

La prima reazione è la tappa limitante ed il sito di controllo

La G6PD è regolata dalla concentrazioni relative di NADP⁺ e di NADPH

- alti livelli di NADP⁺ la attivano
- alti livelli di NADPH la inibiscono

scaricato da www.sunhope.it

Il Cdp è una via metabolica molto flessibile

La fase di interconversione consente un collegamento tra Cdp e glicolisi

scaricato da www.sunhope.it



**SE VI È PIÙ NECESSITÀ DI
NADPH CHE DI R5P**

**Glc6P VIENE COMPLETAMENTE
OSSIDATO A CO₂**

$$\text{Glc6P} + 12 \text{ NADP}^+ + 7 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow 6 \text{ CO}_2 + 12 (\text{NADPH} + \text{H}^+) + \text{P}_i$$

scaricato da www.sunhope.it

**SE VI È PIÙ NECESSITÀ DI
R5P CHE DI NADPH**

**INTERMEDI DELLA GLICOLISI FLUISCONO
NELLA FASE NON OSSIDATIVA**

scaricato da www.sunhope.it

GLOBULO ROSSO

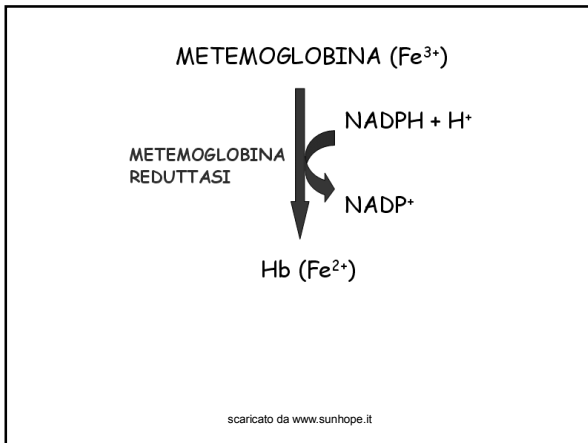
<p style="margin: 0;">Glu6P</p> <p style="margin: 0;">CICLO DEI PENTOSI (10%)</p> <p style="margin: 0;">↙ ↘</p> <p style="margin: 0;">Rib5P NADPH</p>	<p style="margin: 0;">GLICOLISI ANAEROBIA (90%)</p> <p style="margin: 0;">↓</p> <p style="margin: 0;">Lattato</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

scaricato da www.sunhope.it

**Negli eritrociti il CdP fornisce il
NADPH necessario per**

- **convertire il Fe della metemoglobina dallo stato di ossidazione +3 a +2**
- **mantenere il glutatione allo stato ridotto**

scaricato da www.sunhope.it



$\cdot O_2^-$	H_2O_2	$\cdot OH$
anione superossido	perossido d'idrogeno	radicale ossidrilico

I ROS (specie reattive dell'ossigeno) si formano per la parziale riduzione dell'ossigeno molecolare, come prodotti collaterali del metabolismo aerobio.

scaricato da www.sunhope.it

Numerosi fattori chimici e fisici, quali

- antipiretici (aspirina)
- antibiotici
- antimalarici (primachina)
- divicina (contenuta nelle fave)
- infezioni
- radiazioni ionizzanti, etc

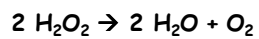
fanno aumentare la produzione dei ROS e quindi provocano uno stress ossidativo

scaricato da www.sunhope.it

Esiste quindi una stretta correlazione tra il buon funzionamento del CdP, i livelli di NADPH e i livelli di GSH

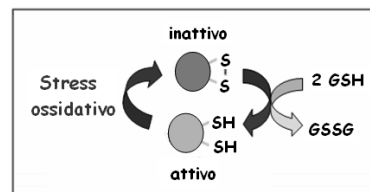
scaricato da www.sunhope.it

Un altro enzima che opera la detossificazione del perossido di idrogeno è la catalasi:



scaricato da www.sunhope.it

Oltre che come coenzima della glutatione perossidasi, il GSH funziona da tampone sulfidrilico riducendo ponti disolfuro anomali



scaricato da www.sunhope.it

CARENZA DI G6PD
È la più frequente enzimopatia:
riguarda circa 400 milioni di
persone nel mondo

