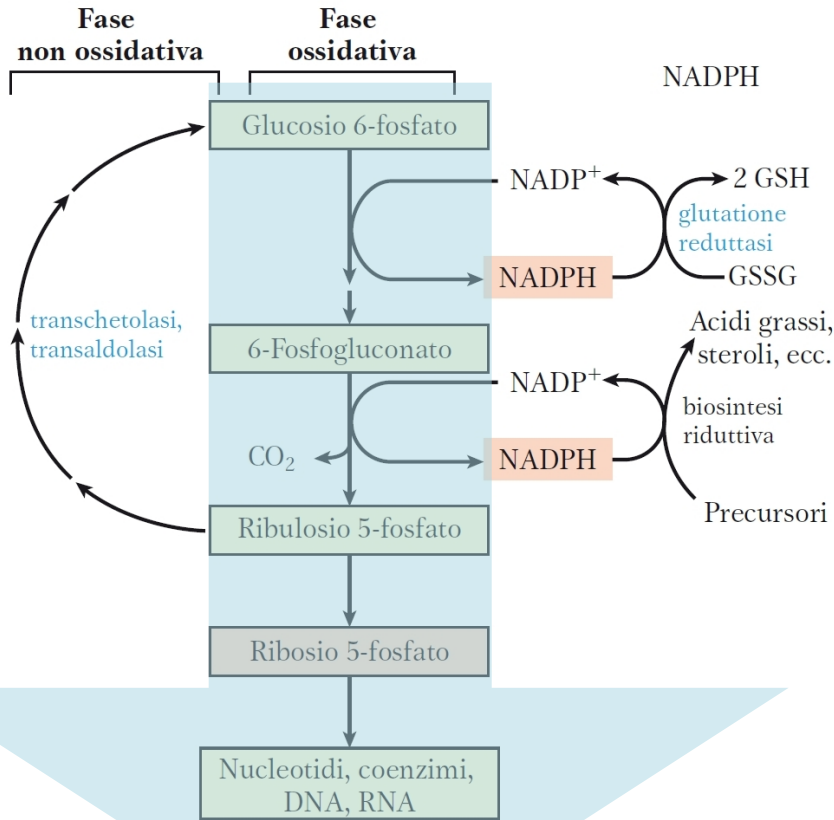
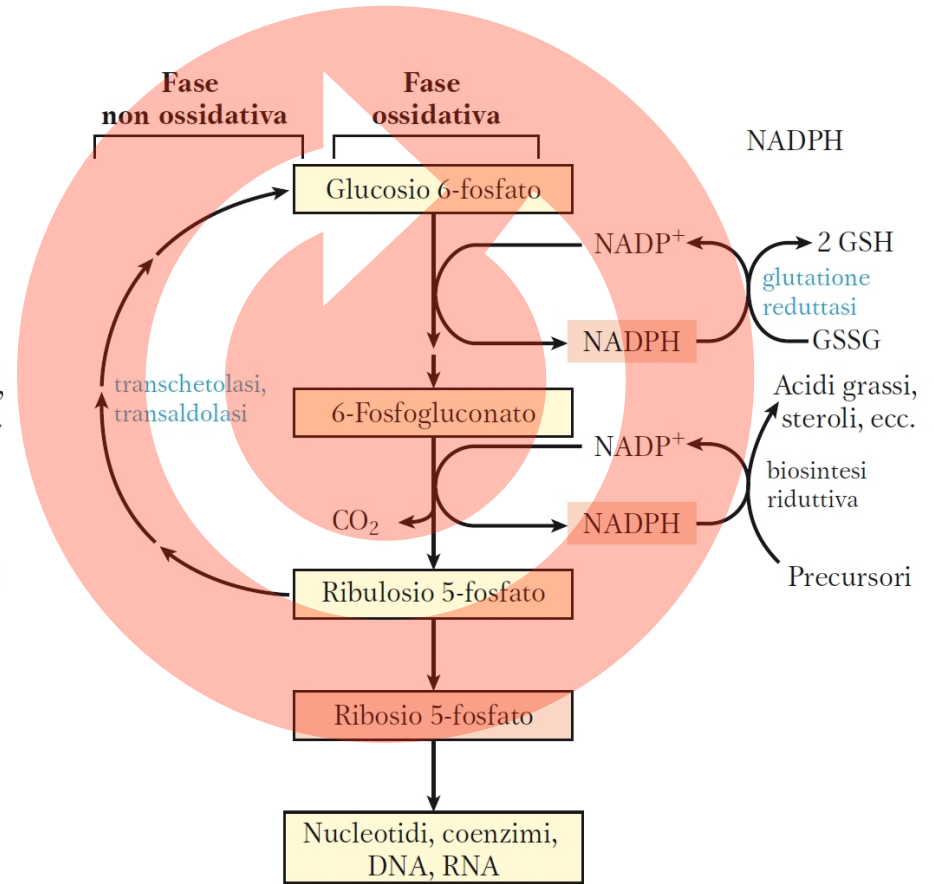


Via del pentosio fosfato (diramazione da glicolisi a partire dal Glucosio 6P)



Ribosio 5-fosfato
e prodotti derivati

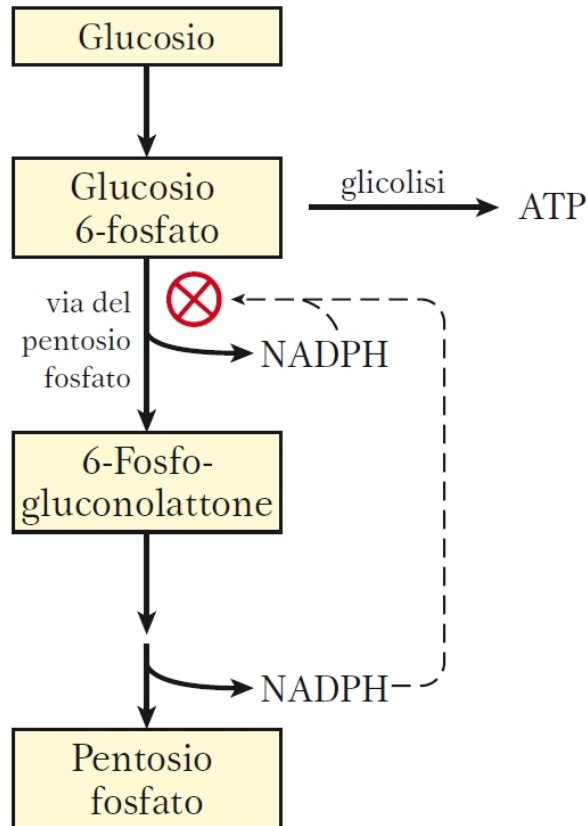


Potere riducente
(NADPH)

