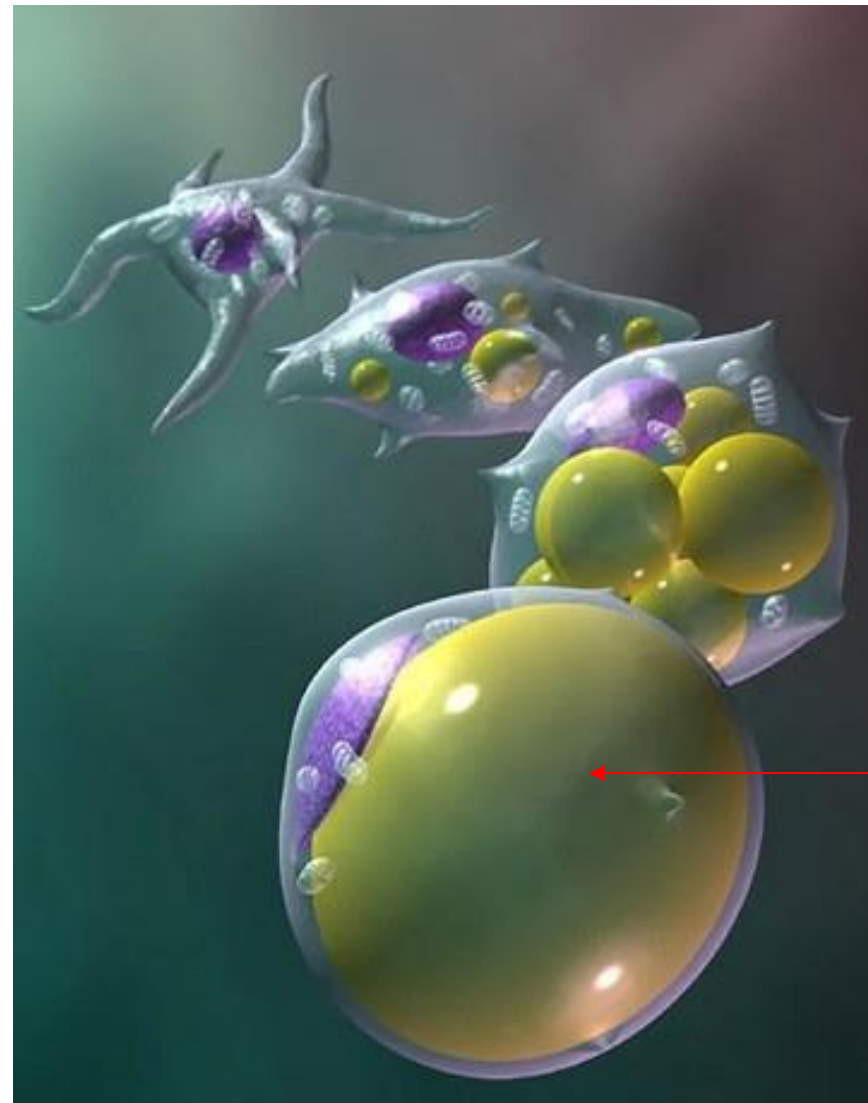


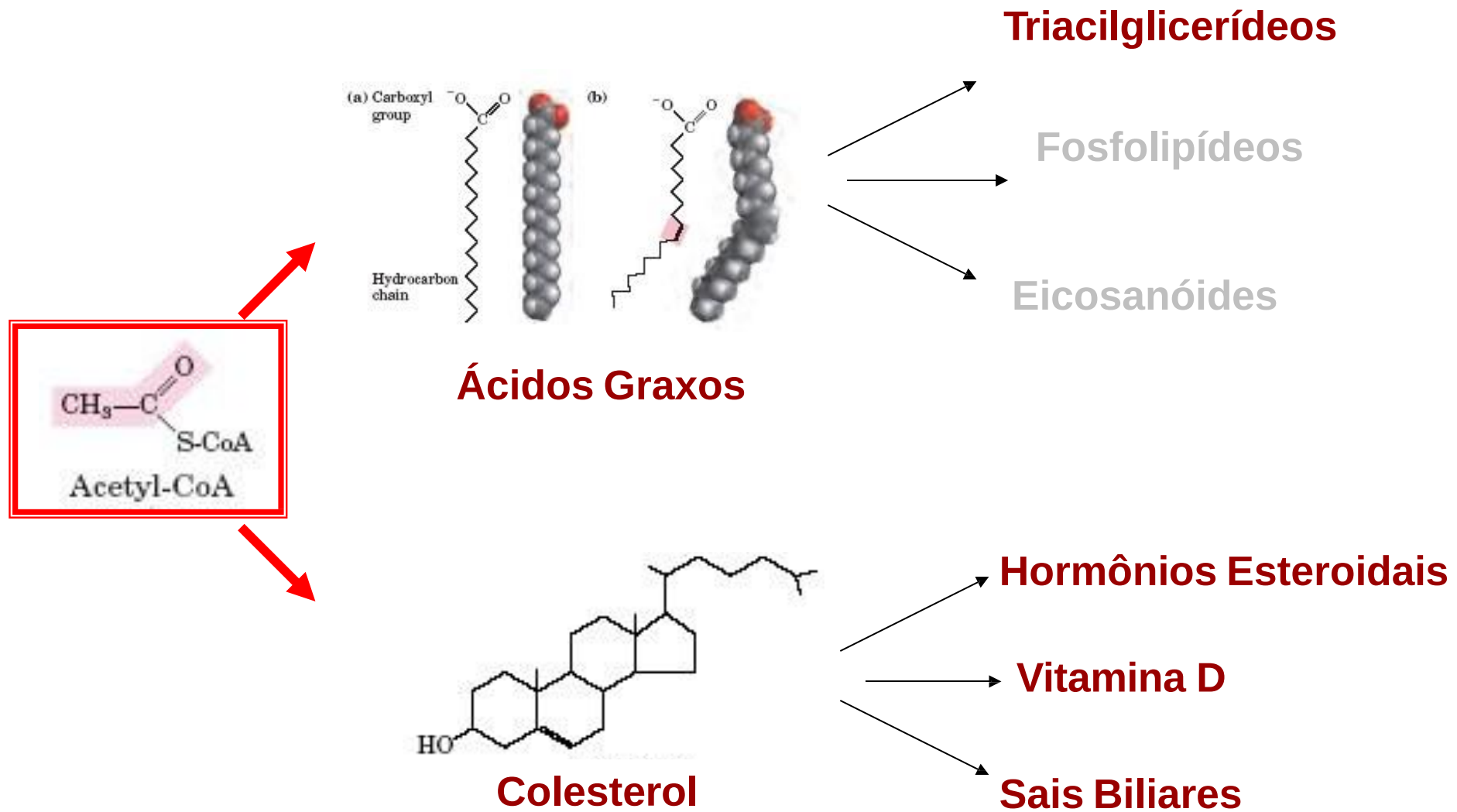
Adipogênese



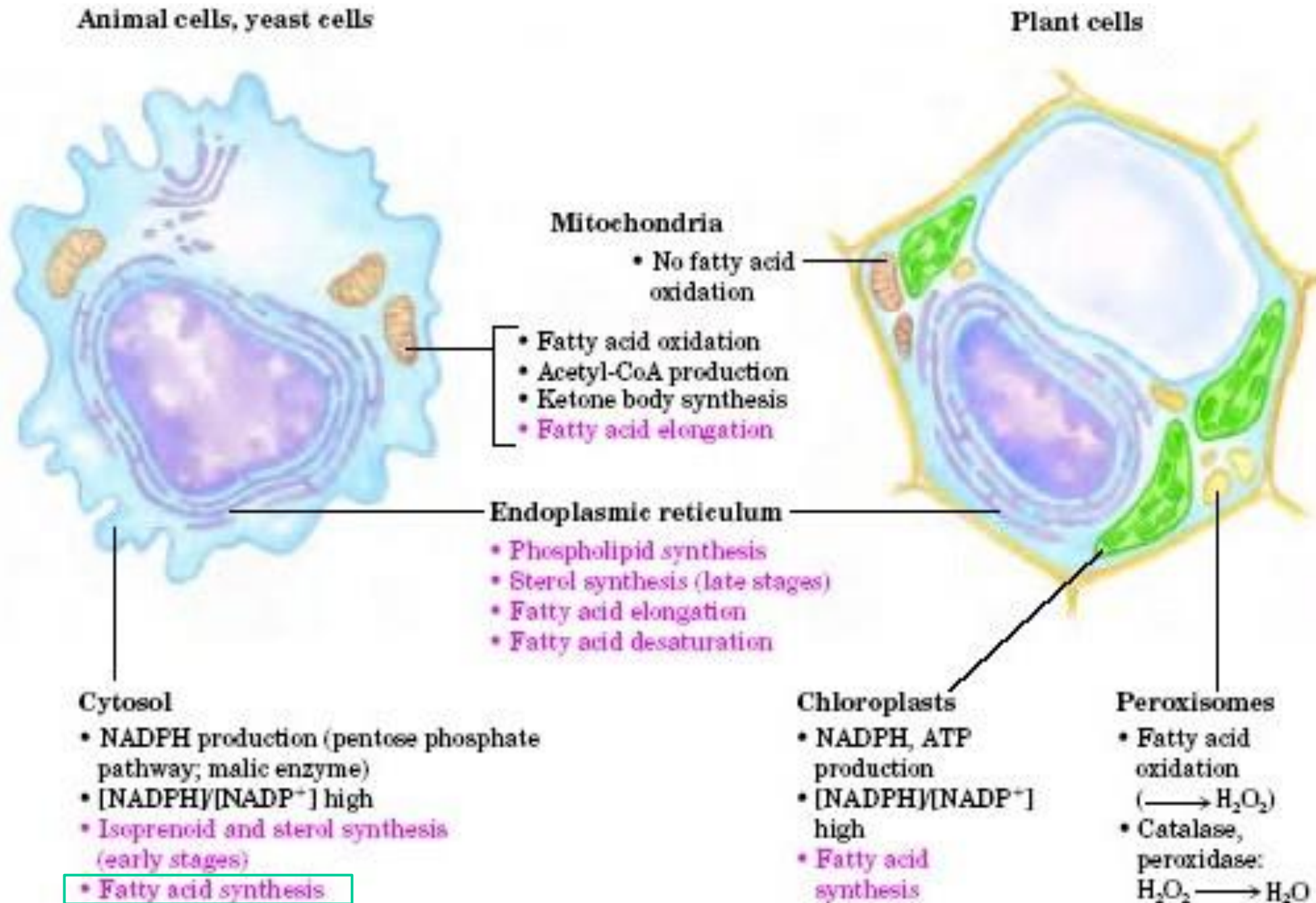
Triacilglicerídeos

Aumento do estoque de triglicerídeos numa célula adiposa

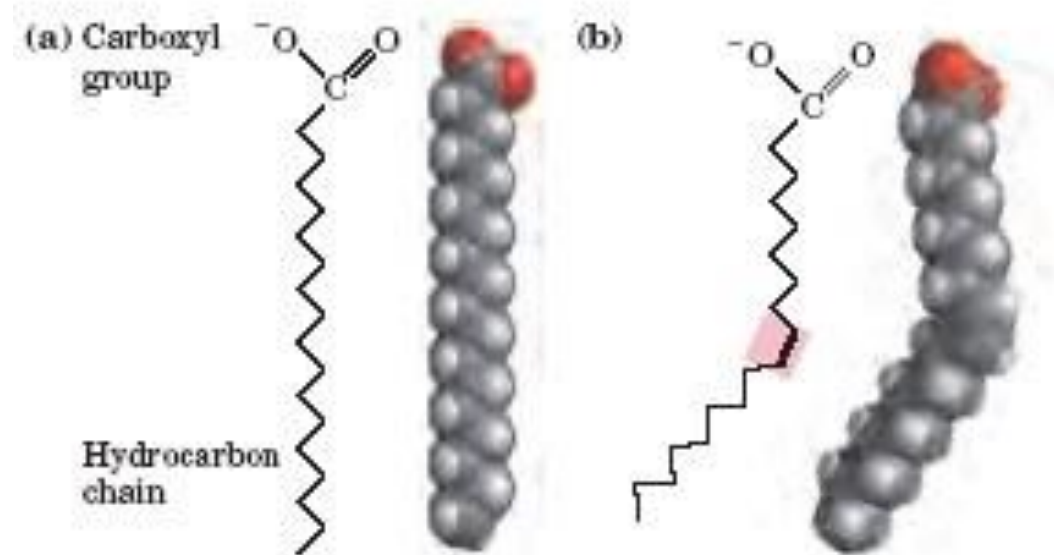
BIOSSÍNTESE DE LIPÍDEOS



Onde ocorre a síntese de lipídeos??



