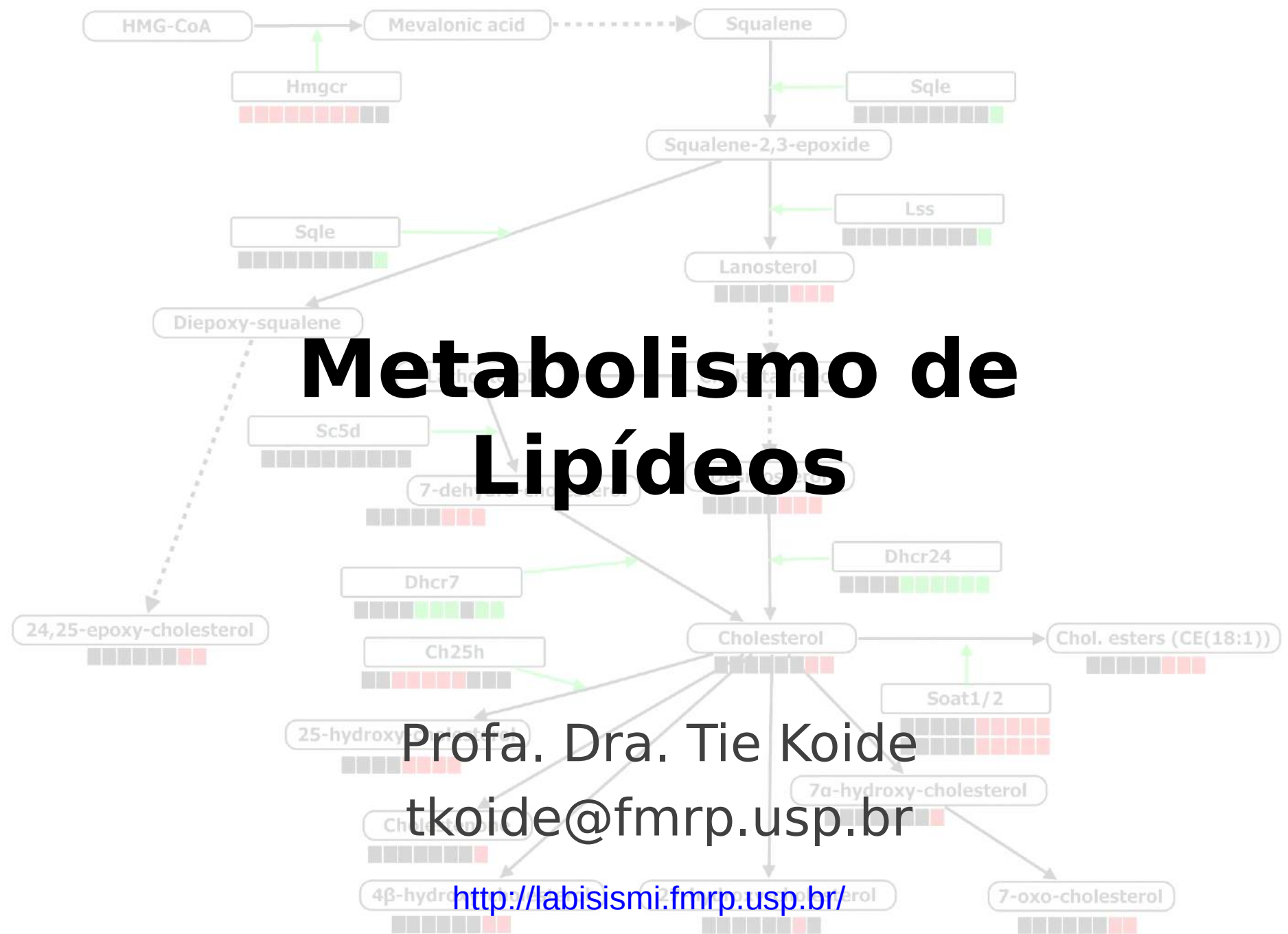




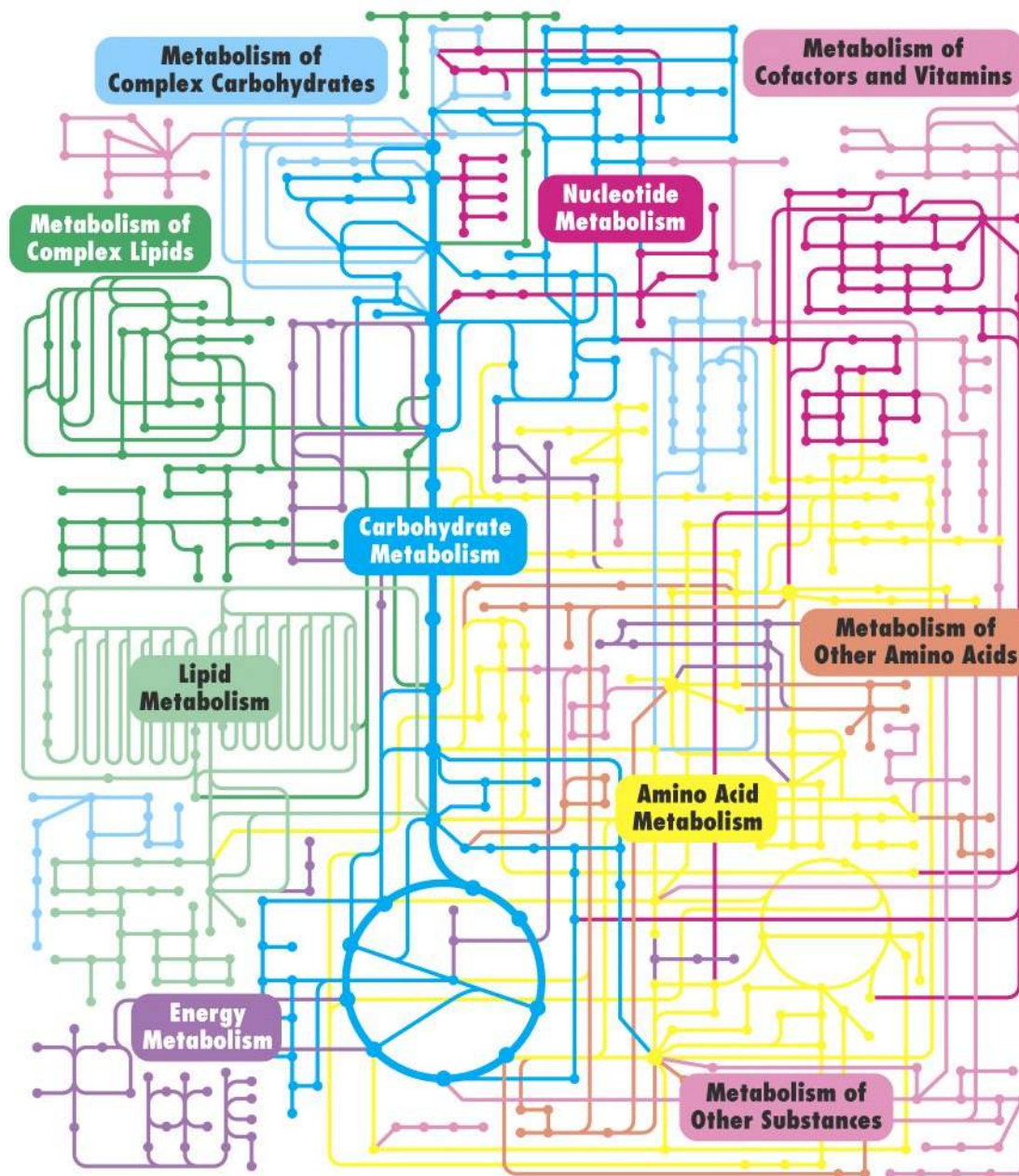


Figure 15-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Chapter 22 Opener part 1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Lipídeos

**âncoras
hidrofóbicas**

armazenamento

**Membranas
biológicas**

Importância

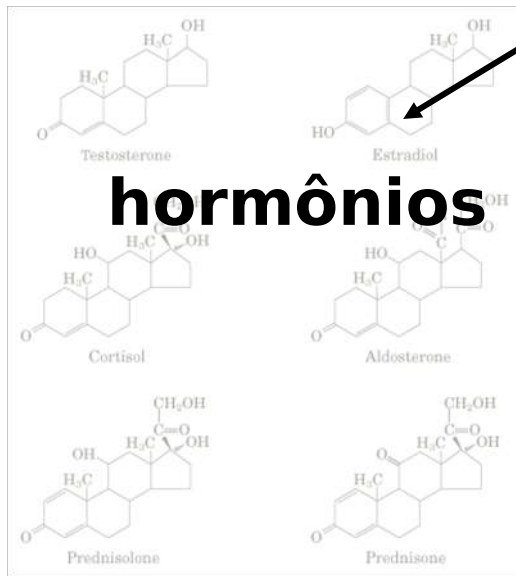
pigmentos

hormônios

**mensageiros
intracelulares**

**co-fatores
enzimáticos**

característica comum?



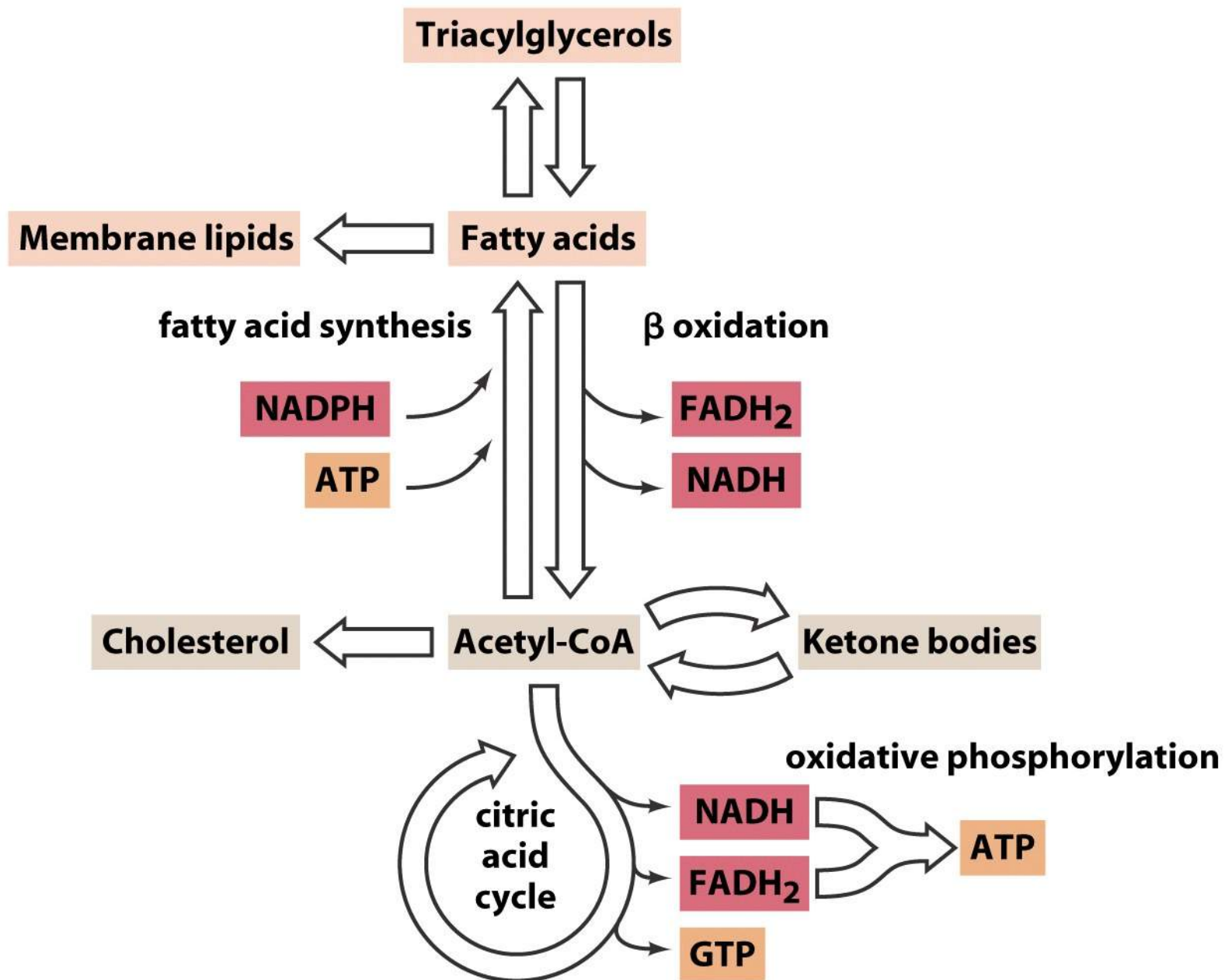


Figure 19-31 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Lipídeos

**âncoras
hidrofóbicas**

armazenamento

**Membranas
biológicas**

Importância

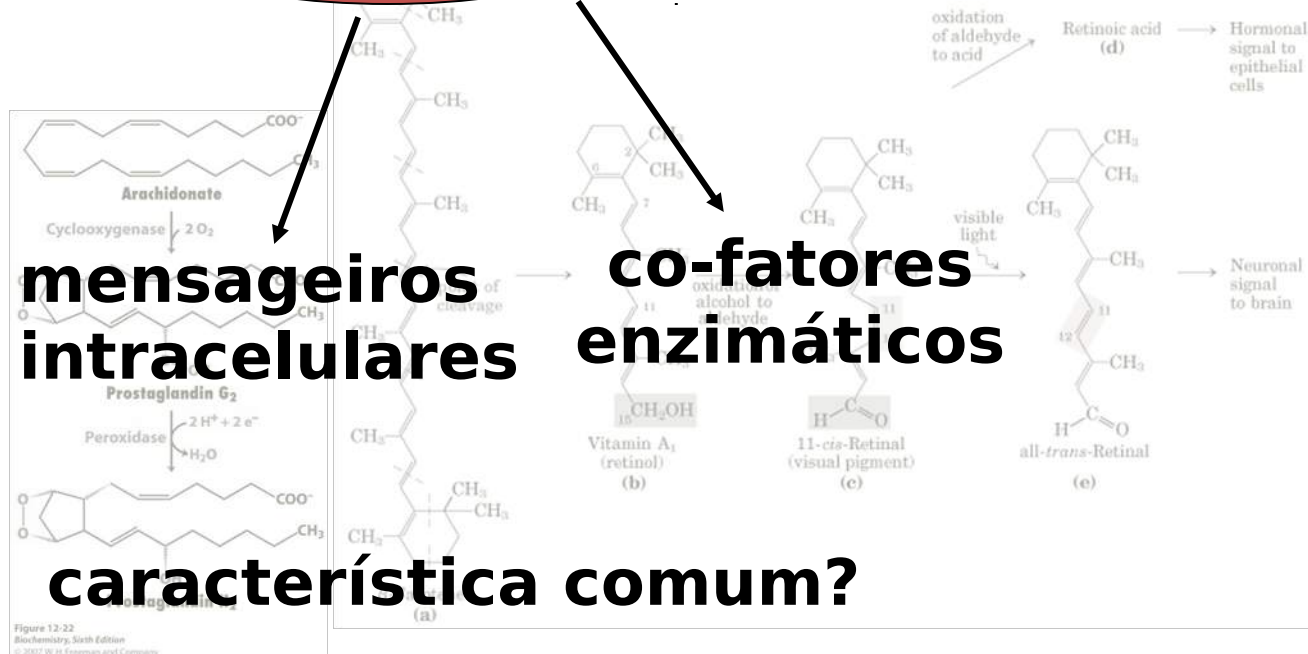
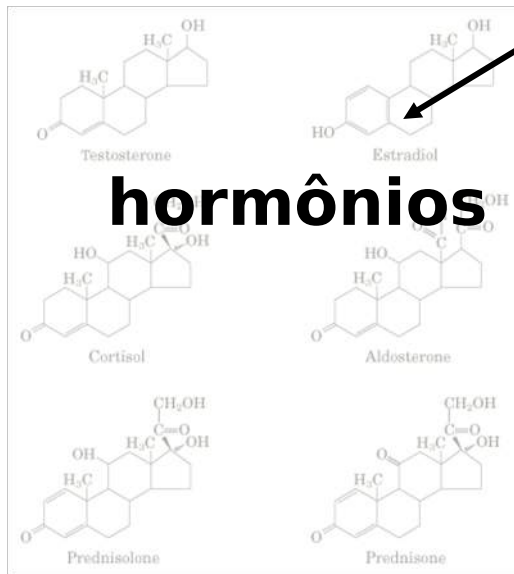
pigmentos

hormônios

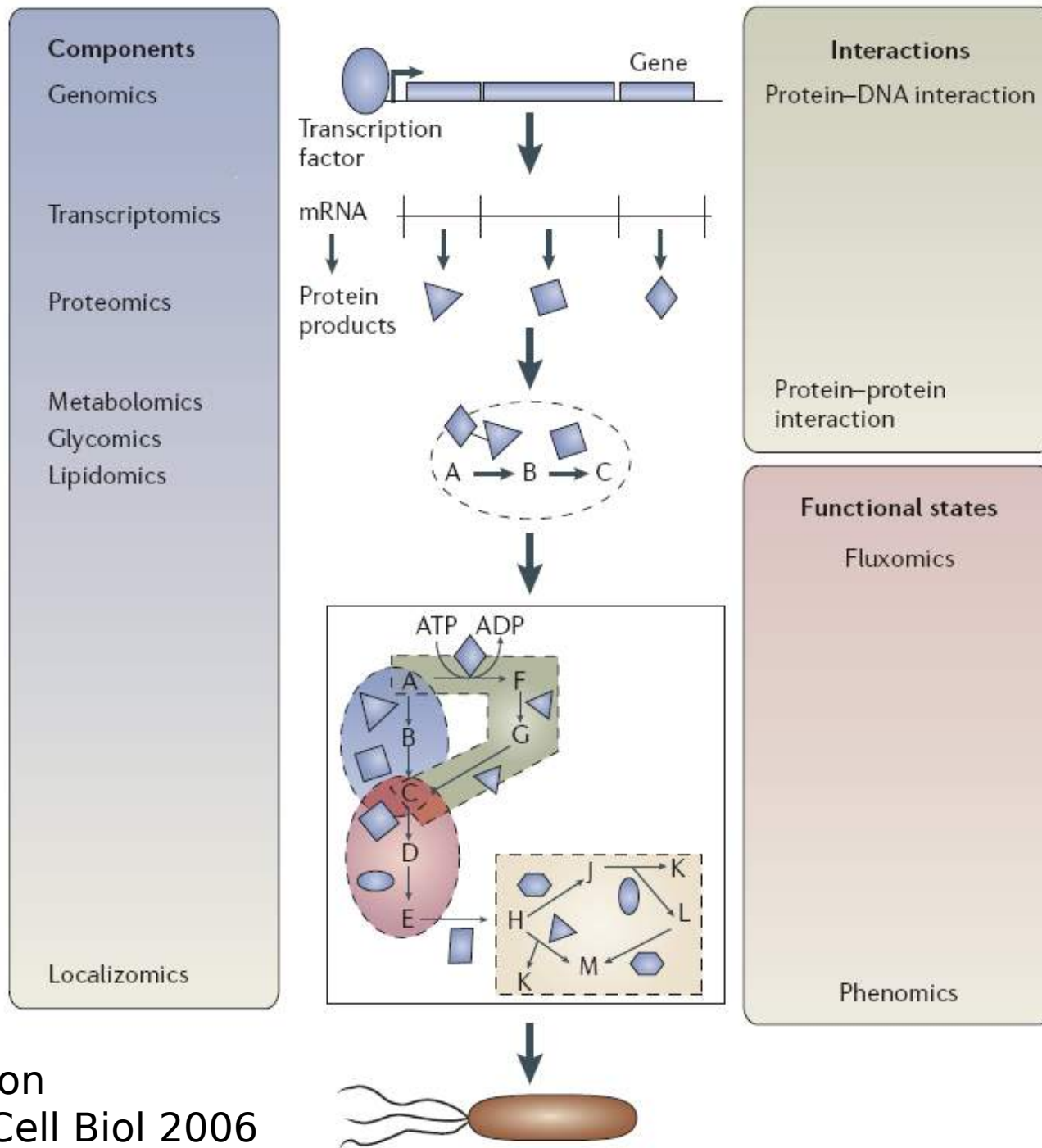
**mensageiros
intracelulares**

**co-fatores
enzimáticos**

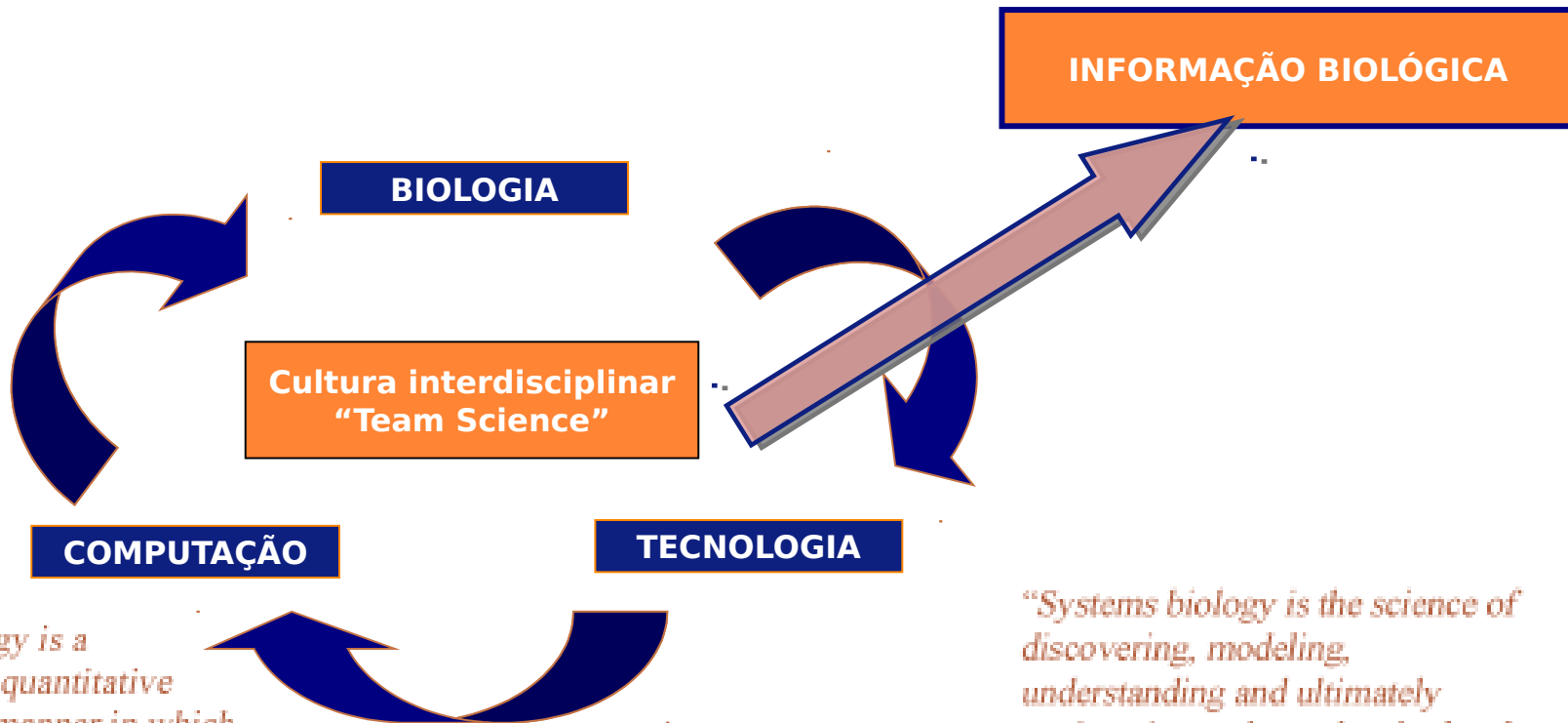
característica comum?



OMICS



Systems Biology e Medicina Personalizada



"Systems biology is a comprehensive quantitative analysis of the manner in which all the components of a biological system interact functionally over time."

"Systems biology is the science of discovering, modeling, understanding and ultimately engineering at the molecular level the dynamic relationships between the biological molecules that define living organisms."

About the consortium

LIPID Metabolites And Pathways Strategy (LIPID MAPS) is a multi-institutional effort created in 2003 to identify and quantitate, using a [systems biology approach](#) and sophisticated mass spectrometers, all of the major — and many minor — lipid species in mammalian cells, as well as to quantitate the changes in these species in response to perturbation.

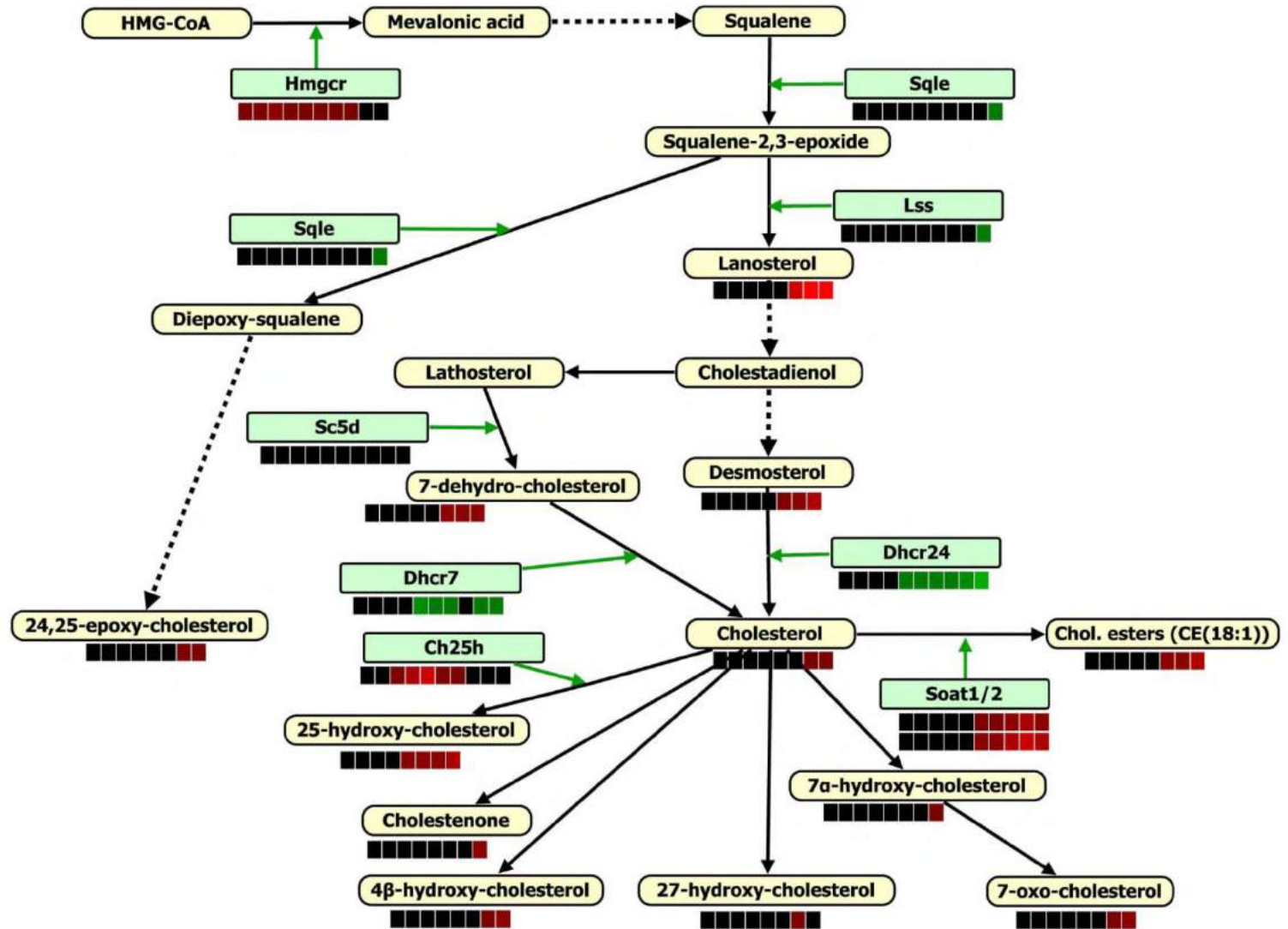
The ultimate goal of our research is to better understand lipid metabolism and the active role lipids play in diabetes, stroke, cancer, arthritis, Alzheimer's and other lipid-based diseases in order to facilitate development of more effective treatments.

Since our inception, we have made great strides toward defining the "lipidome" (an inventory of the thousands of individual lipid molecular species) in the mouse macrophage. We have also worked to make lipid analysis easier and more accessible for the broader scientific community and to advance a robust research infrastructure for the international research community. We share new lipidomics findings and methods, hold annual meetings open to all interested investigators, and are exploring joint efforts to extend the use of these powerful new methods to new applications. Resources available include:

- [LIPID MAPS publications](#), including peer reviewed journal articles and book chapters
- [LIPID MAPS presentations](#) available for download
- detailed biochemical [pathways](#) elucidated
- improved [protocols](#) for lipid separation and quantification
- [analytical tools](#) for determining lipid quantitation
- [structure drawing tools](#) for automatically drawing lipid molecular structures in stereochemical detail
- some 500 [mass spectrometric standards](#)
- [Experimental data](#) (e.g., Kdo2-Lipid A stimulation time-course and compactin inhibition studies in RAW cells)



**Health Care in the
21st Century:
P4 Medicine™ :
Predictive,
Preventive,
Personalized, and
Participatory**



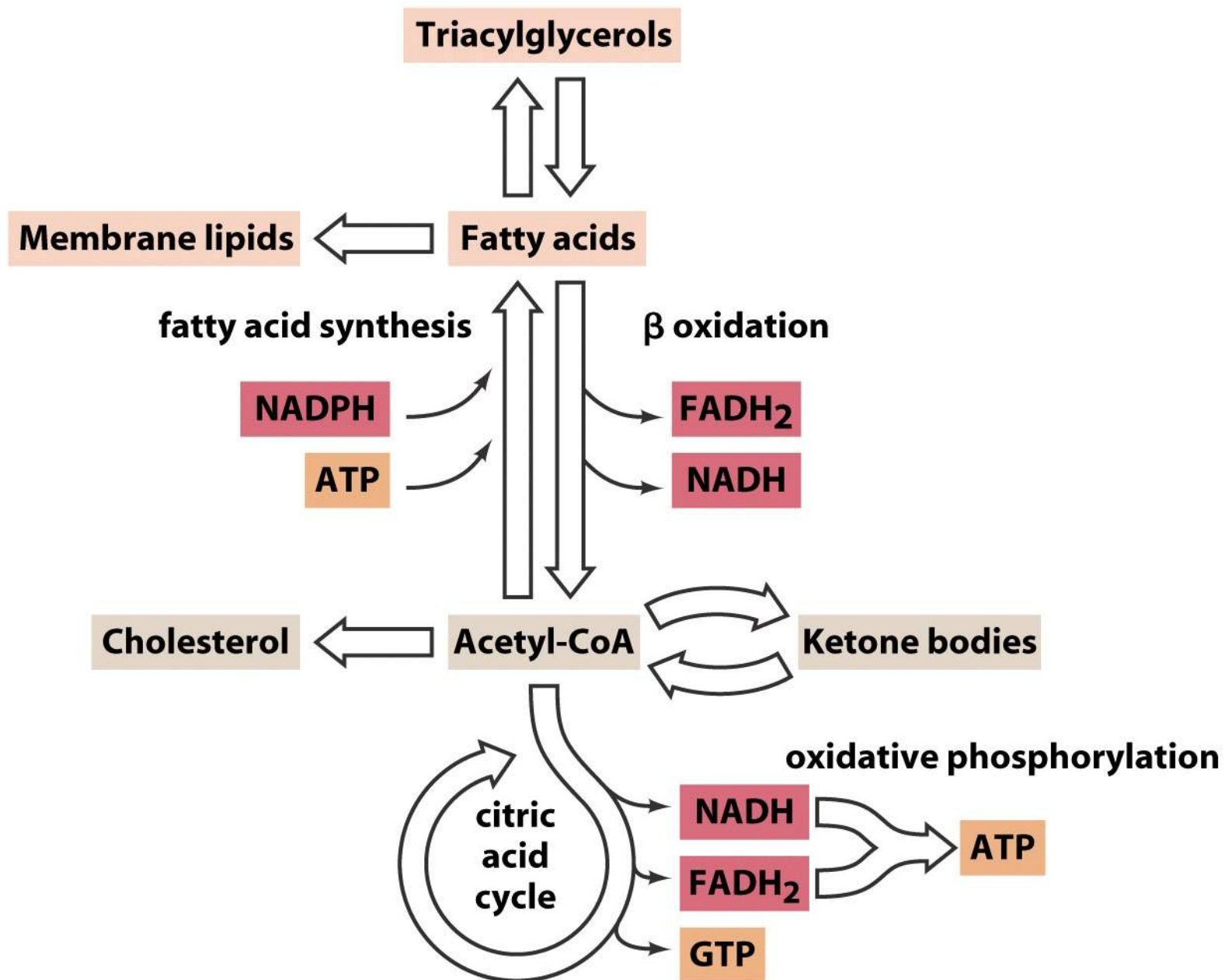


Figure 19-31 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

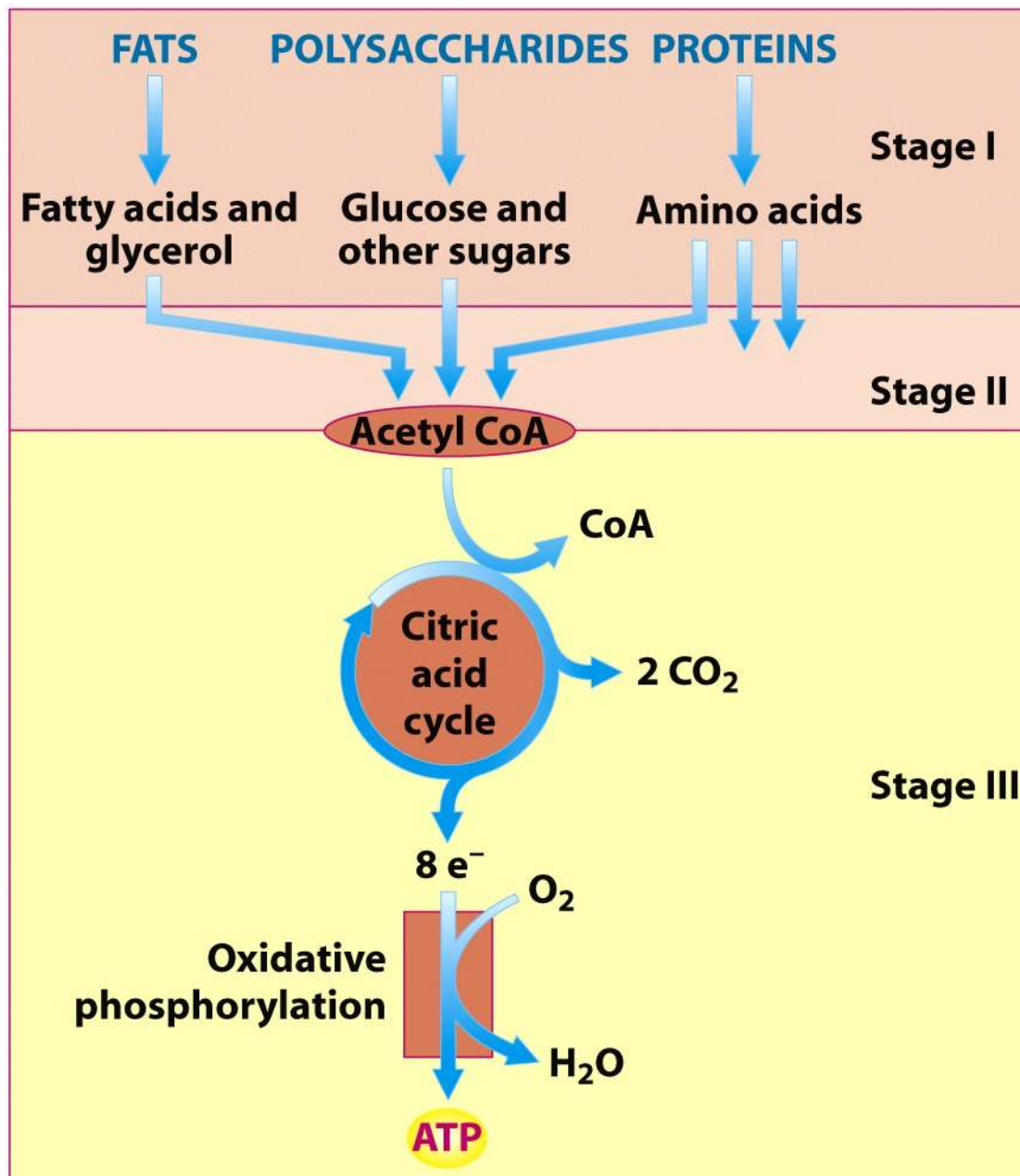


Figure 15-12
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

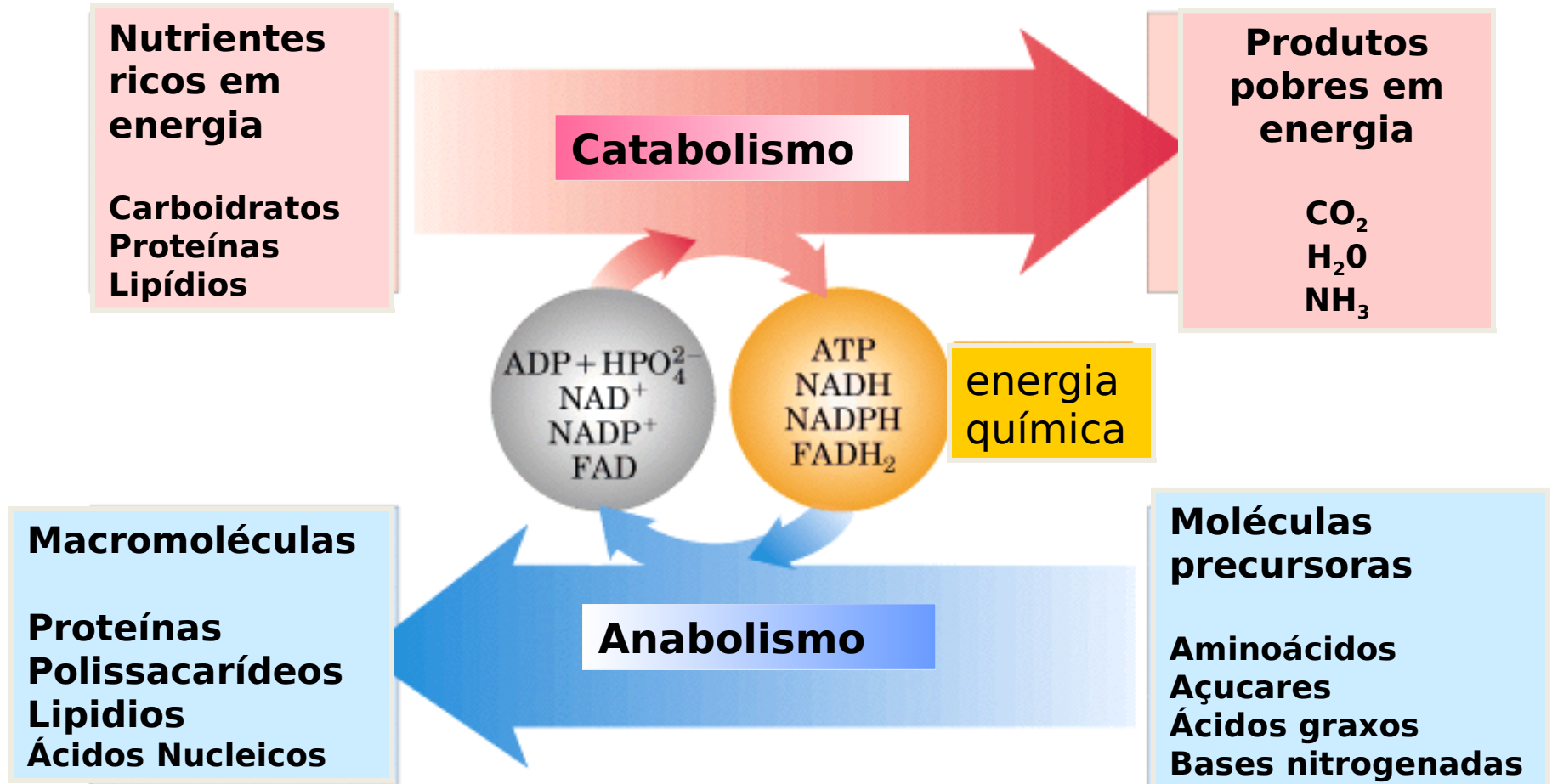
Ácidos graxos na dieta

- **30-60% da ingestão calórica na dieta ocidental**
- **Triacilgliceróis (90%), ésteres de colesterol e fosfolipídeos**

Armazenamento

- **Triacilgliceróis (TAG)**
- **84% da energia armazenada**
 - **Proteína - 15%**
 - **Carboidrato (glicose ou glicogênio) - <1%**

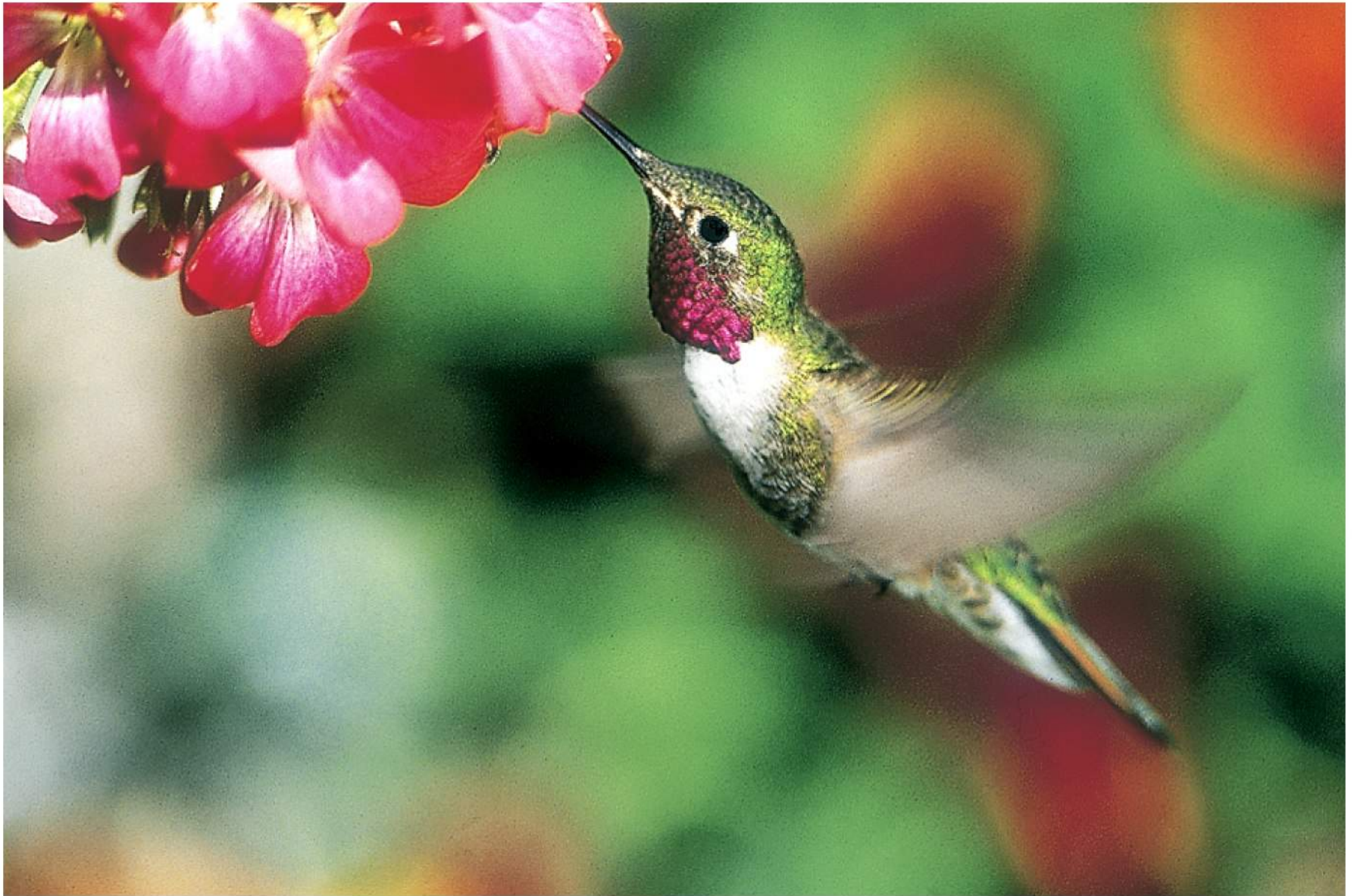
Rendimento da oxidação de ácidos graxos é ~9kcal/g
Rendimento da oxidação de carboidratos e proteínas ~4kcal/g.



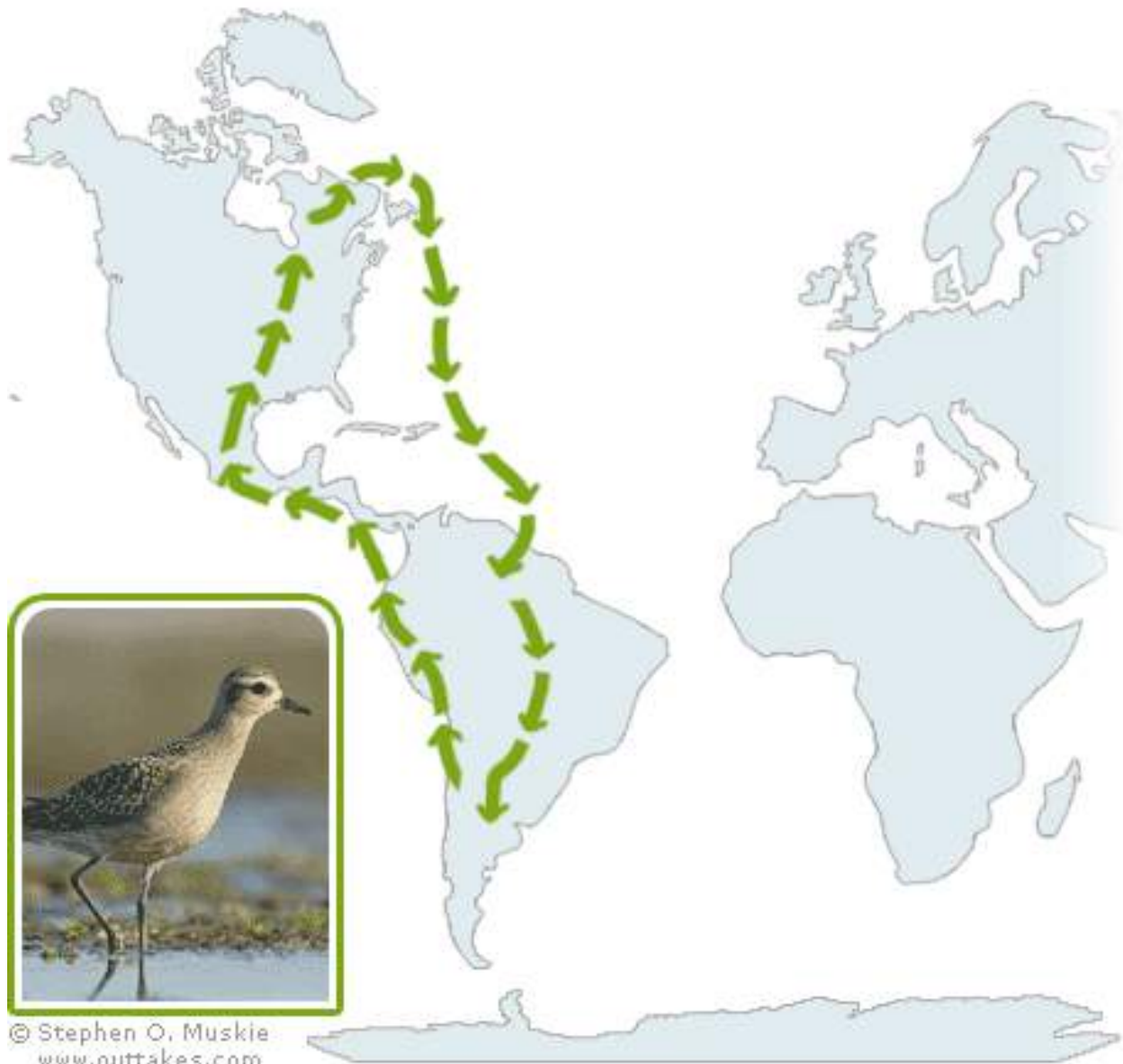
Homem 70kg - TAG ~11kg

se a mesma energia fosse armazenada como glicogênio - +
64kg

glicogênio é hidratado - 1g glicogenio - 2g água



Chapter 15 Opener part 1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



© Stephen O. Muskie
www.outtakes.com

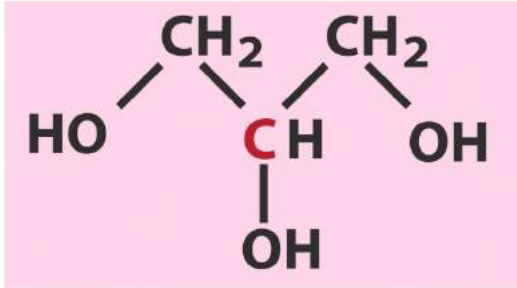
Os triacilgliceróis são reservas altamente concentradas de energia metabólica porque são reduzidos e anidros.



