Minerály a stopové prvky, vitaminy

Jana Novotná
ÚLCHBCH 2. LF UK

Obsah přednášky:

Jednotlivé minerály a jejich individuální metabolismus, důležitost pro lidský organismus, co se děje při nedostatku a co při nadbytku daného minerálu.

- nutričně důležité minerály Na, K, Ca, P, Cl
- stopové prvky - Cu, Mn, Zn, Cr, Co, Mo, Se, I, F
- doplňkové prvky – V, Si, Li

Jednotlivé vitaminy, jejich důležitost z hlediska lidského metabolismu a jejich úloha jako kofaktory enzymů.

- vitaminy rozpustné v tucích – A, D, E, K
- vitaminy rozpustné ve vodě – skupina vitaminů B, vitamin C

Minerály a stopové prvky

1. Hlavní skupina
stavební složky molekul živých organismů
(voda, proteiny, tuky, cukry, lipidy)
C, H, O, N, S
2. Nutričně důležité minerály (více jak 100 mg za den)
Ca, P, Mg, Na, K, Cl
3. Stopové prvky
Cu, Fe, Mn, Zn, Cr, Co, Mo, Se, I, F
4. Doplňkové prvky (většinou nejsou esenciální pro člověka)
Ni, Si, Sn, V, B, Li
5. Toxické prvky
Pb, Hg

Transport a způsob vylučování stopových prvků

Transport:

- albumin - Cu, Zn
- transferin - **Fe**, Cr, Mn, Zn
- aminokyseliny - Cu, (Fe v malém množství)
- transkobaltamin - **Co**
- globuliny – Mn

Způsoby vylučování:

- žluč – Cr, **Cu**, **Mn**, Zn
- moč – **Co**, **Cr**, Mo, Zn
- pankreatická šťáva - **Zn**
- pot - **Zn**
- odumíráním mukosálních buněk – Fe, Zn

Sodík (Na)

Hlavní kationt ECT - koncentrace v plasmě - 135 -145 mmol/l,

intracelulární koncentrace – 3 -10 mmol/l,

Na udržuje celkovou homeostázi tělních tekutin a vodní bilance.

Snížení krevního tlaku a snížení koncentrace sodíku má za následek produkci **reninu** → produkce **aldosteronu** → snížení vylučování sodíku močí.

Hypernatrémie je většinou spojena s dehydratací.

Hyponatrémie - ztráty Na^+ kationtů převažují nad ztrátami vody, koncentrace Na^+ se v ECT snižuje (maratónci).

Draslík (K)

Hlavní kationt ICT **-** koncentrace 110 -160 mmol/l

- v ECT 25 -30x nižší než Na^+ - 3,8 - 5,2 mmol/l - *i malé zjištěné změny v plasmě mají závažné funkční důsledky* !!!
- v ECT se vyskytuje výhradně ionizovaný.

Dennní dávka – 2 - 5 g (denní ztráta ledvinami 3 g)

Změny pH krve (fyziologická hodnota 7,4 ± 0,04) ovlivňují koncentraci K^+ :

- *při alkalóze* (pH > 7,44) - hodnotu K^+ ovlivněna směrem k hypokalémii (< 3,8 mmol/l). Přechodný tok K^+ do buněk (pravděpodobně činností Na^+/K^+-ATPasy)

- v *acidóze* (pH < 7,36) - hodnotu K^+ ovlivněna směrem k hyperkalémii (> 5,4 mmol/l). Přechodný tok K^+ z buněk.

Draslík (K)

- Změny koncentrace K^+ v krvi - ***kalémie*** ovlivňují funkci kardiovaskulárního systému; změna křivky EKG,
- vliv hyperkalémie je možné antagonizovat zvýšením sérového vápníku,
- *hyperkalémie* - při selhání ledvin; neschopnost vyloučit K^+ (svalová únava a nepravidelná srdeční akce),
- *hypokalémie* - příznakem svalová slabost, únava, otoky dolních končetin, srdeční slabost (užívání silných diuretik, těžké průjmy nebo zvracení).