Biossíntese de Ácidos Graxos

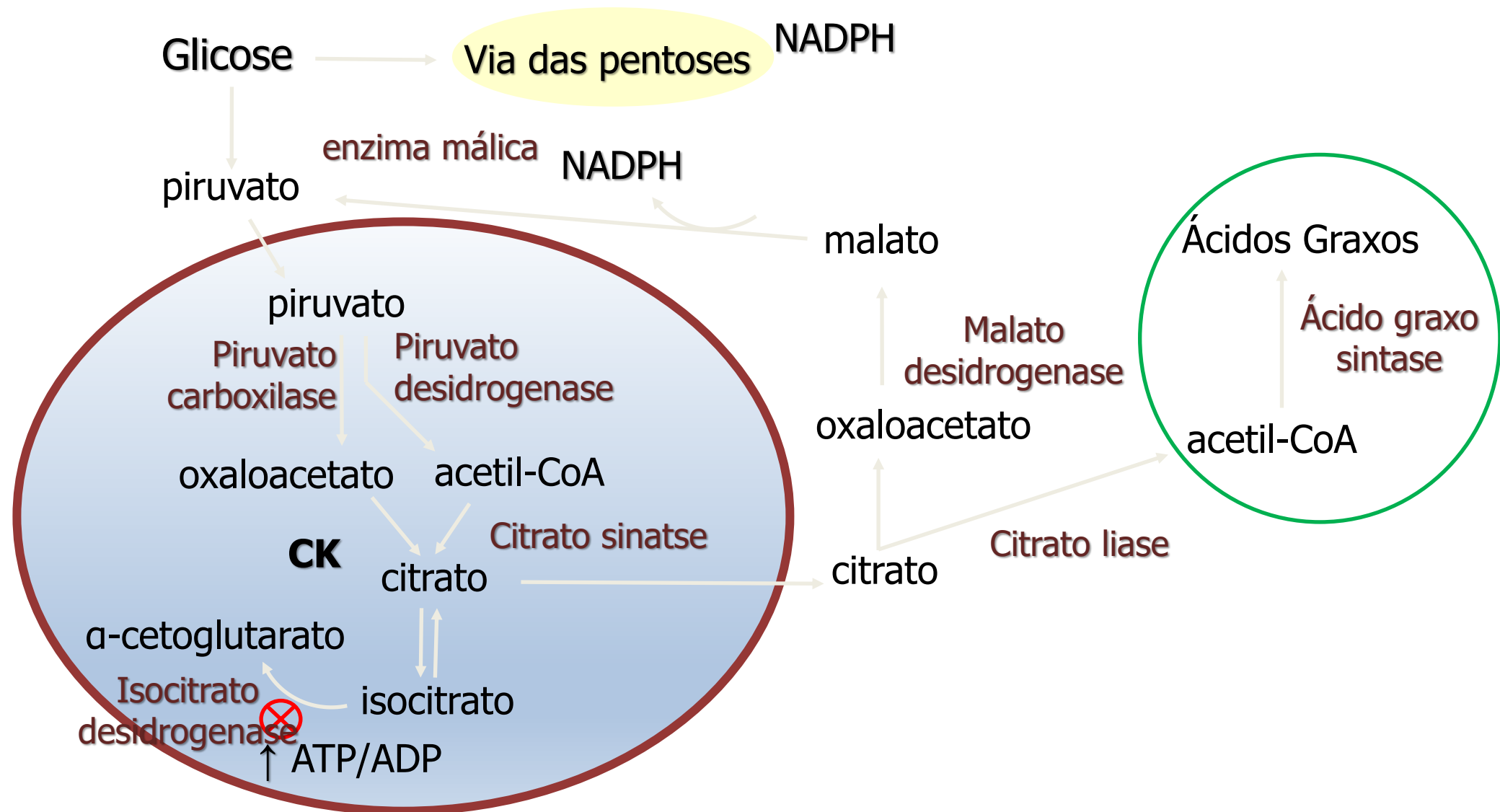


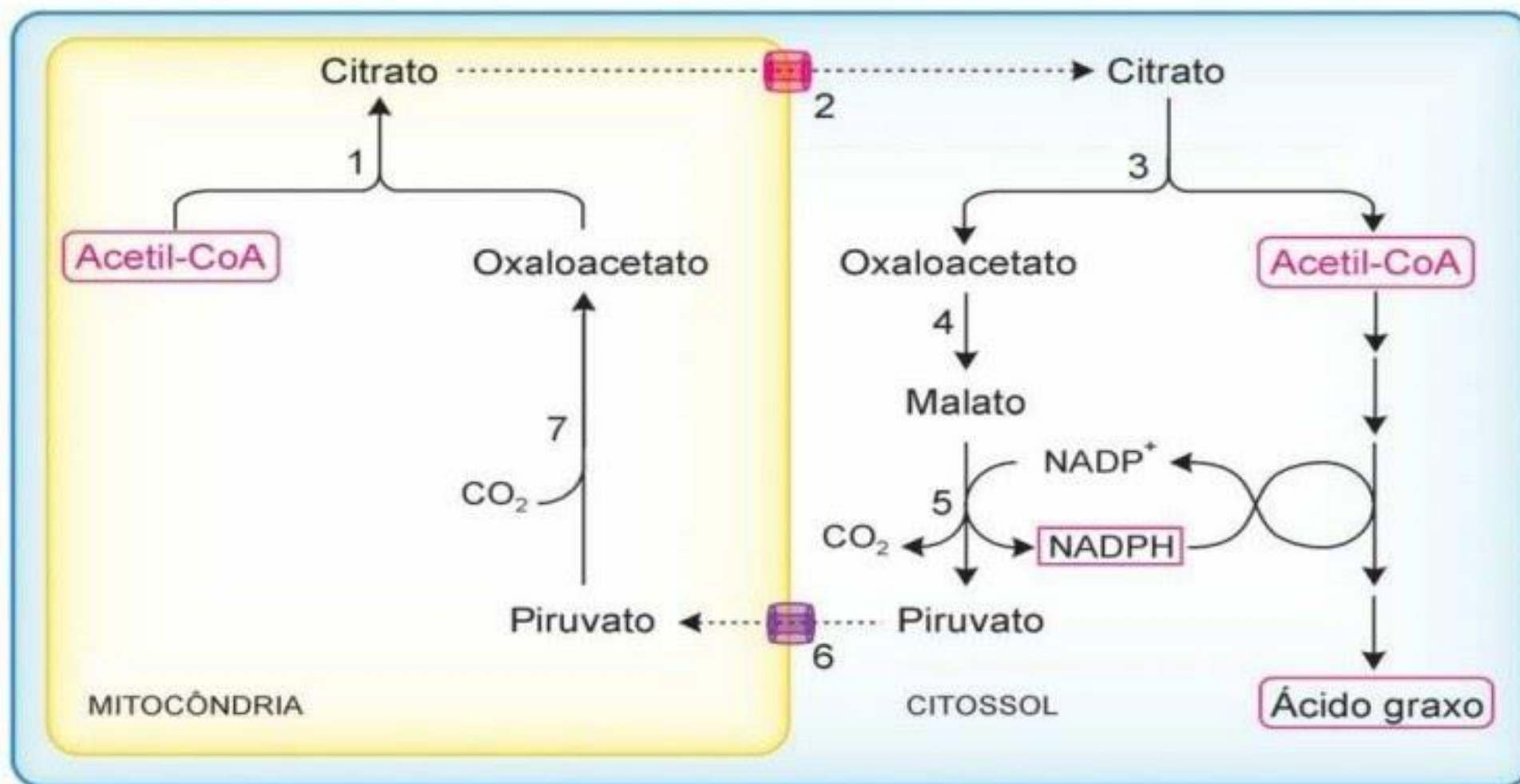
Síntese de Ácidos Graxos

Etapas

- Transporte de acetil-CoA para o citossol sob a forma de citrato.
- Ativação do acetil-CoA à malonil-CoA (carboxilação).
- **Elongamento da cadeia de carbonos pelo complexo multienzimático chamado de sintase de ácidos graxos.**

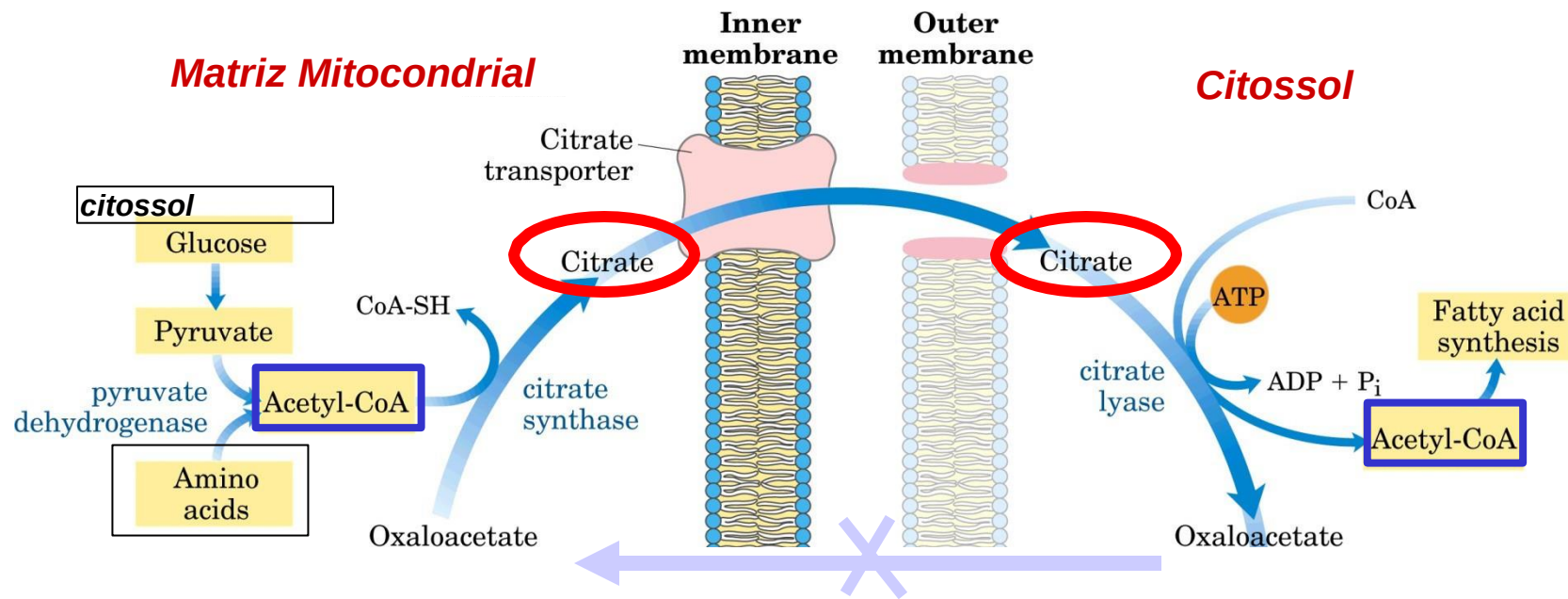
A biossíntese dos AGs a partir de carboidratos ou aminoácidos acontece logo após uma refeição





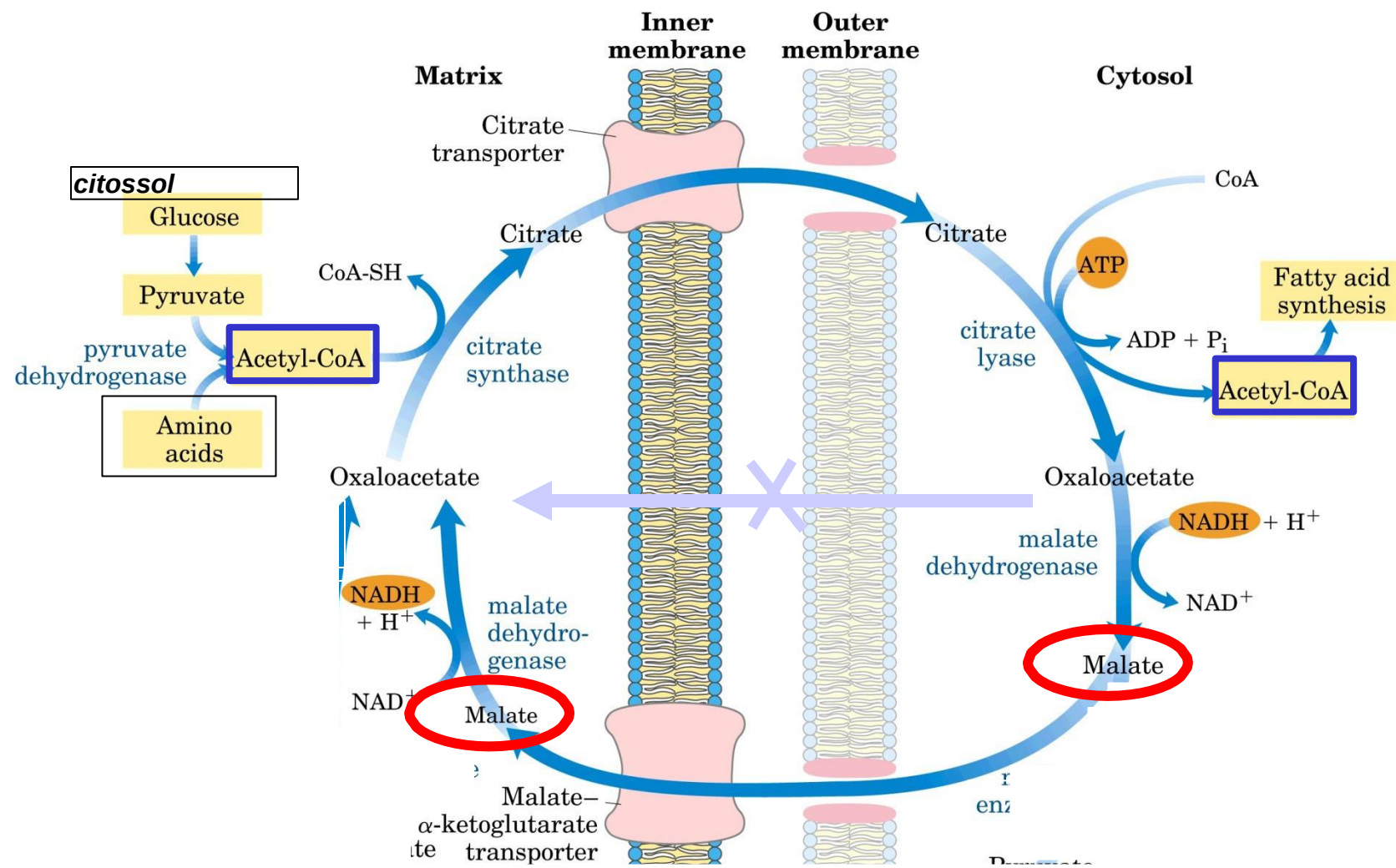
- (1) *citrato sintase*
- (2) *tricarboxilato translocase*
- (3) *citrato liase*
- (4) *malato desidrogenase*

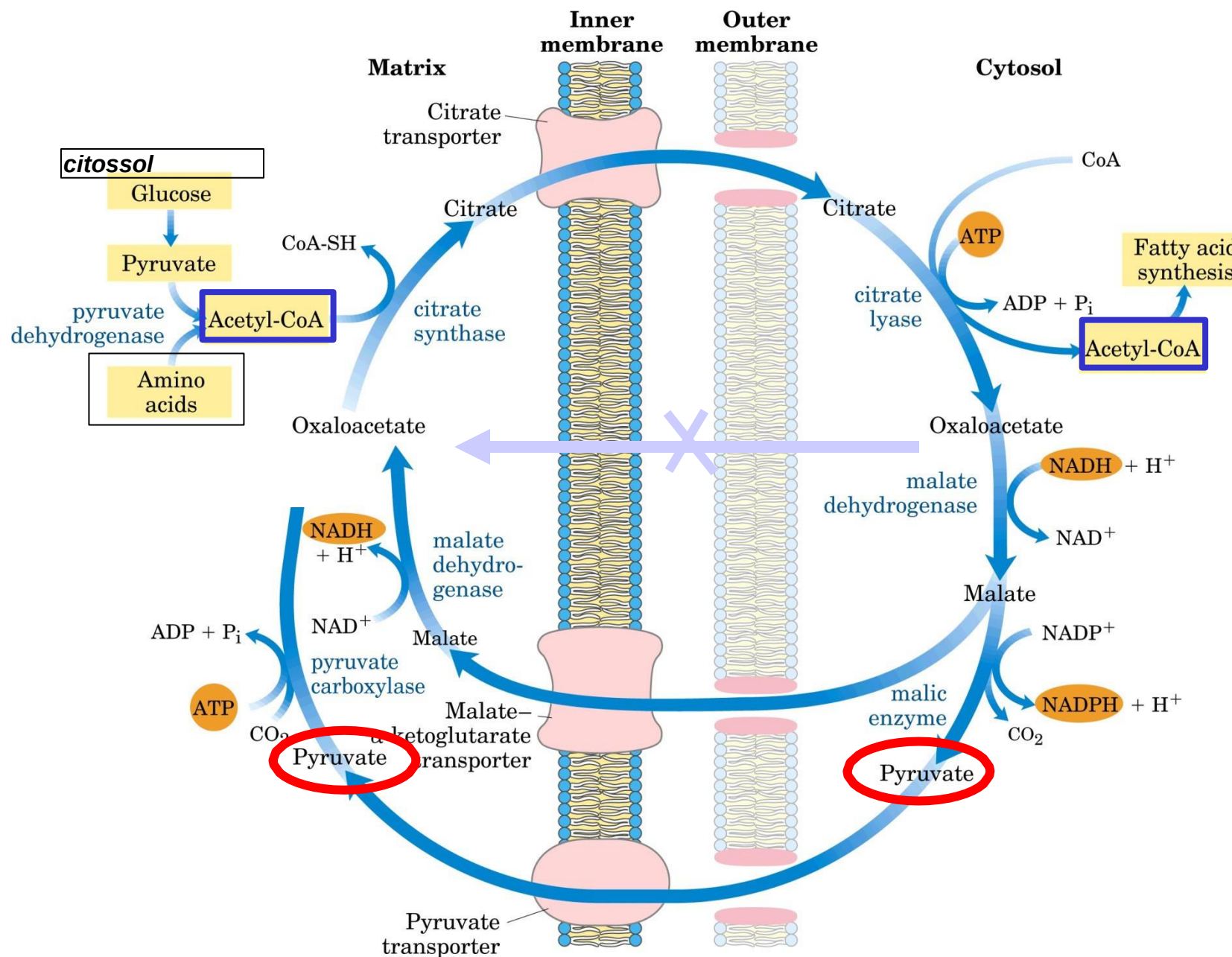
- (5) *enzima málica*
- (6) *piruvato translocase*
- (7) *piruvato carboxilase*



Transporte de Acetil-CoA via Citrato

- Acetyl-CoA mitocondrial é transferido para o citossol na forma de citrato.





