

# ESTEQUIOMETRIA ENERGÉTICA DE ÁCIDOS GRAXOS

Energy Stoichiometry of Fatty Acids

GONÇALVES, I. L.

VALDUGA, A. T.

PEREIRA, A. A. M.

Recebimento: 12/03/2012 – Aceite: 25/05/2012

**RESUMO:** Os ácidos graxos são a maior reserva de energia dos seres vivos e seu catabolismo ocorre principalmente através da  $\beta$ -oxidação, que é uma rota metabólica presente em vários organismos, desde bactérias até eucariotos superiores. Esta via faz parte do metabolismo primário dos mamíferos, sendo que sua regulação é integrada à regulação de outras vias vinculadas ao balanço energético como, por exemplo, as que controlam o metabolismo de carboidratos. Devido à sua relação com a produção de energia e estado metabólico geral do organismo humano, o estudo da  $\beta$ -oxidação faz parte do currículo básico dos cursos de graduação na área de ciências biológicas e da saúde. Entretanto, a compreensão desta via não é simples, pois ela apresenta particularidades para os ácidos graxos com número par e ímpar de carbonos, bem como para aqueles que possuem insaturação. Tendo em vista a importância biológica da  $\beta$ -oxidação, o objetivo deste trabalho foi revisar os dados de literatura sobre as particularidades da degradação oxidativa de ácidos graxos e a partir disso estabelecer um novo método para cálculo dos níveis de ATP, produzidos por esta degradação, levando em conta o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos e características estruturais específicas com número par ou ímpar de carbonos e presença de insaturação. Os resultados apresentam uma nova ferramenta para cálculo direto da energia produzida pela  $\beta$ -oxidação, bem como para futuros estudos que visem correlacionar o consumo de ácidos graxos estruturalmente distintos com a produção de energia em diversos tipos de células ou organismos.

**Palavras-chave:** Ácidos graxos. Metabolismo. Catabolismo.  $\beta$ -oxidação. Rendimento energético.

**ABSTRACT:** Fatty acids are the greatest energy reserve in the living beings and their catabolism occur mainly through  $\beta$ -oxidation, a metabolic pathway

present in various organisms, from bacteria to superior eukaryotes. This pathway is part of the primary metabolism in mammals, and their regulation is integrated with the regulation of other pathways connected to energy balance, for example, the routes which control the metabolism of carbohydrates. Due to its relation to energy production as well as with the overall metabolic state of the human organism, the study of  $\beta$ -oxidation is part of the basic curriculum of undergraduate courses in biological and health sciences. However, the understanding of this pathway is not simple, because it presents peculiarities to the fatty acids with odd and even-numbered carbons, as well as for those which present unsaturations. In view of the biological importance of  $\beta$ -oxidation, the aim of this work was to review the literature data about the particularities of oxidative degradation of fatty acids, and from this establish a new method to calculate the levels of ATP produced by this degradation, considering the hydrocarbon chain length and structural characteristics specific to even and odd-numbered carbons and the presence of unsaturation. The results show a new tool for direct calculation of the energy produced by  $\beta$ -oxidation, which can be used in future studies about the correlation of the consumption of structurally distinct fatty acids with energy production in various types of cells or organisms.

**Keywords:** Fatty acids. Metabolism. Catabolism.  $\beta$ -oxidation. Energy efficiency.

## 1 Introdução

Ácidos graxos são compostos orgânicos formados por uma cadeia hidrocarbonada e um grupo carboxílico que é normalmente ligado com glicerol formando acilgliceróis (mono, di ou triacilgliceróis). Dependendo da natureza da cadeia hidrocarbonada, podem ser saturados ou insaturados (monoinsaturados ou poli-insaturados) (RUBIO-RODRÍGUEZ et al. 2010).

São os lipídios encontrados em maior abundância na maioria dos animais e nas sementes vegetais. Sua principal função é servir como substrato energético, sendo uma eficiente fonte para ressíntese de ATPs (SHIMURA YAMASHITA et al. 2008). Juntamente com os carboidratos contribuem com a maior parcela na geração de energia, quando comparados às proteínas que contribuem em menor grau (SIM et al., 2002).

Ácidos graxos são utilizados por um grande número de células no organismo humano, sendo parte integrante das membranas celulares e influenciando a função de receptores de membrana celular (JORDAN, 2010).

A  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos é um processo metabólico importante que ocorre em vários organismos, desde bactérias até eucariotos superiores (KIM e BATTAILLE, 2002). Esta rota pode ser entendida como uma série de reações pelas quais unidades de dois carbonos (acetil-CoA) são sucessivamente removidas da molécula de ácido graxo. Durante o processo, também são produzidos NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e FADH<sub>2</sub> (flavina adenina dinucleotídeo), os quais doam elétrons para a cadeia respiratória mitocondrial que, por sua vez, os transfere ao oxigênio molecular em reações sequenciais que geram um gradiente eletroquímico utilizado para a síntese de ATP (CURI et al., 2002). As moléculas de acetil-CoA podem

ser oxidadas no ciclo de Krebs ou podem ser convertidas em corpos cetônicos pelo fígado, que constituem uma forma de combustível capaz de ser exportado para tecidos extra-hepáticos (NELSON e COX, 2002).

