

BIOSSÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS E REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE GORDURAS

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

A síntese de ácidos graxos ocorre no **CITOPLASMA** das células.

Preferencialmente no:

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

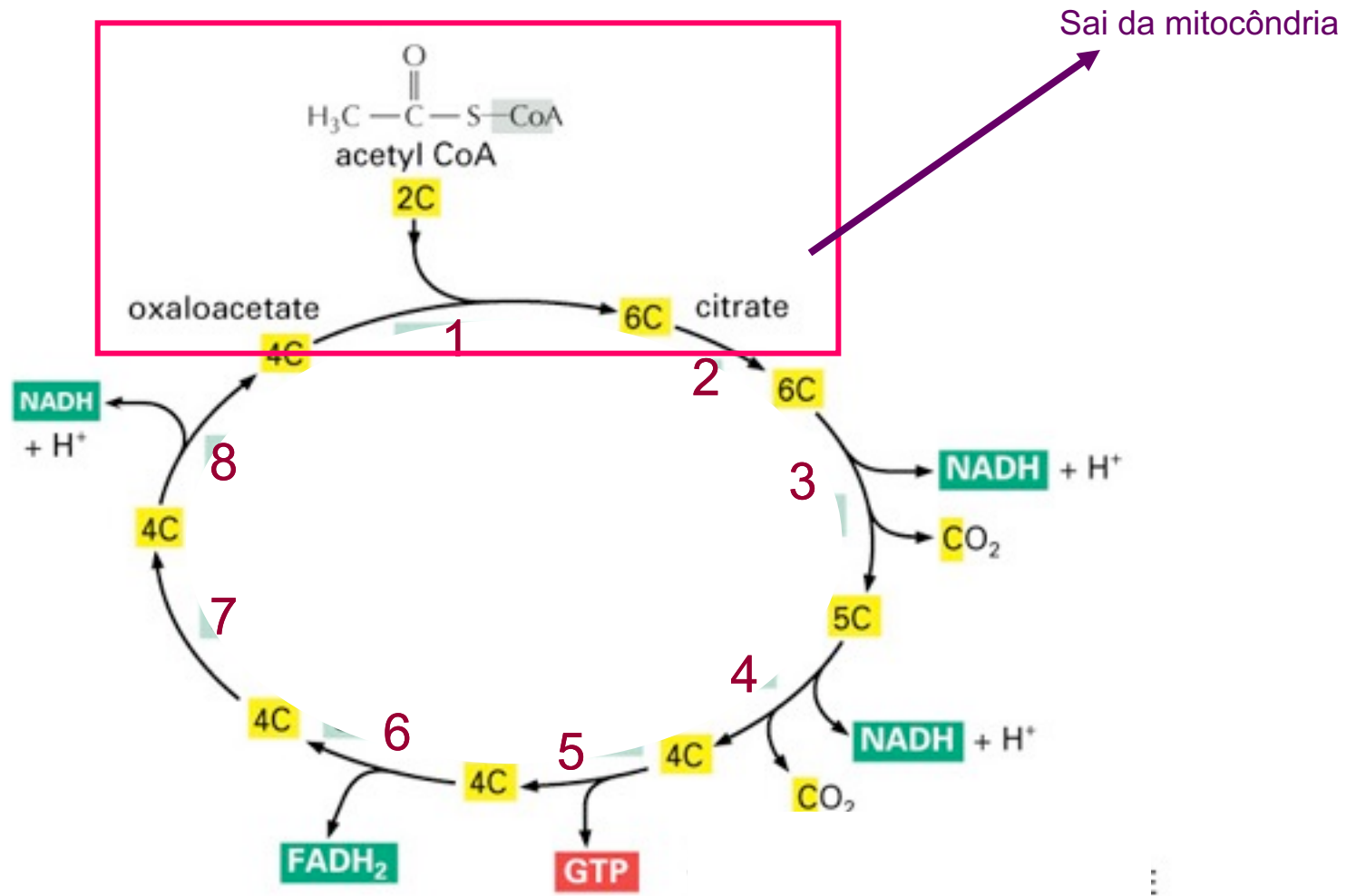
A **síntese de ácidos graxos** é sujeita a diversos mecanismos de controle, mas ocorre invariavelmente, quando a carga energética celular é alta (**ATP/ADP alta**)

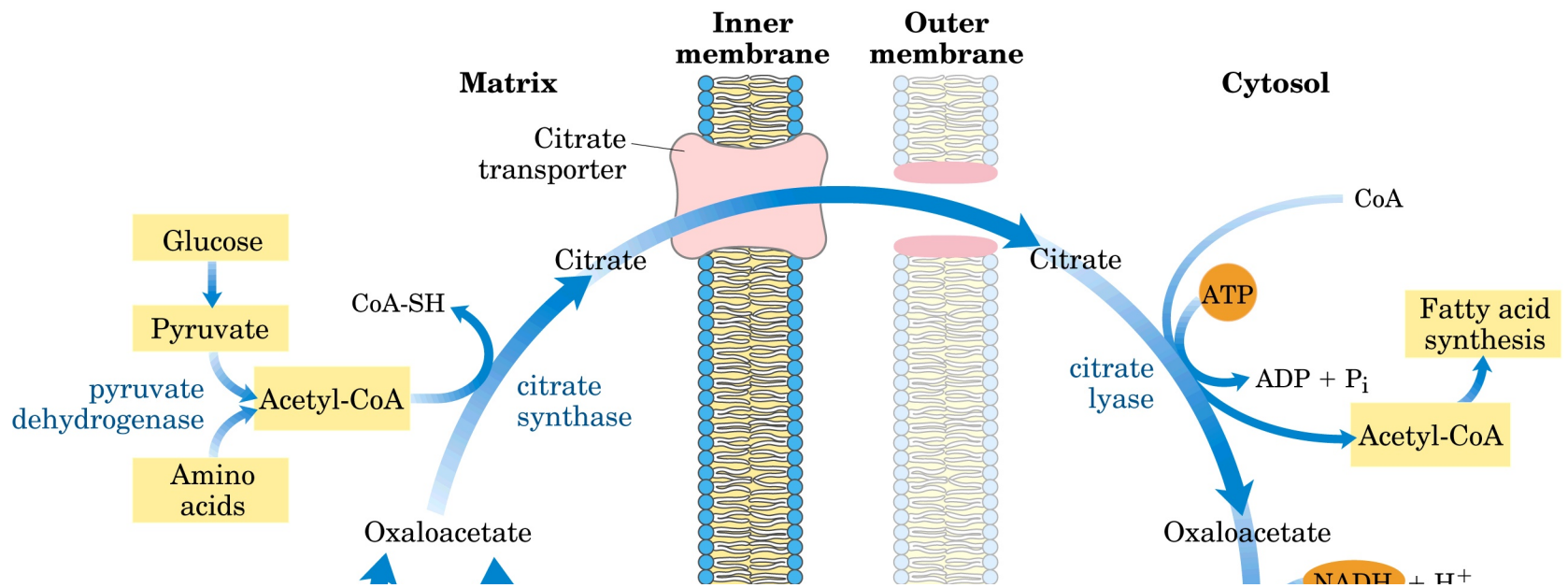
Acetil-CoA **provém da mitocôndria** e é formado a partir de:

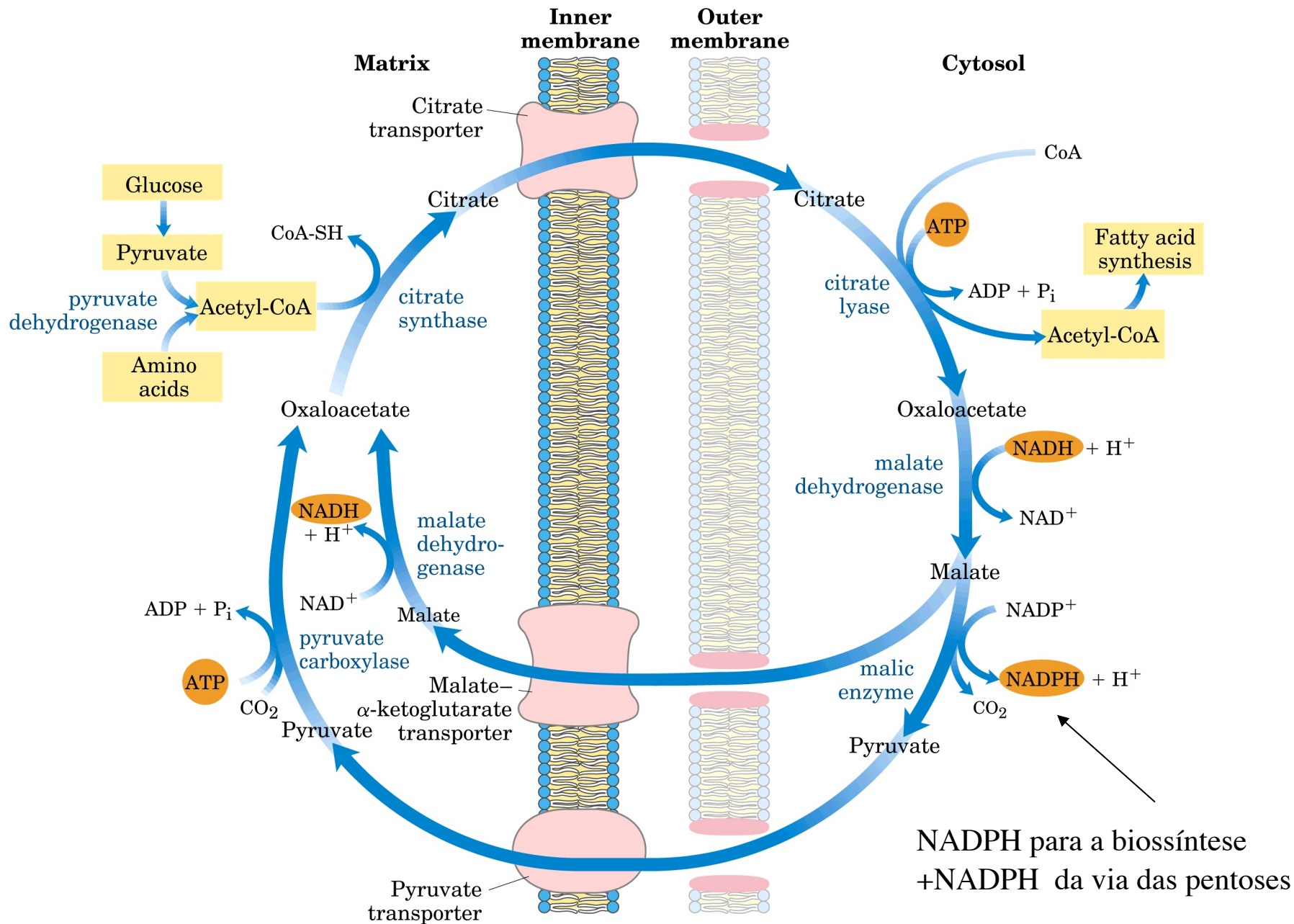
- Piruvato (da glicose)
- Ácidos graxos (das gorduras)
- Alguns aminoácidos (das proteínas)

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

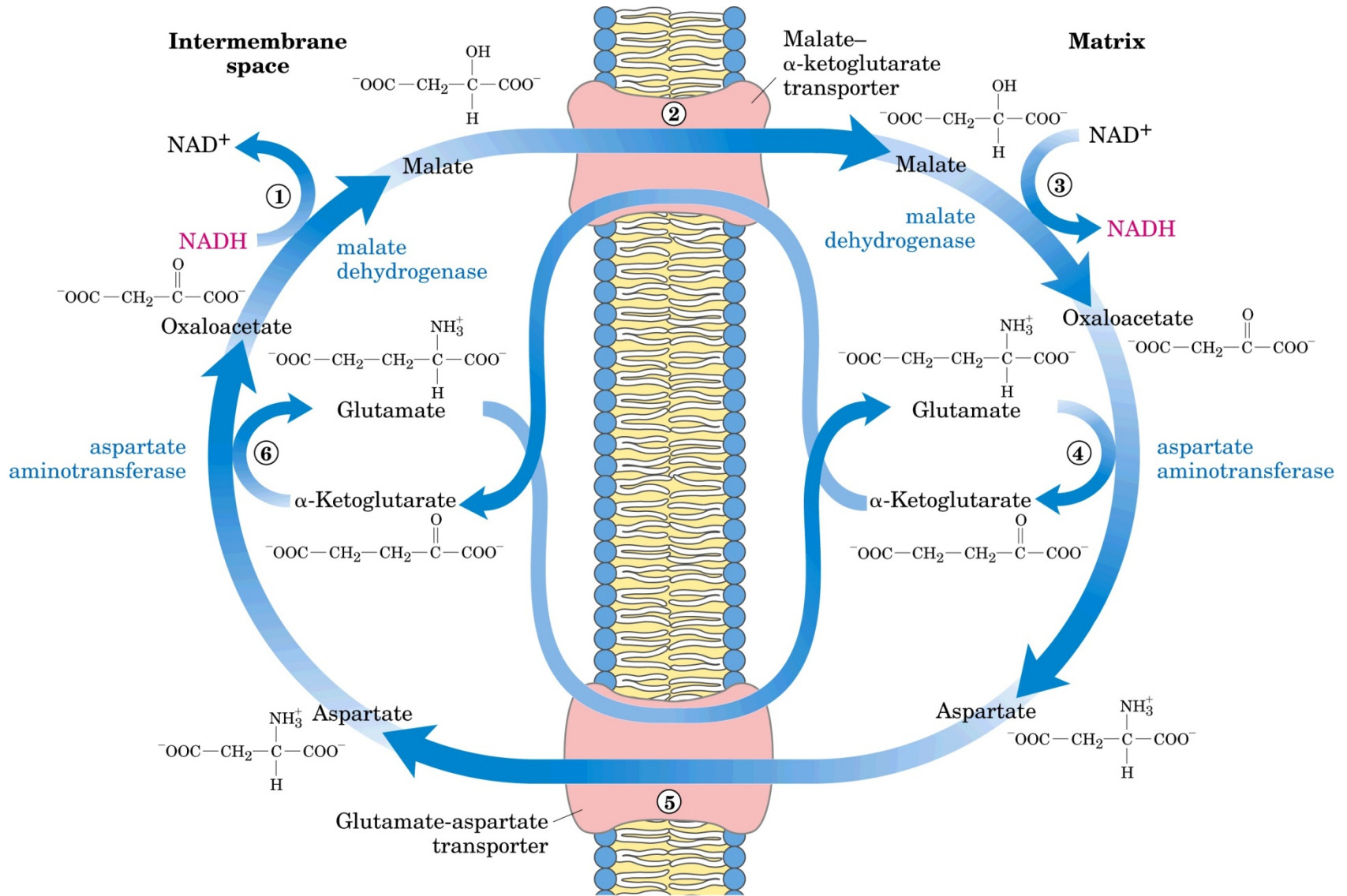
Os átomos de Carbonos do Acetil-CoA são transportados para o citossol **sob forma de CITRATO.**



