

FOLATI

tetraidrofolati poli-glutammati (negli alimenti)
acido folico (in supplementi e alimenti fortificati)

Fonti alimentari: fegato, rene, lievito di birra, asparagi, broccoli, carciofi, spinaci, arance (succo), fragole

•**RDA:** 400 microgrammi Dietary Folate Equivalents/die (in gravidanza 600)

•**Riserva:** 15-30 mg, nel fegato, negli eritrociti

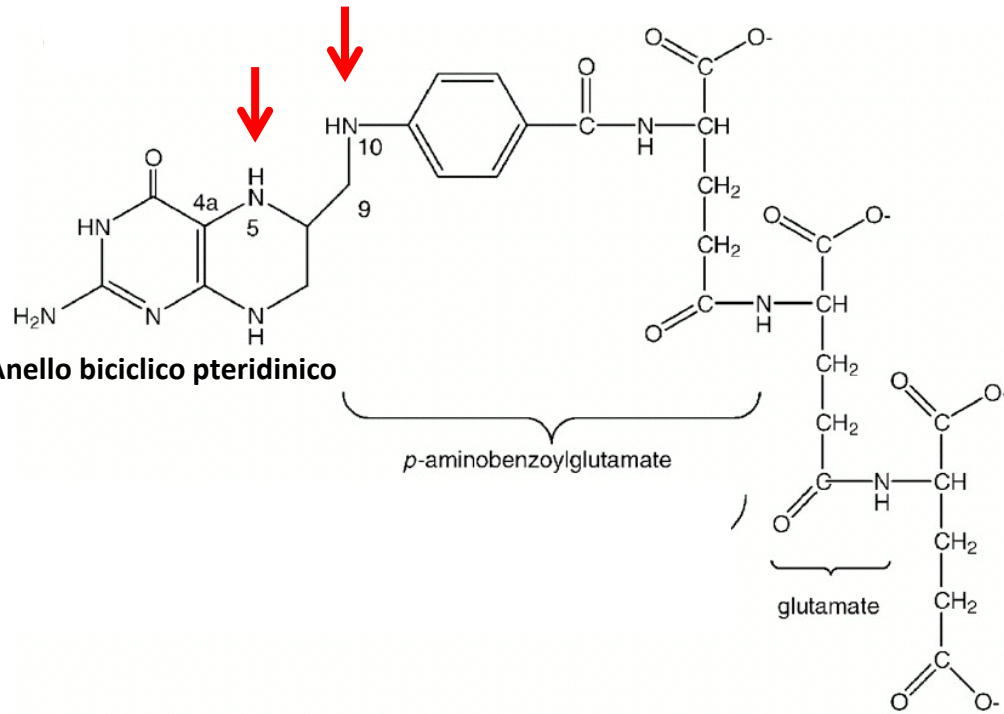
•**Coenzima:** diverse forme metilate del THF

•**Funzione:** metabolismo dell'unità monocarboniosa (sintesi di nucleotidi, amminoacidi, metabolismo dell'omocisteina)

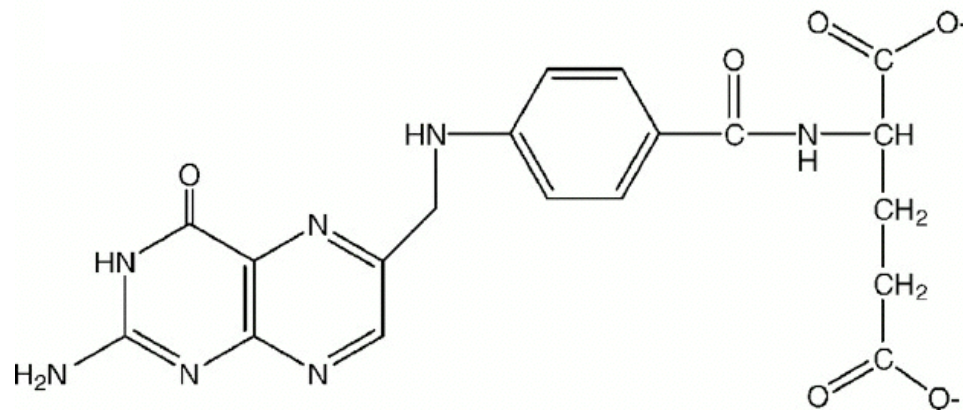
•**Carenza:** anemia megaloblastica. In gravidanza, difetti del tubo neurale e cardiopatie congenite del nascituro