Via del pentosio fosfato

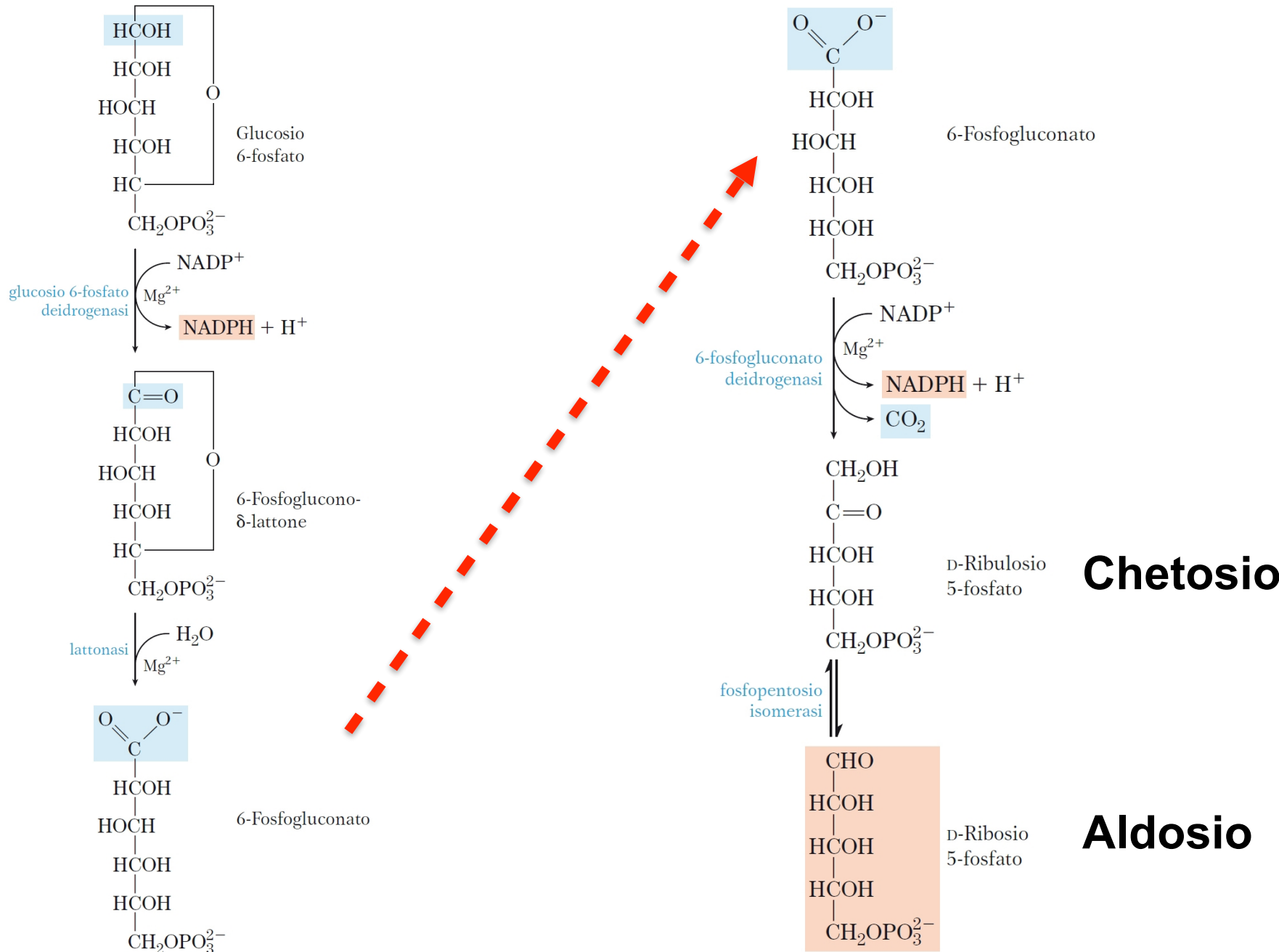
Regolazione NADPH-dipendente

G6P
deidrogenasi

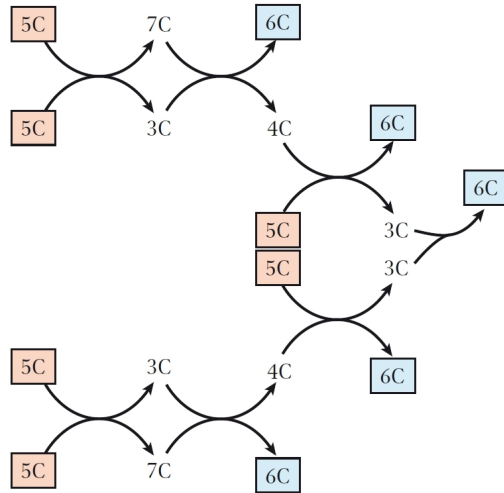


Disponibilità
NADPH
è il fattore
determinate per
deviare glucosio 6-
fosfato tra glicolisi e
via del pentosio
fosfato

Via del pentosio fosfato (produzione di ribosio 5 fosfato)



Via del pentosio fosfato - riciclo verso Glucosio 6P



$$6 \times 5C \Rightarrow 5 \times 6C$$

Da Ribosio 5P e Xilulosio 5P

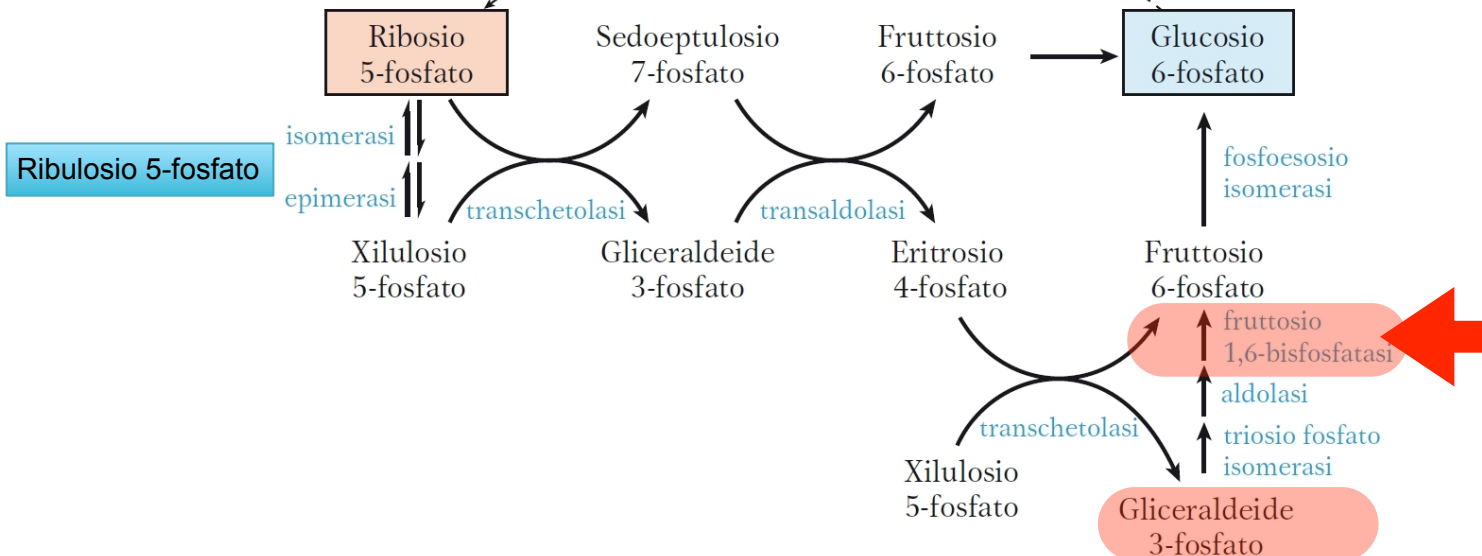
a

Fruttosio 6P e Glicer aldeide 3P

Gluconeogenesi

Glucosio 6P

reazioni ossidative
della via del pentosio fosfato

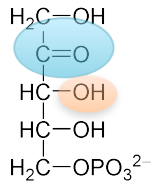


Via del pentosio fosfato

Fase non ossidativa

Isomero

Stessa formula molecolare,
Diversi legami nella
molecola



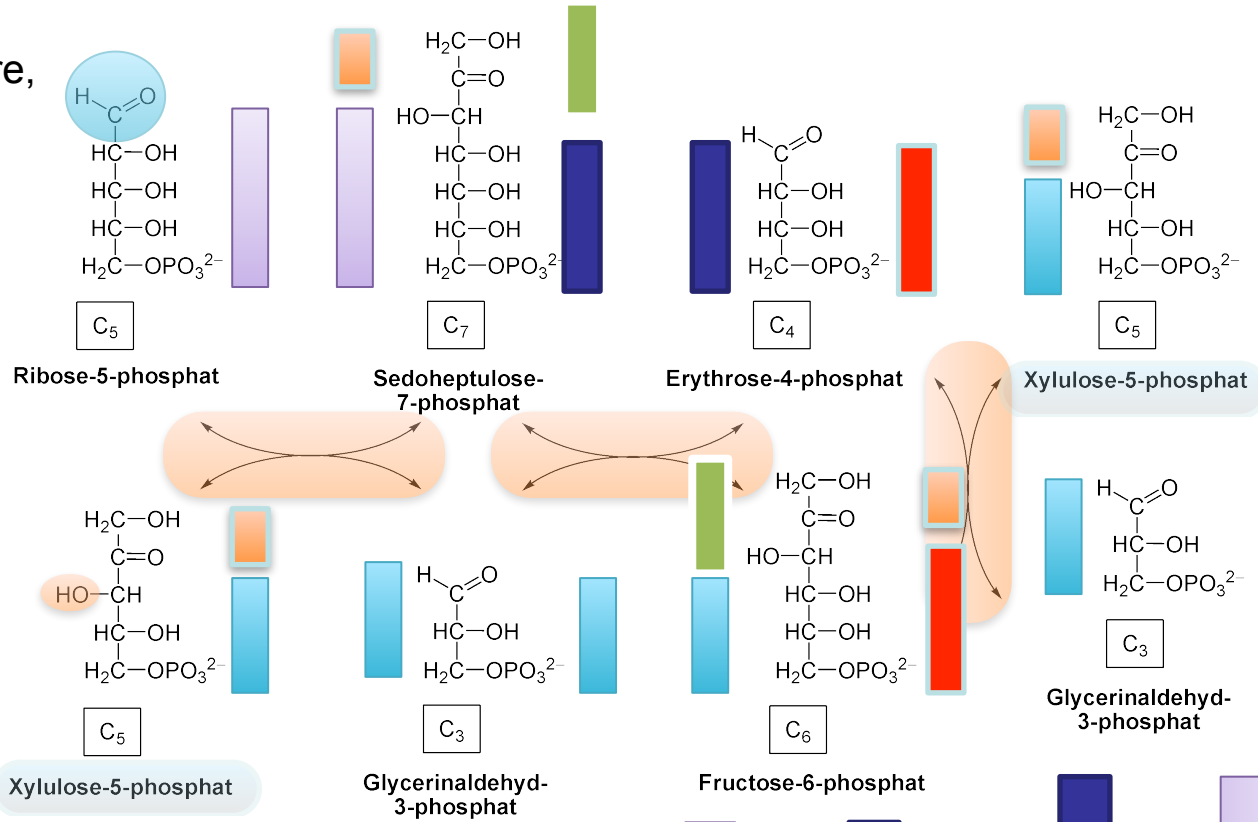
C₅

Ribulose-5-phosphat

EPIMERO

Stessa formula
molecolare,

Stessi legami => Diverso
orientamento gruppi



Da notare le reversibilità di
queste reazioni => da G3P o
F6P si può ottenere ribosio 5P!

