

# Modulo 8

## Il metabolismo del glucosio: via del pentosio fosfato

CdS in MCdS in Medicina e chirurgia ,  
Odontoiatria e protesi dentaria 2025-26

# Via del pentosio fosfato (o fosfogluconato)

Rappresenta una via **parallela alla glicolisi**, attiva nel **citoplasma di tutte le cellule**.

Utilizza il **Glucosio-6P (G6P)** come precursore per scopi plastici e protettivi piuttosto che energetici.

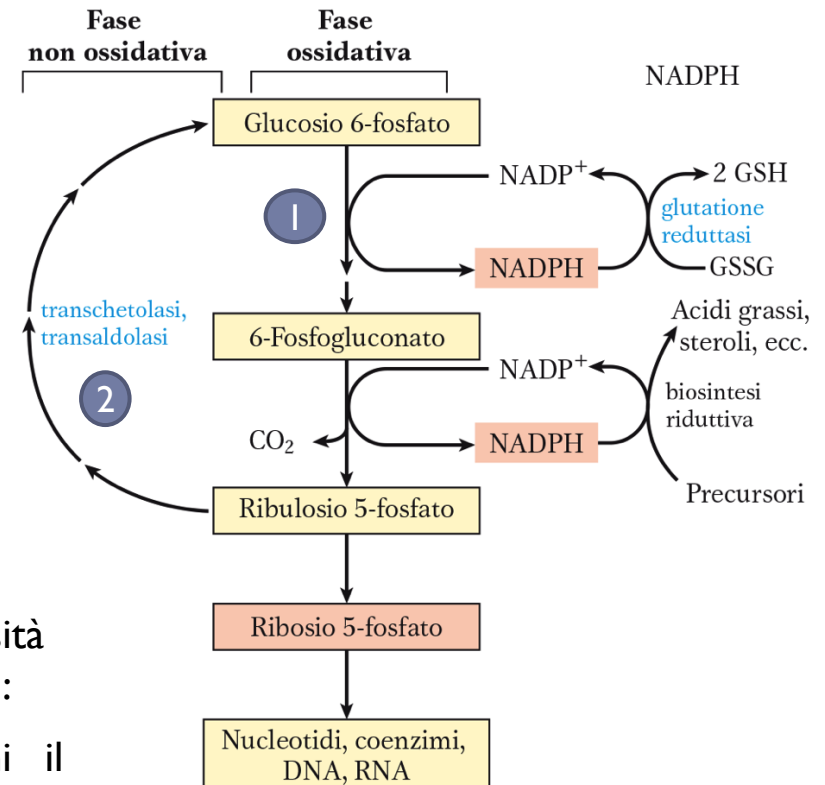
Funzioni principali:

- Produzione di **NADPH**: necessario come donatore di e- nelle **biosintesi riduttive** e nella difesa dallo **stress ossidativo**.
- Sintesi di **ribosio 5-fosfato**: essenziale per la **sintesi di nucleotidi** e quindi di, DNA, RNA e coenzimi (NADH, FADH<sub>2</sub> e Coenzima A).

L'andamento della via dipende dalle necessità momentanee della cellula e si compone di 2 fasi:

1. **Fase ossidativa (irreversibile)**: trasforma in 4 reazioni il G6P in un **pentosio P** e produce 2 molecole di **NADPH**

2. **Fase NON ossidativa (reversibile)**: attraverso 2 enzimi ricicla i **pentosi P** trasformandoli in intermedi della glicolisi. Flessibilità: permette di produrre solo NADPH riciclando tutto il ribosio, o solo ribosio utilizzando gli intermedi della glicolisi a seconda delle necessità.



# Le reazioni ossidative della via del pentosio fosfato

La fase ossidativa consta di 4 reazioni di cui due irreversibili (deidrogenazioni) e regolate.

1. **Glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD)**: ossida il **Glc6P** → **6-fosfoglucono-δ-lattone** un estere ciclico (lattone), utilizzando il **NADP+** come accettore di e-.

