



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

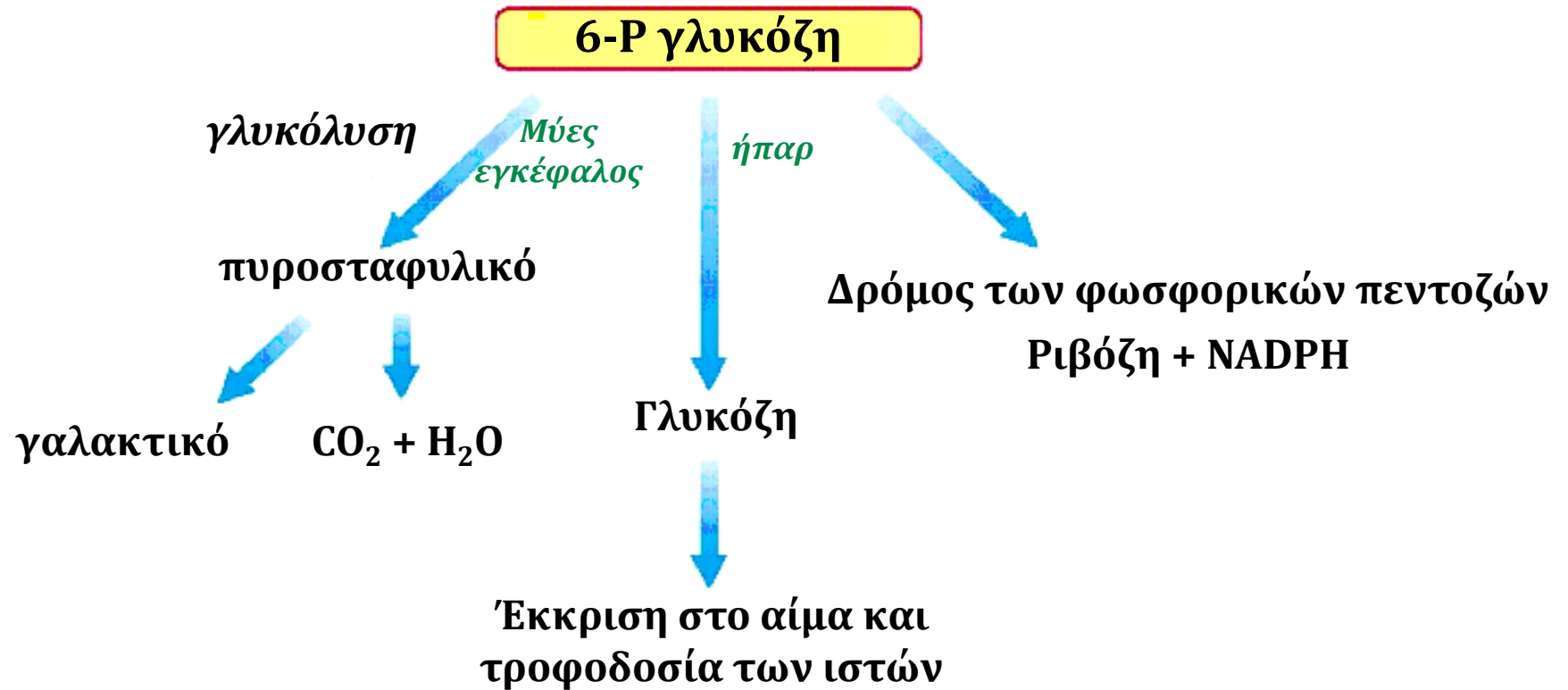
ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Δρόμος των φωσφορικών πεντοζών

Παναγιώτης Αδαμόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Βιολογίας, Ε.Κ.Π.Α

Εναλλακτικές μεταβολικές πορείες της γλυκόζης



Δρόμος των φωσφορικών πεντοζών

Pentose Phosphate Pathway (PPP)

Αποκαλείται επίσης

Οδός μονοφωσφορικών εξοζών

Μονοπάτι του φωσφογλυκονικού

Δρόμος των φωσφορικών πεντοζών

- Ο δρόμος των φωσφορικών πεντοζών λειτουργεί βασικά ως **αναβολικό μονοπάτι** του μεταβολισμού, το οποίο **χρησιμοποιεί τα έξι άτομα άνθρακα της γλυκόζης για τη σύνθεση πεντοζών και αναγωγικής δύναμης.**
- Ξεκινά με **6P-γλυκόζη** και οδηγεί στην **παραγωγή σακχάρων με τρία, τέσσερα, πέντε, έξι και επτά άτομα άνθρακα.**
- Παρόλα αυτά, το μεταβολικό αυτό μονοπάτι μπορεί κάτω από ειδικές συνθήκες να οξειδώσει πλήρως την γλυκόζη σε **CO₂** και **H₂O**.
- Στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό υπάρχουν **υψηλά επίπεδα των ενζύμων** του δρόμου των φωσφορικών πεντοζών.
- Στην πράξη το **30% της γλυκόζης** που μεταβολίζεται στο ήπαρ, χρησιμοποιεί το δρόμο των φωσφορικών πεντοζών.
- Αντίθετα, **τα ένζυμα του μονοπατιού απουσιάζουν** από τους **μυς**, στους οποίους η 6P-γλυκόζη χρησιμοποιείται κυρίως για την παραγωγή ενέργειας μέσω γλυκόλυσης και του κύκλου TCA.

Δρόμος των φωσφορικών πεντοζών

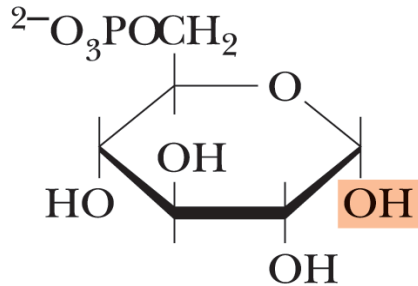
Οι αντιδράσεις που γίνονται στον δρόμο των φωσφορικών πεντοζών διακρίνονται σε δύο τμήματα:

1. τις **αντιδράσεις του οξειδωτικού μέρους** με σκοπό την παραγωγή πεντοζών και αναγωγικής δύναμης.
2. τις **μη οξειδωτικές αντιδράσεις**, με σκοπό την ενδομετατροπή των σακχάρων.

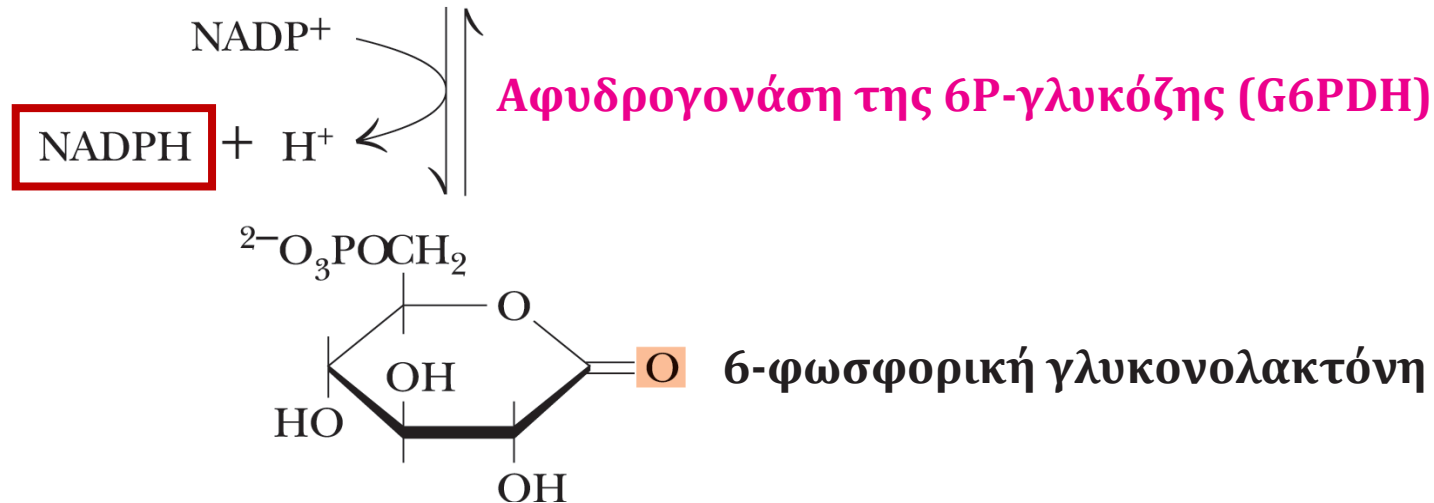
Αντιδράσεις οξειδωτικού μέρους

Βήμα 1

1^η οξείδωση



6-φωσφορική α -D- γλυκόζη

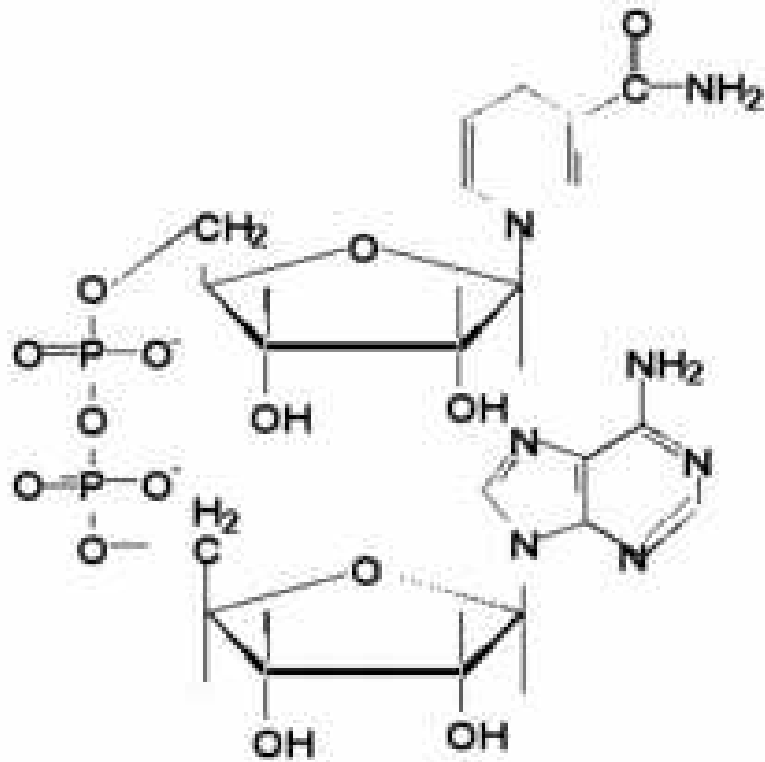


6-φωσφορική γλυκονολακτόνη

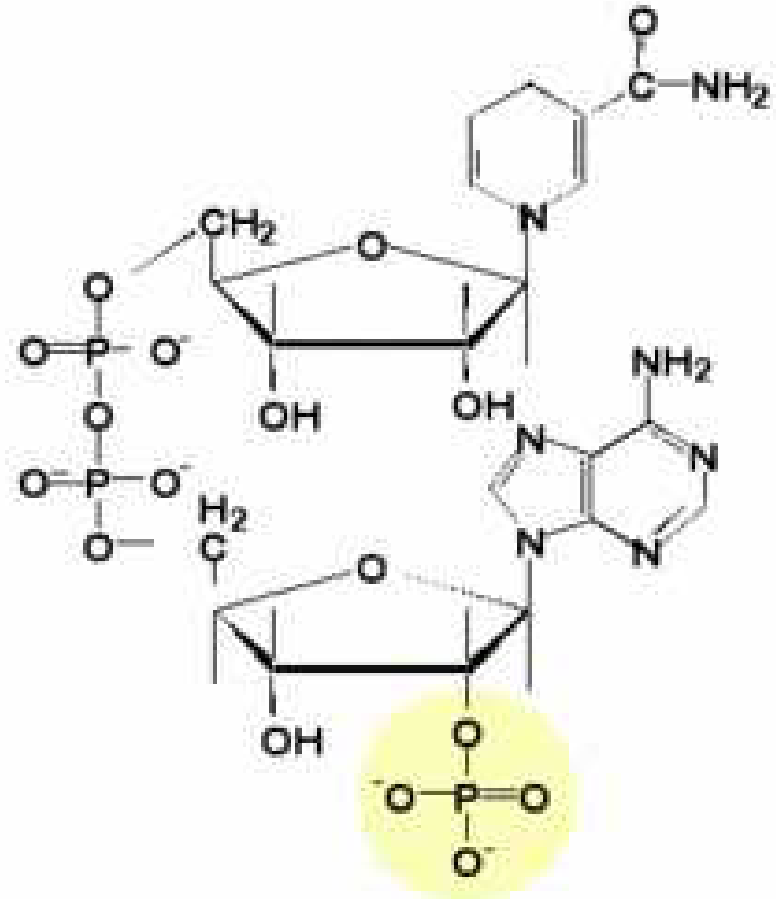
- Η αντίδραση της **G6PDH** είναι το περιοριστικό βήμα της ταχύτητας του μονοπατιού των φωσφορικών πεντοζών.
- Η αντίδραση είναι πρακτικά **μη αντιστρεπτή** και **αυστηρά ρυθμιζόμενη**.
- Η **G6PDH** αναστέλλεται ισχυρά από το προϊόν της, το NADPH.

NADH και NADPH

NADH



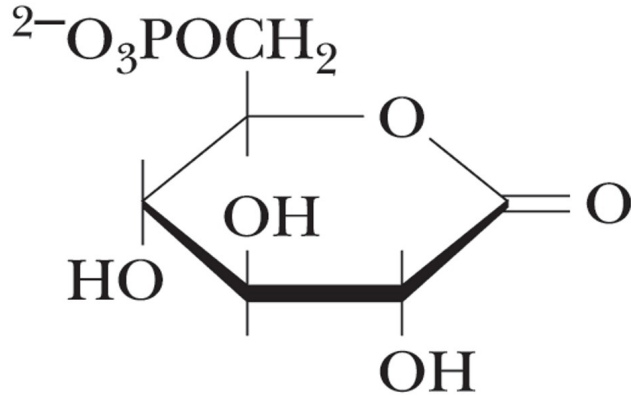
NADPH



Αντιδράσεις οξειδωτικού μέρους

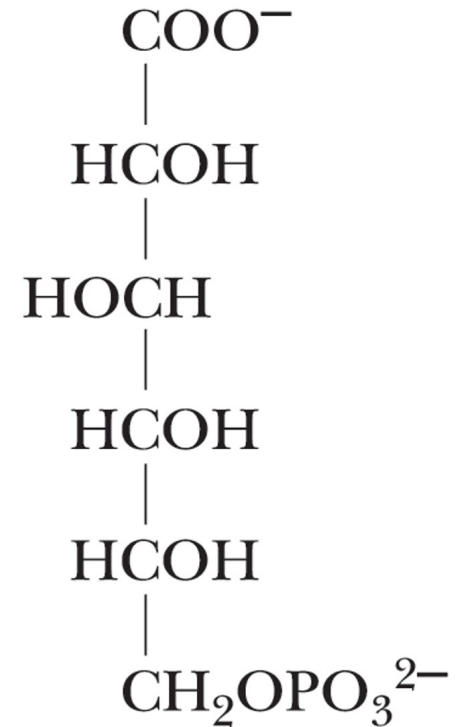
Βήμα 2

Υδρόλυση



6P-Γλυκονολακτόνη

Γλυκονολακτονάση



6-Φωσφογλυκονικό

- Η 6P-γλυκονολακτόνη που παράγεται στο πρώτο βήμα είναι υδρολυτικά ασταθής και γρήγορα υφίσταται μια **αυθόρμητη υδρόλυση** που ανοίγει το δακτύλιο.
- Το ένζυμο **γλυκονολακτονάση** επιταχύνει αυτή την αντίδραση.

