

Metabolismus pentos, glykogenu, fruktosy a galaktosy

Doc.Jana Novotná

2.LF UK Ústav lékařské chemie a klinické
biochemie

1. Pentosafosfátová dráha

Pentosafošfátová dráha (PPP)

(hexosamonofosfátový zkrat, fosfoglukonátová dráha)

- probíhá v cytozolu
- všechny buňky
- dvě části:

1) oxidační (irreverzibilní)

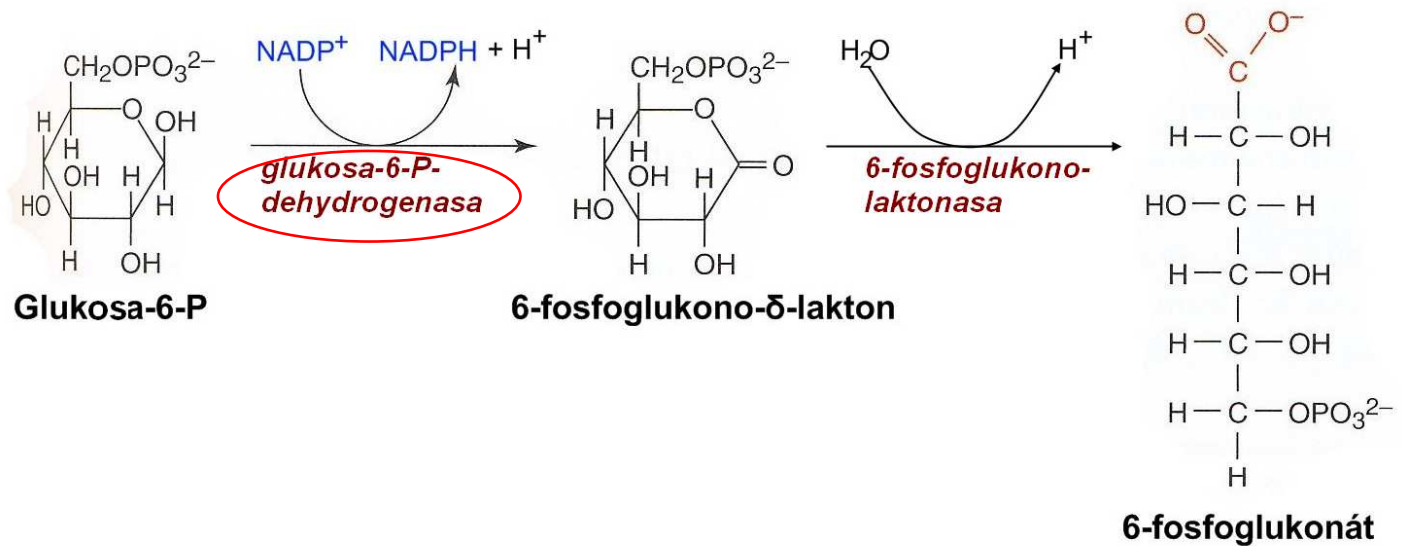
- tvorba:

→ ribulosity-5-P (syntéza nukleotidů)

→ NADPH (syntéza MK, detoxifikace, redukce glutationu)

2) neoxidační část (reverzibilní)

- konverze ribulosity-5-P na intermediáty glykolýzy
- tvorba ribulosity-5-P z intermediátů glykolýzy

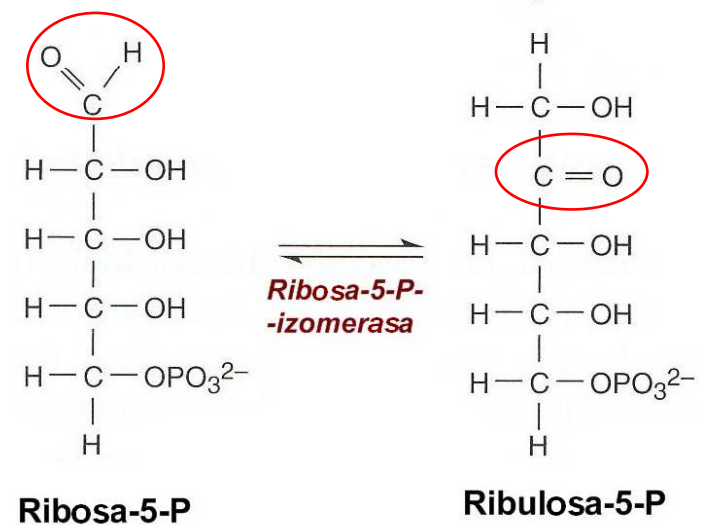


1. Oxidační fáze

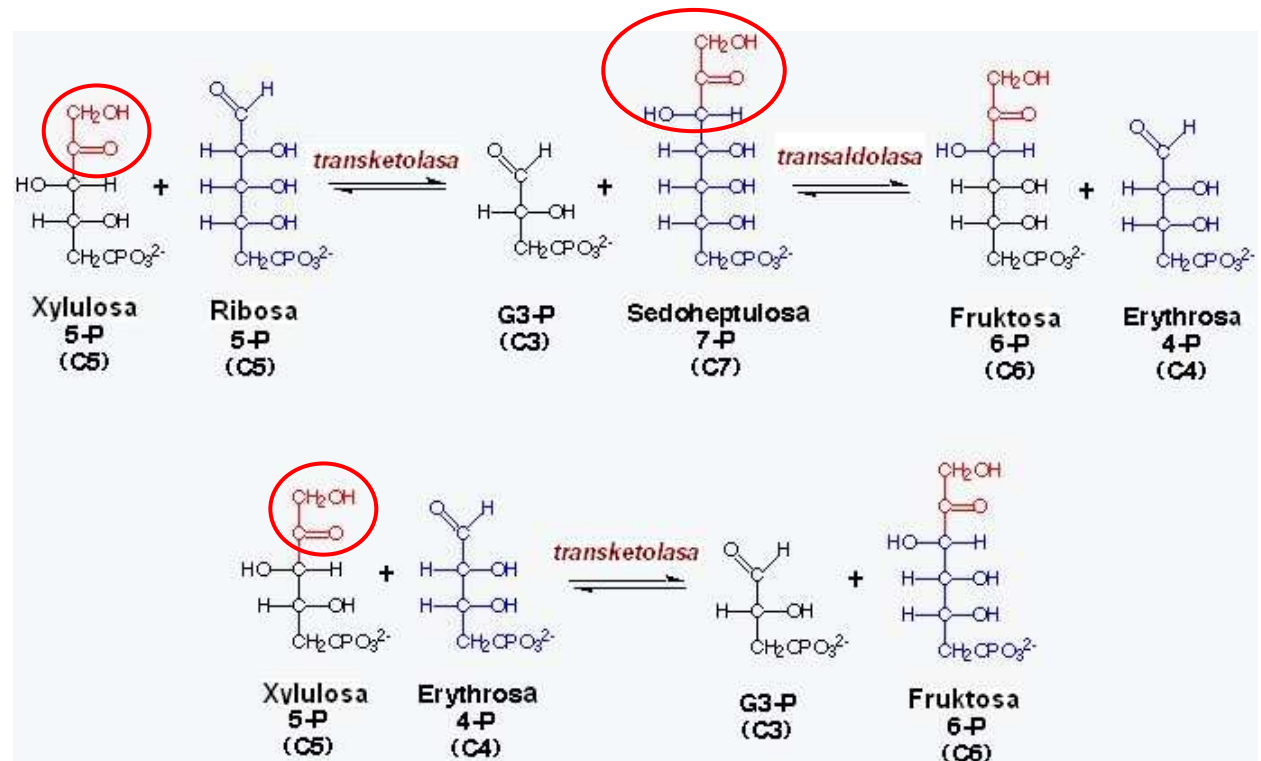
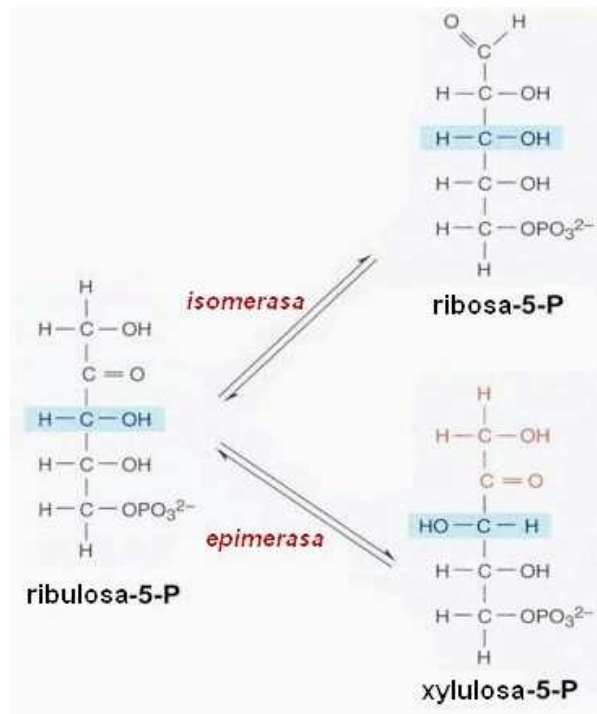
Regulace:

Glukosa-6-P-dehydrogenasa

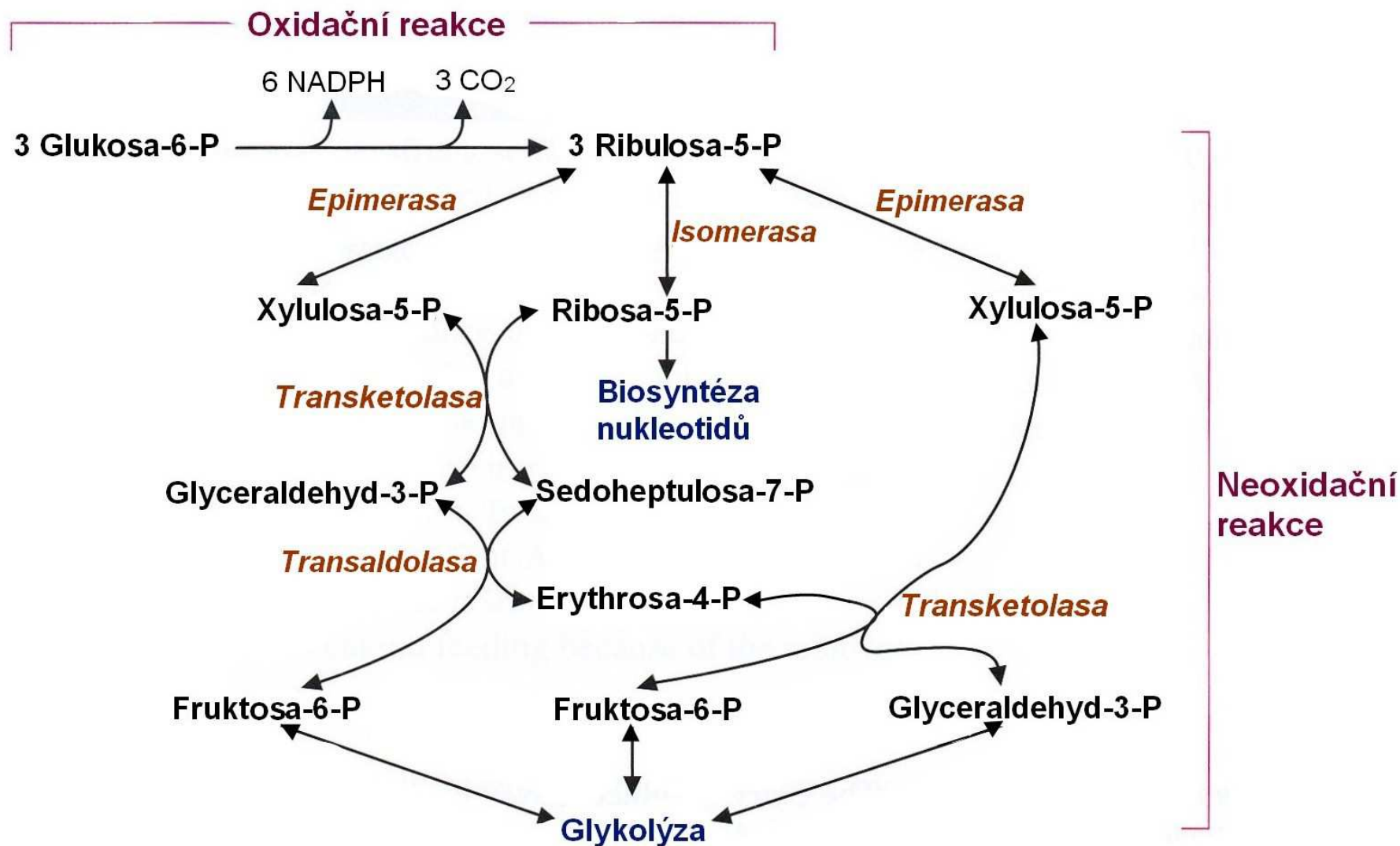
- inhibice - NADPH
- indukce - inzulín/glukagon \uparrow



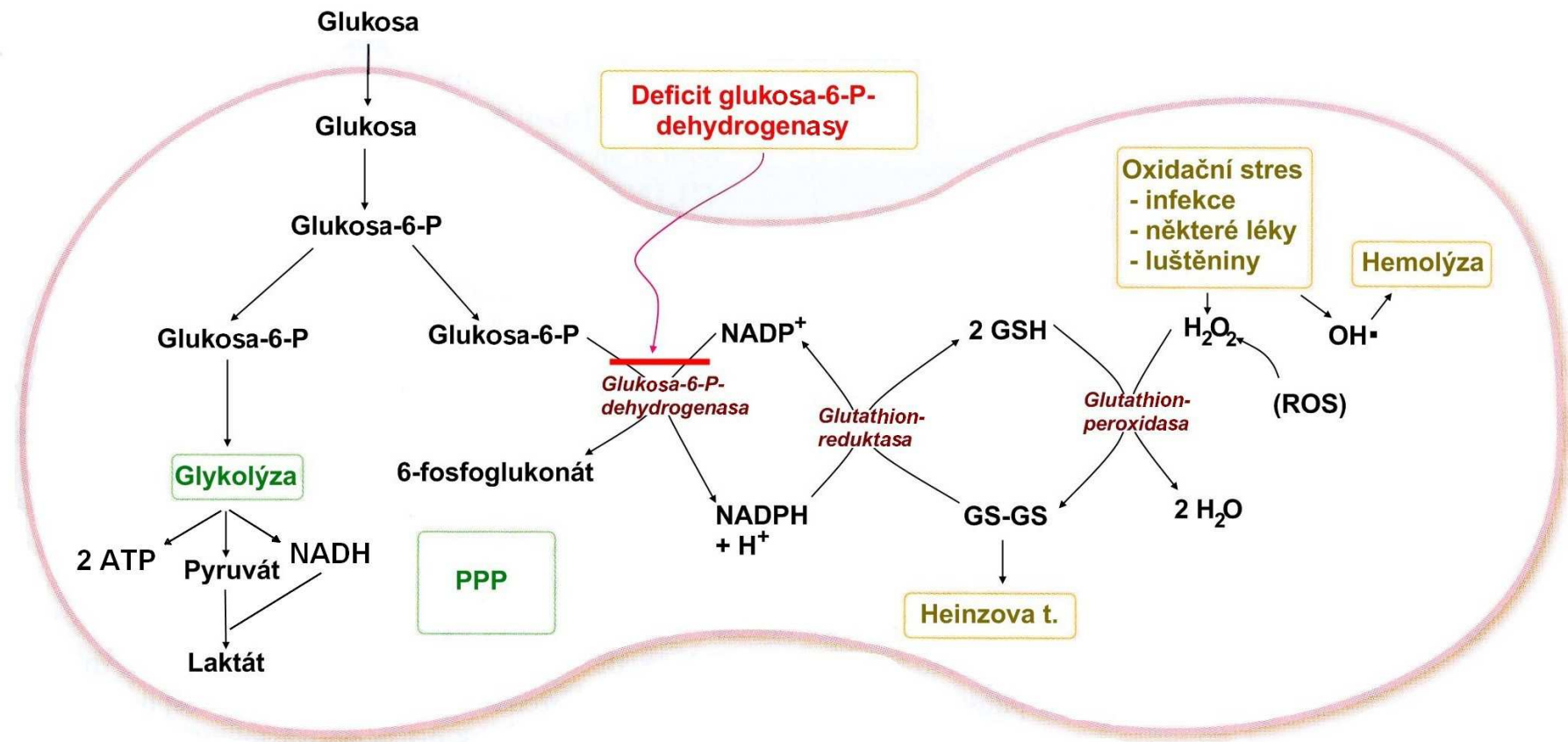
2. Neoxidační fáze



Přehledné schéma:



Úloha PPP v udržování membránové integrity erytrocytů:



Dráhy využívající NADPH:

Detoxifikace

- redukce oxidovaného glutationu
- cytochrom P450 monooxygenázy

Reduktivní syntézy

- syntéza mastných kyselin
- elongace mastných kyselin
- syntéza cholesterolu
- syntéza neurotransmiterů
- syntéza deoxynukleotidů
- syntéza superoxidu

Deficit glukosa-6-P dehydrogenasy

Deficit G6PD patří mezi nejčastější enzymatické defekty

- dědičnost deficitu G6PD vázána na X chromosom
- akutní hemolýza po podání některých léků (antimalarika, antipyretika, sulfonamidy) - při jejich metabolismu vznik H_2O_2 a oxidační poškození hemoglobinu a membrány erytrocytů
- *favismus* - akutní hemolýza po požití bobů rostliny *Vicia fava* (česky vikev bob, dříve bob obecný) – obsahuje purinový glykosid reagující s glutathionem
- novorozenecká žloutenka

Klinická korelace:

Léčba některými léky (např. sulfonamidy)

- únava, zadýchávání, krev v moči

Klinická korelace:

Léčba některými léky (např. sulfonamidy)

- zvýšená tvorba volných radikálů
- jedinci s deficitem glukosa-6-P-dehydrogenasy (7% světové populace)
- snížená ochrana membrán erytrocytů proti VR
- **hemolýza, hemoglobinurie, hemolytická anémie**

Souhrn:

Pentosafofosfátová dráha

- alternativní dráha metabolismu glukosy, „zkrat“ z glykolýzy
- dodává NADPH (redukční syntézy, detoxifikace), ribosa-5-P
- konverze na intermediáty glykolýzy
- izomerasy, epimerasy, transketolasy, transaldolasy
- deficit glukosa-6-P-dehydrogenasy

2. Metabolismus glykogenu

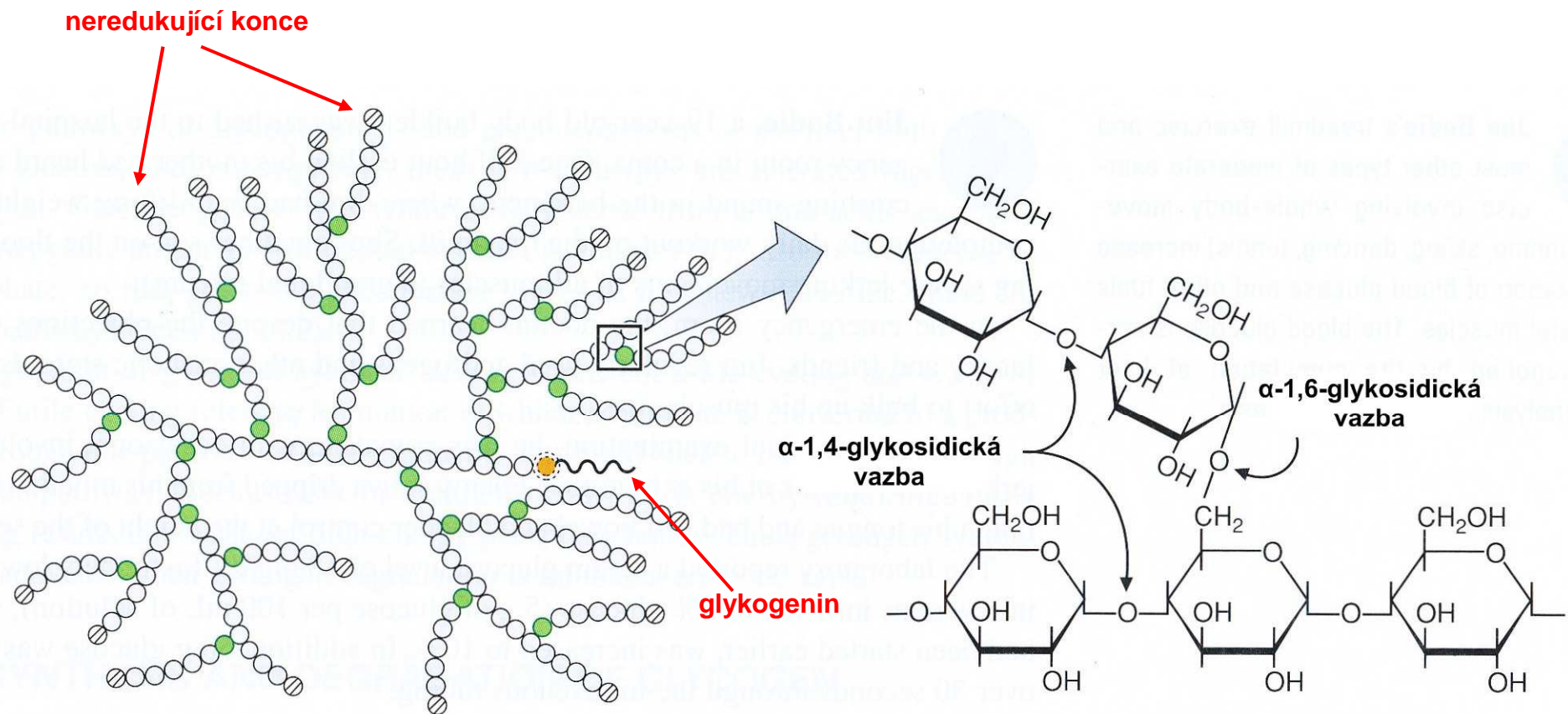
Proč skladují živočichové energii ve formě glykogenu ??

