

Anabolismo dos Lípidos

Maria da Glória Esquível

2014

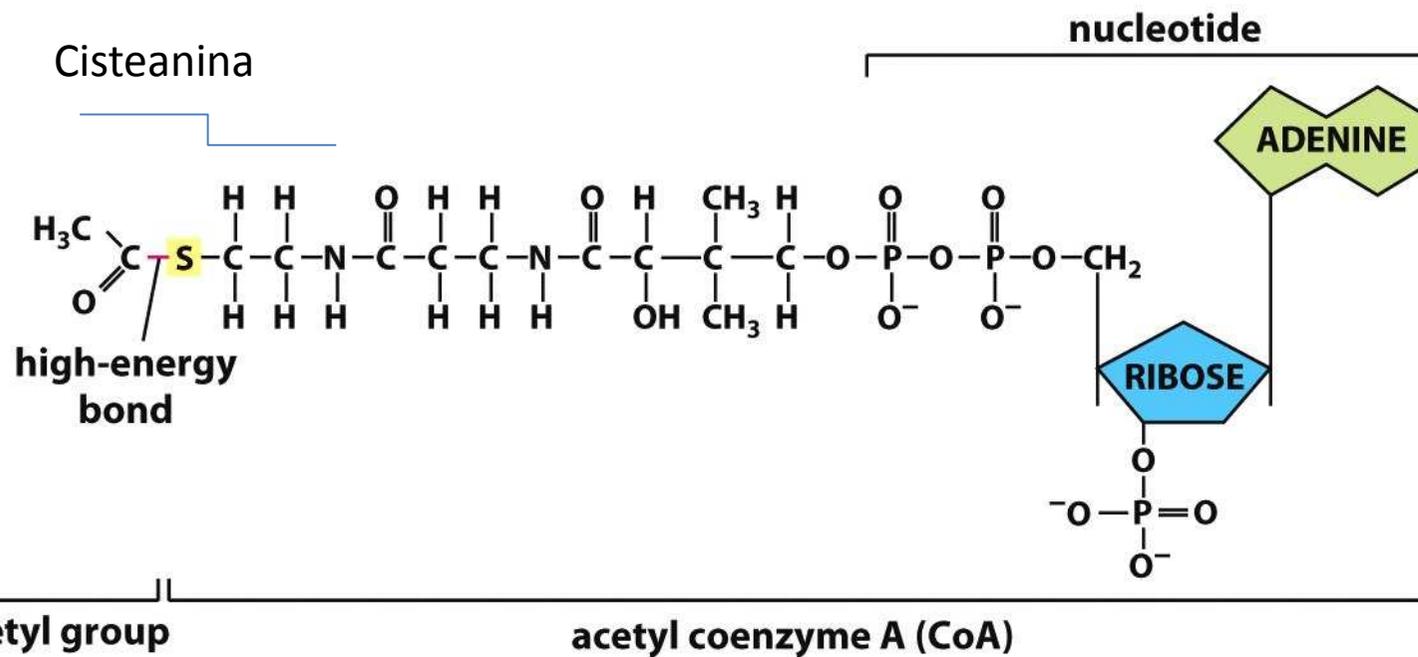
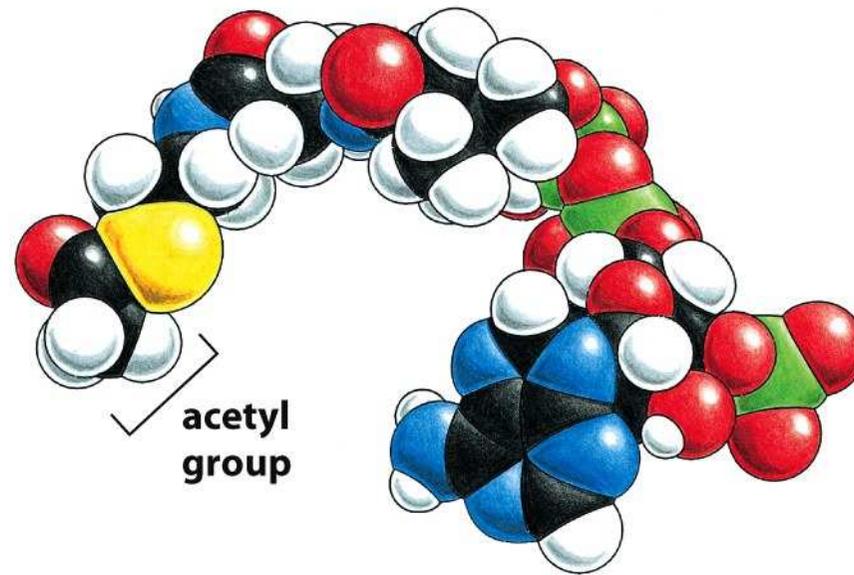
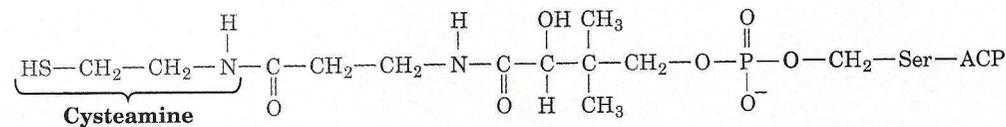


Figure 3-36 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

O grupo fosfopanteteína

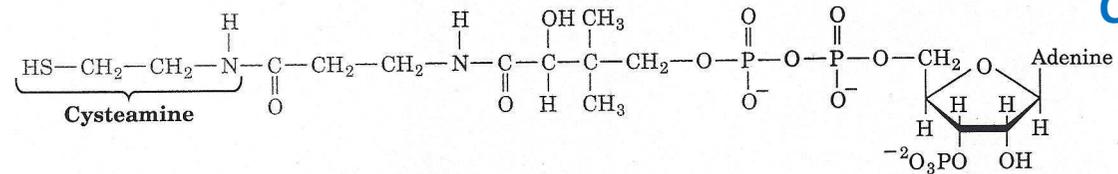
O ácido pantoténico (vitamina B₅) geralmente não se encontra livre mas fazendo parte da coenzima A (CoA)

proteína transportadora de acilo (ACP)



Phosphopantetheine prosthetic group of ACP

Coenzima (CoA)



Phosphopantetheine group of CoA

FIGURE 23-26. The phosphopantetheine group in acyl-carrier protein (ACP) and in CoA.

