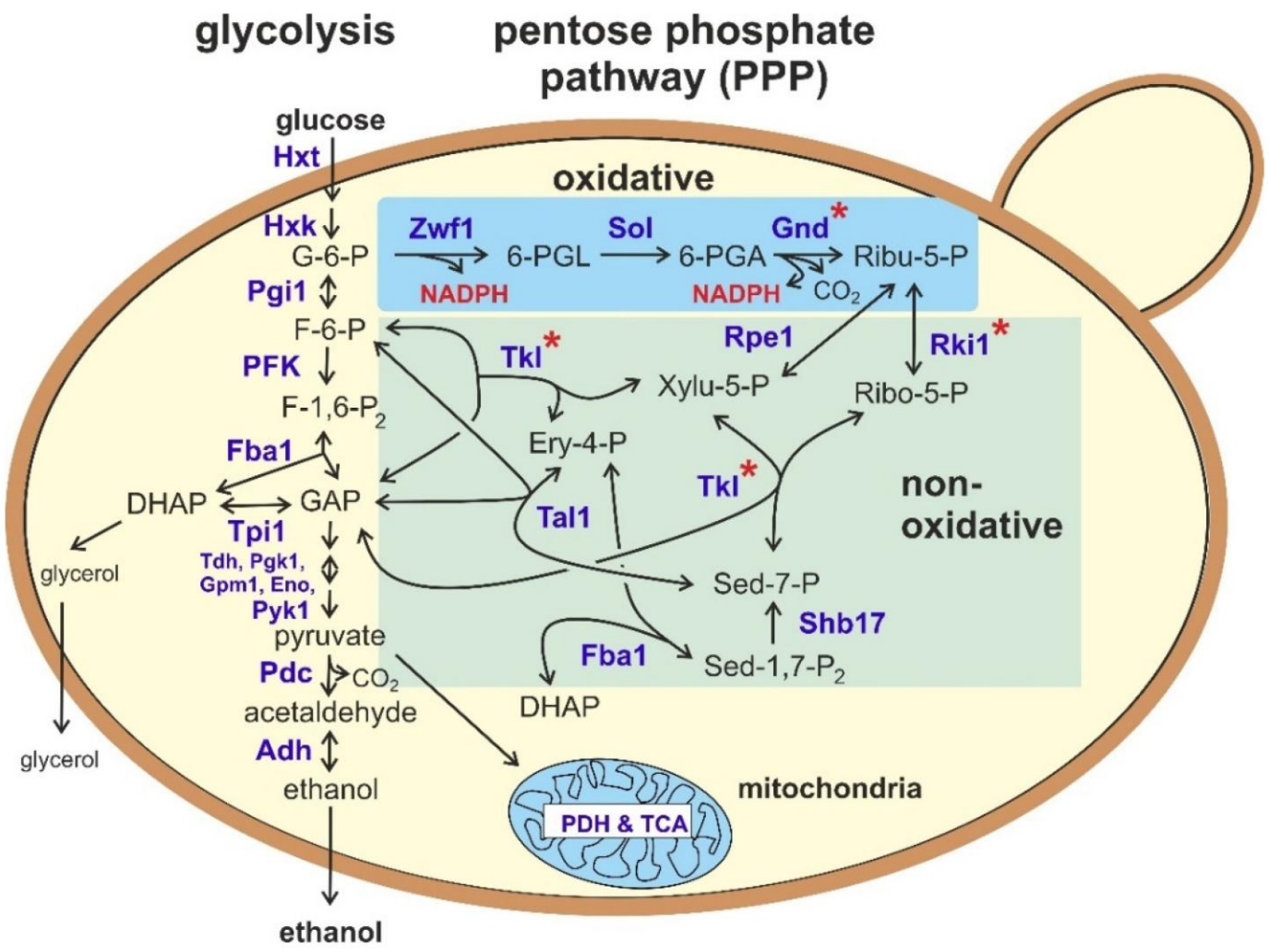


Οδός ή κύκλος φωσφορικών πεντοζών (Pentose Phosphate Pathway – PPP)

Παναγιώτης Σαράντης

Βιολόγος, MSc, PhD


Γλυκογόνο,
άμυλο, σουκρόζη
Αποθήκευση
Γλυκόζη
Οξείδωση μέσω της οδού των φωσφορικών πεντοζών
Οξείδωση μέσω της γλυκόλυσης
5-φωσφορική ριβόζη
Πυροσταφυλικό

Οδός ή κύκλος φωσφορικών πεντοζών (Pentose Phosphate Pathway – PPP)

- Η PPP είναι μια εναλλακτική μεταβολική οδός της γλυκόλυσης που λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα και εξυπηρετεί **αναβολικές ανάγκες** του κυττάρου.

Δύο φάσεις της PPP

Φάση	Χαρακτηριστικά	Προϊόντα
Οξειδωτική φάση	Μη αναστρέψιμη, παραγωγή NADPH	2 NADPH, CO_2
Μη οξειδωτική φάση	Αναστρέψιμη, αναδιάταξη σακχάρων	5-φωσφορική ριβόζη Ενδιάμεσα γλυκόλυσης (π.χ. φρουκτοζο-6-φωσφορική, γλυκεραλδεΰδη-3-φωσφορική)

Ρόλος του NADPH

- **Αναγωγική δύναμη** για βιοσυνθετικές αντιδράσεις
- **Αντιοξειδωτική άμυνα** μέσω αναγέννησης της γλουταθειόνης
- **Ανοσολογική λειτουργία** μέσω παραγωγής ROS (reactive oxygen species)

Ιστοί με αυξημένη ενεργοποίηση της PPP

Ιστός / Όργανο	Λόγος αυξημένης ανάγκης για NADPH
Ήπαρ	Σύνθεση λιπαρών οξέων και χοληστερόλης
Επινεφρίδια	Σύνθεση στεροειδών ορμονών
Λιπώδης ιστός	Λιπογένεση
Γαλακτικοί αδένες	Παραγωγή γάλακτος (λιπίδια)
Όρχεις / Ωοθήκες	Στεροειδογένεση
Ερυθροκύτταρα	Αναγέννηση μειωμένης γλουταθειόνης για αντιοξειδωτική προστασία
Κύτταρα ανοσοποιητικού (μακροφάγα, ουδετερόφιλα)	Παραγωγή υπεροξειδίου μέσω NADPH οξειδάσης για φαγοκυττάρωση

ΠΙΝΑΚΑΣ 26.1 Πορείες που απαιτούν NADPH

Σύνθεση – Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων – Βιοσύνθεση χοληστερόλης – Βιοσύνθεση νευροδιαβιβαστών – Βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων
Αποτοξίνωση – Αναγωγή οξειδωμένης γλουταθειόνης – Μονοοξυγονάσες κυτοχρώματος P450

•**Ενζυμικές πηγές ROS**: Ένζυμα όπως οι NADPH οξειδάσες (NOX) χρησιμοποιούν NADH/NADPH για παραγωγή ROS ως μέρος της φλεγμονώδους απόκρισης.

Ανοσολογική λειτουργία των ROS

•**Μικροβιοκτόνος δράση**: Τα ROS καταστρέφουν παθογόνα εντός φαγοκυττάρων μέσω της "αναπνευστικής έκρηξης".

•**Σηματοδότηση ενεργοποίησης**: ROS ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες όπως NF-κB και AP-1, ρυθμίζοντας την έκφραση κυτοκινών.

•**Ρύθμιση φλεγμονής και απόπτωσης**: Η ισορροπία ROS είναι κρίσιμη για φλεγμονώδη απόκριση και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

3. **Παραγωγή υπεροξειδίου**

Η NADPH οξειδάση μεταφέρει ηλεκτρόνια από το NADPH προς το μοριακό οξυγόνο:

$$NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\bullet-}$$

Το προϊόν $O_2^{\bullet-}$ είναι η **ρίζα υπεροξειδίου**, το πρώτο ROS της διαδικασίας.

4. **Σχηματισμός ισχυρότερων ROS**

Το υπεροξείδιο μετατρέπεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου:

$$2O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

Στα ουδετερόφιλα, η **μυελοϋπεροξειδάση (MPO)** χρησιμοποιεί το H_2O_2 και χλωριούχα ιόντα για να σχηματίσει υποχλωριώδες οξύ:

$$H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HOCl + H_2O$$

Το $HOCl$ είναι ισχυρά μικροβιοκτόνο.

5. **Καταστροφή του μικροοργανισμού**

Τα ROS οξειδώνουν:

- τη μικροβιακή μεμβράνη,
- τις πρωτεΐνες και τα ένζυμα,
- τα νουκλεϊκά οξέα.

