



# Via del pentosio fosfato

---

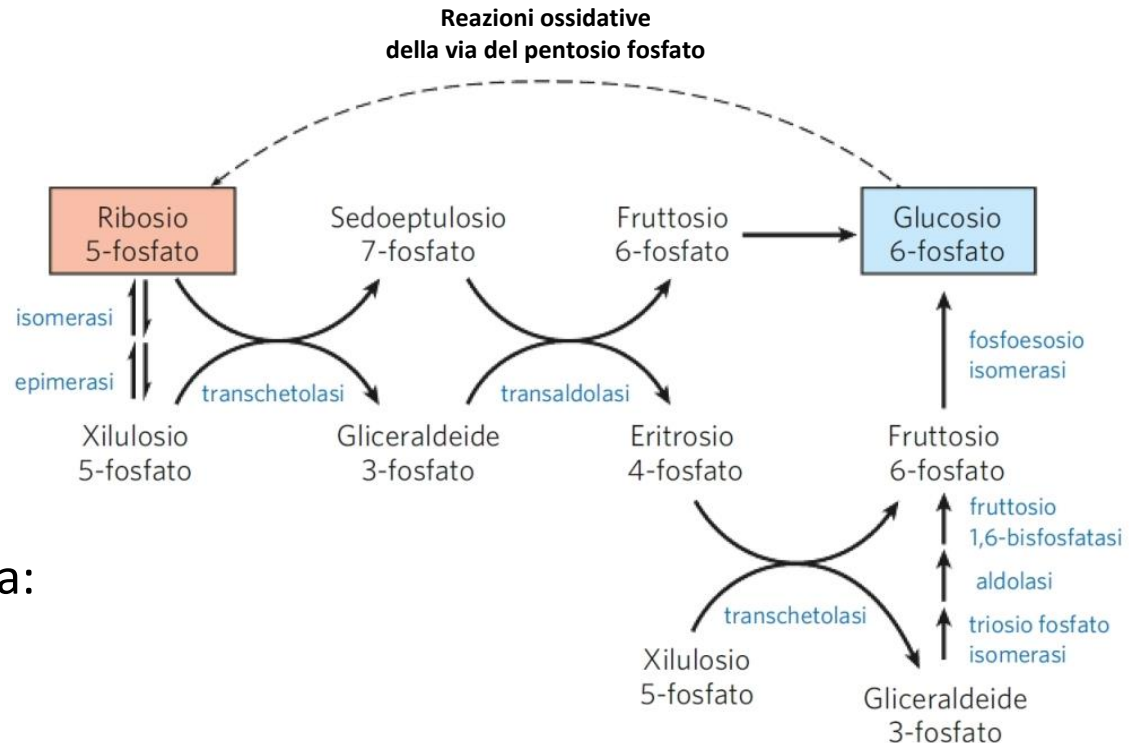


# Via del pentosio fosfato

Una via del metabolismo del glucosio finalizzata alla produzione di zuccheri a cinque atomi di carbonio e NADPH.

Il NADPH è l'agente riducente nelle biosintesi.

È una via che avviene nel citosol di tutte le cellule.



Altri nomi alternativi della via:

Via del fosfogluconato;

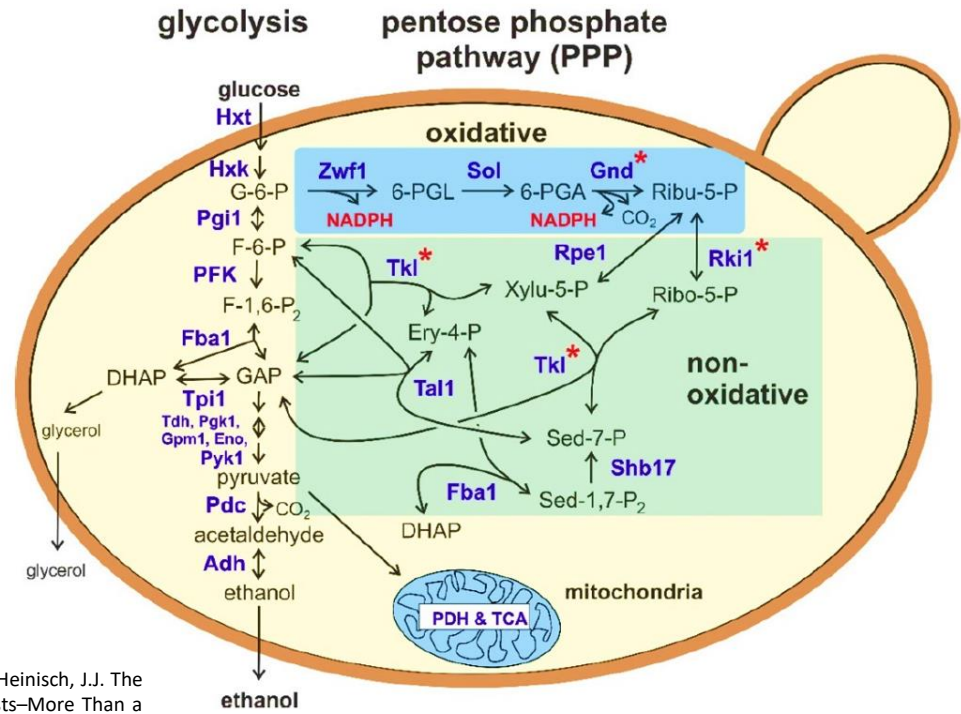
Shunt dei pentosi;

Shunt dell'esoso monofosfato.

È un processo metabolico citosolico;

Sfrutta il glucosio per produrre ribosio 5-fosfato ed equivalenti riducenti in forma di NADPH;

È la via con cui i pentosi entrano nel metabolismo.



Bertels, L.-K.; Fernández Murillo, L.; Heinisch, J.J. The Pentose Phosphate Pathway in Yeasts—More Than a Poor Cousin of Glycolysis. *Biomolecules* 2021, 11, 725

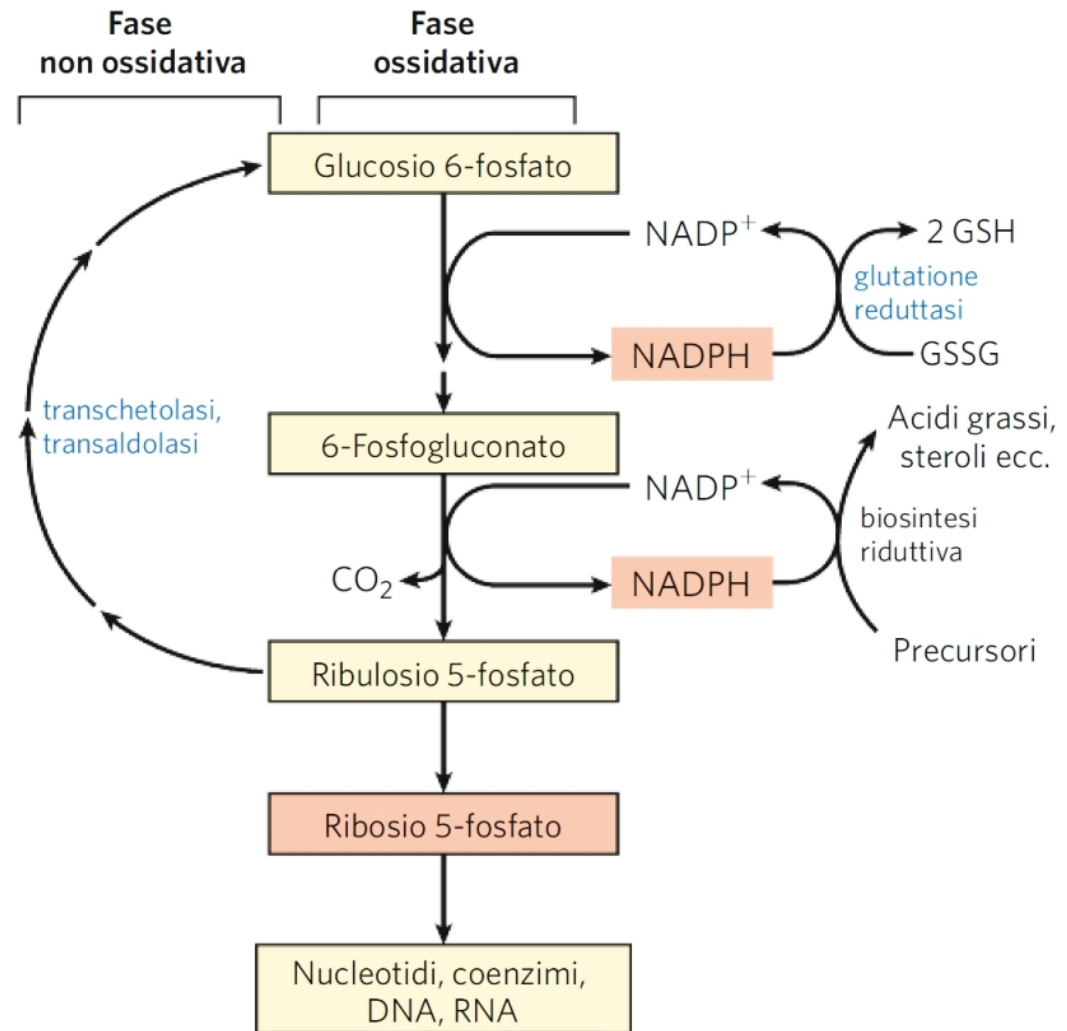
Ribosio 5-fosfato → Sintesi di RNA, DNA, ATP..., NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD, Coenzima A.

