Nové poznatky o biologické aktivitě vitaminu C

Z. Zloch

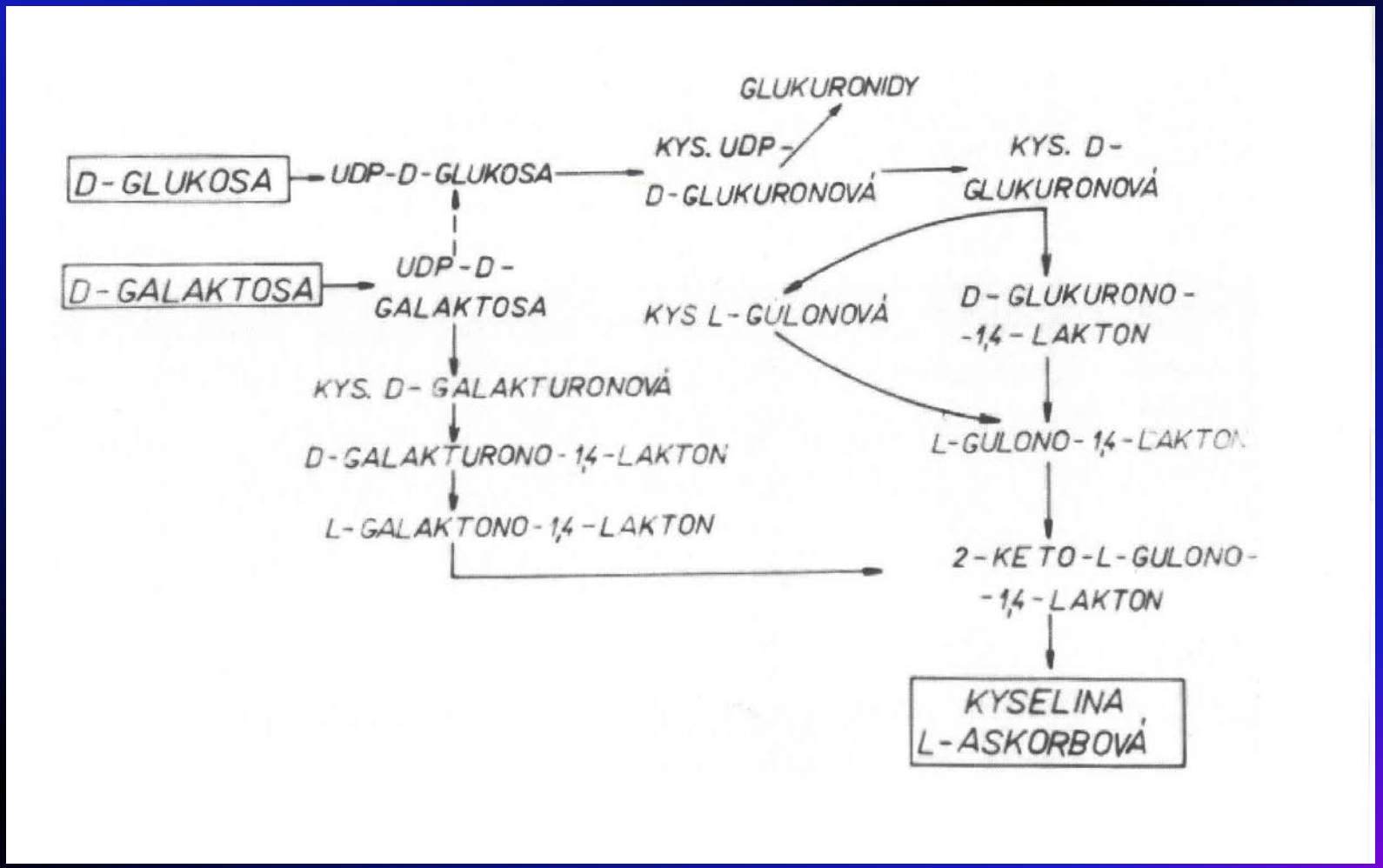
Ústav hygieny LF UK v Plzni

Tématický nástin přednášky

- Obecné a jedinečné o vitaminu C (biosynthesa, metabolismus, potřeba)
- Využitelnost a farmakokinetika vitaminu C, megadávky, doporučené a optimální dávky
- Předpokládané biologické funkce vitaminu C
- kyselina L-askorbová jako antioxidant
- vliv askorbátu na aktivitu enzymů
- vitamin C a prevence nachlazení, nádorových chorob, aterosklerosy aj.
- Problém příjmu vitaminu C u naší populace
- Vitamin C jako technický prostředek
- Shrnutí, závěr