Vápník (Ca)

99% v minerální matrix kosti (hydroxyapatit) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Kost se neustále remodeluje (více jak 700 mg Ca se denně ukládá a uvolňuje).
1% v tělesných tekutinách;
koncentrace v plasmě - 2.25 - 2.75 mmol/l (4.4 - 5.2 meq/l); ionizovaný 1.1 – 1,4 mol/l
koncentrace v ICT – 0.1 mM

Regulace životně důležitých funkcí

Intracelulární působení Ca přes kalmodulin jako druhý posel.

Vápník (Ca)

Alkalóza v krvi - ↑ vazby Ca na plazmatické bílkoviny, ↓ volný, ionizovaný vápník, ale celková koncentrace kalcia se nemění (při vzestupu pH (alkalóze) se na bílkovinách uvolňuje více vazebných míst pro Ca^{2+} ⇨ při hyperventilaci – důsledkem je tetanie.

S metabolismem vápníku je úzce spojen metabolismus fosfátů. Intravenózní podávání fosfátů snižuje koncentraci Ca^{2+} v séru, protože vzniká kalciumfosfát, který se ukládá v kostech.

Homeostáza vápníku - udržována aktivitou *osteoklasů* ↑ Ca^{2+} a současně aktivitou *osteoblastů* ↓ Ca^{2+} v séru.

Homeostázu Ca^{2+} udržujív séru:
Vit. D3 (1, 25-dihydoxycholekalciferol)
Parathormon
Kalcitonin

Vápník (Ca)

Hypokalcémie :
- malabsorpce vápníku ze střeva,
- hypoparathyroidismus, renální insuficience
- nedostatek vit. D

projevy hypokalcémie:
  - svalové křeče a neuromuskulární excitabilita, laryngospasmus,
  - křivice u dětí,
  - osteomalácie u dospělých (demineralizace kostí).

Hyperkalcémie (nad 3,5 - 4 mmol/l je život ohrožující, hrozí zástava srdce, vyžaduje urgentní zásah)
- intoxikace vit. D, hyperparathyroidismus,
- maligní nádory (kostní metastáze řady nádorů, mnohačetný myelom),
- zvýšená osteoklastická aktivita,
  - nevolnost, zvracení, letargie, deprese.

Fosfor (P)

V kostech 80 - 90%, v buňkách 10 - 20%, 1% v ECT (sérum 0,7–1,5 mmol/l,)

- Zajišťuje strukturu a funkci všech typů buněk.
- V séru, moči: směs hydrogenfosforečnanu /HPO_4^{2-}/ a dihydrofosforečnanu /$H_2PO_4^-$/- regulují AB rovnováhu a okyselení moči.

Metabolismus úzce spoje s metabolismem Ca^{2+} (**kalciofosfátový metabolismus**) - ovlivňuje parathormon, kalcitonin a vitamin D

Hypofosfatémie:

pokles absorpce ve střevě, zvýšené vylučování ledvinami

Příznaky: Svalová slabost, porucha artikulace, snížení hybnosti žvýkacích svalů, křivice u dětí, osteomalácie u dospělých, abnormality krevních buněk.

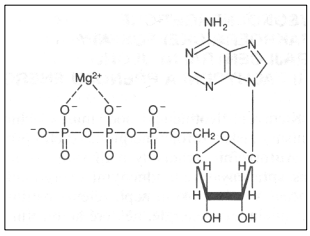
Hyperfosfatémie:

vznik při akutním nebo chronickém selhání ledvin, intoxikací vit. D3, hypoparathyroidismu (zvýšená reabsorpce v proximálních tubulech v důsledku selhání její inhibice).

Hořčík (Mg)

- Přítomen ve všech buňkách (hlavní kationt).
- 53% tělesného Mg je v kostech, 45% jako intracelulární kationt, 1% v extracelulárních tekutinách (z toho 0,5% v erytrocytech)
- Mg^{2+} kofaktorem více jak 300 enzymů, enzymy přenášející fosfátovou skupinu a používající ATP a jiné nukleotidtrifosfáty
- nezbytný pro činnost některých enzymů Krebsova cyklu, dýchacího řetězce a metabolismu nukleových kyselin
- váže se na makromolekuly intracelulárních organel (vazba mRNA na ribosomy je dependentní na Mg^{2+}).

