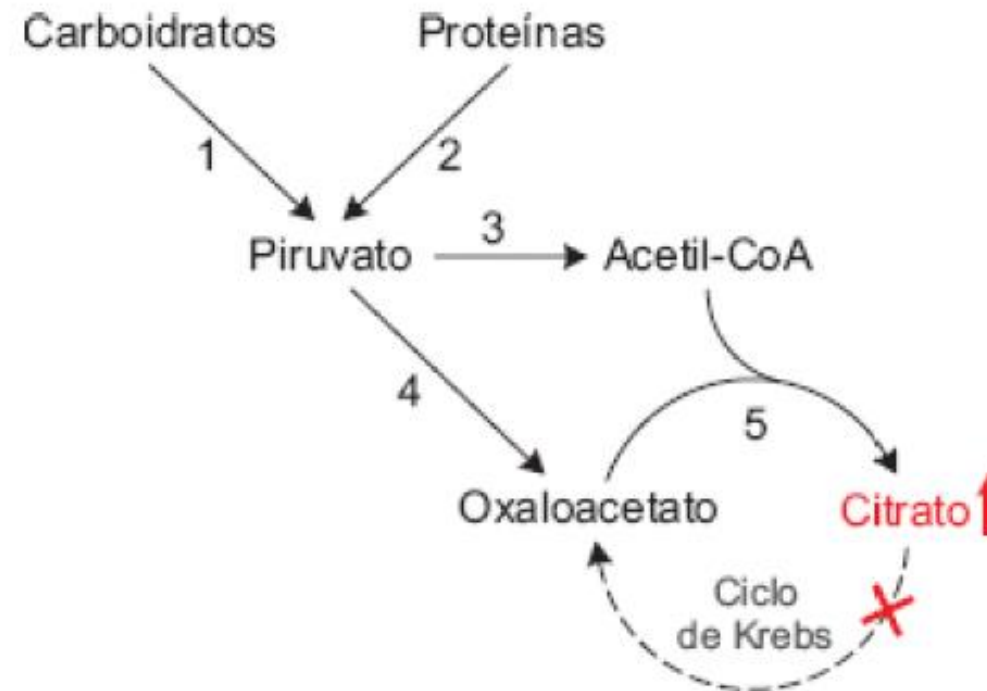


1. Por que a grande concentração mitocondrial de ATP provoca o aumento da concentração de acetil-CoA citosólica?



Isocitrato desidrogenase:

Ativada por ADP;

Inibida por NADH

Piruvato carboxilase –ativada por Acetil-CoA

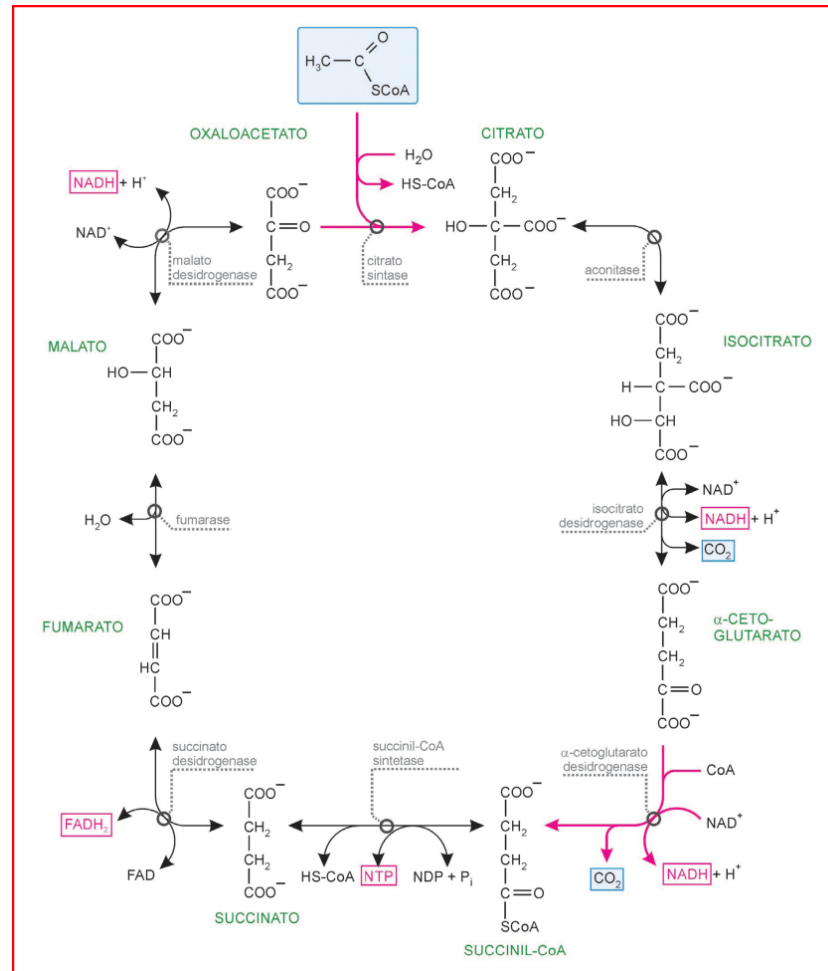
Oxaloacetato + AcetilCoA  $\rightleftharpoons$  CITRATO

**Figura 16.9** Esquema simplificado do acúmulo de citrato, quando o ciclo de Krebs encontra-se inibido. Os números referem-se às vias metabólicas e enzimas envolvidas: (1) glicólise (Seção 9.1); (2) vias de oxidação de alguns aminoácidos (Seção 17.2.2); (3) complexo piruvato desidrogenase (Seção 9.2); (4) piruvato carboxilase (Seção 10.3); (5) citrato sintase (Seção 10.1).

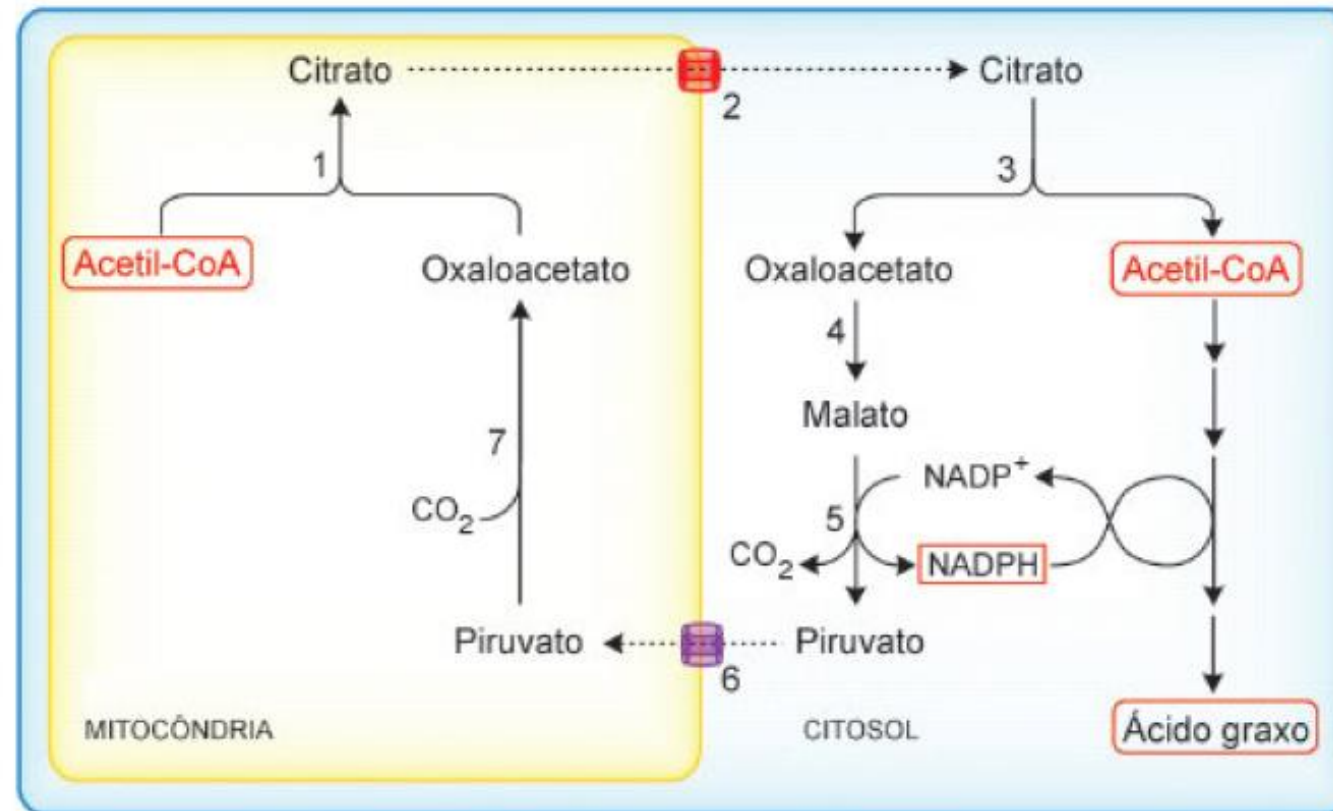
# P.E Síntese de Lipídeos

1. Por que a grande concentração mitocondrial de ATP provoca o aumento da concentração de acetil-CoA citosólica?

Isocitrato desidrogenase:  
Ativada por ADP;  
Inibida por NADH



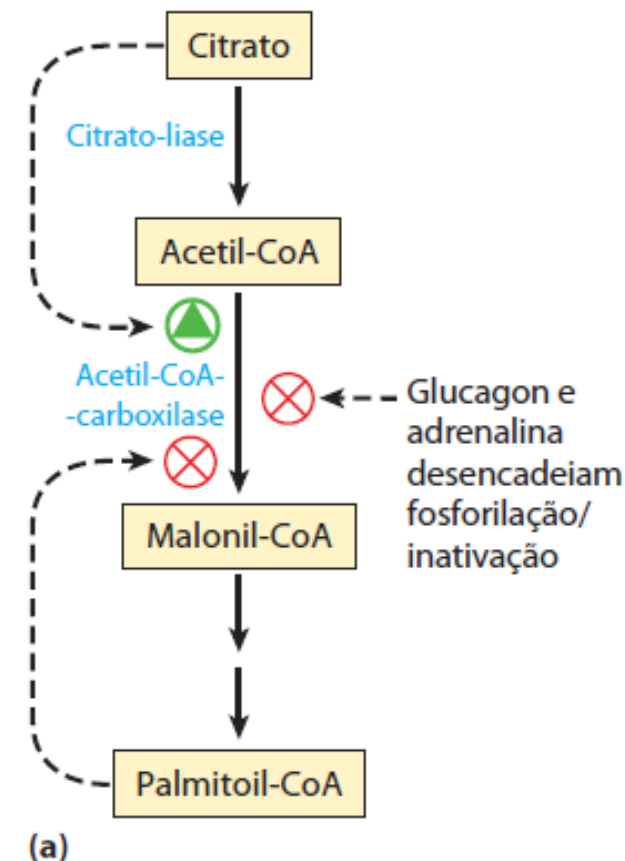
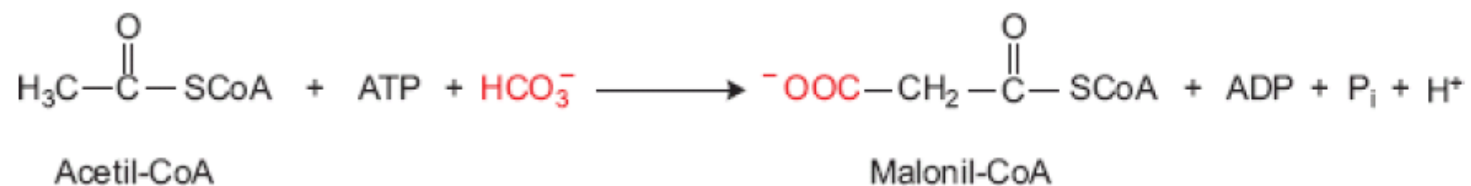
1. Por que a grande concentração mitocondrial de ATP provoca o aumento da concentração de acetil-CoA citosólica?



**Figura 16.10** Transporte do grupo acetila da acetil-CoA, sob a forma de citrato, da mitocôndria para o citosol. As enzimas e as translocases (da membrana interna da mitocôndria) que participam do processo são: (1) citrato sintase, (2) tricarboxilato translocase, (3) citrato liase, (4) malato desidrogenase, (5) enzima málica, (6) piruvato translocase e (7) piruvato carboxilase. As setas tracejadas indicam transporte através de translocases.