NADPH → Biosintesi di: acidi grassi, steroli (ergosterolo), nucleotidi.

Detossificazione: riduzione del glutatione ossidato; citocromo p450 monoossigenasi.

Si realizza in due fasi: ossidativa, che genera NADPH e non ossidativa con l'interconversione degli zuccheri.

# Schema generale della via del pentosio fosfato

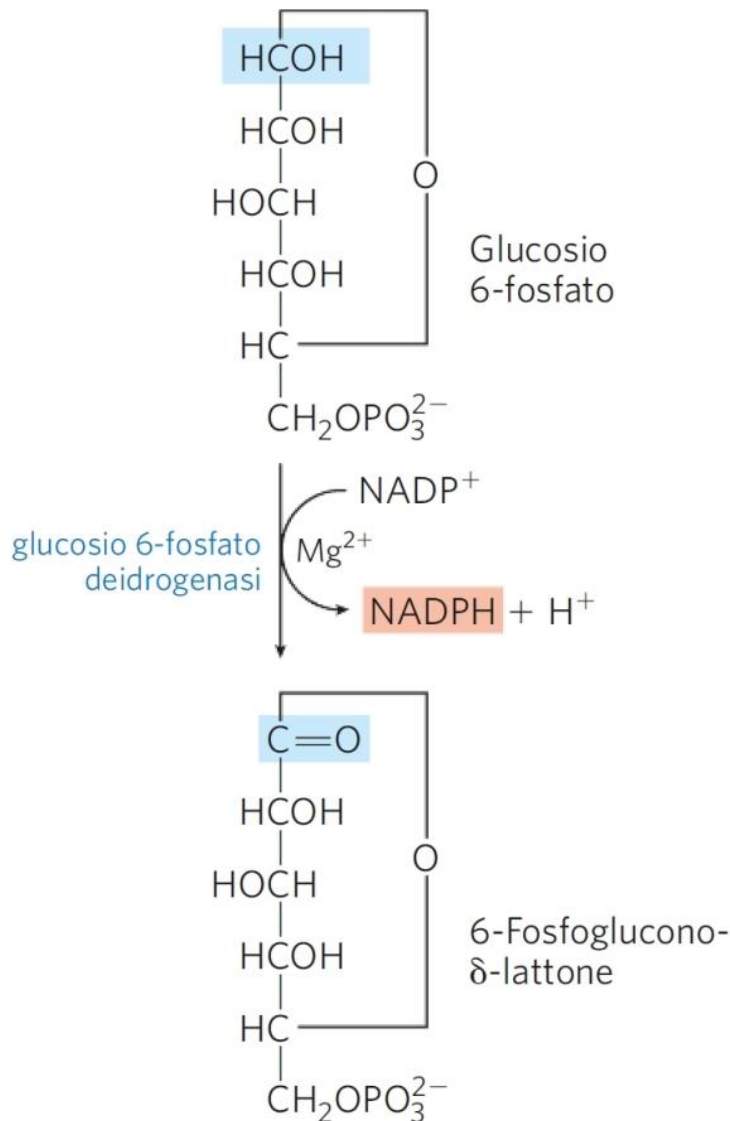


La fase ossidativa produce pentosio fosfato e NADPH

La fase non ossidativa ricicla i pentosi fosfato in glucosio 6- fosfato



# Prima fase : Ossidativa



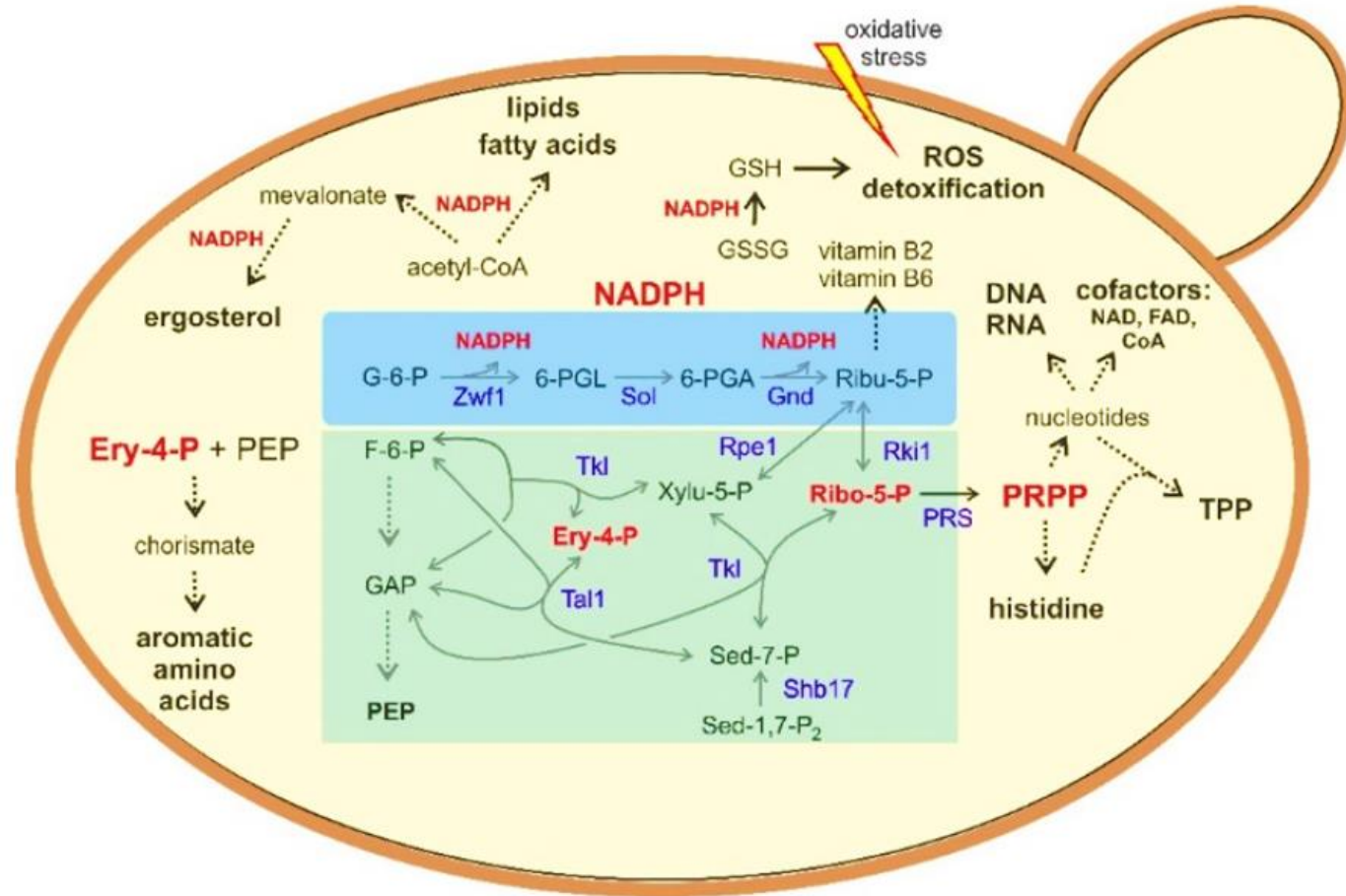
Ossidazione del glucosio-6-P:  
enzima **glucosio-6-P-deidrogenasi**.

Il glucosio-6-P viene ossidato in 6-fosfogluconolattone con la concomitante riduzione di una equivalente quantità di  $\text{NADP}^+$  a  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .

In questa deidrogenazione vengono eliminati  $2\text{H}^+$  dal C1 del G-6-P e trasferiti al  $\text{NADP}^+$ , con formazione del doppio legame  $\text{C=O}$  sul C1 del 6-fosfogluconolattone e di  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .

