

Vitamina B5

Acido pantotenico: funzione biologica nell'uomo

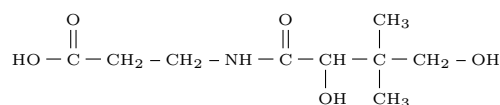
Francesco Viviani

Marco Petriccione

Mehmet Ata Atis

Marco Albera

1 Chimica



Nome IUPAC	Acido 3-[(2R)-2,4-diidrossi-3,3-dimetil-butanamido]propanoico
Formula bruta	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5$
Massa molecolare	219 g/mol
Solubilità	2.11 g/mL (molto solubile)

L'acido pantotenico o pantenolo (vitamina B5 o vitamina W) deriva dalla fusione, tramite legame carboamidico, di una molecola di β -alanina con una molecola di **acido pantoico**, derivato dall'acido butirrico.

La forma chirale biologicamente attiva è solamente quella **destrogira**. La forma levogira può fungere da antagonista dell'isomero destrogira.

Quando isolato appare come **olio** di color **giallo pallido**, estremamente **igroscopico** e **inodore**. È inoltre **instabile** al calore, alle basi ed agli acidi ed è **solubile** in acqua.

2 Digestione e assorbimento

2.1 Fonti alimentari

L'acido pantotenico è praticamente **ubiquitario** in ogni tipo di alimento, che sia di origine vegetale o animale, in una quantità media di 20-50 $\mu\text{g/g}$.

È particolarmente abbondante negli **organismi animali**, mentre cibi altamente raffinati come zuccheri, grassi e oli ne sono completamente privi.

L'assunzione raccomandata di vitamina B5 è pari a **5 mg/giorno** per adolescenti e adulti, e aumenta in occasione della gravidanza.

2.2 Assorbimento

Dato che l'**organismo umano non può sintetizzare da sé la vitamina B5**, essa deve essere assorbita dalla dieta.

Negli alimenti è prevalentemente presente sotto forma di **CoA**, che può venire scisso con varie idrolisi fino a restituire l'acido pantotenico isolato.

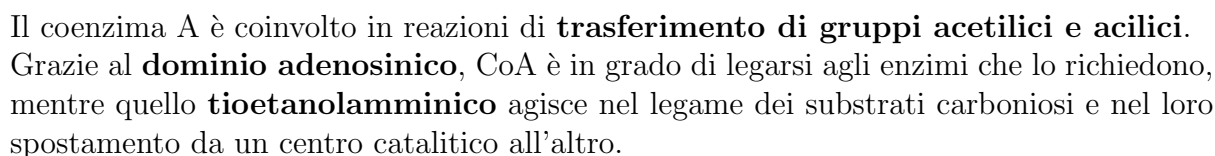
Esso entra poi negli enterociti grazie ad un **trasporto accoppiato al sodio** mediato dalla proteina **SMVT** (*sodium-dependent multivitamin transporter*). Si tratta di un

L'uptake di vitamina B5 è **stimolato da un'alta concentrazione di sodio** e inibito da potassio, ouabaina, gramicidina D, cianide, azide, o semplicemente se la concentrazione di sodio scende sotto i 40 mM.

La vitamina B5 è sintetizzata dalla microflora batterica, anche se in quantità poco nota e probabilmente non significativa.

L'acido pantotenico è escreto tramite le urine in una **quantità proporzionale all'apporto** attraverso la dieta, infatti quando si introducono quantità maggiori di **4 mg/giorno** la sua escrezione supera il livello basale.