•**Tossicità:** 1 mg/die

Folati alimentari



Acido folico in supplementi e alimenti fortificati (ossidato)



Struttura chimica variabile per Livello di riduzione

Cofattore: *THF tetraidrofolato*

Numero di residui di ac. glutammico (1-8), *legame γ peptidico*

La catena di poliGlu serve per

- intrappolare la vitamina nella cellula
- aumentare l'affinità per gli enzimi
- dare specificità enzimatica

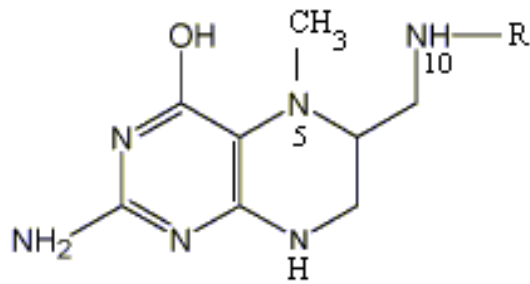
Sostituzione sugli N5 e N10

Forme co-enzimatiche specifiche

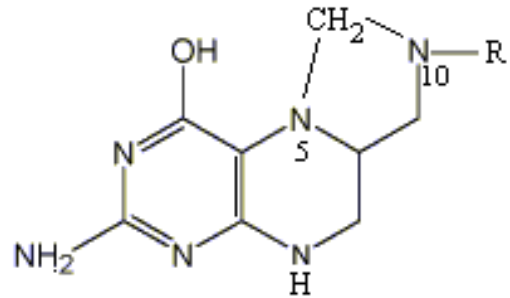
- Metile -CH₃ (in 5)
- Metilene -CH₂- (in 5 e 10)
- Metenile -CH = (in 5 e 10)
- Formile -CHO (in 5 o 10)
- Formimmino -CH=NH (in 5)

I diversi derivati metilati a diverso stato di ossidazione dei folati

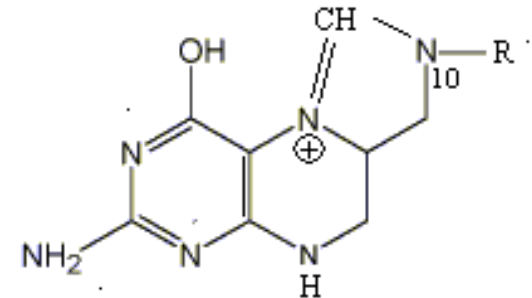
La forma predominante nel plasma è il 5-metil THF, legato all'albumina



