

* Lezione 11

Ciclo dei Pentosi

Al termine della lezione, lo studente sarà in grado di:

- **Definire** il ciclo dei pentosi fosfati e distinguerlo dalla glicolisi come via alternativa al catabolismo del glucosio-6-P.
- **Descrivere** le funzioni biologiche principali della via: produzione di NADPH e sintesi di pentosi fosfati.
- **Elencare** i tessuti in cui la via è maggiormente attiva e spiegarne il motivo fisiologico.
- **Illustrare** le due fasi della via (ossidativa e delle interconversioni), gli enzimi chiave e i prodotti di ciascuna.
- **Spiegare** la regolazione del ciclo, in particolare il ruolo della glucosio-6-P deidrogenasi.
- **Comprendere** il collegamento tra il ciclo dei pentosi e la glicolisi tramite Transchetolasi e Transaldolasi.

Molti i nomi alternativi...

Via dei pentosi fosfati

Via del Fosfogluconato

Shunt dei pentosi

Shunt dell'esosomono fosfato

Ciclo di Horecker

Via del catabolismo di G6-P alternativa alla glicolisi, dove si ha ossidazione del glucosio senza produzione di ATP; quindi il ciclo dei pentosi non ha funzione energetica. La sua funzione è quella di rappresentare la principale via di formazione dei pentosi fosfati necessari alla sintesi di DNA e RNA. Altra importante funzione è quella di fornire NADPH, potere riducente usato per le biosintesi riduttive.

Avviene nel ***citosol*** di tutte le cellule.

Questa via si dirama dalla glicolisi a livello del G6-P ed è perciò anche nota come ***shunt*** dell'esoso monofosfato; il termine *shunt*, letteralmente "deviazione", è usato perché nel caso la cellula non necessiti di pentosi per le biosintesi, i suoi intermedi sono trasformati in fruttosio-6-P e gliceraldeide-3-P e ricondotti nel flusso principale della glicolisi.

Funzioni della via del pentoso fosfato

1. Principale produzione di NADPH, potere riducente per le biosintesi riduttive di acidi grassi, steroidi e sali biliari. Inoltre il NADPH è il substrato di glutatione reduttasi, enzima che è in grado di rigenerare glutatione ridotto che funge da antiossidante, specialmente negli eritrociti dove scherma l'ossidazione del Fe^{2+} a Fe^{3+} .
2. Produzione di pentosi tra cui riboso-5-P utilizzato per la sintesi di nucleotidi e acidi nucleici
3. Degradazione ossidativa dei pentosi (di origine alimentare) in esosi che entrano nella glicolisi o nella gluconeogenesi

Chi usa la via del pentoso fosfato...

Circa la metà del glucosio mobilizzato nel fegato entra nella via del pentoso fosfato. E' una via metabolica importante nei tessuti in grado di effettuare biosintesi riduttive, utilizzando NADPH, ovvero:

Tessuto adiposo (molto attivo ciclo dei pentosi per avere NADPH usato nella biosintesi riduttiva degli acidi grassi)