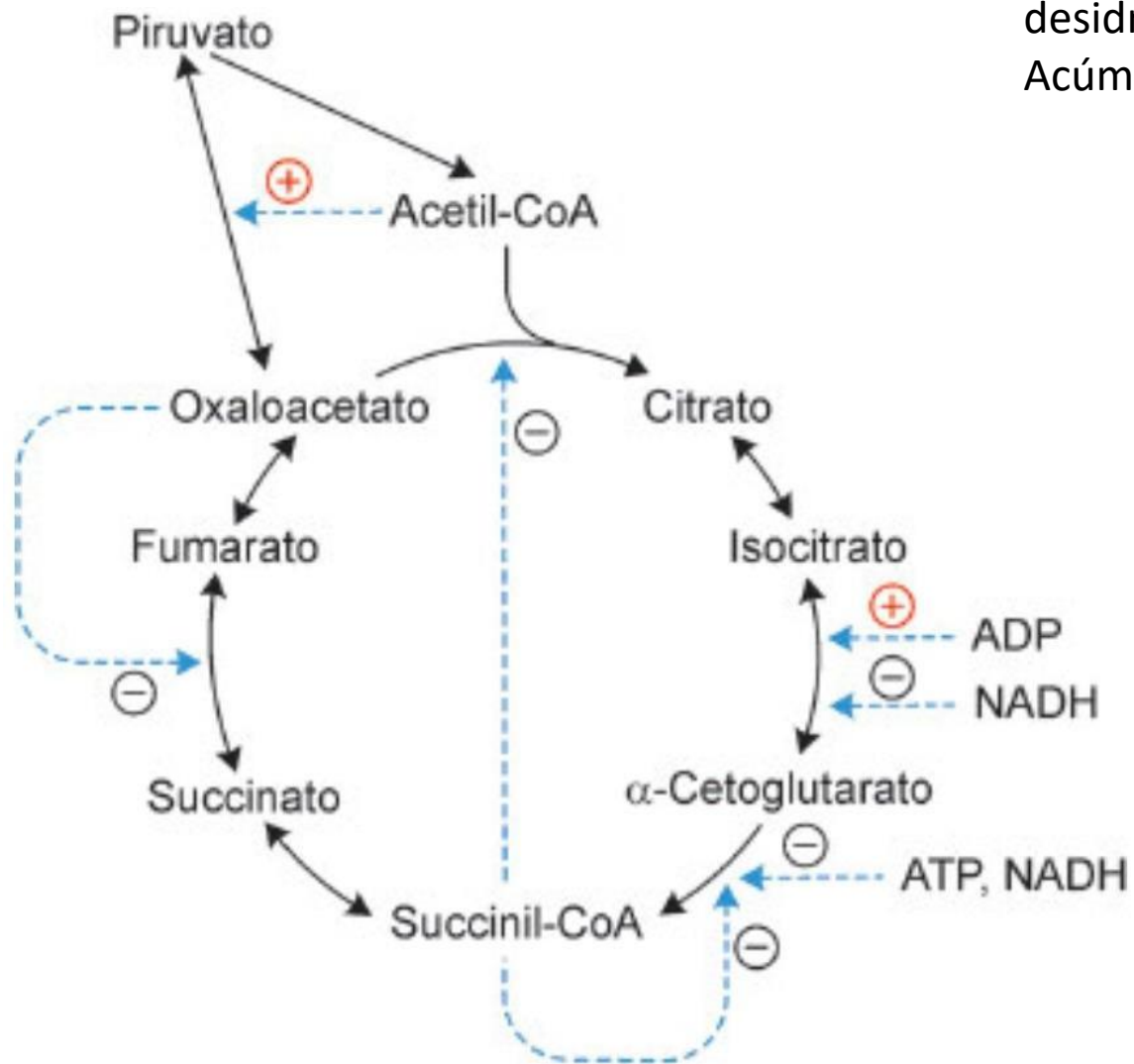
A acetil-CoA é transportada para o citosol sob a forma de citrato.

Gera um NADPH e oxalacetato se regenera na mitocôndria.

Uma breve explicação. Em situação de alta oferta de nutrientes:

Mas por que o citrato se acumula?

- Razão ATP/ADP alta.
 - Acúmulo de NADH e FADH₂.
 - Inibição das enzimas isocitrato desidrogenase e α -cetoglutarato desidrogenase.
- Acúmulo de isocitrato $\rightarrow$ citrato (tendência do equilíbrio).

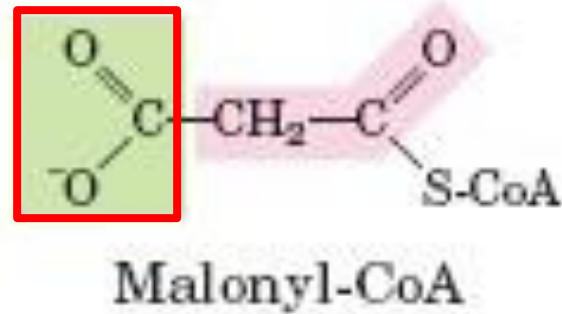


Síntese de Ácidos Graxos

Etapas

- Transporte de acetil-CoA para o citossol sob a forma de citrato.
- Ativação do acetil-CoA à malonil-CoA (carboxilação)
- Elongamento da cadeia de carbonos pelo complexo multienzimático chamado de sintase de ácidos graxos.

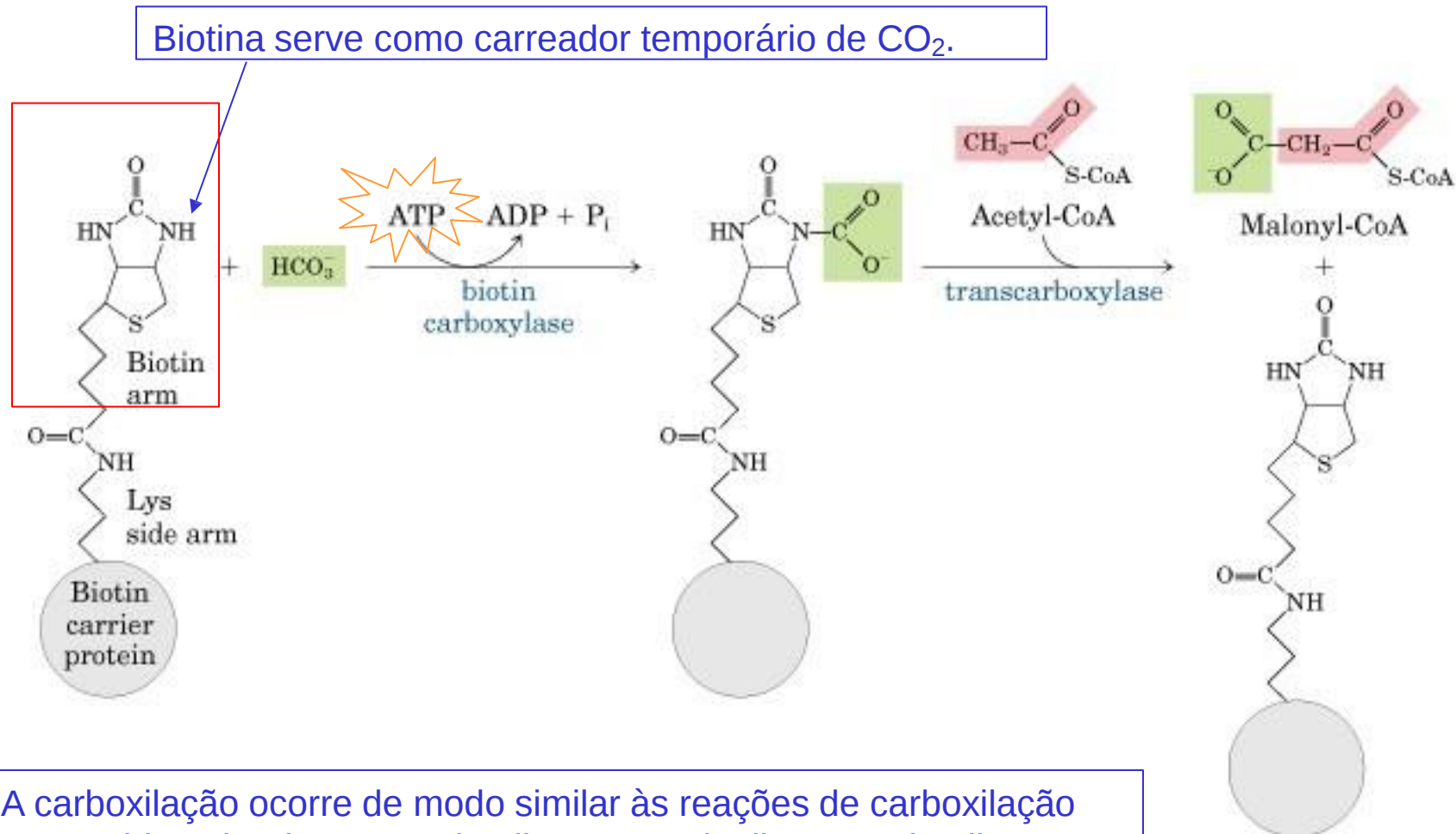
Malonil-CoA



- Acetil-CoA sofre ativação por meio da transferência de um grupo carboxila, produzindo malonil-CoA

Acetil-CoA Carboxilase (ACC)

(Promove a carboxilação da acetil-CoA)



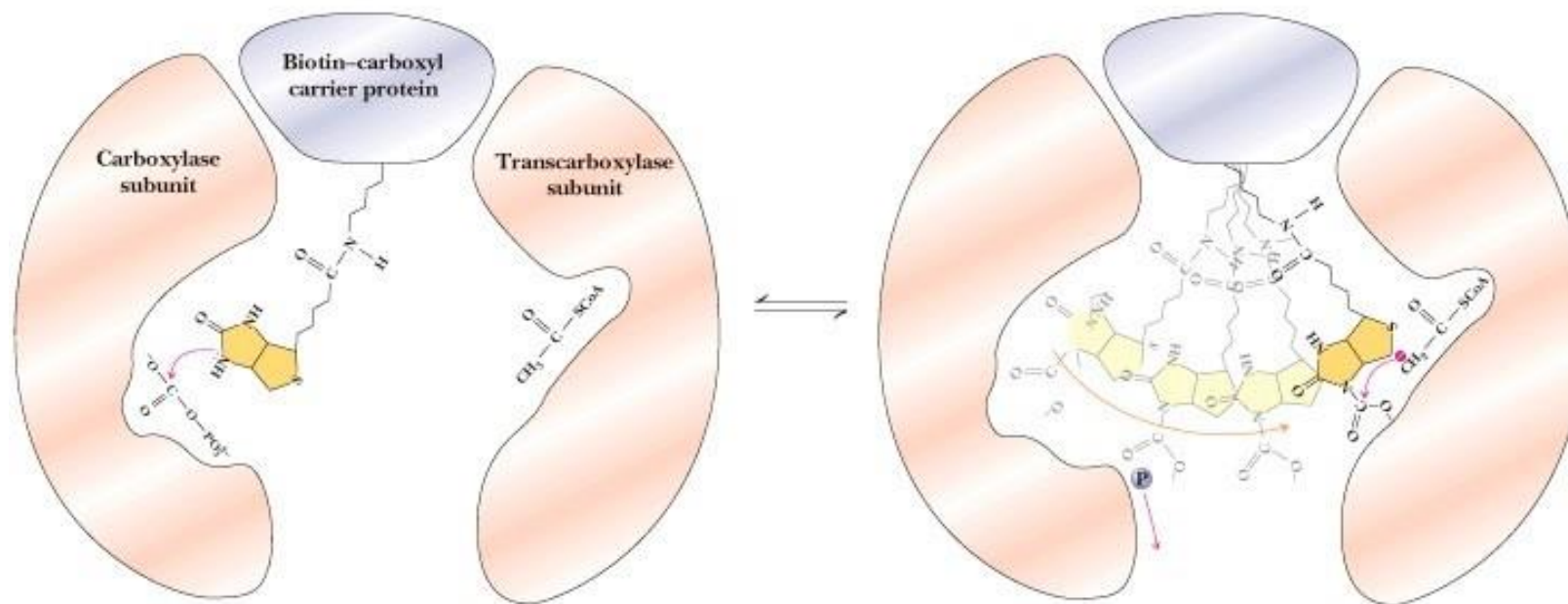
A carboxilação ocorre de modo similar às reações de carboxilação promovida pela *piruvato carboxilase* e *propionil-CoA carboxilase*.

Acetil-CoA Carboxilase (ACC)

- A carboxilação do acetil-CoA para formar malonil-CoA é irreversível, sendo um ponto importante de *regulação!!*
- ACC utiliza bicarbonato e ATP (e biotina!)
- Em *E.coli* a enzima possui 3 subunidades
- Em animais as 3 subunidades fazem parte de um polipeptídeo multifuncional

Acetyl-CoA Carboxylase (ACC)

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 25.3



- **Acetyl-CoA carboxylase** possui 3 unidades funcionais:
- Proteína carreadora de biotina
 - Biotina Carboxilase
 - Transcarboxilase

Saunders College Publishing

Síntese de Ácidos Graxos

Etapas

- Transporte de acetil-CoA para o citossol sob a forma de citrato.
- Ativação do acetil-CoA à malonil-CoA (carboxilação).
- Elongamento da cadeia de carbonos pelo complexo multienzimático chamado de sintase de ácidos graxos.

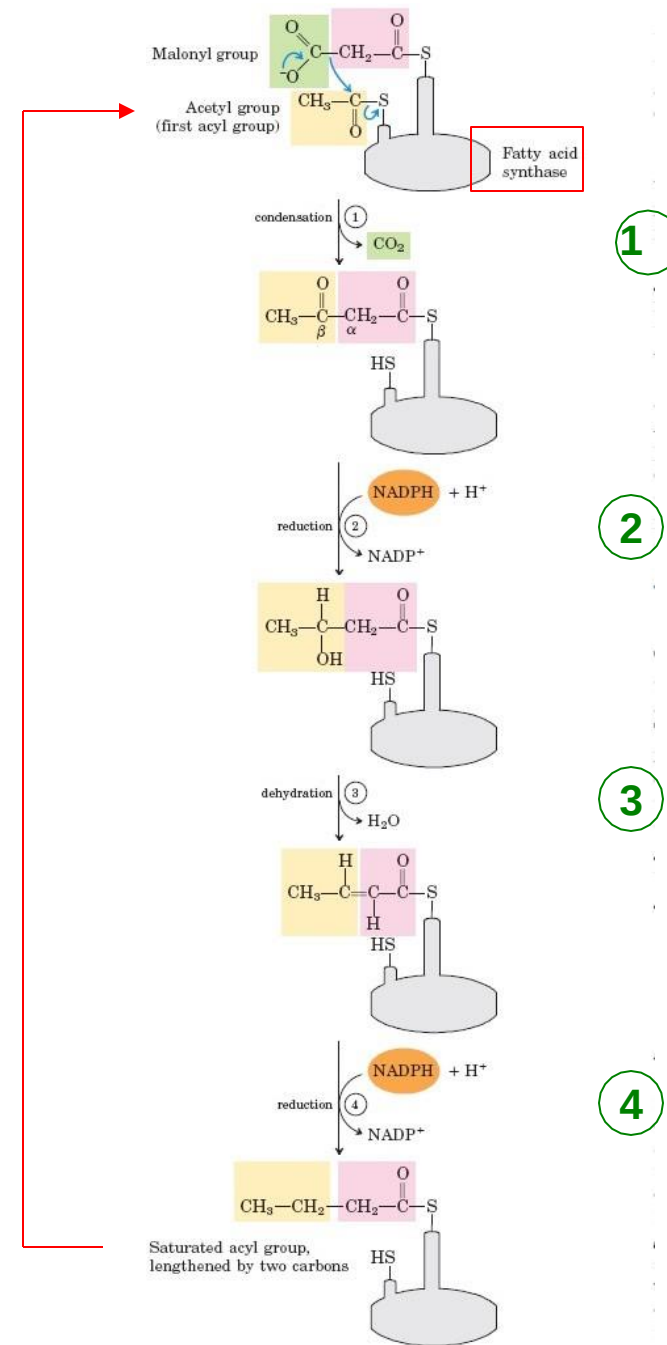
As 4 etapas envolvidas no enlongamento da cadeia do ácido graxo

