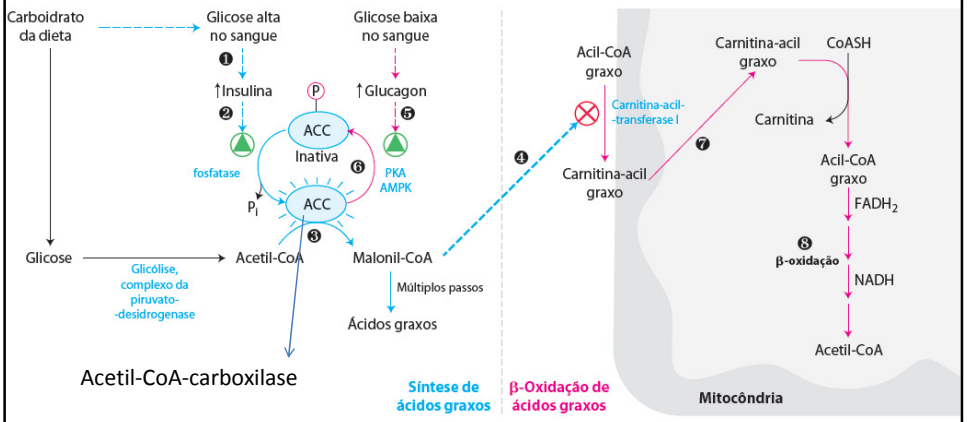
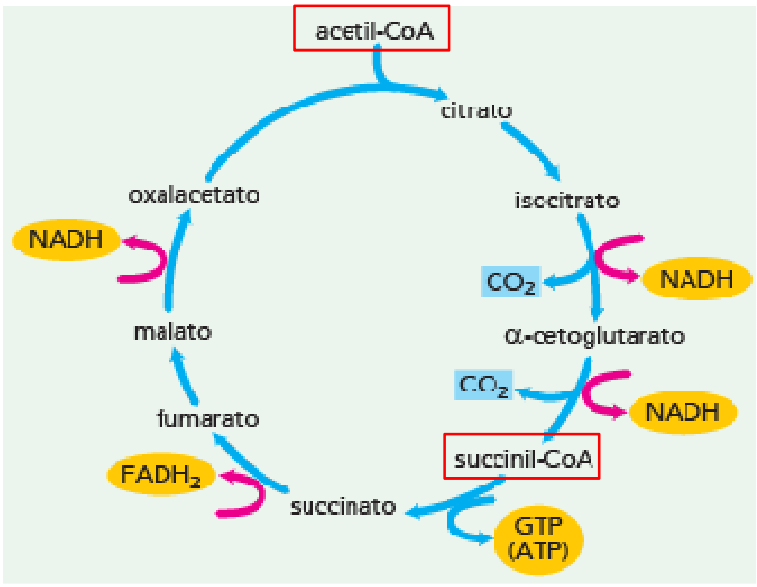


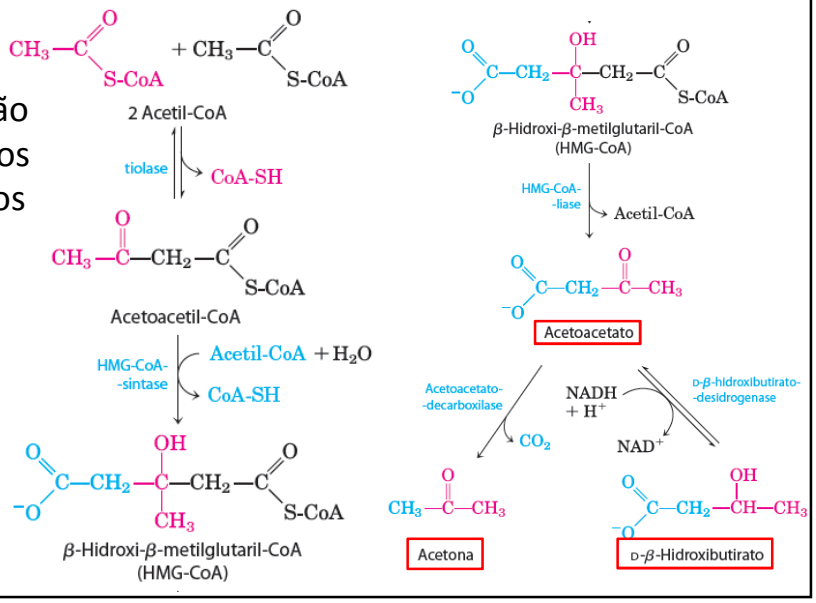
FIGURA 17-13 **Regulação coordenada da síntese e da degradação dos ácidos graxos.** Quando a dieta disponibiliza uma fonte imediata de carboidratos como combustível, a β-oxidação dos ácidos graxos é desnecessária, sendo, portanto, desativada. Duas enzimas são essenciais na coordenação do metabolismo dos ácidos graxos: a acetil-CoA-carboxilase (ACC), primeira enzima na síntese dos ácidos graxos (ver Figura 21-1), e a carnitina-aciltransferase I, que limita o transporte de ácidos graxos para dentro da matriz mitocondrial para a β-oxidação (ver Figura 17-6). A ingestão de uma refeição rica em carboidratos aumenta o nível de glicose no sangue e, portanto, ❶ ativa a liberação de insulina. ❷ A proteína-fosfatase dependente de insulina desfosforila a ACC, ativando-a. ❸ A ACC catalisa a formação de malonil-CoA (o primeiro intermediário da síntese de ácidos graxos), e ❹ o malonil-CoA inibe a carnitina-aciltransferase I, impedindo assim a entrada de ácidos graxos na matriz mitocondrial. Quando baixam os níveis de glicose no sangue, entre as refeições, ❺ a liberação de glucagon ativa a proteína-cinase dependente de cAMP (PKA), que ❻ fosforila e inativa a ACC. Com a baixa concentração de malonil-CoA, a inibição da entrada de ácidos graxos na mitocôndria é aliviada, e ❼ os ácidos graxos entram na matriz mitocondrial e ❽ tornam-se o principal combustível. Como o glucagon também ativa a mobilização de ácidos graxos no tecido adiposo, um suprimento de ácidos graxos começa a chegar ao sangue.

Qual o caminho da Acetil-CoA???



Qual o caminho da Acetil-CoA???

Formação de Corpos cetônicos



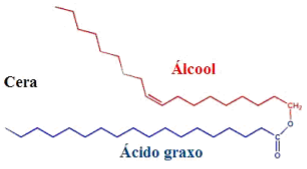
Corpos Cetônicos

- São usados como combustível em todos os tecidos, exceto o fígado (carece de tioforase);
- Permitem a oxidação contínua de ácidos graxos com mínima oxidação de acetil-CoA;
- A produção e a exportação de corpos cetônicos liberam a coenzima A, permitindo a contínua oxidação dos ácidos graxos;
- A oxidação de B-hidroxibutirato e acetoacetato também produzem energia.