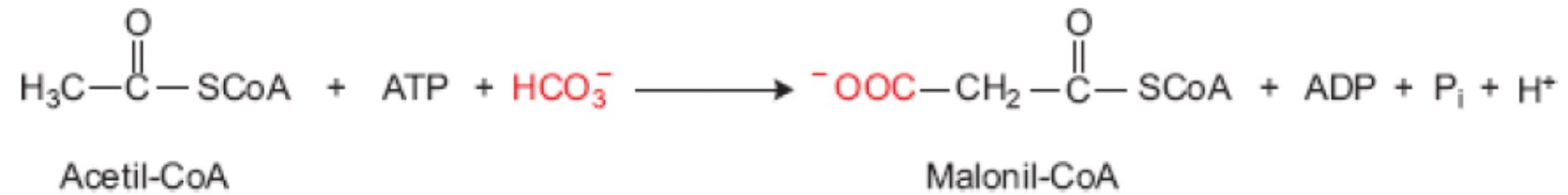
3. Por que a síntese de malonil-CoA é favorecida quando a concentração citosólica de citrato é elevada?

Acetil CoA Carboxilase é Ativada por Citrato



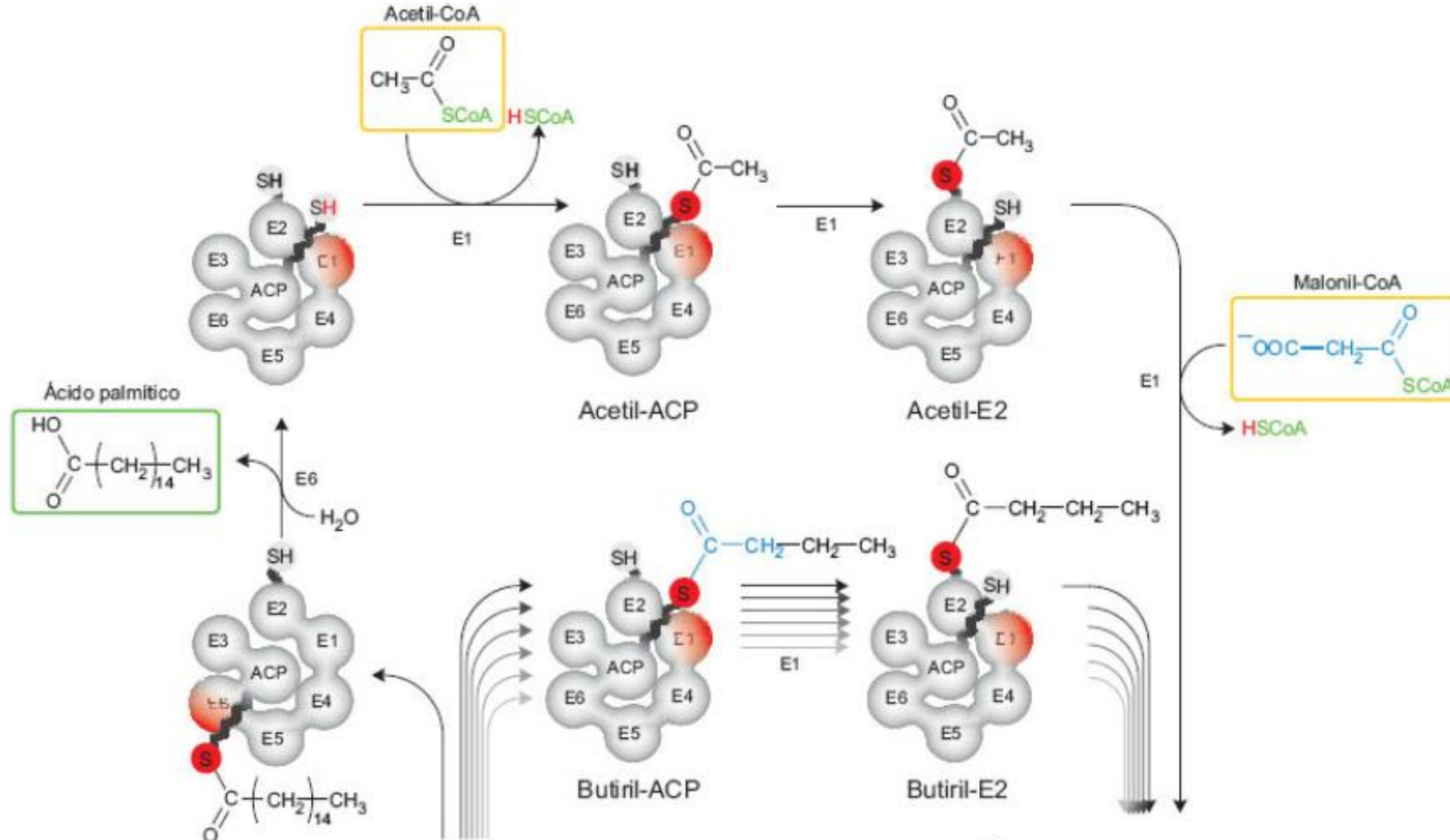
A polimerização das subunidades processa-se na presença de *citrato*; *palmitoil-CoA*, o produto da via de síntese, tem efeito oposto, despolimerizando e, portanto, inativando a enzima.

5. Se a síntese de ácido graxo fosse feita a partir de acetil-CoA marcada com  $^{14}\text{C}$ , quais carbonos apareceriam marcados?.

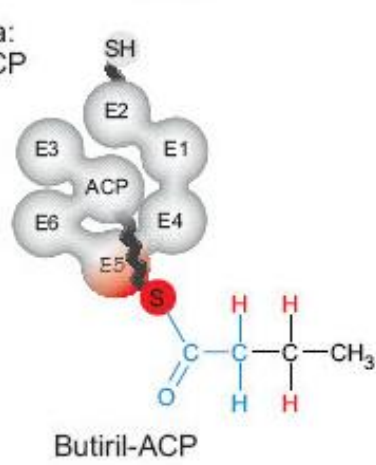


*Reação catalisada pela Acetil-CoA Carboxilase*

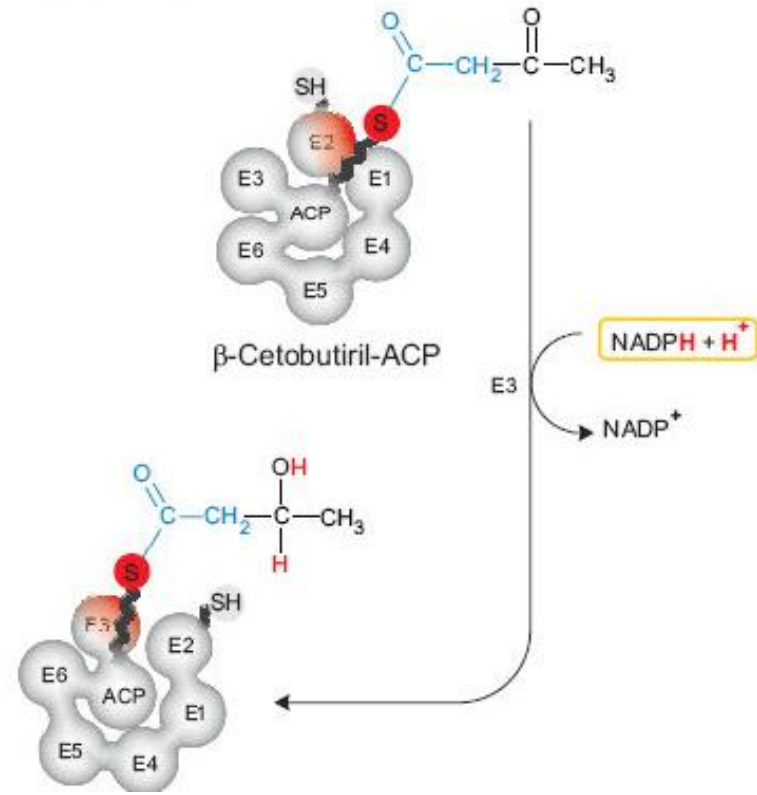
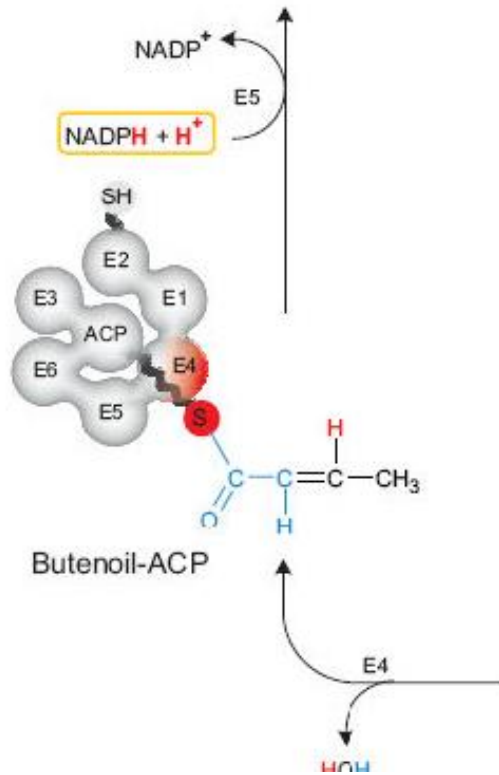
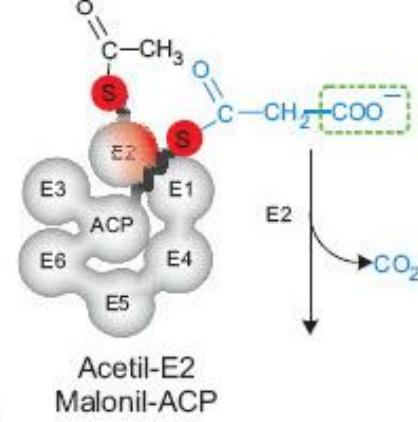
6.. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono-δ-lactona-6-fosfato para gerar equivalentes redutores necessários à síntese do palmitato?



Sétima volta:  
Palmitoil-ACP



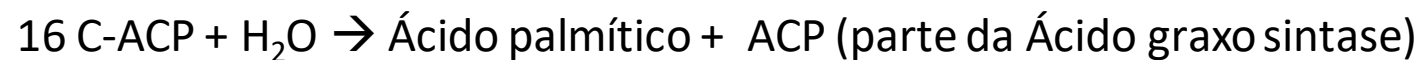
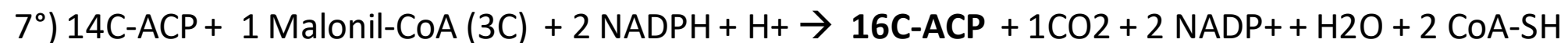
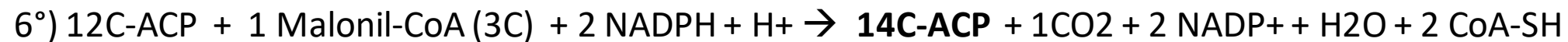
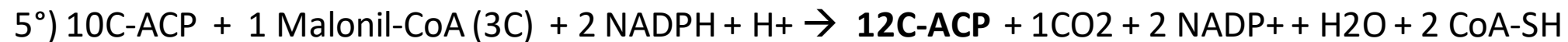
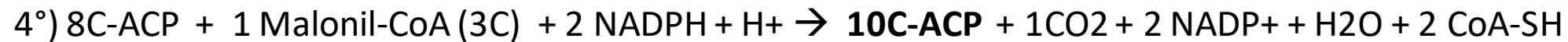
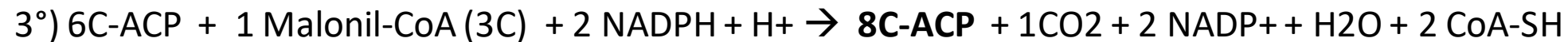
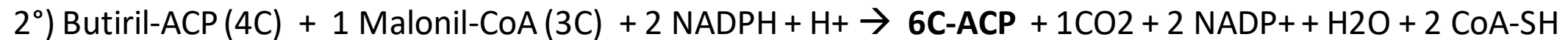
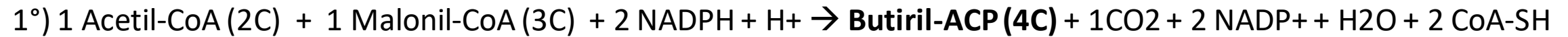
Ciclo repete-se  
por 6 voltas



Uma Volta:



6.. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono- $\delta$ -lactona-6-fosfato para gerar equivalentes redutores necessários à síntese do palmitato?