Condensação ①

Redução ②

Desidratação ③

Redução ④



Sintase de ácidos graxos possui 7 sítios ativos

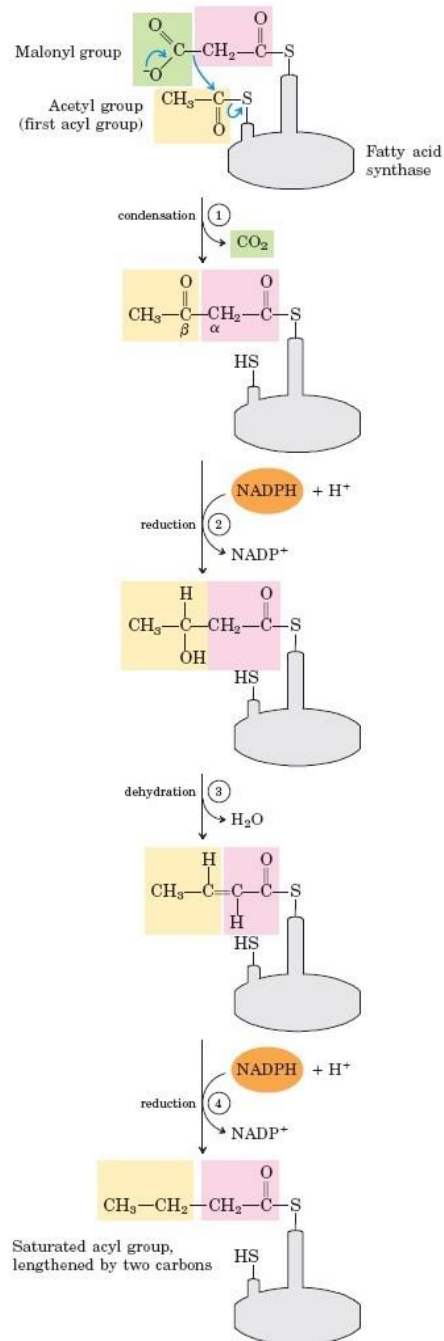


table 21-1

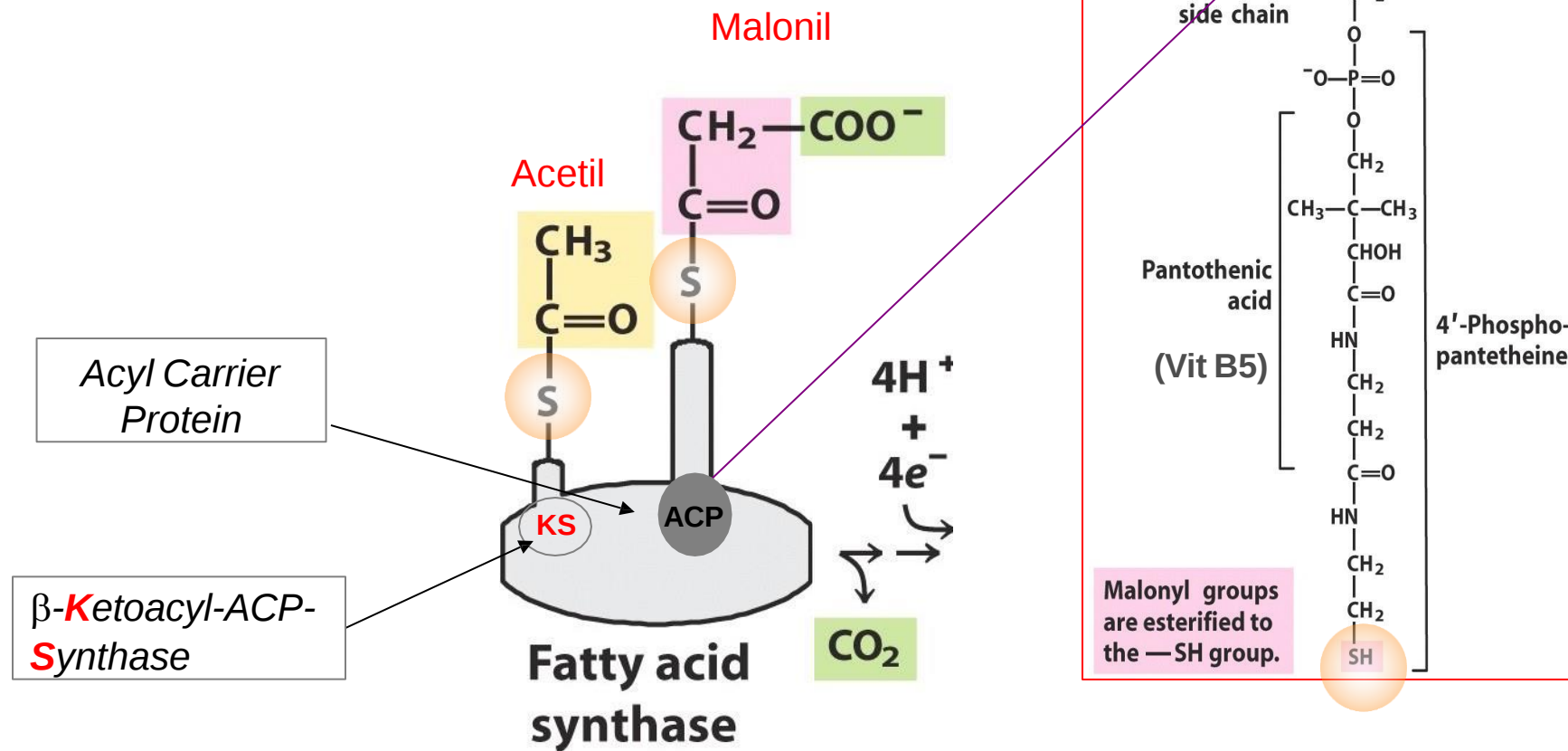
Proteins of the Fatty Acid Synthase Complex of *E. coli*

Protein	Role
Acyl carrier protein (ACP)	Carries acyl groups in thioester linkage
Acetyl-CoA-ACP transacetylase (AT)	Transfers acyl group from CoA to Cys residue of KS
β -Ketoacyl-ACP synthase (KS)	Condenses acyl and malonyl groups (there are at least three isozymes of KS)
Malonyl-CoA-ACP transferase (MT)	Transfers malonyl group from CoA to ACP
β -Ketoacyl-ACP reductase (KR)	Reduces β -keto group to β -hydroxy group
β -Hydroxyacyl-ACP dehydratase (HD)	Removes H_2O from β -hydroxyacyl-ACP, creating double bond
Enoyl-ACP reductase (ER)	Reduces double bond, forming saturated acyl-ACP

-As 7 proteínas atuam conjuntamente para catalisar a síntese de ácidos graxos a partir de malonil-CoA e acetil-CoA

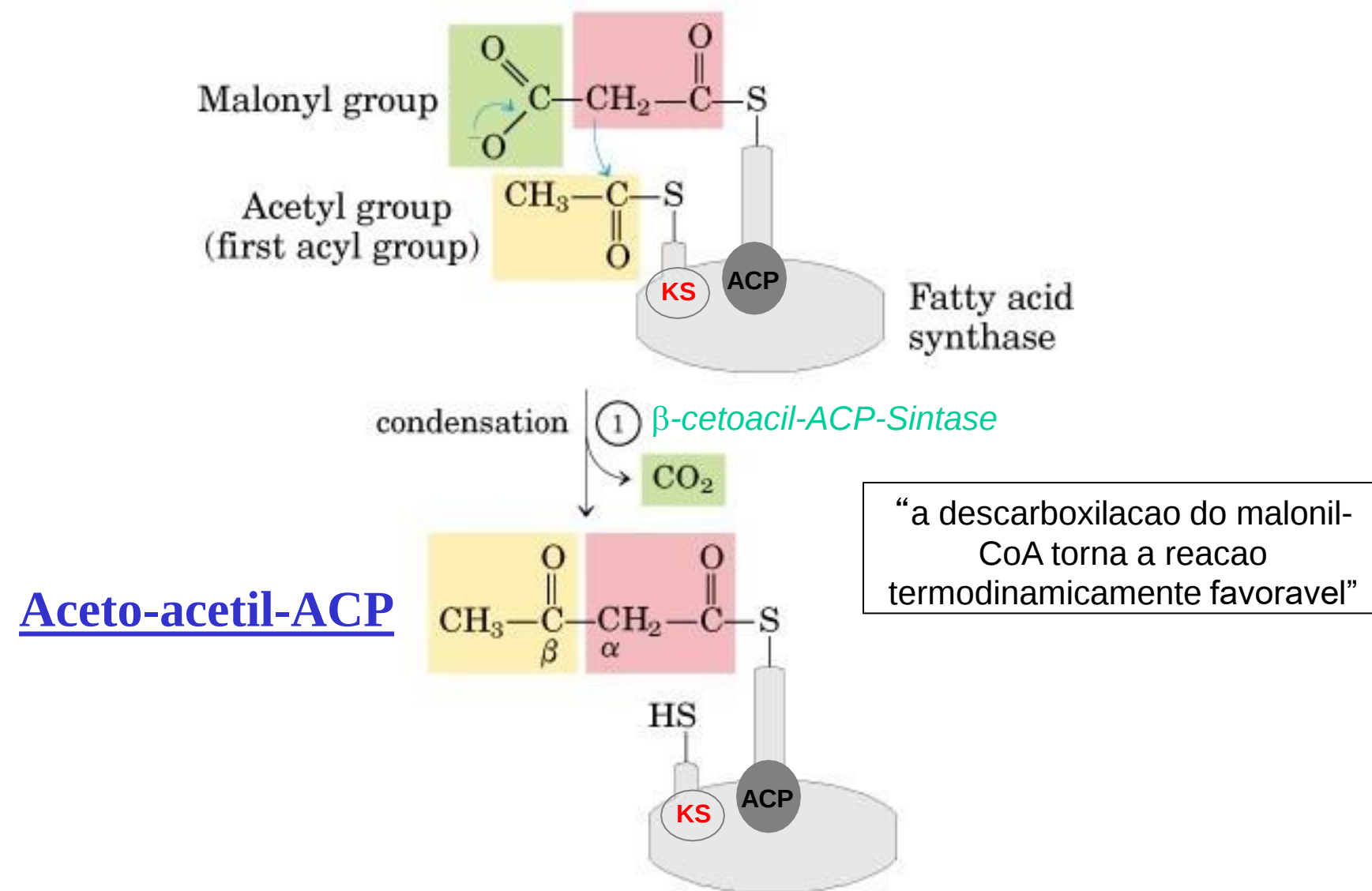
-Durante todo o processo, os intermediários encontram-se covalentemente ligados a um dos dois grupos tiois

O “início”...



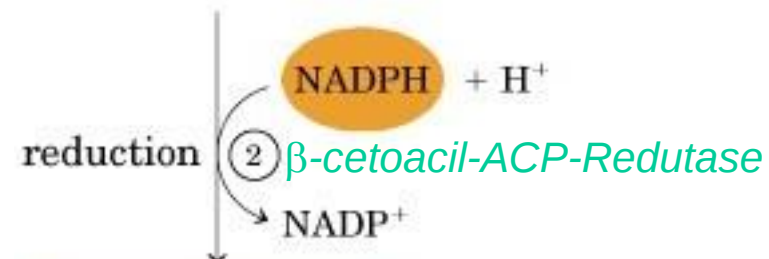
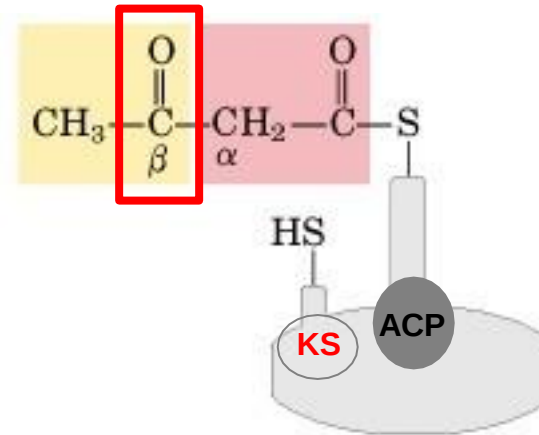
Os tióis da sintase de ácidos graxos são carregados com grupos malonil (proveniente de malonil-CoA) e acetil (proveniente de acetil-CoA).

1. Condensação

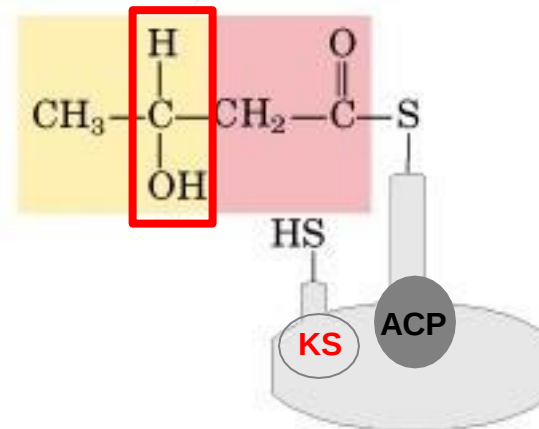


2. Redução

Aceto-acetil-ACP

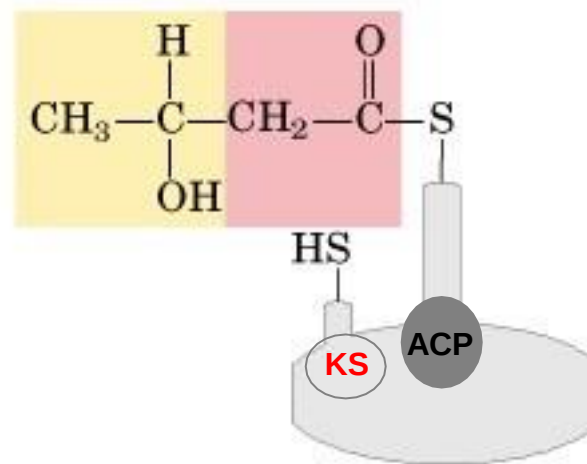


β-hidroxibutiril-ACP



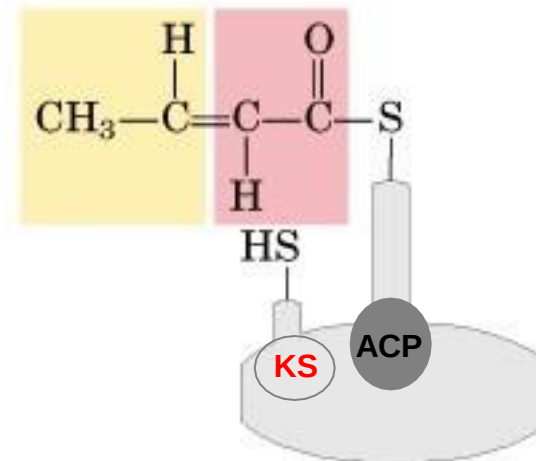
3. Desidratação

β -hidroxibutiril-ACP



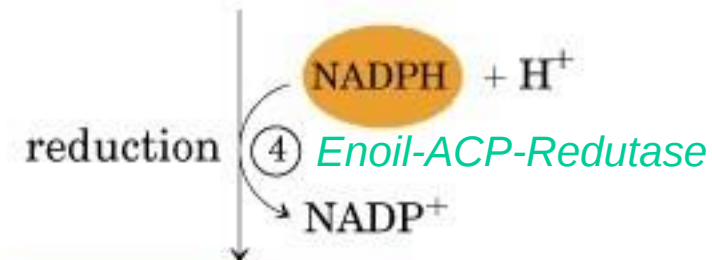
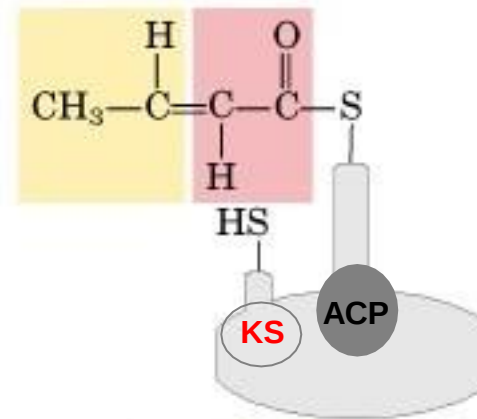
dehydration $\xrightarrow{\textcircled{3} \beta\text{-Hidroxiacil-ACP-desidratase}}$ H_2O