A regulação da oxidação de ácidos graxos pelo organismo humano é feita de forma integrada com a regulação de outras vias primárias do metabolismo energético, como as que controlam o uso de carboidratos ou aminoácidos como fonte nutricional. Esta regulação depende da ação de hormônios específicos e reflete o estado metabólico geral do organismo. Diferentes condições fisiológicas, normais ou decorrentes de patologias, podem influenciar o funcionamento da  $\beta$ -oxidação (NELSON e COX, 2002).

Devido à sua importância para a produção de energia e estado metabólico geral do organismo, o estudo da  $\beta$ -oxidação faz parte do currículo básico dos cursos de graduação na área de ciências biológicas e da saúde. Entretanto, a compreensão desta via não é simples, pois ela apresenta particularidades para os ácidos graxos com número par e ímpar de carbonos, bem como para aqueles que possuem insaturação (VOET et al., 2000). Tais variações dificultam a interpretação direta da relação entre tipo de ácido graxo oxidado e produção energética efetiva. A compreensão de aspectos particulares relacionados à obtenção de energia pela  $\beta$ -oxidação permite correlacionar seu funcionamento como uma vasta gama de condições fisiológicas, de forma mais fácil e efetiva.

O objetivo deste trabalho foi revisar os dados de literatura sobre as particularidades da degradação oxidativa de ácidos graxos e a partir disso estabelecer um novo método para cálculo dos níveis de ATP, produzidos por esta degradação, levando em conta o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos e características estruturais específicas como número par ou ímpar de carbonos e presença de insaturação.

Os resultados apresentam uma nova ferramenta para cálculo direto da energia produzida pela  $\beta$ -oxidação, bem como para futuros estudos que visem correlacionar o consumo de ácidos graxos estruturalmente distintos com a produção de energia em diversos tipos de células ou organismos.

## 2 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica em trabalhos que investigaram aspectos relacionados à  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos. A busca foi feita nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Science Direct, e concomitantemente em livros de Bioquímica básica comumente utilizados no ensino de graduação.

Para obtenção das equações que fornecem a quantidade de energia em função das características estruturais do ácido graxo, foi realizado um balanço energético das etapas em que há produção e consumo de energia. Os aspectos levados em conta neste balanço foram: i) número de carbonos presentes na cadeia de hidrocarbonetos, ii) número de ciclos de  $\beta$ -oxidação, iii) quantidade de acetil-CoA e NADH/FADH<sub>2</sub> geradas ao longo destes ciclos e iv) características particulares da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos ou com presença de uma insaturação na cadeia. Nas equações geradas, não foi contabilizado o gasto energético envolvido na ativação dos ácidos graxos para acil-CoA, etapa que ocorre anteriormente à  $\beta$ -oxidação e envolve a quebra de duas ligações fosfato de alta energia.

Os gráficos foram produzidos utilizando-se o programa BioEstat 5.0. Para os desenhos das estruturas moleculares dos intermediários das rotas metabólicas cuja estequiometria foi avaliada, utilizou-se o software ChemWindow 6.0.

A validação da metodologia alternativa proposta foi realizada por meio da comparação dos valores de ATP obtidos mediante o uso direto das equações desenvolvidas, em relação aos valores obtidos pela soma de valores de ATP produzidos pela fosforilação oxidativa e fosforilação em nível de substrato, a partir dos produtos gerados por cada etapa da oxidação do ácido graxo.

A representação da quantidade de ATP definida pela estequiometria da degradação de um ácido graxo saturado em função do tamanho da cadeia hidrocarbonada, permitiu demonstrar a relação entre o tamanho da cadeia e seu conteúdo energético. A comparação entre a eficiência energética da oxidação de ácidos graxos com número par e ímpar de carbonos foi feita com base na relação mol de ATP/ $n$ . Onde  $n$  corresponde ao número de carbonos da cadeia de hidrocarbonetos e mol de ATP corresponde à quantidade de ATP gerado por um ácido graxo com  $n$  carbonos.

### 3 Resultados e discussão

Ácidos graxos cujas cadeias possuem número par ou ímpar de carbonos levam à formação de produtos diferentes, quando totalmente degradados pelo ciclo das quatro reações da  $\beta$ -oxidação. Isso porque ácidos graxos com número par de átomos de carbono chegam ao último ciclo da via com quatro carbonos, enquanto ácidos graxos com número ímpar chegam com cinco carbonos (CURI et al., 2002).

Contribuem para essas diferenças, a presença de instaurações. Em caso de haver apenas uma instauração na configuração *cis*, esta é isomerizada para *trans*, pela enzima enoil-CoA isomerase. O produto é substrato para o segundo passo da  $\beta$ -oxidação, de modo que, não há redução de FAD para FADH<sub>2</sub> no primeiro passo da  $\beta$ -oxidação (NELSON e COX, 2002). Todos os ácidos graxos de ocorrência natural em mamíferos têm configuração *cis* (CURI et al., 2002).

