

L'energia cellulare: fisiologia e supporti nutraceutici

Corso Consulente Nutraceutico 2023/2024

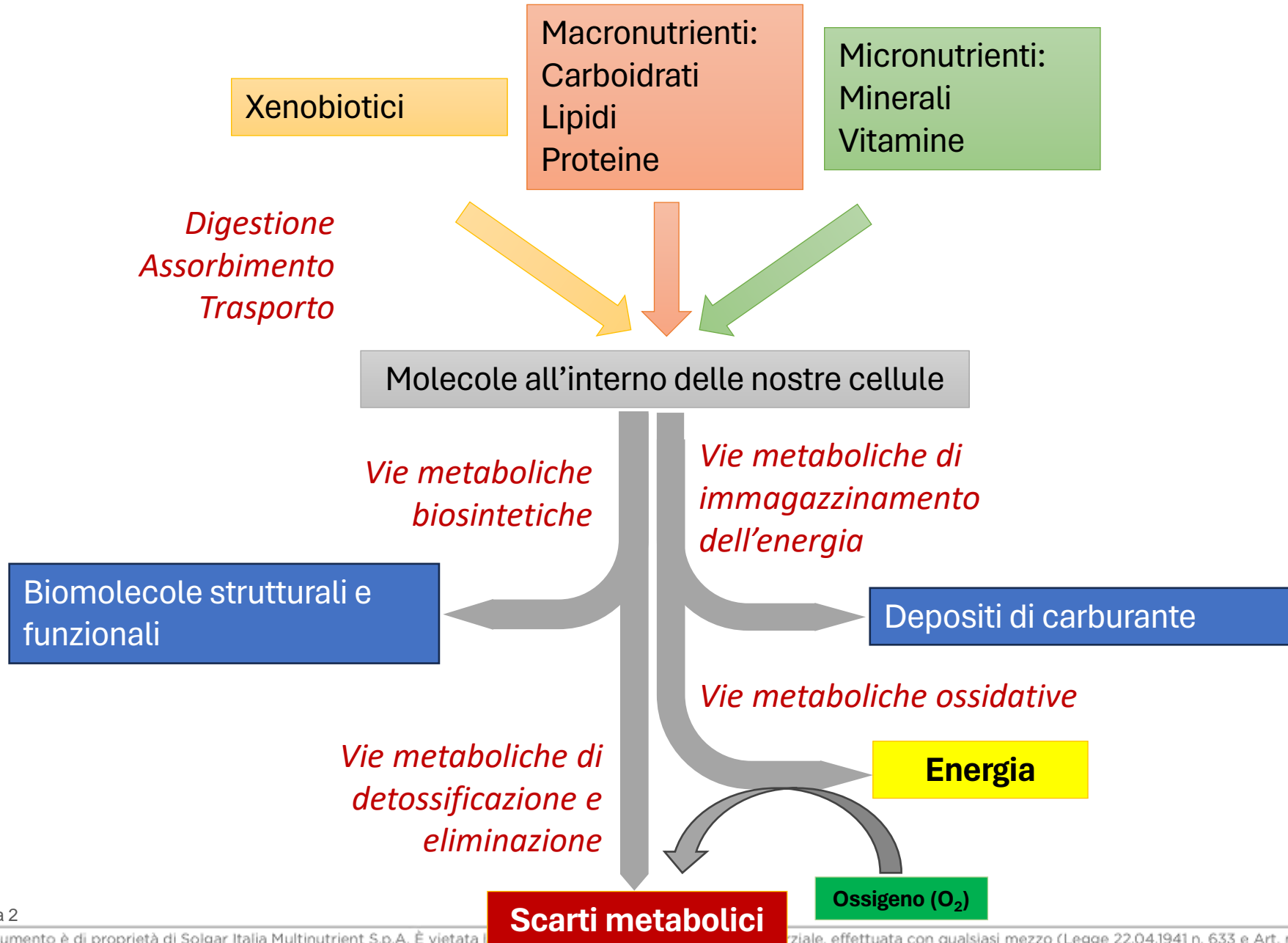
Diego De Stefani

Professore Associato di Biochimica

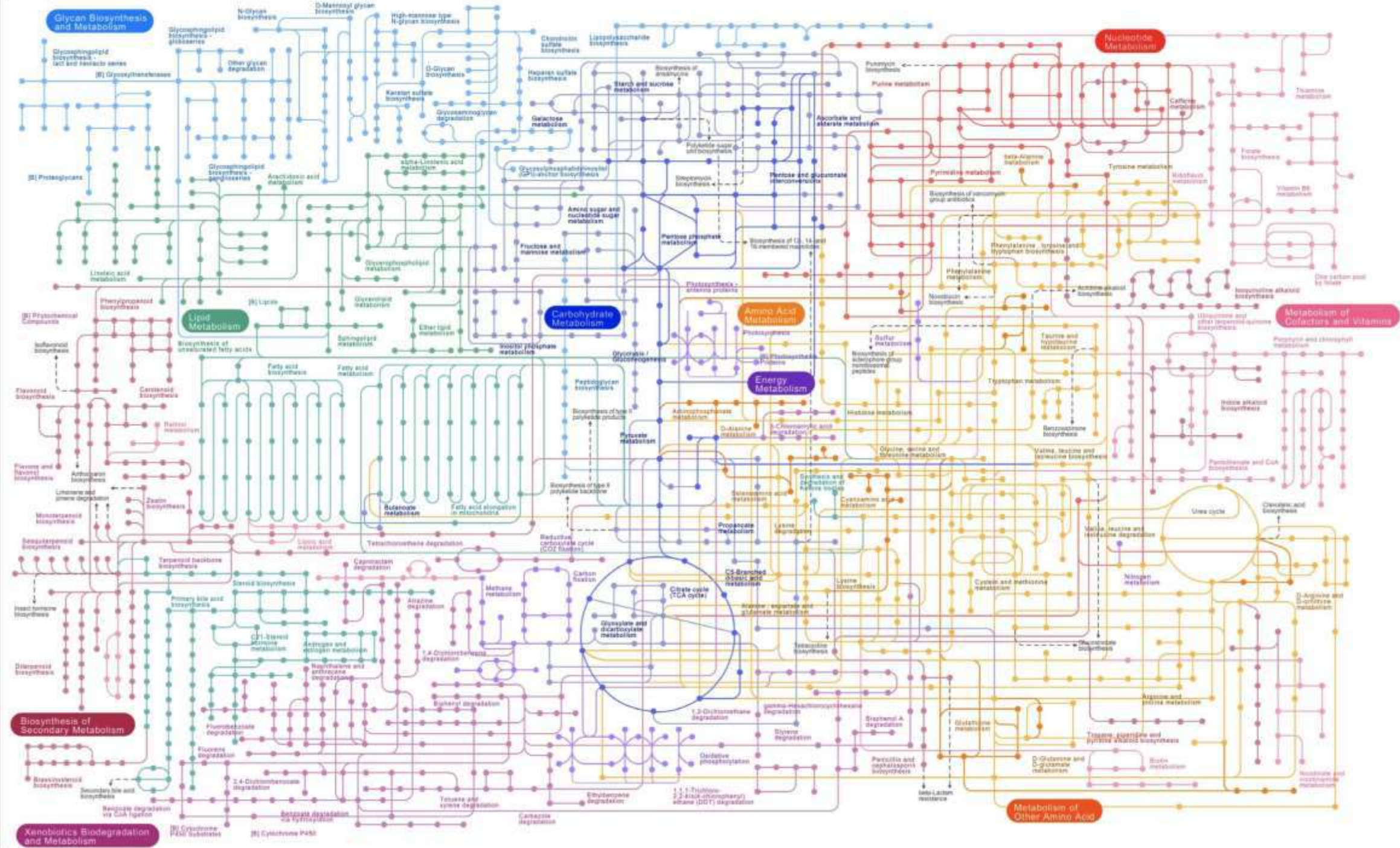
Dipartimento di Scienze Biomediche

Università di Padova

Destino ed utilizzo dei nutrienti



Che cos'è il metabolismo?



Tube map



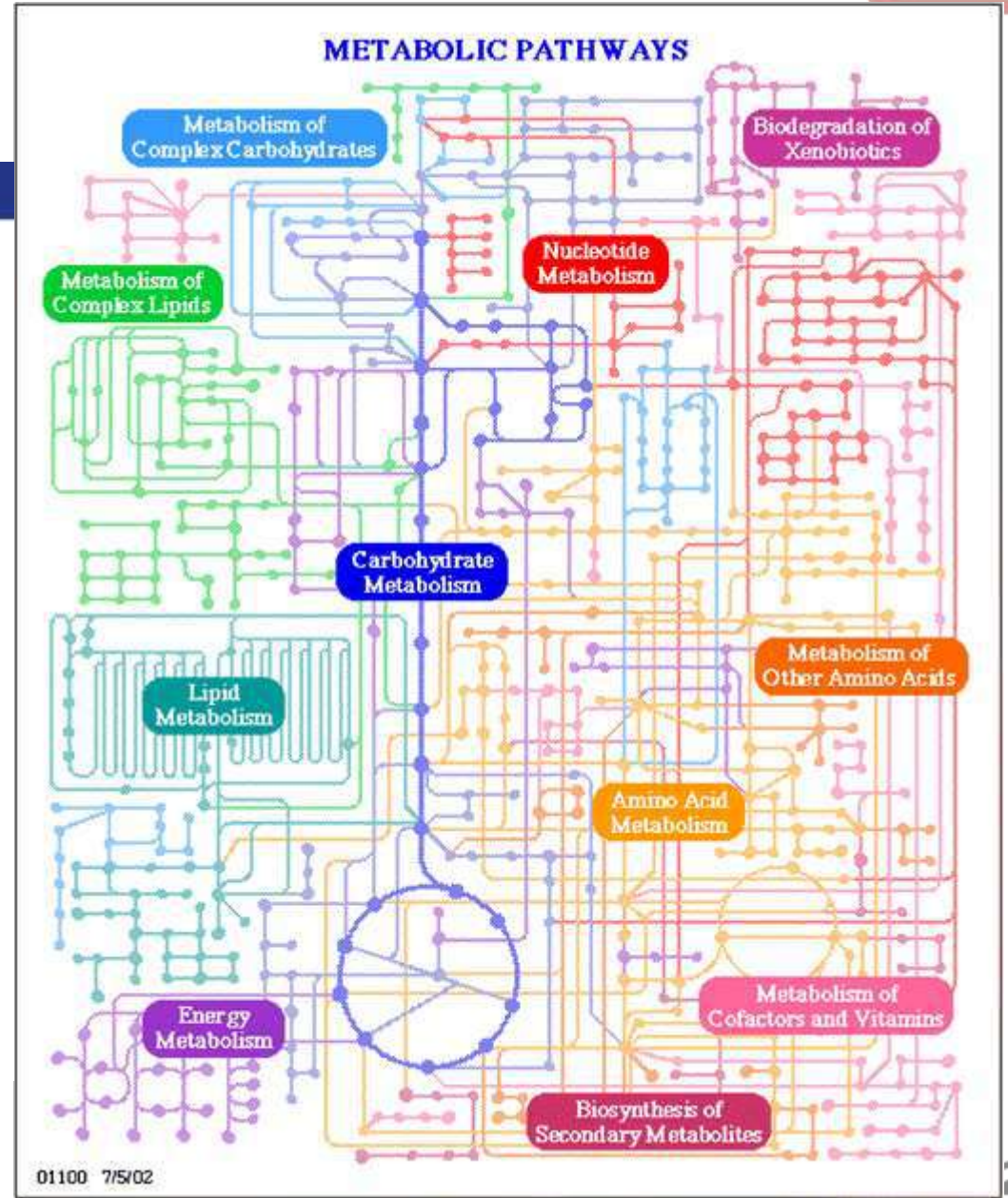
MAYOR OF LONDON

tfl.gov.uk

24 hour helpline information
0343 222 1234*

Sign up for email updates
tfl.gov.uk/emailupdates

@TFLTravelAlerts

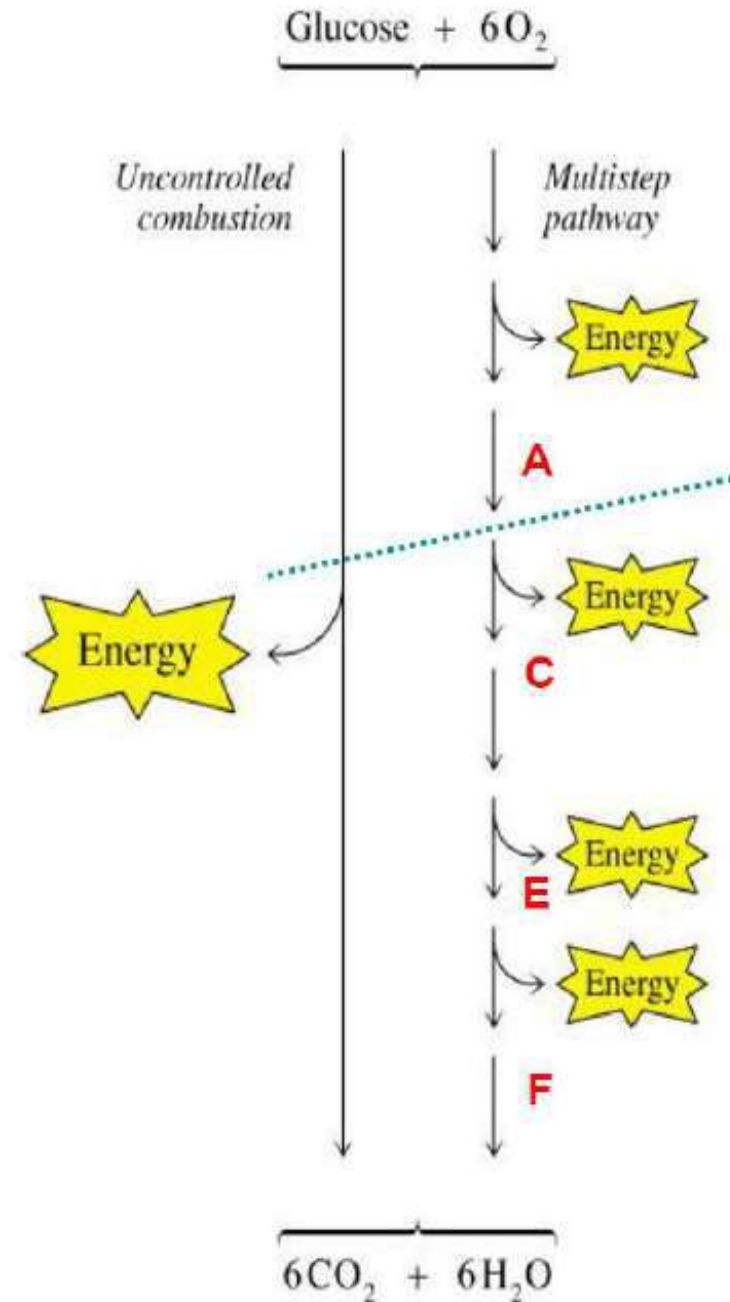


01100 7/5/02

Che cos'è il metabolismo?

