

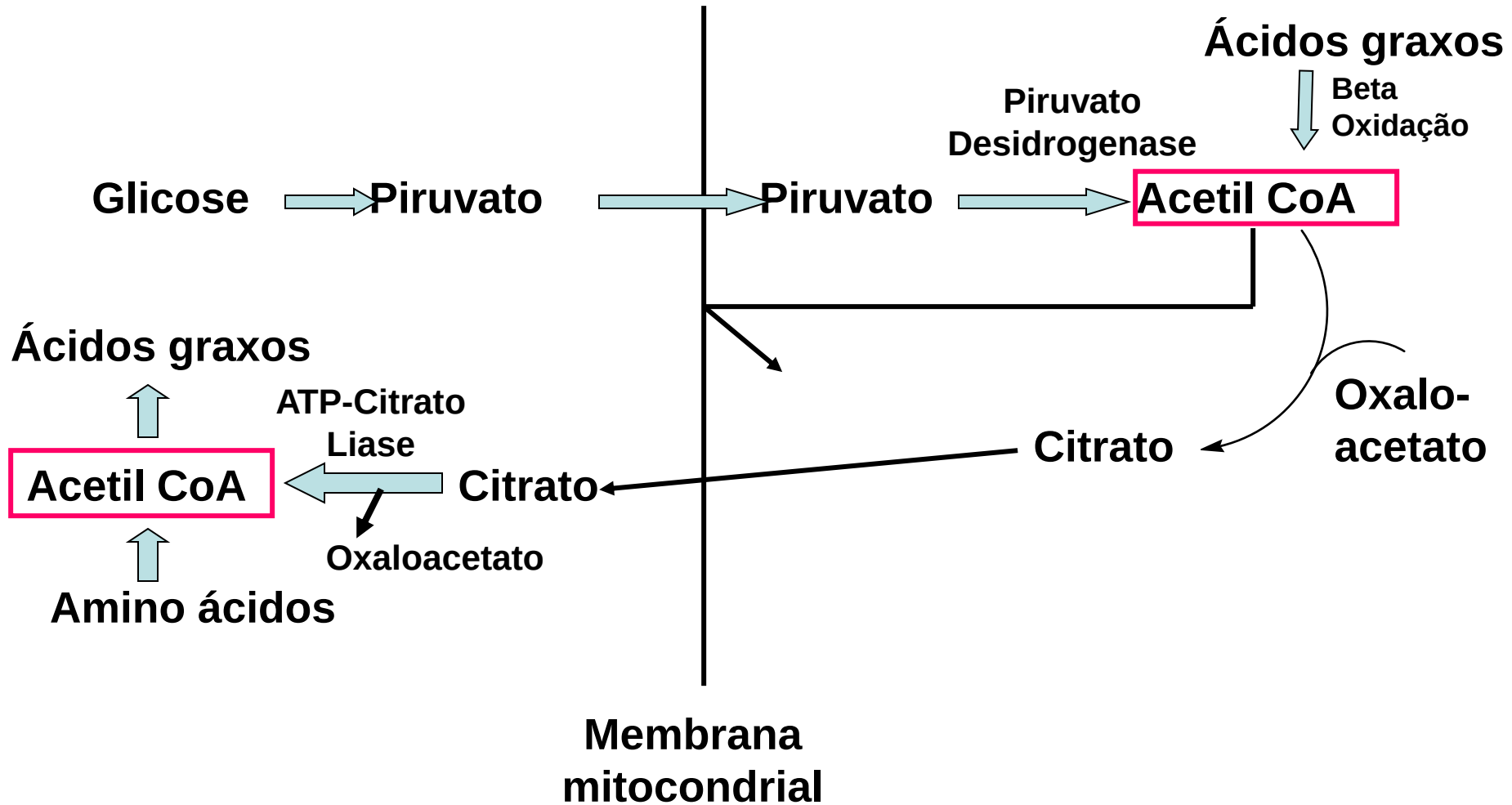
Síntese de ácidos graxos e colesterol

Biossíntese de ácido graxos

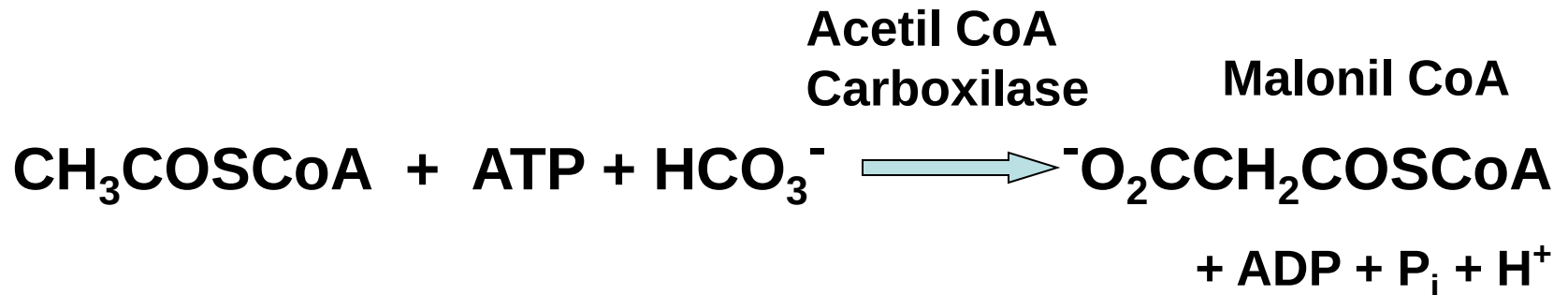
- **Ocorre no citoplasma**
- **Começa com acetil CoA**
 - **Problema:**
 - » **Maioria do acetil CoA produzido na mitocôndria**
 - » **Acetil CoA incapaz de atravessar a membrana da mitocôndria**

Citosol

Mitocôndria



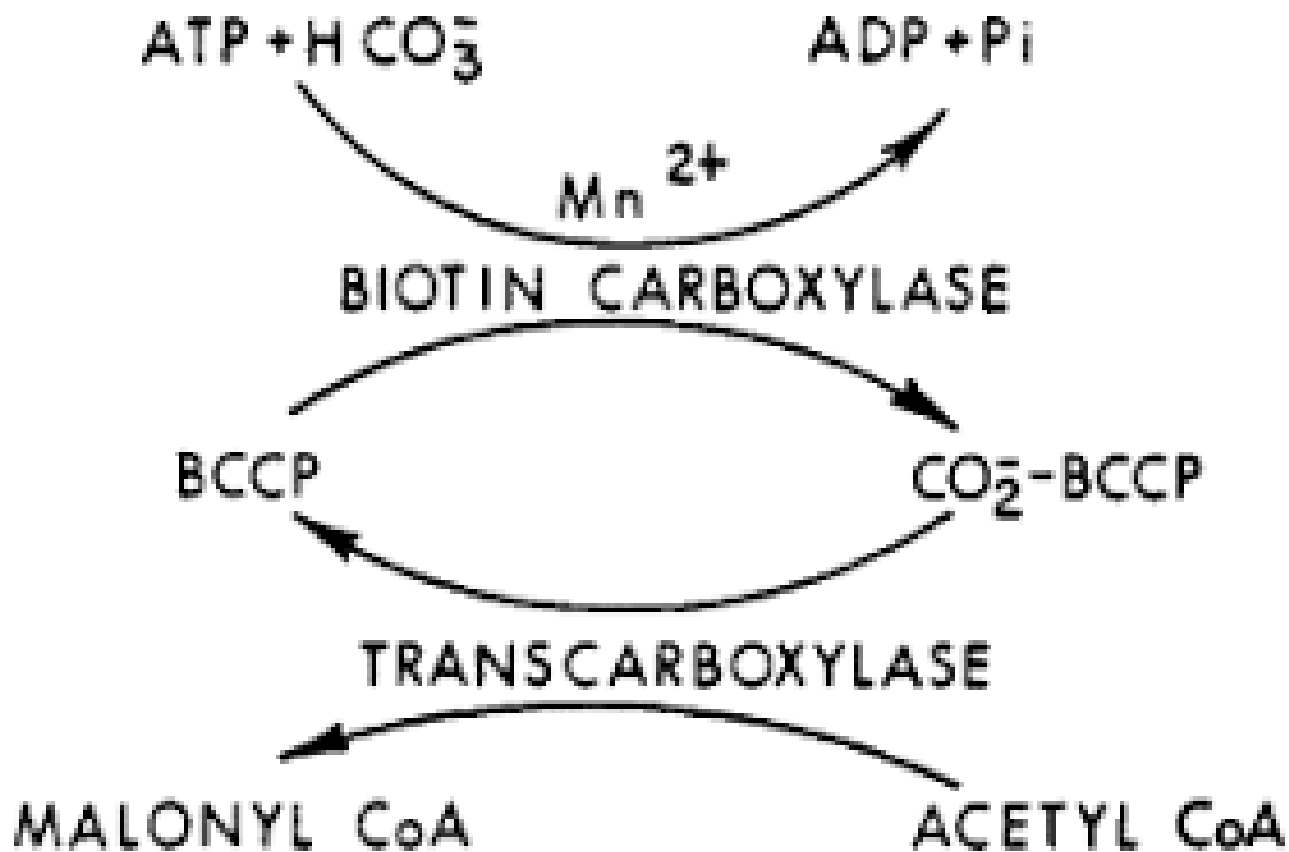
Ácidos graxos- Biossíntese: Formação de Malonil CoA