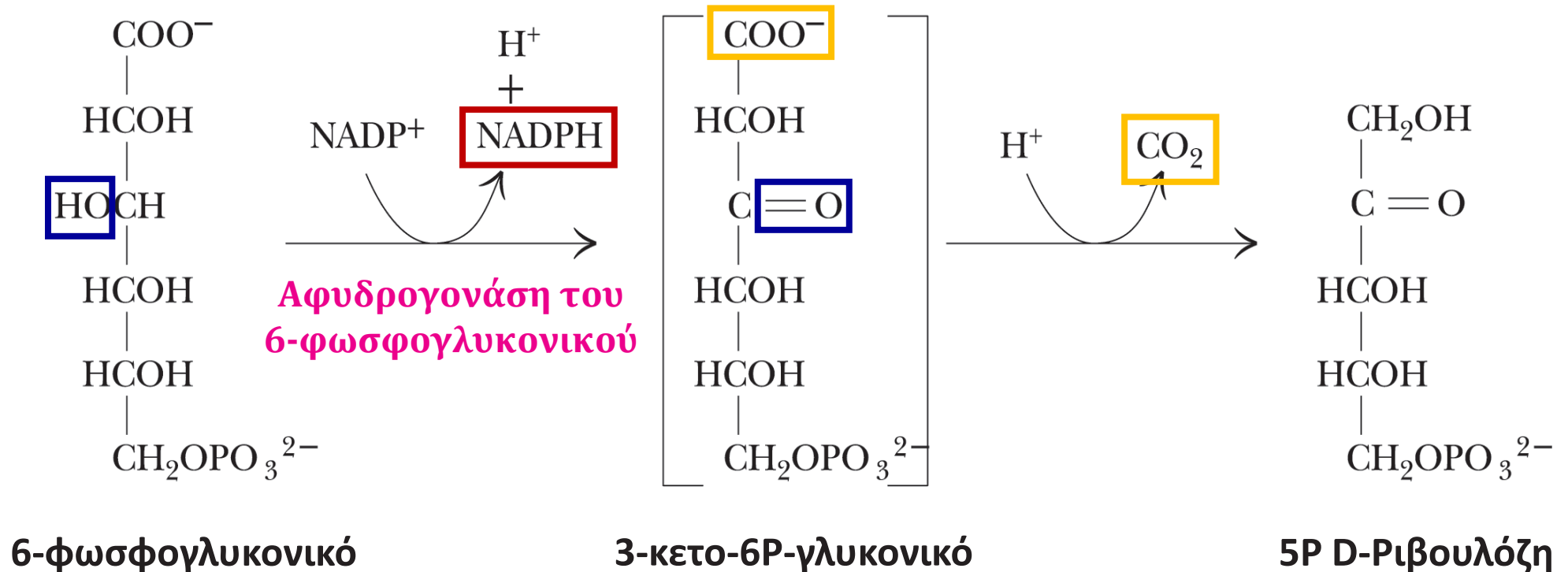
Αντιδράσεις οξειδωτικού μέρους

Βήμα 3

2^η οξείδωση

Δύο διακριτά βήματα

Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση

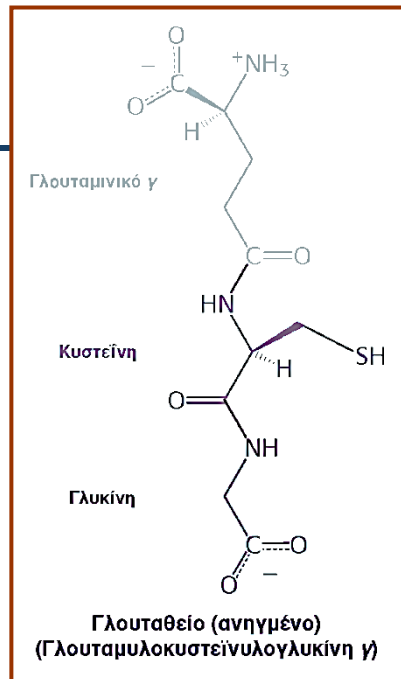


Πορείες που χρειάζονται NADPH

Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων, χοληστερόλης, νευροδιαβιδαστών, νουκλεοτιδίων κ.λ.π.

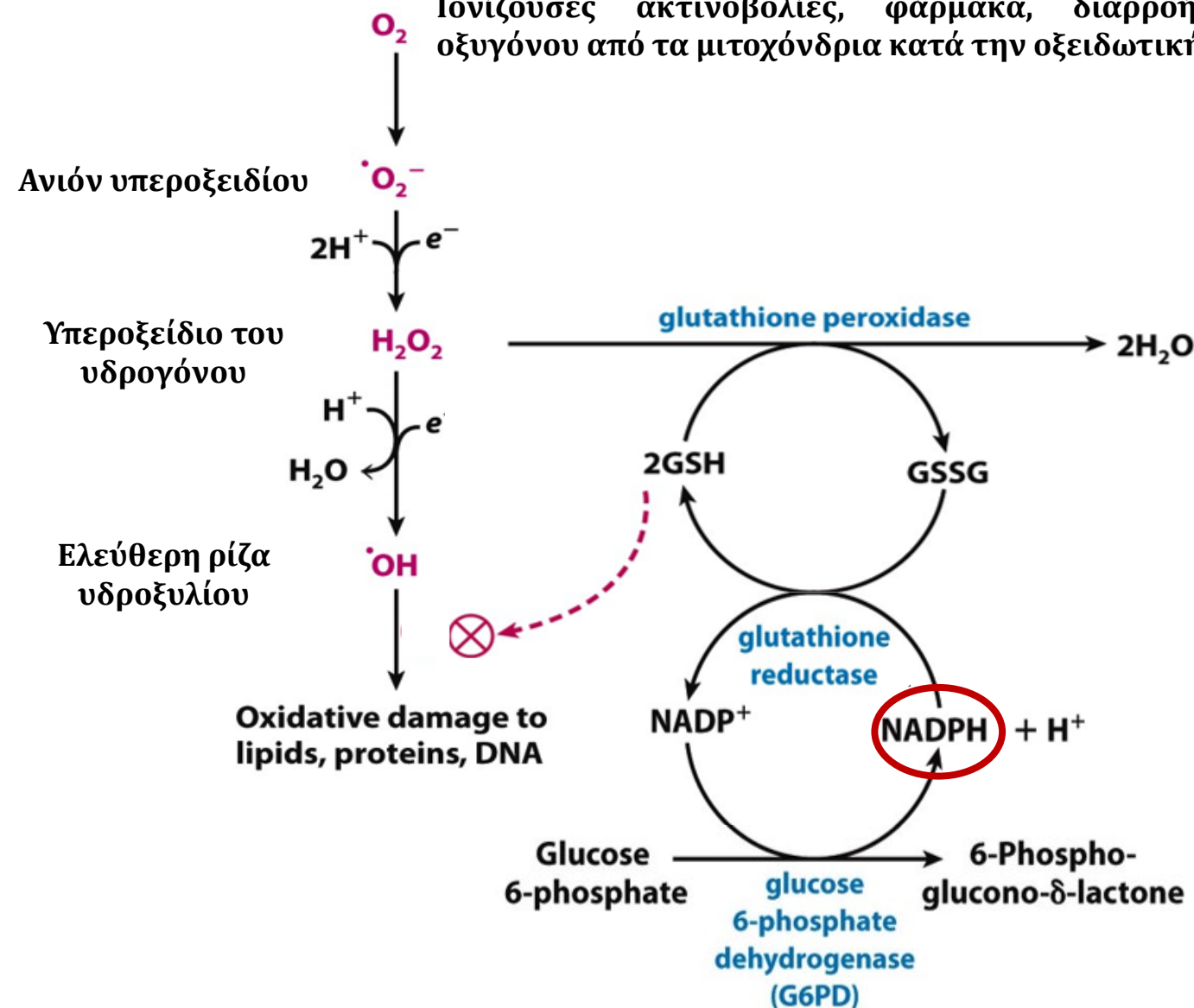
Ιστοί με ενεργό την πορεία των φωσφορικών πεντοζών

Ιστός	Λειτουργία
Επινεφρίδια	Σύνθεση στεροειδών
Ήπαρ	Σύνθεση λιπαρών οξέων και χοληστερόλης
Όρχεις	Σύνθεση στεροειδών
Λιπώδης ιστός	Σύνθεση λιπαρών οξέων
Ωοθήκες	Σύνθεση στεροειδών
Μαστός	Σύνθεση λιπαρών οξέων
Ερυθροκύτταρα	Διατήρηση του ανηγμένου γλουταθείου



Ο ρόλος του NADPH και της γλουταθειόνης στην προστασία από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

Ιονίζουσες ακτινοβολίες, φάρμακα, διαρροή ενεργοποιημένου οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση...



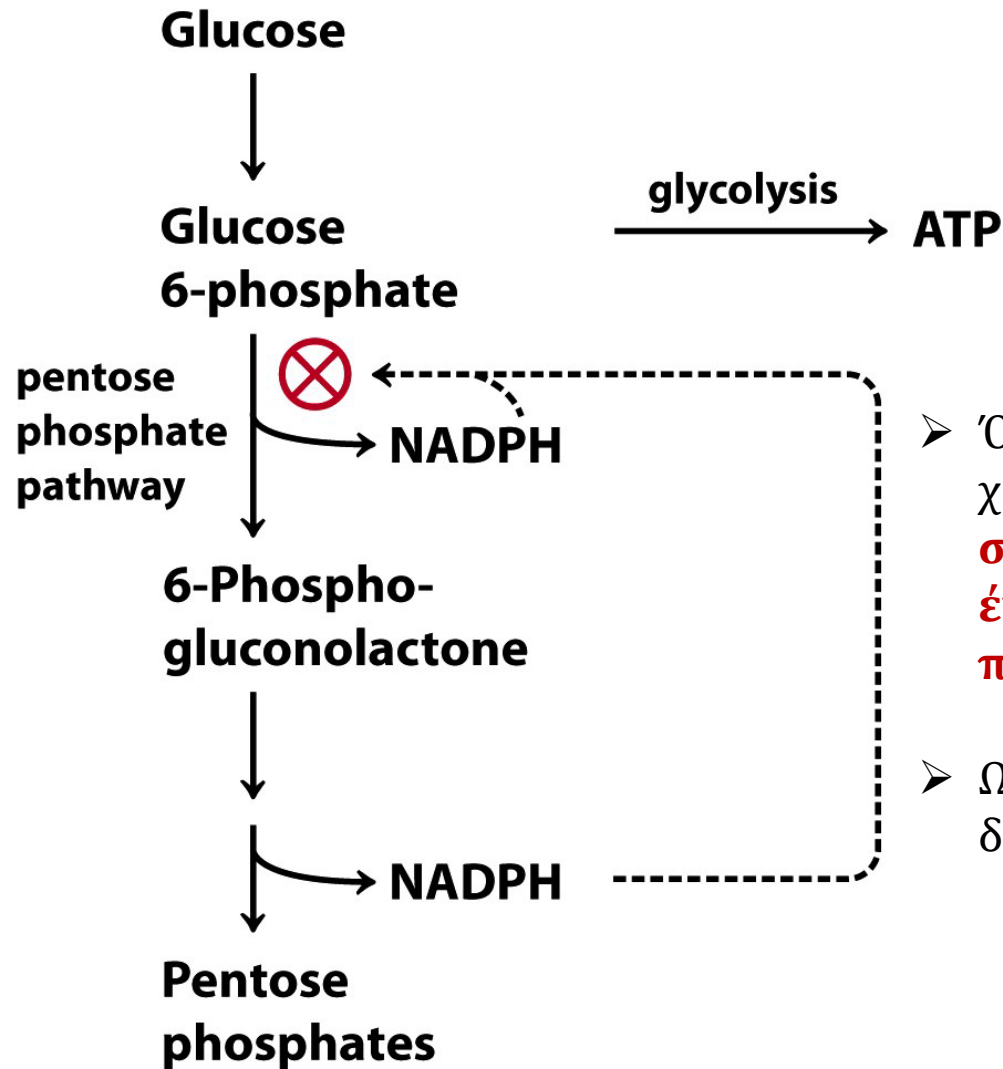
Η **ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH)** προστατεύει το κύτταρο καταστρέφοντας το υπεροξείδιο του υδρογόνου και τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου.

Η GSH οξειδώνεται μέσω της δράσης του ενζύμου **υπεροξειδάση της γλουταθειόνης**, μετατρέποντας το επικίνδυνο H₂O₂ σε H₂O.

Η GSH πρέπει να αναγεννάται και το NADPH είναι η πηγή ηλεκτρονίων για να ξαναγίνει GSH.

Η αναγέννηση της GSH από την οξειδωμένη μορφή της (GSSG) απαιτεί το NADPH που παράγεται από την αντίδραση της **αφυδρογονάσης της 6P-γλυκόζης**.

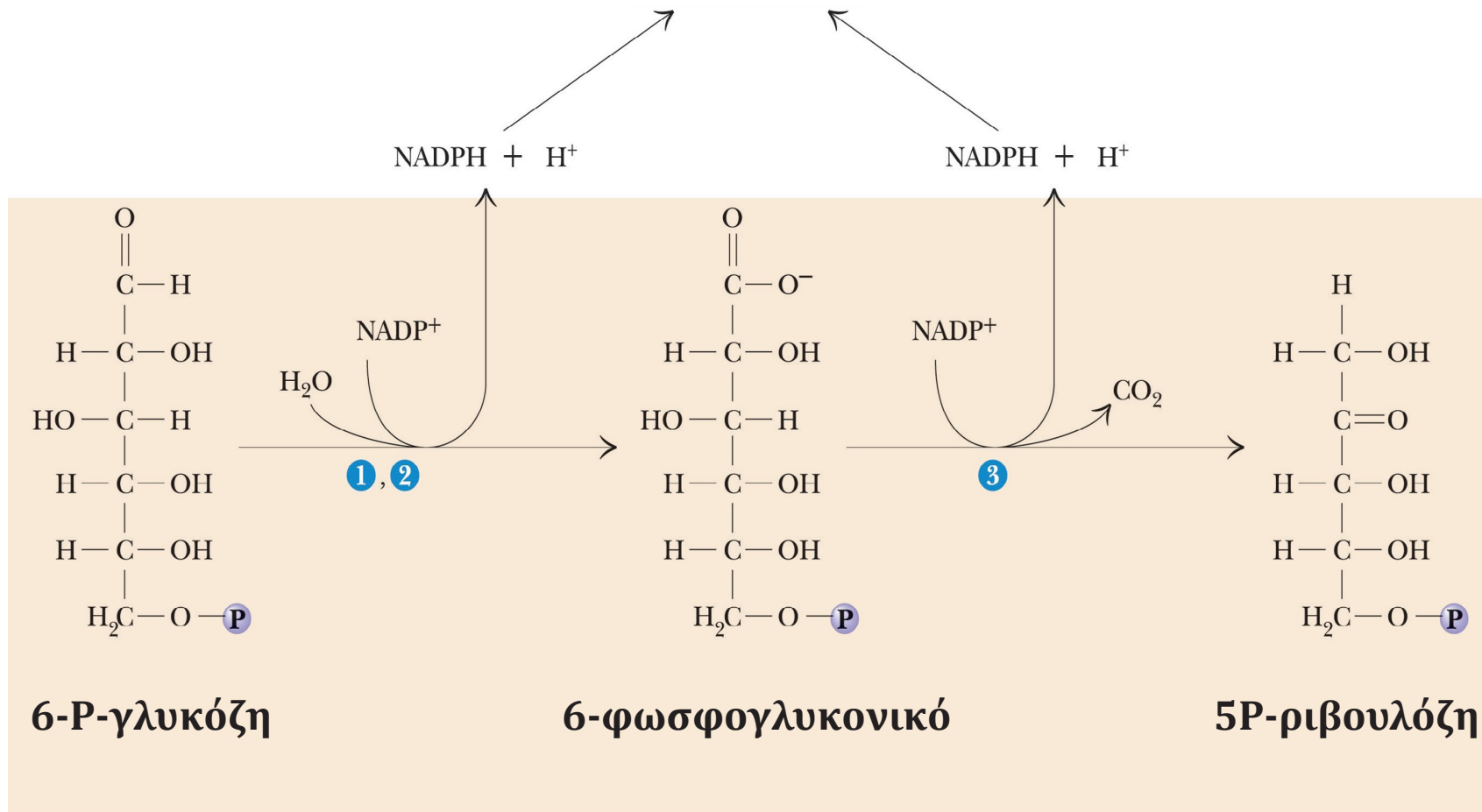
Ο ρόλος του NADPH στη ρύθμιση διαχωρισμού της 6P-γλυκόζης μεταξύ γλυκόλυσης και πορείας φωσφορικών πεντοζών



- Όταν το **NADPH** σχηματίζεται ταχύτερα από ότι χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση, **η αυξημένη συγκέντρωσή του αναστέλλει το πρώτο ένζυμο στην οδό των φωσφορικών πεντοζών.**
- Ως αποτέλεσμα, περισσότερη 6P-γλυκόζη είναι διαθέσιμη για τη γλυκόλυση.

