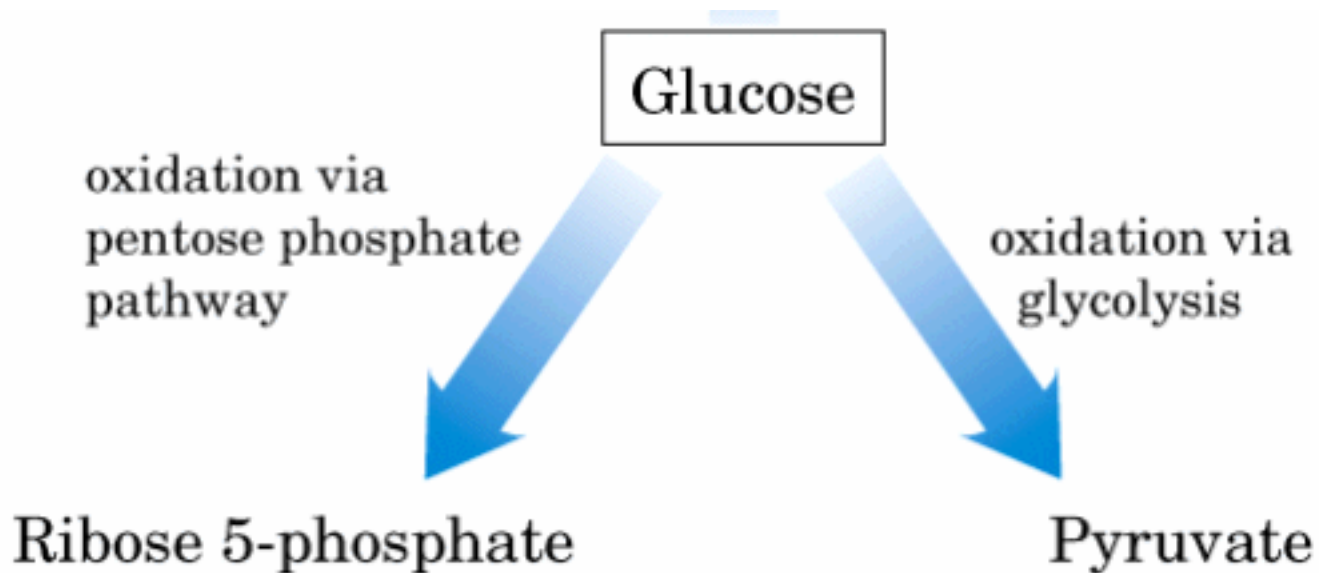
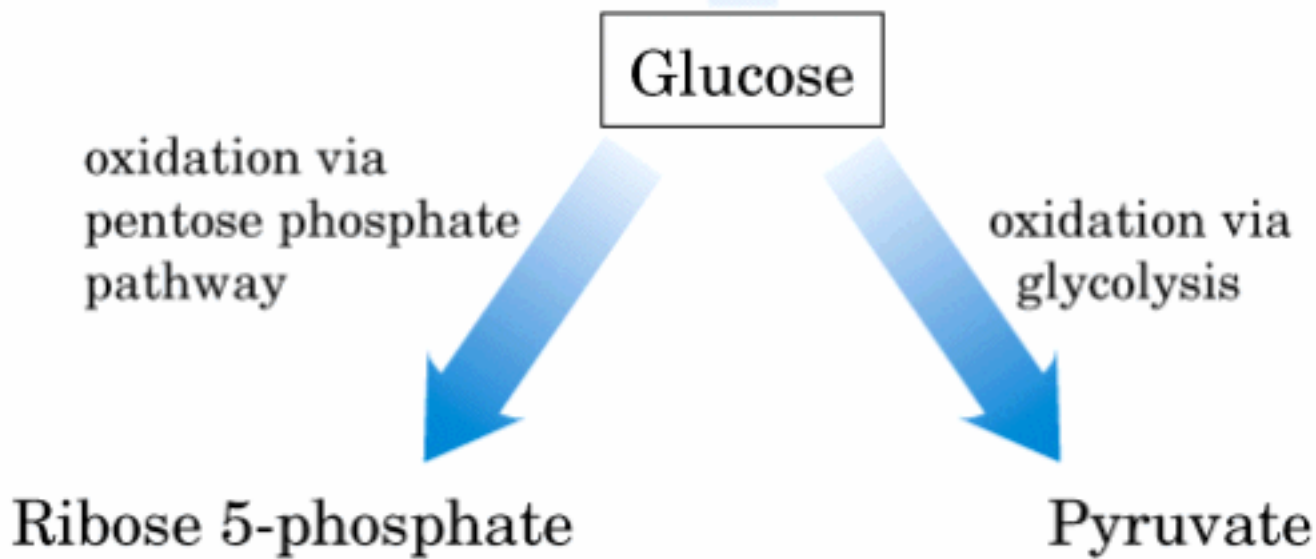


Vias alternativas de oxidación de Glucosa: Ruta de las pentosas fosfato

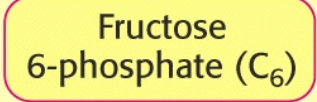
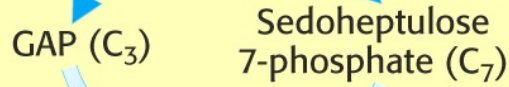
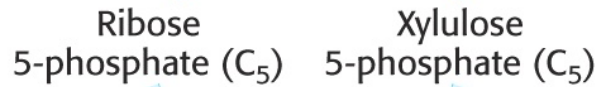
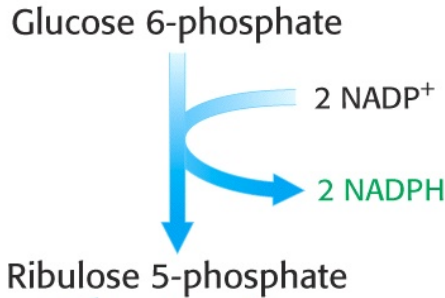




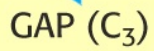
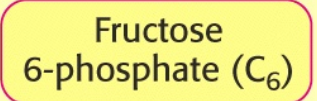
- Ruta alternativa de oxidación de glucosa: **Ruta de las Pentosas Fosfato**
- Productos primarios:
 - **NADPH**: agente reductor en biosíntesis.
 - **Ribosa-5-fosfato**, necesaria en síntesis de ribonucleótidos:
componentes de RNA, DNA, ATP, NADH, FAD, Coenzima A

Ruta de las Pentosas Fosfato

PHASE 1
(oxidative)



PHASE 2
(nonoxidative)



• Dos etapas:

• **Fase oxidativa:** irreversible

- Oxidación de glucosa-6-fosfato a ribulosa-5-fosfato

- Producción NADPH

• **Fase no oxidativa:** reversible

Interconversión no oxidativa de azúcares de 3,4,5,6 y 7 carbonos:

- Síntesis de nucleótidos (ribosa-5-fosfato)
- Intermediarios de la glicolisis

• Ruta **citósólica**. Enzimas solubles, no se encuentran formando complejos

• Activa en tejidos que sintetizan ácidos grasos o esteroides: hígado, glandula mamaria, glandula renal y tejido adiposo.

• Eritrocitos: necesidad de poder reductor para mantener grupo hemo de la hemoglobina en estado Fe²⁺

TABLE 20.2 Pathways requiring NADPH

Synthesis

Fatty acid biosynthesis

Cholesterol biosynthesis

Neurotransmitter biosynthesis

Nucleotide biosynthesis

Detoxification

Reduction of oxidized glutathione

Cytochrome P450 monooxygenases

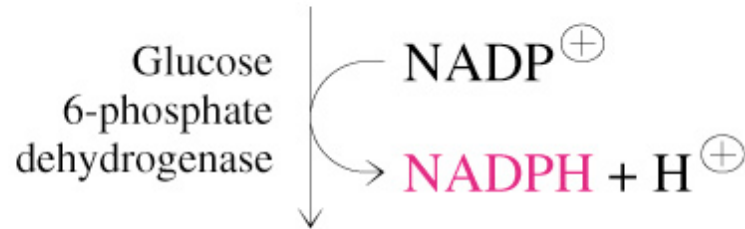
TABLE 20.4 Tissues with active pentose phosphate pathways

Tissue	Function
Adrenal gland	Steroid synthesis
Liver	Fatty acid and cholesterol synthesis
Testes	Steroid synthesis
Adipose tissue	Fatty acid synthesis
Ovary	Steroid synthesis
Mammary gland	Fatty acid synthesis
Red blood cells	Maintenance of reduced glutathione