Mg^{2+} je chelatovaný mezi beta a gama fosfáty, snižuje densitu anionického charakteru ATP



Hořčík (Mg)

V séru 0,7–0,9 mmol/l
Účinky na centrální nervový systém:
podobný vliv na nervový systém jako Ca^{2+}.
Účinky na nervosvalový systém
Hypomagnesémie
- metabolické a neurologické obtíže
- zvýšená dráždivost CNS
- svalová disfunkce
- tachykardie a hypertenze

Příčina - chronický alkoholismus, diabetes mellitus, pankreatitida, ledvinové poškození
Hypermagnesémie
- svalová slabost, hypotenze, tlumení činnosti CNS, snížené uvolňování acetylcholinu na motorických nervových zakončeních.

Příčina – renální selhání, endokrinní (hypotyreóza), některé léky obsahující Mg (antacida)

Chlor (Cl)

- Cl^- - hlavní aniont ECL
- podíl na udržení ABR, obsahu vody, osmotického tlaku,
- součást žaludeční šťávy
- doporučený denní příjem 750 mg
- *hypochlorémie* – ztráta chloridů, hormonální poruchy a poruchy hydratace (příznaky – celková slabost, letargie), metabolickým důsledkem je *hypochloremická alkalóza*;
- *hyperchlorémie* – nadbytečný příjem chloridů, zvýšená ztráta silných kationtů, snížené renální vylučování, poruchy hydratace (příznaky – hypernatrémie, dominují známky podrážděnosti).

Měď (Cu)

Základní stopový prvek.

Rychlý růst zvyšuje poptávku Cu v kojeneckém věku.

V dospělosti je obsah mědi přibližně 100 mg - nejvyšší koncentrace je v játrech, ledvinách a srdci .

Vstřebávání v zažívacím traktu vyžaduje specifický mechanismus - protein **metalothionein** (Cu^{2+} je velmi nerozpustná). Intracelulární bílkovina řídící metabolismus Cu (distribuce a využití Cu buňkami).

hlavní funkce je v oblasti krvetvorby - **ceruloplasmin** (CP) - glykoprotein, Cu-dependentní feroxidasa, mobilizace Fe a zabudování do hemu.

Kofaktor enzymů, které mají úlohu v přenosu kyslíku.

Metabolismus Cu se mění při zánětu, infekci, nádorových onemocnění

Měď (Cu)

Wilsovnova choroba – autosomálně recesivní dědičné metabolické onemocnění (projevy – postižení jater a CNS)

Porucha *měď transportující ATPasy* Cu se také neváže na apoceruloplasmin

- absorpce ze střeva normální → pozitivní bilance Cu (intoxikace mědí)
- ukládání Cu ve tkáních – játra a mozek a dalších (ledviny, srdce, oči, kosti, klouby…)
- ceruloplasmin bez Cu nefunguje jako feroxidasa.

Menkesův syndrom – dědičné onemocnění vstřebávání Cu ve střevě, spojené s X chromosomem.

Porucha Cu^{2+}-ATPasy a přenosu Cu přes plasmatickou membránu a do plasmatického retikula to vede k neschopnosti buněk střevní sliznice přenášet Cu přes serózní membránu do krevní cirkulace.

Vyznačuje se:

- sníženou absorpcí Cu,
- zvýšenými ztrátami Cu do moči a jejím abnormálním transportem v buňkách.
- Cu nedostatek pro syntézu enzymů

Příznaky onemocnění – těžký opožděný mentální vývoj, jemné kroucení vlasů, záchvaty křečí, defektní vývoj arteriální stěny, změny pigmentace kůže a vlasů a opožděný vývoj. Postižené děti umírají většinou do 3 let.

Měď (Cu)

Menkesův syndrom – dědičné onemocnění vstřebávání Cu ve střevě, spojené s X chromosomem.

Porucha Cu^{2+}-ATPasy a přenosu Cu přes plasmatickou membránu a do plasmatického retikula to vede k neschopnosti buněk střevní sliznice přenášet Cu přes serózní membránu do krevní cirkulace.