- Kontrolované štěpení glykogenu poskytuje rychle glukosu mezi jídly.
- Glykogen má funkci „**pufry**“ hladiny krevní glukosy.
- Glukosa je nutná zvláště pro funkci mozku.
- Glukosa pohotově k dispozici při zátěži organismu, (zvláště za anaerobních podmínek).
- Skladování glykogenu - v játrech 10%, ve svalech 2% na vlhkou váhu → celkově více ve svalech.

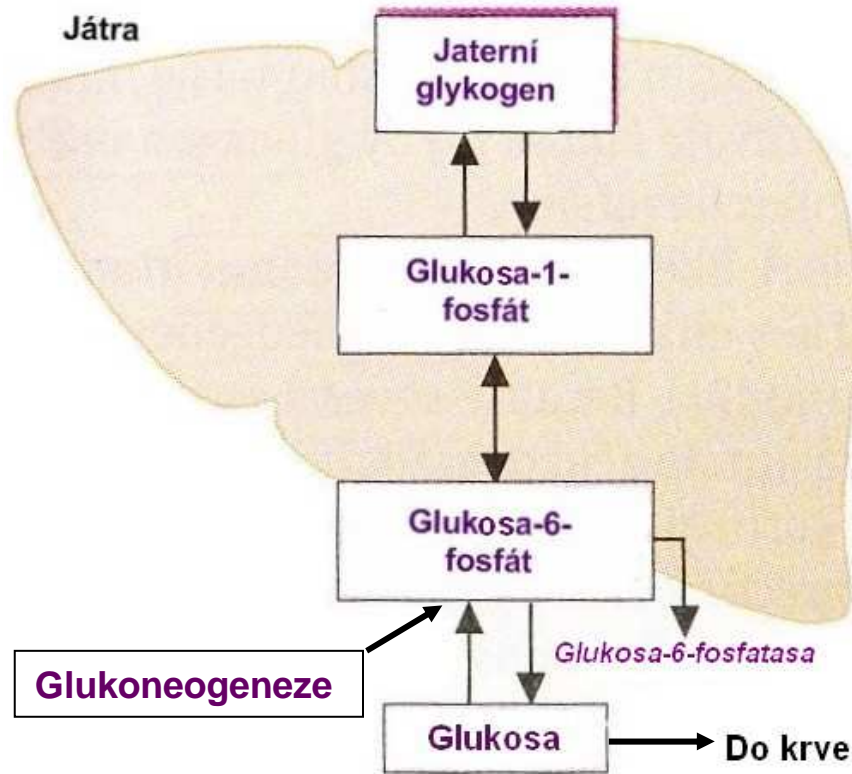
Glykogen je skladován v cytosolu ve formě granulí o rozměrech od 10 do 40 nm.

Glykogen:

- α -D-glukosa, α -1,4 a α -1,6 glykosidická vazba (větvení každých 8-10 jednotek)
- energetický zdroj u živočichů → zásoba glukosy pro glykolýzu (hl. játra, svaly)
- časté větvení (více míst pro syntézu a degradaci, vyšší rozpustnost molekuly)



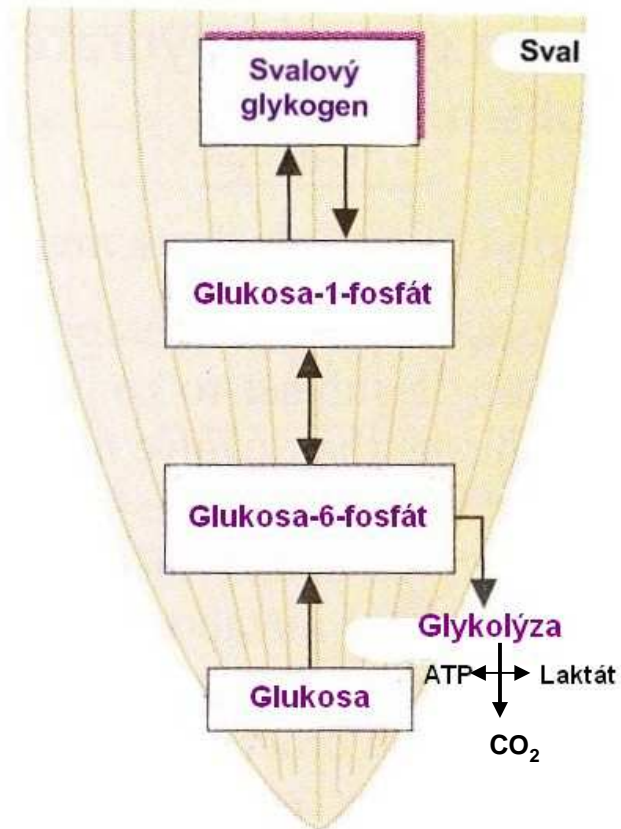
Funkce glykogenu ve svaích a játrech:



Pokles glukosy v krvi

- degradace glykogenu
- uvolnění glukosy do krve

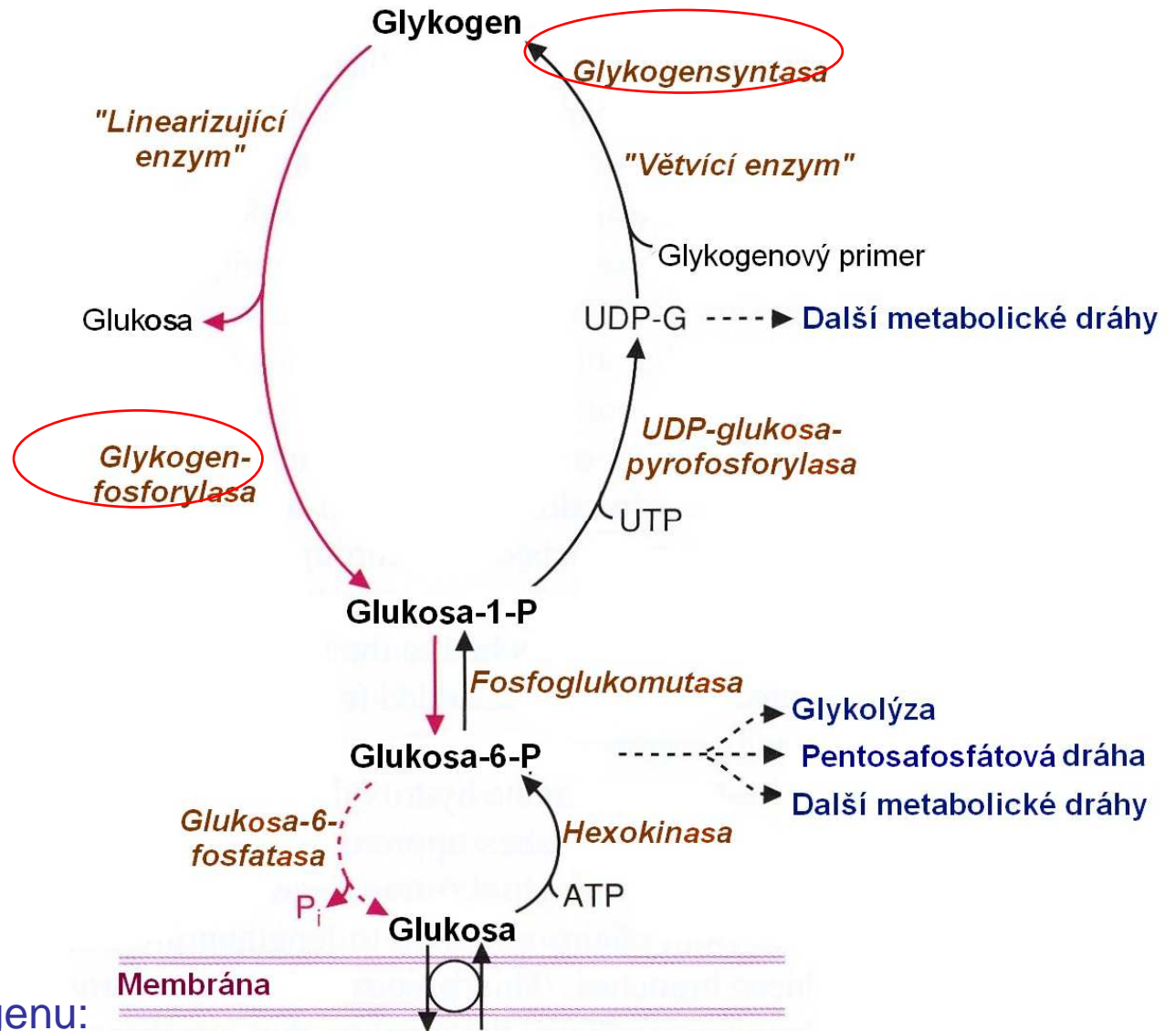
Glukosa-6-fosfatasa (pouze v játrech)



Vysoké požadavky na ATP

- degradace glykogenu
- anaerobní glykolýza

Metabolismus glykogenu-přehled:



Syntéza a degradace glykogenu:

→ rozdílné enzymy (regulace!)