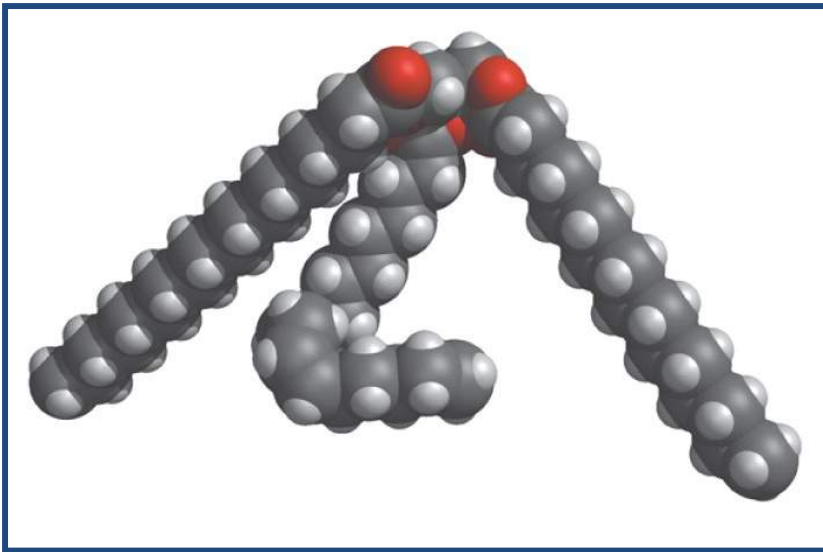
Micrografia eletrônica de uma adipócito

- **As células adiposas são especializadas para síntese e armazenamento de triacilgliceróis.**
- **Os triacilgliceróis são apolares e por isto são armazenados em forma quase anidra (sem água).**
- **As reservas de triacilgliceróis podem sustentar energeticamente as funções biológicas por várias semanas.**

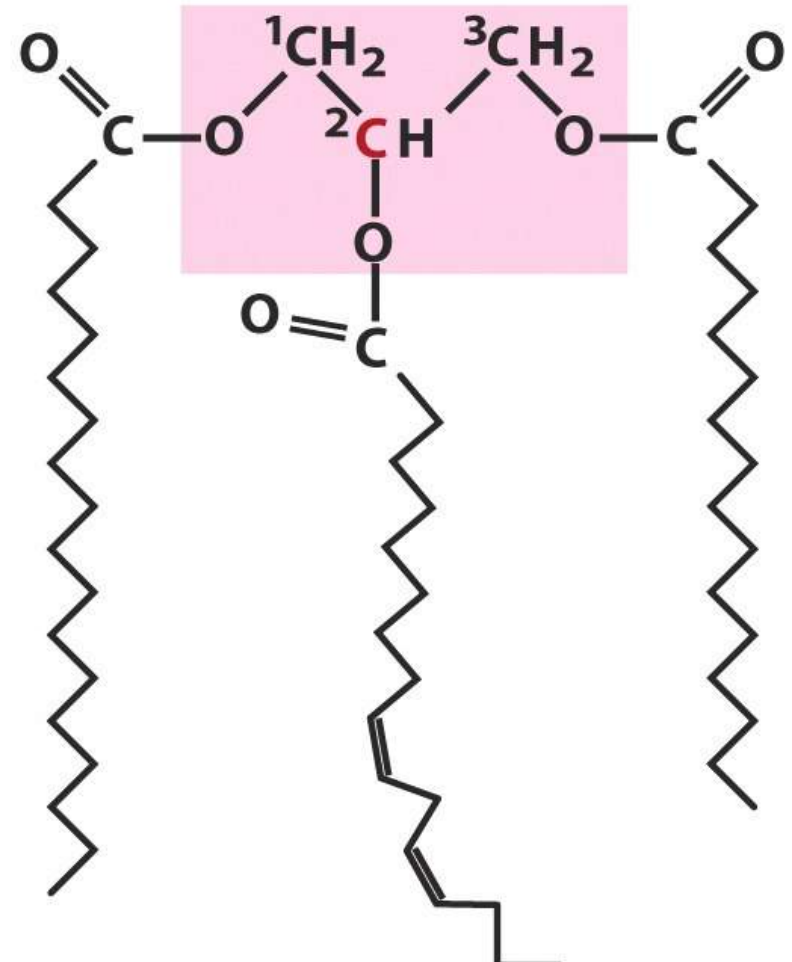
Os ácidos graxos são armazenados como triacilgliceróis



Glicerol



triacilglicerol



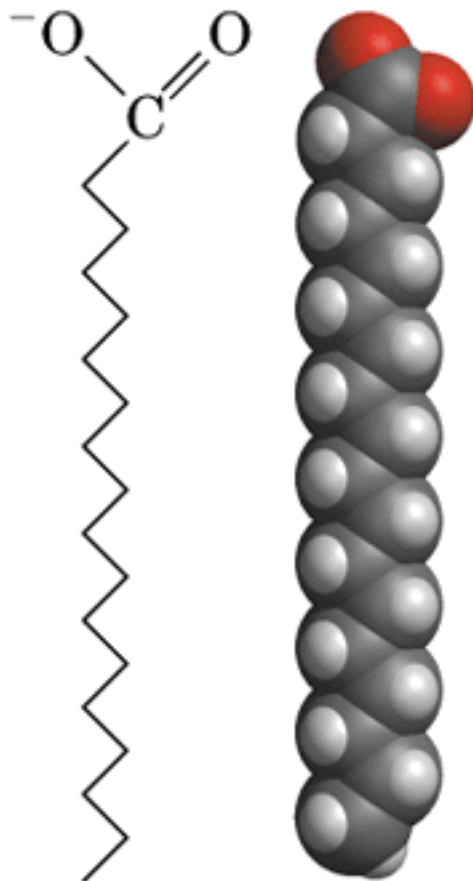
1-estearoil, 2-linoleil, 3-palmitoil- glicerol

Ácidos graxos (AG):

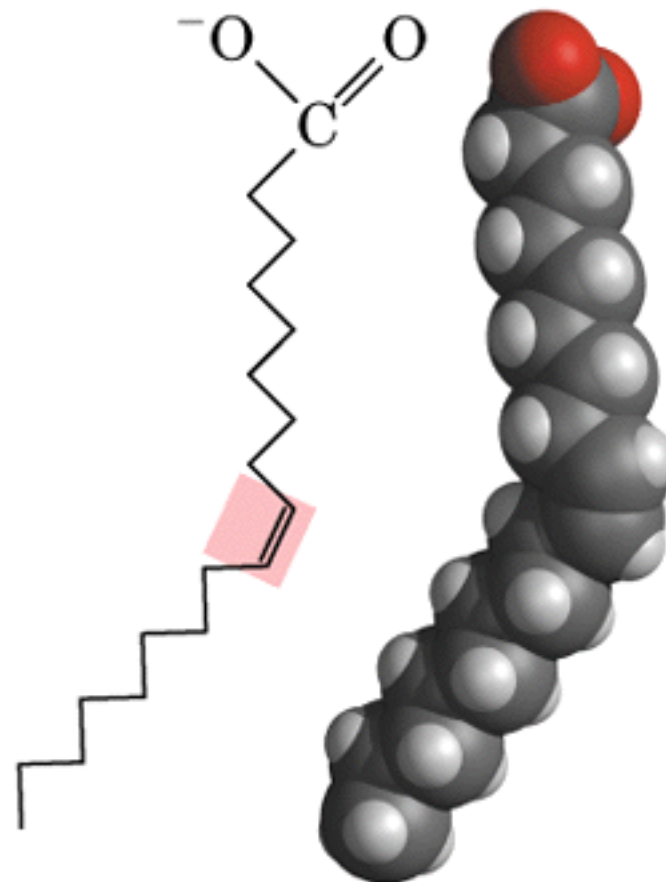
Ácidos carboxílicos com cadeia carbônica longa (em geral, 14 a 24 carbonos) sem ramificações, contendo ou não insaturações.

Grupo carboxila

Cadeia carbônica



Estearato
forma ionizada do ácido esteárico (18 carbonos)



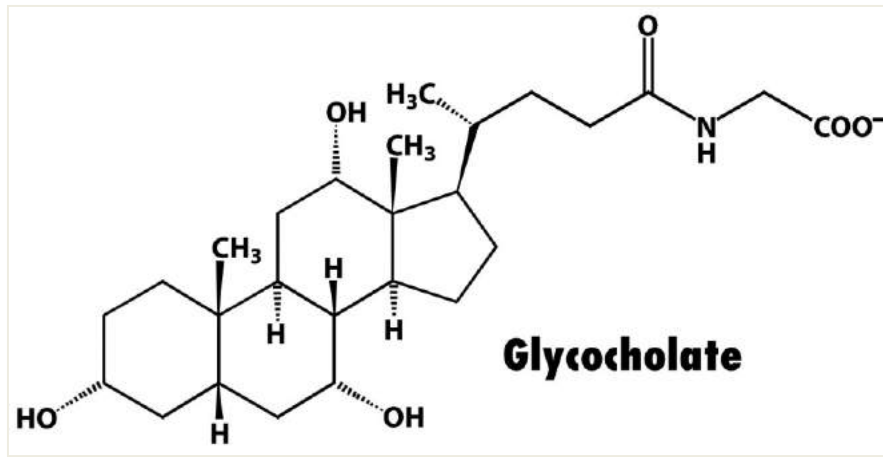
Oleato
forma ionizada do ácido oleico (18 carbonos, 1 insaturação em configuração cis)

Digestão dos Lipídeos da dieta

- **Estômago: lipase lingual e lipase gástrica**

TAG com AGs de cadeia curta ou média (<12C)

- **Duodeno: lipases pancreáticas**
- **Facilitado por**
 - **Sais biliares (emulsificação)**
 - **peristaltismo**



Depois da ingestão, os triacilgliceróis (TAG**) são emulsificados pelos sais biliares (incorporados em micelas que facilitam a ação das lipases).**

Ácidos biliares como o glicolato atuam como detergentes.

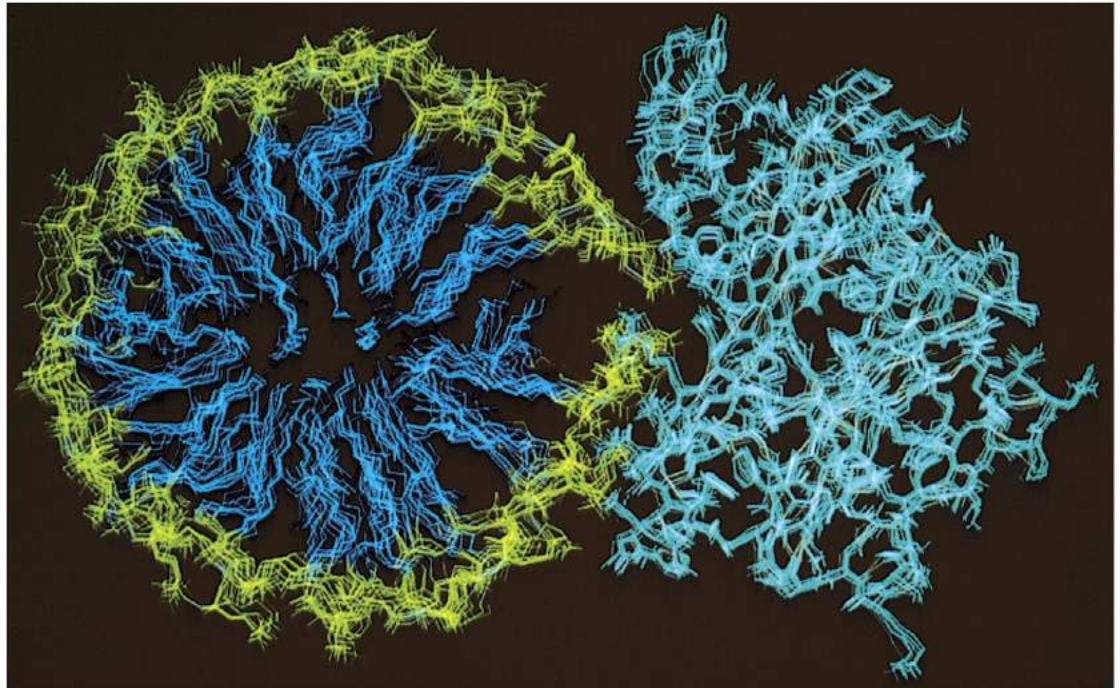


Figure 19-3a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Lipídios ingeridos da dieta

Vesícula biliar

Intestino delgado

① Emulsificação com sais biliares formando micelas mistas

② Lipases pancreáticas degradam TAG

③ Ácidos graxos e monoacilglicerol são absorvidos pela mucosa intestinal e reconvertidos em TAG

⑧ Ácidos graxos são oxidados ou re-esterificados para armazenamento

Miócito ou adipócito

⑦ Ácidos graxos entram nas células

⑥ Ativação da lipoproteína lipase

⑤ Quilomicrons movem-se através do sistema linfático e sanguíneo para os tecidos

④ Formação dos quilomicrons

Capilares

Mucosa intestinal

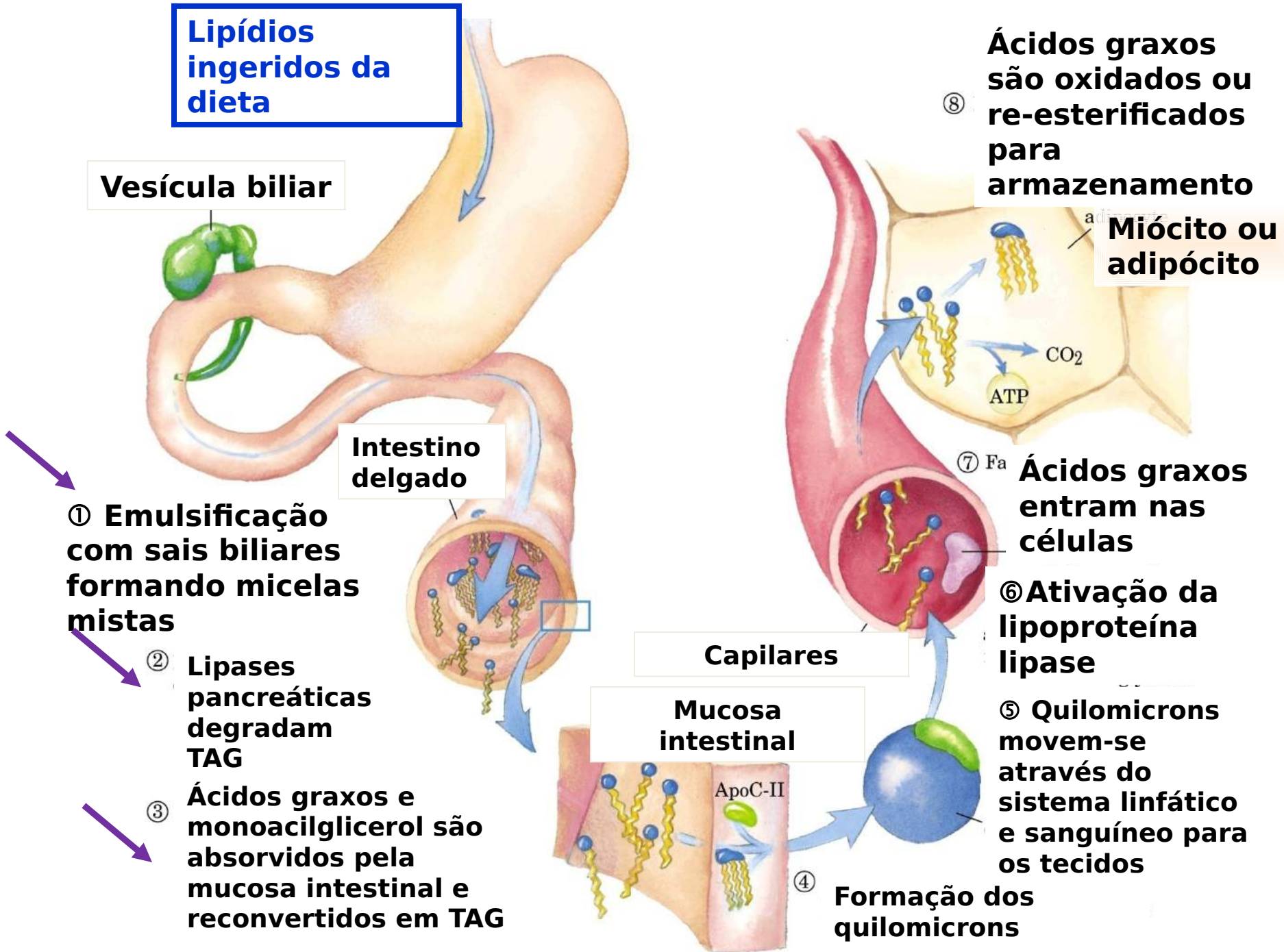
ApoC-II

CO₂

ATP

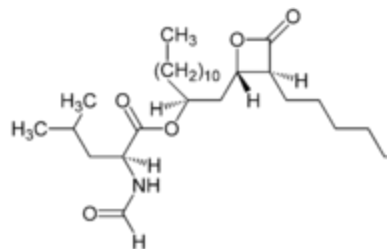
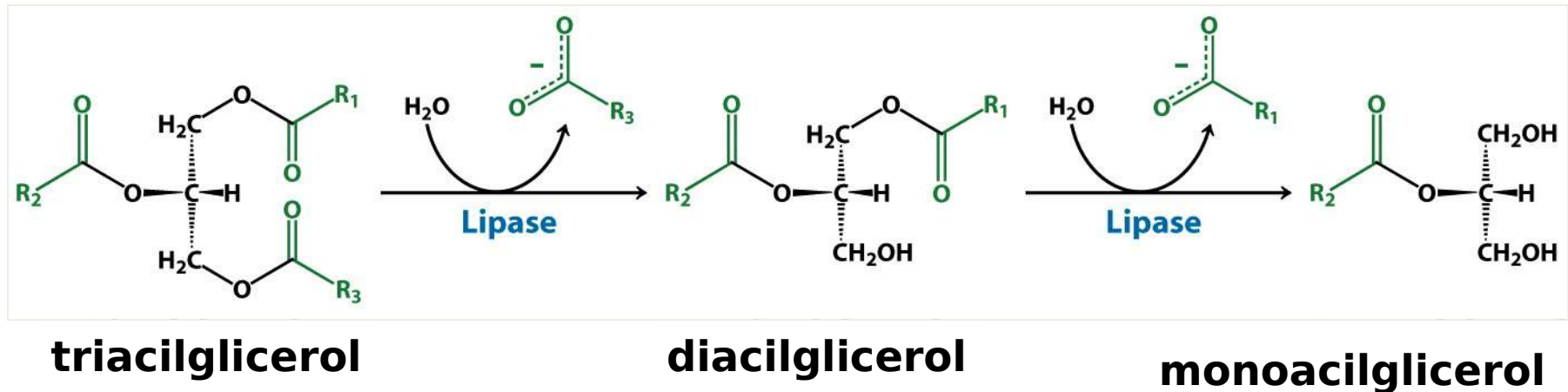
⑦ Fa

adipócito

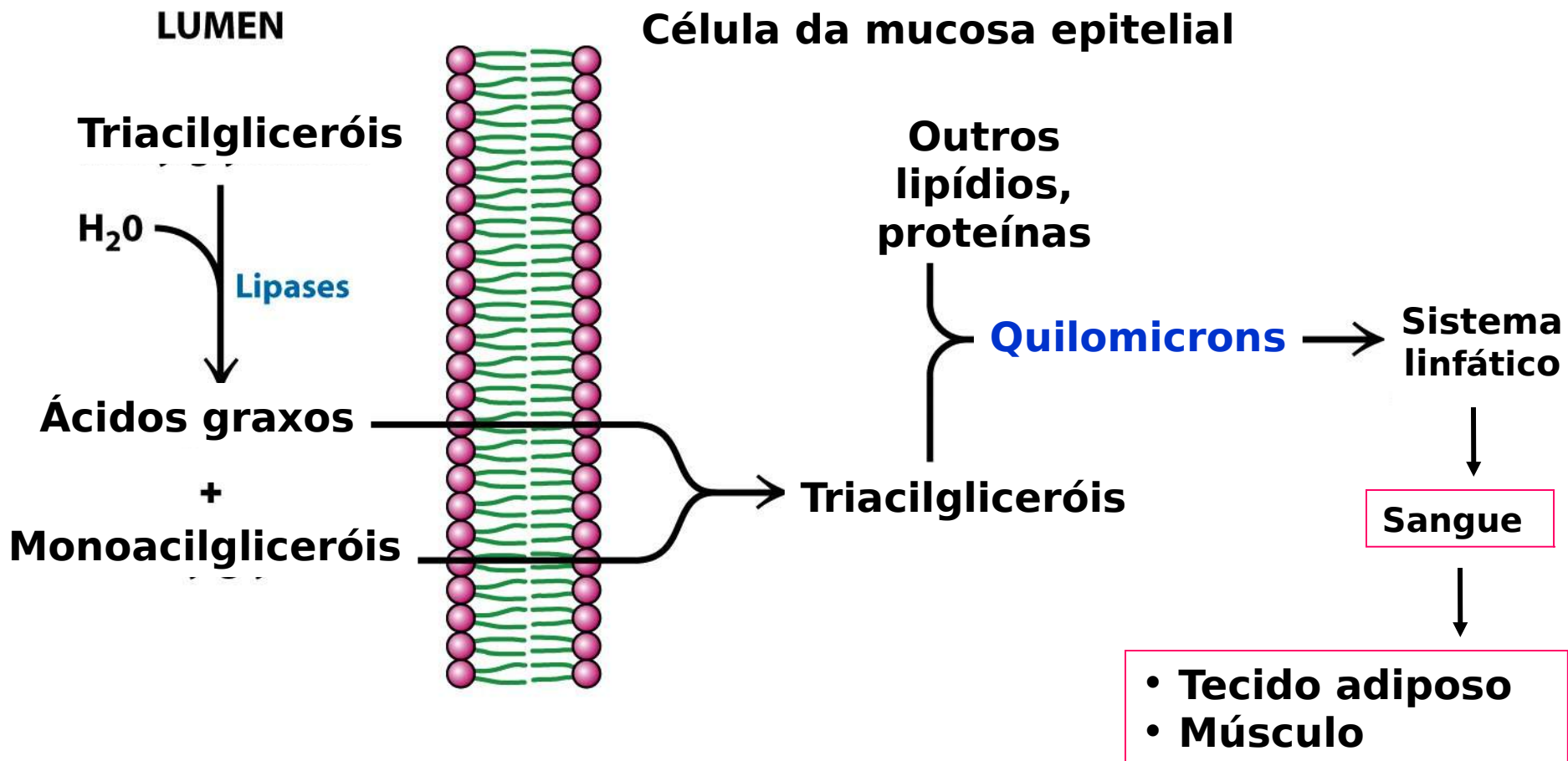


As gorduras da dieta são digeridas no estômago e intestino delgado por lipases gástrica e pancreática

Os principais produtos da ação das lipases são 2-monoacilgliceróis e ácidos graxos livres que são absorvidos pelas **células epiteliais** que revestem o intestino delgado



Lipases gástricas e pancreáticas:
Bloqueadas por Orlistat ("Fat Blocker") - Xenical/Alli



Os 2-monoacilgliceróis e ácidos graxos livres são absorvidos pelas células epiteliais que revestem o intestino delgado e são reconvertidos em **TAG** que são **empacotados** com proteínas específicas e colesterol da dieta **em quilomicrons**.

Lipídios ingeridos da dieta

Vesícula biliar

Intestino delgado

① Emulsificação com sais biliares formando micelas mistas

② Lipases intestinais degradam TAG

③ Ácidos graxos e monoacilglicerol são absorvidos pela mucosa intestinal e reconvertidos em TAG

Capilares

Mucosa intestinal

ApoC-II

④ Formação dos quilomicrons

⑧ Ácidos graxos são oxidados ou re-esterificados para armazenamento

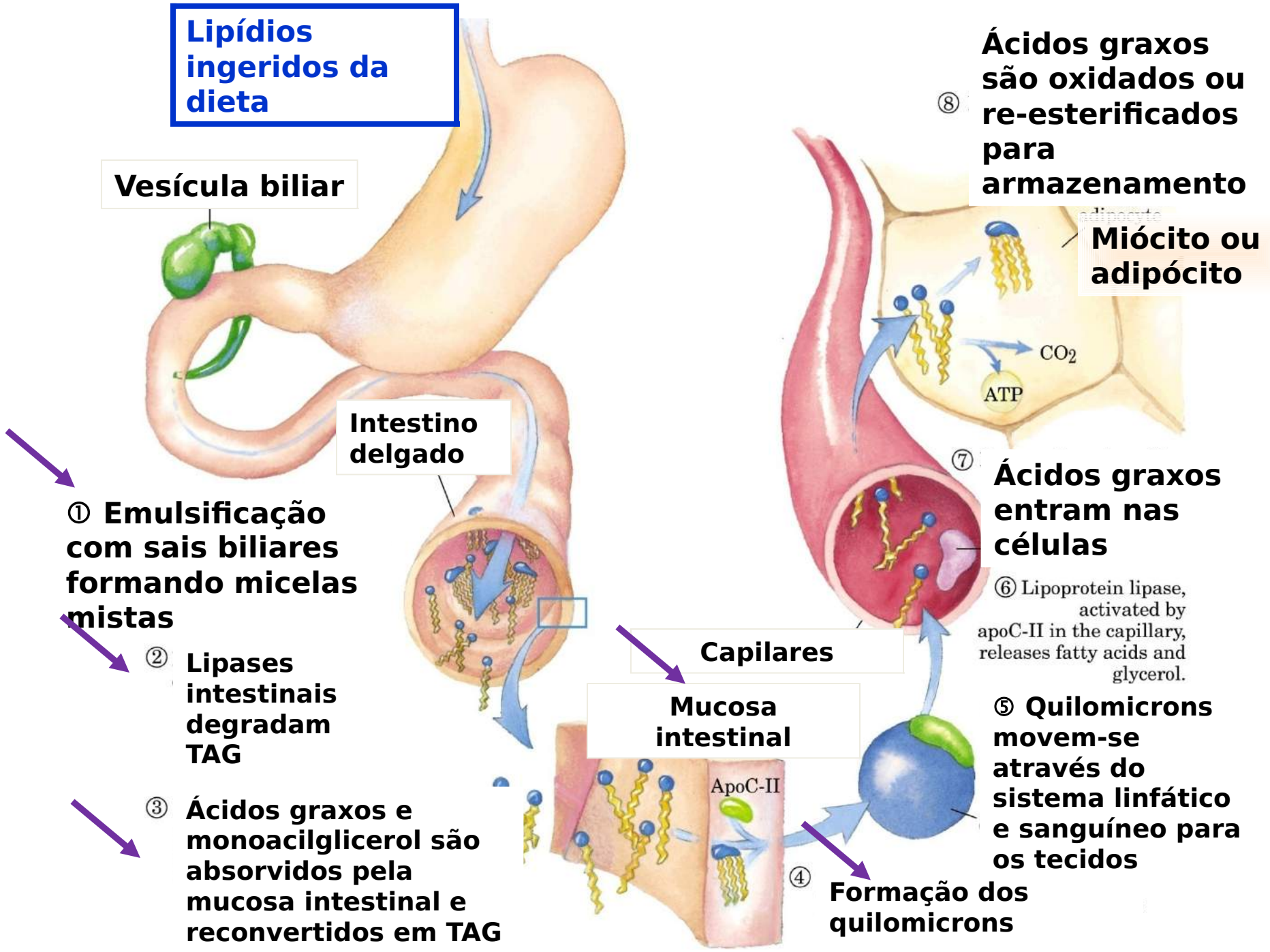
Miócito ou adipócito

⑦ Ácidos graxos entram nas células

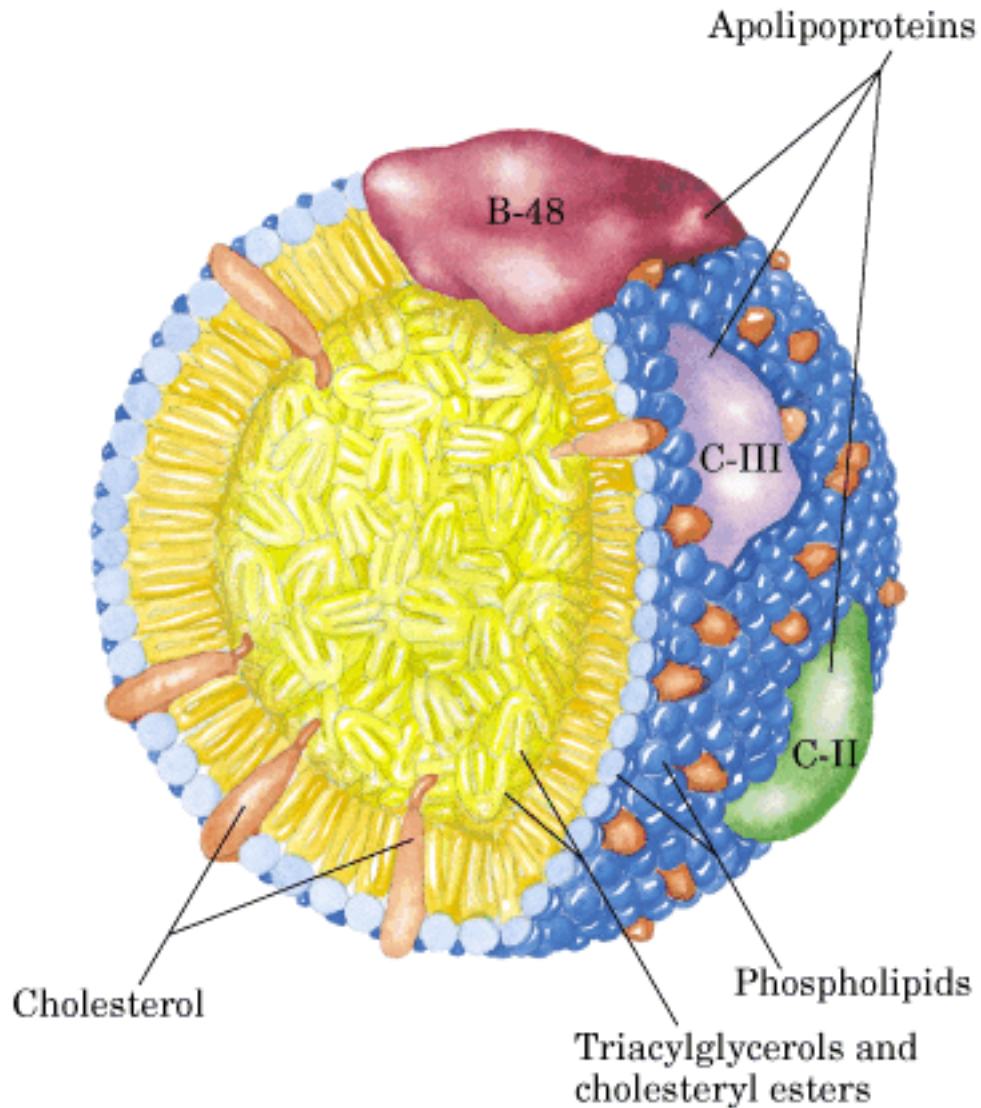
⑥ Lipoprotein lipase, activated by apoC-II in the capillary, releases fatty acids and glycerol.

⑤ Quilomicrons movem-se através do sistema linfático e sanguíneo para os tecidos

CO₂
ATP



Quilomícrons



**Lipoproteína de
transporte**

Lipídios ingeridos da dieta

Vesícula biliar

Intestino delgado

① Emulsificação com sais biliares formando micelas mistas

② Lipases intestinais degradam TAG

③ Ácidos graxos e monoacilglicerol são absorvidos pela mucosa intestinal e reconvertidos em TAG

Ácidos graxos são oxidados ou re-esterificados para armazenamento

Miócito ou adipócito

CO₂

ATP

⑦ Ácidos graxos entram nas células

⑥ Lipoprotein lipase, activated by apoC-II in the capillary, releases fatty acids and glycerol.

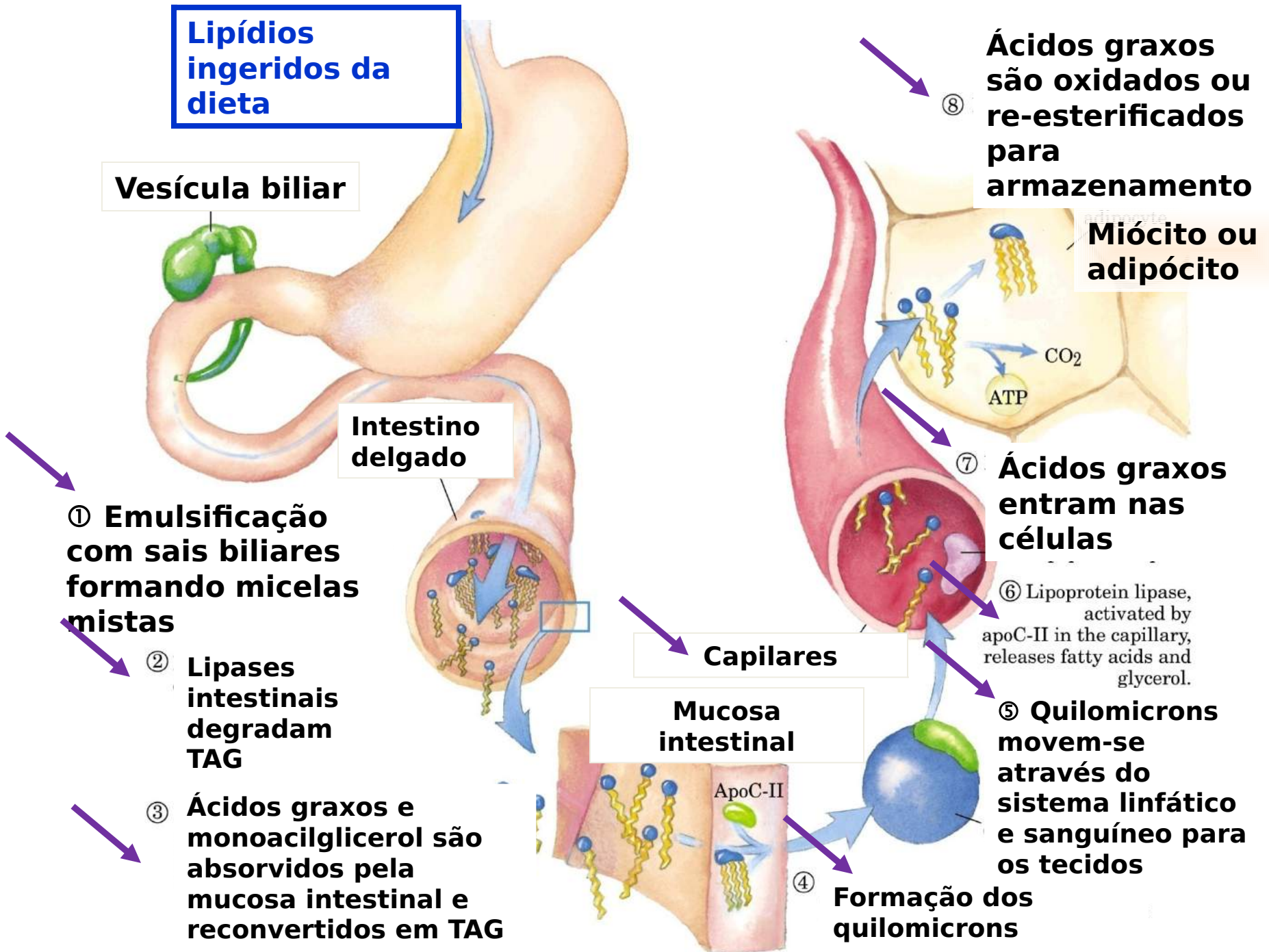
⑤ Quilomicrons movem-se através do sistema linfático e sanguíneo para os tecidos

Capilares

Mucosa intestinal

ApoC-II

④ Formação dos quilomicrons



Lipídios ingeridos da dieta

Vesícula biliar

Intestino delgado

① Emulsificação com sais biliares formando micelas mistas

② Lipases intestinais degradam TAG

③ Ácidos graxos e monoacilglicerol são absorvidos pela mucosa intestinal e reconvertidos em TAG

Ácidos graxos são oxidados ou re-esterificados para armazenamento

Miócito ou adipócito

CO₂

ATP

⑦ Fa

Ácidos graxos entram nas células

⑥ Lipoprotein lipase, activated by apoC-II in the capillary, releases fatty acids and glycerol.

Capilares

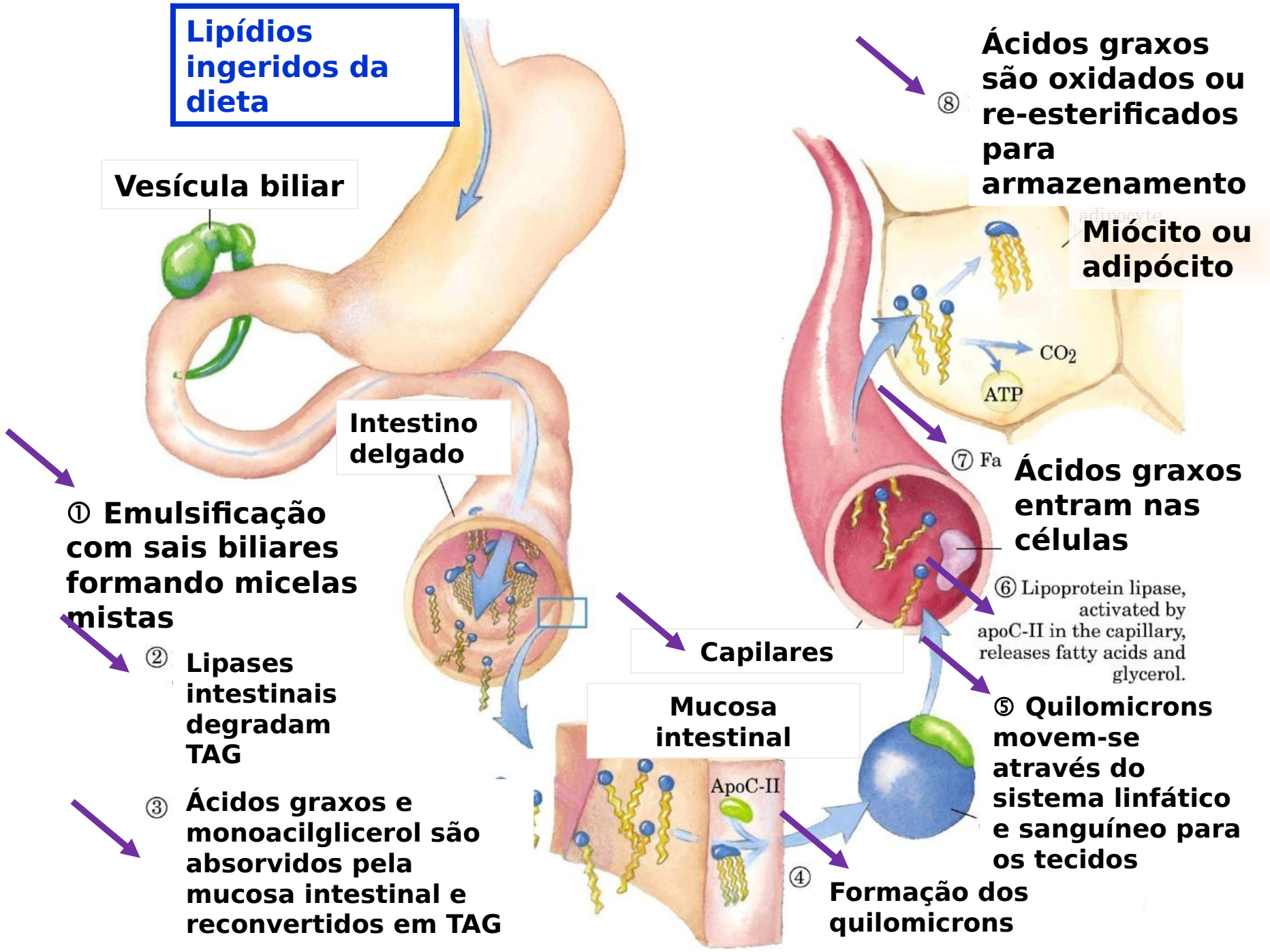
Mucosa intestinal

ApoC-II

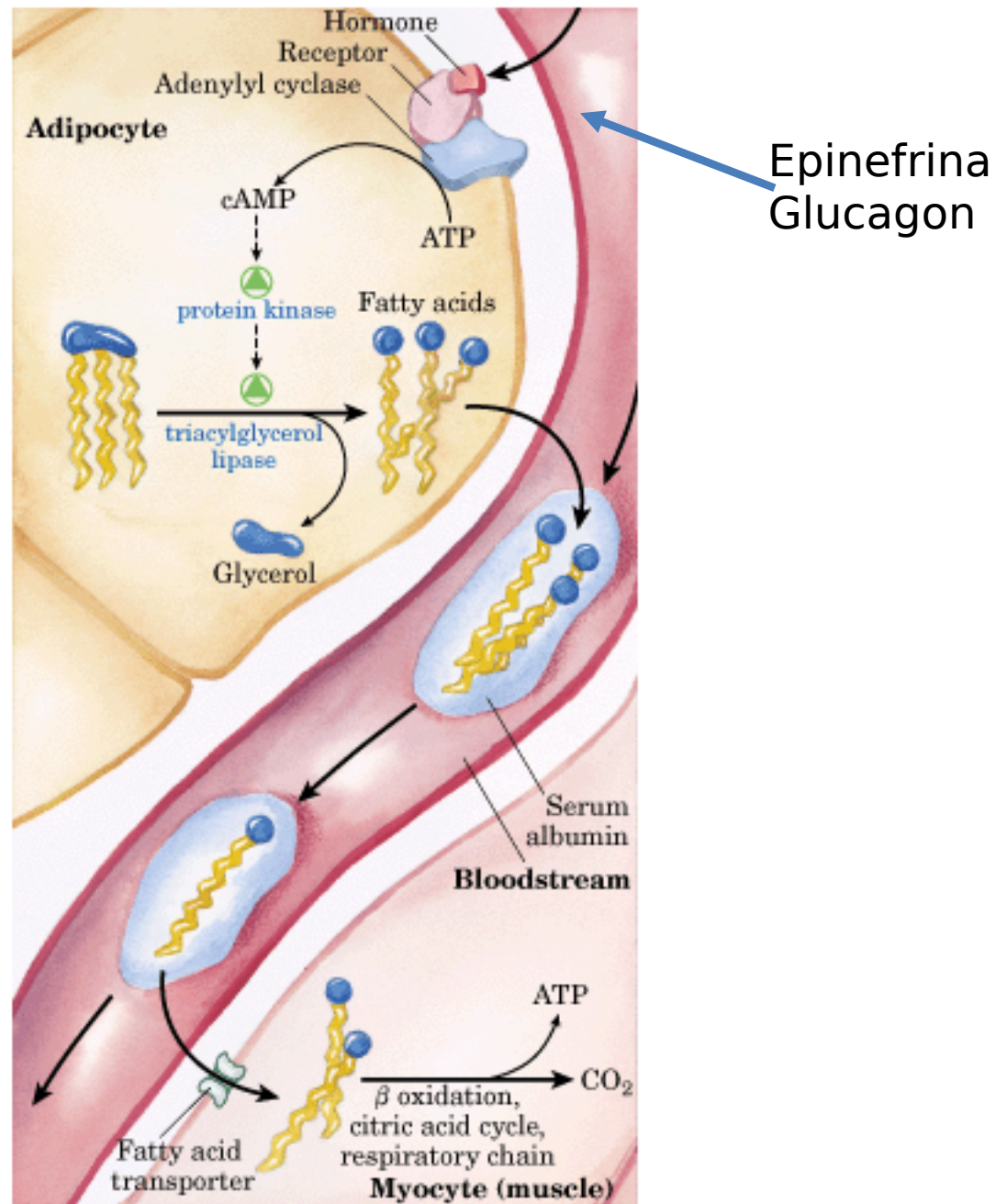
④

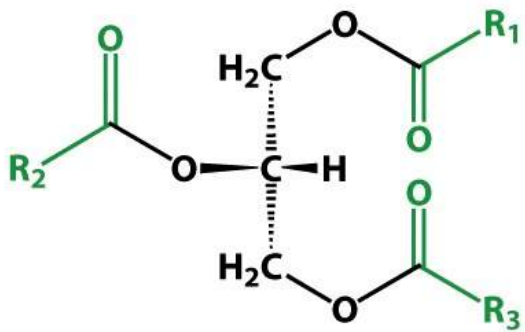
Formação dos quilomicrons

⑤ Quilomicrons movem-se através do sistema linfático e sanguíneo para os tecidos



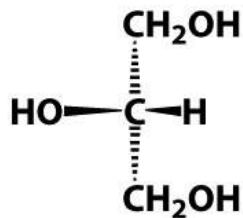
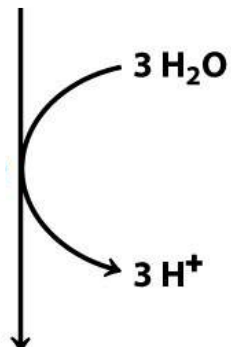
Mobilização de TAGs armazenados no tecido adiposo





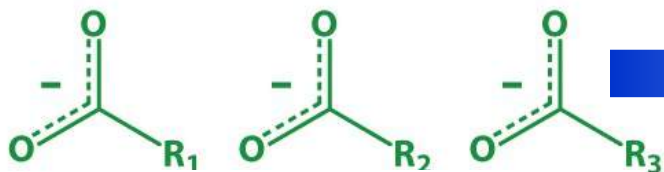
triacylglicerol

Lipase



glicerol

+



Ácidos graxos livres

Hepatócito

Glycolysis

Pyruvate

Gluconeogenesis

Glucose

Outros tecidos

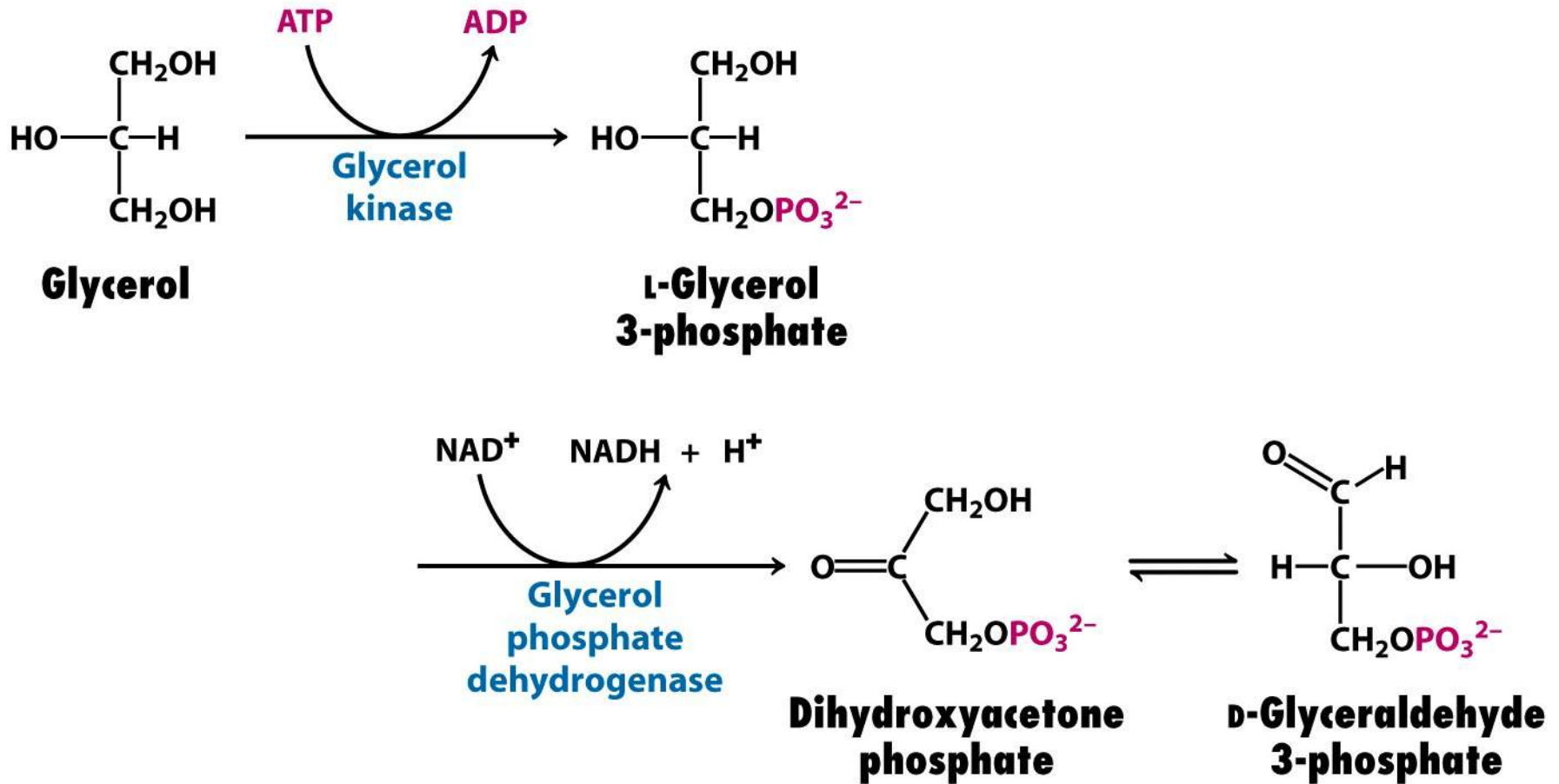
Fatty acid oxidation

Acetyl CoA

CAC

CO₂ + H₂O

Destino do glicerol



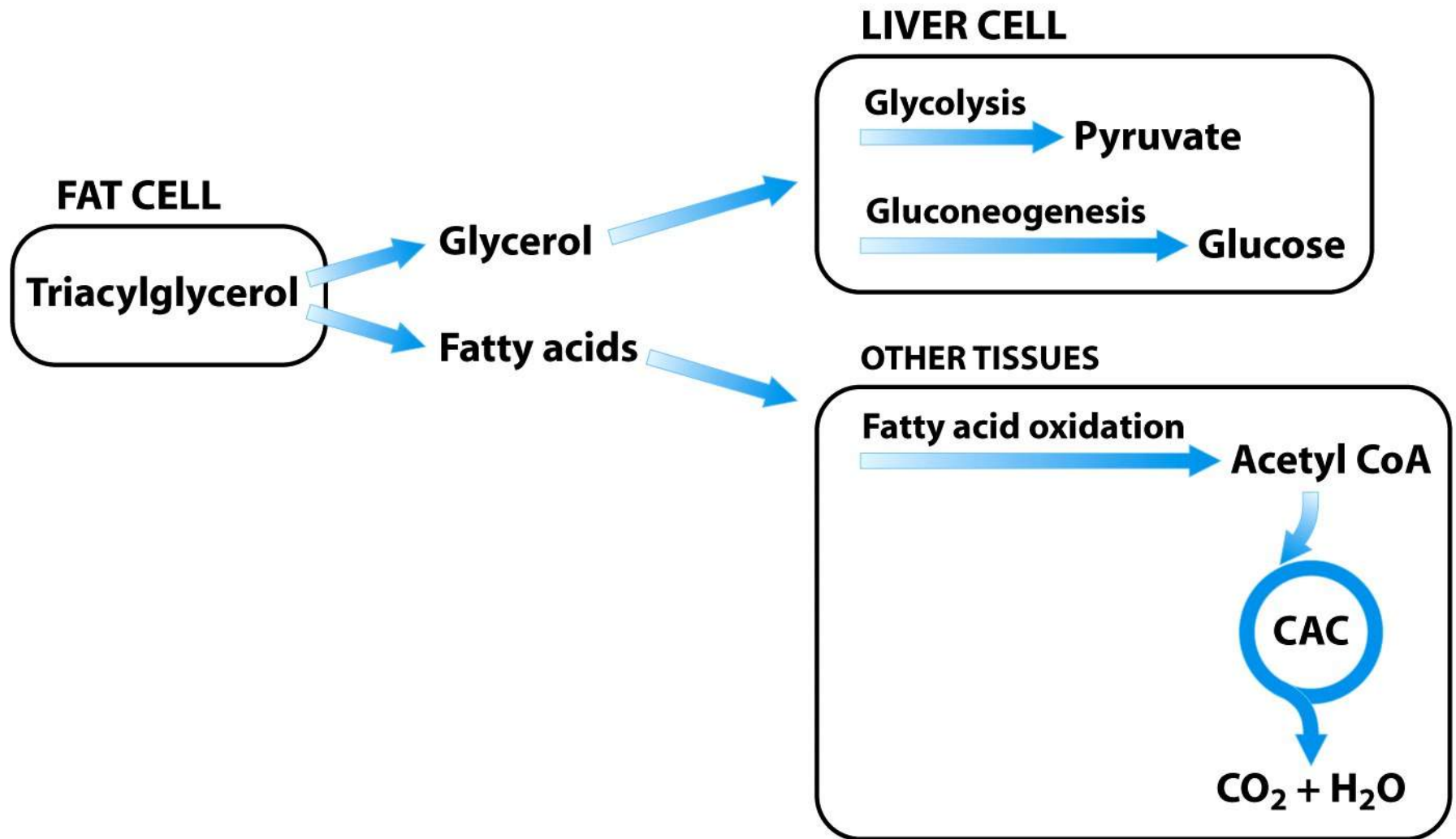


Figure 22-7
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Degradação dos ácidos graxos

