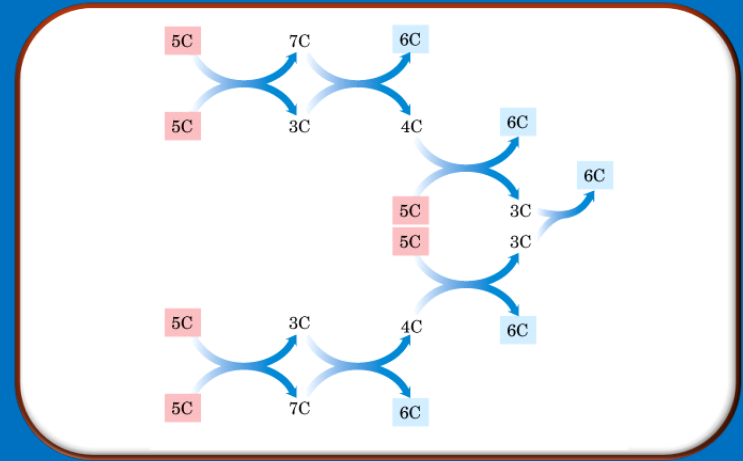




A GLICOSE E SUAS VIAS MEABÓLICAS III: A VIA DAS PENTOSE FOSFATO

26-OUT-2017

QBQ-0230

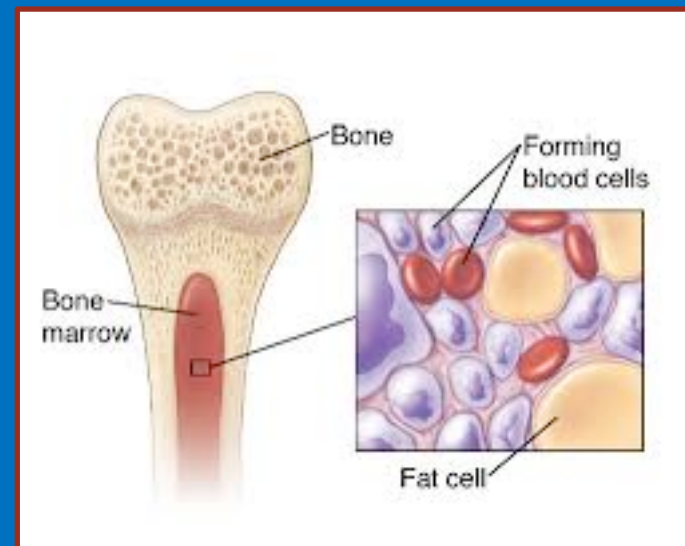
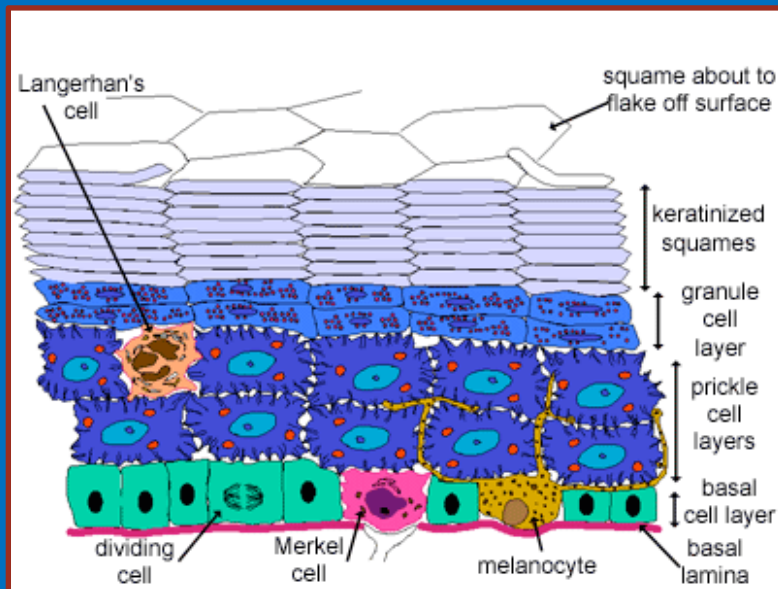
Bioquímica do Metabolismo – Biologia Noturno

O que é, e para que serve a via das pentoses fosfato.

- A via das pentoses fosfato é uma via alternativa de oxidação da glicose.
- A via das pentoses fosfato resulta na produção de dois metabólitos essenciais:
 - NADPH
 - Ribose-5-fosfato

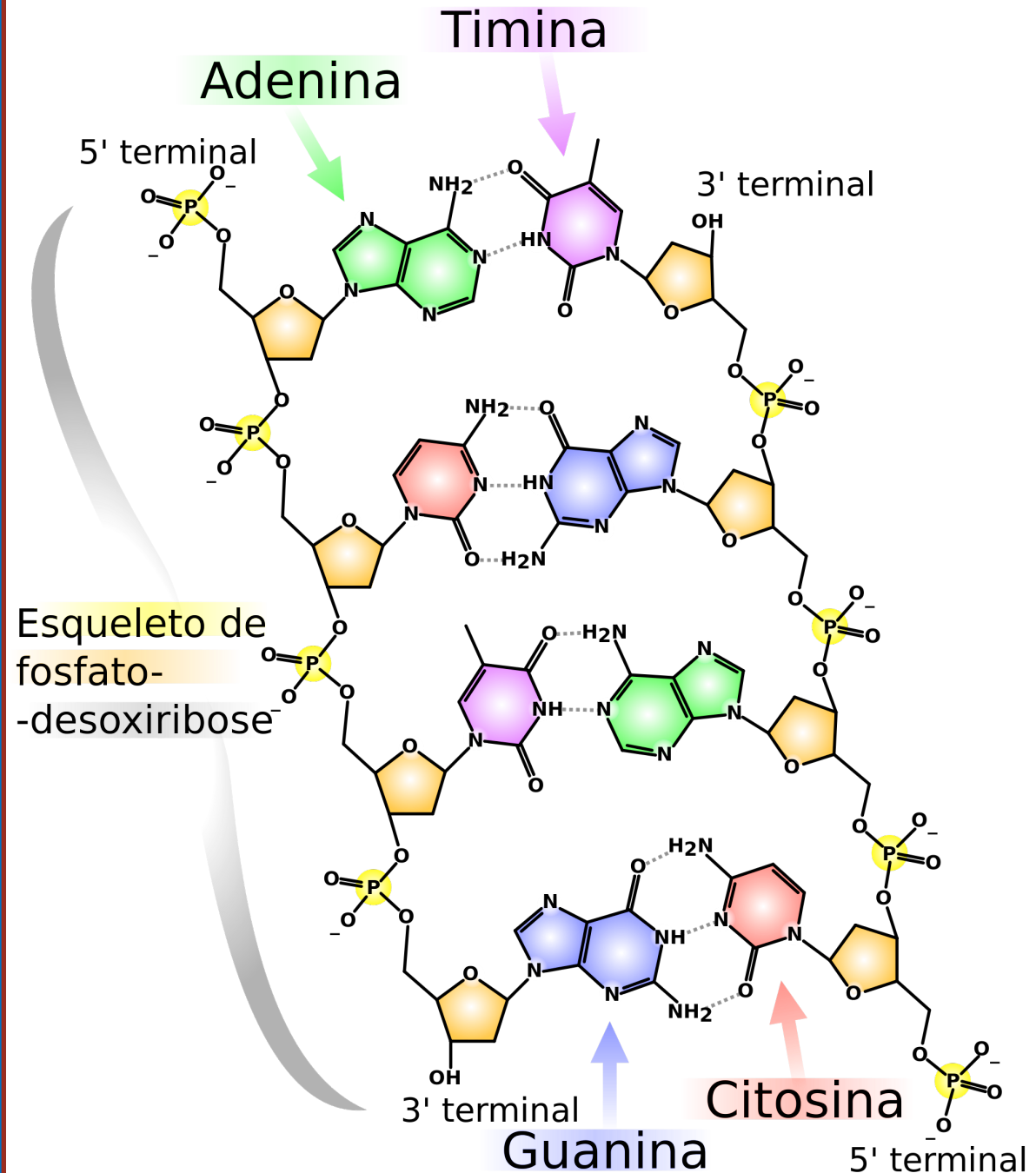
O que é, e para que serve a via das pentoses fosfato.

- Por exemplo, as células em divisão como as da medula óssea, da pele e epitélio intestinal, precisam constantemente duplicar seu DNA.
- Por isso, precisam de muita ribose-5-fosfato.
- Já as demais células do organismo, precisam de NADPH para síntese e para combater o estresse oxidativo.



Ribose e o DNA

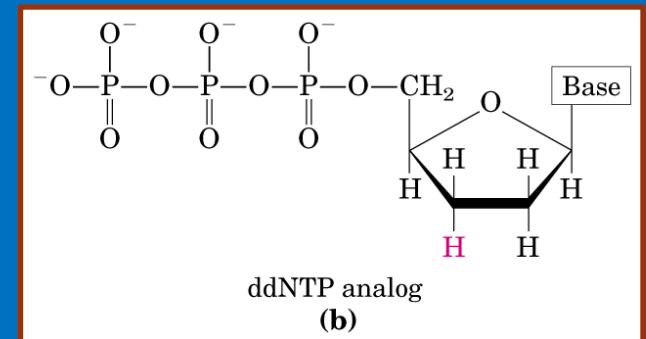
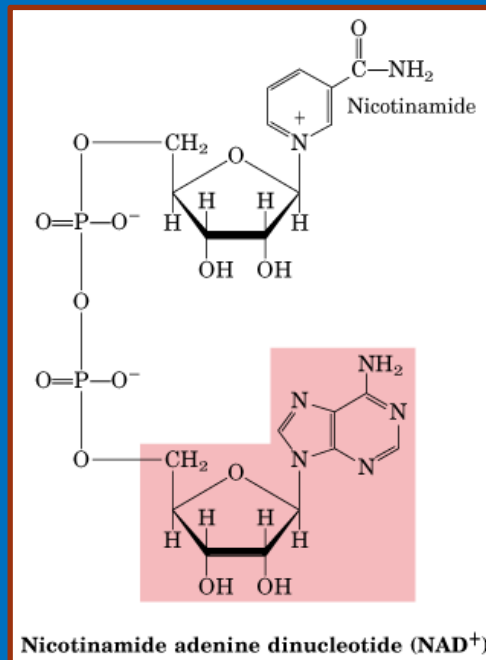
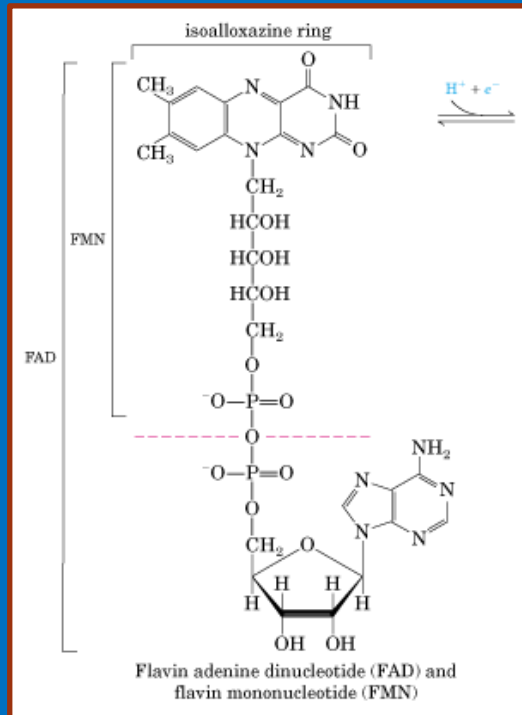
- Células em divisão precisam duplicar seu DNA
- O DNA é rico em ribose
- De onde vem a ribose?
- Da via das pentoses fosfato...
- Pentose = 5 carbonos = ribose!



