

VITAMINE

## Vitamins

---

**Vitamins are micronutrients, required in very small (trace) amounts in our daily diet.**

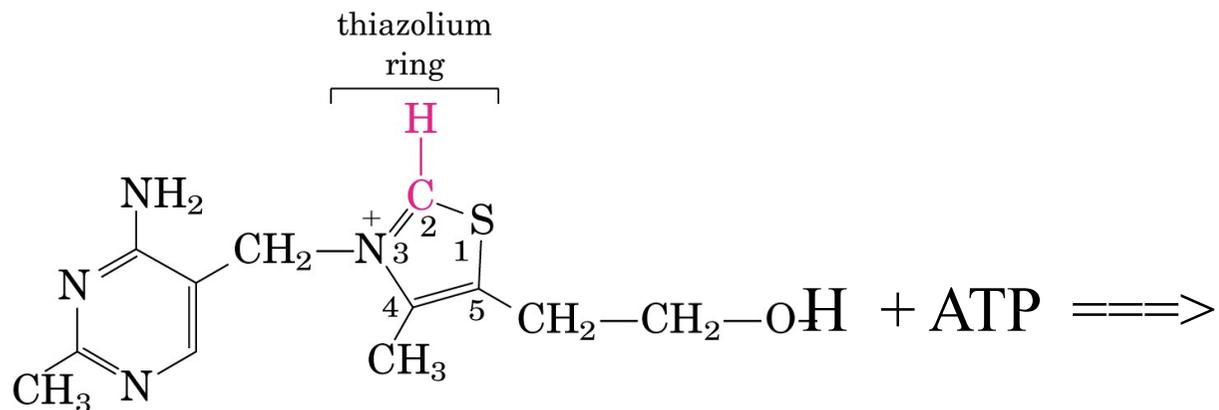
**Vitamins are organic molecules essential for normal growth and development in humans; they are either water-soluble or fat-soluble compounds.**

**Vitamins and their derivatives often serve as coenzymes (cofactors), interacting either covalently or non-covalently with proteins; they may also function as hormones and antioxidants.**

## Water-soluble Vitamins

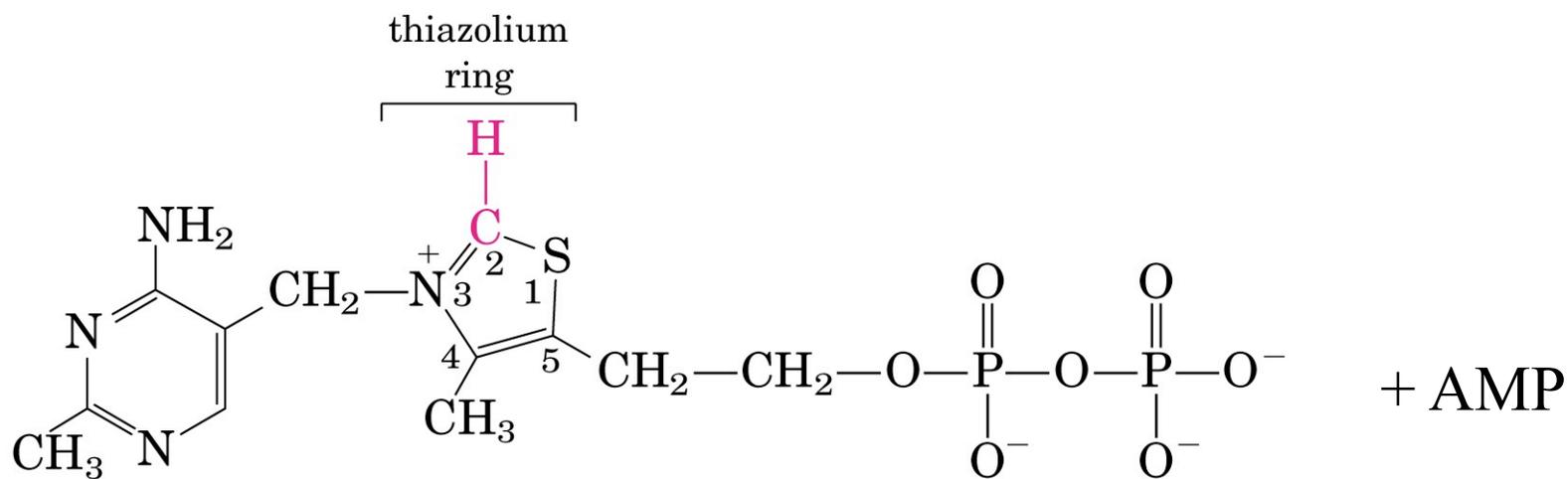
dietary form	coenzyme form(s)
thiamine	thiamine pyrophosphate (TPP)
riboflavin	flavin mononucleotide (FMN), flavin adenine dinucleotide (FAD)
niacin	nicotinamide adenine dinucleotide (NAD <sup>+</sup> ), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP <sup>+</sup> )
pyridoxine (B <sub>6</sub> )	pyridoxal phosphate
biotin	biotinyl-lysine residue on enzyme
folate	tetrahydrofolate (THF)
cobalamin (B <sub>12</sub> )	methylcobalamin, 5'-deoxyadenosylcobalamin
ascorbate (C)	ascorbate
pantothenic acid	coenzyme A, 4-phosphopantetheinyl- serine residue on enzyme

# VITAMINA B1



Thiamine

(a)



Thiamine pyrophosphate (TPP)

(a)

La TPP partecipa a reazioni di rottura di legami adiacenti a gruppi carbonilici:

- decarbossilazione di  $\alpha$ -chetoacidi
- riarrangiamenti chimici nei quali un gruppo acetaldeidico attivato viene trasferito da un atomo di carbonio ad un altro.

TABLE 14-1		Some TPP-Dependent Reactions	
Enzyme	Pathway(s)	Bond cleaved	Bond formed
Pyruvate decarboxylase	Ethanol fermentation	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{C} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{H} \end{array}$
Pyruvate dehydrogenase $\alpha$ -Ketoglutarate dehydrogenase	Synthesis of acetyl-CoA Citric acid cycle	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{C} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2-\text{C} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{S-CoA} \end{array}$
Transketolase	Carbon-assimilation reactions Pentose phosphate pathway	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad   \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{C}-\text{R}^4 \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad   \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{C}-\text{R}^5 \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{H} \end{array}$

Table 14-1

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company



## Fonti alimentari di Vitamina B1

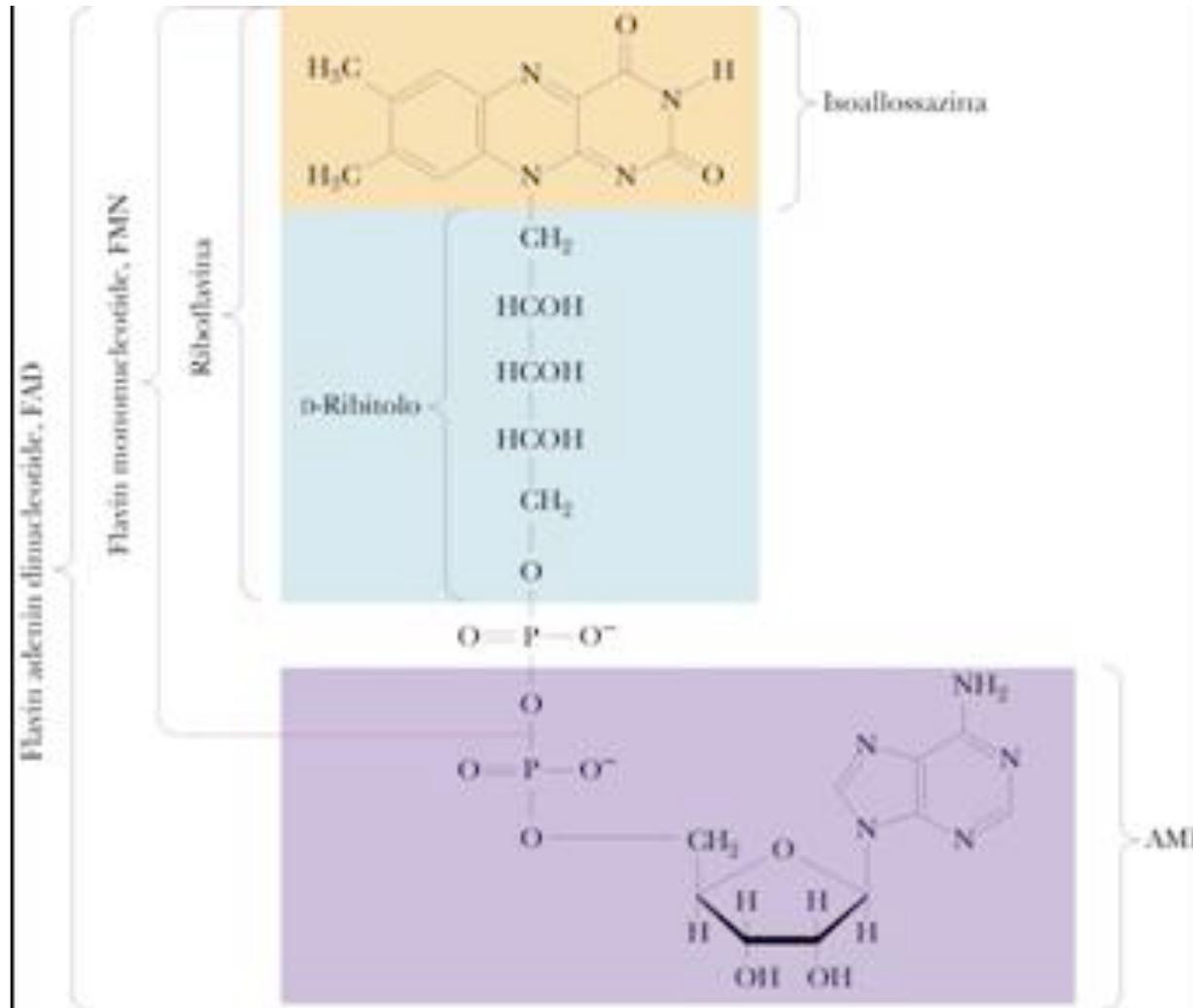
La tiamina si ritrova sia negli alimenti di origine animale e vegetale. In genere negli alimenti vegetali si trova per lo più in forma libera mentre in quelli animali si trova anche in quella fosforilata sia a mono che a difosfato. Particolarmente ricchi di tale vitamina sono i legumi ed il germe ed il pericarpo dei cereali. Negli alimenti animali le maggiori concentrazioni sono nel fegato, nel rene, nel cervello e nell'intestino. Un'altra fonte importante di tiamina è inoltre il lievito di birra.

## Effetti prodotti da carenza di Vitamina B1

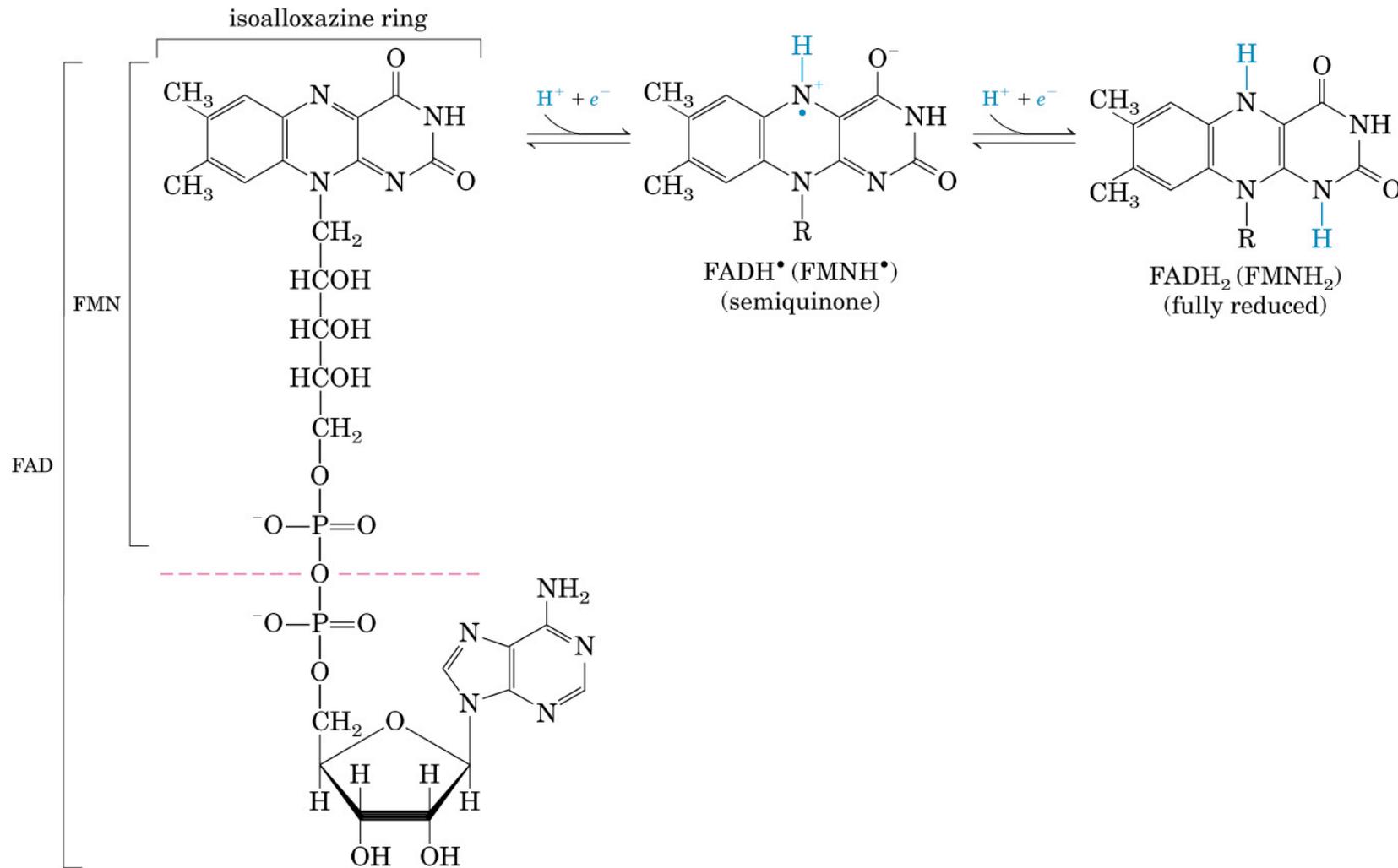
La tiamina è poco immagazzinata nell'organismo, per cui la sua mancanza nella dieta dà problemi metabolici, in particolare a livello del metabolismo dei carboidrati, già pochi giorni dopo. Si rivela, in particolare, aumento plasmatico degli  $\alpha$ -chetoacidi (acido piruvico e lattico) ed abbassamento dell'attività transchetolasica degli eritrociti (quest'ultimo parametro viene usato per valutare lo stato nutrizionale di tiamina).

La carenza cronica di tiamina provoca alterazioni del sistema nervoso accompagnate anche da problemi cardiovascolari e gastrointestinali che vanno sotto il nome di beri-beri (problema ancora presente in alcune popolazioni dell'Asia Orientale facenti uso di riso brillato). Altre sindromi da carenza di tiamina, particolarmente diffuse tra gli alcolisti, in quanto l'assunzione di alcool fa diminuire l'assorbimento di questa vitamina, sono la Sindrome di Wernicke e quella di Korsakoff..

