

บทที่ 7 วิถีпенโตส

วัตถุประสงค์ เมื่อนักศึกษาเรียนจบบทนี้แล้ว ควรจะมีความสามารถในการ

1. บอกความสำคัญของวิถีпенโตส
2. เขียนปฏิกิริยาขั้นตอนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น
3. กล่าวถึงเอ็นไซม์ที่ทำให้วิถีпенโตสเชื่อมกับวิถีไกลโคไลซิสได้
4. ยกตัวอย่างโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากขาดเอ็นไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาในวิถีпенโตส

บทนำ

วิถีเพนโทสเป็นวิถีคะตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตอีกวิธีหนึ่ง มีความสำคัญรองลงไปจากวิถีไกลโคลิซิส เกิดในไซโทพลาสซึม อาจเรียกเป็นชื่ออื่นตามอินเตอร์มีเดียทที่เกิดขึ้นเป็นต้นว่าวิถีเพนโทสฟอสเฟต วิถีเฮกโซสโมโนฟอสเฟต วิถีฟอสโฟกลูโคเนท หรือเพนโทสชันท์ (pentose shunt) เป็นต้น วิถีเพนโทสให้ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญออกมาคือ NADPH และน้ำตาลที่มีคาร์บอนห้าอะตอมตัวสำคัญคือไรโบส-5-ฟอสเฟต NADPH มีได้เข้าสายโซ่การส่งผ่านอิเล็กตรอนเหมือน NADH แต่จะเป็นรีดิวซิ่งโคเอ็นไซม์ที่สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ต่าง ๆ ที่ต้องการตัวรีดิวซ์ เช่น กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันและสเตียรอยด์ เป็นต้น น้ำตาลไรโบส-5-ฟอสเฟตถูกนำไปสังเคราะห์เป็นนิวคลีโอไทด์และกรดนิวคลีอิกตามลำดับ นอกจากนี้ยังจะเห็นการแปลงผัน (interconversion) ระหว่างโมเลกุลของน้ำตาลที่มี C₃ ถึง C₆ และการเชื่อมวิถีคะตาบอลิซึมเข้ากับวิถีไกลโคลิซิส

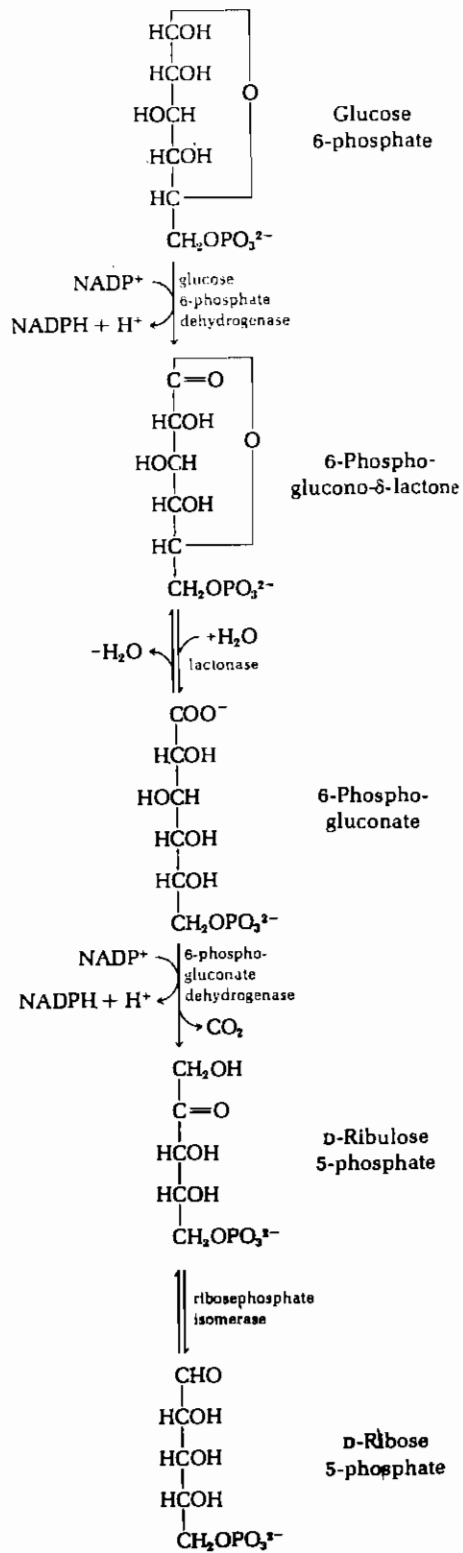
7.1 ปฏิกริยาต่าง ๆ ของวิถีเพนโทส

(ดูรูปที่ 7-1 ประกอบ)