Vyznačuje se:

- sníženou absorpcí Cu,
- zvýšenými ztrátami Cu do moči a jejím abnormálním transportem v buňkách.
- Cu nedostatek pro syntézu enzymů (lysyloxidasa, SOD, ceruloplasmin)

Klinické příznaky jsou následkem snížené aktivity enzymů obsahujích Cu – ceruloplasmin, cytochrom c oxidáza, superoxiddismutáza, lysyloxidáza, dopamin-β-hydroxyláza (DBH).

Příznaky onemocnění – těžký opožděný mentální vývoj, jemné kroucení vlasů, záchvaty křečí, defektní vývoj arteriální stěny, změny pigmentace kůže a vlasů a opožděný vývoj. Postižené děti umírají většinou do 3 let.

Zinek (Zn)

Absorpce mukozálními buňkami pomocí vazebných proteinů, transport krví vázaný na albumin.

Součást více jak 100 enzymů.

Potřebný pro syntézu nukleových kyselin, vývoj a správnou funkce gonád.

Nedostatek působí šeroslepost.

Zn/Cu-superoxiddismutasa - součást antioxidačního systému.

Význam pro imunitní systém – diferenciace T lymfocytů (při nedostatku atrofuje thymus).

Deficit – při sníženém přijmu potravy živočišného původu. Systémové poruchy.

Projevy nedostatku: závažné multisystémové následky – selhání metabolismu nukleových kyselin → snížené buněčné dělení, růst, diferenciace.

To vede k poruchám růstu, vzniku hypogonadismu, vyrážky, poruchy vidění za šera, zvýšený sklon k infekcím, záněty kůže, špatným hojením ran a poruchami psychiky.

Molybden (Mo)

Nezbytný pro funkci metaloenzymů :

- xantinoxidasa – metabolismus purinů (oxidace xanthinu na k. močovou)
- aldehydoxidasa - neutralizace toxických organických molekul
- sulfitoxidasa - katalyzuje oxidaci exogenních i endogenních sulfitů
- složkou enzymu zodpovědného za vstřebávání železa, ovlivňuje metabolismus mědi.

Mangan (Mn)

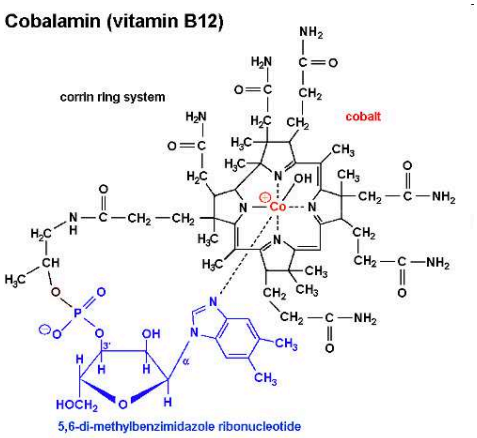
Vysoká koncentrace Mn v mitochondriích.

- Faktor aktivující glykosyltransferasy (enzymy pro syntézu oligosacharidů, glykoproteinů, proteoglykanů).
- Nezbytný pro aktivitu **superoxiddismutasy** a aktivitu dalších enzymů:
  - hydrolasy
  - kinasy
  - dekarboxylasy
  - transferasy

Nedostatek Mn významně snižuje tvorbu glykoproteinů a proteoglykanů.

Kobalt (Co)

- Součást kobaltaminu – vitaminu B_{12} (pyrolové jádro).
- Elementární Co se dobře absorbuje ve střevě zabudovává se do vit. B12.



Selen (Se)

Přítomen v selenoproteinech, řada z nich má enzymatickou funkci

Integrální složka **glutathionperoxidasy, jodothyronin dejodinasy a thioredoxin reduktasy.**

Několik forem glutathionperoxidasy - brání peroxidaci fosfolipidů, oxidativnímu poškození membrán

Ochrana buněk před poškozením při oxidativním stresu (zánětlivé reakce, metabolismus xenobiotik, ochrana před UV zářením).

