

Biossíntese de Lipídeos

Profa. Alana Cecília

Biossíntese de Lipídeos

Introdução

Variedade de estruturas químicas: reserva de energia; componentes de membranas; vitaminas; detergentes (bile); transportadores (dolicois); hormônios; mensageiros intracelulares (eicosanóides)

Moléculas hidrofóbicas a partir de moléculas hidrofílicas

Reações endergônicas usam energia de:
ATP e NADPH

Localizada em:

Citosol (Em animais, síntese de ac. graxo)

RE Liso (sínt. de lipídeos-P e alongamento ac. graxo)

Cloroplasto (Em plantas, síntese de ac. graxo)

1. Biossíntese de Ácidos Graxos

- Ácidos graxos vão ser incorporados em:

Triacilglicerol p/ armazenamento de energia

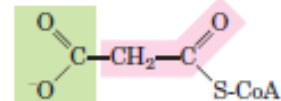
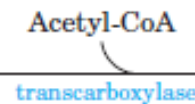
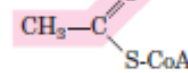
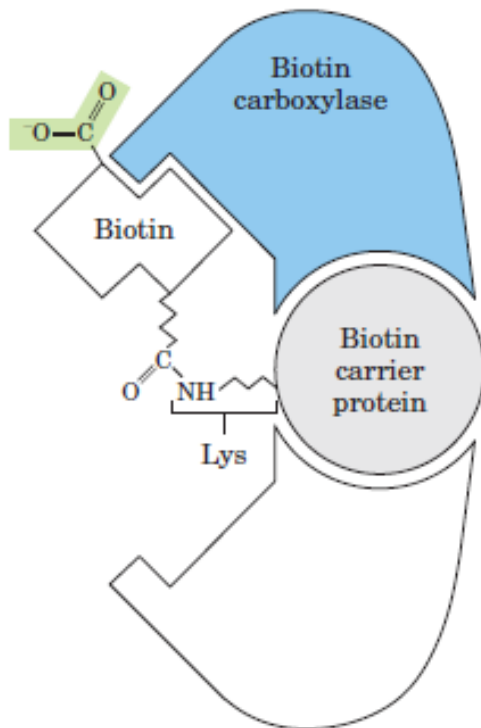
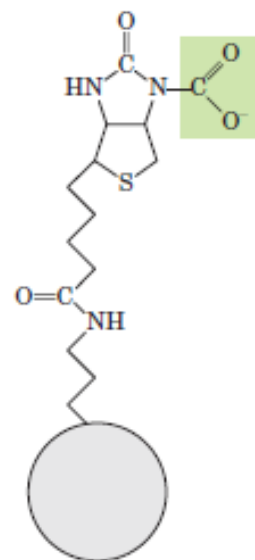
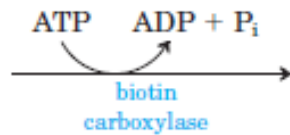
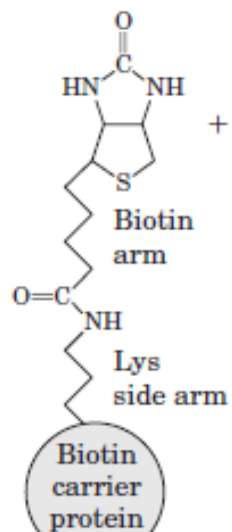
Fosfolipídeos p/ constituir as membranas

1. Acetil-CoA Carboxilase

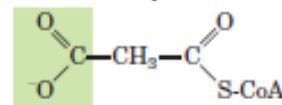
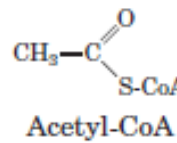
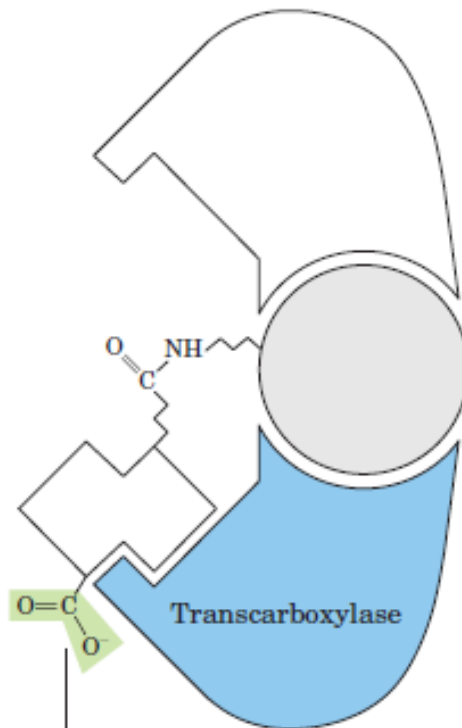
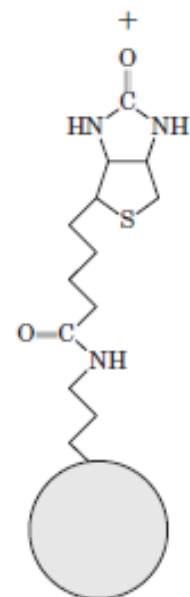
Forma **malonil-CoA** a partir de **HCO₃⁻** e **acetil-CoA**

Grupo prostético ⇒ biotina

Energia fornecida p/ **ATP**



Malonyl-CoA



Malonyl-CoA

Biosíntese dos ácidos graxos

Acil-ACP + Malonil-ACP

3- Cetoacil-CoA
sintase



3- Cetoacil- ACP

3- Cetoacil-CoA
redutase



3- Hidroxiacil-ACP

3- Hidroxiacil-CoA
Hidratase



Enoil-ACP

2-trans-Enoil-CoA
Redutase



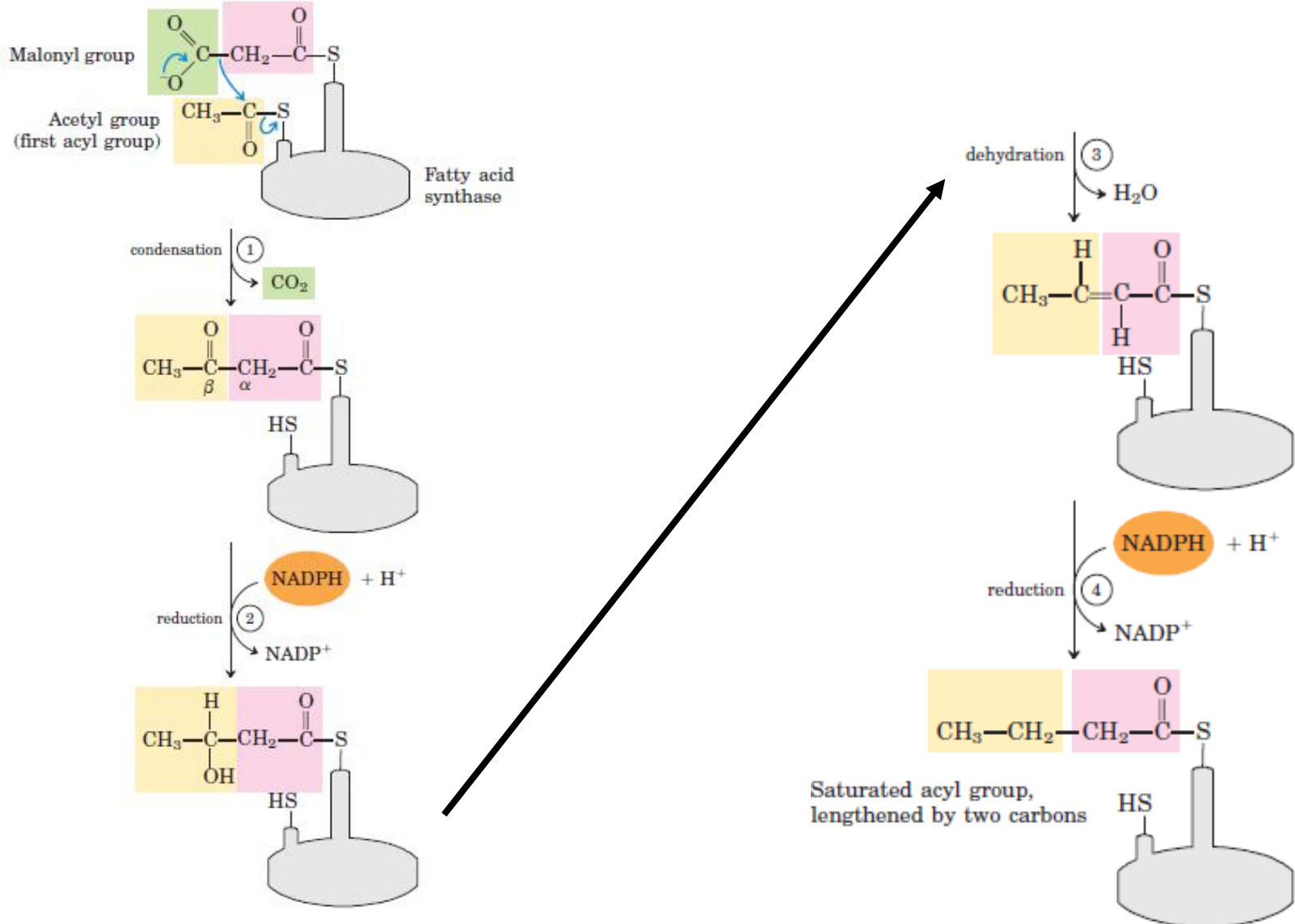
Acil-CoA

- Alongamento das cadeias hidrocarbonadas:

