

Pentózový cyklus, metabolismus fruktózy, galaktózy a kyseliny glukuronové

Náplň podkapitoly:

1. Pentózový cyklus (hexóزامonofosfátový zkrat)
2. Metabolismus fruktózy
3. Metabolismus galaktózy
4. Přeměna glukózy na kyselinu glukuronovou a její využití

Pentózový cyklus

Pentózový cyklus umožňuje **přímou oxidaci glukózy** na CO_2 bez zahrnutí Krebsova cyklu a dýchacího řetězce.

Jako kofaktor dehydrogenáz se v pentózovém cyklu využívají molekuly koenzymu NADP^+ , jež se po přijetí redukčních ekvivalentů (atomů H) redukuje na $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Ty se mohou v buňce uplatnit na mnoha místech – slouží jako zdroje redukčních ekvivalentů při biosyntézách (např. syntéza mastných kyselin nebo steroidních látek), napomáhají antioxidační ochraně buněk (mj. systém glutathionu), či se účastní metabolismu cizorodých látek.

V pentózovém cyklu může dále vznikat **ribóza-5-P** (prekurzor při syntéze nukleových kyselin) či mnoho jiných monosacharidů.

Účelem pentózového cyklu není přímý zisk energie, protože NADPH se nemůže oxidovat v dýchacím řetězci, ale spíše:

- 1) **zisk NADPH** – pentózový cyklus je hlavním producentem NADPH v buňce;
- 2) **zisk ribóza-5-P;**
- 3) **vzájemné přeměny monosacharidů**, užitá např. při syntéze glykoproteinů.

Pentózový cyklus je lokalizován v cytosolu (zejména buněk jater, tukové tkáně, varlat, kůry nadledvin, dále pak v erythrocytech či v laktující mléčné žláze, enzymy se ale vyskytují ve všech tkáních).

V rámci pentózového cyklu můžeme rozlišit dvě základní fáze – **oxidační** a **neoxidační** (regenerační).

Oxidační (oxidativní) fáze

Pentózový cyklus je katabolický děj, který poskytuje redukované kofaktory NADPH a pětiuhlíkaté sacharidy neboli pentózy. Jedná se o metabolickou přeměnu glukózy, jejímž cílem není vytvoření ATP .

Průběh oxidativní fáze pentózového cyklu

Během **oxidativní fáze** pentózového cyklu dochází k oxidaci molekuly *glukózy-6-P* na molekulu *ribulóza-5-P*. Současně se uvolňuje CO_2 a získají se dvě molekuly $\text{NADPH} + \text{H}^+$.

Její průběh souhrnně zachycuje následující rovnice:



Z reakcí první fáze je důležitá úvodní reakce katalyzovaná *glukóza-6-fosfátdehydrogenázou*. Tato **nevratná** reakce je totiž hlavním regulačním krokem pentózového cyklu.

Rychlost oxidativní fáze pentózové cyklu

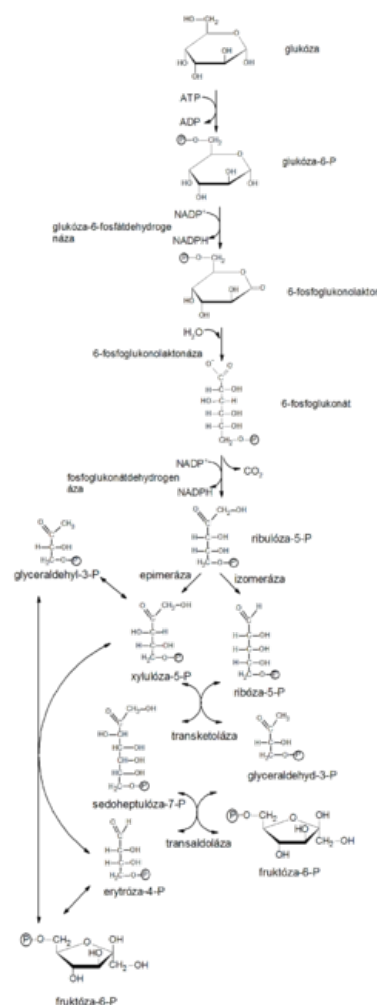


Schéma pentózového cyklu

Rychlost celé metabolické dráhy se odvíjí od činnosti dvou dehydrogenačních reakcí, které závisejí na dostupnosti NADP^+ (tedy oxidované formy koenzymu). Při nedostatku NADP^+ rychlost pentózového cyklu klesá, jinými slovy: nadbytek NADPH *zpomaluje* oxidativní fázi pentózového cyklu.