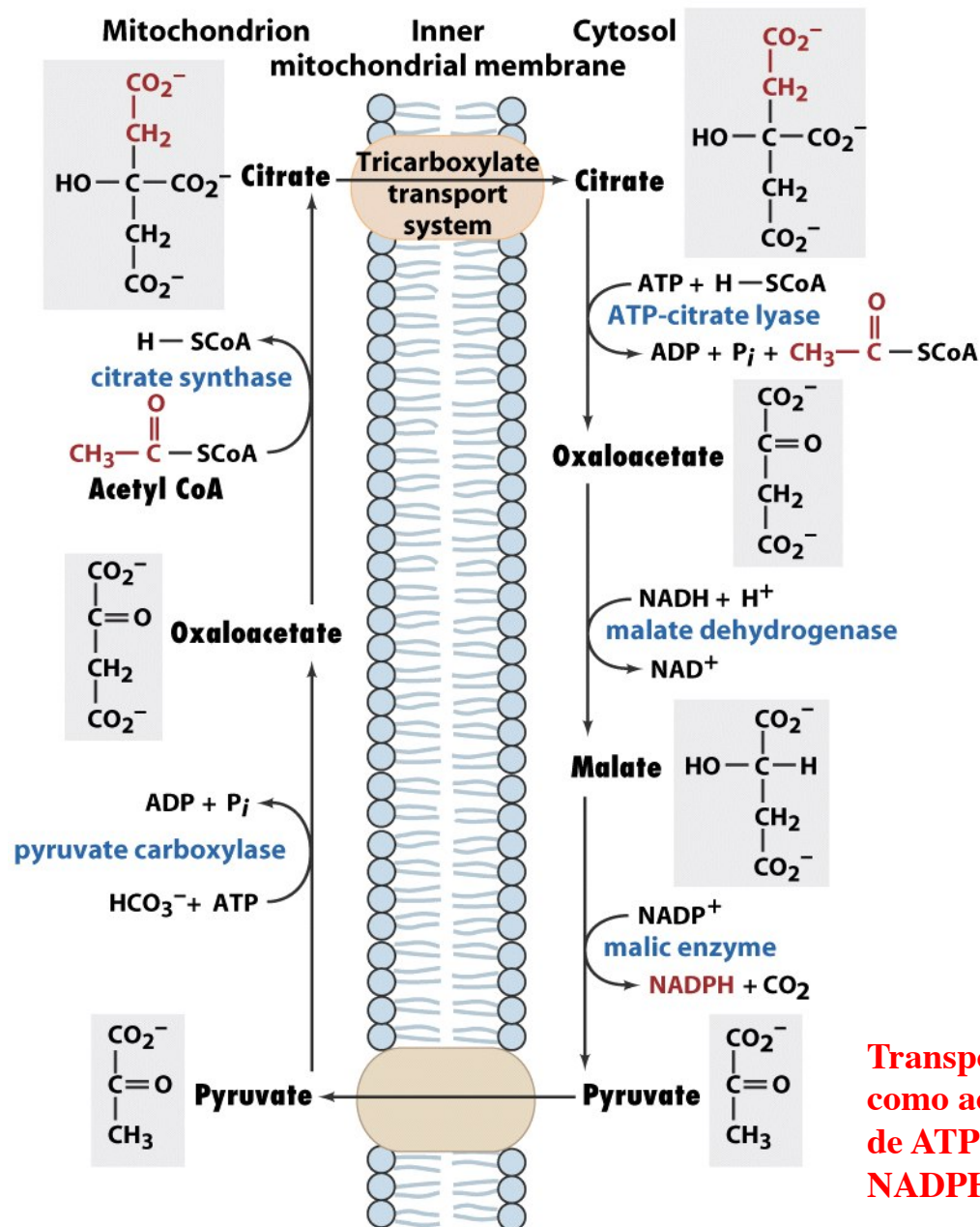




Lançadeira malato-aspartate (lançadeira de NADH)



Fígado, rim e coração



Transporte de carbonos como acetil-CoA, com gasto de ATP e formação de NADPH citossólico

Figure 19-24 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

Ativação do acetil-CoA para malonil-CoA

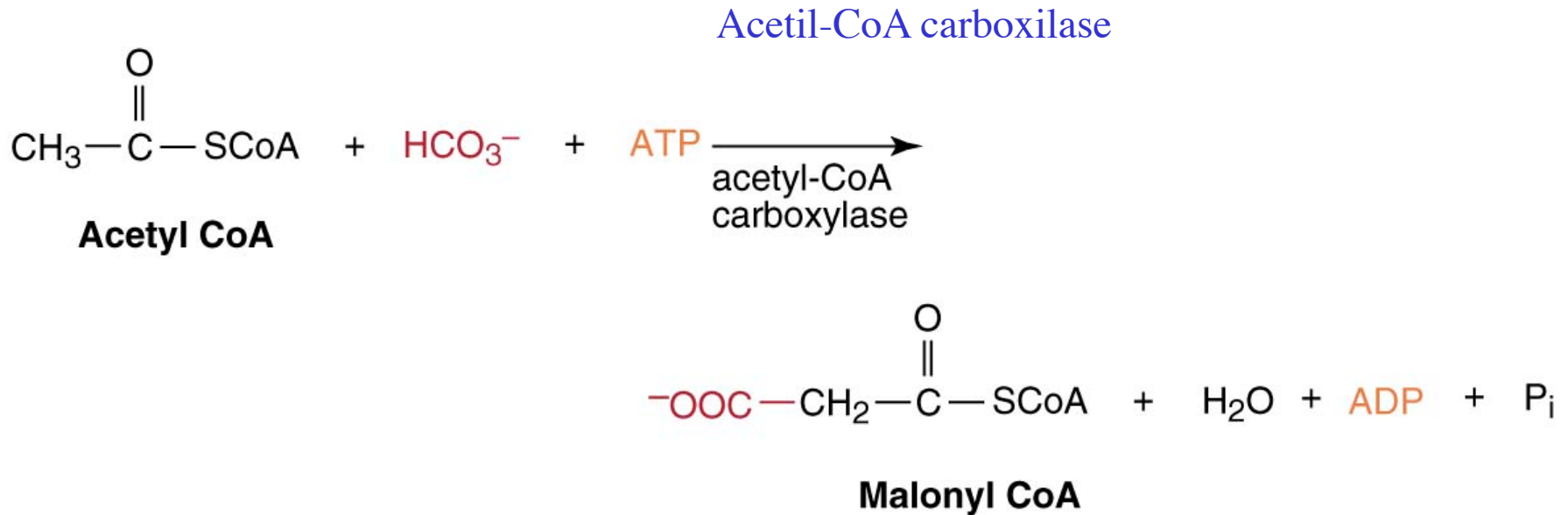
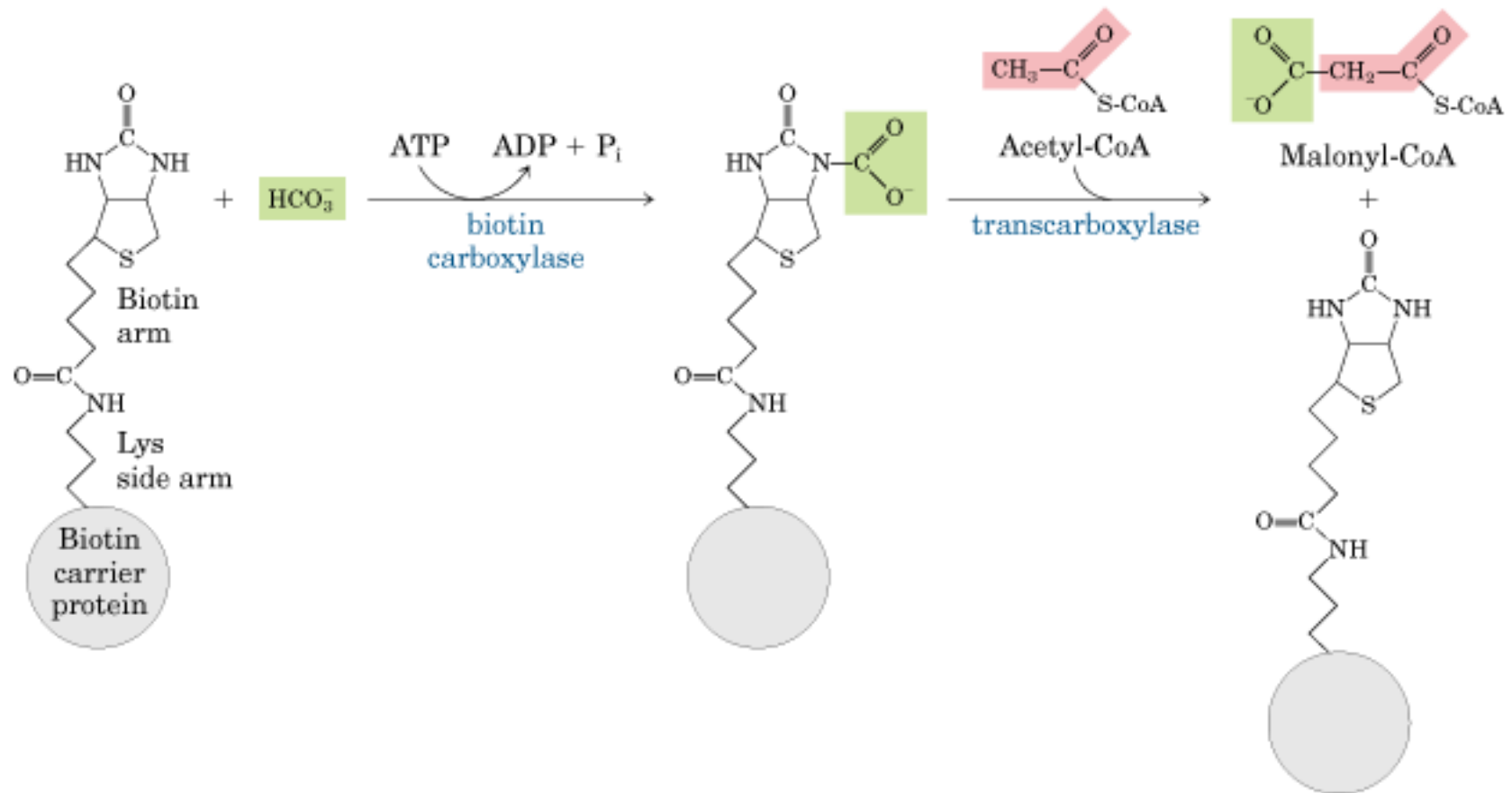


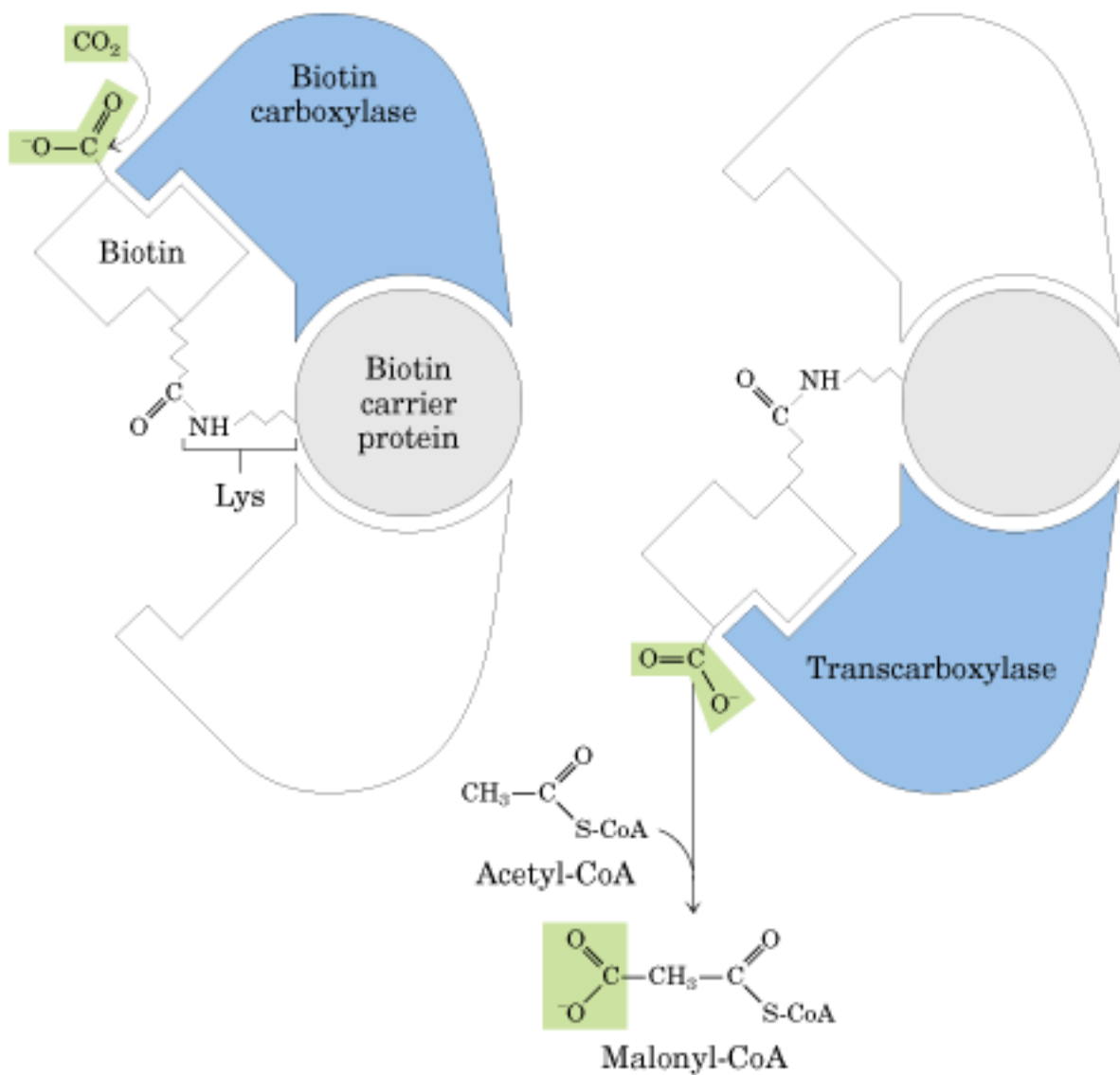
Figure 17.7. Acetyl-CoA carboxylase reaction.

Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Edited by Thomas M. Devlin. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

A acetil-CoA carboxilase tem como grupo **prostético a biotina (vitamina H ou B8)**, como a piruvato carboxilase

A reação ocorre em 2 etapas: 1-ativação do CO_2
2-Carboxilação





Depois da Ativação, a Biossíntese!

- Para sintetizar um ácido graxo, primeiro uma unidade de 2 carbonos é ativada formando **malonil-CoA** (3 C)
- A cadeia vai sendo alongada com adições de unidades de 2C.
- É empregado uma enzima com 7 atividades
- E um longo e flexível braço de pantotenato

Complexo da ácido graxo sintase

A síntese de ácidos graxos é catalisada por um sistema enzimático: **SINTASE DE ÁCIDOS GRAXOS**

1- Proteína carregadora de Acila (ACP) (possui como grupo prostético um derivado do ácido pantotênico – como na CoA)

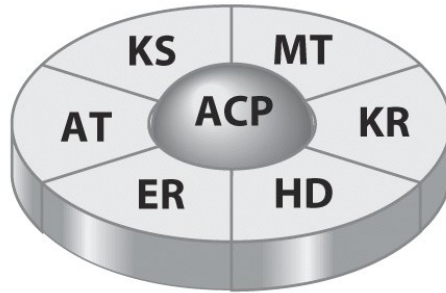
2- SEIS enzimas

3- Utiliza-se a coenzima NADPH

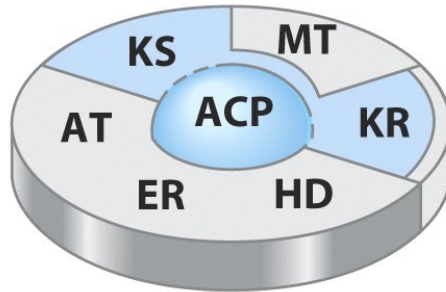
Por todo o processo, os intermediários permanecem covalentemente ligados a um dos 2 tióis do processo,

O complexo da ácido graxo sintase

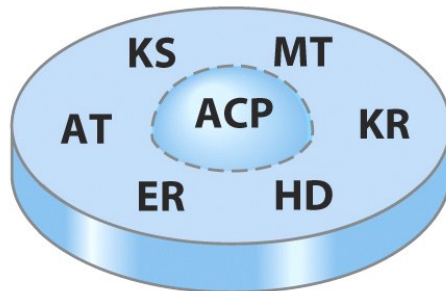
Bacteria, Plants
Seven activities
in seven separate
polypeptides



Yeast
Seven activities
in two separate
polypeptides

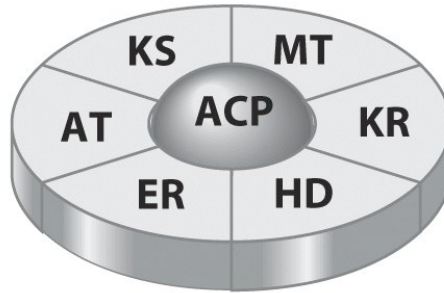


Vertebrates
Seven activities
in one large
polypeptide



- Remarkably, although each of the activities arose separately at the bacterial level, by the time vertebrates finished evolving, a single very large protein was enough to encompass all of the activities of the fatty acid synthase.