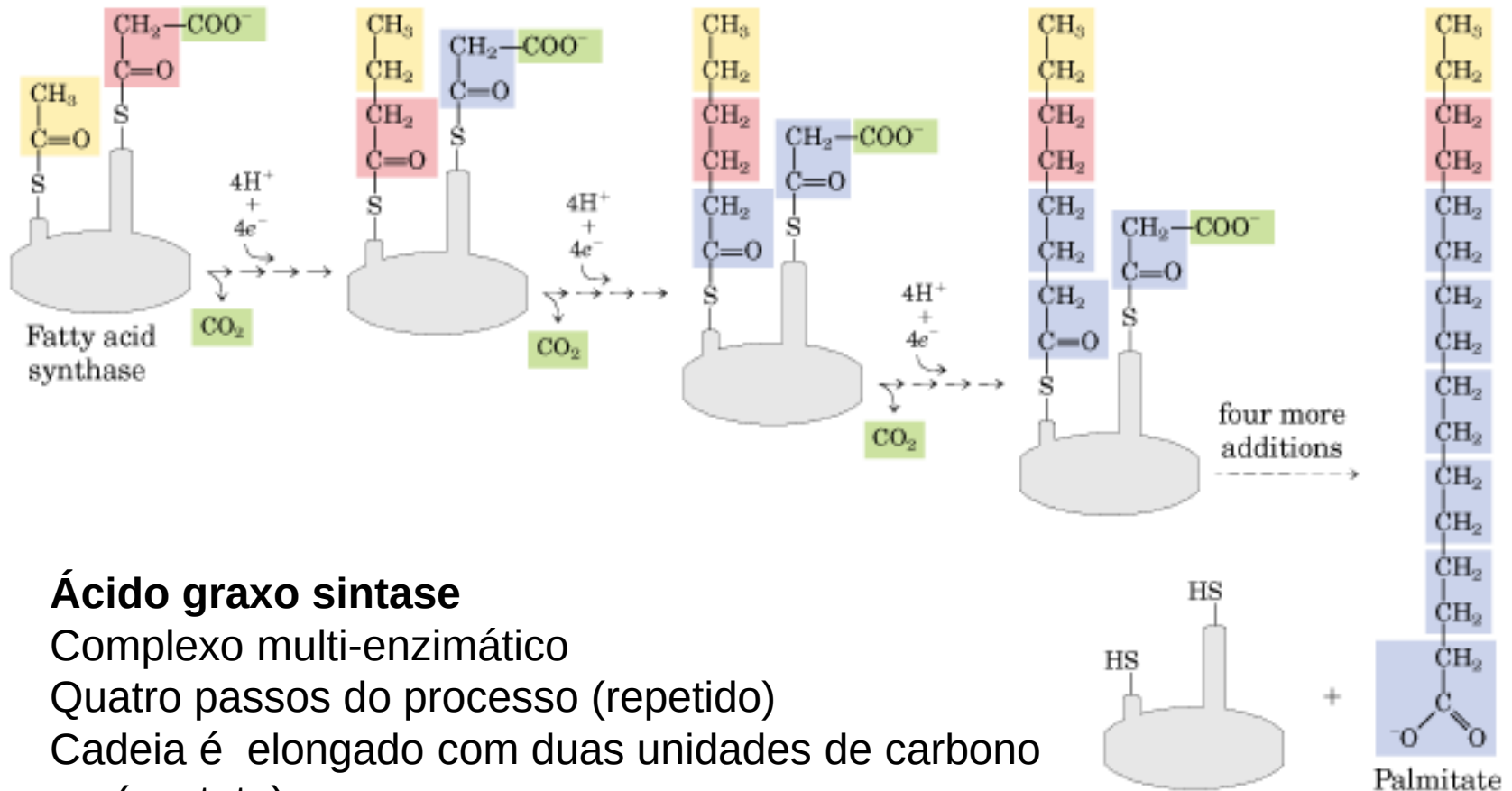
Reação é irreversível

- Regulação da atividade de acetil CoA carboxilase :
 - por palmitoil CoA
 - por citrato
- Malonil CoA inibe a carnitina acil transferase I
 - Bloqueia a beta oxidação

Acetyl CoA Carboxylase



Síntese de palmitato



Ácido graxo sintase

Complexo multi-enzimático

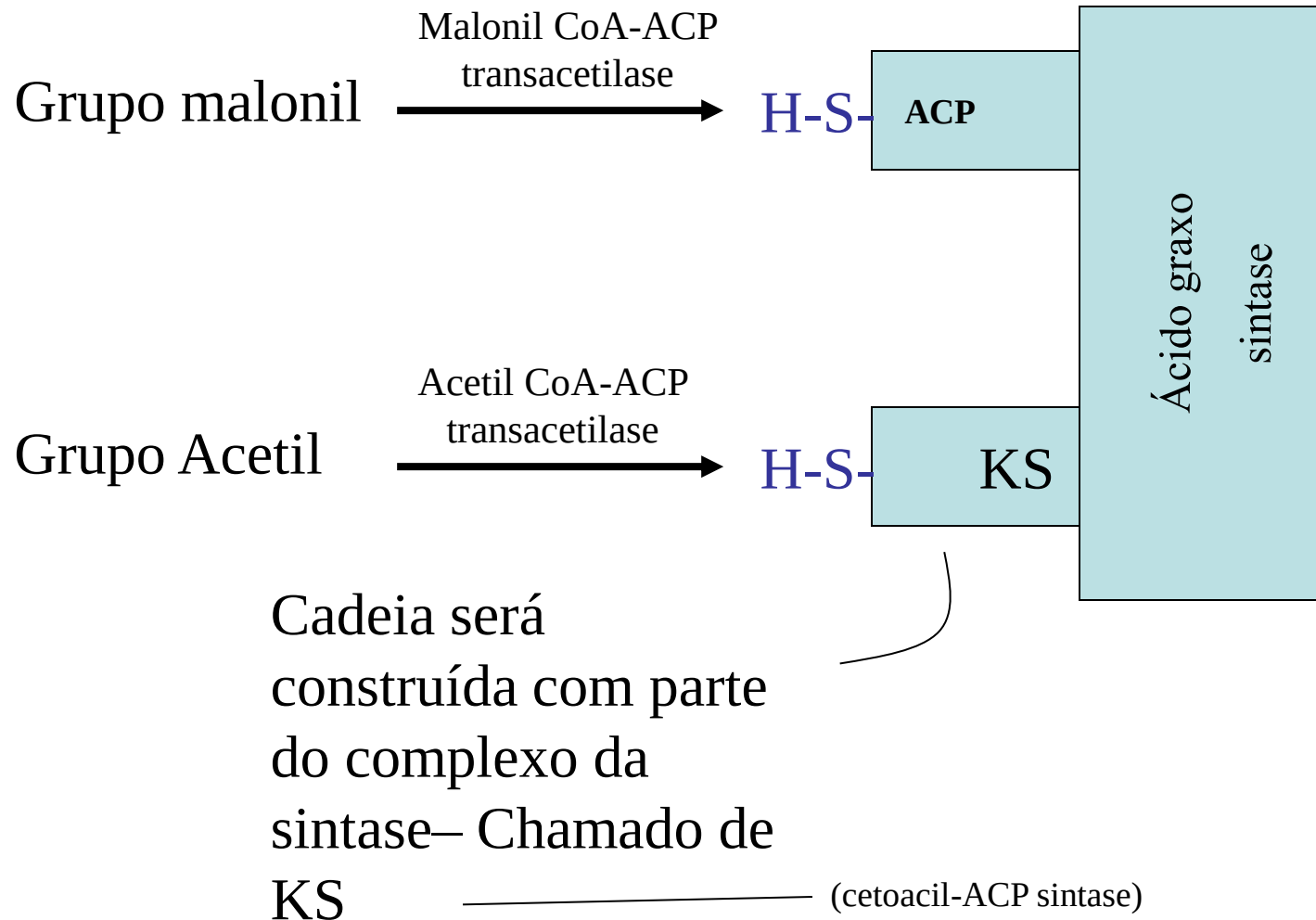
Quatro passos do processo (repetido)

Cadeia é elongado com duas unidades de carbono (acetato)

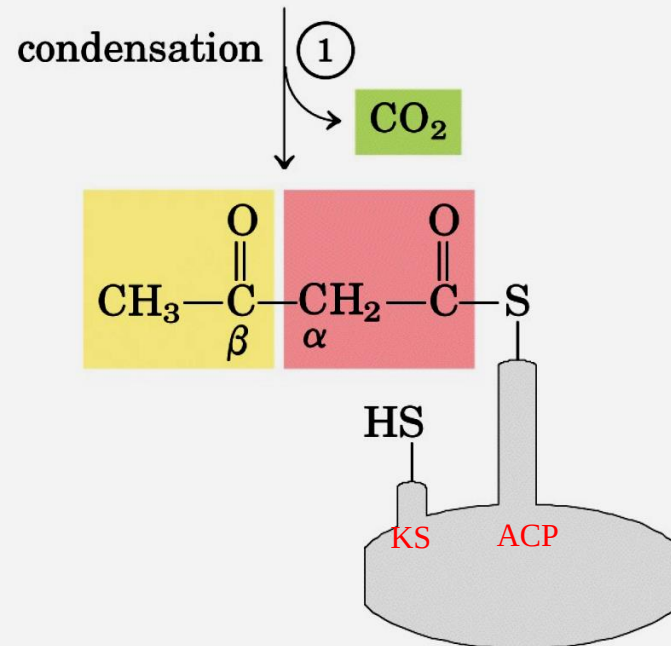
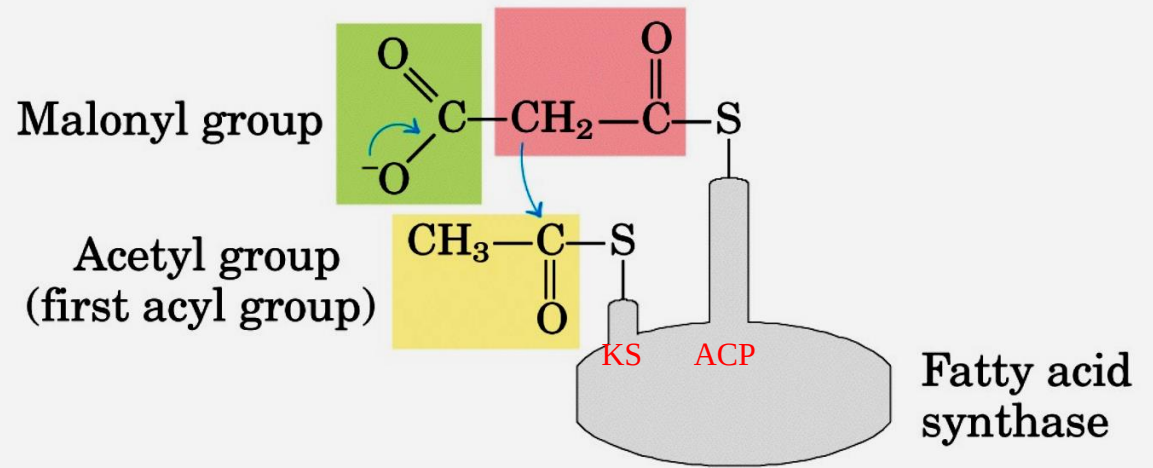
Uso de acetil-CoA and NADPH

Processo continua até palmitato (C16)

