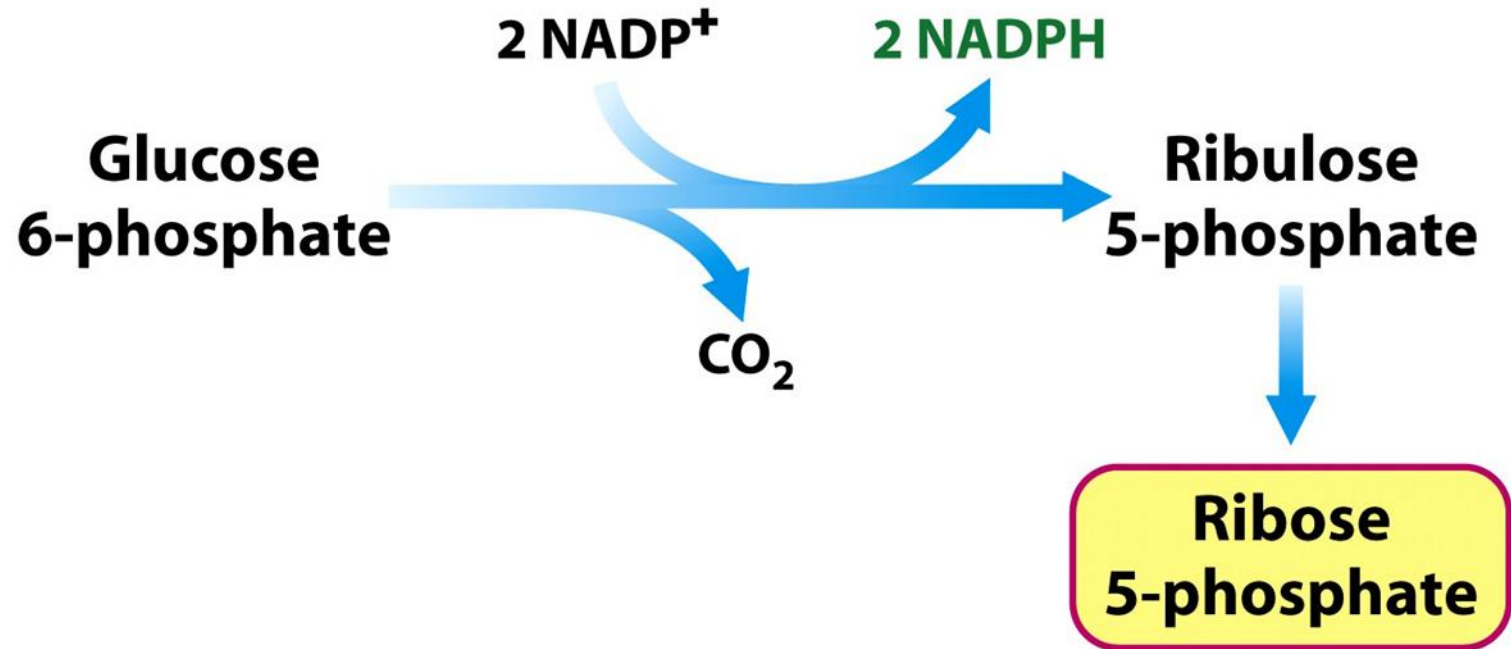


Pentosfosfatvägen



LPG001

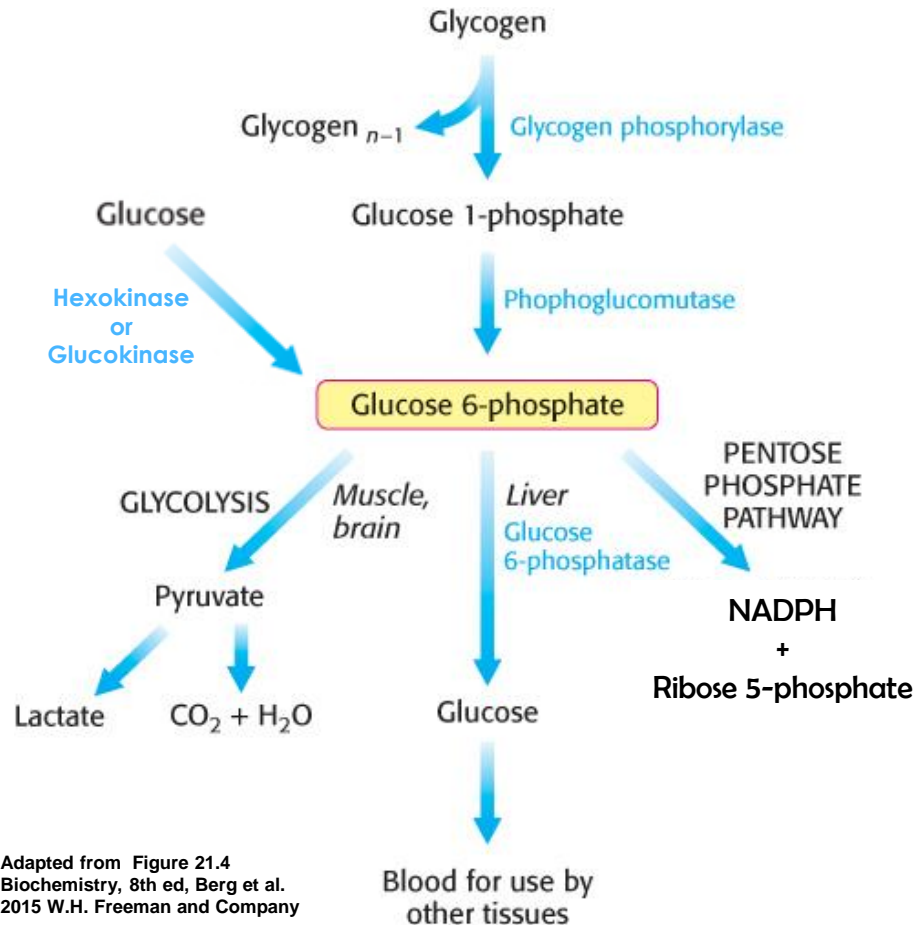
Martin Lidell

Pentosfosfatvägen

– föreläsningssupplägg

- Pentosfosfatvägens huvudsakliga uppgift
- Vad används pentosfosfatvägens produkter till?
- Pentosfosfatvägens två faser och ingående reaktioner
- Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist; en mycket vanlig defekt i pentosfosfatvägen som kan ge upphov till hemolytisk anemi

Metabolism of glucose 6-phosphate

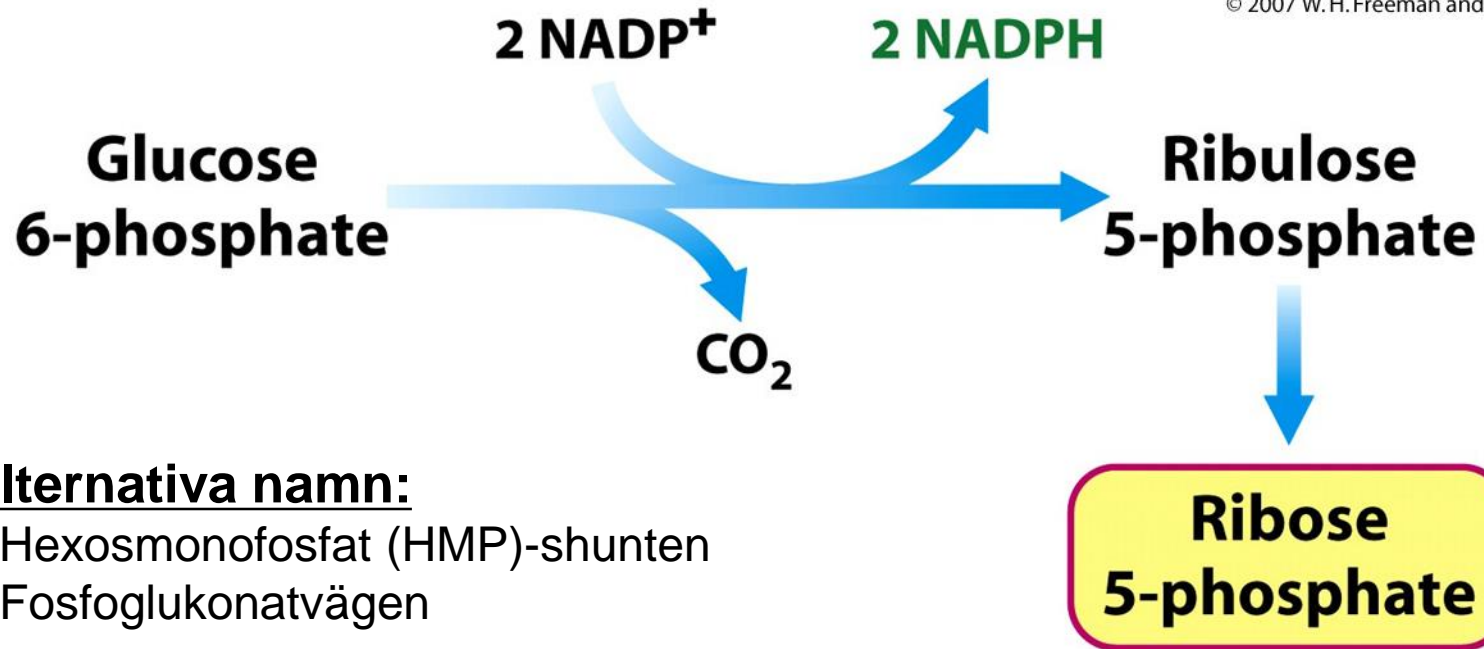


Adapted from Figure 21.4
Biochemistry, 8th ed, Berg et al.
2015 W.H. Freeman and Company