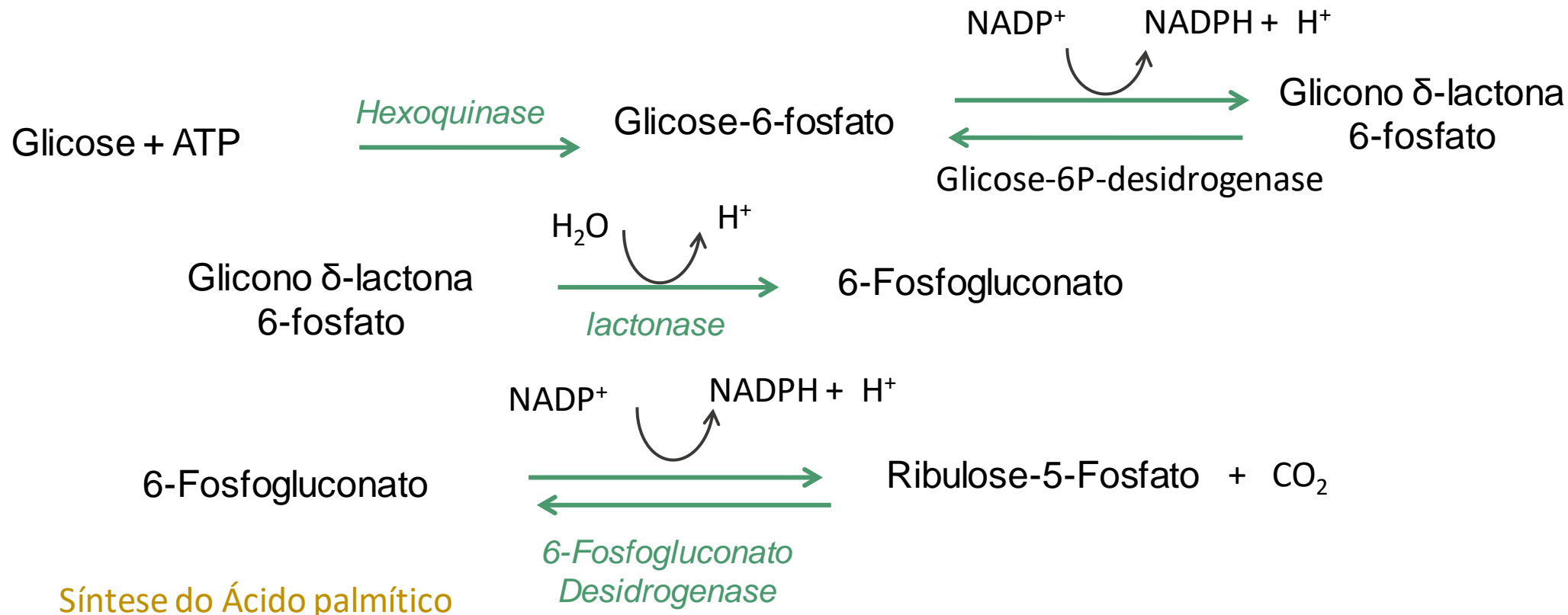
6.. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono- $\delta$ -lactona-6-fosfato para gerar equivalentes redutores necessários à síntese do palmitato?

De onde vem o malonil-CoA?

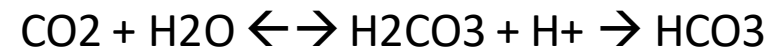


6.. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono-δ-lactona-6-fosfato para gerar equivalentes redutores necessários à síntese do palmitato?

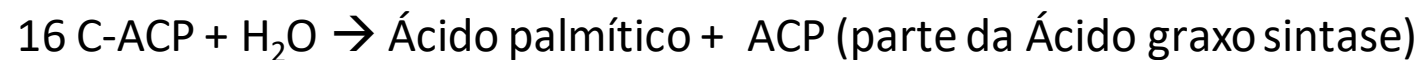
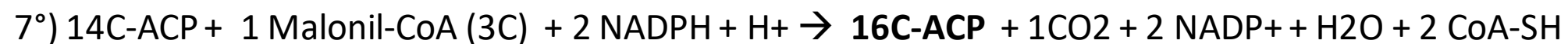
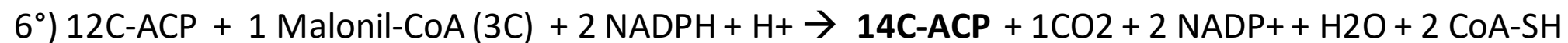
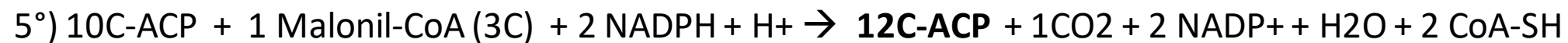
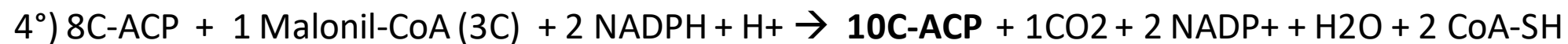
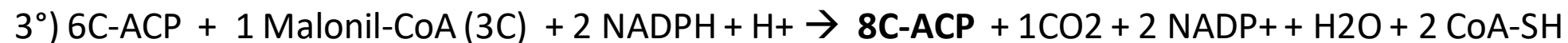
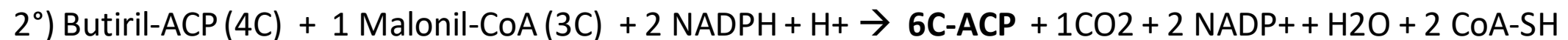
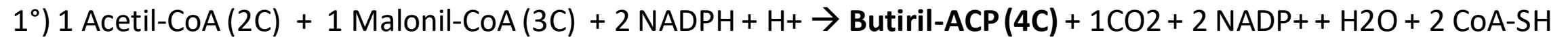
Oxidação da glicose a glicono-δ-lactona 6-fosfato



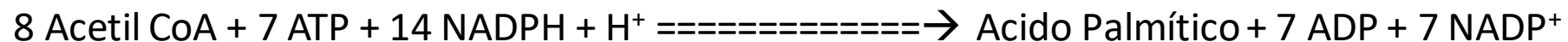
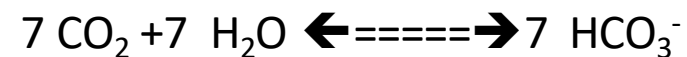
De onde vem o malonil-CoA?



6. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono- $\delta$ -lactona-6-fosfato para gerar equivalentes redutores necessários à síntese do palmitato?

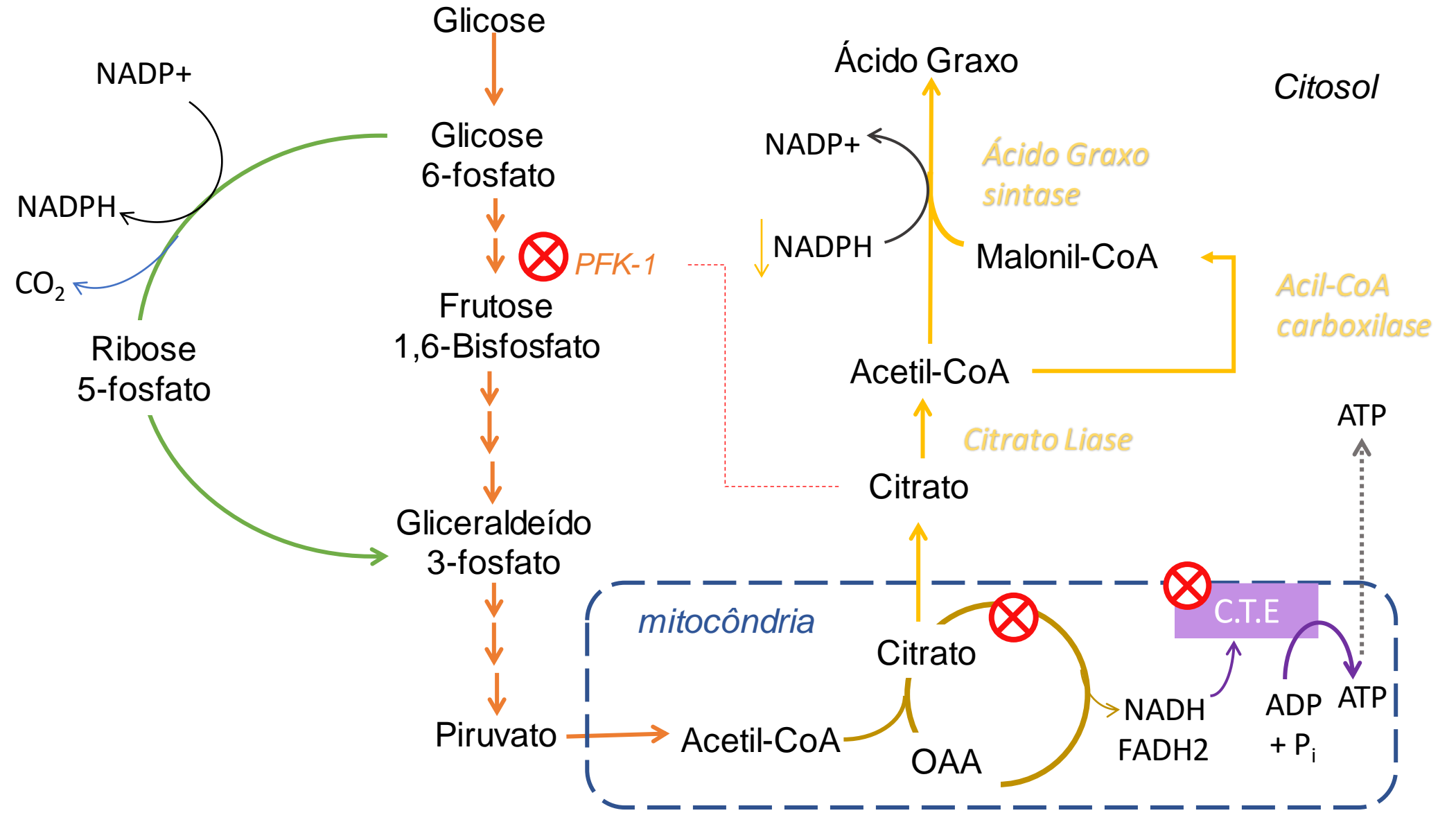


6. Quantas moléculas de glicose precisariam ser oxidadas a glicono- $\delta$ -lactona-6-fosfato para gerar equivalentes redutores necessários à síntese do palmitato?



7. É possível sintetizar ácidos graxos a partir de glicose, com a fosfofrutoquinase 1 inibida?

7. É possível sintetizar ácidos graxos a partir de glicose, com a fosfofrutoquinase 1 (PFK1) inibida?



8. O organismo humano é capaz de sintetizar todos os ácidos graxos que necessita?

Não tem Dessaturases acima de C9

9. Em que tecidos ocorre a biossíntese de ácidos graxos?

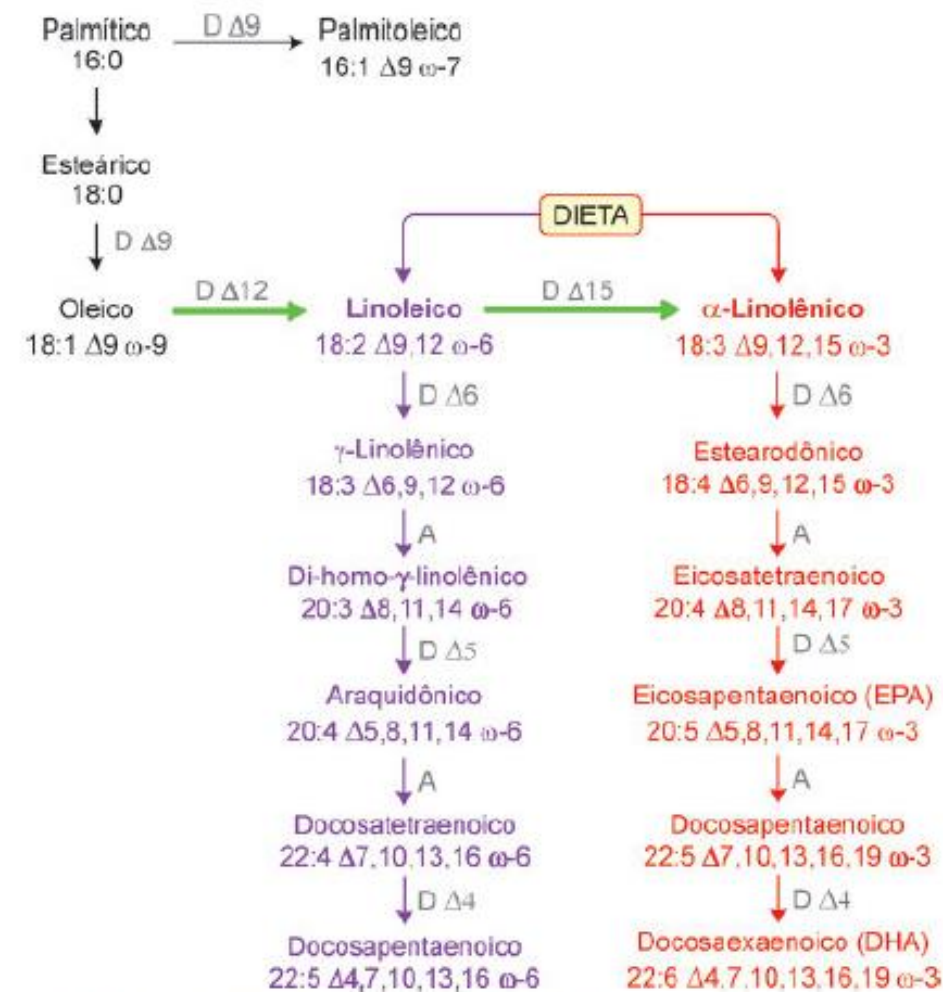
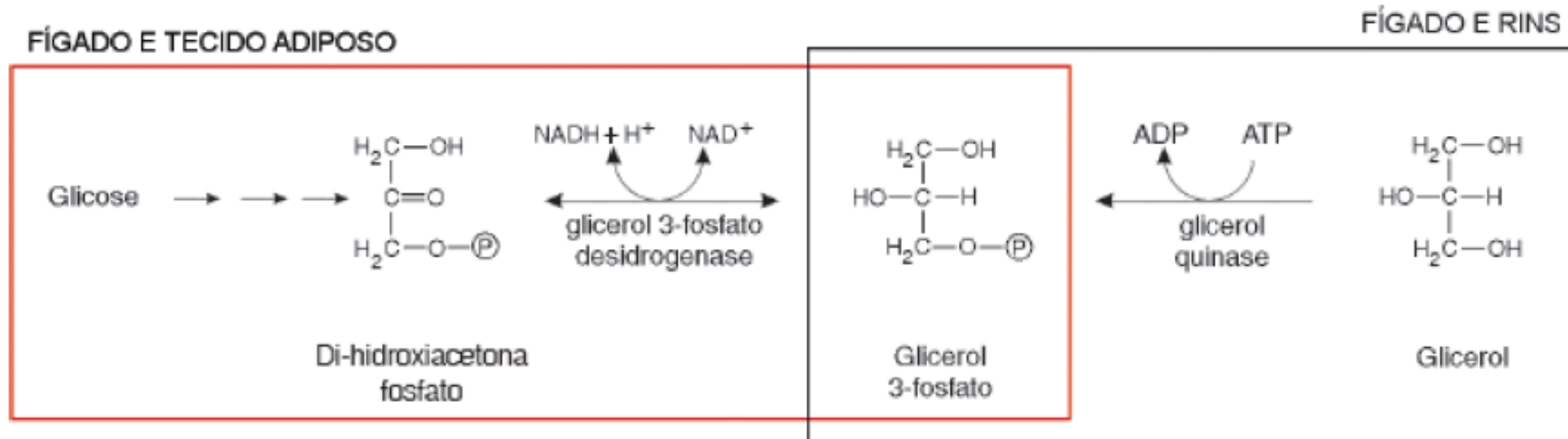


