

www.scuoladineuroscienze.it

PROGETTO

CEREBRO



Nutrizione del cervello

***Dott. Caliendo
Massimo***



I consigli dietetici sulla gestione dei
lipidi, sull'apporto *proteico*
nutrizionale ed infine il controllo e la
stabilità glicemica costituiscono la
base importante nel quadro di un
obiettivo di salute cerebrale



Il glucosio è il metabolita glucidico indispensabile al funzionamento dei tessuti nervosi. Esso è distribuito, come altri nutrienti, dal flusso sanguigno; la stabilità della glicemia e l'integrità del reticolo vascolare cerebrale sono fattori necessari al metabolismo neurologico. L'eccesso di glucosio rappresenta tuttavia un pericolo permanente per il cervello, può condurre alla formazione di legami glicosilati tra le fibre proteiche e contribuire all'invecchiamento dei tessuti nervosi.



Glucidi



UTILIZZO DI GLUCOSIO DAL SNC

- 90% glicolisi/Krebs → ATP (incapace di fare ac. lattico)
- 10% Pentoso-fosfati → NADPH sintesi di lipidi, soprattutto guaine mieliniche

Il cervello dipende dal fegato per quanto riguarda la regolazione della glicemia sia in condizioni di buona alimentazione (glicogenosintesi/lisi) sia nel digiuno (gluconeogenesi)

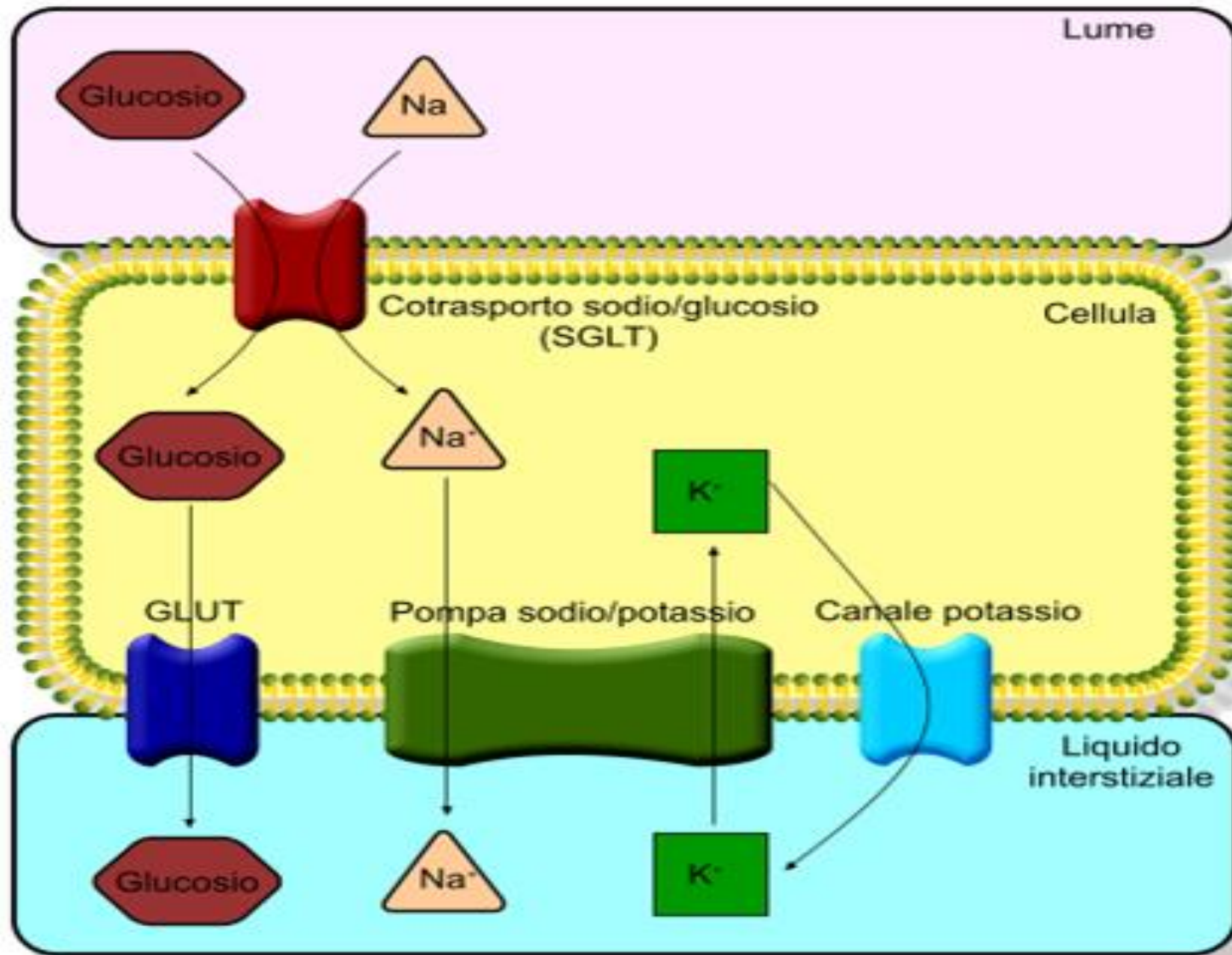
- Glicogeno: quasi nullo (**sopravvivenza 3 minuti**)
- **NO GLUCONEOGENESI**

Trasporto nel lume del glucosio

A livello del lume, lo zucchero esoso permea la membrana grazie al **cotrasporto sodio/glucosio**, che rappresenta un trasporto attivo di tipo secondario, in quanto l'energia necessaria per muovere il glucosio è ricavata dal gradiente chimico la cui genesi, a sua volta, è da ricercare nell'azione della pompa sodio/potassio.

Il modello che illustra il meccanismo di funzionamento del cotrasporto sodio/glucosio prevede l'aggancio del catione e dello zucchero a livello della stessa faccia della proteina. In altre parole il trasportatore opera un evento di tipo *simporto*.

Il trasportatore sodio/glucosio, denominato anche **SGLT1**, possiede due siti di legame per il catione sodio e per lo zucchero esoso. All'inizio, quando ambedue i siti di legame sono liberi, quello per il sodio è ad alta affinità, cioè lega “facilmente” lo ione, mentre quello per il glucosio è a bassa affinità. Una molecola di sodio, dunque, non incontra difficoltà a legarsi al trasportatore; successivamente, il sito per il glucosio diventa ad alta affinità. Quando il trasportatore ha legato a sé ambedue molecole avviene lo spostamento del sodio e del glucosio nel versante intracellulare. *SGLT1*, inoltre, è capace di trasportare il [galattosio](#), che è uno zucchero che deriva dalla scissione enzimatica del *lattosio*, un disaccaride presente nel latte materno.



Trasportatori GLUT

I **trasportatori GLUT**, pur presenti tanto nella membrana apicale quanto in quella basolaterale, si occupano del trasferimento passivo del glucosio dal citoplasma al liquido interstiziale e, in seguito, nel torrente sanguigno. Il movimento dello zucchero verso il capillare è di tipo passivo ma, nel complesso si considera, globalmente, il trasporto del glucosio come un evento attivo.

GLUT1

Un trasportatore presente in quasi ogni tipo cellulare, può trasportare glucosio indifferentemente dalla concentrazione.

GLUT2

Evidenziato a livello del tubulo contorto, nella zona del nefrone, nel fegato e nelle cellule beta del pancreas.

GLUT3

Presente nella placenta e nei neuroni. Particolarmente sensibile alle basse concentrazioni dello zucchero. Probabilmente è l'unico trasportatore neuronale del glucosio.

GLUT4

Il trasportatore GLUT4 è modulato dall'ormone insulina ed è molto studiato.

GLUT5

Il trasportatore GLUT5 sembra essere specifico per lo zucchero fruttosio.