ปฏิกริยาที่ 1 เอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH หรือ G6PD) เร่งปฏิกริยาออกซิเดชันซึบสเตรทกลูโคส-6-ฟอสเฟตที่คาร์บอนอะตอมที่ 1 ไปเป็น 6-ฟอสโฟ- δ -กลูโคโนแลคโตน ซึ่งมีโครงสร้างเป็นเอสเทอร์ภายในโมเลกุลระหว่างหมู่คาร์บอกซิลของ C₁ กับหมู่ไฮดรอกซิลของ C₅ เอนไซม์นี้จำเพาะต่อโคเอ็นไซม์ NADP⁺ มาก โดยจะเห็นจากค่า K_m ของเอนไซม์ต่อ NADP⁺ ว่ามากกว่า K_m ของเอนไซม์ต่อ NADP⁺ เป็นพันเท่า ขั้นตอนนี้ให้รีดิวซิ่งโคเอ็นไซม์ NADPH

ปฏิกริยาที่ 2 เอนไซม์ lactonase ที่จำเพาะจะไฮโดรไลซ์ 6-ฟอสโฟ- δ -กลูโคโนแลคโตน ไปเป็น 6-ฟอสโฟกลูโคเนต

ปฏิกริยาที่ 3 6-ฟอสโฟกลูโคเนตเกิดปฏิกริยาออกซิเดที่ฟีดคาร์บอกซิเลชันไปเป็นไรบูโลส-5-ฟอสเฟต โดยมีเอนไซม์ 6-phosphogluconate dehydrogenase (6-PGDH) เป็นตัวเร่งปฏิกริยา ใช้ NADP⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ในการรับไฮโดรเจนอะตอมกลายเป็น NADPH กลไกการเกิดจะเกิดออกซิเดชันที่ C₂ เป็นหมู่คีโตกลายเป็นกรดคีโตก่อน แล้วจึงสูญเสีย CO₂ ที่หลัง



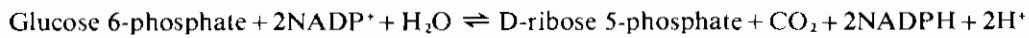
รูปที่ 7-1 วิธีเปปโทสช่วงแรก

ปฏิกิริยาที่ 4 ไรบิวโลส-5-ฟอสเฟต (Ru-5-P) เกิดไอโซมเมอไรเซชันไปเป็นไรโบส-5-ฟอสเฟต (R-5-P) ซึ่งเป็นอัลโดส เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ ribosephosphate isomerase ผ่านอินเตอริมีเดียท enediol

สังเกตด้วยว่าถ้าเป็นน้ำตาลคีโตส (ketose) จะมีเสียงลงท้ายเป็น-อูโลส

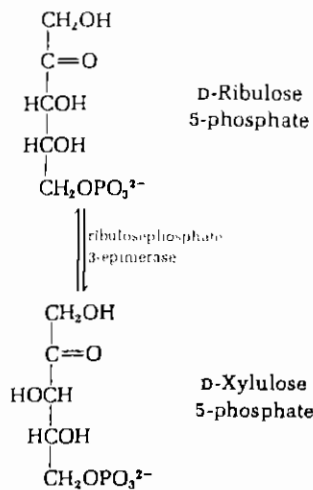
ภายใต้สภาวะการณ์บางอย่างของกระบวนการเมตาบอลิซึม วิธีเพนโตสจะหยุดลงตรงนี้ได้ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญคือไรโบส-5-ฟอสเฟตและ NADPH

สมการสุทธิ



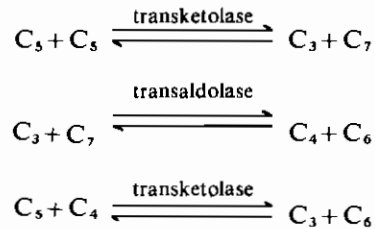
บางครั้งวิธีเพนโตสจะเกิดต่อไปโดยอาศัยเอ็นไซม์อีก 3 ชนิด คือ เอ็นไซม์ ribulosephosphate-3-epimerase, transketolase และ transaldolase