# VITAMINA B2 -RIBOFLAVINA



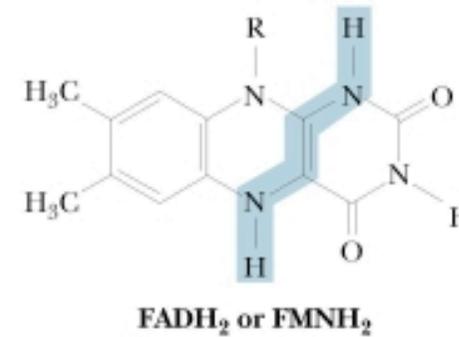
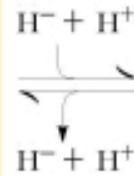
# Flavin Adenin Dinucleotide (FAD) e Flavin Adenin Mononucleotide (FMN)



Flavin adenine dinucleotide (FAD) and  
flavin mononucleotide (FMN)

# COENZIMI FAD-FMN

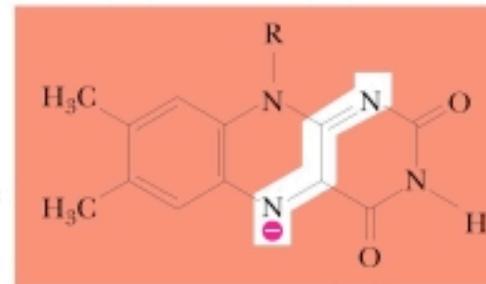
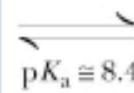
Forma ossidata  
 $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$  (giallo)



Forma ridotta  
 (incolore)



Forma semichinonica  
 $\lambda_{\text{max}} = 570 \text{ nm}$  (blu)



Forma semichinonica  
 anionica  $\lambda_{\text{max}} = 490 \text{ nm}$  (rosso)

## Fonti alimentari di Vitamina B2

La riboflavina, in natura, è abbondantemente presente. Si trova nelle verdure, nel lievito e soprattutto nel latte, nel fegato, nel cuore, nel rene e nell'albume dell'uovo. Nelle verdure il contenuto della vitamina è presente soprattutto nelle parti a crescita attiva e diminuisce allorché la pianta smette di crescere. Anche nel latte la quantità di riboflavina può essere variabile a seconda del tipo di alimentazione degli animali produttori. Nei tessuti dei mammiferi la vitamina è presente nella forma coenzimatica.

## Carenza di Vitamina B2

La riboflavina è coinvolta in moltissime reazioni metaboliche che possono riguardare anche altre vitamine. Ciò significa che uno stato carenziale di riboflavina può portare ad uno stato pluricarenziale di altre vitamine. In corso di carenza di riboflavina si rilevano tra l'altro: alterazioni mitocondriali, inibizione della conversione della vitamina B6 nelle sue forme coenzimatiche (con conseguente pellagra), aumento della perossidazione lipidica, anemia da carenza di ferro, aumento della sintesi di glutatione e conseguente diminuzione degli aminoacidi coinvolti in questo processo.

A livello macroscopico si rileva arresto della crescita e comparsa di una sindrome simile alla pellagra caratterizzata da lesioni delle mucose e dell'epitelio dell'occhio (vascolarizzazione bilaterale della cornea, congiuntivite ed opacità), dell'apparato gastrointestinale e delle zone di passaggio tra cute e mucose (caratteristica è la stomatite angolare).

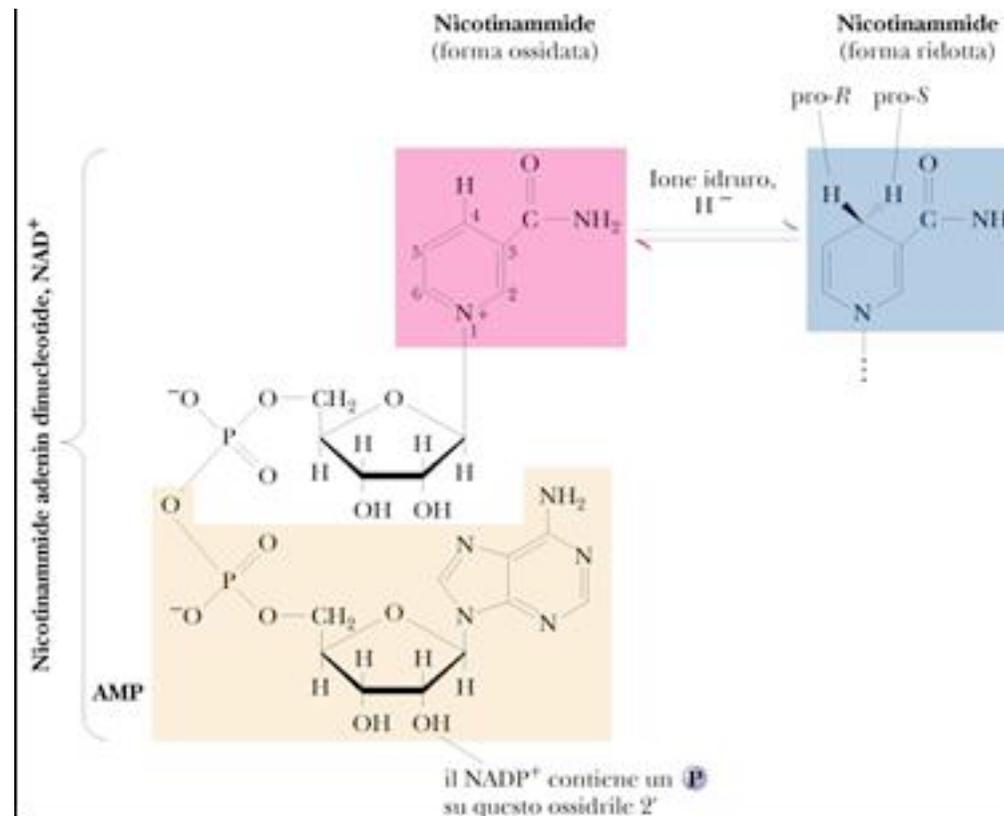
Si ha dolore e/o bruciore alle labbra, alla lingua od alla bocca e difficoltà a deglutire e masticare, pallore, formazione di screpolature e ragadi dolorose, dermatite seborroica. Si può anche avere lacrimazione, bruciore e prurito oculari e diminuzione dell'acutezza visiva.

# Vitamina B3 -NIACINA

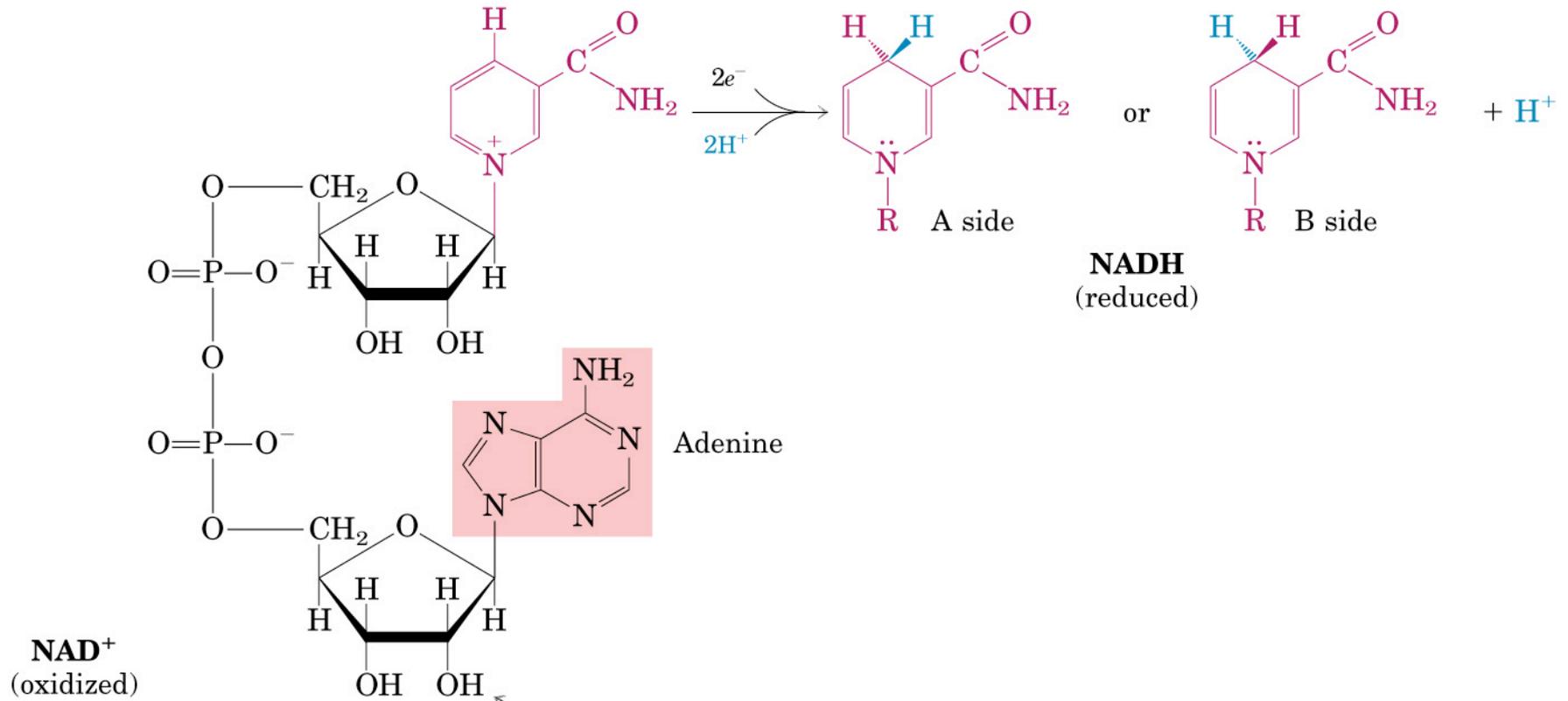
Acido nicotinic e Nicotinammide

Biosintesi da triptofano

Dieta povera==>Pellagra (Dermatite-Diarrea-Demenza)



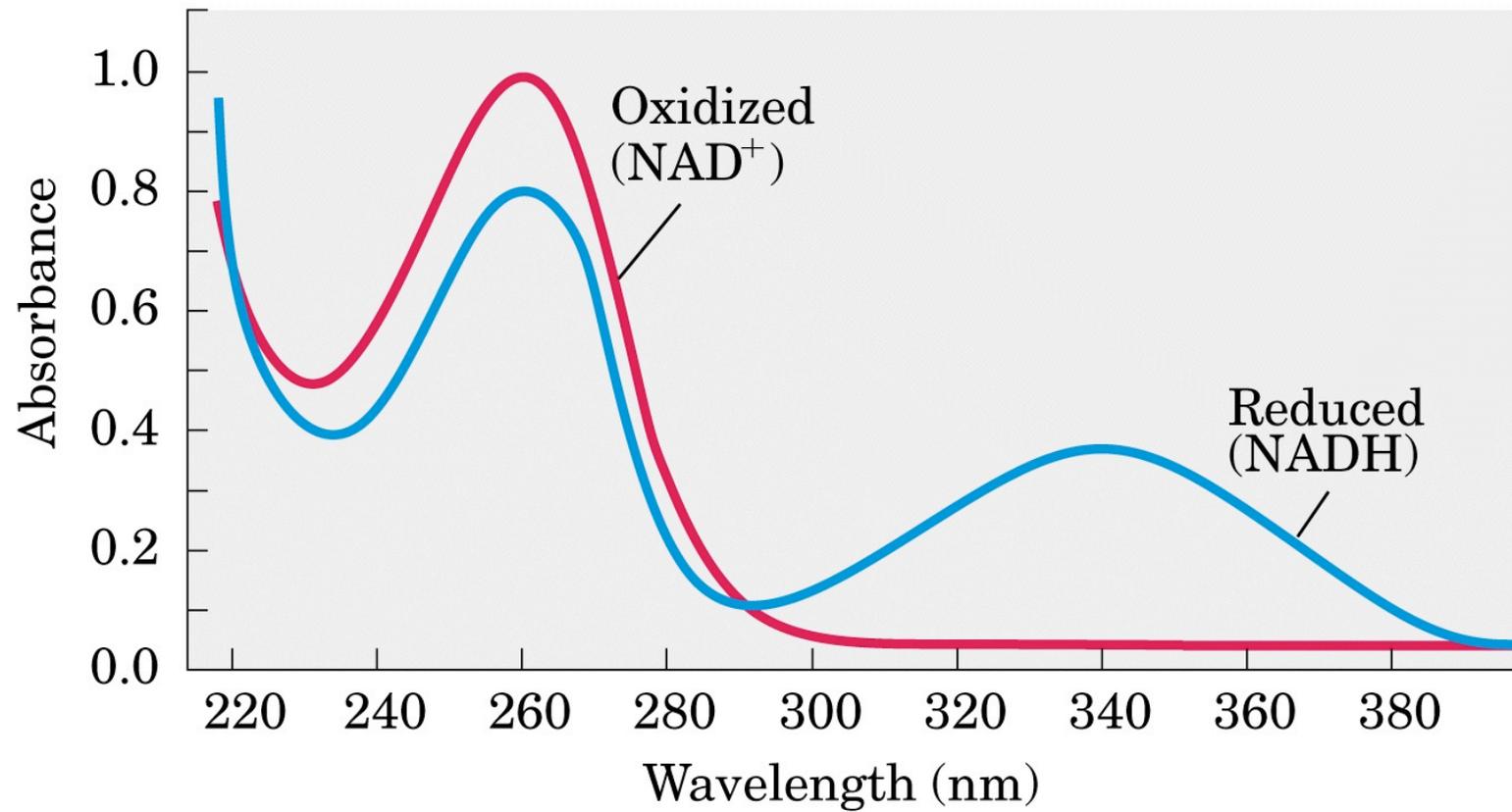
# NAD e NADP



In NADP<sup>+</sup> this hydroxyl group is esterified with phosphate.

(a)

## Spettri di assorbimento UV di $\text{NAD}^+$ e $\text{NADH}$



**(b)**

## Fonti alimentari di vitamina B3

In genere le fonti alimentari vegetali presentano una maggior quantità di acido nicotinico mentre quelle animali hanno più nicotinammide. Sono composti resistenti alla cottura, fatto salvo che possono facilmente disperdersi nel liquido di cottura. Di vitamina PP abbondano il lievito di birra e le carni. Al contrario, frutta, verdura e uova ne presentano basse quantità. Anche i cereali ne presentano buoni livelli.

## Carenza di vitamina B3

La carenza di vitamina PP si verifica in persone che assumono insufficienti quantitativi di essa e di triptofano. La manifestazione di tale insufficiente apporto va sotto il nome di pellagra. In genere tale patologia inizia con problemi all'apparato gastrointestinale cui poi si aggiunge una dermatite fotosensibilizzante. Si hanno anche disturbi mentali con stanchezza, depressione e disturbi della memoria.

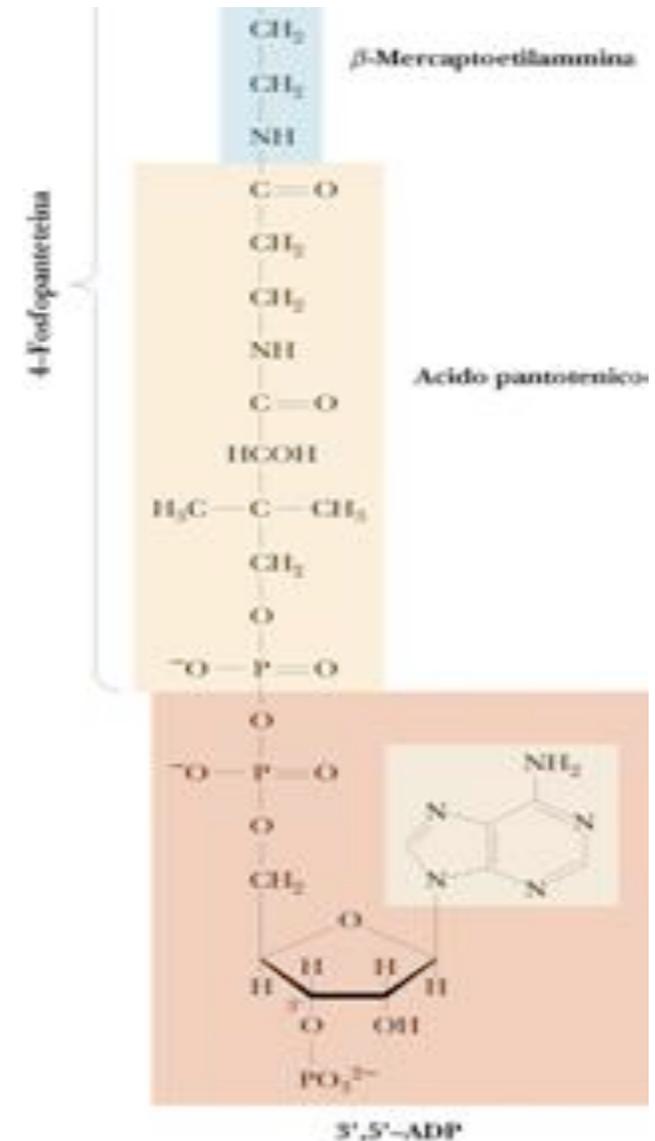
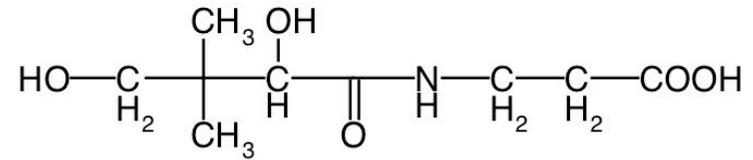
# ACIDO PANTOTENICO

L'acido pantotenico (vitamina B5 o vitamina W) deriva dalla fusione, tramite legame carboamidico, di una molecola di  $\beta$ -alanina con una molecola di acido pantoico.