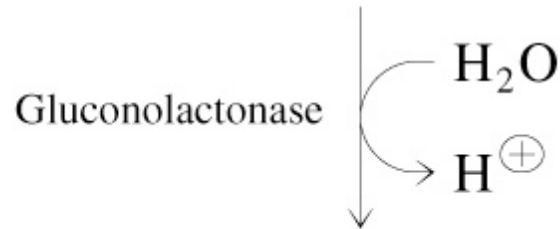
Ruta de las Pentosas Fosfato

Fase oxidativa

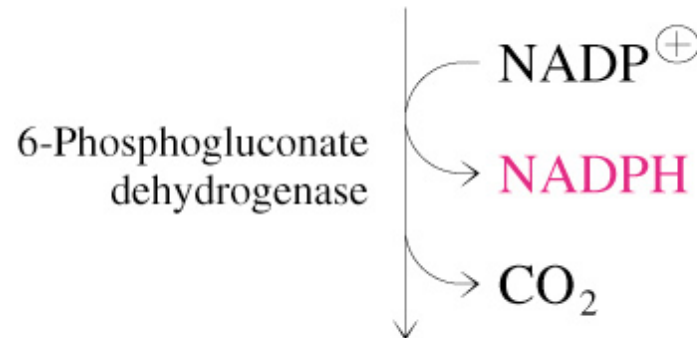
Glucose 6-phosphate



6-Phosphogluconolactone



6-Phosphogluconate



Ribulose 5-phosphate

Primer paso:
Oxidación de
glucosa-6-fosfato

Segundo paso:
Hidrólisis de 6-
fosfogluconolactona

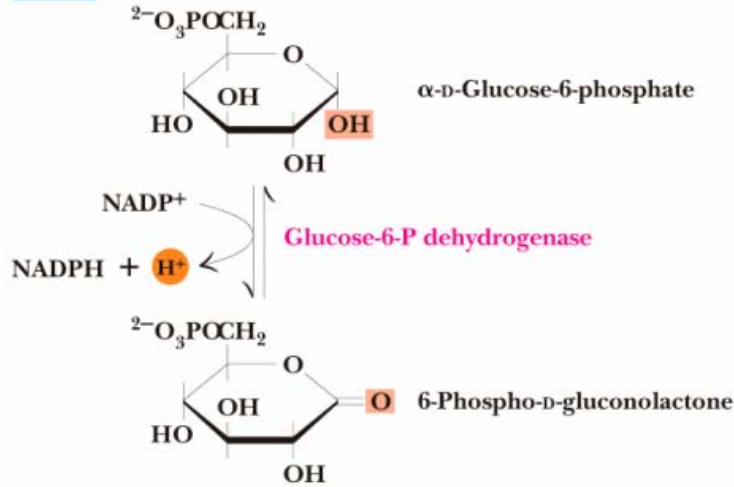
Tercer paso:
Descarboxilación
oxidativa del 6-
fosfogluconato.

Oxidative
stage

Ruta de las Pentosas Fosfato

Fase oxidativa

Step 1



Primer paso:

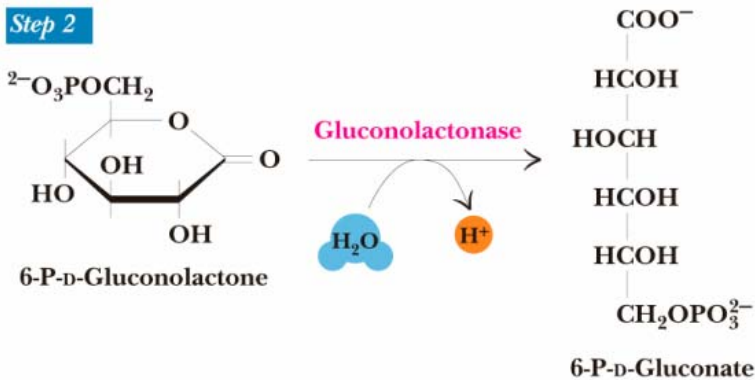
Oxidación de glucosa-6-fosfato

Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:

Altamente específica para NADP⁺ (K_M para NAD⁺ 1000 veces mayor que K_M para NADP⁺)

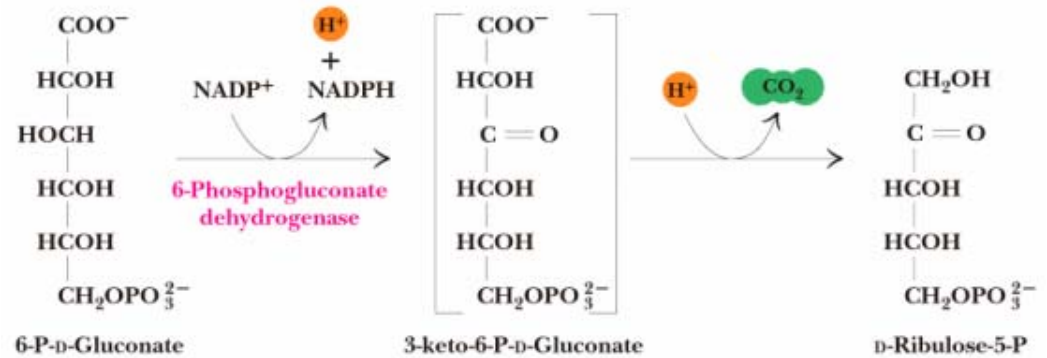
Paso fuertemente regulado.

Step 2

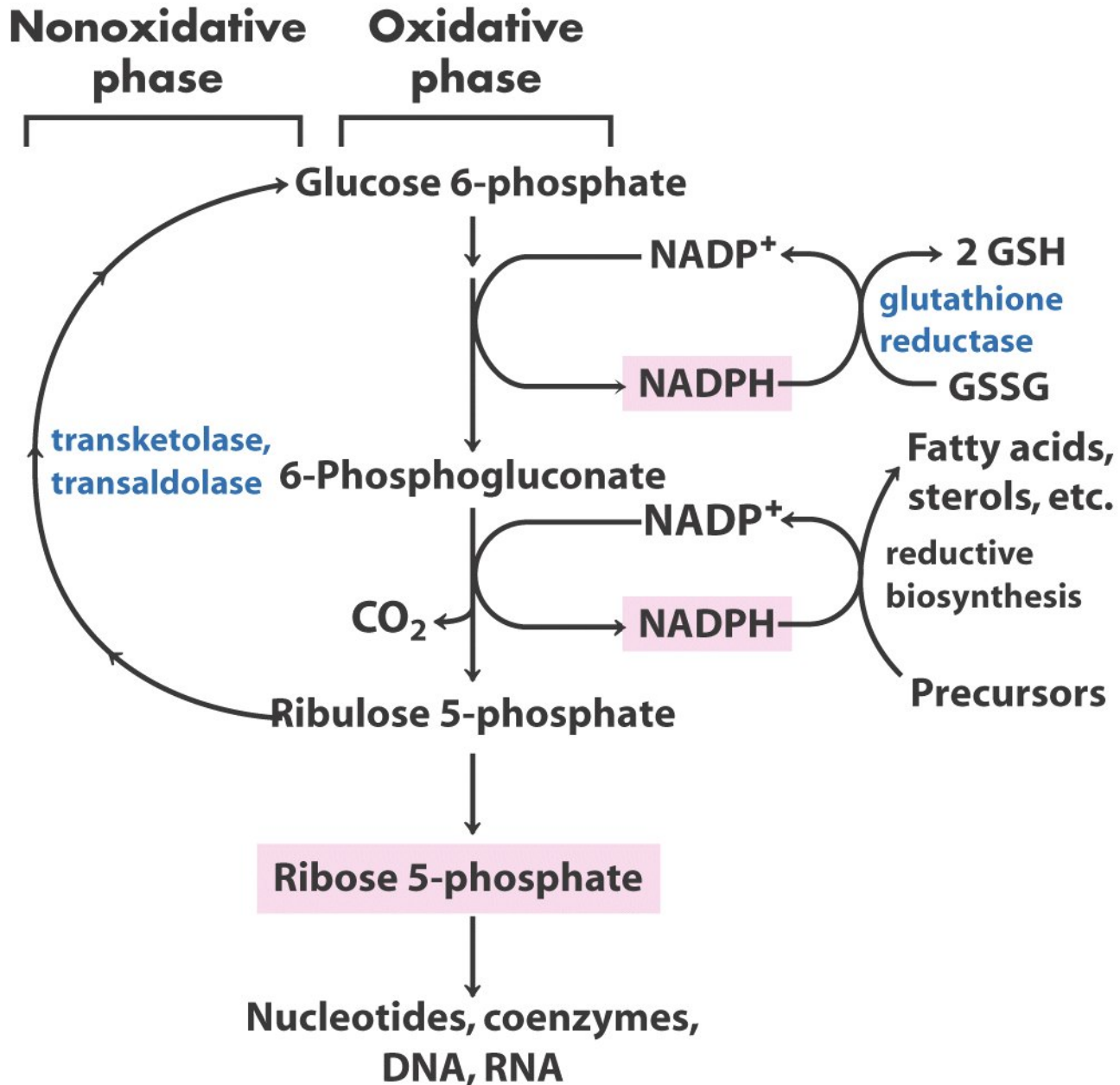


Segundo paso:
Hidrólisis de 6-fosfogluconolactona

Step 3



Tercer paso:
Oxidación y descarboxilación de 6-fosfogluconato



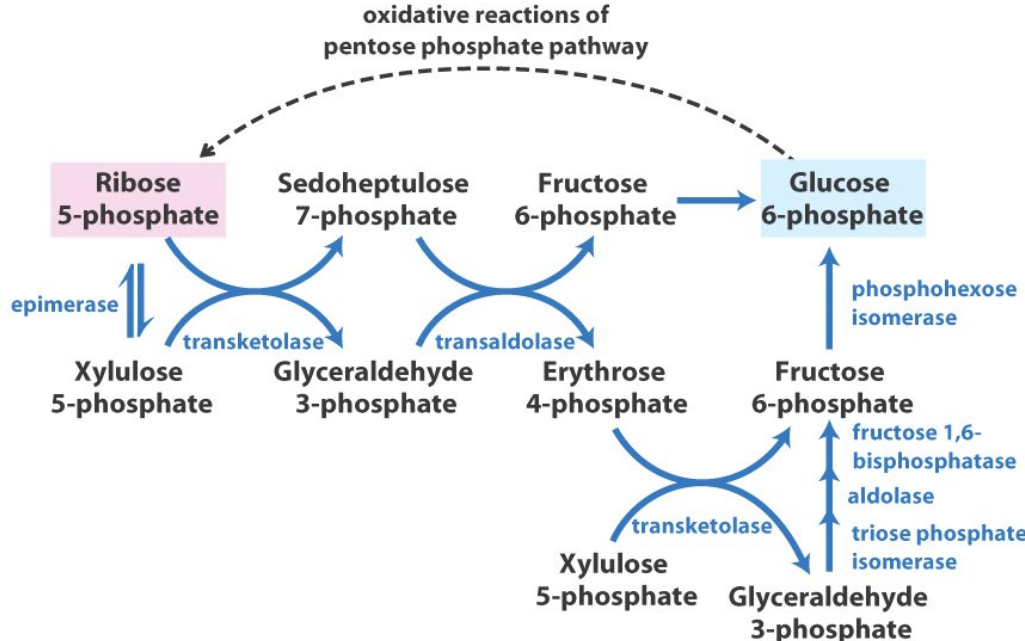
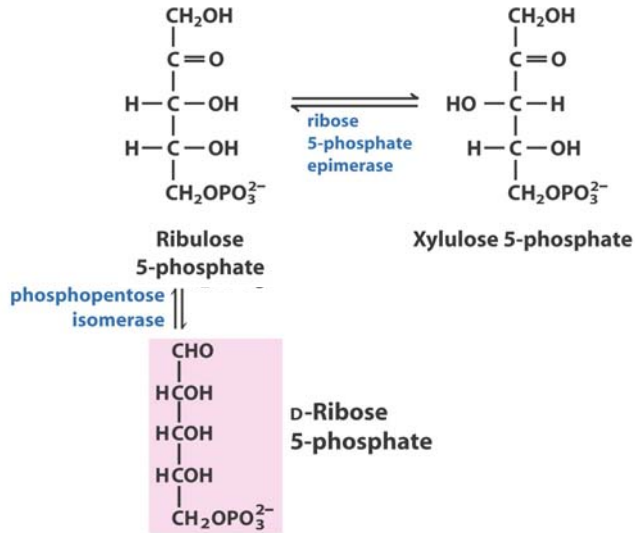
Ruta de las Pentosas Fosfato