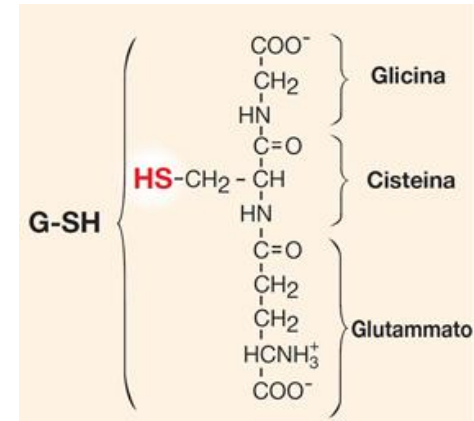
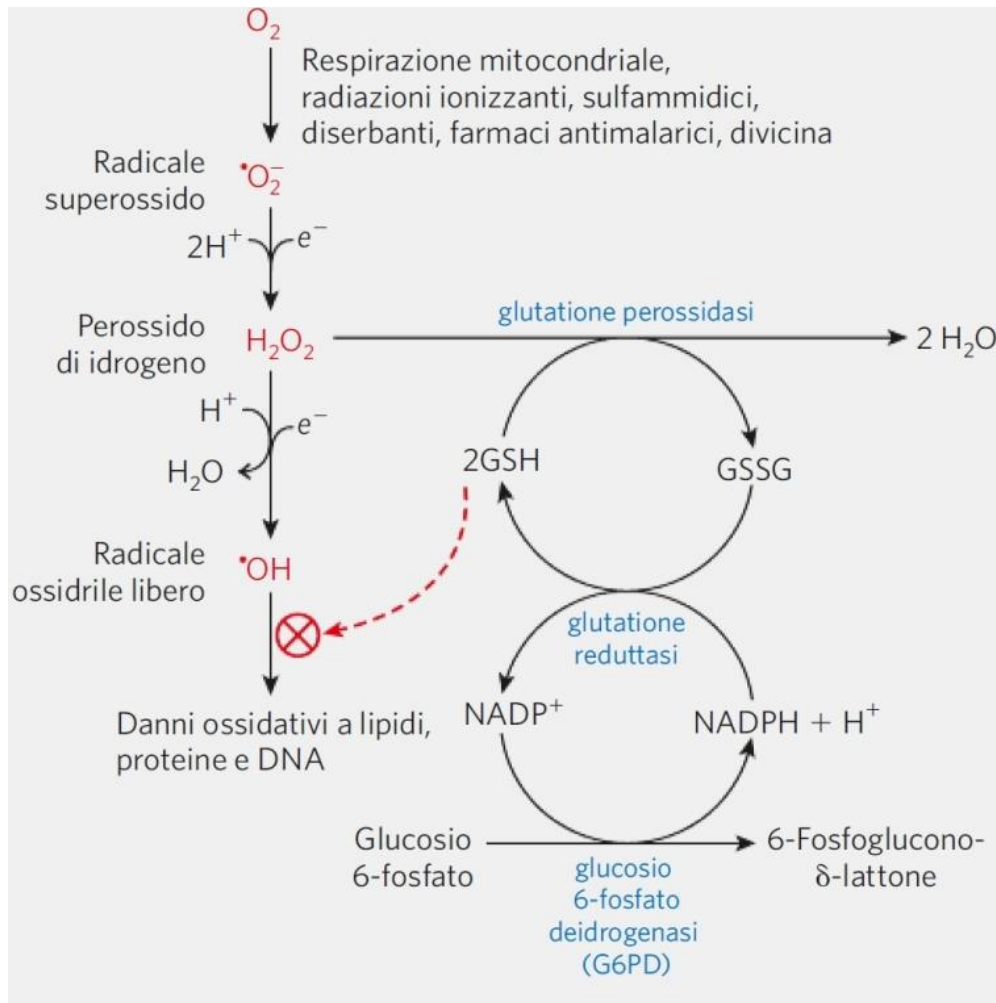
la prima reazione è l'ossidazione del glucosio 6 fosfato a 6 fosfoglucono  $\delta$  lattone (un estere intramolecolare) catalizzata dalla glucosio 6 fosfato deidrogenasi. È la prima reazione a generare NADPH per fornire un potere riducente per la sintesi degli acidi grassi e lipidi e per la riduzione del glutatione, necessario per la disintossicazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Nel *S. cerevisiae*, la glucosio 6 fosfato deidrogenasi, sembra essere un tetramero nella forma attiva, la dissociazione in dimeri e la diminuzione dell'attività potrebbero essere innescati dal aumento del NADPH.



## Ruolo del NADPH e del glutatione nella protezione delle cellule contro i derivati altamente reattivi dell'ossigeno

Il glutatione è un tripeptide composto da L-glutammato, L-cisteina e glicina.



Il glutatione ridotto (GSH) protegge la cellula degradando il perossido di idrogeno e i radicali ossidrilici liberi. La rigenerazione di GSH dalla sua forma ossidata (GSSG) richiede il NADPH prodotto nella reazione catalizzata dalla glucosio 6-fosfato deidrogenasi.

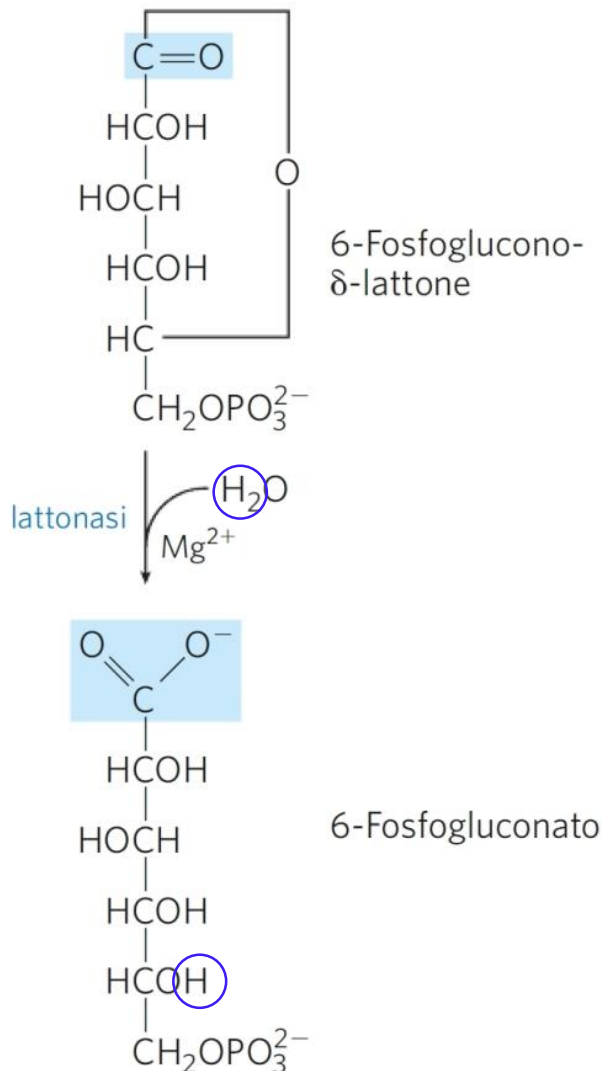
# L'enzima glucosio-6-P-deidrogenasi

---

- L'attività della glucosio-6-P deidrogenasi è regolata dal rapporto NADPH/NADP<sup>+</sup> e dagli acidi grassi liberi.
- L'attività della glucosio-6-P deidrogenasi è soggetta a inibizione allosterica da parte del NADPH
- La produzione di NADPH nel ciclo è autolimitante.



# Prima fase : Ossidativa



## Formazione del 6-fosfogluconato.

L'idrolisi del 6-fosfogluconolattone in 6-fosfogluconato è catalizzata dalla **6-fosfogluconato lattonasi**.

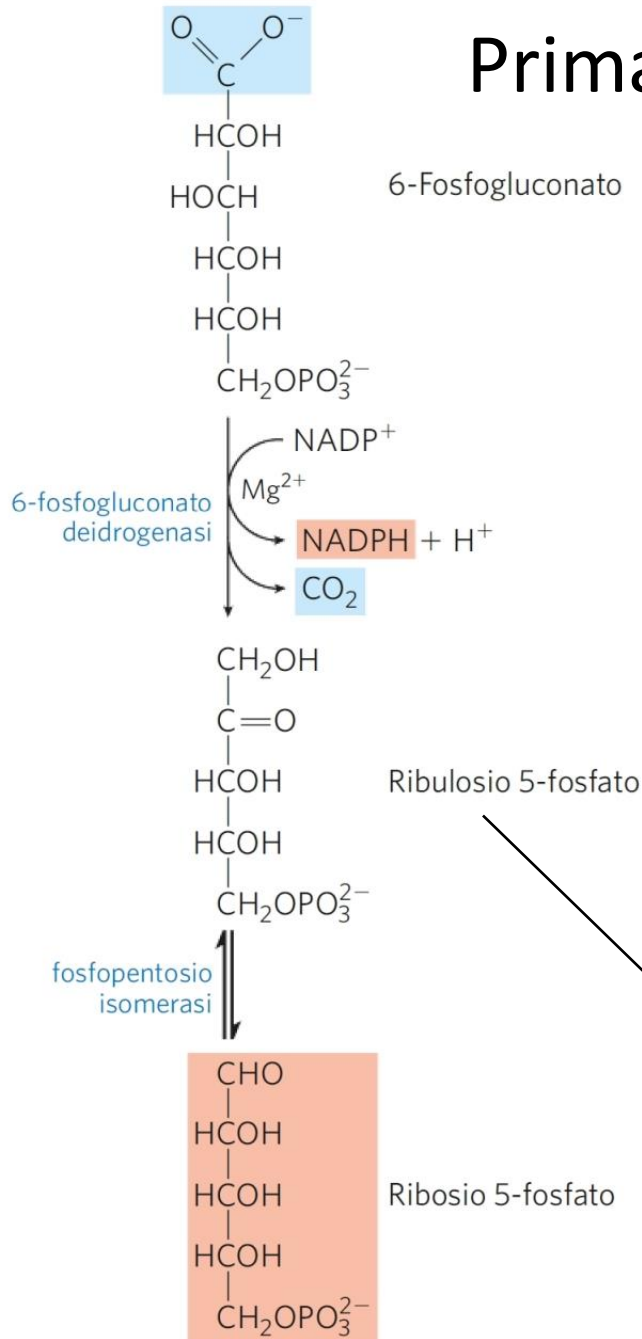
In questa reazione di idrolisi, grazie all'entrata di una molecola di  $\text{H}_2\text{O}$ , l'OH dell'  $\text{H}_2\text{O}$  si va a legare sul C1 (l' $\text{H}^+$  si allontana), mentre l'altro H dell' $\text{H}_2\text{O}$  va a legarsi sull'ossigeno del C5.