La forma chirale attiva è solamente quella destrogira.

L'acido pantotenico è instabile al calore, alle basi ed agli acidi ed è solubile in acqua.

È un componente dei  
Trasportatori di acili  
CoA  
ACP



## **Fonti alimentari di Vitamina B5**

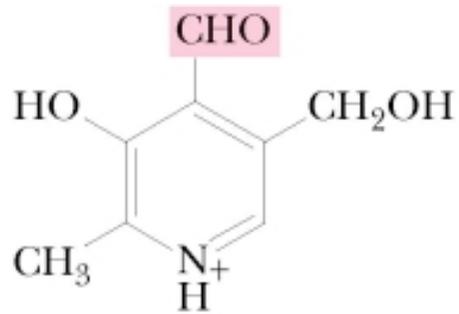
L'acido pantotenico sembra essere ubiquitario. Si trova, in particolare, nel fegato , nei fegatelli di pollo e manzo, nel lievito di birra, crusca di frumento, semi di sesamo, pappa reale. In minor misura: semi di girasole, soia, uova, piselli secchi, melassa grezza, farina integrale di grano saraceno e nei legumi, soprattutto come CoA e fosfopanteteina (85%).

## **Carenza di Vitamina B5**

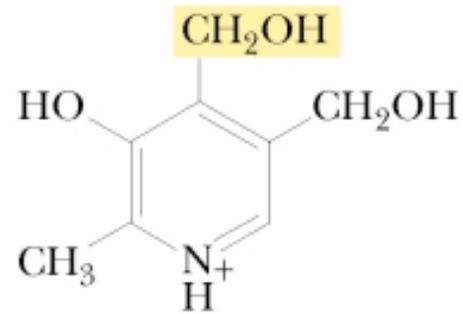
Data la grande diffusione dell'acido pantotenico in natura, non è possibile avere un quadro chiaro degli effetti della carenza di acido pantotenico in quanto si accompagnano a stati di denutrizione e di ipovitaminosi.

# VITAMINA B6

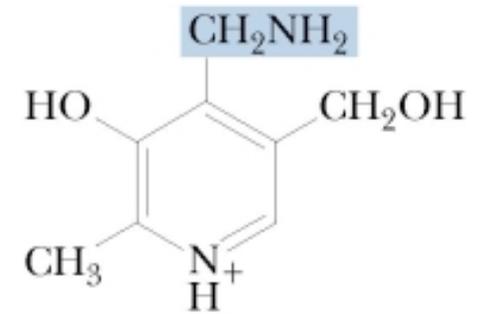
## PIRIDOSSALE-PIRIDOSSOLO-PIRIDOSSAMINA



**Piridossale**

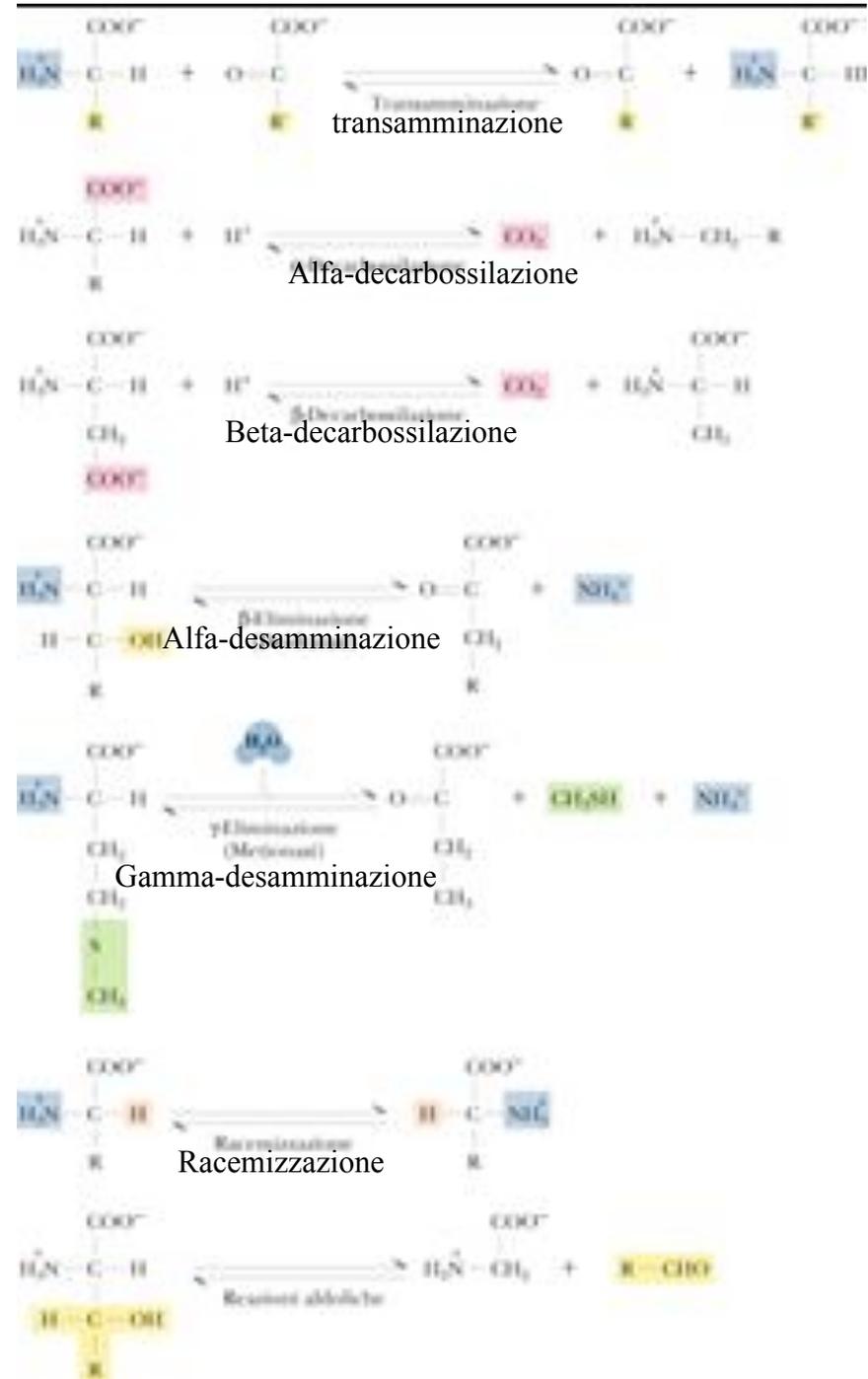


**Piridossina o  
piridossolo**



**Piridossamina**

# CLASSI DI REAZIONI CATALIZZATE DAL PIRIDOSSALFOSFATO



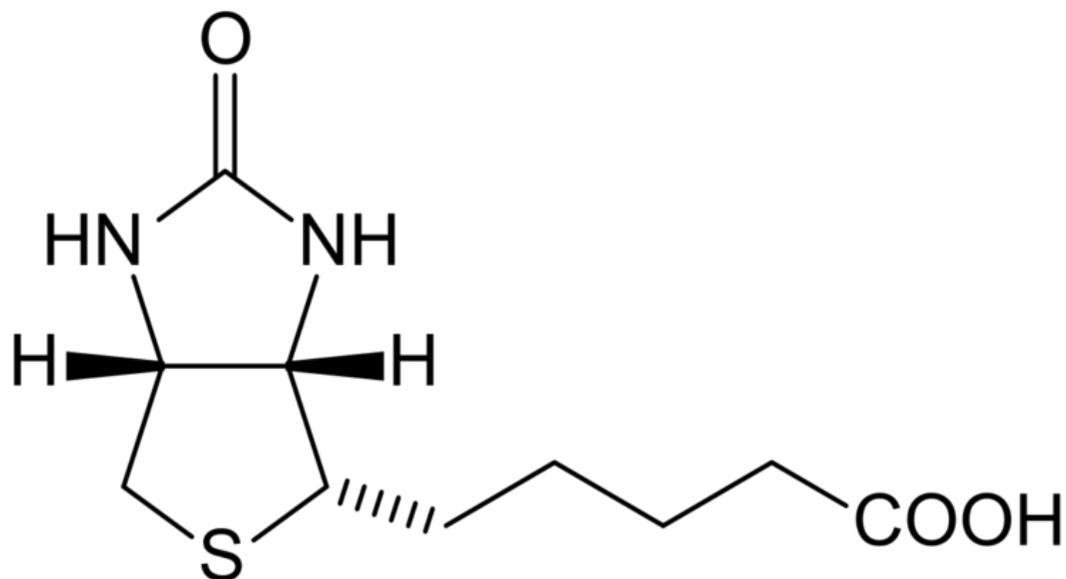
## Fonti alimentari di Vitamina B6

La vitamina B6 è presente sia nei prodotti animali che vegetali. Generalmente nei primi vi è una maggior quantità di piridossamina e piridossale fosforilati mentre nei secondi prevale la piridossina. Nei vegetali, tuttavia, vi può anche essere una quota di piridossamina glicosilata che non viene idrolizzata dagli enzimi intestinali e che per tanto è inutilizzabile.

## Carenza di Vitamina B6

La carenza di vitamina B6 è rara e sono presenti solo 15 casi al mondo[1]. Studi su volontari che hanno assunto un antagonista della vitamina, la desossipirimidina, hanno registrato la comparsa di depressione con nausea, vomito, dermatite seborroica, lesioni delle mucose, glossite e cheilosi e neuropatie periferiche. Si sono registrati anche casi di ipovitaminosi in neonati nutriti con latte in polvere sottoposto a processi di preparazione erronei. I piccoli hanno sviluppato manifestazioni neurologiche con convulsioni che sono poi scomparse a seguito dell'aggiunta della vitamina mancante[1].

## Vitamina B8- BIOTINA



E' COENZIMA IN REAZIONI  
DI CARBOSSILAZIONE/  
DECARBOSSILAZIONE NON  
OSSIDATIVE

La biotina viene utilizzata,  
nell'uomo, da quattro  
carbossilasi:

la piruvato carbossilasi, per la  
trasformazione di piruvato in  
ossalacetato (per la sintesi  
dei glucidi),

la propionil CoA carbossilasi  
per la trasformazione di  
propionil CoA in succinil CoA,  
la metilcrotonil carbossilasi,  
la acetil CoA carbossilasi per  
trasformare acetil CoA in  
malonil CoA (importante nella  
sintesi degli acidi grassi).