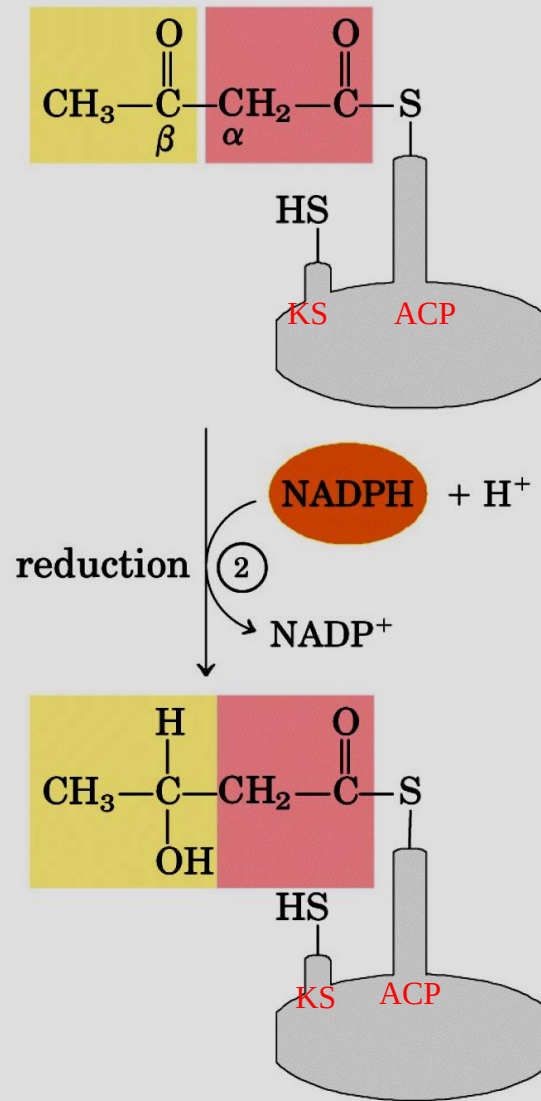
Iniciação da síntese de ácido graxo: Ligação de malonil e acetil CoA no complexo ACP (acyl carrier complex)



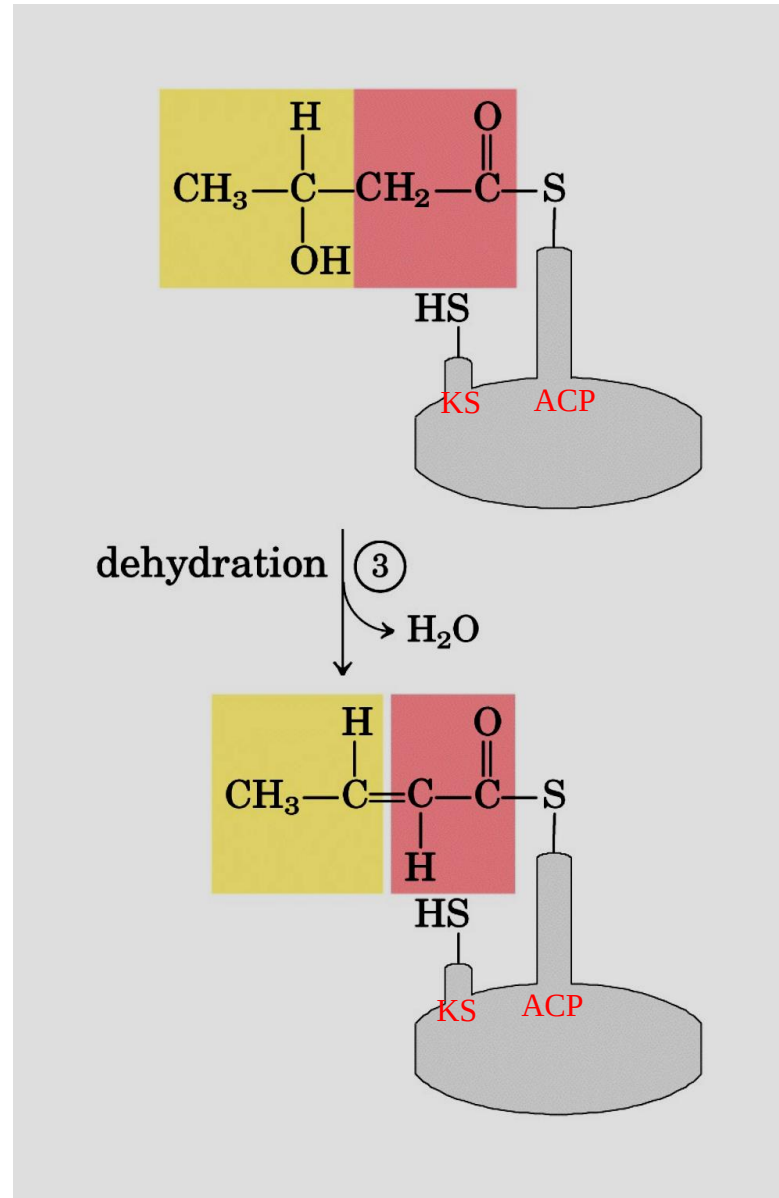
CONDENSAÇÃO



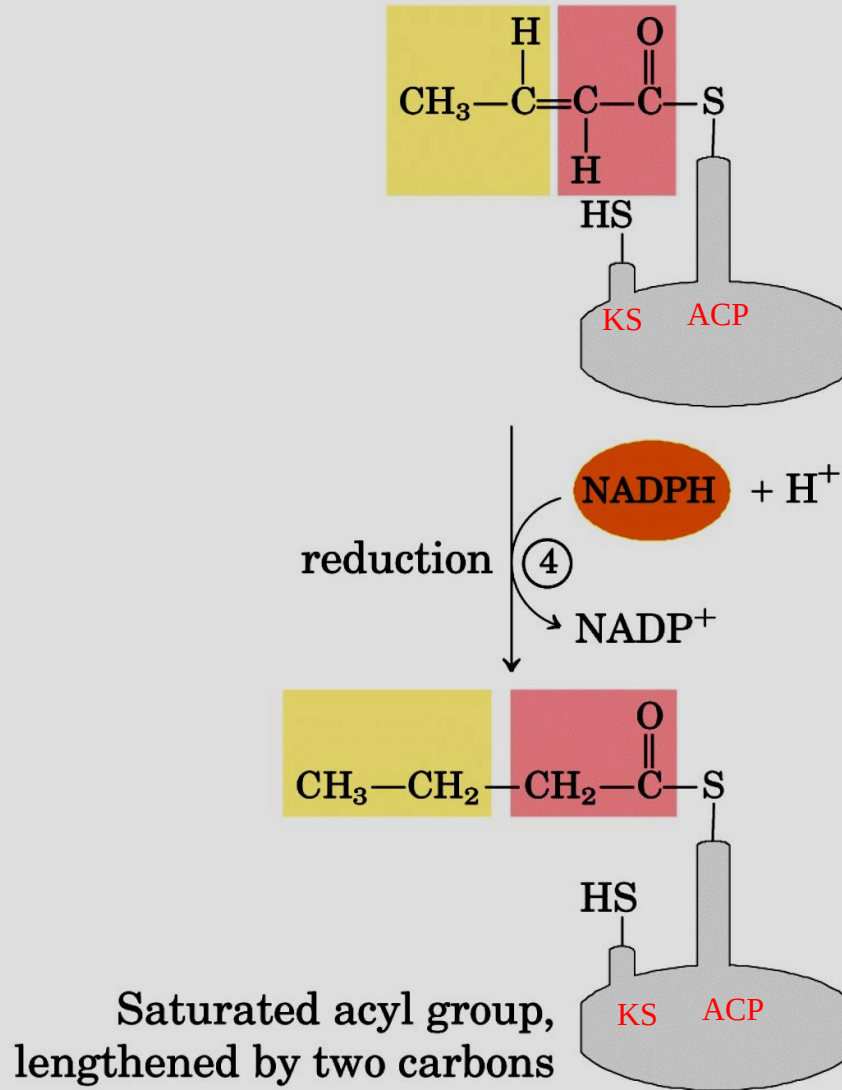
REDUÇÃO



DESIDRATAÇÃO

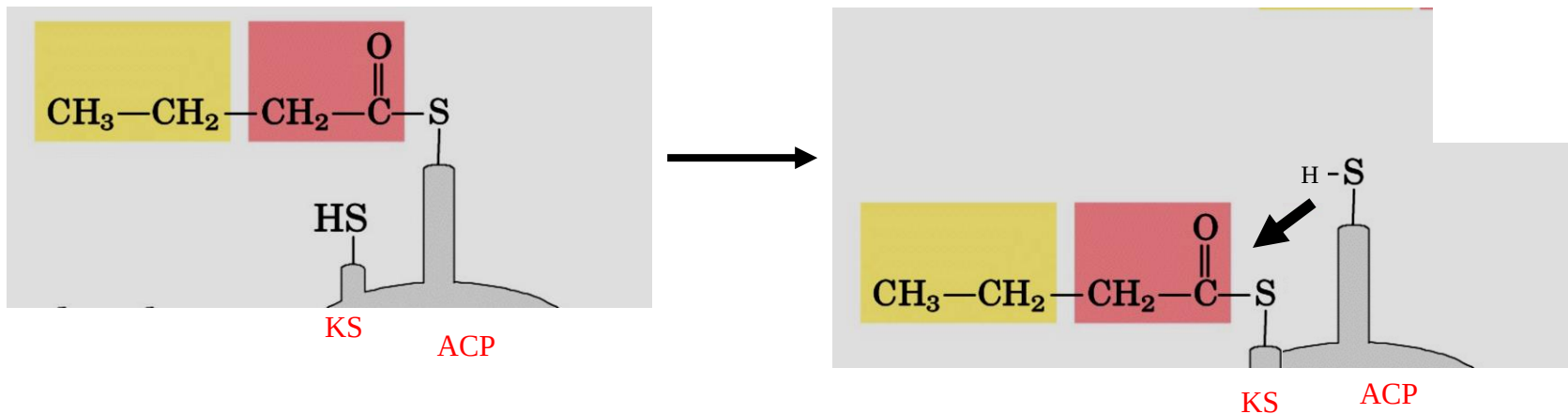


REDUÇÃO



A cadeia de ácido graxo é então translocado para KS.

Outro grupo malonil é adicionado para o grupo do ACP.