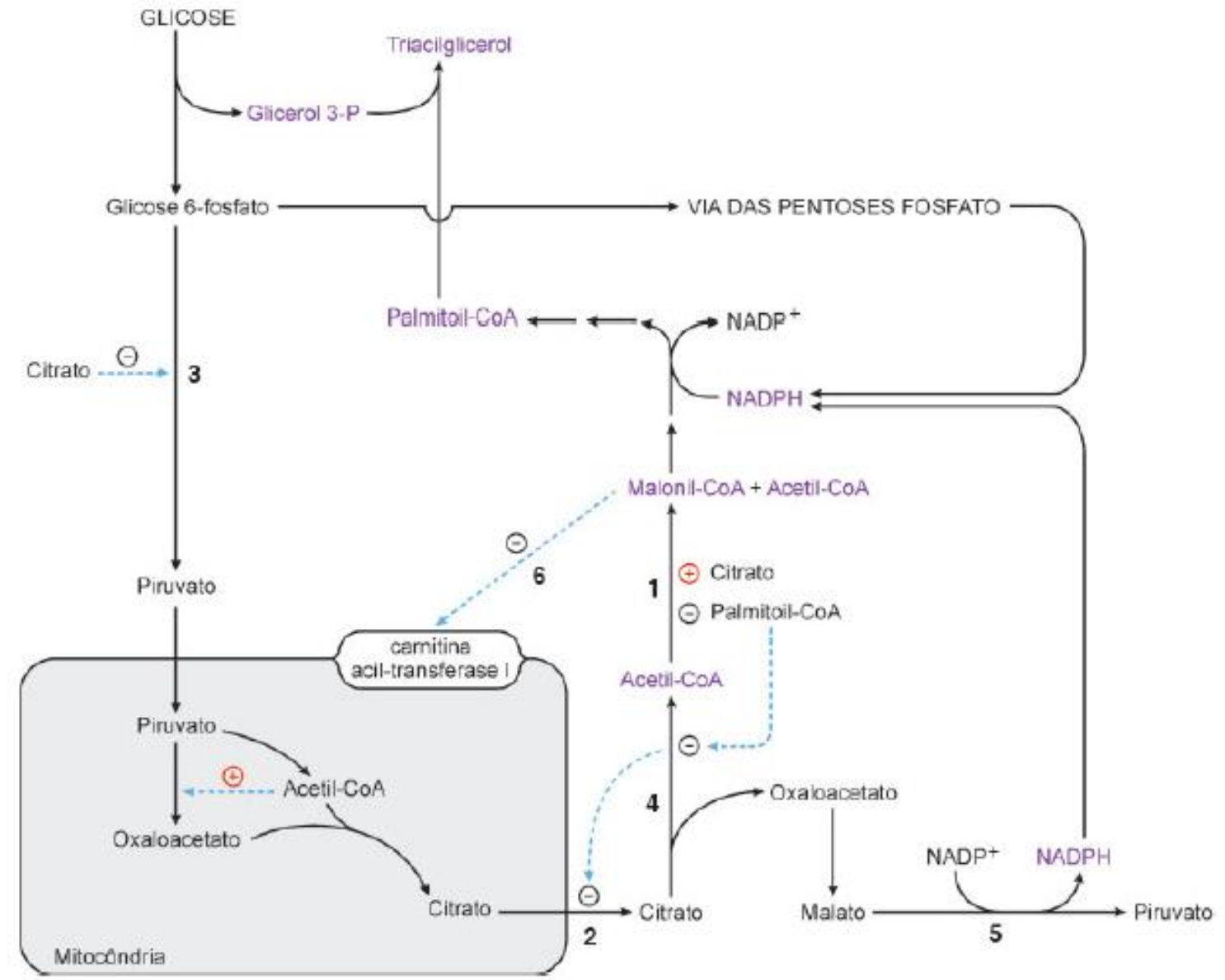
Figura 16.14 Síntese de ácidos graxos por alongamento e insaturação do ácido palmítico. As conversões que ocorrem nos vegetais estão indicadas por setas verdes. Os ácidos linoleico ( $\omega$ -6) e  $\alpha$ -linolênico ( $\omega$ -3) são essenciais para os seres humanos, devendo ser fornecidos pela dieta. Os ácidos graxos essenciais originam os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa das classes  $\omega$ -6 (em roxo) e  $\omega$ -3 (em vermelho), por meio de reações de dessaturação (D) e de alongamento (A).



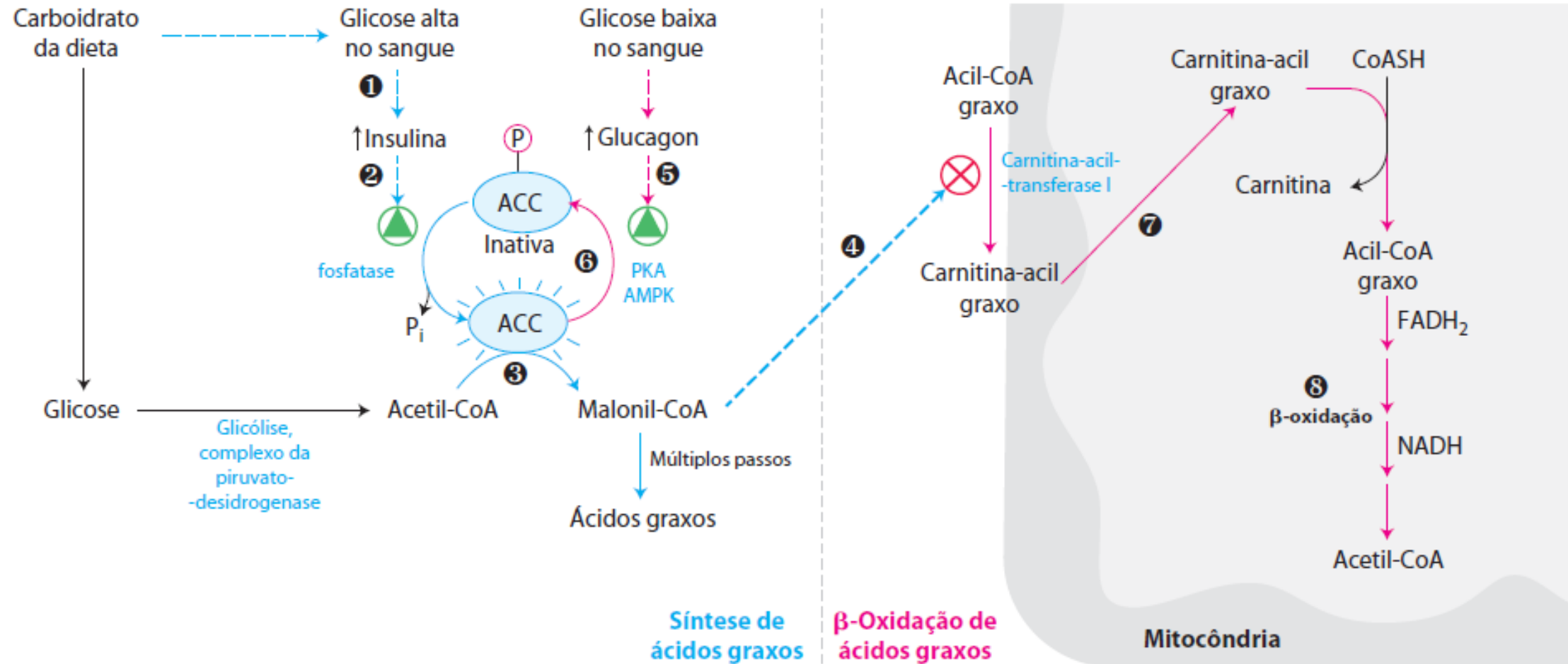
10. Como o fígado e o tecido adiposo obtêm glicerol 3-fosfato?



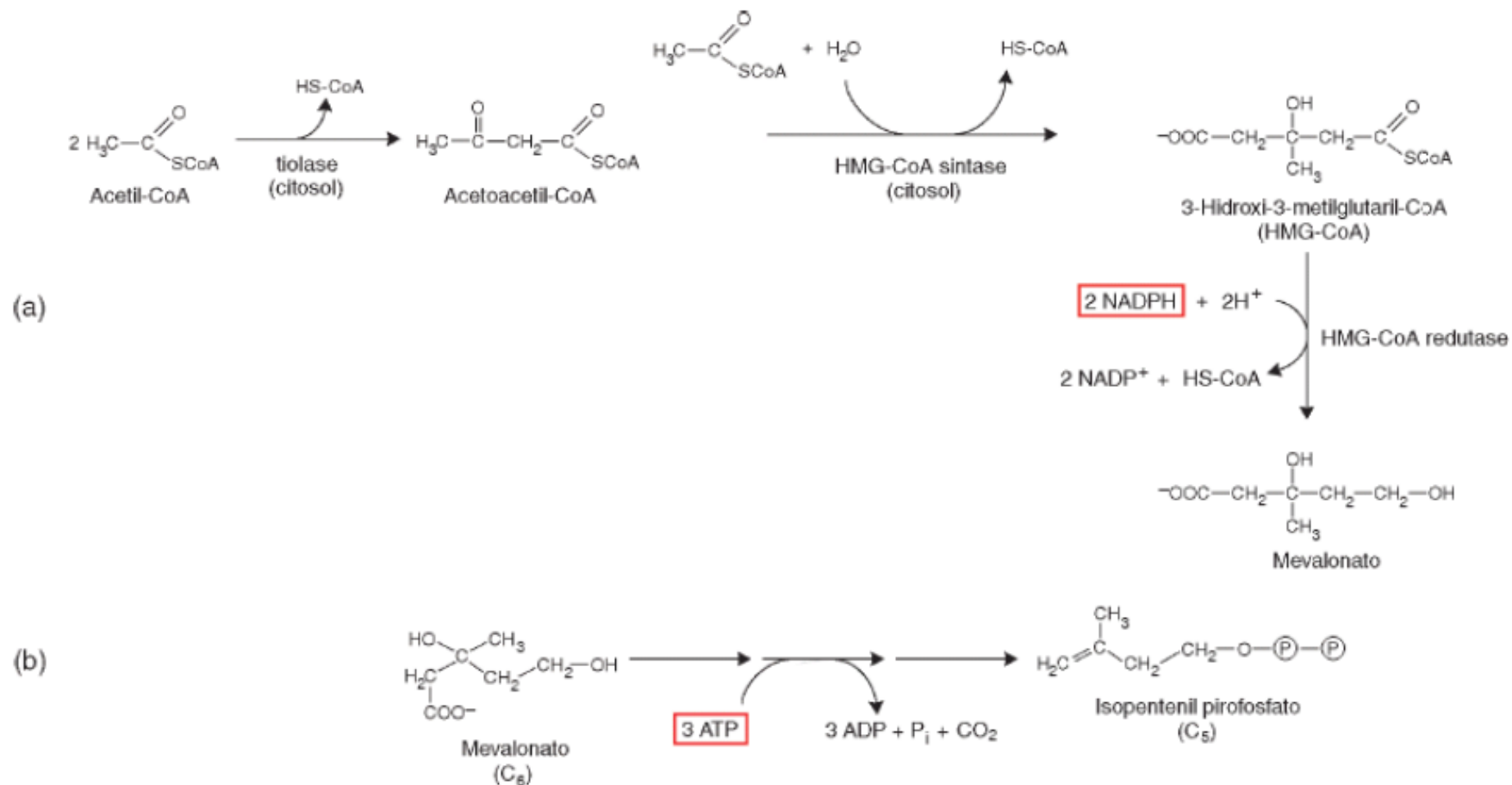
11. O que impede a síntese e degradação simultâneas de ácidos graxos?