- **Ισορροπία και παθολογία**
- **Οξειδωτικό στρες**: Υπερβολική παραγωγή ROS λόγω υπερβολικού NADH ή δυσλειτουργίας της ETC προκαλεί βλάβες σε DNA, λιπίδια και πρωτεΐνες.
- **Ανοσοπαθολογικές καταστάσεις**: ROS εμπλέκονται σε αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνια φλεγμονή και καρκινογένεση όταν η ρύθμισή τους διαταράσσεται.

Γιατί στο κυτταρόπλασμα;

- Εκεί βρίσκονται οι **υδατοδιαλυτοί ενδιάμεσοι** (π.χ. **6-φωσφορική γλυκόζη**)
- Επιτρέπει **άμεση διασύνδεση** με άλλες οδούς (π.χ. γλυκονεογένεση, λιπογένεση)
- Διευκολύνει την **ταχεία ανταπόκριση** σε κυτταρικές ανάγκες για NADPH ή νουκλεοτίδια

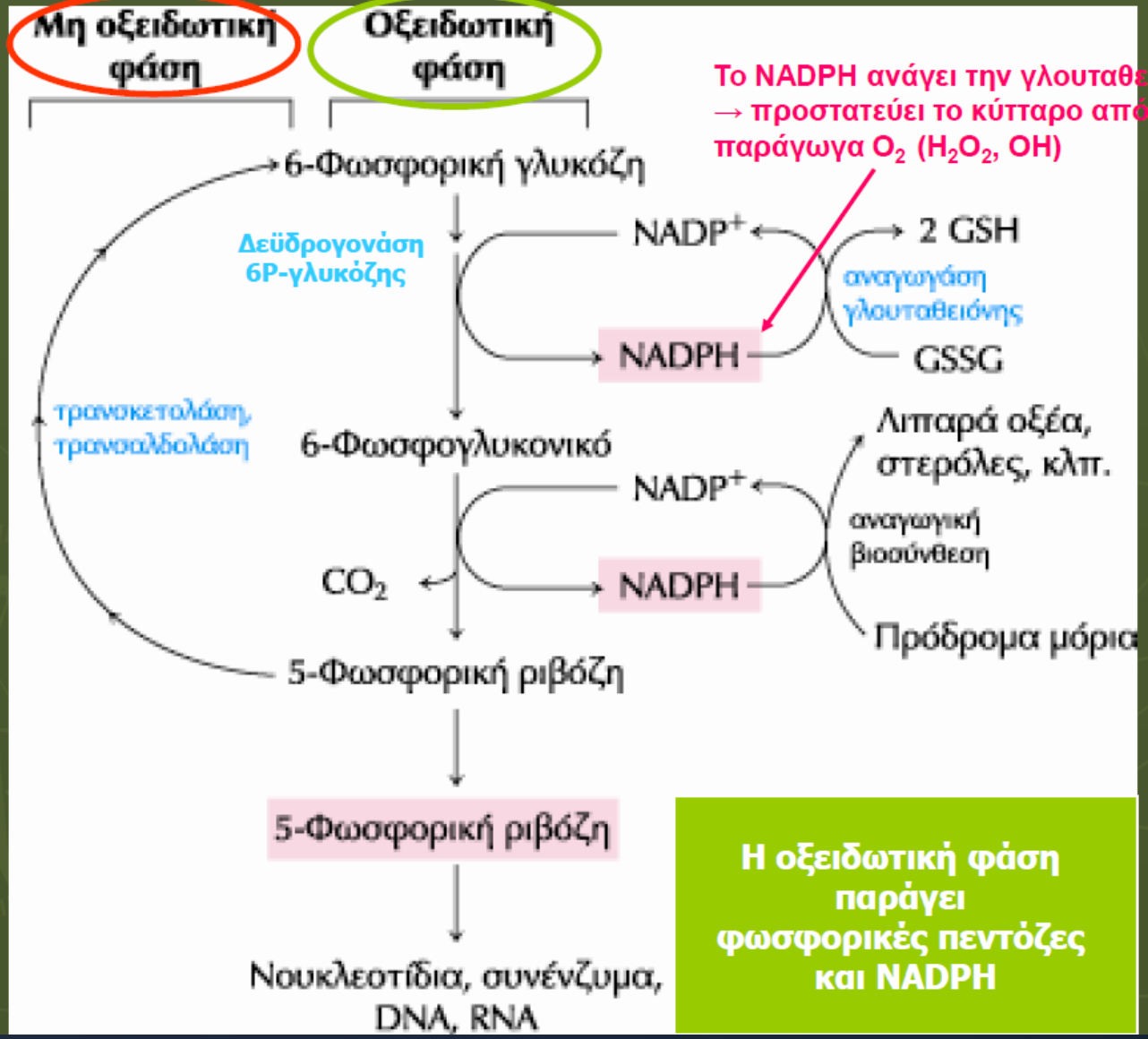
Μεταβολική οδός	Ενζυμική εντόπιση	Σχόλιο
Γλυκόλυση	Κυτταρόπλασμα	Παράγει ATP και πυροσταφυλικό
PPP (Pentose Phosphate Pathway)	Κυτταρόπλασμα	Παράγει NADPH και ριβόζη-5-φωσφορική

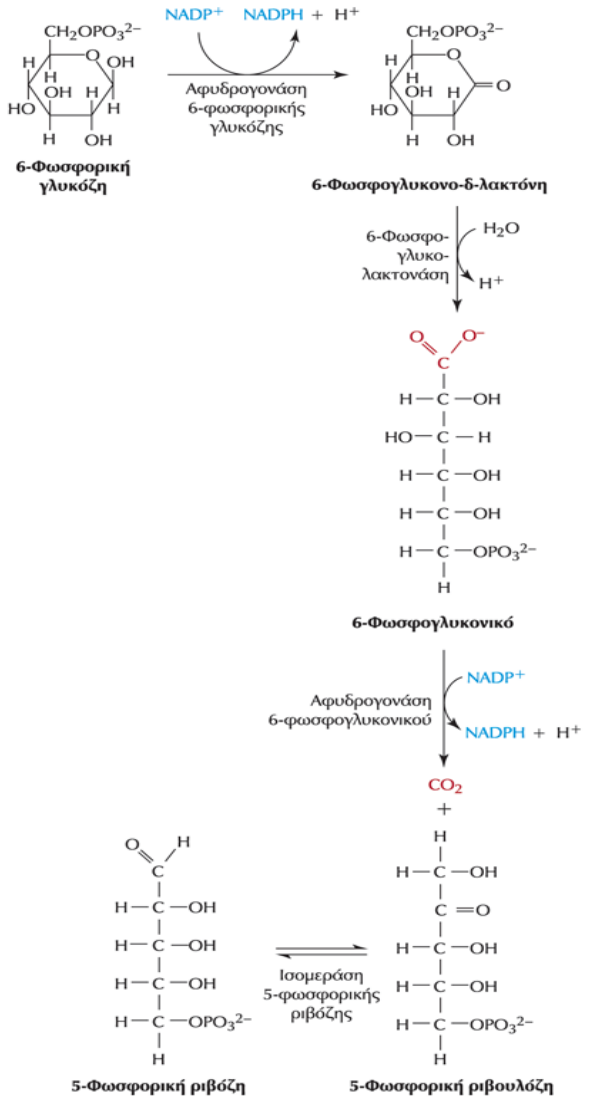
Καταβολικά πεπρωμένα της 6-φωσφορικής γλυκόζης



Αναγωγική ισχύς για βιοσυνθέσεις και αναγέννηση αντιοξειδωτικών συστημάτων, κυρίως της γλουταθειόνης