1. fuel for anaerobic or aerobic metabolism
2. converted to glucose and released into the blood
3. processed into NADPH and/or ribose 5-phosphate

Pentosfosfatvägen

Figure 20-24 part 2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Alternativa namn:

- Hexosmonofosfat (HMP)-shunten
- Fosfoglukonatvägen

Huvudsaklig uppgift
bilda NADPH och ribos-5-fosfat

NADPH

(nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat)

NADPH

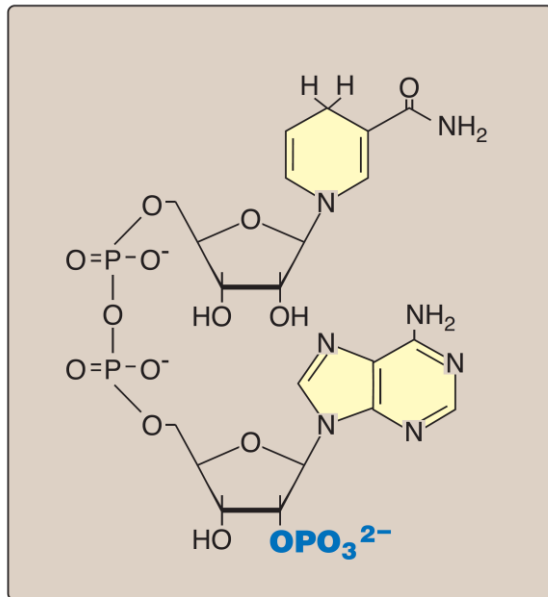


Figure 13.4 in Biochemistry 5th ed. / Harvey and Ferrier
Lippincott Williams & Wilkins, 2011

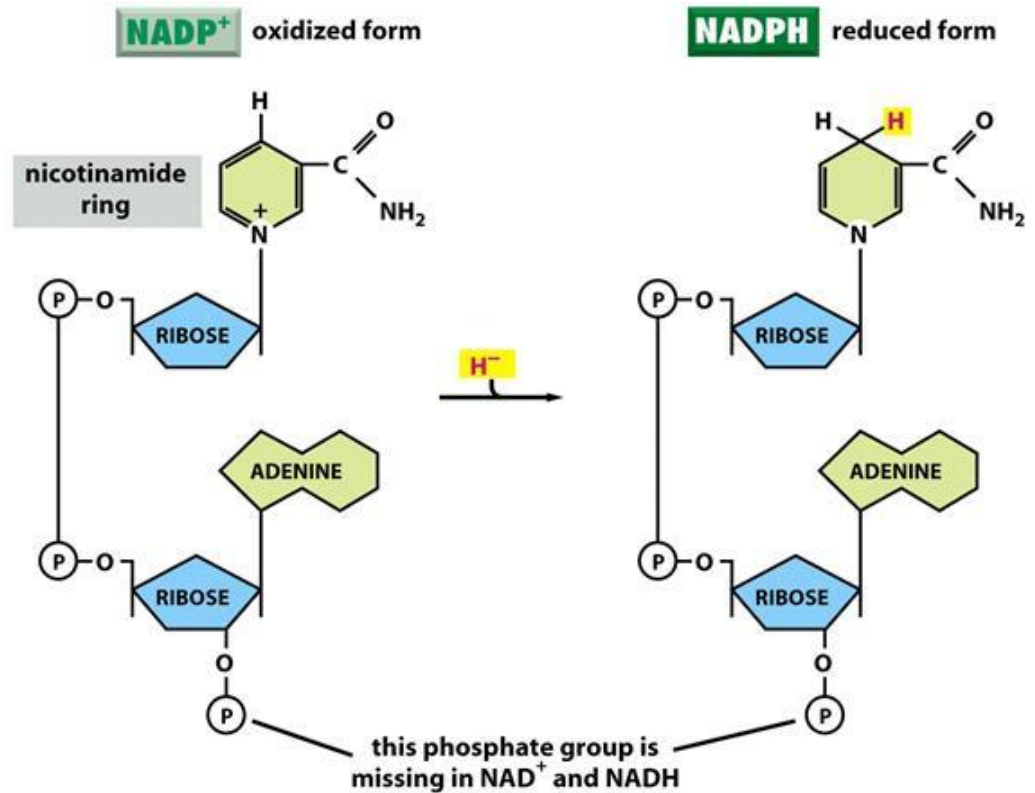


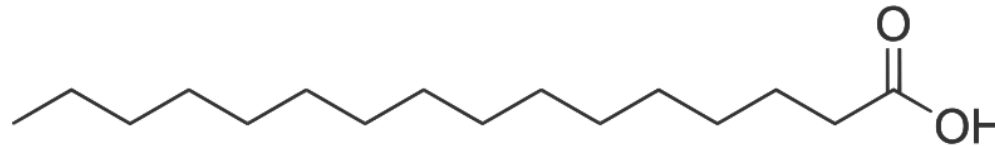
Figure 2-60 in Molecular Biology of the Cell.
4th ed. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al.
New York: Garland Science; 2002.

Vad används NADPH till?

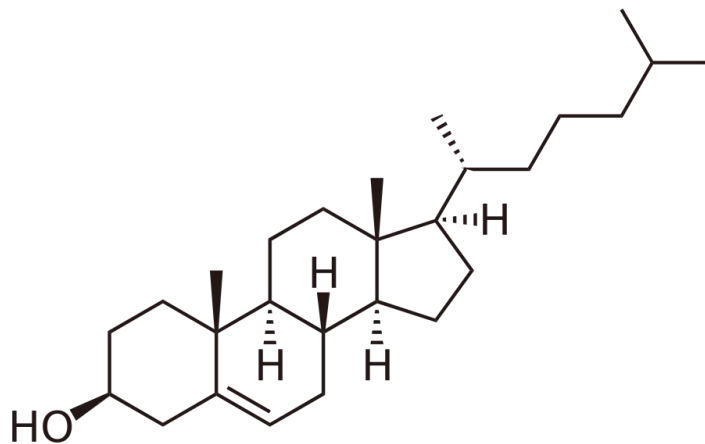
– några exempel

Reduktiv biosyntes

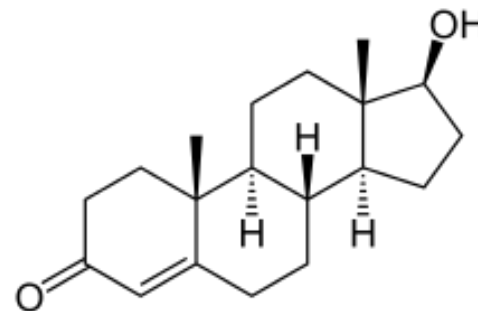
t ex fettsyror, kolesterol, steroider



Palmitinsyra



Kolesterol



Testosteron

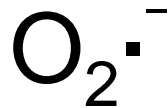
Vad används NADPH till?

– några exempel

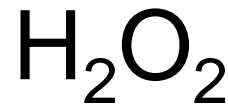
Skydd mot reaktiva syreföreningar

Reaktiva syreföreningar (ROS; reactive oxygen species)

Ex:



Superoxid



Väteperoxid



Hydroxylradikal

Mycket reaktiva molekyler som kan skada proteiner, lipider, DNA mm

Bildas som biprodukter i andningskedjan

Vissa läkemedel, tobaksrök mm genererar ROS

Vad används NADPH till?