1. Ativação:

Acil-coA sintetases

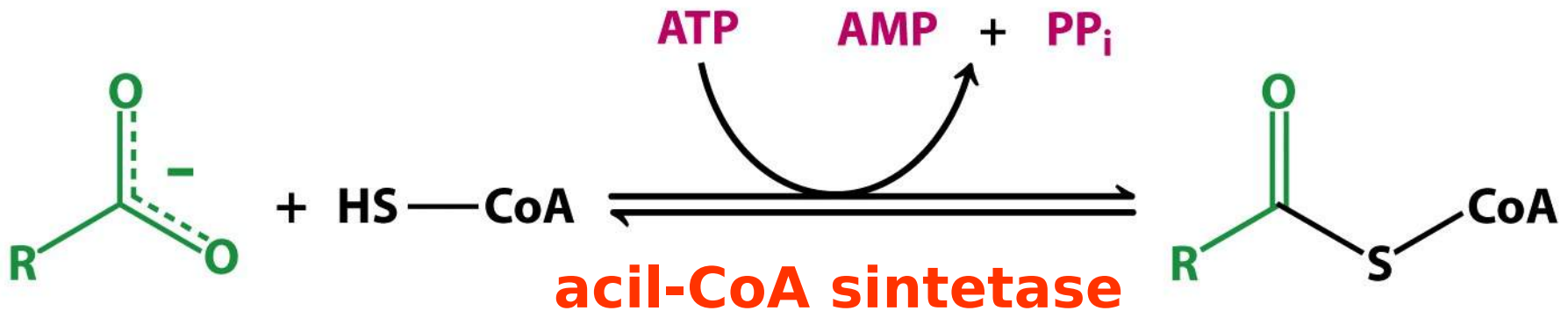
2. Transporte para a
mitocôndria:

carnitina

3. Oxidação:

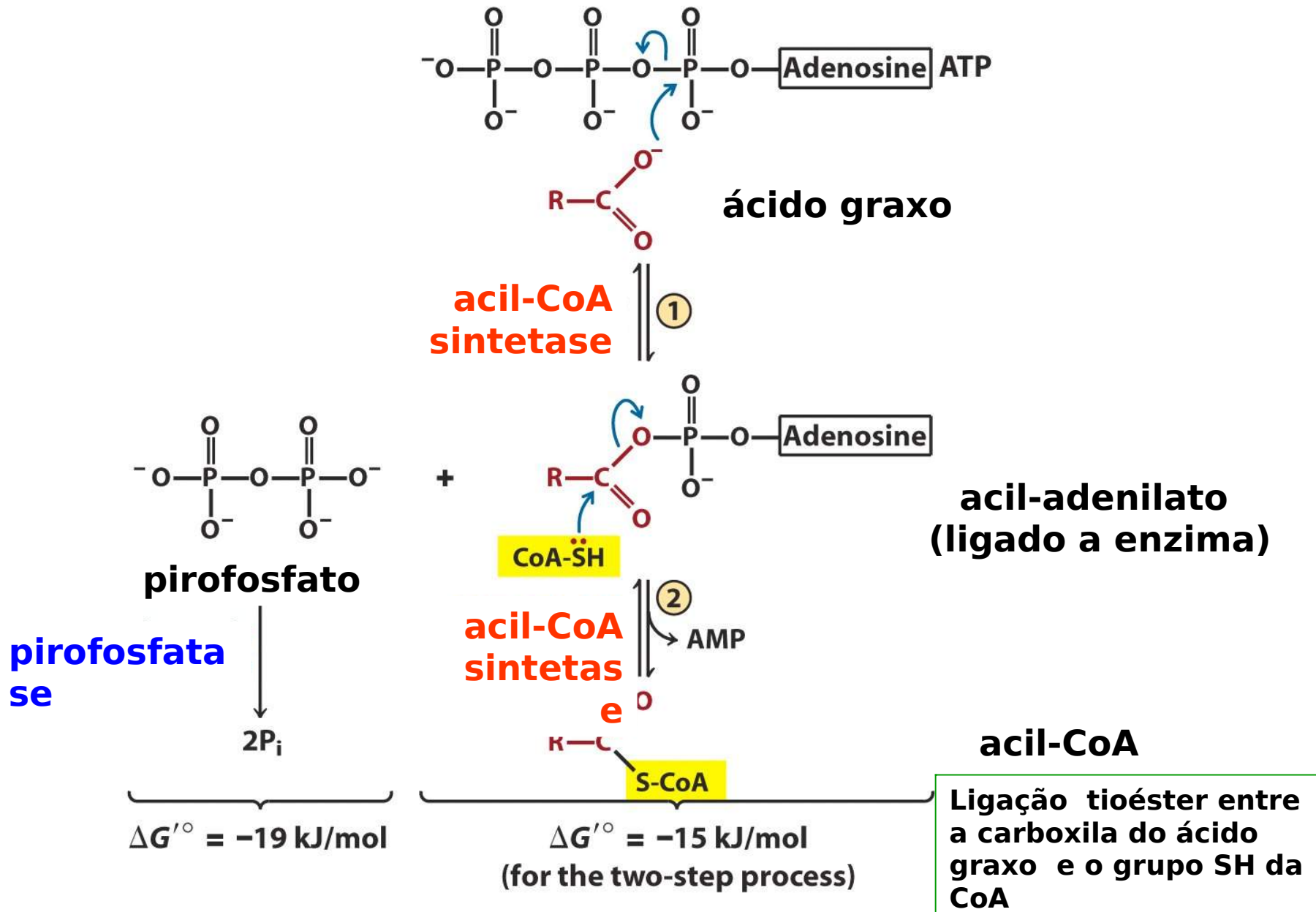
Beta oxidação

Ativação dos ácidos graxos

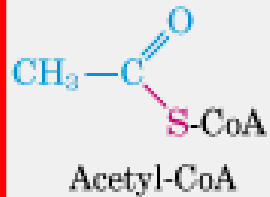
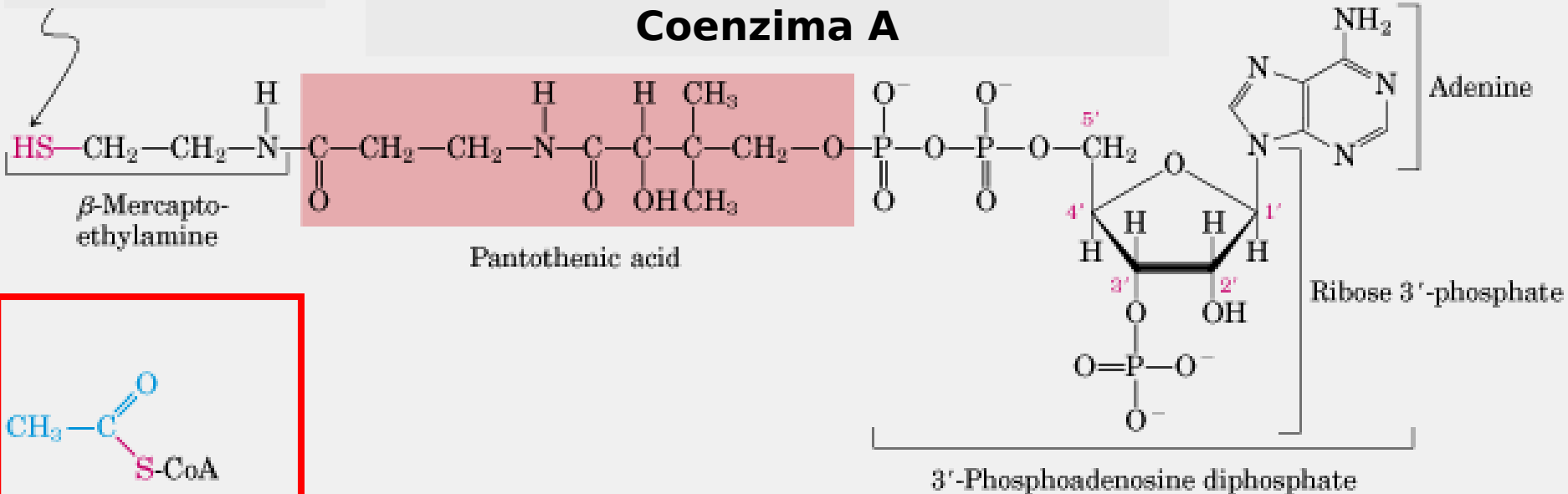


- O AG é convertido em acil-CoA em reação de 2 passos pela **acil-CoA sintetase**.
- Os acil-CoA são compostos ricos em energia.
- A ligação tioéster é formada as custas da quebra de uma ligação anidrido fosfórico $ATP \rightarrow AMP + PP_i$
- O pirofosfato é hidrolisado a 2 P_i numa reação irreversível, que torna o processo todo irreversível

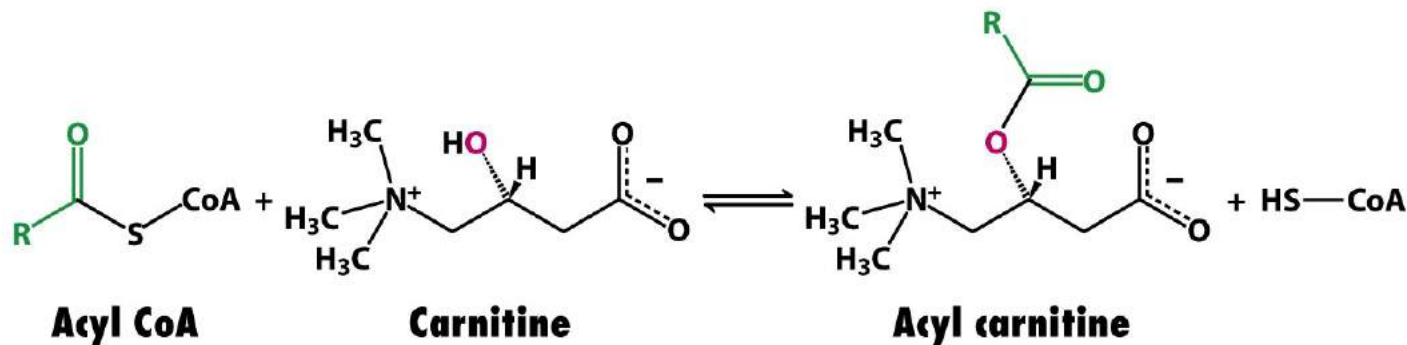
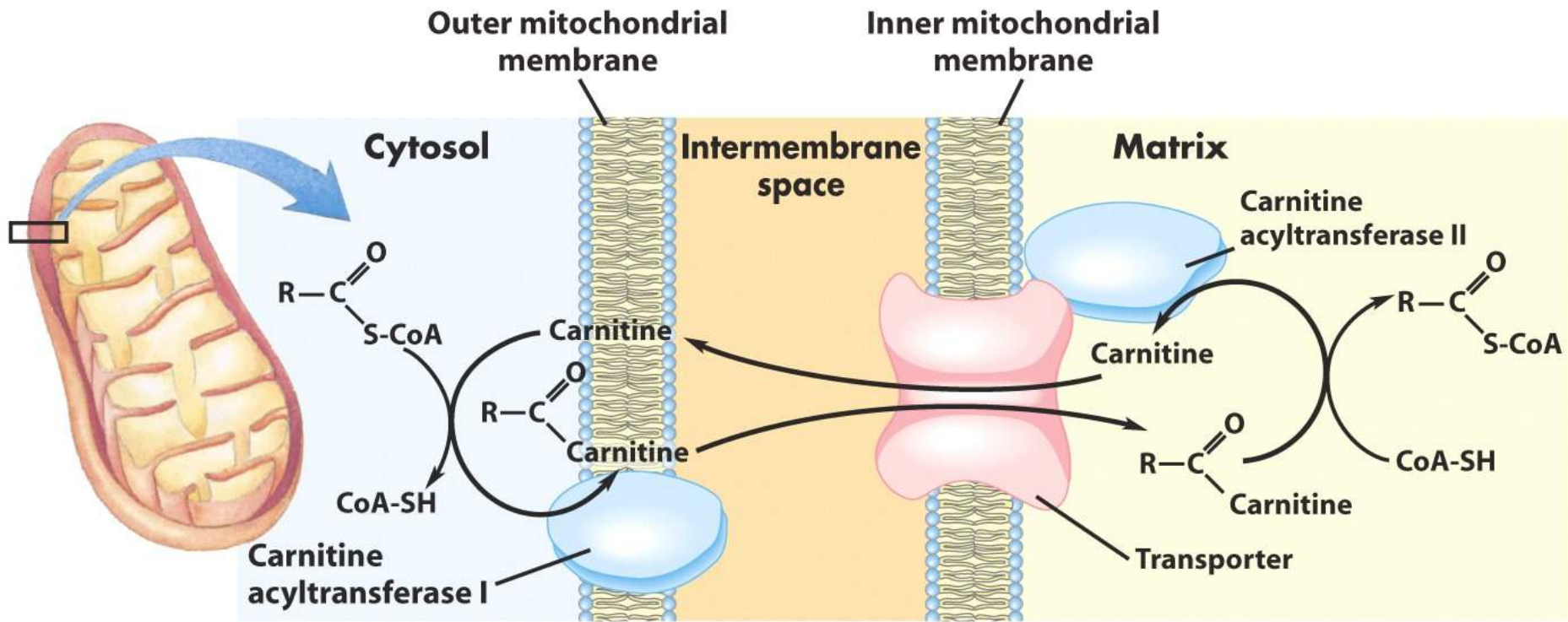
O ácido graxo é convertido em acil-CoA em reação de 2 passos pela **acil-CoA sintetase**



Grupo tiol reativo

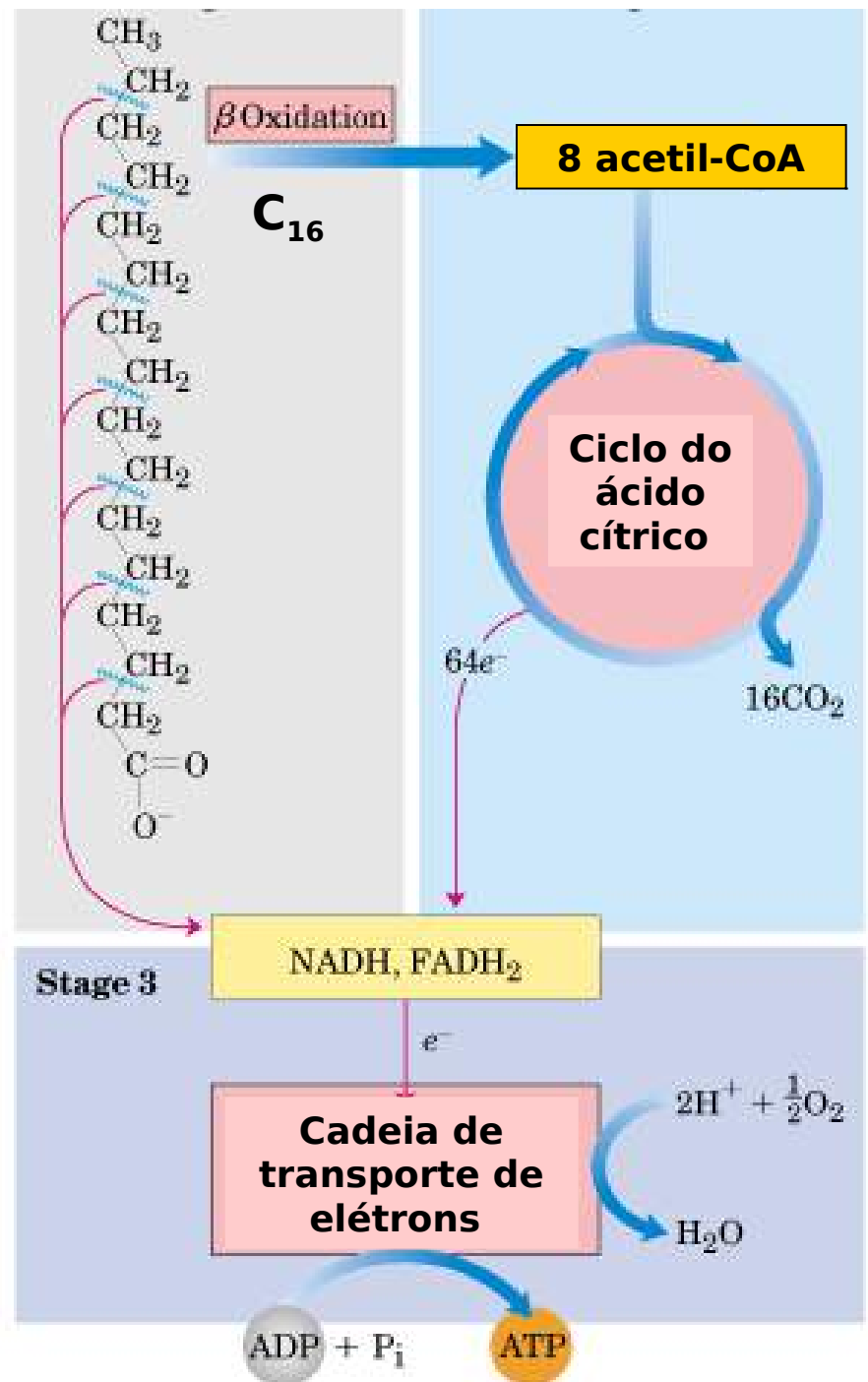


Transporte de ácidos graxos ativados: carnitina

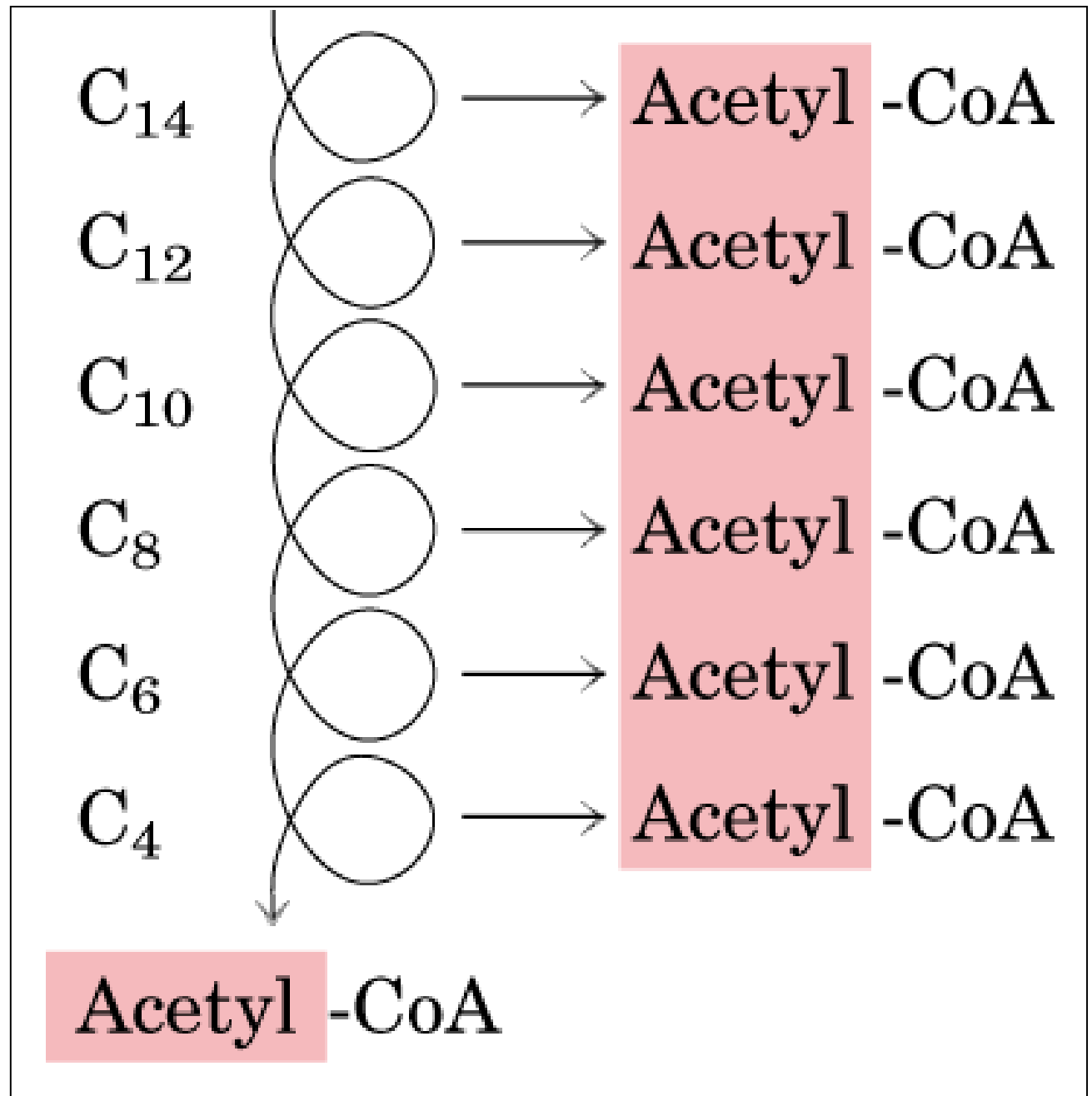


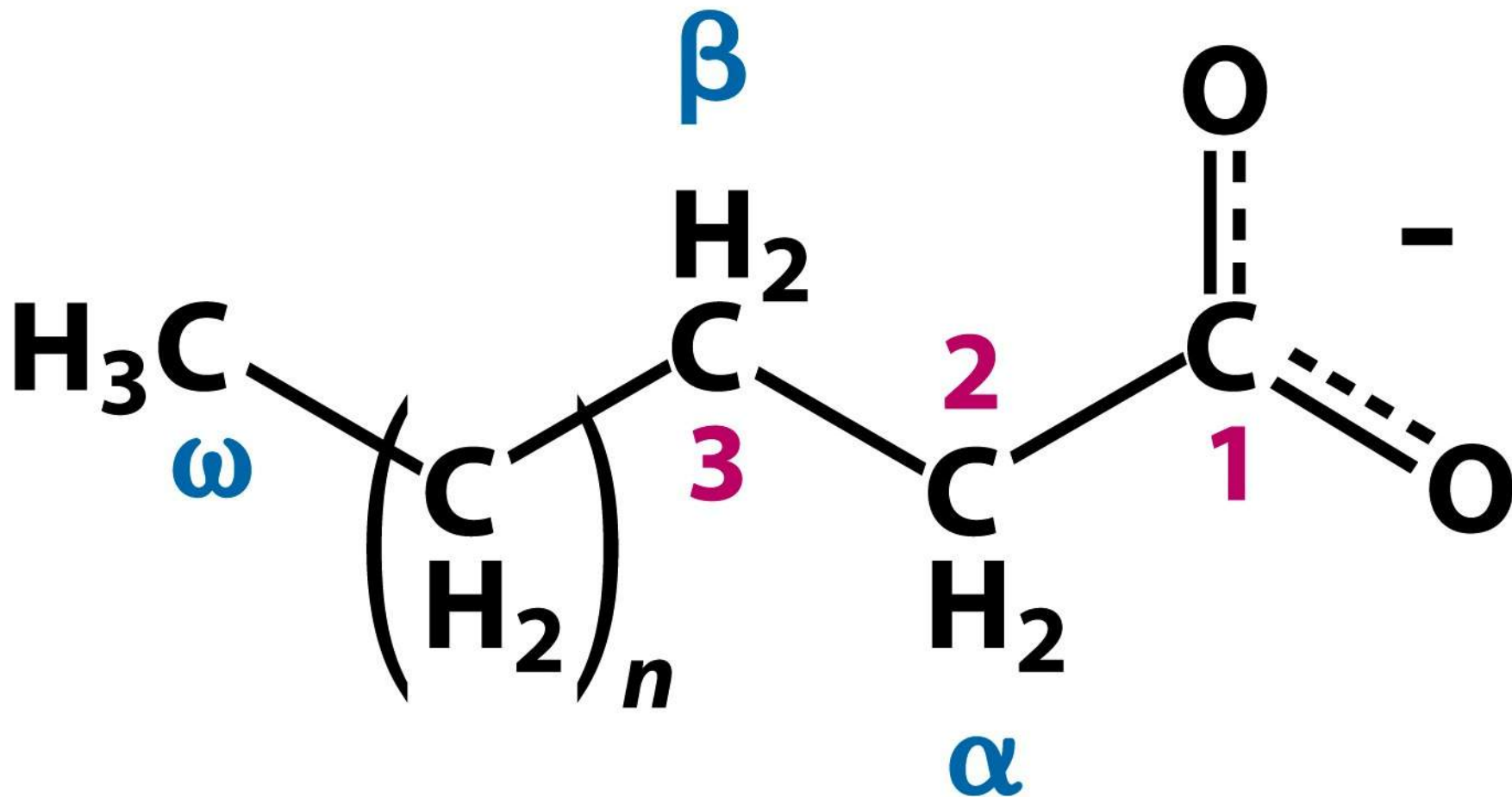
Carnitina é sintetizada a partir de aminoácidos

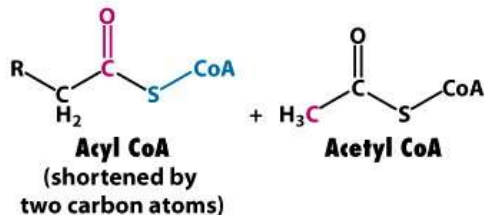
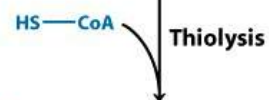
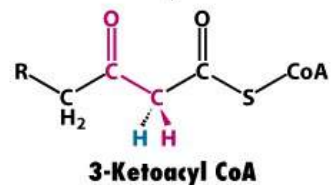
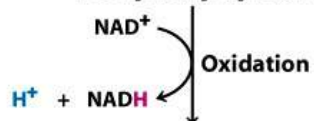
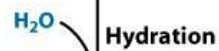
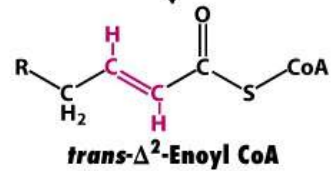
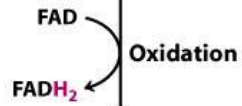
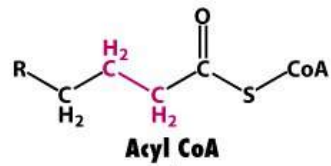
Reação de β -oxidação:
na matriz
mitocondrial acil-CoA é oxidada a acetil-CoA produzindo NADH e FADH_2



β -oxidação







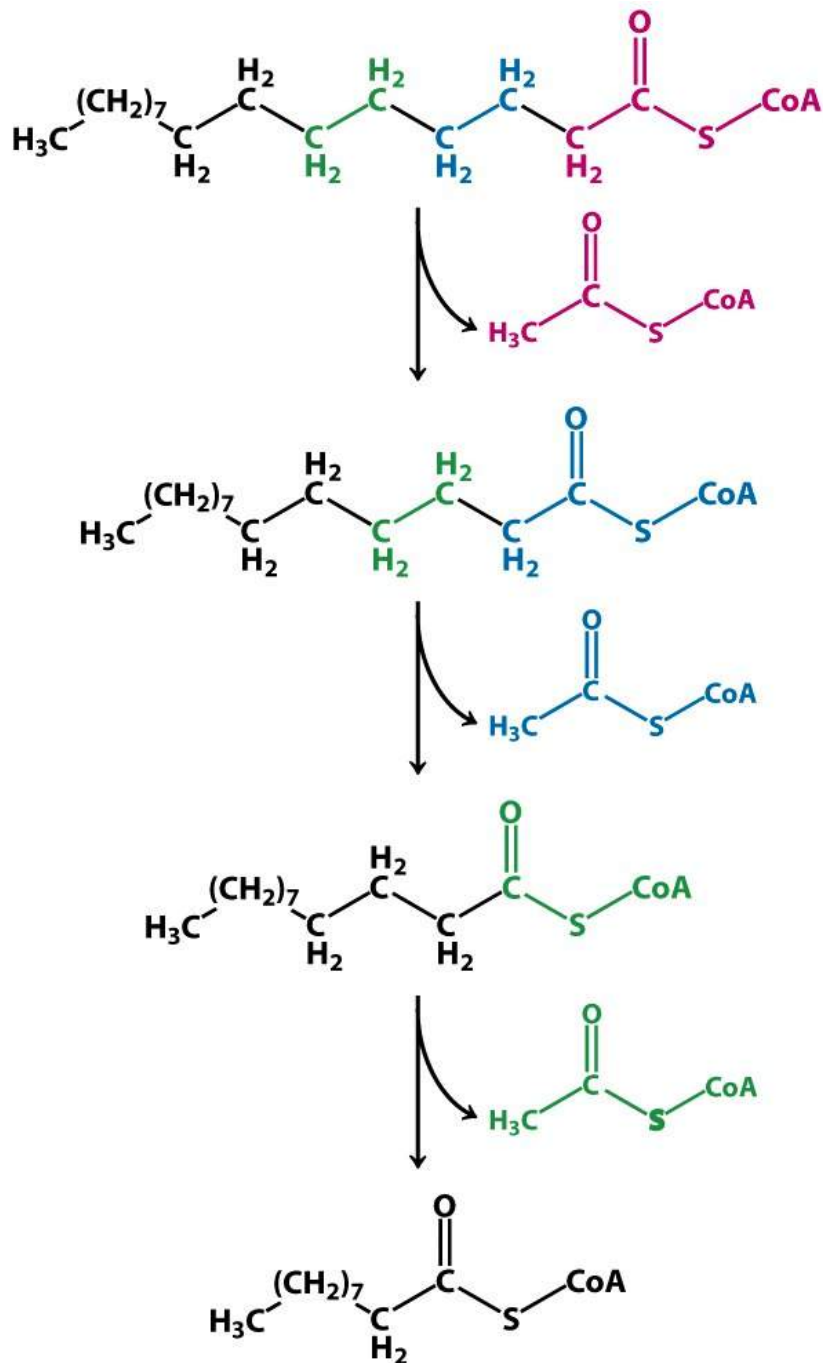
Acil-coA desidrogenase

Enoil co-A hidratase

β-oxidação

β-hidroxiacil coA desidrogenase

Tiolase



Primeiras três rodadas na degradação do palmitato (16C)

Palmitoil-CoA (16 C) + 7CoA + 7FAD+ 7NAD⁺ + 7

H₂O



8 Acetil CoA + 7 FADH₂ + 7 NADH + 7H⁺

Rendimento de ATP durante a oxidação de uma molécula de palmitoil-CoA a CO_2 e H_2O

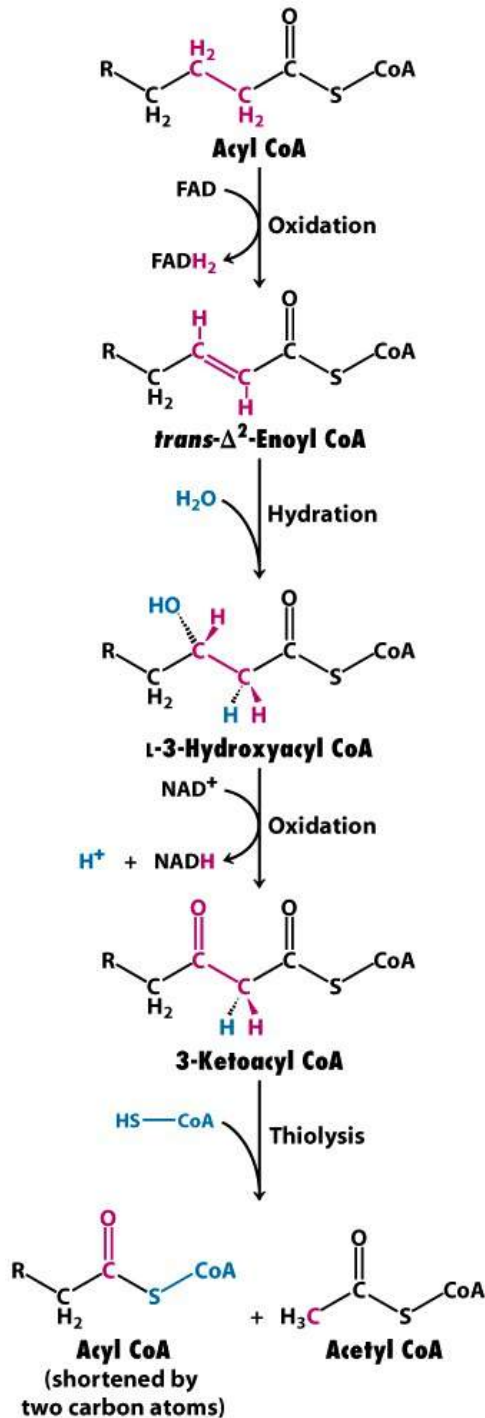
Enzima: etapa de oxidação	Número de NADH ou FADH_2 formado	ATP formado*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH_2	10.5
β -Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α -Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 [†]
Succinate dehydrogenase	8 FADH_2	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
Total		108

* Estes cálculos assumem que a fosforilação oxidativa mitocondrial produz **1,5 ATP por FADH_2 oxidado** e **2,5 ATP por NADH oxidado**.

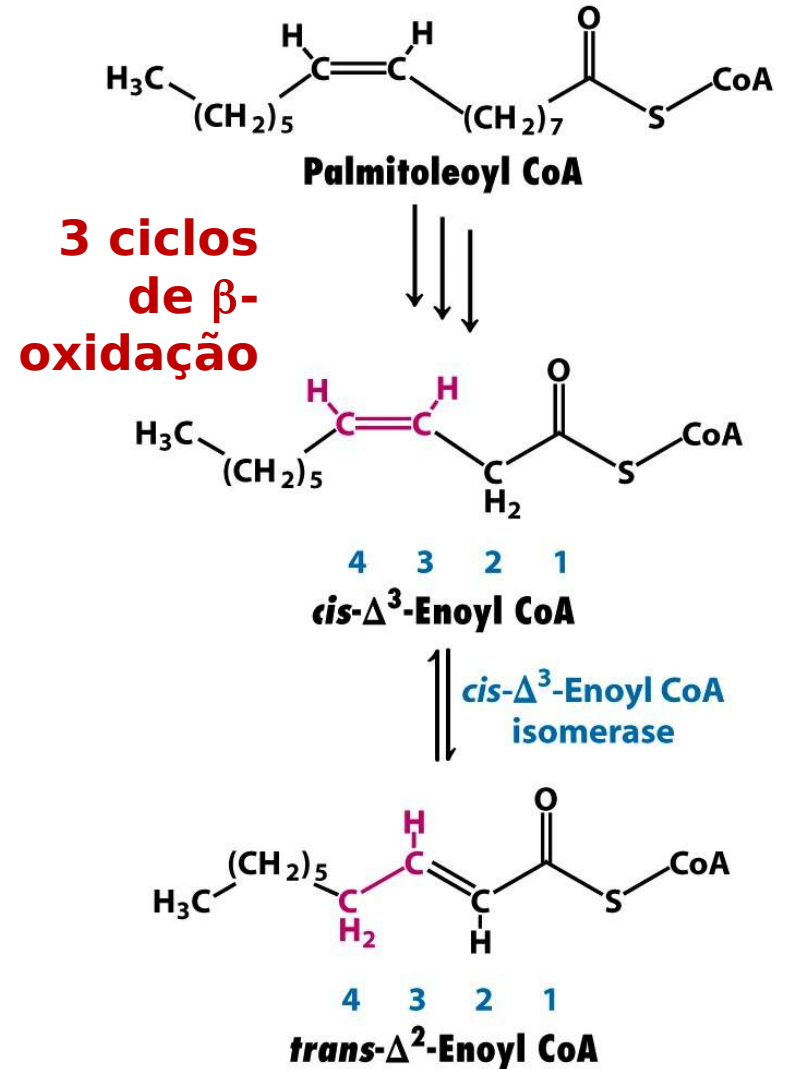
† O GTP produzido nesta etapa rende 1 ATP em uma reação catalisada pela nucleosídeo difosfato quinase.

- ATP da ativação do palmitato (2 ligações ricas em energia) =
-2 ATP = **106**

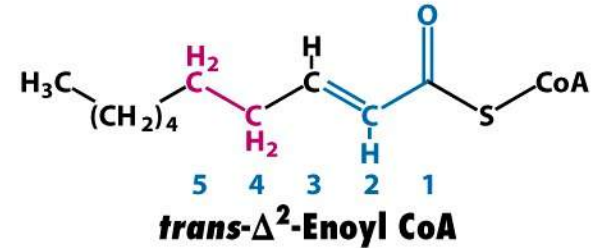
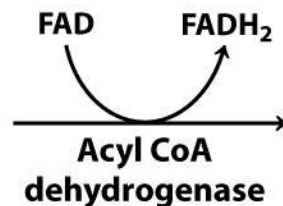
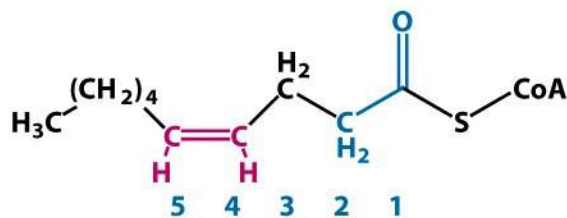
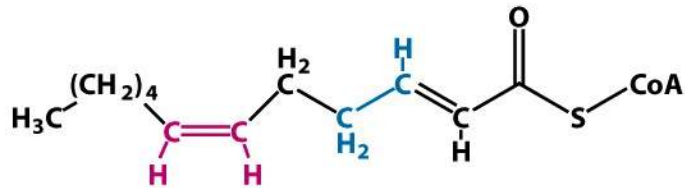
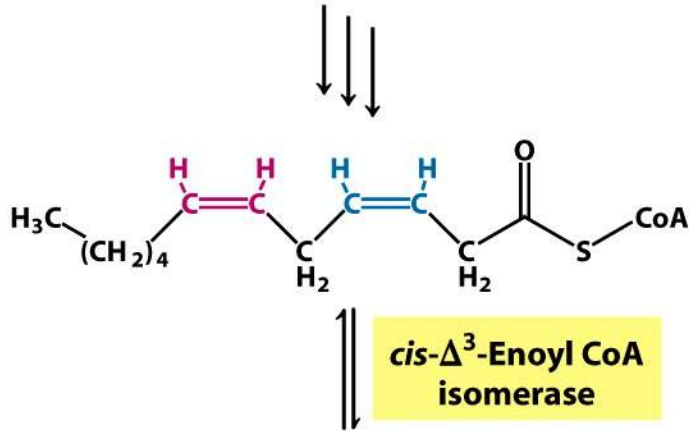
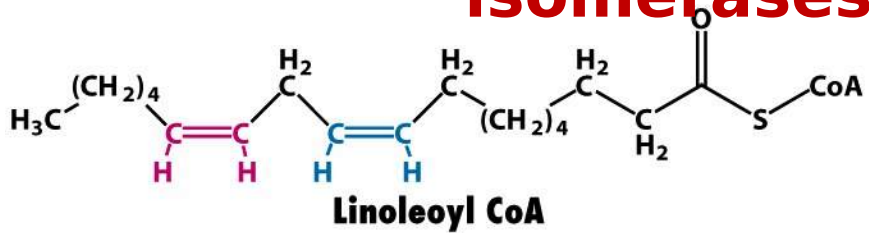
A oxidação de ácidos graxos insaturados requer enzimas adicionais



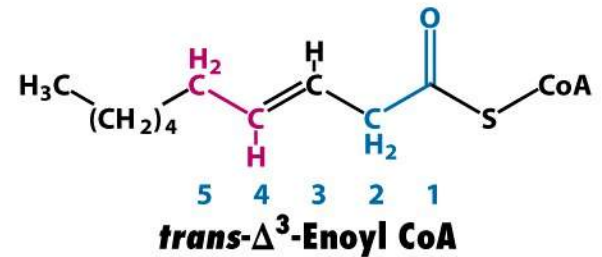
Os AG insaturados são comuns em tecidos animais e vegetais e suas configurações são quase sempre *cis*



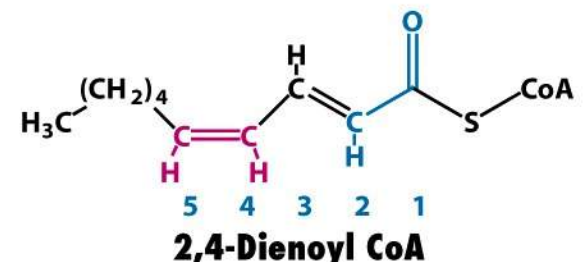
Os AG poliinsaturados requerem outras isomerases e redutases



***cis*- Δ^3 -Enoyl CoA isomerase**

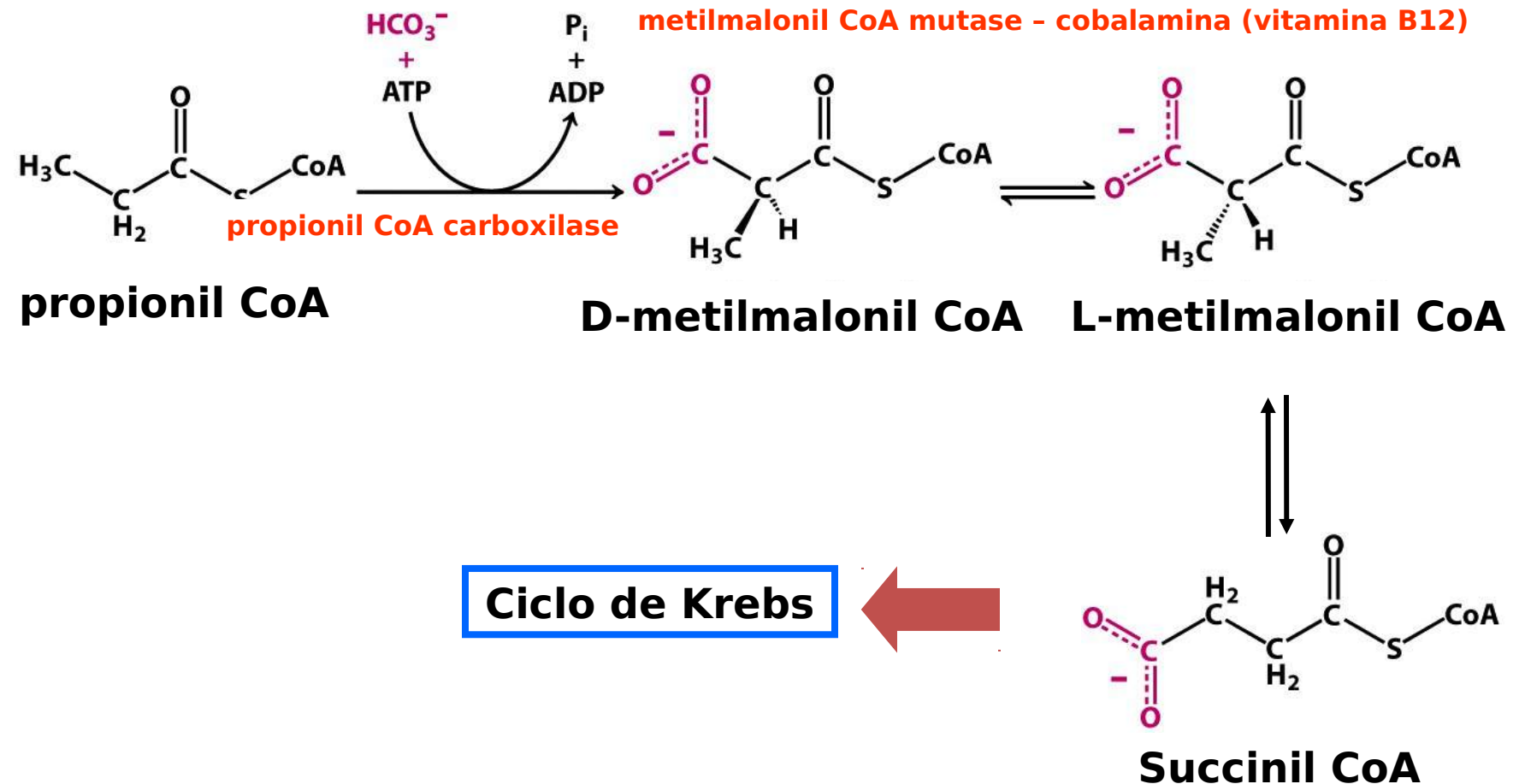


2,4-Dienoyl CoA reductase



Ácidos graxos com número ímpar de carbonos

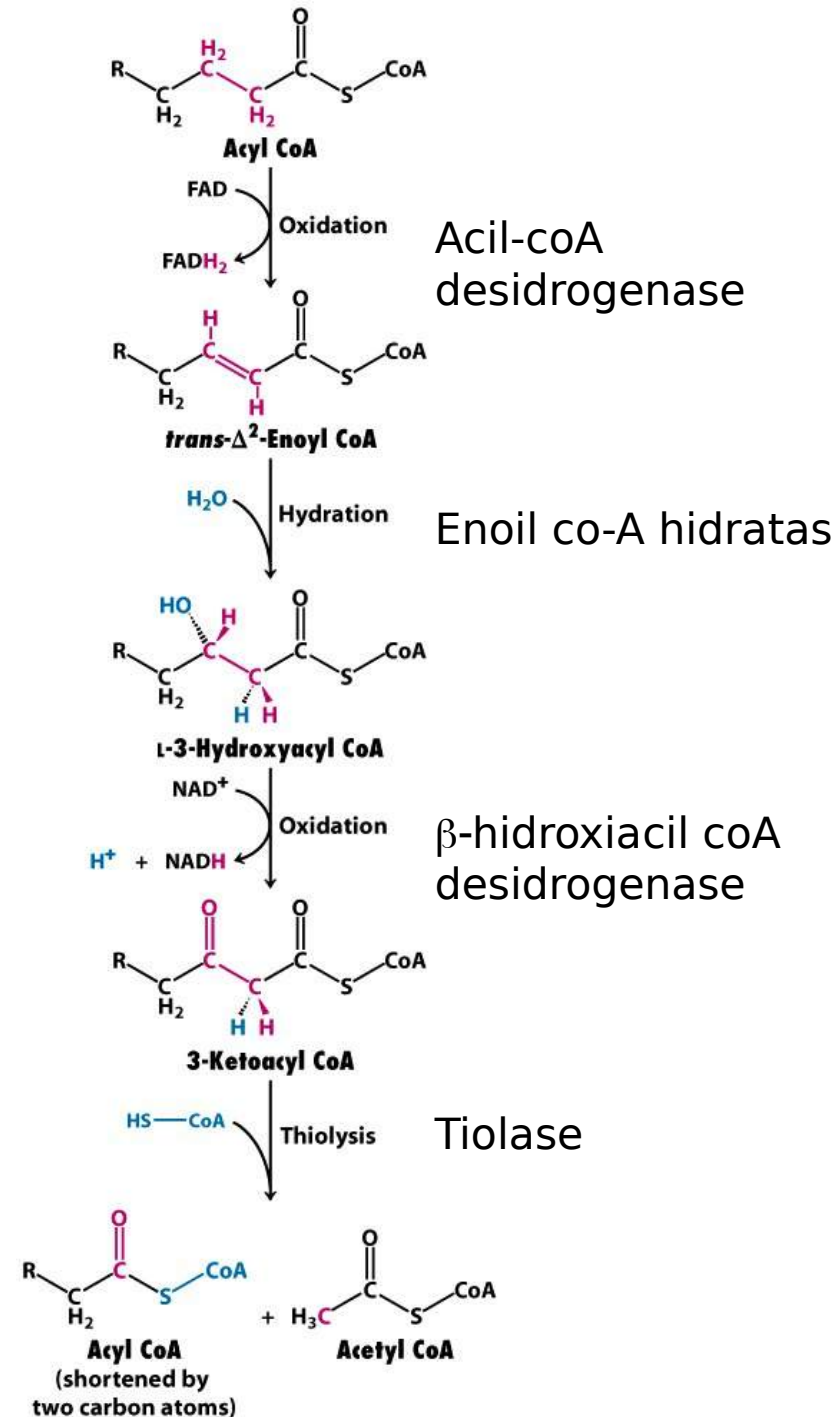
Lipídeos de plantas e organismos marinhos oxidados do mesmo modo que os de cadeia de número par, **exceto no último ciclo da β -oxidação**: produção de propionil CoA e acetil CoA