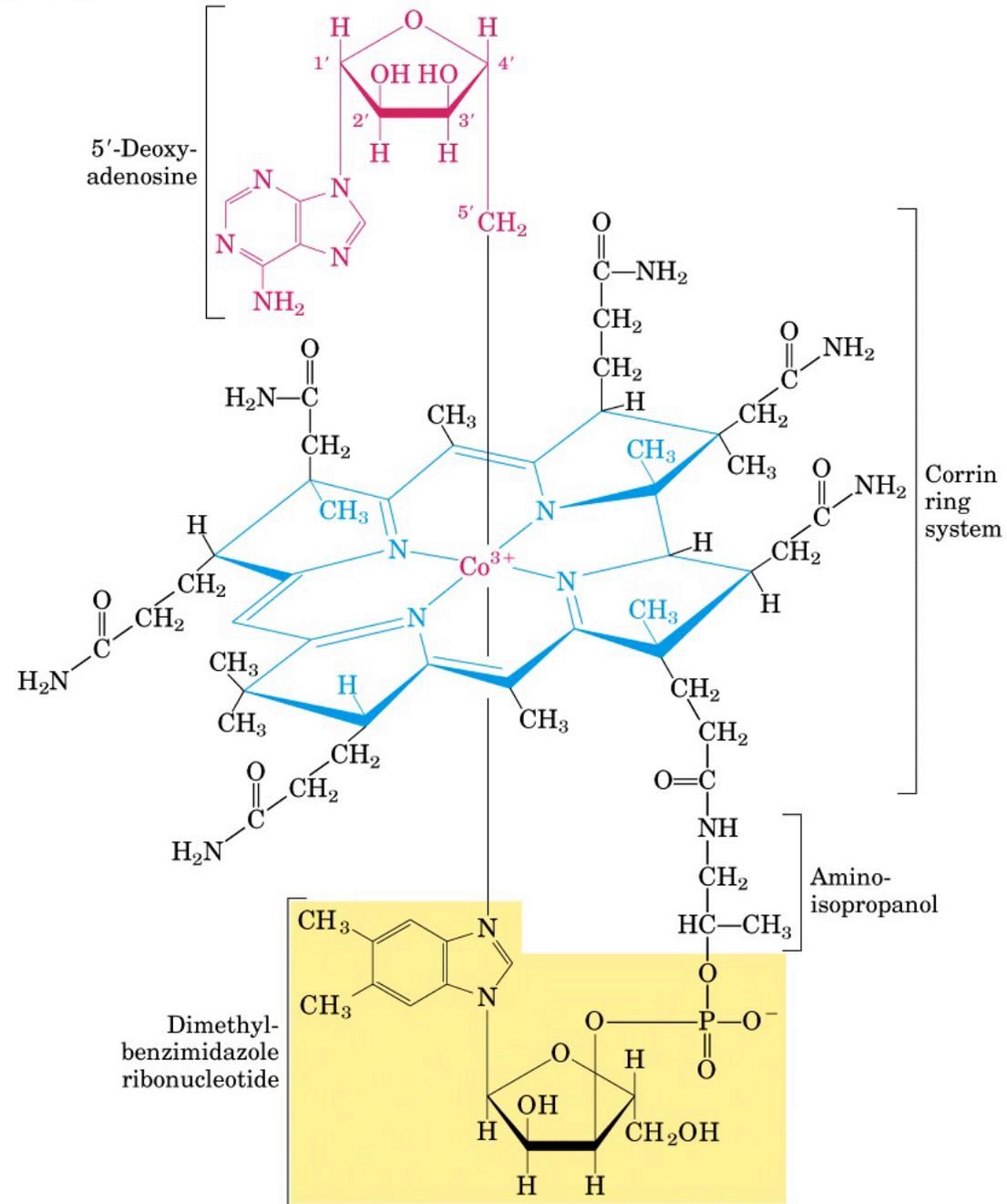
## Fonti alimentari di Biotina

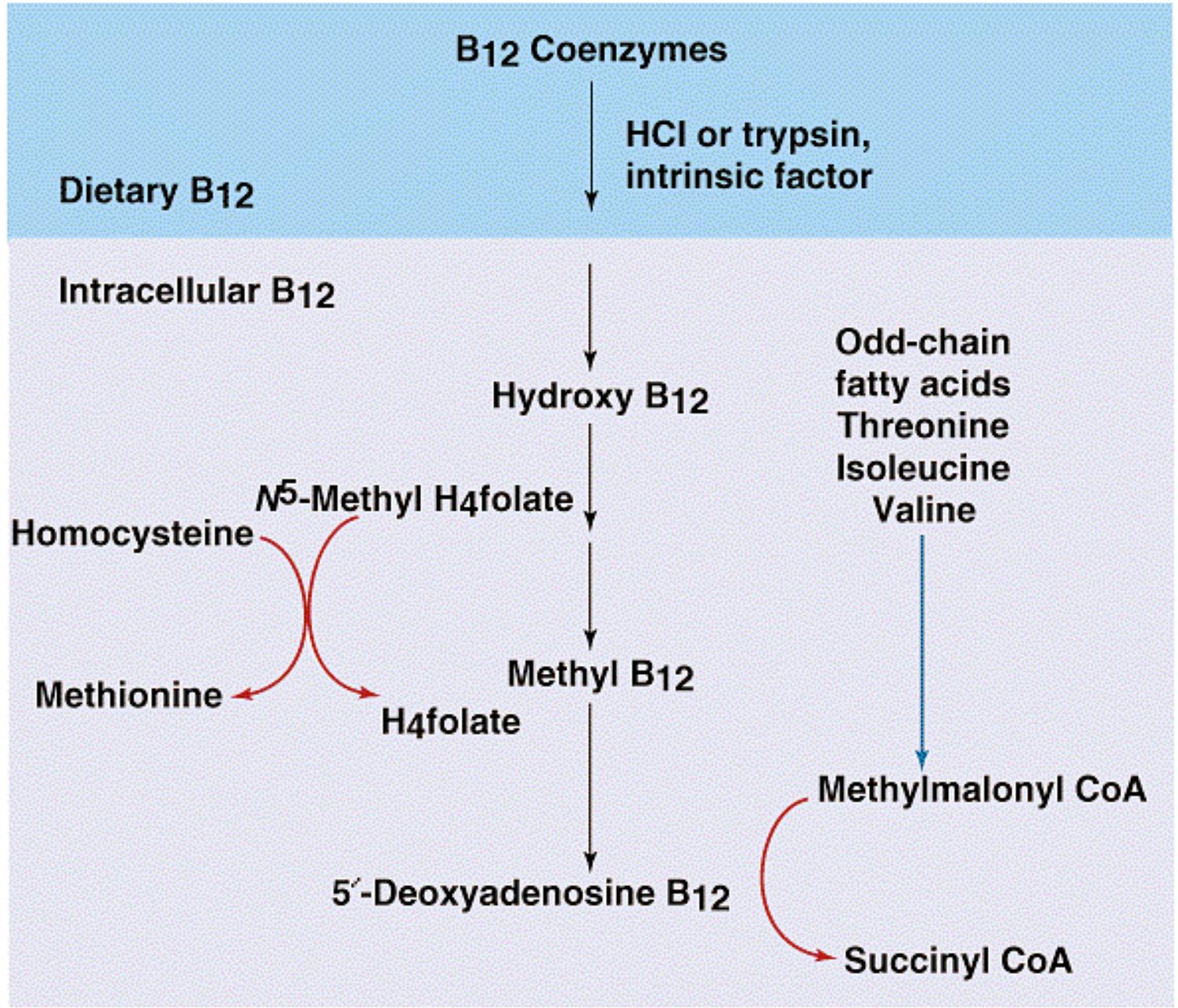
La biotina è presente sia nel regno animale che in quello vegetale. Si trova anche nel latte (umano e di mucca), nei latticini, nel tuorlo dell'uovo e nei frutti di mare. Nei vegetali soprattutto, la biotina è presente legata in maniera energica alle proteine per cui la sua biodisponibilità è più bassa. La biotina è prodotta in elevate quantità anche dai batteri intestinali.

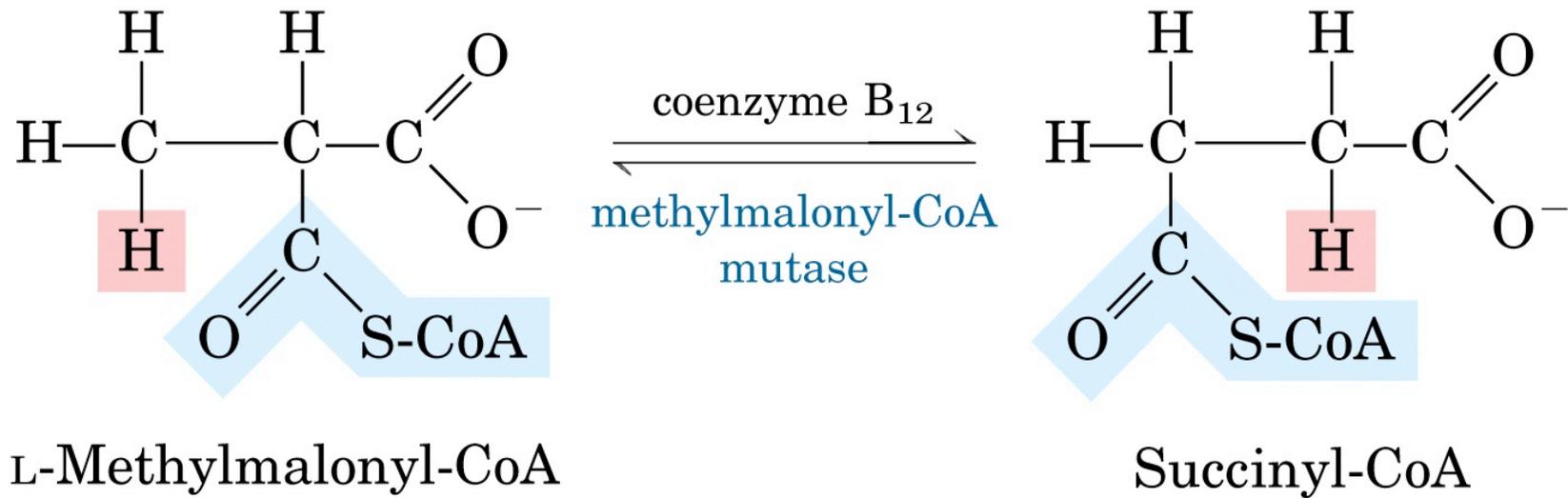
## Carenza di Biotina

Gli stati carenziali di biotina sono decisamente rari. Si possono verificare in individui che assumono grandi quantità di uova crude od alla coque (le uova cotte, invece, non hanno tale effetto in quanto la cottura denatura l'avidina). Sono stati anche descritti casi di carenza in individui nutriti solo per via parenterale. Sembra che anche la somministrazione di alte dosi di sulfamidici possa provocare carenza di biotina per l'alterazione massiccia della flora batterica che si può verificare. La carenza di biotina nell'adulto può dare origine a manifestazioni cutanee (desquamazioni).

# VITAMINA B12







(a)

## Fonti alimentari di vitamina B12

La vitamina B12 viene sintetizzata, in natura, solo da alcune specie di batteri ed in alcune alghe. Nell'intestino umano esistono batteri sintetizzanti cobalamina ma sono situati in zone dove il fattore intrinseco non arriva per cui l'assorbimento di quest'ultima è piuttosto scarso. Le fonti di vitamina B12 sono quelle soprattutto di origine animale, in particolare a livello del fegato. Gli alimenti di origine vegetale non contengono cobalamina, tranne nel caso dei semi di girasole o altri alimenti che abbiano subito una contaminazione microbica (come il Tempeh). Le alghe sono spesso contaminate da microbi per cui la loro assunzione può essere fonte di cobalamina anche se è da tenere presente che la specie spirulina, alga unicellulare molto comune, produce una forma di cobalamina non utilizzabile dall'uomo.

.

# Carenza di Vitamina B12

Stati di carenza di vitamina B12 si verificano per lo più a seguito di processi patologici interessanti le cellule parietali dello stomaco o per resezione delle parti di quest'organo che secernono fattore intrinseco (cardias e fondo). A rischio di stati carenziali sono anche le diete strettamente vegetariane per cui si consiglia di utilizzare opportuni integratori. Poiché le riserve dell'organismo di vitamina B12 sono ampie e circa l'80% di quella che viene escreta giornalmente con la bile viene riassorbita dal circolo enteroepatico, ne consegue che passa molto tempo prima che compaiano le alterazioni dovute alla carenza di cobalamina.

Il deficit di cobalamina provoca la comparsa di anemia perniziosa, malattia caratterizzata da: anemia megaloblastica e disturbi del sistema nervoso. È sempre importante, in questi casi, valutare la concentrazione di cobalamina ed acido folico in quanto anche la carenza di quest'ultimo provoca un quadro di anemia megaloblastica senza, però, interessamento nervoso. L'aggiunta di acido folico in una situazione di anemia perniziosa migliora il quadro anemico ma non ha nessun effetto sui disturbi del sistema nervoso che, anzi, continuano a peggiorare.

È stato visto che l'assunzione di alte quantità di vitamina C (>1 g) possono, col tempo, generare stati carenziali di cobalamina. Ciò avviene in quanto, in alte dosi, la vitamina C, in presenza di ferro, si può comportare da ossidante e formare radicali liberi che danneggiano la cobalamina ed il fattore intrinseco.

## Megaloblastic Anemia

---

- a specific bone marrow disorder affecting erythroid, myeloid, and/or platelet precursors, and usually producing one or more cytopenias in the peripheral blood; low hemoglobin, enlarged erythrocytes and other erythropoietic cells
  - caused by a deficiency of cobalamin or folate
  - mimicked by myelotoxic drugs or certain retroviruses
- 

In the development of folate deficiency and megaloblastic anemia, the following sequence of events occurs:

- (1) low serum folate
- (2) low erythrocyte folate
- (3) elevated serum homocysteine
- (4) low hemoglobin and macroovalocytic erythrocytes

## Biochemical Basis of Megaloblastosis

---

The transfer of the methyl group of N<sup>5</sup>-methyl-tetrahydrofolate to homocysteine in methionine synthesis requires cobalamin as a coenzyme.

The cobalamin-deficient individual "traps" folate in the N<sup>5</sup>-methyl form and becomes compromised in the use of one-carbon derivatives of tetrahydrofolate for metabolic reactions. One particularly sensitive reaction is a diminished synthesis of pyrimidine nucleotide dTMP.

Major consequences of folate and/or cobalamin deficiency in proliferating cells are abnormal DNA structure (elongated chromosomes, increased fragility, and reduced methylation) and perturbation of cell cycle (arrest in S phase).

## Consequences of Vitamin Deficiency (1)

---

### folate

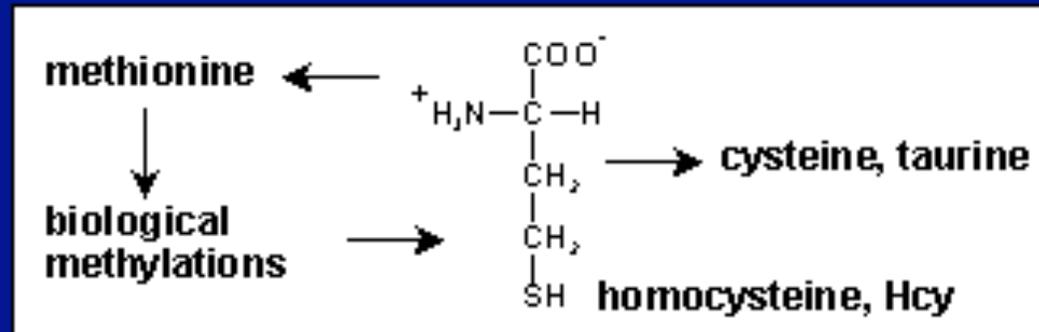
- (1) megaloblastic anemia (may be due to insufficient methionine or cobalamin in tissues)
- (2) neural tube defects (during fetal development)
- (3) homocysteinemia

### cobalamin

- (1) pernicious anemia (chronic atrophic gastritis).  
This is usually attributed to a lack of or reduced secretion of intrinsic factor, a stomach protein needed for B<sub>12</sub> absorption. It may also be secondary to other intestinal diseases (e.g., tropical sprue).
- (2) megaloblastic anemia
- (3) neuropathy (axon degeneration in peripheral and central nervous systems)

## Consequences of Vitamin Deficiency (2)

### Plasma homocysteine and vascular disease



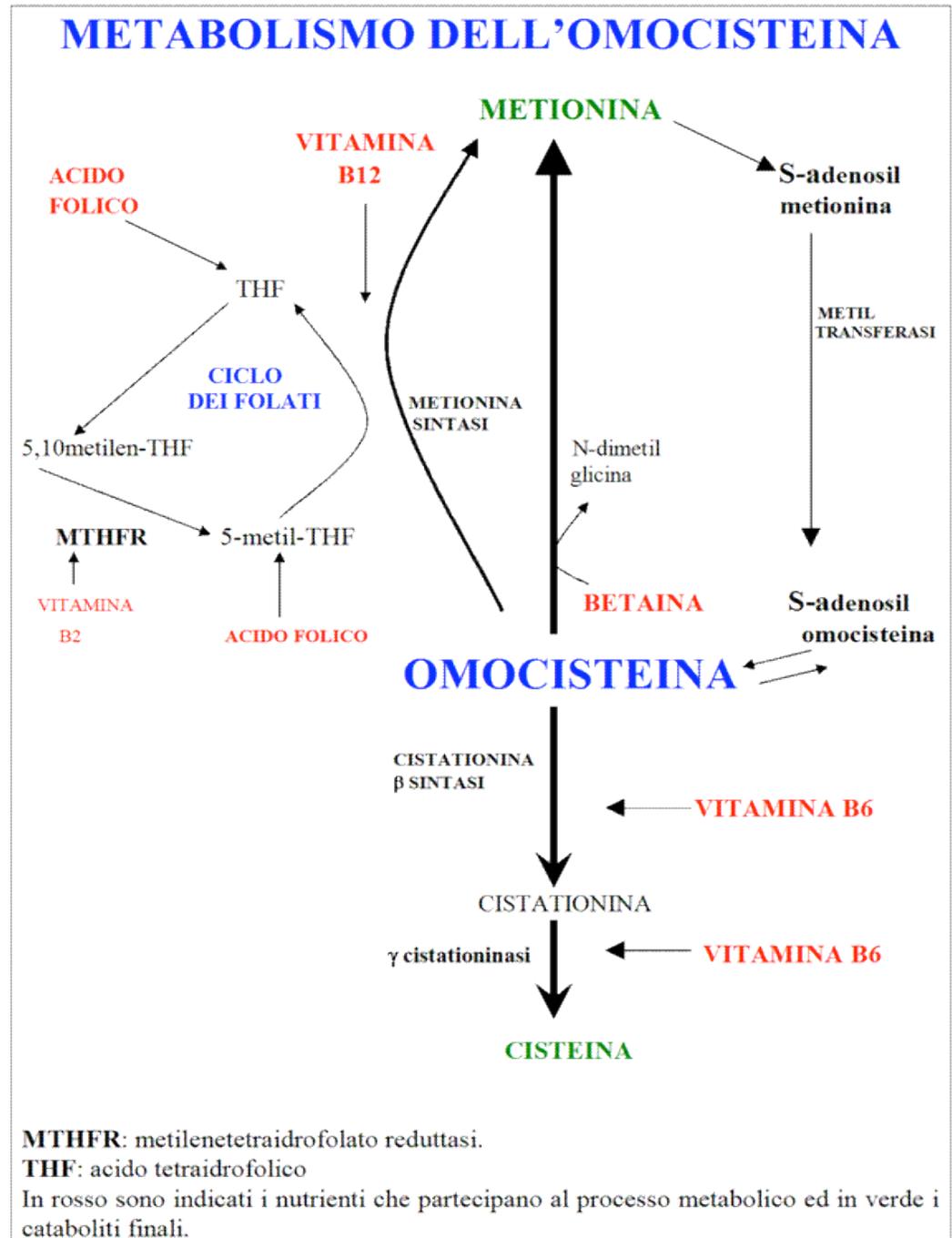
**Required for the metabolism of homocysteine are the coenzyme forms of the water-soluble vitamins pyridoxine (B<sub>6</sub>), folate, and cobalamin (B<sub>12</sub>).**

Alti livelli di omocisteina nel sangue correlano con elevato rischio trombotico.

La concentrazione plasmatica di Omocisteina è il risultato di una stretta relazione tra le abitudini dietetiche e i fattori genetici predisponenti.