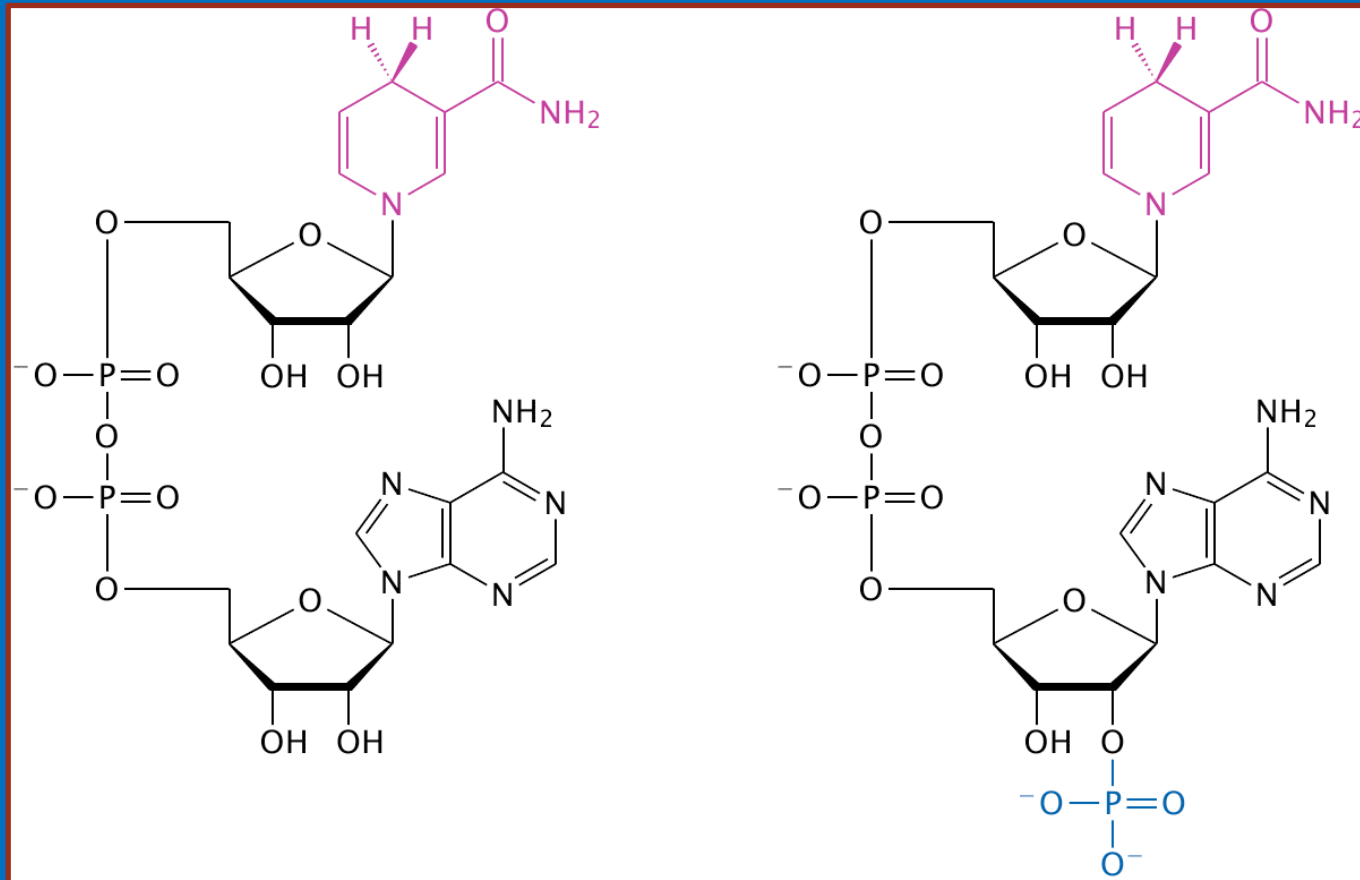
Ribose-5-fosfato

- A ribose-5-fosfato é um açúcar precursor de diversas biomoléculas essenciais:

- ▣ A) NAD⁺ e NADP⁺
- ▣ B) FAD e FMN, CoA, ATP, GTP, etc
- ▣ C) Precursores do DNA e RNA



NADH e NADPH



NADPH

- Em vias degradativas (glicólise, Krebs, etc), o substrato é oxidado gerando coenzimas reduzidas – NADH e FADH₂
- NADH e FADH₂ são então oxidados para produção de ATP
- Para a síntese de compostos biológicos, ocorre o reverso: há consumo de ATP e redução do substrato
- Nesses casos, a coenzima utilizada é o NADPH, que é convertido em NADP⁺
- O NADP⁺ é regenerado pela vias das pentoses



NADPH

- O NADPH é importante na síntese de ácidos graxos, colesterol e hormônios esteróides.
 - Essas sínteses ocorrem, principalmente, no fígado, tecidos adiposo, glândulas mamárias, e córtex supra-renal.
 - No fígado, entre 20-30% da glicose são oxidadas pela via das pentoses fosfato.
- 

NADPH ou NADH??

- A produção de NADH (energia) e a produção de NADPH (síntese) são separadas, e dependem de vias metabólicas distintas.
- Separando o poder oxidativo obtido dos alimentos, a célula não corre o risco de ficar sem NADH (sem energia) enquanto sintetiza ribose, duplica o DNA, etc.

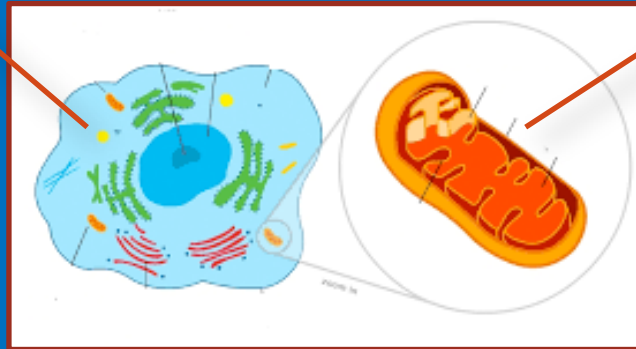
NADPH



Produzido na via das pentoses fosfato



Utilizado no citossol para síntese de ácidos graxos, colesterol, DNA.



NADH



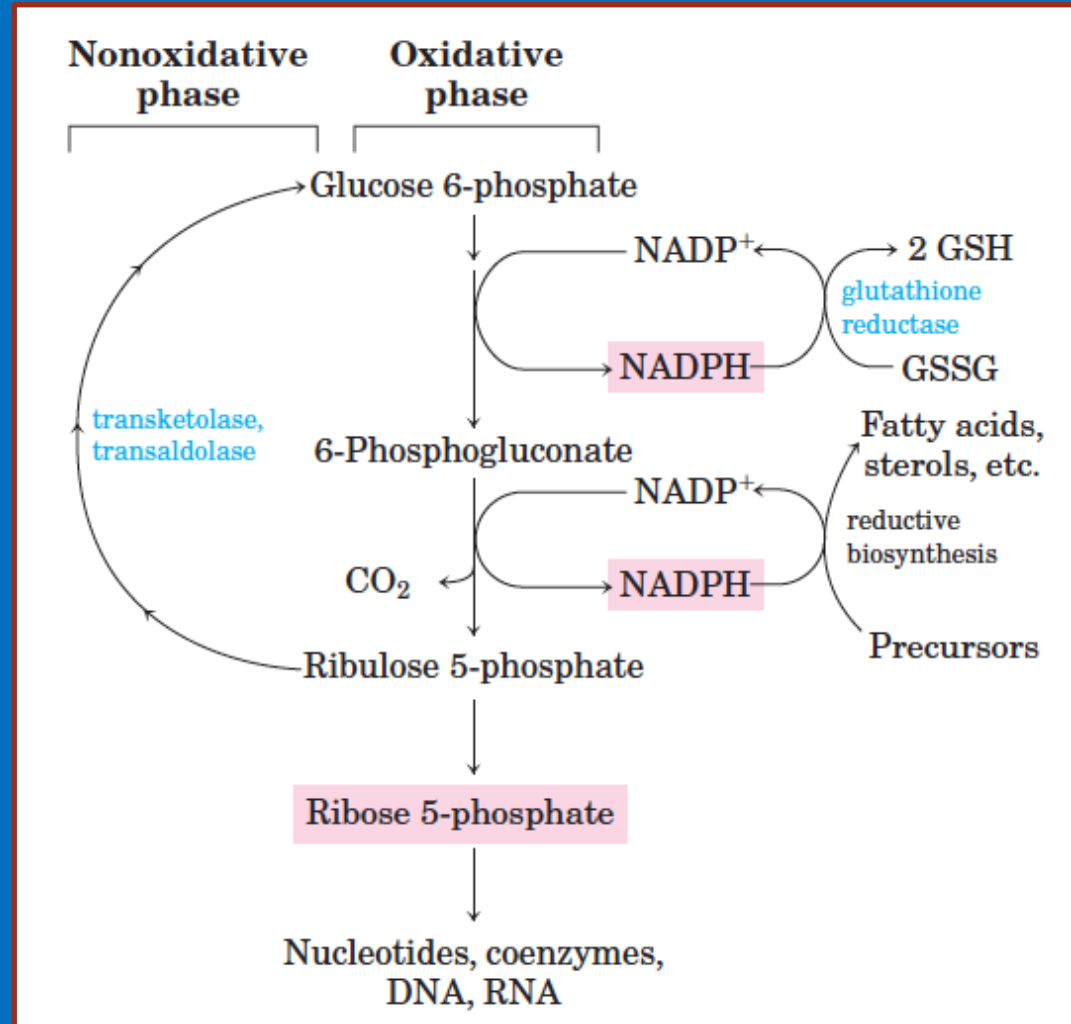
Produzido na via glicolítica e no Krebs



Utilizado na mitocôndria para produzir ATP

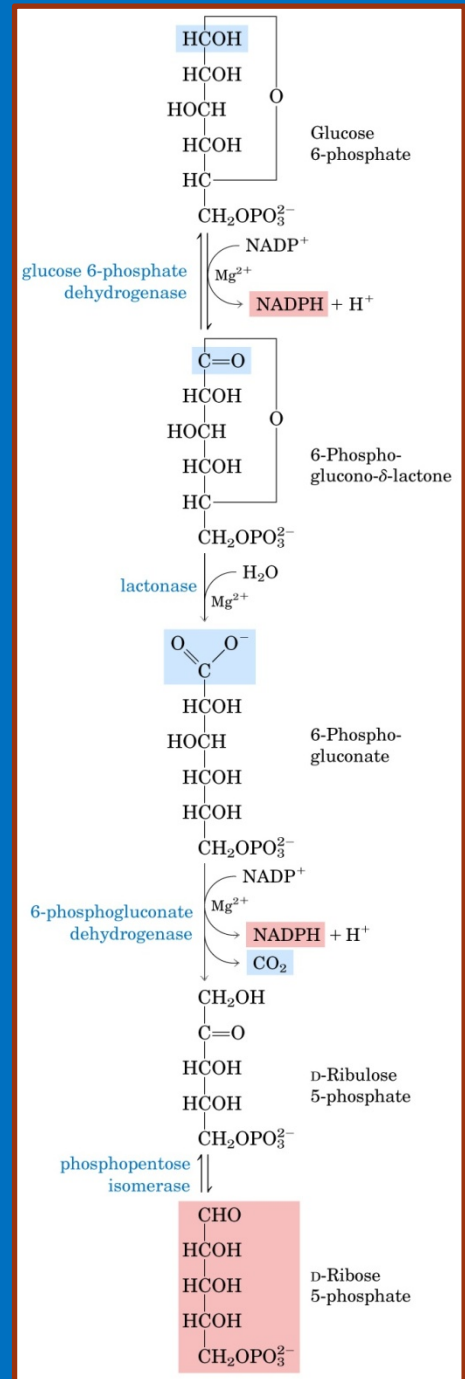
A via das pentose fosfato

- A via das pentose têm duas fases.
- A primeira fase é a oxidativa, onde a glicose-6-fosfato é convertida em 6-fosfogluconato gerando um NADPH.
- O 6-fosfogluconato é depois convertido em ribose-5-fosfato, gerando outro NADPH.