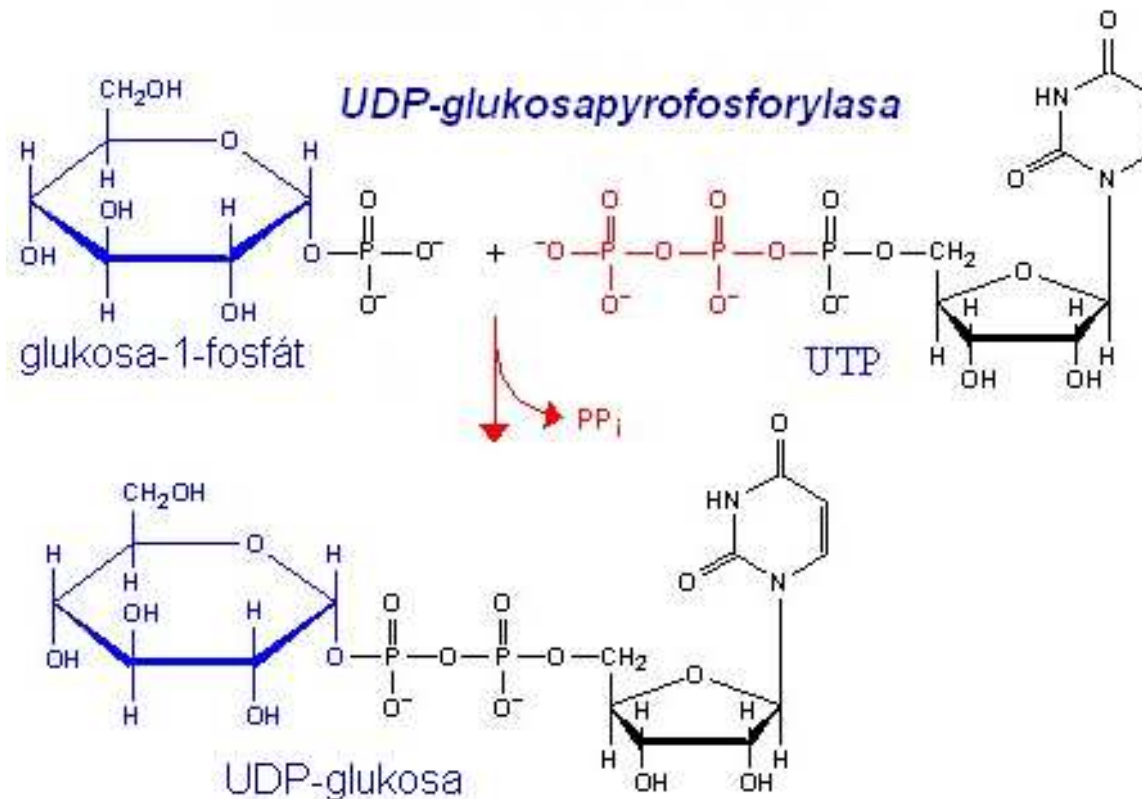
UDP-glukosa – substrát pro syntézu glykogenu, UDP je uvolněn jako reakční produkt

glukosa-1-fosfát + UTP \rightarrow UDP-glukosa + PPi

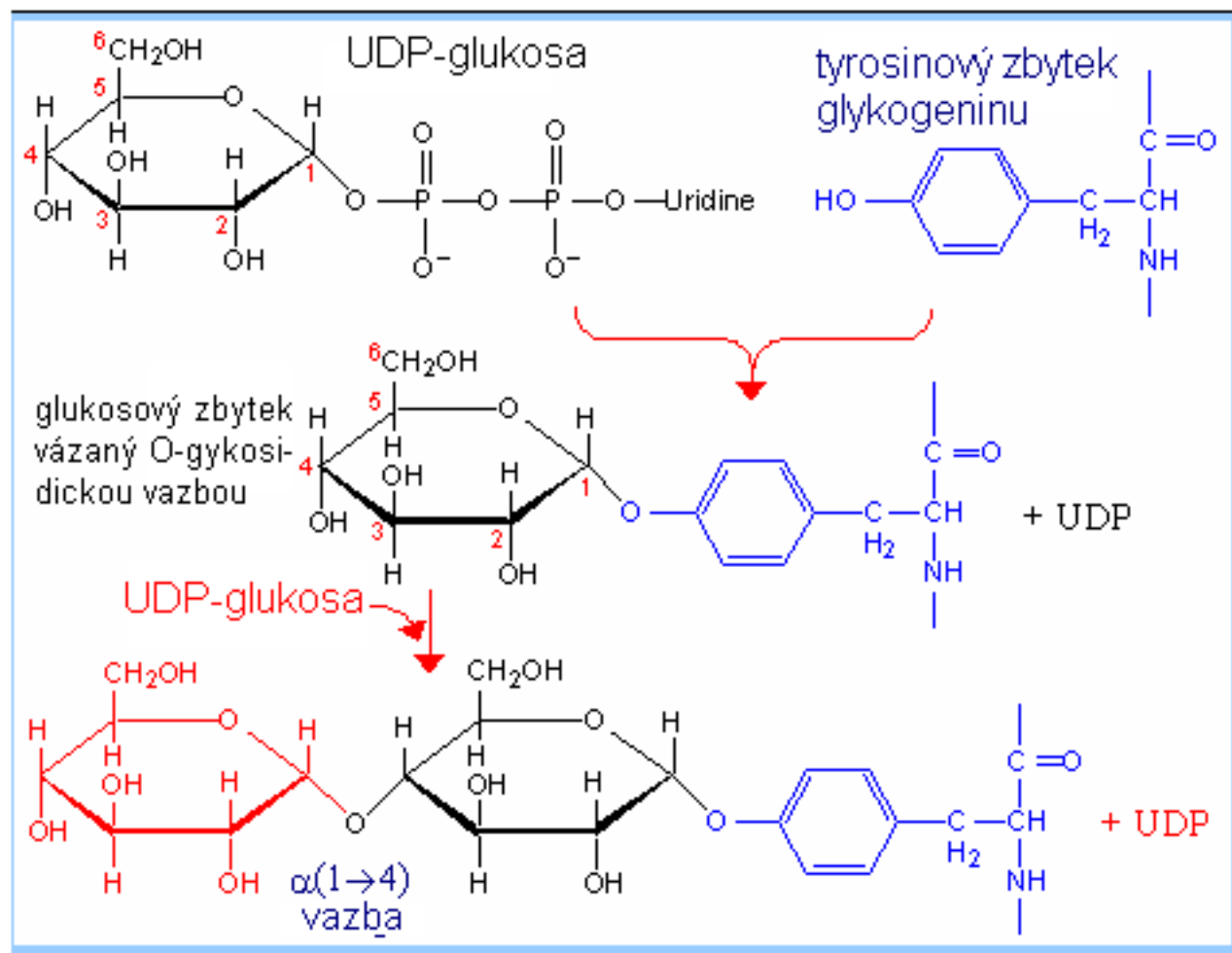
PPi + H₂O \rightarrow 2 Pi

Celkem: glukosa-1-fosfát + UTP \rightarrow UDP-glukosa + 2 Pi

Štěpení PPi – energie vynaložená pro syntézu glykogenu (jedna ~ P vazba na 1 glukosový zbytek).

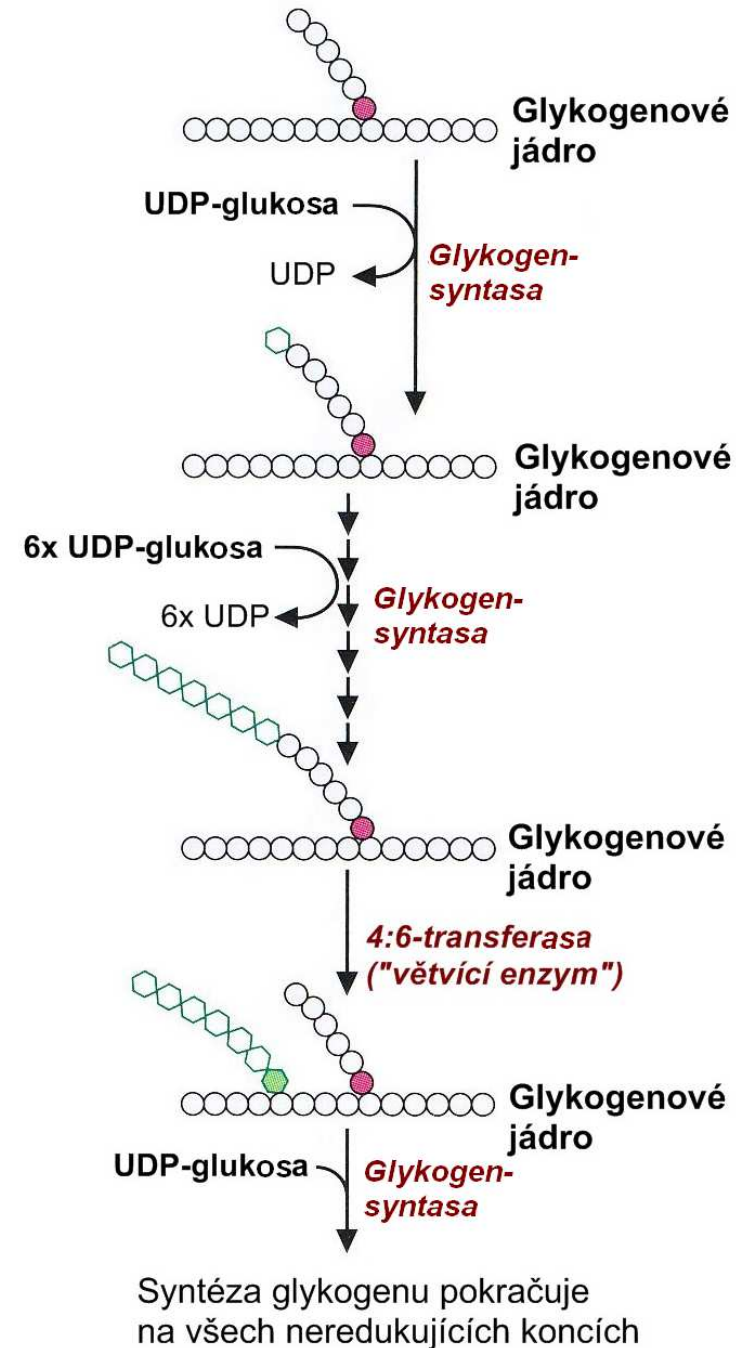


Glykogenin – (enzym) zahajuje syntézu glykogenu.