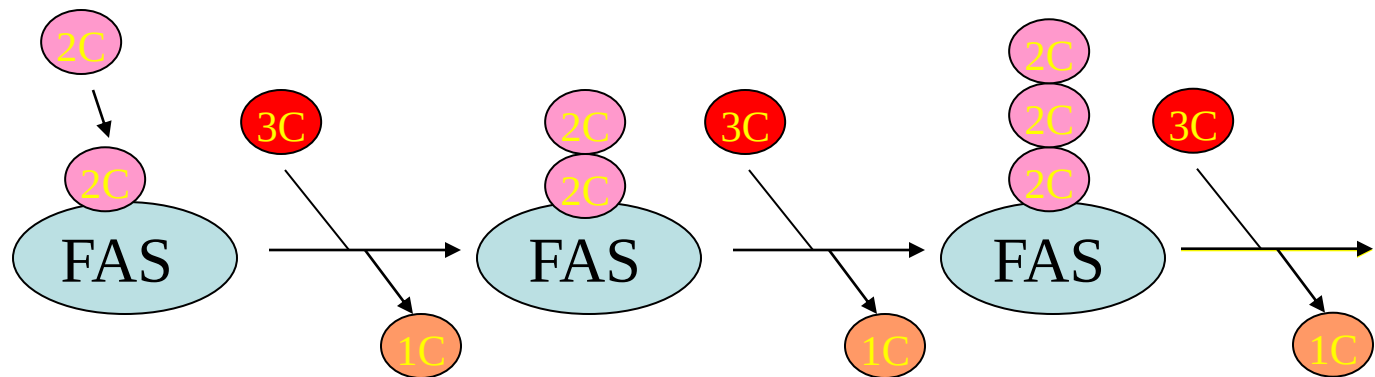


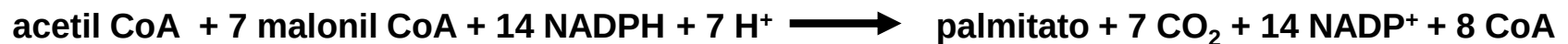
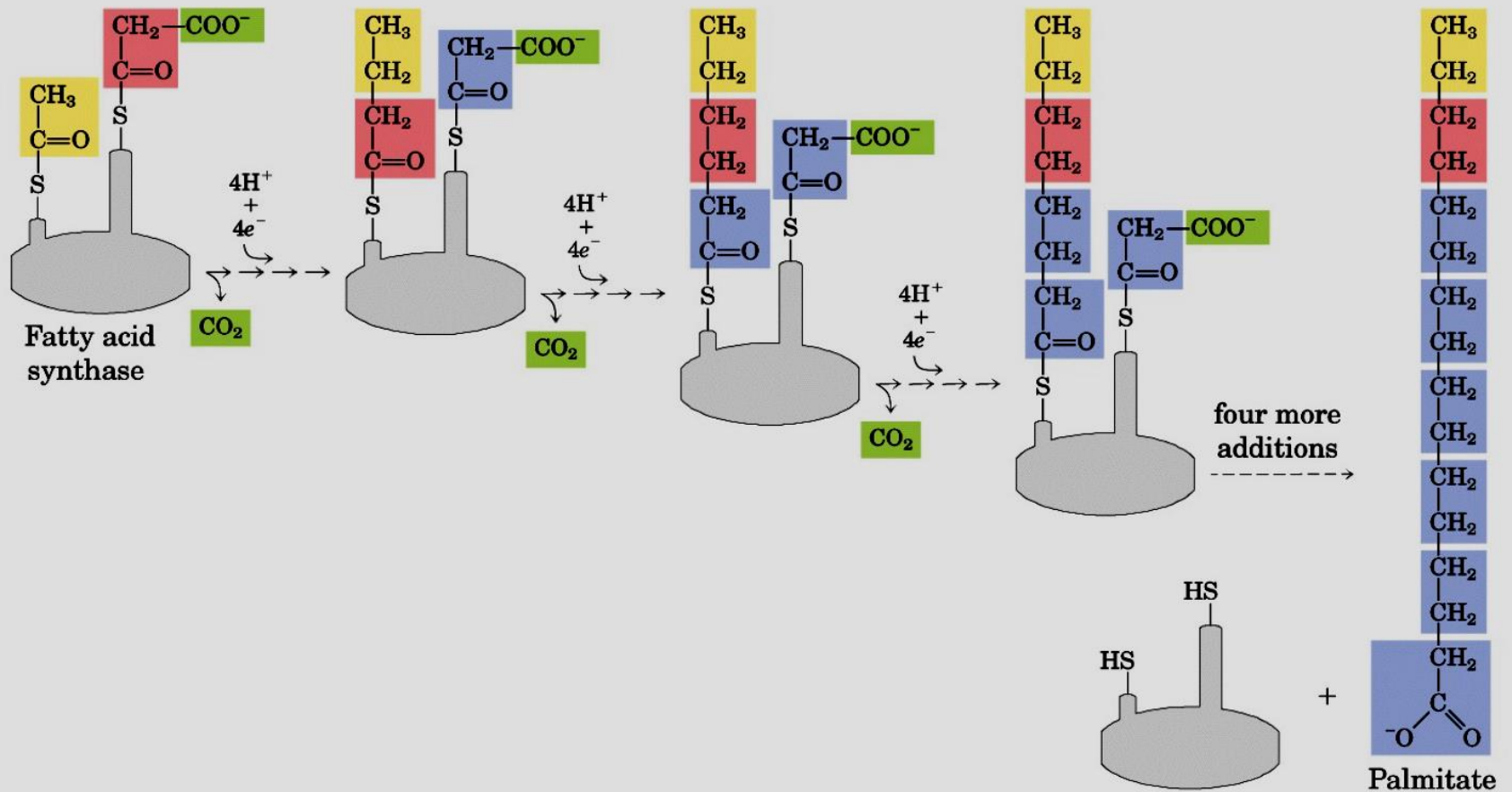
Portanto:

Grupo acetato é adicionado no começo.

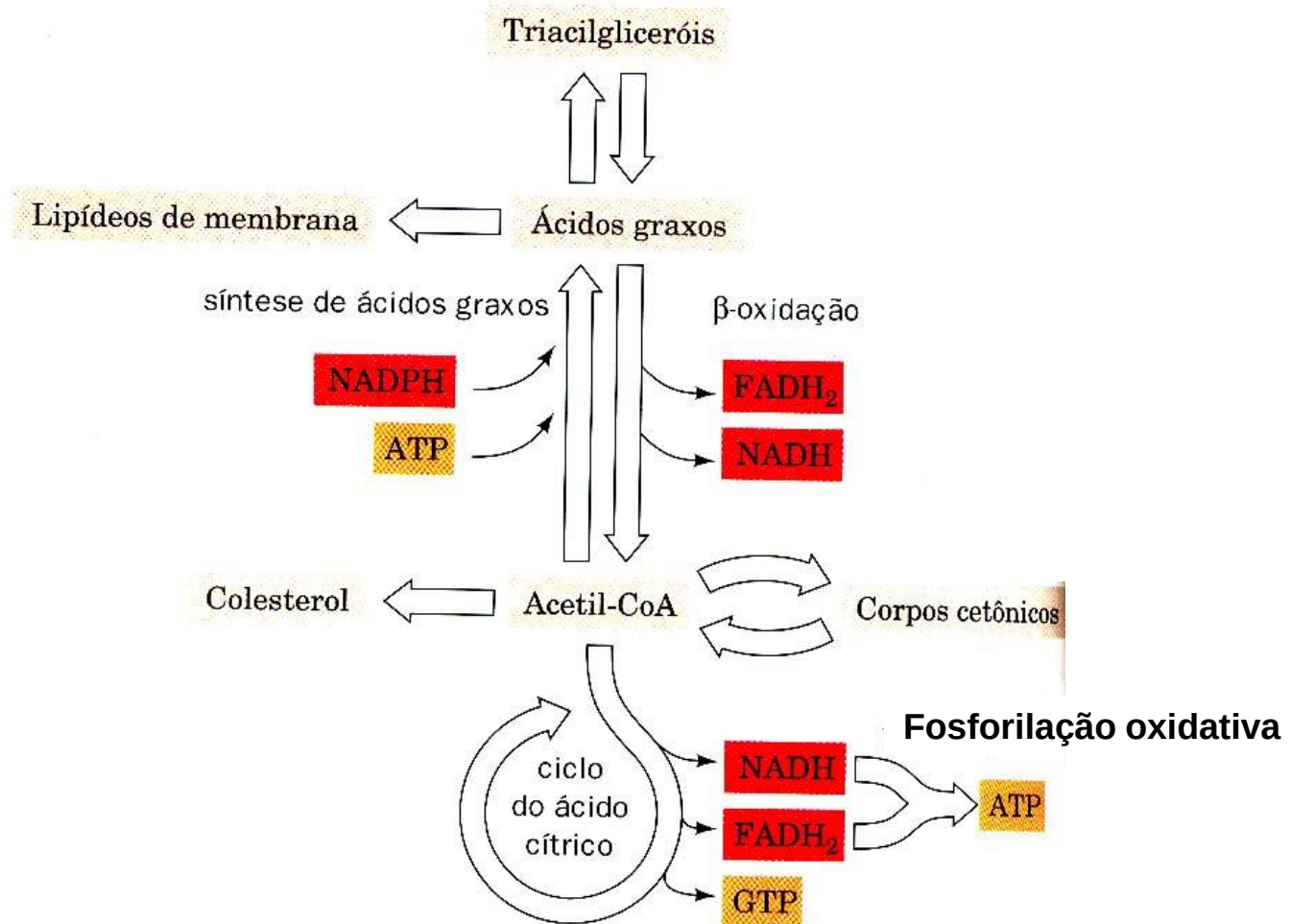
Então é necessário 1 malonato para estender a cadeia por 2 carbonos.