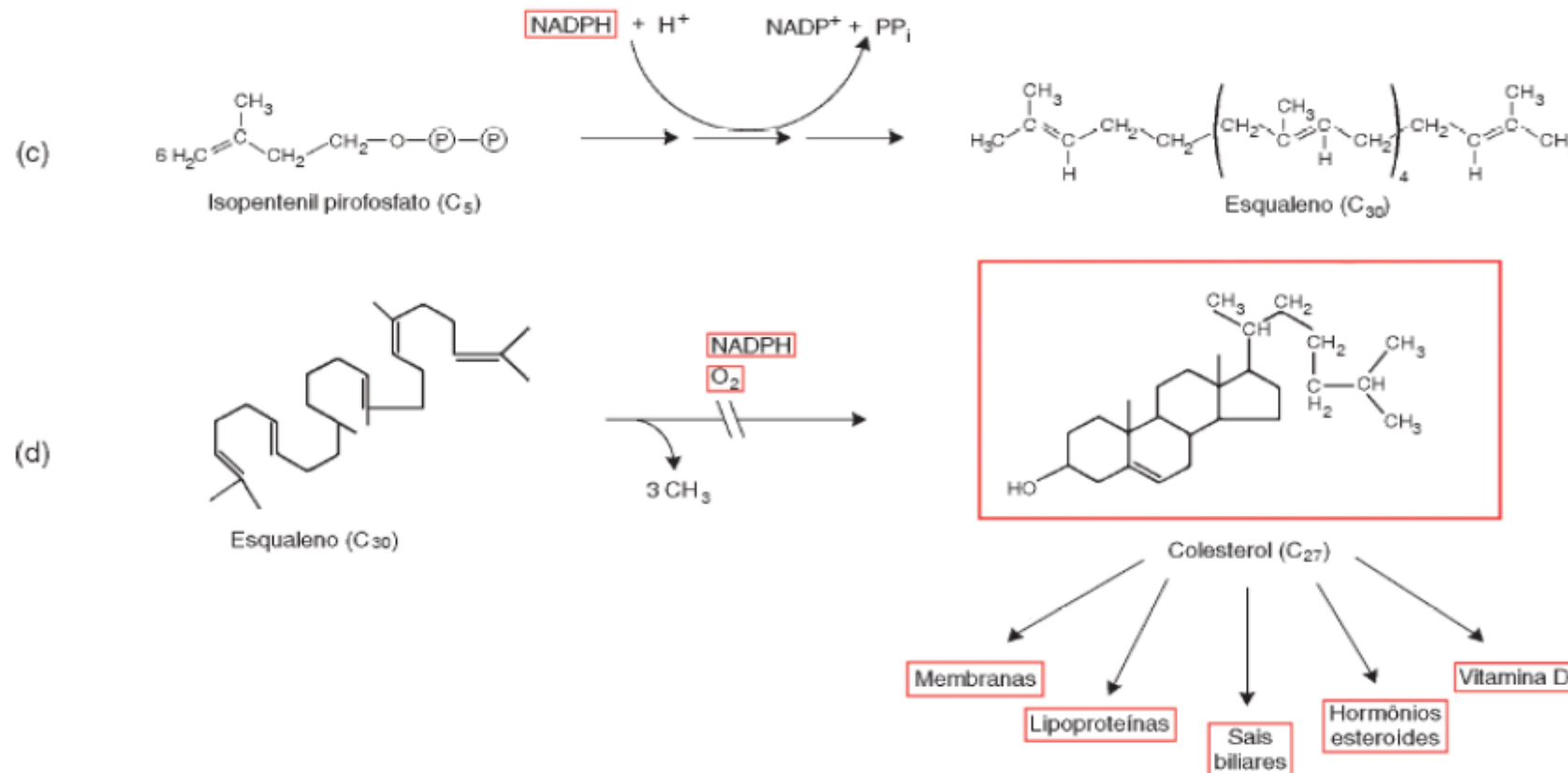
11. O que impede a síntese e degradação simultâneas de ácidos graxos?



12. Citar o precursor básico e as coenzimas necessárias para a síntese de colesterol. Analisar a regulação desta via (Capítulo 20).

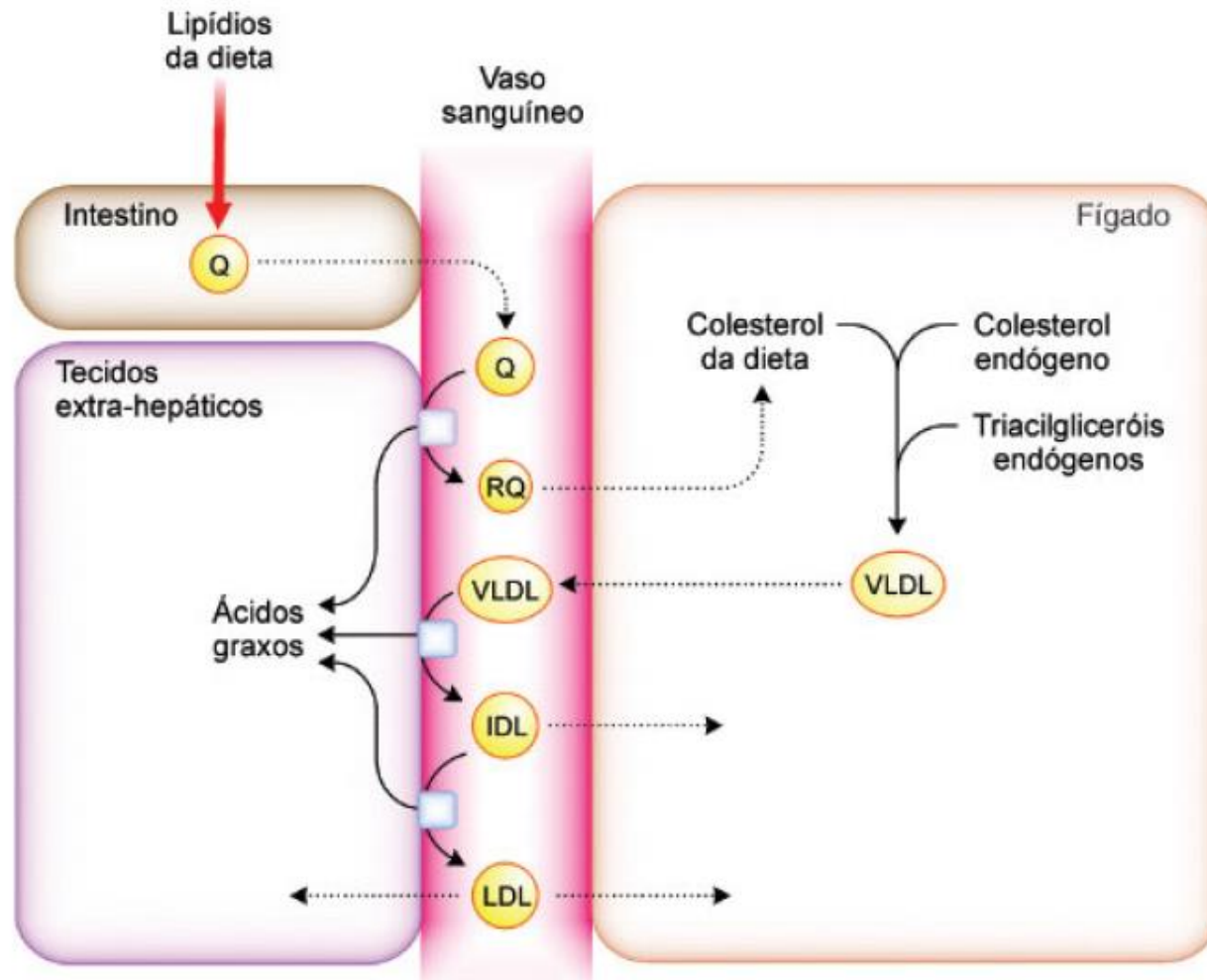


12. Citar o precursor básico e as coenzimas necessárias para a síntese de colesterol. Analisar a regulação desta via (Capítulo 20).



**Figura 16.18** Etapas da síntese de colesterol. a) A condensação de 3 moléculas de acetil-CoA produz HMG-CoA, que é reduzida a mevalonato. b) Mevalonato (C<sub>6</sub>) é convertido na unidade isoprenoide, o isopentenil-pirofosfato (C<sub>5</sub>), por fosforilação à custa de ATP e descarboxilação. c) Seis unidades isoprenoides formam o esqualeno, um composto linear de 30 carbonos, com redução por NADPH e produção de PP<sub>i</sub>. d) A conversão de esqualeno em colesterol (C<sub>27</sub>) envolve a ciclização de esqualeno, por meio de vários passos que incluem a perda de 3 grupos metila e o consumo de NADPH e O<sub>2</sub>.

**12.** Citar o precursor básico e as coenzimas necessárias para a síntese de colesterol. Analisar a regulação desta via (Capítulo 20).



A concentração da HMG-CoA redutase é regulada por variação da expressão gênica e pela velocidade de reação da enzima

1-Colesterol aumenta a transcrição de genes Relacionados com a via de síntese do colesterol Como a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase).

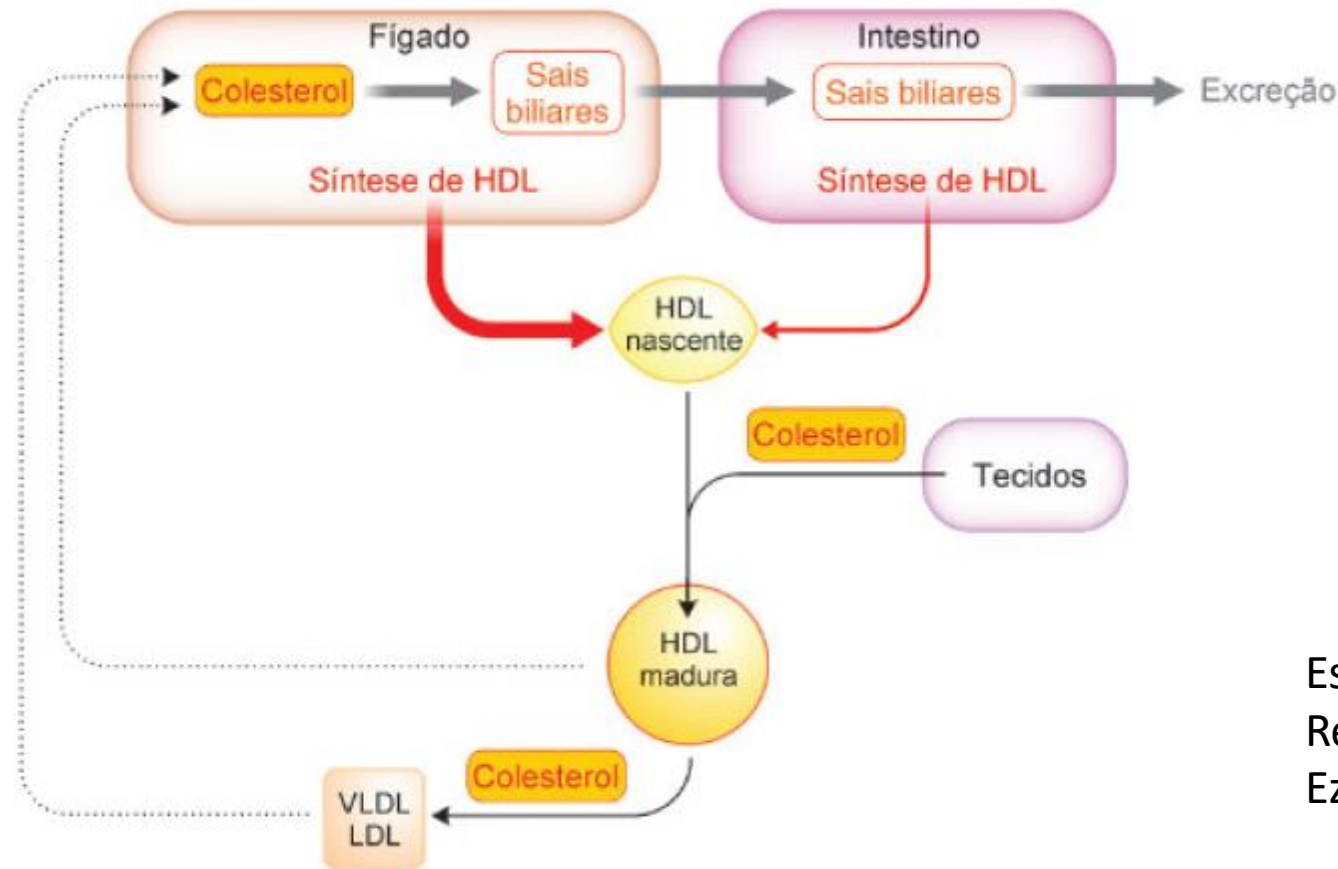
2-Repressão do gene do receptor de LDL. (reduz Entrada de colesterol na célula)

3-Indução de genes envolvidos no transporte Reverso do colesterol-HDL)

4-Indução de genes relacionados a excreção do colesterol

12. Citar o precursor básico e as coenzimas necessárias para a síntese de colesterol. Analisar a regulação desta via (Capítulo 20).

