

## Vitamine

Gr di sostanze organiche di natura chimica eterogenea partecipanti al metabolismo  
Molto specifiche nella loro azione ed essenziali

Non sintetizzabili da organismi superiori che devono procurarsele da fonti esogene.

Sono microalimenti: richieste dalla dieta in quantità di milligrammi o microgrammi

Catalitiche nella loro azione, rendono possibili le trasformazioni chimiche di macroalimenti (metabolismo)

Le vitamine sono componenti essenziali di coenzimi e Gr prostetici di enzimi

Apporto dietetico giornaliero raccomandato (ADR): assunzione giornaliera sufficiente a prevenire la comparsa di deficit nutrizionale; suggerita dall'istituto nazionale della sanità

Ipovitaminosi: carenza di vitamine

Avitaminosi: mancanza totale di vitamine

Fabbisogno medio pro/die varia in base:

- Tipo di vitamina
- Tipo di individuo
- Fattori ambientali
- Tipo di dieta sostenuta
- Attività svolte

2 classi di vitamine

- **idrosolubili** tiamina (B<sub>1</sub>), riboflavina (B<sub>2</sub>), piridossina (B<sub>6</sub>), vitamina B<sub>12</sub>, acido nicotinico, acido pantotenico, biotina, acido folico, acido ascorbico (vit. C)
- **liposolubili** vitamina A, D, E e K

Carnitina, inositolo e acido lipoico sono richieste da alcune specie, ma non sono considerate vitamine

### **Vitamine idrosolubili**

**Eliminate quando la concentrazione ematica supera la soglia renale e quindi non tossiche anche in grandi quantità**

#### **Tiamina (Vitamina B<sub>1</sub>)**

Fabbisogno pro/die: 1 mg

Localizzata: involucro esterno del riso

Costituzione: anello di pirimidina--anello di tiazolo--Gr laterale (2 C)

Forma coenzimatica attiva: tiamina pirofosfato

Costituzione: tiamina---2 Gr fosfato su Gr laterale

Tipo di reazione: trasferimento di Gr aldeidici

Decarbossilazione di  $\alpha$ -chetoacidi

Impiegato da: piruvato decarbossilasi (fermentazione alcolica del glucosio nel lievito)

Piruvato deidrogenasi (ossidazione dei carboidrati)

$\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi (ossidazione dei carboidrati)

Malattie da deficienza: Beriberi (turbe neurologiche, paralisi, perdita di peso)

#### **Riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>)**

Localizzata: latte

Costituzione: anello di isoallossazina (costituito da 3 anelli)---Gr laterale sull'anello centrale (5C)

Forma coenzimatica attiva: flavina mononucleotide (FMN), flavina adenina dinucleotide (FAD)

Costituzione:

- FMN: riboflavina---gr fosfato al termine di Gr laterale
- FAD: riboflavina--2 gr fosfato al termine di Gr laterale--D-ribosio (5 C)---adenina

Tipo di reazione: ossidoriduzione  
Impiegato da: azione di classe di proteine note come flavoproteine o flavin deidrogenasi

### **Acido nicotinico**

Localizzata: carne, latte e uova

Costituzione: singolo anello---Gr laterale(1C)

Nicotinammide:amide corrispondente

Forma coenzimatica attiva: Nicotinamide adenina dinucleotide(NAD), Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato(NADP)

Costituzione:

- NAD: (nicotinamide--D-ribosio--gr fosfato)--(gr fosfato--D-ribosio--adenina)
- NADH (nicotinamide--D-ribosio--gr fosfato)--(gr fosfato--D-ribosio(con gr fosfato a 2)---adenina)

Tipo di reazione: NADP:ossidoriduzioni nel citoplasma  
NAD:Deidrogenasi acidi grassi nei mitocondri

L'idrogeno da trasportare si lega in posizione 4 del nicotinamide

Impiegato da: malato deidrogenasi(ossidazione dei carboidrati e acidi grassi)

Malattie da deficienza:Pellagra(lingua nera)

### **Acido pantotenico**

Localizzato: tutte le piante, tessuti animali, microrganismi

Costituzione: catena a 7 atomi di carbonio (3C—1N—4C)

Forma coenzimatica attiva: Coenzima A

Costituzione: b-mercaptoelilamina—acido pantotenico—2 gr fosfato—ribosio(con gr fosfato a 3)—adenina