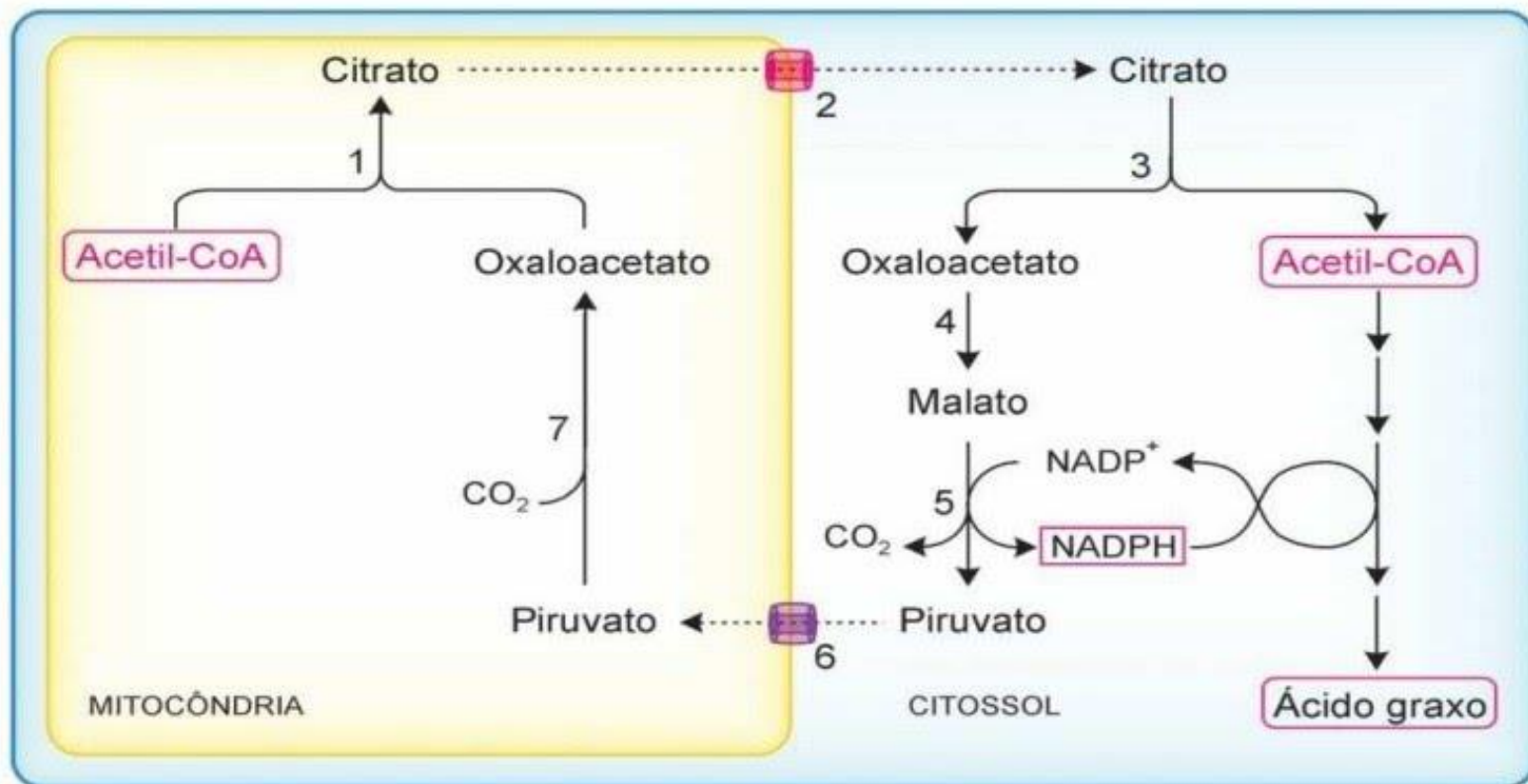
3C = Malonato
2C = Acetato
1C = CO₂





Resumo do metabolismo de lipídeos

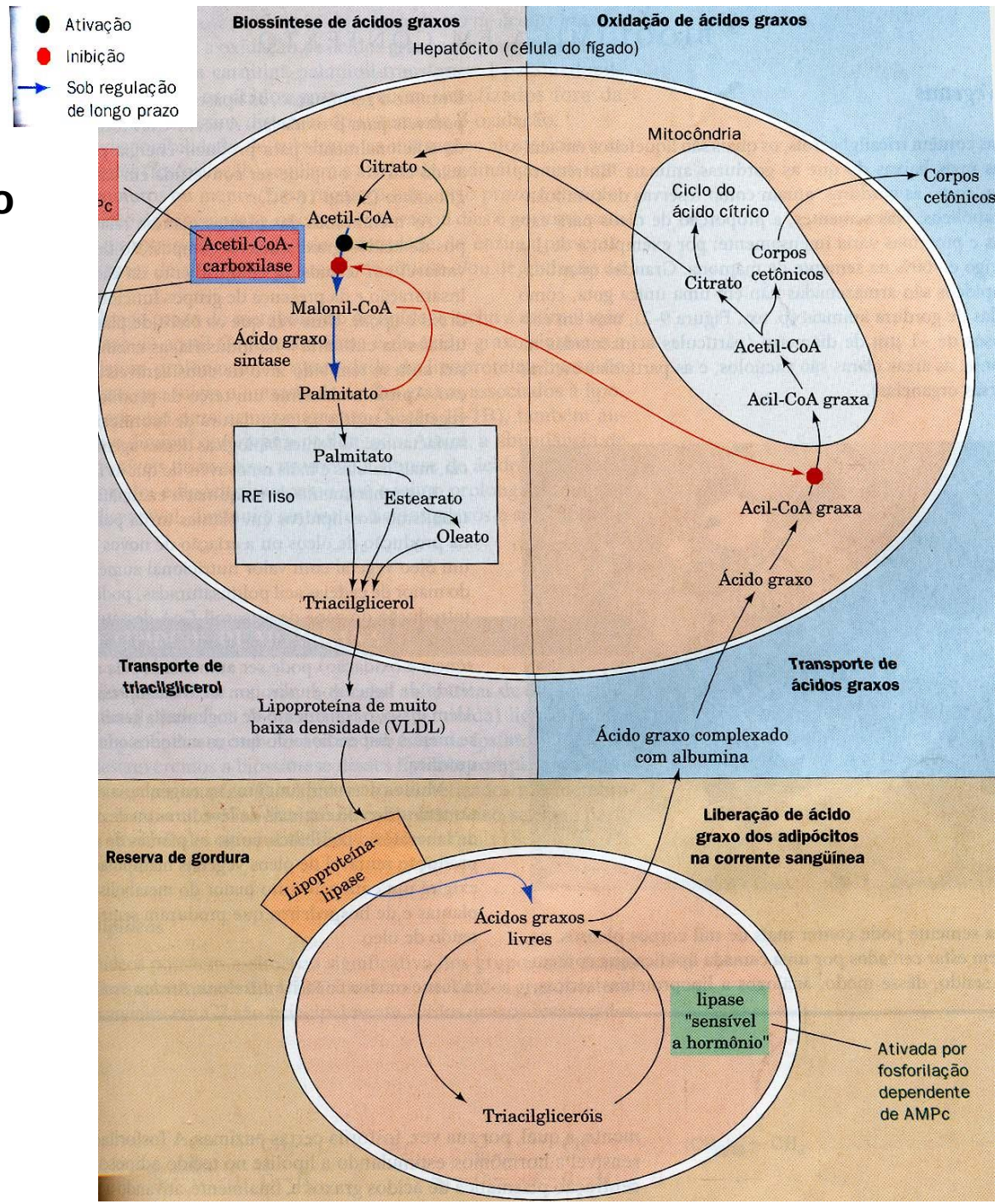




- (1) *citrato sintase*
- (2) *tricarboxilato translocase*
- (3) *citrato liase*
- (4) *malato desidrogenase*

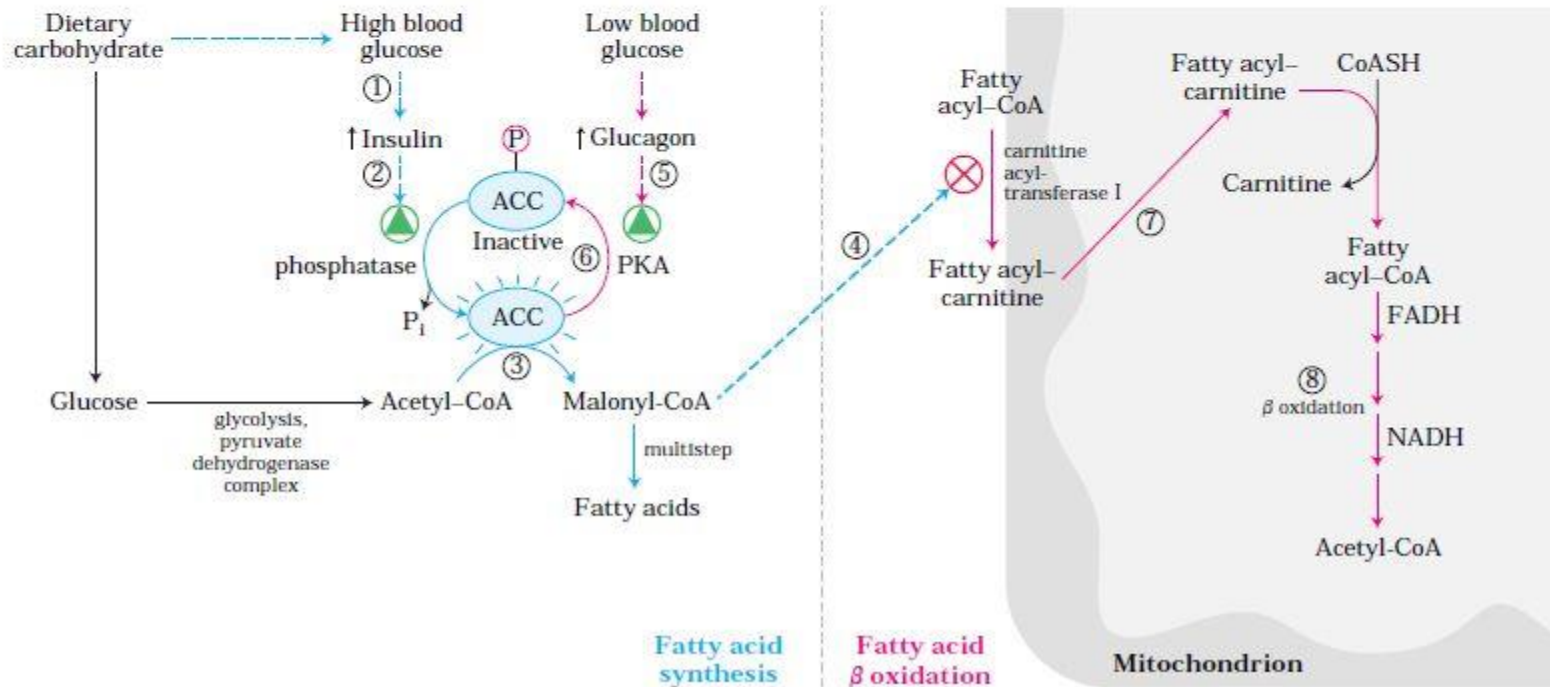
- (5) *enzima málica*
- (6) *piruvato translocase*
- (7) *piruvato carboxilase*