# Prima fase : Ossidativa

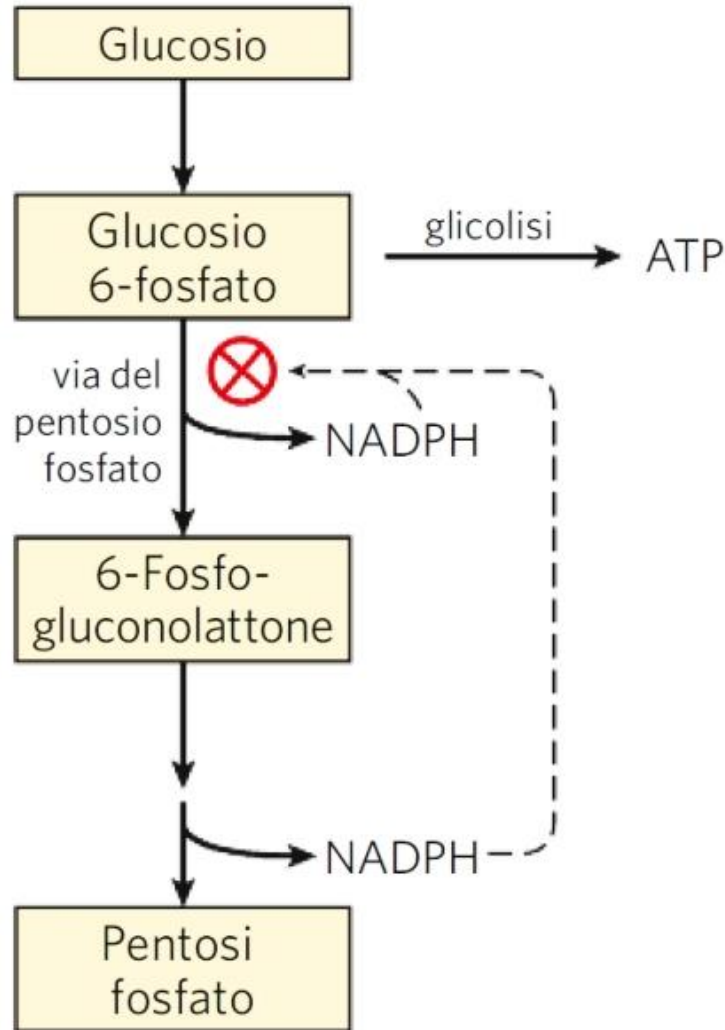
Decarbossilazione ossidativa del 6-fosfogluconato.

La trasformazione del 6-fosfogluconato in ribulosio-5-P è un processo di decarbossilazione ossidativa, catalizzato dalla **6-fosfogluconato deidrogenasi** e una seconda molecola di  $\text{NADP}^+$  viene ridotta a  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ . Il C1, viene rimosso sotto forma di  $\text{CO}_2$ , mentre a livello del C3 vengono rimossi 2 H (che ritroviamo nel  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ) con la contemporanea formazione del doppio legame  $\text{C}=\text{O}$ .

La fosfopentoso isomerasi converte il ribulosio 5-fosfato nel suo isomero, il ribosio 5-fosfato



# Il ruolo del NADPH nella regolazione della ripartizione del glucosio 6-P tra la glicolisi e la via del pentosio fosfato



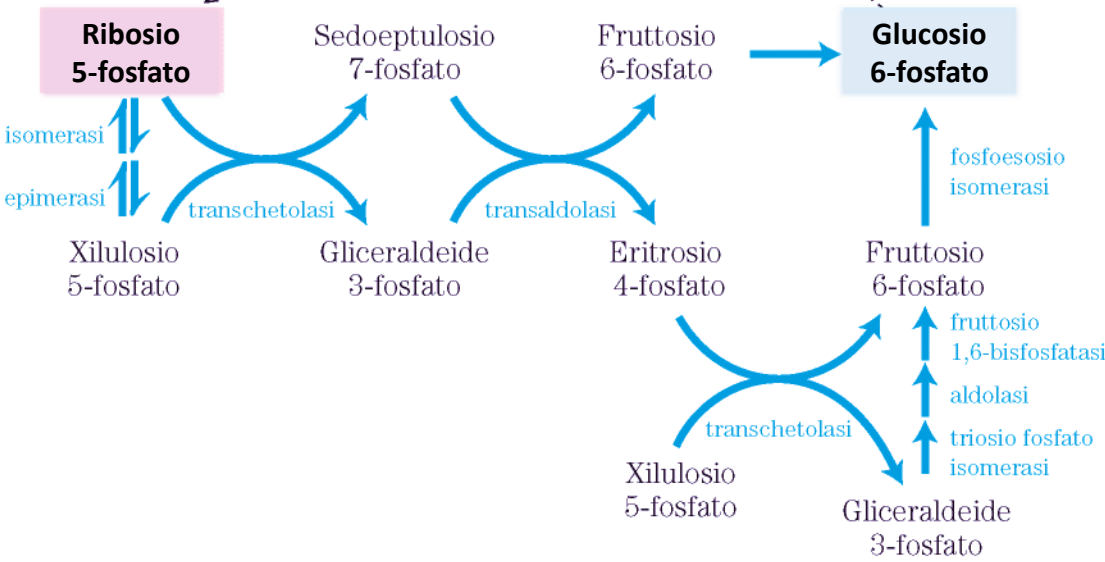
In assenza del  $\text{NADP}^+$ , la prima reazione della via del pentosio P (catalizzata dalla G6PDH) non può procedere.

Quando la cellula converte rapidamente il  $\text{NADPH}$  in  $\text{NADP}^+$ , nelle biosintesi riduttive, il livello di  $\text{NADP}^+$  aumenta, la G6PDH viene stimolata e il flusso del glucosio 6-P, attraverso la via del pentosio P, tende a incrementare.

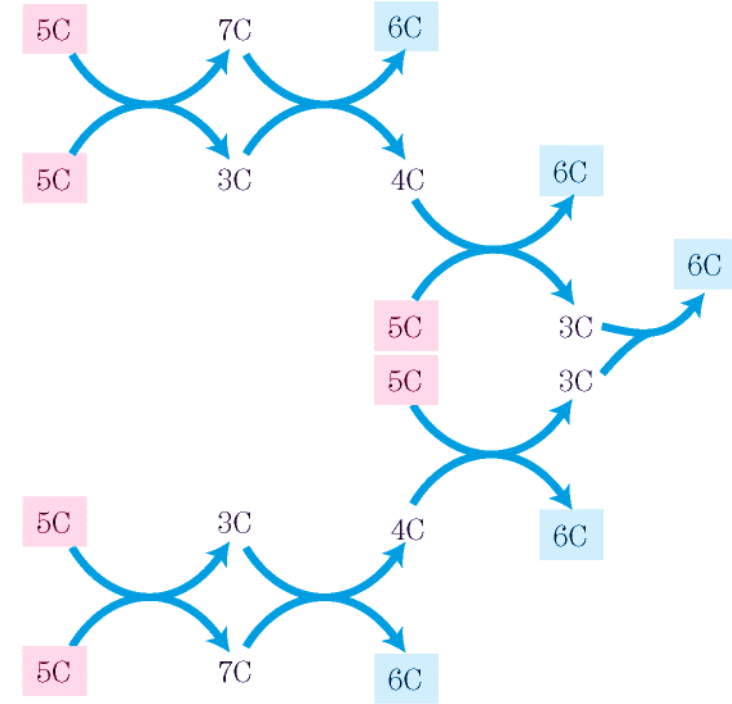
Quando il livello del  $\text{NADPH}$  aumenta, perché diminuisce la velocità delle biosintesi, inibisce il primo enzima della via del pentosio fosfato e il glucosio 6-P viene utilizzato per rifornire la glicolisi.

