

Biossíntese de Lipídios:

1) Síntese de ácidos graxos

Pensava-se que a biossíntese era o contrário da oxidação. Você poderia pegar as moléculas de acetil-coA e juntá-las novamente após a quebra. Recentemente, mostrou-se que a biossíntese não é o contrário da quebra, já que ocorre em compartimentos diferentes e com participação de enzimas diferentes.

Vamos pegar a molécula que tem um c dupla o e construir os ch<sub>2</sub>, por isso pensava-se que era o contrário. E o precursor dos ácidos graxos não é o acetil-coA e sim o malonil-Coa que é um acetil-coA que recebeu um CO<sub>2</sub> para ser ativado.

O malonil inibe a carnitina transferase para evitar que o ácido graxo seja transportado para dentro da mitocôndria para sofrer oxidação.

1.1) A síntese do Malonil-CoA

FIGURA 1

Enzimas diferentes em compartimentos diferentes.

Acima de 16-18 carbonos o ácido graxo não é alongado no citosol e sim na mitocôndria ou no REL.

FIGURA 2

Adiciona-se de 3 em 3 carbonos (malonil), mas no final um CO<sub>2</sub> que foi utilizado para ativar sai.

Transparência com a acetil-coa carboxilase de bactérias.

O glucagon inativa a acetil-CoA carboxilase e inibe a síntese de ácido graxo. Tanto o glucagon quanto a epinefrina estimulam a quebra de ácidos graxos.

Palmitoil-CoA também inativa a acetil-CoA carboxilase, porque ácido graxo em excesso é representado por palmitato. Se há excesso de ácido graxo, inibe-se a sua síntese lá no início.

Citrato em excesso vai ativar a acetil-CoA carboxilase porque significa que já tem muito acetil-CoA no ciclo de krebs e pode sintetizar ácido graxo.

A carnitina acil transferase 1 leva o ácido graxo para dentro da mitocôndria. E a 2 leva a carnitina para fora. Então, Malonil-CoA inibe a 1.

A síntese de ácido graxo envolve a ácido graxo sintase. (TRANSPARÊNCIA). O malonil-COA é ligado a fosfopanteína (subunidade) que tem um enxofre ligado a si. Esse enxofre fixa o malonil.

O malonil se liga ao acetil e perde o CO<sub>2</sub> que veio do bicarbonato. Forma-se o acetoacetil. (que é praticamente duas moléculas de acetil) Precisa-se reduzir o c dupla o (existem dois) para aumentar a estabilidade, então utiliza-se NADPH que veio da via das pentoses. O NADPH também pode vir da enzima málica. Ocorre uma desidratação que cria uma dupla ligação na molécula. Depois adiciona-se um hidreto que torna-se o composto saturado.

No citosol temos pouco NADH e muito NADPH.

Nova transparência do ocorrido, agora na horizontal.

O malonil vai chegando e alongando e aumentando a molécula.

O palmitoil-CoA que ao sair da ácido graxo sintase vira palmitato é o limite do crescimento do ácido graxo.

Transparência com a ácido graxo sintase em forma circular.

Em mamíferos a ácido graxo sintase parece ser uma única proteína. O malonil chega na região da fosfopanproteína. O acetil se liga ao malonil que perdeu o CO<sub>2</sub>. Reduz-se o grupo carboxila do acetil. Chega-se um novo malonil que recebe que o ácido graxo sendo construído. Reduz-se a dupla do ácido graxo que está sendo construído. Novo malonil vem para região e o processo se continua.

O primeiro c dupla o reduzido é o do acetil e depois quem é atacado é o que anteriormente era do malonil.

Transparência sobre regulação da síntese de ácidos graxos. Entre a matriz mitocondrial e o citoplasma.

A acetil-coa derivada para a síntese de ácidos graxos é derivado da quebra de glicose e de aminoácidos. Essa acetil-coa está dentro da matriz mitocondrial e não atravessa a membrana porque não existe transportador. Como a célula resolve esse problema? Usando intermediários do ciclo de krebs. O oxalacetato reage com o acetato e forma citrato. O citrato pode ser transportado para fora da matriz pelo transportador tricarboxilato e vai estar em excesso no citosol, caso o acetil-coa estiver em excesso. A oxidação ocorre dentro da mitocôndria mas a síntese ocorre no citosol. Uma enzima conhecida como citrato liase (e não aconitase) quebra em oxalacetato novamente retirando a acetil-coa para síntese de ácido graxo numa reação que gasta em ATP. Parte do citrato em excesso ativa a acetil-coa carboxilase para formar o malonil-coa. O oxalacetato é reduzido a malato pela malato desidrogenase citosólica (no ciclo de krebs temos a malato desidrogenase que faz o inverso e consome NADH) e esse malato retorna para dentro da matriz mitocondrial para o ciclo de Krebs. E o malato pela enzima málica pode ser transformado em piruvato que é levado para dentro da mitocôndria, também, para formar mais NADPH.

Aloxano provoca diabetes nos animais porque destrói as ilhotas de Langerhans que produz insulina e isso libera toda a insulina de uma vez gerando uma grande hipoglicemia. De 3 em 3 horas se aplica glicose no animal ou coloca glicose na sua açúcar na água para retirar ele dessa hipoglicemia. Observa um emagrecimento nesses animais pelo consumo de ácidos graxos e aminoácidos e o carboidrato ingerido não é aproveitado. A insulina também induz a síntese de ácidos graxos e inibe a oxidação. Sem insulina, não há síntese e há emagrecimento. O glucagon induz a quebra de ácidos graxos assim como a epinefrina.