- ✓ Il metabolismo è la somma di tutte le **trasformazioni chimiche** che avvengono in una cellula/organismo.
- ✓ Tutte le reazioni chimiche sono catalizzate da **enzimi**
- ✓ Le reazioni sono organizzate in **vie metaboliche** (metabolic pathways - serie di reazioni consecutive)
- ✓ In ogni **step** di queste vie metaboliche si verifica un piccolo cambiamento chimico (addizione o rimozione di un atomo/gruppo funzionale)
- ✓ Il **precursore** viene convertito nel **prodotto finale** attraverso una serie di intermedi chiamati **metaboliti**

Le vie metaboliche



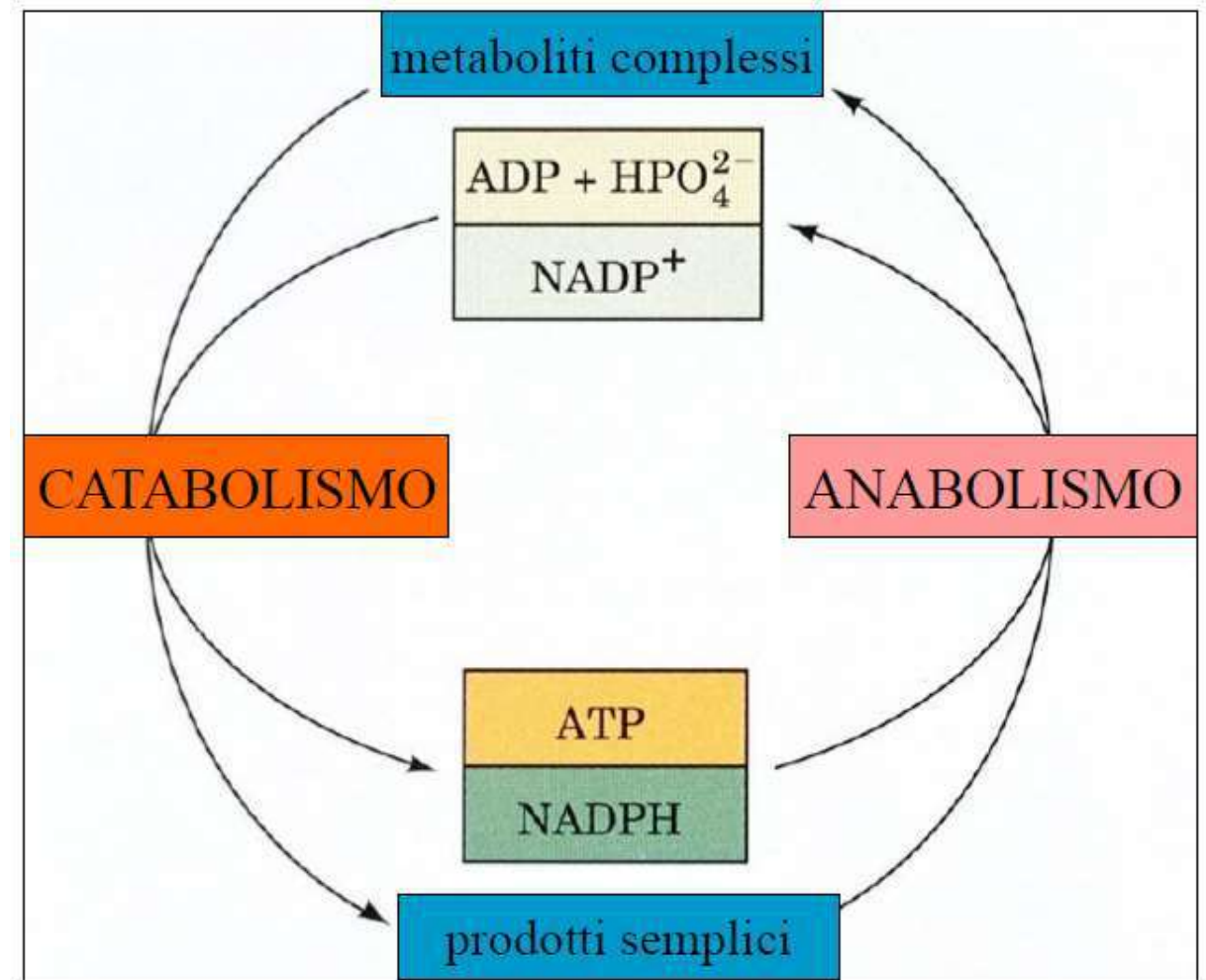
Catabolismo e anabolismo

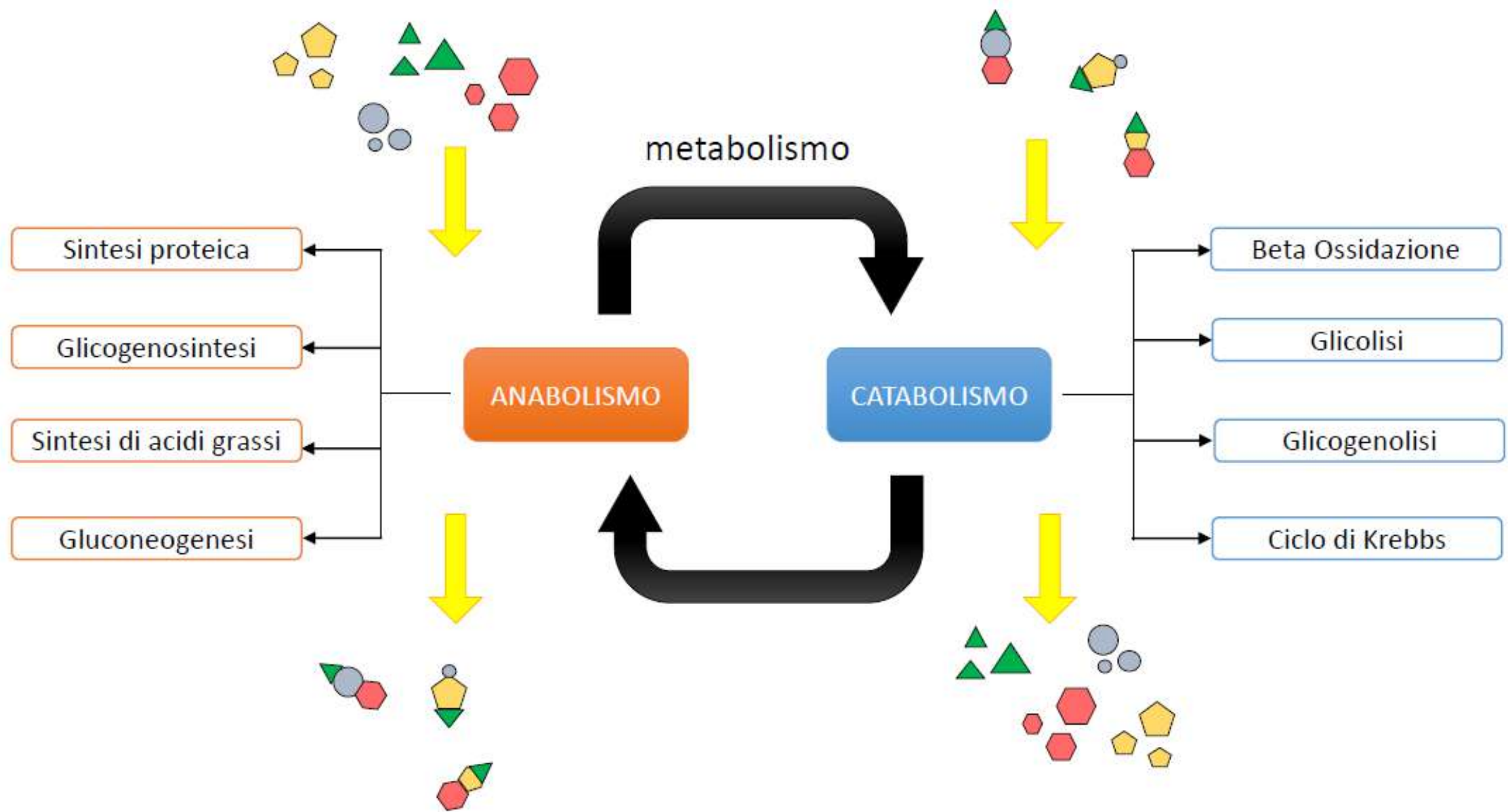
CATABOLISMO

vie metaboliche di *degradazione*
che porta a **prodotti semplici** e a sintesi di composti ad *alta energia*: **ATP, NAD(P)H**

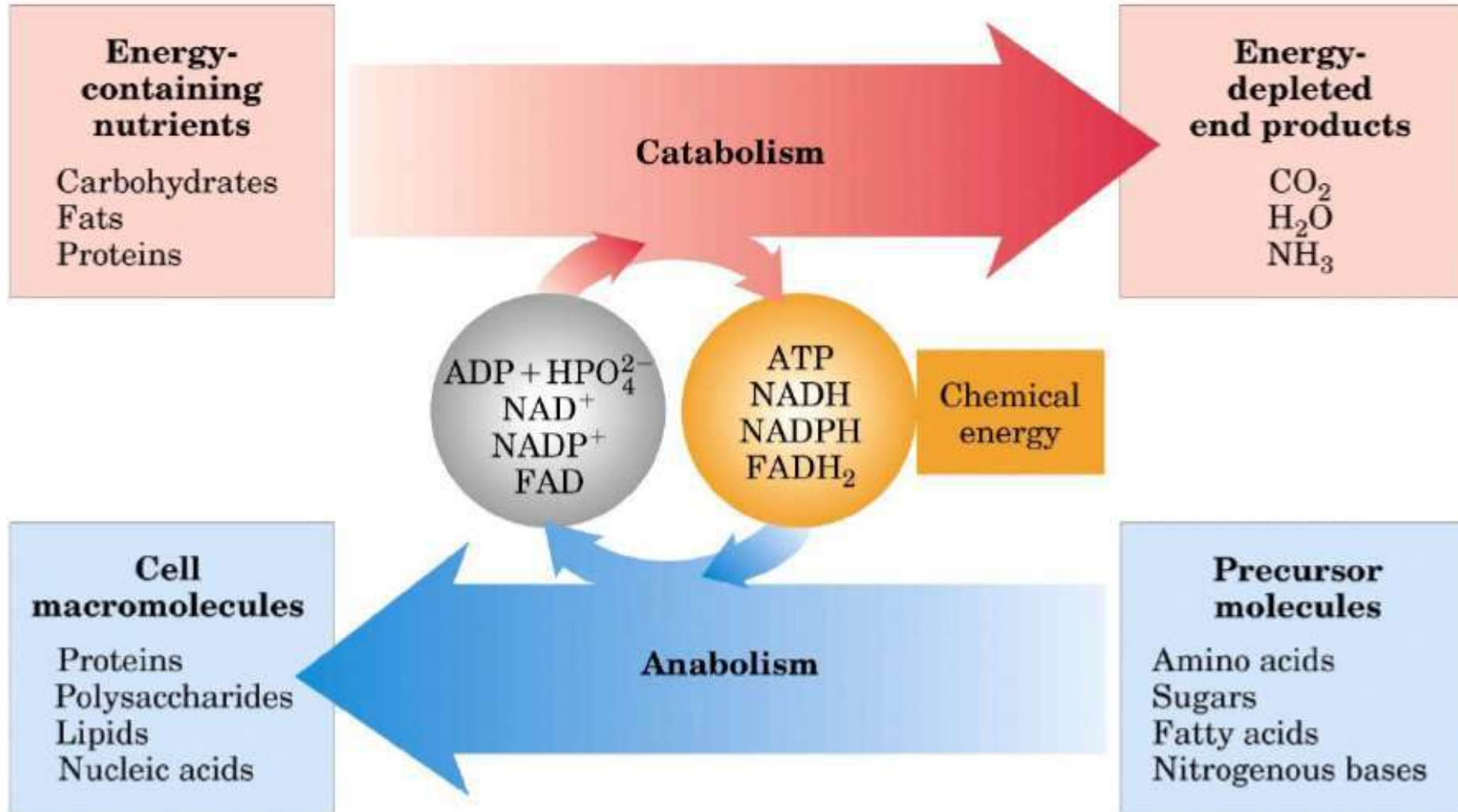
ANABOLISMO

vie metaboliche di *biosintesi*
che porta a **prodotti complessi**

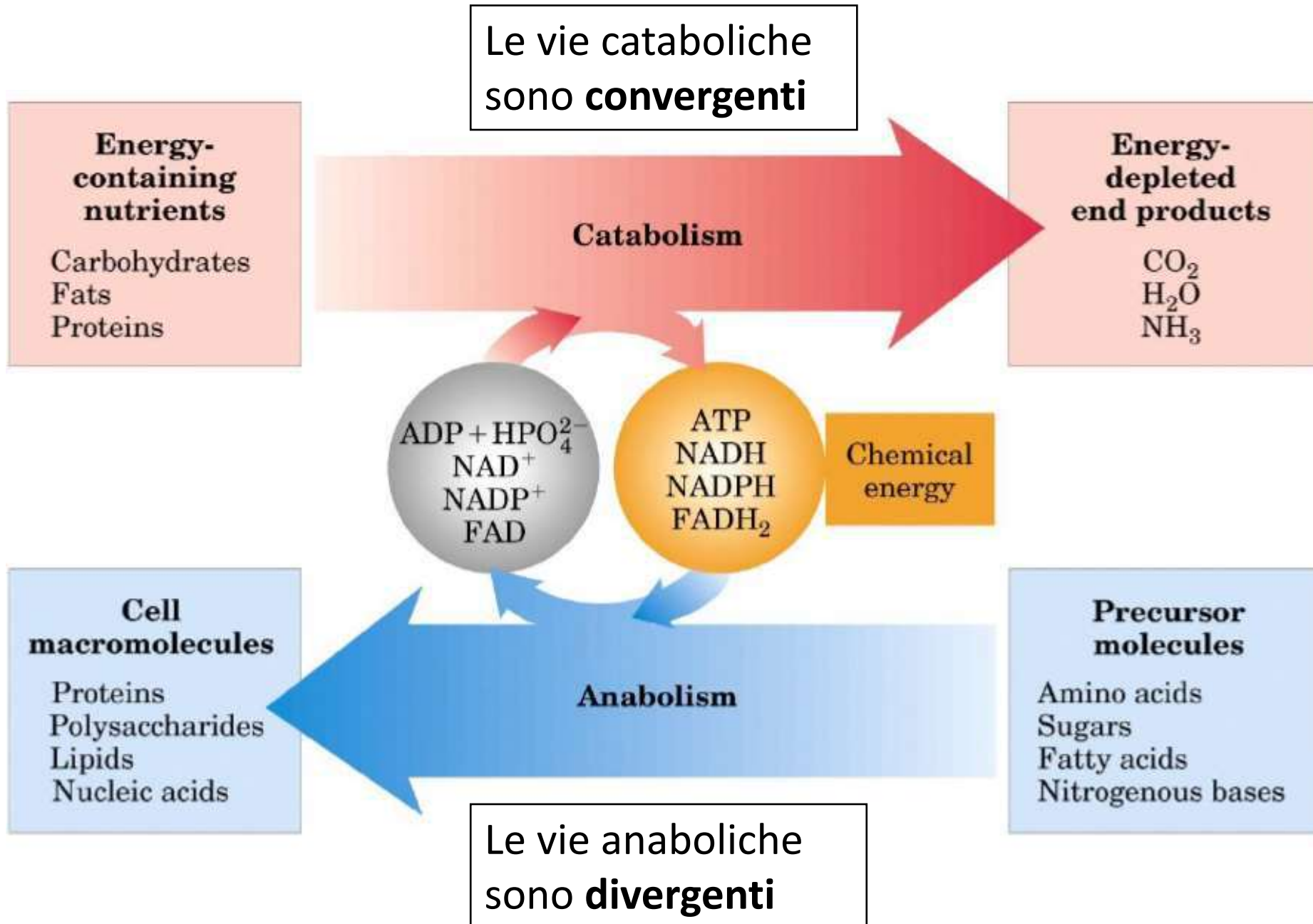




Nel catabolismo avvengono le **ossidazioni**
(elettroni vengono "estratti" dai nutrienti)