ปฏิกิริยาที่ 5 เอ็นไซม์ ribulosephosphate-3-epimerase เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนคอนฟิกูเรชันที่ C₃ ให้อิพิเมอร์คือไซลูโลส-5-ฟอสเฟต (Xu-5-P)

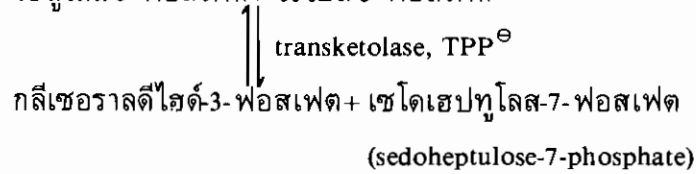


เอ็นไซม์ transketolase เร่งปฏิกิริยาการโยกย้ายหน่วยของคาร์บอนสองอะตอม (C₂-unit) จากซึบสเตรทคีโตสไปให้ซึบสเตรทอีกตัวหนึ่งซึ่งเป็นอัลโดส ทำให้คีโตสมีจำนวนคาร์บอนลดน้อยลงไปสองอะตอม ส่วนอัลโดสจะมีจำนวนคาร์บอนเพิ่มขึ้นสองอะตอม เอ็นไซม์ transketolase มี TPP⁻ เป็นโคเอ็นไซม์ ในกรณีนี้อาจถือว่า TPP⁻ เป็นหมู่พรอสเทติกของเอ็นไซม์ transketolase ได้เนื่องจาก TPP⁻ จับอยู่กับเอ็นไซม์อย่างแน่นหนา

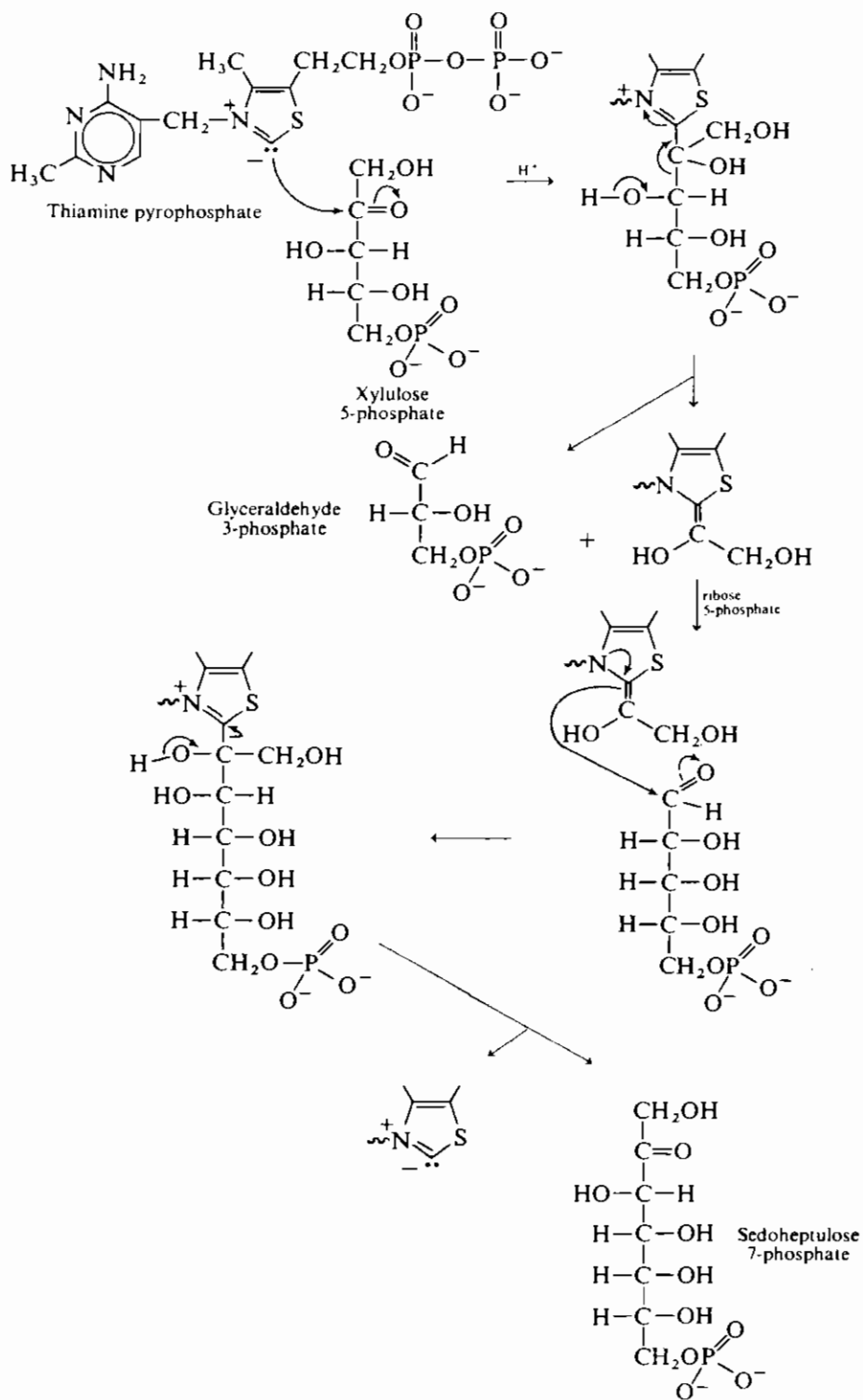
เอ็นไซม์ transaldolase เร่งปฏิกิริยาการโยกย้ายหน่วยของคาร์บอนสามอะตอม (C₃-unit) จากซัสเตรทคีโตสไปให้ซัสเตรทอีกตัวหนึ่งซึ่งเป็นอัลโดส คีโตสจึงมีจำนวนคาร์บอนลดน้อยลงไปสามอะตอม ส่วนอัลโดสมีจำนวนคาร์บอนเพิ่มขึ้นสามอะตอม เอ็นไซม์ transaldolase มีกรดอะมิโนไลซีนจำเพาะเป็นหน่วยเร่ง ใช้หมู่-ε-อะมิโนในโซ่ข้างทำปฏิกิริยากับหมู่คีโดของน้ำตาลคีโตส เกิดเป็น Schiff base



