

Transparência – A bicicleta de Krebs

A bicicleta de Krebs – Fig 1

É o ciclo da uréia: parte ocorre na mitocôndria e parte no citosol. Antes de descobrir o ciclo de krebs, descobriu o da uréia.

Glutamina entra na mitocôndria.

Alanina pode entrar ou se transformar em piruvato antes de entrar.

O glutamato pode doar seu grupamento amino e virar alfa-cetoglutarato graças à glutamato desidrogenase se houver carência de intermediários no ciclo de krebs. (reação anaplerótica)

O grupamento amino é ativado pela carbamil fosfato sintetase 1 para entrar no ciclo da uréia. (Existe uma deficiência dessa enzima que também pode levar à hiperamonemia.) Através da ornitina transcarbamilase o grupamento amino entra na ornitina que se transforma em citrulina. A citrulina vai ser ativada por um grupamento fosfato pelo AMP, se transformado no intermediário citrulinil amp, para receber um outro grupamento amino vindo do aspartato (quando o oxalacetato recebe o grupamento amino do glutamato) para virar arginina succinato. A arginino succinato sintase catalisa a entrada dos aspartato na citrulina para sua transformação em arginina succinato. (a deficiência dessa enzima leva à citrulinemia). Arginino succinato liase quebra a arginina succinato e libera fumarato e arginina e sua deficiência leva ao acúmulo do mesmo desse intermediário, gerando acidemia argininosuccínica.

A arginase retira uréia da arginina e a catalisa sua transformação em ornitina. Sua deficiência gera arginemia.

15% da energia produzida por um aminoácido é gasta só no ciclo da uréia.

Alguns animais economizam água não excretando uréia. O girino excreta amônia. Já o sapo possui as enzimas para excretar uréia.

Pessoas com hiperamonemia ingerem alfacetoácidos de aminoácidos essenciais. Esses alfacetoácidos estão sem grupamento amino e precisam recebê-lo de aminoácidos não essenciais que você produz e isso evita que estes aminoácidos dirijam seus grupamentos aminos para o ciclo da uréia.

A vaca recicla bem a uréia porque passa esta para o rúmen onde bactérias sintetizam aminoácidos.

Toxidade da amônia – Fig 2

Pode gerar alcalose metabólica. Glutamato é utilizado para retirar o íon amônio. Ao se consumir glutamato que é um neurotransmissor, indutor de abertura de canais, e também um precursor do GABA. Então, vai haver falta de glutamato e de GABA.

Degradação de aminoácidos – Fig. 3

Transparência

Vias na e. coli para conversão de aminoácidos em acetil-coa para sua entrada no ciclo de krebs – Transparência. Algumas vias não ocorrem em humanos, somente na bactéria.

A treonina é levada a glicina é única relação que não é compartilhada por humanos.

Cofatores importantes que atuam transferindo grupamentos:

- 1) Piridoxal fosfato ou vitamina B6: transferência de grupamentos aminos. (transaminases)
- 2) Biotina transfere carbono na forma mais oxidada, ou seja, CO₂, convertendo piruvato em oxalacetato;
- 3) Tetrahidrofolato: que transfere grupamento carbônico na forma reduzida intermediária; folato deriva do ácido fólico, produzido por bactérias e não pelos humanos.
- 4) S-adenosil-metionina: idem tetrahidrofolato.
- 5) Tetraidrobiopterina: envolvida em reações de oxi-redução. Junto de um NadH e Nad⁺ que o regenera. Presente na fenilalanina hidroxilase adição de um OH na fenilalanina para convertê-la em tirosina. Glutamato pode doar seu grupamento amônio para o ciclo da uréia e se transformar em alfacetoglutarato.
- 6) Tiamina: Cofator da piruvato desidrogenase;
- 7) Lipoato: Cofator da piruvato desidrogenase.

Hiperglicinemia não cetônica é uma doença que leva ao acúmulo de glicina pela deficiência de glicina sintase.

Transparência

Alfacetodipato é proveniente tanto de lisina quanto de triptofano. Ou seja, a via de degradação do triptofano é por dois lugares.