Lipídios Estruturais
Ceras

São ésteres de ácidos graxos saturados e insaturados de cadeia longa (C14 a C36) com alcoóis de cadeia longa (C16 a C30)



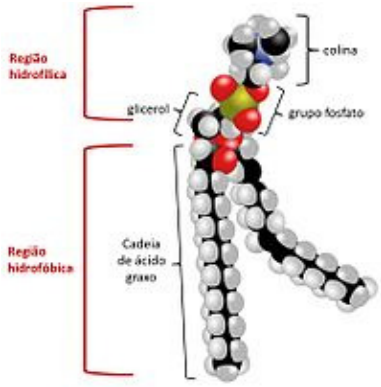


$$CH_3(CH_2)_{14}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-(CH_2)_{28}-CH_3$$

Ácido Palmítico — 1-Triacontanol

Lipídios de membranas

- anfipáticos: uma extremidade da molécula é hidrofóbica e a outra é hidrofílica;



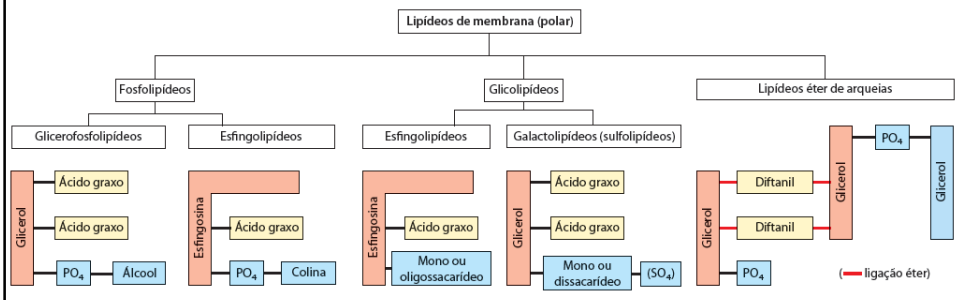


FIGURA 10-7 Alguns tipos comuns de lipídeos de armazenamento e de membrana. Todos os tipos de lipídeos representados aqui têm ou glicerol ou esfingosina como esqueleto (em cor salmão), ao qual estão ligados um ou mais grupos alquila de cadeia longa (em amarelo) e um grupo cabeça polar (em azul). Em triacilgliceróis, glicerofosfolipídeos, galactolipídeos e sulfolipídeos, os grupos alquilas são ácidos graxos em ligação éster. Os esfingolipídeos contêm um único ácido graxo em ligação amida com o esqueleto de esfingosina. Os lipídeos de membrana de arqueias são variáveis; aqueles representados aqui têm duas cadeias alquilas muito longas e ramificadas, cada extremidade em ligação éter com a porção glicerol. Nos fosfolipídeos, o grupo cabeça polar está unido por meio de ligação fosfodiéster, enquanto os glicolipídeos têm uma ligação glicosídica direta entre o açúcar do grupo cabeça e o esqueleto de glicerol.

Fosfolipídios

- As regiões hidrofóbicas são compostas por ácidos graxos ligados ao glicerol ou a esfingosina;
- O grupo cabeça polar está unido à porção hidrofóbica por uma ligação fosfodiéster.

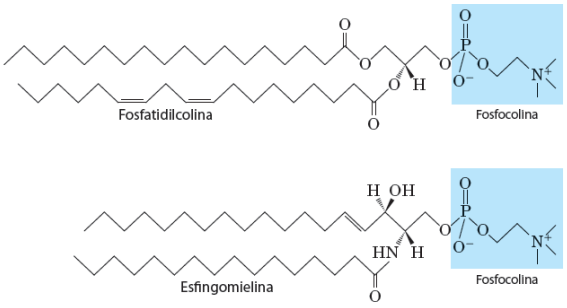
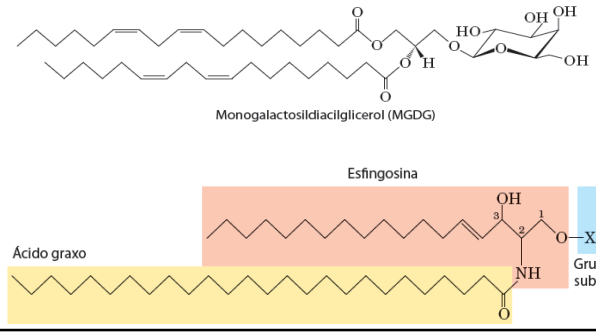


FIGURA 10-14 As estruturas moleculares de duas classes semelhantes de lipídeos de membrana. A fosfatidilcolina (glicerofosfolipídeo) e a esfingomielina (esfingolipídeo) possuem dimensões e propriedades físicas similares, mas, presumivelmente, exercem papéis diferentes nas membranas.

Glicolipídios

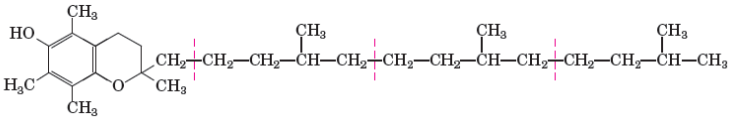
- Contêm ácidos graxos esterificados com o glicerol ou esfingosina e têm um açúcar simples ou um oligossacarídeo complexo em suas extremidades polares;



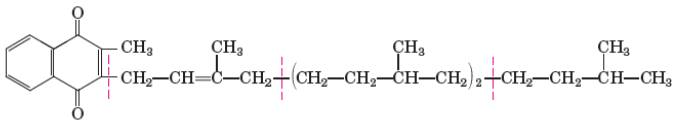
Lipídios Cofatores
Vitaminas e quinonas

As vitaminas E e K e as quinonas lipídicas são cofatores de oxirredução.

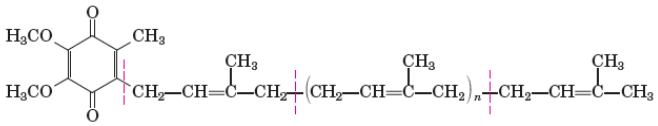
(a)
Vitamina E: antioxidante



(b)
Vitamina K_1: cofator da coagulação sanguínea (filoquinona)

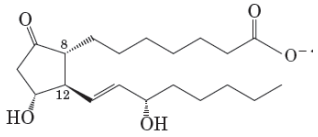


(d)
Ubiquinona: transportador de elétrons da mitocôndria (coenzima Q) (n = 4 a 8)



Lipídios Mensageiros
Eicosanóides - Prostaglandinas

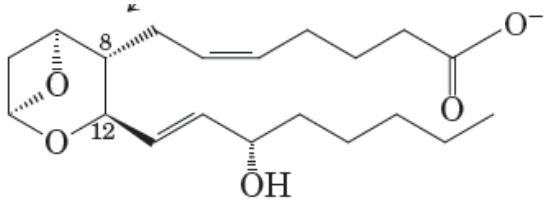
- Derivados do ácido araquidônico;
- Apresentam diversas funções:
  - Estimulam a contração da musculatura lisa do útero durante a menstruação e o trabalho de parto;
  - Afetam o fluxo sanguíneo a órgãos específicos, o ciclo sono-vigília e a sensibilidade de certos tecidos a hormônios como a epinefrina e o glucagon;
  - Elevam a temperatura corporal (produzindo a febre) e causam inflamação e dor.



Prostaglandina E_1 (PGE_1)

Lipídios Mensageiros
Eicosanóides - Tromboxanos

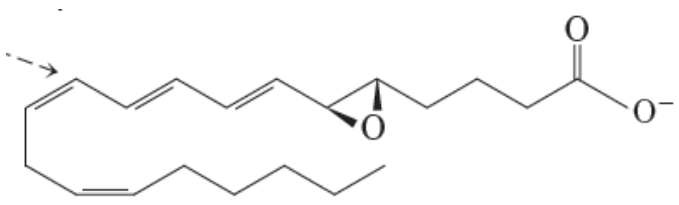
- Contêm um anel de seis membros que contém éter;
- São produzidos pelas plaquetas;
- Atuam na formação dos coágulos e na redução do fluxo sanguíneo no local do coágulo.



Tromboxano A_2

Lipídios Mensageiros
Eicosanóides - Leucotrienos

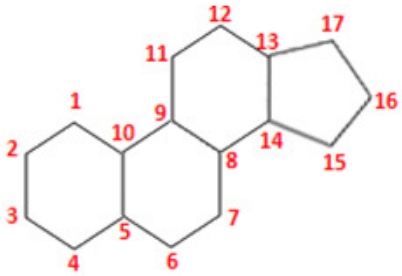
- Induz a contração da musculatura lisa que envolve as vias aéreas até o pulmão;
- Choque anafilático;
- Asma.



Leucotrieno A_4

Lipídios Esteróis

- Compostos caracterizados por um sistema rígido de quatro anéis hidrocarbonados fusionados.