Tipo di reazione: trasferimento di Gr acilici

Impiegato da: piruvato deidrogenasi(ciclo del piruvato)  
Cittrato sintetasi(ciclo dell'acido citrico)

### **Piridossina(vitamina B<sub>6</sub>)**

Fabbisogno pro/die: 2 mg

Gruppo di 3 componenti interconvertibili: piridossina, piridossale e piridossamina(forma aminica)

Costituzione: anello con vari Gr laterali

Forma coenzimatica attiva: piridossal fosfato, piridossamina fosfato

Costituzione:

- piridossal fosfato: piridossale---gr fosfato
- piridossamina fosfato: piridossamina---gr fosfato

tipo di reazione: trasferimento di Gr aminici

impiegato da: transaminasi e aminotransferasi(catalizzano reazioni su aminoacidi)

### **Biotina**

Localizzato: tuorlo d'uovo

Costituzione: 2 anelli(5 atomi di C tra cui 2 in comune)---catena laterale(5 atomi di C)

Forma coenzimatica attiva: Biocitina

Costituzione: biotina---catena laterale(1N-5C)

Tipo di reazione: trasferimento di CO<sub>2</sub>

Impiegato da: piruvato carbossilasi(ciclo del piruvato)

Il consumo di grandi quantità di albume d'uovo non cotto può portare a deficienza di biotina perché questo contiene anche l'**avidina** che lega la biotina impedendone l'assorbimento dall'intestino.

### **Acido Folico**

Localizzato: foglie di spinacio

Costituzione: derivato pteridinico(2 anelli)---acido p-aminobenzoico(1 anello)---acido glutammico(catena 1N—4C)

Forma coenzimatica attiva: acido tetraidrofolico

Costituzione: acido folico(con 4 atomi di H su secondo anello del derivato pteridinico)

Tipo di reazione:trasferimento di gruppi ad un atomo di C(Gr metilici,metilenici,metenilici,formilici e formiminici)

Impiegato in: biosintesi dell'acido timidilico(necessario per DNA)

Malattie da deficienza: tipo di anemia con maturazione anomala di eritrociti

Alcuni batteri sintetizzano acido folico da acido para-aminobenzoico

Farmaci usati per alcune forme di cancro inibiscono la diidrofolato redattasi enzima necessario per biosintesi dell'acido timidilico impedendo la duplicazione del DNA in cellule cancerose

### **Vitamina B<sub>12</sub>**

Fabbisogno pro/die: 3 µg

Localizzata: fegato;sintetizzata solo da poche specie di microrganismi

Contiene cobalto(cianocobalamina)

Costituzione: gr cianidrico CN---sistema dell'anello corrinico(tetrapirrolico) con cobalto al centro (simile ad anello porfirinico dell'eme)---nucleotide---ribosio---fosfato

Forma coenzimatica attiva: 5-deossiadenosilcobalamina

Costituzione: gr cianidrico(CN)sostituito da gr 5-deossiadenosilico(nucleotide--ribosio)

Tipo di reazione: spostamento 1,2 dell'atomo di H(sposta un H da un C a quello adiacente,scambiandolo con un Gr alchilico,carbossilico,ossidrilico o aminico)

Malattie da deficienza:Anemia perniciosa(diminuzione eritrociti)

### **Acido ascorbico (vitamina C)**

Fabbisogno pro/die: 30 mg

Localizzato: agrumi

Costituzione: catena (6C) con O che unisce C1 a C4

Forma coenzimatica attiva:ignota

Tipo di reazione: cofattore delle reazioni di ossidrilazione enzimatica dei residui di prolina del collagene del connettivo per formare residui di 4-idrossiprolina

Forma e mantiene il principale componente del tessuto connettivo

La maggior parte degli animali(escluso l'uomo e pochi vertebrati)e tutte le piante possono sintetizzarlo dal glucosio

Malattie da deficienza: scorbuto

## **Vitamine Liposolubili**

### **Depositare nell'organismo e accumulabili e quindi tossiche in grandi quantità**

La vitamina A si presenta in tre diverse forme: alcolica (retinolo), aldeidica (retinaldeide) ed acida (acido retinoico). Esse sono derivati isoprenoici, costituiti dall'unione di 4 catene di isoprene.

Tra i carotenoidi, pigmenti vegetali, si trovano nell'organismo soprattutto: α-carotene, β-carotene, luteina, zeaxantina, criptoxantina e licopene.