Σύνοψη των οξειδωτικών αντιδράσεων

Αναβολικά μονοπάτια



Μη οξειδωτικές αντιδράσεις

Υπάρχουν τέσσερις μη οξειδωτικές αντιδράσεις στο μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών

- Αυτό το τμήμα του μονοπατιού ξεκινά με μια **ισομερείωση** και έναν **επιμερισμό** και οδηγεί στον **σχηματισμό**:

5-φωσφορικής D-ριβόζης

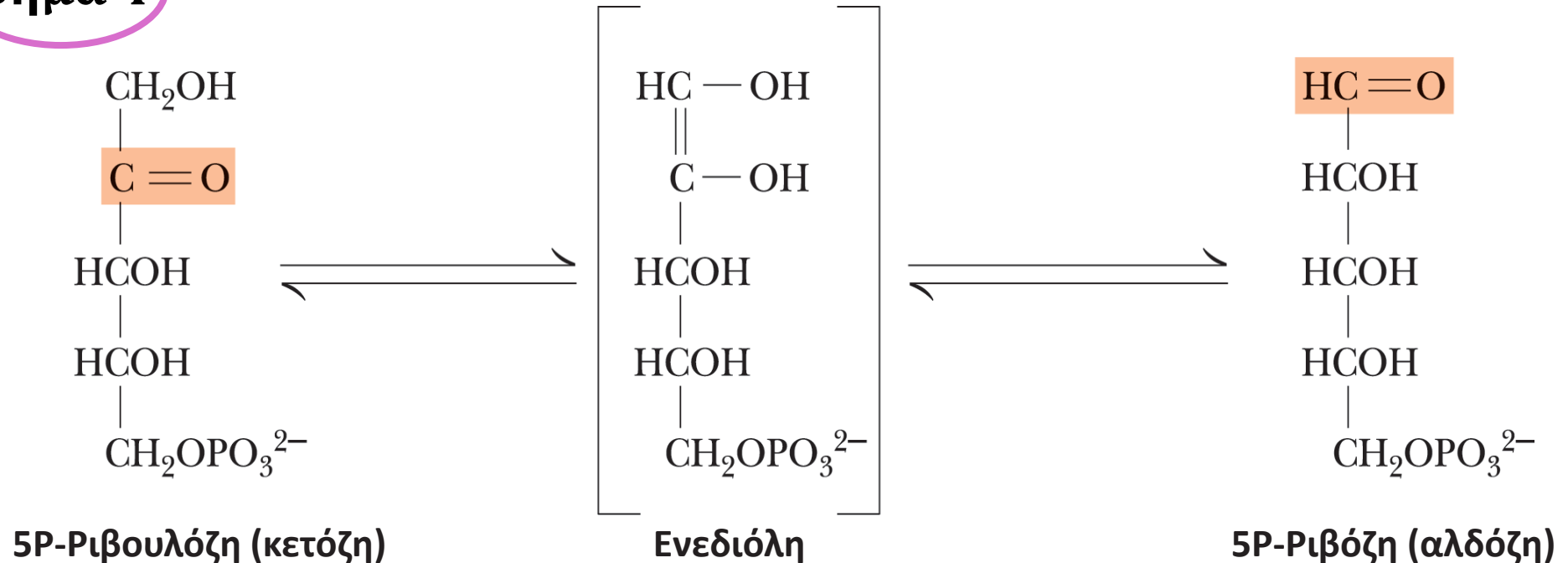
Ή

5-φωσφορικής D-ξυλουλόζης

- Αυτά τα ενδιάμεσα μπορούν στη συνέχεια να μετατραπούν σε γλυκολυτικά ενδιάμεσα ή και να κατευθυνθούν σε βιοσυνθετικές διαδικασίες.

Μη οξειδωτικές αντιδράσεις

Βήμα 4



Ισομεράση της φωσφοπεντόζης: Αυτό το ένζυμο αλληλομετατρέπει την **5P-ριβουλόζη** και την **5P-ριβόζη** μέσω μιας ενδιάμεσης ενεδιόλης.

Η **5P-ριβόζη** που παράγεται σε αυτή την αντίδραση χρησιμοποιείται για τη **βιοσύνθεση συνενζύμων** (συμπεριλαμβανομένων των **NADH**, **NADPH**, **FAD** και **B₁₂**), **νουκλεοτίδιων** και **νουκλεϊκών οξέων** (DNA και RNA).

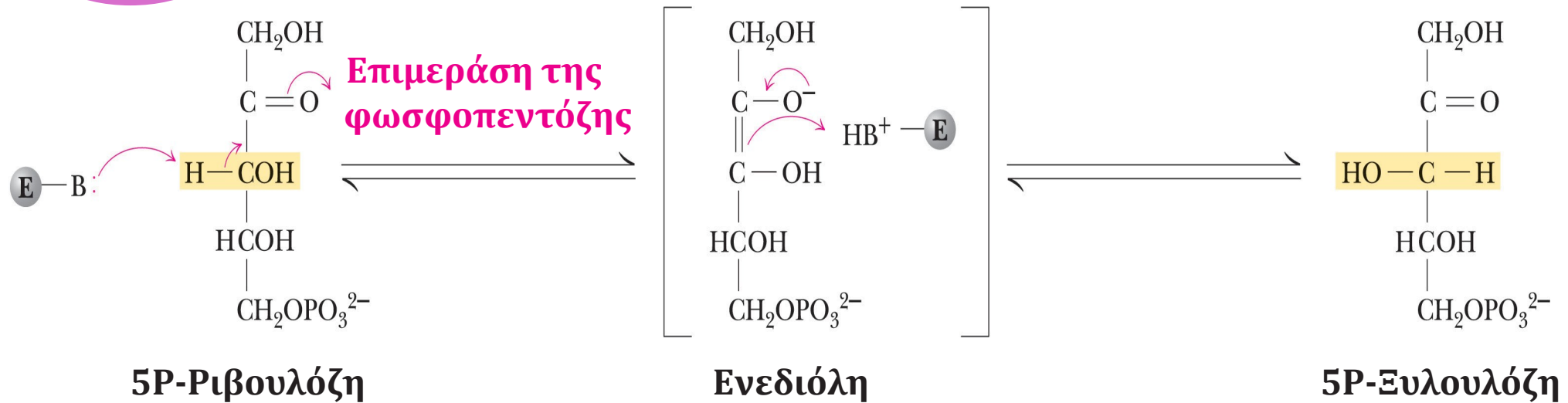
Μη οξειδωτικές αντιδράσεις

Η καθαρή αντίδραση για τα 4 πρώτα βήματα του μονοπατιού των φωσφορικών πεντοζών είναι η εξής:



Μη οξειδωτικές αντιδράσεις

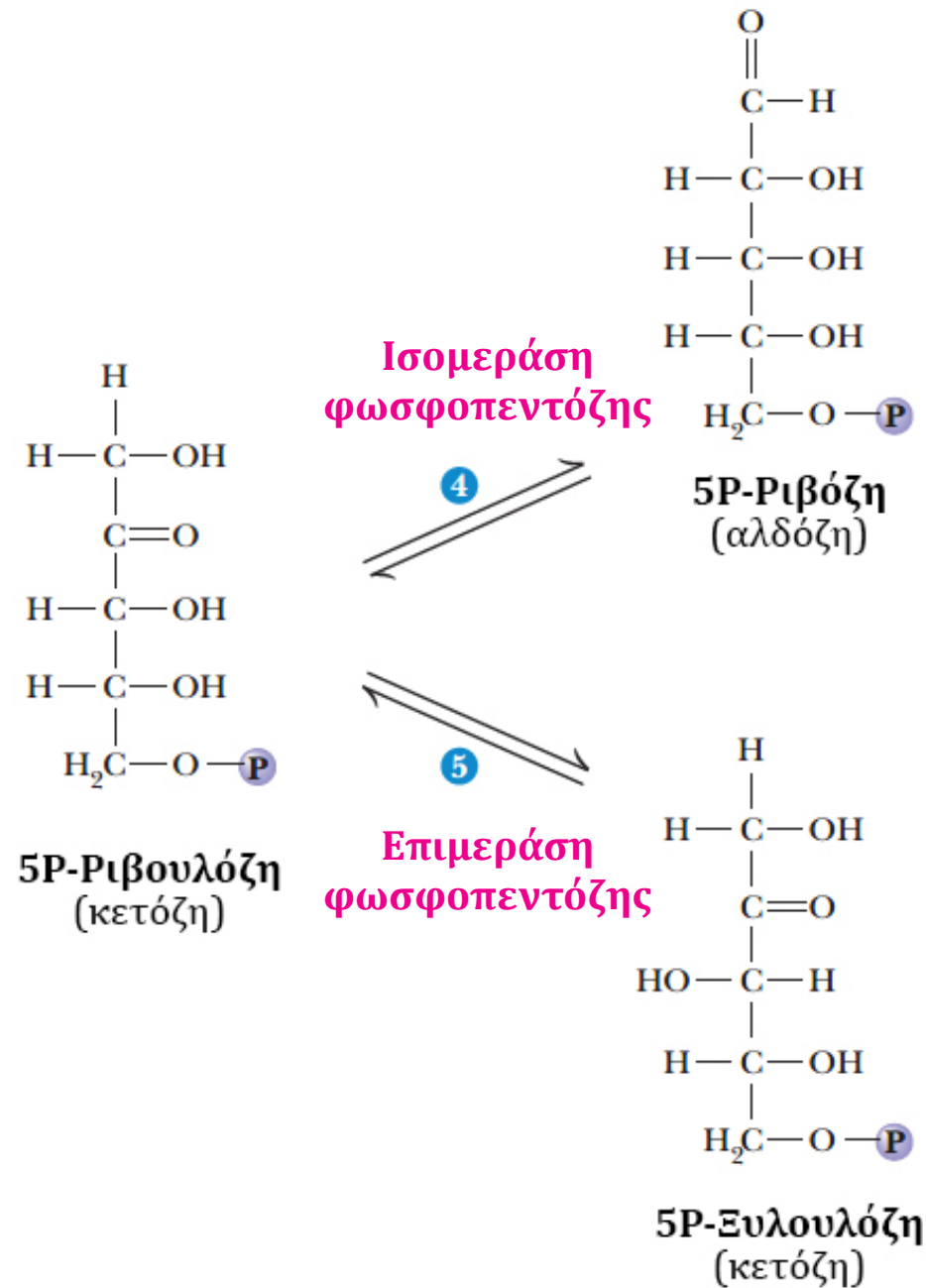
Βήμα 5



Επιμεράση της φωσφοπεντόζης: Αυτή η αντίδραση μετατρέπει την **5P-ριβουλόζη** σε μια άλλη κετόζη, την **5P-ξυλουλόζη**. Αυτή η αντίδραση προχωρά μέσω μιας ενδιάμεσης ενεδιόλης αλλά περιλαμβάνει και μια **αναστροφή στον C-3**.

- Σε αυτό το σημείο, το μονοπάτι έχει δημιουργήσει μια δεξαμενή φωσφορικών πεντοζών. Η τιμή ΔG° για καθεμία από τις δυο τελευταίες αντιδράσεις (ισομερισμού και επιμερισμού) είναι μικρή, και **οι τρεις 5P-πεντόζες (ριβουλόζη-ριβόζη-ξυλουλόζη) συνυπάρχουν σε ισορροπία**.
- Το μονοπάτι έχει επίσης αποδώσει **δύο μόρια NADPH για κάθε 6P-γλυκόζη** που μετατράπηκε σε 5P-πεντόζη.

Μη οξειδωτικές αντιδράσεις



Τα επόμενα τρία βήματα **αναδιατάσσουν τους σκελετούς των πέντε ατόμων άνθρακα** των πεντοζών για να σχηματίσουν μονάδες **τριών, τεσσάρων, πέντε, έξι και επτά ατόμων άνθρακα**, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ποικίλους μεταβολικούς σκοπούς.

Γιατί πρέπει το κύτταρο να το κάνει αυτό;

- Πολύ συχνά, η ανάγκη του κυττάρου για NADPH είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την ανάγκη για 5P-ριβόζη.
- Τα επόμενα τρία βήματα, επομένως, επιστρέφουν κάποιες από τις μονάδες πέντε ατόμων άνθρακα στην **3P-γλυκεραλδεΰδη** και την **6P-φρουκτόζη**, οι οποίες μπορούν να εισέλθουν στο μονοπάτι της **γλυκόλυσης**.
- Το προτέρημα αυτού είναι ότι το κύτταρο **έχει καλύψει τις ανάγκες του σε NADPH και σε 5P-ριβόζη με ένα μόνο μονοπάτι**, αλλά ταυτόχρονα **μπορεί να επιστρέψει τους πλεονάζοντες ανθρακικούς μεταβολίτες στη γλυκόλυση**.