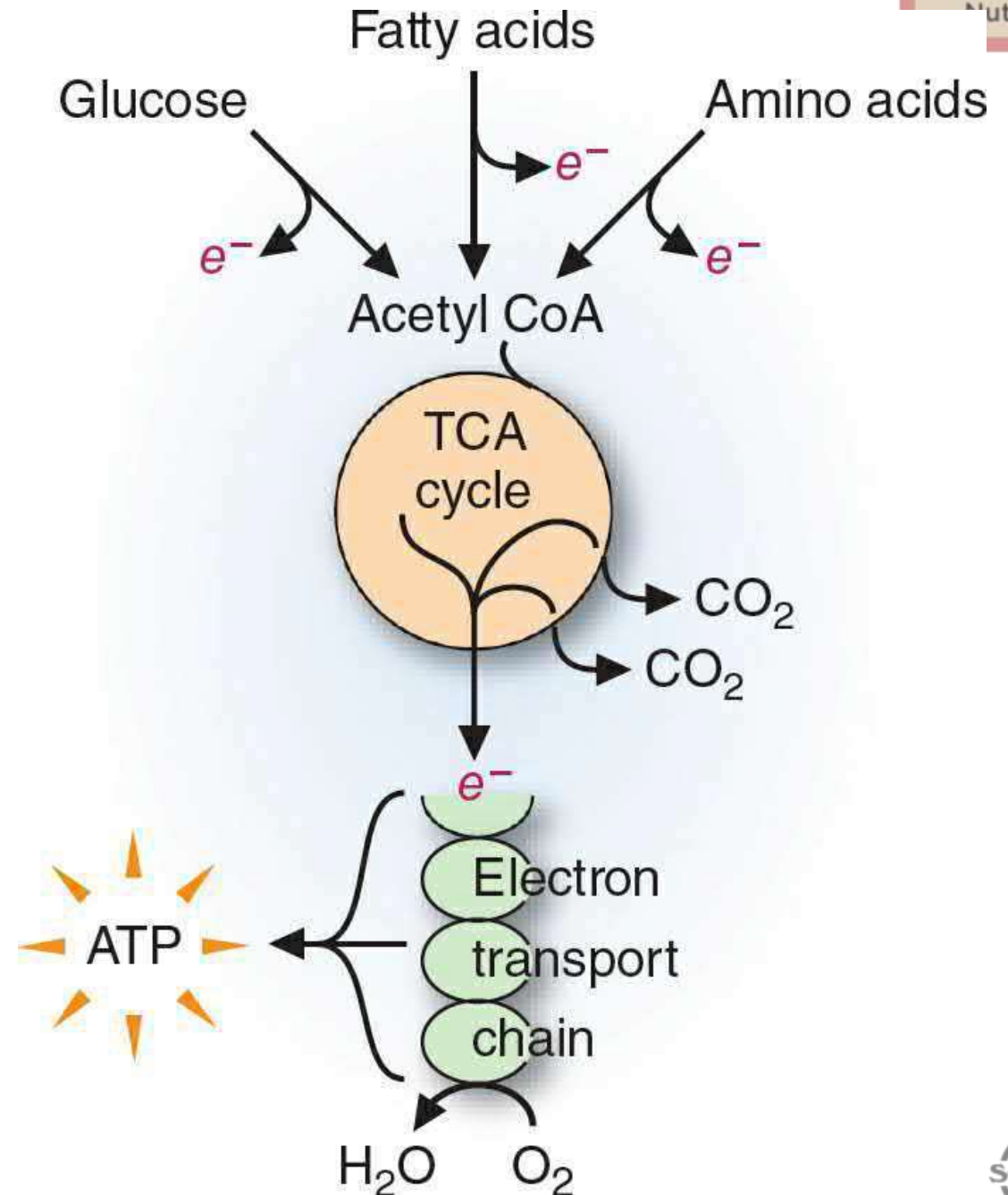
Nell' anabolismo avvengono le **riduzioni** (elettroni vengono "inseriti" nelle biomolecole)



Acetil-CoA

L'acetil-CoA è una molecola a 2 atomi di carbonio che rappresenta il punto di incontro delle vie cataboliche di tutte le biomolecole.

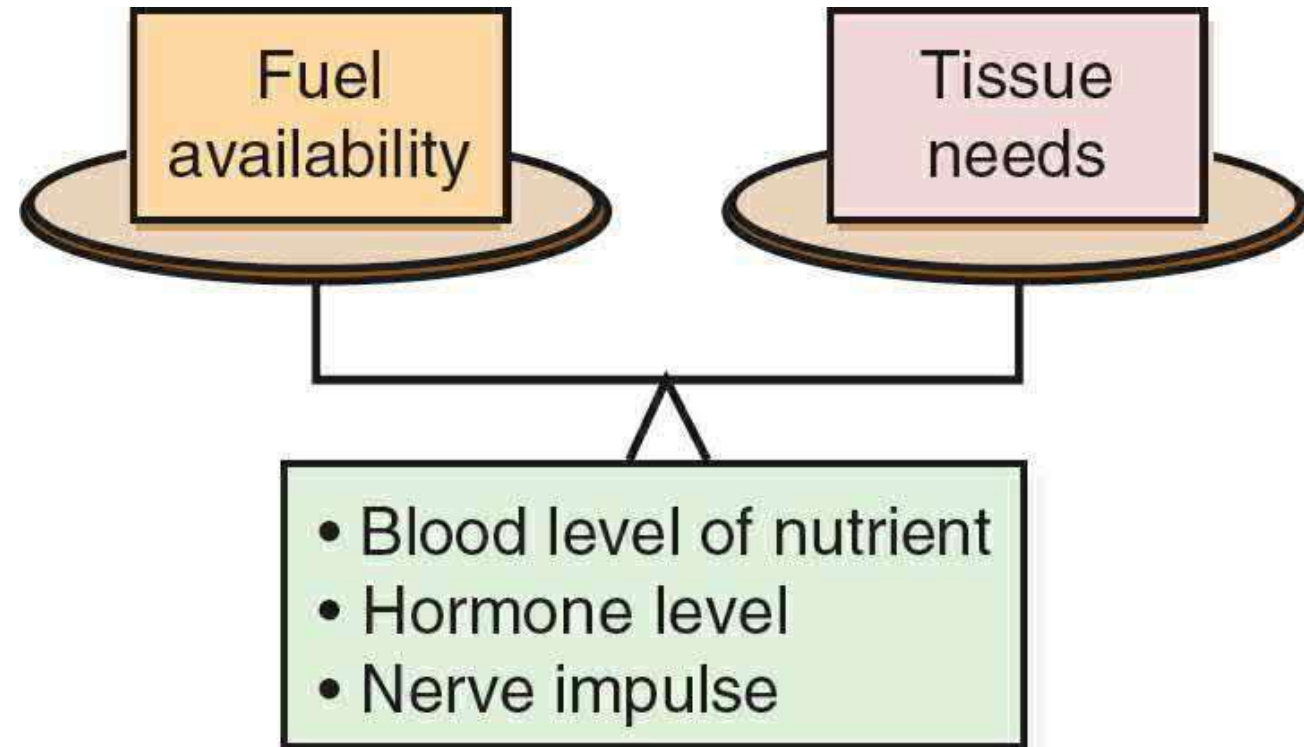
L'acetil-CoA di provenienza glucidica, lipidica e/o proteica viene processato nello stesso modo.



Come fa una cellula a sapere quali vie metaboliche deve “percorrere”?

Ogni cellula «prende la decisione» su quali vie metaboliche percorrere sulla base di due parametri:

- Quali sono le necessità della cellula in termini energetici?
- Quanti nutrienti ci sono a disposizione dell'organismo? (ciclo alimentazione/digiuno)



Catabolismo e anabolismo

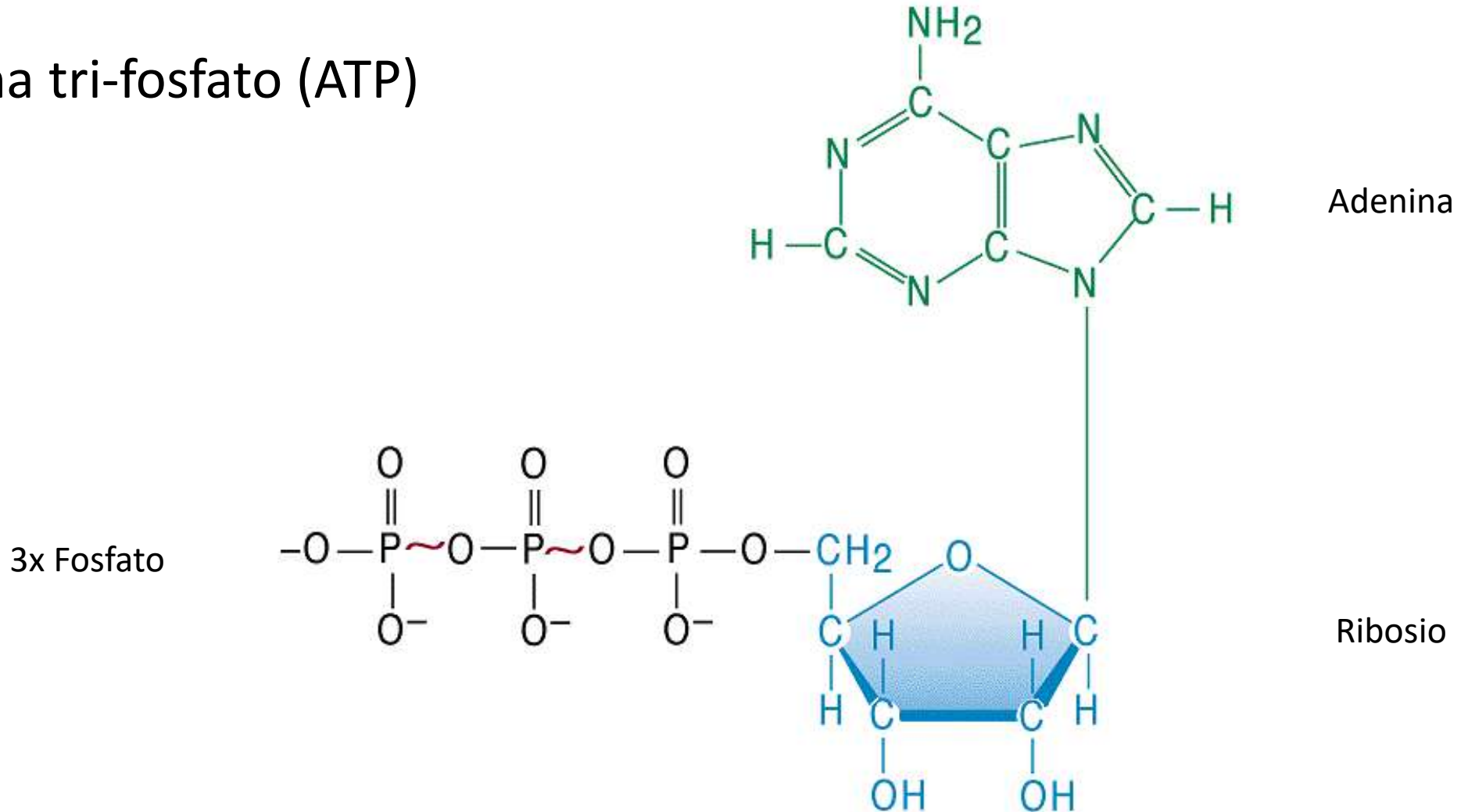
Il **catabolismo** converte i nutrienti in:

- Equivalenti energetici (ATP)
- Equivalenti riducenti (NADH, NADPH, FADH₂)

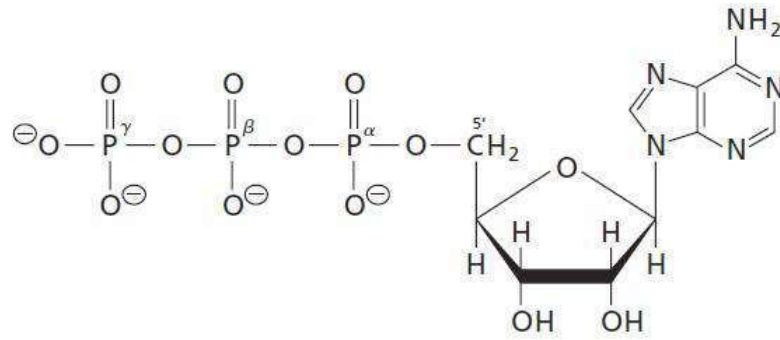
L' **anabolismo** utilizza gli equivalenti energetici e gli equivalenti riducenti per costruire biomolecole complesse (proteine, lipidi, proteine, acidi nucleici e piccole molecole organiche).

Che cos'è l' "energia" per una cellula?

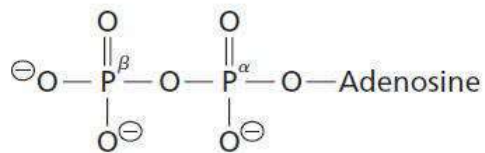
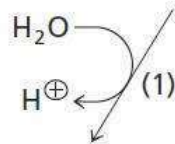
Adenosina tri-fosfato (ATP)



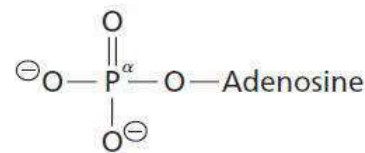
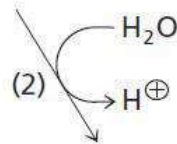
L'energia viene ricavata dall'idrolisi dell'ATP



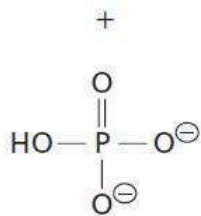
Adenosine 5' -triphosphate (ATP⁴⁻)



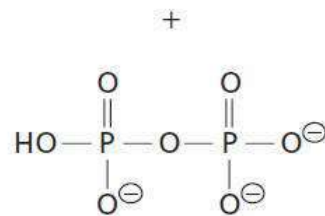
Adenosine 5'-diphosphate (ADP³⁻)



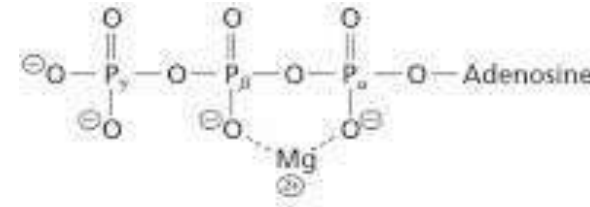
Adenosine 5'-monophosphate (AMP²⁻)



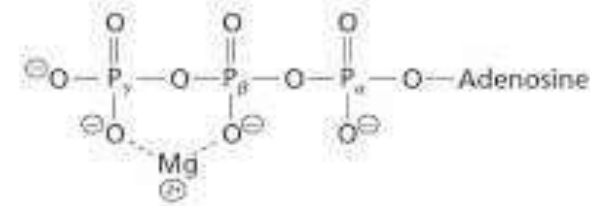
Inorganic phosphate (P_i)



Inorganic pyrophosphate (PP_i)



MgATP²⁻



Reactants and products	ΔG° hydrolysis (kJ mol ⁻¹)
ATP + H ₂ O → ADP + P _i + H ⁺	-32
ATP + H ₂ O → AMP + PP _i + H ⁺	-45
AMP + H ₂ O → Adenosine + P _i + H ⁺	-13
PP _i + H ₂ O → 2P _i	-29

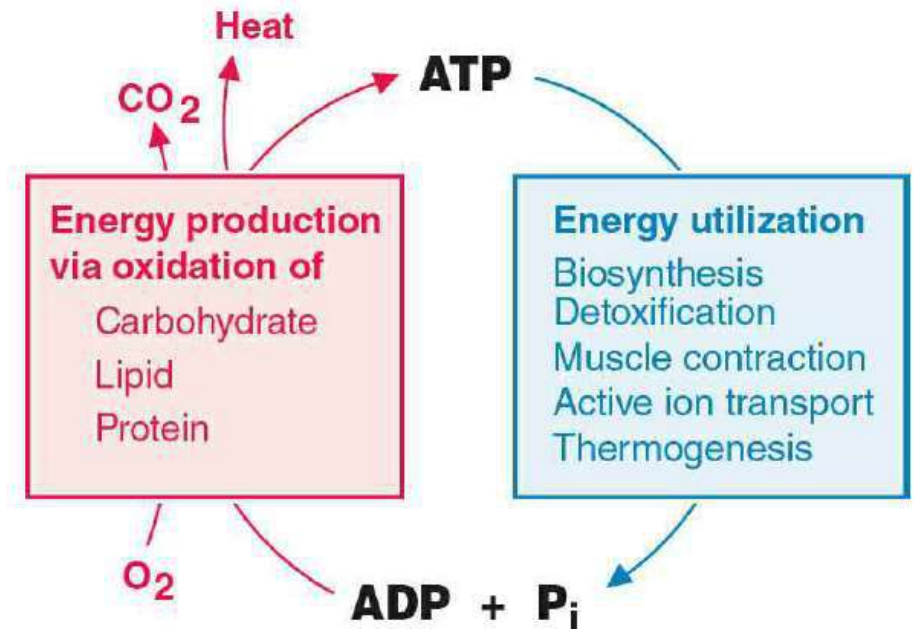
ATP → ADP → AMP

Alta energia → Bassa energia

Come viene «prodotto» l'ATP?