Bacteria, Plants
Seven activities
in seven separate
polypeptides



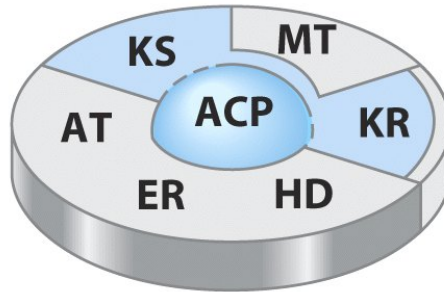
ACP= Proteína carreadora de acila

AT= Acetil-CoA-ACP-Transacetilase

KS = β -cetoacil-ACP sintase

MT= malonil=CoA-ACP transferase

Yeast
Seven activities
in two separate
polypeptides



KR= β -cetoacil-ACP redutase

HD= β -hidroxiacil desidratase

ER = enoil-ACP redutase

Vertebrates
Seven activities
in one large
polypeptide

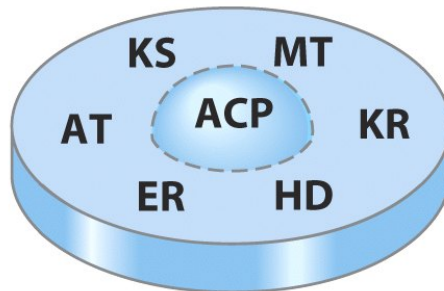
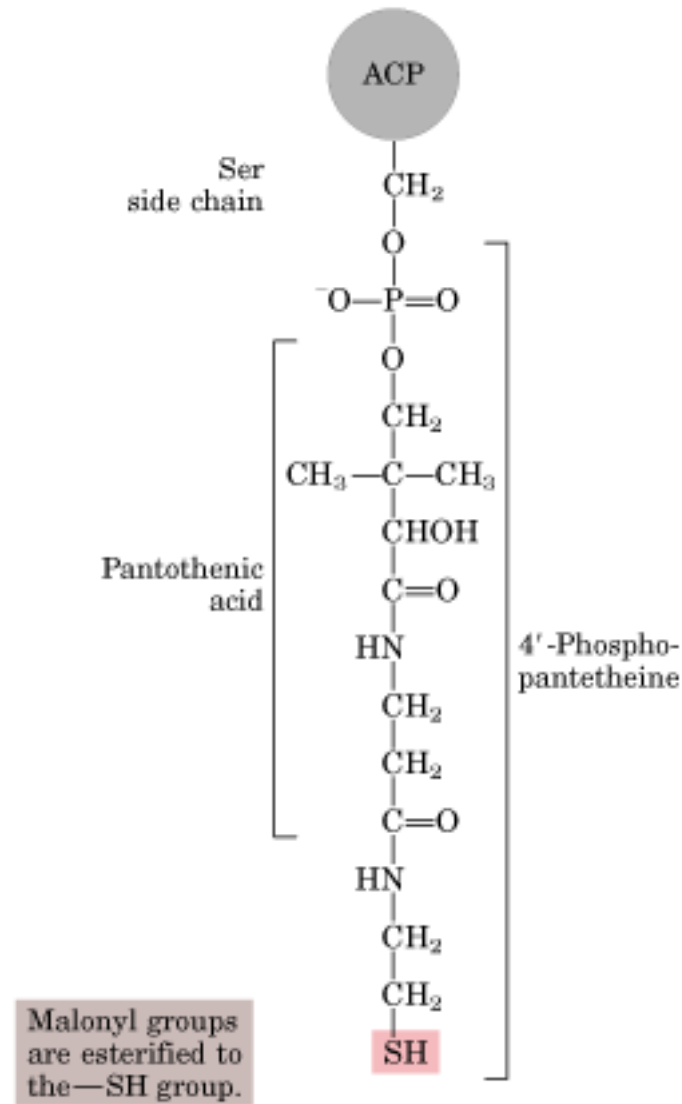


table 21–1

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

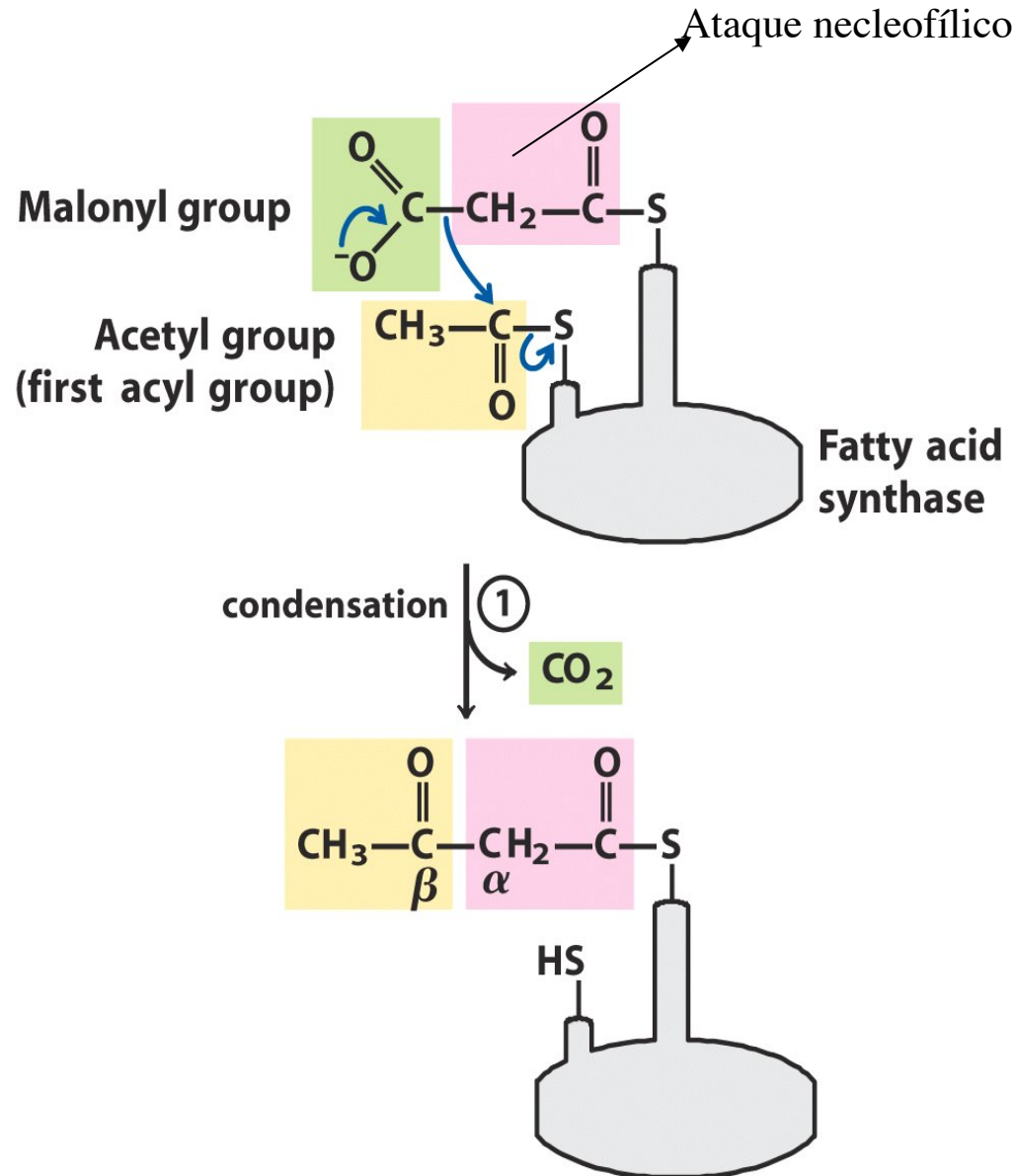
Protein	Role
Acyl carrier protein (ACP)	Carries acyl groups in thioester linkage
Acetyl-CoA–ACP transacetylase (AT)	Transfers acyl group from CoA to Cys residue of KS
β -Ketoacyl-ACP synthase (KS)	Condenses acyl and malonyl groups (there are at least three isozymes of KS)
Malonyl-CoA–ACP transferase (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 ₂ O from β -hydroxyacyl-ACP, creating double bond
Enoyl-ACP reductase (ER)	Reduces double bond, forming saturated acyl-ACP

A proteína transportadora de grupos acila (ACP)

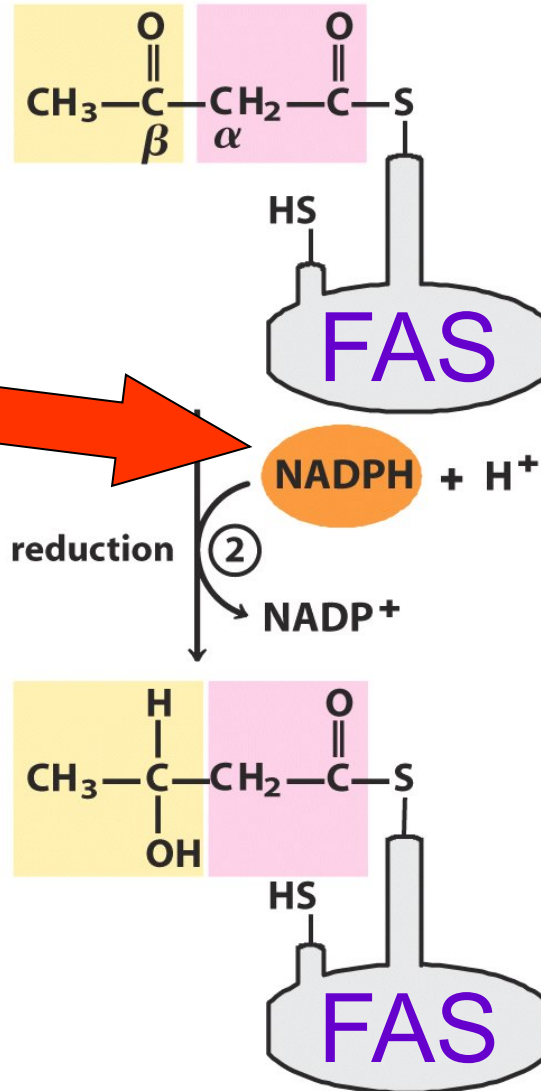


O braço flexível da ACP segura a cadeia em crescimento na superfície do complexo

Passo 1: A Condensação e eliminação

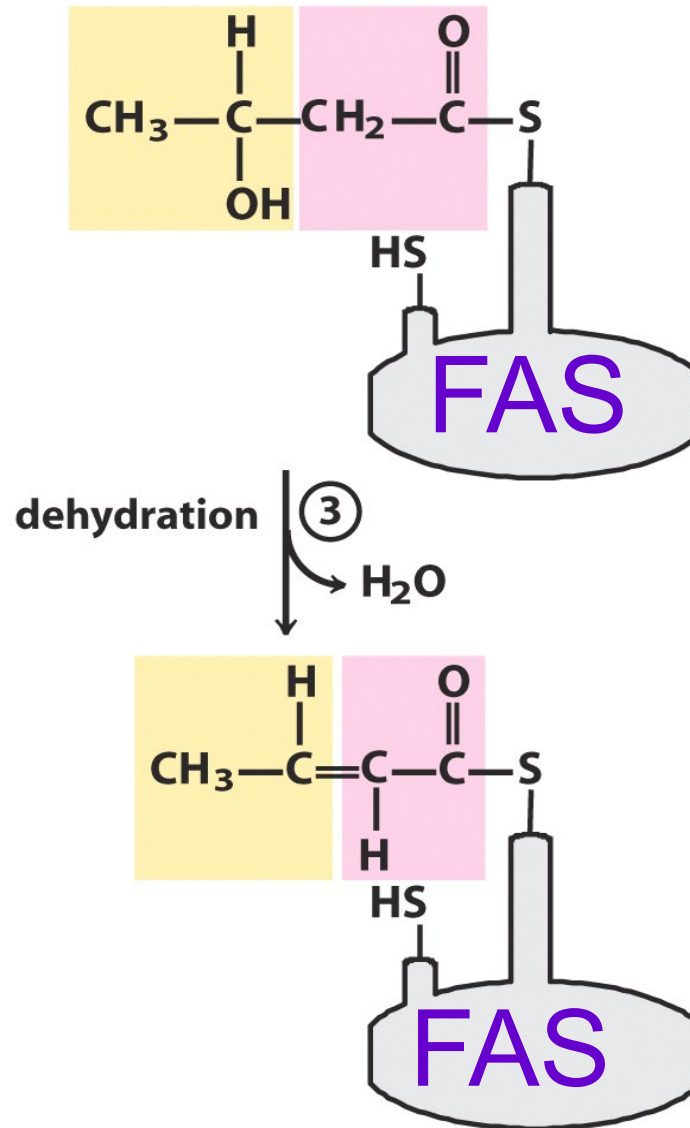


Step 2: A Redução

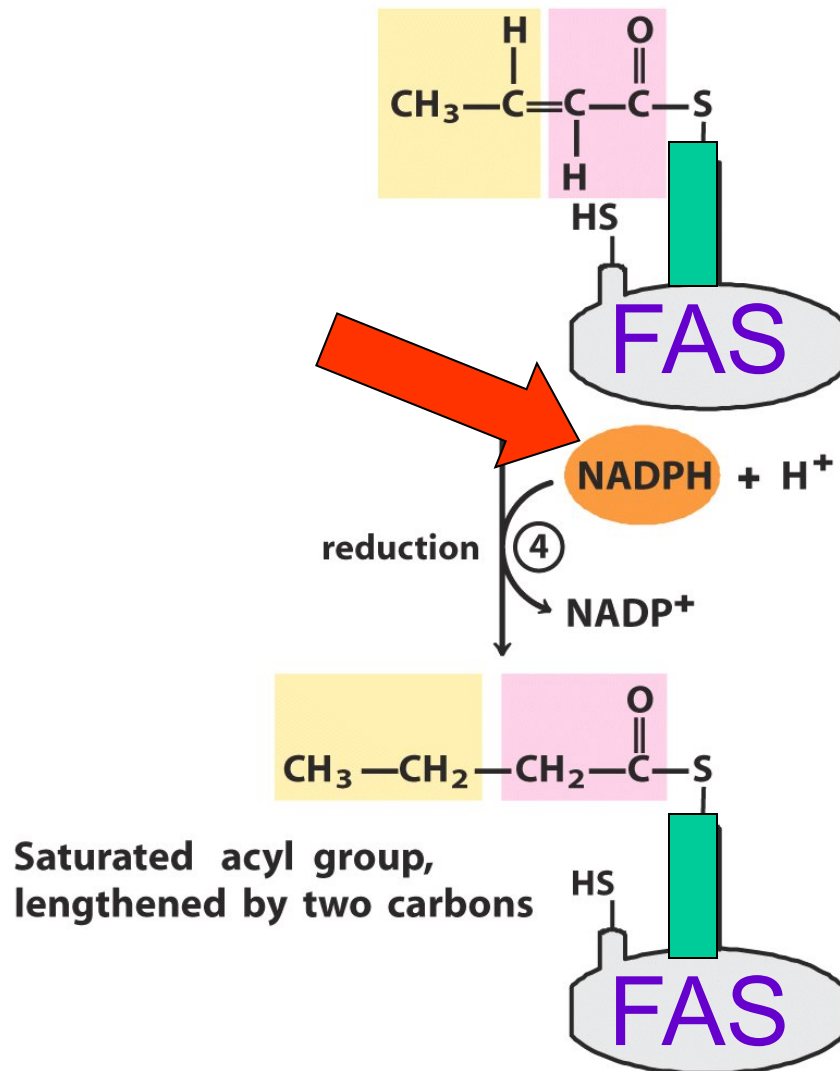


Note:

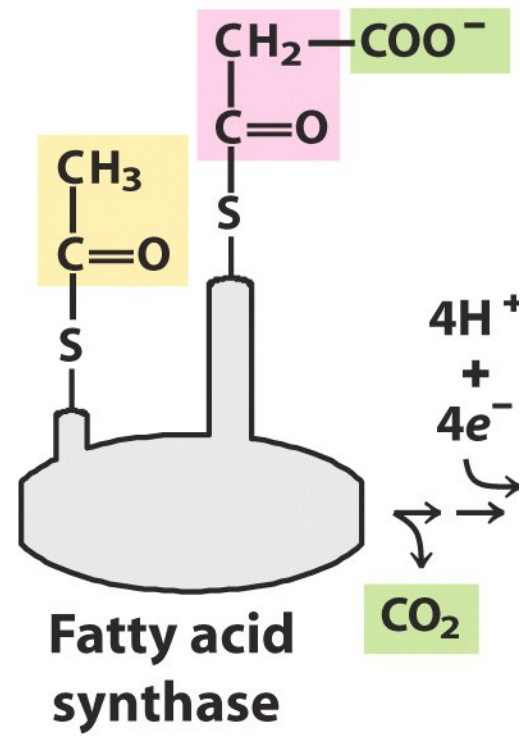
Step 3: A desidratação



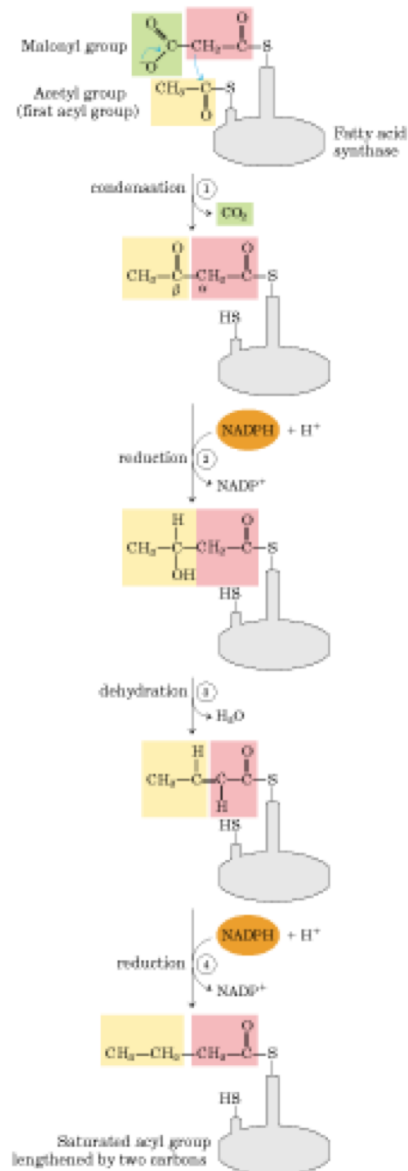
Passo 4: Uma outra redução

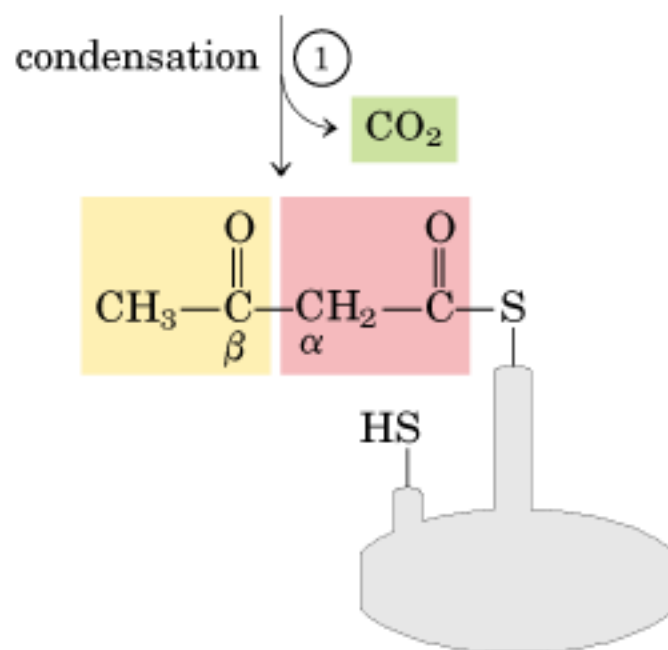
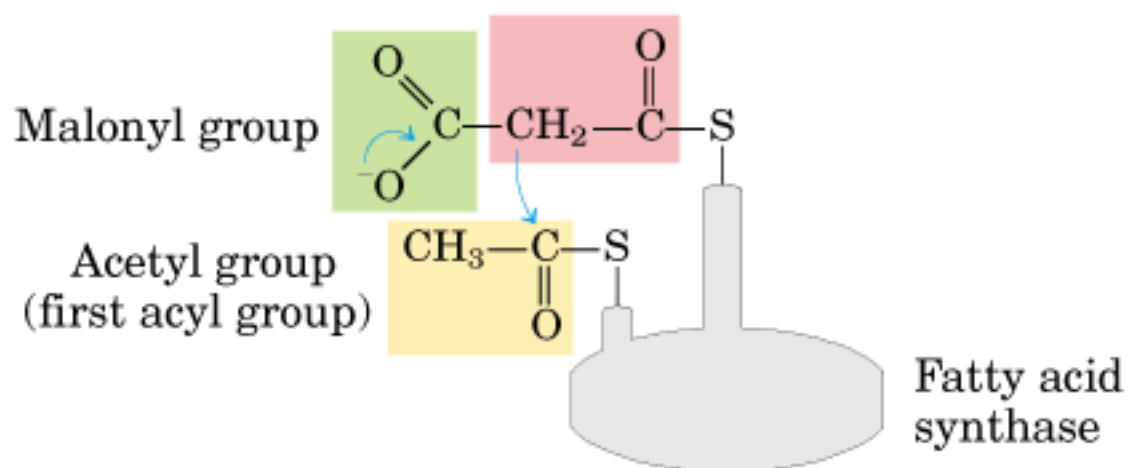


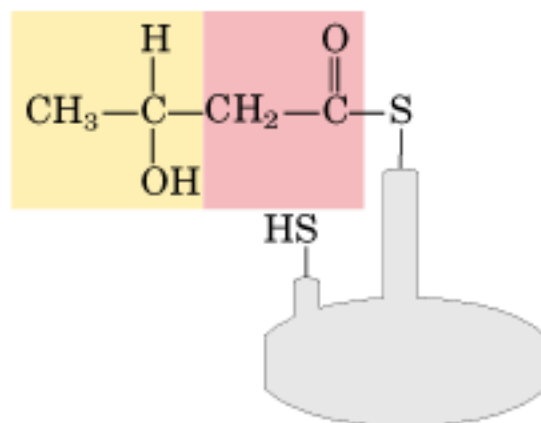
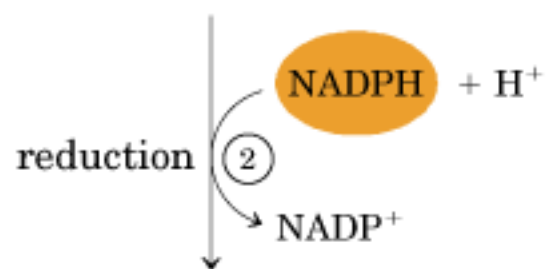
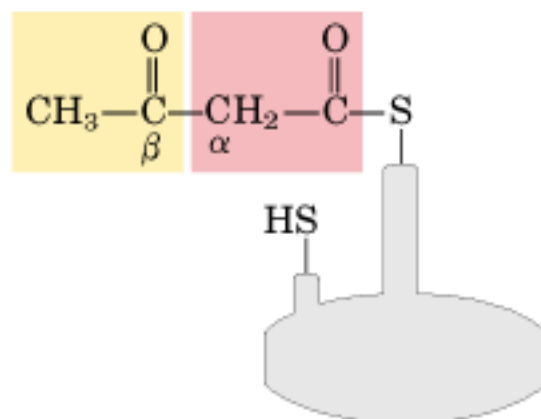
- Observe que todas as outras 4 reações foram realizadas com a molécula ligada ao
- O grupo acetil originalmente ligado ao KS é o terminal da cadeia.

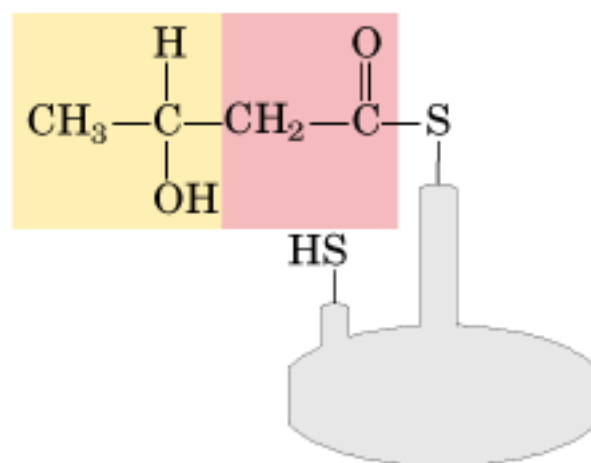


As longas cadeias são montadas em reações repetitivas de 4 passos



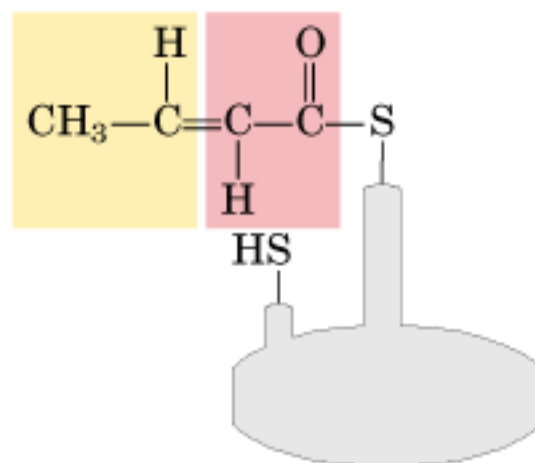


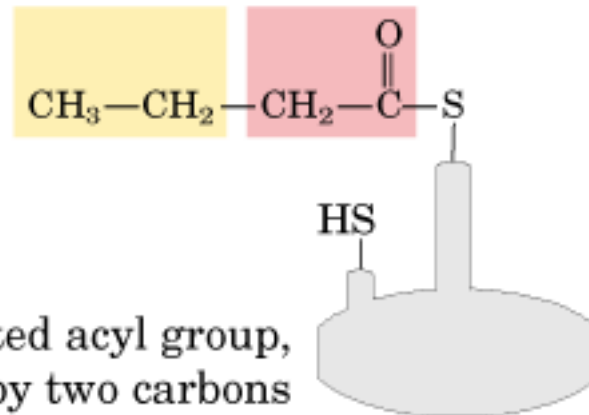
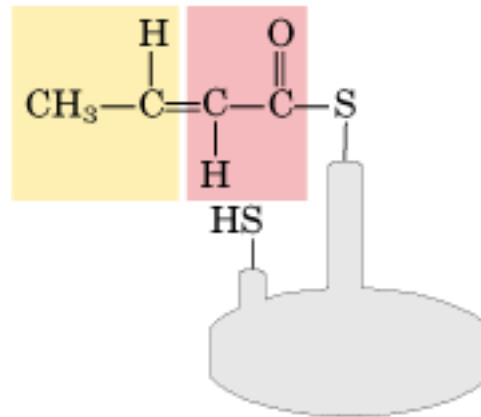




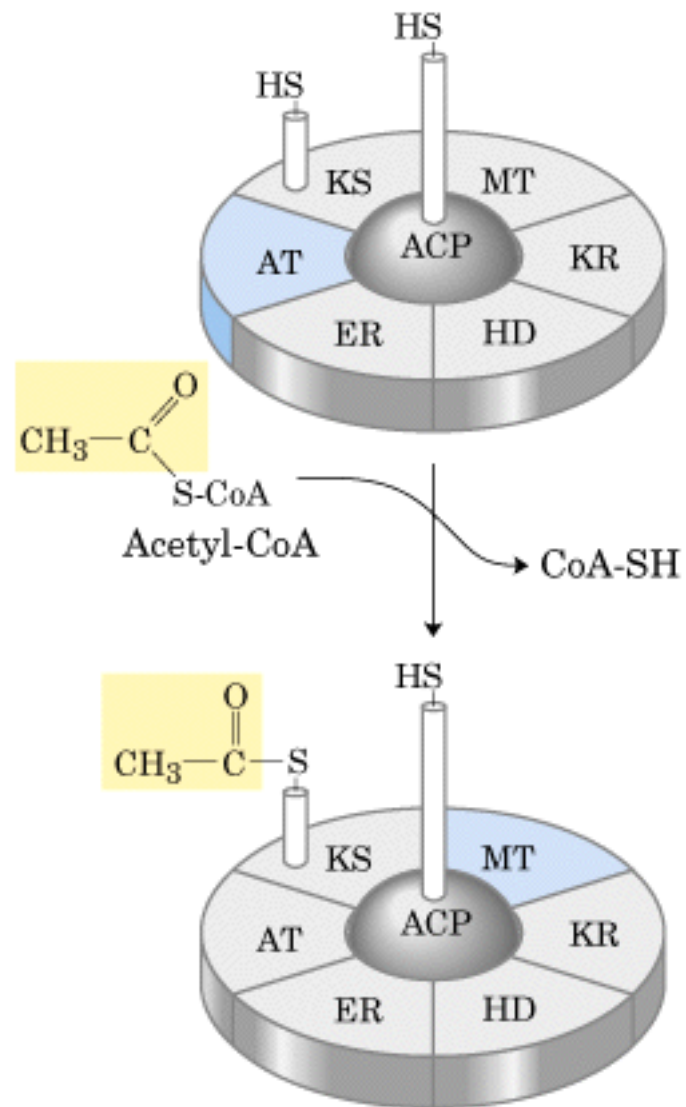
dehydration $\text{\textcircled{3}}$

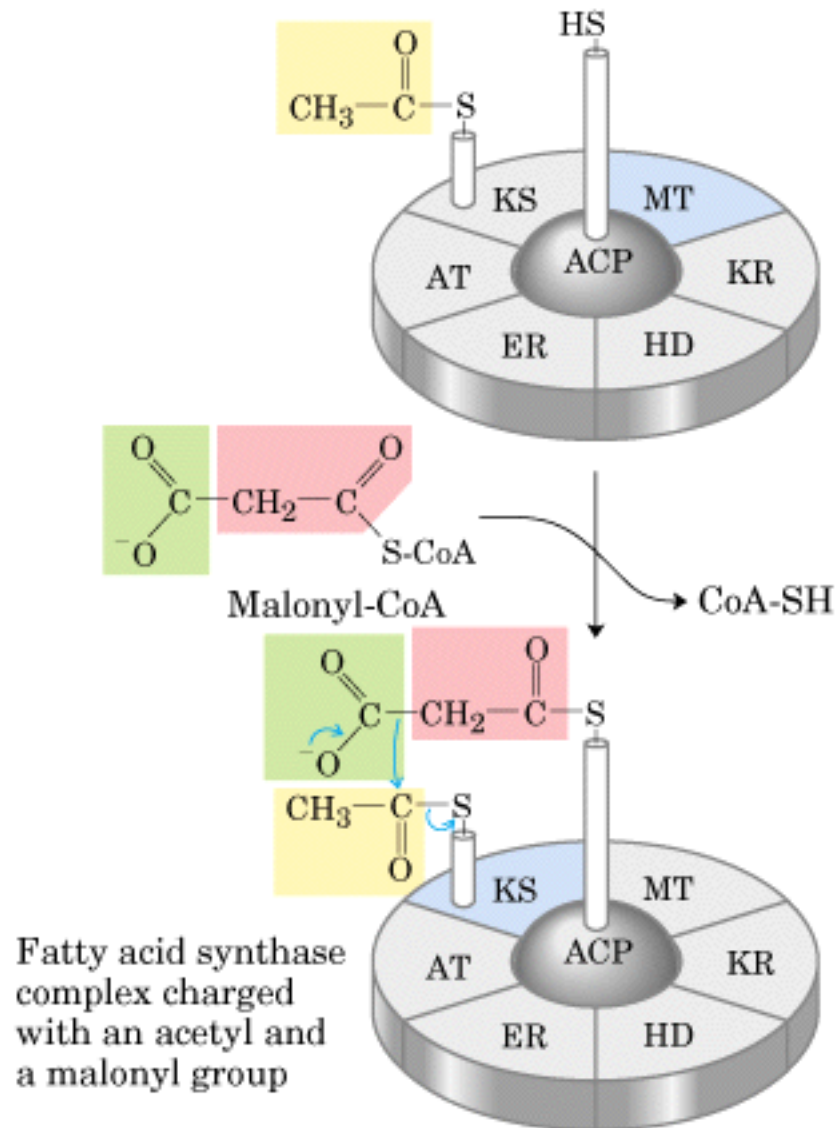
$\downarrow$ H_2O

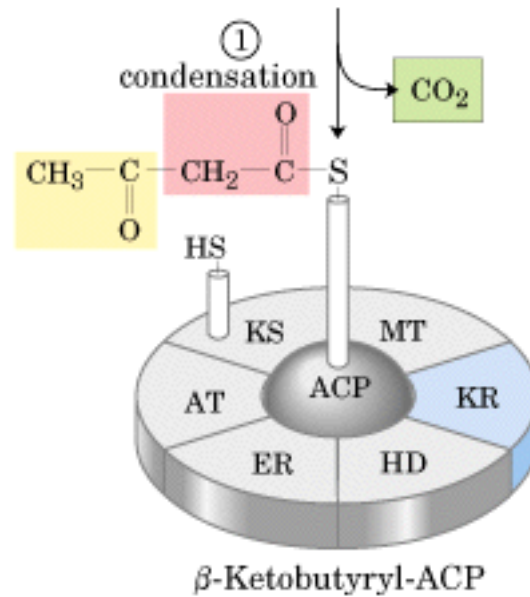
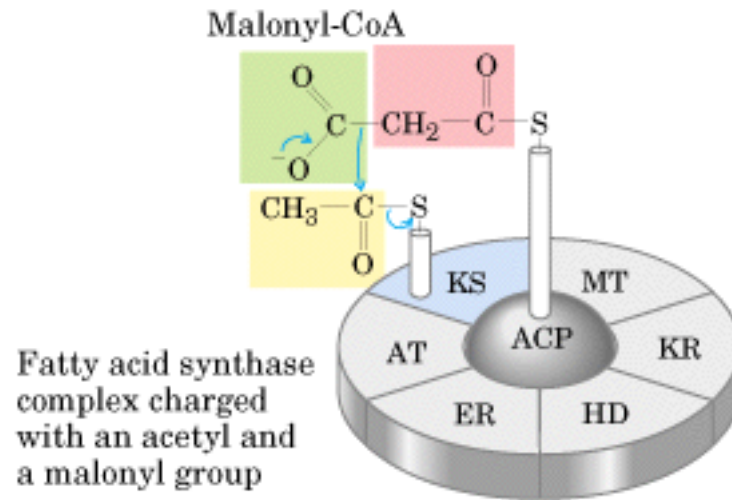