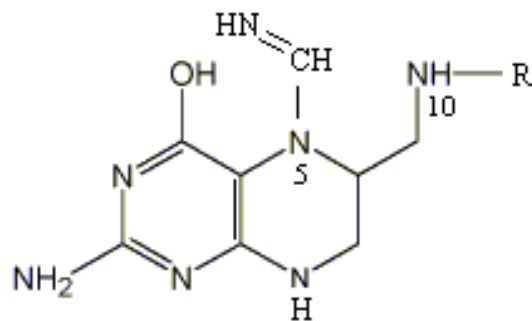
N⁵-metil-THF



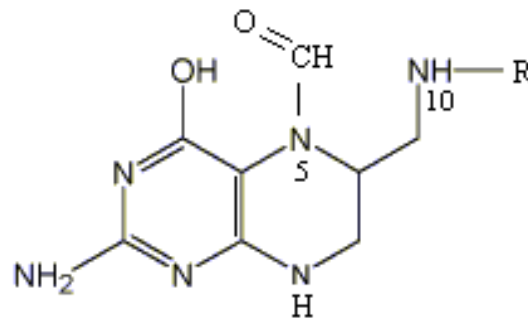
N⁵, N¹⁰-metilen-THF



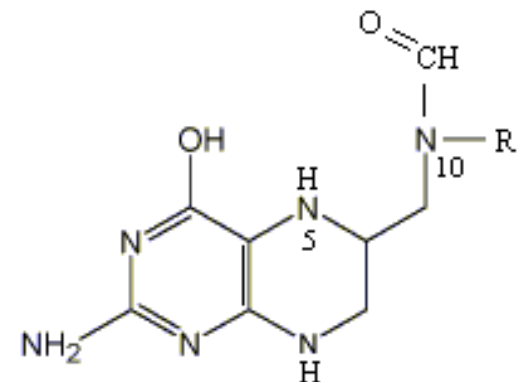
N⁵, N¹⁰-metenil-THF



N⁵-formimino-THF



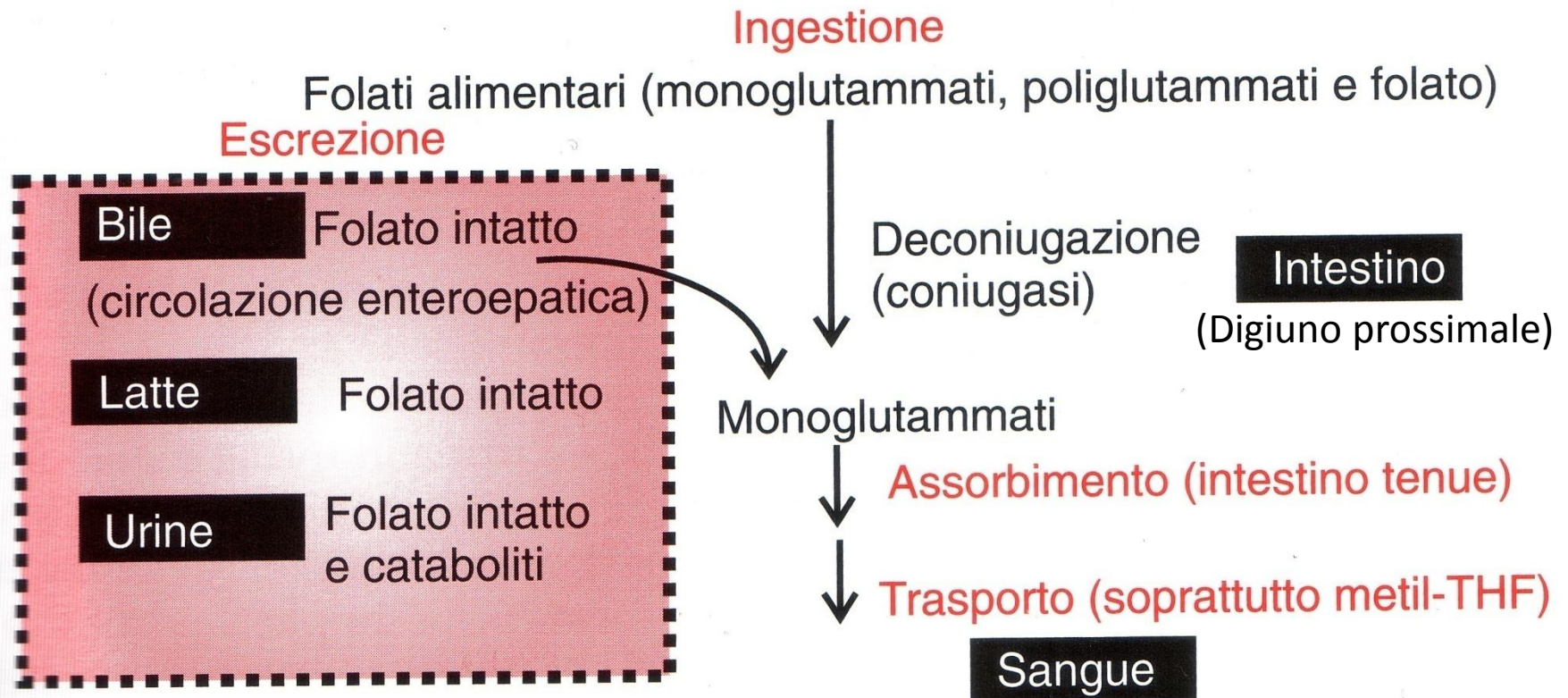
N⁵-formil-THF



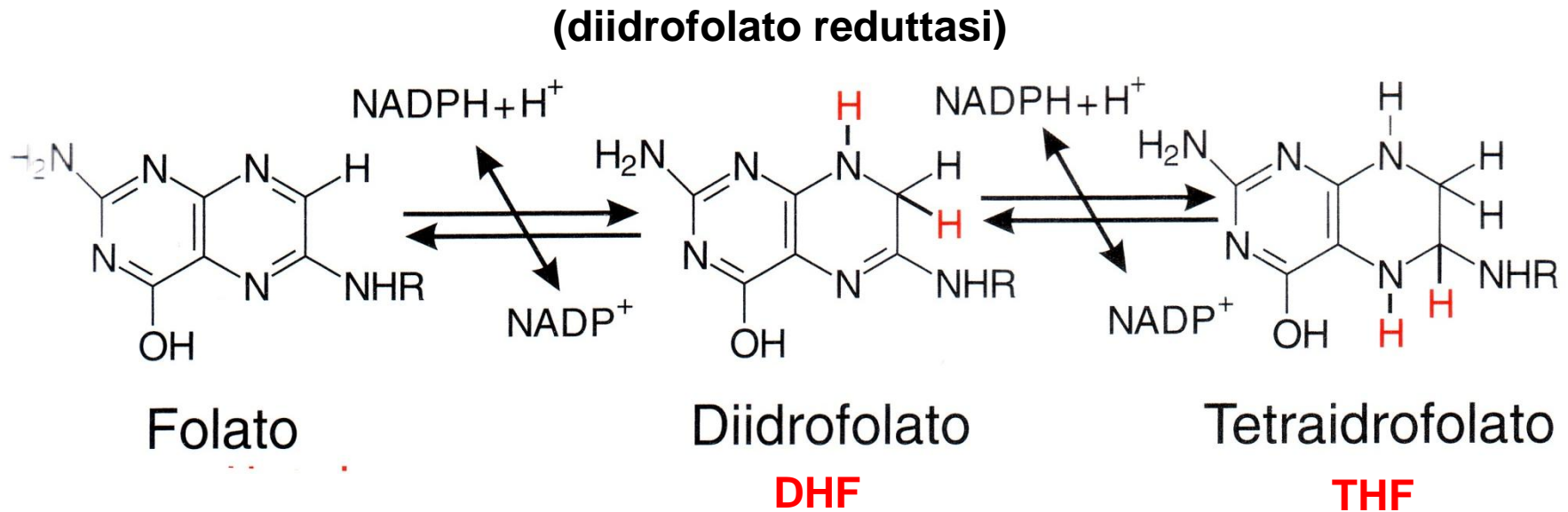
N¹⁰-formil-THF

ASSORBIMENTO E METABOLISMO DEI FOLATI

- I folati alimentari sono convertiti nella forma mono-glutammica da **coniugasi** (folilpoligluttammatoidrolasi) sull'orletto a spazzola del digiuno (a pH neutro)
- Sono poi trasportati nell'enterocita da un trasportatore pH dipendente
- Nell'enterocita viene ridotto (THF) e metilato
- Un trasporto non saturabile agisce a concentrazioni elevate di folati
- Nel plasma i folati circolano come 5-metil-THF, legato all'albumina



METABOLISMO DEI FOLATI: riduzione a DHF e THF



- Nelle cellule il 5-metil THF viene demetilato e poligluttammato
- Si accumula nel fegato
- Prima di essere rilasciato in circolo viene di nuovo convertito a monogluttammato, tramite idrolasi

Farmaci antiblastici inibiscono la diidrofolato reduttasi



FOLATI : BIODISPONIBILITA'

• I **folati alimentari** hanno biodisponibilità incompleta e variabile
Circa il **50%** di quelli presenti nella dieta vengono assorbiti

Ciò può dipendere:

- dalla fonte alimentare (intrappolamento nella matrice dell'alimento-latte, legumi)
- dall'individuo (capacità di scindere il poliglutammati ed assorbire il folato)

L'acido folico negli alimenti fortificati ha biodisponibilità molto alta (**85%**)

Dietary Folate Equivalents (DFE)