$\text{trans-}\Delta^2\text{-butenoil-ACP}$

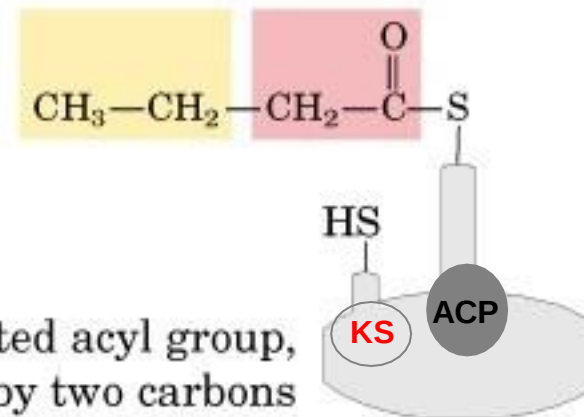


4. Redução

trans- Δ^2 -butenoil-ACP



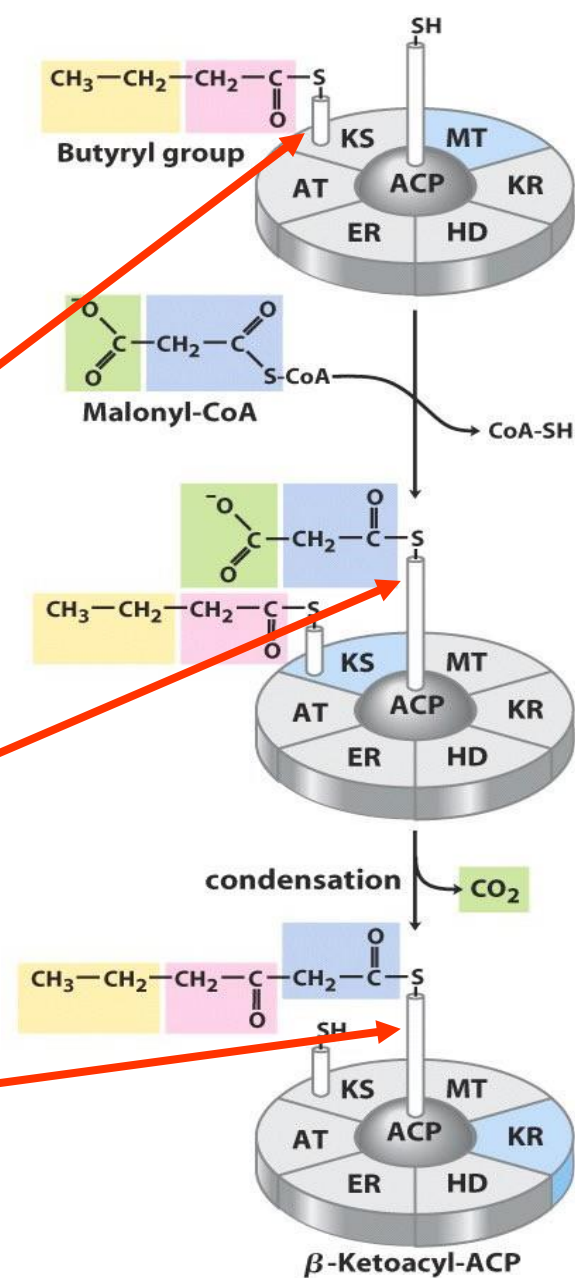
butiril-ACP



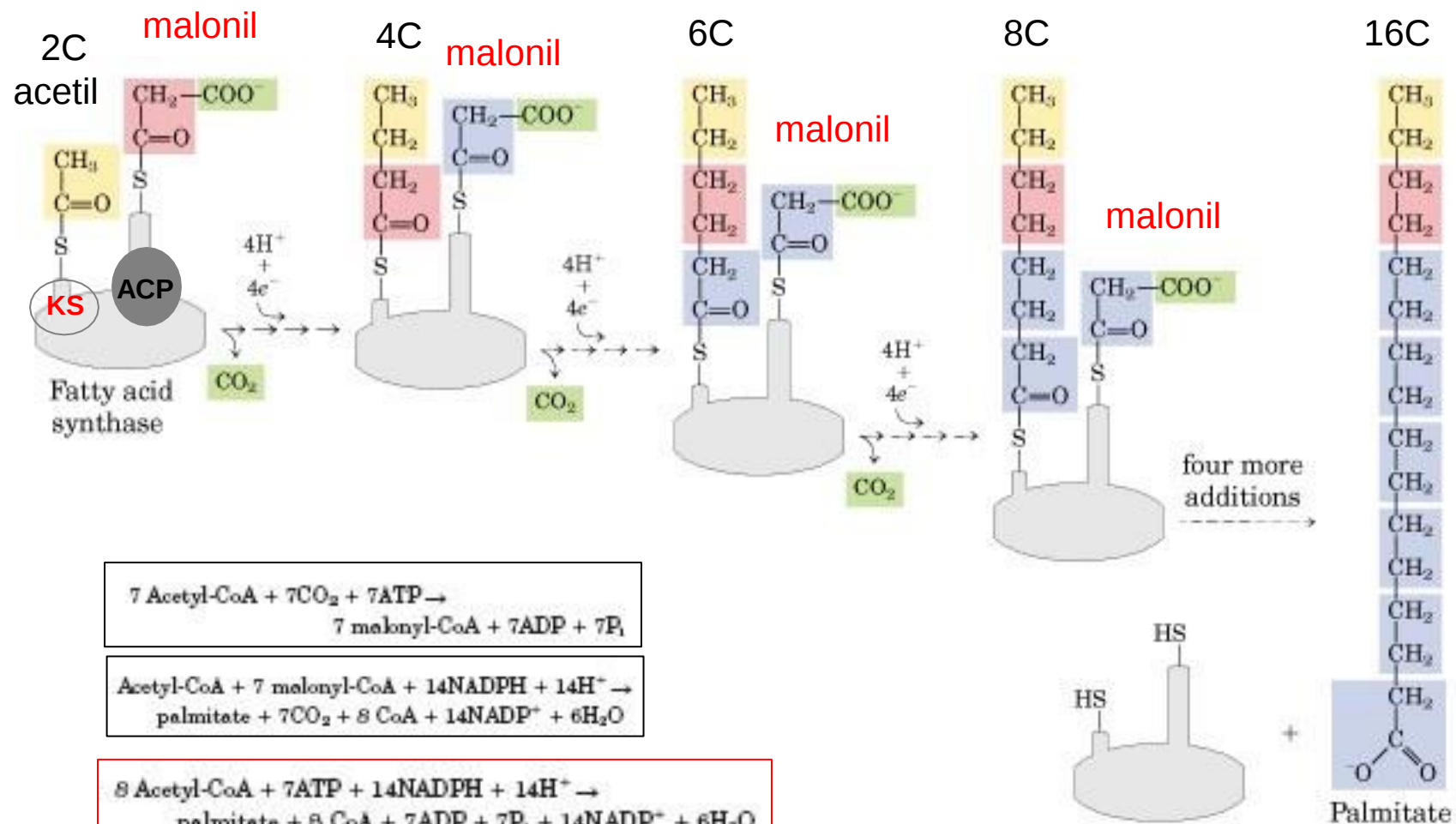
Saturated acyl group,
lengthened by two carbons

Início do segundo ciclo de alongamento...

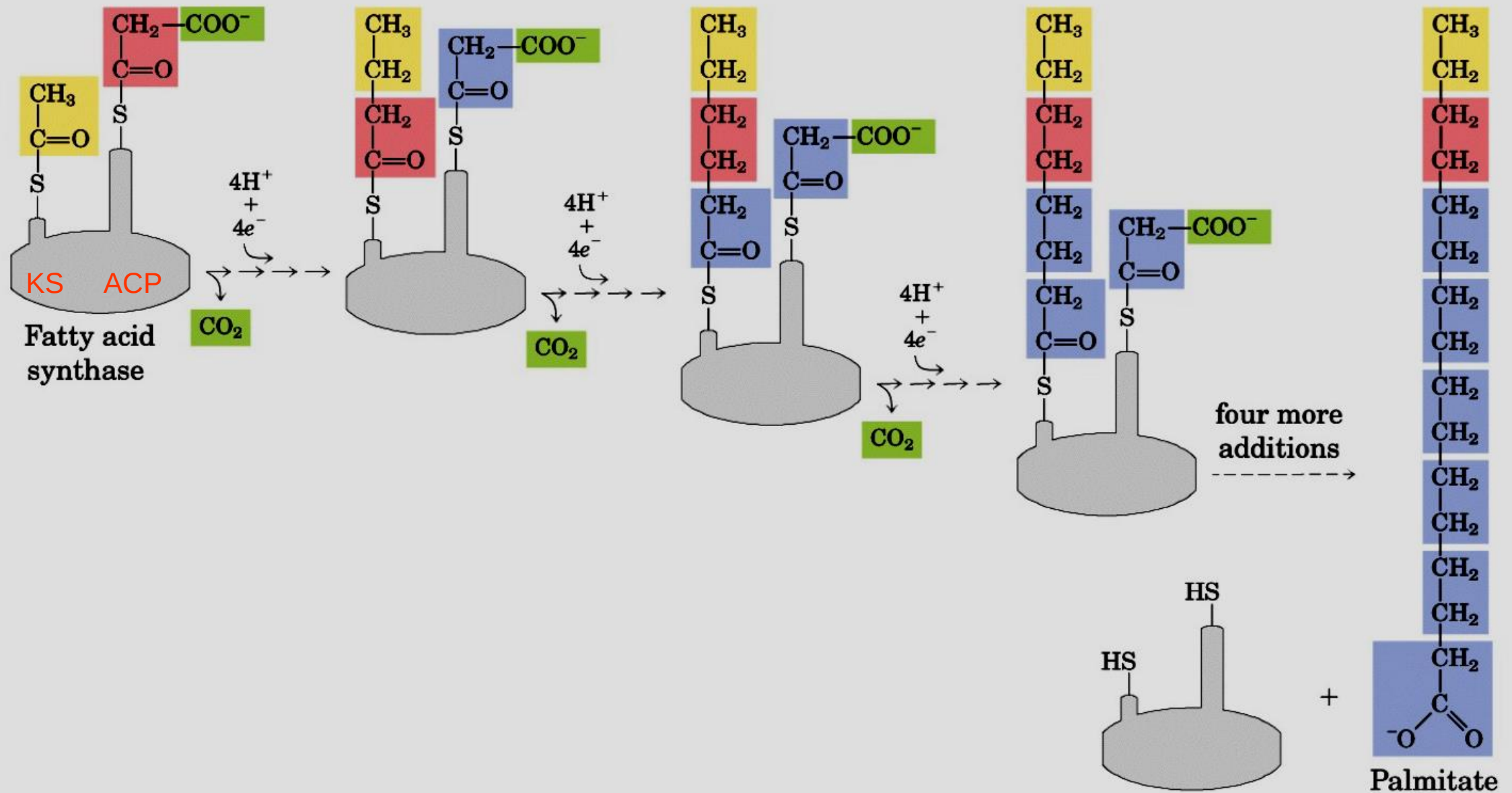
- Após o primeiro ciclo, o grupo butiril é transferido de ACP para KS,
- O ACP livre liga-se a outro malonil
- ...e inicia-se outro ciclo de 4 etapas ...



As 4 etapas são repetidas até formar palmitato (16 C)



Síntese de palmitato 16C

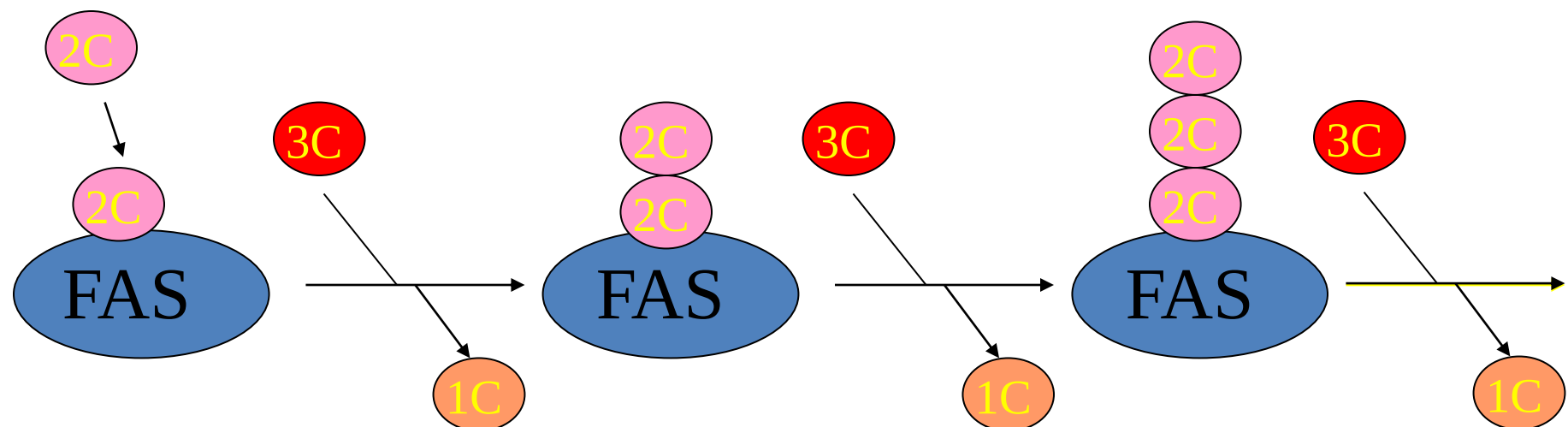


Portanto:

Grupo acetato é adicionado no começo.

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

3C = Malonato
2C = Acetato
1C = CO₂



Estrutura de sintases de ácidos graxos

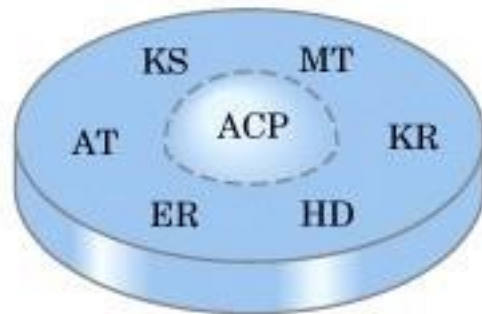
Bacteria, Plants
Seven activities
in seven separate
polypeptides



Yeast
Seven activities
in two separate
polypeptides

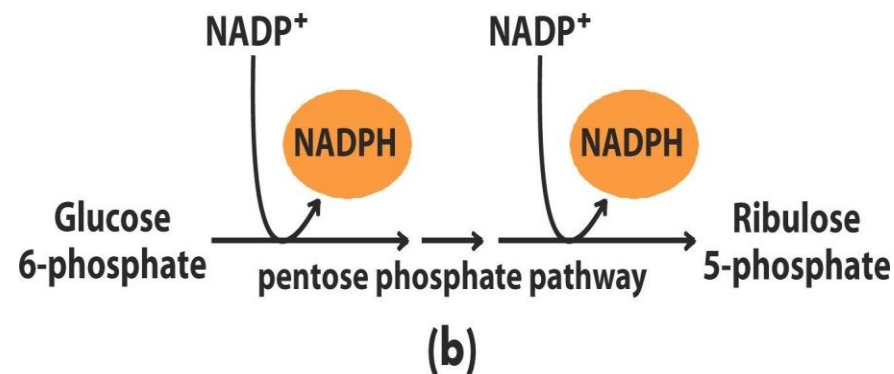
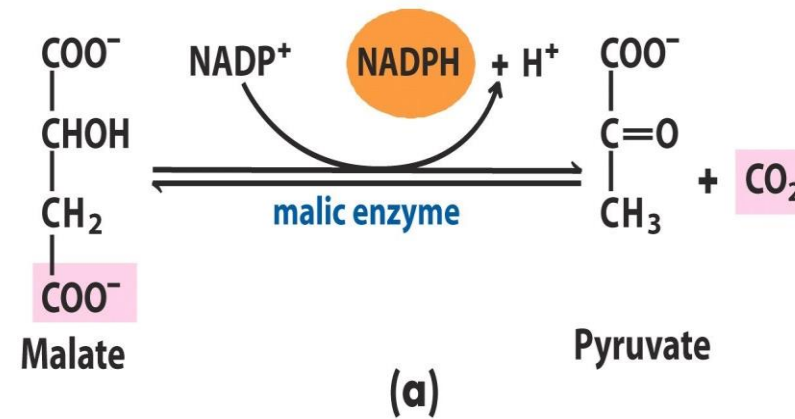


Vertebrates
Seven activities
in one large
polypeptide



- Embora em bactérias as enzimas apareçam separadas em 7 cadeias polipeptídicas, em mamíferos as 7 atividades enzimáticas estão contidas em uma grande cadeia polipeptídica.

De onde vem o NADPH (força redutora)??