Fegato

Rene

Eritrociti

Ghiandola mammaria

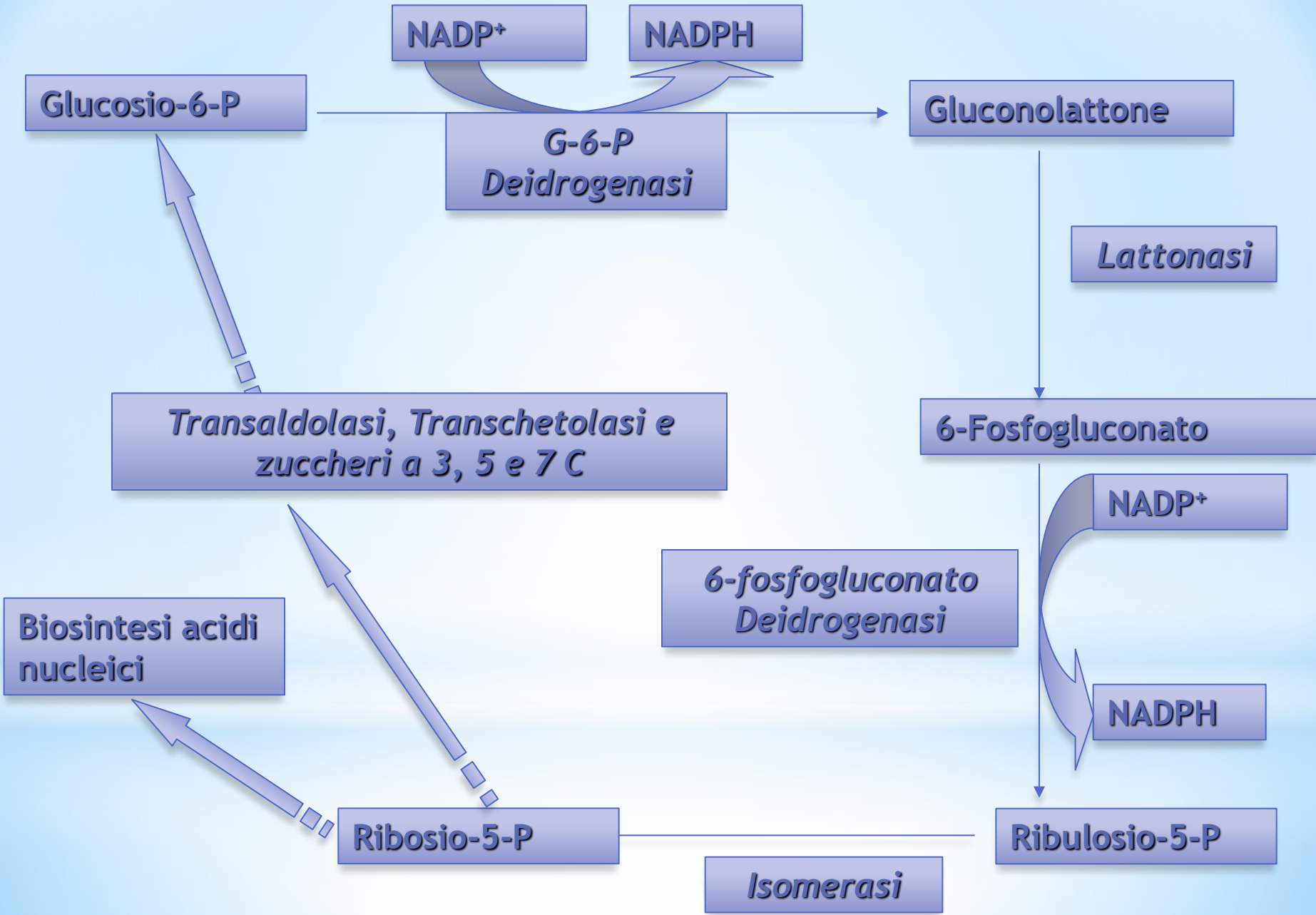
Corteccia surrenale

Tiroide

Testicoli

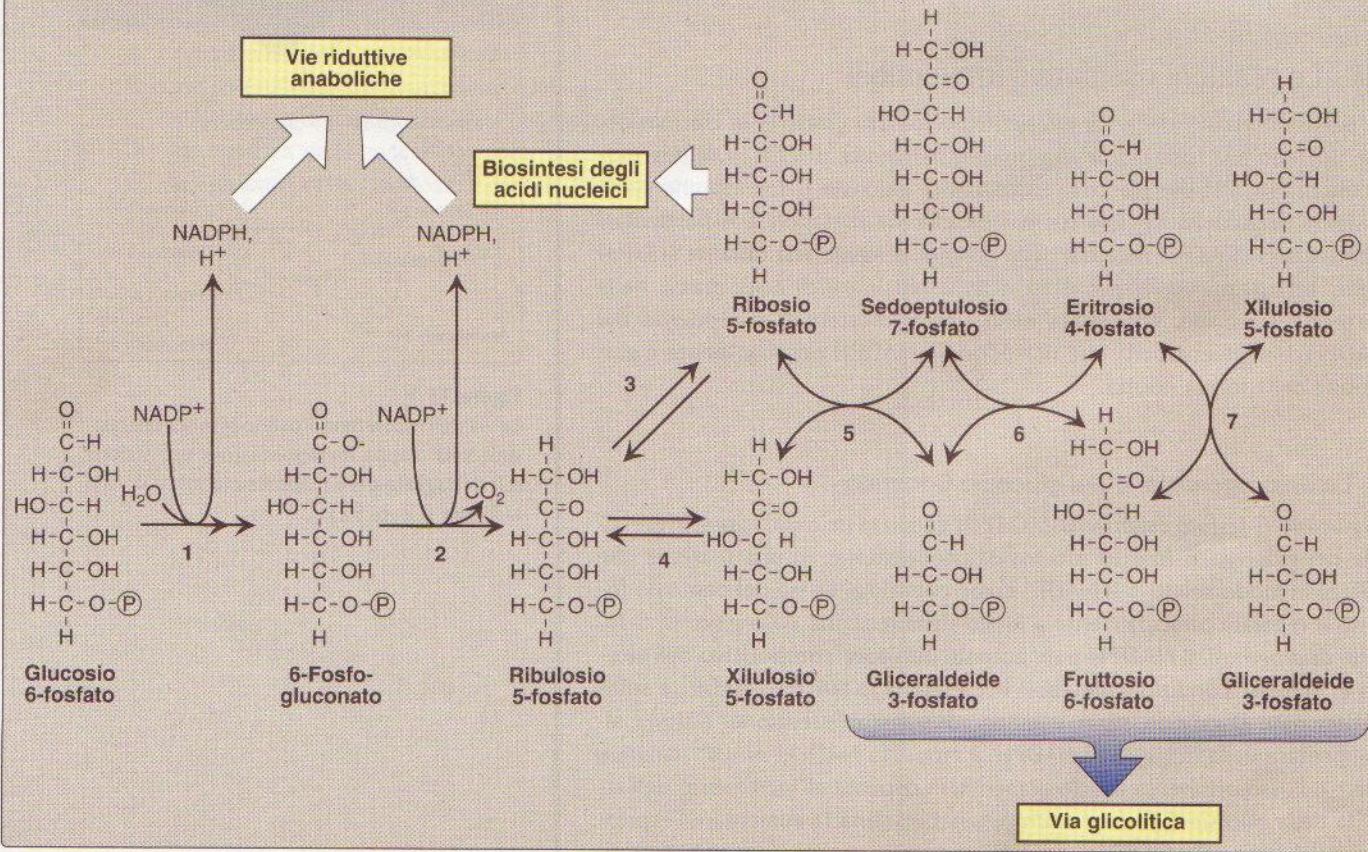
Tessuto nervoso (oligodendrociti)

Invece nel **Muscolo** è pressochè assente mentre dominante glicolisi perchè prevalgono processi energetici (contrazione).

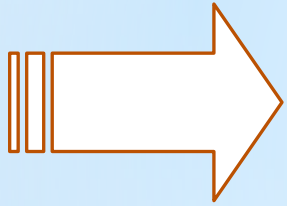


**Reazioni ossidative
(irreversibili)**

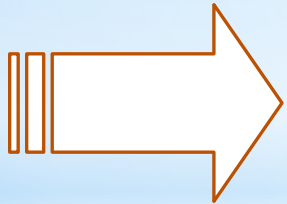
**Reazioni non ossidative
(reversibili)**



Questa via metabolica può essere suddivisa in 2 fasi:

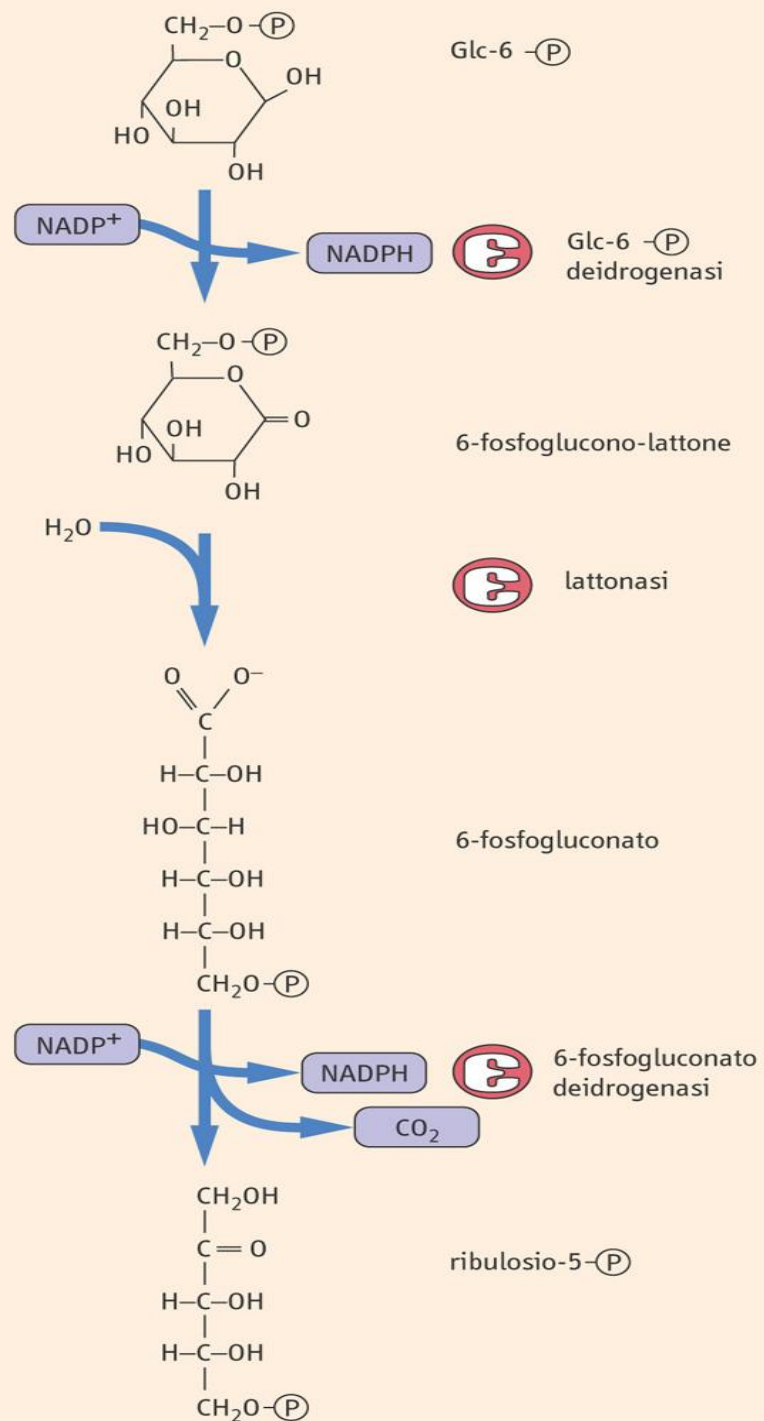


La prima, detta OSSIDATIVA, è costituita da reazioni irreversibili e in essa il glucosio-6-P viene ossidato in pentoso fosfato. Fornisce NADPH e FOSFOPENTOSI