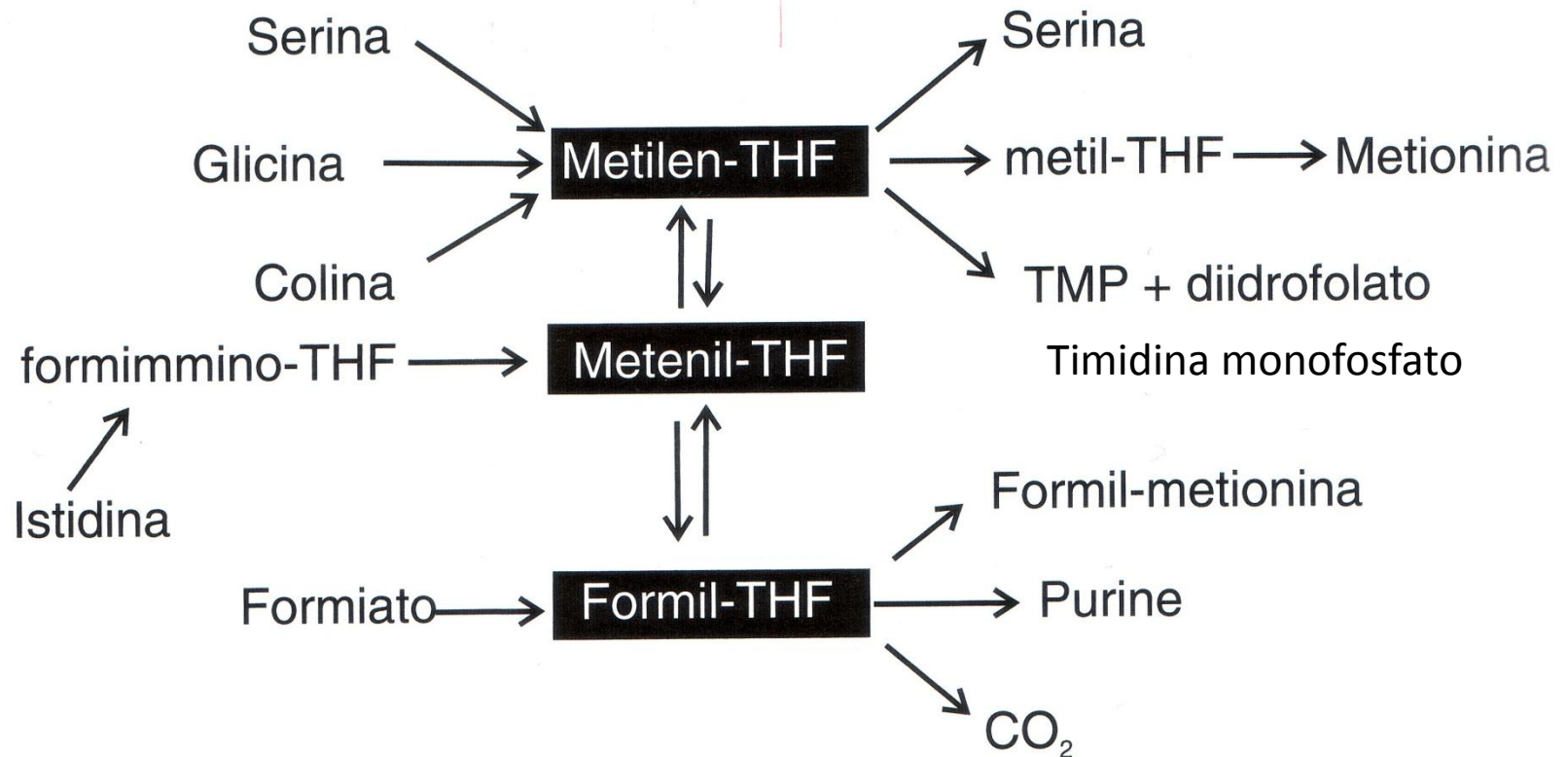
$DFE = (\mu\text{g di folato presente nel cibo}) + 1.7 (\mu\text{g di acido folico})$
1.7 è il rapporto fra la biodisponibilità per l'acido folico (85%) e quella del folato (50%) (IOM, 1998).