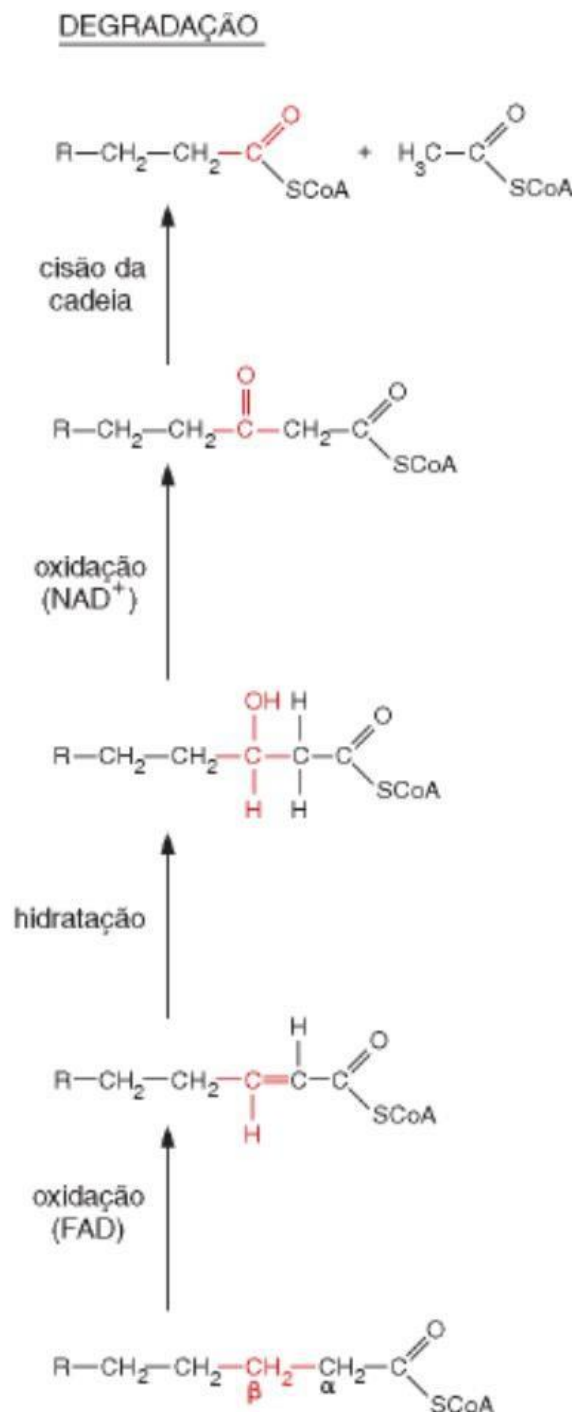
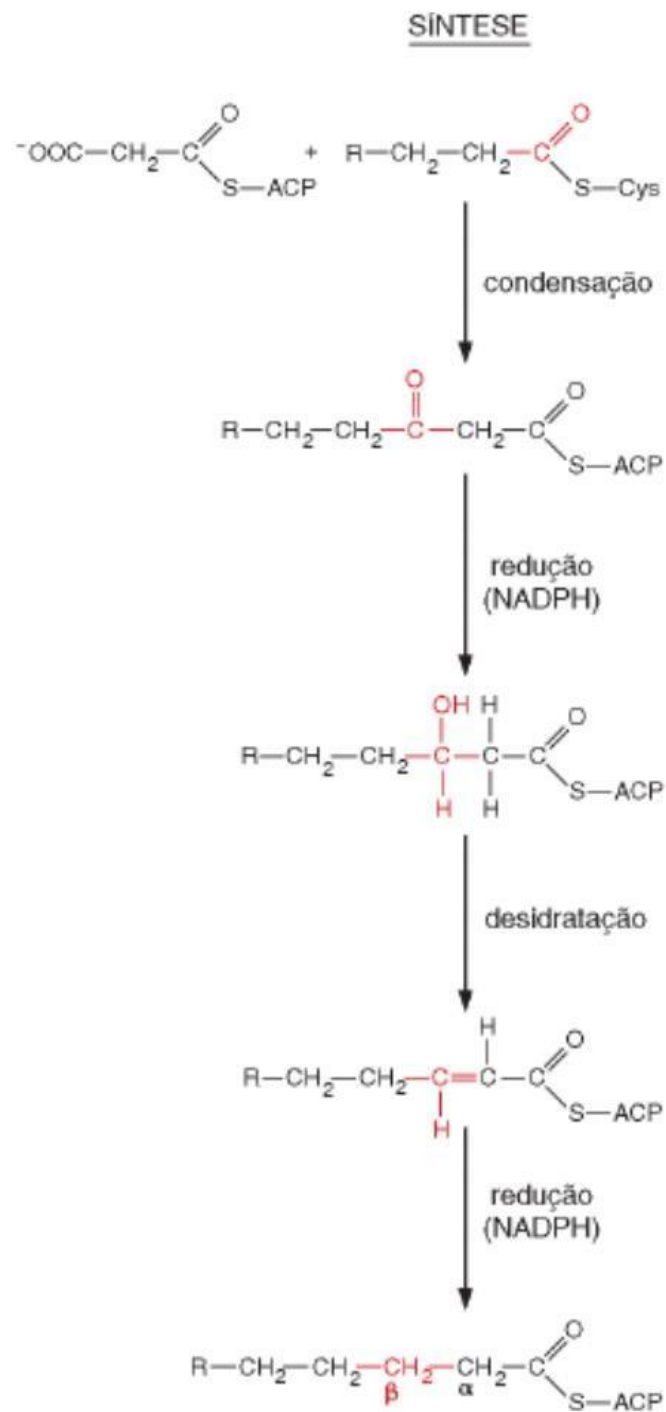


Via das Pentoses

Características da Biossíntese de Ácidos Graxos

- Como é típico das vias biossintéticas a síntese de ácidos graxos é:
 - Endergônica
 - Redutiva
- **A síntese utiliza:**
 - **ATP como fonte de energia metabólica**
 - **NADPH como carreador de elétrons**
 - **Complexo enzimático grande e sofisticado**

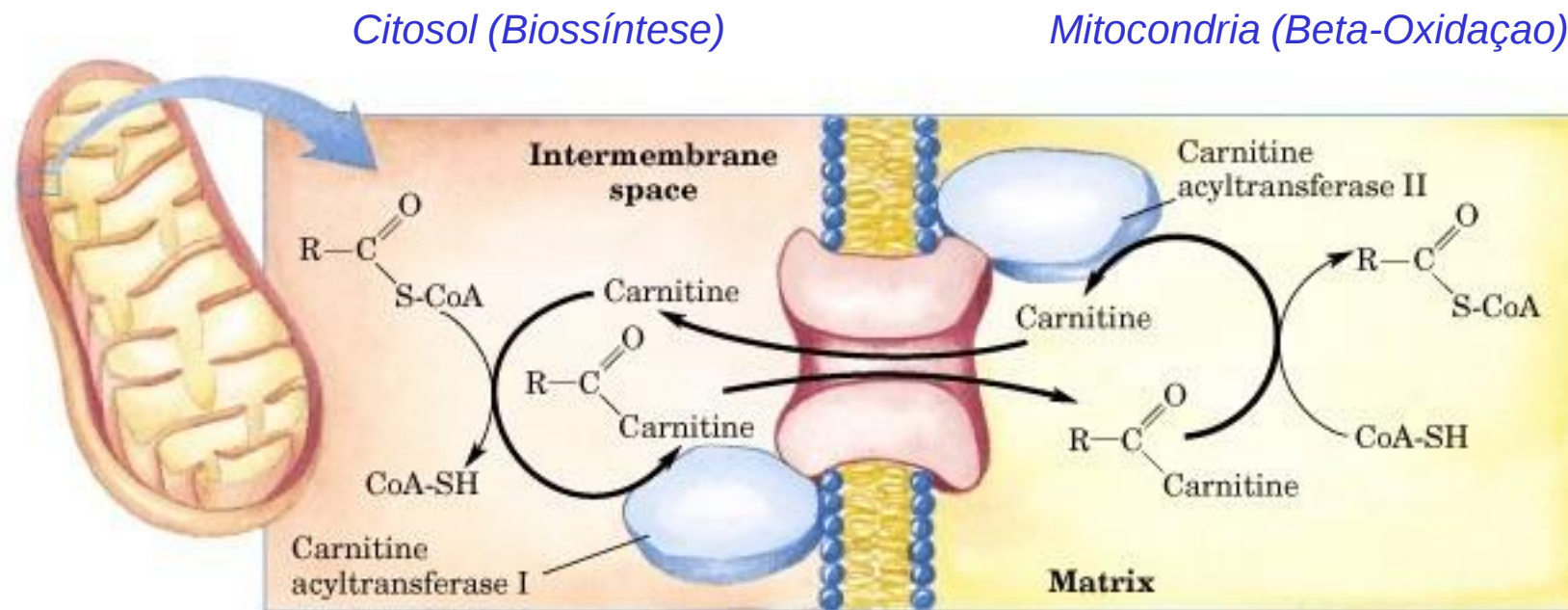
Degradação vs. Síntese de Ácidos Graxos



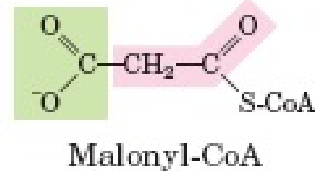
- Ocorrem por processos diferentes
- Utilizam enzimas e coenzimas diferentes. A degradação envolve a participação de NADH/NAD e a síntese envolve **NADPH/NADP**
- Ocorrem em **compartimentos celulares diferentes**
- Na degradação os intermediários estão ligados a CoA e na síntese os intermediários estão ligados a **Proteína Carreadora de Acila**

**Como a síntese e a oxidação de
ácidos graxos são reguladas??**

Regulação da β -oxidação



Inibe



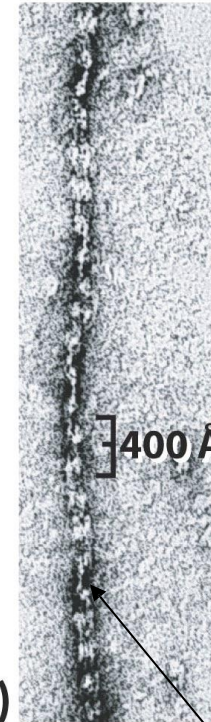
Durante a síntese de ácidos graxos a oxidação de ácidos graxos é impedida.

Regulação da Síntese

↑[glicose]



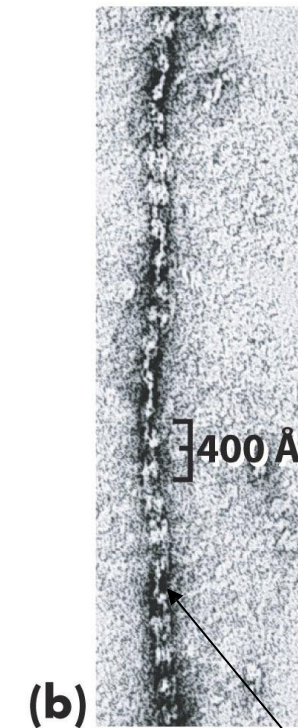
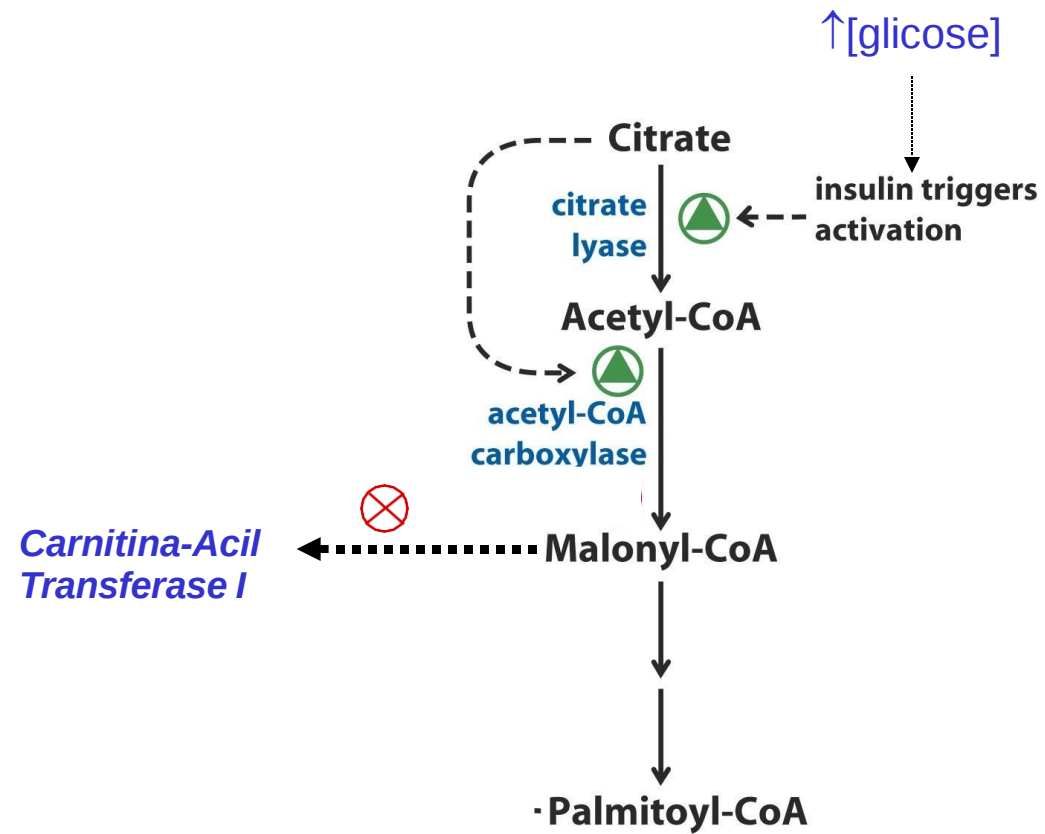
Insulina Elevada
Glucagon Baixo



(b)

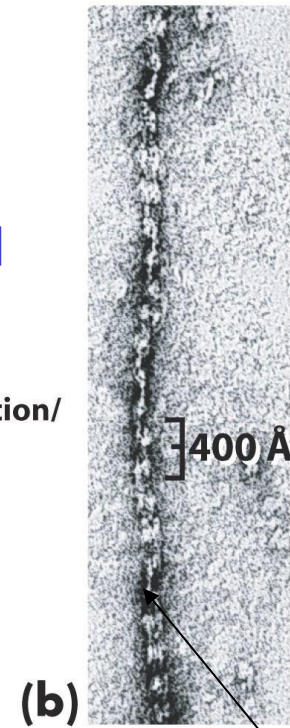
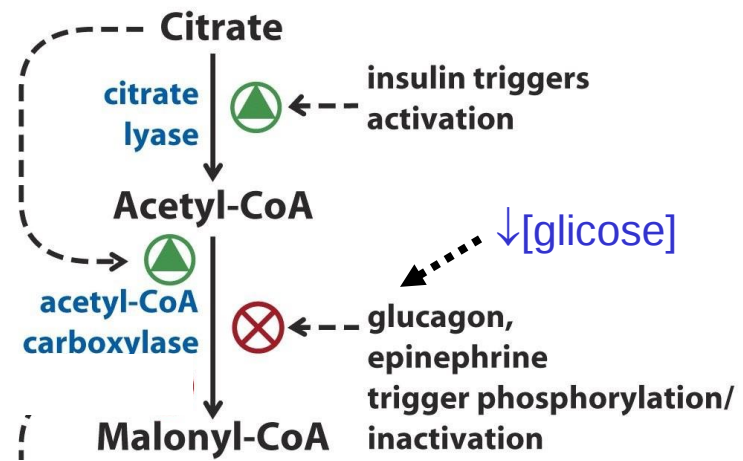
Acetil-CoA
Carboxilase
Ativa (desfosforilada)
na forma de um longo
filamento