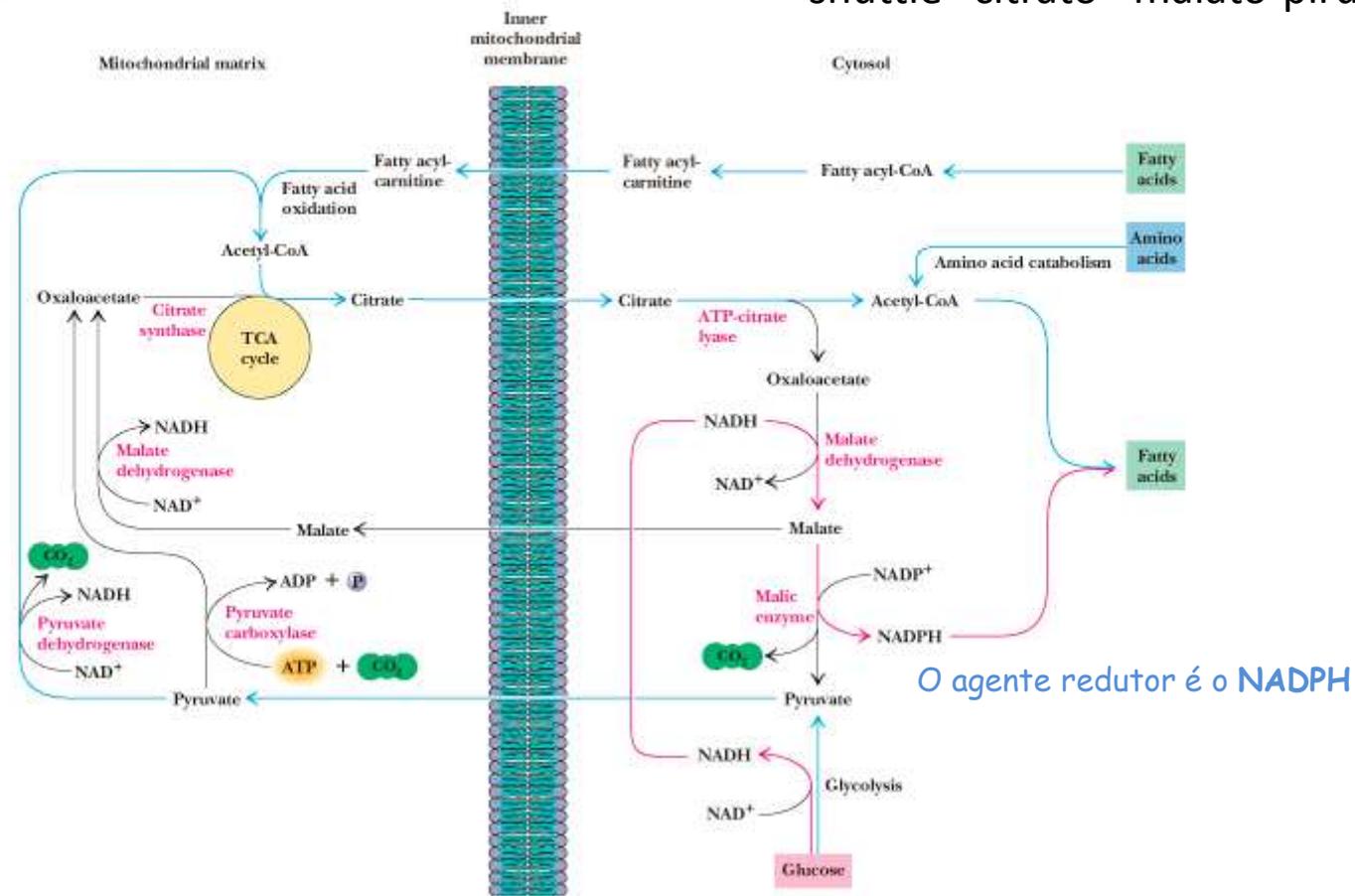
Os intermediários da síntese dos ácidos gordos estão ligados de forma covalente a uma **proteína transportadora de acilo (ACP)**.

(ACP, do inglês *acyl carrier protein*)

Biossíntese no Citosol - De onde vem a acetil-CoA ?

- Degradação de aminoácidos
- Degradação dos lípidos
- Glicólise
- “shuttle” citrato –malato-piruvato

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 25.1



Biossíntese dos ácidos gordos saturados

1ª reacção
O substrato é o **acetil-CoA**



Formação do **malonil-CoA**



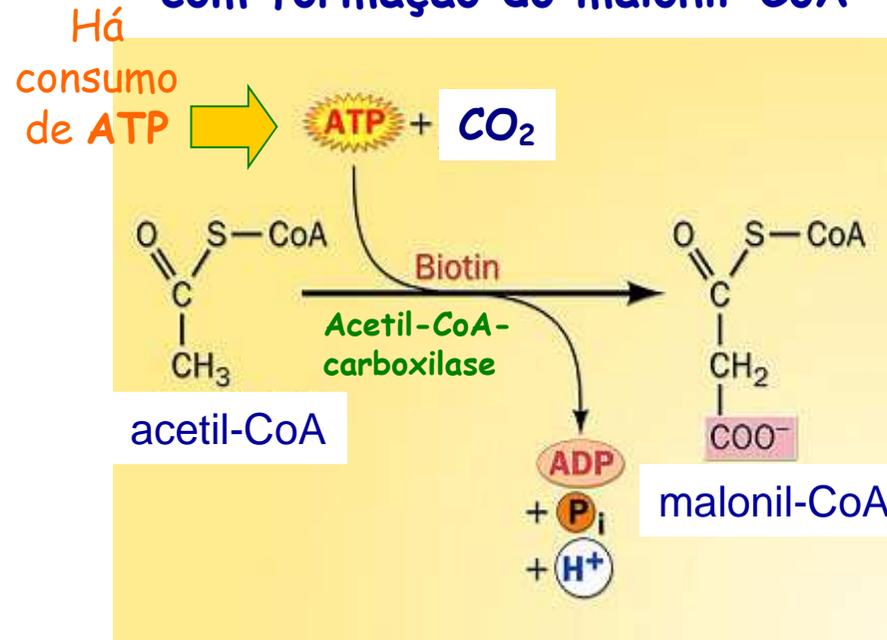
Adição sequencial de unidades de dois átomos de C (provenientes do acetil-CoA)



O redutor é o **NADPH** (produzido na via dos fosfatos de pentose)

1ª reacção da síntese:

Carboxilação do acetil-CoA, com formação do malonil-CoA



-O complexo enzimático **acetil-CoA-carboxilase** é activado pelo ácido cítrico e é reacção de regulação da biossíntese

-Inibido pelos produtos finais da síntese (ácidos gordos de cadeia longa)

REVISÃO

TABLE 3-2 SOME ACTIVATED CARRIER MOLECULES WIDELY USED IN METABOLISM

ACTIVATED CARRIER	GROUP CARRIED IN HIGH-ENERGY LINKAGE
ATP	phosphate
NADH, NADPH, FADH ₂	electrons and hydrogens
Acetyl CoA	acetyl group
Carboxylated biotin	carboxyl group
S-adenosylmethionine	methyl group
Uridine diphosphate glucose	glucose

Table 3-2 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Comparação :

A primeira reacção de síntese dos ácidos gordo é semelhante à reacção de carboxilação do piruvato a oxalacetato (em vez de piruvato temos **acetil CoA** como substrato e como produto **malonil CoA** em vez de oxalacetato)

