Ácidos graxos como nutrientes

Luciano Trevizan

Professor
Departamento Zootecnia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 21 de outubro de 2020

Sequência

- Fontes de ácidos graxos essenciais
- Absorção e distribuição tecidual
- Composição das membranas
- Evidências da funcionalidade dos ácidos graxos
- Interação entre ácidos graxos
- Considerações

Gordura na dieta

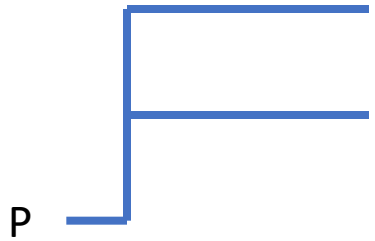
- Lipídeos:
  - Simples
    - Triglicerídeos
    - Ceras
  - Compostos
    - Lipoproteínas, fosfolipídeos, glicolipídeos;
  - Colesterol
  - Diglicerídeos
  - Ácidos graxos livres

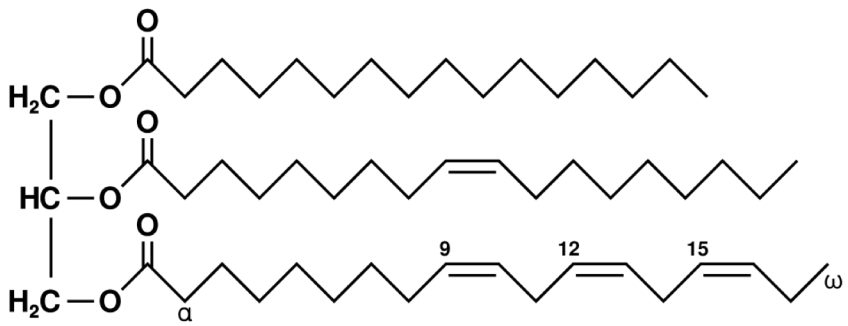
Lipídeos alimentares

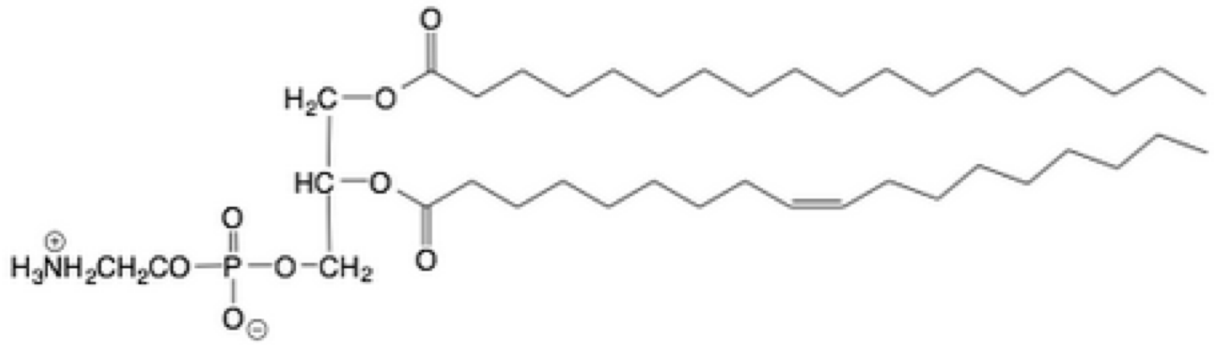
- Triglicerídeos e fosfolipídeos

Colesterol, Colesterol éster, Ácido graxo livre, Diglicerídeo

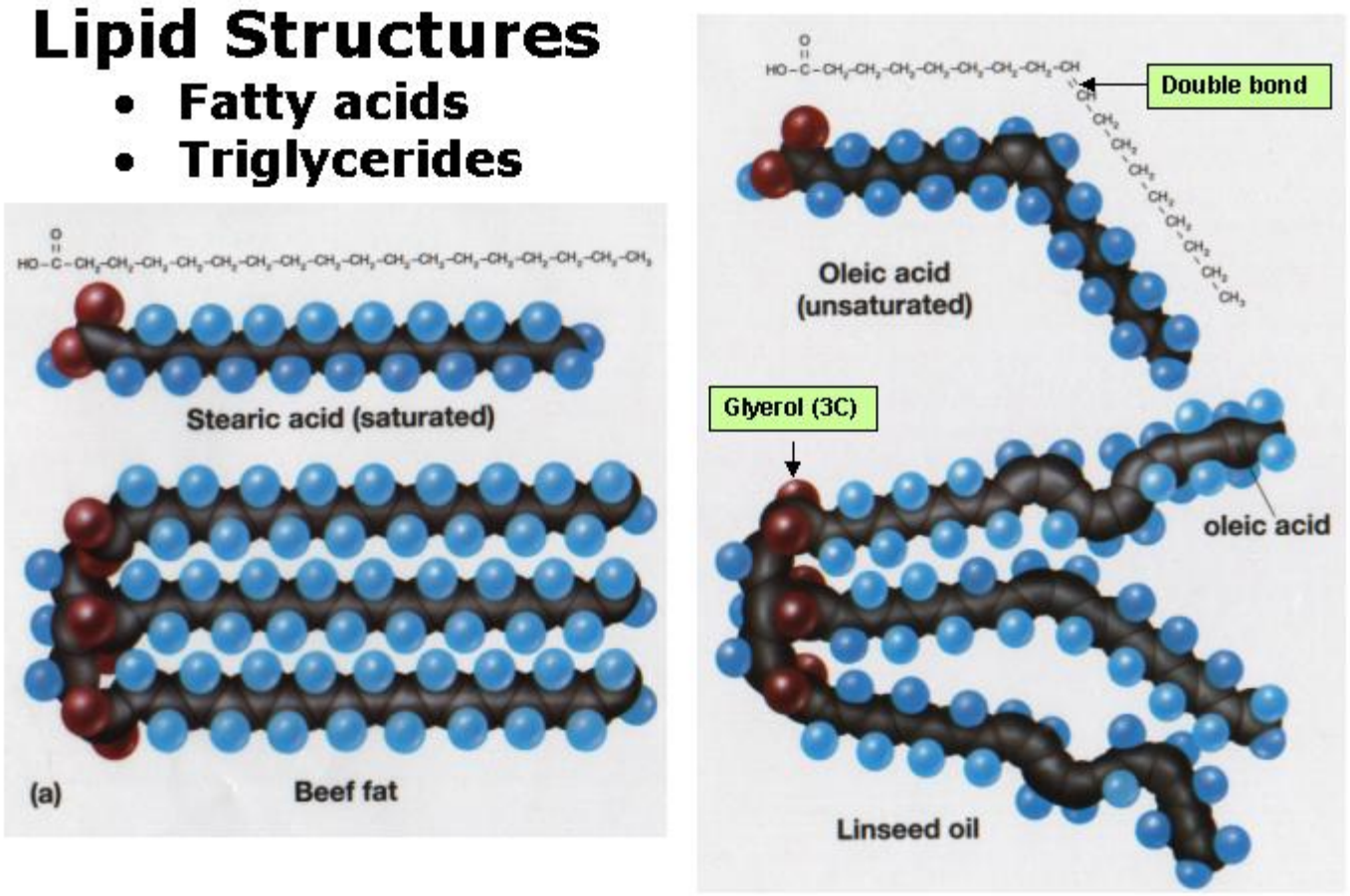






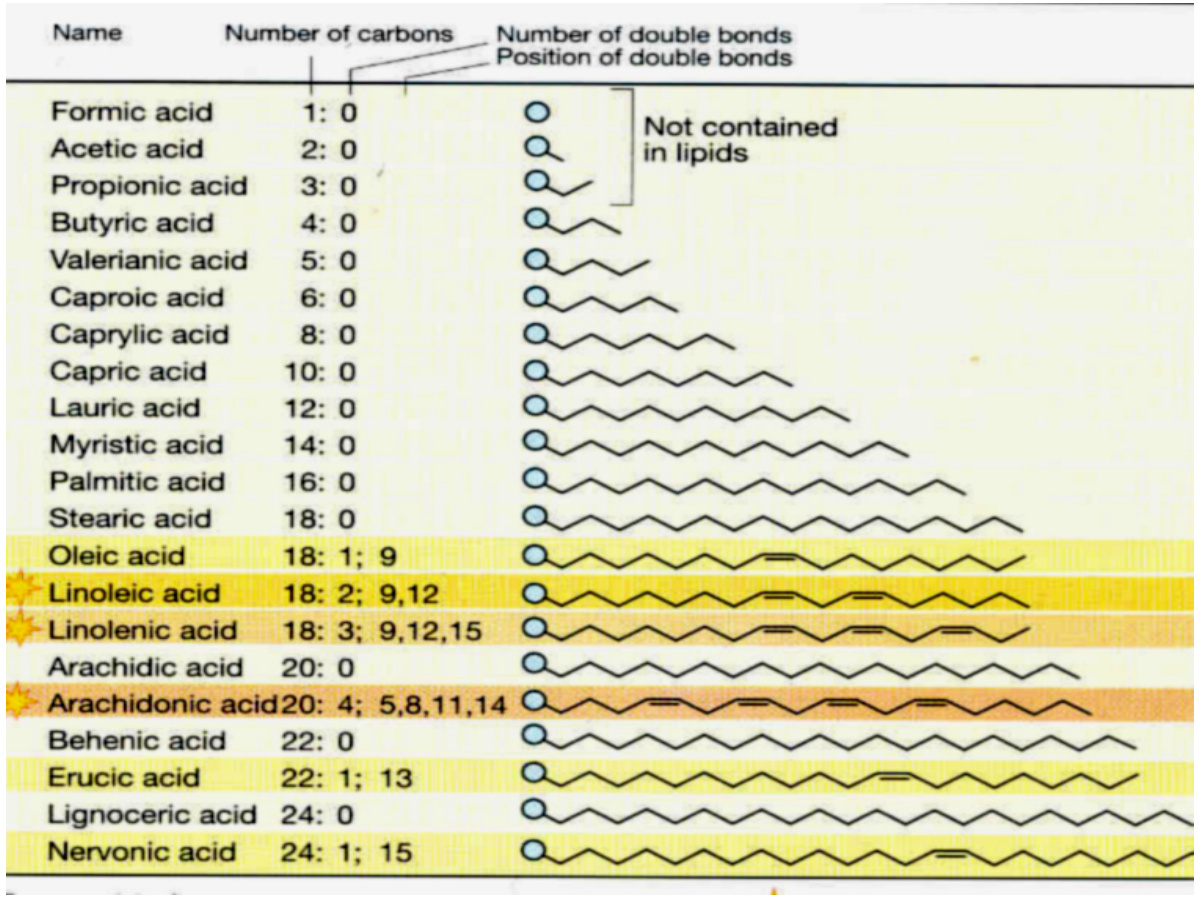


Lipídeos alimentares



Ácidos graxos

- Cadeias de hidrocarbonetos com uma terminação carboxil e uma terminação metil
- Saturados
- Monoinsaturados
- Poli-insaturados

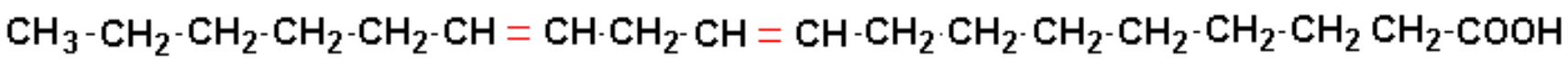


Ácidos graxos poli-insaturados

Carbono ômega e delta

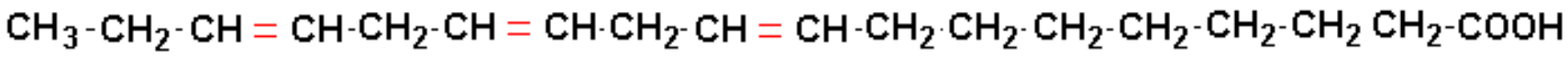
- Enzimas Delta colocam instauração a partir do Carbono Delta.