Gli alimenti di origine animale contengono soprattutto retinolo e suoi esteri (specie retinolo palmitato), mentre nei vegetali si trovano soprattutto carotenoidi. Gli esteri del retinolo prima di

essere assorbiti, vengono idrolizzati da diversi enzimi: lipasi, carbossilistere-lipasi di origine pancreatica e da una retinilestere idrolasi che si trova sulle membrane degli enterociti. L'assorbimento del retinolo avviene tramite un processo di diffusione facilitata ma, qualora la concentrazione di retinolo sia elevata, possono intervenire anche meccanismi di diffusione passiva. L'assorbimento del retinolo dipende dalla presenza di lipidi e di acidi biliari.

I carotenoidi vengono assorbiti, per un quantitativo variabile dal 5 al 50%, tramite un meccanismo di trasporto passivo, anch'esso influenzato dalla presenza di lipidi. Parte dei carotenoidi che si trovano negli enterociti viene trasformata in retinoidi tramite due differenti meccanismi. Il  $\beta$ -carotene, per esempio, viene trasformato in retinaldeide, tramite rottura della parte centrale della molecola, la quale viene convertita in retinolo tramite una riduttasi dipendente da NADH o NADHP. La rottura della parte periferica, invece, dà origine ad un apo-carotinale che viene trasformato in acido retinoico o retinolo.

All'interno delle cellule dell'epitelio intestinale, parte dei carotenoidi viene trasformata in retinaldialdeide.

Il retinolo ed i suoi metaboliti vengono legati ad una specifica proteina, la proteina legante il retinolo cellulare (cellular retinol binding protein, CRBP). Successivamente il retinolo viene coniugato con palmitato, stearato o oleato attraverso due enzimi: l'acil-coenzima A-retinolo aciltransferasi e la lecitina-retinolo aciltransferasi.

Gli esteri del retinolo così formati e i carotenoidi ancora non metabolizzati vengono incorporati nei chilomicroni e da essi vengono trasportati nel fegato. A questo punto gli esteri del retinolo vengono idrolizzati mentre i carotenoidi possono venir trasformati in retinolo od essere secreti dalla cellula all'interno delle VLDL. Il retinolo intracellulare viene portato nel reticolo endoplasmatico e lì si lega ad una proteina legante il retinolo (retinol binding protein, RBP). Il complesso retinolo-proteina viene trasportato nelle cisterne del complesso di Golgi e da lì viene espulso dall'epatocita e trasferito alle cellule di Ito od alle cellule stellate, deputate all'immagazzinamento dei lipidi, le quali trattengono il retinolo, dopo averlo esterificato, nel citoplasma.

I livelli plasmatici di vitamina A sono sottoposti a meccanismi omeostatici molto precisi tali per cui la sua concentrazione plasmatica viene mantenuta tra 40 ed 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . In caso di necessità infatti, il retinolo viene rilasciato dagli epatociti legato alla RBP e dalle cellule di immagazzinamento, dopo idrolisi del legame esterico. Nel plasma il complesso retinolo-RBP si lega alla transtiretina, deputata anche al trasporto degli ormoni tiroidei, mentre il retinolo viaggia coniugato a varie proteine plasmatiche. I carotenoidi vengono trasportati tramite lipoproteine.

L'ingresso del retinolo nelle cellule è un fenomeno ancora poco chiaro. Nel plasma, infatti, esiste un quantitativo di retinolo libero che pare sia in equilibrio con quello legato alla RBP. Si suppone che esso possa penetrare nelle cellule tramite un meccanismo non mediato da recettori. Si è visto, tuttavia, che alcune linee cellulari esprimono un recettore per la RBP la quale, legandosi, trascina con sé il retinolo trasportato. Si suppone, infine, che i carotenoidi entrino nelle cellule utilizzando i recettori per le lipoproteine.

Una volta entrato nella cellula, il retinolo si lega alla proteina CRBP e parte di esso viene esterificata, al fine d'immagazzinarlo, o convertita nelle due forme attive: acido retinoico e retinaldeide. La maggior parte del retinolo penetrato non subisce modifiche e ritorna nel plasma. I carotenoidi entrati nelle cellule vengono trasformati in retinoidi con un meccanismo analogo a quello che avviene negli enterociti.

