

Witaminy

27.1. Witaminy rozpuszczalne w wodzie	383
27.1.1. Witamina B ₁ – tiamina	383
27.1.2. Witamina B ₂ – ryboflawina	384
27.1.3. Witamina B ₃ – niacyna	385
27.1.4. Witamina B ₅ – kwas pantotenowy	387
27.1.5. Witamina B ₆ – pirydoksyna, pirydoksal, pirydoksamina	387
27.1.6. Biotyna	389
27.1.7. Kwas foliowy	389
27.1.8. Witamina B ₁₂ – kobalamina	390
27.1.9. Witamina C – kwas askorbinowy	393
27.2. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach	394
27.2.1. Witamina A – retinol, retinal, kwas retinowy	395
27.2.2. Witamina D – ergokalcysterol i cholekalcysterol	398
27.2.3. Witamina E – α -tokoferol	399
27.2.4. Witamina K	400

Witaminy są organicznymi, drobnocząsteczkowymi składnikami diety człowieka, które muszą być dostarczane w drobnych ilościach. W odróżnieniu od większości składników pokarmowych, witaminy nie są substratami energetycznymi. Na ogół służą za substraty do syntezy koenzymów.

Twórcą pojęcia witamina, czyli „amina życia” (łac. *vita* – życie) jest polski biochemik **Kazimierz Funk** (1884–1967), pracujący przez większość życia za granicą. W świetle obecnej wiedzy nazwa ta nie jest w pełni zasadna, ponieważ niektóre witaminy nie zawierają w ogóle grup aminowych ani nawet azotu. Witaminy dzielą się na dwie grupy, rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalne w tłuszczach.

Zapotrzebowanie na witaminy jest dość dokładnie poznane. W wielu krajach są zalecane określone dawki dobowe poszczególnych witamin. Ich wartości są geograficznie zróżnicowane i podlegają ciągłym korektom wraz z postępem wiedzy na temat biochemii żywienia. Zapotrzebowanie na witaminy zależy od płci, wieku, masy ciała, sposobu odżywiania i stanu fizjologicznego. Zdecydowanie wzrasta w okresie ciąży i laktacji.

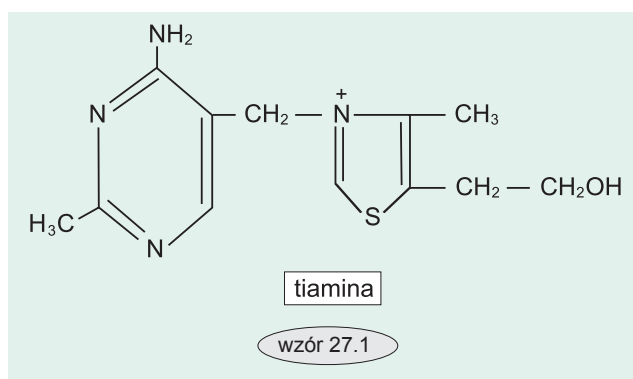
27.1. Witaminy rozpuszczalne w wodzie

Witaminy rozpuszczalne w wodzie są łatwo wchłaniane z jelit i transportowane do tkanek, gdzie są przetwarzane w aktywne koenzymy. Jako substancje drobnocząsteczkowe i rozpuszczalne w wodzie nie kumulują się w organizmie do poziomu toksycznego, są łatwo wydalane przez nerki.

27.1.1. Witamina B₁ – tiamina

Tiamina składa się z dwu części: pirymidynowej i tiazolowej, zespolonych mostkiem metylenowym (wzór 27.1). Poprzez fosforylację tiamina przechodzi w **pirofosforan tiaminy**, TPP (*tiamine pyrophosphate*), pełniący funkcje koenzymatyczne. Reszty fosforanowe pochodzą z ATP, a miejscem wiązania pirofosforanu jest grupa hydroksylowa tiaminy.

Witamina B₁ jest łatwo wchłaniana w jelicie cienkim i transportowana do tkanek, gdzie jest fosforylowana z wytworzeniem pirofosforanu tiaminy. Zapotrzebowanie dobowe na tiaminę wynosi około 1 mg. Organizm magazynuje około 30 mg witaminy B₁, z czego większość (około 80%) w postaci pirofosforanu tiaminy. Funkcja



koenzymatyczna TPP polega na wiązaniu α -ketokwasów w procesie ich oksydacyjnej dekarboksylacji i przeniesieniu aldehydów. Miejscem wiązania grupy C=O jest atom C² pierścienia tiazolowego. Koenzym ten bierze udział w reakcjach dwójakiego typu.

1. Pirofosforan tiaminy uczestniczy w reakcjach oksydacyjnej dekarboksylacji α -ketokwasów w mitochondriach. Dotyczy to przede wszystkim dekarboksylacji pirogronianu opisaną szczegółowo w rozdz. 7.3.1 oraz dekarboksylacji α -ketoglutaranu (rozdz. 8.1.4), α -ketomaślanu i α -ketokwasów – powstałych w wyniku deaminacji lub transaminacji aminokwasów.

2. Pirofosforan tiaminy, zawarty w cytosolu, uczestniczy w przebiegu szlaku pentozofosforanowego. W reakcji katalizowanej przez *transketolazę* następuje przeniesienie fragmentu dwuwęglowego (aldehydu glikolowego) z jednego monosacharydu na drugi (rozdz. 12.2.2).

Niedobór tiaminy w krajach rozwiniętych jest zjawiskiem rzadkim. Występuje przede wszystkim u alkoholików, w następstwie niedożywienia i upośledzonego wchłaniania tej witaminy.

Archiwalna literatura medyczna zachowała opisy ciężkiego niedoboru witaminy B₁, który występował masowo w Azji pod postacią choroby beri-beri. Pod koniec XIX wieku, w związku z wprowadzoną zmianą w technologii przetwarzania ryżu do celów spożywczych, pojawiła się masowo najcięższa postać niedoboru tej witaminy. Łuskanie i mielenie pozbawiało ryż witaminy B₁ zawartej w osłonkach ziaren. Choroba objawiała się postępującym zanikiem mięśni, osłabieniem siły skurczowej mięśnia sercowego, porażeniem mięśni okoruchowych, rozszerzeniem naczyń obwodowych, obrzękami i licznymi objawami psychiatrycznymi.

Umiarkowany niedobór tiaminy powoduje dolegliwości żołądkowo-jelitowe, osłabienie siły mięśniowej i objawy dysfunkcji nerwów obwodowych.

Niedobór tiaminy u alkoholików objawia się na ogół licznymi objawami neurologicznymi. Choroba wcześniej rozpoznana jest podatna na leczenie iniekcjami witaminy B₁. Przewlekanie się choroby prowadzi do utrwalenia i nieodwracalności objawów neurologicznych.