3.1 Coenzima A

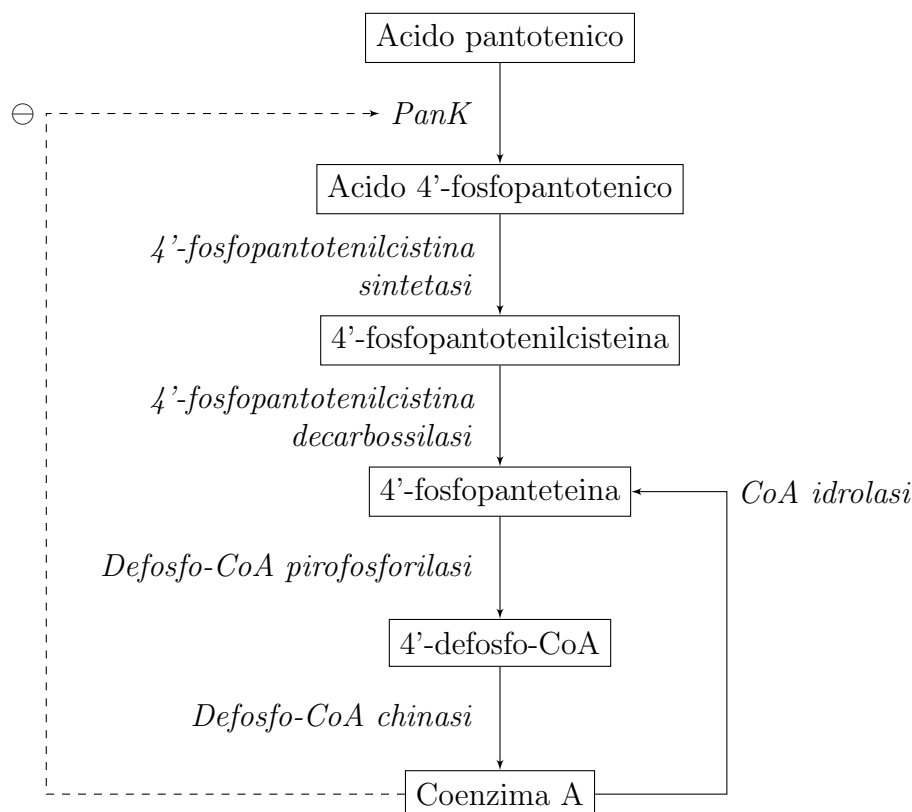


3.1.1 Sintesi

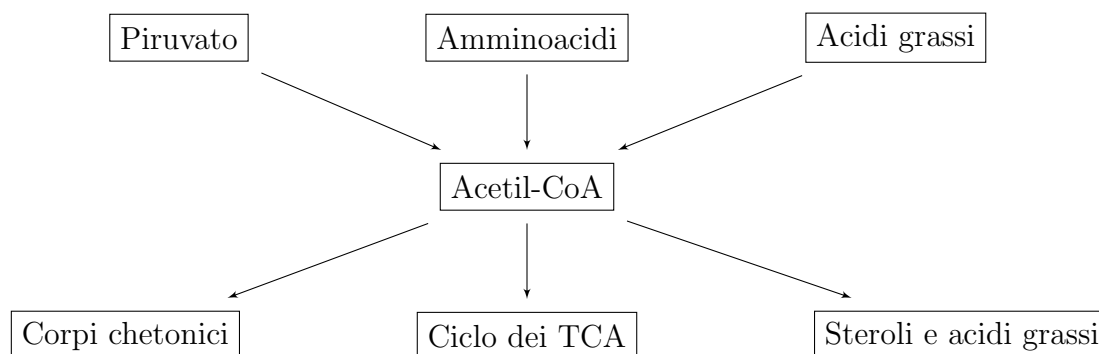
- **vari anioni**, che attivano o inibiscono non specificamente l'enzima
- **CoA e suoi derivati**, che inibiscono la sintesi di nuovo coenzima con un meccanismo a **feedback negativo**

- **carnitina**, amminoacido trasportatore di acidi grassi nel mitocondrio, che indirettamente attiva l'enzima bloccando l'inibizione da parte dei derivati di CoA

Digiuno e diabete di tipo I (da ipoinsulinemia) **incrementano** l'attività di PanK e dunque **la quantità di CoA** libero. Al contrario, eccesso di glucosio e di acidi grassi all'interno della cellula riducono l'attività di PanK, per sottrazione di carnitina e maggiori concentrazioni di acetil-CoA.