Deficiência de Acil-coA desidrogenase

Acil-coA desidrogenases:
Específicas para AG de
cadeia curta, média, longa,
muito longa

Cadeia média (6 a 12C): erro
inato mais comum na
oxidação de AG



A β -oxidação também ocorre nos peroxissomos

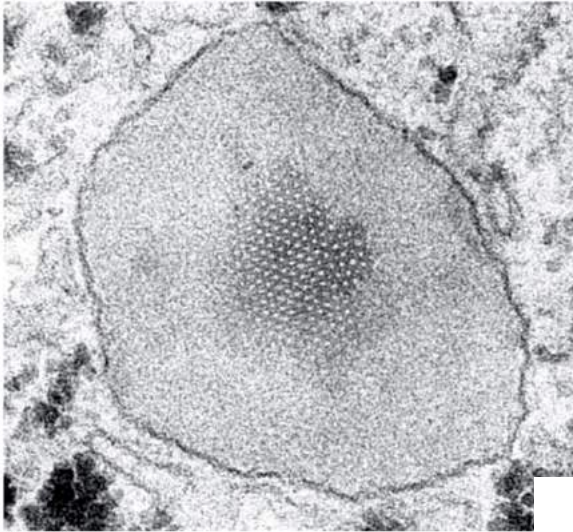


Figure 22-18
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Síndrome de Zellweger:
peroxisome biogenesis disorders (PBD)

encurtar ácidos graxos de cadeia longa ($>20C$)
Pára em octanoil Co-A

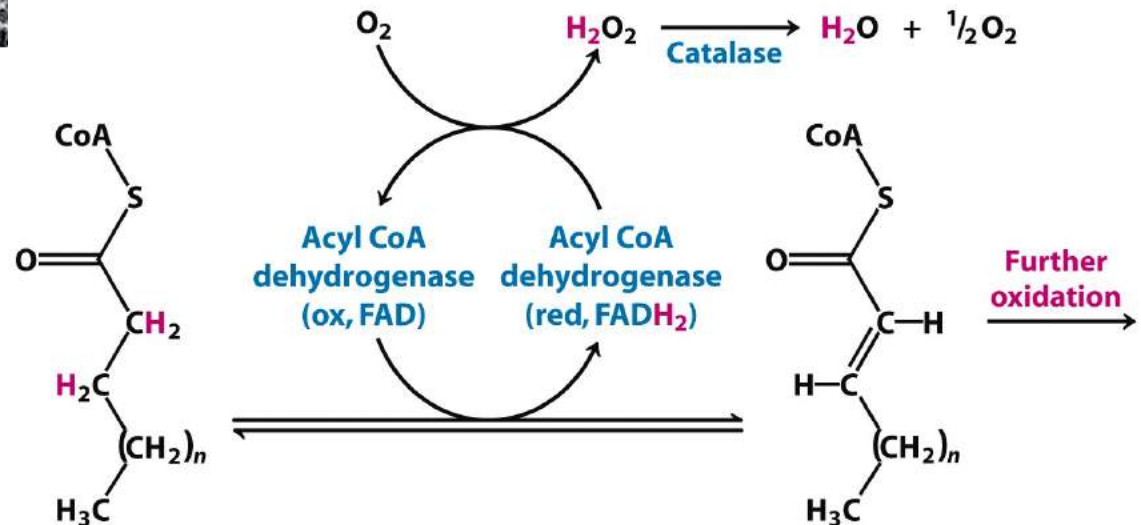
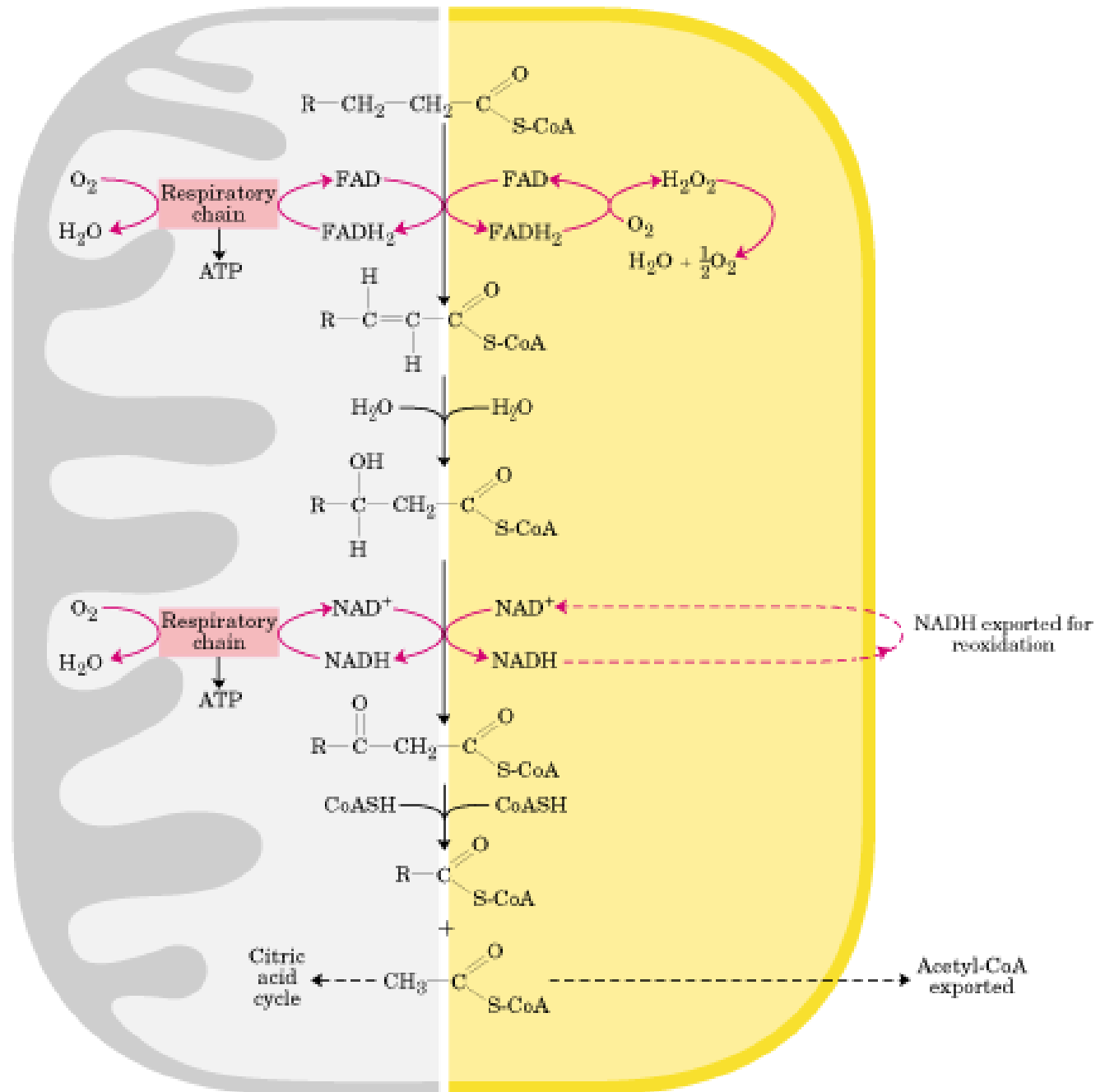


Figure 22-19
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Mitochondrion

Peroxisome/glyoxysome



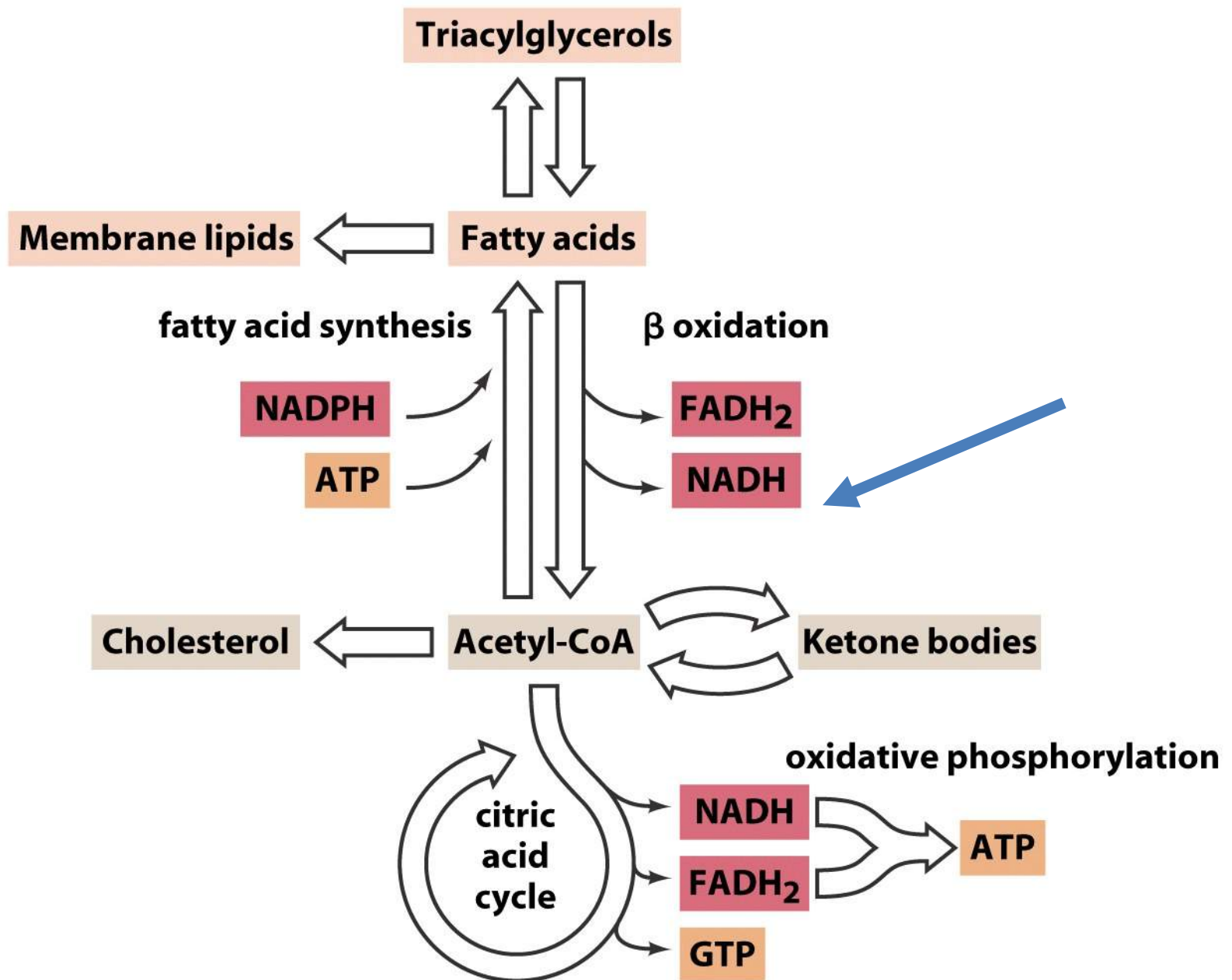
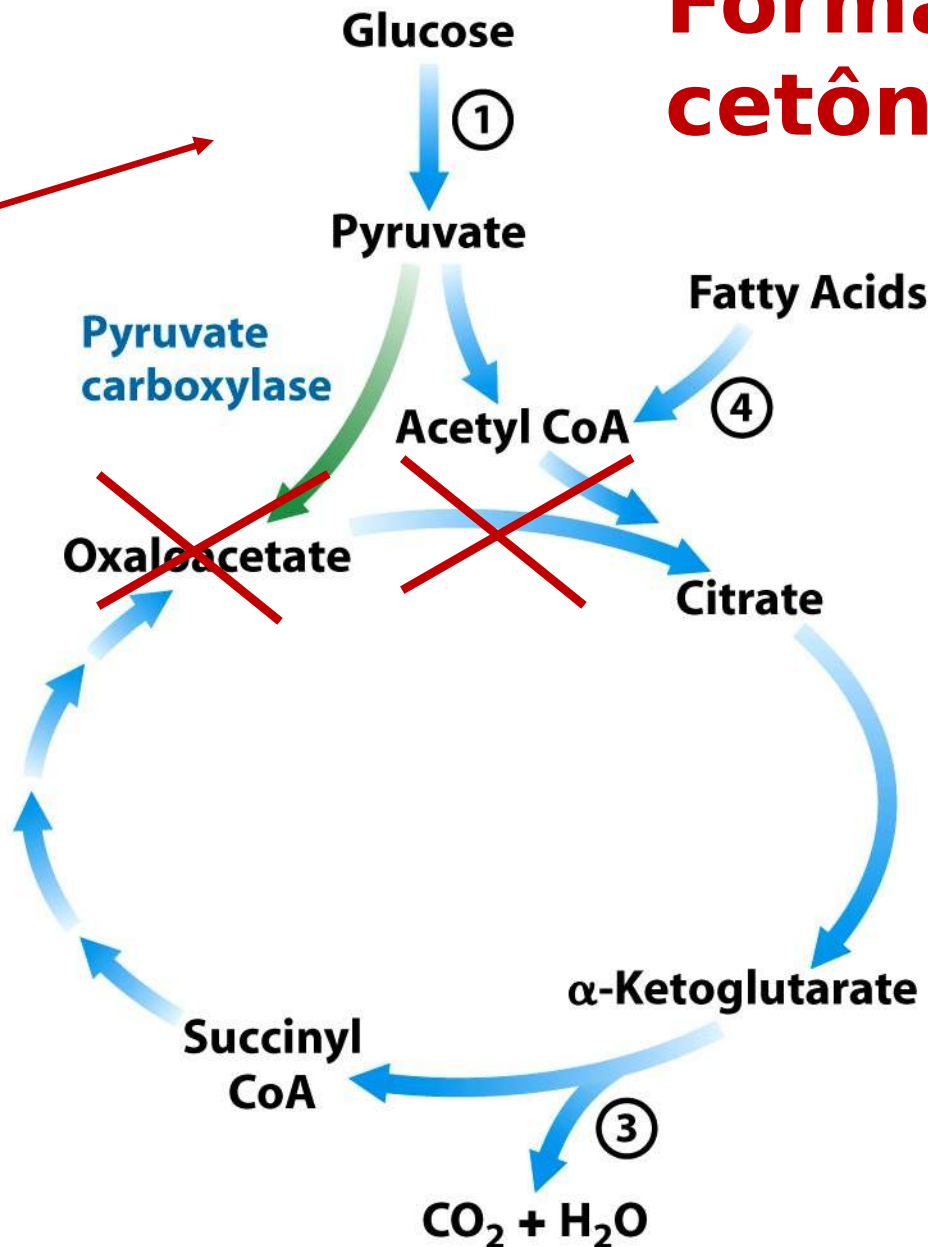


Figure 19-31 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Formação de corpos cetônicos



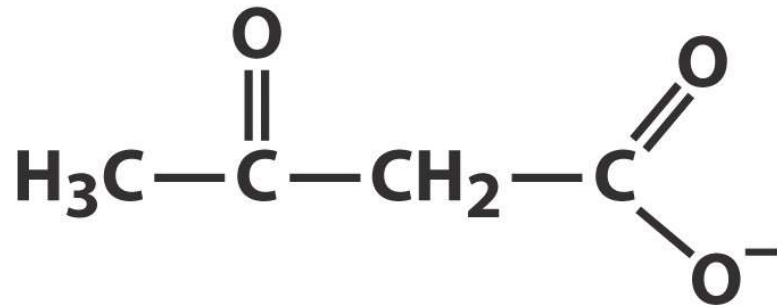
Jejum
Diabetes

Active pathways

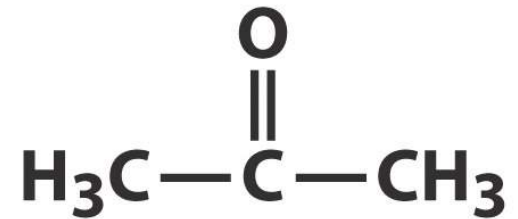
- ① Glycolysis, Ch. 16
- ② Citric acid cycle, Ch. 17
- ③ Oxidative phosphorylation, Ch. 18
- ④ Fatty acid oxidation, Ch. 22

*“Lipídeos queimam
na chama dos
glicídeos”*

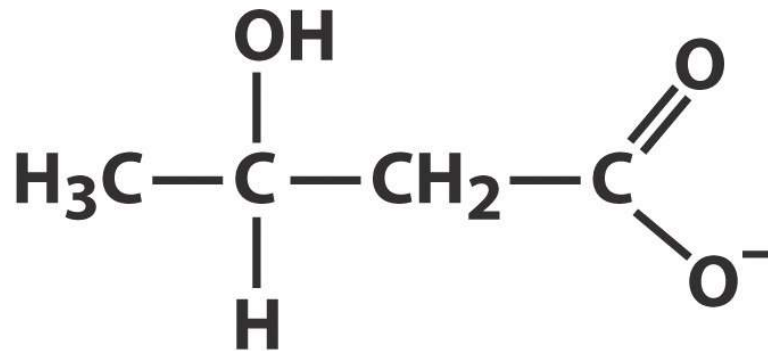
Corpos Cetônicos



Acetoacetate

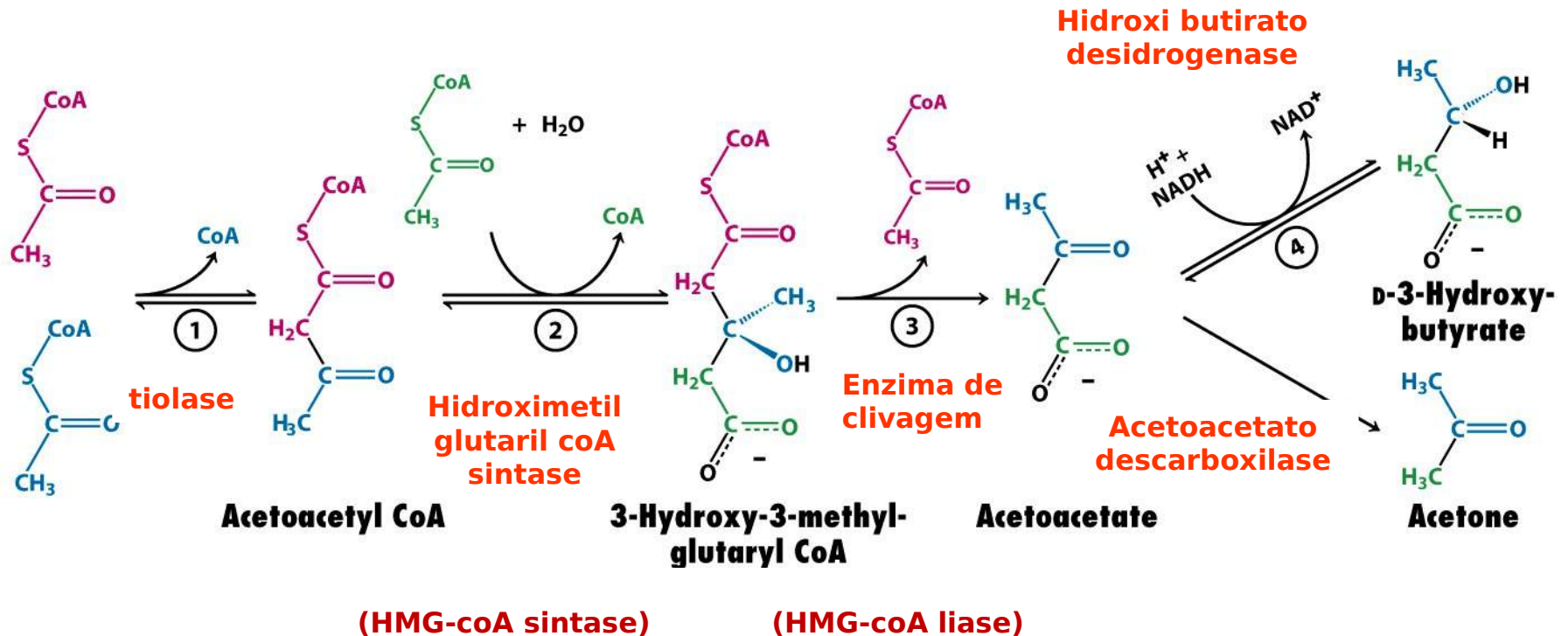


Acetone

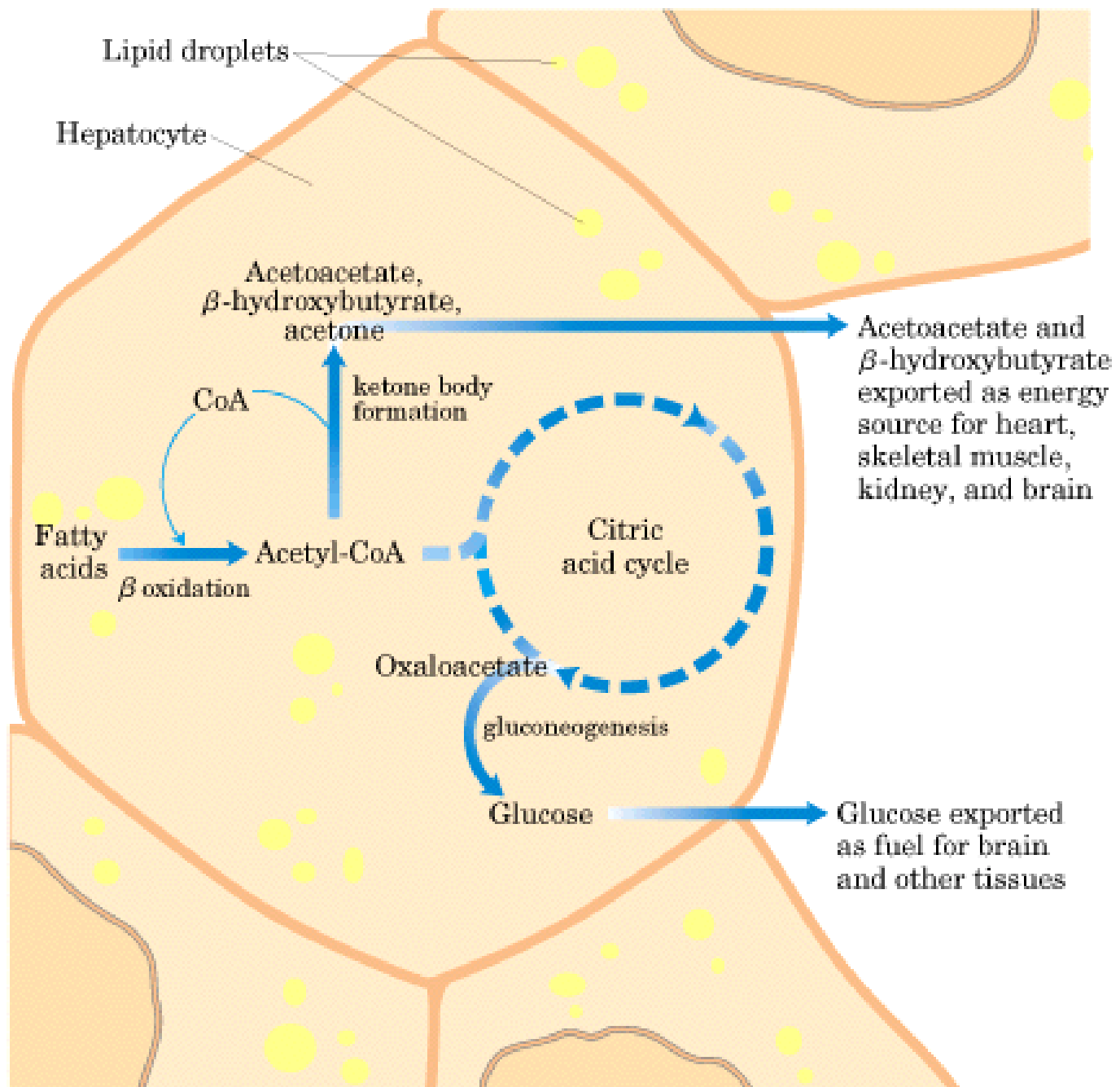


D-β-Hydroxybutyrate

Formação de corpos cetônicos



Fontes hidrossolúvel e transportável de unidades de acetila

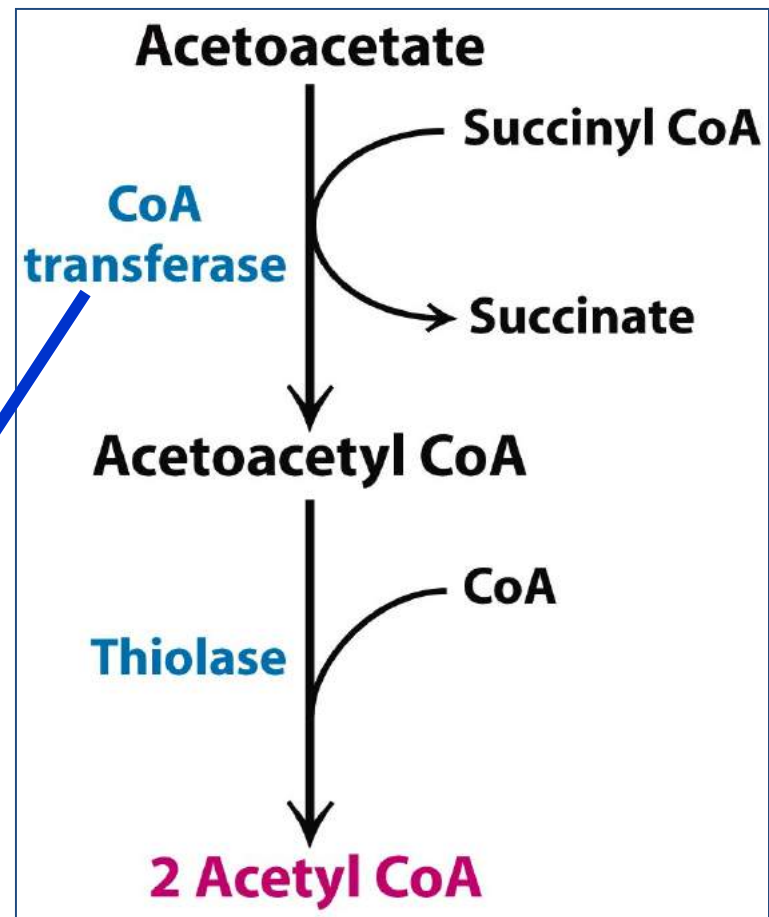
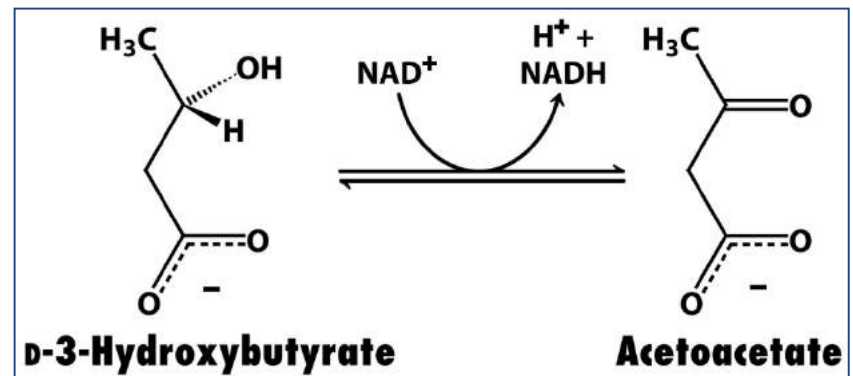


Os corpos cetônicos produzidos no fígado caem na corrente sanguínea.

Nas mitocôndrias do músculo cardíaco, córtex renal e outros tecidos, os corpos cetônicos são convertidos em acetoacetato que é utilizado como fonte de energia

Durante o jejum prolongado e no diabetes, o cérebro se adapta a utilização de corpos cetônicos com fonte de energia.

β -cetoacil transferase ausente no fígado



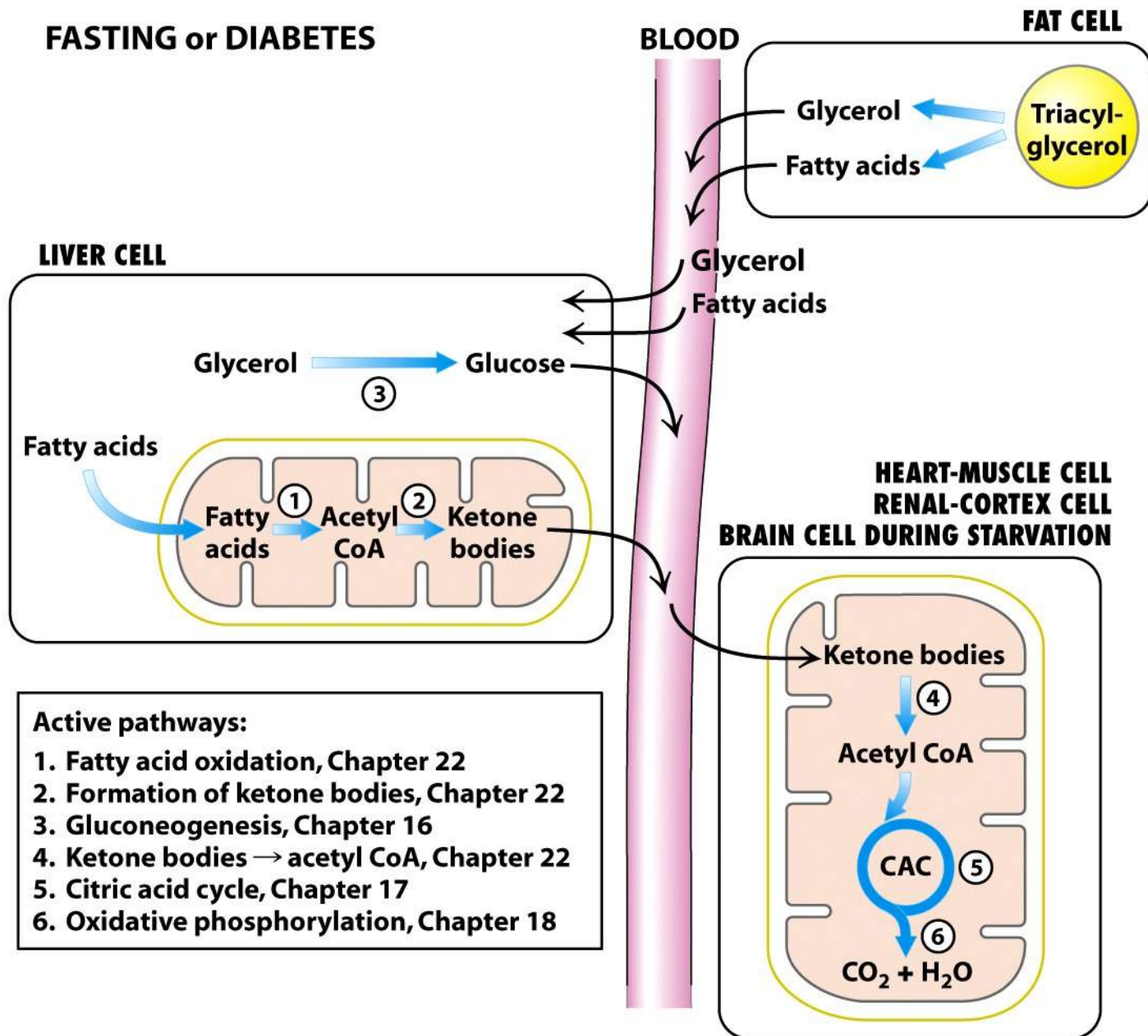


Figure 22-21

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

Cetose diabética: ausência de insulina

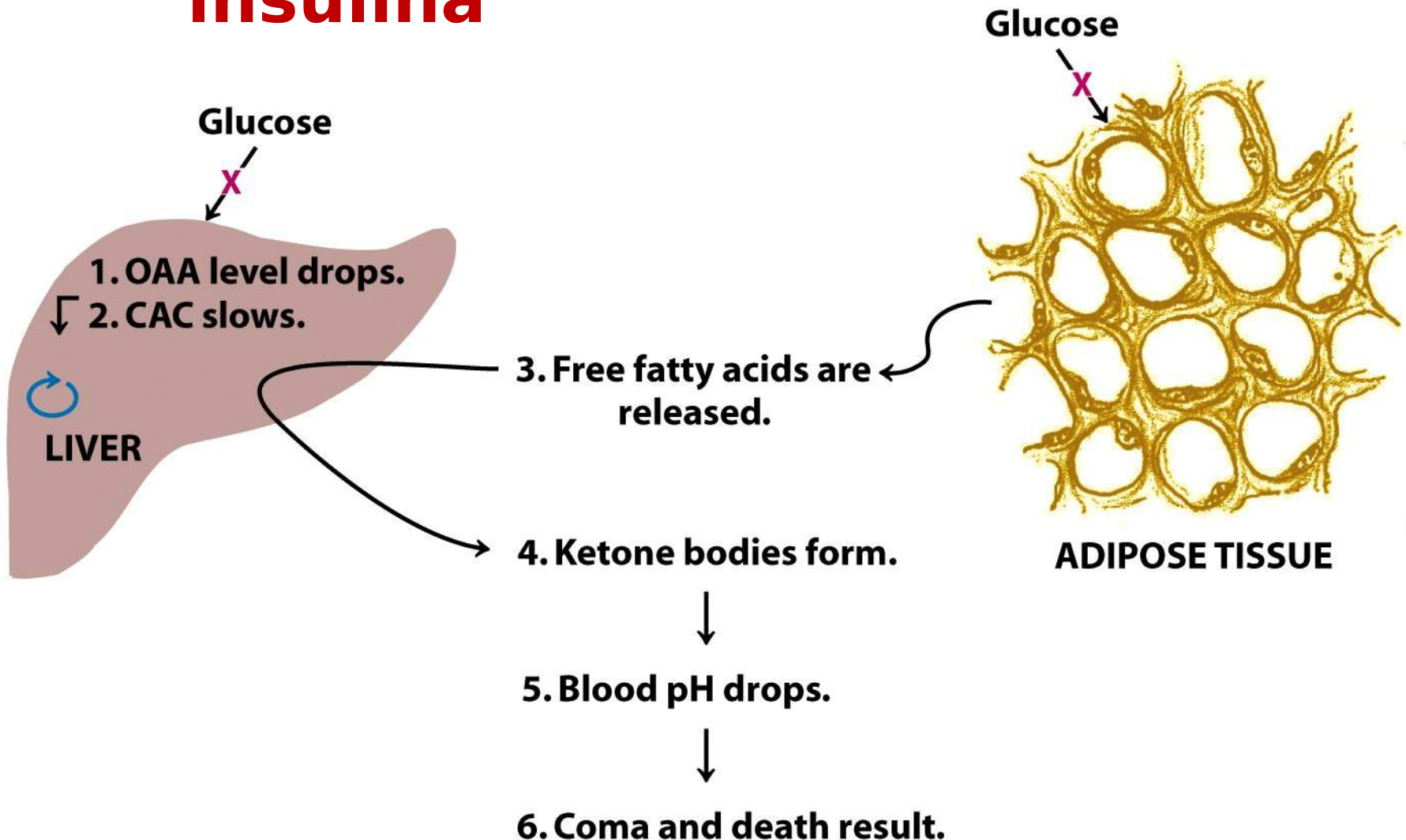
table 17-2

Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis		
	Urinary excretion (mg/24 h)	Blood concentration (mg/100 mL)
Normal	≤ 125	< 3
Extreme ketosis (untreated diabetes)	5,000	90

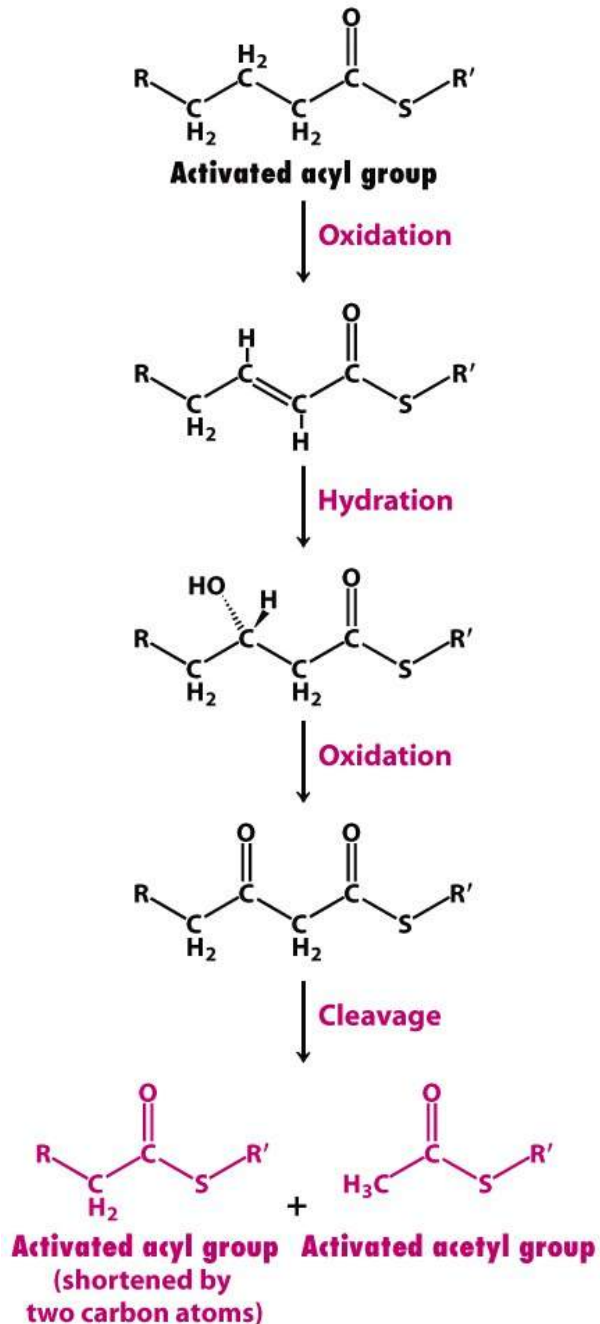
Cetose= elevada concentração de corpos cetônicos no plasma (cetonemia) e na urina (cetonúria)

Cetonemia resulta em acidose

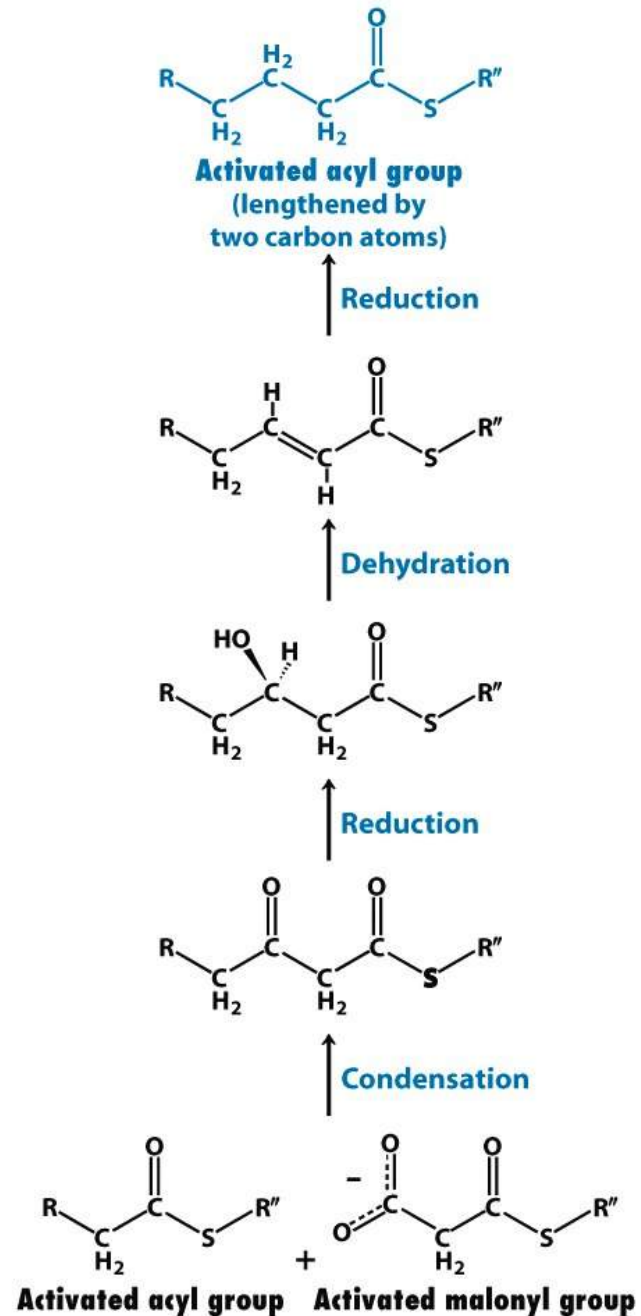
Cetose diabética: ausência de insulina



FATTY ACID DEGRADATION



FATTY ACID SYNTHESIS



Síntese de ácidos graxos

Se carboidratos, gorduras e proteínas são consumidos em quantidades que excedam as necessidades energéticas, o excesso será armazenado na forma de triacilgliceróis.

A síntese de ácidos graxos ocorre no CITOSSOL das células, preferencialmente no:

- Fígado
- Tecido adiposo
- Glândulas mamárias (na lactação)

A **síntese de ácidos graxos** está sujeita a diversos mecanismos de controle, mas ocorre invariavelmente, quando a carga energética celular é alta (**ATP/ADP alta**)

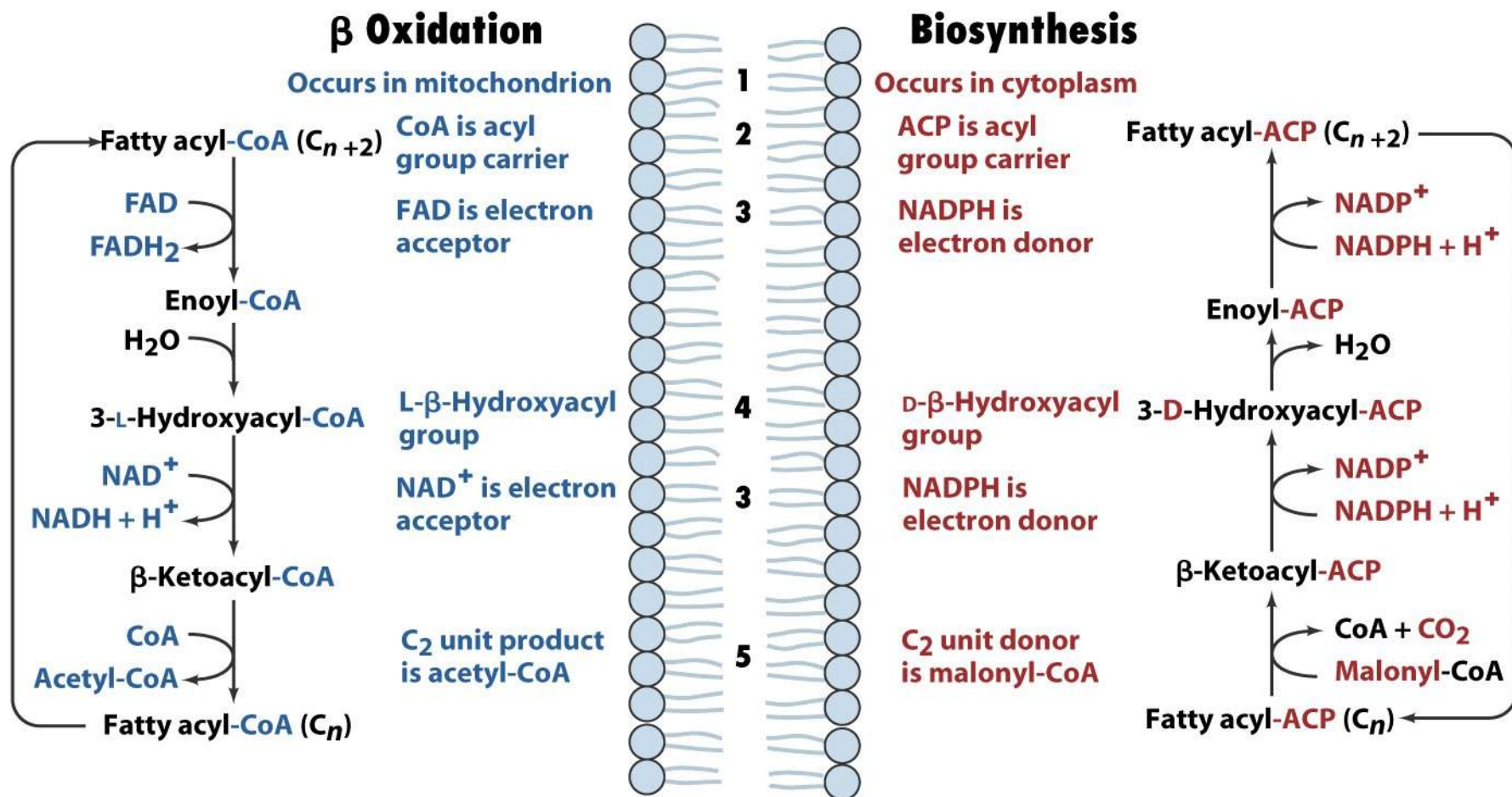


Figure 19-23 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

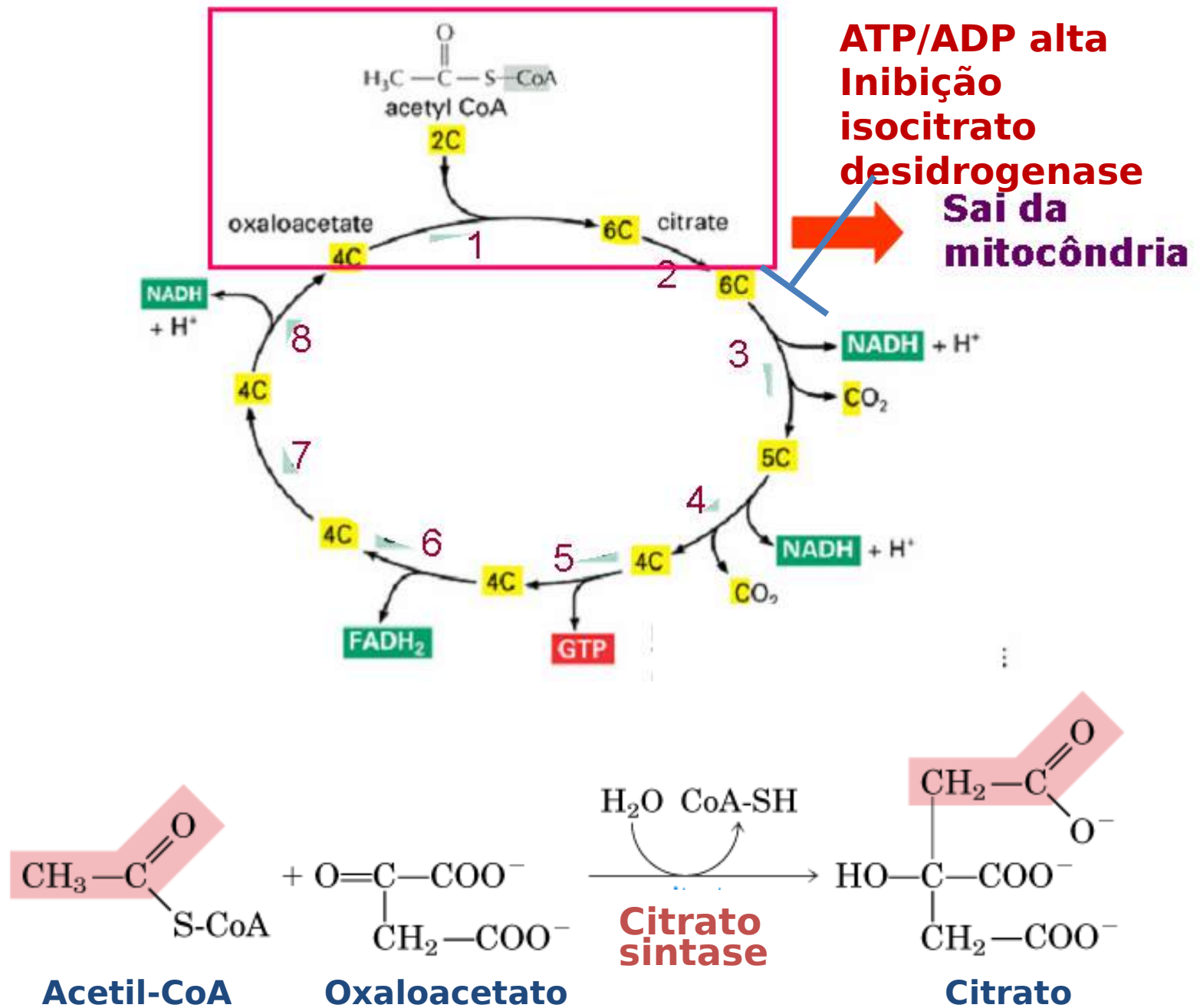
- A síntese de ácidos graxos tem **acetil-CoA** e **malonil-CoA** como doadores de carbonos e **NADPH** como agente redutor.
- As atividades enzimáticas para síntese de ácidos graxos nos eucariotos estão presentes em uma única cadeia polipeptídica da **ácido graxo sintase**.
- Os intermediários na síntese de ácidos graxos são ligados a sulfidril terminal da fosfopanteteína ligada a **proteína carreadora de acilas (ACP)**

Acetil-CoA para síntese de ácidos graxos **provém da mitocôndria** e é formado a partir de:

- Piruvato (da glicose)
- Ácidos graxos (das gorduras)
- Alguns aminoácidos (das proteínas)

Acetil-CoA **NÃO** sai da mitocôndria diretamente.