Hlavní rysy biosynthesy KA

- Mutanti esyntetisující a mutanti syntetisující KA



Metabolismus KA – vstřebání, transport, saturace tkání, vylučování, katabolismus

- Po denní dávce 30 mg KA - močí se vyloučí 7 % (2 mg) KA
- Po denní dávce 2000 mg KA - močí se vyloučí 85 – 90 % (1700 – 1800 mg) KA
- Askorbinurie – je pozitivní jen po dostatečně velké dávce KA a při dostatečně velké askorbémii (nad 17 umol/l)
- Po dávce 500 mg KA se maxim. absorpce dosahuje po 3,5 – 4,5 h (při dostatečné saturaci)
- Obsah KA v plazmě nad 17 uM – je přístupný tkáním
- Aktuální hodnota askorbémie nemusí odpovídat stavu saturace tkání tímto vitaminem
- Při denním příjmu 60 – 100 mg KA se vytvoří a vyloučí 30 – 50 mg oxalátu
- Při denním příjmu 5 – 10 g KA se vyloučí max. 100 mg oxalátu
- Vitamin C v moči: výsledek glomerulární filtrace a tubulární aktivní resorpce při askorbémii nad 80 uM se 99 % filtrované KA reabsorbuje maxim. tubulární kapacita KA je 85 uM
- Hraniční askorbémie chránící před avitaminosou : 17 uM
- **Nejspolehlivější metoda stanovení saturace organismu vitaminem C:**
- Určení KA v leukocytech, nebo v PMN, jen s výhradami v plasmě

Optimální laboratorní hodnoty:

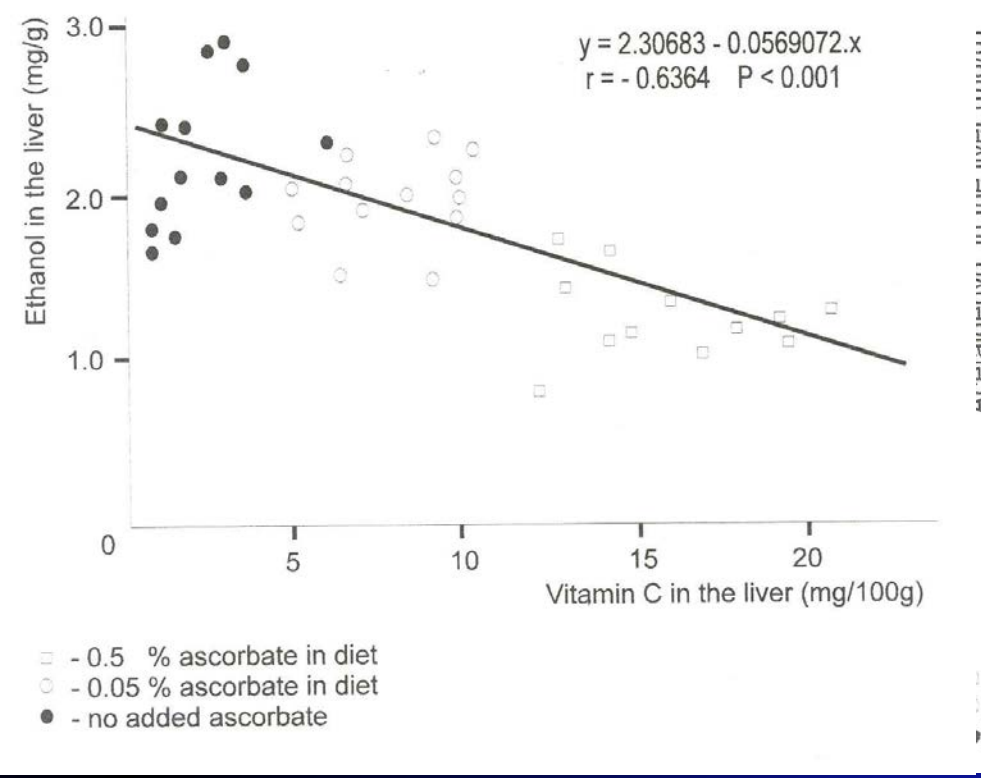
- askorbémie 45 – 85 umol / l
- leukocyty 20 – 53 ug / 10 – 8
- pozitivní askorbinurie
- tělesný pool nad 1500 mg
- 90 – 95 % vitaminu C ve formě L-askorbátu
- normální rychlost metabolického obratu : 90 mg / d
- **Denní potřeba vitaminu C :** 60 - 150 mg
- Okolnosti zvyšující potřebu KA : zvýšené oxidační ohrožení (kouření, užívání léků,
- drogy aj. xenobiotika, abusus alkoholu, hojení ran, infekce aj.