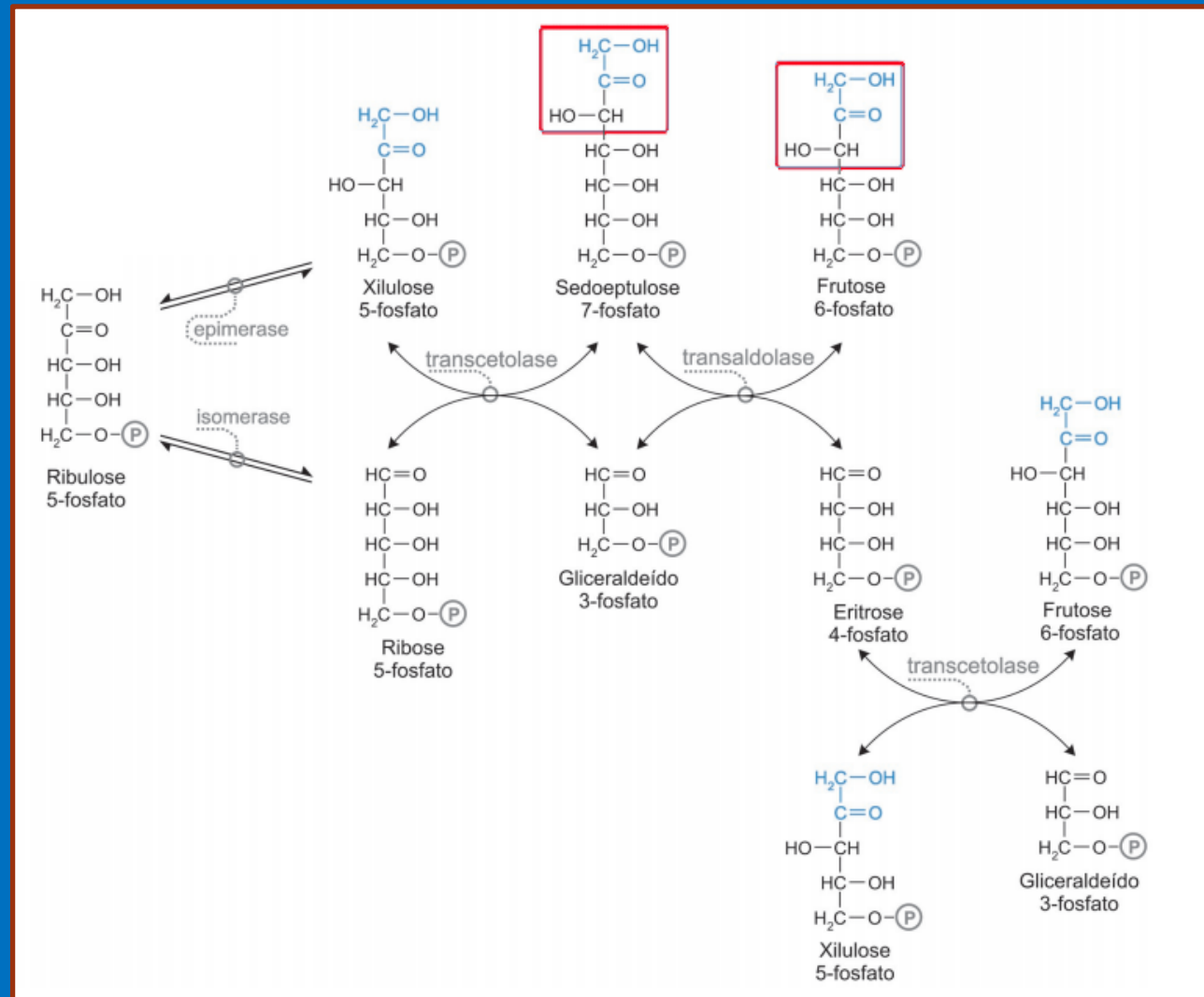
A via oxidativa

- A primeira reação é catalizada pela enzima glicose-6-fosfato desidrogenase.
- A seguinte pela lactonase.
- A primeira reação é reversível enquanto a segunda não.



Segunda etapa da via das pentoses

- Na segunda etapa da via das pentoses, a ribose-5-fosfato é regenerada a glicose
- A transaldolase e a transcetolases são as principais enzimas envolvidas
- A via das pentoses e a via glicolítica estão intimamente ligadas
- Ambas ocorrem no citoplasma e utilizam substratos comuns (glicose-6P e gliceraldeído-3P)



Transcetolase e vitamina B1

- A transcetolase utiliza a tiamina pirofosfato (vitamina B1) como cofator.

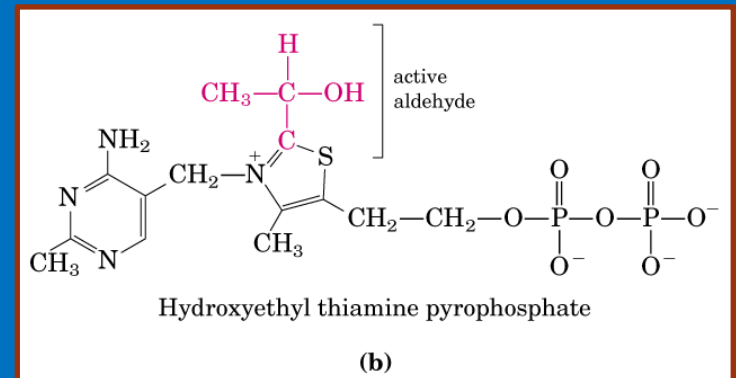
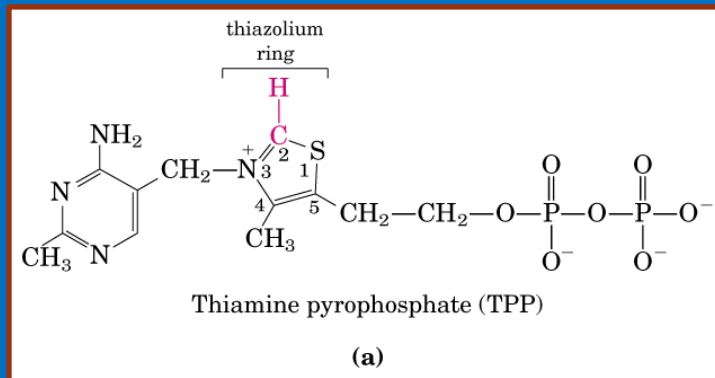
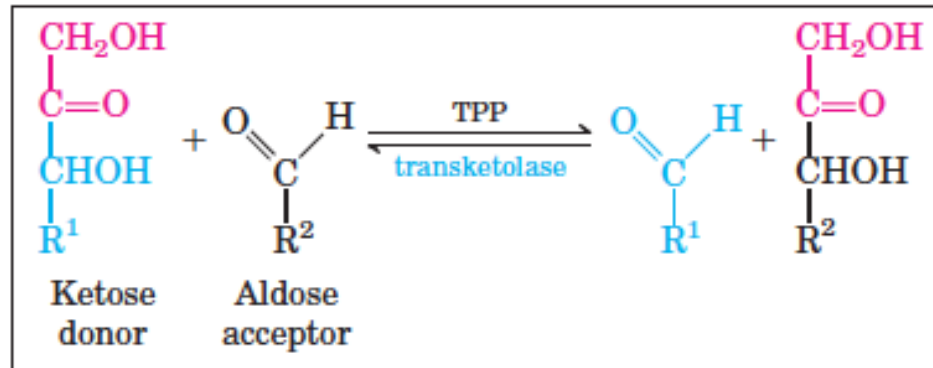


table 15-1

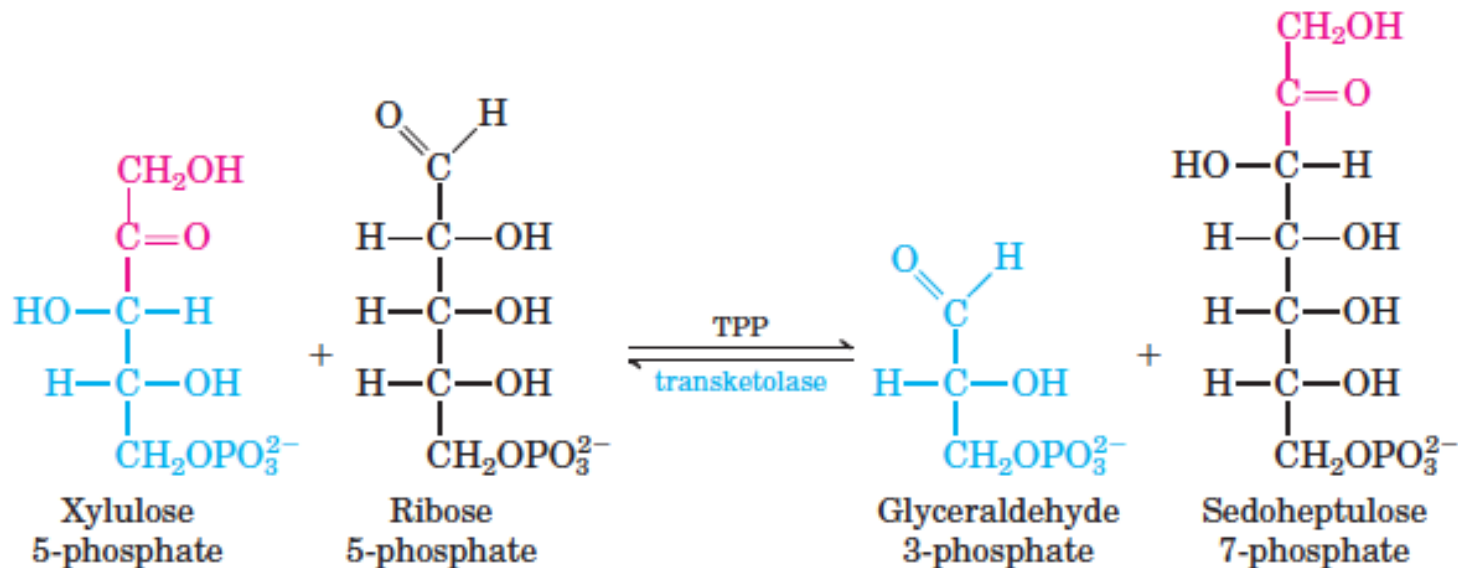
Some TPP-Dependent Reactions

Enzyme	Pathway	Bond cleaved	Bond formed
Pyruvate decarboxylase	Alcohol fermentation	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H}$
Pyruvate dehydrogenase α -Ketoglutarate dehydrogenase	Synthesis of acetyl-CoA Citric acid cycle	$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})\text{S-CoA}$
Transketolase	Carbon-fixation reactions of photosynthesis	$\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{H})-\text{R}^4$	$\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{H})-\text{R}^5$
Acetolactate synthetase	Valine, leucine biosynthesis	$\text{R}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	$\text{R}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{H})-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$

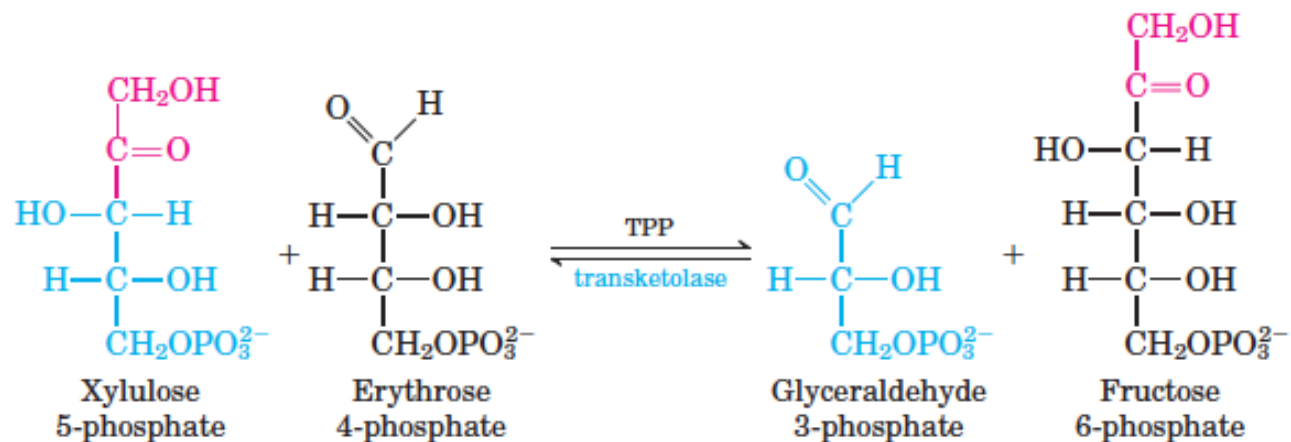
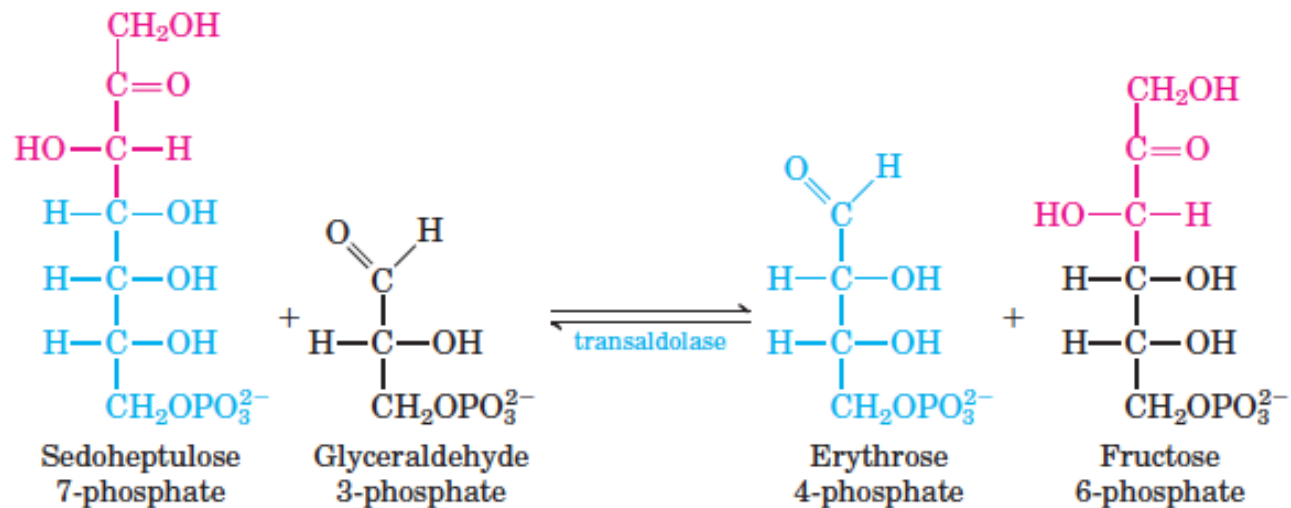
Transketolase