Fase no oxidativa

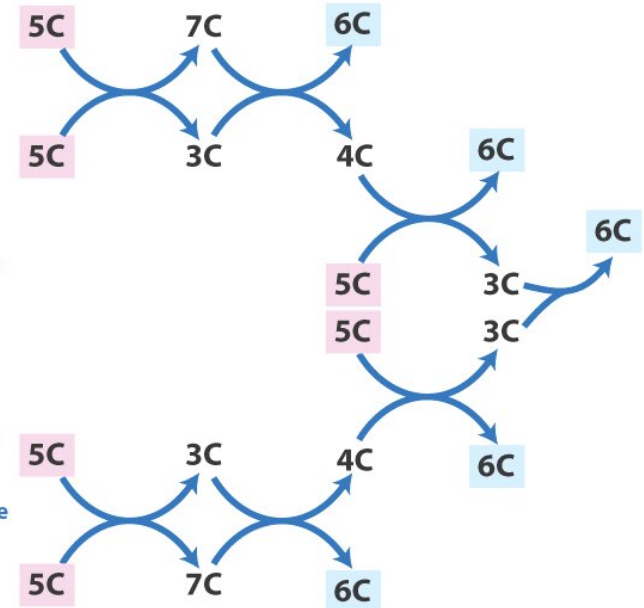
- Se producen Interconversiones no oxidativas de azúcares de 3,4,5,6 y 7 carbonos.

- Catalizadas por cuatro tipos de enzimas:

- **Fosfopentosa isomerasa:** convierte cetosa en aldosa
- **Fosfopentosa epimerasa:** epimeriza C-3
- **Transcetolasa:** transfiere unidades de dos carbonos
- **Transaldolasa:** transfiere unidades de tres carbonos



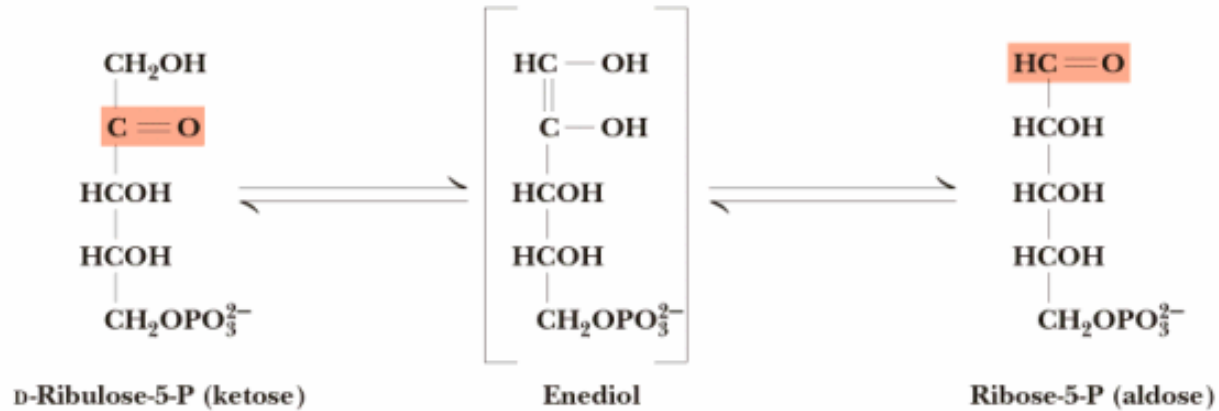
(a)



(b)