ΟΔΟΣ ΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΠΕΝΤΟΖΩΝ



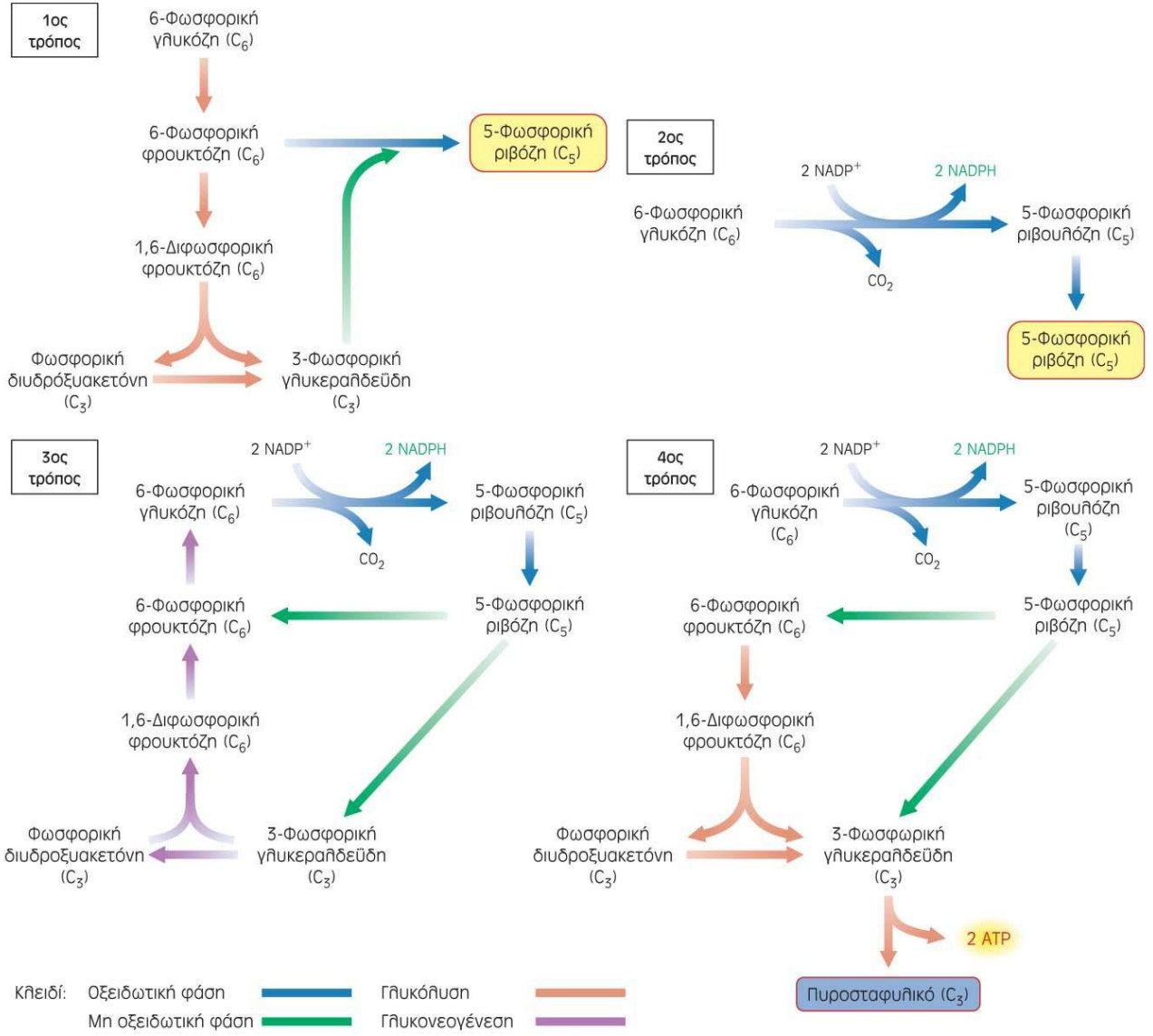


Εικονα 16.1
Οξειδωτική φάση της οδού των φωσφορικών πεντοζών: Σχηματισμός φωσφορικής πεντόζης και NADPH.

Τέσσερις τρόποι λειτουργίας της PPP

Τρόπος	Σκοπός	Κύρια προϊόντα	Συσχέτιση με άλλες οδούς
1ος τρόπος	Παραγωγή NADPH και ριβόζης	2 NADPH, CO_2, 5-φωσφορική Ριβόζη μέσω ενδιάμεσης 5-P-ριβουλόζης	Οξειδωτική φάση και ισομερίωση στην αρχή της μη οξειδωτικής φάσης
2ος τρόπος	Παραγωγή ριβόζης χωρίς NADPH	5-φωσφορική Ριβόζη	Μη οξειδωτική φάση PPP (από ενδιάμεσα γλυκόλυσης)
3ος τρόπος	Παραγωγή NADPH χωρίς ανάγκη για ριβόζη	2 NADPH, CO_2, ενδιάμεσα γλυκόλυσης	Οξειδωτική + μη οξειδωτική φάση
4ος τρόπος	Παραγωγή NADPH και ATP	NADPH, πυροσταφυλικό, ATP	PPP + γλυκόλυση

- **Επεξήγηση μηχανισμών**
- **1ος τρόπος**: Χρήσιμος σε ιστούς με ανάγκη για NADPH και νουκλεοτίδια (λιπογένεση, στεροειδογένεση).
- **2ος τρόπος**: Αναστρέψιμη μη οξειδωτική φάση. Χρήσιμος όταν απαιτείται ριβόζη για σύνθεση DNA/RNA αλλά όχι NADPH.
- **3ος τρόπος**: Συνδυασμός φάσεων για παραγωγή NADPH χωρίς συσσώρευση ριβόζης. Ιδανικός για αντιοξειδωτική άμυνα.
- **4ος τρόπος**: Ενσωμάτωση ενδιάμεσων της PPP στη γλυκόλυση για παραγωγή ενέργειας. Χρήσιμος σε κύτταρα με ανάγκη για NADPH και ATP.



ΕΙΚΟΝΑ 26.3 Τέσσερεις τρόποι της πορείας της πορείας των φωσφορικών πεντοζών

Τα κύρια προϊόντα φαίνονται έγχρωμα.

Οξειδωτική φάση PPP

Σκοπός:

- Παραγωγή **NADPH**, **CO_2** και **5-φωσφορικής Ριβόζης**
- από **6-φωσφορική γλυκόζη**

Βήμα	Ένζυμο	Αντίδραση	Προϊόντα
1	**G6PD** (6-φωσφορική γλυκόζη αφυδρογονάση)	Οξείδωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης	6-φωσφογλυκονολακτόνη + **NADPH**
2	**Λακτονάση**	Υδρόλυση της λακτόνης	6-φωσφογλυκονικό οξύ
3	**6-φωσφογλυκονική αφυδρογονάση**	Οξείδωση και αποκαρβοξυλίωση	**5-φωσφορική Ριβόζη** + **CO_2** + **NADPH**
4	**Ισομεράση** (προαιρετικά)	Μετατροπή ριβόζης ↔ ξυλόζης	Ρυθμιστική ισορροπία C_5 σακχάρων

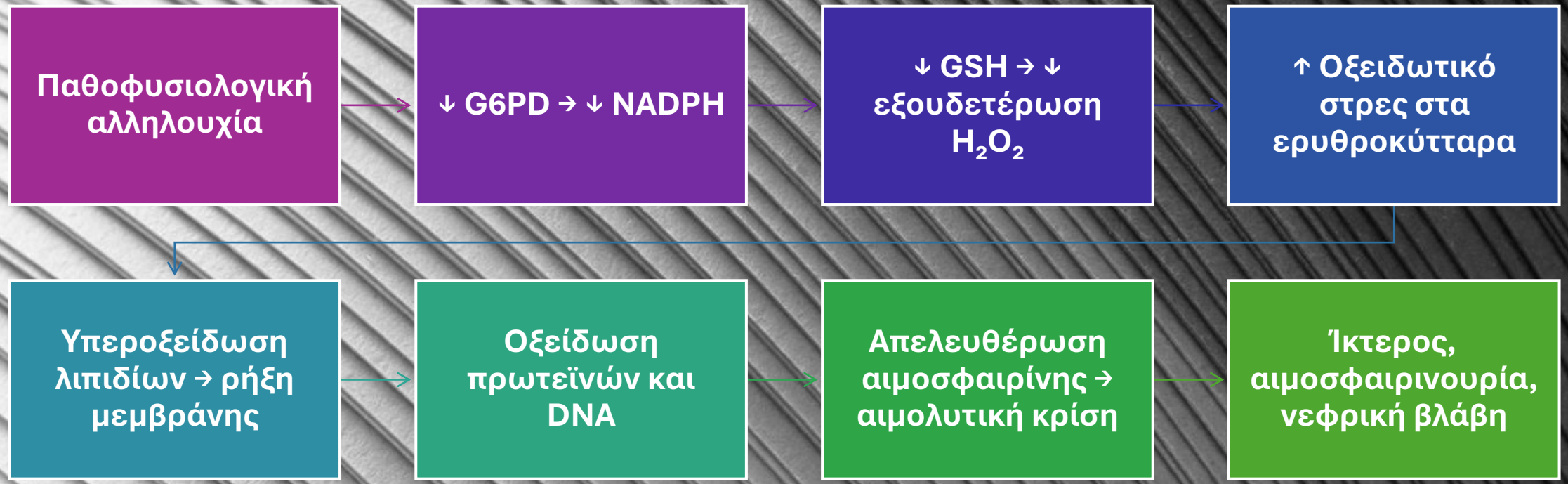
- Η **G6PD** είναι το ρυθμιστικό ένζυμο της οδού και η ανεπάρκειά της οδηγεί σε **αιμολυτική αναιμία**, λόγω μειωμένης παραγωγής NADPH και αδυναμίας αναγέννησης γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα.