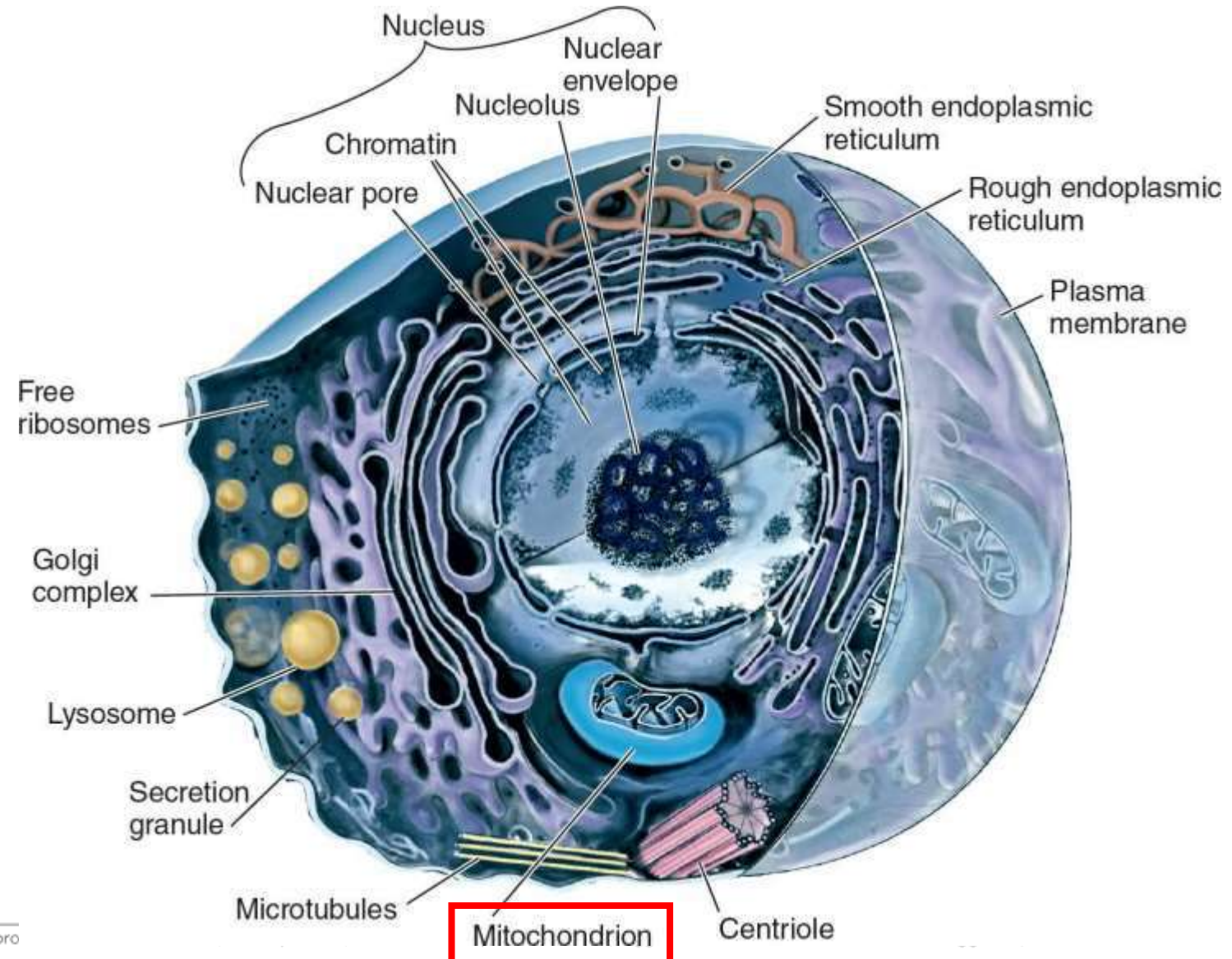
L' ATP viene costantemente rigenerato attraverso tre sistemi:

- Il Sistema della creatina/fosfocreatina (solo muscolo e neuroni)
- Catabolismo anaerobico
- **Catabolismo aerobico**

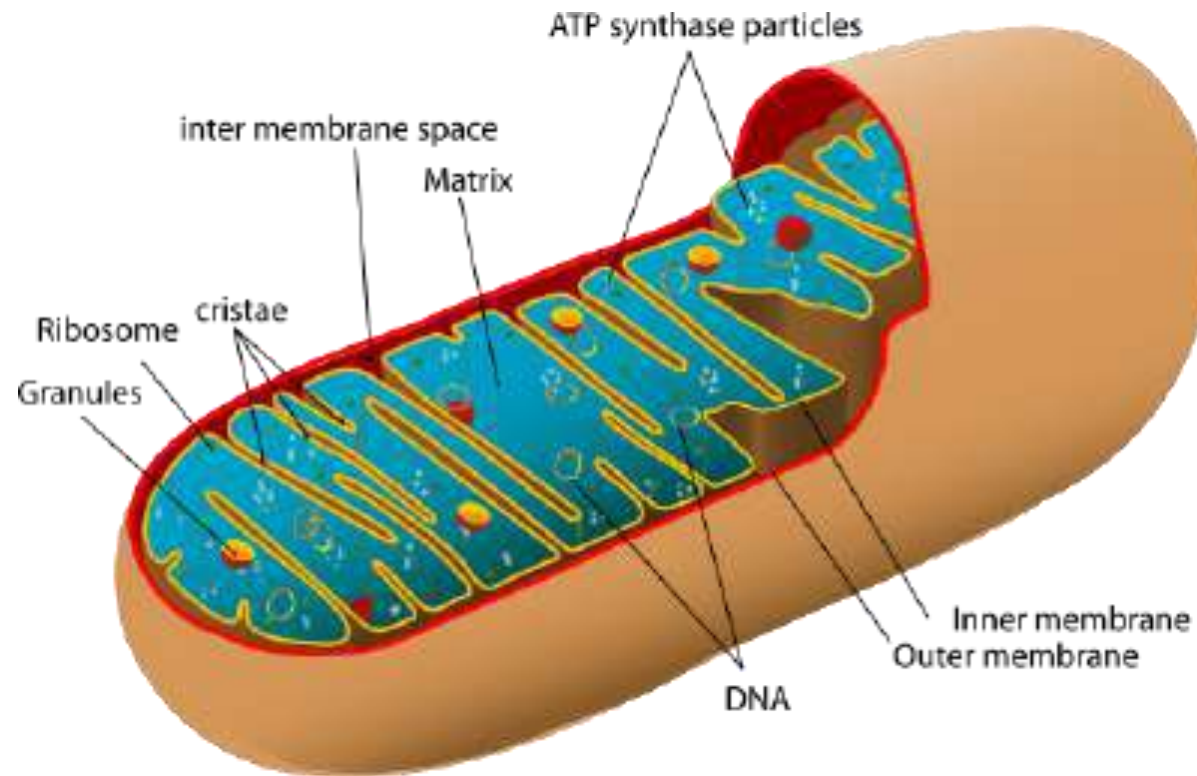


Dove viene prodotto l'ATP?

I mitocondri sono la
“centrale energetica”
della cellula

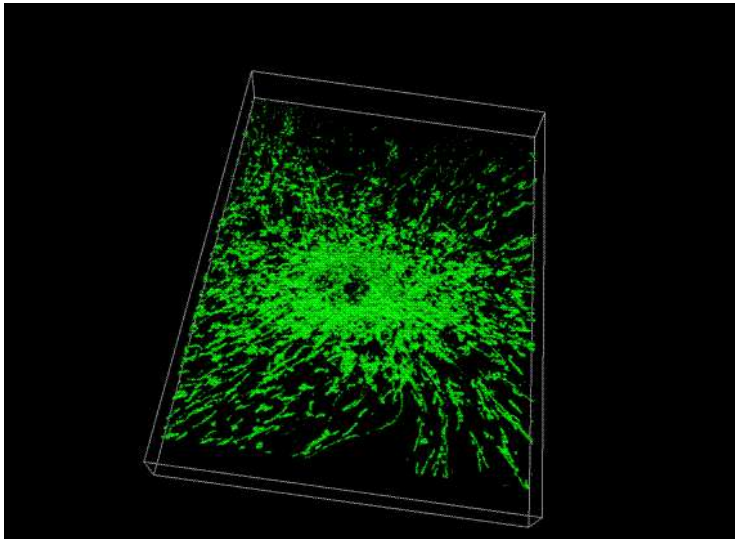


I mitocondri secondo i libri di testo

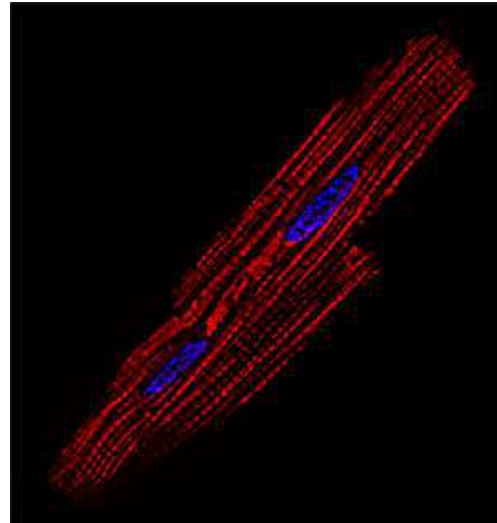


I mitocondri nella vita reale

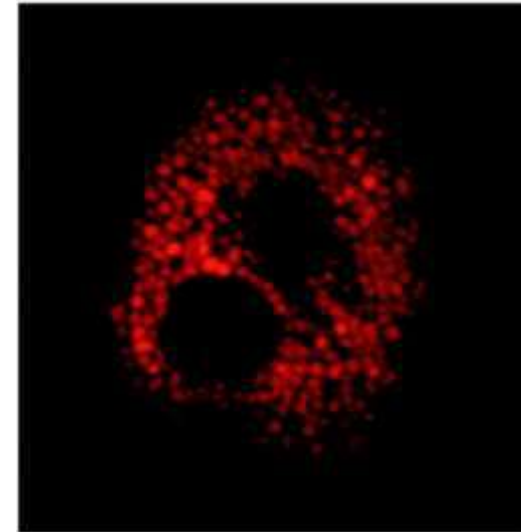
Astrocytes



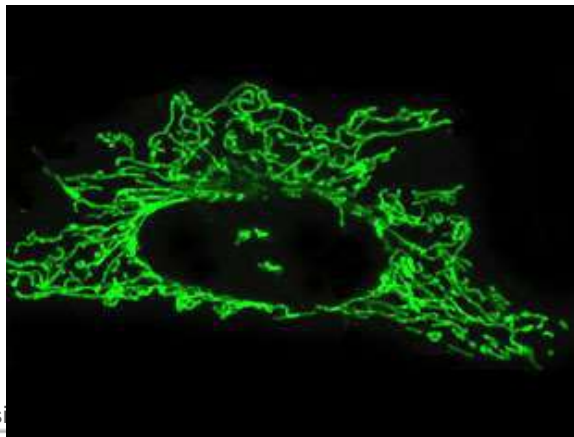
Adult cardiomyocyte



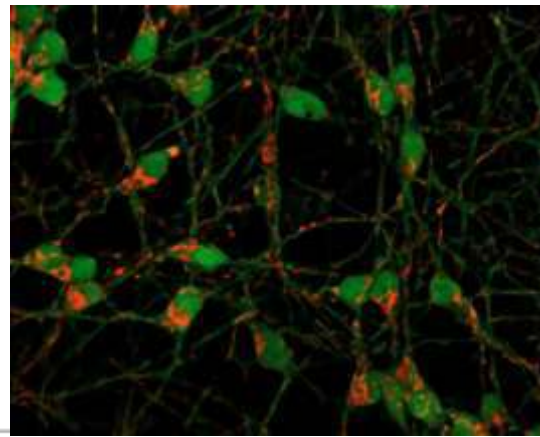
Hepatocytes



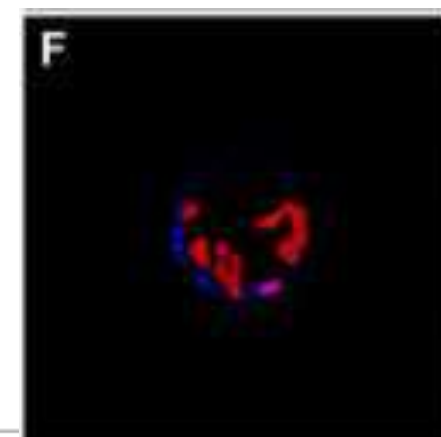
Fibroblasts



Neurons



Lymphocytes



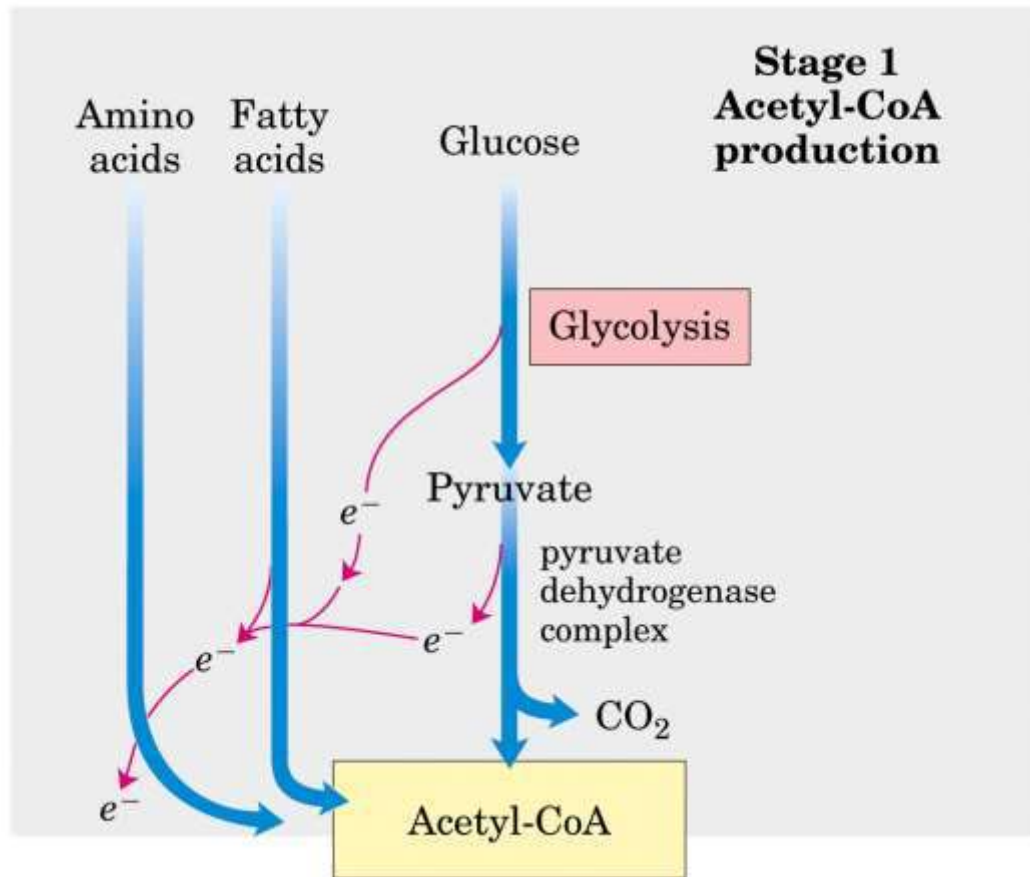
I mitocondri nella vita reale: spaghetti with meatballs