Estrutura em comum dos esteroides

Lipídios Esteróis
Hormônios

- Circulam pela corrente sanguínea (em carreadores proteicos) do local onde foram produzidos até os tecidos-alvo, onde entram nas células, ligam-se a receptores protéicos altamente específicos no núcleo e causam mudanças na expressão gênica;
- Têm afinidade muito alta por seus receptores:
  - concentrações muito baixas são suficientes para produzir respostas nos tecidos-alvo.
- Os principais grupos de hormônios esteróides são:
  - hormônios sexuais masculinos e femininos;
  - hormônios produzidos pelo córtex suprarrenal, cortisol e aldosterona

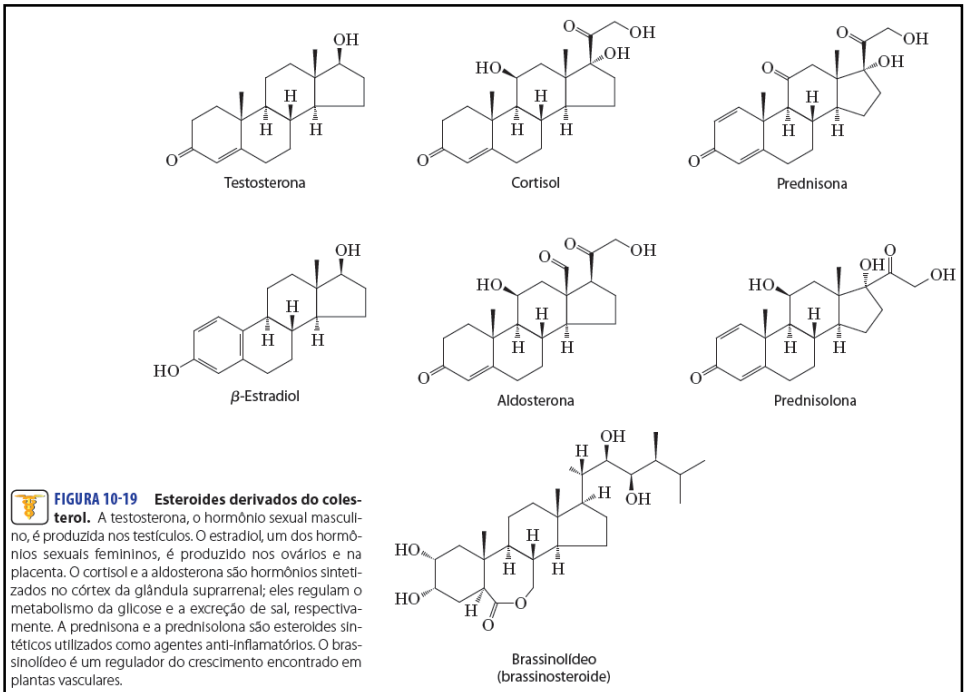


FIGURA 10-19 Esteroides derivados do colesterol. A testosterona, o hormônio sexual masculino, é produzida nos testículos. O estradiol, um dos hormônios sexuais femininos, é produzido nos ovários e na placenta. O cortisol e a aldosterona são hormônios sintetizados no córtex da glândula suprarrenal; eles regulam o metabolismo da glicose e a excreção de sal, respectivamente. A prednisona e a prednisolona são esteroides sintéticos utilizados como agentes anti-inflamatórios. O brassinolídeo é um regulador do crescimento encontrado em plantas vasculares.

Lipídios Esteróis Vitaminas

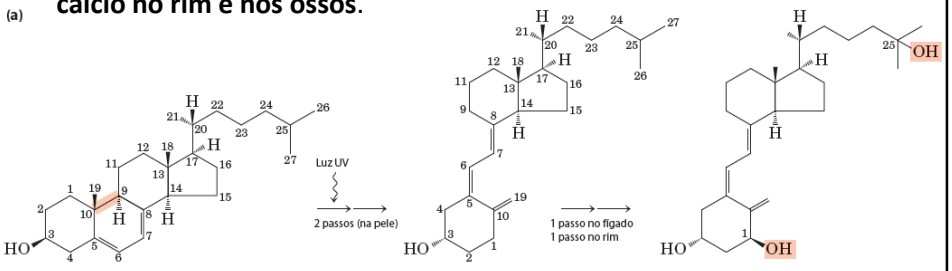
- Quatro grupos das vitaminas A, D, E e K, todos compostos isoprenoides sintetizados pela condensação de múltiplas unidades de isopreno;
- D e A servem como precursores de hormônios.



Lipídios Esteróis
Vitaminas – D3

- A vitamina D3 (colecalciferol) é formada na pele a partir de 7-desidrocolesterol em uma reação fotoquímica catalisada pelo componente UV da luz solar;
- A vitamina D3 não é biologicamente ativa, mas é convertida por enzimas no fígado e no rim a 1α,25-di-hidroxivitamina D3 (calcitriol), hormônio que **regula a captação de cálcio no intestino e os níveis de cálcio no rim e nos ossos**.

(a)





Lipídios Esteróis
Vitaminas – A

- Funciona como um hormônio e como pigmento fotossensível do olho dos vertebrados;
- Atua por meio de proteínas receptoras no núcleo da célula;
- Derivados da Vitamina A:
  - Ácido retinóico: regula a expressão gênica no desenvolvimento do tecido epitelial;
  - Retinal: é o pigmento que inicia a resposta dos bastonetes e dos cones da retina à luz, produzindo um sinal neuronal para o cérebro.

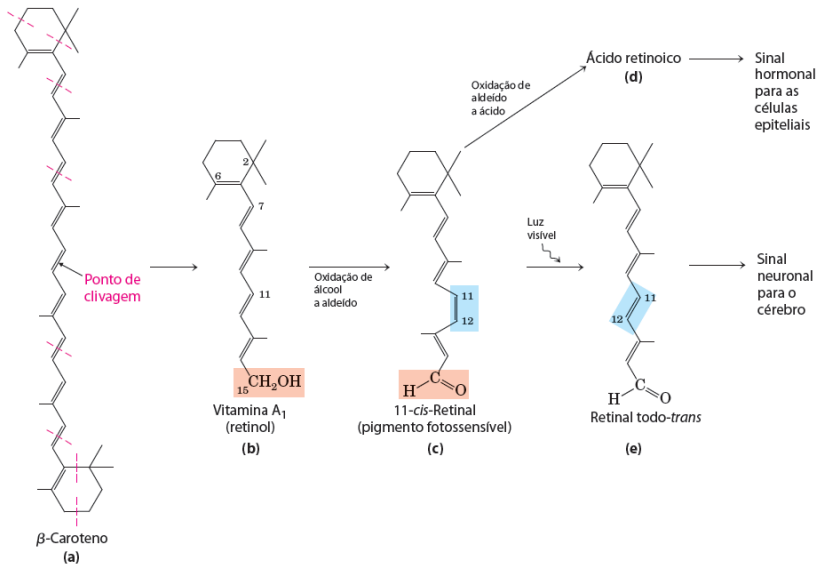


FIGURA 10-21 **Vitamina A_1, seu precursor e derivados.** **(a)** β-Caroteno é o precursor da vitamina A_1. Unidades estruturais de isopreno estão indicadas por linhas tracejadas vermelhas (ver p. 373). A clivagem do β-caroteno gera duas moléculas de vitamina A_1 (retinol). **(b)** A oxidação no C-15 converte o retinol a aldeído, retinal **(c)**, e uma oxidação posterior produz ácido retinoico **(d)**, hormônio que regula a expressão gênica. O retinal se combina com a proteína opsina para formar rodopsina (não mostrada), pigmento fotossensível amplamente disseminado na natureza. No escuro, o retinal da rodopsina está na forma 11-*cis* (c). Quando a molécula de rodopsina é excitada pela luz visível, o 11-*cis*-retinal passa por uma série de reações fotoquímicas que o convertem em retinal todo-*trans* **(e)**, forçando uma mudança na forma da molécula de rodopsina inteira. Essa transformação no bastonete da retina dos vertebrados emite um sinal elétrico para o cérebro que é a base da transdução visual, tópico a ser tratado com mais detalhe no Capítulo 12.

Lipídios Esteróis
Colesterol

- Principal esterol nos tecidos animais;
- Anfipático;
- Grupo cabeça polar hidroxila em C-3;
- Cadeia hidrocarbonada apolar em C-17.

