



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di laurea

Scienze biologiche

β -IDROSSIBUTIRRATO: UN METABOLITA DI SEGNALAZIONE

β -HYDROXYBUTYRATE: A SIGNALING METABOLITE

Tesi di laurea di:

Irene Mecozzi

Docente referente:

Chiar.mo.prof.

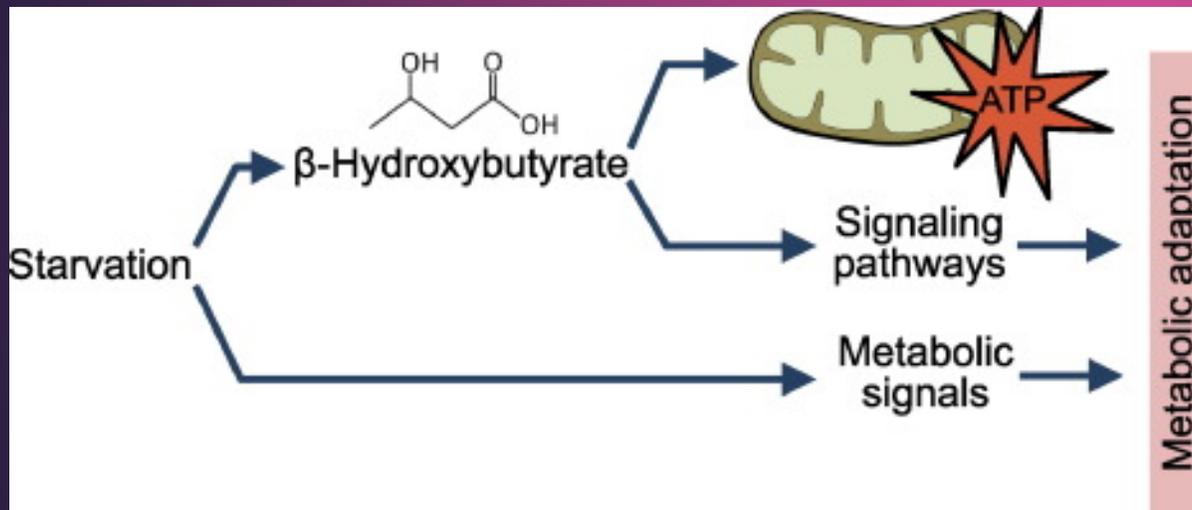
Tiziana Bacchetti

Sessione: febbraio 2024

Anno accademico:2022/2023

INTRODUZIONE

CHE COS È IL β -IDROSSIBUTIRATO (β HB)?