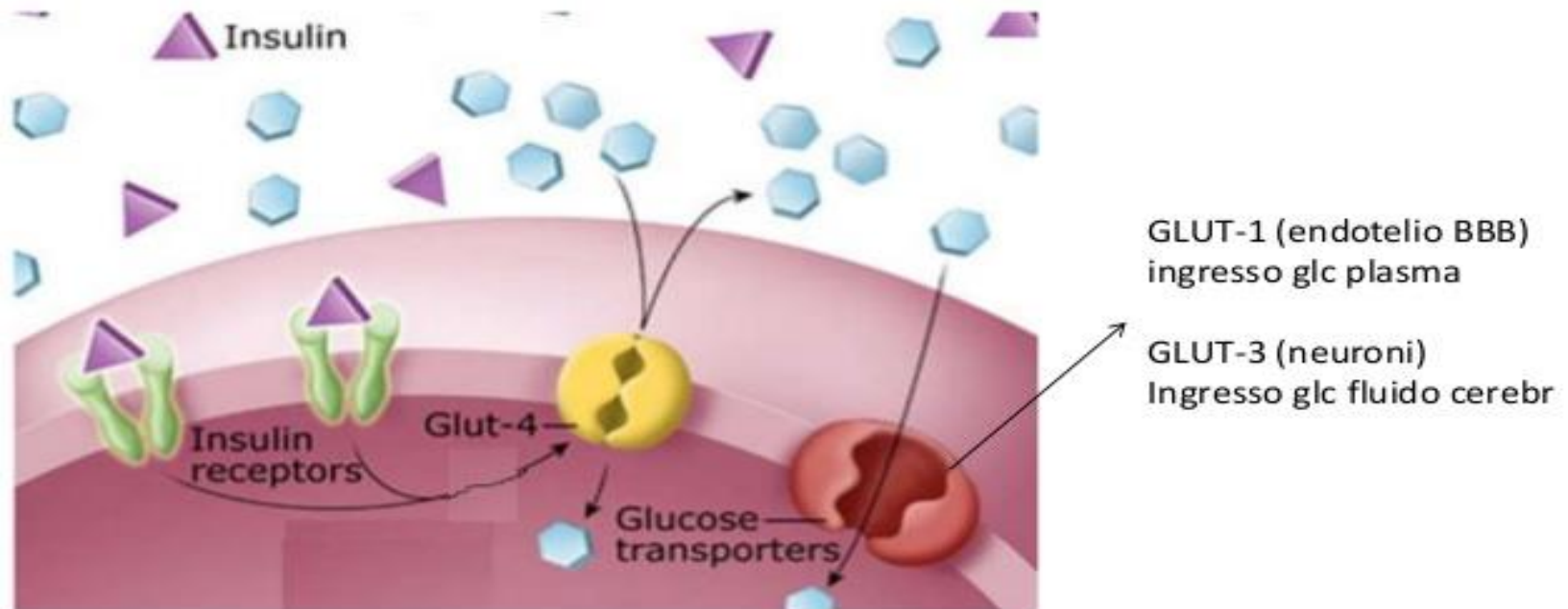
Glut - 1

- I Glut-1 garantiscono un'assunzione basale di glucosio necessaria alla sopravvivenza della cellula. *Questi carrier non dipendono né dall'insulina né dalla quantità di glucosio presente nel sangue.* Le cellule che utilizzano i Glut-1 sono principalmente *neuroni*, globuli rossi ed in piccola parte anche le cellule del tessuto muscolare, il muscolo cardiaco e quello adiposo (permettendo un buon funzionamento senza l'intervento dell'insulina).

INGRESSO DI GLUCOSIO NEL SNC

Il glucosio passa la BBB mediante un processo di diffusione facilitata tramite il trasportatore GLUT-1 (**insulino-indipendente**)

L' UTILIZZO DI GLUCOSIO NON DIPENDE DA INSULINA



Glut - 2

- I Glut-2 sono in grado di operare in entrambe le direzioni, sia facendo entrare il glucosio nella cellula che facendolo uscire. Grazie a questa particolarità si trovano in organi come fegato, pancreas e reni. La sua attivazione *non è regolata dall'insulina*, bensì dalla quantità di glucosio nel sangue.

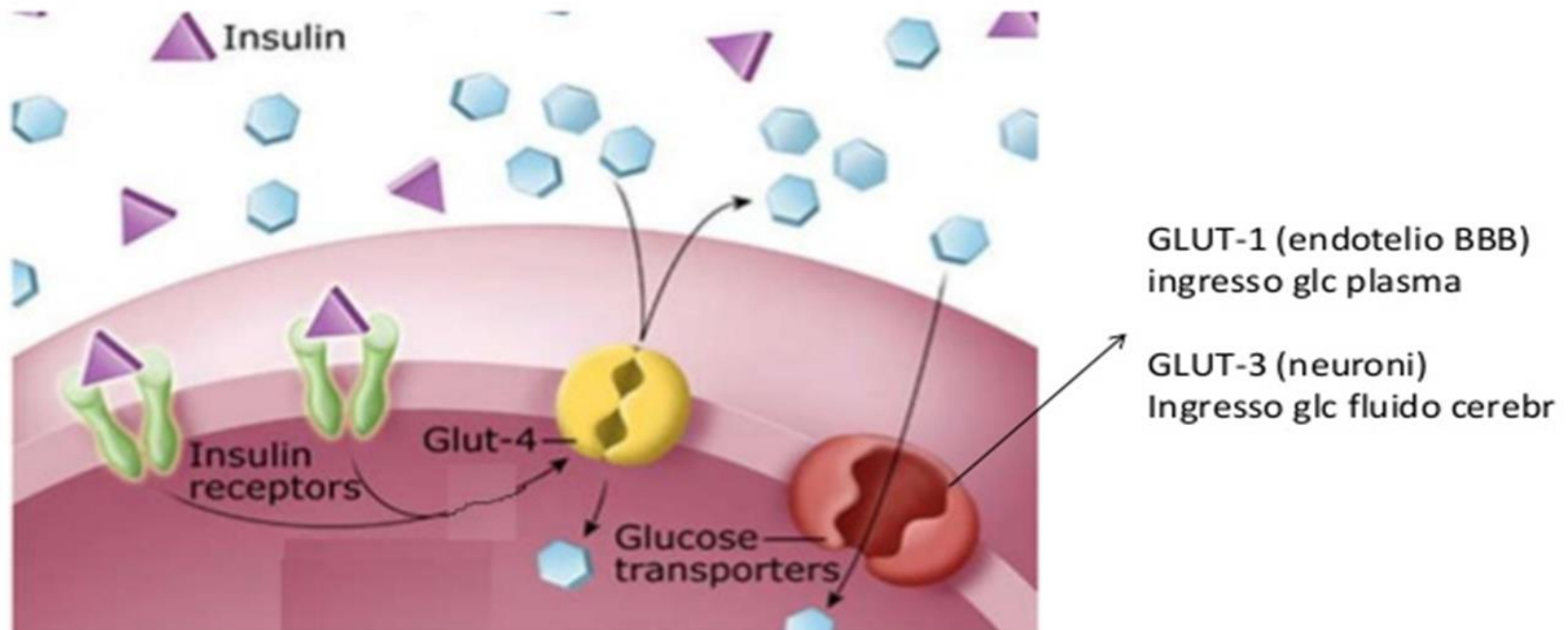
Glut - 3

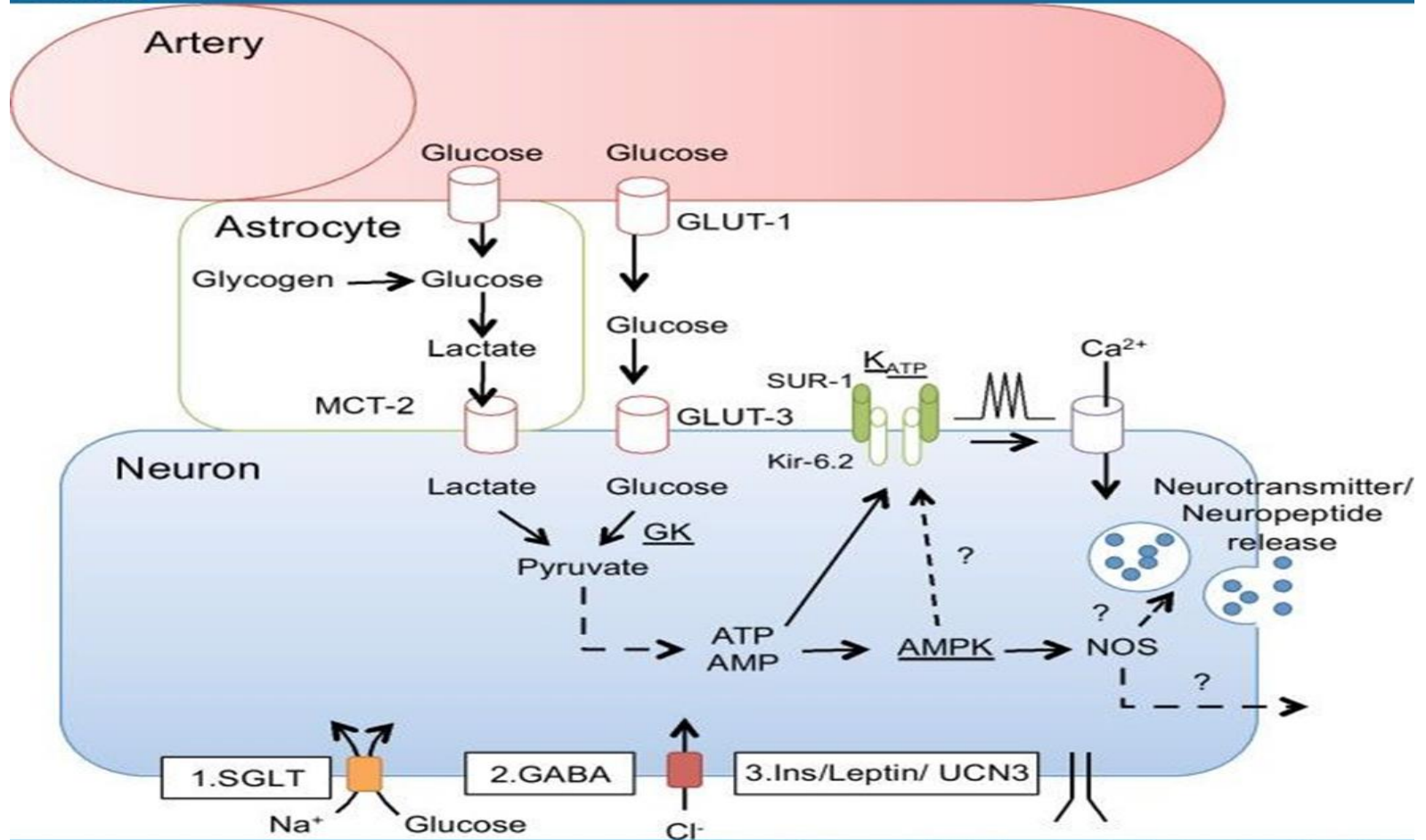
- I Glut-3 hanno una maggiore affinità con il glucosio, tanto da riuscire a trasportarne almeno 5 volte di più degli altri carrier (Glut-1, Glut-2 e Glut-4). Per tale motivo si trovano principalmente nei neuroni. La loro sensibilità non è legata all'insulina ma alla quantità di glucosio presente nel sangue.