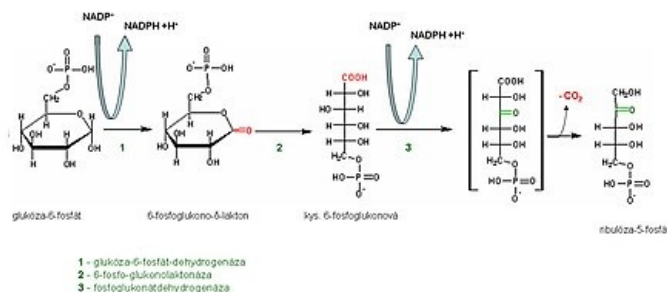


Schéma oxidativní fáze pentózového cyklu

Pentózový cyklus je katabolický děj, který poskytuje redukované kofaktory NADPH a pětiuhlíkaté sacharidy neboli pentózy. Jedná se o metabolickou přeměnu glukózy, jejímž cílem není vytvoření ATP.

Průběh regenerační fáze pentózového cyklu

V regenerační fázi dochází k vzájemným přeměnám fosforylovaných molekul monosacharidů.

Tyto reakce jsou **volně reverzibilní** (vratné).

Základní schéma

Základní schéma regenerační fáze pentózového cyklu bychom mohli zjednodušeně zapsat jako:

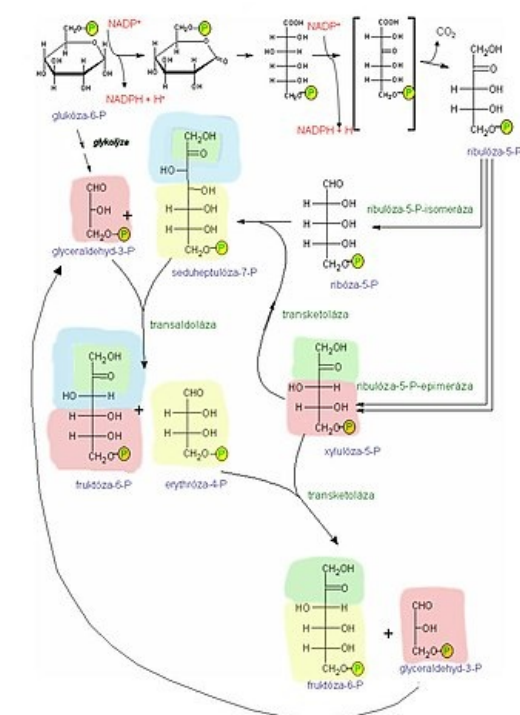


Detailnější schéma

Při detailnějším pohledu:

1) Přeměna *ribulóza-5-P* na *ribóza-5-P* (ketóza se mění pomocí izomerázy na aldózu) či na *xylulózu-5-P* (katalyzuje epimeráza)

2) Následuje dvojice reakcí vyjádřená rovnicemi:



Pentózový cyklus

Tyto reakce katalyzují dvě transferázy – *transketoláza* a *transaldoláza*.

Transketoláza transportuje dvouuhlíkaté jednotky z *xylulóza-5-P* (ketóza) na *ribóza-5-P* za vzniku *glyceraldehyd-3-P* a *sedoheptulóza-7-P* (kofaktorem enzymu je derivát vitamínu B1 – *thiamindifosfát*).

Transaldoláza přenáší tříuhlíkaté jednotky ze *sedoheptulóza-7-P* (ketóza) na aldehydovou skupinu *glyceraldehyd-3-P*.

Obecně platí, že uhlíkaté štěpy (C_3 - a C_2 -jednotky) vznikají z ketóz a jejich příjemcem se stávají aldózy.

Výsledkem je, že z ketózy vznikne kratší aldóza a z aldózy delší ketóza.

3) Aby se nehromadila nepotřebná *erytróza-4-P*, následuje její reakce s *xylulóza-5-P*:



Výsledné produkty druhé fáze, *fruktóza-6-P* a *glyceraldehyd-3-P*, mohou být reakcemi glykolýzy a glukoneogeneze (probíhají také v cytoplasmě) buď spáleny, nebo přeměněny na *glukóza-6-P*. Ta může opět vstoupit do oxidativní fáze cyklu, a pentózový cyklus se tedy uzavírá. Na tomto místě jasně vidíme, jak se glykolýza/glukoneogeneze úzce propojuje s pentózovým cyklem.