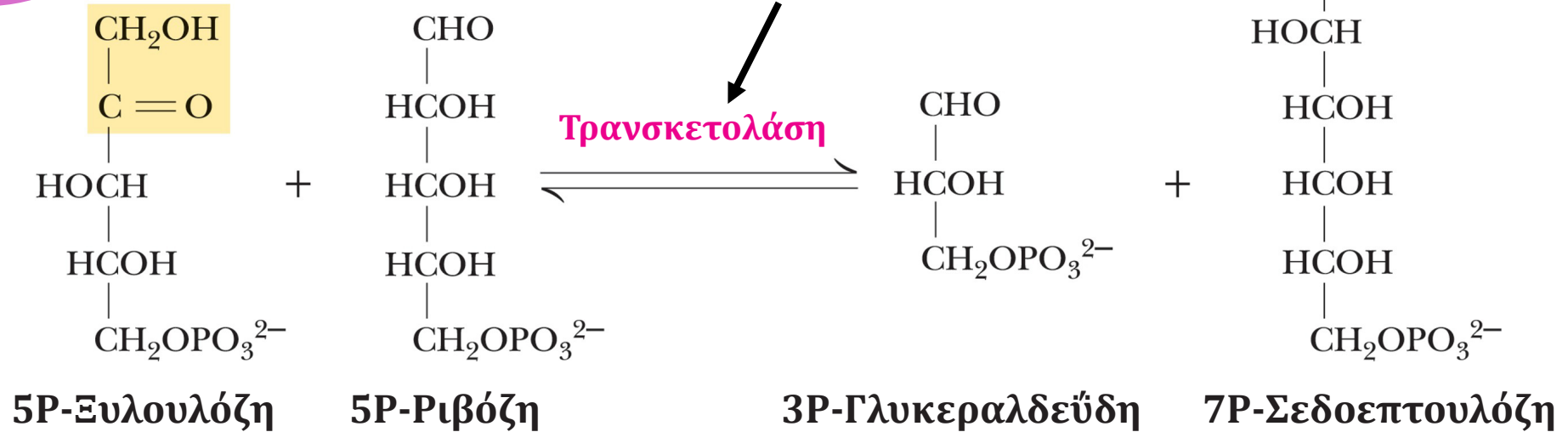
Οι επόμενες μη οξειδωτικές αντιδράσεις καταλύονται από δύο ομάδες ενζύμων

1. Τις **τρανσκετολάσες** που μεταφέρουν μια διανθρακική ομάδα, δηλαδή 2 άτομα C (**βήματα 6 και 8**).
2. Την **τρανσαλδολάση** που μεταφέρει μια τριανθρακική ομάδα, δηλαδή 3 άτομα C (**βήμα 7**).

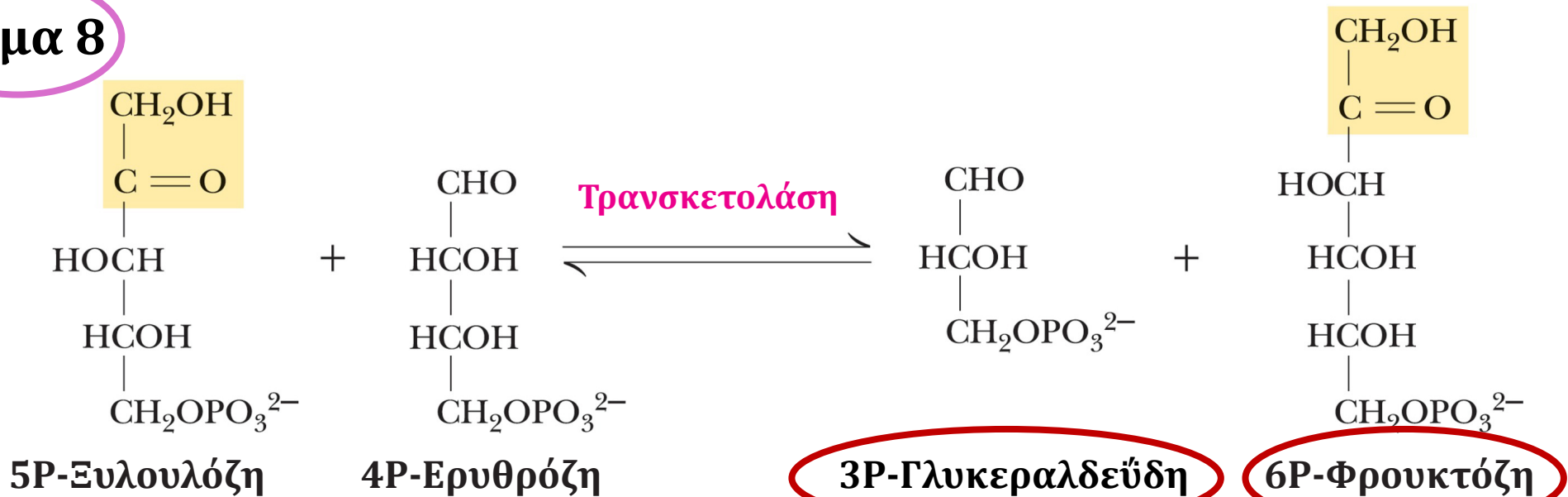
Πάντα **δότης** της μεταφερόμενης ομάδας είναι μια **κετόζη** και **δέκτης** μια **αλδόζη**.

Αντιδράσεις τρανσκετολάσης

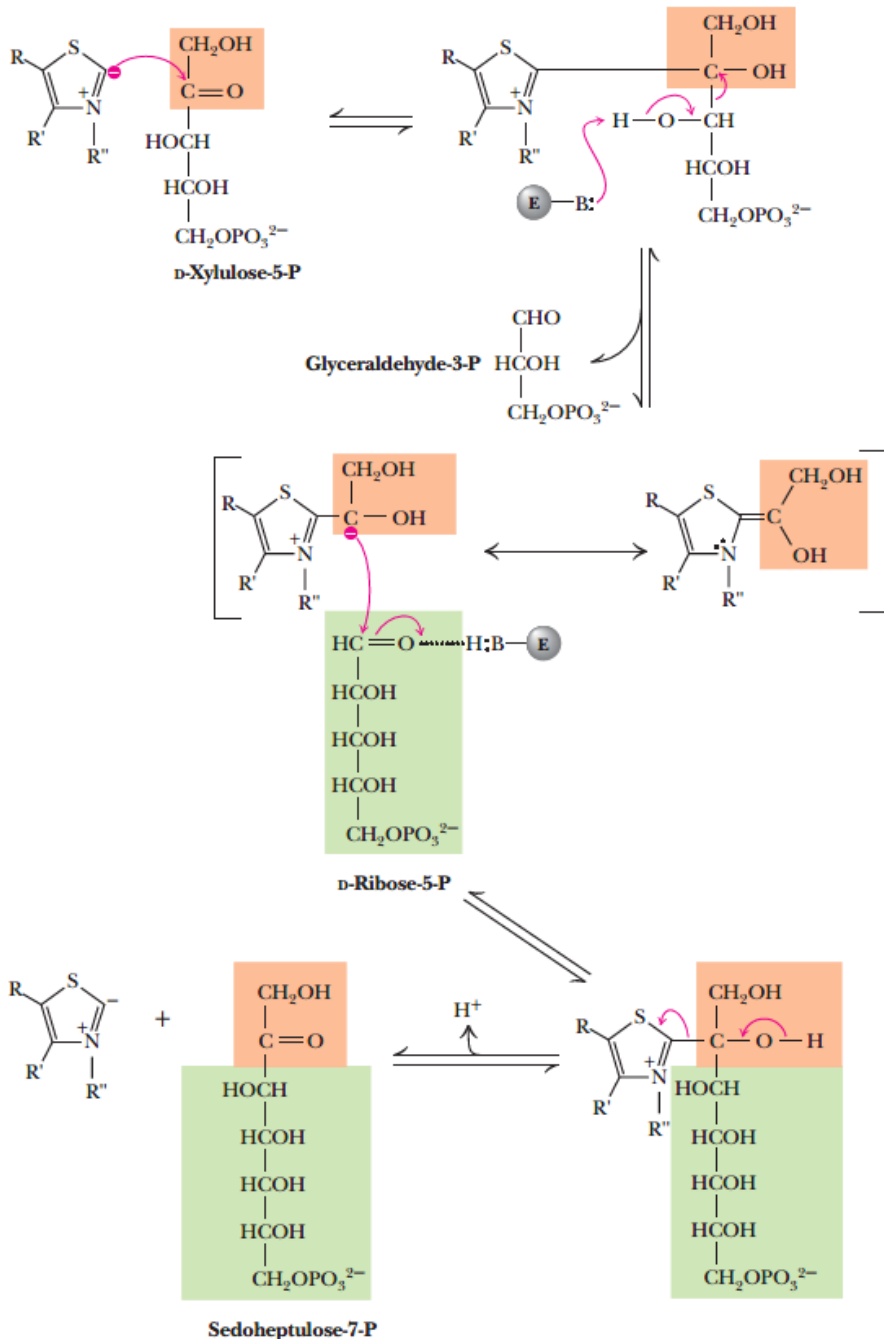
Βήμα 6



Βήμα 8



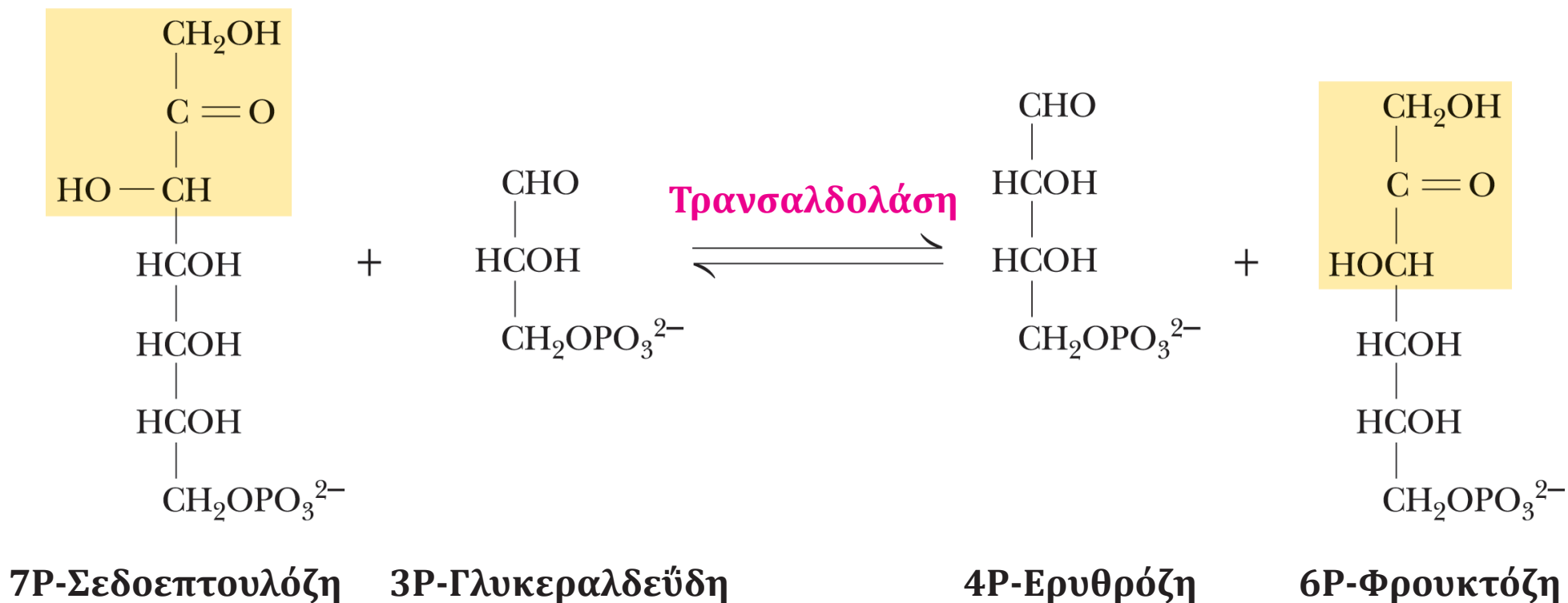
Μηχανισμός της αντίδρασης τρανσκετολάσης



- Η TPP (πυροφωσφορική θειαμίνη) είναι το ενεργό συνένζυμο της βιταμίνης B1 (θειαμίνης).
- Το κρίσιμο σημείο είναι ο **C2** άνθρακας του θειαζολικού δακτυλίου, από τον οποίο **η τρανσκετολάση αφαιρεί ένα H⁺**.
- Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργηθεί **καρβανιόν της TPP**.
- Το καρβανιόν TPP ασκεί **νουκλεόφιλη επίδραση** στην καρβονυλομάδα της 5P-ξυλουλόζης και σχηματίζεται **ημιαλδεΰδη**.
- Αποτέλεσμα είναι η διάσπαση της ανθρακικής αλυσίδας και η **απελευθέρωση του προϊόντος της αλδόζης (3P-γλυκεραλδεΰδη)**.
- Η ενεργός διανθρακική ομάδα (γλυκολαλδεΰδη) **παραμένει ενωμένη στη TPP** και μεταφέρεται στο υπόστρωμα της αλδόζης-δέκτη (5P-ριβόζη), οπότε και σχηματίζεται ένας νέος δεσμός C-C.
- Το προϊόν της κετόζης απελευθερώνεται και η TPP αναγεννάται.

Αντιδράση τρανσαλδολάσης

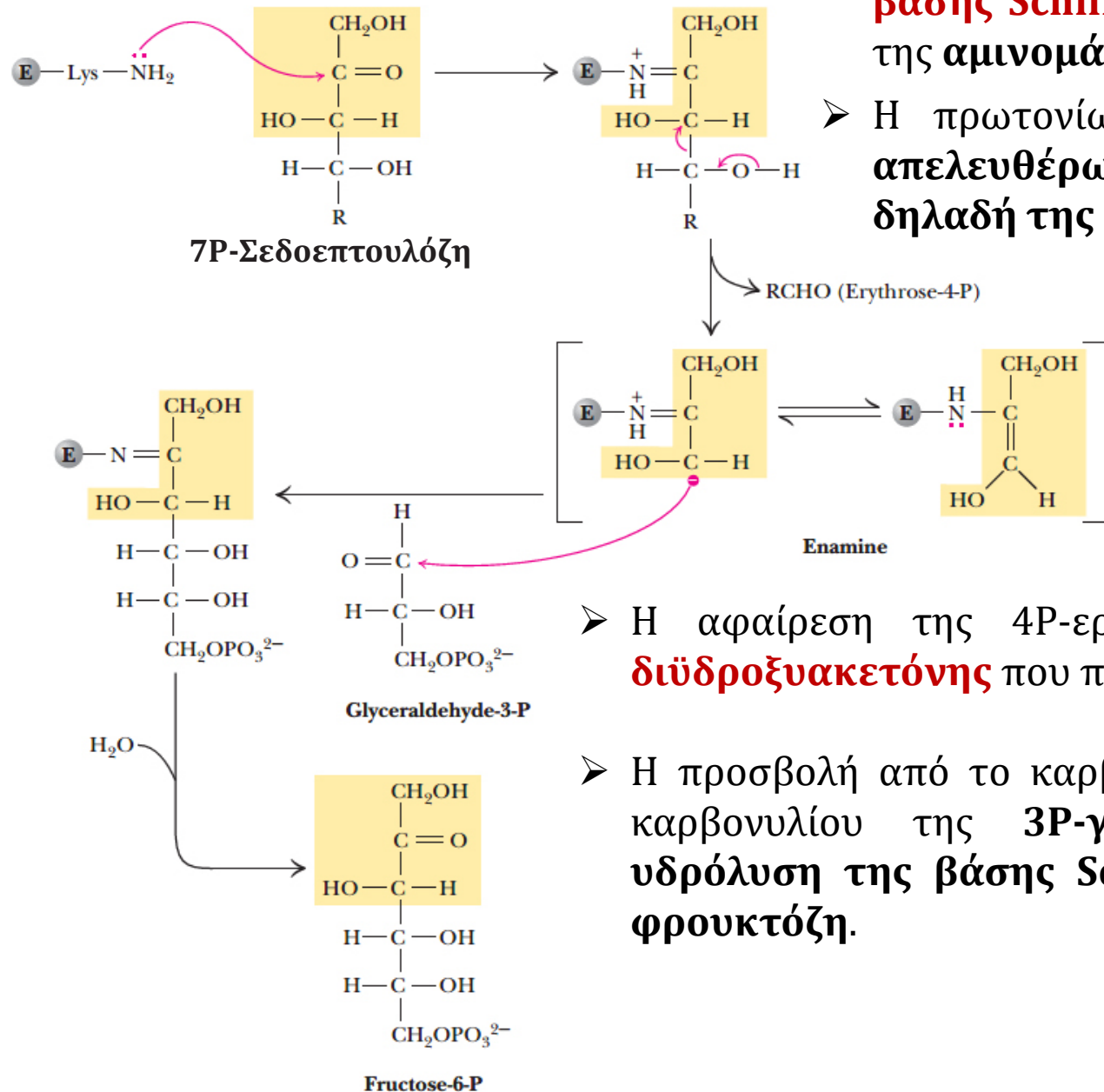
Βήμα 7



Μηχανισμός της αντίδρασης τρανσαλδολάσης

➤ Η αντίδραση περιλαμβάνει το **σχηματισμό μιας βάσης Schiff** μεταξύ της 7P-σεδοεπτουλόζης και της αμινομάδας μιας λυσίνης του ενζύμου.