INGRESSO DI GLUCOSIO NEL SNC

Il glucosio passa la BBB mediante un processo di diffusione facilitata tramite il trasportatore GLUT-1 (**insulino-indipendente**)

L' UTILIZZO DI GLUCOSIO NON DIPENDE DA INSULINA





Source: Diabetes © 2010 American Diabetes Association, Inc.

Glut - 4

- I Glut-4 sono carrier sensibili all'azione dell'insulina e non dalla quantità di glucosio nel sangue. Quindi sono presenti nelle fibrocellule muscolari e nelle cellule adipose. Nell'insulino-resistenza si ha appunto, un malfunzionamento di questi carrier.

CERVELLO

Consuma il 20% dell'O₂ totale dell'organismo

Consuma il 25% del glucosio totale dell'organismo

IL 70% DELL'ENERGIA PRODOTTA SERVE PER IL LAVORO
DELLE POMPE IONICHE



CERVELLO

Usa 2 substrati energetici:

Normalmente: **Glucosio** (principale substrato energetico del cervello)

Glucosio utilizzato: 100-130 g/die

Condizioni particolari: **Corpi chetonici**



La ricerca ha confermato che la distruzione diffusa dei neuroni presenti nel cervello è in parte attribuita alla presenza della beta-amiloide. Questa proteina si deposita in forma anomala tra le cellule nervose, agendo da collante ed impedendone la comunicazione. La morte progressiva dei neuroni avviene perché le placche di beta-amiloide danno inizio ad un processo infiammatorio, che richiama in sito macrofagi e neutrofili, i quali producendo citochine causano la distruzione delle cellule nervose. *Altri agenti che incidono negativamente in questo processo sono le scorie acide ed i radicali liberi.*

Le malattie neurodegenerative sono considerate malattie della vecchiaia, ma sempre più ricerche confermano lo stretto legame tra lo stress ossidativo (radicali liberi) e la loro comparsa. Ciò è plausibile anche perché il nostro cervello, pur pesando il 2% del peso totale del corpo, consuma il 20% dell'ossigeno, quindi proporzionalmente ha una maggiore quantità di radicali liberi prodotti dalla respirazione cellulare (dei mitocondri).

Il Glut 1 assicura al cervello la quantità basale del glucosio, in quanto non è sensibile agli aumenti di glucosio nel sangue. Ricordiamo che i neuroni utilizzano, per produrre energia sia i mitocondri che la glicolisi, di conseguenza la quantità di glucosio trasportata dai Glut 1 è sufficiente al funzionamento del cervello. Quando invece abbiamo maggiore necessità di energia, il cervello utilizza un altro tipo di glut, il numero 3, che invece è sensibile all'incremento di glucosio nel sangue. Quindi per aumentarne il livello, attiva il cortisolo. Un meccanismo assolutamente perfetto, che nel mondo paleolitico, bilanciava ogni necessità energetica. Se tale meccanismo però lo confrontiamo con quello dell'insulina, ci si accorge che qualcosa non quadra.



Sappiamo che dopo un pasto glicemico, subiamo dapprima un picco glicemico e poi un calo glicemico. Ciò significa indurre un aumento di glucosio nei neuroni (senza che il nostro cervello lo abbia richiesto) tramite le Glut 3 e dopo un calo di zuccheri.

Quando la cellula utilizza troppo zucchero si producono scorie acide (acido piruvico e lattato) che vengono riversate nella matrice. Questo accade perché la glicolisi è cinque volte più veloce del mitocondrio. Nel nostro cervello succede la stessa cosa. Purtroppo però l'acido lattico (scoria acida della glicolisi) non può attraversare la barriera ematoencefalica, rimanendo nel tessuto del cervello, senza riuscire a riversarsi nel sangue (dove sarebbe stata inertizzata). Quindi l'eccessiva presenza di glucosio nel sangue, obbliga i neuroni ad una super produzione di energia e di scorie acide.

cervello



Il nostro corpo è in grado di contrastare i radicali liberi, soprattutto quelli derivanti dalla respirazione cellulare (mitocondri), utilizzando il glutatione.

Il *Nadph* è prodotto da una via parallela alla glicolisi, ovvero la “via del pentosio fosfato” . Questo agente riducente è essenziale alla cellula per rigenerare il *glutatione* che si ossida ogni volta che incontra un radicale libero, eliminandolo. Però quando la cellula ha prodotto troppi Atp, la glicolisi si blocca e con essa anche la via del pentosio fosfato (quindi la produzione di Nadph).

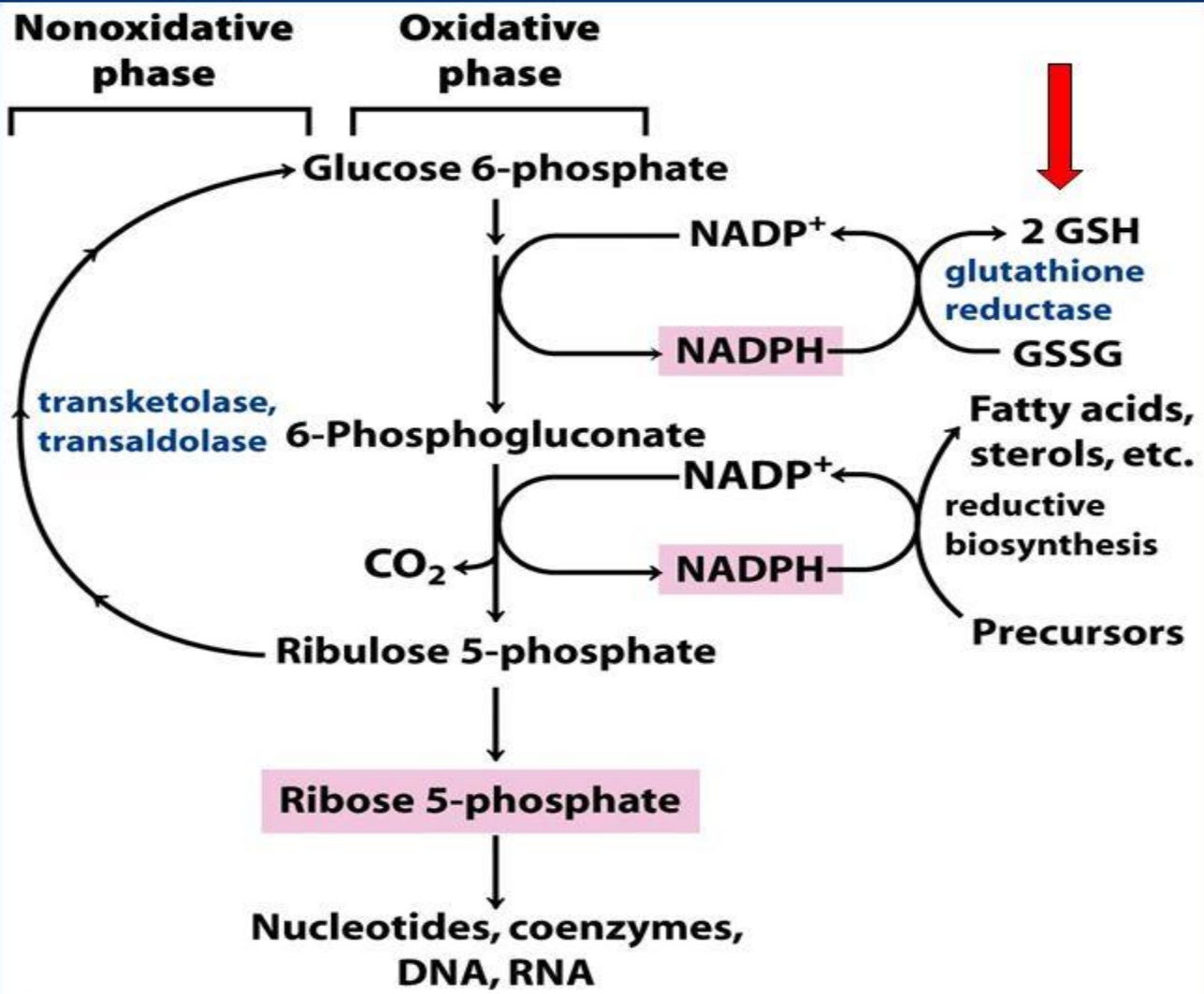


Figure 14-20
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company



Il glutathione o GSH è una sostanza costituita da tre [amminoacidi](#), nell'ordine acido glutammico, cisteina e [glicina](#). Questa particolare composizione chimica conferisce al glutathione un'elevata capacità di ossidarsi o ridursi, proteggendo le [proteine](#) e gli altri composti ossidabili dall'azione deleteria dei [radicali liberi](#).

Più in particolare, il glutathione rientra nella composizione di un gruppo di [enzimi](#) ad [azione antiossidante](#), chiamati [glutathione perossidasi](#) la cui attività è legata alla presenza di [selenio](#).

Il glutathione ossidato, per riacquistare la propria attività [antiossidante](#), deve tornare nella forma ridotta; ciò avviene grazie ad un enzima *NADPH* dipendente, chiamato glutathione reduttasi.