Stan nasycenia organizmu tiaminą jest łatwy do oce-

ny w warunkach laboratoryjnych. Można tego dokonać, mierząc wydalanie tiaminy z moczem lub przez wykazanie wzrostu aktywności *transketolazy* krwinkowej, po dodaniu do układu reagującego pirofosforanu tiaminy. W przypadku dostatecznej zawartości witaminy B₁ we krwi, dodatek TPP nie zwiększa aktywności *transketolazy*, natomiast w przypadku jej niedoboru znacząco zwiększa aktywność tego enzymu. W sposób pośredni można wykazać niedobór tiaminy poprzez stwierdzenie przyrostu stężenia mleczanu i pirogronianu po doustnym podaniu glukozy. Obniżona aktywność *dehydrogenazy pirogronianowej*, spowodowana niedoborem TPP, powoduje spowolnienie procesu oksydacyjnej dekarboksylacji pirogronianu i jego redukcję do mleczanu. Sprzyja akumulacji pirogronianu i mleczanu w osoczu.

27.1.2. Witamina B₂ – ryboflawina

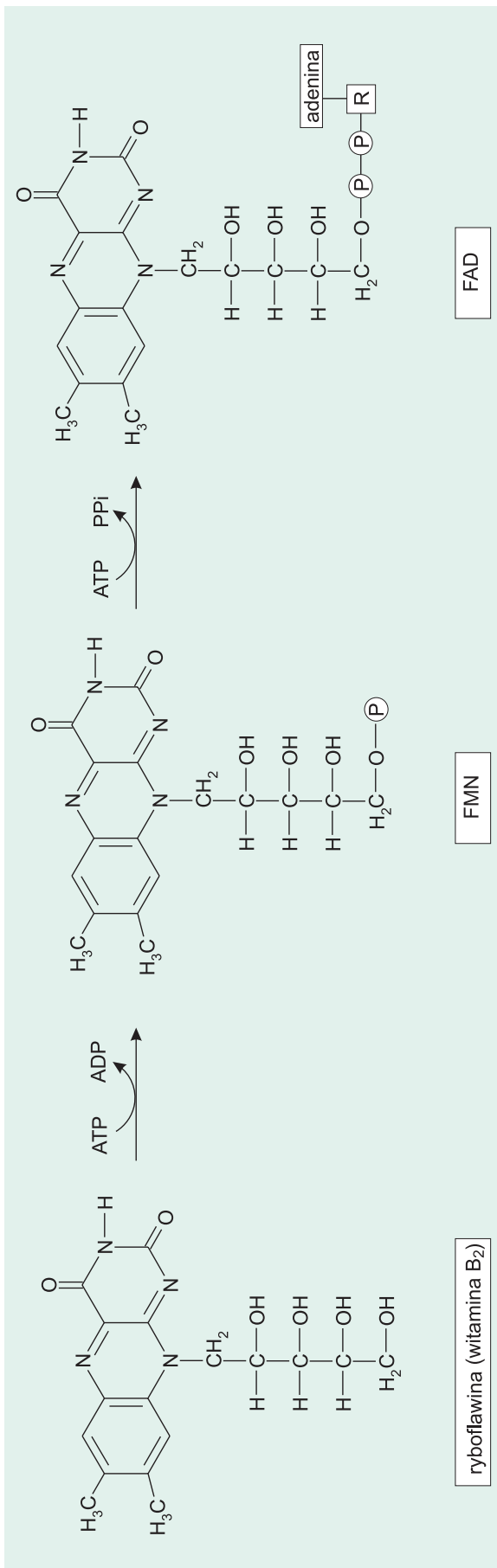
Ryboflawina (witamina B₂) zawiera pierścień dime-tyloizooaloksazyny, który wiąże kowalencyjnie rybitol. Jest to alkohol pięciowęglowy, zawierający 5 grup hydroksylowych. Może być uważany za produkt redukcji rybozy. Ryboflawina spełnia tylko jedną funkcję biologiczną. Jest substratem do syntezy FMN i FAD, które są grupami prostetycznymi flawoprotein, pełniących funkcje enzymów oksydoredukcyjnych (ryc. 27.1). Zarówno wolna ryboflawina, jak i zredukowane koenzymy flawinowe cechują się żółtą barwą (łac. *flavus* – żółty), od której pochodzi nazwa tej witaminy oraz zawierających ją białek. Silnie absorbują światło fioletowe o długości 450 nm. W formie utlenionej silnie fluorują. Są termostabilne, natomiast bardzo podatne na inaktywację poprzez światło widzialne.

Ryboflawina jest absorbowana z górnego odcinka jelita cienkiego na drodze transportu aktywnego. Poprzez krew przemieszcza się do tkanek, gdzie przekształca się w FMN i FAD. Nadmiar ryboflawiny jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej lub przekształconej przez enzymy mikrosomalne wątroby. Zapotrzebowanie dorosłych na ryboflawinę wynosi około 1,4–1,7 mg na dobę. Taka ilość znajduje się w przeciętnej diecie. Dobrym źródłem witaminy B₂ są między innymi wątroba, drożdże, jaja ptasie, mięso, produkty zbożowe oraz mleko.

Objawy niedoboru witaminy B₂, zazwyczaj równocześnie z niedoborami innych witamin, występują przede wszystkim u alkoholików. Należą do nich przede wszystkim stany zapalne jamy ustnej, gardła, kącików ust oraz zmiany łojotokowe skóry. Objawom tym niekiedy towarzyszy niedokrwiłość.

Niedobór ryboflawiny może pojawić się u noworodków poddawanych fototerapii z powodu hiperbilirubinemii. Pod działaniem światła rozpada się zarówno bilirubina, jak i ryboflawina.

Dość prostym testem na wykrycie niedoboru ryboflawiny jest pomiar aktywności *reduktazy glutationowej*



Ryc. 27.1. Ryboflawina i jej przemiana w koenzymy: FMN i FAD

w świeżym hemolizacie (produkt lizy krwinek czerwonych). Niedobór ryboflawiny sprawia, iż ilość FAD w komórkach maleje, a wspomniany enzym wykazuje tylko niewielką aktywność. Dodanie brakującego FAD do układu reagującego powoduje znaczący przyrost aktywności tego enzymu.