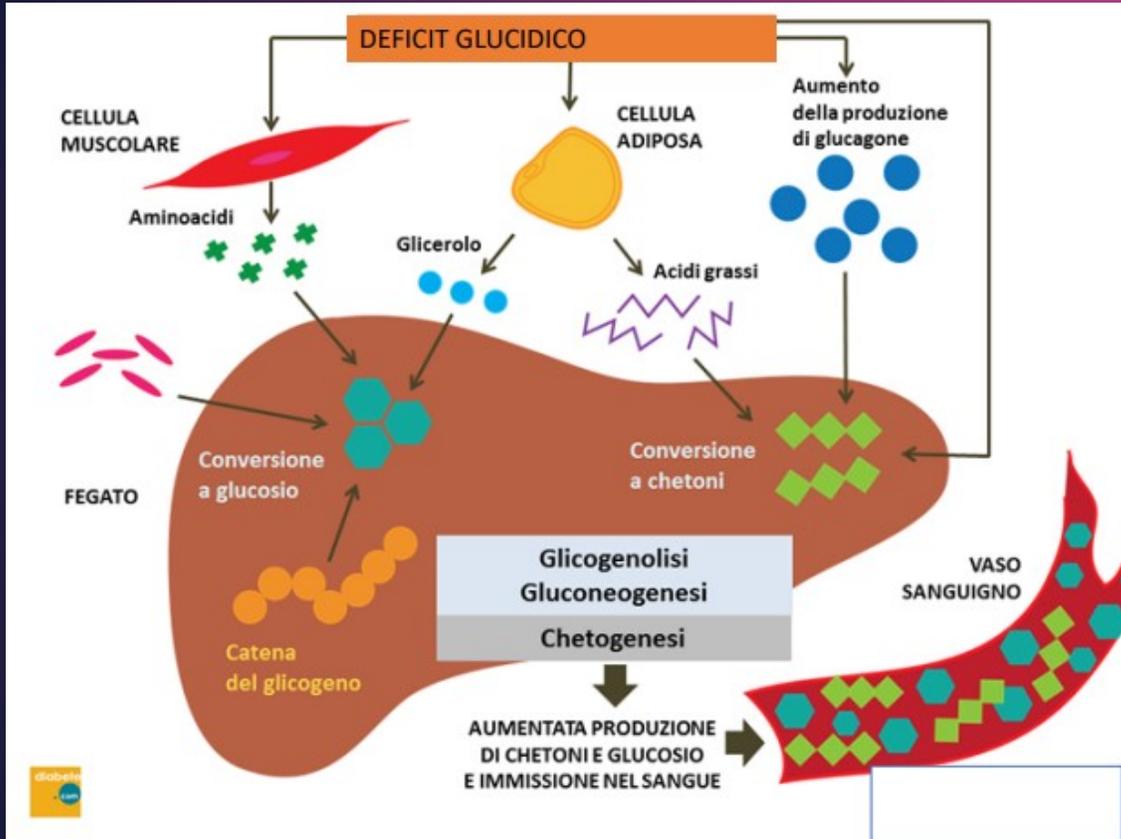
<https://images.app.goo.gl/N3hVdKLQZj53ZqoTA>

➤ Il corpo chetonico β HB rappresenta un **vettore essenziale di energia** quando l'apporto di glucosio è troppo basso per le esigenze energetiche dell'organismo.

➤ Oltre alla sua attività come metabolita energetico, si ritiene sempre di più che il β HB abbia **funzioni di segnalazione cellulare**.

Il β HB è il corpo chetonico più abbondante nei mammiferi

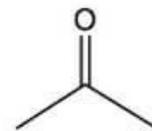
CORPI CHETONICI



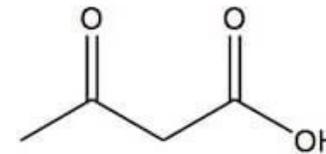
<https://images.app.goo.gl/yun7x7222R16krSf9>

Durante il digiuno, gli acidi grassi vengono mobilizzati dagli adipociti e trasportati al fegato per la conversione in corpi chetonici.

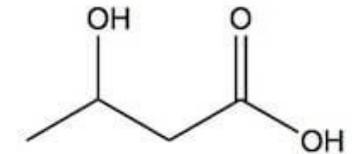
I corpi chetonici vengono quindi distribuiti, attraverso la circolazione sanguigna, ai tessuti metabolicamente attivi, dove vengono metabolizzati in acetil-CoA ed infine ATP