ACIDI GRASSI



Gli acidi grassi

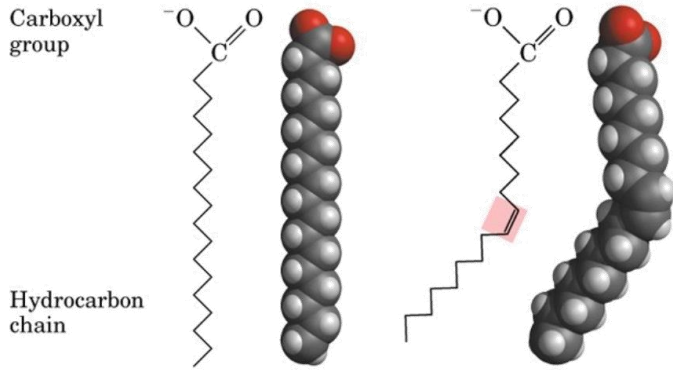
- Riserve di energia
- Molecole strutturali
- Precursori di mediatori
- Vettori di informazioni cellulari



Gli Acidi grassi

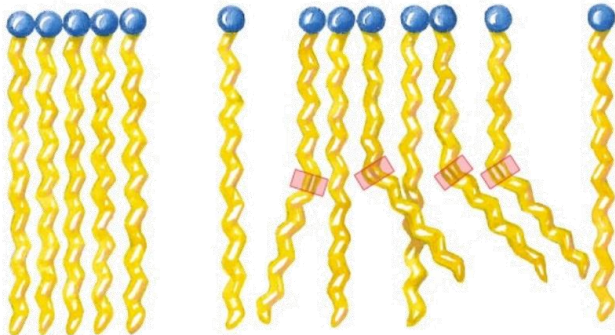
- Saturi
- Mono-insaturi
- Polinsaturi

Omega-3
Omega-6



(a)

(b)



Saturated fatty acids

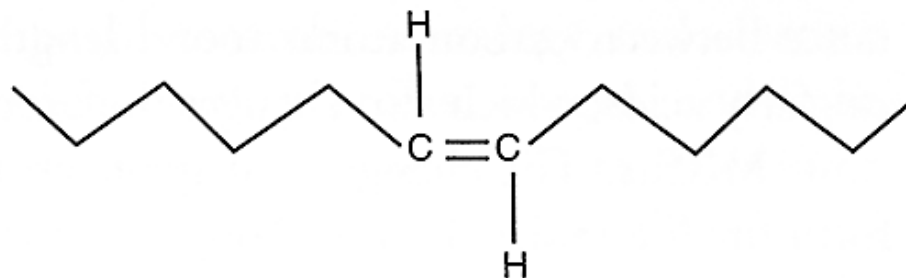
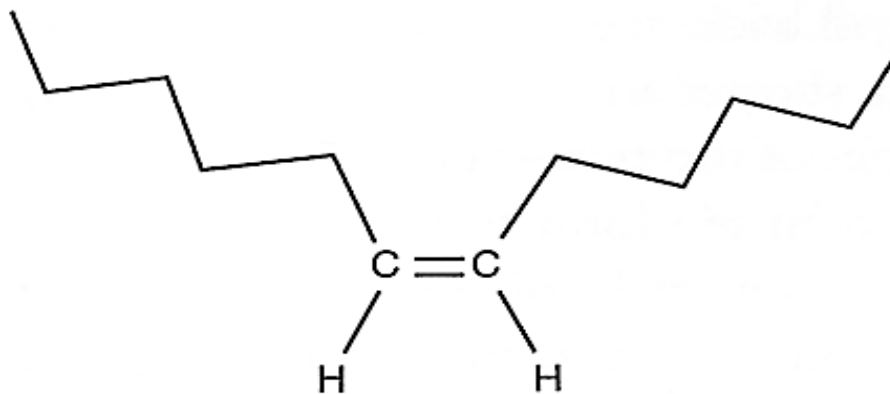
Mixture of saturated and unsaturated fatty acids

(c)

(d)

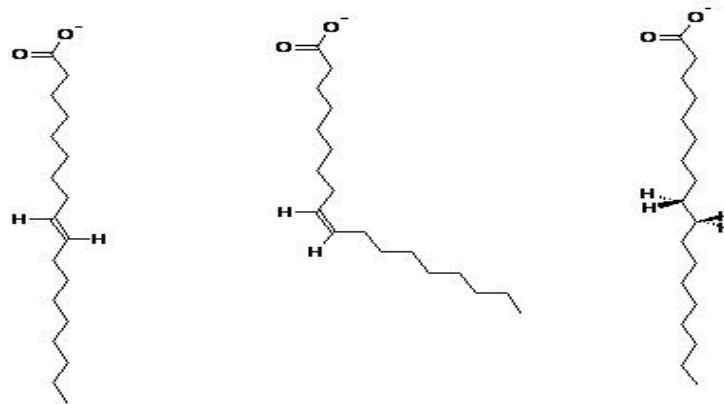
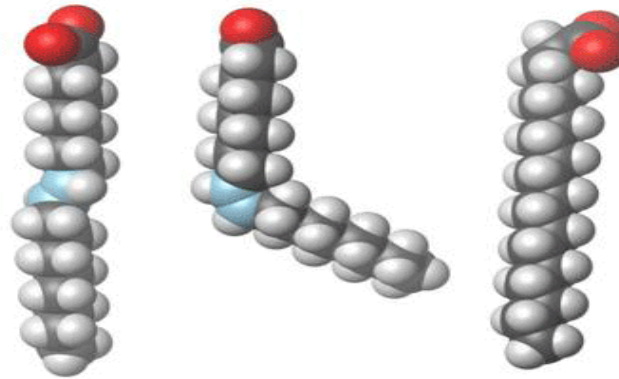
Gli isomeri Cis e Trans

CIS

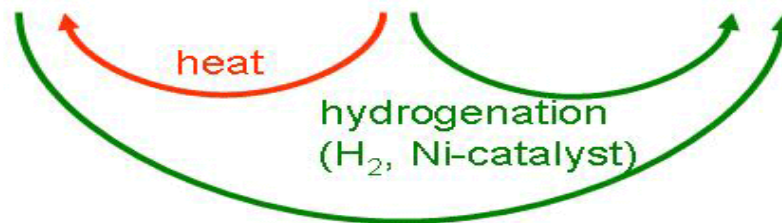


TRANS

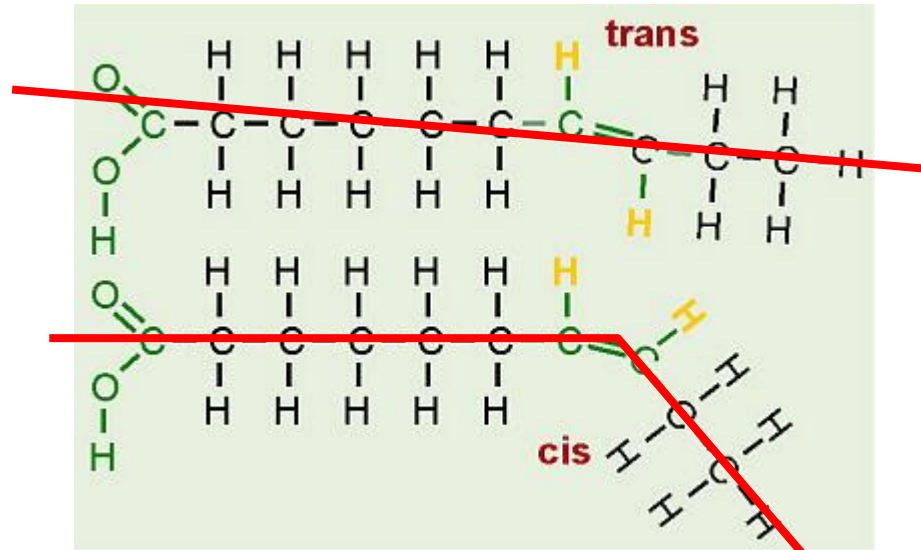
Gli acidi grassi Trans



elaidic acid (trans unsat.) oleic acid (cis unsat.) stearic acid (saturated)



Gli acidi grassi Trans



Gli acidi grassi insaturi di conformazione trans sono quasi rettilinee (come gli acidi grassi saturi).

I prodotti lattieri e le carni dei ruminanti contengono acidi grassi trans prodotti dai batteri che vivono nel loro sistema digestivo.