La vitamina A nell'organismo presenta numerose funzioni biologiche che riguardano soprattutto la visione e la differenziazione cellulare.

La retinaldeide, che si può formare anche dal retinolo tramite una alcol deidrogenasi, fa parte del meccanismo della visione. La retinaldeide (detta anche retinale) nella forma 11-*cis*, infatti, è unita ad una proteina retinica, l'opsina, tramite un legame covalente con il residuo di lisina numero 296, formando la rodopsina. Quando un fotone colpisce la rodopsina, il retinale isomerizza nella forma tutta *trans* e ciò determina un cambiamento conformazionale della rodopsina ed attivazione di una cascata molecolare mediata da una proteina G che determina la generazione di impulsi elettrici. Il retinale tutto *trans* si stacca dall'opsina e viene ridotto, ad opera di una deidrogenasi dipendente da NADPH, a retinolo tutto *trans* che viene poi ricaptato dall'epitelio della retina ed immagazzinato, dopo essere stato esterificato. Il retinolo tutto *trans* viene successivamente riconvertito in retinaldeide 11-*cis* tramite reazioni di ossidazione ed isomerizzazione.

L'acido retinoico sembra partecipare alla maturazione embrionale ed alla differenziazione di alcune linee cellulari. I recettori per l'acido retinoico fanno parte di una famiglia di recettori nucleari che comprende anche quelli per la vitamina D. L'acido retinoico penetrato nella cellula viene portato al recettore tramite specifiche proteine cellulari di trasporto ed, una volta legatosi, determina regolazione dell'espressione di alcuni geni.

Un altro derivato del retinolo biologicamente attivo è il retinol-fosfato. Pare che esso agisca come donatore di zuccheri nella formazione delle glicoproteine.

I carotenoidi presentano diverse azioni biologiche. Alcuni di essi sono provitamine, specie il  $\beta$ -carotene, altri (specie luteina e zeaxantina) sembrano importanti per una buona funzionalità della macula della retina, ed altri ancora agiscono da composti antiossidanti.

## VITAMINA E

Esistono, in natura, otto composti, derivati del 6-cromanolo con quattro gruppi metilici legati all'anello aromatico e con una catena laterale isoprenoide a 16 atomi di carbonio, satura od insatura, in posizione 2, dotati di struttura chimica comune, aventi l'attività biologica della vitamina E.

A seconda della presenza di una catena satura od insatura, questi composti vengono divisi in due gruppi: i tocoferoli ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) ed i tocotrienoli ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Quest'ultimi, infatti, presentano tre doppi legami sulla catena isoprenoide. La disposizione dei gruppi metilici permette di distinguere i singoli composti delle due classi.

I tocoferoli presentano tre centri di chiralità (su C2, C4 e C8) ed i tocotrienoli uno solo (C2). Il tocoferolo naturale, usato come termine di confronto con per la valutazione dell'attività biologica delle altre sostanze essendo il più attivo, presenta i tre atomi chirali nella conformazione R (per cui viene detto anche RRR-tocoferolo).

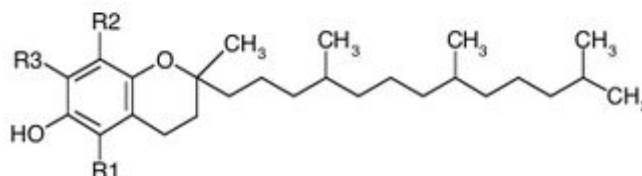
I tocoferoli sono composti oleosi, insolubili in acqua e solubili nei solventi apolari. Sono facilmente degradati dall'ossigeno e dai raggi UV e sono abbastanza resistenti al calore.

L'assorbimento della vitamina E è conosciuto bene solo per quel che riguarda i tocoferoli. Essi vengono assorbiti a livello dell'intestino tenue previa precedente idrolisi, qualora presenti sotto forma di esteri. La buona funzionalità delle vie di idrolisi ed assorbimento dei lipidi sono essenziali anche per i tocoferoli in quanto essi vengono inclusi in micelle formate dagli acidi biliari e dai prodotti dell'idrolisi lipidica avvenuta per azione del succo pancreatico.

Generalmente l'assorbimento dei tocoferoli varia tra il 20 ed il 40% di quello assunto con i cibi.

