

LA NUTRIZIONE MOLECOLARE IN FARMACIA

R O M A

**NOBILE COLLEGIO CHIMICO
FARMACEUTICO**

***IV SEMINARIO
10 OTTOBRE 2018***

Pierluigi Gargiulo

Il dogma centrale

(Un gene = Un enzima)

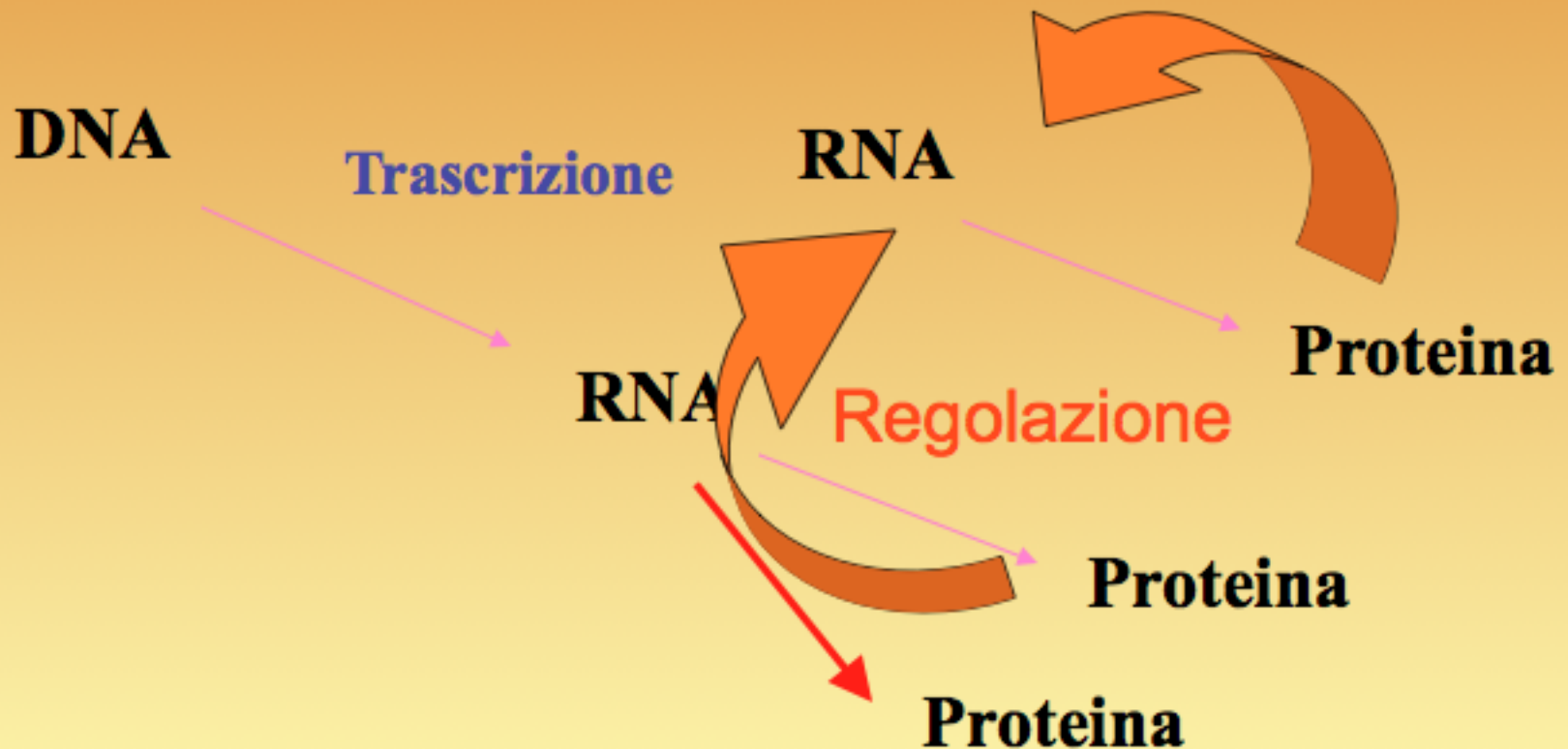


Il genoma è costante, il proteoma no...