Os átomos de carbonos do Acetil-CoA são transportados para o citossol **sob forma de CITRATO.**



Síntese de ácidos graxos : cooperação de diferentes vias

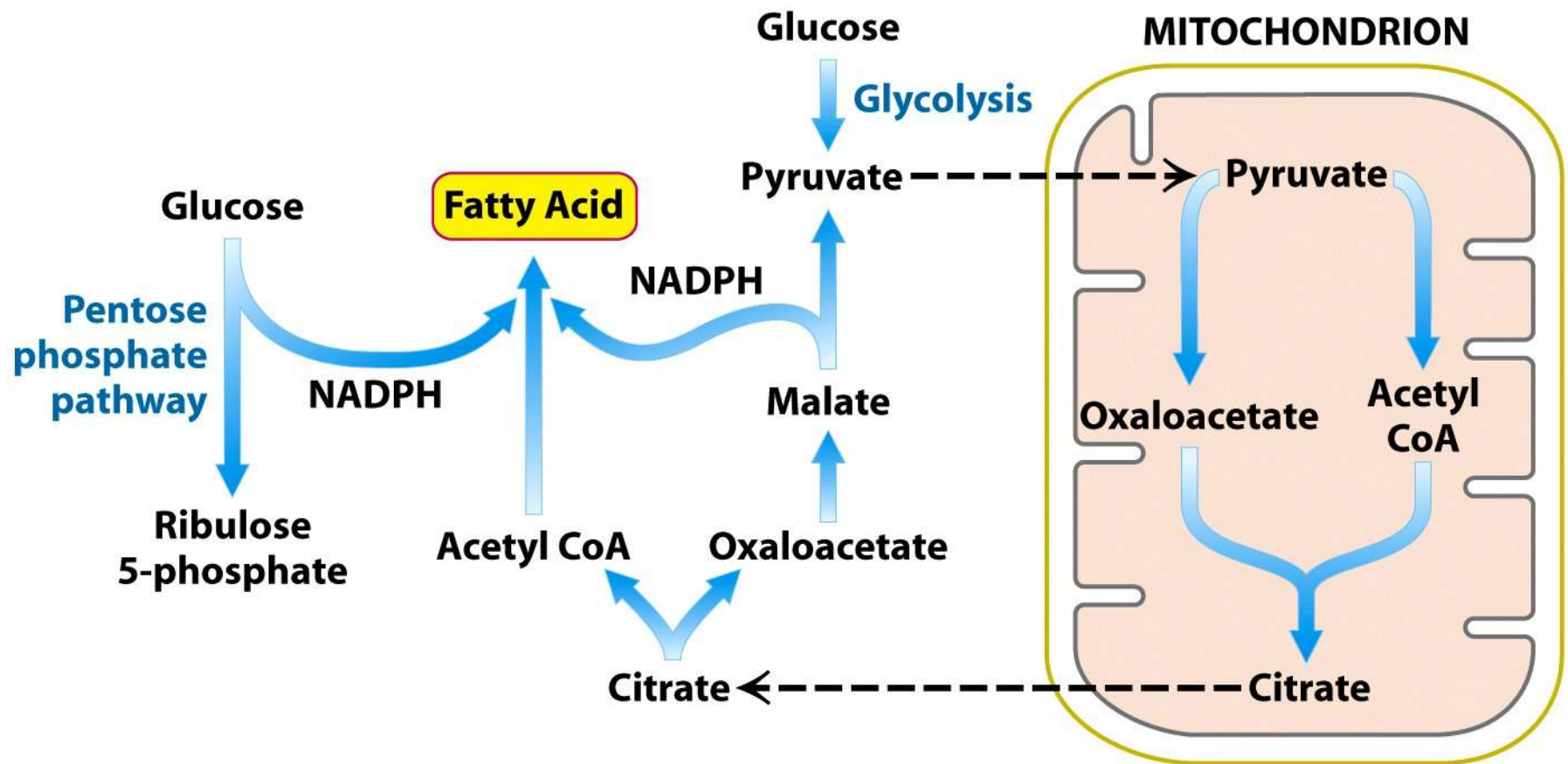
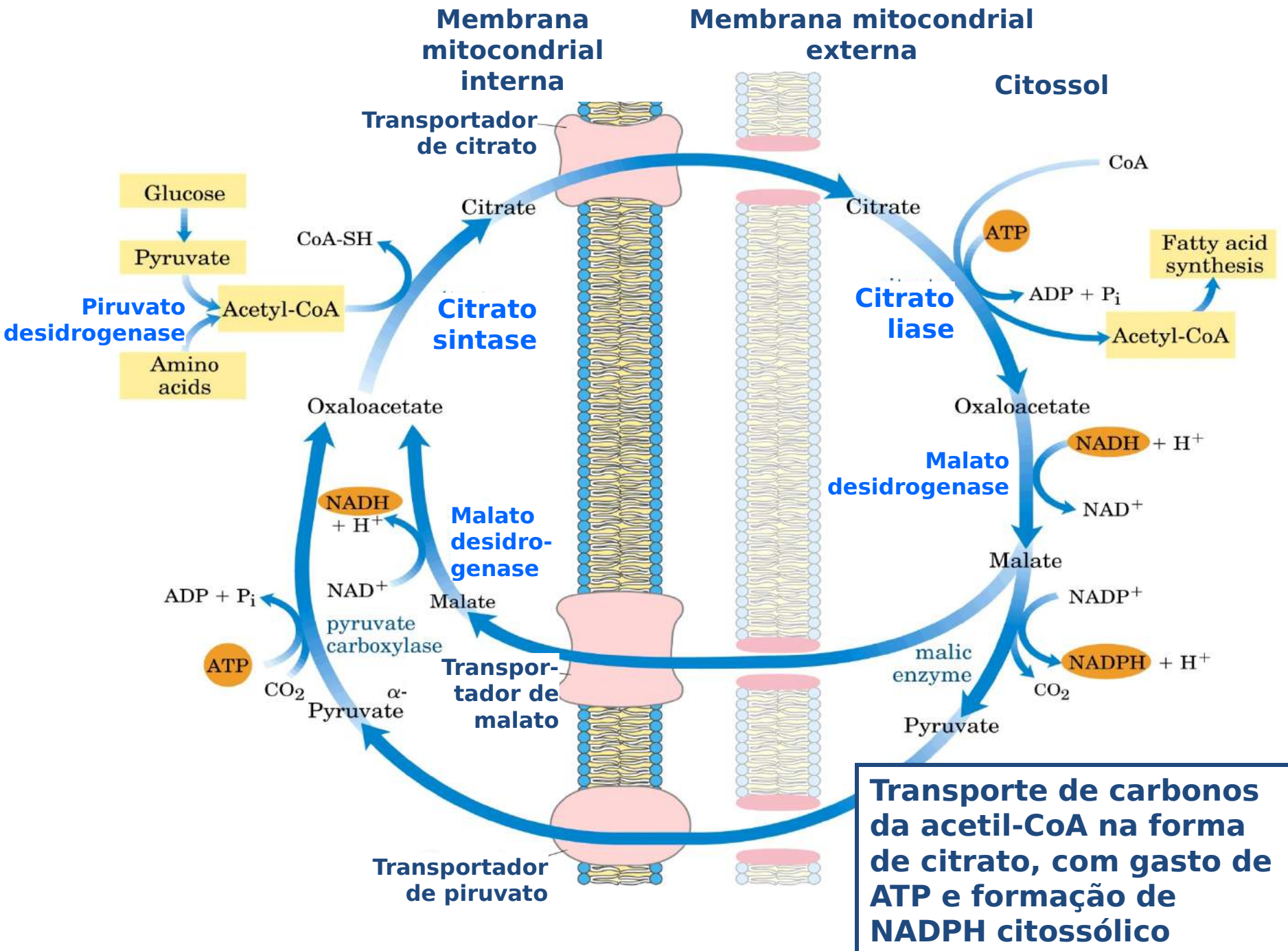
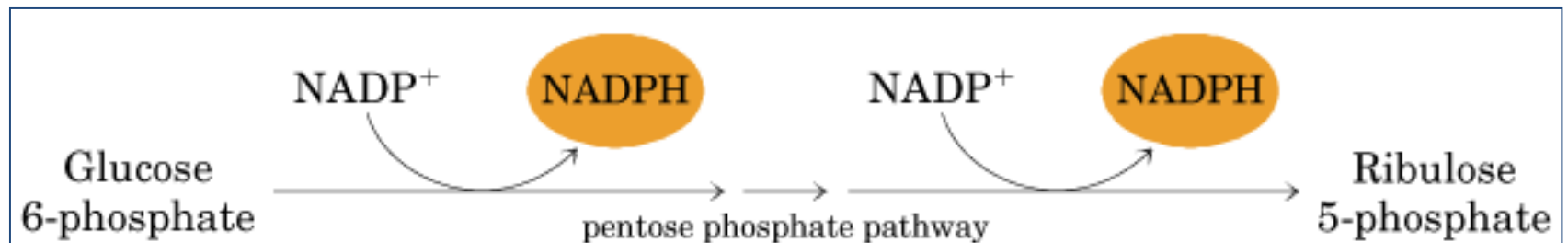
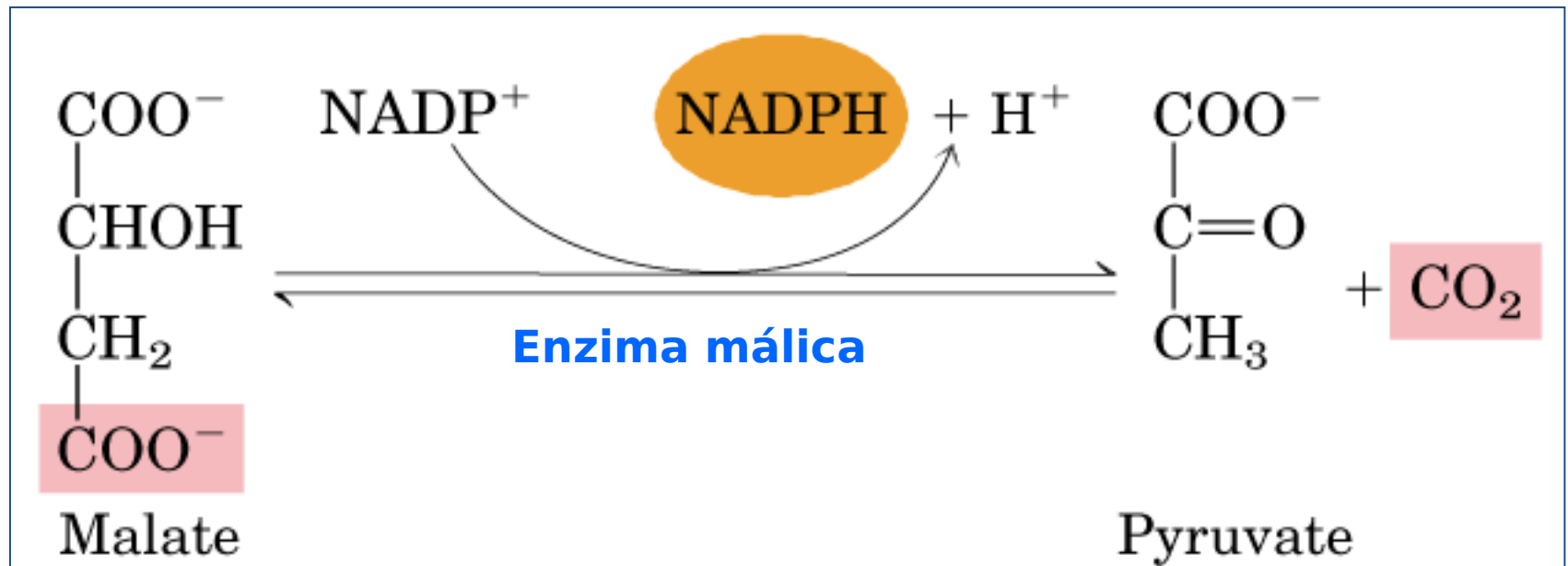


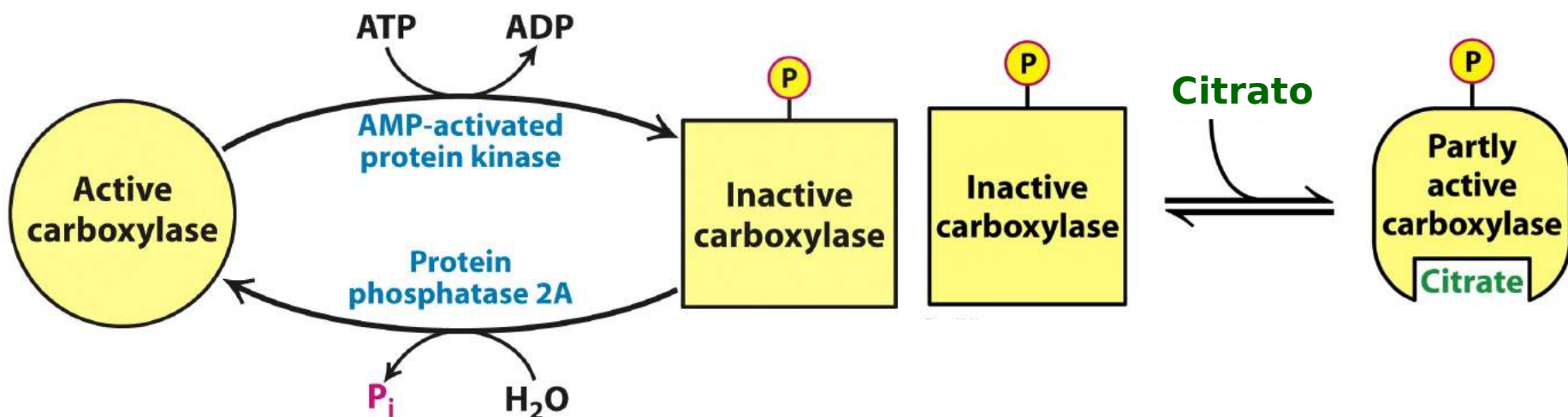
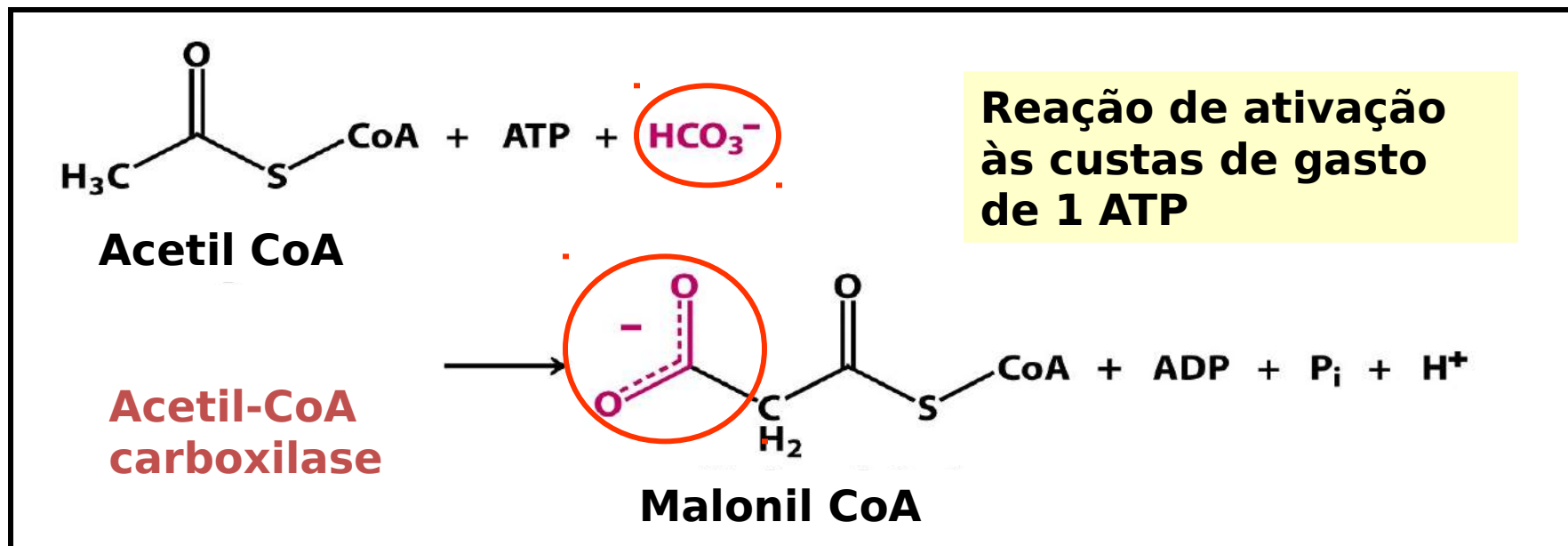
Figure 22-28
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Transporte do grupo acetila
sob a forma de citrato

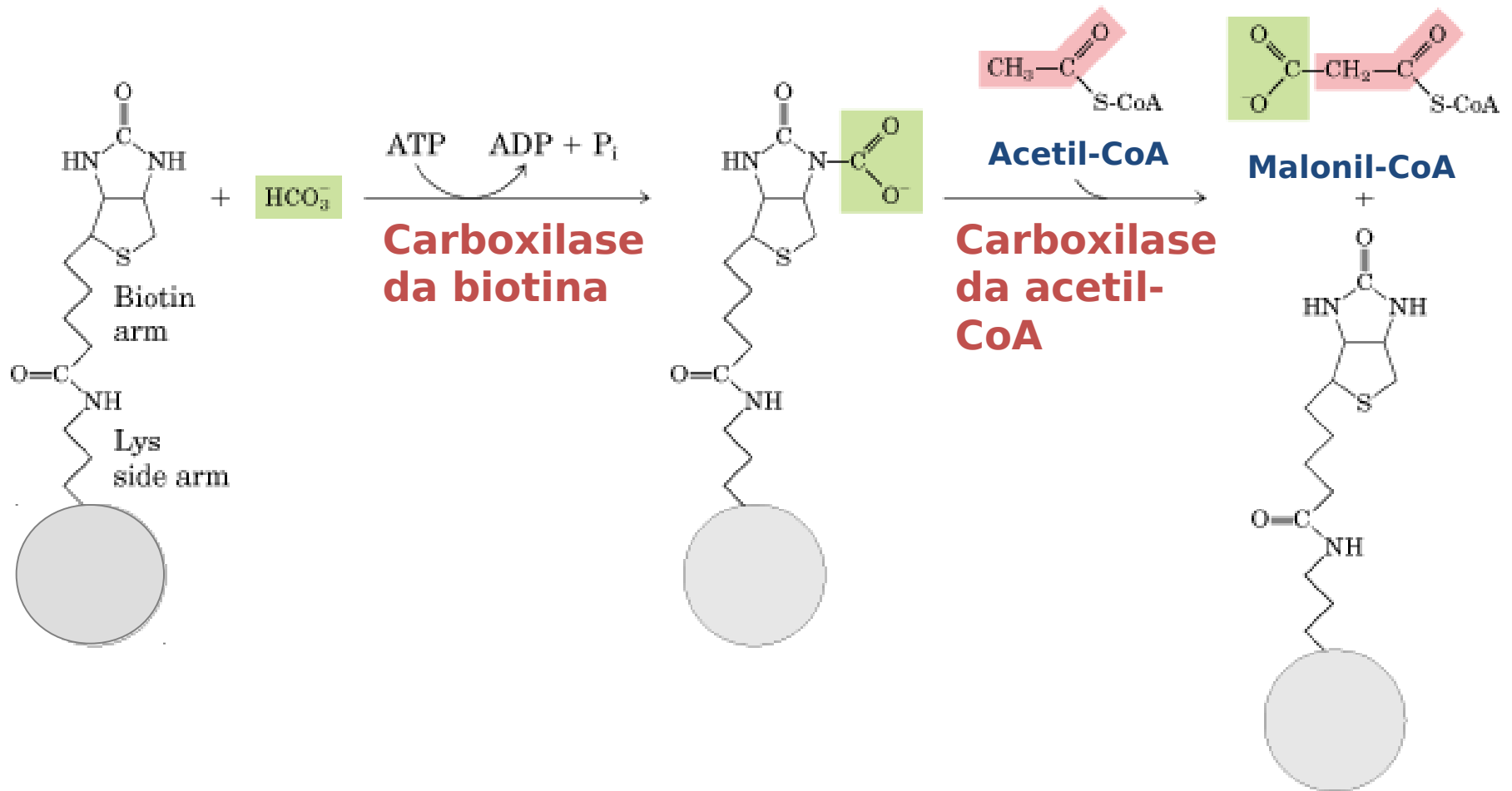




Formação de malonil-CoA a partir de acetil-CoA: etapa limitante da síntese de ácidos graxos



A acetil-CoA carboxilase tem como grupo prostético a biotina





100 nm

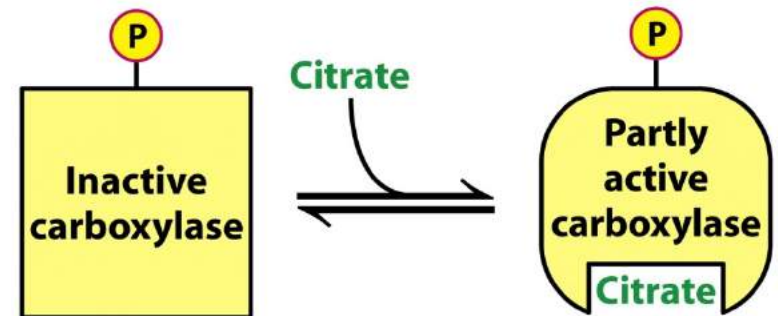
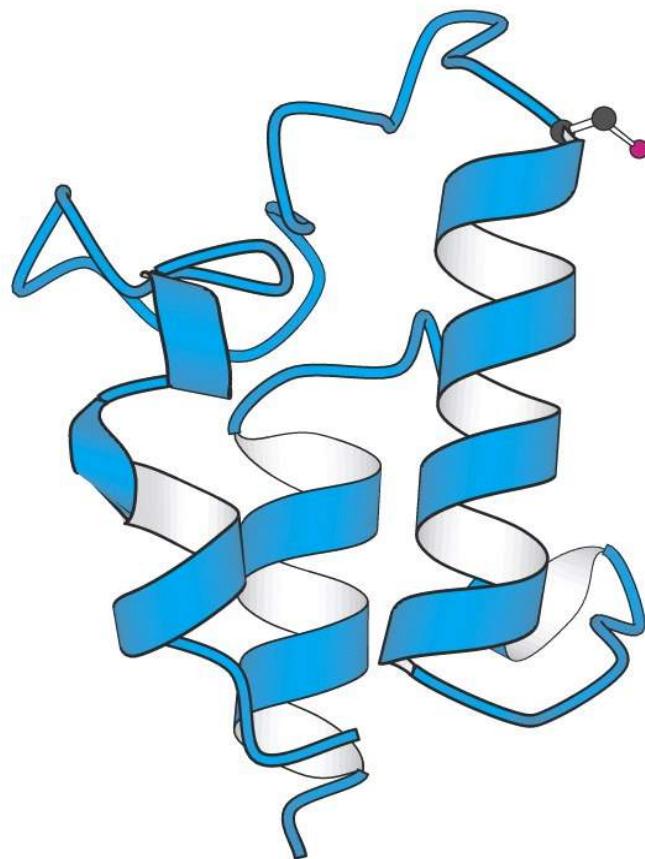
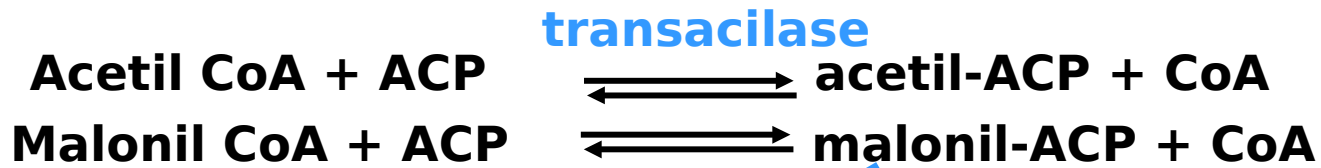


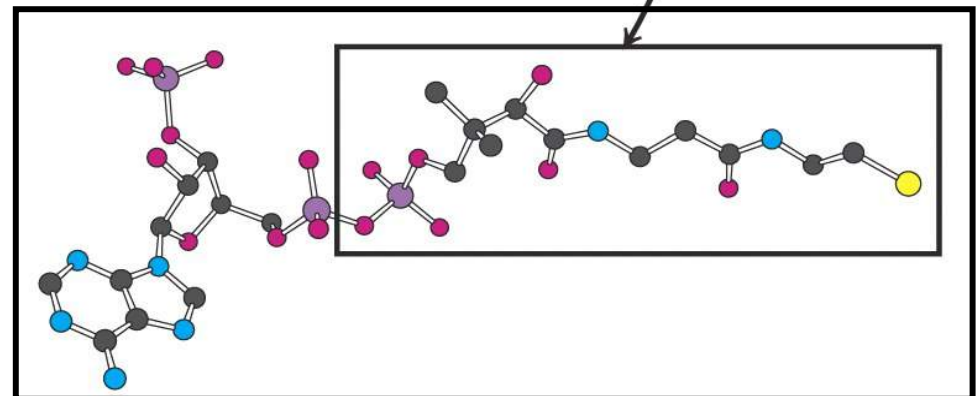
Figure 22-30
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Durante a síntese de ácidos graxos, os intermediários estão acoplados a ACP

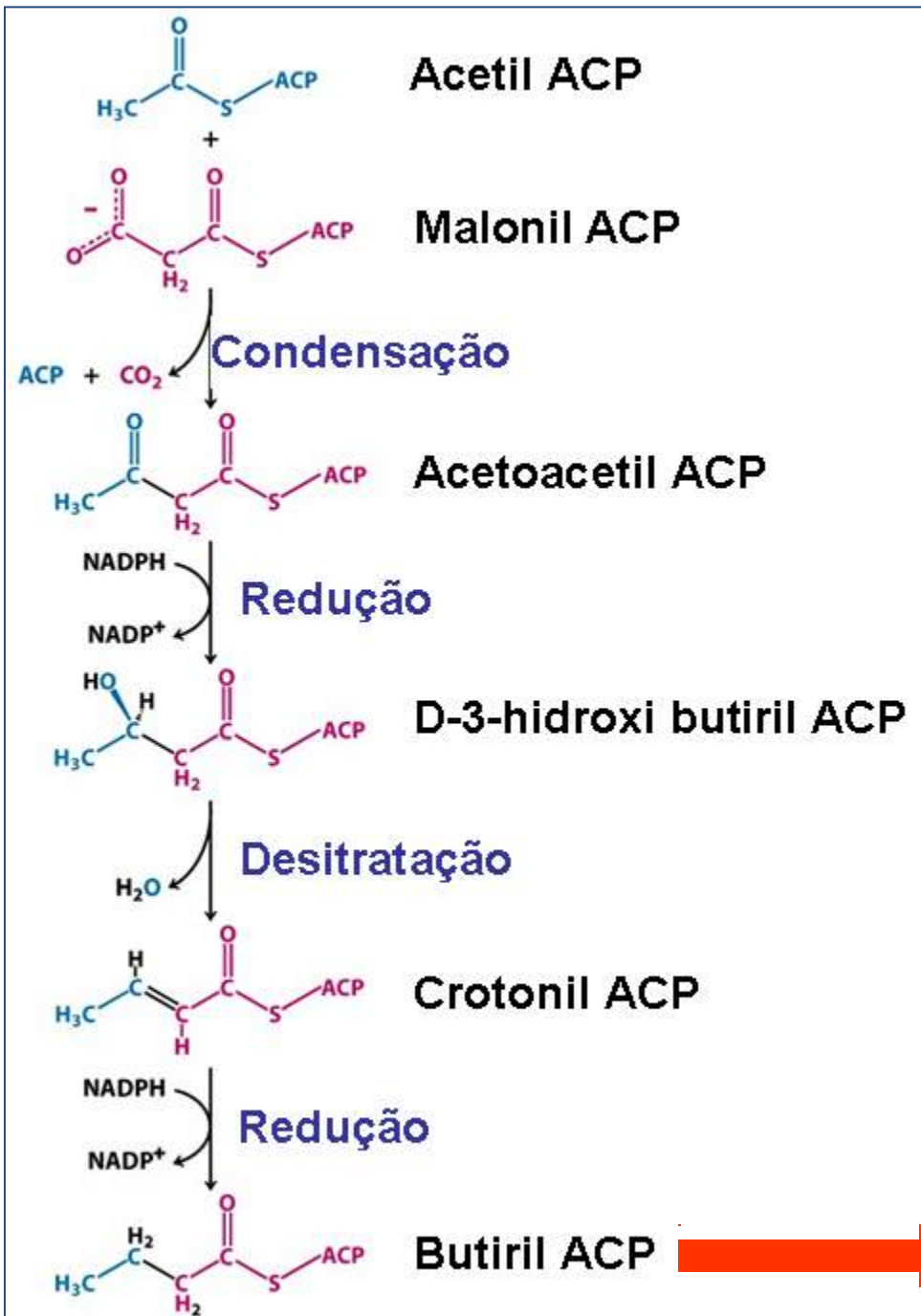


Acyl carrier protein

Phosphopantetheine group



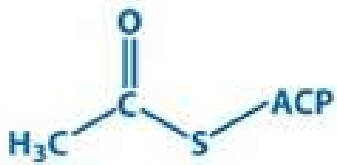
Coenzyme A



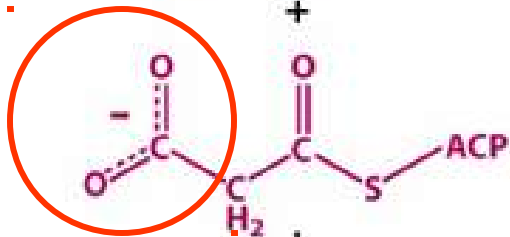
Os ácidos graxos são sintetizados pela repetição de reações de **condensação, redução, desidratação e redução.**

Os intermediários estão sempre ligados a **ACP**.

Segunda volta da síntese



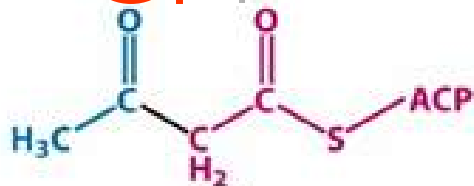
Acetil ACP



Malonil ACP



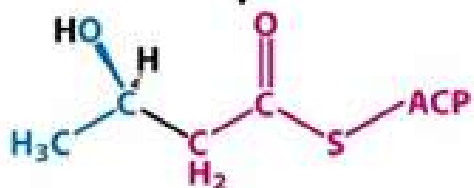
Condensação



Acetoacetil ACP

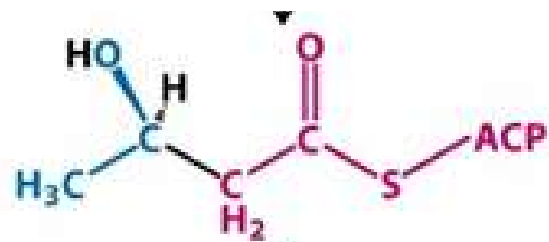


Redução

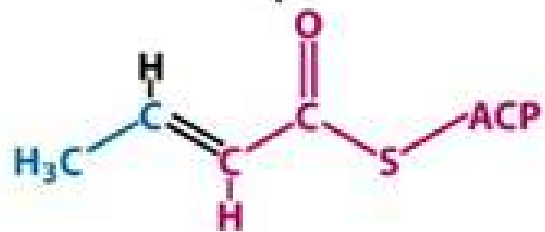


D-3-hidroxi butiril ACP

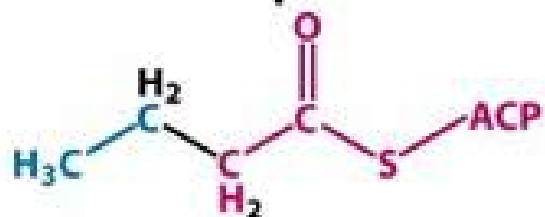
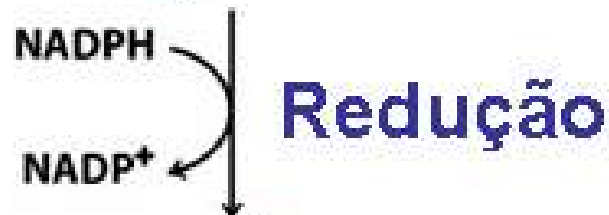
A liberação de CO_2 impulsiona a condensação.



D-3-hidroxi butiril ACP



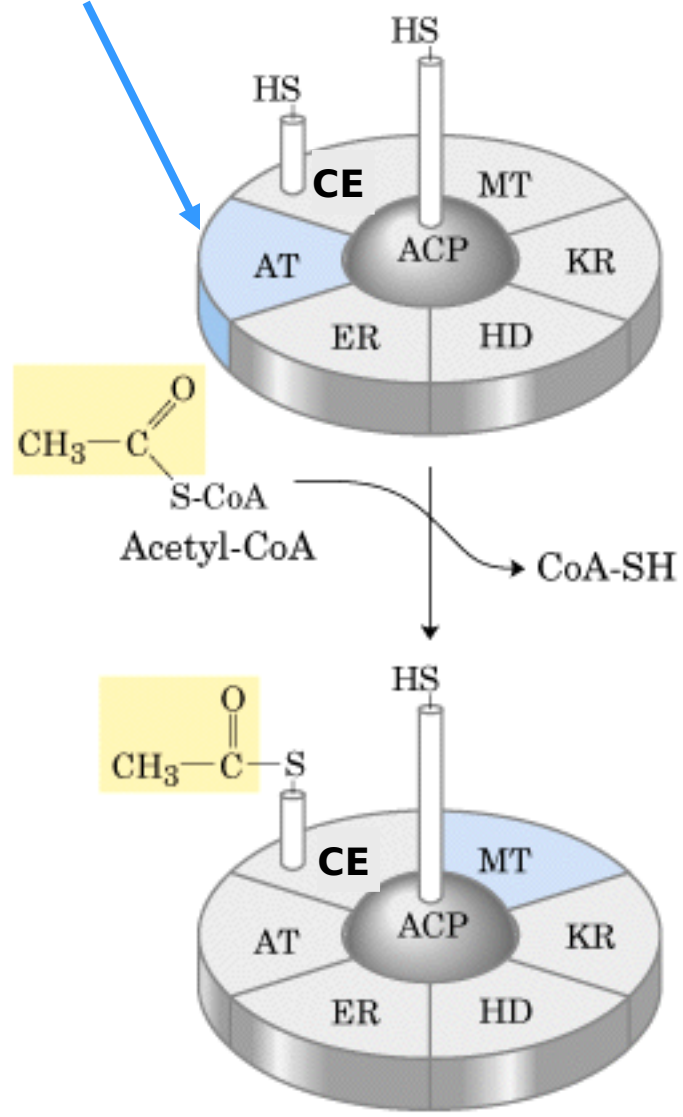
Crotonil ACP



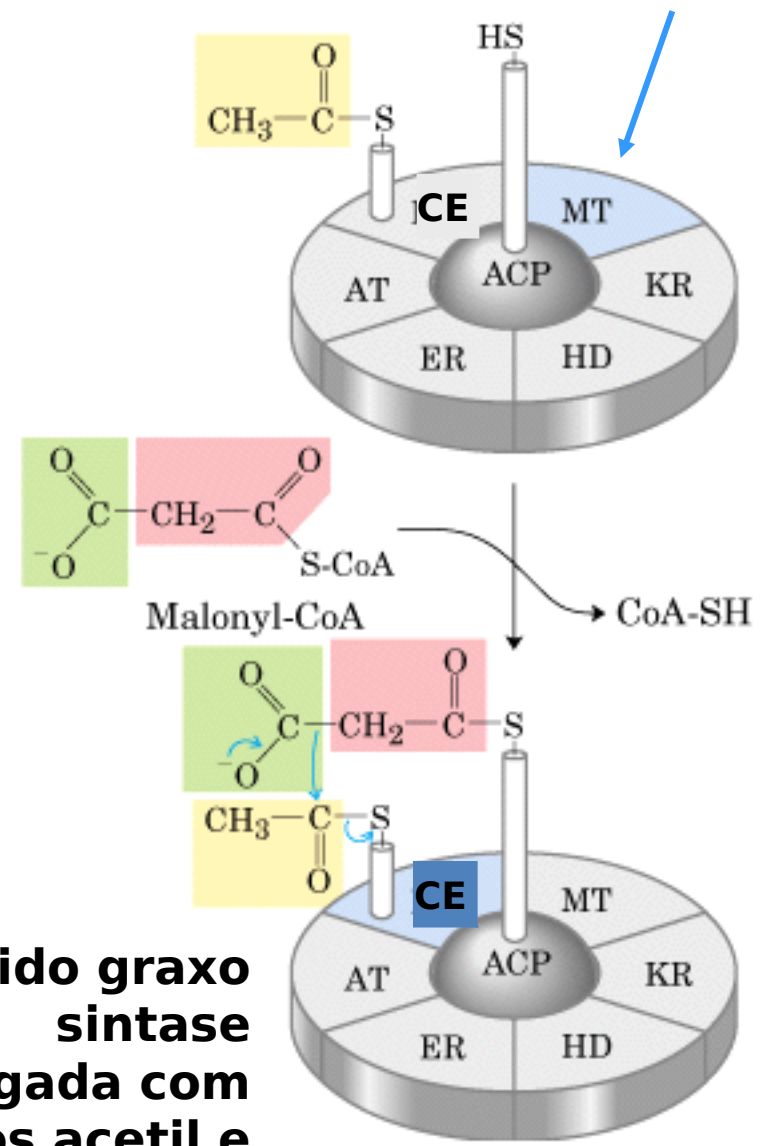
Butiril ACP + Malonil-ACP

Segunda rodada da síntese

Acetil-CoA-ACP-transacilase

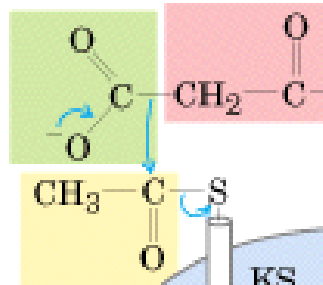


Malonil-CoA-ACP transacilase



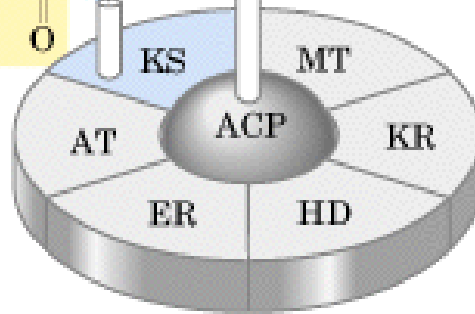
**ácido graxo
sintase
carregada com
grupos acetil e
malonil**

Malonyl-CoA

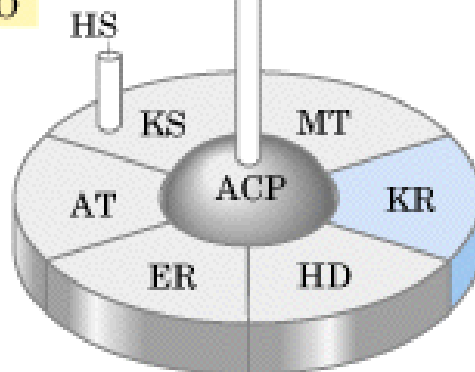
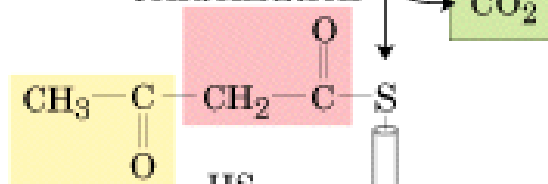


β -cetoacil-ACP sintase (Enzima de Condensação)

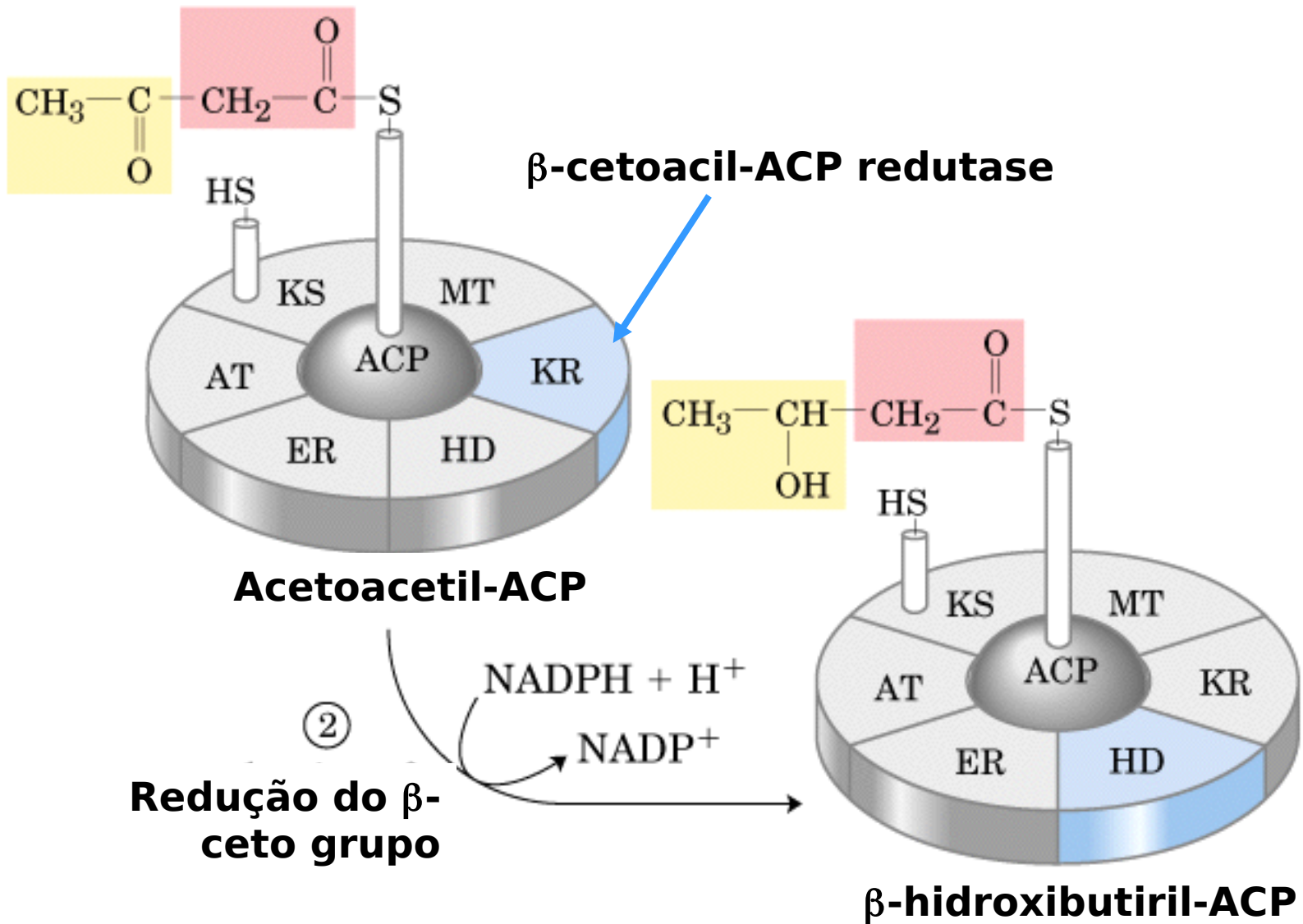
ácido graxo sintase carregada com grupos acetil e malonil

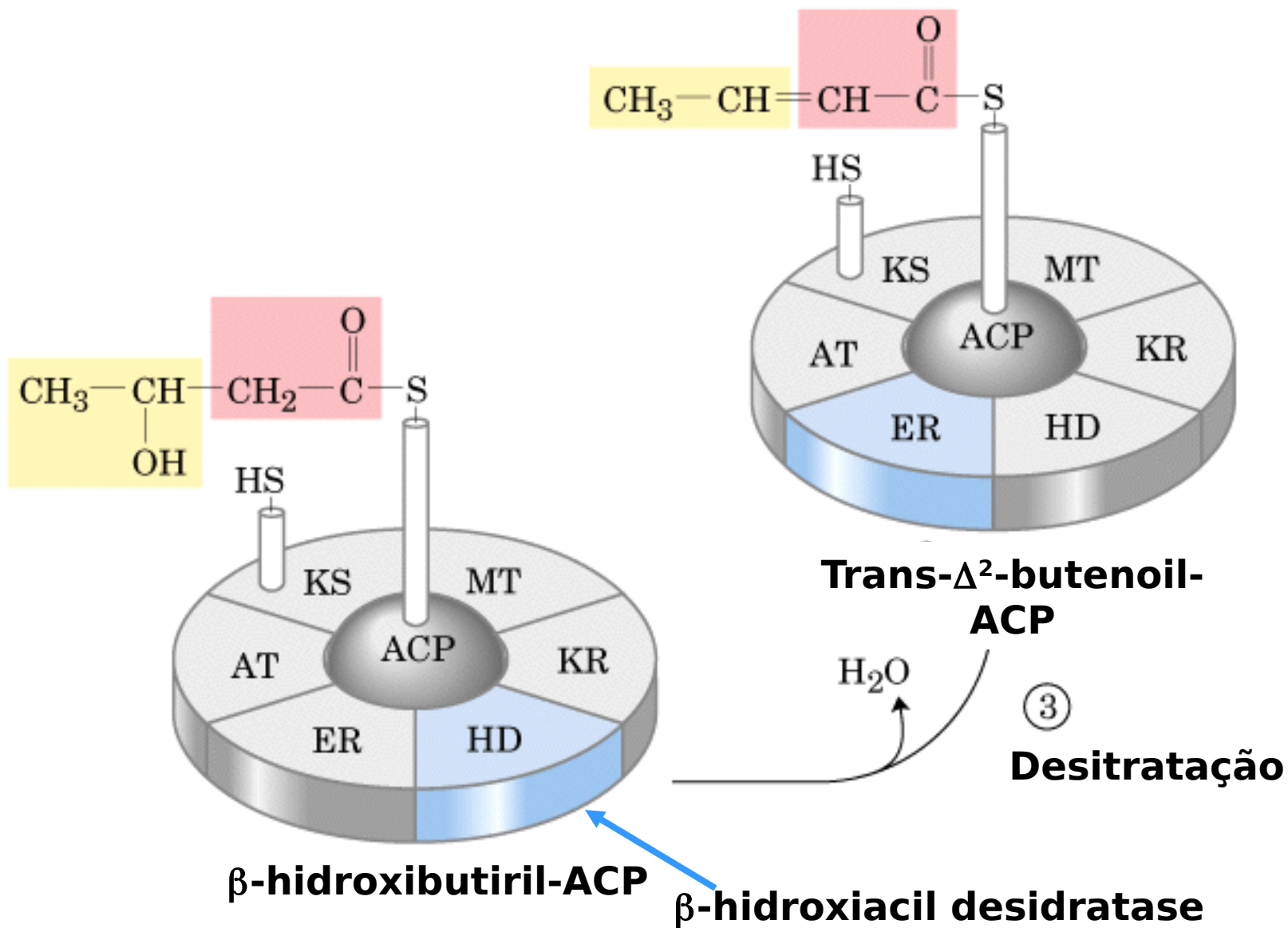


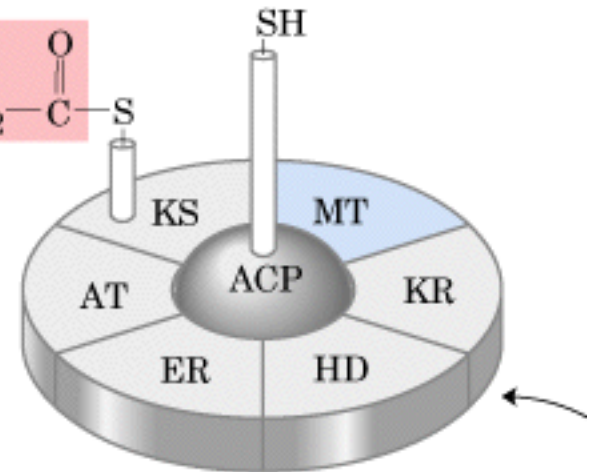
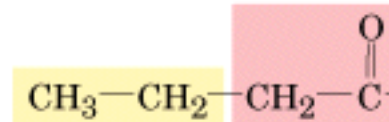
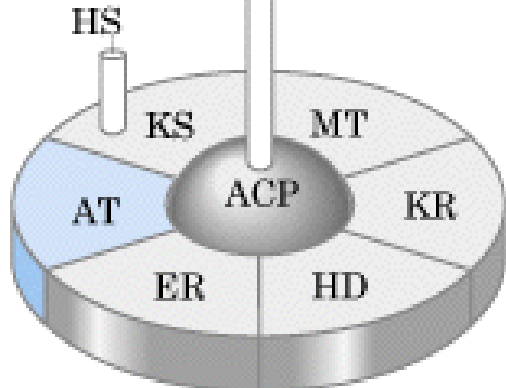
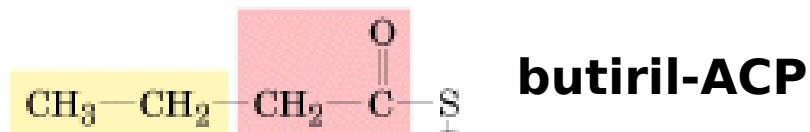
Condensação