acetone



acetoacetato



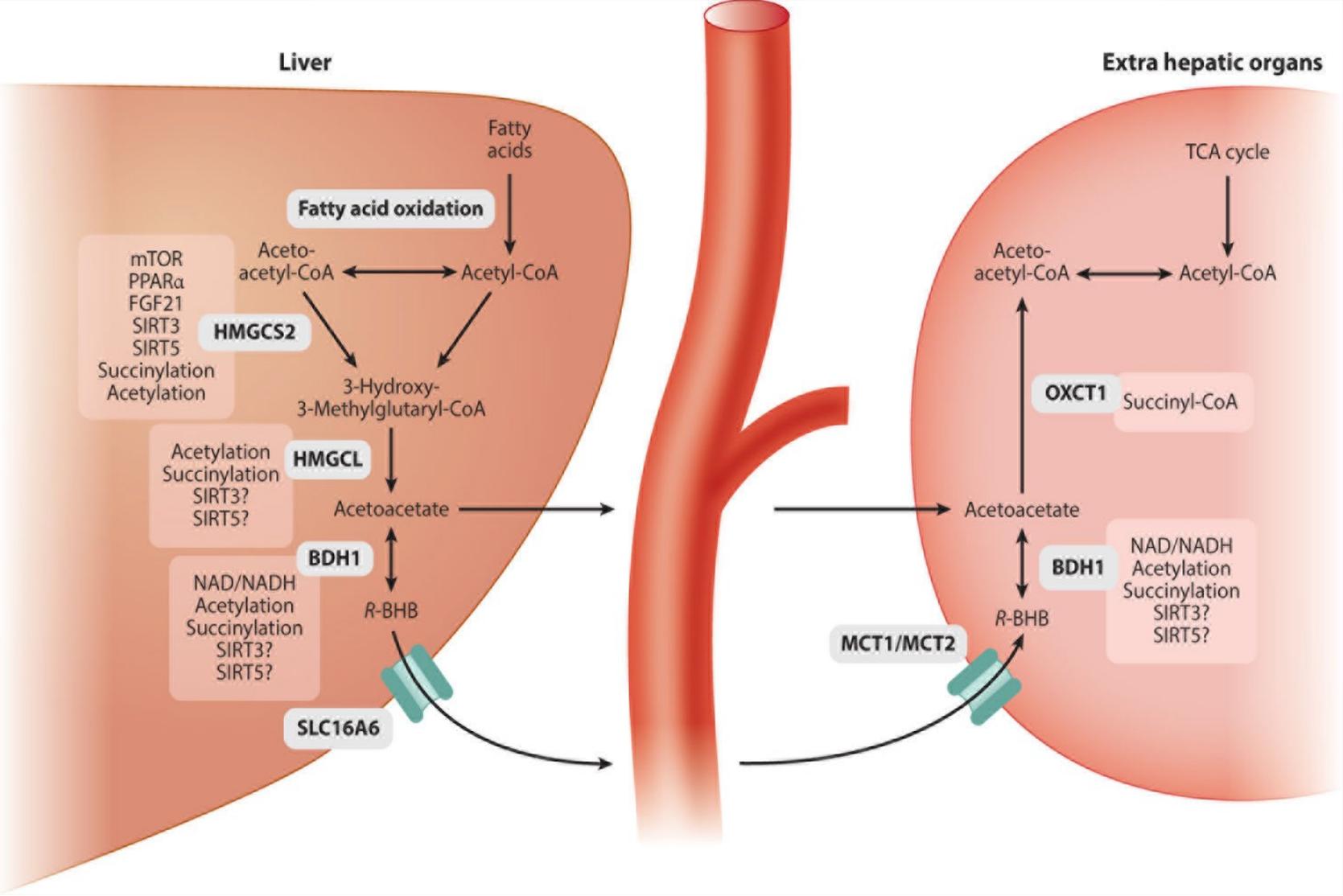
beta-idrossibutirrato

<https://images.app.goo.gl/Gt788FfBkZDBWzUv6>

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEI CORPI CHETONICI

2 punti sono particolarmente rilevanti per comprendere le attività di segnalazione di β HB