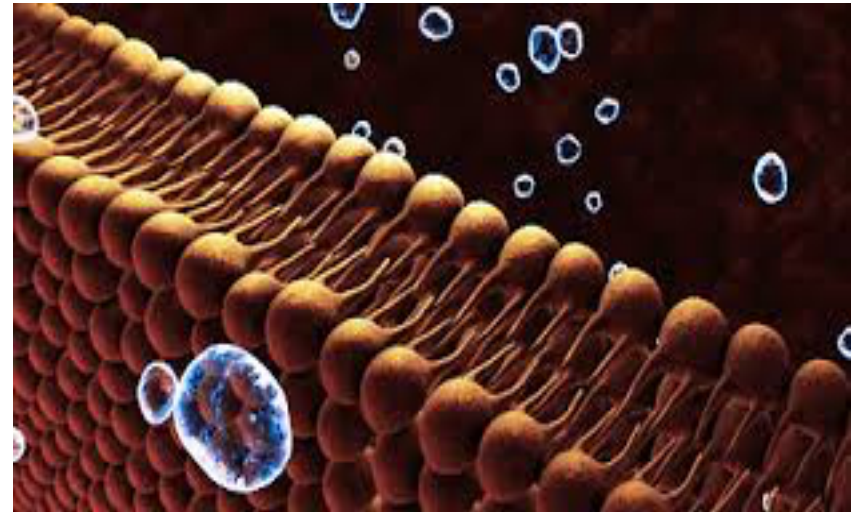
Il dogma centrale

(Un gene = Un enzima)



I LIPIDI

I lipidi sono componenti essenziali della membrana cellulare e arrivano a costituire fino al 70% della composizione totale a seconda del tipo di cellule



ACIDI GRASSI



Gli acidi grassi sono, infatti, protagonisti dell'omeostasi e della segnalazione cellulare e, sulla base delle conoscenze scientifiche attuali, si delinea sempre più una visione “dinamica” del loro funzionamento

GLI ACIDI GRASSI SONO CLASSIFICATI IN BASE ALLA STRUTTURA DELLA CATENA IDROCARBURICA

SATURI - senza doppi legami
catena satura in H, completamente ridotta

MONOINSATURI - un doppio legame

POLINSATURI - almeno due doppi legami

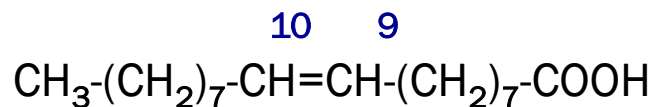
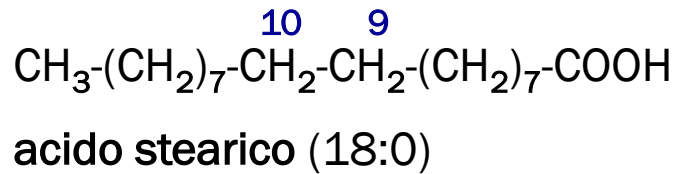
I doppi legami sono in genere nella forma stereoisomera cis

ACIDI GRASSI SATURI (SFA) E MONOINSATURI (MUFA),

L'organismo umano ne usufruisce mediante biosintesi e attraverso l'alimentazione



ACIDI GRASSI MONOINSATURI



acido oleico
acido cis-9-ottadecenoico (18:1c Δ^9)

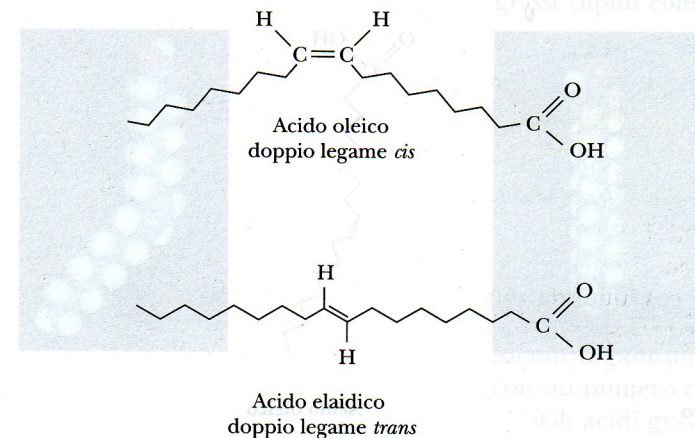
il più abbondante acido grasso presente sia nei grassi animali che vegetali.