⚙️ **Φυσιολογική λειτουργία G6PD**

•Καταλύει το πρώτο βήμα της **οξειδωτικής φάσης** της PPP

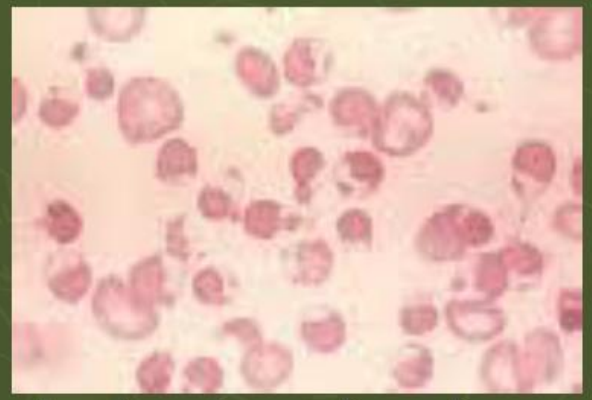
•Παράγει **NADPH**, απαραίτητο για:

- Αναγέννηση **μειωμένης γλουταθειόνης (GSH)**
- Αδρανοποίηση **H_2O_2** και άλλων ROS
- Αντιοξειδωτική προστασία κυττάρων, ειδικά **ερυθροκυττάρων**


Παθοφυσιολογική αλληλουχία
↓ G6PD → ↓ NADPH
↓ GSH → ↓ εξουδετέρωση H_2O_2
↑ Οξειδωτικό στρες στα ερυθροκύτταρα
Υπεροξείδωση λιπιδίων → ρήξη μεμβράνης
Οξείδωση πρωτεϊνών και DNA
Απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης → αιμολυτική κρίση
Ίκτερος, αιμοσφαιρινουρία, νεφρική βλάβη

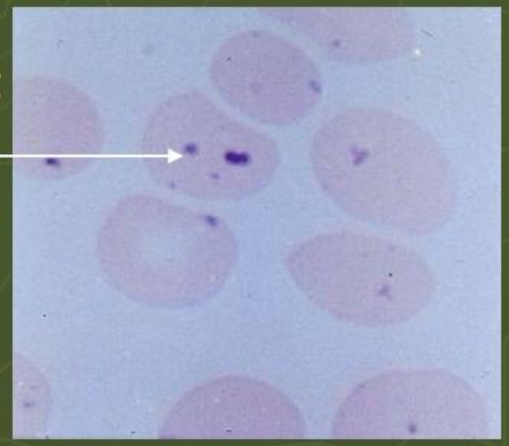
Ανεπάρκεια της δεϋδρογονάσης της 6-φωσφορικης γλυκόζης

- Κληρονομική ασθένεια, χρωμόσωμα Χ, που χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία
- Αδυναμία διατήρηση του ανηγμένου γλουταθείου → Αδυναμία αποτοξίνωσης των οξειδωτικών παραγόντων (προκαλούν χημική βλάβη στο DNA, στις πρωτεΐνες και τα ακόρεστα λιπίδια)
- Συνήθως υποκλινική, η αιμολυτική αναιμία εκδηλώνεται μετά τη χορήγηση οξειδωτικών φαρμάκων (αντιβιοτικά, ανθελονοσιακά, αντιπυρετικά), κατανάλωση κουκιών, ή λοίμωξη (φλεγμονώδης απάντηση στη λοίμωξη → δημιουργία υπεροξειδίου στα μακροφάγα)

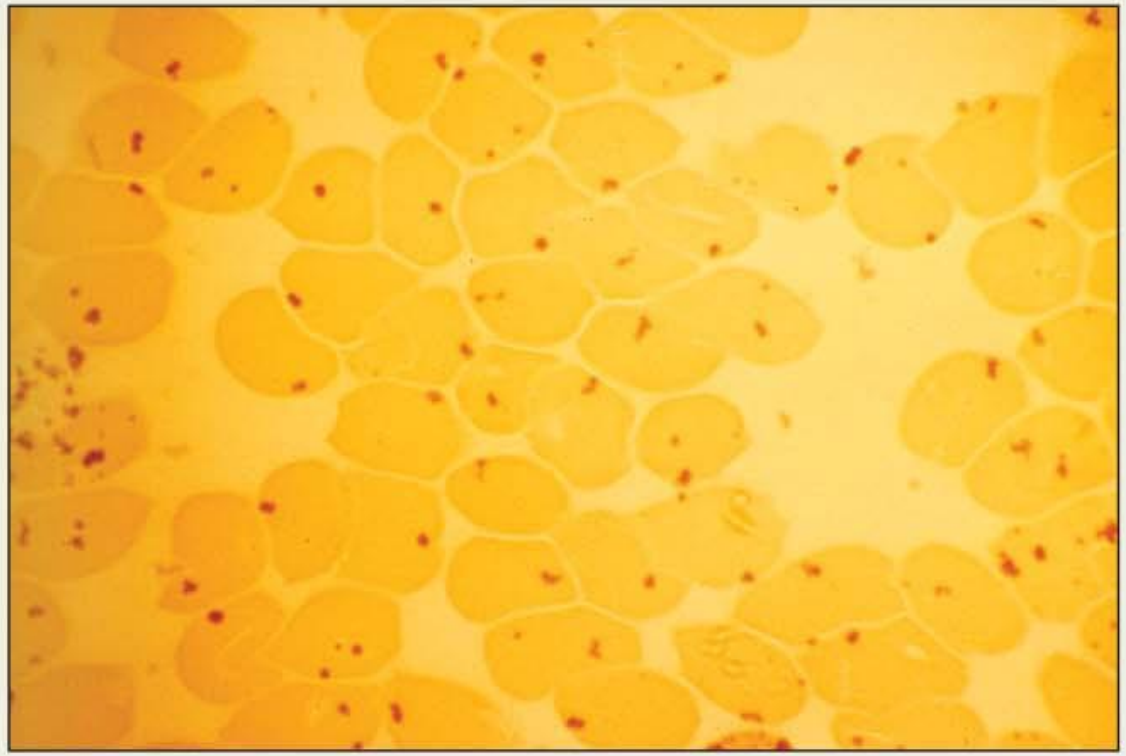


Αιμολυτική αναιμία σε άτομο με ανεπάρκεια G6PD

Σωμάτια Heinz: Μάζες αποδιεταγμένων πρωτεϊνών (προσκολλημένες στην κυτταρική μεμβράνη)



- Η PPP δεν είναι μόνο πηγή **5-φωσφορικής Ριβόζης** για σύνθεση νουκλεοτιδίων.
- Είναι κρίσιμη για την **αντιοξειδωτική άμυνα**, ειδικά σε κύτταρα χωρίς μιτοχόνδρια (π.χ. ερυθροκύτταρα).



ΕΙΚΟΝΑ 26.4 Ερυθροκύτταρα με σωμάτια Heinz

Η φωτομικρογραφία δείχνει ερυθροκύτταρα που έχουν ληφθεί από άτομο με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Τα σκούρα σωματίδια μέσα στα κύτταρα, που ονομάζονται σωμάτια Heinz, είναι μάζες αποδιατεταγμένων μορίων αιμοσφαιρίνης που είναι προσκολλημένα στην κυτταρική μεμβράνη και χρωματίζονται με βασικές χρωστικές Τα ερυθροκύτταρα σε αυτούς τους ανθρώπους είναι πολύ ευπαθή στην οξειδωτική καταστροφή. [CNRI/Science Source].

Η **G6PD ανεπάρκεια** είναι μια *φυλοσύνδετη υπολειπόμενη* γενετική διαταραχή, που σημαίνει ότι το γονίδιο της G6PD εντοπίζεται στο **Χ χρωμόσωμα**.

Το παράσιτο της ελονοσίας (*Plasmodium falciparum*) αναπτύσσεται ενδοκυττάρια στα **ερυθρά αιμοσφαίρια**.