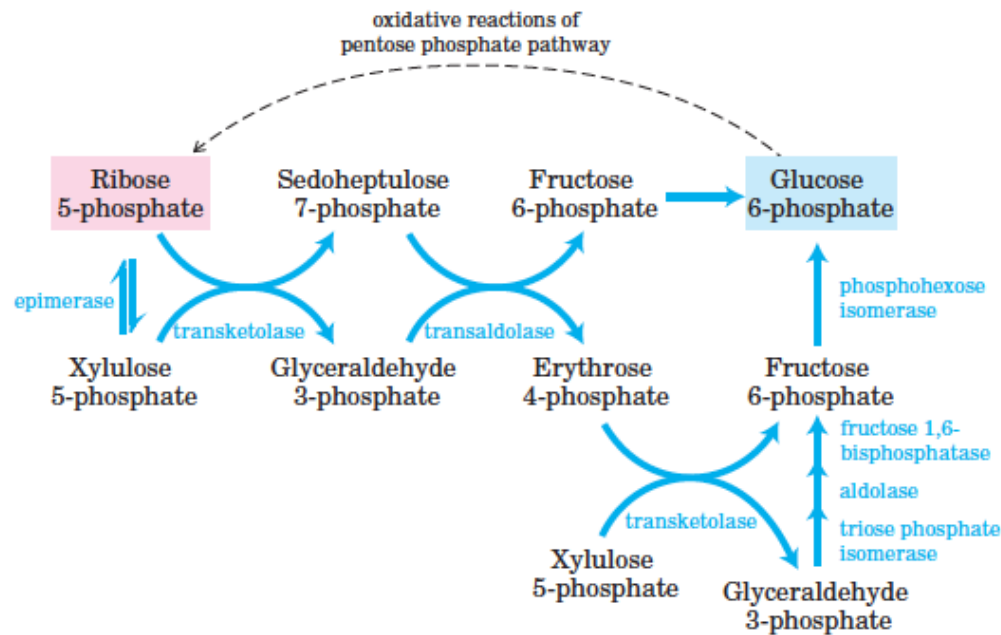
(a)



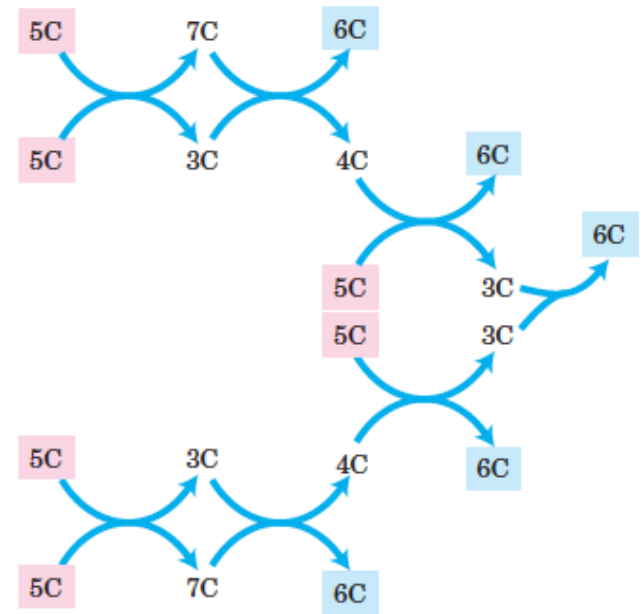
Transketolase + transaldolase



A via das pentoses fosfato



(a)

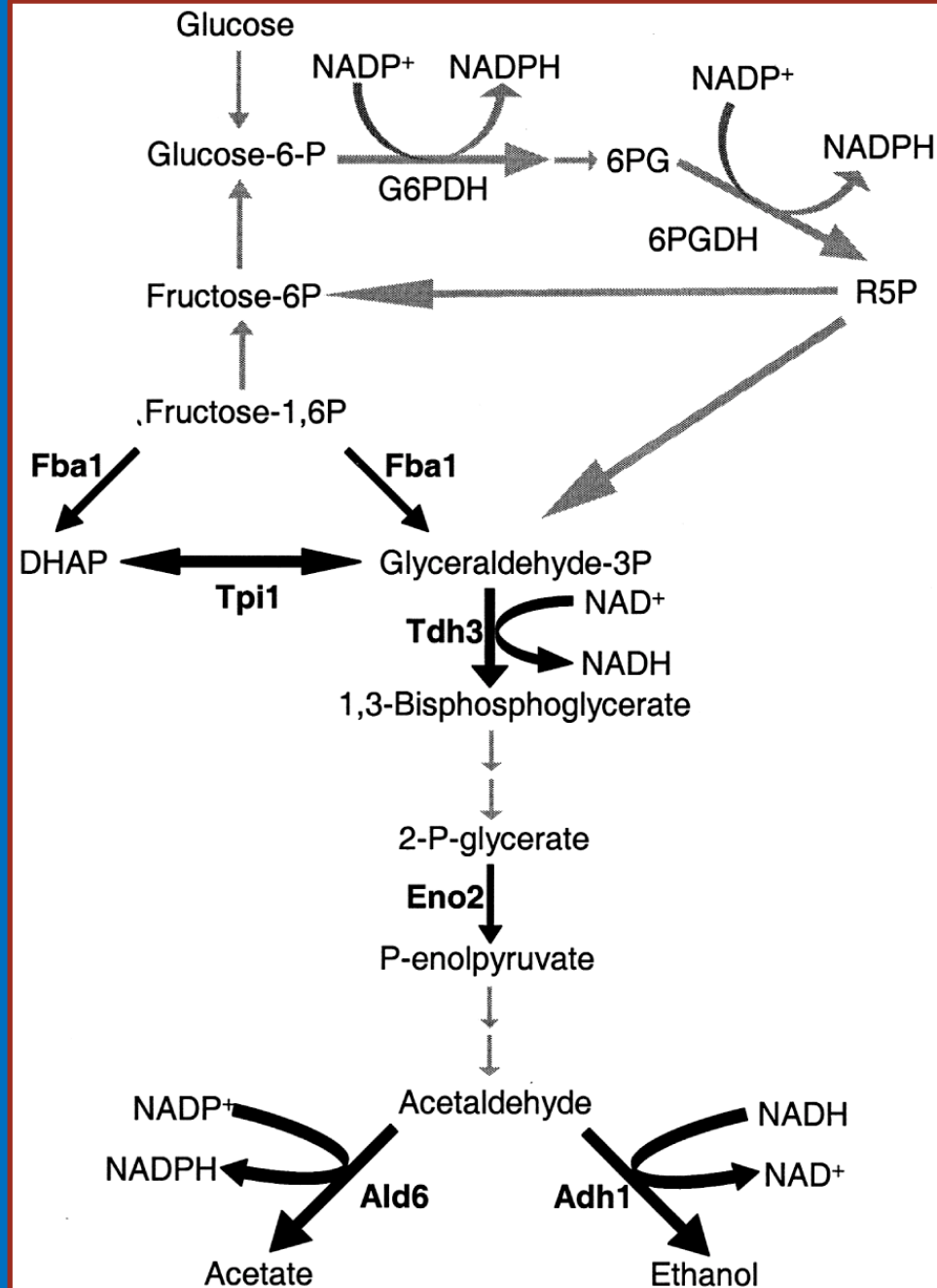


(b)

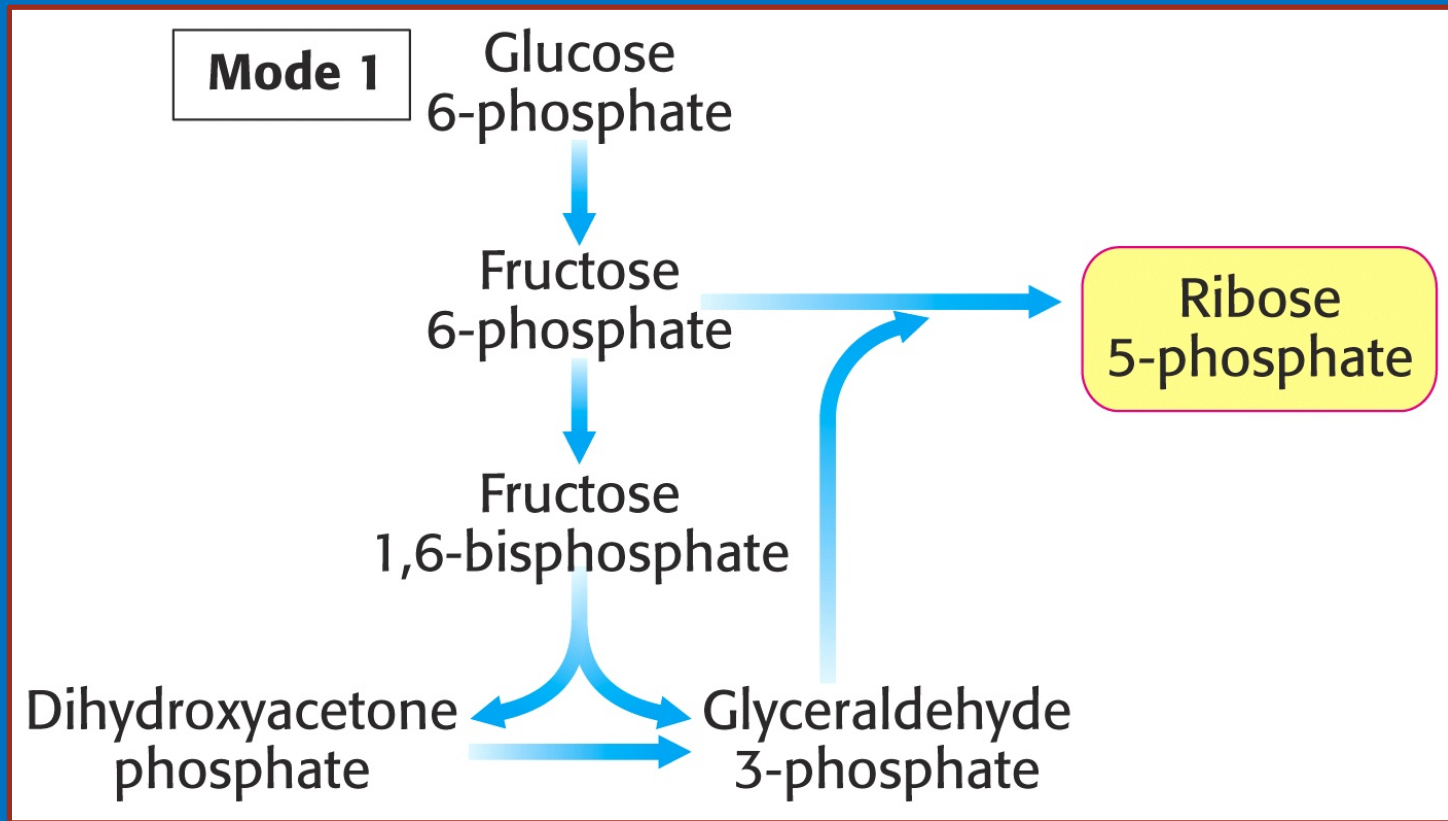
Em resumo, a via glicolítica e a via das pentoses estão conectadas

Ambas, a via glicolítica e a via das pentoses ocorrem no citoplasma.

Elas estão em equilíbrio e podem ocorrer simultaneamente, independentes uma das outras.