ปฏิกิริยาที่ 6 ไซลูโลส-5-ฟอสเฟต + ไรโบส-5-ฟอสเฟต



กลไกปฏิกิริยาเป็นดังนี้คือ



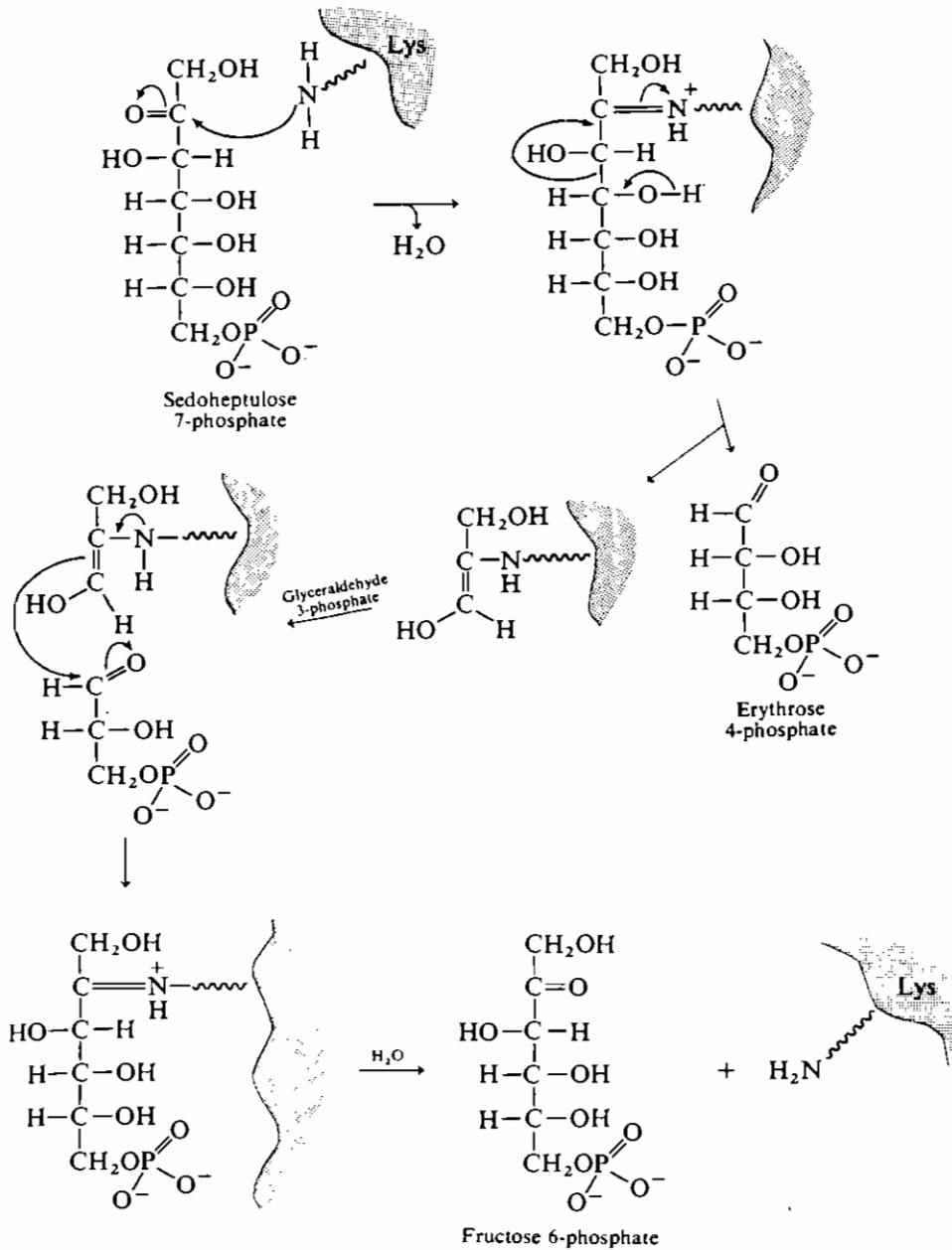
ปฏิกิริยาที่ 7 กลีเซอรอลดีไฮด์-3-ฟอสเฟต + เซโดเฮปทูโลส-7-ฟอสเฟต

transaldolase

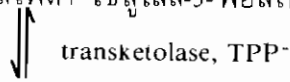
อีริโทรส-4-ฟอสเฟต + ฟรุคโตส-6-ฟอสเฟต

(erythrose-4-phosphate)

กลไกการเกิดปฏิกิริยา



ปฏิกิริยาที่ 8 อิริโทรส-4-ฟอสเฟต + ไกลูโคส-5-ฟอสเฟต



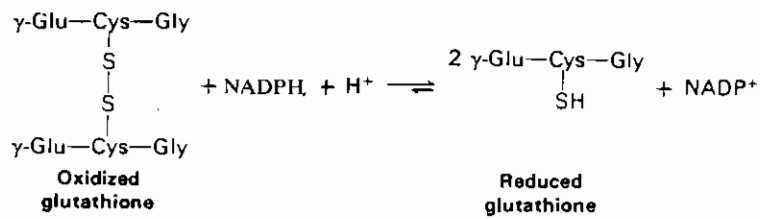
กลีเซอรอลดีไฮด์-3-ฟอสเฟต + ฟรุกโตส-6-ฟอสเฟต

กลไกการเกิดปฏิกิริยาเหมือนปฏิกิริยาที่ 6 จะเห็นว่าปฏิกิริยาที่ 6, 7 และ 8 ซึ่งเป็นช่วงหลังของวิถีเพนโตส มีการแปลงผันระหว่างโมเลกุลน้ำตาลเพนโตสที่มีคาร์บอน 3, 4, 5, 6 และ 7 อะตอม และเป็นการเปลี่ยนน้ำตาลเพนโตสเป็นเฮกโซสคือ ฟรุกโตส-6-ฟอสเฟต ฟรุกโตส-6-ฟอสเฟตและกลีเซอรอลดีไฮด์-3-ฟอสเฟตเป็นผลิตภัณฑ์ของวิถีเพนโตสที่เข้าวิถีไกลโคไลซิสได้ ซึ่งจะถูกเผาผลาญอย่างสมบูรณ์ต่อไปในวัฏจักรเครบส์