Antes de sofrerem o transporte para o interior da mitocôndria, onde ocorre sua oxidação, os ácidos graxos são ativados para acil-CoA pela ação da enzima acil-CoA sintase, situada na membrana mitocondrial externa com seu sítio ativo voltado para o citosol (PRESETES et al., 2006). Essa ativação envolve o gasto de duas ligações fosfato de alta energia, que não foram contabilizados nas equações descritas nesse estudo.

O ácido graxo é transportado para dentro da mitocôndria através do complexo carnitina aciltransferase (PRESETES et al., 2006). O grupo acil-graxo passa por uma transesterificação com um grupo hidroxila da carnitina, formando o derivado acil-graxo carnitina, essa etapa é catalisada pela carnitina aciltransferase I. Esse intermediário entra na matriz mitocondrial através do transportador acil-carnitina/carnitina. Na matriz, o grupo acil-graxo é transferido da carnitina para a coenzima A, pela ação da carnitina aciltransferase II, voltando ao estado de acil-CoA. A carnitina livre volta para o espaço intermembranas através do transportador acil-carnitina/carnitina e pode ser reaproveitada no transporte de novos ácidos graxos ativados (SIM et al., 2002).

Dentro da mitocôndria, os ésteres de acil-CoA passam por ciclos repetitivos de quatro reações sequenciais, que constituem a  $\beta$ -oxidação (Figura 1). A via começa com a oxidação da acil-CoA a enoil-CoA pela enzima acil-CoA desidrogenase, com consequente transferência de dois hidrogênios para o FAD. A enoil-CoA hidratase catalisa a formação de  $\beta$ -hidroxiacil-CoA, que em seguida é oxidado à  $\beta$ -cetoacil-CoA pela  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase, com consequente redução de NAD<sup>+</sup> a NADH. Por último ocorre a liberação de um acetil-CoA catalisada pela acil-CoA acetiltransferase (tiolase), gerando um-acetil CoA e um éster de acil-CoA 2 átomos de carbono mais curto no final de cada ciclo (SIM et al., 2002).

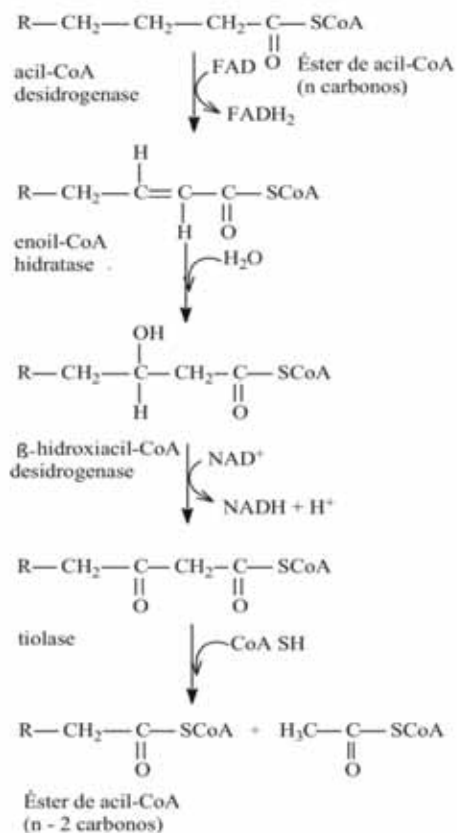


Figura 1 - Etapas da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos (Adaptado de NELSON e COX, 2002).

### 3.1. Rendimento energético da $\beta$ -oxidação de ácidos graxos saturados com número par de carbonos

A quantidade de ATP (x), resultante da oxidação de ácidos graxos saturados, com número par de carbonos, pode ser calculada a partir da soma da quantidade de ATP provenientes das moléculas de NADH e FADH<sub>2</sub> originados na  $\beta$ -oxidação (ATP <sub>$\beta$ -OX</sub>), com a quantidade de ATP produzidos pela oxidação completa do acetil-CoA, no ciclo de Krebs (ATP<sub>ACETIL NO CK</sub>), segundo a equação (1).

$$x = \text{ATP}_{\beta\text{-OX}} + \text{ATP}_{\text{ACETIL NO CK}} \tag{1}$$

Cada quebra da ligação carbono-carbono, durante a  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos produz 1 FADH<sub>2</sub> e 1 NADH, que na fosforilação oxidativa produzem respectivamente 1,5 e 2,5 ATPs, totalizando 4 ATPs. Sendo que o carbono  $\alpha$  já se encontra esterificado com a coenzima A, a  $\beta$ -oxidação ocorre  $\left(\frac{n}{2} - 1\right)$  vezes, onde n é o número de carbonos presentes na cadeia do ácido graxo. Assim, a quantidade de ATPs produzidos pela  $\beta$ -oxidação pode ser escrita, segundo a equação (2).

$$\text{ATP}_{\beta\text{-OX}} = 4 \cdot \left(\frac{n}{2} - 1\right) \tag{2}$$

Cada acetil-CoA que entra no ciclo de Krebs produz 10 ATPs, considerando a fosforilação oxidativa e a fosforilação ao nível de substrato que ocorre na conversão do succinil-CoA para succinato. Multiplicando este valor por n/2 acetil-CoA que são produzidos ao final da  $\beta$ -oxidação, é possível obter a quantidade de ATPs gerados no ciclo do Krebs (equação 3).