Účast askorbátu při enzymatických pochodech

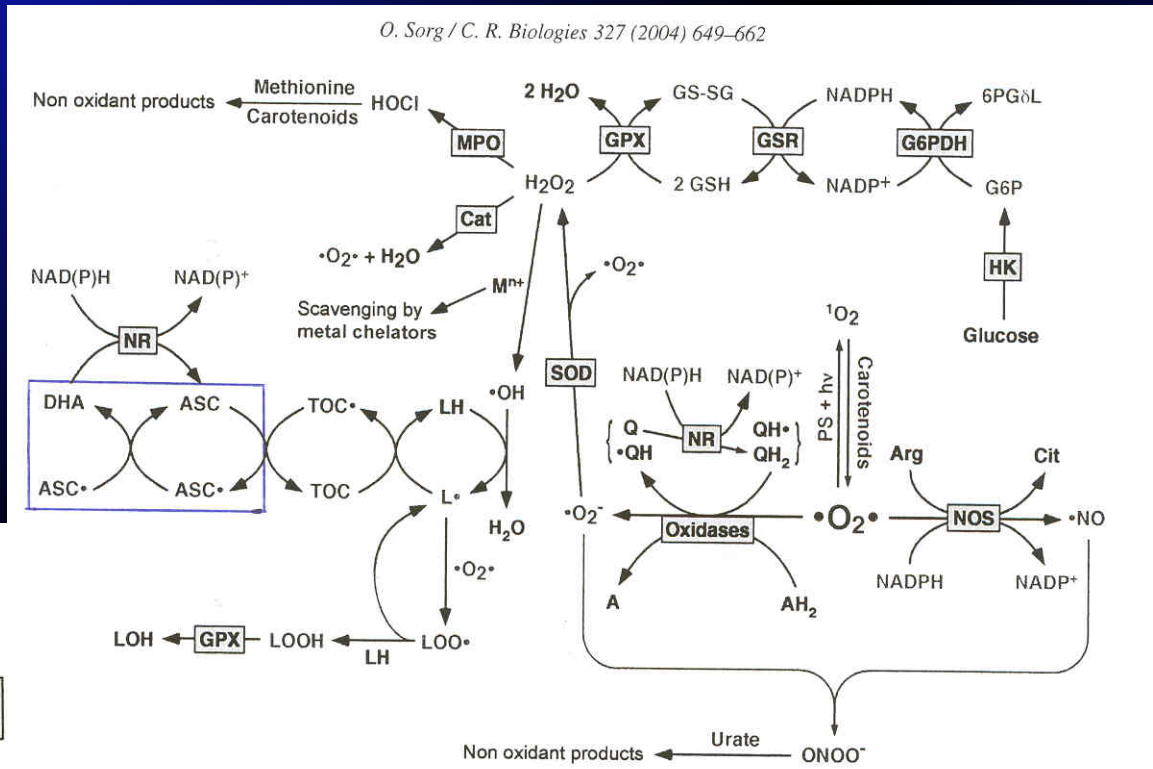
TABLE II
ASCORBIC ACID AND BIOCHEMICAL FUNCTION

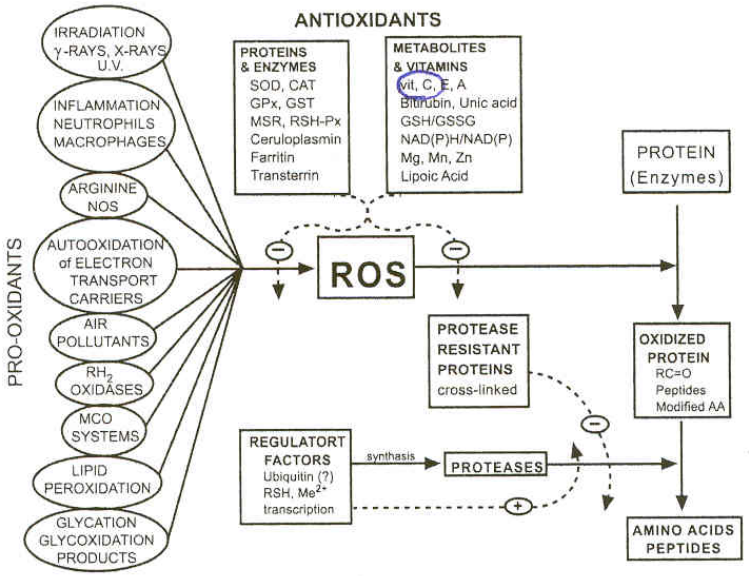
Enzymatic reactions	Chemical reactions
Procollagen-proline dioxygenase (EC 1.14.11.2) Procollagen-proline dioxygenase (EC 1.14.11.7) Procollagen-lysine 5-dioxygenase (EC 1.14.11.4) γ-Butyrobetaine dioxygenase (EC 1.14.11.1) Trimethyllysine dioxygenase (EC 1.14.11.8) Dopamine β-monooxygenase (EC 1.14.17.1) Peptidylglycine monooxygenase (EC 1.14.17.3) 4-Hydroxylphenylpyruvate dioxygenase (EC 1.13.11.27)	Intracellular Quenching of reactive oxidants Iron–ferritin interaction Extracellular Quenching of reactive oxidants Electron transfer to oxidized tocopherol Prevention of LDL oxidation Iron absorption in gastrointestinal tract