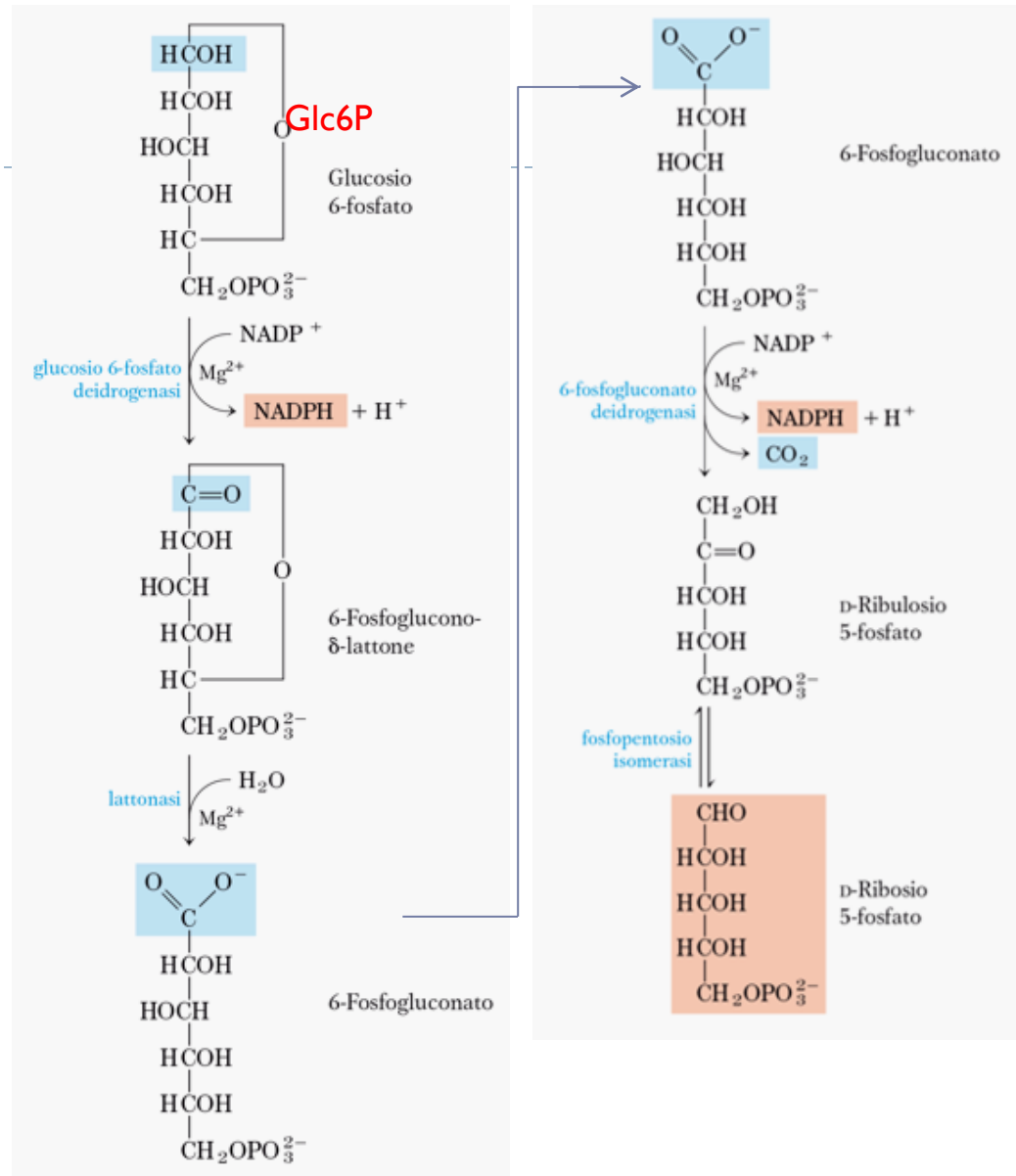
2. **lattonasi (idrolasi)**: catalizza l'apertura dell'anello convertendolo nel derivato acido lineare del glucosio, **6-fosfogluconato**.