I mitocondri

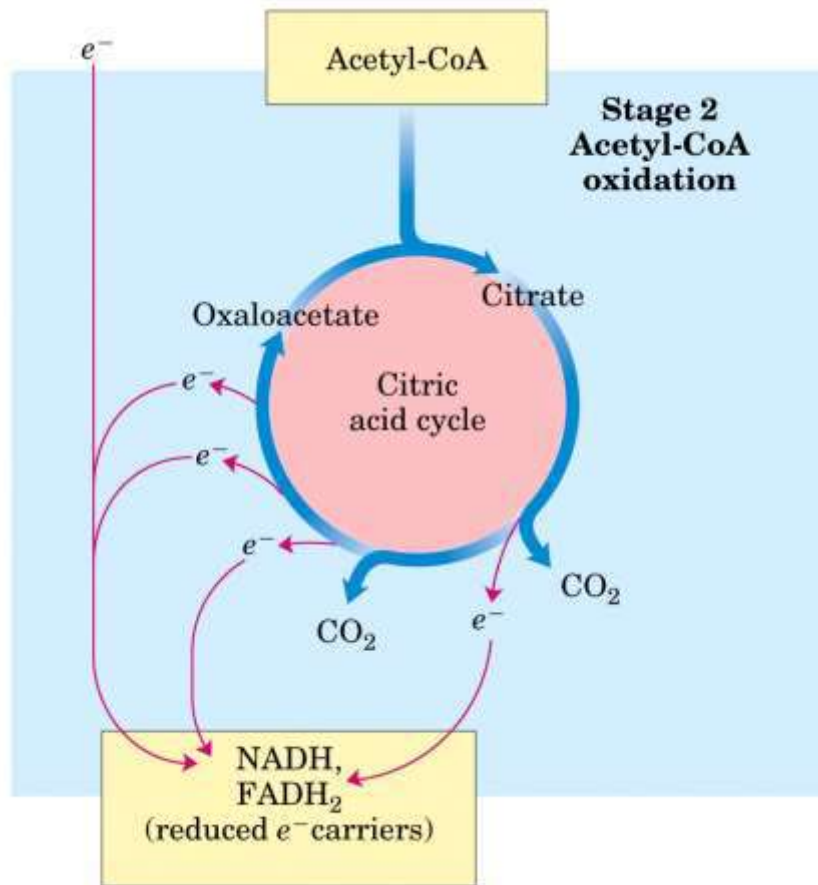
- ✓ Hanno due membrane molto diverse in termini di composizione e funzione:
 - ✓ Quella esterna, molto permeabile a ioni e metaboliti
 - ✓ Quella interna, estremamente selettiva e dotata di complesse invaginazioni (cristae)
- ✓ Hanno un proprio genoma (mtDNA) e propri ribosomi
- ✓ Utilizzano la stragrande maggioranza dell'ossigeno che respiriamo
- ✓ Producono la maggior parte dell'ATP cellulare
- ✓ Producono metaboliti fondamentali delle vie anaboliche

I mitocondri ossidano tutti i nutrienti (step 1)



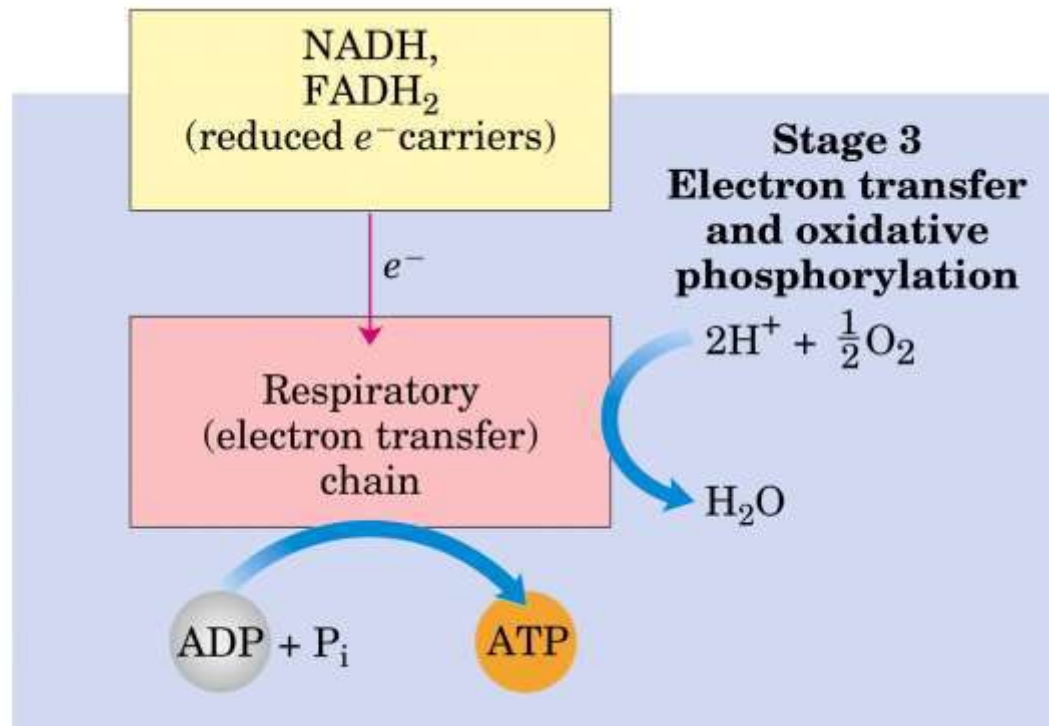
Nei mitocondri, tutti i nutrienti vengono degradati per produrre un intermedio comune, l'acetyl-CoA

I mitocondri ossidano tutti i nutrienti (step 2)



L'acetyl-CoA entra nel ciclo di Krebs che estrae tutti gli elettroni sottoforma di «equivalenti riducenti» (NADH e FADH₂) e produce CO₂ come scarto metabolico

I mitocondri ossidano tutti i nutrienti (step 3)



Gli «equivalenti riducenti» alimentano la catena di trasporto degli elettroni (ETC), che vengono trasferiti all'ossigeno (O₂) per formare acqua (H₂O) come scarto metabolico. Questo processo rende possibile produrre enormi quantità di ATP

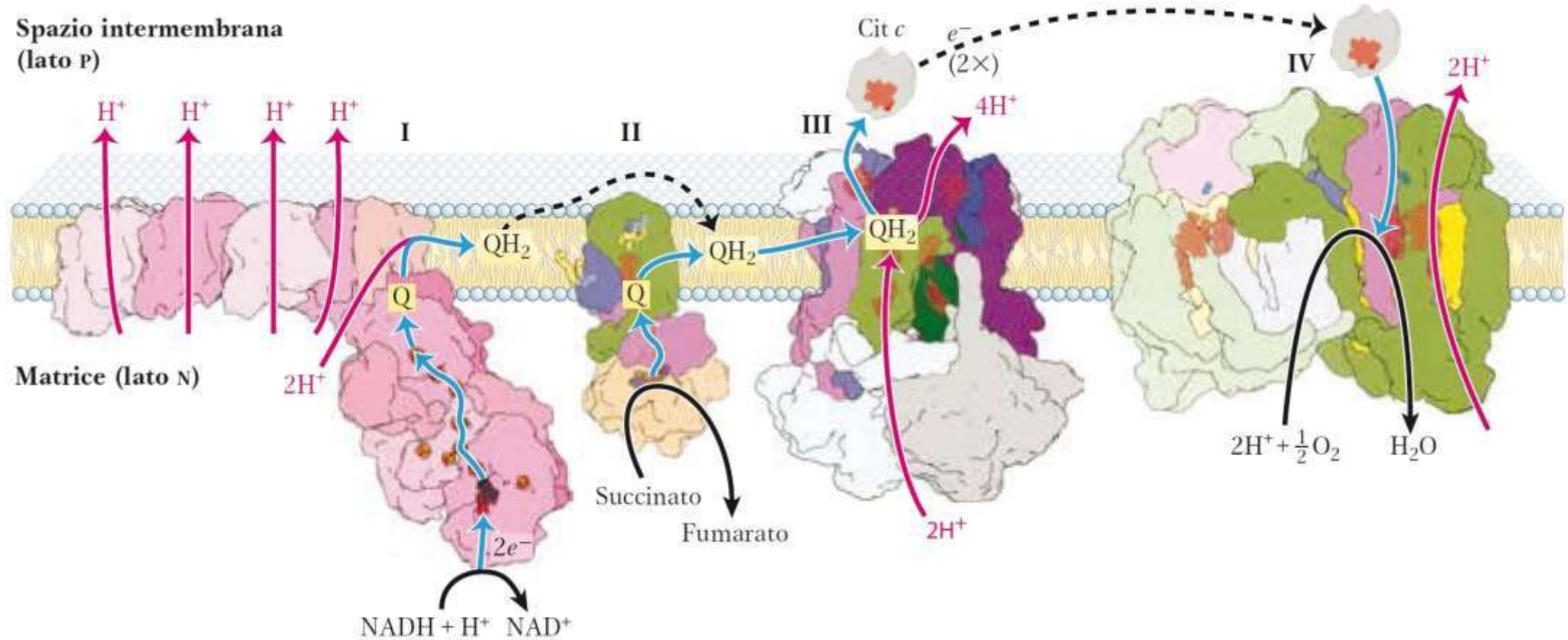
I mitocondri sono molto efficienti

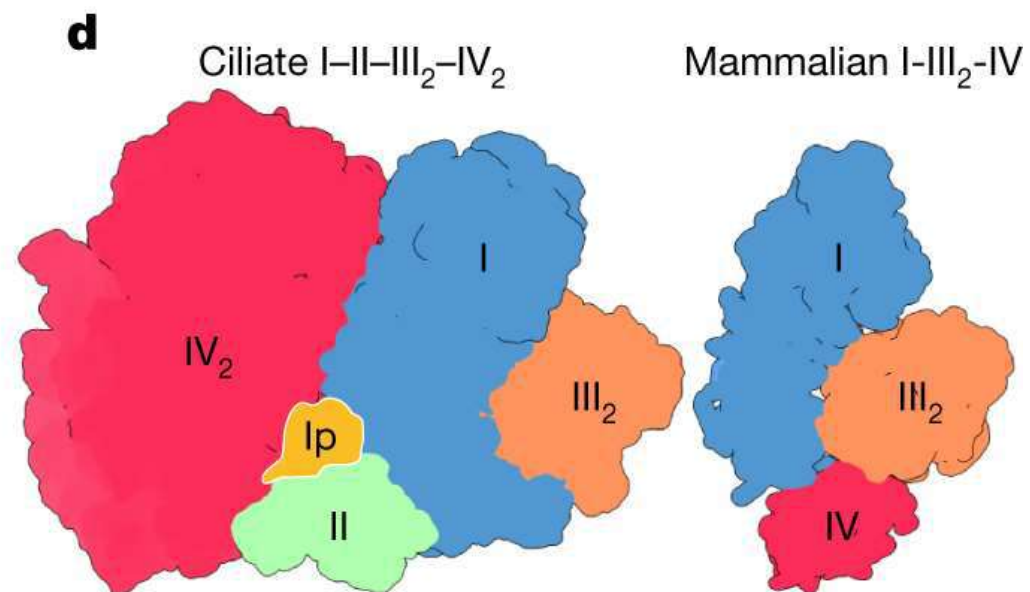
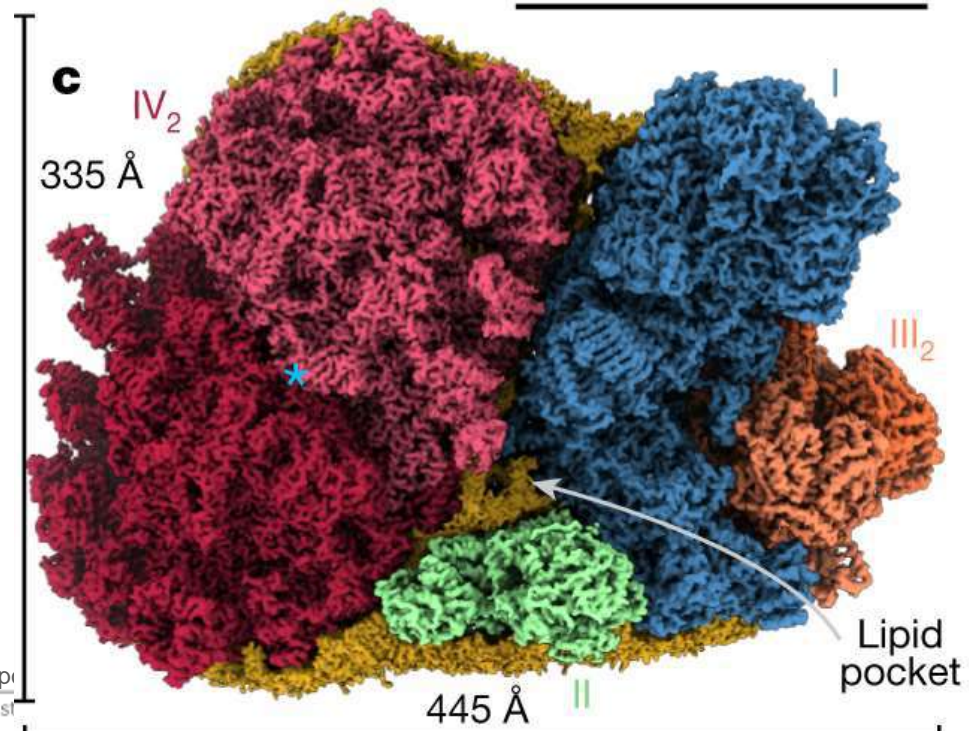
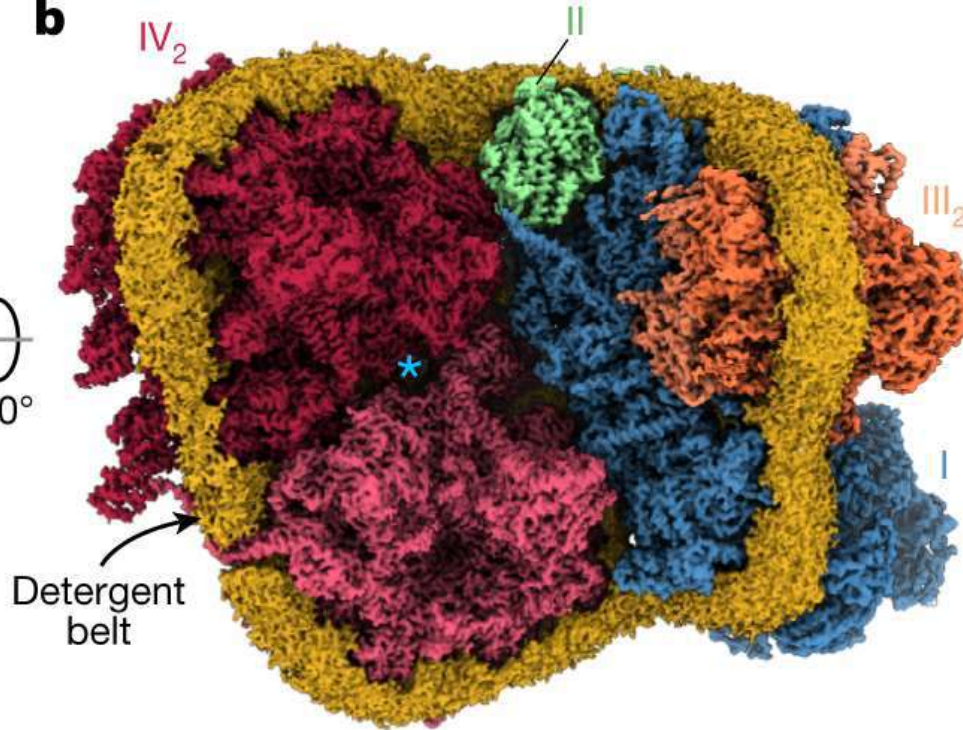
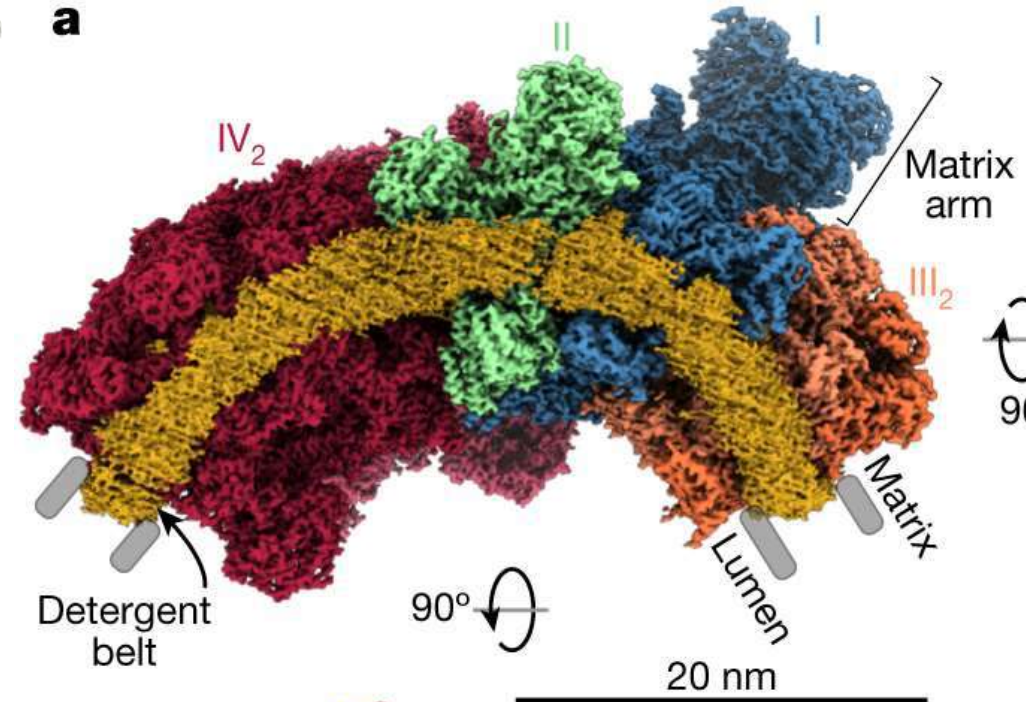
Il ciclo di Krebs, la catena di trasporto degli elettroni e la fosforilazione ossidativa sono processi in grado di conservare fino al 90% dell'energia