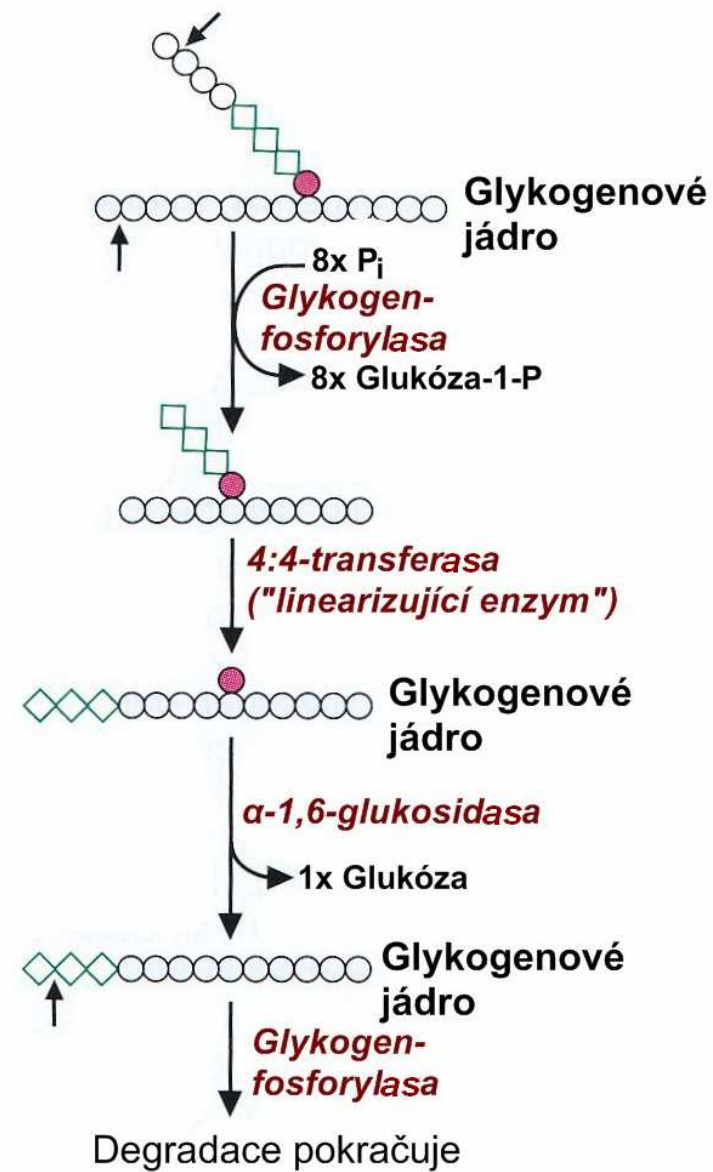
Syntéza glykogenu:

- Glykogenový „primer“
 - zůstává i po degradaci
 - syntéza (autofosforylace glykogeninu)
- 6-8 jednotek přeneseno
- **Glykogensyntasa** (regulace)



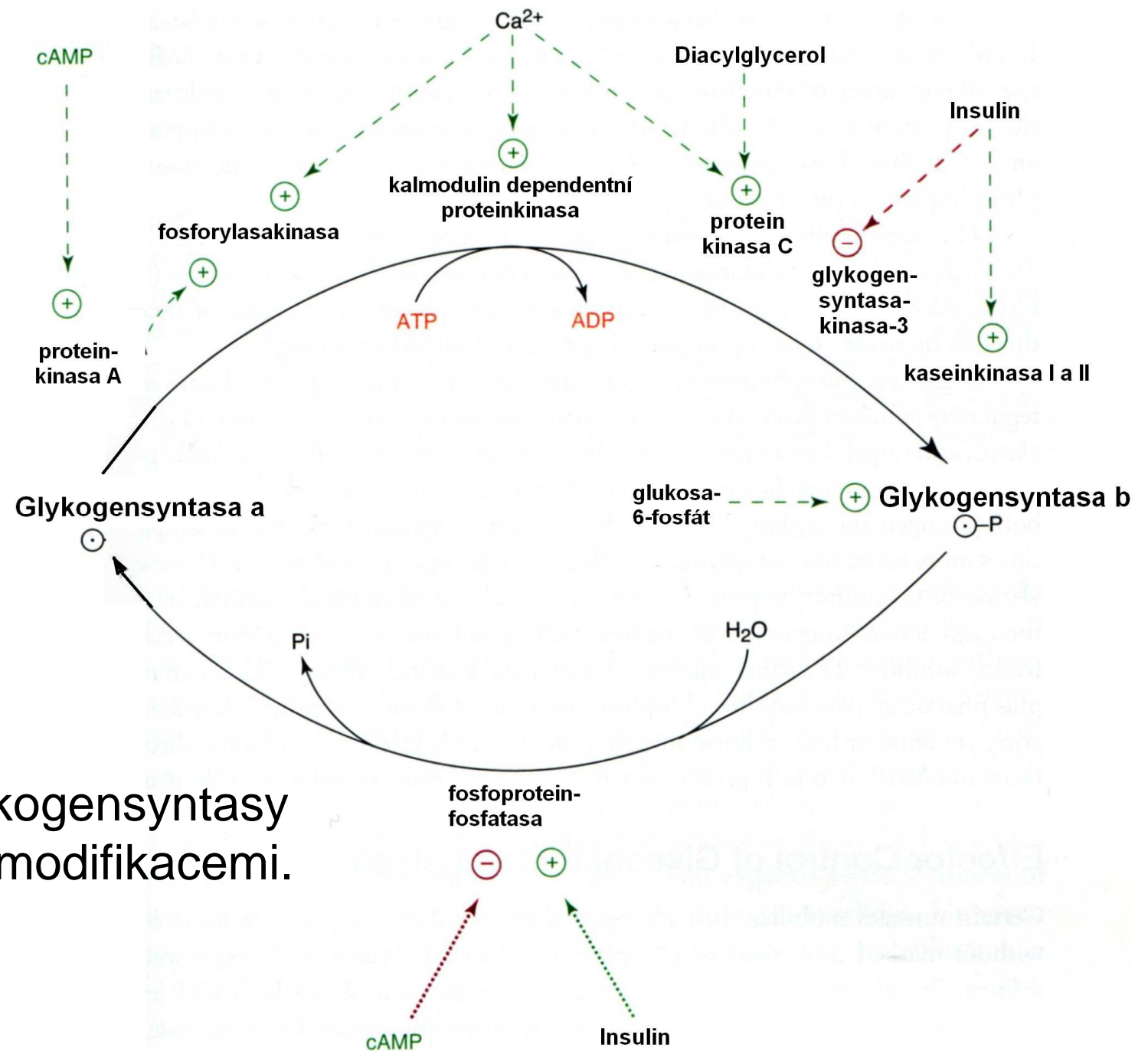
Degradace glykogenu:

- Štěpení řetězce (fosforolýza)
 - až po 4 jednotky od větvení
 - **Linearizující enzym** (transfer 3 jednotek, hydrolýza 1 glukózy)
- **Glykogenfosforylasa** (regulace)

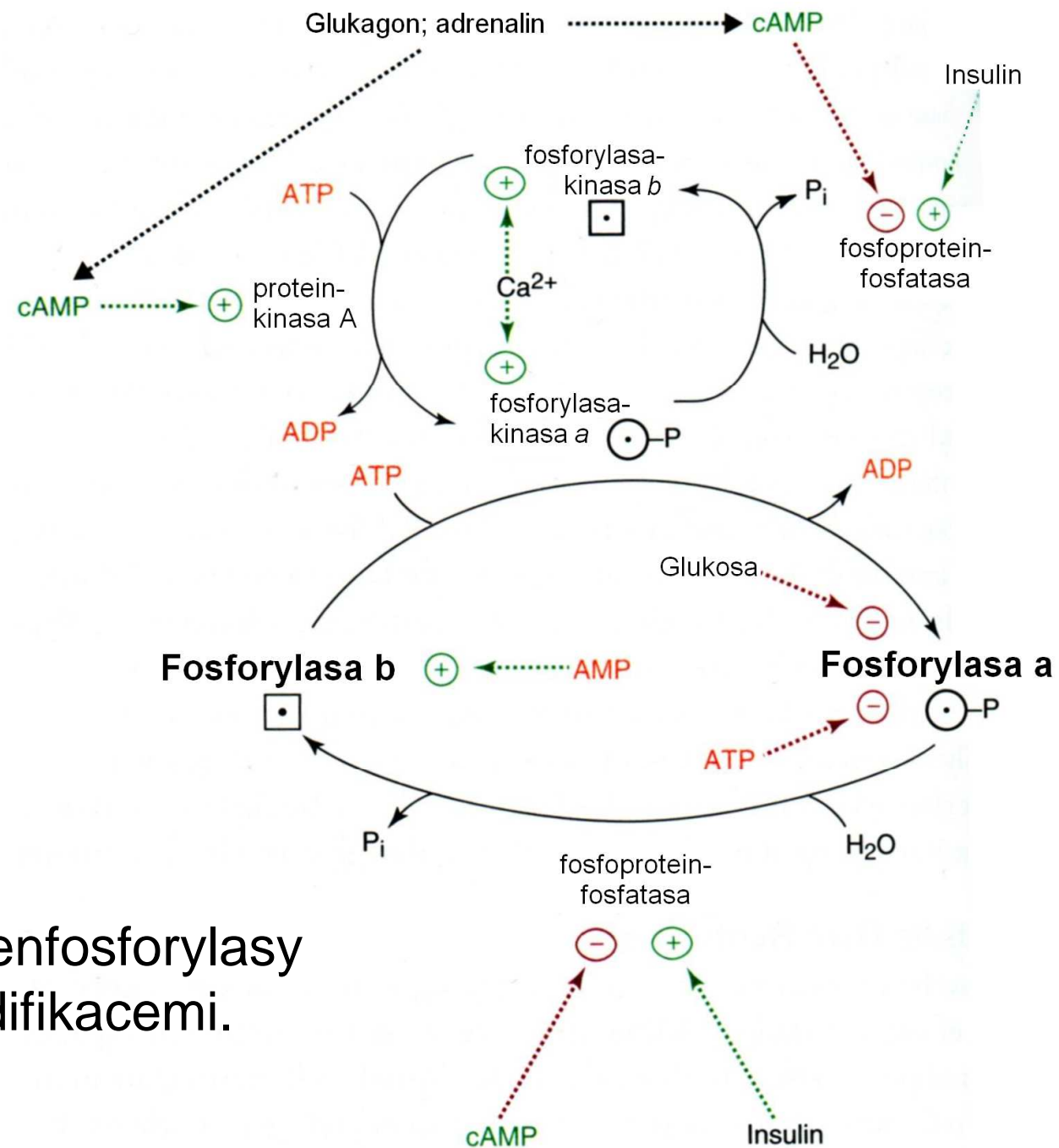


Choroby ze střádání glykogenu:

Typ	Deficitní enzym	Dědičnost	Postižený orgán	Klinika
I (Von Gierkeova choroba)	Glukosa-6-fosfatasa	AR (1/200 tis.)	Játra	Hypoglykémie, laktátová acidóza, hyperlipidémie, hyperurikémie. Zvětšená játra a ledviny.
II (Pompeova choroba)	Lysozomální α-1,4-glukosidasa	AR	Orgány obsahující lysozomy	Depozita glykogenu v lysozomech. Hypotonie, kardiomegalie, kardiomyopatie (dětská f.). Svalová slabost (dospělá f.)
III (Coriova choroba)	Linearizující enzym	AR	Játra, svaly, srdce	Hepatomegalie, hypoglykémie
V (McArdleův syndrom)	Svalová fosforylasa	AR	Svaly	Cvičením navozené bolesti svalů, křeče, svalová slabost



Regulace glykogensyntasy
kovalentními modifikacemi.



Regulace glykogenfosforylasy kovalentními modifikacemi.