Jodthyronin dejodinasa katalyzuje dejodinaci thyroxinu na trijodthyronin a zpět – regulace koncentraci aktivního hormonu trijodthyroninu

Uplatnění Se v metabolismu

- Těžká svalová práce a sport:
  - vznik velkého množství ROS, ubývání redukovaného glutathionu, stoupá poměr GSH/GSSG,
  - aktivita erytrocytární i plazmatické GSHPx, která odstraňuje nadbytek peroxidů, vzniklých svalovou prací, stoupá,
- Těhotenství:
  - častá nízká hladina Se u těhotných žen, plod kumuluje Se
- Imunita:
  - lipoperoxidace, lipidové hydroperoxidy, působí apoptózu T-buněk.
  - pro funkci T-lymfocytů a buněčnou imunitu je nutné dostatečné množství Se,
  - nedostatečná aktivita Se-dependentní GSHPx vede k poklesu obrany organismu před lipoperoxidací,
  - organické sloučeniny Se modifikují biologickou odpověď na antigeny a stimulují syntézu různých cytokinů, včetně faktorů kontrolujících buněčnou proliferaci.

Chrom (Cr)

- Základní funkce Cr v organismu - ovlivnění metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů:
  - původně působení Cr spojováno s faktorem tolerance glukózy (GTF),
  - později objeven oligopeptid vázající chrom - low-molecular-weight chromium binding substance – *chromodulin* (LMWCr) – Gly-Cys-Glu-Asp, váže Cr^{3+}
  - po aktivaci Cr ionty se chromodulin váže na inzulinem stimulované inzulinové receptory, udržuje aktivní konformaci receptorů, zesiluje signalizaci inzulinem.
- V řadě studií prokázáno pozitivní ovlivnění imunitních funkcí.

Fluor (F)

• Zásadní význam při růstu zubů, dále pro zubní sklovinu, kde inhibuje růst a metabolismus bakterií.
• Fluoridy stimulují osteoblasty k vyšší tvorbě osteoidu, tvorbu větších krystalků kostního minerálu, odolnějších vůči osteoklastům.
• Toto využito pro léčbu osteoporózy, podávají se fluoridy v kombinaci s Ca a vitamínem D. Léčba podporuje osteoblastickou proliferaci, retenci Ca a novotvorbu kostí.

Jód (I)

• Součást hormonů štítné žlázy, absorpce v anorganické formě, oxidace thyreoperoxidázou a přenos na tyrosylové zbytky tyreoglobulinu.
• Nedostatek I způsobuje strumu.

Bór (B)

• Ovlivňuje metabolismus a využití Ca, Cu, Mn, N, glukózy triglyceridů.
• Kontrola funkce membrán a jejich stabilizace.
• Udržuje normální hladinu estrogenů a testosteronu v krvi a významně snižuje exkreci Ca u žen po menopauze.

Vanad (V)

• Vlastnosti podobné inzulinu, řada stimulačních vlivů (na proliferaci a diferenciaci buněk, buněčnou fosforylaci a defosforylaci, transport glukózy a iontů přes plazmatickou membránu, na oxidačně-redukční procesy).
• Inhibice řady ATPas, fosforylas.

Křemík (Si)

• Strukturální úloha v pojivové tkáni (tvorba kostní tkáně, chrupavek, ovlivnění tvorby glykosaminoglykanů a kolagenu).
• Zachovává pevnost a pružnost šlach, kůže, vlasů, nehtů, cév.

Lithium (Li)

Farmakologické působení při léčbě maniodepresivní psychózy.

Vitaminy

- Vitamin B1 objevil polský biochemik Kazimierz Funk v roce 1912 v otrubách rýže.
- Navrhl název vitamin podle latinského *vital* a *amine* = „životně důležitý amin“.
- Nejde o *aminy* z chemického hlediska, ale název se ujal.
- Tento termín byl později rozšířen na všechny podobné látky (vitaminy A, B, C, …K a pseudovitaminy).

Biologický význam vitaminů

- Organické látky, vyžadovány v malých kvantech pro různé biochemické funkce a lidský organismus si je nedokáže sám vyrobit.
- V lidském organismu mají funkci katalyzátorů biochemických reakcí, antioxidantů, hormonů.
- Podílejí se na metabolismu bílkovin, tuků a cukrů.
- Nedostatek (hypovitaminóza) vede k různým onemocněním.
- Přebytečných vitaminů rozpustných ve vodě se organismus dokáže zbavit.
- Toxické jsou hyper dávky vitaminů rozpustných v tucích.
- Vitaminy jsou nutné pro udržení mnohých tělesných funkcí a jsou schopny posilovat a udržovat imunitní reakce.