**Tipico dell'olio di oliva
di cui costituisce l'80%
degli acidi grassi**

ISOMERIA CIS

Il legame cis, a differenza del legame trans, genera un angolo rigido nella catena idrocarburica



ACIDI GRASSI SATURI più comuni

Corta catena (C4:0-C6:0)

acido butirrico
acido esanoico

Grassi del latte

vaccino e derivati



Media catena (C8:0-C14:0)

acido laurico (C12:0)
acido miristico (C14:0)

Oli tropicali (cocco, palma)
(*termine industriale: oli vegetali*)



Lunga catena $\geq$ C16

acido palmitico (C16:0)
acido stearico (C18:0)

nei grassi animali e
vegetali
burro di cacao

ACIDI GRASSI POLINSATURI (PUFA)

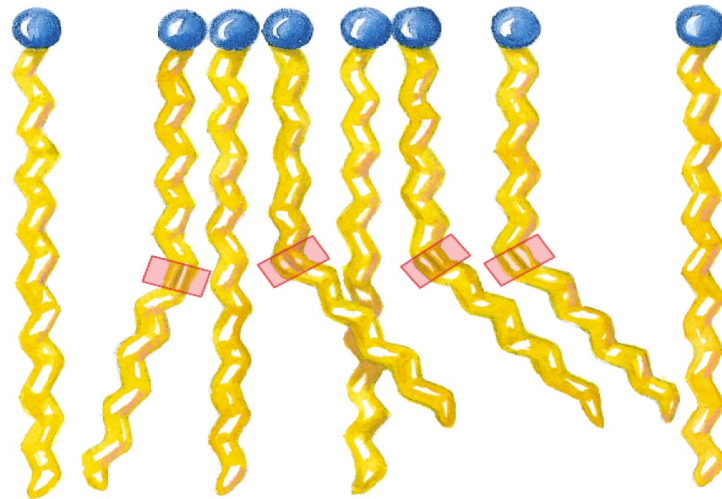
OMEGA-3 (n-3) di cui il capostipite è l'acido alfa-linolenico (ALA), ed **OMEGA-6** (n-6), con il capostipite l'acido linoleico (LA).

I due capostipiti (detti “acidi grassi essenziali, EFA”) devono essere introdotti con l'alimentazione, ovvero non vengono preparati dagli organismi eucarioti. Una volta assunti dalla dieta possono essere trasformati enzimaticamente negli altri acidi grassi omega-3 ed omega-6





Saturated
fatty acids



Mixture of saturated and
unsaturated fatty acids

Le catene idrocarburiche sono molecole flessibili dato che il legame singolo C-C ha grande libertà di rotazione; ma la conformazione a più bassa energia è quella completamente estesa. Le catene possono raggrupparsi a dare strutture regolari.

Il doppio legame genera un angolo rigido (se il doppio legame è *trans* la molecola risulta lineare come la forma satura).

Gli acidi grassi cis insaturi si possono impacchettare meno degli acidi grassi saturi per diminuita possibilità di interazioni di van der Waals tra le catene idrocarburiche

CONSEGUENZA BIOLOGICA: LA FLUIDITA' DI MEMBRANA DIPENDE DALLA STRUTTURA E DAL GRADO DI INSATURAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

REATTIVITÀ CHIMICA DEGLI ACIDI GRASSI INSATURI

❖ idrogenazione

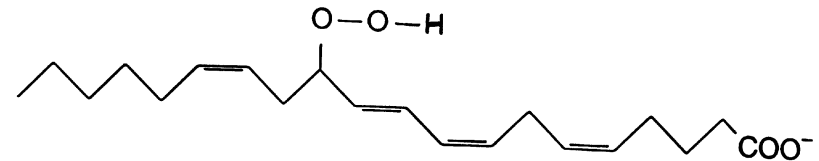
A livello commerciale viene usata per produrre grassi di maggiore consistenza da grassi vegetali insaturi