La maggior parte delle persone hanno elevati livelli di Omocisteina nel sangue a causa di una dieta non sufficientemente ricca di Acido Folico e delle altre vitamine del gruppo B.

diverse vitamine del gruppo B, quali l'Acido Folico (vitamina B9), la Betaina (Trimetilglicina), la Cianocobalamina (vitamina B12), la Piridossina (vitamina B6) e, in piccola parte, anche la Riboflavina (Vitamina B2) entrano, come cofattori, nel metabolismo dell'Omocisteina risultando sostanze essenziali per la riduzione dei livelli plasmatici di questo amminoacido.



Il **metabolismo dell'Omocisteina** si svolge in gran parte nel rene e può seguire o la via della remetilazione, che utilizza gli enzimi metionina-sintasi, metilene-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR), betaina-sintasi e che ha come catabolita finale la metionina, o la via della transulfurazione, che sfrutta l'enzima cistationina-b-sintasi e che ha come prodotto finale l'aminoacido cisteina (figura).

Nella via della remetilazione, l'Omocisteina può essere re-metilata a metionina mediante due processi;

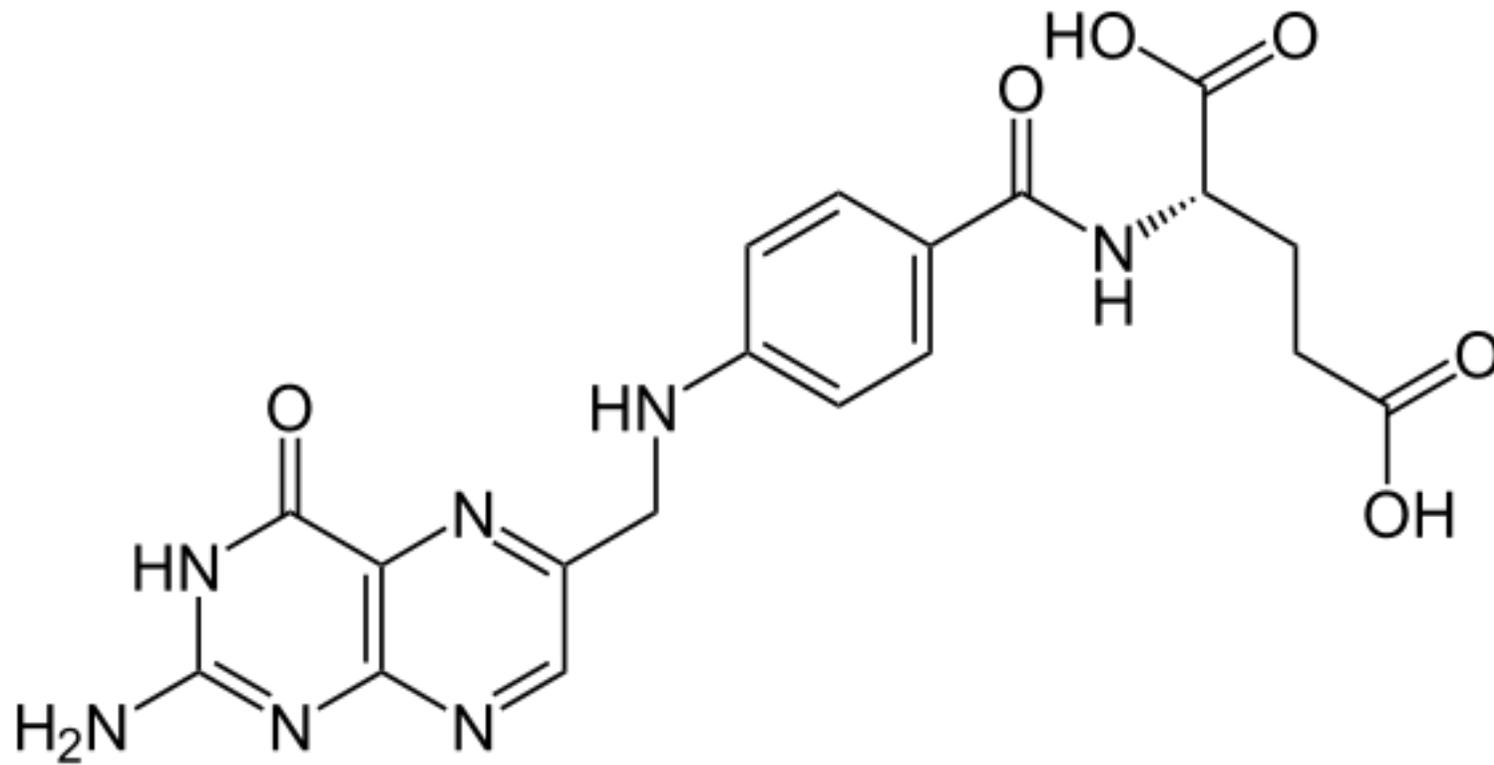
1-Acido Folico-dipendente, e per questo detto "ciclo dei folati". La reazione chiave avviene grazie all'enzima MTHFR che riduce il 5,10-metilene-tetraidrofolato a 5-metiltetraidrofolato; quest'ultimo fornirà poi, in presenza di vitamina B12, il gruppo metilico necessario per la riconversione dell'Omocisteina in metionina;

2-la reazione di remetilazione è svolta dall'enzima betaina-sintasi che produce metionina catalizzando il trasferimento di un gruppo metilico dalla Betaina all'Omocisteina.

Nella via metabolica della transulfurazione invece la cistationina-b-sintasi, coadiuvata dal coenzima vitamina B6, catalizza la reazione di condensazione tra Omocisteina e serina con formazione di cistationina che successivamente viene degradata a cisteina.

Mentre la via metabolica della remetilazione è attiva per basse concentrazioni di Omocisteina e di metionina, la via della transulfurazione entra in gioco quando le concentrazioni dei due aminoacidi aumentano.

# Acido folico



## Contenuto dei folati nei cibi

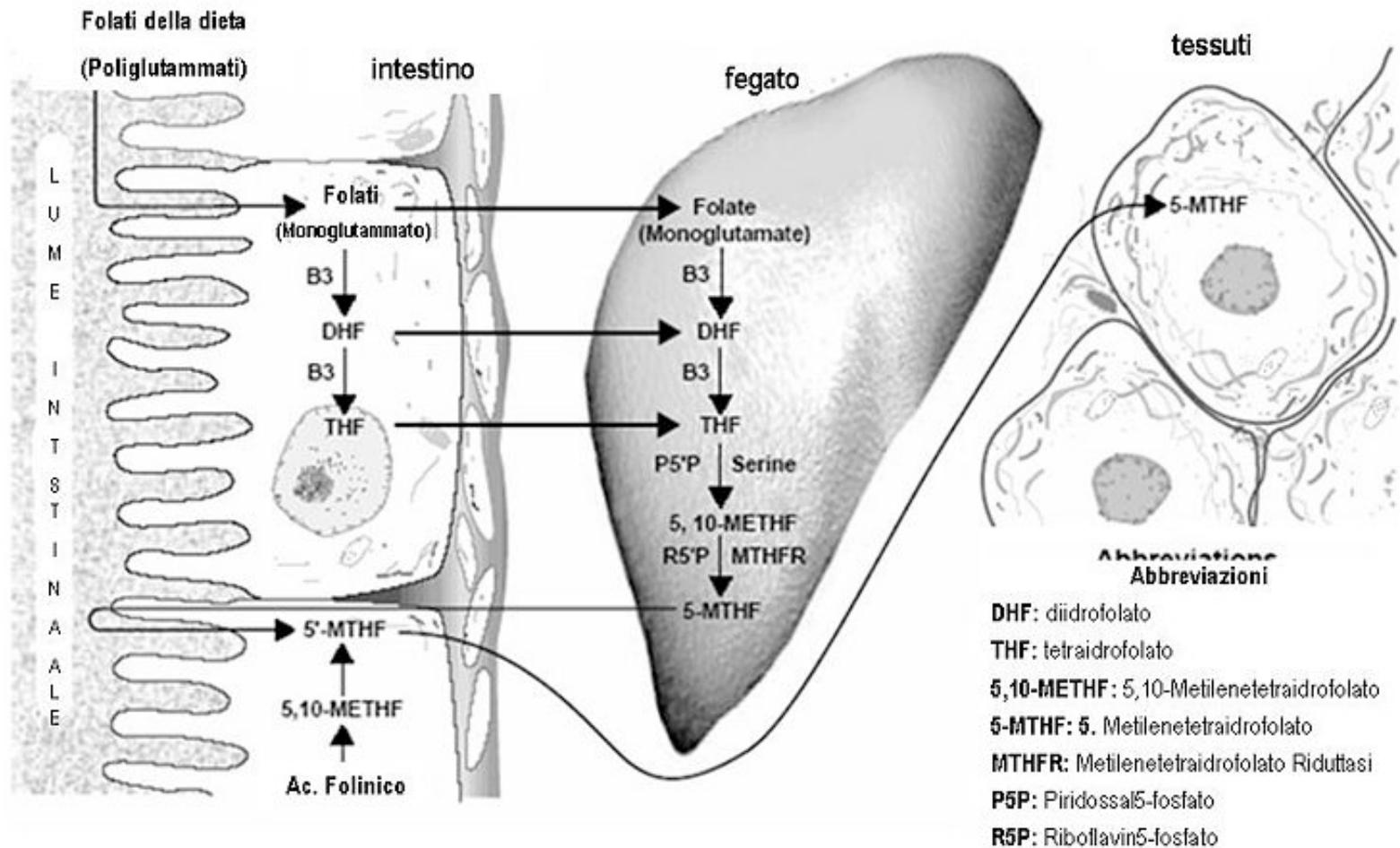
L'Acido Folico è la forma più stabile dei folati, esso si trova raramente negli alimenti come tale. La forma di Acido Folico comunemente presente nei cibi è chiamata: folato; questa è una miscela complessa di composti di poliglutamato coniugato (più molecole di glutammato legato con un legame  $\gamma$ -carbossilico al gruppo PABA e pteridinico della molecola di Acido Folico), la maggior parte dei folati presenti nei cibi sono: molecole pteroilpoliglutammatiche che contengono da 1 a 6 molecole di glutammato.

Questi composti tendono ad essere resistenti all'idrolisi di enzimi nel tratto gastrointestinale, tuttavia, un gruppo di enzimi zinco-dipendenti intracellulari: le [[coniugasi] o (folil poliglutamato idrolasi) o (glutamato carbossipeptidase II (GCPII)) sono in grado di eliminare i gruppi di glutammato prima dell'assorbimento intestinale rompendo il legame  $\gamma$ -carbossilico.

L'azione di quest'enzima coniugasi è necessaria per ottenere l'acido folico o acido pteroilmonoglutammico che è la forma normalmente assorbita dall'intestino degli organismi; successivamente l'acido folico viene ridotto ulteriormente nel fegato in 5MTHF (5-Metil-Tetra-Idro-folato) ed è questa la forma attiva della stessa vitamina, responsabile delle notevoli attività biologiche conosciute. Il 5MTHF è altrimenti chiamato Acido Folinico o (Acido N5-formil-5, 6, 7, 8-tetraidro PteroilGlutamico).

I vegetali a foglia larga (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), la frutta, il latte, le uova, il fegato e il lievito contengono i folati. Anche qualche tipo di batterio intestinale è in grado di formare i folati.

# Sintesi delle forme attive dell'acido folico



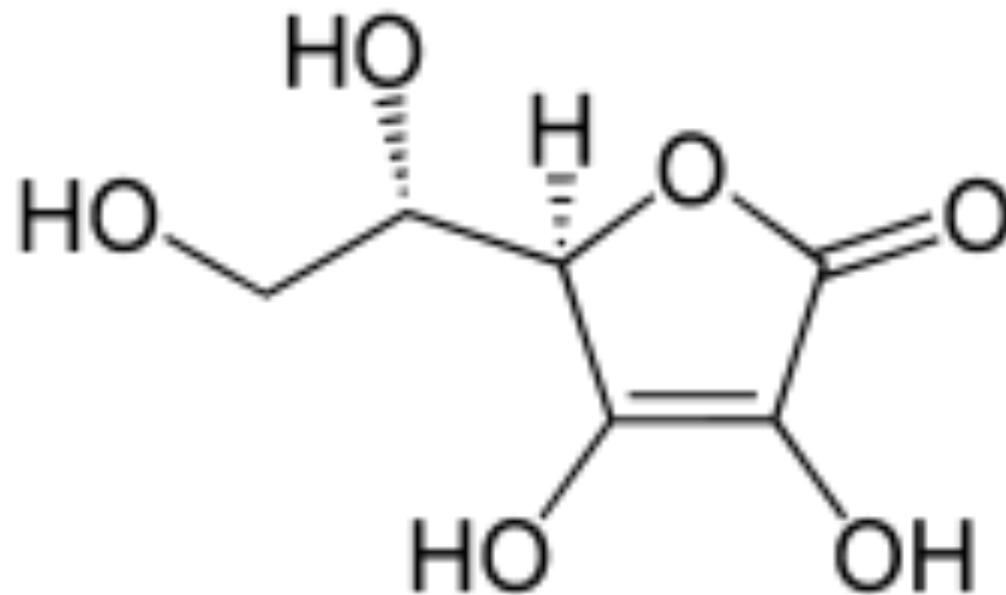
## Carenza di Acido Folico

La carenza di acido folico è assai diffusa, soprattutto nei paesi sottosviluppati. Le cause sono molteplici e vanno dalle malattie infettive, alle terapie farmacologiche, alla gravidanza, al malassorbimento. Tutto ciò si traduce in problemi nella sintesi di DNA ed RNA. Gli elementi più coinvolti da questo problema sono le cellule a ricambio rapido, come quelle del midollo osseo.

La sintomatologia da carenza di acido folico si manifesta attraverso un'anemia macrocitica cui si può accompagnare leucopenia e trombocitopenia, alterazioni della cute e delle mucose e disturbi gastrointestinali (malassorbimento e diarrea).

Durante la gravidanza, carenze di acido folico possono provocare problemi nella differenziazione del tubo neurale, forse per alterazione dei microtubuli, e portare, così, allo sviluppo di una spina bifida o di anencefalia.

# VITAMINA C (ACIDO ASCORBICO)



## Fonti alimentari DI VITAMINA C

La vitamina C è presente in alcuni alimenti, insieme a bioflavonoidi, soprattutto nei vegetali a foglia verde, peperoni, pomodori, kiwi e negli agrumi. La vitamina può perdersi nel caso in cui questi alimenti vengano tenuti all'aria per molto tempo o dentro contenitori di metallo (es: rame). La cottura può comportare perdita di vitamina (in taluni casi fino al 75%); tale fenomeno può essere ridotto adottando una cottura che sia il più possibile rapida ed in poca acqua.

.

## Carenza DI VITAMINA C

La carenza di vitamina C determina la comparsa dello scorbuto, patologia che riguarda particolarmente l'insufficiente produzione di collagene e di sostanza cementante intercellulare. Ciò determina alterazioni a livello dei vasi sanguigni con comparsa di emorragie, rallentamento della cicatrizzazione delle ferite, gengiviti con alterazioni della dentina, gengivorragie ed osteoporosi delle ossa. Nei bambini si ha anche un arresto della crescita. Le varie emorragie sviluppantesi possono portare anche ad un quadro di anemia sideropenica.

Bassi livelli di acido ascorbico, sufficienti alla sopravvivenza, ma al di sotto di quelli necessari, sembrano favorire l'aterosclerosi. Per la scarsità di vitamina C aumenta l'azione devastante dello stress ossidativo e dei radicali liberi sulle pareti cellulari vascolari e/o il progressivo impoverimento e cedimento di collagene nelle pareti cellulari vascolari.