I due acidi grassi essenziali

$\omega 3$
ALA

18:3 $\omega 3$

$\omega 6$
LA

18:2 $\omega 6$

Mg - Zn - vit. B6
vit. B3 - A - C - E

melatonina
amminoacidi
Moderata restrizione alimentare

delta-6-d

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| 1. colesterolo | 14. bambini |
| 2. Acidi grassi saturi | 15. invecchiamento |
| 3. Acidi grassi trans | 16. stress |
| 4. ac gr monoinsaturi | 17. ipertiroidite |
| 5. iperglicemia | 18. atopia |
| 6. diabete | 19. tumore |
| 7. insulina (eccesso o difetto) | 20. alcool |
| 8. nifedipina | 21. tabagismo |
| 9. AINS & corticoidi | 22. anoressia |
| 10. radiazioni ionizzanti | 23. Dieta restritt., digiuno |
| 11. Infezioni virali | 24. obesità |
| 12. candidosi (micotossine) | 25. iperfagia |
| 13. Sindrome premestruale | 26. acido α -linolenico |

STADIO LIMITE
la + lenta

\ominus
 $\omega 6$

\ominus
 $\omega 3$

STADIO LIMITE
la + fragile

SDA

18:4 $\omega 3$

\AA Mg - vit. B3 - B5 - B6 - B8 - vit.C \AA

elongasi

γ $\omega 6$ Acidi grassi saturi Acidi grassi trans γ $\omega 3$

ETA

20:4 $\omega 3$

\AA Zn - insulina substrati \AA

delta-5-désaturase

γ $\omega 6$ glucagone diabete prodotti : **EPA** γ $\omega 3$

GLA

18:3 $\omega 6$

DGLA

20:3 $\omega 6$

AA

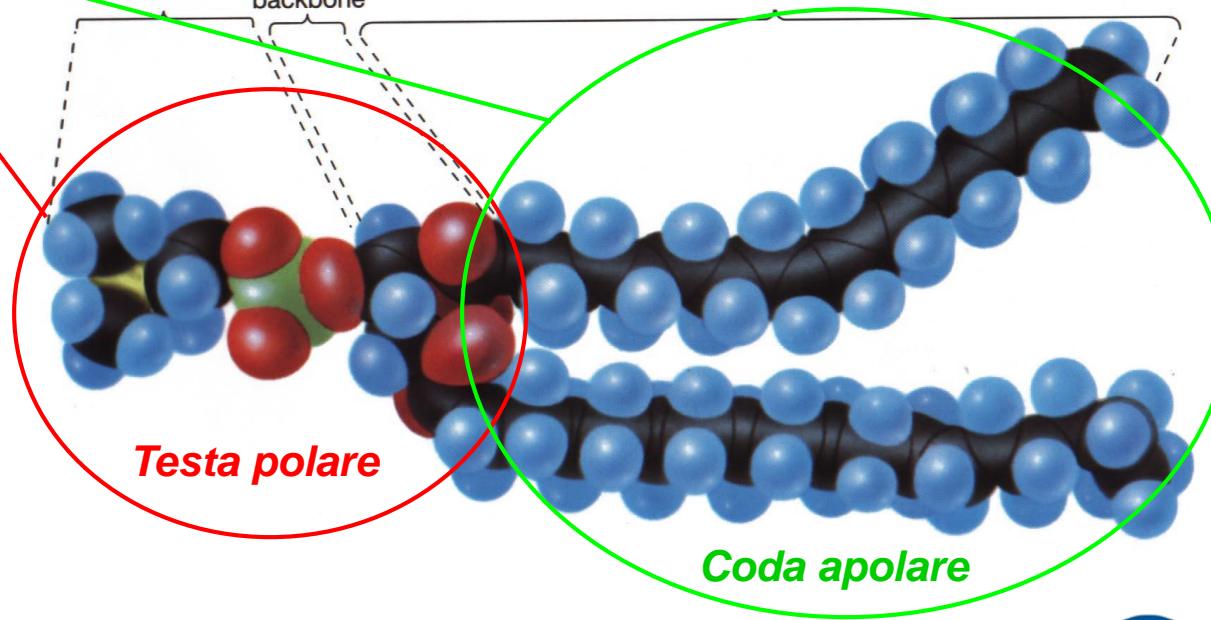
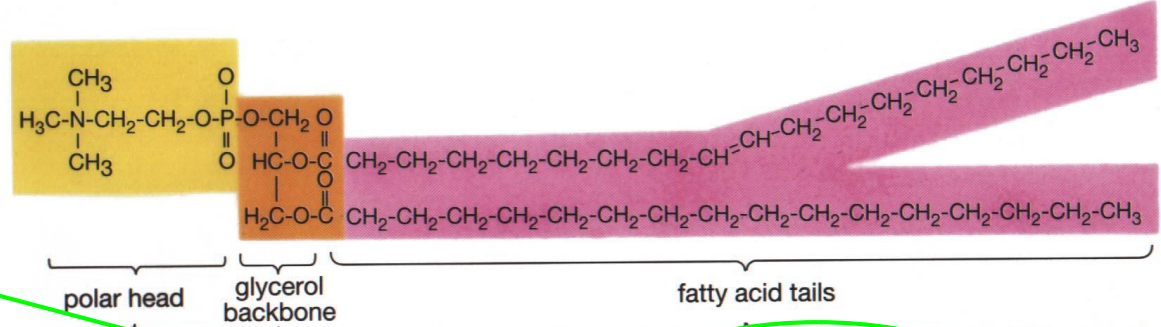
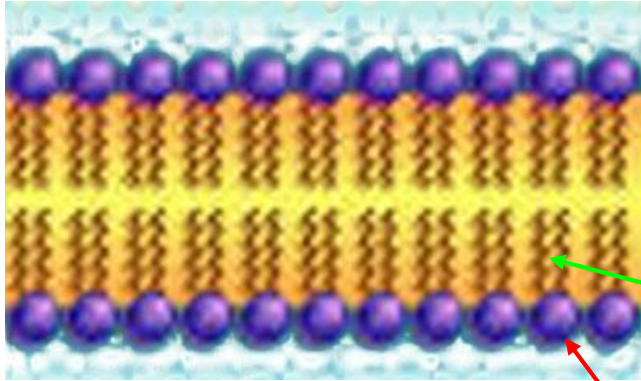
20:4 $\omega 6$

Modulatori enzimatici che influenzano la sintesi degli acidi grassi $\omega 3$ & $\omega 6$ e delle diverse prostaglandine

PG3

PG2 PG1

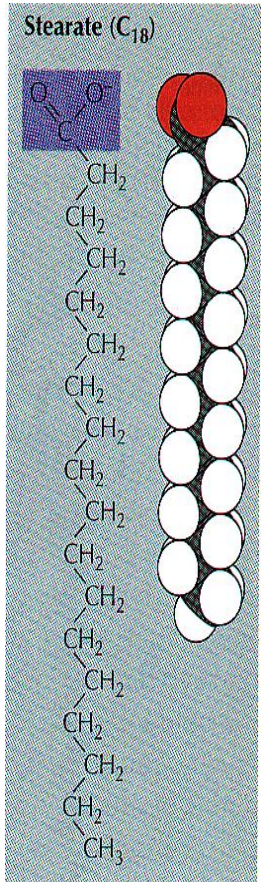
I fosfolipidi



Testa polare

Coda apolare

Acidi grassi: fonte di energia

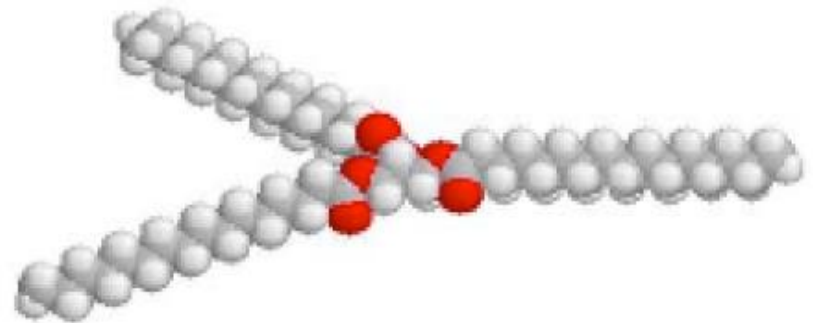
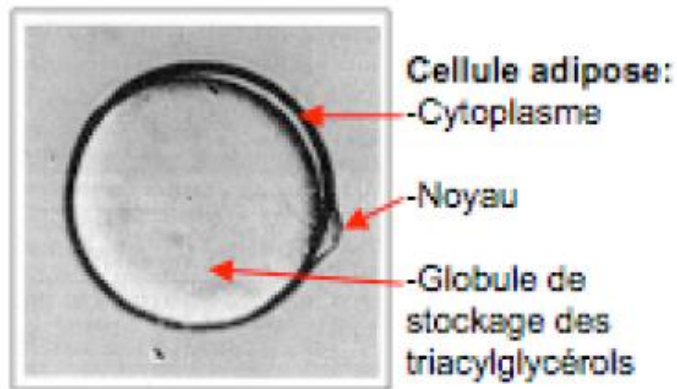