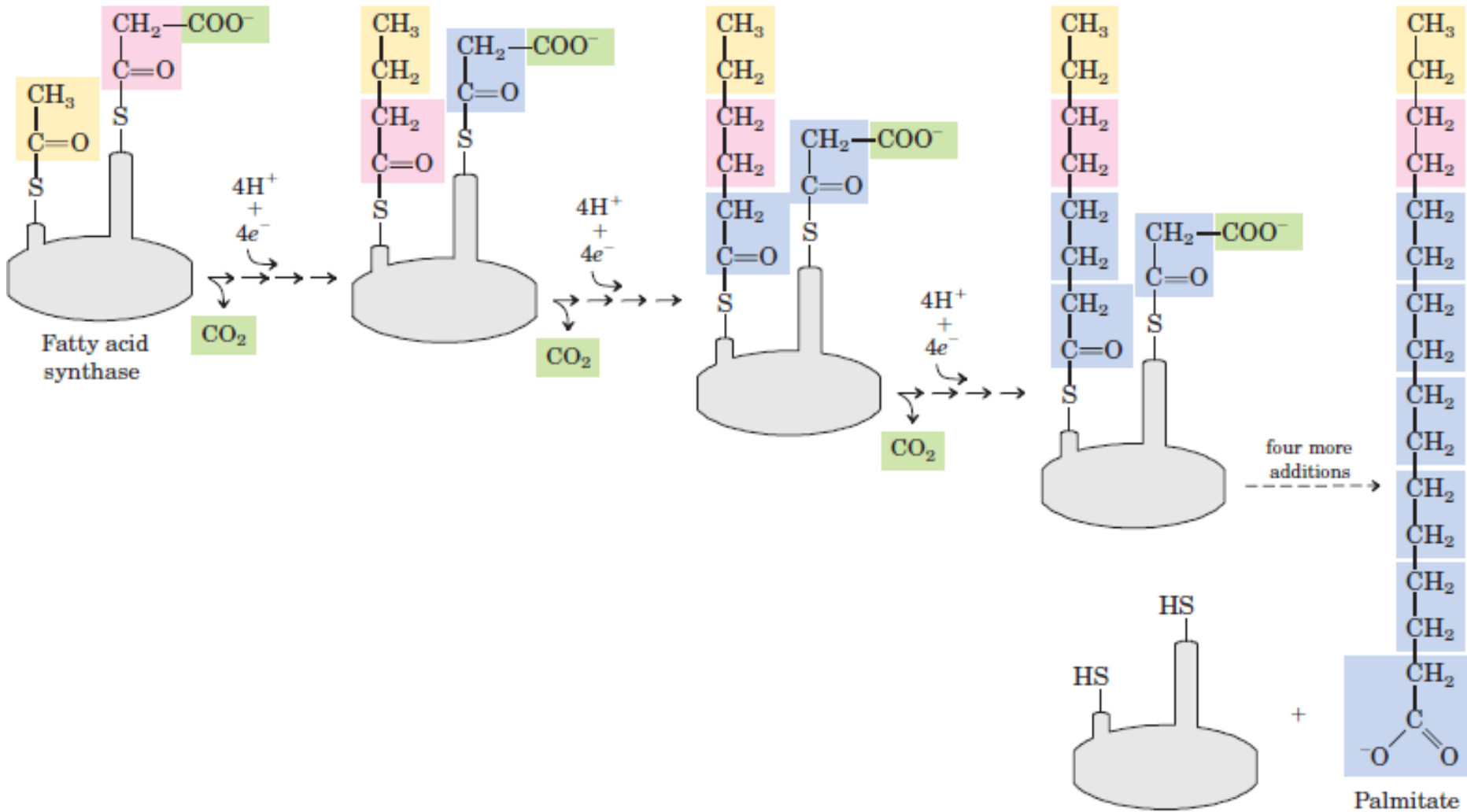
Em 4 reações repetidas

C/ adição de 2C por vez

Catalisado p/ Complexo da Ác. Graxo Sintase



Visão Geral da Síntese do Palmitato (16:0)



2. Complexo da Ác. Graxo Sintase

- Tem 7 sítios ativos em 7 peptídeos:

Acetil-CoA-ACP Transacetilase (**AT**)

Malonil-CoA-ACP Transferase (**MT**)

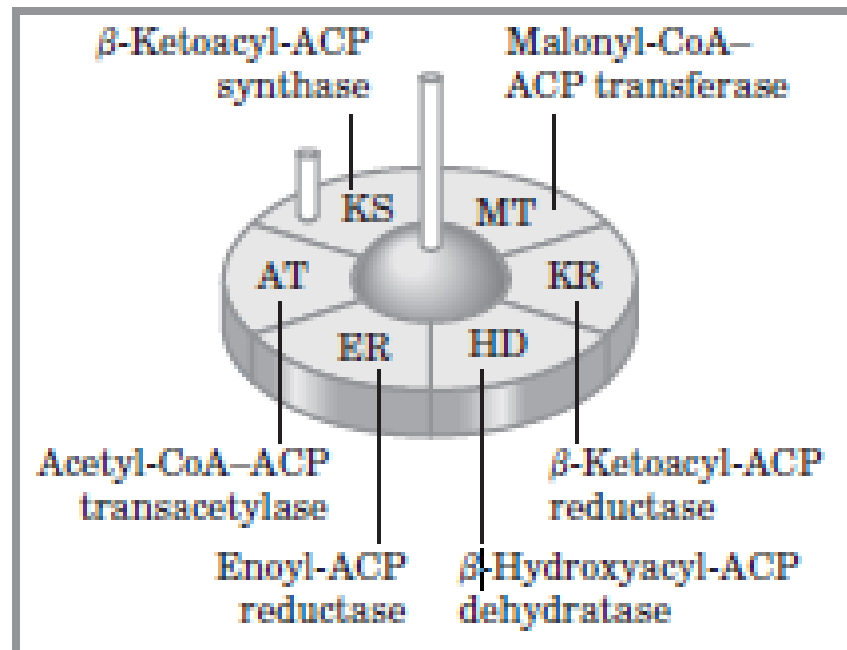
Proteína Carreadora de Acil (**ACP**)

Cetoacil-ACP Sintase (**KS**)

Cetoacil-ACP Redutase (**KR**)

Hidroxiacil-ACP Desidratase (**HD**)

Enoil-ACP Redutase (**ER**)