scaricato da www.sunhope.it

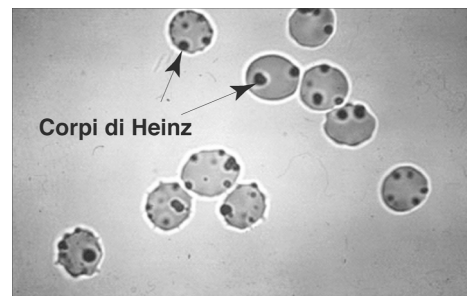
La carenza di G6PD si verifica
in tutte le cellule dell'individuo,
ma è più grave negli eritrociti,
in cui il CdP è l'unica via che
genera il NADPH

scaricato da www.sunhope.it

CARENZA DI G6PD

- Bassi livelli di NADPH e di GSH
- Alti livelli di metemoglobina
- Comparsa dei corpi di Heinz
- Eritrociti più suscettibili alla emolisi => anemia emolitica

scaricato da www.sunhope.it



scaricato da www.sunhope.it

CORPI DI HEINZ

- sono causati dalla denaturazione e precipitazione della metemoglobina
- aderiscono alla membrana del globulo rosso e ne favoriscono la lisi

scaricato da www.sunhope.it

Esistono almeno 400 varianti della G6PD dovute ad alterazioni genetiche diverse, quasi sempre dovute a mutazioni puntiformi

scaricato da www.sunhope.it

Le varianti possono presentare

- **diminuita attività catalitica**
- **minore stabilità**
- **alterata affinità con i substrati**

scaricato da www.sunhope.it

Tipo A

- **Neri americani**
- **Africani**

Tipo mediterraneo (favismo)

- **Italia**
- **Grecia, etc.**

scaricato da www.sunhope.it

La carenza fu scoperta (durante la 2a guerra mondiale) studiando l'anemia che insorgeva in un gran numero di soldati americani neri dopo l'assunzione di un farmaco antimalarico, la primachina

scaricato da www.sunhope.it

FAVISMO

Sintomi

- **Crisi emolitiche acute**
- **Ittero**
- **Emoglobinuria**
- **Febbre**
- **Dolori addominali**

scaricato da www.sunhope.it

Scatenano lo stress ossidativo e quindi le crisi emolitiche

- ingestione di fave
o
- inalazione del polline fabaceo
- antipiretici (aspirina)
- antibiotici
- antimalarici (primachina)

scaricato da www.sunhope.it

La carenza di G6PD è dovuta ad una mutazione del gene, che mappa sul cromosoma X

- il padre la trasmette alle figlie
- la madre la trasmette ai figli ed alle figlie

scaricato da www.sunhope.it

I maschi sono

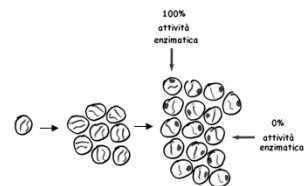
- emizigoti e malati

Le femmine possono essere

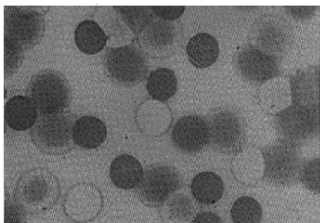
- omozigoti malate
- eterozigoti con un quadro variabile di malattia (mosaico eritrocitario)

scaricato da www.sunhope.it

**INATTIVAZIONE A CASO DEL CROMOSOMA X
MATERNO E PATERNO E COMPARSA DEL
CORPUSCOLO DI BARR**



scaricato da www.sunhope.it



ERITROCITI COLORATI = G6PD+
ERITROCITI NON COLORATI = G6PD-

scaricato da www.sunhope.it

La carenza di G6PD è molto diffusa
nell'area del Mediterraneo,
in particolare nelle regioni ex malariche

scaricato da www.sunhope.it

Gli eritrociti delle femmine eterozigoti sono
resistenti al Plasmodium falciparum,
che necessita di NADPH e di GSH
per svilupparsi

scaricato da www.sunhope.it

I portatori del deficit
hanno un "vantaggio selettivo"
nei riguardi della malaria in confronto
ai soggetti sani
(polimorfismo bilanciato)

scaricato da www.sunhope.it