3. **6-fosfogluconato DH** provoca una ossidazione seguita da decarbossilazione. Il chetone sul C3 favorisce la decarbossilazione producendo **D-ribulosio 5P**

4. **fosfopentoso isomerasi**: converte il chetoso (ribulosio) nell'aldoso corrispondente: il **D-ribosio 5P**.

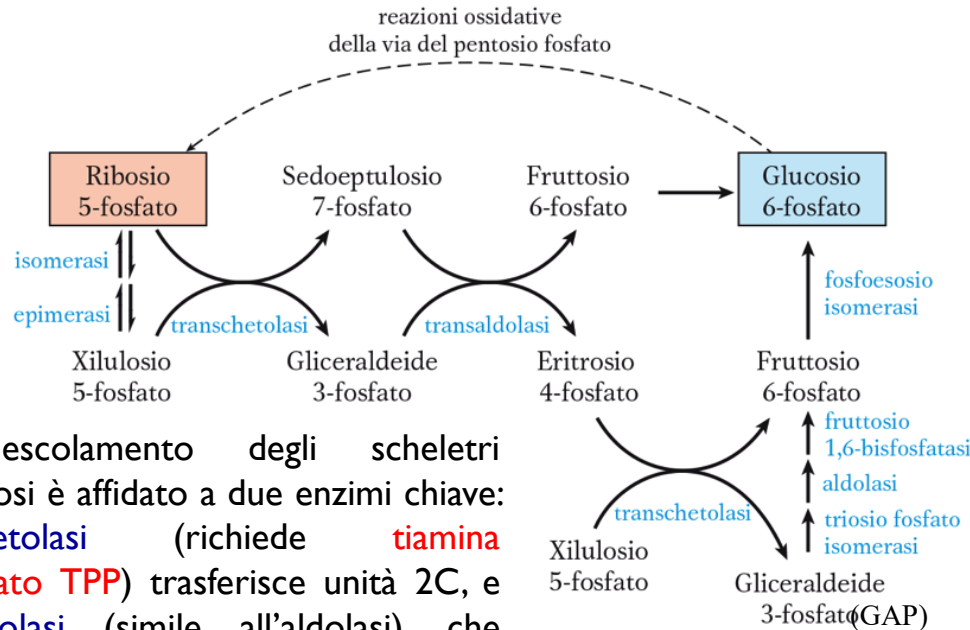
La via del pentosio fosfato potrebbe terminare con questi 2 prodotti.

Bilancio della fase ossidativa: mostra come l'energia dell'ossidazione del carbonio venga conservata come potere riducente:



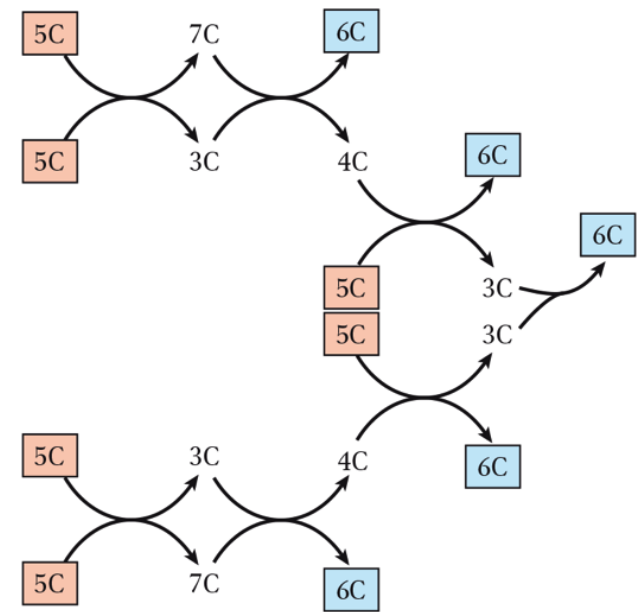
# Fase non ossidativa: riciclaggio dei pentosi fosfato

Serie di **reazioni reversibili** che permette alla cellula di adattare la produzione di metaboliti in base alle proprie esigenze del momento (es. priorità al NADPH rispetto al Ribosio). Nei tessuti con bassa attività mitotica (che non necessitano di grandi quantità di Ribosio-5P per il DNA), i pentosi vengono riconvertiti in intermedi glicolitici per essere "bruciati" o trasformati in Glc6P.