## Fat-soluble Vitamins

---

<b>dietary form</b>	<b>bioactive form(s)</b>
<b><math>\beta</math>-carotene</b>	<b>retinals, retinoic acids</b>
<b>vitamin E (tocopheryl esters)</b>	<b>vitamin E</b>
<b>vitamin K (phylloquinone)</b>	<b>vitamin K</b>
<b>vitamin D (ergocalciferol)</b>	<b>1,25-dihydroxy-cholecalciferol, 1,25-dihydroxy-ergocalciferol</b>

**Absorption of fat-soluble vitamins in the diet is dependent on an adequate intake of fat and its breakdown, absorption, and secretion from the small intestine. Carotenoids, retinyl esters, vitamin E, and vitamin K circulate initially in chylomicrons.**



## Hypercarotenemia

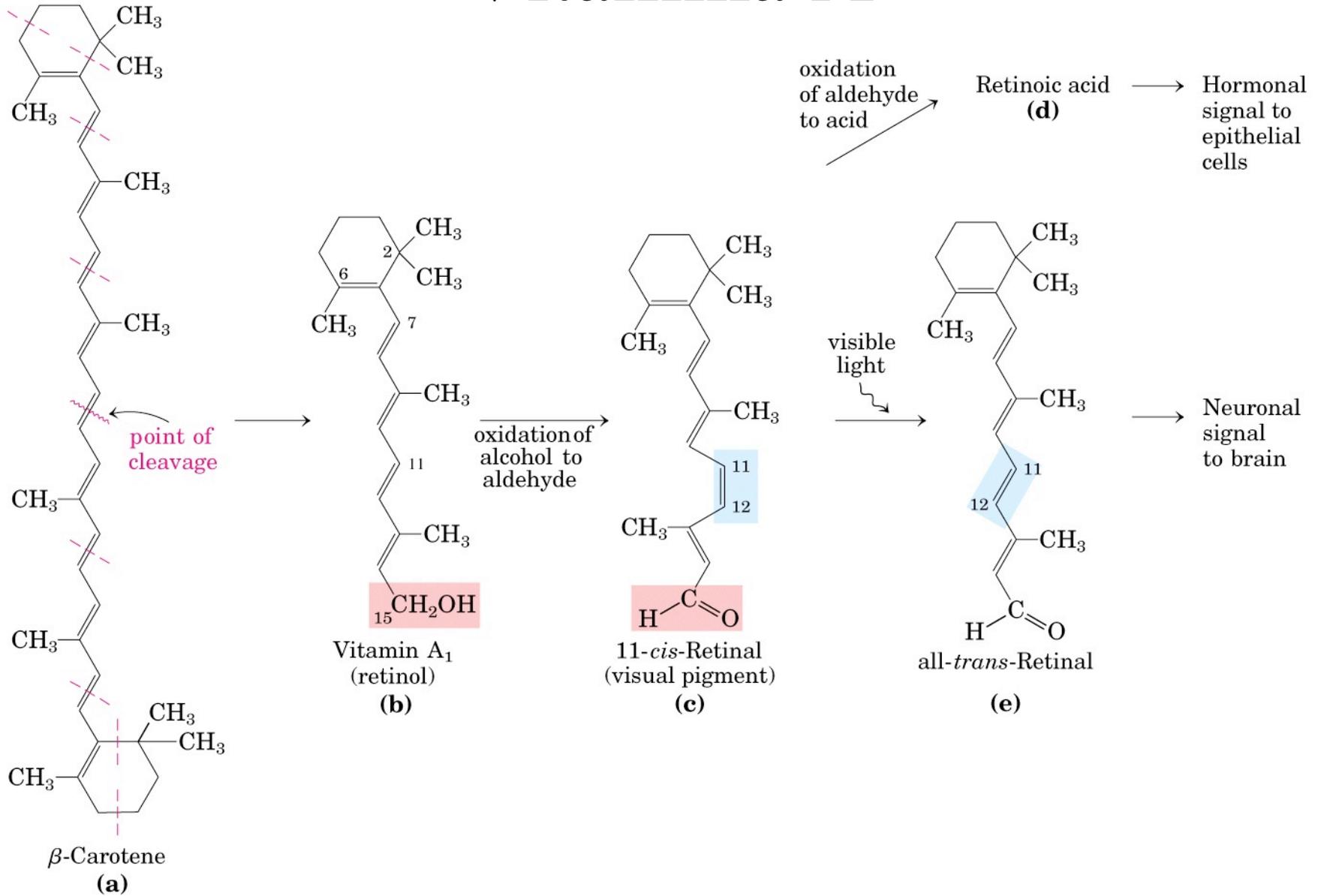
*A. Mazzone and A. Dal Canton  
(2002) N Engl J Med 346:821*

A 23-yr-old female was admitted for jaundice. Her sclerae were not discolored, and her serum bilirubin was normal. There was a marked increase in serum beta-carotene levels.

The patient was a vegetarian and had been eating a low-calorie diet with a high content of orange juice, pumpkin, and carrots.

Other causes of hypercarotenemia, such as hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypothyroidism, and porphyria, were excluded.

# Vitamina A



# Funzioni della vitamina A (retinolo)

E' contenuta in grande quantità nel fegato dei pesci, nel burro, nel latte e nei grassi animali. I precursori sono contenuti nei vegetali gialli e rossi. Stabile al calore, perde di attività con l'ossidazione (ruolo antiossidante).

Ruolo biologico

Meccanismo della visione

Permeabilità di membrana

Antiossidante(difesa degli epiteli)

in complesso con RBP regola l'espressione di alcuni geni

## Functions of Vitamin A Precursors and Metabolites

---

*cellular and vascular activities:*

<b><math>\beta</math>-carotene</b>	<b>antioxidant</b>
<b>retinal (11-<i>cis</i>)</b> <b>retinal (all-<i>trans</i>)</b>	<b>vision (photon receptor)</b>
<b>retinoic acid (all-<i>trans</i>)</b> <b>retinoic acid (9-<i>cis</i>)</b>	<b>cellular differentiation</b> <b>morphogenesis</b> <b>immune response</b> <b>bone mineralization</b> <b>reproduction</b>
<b>retinol and retinyl esters</b>	<b>transport and storage</b>

## Functions of Vitamin A-derived Metabolites

---

### *retinoid nuclear receptors:*

**RAR nuclear receptor (at least 3 isoforms)**

**binds all-*trans*-RA and 9-*cis*-RA (?)**

**RXR nuclear receptor (3 isoforms)**

**binds 9-*cis*-RA**

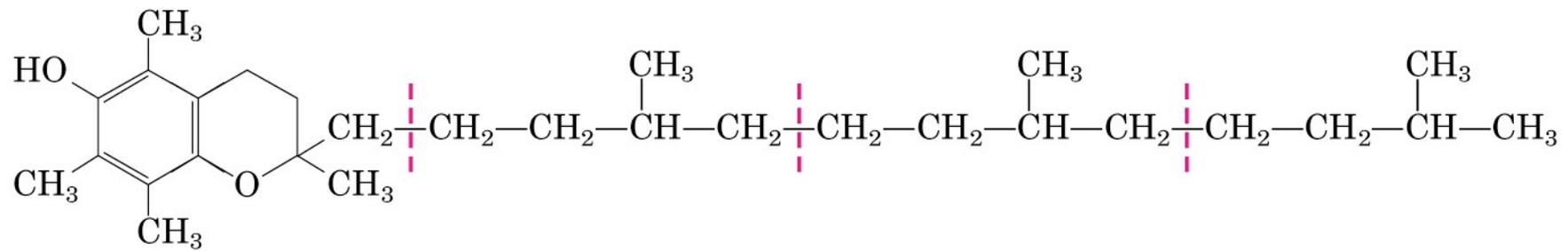
An excess of all-*trans*-RA may induce RAR- $\beta$  isoform expression and create chaotic patterns of gene expression, *i.e.*, teratogenic development.

### *pharmaceutical uses:*

**13-*cis*-RA (Accutane®) - treatment of acne**

**all-*trans*-RA (Retin-A®) - treatment of acne**

# Vitamina E (alfa-tocoferolo)



(a)

Vitamin E: an antioxidant

# Funzioni della vitamina E (alfa tocoferolo)

Si trova nelle uova, nelle carni, nei cereali, nelle foglie di alcuni vegetali, negli olii vegetali.

Ruolo biologico

Antiossidante

Metabolismo del selenio (distruzione dei perossidi)

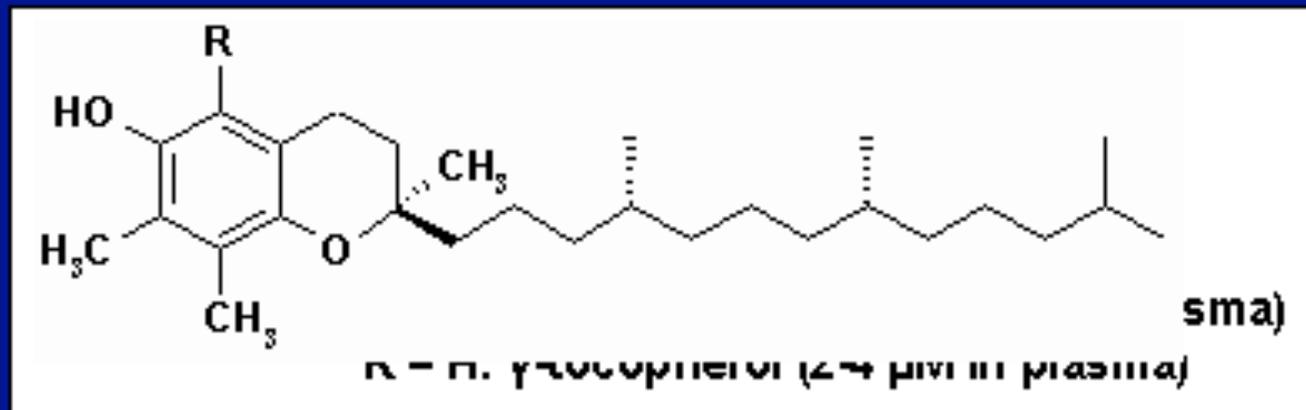
Regola l'assorbimento di vitamina A e ne impedisce il sovradosaggio.

## Vitamin E

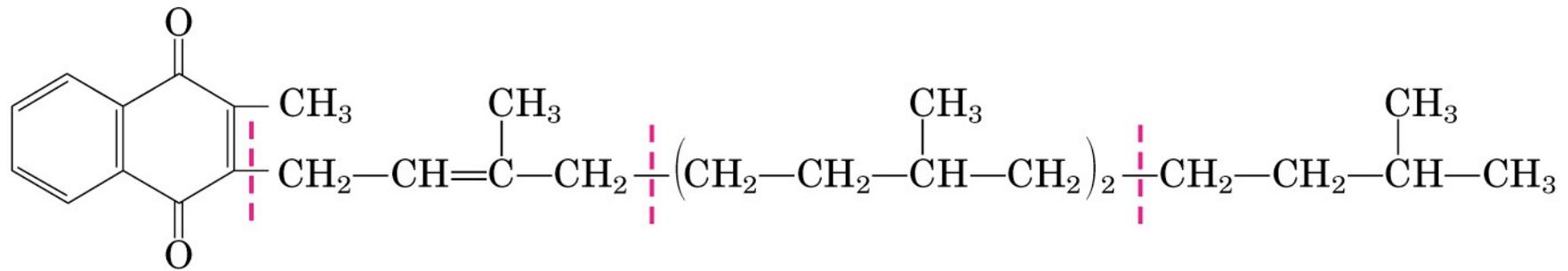
**Function:** antioxidant; cell-mediated immunity (?)

- (1) protection of polyunsaturated fatty acyl groups in phospholipids and, to a lesser extent, cholesterol from attack by peroxides, free radicals, and other reactive oxygen species;
- (2) protection of retinal in photoreceptor cells

$\gamma$ -Tocopherol appears to possess greater ability to "trap" reactive oxygen species.



# Vitamina K



**(b)**

Vitamin K<sub>1</sub>: a blood-clotting  
cofactor (phylloquinone)

# Funzioni della vitamina K

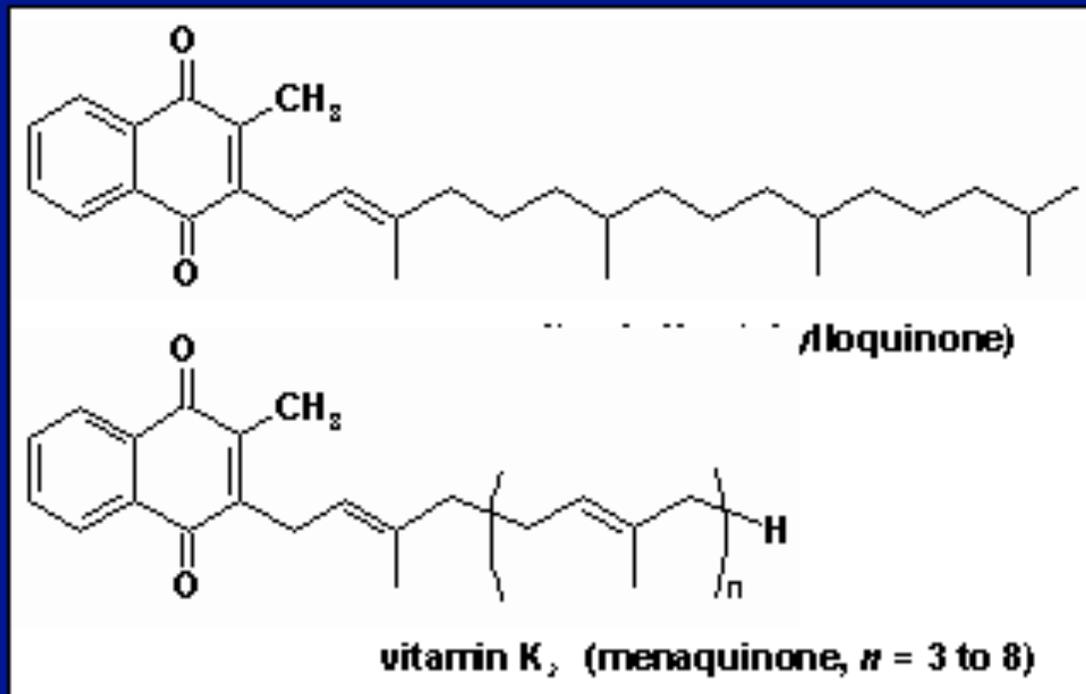
Si trova nelle foglie verdi di alcuni vegetali. Stabile al calore, ma instabile a pH acido o basico. E' decomposta dalla luce e dagli Agenti ossidanti. E' prodotta dalla flora intestinale, da qui assorbita ed utilizzata.