Někdy se dokonce můžeme setkat s tvrzením, že pentózový cyklus je jejich odbočkou.

Pohlížíme-li na pentózový cyklus jako na **alternativní cestu oxidace glukózy**, můžeme napsat sumární rovnici:



K tomuto dochází, pokud buňka potřebuje **maximalizovat zisk NADPH**.

Pentózový cyklus může ale také sloužit jako zdroj *ribóza-5-P* či jiných monosacharidů. Jestli je buňka potřebuje (a nevyžaduje NADPH), může dojít k otočení druhé fáze cyklu a opačným sledem reakcí se z glykolýzy naopak odčerpává *glyceraldehyd-3-P* a *fruktóza-6-P* a postupně se mění na *ribóza-5-P* či ostatní monosacharidy.

Regulace pentózového cyklu

Jak již zaznělo výše, pentózový cyklus je regulován na úrovni dostupnosti koenzymu NADP^+ . Není-li vznikající redukovaná forma NADPH odčerpávána a reoxidována v jiných metabolických procesech, dochází k inhibici reakcí, které vyžadují oxidovanou formu tohoto koenzymu. Redukci NADP^+ na NADPH katalyzuje *glukóza-6-fosfátdehydrogenáza* a *6-fosfoglukonátdehydrogenáza*. Syntézu klíčových enzymů rovněž indukuje inzulin. Prolaktin činí totéž během laktace.

Klinická korelace:

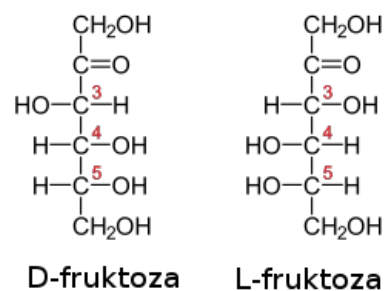
Deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy se považuje za celosvětově nejrozšířenější enzymatický defekt – počet postižených se odhaduje na 400 miliónů osob (převážně v Africe, Středomoří, Středním východě a v Asii). Jedním z jeho důsledků je vznik **hemolytické anémie** (pro narušení antioxidačních systémů erytrocytů). Blížší informace můžete najít v multimediálních skriptech Funkce buněk a lidského těla, 3. LF UK (<http://fbt.cz/skripta/v-krev-a-organy-imunitnih-o-systemu/4-hemostaza/>)

Metabolismus fruktózy

Fruktózu můžeme přijímat v potravě buď volnou (ovoce, med), nebo v podobě disacharidu sacharózy.

Ta je v trávicím traktu rozkládána sacharázou na fruktózu a glukózu. Fruktóza se vstřebává do enterocytů facilitovanou difúzí skrze specifický přenašeč. Menší část fruktózy se již v enterocytech přemění na glukózu (přes Glc-6-P), většina je ale vypuštěna do portální krve.

Metabolickým osudem fruktózy je její zapojení se do glykolýzy, k čemuž slouží dvě cesty s rozdílnou orgánovou lokalizací.



Osud fruktózy v těle

Osud fruktózy v játrech

Fruktóza je jednak velmi rychle vychytávána játry, kde je také metabolizována pomocí enzymu *fruktokinázy* specifického pro fosforylaci fruktózy. Podívejme se nyní na příslušnou reakci:



katalyzuje fruktokináza

Fruktóza-1-P není meziproduktem glykolýzy a jeho další přeměnu katalyzuje tzv. *aldoláza B* (odlišná od aldolázy A v glykolýze).

Štěpením Fruktózy-1-P vznikají dvě triózy – glyceraldehyd a dihydroxyacetonfosfát.

- **Dihydroxyacetonfosfát** se jako meziprodukt glykolýzy do ní může ihned zapojit.
- **Glyceraldehyd** má osud složitější. Může být fosforylován pomocí specifické kinázy na *glyceraldehyd-3-fosfát*, nebo může být redukován na *glycerol*.

Fosforylace je mnohem významnější, neboť slouží k napojení glyceraldehydu na glykolýzu.