Regulação do metabolismo de ácidos graxos



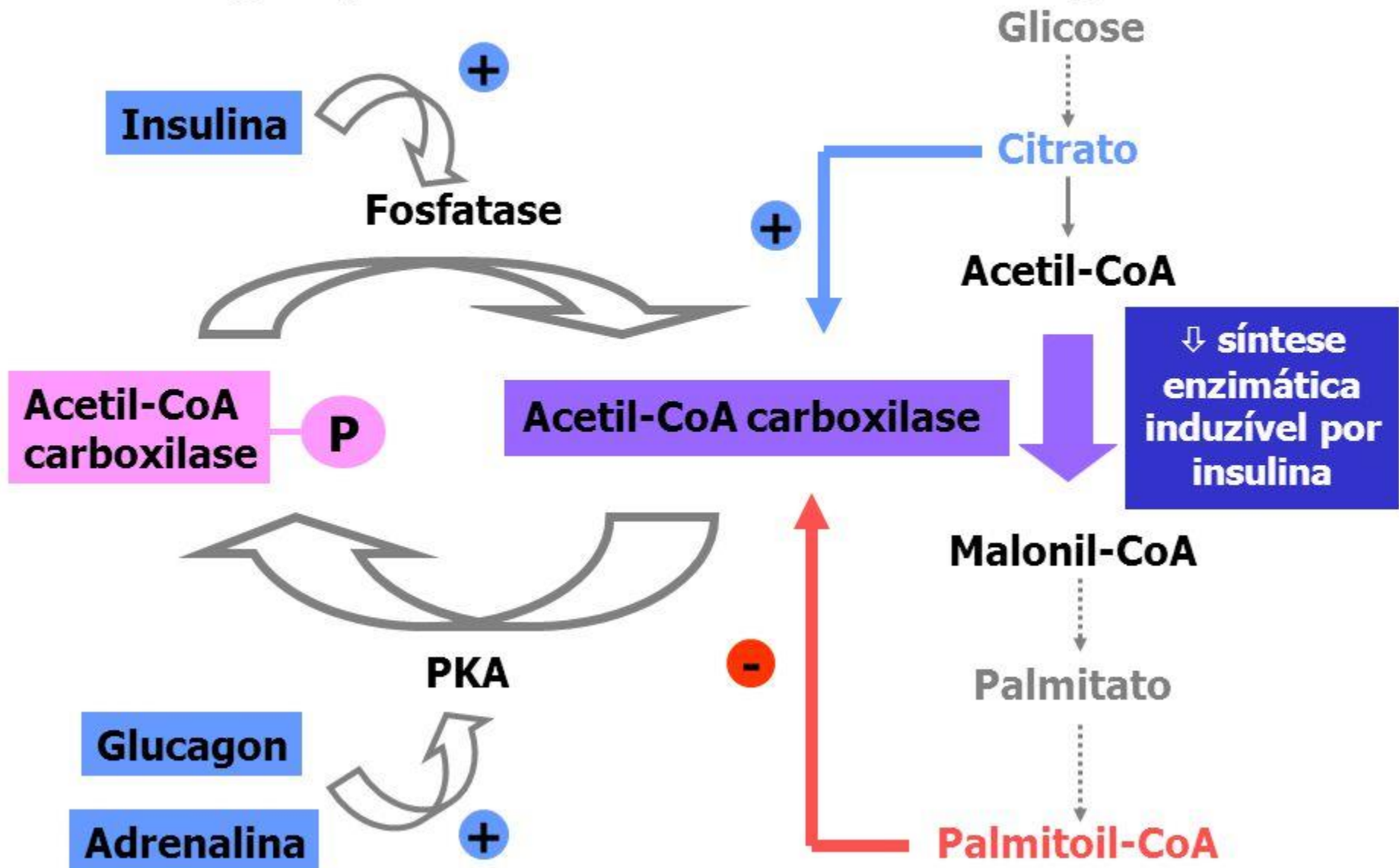
Regulação da β -oxidação

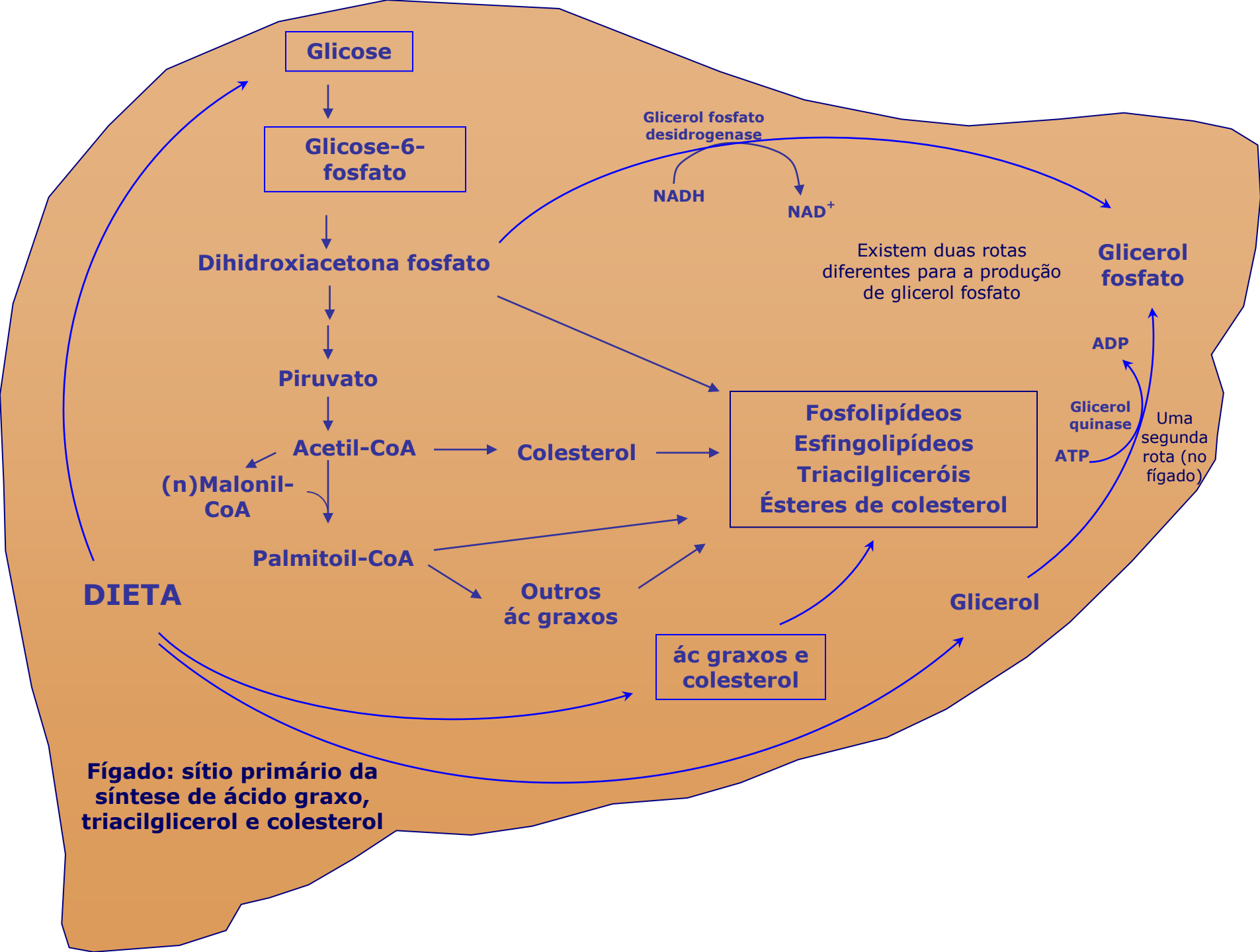
- CAT I é inibida por **malonil-CoA**, um intermediário da síntese de ácidos graxos.
- Síntese de malonil-CoA pela acetil-CoA carboxilase é *inibida* por glucagon e adrenalina e *estimulada* por insulina.