ATP

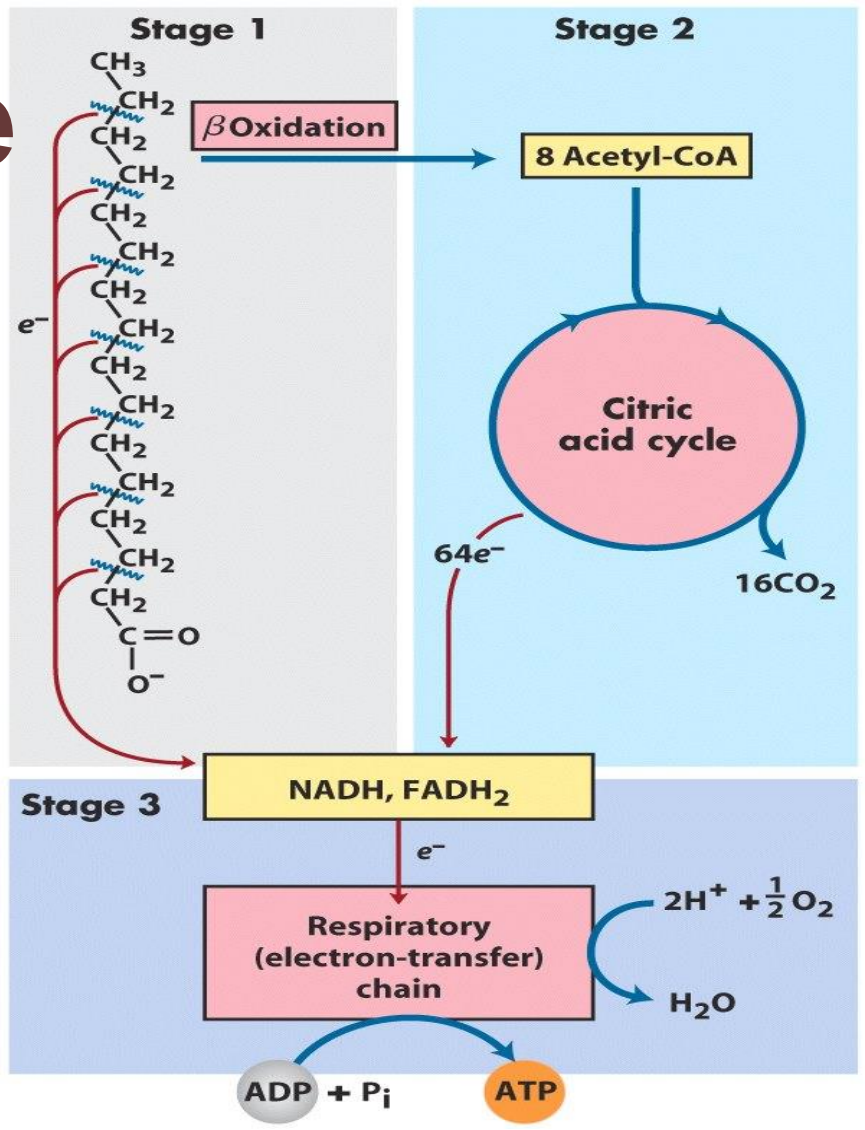
Acidi grassi: fonte di energia

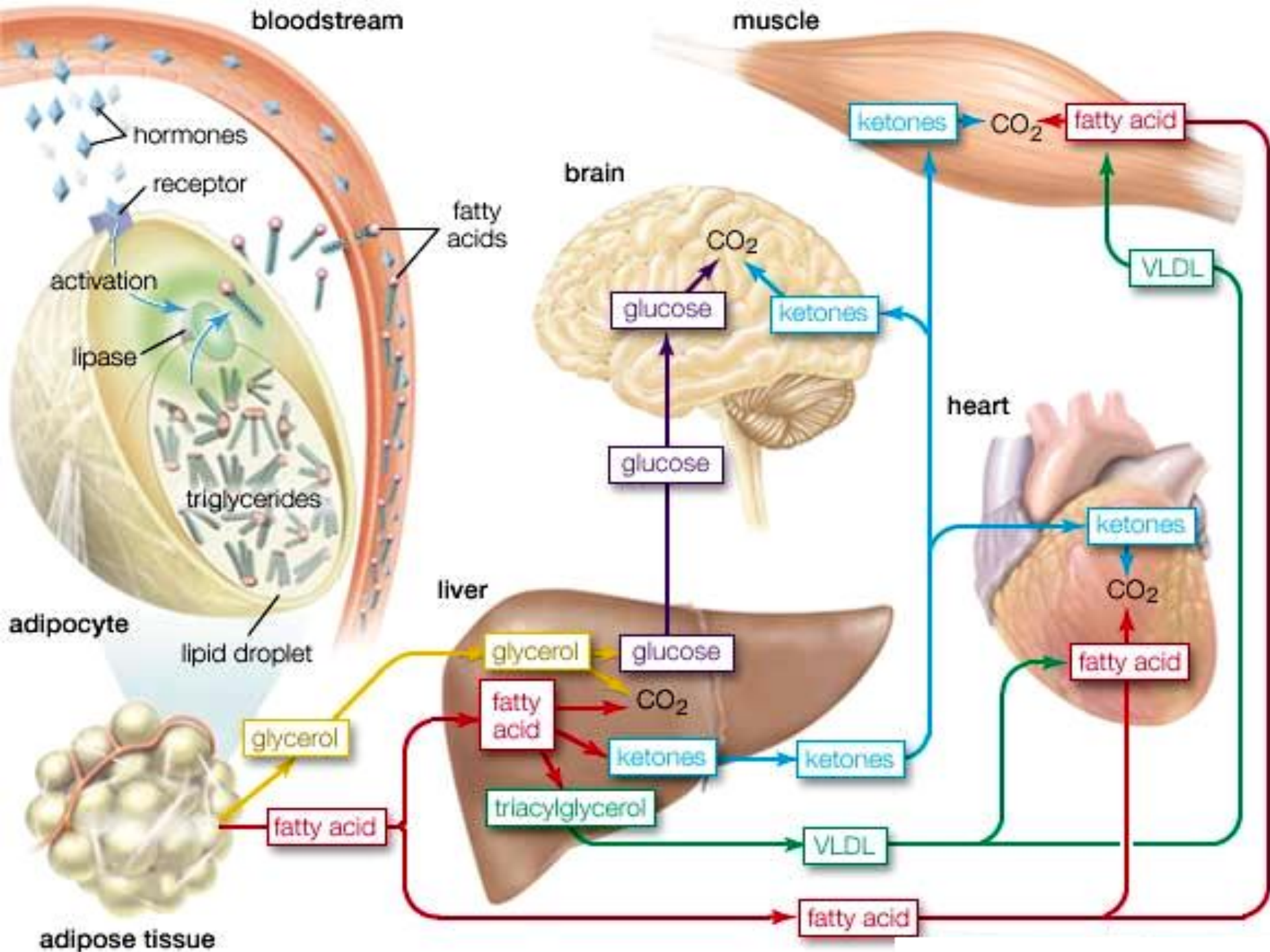
I carboni degli acidi grassi risultano molto ridotti, quindi possiedono molta energia chimica.

I triacilgliceroli sono quindi delle molecole di stoccaggio dell'energia molto efficaci: la loro ossidazione offre circa 9 kcal/g., mentre per gli zuccheri l'ossidazione offre circa 4 kcal/g.