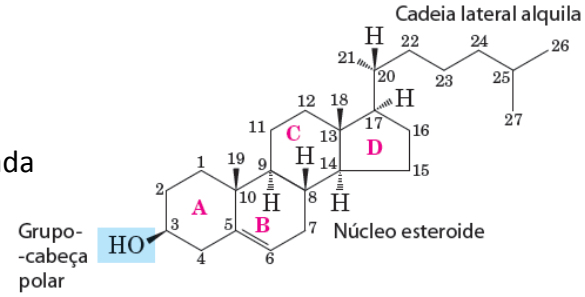


FIGURA 10-17 **Colesterol.** Na estrutura química do colesterol, os anéis são denominados A a D para simplificar a referência aos derivados do núcleo esteroide; os átomos de carbono estão numerados em azul. O grupo hidroxila do C-3 (sombreado em azul) é o grupo cabeça polar. Para armazenar e transportar o esterol, esse grupo hidroxila se condensa com um ácido graxo para formar um éster de esterol.

Lipídios Esteróis
Colesterol

- Não é necessário que esteja presente na dieta;
- Todas as células são capazes de sintetizá-lo;
- Produzido em maioria no fígado;
- Único precursor – o acetato;
- A síntese ocorre em 4 estágios;
- Cada estágio possui muitas etapas;

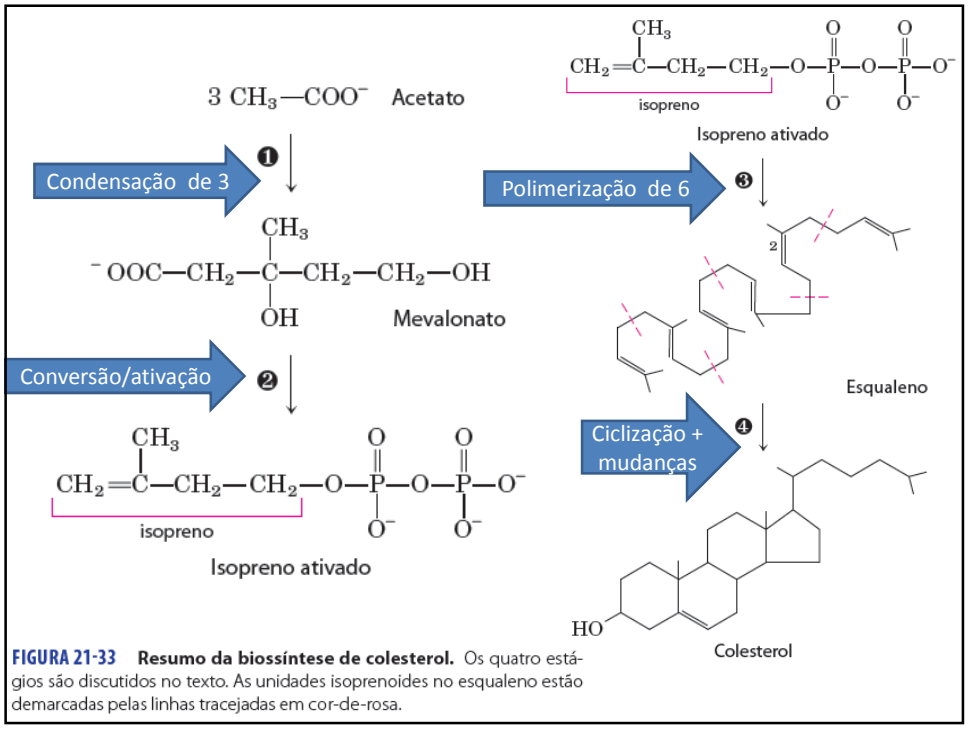


FIGURA 21-33 **Resumo da biossíntese de colesterol.** Os quatro estágios são discutidos no texto. As unidades isoprenoides no esqualeno estão demarcadas pelas linhas tracejadas em cor-de-rosa.

1º Estágio

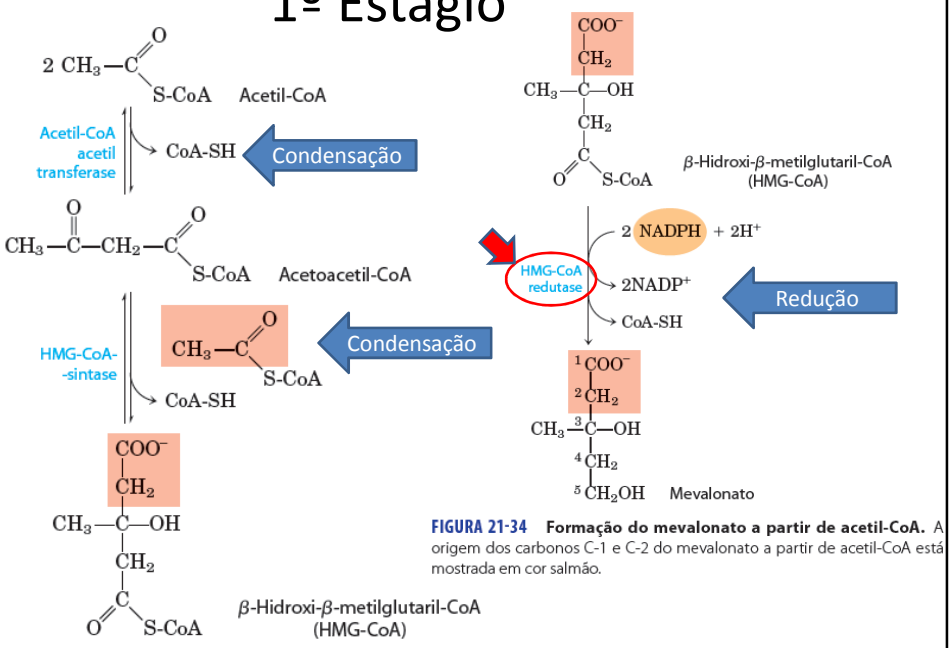
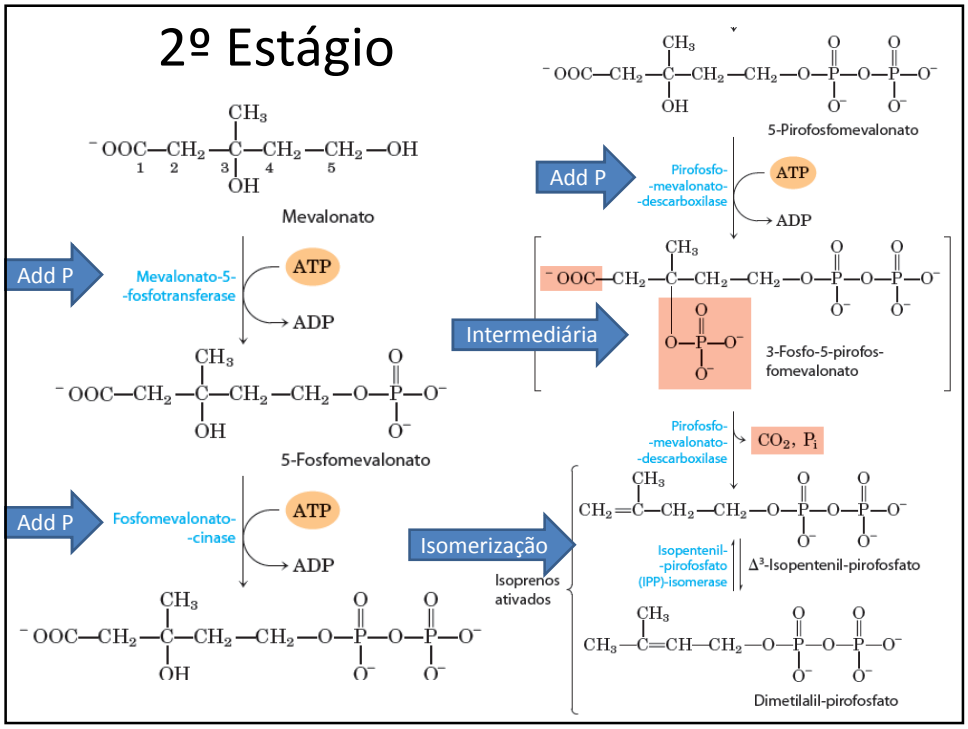


FIGURA 21-34 **Formação do mevalonato a partir de acetil-CoA.** A origem dos carbonos C-1 e C-2 do mevalonato a partir de acetil-CoA está mostrada em cor salmão.