7.2 กรณีขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase จะทำให้เกิดโรคโลหิตจาง โดยมียาเป็นตัวชักนำ (drug-induced hemolytic anaemia)

คนที่ขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase เมื่อกินยาบางชนิดเข้าไปจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตก เกิดอาการของโรคโลหิตจาง ยาที่ว่านี้คือยาพามาควิน (pamaquine) เป็นยาด้านมาลาเรีย (antimalarial drug) คนปรกติกินยานี้จะไม่เกิดผลเสียเช่นไร หรือคนที่ขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase แต่ไม่กินยานี้ก็ไม่เป็นไรเช่นกัน อาการทั่วไปที่พบในคนที่ขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase แล้วกินยาพามาควินก็คือ หลังจากรับกินยา 2-3 วัน บัสสาวะจะมีสีดำนี้อาการเม็ดเลือดแดงถูกทำลายง่าย ปริมาณฮีโมโกลบินลดลงอย่างรวดเร็ว มีอาการของโรคดีซ่าน (jaundice) บางกรณีเม็ดเลือดแดงถูกทำลายจนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

โรคนี้มีสาเหตุมาจากการขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase ปฏิกิริยาที่ 1 ของวิถีเพนโตสเกิดขึ้นไม่ได้ ทำให้ปริมาณ NADPH ไม่พอเพียงที่จะไปรีดิวซ์ไตรเปปไทด์ กลูตาไธโอน (glutathione) รีดิวซ์ซึ่งกลูตาไธโอนจำเป็นมากต่อการรักษาไว้ซึ่งโครงสร้างของเยื่อเซลล์เม็ดเลือดแดง ถ้าปริมาณรีดิวซ์ซึ่งกลูตาไธโอนน้อยกว่าปรกติ จะทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงเปราะ มีการสันนิษฐานว่ายาพามาควินที่กินเข้าไปอาจทำให้บริเวณผิวหน้าของเม็ดเลือดแดงขณะที่มีปริมาณรีดิวซ์ซึ่งกลูตาไธโอนต่ำกว่าปรกติเสียไปจากเดิม และม้าม (spleen) ทำลายเม็ดเลือดแดงนั้นได้ง่ายขึ้น



คนที่ขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase จะไม่เป็นโรคฟาลซิพารัมมาลาเรีย (falciparum malaria) เนื่องจากปรสิต (parasites) ที่ทำให้เกิดโรคนี้ต้องการรีดิวซ์ซิงกลูตาไธโอนในการเจริญเติบโต คนที่ขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase ไม่สามารถให้ NADPH เพื่อไปรีดิวซ์กลูตาไธโอนตามความต้องการของปรสิต ปรสิตเหล่านั้นจึงไม่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ในคนที่ขาดเอนไซม์ดังกล่าว

บทสรุป

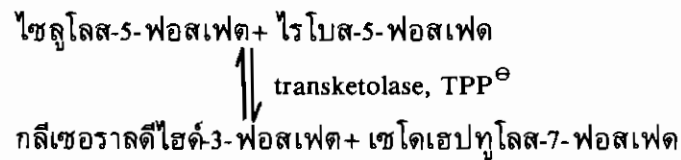
วิถีเพนโตสเป็นกระบวนการคatabอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตที่เกิดในไซโตพลาสซึมสามารถเชื่อมกับวิถีไกลโคไลซิสได้ แสดงให้เห็นการแปลงผันระหว่างโมเลกุลน้ำตาลที่มี C₃ ถึง C₇ ให้ผลิตภัณฑ์สำคัญคือ NADPH ที่จะไปเป็นตัวรีดิวซ์ในกระบวนการสังเคราะห์ต่าง ๆ ที่มีการรีดักชัน และให้ไรโบส-5-ฟอสเฟตเป็นสารเริ่มต้นการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก ปฏิกริยาช่วงแรกเป็นการออกซิไดซ์กลูโคส-6-ฟอสเฟตไปเป็น 6-ฟอสโฟ- α -กลูโคโนแลคโตน โดยเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase ใช้ NADP⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ในการรับไฮโดรเจนอะตอมแล้วกลายเป็น NADPH ปฏิกริยาที่สอง 6-ฟอสโฟ- α -กลูโคโนแลคโตนถูกไฮโดรไลซ์เป็น 6-ฟอสโฟกลูโคเนต โดยเอ็นไซม์ lactonase ที่จำเพาะ ปฏิกริยาที่สาม 6-ฟอสโฟกลูโคเนตเกิดออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันไปเป็นไรบูโลส-5-ฟอสเฟต โดยเอ็นไซม์ 6-phosphogluconate dehydrogenase มี NADP⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ให้ NADPH ออกมา ปฏิกริยาที่สี่ไรบูโลส-5-ฟอสเฟตซึ่งเป็นคีโตสเกิดไอซอเมอไรเซชันไปเป็นไรโบส-5-ฟอสเฟตซึ่งเป็นอัลโดส โดยเอ็นไซม์ ribosephosphate isomerase