Působení vitaminů

- **Hydrofilní vitaminy** - součástí enzymů v anabolických a katabolických metabolických drahách, především **kofaktory řady enzymů.**
- **Hydrofóbní vitaminy** se podílejí na řadě fysiologických funkcí (vidění, srážení krve, hospodaření s vápníkem a fosforem), působí jako antioxidanty (interakce mezi vitaminem C a vitaminem E).

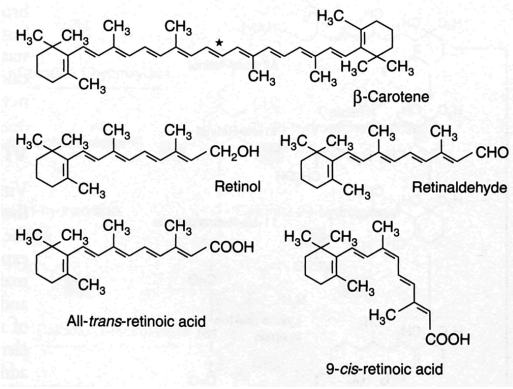
Vitaminy rozpustné v tucích

Vitamin A

Vitamin A - retinol

- Biologicky aktivními formami jsou retinoidy: retinol, retinal, kyselina retinová.
- Prekurzory – provitaminy, *karotenoidy*.
- V živočišné potravě většinou ve formě esterů – *retinol* a *douhá mastná kyselina* (retinylpalmitát)

Cyklohexanové jádro a isoprenoidní řetězec



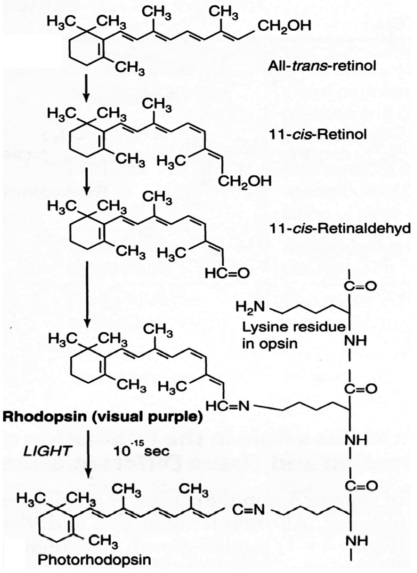
Vitamin A a vidění

Nutný pro tvorbu **rodopsinu** (tyčinky) a **iodopsinu** (čípky) - zrakového pigmentu.

Retinaldehyd je prosthetickou skupinou opsinu.

All-*trans*-retinol izomerace → oxidace a 11-cis-retinaldehyd reakce s opsinem (Lys) → holoprotein *rodopsin*.

Působením světla → konformační změny opsinu.



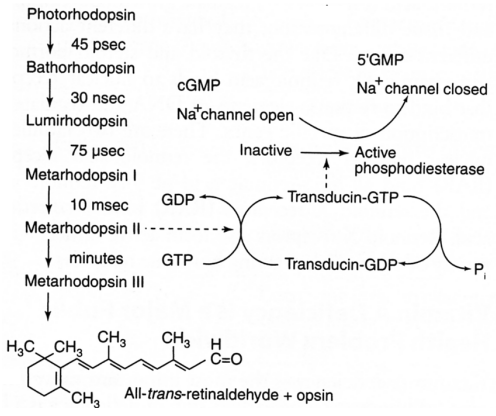
Vitamin A a vidění

Následuje celá série izomerací → a iniciace nervového signálu.

Disociace aldehydu a opsinu.

Nedostatek vitaminu vede k šerosleposti.

Je také důležitý antioxidant.



Vitamin A a jeho další funkce

Transkripce a diferenciace

- Kyselina retinová reguluje přepis genů – působí přes jaderný receptor (podobně jako steroidní receptory).

Retinol ⟷ retinal ⟶ kyselina retinová

retinoldehydrogeasa retinaldehyddehydrogenasa

- Vazbou na různé jaderné receptory stimuluje (RAR – retinoid acid receptor) nebo inhibuje (RXR- retinoid „X“ receptor) transkripci. Na RAR se váže all-*trans*-retinová kyselina a na RXR 9-*cis*-retinová kyselina.
- Kyselina retinová je nezbytná pro funkci a udržování epitelových tkání.