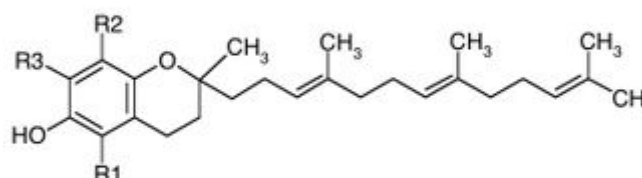
I tocoferoli vengono assorbiti dagli enterociti e vengono poi rilasciati, inglobati nei chilomicroni, nella circolazione linfatica e da lì rilasciati in quella sistemica. Nel flusso ematico, essi vengono trasportati inclusi nelle lipoproteine.

Nel fegato viene attuata una selezione preferenziale del RRR-tocoferolo che viene incorporato nelle lipoproteine epatiche mentre gli altri composti con azione vitaminica simile non vengono accettati. Questo processo avviene grazie ad una specifica proteina legante l'a-tocoferolo (a-



Struttura di base dei Tocoferoli

	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>
$\alpha$ -Tocoferolo (5,7,8-Trimetiltocolo)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
$\beta$ -Tocoferolo (5,8-Dimetiltocolo)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
$\gamma$ -Tocoferolo (7,8-Dimetiltocolo)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ -Tocoferolo (8-Metiltocolo)	H	H	CH <sub>3</sub>



Struttura di base dei Tocotrienoli

	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>
$\alpha$ -Tocotrienolo (5,7,8-Trimetiltocotrienolo)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
$\beta$ -Tocotrienolo (5,8-Dimetiltocotrienolo)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
$\gamma$ -Tocotrienolo (7,8-Dimetiltocotrienolo)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ -Tocotrienolo (8-Metiltocotrienolo)	H	H	CH <sub>3</sub>

tocopherol binding protein: a TBP) che lo lega, lo trasporta agli scompartimenti cellulari e ne permette l'inclusione nelle lipoproteine.

La maggior parte della vitamina E plasmatica viene rinvenuta nelle lipoproteine a bassa densità (LDL) ma se ne trova anche a livello delle VLDL e delle lipoproteine ad alta densità (HDL). La vitamina viene scambiata tra le diverse lipoproteine ma è anche ceduta agli eritrociti ed a vari tessuti (specialmente adiposo e muscolare) tramite l'azione di lipasi che, scindendo i trigliceridi, permettono anche la liberazione del tocoferolo.

Il metabolismo del tocoferolo è assai lento ed esso viene eliminato nelle feci, sotto forma di  $\alpha$ -tocoferylidrochinone e  $\alpha$ -tocoidrochinone, e nelle urine sotto forma di acido tocoferonico, tutti composti che vengono coniugati con acido glucuronico.

Non sono ancora del tutto chiari le azioni ed i meccanismi con cui la vitamina E agisce nell'organismo.

La vitamina ha un ruolo importante, quale fattore antiossidante, nella prevenzione dell'ossidazione degli acidi grassi poliinsaturi, evento chiave nello sviluppo del processo di perossidazione lipidica. Tale evento, scatenato dall'azione di radicali liberi, si sviluppa attraverso delle reazioni a catena che continuano il processo. La vitamina E è in grado di bloccare questo fenomeno donando un elettrone ai radicali perossilipidici, rendendoli in tal modo meno reattivi e bloccando di fatto la perossidazione lipidica. Tale reazione redox trasforma la vitamina E in un radicale  $\alpha$ -tocoferosilico che è piuttosto stabile, grazie allo sviluppo di fenomeni di risonanza, e che può reagire con la vitamina C o con il glutazione o con il coenzima Q10 per riformare l' $\alpha$ -tocofero.

Poiché lo sviluppo della perossidazione lipidica può determinare profonde alterazioni delle membrane cellulari, si comprende il motivo per cui alla vitamina E è riconosciuto un ruolo importante nel mantenere tali strutture indenni. Ciò è verificato anche dal fatto che gli eritrociti, che sono particolarmente sottoposti a stress ossidativo, risentono abbastanza presto di stati carenziali di vitamina E divenendo più sensibili all'emolisi.

La vitamina E, inoltre, sembra regolare l'attività della lipoossigenasi e della cicloossigenasi. Tali enzimi sono coinvolti nella formazione di prostanoidei, composti capaci di mediare i fenomeni d'aggregazione piastrinica i quali vengono accentuati dalla mancanza della vitamina. Si sospetta, inoltre, che la vitamina E possa regolare l'attività della protein-chinasi C e stabilizzare le membrane cellulari per suo diretto inserimento in tali strutture.