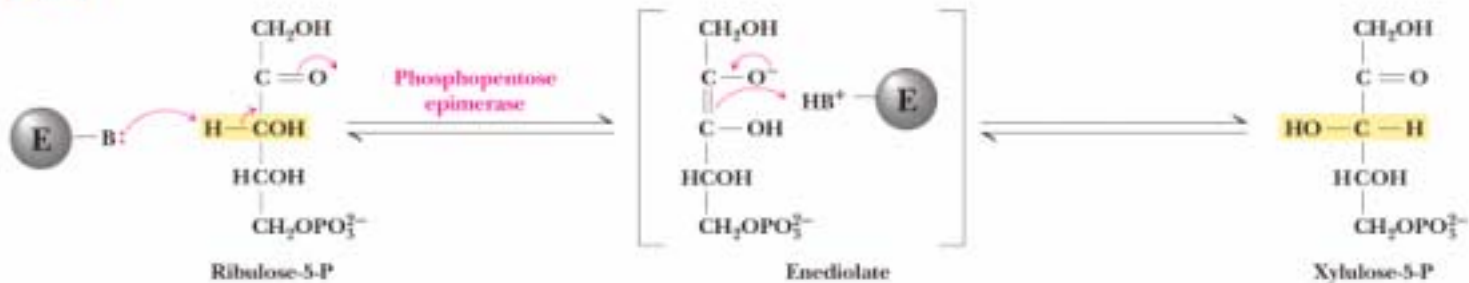
Fosfopentosa Isomerasa

Step 4

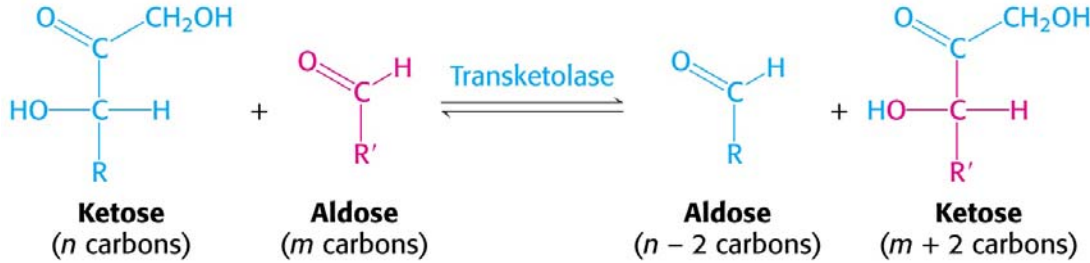


Fosfopentosa Epimerasa

Step 5

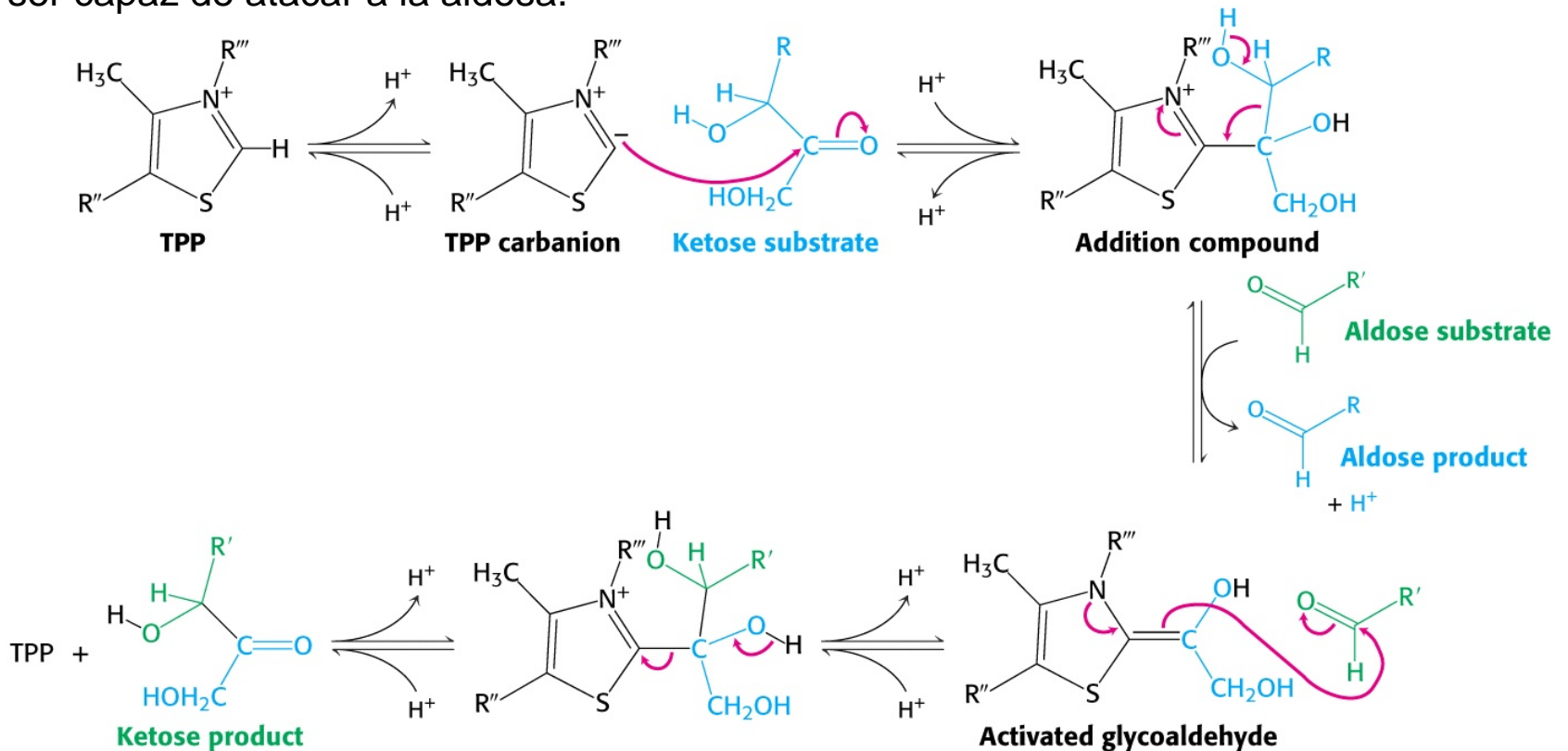


Transcetolasa



- Cataliza la transferencia de un grupo glucolaldehido desde una cetosa a una aldosa.

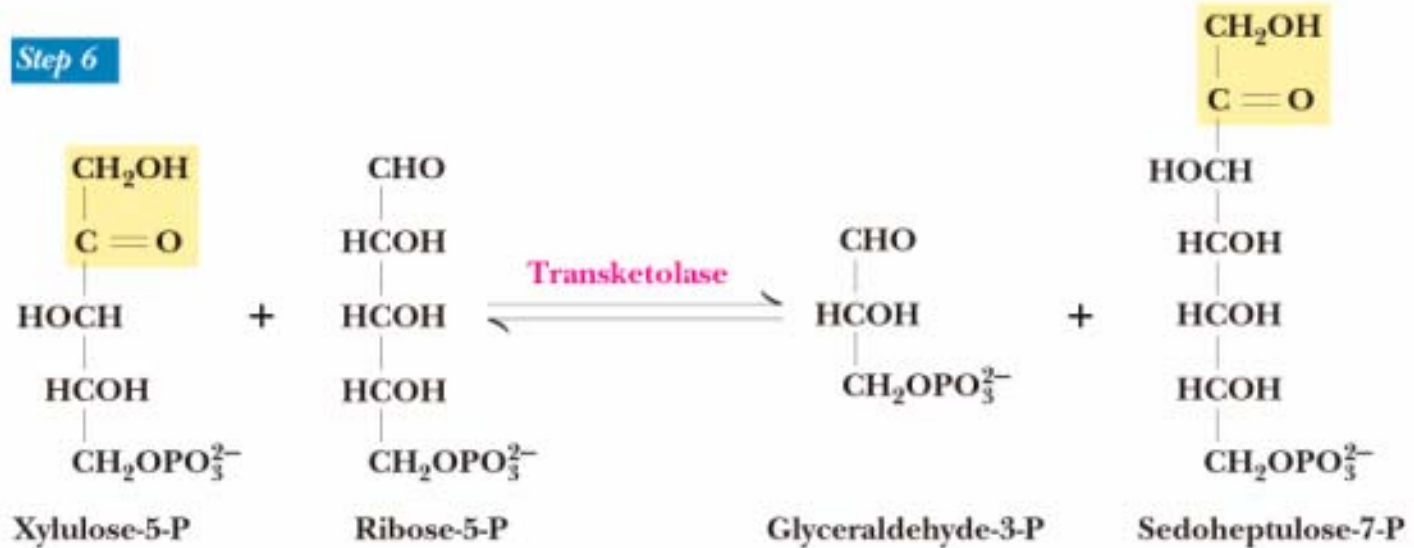
- Utiliza como coenzima TPP, a través de un intermediario carbaniónico que es estable gracias al anillo de tiazol. El grupo glucoaldehido se activa al unirse al TPP, pasando a ser capaz de atacar a la aldosa.



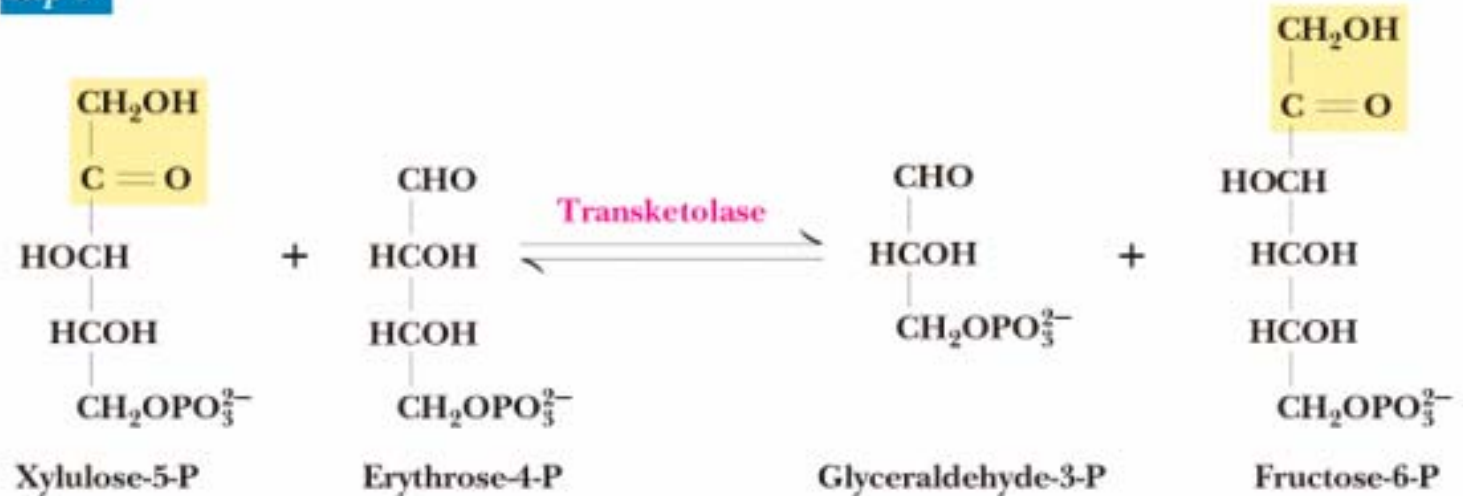
Transcetoalasa

- Actúan en dos pasos del ciclo de las pentosas fosfato.