Omega Delta



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 18

Ômega 6 **18:2 n6** Delta 9,12

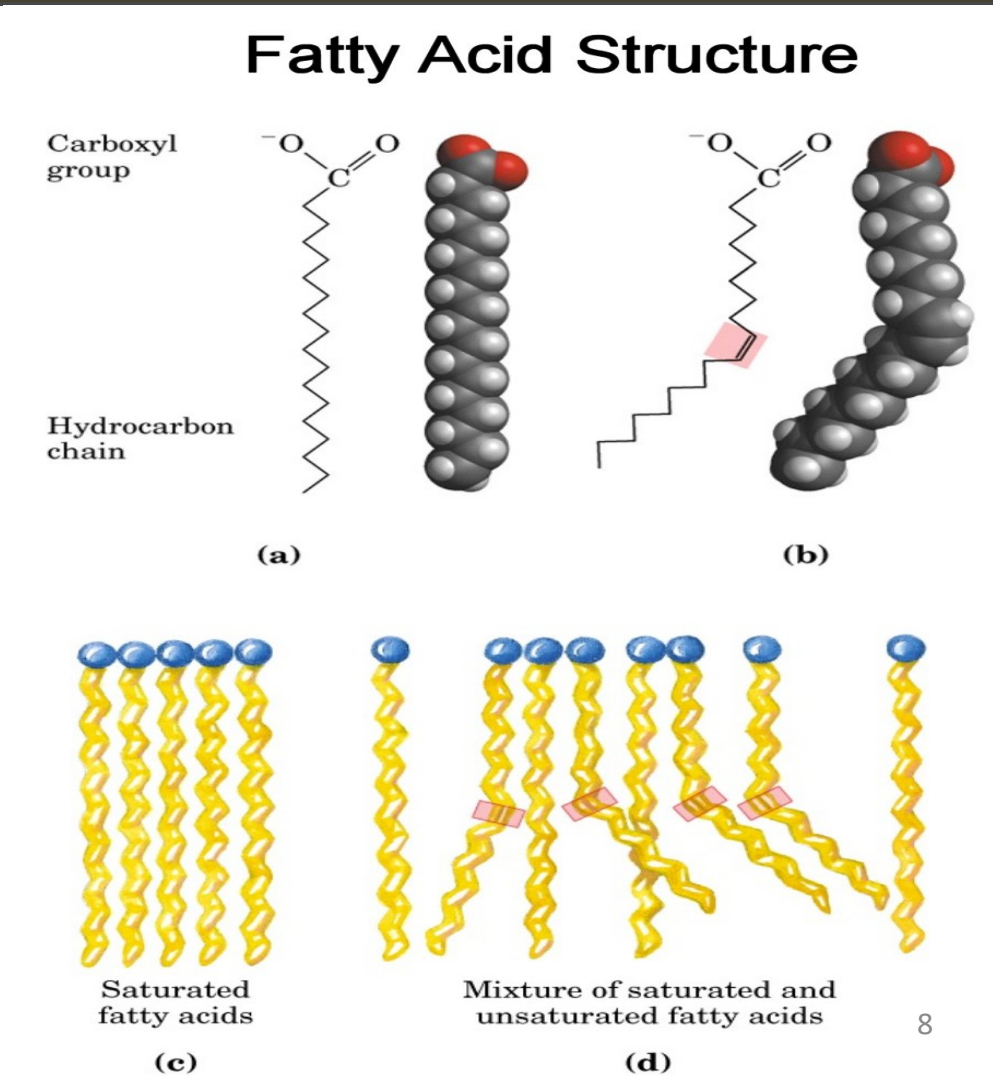


18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

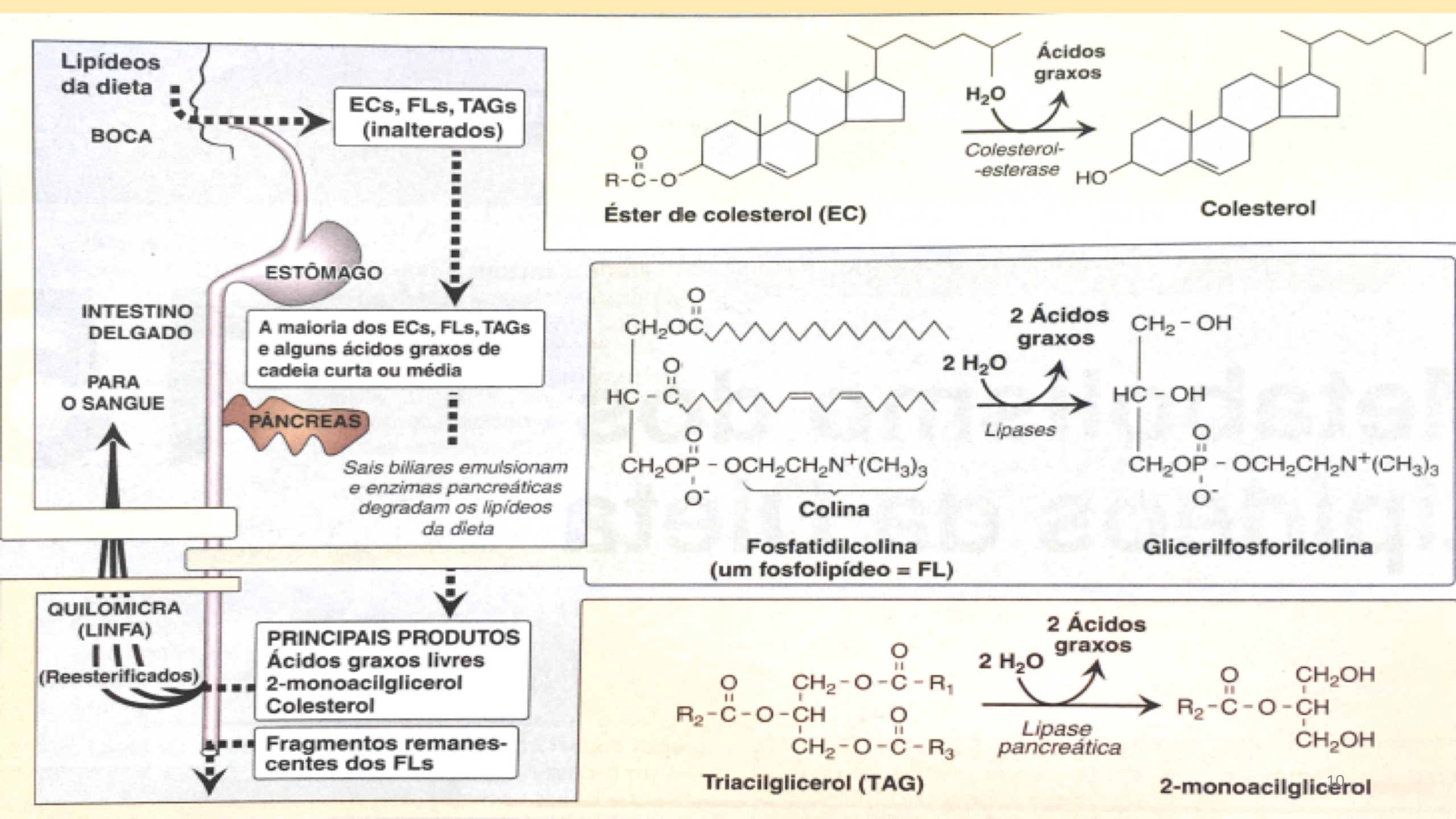
Ômega 3 **18:3 n3** Delta 9,12,15

Ácidos graxos poli-insaturados

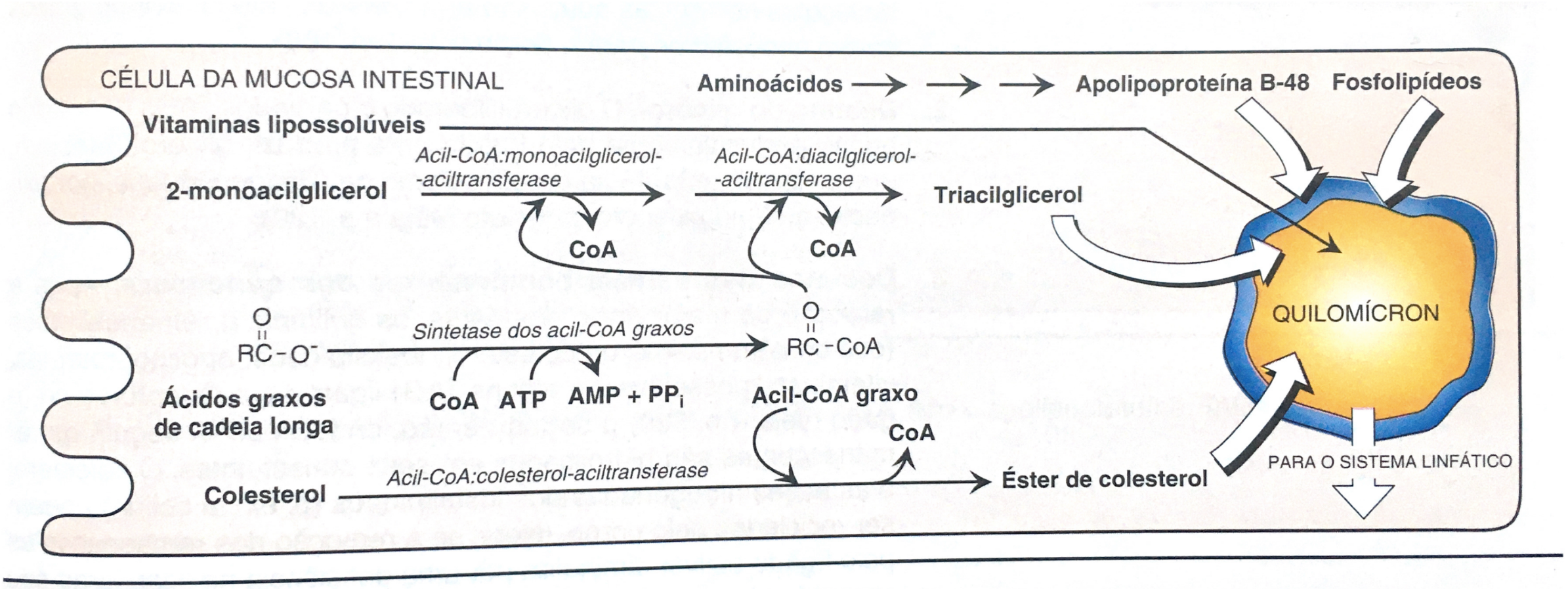
- Essenciais por serem estruturais
- Além disso, são funcionais
- AL
- ALA – condicionalmente essencial
- EPA / DHA
- AA - Gatos