Aminoácidos também podem gerar corpos cetônicos (que provém também de ácidos graxos).

Fenilcetonúria: Problema na fenilalanina hidroxilase (oxigenase).

Tirosina não é essencial, mas precisa de fenilalanina para ser sintetizada. Tirosina da origem a melanina, dopamina e epinefrina.

Indivíduos com fenilcetonúria devem receber tirosina.

Tetraidropterina (Transparência) catalisa a reação de fenilalanina para tirosina. A deficiência da fenilalanina hidroxilase gera fenilcetonúria e isso gera fenilacetato e fenilactato. A urina possui cheiro característico. Tirosina deve ser administrada na dieta e não deve ser dado aspartame pela estrutura semelhante que também pode ser levado a fenilacetato e fenilactato. A fenilalanina é tóxica porque compete com outros aminoácidos, entre eles, o triptofano, na barreira hematoencefálica pela absorção. Diminui a absorção dos outros aminoácidos. A dihidropterina é convertida pela dihidropterina redutase em tetrahidropterina (cofator da fenilalanina hidroxilase). Deficiência na dihidropterina redutase não permite regeneração da tetrahidropterina e há um acúmulo de fenilalanina. Então, é bom nesse caso adicionar tetrahidropterina na dieta (mesmo sendo muito instável) já que essa substância também auxilia o triptofano a ser convertido em serotonina.

Transparência – O caminho da fenilalanina.

Tirosina é convertida em para-hidroxi-fenilpiruvato. O acúmulo é a tirosinemia I. Também gera tirosinemia II se não convertê-la em omogetisato. Acúmulo de omogetisato (omogestisato 1,2 desoxigenase) é excretado na urina e esta fica bastante escura. (alcaptonúria). Maleacetato passa por reações até virar acetil-coa.

Citocromo P450 é uma oxigenase presente no REL torna fármacos hidrofóbicos mais solúveis para ser excretado. Um exemplo de fármaco é o paracetamol que é convertido em um hepatotóxico. Ou seja, esse citocromo pode tornar um fármaco com maior efeito terapêutico mas também mais tóxico.

Triptofano (Transparência):

- É um precursor da serotonina: causa tranqüilidade em machos e sonolência em fêmeas.
- É um precursor de indol acetato: fator de crescimento vegetal.
- É um precursor da niacina que é um precursor do NAD e NADP.

Aminoácidos que levam ao alfacetoglutarato

Transparência

Arginina → Ornitina → Glutamato → alfacetoglutarato.

Glutamato desidrogenase funciona mais quando o ciclo de krebs precisa de intermediários.

O glutamato doa seu grupamento amino para o oxalacetato e o transforma em aspartato também fornece grupamento amino para o ciclo da uréia, entrando em outro ponto do ciclo de krebs.

Aminoácidos que levam a succinil-coA:

Transparência

Aminoácidos que levam a acetoacetil-CoA são chamados de cetogênicos.

Metionina (aa. essencial) é transformada em homocisteína porque perdeu um grupo CH₃ pela adenosilmetiona. Um molécula de serina entra e sai uma e cisteína e forma-se o alfacetobutirato.

Treonina (nos mamíferos) vai a alfacetobutirato.

Esse alfacetobutirato assim como a isoleucina e valina são levados a propionil-CoA convertido finalmente em succinil-CoA que finalmente entra no ciclo de krebs.

Ácidos graxos ímpares também levam a propionil-CoA.

Deficiência na metilmalonil-CoA mutase gera **Acidemia metilmalônica**. (tabela 17.2 e adendo 17.2) que é o excesso de metilmalonil-CoA.

Fig 4 – aminoácidos que levam ao oxalacetato.

Biossíntese de carboidratos

1) Gliconeogênese

- Ocorre no fígado e um pouco no córtex renal.

1.a) Em relação à via glicolítica algumas enzimas são diferentes, compartimentos diferentes, etc. Nos pontos irreversíveis da via glicolítica tem-se contornos para o retorno.