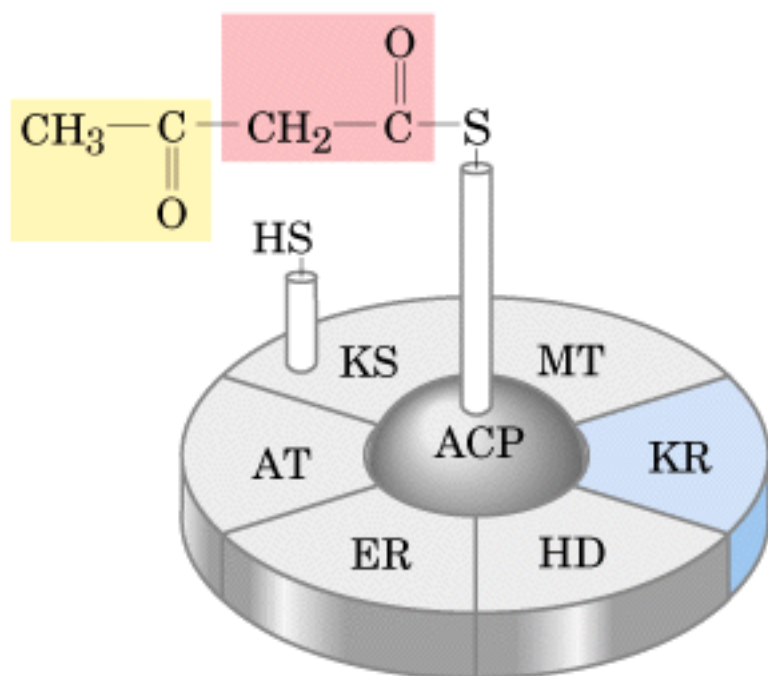


Saturated acyl group,
lengthened by two carbons





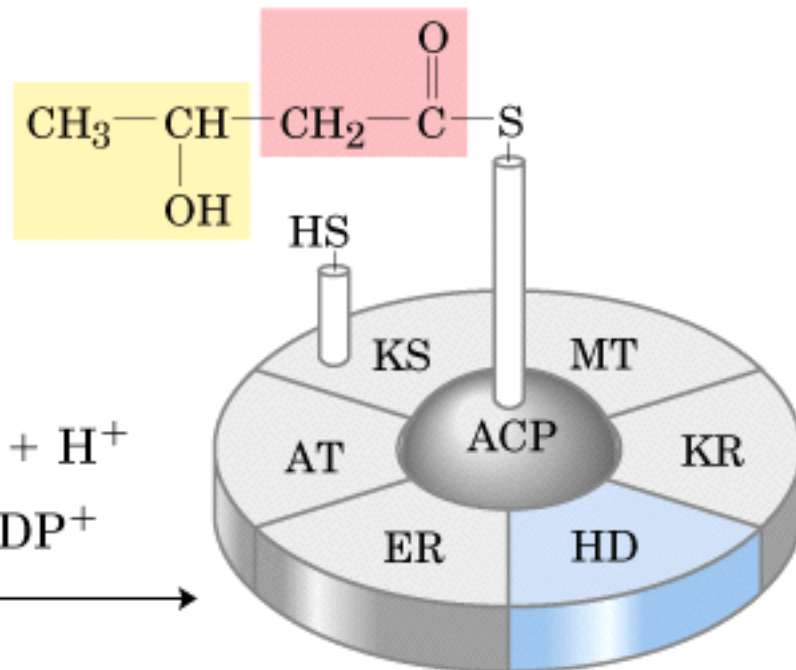




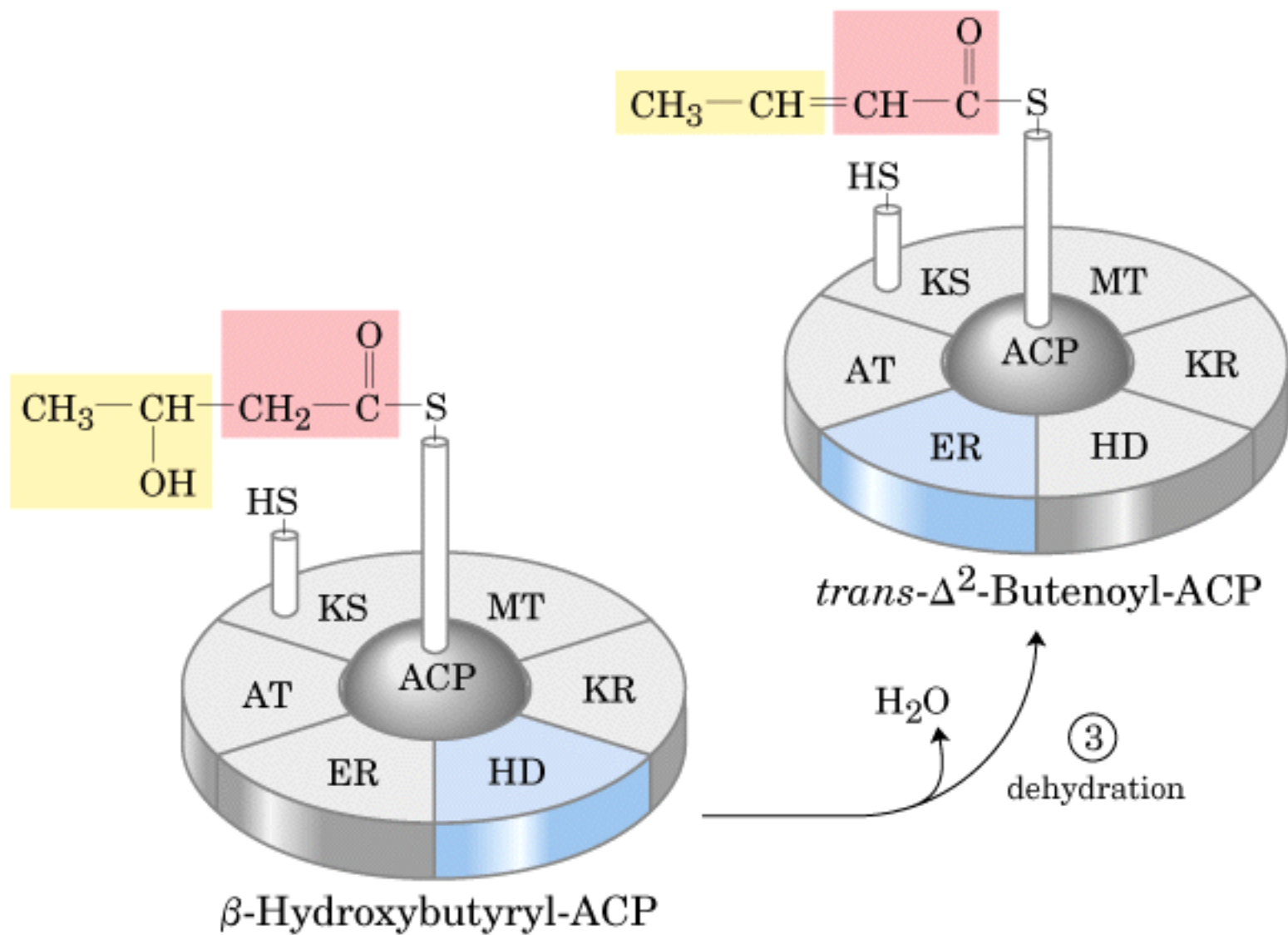
β -Ketobutyryl-ACP

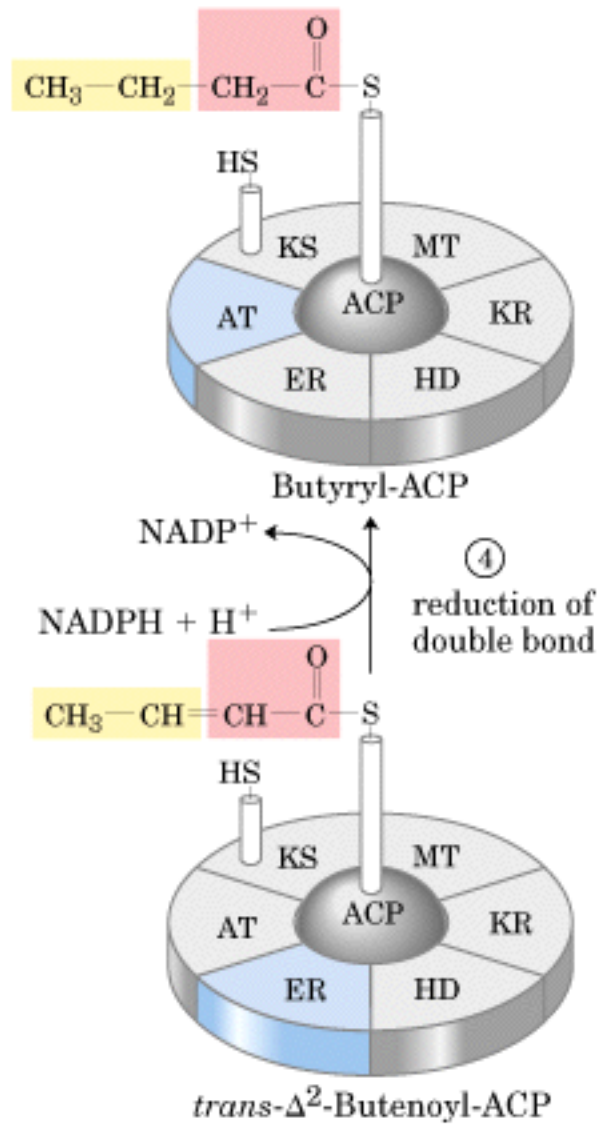
② reduction of β -keto group

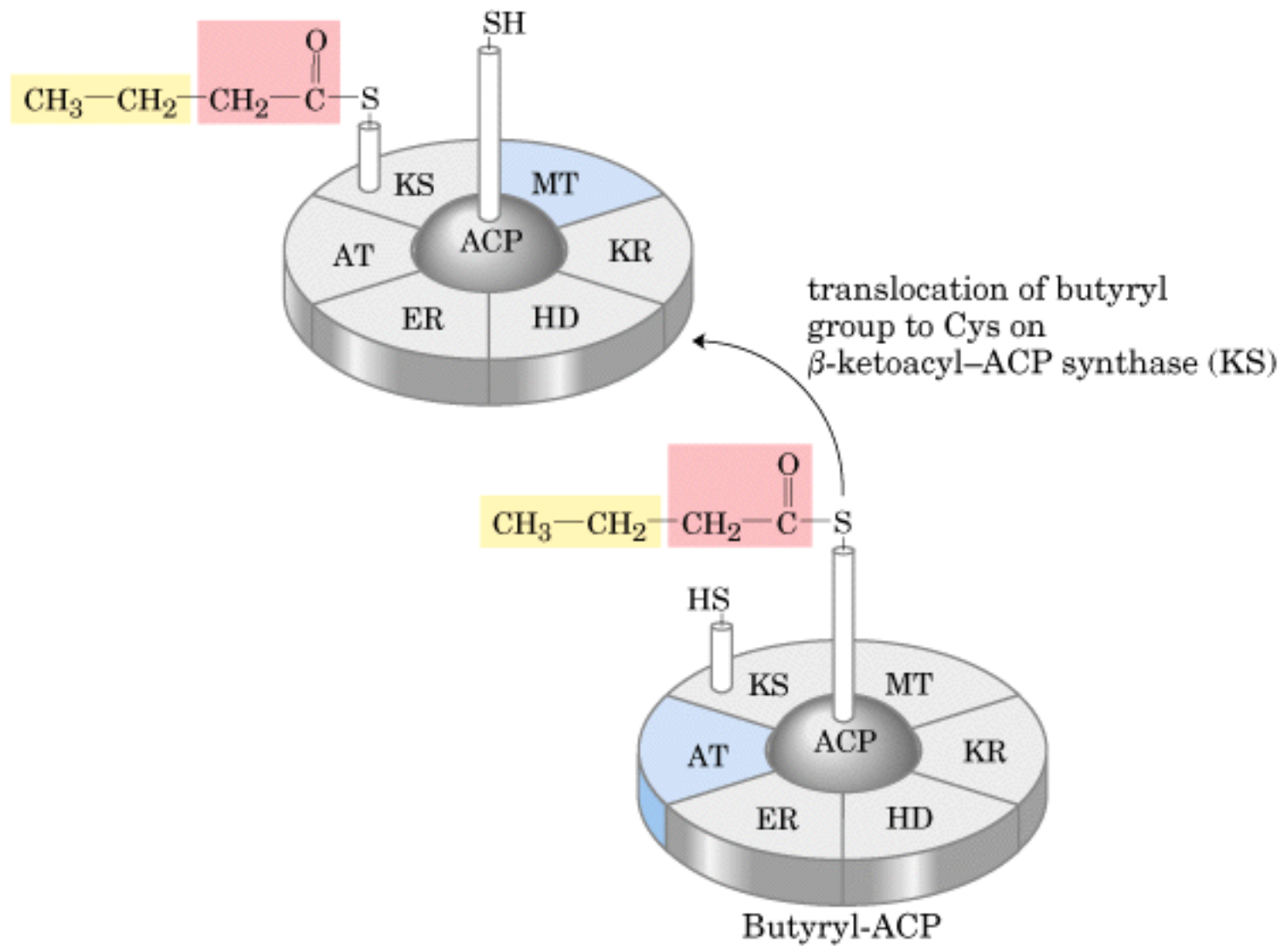
$\text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+$