– några exempel

Skydd mot reaktiva syreföreningar

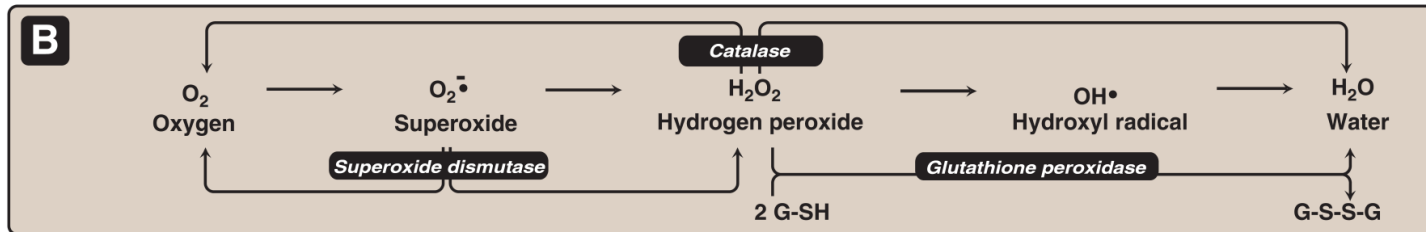
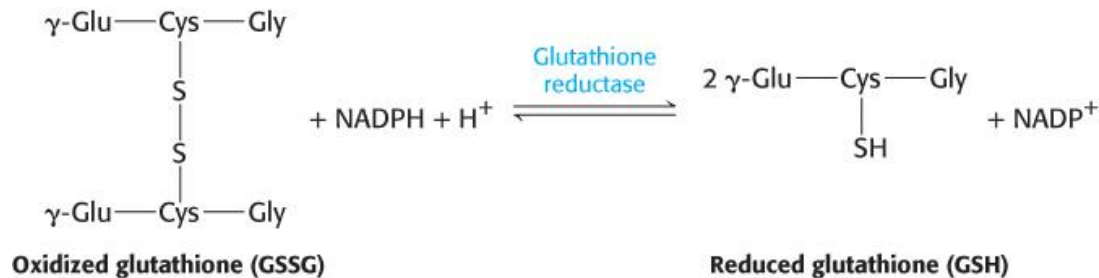


Figure 13.5 in Biochemistry 5th ed. / Harvey and Ferrier Lippincott Williams & Wilkins, 2011

Glutation – en antioxidant som skyddar mot ROS



Biochemistry, 8th ed, Berg et al. 2015 W.H. Freeman and Company

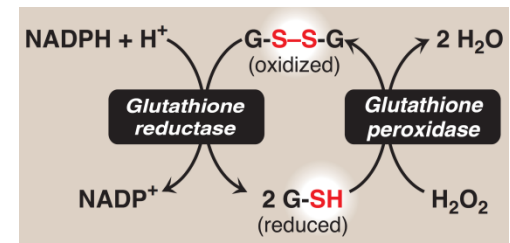


Figure 13.6 in Biochemistry 5th ed. / Harvey and Ferrier Lippincott Williams & Wilkins, 2011

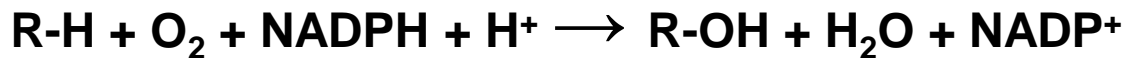
NADPH krävs för att den reducerade formen av glutation skall återbildas

Vad används NADPH till?

– några exempel

Cytokrom P450 (CYP450) systemet

Stor grupp av enzymer uttryckta främst i levern



Mitokondriella systemet

- Steroidbiosyntes
- Syntes av gallsalter
- Vitamin D3 syntes

Mikrosomala systemet

- Metabolism av en stor mängd kroppsfrämmande (t ex läkemedel) och kroppsegna substanser

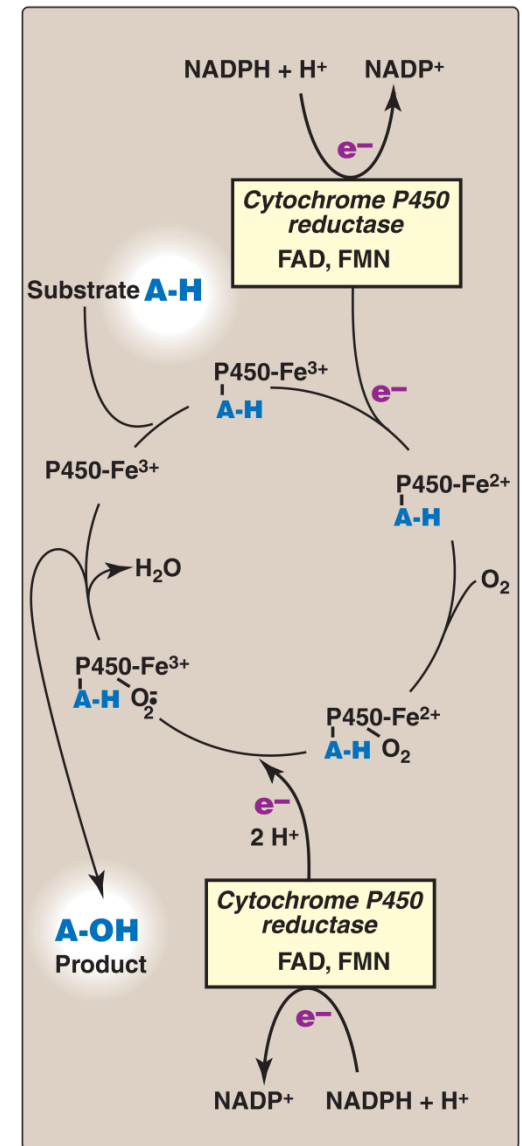
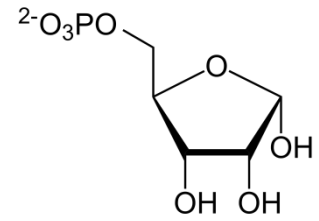


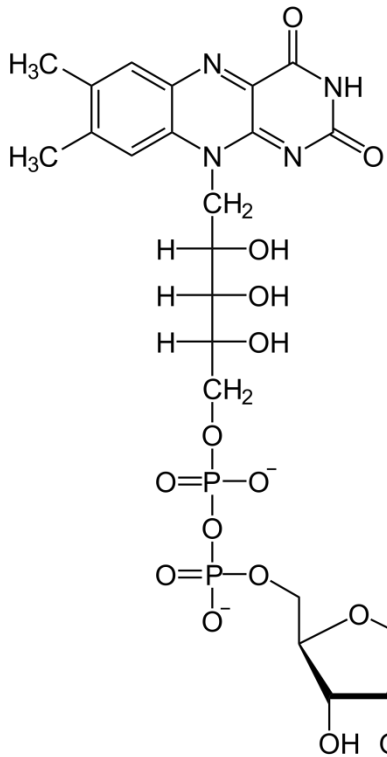
Figure 13.17 in Biochemistry 5th ed. / Harvey and Ferrier
Lippincott Williams & Wilkins, 2011

Vad används ribos-5-fosfat till?

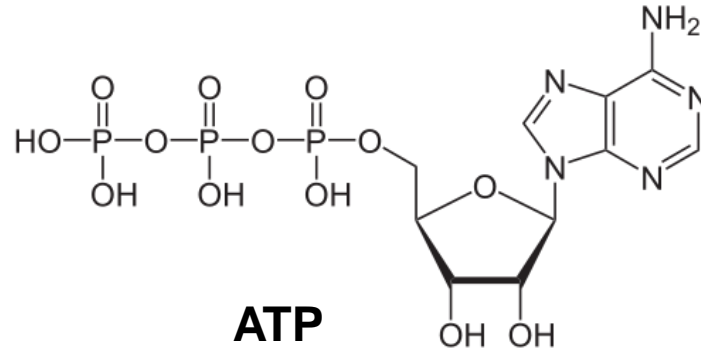
– några exempel



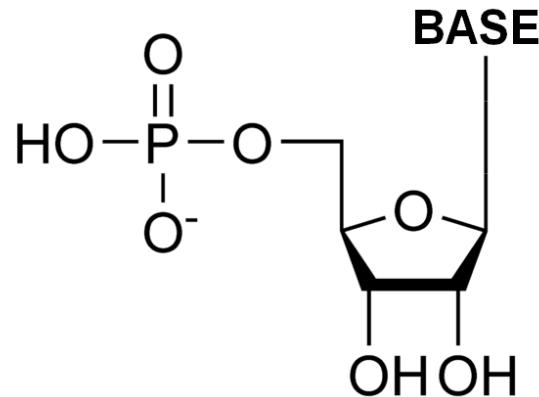
Ribos-5-fosfat



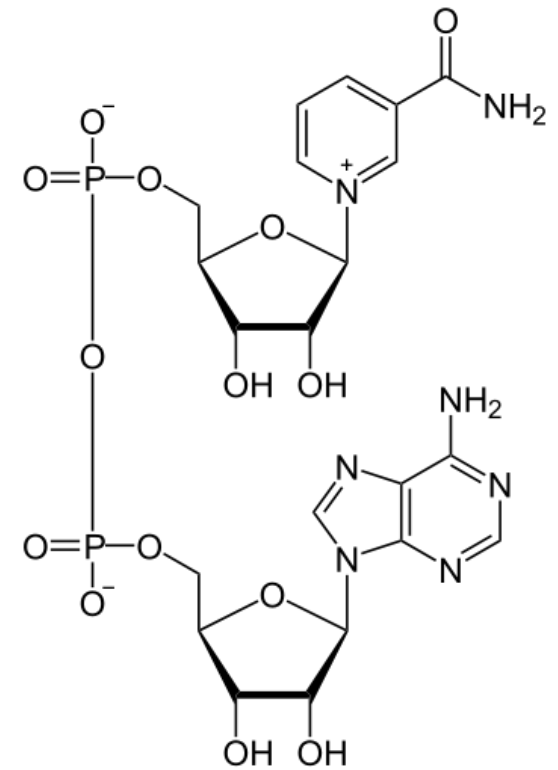
FAD



ATP



Ribonukleotider



NADH

Var är pentosfosfatvägen främst aktiv?