Regulação do Metabolismo dos TAG

Regulação da biossíntese de ácidos graxos

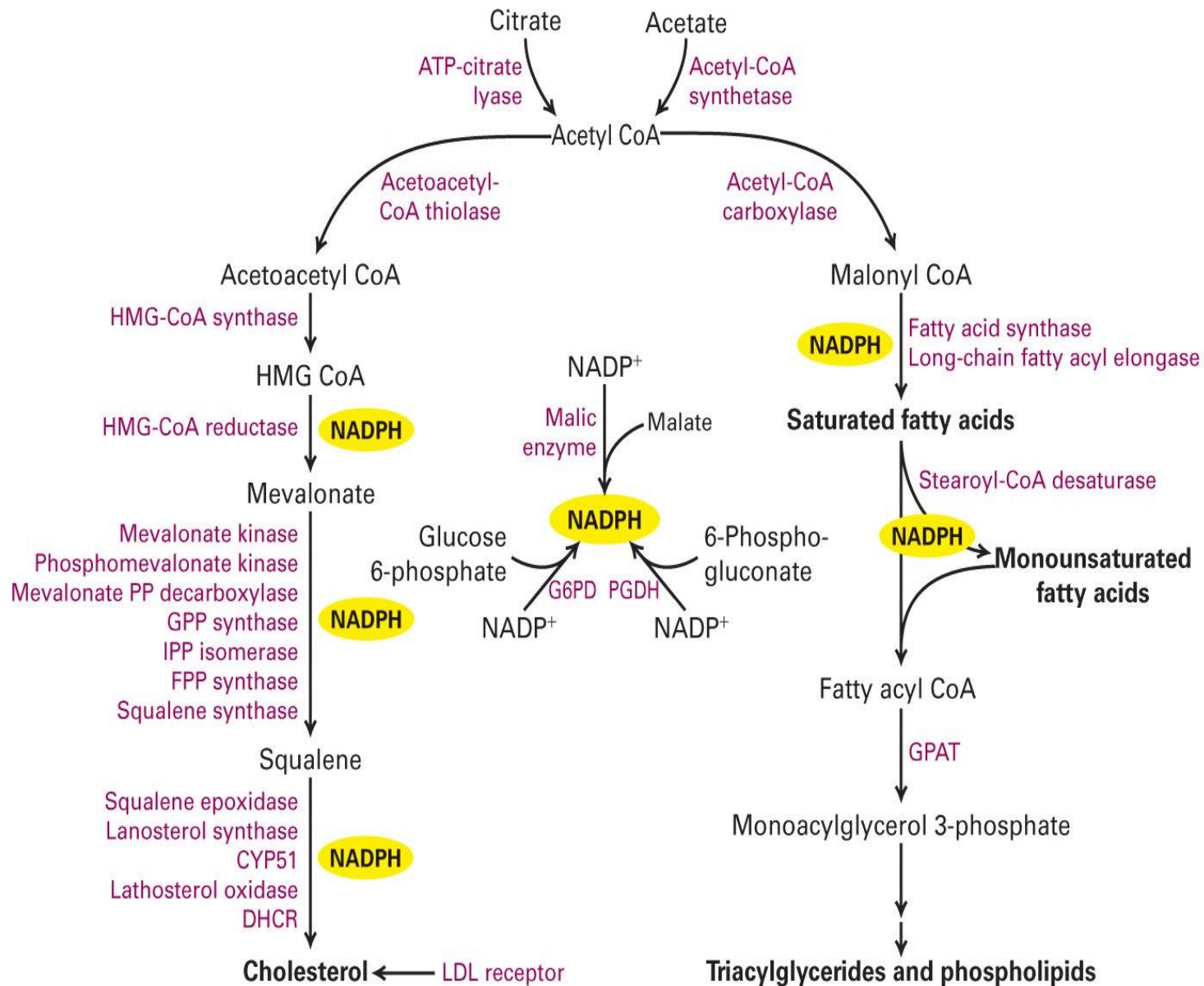




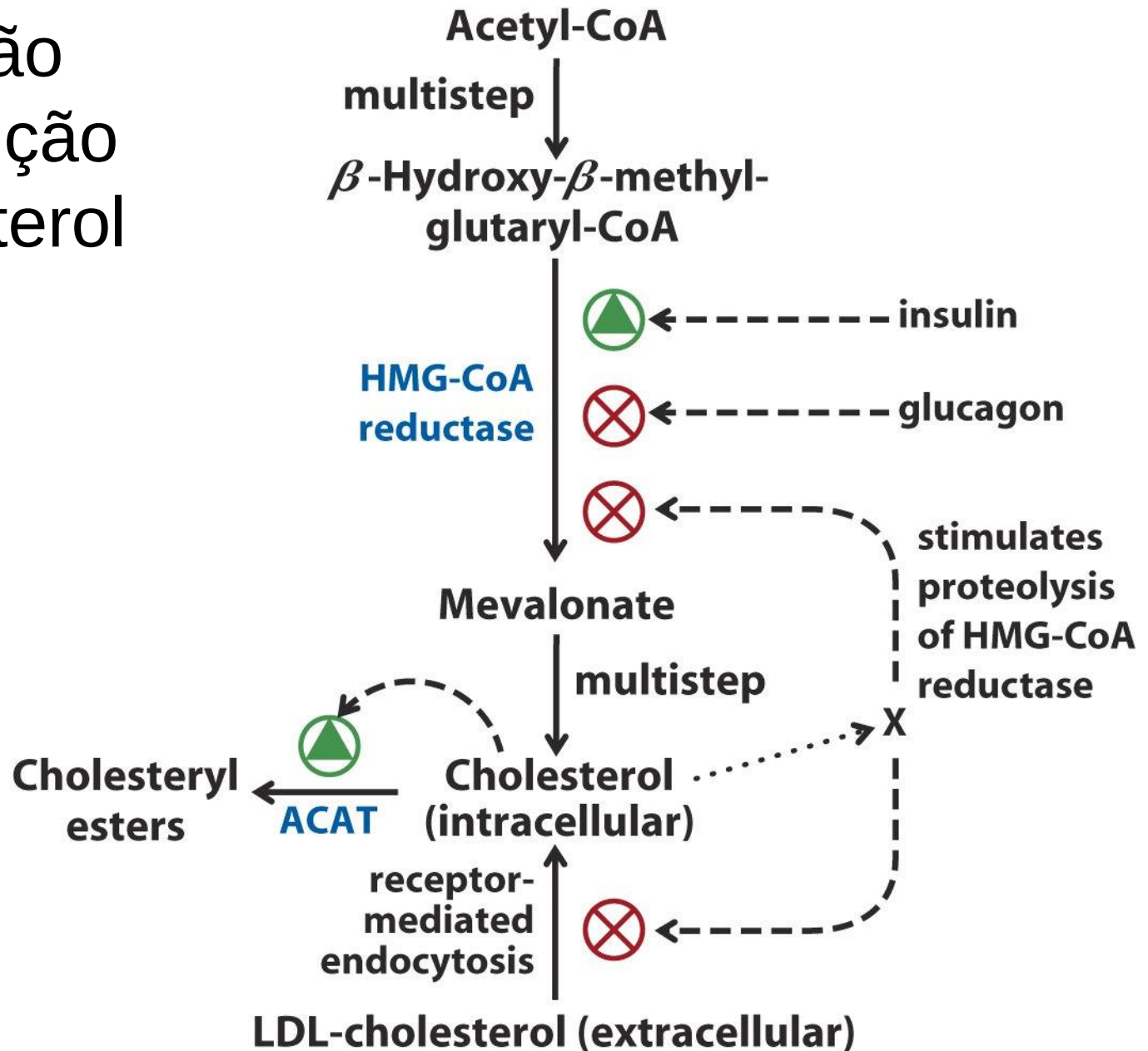
Cholesterol

Funções de colesterol

1. Composto essencial da membrana de vertebrados.
2. Precursor de hormônios esteróides e sais biliares.
3. Precursor de vitamina D.
4. Não essencial para dieta humana como os tecidos são capazes de sintetizar colesterol



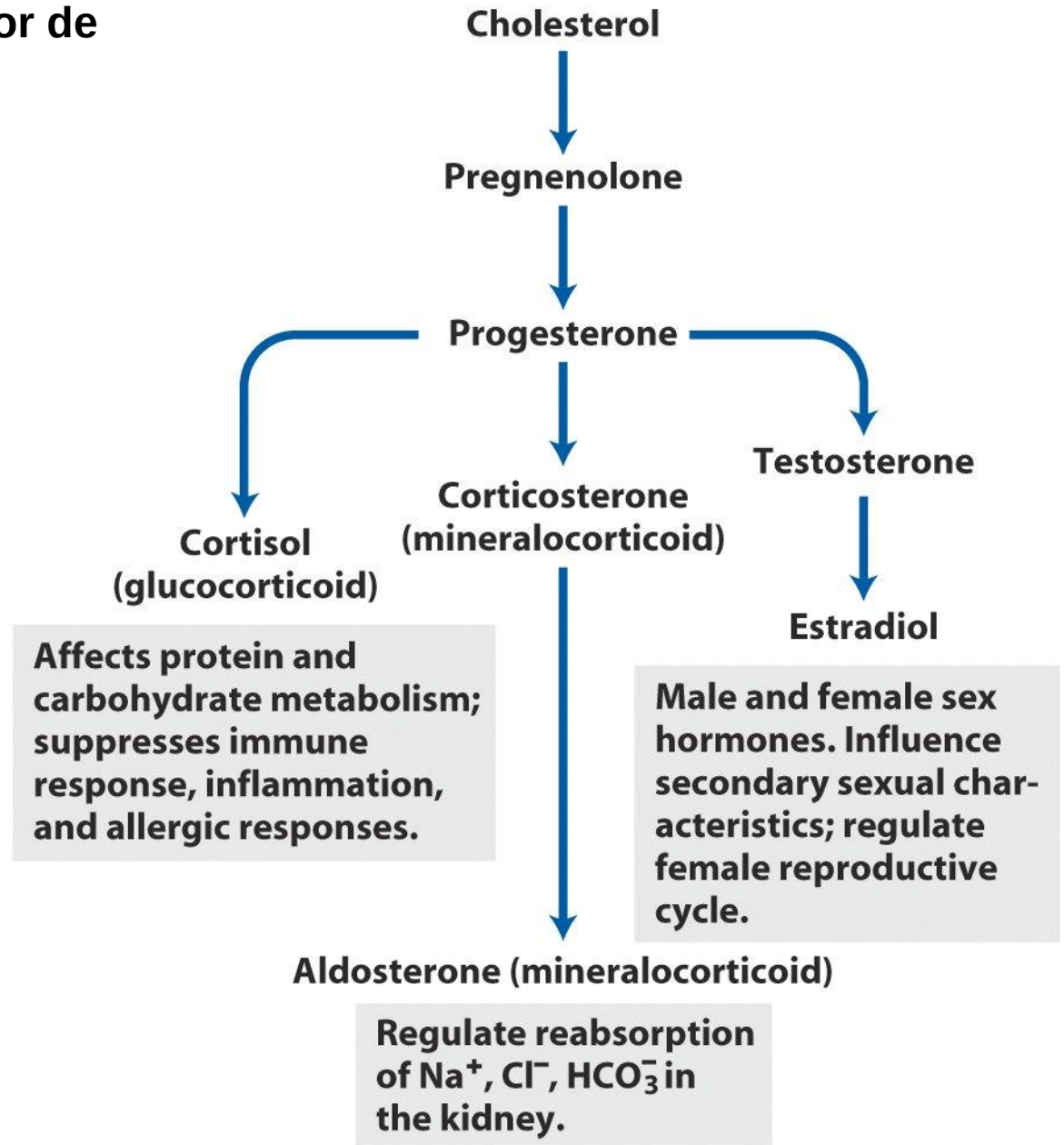
Regulação da produção de colesterol

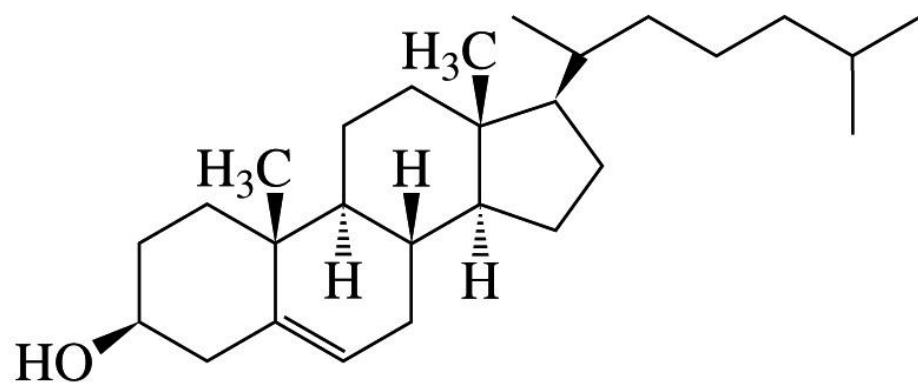


Hiperlipidemia tipo 1

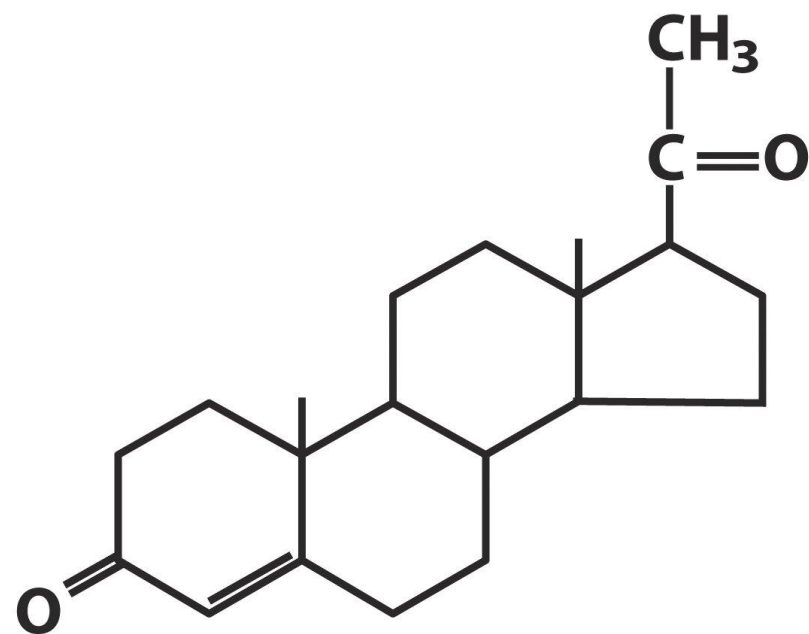
- Concentrações elevadas de quilomícrons.
- Devido defeitos do reconhecimento quilomícrons e célula alvo ou defeitos na lipoproteína lipase
- Sintomas:
 - Triacilglicerol no plasma > 1000 mg/dL
 - Xantomas eruptivo e pancreatite