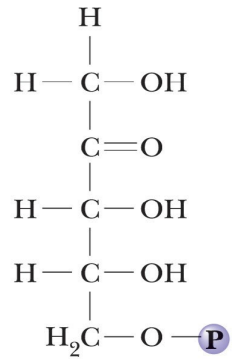
➤ Η πρωτονίωση της βάσης Schiff οδηγεί στην απελευθέρωση του προϊόντος της αλδόζης, δηλαδή της 4P-ερυθρόζης.



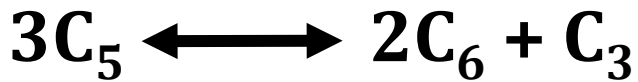
➤ Η αφαίρεση της 4P-ερυθρόζης αφήνει μια **εναμίνη της διϋδροξυακετόνης** που παραμένει σταθερή στο ενεργό κέντρο.

➤ Η προσβολή από το καρβανιόν της εναμίνης του άνθρακα του καρβονυλίου της 3P-γλυκεραλδεΐδης ακολουθείται από **υδρόλυση της βάσης Schiff** αποδίδοντας το προϊόν, την 6P-φρουκτόζη.

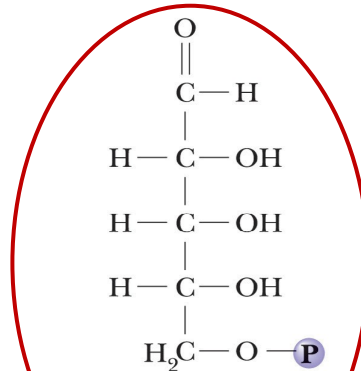
Σύνοψη των μη οξειδωτικών αντιδράσεων



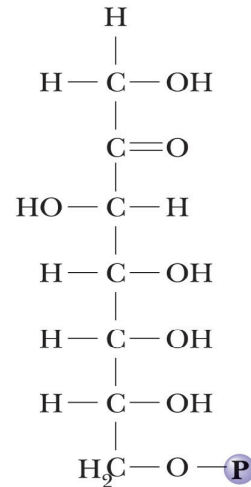
5P-Πιβουλόζη



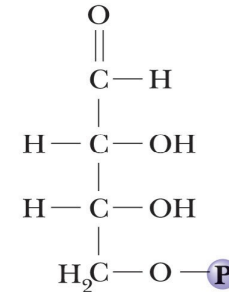
2 x 6P-φρουκτόζη
3P-γλυκεραλδεϋδη



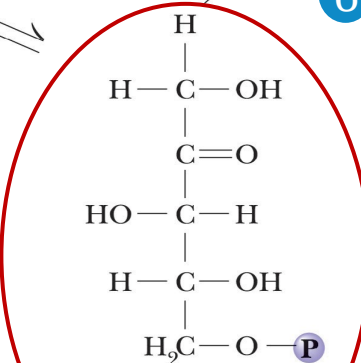
5P-Πιβόζη



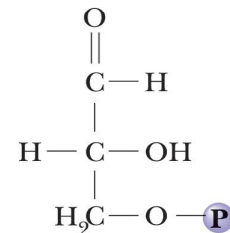
7P-Σεδοεπτουλόζη



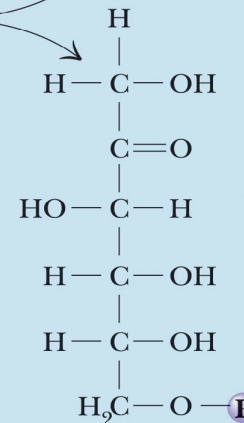
4P-Ερευθρόζη



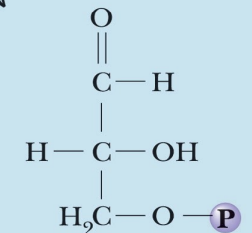
5P-Ευλουλόζη



3P- γλυκεραλδεϋδη



6P-φρουκτόζη



3-P γλυκεραλδεϋδη

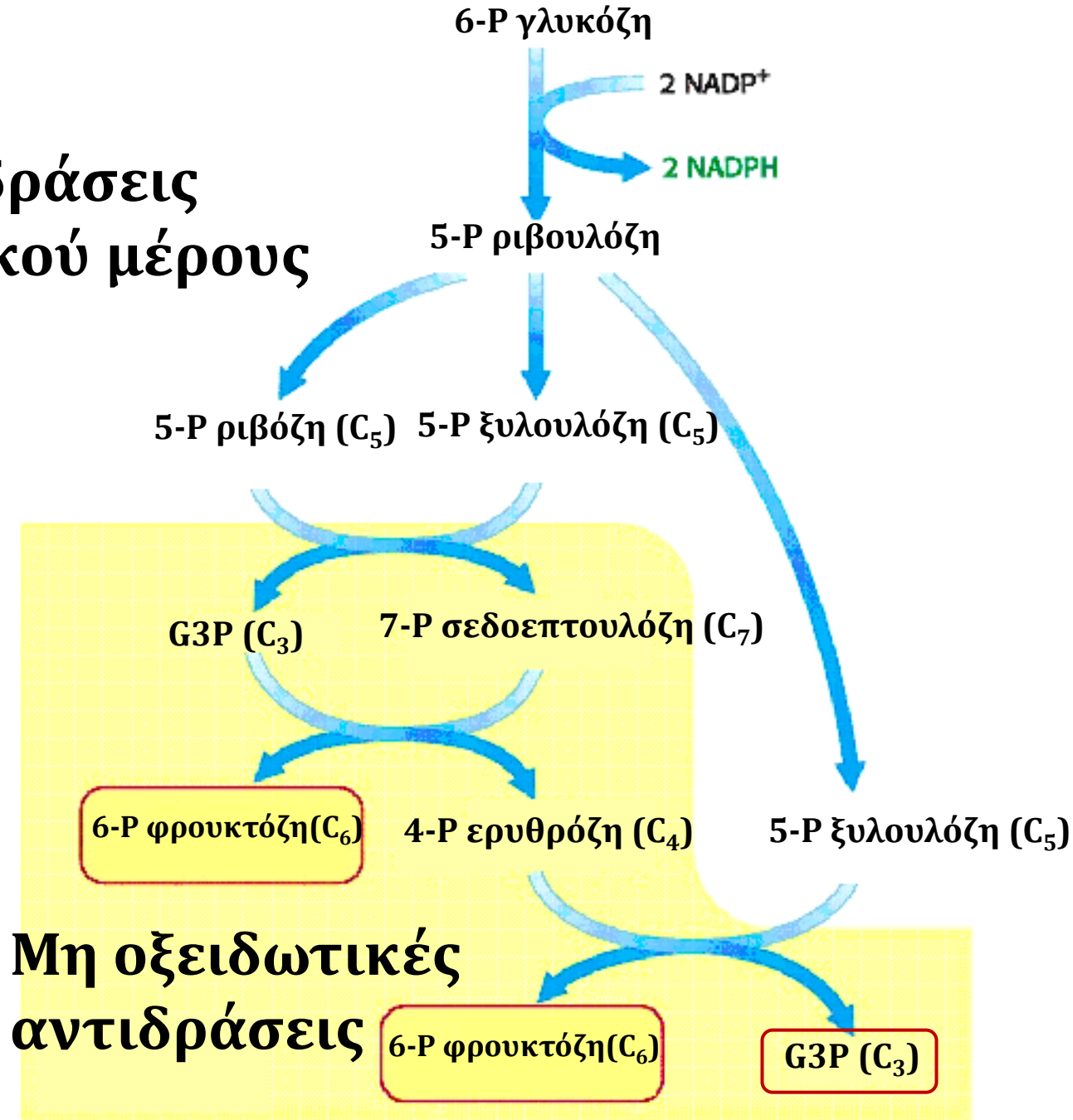
- 4 Ισομεράση
- 5 Επιμεράση
- 6 Τρανσκετολάση
- 7 Τρανσαλδολάση
- 8 Τρανσκετολάση

Μια επιπρόσθετη 5P-Ευλουλόζη

Ενδιάμεσα Γλυκόλυσης

Δρόμος των φωσφορικών πεντοζών

Αντιδράσεις
οξειδωτικού μέρους



Μη οξειδωτική φάση του μονοπατιού

Κατά την μη οξειδωτική φάση του δρόμου των φωσφορικών πεντοζών:

- Οι αντιδράσεις είναι **αντιστρεπτές**
- Δεν παράγεται, ούτε καταναλώνεται ενέργεια και αναγωγική δύναμη

Σκοπός των αντιδράσεων αυτών είναι:

1. η ενδομετατροπή των σακχάρων
2. η διασύνδεσή τους με ενδιάμεσα της γλυκόλυσης.

Οι αντιδράσεις της **γλυκόλυσης** και του **μονοπατιού των φωσφορικών πεντοζών** μπορούν να συνδυαστούν με διάφορους τρόπους, προκειμένου να ενισχύσουν τη σύνθεση των απαιτούμενων μεταβολιτών

Υπάρχουν τέσσερις βασικές δυνατότητες

1. Το κύταρο χρειάζεται περισσότερη 5P-ριβόζη

- Πραγματοποιείται **σύνθεση 5P-ριβόζης**, **χωρίς την παραγωγή NADPH**.
- Παρακάμπτονται τα βήματα των οξειδωτικών αντιδράσεων.
- Απομάκρυνση της 6P-φρουκτόζης και 3P-γλυκεραλδεΐδης, αλλά **όχι της 6P-γλυκόζης**, από τη γλυκόλυση.

1ος Τρόπος

6-Φωσφορική
γλυκόζη



6-Φωσφορική
φρουκτόζη



1,6-Διφωσφορική
φρουκτόζη

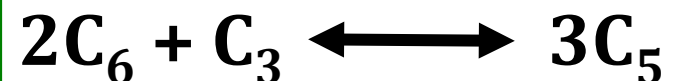


Φωσφορική
διυδροξυακετόνη

3-Φωσφορική
γλυκεραλδεΐδη

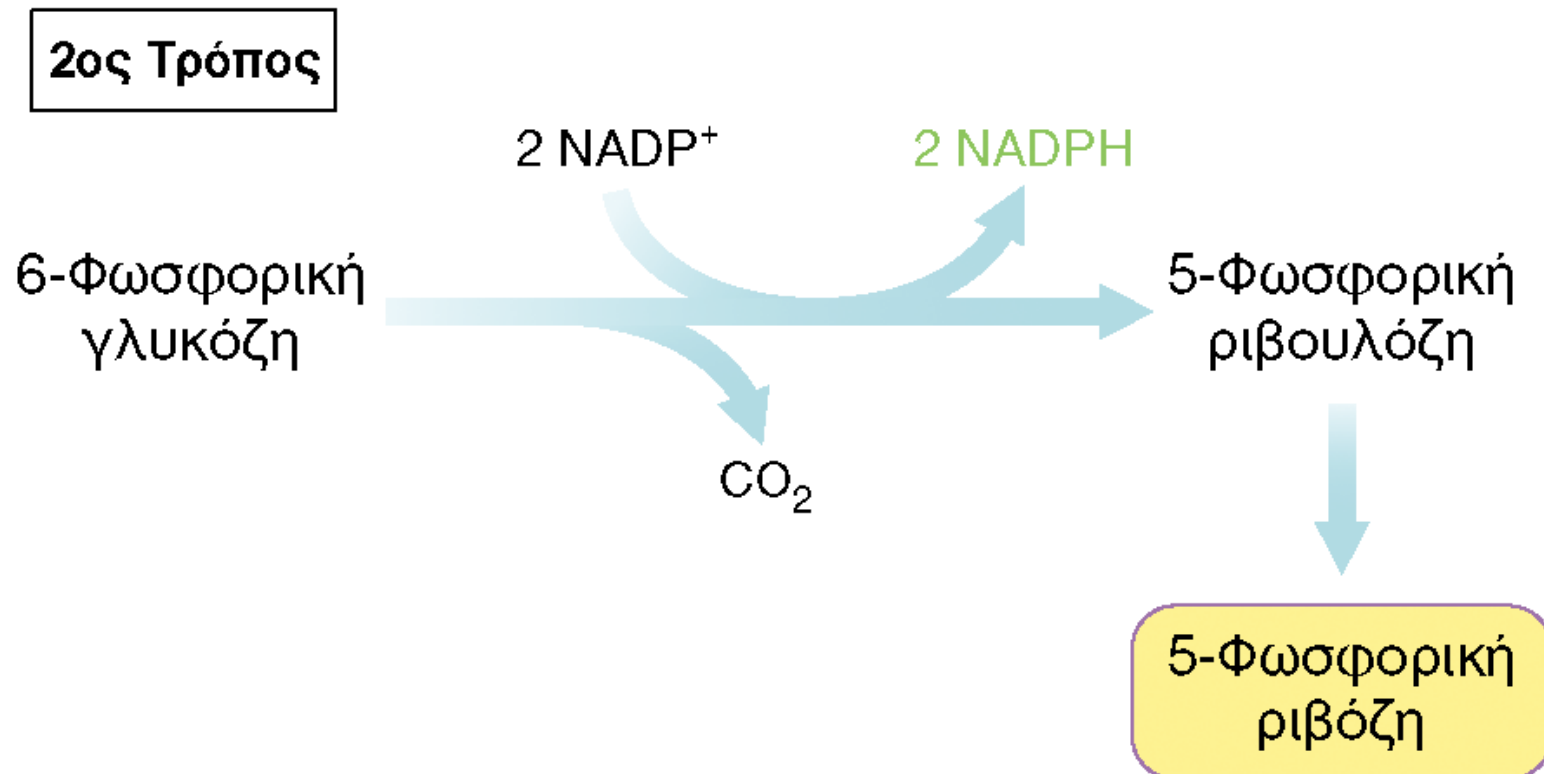
5-Φωσφορική
ριβόζη

Παράγονται 3 μόρια 5P-ριβόζης από:
2 μόρια 6P-φρουκτόζης
και
1 μόριο 3P-γλυκεραλδεΐδης