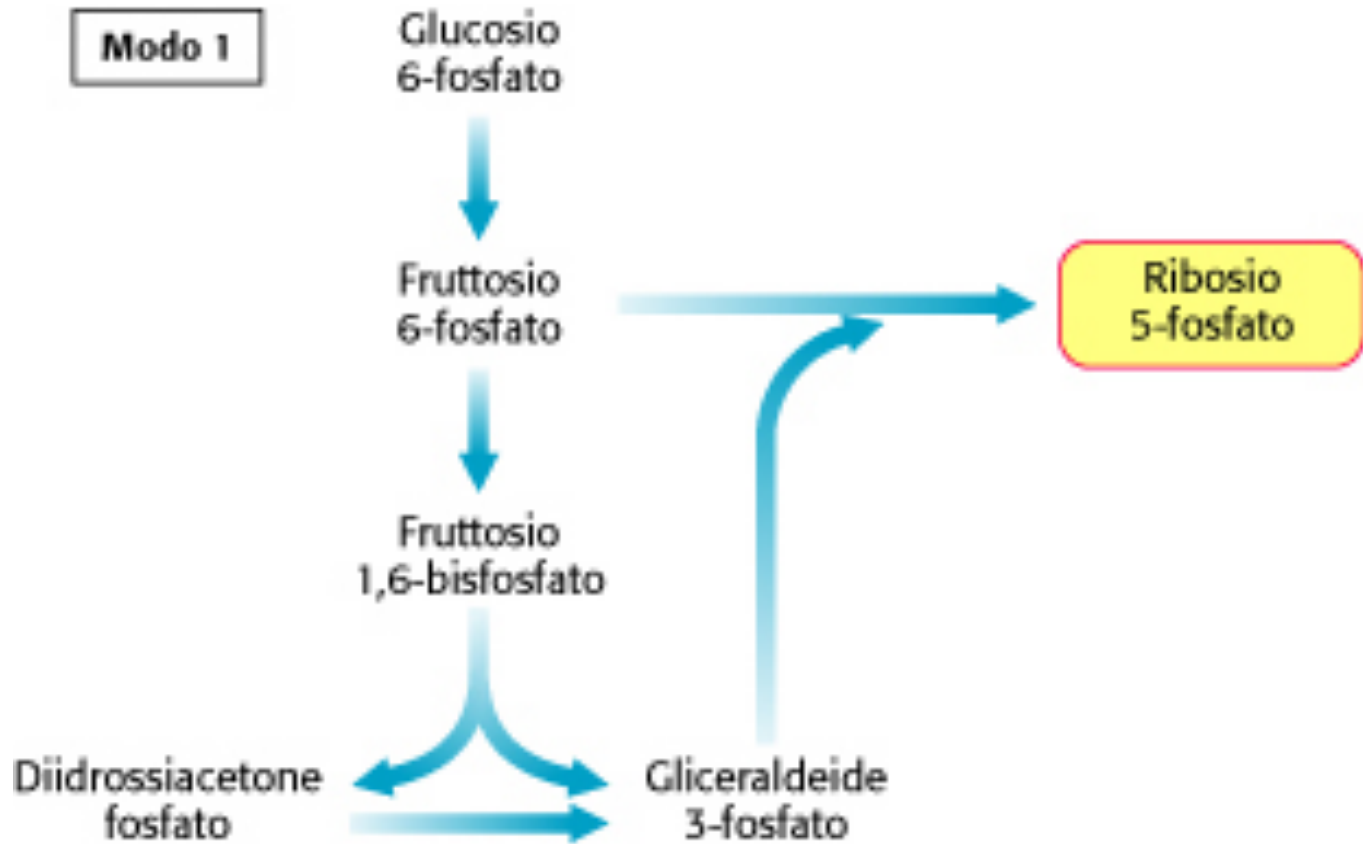
Glicolisi

Gluconeogenesi

Glicolisi

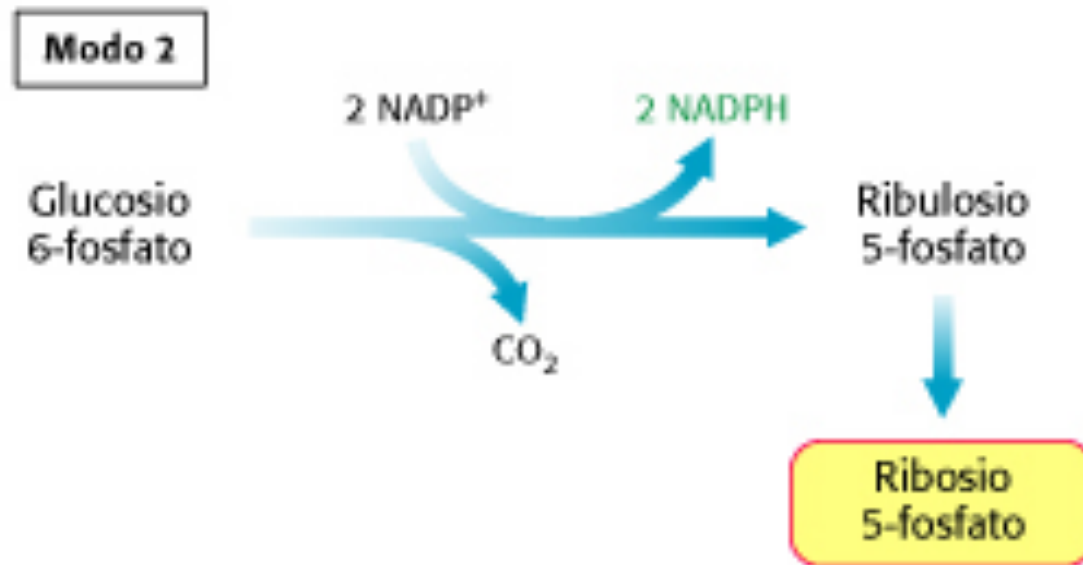
Condizione metabolica 1:

Richiesta di ribosio 5-fosfato ma non di NADPH



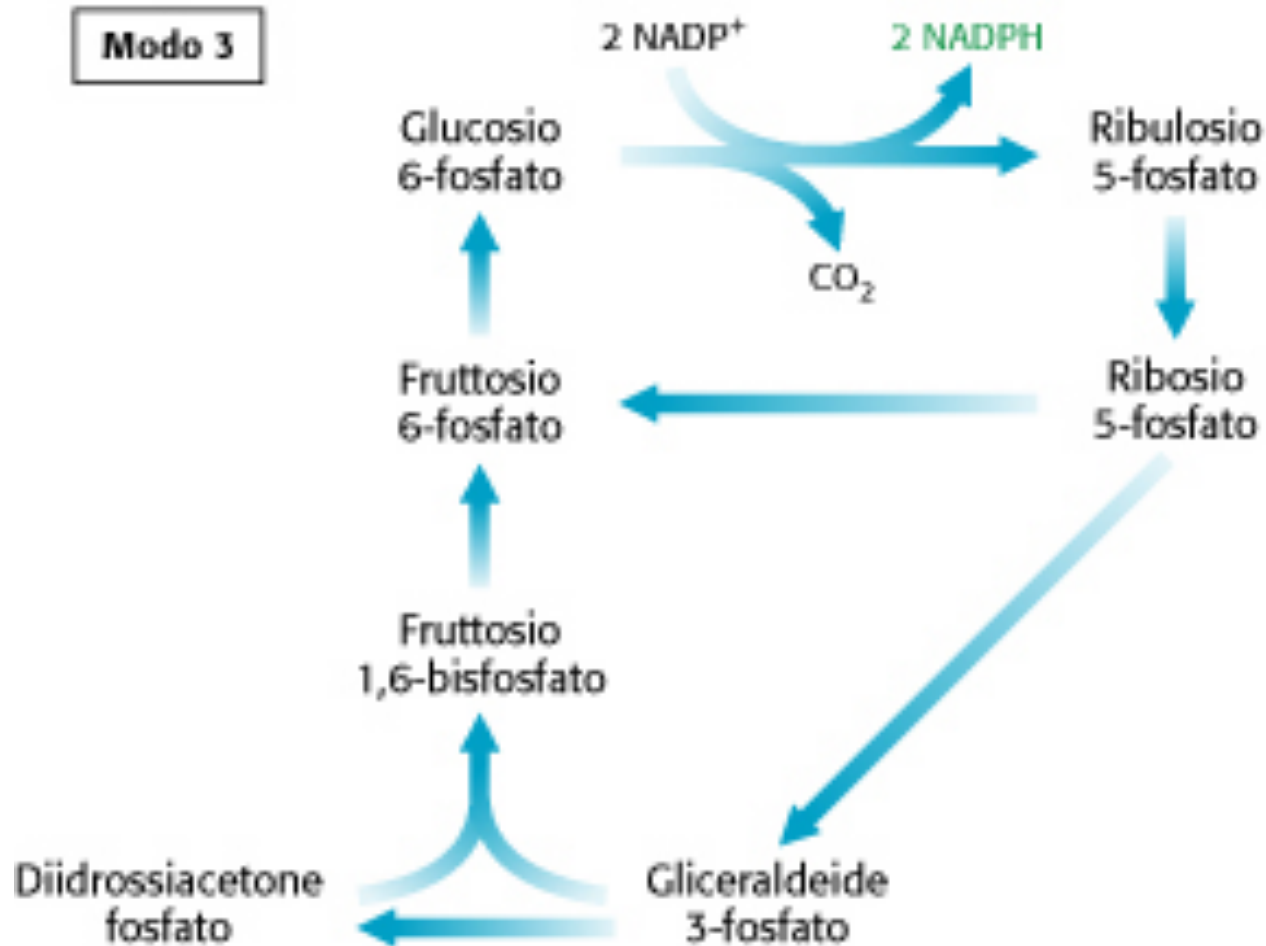
Non serve la parte ossidativa. Viene percorsa in senso inverso la serie di reazioni catalizzate dalle transaldolasi e dalle transchetolasi.

Condizione metabolica 2: Richiesta di ribosio 5-fosfato e di NADPH



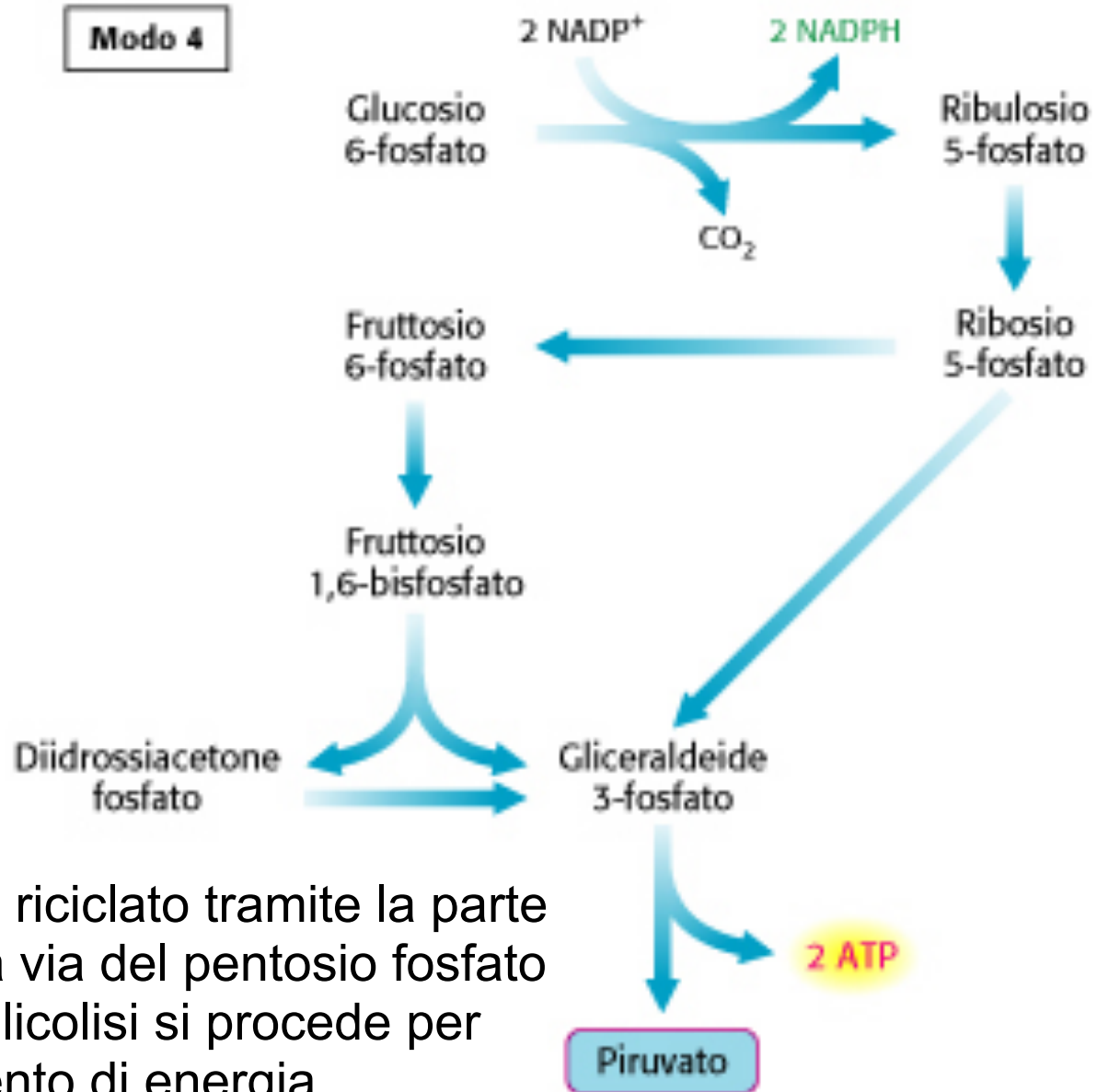
Viene percorsa sola la parte ossidativa senza che si abbia rigenerazione di intermedi dell glicolisi

Condizione metabolica 3: Richiesta di NADPH ma non di ribosio 5P



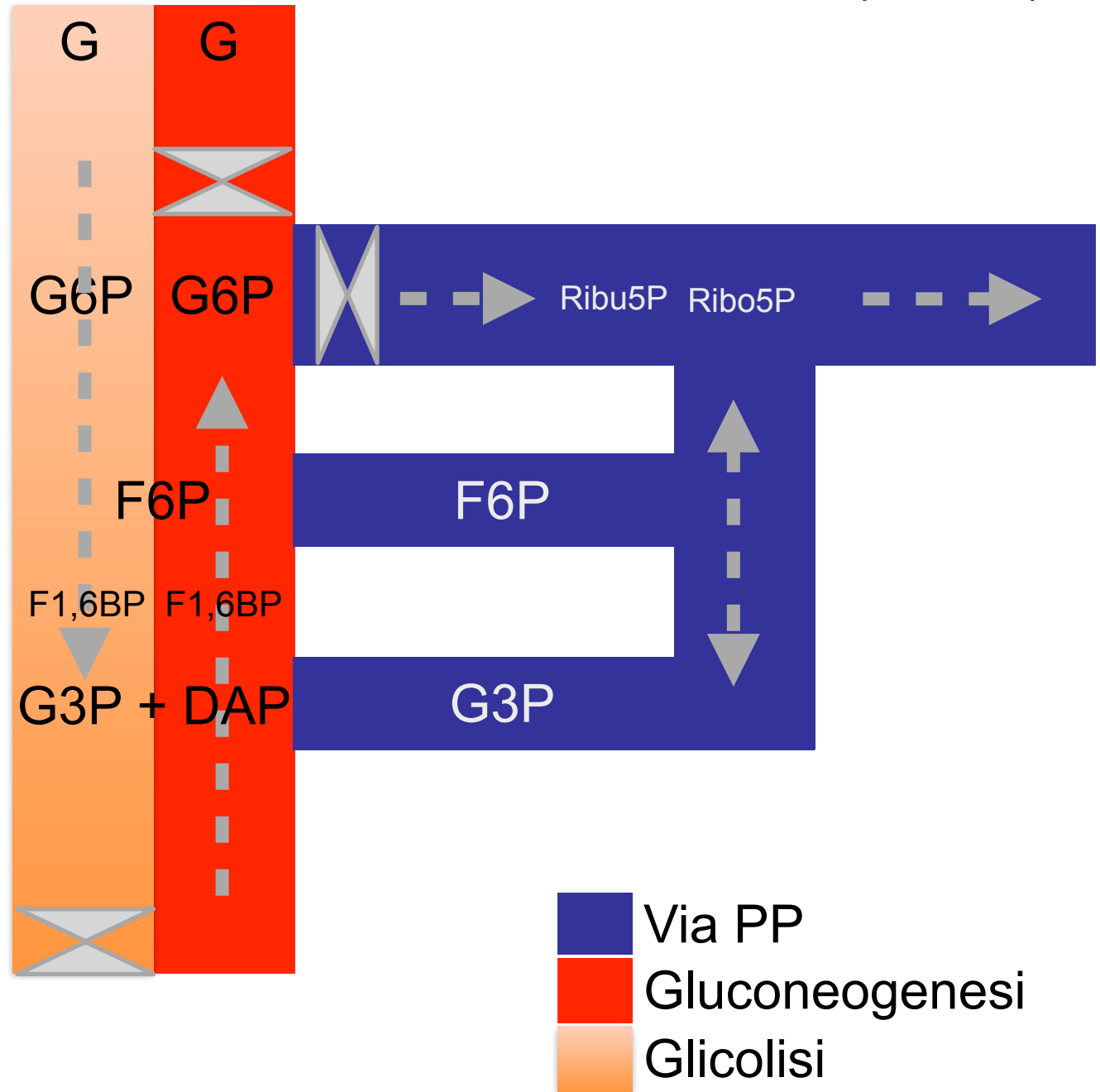
Il ribuloso 5P viene riciclato tramite la parte non ossidativa della via del pentosio fosfato e poi tramite la gluconeogenesi si ritorna a glucosio 6P