Klinická korelace:

Neadekvátní výživa matky ve 3. trimestru těhotenství

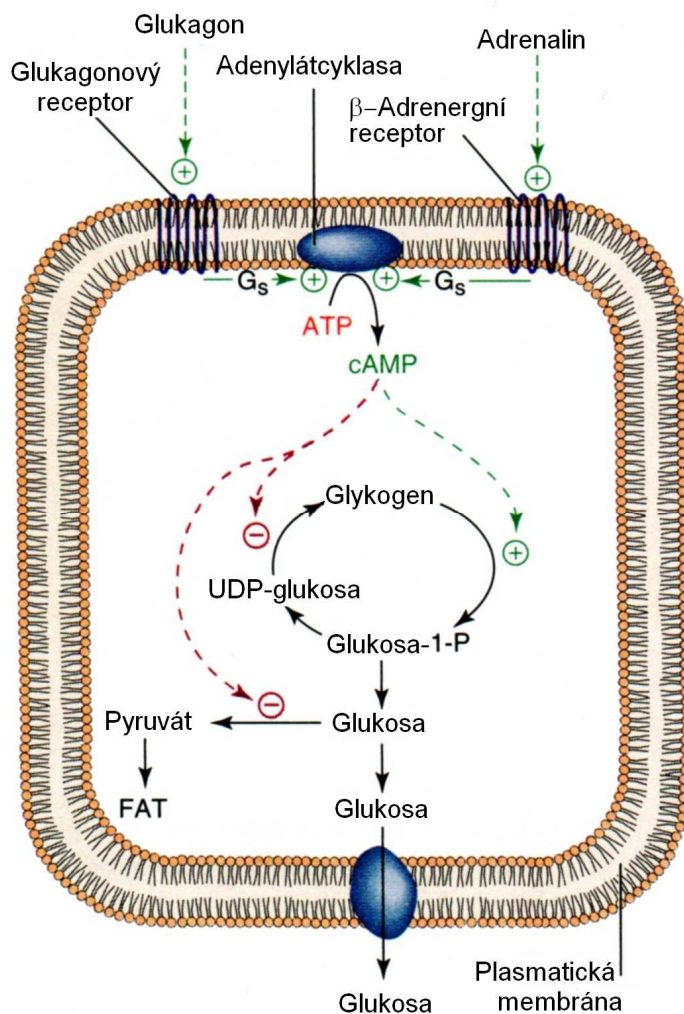
- novorozenec - podvýživa, během prvních hodin po porodu apatie, nereaguje adekvátně, koma

Klinická korelace:

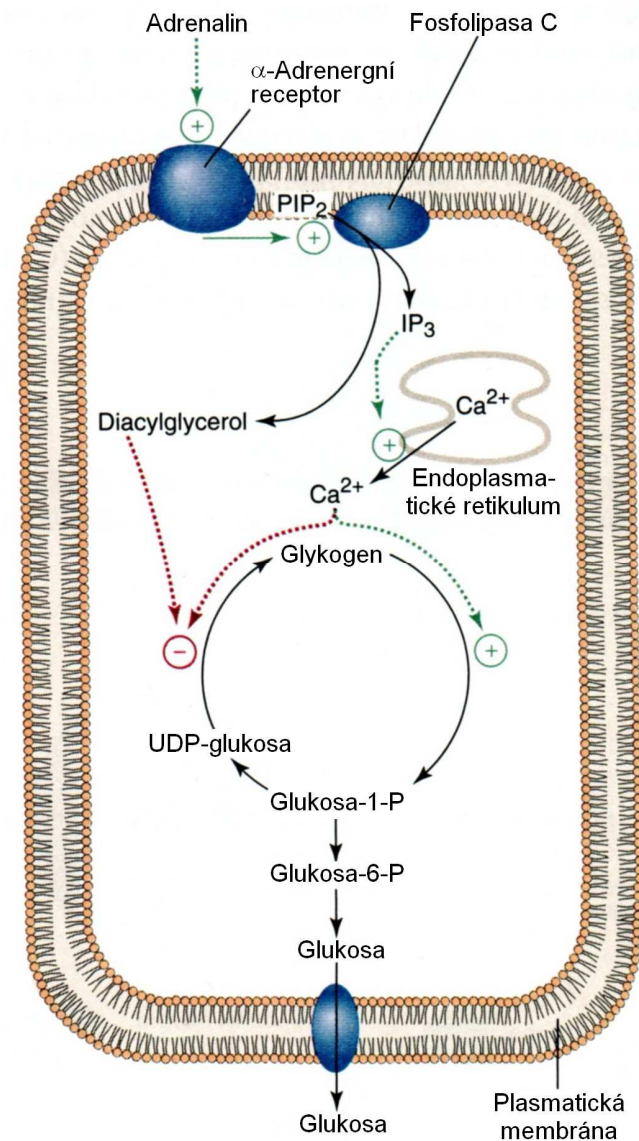
Neadekvátní výživa matky ve 3. trimestru těhotenství

- fyziologicky plod ukládá glykogen do zásoby ve 3. trimestru (zásoby na prvních 12h - prevence hypoglykémie)
- snížené až žádné zásoby glykogenu v játrech u plodu
- krátce po narození **hypoglykémie, apatie, koma**

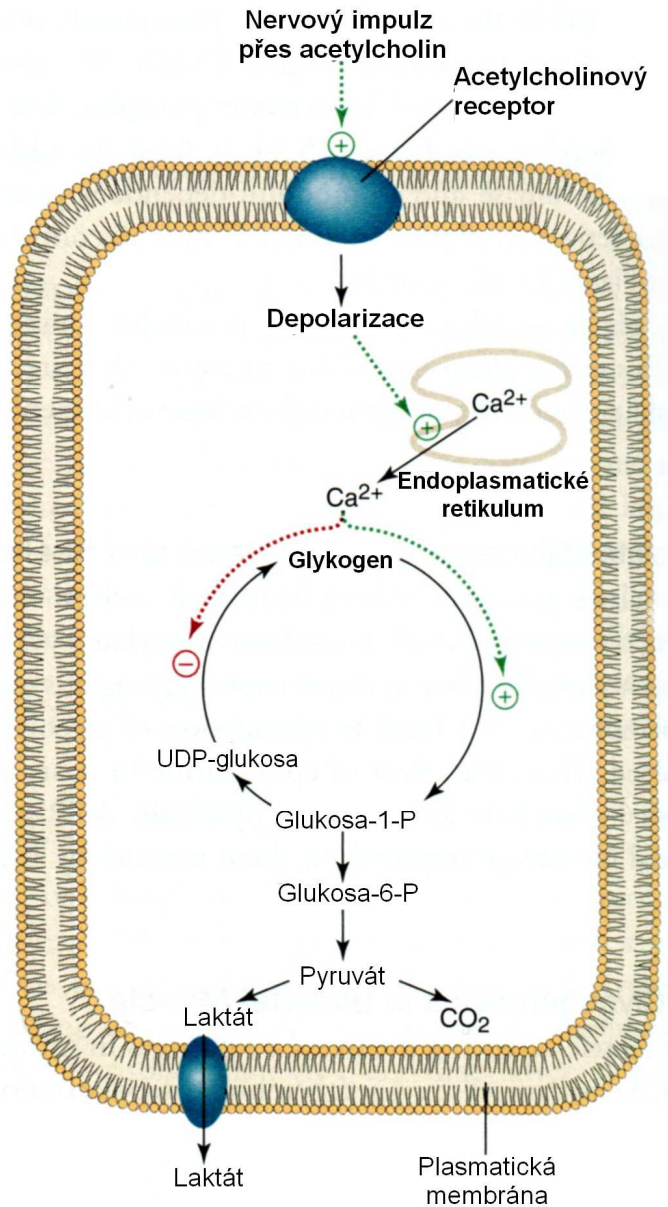
Regulace glykogenolýzy v játrech přes cAMP působením glukagonu na glukagonový receptor a adrenalinu na β -adrenergní receptor.



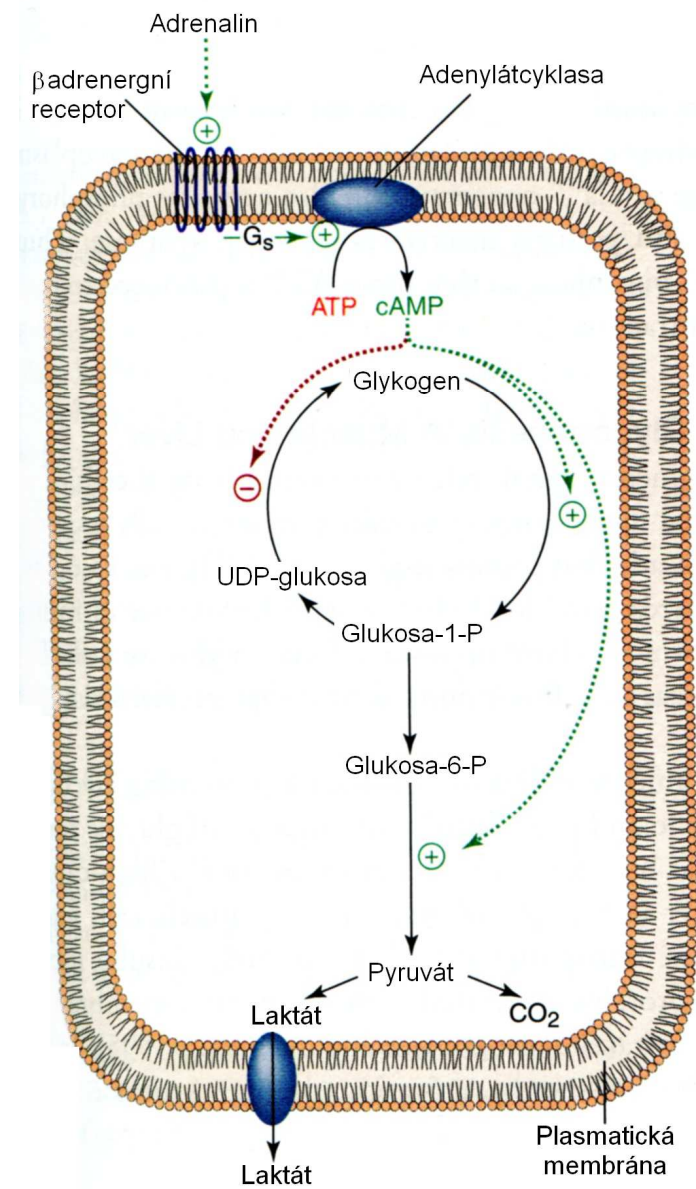
Regulace glykogenolýzy v játrech přes IP₃ a Ca²⁺ působením adrenalinu na α -adrenergní receptor.