3.1.2 Ruolo metabolico



L'**acetil-CoA** rappresenta il trasportatore del gruppo acetato usato come substrato energetico del **ciclo degli acidi tricarbossilici**.

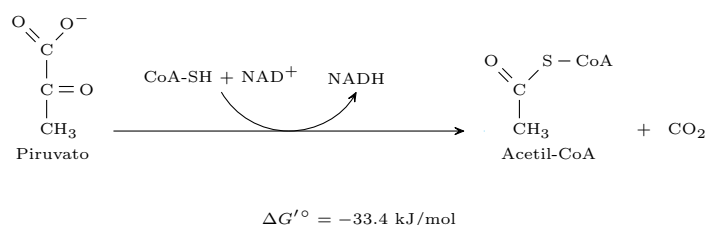
Su questo composto convergono dunque le vie metaboliche di:

- **β -ossidazione** degli acidi grassi a lunga catena
- **glicolisi** dei carboidrati di riserva o di nuova ingestione
- ossidazione dei **corpi chetonici**
- ossidazione dell'**etanolo**
- demolizione di alcuni **amminoacidi**

Alcune reazioni di particolare rilevanza cui esso partecipa sono:

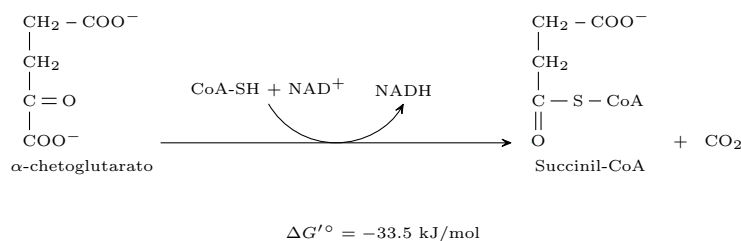
- **decarbossilazione del piruvato**, proveniente dal metabolismo glicolitico dei carboidrati, con la formazione di **acetil-CoA**.

Quest'ultimo è il punto di ingresso del ciclo dei TCA, in quanto reagisce con ossalacetato per formare **acido citrico**. La reazione è catalizzata dall'enzima piruvato-deidrogenasi (**PDH**).



- **decarbossilazione di α -chetoglutarato**, con formazione di **succinil-CoA**.

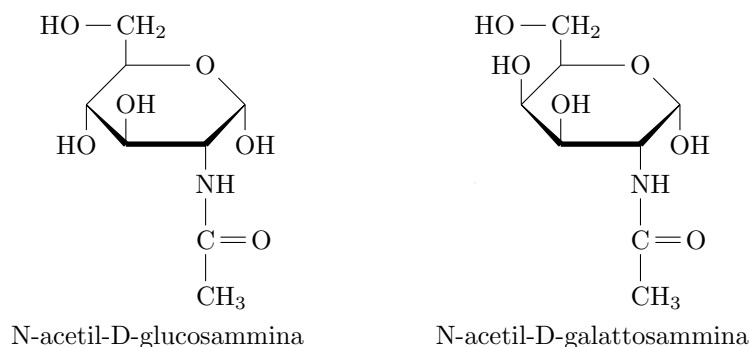
Esso, oltre ad essere convertito in succinato nella successiva tappa del ciclo dei TCA, può reagire con la glicina per formare acido δ -aminolevulinico, precursore del **gruppo eme**. Da ciò deriva l'importanza della vitamina B5 per la corretta sintesi di **emoglobina**, e dunque per il trasporto di ossigeno, e dei **citocromi**, per quello di elettroni.



- **via metabolica dell'acido mevalonico**, che inizia con la condensazione di due molecole di acetil-CoA formando acetoacetil-CoA. Esso reagisce poi con una terza unità di acetil-CoA, dando luogo all'**acido mevalonico**.

