

# 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  $\text{CO}_2$  bez zahrnutí Krebsova cyklu a dýchacího řetězce.

Jako kofaktor dehydrogenáz se v pentózovém cyklu využívají molekuly koenzymu  $\text{NADP}^+$ , 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  $\text{NADPH}$  se nemůže oxidovat v dýchacím řetězci, ale spíše:

- 1) **zisk  $\text{NADPH}$**  – pentózový cyklus je hlavním producentem  $\text{NADPH}$  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  $\text{NADPH}$  a pětiuhlíkaté sacharidy neboli pentózy. Jedná se o metabolickou přeměnu glukózy, jejímž cílem není vytvoření  $\text{ATP}$ .

## 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  $\text{CO}_2$  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

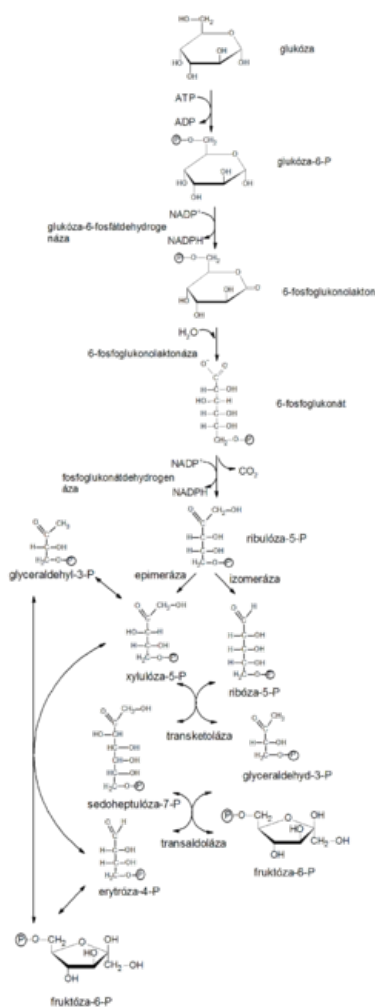


Schéma pentózového cyklu

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

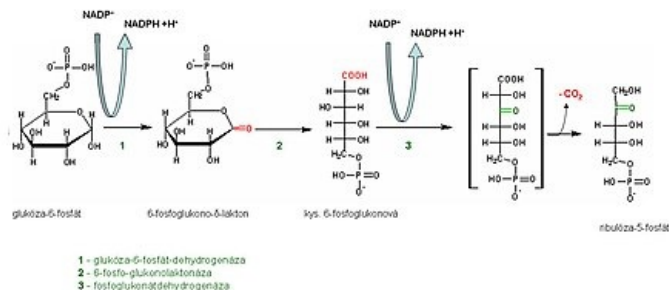


Schéma oxidativní fáze pentózového cyklu

## Regenerační (neoxidační) fáze

**Pentózový cyklus** je katabolický děj, který poskytuje redukované kofaktory  $\text{NADPH}$  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:

