



Il ciclo dei pentosi

Molti i nomi alternativi...

Via dei pentosi fosfati

Via del Fosfogluconato

Shunt dei pentosi

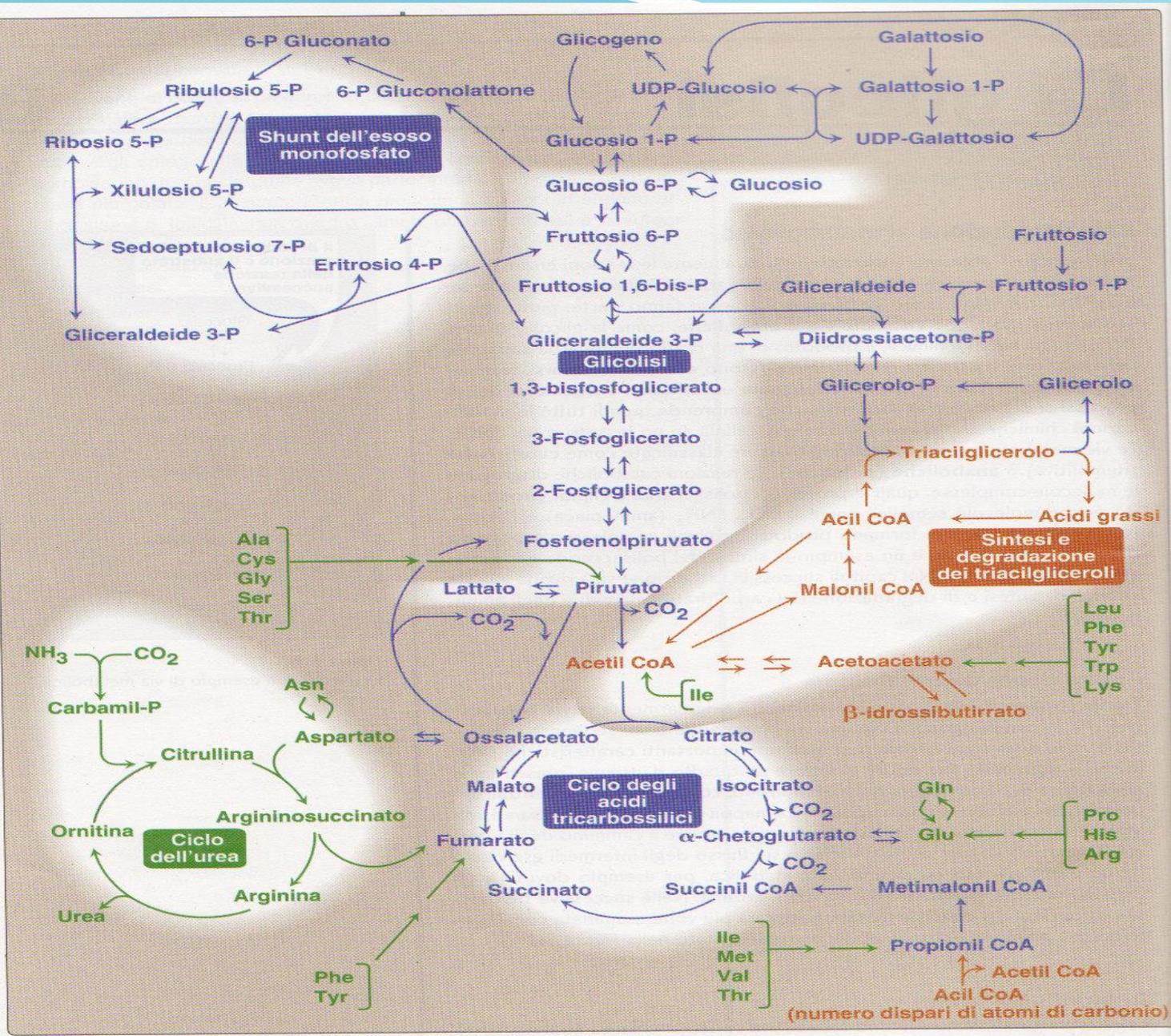
Shunt dell'esosomono fosfato

Ciclo di Horecker

Via del catabolismo di Glucosio-6-fosfato (G6P) alternativa alla glicolisi. In questa via il glucosio viene ossidato (e decarbossilato) senza produzione di ATP per formare zuccheri a 5 atomi di carbonio (pentosi). 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 dei nucleotidi, monomeri che costituiscono gli acidi nucleici DNA e RNA. Altra importante funzione è quella di fornire la cellula di NADPH, che rappresenta il potere riducente usato per le biosintesi riduttive.

Il ciclo avviene interamente nel citosol di tutte le cellule.

Questa via si dirama dalla glicolisi a livello del G6P 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, la via procede attraverso la formazione di vari intermedi che sono trasformati in fruttosio-6-P e gliceraldeide-3-P e quindi ricondotti nel flusso principale della glicolisi.

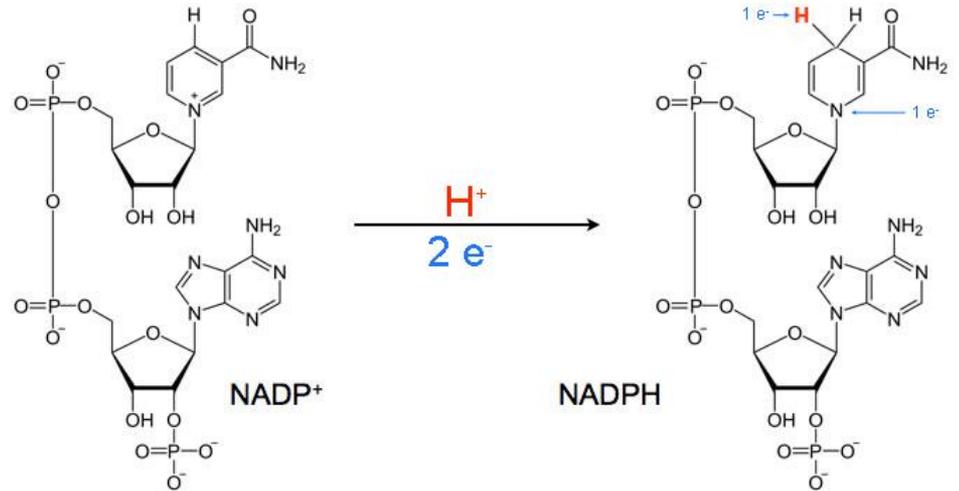


Posizione della via dei pentosi fosfato nel metabolismo cellulare

Funzioni della via del pentoso fosfato

Principale via per la produzione di NADPH, che rappresenta il potere riducente per le biosintesi riduttive di acidi grassi, steroidi e sali biliari.

Inoltre il NADPH è il substrato della glutatione reduttasi, enzima che è in grado di rigenerare il glutatione, il principale antiossidante cellulare che deve essere continuamente ridotto.



Il ruolo del glutatione è rilevante negli eritrociti dove scherma l'ossidazione del ferro della emoglobina da Fe^{2+} a Fe^{3+} . Negli eritrociti la via del pentoso fosfato è l'unica fonte di NADPH e serve oltre che mantenere il ferro allo stato ridotto anche ad impedire l'ossidazione dei doppi legami dei lipidi di membrana.

La via consente sia la produzione di pentosi tra cui riboso-5-P utilizzato per la sintesi di nucleotidi e acidi nucleici, sia la trasformazione dei pentosi (di origine alimentare) in esosi che così possono entrare nella via glicolitica o nella gluconeogenesi.

Funzioni della via del pentoso fosfato

Vie metaboliche che richiedono NADPH

Biosintesi degli acidi grassi

Biosintesi del colesterolo

Biosintesi dei nucleotidi

Biosintesi dei neurotrasmettitori

Vie di detossificazione che richiedono NADPH

Riduzione del glutathione ossidato

Citocromo P450 monoossigenasi

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 per quei tessuti che devono effettuare biosintesi riduttive, utilizzando NADPH come fonte di elettroni:

- 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)

Nel muscolo invece la via è pressoché assente mentre è dominante la via glicolitica perché prevalgono i processi energetici (la contrazione richiede molto ATP).

La via dei pentosi

Questa via metabolica può essere suddivisa in 2 fasi:

La prima fase, detta OSSIDATIVA, è costituita da reazioni irreversibili. In questa fase il glucosio-6-P viene ossidato in pentoso fosfato. Fornisce NADPH e fosfo-pentosi

La seconda fase, detta “DELLE INTERCONVERSIONI”, è costituita da reazioni reversibili e trasforma un certo numero di carboidrati tra loro, attraverso reazioni di isomerizzazione. In questa fase i fosfo-pentosi in eccesso prodotti durante la prima fase sono trasformati in intermedi della glicolisi. A seconda delle esigenze cellulari gli intermedi glicolitici ottenuti attraverso la seconda fase possono essere metabolizzati a piruvato oppure trasformati in glucosio-6-P (attraverso reazioni della gluconeogenesi) e quindi rientrare nella via dei pentosi fosfato.

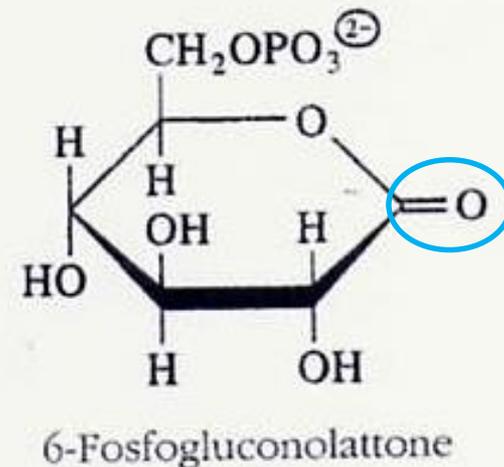
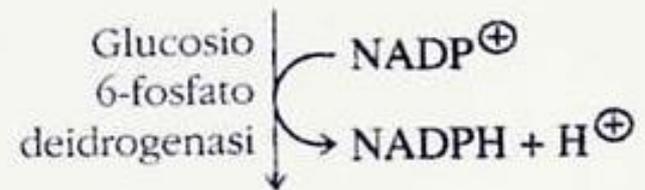
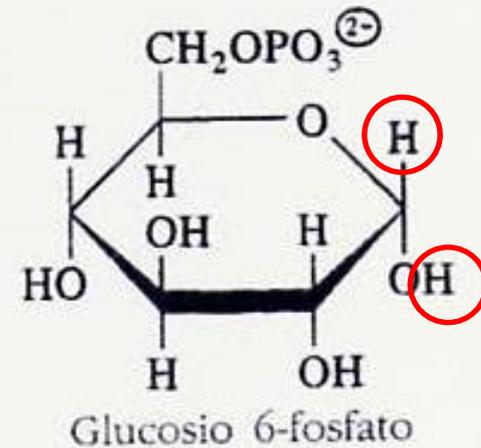
Prima fase : via ossidativa

Ossidazione del glucosio-6-P

Il glucosio-6-P viene ossidato dalla glucosio-6-P-deidrogenasi. Si forma così il 6-fosfogluconolattone, molecola che contiene un legame estere intramolecolare fra il gruppo carbossilico in C-1 e il gruppo ossidrilico in C-5.

Nella reazione il C-1 aldeidico del glucosio è ossidato a C carbossilico con la concomitante riduzione di una molecola di NADP^+ .

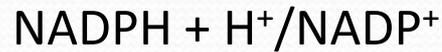
In questa deidrogenazione gli elettroni del carbonio in C-1 del G-6-P vengono trasferiti al NADP^+ , con formazione di doppio legame $\text{C}=\text{O}$ sul C1 del 6-fosfogluconolattone e $\text{NADPH} + \text{H}^+$.



Ossidazione del glucosio-6-P

L'attività della glucosio-6-P deidrogenasi è regolata

dal rapporto



più questo rapporto è elevato, cioè più NADPH è presente nella cellula, e più l'enzima è inibito

dagli acidi grassi liberi

un eccesso degli acidi grassi liberi ha azione inibitrice. Spiegabile con il fatto che il NADPH è importante nella reazione di biosintesi riduttiva degli acidi grassi

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.

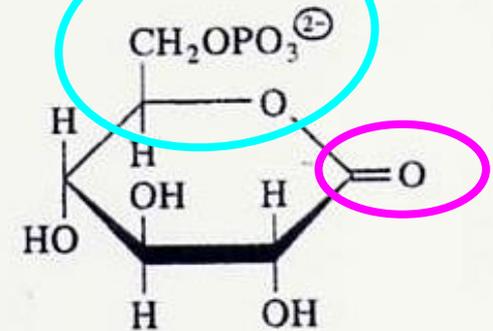
La reazione catalizzata dalla glucosio-6-P deidrogenasi limita la velocità del ciclo.