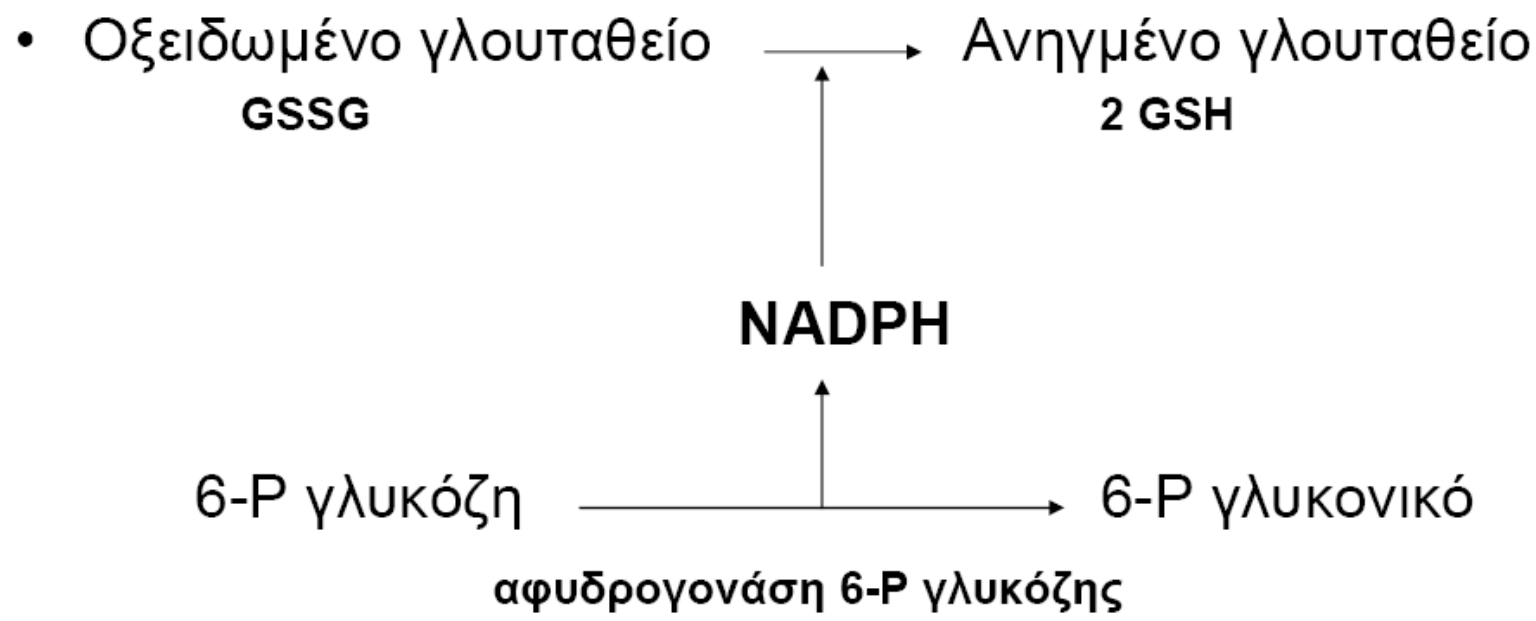
Σε άτομα με G6PD ανεπάρκεια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν **μειωμένη ικανότητα αντιοξειδωτικής άμυνας**.

Αυτό καθιστά τα κύτταρα **λιγότερο φιλόξενα για το παράσιτο**, καθώς το αυξημένο οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε:

Πρόωρη καταστροφή των μολυσμένων ερυθρών (πριν ολοκληρωθεί ο κύκλος του παρασίτου).

Αναστολή της ανάπτυξης του παρασίτου λόγω δυσμενούς ενδοκυττάριου περιβάλλοντος.

Η αφυδρογονάση της 6-P γλυκόζης παίζει καθοριστικό ρόλο στην προστασία από το οξειδωτικό στρες [τις αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου (ROS)]



Η γλουταθειόνη (GSH) είναι το κύριο ενδοκυττάριο αντιοξειδωτικό που εξουδετερώνει τα ROS (reactive oxygen species), προστατεύοντας τα κύτταρα από οξειδωτική βλάβη και ρυθμίζοντας την ανοσολογική και μεταβολική ισορροπία.

Τι είναι η γλουταθειόνη;

•**Τριπεπτίδιο**: Αποτελείται από *γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη*.

•**Παράγεται κυρίως στο ήπαρ** και βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα, με υψηλές συγκεντρώσεις στα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα ηπατοκύτταρα.

•**Δρα ως αναγωγικό μόριο**: Η αναχθείσα μορφή (GSH) μπορεί να δωρίσει ηλεκτρόνια για την εξουδετέρωση ROS, μετατρεπόμενη σε οξειδωμένη μορφή (GSSG).

Σχέση με ROS

•**ROS** όπως υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), υπεροξειδικές ρίζες (O_2^-) και υδροξυλικές ρίζες (OH•) είναι υποπροϊόντα του μεταβολισμού και της φλεγμονής.

•Η γλουταθειόνη:

- **Εξουδετερώνει ROS** μέσω ενζύμων όπως *γλουταθειόνη υπεροξειδάση (GPx)*.
- **Ανακυκλώνεται** μέσω *γλουταθειόνη αναγωγάσης (GR)* με χρήση NADPH.
- **Προστατεύει πρωτεΐνες και λιπίδια** από οξείδωση, διατηρώντας τη δομική και λειτουργική τους ακεραιότητα.

- **Βιολογικές λειτουργίες**
- **Αντιοξειδωτική άμυνα**: Κρίσιμη για την αποτροπή κυτταρικής βλάβης από ROS.
- **Αποτοξίνωση**: Συμμετέχει στη φάση II της αποτοξίνωσης στο ήπαρ, δεσμεύοντας τοξίνες.
- **Ρύθμιση σηματοδότησης**: Επηρεάζει οδούς όπως NF-κB και MAPK μέσω της οξειδοαναγωγικής κατάστασης.
- **Ανοσολογική υποστήριξη**: Ενισχύει τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων.

Κλινική σημασία

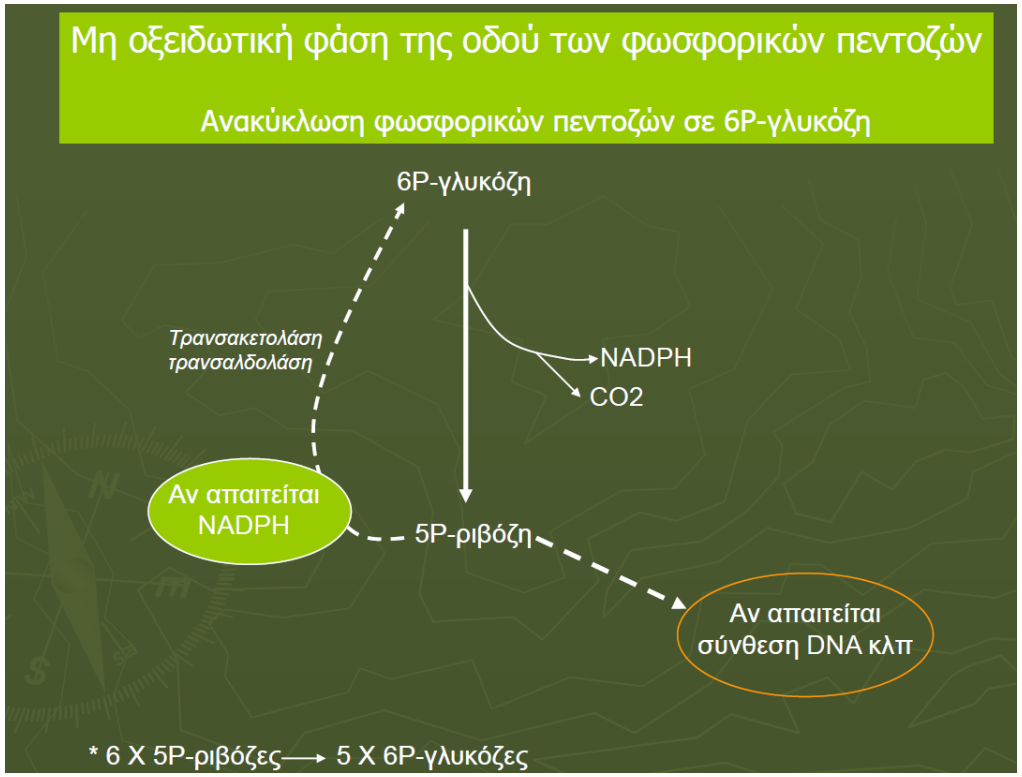
•**Μειωμένα επίπεδα GSH** παρατηρούνται σε:

- Χρόνια φλεγμονή
- Νευροεκφυλιστικές νόσοι (π.χ. Parkinson)
- Καρκίνο
- HIV

•**Ενίσχυση γλουταθειόνης** μέσω διατροφής (σκόρδο, μπρόκολο, σελήνιο) ή συμπληρωμάτων μπορεί να βελτιώσει την αντιοξειδωτική ικανότητα.