Condizione metabolica 4: Richiesta di NADPH e di energia



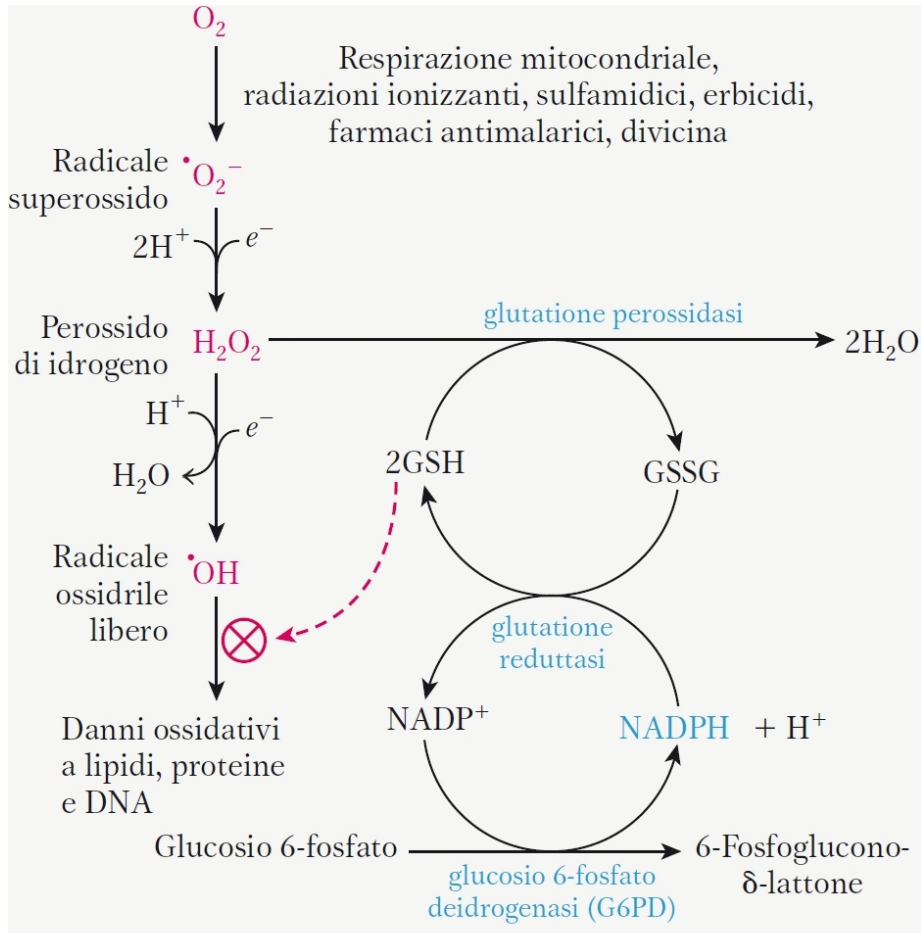
Il ribuloso 5P viene riciclato tramite la parte non ossidativa della via del pentosio fosfato e poi tramite la glicolisi si procede per l'ottenimento di energia

Regolazione dei flussi => punti di controllo / valvole (Enzimi)



Via del pentosio fosfato

Generazione di NADPH - protezione contro agenti ossidanti



Antiossidanti

Oltre al GSH, ci sono altri anti-ossidanti che concorrono a ridurre lo stress ossidativo a cui la cellula è sottoposta:

Vitamina C

Vitamina E

Polifenoli

Acido fenolico

Flavonoidi

Stilbeni

...

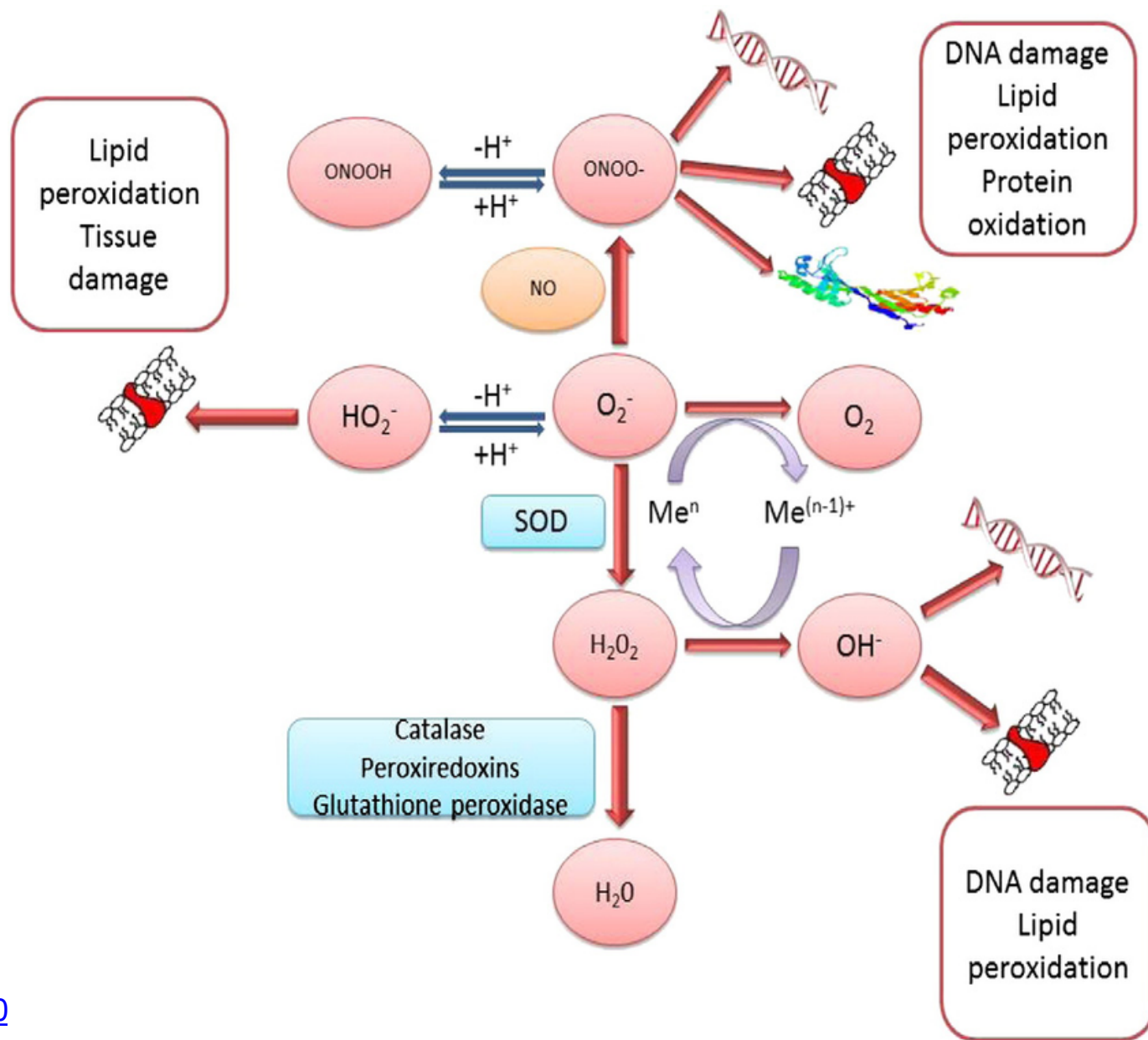
NB:

Dose efficace?