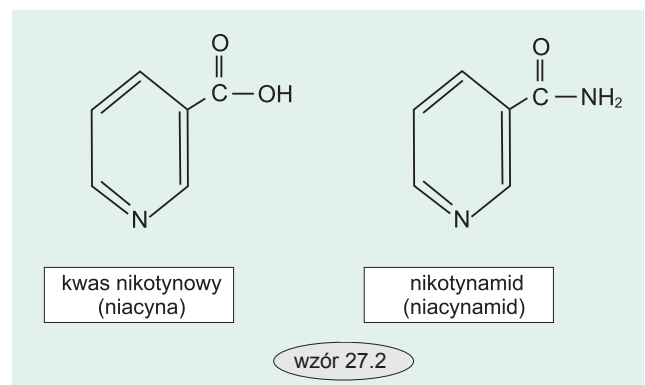
27.1.3. Witamina B₃ – niacyna

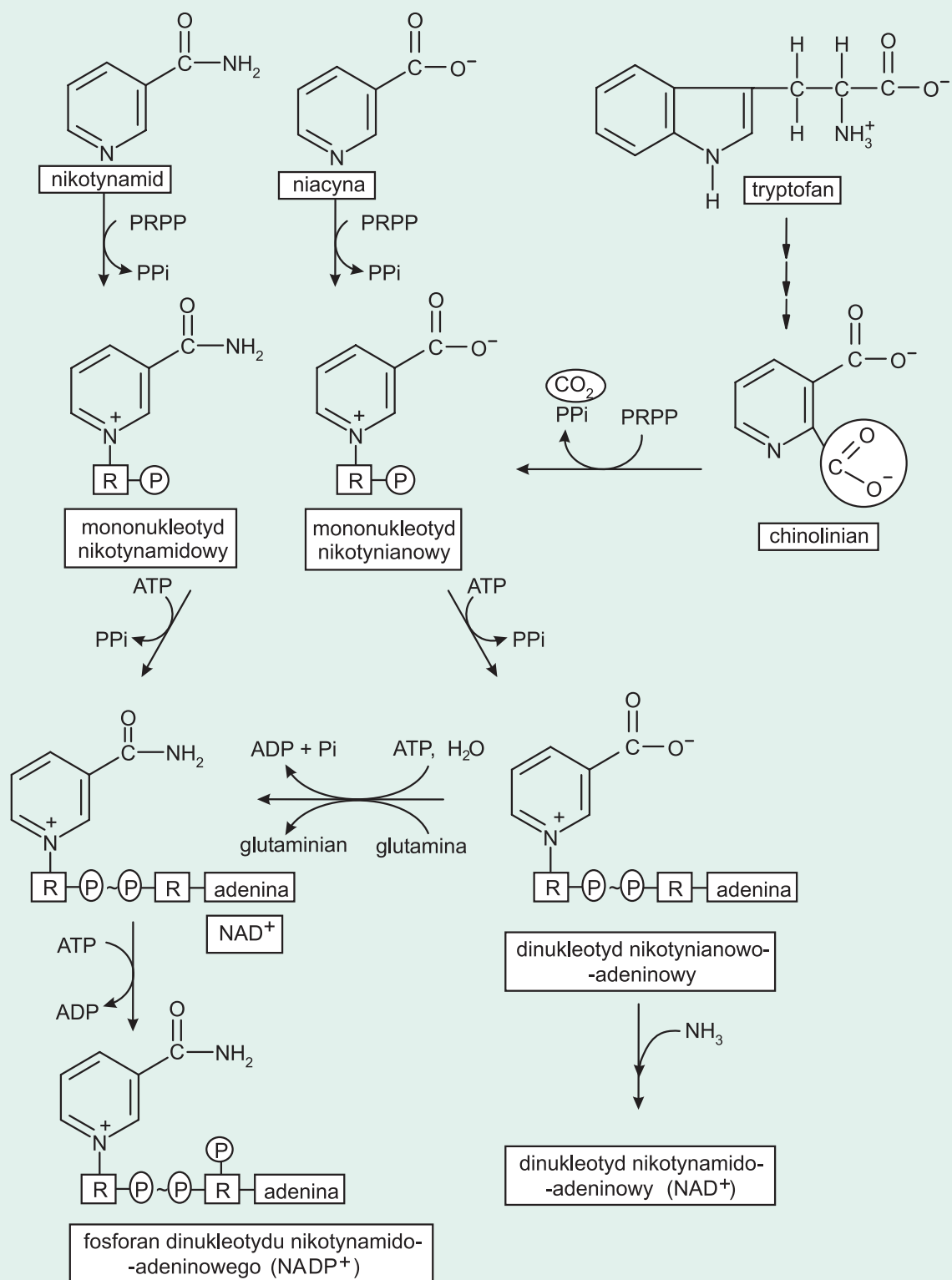
Niacyna (witamina B₃) jest **kwasem nikotynowym**. Amid tego kwasu – **niacynamid** jest elementem składowym NAD i NADP, obecnych zarówno w komórkach człowieka, jak i w pożywieniu (wzór 27.2).

Niacyna nie jest typową witaminą, ponieważ może ona powstawać także w organizmie człowieka, jako metabolit tryptofanu (rozdz. 18.5.4). Jednak tryptofan sam jest związkiem egzogennym, a jego przemiana do kwasu nikotynowego jest bardzo mało wydajna. Do powstania 1 mg niacyny potrzeba 60 mg tryptofanu, a proces ten wymaga obecności innych witamin, jak ryboflawina, pirydoksyna i tiamina. Ich niedobór upośledza tworzenie niacyny z tryptofanu. Z tego powodu endogenna niacyna nie zaspokaja potrzeb organizmu. Zarówno tryptofan, jak i niacyna muszą być dostarczane z pożywieniem. Dzielne zapotrzebowanie dorosłego człowieka na niacynę wynosi około 15–20 mg. Połowa tej ilości może pochodzić z przemiany tryptofanu. Dobrymi źródłami pokarmowymi niacyny są drożdże, mięso, wątroba, orzechy ziemne i nasiona roślin strączkowych.

Produkty pokarmowe zawierają niacynę w postaci NAD i NADP. Są one hydrolizowane w przewodzie pokarmowym. Wolna niacyna i wolny niacynamid są absorbowane w jelicie cienkim i transportowane do tkanek, gdzie wbudowują się ponownie do NAD i NADP (ryc. 27.2). Nadmiar niacyny jest wydalany drogą nerkową, częściowo jako niezmieniony kwas nikotynowy, częściowo w postaci różnych metabolitów.

Niedobór niacyny i tryptofanu w dziecię wywołuje zespół chorobowy, zwany pelagrą. Występuje przede wszystkim w regionach o dużym spożyciu kukurydzy. Ziarna tej rośliny zawierają mało tryptofanu i niacyny,





Ryc. 27.2. Niacyna i jej przemiana w koenzymy: NAD⁺ i NADP⁺

a ponadto składniki te są trudno przyswajalne w przewodzie pokarmowym, ponieważ występują w kompleksach z innymi substancjami.

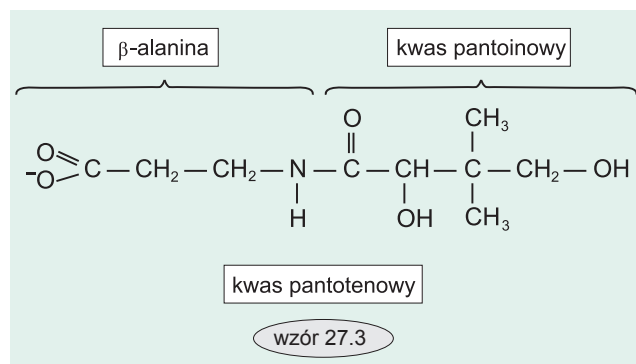
Wczesnymi objawami choroby są uczucie zmęczenia, brak łaknienia, zaburzenia procesu trawienia i motoryki jelit oraz zmiany zapalne w jamie ustnej, obejmujące głównie język. Objawami głębokiego niedoboru niacyny są stany zapalne skóry (szczególnie ekspozowanej na działanie światła słonecznego), biegunki spowodowane rozległymi zmianami zapalnymi błony śluzowej jelit i narastające z czasem trwania choroby zaburzenia psychiczne, w ciężkich przypadkach nieodwracalne.