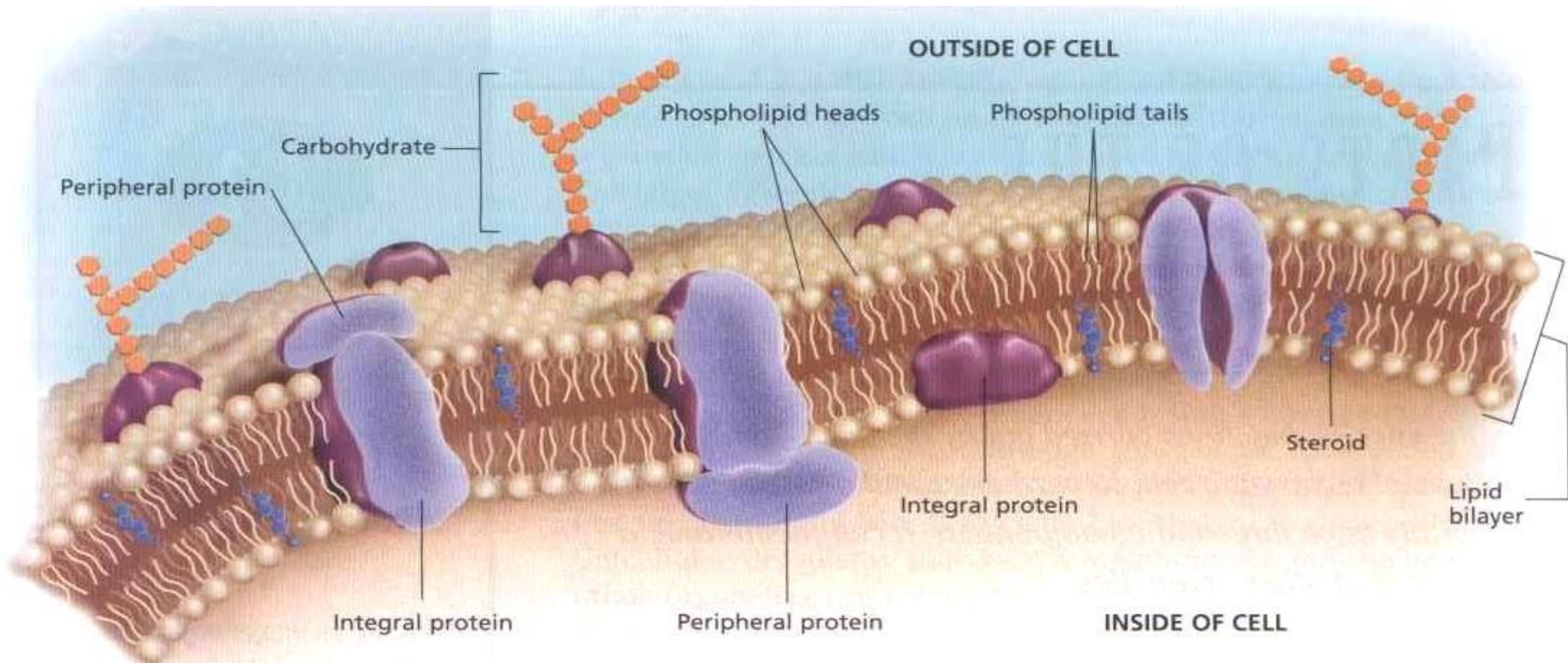


β -Ossidazione

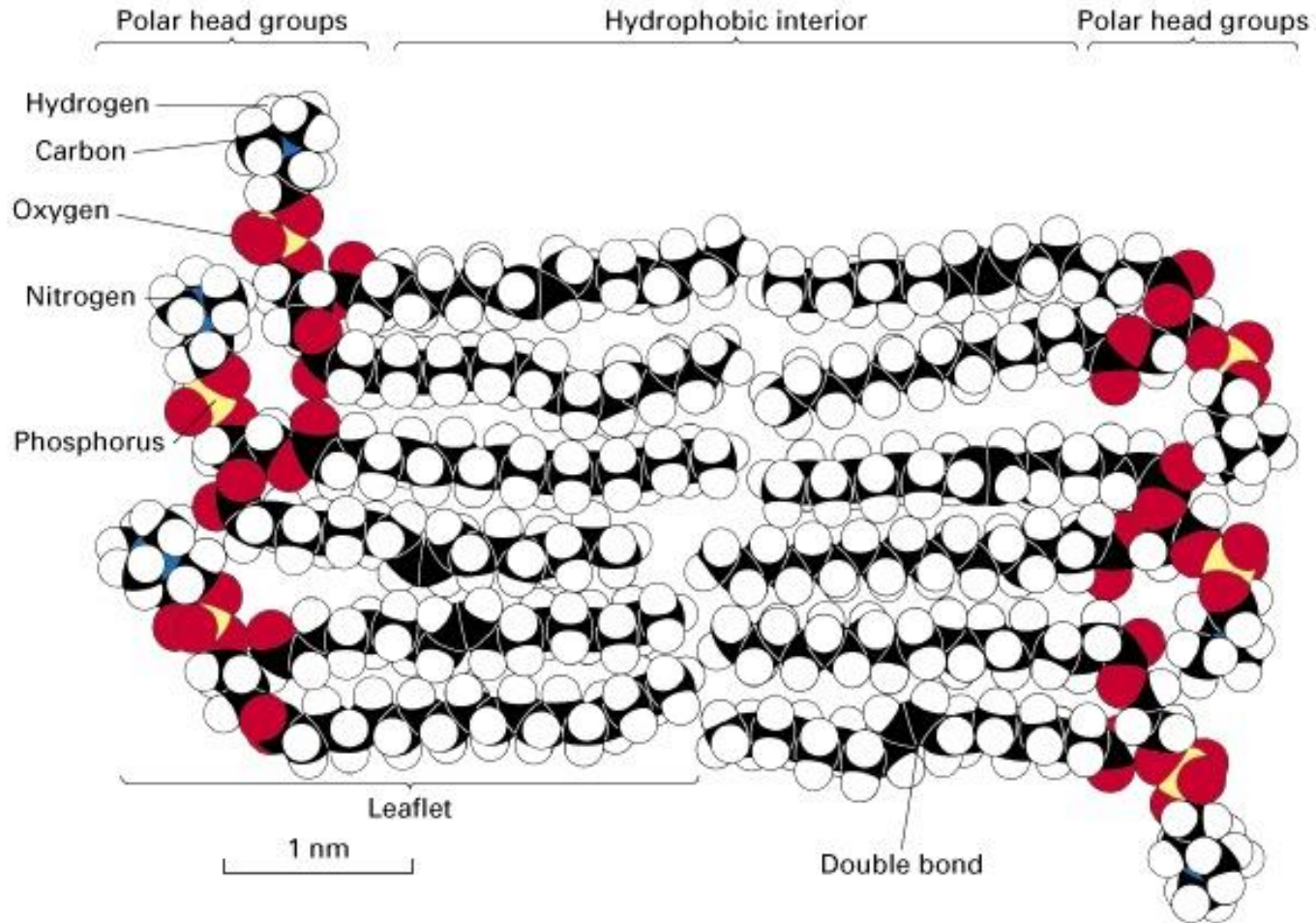




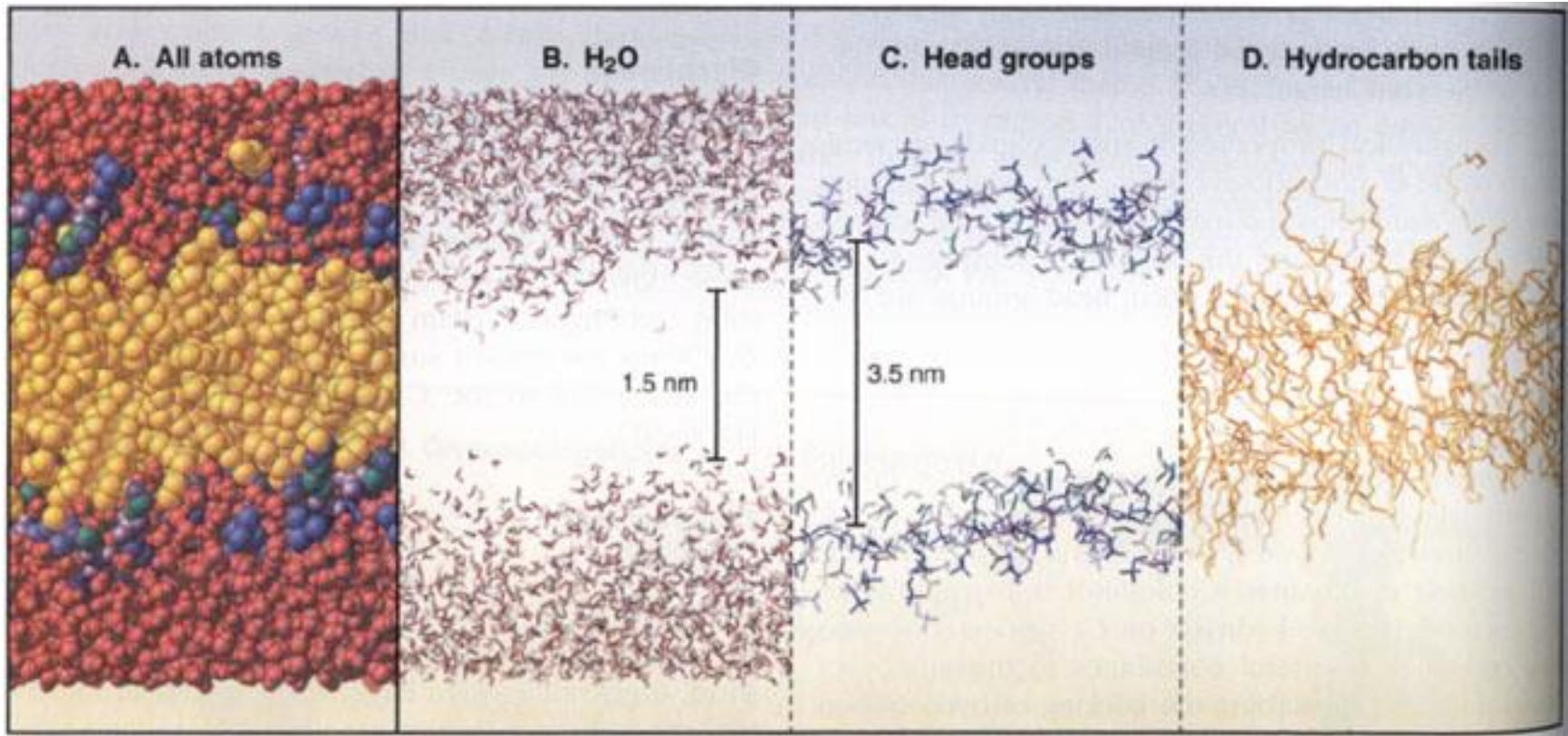
Acidi grassi: materiale di costruzione delle membrane cellulari