2.1 Acetil-CoA-ACP Transacetilase

Transfere Acetil (do acetil-CoA) p/ Cetoacil-ACP Sintase

2.2 Malonil-CoA-ACP Transacetilase

Transfere Malonil (do malonil-CoA) p/ ACP

Condensação

2.3 Cetoacil-ACP Sintase

Malonil-ACP e acetil formam Acetoacetil-ACP

CO₂ é liberado

Redução

2.4 Cetoacil-ACP Redutase

Acetoacetil-ACP tem a carbonila C-3 reduzida formando hidroxibutiril-ACP

NADPH é doador de e

Desidratação

2.5 Hidroxiacil-ACP Redutase

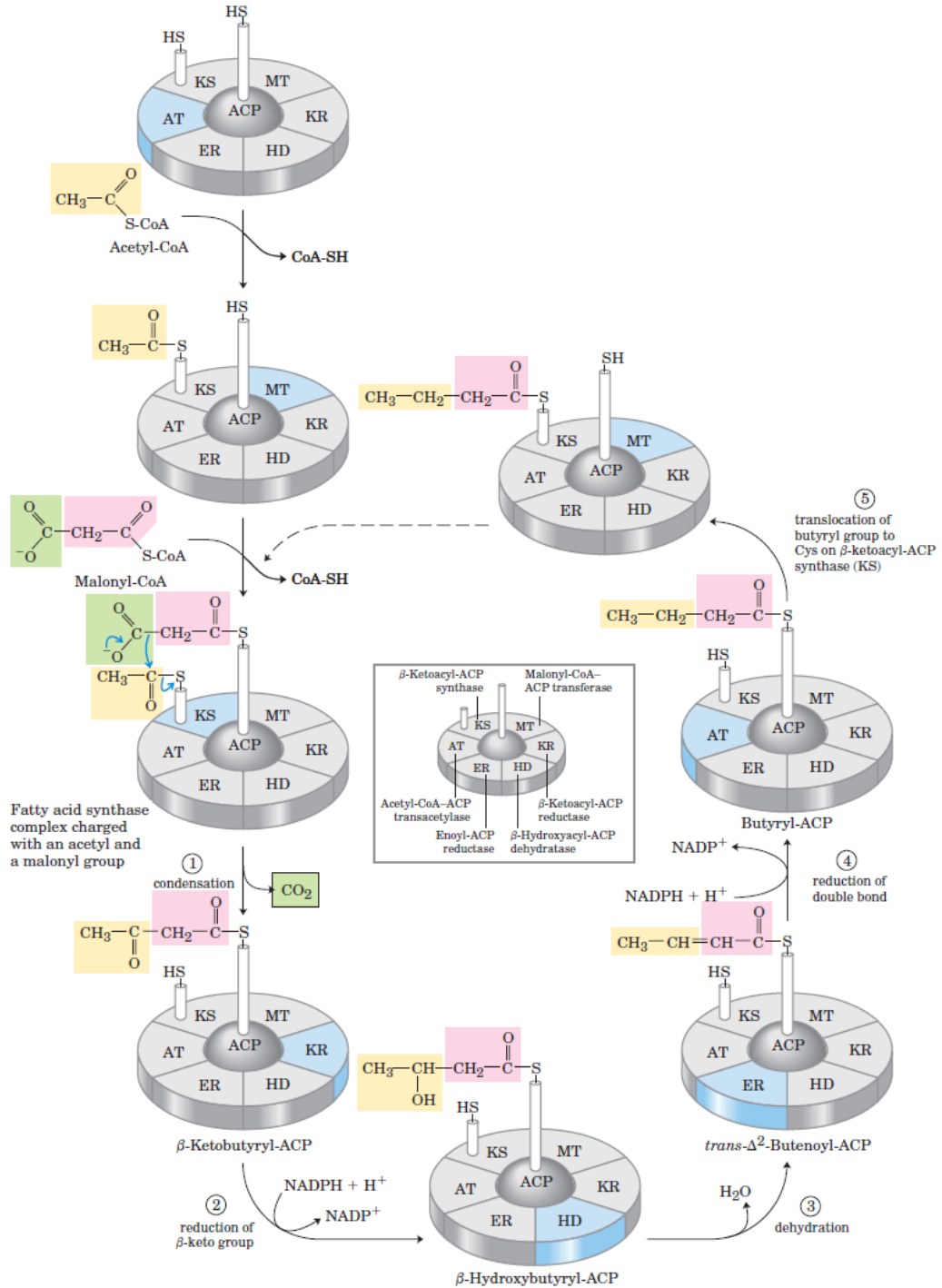
Hidroxibutiril-ACP é desidratado em C-2 e C-3 formando *trans*- Δ^2 -butenoil-ACP

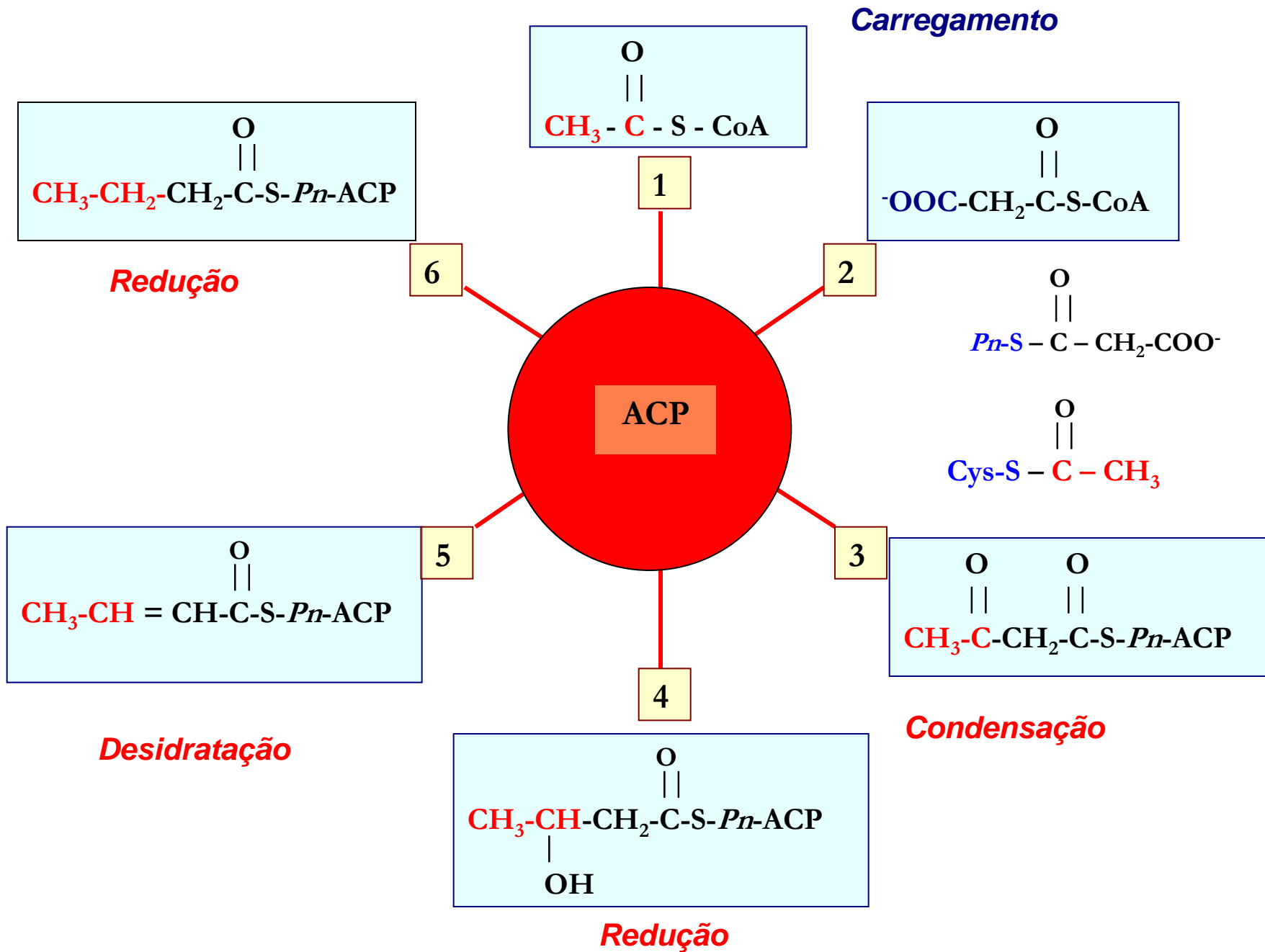
Redução

2.6 Enoil-ACP Redutase

Trans- Δ^2 -butenoil-ACP tem a ligação = entre C-2 e C-3 reduzida (saturada) formando butiril-ACP

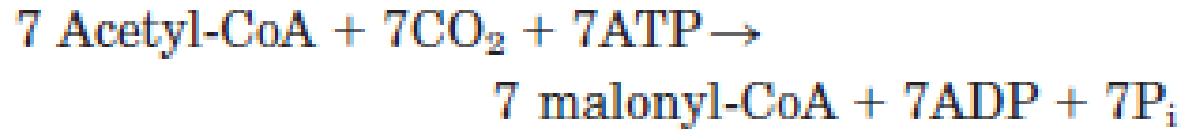
NADPH é doador de e



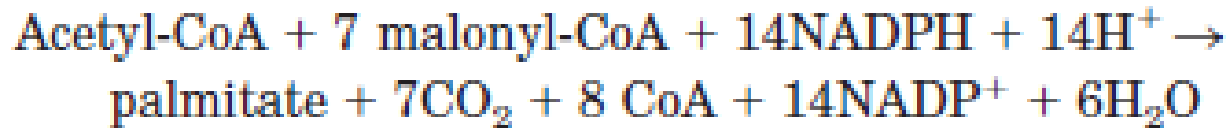


Reação geral de síntese do Palmitato a partir de Acetil-CoA

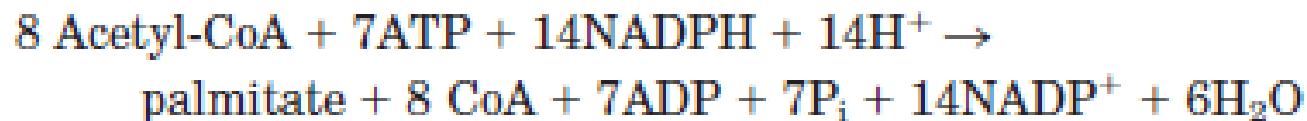
- Formação de Malonil-CoA:



- 7 ciclos de condensação e redução:

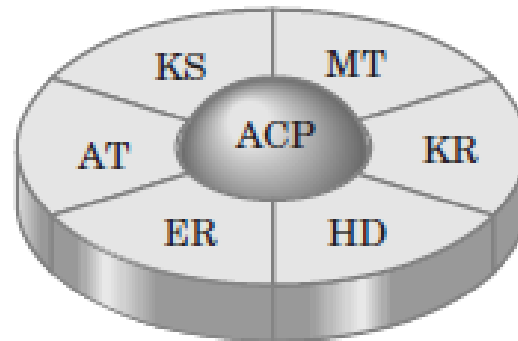


Reação geral:

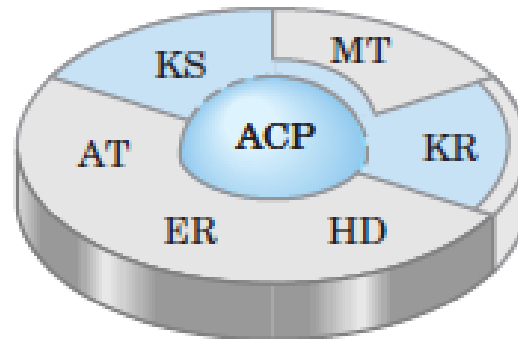


Ácido Graxo Sintase: Estrutura

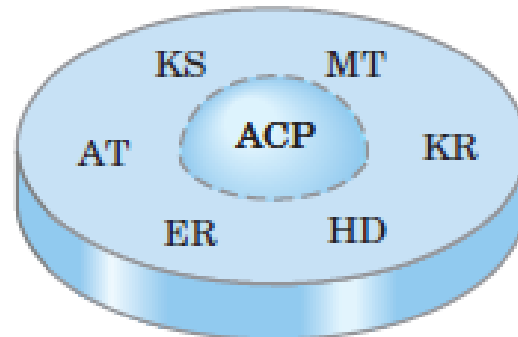
Bacteria, Plants
Seven activities
in seven separate
polypeptides



Yeast
Seven activities
in two separate
polypeptides



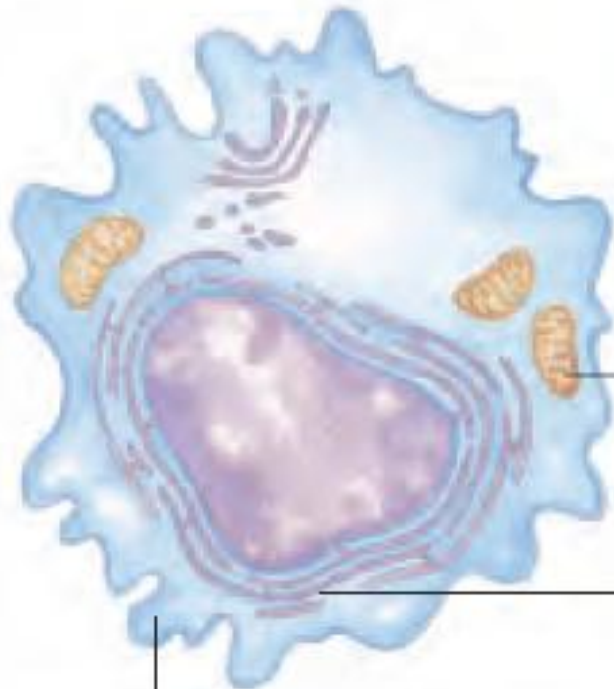
Vertebrates
Seven activities
in one large
polypeptide



Localização subcelular do metabolismo dos lipídeos

Animal cells, yeast cells

Plant cells



Mitochondria

- No fatty acid oxidation

- Fatty acid oxidation
- Acetyl-CoA production
- Ketone body synthesis
- Fatty acid elongation

Endoplasmic reticulum

- Phospholipid synthesis
- Sterol synthesis (late stages)
- Fatty acid elongation
- Fatty acid desaturation

Cytosol

- NADPH production (pentose phosphate pathway; malic enzyme)
- $[NADPH]/[NADP^+]$ high
- Isoprenoid and sterol synthesis (early stages)
- Fatty acid synthesis

Chloroplasts

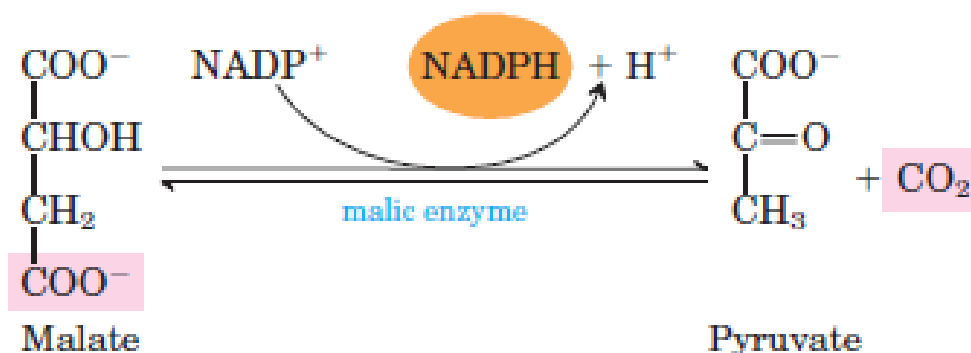
- NADPH, ATP production
- $[NADPH]/[NADP^+]$ high
- Fatty acid synthesis

Peroxisomes

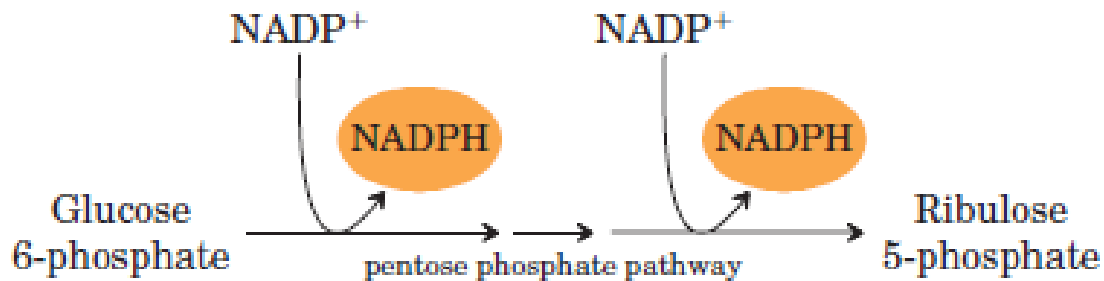
- Fatty acid oxidation
($\longrightarrow H_2O_2$)
- Catalase, peroxidase:
 $H_2O_2 \longrightarrow H_2O$