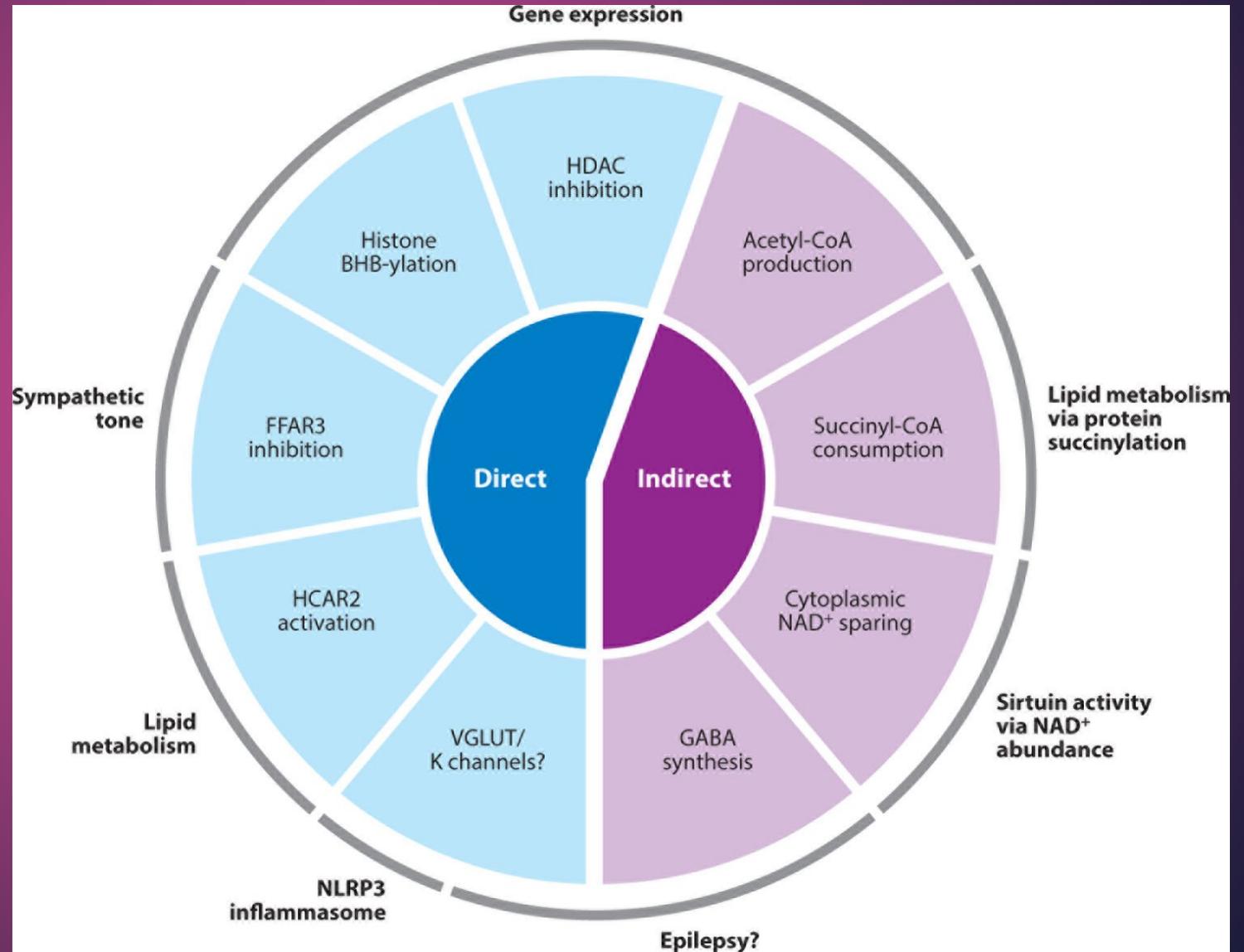
1) L'enzima BDH1 interconverte β HB e acetoacetato sia nella fase finale della chetogenesi, che nella prima fase dell'utilizzo del β HB



2) In secondo luogo, la regolazione della sintesi di β HB è controllata tramite 2 meccanismi principali: disponibilità del substrato sotto forma di acidi grassi ed espressione e attività dell'enzima HMG-CoA sintasi

AZIONI DI SEGNALAZIONE DIRETTA E INDIRETTA DEL β HB

- **Azioni dirette** dello stesso β HB, incluso il legame ai recettori, inibizione competitiva degli enzimi e modulazione attività canali ionici.
- **Azioni indirette** : oltre alle sue attività di segnalazione diretta, il β HB potrebbe esercitare ulteriori azioni di segnalazione nel corso del suo catabolismo in acetyl-CoA e ATP.