Regulação da Síntese



Acetil-CoA
Carboxilase
Ativa (desfosforilada)
na forma de um longo
filamento

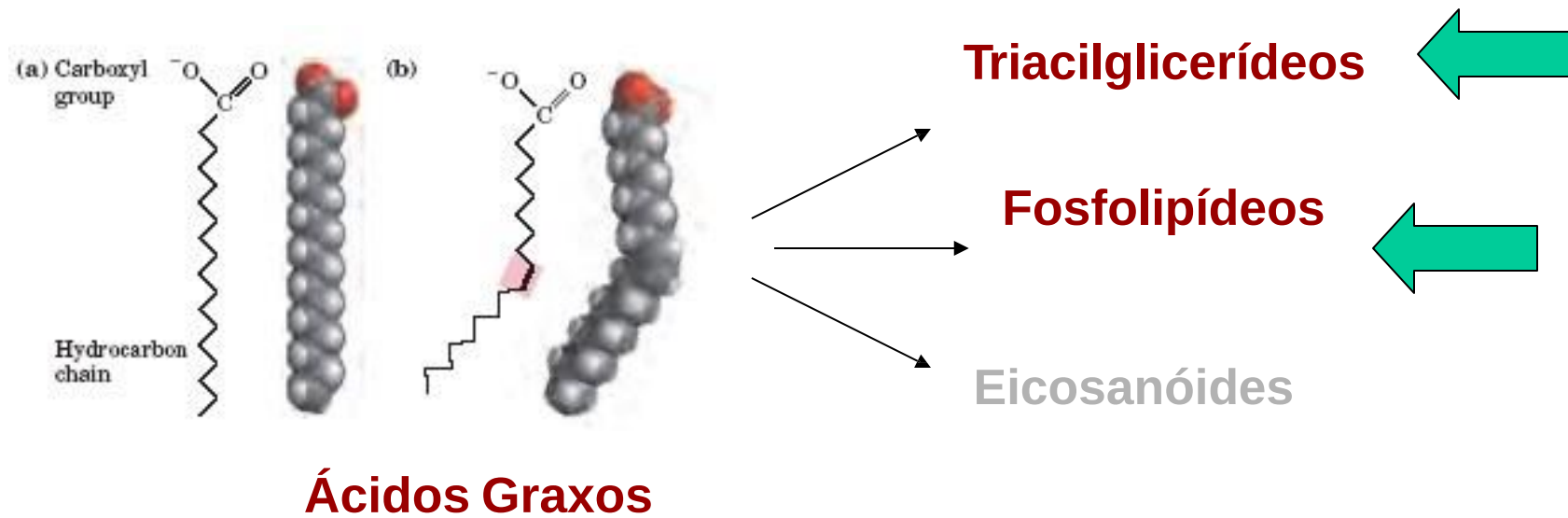
Regulação da Síntese



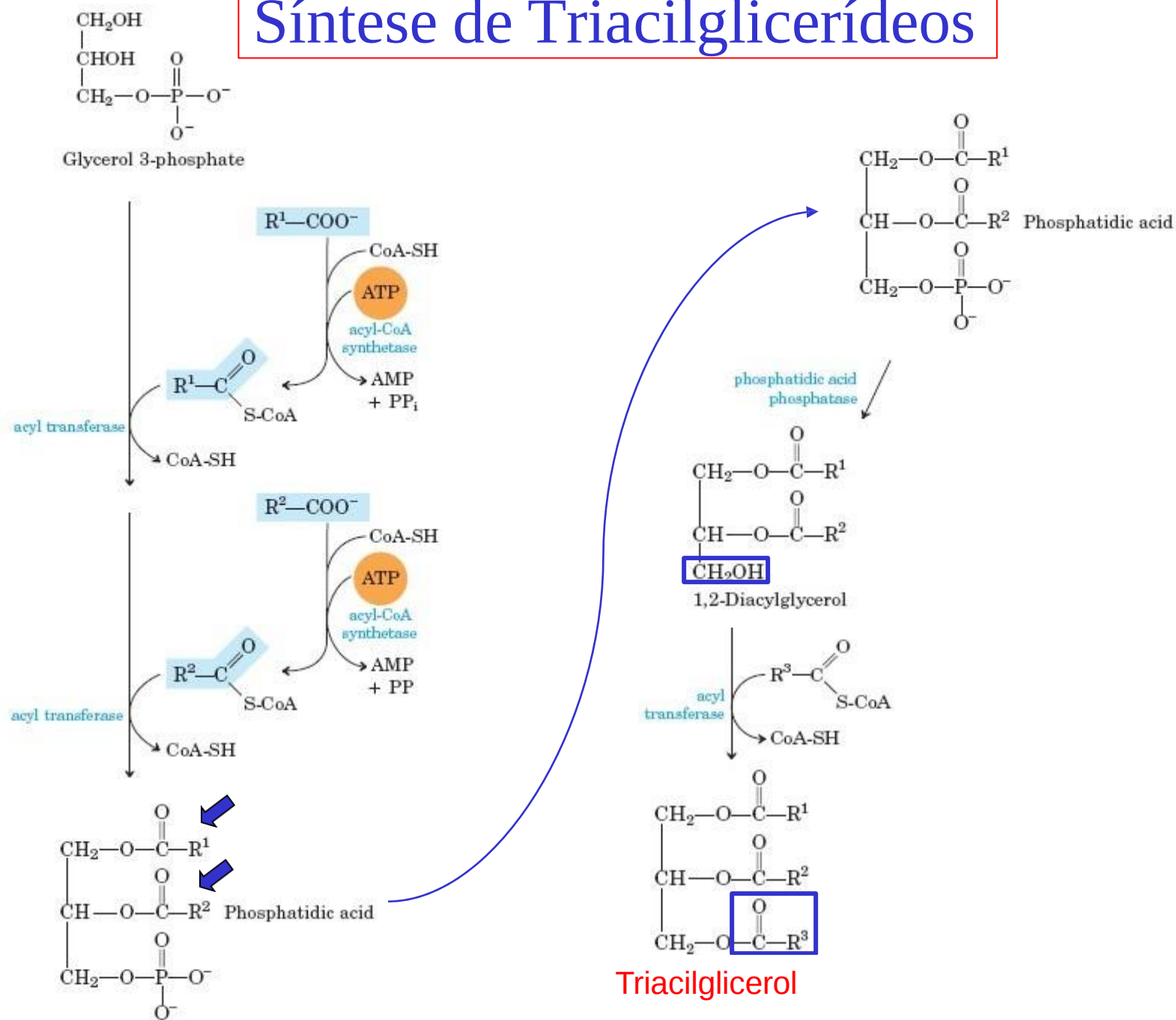
Acetil-CoA
Carboxilase
Fosforilada (Inativa!!)

Dissociação em
protômeros inativos

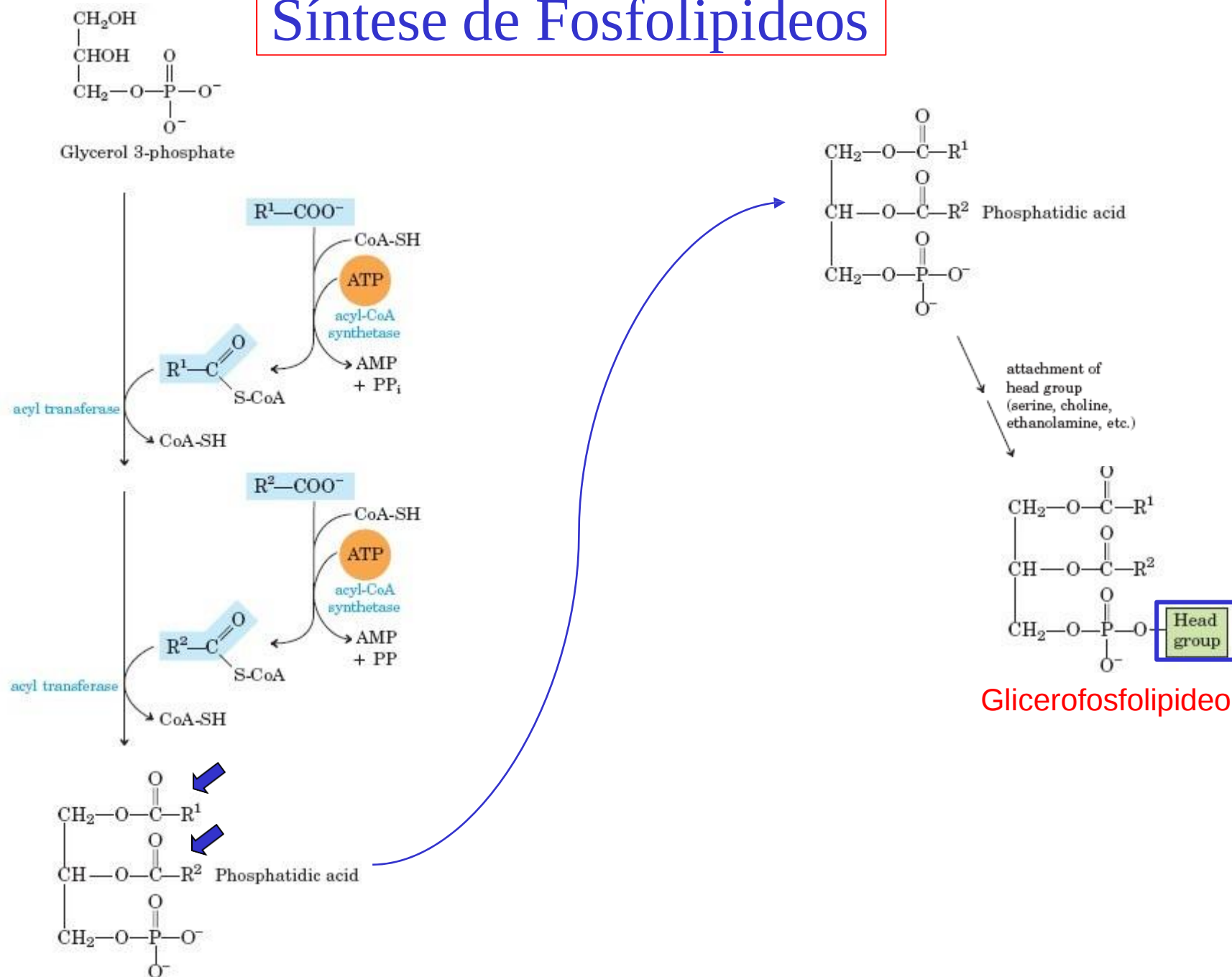
BIOSSÍNTESE DE LIPÍDEOS



Síntese de Triacilglicerídeos



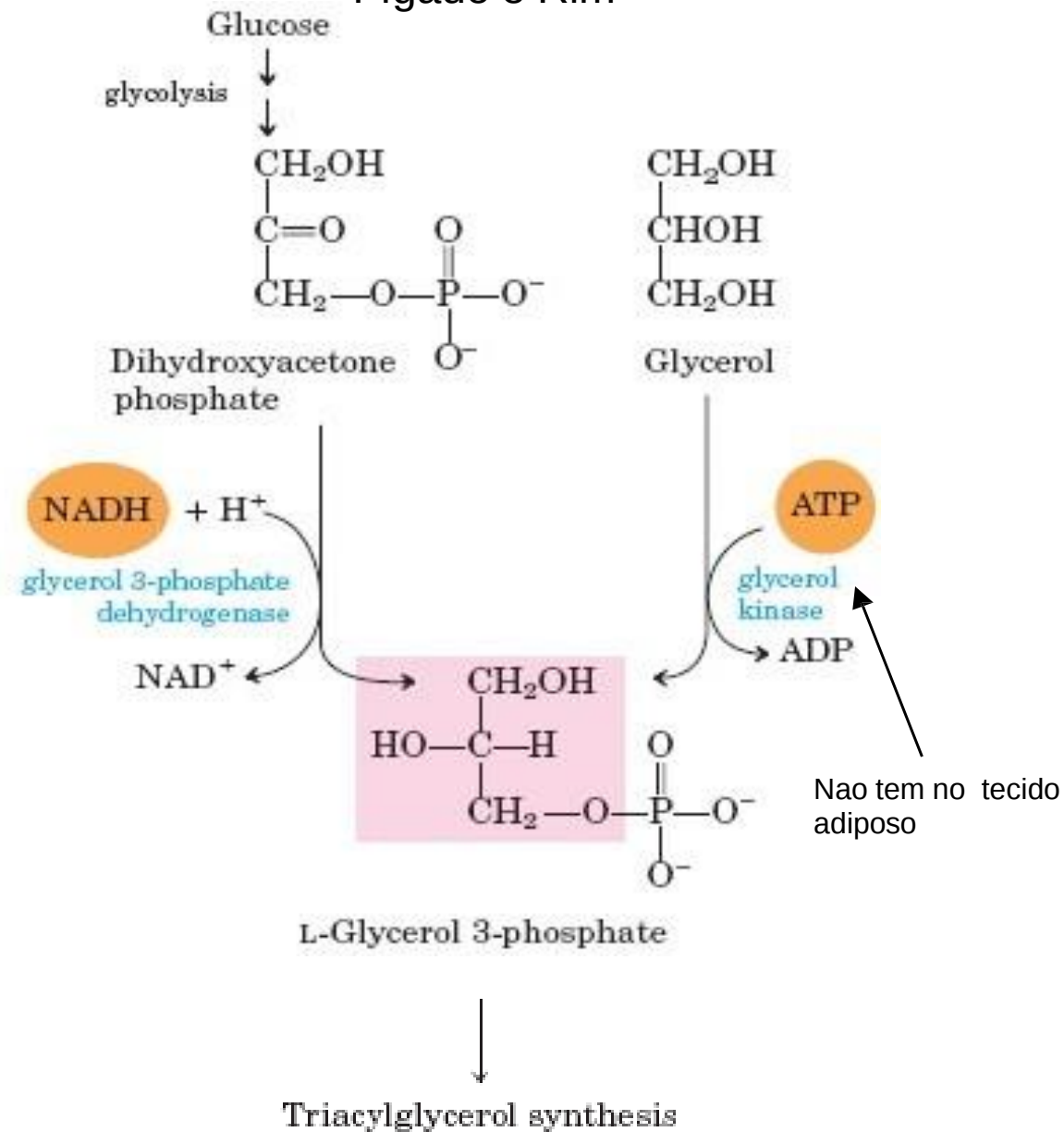
Síntese de Fosfolipideos



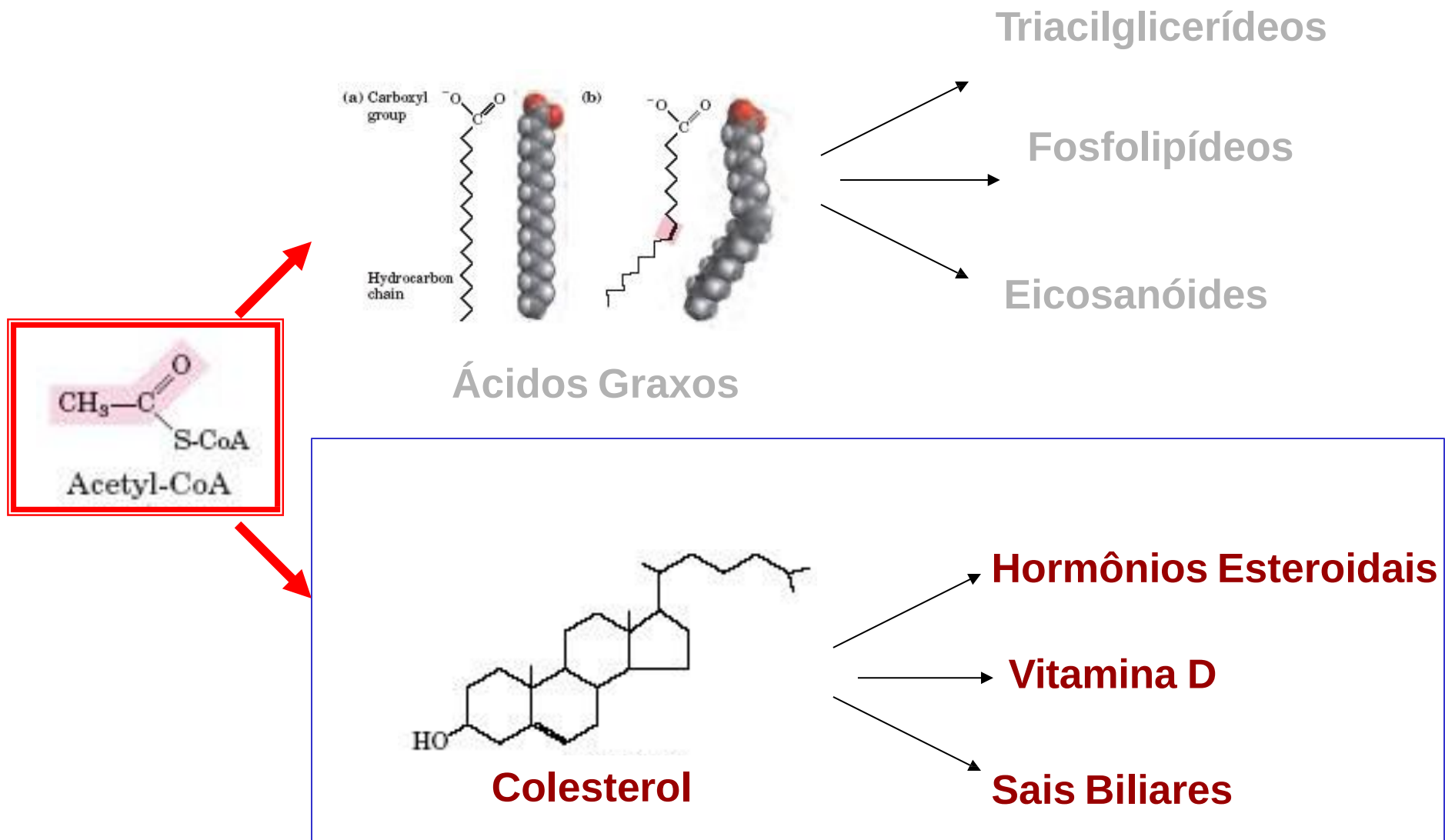
Origem do glicerol 3-fosfato utilizado na síntese de TGA