- Síntese requer **Acetil-CoA** e energia como:
ATP e **NADPH**

Duas rotas de produção de NADPH

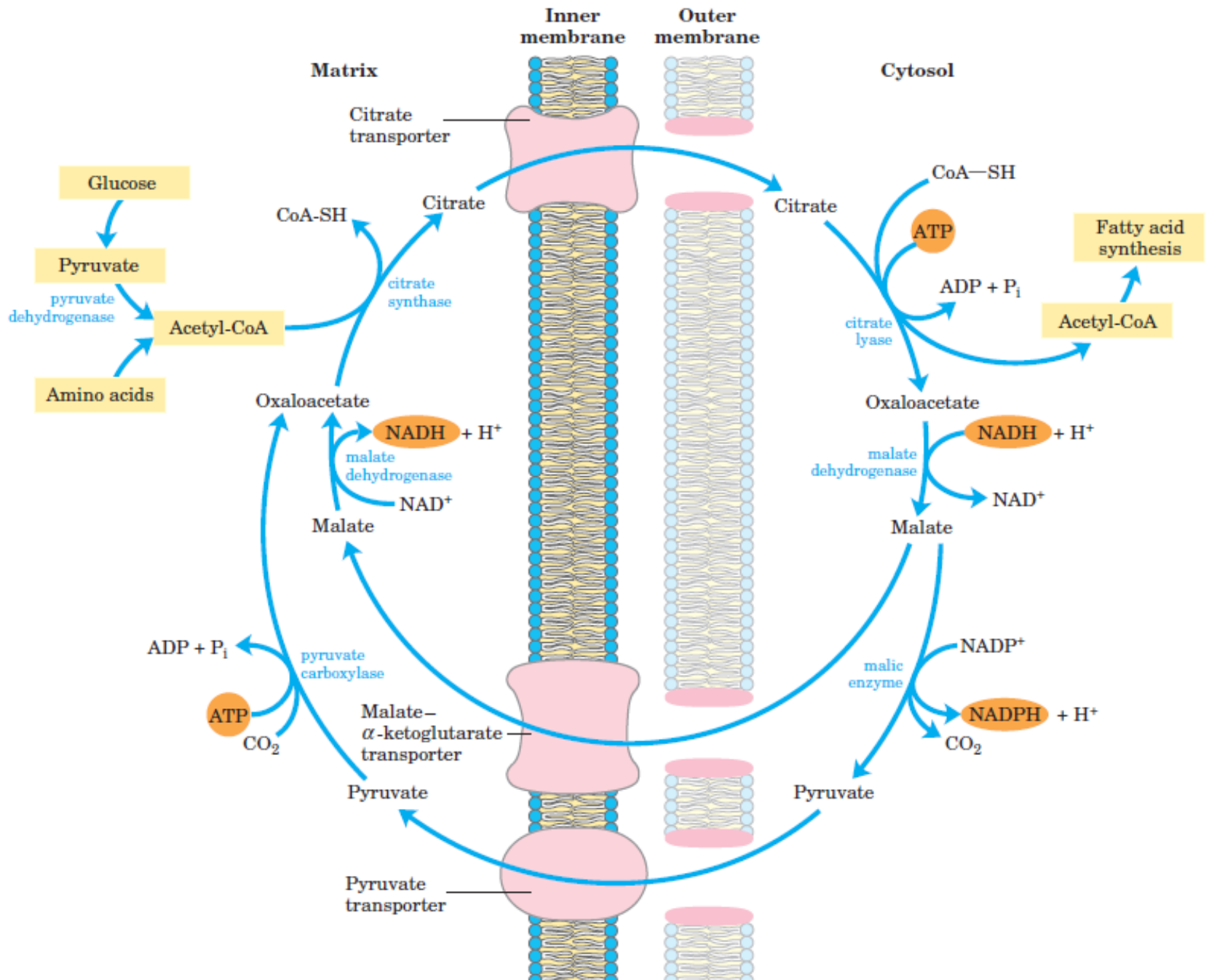


(a)



(b)

Fonte de Acetil-CoA: Citrato mitocondrial



- A cadeia pode ser alongada por:
Transferência do butiril p/ Cetoacil-ACP Sintase (onde estava acetil)
Sua condensação c/ malonil (da ACP)
Seguindo-se a perda de CO₂

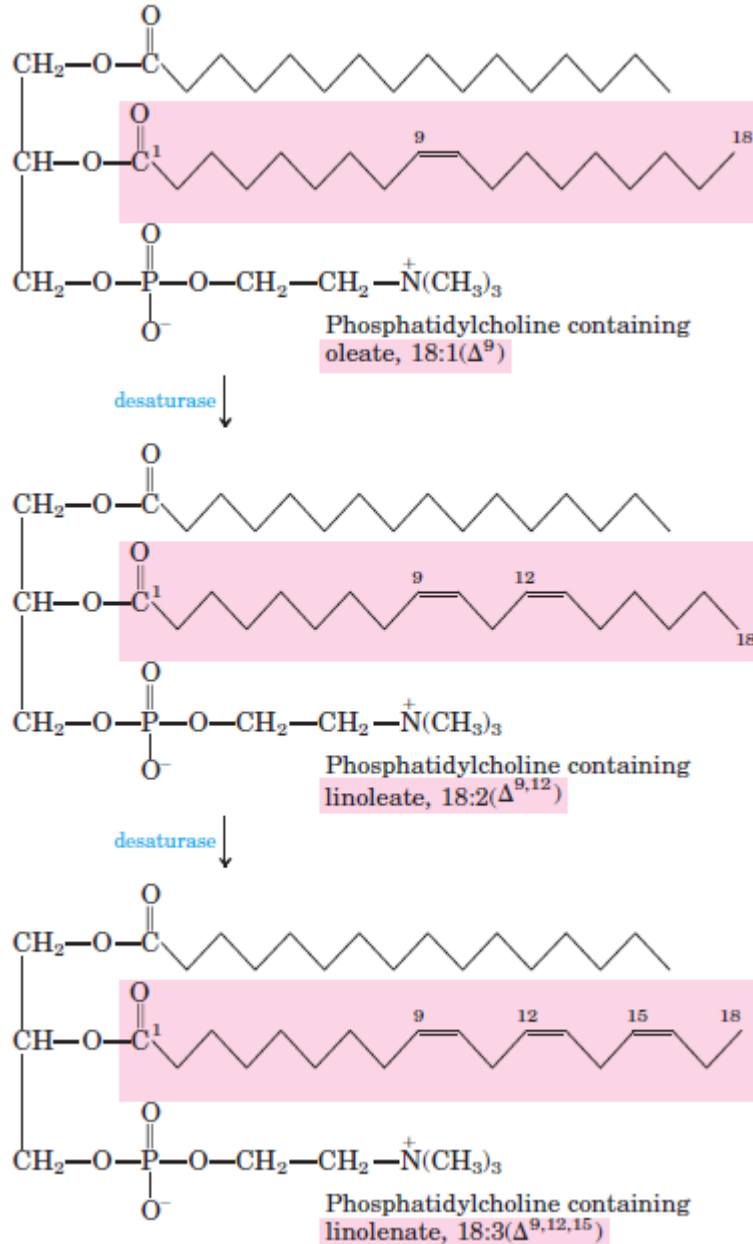
- A cadeia é em geral alongada até 18C
Depois é liberada da ACP

- Síntese requer Acetil-CoA e energia como:
ATP e NADPH

2. Regulação da Biossíntese de Ácidos Graxos

- Quando há mais combustível p/ metabolismo do que necessário
 - O excesso é convertido em triacilglicerol
 - Acetil-CoA Carboxilase é regulada:
 - (-) p/ produto palmitoil-CoA
 - (+) p/ citrato
- ↑[ATP e Acetil-CoA] ⇒ citrato vai p/ citosol

Ácidos graxos essenciais para animais



Ação das
dessaturases de
plantas

Síntese de Triailgliceróis

A porção glicerol dos lipídeos é derivada do glicerol-3-fosfato, um composto disponível a partir da glicólise.

No fígado e nos rins, outra fonte é o glicerol liberado pela degradação de acilgliceróis.

Um grupo acila de um ácido graxo é transferido de uma acil-CoA. Os produtos dessa reação são CoA-SH e um lisofosfatidato.

o grupo acila é mostrado esterificado ao átomo de carbono 2 (C2) nessa série de equações, porém é igualmente provável que esteja esterificado em C-1.

Há uma segunda reação de acilação, catalisada pela mesma enzima, produzindo um fosfatidato.

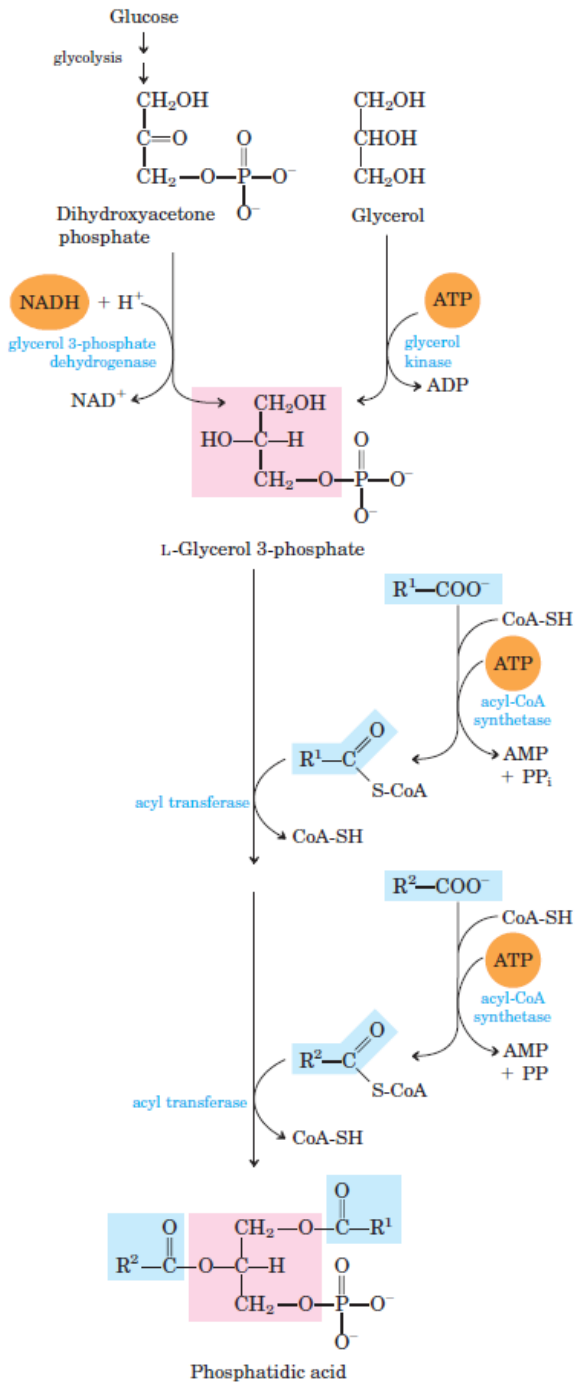
Os fosfatidatos ocorrem nas membranas e são precursores de outros fosfolipídeos.

O grupo fosfato do fosfatidato é removido por hidrólise, produzindo um diacilglicerol.