2º Estágio



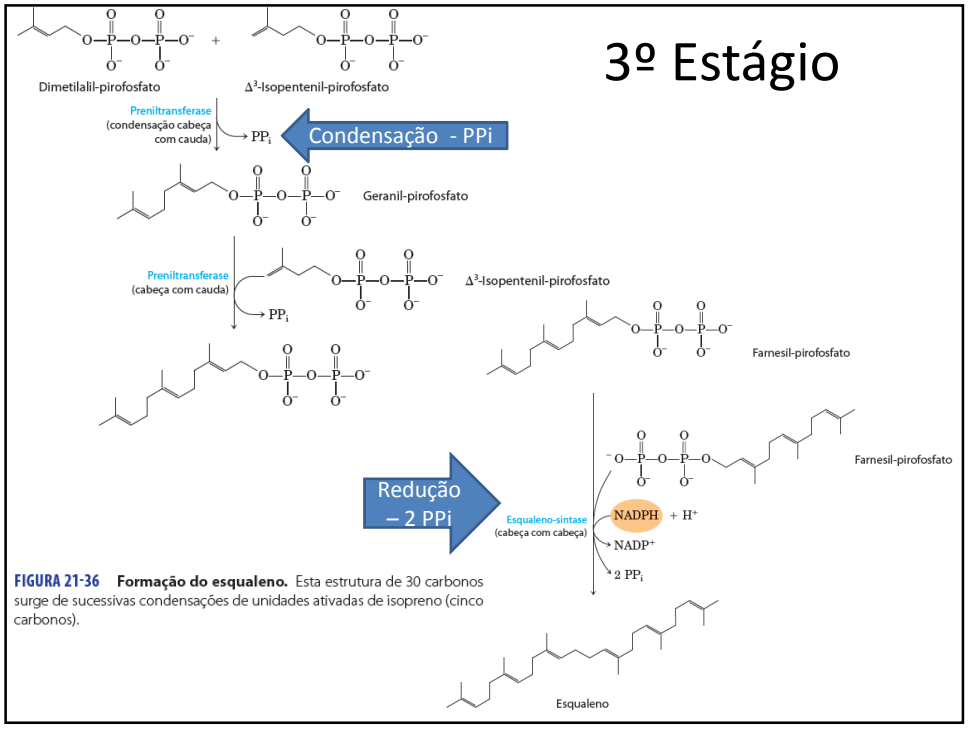


FIGURA 21-36 **Formação do esqualeno.** Esta estrutura de 30 carbonos surge de sucessivas condensações de unidades ativadas de isopreno (cinco carbonos).

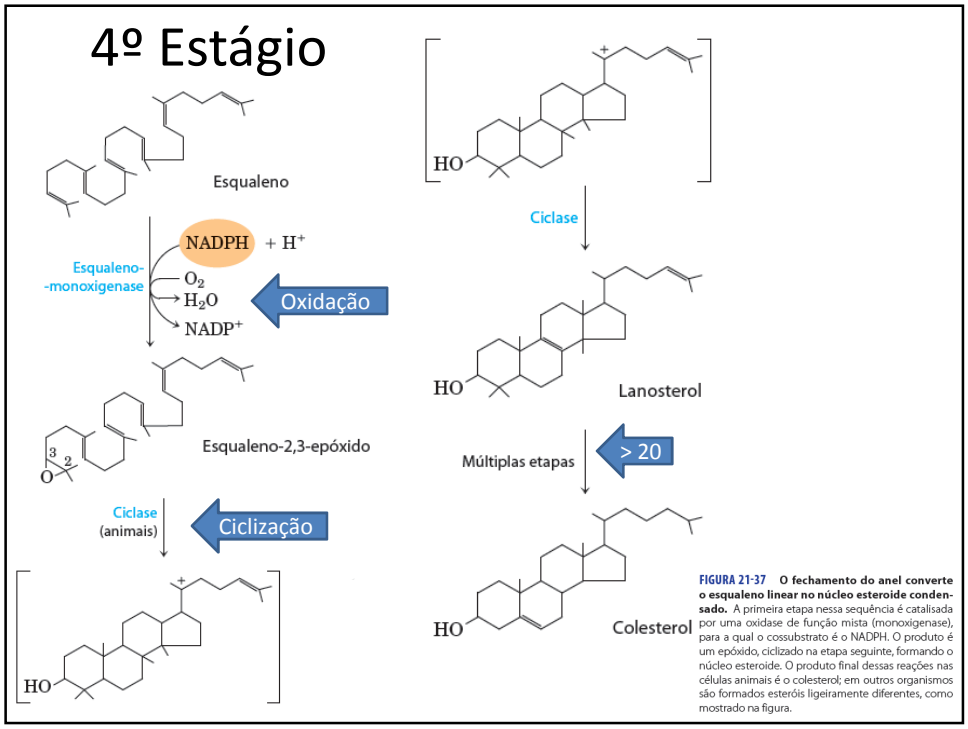


FIGURA 21-37 **O fechamento do anel converte o esqualeno linear no núcleo esteroide condensado.** A primeira etapa nessa sequência é catalisada por uma oxidase de função mista (monoxigenase), para a qual o cossubstrato é o NADPH. O produto é um epóxido, ciclizado na etapa seguinte, formando o núcleo esteroide. O produto final dessas reações nas células animais é o colesterol; em outros organismos são formados esteróis ligeiramente diferentes, como mostrado na figura.

Destinos do Colesterol

- Membrana dos hepatócitos (↓);
- Exportada em uma de três formas:
  - Ácidos biliares
  - Colesterol biliar
  - Ésteres de colesterila (carreados por lipoproteínas ou armazenados como gotículas no fígado)
- Convertido em hormônios esteróides;