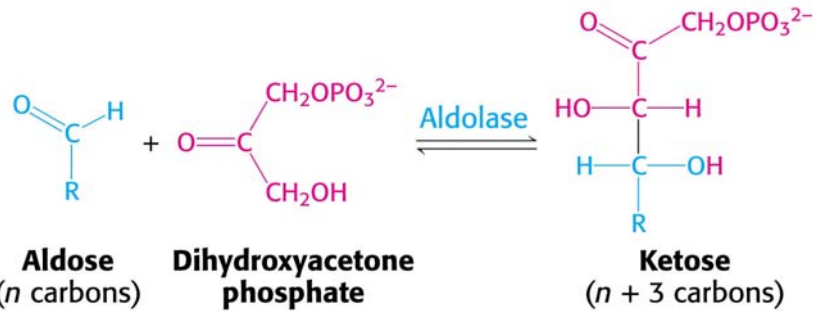
Step 6



Step 8

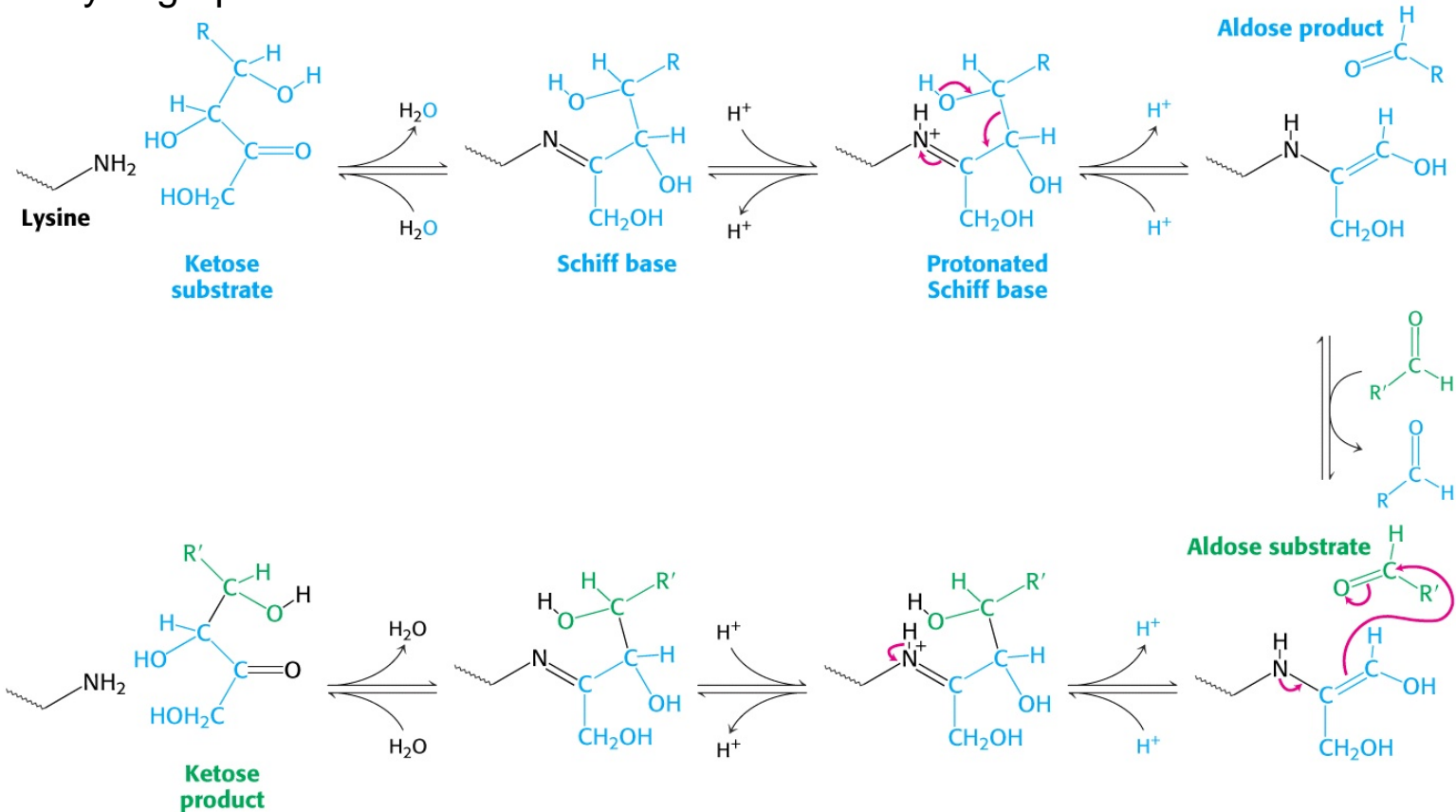


Transaldolasa



- Cataliza la transferencia de un grupo dihidroxiacetona desde una cetosa a una aldosa

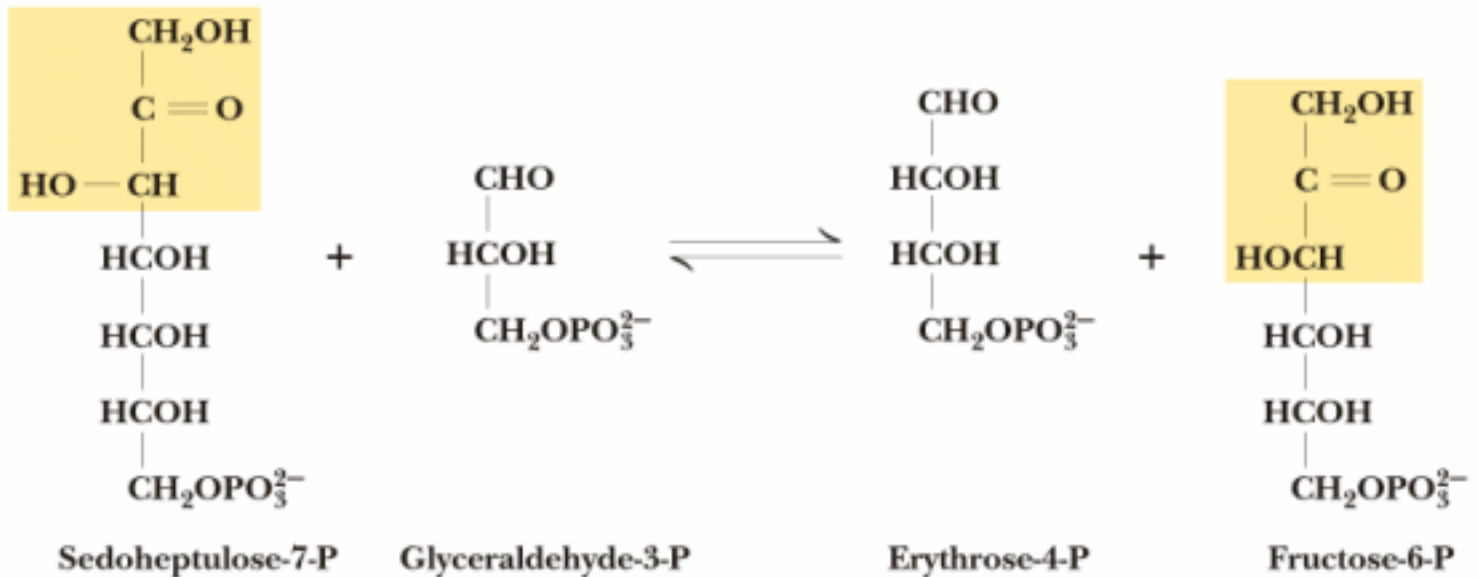
- Cataliza la transferencia a través de una base de Schiff entre una lisina del centro activo y el grupo carbonilo de la cetosa sustrato.



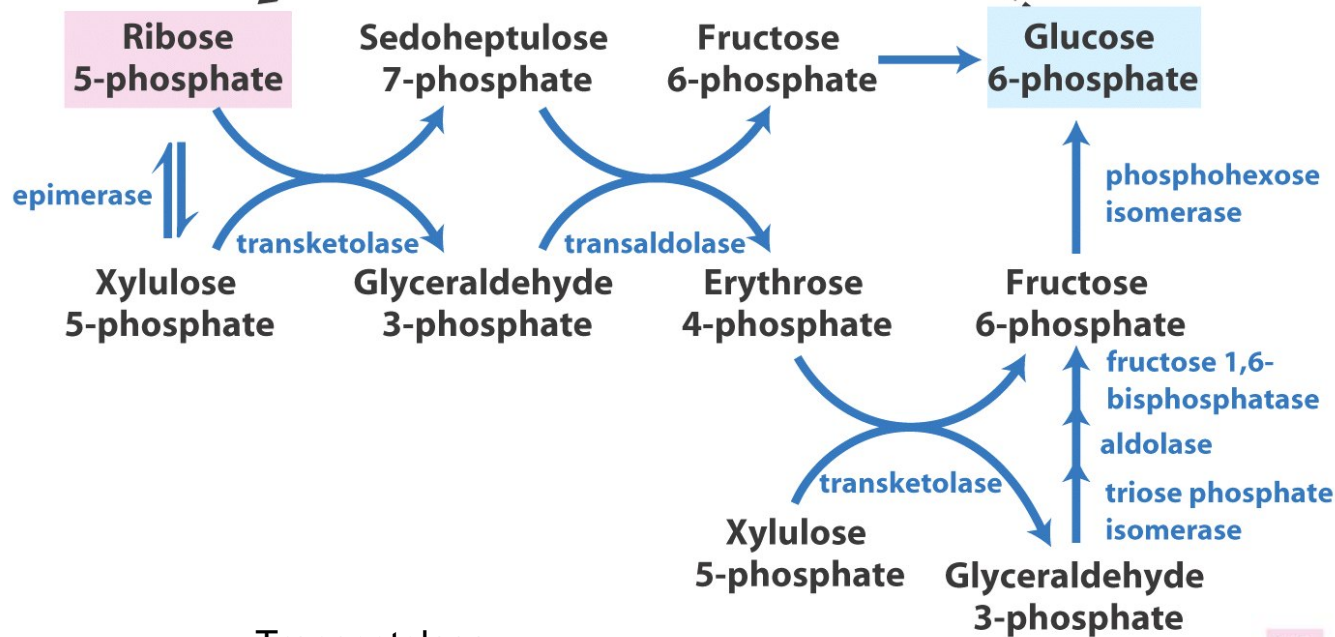
Transaldolasa

- Actua en un paso del ciclo de las pentosas fosfato.

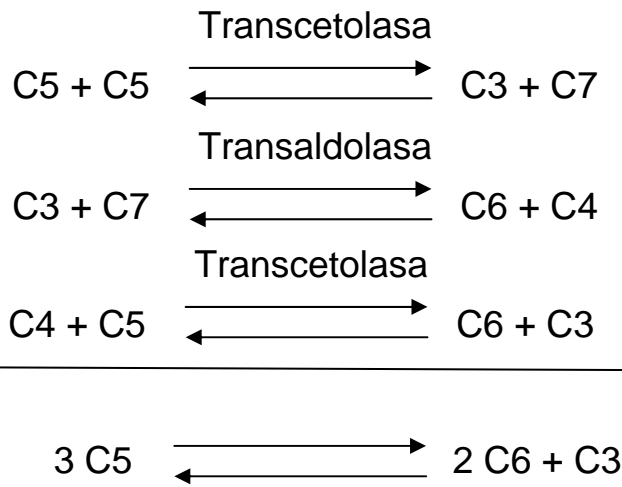
Step 7



pentose phosphate pathway



Resultado: A partir de la ribosa -5-fosfato se pueden obtener intermediarios glucolíticos/gluconeogénicos