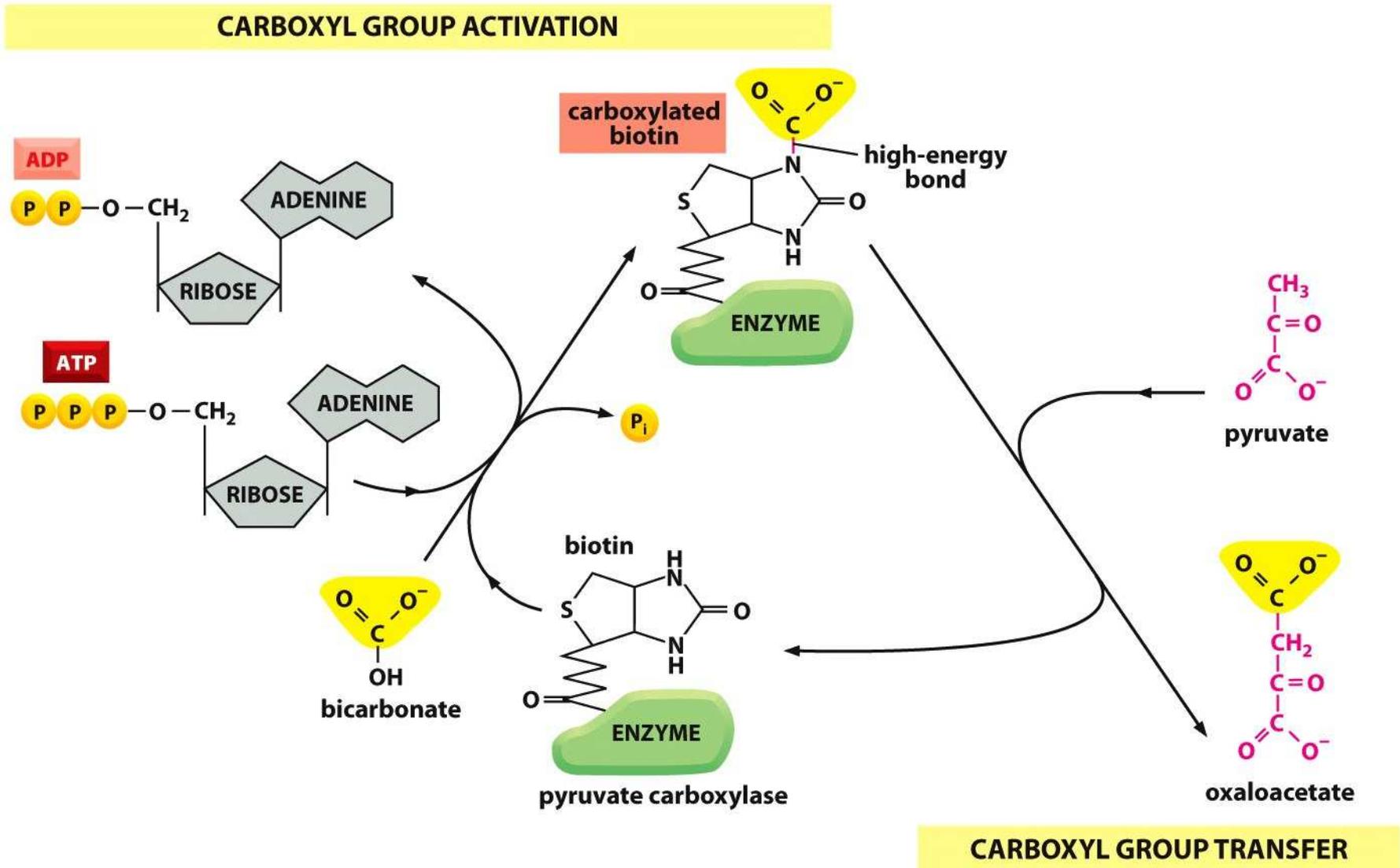
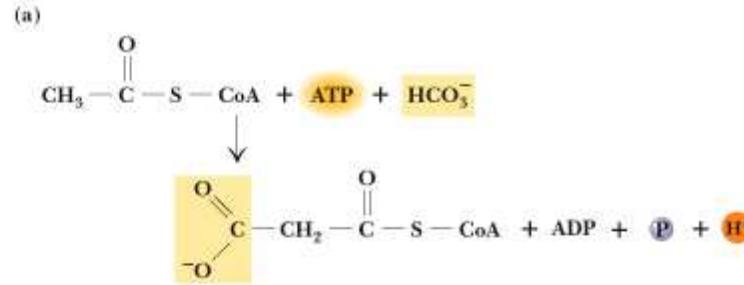


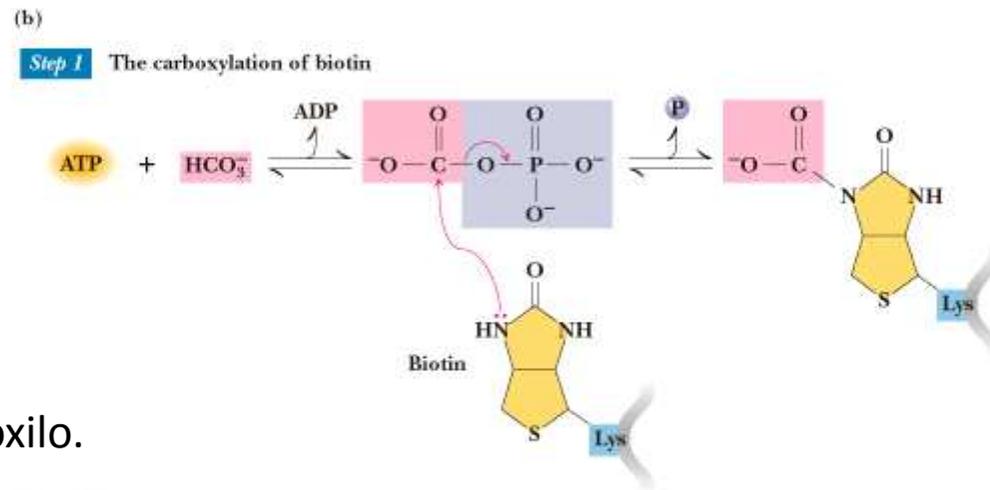
Figure 3-37 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Carboxilação do acetil-CoA, com formação do malonil-CoA

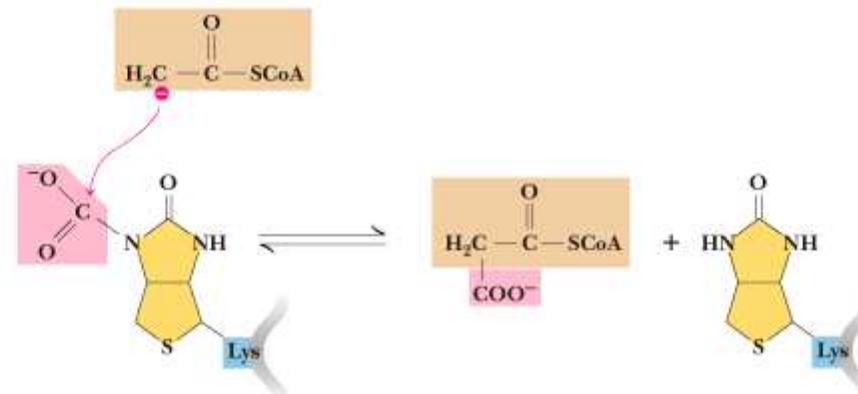


A reação de Carboxilação pode Desdobrar-se em duas etapas:
1- Carboxilação da biotina

2- Transcarboxilação da biotina
Ou seja Transferência do grupo carboxilo.



Step 2 The transcarboxylation of biotin



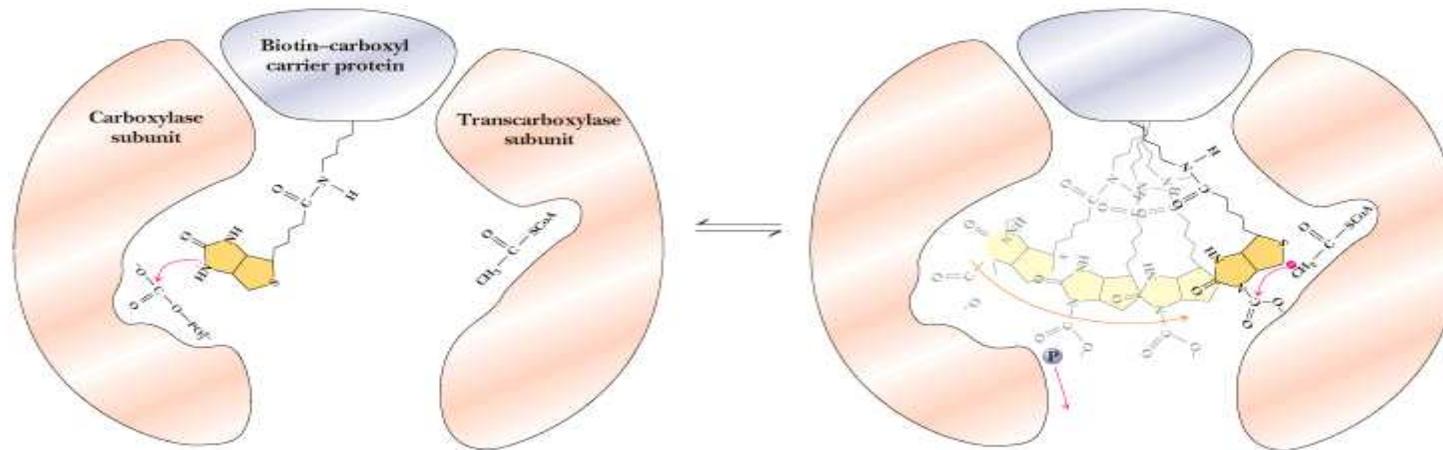
É necessário bicarbonato , ATP e biotina

A enzima **acetil-CoA carboxilase**
Catalisa um processo irreversível.