$$\text{ATP}_{\text{ACETIL NO CK}} = 10 \cdot \left(\frac{n}{2}\right) \tag{3}$$

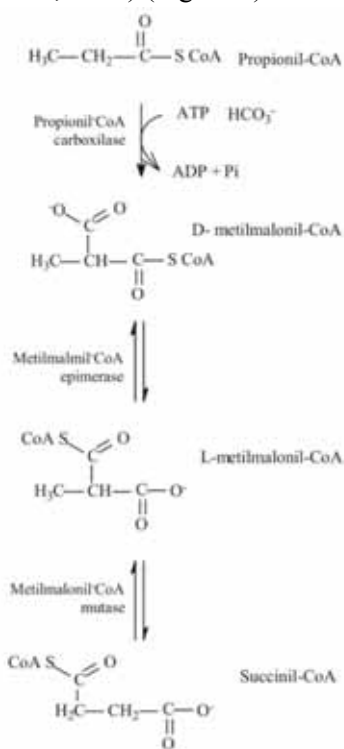
Substituindo as equações (2) e (3) na equação (1), pode ser obtida a equação (4), que quando organizada algebricamente leva à equação (5). Esta última fornece uma relação direta entre o número de carbonos do ácido graxo e a quantidade de ATP produzida por sua oxidação completa.

$$x = 4 \cdot \left(\frac{n}{2} - 1\right) + 10 \cdot \left(\frac{n}{2}\right) \tag{4}$$

$$\begin{aligned} x &= 2 \cdot n - 4 + 5 \cdot n \\ x &= 7 \cdot n - 4 \end{aligned} \tag{5}$$

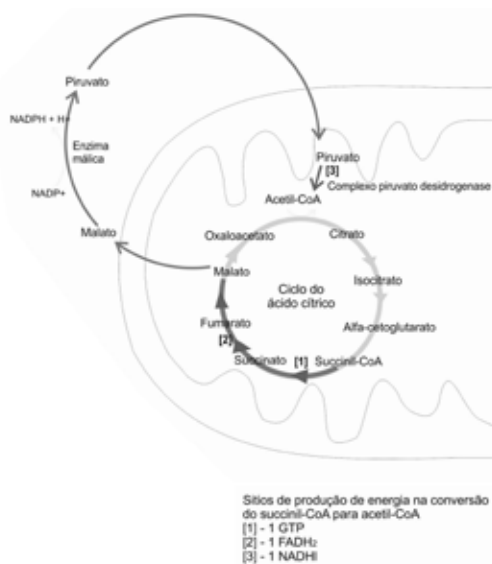
### 3.2. Aspectos particulares da $\beta$ -oxidação e rendimento energético de ácidos graxos saturados com número ímpar de carbonos

Os ácidos graxos de ocorrência mais frequente têm número par de carbonos, embora ácidos graxos com número ímpar sejam encontrados em quantidades significativas nos lipídios de muitos vegetais e organismos marinhos (NELSON e COX, 2002; VOET, et al., 2000). Os ácidos graxos ímpares também são oxidados pela  $\beta$ -oxidação, só que neste caso a última volta da via leva à formação de uma unidade de acetil-CoA (dois carbonos) e uma de propionil-CoA (três carbonos). Enquanto o primeiro pode ser oxidado no ciclo de Krebs, o propionil-CoA não pode, e por isso ele é transformado em succinil-CoA por três reações catalisadas pelas enzimas propionil-CoA carboxilase, metilmalonil-CoA epimerase e metilmalonil-CoA mutase (CURI et al., 2002) (Figura 2).



**Figura 2** - Etapas da conversão do propionil-CoA para succinil-CoA (Adaptado de NELSON e COX, 2002).

O succinil-CoA gerado pode ser desviado para a gliconeogênese ou ser oxidado no ciclo de Krebs. Segundo Curi et al. (2002) deve-se lembrar, entretanto, que succinil-CoA é um dos metabólitos que atua como espécie catalítica regenerada no próprio ciclo e não como fonte de energia. Por isso ele precisa ser convertido em malato por reações habituais do ciclo de Krebs e transportado da matriz mitocondrial para o citosol. O malato é descarboxilado à piruvato pela enzima málica. O piruvato entra novamente na matriz mitocondrial onde sob a ação do complexo piruvato desidrogenase sofre descarboxilação oxidativa originando acetil-CoA, que efetivamente pode ser oxidado no ciclo de Krebs, representado na Figura 3.



**Figura 3** - Destino do resíduo de propionil-CoA gerado na oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar (Adaptado de CURI et al, 2002).