Formazione del 6-fosfogluconato

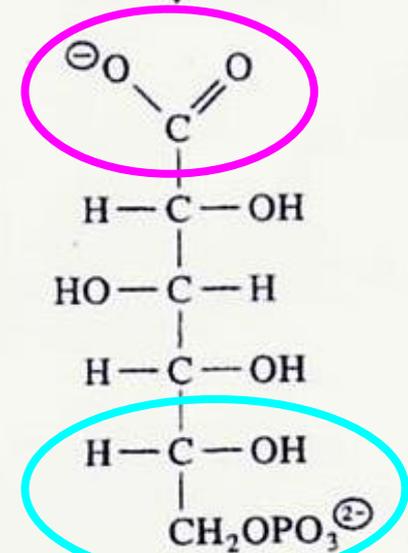
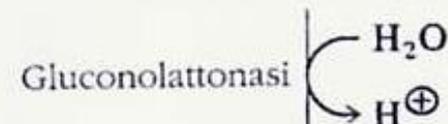
L'idrolisi del 6-fosfogluconolattone in 6-fosfogluconato è catalizzata dalla 6-fosfogluconato lattonasi.

L'idrolisi può avvenire anche in maniera spontanea ma con molta maggiore lentezza.

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, rompendo il legame estere, mentre l' H^+ dell' H_2O va a legarsi sull'ossigeno del C5.

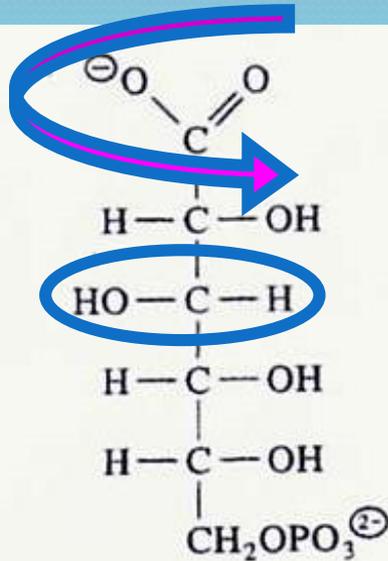


6-Fosfogluconolattone

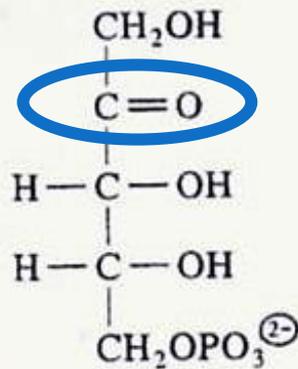
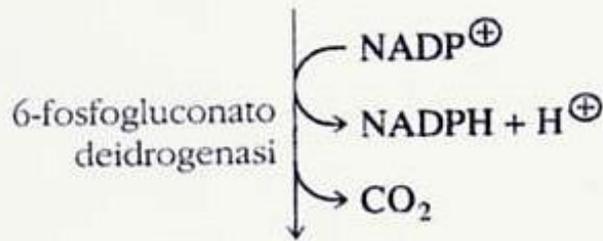


6-Fosfogluconato

Decarbossilazione ossidativa del 6-fosfogluconato



6-Fosfogluconato



Ribulosio 5-fosfato

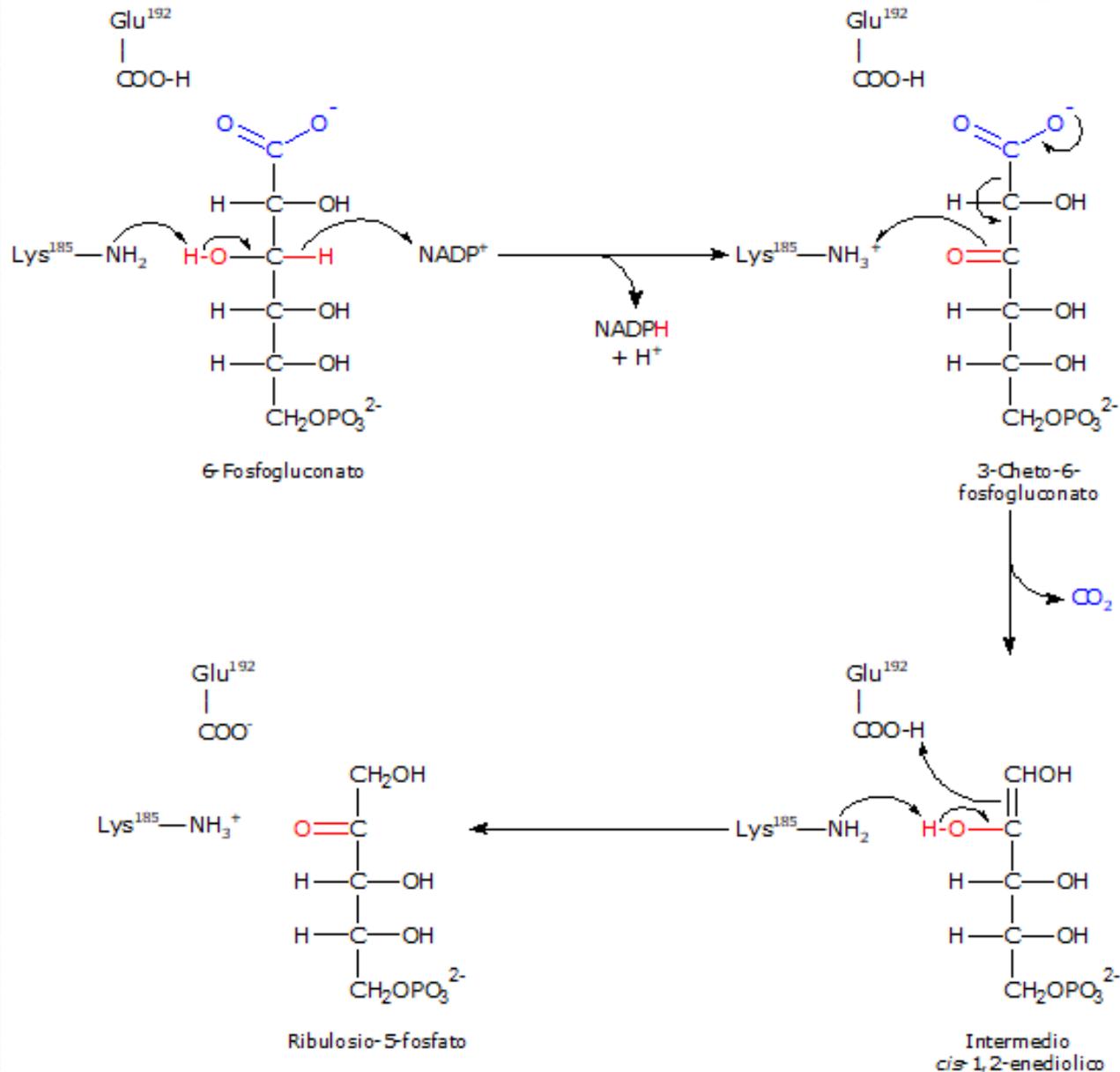
La trasformazione del 6-fosfogluconato in ribulosio-5-P è un processo di decarbossilazione ossidativa, catalizzato dalla 6-fosfogluconato deidrogenasi.

La reazione è catalizzata dalla 6-fosfogluconato deidrogenasi che attraverso la formazione di un β -cheto acido intermedio, promuove la successiva decarbossilazione.

Durante la reazione di ossidazione una seconda molecola di NADP⁺ viene ridotta a NADPH + H⁺.

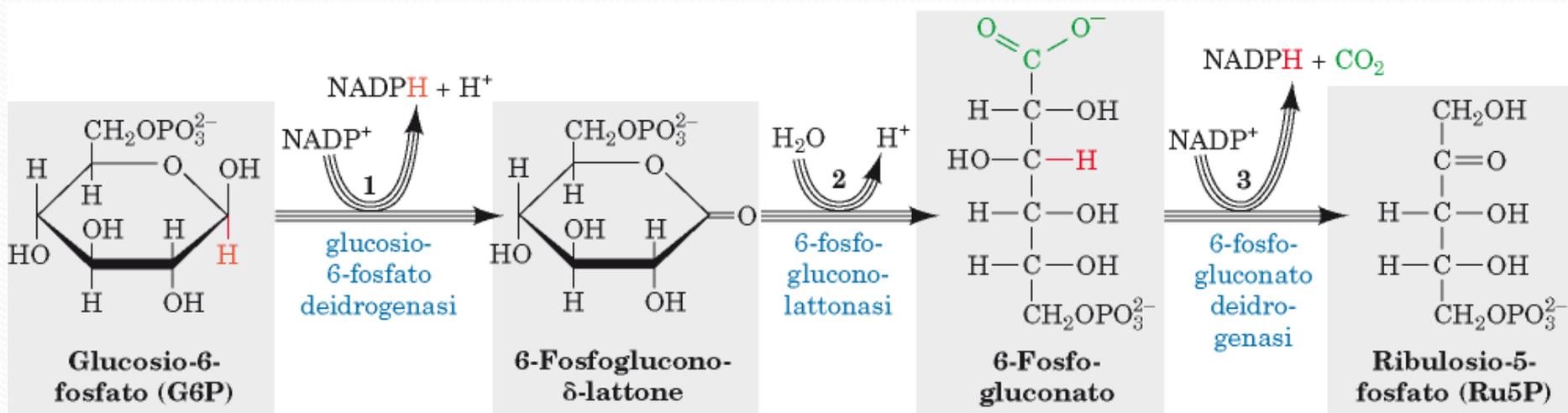
Il C1 dello zucchero esce come molecola di CO₂ mentre a il C3 viene ossidato da carbonio alcolico a carbonio carbonilico.

Decarbossilazione ossidativa del 6-fosfogluconato



Prima fase : via ossidativa

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.



Seconda fase : via non ossidativa

In questa fase il ribulosio 5-fosfato viene isomerizzato a ribosio 5-fosfato dalla ribulosio 5-fosfato isomerasi oppure viene convertito a xilulosio 5-fosfato ad opera di una epimerasi.

Nonostante il ribosio 5-fosfato sia precursore di molte biomolecole, ad esempio è usato per la sintesi di nucleotidi, in realtà solo una piccola parte di esso viene sottratta al ciclo per questo scopo.

Molte cellule hanno invece una richiesta di NADPH maggiore rispetto a quelle di ribosio 5-fosfato. Ciò avviene ad esempio nel tessuto adiposo, nel fegato e nelle ghiandole mammarie per portare a termine la biosintesi degli acidi grassi (che richiede elevati livelli di NADPH).

In tal caso, il ribosio 5-fosfato in eccesso viene convertito in gliceraldeide 3-fosfato e fruttosio 6-fosfato attraverso una serie di reazioni catalizzate da transchetolasi e transaldolasi che sono in grado di scambiare unità di carbonio tra un aldoso e un chetoso. Per questo processo è necessario che il ribulosio-5-fosfato venga epimerizzato a xilulosio-5-fosfato.