Il rimescolamento degli scheletri carboniosi è affidato a due enzimi chiave: **transchetolasi** (richiede **tiamina pirofosfato TPP**) trasferisce unità 2C, e **transaldolasi** (simile all'aldolasi), che scambia unità tricarboniose.

Attraverso scambi successivi, la cellula può "smontare" i pentosi (C5) per ricostruire esosi (**Fru6P**) e triosi (**GAP**). **La via funziona in entrambi i sensi**: se la cellula ha bisogno di solo **Ribosio 5P**, lo può produrre partendo dagli intermedi della glicolisi.

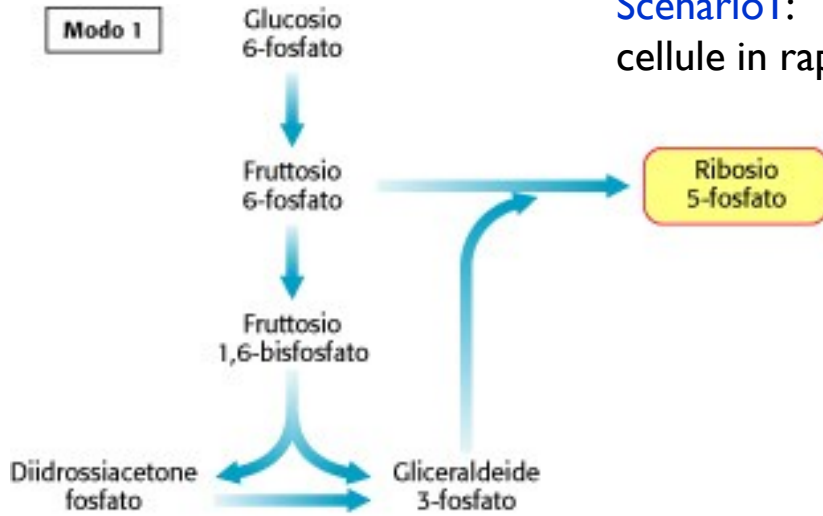


Equazione del riciclo completo: da 6 pentosi-P ( $6 \times 5C = 30C$ ) si ottengono 5 esosi-P ( $5 \times 6C = 30C$ ).

# Flussi alternativi: la flessibilità della via del pentosio fosfato

La via è un sistema modulare: a seconda delle necessità di Ribosio-5P, NADPH o ATP, la cellula attiva percorsi differenti.

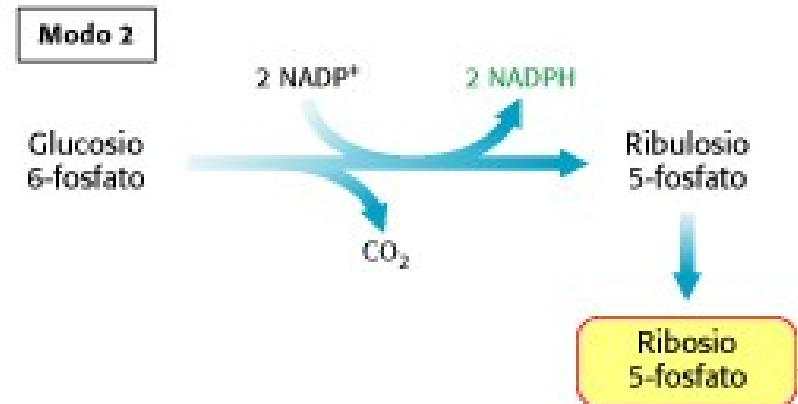
**Scenario 1:** Richiesta di **ribosio 5-fosfato** ma non di **NADPH** (Es. cellule in rapida divisione).