# Reazioni non ossidative della via del pentosio fosfato

Reazioni ossidative  
della via del pentosio fosfato



(a)

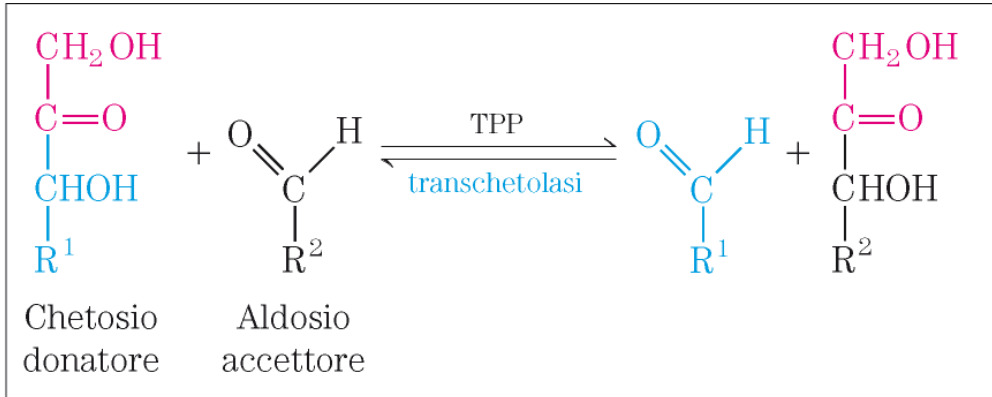


(b)

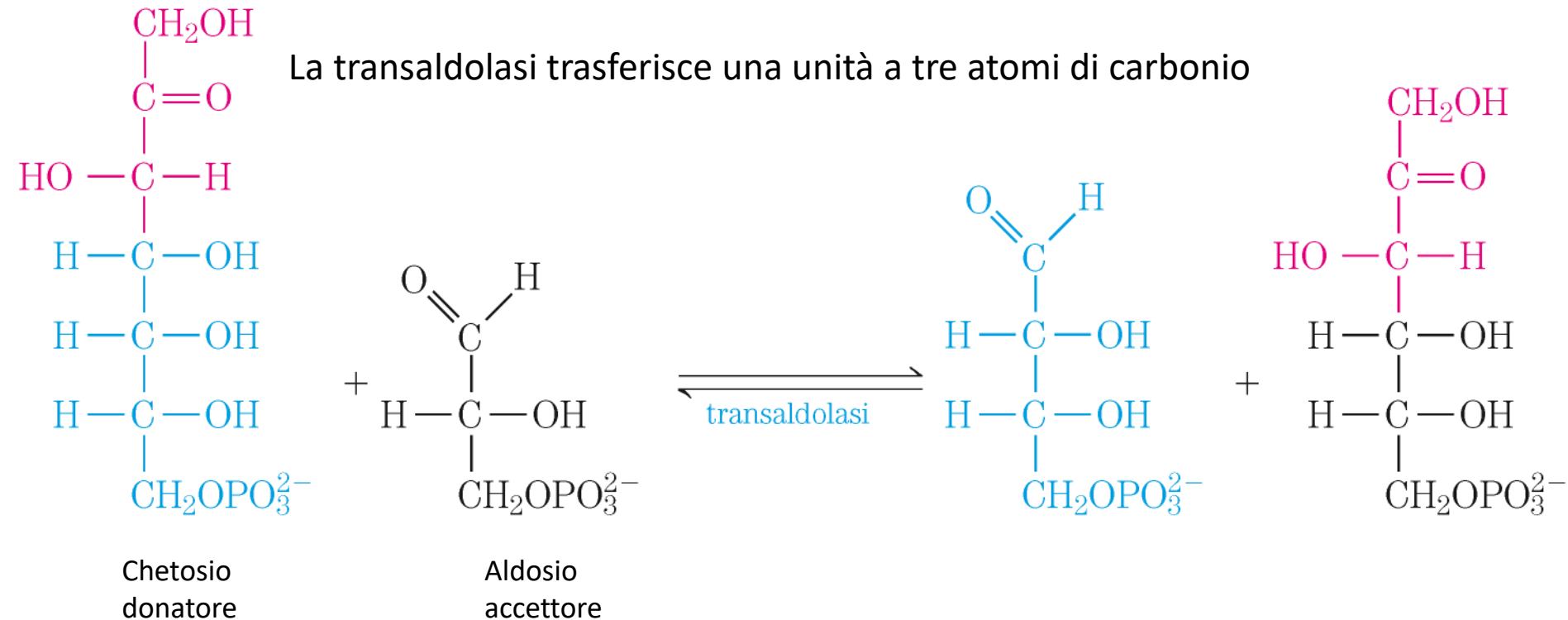
Queste reazioni convertono pentosi in esosi fosfato, consentendo alle reazioni ossidative di proseguire.

La transchetolasi e la transaldolasi sono enzimi specifici di questa via metabolica.

## Le reazioni catalizzate dalla transchetolasi e transaldolasi

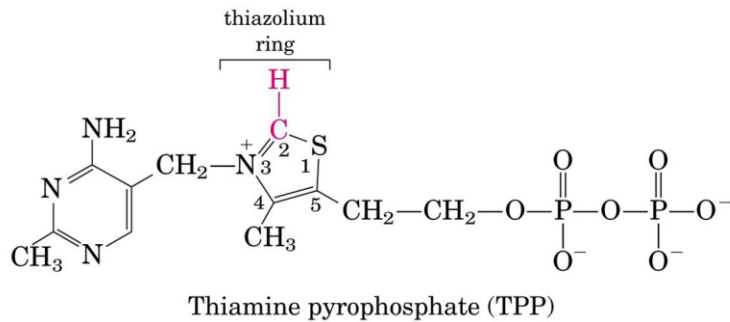


La transchetolasi catalizza il trasferimento di un frammento a due atomi di carbonio da un chetoso donatore a un aldoso accettore.

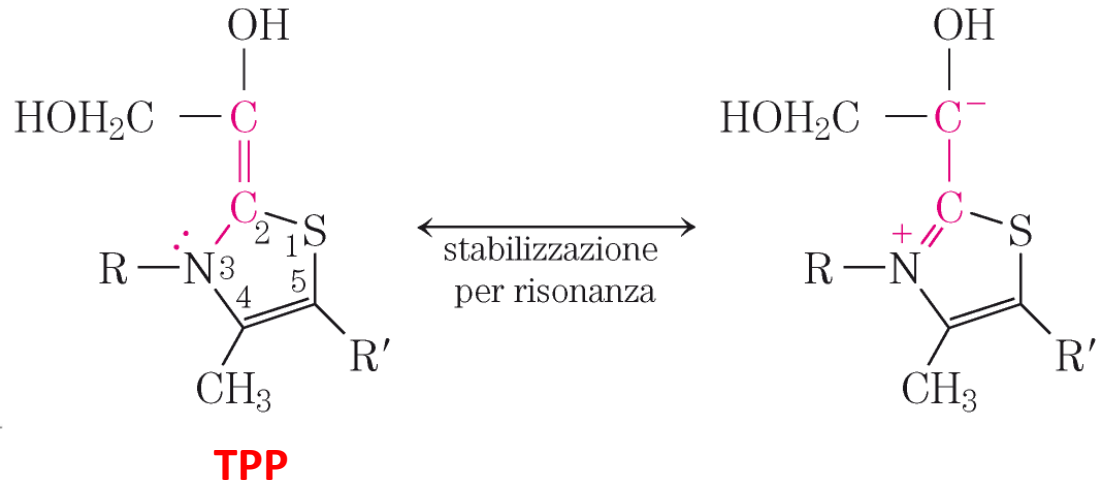


# Le reazioni catalizzate dalla transchetolasi e transaldolasi

La transchetolasi richiede come cofattore la TPP che stabilizza un carbanione a due atomi di carbonio con il carbonio reattivo del suo anello tiazolico.