β -Hydroxybutyryl-ACP

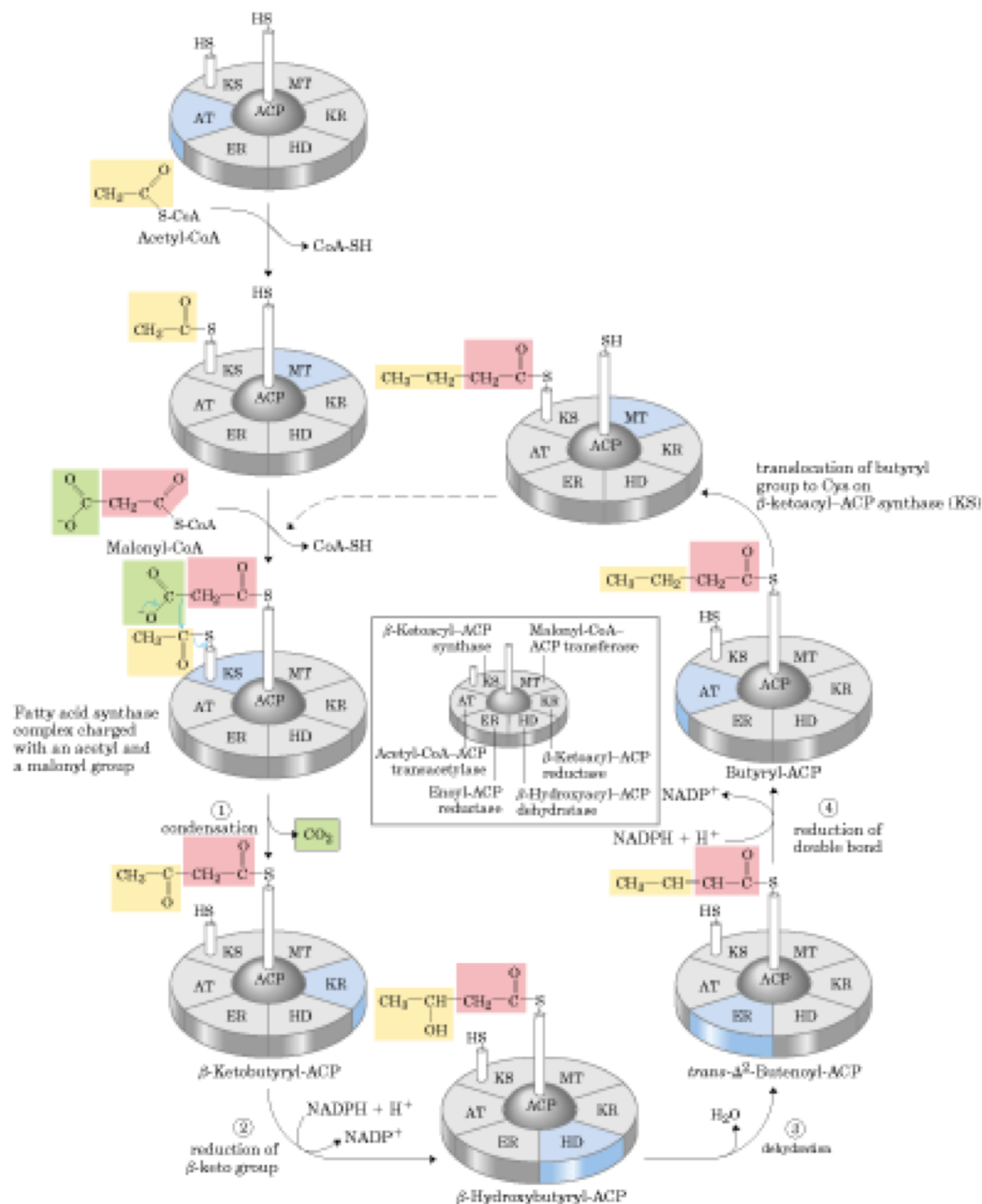


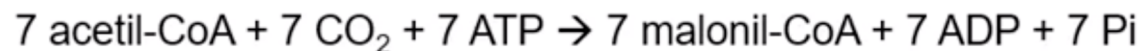
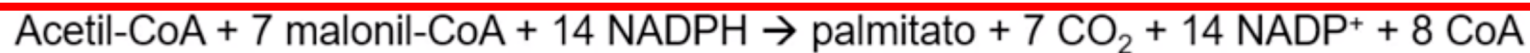
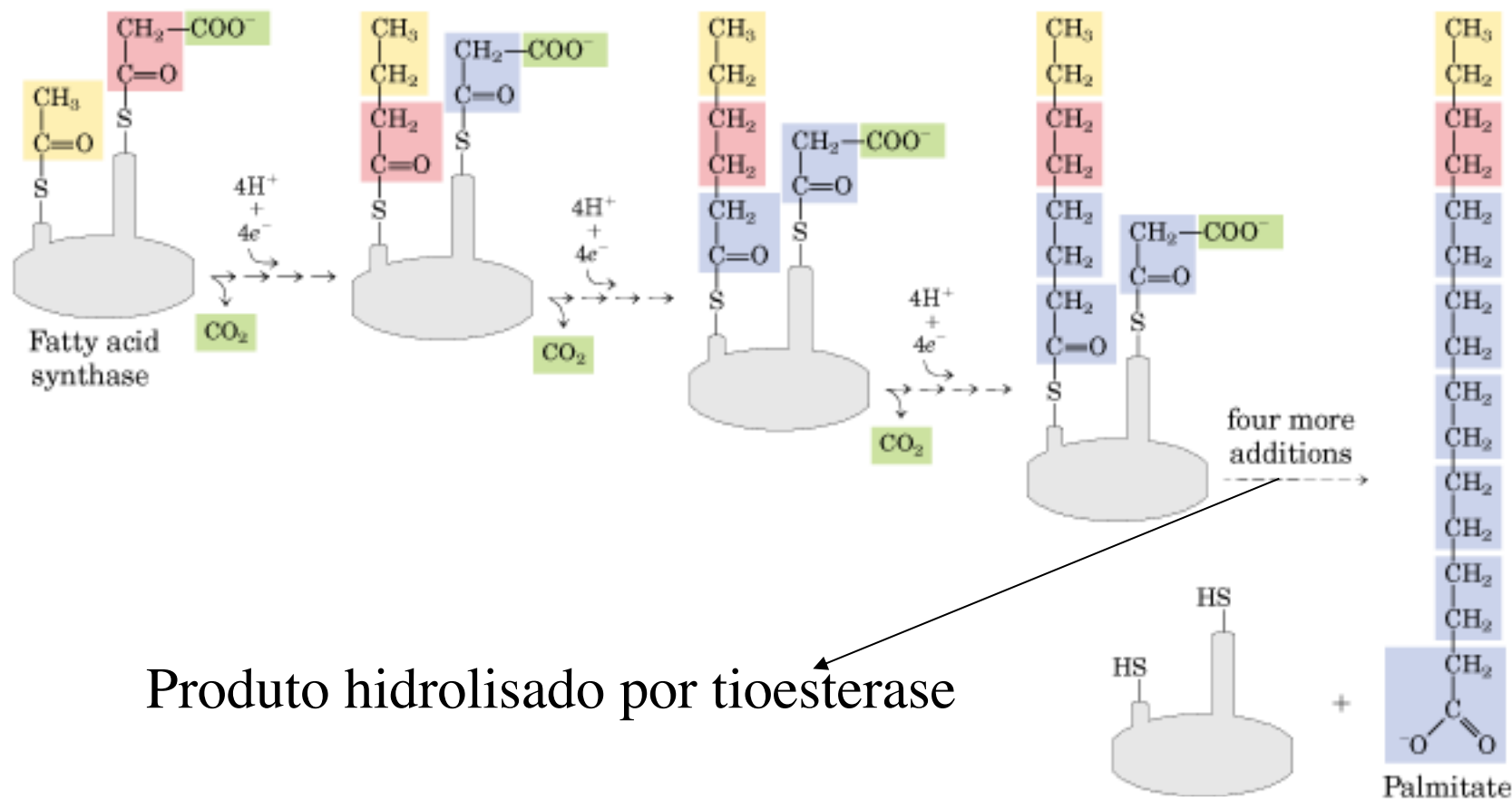




Início da segunda rodada

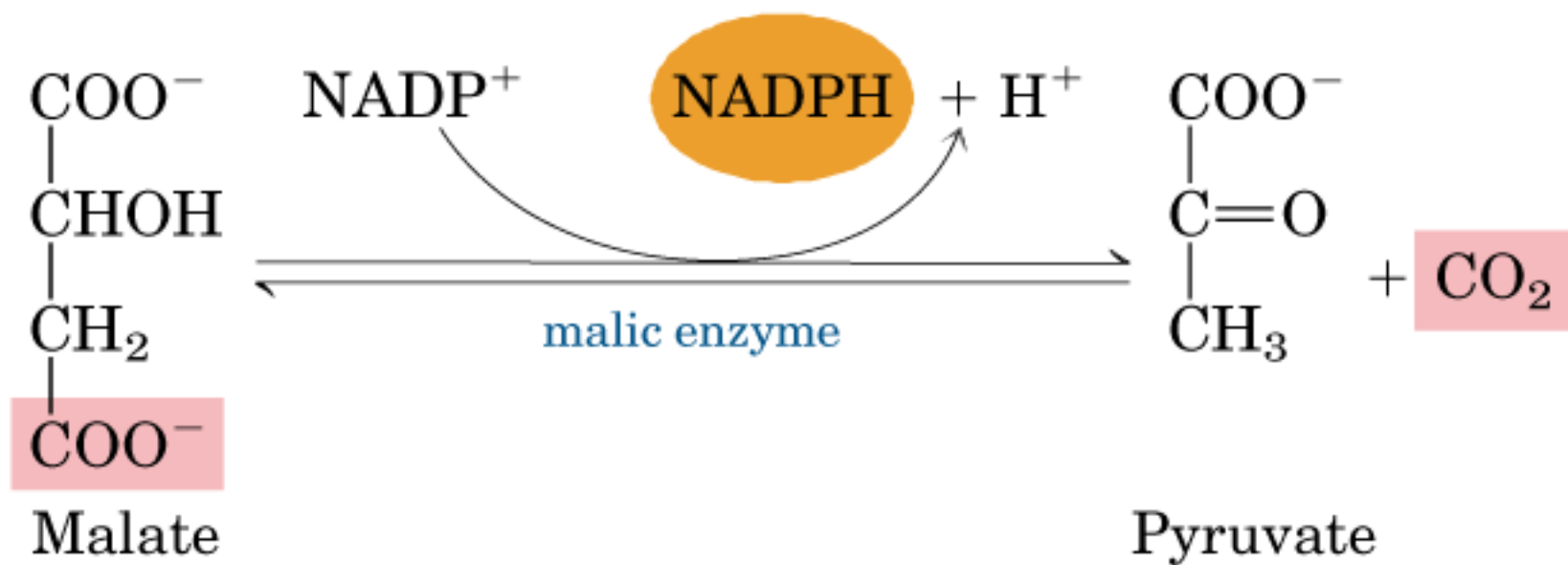




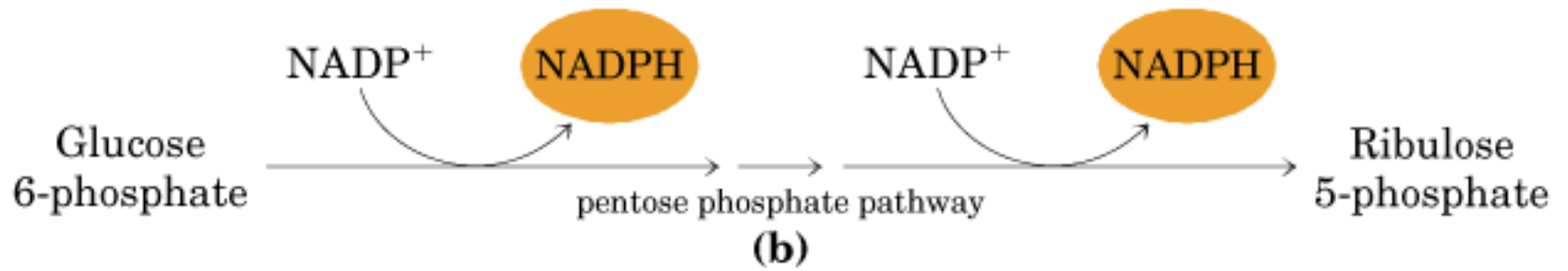


Alongases e Dessaturases

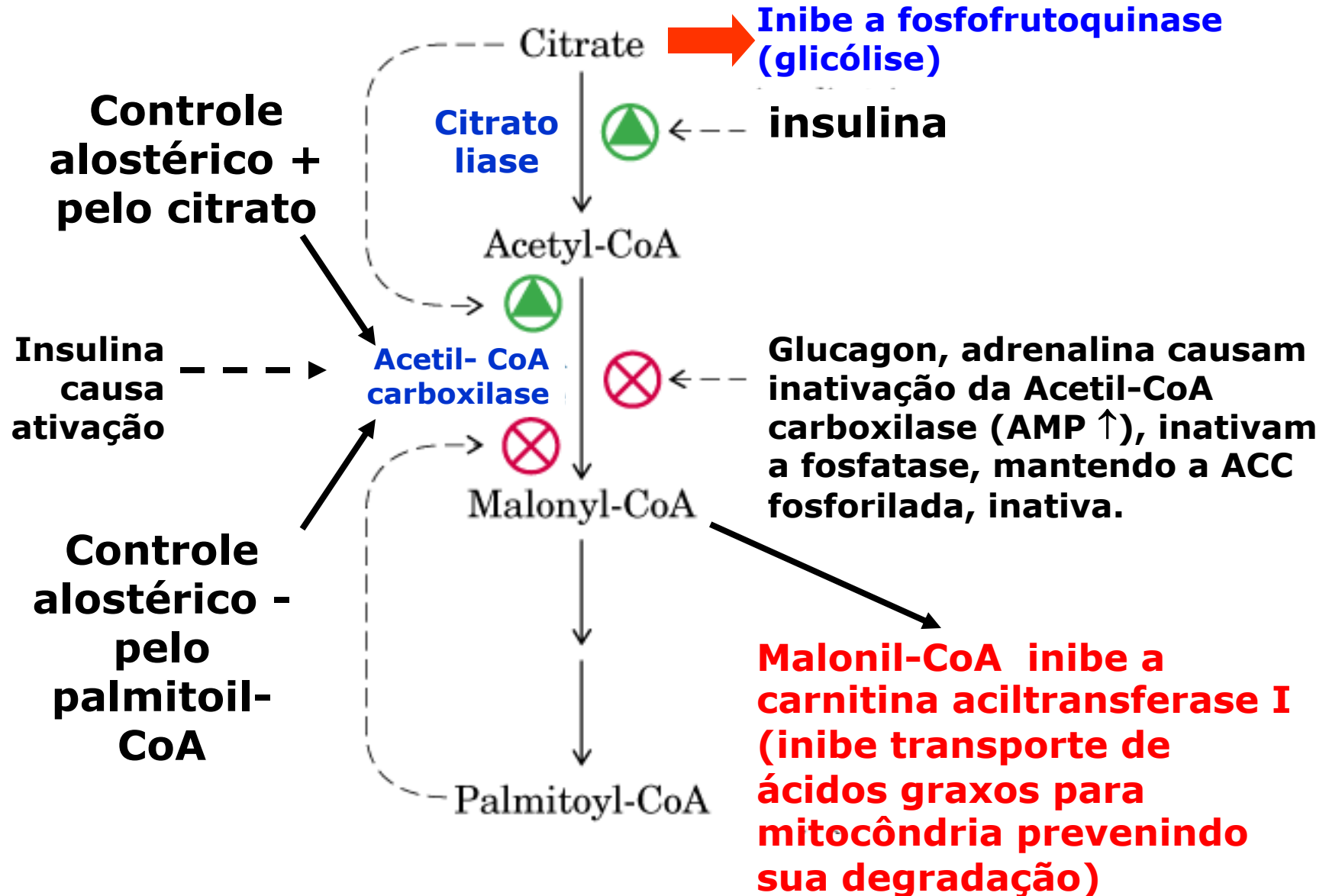
- O palmitato (C16) é convertido em ácidos graxos de cadeia mais longa e insaturados por alongases e dessaturases presentes no retículo endoplasmático.