Resultado neto: dos hexosas y una triosa a partir de tres pentosas

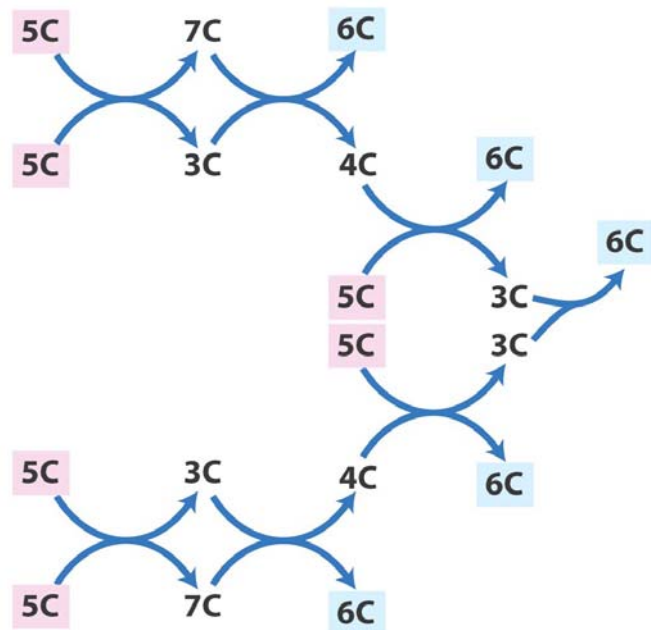
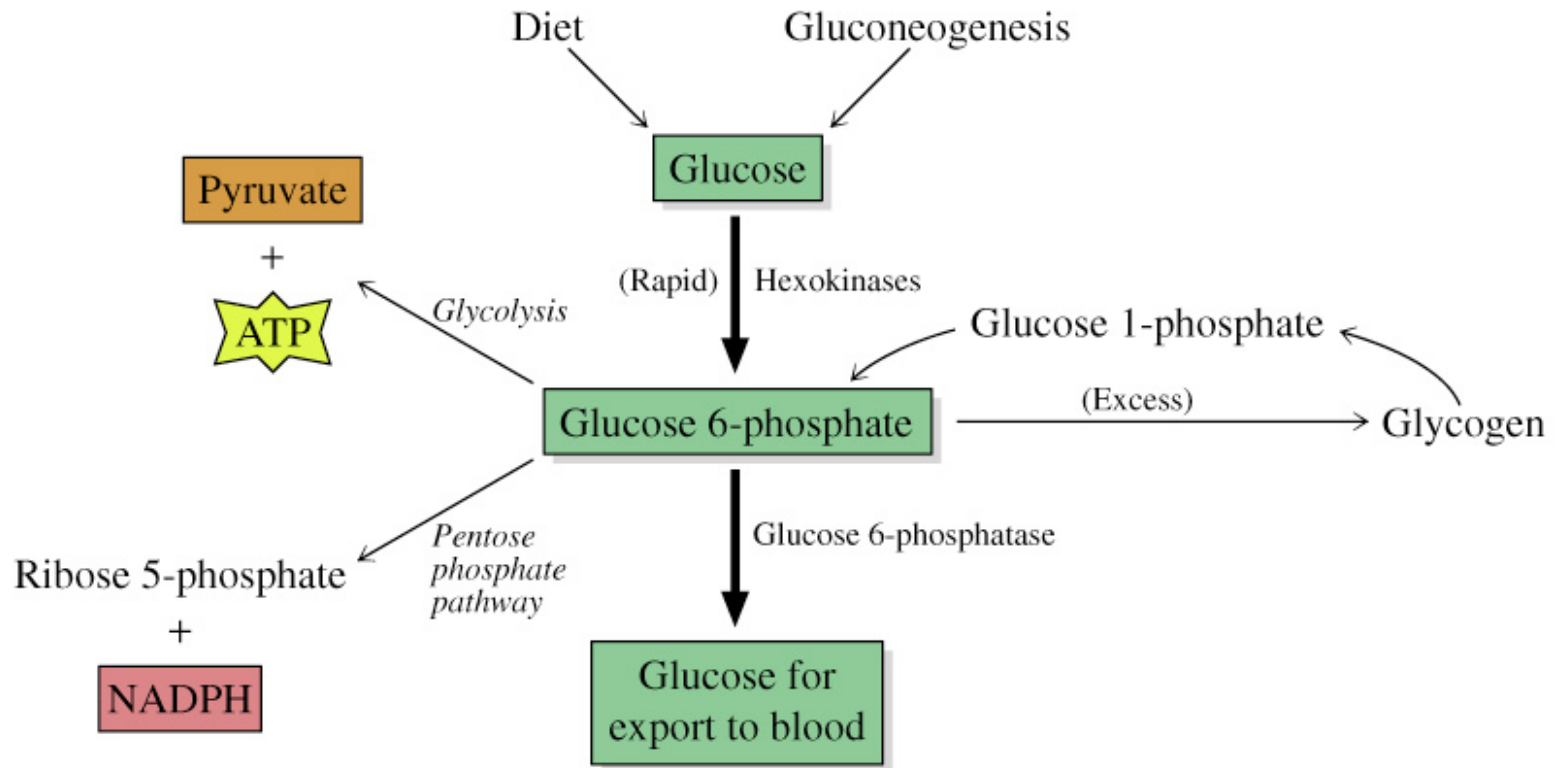


TABLE 20.3 Pentose phosphate pathway

Reaction	Enzyme
Oxidative phase	
Glucose 6-phosphate + NADP ⁺ \longrightarrow 6-phosphoglucono- δ -lactone + NADPH + H ⁺	Glucose 6-phosphate dehydrogenase
6-Phosphoglucono- δ -lactone + H ₂ O \longrightarrow 6-phosphogluconate + H ⁺	Lactonase
6-Phosphogluconate + NADP ⁺ \longrightarrow ribulose 5-phosphate + CO ₂ + NADPH	6-Phosphogluconate dehydrogenase
Nonoxidative Phase	
Ribulose 5-phosphate \rightleftharpoons ribose 5-phosphate	Phosphopentose isomerase
Ribulose 5-phosphate \rightleftharpoons xylulose 5-phosphate	Phosphopentose epimerase
Xylulose 5-phosphate + ribose 5-phosphate \rightleftharpoons sedoheptulose 7-phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	Transketolase
Sedoheptulose 7-phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate \rightleftharpoons fructose 6-phosphate + erythrose 4-phosphate	Transaldolase
Xylulose 5-phosphate + erythrose 4-phosphate \rightleftharpoons fructose 6-phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	Transketolase

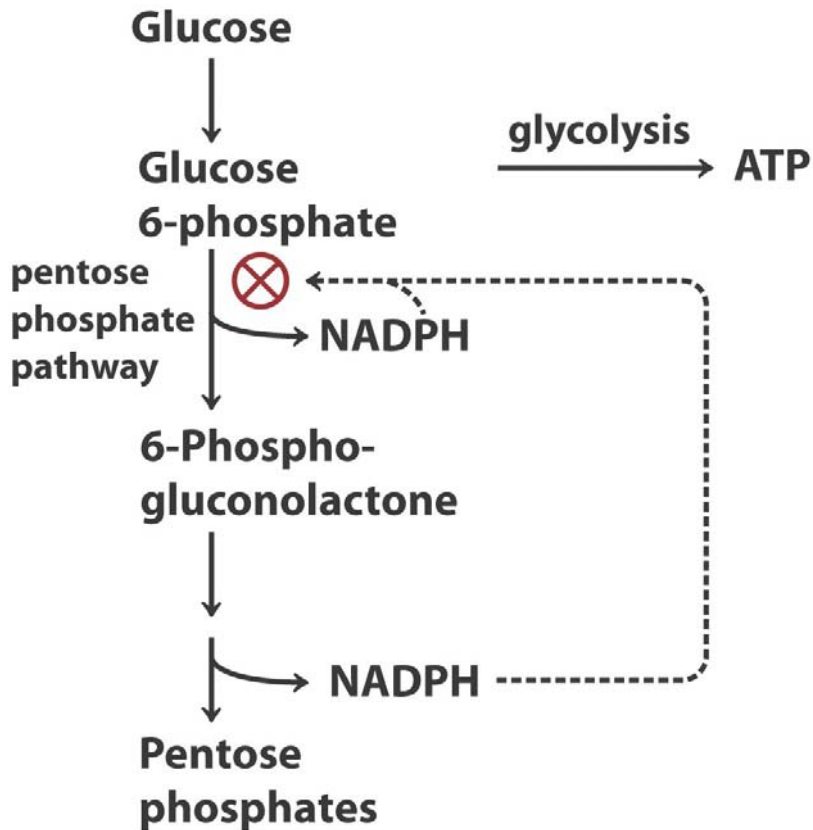
Regulación Ruta de las pentosas fosfato/glicolisis



Glucosa 6-fosfato puede ser metabolizada tanto en glicolisis como en la ruta de las pentosas fosfato. ¿Cómo se reparte su flujo hacia estas rutas?

- necesidad de **ATP**: Glucosa 6-fosfato se canaliza hacia **glicolisis**
- necesidad de **NADPH o ribosa 5-fosfato**: Glucosa 6-fosfato se dirige hacia **ruta de las pentosas fosfato**.