TABLE 20.4 Tissues with active pentose phosphate pathways

Tissue	Function
Adrenal gland	Steroid synthesis
Liver	Fatty acid and cholesterol synthesis
Testes	Steroid synthesis
Adipose tissue	Fatty acid synthesis
Ovary	Steroid synthesis
Mammary gland	Fatty acid synthesis
Red blood cells	Maintenance of reduced glutathione

Table 20.4
Biochemistry, 8th ed, Berg et al.
2015 W.H. Freeman and Company

Pentosfosfatvägens två faser

Oxidativa fasen (irreversibla reaktioner)

Genererar NADPH och 5-kolssockret ribulos-5-fosfat från glukos-6-fosfat

Icke-oxidativa fasen (reversibla reaktioner)

Omvandlar 5-kolssocker sinsemellan och till glykolysintermediärer

Sker i cytosolen

PHASE 1
(oxidative)

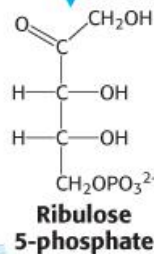
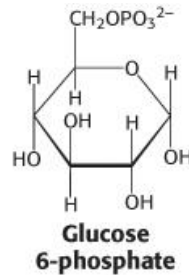
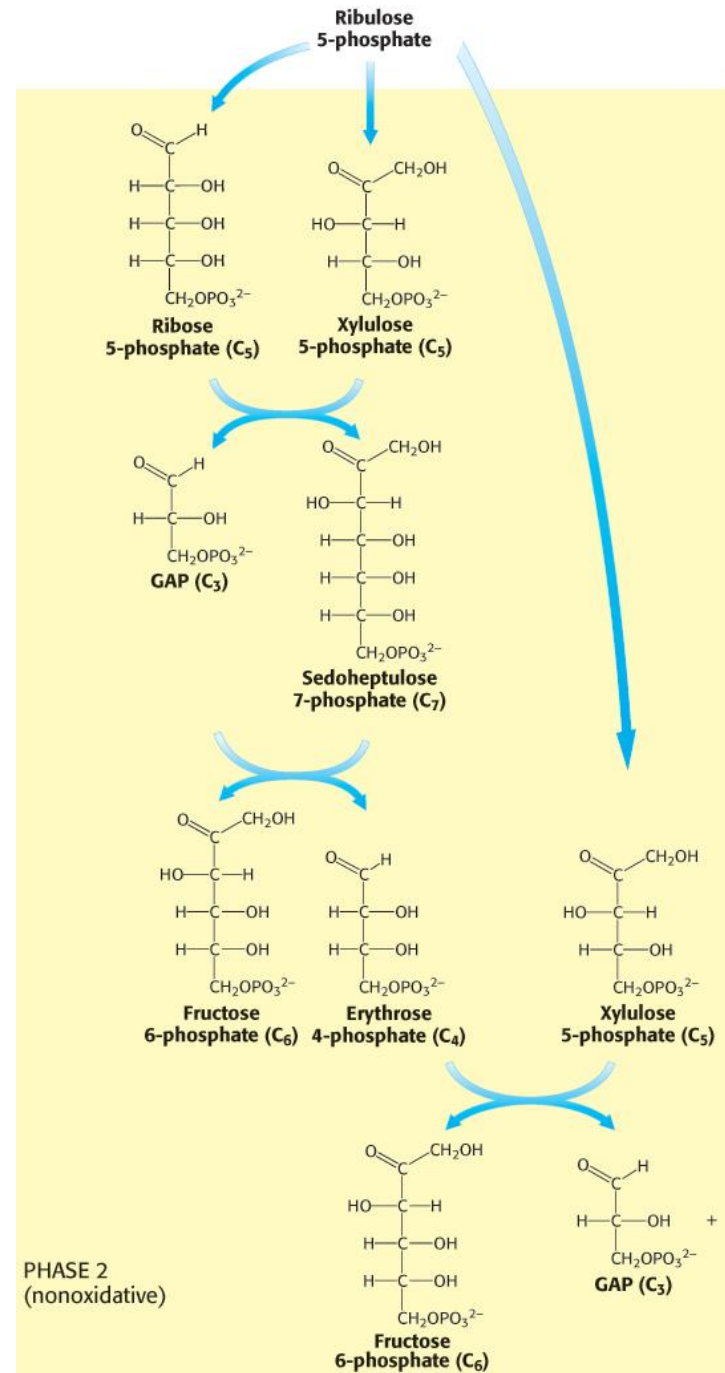


Figure 20.18
Biochemistry, 8th ed, Berg et al.
2015 W.H. Freeman and Company



Den oxidativa fasens reaktioner

– genererar *NADPH* och ribulos-5-fosfat

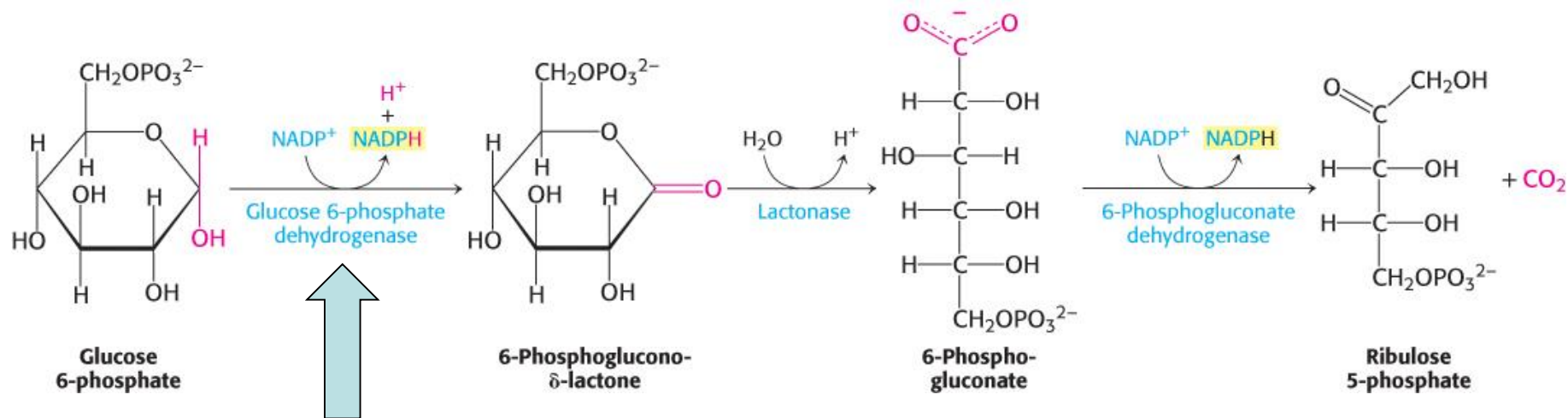


Figure 20.19
Biochemistry, 8th ed, Berg et al.
2015 W.H. Freeman and Company

Kontrollpunkt i pentosfosfatvägen

Nivåerna av $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ styr

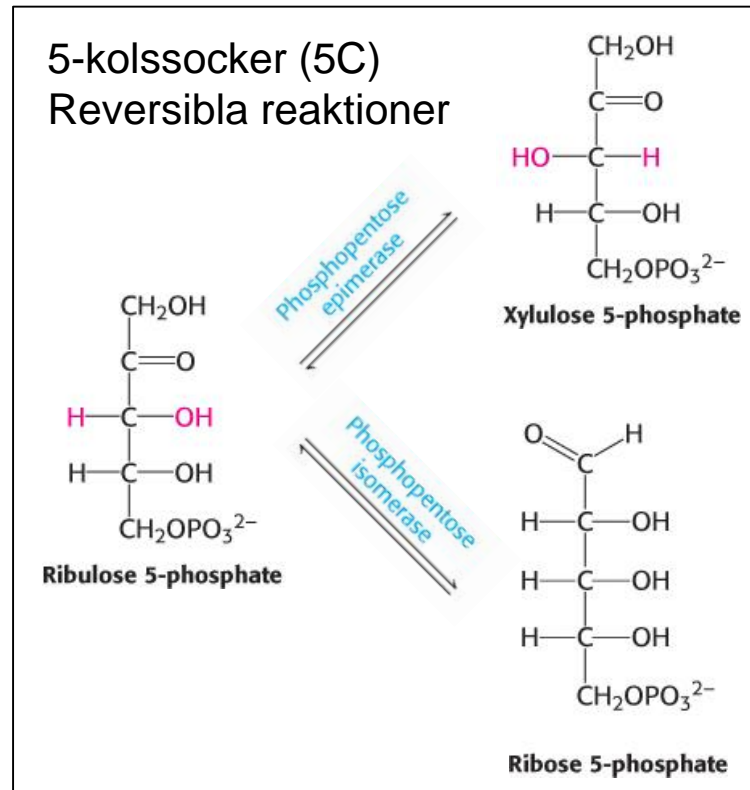
Höga NADP^+ -nivåer gör att glukos-6-fosfat slussas