Ruolo biologico

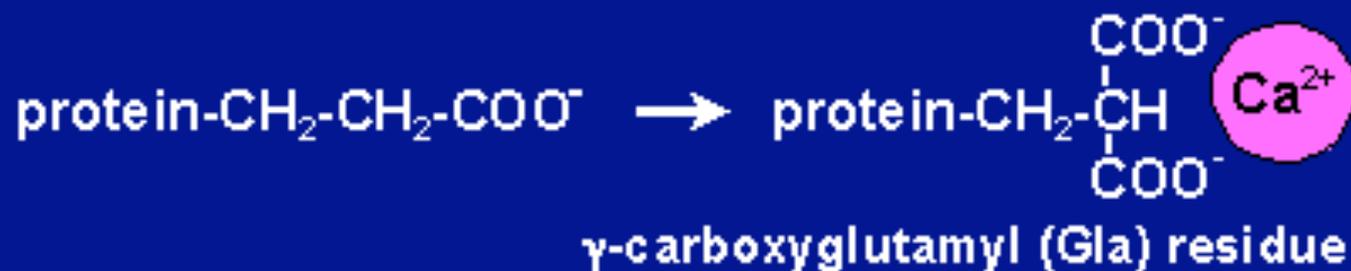
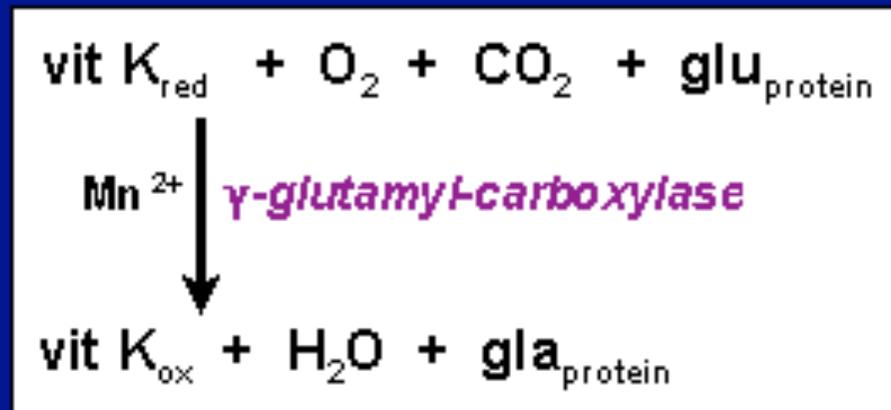
Coagulazione

# Vitamin K

**Function:** electron donor in the enzyme-catalyzed carboxylation of protein glutamate residues

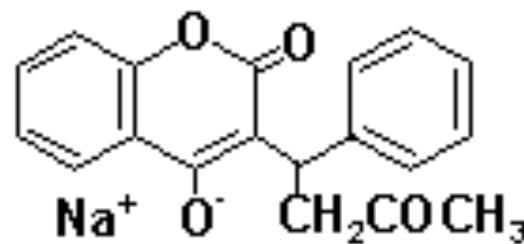


## Vitamin K-dependent Carboxylation

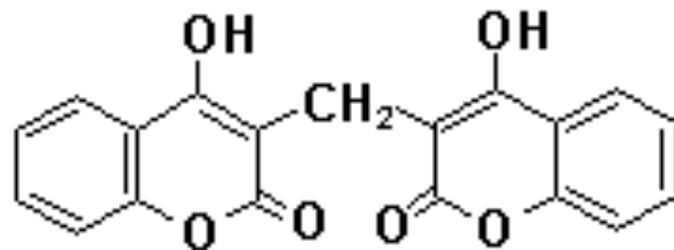


**Proteins include thrombin and other clotting factors (e.g., VII, IX, X, thrombin, protein C, protein S) in liver/plasma and matrix proteins (e.g., osteocalcin) in bone.**

## 4-Hydroxycoumarin Anticoagulant Drugs



coumadin (warfarin)

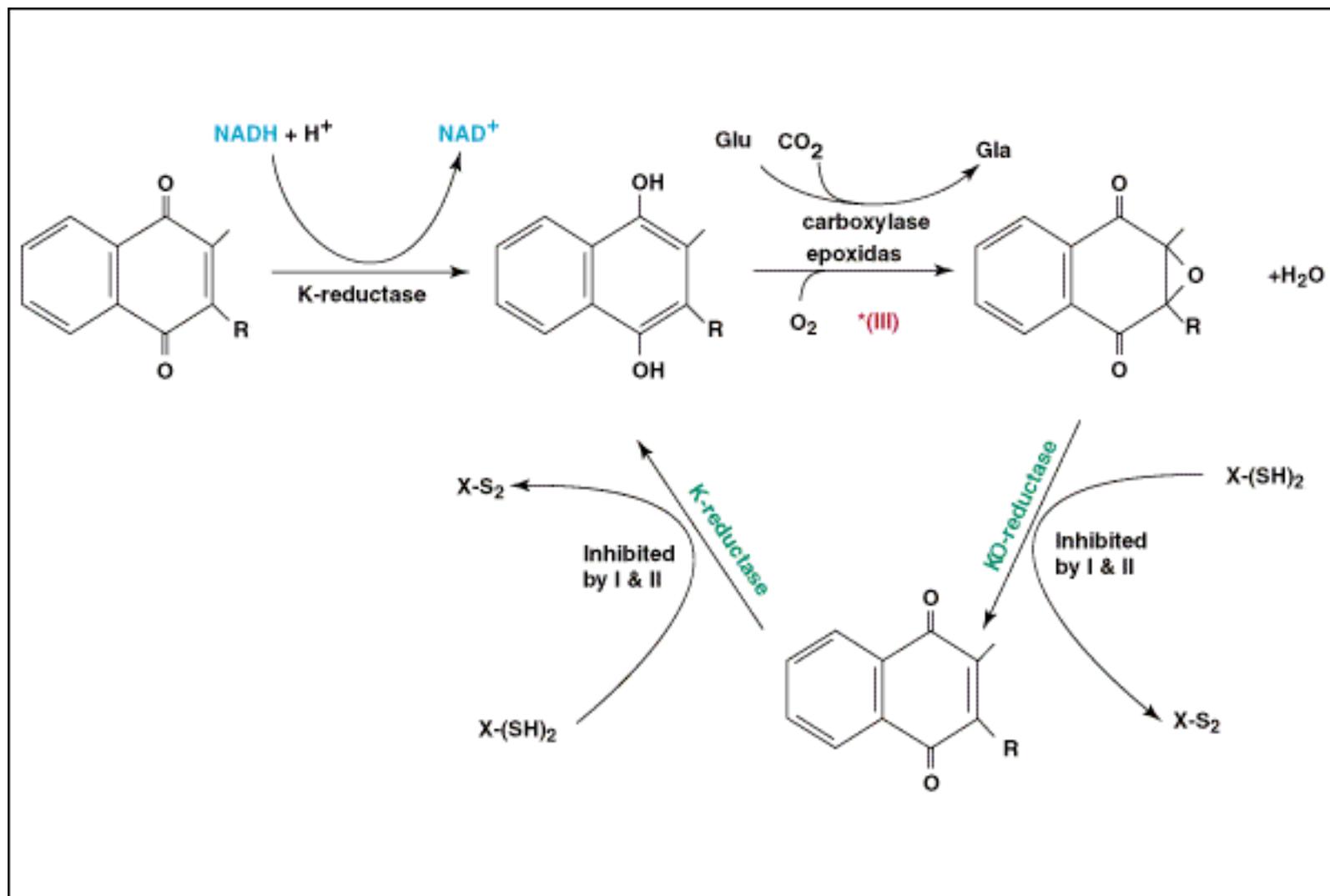


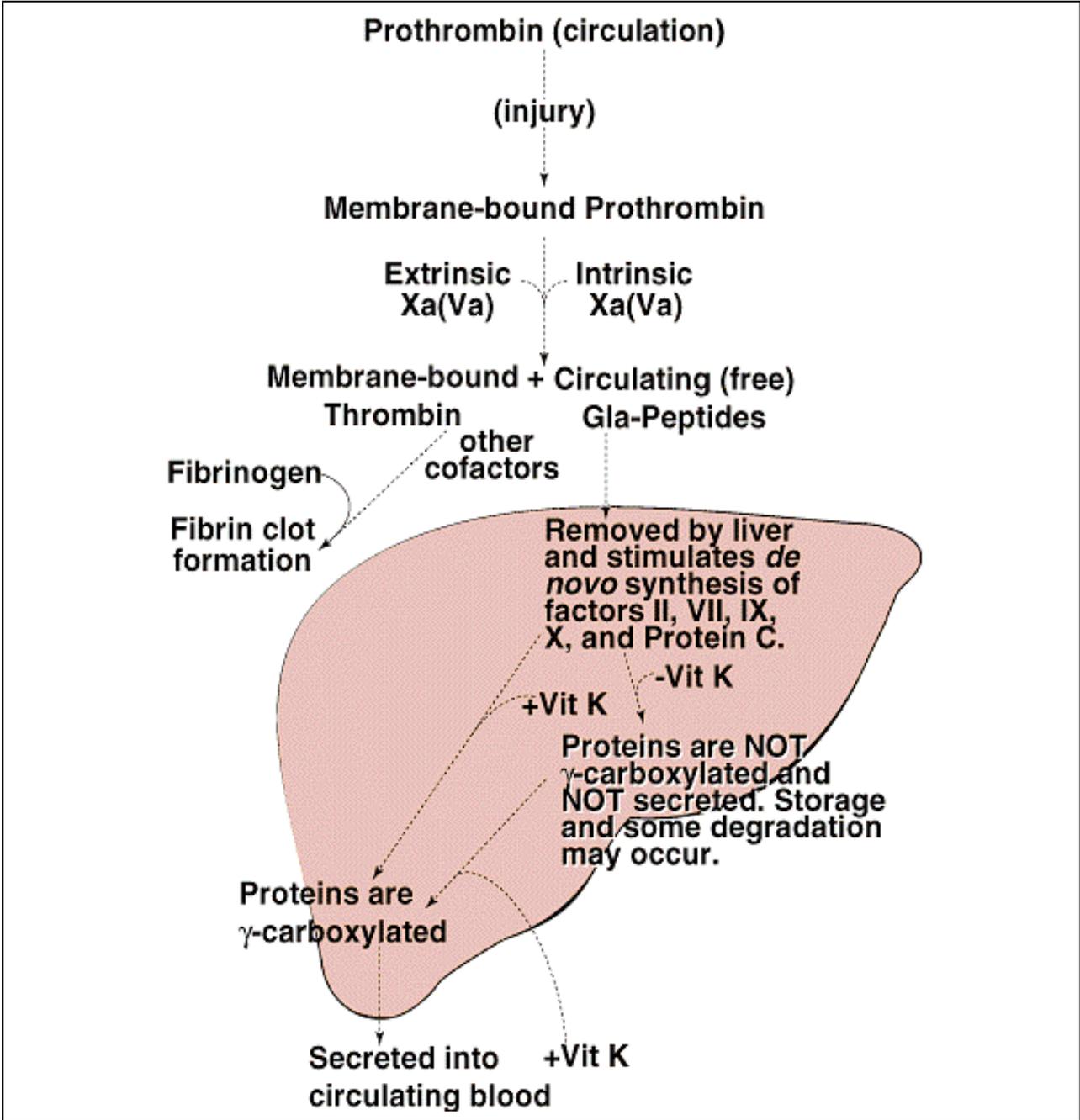
dicumaryl

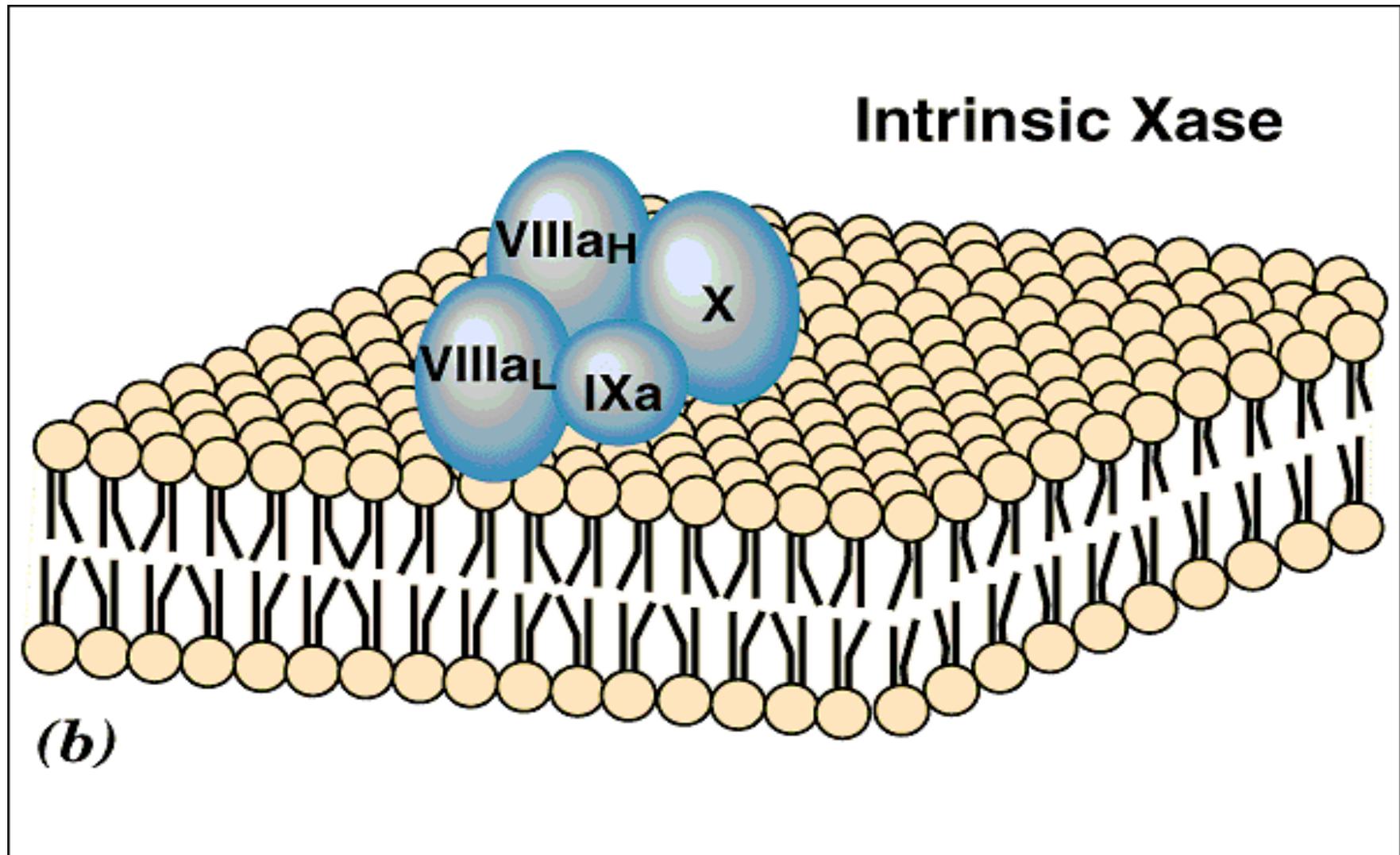


These compounds inhibit the enzyme-catalyzed reduction of oxidized vitamin K.