Μη οξειδωτική φάση της PPP

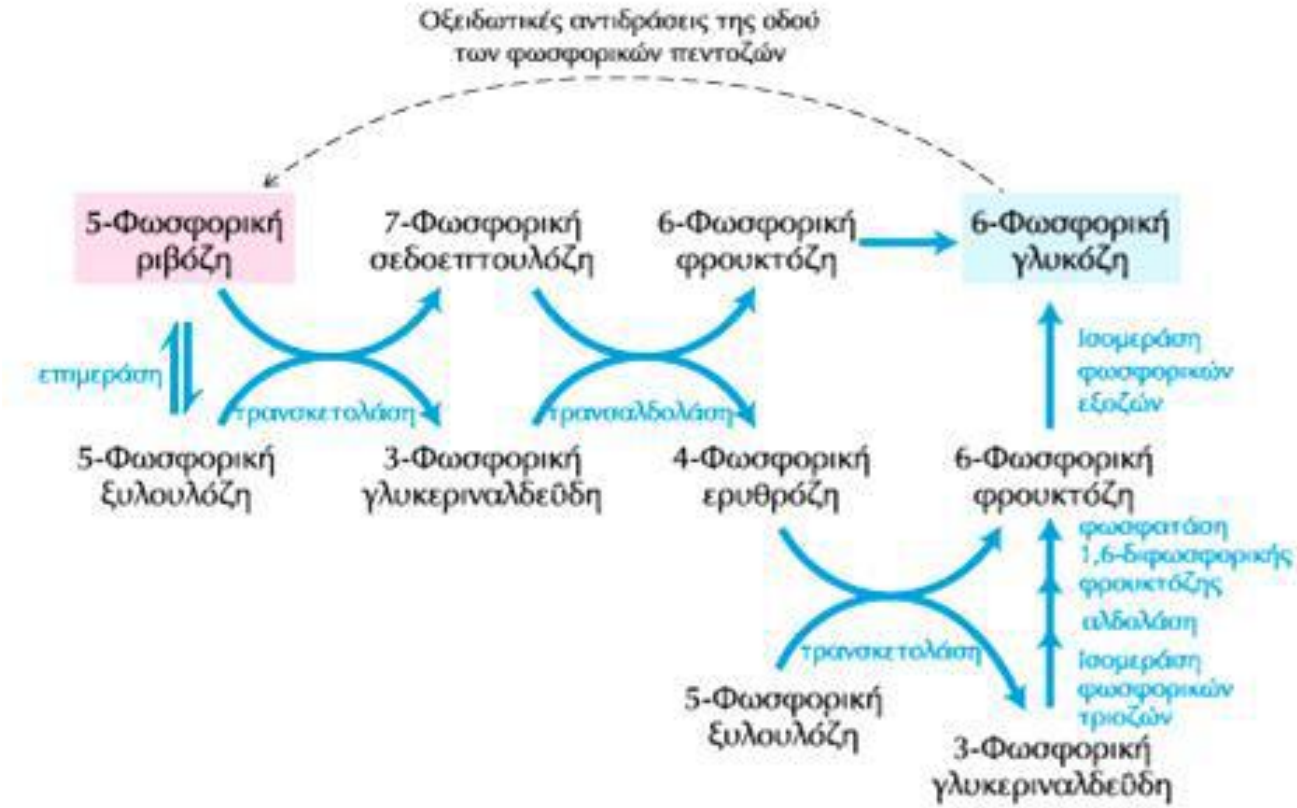
- Η μη οξειδωτική φάση είναι **αναστρέψιμη** και επιτρέπει **αναδιάταξη σακχάρων C_3–C_7** ώστε να καλυφθούν ανάγκες για:
- **5-φωσφορική Ριβόζη** (για σύνθεση νουκλεοτιδίων)
- **NADPH** (για αναγωγικές αντιδράσεις)
- **Ενδιάμεσα γλυκόλυσης** (για ενέργεια ή γλυκονεογένεση)

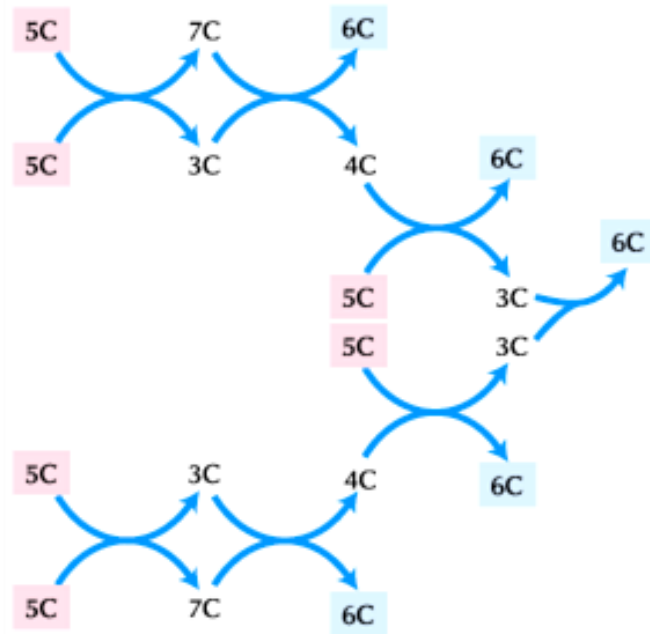


Ενζυμική ευελιξία

•**Τρανσκετολάση** και **τρανσαλδολάση** επιτρέπουν μετατροπές μεταξύ:

- 5-φωσφορικών σακχάρων (ριβόζη, ξυλόζη)
- 3C και 6C ενδιάμεσων (γλυκεραλδεΰδη, φρουκτόζη)
- 7C και 4C σακχάρων (σεδοεπτουλόζη, ερυθρόζη)


Οξειδωτικές αντιδράσεις της οδού των φωσφορικών πεντοζών
5-Φωσφορική ριβόζη
7-Φωσφορική σεδοεπτουλόζη
6-Φωσφορική φρουκτόζη
6-Φωσφορική γλυκόζη
επιμεράση
τρανσκετολάση
τρανσαλδολάση
ισομεράση φωσφορικών εξοζών
5-Φωσφορική ξυλουλόζη
3-Φωσφορική γλυκεριναλδεΰδη
4-Φωσφορική ερυθρόζη
6-Φωσφορική φρουκτόζη
φωσφατάση 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης
αλδολάση
τρανσκετολάση
ισομεράση φωσφορικών τριοζών
5-Φωσφορική ξυλουλόζη
3-Φωσφορική γλυκεριναλδεΰδη