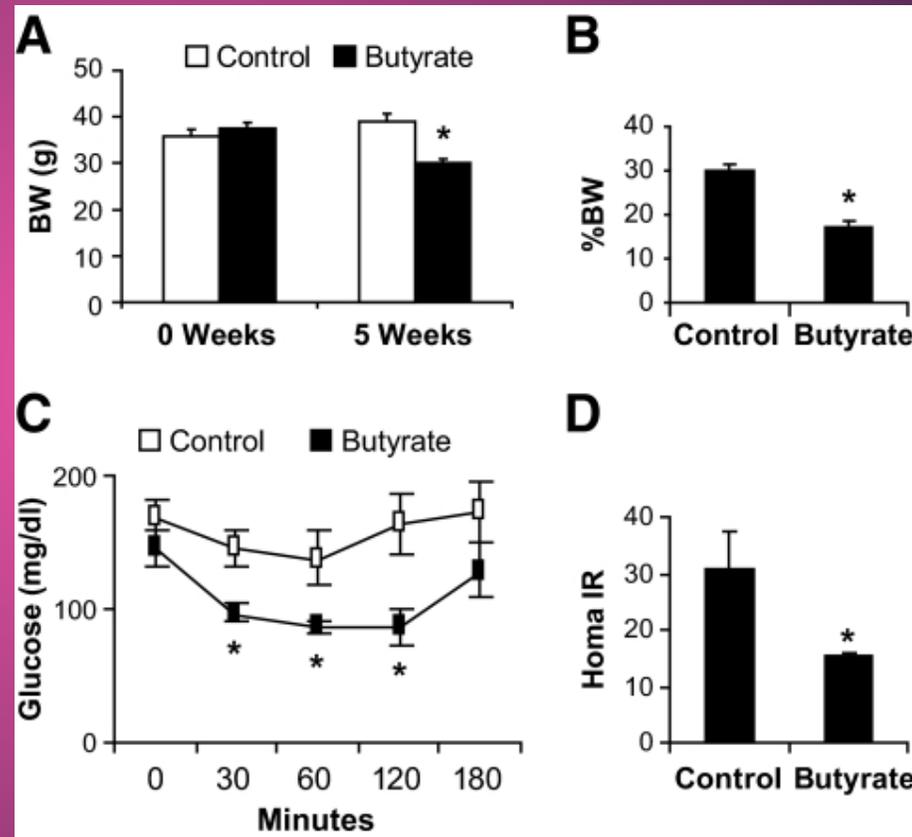


FUNZIONE DI SEGNALAZIONE DEL β HB NELLA REGOLAZIONE DEL METABOLISMO

- Ruolo dell'acido butirrico nella *regolazione della sensibilità all'insulina* nei topi alimentati con una dieta ricca di grassi.

L'obesità è stata precedentemente indotta nei topi tramite una dieta ricca di grassi per 16 settimane

Successivamente sono stati trattati con β HB mediante integrazione alimentare per 5 settimane