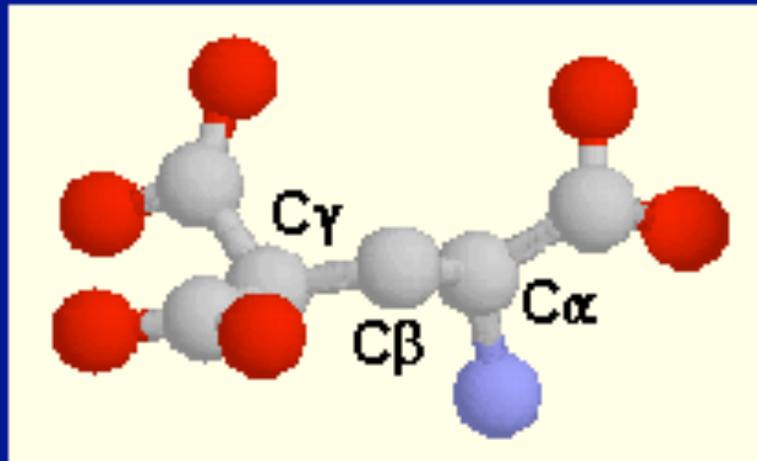






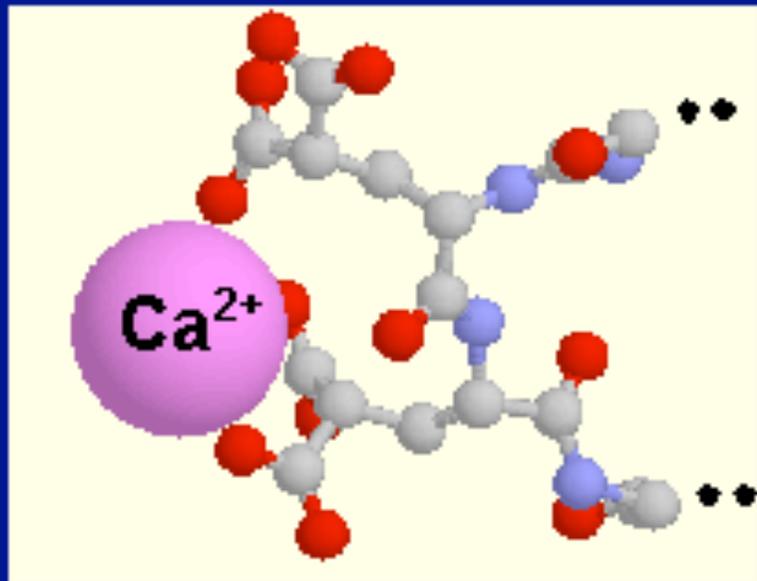


## Calcium-Binding Proteins in the Coagulation Cascade



examples:  
factors VII, IX, and X,  
thrombin, protein C,  
protein S

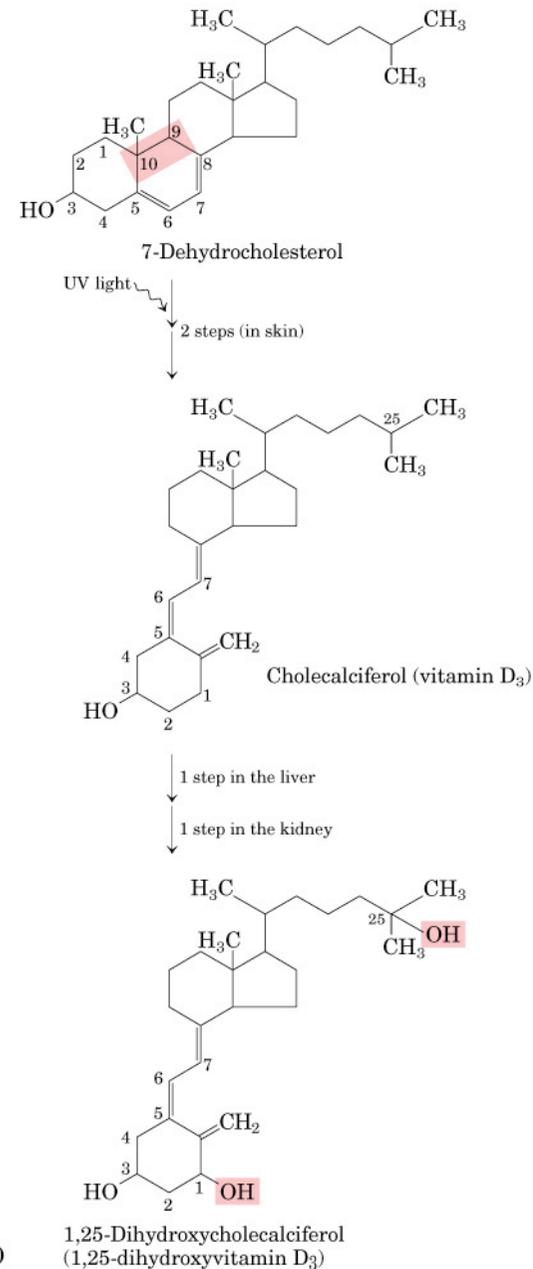
$\gamma$ -carboxy-glutamate (Gla)



tetrapeptide showing one  
 $\text{Ca}^{2+}$  ion bound to two  
residues of  $\gamma$ -carboxy-Glu

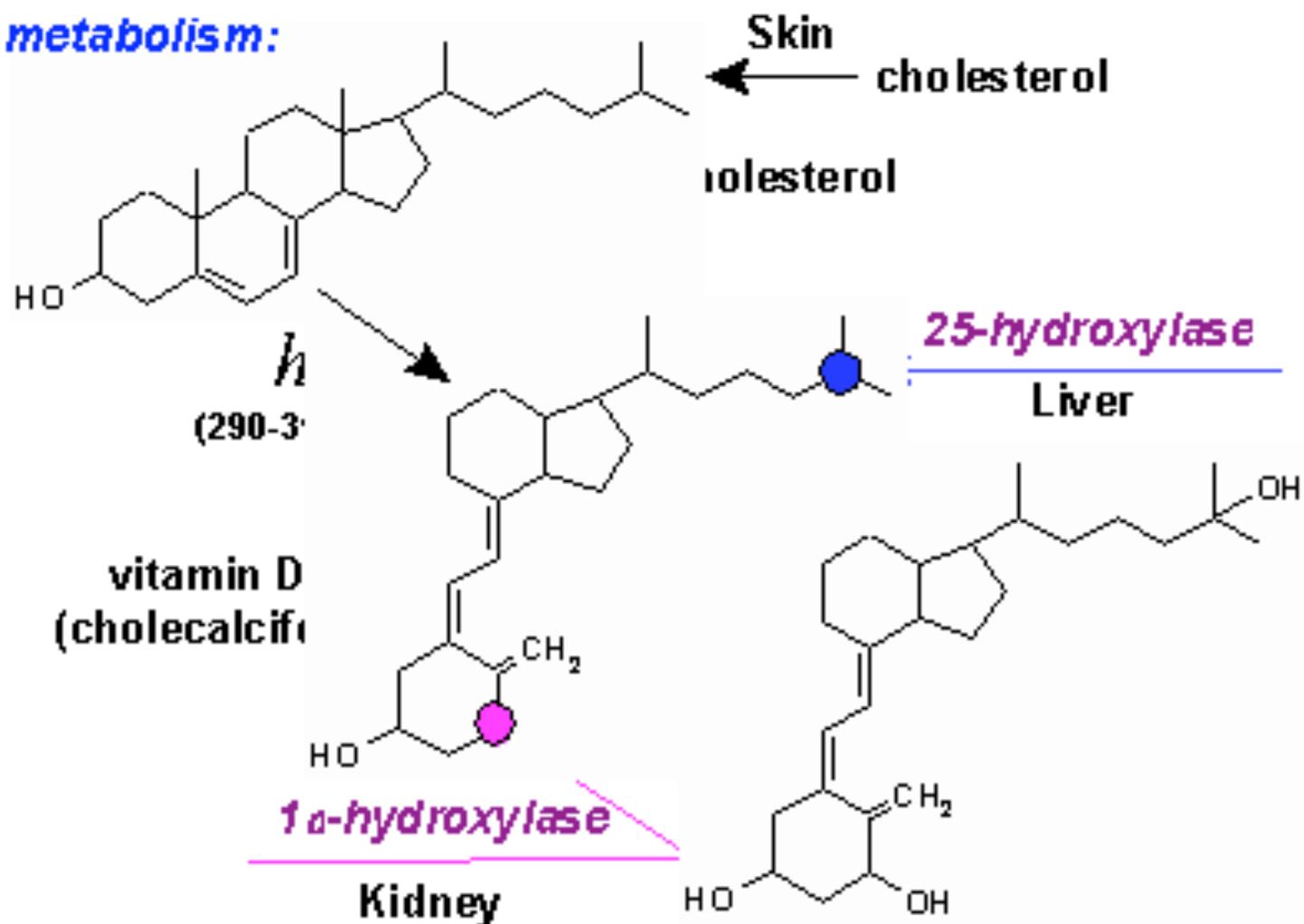
# Vitamina D

E' liposolubile, resistente al calore, poco solubile in acqua. Facilita l'assorbimento del calcio e del fosfato e la loro deposizione nelle ossa.



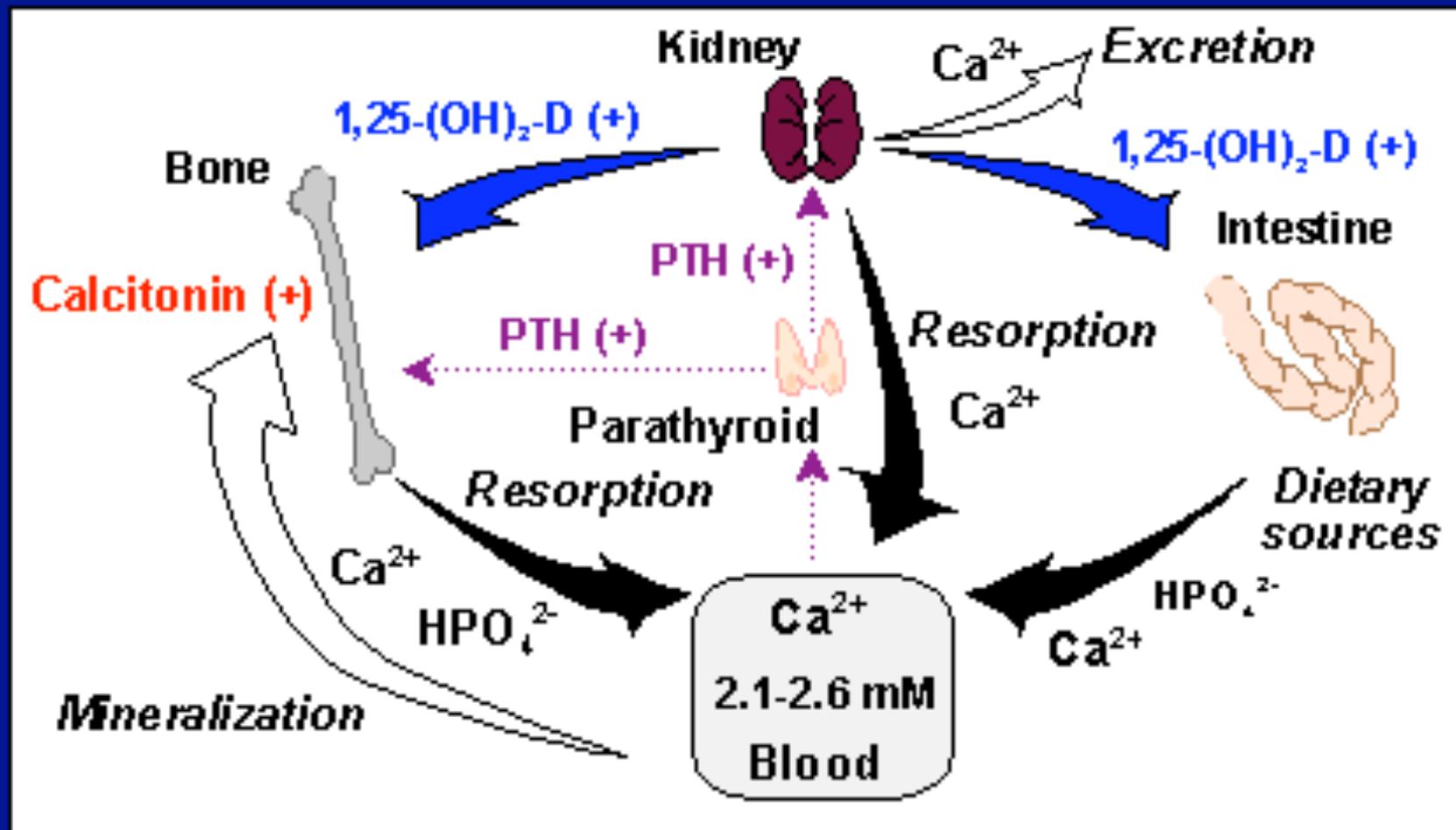
# Vitamin D

*metabolism:*



## Hormonal Control of Calcium Homeostasis

When  $\text{Ca}^{2+}$  is low, parathyroid hormone is secreted, followed by vitamin D activation to  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  in kidney. When  $\text{Ca}^{2+}$  is high, calcitonin is secreted by thyroid.



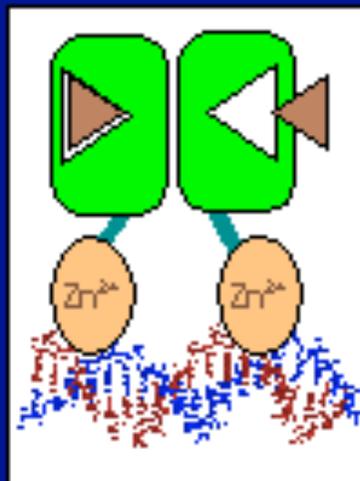
*adapted from Shils et al. (1999)*

# Nuclear Receptor Superfamily

structural and functional organization  
of the multidomain nuclear receptors

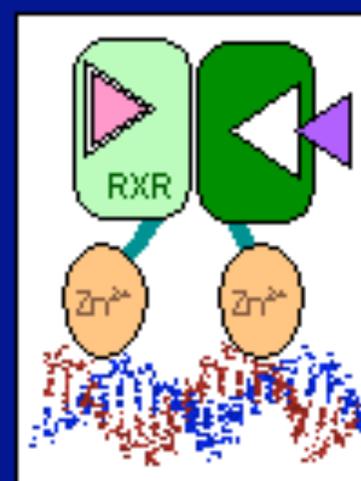


steroid receptor  
homodimers



glucocorticoid  
aldosterone  
androgen  
estradiol  
progesterone

9-*cis*-retinoic acid receptor  
(RXR) heterodimers



thyroid hormone  
all-*trans*-retinoic  
acid  
dihydroxy-D  
eicosanoids  
fatty acids  
bile acids

*modified from J. Olefsky (2001) J Biol Chem 276:36863*

## **Biological Action of 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D**

---

### *vitamin D nuclear receptor:*

The VDR receptor, encoded by one gene in humans, binds 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D with high affinity and specificity.

Like other type II nuclear receptors, VDR can

- (1) form homodimers;
- (2) form heterodimers promiscuously with RXR, RAR, and the thyroid receptor TR;
- (3) associate with both inverted palindromic and direct repeat hormone response elements; and
- (4) bind DNA in the absence of ligand to exert a repressive action.

### *physiological responses:*

proliferation, differentiation, and metabolism in osteoclasts and osteoblasts; transepithelial Ca<sup>2+</sup> transport

## Causes of Nutritional Deficiency

1. **inadequate dietary intake or increased requirement**
2. **inadequate absorption / digestion**
3. **inadequate metabolism / utilization**
4. **increased excretion**

## Disease - Nutrient Relationships

**atherosclerosis - *trans*-unsaturated and saturated fatty acids; cholesterol; antioxidants**

**obesity - calories**

**hypertension - Na<sup>+</sup>**

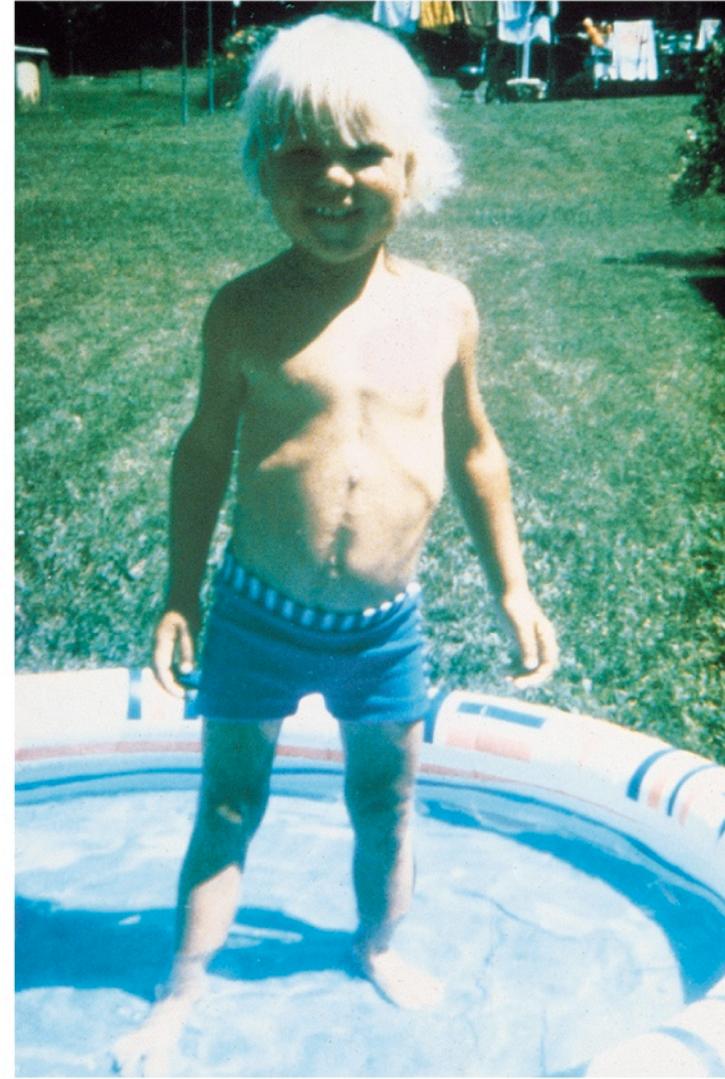
**homocysteinemia - pyridoxine, folate, B<sub>12</sub>**

**osteoporosis - Ca<sup>2+</sup>**

# Funzioni della vitamina D



Before vitamin D treatment



After 14 months of vitamin D treatment

(b)