Předpoklad – účast askorbátu při katabolismu cholesterolu účast askorbátu při oxidaci etanolu



Vitamin C jako antioxidant





Vitamin C jako antioxidant II.

Table 2
Endogenous antioxidants

Antioxidant	Phase	Action
Superoxide dismutases (SOD)	Hydrophilic	Dismutation of O_2^- into H_2O_2 and O_2
Catalase	Hydrophilic	Dismutation of H_2O_2 into H_2O and O_2
Glutathione peroxidases (GPX)	Hydrophilic or lipophilic	Reduction of R–OOH into R–OH
Glutathione reductase (GSR)	Hydrophilic	Reduction of oxidised glutathione
Glutathione-S-transferases (GST)	Hydrophilic	Conjugation of R–OOH to GSH (→ GS–OR)
Metallothioneins	Hydrophilic	Binding to transition metals (= neutralisation)
Thioredoxins	Hydrophilic	Reduction of R–S–S–R into R–SH
Glutathione	Hydrophilic	Reduction of R–S–S–R into R–SH Free radical scavenger Cofactor of GPX and GST
Ubiquinol	Lipophilic	Free radical scavenger (prevents LPO)
(Dihydro)lipoic acid	Amphiphilic	ROS scavenger Increases antioxidant and phase II enzymes
Ascorbic acid (vitamin C)	Hydrophilic	Free radical scavenger Recycles tocopherols (vitamin E) Maintains enzymes in their reduced state
Retinoids (vit. A) and carotenoids	Lipophilic	Free radical scavengers Singlet oxygen ($^1O_2$) quencher
Tocopherols (vitamin E)	Lipophilic	Free radical scavenger (prevents LPO) Increases selenium absorption
Selenium	Amphiphilic	Constituent of GPX and thioredoxins

Abbreviations: GPX, glutathione peroxidase; GSR, glutathione reductase; GST, gluthahione-S-transferase; LPO, lipid peroxidation; SOD, superoxide dismutase.

- **Pro-oxidační aktivita vitaminu C**
- **Zdravotní význam antioxiačních účinků vitaminu C –**
- aterosklerosa, karcinogenese, neurodegenerativní nemoci ad.
- **Výsledky epidemiologických studií**

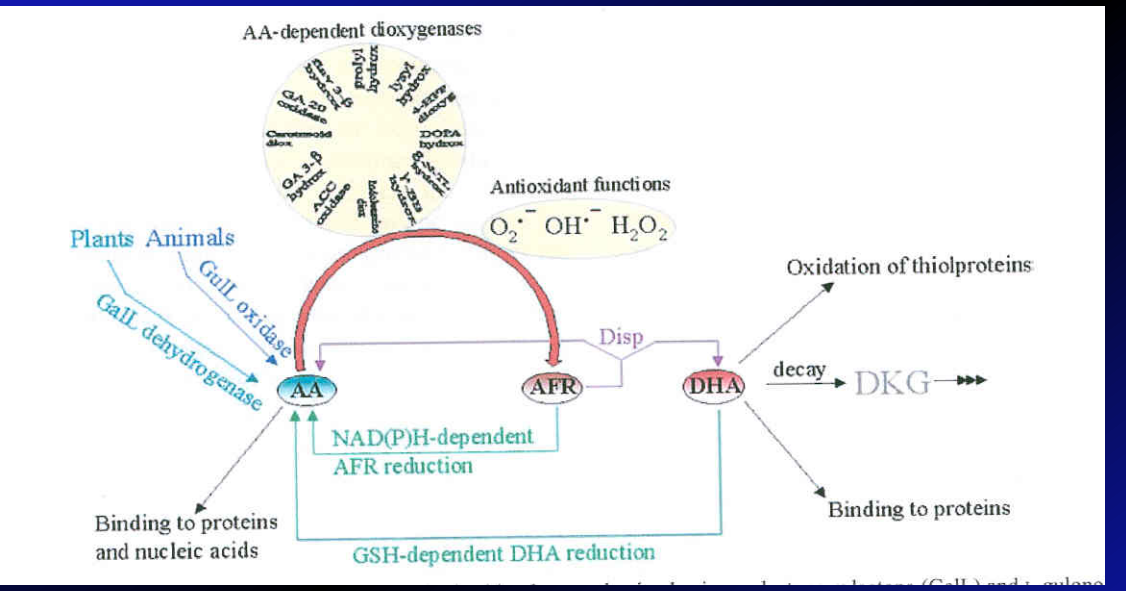
EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE VZTAHU VITAMINU C A INCIDENCE NÁDOROVÝCH NEMOCÍ