Combustione completa di acetato = 228 kcal/mol

Resa massima dell'acetil-CoA = 207 kcal/mol

Catena di trasporto di elettroni





Catena di trasporto di elettroni

Le proteine non sono in grado di «trasportare elettroni» (fare reazioni di ossidoriduzione).

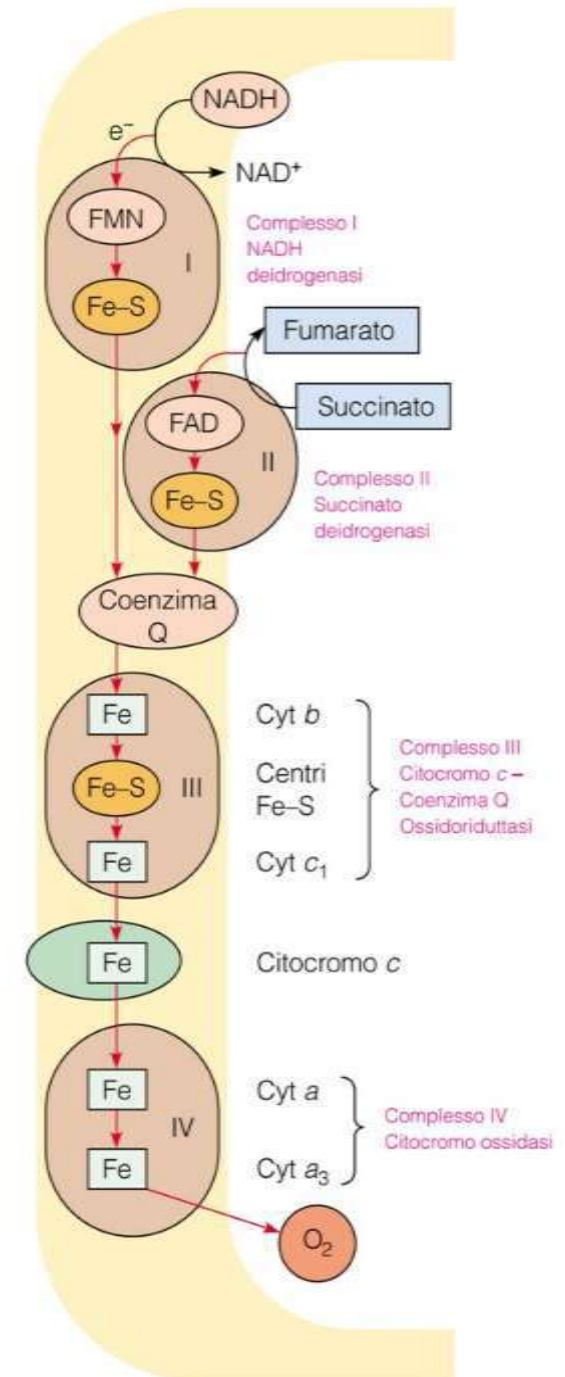


Gli elettroni vengono trasportati da ioni metallici e piccole molecole organiche:

Fe^{2+} (citocromi e cluster ferro-zolfo)

Cu^+

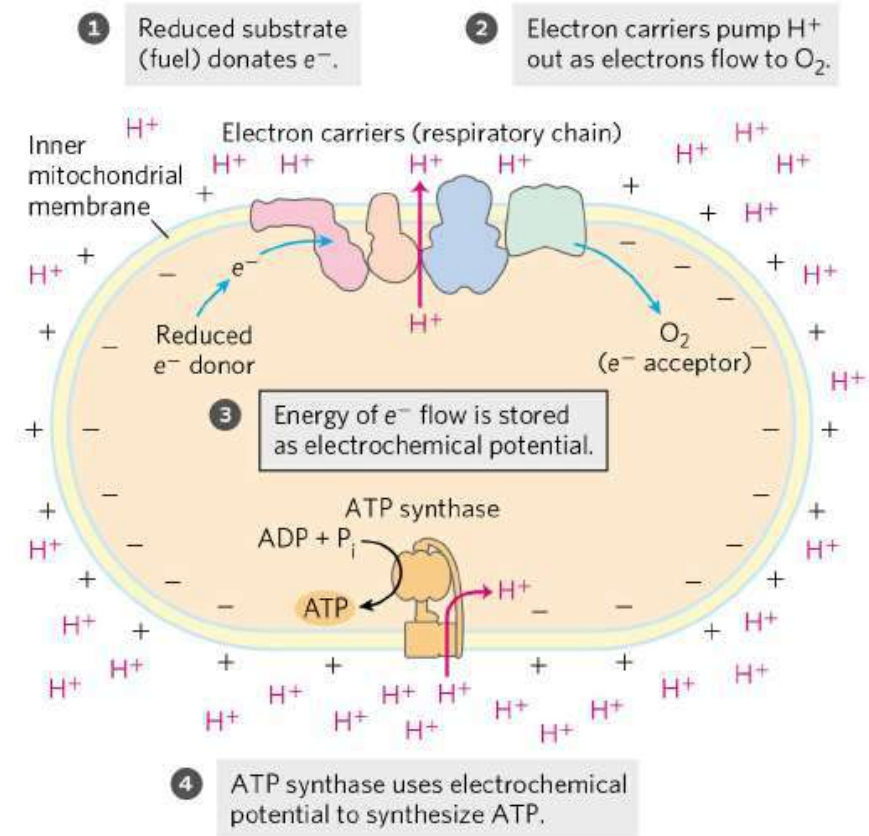
Coenzima Q



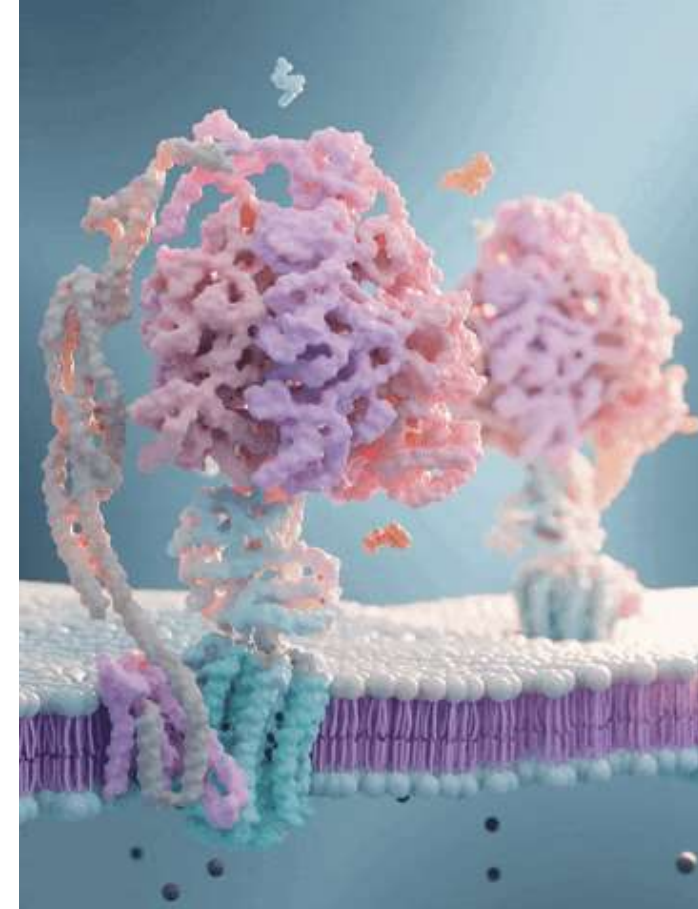
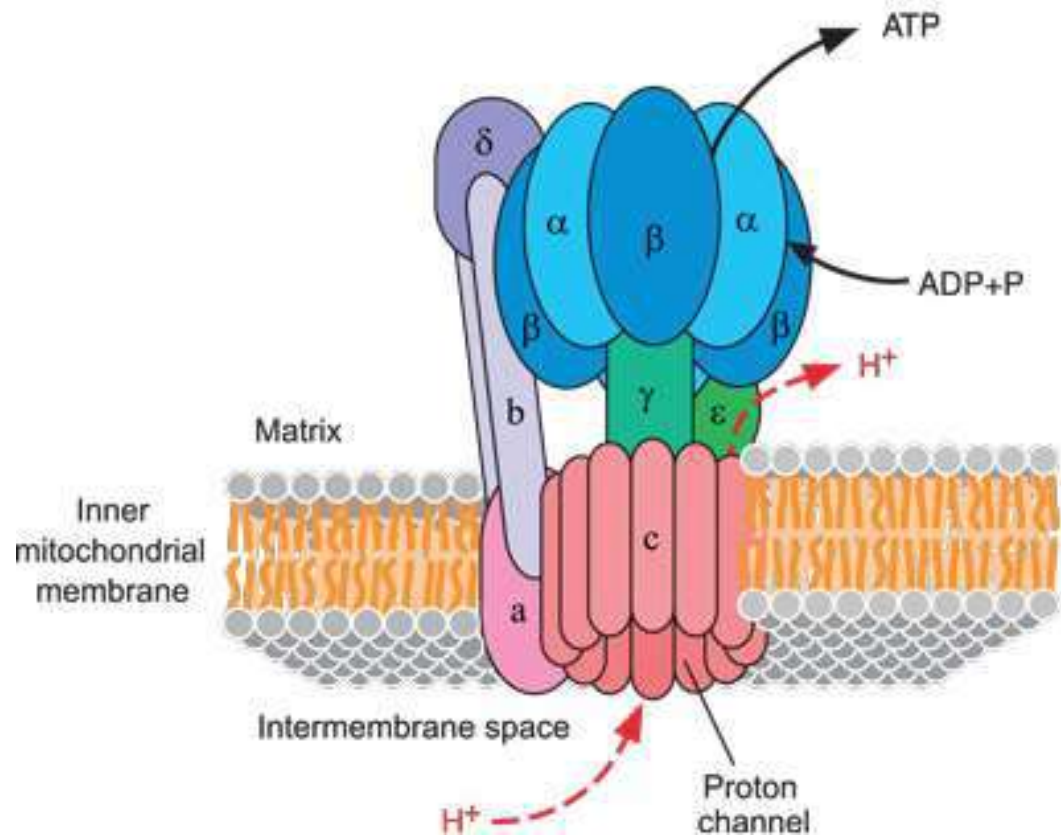
Fosforilazione ossidativa

La catena di trasporto degli elettroni «carica» la membrana mitocondriale interna (generazione di un potenziale elettrochimico)

Questa «carica» viene poi sfruttata dalla ATP-sintasi (complesso V) per rigenerare ATP a partire da ADP+Pi



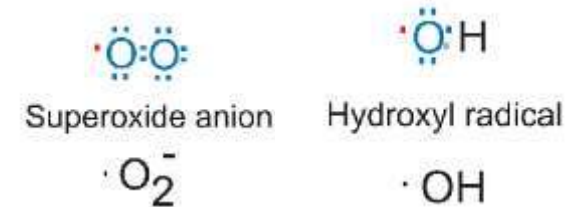
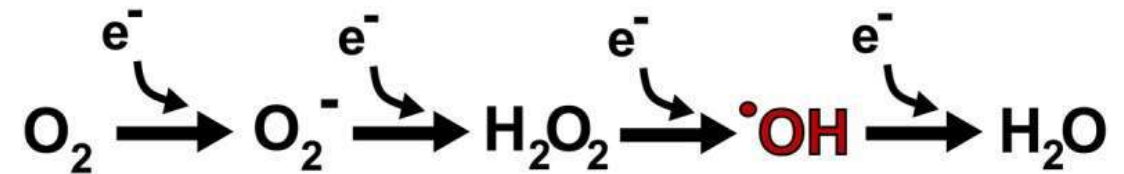
ATP sintasi



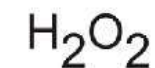
There is no such thing as a free lunch....