L'acido mevalonico è il precursore degli **isoprenoidi**, e dunque anche degli **steroidi** attraverso lo squalene. È quindi chiara l'importanza del coenzima per la **sintesi di colesterolo, ormoni steroidei e altri lipidi**, e per la modificazione di proteine mediante **isoprenilazione**.

3.1.3 Modificazione degli zuccheri



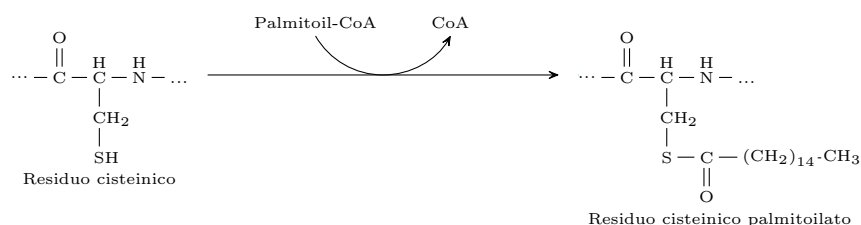
Gli amminozuccheri **D-glucosammina** e **D-galattosammina** reagiscono con il coenzima A per formare prodotti acetilati.

Essi rientrano come componenti strutturali in vari **mucopolisaccaridi**, quali **acido ialuronico** e **condroitinsolfato**, e sono quindi necessari per la formazione ed il mantenimento della **matrice** di **ossa**, **cartilagini** e altri tessuti.

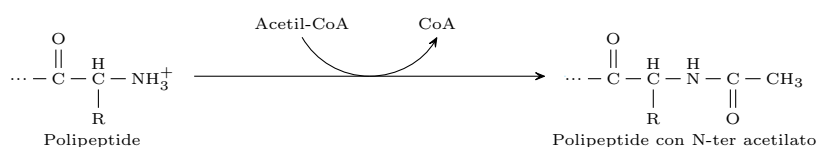
3.1.4 Modificazione delle proteine

Un significativo campo di attività del coenzima A è l'alterazione delle proteine allo scopo di modificarne **collocazione nelle membrane**, **interazioni** con altre proteine e **indirizzamento** a specifici organelli o strutture.

- **palmitoilazione**, realizzata mediante un legame tioestereo **instabile**, di facile idrolisi. Sono perciò possibili cicli di palmitoilazione e depalmitoilazione adatti a regolare la funzionalità di una proteina a seconda delle esigenze.



- **miristoilazione**, che invece prevede la formazione di un legame ammidico **stabile** con un residuo di glicina.
- **acetilazione**, molto frequente all'estremità amminica di proteine solubili ed è catalizzata dalle **acetiltransferasi N-terminali** (NAT).

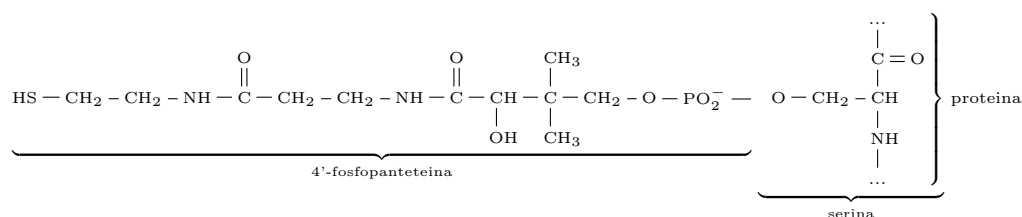


- **prenilazione**, che avviene solitamente su residui di cisteina di motivi CAAX (cisteina, amminoacido alifatico e residuo C-terminale), per aggiunta di **farnesile** o **geranilgeranile**.

Alcuni esempi biologicamente rilevanti di modificazione proteica mediata da CoA sono:

- **acetilazione degli istoni**, che induce rilassamento della cromatina e facilita la trascrizione.
- **acetilazione di α -tubulina**, che stabilizza i microtubuli prevenendone la depolimerizzazione.
- **acilazione di proteine di membrana**, che le localizza e mantiene all'interno della membrana plasmatica permettendone il corretto funzionamento. Interessa ad esempio le **proteine G** e le **NO-sintasi**.