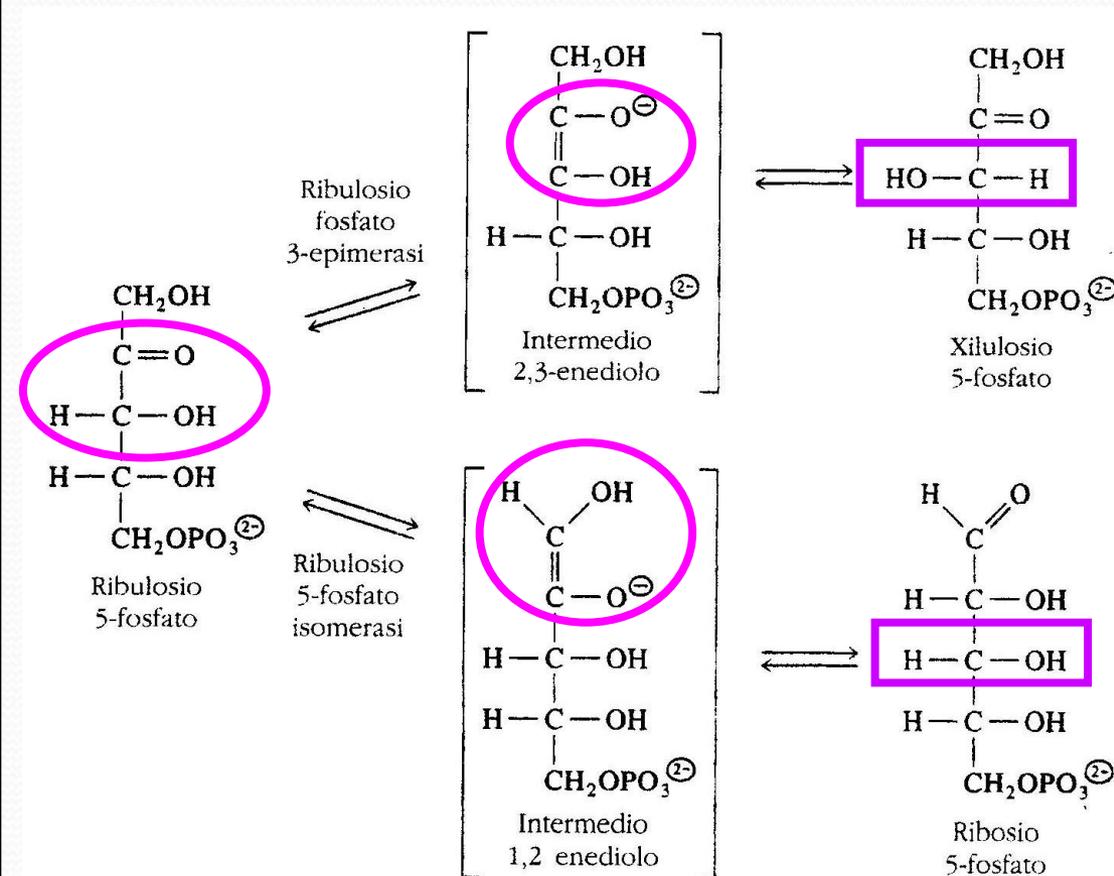
Seconda fase : via non ossidativa

Destino del ribulosio-5-P

Il ribulosio-5-P viene in parte isomerizzato in ribosio-5-P per azione della fosfopentoso isomerasi

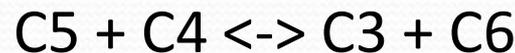
In parte il ribulosio-5-P viene epimerizzato in xilulosio-5-P ad opera della fosfopentoso epimerasi.

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



Seconda fase : via non ossidativa

La transchetolasi e la transaldolasi collegano reversibilmente la via del pentosio fosfato alla glicolisi catalizzando tre reazioni successive:



Queste reazioni comportano un "rimescolamento" degli atomi di C dei pentosi fosfati, che vengono così trasformati in fruttosio-6-P e gliceraldeide-3-P. Il risultato complessivo di queste reazioni è la formazione di due esosi e di un triosio a partire da tre pentosi:



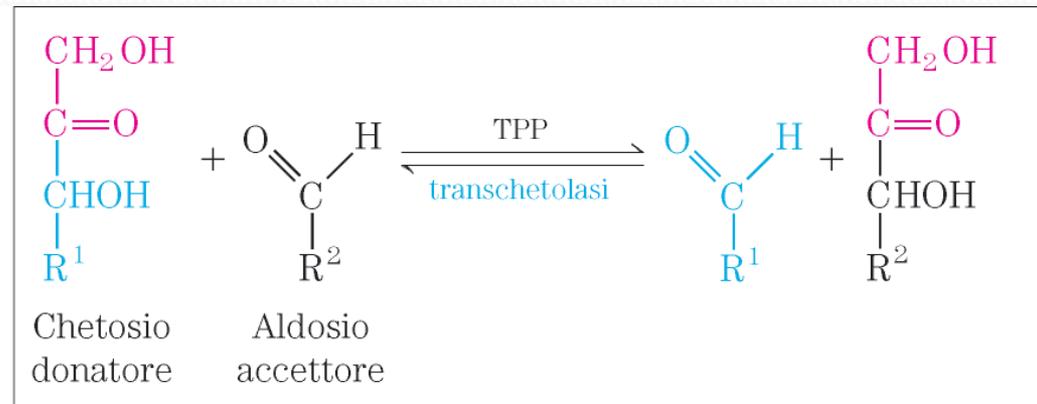
Transaldolasi e transchetolasi

La transchetolasi trasferisce una unità bicarboniosa mentre la transaldolasi trasferisce una unità tricarboniosa.



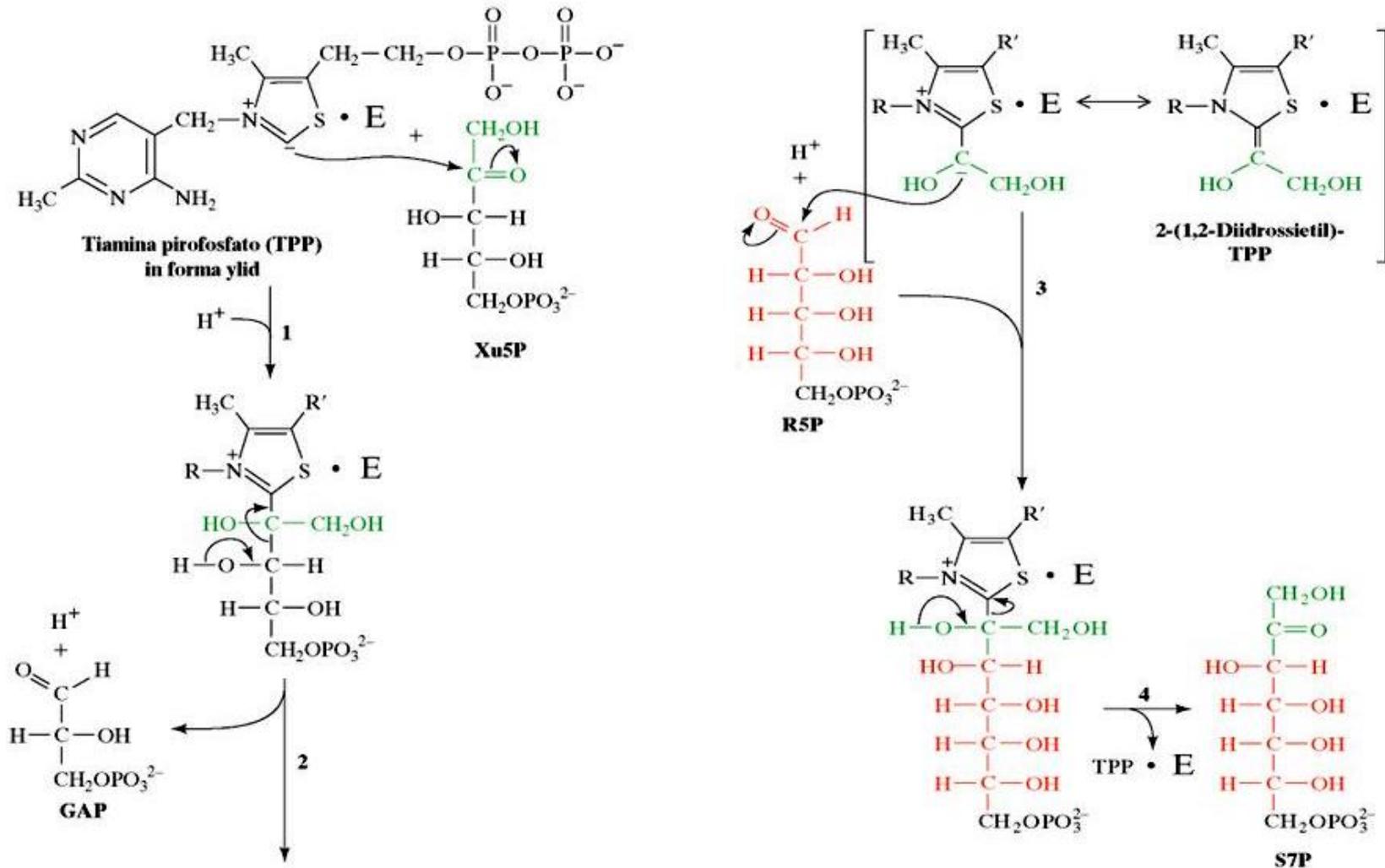
Lo zucchero che dona le unità bi- o tri-carboniose è sempre un CHETOSO, mentre l'acceptore è sempre un ALDOSO.

La transchetolasi, a differenza della transaldolasi, contiene una TPP come gruppo prostetico al fine di trasferire un gruppo chetonico da un chetoso donatore ad un aldoso acceptore.

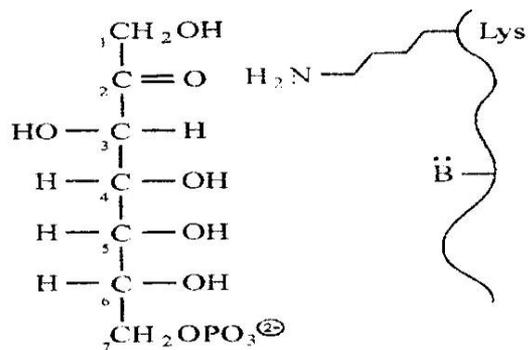


La transaldolasi forma invece una base di Schiff tra il gruppo carbonilico del chetoso substrato e il gruppo ε-amminico di un residuo di Lys nel sito attivo dell'enzima.

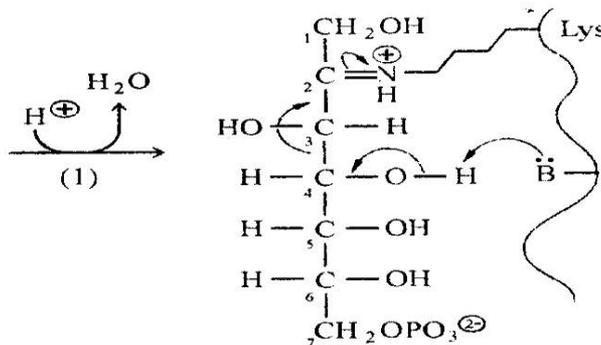
Meccanismo di azione delle transchetolasi



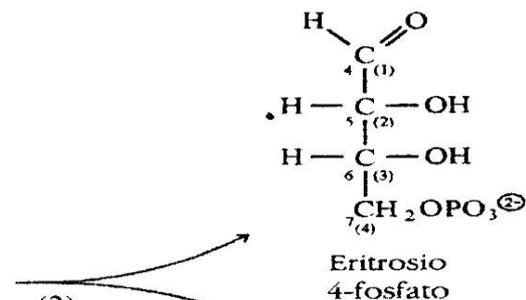
Meccanismo d'azione della transaldolasi



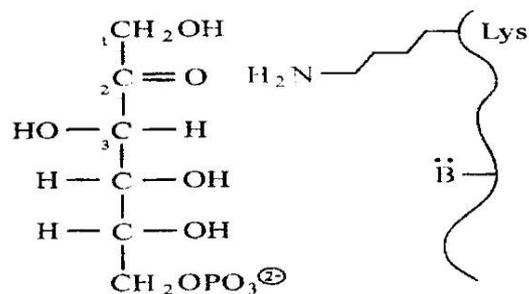
Sedoheptulosio
7-fosfato



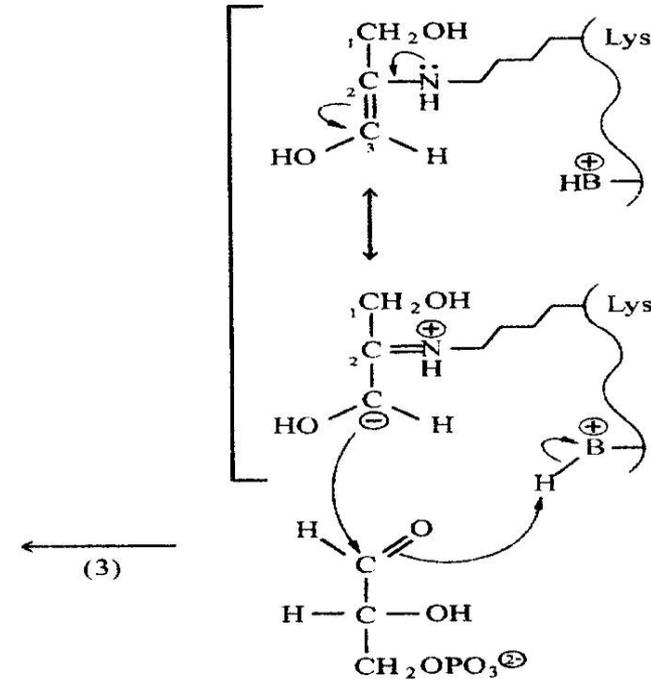
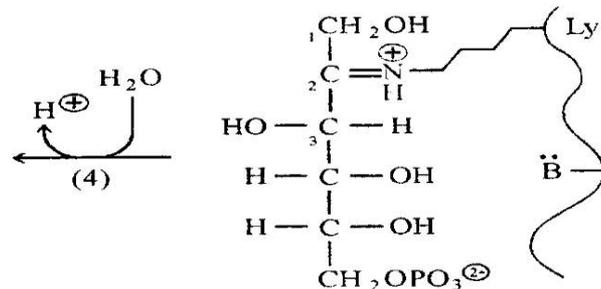
Base di Schiff con il
sedoheptulosio 7-
fosfato protonato