Fruktóza-1-P → dihydroxyacetonfosfát + D-glyceraldehyd

katalyzuje specifická aldoláza B

Dihydroxyacetonfosfát → glyceraldehyd-3-P → glykolýza

D-glyceraldehyd → glyceraldehyd-3-P → glykolýza

nebo → **glycerol → glycerol-3-fosfát → triacylglyceroly**

Velmi vzácně se vyskytuje vrozený defekt aldolázy B podmiňující onemocnění zvané intolerance fruktózy, v jehož průběhu dochází ke hromadění Fru-1-P, což vyústí v dysbalanci metabolismu sacharidů.

Metabolismus fruktózy je **rychlejší** než metabolismus glukózy, neboť se obchází hlavní regulační (nejpomalejší) krok glykolýzy katalyzovaný *fosfofruktokinázou*. Výsledně to může vést ke zvýšené jaterní lipogenezi – z nadbytku vznikajícího pyruvátu (a následně AcCoA) vzniká nadměrné množství mastných kyselin a triacylglycerolů.

Alternativní osud fruktózy

V menší míře a také v jiných tkáních (např. ve svazech) je fruktóza fosforylována *hexokinázou*:

Fruktóza + ATP → fruktóza-6-P + ADP

Vzniklý Fruktóza-6-P je přímo meziproduktem glykolýzy, a cesta napojení fruktózy proto trvá mnohem kratší dobu. Hexokináza má ale pro fruktózu vyšší K_m a tedy nízkou afinitu.

Význam fruktózy pro spermie

Spermie využívají fruktózu jako svůj **hlavní energetický zdroj**.

Proto nepřekvapí, že v seminální tekutině je velmi vysoká koncentrace fruktózy (5–10 mmol/l), kterou produkují seminální žlázy z glukózy.

Nejdříve dochází k redukci glukózy na sorbitol, ten se následně oxiduje na fruktózu.

Metabolismus galaktózy

Galaktóza, *4-epimer glukózy*, je součástí mléčného cukru laktózy (disacharid). Tu v trávicím traktu štěpí enzym laktáza na galaktózu a glukózu. Tyto monosacharidy jsou následně vstřebány sekundárně aktivním transportem do enterocytů.

V játrech je galaktóza *galaktokinázou* fosforylována na galaktóza-1-P a následně přeměněna na glukózu:

Galaktóza-1-P + UDP-glukóza → UDP-galaktóza + glukóza-1-P

(katalyzuje hexóza-1-fosfáturidylyltransferáza)

UDP-galaktóza → UDP-glukóza

(katalyzuje 4-epimeráza)

Defekt *hexóza-1-fosfáturidylyltransferázy* podmiňuje vzácné onemocnění nazývané **galaktosemie**.

Galaktóza se při ní nemůže přeměnit na glukózu, a proto se hromadí v orgánech – játrech, erytrocytech, střevě, oční čočce, ledvinách, srdci či mozku.

Z galaktózy vzniká galaktitol (neboli dulcitol, cukerný alkohol vznikající redukcí galaktózy), který podmiňuje vznik **zákalu oční čočky**.

V léčbě se proto zcela zásadně ze stravy vylučují mléčné výrobky.

Přeměna glukózy na galaktózu

Galaktóza se v lidském těle využívá k syntéze laktózy v laktující mléčné žláze či při tvorbě glykoproteinů, proteoglykanů a glykolipidů. Jak již bylo uvedeno výše, vzájemná přeměna glukózy na galaktózu (a zpět) neprobíhá ve formě volných sacharidů. Ty musí být nejdříve aktivovány. Po aktivaci glukózy na *UDP-1-glukózu* dochází k její izomeraci na *UDP-galaktózu*:

UDP-1-glukóza ↔ UDP-galaktóza

(katalyzuje 4-epimeráza)

Vytvořená **UDP-galaktóza** je makroergní sloučenina a může se přímo využít k syntéze výše zmíněných sloučenin.

Syntéza laktózy probíhá **pouze v laktující mléčné žláze**. Slučují se při ní UDP-galaktóza s glukózou (katalyzuje galaktosyltransferáza).

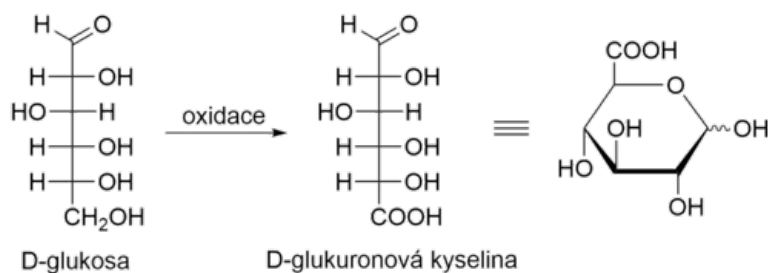
Laktaci podporuje prolaktin – peptidový hormon z adenohypofýzy.