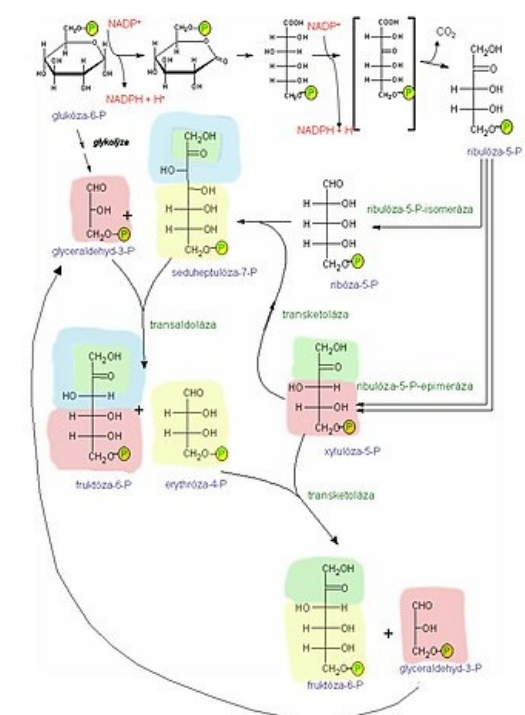


### Detailnější schéma

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 (C3- a C2-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  $\text{NADP}^+$ . Není-li vznikající redukovaná forma NADPH odčerpávána a reoxidována v jiných metabolických procesech, dochází k inhibici reakcí, které vyžadují oxidovanou formu tohoto koenzymu. Redukci  $\text{NADP}^+$  na NADPH katalyzuje *glukóza-6-fosfátdehydrogenáza* a *6-fosfoglukonátdehydrogenáza*. Syntézu klíčových enzymů rovněž indukuje inzulin. Prolaktin činí totéž během laktace.

### Klinická korelace:

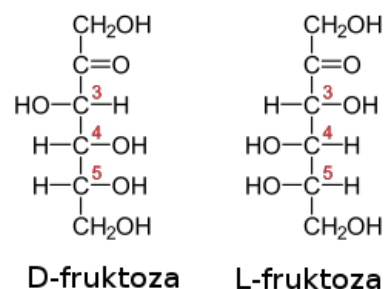
Deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy se považuje za celosvětově nejrozšířenější enzymatický defekt – počet postižených se odhaduje na 400 miliónů osob (převážně v Africe, Středomoří, Středním východě a v Asii). Jedním z jeho důsledků je vznik **hemolytické anémie** (pro narušení antioxidačních systémů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

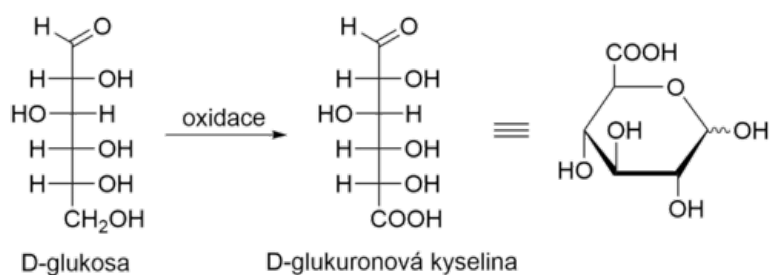
Laktaci podporuje prolaktin – peptidový hormon z adenohypofýzy.

## 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 C<sub>6</sub> 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 glukózafosfátisomeráza):



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

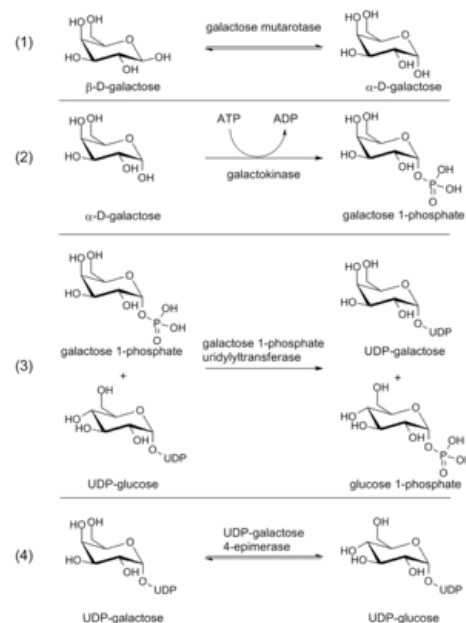


4) **Oxidace na glukuronát:**



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.

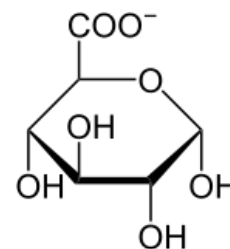
## Využití kyseliny glukuronové

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://fbilt.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](https://cs.wikipedia.org/wiki/Kyselina_glukuronov%C3%A1%7C))