ปฏิกริยาช่วงหลังเริ่มจากปฏิกริยาที่ห้า ไรบูโลส-5-ฟอสเฟตเปลี่ยนเป็นอิพิเมอร์คือไซลูโลส-5-ฟอสเฟต โดยเอ็นไซม์ ribulosephosphate-3-epimerase ปฏิกริยาที่หกไซลูโลส-5-ฟอสเฟตทำปฏิกริยากับไรโบส-5-ฟอสเฟต เร่งโดยเอ็นไซม์ transketolase ให้กลีเซอรอลดีไฮด์-3-ฟอสเฟตกับเซโดเฮปทูลอส-7-ฟอสเฟต มี TPP⁻ เป็นโคเอ็นไซม์หรือหมู่พรอสเทติก ปฏิกริยาที่เจ็ดเอ็นไซม์ transaldolase เปลี่ยนผลิตภัณฑ์ในปฏิกริยาที่หกไปเป็นอิริโทรส-4-ฟอสเฟตกับฟรุกโตส-6-ฟอสเฟต ปฏิกริยาที่แปดอิริโทรส-4-ฟอสเฟตทำปฏิกริยากับไซลูโลส-5-ฟอสเฟต กลายเป็นกลีเซอรอลดีไฮด์-3-ฟอสเฟตกับฟรุกโตส-6-ฟอสเฟต เร่งโดยเอ็นไซม์ transketolase ผลิตภัณฑ์ทั้งสองของปฏิกริยานี้สามารถเข้าวิถีไกลโคไลซิส

คนที่ขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase ซึ่งเร่งปฏิกริยาที่หนึ่งในวิถีเพนโตส แล้วไปกินยาพามาควินซึ่งเป็นยาต้านมาลาเรีย จะทำให้เป็นโรคโลหิตจางโดยมีสาเหตุชักนำ คนที่ขาดเอ็นไซม์ดังกล่าวปฏิกริยาของวิถีเพนโตสเกิดขึ้นไม่ได้ ทำให้รีดิวซ์โคเอ็นไซม์ NADPH ที่ควรจะได้ มีปริมาณไม่เพียงพอที่จะไปรีดิวซ์กลูตาไทโอน ถ้าเม็ดเลือดแดงมีรีดิวซ์กลูตาไทโอนที่เยื่อเซลล์น้อยจะทำให้ผิวหน้าของเซลล์เม็ดเลือดแดงเปราะ ยาพามาควินไปชักนำให้ผิวหน้าเม็ดเลือดแดงซึ่งเปราะอยู่แล้วให้ถูกทำลายโดยน้ำได้ง่ายขึ้น

คำถามท้ายบท

1. วิธีเปนนโตสช่วงแรกให้ผลผลิตที่สำคัญอะไรบ้าง
2. วิธีเปนนโตสช่วงหลังอาศัยการทำงานของเอ็นไซม์ชนิดใด
3. ผลผลิตใดของวิธีเปนนโตสช่วงหลังที่สามารถเชื่อมกับวิถีไกลโคลิซิสได้
4. ไรบอส-5-ฟอสเฟตต่างกับไรบอโลส-5-ฟอสเฟตอย่างไร
5. เอ็นไซม์ transketolase เร่งปฏิกิริยาต่างไปจากเอ็นไซม์ transaldolase อย่างไร
6. เขียนกลไกการเกิดปฏิกิริยานี้



7. คนที่ขาดเอ็นไซม์ G6PD ทำให้เกิดโรคโลหิตจางโดยมียาเป็นตัวชักนำได้อย่างไร