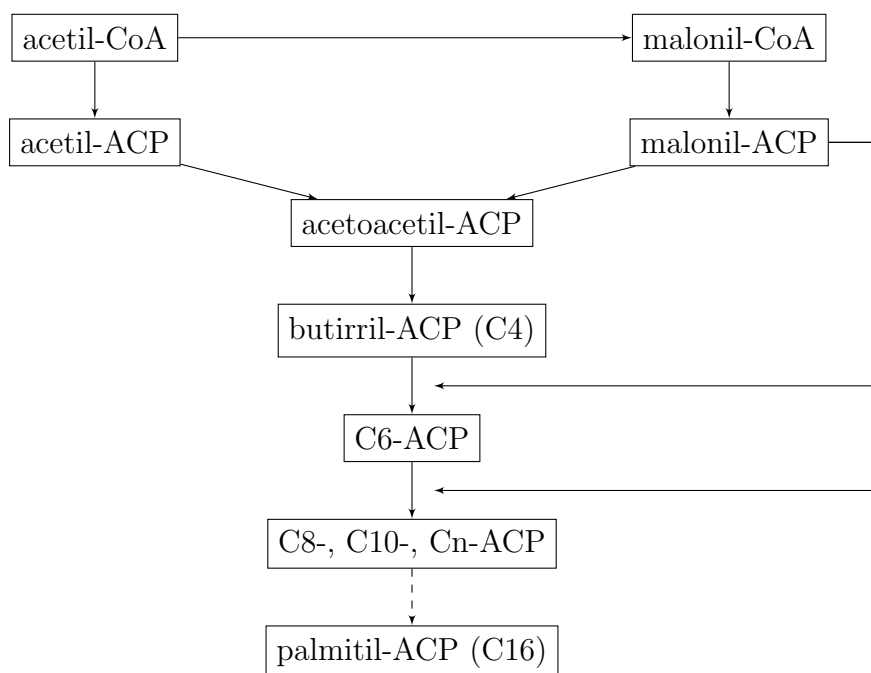
3.2 Proteina trasportatrice di acili



ACP fa parte del complesso della **sintasi degli acidi grassi**. Oltre ad introdurli con la dieta, buona parte dei lipidi derivano dal metabolismo dei carboidrati, convertiti in **piruvato** durante la glicolisi.

Il piruvato, prodotto nel citoplasma, diffonde passivamente nella matrice mitocondriale, dove viene ossidato ad **acetil-CoA**, materiale di partenza per la sintesi di acidi grassi. Acetil-CoA viene **esportato** dal mitocondrio come citrato, e si riforma all'esterno di esso, dove avviene la sintesi lipidica.

3.2.1 Sintesi degli acidi grassi



L'**acido palmitico** ottenuto si distacca da ACP. Può essere quindi usato come tale, oppure ulteriormente allungato o desaturato, per produrre gli altri acidi grassi sintetizzabili dall'organismo.

Essi sono fondamentali per produzione ed immagazzinamento di **energia**, per la **consistenza strutturale** delle cellule, per **termoregolazione** e **ammortizzamento** e, in qualità di intermedi, per la sintesi di ormoni e altre molecole biologicamente significative.

4 Carenze e implicazioni cliniche

È ragionevole aspettarsi che carenze di acido pantotenico possano causare un ampio spettro di patologie, dato il suo coinvolgimento nella formazione di **coenzima A** e nel **metabolismo dei lipidi**.

A causa delle alterazioni dell'omeostasi del CoA, la carenza di acido pantotenico è associata a **diabete** e **alcolismo**.

È comunque **difficile che si verifichino gravi carenze di pantotenato**, data la sua ubiquitaria diffusione alimentare.

4.1 Sintomi

Lo stato carenziale provoca profonde variazioni nella risposta ad ormoni fondamentali per il **metabolismo lipidico**, quali glucocorticoidi, insulina e glucagone.