Rakovina jícnu	12 studií case-control a cross-sect.	V 9 studiích významná asociace mezi velikostí příjmu vitaminu C a incidencí choroby
Rakovina žaludku	22 studií case-control a longitud.interv.	Ve 20 studiích statisticky významný preventivní účinek vitaminu C
Colorektální rakovina	25 studií case-control, cross-sect. aj.	Ve 13 studiích prokázán preventivní účinek ovoce a zeleniny, případně suplementace vitaminem C
Rakovina plic, prsu, cenitu, vaječníků	165 studií case-control, longitud.interv. aj.	Ve 128 studiích prokázáno, že nízký konzum ovoce a zeleniny a nízký příjem vitaminu C je asociován s 2x větším rizikem nemoci

In:M.Cohen et al.,J.Amer.Coll.Nutr.14(6):565-578,1995

Jiné nežli antirádikálové účinky vitaminu C

- **oxidoredukční vztahy v systému askorbát – semidehydo- a dehydroaskorbát a GSH**



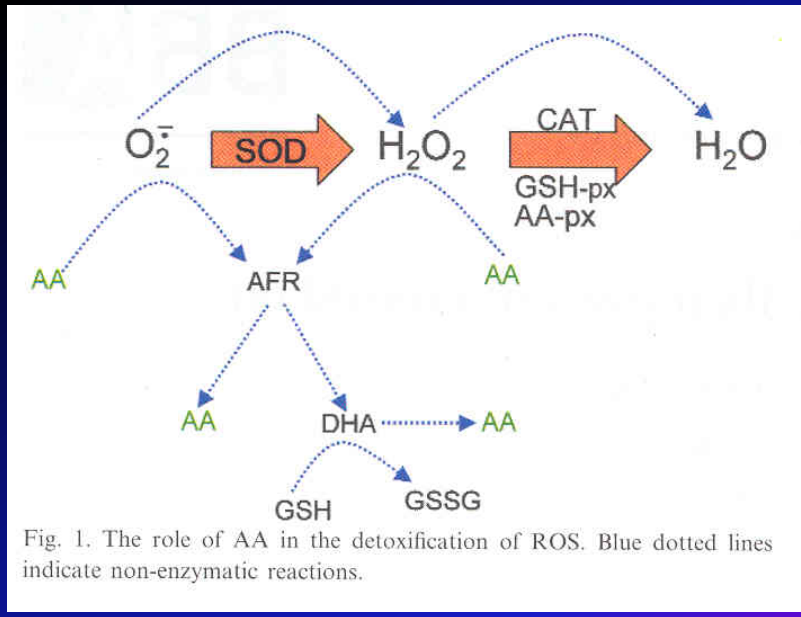


Fig. 1. The role of AA in the detoxification of ROS. Blue dotted lines indicate non-enzymatic reactions.

Potenciální úloha vitaminu C při kontrole buněčného metabolismu

- stimulace syntesy NO
- stimulace aktivity glycerol-3-P-dehydrogenasy
- ovlivnění sekréce insulinu indukované glukosou
- role ko-substrátu 2-oxoacid-dependentních dioxygenas

Potenciální úloha vitaminu C při progresi buněčného cyklu

- zapojení askorbátu do kontroly G1 – S transice
- zapojení askorbátu do hydroxylace specifických Pro – zbytků v transkripčních faktorech
- kooperace askorbátu s tetrahydropteridinem v těchto pochodech

Potenciální úloha vitaminu C při potlačení rozvoje nebo léčení některých chorob

- potenciální ovlivnění angiogenese
- potenciální aktivace hydroxylasy aspartylových zbytků v EGF – kontroverzní účinek

Závěr

- Problém příjmu vitaminu C naší populací

- Technická použití kyseliny L-askorbové a jejích analogů a analogů