O complexo enzimático acetil-CoA-carboxilase em *E. coli* com duas subunidades (carboxilase e a transcarboxilase) + uma subunidade a proteína "carrier" Biotina carboxilase

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 25.3

Formação do malonil-CoA



Saunders College Publishing

- O complexo enzimático **acetil-CoA-carboxilase** é activado pelo ácido cítrico e inibido pelos produtos finais da síntese (ácidos gordos de cadeia longa)
- É **reacção de regulação** da biossíntese dos ácidos gordo.

Biossíntese dos ácidos gordos saturados

O principal substrato é o **acetil-CoA** formado na matriz do **mitocôndrio** por descarboxilação do ácido pirúvico



Formação do malonil-CoA



Intermediários da síntese: malonil-ACP e acetil-ACP



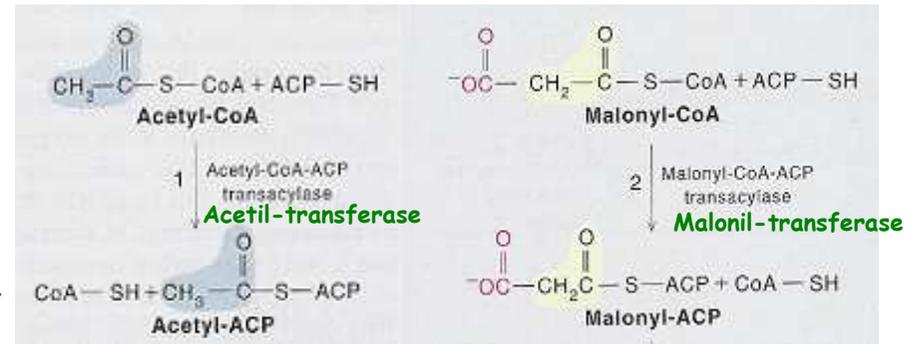
Adição sequencial de unidades de dois átomos de C (provenientes do acetil-CoA)



O redutor é o **NADPH** (produzido na via dos fosfatos de pentose)

Intermediários da síntese: malonil-ACP e acetil-ACP

O **malonil-CoA** é o principal substrato da síntese dos ácidos gordos



O **acetil-ACP** e **malonil-ACP** formam-se por ligação a uma **proteína transportadora de grupos acilo** (ACP, do inglês *acyl carrier protein*), em reacções catalisadas por acetil-transferases e malonil-transferases, respectivamente

Biossíntese dos ácidos gordos saturados

O principal substrato é o **acetil-CoA** formado na matriz do **mitocôndrio** por **descarboxilação** do ácido pirúvico