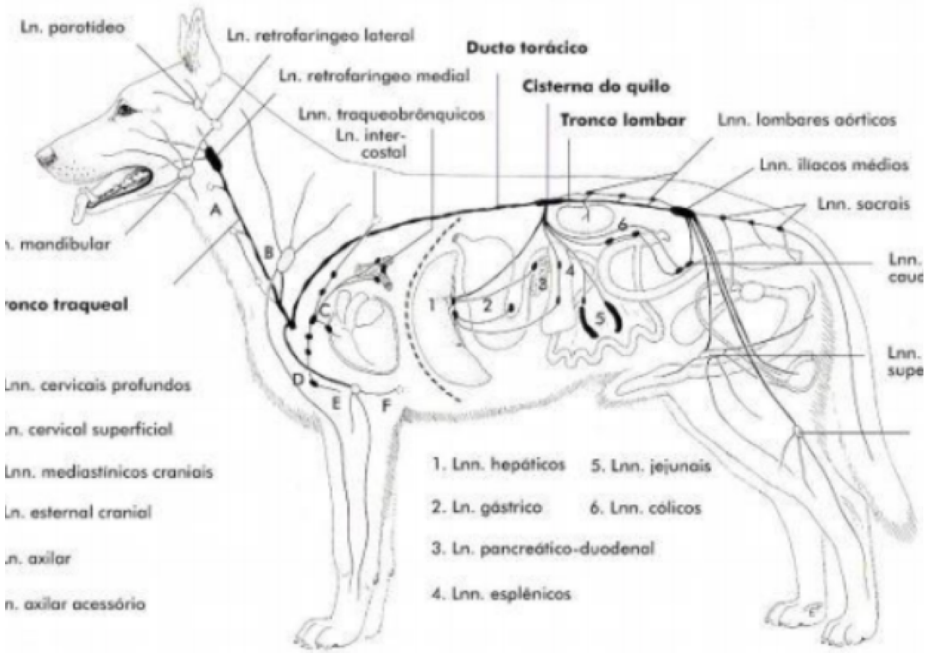
Omega-6	Enzimas	Omega-3
Ácido linoléico AL (18:2)	Delta 6	**Ácido α-linolênico ALA (18:3)**
Ácido γ-linolênico (18:3)	Elongase	**Ácido Estearidônico (18:4)**
Ácido Dihomo-γ-linoleico (20:3)	Delta 5	**Eicosatetraenóico (20:4)**
Araquidônico AA (20:4)	Elongase	**Eicopentaenóico EPA (20:5)**
Adrênico (22:4)	Elongase	**Docosapentaenóico DPA (22:5)**
Tetracosatetraenóico (24:4)	Delta 6	**Tetracosapentaenóico (24:5)**
Tetracosapentaenóico (24:5)	B-oxidação parcial	**Tetrahexaenóico (24:6)**
Docosapentaenóico (22:5)		**Docosahexaenóico DHA (22:6)**

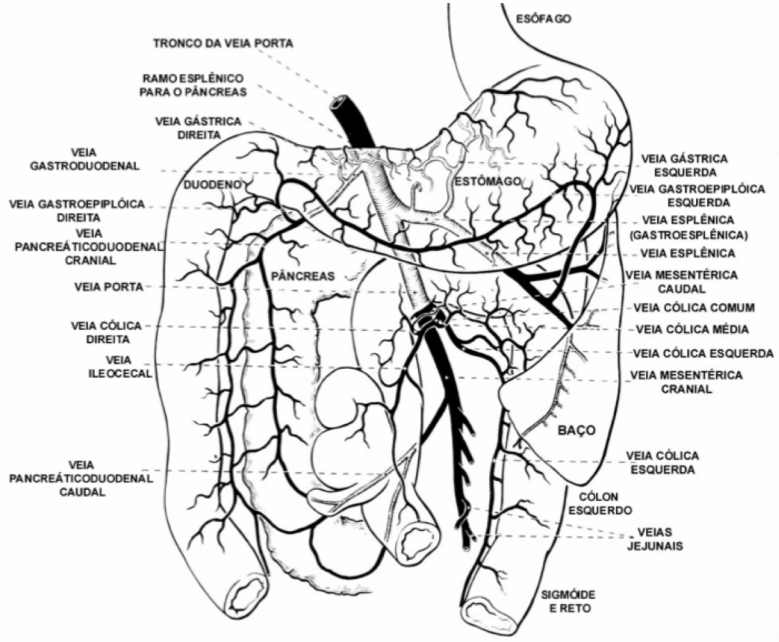

Lipídeos da dieta
BOCA
ECs, FLs, TAGs (inalterados)
ESTÔMAGO
INTESTINO DELGADO
A maioria dos ECs, FLs, TAGs e alguns ácidos graxos de cadeia curta ou média
PARA O SANGUE
PÂNCREAS
Sais biliares emulsionam e enzimas pancreáticas degradam os lipídeos da dieta
QUILOMICRA (LINFA)
(Reesterificados)
PRINCIPAIS PRODUTOS
Ácidos graxos livres
2-monoacilglicerol
Colesterol
Fragmentos remanescentes dos FLs
Éster de colesterol (EC)
Ácidos graxos
H_2O
Colesterol-esterase
HO
Colesterol
2 Ácidos graxos
2 H_2O
Lipases
Colina
Fosfatidilcolina
(um fosfolipídeo = FL)
Glicerilfosforilcolina
2 Ácidos graxos
2 H_2O
Lipase pancreática
Triacilglicerol (TAG)
2-monoacilglicerol

Absorção


CÉLULA DA MUCOSA INTESTINAL
Aminoácidos
Apolipoproteína B-48
Fosfolipídeos
Vitaminas lipossolúveis
2-monoacilglicerol
Acil-CoA:monoacilglicerol-aciltransferase
Acil-CoA:diacilglicerol-aciltransferase
Triacilglicerol
CoA
CoA
QUILOMÍCRON
Sintetase dos acil-CoA graxos
Ácidos graxos de cadeia longa
CoA
ATP
AMP + PPi
Acil-CoA graxo
CoA
Acil-CoA:colesterol-aciltransferase
Colesterol
Éster de colesterol
PARA O SISTEMA LINFÁTICO

Absorção





http://biologiapontal.blogspot.com/2014/07/sistema-linfatico-comparacao-com.html

Miller ME, Christensen GC, Evans HE. The venous system. In: Anatomy of the dog. 1a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1964. p. 389-429.

Nos tecidos

- Quilomicrons → Ação das lipase lipoproteica → Libera glicerol e AG
  - Glicerol – oxidado ou gliconeogênese
  - Ácidos graxos - oxidados; re-esterificados no triglicerídeo; livres no plasma ligados à albumina
  - Restante do quilomicron retorna ao fígado e é metabolizado pelos hepatócitos

Acumulação tecidual

- Está relacionado ao conteúdo da dieta (Bauer et al., 1998; Rees et al., 2001; Kirby et al., 2008; Popa et al., 2011; Hesta et al., 2012)
- Tem interferência da fonte – animal, vegetal, pura ...
- Tem interferência da quantidade
- Da relação dietética
- Da espécie animal (necessidade)

Burred et al., 2020

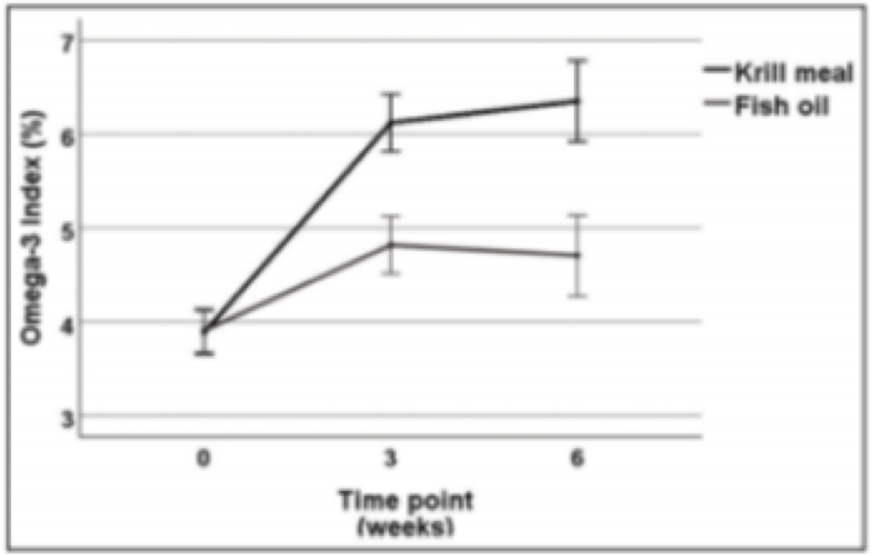
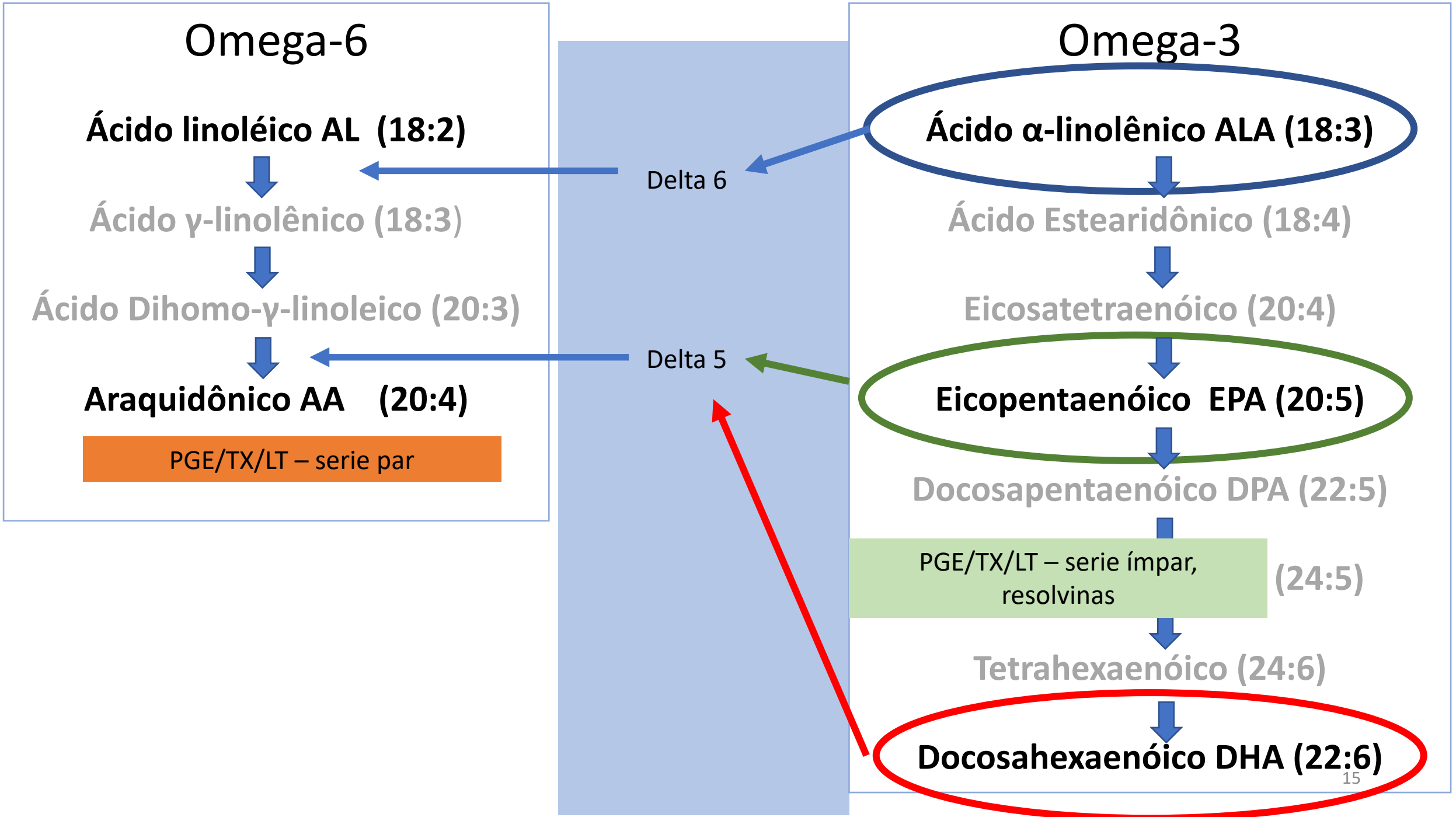


Figure-1: Mean (±95% confidence interval) omega-3 index values (%) across the study period by supplement type.