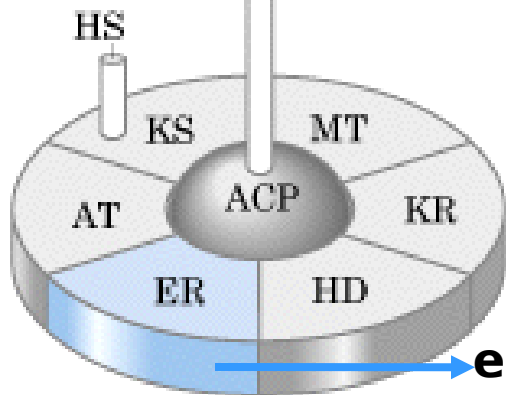
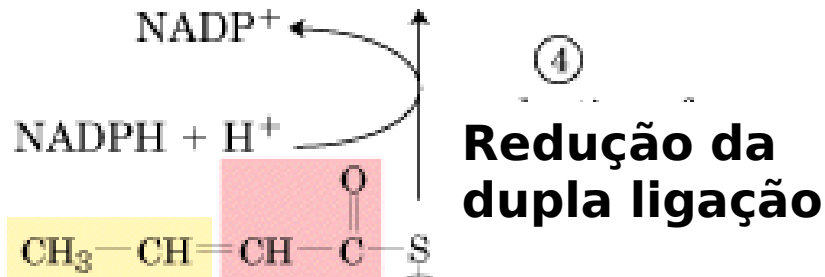
Acetoacetyl-ACP







Translocação do grupo butiril para cisteína da β -cetoacil-ACP sintase



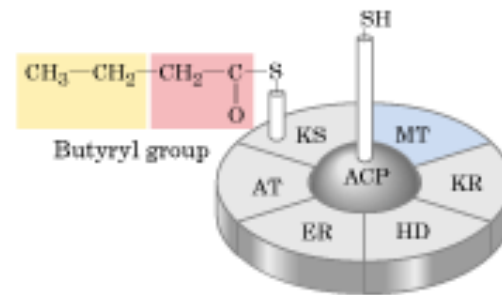
Trans- Δ^2 -butenoil-ACP

enoil-ACP redutase

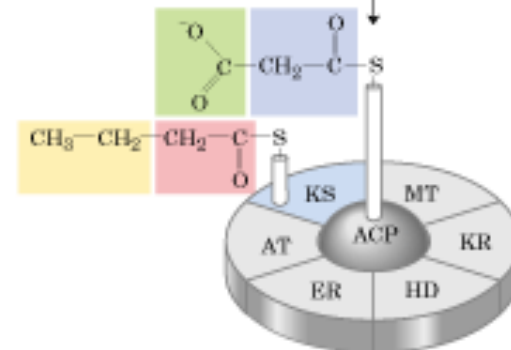
Triclosan-antibacteriano

Segunda rodada

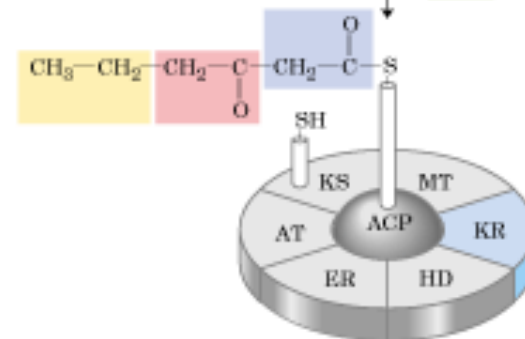
Início da segunda rodada



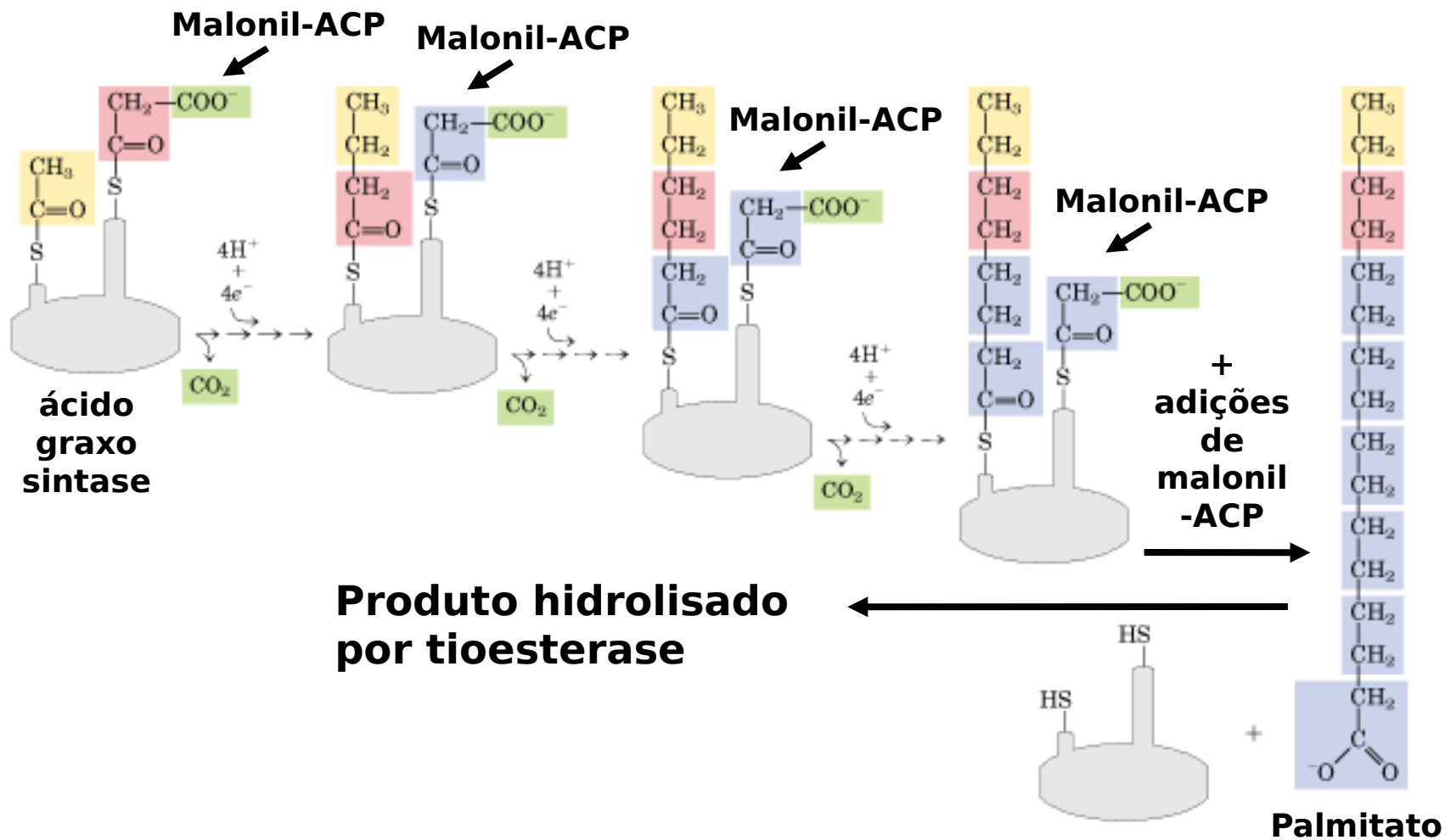
Malonil-CoA-ACP transacilase



Condensação



β -cetoacil-ACP



Estequiometria da síntese de ácidos graxos:

1- formação de 7 malonil-CoA



2- Sete ciclos de condensação e redução



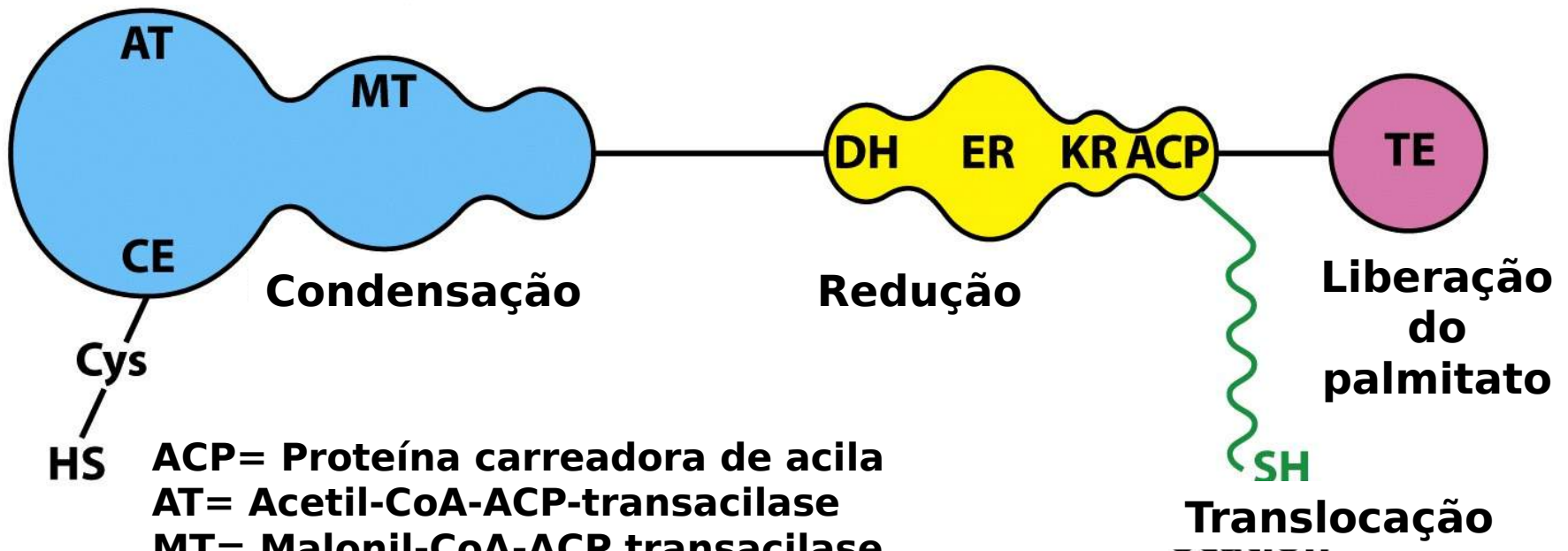
1 NADPH é gerado para cada acetil CoA transferida da mitocôndria para o citossol, portanto 8 NADPH vem desta etapa. Os demais 6 NADPH para síntese provém da via das pentose-fosfato.

Ácido graxo sintase:

as atividades enzimáticas para síntese de ácidos graxos nos eucariotos estão presentes em uma única cadeia polipeptídica

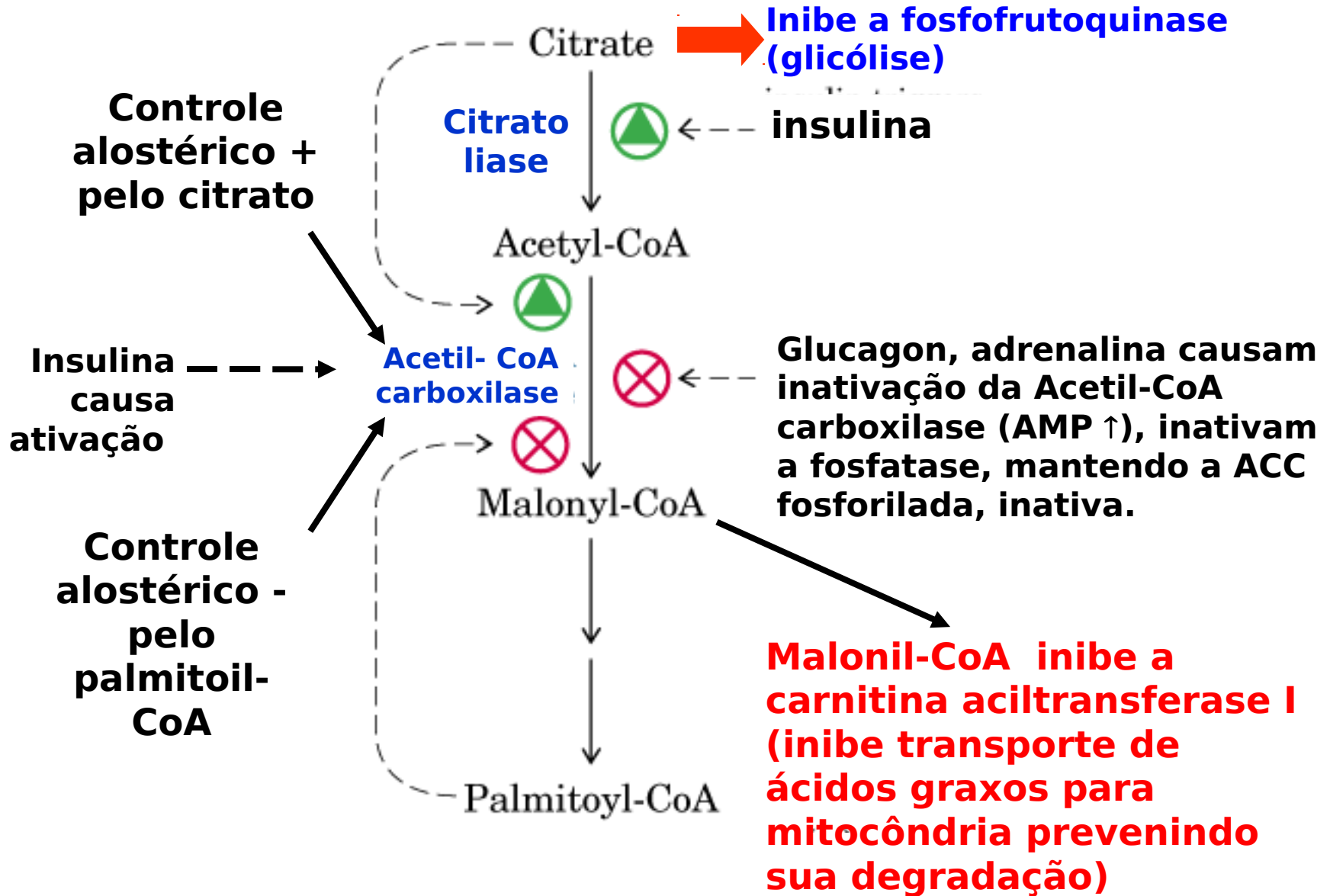
A unidade flexível de fosfopanteteína da ACP transporta os substratos para os centros ativos da enzima

Entrada do substrato



ACP= Proteína carreadora de acila
AT= Acetil-CoA-ACP-transacilase
MT= Malonil-CoA-ACP transacilase
CE = β -cetoacil-ACP sintase (Condensação)
KR= β -cetoacil-ACP redutase
DH= β -hidroxiacil desidratase
ER = enoil-ACP redutase
TE = Tioesterase

Regulação da síntese de ácidos graxos

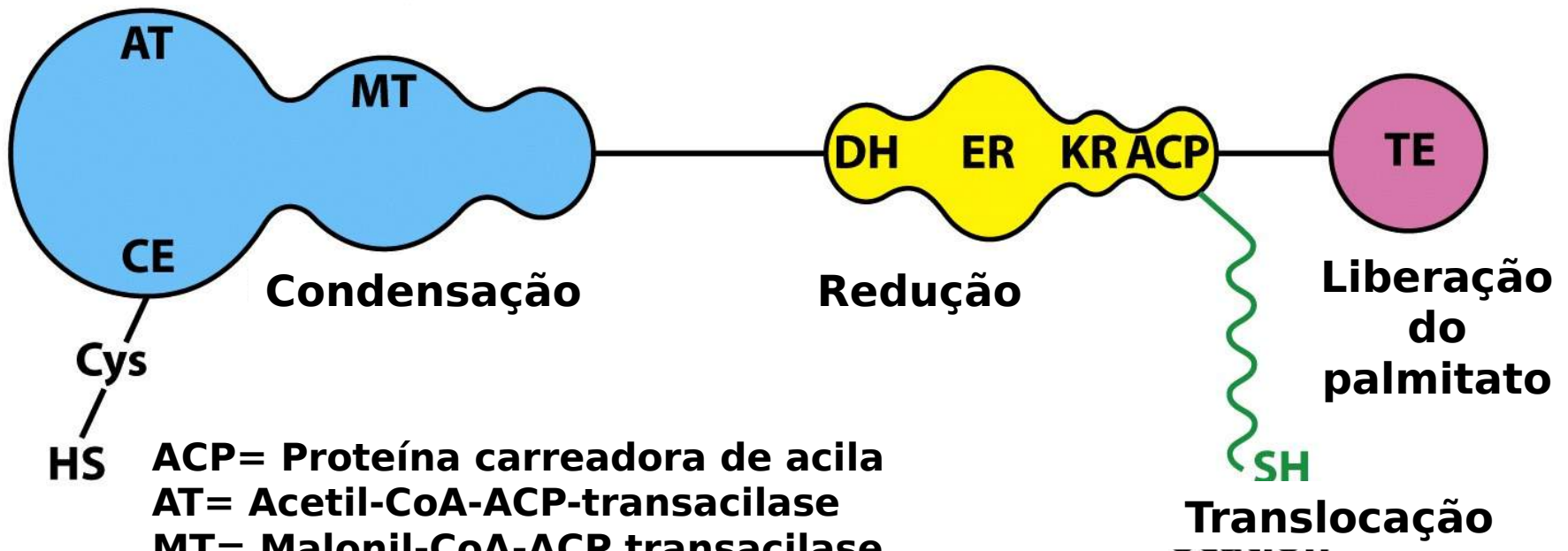


Ácido graxo sintase:

as atividades enzimáticas para síntese de ácidos graxos nos eucariotos estão presentes em uma única cadeia polipeptídica

A unidade flexível de fosfopanteteína da ACP transporta os substratos para os centros ativos da enzima

Entrada do substrato



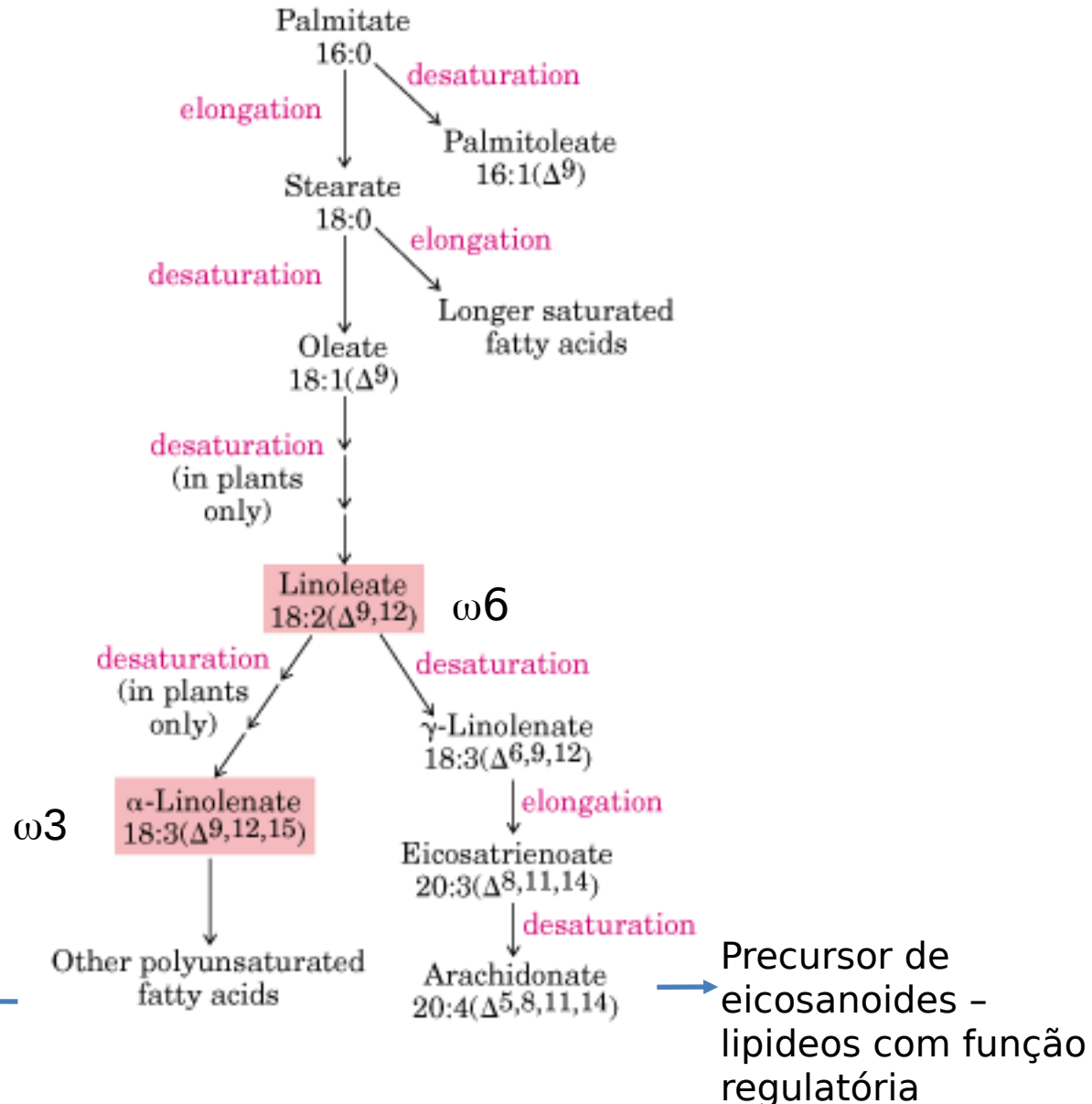
ACP= Proteína carreadora de acila
AT= Acetil-CoA-ACP-transacilase
MT= Malonil-CoA-ACP transacilase
CE = β -cetoacil-ACP sintase (Condensação)
KR= β -cetoacil-ACP redutase
DH= β -hidroxiacil desidratase
ER = enoil-ACP redutase
TE = Tioesterase

Alongamento e insaturação de ácidos graxos

Alongamento:
retículo
endoplasmático,
mitocôndria
Adições sucessivas
de 2C

Mamíferos:
Insaturações nas
posições 4, 5, 6 e 9
Não introduz
insaturações após C9

EPA
DHA
Sistema nervoso
central e retina

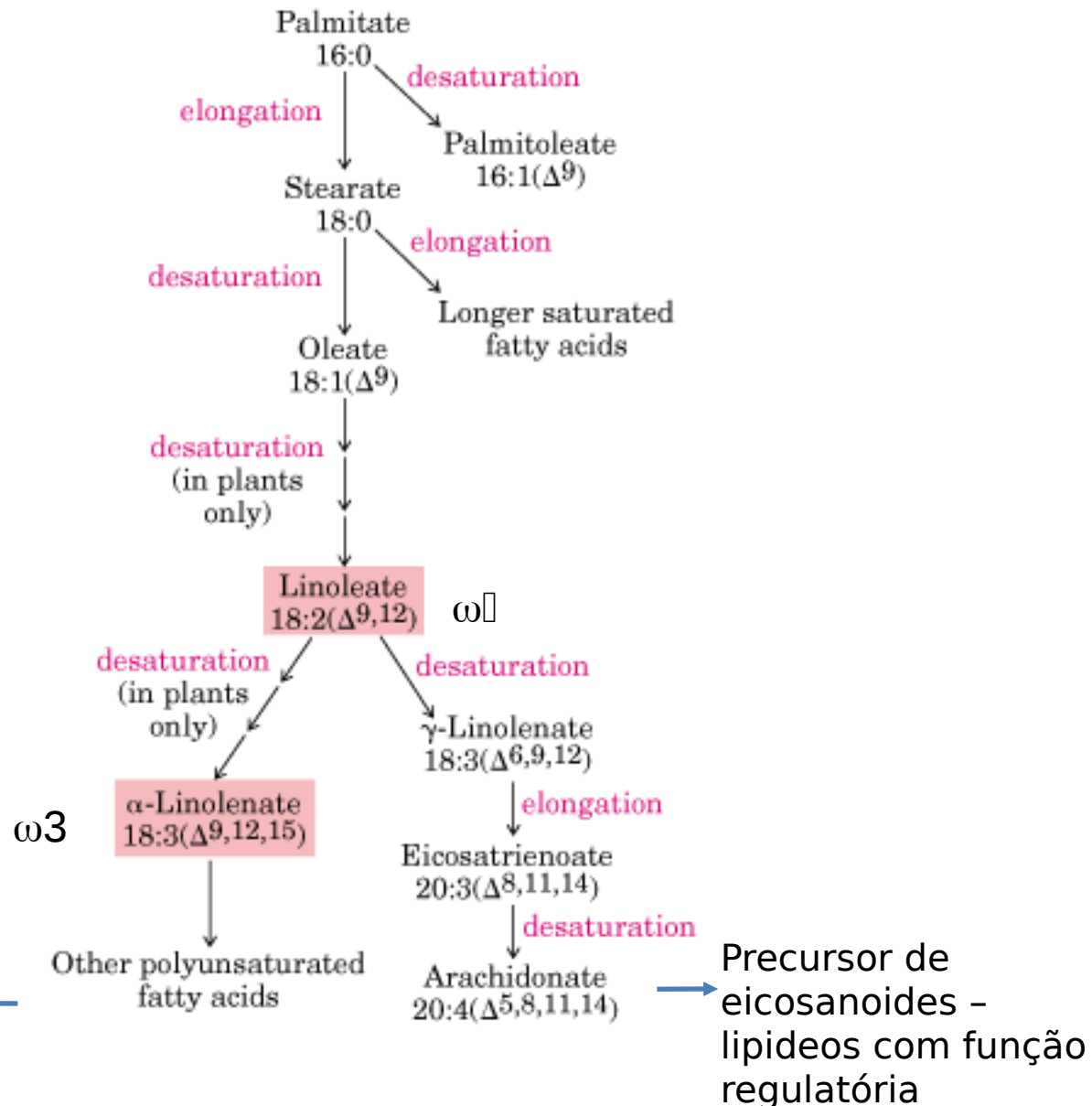


Alongamento e insaturação de ácidos graxos

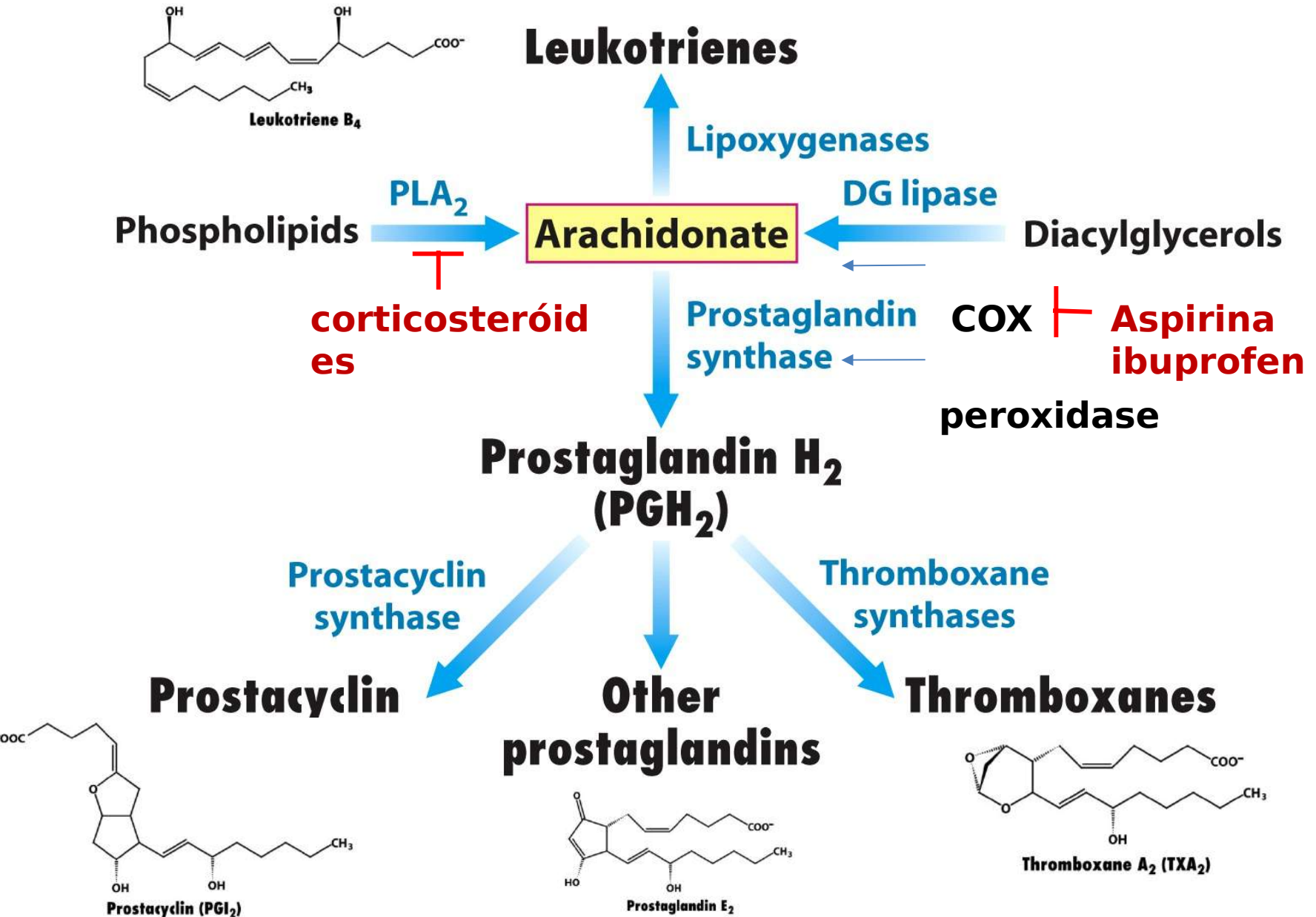
Alongamento:
retículo
endoplasmático,
mitocôndria
Adições sucessivas
de 2C

Mamíferos:
Insaturações nas
posições 4, 5, 6 e 9
Não introduz
insaturações após C9

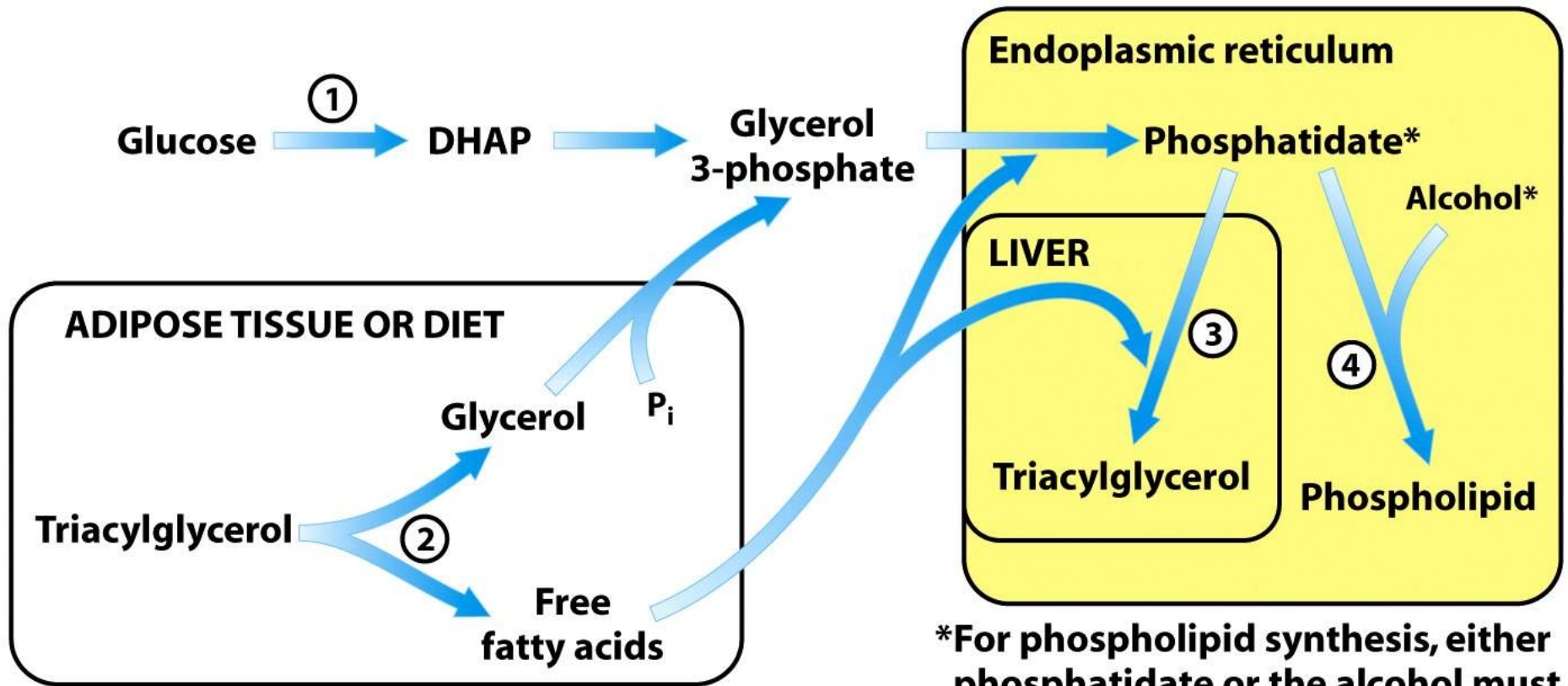
EPA
DHA
Sistema nervoso
central e retina



Eicosanóides



Síntese de TAG e fosfolipídeos



Active pathways:

1. Glycolysis, Chapter 16
2. Triacylglycerol breakdown, Chapter 22
3. Triacylglycerol synthesis, Chapter 26
4. Phospholipid synthesis, Chapter 26

*For phospholipid synthesis, either phosphatidate or the alcohol must be activated by reaction with an NTP (3)

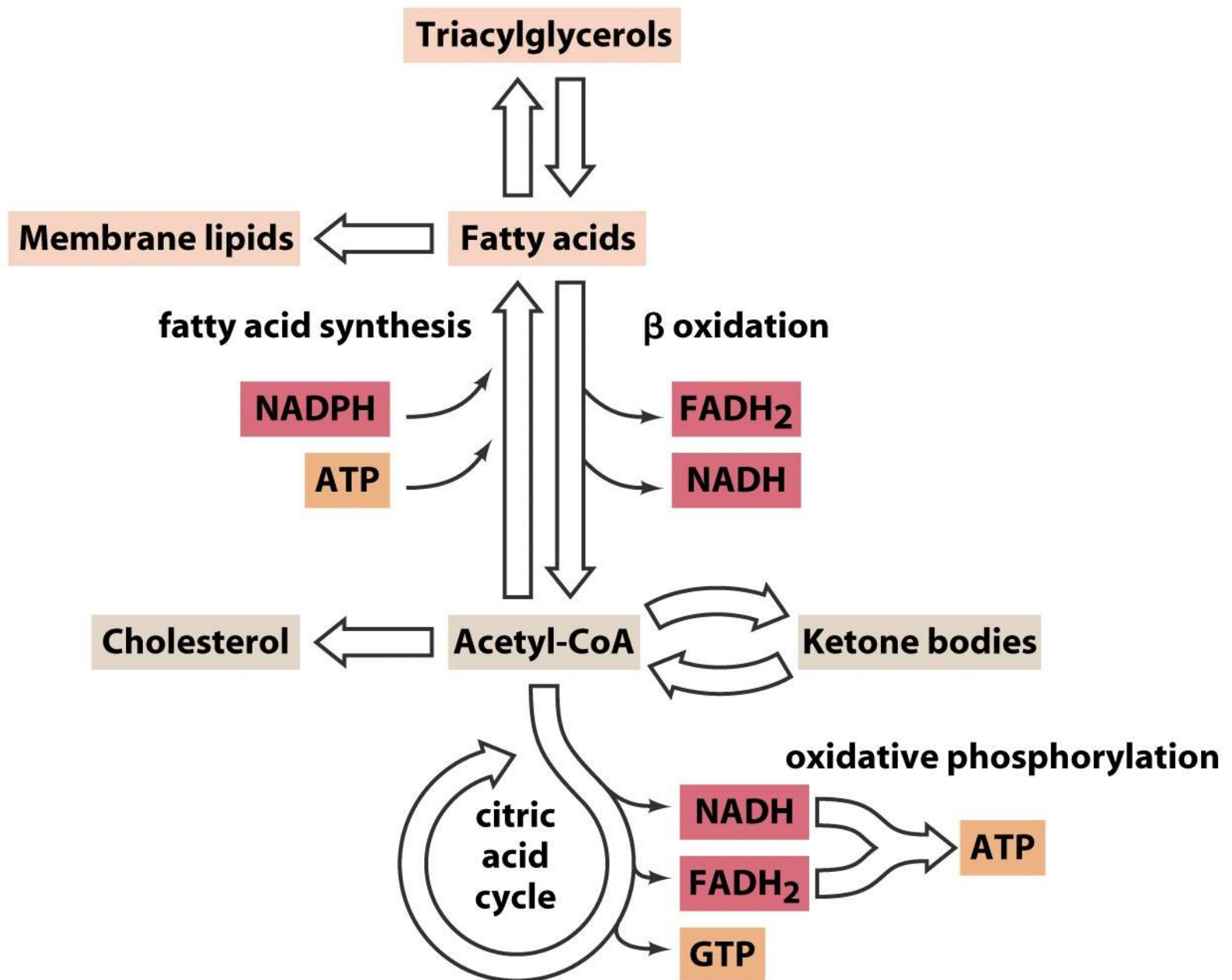
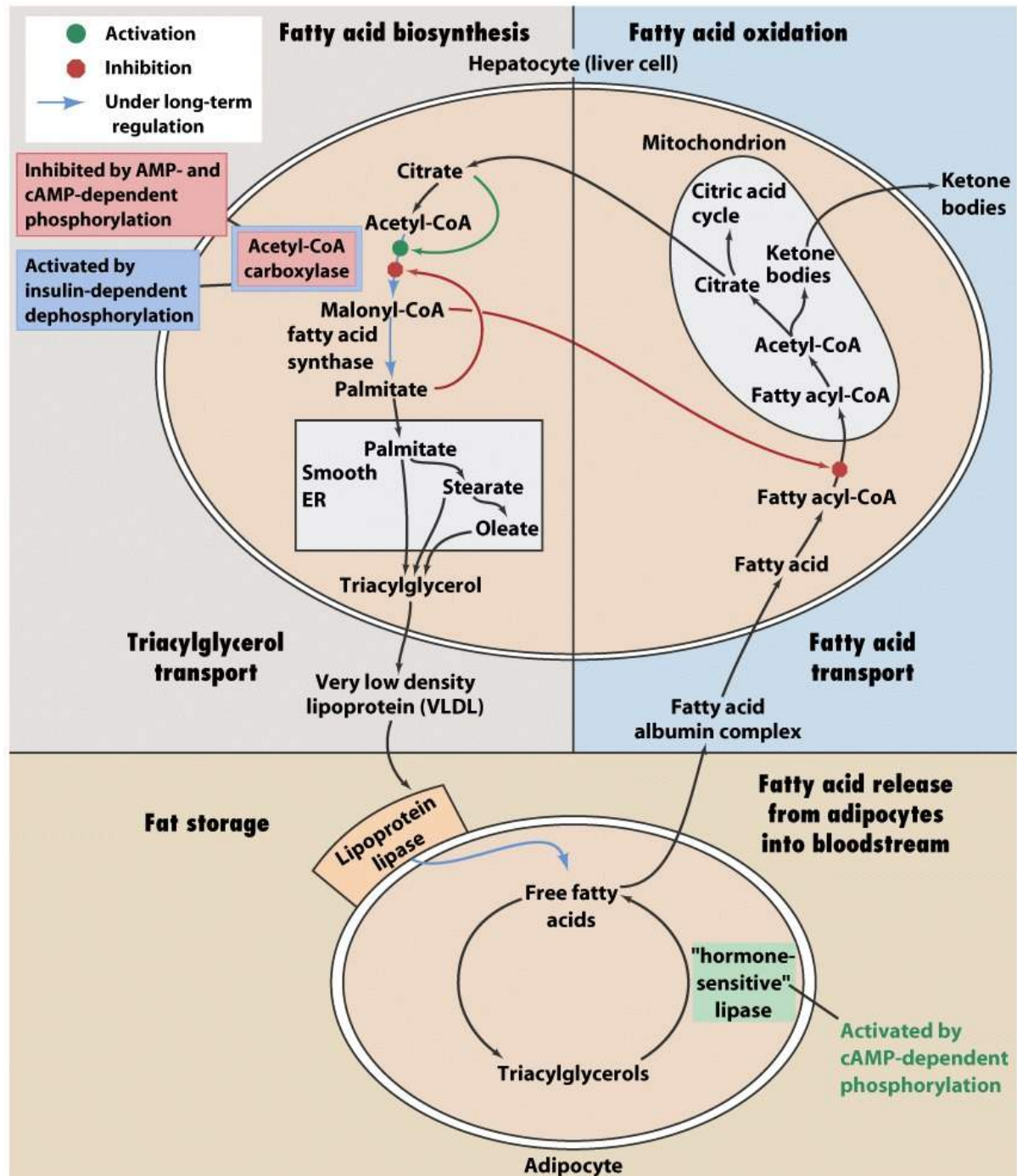


Figure 19-31 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons



Suponha que, por alguma razão bizarra, você decidiu viver com uma dieta EXCLUSIVA de gordura de baleia e foca

1. Como a ausência de glicídeos poderia afetar a sua capacidade de utilizar lipídeos?

2. Como deveria ser o odor de sua respiração?

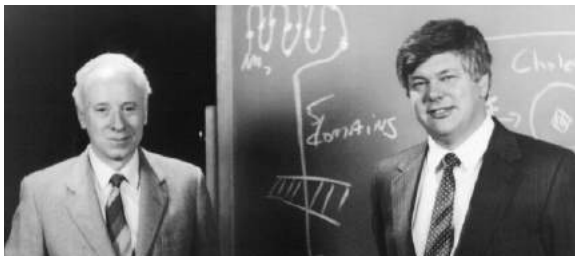
3. Um de seus melhores amigos, após tentar sem sucesso convencê-lo a abandonar esta dieta, fê-lo prometer consumir uma dose saudável de ácidos graxos de cadeia ímpar. Seu amigo tem seus melhores interesses no coração? Explique

“O colesterol é a pequena molécula mais condecorada na biologia. Treze prêmios Nobel foram conferidos a cientistas que devotaram a maior parte de suas carreiras ao colesterol.

Desde que foi isolado de cálculos biliares em 1784, tem exercido uma fascinação quase hipnótica sobre cientistas das mais diversas áreas da ciência e da medicina... O colesterol é uma molécula com face de Janus. A mesma propriedade que o torna útil nas membranas celulares, que é sua absoluta insolubilidade em água, também o torna letal.”