Formação do malonil-CoA

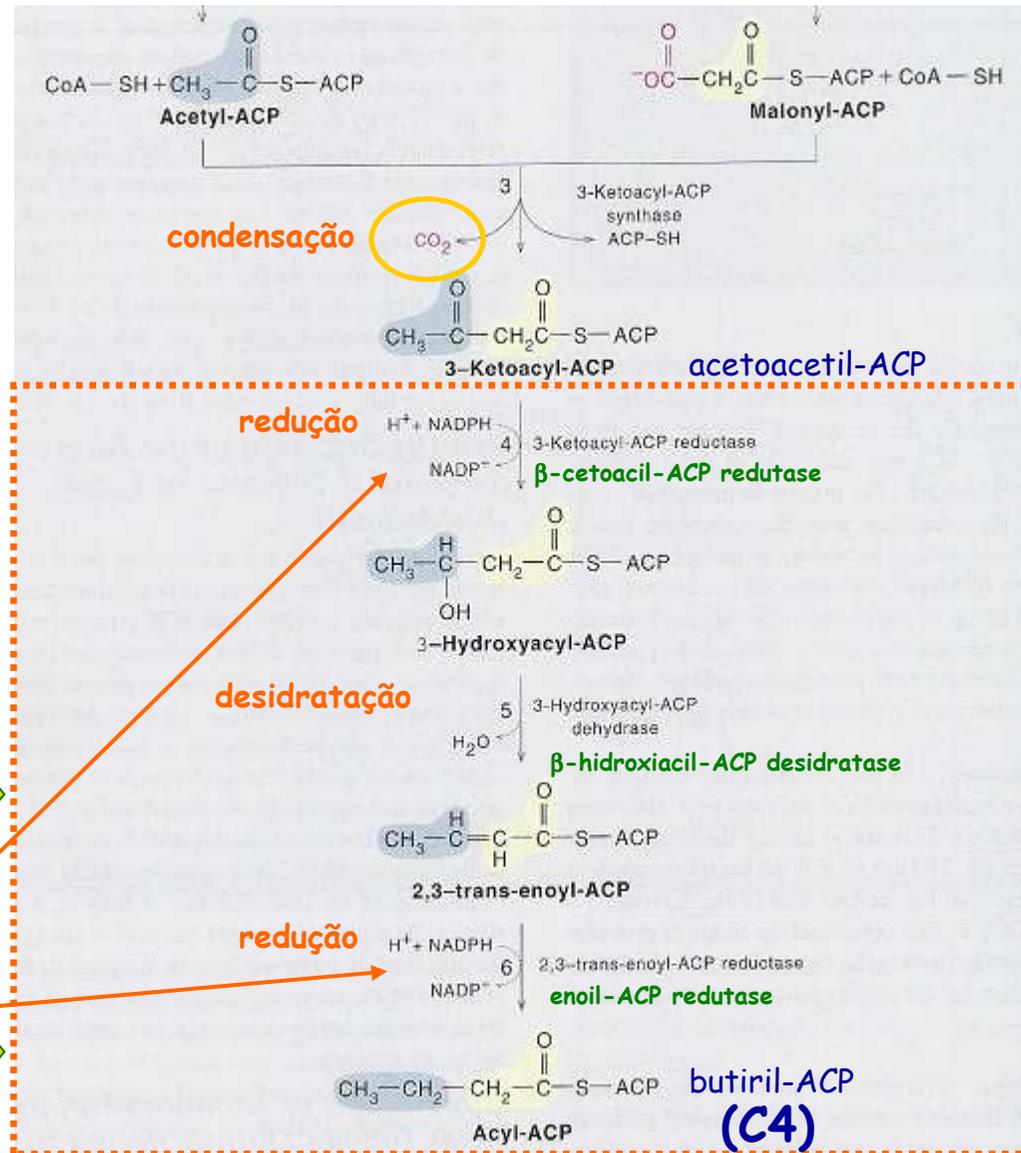


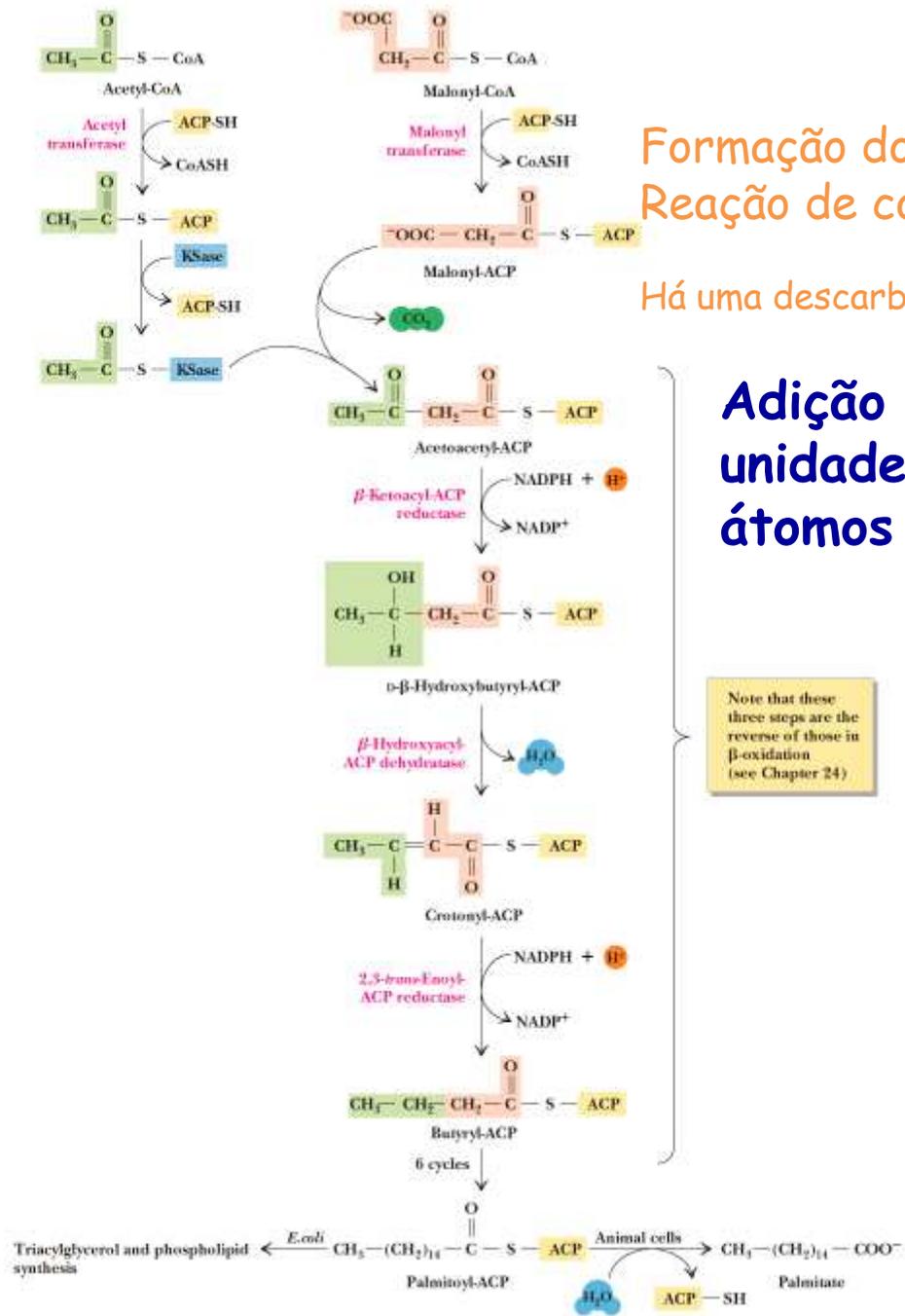
Intermediários da síntese: malonil-ACP e acetil-ACP

Adição sequencial de unidades de dois átomos de C



O redutor é o **NADPH** (produzido na via dos fosfatos de pentose)





Formação do acetoacetyl-ACP
 Reação de condensação

Há uma descarboxilação

Adição sequencial de unidades de dois átomos de C

Note that these three steps are the reverse of those in β -oxidation (see Chapter 24)

Biossíntese dos ácidos gordos saturados: de C4 a C16

O grupo acilo em C4 reage com outro malonil-ACP, e retoma-se o ciclo anterior, dando um grupo acilo em C6..., em C8..., em C10... até à formação do ácido palmítico

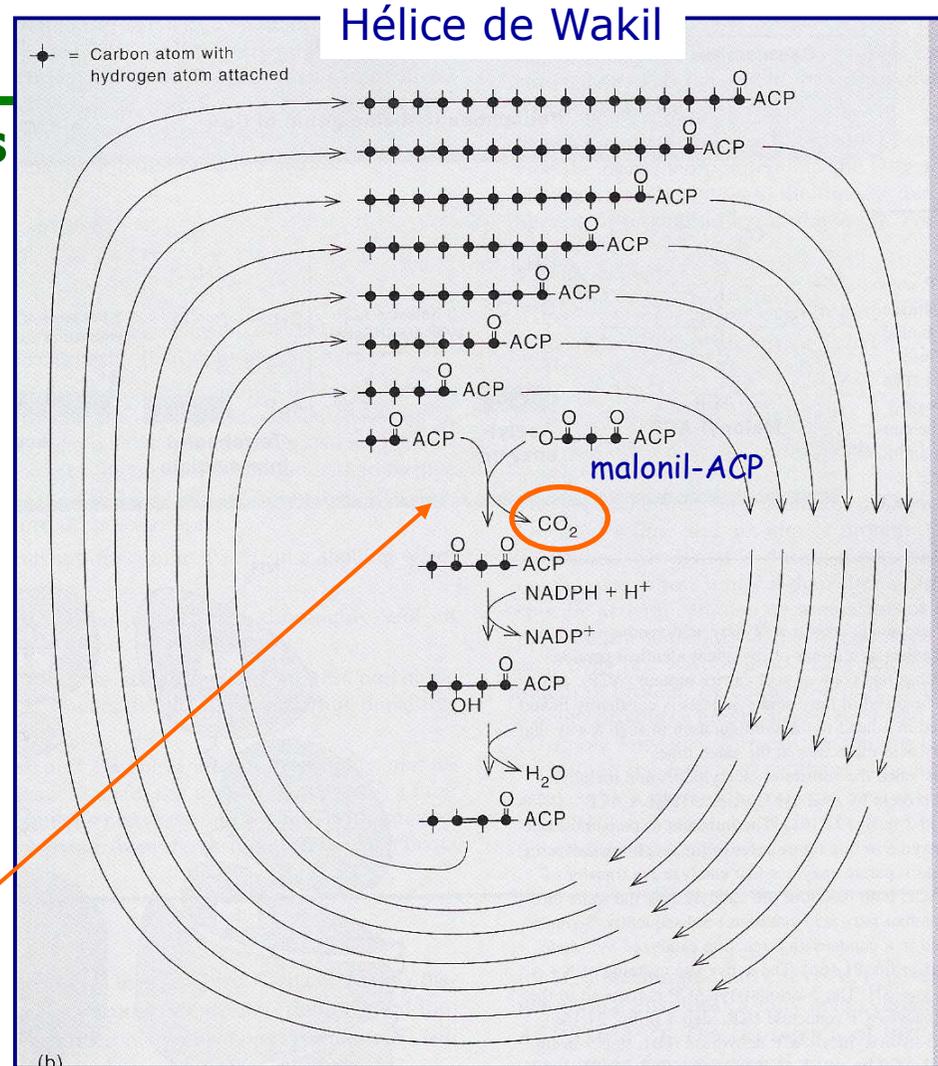
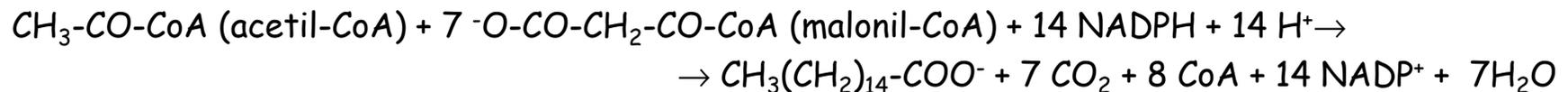