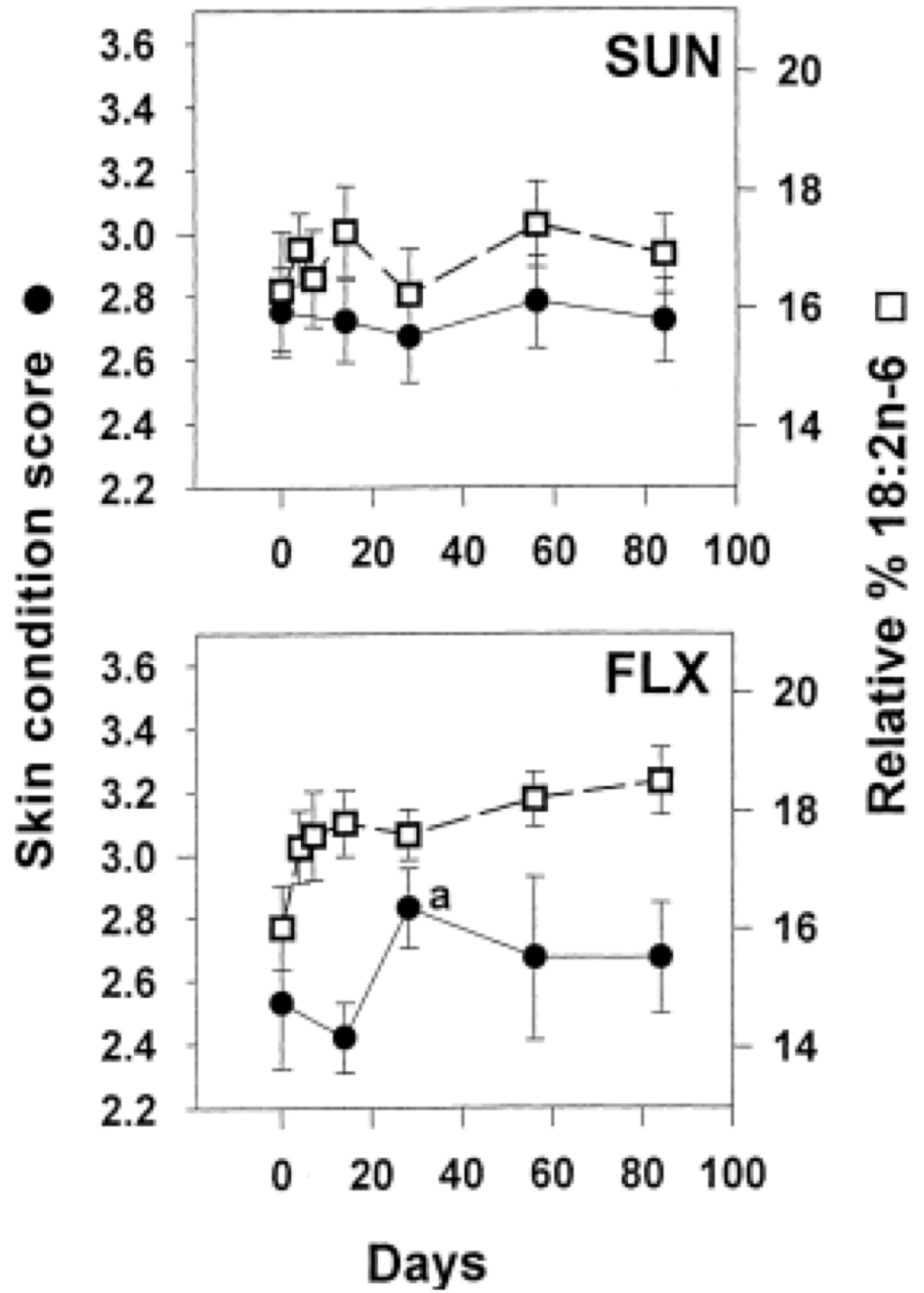

Omega-6
Ácido linoléico AL (18:2)
Ácido γ-linolênico (18:3)
Ácido Dihomo-γ-linoleico (20:3)
Araquidônico AA (20:4)
PGE/TX/LT – serie par
Delta 6
Delta 5
Omega-3
Ácido α-linolênico ALA (18:3)
Ácido Estearidônico (18:4)
Eicosatetraenóico (20:4)
Eicopentaenóico EPA (20:5)
Docosapentaenóico DPA (22:5)
PGE/TX/LT – serie ímpar, resolvinas
(24:5)
Tetrahexaenóico (24:6)
Docosahexaenóico DHA (22:6)

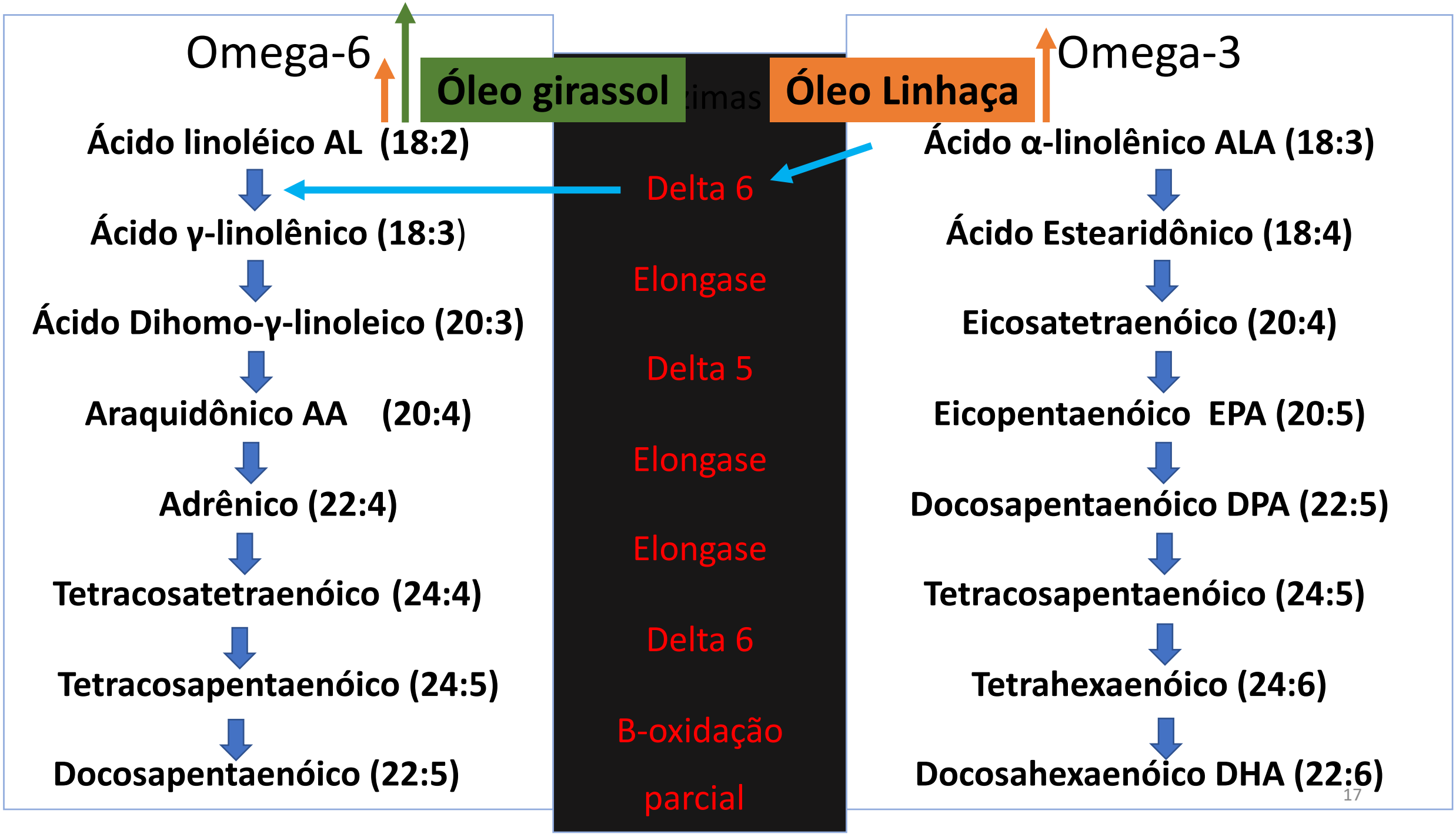
Acumulação depende da atividade enzimática

- Óleo de girassol e linhaça – benefícios a pelagem – Aumento de 18C
- Dieta com linhaça promove aumento 18:2 n6 – ácido linoléico
- Associado ao efeito inibitório exercido pelos ômega 3 sobre a via de formação de AA

Rees et al. (2001)

Table 1. Fatty acid profiles of the flaxseed and sunflower seed supplemented diets (mean ± SD, average of three determination of




Omega-6
Óleo girassol
Óleo Linhaça
Omega-3
Ácido linoléico AL (18:2)
Delta 6
Ácido α-linolênico ALA (18:3)
Ácido γ-linolênico (18:3)
Ácido Estearidônico (18:4)
Ácido Dihomo-γ-linoleico (20:3)
Elongase
Eicosatetraenóico (20:4)
Araquidônico AA (20:4)
Delta 5
Eicopentaenóico EPA (20:5)
Adrênico (22:4)
Elongase
Docosapentaenóico DPA (22:5)
Tetracosatetraenóico (24:4)
Elongase
Tetracosapentaenóico (24:5)
Tetracosapentaenóico (24:5)
Delta 6
Tetrahexaenóico (24:6)
Docosapentaenóico (22:5)
B-oxidação parcial
Docosahexaenóico DHA (22:6)

Omega-6	Enzimas	Omega-3
Ácido linoléico AL (18:2)		Ácido α-linolênico ALA (18:3)
Soja, arroz, milho, girassol, fontes animais	Delta 6	Linhaça, canola, camelina
Ácido Dihomo-γ-linoleico (20:3)	Elongase	Eicosatetraenóico (20:4)
Araquidônico AA (20:4)	Delta 5	Eicopentaenóico EPA (20:5)
Tecidos animais – vísceras	Elongase	Fontes animais – peixes águas frias, algas / alguns tecidos – olho/cérebro
Tetracosatetraenóico (24:4)	Elongase	Tetracosapentaenóico (24:5)
Tetracosapentaenóico (24:5)	Delta 6	Fontes animais – peixes águas frias, algas /alguns tecidos – olho/cérebro
Docosapentaenóico (22:5)	B-oxidação parcial	Docosahexaenóico DHA (22:6)

Incorporação nos tecidos

- Estudos compararam gordura saturada com ômega 6 (Meade & Mertin, 1978)
- Modificações nas membranas de células do sistema imune e fagocitose (Mahoney et al., 1977; Schroit & Gallily, 1970; Caldes et al., 1990)
- Respostas na ativação de linfócitos (Anel et al., 1990; Calder et al., 1990)
- Aumento de PGE_2 e influência no sistema imune (Goldyne & Stobo, 1981; Kinzella et al., 1990)
- Uma série de estudos relacionando a inflamação com o ácido araquidônico (Kinzella et al., 1990; Calder, et al., 1992
- Estudos com ômega 3 o relacionando como sistema imune (Calder, 1996)