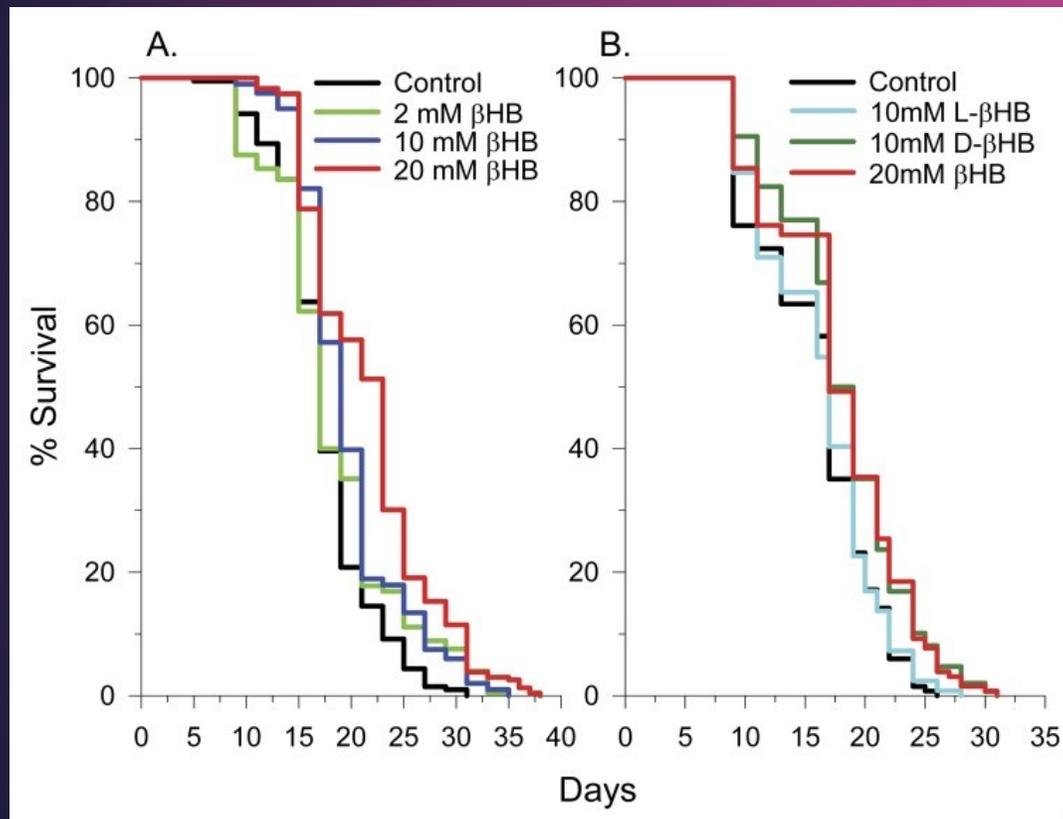


<https://images.app.goo.gl/2MB1KRQ6q1kFzibK7>

Nella dieta ricca di grassi, l'integrazione di butirrato ha prevenuto lo sviluppo di resistenza all'insulina e obesità nei topi

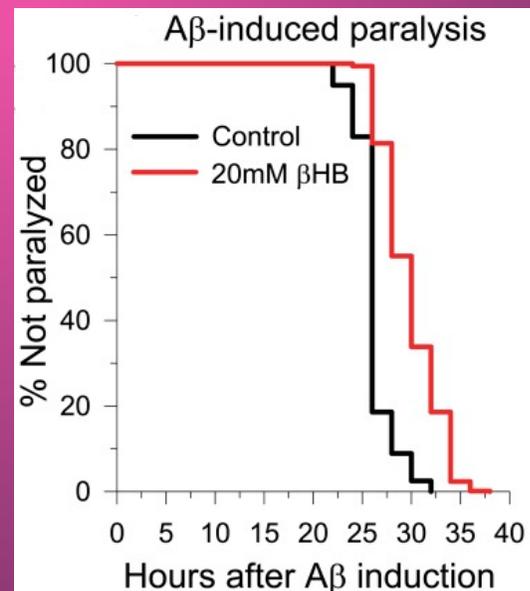
EFFETTI DEL β HB SULLA LONGEVITÀ NEL C.ELEGANS

- La somministrazione di β HB ha prolungato la durata media della vita di circa il 20%

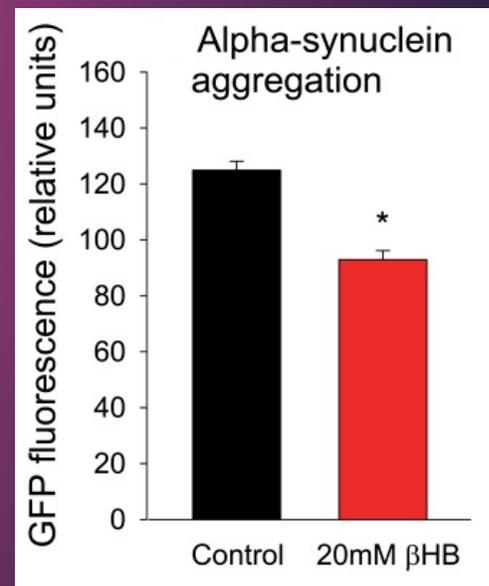


<https://images.app.goo.gl/zTL6pgMutFcXhnjx7>

- Ha ritardato la tossicità del beta-amiloide nell'Alzheimer
- Ha ridotto l'aggregazione dell'alfa-sinucleina nel Parkinson.