5C
7C
6C
5C
3C
4C
6C
5C
3C
6C
5C
3C
5C
3C
6C
5C
3C
4C
6C
5C
7C
6C

Τρανσκετολάση – Κρίσιμο ένζυμο της μη οξειδωτικής φάσης της PPP

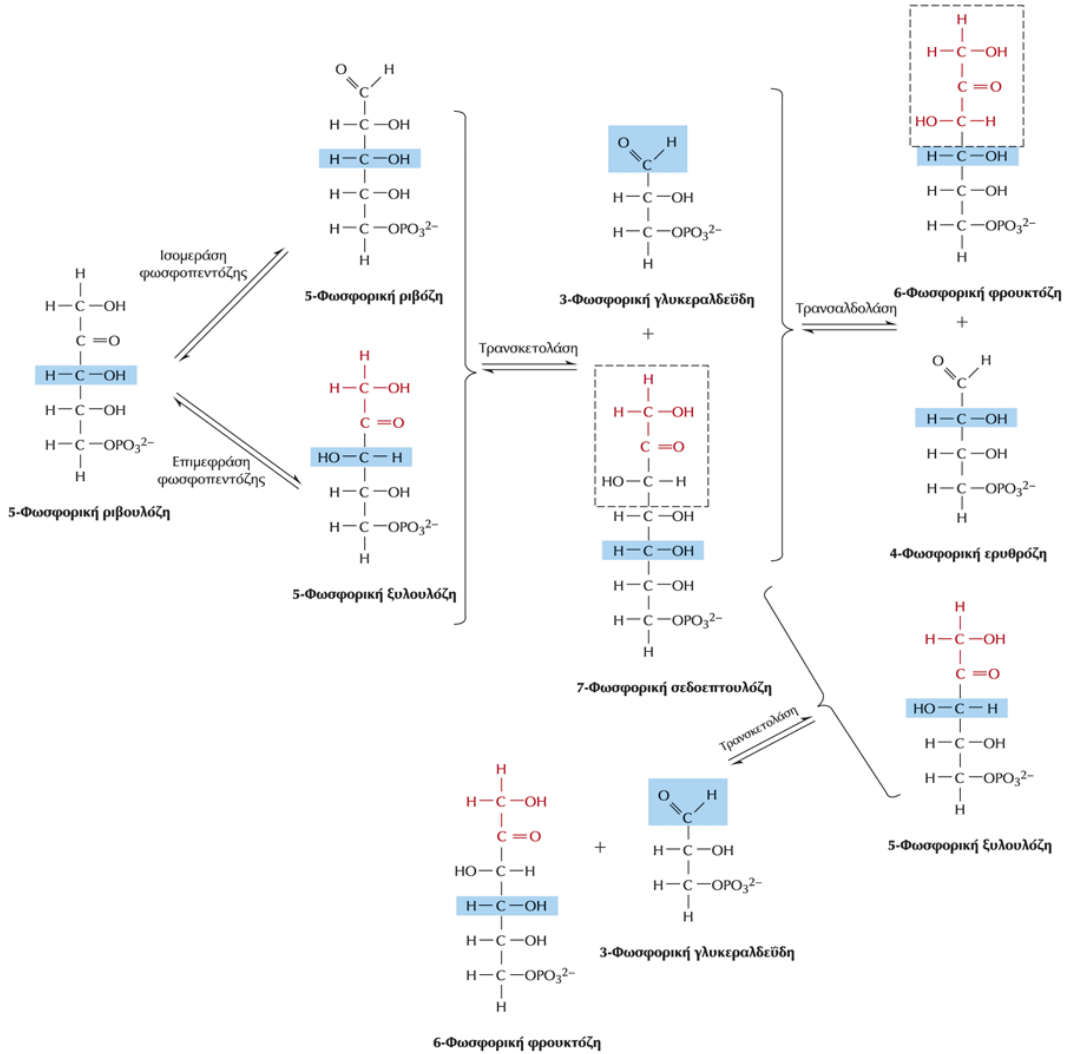
- **Παθοφυσιολογική σύνδεση**
- **1. Μετάλλαξη στο γονίδιο της τρανσκετολάσης**
- ↓ ενζυμική δραστηριότητα
- ↓ ροή μη οξειδωτικής φάσης
- ↓ **2. Ανεπάρκεια θειαμίνης (↓ TPP)**
- ↓ ενεργοποίηση τρανσκετολάσης
- ↓ ροή PPP → ↓ NADPH, ↓ ριβόζη
- ↑ οξειδωτικό στρες, ↓ σύνθεση νουκλεοτιδίων

Ρόλος:
•Καταλύει μεταφορά 2C μονάδων μεταξύ σακχάρων C_5–C_7
•Απαιτεί **θειαμίνη πυροφωσφορική (TPP)** ως συμπαράγοντα

Συνένζυμο σε βασικά ένζυμα:
•*Πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDH)*: σύνδεση γλυκόλυσης με κύκλο Krebs.
•*α-Κετογλουταρική αφυδρογονάση*: κρίσιμη για τον κύκλο του κιτρικού οξέος.
•*Τρανσκετολάση*: στον πεντοζοφωσφορικό κύκλο (παραγωγή NADPH).

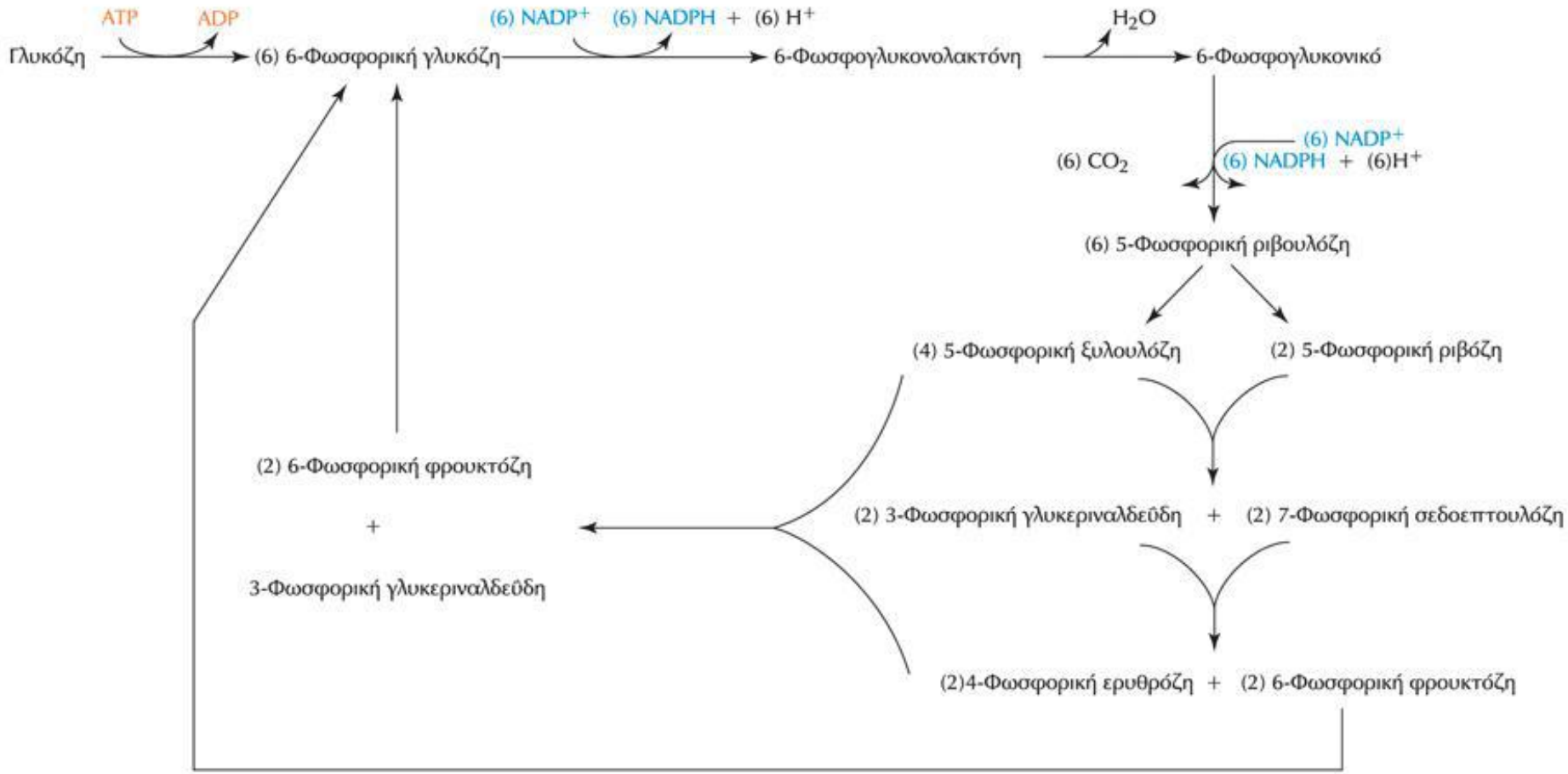
- **Κλινική εκδήλωση: Σύνδρομο Wernicke–Korsakoff**
  - Συχνά σε **αλκοολικούς** ή ασθενείς με **κακή θρέψη**
- Η **ανεπάρκεια θειαμίνης** οδηγεί σε **νευροτοξικότητα** λόγω δυσλειτουργίας της PPP και άλλων θειαμινο-εξαρτώμενων ενζύμων (π.χ. πυροσταφυλική αφυδρογονάση)

Στάδιο	Εκδηλώσεις
Wernicke	Οφθαλμοπληγία, αταξία, σύγχυση
Korsakoff	Αμνησία, ψευδοαναμνήσεις, διανοητική σύγχυση