Poco chiaro è l'effetto sul colesterolo e sul cuore. Sebbene sugli animali l'uso di tale composto si sia rivelato utile nel prevenire i danni cardiovascolari, gli studi clinici sull'uomo hanno fornito risultati dubbi. Un recente meta-analisi ha addirittura concluso che l'uso di alte dosi di vitamina E determinerebbe un aumento della mortalità.

La **vitamina D** è una vitamina liposolubile che si presenta sotto due forme principali dall'attività biologica molto simile: il **colecalfiferolo** (D<sub>3</sub>), derivante dal colesterolo e sintetizzato negli organismi animali, e l'**ergocalciferolo** (D<sub>2</sub>), di provenienza vegetale (ergosterolo).

Gli studi strutturali hanno permesso di identificare le due forme della vitamina D e che l'ergocalciferolo viene formato quando i raggi ultravioletti colpiscono la sua forma provitaminica di origine vegetale, l'ergosterolo, mentre il colecalfiferolo si produce, come detto precedentemente, dall'irradiazione del 7-deidrocolesterolo.

L'assorbimento della vitamina D segue gli analoghi processi cui le altre vitamine liposolubili sono sottoposte. Essa, infatti, viene inglobata nelle micelle formate dall'incontro dei lipidi idrolizzati con la bile, entra nell'epitelio intestinale dove viene incorporato nei chilomicroni i quali entrano nella

circolazione linfatica. In vari tessuti il colecalciferolo subisce una reazione di idrossilazione con formazione di 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D] il quale passa nella circolazione generale e si lega ad una proteina trasportatrice specifica (vitamin D binding protein, DBP). Arrivato nel rene, il 25 (OH)D può subire due diverse reazioni di idrossilazione, catalizzate da differenti idrossilasi (la 1-idrossilasi e la 24-idrossilasi), che danno origine, rispettivamente, all'1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)D], la componente attiva, ed al 24,25-diidrossicolecalciferolo [24,25(OH)D], una forma inattiva. A livello della cute si forma l'altra forma attiva della vitamina D, l'ergocalciferolo, tramite trasformazione dell'ergosterolo. I raggi ultravioletti favoriscono la conversione del 7-deidrocolesterolo che può dare origine al colecalciferolo ma anche a due prodotti inattivi: il lumisterolo ed il tachisterolo.

La quantità di D3 e D2 prodotti dipende dalle radiazioni ultraviolette (sono più efficaci quelle comprese tra 290 e 315 nm), dalla superficie cutanea esposta, dal suo spessore e pigmentazione e dalla durata della permanenza alla luce.

Nei mesi estivi la sovrapproduzione di vitamina D ne consente l'accumulo, così che la si possa avere a disposizione anche durante il periodo invernale.

La vitamina D favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio ed i processi di mineralizzazione dell'osso ed anche di differenziazione di alcune linee cellulari e in alcune funzioni neuromuscolari (anche se questi due ultimi punti devono ancora essere chiariti). Il funzionamento dell' 1,25(OH)D è alquanto anomalo per una vitamina in quanto agisce secondo le caratteristiche proprie degli ormoni steroidei: entra nella cellula e si va a legare ad un recettore nucleare che va a stimolare la produzione di varie proteine, specie trasportatori del calcio.

La regolazione dei livelli di calcio e fosforo nell'organismo avviene insieme all'azione di due importanti ormoni: la calcitonina ed il paratormone. La calcitonina ha azioni opposte a quelle della vitamina D, favorendo l'eliminazione urinaria e la deposizione di calcio nelle ossa. Ciò si traduce in una diminuzione dei livelli plasmatici di calcio. Il paratormone, invece, inibisce il riassorbimento renale dei fosfati, aumenta quello del calcio e stimola il rene a produrre 24,25(OH)D. A livello dell'osso, esso promuove il rilascio di calcio.

La produzione di questi ormoni e di vitamina D è strettamente dipendente dalla concentrazione plasmatica di calcio: una condizione di ipocalcemia stimola la produzione di paratormone e di 24,25(OH)D. Un aumento del calcio plasmatico, invece, favorisce la sintesi di calcitonina.