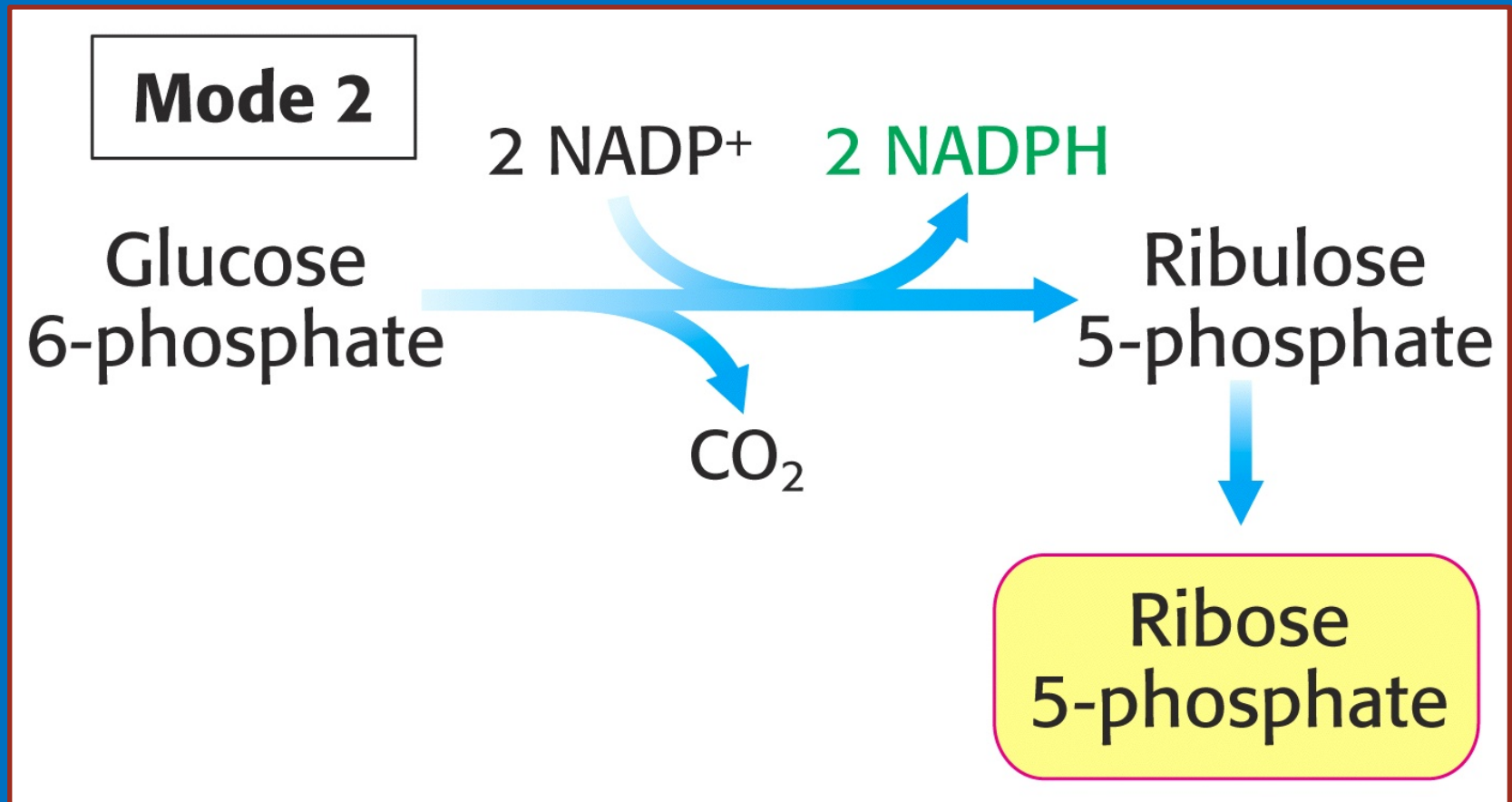


Células que se dividem rapidamente podem precisar de mais ribose-5-fosfato do que NADPH



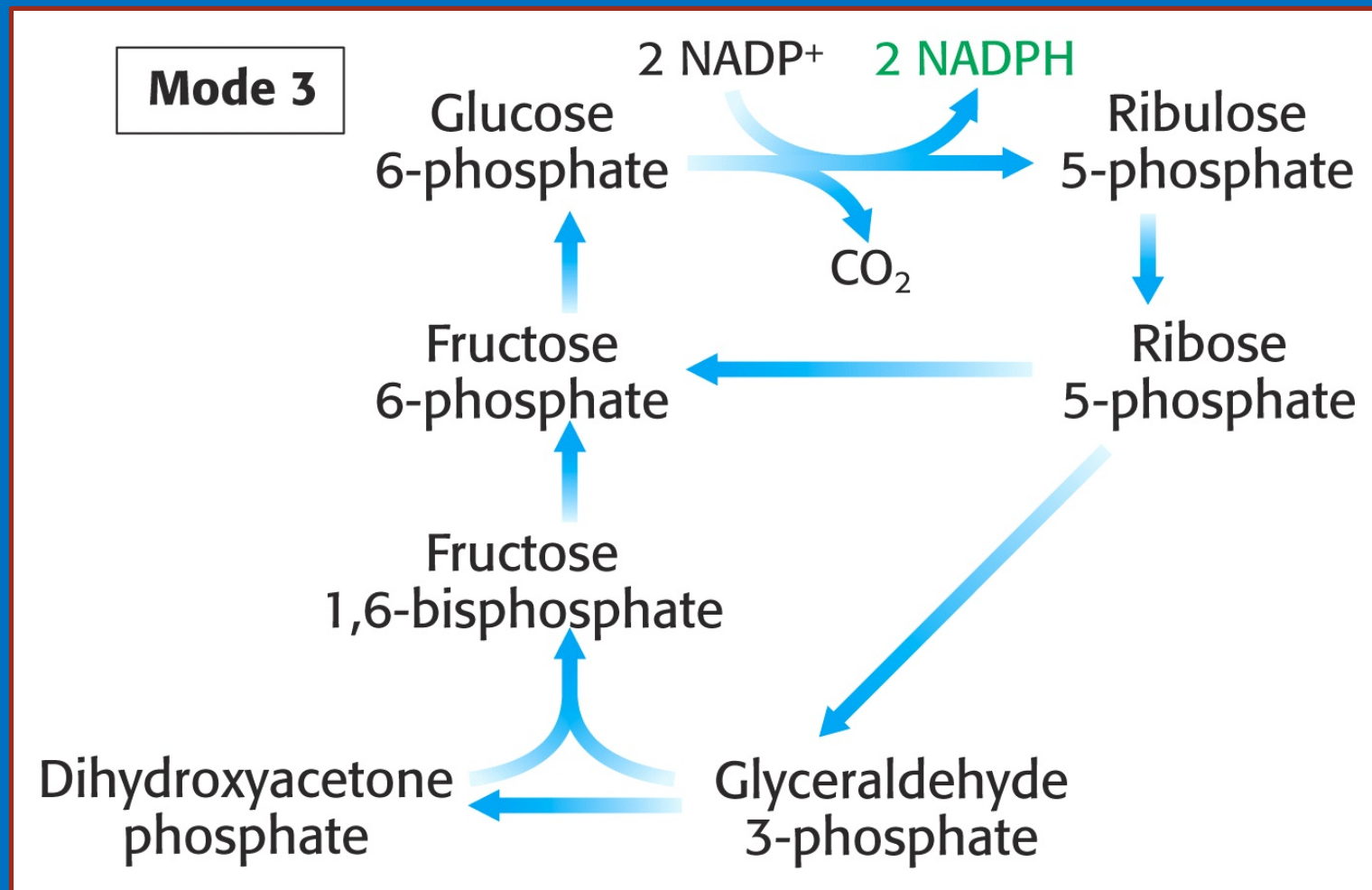
Quando a demanda maior é por Ribose-5-fosfato, a reação não-oxidativa da via das pentoses remove os substratos da via glicolítica

Quando ambos (Ribose-5P e NADPH) são necessários



Neste caso, apenas a via oxidativa é ativada: a oxidativa (NADPH)

Quando a célula precisa apenas de NADPH...

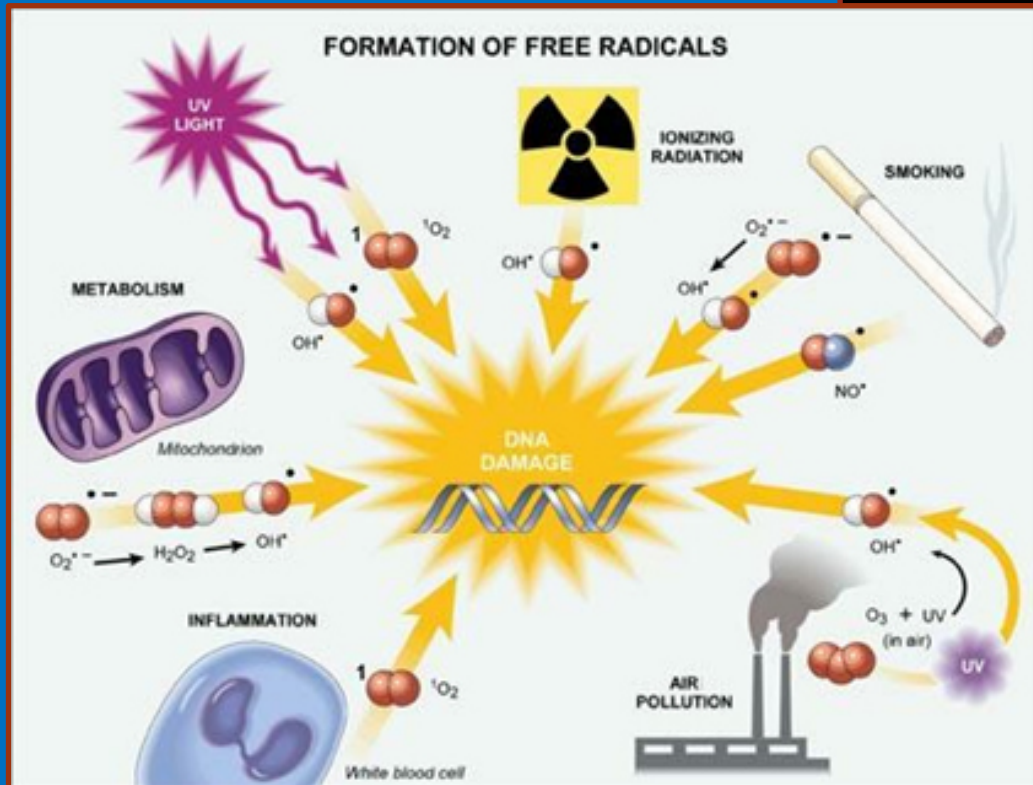
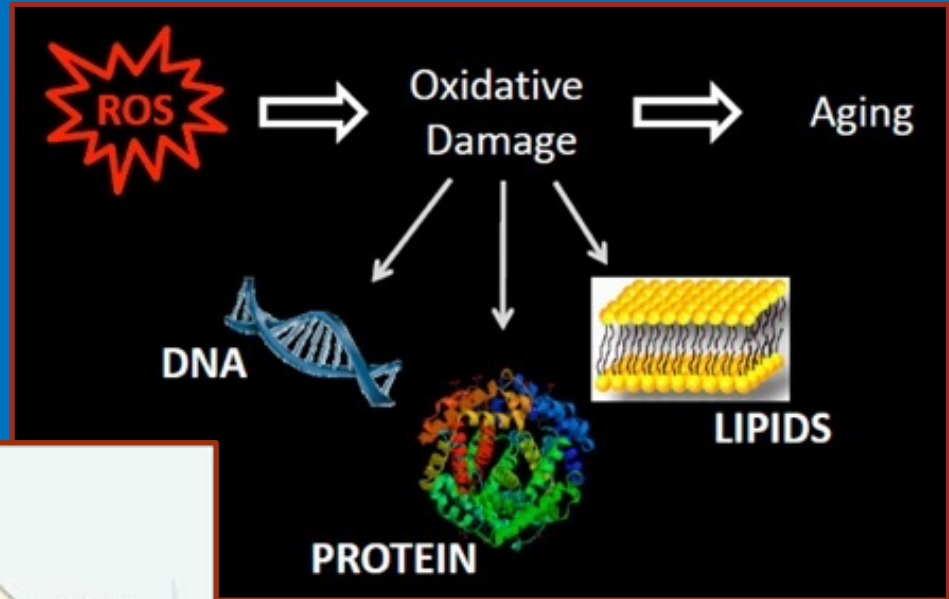


Neste caso, a ribose-5-fosfato é convertida em frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato pela etapa não oxidativa da via.