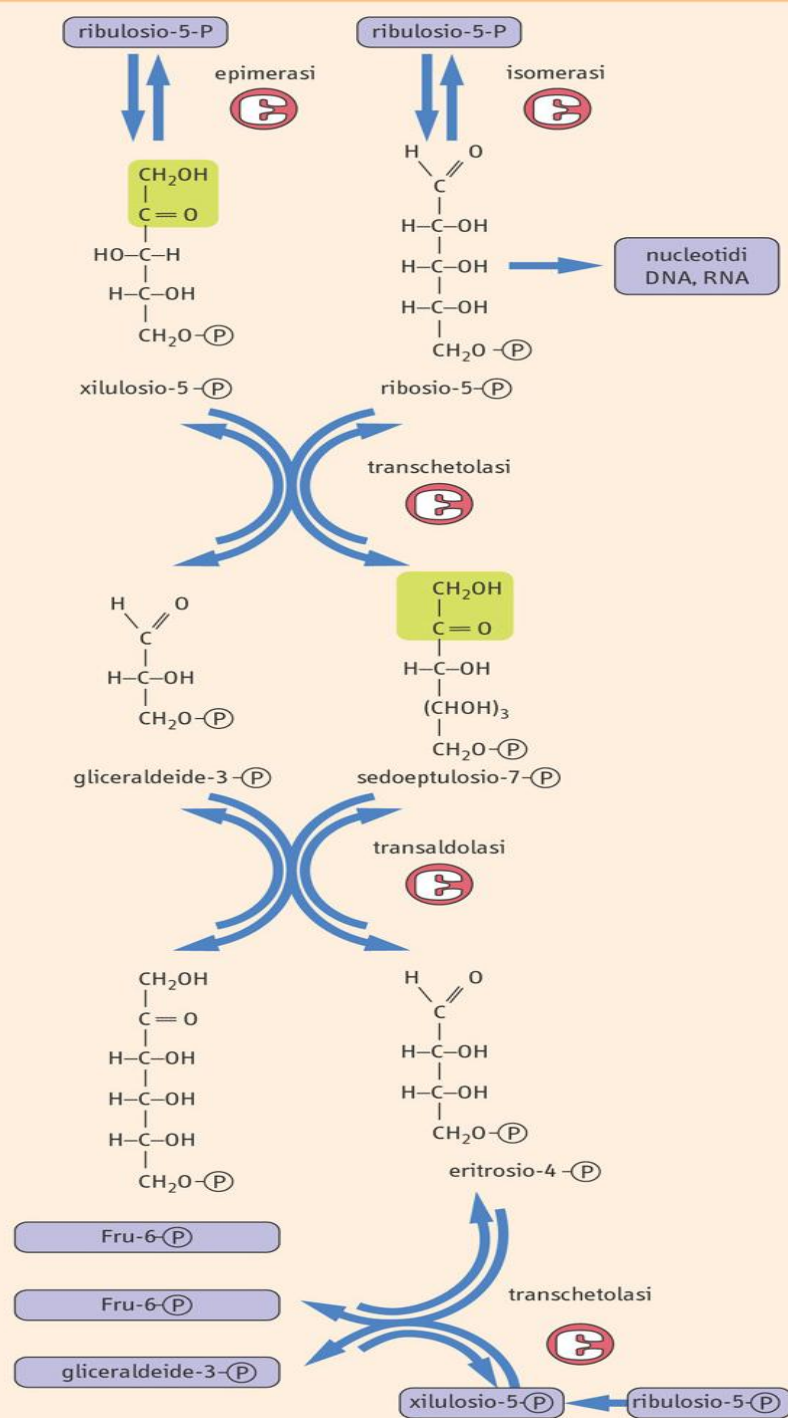


La seconda, detta “DELLE INTERCONVERSIONI”, è costituita da reazioni reversibili e trasforma un certo numero di carboidrati tra loro, attraverso reazioni di isomerizzazione. In essa i fosfopentosi in eccesso sono trasformati in intermedi della glicolisi e si ha la risintesi del glucosio-6-P in pentoso fosfato.

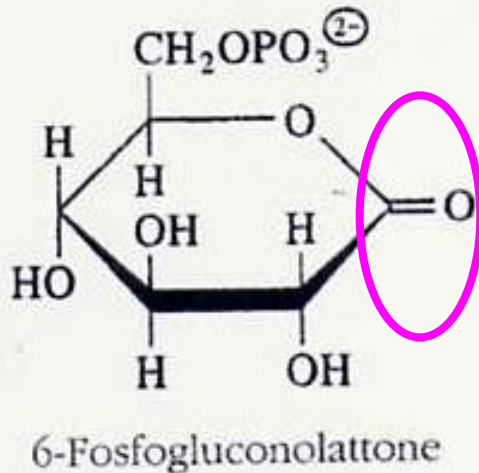
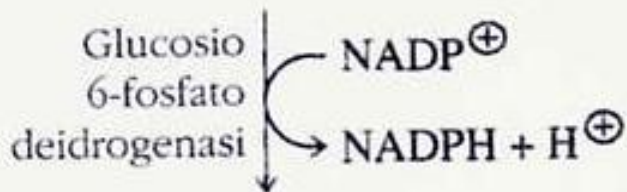
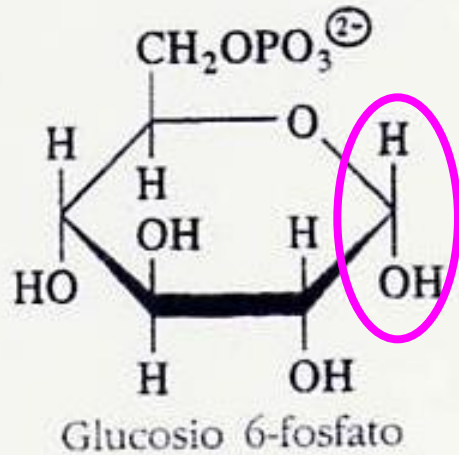
La via dei Fosfopentosi (fase redox)



La via dei Fosfopentosi (fase delle interconversioni)

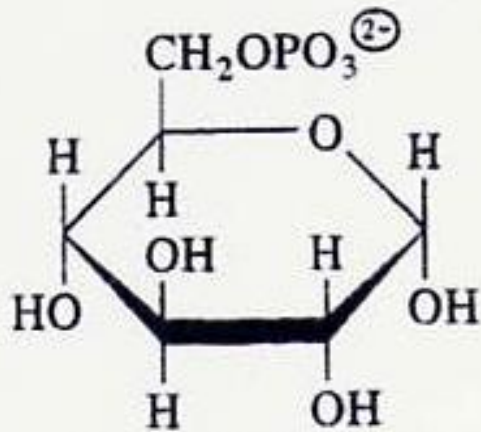


Prima fase : Ossidativa

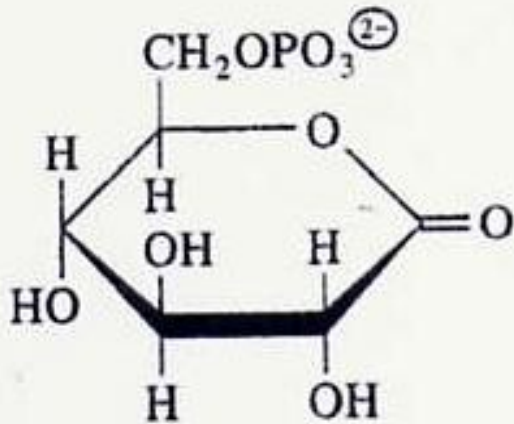
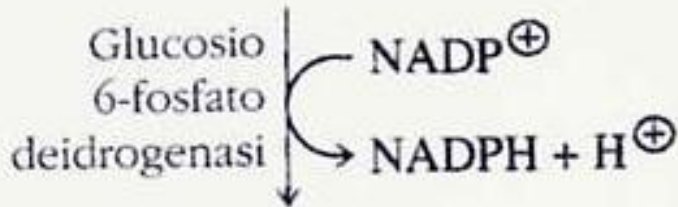


Ossidazione del glucosio-6-P. Per azione della **glucosio-6-P-deidrogenasi** il glucosio-6-P viene ossidato in 6-fosfogluconolattone (estere intramolecolare fra il gruppo carbossilico in C-1 e il gruppo ossidrilico in C-5) con la concomitante riduzione di una equivalente quantità di NADP^+ a $\text{NADPH} + \text{H}^+$.