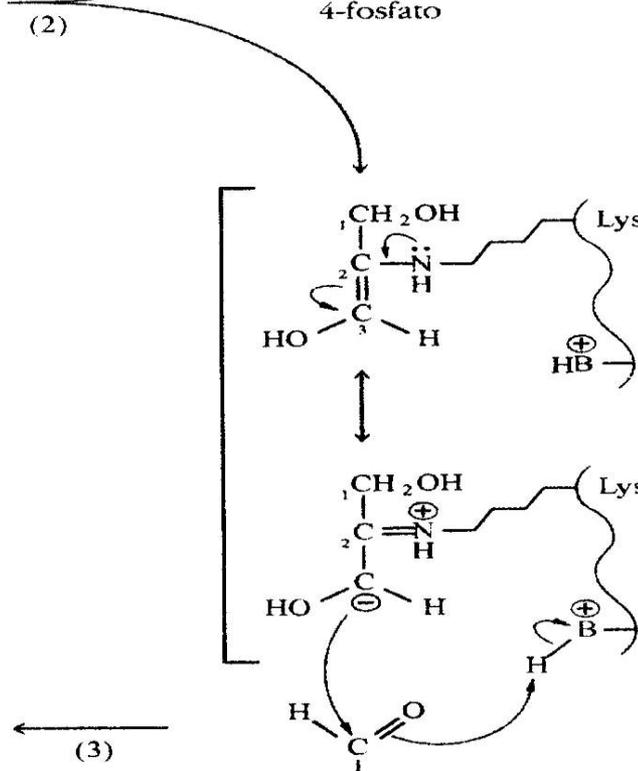
Eritrosio
4-fosfato



Fruttosio
6-fosfato



Gliceraldeide
3-fosfato

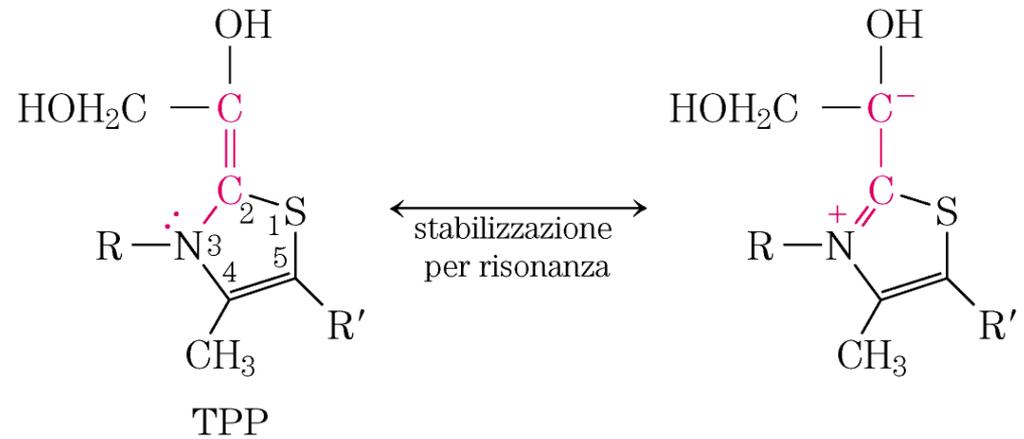


Transaldolasi e transchetolasi

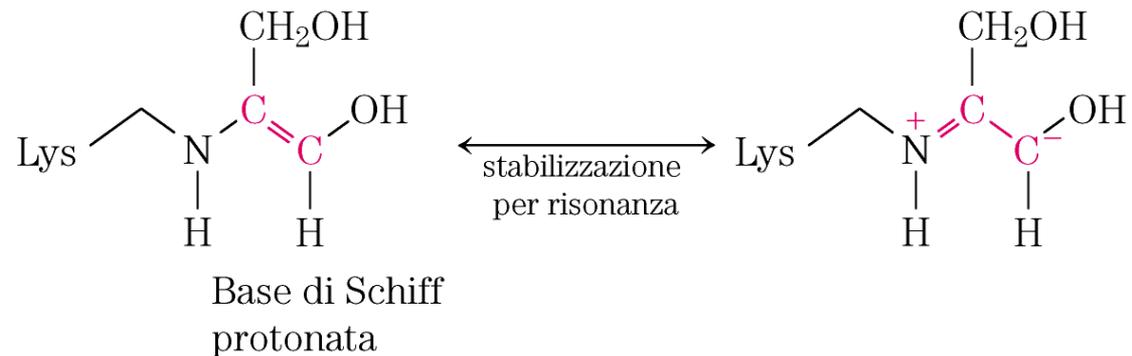
L'atomo di azoto della base di Schiff protonata nelle transaldolasi svolge lo stesso ruolo dell'azoto dell'anello tiazolico della transchetolasi.

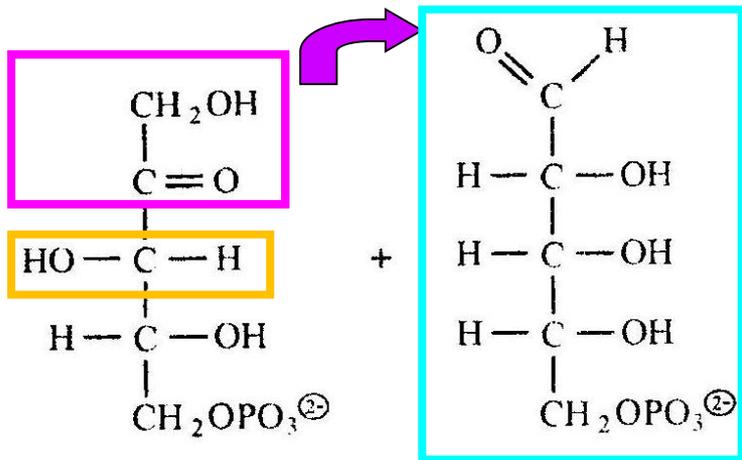
In entrambi gli enzimi, la carica sul carbanione del gruppo intermedio che viene trasferito è stabilizzata per risonanza.

(a) Transchetolasi



(b) Transaldolasi





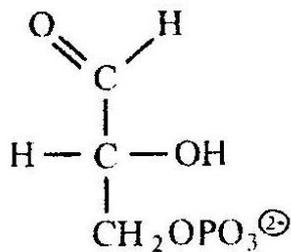
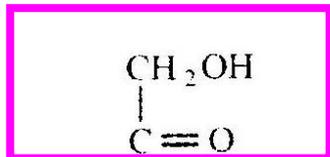
Xilulosio
5-fosfato

Ribosio
5-fosfato

CHETOSO

ALDOSO

Transchetolasi



Glicer aldeide
3-fosfato

Sedoeptulosio
7-fosfato

I reazione: Transchetolazione

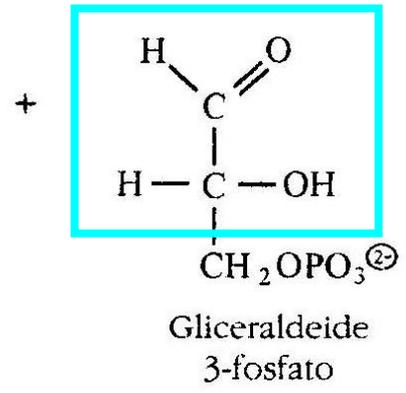
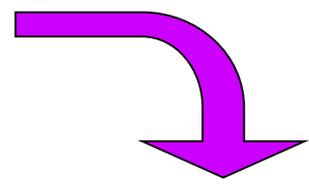
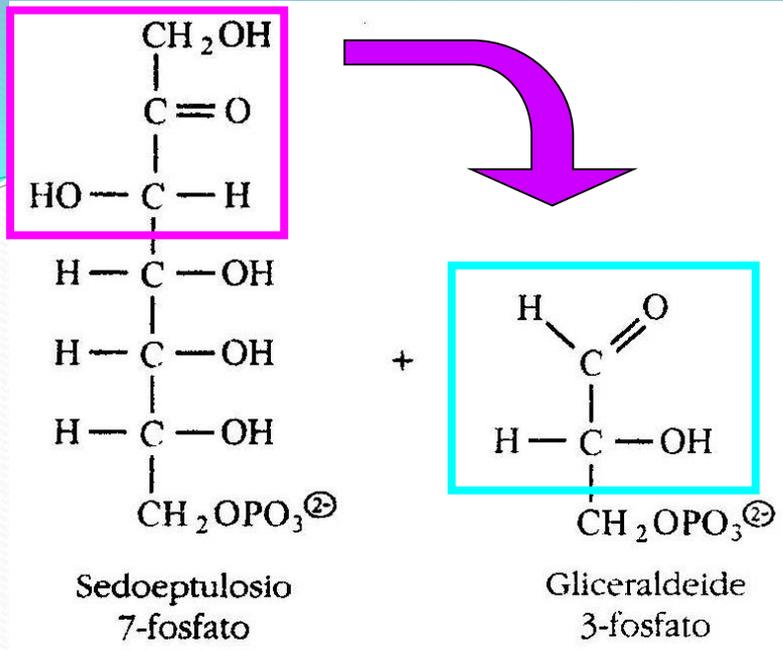
Questa reazione, è catalizzata dalla transchetolasi, enzima difosfotiamina (TPP) dipendente. In generale, la reazione consiste nel trasporto di un frammento a 2 atomi di carbonio (chetolo) da un chetoso, fosforilato sull'ultimo atomo di C ad un aldoso, anche lui fosforilato, con la formazione di una nuova coppia di chetoso ed aldoso fosforilati

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 sedoeptulosio-7-P (C7) e glicer aldeide-3-fosfato (C3).

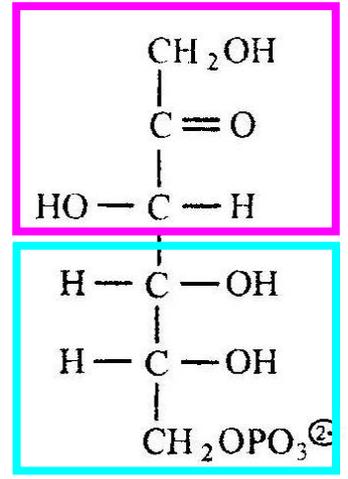
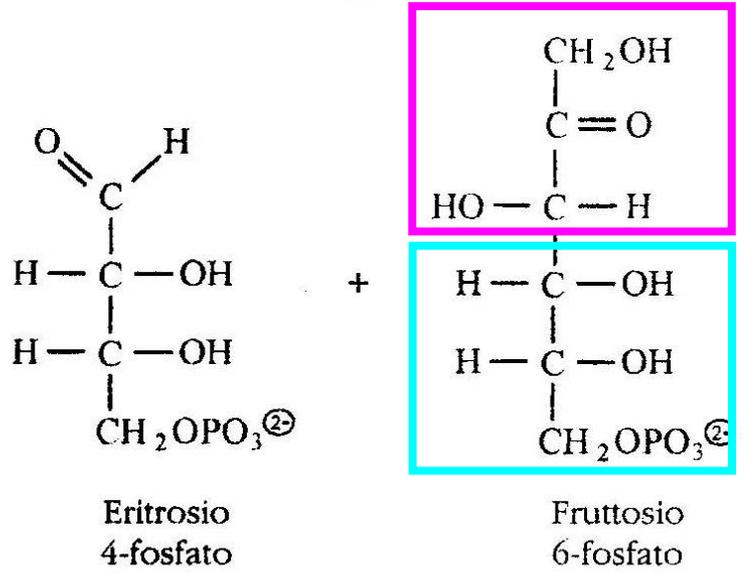
L'enzima richiede che il chetoso abbia configurazione sterica sull'OH del C3 come quella del fruttosio e quindi accetta come substrato lo xilulosio-5-P e non il ribulosio-5P.