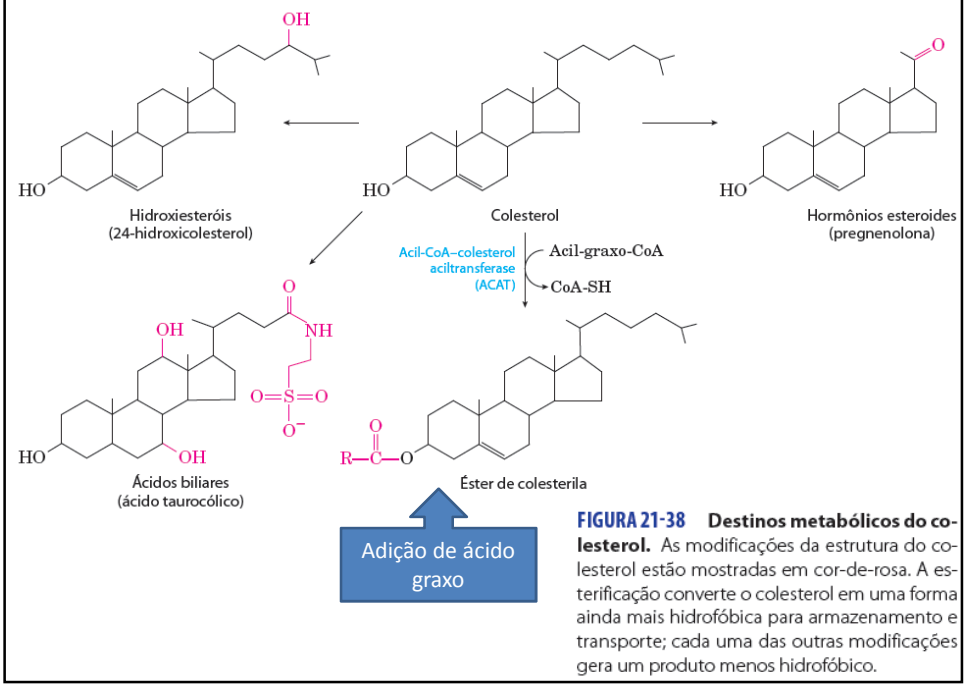
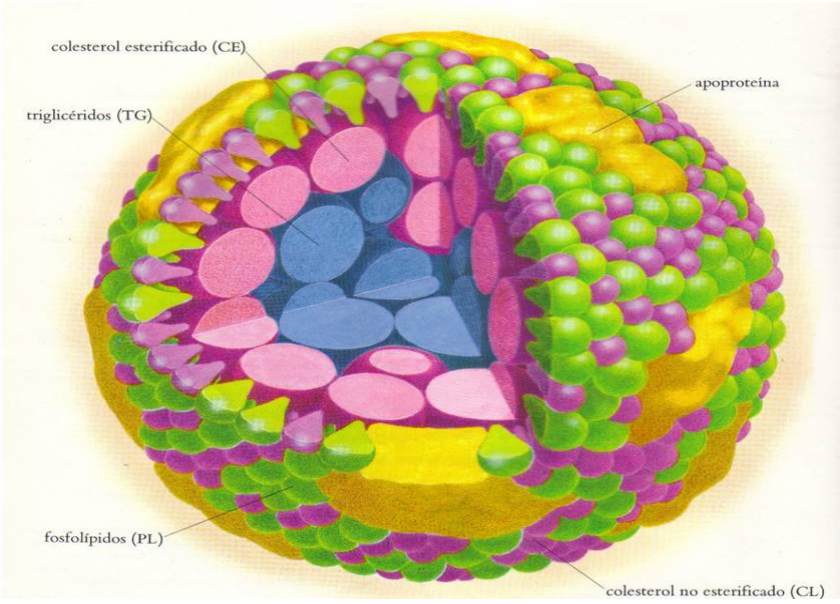


FIGURA 21-38 Destinos metabólicos do colesterol. As modificações da estrutura do colesterol estão mostradas em cor-de-rosa. A esterificação converte o colesterol em uma forma ainda mais hidrofóbica para armazenamento e transporte; cada uma das outras modificações gera um produto menos hidrofóbico.

Transporte de Ésteres de colesterila e ácidos graxos

- É necessário o auxílio de lipoproteínas para carregar os lipídios no sangue;
- Essas lipoproteínas possuem funções diferentes de acordo com as Apolipoproteínas que as constituem;
- Possuem densidade e tamanho diferentes.

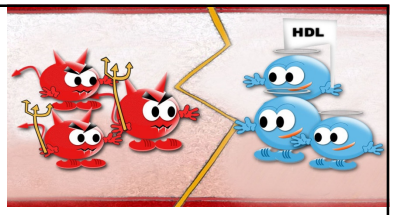


Lipoproteínas

“Quilomicrons”: apoB48, apoCII, apoCIII, apoE e apoAIV grandes partículas, que transportam as gorduras alimentares e o colesterol para os músculos (para energia) e para o tecido adiposo.

"Very-Low Density Lipoproteins” (VLDL) e “Intermediate Density Lipoprotein” (IDL): apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III e apoE, transportam triglecirídeos e colesterol endógenos do fígado para os tecidos. Na medida em que perdem triglicerídeos, estas partículas podem coletar mais colesterol e tornarem-se LDL.

Lipoproteínas



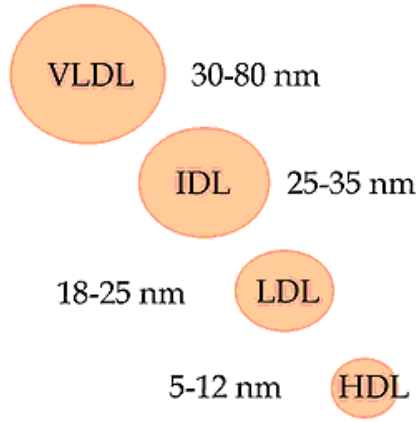
"Low-Density Lipoproteins" (LDL): apoB-100, transportam cerca de 70% do colesterol que circula do fígado para os tecidos. São pequenas e densas o suficiente para atravessar os vasos sanguíneos e ligarem-se às membranas das células dos tecidos. Por esta razão, as LDL são as lipoproteínas responsáveis pela aterosclerose.

“High-Density Lipoproteins" (HDL): apoaAI, apoAII e apoD e enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), que catalisa a formação de ésteres de colesterila a partir de lecitina (fosfatidilcolina) e de colesterol. Não contêm ésteres de colesterila quando formada. A HDL madura (rica em ésteres de colesterila) retorna ao fígado, onde o colesterol é descarregado por meio do receptor SR-BI. É responsável pelo transporte do colesterol endógeno de volta para o fígado.

Component	Location	Function
Apoproteins		
Apo A-I	HDL	Major component of HDL particle
Apo A-II	HDL	Component of HDL particle
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	LDL receptor ligand
Apo B-48	Chylomicrons	Major component of chylomicron
Apo C-II	Chylomicrons, VLDL, HDL	LPL cofactor
Apo C-III	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits LPL
Apo E	Chylomicrons, remnants, VLDL, HDL	LDL receptor ligand
Apo(a)	Lp(a)	Component of Lp(a) and links to LDL particle

Lipoprotein Particles

- Very low-density lipoprotein
- Intermediate-density lipoprotein
- Low-density lipoprotein
- High-density lipoprotein