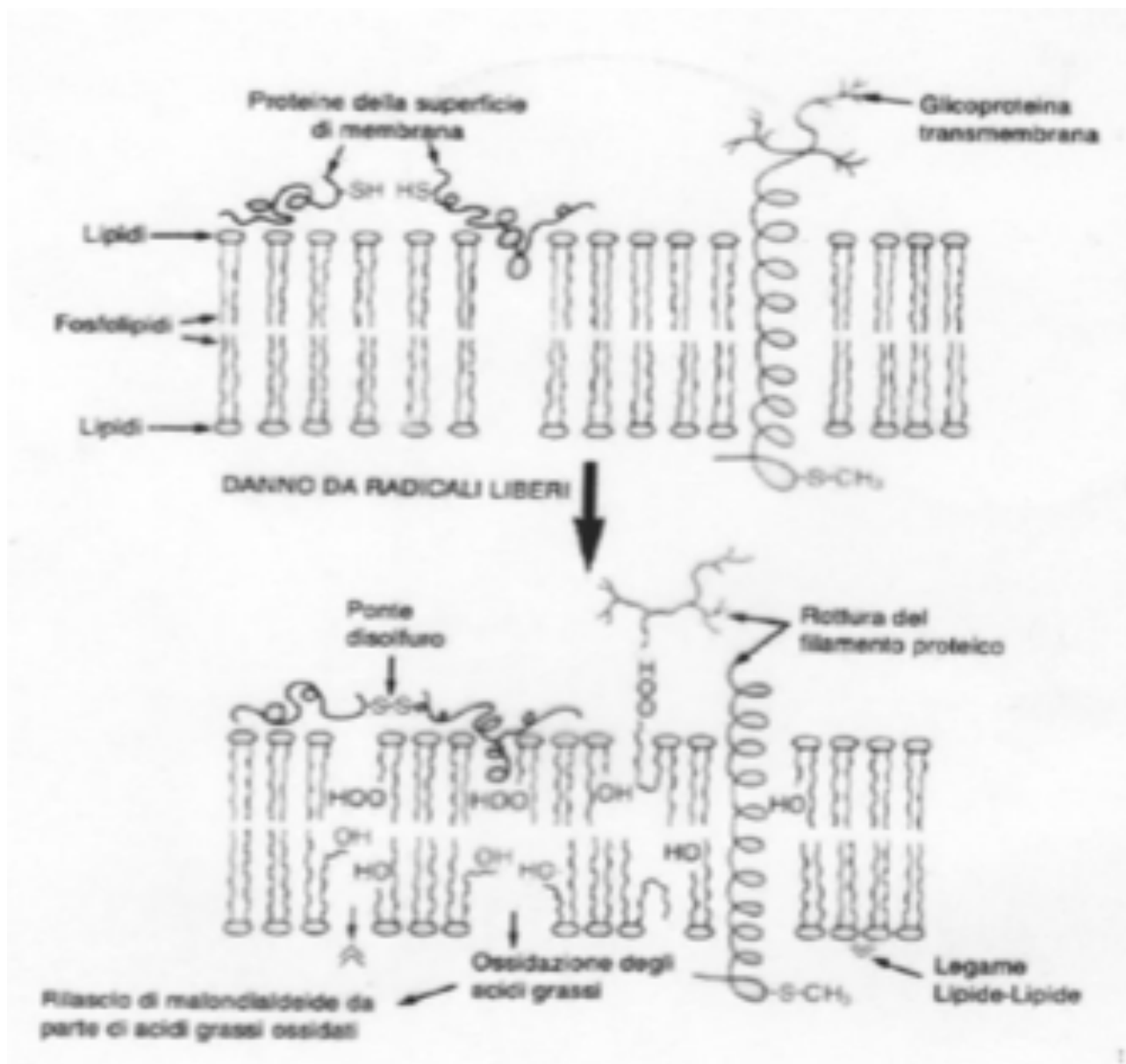
Biodisponibilità?

Assunzione tramite alimentazione vs
Integrazione?

Danni da stress ossidativo



Danni da stress ossidativo

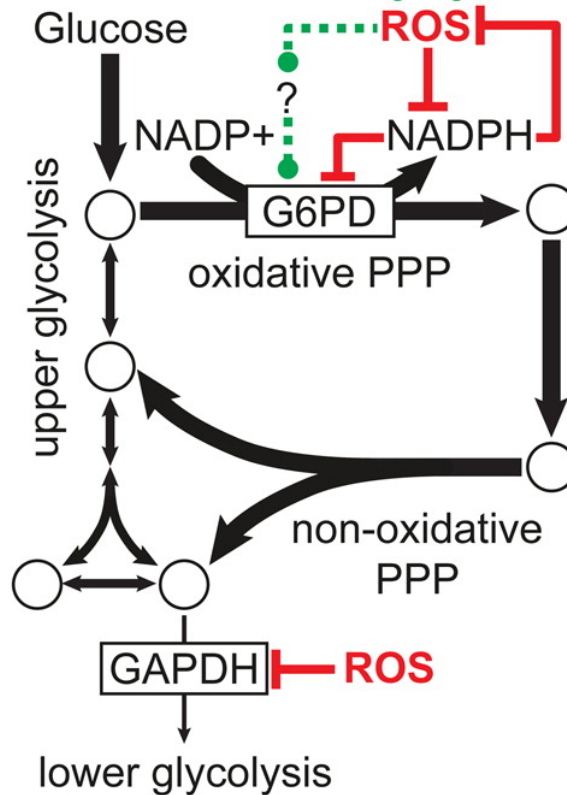
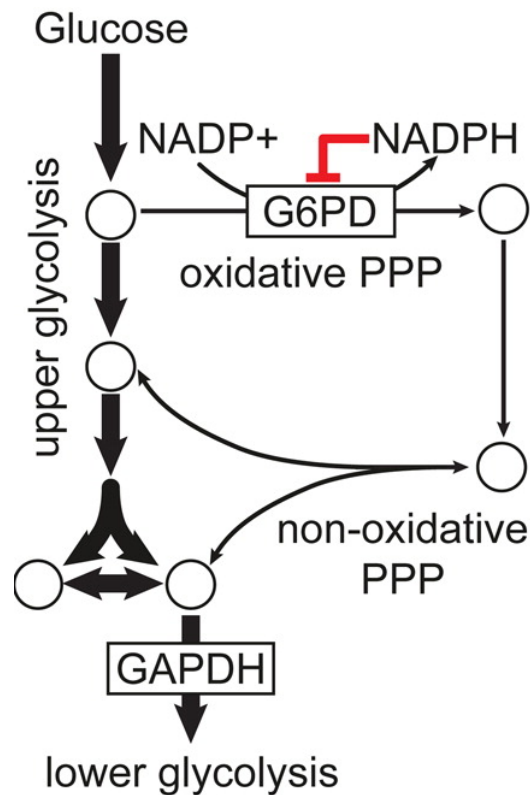
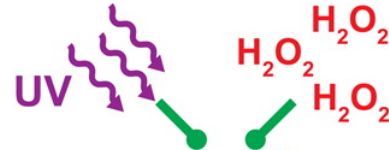


Acute Activation of Oxidative Pentose Phosphate Pathway as First-Line Response to Oxidative Stress in Human Skin Cells.

Molecular. Cell [Volume 59, Issue 3, 2015, 359-371](#)

**unperturbed
metabolic steady state**

oxidative stress



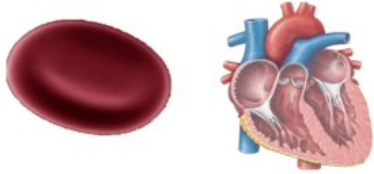


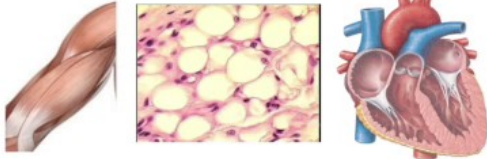
La via del pentosio fosfato subisce un boost in seguito alla formazione di ROS dovuta all'esposizione ai raggi UV. Se sono presenti ROS, il NADPH viene ad essere utilizzato nelle vie che portano alla loro neutralizzazione e quindi la sua concentrazione viene a diminuire, e questo comporta un aumento della PPP. In parallelo, viene fatto in modo che anche il riciclo (la fase non ossidativa) sia attiva andando a rigenerare il glucosio 6P che in questo modo può essere riossidato attraverso PPP.