Até à formação do **palmitil-ACP (C16)**, as **reacções** ocorrem no complexo enzimático **ácido gordo sintetase (acil-sintase)**

Todos os carbonos dos ácidos gordos são provenientes do **acetil-CoA**

O CO_2 introduzido na formação do malonil-CoA sai na reacção de condensação

Reacção global de formação do ácido palmítico:



Fatty Acid Synthase (FAS) - a multienzyme complex

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 25.9

A sintase de ácidos gordos dos mamíferos

1 - Unidade de
Ligação e de condensação

Domain 1: Acyl and malonyl
binding and condensation

β -Ketoacyl synthase

Acetyl transferase

Malonyl transferase

2 - Unidade de
redução

Domain 2: Reduction of
domain 1 intermediate

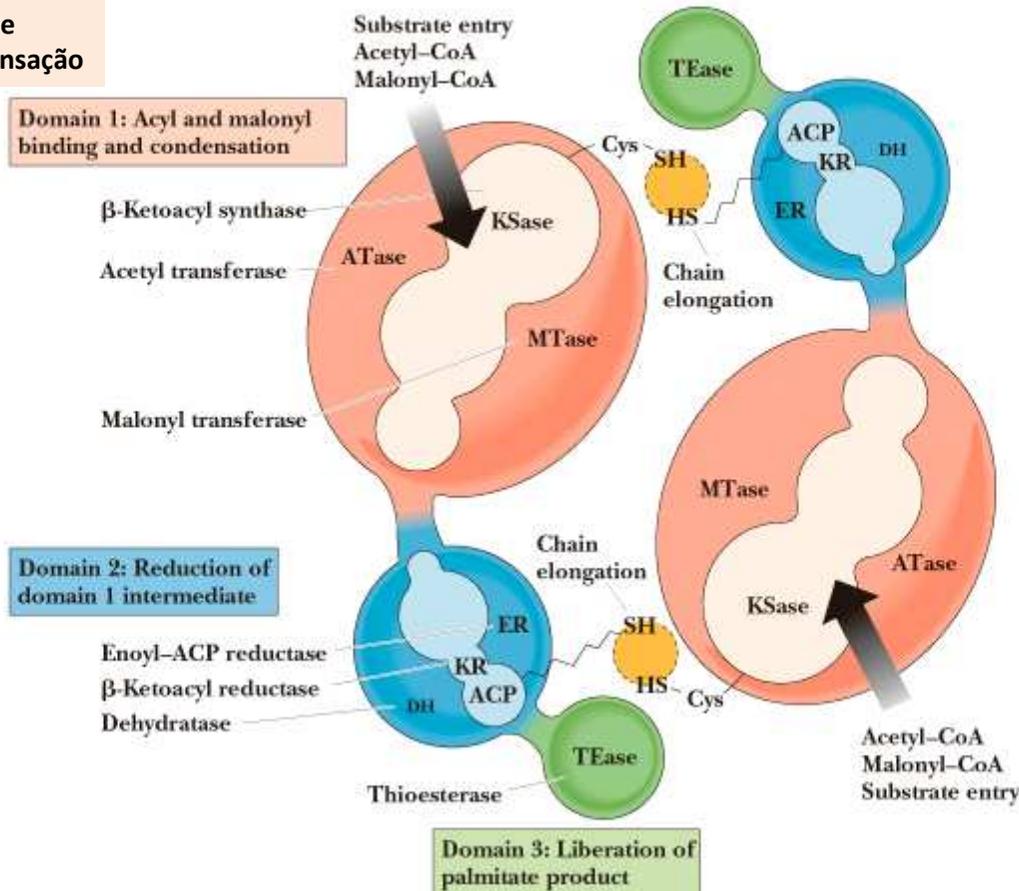
Enoyl-ACP reductase

β -Ketoacyl reductase

Dehydratase

3- Liberação do ácido palmítico

Domain 3: Liberation of
palmitate product



Saunders College Publishing

Muitas das enzimas da síntese dos ácidos gordos estão organizadas num complexo multienzimático designado por sintetase de ácidos gordos com uma série de domínios autónomos

Biossíntese dos ácidos gordos: > C16

Elongação - A elongação consiste no aumento do número de carbonos dos ácidos gordos sintetizados no citoplasma

A elongação pode ser microsomal (no Retículo endoplasmático liso) ou mitocondrial

Alongamento do ácido palmítico (16C):

Por adição de grupos de 2 carbonos (através do acetil-coA)

É pelo **alongamento** que são sintetizados todos os ácidos gordos de maior cadeia, incluindo os mono-insaturados e poli-insaturados (diferente dos procarionotas)

Acção de elongases

Em animais e plantas, os ácidos gordos com menos de 16C não participam, geralmente, na formação dos lípidos de membranas, celulares e de reserva (triglicéridos, fosfolípidos, etc.)

Síntese dos ácidos gordos insaturados

Síntese dos ácidos gordos monoinsaturados

Formação de duplas ligações *cis* ocorre por **desidrogenação oxidativa** a partir do ácido gordo saturado correspondente

Acção de dessaturases (eucariotas)

Ácidos momoinsaturados – formam-se pela acção de uma 9-dessaturase actuando sobre o Ácido saturado correspondente

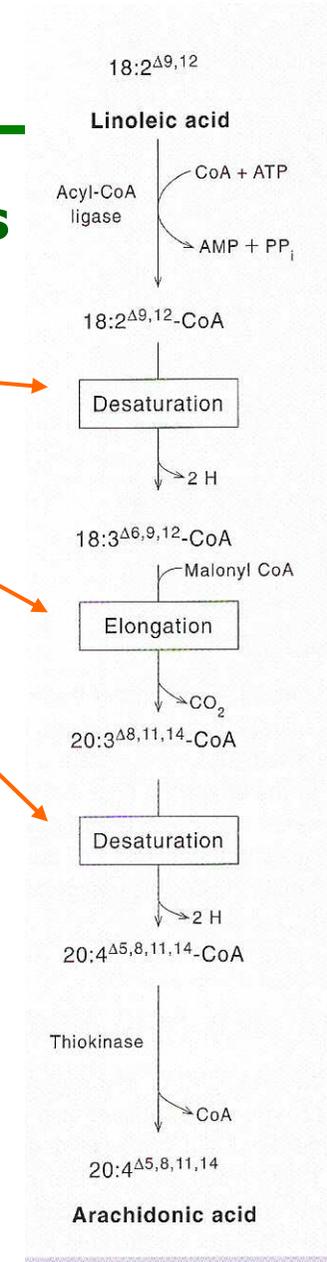
Ácidos poli-insaturados – O mecanismo de síntese contém uma série sucessiva de dessaturações e elongações