Colesterol como precursor de hormônios esteroides



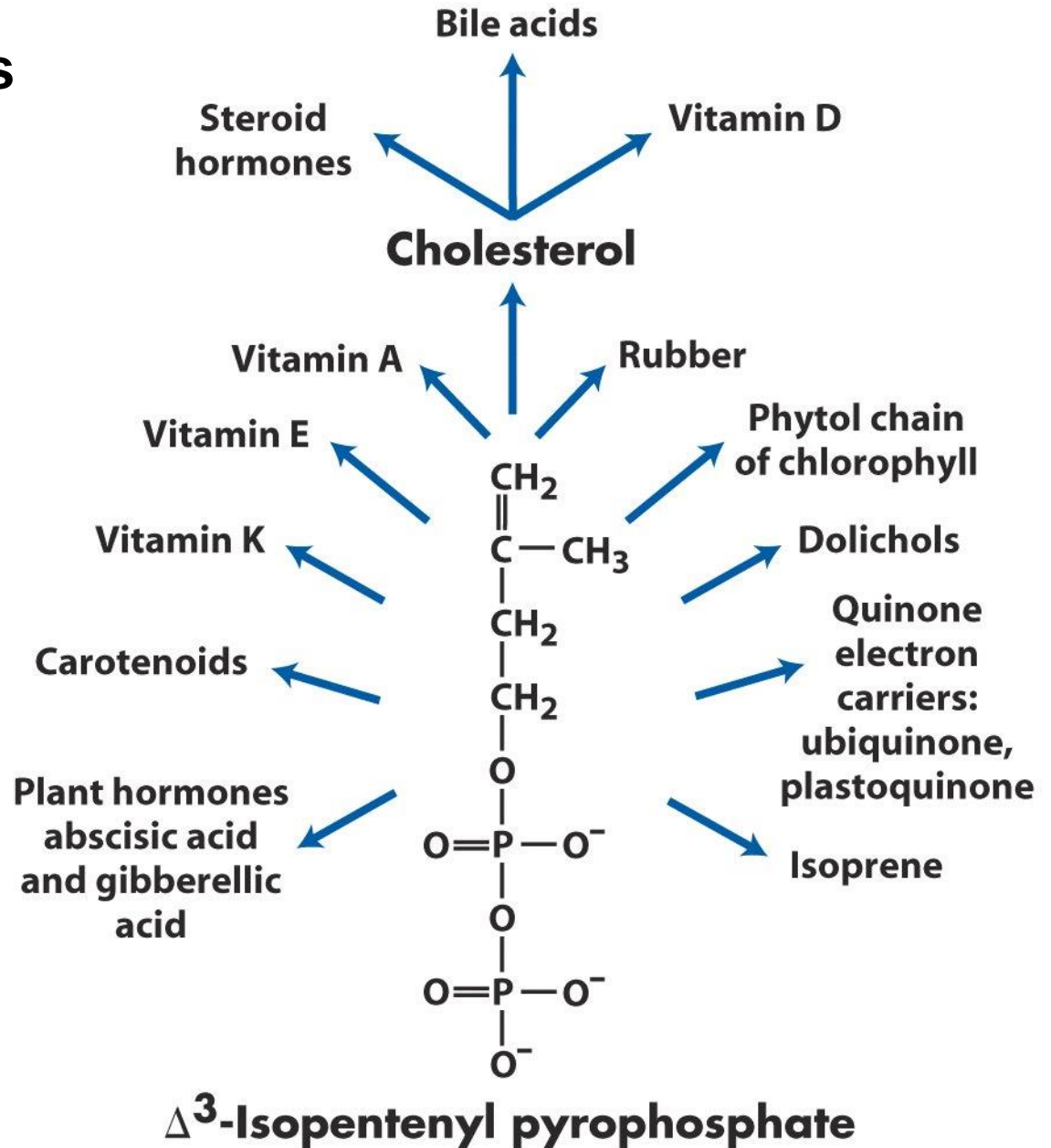


cholesterol



Progesterone

Produtos naturais derivados de isopreno ativado



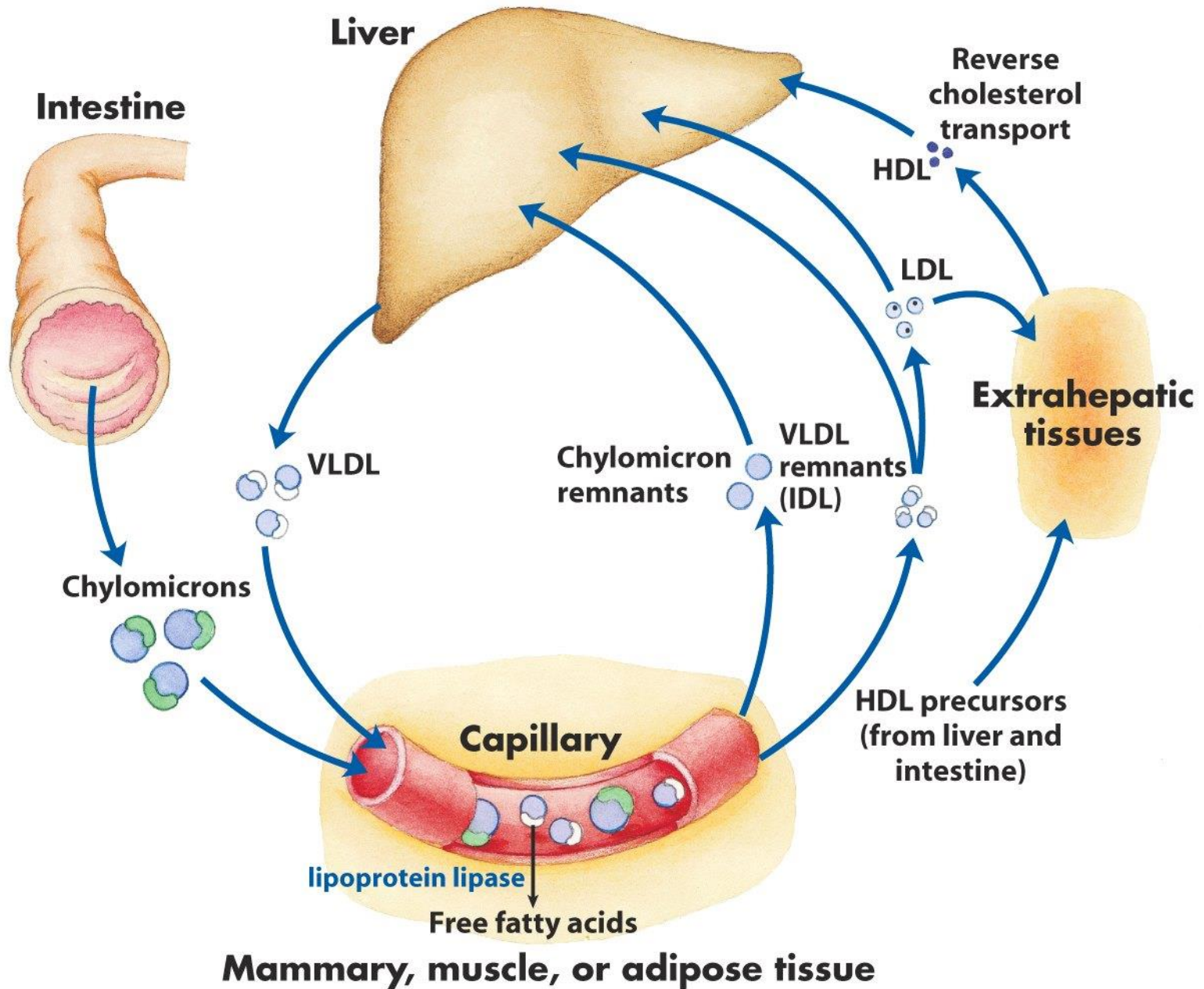
Clases de Lipoproteínas

TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

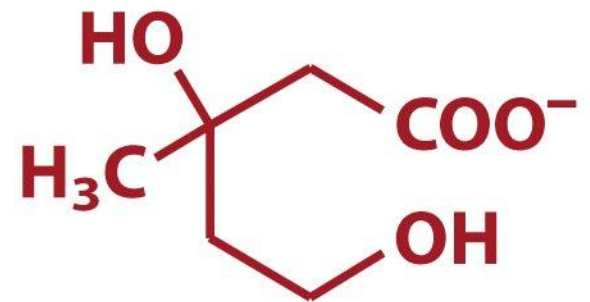
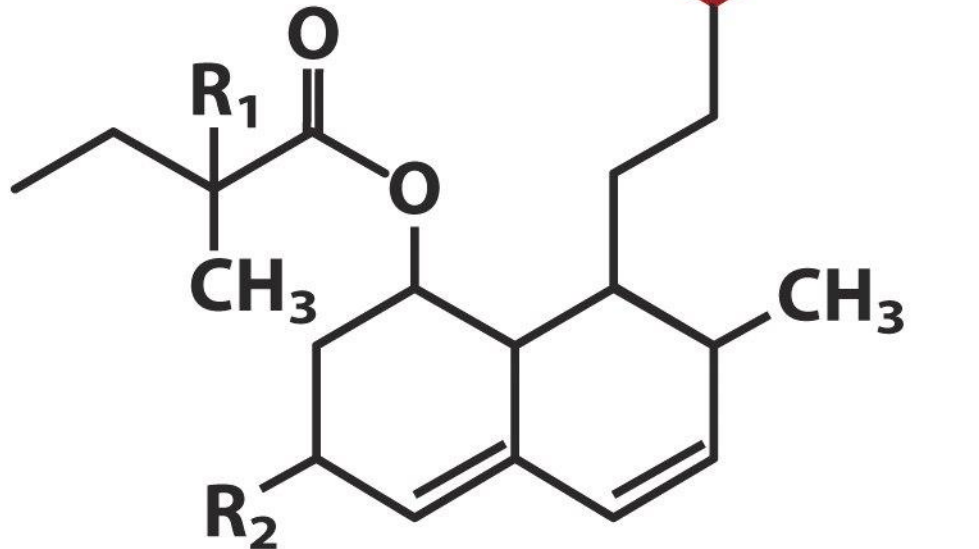
<i>Lipoprotein</i>	<i>Density (g/mL)</i>	<i>Composition (wt %)</i>				
		<i>Protein</i>	<i>Phospholipids</i>	<i>Free cholesterol</i>	<i>Cholesteryl esters</i>	<i>Triacylglycerols</i>
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006-1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063-1.210	55	24	2	15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

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

Colesterol “mau” versus colesterol “bom”



Inibidores da HMG-CoA Reductase



Mevalonate

$R_1 = H$

$R_2 = H$

Compactin

$R_1 = CH_3$

$R_2 = CH_3$

Simvastatin (Zocor)

$R_1 = H$

$R_2 = OH$

Pravastatin (Pravachol)

$R_1 = H$

$R_2 = CH_3$

Lovastatin (Mevacor)

Doenças relacionadas a acúmulo de colesterol e lipídeos

Hipercolesterolemia familiar

- Defeito genético atrapalha a incorporação de LDL em células, resultando em acumulação de colesterol no sangue.
 - Homozigotos: 680 mg/dL (aterosclerose na infância)
 - Heterozigotos: 300 mg/dL (aterosclerose no adulto)
 - Nível normal: 175 mg/dL
- Tratado com inibidores de biossíntese de colesterol..