I mitocondri sono una macchina estremamente efficiente e di vitale importanza. Tuttavia, disfunzioni nel flusso di elettroni possono portare alla formazione di molecole potenzialmente molto pericolose, le **specie reattive dell'ossigeno**

ROS – Reactive Oxygen Species



Hydrogen Peroxide



Come garantire il corretto funzionamento dei mitocondri?

Per evitare danni ai componenti cellulari causati da stress energetico o ossidativo è necessario mantenere una elevata attività e funzionalità mitocondriale, minimizzando la produzione di specie reattive dell'ossigeno. I parametri chiave sono:

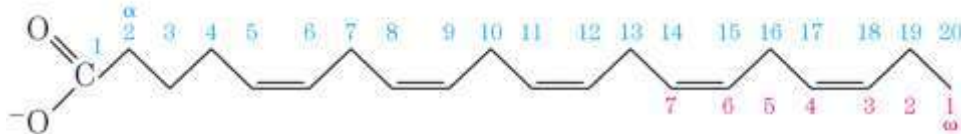
- Integrità delle membrane mitocondriali
- Corretto flusso degli elettroni
- Robuste difese antiossidanti

Come è possibile intervenire per mantenere i mitocondri in buona salute?

- Integrità delle membrane mitocondriali ➡ **Omega-3 polinsaturi (n-3 PUFA)**
- Corretto flusso degli elettroni ➡ **Coenzimi per la catena respiratoria (CoQ)**
- Robuste difese antiossidanti ➡ *Molecole antiossidanti*

n-3 PUFA sono un micronutriente essenziale

I mammiferi non sono in grado di sintetizzare acidi grassi omega-3, che quindi vanno assunti con la dieta o integrati



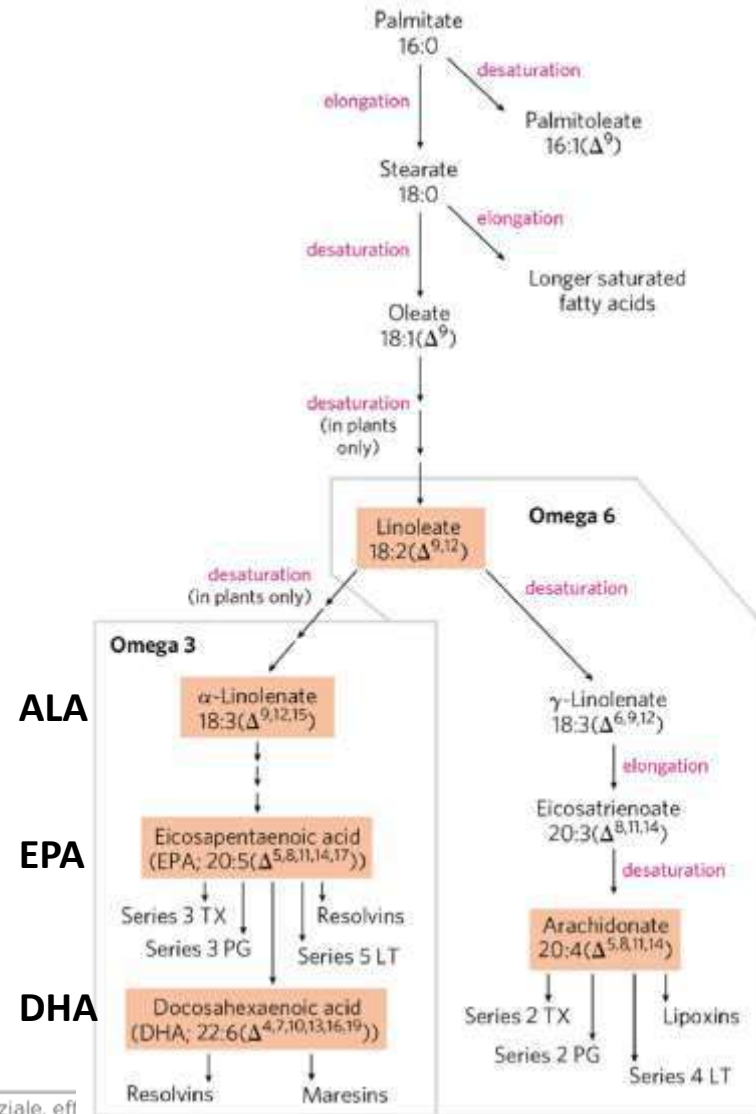
(b) 20:5($\Delta^{5,8,11,14,17}$) Acido eicosapentaenoico (EPA), un acido grasso omega-3

Inability of the cat to desaturate essential fatty acids

Most vertebrate species require some dietary source of essential fatty acids (EFAs)^{1,2}. A wide range of naturally occurring polyunsaturated fatty acids have been shown to exhibit EFA activity, but they can be classified into two homologous series

The fatty acid composition of phosphoglycerides of plasma and red blood cells was examined by standard techniques⁸. The results obtained for plasma choline phosphoglycerides (CPGs) are shown in Table 2; ethanolamine phosphoglyceride and CPGs of red blood cells showed parallel changes. The tissue levels of d-EFAs were much reduced in experimental animals, only arachidonic acid (20:4 ω 6) and 11,14-eicosadienoic acid (20:2 ω 6) being present in detectable amounts. That these low levels occur in spite of the presence of very high amounts of

© 1975 Nature Publishing Group



Livelli elevati di n-3 PUFA sono protettivi

Table 4—Plasma phospholipid n-3 FAs modify the association between incident type 2 diabetes and serum NEFAs, presented as HRs (95% CIs), MESA, N = 5,697

Quartile, n	Quartiles of NEFAs				<i>P</i> _{trend}
	1 (n = 1,380)	2 (n = 1,461)	3 (n = 1,455)	4 (n = 1,401)	
Range	0.13–0.39	0.40–0.52	0.53–0.67	0.68–2.11	
					<i>P</i> _{interaction} = 0.03
Low n-3 (<75th percentile)*					
Cases, n	92	127	147	157	
Model 1, HR (95% CI)	1.0	1.41 (1.07, 1.84)	1.77 (1.35, 2.31)	2.18 (1.65, 2.88)	<0.001
Model 2, HR (95% CI)	1.0	1.30 (1.00, 1.70)	1.51 (1.15, 1.98)	1.83 (1.39, 2.43)	<0.001
High n-3 (≥75th percentile)*					
Cases, n	32	39	34	29	
Model 1, HR (95% CI)	1.0	1.17 (0.72, 1.89)	1.01 (0.60, 1.70)	0.96 (0.55, 1.66)	0.85
Model 2, HR (95% CI)	1.0	1.00 (0.61, 1.63)	0.89 (0.53, 1.51)	0.80 (0.46, 1.40)	0.83

Model 1 adjusted for age, sex, race, education, field center, smoking, and alcohol use. Model 2 adjusted for model 1 plus waist circumference and hs-CRP. *Low n-3 FA category <75th percentile; high n-3 FA category ≥75th percentile.

L'incidenza del diabete di tipo 2 aumenta all'aumentare dei livelli plasmatici di acidi grassi saturi.

Tuttavia, elevati n-3 PUFA prevengono questo aumentato rischio

Diapositiva 36

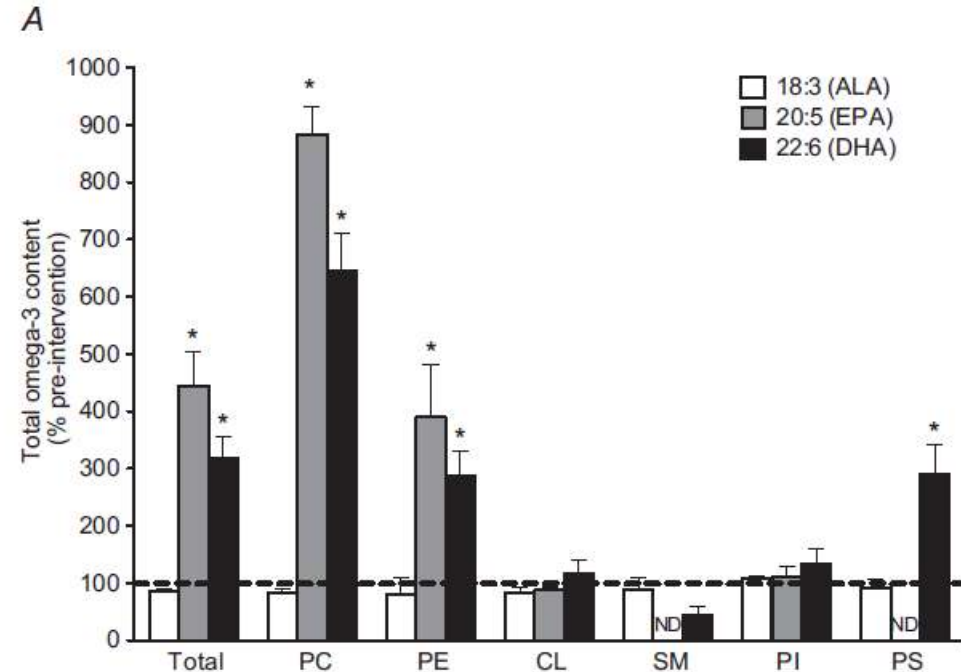


n-3 Fatty Acids Attenuate the Risk of Diabetes Associated With Elevated Serum Nonesterified Fatty Acids: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

Brian T. Steffen,¹ Lyn M. Steffen,²
Xia Zhou,² Pamela Ouyang,³
Natalie L. Weir,² and Michael Y. Tsai²

Sono utili i supplementi di n-3 PUFA per i mitocondri?

I supplementi di n-3 PUFA vengono integrati nei fosfolipidi dei mitocondri di muscolo scheletrico in soggetti umani



J Physiol 592.6 (2014) pp 1341–1352

Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle

E. A. F. Herbst¹, S. Paglialunga¹, C. Gerling¹, J. Whitfield¹, K. Mukai¹, A. Chabowski³, G. J. F. Heigenhauser², L. L. Spriet¹ and G. P. Holloway¹

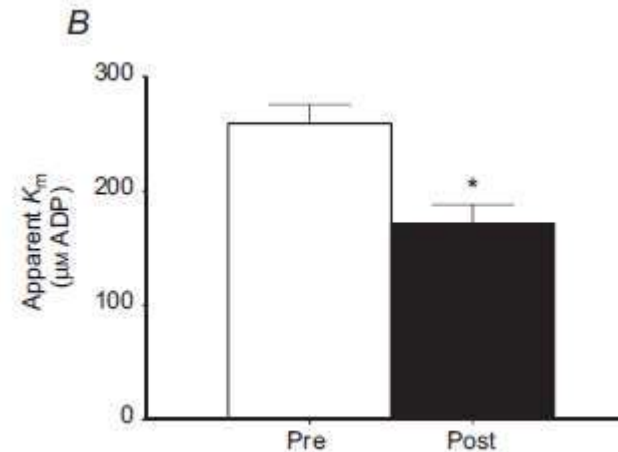
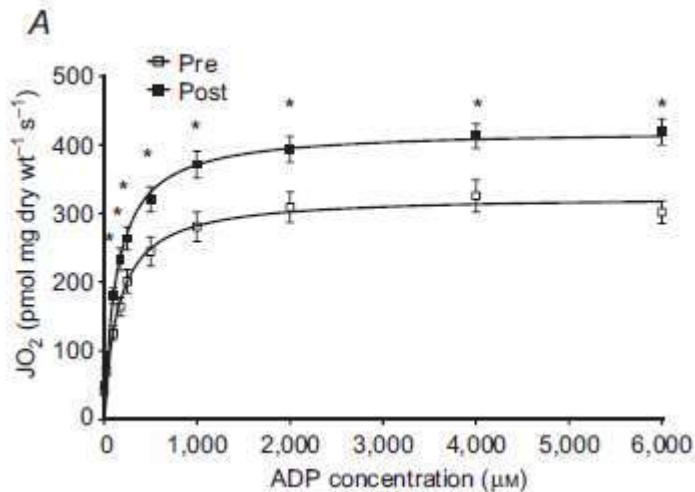
Sono utili i supplementi di n-3 PUFA per i mitocondri?

I supplementi di n-3 PUFA migliorano la funzionalità mitocondriale

J Physiol 592.6 (2014) pp 1341–1352

Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle

E. A. F. Herbst¹, S. Paglialunga¹, C. Gerling¹, J. Whitfield¹, K. Mukai¹, A. Chabowski³, G. J. F. Heigenhauser², L. L. Spriet¹ and G. P. Holloway¹



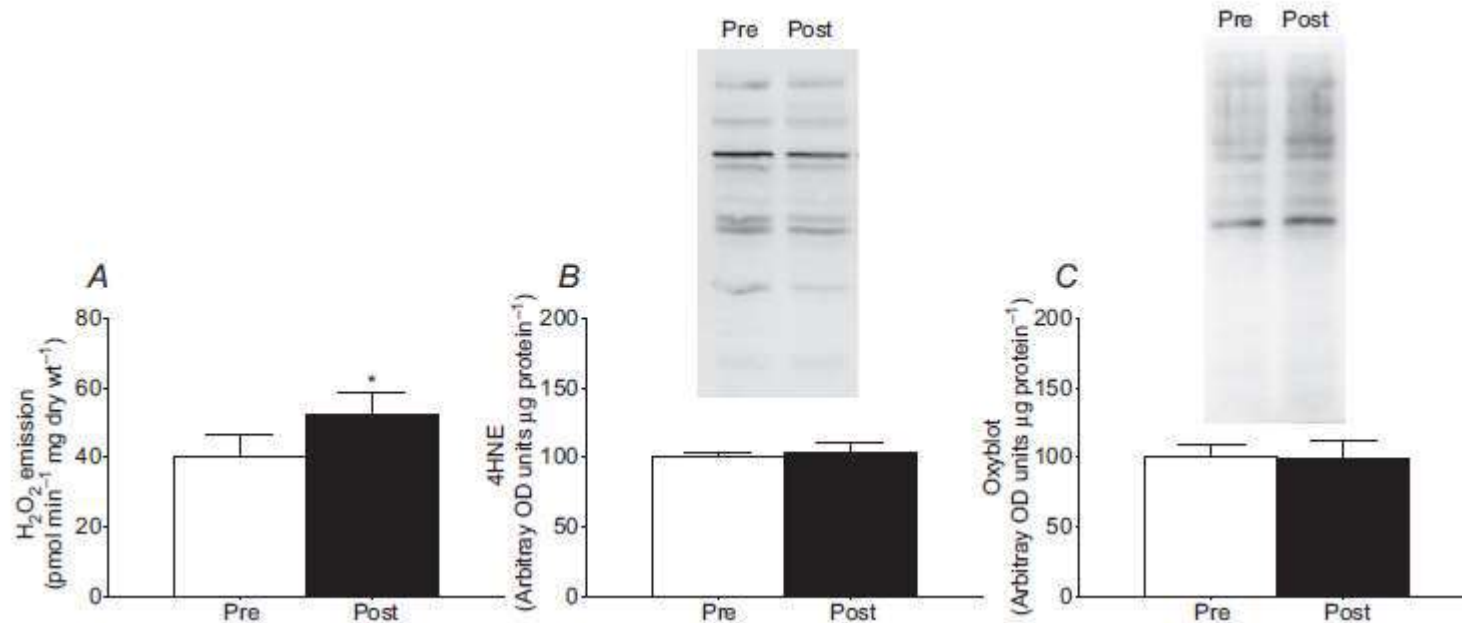
Sono utili i supplementi di n-3 PUFA per i mitocondri?