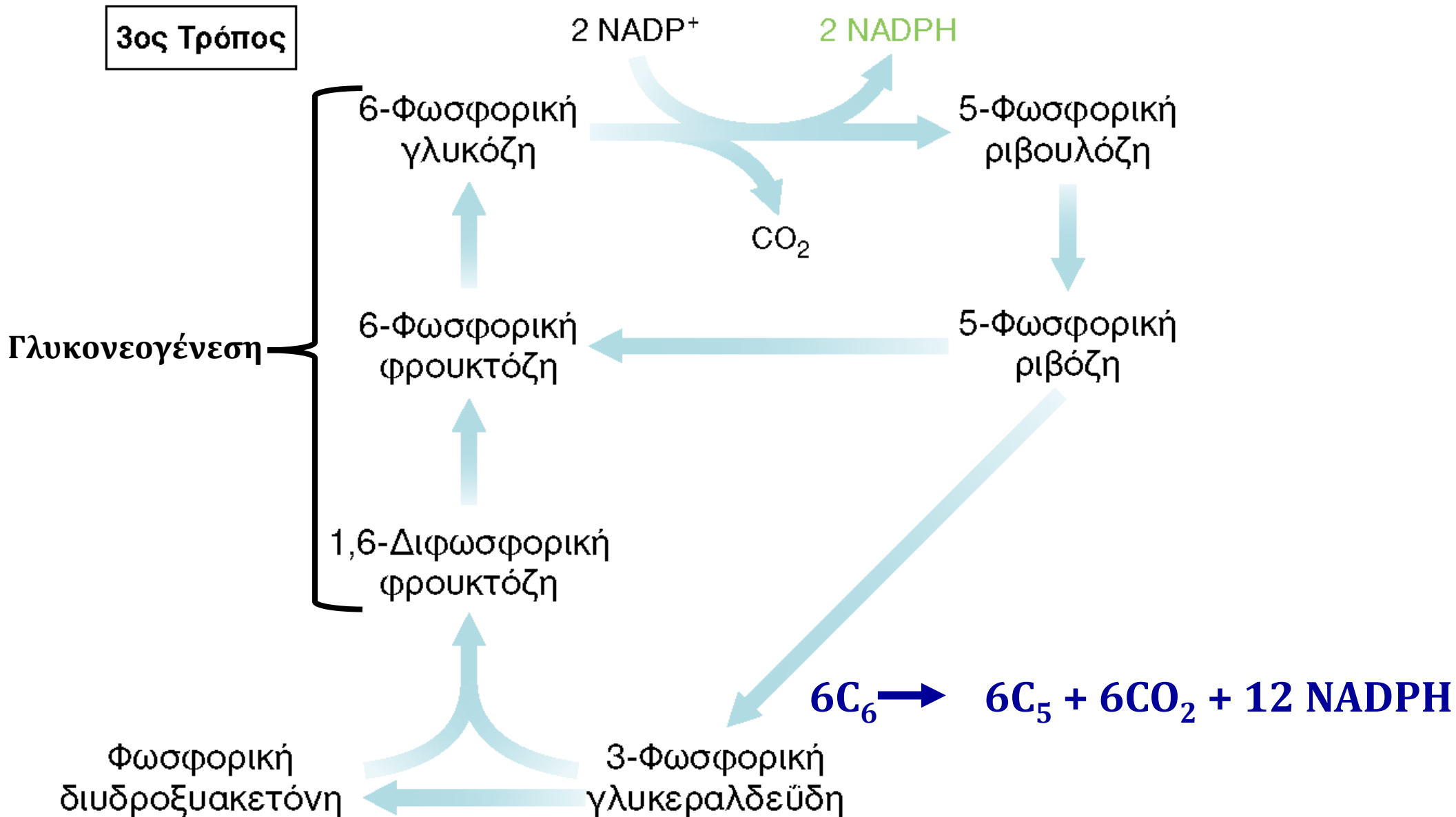


2. Το κύτταρο χρειάζεται και 5P-ριβόζη και NADPH

- Υπερισχύουν οι πρώτες 4 αντιδράσεις του μονοπατιού των φωσφορικών πεντοζών.
- Παράγεται NADPH από τις οξειδωτικές αντιδράσεις του μονοπατιού.
- Η 5P-ριβόζη είναι το κύριο προϊόν του μεταβολισμού του άνθρακα.



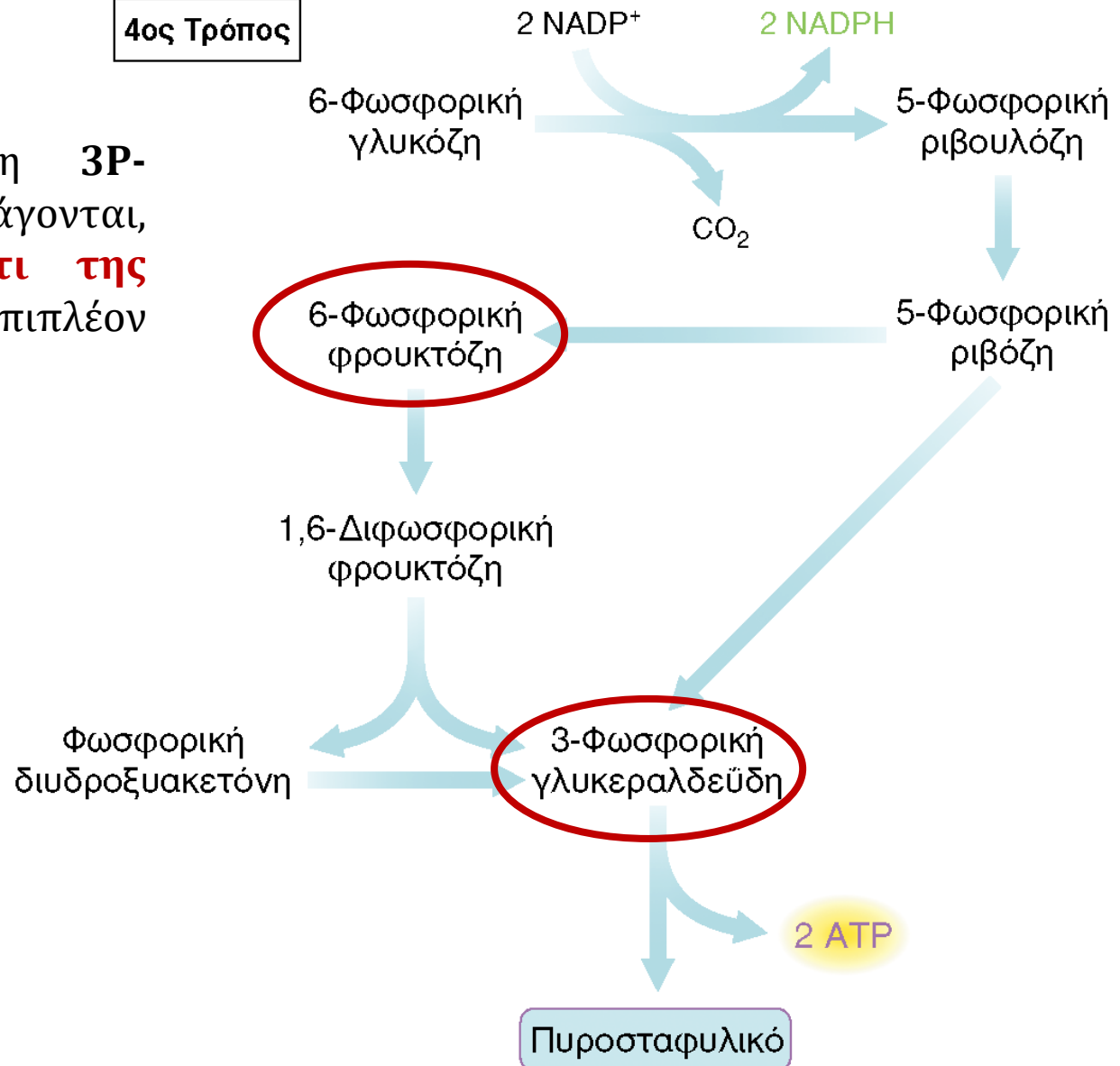
3. Το κύτταρο χρειάζεται περισσότερο NADPH



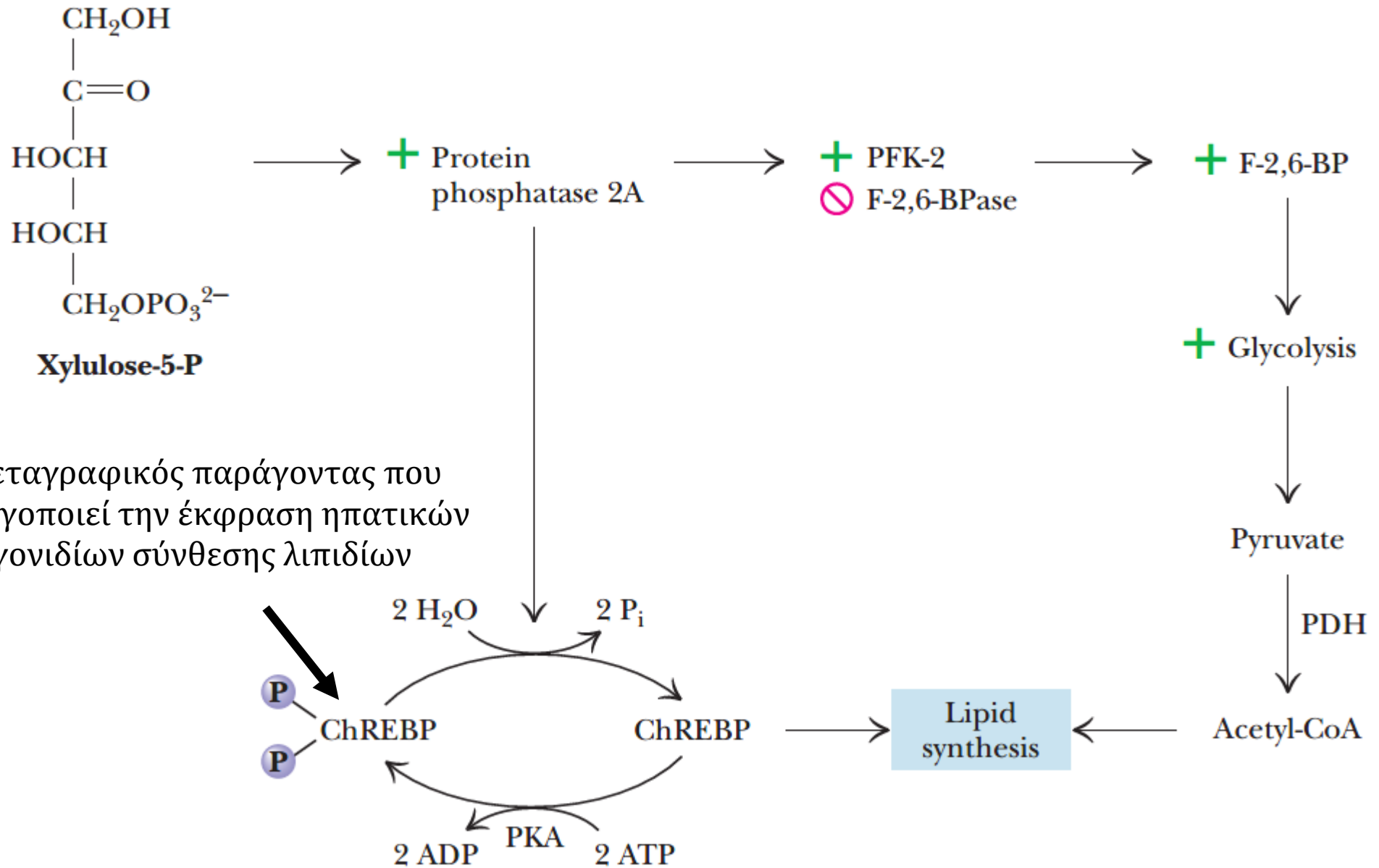
4. Το κύτταρο χρειάζεται NADPH και ATP αλλά όχι και 5P-ριβόζη

4ος Τρόπος

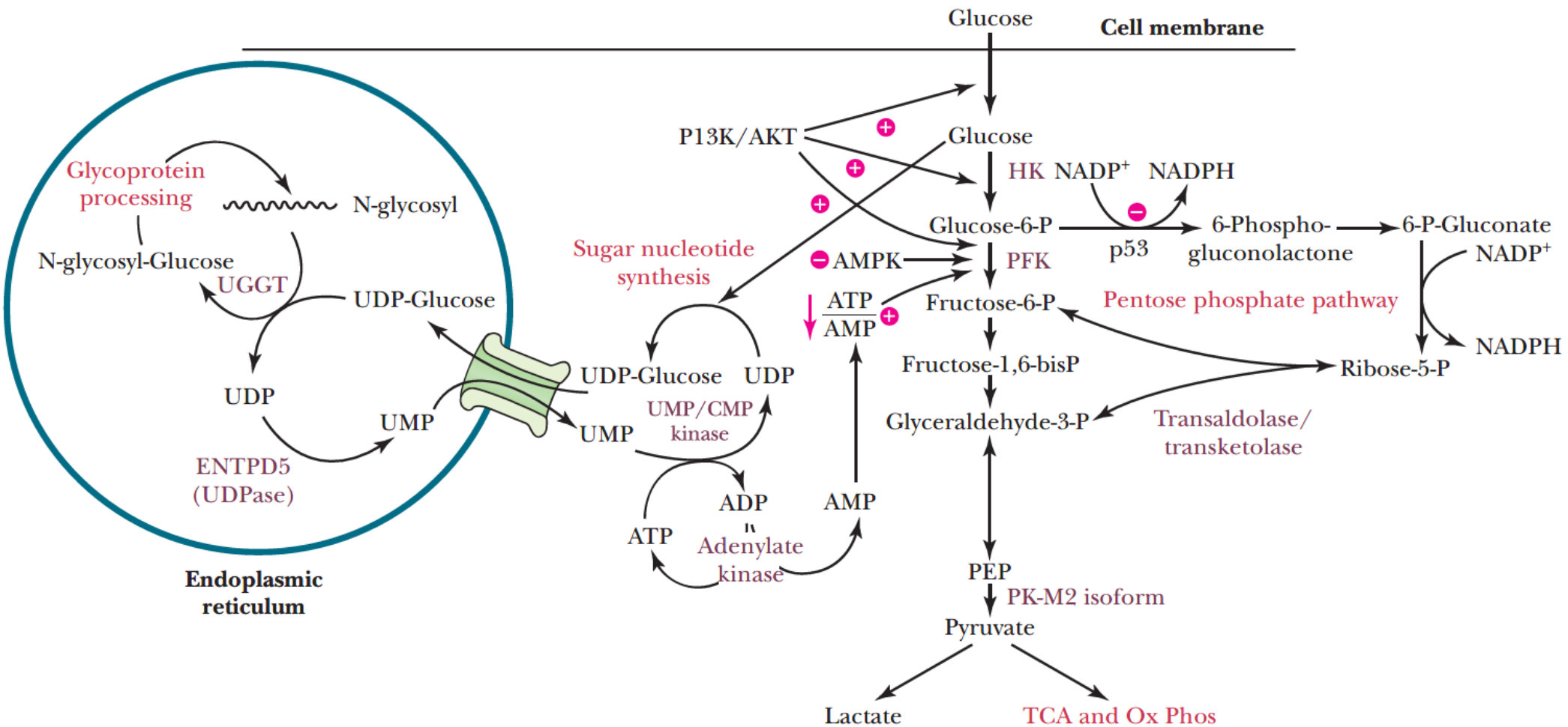
Η 5P-φρουκτόζη και η 3P-γλυκεραλδεΰδη που παράγονται, **συνεχίζουν στο μονοπάτι της γλυκόλυσης**, με στόχο την επιπλέον παραγωγή ATP.