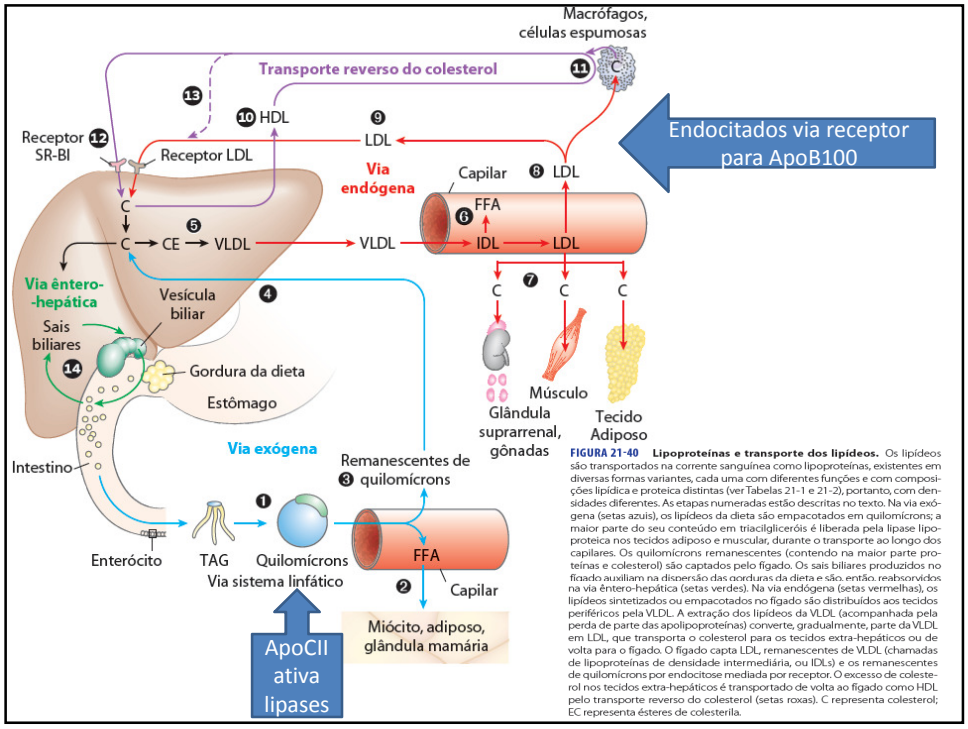


FIGURA 21-40 **Lipoproteínas e transporte dos lipídeos.** Os lipídeos são transportados na corrente sanguínea como lipoproteínas, existentes em diversas formas variantes, cada uma com diferentes funções e com composições lipídica e proteica distintas (ver Tabelas 21-1 e 21-2), portanto, com densidades diferentes. As etapas numeradas estão descritas no texto. Na via exógena (setas azuis), os lipídeos da dieta são empacotados em quilomícrons; a maior parte do seu conteúdo em triacilgliceróis é liberada pela lipase lipoproteica nos tecidos adiposo e muscular, durante o transporte ao longo dos capilares. Os quilomícrons remanescentes (contendo na maior parte proteínas e colesterol) são captados pelo fígado. Os sais biliares produzidos no fígado auxiliam na dispersão das gorduras da dieta e são, então, reabsorvidos na via êntero-hepática (setas verdes). Na via endógena (setas vermelhas), os lipídeos sintetizados ou empacotados no fígado são distribuídos aos tecidos periféricos pela VLDL. A extração dos lipídeos da VLDL (acompanhada pela perda de parte das apolipoproteínas) converte, gradualmente, parte da VLDL em LDL, que transporta o colesterol para os tecidos extra-hepáticos ou de volta para o fígado. O fígado capta LDL, remanescentes de VLDL (chamadas de lipoproteínas de densidade intermediária, ou IDLs) e os remanescentes de quilomícrons por endocitose mediada por receptor. O excesso de colesterol nos tecidos extra-hepáticos é transportado de volta ao fígado como HDL pelo transporte reverso do colesterol (setas roxas). C representa colesterol; EC representa ésteres de colesterila.

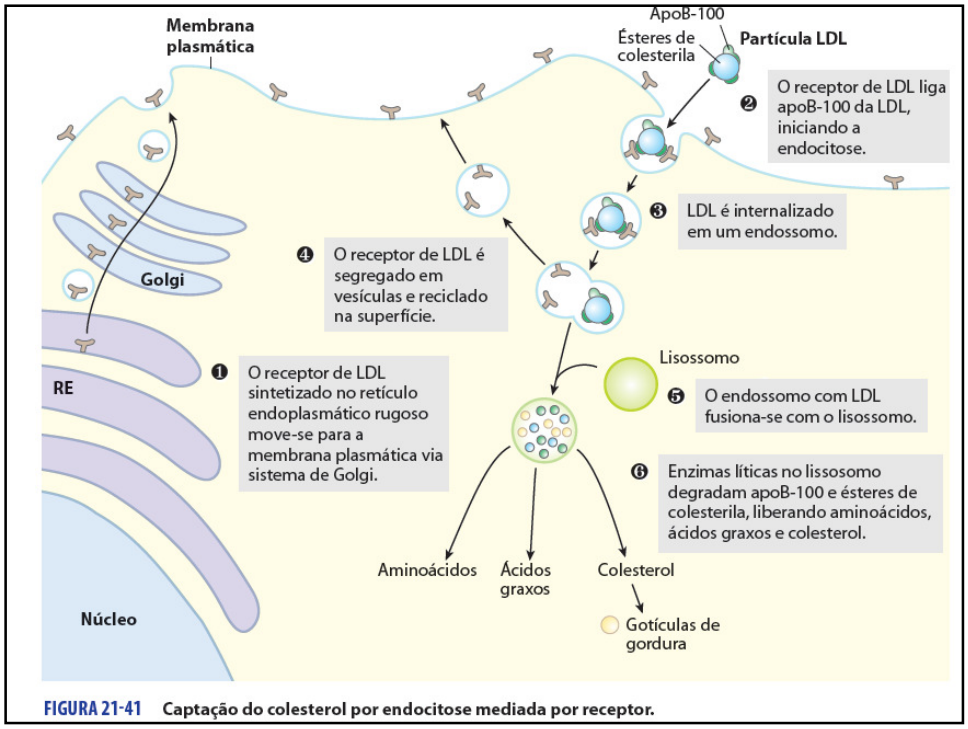


FIGURA 21-41 **Captação do colesterol por endocitose mediada por receptor.**

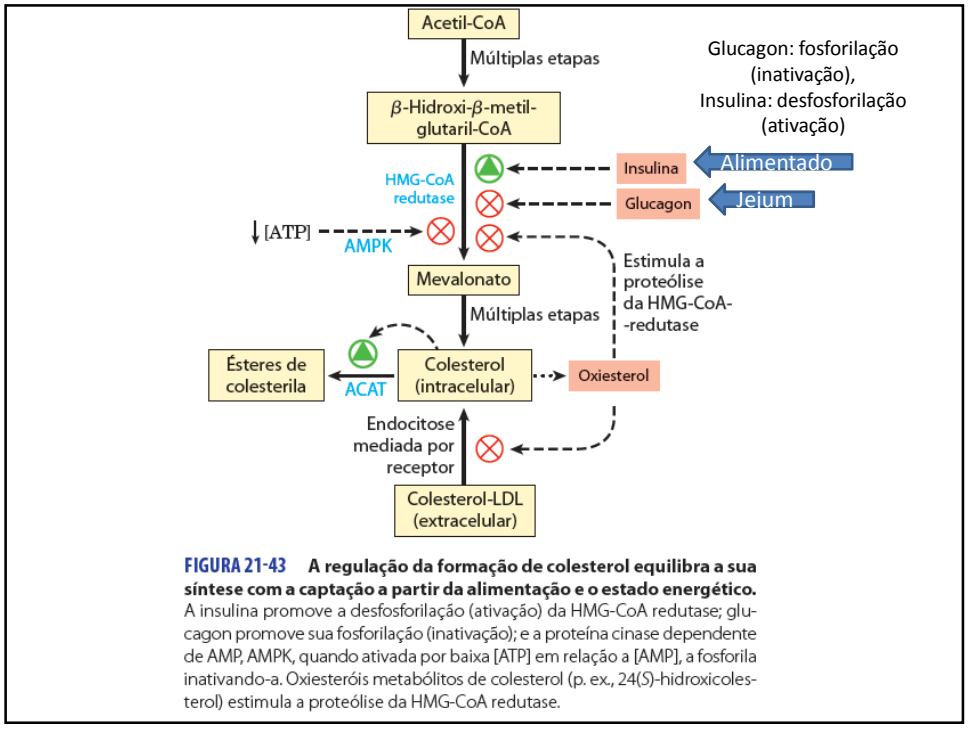
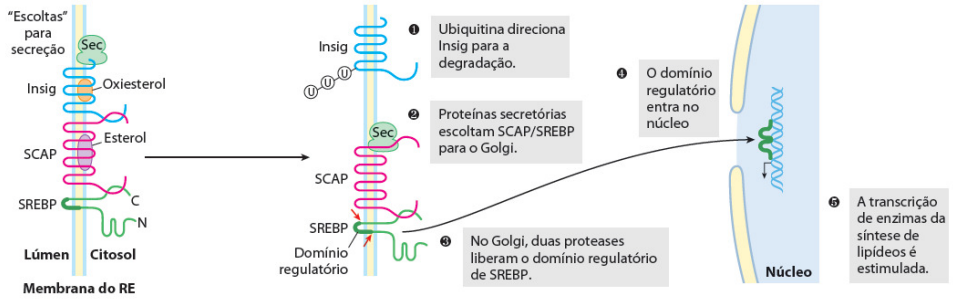


FIGURA 21-43 **A regulação da formação de colesterol equilibra a sua síntese com a captação a partir da alimentação e o estado energético.** A insulina promove a desfosforilação (ativação) da HMG-CoA redutase; glucagon promove sua fosforilação (inativação); e a proteína cinase dependente de AMP, AMPK, quando ativada por baixa [ATP] em relação a [AMP], a fosforila inativando-a. Oxiesteróis metabólitos de colesterol (p. ex., 24(*S*)-hidroxicolesterol) estimula a proteólise da HMG-CoA redutase.

Regulação da síntese de HMG-CoA-redutase



(a) Alta [esterol] no RE SCAP/SREBP retidos no RE ligados a Insig

(b) Baixa [esterol] no RE Domínio regulatório de SREBP liberado por proteólise

(c) Aumento da síntese de colesterol no RE.