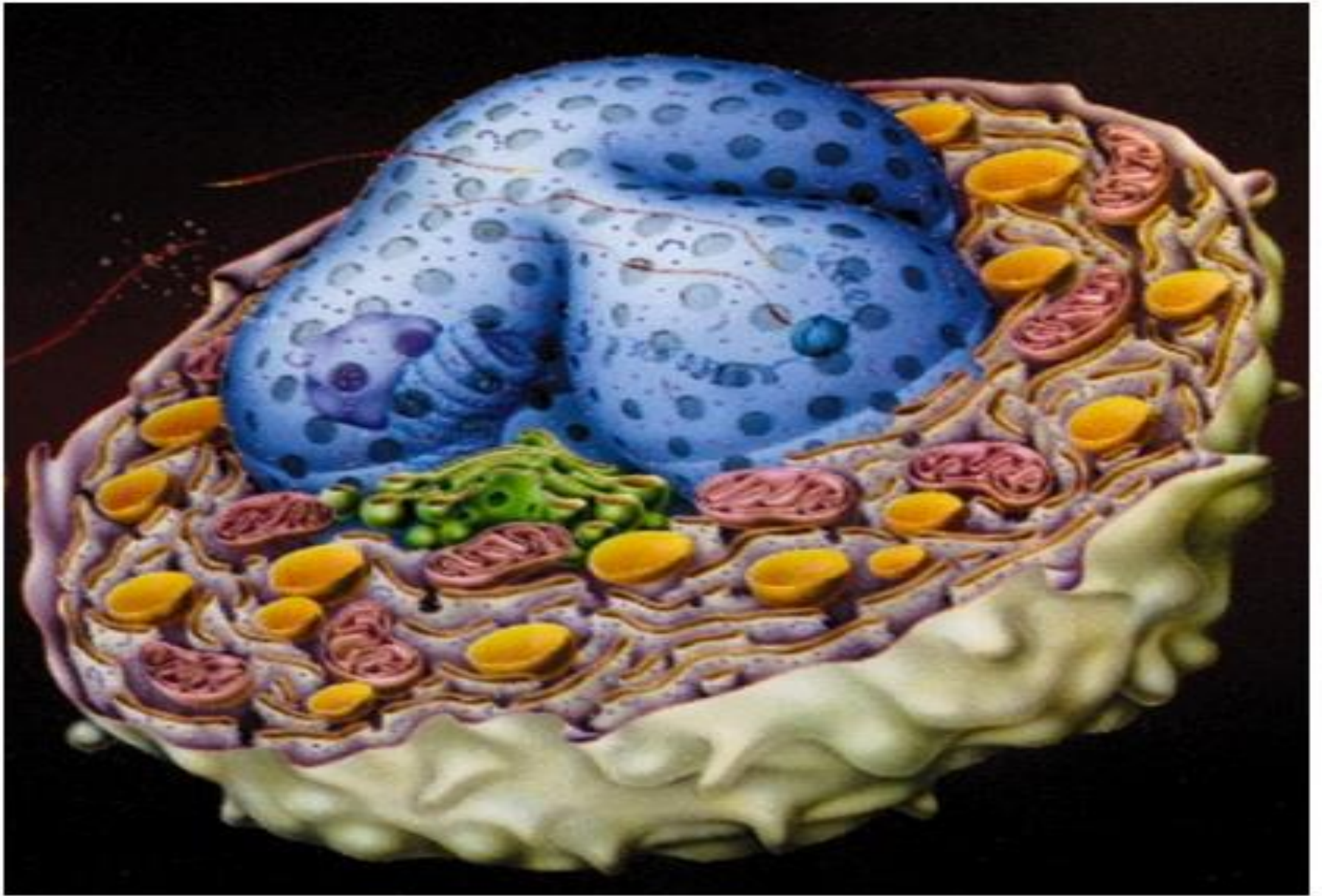


Grazie alla loro natura anfipatica, i fosfolipidi si uniscono spontaneamente per formare dei doppi strati chiusi



Struttura del doppio strato lipidico





Funzioni della membrana plasmatica

- La compartimentazione (separazione dell'esterno e dell'interno della cellula).
- Gli scambi di informazioni con altre cellule (ricettori ormonali, collegamenti gap).
- La regolazione dei trasporti degli ioni, proteine, zuccheri, grassi, ecc..
- I movimenti cellulari (pseudopodi, endocitosi-exocitosi).
- I fenomeni di riconoscimento (antigene di superficie)
- La regolazione del metabolismo (transduzione intracellulare dei segnali extracellulari)
- Procura un luogo per le reazioni chimiche che non possono avvenire in un ambiente acquoso

Composizione delle membrane

- **Lipidi (fosfolipidi e colesterolo) (~43%)**

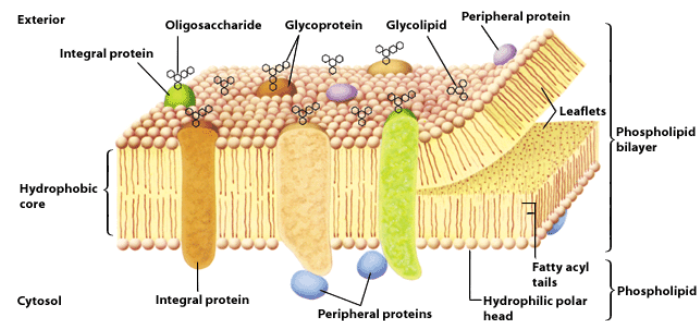
Formano lo scheletro delle membrane

Non vi è colesterolo nelle cellule procariote

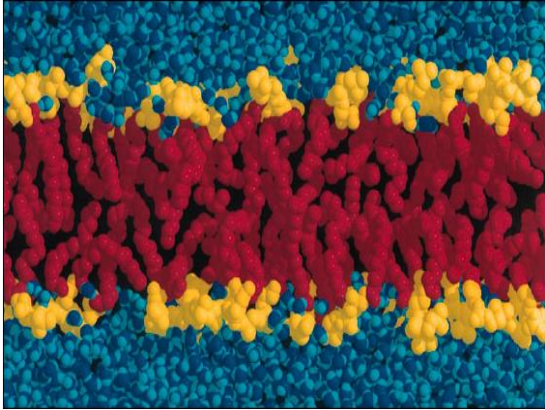
- **Proteine (ricettori, trasportatori, enzimi) (~49%)**

Attaccate più o meno saldamente ai fosfolipidi (legami ionici, idrofobi, ponti idrogeno, ecc.)

- **Glucidi (glicoproteine o glicofosfolipidi) (~8%)**



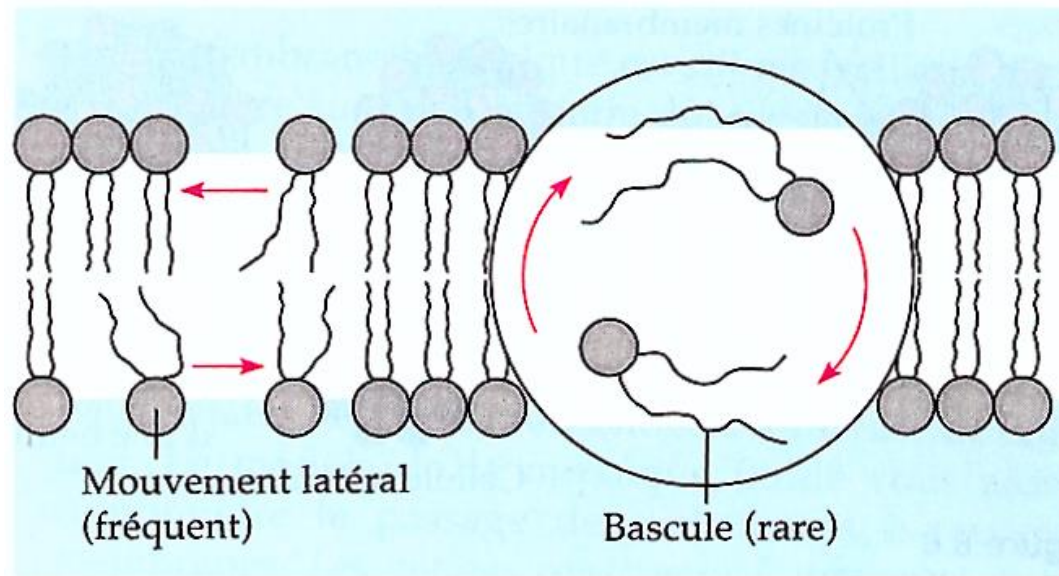
Proprietà dei doppi strati fosfolipidici



FLUIDITÀ

La fluidità è fondamentale per la funzione delle cellule.

I fosfolipidi non sono ancorati, possono muoversi indipendentemente e spostarsi



Acidi grassi saturi
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$

	n
Butirrico	2
Caproico	4
Caprilico	6
Caprinico	8
Laurico	10
Miristico	12
Palmitico	14
Stearico	16
Arachidico	18
Lignocericico	22

ACIDI GRASSI A BREVE E MEDIA CATENA

Non influenzano i livelli di colesterolo

ACIDI GRASSI A LUNGA CATENA

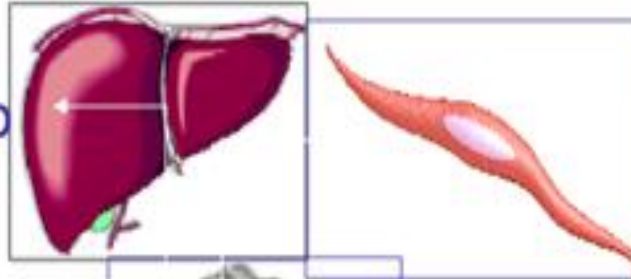
L'interazione tra acidi grassi saturi a lunga catena e colesterolo favorisce l'azione aterogena di questo ultimo

Lo stearico (C 18:0), invece, pur essendo saturo è poco aterogeno, poiché l'organismo lo desatura rapidamente formando acido oleico.

Propionato

Captato dal fegato

- Gluconeogenico
- Inibisce sintesi colesterolo



Acetato

Metabolizzato nei muscoli, reni, cuore, cervello



Fermentazione

Butttrato

- Metabolizzato dallo epitelio colico
- Regola accrescimento e differenziazione cellulare

Substrati

Amido

Polisaccharidi non-amidacei

Oligosaccaridi non-digeribili

Alcuni zuccheri

Alcune proteine

Muco

I trigliceridi a media catena hanno una funzione prevalentemente energetica e rappresentano in tal senso una via metabolica alternativa e/o complementare all'assunzione di zuccheri ed amidi, permettendo un risparmio di glicogeno, ma anche di amminoacidi a livello muscolare.



Proteine



AMINOACIDI E CERVELLO



Aminoacidi e il loro ruolo nel metabolismo cerebrale.

Le comunicazioni all'interno del cervello e tra il cervello e il resto del corpo sono mediate dai neurotrasmettitori. Si contano almeno 50 neurotrasmettitori cerebrali. Gli aminoacidi agiscono come neurotrasmettitori o sono precursori nella sintesi della maggior parte di essi.

Il sistema nervoso è quasi completamente regolato dagli Aminoacidi e da peptidi da loro derivati.



I maggiori sistemi di neurotrasmissione cerebrale, tutti i 4 principali neurotrasmettitori (Acetilcolina, Dopamina, Norepinefrina, Serotonina) necessitano di uno specifico aminoacido per la loro sintesi.



AMINOACIDO

Cisteina

Glutammina

Istidina

Lisina

Tirosina

Triptofano

NEUROTRASMETTORI

Acido Cisteico

GABA, Ac. Glutammico

Istamina

Acido Pipecolico

Dopamina,

Norepinefrina,

Epinefrina, Tiramina

Serotonina, Melatonina,

Triptamina

Grazie per l'attenzione