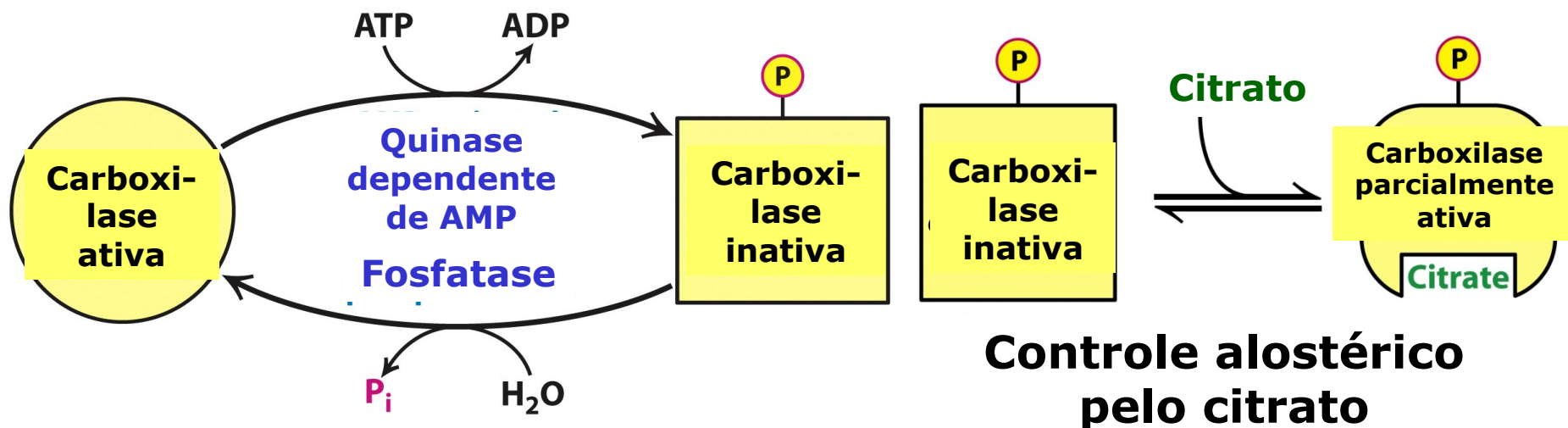
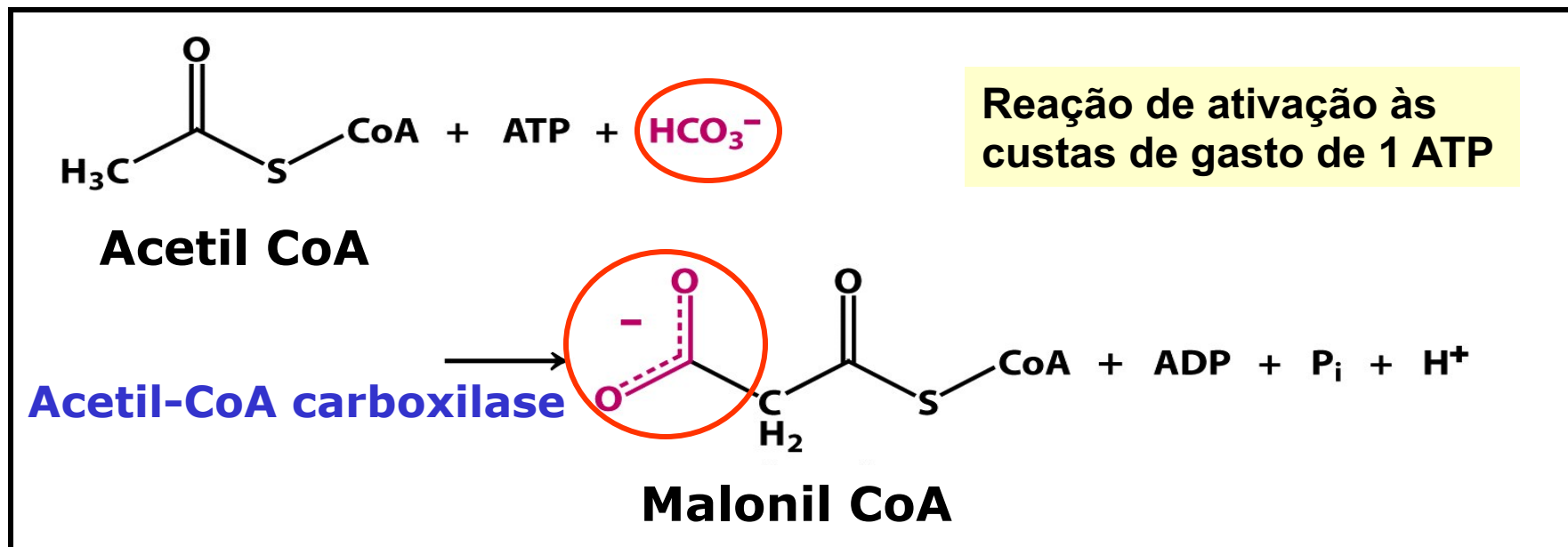
(a)

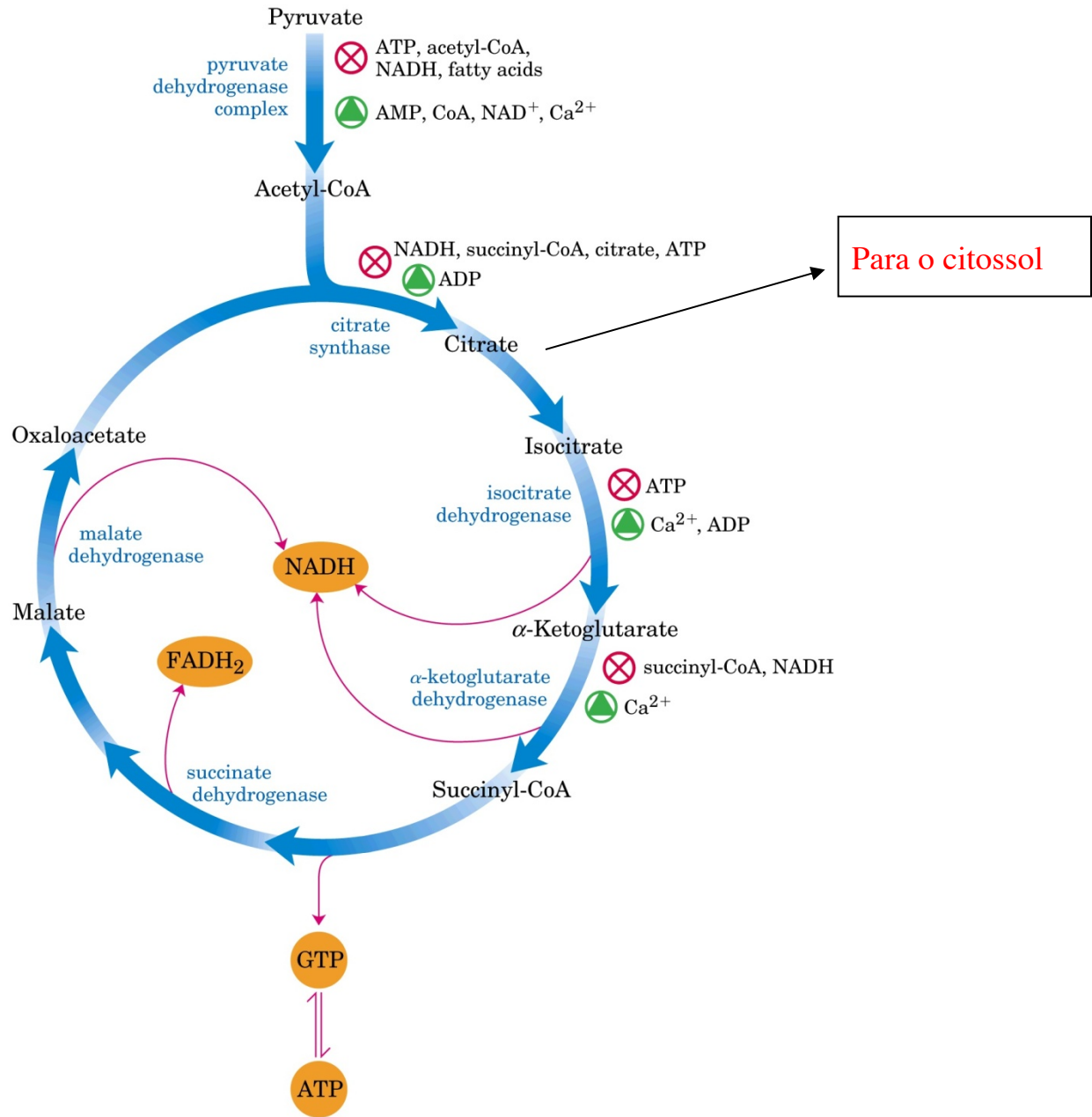


Regulação da síntese de ácidos graxos



A formação de malonil-CoA a partir de acetil-CoA é a etapa limitante da síntese de ácidos graxos:





Malonil-CoA inibe a carnitina
aciltransferase I

BIOSSÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

(Alostérica)

1- Regulada pelos níveis de CITRATO

Quando o Ciclo de Krebs está inibido (ex: alta concentração de ATP), **citrato** acumula-se

Citrato vai para o citoplasma onde:

1- Inibe a fosfofrutoquinase (glicólise)

2- Estimula a primeira das seis enzimas da **SINTASE DE ÁCIDOS GRAXOS**

Aumenta síntese de Ácidos Graxos

BIOSSÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

2- Regulada pelos níveis de Palmitoil-CoA

Quando a síntese de ácidos graxos é intensa, Palmitoil-CoA acumula-se e inibe a primeira enzima do sistema impedindo a síntese de mais ácidos graxos

SÍNTESE DE TRIACILGLICERÓIS

Ácidos Graxos + Glicerol-3-Fosfato - - - - - ►

- - - - - ► Triacilgliceróis

Glicerol-3-Fosfato é sintetizado a partir de glicose

A síntese ocorre principalmente no tecido adiposo

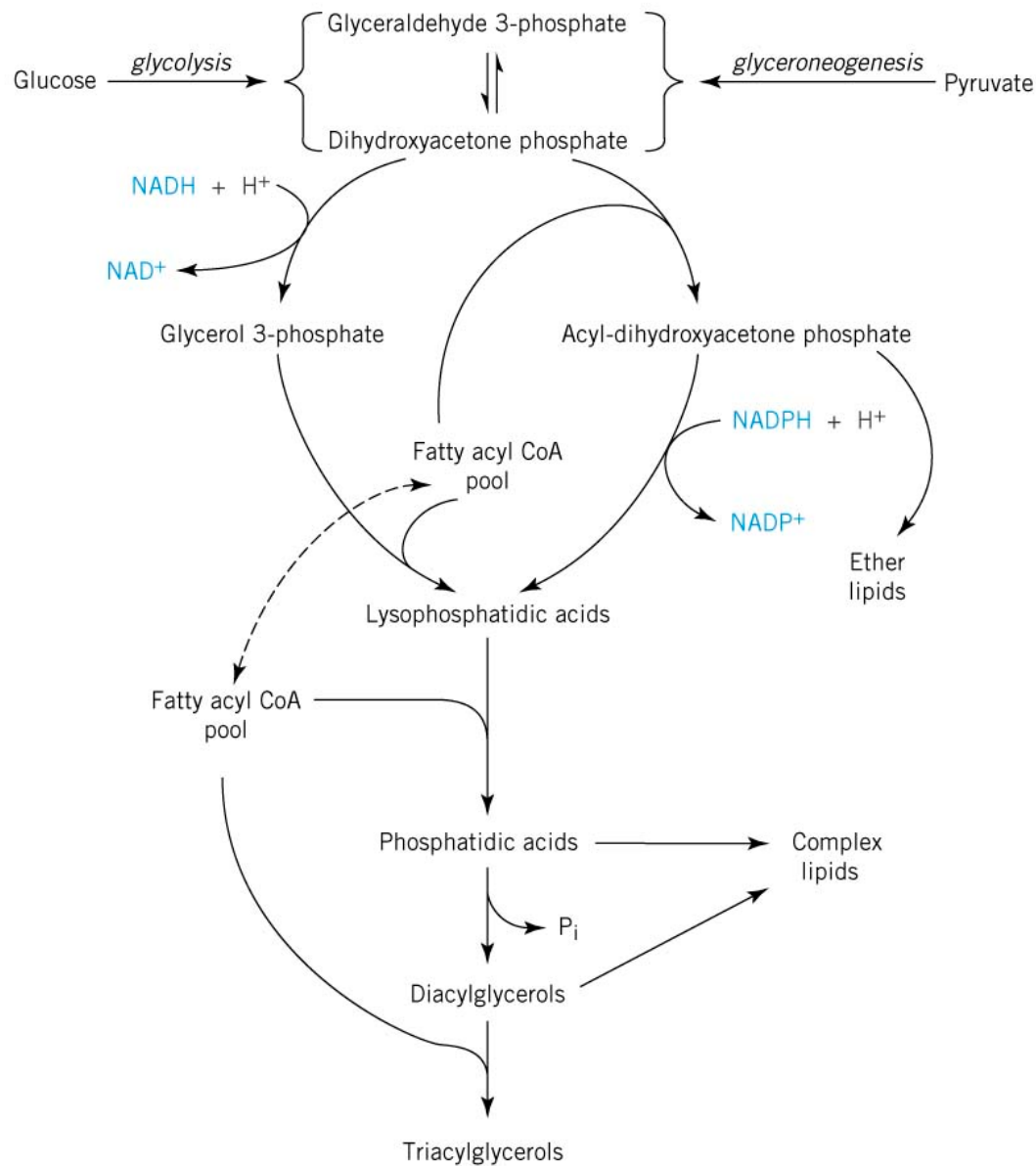


Figure 17.16. Pathways of triacylglycerol synthesis.

REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE TRIACILGLICERÓIS

DEGRADAÇÃO DE GORDURAS

Com baixa ingestão calórica ou glicemia baixa, ocorre liberação de **Glucagon**

Durante a atividade física ocorre liberação de **Epinefrina**

**AMBOS OS HORMÔNIO ESTIMULAM A DEGRADAÇÃO DE
TRIACILGLICERÓIS VIA LIPASES INTRACELULARES**

Glucagon – TECIDO ADIPOSEO

Epinefrina - MÚSCULO

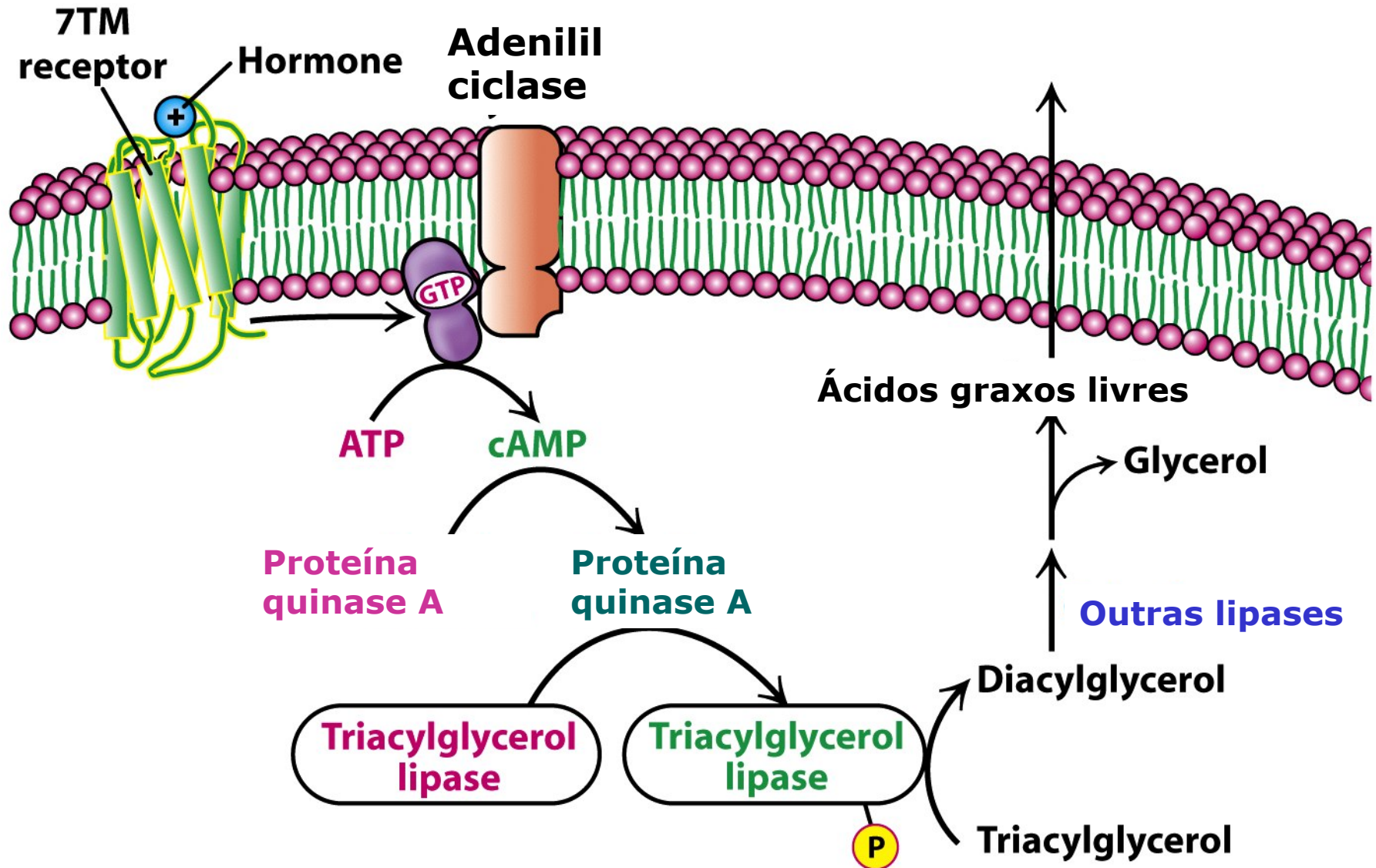
Glucagón e Epinefrina promovem a degradação de triacilgliceróis através do cAMP, fosforilando **Lipases**

Os Hormônios (primeiro mensageiro) ligam-se a Receptores específicos na membrana da célula-alvo (**glucagon** – tecido adiposo e fígado; **epinefrina** – músculo)

Ativam a adenilato ciclase que catalisa a síntese de AMP cíclico (segundo mensageiro)

Como vimos na regulação do Metabolismo de Glicogênio

Hormônios (glucagon, adrenalina) sinalizam a mobilização de gorduras armazenada



Lipases ativas (fosforiladas)

Triacilglicerol $\longrightarrow$ Ácidos Graxos + Glicerol

Insulina – é liberada quando a glicemia é ELEVADA

Promove a desfosforilação das Lipases

Portanto:

INIBE A DEGRADAÇÃO DE TRIACILGLICERÓIS

Glucagón e Epinefrina **estimulam a degradação** de triacilgliceróis e glicogênio.