Kwas nikotynowy jest używany jako lek w leczeniu hiperlipidemii. W wysokich dawkach (kilka gramów na dobę) rozszerza naczynia obwodowe, zmniejsza uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej i hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie. Te efekty farmakologiczne nie mają związku z funkcją witaminową kwasu nikotynowego.

27.1.4. Witamina B₅ – kwas pantotenowy

Kwas pantotenowy składa się z β-alaniny i kwasu pantoinowego (wzór 27.3).

Jest substratem do syntezy koenzymu A (ryc. 4.20) i fosfopanteteiny (ryc. 27.3) – będącej składnikiem *syntazy kwasów tłuszczowych*, a ściślej jednej z jej domen, określanej symbolem ACP (*acyl-carrier protein*). Cysteamina, zawarta w obydwu koenzymach, jest produktem



przemiany cysteiny. Fosforylacja panteteiny zachodzi kosztem rozpadu ATP. Fragment nukleotydowy zawarty w koenzymie A także pochodzi z ATP.

Dobowe zapotrzebowanie na tę witaminę ocenia się na 4–7 mg. Powszechność występowania kwasu pantotenowego w materiale biologicznym sprawia, iż w patologii ludzkiej nie obserwuje się objawów jego niedoboru.

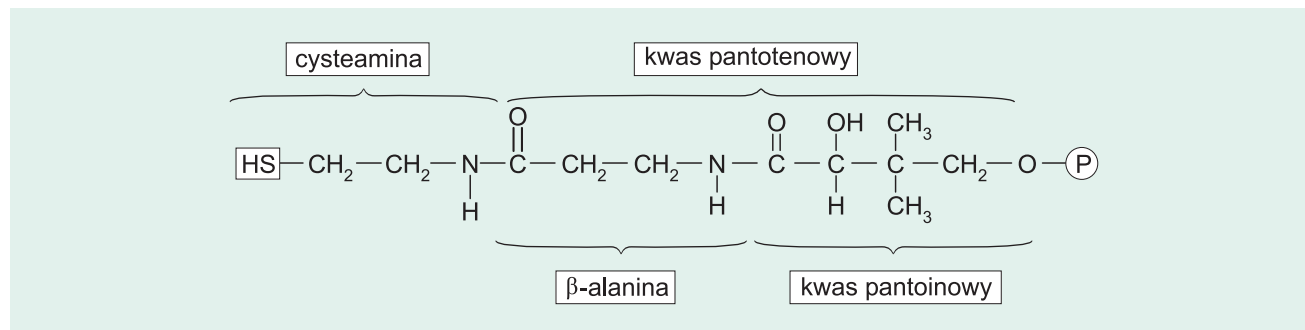
27.1.5. Witamina B₆ – pirydoksyna, pirydoksal, pirydoksamina

Termin witamina B₆ jest ogólną nazwą pokarmowych prekursorów koenzymu, **fosforanu pirydoksalu**, PLP (*pyridoxal phosphate*). Obejmuje pirydoksynę, pirydoksal i pirydoksaminy oraz ich fosforylowane pochodne (ryc. 27.4). Fosforylowane postacie witaminy B₆ są hydrolizowane w jelitach przez *fosfatazę alkaliczną* i w defosforylowanej formie są absorbowane do krwiobiegu. Mechanizm syntezy aktywnego koenzymu jest przedstawiony na ryc. 27.4.

Całkowita zawartość PLP w organizmie dorosłych wynosi około 25 mg. Zapotrzebowanie na witaminę B₆ jest proporcjonalne do zawartości białka w diecie i wynosi 1,6–2,0 mg /dobę, w przeliczeniu na 100 gramów spożytego białka. Wątroba, ryby, ziarna zbóż, orzechy, rośliny strączkowe, żółtka jaj i drożdże są dobrymi źródłami witaminy B₆.

PLP stanowi grupę prostetyczną *aminotransferaz*. Uczestniczy w przenoszeniu grup aminowych z α-aminokwasu na α-ketokwas, w wyniku czego aminokwas staje się ketokwasem, a ketokwas aminokwasem. Jest przejściowym akceptorem i przenośnikiem grup aminowych. Proces ten jest szczegółowo opisany w rozdz. 18.2.1. Ponadto PLP uczestniczy w innych reakcjach związanych z metabolizmem aminokwasów i porfiryn, np. jest koenzymem *dekarboksylazy glutaminianowej*, *kinureninazy*, uczestniczącej w metabolizmie tryptofanu i *syntazy δ-aminolewulinianowej*, uczestniczącej w syntezie hemu.

PLP pełni także funkcje koenzymu w reakcji katalizowanej przez *fosforylazaę glikogenową*. Enzym ten wiąże ponad połowę ogólnej ilości PLP obecnego w organi-



Ryc. 27.3. Fosfopanteteina, pochodna kwasu pantotenowego, stanowiąca grupę prostetyczną *syntazy kwasów tłuszczowych*

zmie. Grupa fosforanowa PLP, ze względu na swoje właściwości kwasowe, pobudza atak fosforanu nieorganicznego na wiązania glikozydowe glikogenu, prowadząc do ich fosforolizy i uwalniania glukozy-1-fosforanu (rozd. 11.3.1).

Poważne niedobory witaminy B₆ występują rzadko i charakteryzują się przede wszystkim uszkodzeniami nerwów obwodowych (neuropatia) i napadami padaczki, szczególnie u dzieci. Objawy neurologiczne są prawdopodobnie następstwem obniżenia aktywności *dekarboksylazy glutaminianowej* – enzymu, który katalizuje przemianę kwasu glutaminowego w kwas γ -aminomasłowy, GABA (*gamma-aminobutyric acid*), pełniący funkcję neuromediatora. Dodatkowo występują zmiany zapalne skóry, zapalenia błony śluzowej języka i niedokrwistość spowodowana upośledzeniem syntezy hemu przez brak koenzymu *syntazy δ -aminolewulinianowej*. Upośledzona synteza pierścienia porfiryнового hemu skutkuje akumulacją niewykorzystanego Fe. W następstwie tego dochodzi do kumulacji białek wiążących Fe, hemosydersyny i ferrytyny w makrofagach szpiku kostnego.