Η 5P-ξυλουλόζη είναι ένας μεταβολικός ρυθμιστής



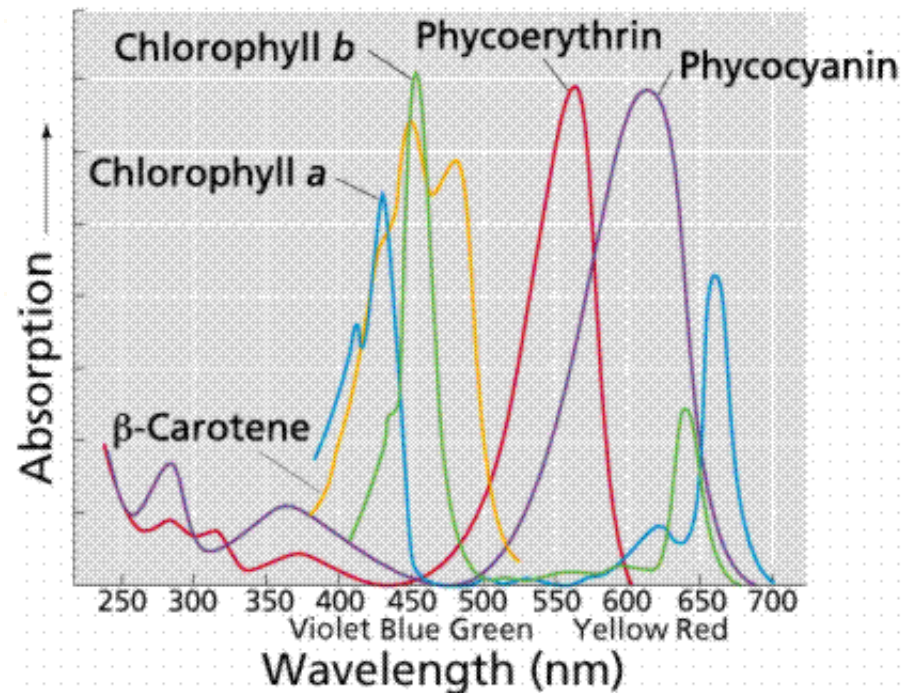
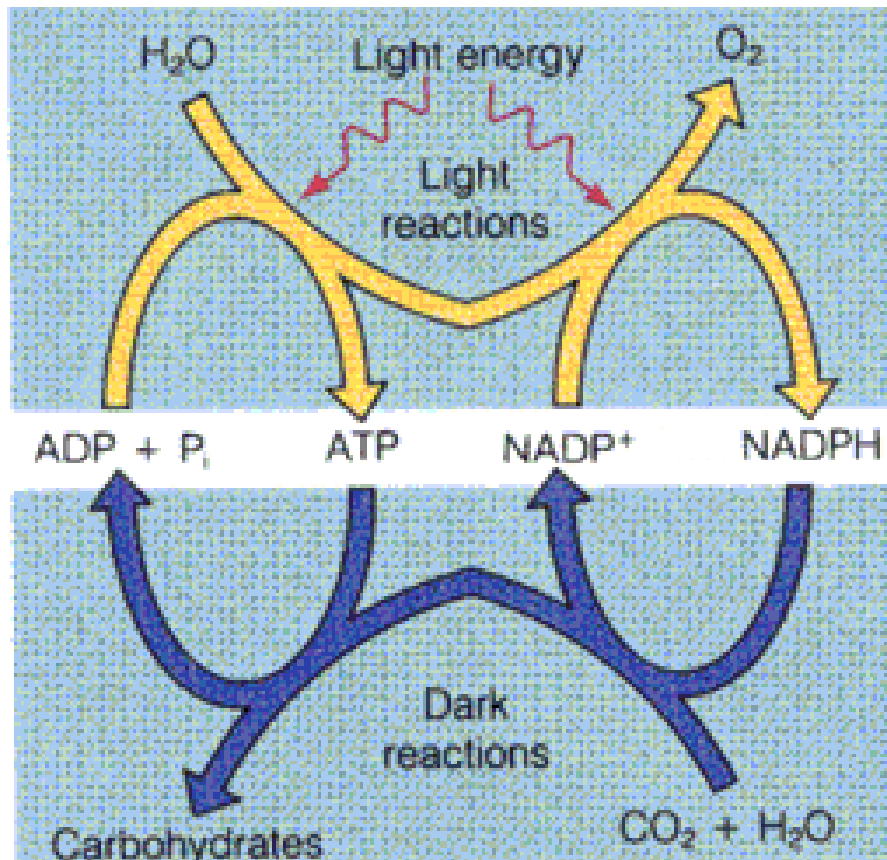
ChREBP: Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein
Πρωτεΐνη πρόσδεσης του στοιχείου απόκρισης σε υδατάνθρακες



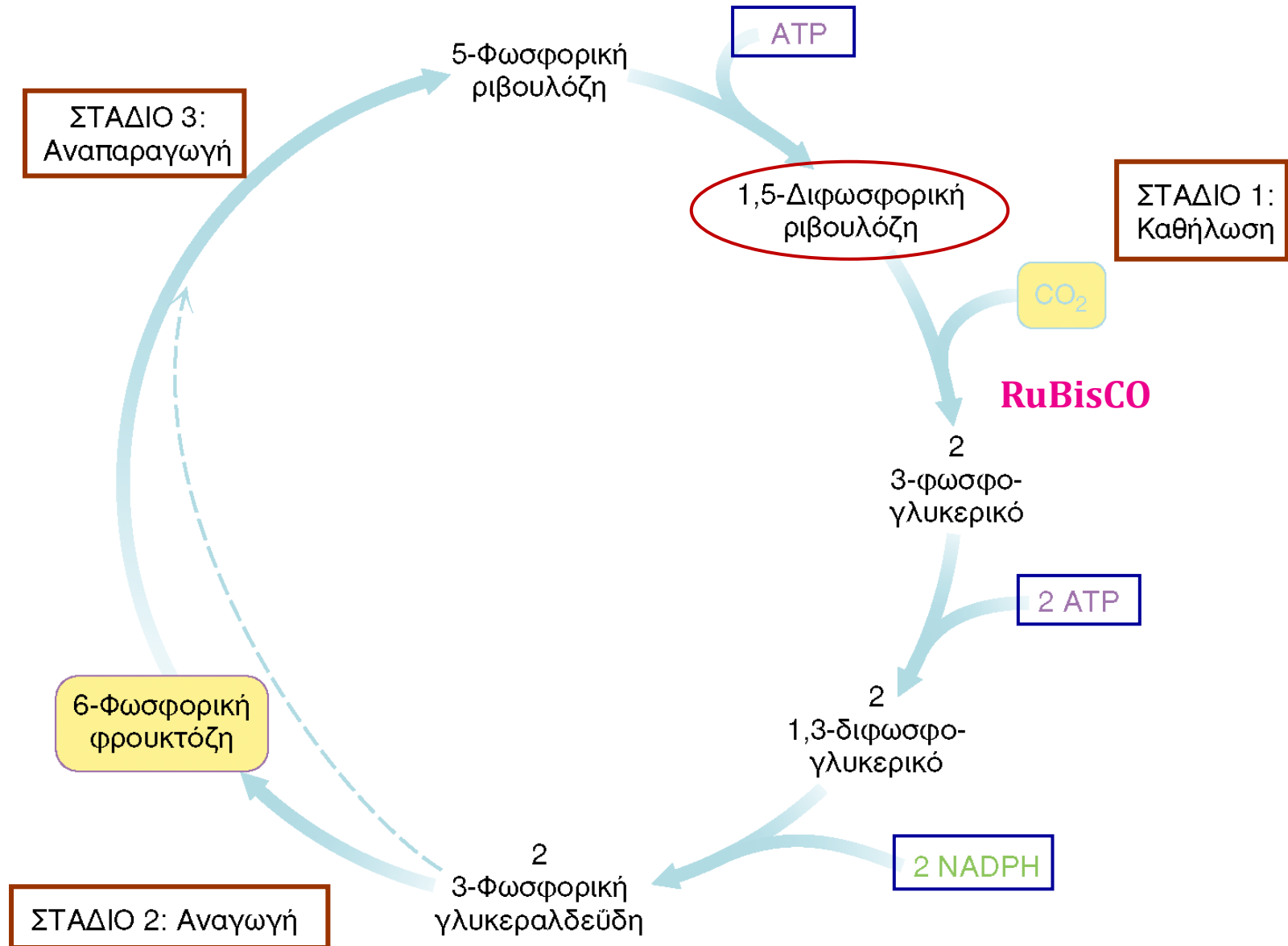
Η φωτοσύνθεση χρησιμεύει για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των φωτοαυτότροφων οργανισμών

Διακρίνεται:

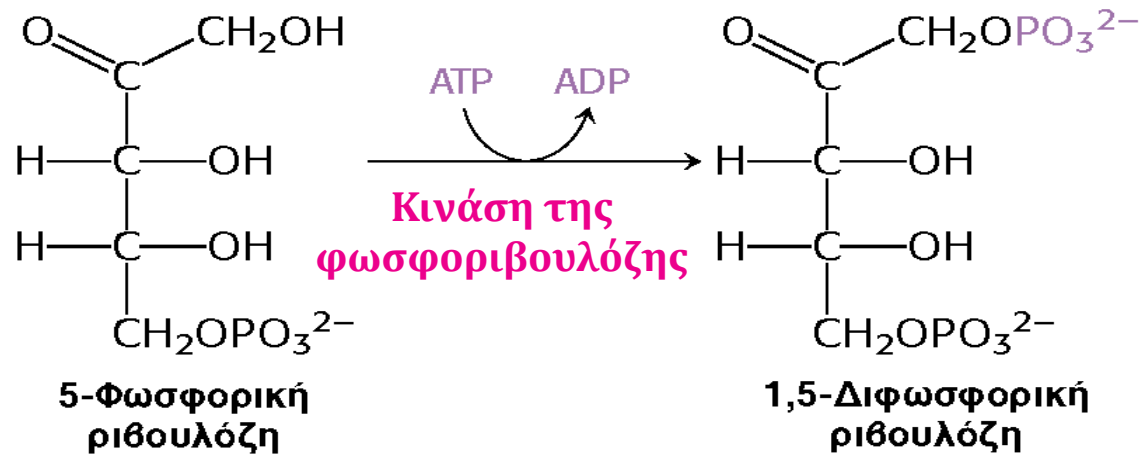
- στη **φωτοχημική διαδικασία** ή αντιδράσεις φωτός, όπου τα φωτόνια δεσμεύονται από τα φωτοσυστήματα PS(I) και PS(II) και παράγεται **ATP**, **NADPH** και **οξυγόνο**.
- στη **μη φωτοχημική διαδικασία** ή αντιδράσεις σκότους, όπου συντίθενται **υδατάνθρακες**.



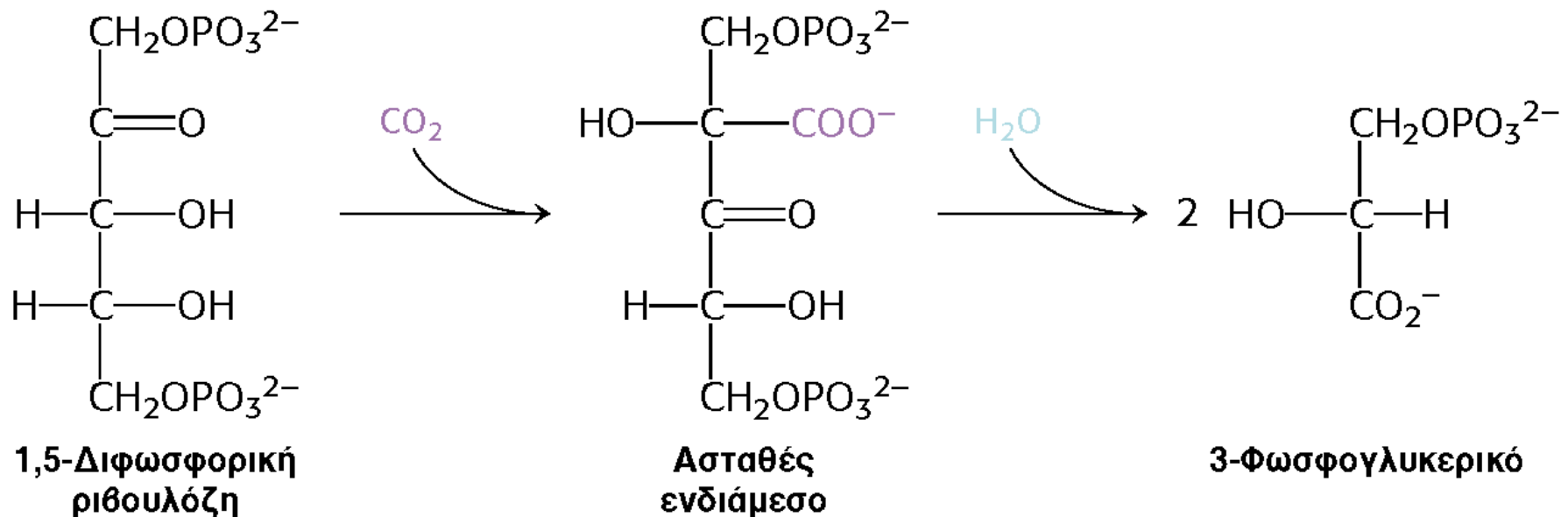
Πως χρησιμοποιείται το CO₂ για τη σύνθεση οργανικών μορίων;