A soma da quantidade de ATPs gerados pela oxidação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos tem parcelas adicionais devido à conversão do propionil-CoA para succinil-CoA ( $ATP_{CONV\ PROP-CoA \rightarrow SUC-CoA}$ ) e à oxidação deste intermediário no ciclo de Krebs ( $ATP_{OX\ SUC-CoA}$ ) (Figuras 2 e 3). Este

balanço energético está representado na equação (6).

$$x = \left( \text{ATP}_{\beta\text{-OX}} + \text{ATP}_{\text{ACETIL NO CK}} \right) + \left( \text{ATP}_{\text{OX SUC-CoA}} - \text{ATP}_{\text{CONV PROP-CoA} \rightarrow \text{SUC-CoA}} \right) \quad (6)$$

Considerando a geração de propionil-CoA, os ciclos de  $\beta$ -oxidação ocorrem  $\left(\frac{n-3}{2}\right)$

vezes e cada um deles resulta na produção de 4 ATPs derivados do NADH e FADH<sub>2</sub>. Diante disso, a quantidade de ATP gerada nessa etapa, pode ser escrita segundo a equação (7).

$$\text{ATP}_{\beta\text{-OX}} = 4 \cdot \left(\frac{n-3}{2}\right) \quad (7)$$

Para o cálculo da quantidade de acetil-CoA gerada é preciso subtrair os três carbonos finais do <sup>resíduo</sup> de propionil, logo há produção de  $\left(\frac{n-3}{2}\right)$  acetil-CoA. Este valor, multiplicado por 10 ATPs derivados dos metabólitos gerados a cada volta do ciclo de Krebs (3 NADH, 1 FADH<sub>2</sub>, 1 GTP), permite escrever a equação (8).

$$\text{ATP}_{\text{ACETIL NO CK}} = 10 \cdot \left(\frac{n-3}{2}\right) \quad (8)$$

Os três carbonos restantes originam succinil-CoA por meio de três reações em que há gasto de 1 ATP (Figura 2). Este ATP é identificado como  $\text{ATP}_{\text{CONV PROP-CoA} \rightarrow \text{SUC-CoA}}$  na equação (6).

O succinil-CoA no ciclo de Krebs produz 2,5 ATPs, (1 GTP direto + 1 FADH<sub>2</sub>) até sua oxidação para malato, instante em que este passa para o citoplasma, onde a enzima málica o converte em piruvato. O piruvato entra na mitocôndria e é descarboxilado

oxidativamente pelo complexo piruvato desidrogenase, gerando CO<sub>2</sub>, NADH (2,5 ATPs) e acetil-CoA (CURI et al. 2002). Este último metabólito entra no ciclo de Krebs, produzindo 10 ATPs. Somando 2,5 ATPs da conversão do succinil-CoA para malato, com 2,5 ATPs da descaboxilação do piruvato, com 10 ATPs da oxidação do acetil-CoA no ciclo de Krebs, obtém-se 15 ATPs.

Substituindo as equações (7) e (8) na equação (6), e os termos  $\text{ATP}_{\text{OX SUCCINIL-CoA}}$  e  $\text{ATP}_{\text{CONV PROP-CoA} \rightarrow \text{SUC-CoA}}$  respectivamente por 15 e -1, obtém-se a equação (9), que quando simplificada algebricamente permite escrever a equação (10).

$$x = \left[ 4 \cdot \left(\frac{n-3}{2}\right) + 10 \cdot \left(\frac{n-3}{2}\right) \right] + [15 - 1] \quad (9)$$

$$x = \frac{4 \cdot n - 12}{2} + \frac{10 \cdot n - 30}{2} + 14$$

$$x = \frac{4 \cdot n - 12 + 10 \cdot n - 30 + 28}{2}$$

$$x = \frac{14 \cdot n - 14}{2}$$

$$x = \frac{2 \cdot (7 \cdot n - 7)}{2}$$

$$x = 7 \cdot n - 7 \quad (10)$$

### 3.3. Aspectos particulares da $\beta$ -oxidação e rendimento energético de ácidos graxos monoinsaturados com número par de carbonos.

Os ácidos graxos insaturados estão presentes em diferentes tecidos animais e vegetais, e sua oxidação exige a presença de

uma enzima adicional. Isso ocorre porque a maioria deles possui configuração *cis* nas ligações duplas, não podendo sofrer ação da enzima enoil-CoA hidratase, uma vez que esta é específica para ligações com configuração *trans*. Entretanto, a ação da enzima enoil-CoA isomerase promove a isomerização da ligação *cis* em *trans*, gerando um intermediário que é submetido à ação das enzimas restantes da  $\beta$ -oxidação (NELSON e COX, 2002).

A oxidação de ácidos graxos monoinsaturados com número par de carbonos ocorre de modo semelhante à dos ácidos graxos saturados, diferindo-se em um aspecto: nem todas as quebras da ligação carbono-carbono geram 4 ATPs. Este fato se deve à reação de isomerização da ligação *cis* para *trans* pela enzima enoil-CoA isomerase (NELSON e COX, 2002). Com a ligação *trans*, o enoil-CoA graxo entra direto na segunda etapa da  $\beta$ -oxidação (hidratação pela enzima enoil-CoA hidratase), não reduzindo um FAD para FADH<sub>2</sub> na primeira etapa, por isso gerando 1,5 ATP a menos que os ácidos graxos saturados, com o mesmo número de carbonos.