❖ (auto)ossidazione

favorita da luce ed aria

inibita da antiossidanti (vit E)



perossido: formato per l'attacco dell'ossigeno alla posizione allilica, più prona a generare radicali

conseguente formazione di aldeidi ed acidi grassi volatili (rancidità)

Nell'organismo: ossidazione di membrane cellulari e lipoproteine

CONOSCENZE E FUNZIONI RECENTI

Stimolazione espressione genica

Funzionamento di proteine di membrana

Meccanismi di trasduzione del segnale



LIPIDOMICA

Fornisce una nuova visione dei grassi inseriti nei cambiamenti di un intero organismo. E', pertanto, sempre più significativo monitorare il patrimonio lipidico e le sue trasformazioni, confrontando le qualità e quantità dei lipidi trovati in relazione alla condizione fisiologica o patologica dell'individuo



APPLICAZIONE PER IL MONITORAGGIO DELLO STATO METABOLICO E NUTRIZIONALE

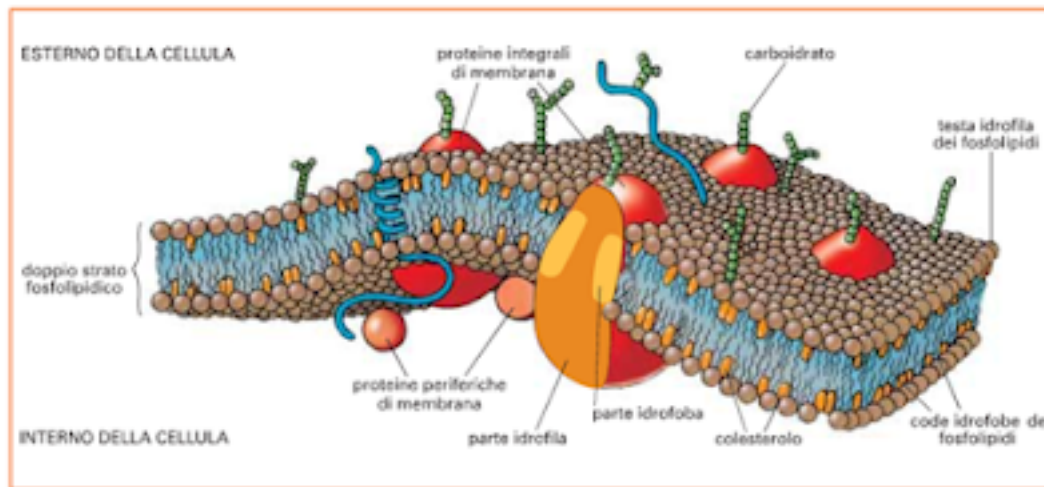
Lipidi plasmatici:
informazioni su
biosintesi e
alimentazione a
breve termine

Ampie oscillazioni

Lipidi membrana risultato del metabolismo che trasforma i lipidi (sia provenienti dalla biosintesi che dalla dieta) per dare luogo ai fosfolipidi. I fosfolipidi sono i principali componenti della membrana cellulare e presentano una variabilità delle famiglie di acidi grassi (*saturi, insaturi, polinsaturi*)

LA LIPIDOMICA DI MEMBRANA

Fotografa la situazione raggiunta con lo stile di vita e il metabolismo stabilizzati, mettendo in evidenza eventuali squilibri, ed indica anche una strategia concreta e pratica per recuperare la condizione di equilibrio cellulare, con ricaduta positiva e profonda sulla qualità della vita



PRINCIPALI ACIDI GRASSI NELLA MEMBRANA ERITROCITARIA
ACIDO PALMITICO (16:0)
ACIDO PALMITOLEICO (9c16:1)
ACIDO STEARICO (18:0)
ACIDO OLEICO (9c 18:1)
ACIDO VACCENICO (11c 18:1)
ACIDO LINOLEICO (18:2)
DGLA (20:3)
ACIDO ARACHIDONICO (20:4)
EPA (20:5)
DHA (22:6)