I supplementi di n-3 PUFA migliorano la funzionalità mitocondriale

J Physiol 592.6 (2014) pp 1341–1352

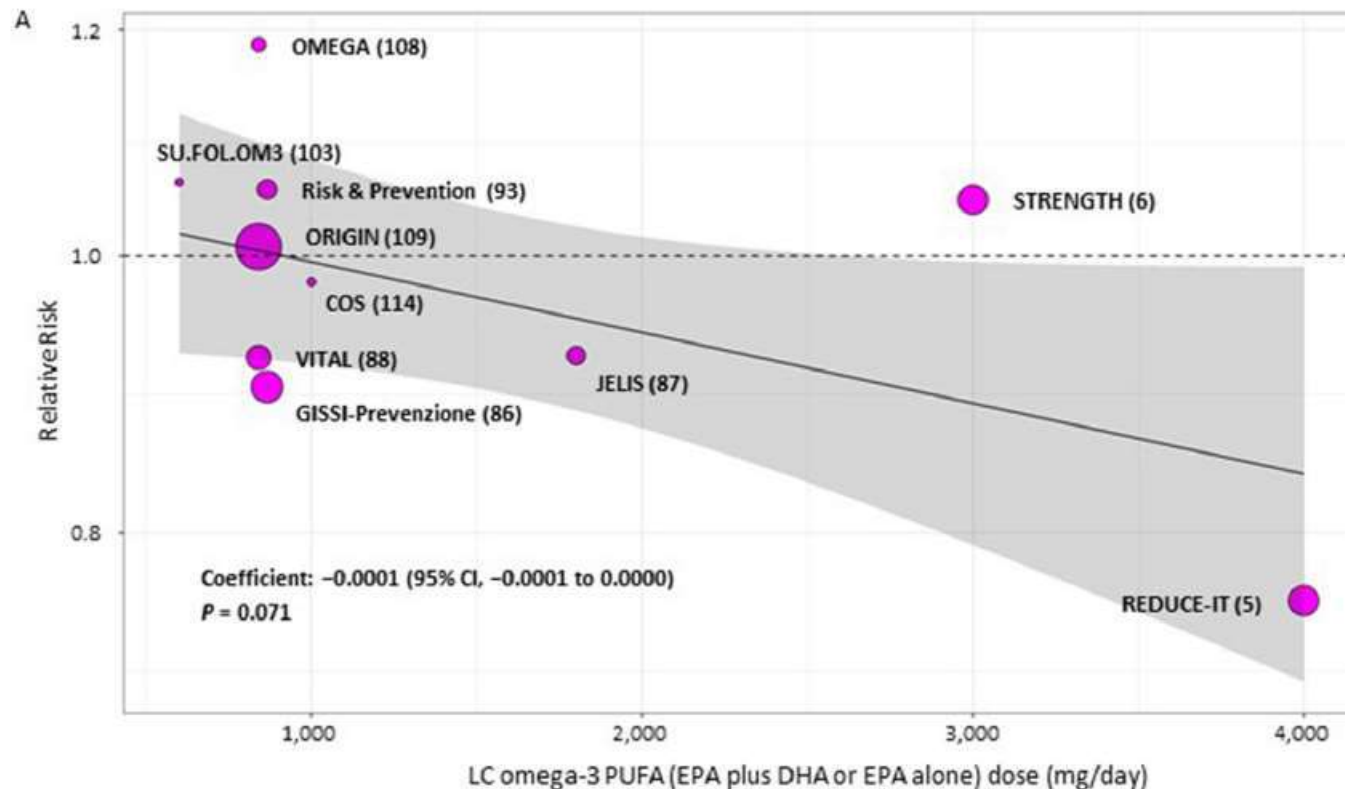
Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle

E. A. F. Herbst¹, S. Paglialunga¹, C. Gerling¹, J. Whitfield¹, K. Mukai¹, A. Chabowski³, G. J. F. Heigenhauser², L. L. Spriet¹ and G. P. Holloway¹



Cosa dicono gli studi clinici?

I supplementi di n-3 PUFA riducono il rischio cardiovascolare



The Potential Cardiometabolic Effects of Long-Chain ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids: Recent Updates and Controversies

Jae Hyun Bae^{1,†}, Hyunjung Lim^{2,†}, Soo Lim^{3,*}

Advances in Nutrition 14 (2023) 612-628

Cosa dicono gli studi clinici?

I supplementi di n-3 PUFA prevengono il declino cognitivo

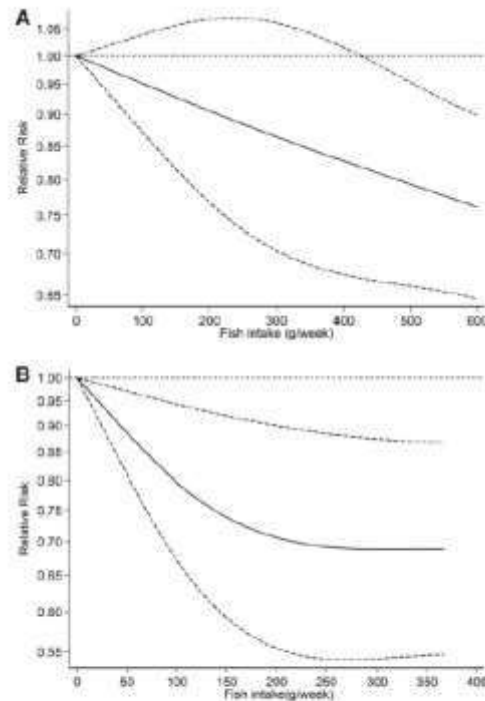


Figure 1 Summary of the dose-response relationship (solid line) and confidence interval (dashed lines) between fish intake (g/week) and risk of (A) dementia based on 9 studies; (B) Alzheimer's disease based on 7 studies. Estimates are obtained through the weighted mixed-effects model with restricted cubic splines with 3 knots at fixed percentiles of fish intake. The value of 0g/week served as the referent for each

Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose-response meta-analysis of observational and experimental studies

Rena I. Kosti*, Maria I. Kasdagli*, Andreas Kyrozi, Nicola Orsini, Pagona Lagiou, Fani Taiganidou, and Androniki Naska 

doi: 10.1093/nutrit/nuab078

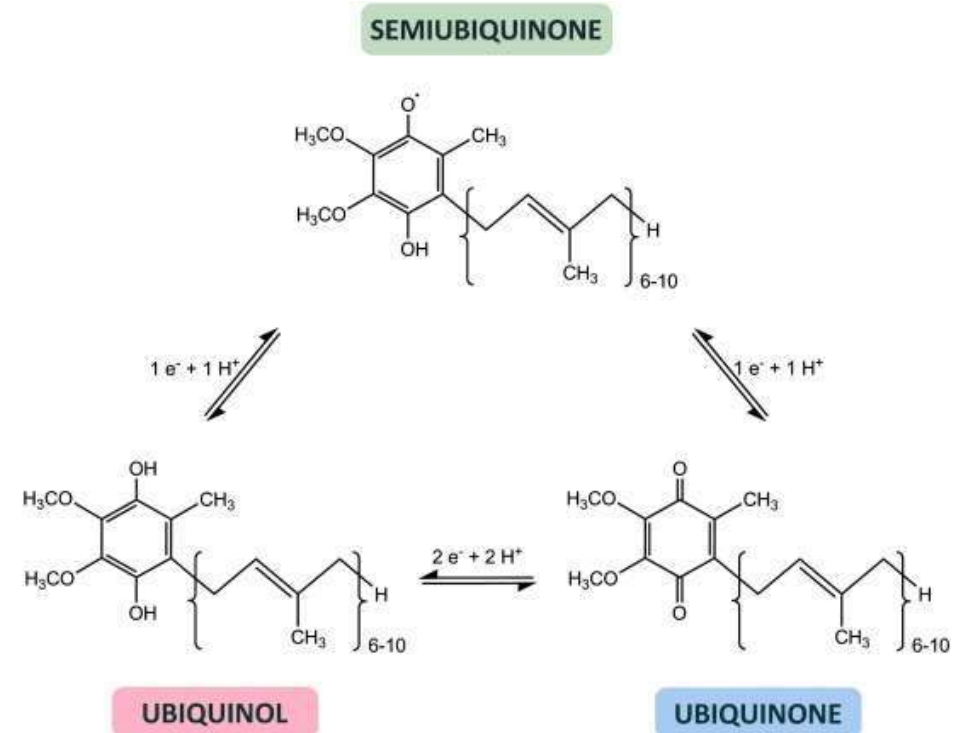
Nutrition Reviews® Vol. 80(6):1445-1458

Come è possibile intervenire per mantenere i mitocondri in buona salute?

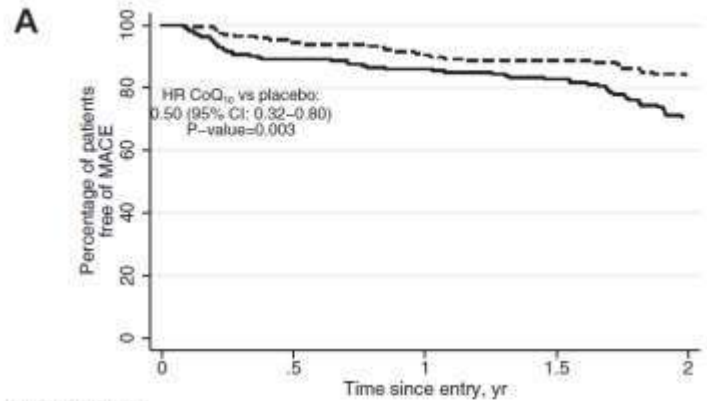
- Integrità delle membrane mitocondriali ➡ **Omega-3 polinsaturi (n-3 PUFA)**
- Corretto flusso degli elettroni ➡ **Coenzimi per la catena respiratoria (CoQ)**
- Robuste difese antiossidanti ➡ *Molecole antiossidanti*

Coenzima Q

Il coenzima Q raccoglie gli «equivalenti riducenti» provenienti da tutti i nutrienti e li fa proseguire nella catena respiratoria. E' l'unico elemento non proteico della catena di trasporto degli elettroni.

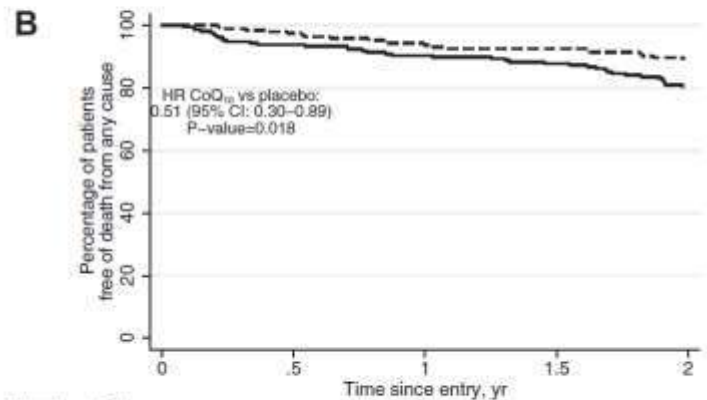


Cosa dicono gli studi clinici?



Number at risk	0	0.5	1	1.5	2
CoQ ₁₀	202	179	154	147	138
Placebo	218	180	162	150	127

--- CoQ₁₀ — Placebo



Number at risk	0	0.5	1	1.5	2
CoQ ₁₀	202	185	169	163	156
Placebo	218	191	179	168	154

--- CoQ₁₀ — Placebo

JACC: HEART FAILURE
© 2014 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER INC.

EOL, 2, NO. 4, 2014
ISSN 2213-1774/ISSN 00
X110-7744-04(04)2014-00000

The Effect of Coenzyme Q₁₀ on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure



Results From Q-SYMBIO: A Randomized Double-Blind Trial

Svend A. Mortensen, MD, DSc,* Franklin Rosenfeldt, MD,[†] Adarsh Kumar, MD, PhD,[‡] Peter Dolliner, MD,[§] Krzysztof J. Filipiak, MD, PhD,^{||} Daniel Pella, MD, PhD,[¶] Urban Alehagen, MD, PhD,[¶] Günter Steurer, MD,^{||} Gian P. Littarru, MD,^{**} for the Q-SYMBIO Study Investigators

I supplementi di CoQ10 proteggono da rischio cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca (moderate to severe HF)

Cosa dicono gli studi clinici?



Cochrane Database of Systematic Reviews

Coenzyme Q10 for heart failure (Review)

Al Saadi T, Assaf Y, Farwati M, Turkmani K, Al-Mouakeh A, Shebli B, Khoja M, Essali A, Madmani ME

Authors' conclusions

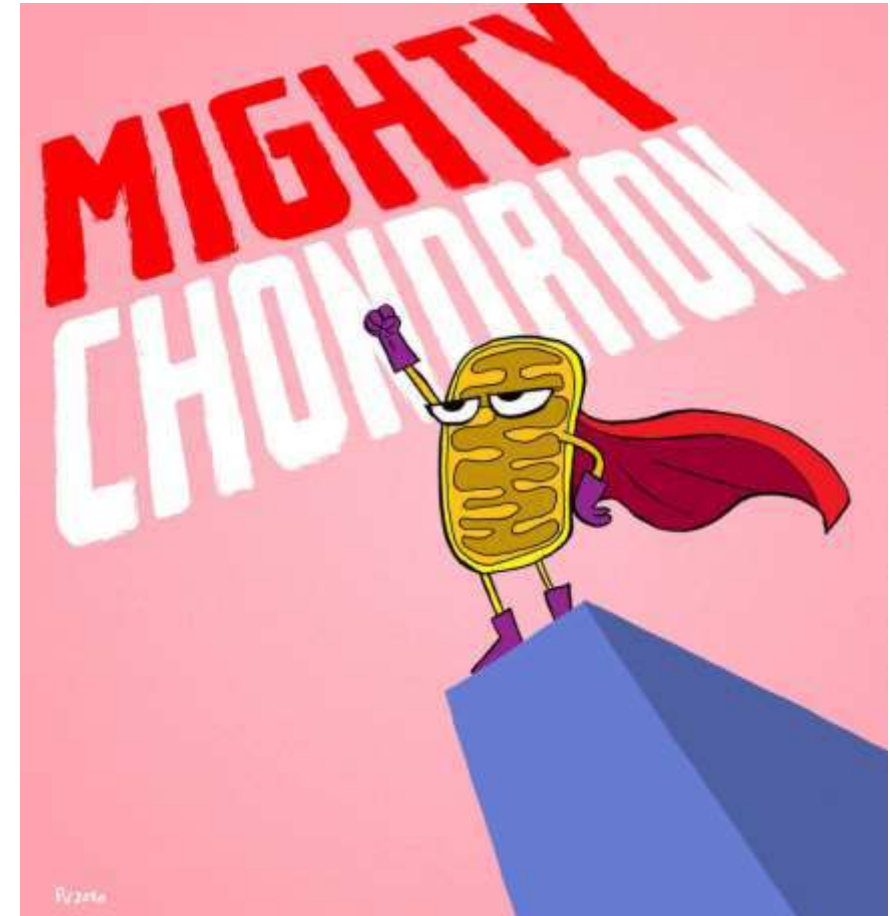
The included studies provide moderate-quality evidence that coenzyme Q10 probably reduces all-cause mortality and hospitalisation for heart failure. There is low-quality evidence of inconclusive results as to whether coenzyme Q10 has an effect on the risk of myocardial infarction, or stroke. Because of very low-quality evidence, it is very uncertain whether coenzyme Q10 has an effect on either left ventricular ejection fraction or exercise capacity. There is low-quality evidence that coenzyme Q10 may increase the risk of adverse effects, or have little to no difference.

There is currently no convincing evidence to support or refute the use of coenzyme Q10 for heart failure. Future trials are needed to confirm our findings.

Take home message

Mantenere la funzionalità mitocondriale è di centrale importanza per evitare danni cellulari

Stile di vita, esercizio fisico, alimentazione e supporti nutraceutici contribuiscono a definire lo stato di salute dei mitocondri e quindi di tutto l'organismo



Grazie per l'attenzione