in i den oxidativa fasen för att bilda mer NADPH

Höga NADPH -nivåer hämmar enzymet

Den icke-oxidativa fasens reaktioner

– reversibla reaktioner som omvandlar sockermolekyler



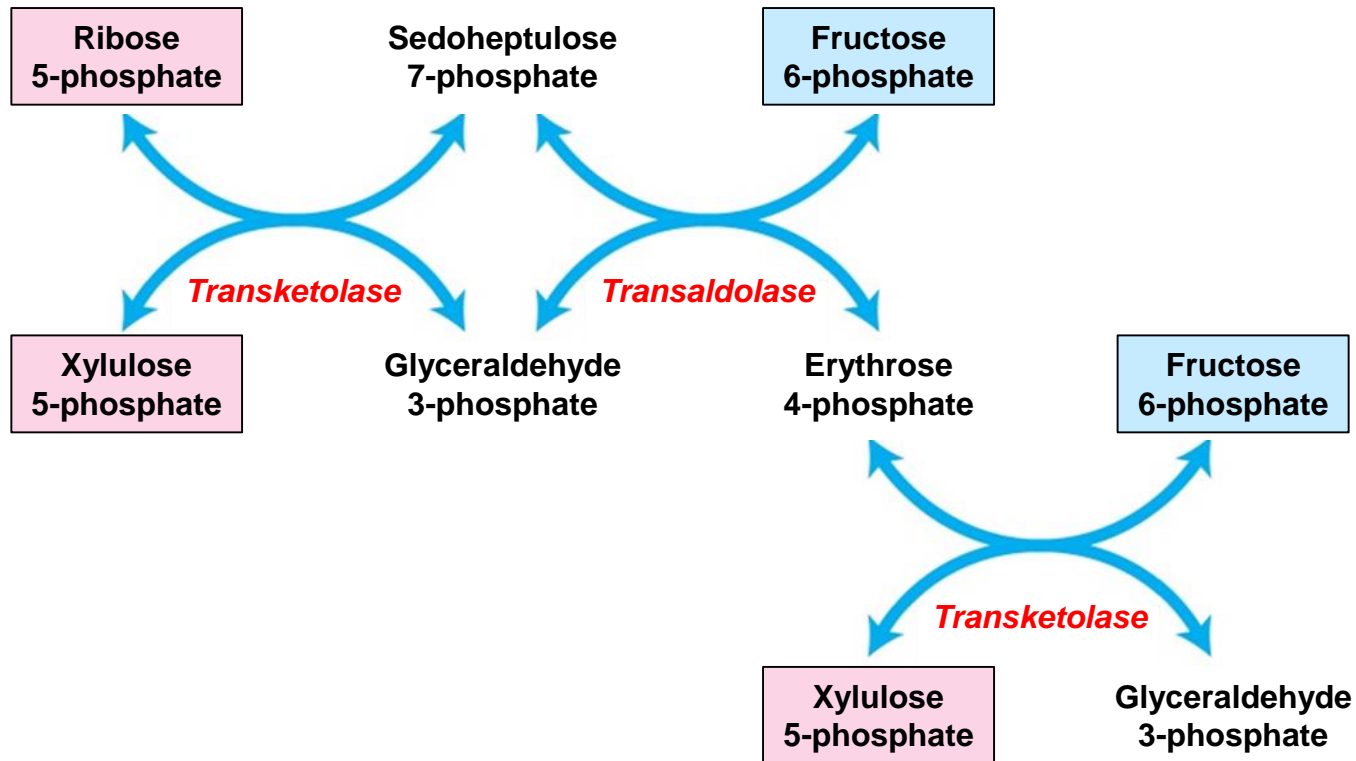
Adapted from
Biochemistry, 8th ed, Berg et al.
2015 W.H. Freeman and Company

De två enzymerna omvandlar tre olika 5-kolssocker sinsemellan

Reaktionerna är reversibla och cellens behov styr vilken produkt som bildas

Den icke-oxidativa fasens reaktioner

– *reversibla reaktioner som omvandlar sockermolekyler*



Transketolas och transaldolas samverkar för att omvandla 5-kolssocker till glykolysintermediärerna fruktos-6-fosfat och glyceraldehyd-3-fosfat

Reaktionerna är reversibla och cellens behov styr samspelet med glykolysen

Transketolaset flyttar "2-kols enheter"

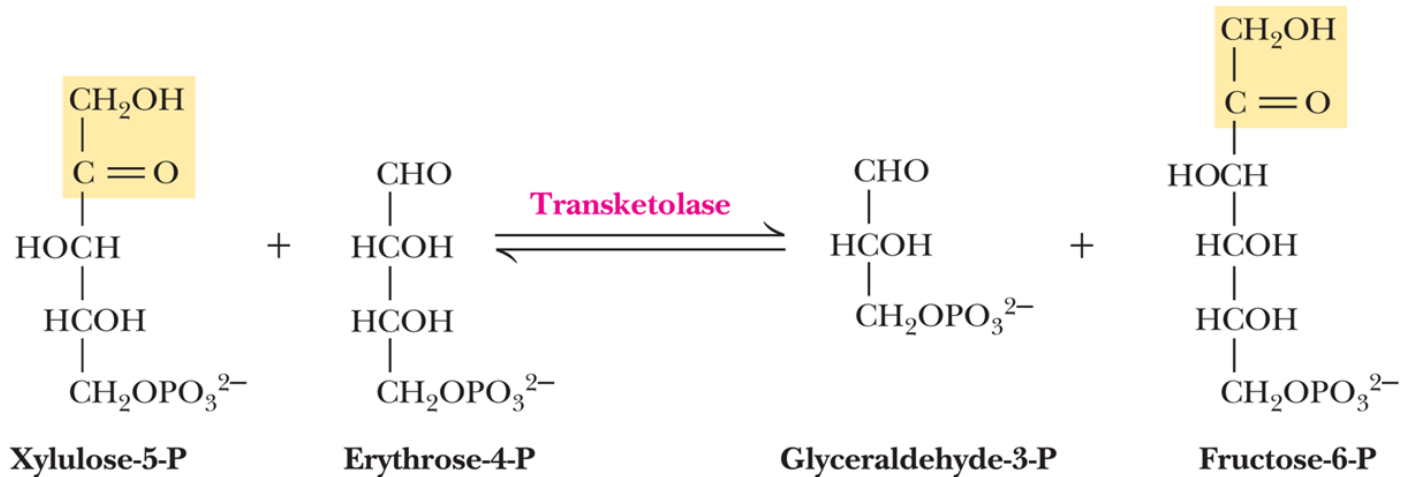
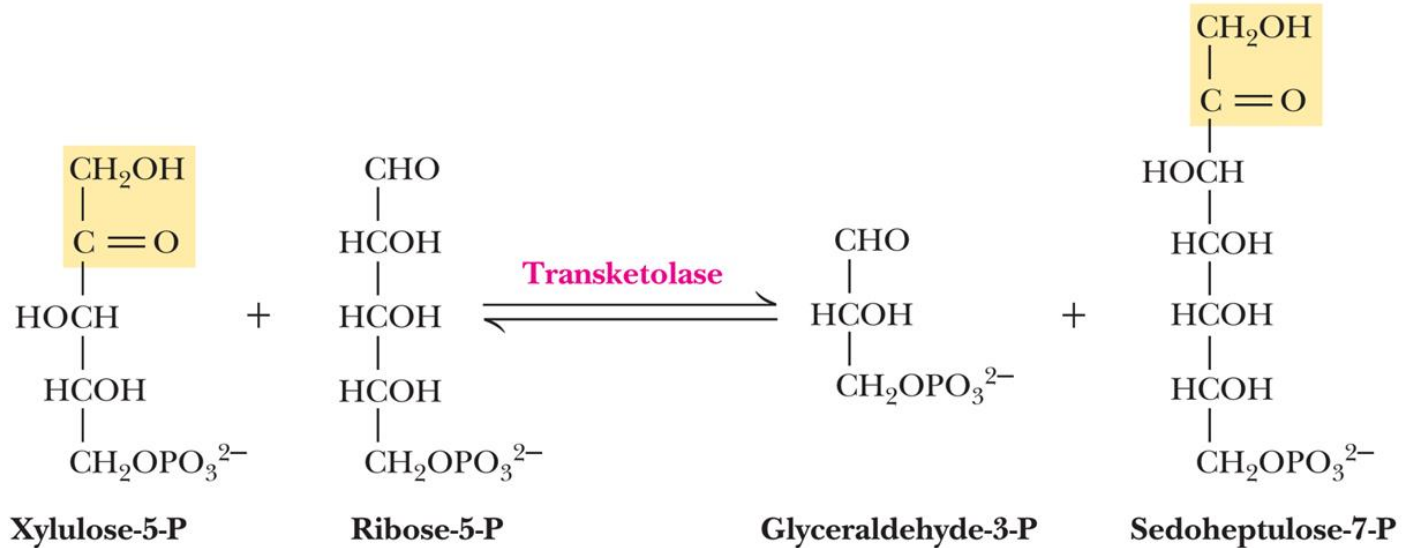