Tecido Adiposo

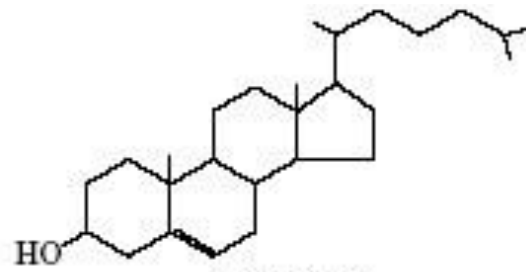
Fígado e Rim



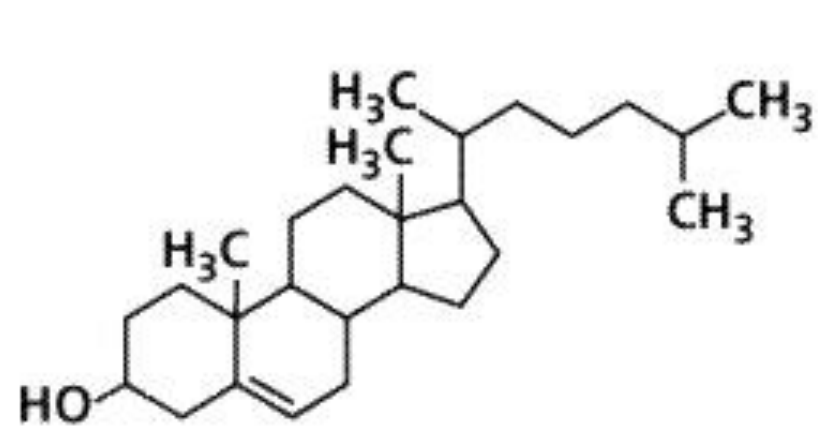
BIOSSÍNTESE DE LIPÍDEOS



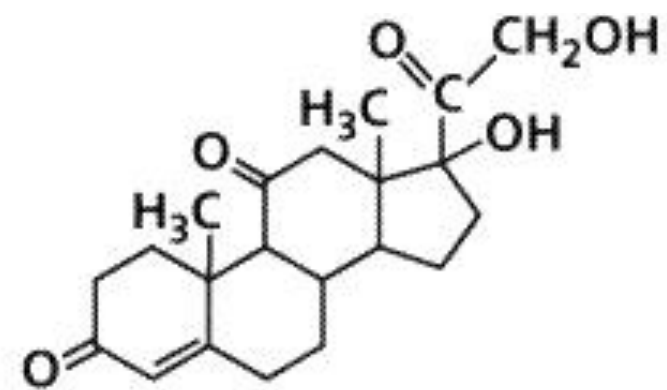
Biossíntese de Colesterol



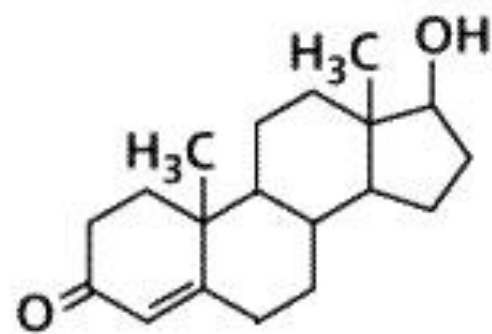
Colesterol



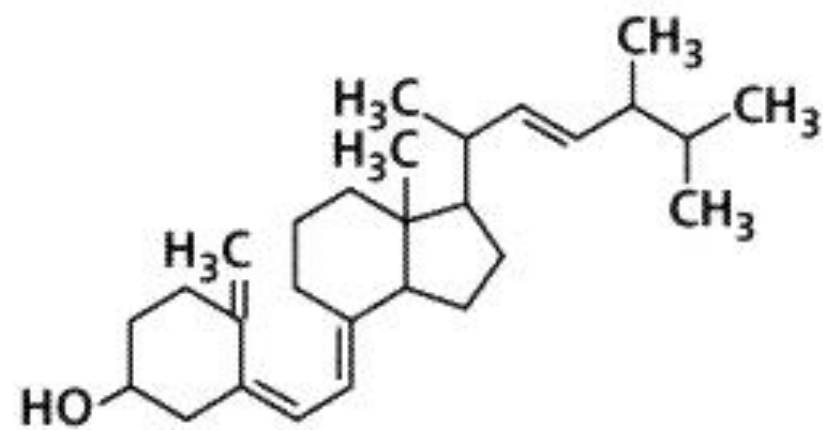
Colesterol



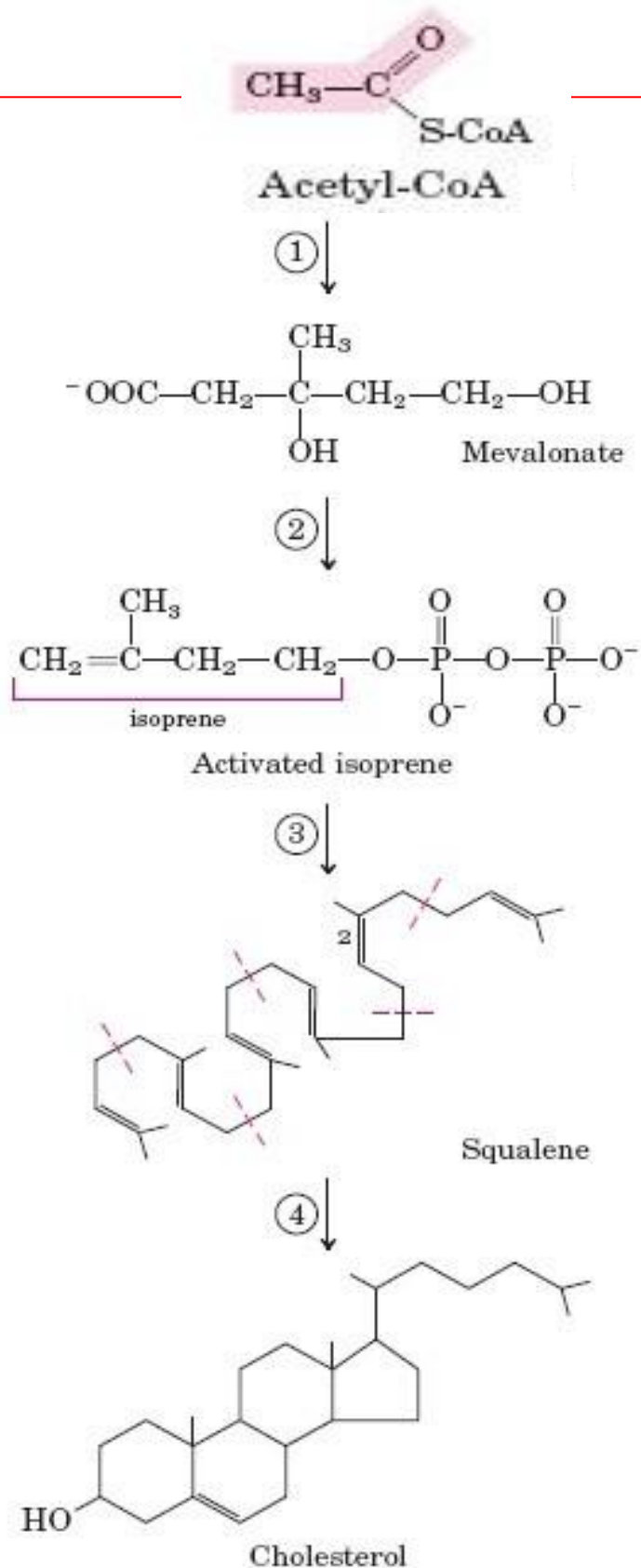
Cortisona



Testosterona

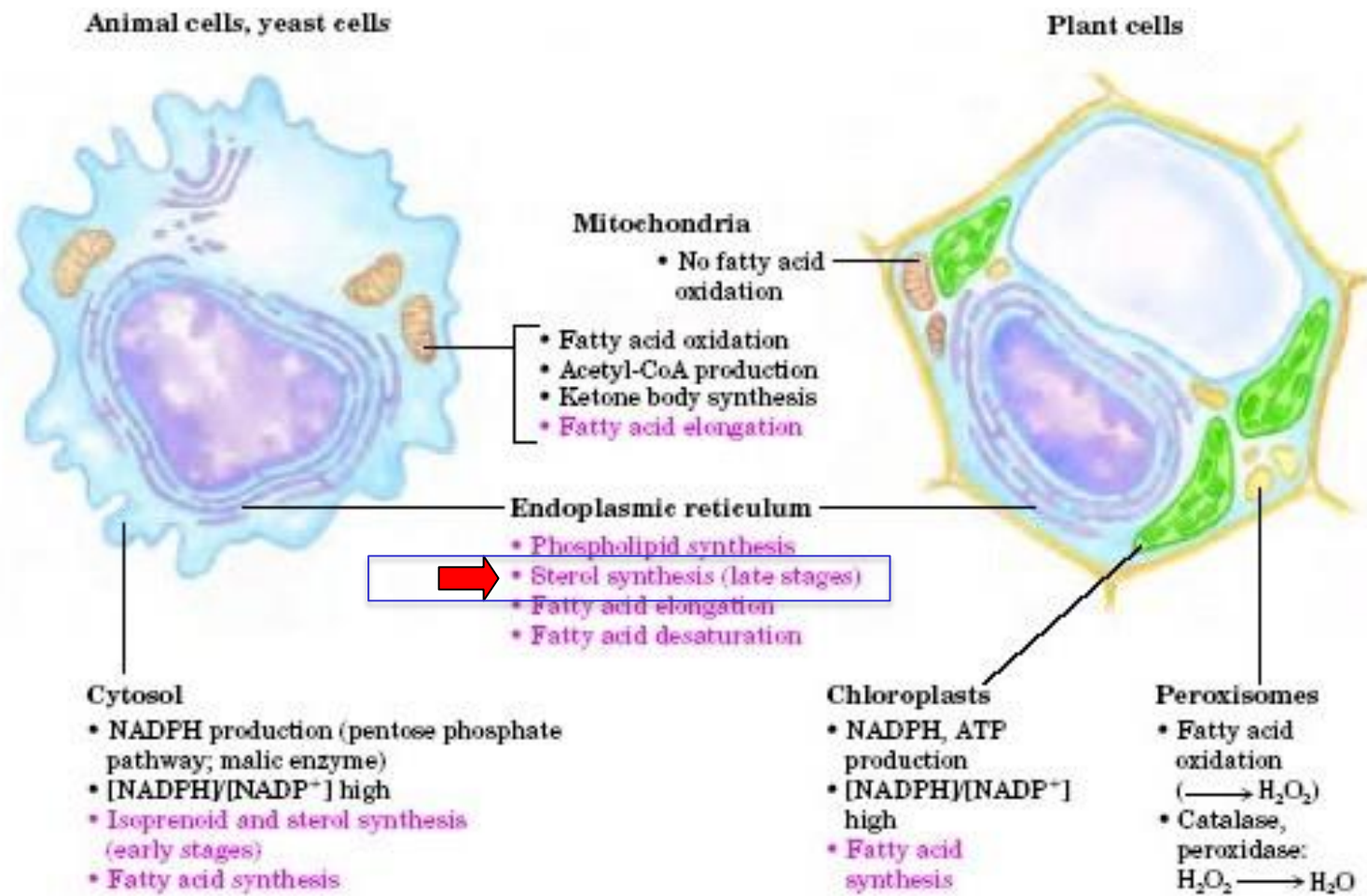


Vitamina D

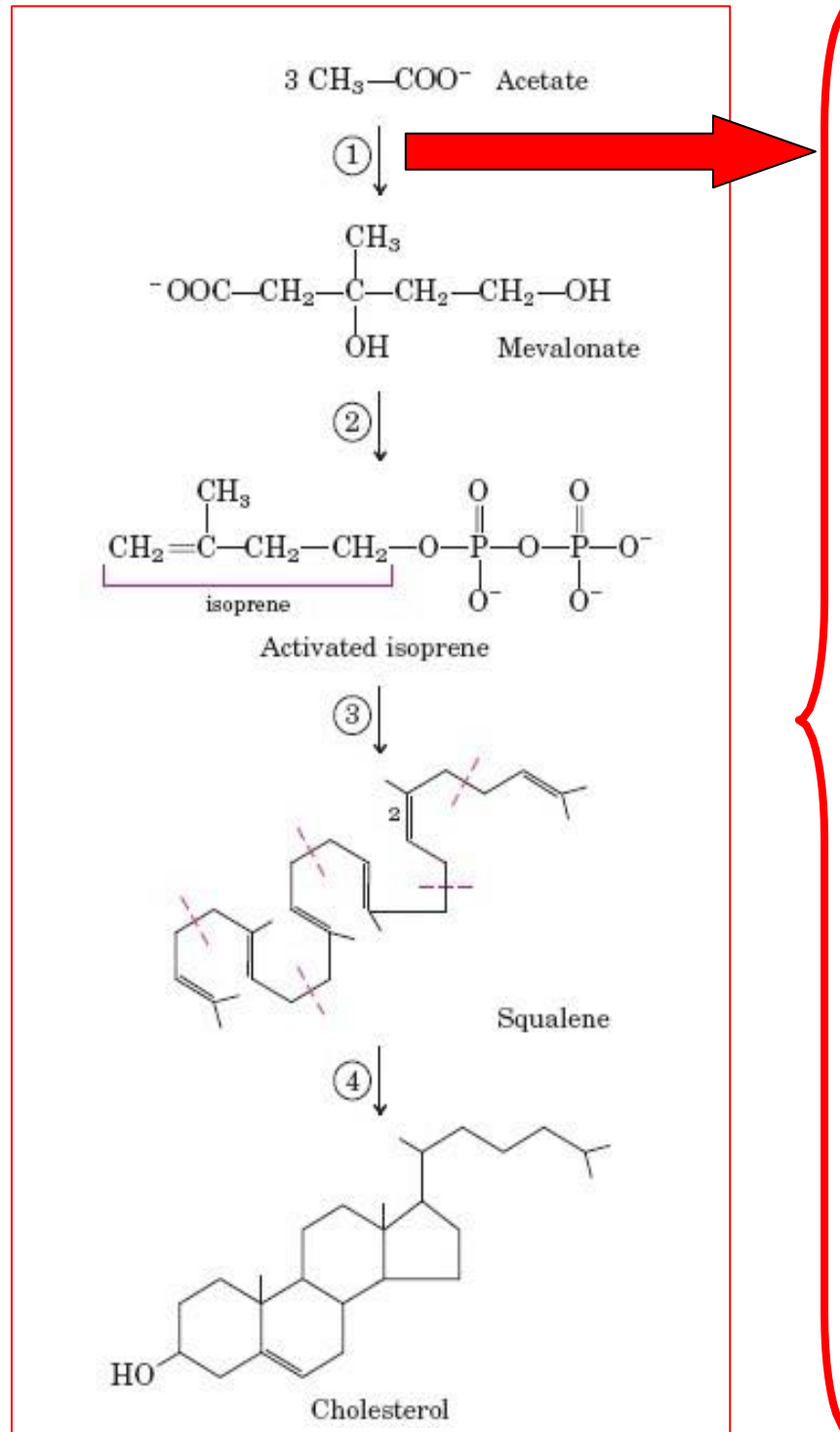


1. Condesação e formação de mevalonato.
2. Conversão do mevalonato em unidades de isoprenos ativados.
3. Polimerização de 6 unidades de isopreno (5C) para formar uma estrutura linear de 30 C (esqualeno).
4. Ciclização de esqualeno forma os quatro anéis do núcleo esteroidal. Reações subsequentes de oxidação, remoção e migração de grupos metilas leva à formação de colesterol

Onde ocorre a síntese de lipídeos??



Retículo Endoplasmático



Síntese de Mevalonato a partir de Acetil-CoA