**Remoção do colesterol por HDL.**



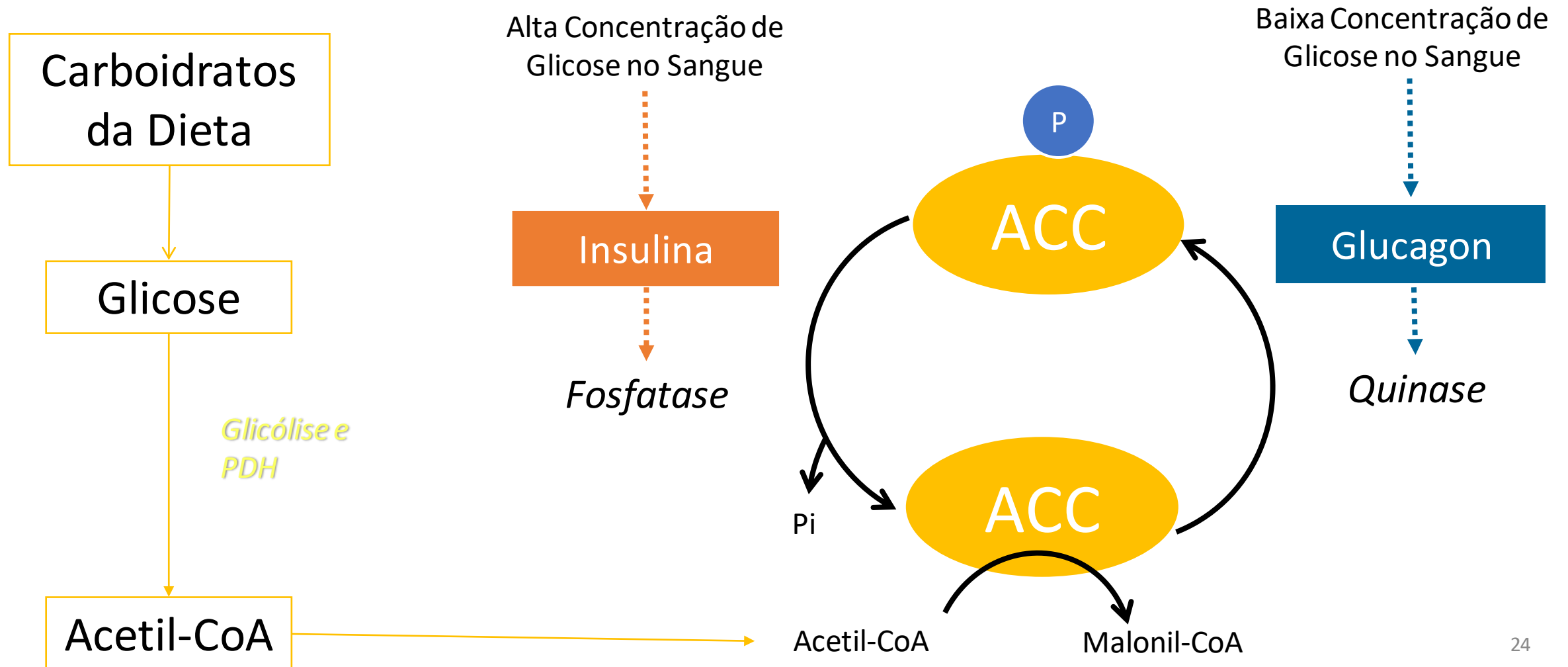
HMG-CoA redutase inibida por fosforilação  
Pela proteína Quinase dependente de AMP  
(AMPK)

Repressão do gene do receptor de LDL-resução da  
Captação de colesterol pelas células.

Estatinas-inibidores da HMG-CoA redutase  
Resinas-colestiraminas  
Ezetimibe-inibe absorção do colesterol no intestino

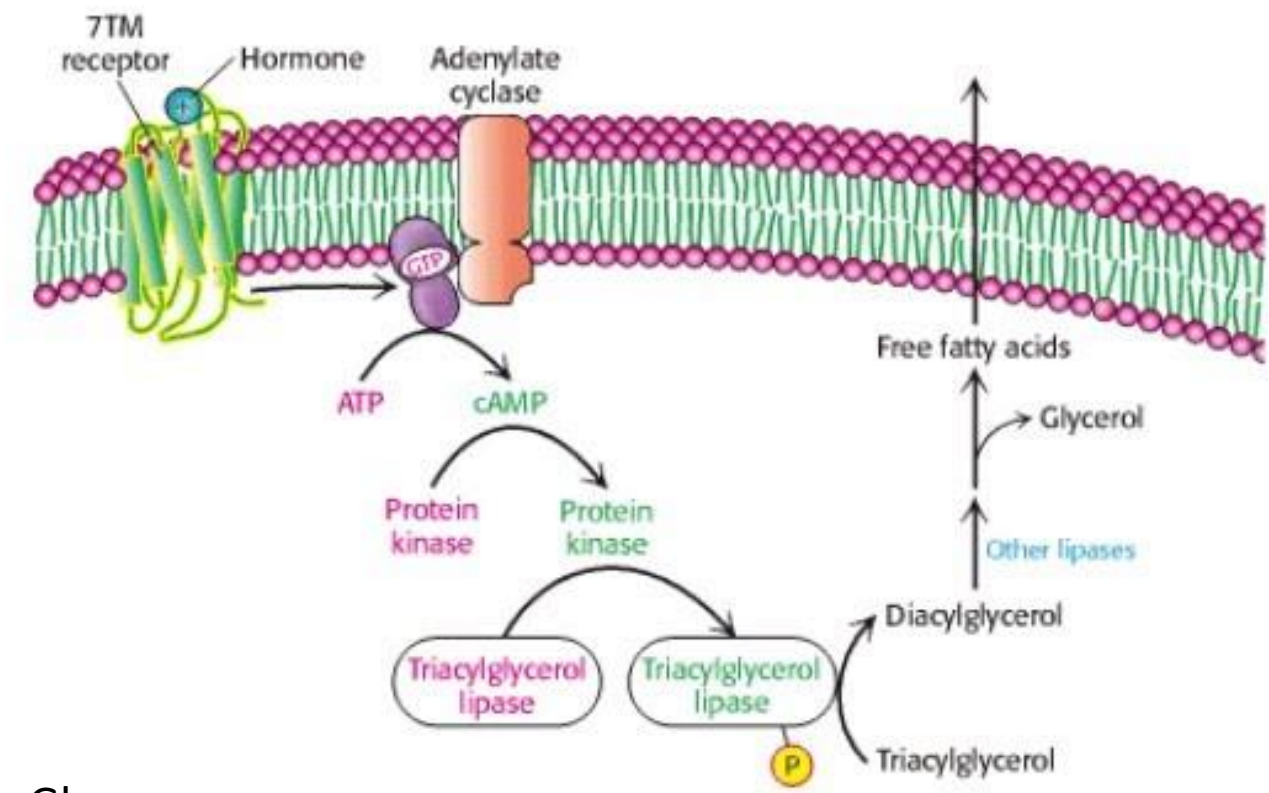
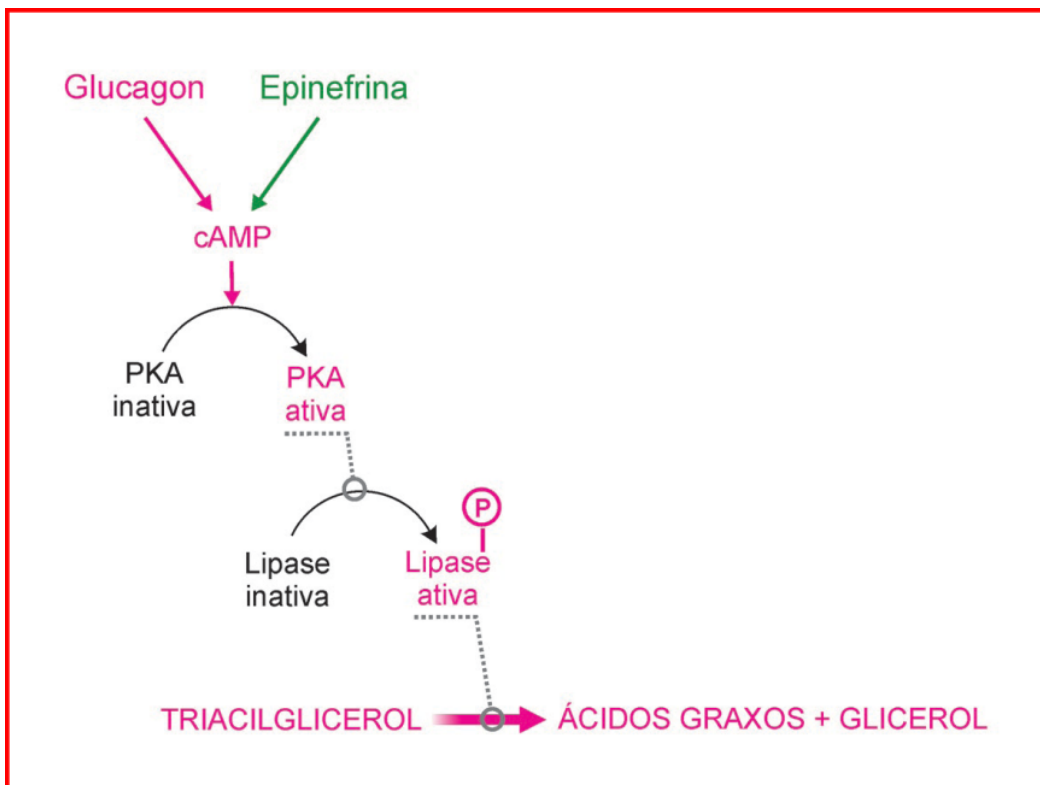
13. Como a hipoglicemia e uma descarga de adrenalina interferem no metabolismo de triacilgliceróis?

ACC = Acetil-CoA CARboxilase





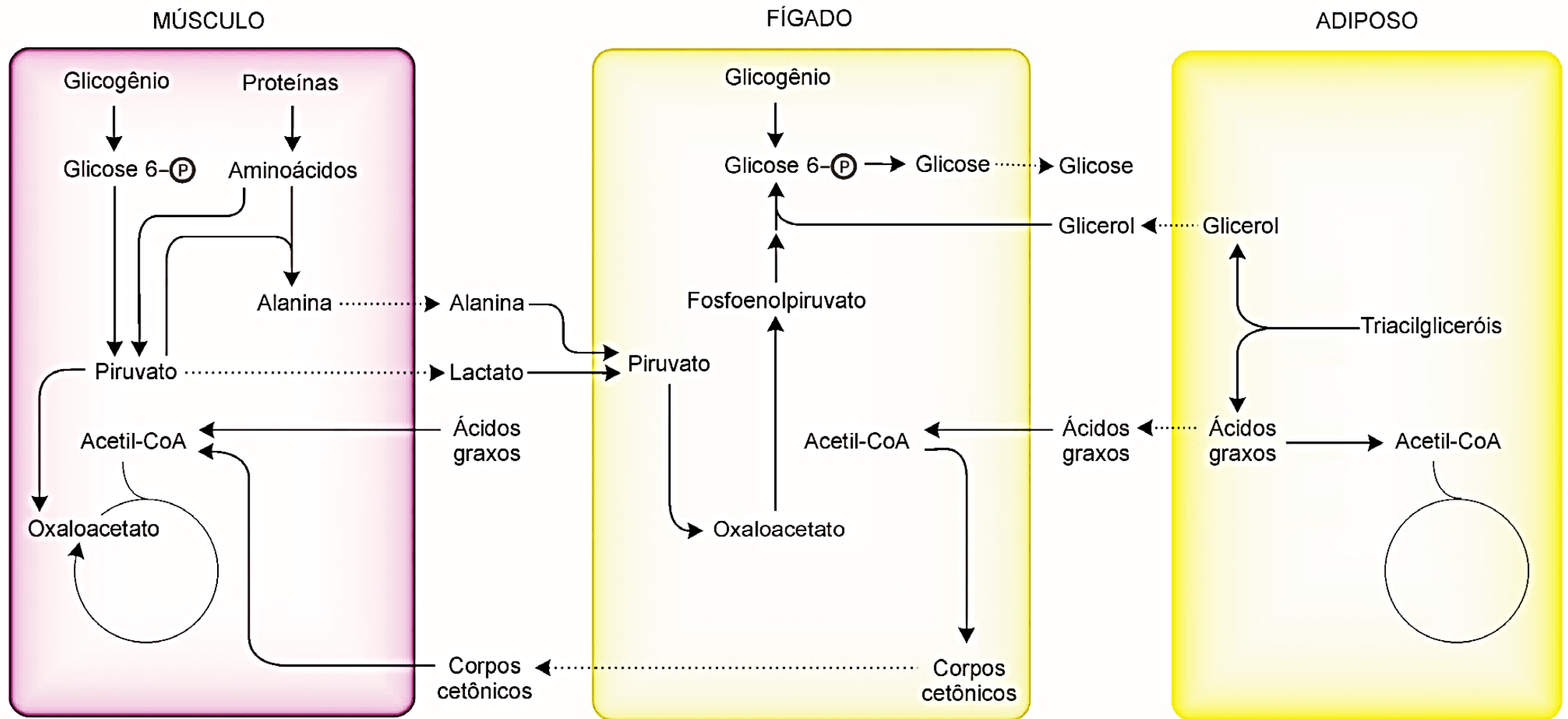
13. Como a hipoglicemia e uma descarga de adrenalina interferem no metabolismo de triacilgliceróis?