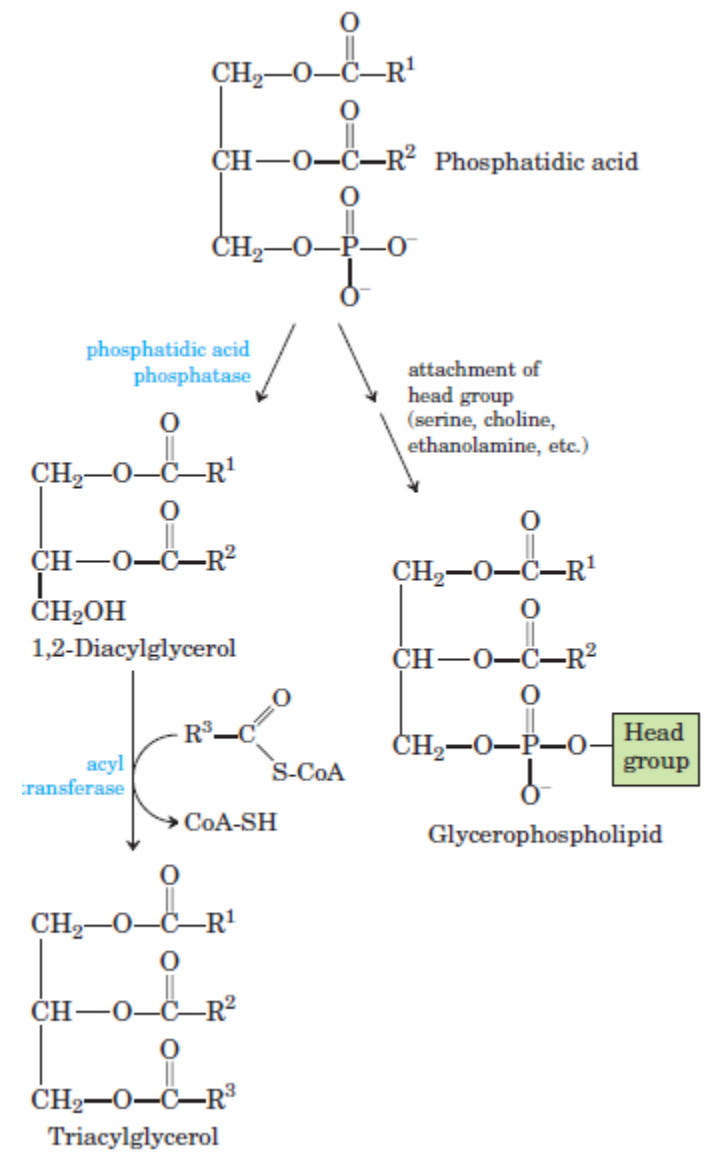
Um terceiro grupo acila é adicionado em uma reação na qual a fonte do grupo acila é uma acil-CoA em vez de um ácido graxo livre.

4. Síntese de Triacilglicerol

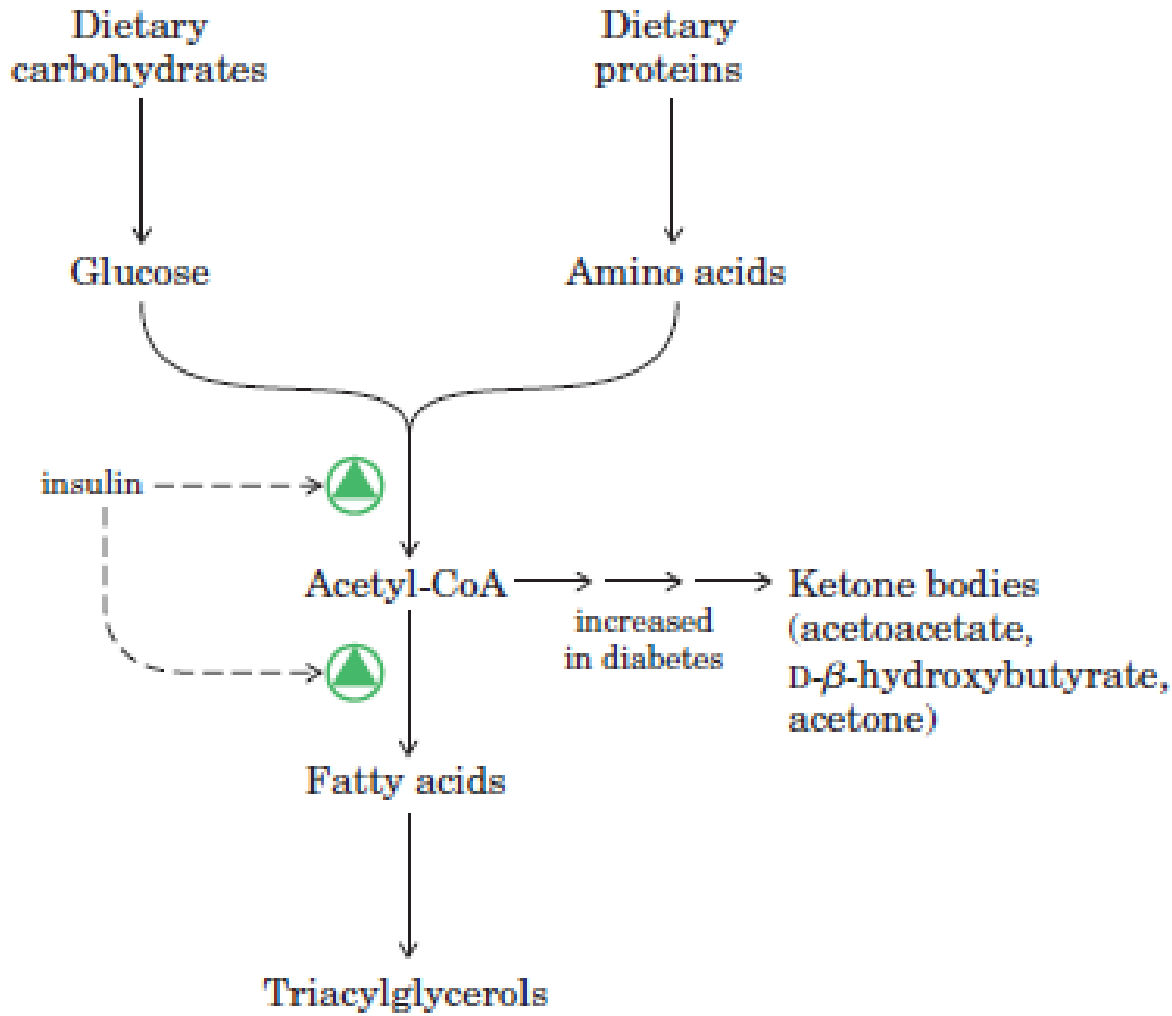
- Glicerol 3-P é precursor oriundo:
 - DHAP da Glicólise p/ ação Glicerol 3-P desidrogenase
 - Glicerol p/ ação da glicerol quinase
- Acilação do Glicerol 3-P
 - Enzima Acil transferase catalisa ligação éster
 - Na -OH do glicerol 3-P se liga acil-Coa
 - Produtos são mono ou diacilglicerol (ac. fosfatídico)
- Hidrólise do ácido fosfatídico
 - Enzima Ácido Fosfatídico Fosfatase
 - Forma 1,2 diacilglicerol
- 1,2 Diacilglicerol pode ser acilado em triacilglicerol
 - Enzima Acil transferase



Biossíntese de lipídeos a partir do ácido fosfatídico



Regulação da síntese de triacilglicerol pela insulina



Síntese de Fosfoacilgliceróis

Os fosfoacilgliceróis são baseados nos fosfatidatos, com um grupo fosfato esterificado a outro álcool, frequentemente um álcool contendo nitrogênio como a etanolamina.

A conversão dos fosfatidatos em fosfolipídeos frequentemente requer a presença de nucleosídeos trifosfatados, particularmente o CTP.

O papel do CTP depende do tipo de organismo, uma vez que os detalhes da via biossintética não são os mesmos em mamíferos e bactérias.

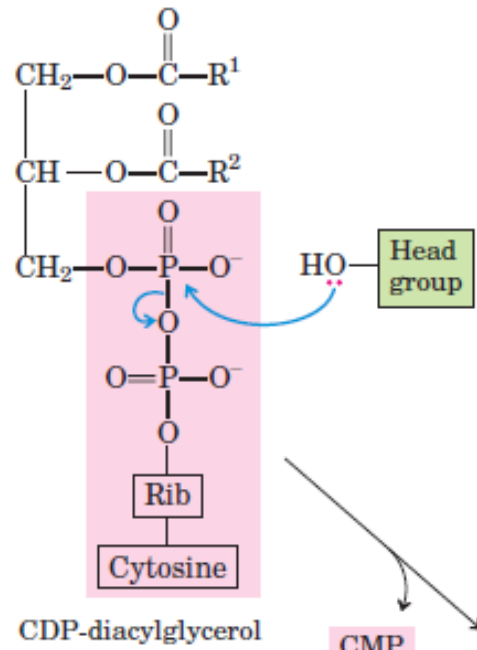
Em bactérias, o CTP reage com fosfatidato para produzir citidina-difosfodiácilglicerol.