Regulación Ruta de las pentosas fosfato/glicolisis

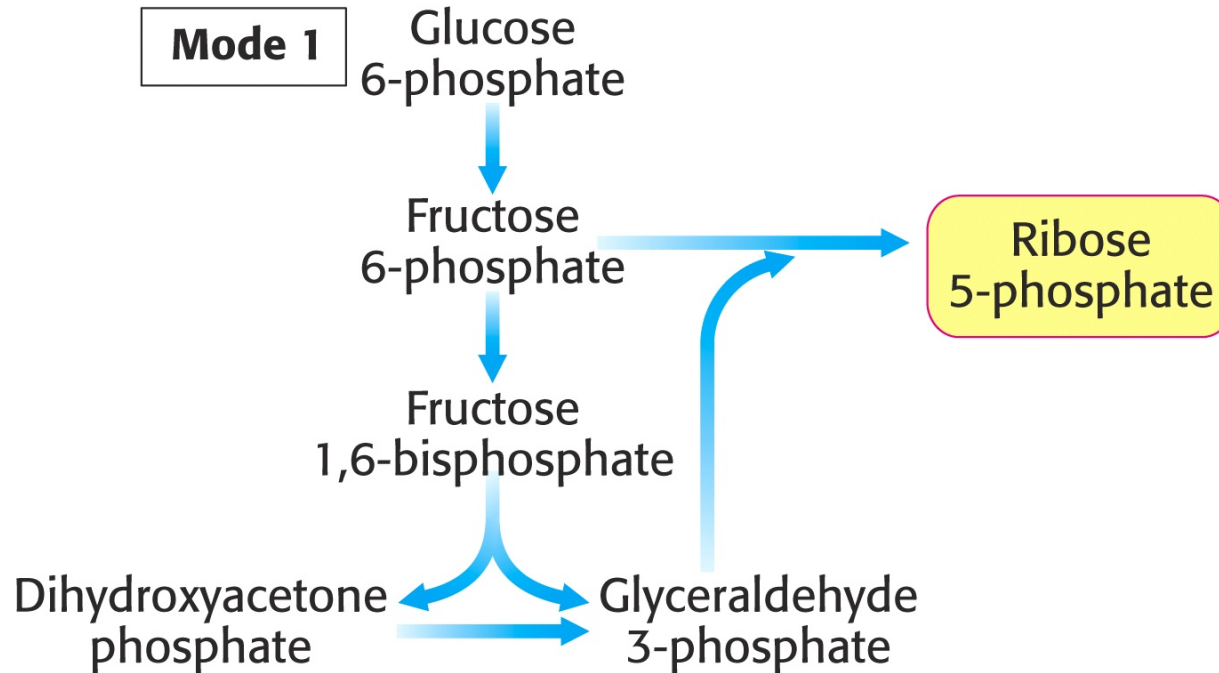


- La entrada de Glucosa 6-fosfato en la ruta de las pentosas fosfato esta controlada a nivel del **primer paso**: su oxidación a 6-fosfogluconolactona.
- Controlado por dos factores:
 - **El nivel de NADP+ disponible.** A medida que el NADPH sea consumido por procesos biosinteticos, el aumento en los niveles de NADP+ estimula la ruta de las pentosas fosfato para obtener más NADPH
 - **NADPH es un inhibidor potente de Glucosa 6-P deshidrogenasa** ya que compite con NADP+ por el mismo sitio de unión al enzima

- Por otro lado, el control de la fase no oxidativa depende de la disponibilidad de sustratos

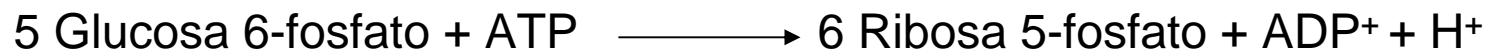
Regulación Ruta de las pentosas fosfato/glicolisis

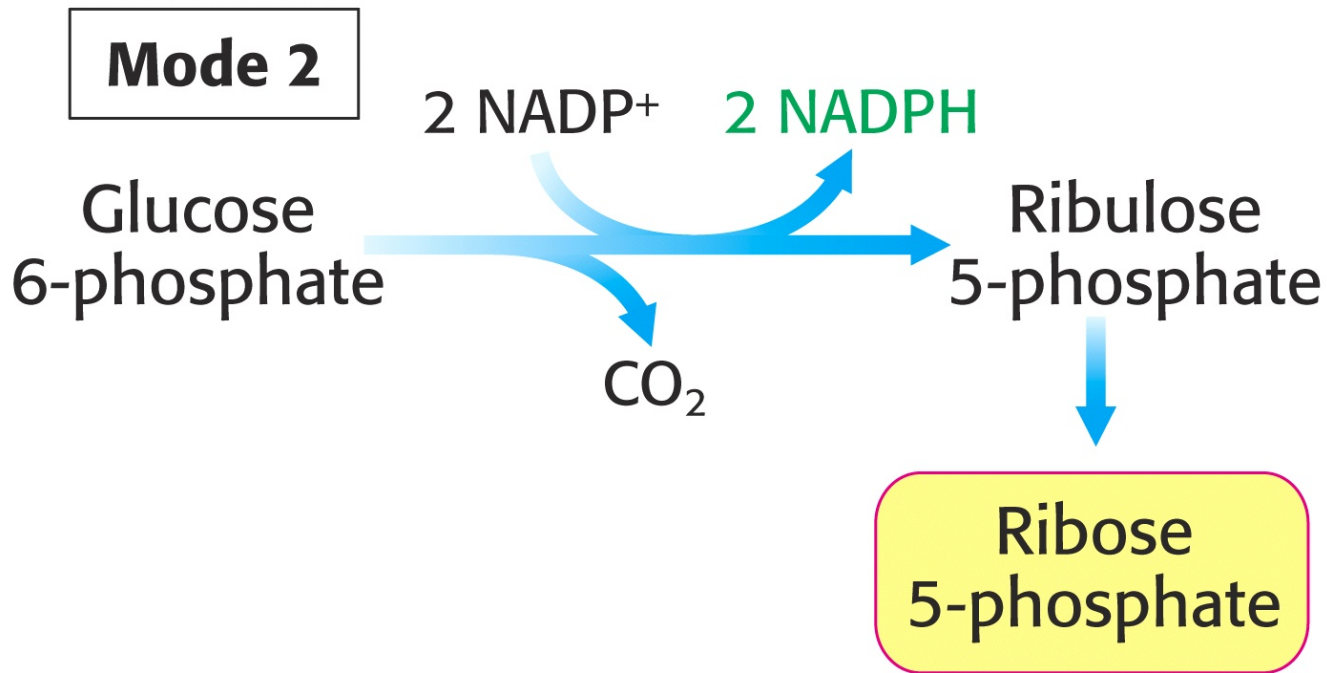
- Podemos estudiar el metabolismo de la glucosa 6 fosfato en cuatro situaciones diferentes:
 - 1) Se necesita más Ribosa 5-fosfato que NADPH:
 - Células en división rápida que necesitan Ribosa 5-fosfato para síntesis de nucleótidos precursores de DNA.
 - 2) Se necesita tanto Ribosa 5-fosfato como NADPH
 - 3) Se necesita más NADPH que Ribosa 5-fosfato:
 - Tejido adiposo necesita niveles elevados de NADPH para síntesis de ácidos grasos
 - 4) Se necesita NADPH y ATP



1) Se necesita más Ribosa 5-fosfato que NADPH:

- Células en división rápida que necesitan Ribosa 5-fosfato para síntesis de nucleótidos precursores de DNA.
- Fase oxidativa: inactivada
- Glucosa 6-P pasa a glicolisis formando Fructosa 6-fosfato y Gliceraldehido 3- fosfato, que pasan a formar Ribosa -5-fosfato mediante fase no oxidativa.

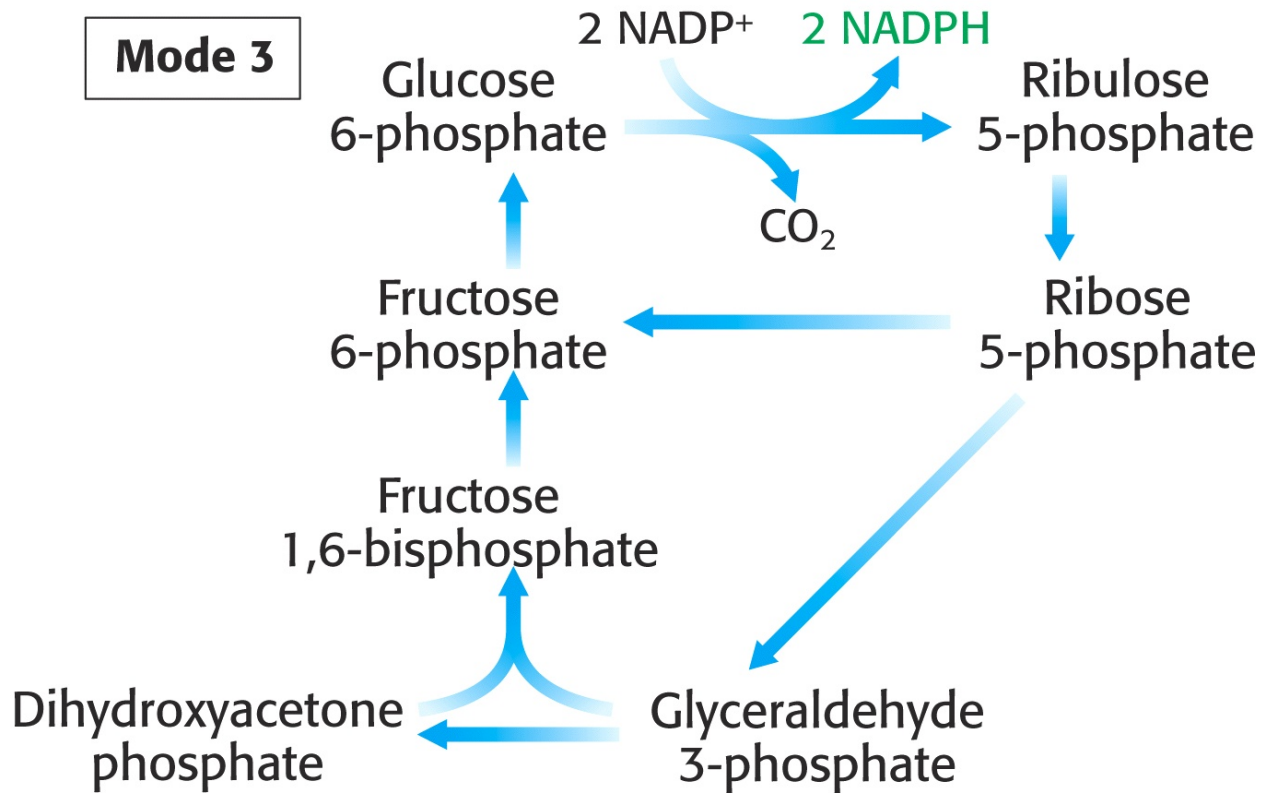




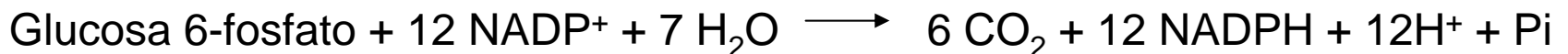
2) Se necesita tanto Ribosa 5-fosfato como NADPH

- Fase oxidativa: activada
- Producción de Ribulosa 5-fosfato que pasará a Ribosa 5-fosfato mediante fosfopentosa isomerasa