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

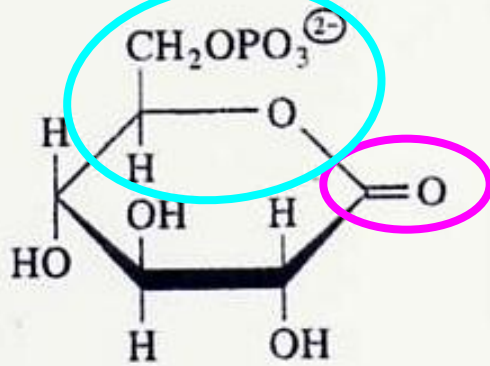


Glucosio 6-fosfato

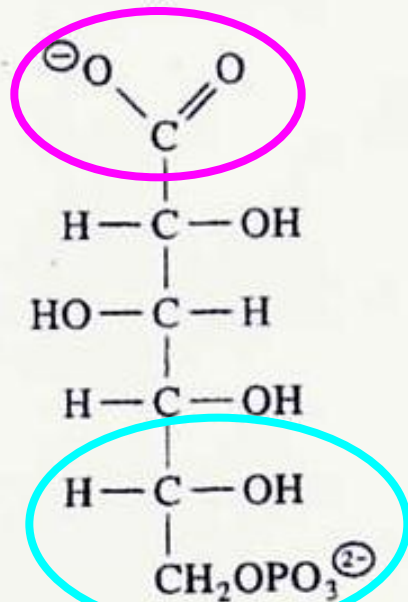


6-Fosfogluconolattone

L'attività della glucosio-6-P deidrogenasi è regolata dal rapporto $\text{NADPH} + (\text{H}^+) / \text{NADP}^+$ (più questo è elevato, cioè più NADPH c'è, e più l'enzima è inibito) e dagli acidi grassi liberi (un eccesso dei quali ha azione inibitrice). In particolare, la glucosio-6-P deidrogenasi è soggetta a inibizione allosterica da parte del NADPH, e quindi in virtù di questo semplice meccanismo, la produzione di NADPH nel ciclo è autolimitante. Questa reazione limita la velocità del ciclo.



6-Fosfogluconolattone



6-Fosfogluconato

Formazione del 6-fosfogluconato.

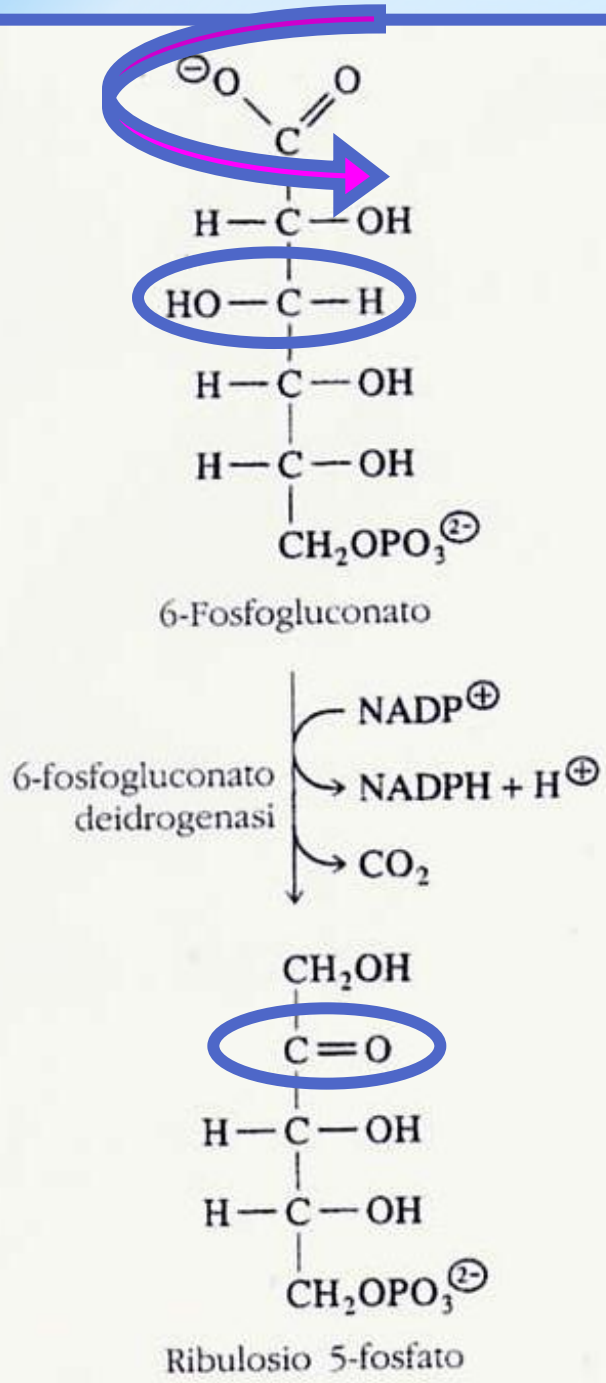
La idrolisi del 6-fosfogluconolattone in 6-fosfogluconato è catalizzata dalla **6-fosfogluconato lattonasi**.

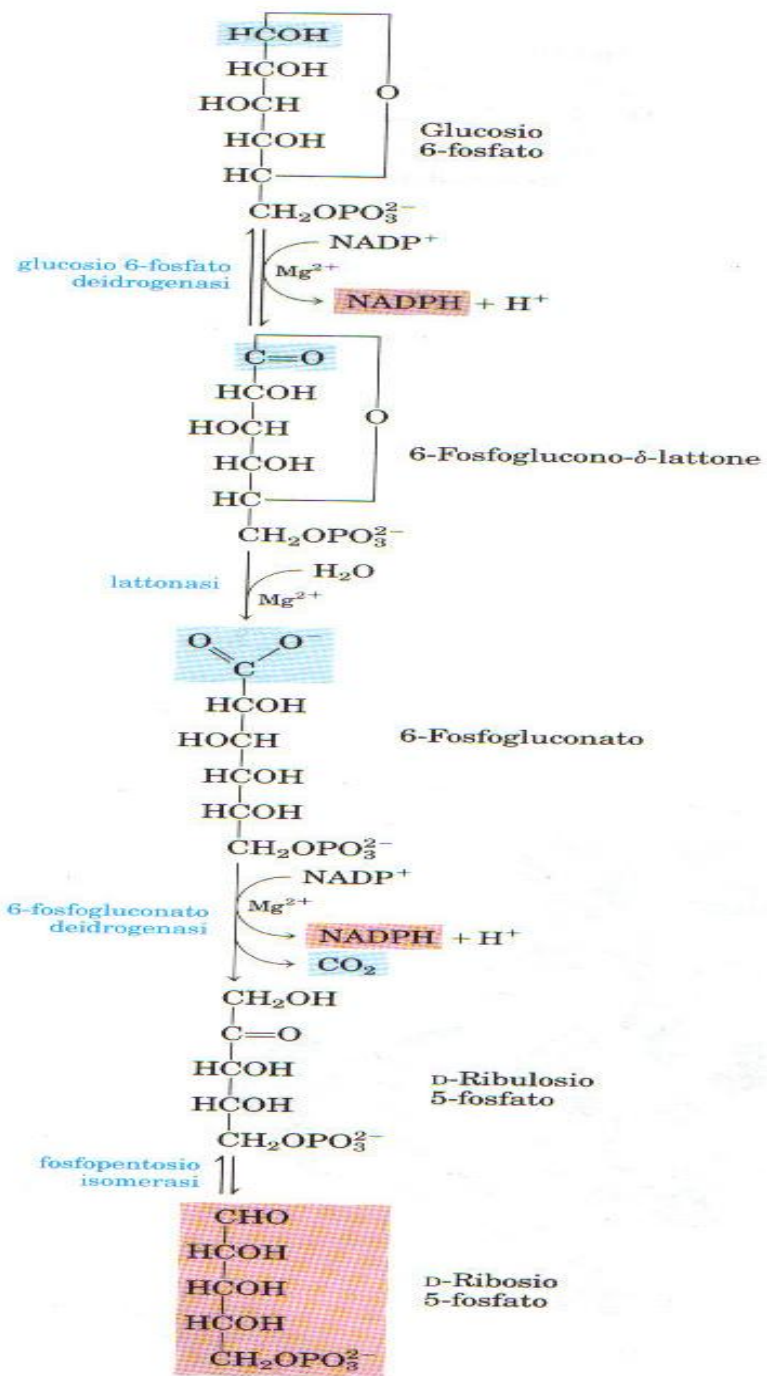
In questa reazione di idrolisi, grazie all'entrata di una molecola di H_2O , l'OH dell' H_2O si va a legare sul C1 (e poi l' H^+ se ne va), mentre l'altro H dell' H_2O va a legarsi sull'Ossigeno del C5.