O CDP diglicerídeo reage com serina para formar fosfatidilserina.

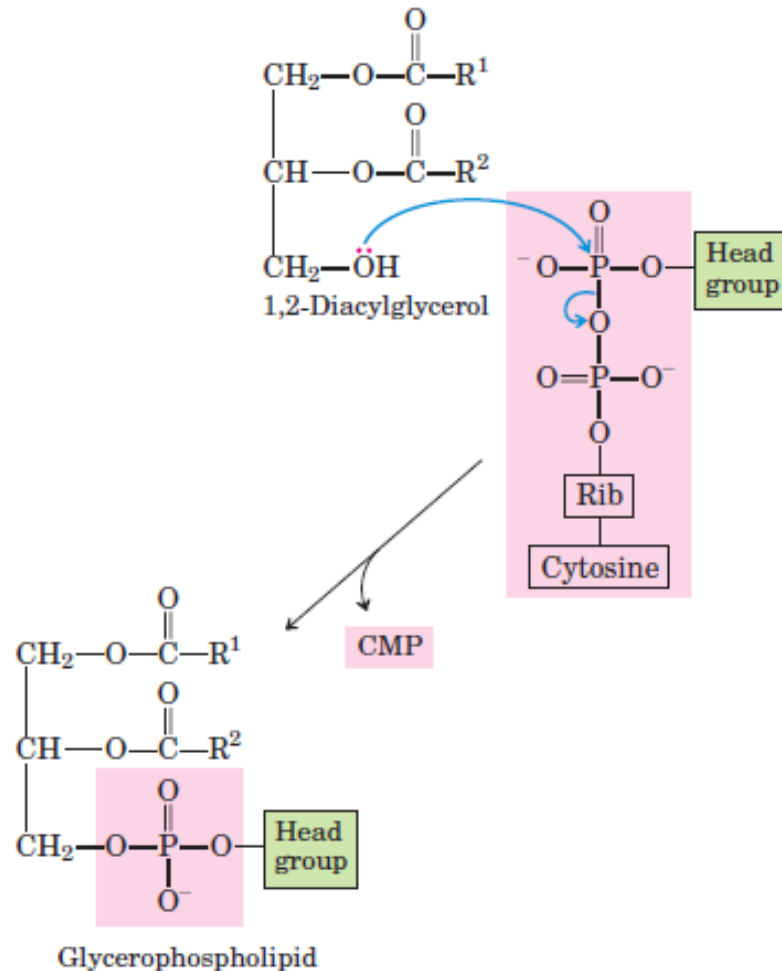
A fosfatidilserina é, então, descarboxilada formando fosfatidiletanolamina.

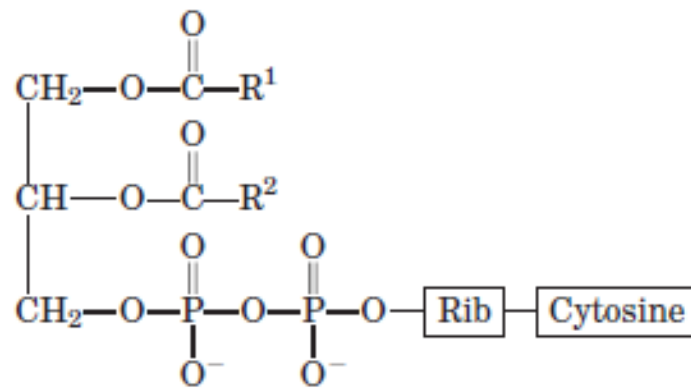
5. Síntese de Fosfolipídeos de Membrana

Strategy 1
Diacylglycerol
activated with CDP



Strategy 2
Head group
activated with CDP

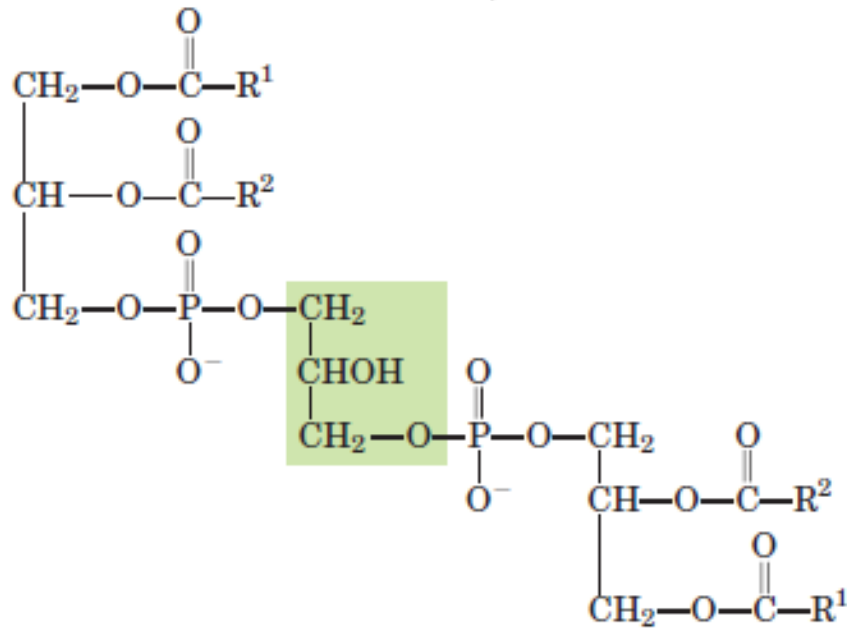




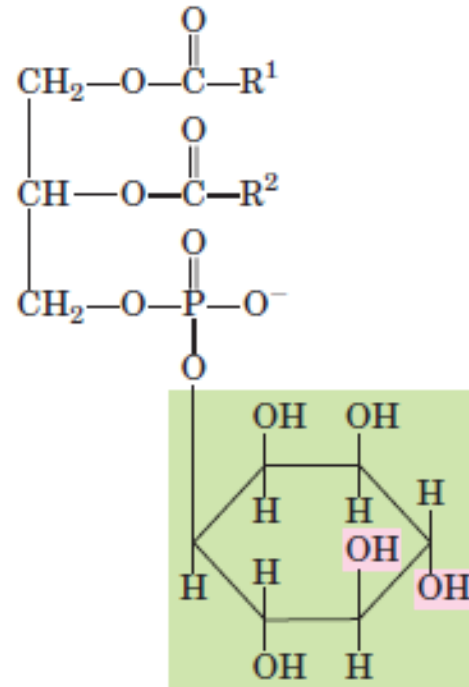
CDP-diacylglycerol

Phosphatidylglycerol
 CMP ← *cardiolipin synthase* (eukaryotic)

PI synthase
 CMP ← Inositol



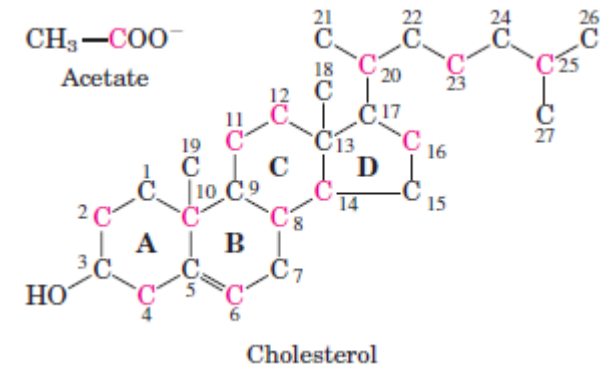
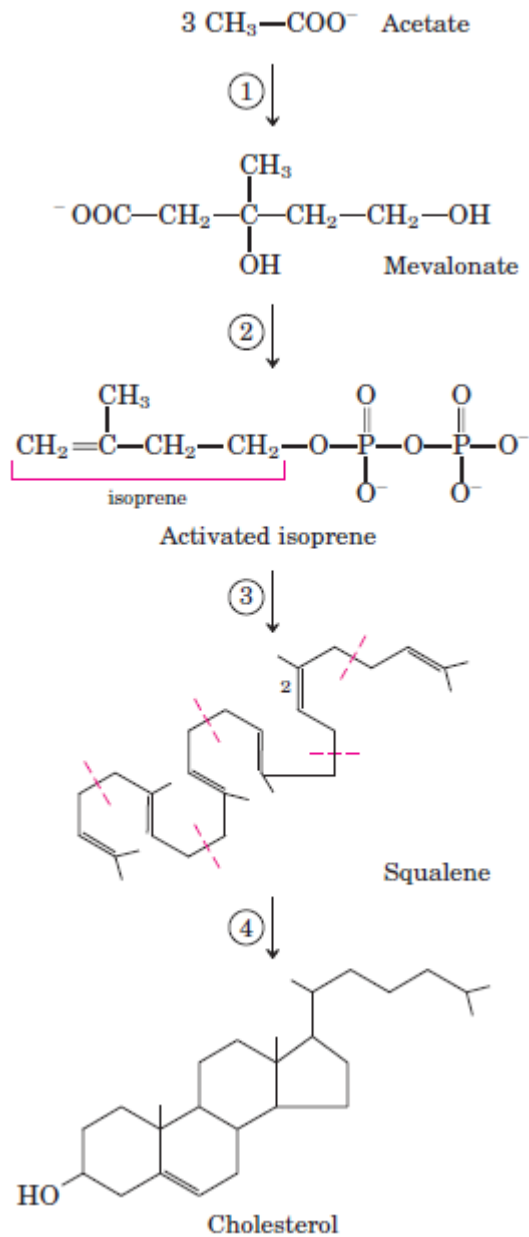
Cardiolipin