*-Michael Brown & Joseph Goldstein
Nobel Lecturers (1985)*

<http://nobelprize.org/>



Colesterol

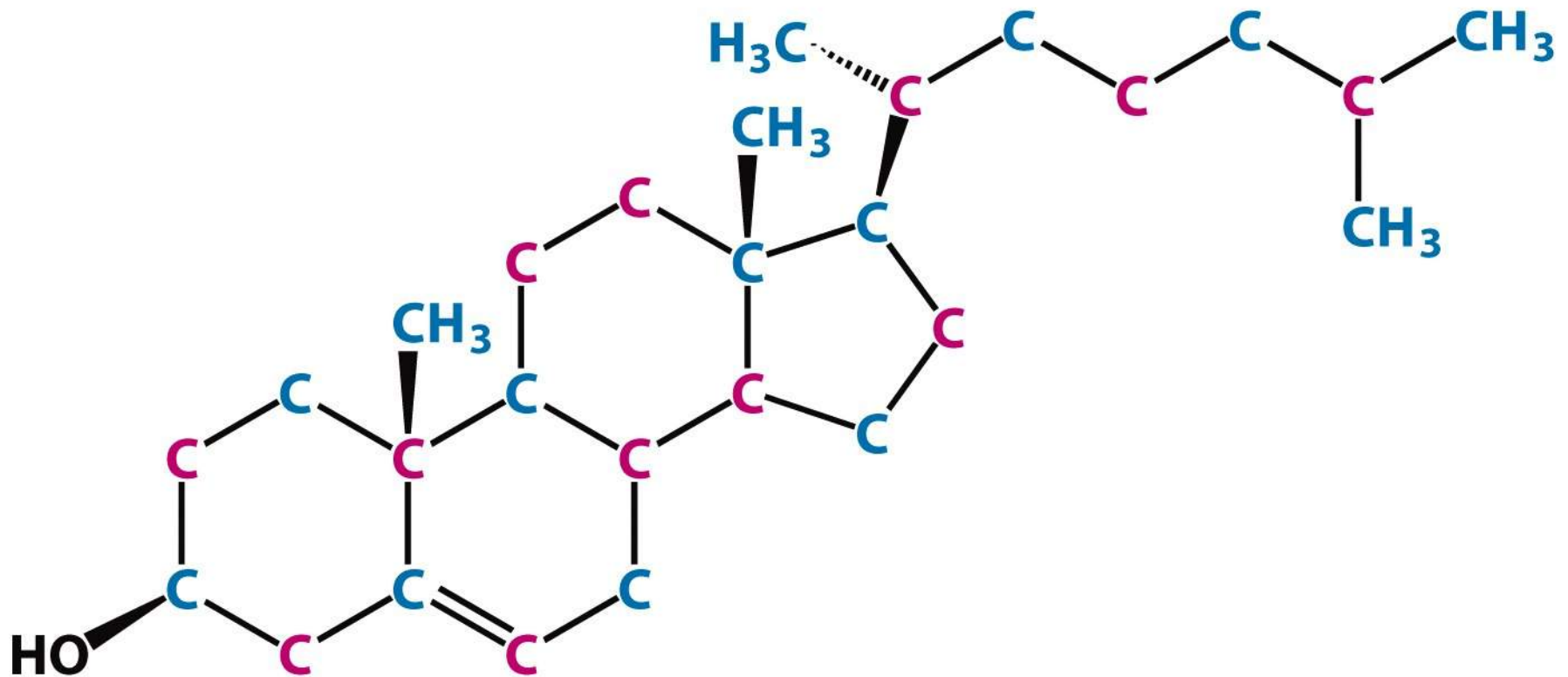


Figure 26-6
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Modera fluidez das membranas
Precursor de hormônios esteróides,
vitamina D
27C = todos derivados da acetil-coA

Fígado e a homeostase do colesterol

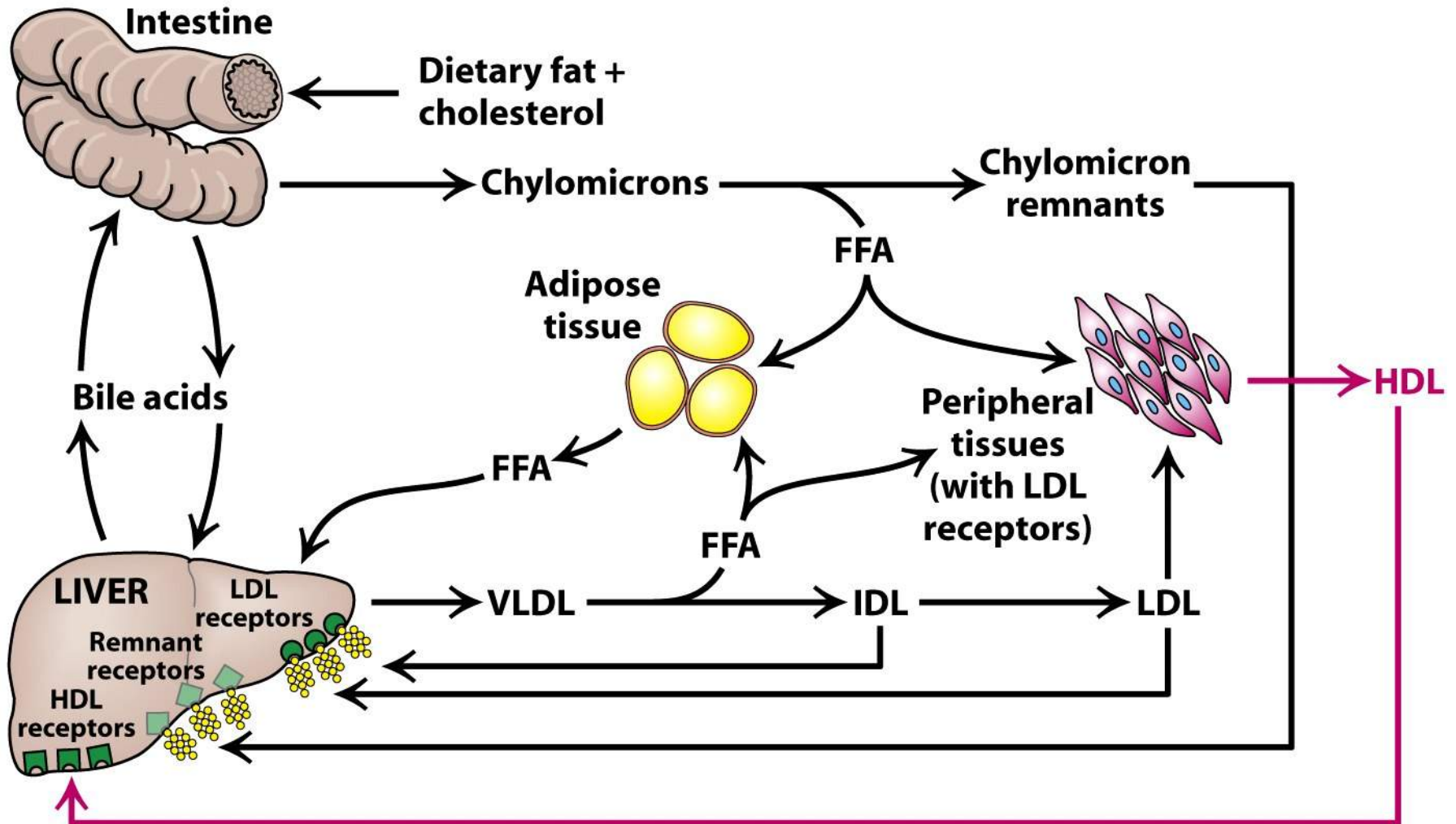


Figure 26-16
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Síntese do Colesterol

Indivíduo saudável, baixo teor de colesterol:
síntese de ~600-800mg/dia – 70% colesterol total

Praticamente todos os tecidos
Principais: fígado, intestino, córtex renal e
tecidos reprodutivos

NADPH é o doador de
equivalentes redutores

Citossol e retículo
endoplasmático

Mecanismos de
regulação:
síntese
endógena/excreção

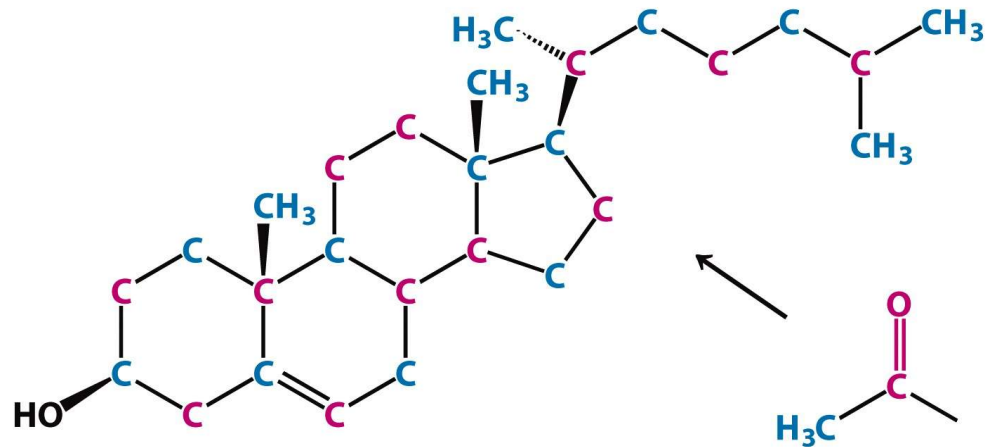
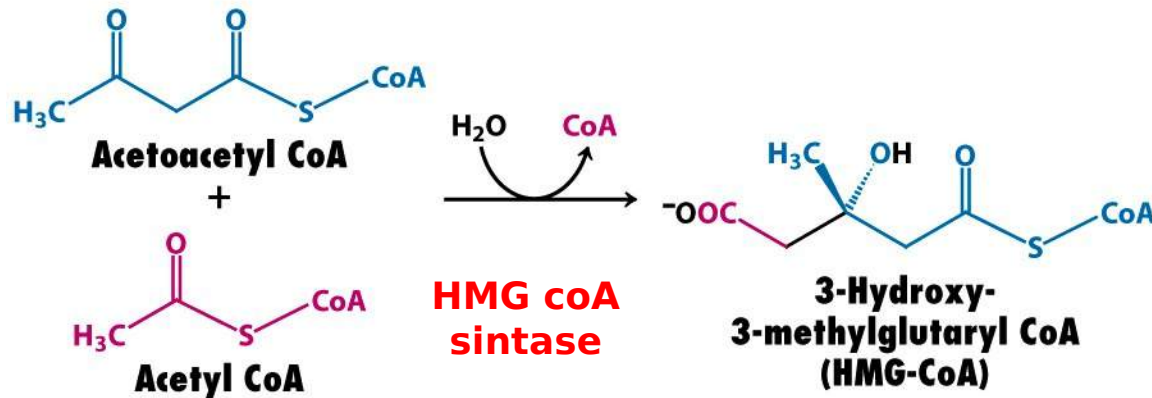


Figure 26-6
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Síntese do Colesterol

Ligada ao
RE
Etapa
limitante



**HMG coA
redutase**

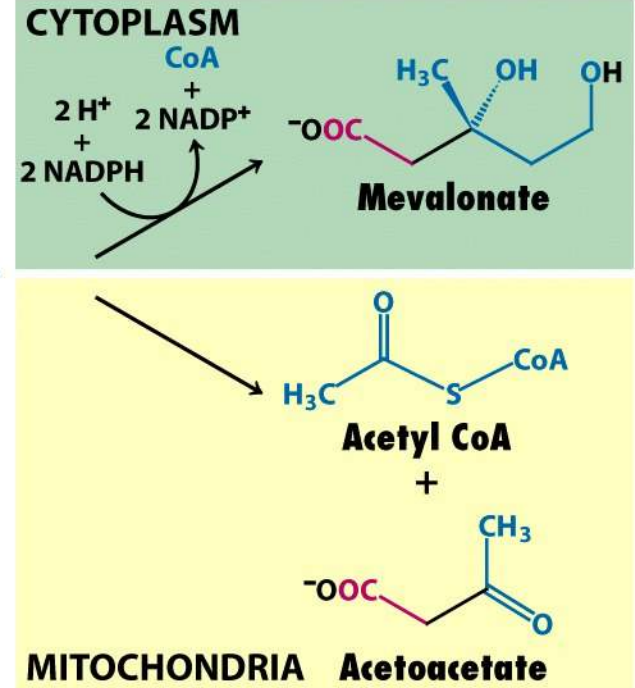
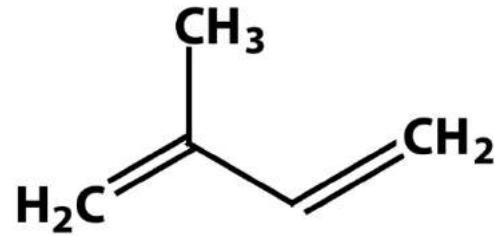


Figure 26-7
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Isoprene

Múltiplos de
unidades
isoprenóides:
vitA,E,K,
carotenóides,
clorofila

Unnumbered Figure pg 740a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

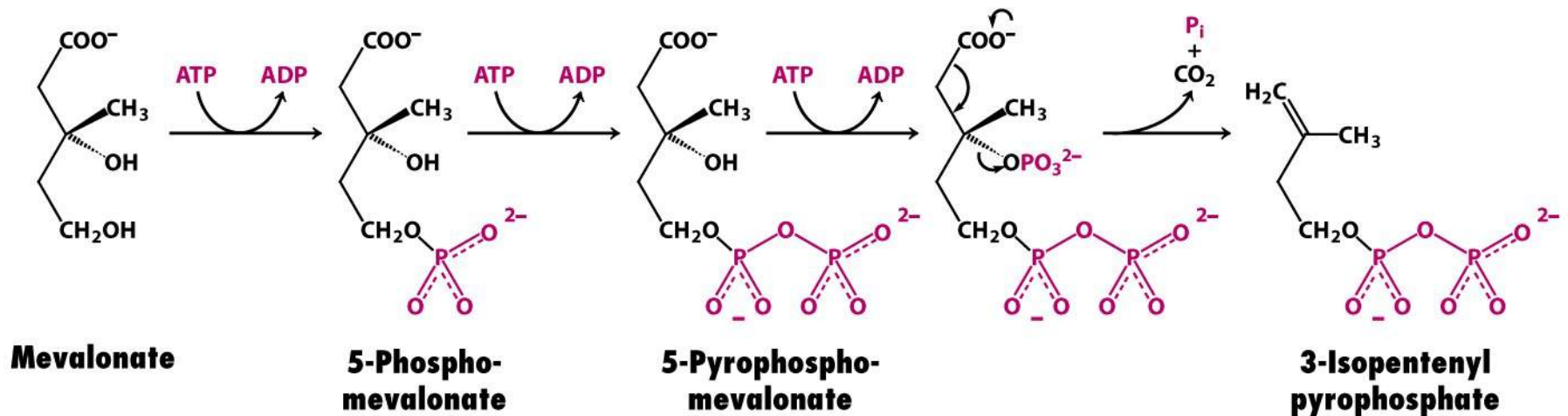
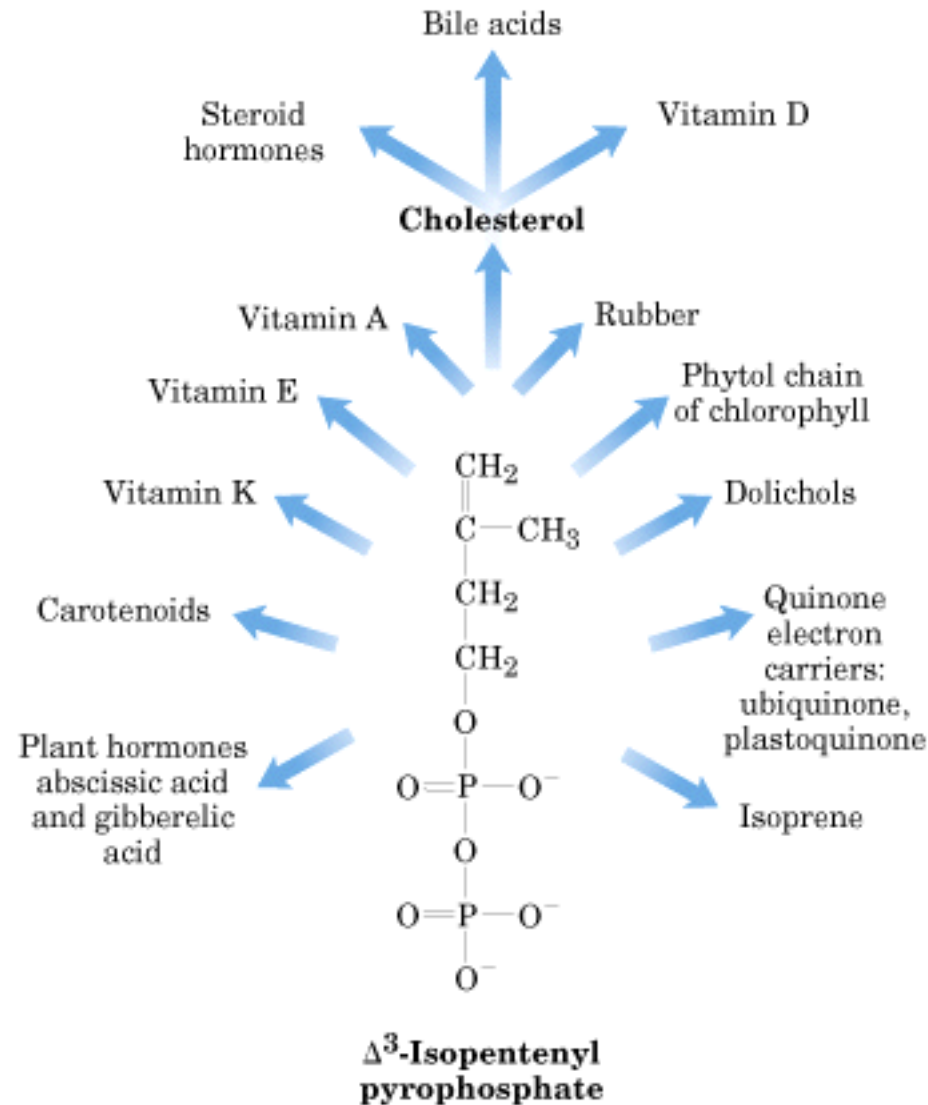
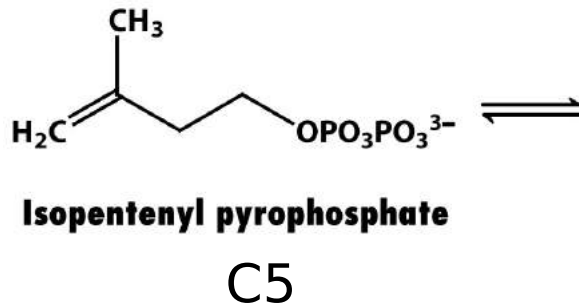


Figure 26-8
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

**Síntese de unidade isoprenóide
ativada - bloco de construção
do colesterol**

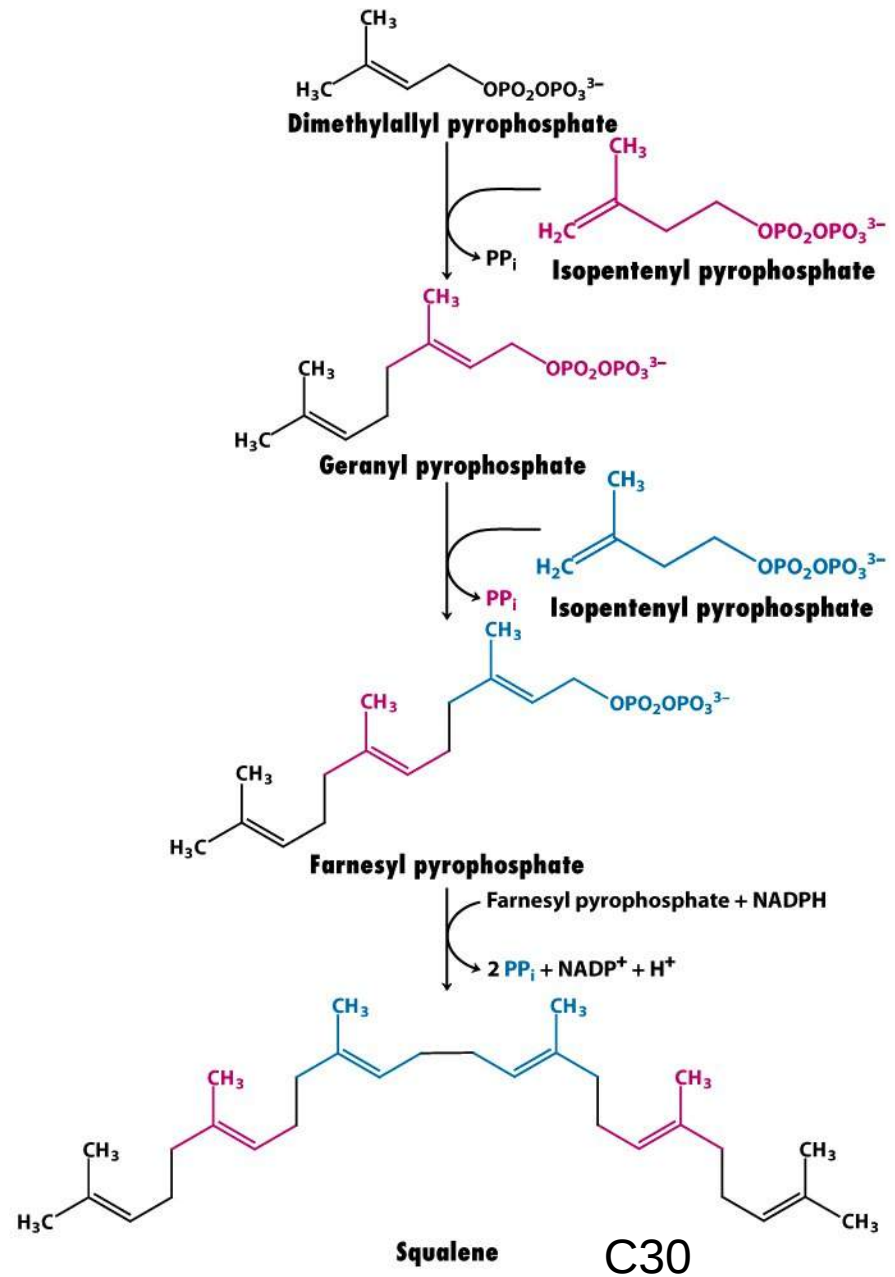
Isoprenóides

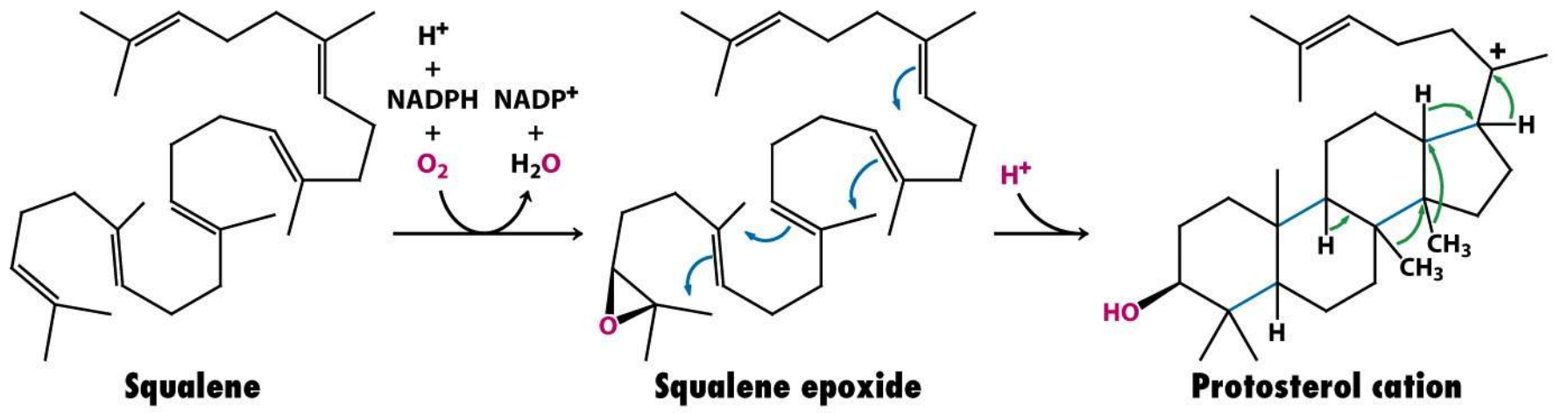




6 unidades

Último
intermediário
linear

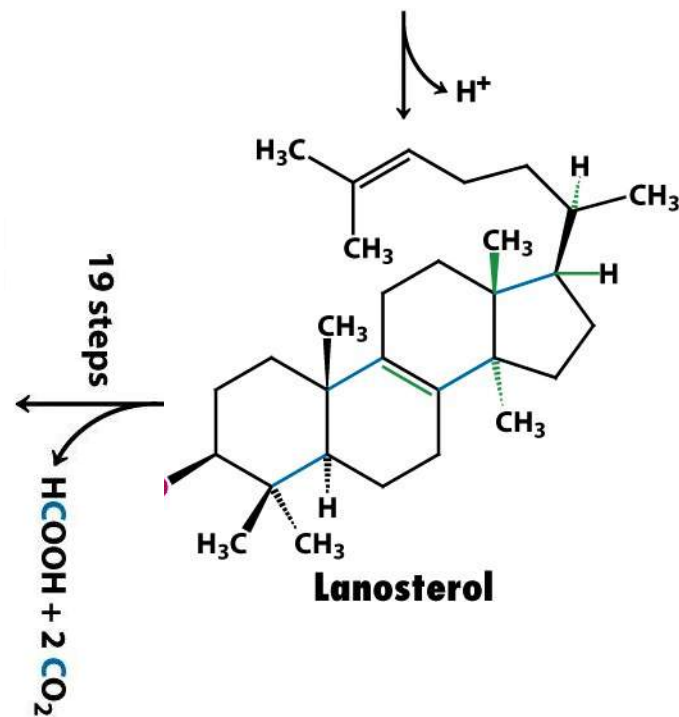
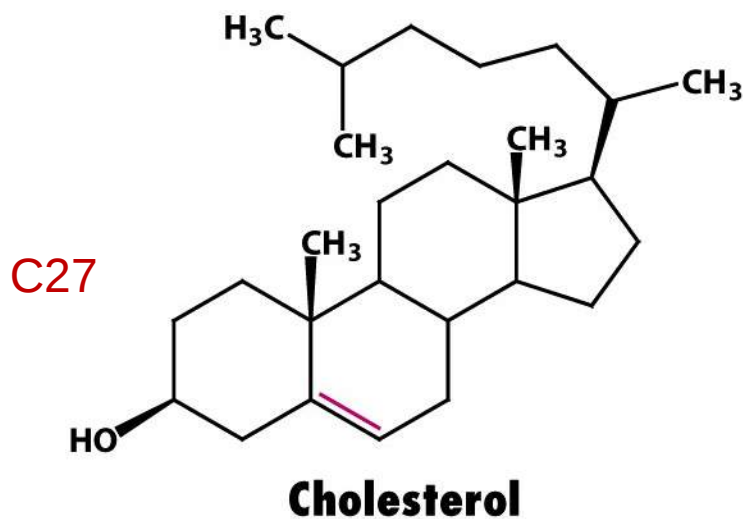




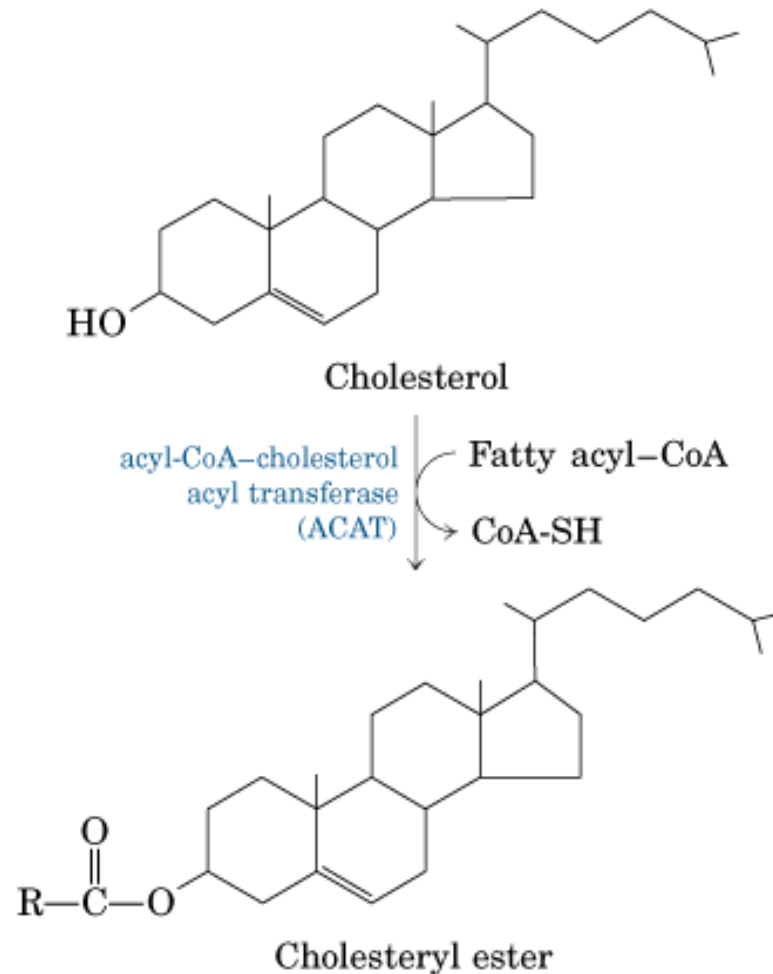
C30

**Gasto:
18ATP
Dezenas
NADPH**

**Ciclização do
esqualeno**



Destino do Colesterol



Destino do Colesterol

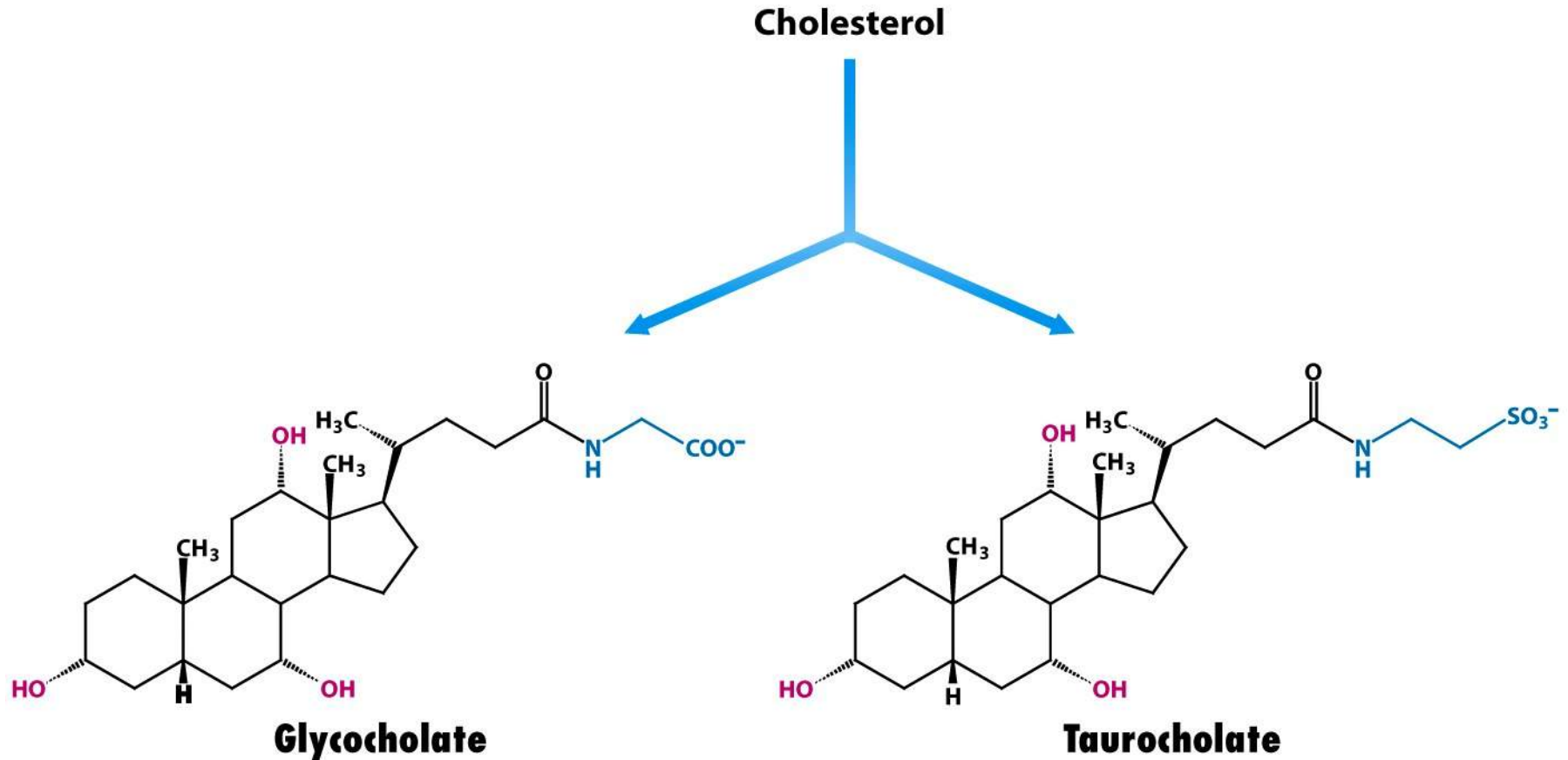
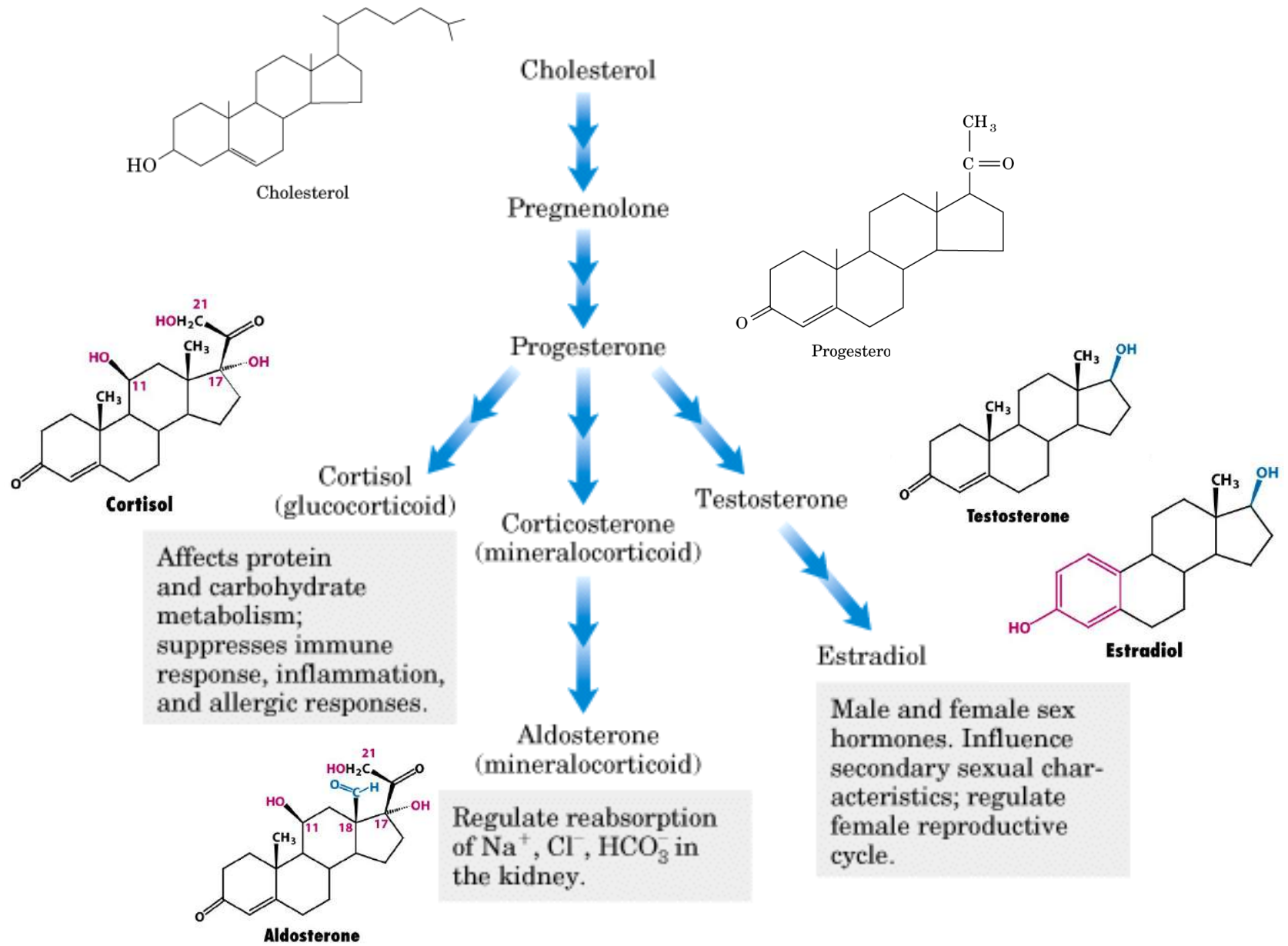


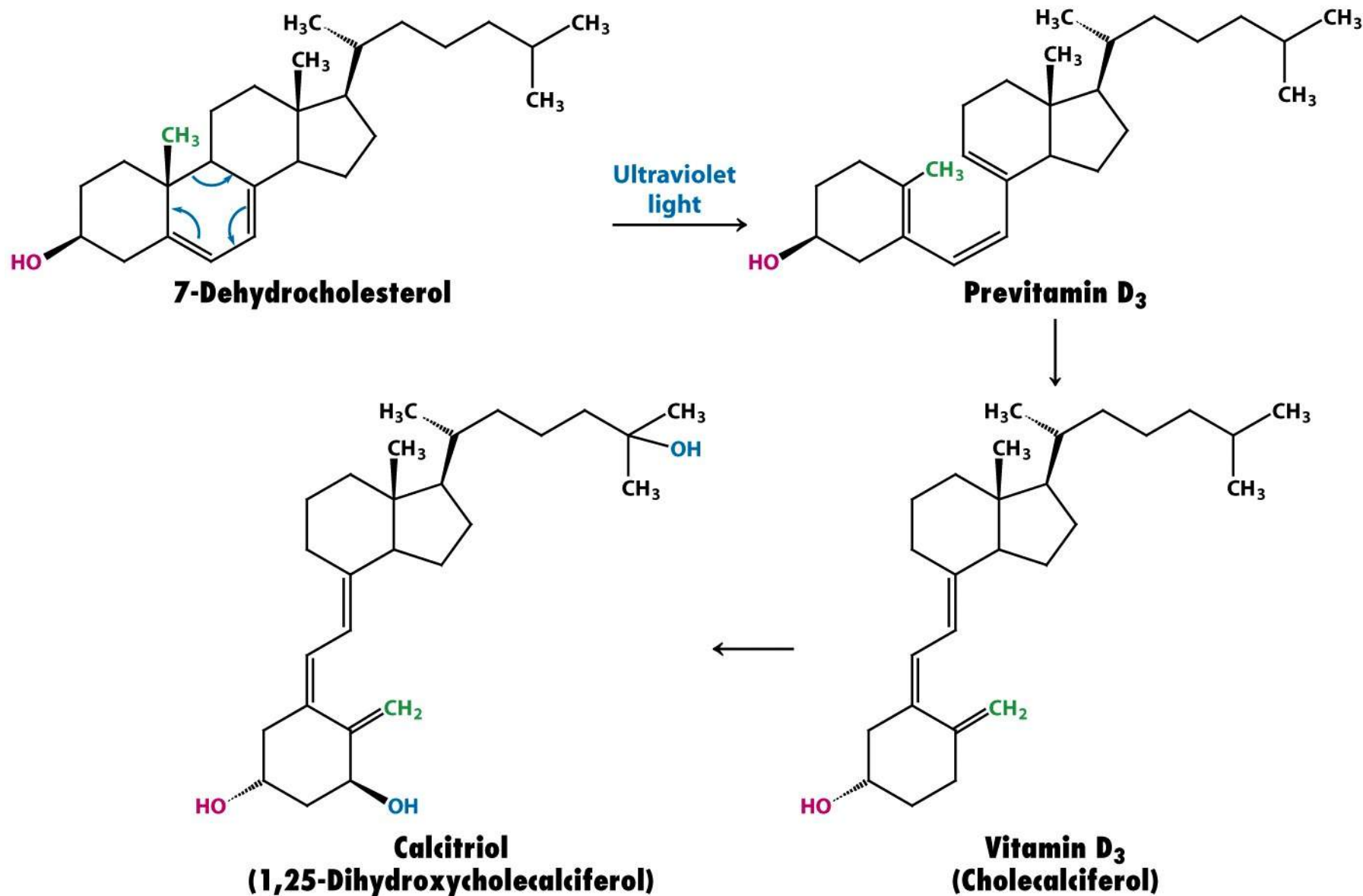
Figure 26-22
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Sais biliares
Aumento da excreção de colesterol para
bile = cálculos biliares
Emulsificação e solubilização lipídeos

Destino do Colesterol



Destino do Colesterol



Regulação da Síntese do Colesterol

Taxa de formação de colesterol responde bastante ao seu nível celular

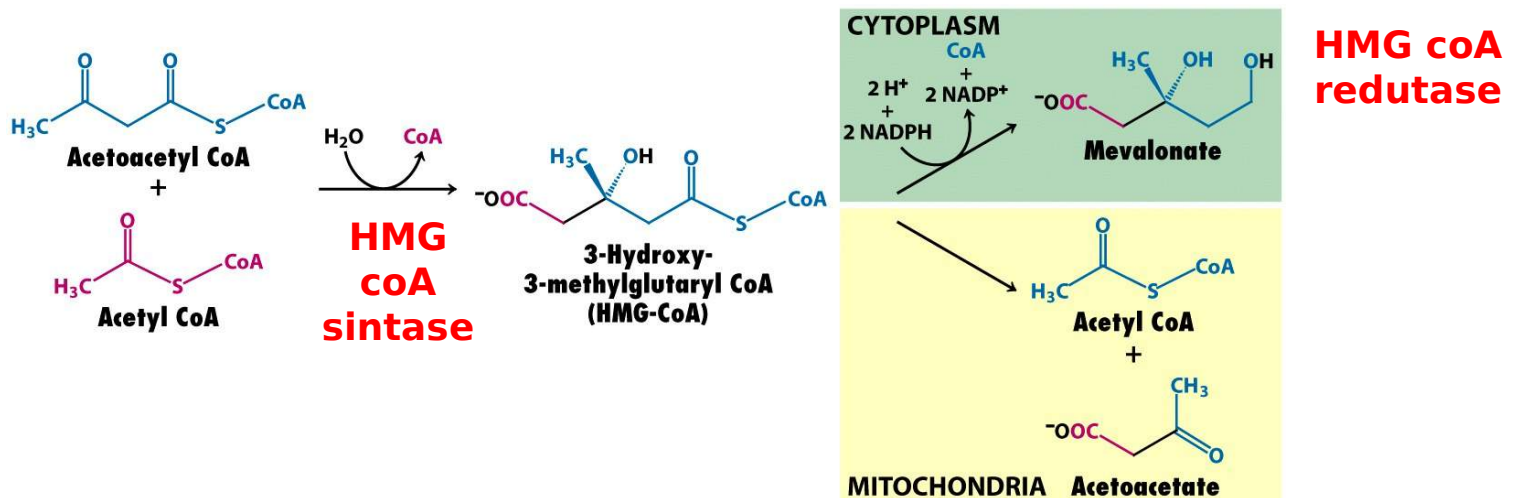
HMG-coA redutase

1.Velocidade de síntese do mRNA

1.Taxa de tradução do mRNA

1.Degradação

1.Fosforilação



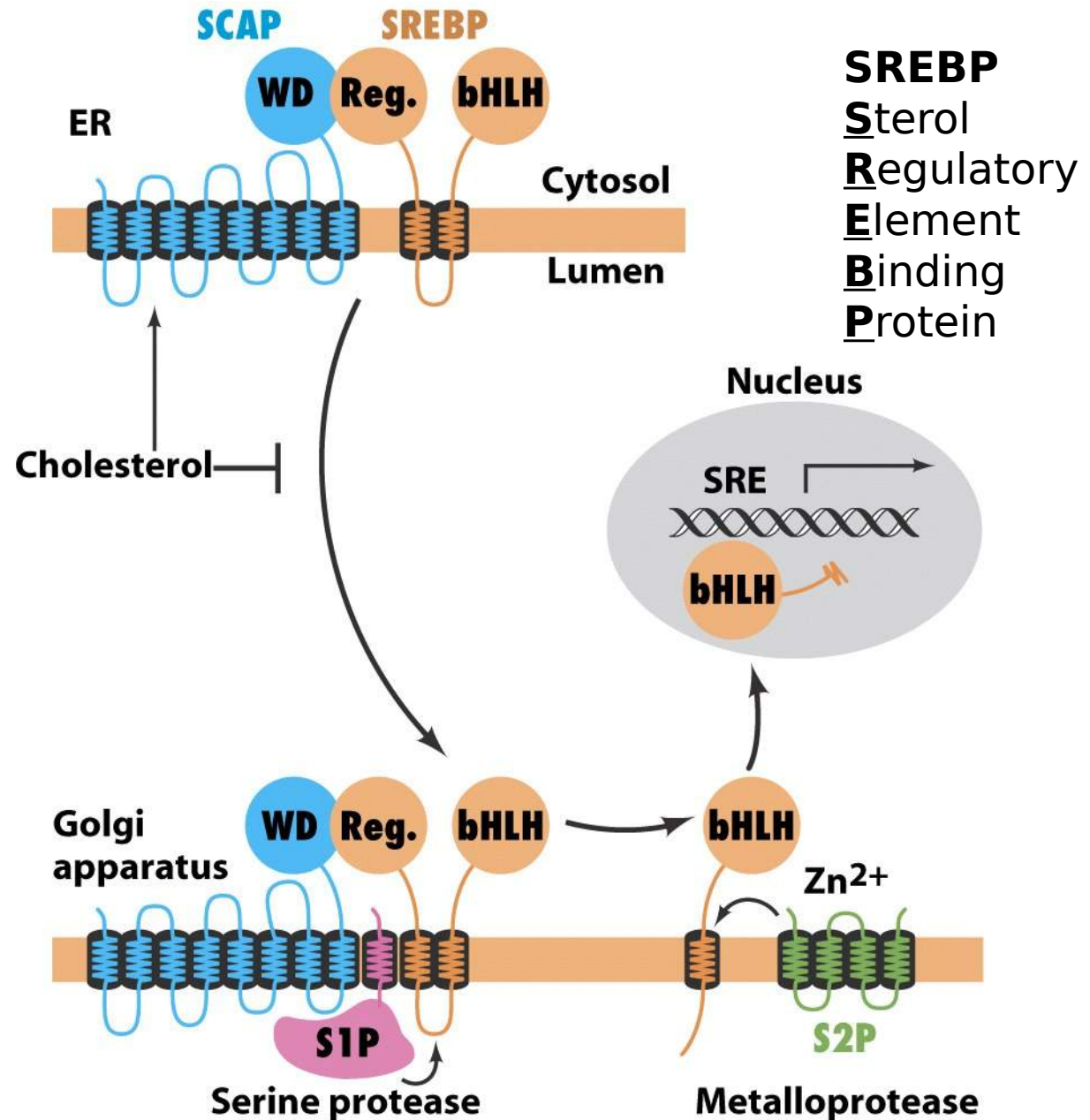
Regulação da Síntese do Colesterol

1. Velocidade de síntese do mRNA

SCAP

SREBP **C**leavage
Activating **P**rotein

**Sensor do
colesterol**



Regulação da Síntese do Colesterol

2. Taxa de tradução do mRNA HMG-coA redutase

Inibida por metabólitos não esteróides derivados do mevalonato e do colesterol da alimentação

Regulação da Síntese do Colesterol

3. Degradação da HMG-coA redutase

Enzima Bipartida

Domínio citoplasmático : catálise

Domínio transmembrana : capta sinais que levam a degradação

Alterações estruturais em resposta a [colesterol] :
suscetível a proteólise

Altos níveis colesterol :
redutase se liga a proteínas Insigs → ubiquitinação →
degradação

Regulação da quantidade de enzima ~200x

Regulação da Síntese do Colesterol

4. Fosforilação da HMG-coA redutase

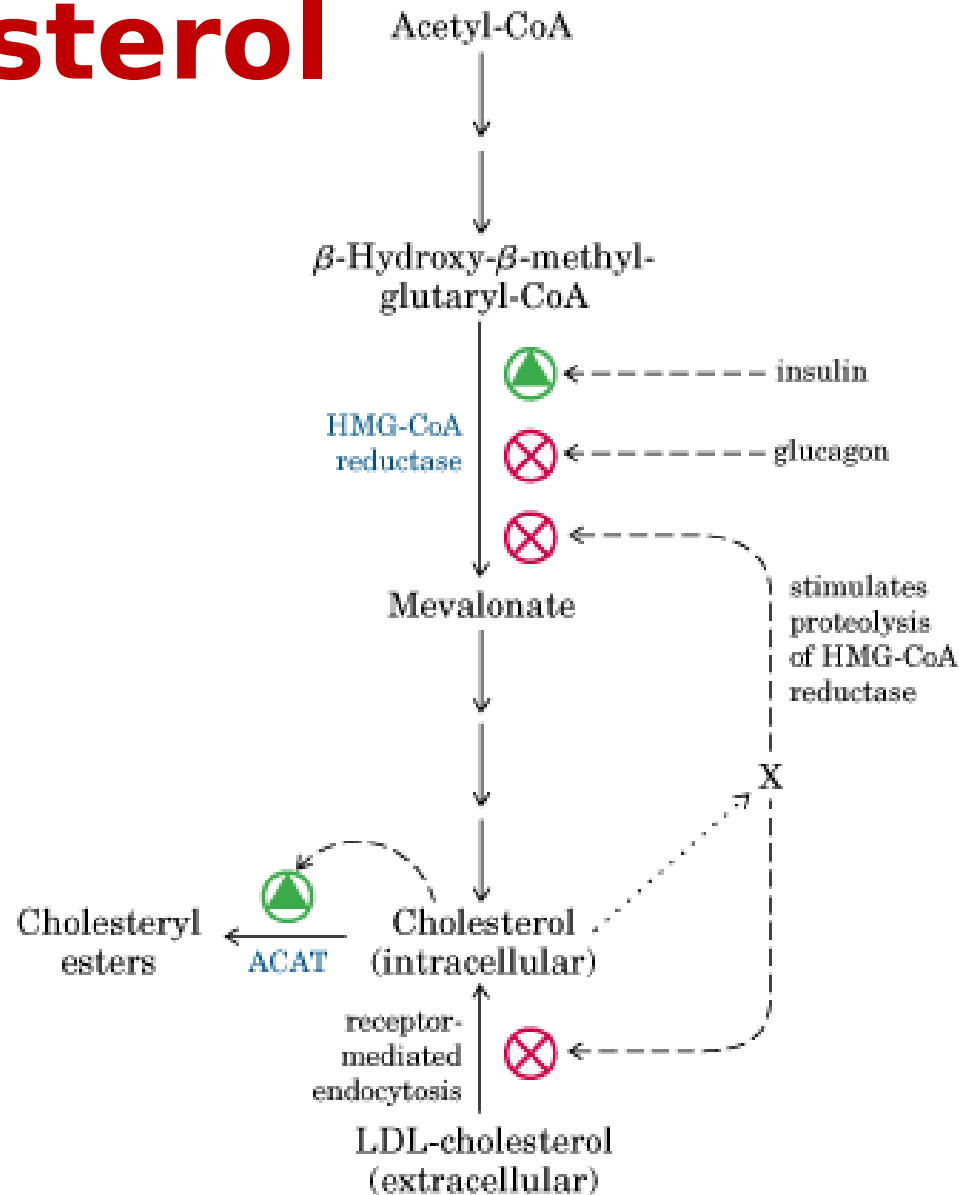
Proteína quinase ativada por AMP
Fosfoproteína fosfatase

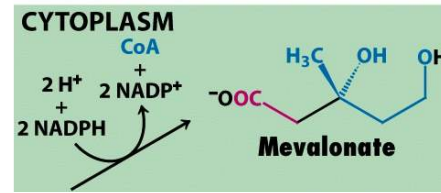
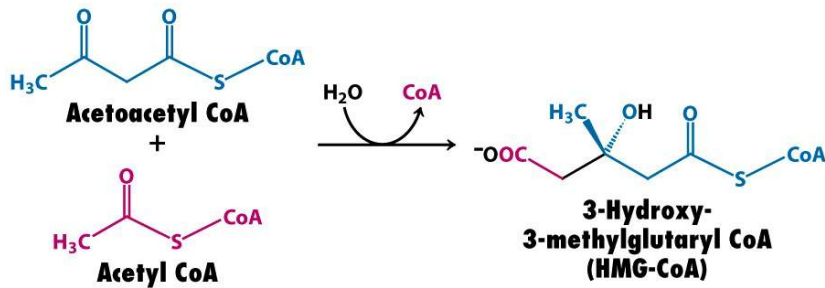
Fosforilada = inativa
Desfosforilada = ativa

Síntese para qdo ATP baixo

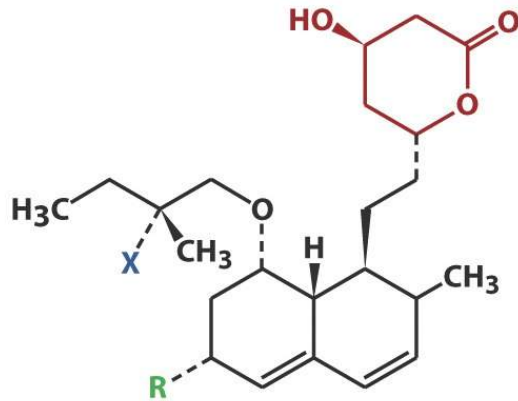
Regulação hormonal
Aumenta insulina = aumenta expressão da
HMG coA redutase