Přeměna glukózy na kyselinu glukuronovou a její využití

Kyselina glukuronová patří mezi tzv. uronové kyseliny, základní součásti mnoha pro tělo významných látek – např. glykosaminoglykanů, a tedy i proteoglykanů.

Uronové kyseliny se mimo to využívají i jako **konjugační činidla** usnadňující vylučování mnoha endogenních i cizorodých látek. Kromě kyseliny glukuronové řadíme mezi uronové kyseliny i kyselinu *L-iduronovou* či *galaktouronovou*.

Tvorba kyseliny glukuronové z glukózy spočívá v oxidaci primární hydroxylové skupiny na C₆ molekuly glukózy na karboxylovou skupinu.



Přeměna glukózy na kyselinu glukuronovou

Před samotnou oxidací musí být ale molekula glukózy nejdříve převedena do aktivní formy – *UDP-glukózy*. Jednotlivé kroky přeměny glukózy na kyselinu glukuronovou probíhají tedy takto:

1) **Fosforylace glukózy** (katalyzuje hexokináza/glukokináza):



2) **Izomerace glukózy** (katalyzuje glukóza-6-fosfátisomeráza):



3) **Aktivace glukózy** – vazba UDP (katalyzuje UDP-glukózapyrofosforyláza):

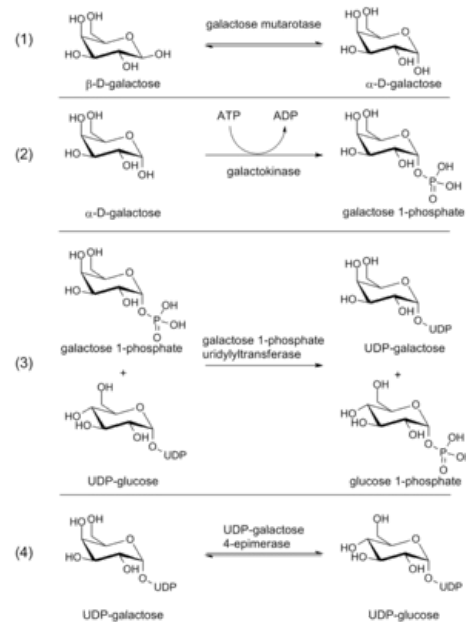


4) **Oxidace na glukuronát:**



UDP-glukuronát je aktivní formou kyseliny glukuronové a může vstoupit do mnoha reakcí.

Využití kyseliny glukuronové



Metabolismus galaktózy v játrech

Kyselina glukuronová je derivátem glukózy. Šestý uhlík glukózy je oxidován na karboxylovou skupinu a stává se tedy karboxylovou kyselinou. Je jednou ze tří karboxylových kyselin odvozených od glukózy, společně s kyselinou glukonovou a glukarovou.

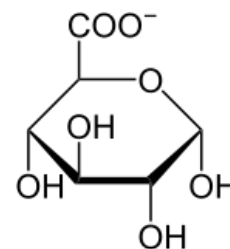
Využití kyseliny glukuronové

1) Syntéza proteoglykanů

2) Využití jako konjugačního činidla

Kyselina glukuronová se konjuguje s látkami špatně rozpustnými ve vodě (bilirubin, steroidní hormony, xenobiotika) **s cílem vyloučit** je z organismu.

Po navázání kyseliny glukuronové se nepolární sloučeniny stávají **rozpustnějšími** ve vodě a lépe se vylučují močí nebo žlučí. Klíčový enzym se nazývá *UDP - glukuronyltransferáza*. Více informací se dozvíte v multimedálních skriptech 3. LF UK (<http://fb.lt.cz/skripta/ix-travici-soustava/5-jatra-a-biotransformace-xenobiotik/>)



Kyselina glukuronová

Odkazy

Související články

- Karboxylové kyseliny
- Konjugace

Externí odkazy

- Kyselina glukuronová (česká wikipedie) (https://cs.wikipedia.org/wiki/Kyselina_glukuronov%C3%A1%7C)