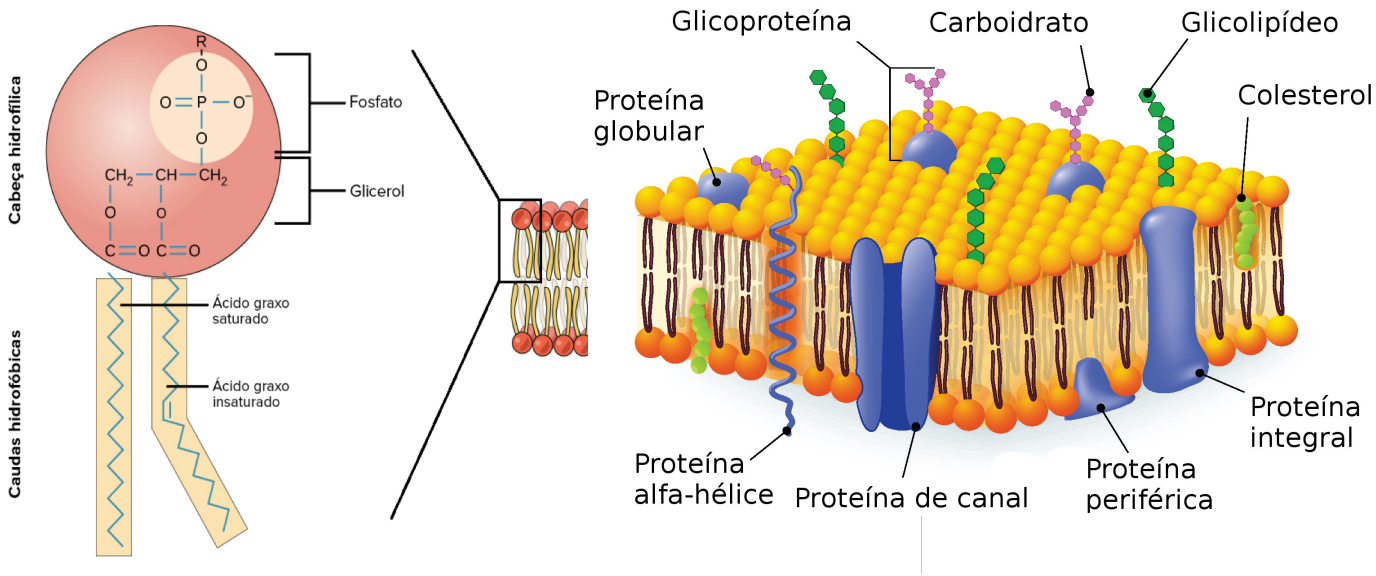
Ação proposta

- Demonstraram que o acréscimo de óleo de peixe era capaz de promover a incorporação de EPA e DHA, reduzir resposta inflamatória, e ser incorporado conforme a dose
  - (*Leslie et al., 1995; Kremer et al.,1985; Lokest et al., 1986; Brouard & Pascaud, 1990; Chapkin et al., 1992; Surette et al., 1995; Fritsche et al., 1993; James et al., 1991; Endrres et al., 1989; Sperling et al., 1993; Yaqoob et al., 2000; Healy et al., 2000; Miles et al., 2004; Rees et al., 2006*)

Estudos mais recentes

- EPA e DHA na dieta - aumenta a incorporação em membranas de células do sistema imune e demais células
- A resposta é rápida – 1 dia até 7 dias para a máxima concentração
- Os efeitos funcionais são mais tardios
- A incorporação de EPA e DHA reduz a concentração de AA

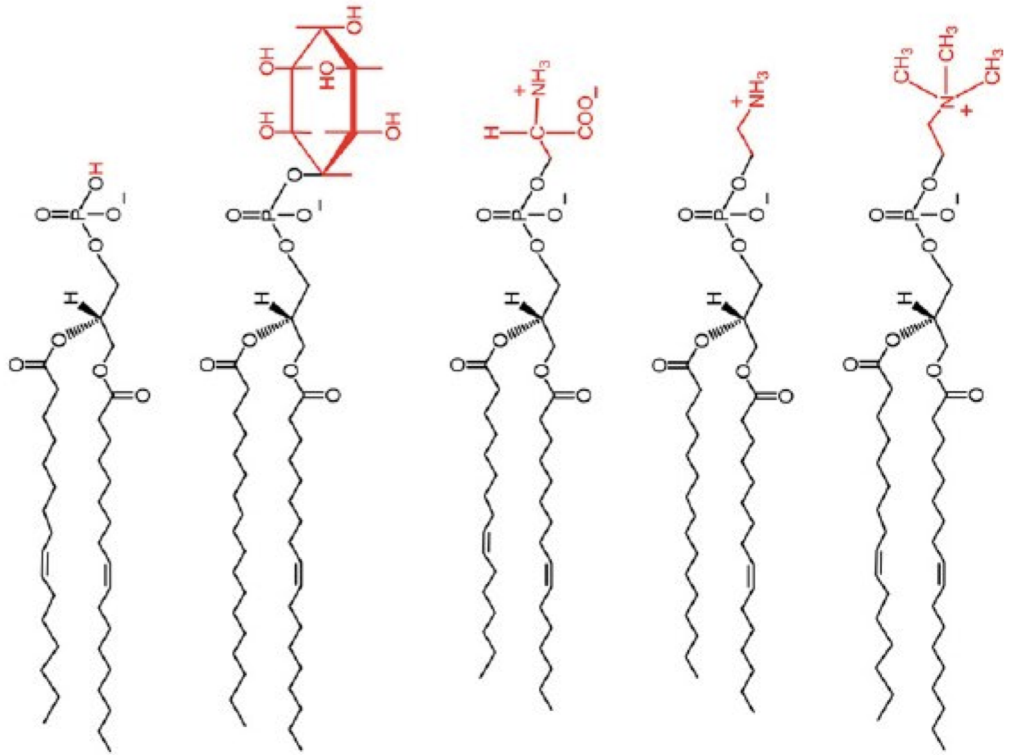



Cabeça hidrofílica
Caudas hidrofóbicas
Fosfato
Glicerol
Ácido graxo saturado
Ácido graxo insaturado
Glicoproteína
Carboidrato
Glicolipídeo
Proteína globular
Colesterol
Proteína integral
Proteína alfa-hélice
Proteína de canal
Proteína periférica

Composição das membranas

- Membrana celular
  - Lipideos
    - Fosfolipídeos
      - Esfingolipídeos
      - Glicerolfosfolipídeos
        - Fosfatidiletanolamina
        - Fosfatidilcolina
        - Fosfatidilinositol
        - Fosfatidilserina
    - Colesterol
  - Proteínas
    - Periféricas
    - Integrais
  - Carbs
    - Glicolipídeos
    - Glicoproteínas
    - Proteoglicanos

Fosfolipídeos



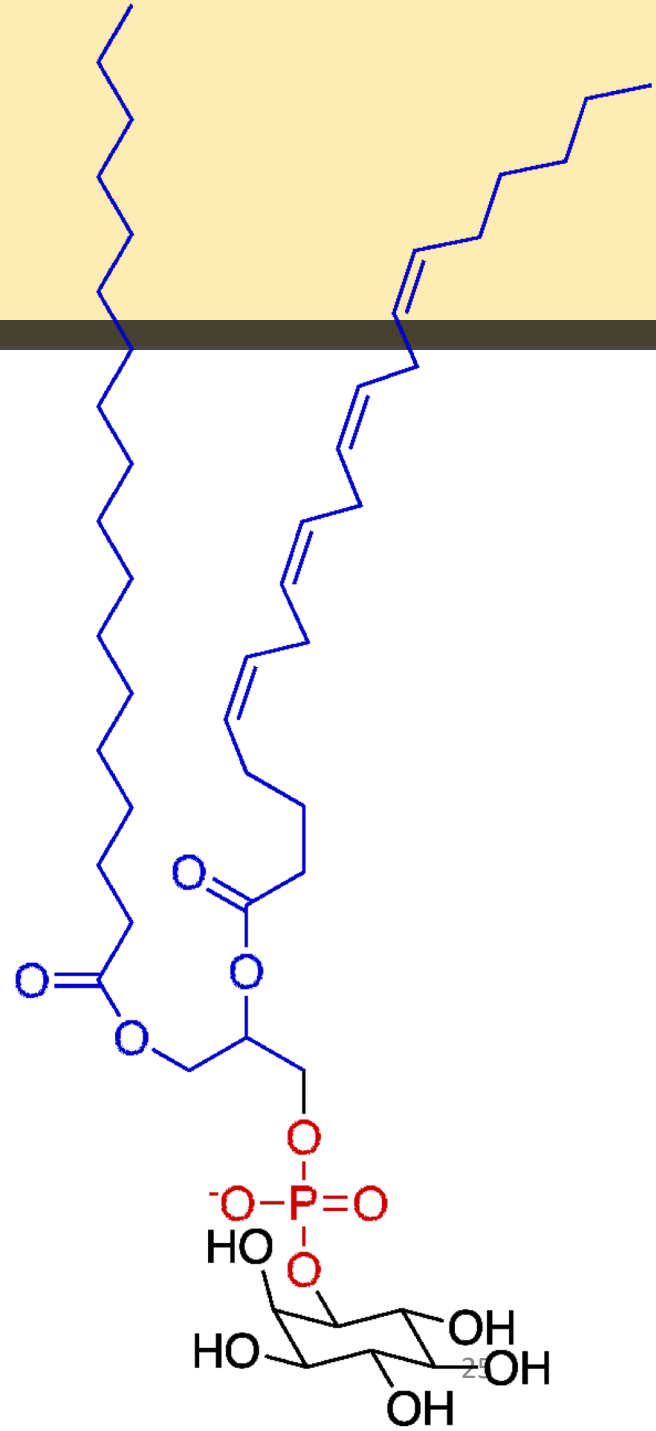
Fosfolipídeo. Fosfatidil inositol. Fosfatidil serina. Fosfatidil etanolamina. fosfatidilcolina

Fosfolipídeos

- Fosfatidil inositol
  - Produz segundo mensageiro (Fosfolipase C)

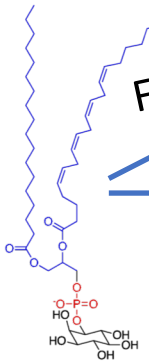
Possui composição estável

Ácido esteárico no carbono 1
Ácido araquidônico no carbono 2



Fosfolipídeos - efeito extracelular

- Fosfolipase A_2 – FA_2
  - AGraxos de 20 carbonos → ácido araquidônico



FA_2

Lisofosfolipídeo

Ác. Araquidônico

5 - LOX

LTA_4 → LTC_4 → LTD_4 → LTE_4 → LTB_4

células do sistema imune, tecidos vasculares, cardíaco e pulmonar

Contração musculo liso, broncodilatação, vasocontrição, permeabilidade vascular aumentada, reações anafiláticas

Aumenta quimiotaxia
Libera enzimas lisossômicas
Adesão de leucócitos

COX 1 - constitutiva

COX 2 - Induzivel

PGG_2 → PGH_2

Peroxidase

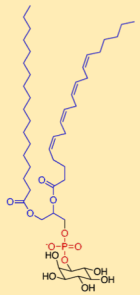
TXA_2 — Agregação plaquetária/vasoconstrição/Cálcio intracelular

PGI_2 — Produção no endotélio vascular
Vasoconstrição
Inibe agregação plaquetária

$PGF_{2\alpha}$ — Produção pela maior parte dos tecidos
Vasoconstrição
Contração músculo liso

PGE_2 — Produção pela maior parte dos tecidos/rins
Vasodilatação
Relachamento do músculo liso
Induz trabalho de parto