Regulação da Síntese do Colesterol

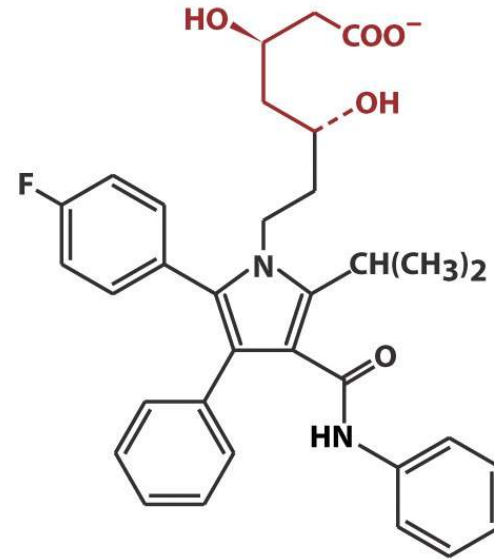




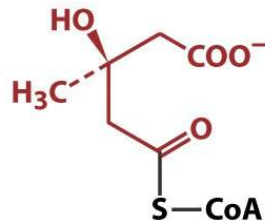
**Inibidores
HMG-coA
reductase**



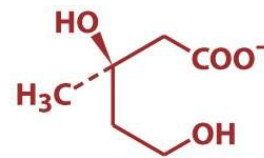
X = H R = CH₃ **Lovastatin (Mevacor)**
 X = H R = OH **Pravastatin (Pravachol)**
 X = CH₃ R = CH₃ **Simvastatin (Zocor)**



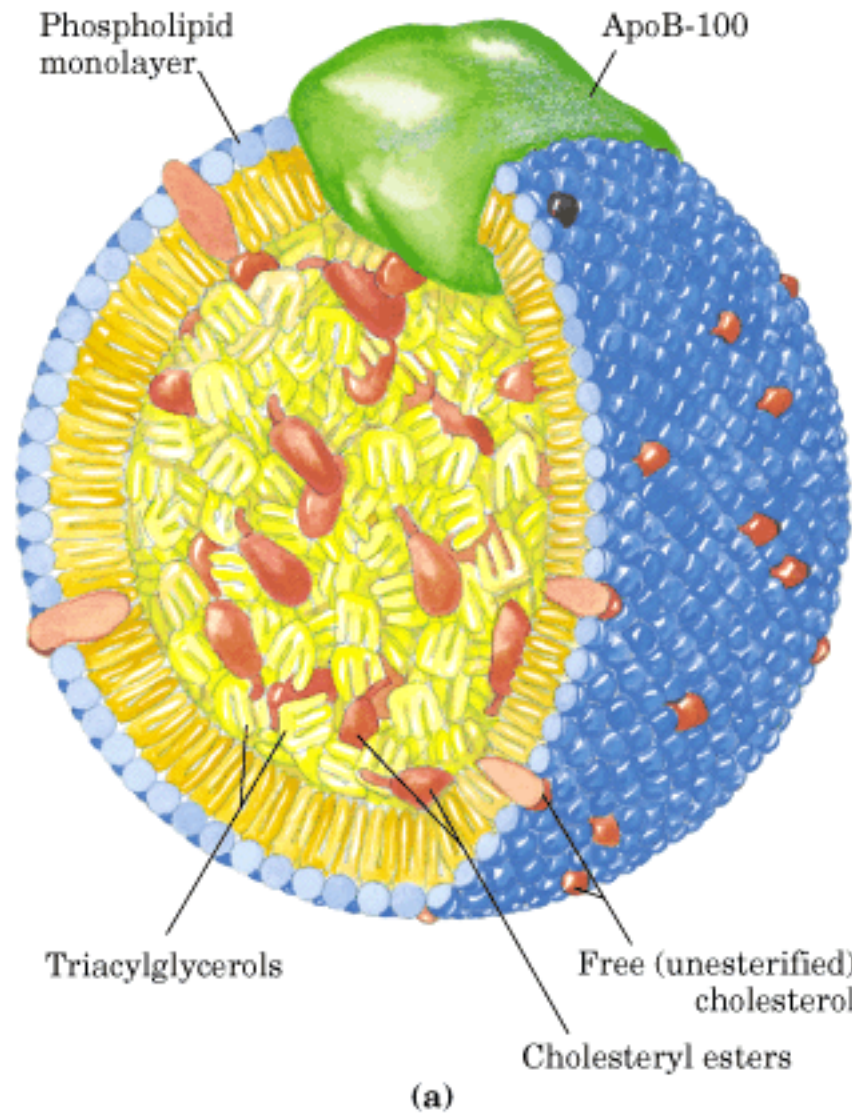
**Atorvastatin
(Lipitor)**



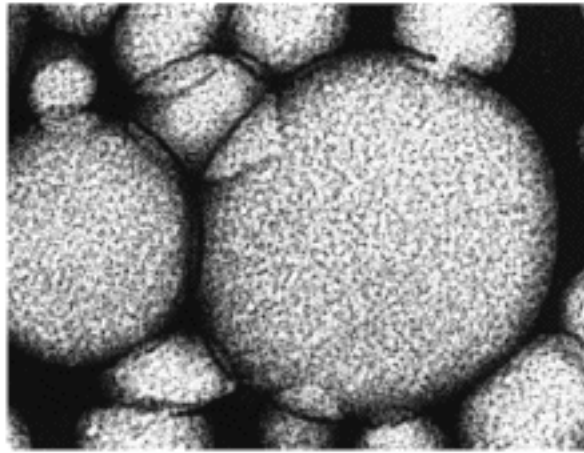
HMG-CoA



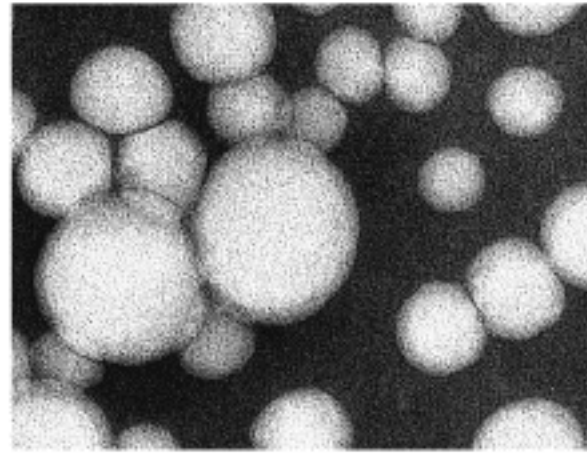
Mevalonate



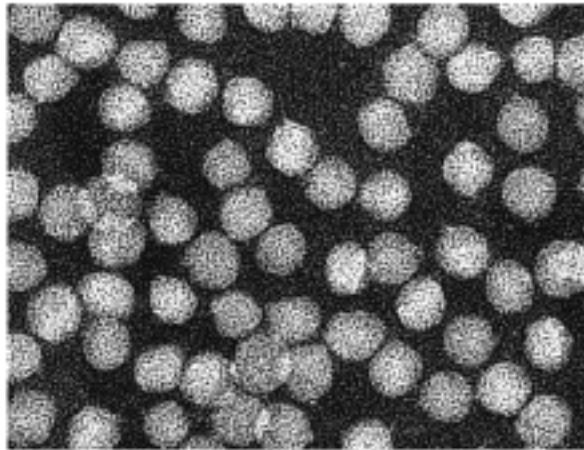
Estrutura do LDL: Low Density Lipoprotein



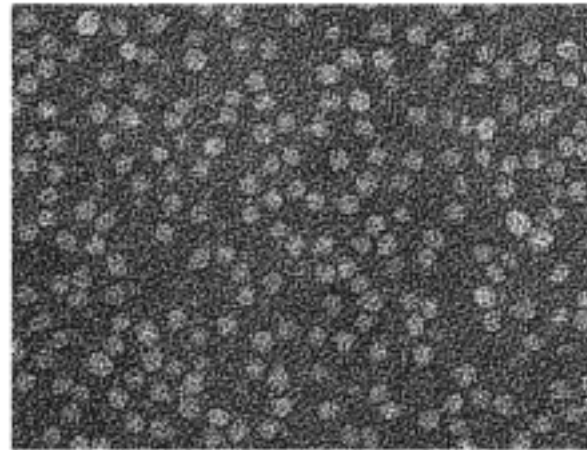
Chylomicrons (50–200 nm diameter)



VLDL (28-70 nm diameter)



LDL (20-25 nm diameter)



HDL (8-11 nm diameter)

(b)

table 21-2

Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95–1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006–1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063–1.210	55	24	2	15	4

Source: Modified from Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* **2**, 290 – 297.

table 21–3

Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins

Apolipoprotein	Molecular weight	Lipoprotein association	Function (if known)
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

Source: Modified from Vance, D.E. & Vance, J.E. (eds) (1985) *Biochemistry of Lipids and Membranes*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, CA.

TABLE 26.1 Properties of plasma lipoproteins

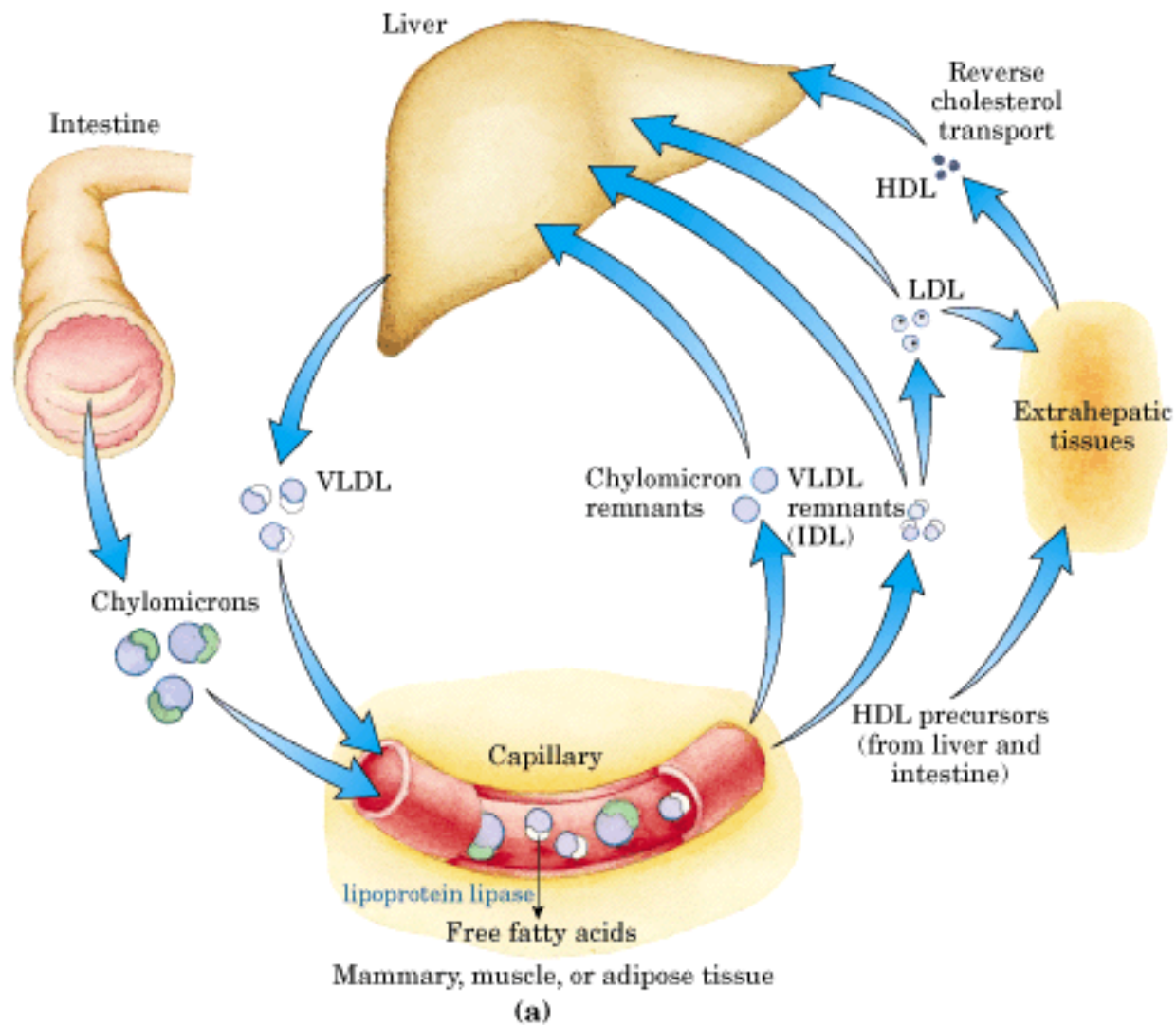
Plasma lipoproteins	Density (g ml ⁻¹)	Diameter (nm)	Apolipoprotein	Physiological role	COMPOSITION (%)				
					TAG	CE	C	PL	P
Chylomicron	<0.95	75–1200	B48, C, E	Dietary fat transport	86	3	1	8	2
Very low density lipoprotein	0.95–1.006	30–80	B100, C, E	Endogenous fat transport	52	14	7	18	8
Intermediate-density lipoprotein	1.006–1.019	15–35	B100, E	LDL precursor	38	30	8	23	11
Low-density lipoprotein	1.019–1.063	18–25	B100	Cholesterol transport	10	38	8	22	21
High-density lipoprotein	1.063–1.21	7.5–20	A	Reverse cholesterol transport	5–10	14–21	3–7	19–29	33–57

Abbreviations: TAG, triacylglycerol; CE, cholesterol ester; C, free cholesterol; PL, phospholipid; P, protein.

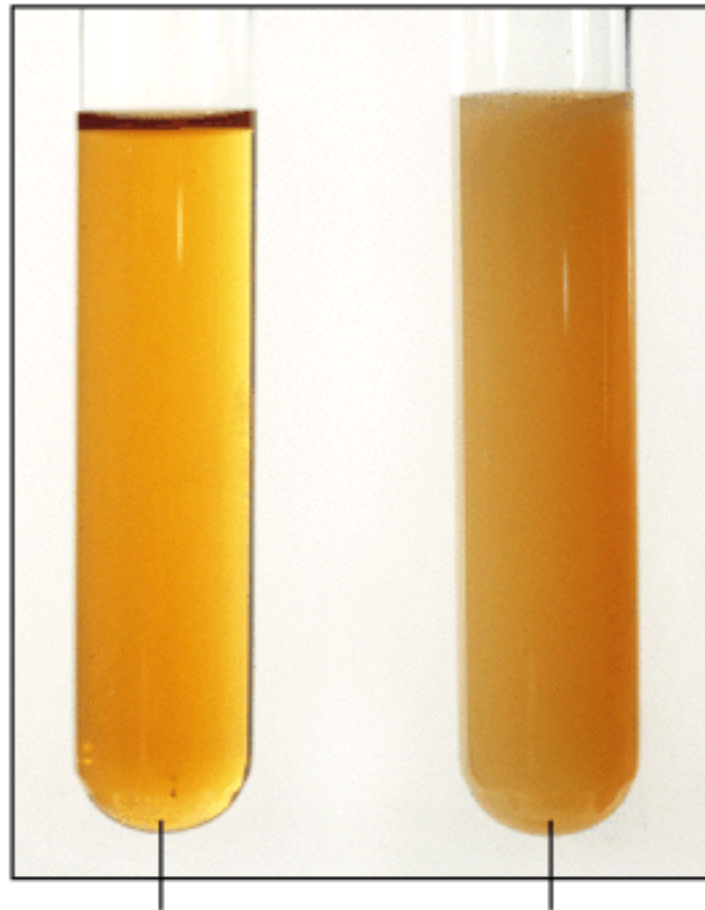
Table 26-1

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company



Lipoproteínas e transporte de lipídeos



Blood plasma
after fast

Blood plasma
after meal

(b)

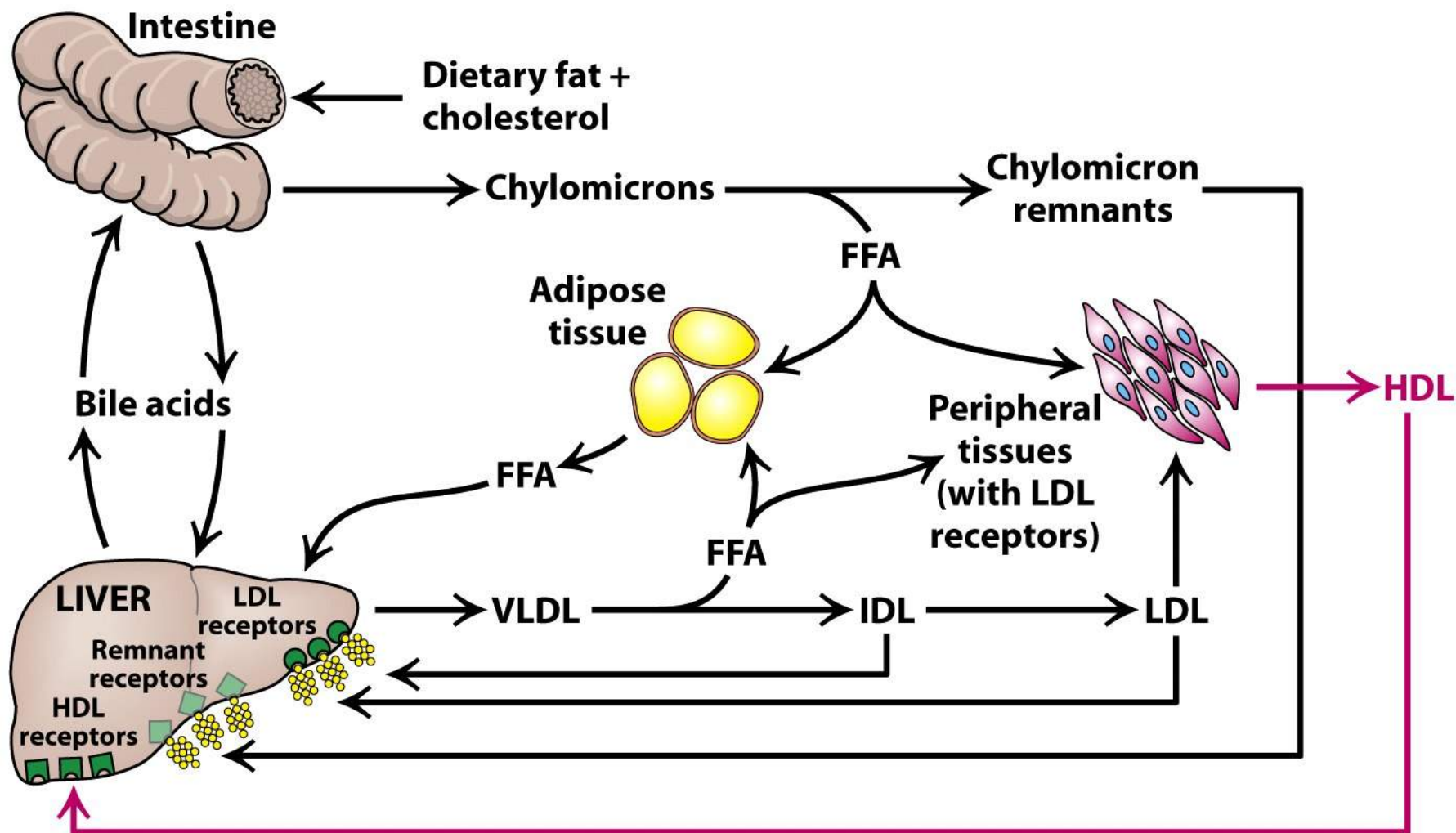
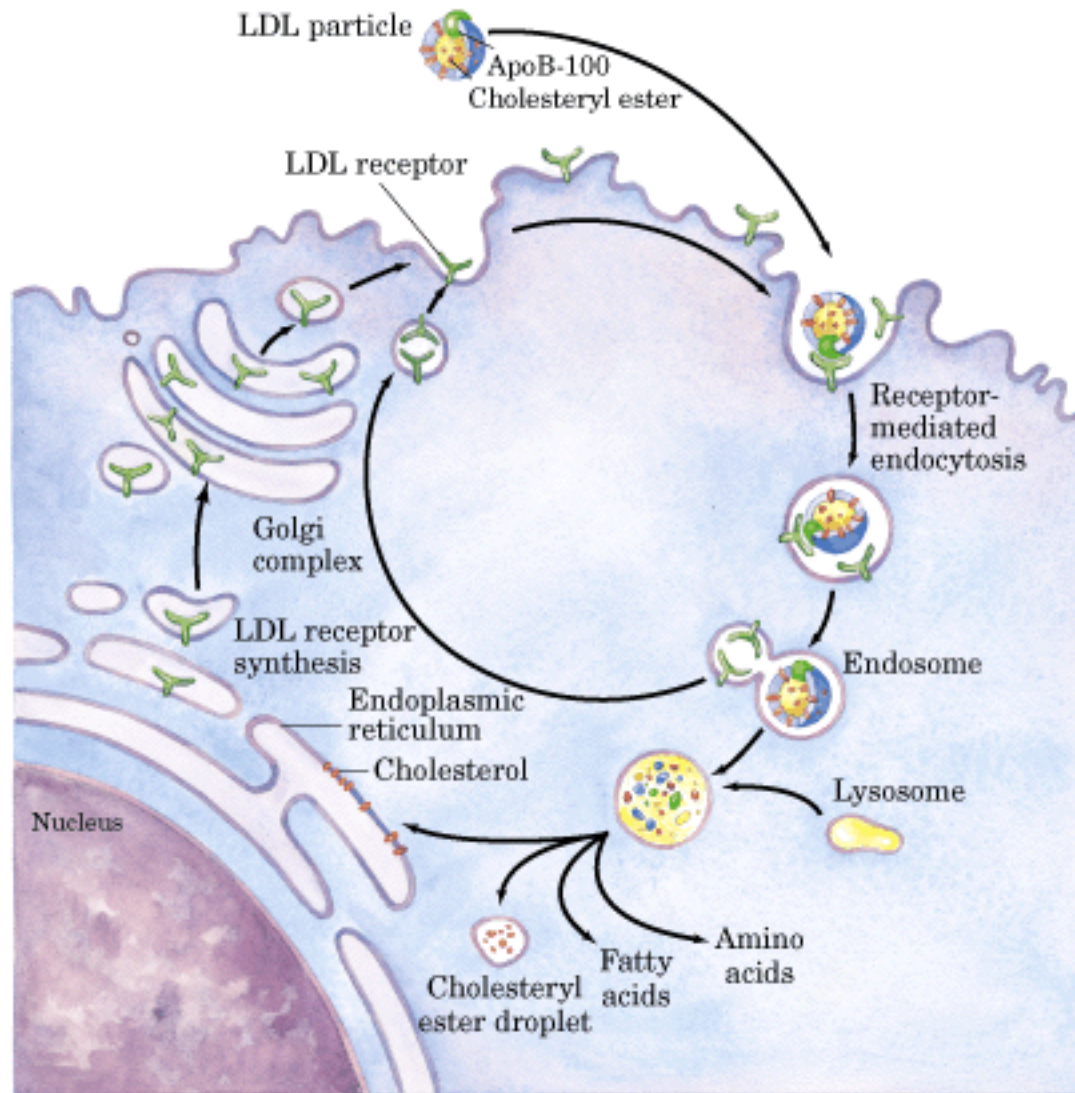


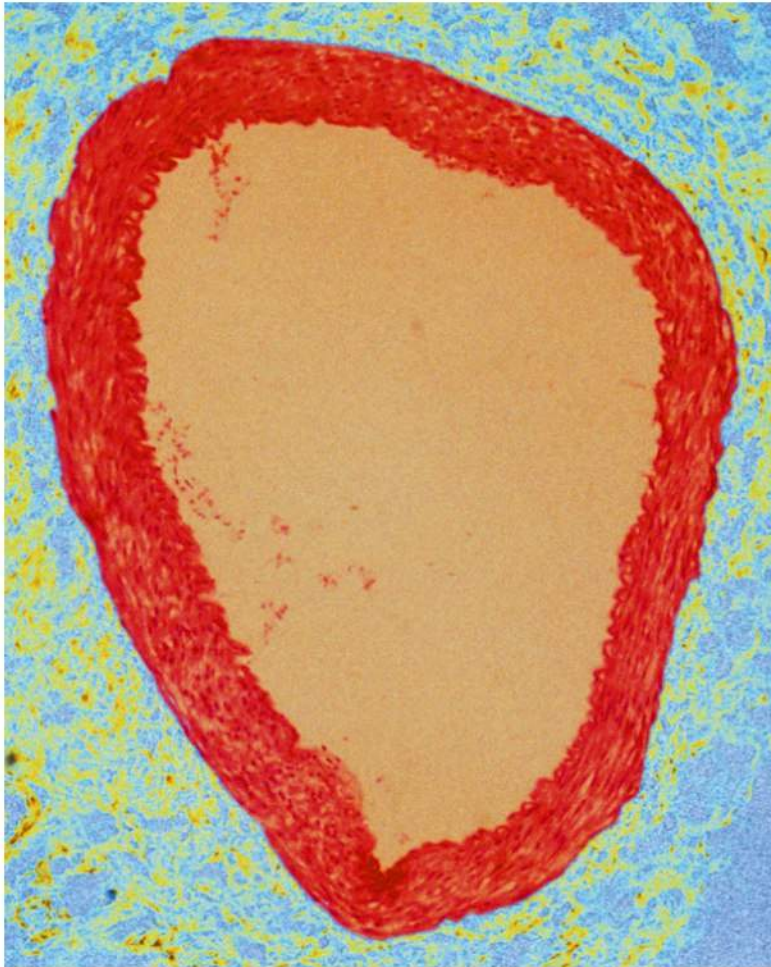
Figure 26-16
Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Tomada de colesterol por endocitose mediada por receptor

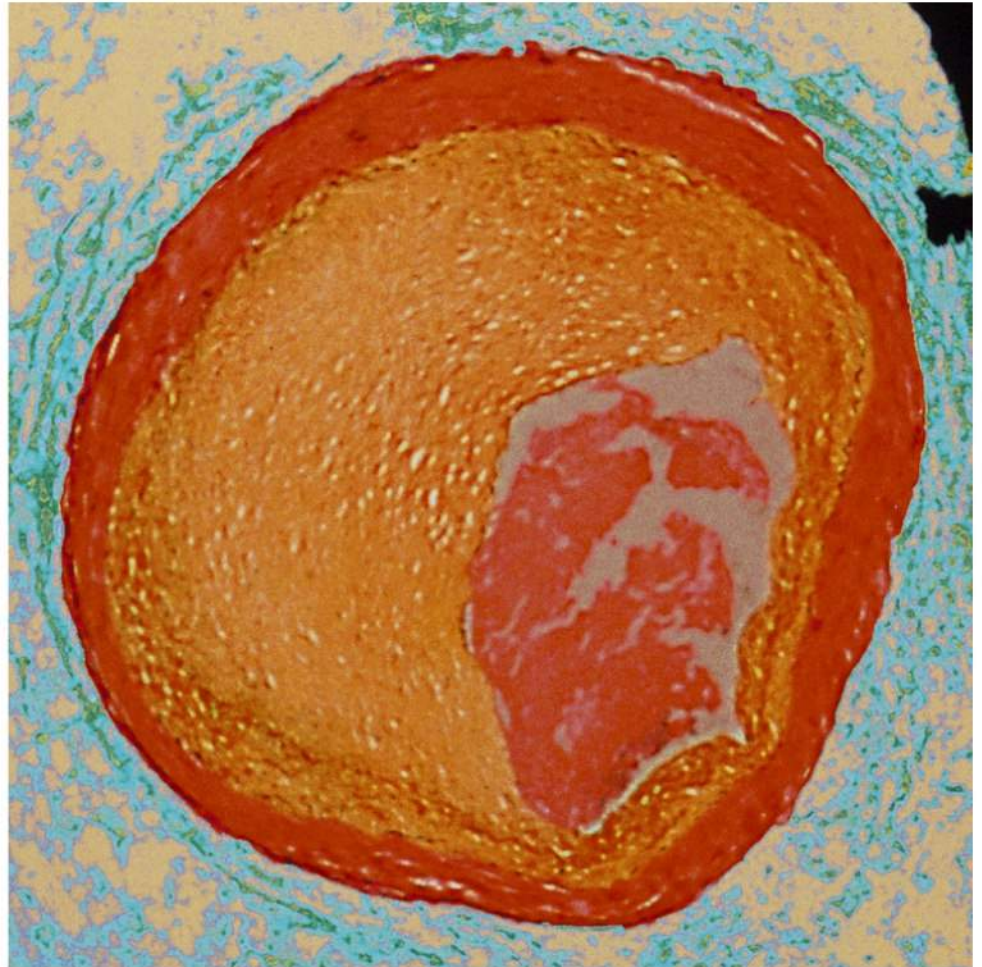
LDL:
Principal transportador de colesterol no sangue
~1500 moléculas de colesterol esterificado

Regulação da síntese





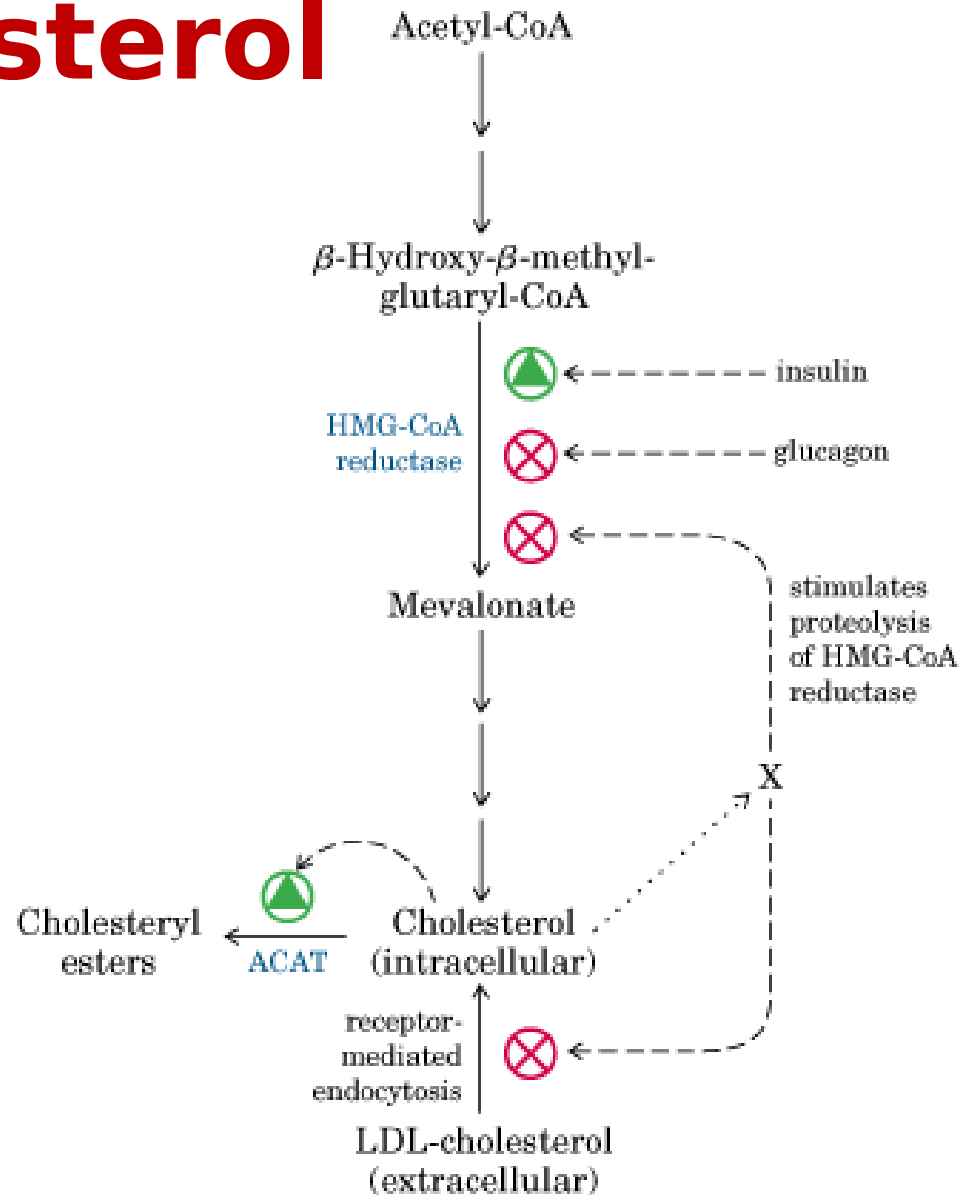
(A)

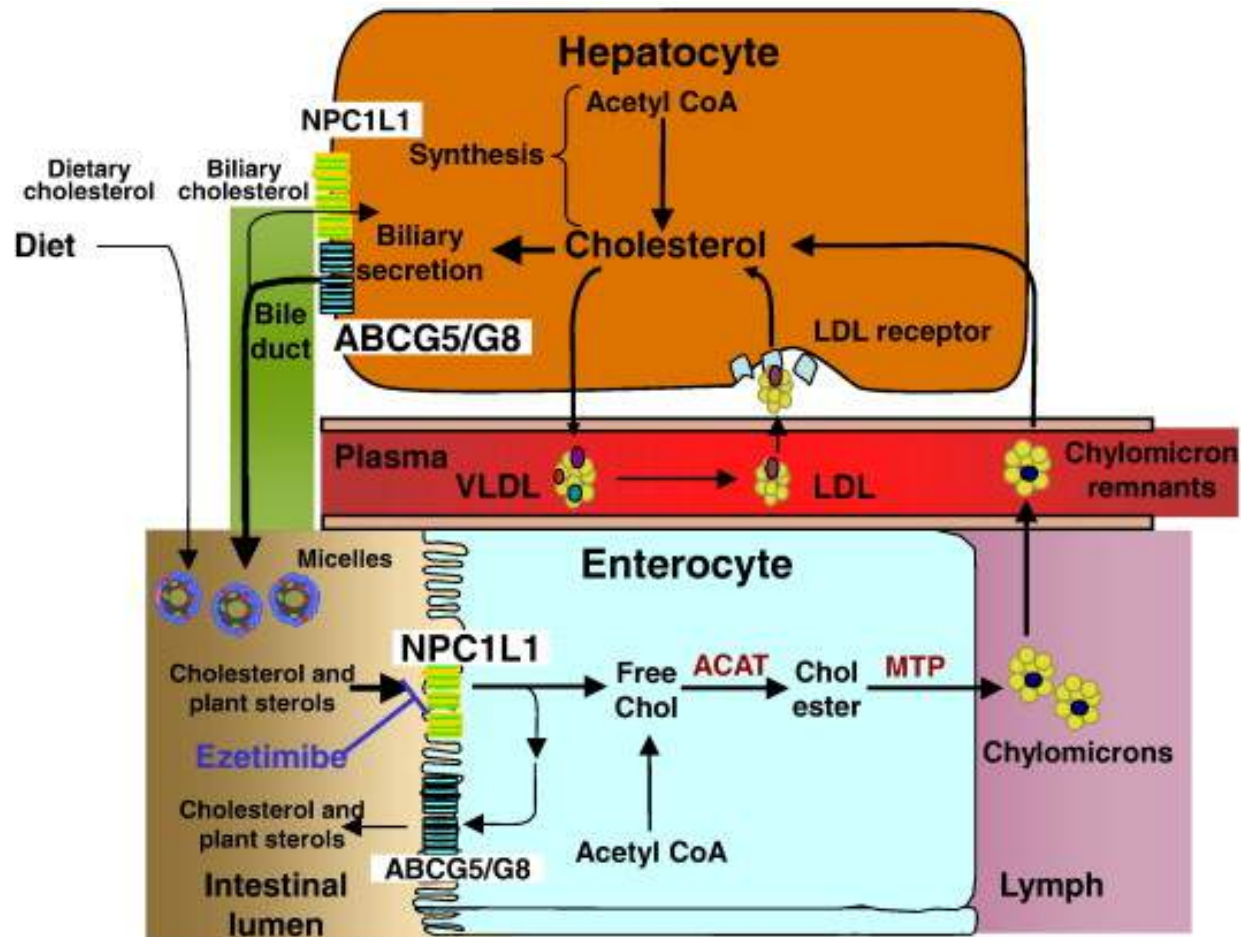


(B)

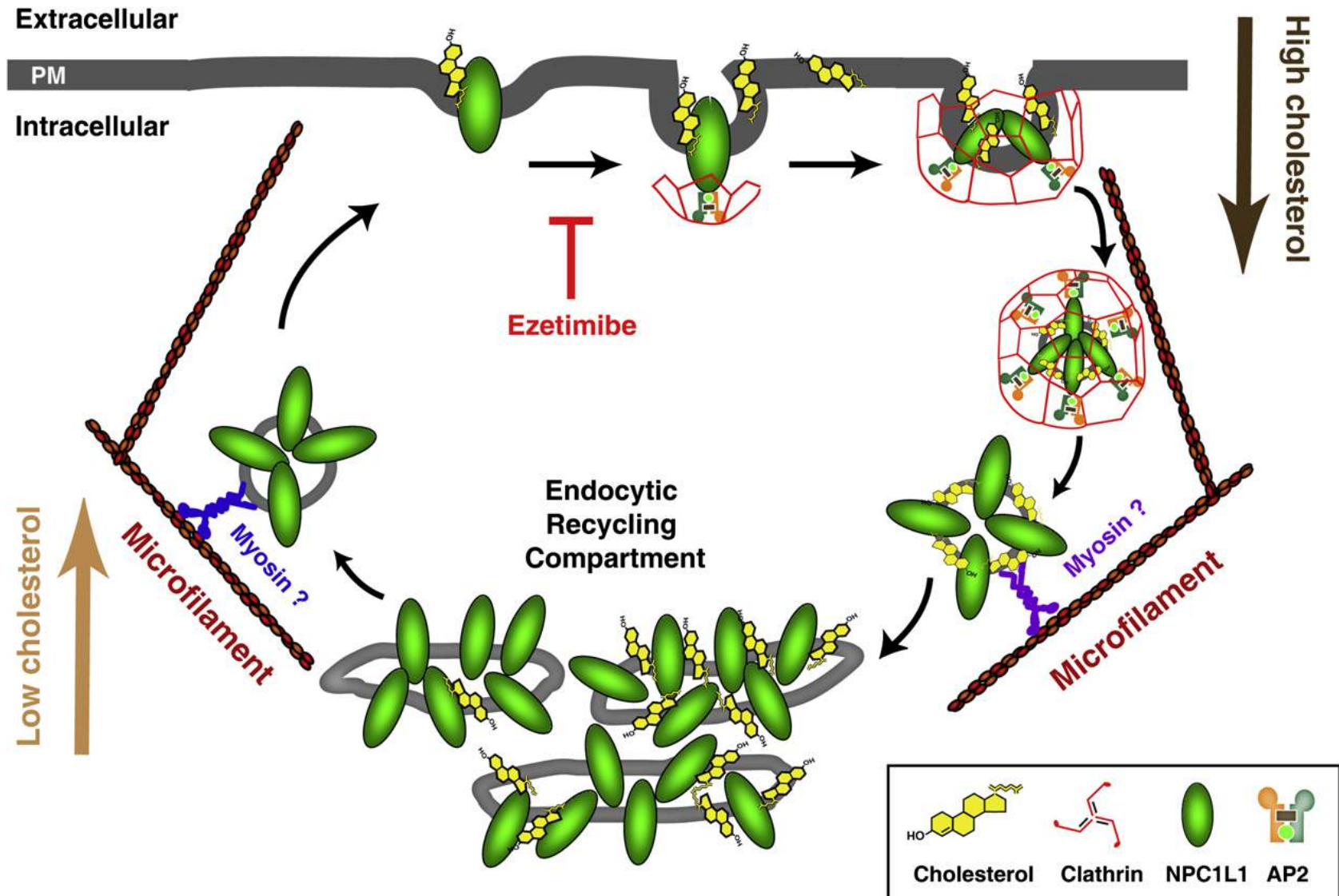
Figure 26-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Regulação da Síntese do Colesterol

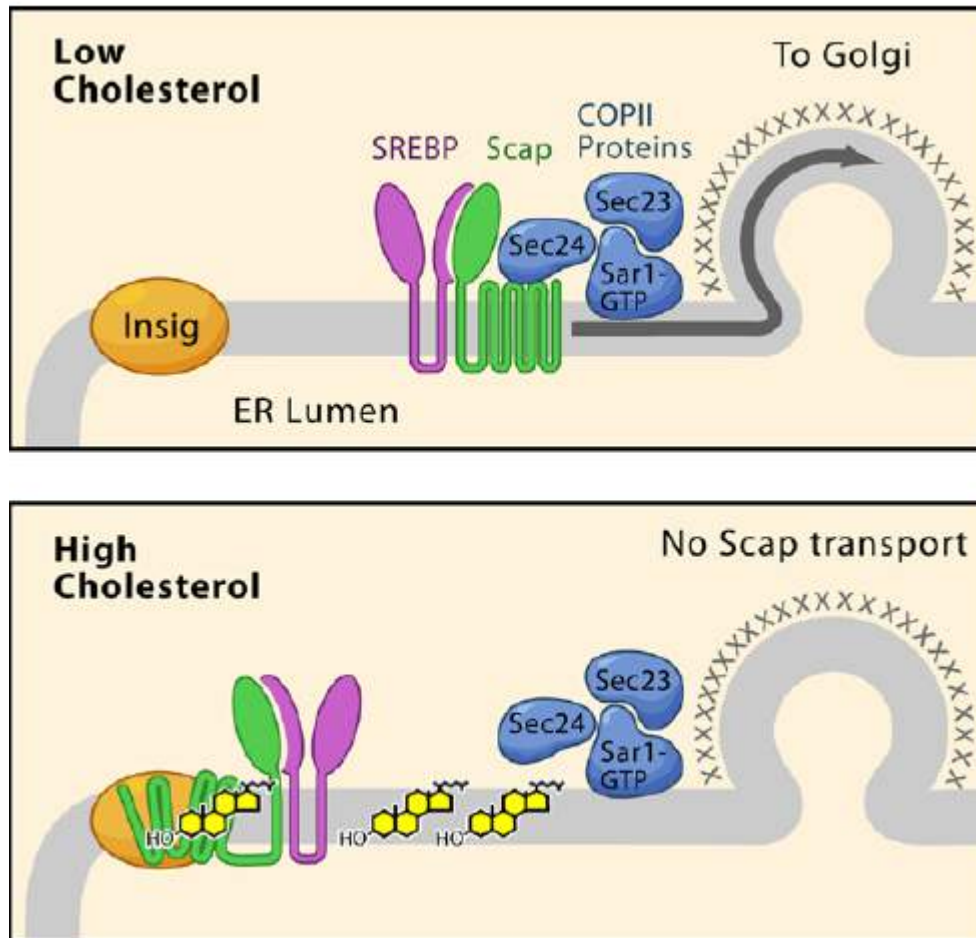




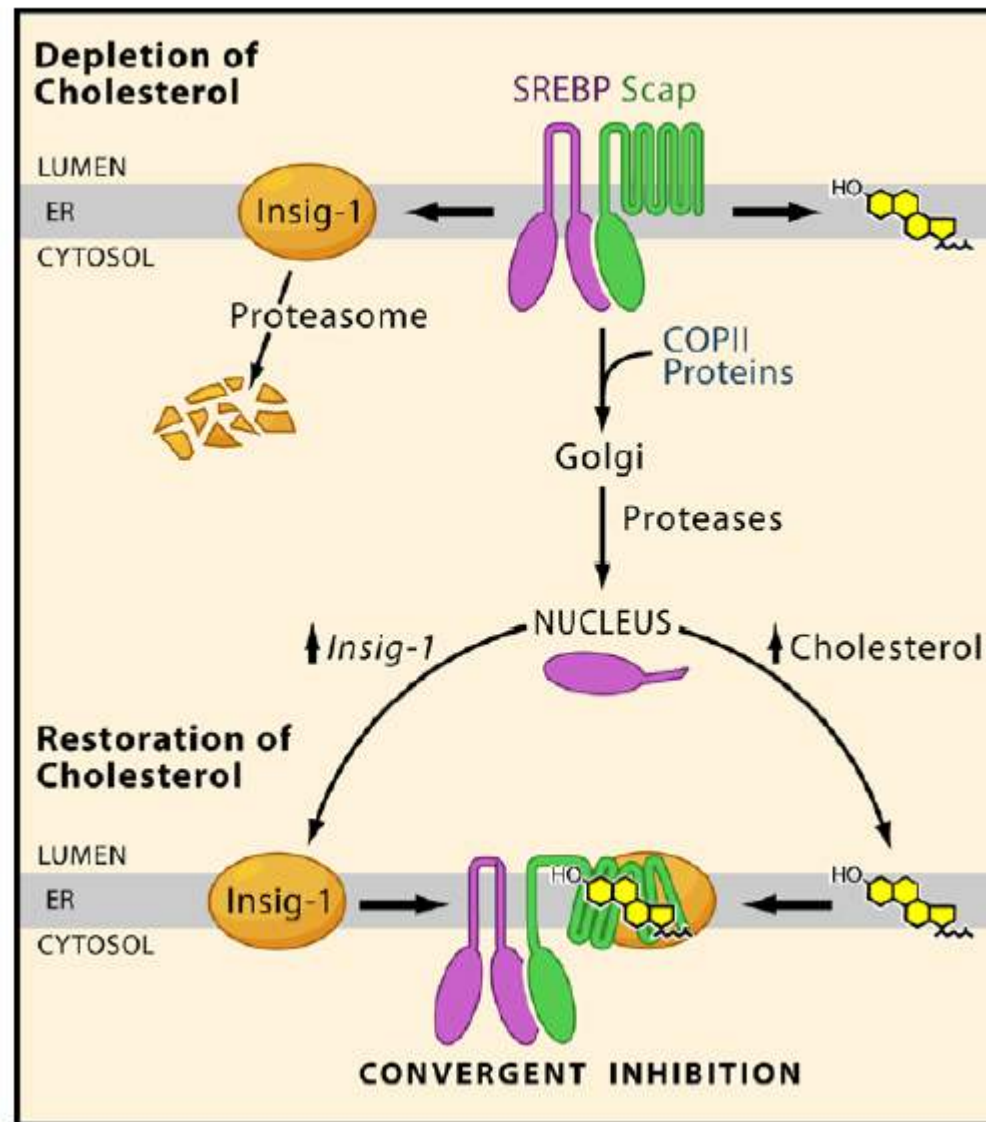
Davis Jr & Altmann,
 Biochimica et Biophysica acta, 1791(7)
 2009



Transporte de SCAP/SREBP mediada por Insig



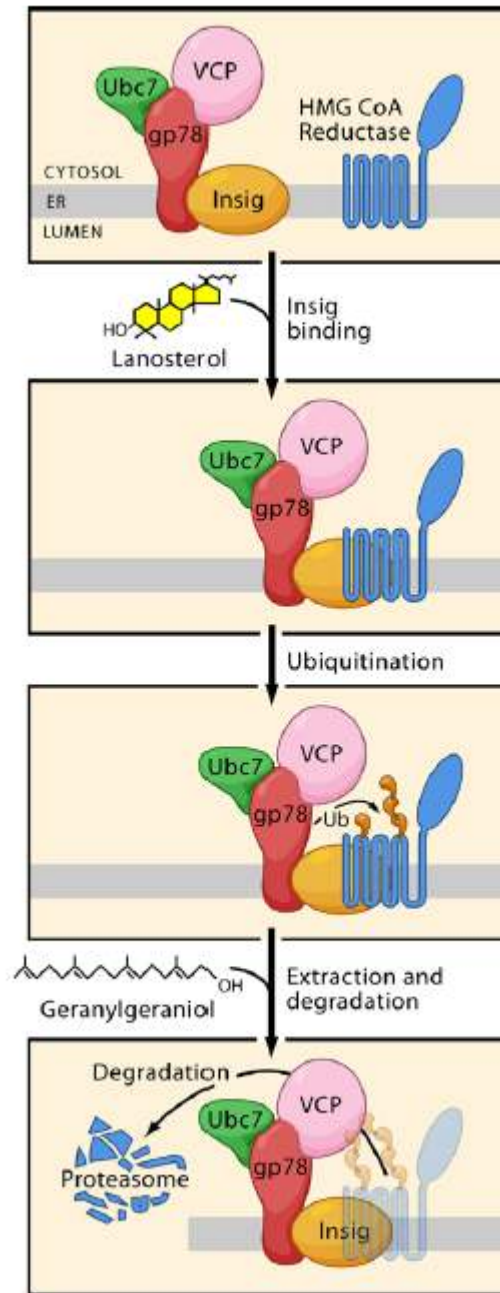
Transporte de SCAP/SREBP mediada por Insig



Goldstein et al, Cell 2006

Degradação regulada de HMG coA redutase

A



One of the mottoes of the Goldstein and Brown laboratory is a quote from the famous ice-hockey player Wayne Gretzky: 'You always miss 100% of the shots you do not take'. Another is a quote from the Hollywood producer Samuel Goldwyn of MGM fame: 'The harder I work, the luckier I get'. These dictums fit well with Mike and Joe's own creed that 'you are only as good as your next experiment'. With these as guiding principles, we can all look forward to many more exciting discoveries from the Brown and Goldstein laboratory.

*Trends in Cell Biology Vol.13
No.10 October 2003*