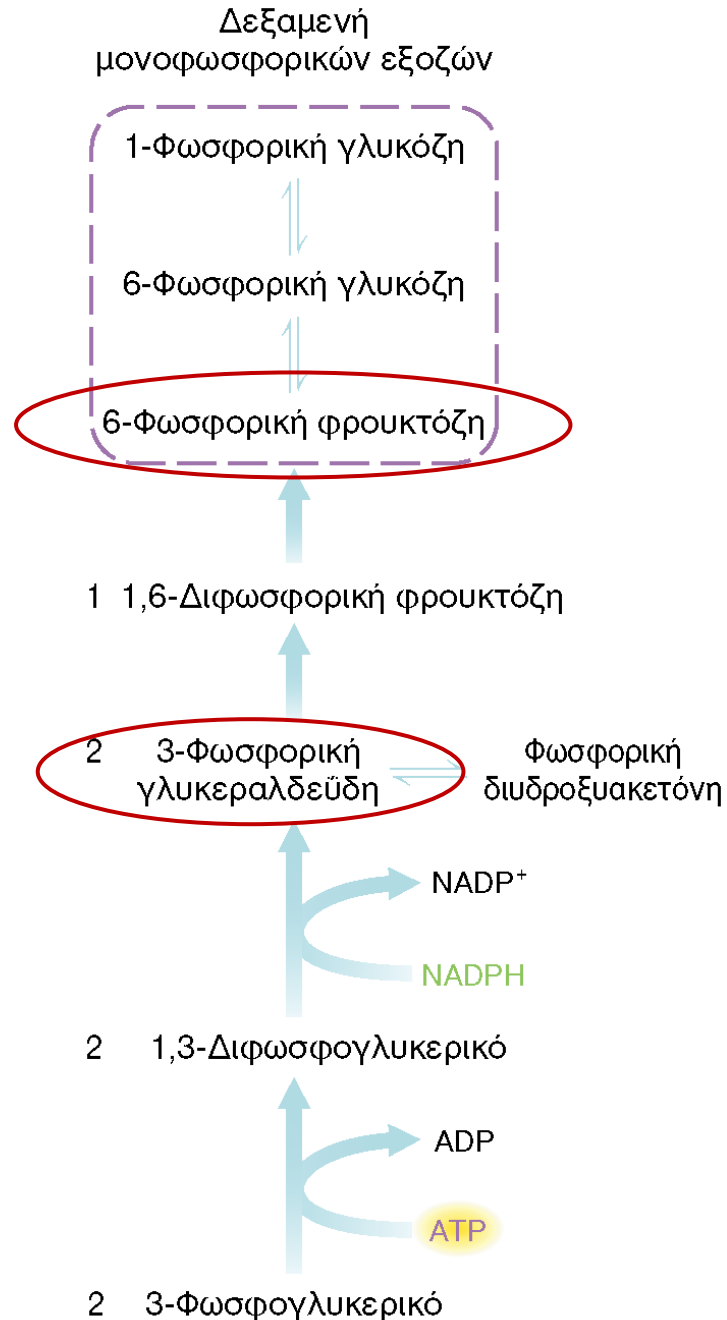
Καθήλωση CO₂



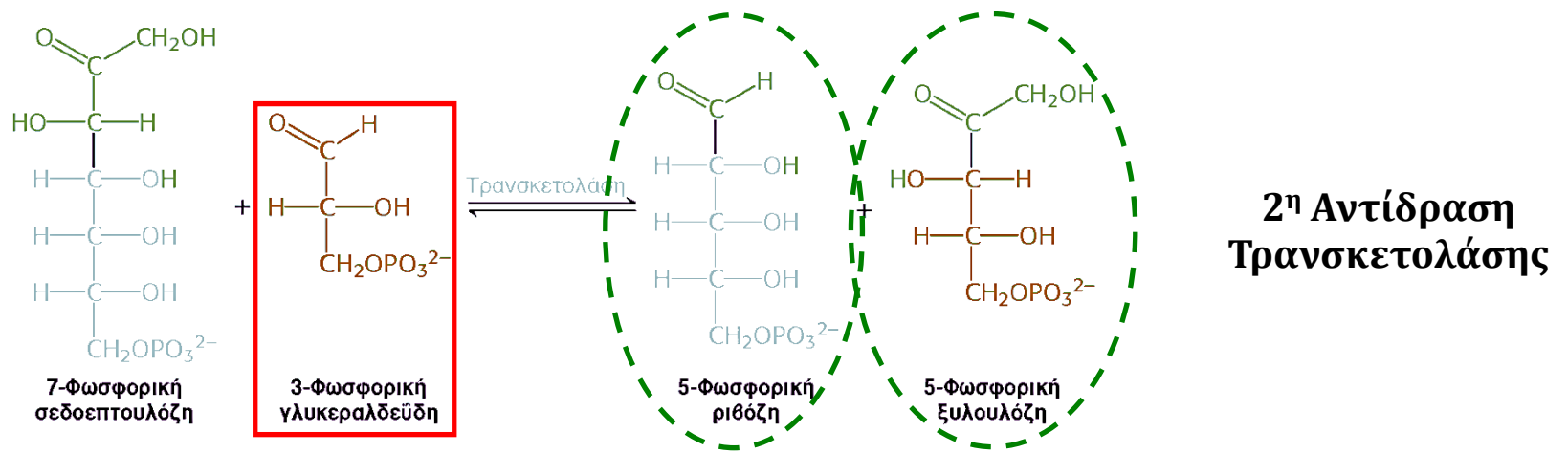
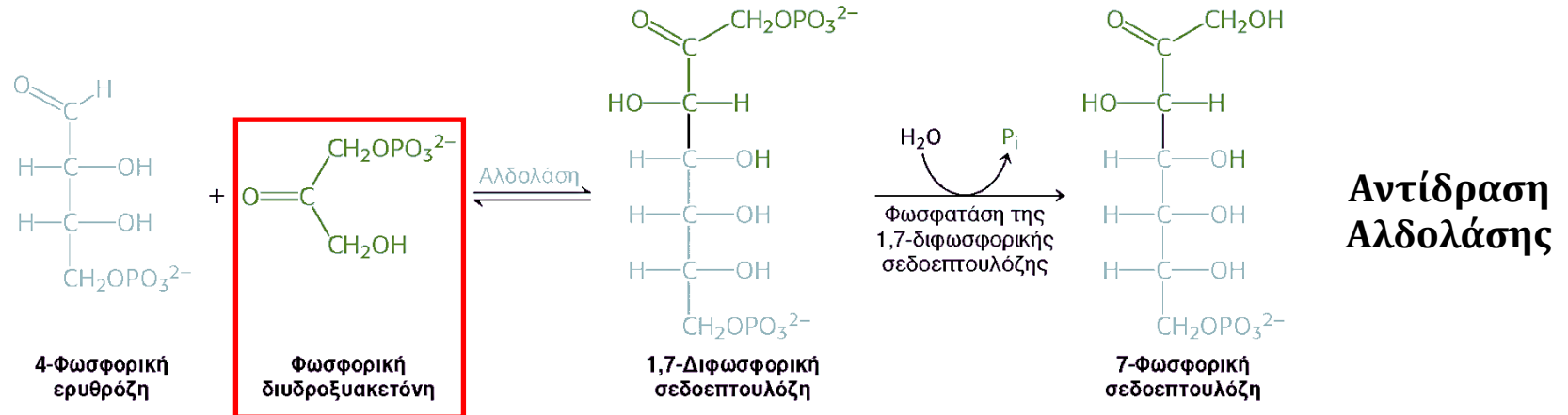
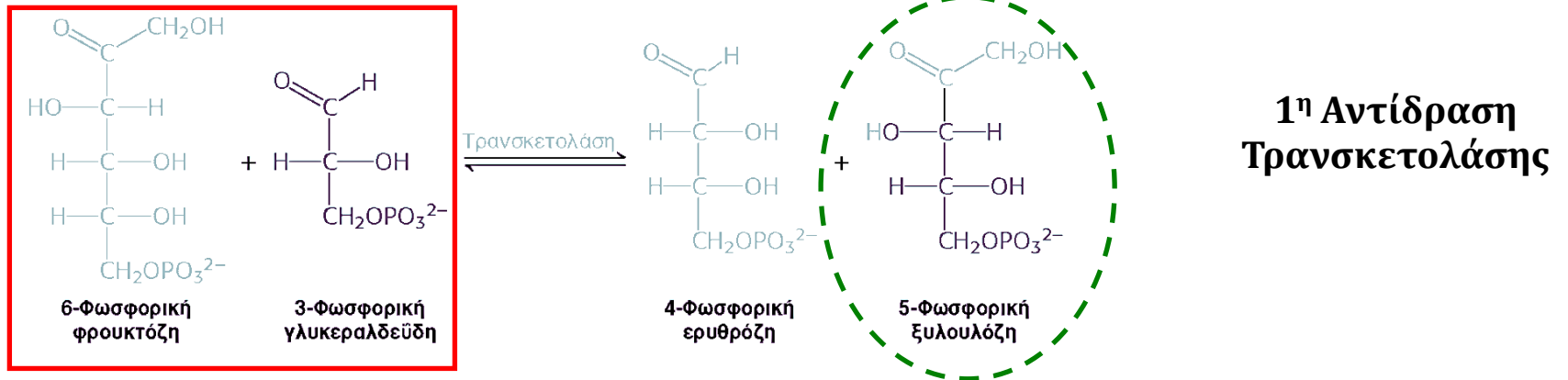
Καρβοξυλάση της 1,5-διφωσφορικής ριβουλόζης ή rubisco



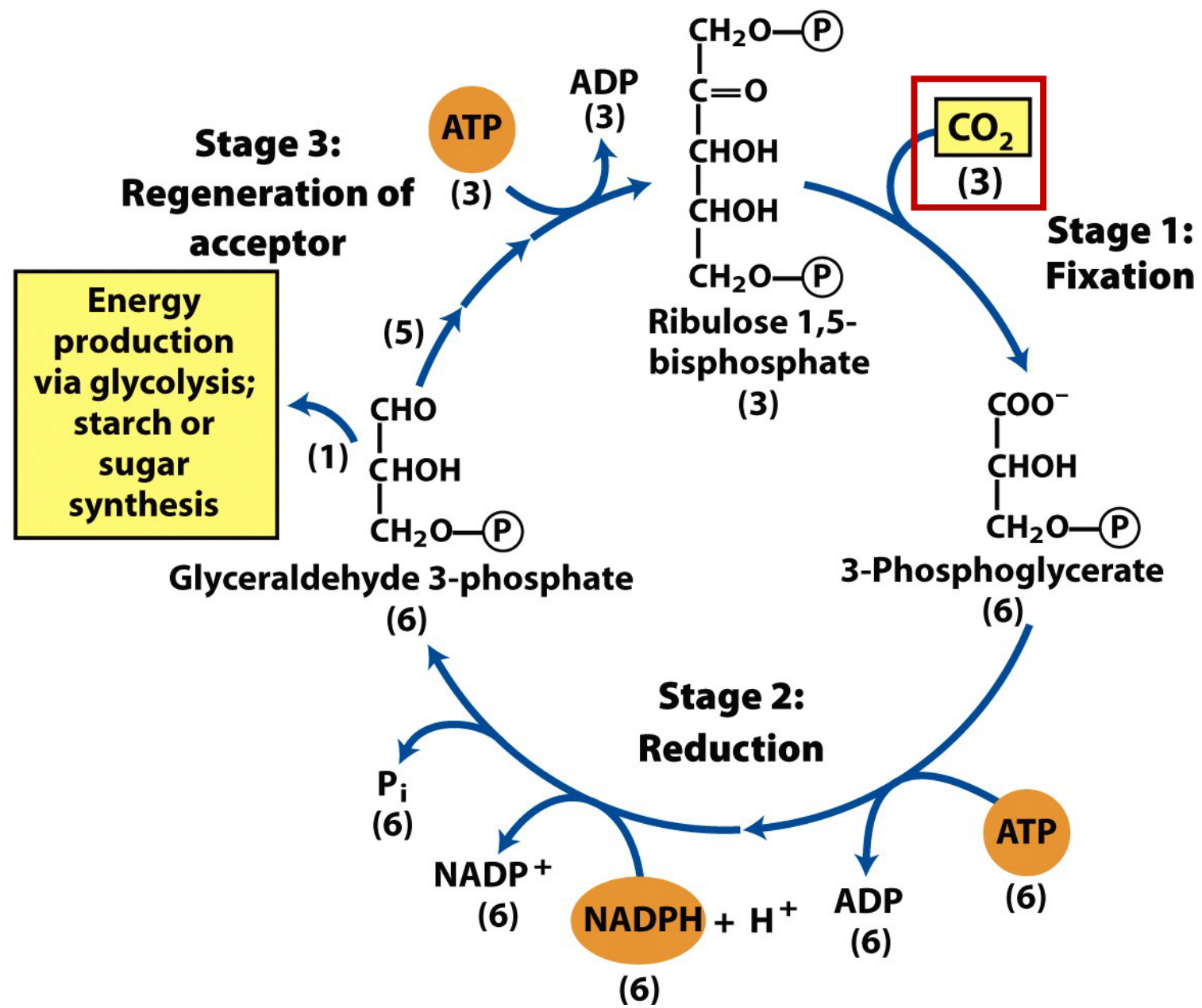
Σχηματισμός της φωσφορικής εξόζης



Αναπαγωγή της 5P-ριβουλόζης από εξόζες και τριόζες



Καθαρός σχηματισμός ενός μορίου 3P-γλυκεραλδεΐδης από τρία μόρια CO₂



Σημασία του κύκλου των φωσφορικών πεντοζών

- Τα κύτταρα εκτός από τον καταβολισμό της γλυκόζης που έχει ως σκοπό την παραγωγή ενέργειας στη μορφή του ATP, διαθέτουν και άλλους δρόμους μεταβολισμού των σακχάρων.
- Ένας από αυτούς, ο κύκλος των φωσφορικών πεντοζών, είναι εξαιρετικά σημαντικός τόσο στα ζωϊκά, όσο και στα φυτικά κύτταρα.
- Ο μεταβολικός αυτός δρόμος έχει ως πρωταρχικό «στόχο» τη σύνθεση αναγωγικής δύναμης στη μορφή του **NADPH**.
- Η λειτουργική διάκριση μεταξύ του **NADH** και του **NADPH** είναι ότι το πρώτο **οξειδώνεται στην αναπνευστική αλυσίδα** για την παραγωγή ATP, ενώ το NADPH χρησιμοποιείται ως **δότης υδρογόνου και ηλεκτρονίων στις αναγωγικές βιοσυνθετικές αντιδράσεις**.

Σημασία του κύκλου των φωσφορικών πεντοζών

- Μια άλλη σημαντική λειτουργία του είναι η μετατροπή των εξοζών σε πεντόζες, κύρια στη μορφή της 5P-ριβόζης.
- Το σάκχαρο αυτό ή παράγωγά του είναι συστατικά των ATP, CoA, NAD, FAD, RNA και DNA.
- Ο δρόμος των φωσφορικών πεντοζών καταλύει επίσης την ενδομετατροπή των σακχάρων με 3, 4, 5, 6 και 7 άτομα άνθρακα, έτσι ώστε να μπορούν να συνδέονται με τις αντιδράσεις της γλυκόλυσης.
- Επιπλέον, προμηθεύει το φυτικό κύτταρο με την 5P-ριβουλόζη, ουσία απαραίτητη για τη δέυσμευση του CO₂ κατά τη φωτοσύνθεση.

Ερωτήσεις

Η οξείδωση 3 mol γλυκόζης μέσω του δρόμου των φωσφορικών πεντοζών, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία:

- A. 2 mol πεντόζης, 4 mol NADPH, και 8 mol CO₂
- B. 3 mol πεντόζης, 4 mol NADPH, και 3 mol CO₂
- C. 3 mol πεντόζης, 6 mol NADPH, και 3 mol CO₂
- D. 4 mol πεντόζης, 3 mol NADPH, και 3 mol CO₂
- E. 4 mol πεντόζης, 6 mol NADPH, και 6 mol CO₂

Σωστή απάντηση το C



Ερωτήσεις

Η τρανσκετολάση:

- A. Μεταφέρει μία διανθρακική ομάδα σ' έναν αλδεϋδικό δέκτη.
- B. Μεταφέρει μία τριανθρακική ομάδα σ' έναν δέκτη.
- C. Μετατρέπει την 5P-Ριβόζη σε 5P-Ριβουλόζη.
- D. Παίρνει μέρος στην μη αντιστρεπτή φάση του μεταβολισμού των φωσφορικών πεντοζών.

Απάντηση

- A. ΣΩΣΤΟ: Η τρανσκετολάση μεταφέρει την ενεργό γλυκολαλδεϋδη της 5P-ξυλουλόζης, της 7P-σεδοεπτουλόζης ή της 6P-φρουκτόζης σε μια φωσφοαλδόζη.
- B. Η τριανθρακική ομάδα μιας κετόζης μεταφέρεται σε μία αλδόζη με την δράση της τρανσανδολάσης.
- C. Η μετατροπή της 5P-Ριβόζης σε 5P-Ριβουλόζη καταλύεται από την φωσφοπεντόζοϊσομεράση.
- D. Η τρανσκετολάση παίρνει μέρος στην αντιστρεπτή φάση του δρόμου των φωσφορικών πεντοζών.

Ερωτήσεις

Ποια είναι η τύχη της ραδιενέργειας, όταν γλυκόζη σημασμένη με ^{14}C στο: **α. C_1** και **β. C_6** , προστίθεται σε διάλυμα που περιέχει τα ένζυμα και συνένζυμα της οξειδωτικής φάσης του δρόμου των φωσφορικών πεντοζών.

Απάντηση

α. στο CO_2

β. στο C_5 της 5P-Ριβουλόζης