Figure 22.28 and 22.29 in "Biochemistry, 4th ed",
Garrett and Grisham, Brooks/Cole, 2010



Transaldolaset flyttar "3-kols enheter"

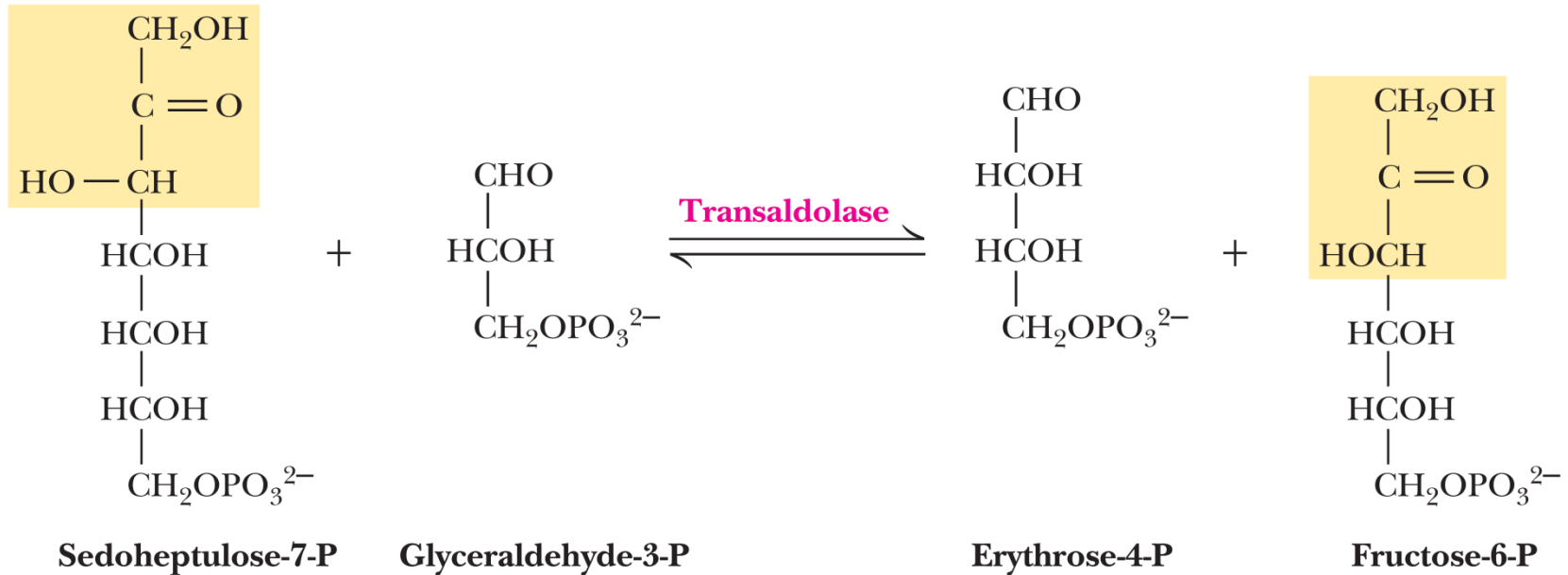
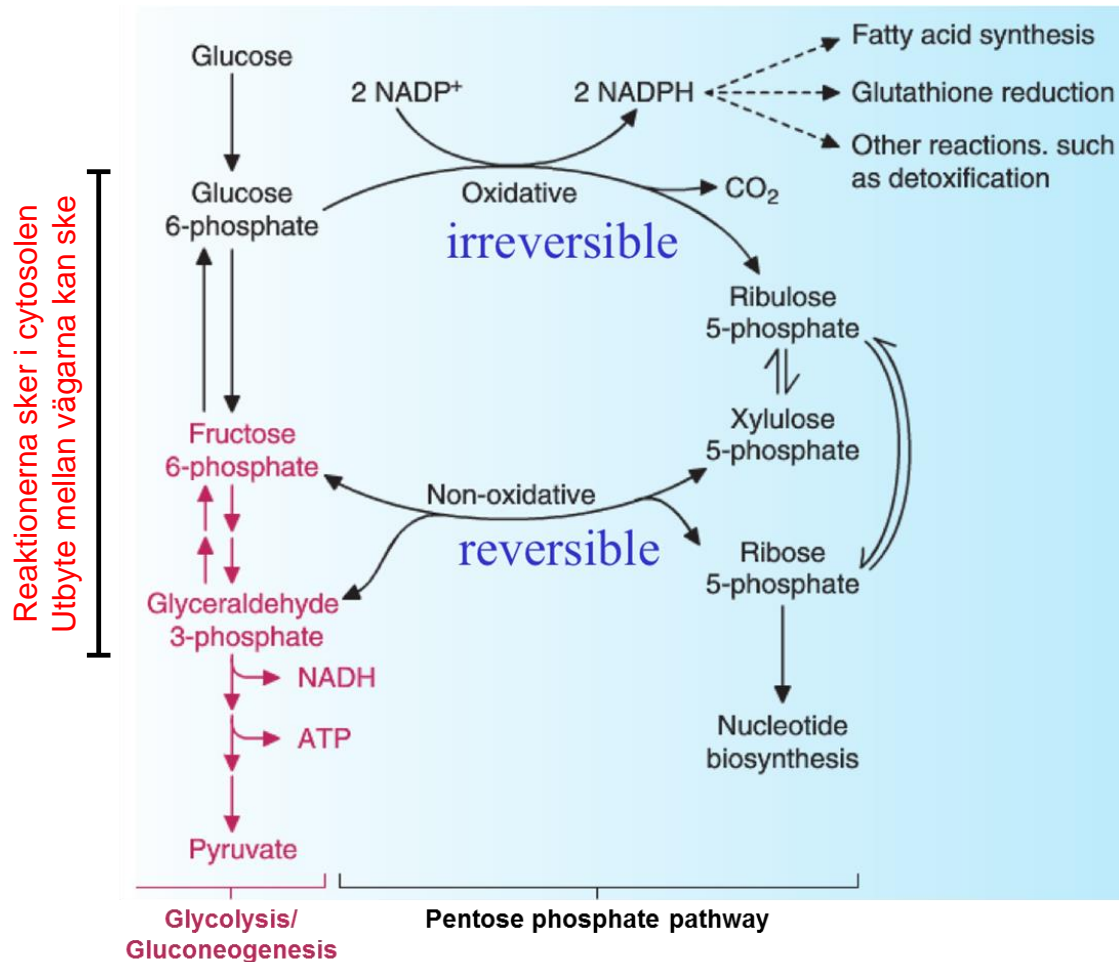


Figure 22.31 in "Biochemistry, 4th ed",
Garrett and Grisham, Brooks/Cole, 2010

Pentosfosfatvägen

– produkter gemensamma med glykolysen

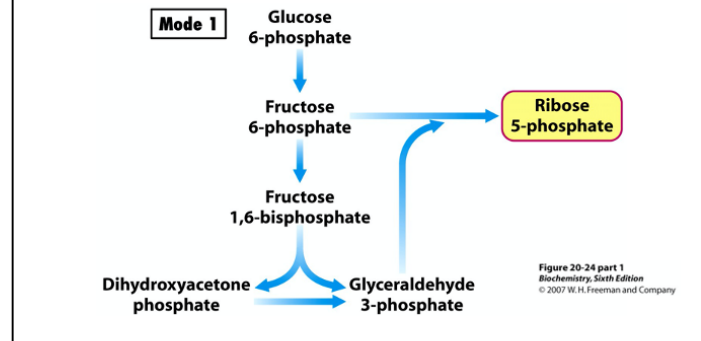


Cellens behov av NADPH / ribos-5-fosfat / ATP avgör hur sockermolekylerna slussas mellan pentosfosfatvägen och glykolysen