NUTRILIPIDOMICA

Disciplina di raccordo tra il risultato diagnostico della lipidomica di membrana e la strategia su base nutrizionale per riequilibrare la composizione naturale



Per riportare in equilibrio i parametri molecolari relativi alle difese immunitarie (carenza di DGLA e/o eccesso di EPA) si dovrà incrementare l'assunzione di acido gamma linolenico (GLA), per il quale non esistono fonti alimentari rilevanti, se non l'olio di semi di borragine



La supplementazione per controllare i processi pro-infiammatori, attivando la sintesi di composti anti-infiammatori, richiede una concomitante, sinergica somministrazione di anti-ossidanti (vitamine A, C, E, beta-carotene), per svolgere azione preventiva della perossidazione lipidica



ACIDO GAMMA LINOLENICO

Fonti ricche di questo acido grasso sono gli oli di origine vegetale, *Oenothera biennis* (o primula notturna), i mirtilli (*Ribes Nigrum*) e *Borrago officinalis* (olio di borragine)



GLA > DGLA

Problemi infiammatori

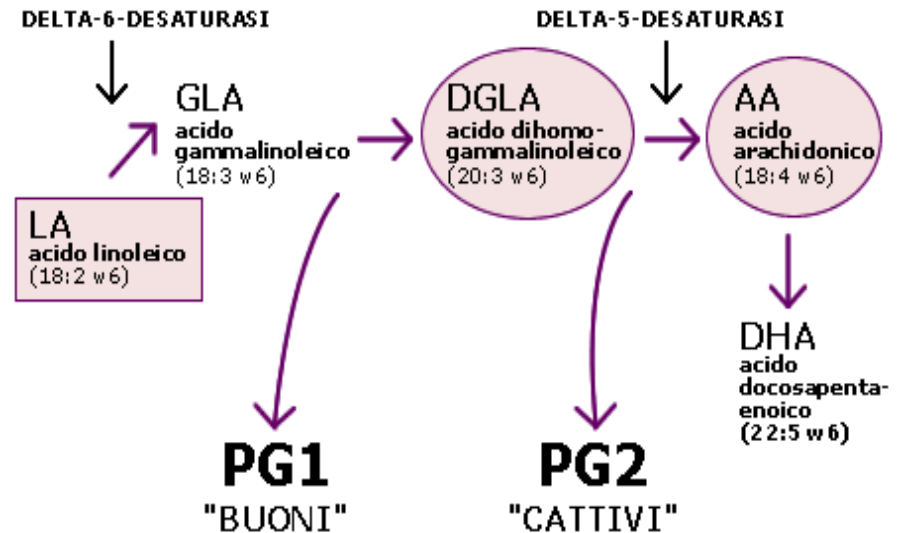
Cute

Ipertrofia prostatica



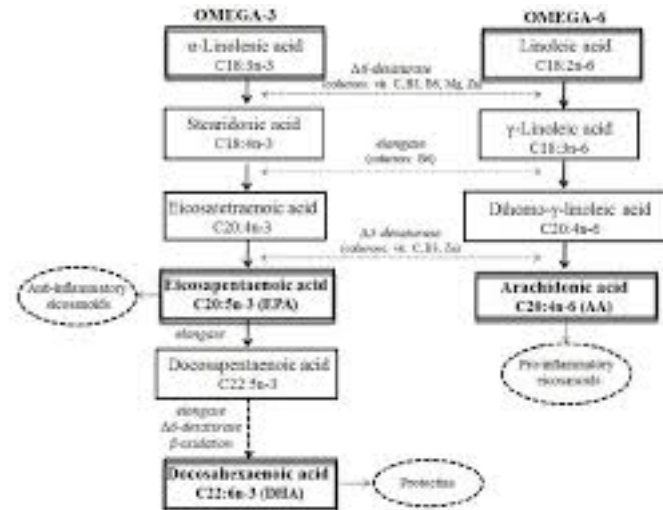
G L A OMEGA 6

La sua conversione avviene a partire dal LA mediante un enzima chiamato delta-6-desaturasi