Niedobory witaminy B₆ występują najczęściej u alkoholików, przyczyniając się do rozwoju neuropatii obwodowej i niedokrwistości. Niektóre leki, jak isoniaszyd (stosowany w leczeniu gruźlicy) i penicylamina (stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów) mogą wywołać objawy niedoboru witaminy B₆. Leki te wchodzi w reakcje z grupami aldehydowymi pirydoksalu, unieczynniając tę witaminę.

W przeciwieństwie do innych witamin rozpuszczalnych w wodzie, witamina B₆ w wysokich dawkach jest toksyczna, prowadzi do uszkodzenia nerwów czuciowych, co daje farmakologiczny efekt przeciwbólowy, prawdopodobnie niezwiązany z jej funkcjami koenzymatycznymi.

Zawartość B₆ w organizmie można ocenić przez pomiar stężenia PLP w osoczu (norma: 5–23 ng/ml), przez pomiar wydalania kwasu pirydoksynowego, będącego produktem przemiany PLP, lub przez wykrycie w moczu zwiększonej ilości produktów metabolizmu tryptofanu, poprzedzających lub pomijających etap katalizowany przez *kinureninazę*. Doustne podanie choremu 2–5 mg tryptofanu zwiększa wydalanie z moczem żółtego kwasu ksanturenowego.

27.1.6. Biotyna

Biotyna jest związkiem heterocyklicznym, zawierającym pierścień tiofenowy i imidazolowy oraz pięciowęglowy łańcuch boczny, zakończony grupą karboksylową (kwas walerianowy) (ryc. 27.5). Biotyna jest grupą prostetyczną *karboksylaz* zależnych od ATP, wśród nich *karboksylazy pirogronianowej*, *karboksylazy acetylo~S-CoA*, *karboksylazy propionilo~S-CoA*. Enzymy te zawierają biotynę w formie związanej kowalencyjnie z grupą ϵ -aminową reszty lizylowej. W reakcjach kar-

boksylacji biotyna funkcjonuje jako przenośnik CO₂. W tej postaci nosi nazwę **karboksybiotyny**.

Zapotrzebowanie dietetyczne na biotynę jest znikomo małe i wynosi około 0,1 mg na dobę. Obfitymi źródłami biotyny są drożdże, wątroba, jaja, orzechy ziemne, mleko, czekolada, ryby. Także bakterie jelitowe są znaczącym źródłem tej witaminy. W patologii ludzkiej nie obserwuje się niedoborów pokarmowych biotyny. Teoretycznie możliwym zagrożeniem wystąpienia niedoboru tej witaminy jest spożywanie awidyny, zawartej w surowych jajach ptasich. Białko to wytwarza kompleks z biotyną i uniemożliwia jej absorpcję z przewodu pokarmowego. Zjawisko to nie ma praktycznego znaczenia w patologii ludzkiej.

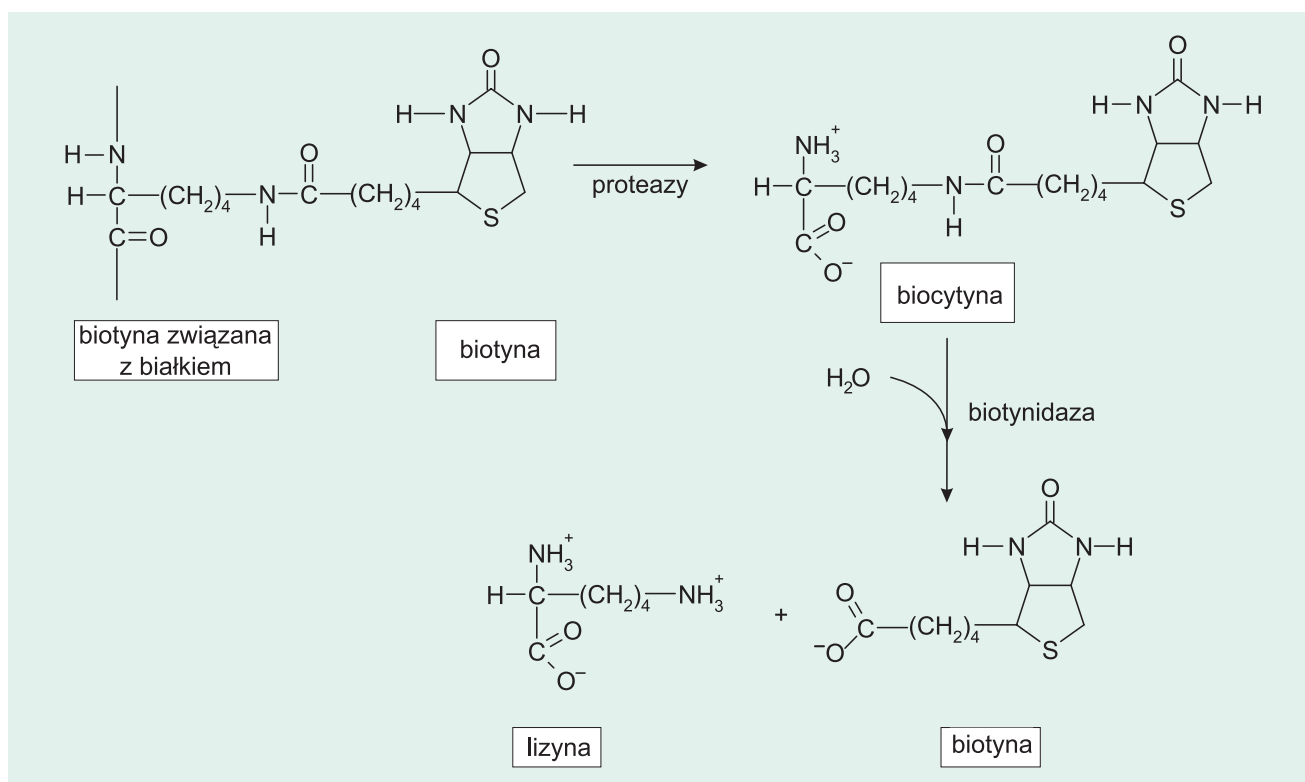
Biotyna zawarta w diecie występuje w postaci kompleksów z białkiem pokarmowym. Proteolityczny rozpad nośników biotyny w jelicie cienkim uwalnia biocytynę – drobnocząsteczkowy produkt, w którym biotyna jest związana z grupą ϵ -aminową lizyny. Biotyna jest uwalniana z biocytyny przez *biotynidazę* (ryc. 27.5). Wrodzony brak tego enzymu może być przyczyną niedoboru biotyny. Ujawnia się u niemowląt w postaci niskiego ciśnienia tętniczego, zaniku nerwu wzrokowego, zmian zapalnych skóry i spojówek. Niedobór *biotynidazy* jest łatwy do wykrycia poprzez pomiar aktywności tego enzymu w surowicy krwi i leczy się skutecznie przez podawanie biotyny.

27.1.7. Kwas foliowy

Kwas foliowy (łac. *folium* – liść) składa się z **pterydiny** i kwasu **para-aminobenzoowego** (tworzących wspólnie kwas pteroinowy, czyli pterydino-para-aminobenzoowy) oraz od jednej do siedmiu reszt **glutaminianu**.