Frutose-6-P pela PFK1 vira frutose-1,6-biP. O retorno ocorre pela 1,6 frutose bifosfatase 1 (FBPASE1). Para atuação desta é necessário inibir a PFK1. Aí entra em ação a FBPASE 2. (frutose 1,6 bifosfatase 2). PFK2 ativa PFK1 formando frutose-2,6-biP (a partir de frutose-6-P) e esta por sua vez ativa PFK1. A PFK-2 deve estar inibida quando da gliconeogênese.

Contorno da piruvato quinase. (Transparência) Esse contorno gasta menos energia. O piruvato entra na mitocôndria, mas como é necessário a síntese de glicose não vai ser transformado em acetil-coa e sim em oxalacetato pela piruvato carboxilase. Acetil-CoA em excesso ativa NadH desidrogenase e ativa piruvato carboxilase. O oxalacetato é transformado em malato pela oxidação do NadH que sai da mitocôndria. Lá fora malato é transformado em oxalacetato. Ativa-se o piruvato em oxalacetato para voltar a ser fosfoenolpiruvato. O Nad⁺ é reduzido a NadH quando da transformação de malato em oxalacetato. O NadH vai para a transformação de 1,3-bifosfoglicerato em Gliceraldeído-3-P. A conversão do oxalacetato antes em malato é para fornecer elétrons para o NAD⁺ do lado de fora, para que ele possa ser reduzido e ir exercer sua função no 1,3-bifosfoglicerato.

O oxalacetato para ser transformado em fosfoenolpiruvato gasta energia. Aumenta a concentração de fosfoenolpiruvato e se transforma em 2 fosfoglicerato. Depois em 3 fosfoglicerato. Depois gliceraldeído-3-P. A aldolase é convertida em glicose-1,6-biP. Aí a FBPase1 está ativa pela ação do glucagon enquanto a PFK1 está inativa. A FBPase2 quebra a frutose-2,6-biP. A frutose-6-P pela fosfoexoseisomerase. Aí a glicose-6 está numa reação irreversível pela hexoquinase.

Aí atua a glicose-6-fosfatase que a transforma em glicose para jogar nos outros tecidos.

Transparência de estimulação pelo glucagon sobre PFK2 e FTPase2.

Glucagon ativa adenilato ciclase que ativa amp cíclico que ativa a quinase dependente de AMP.

Explicar diferenças entre a via glicolítica e a gliconeogênese.

Via glicolítica PFK1 ativada porque pfk2 está sintetizando f2,6 bip.

Transparência: piruvato derivado de lactato. Lactato desidrogenase catalisa reação inversa e como já houve formação do NADH não há necessidade de transformação de oxalacetato em malato quando o piruvato entra na mitocôndria para sofrer a série de reações.

Transparência: glicose convertida em glicogênio. Para entrar no glicogênio a glicose precisa receber um nucleotídeo difosfato, o UDP. Esse UDP ativa o açúcar a fazer parte do glicogênio. A glicogênio sintase faz a síntese do glicogênio, o contrário da fosforilase do glicogênio. Essa reação possui delta g positivo, entretanto a quebra dos fosfatos mantém essa via funcionando. Quem adiciona esse UDP é udp glicose pirofosforilase.

Agora a UDP-glicose está pronta para entrar no polímero chamado glicogênio (transparência) através de ligação alfa 1-4 pela glicogênio sintase. As ramificações alfa 1-6 são realizadas pela enzima ramificadora do glicogênio. A glicogênio sintase age a partir de um molde feito pela glicogenina que após a síntese fica no centro do glicogênio.

A alfa lactobumina é liberada em fêmeas que vão amamentar e ao se ligar a galactosil transferase faz com que a UDP-galactose sintetize alfa-lactose em vez de se unir com a N-acetil-glicosamina para formar um composto que formará glicoproteínas.

1.b) Glicose: principal fonte de energia para cérebro (mais ou menos 120 gramas de glicose/dia), eritrócitos, testículos, etc.

No fígado existe a glicose-6-fosfatase que permite a perda do fosfato e da carga negativa e que a glicose vá para a corrente sanguínea.

Obs: Ciclo de Cori, glicose-alanina, etc.