Εικονα 16.2

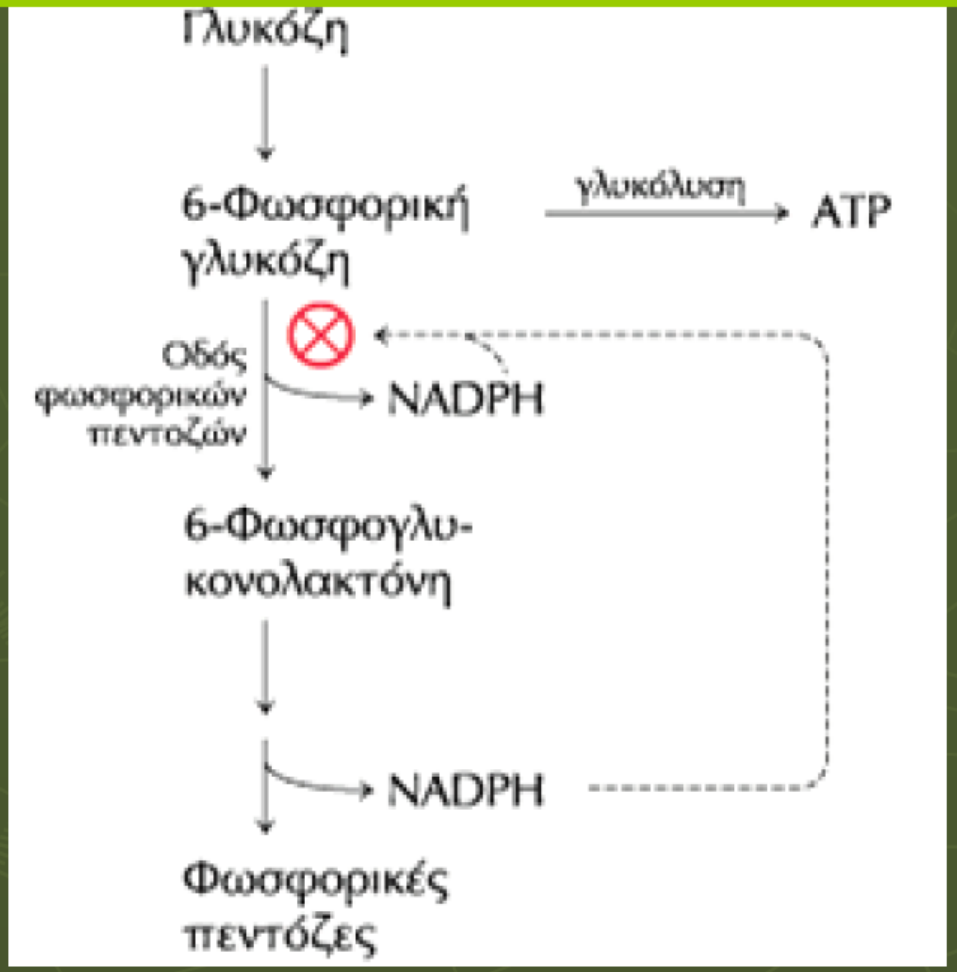
Μη οξειδωτικές αντιδράσεις της οδού των φωσφορικών πεντοζών: αλληλομετατροπές των φωσφορικών πεντοζών.



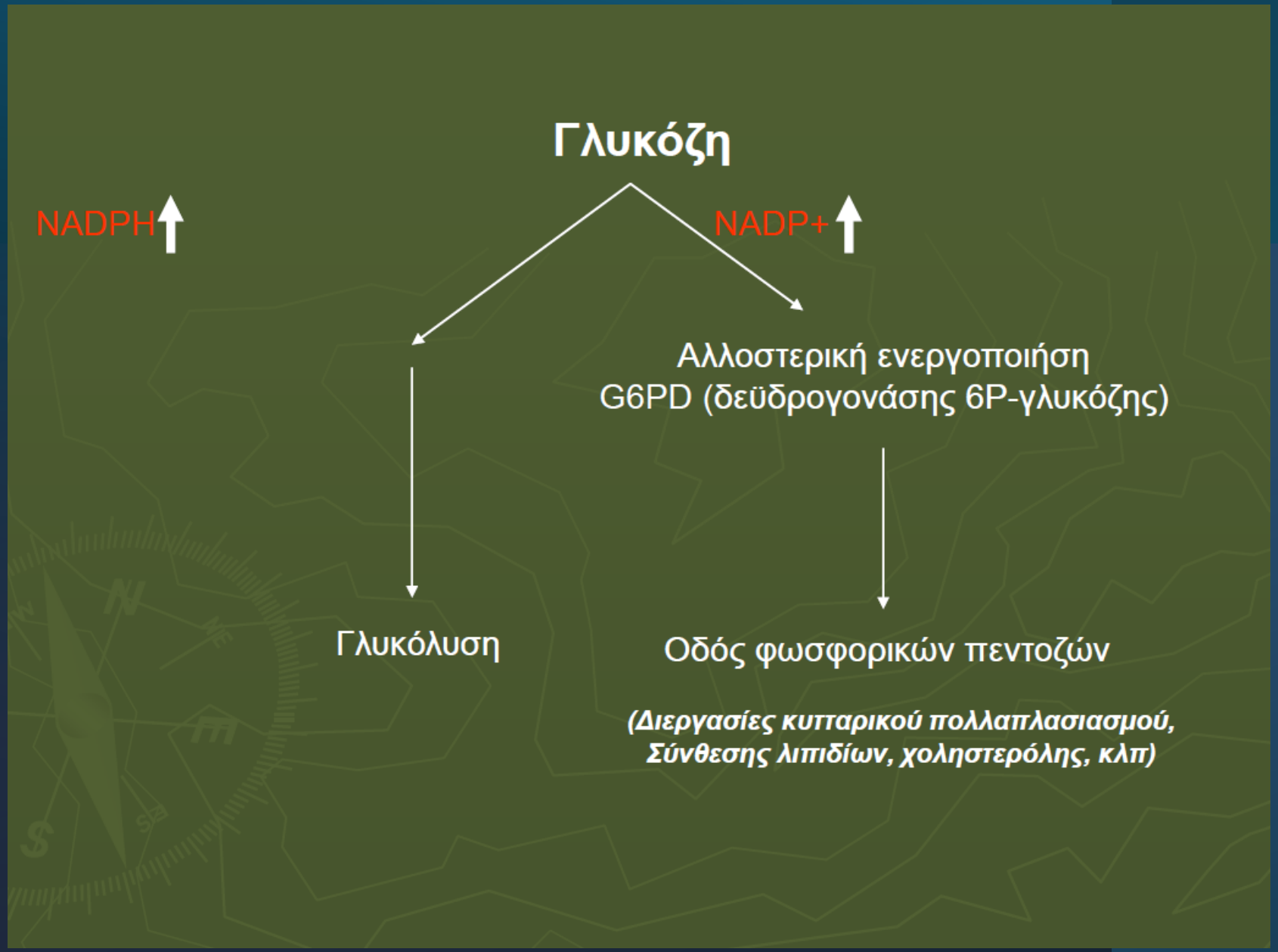
ΕΙΚΟΝΑ 16.3

Οδός φωσφορικών πεντοζών.

Το NADPH ρυθμίζει την κατανομή της 6P-γλυκόζης μεταξύ γλυκόλυσης και οδού φωσφορικών πεντοζών



Όταν το NADPH συντίθεται ταχύτερα απ'οτι καταναλώνεται, η [NADPH] αυξάνει και αναστέλλει το πρώτο ένζυμο στην οδό των φωσφορικών πεντοζών.
Περισσότερη 6P-γλυκόζη είναι διαθέσιμη για γλυκόλυση


Γλυκόζη
NADPH
NADP+
Αλλοστερική ενεργοποιήση
G6PD (δεϋδρογονάσης 6P-γλυκόζης)
Γλυκόλυση
Οδός φωσφορικών πεντοζών
(Διεργασίες κυτταρικού πολλαπλασιασμού,
Σύνθεσης λιπιδίων, χοληστερόλης, κλπ)

Ποια είναι η κύρια λειτουργία της οδού των φωσφορικών πεντοζών;

Α. Παραγωγή αποκλειστικά ATP
Β. Παραγωγή NADPH και ριβόζης-5-φωσφορικής
Γ. Παραγωγή γαλακτικού οξέος
Δ. Οξείδωση λιπαρών οξέων
Ε. Παραγωγή ακετυλο-CoA

Ποιο είναι το πρώτο και ρυθμιστικό ένζυμο της οξειδωτικής φάσης;

Α. Τρανσκετολάση
Β. Τρανσαλδολάση
Γ. Εξοκινάση
Δ. Αφυδρογονάση της γλυκόζης-6-φωσφορικής
Ε. Φωσφοφρουκτοκινάση-1

Γιατί η ανεπάρκεια G6PD μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση;

Α. Αυξάνει υπερβολικά την παραγωγή ATP
Β. Εμποδίζει τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης στον μυελό των οστών
Γ. Αυξάνει τη συγκέντρωση μειωμένης γλουταθειόνης
Δ. Ενεργοποιεί τη β-οξείδωση στα ερυθροκύτταρα
Ε. Μειώνει το NADPH και αφήνει την αιμοσφαιρίνη και τη μεμβράνη εκτεθειμένες σε οξειδωτική βλάβη