FUNZIONI BIOCHIMICHE DEL FOLATO

Metabolismo del frammento monocarbonioso

Sorgenti di frammenti monocarboniosi

Utilizzazione biosintetica dei frammenti monocarboniosi

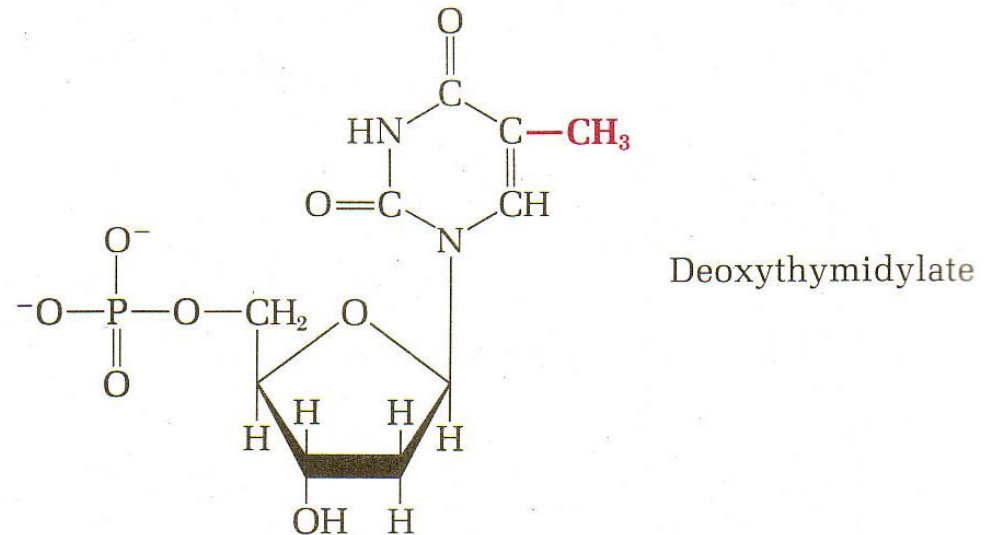
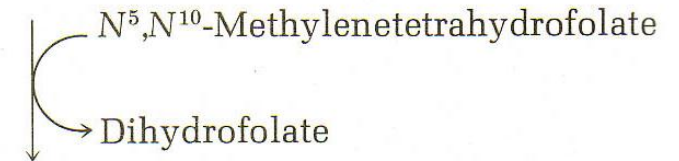
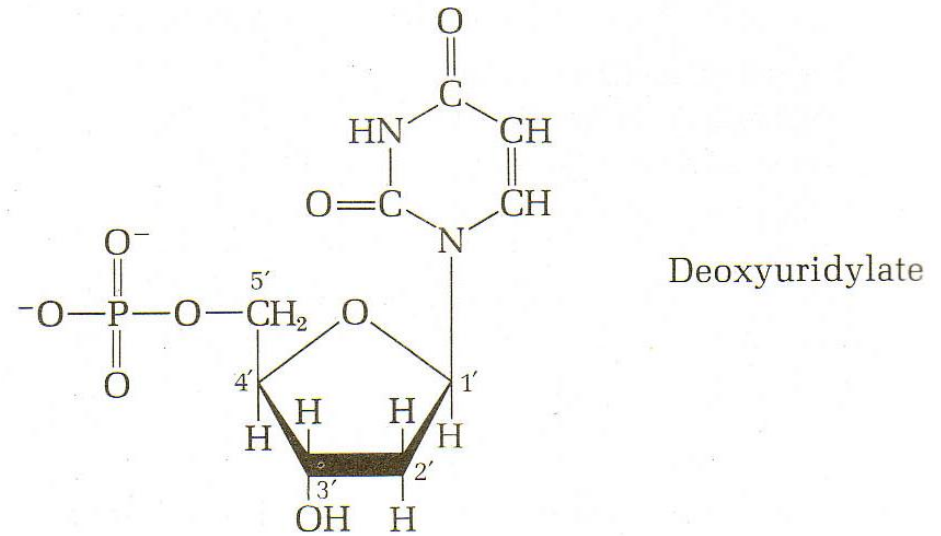


FUNZIONI BIOCHIMICHE DEL FOLATO

Metabolismo del frammento monocarbonioso

- **Sintesi delle pirimidine (dUMP →TMP)**
(tappa limitante per la replicazione del DNA)
- **Sintesi de novo dell'anello purinico**
- **Metabolismo della metionina**
- **Formazione dell'agente metilante S-adenosilmetionina (SAM o AdoMet)**

Sintesi del deossitimidilato



Il gene *MTHFR* (metil tetraidrofolato reduttasi) è polimorfico

C677T, circa 20% frequenza del genotipo omozigote TT in Italia

L'enzima è meno stabile e meno attivo

5,10-metilene THF \longrightarrow 5-metil THF

5- metil THF + omocisteina \longrightarrow THF + metionina

Il genotipo TT è un fattore di rischio per

- iperomocisteinemia
- difetti del tubo neurale in gravidanza
- malattie croniche, se folato carente nella dieta
- diminuita metilazione del DNA

Associato a minor rischio cancro colon-retto

Folato: valutazione dello stato nutrizionale

- Contenuto di folati nel siero (< 7 nmoli/L, carenza)
- Contenuto negli eritrociti (stato delle riserve, < 305 nmoli/l carenza)
- Omocisteinemia (non specifico > 16 micromoli/L, può indicare carenza)

Cause di carenza di folato

- Dieta povera in folati (malnutrizione)
- Enteropatie, sprue tropicale, celiachia, morbo di Crohn
- Alcolismo cronico

Sintomi della carenza

- ❖ Anemia megaloblastica
- ❖ Problemi gastrointestinali
- ❖ Disordini neurologici e psichiatrici
- ❖ Malattie cardiovascolari
- ❖ Cancro (colon-retto e polipi adenomatosi)
- ❖ In gravidanza (iperomocisteinemia)
 - Nascite premature
 - Neonato sottopeso
 - Ritardo mentale
 - Difetti tubo neurale (spina bifida, anencefalia)