Desta forma, uma das voltas do ciclo de  $\beta$ -oxidação gera 2,5 ATPs, o que justifica a presença do algarismo -2 no termo  $\left(\frac{n}{2} - 1\right)$

da equação 2 e a adição direta de 2,5 ATPs, resultando na equação 11. Quando simplificada a equação (11) gera a equação (12).

$$x = 4 \cdot \left(\frac{n}{2} - 2\right) + 10 \cdot \left(\frac{n}{2}\right) + 2,5 \quad (11)$$

$$x = 2 \cdot n - 8 + 5 \cdot n + 2,5$$

$$x = 7 \cdot n - 5,5 \quad (12)$$

### 3.4. Validação das equações de rendimento energético resultante da $\beta$ -oxidação de diferentes ácidos graxos.

Os ácidos graxos mais abundantes na natureza têm entre 16 e 18 carbonos e cadeia de hidrocarbonetos de número par, tais como os ácidos palmítico (16 carbonos), esteárico (18 carbonos), oleico (18 carbonos) e linoleico (18 carbonos) (MARZZOCO e TORRES, 2007; CURI et al., 2002). Desta forma, a ingestão de ácidos graxos com número par de carbonos é mais frequente que do que a ingestão de ácidos graxos de número ímpar, embora esta também possa ocorrer em menor proporção.

Em termos de insaturações, os ácidos graxos mais passíveis de uso para obtenção de energia em mamíferos são os mono-insaturados. Isso ocorre porque nestes organismos há uma capacidade limitada de produção de ácidos graxos poli-insaturados, os quais em geral são supridos pela dieta e usados como precursores de metabólitos não diretamente relacionados com produção de ATP, tais como eicosanóides e são componentes essenciais dos lipídios de membrana (JORDAN, 2010; DUTTARROY, 2008).

Neste artigo foram desenvolvidas equações para cálculo da produção de ATP proveniente da oxidação de grupos de ácidos graxos que podem ser mais comumente utilizados como fonte energética em humanos, a saber: i) saturados de cadeia par; ii) saturados de cadeia ímpar e iii) mono-insaturados de cadeia par. As equações finais obtidas para o cálculo de rendimento energético a partir da  $\beta$ -oxidação destes lipídios estão resumidas na Tabela 1.



**Tabela 1** – Resumos das equações desenvolvidas.

Características da cadeia do ácido graxo	Equação
Saturada com número par de carbonos	$x = 7 \cdot n - 4$
Saturada com número ímpar de carbonos	$x = 7 \cdot n - 7$
Monoinsaturada com número par de carbonos	$x = 7 \cdot n - 5,5$

Para validar estas equações, o valor de ATP obtido a partir da aplicação de cada uma, foi comparado com o valor de ATP calculado individualmente a partir do número de moléculas de acetil-CoA, NADH e FADH<sub>2</sub> e fosforilação ao nível de substrato, geradas na oxidação de ácidos graxos com as características especificadas (Tabelas 2, 3 e 4). Os resultados mostram que em ambos os casos os valores de ATP obtidos são equivalentes.

**Tabela 2** - Rendimento em ATP na oxidação de uma molécula de ácido graxo saturado com 16 carbonos na forma de acil-CoA graxo.

Enzima que catalisa o passo da oxidação	Nº de FADH <sub>2</sub> ou NADH formados	Nº de ATP formados	Nº de ATP calculados utilizando a equação 5
Acil-CoA desidrogenase	7 FADH <sub>2</sub>	10,5	$x = 7 \cdot n - 4$
β-Hidroxiacil-CoA desidrogenase	7 NAHD	17,5	$x = 7 \cdot 16 - 4$
Isocitrato desidrogenase	8 NADH	20	$x = 108$
α-cetoglutarato desidrogenase	8 NADH	20	
Succinil-CoA sintetase		8	
Succinato desidrogenase	8 FADH <sub>2</sub>	12	
Malato desidrogenase	8 NAHD	20	
Total		108	

**Tabela 3** - Rendimento em ATP na oxidação de uma molécula de ácido graxo saturado com 15 carbonos na forma de acil-CoA graxo.