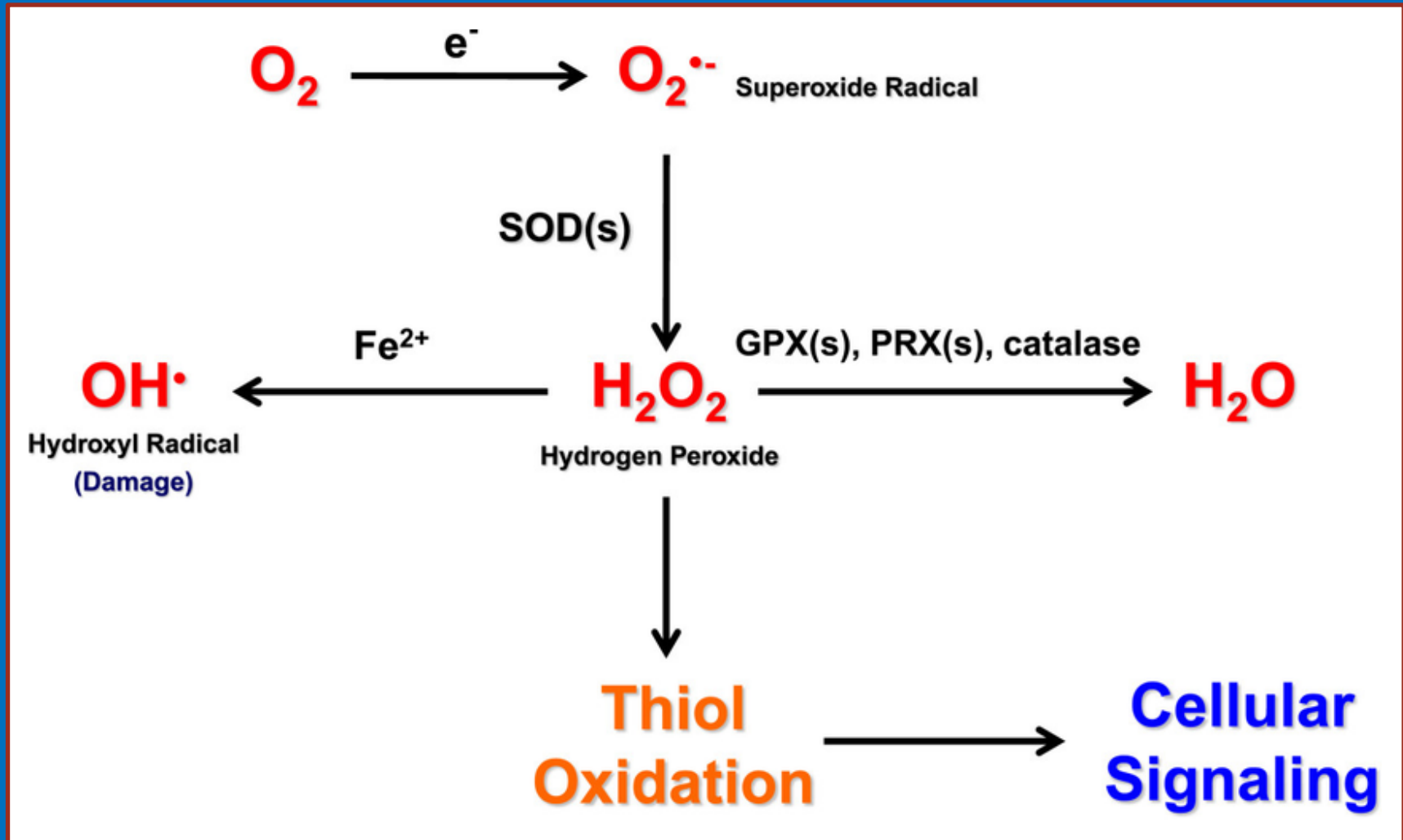


A importância do NADPH

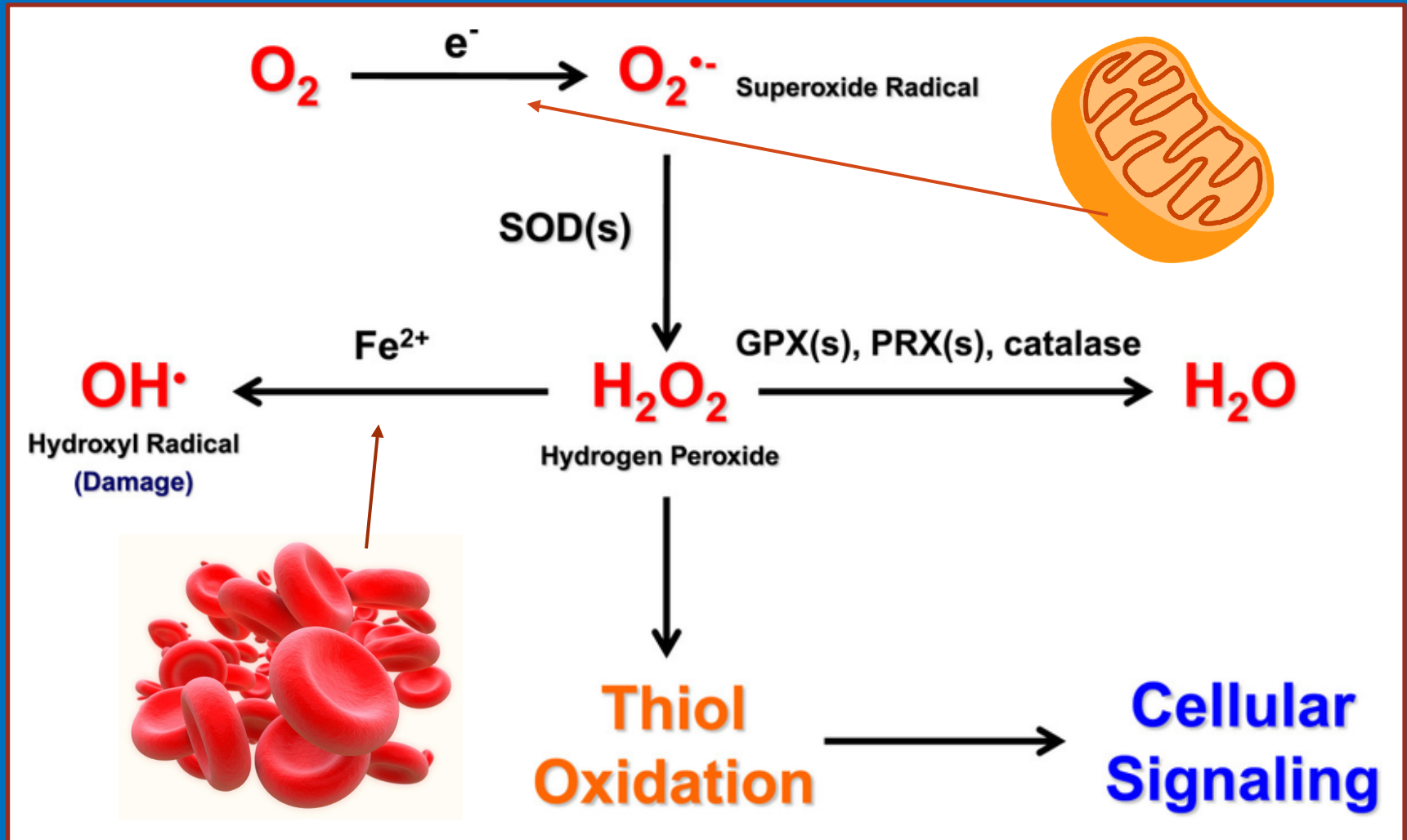
Estresse oxidativo: ROS (reactive oxygen species)



Estresse oxidativo: ROS (reactive oxygen species)



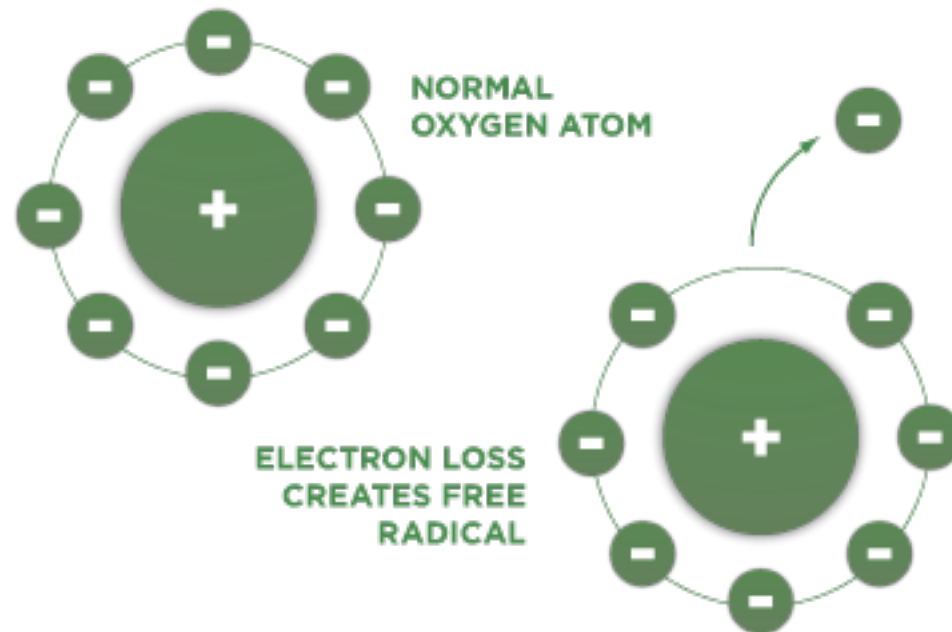
Estresse oxidativo: ROS (reactive oxygen species)



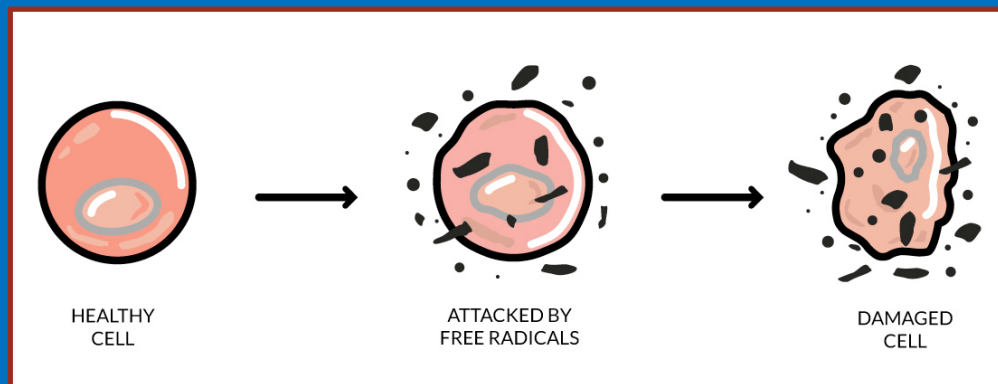
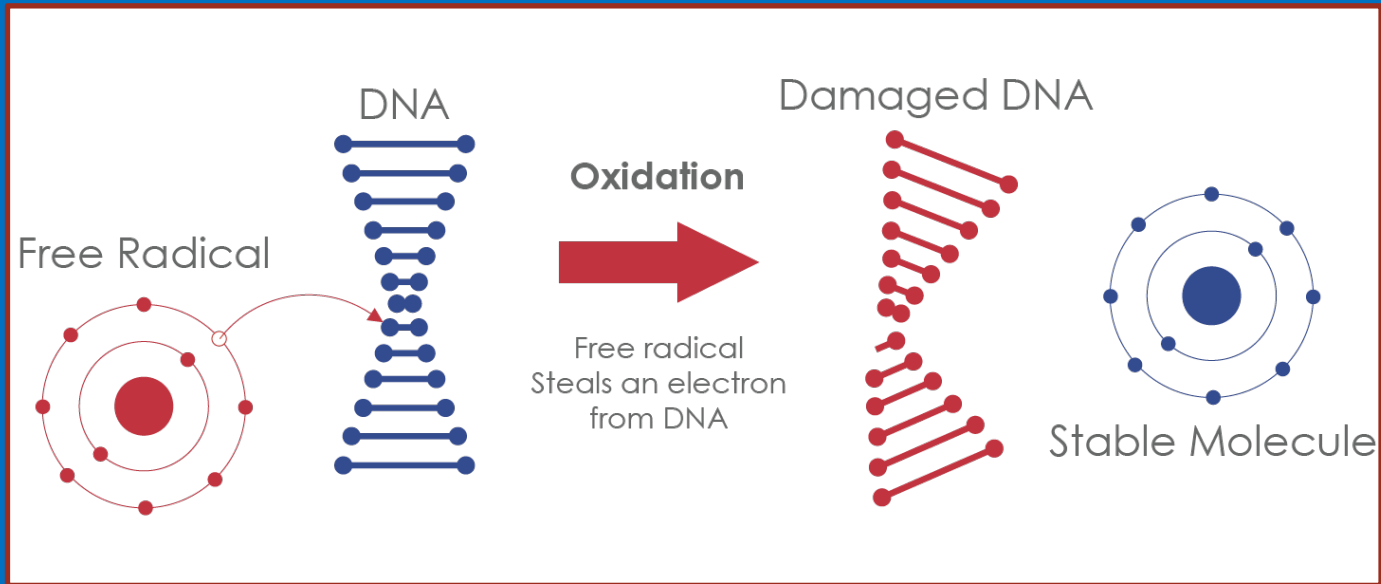
Estresse oxidativo: poluição, cigarro, ...