<https://images.app.goo.gl/fR7MTZSunDXKVzqs7>



βHB ENDOGENO E SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

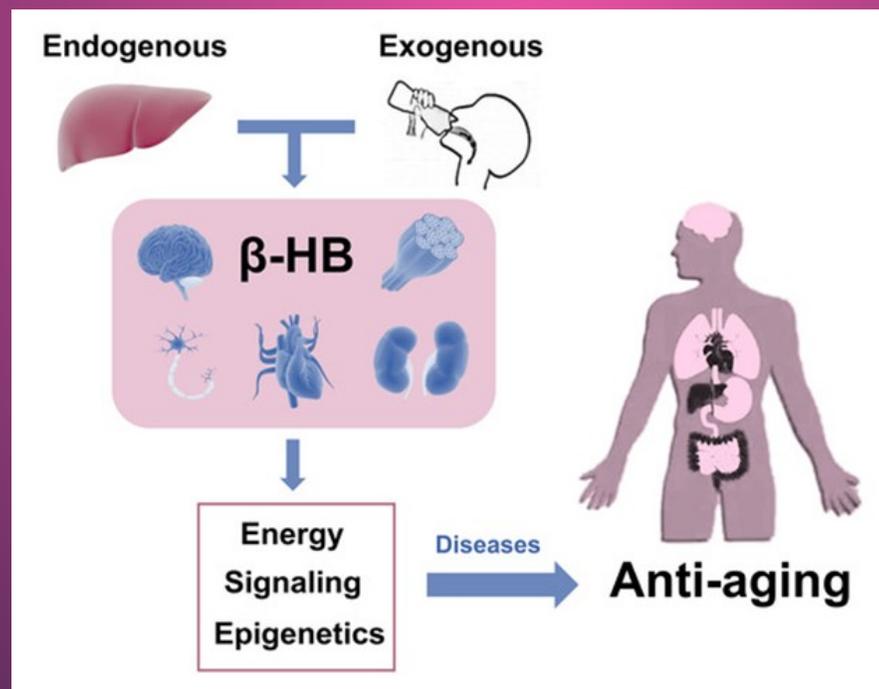
Il corpo chetonico βHB esprime una varietà di funzioni di segnalazione cellulare, che collegano ampiamente l'ambiente esterno alla regolazione dei geni epigenetici e le loro azioni hanno **potenziali applicazioni positive per una varietà di malattie umane** così come **l'invecchiamento umano**.



Come aumentare i livelli di βHB?

La chetosi **endogena**:

- varie tecniche di digiuno
- restrizione calorica
- dieta chetogenica



Somministrazione **esogena**:

- integratori alimentari, per poter ottenere una chetosi terapeutica pur mantenendo "una dieta normale"