Síntese dos ácidos gordos poli-insaturados

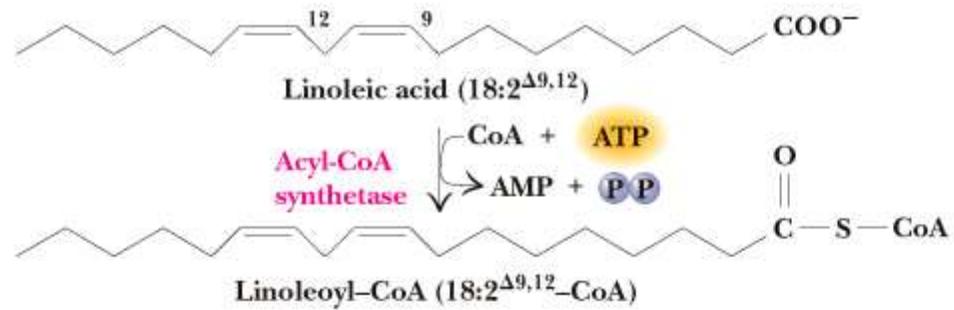
Síntese do ácido araquidónico a partir do ácido linoleico (essencial)

- Ocorre principalmente nos eucariotas.
- Os mamíferos podem dessaturar apenas até à ligação **C9-C10** (a partir da extremidade COOH), enquanto que as plantas têm enzimas para dessaturar as posições 9,12,15.
- O ácido linoleico (LA, ω -6, 18:2; Δ^9, Δ^{12}) e o ácido α -linolénico (LNA, ω -3, 18:3; $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$) são, por isso, **ácidos gordos essenciais** para os mamíferos, que não os sintetizam.

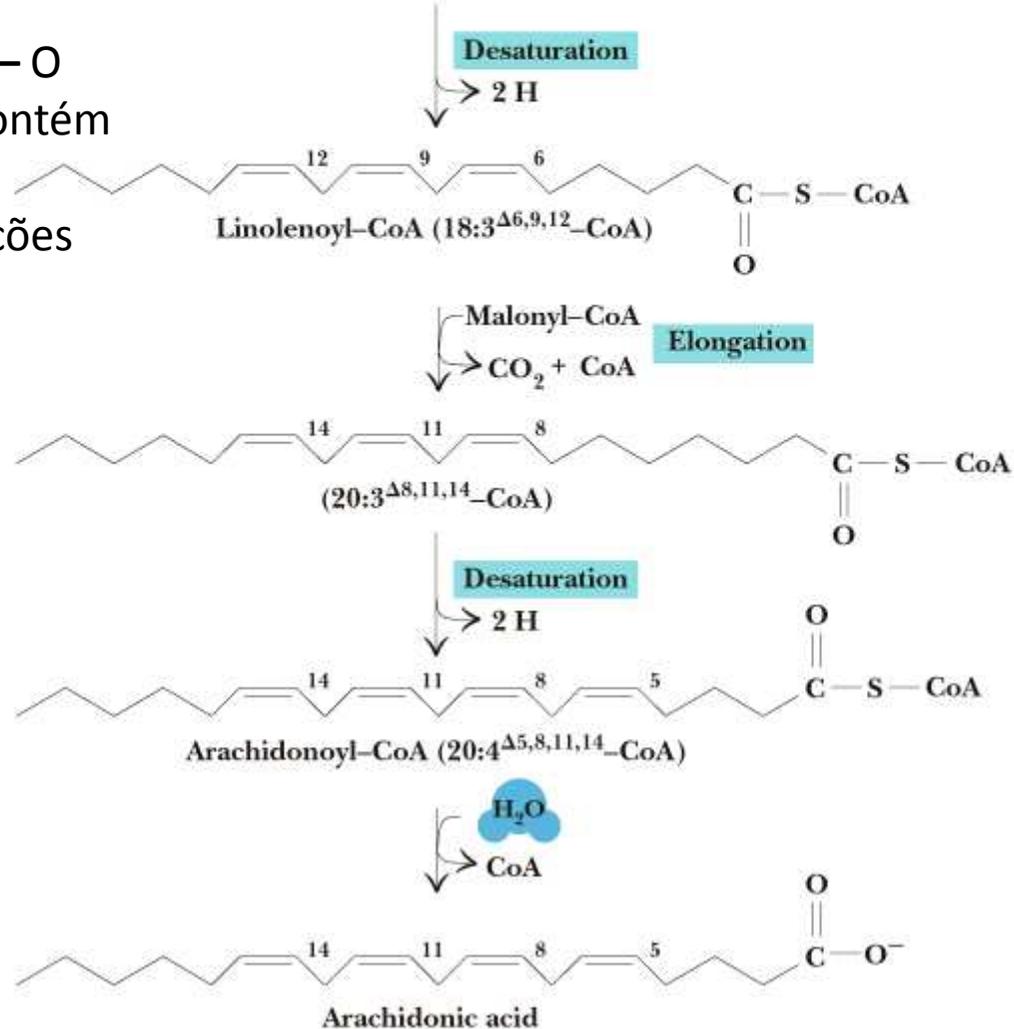
Ex: o ácido docosa-hexanóico (DHA, ω -3, 22:6; all-cis- $\Delta^4, \Delta^7, \Delta^{10}, \Delta^{13}, \Delta^{16}, \Delta^{19}$) é um derivado do ácido linoleico, com 6 ligações covalentes duplas, essencial para os fosfolípidos das membranas da retina do olho humano.



Acil-CoA ligase



Ácidos poli-insaturados – O
mecanismo de síntese contém
uma série sucessiva de
dessaturações e elongações



Destino dos ácidos gordos sintetizados:

Produção de energia

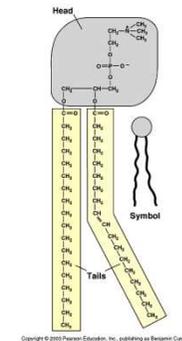
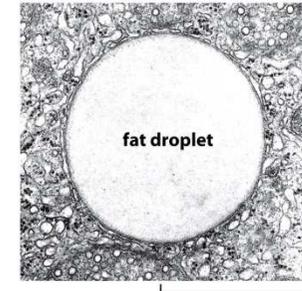
→ β -oxidação

Síntese de lípidos de reserva

→ triacilgliceróis
(triglicéridos)

Síntese de lípidos das
membranas

→ Fosfolípidos



Os lípidos encontram-se nos
oleosomas ou corpos lipídicos



1 μm

Lípidos de reserva triacilgliceróis
(triglicéridos)

Figure 13-9a part 1 of 2 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Síntese de colesterol