FIGURA 21-44 **Regulação da síntese de colesterol por SREBP.** As proteínas de ligação aos elementos reguladores de esterol (SREBP, mostradas em verde) estão embutidas no RE quando recém-sintetizadas, complexadas com a proteína ativadora da clivagem de SREBP (SCAP, em cor-de-rosa), que, por sua vez, está ligada à Insig (azul). (*N* e *C* representam as extremidades amino e carbóxi das proteínas.) **(a)** Quando ligadas à SCAP e Insig, as SREBP estão inativas. **(b)** Quando os níveis de esterol diminuem, os sítios de ligação a esterol na Insig e na SCAP estão desocupados, o complexo migra para o sistema de Golgi e a SREBP é clivada gerando um domínio regulatório, que **(c)** age no núcleo, aumentando a transcrição de genes regulados por esterol. Insig é direcionada para degradação pelo acoplamento de várias moléculas de ubiquitina.

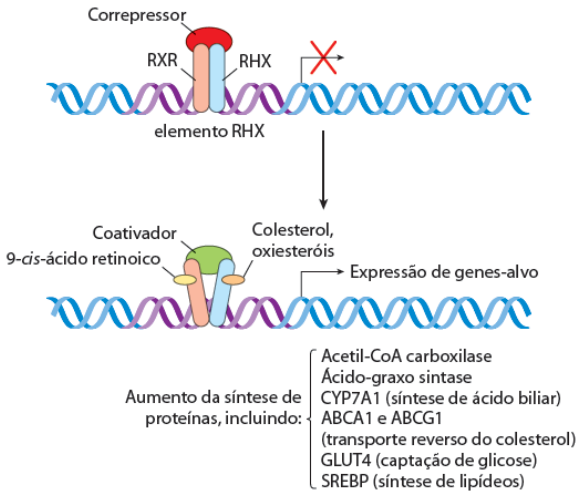


FIGURA 21-45 Atuação do dímero RXR-RHX sobre a expressão de genes do metabolismo de lipídeos e da glicose. Quando seus ligantes estão ausentes, RXR e RHX associam-se a uma proteína correpressora, prevenindo a transcrição dos genes associados ao elemento do RHX (RHXE). Quando os seus respectivos ligantes estão presentes (9-*cis*-ácido retinoico para RXR; colesterol ou oxiesteróis para RHX) o dímero se dissocia do correpressor, e então associa-se a uma proteína coativadora. Este complexo se liga ao elemento RHX e aciona a expressão dos genes associados. A regulação da expressão gênica é um tópico discutido em mais detalhes no Capítulo 28.

Aterosclerose

- LDL contendo grupos acil-graxo parcialmente oxidados adere-se e acumula-se na matriz extracelular das células epiteliais que revestem as artérias**;**
- Monócitos são atraídos para onde há acúmulo de LDL, diferenciando-se em macrófagos, que captam o LDL oxidado;
- Os macrófagos não podem limitar a captação de esteróis, e com o aumento do acúmulo de ésteres de colesterila e colesterol livre, os macrófagos se tornam células espumosas.
- O acúmulo de colesterol livre nas células espumosas levam a apoptose.
- As artérias se tornam progressivamente ocluídas, já que as placas gradualmente se tornam maiores.
- Quando uma placa se solta do local de sua formação e é transportada para uma região mais estreita de uma artéria no cérebro ou no coração, causa o acidente vascular cerebral ou infarto.

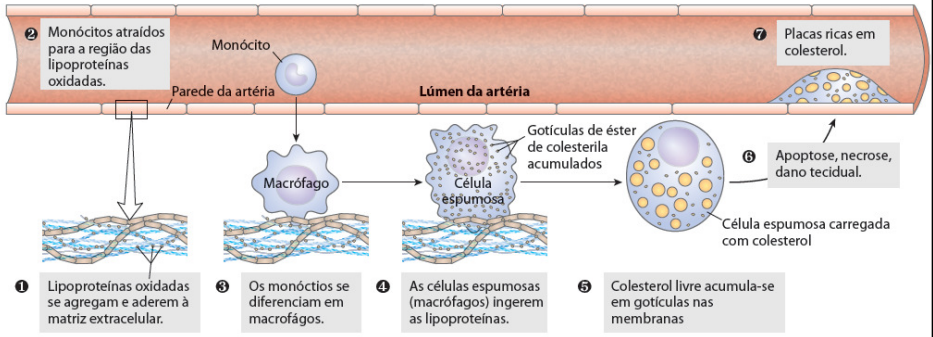
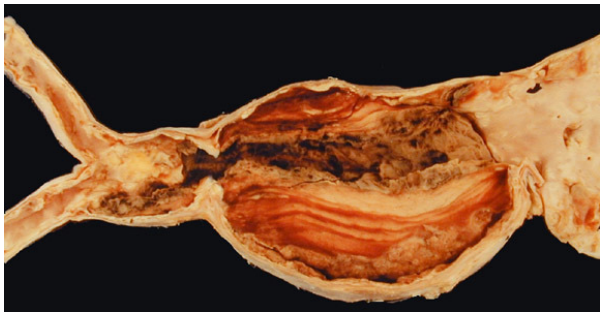
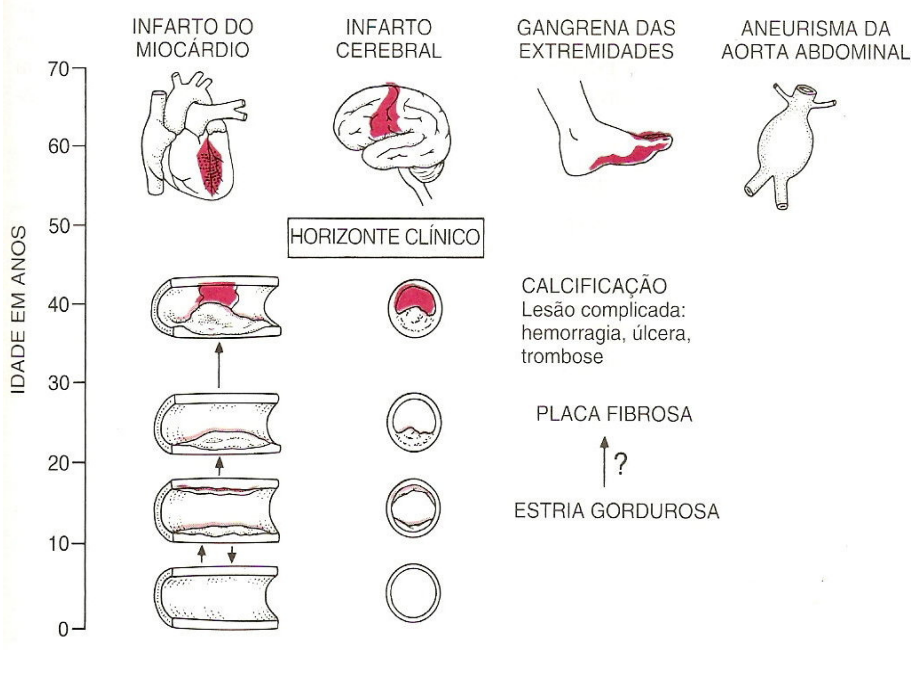


FIGURA 21-46 Papel das células espumosas na formação das placas ateroscleróticas.





Referências

- Nelson, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger.** Porto Alegre: Artmed, 2011. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Capítulos 10, 17 e 21;
- XAVIER, H. T. et al . V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 101, n. 4, supl. 1, p. 1-20, Oct. 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Mar. 2017. http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S010.
- MSD Manual, disponível em: manualhttp://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/overview-of-lipid-metabolism . Acesso em 17/03/2017
- Imagens: https://www.google.com.br/search?q=imagens&rlz=1C1KMZB_enBR575BR575&espv=2&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjt7c_Vp93SAhVGFpAKHdjgC1cQ_AUIBigB&biw=1024&bih=662#tbm=isch&q=bioqu%C3%ADmicas+lip%C3%ADdios&* . Acesso entre 12/03/2017 e 17/0382017

Obrigada!!!