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 NADP^+ viene ridotta a $\text{NADPH} + \text{H}^+$.

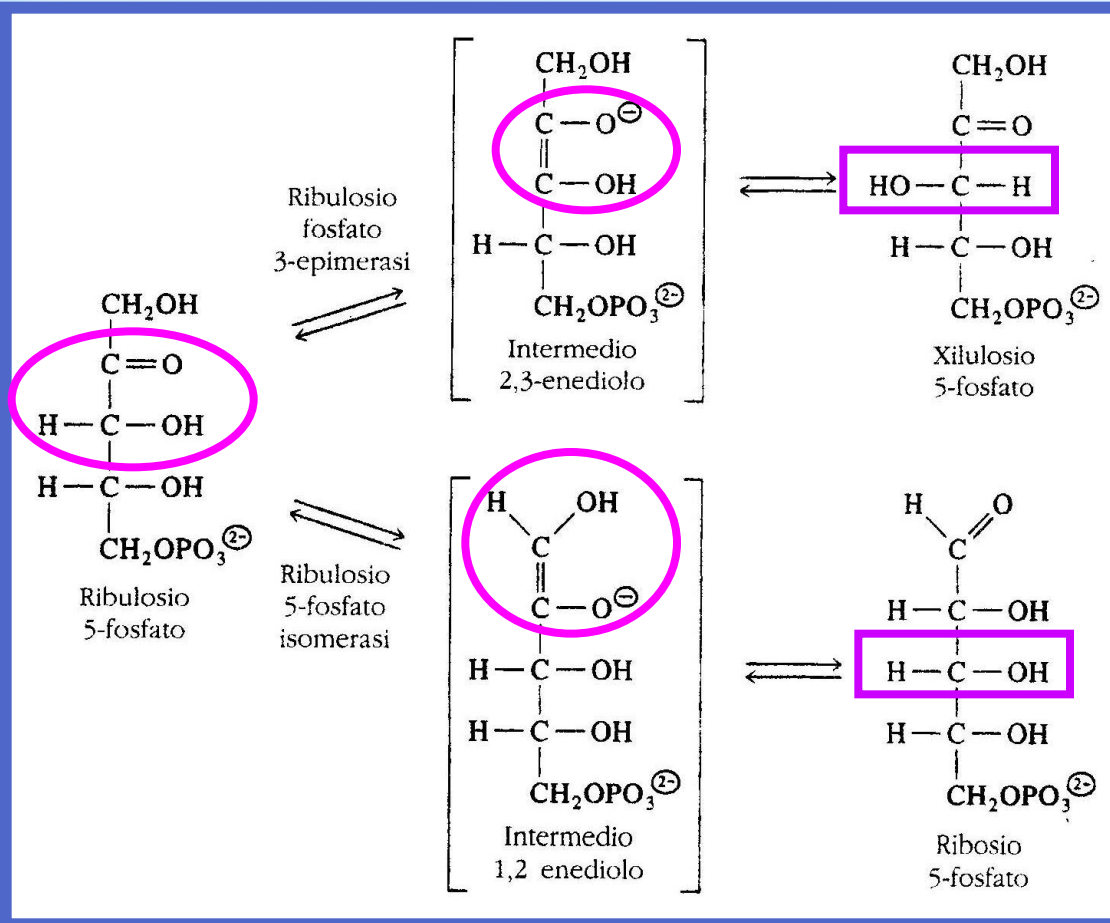
Il C1, che fa parte della molecola di CO_2 se ne va, mentre a livello del C3 se ne vanno 2 H (che ritroviamo nel $\text{NADPH} + \text{H}^+$) con la contemporanea formazione del doppio legame $\text{C}=\text{O}$.





Al termine della FASE OSSIDATIVA che comprende queste prime tre reazioni, il glucosio-6-P viene ossidato a ribulosio-5-P mentre si generano 2 equivalenti di NADPH(H⁺).

Seconda fase : "Delle Interconversioni"



Isomerizzazione del ribulosio-5-P. Il ribulosio-5-P viene in parte isomerizzato in ribosio-5-P per azione della **fosfopentoso isomerasi**, in parte il ribulosio-5-P viene epimerizzato in xilulosio-5-P ad opera della **fosfopentoso epimerasi**.

Il ribosio-5-P è usato per la sintesi di nucleotidi, ma in realtà solo una piccola parte di esso viene sottratta al ciclo per questo scopo.

In ogni caso, per la formazione di questi due composti, la rimozione di un protone porta alla formazione di un intermedio, l'ENEDILO. La riprotonazione forma il chetoso xilulosio-5-P o l'aldoso ribosio 5-P.

E' implicito che se in un determinato momento, o in un particolare tessuto, il ribulosio-5-P venisse impiegato solo per la sintesi dei nucleotidi, verrebbe trasformato completamente in ribosio-5-P e l'ulteriore processo di interconversione, mediante *Transchetolasi* e *Transaldoasi*, non avrebbe luogo. Viceversa se il tessuto non richiedesse sintesi di nucleotidi, ma solo di equivalenti riducenti [NADPH(H+)], allora i pentosi fosfati verrebbero riciclati completamente nel processo seguente.

Le seguenti reazioni di *Transchetolasi* e *Transaldoasi* implicano un "rimescolamento" degli atomi di C dei pentosi fosfati, che vengono così trasformati in fruttosio-6-P e gliceraldeide-3-P.



Questi due enzimi creano un collegamento reversibile tra la via dei pentosi fosfati e la glicolisi, catalizzando queste tre reazioni:





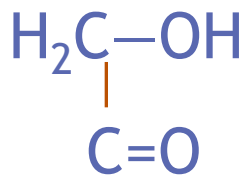
La TRANSCHEVOLASI trasferisce una unità a due atomi di carbonio