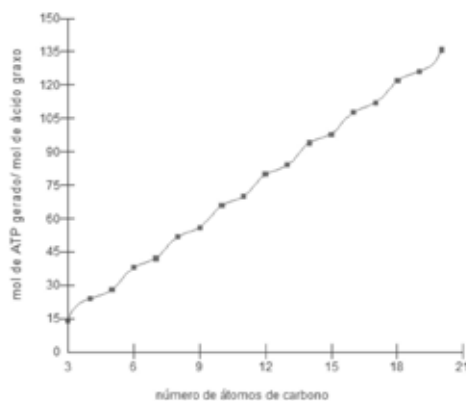
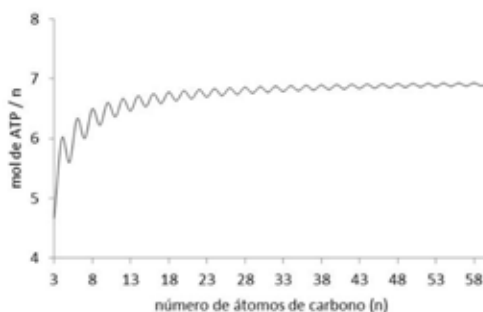
Enzima que catalisa o passo da oxidação	Nº de FADH <sub>2</sub> ou NADH formados	Nº de ATP formados	Nº de ATP calculados utilizando a equação 10
Acil-CoA desidrogenase	6 FADH <sub>2</sub>	9	$x = 7 \cdot n - 7$
β-Hidroxiacil-CoA desidrogenase	6 NAHD	15	$x = 7 \cdot 15 - 7$
Isocitrato desidrogenase	6 NADH	15	$x = 98$
α-cetoglutarato desidrogenase	6 NADH	15	
Succinil-CoA sintetase		6	
Succinato desidrogenase	6 FADH <sub>2</sub>	9	
Malato desidrogenase	6 NAHD	15	
Propionil-CoA carboxilase		-1	
Succinil-CoA sintetase		1	
Succinato desidrogenase	1 FADH <sub>2</sub>	1,5	
Complexo piruvato desidrogenase	1 NADH	2,5	
Isocitrato desidrogenase	1 NADH	2,5	
α-cetoglutarato desidrogenase	1 NADH	2,5	
Succinil-CoA sintetase		1	
Succinato desidrogenase	1 FADH <sub>2</sub>	1,5	
Malato desidrogenase	1 NADH	2,5	
Total		98	

**Tabela 4** - Rendimento em ATP na oxidação de uma molécula de ácido graxo monoinsaturado com 16 carbonos na forma de acil-CoA graxo.

Enzima que catalisa o passo da oxidação	Nº de FADH <sub>2</sub> ou NADH formados	Nº de ATP formados	Nº de ATP calculados utilizando a equação 12
Acil-CoA desidrogenase	6 FADH <sub>2</sub>	9	$x = 7 \cdot n - 5,5$
$\beta$ -Hidroxiacil-CoA desidrogenase	7 NAHD	17,5	$x = 7 \cdot 16 - 5,5$
Isocitrato desidrogenase	8 NADH	20	$x = 106,5$
$\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase	8 NADH	20	
Succinil-CoA sintetase		8	
Succinato desidrogenase	8 FADH <sub>2</sub>	12	
Malato desidrogenase	8 NAHD	20	
Total		106,5	

Usando as equações da Tabela 1, é possível obter a relação direta entre tamanho da cadeia de hidrocarbonetos e quantidade de mols de ATP produzidos pela oxidação de ácidos graxos, conforme exemplificado na Figura 4 para ácidos graxos saturados de cadeia par e ímpar. Além disso, também é possível comparar a eficiência energética da oxidação de ácidos graxos com número par e ímpar de carbonos (Figura 5). Tal comparação mostra um padrão de “picos” de rendimento de energia para os ácidos graxos com número par de carbonos, indicando que, indiferente do tamanho da cadeia de hidrocarbonetos, a oxidação deste tipo de lipídeo produz mais energia do que a oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar. Este dado é importante, tendo em vista que a maioria dos ácidos graxos provenientes da dieta possui número par de carbonos (MARZZOCO e TORRES, 2007; CURI et al., 2002).

Com poucas exceções, os ácidos graxos livres ou esterificados nos lipídios dos alimentos possuem número par de átomos de carbono dispostos em uma cadeia linear (CURI et al., 2002; VOET, et al., 2000). Essas características estruturais são decorrentes de seu processo de biossíntese, que ocorre a partir da condensação de unidades de acetil-CoA ao malonil-CoA (VIANNI e BRAZ FILHO, 1995).

**Figura 4** - Relação entre a quantidade de ATP produzido e o tamanho da cadeia de ácidos graxos saturados. O número de mols de ATPs gerado foi obtido utilizando-se as equações 5 e 10.**Figura 5** - Comparação da eficiência energética da oxidação de ácidos graxos com número par e ímpar de carbonos. Os valores do eixo y foram obtidos a partir do cálculo mol de ATP/n. Onde n corresponde ao número de carbonos da cadeia de hidrocarbonetos e mol de ATP corresponde à quantidade de ATP gerado por um ácido graxo com n carbonos.

As células de mamíferos, incluindo humanos, tem uma capacidade limitada de sintetizar ácidos graxos insaturados. Em geral, o ácido palmítico que contém 16 carbonos, é utilizado como precursor para a biossíntese de ácidos graxos de cadeia mais longa ou insaturados (MARZZOCO e TORRES, 2007; CURI et al., 2002). Entretanto a ocorrência de ácidos graxos com mais de 22 carbonos não é comum em humanos (CURI et al., 2002). Os mamíferos são capazes de introduzir duplas ligações na posição  $\Delta^9$  dos ácidos graxos, mas não podem introduzir duplas ligações adicionais entre C-10 e extremidade metilterminal. Assim o linoleato 18:2 ( $\Delta^{9,12}$ ) e o  $\alpha$ -linolenato 18:3 ( $\Delta^{9,12,15}$ ) não podem ser sintetizados pelos mamíferos, entretanto podem ser sintetizados pelos vegetais que possuem dessaturases localizadas no retículo endoplasmático e no cloroplasto (NELSON e COX, 2002).