W diecie występuje poliglutaminianowa forma kwasu foliowego. W przewodzie pokarmowym dochodzi do hydrolytycznego rozpadu łańcucha poliglutaminianu. Powstaje pteroilomonoglutaminian. W tej postaci jest absorbowany ze światła jelita do jego błony śluzowej, gdzie jest przekształcany do ważnego koenzymu, **tetrahydrofolianu** – THF. Reakcja zachodzi z udziałem *reduktazy folianowej* i polega na wysyceniu dwóch wiązań podwójnych poprzez przyłączenie 4 atomów wodoru, pochodzących z 2NADPH + 2H⁺ (ryc. 27.6). W krążącym osoczu dominuje monoglutaminianowa postać THF, natomiast wewnątrz komórki dominują poliglutaminianowe (bardziej aktywne) formy tego koenzymu.

Tetrahydrofolian funkcjonuje jako przenośnik fragmentów jednowęglowych, które wiążą się z jednym lub dwoma atomami azotu: N⁵ i N¹⁰. Są to grupy: metylowe –CH₃, hydroksymetylowe –CH₂OH, formylowe –CHO i formiminowe =C=N-H. Koenzym występuje w kilku postaciach, jako metylo-THF, hydroksymetylo-THF, formylo-THF i formimino-THF. Grupy metylowe, hydroksymetylowe, formylowe i formiminowe połączone



Ryc. 27.5. Uwalnianie biotyny z jej nośnika białkowego

z THF noszą nazwę aktywnych fragmentów jednowęglowych. Są opisane w rozdz. 18.5.1.

Głównymi źródłami aktywnych fragmentów jednowęglowych są: rozpad seryny do glicyny katalizowany przez *hydroksymetylotransferazę serynową* oraz rozpad histydy, z której uwalnia się grupa formiminowa.

Głównymi procesami zużywającymi aktywne fragmenty jednowęglowe są przede wszystkim: synteza puryn, przemiana uracylu w tyminę oraz metylacja homocysteiny z wytworzeniem metioniny.

Zapotrzebowanie na kwas foliowy wynosi około 0,2 mg na dobę i znacząco rośnie w przebiegu ciąży i laktacji. Źródłem tej witaminy są przede wszystkim drożdże, wątroba, owoce i zielone warzywa. Kwas foliowy jest jednak termolabilny. Znaczna jego część rozkłada się podczas termicznej obróbki żywności. Niedobory folianu ujawniają się najczęściej podczas ciąży, prowadząc do rozwoju niedokrwistości. Alkoholizm i zaburzenia wchłaniania jelitowego są czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu tej awitaminozy.

Objawy kliniczne niedoboru folianu są efektem zaburzeń metabolizmu aktywnych fragmentów jednowęglowych. Dochodzi do upośledzenia syntezy puryn i tyminy, a w konsekwencji do zmniejszenia syntezy kwasów nukleinowych. Cytoplazma komórek z niedoborem folianu funkcjonuje prawidłowo, lecz ich podział jest opóźniony. Widać to szczególnie wyraźnie w komórkach szpiku.

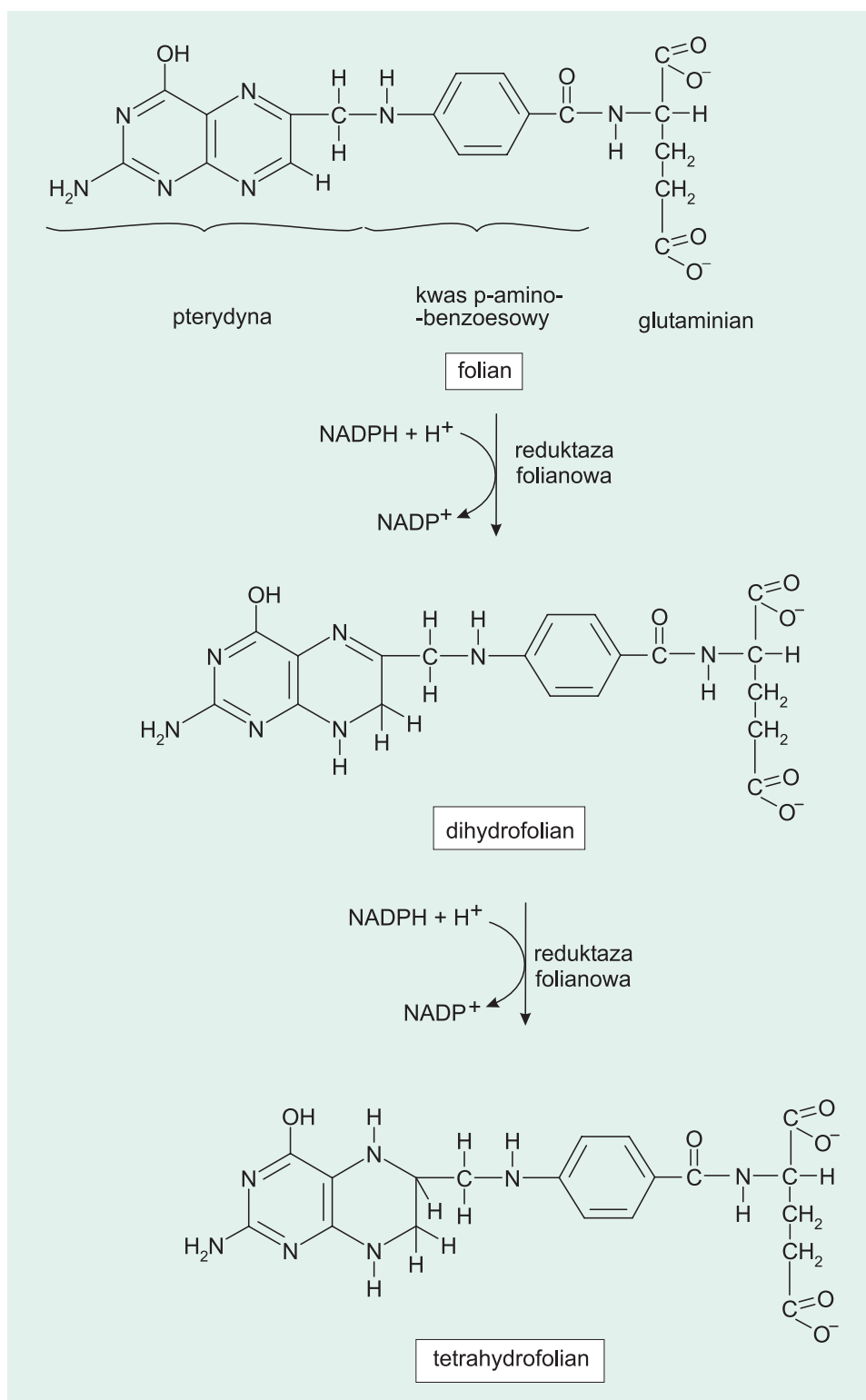
Pojawiają się komórki o cechach megaloblastycznych. Są duże, ze zwiększoną objętością cytoplazmy. Rozwijają się niedokrwistość określana jako megaloblastyczna lub makrocytarna.