Deficienze nell'approvvigionamento della vitamina causano inoltre **disfunzioni a livello mitocondriale**.

In condizioni di carenza lieve, pur non osservando variazioni di peso nei gruppi interessati, il livello di **trigliceridi sierici** e quello di **acidi grassi liberi** è elevato, un **riflesso della riduzione dei livelli di CoA**.

Nell'uomo sono richieste approssimativamente **6 settimane** prima che si osservino chiari sintomi di carenza, che comprendono **intorpidimento** e **bruciore dei piedi**. Quadri studiati nei modelli animali hanno evidenziato **dermatiti** e **ritardi nella crescita** probabilmente conseguenti all'alterato metabolismo lipidico.

4.2 Patologie genetiche

Esistono **polimorfismi** o **difetti genetici** negli enzimi coinvolti nella **via di sintesi del CoA** e che provocano stati patologici come la **sindrome di Hallervorden-Spatz** o la **neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi**.

Quest'ultima patologia deriva da mutazioni in **PanK-II**, che è la forma più abbondantemente espressa nel **cervello** e localizzata nei mitocondri. Si tratta di un disturbo neurodegenerativo autosomico recessivo, caratterizzato clinicamente da **distonia** e **atrofia** ottica o retinopatia pigmentaria con **depositi di ferro** nei gangli della base e nel globus pallidus.

4.3 Tossicità

L'assunzione di acido pantotenico è **generalmente sicura e priva di rischi** anche a dosi consistenti. Gli eccessi sono infatti per lo più **escreti nelle urine**.

A dosi orali molto elevate (>1 g/giorno) di acido pantotenico possono presentarsi **diarrea** e **disturbi gastrointestinali**.

4.4 Possibili applicazioni terapeutiche

Le richieste di acido pantotenico vanno dalla prevenzione e trattamento dei **capelli grigi** (basato sull'osservazione che la mancanza di acido pantotenico nei roditori provoca ingrigimento della pelliccia) all'utilizzo per migliorare le **prestazioni atletiche**.

Diversi studi inoltre hanno indicato che la pantetheina, in dosi che vanno da 500 a 1200 mg/giorno, può **abbassare il livello di colesterolo** nel siero.

La somministrazione orale di acido pantotenico e l'applicazione di un unguento al panthenolo alla pelle sembra **accelerare la cicatrizzazione delle ferite** della pelle e aumentare la forza del tessuto cicatriziale nei modelli animali.

Riferimenti bibliografici

- [1] Roger J. Williams, *The chemistry and biochemistry of pantothenic acid*, Interscience Publishers, Inc., 1943.
- [2] John W. Erdman, Jr., Ian A. MacDonald, Steven H. Zeisel, *Present Knowledge in Nutrition*, Wiley-Blackwell, 10th edition, 2012.
- [3] George F. M. Ball, *Vitamins. Their role in the human body.*, Wiley-Blackwell, 1st edition, 2004.
- [4] George F. M. Ball, *Vitamins in foods. Analysis, bioavailability, and stability*, Taylor Francis, 1st edition, 2006.
- [5] Vadlapudi, A. D., Vadlapatla, R. K., Mitra, A. K., *Sodium Dependent Multivitamin Transporter (SMVT): A Potential Target for Drug Delivery. Current Drug Targets*, 13(7), 994–1003, 2012.
- [6] David L. Nelson, Michael M. Cox, *Lehninger principles of biochemistry*, Freeman, W. H. Company, 6th edition, 2012.
- [7] Thomas M. Devlin, *Biochimica con aspetti chimico-farmaceutici*, EdiSES, 7^a edizione, 2011.
- [8] Maurine E. Linder et al., *Lipid modifications of G proteins: α subunits are palmitoylated*, Department of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, 1993.
- [9] Gianluca Baldanzi, *Corso di Biochimica I*, CdLM in Medicina e Chirurgia, Università del Piemonte Orientale, Anno accademico 2017-2018.