Vitamin A - nedostatek

Prvotní příznak – ztráta citlivosti pro zelené světlo,
- stupňování → snížení adaptace na tlumené světlo
- noční slepota

stupňování - cylindrický epitel se mění na dlaždicový (skvamózní) epitel → *skvamózní metaplasie*

spojivky – redukce glykoproteinů v slzách, redukce slz → *xeroftalmie* („suché oko“),
- komplikace bakteriální nebo chlamidiová infekce, perforace rohovky, slepota

Přeměna epitelu respiračního – *ztráta ochranné funkce dýchacích cest* (antibakteriální vlastnosti) → bronchitidy.

Přeměna epitelu močových cest → *vyšší frekvence tvorby močových kamenů.*

Snížená imunita.

Snížená reprodukční schopnosti (muži i ženy).

Vitamin A - toxicita

Toxická dávka:
- jednorázově 200 mg
- dlouhodobě 40 mg denně

Akutní projev – bolest hlavy, zvracení, porucha vědomí.

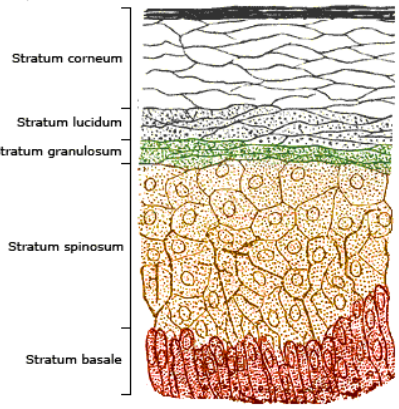
Chronická intoxikace – hubnutí, zvracení bolesti kloubů, svalů, rozmazané vidění, padání vlasů, nadměrný růst kostí.

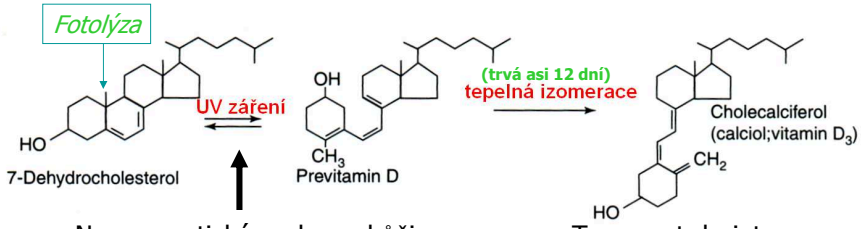
V těhotenství – teratogenní účinky.

Karotenoidy toxické *nejsou* - hromadění ve tkáních bohatých na lipidy (kůže dětí předávkovaných mrkvovou šťávou může být oranžová).

Vitamin D

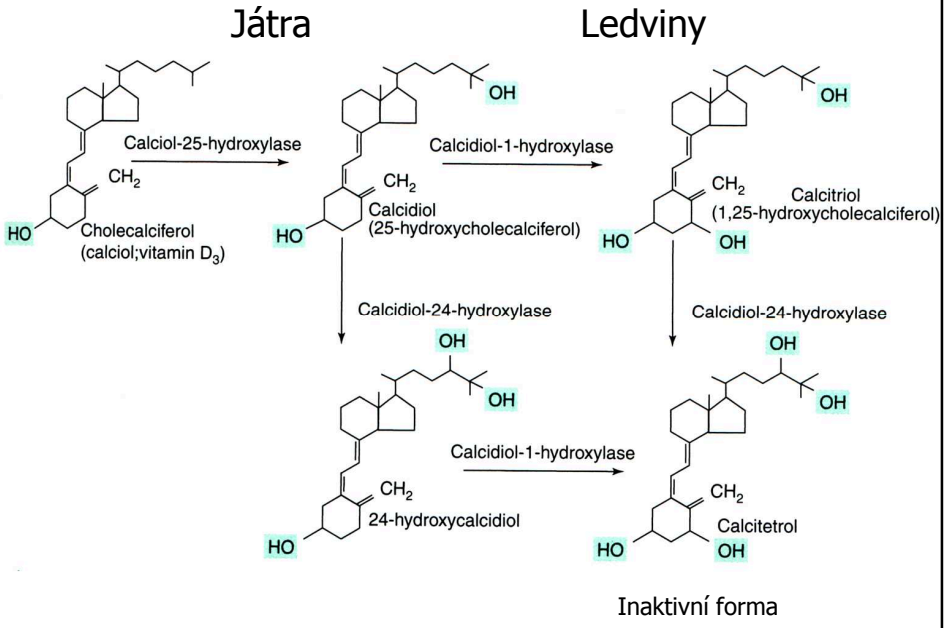
UV záření 270 – 300 nm
(epidermis)