Komórki bakteryjne same syntetyzują kwas foliowy. Proces ten jest hamowany przez sulfonamidy. Są one analogami strukturalnymi kwasu para-aminobenzoowego, które wbudowują się w jego miejsce, uniemożliwiając syntezę prawidłowego kwasu foliowego. Efektem tego jest hamowanie wzrostu bakterii. Sulfonamidy były pierwszymi, bardzo skutecznymi lekami, zwalczającymi infekcje bakteryjne. Trimetoprym jest inhibitorem bakteryjnej *reduktazy folianowej*. Nie hamuje ludzkiej *reduktazy*. Jest także lekiem o działaniu bakteriostatycznym.

27.1.8. Witamina B₁₂ – kobalamina

Witamina B₁₂, inaczej kobalamina, cechuje się najbardziej złożoną budową chemiczną spośród wszystkich witamin. Jest wymieniana wśród związków porfirynowych, chociaż jej struktura zdecydowanie różni się od każdego z nich (wzór 27.4).

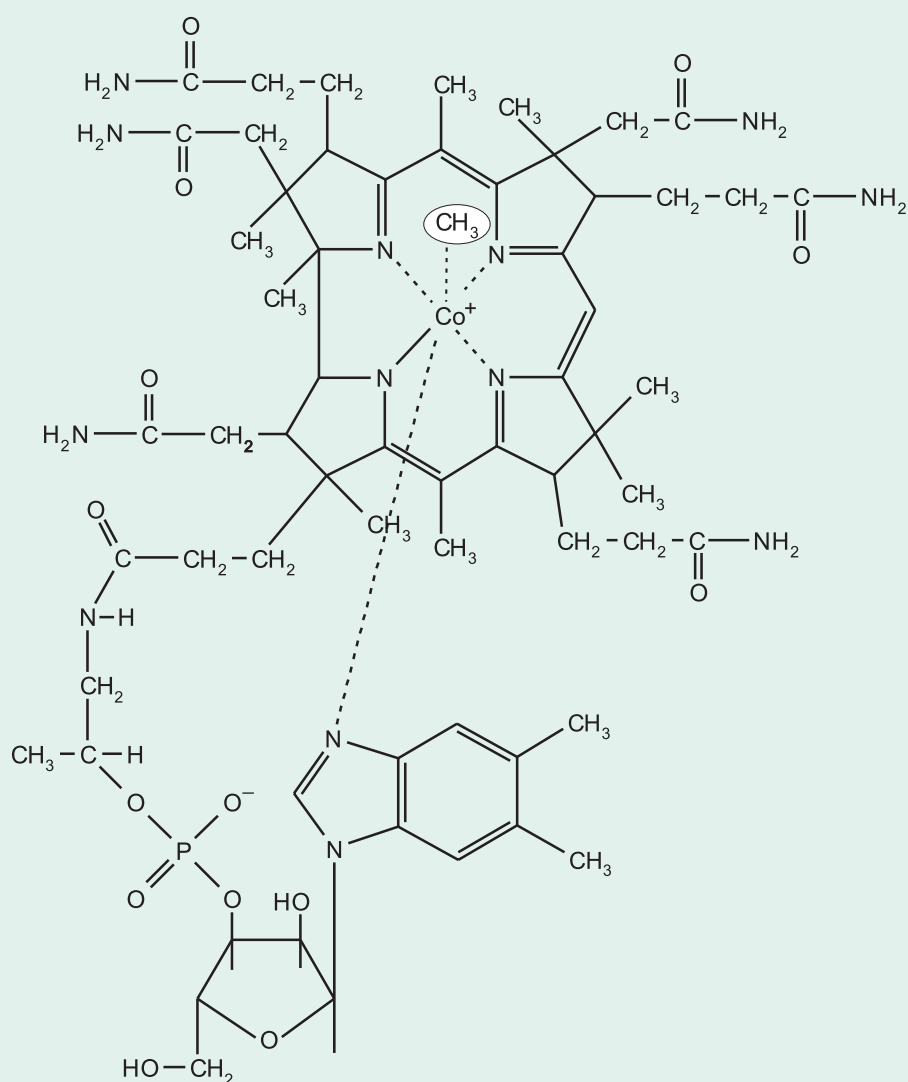
W centrum cząsteczki występuje jon kobaltu połączony z czterema atomami azotu. Dodatkowo jon ten wiąże dwa inne podstawniki. Jednym z nich jest di-



Ryc. 27.6. Przemiana kwasu foliowego w koenzym, tetrahydrofolian

metylobenzoimidazol, a drugim (zmiennym) jest grupa metylowa lub deoksyadenozyna. W ten sposób powstają dwie odmienne formy koenzymatyczne tej witaminy (**metylokobalamina** i **deoksyadenozylokobalamina**). Rośliny nie syntetyzują witaminy B₁₂. Zapotrzebowanie na kobalaminę jest więc pokrywane wyłącznie przez

produkty spożywcze pochodzenia zwierzęcego. Niewielka ilość witaminy B₁₂ jest syntetyzowana przez bakterie saprofitujące w jelicie grubym, lecz jej wchłanianie jest znikomo małe. Z tego powodu dieta ściśle wegetariańska zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niedoboru kobalaminy.

witamina B₁₂-metylokobalamina

wzór 27.4

Prawidłowa absorpcja witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego jest uzależniona od tzw. czynnika wewnątrzpochodnego. Jest on glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 50 kDa, wydzielaną przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Witamina B₁₂ tworzy trwały kompleks z czynnikiem wewnątrzpochodnym i w tej postaci jest absorbowana z jelita krętego. We krwi kobalamina tworzy kompleks z białkiem osoczymym – transkobalaminą II. Kompleks ten rozpoznaje komórki docelowe poprzez odpowiednie receptory błonowe i wnika do ich wnętrza drogą endocytozy. Wiązanie kobalaminy przez transkobalaminę II zapobiega jej utracie drogą nerkową.

W tkankach ludzkich wykryto tylko dwie reakcje enzymatyczne, zachodzące z udziałem koenzymatycznej postaci kobalaminy. Są to: metylacja homocysteiny do metioniny zachodząca w cytosolu z udziałem metylokobalaminy, katalizowana przez *syntazę metioninową* (rozdz. 18.5.7) oraz izomeryzacja metylomalonylo~S-CoA do bursztynylo~S-CoA, zachodząca w mitochondrium z udziałem deoksyadenozylkobalaminy, katalizowana przez *mutazę metylmalonylo~S-CoA* (rozdz. 13.5.1 B).