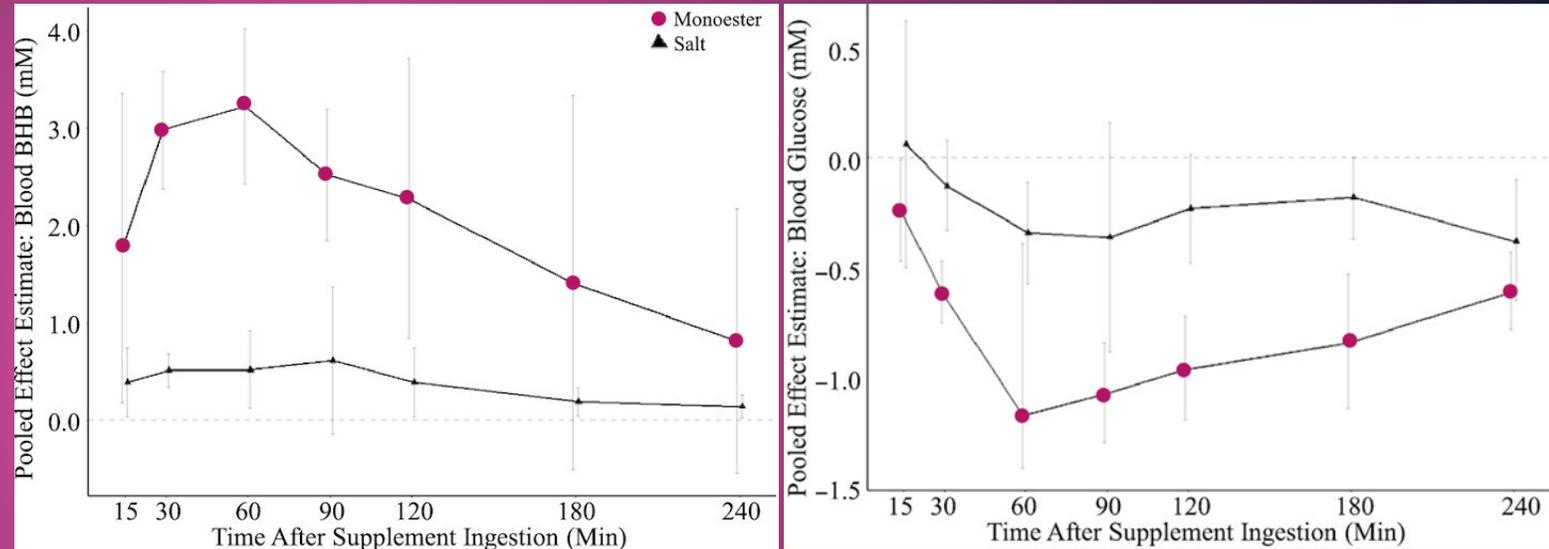
INTEGRATORI DI β HB

La somministrazione orale di β HB isolato sarebbe il metodo più diretto per indurre chetosi nutrizionale per via esogena. Tuttavia, questa soluzione presenta diversi limiti, come l'instabilità e l'inadeguatezza a garantire una chetosi prolungata.

[https://images.app.goo.gl/pEt\\$3Dy4HuicpdyT7](https://images.app.goo.gl/pEt$3Dy4HuicpdyT7)

Pertanto, gli integratori di β HB sono comunemente presenti sotto forma di:

- polvere di sali chetonici
- in forma liquida di esteri chetonici.



La ricerca è ancora agli inizi, quindi non sappiamo se questi integratori possano o meno riprodurre i benefici della chetosi fisiologica (indotta ad es. dal digiuno o dalla dieta chetogenica).

Applicazioni e direttive future

Una conoscenza più approfondita delle azioni endogene del β HB e sistemi migliorati per la sua somministrazione o replicarne gli effetti, possono essere promettenti per migliorare ampiamente la salute umana e la longevità.

RIASSUNTO

Il β HB è il corpo chetonico più abbondante nei mammiferi, esso è sintetizzato nel fegato dagli acidi grassi e oltre a rappresentare un **vettore essenziale di energia** dal fegato ai tessuti periferici quando l'apporto di glucosio è troppo basso per le esigenze energetiche dell'organismo, sta emergendo come un manifesto del **metabolita endogeno** che trasmette segnali dall'ambiente per influenzare la funzione cellulare e la salute umana.

I ricercatori hanno compiuto passi importanti nella comprensione delle funzioni di segnalazione del β HB, molte delle quali hanno implicazioni cruciali per la gestione delle malattie umane.

Una conoscenza più approfondita delle azioni endogene del β HB e strumenti migliorati per somministrare il β HB o replicarne gli effetti, offrono la promessa di migliorare la durata della salute umana e la longevità.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

BIBLIOGRAFIA

- ▶ β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826372/>

- ▶ Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366864/>

- ▶ D-beta-hydroxybutyrate extends lifespan in *C. elegans*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127866/>

- ▶ Effects of Exogenous Ketone Supplementation on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-analysis

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35380602/>