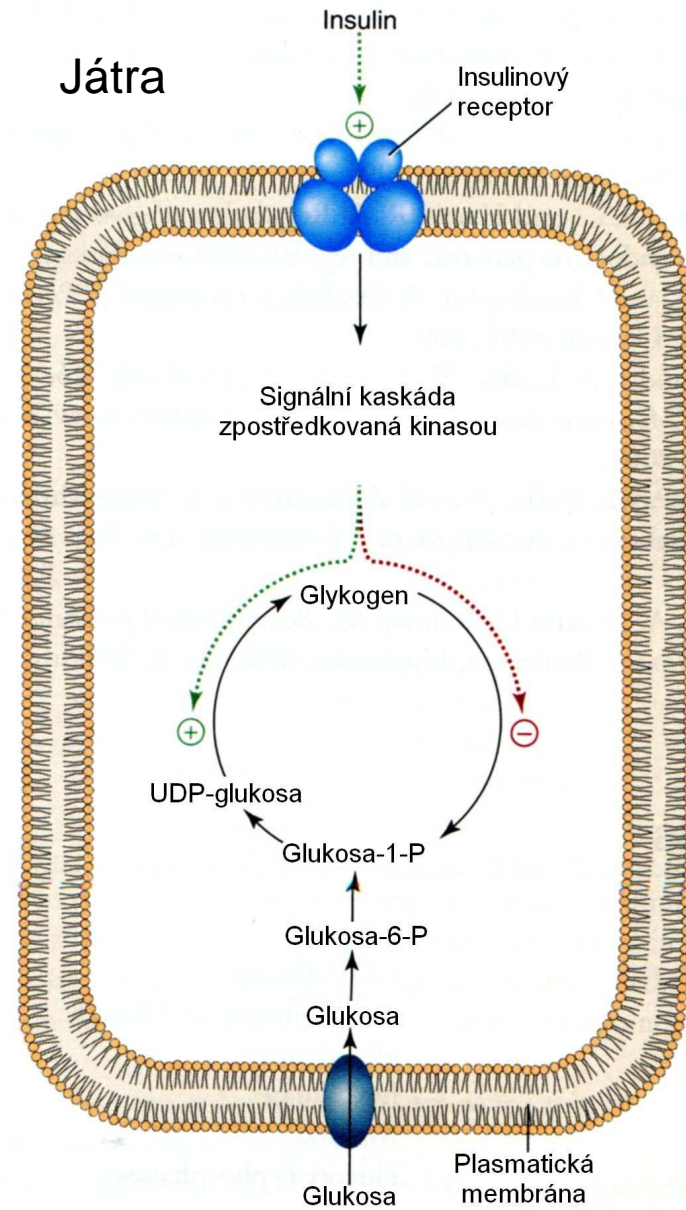
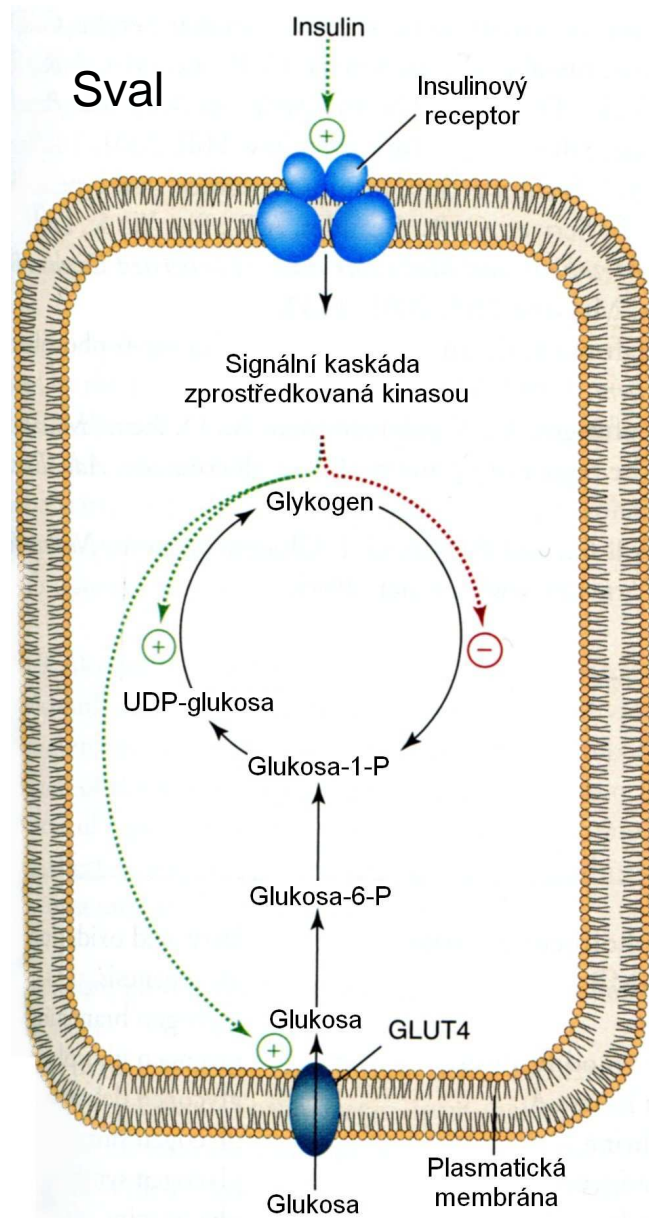
Regulace glykogenolýzy ve svalu nervovou excitací přes Ca^{2+} .



Adrenalinem regulovaná glykogenolýza ve svalu (přes cAMP β -adrenergní receptor \rightarrow G protein \rightarrow adenylátcyklasa)



Regulace glykogenese insulinem.



Regulace metabolismu glykogenu v játrech a svaích:

Stav	Regulátory	Odpověď
Játra		
Hladovění	Glukagon ↑, Inzulín ↓ cAMP ↑	Degradace glykogenu ↑ Syntéza glykogenu ↓
Sacharidová strava	Glu ↑, Glukagon ↓, Inzulín ↑ cAMP ↓	Degradace glykogenu ↓ Syntéza glykogenu ↑
Cvičení a stres	Adrenalin ↑ cAMP ↑, Ca ²⁺ -kalmodulin ↑	Degradace glykogenu ↑ Syntéza glykogenu ↓
Svaly		
Hladovění (odpočinek)	Inzulín ↓	Syntéza glykogenu ↓ Transport glukózy ↓
Sacharidová strava (odpočinek)	Inzulín ↑	Syntéza glykogenu ↑ Transport glukózy ↑
Cvičení	Adrenalin ↑ AMP ↑, Ca ²⁺ -kalmodulin ↑, cAMP ↑	Syntéza glykogenu ↓ Degradace glykogenu ↑ Glykolýza ↑

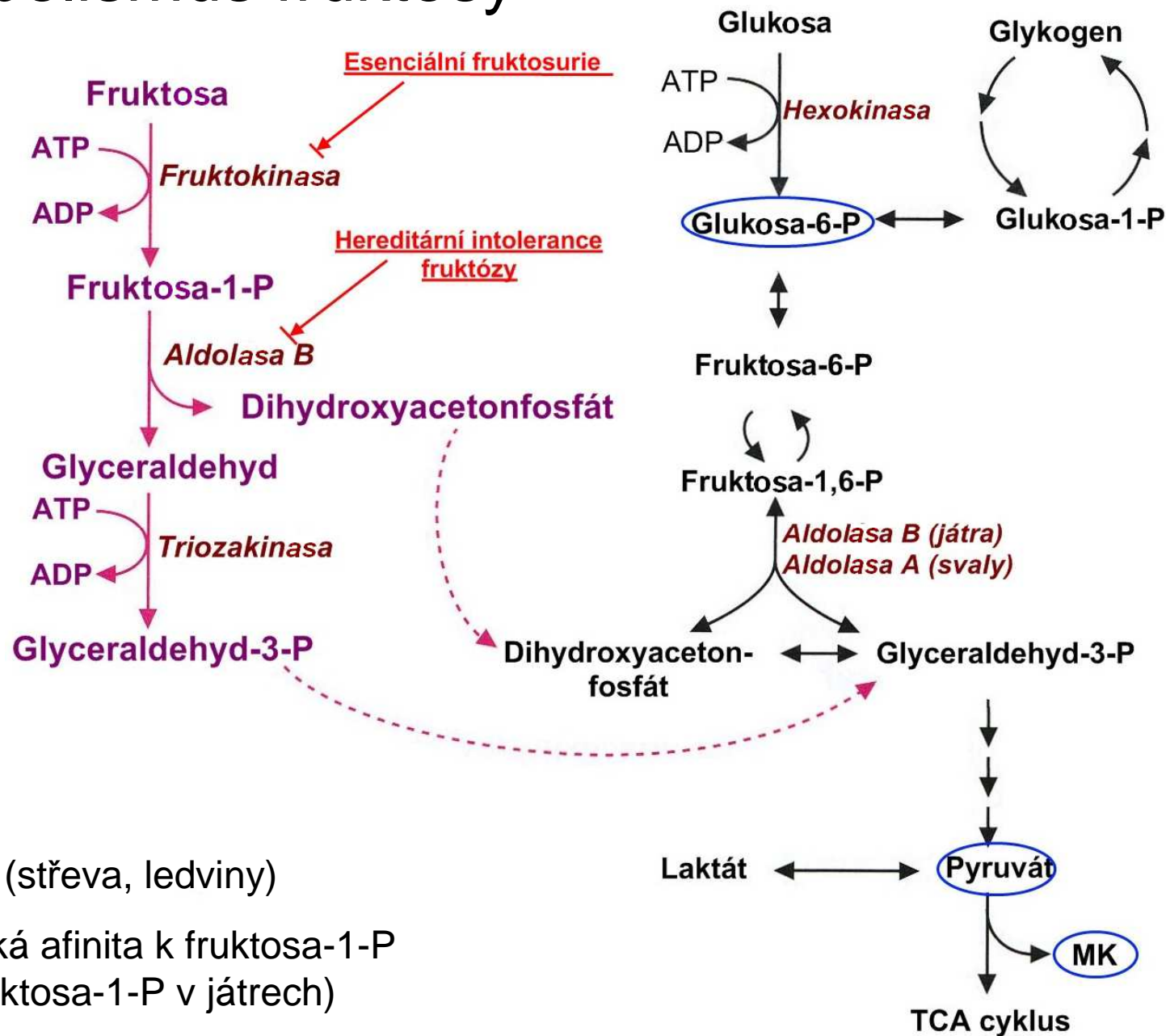
Souhrn:

Metabolismus glykogenu

- Rozdílná úloha zásob glykogenu v játrech a svalech
- Syntéza a degradace glykogenu jsou rozdílné dráhy (regulace)
- Choroby z kumulace glykogenu

3. Metabolismus fruktozy a galaktosy

Metabolismus fruktosy



Hlavně v játrech (střeva, ledviny)