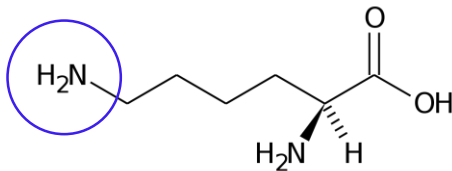
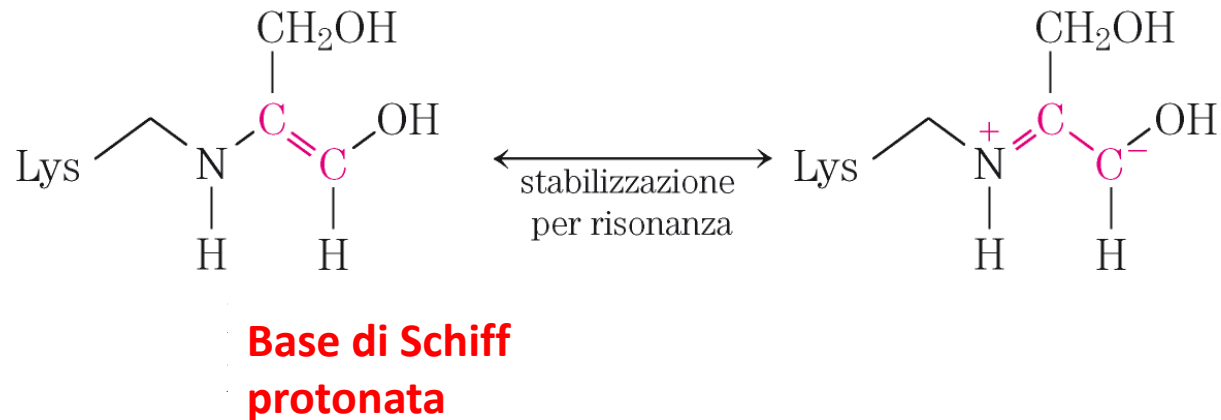


## Transchetolasi



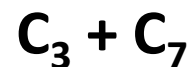
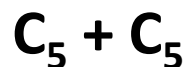
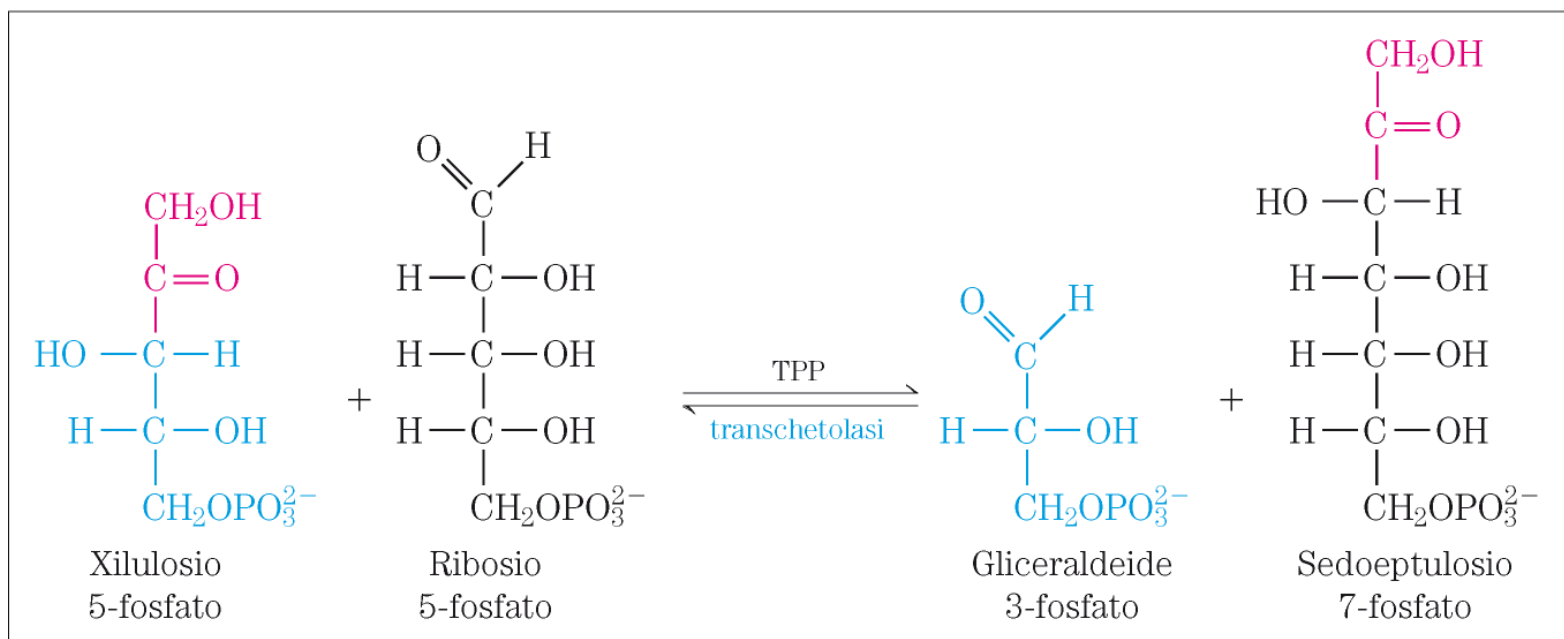
La transaldolasi usa la catena laterale della lisina per formare una base di Schiff con il gruppo carbonilico del substrato, un chetoso, stabilizzando così un carbanione che è l'elemento centrale del meccanismo di reazione.

## Transaldolasi



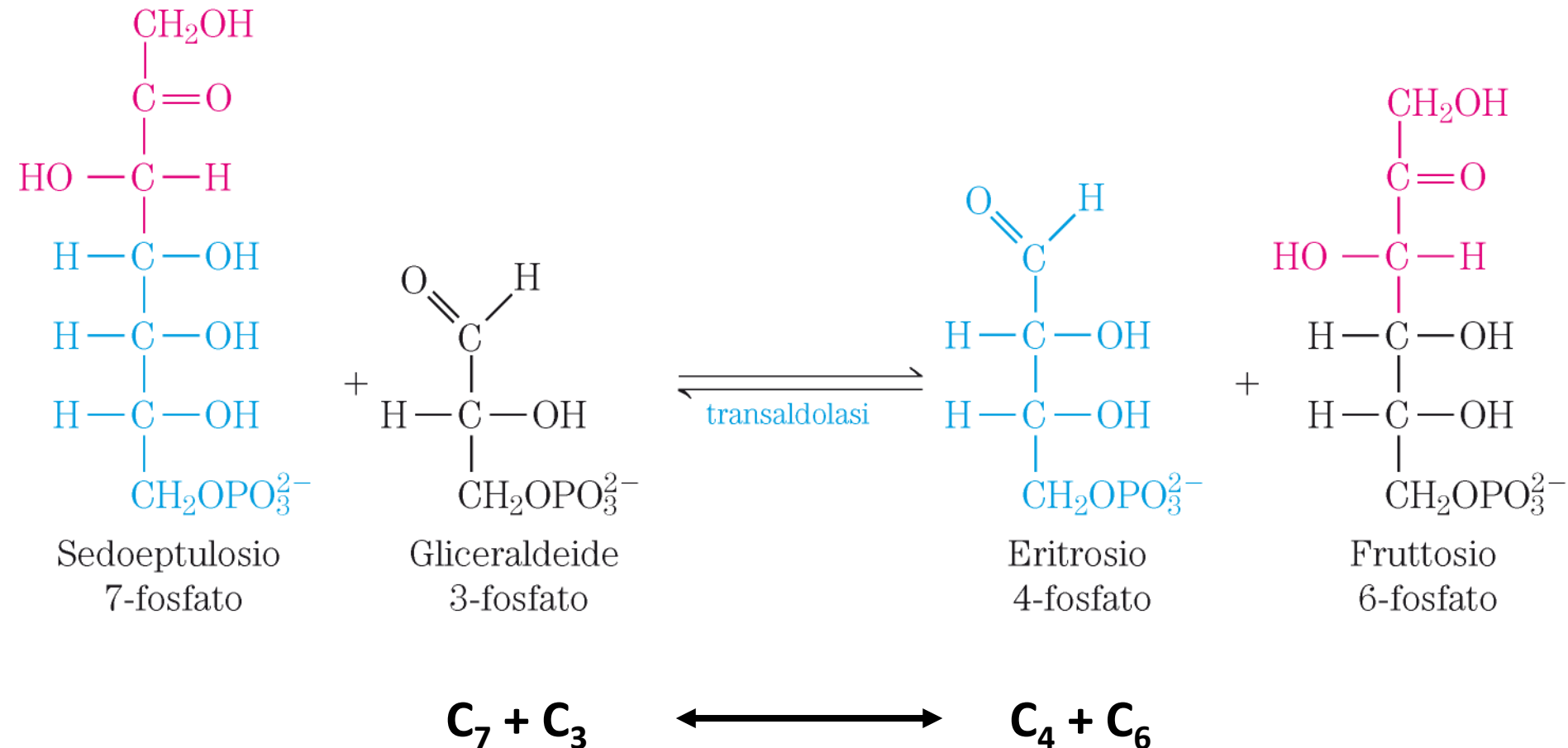
la transchetolasi è un enzima difosfotiamina (TPP) dipendente.

La reazione consiste nel trasporto di un frammento a 2 atomi di carbonio (chetolo) da un chetoso, fosforilato sull'ultimo atomo di C<sub>5</sub>, ad un aldoso, anch'esso fosforilato, con formazione di una nuova coppia di chetoso ed aldoso fosforilati, In questa reazione di transchetolazione, si ha il trasferimento di due atomi di carbonio dallo xilulosio-5-P (C<sub>5</sub>) al ribosio-5-P (C<sub>5</sub>), formando sedoeptulosio-7-P (C<sub>7</sub>) ed gliceraldeide-3-fosfato (C<sub>3</sub>).