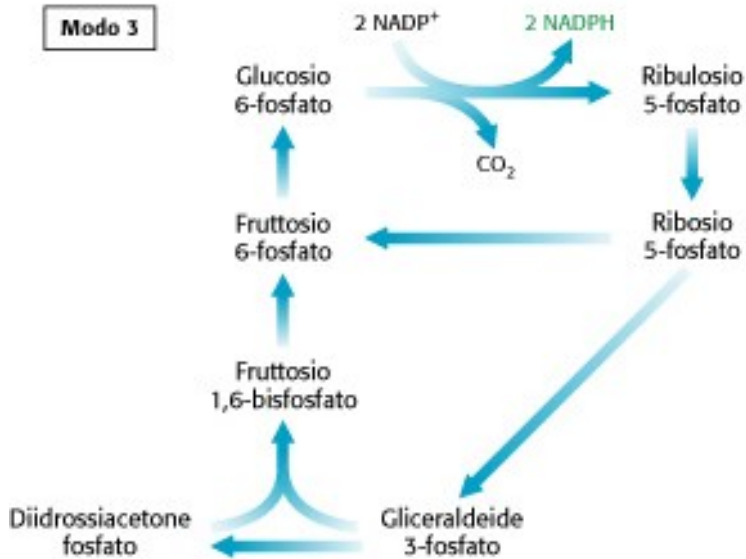
La parte ossidativa viene saltata. La via del pentosio fosfato reversibile viene percorsa in senso inverso allo scopo di produrre **ribosio 5P**, a partire da intermedi della glicolisi (**gliceraldeide-3P**, e **fruttosio 6P**) attraverso le reazioni catalizzate dalle transaldolasi e dalle transchetolasi (funzione collaterale della glicolisi).

**Scenario 2:** richiesta sia di **ribosio 5-fosfato** che di **NADPH**

Viene percorsa solo la parte ossidativa della via con produzione bilanciata di 2 **NADPH** e 1 **ribosio 5P**. La fase non ossidativa non viene attivata.



# Flussi alternativi della via del pentosio fosfato



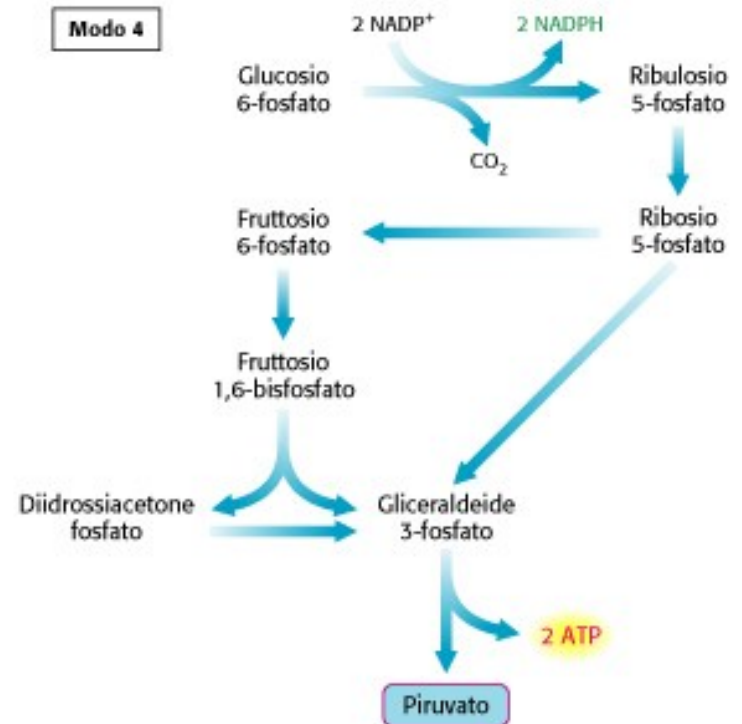
**Scenario 3:** Richiesta di solo **NADPH**. Esempio: sintesi di acidi grassi in tessuti che non si dividono.