Glucose flux directly into lower glycolysis

Immediate rerouting of glucose flux into oxidative PPP

Trasportatori del Glucosio

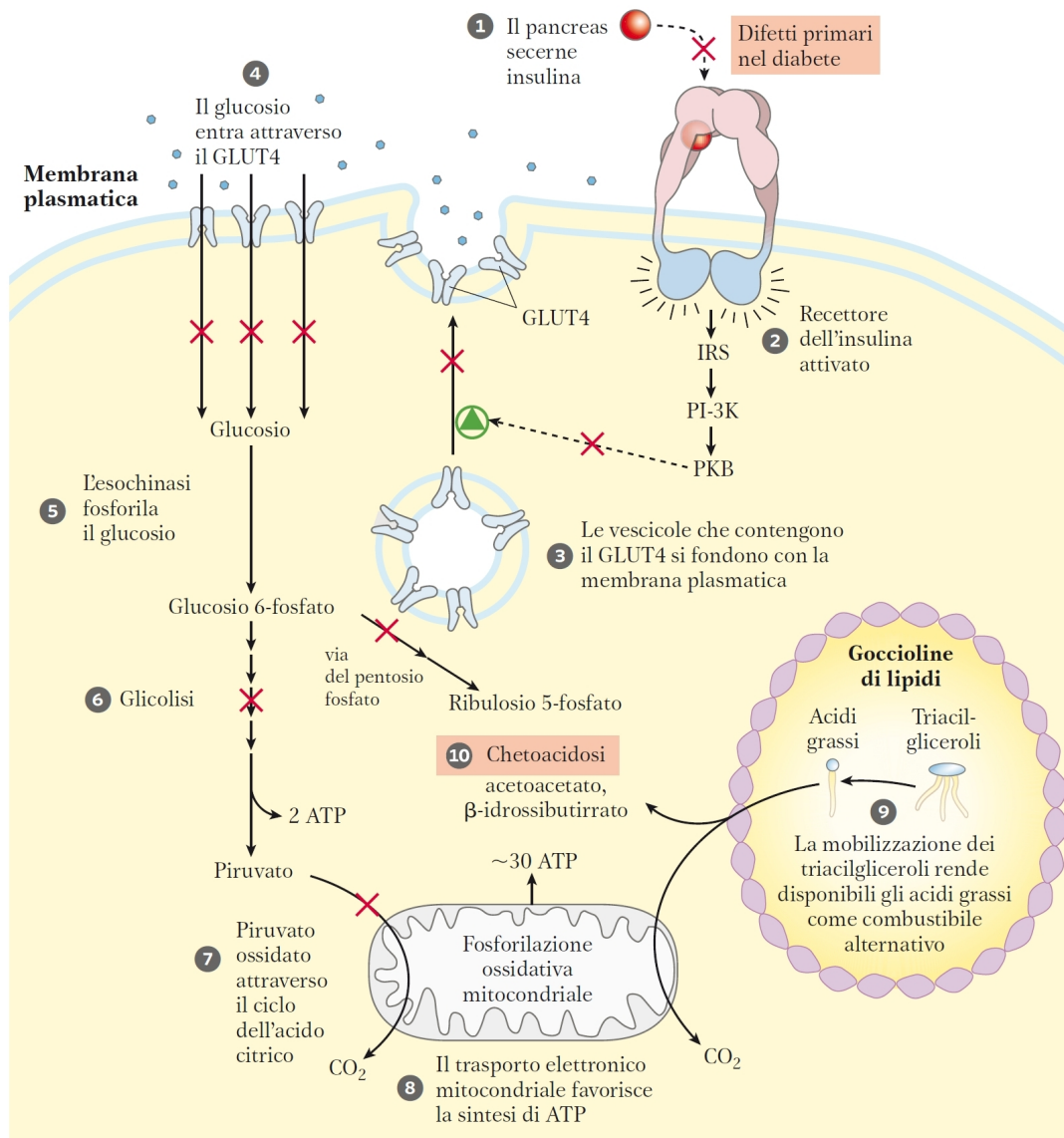
Principale localizzazione

GLUT1	<ul style="list-style-type: none">• Blood• Blood-Brain Barrier• Heart (lesser extent) 	<ul style="list-style-type: none">• Insulin-Independent
GLUT2	<ul style="list-style-type: none">• Liver• Pancreas• Small Intestine 	<ul style="list-style-type: none">• Insulin-Independent• High K_m• Low Affinity
GLUT3	<ul style="list-style-type: none">• Brain• Neurons• Sperm 	<ul style="list-style-type: none">• Insulin-Independent• Low K_m• High Affinity
GLUT4	<ul style="list-style-type: none">• Skeletal Muscle• Adipose Tissue• Heart 	Insulin-dependent

NB: fegato e cervello possono sempre internalizzare il glucosio, anche se il loro trasportatore presenta K_m diverse. Il muscolo, il tessuto adiposo e il cuore presentano un trasportatore insulino-dipendente.

Disponibilità Glucosio e adattamento metabolico

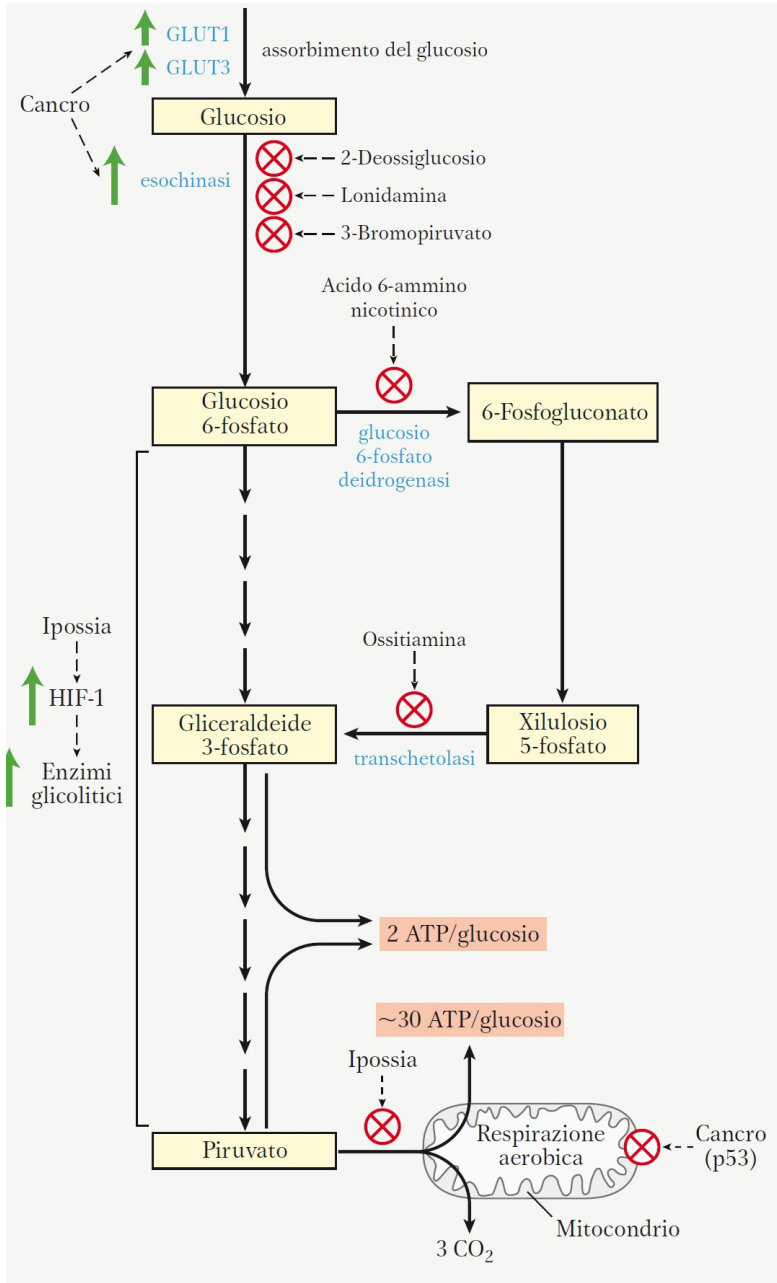
Diabete di tipo 1 (mancanza d'insulina)



Nel tessuto adiposo (ma anche a livello muscolare) l'incapacità di internalizzare il glucosio porta ad un'aumento dell'utilizzo delle riserve di TG e dei FFA che da essi derivano (FFA, free fatty acid). In una condizione di generale scarsità di glucosio, il fegato opera in modo che al cervello sia garantito il nutrimento, ovvero metabolizza gli acidi grassi convertendoli in corpi chetonici, che possono essere utilizzati dalle cellule neuronali per ricavare energia. Ma questo porta ad una acidificazione a causa dell'aceto acetato e beta-idrossibutirrato prodotti dal fegato, condizione che è nota come chetoacidosi, che può portare anche a gravi conseguenze...