Transchetolasi





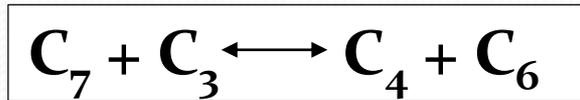
Transaldolasi \rightleftharpoons

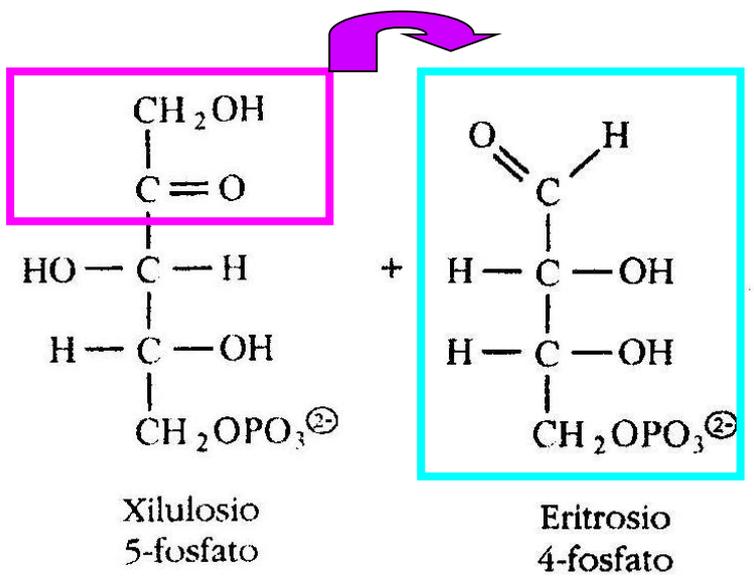


Il reazione: Transaldolazione

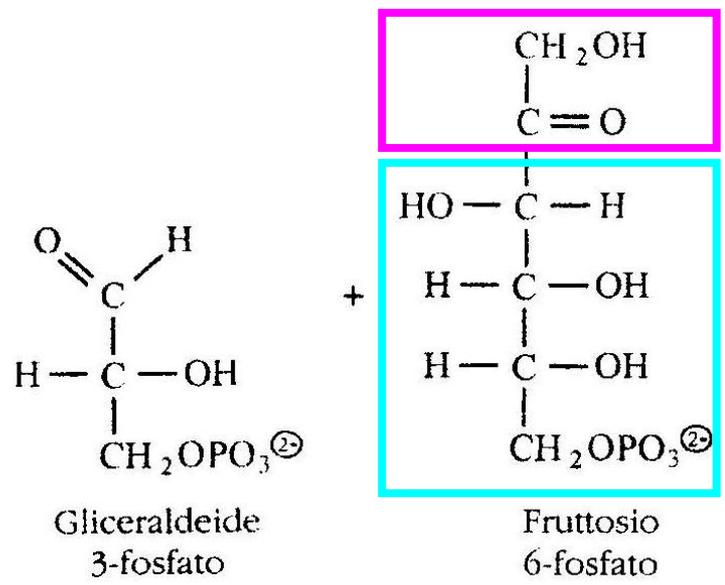
Questa reazione è catalizzata dalla Transaldolasi ed è caratterizzata dal trasferimento di un frammento a 3 C (diossiacetone) da un chetoso fosforilato sull'ultimo atomo di carbonio e con la stessa configurazione sterica vista per le transchetolazione, ad un aldoso pure fosforilato. In particolare, in 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.

Transaldolasi

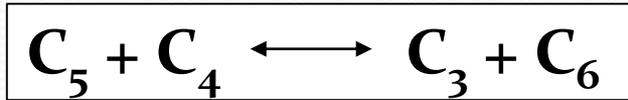




Transchetolasi \rightleftharpoons



Transchetolasi

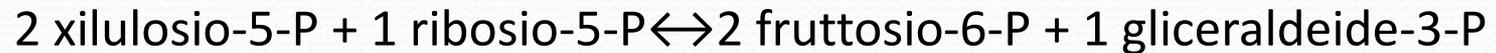


III reazione: seconda Transchetolazione
 Ancora per azione della transchetolasi un chetolo, cioè un frammento a due atomi di carbonio viene trasferito da una seconda molecola di xilulosio-5-P (C5) sull'eritrosio-4-P (C4), formando gliceraldeide-3-P (C3) e fruttosio-6-P (C6).

Riepilogo della II^a fase

La fase non ossidativa e di interconversione è controllata dalla disponibilità dei substrati.

La somma di queste reazioni è:



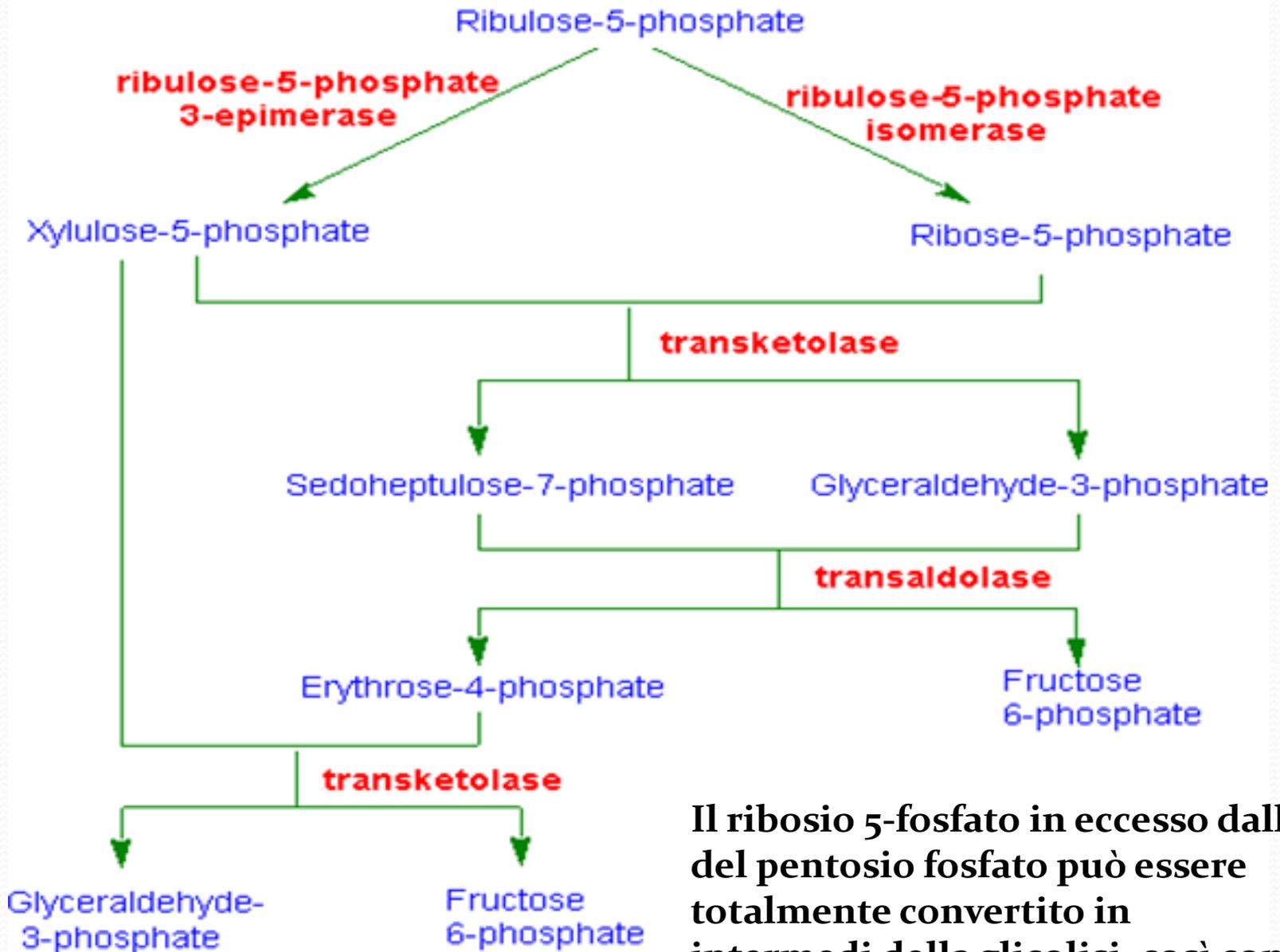
Poiché lo xilulosio 5-fosfato si può formare anche dal ribosio 5-fosfato per l'azione sequenziale di una isomerasi e di una epimerasi, la reazione netta a partire dal ribosio 5-fosfato è:



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'esosofosfato, perché alternativo alla glicolisi).

Il ribosio 5-fosfato in eccesso dalla via del pentosio fosfato può essere totalmente convertito in intermedi della glicolisi, così come il ribosio ingerito con la dieta.

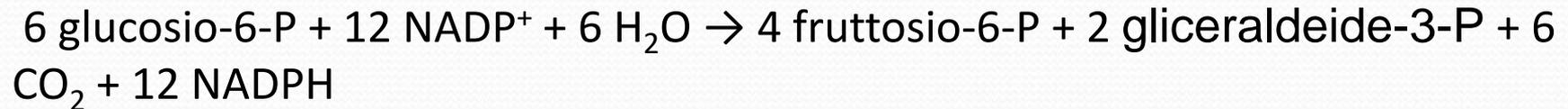
Riepilogo della II^a fase



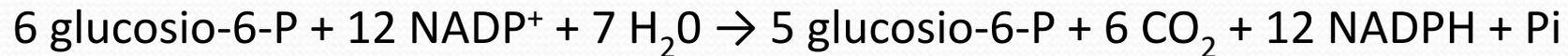
Il ribosio 5-fosfato in eccesso dalla via del pentosio fosfato può essere totalmente convertito in intermedi della glicolisi, così come il ribosio in eccesso dalla via

Bilancio della via del pentoso fosfato

La trasformazione di 6 molecole di glucosio-6-P nel ciclo dei pentosi fosfati implica il seguente bilancio:



Considerando che il fruttosio-6-P è in equilibrio con il glucosio-6-P e che 2 molecole di gliceraldeide-3-P possono formare 1 molecola di fruttosio-6-P e quindi di glucosio-6-P (attraverso la gluconeogenesi) il bilancio totale può essere associato alla seguente reazione:

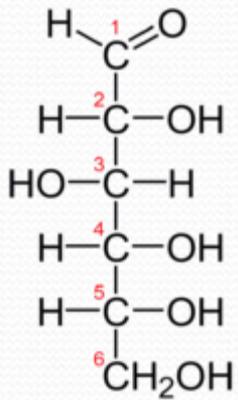


Sopprimendo i termini comuni si ottiene:



Ovvero ossidazione di una molecola di glucosio senza produzione di energia sottoforma di ATP ma solo potere riducente (NADPH). Quindi la funzione primaria di questa via è il rifornimento di potere riducente.

Metabolismo glucidi



Glucosio

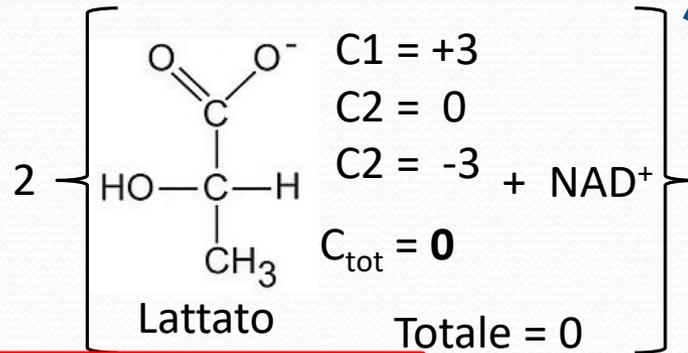
$$\begin{array}{l}
 \text{C1} = +1 \\
 \text{C2} = 0 \\
 \text{C2} = 0 \\
 \text{C3} = 0 \\
 \text{C4} = 0 \\
 \text{C5} = 0 \\
 \text{C6} = -1
 \end{array}$$

$$C_{\text{tot}} = 0$$

Glicolisi



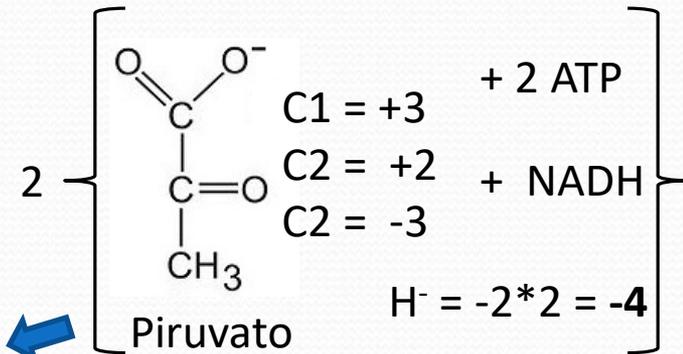
Metabolismo non ossidativo



Lattato

$$\begin{array}{l}
 \text{C1} = +3 \\
 \text{C2} = 0 \\
 \text{C2} = -3 \\
 C_{\text{tot}} = 0
 \end{array}$$

$$\text{Totale} = 0$$



Piruvato

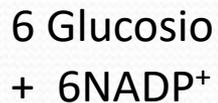
$$\begin{array}{l}
 \text{C1} = +3 \\
 \text{C2} = +2 \\
 \text{C2} = -3
 \end{array}$$

$$+ 2 \text{ATP}$$

$$+ \text{NADH}$$

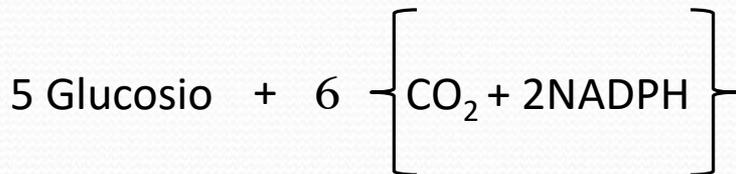
$$H^- = -2 * 2 = -4$$

$$C_{\text{tot}} = +2 * 2 = +4 \quad \text{Totale} = 0$$



Via pentosi

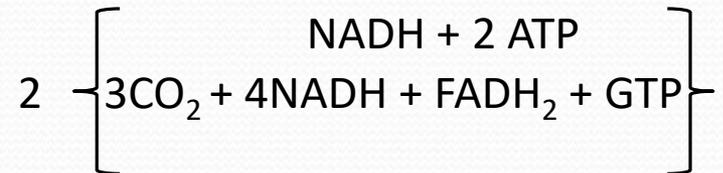
Metabolismo ossidativo



$$C_{\text{tot}} = +4 * 6 = +24 \quad H^- = -4 * 6 = -24$$

$$\text{Totale} = 0$$

Ciclo di Krebs



$$C_{\text{tot}} = +4 * 3 * 2 = +24 \quad H^- = -2 * 6 * 2 = -24$$

$$\text{Totale} = 0$$

Trascurando i metaboliti intermedi, suscettibili di utilizzazione metabolica particolare, nei ciclo dei pentosi fosfati 1 mole di glucosio-6-P viene dunque ossidata in 6 moli di CO_2 con concomitante riduzione di 12 moli di NADP^+ in NADPH. E' proprio la produzione del "potere riducente" in forma di NADPH la funzione primaria del ciclo.