DELTA 6 SATURASI E GLA

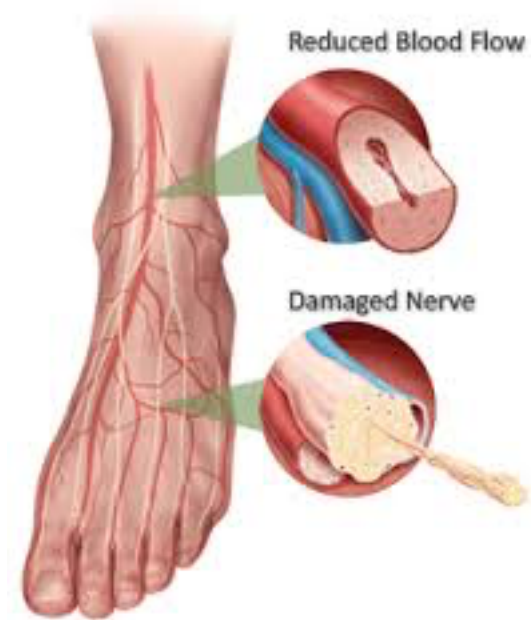
L'utilizzo di tale enzima da parte dell'Omega 3 Acido alfa-Linolenico (18:3; ALA), per formare l'Acido Eicosapentaenoico (EPA) e l'Acido Docosaesaenoico (DHA), crea una competizione e quindi un'ulteriore ridotta disponibilità.



**Il suo effetto
antinfiammatorio è dovuto
alla inibizione della 5-
lipossigenasi (5-LOX) e alla
soppressione del
leucotriene B-4 (LCT B4)**

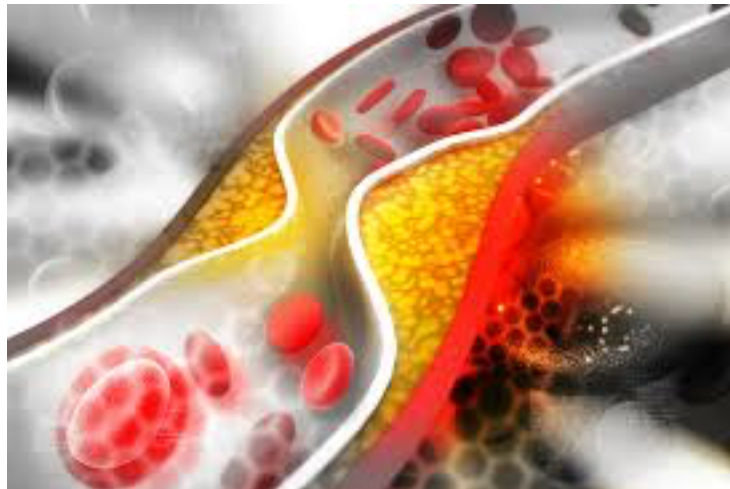


E' stata riscontrata la sua efficacia nella riduzione del colesterolo, contro l'artrite reumatoide e la neuropatia diabetica



G L A

**E' stata riscontrata la sua efficacia
nella riduzione del colesterolo, contro
l'artrite reumatoide e la neuropatia
diabetica**



INFIAMMAZIONE

Nelle membrane eritrocitarie, carenza di acido diomogamma-linolenico (DGLA) ed eccessi di arachidonico (AA) sono situazioni correlate con infiammazione silente e scarsa modulazione immunitaria



DELTA 6 DESATURASI

Il problema è che questo enzima dipende a sua volta dalla vitamina B6 (Piridossina, Vit. Y), dalla biotina (Vitamina H o B7), dallo zinco e dal magnesio. Quindi una carenza di questi nutrienti, a causa dell'impovertimento agricolo e della devitalizzazione degli alimenti, o per il troppo alcol, o per lo stress, o per terapie con glucocorticoidi, finisce con il provocare una diminuzione della capacità di conversione



INFIAMMAZIONE GENERALE

GENI	Variante testata	Risultato	Azione
------	------------------	-----------	--------

IL6	-174G>C	GC	
-----	---------	----	--

*Aumentare
Omega 3*

Dieta a base di Salmone, tonno, scombroid

TNF	-308G>A	GG	
-----	---------	----	--