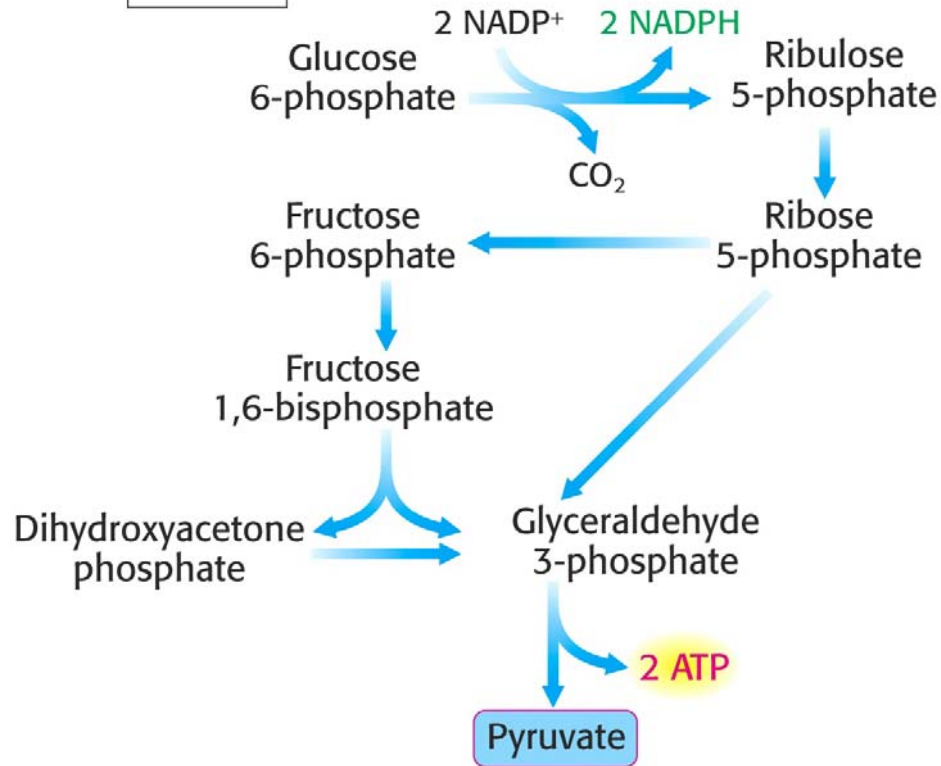


Mode 3**3) Se necesita más NADPH que Ribosa 5-fosfato:**

- Tejido adiposo necesita niveles elevados de NADPH para síntesis de ácidos grasos
- Fase oxidativa: activada
- Fase no oxidativa produce Fructosa 6-fosfato y gliceraldehido 3 fosfato que regeneran Glucosa 6-fosfato mediante reacciones de la gluconeogénesis

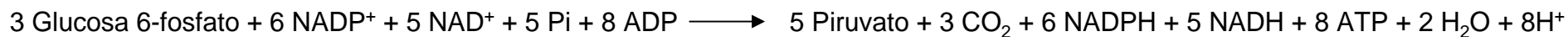


Mode 4

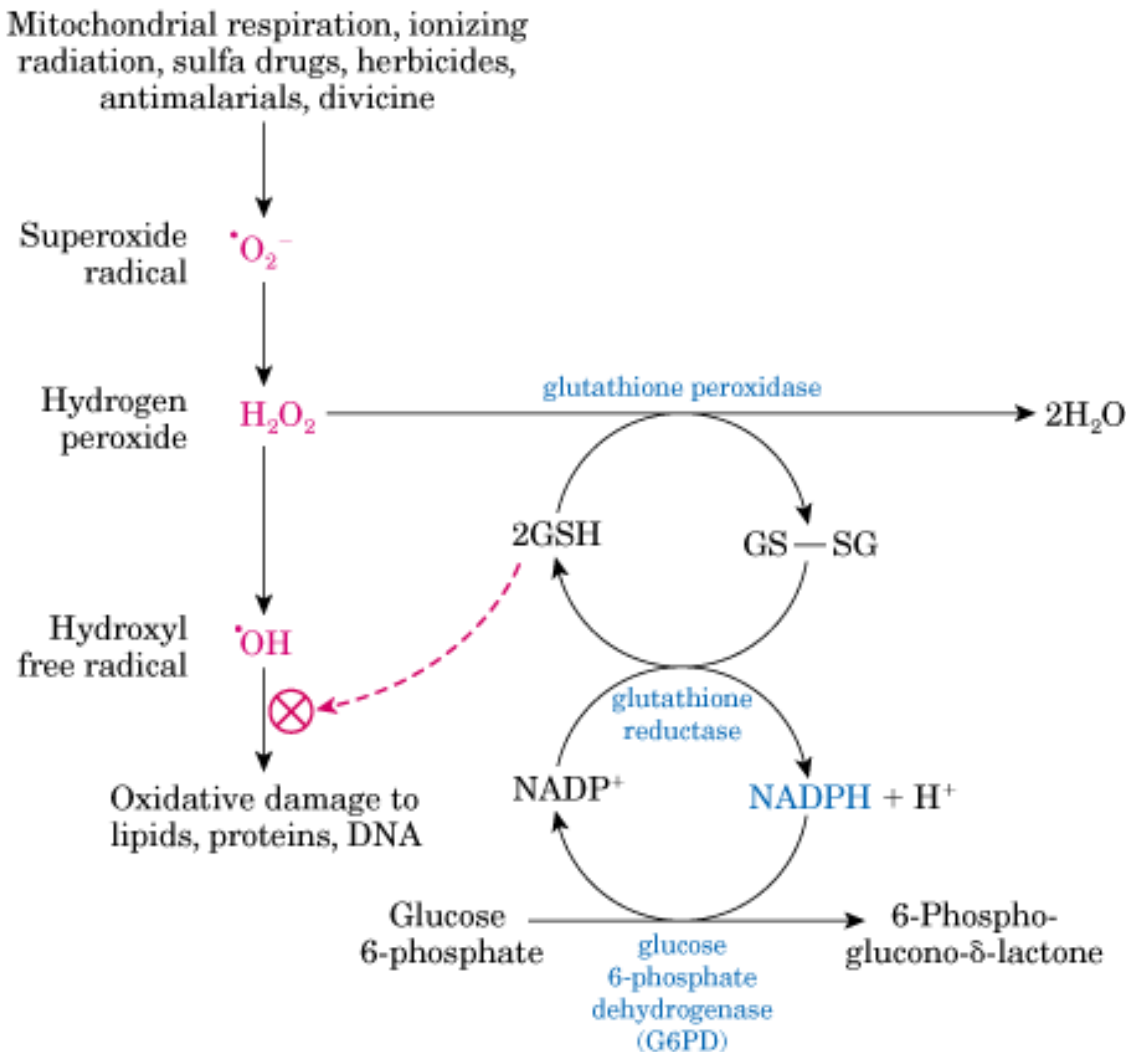


4) Se necesita NADPH y ATP

- Fase oxidativa activada
- Fase no oxidativa produce Fructosa 6-fosfato y gliceraldehido 3 fosfato que dan lugar a piruvato+ATP mediante reacciones de glicolisis.
- Piruvato a su vez puede ser oxidado para generar más ATP



NADPH aparte de ser utilizado para reacciones de biosíntesis juega un papel importante en la protección frente a especies reactivas de oxígeno (ROS): regeneración del glutathion reducido para mantener el estado reducido normal de la célula.

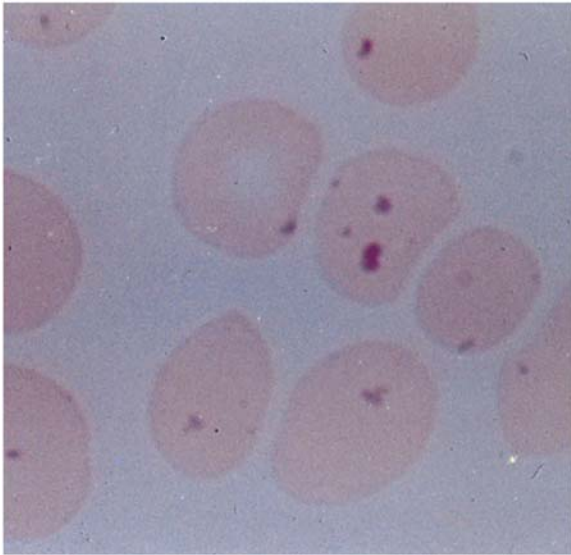


Implicaciones: niveles bajos de glucosa 6-fosfato implican mayor sensibilidad a estrés oxidativo.

Eritrocitos: mayor importancia todavía dado que al carecer de mitocondrias la ruta de las pentosas fosfato es su única manera de mantener los niveles de poder reductor necesarios para mantener el grupo hemo de la hemoglobina en estado reducido..

Anemia hemolítica: deficiencia en glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

- Estos individuos presentan niveles menores de NADPH y glutatión reducido
- Administración de fármaco contra la malaria: **primaquina, produce hemólisis**. Este fármaco produce estrés oxidativo, formación de peróxidos (normalmente beneficioso para atacar al agente patógeno). En los eritrocitos de estos individuos, al no poder neutralizarlos correctamente, se producen peroxidaciones de lípidos de membrana: deformación de membranas y rotura (hemólisis)



- Estos eritrocitos en presencia de este estrés oxidativo no son capaces de mantener grupo hemo ni Grupos sulfhidrilo de la hemoglobina reducidos: agregación de las moléculas de hemoglobina (corpúsculos de Heinz)

- Al mismo tiempo estos individuos presentan una **mayor resistencia a la malaria**, ya que los parásitos que producen esta enfermedad (*malaria falciparum*) necesitan glutatión reducido y los productos de la vida de pentosas fosfato para su desarrollo.