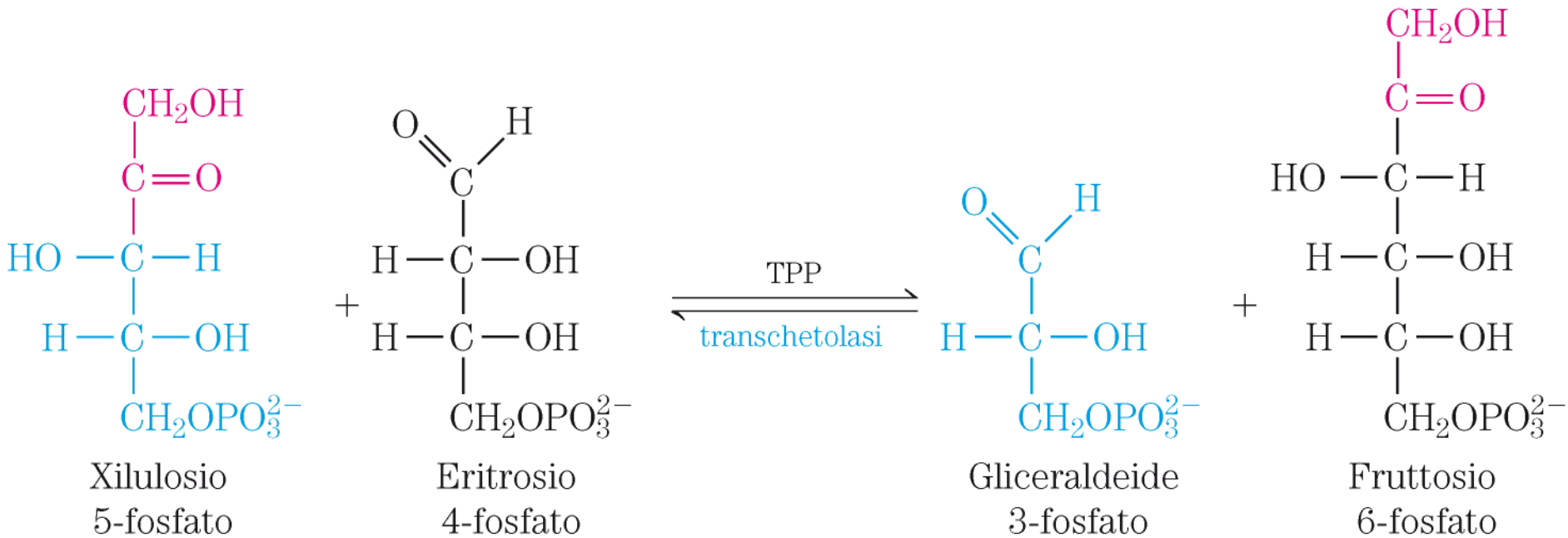
Questa reazione è catalizzata dalla **Transaldolasi** ed è caratterizzata dal trasferimento di un frammento a 3 atomi di C (diossiacetone) da un chetoso fosforilato sull'ultimo atomo di carbonio ad un aldoso pure fosforilato.

In particolare, si ha il trasferimento di tre atomi di carbonio dal sedoeptulosio-7-P (C<sub>7</sub>) alla gliceraldeide-3-fosfato (C<sub>3</sub>), formando eritrosio-4-P (C<sub>4</sub>) e fruttosio-6-P (C<sub>6</sub>).



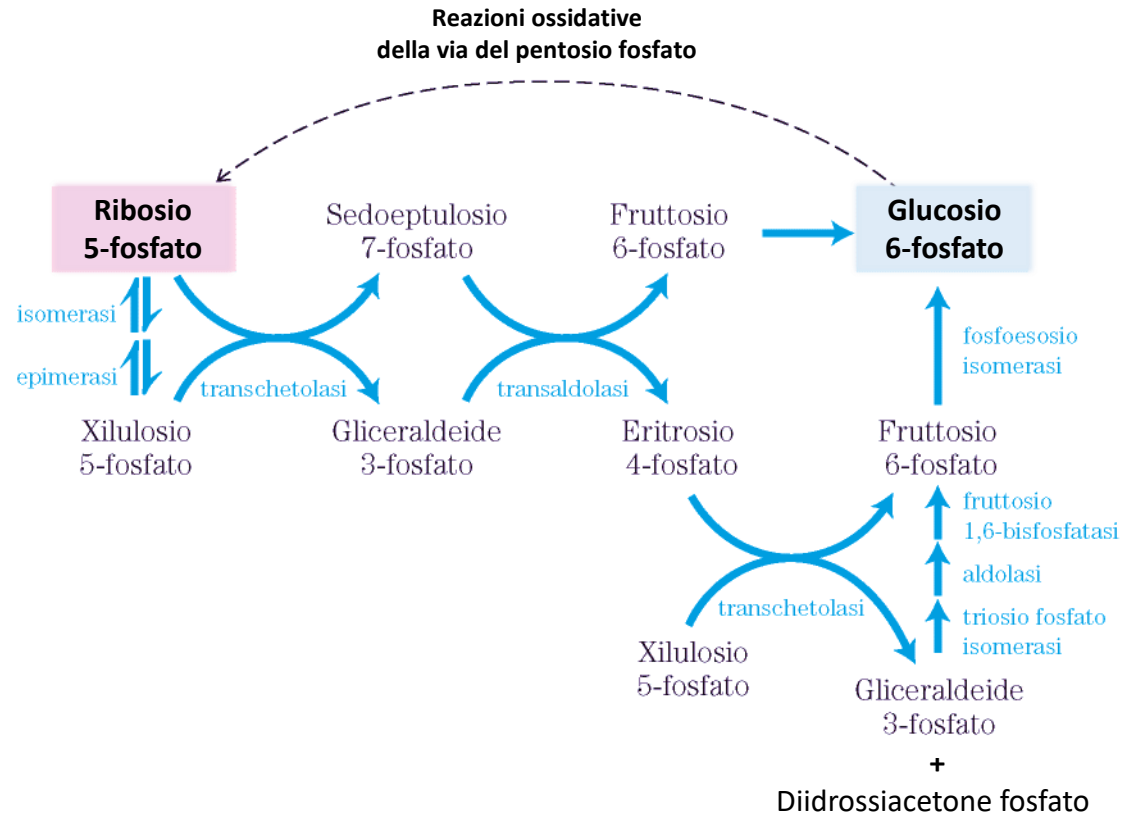


Ancora per azione della **transchetolasi** un frammento a due atomi di carbonio viene trasferito da una seconda molecola di xilulosio-5-P (C<sub>5</sub>) sull'eritrosio-4-P (C<sub>4</sub>), formando gliceraldeide-3-P (C<sub>3</sub>) e fruttosio-6-P (C<sub>6</sub>).



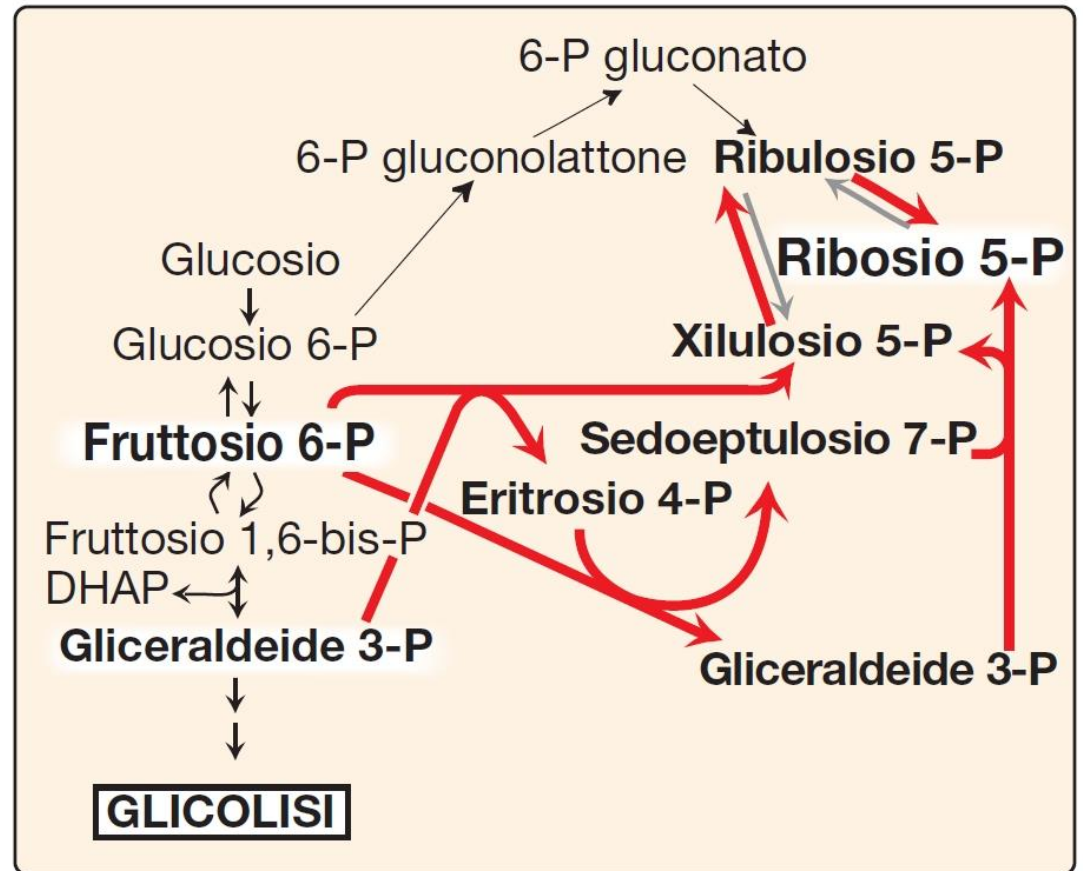
La via non ossidativa dei pentosi fosfato produce:

- 2 molecole di fruttosio 6 fosfato che verranno trasformate in glucosio 6 fosfato dall'enzima fosfoesiosio isomerari.
- 2 molecole di gliceraldeide 3 fosfato che insieme al diidrossiacetone fosfato formeranno 2 molecole di fruttosio 1,6 bisfosfato, queste verranno trasformate in fruttosio 6 fosfato dalla fruttosio 1,6 bisfosfatasi.

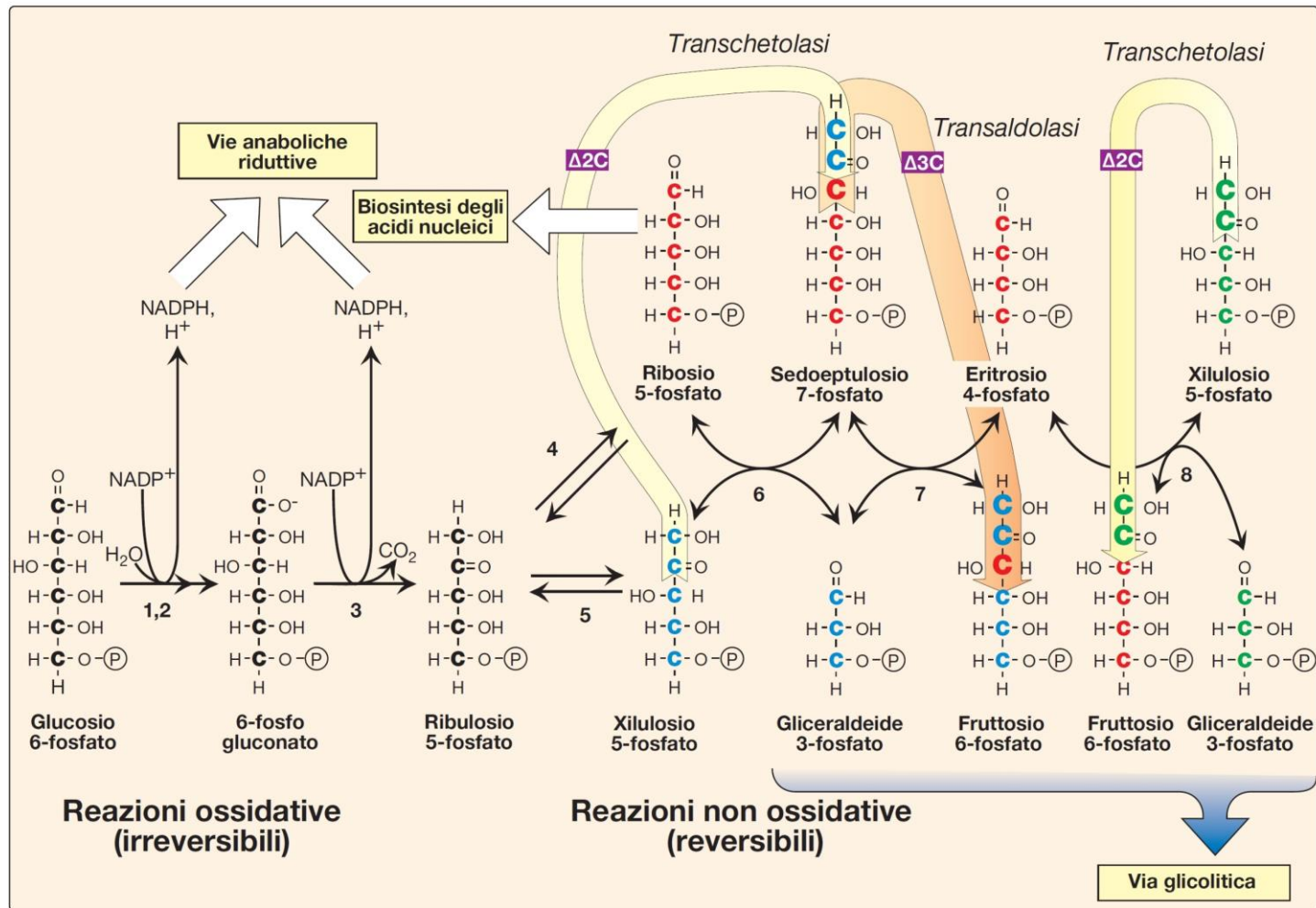


# Formazione del ribosio 5-fosfato a partire da intermedi della glicolisi

Quando la richiesta di ribosio per la sintesi dei nucleotidi è superiore alla richiesta di NADPH, le reazioni di interconversione possono produrre il ribosio 5-fosfato a partire da gliceraldeide 3-fosfato e fruttosio 6-fosfato.



# Riassunto della via del pentosio fosfato



**Figura 13.2** Reazioni della via del pentosio fosfato. I numeri sotto le frecce delle reazioni corrispondono agli enzimi: [1, 2] glucosio 6-fosfato deidrogenasi e 6-fosfogluconolattone idrolasi; [3] 6-fosfogluconato deidrogenasi; [4] ribosio 5-fosfato isomerasi; [5] fosfopentoso epimerasi; [6, 8] transchetolasi (coenzima: tiammina pirofosfato); [7] transaldolasi.  $\Delta 2\text{C}$  indica che nelle reazioni catalizzate dalla transchetolasi vengono trasferite unità a due atomi di carbonio;  $\Delta 3\text{C}$  indica che nella reazione catalizzata dalla transaldolasi viene trasferita un'unità a tre atomi di carbonio. Queste reazioni possono essere così rappresentate: zucchero a 5C + zucchero a 5C  $\rightarrow$  zucchero a 7C + zucchero a 3C  $\rightarrow$  zucchero a 4C + zucchero a 6C. NADP(H) = nicotinammide adenina dinucleotide fosfato; (P) = fosfato;  $\text{CO}_2$ , diossido di carbonio.

# La via del pentosio fosfato

NADP<sup>+</sup>

Reazione	Enzima
<b>Parte ossidativa</b>	
Glucosio 6-P + NADP <sup>+</sup> → 6-fosfoglucono-δ-lattone + NADPH + H <sup>+</sup>	Glucosio 6-fosfato deidrogenasi
6-fosfoglucono-δ-lattone + H <sub>2</sub> O → 6-fosfogluconato + H <sup>+</sup>	Lattonasi
6-fosfogluconato + NADP <sup>+</sup> → ribulosio 5-Fosfato + CO <sub>2</sub> + NADPH	6-fosfogluconato deidrogenasi

Disponibilità di substrati

Reazione	Enzima
<b>Parte non ossidativa</b>	
Ribulosio 5-fosfato ↔ ribosio 5-fosfato	Fosfopentoso isomerasi
Ribulosio 5-fosfato ↔ xilulosio 5-fosfato	Fosfopentoso epimerasi
Xilulosio 5-fosfato + ribosio 5-fosfato ↔ sedoeptuloso 7-fosfato + gliceraldeide 3-fosfato	Transchetolasi
Sedoeptuloso 7-fosfato + gliceraldeide 3-fosfato ↔ fruttosio 6-fosfato + eritroso 4-fosfato	Transaldolasi
Xilulosio 5-fosfato + eritroso 4-fosfato ↔ fruttosio 6-fosfato + gliceraldeide 3-fosfato	Transchetolasi

# Funzioni della via del pentoso fosfato

---

- Principale produzione di NADPH, potere riducente per le biosintesi riduttive di acidi grassi, steroidi e sali biliari.
- Produzione di pentosi tra cui ribosio-5-fosfato utilizzato per la sintesi di nucleotidi e acidi nucleici.
- Degradazione ossidativa dei pentosi (di origine alimentare) in esosi che entrano nella glicolisi o nella gluconeogenesi (gliceraldeide 3 fosfato)

Tutti gli enzimi di questa via sono presenti nel citosol così come quelli della glicolisi e la maggior parte di quelli della gluconeogenesi.

Queste tre vie sono interconnesse dalla condivisione di enzimi ed intermedi.