Todos os esteróides em animais e plantas são sintetizados a partir do acetil-coA



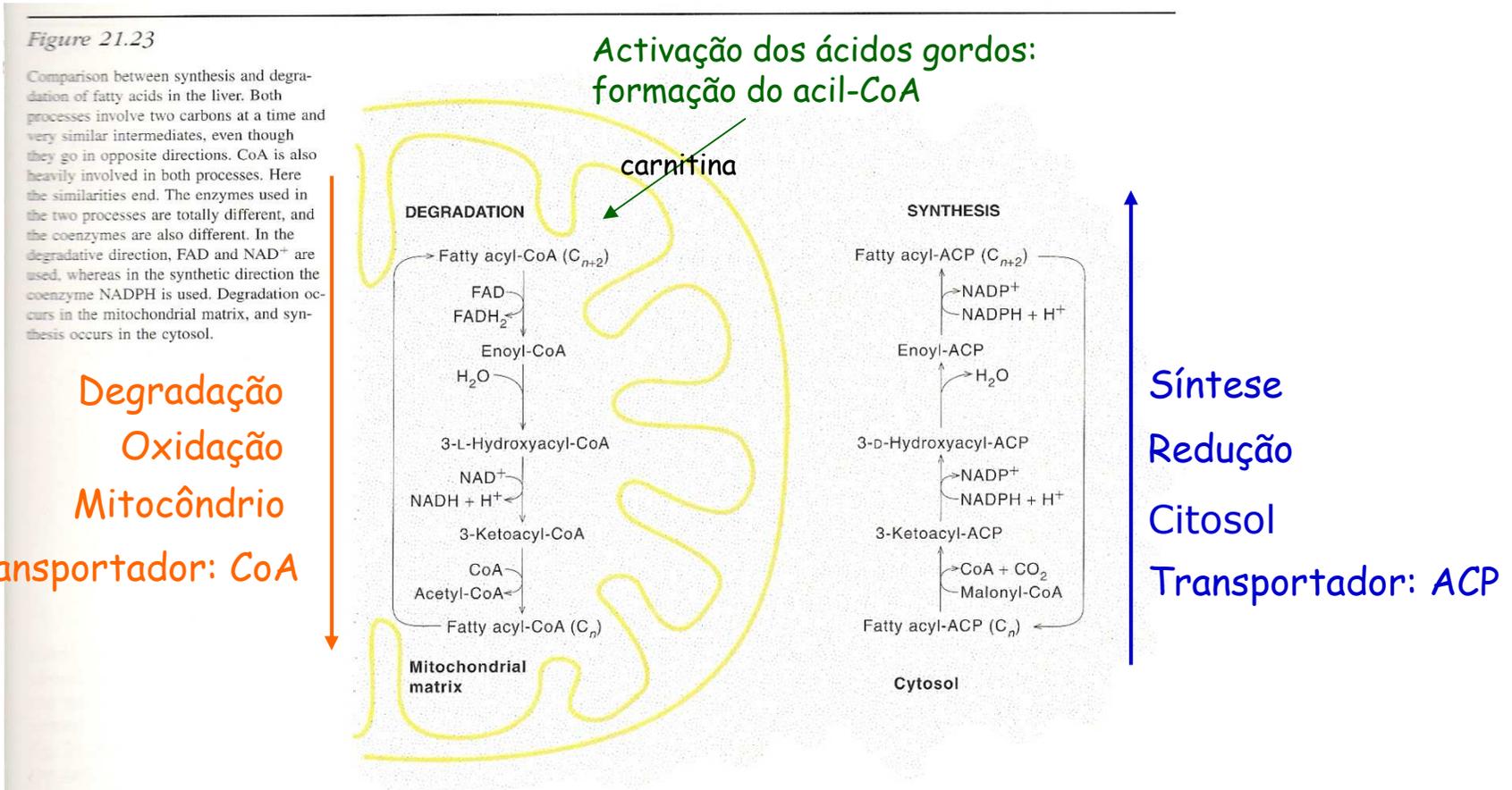
Síntese do colesterol a partir de uma unidade de dois carbonos o Acetil –CoA (C2)

Principais etapas:

- Formação de um composto com seis carbonos o **ácido mevalónico** a partir de 3 unidades de acetilo
- Descarboxilação do ácido mevalónico resultando um composto de 5 carbonos o **isopentenilpirofosfato**.
- Combinação de seis unidades de C5 isopentenilpirofosfato 6x5 -30C o **esqualeno**
- Ciclização do esqualeno em **colesterol**

Síntese de colesterol ocorre no citosol e retículo endoplasmático liso

Degradação dos ácidos gordos / síntese dos ácidos gordos



Degradação dos ácidos gordos / síntese dos ácidos gordos

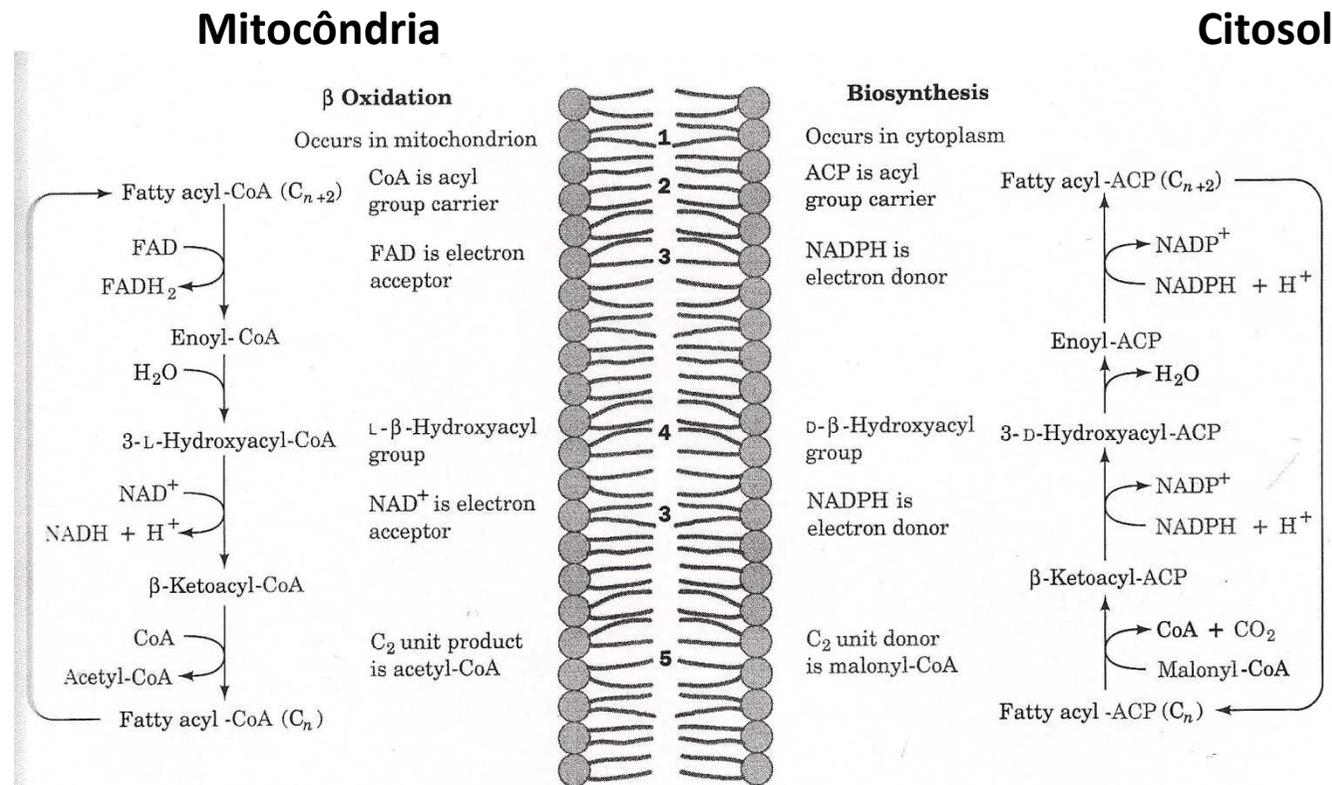


FIGURE 23-25. Differences between the pathways of fatty acid β oxidation and fatty acid biosynthesis with respect to: (1) cellular location; (2) acyl group carrier; (3) electron acceptor/donor; (4) stereochemistry of the hydration/dehydration reaction; and (5) the form in which C₂ units are produced/donated.

The Differences

Between fatty acid biosynthesis and breakdown

- Intermediates in synthesis are linked to -SH groups of acyl carrier proteins (as compared to -SH groups of CoA)
- Synthesis in cytosol; breakdown in mitochondria
- Enzymes of synthesis are one polypeptide
- Biosynthesis uses NADPH/NADP⁺; breakdown uses NADH/NAD⁺