Radicais livres e anti-oxidantes

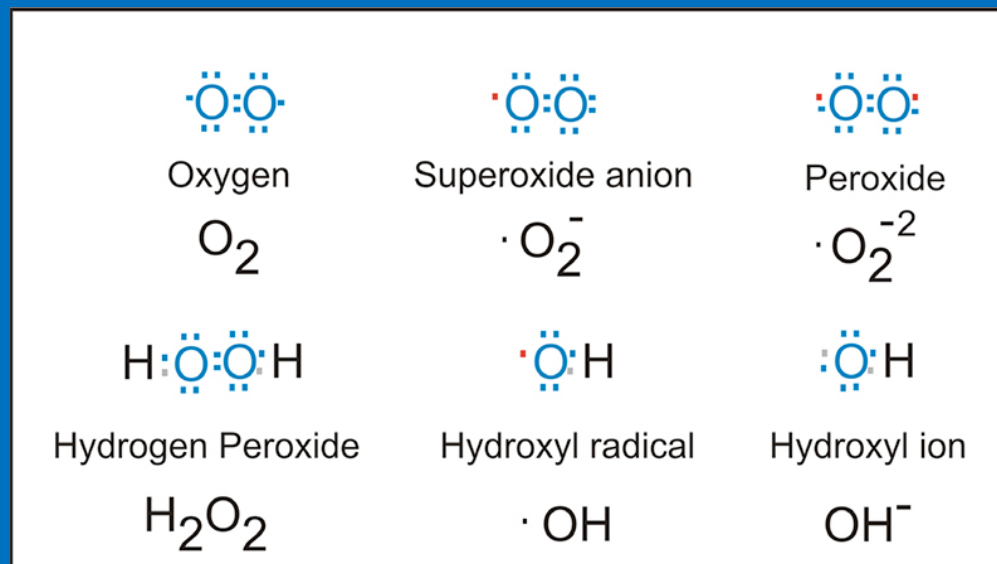


Radicais livres e anti-oxidantes



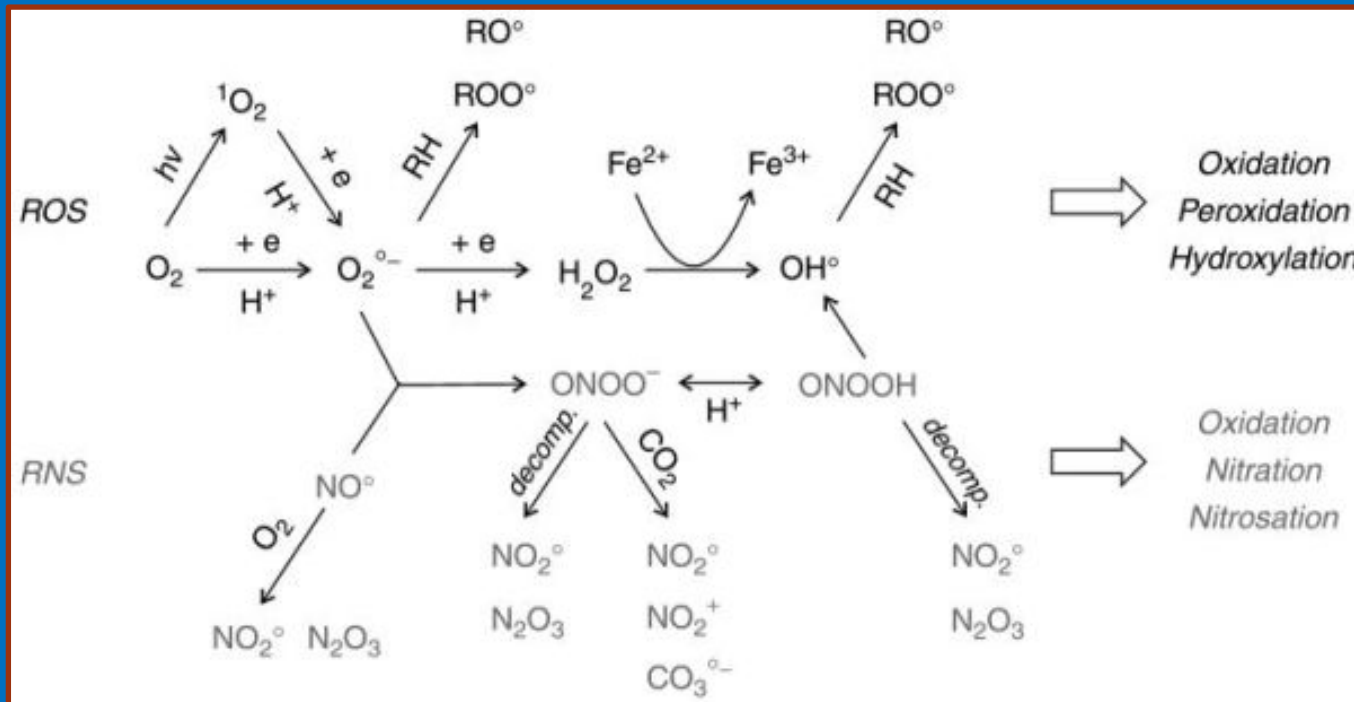
Radicais livres e anti-oxidantes

- O oxigênio molecular é uma substância muito reativa.
- Vários radicais livres podem ser formados na célula e no metabolismo celular
- Eles são muito reativos e prejudiciais para as células



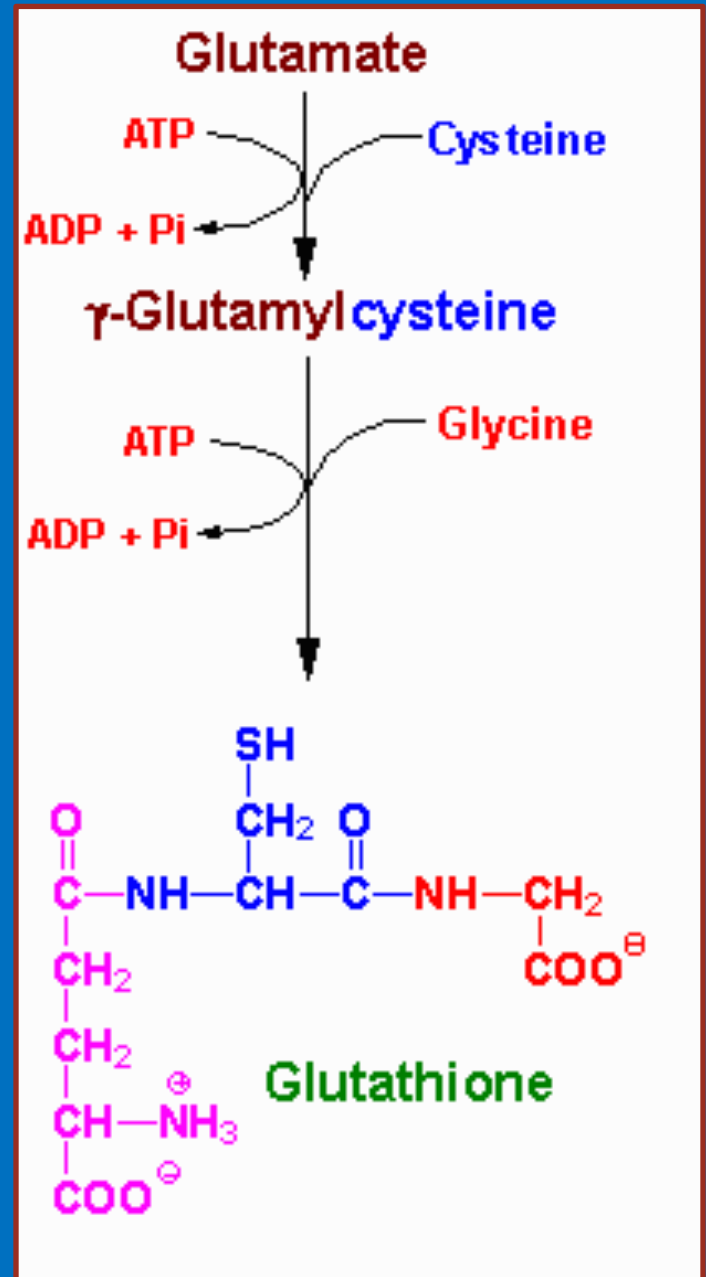
Estresse oxidativo

- Estes radicais livres podem ser formados na cadeia respiratória
- Nas hemácias, durante o transporte de oxigênio pela hemoglobina



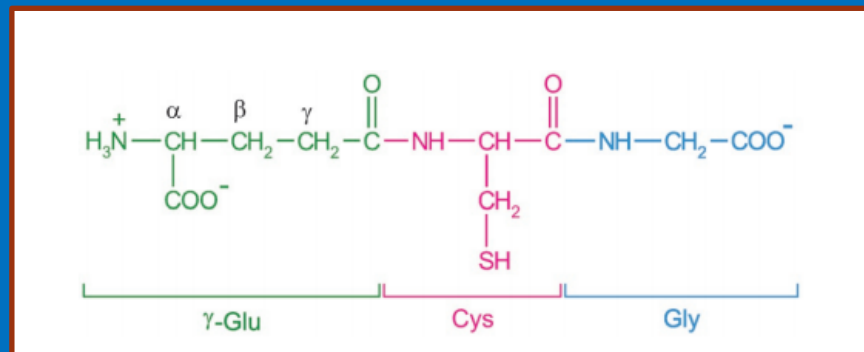
A glutathiona

- A glutathiona é composta de três aminoácidos: glutamato, cisteína e glicina.
- É uma molécula essencial o ambiente redutor numa célula.
- Ou seja, serve com um redutor.
- Pode ser conjugada a drogas (fármacos), aumentando sua solubilidade e biodisponibilidade (excreção).



O NADPH e mecanismos anti-oxidantes

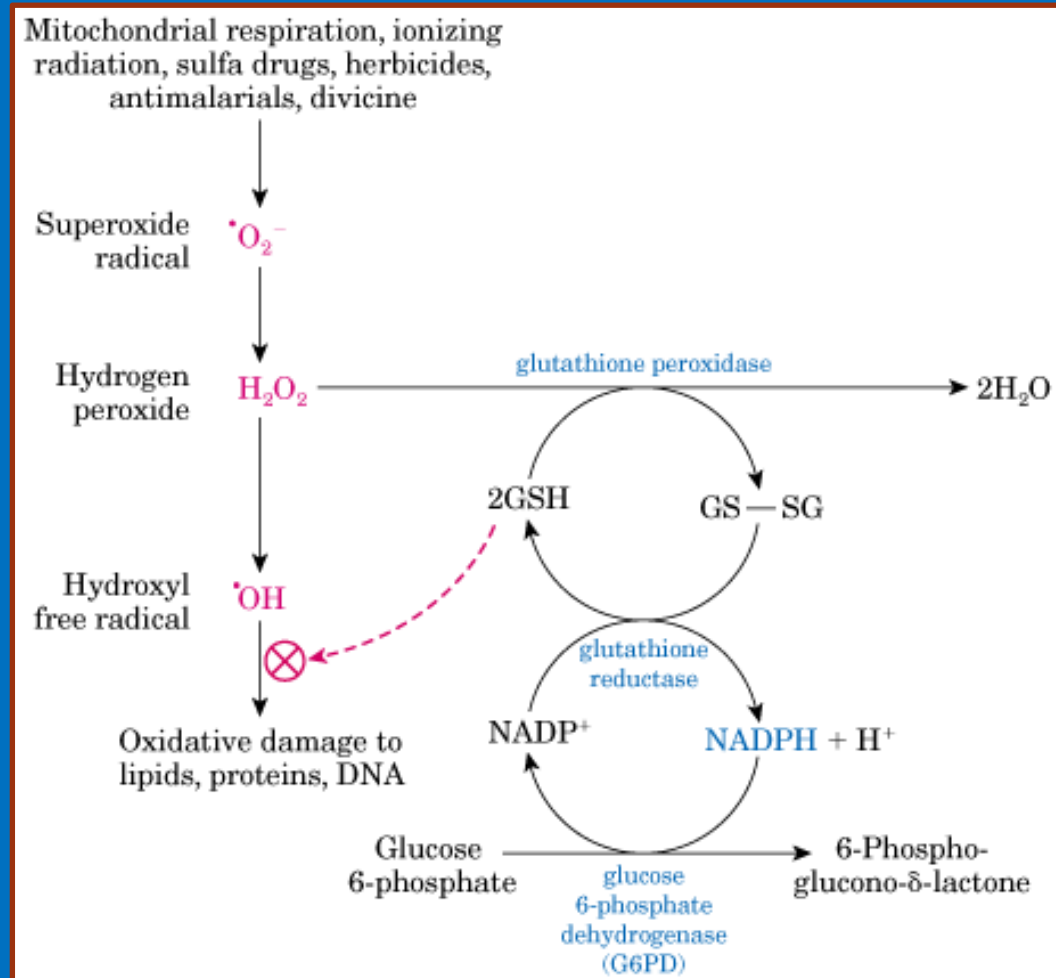
- O NADPH é uma importante reserva redutora, importante na prevenção do estresse oxidativo.
- A glutatona reduz peróxidos formados pelo O₂:
- $2\text{G-SH} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{G-S-S-G} + 2\text{H}_2\text{O}$
- $2\text{G-SH} + \text{R-O-O-H} \longrightarrow \text{G-S-S-G} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$