Hipoglicemia- Glucagon

Exercício Físico- Adrenalina

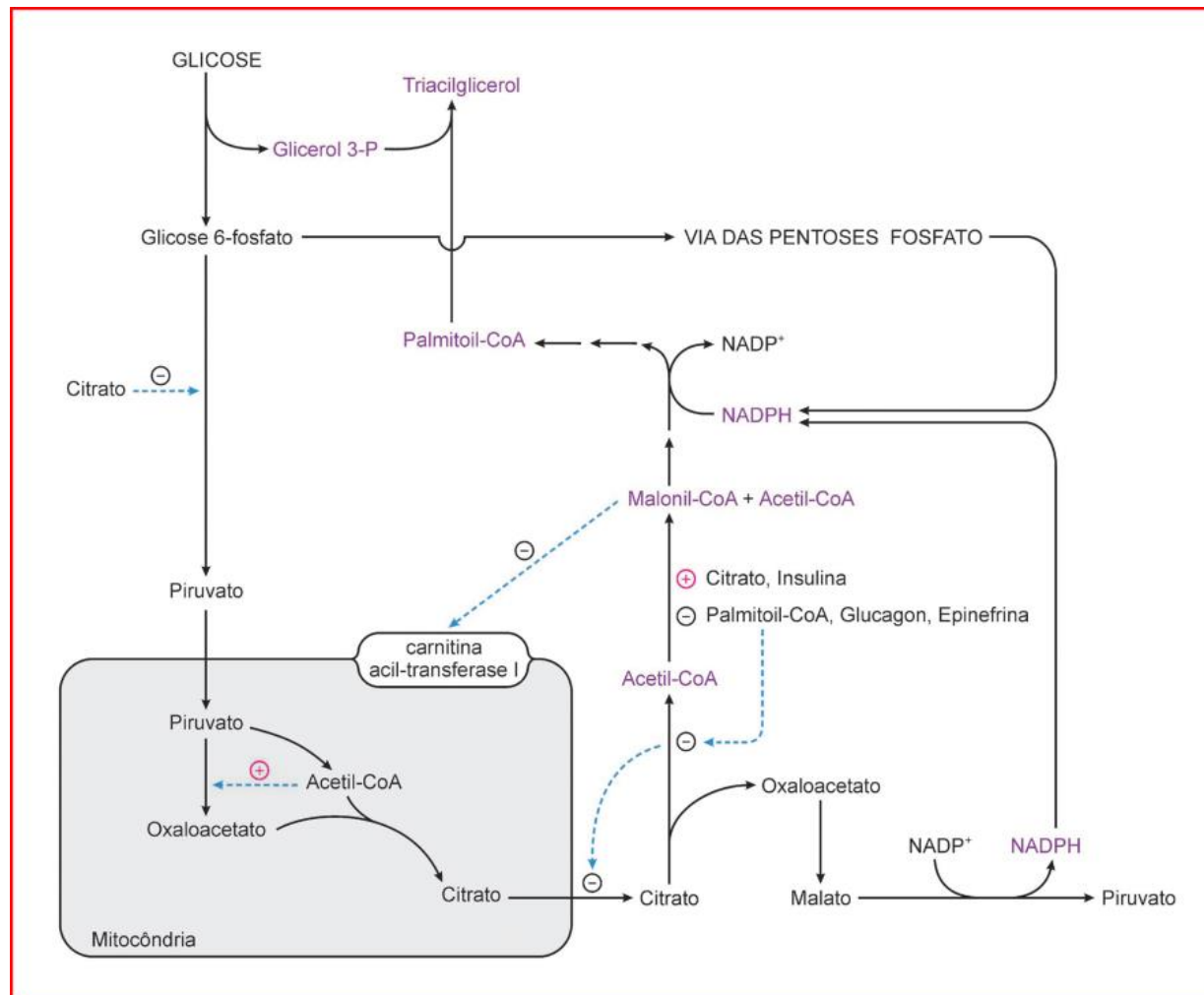
Lipase foforilada pela PKA=→ Ativa  
Hidrolisa triacilgliceróis



**Fig. 21.3** Período pós-absortivo/jejum: esquema das principais adaptações metabólicas induzidas pela baixa razão insulina/glucagon. No fígado, notar a não-ocorrência do ciclo de Krebs devido ao consumo de oxaloacetato pela gliconeogênese, e o conseqüente desvio da acetil-CoA para formar corpos cetônicos; a inibição da piruvato desidrogenase impede que o piruvato seja oxidado a acetil-CoA e preservado para originar oxaloacetato. No músculo, esta enzima também está inativa e o piruvato não se transforma em acetil-CoA; pode ser convertido em oxaloacetato, que mantém o funcionamento do ciclo de Krebs, em alanina, por transaminação com aminoácidos, ou em lactato. Alanina, glutamina (não mostrada na figura) e lactato são exportados do músculo.

**14.** A insulina estimula a síntese de triacilgliceróis.

## 2-Citar os Efeitos do Citrato no Citossol



Citrato no Citossol

1- Inibe PFK1

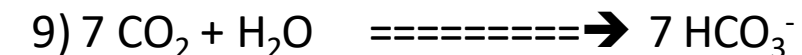
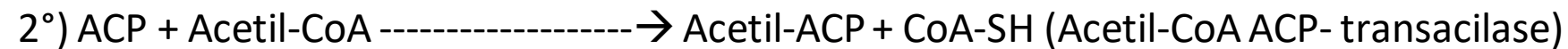
2- Estimula a Acetil-CoA carboxilase

2- Dá origem a Acetil-CoA citossólica

Acetil-CoA Carboxilase é fosforilada pela PKA  
 É Inibida por fosforilação pela PKA  
 (adrenalina e glucagon)  
 (Prot quinases-Jejum e exercício físico)

### 3. Escrever a equação de síntese do ácido Palmítico (16 Carbonos) a partir de acetil-CoA citoplasmática e de acetil-CoA mitocondrial.

#### A) Acetil-CoA citoplasmática



### 3. Escrever a equação de síntese do ácido Palmítico (16 Carbonos) a partir de acetil-CoA citoplasmática e de acetil-CoA mitocondrial. B) Mitocondria

1°)  $8 \text{ Acetil-CoA (mit)} + 8 \text{ Oxaloacetato} + 8\text{H}_2\text{O} \longrightarrow 8 \text{ citrato (mit)} + 8 \text{ CoASH (Citrato Sintase) (Mito)}$

2°)  $8 \text{ Citrato (cit)} + 8\text{ATP} + 8\text{CoA-SH} \longrightarrow 8 \text{ Oxaloacetato (cito)} + 8 \text{ Acetil-CoA (cito)} + 8 \text{ ADP (Citrato Liase)}$

3°)  $8 \text{ Oxaloacetato} + 8\text{NADH} + 8\text{H}^+ \longrightarrow 8 \text{ Malato} + 8\text{NAD}^+ \text{ (cito) (malato desidrogenase- citossol)}$

4°)  $8 \text{ Malato (cito)} + 8\text{NADP}^+ \longrightarrow 8 \text{ Piruvato (cito)} + 8 \text{ NADPH} + 8\text{H}^+ + 8 \text{ CO}_2 \text{ (Enzima Málica-citosol)}$

5°)  $8 \text{ Piruvato (Mito)} + \text{CO}_2 \longrightarrow 8 \text{ Oxaloacetato (Mito) (Piruvato Carboxilase- Mito)}$

6°)  $7 \text{ Acetil-CoA (2C)} + 7\text{ATP} + 7\text{HCO}_3^- \longrightarrow 7 \text{ Malonil-CoA} + 7\text{ADP} + 7\text{Pi} + 7\text{H}^+ \text{ (Acetil-CoA-Carboxilase)}$

7°)  $\text{ACP} + \text{Acetil-CoA} \longrightarrow \text{Acetil-ACP} + \text{CoA-SH} \text{ (Acetil-CoA ACP- transacilase)}$

8°)  $\text{Acetil-ACP} + \text{Malonil-CoA} \longrightarrow \text{Acetil-(Malonil)ACP} + \text{CoA-SH} \text{ (Malonil-CoA-ACP- transacilase)}$

9°)  $\text{Acetil-(Malonil)ACP} \longrightarrow \text{beta-cetoacil-ACP (4C)} + \text{CO}_2 \text{ (beta-ceto-acil-ACP-Sintase)}$

10°)  $\text{beta-cetoacil-ACP (4C)} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{beta-hidroxiacil-ACP} + \text{NADP}^+ \text{ (beta ceto-acil-ACP-redutase)}$

11°)  $\text{beta-hidroxiacil-ACP} + 2 \text{ NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{Enoil-ACP} + \text{H}_2\text{O} \text{ (beta ceto-acil-ACP-desidratase)}$

12°)  $\text{Enoil-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{Butiril-ACP} + \text{NADP}^+ \text{ (enoil-ACP-redutase)}$

13°)  $16 \text{ C-ACP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ácido palmítico} + \text{ACP} \text{ ( Tiolase)}$

---

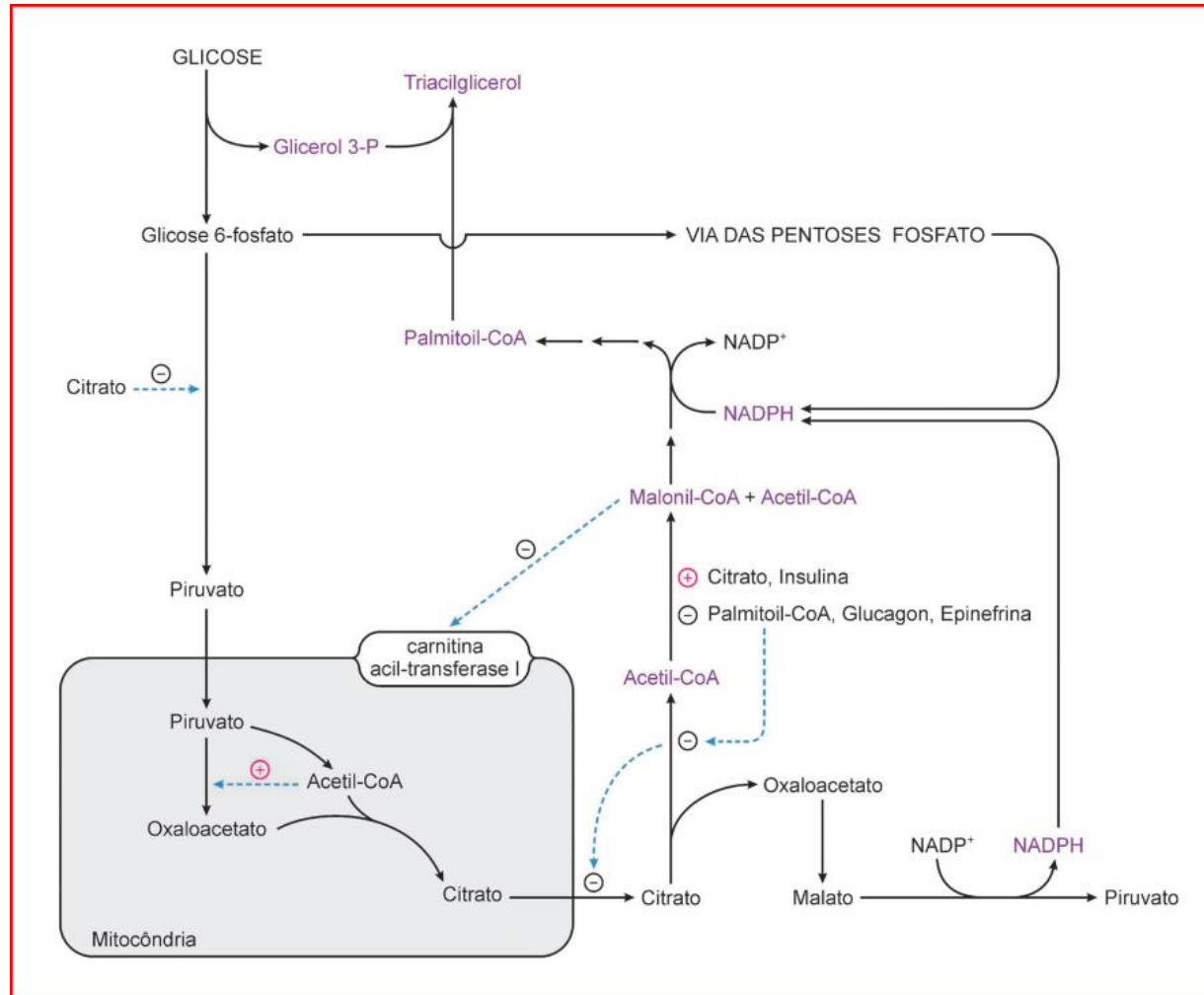
$8\text{Acetil-CoA} + 7\text{NADPH} + 7\text{ATP} + 7\text{HCO}_3^- + 8\text{NADH} + 14\text{H}^+ \longrightarrow \text{Ácido Palmítico} + 7\text{CO}_2 + 7\text{NADP}^+ + 7\text{NAD}^+ + 6\text{H}_2\text{O} + 8\text{CoA-SH} + 7\text{ADP} + 7\text{Pi}$