Inibem a síntese de glicogênio

Insulina **inibe a degradação** de triacilgliceróis e do glicogênio.

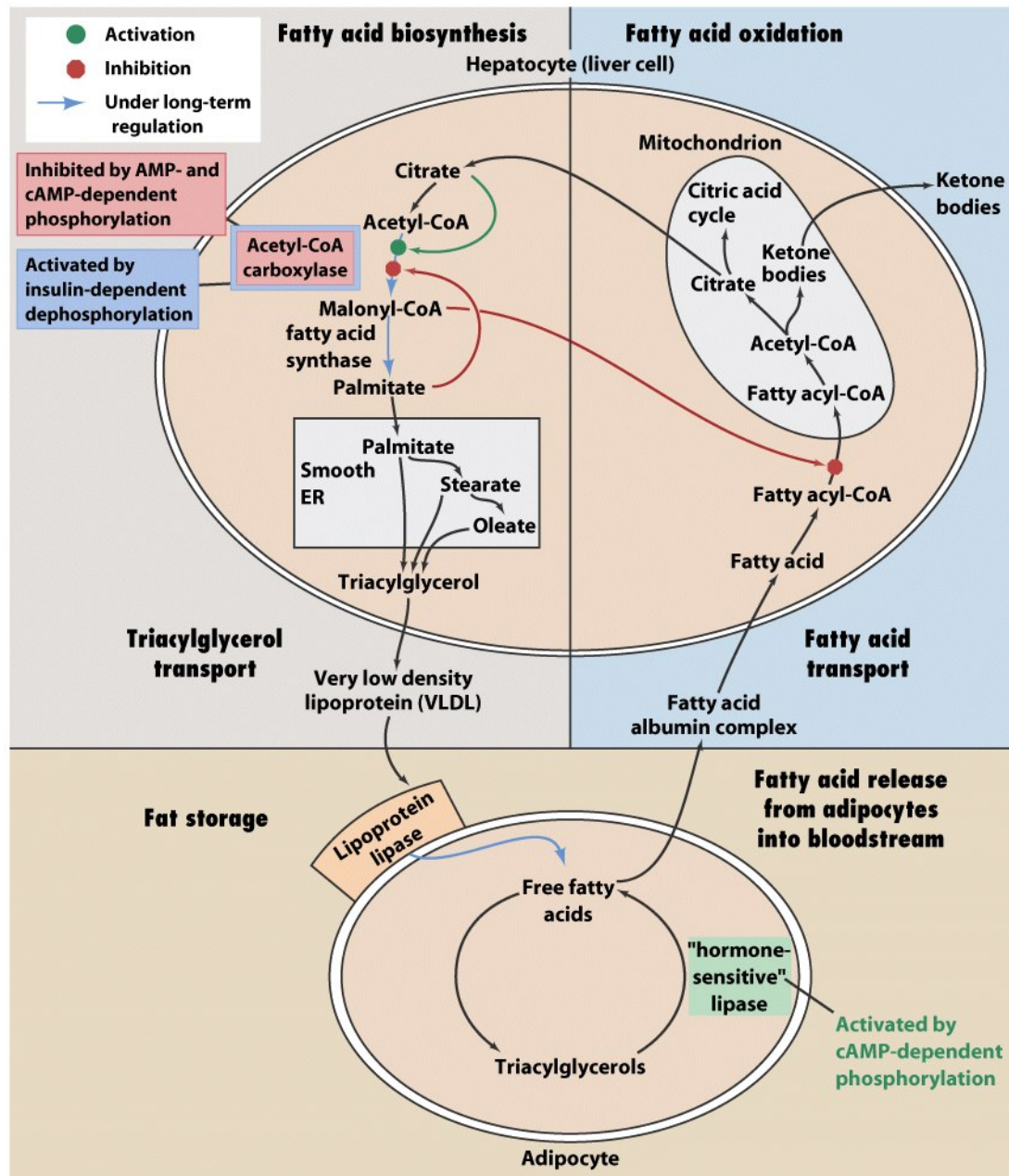


Figure 19-32 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

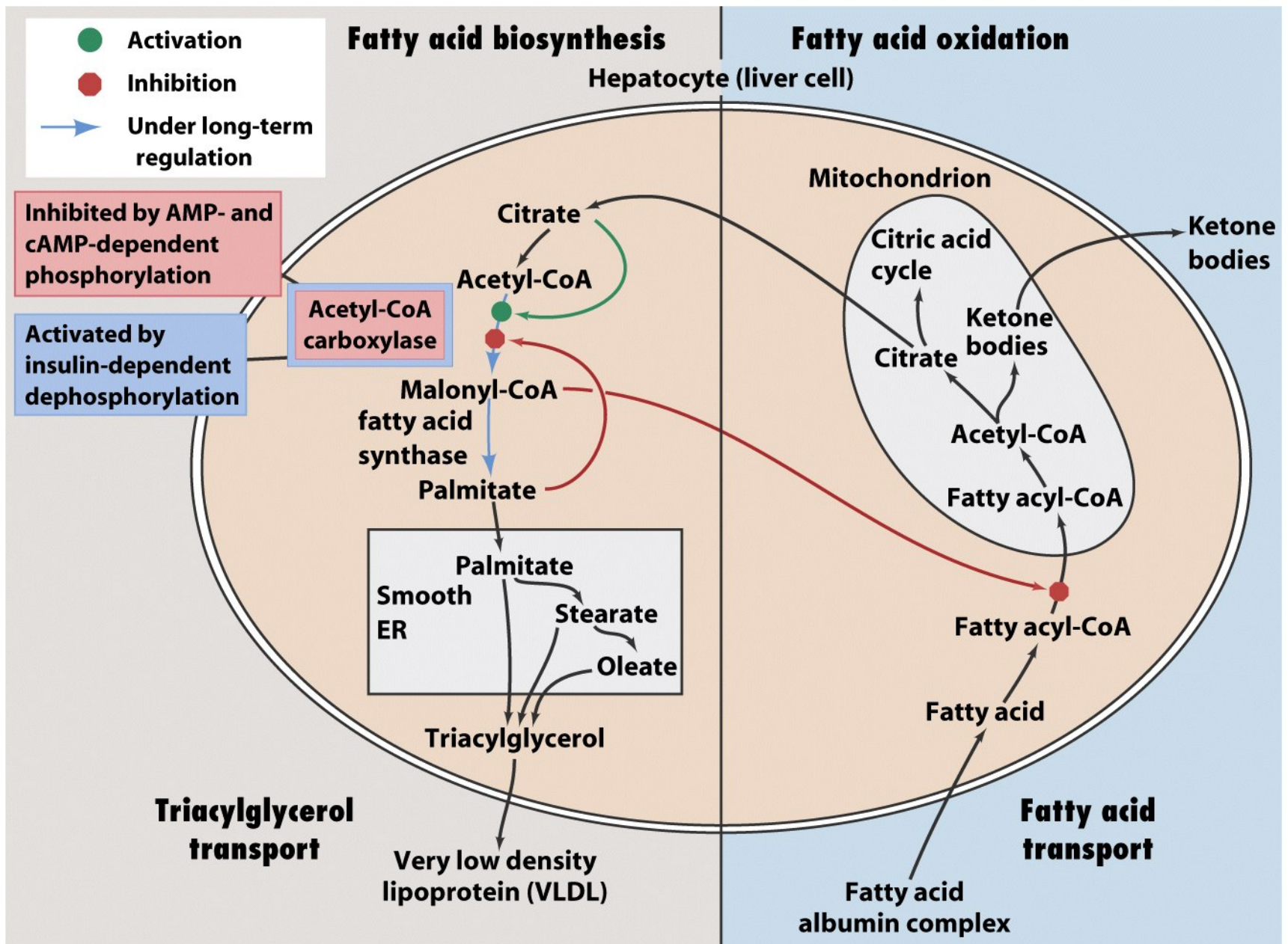


Figure 19-32 part 1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

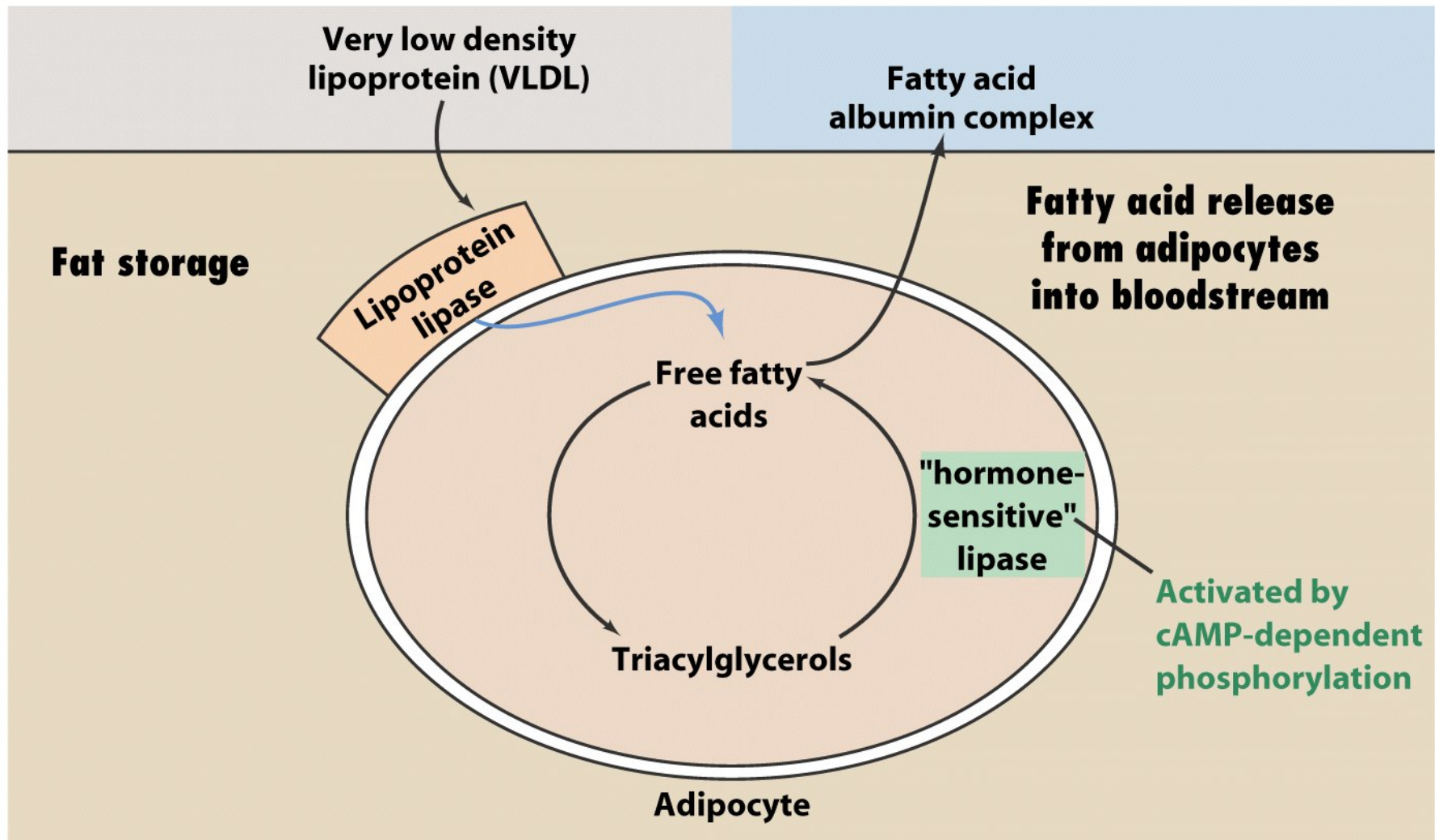
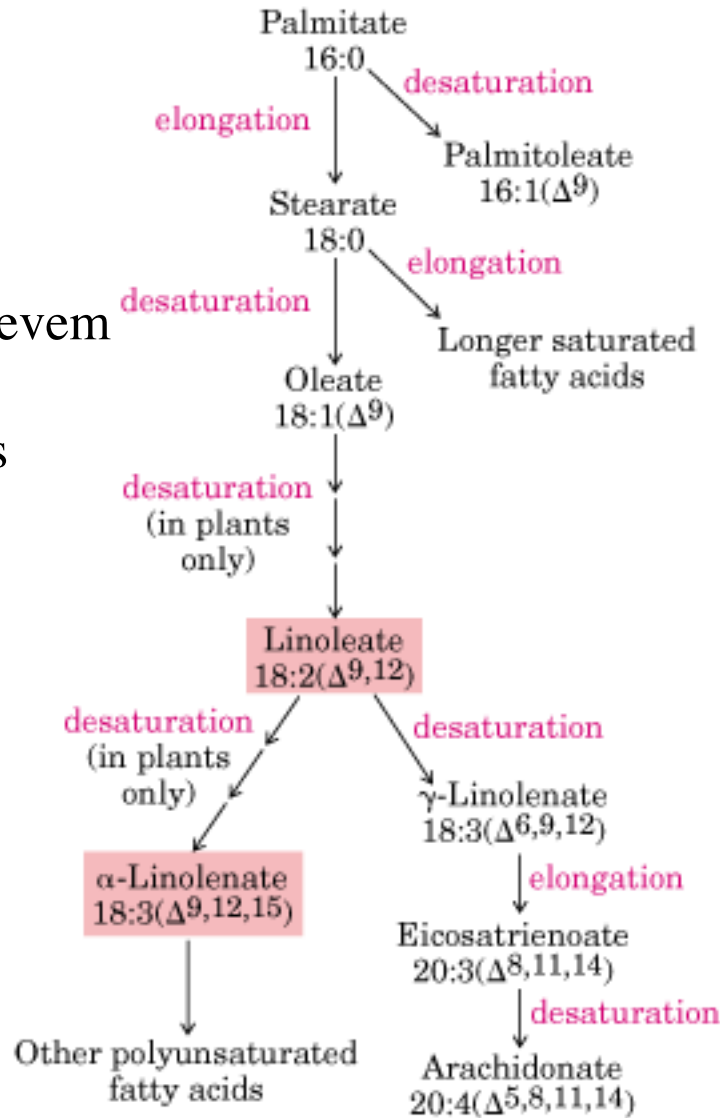


Figure 19-32 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

No homem o ácido
 Linoleico $C_{18}\Delta^{9,12}$
 E linolênico $C_{18}\Delta^{9,12,15}$ devem
 Ser obtidos da dieta, por
 Ingestão de óleos vegetais



Prostaglandinas, prostaciclinas
 (antiinflamatório, contra dor, etc)