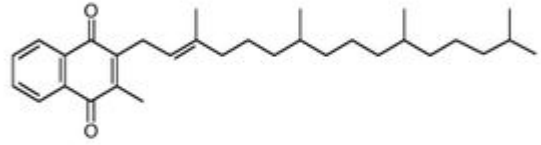
Il delicato equilibrio che si viene a creare determina una buona regolazione dei processi di mineralizzazione.

Sembra, infine, che la vitamina D possa promuovere la differenziazione dei cheratinociti dell'epidermide e degli osteoclasti ossei e, forse, detiene anche un'azione antiproliferativa.

Per **vitamina K** s'intende una serie di composti che derivano dal 2-metil-1,4-naftochinone. Il nome di vitamina K deriva dal nome *Koagulation vitamin* con cui fu nominato uno di questi fattori allorché venne identificato nel 1926. Negli anni successivi tale composto risultò essenziale nel mantenere i livelli di alcuni fattori della coagulazione. Negli anni dopo, vennero identificati altri derivati dotati anch'essi della stessa azione biologica. Nel 1974 venne scoperto il meccanismo di funzionamento della vitamina K.

Le vitamine K vengono suddivise in tre gruppi:

- Vitamina K1 o **fillochinone** (2-metil-3-fetil-1,4-naftochinone) di origine vegetale e che costituisce la forma più presente nella dieta,
- Vitamina K2 o menachinoni di origine batterica (i menachinoni differiscono per il numero di unità isopreniche che si trovano nella catena laterale),
- Vitamina K3 o menadione, liposolubile, di origine sintetica ed il suo derivato bisolfidico, idrosolubile.



Le diverse forme della vitamina K vengono assorbite in tratti differenti dell'intestino.

La vitamina K1 viene assorbita a livello dell'ileo con un meccanismo energia-dipendente mentre i menachinoni pare che vengano assorbiti nel colon. In entrambi i casi il corretto assorbimento dipende dalla normalità delle funzioni biliare e pancreatica e viene favorito dalla presenza di grassi. Successivamente la vitamina K viene inserita nei chilomicroni e da qui passata alle VLDL ed alle lipoproteine a bassa densità (LDL) da cui viene ceduta ai tessuti.

La vitamina K viene immagazzinata assai poco e per di più presenta un tempo di emivita di circa 17 ore, il che ne rende necessario un continuo apporto ottenuto dalla dieta e dai batteri sintetizzatori che si trovano nell'intestino.

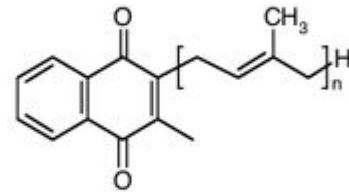
La vitamina K2 e la K1 vengono sottoposte, poi, a β-ossidazione ed escrete con le urine come tali o coniugate con acido glucuronico. Il menadione viene eliminato con le urine agganciato ad un gruppo solfato, fosfato o glucuronide.

La vitamina K agisce come coenzima di una carbossilasi che determina carbossilazione di residui di acido glutammico per formare l'amminoacido acido γ-carbossiglutammico (Gla).

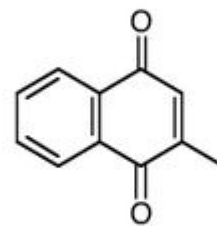
Ciò fa sì che possano venir rese attive alcune proteine:

- la protrombina ed i fattori VII, IX ed X della coagulazione,
- le proteine C, M, S, Z plasmatiche,
- l'osteocalcina e la proteina Gla della matrice a livello dell'osso.

Struttura del fillochinone



Struttura dei menachinoni



Struttura del menadione

In particolare, i due residui carbossilici che si trovano nel Gla, che in condizioni fisiologiche sono ionizzati, sono in grado di legare il Ca<sup>2+</sup> o due molecole di Gla di una stessa proteina.

La forma attiva della vitamina K è l'idrochinone (KH<sub>2</sub>), ottenuto da una reazione di riduzione catalizzata da una riduttasi dipendente da NADPH e da gruppi sulfidrilici. Durante la reazione di

carbossilazione per generare Gla, l'idrochinone viene trasformato in epossido, il quale, ad opera di una epossido riduttasi, viene convertito in vitamina K.

Alcuni farmaci anticoagulanti (come il warfarin) svolgono la loro azione andando ad inibire le riduttasi, bloccando la formazione di vitamina K<sub>2</sub> e determinando una diminuzione di alcuni fattori della coagulazione.