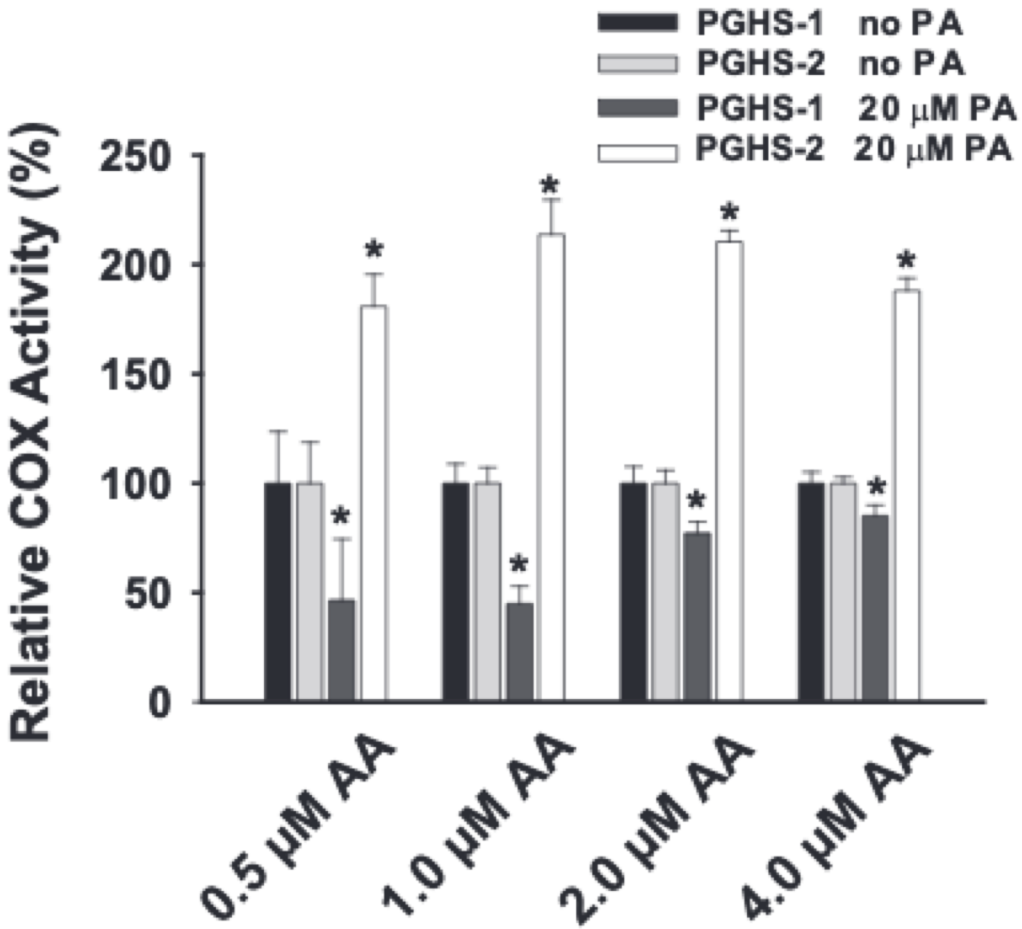
Fosfolipídeos - efeito celular



- Fosfolipase A2 – FA2
  - Ácido araquidônico é o foco das enzimas produtoras de sinalizadores celulares
  - EPA e DHA ocupam lugares nos fosfolipídeos
  - ALA reduz a ação da Delta 6 desaturase sobre o AL
  - EPA é pouco hidrolisado para produção de sinalizadores celulares
  - EPA produz eicosanoides pouco inflamatórios (série impar é 10X menos potente que os pares)
  - AA produz efeito alostérico sobre a COX 1 e COX 2