4- Comparar a Síntese a Oxidação de ácidos Graxos quanto à:

- a) Compartimento Celular
- b) Coenzimas envolvidas e suas vitaminas
- c) Transportador de Grupos Acila
- d) Forma em que as unidades de 2 carbonos são removidas ou adicionadas
- e) Saldo de ATP

Ácidos Graxos	Comp. Celular	Coenzimas e vitaminas	Transportador de Acila	Un. 2 C removidas/ adicionadas	Saldo de ATP
Degradação	Mitoc	NAD e FAD Niacina e Riboflavina	CoA	Acetil-CoA	-1
Síntese	Citossol/Mito	NADPH Niacina Biotina	ACP e CoA	Acetil-CoA E Malonil-CoA	-7

## 5. Descrever a Regulação Alostérica e por Modificação Covalente da Síntese de Ácidos Graxos



Citrato no Citossol

1- Inibe PFK1

2- Estimula a Acetil-CoA carboxilase

2- Dá origem a Acetil-CoA citossólica

Acetil-CoA Carboxilase é fosforilada pela PKA  
É Inibida por fosforilação pela PKA

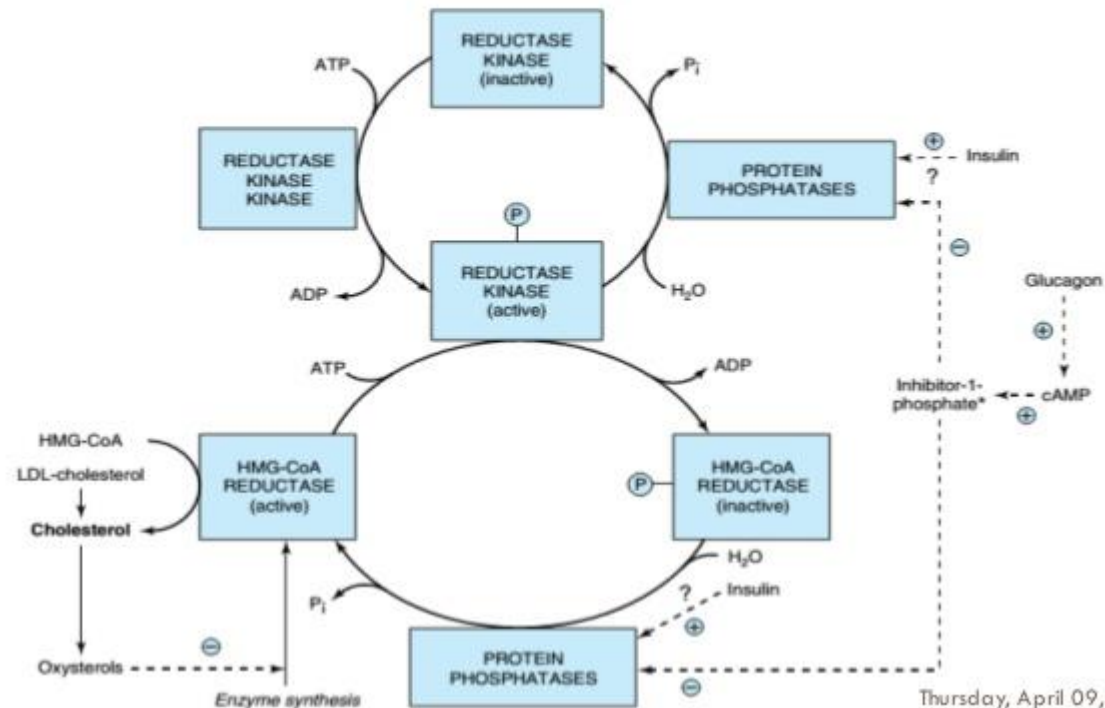
(adrenalina e glucagon)

(Prot quinases-Jejum e exercício físico)



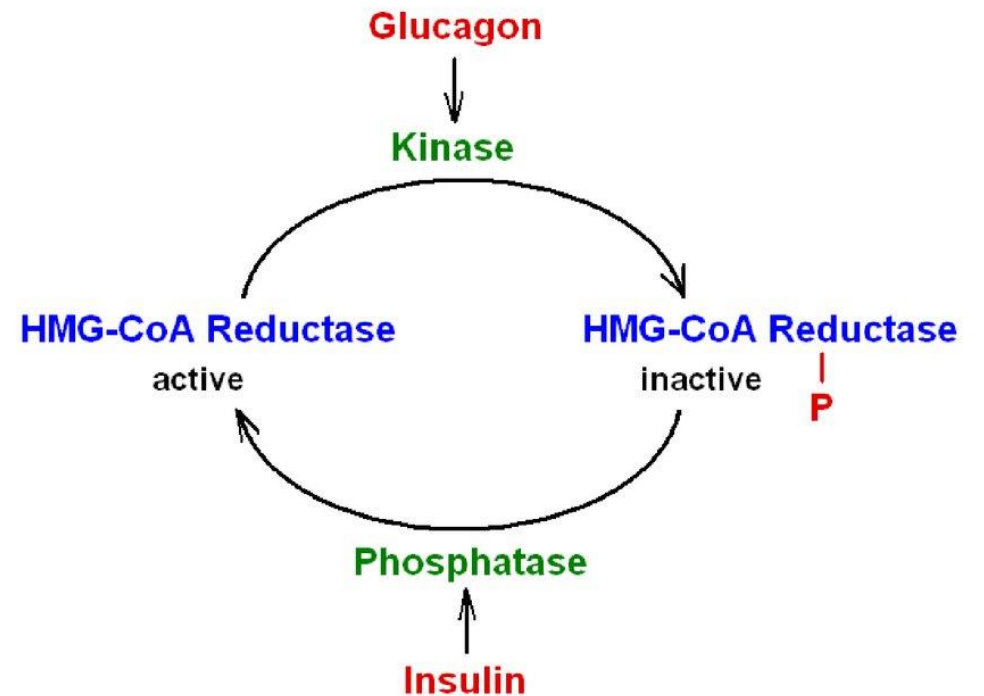
8. Avaliar a eficácia da redução do teor de colesterol na dieta como uma conduta para diminuir o Nível plasmático desse composto. Levar em conta a regulação da HMG-CoA redutase

## Regulation of Cholesterol synthesis is controlled by HMG-CoA reductase



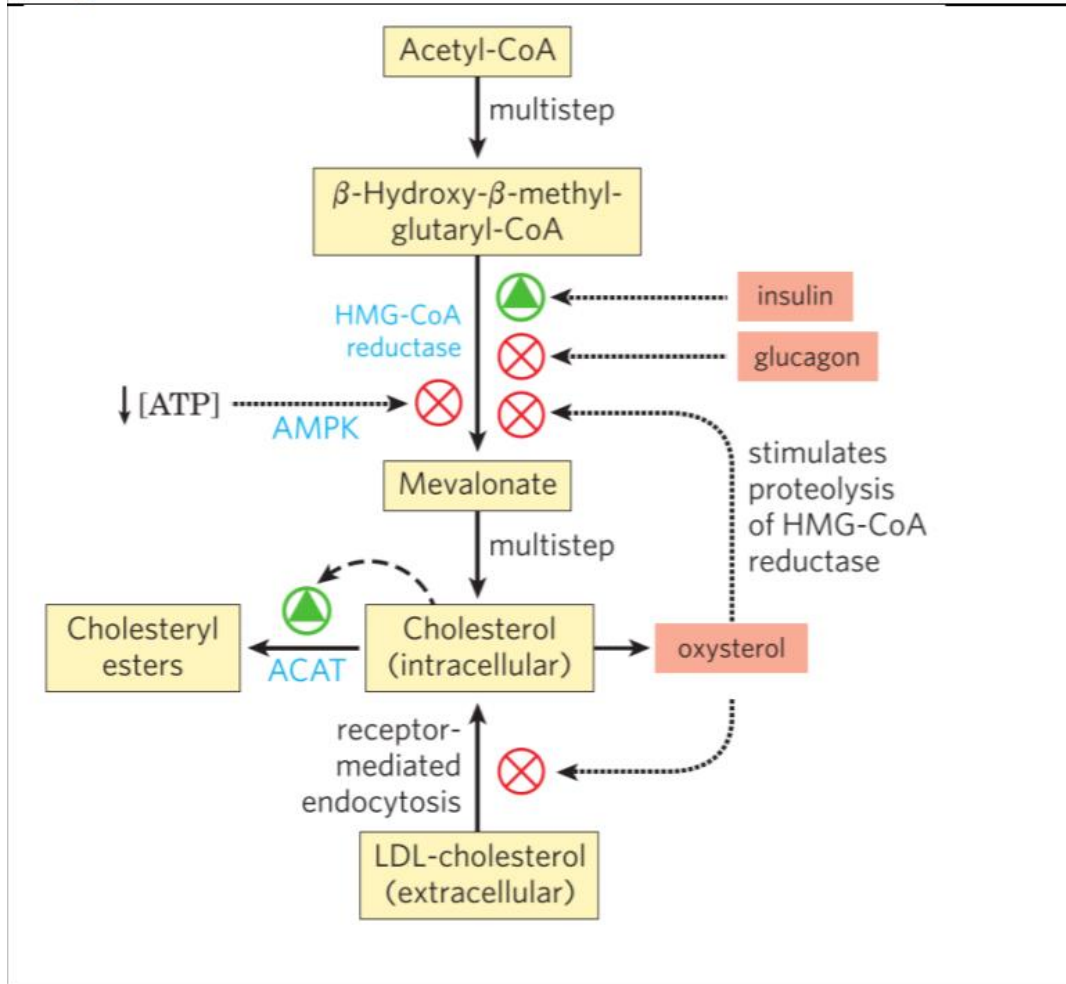
Thursday, April 09, 2010

## Regulation of cholesterol synthesis

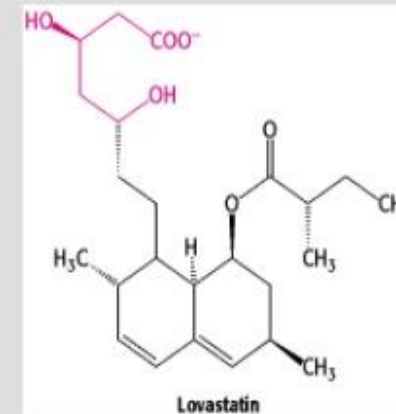


3. According to below given scheme, explain the regulation of cholesterol synthesis.

What is the mechanism of action of statins - cholesterol-lowering drugs?



## REGULATION OF CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS



### Competitive inhibition

- Statins (Lovastatin, Mevastatin, Atorva Statin etc.) are the reversible competitive inhibitors of HMG Co A reductase.
- They are used to decrease plasma cholesterol levels in patients of hypercholesterolemia.

- **INTRODUÇÃO**

Um paciente que apresentava uma hipercolesterolemia importante foi aconselhado a suprimir completamente da dieta os alimentos que contêm colesterol. Mesmo tendo seguido rigorosamente a recomendação, seus níveis plasmáticos de colesterol mantiveram-se altos. Com a administração de estatina, o paciente teve os níveis de colesterol normalizados. Por que os níveis de colesterol plasmáticos não diminuíram com a supressão de colesterol da dieta? Qual foi a ação da estatina?