La TRANSALDOLASI trasferisce una unità a tre atomi di carbonio

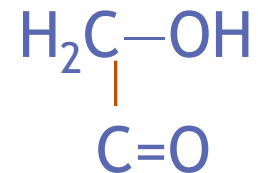


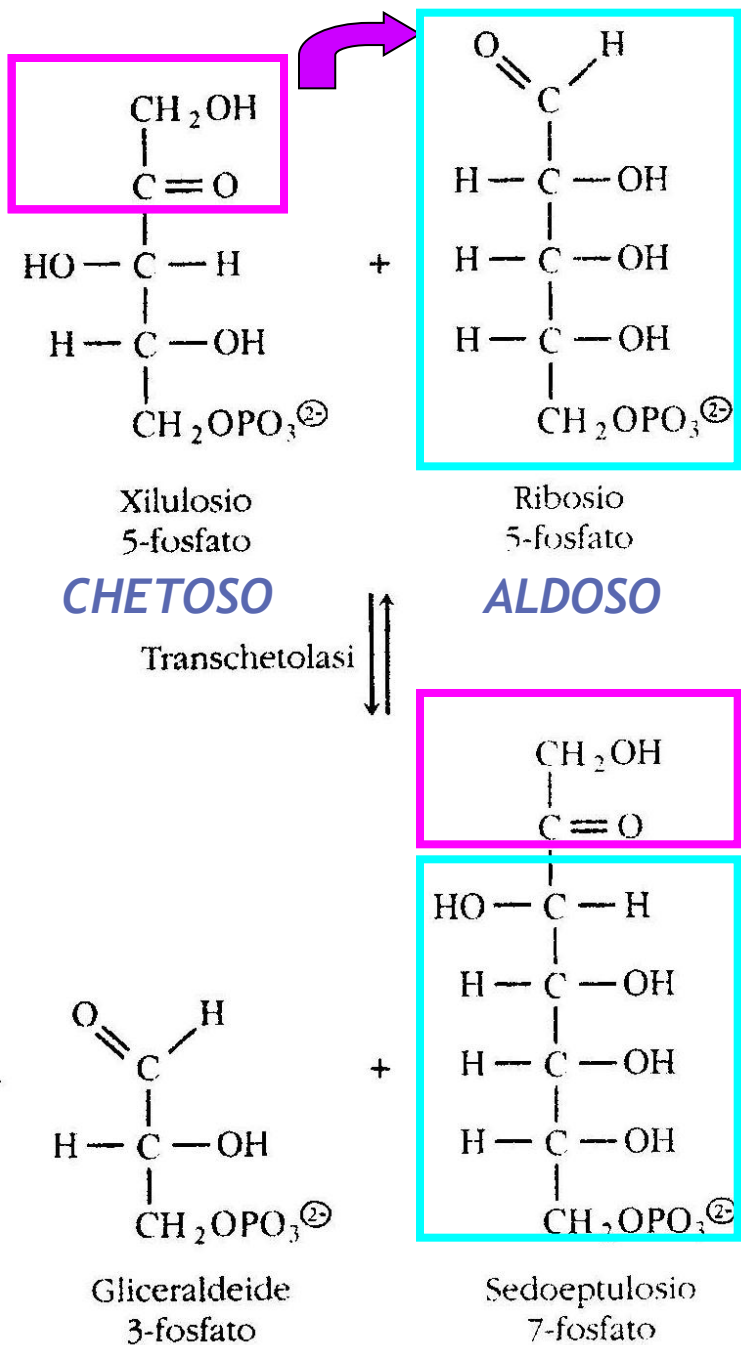
Lo zucchero che dona le unità bi- o tri-carboniose è sempre un CHETOSO, mentre l'acceptore è sempre un ALDOSO.



Unità trasferita dalla transchetolasi

Unità trasferita dalla transaldolasi

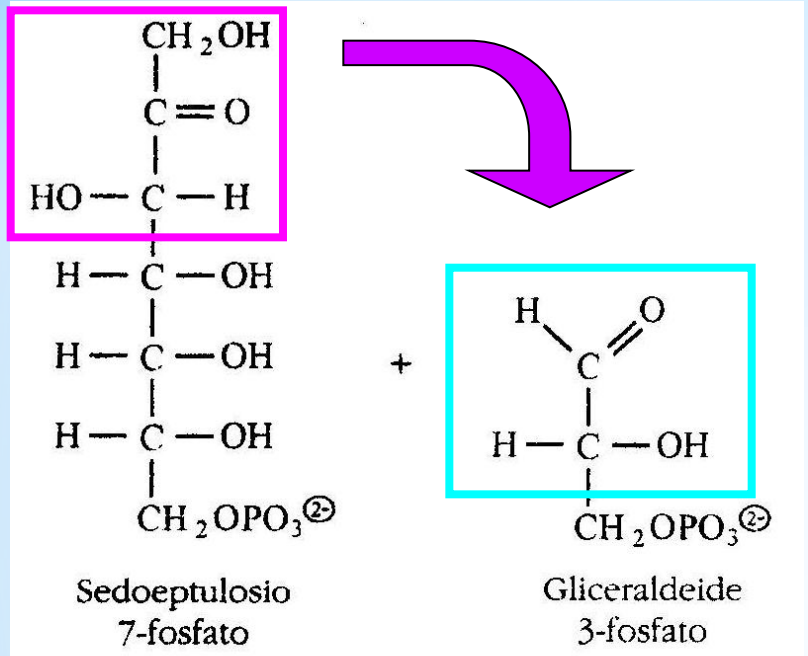




la Transchetolazione. Questa reazione, è catalizzata dalla **transchetolasi**, enzima difosfotiamina (TPP) dipendente. In generale, la reazione consiste nel trasporto di un frammento a 2 atomi di carbonio (chetolo) da un chetoso, fosforilato sull'ultimo atomo di C ad un aldoso, pure fosforilato, con formazione di una nuova coppia di chetoso ed aldoso fosforilati, suscettibili di transchetolazione. In particolare, in questa di transchetolazione, si ha il trasferimento di due atomi di carbonio dallo xilulosio-5-P (C₅) al ribosio-5-P (C₅), formando sedoheptulosio-7-P (C₇) ed gliceraldeide-3-fosfato (C₃). L'enzima richiede che il chetoso abbia configurazione sterica sull'OH del C₃ come quella del fruttosio.