Il **ribuloso 5P** viene interamente riciclato tramite la fase non ossidativa della via in intermedi glicolitici, i quali vengono riconvertiti in Glc6P (gluconeogenesi) per ricominciare il ciclo.

**Scenario 4:** Richiesta di **NADPH** e di **ATP**

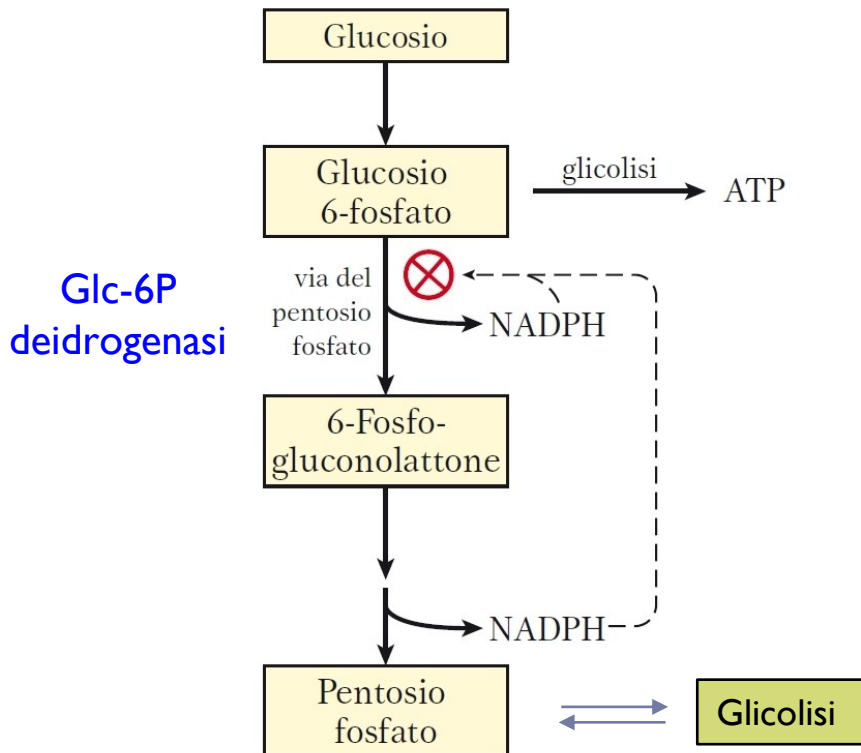


Integrazione con la glicolisi energetica. Il Glc6P percorre la fase ossidativa per produrre NADPH, i pentosi risultanti viene riciclati in Fru6P e GAP che proseguono lungo la glicolisi fino a piruvato.



# Regolazione della via del pentosio fosfato

Il destino del **Glc6P** è regolato finemente per bilanciare la glicolisi e la produzione di NADPH in base allo stato energetico e biosintetico della cellula.



Il principale punto di controllo è l'enzima **glucosio 6P DH (G6PD)** che catalizza la prima tappa irreversibile.