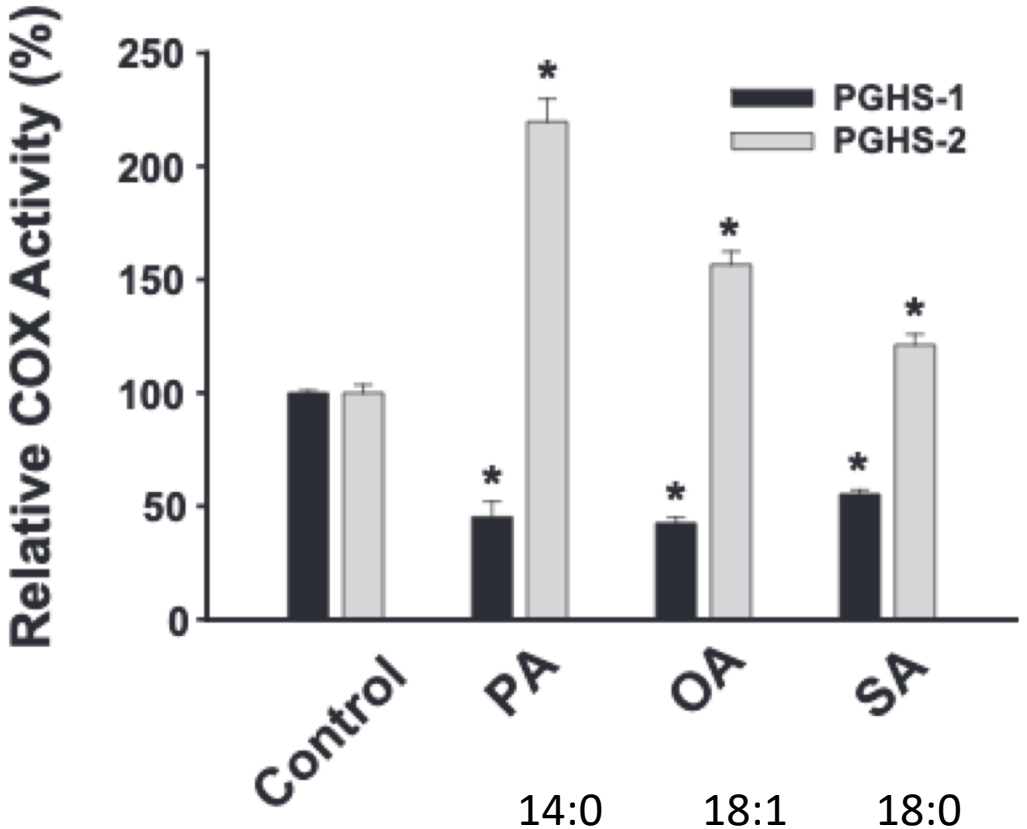
COX 1 e COX 2 – Efeito AA / EPA / DHA

Ácido Palmítico



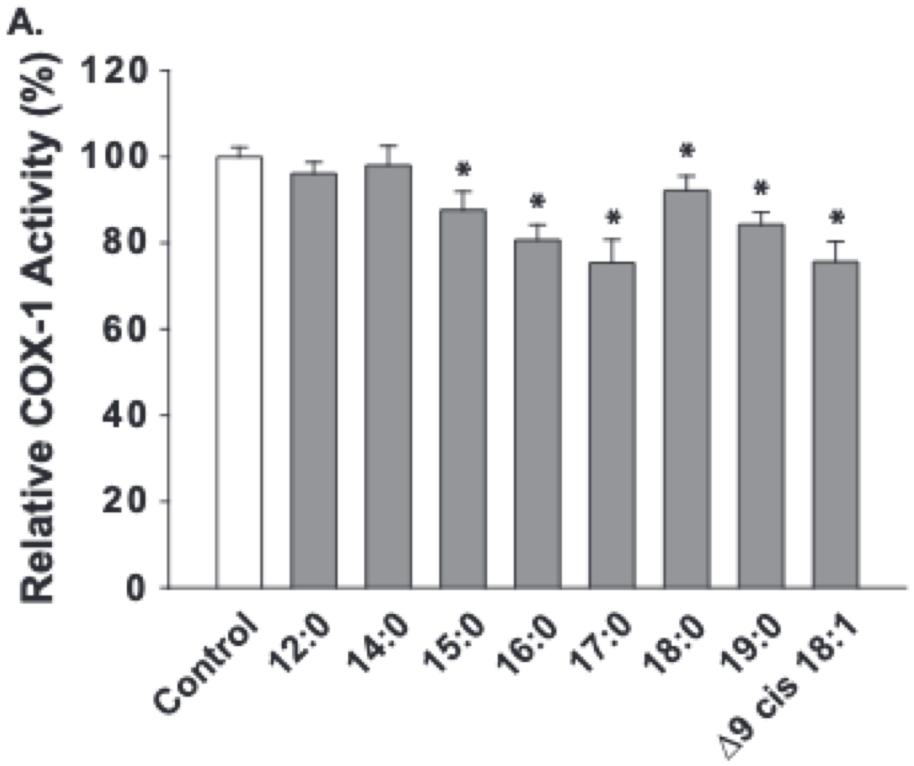
Dong et al., 2016 – COX 1 e COX 2

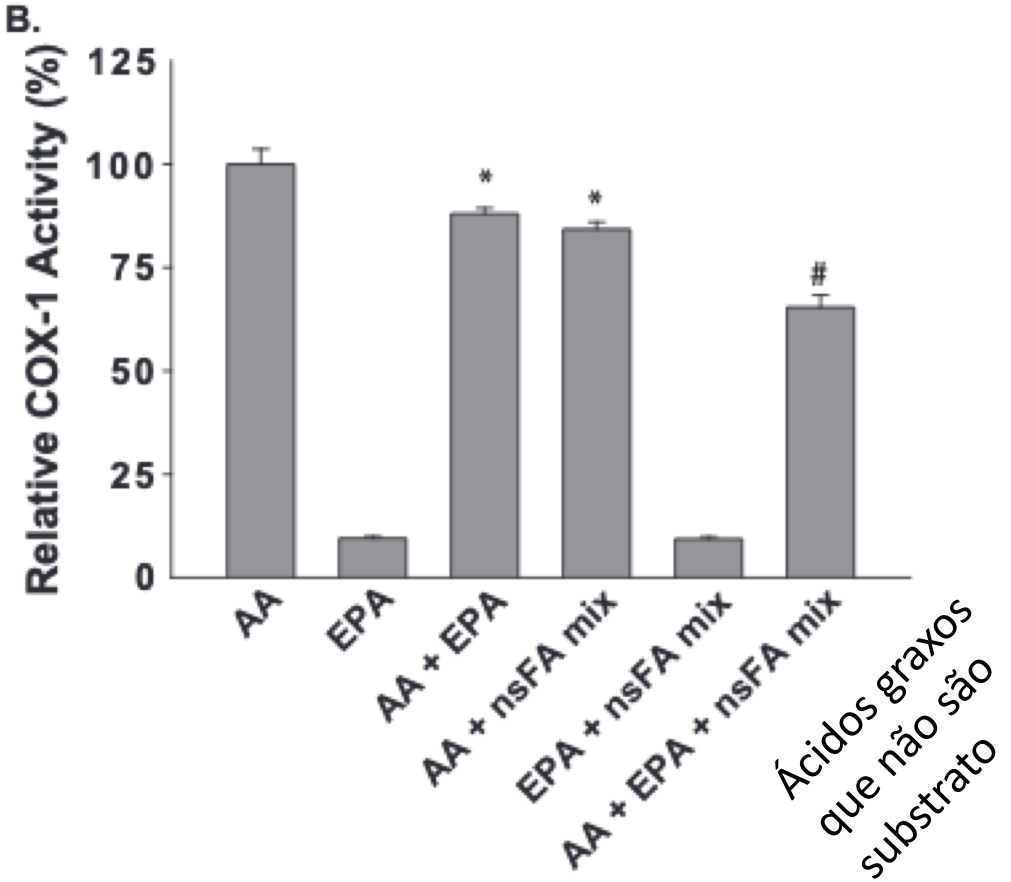
Ácido Palmítico



COX 1 e COX 2 – Efeito AA / EPA / DHA

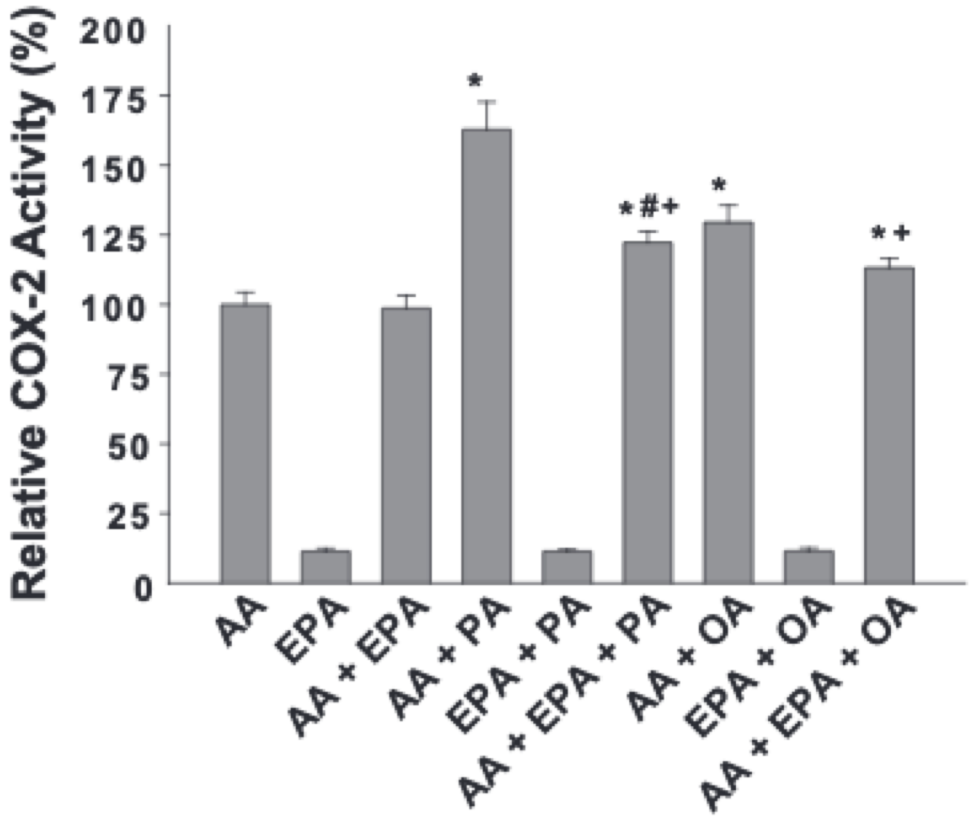
Dong et al., 2016 – COX 1 e COX 2

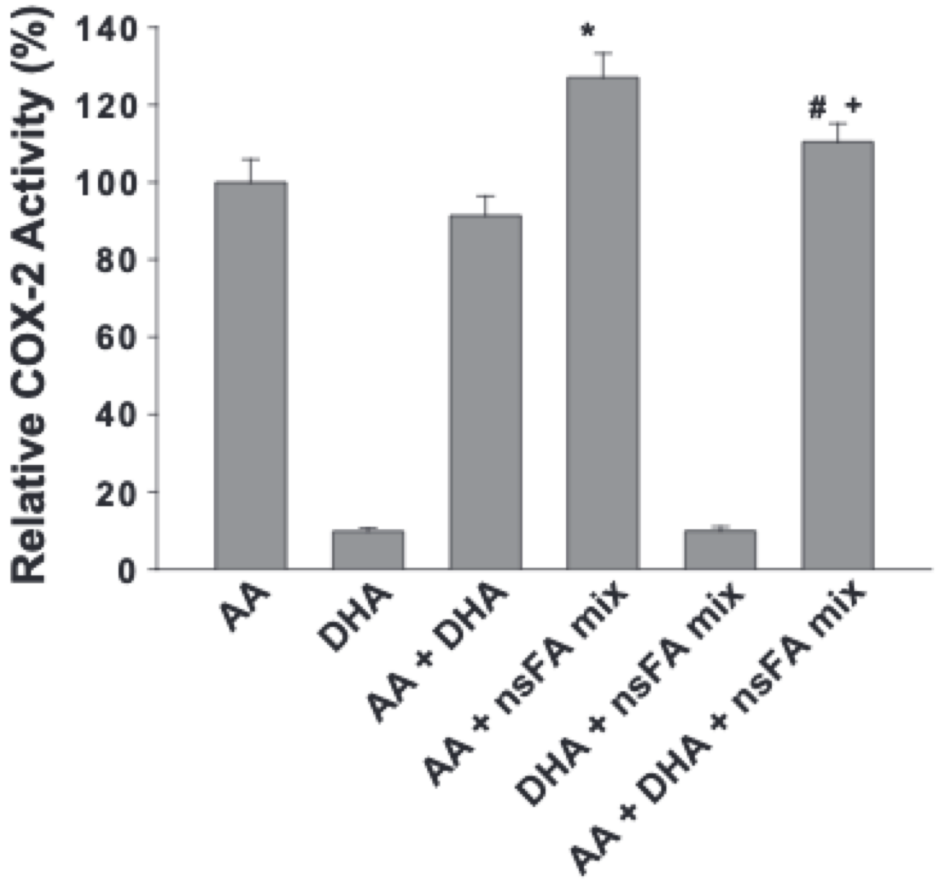




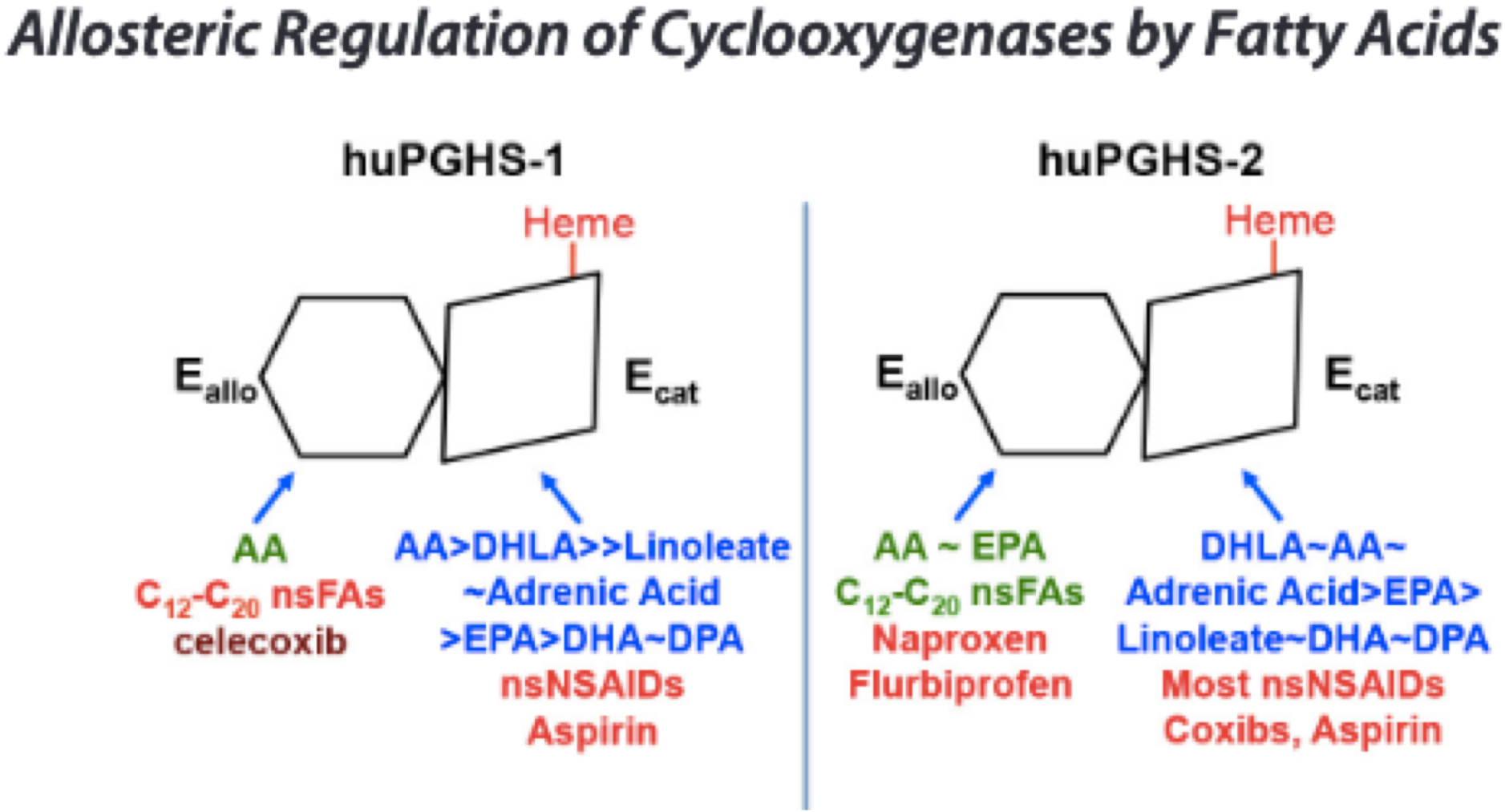
COX 1 e COX 2 – Efeito AA / EPA / DHA

Dong et al., 2016 – COX 1 e COX 2





COX 1 e COX 2 – Efeito AA / EPA / DHA



Enriquecimento tecidual

- Dahms et al., 2016
- Suplementação de DHA
- Estudo em 8 semanas / 9 meses / 11 meses
- Doses 100/500/1000 e 2000 mg/kg/dia
- Dosagens no plasma e SNC