Zapotrzebowanie na kobalaminę jest znikomo małe, oceniane na około 2 µg na dobę. Prawdopodobnie jednak już dawka dziesięciokrotnie, a nawet dwudziestokrotnie

mniejsza zapobiega wystąpieniu objawów jej niedoboru. Organizm dysponuje bowiem wielkim zasobem witaminy B₁₂, ocenianym na około 1–10 mg (głównie w wątrobie) oraz mechanizmem oszczędzania tej witaminy, polegającym na zwrotnym wchłanianiu z przewodu pokarmowego kobalaminy wydzielonej z żółcią. Niedobór witaminy B₁₂ prowadzi do rozwoju niedokrwistości, zwanej anemią złośliwą oraz do uszkodzenia osłonek mieliniowych nerwów obwodowych i rdzenia kręgowego z licznymi objawami neurologicznymi.

Główną przyczyną niedoboru witaminy B₁₂ jest nie tyle jej niedostateczna podaż w diecie, ile zaburzenia w jej wchłanianiu. Większość witaminy B₁₂ wydalanaj z żółcią do dwunastnicy ulega absorpcji zwrotnej do krwi pod warunkiem, iż mechanizm jej wchłaniania funkcjonuje prawidłowo. Zależy to przede wszystkim od dostępności czynnika wewnątrzpochodnego. Zmiany zanikowe błony śluzowej żołądka powodują rozpad komórek okładzinowych, a w konsekwencji zmniejszenie syntezy tego czynnika. Utrudnia to wchłanianie witaminy B₁₂ zarówno tej pochodzenia pokarmowego, jak i tej wydalanaj z żółcią.

Z powodu wysokich zasobów witaminy B₁₂ i jej wchłaniania zwrotnego z przewodu pokarmowego objawy niedoboru kobalaminy ujawniają się z dużym opóźnieniem w stosunku do wystąpienia przyczyny tego niedoboru, zwykle po 2–6 latach.

Doustne podanie zwiększonych ilości witaminy B₁₂ umożliwia wchłonięcie przynajmniej 0,1–1% podanej dawki. Nawet tak niewielka ilość wchłoniętej witaminy skutecznie zwalcza objawy jej niedoboru. Dożylnie podanie kobalaminy umożliwia przyswojenie tej witaminy bez udziału czynnika wewnątrzpochodnego.

27.1.9. Witamina C – kwas askorbinowy

Kwas askorbinowy jest produktem przemiany glukozy. Mechanizm jego powstawania w tkankach zwierzęcych jest opisany w rozdz. 10.3.3. Człowiek jest jednym z niewielu gatunków, które nie mają zdolności syntezy kwasu askorbinowego. Dotyczy to także pozostałych naczelnych, świnki morskiej i niektórych nietoperzy. Dla tych gatunków kwas askorbinowy jest witaminą. Musi być dostarczany drogą pokarmową.

Kwas askorbinowy jest silnym czynnikiem redukującym i „zmiataczem” wolnych rodników tlenowych (ryc. 27.7 A). Przeciwdziała procesowi peroksydacji lipidów. Zapobiega powstawaniu kancerogennych (rakotwórczych) nitrozoamin z azotanu (III) i azotanu (V) zawartych w diecie. Działa ochronnie na różne (podatne na utlenianie) grupy czynne białek enzymatycznych. Utrzymuje na niskim stopniu utlenienia niektóre jony metali, niezbędne do funkcji katalitycznych białek enzymatycznych. Inaktywacja wolnego rodnika tlenowego przez kwas askorbinowy wiąże się z jego utlenieniem

do kwasu dehydroaskorbinowego. Odtworzenie askorbinianu jest możliwe kosztem utlenienia innego czynnika redukującego, na przykład glutationu zredukowanego. Dehydroaskorbinian redukuje się do askorbinianu, a glutation zredukowany zamienia się w glutation utleniony (ryc. 27.7 B).

Niektóre procesy, zależne od kwasu askorbinowego, zostały szczególnie dobrze poznane. Dotyczy to przede wszystkim hydroksylacji reszt prolinowych do hydroksyprolinowych i reszt lizylinowych do hydroksylizylinowych w posttranslacyjnej modyfikacji kolagenu. W procesie tym uczestniczą enzymy hydroksylujące: *hydroksylaza prolinowa* i *hydroksylaza lizylinowa*. Aktywność katalityczna obydwu z nich jest uzależniona od obecności jonów Fe²⁺. Obecność askorbinianu w komórce syntetyzującej kolagen zapobiega przechodzeniu aktywnego w tym procesie Fe²⁺ w nieaktywny Fe³⁺. Podobną funkcję pełni kwas askorbinowy w syntezie karnityny. *Dioksygenaza* uczestnicząca w tym procesie także wymaga obecności Fe²⁺ (rozdz. 18.5.12).

Kolejnymi przykładami reakcji wymagających obecności askorbinianu jest przemiana dopaminy w noradrenalinę, katalizowana przez *β-hydroksylazę dopaminy* i hydroksylacja cholesterolu przez *7α-hydroksylazę*, inicjująca proces syntezy kwasów żółciowych (rozdz. 16.2.1). Zapotrzebowanie na witaminę C wynosi około 60 mg na dobę, ale już dawka trzykrotnie mniejsza zapobiega objawom jej niedoboru. Przeciętna dieta dobowo zawiera około 100 mg askorbinianu. Zapewnia to utrzymanie stężenia osocznego tej witaminy na poziomie około 0,8–1 mg/dl. Dobrym źródłem pokarmowym witaminy C są świeże owoce i warzywa.

Kwas askorbinowy jest jednak nietrwały, szczególnie w środowisku alkalicznym i w podwyższonej temperaturze. W kontakcie z tlenem i w obecności katalitycznych ilości metali ciężkich utlenia się do nieaktywnych produktów. Z tego powodu termiczna obróbka żywności wiąże się z utratą znacznych ilości witaminy C.

Zapas askorbinianu w tkankach jest oceniany na około 1,5–4,0 g, zależnie od jego podaży w diecie. Stężenie witaminy C w osoczu zwiększa się wraz ze wzrostem jej zawartości w diecie i osiąga stan nasycenia przy podaży około 150 mg na dobę. Dalszy wzrost podaży nie powoduje wzrostu stężenia askorbinianu w osoczu. Jego nadmiar jest usuwany drogą nerkową.

Skutki niedoboru pokarmowego witaminy C ujawniają się po 2–3 miesiącach. Stężenie askorbinianu w osoczu zmniejsza się do kilku procent wartości prawidłowej, a jego zasoby tkankowe maleją do około 300–400 mg. Rozwija się obraz choroby zwanej skorbutem. Pojawiają się zmiany skórne w postaci wybroczyn krwawych i nadmiernego rogowacenia naskórka, suchość spojówek i błony śluzowej jamy ustnej, zanik dziąseł z wypadaniem zębów, upośledzone gojenie się ran, zwiększona skłonność do krwawień oraz bóle kostne i stawowe.