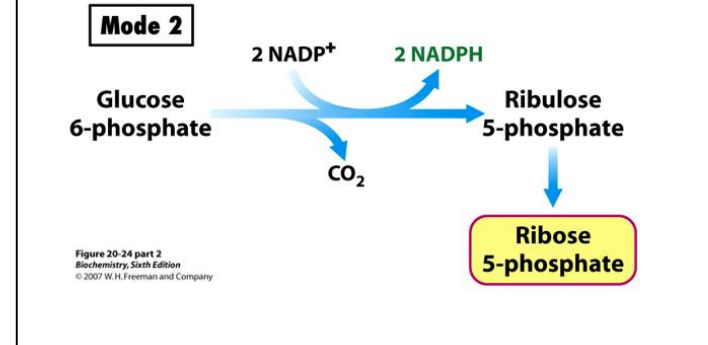
Cellens behov av NADPH, ribos-5-fosfat och ATP avgör hur metaboliter slussas mellan pentosfosfatvägen och glykolysen

– exempel på situationer att tänka kring

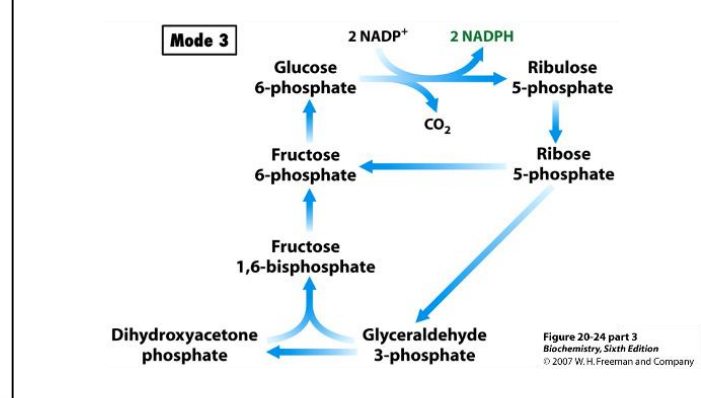
Om betydligt mer ribos-5-fosfat än NADPH behövs



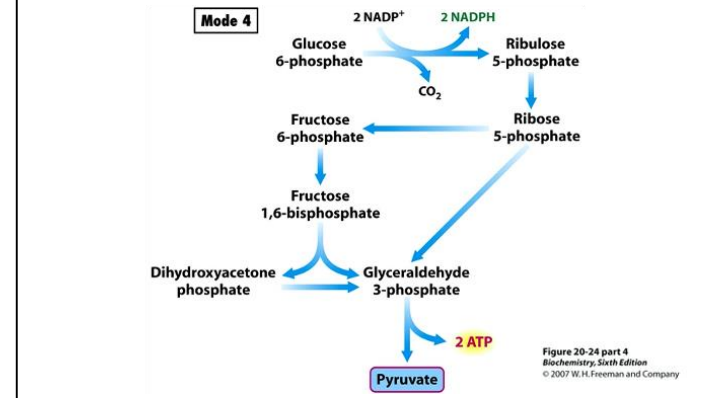
Om ett balanserat behov av NADPH och ribos-5-fosfat föreligger



Om betydligt mer NADPH än ribos-5-fosfat behövs – glukos-6-fosfat tillbakabildas från glykolysintermediärerna



Om både NADPH och ATP behövs



Andra syntesvägar som genererar NADPH kräver mitokondrier.

Erythrocyter saknar mitokondrier och är därför känsliga för defekter i pentosfosfatvägen.

Glutamatdehydrogenas

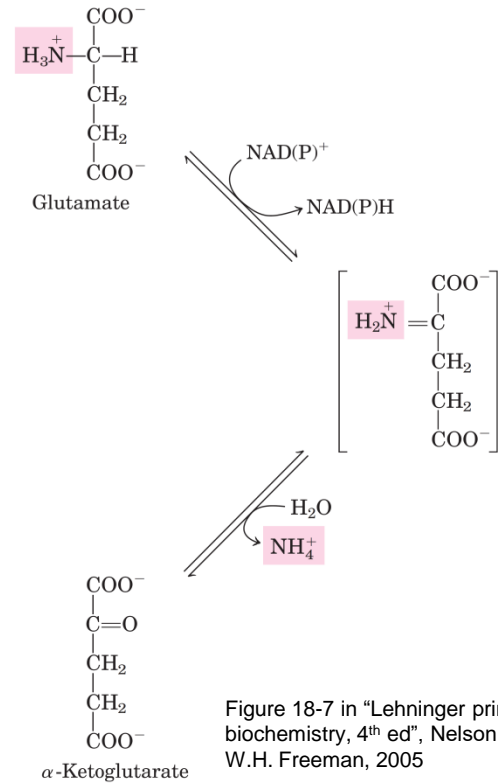
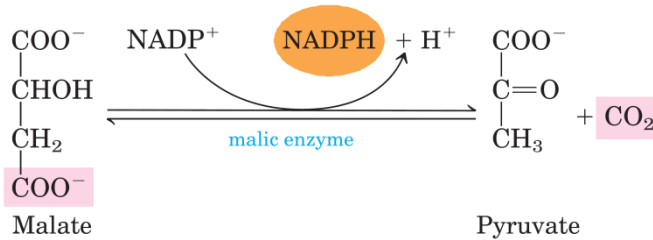


Figure 18-7 in "Lehninger principles of biochemistry, 4th ed", Nelson and Cox, W.H. Freeman, 2005

Malic enzyme



Part of Figure 21-9 in "Lehninger principles of biochemistry, 4th ed", Nelson and Cox, W.H. Freeman, 2005

Isocitratdehydrogenas

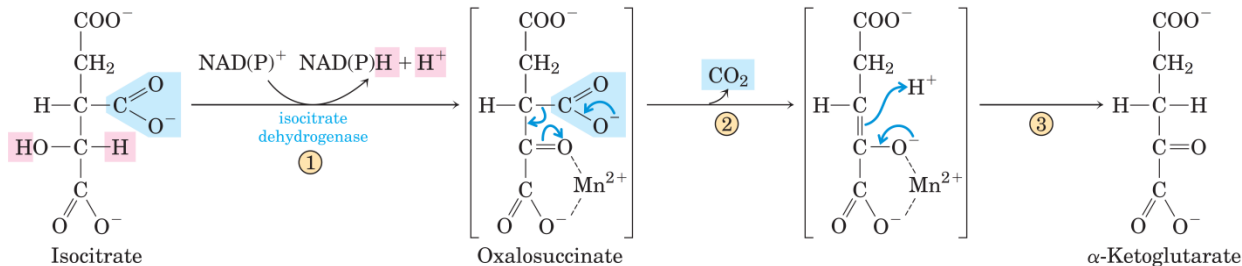


Figure 16-11 in "Lehninger principles of biochemistry, 4th ed", Nelson and Cox, W.H. Freeman, 2005

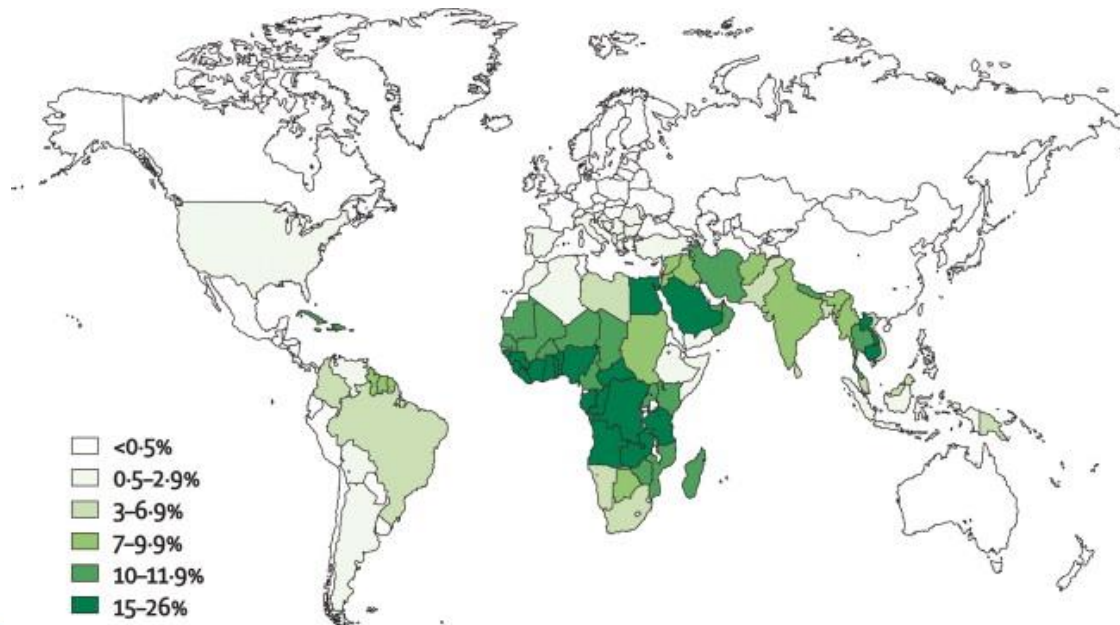
Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist

Vanligaste medfödda enzymdefekten hos människa (ca 400 miljoner individer)

Defekter i *G6PD* genen (>140 olika mutationer identifierade)

Vanligare i malariaendemiska områden; antyder att G6PD-brist sannolikt verkar skyddande mot malaria

X-kromosomal, recessiv nedärvning (främst män drabbas)



Cappellini and Florelli (2008), *Lancet*, 371:64-74

Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist

Erythrocyter kan endast bilda NADPH via pentosfosfatvägen (saknar mitokondrier)

Erythrocyterna blir extra känsliga för ROS (glutation-systemets skyddande funktion nedsatt pga brist på NADPH)

Ökad bildning av ROS (oxidativ stress) kan leda till att erythrocyterna skadas (Hb aggregerar; membranlipider peroxideras) och spricker (hemolys)

Hemolys kan utlösas av t ex bondböror (vicin), läkemedel; bl a vissa antibiotika (t ex sulfapreparat) och antimalariamedel (t ex primakin). Hemolytisk anemi kan uppstå.