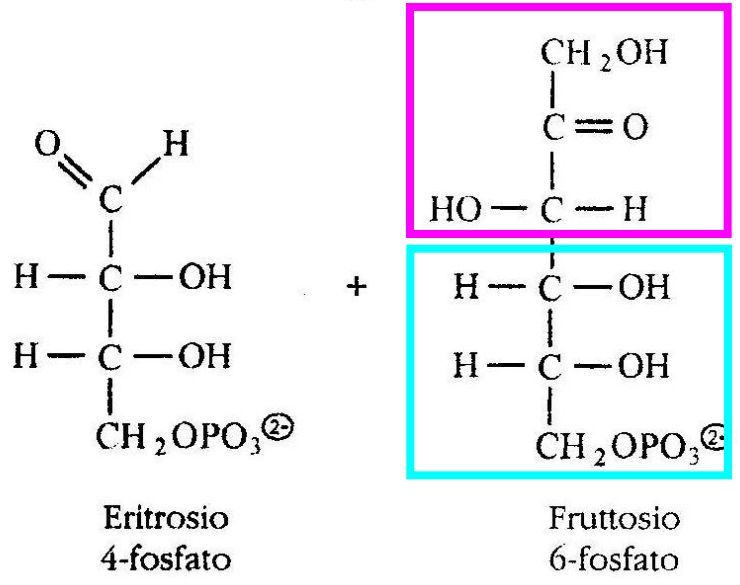
Transchetolasi



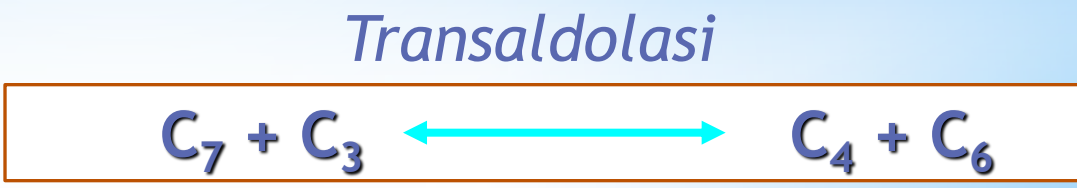


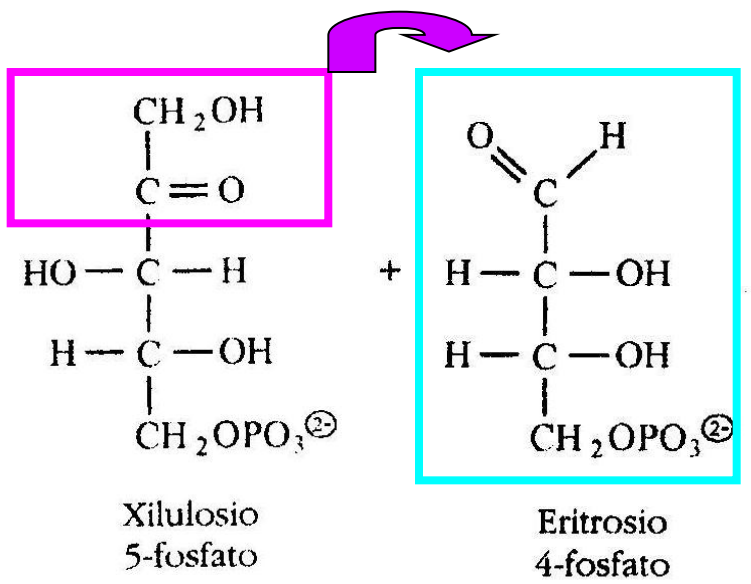
Transaldolasi

↕

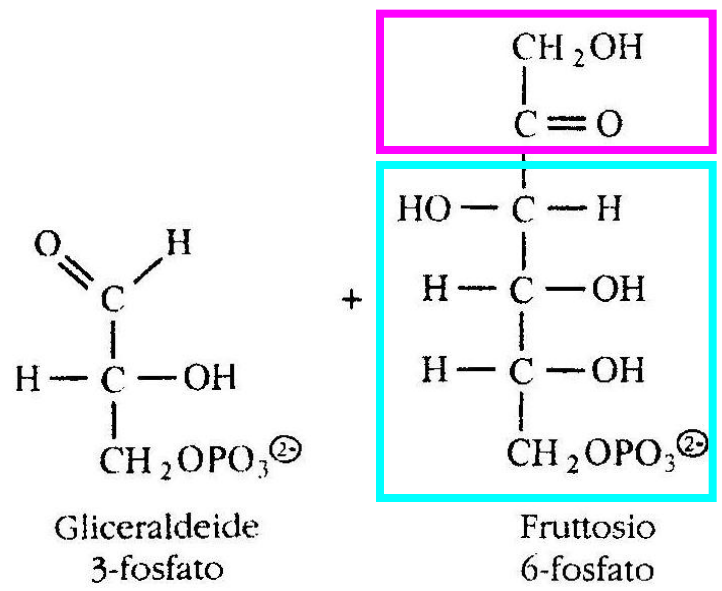


Transaldolazione. Questa reazione è catalizzata dalla **Transaldolasi** ed è caratterizzata dal trasferimento di un frammento a 3 C (diossalacetone) da un chetoso fosforilato sull'ultimo atomo di carbonio e con la stessa configurazione sterica vista per le transchetolazione, ad un aldoso pure fosforilato. In particolare, in questa di transaldolazione, si ha il trasferimento di tre atomi di carbonio dal sedoeptulosio-7-P (C₇) alla gliceraldeide-3-fosfato (C₃), formando eritrosio-4-P (C₄) e fruttosio-6-P (C₆). L'enzima richiede che il chetoso abbia configurazione sterica sull'OH del C₃ come quella del fruttosio.





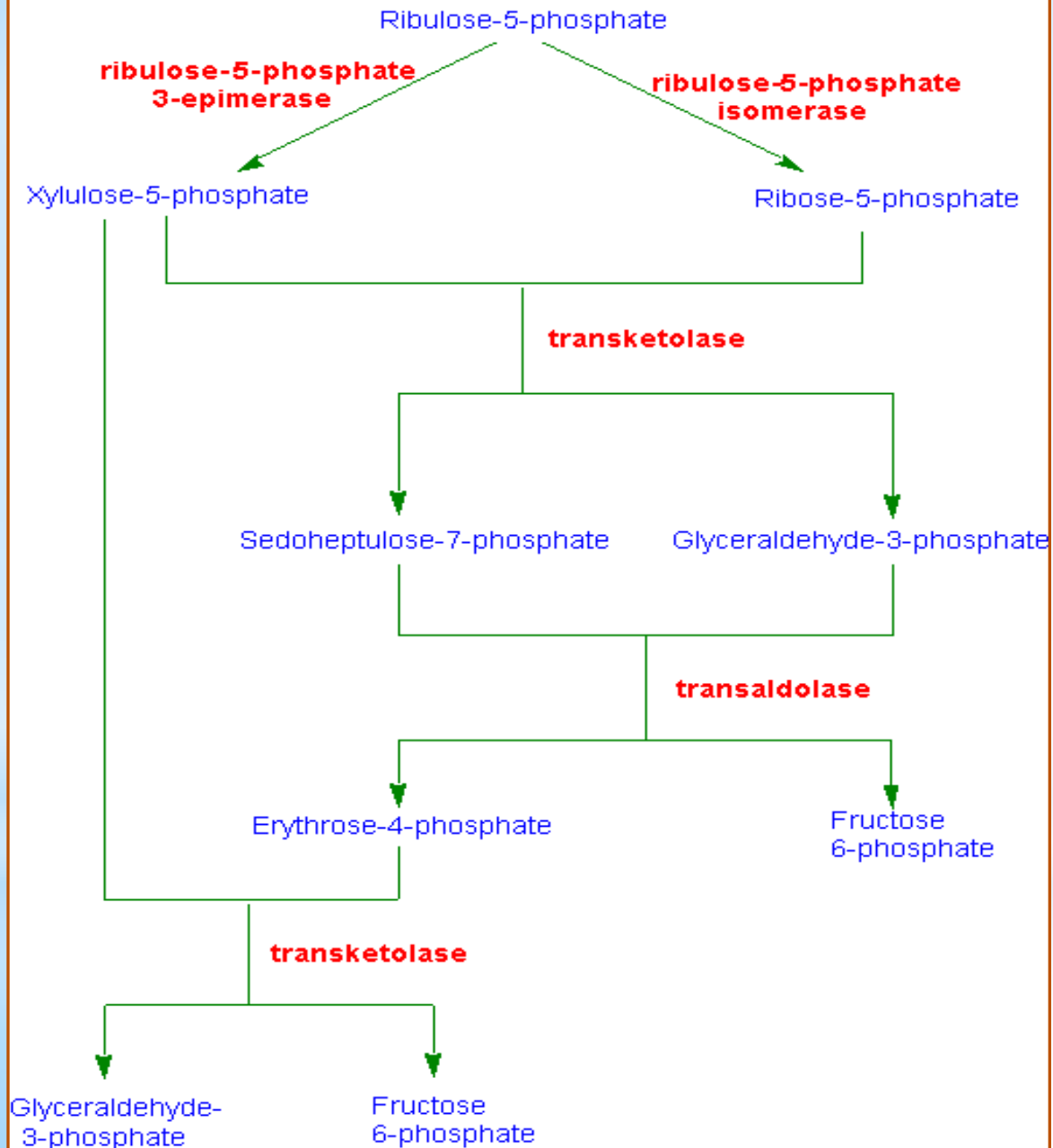
Transchetolasi



II^a Transchetolazione. Ancora per azione della **transchetolasi** un chetolo, cioè un frammento a due atomi di carbonio viene trasferito da una seconda molecola di xilulosio-5-P (C₅) sull'eritrosio-4-P (C₄), formando gliceraldeide-3-P (C₃) e fruttosio-6-P (C₆).