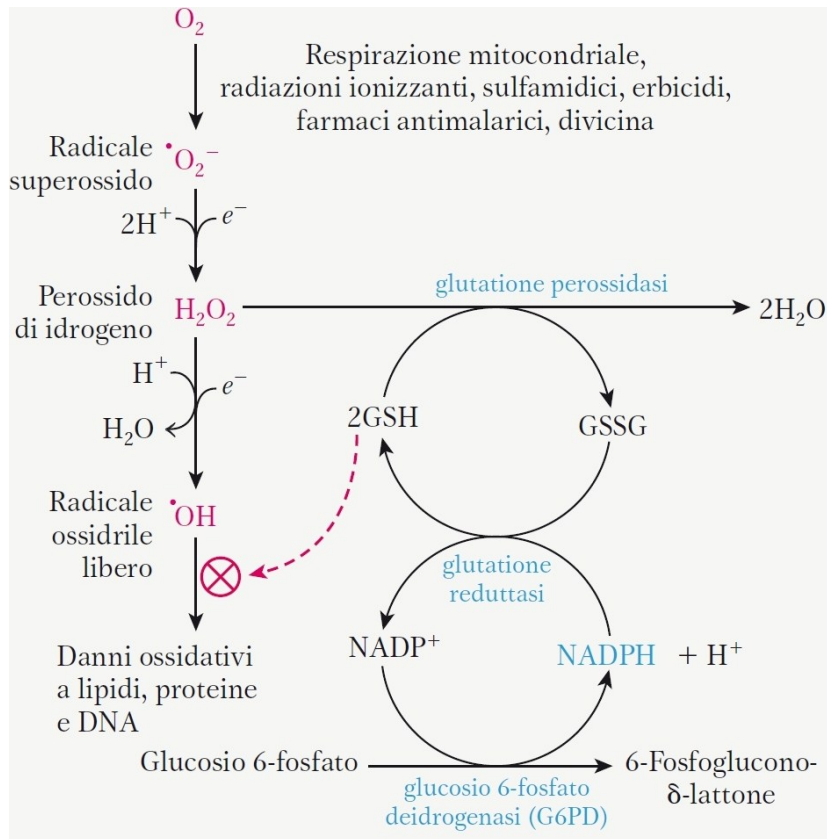
Elevate concentrazioni di **NADPH** inibiscono allostericamente l'enzima.

Attivazione: quando il consumo di NADPH aumenta (es. durante la sintesi di grassi), il calo della sua concentrazione "de-reprime" l'enzima, riattivando istantaneamente il flusso.

Fase non ossidativa: La direzione delle reazioni è regolata esclusivamente dal quoziente di reazione **Q** (azione di massa). È una fase "passiva" che risponde alle fluttuazioni degli intermedi glicolitici.

**Xilulosio 5P** è anche una molecola regolatrice con significato di «segnale di abbondanza». Coordina la via del pentosio fosfato con la glicolisi e la sintesi di acidi grassi (vedi di seguito).

# NAPDH e protezione dallo stress ossidativo

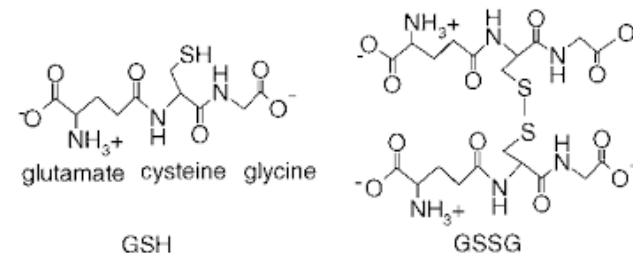


Il **NAPDH** prodotto dalla via del pentosio P serve anche al sistema del **glutathione**, il principale mezzo di **protezione delle cellule dallo stress ossidativo**.

Stress Ossidativo: si verifica quando la produzione di ROS (Reactive Oxygen Species) supera la capacità antiossidante della cellula. I principali ROS: radicale superossido  $\cdot O_2^-$ , perossido di idrogeno  $H_2O_2$  e radicale ossidrile  $\cdot OH$ .

Il glutathione esiste in 2 forme: 1) **GSH** (ridotto) la forma che neutralizza i radicali liberi.