Il NADPH è necessario per sostenere gran parte dei processi di biosintesi riduttiva (es. sintesi degli acidi grassi, sintesi del colesterolo, sintesi dell'acido tetraidrofolico, etc.).

Infatti, come si è detto, il ciclo dei pentosi fosfati è particolarmente attivo nei tessuti lipogenici (ghiandola mammaria funzionante, ghiandola cortico-surrenale, tessuto adiposo), caratterizzati da un rimarchevole ritmo di sintesi degli acidi grassi o degli steroidi.

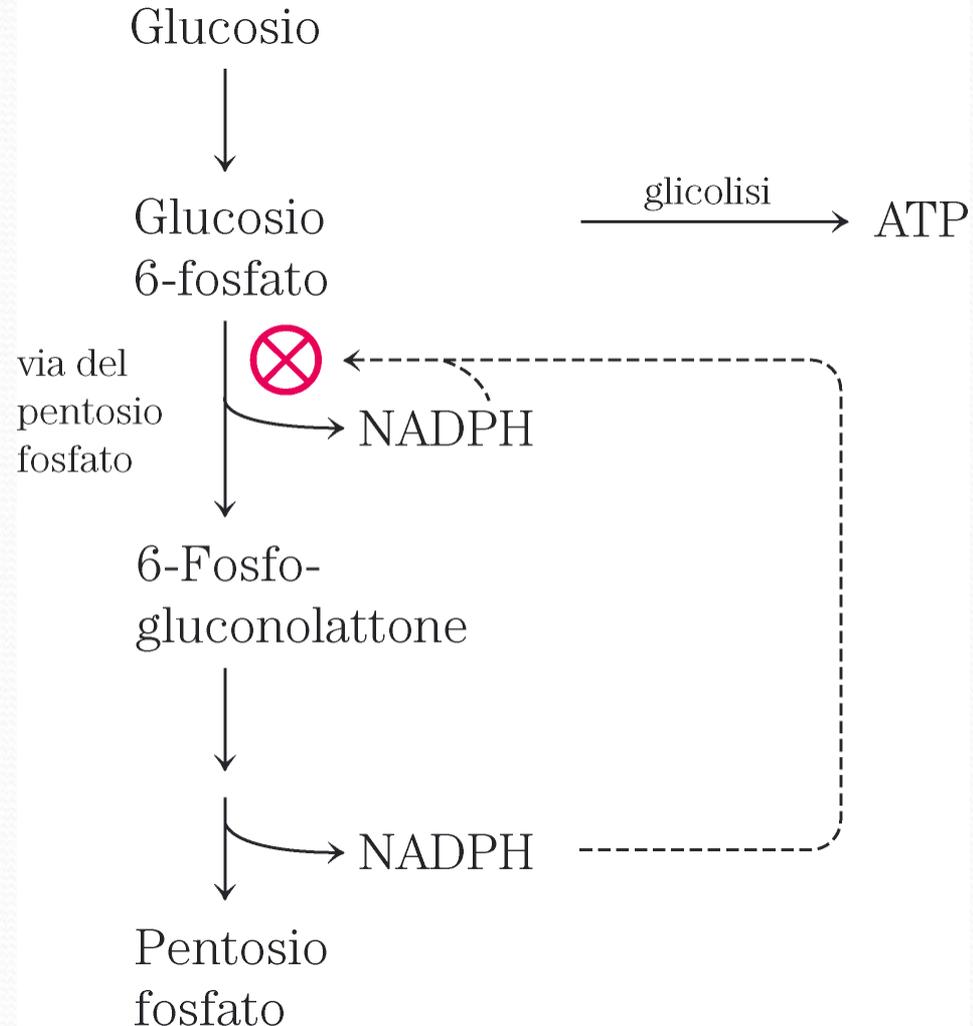
Regolazione della via dei pentosi fosfati

La regolazione della via del pentoso fosfato avviene essenzialmente al livello della prima reazione, quella catalizzata dalla glucosio 6-fosfato deidrogenasi, reazione irreversibile.

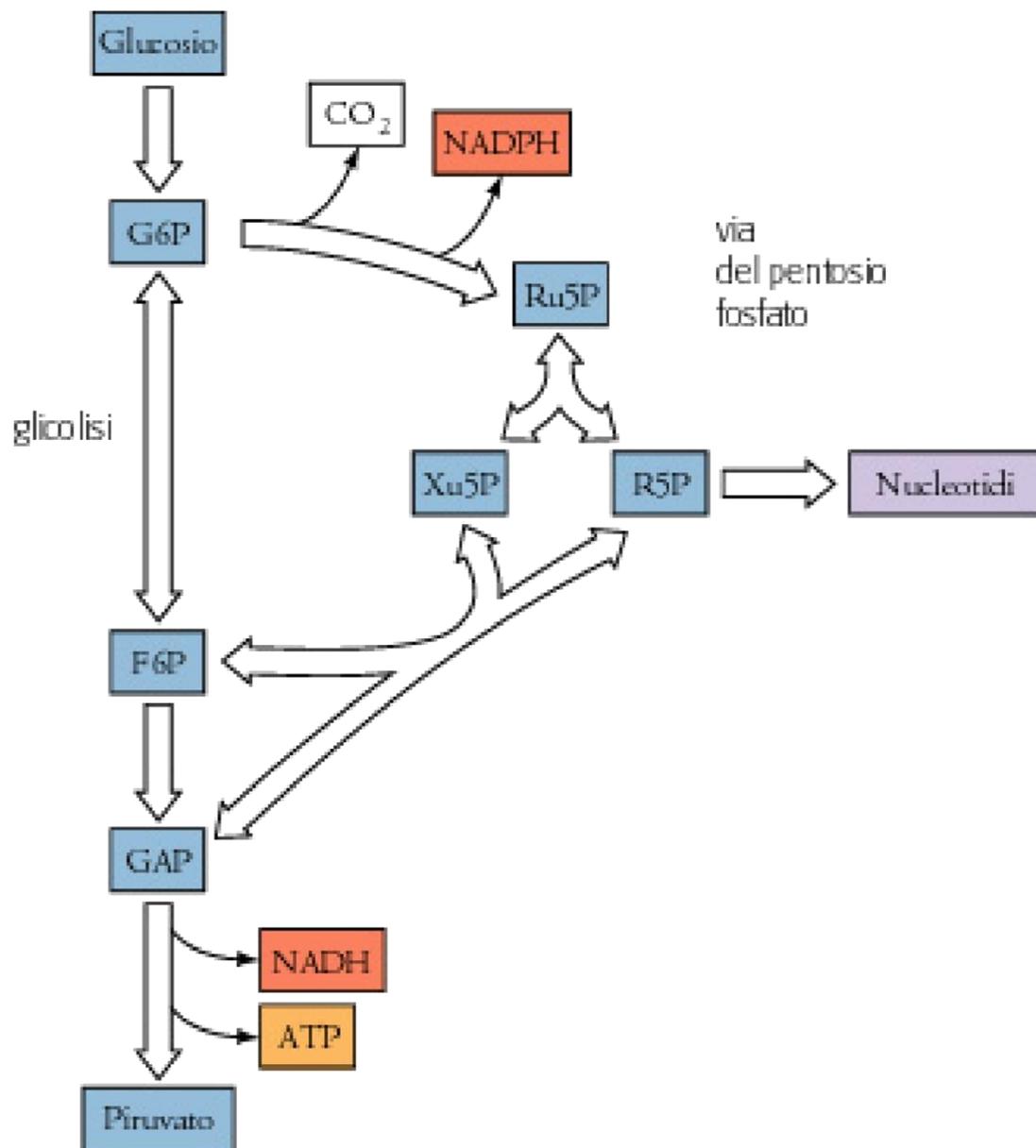
Il livello di NADP^+ è il fattore di regolazione più importante per questa reazione.

Bassi livelli di NADP^+ inibiscono la reazione. L'effetto inibitorio è ulteriormente potenziato dal fatto che il NADPH che compete con il NADP^+ per il legame all'enzima.

La parte non ossidativa della via del pentoso fosfato è invece controllata principalmente dalla disponibilità dei substrati.



Relazione tra la glicolisi e la via dei pentosi fosfati



Il flusso del glucosio 6-fosfato dipende dal fabbisogno di NADPH, ribosio 5-fosfato (R5P) e ATP.

Il ribosio 5-fosfato in eccesso dalla via del pentosio fosfato può essere totalmente convertito in intermedi della glicolisi, così come il ribosio ingerito con la dieta.

Quando la richiesta di R5P supera quella di NADPH il F6P e la GAP possono essere prelevati dalla glicolisi per essere impiegati nella sintesi di R5P tramite inversione delle reazioni della transaldolasi e della transchetolasi.

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. La scelta dipende dalla concentrazione citoplasmatica di NADP⁺, Ribosio-5-P e ATP.

Il metabolismo del G-6-P può essere classificato in quattro diverse situazioni:

Richiesta maggiore di ribosio-5-P rispetto al NADPH:

Cellule in rapida divisione che necessitano di R-5-P per la sintesi degli acidi nucleici

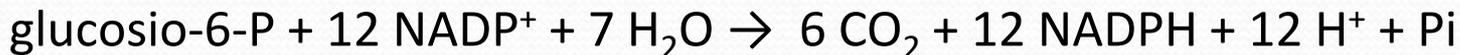


Le necessità di NADPH e ribosio-5-P sono bilanciate:

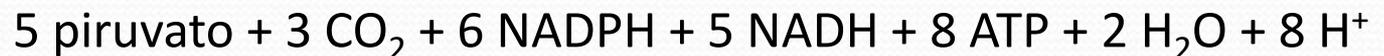
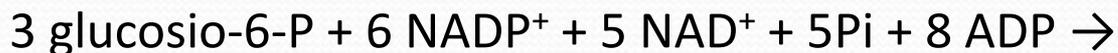


Richiesto più NADPH che ribosio-5-P:

Ad esempio nel tessuto adiposo per produrre acidi grassi

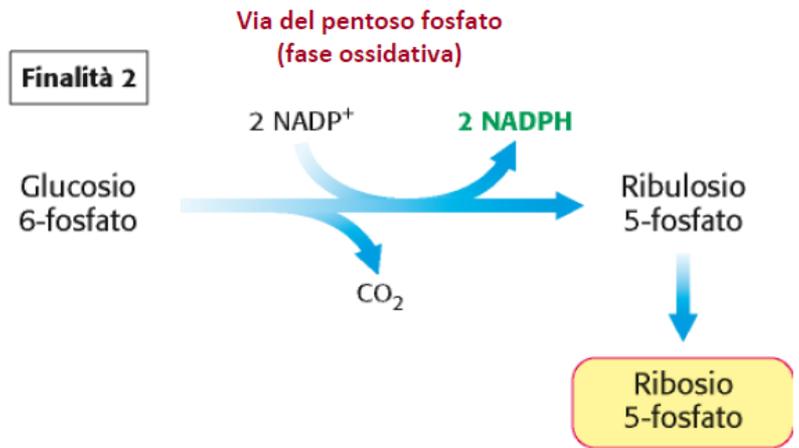


Sono richiesti NADPH e ATP:

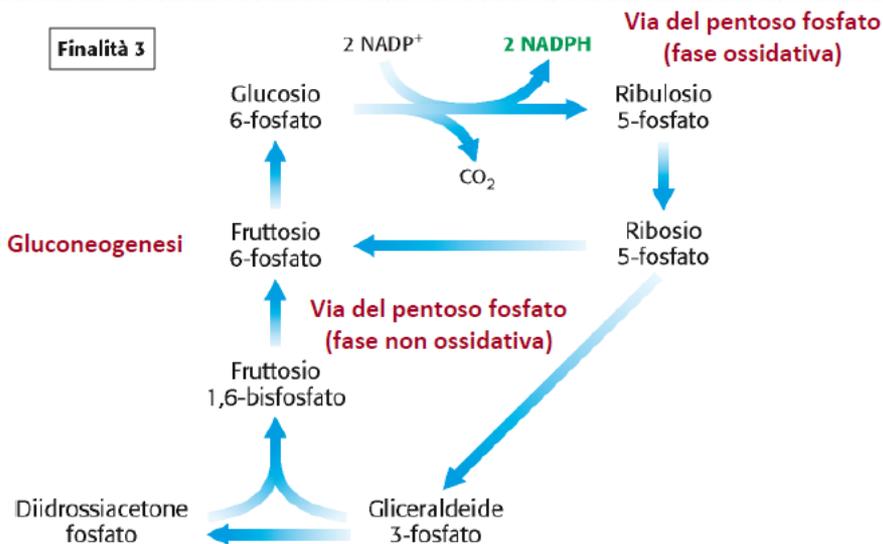




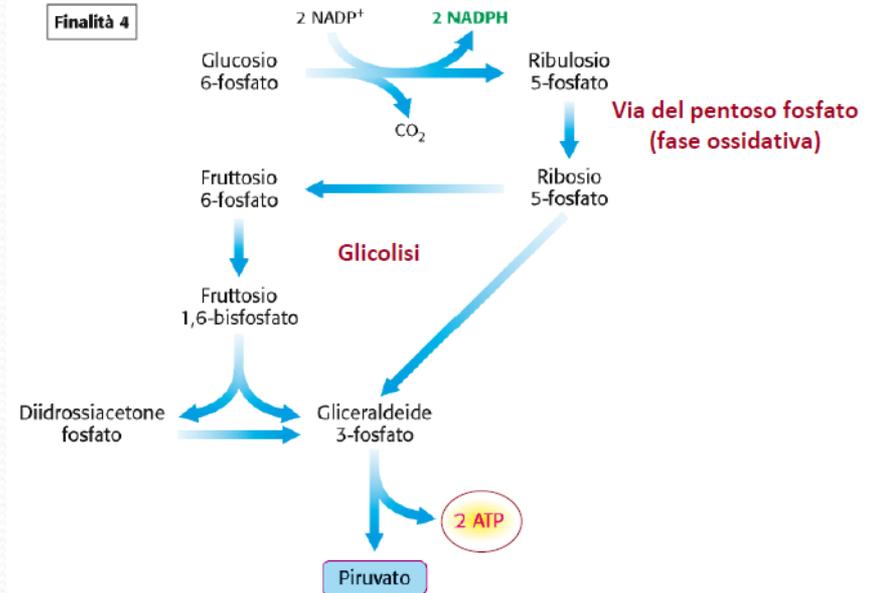
Fabbisogno di ribosio 5-fosfato superiore a quello di NADPH



Fabbisogno di NADPH e di ribosio 5-fosfato equivalenti



Fabbisogno di NADPH superiore a quello di ribosio 5-fosfato



Sono richiesti NADPH e ATP

Deficienza eritrocitaria della glucosio-6-P deidrogenasi

Negli eritrociti umani si sono finora individuate più di 50 varianti genetiche della glucosio-6-P deidrogenasi (l'enzima che catalizza la prima reazione della fase ossidativa), ciascuna risultante da una mutazione genica che causa la sintesi di un enzima con struttura primaria non regolare.

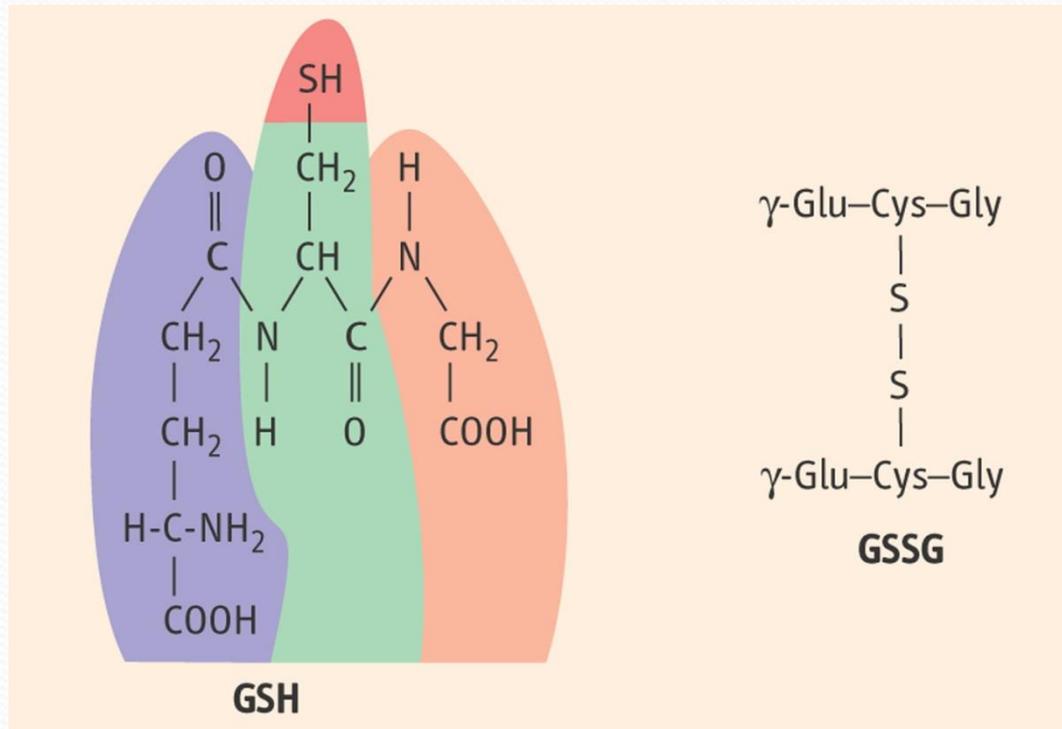
Nei casi più noti tale anomalia risulta dalla sostituzione di un amminoacido con un altro. La variante più diffusa, specie in alcune regioni del Mediterraneo, è quella nota come **favismo**, in quanto i globuli rossi degli individui che ne sono affetti vanno incontro ad estesa emolisi dopo ingestione di fave o di farmaci antimalarici (es. promachina, acetilfenilidirazone).

Si tratta di un difetto dell'attività della glucosio-6-P deidrogenasi eritrocitaria derivante da un aumentato ritmo di degradazione dell'enzima. Si è constatato infatti che la vita media dell'enzima geneticamente alterato è di 14 giorni contro i 60 dell'enzima normale.

Inoltre nel favismo la glucosio-6-P deidrogenasi presenta una minore affinità per il NADP^+ rispetto alla deidrogenasi dei normali.

Il Glutatione

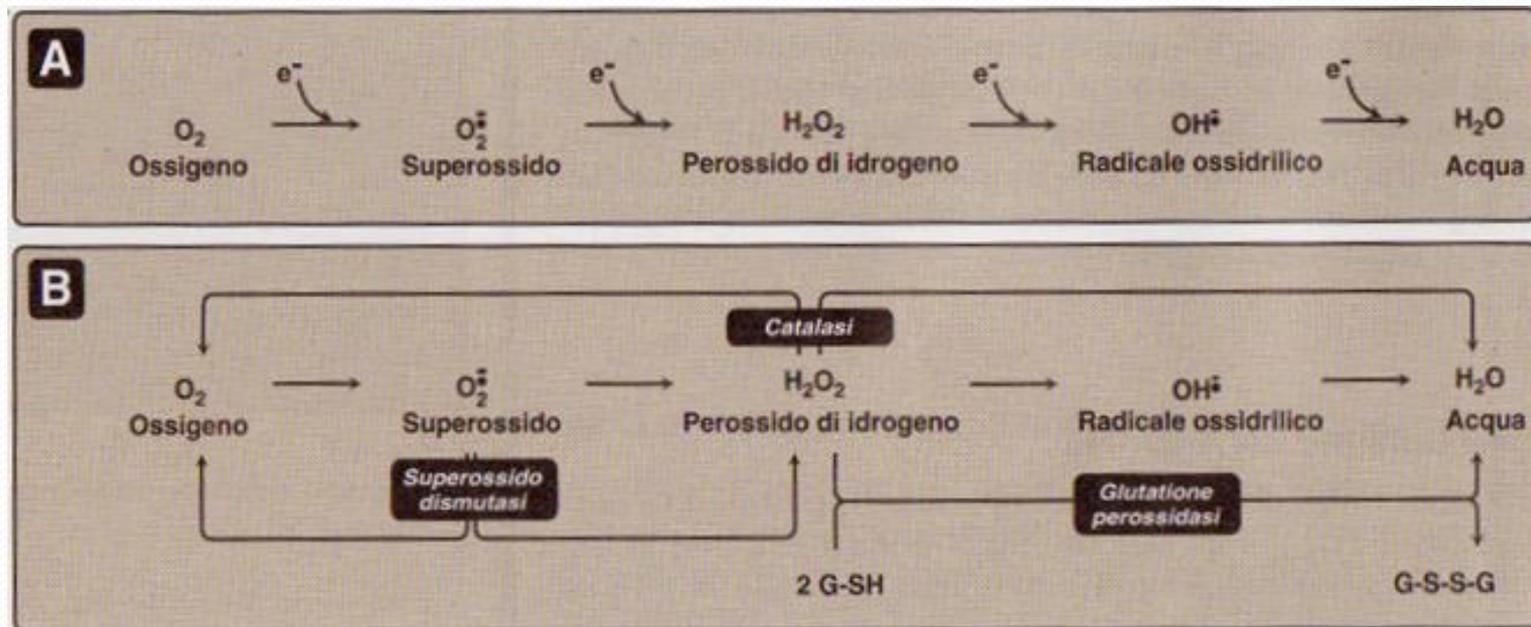
Il glutatione è un tripeptide formato da glicina, cisteina e acido glutammico. (γ -glutamil-cisteinil-glicina). Il glutatione può esistere in forma ridotta e ossidata, in cui due molecole di glutatione sono unite dal ponte disolfuro tra i residui di cisteina. Per questo motivo il glutatione è presente nella cellula in forma ridotta tiolica (GSH) o ossidata (GSSG). Il glutatione è un coenzima essenziale per la protezione della cellula contro il danno ossidativo.



Il Glutatione: funzioni

La forma ridotta del glutatione (GSH) ha la funzione di tampone sulfidrilico per mantenere i residui di cisteina dell'emoglobina (Hb) e delle altre proteine allo stato ridotto. In condizioni normali, quando le proteine sono esposte all'ossigeno, i loro gruppi SH liberi vengono gradualmente ossidati a formare ponti disolfuro intramolecolari o con altre proteine; in particolare nei globuli rossi, il glutatione ridotto mantiene i gruppi SH dell'Hb allo stato ridotto, inibendo la formazione di legami crociati nella proteina stessa.

La forma ridotta del glutatione partecipa anche ad alcune reazioni di detossificazione dell'acqua ossigenata (perossido d'idrogeno) e di altri perossidi organici nel citosol e nelle membrane cellulari.