Glutathiona

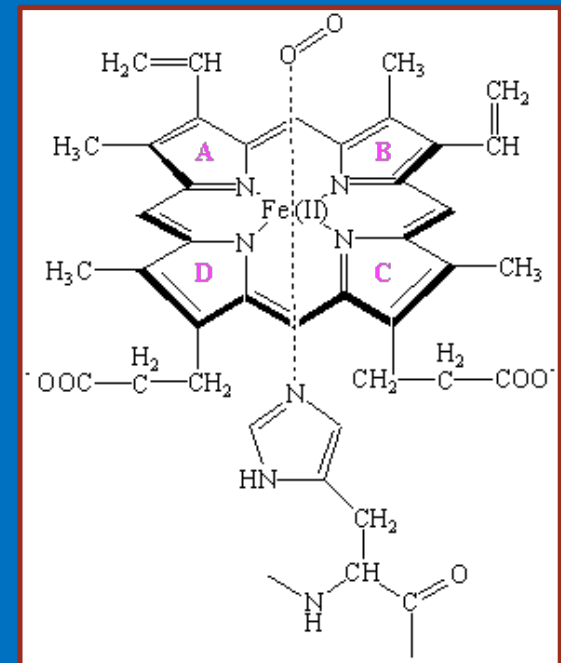
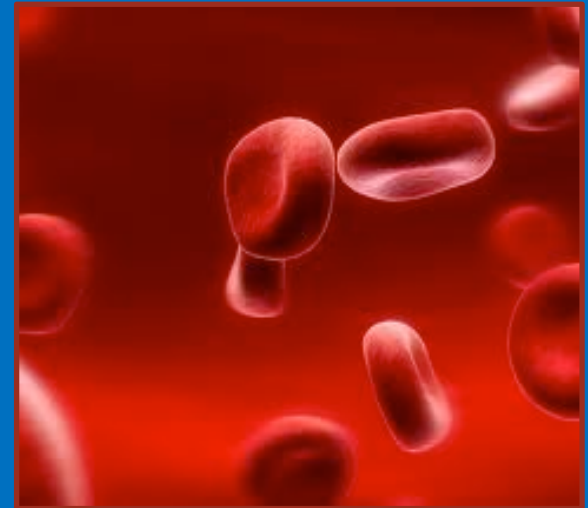
O NADPH e o estresse oxidativo

- Uma vez oxidada, a glutathiona é regenerada pelo NADPH.
- A enzima glutathiona redutase catalisa a redução da Glutation oxidada.



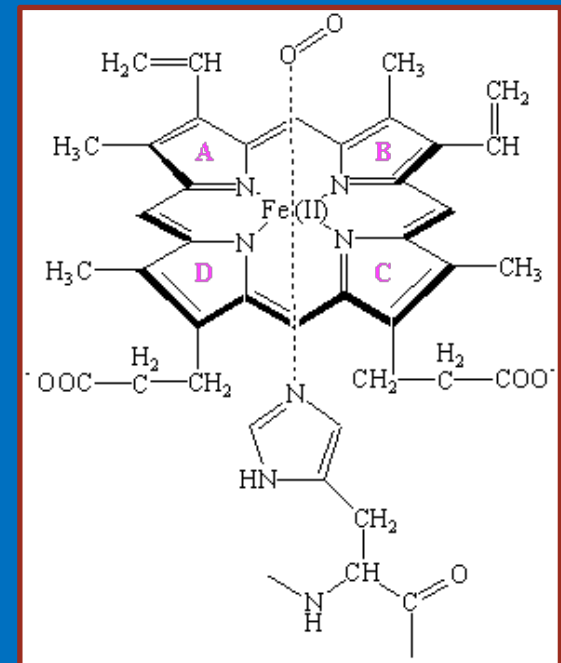
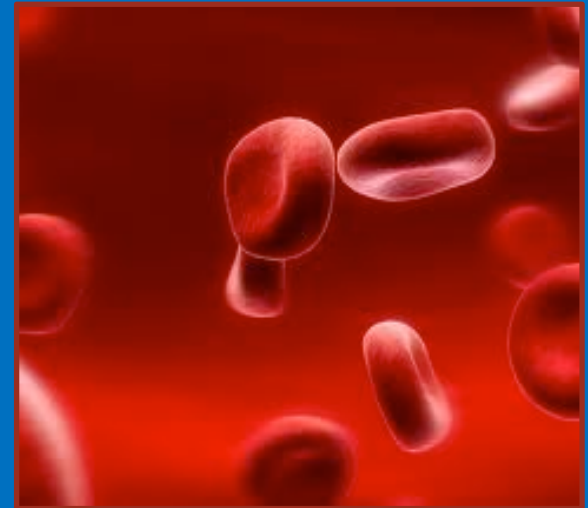
A via das pentoses fosfato e os eritrócitos

- Os eritrócitos transportam oxigênio.
- Eles também são ricos em Fe(II) reduzido.
- Por isso, há uma grande quantidade de formas reativas de oxigênio formadas no eritrócito.
- O eritrócito não tem mitocôndria e depende da glicose com sua única fonte de energia.
- Até 10% da glicose na hemácia é utilizada pela via das pentoses para produção de NADPH para reduzir glutatona oxidada.
- $\text{Fe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe(III)} + 2 \text{OH}^\cdot$



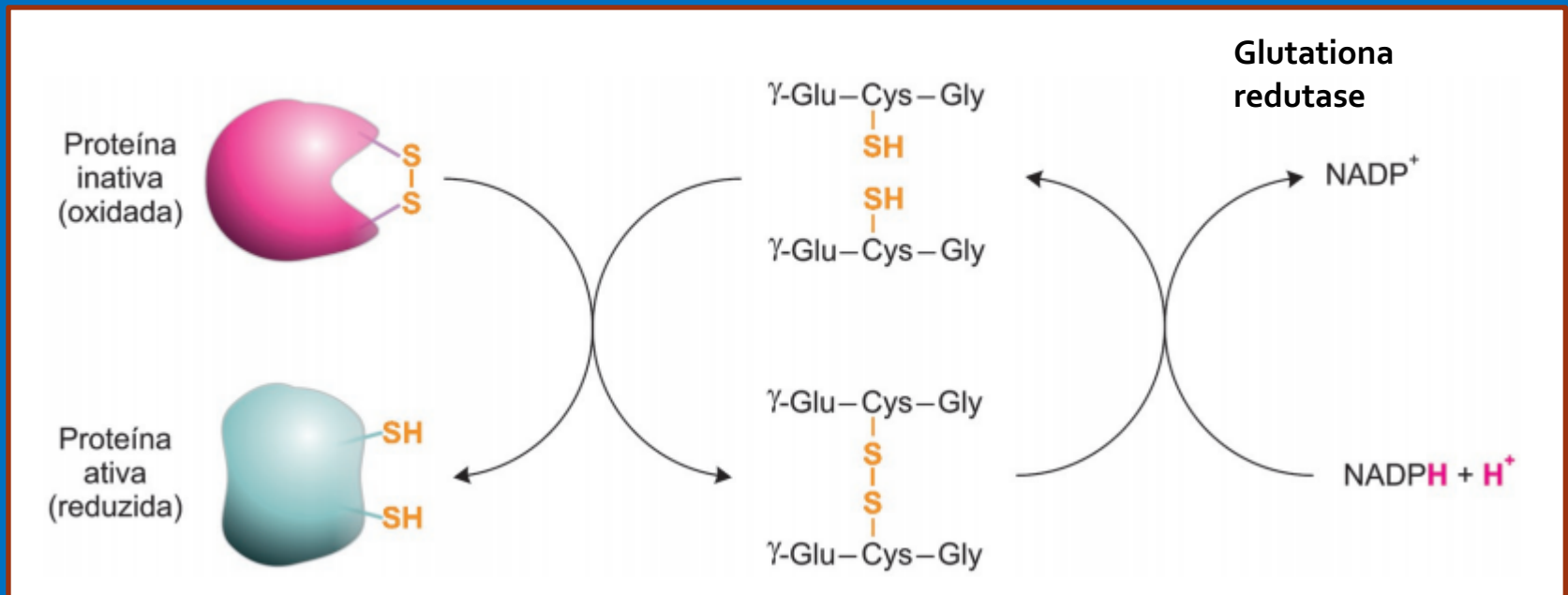
A glutathiona previne a formação de espécies reativas de oxigênio nas hemácias

- $\text{Fe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe(III)} + 2 \text{OH}^\cdot$
- $2\text{G-SH} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{G-S-S-G} + 2\text{H}_2\text{O}$
- $2\text{G-SH} + \text{R-O-O-H} \longrightarrow \text{G-S-S-G} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$
- $\text{G-S-S-G} + 2\text{NADPH} \longrightarrow 2 \text{GSH} + 2\text{NADP}^+$

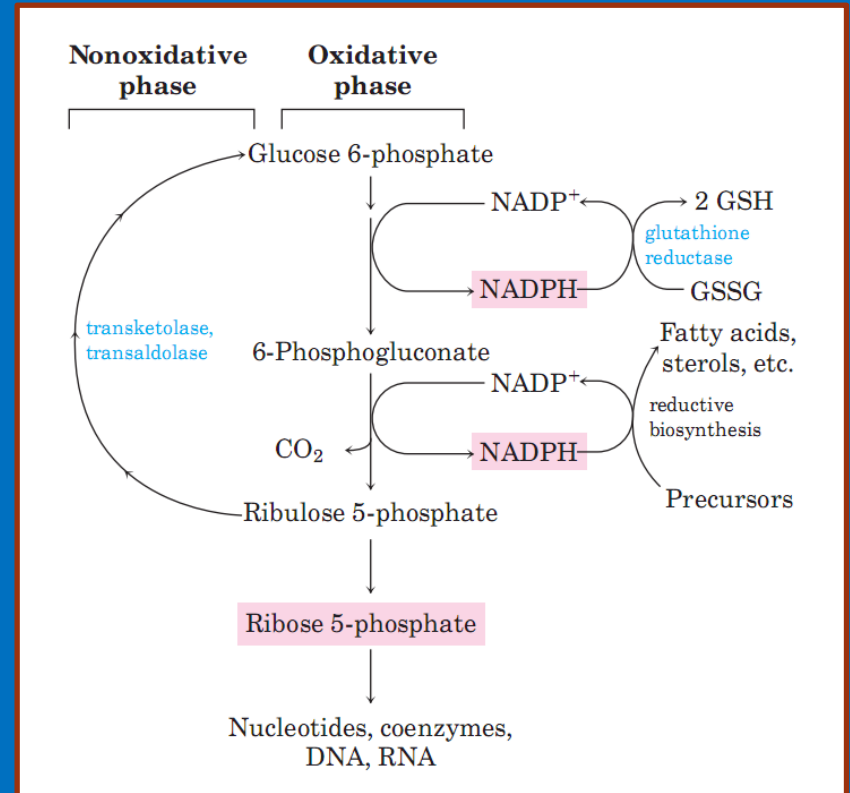
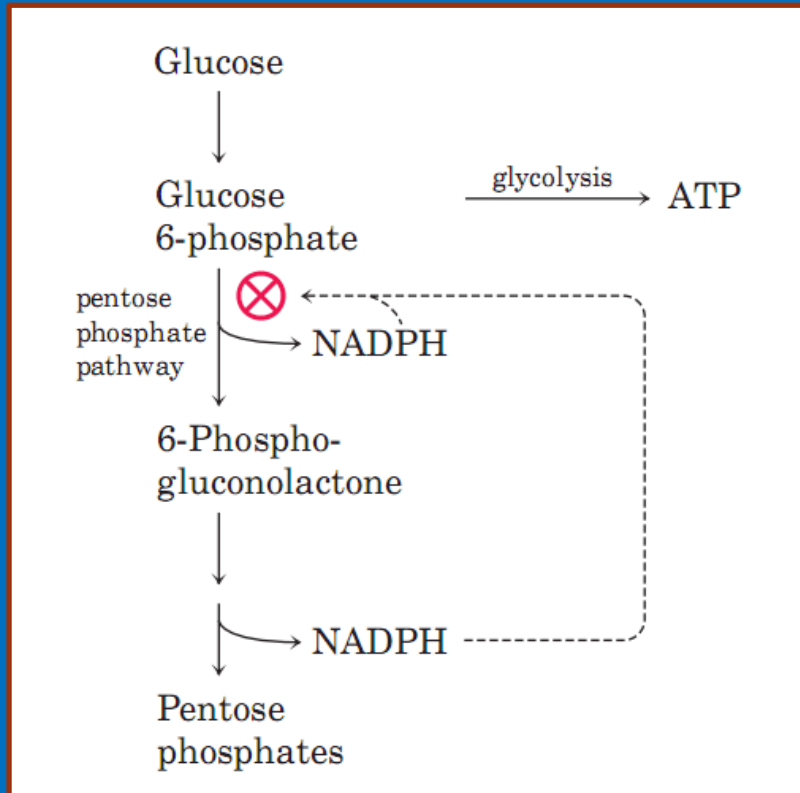


O NADPH e a oxidação de proteínas

- A glutatona impede também que proteínas no citoplasma formem pontes de -S-S-.
- Isto previne a agregação de proteínas.



A via das pentoses fosfato é regulada por NADPH



Quando o NADPH é produzido mais rápido que o seu consumo, a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase é inibida pelo excesso de NADPH