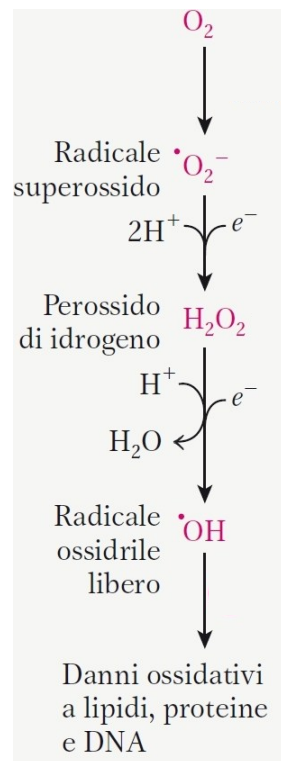
2) **GSSG** (glutathione ossidato) formato da due molecole di glutathione ossidate da un ponte disolfuro.



Ciclo di protezione: 1) **glutathione perossidasi** riduce  $H_2O_2$  ossidante in  $H_2O$  innocua ossidando GSH a GSSG. 2) **glutathione reduttasi** ripristina GSH a partire da GSSG in una reazione che richiede **NAPDH** come donatore di  $e^-$  alimentata da NAPDH.

# La rete dei sistemi antiossidanti:

Oltre al glutatione, la cellula utilizza una complessa rete di molecole endogene ed esogene per neutralizzare lo stress ossidativo.



Antiossidanti Liposolubili: **Vitamina E** ( $\alpha$ -tocoferolo): protegge le membrane cellulari dalla perossidazione lipidica (reazioni a catena che danneggiano i fosfolipidi).

Antiossidanti Idrosolubili: **Vitamina C** (Acido Ascorbico): agisce nel citosol e nei liquidi extracellulari. È fondamentale per rigenerare la Vitamina E ossidata. Viene rigenerata dal glutatione e quindi è necessario NADPH.

Sintesi della gerarchia di riduzione: **NADPH**  $\rightarrow$  Glutatione  $\rightarrow$  Vitamina C  $\rightarrow$  Vitamina E  $\rightarrow$  Radicale Libero (ROS)

Antiossidanti Alimentari (**Polifenoli**): Flavonoidi e Acidi Fenolici: Molecole di origine vegetale che chelano i metalli ( $Fe^{2+}$ ) e neutralizzano direttamente i radicali liberi. Si trasformano in composti stabili che vengono eliminati.

Enzimi Protettivi Complementari: **Superssido Dismutasi (SOD)**: Trasforma l'anione superossido in perossido d'idrogeno. **Catalasi**: Decompone rapidamente grandi quantità di  $H_2O_2$  in acqua e ossigeno (vedi modulo fosforilazione ossidativa).

# Malattie metaboliche associate alla via del pentosio fosfato

---

Le alterazioni della via dei pentosio fosfati hanno gravi ripercussioni sulla stabilità cellulare e sulle funzioni del sistema nervoso.

Deficit di **Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi** (Favismo): disturbo enzimatico ereditario più comune al mondo:

Meccanismo: Mutazioni del gene G6PD portano a varianti enzimatiche instabili o con emivita ridotta.

Effetto:  $\downarrow$  G6PD  $\rightarrow$   $\downarrow$  NADPH  $\rightarrow$   $\downarrow$  GSH (glutazione ridotto).

**Gli eritrociti**, privi di mitocondri, dipendono esclusivamente dalla via dei pentosi per produrre **NADPH**. Senza GSH, i ROS causano la perossidazione dei lipidi di membrana  $\rightarrow$  crisi emolitiche scatenate da stress ossidativo esogeno (es. ingestione di fave, farmaci antimalarici o sulfamidici)  $\rightarrow$  La rottura delle membrane porta a un'emolisi acuta.

Sindrome di **Wernicke korsakoff**: Un grave disordine neurologico legato alla fase non ossidativa della via. Dovuta a **deficienza di tiamina** (vit. B1) spesso legata ad alcolismo cronico, e malnutrizione severa. Una concomitante mutazione della **transchetolasi**, che riduce l'affinità dell'enzima per la **TPP**, aggrava i sintomi. Il rallentamento del metabolismo glucidico nel cervello causa confusione mentale, atassia (difficoltà motoria) e disfunzioni oculomotorie, evolvendo spesso in perdita di memoria a breve termine (psicosi di Korsakoff).