Non-Oxidative Stage of Pentose Phosphate Pathway

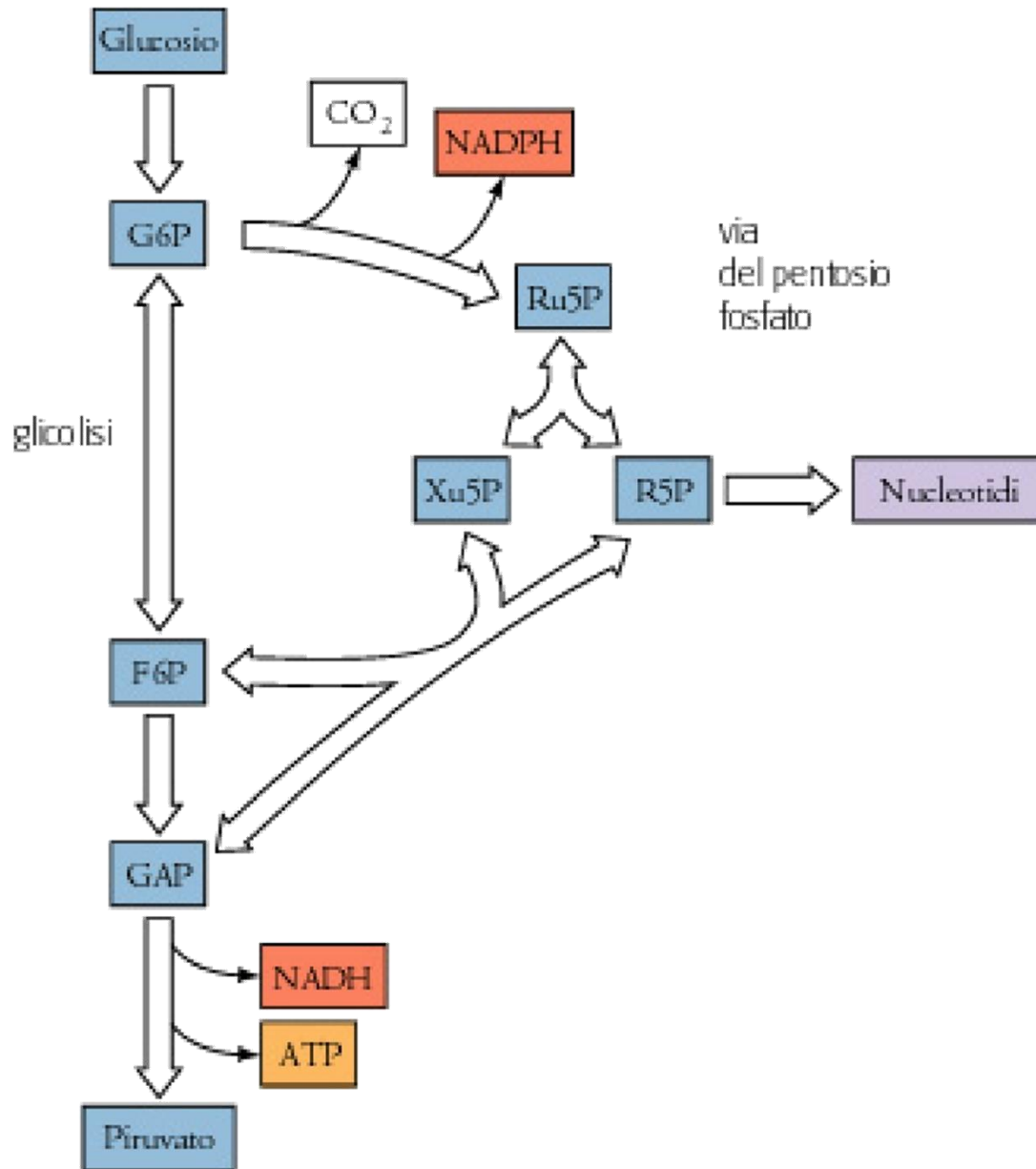


Riepilogo della II^a fase

Questa fase “delle interconversioni” è controllata dalla disponibilità dei substrati.
In totale: 2 xilulosio-5-P + 1 ribosio-5-P \leftrightarrow 2 fruttosio-6-P + 1 gliceraldeide-3-P

Considerando quindi i prodotti di partenza e di arrivo del ciclo dei pentosi fosfati, il G-6-P viene per gran parte trasformato in F-6-P (da qui il nome di shunt dell'esoso-fosfato, perché alternativo alla glicolisi).

Relazione tra la glicolisi e la via dei pentosi fosfati



L'eccesso di Ribosio-5-P viene convertito in intermedi glicolitici

Bilancio e regolazione

Reazione totale:



Potere riducente funzione primaria

In adipociti 60% del glucosio viene utilizzato

Flusso metabolico varia secondo necessità del momento

Disponibilità di NAD e NADP che regola

Glucosio-6PDH aumenta da aumentata ingestione di glucidi, inibita da aumento rapporto NADPH/NADP, stimolata da Glutathione ossidato- Anossia aumenta via dei pentosi

Il metabolismo del glucosio-6-P fra glicolisi e ciclo dei pentosi

Il glucosio-6-fosfato viene metabolizzato sia attraverso la glicolisi che il ciclo dei pentosi fosfato; dipende dalla concentrazione citoplasmatica di NADP+, Ribosio-5-P e ATP

l'attività della glucosio-6-P deidrogenasi impone il ritmo all'intera via dei pentosi fosfati.

L'attività di questo enzima, che aumenta considerevolmente in seguito ad aumentata ingestione di glucidi con la dieta, viene inibita da un aumentato rapporto $\text{NADPH}(\text{H}^+)/\text{NADP}^+$ e specificamente disinibita dal glutatione ossidato.

Nell'ambito dello stesso tessuto l'utilizzazione del glucosio nel ciclo dei pentosi fosfati viene accentuata da uno stato di anossia. La mancanza di ossigeno impedisce l'utilizzazione ossidativa del piruvato e secondariamente induce un accumulo degli intermedi glicolitici. Il glucosio-6-P viene così forzato nella via dei pentosofosfati e l'accumulo conseguente di $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ accentua la biosintesi degli acidi grassi. Si spiegherebbe così, almeno in parte, la steatosi che si verifica nei tessuti anossici.

Concetti Chiave

1. Identità e localizzazione

La via dei pentosi fosfati (detta anche *shunt dell'esosomonofosfato*, *via del fosfogluconato*, *ciclo di Horecker*) avviene nel **citosol di tutte le cellule** e si dirama dalla glicolisi a livello del **glucosio-6-fosfato (G6-P)**.

2. Funzioni principali

- **Produzione di NADPH**: potere riducente usato per le biosintesi riduttive (acidi grassi, steroidi, sali biliari) e per rigenerare il **glutazione ridotto** (antiossidante fondamentale negli eritrociti).
 - **Sintesi di pentosi fosfati**: in particolare il **ribosio-5-P**, necessario per la biosintesi di nucleotidi, DNA e RNA.
 - **Degradazione di pentosi alimentari** in esosi che rientrano nella glicolisi o nella gluconeogenesi.
- ⚠ Il ciclo dei pentosi **non produce ATP**: non ha funzione energetica diretta.

3. Tessuti più attivi

Molto attiva in: fegato, tessuto adiposo, rene, eritrociti, ghiandola mammaria, corteccia surrenale, tiroide, testicoli, oligodendrociti. Praticamente assente nel **muscolo**, dove domina la glicolisi per le esigenze energetiche della contrazione.

4. Le due fasi del ciclo

Fase ossidativa (irreversibile) Tre reazioni che convertono il G6-P in **ribulosio-5-P**, producendo **2 molecole di NADPH**:

- G6-P → 6-fosfogluconolattone (*glucosio-6-P deidrogenasi*) → 1° NADPH
- 6-fosfogluconolattone → 6-fosfogluconato (*lattonasi*)
- 6-fosfogluconato → ribulosio-5-P + CO₂ (*6-fosfogluconato deidrogenasi*) → 2° NADPH

Fase delle interconversioni (reversibile) Il ribulosio-5-P viene isomerizzato in **ribosio-5-P** o epimerizzato in **xilulosio-5-P**. Se i pentosi non sono necessari per le biosintesi, **Transchetolasi** e **Transaldolasi** li trasformano in intermedi glicolitici (fruttosio-6-P e gliceraldeide-3-P):

- Transchetolasi: trasferisce un frammento a **2 carboni** (richiede TPP)
- Transaldolasi: trasferisce un frammento a **3 carboni**

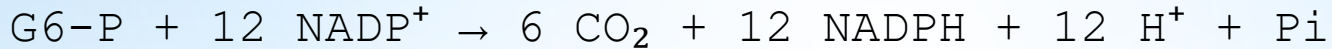
Bilancio netto della fase: 2 xilulosio-5-P + 1 ribosio-5-P ↔ 2 fruttosio-6-P + 1 gliceraldeide-3-P

5. Regolazione

L'enzima limitante è la **glucosio-6-P deidrogenasi**, regolata da:

- **Inibizione allosterica da NADPH** (meccanismo autolimitante: più NADPH c'è, meno funziona)
- **Inibizione da acidi grassi liberi**
- **Stimolazione da glutatione ossidato**
- **L'anossia** forza il G6-P verso questa via, con conseguente accumulo di NADPH e stimolazione della biosintesi degli acidi grassi (fenomeno alla base della *steatosi* nei tessuti anossici)

6. Bilancio complessivo



Il flusso metabolico tra glicolisi e ciclo dei pentosi dipende dalle concentrazioni citoplasmatiche di **NADP⁺**, **ribosio-5-P** e **ATP**.