Plasma

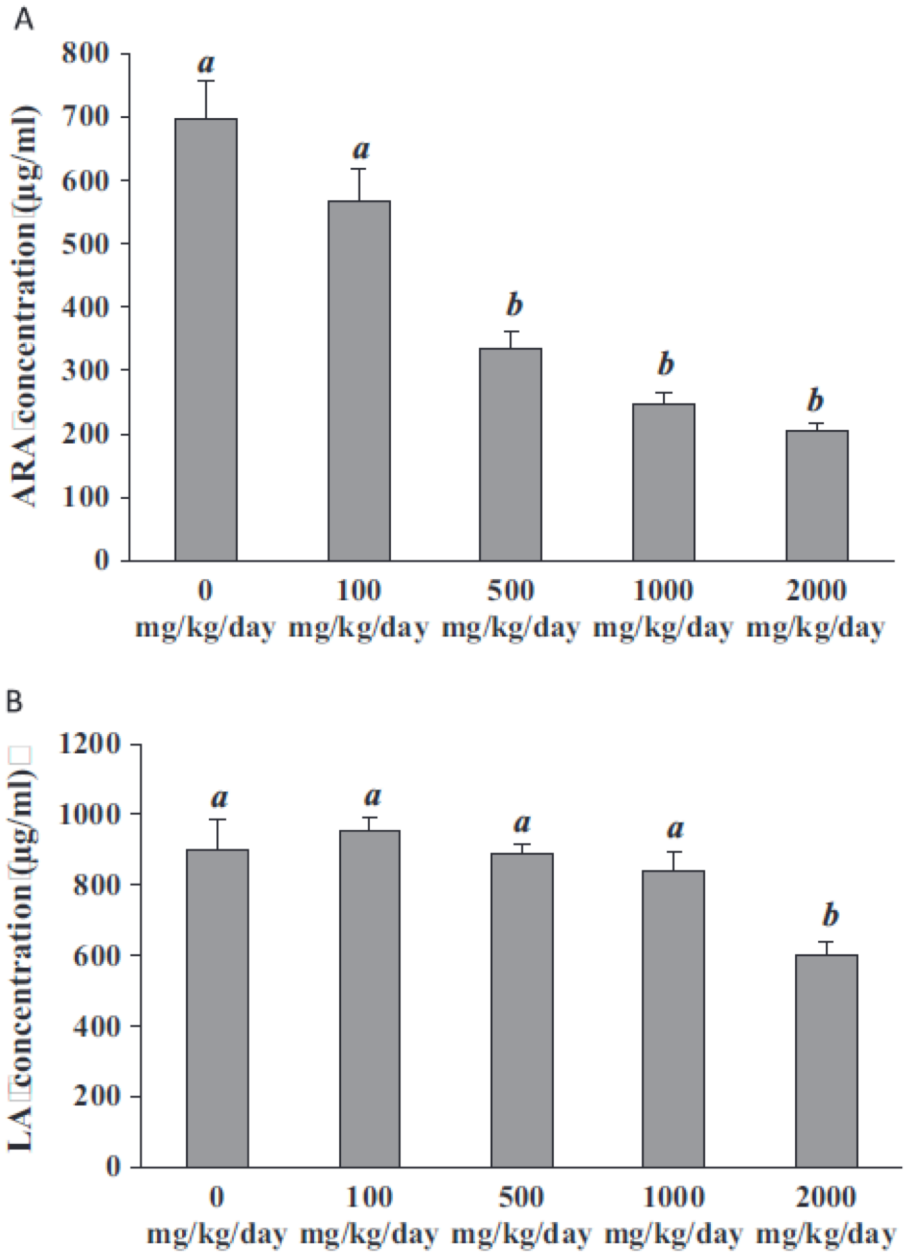


Fig 3 Arachidonic (A) and linoleic acid (B) concentrations (μg/mL) in beagle plasma following administration of DHA-EE for 8 weeks. Values are given as mean+SE. Males and females values are combined (n 6/dose). a,b signify differences between groups as determined by ANOVA (p 0.05).

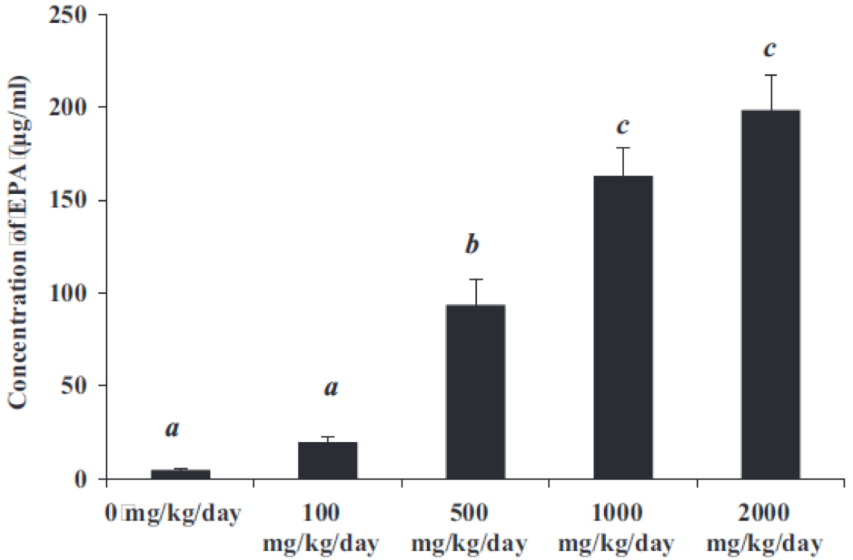


Fig 4 EPA concentrations (μg/mL) in beagle plasma following administration of DHA-EE for 8 weeks. Values are given as mean+SE. Males and females values are combined (n 6/dose). a,b,c signify differences between groups as determined by ANOVA (p 0.05).

Cérebro

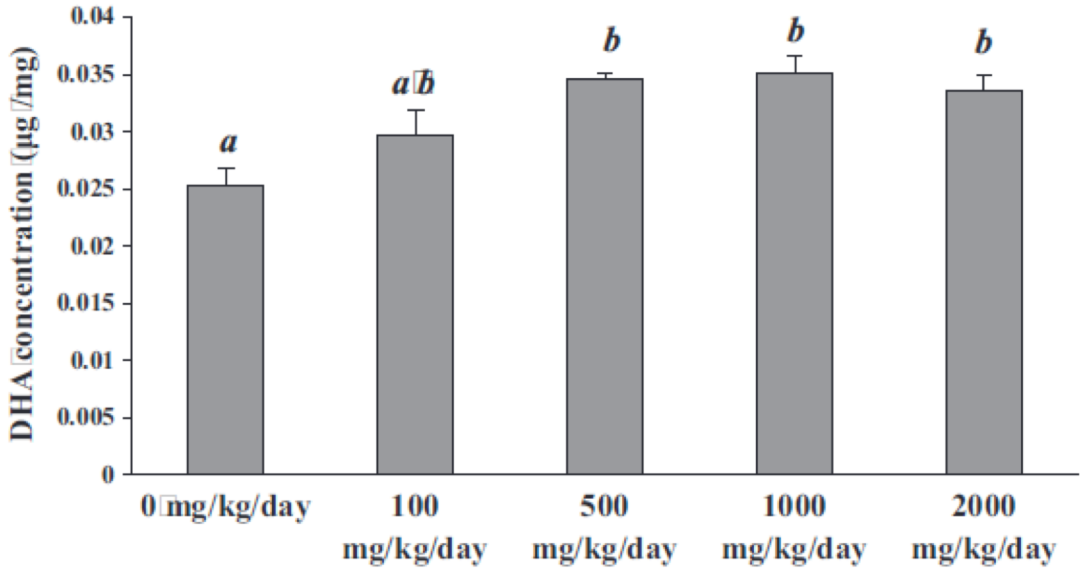


Fig 2 DHA concentrations (µg/mg of brain) in beagle brain following administration of DHA-EE for 8 weeks. Values are given as mean + SD. Males and females values are combined (n 6/dose). a,b signify differences between groups as determined by ANOVA (p 0.05).

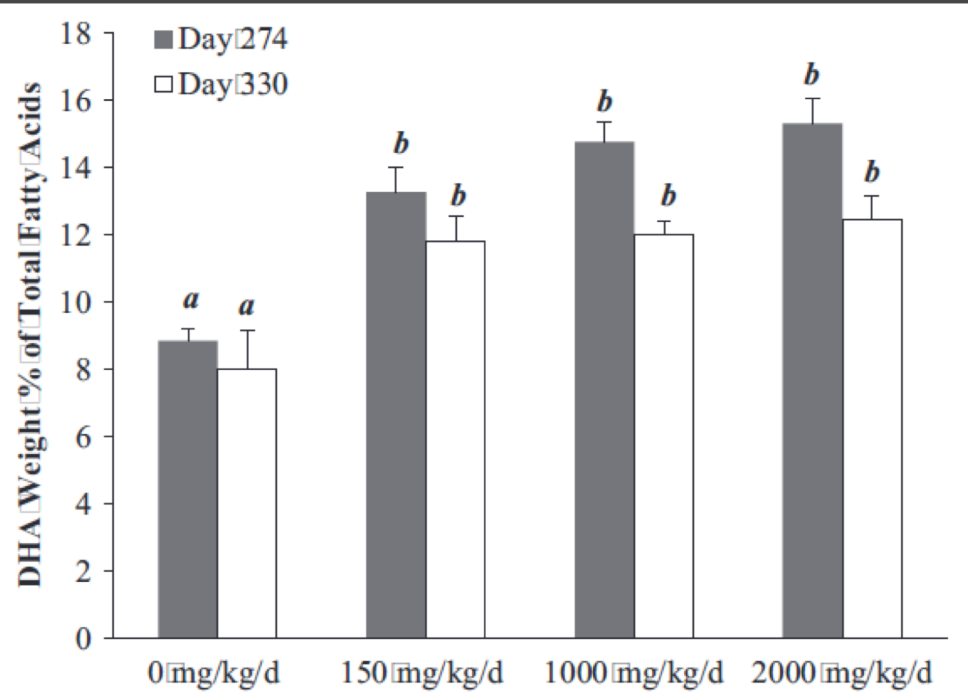


Fig 8 DHA concentrations (weight of total fatty acids) in beagle brain following administration of DHA-EE for 9 months (Day 274; n 6/dose) and after the two-month recovery (Day 330; n 4/ dose). Males and females values are combined. Values are given as mean + SE. a,b signify difference between groups at a time point as determined by ANOVA (p 0.05).

Dose de 150 mg/kg/dia suficiente sem efeitos adversos

- 500 a 2000 mg/kg por dia tornou a pele mais frágil e com vermelhidão

- Doses altas de DHA suprimem a conversão de AL em AA

Relações dietéticas

- As concentrações teciduais em gatos são mais semelhantes as das dietas que em cães (Niel & Beynen, 1997; Trevizan et al., 2009)

Essencialidade de ácidos graxos

- Ácidos graxos poli-insaturados (Bauer, 2008)
- 1. Normalmente, devem vir via dieta, mas nem sempre - um ácido graxo essencial pode ser derivado de outro ácido graxo essencial
- 2. Tem função estrutural ou funcional em vias específicas
- 3. É convertido em um importante derivado que regula função celular

Essencialidade de ácidos graxos

	CÃES						GATOS			
	CRESCIMENTO ATÉ 14 SEM/GEST/LACT		CRESCIMENTO APÓS 14 SEM		ADULTO		CRESCIMENTO GEST/LACT		ADULTO	
	NRC, 2006	FEDIAF, 2018	*NRC, 2006*	FEDIAF, 2018	*NRC, 2006*	FEDIAF, 2018	*NRC, 2006*	FEDIAF, 2018	*NRC, 2006*	FEDIAF, 2018
AL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ALA	X	X	X	X	X		X	X		
AA	X	X (CRESC.)	X	X			x	X	X	X
EPA+DHA	X	X	X	X	X		X	X	X	

GLA – GAMA LINOLÊNICO – Pode substituir a necessidade de AA em gatos (Trevizan et al., 2009)
ALA – produz EPA em filhotes de cães (Bauer, 2008)
SDA – Estearidônico – aumenta EPA em cães (Harris et al., 2007)

Considerações

- Ácidos graxos são essenciais e funcionais;
- Fosfolipídeos possuem composição específica – por isso há necessidade;
- Exigências são aumentadas em patologias inflamatórias (EPA/DHA);
- Vias de atuação parecem estar mais claras – Substrato enzimas/concentração dietética/interação entre ácidos graxos/efeito alostérico
- Efeitos do EPA e DHA tem sido estudados pela sua ação sobre receptores de membrana: estimulam NF-kB; PPARgama – citocinas/adesinas/ácidos nítrico/metaloproteinases (Calder, 2013)

Relações dietéticas

- Ainda preconizadas relações ente AL: ALA → 10:1 até 5:1 ???? Caso realmente haja, importa para cães apenas.

- Certamente a relação dietética destes componentes AA: EPA+DHA é importante;

- Porém, a concentração tecidual mede mais precisamente estas características e suas interferências.

- Cada ácido graxo funciona como uma molécula bioativa.

Obrigado

Luciano Trevizan
Departamento de Zootecnia
Laboratório de Ensino Zootécnico
ltrevizan@ufrgs.br

Laboratório de Ensino Zootécnico
Universidade Federal do Rio Grande do Sul