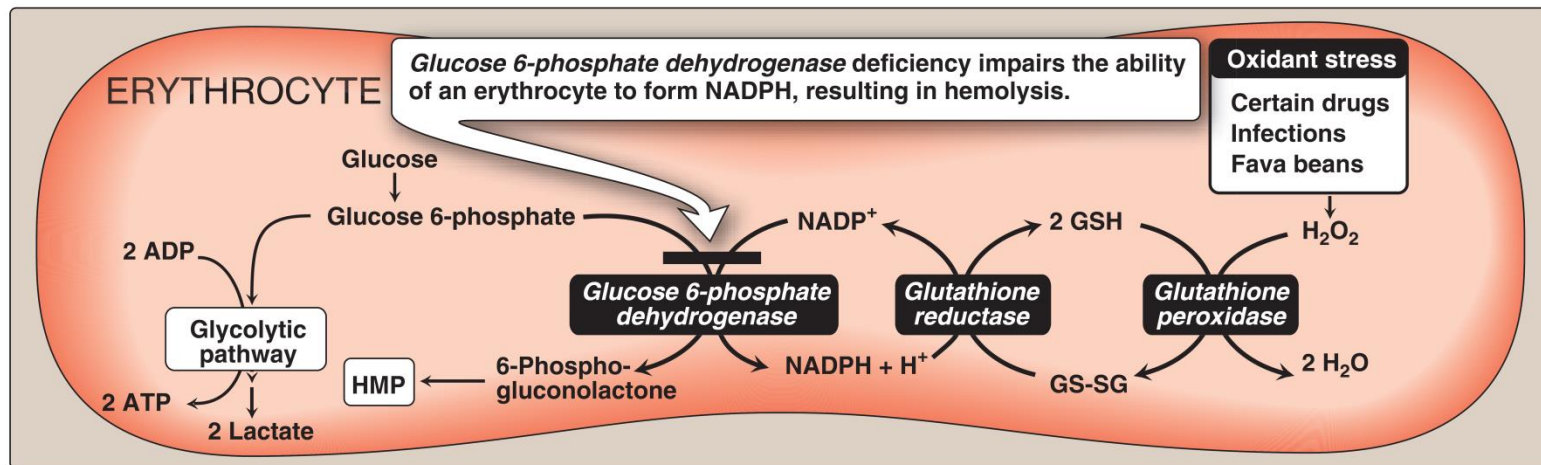


Figure 13.10 in Biochemistry 5th ed. / Harvey and Ferrier
Lippincott Williams & Wilkins, 2011

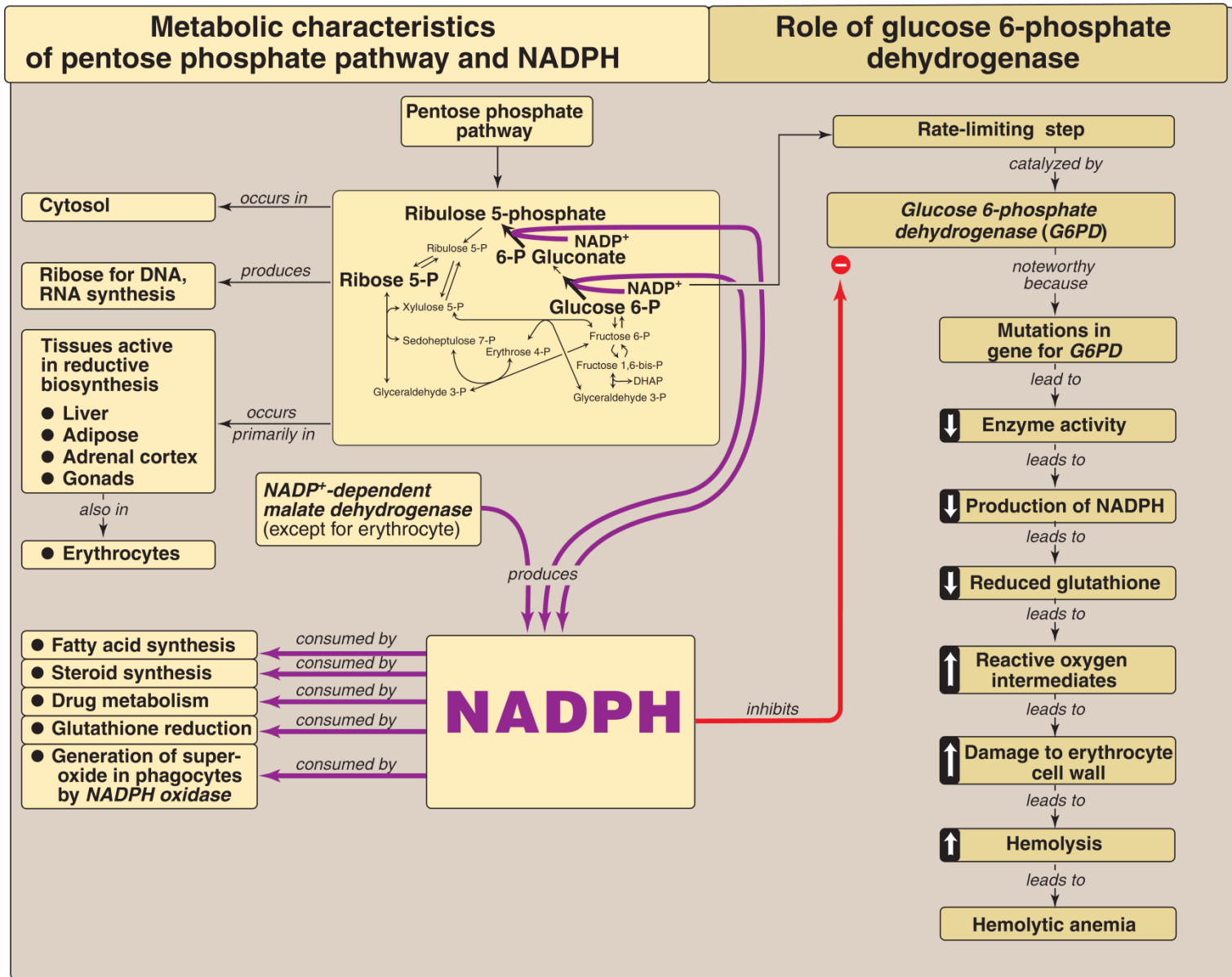


Figure 13.14 in Biochemistry 5th ed. / Harvey and Ferrier
Lippincott Williams & Wilkins, 2011

Sammanfattning av pentosfosfatvägen

- Huvudsakliga uppgift; bilda NADPH och ribos-5-fosfat
- NADPH; reduktiv biosyntes, skydd mot ROS, CYP450 mm
- Ribos-5-fosfat; RNA, DNA, NADH, FAD mm
- Vägen har två faser; oxidativ fas bildar NADPH och ribulos-5-fosfat; icke-oxidativ fas omvandlar 5-kolssocker sinsemellan och till glykolysintermediärer (eller tvärtom)
- Intermediärer kan slussas mellan pentosfosfatvägen och glykolysen (cellens behov av NADPH/ribos-5-fosfat/ATP avgör)
- Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist är den vanligaste medfödda enzymdefekten hos människa; oxidativ stress kan leda till hemolys

Pentosfosfatvägen

Läsanvisningar

*Kapitel 20 (sidorna 624-639) i Biochemistry, 10th ed, Berg et al.
2023 W.H. Freeman, Macmillian Learning*

Instuderingsfrågor

Finns upplagt på Canvas

Har ni några frågor?

Hör gärna av er till mig med ett meddelande på Canvas