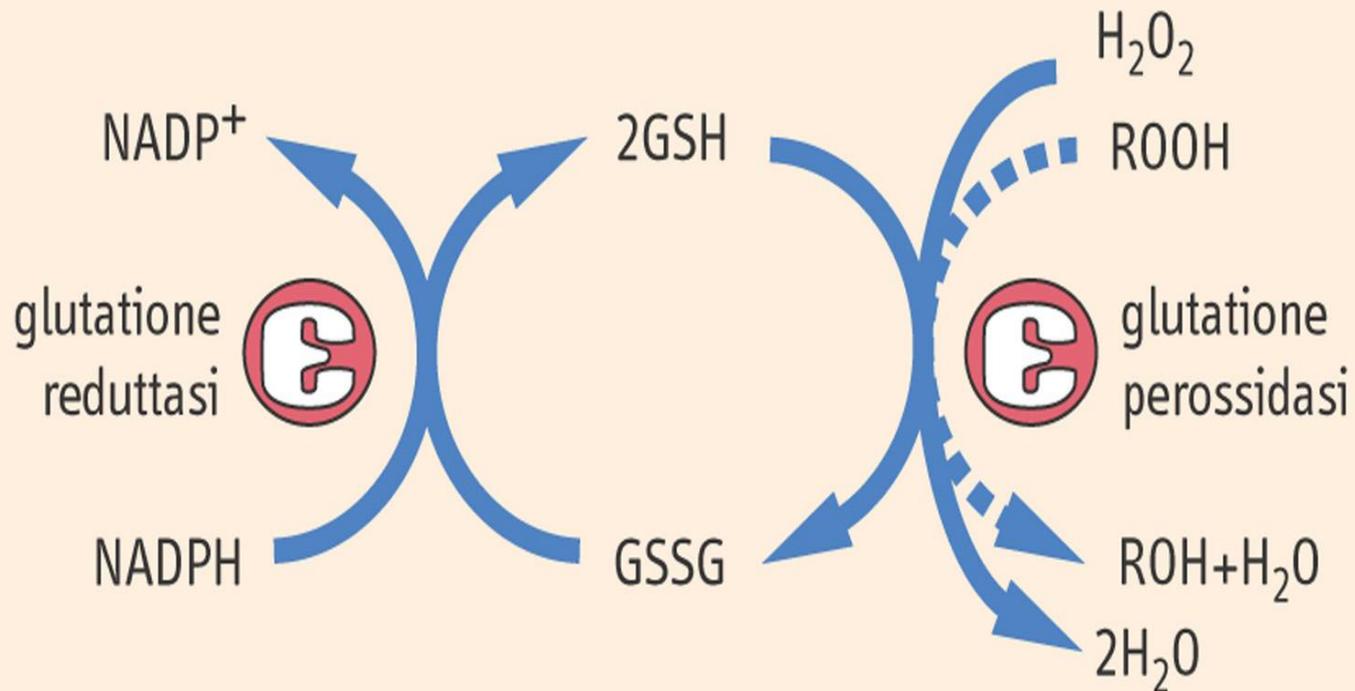


Il Glutatione: rigenerazione

Il glutatione è mantenuto allo stato ridotto (GSH) a spese del NADPH nella seguente reazione catalizzata dalla glutatione riduttasi:



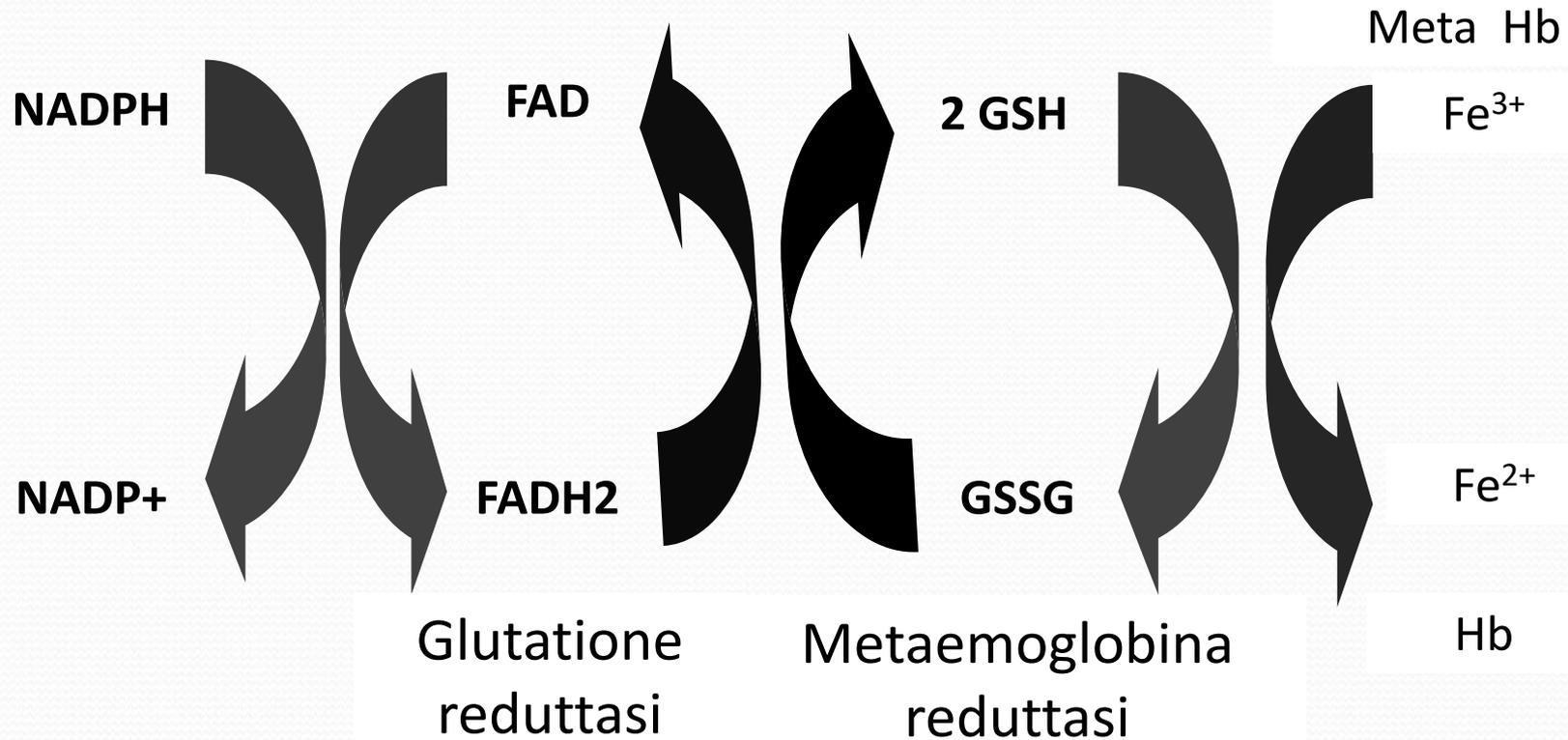
Il NADPH è principalmente formato dal ciclo dei pentosi fosfato



Durante la sua funzione come coenzima antiossidante, il GSH è ossidato alla forma disolfuro GSSG, ed è poi rigenerato dall'azione della glutatione riduttasi.

Il Glutatione: riduzione Fe emoglobina

Inoltre il GSH impedisce la trasformazione del Fe^{2+} dell'emoglobina in Fe^{3+} , con formazione della metaemoglobina (non trasporta più reversibilmente l'ossigeno).



Deficienza eritrocitaria della glucoso-6-P deidrogenasi

Nella deficienza di glucosio-6-P deidrogenasi la diminuita produzione di NADPH si traduce in una deficienza di glutazione ridotto (GSH).

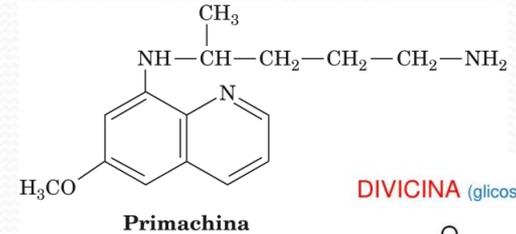
Una deficienza di GSH consente ai processi perossidativi una più intensa azione deleteria, per cui i costituenti dei globulo rosso e la stessa membrana eritrocitaria si alterano, provocando lisi della cellula.

Gli agenti antimalarici e le fave, che contengono divicina (da cui il nome favismo), scatenano la crisi emolitica in quanto entrambi i composti sono agenti ossidanti che stimolano la formazione di perossidi aumentando la domanda di NADPH. Questi agenti concorrono ad ossidare il già scarso GSH, aggravandone drammaticamente la deficienza.

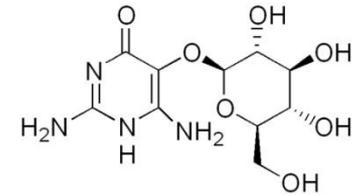
Nella deficienza di Glucosio-6-P deidrogenasi gli eritrociti sono le principali cellule colpite; infatti mancando dei mitocondri e quindi del ciclo di Krebs, l'unico processo ossidativo è in essi attivo è la prima fase del ciclo dei pentosi fosfati.

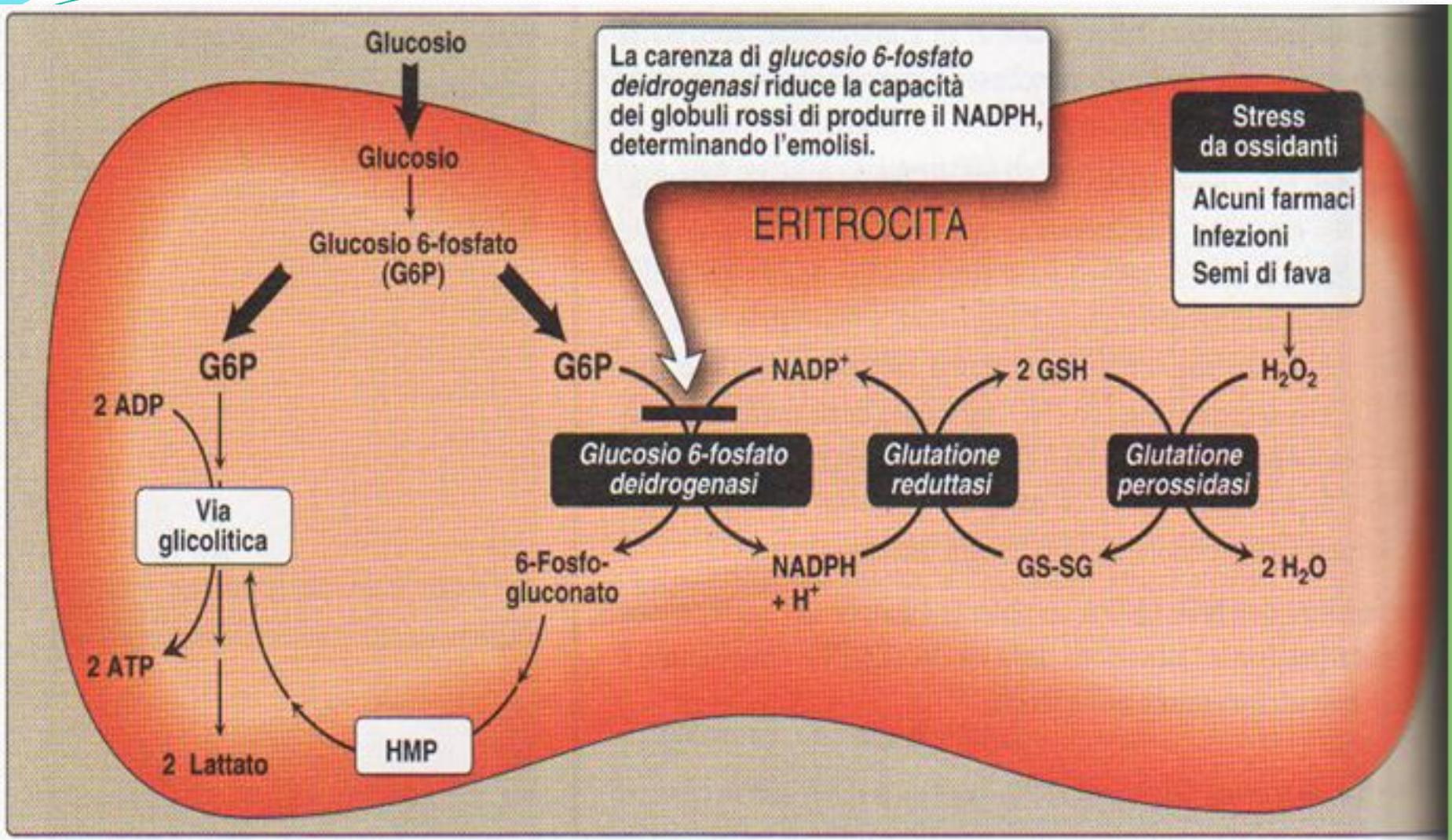
La deficienza ereditaria della Glucosio-6-P deidrogenasi si riscontra frequentemente nelle popolazioni esposte da secoli alla malaria. Come per l'anemia falciforme, la carenza di G6PD conferisce un vantaggio selettivo ai portatori nelle aree malariche in quanto gli eritrociti carenti sono ospiti meno adatti all'agente della malaria (il plasmodio della malaria) che richiede per la sua crescita ottimale glutazione ridotto e prodotti del ciclo dei pentosi.

La deficienza della Glucosio-6-P deidrogenasi e quindi di GSH costituirebbe un adattamento di difesa contro il parassita, e quindi contro l'insorgenza della malaria.



DIVICINA (glicoside da *Vicia faba*)





Sebbene il suo compito sia quello di trasportare ossigeno per la respirazione cellulare, il globulo rosso si basa su un metabolismo anaerobio