Effetto Warburg

Glicolisi e cellule tumorali (targeting)



Cellule tumorali hanno una forte dipendenza dalla glicolisi per una serie di ragioni:

=> In alcuni casi c'è una disfunzione mitocondriale;

=> In altri casi è lo stesso ambiente ipossico a determinare la necessità di provvedere al fabbisogno energetico tramite il metabolismo anaerobico;

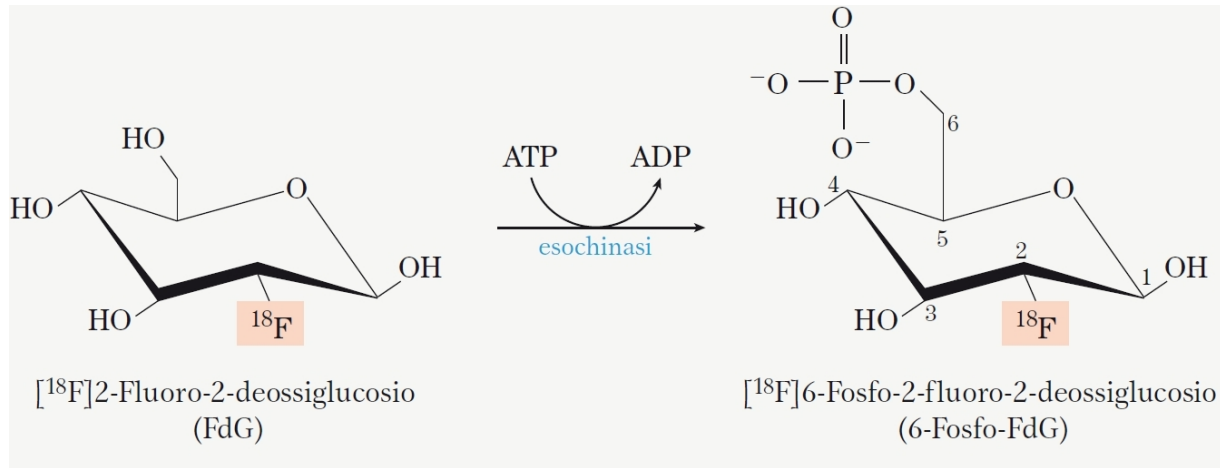
=> In altri casi è una scelta "funzionale" - riprogrammazione metabolica;

Il fatto che dipendano dalla glicolisi implica che deve funzionare ad elevati regimi e questo è ottenibile anche grazie ad un aumento della concentrazione degli enzimi glicolitici.

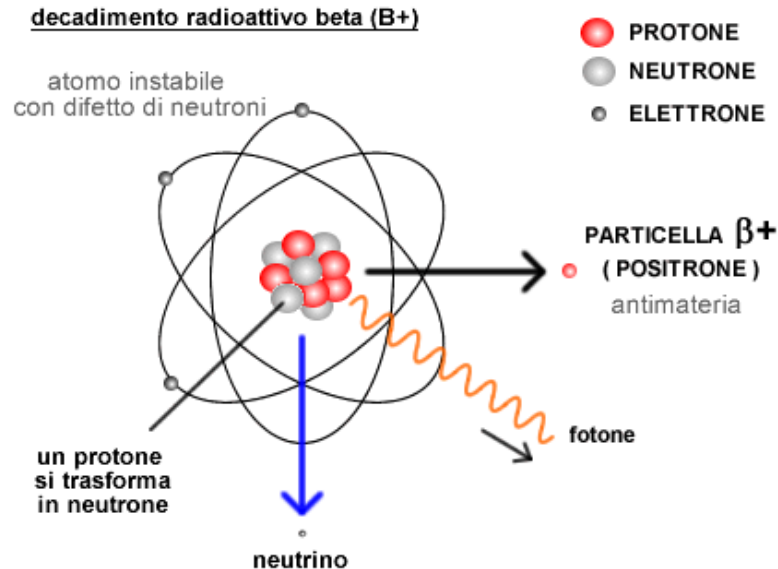
=> strategie atte a colpire la via glicolitica

=> inibitori per enzimi della via glicolitica

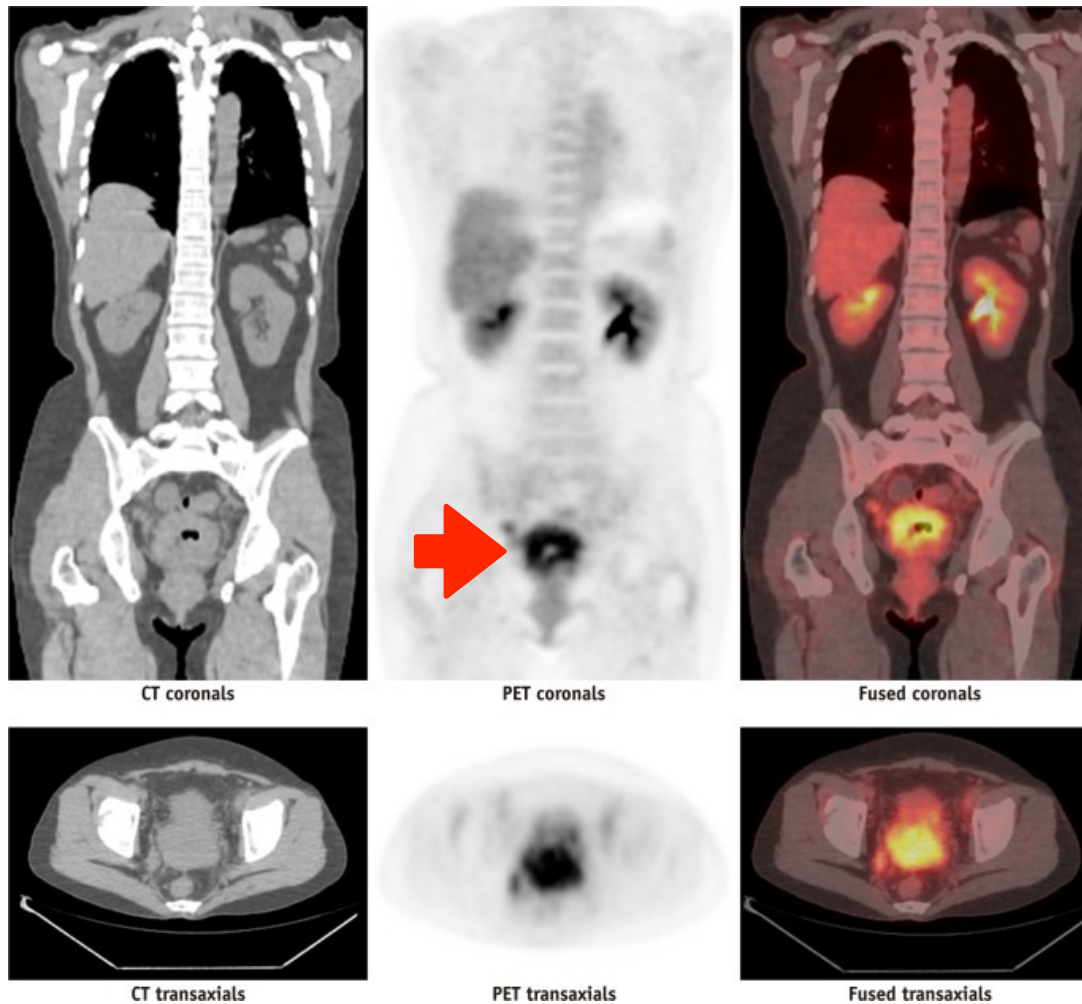
Glicolisi e cellule tumorali (diagnosi)



$^{18}\text{F} \Rightarrow ^{18}\text{O} + e^+ + \nu$ (in pratica un protone diventa un neutrone)
 $e^+ + e^- \Rightarrow 2$ fotoni (annichilazione - alta energia - raggi gamma)



Glicolisi e cellule tumorali (diagnosi)



➔ Massa avida di 2-fluoro 2-deossi-glucosio in zona pelvica posteriore
=> compatibile con massa tumorale a livello della cervice uterina.
(fosforilato non può più uscire dalle cellule)