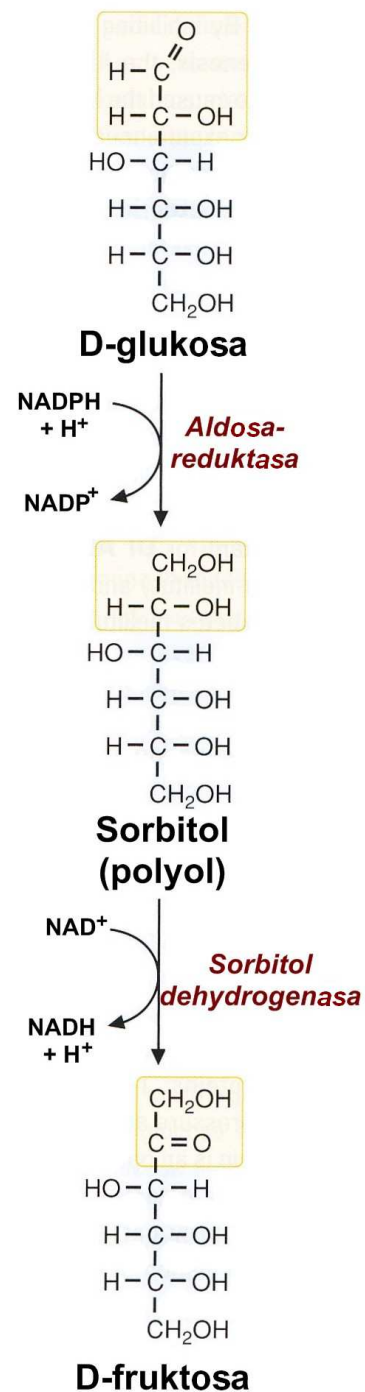
Aldolasa B: nízká afinita k fruktosa-1-P
(→ kumulace fruktosa-1-P v játrech)

Polyolová dráha

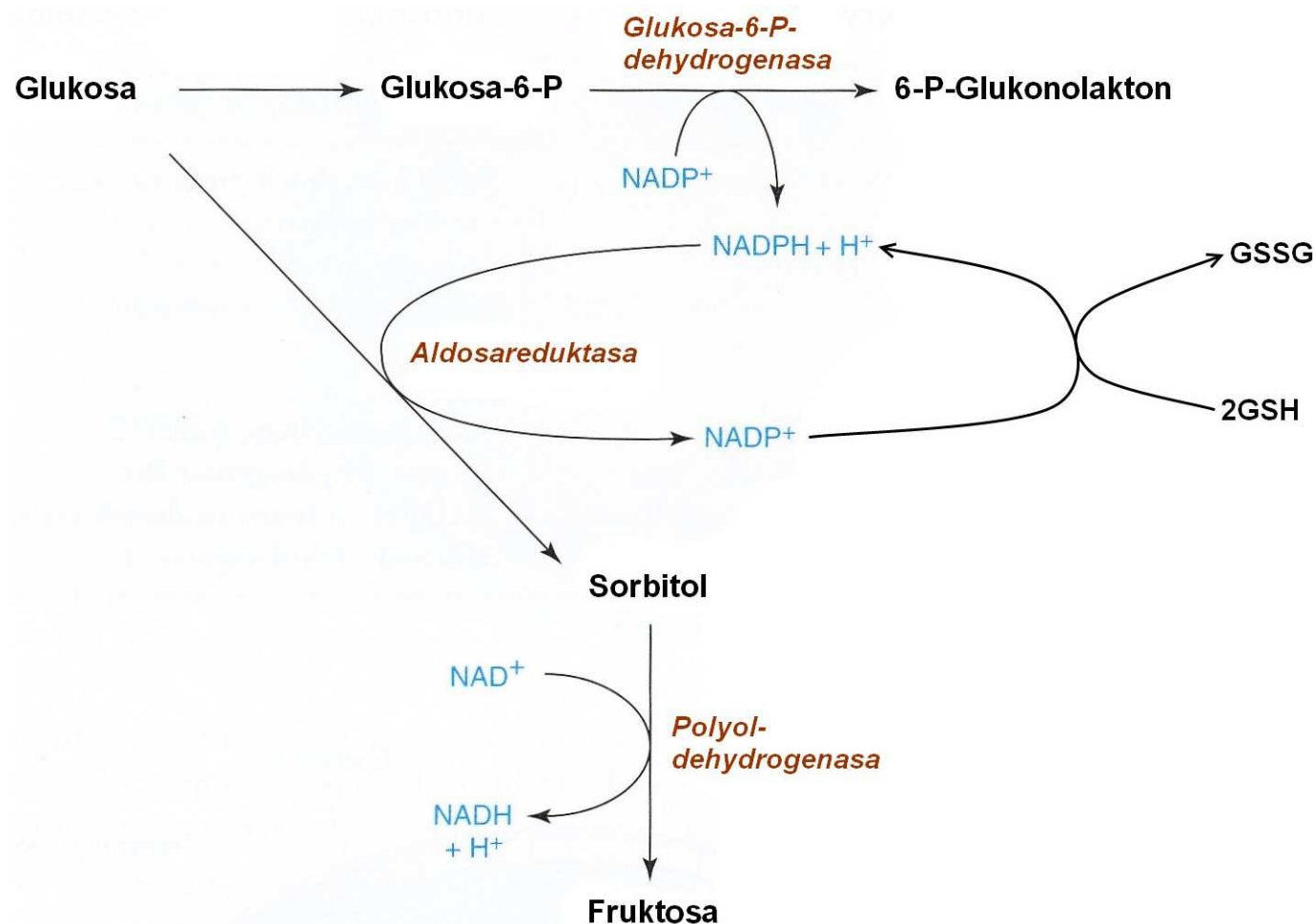
Semenné vajíčky (spermie metabolizují fruktózu)

Nadměrná kumulace sorbitolu u diabetiků

- Čočka (diabetická katarakta)
- Svaly, nervy (periferní neuropatie)



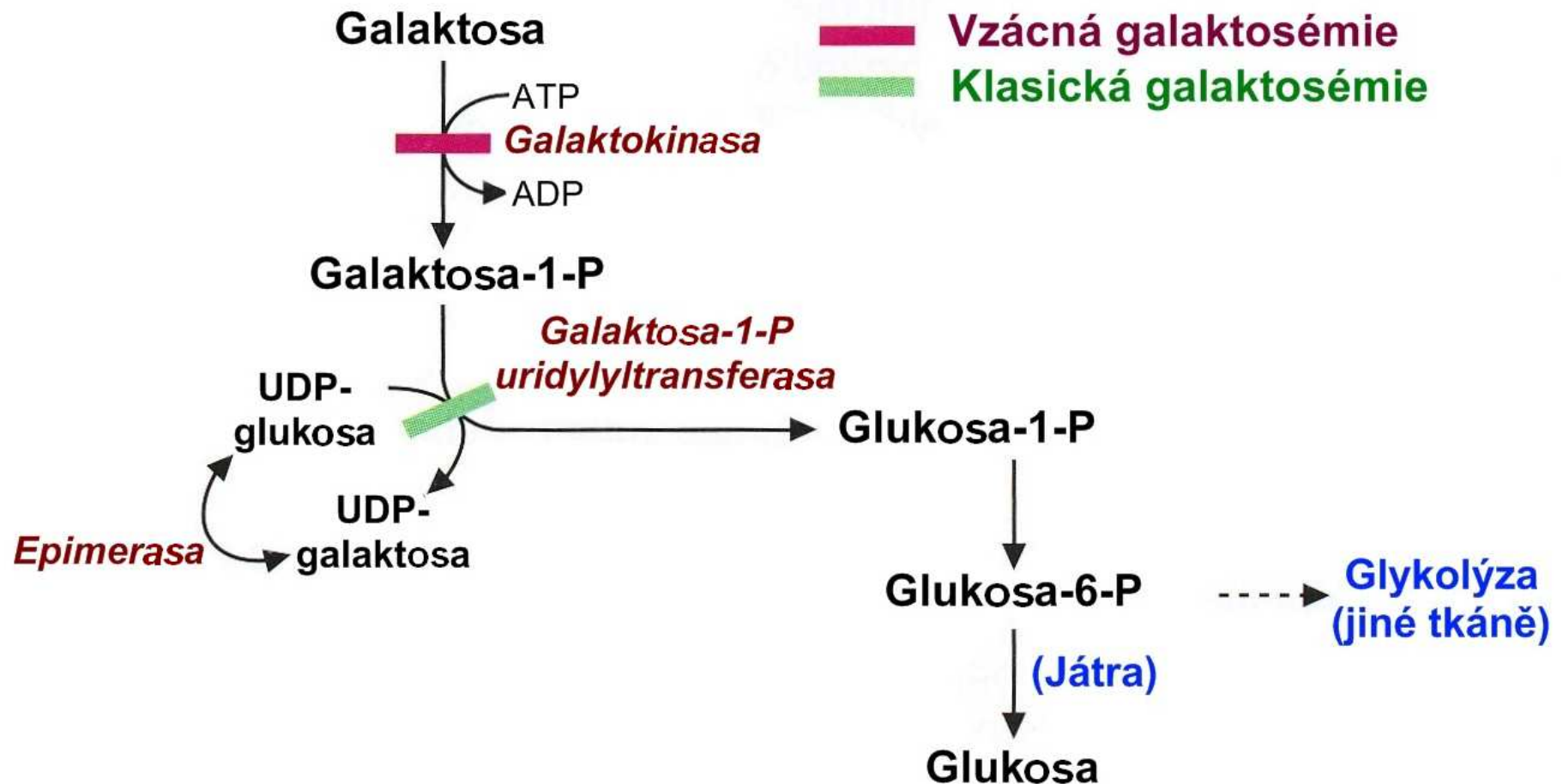
Metabolismus čočky:



Diabetická katarakta:

↑koncentrace glukosy v čočce → ↑aktivita aldosaředuktasy → kumulace sorbitolu
→ ↑osmolarita, strukturární změny proteinů

Metabolismus galaktosy



Klinická korelace:

Neprospívající novorozenec

- zvracení a průjmy po mléce
- hepatomegalie, žloutenka, katarakta, mentální retardace, smrt

Klinická korelace:

Neprospívající novorozenec, zvracení a průjmy po mléce

- galaktosémie (deficit galaktóza-1-P-uridylyltransferázy)
- dědičné onemocnění (AR, 1/60 tis. novorozenců)
- hepatomegalie, žloutenka, katarakta, mentální retardace, smrt

Řešení: včasná diagnóza, eliminace galaktosy ze stravy (speciální mléka)

Souhrn:

Metabolismus Fru a Gal

- Konverze na intermediáty glykolýzy
- Genetické poruchy, kumulace meziproductů, poškození
- Kumulace sorbitolu u diabetiků

Schémata použitá v prezentaci:

Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach, third edition, 2009 (M. Lieberman, A.D. Marks)

Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, sixth edition, 2006 (T.M. Devlin)