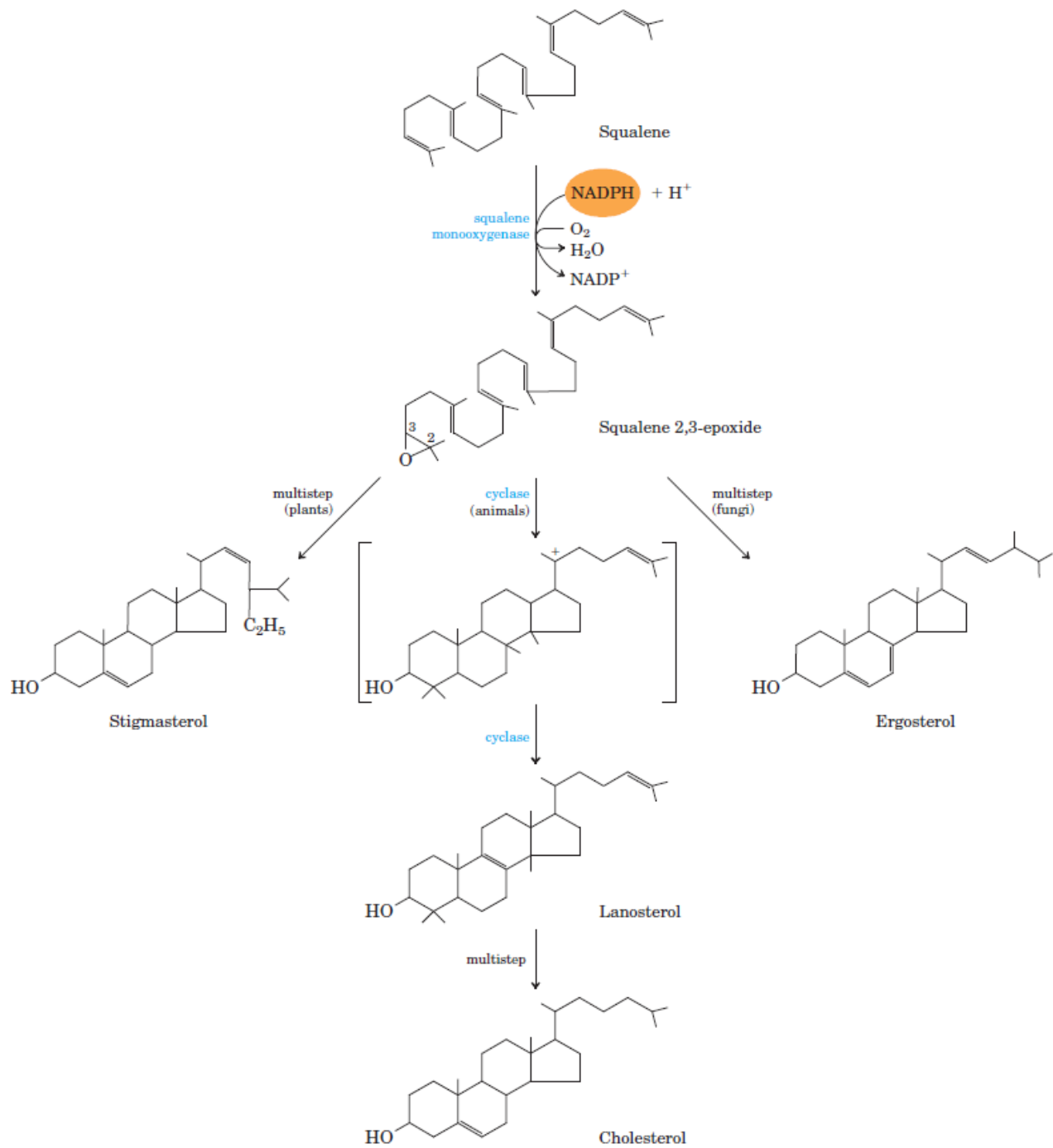


Phosphatidylinositol

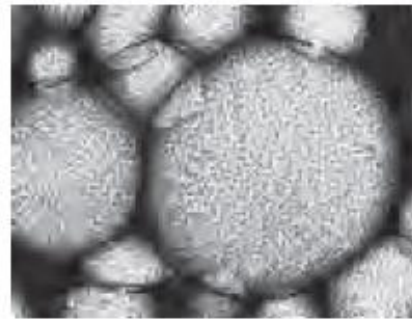
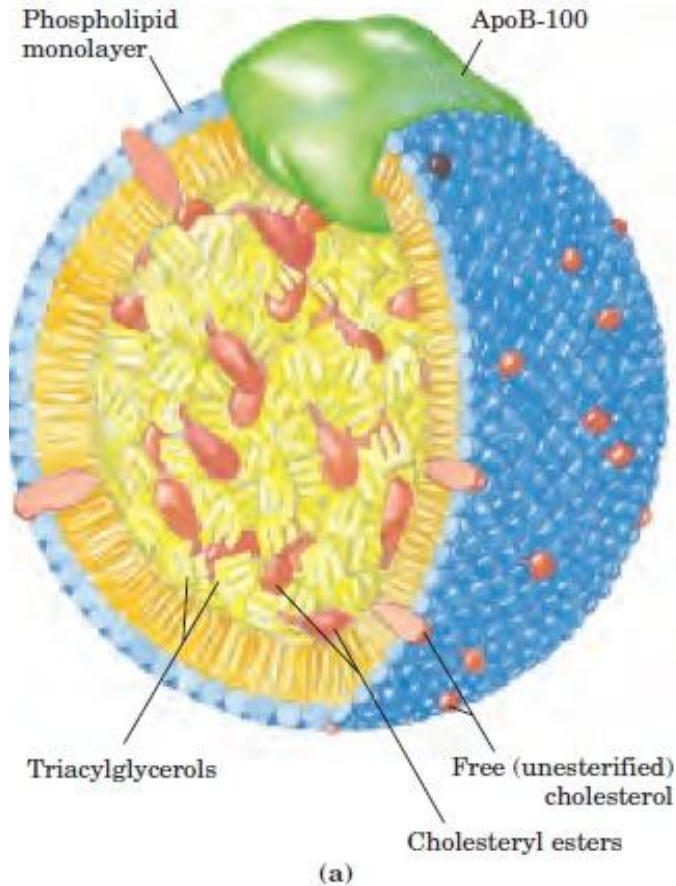
These —OH groups can also be esterified with —PO₃²⁻.

6. Síntese de Colesterol

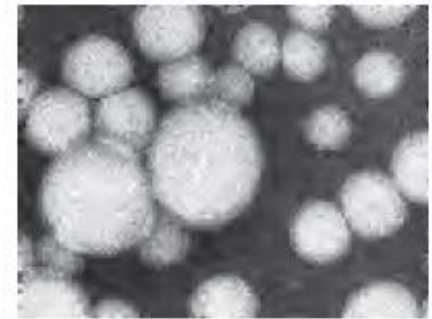




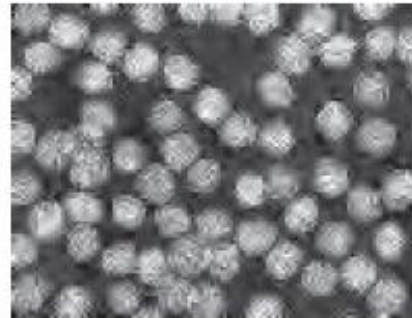
Lipoproteínas



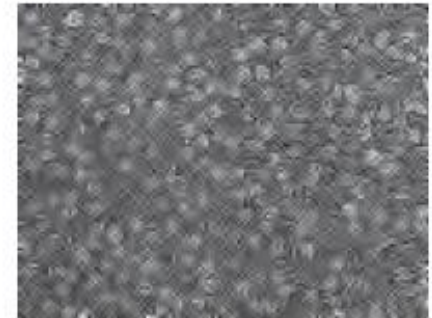
Chylomicrons ($\times 60,000$)



VLDL ($\times 180,000$)



LDL ($\times 180,000$)



HDL ($\times 180,000$)

(b)

Principais classes de lipoproteínas do plasma humano: propriedades

Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006-1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063-1.210	55	24	2	15	4