Ácidos graxos essenciais são ácidos graxos poliinsaturados que não podem ser sintetizados pelo organismo humano e devem ser obtidos de fontes alimentares (JORDAN, 2010). Esses ácidos graxos são precursores de eicosanóides e são componentes essenciais dos lipídios de membrana que mantem a integridade celular e são importantes mediadores intracelulares da expressão dos genes (DUTTARROY, 2008), de forma que sua utilização prioritária não é a geração de energia. Ácidos graxos poliinsaturados com cadeia longa e número ímpar de carbonos foram encontrados no dinoflagelado *Amphidinium carterae* (REZANKA et al., 2008).

## Conclusões

Os ácidos graxos fornecem grande fração da energia oxidativa nos animais e para a germinação de sementes, por meio de consecutivas repetições de quatro reações que ocorrem na matriz mitocondrial. Essas reações compreendem a  $\beta$ -oxidação e produzem unidades de acetil-CoA para serem oxidadas pelo ciclo do ácido cítrico e transportadores de elétrons reduzidos que armazenam energia para a produção de ATP na cadeia mitocondrial de transporte de elétrons.

Apesar de a produção de energia na degradação de ácidos graxos envolver inúmeras etapas, as quais compreendem a  $\beta$ -oxidação, o ciclo do ácido cítrico e outras adicionais no caso do catabolismo de ácidos graxos com cadeia insaturada ou com número ímpar de átomos de carbono, a proporção estequiométrica entre reagentes e os produtos finais se faz presente. Esse fato permite calcular a quantidade de energia gerada. Ao equacionar essas etapas é possível desenvolver funções de primeiro grau, que são capazes de relacionar o tamanho e as características estruturais da cadeia carbônica, com a quantidade final de energia que é gerada no processo. Desta forma, conclui-se que apesar da  $\beta$ -oxidação ter particularidades em função das características diferenciadas de seus substratos, é possível estabelecer relações matemáticas, que podem ser utilizadas como ferramentas para facilitar a compreensão da estequiometria de seu catabolismo ou para aplicação direta em estudos de bioenergética nas áreas das ciências biológicas ou da saúde.

## AUTORES

Itamar Luís Gonçalves - Acadêmico do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Erechim. E-mail: itamar3141@yahoo.com.br

Alice Teresa Valduga - Doutora em Ecologia e Recursos Naturais pela Universidade Federal de São Carlos. Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Erechim E-mail: valice@uri.com.br

Albanin Aparecida Mielniczki Pereira - Doutora em Biologia Celular e Molecular para Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim. E-mail: albanin@uri.com.br.

## REFERÊNCIAS

CURI, R.; POMPEIA, C.; MIYASAKA KENI, C.; PROCOPIO, J. **Entendendo a gordura os ácidos graxos**. Manole Ltda: 2002.

DUTTAROY, A. K. **Transport of fatty acids across the human placenta: A review**. Progress in Lipid Research 48 p. 52–61, 2009.

JORDAN, R. G. **Prenatal Omega-3 Fatty Acids: Review and Recommendations**. Journal of Midwifery & Women's Health, v. 55, n. 6, p. 520-528, 2010.

KIM, J P; BATTLE, K. P. **Burning fat**: the structural basis of fatty acid  $\beta$ -oxidation. Current Opinion in Structural Biology 12, p. 721–728, 2002.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. **Bioquímica Básica**. 3ª ed. São Paulo: GUANABARA KOOGAN, 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. M. L. **Princípios de Bioquímica**. 3ª ed. São Paulo: SAVIER, 2002.

PRESETES, J.; BUCCI, M.; BERTOLDO URTADO, C.; GAIO CARUSO, F.; PEREIRA, M.; CAVAGLIERI, C. R. **Metabolismo lipídico: suplementação e performance humana**. Saúde em revista. Piracicaba, 8(18) p. 49-54, 2006.

REZANKA, T.; NEDBALOVA, L.; SIGLER, K. **Odd-numbered very-long-chain polyunsaturated fatty acids from the dinoflagellate *Amphidinium carterae* identified by atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography–mass spectrometry**. Phytochemistry 69 p. 2849–2855, 2008.

RUBIO-RODRÍGUEZ, N.; BELTRÁN, S.; JAIME, I.; DE DIEGO, S. M.; SANZ, M. T.; ROVIRA CARBALLIDO, J.. **Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: A review**. Innovative Food Science and Emerging Technologies, v. 11, p. 1–12, 2010.

SHIMURA YAMASHITA, A.; et al. **Influência do treinamento físico aeróbio no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina palmitoil transferase**. Rev Bras Med Esporte v.14 n.2 Niterói Mar./Apr. 2008.

SIM, K. G.; HAMMOND, J.; WILCKEN, B. **Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders**. Clinica Chimica Acta 323 p. 37–5, 2002.

VIANNI, R.; BRAZ-FILHO, R. **Ácidos graxos naturais: importância e ocorrência em alimentos**. Química Nova, p. 400-407; 19(4), 1996.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.