Neenzymatická reakce v kůži

Transport do jater



Inaktivní forma

Účinky vitaminu D

Krví transportován na nosiči (vitamin-D binding protein, VDBP).

$1,25(OH)_2D$ se váže na intracelulární receptory (střevo, kost, ledviny).

Hlavní funkcí je udržovat plasmatickou hladinu Ca (nezbytnou pro nervosvalovou aktivitu) a hladinu fosfátů

Nedostatek:

Porucha absorpce ve střevě.

Nedostatečná hydroxylace (jaterní i renální, vrozený deficit 1 α-hydroxylasy).

Nedostatek UV záření.

Vit. D – nezbytný pro prevenci kostních změn (*rachitis* u rostoucích jedinců, *osteomalacie* u dospělých).

Základním projevem nedostatku vit. D je porušená osifikace nově vytvořeného osteiodu, nadbytek nemineralizované matrix.

Vitamin D a imunita

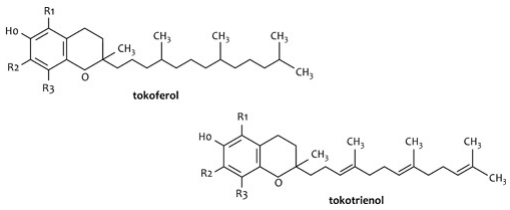
1. Zvyšuje aktivitu NK buněk (cytotoxické lymfocyty).
2. Zvyšuje fagocytární schopnost makrofágů.
3. Snižuje riziko vzniku viróz (nachlazení, chřipka).
4. Snižuje riziko vzniku řady nádorových onemocnění (karcinom tlustého střeva, karcinom prsu a vaječníků).
5. Snižuje riziko kardiovaskulárních chorob – příznivě ovlivňuje složení plasmatických lipidů.

Vitamin E

Existují čtyři tokoferolové (α–, β–, γ–, δ–) a čtyři tokotrienolové izomery (α–,β–, γ–, δ-), které mají biologickou aktivitu.

Všechny jsou tvořené chromanolovým kruhem a hydrofóbním fytylovým vedlejším řetězcem.

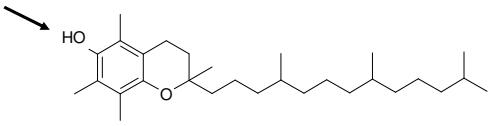
Nejvyšší biologickou aktivitu vykazuje α-tokoferol.



vitamin	R1	R2	R3
α-tokoferol	CH_3	CH_3	CH_3
α-tokotrienol	CH_3	CH_3	CH_3
β-tokoferol	CH_3	H	CH_3
β-tokotrienol	CH_3	H	CH_3
γ-tokoferol	H	CH_3	CH_3
γ-tokotrienol	H	CH_3	CH_3
δ-tokoferol	H	H	CH_3
δ-tokotrienol	H	H	CH_3

Vitamin E jako antioxidant

Zastavuje radikálové reakce (peroxylový radikál $ROO^{\bullet}$, kyslíkové radikály $HO^{\bullet}$, lipoperoxidové radikály $LOO^{\bullet}$). Chromanolové jádro s OH skupinou → vychytávání radikálů:



$\alpha\text{-TOH} + ROO^{\bullet} \longrightarrow \alpha\text{-Toc}^{\bullet} + ROOH$

$ROO^{\bullet} + \alpha\text{-Toc}^{\bullet} \longrightarrow \alpha\text{TocOOR}$

Vitamin E jako antioxidant

Součinnost s vitaminem C → chromanolový kruh s –OH skupinou je natočen do hydrofilní části membrány → na rozhraní vodné a hydrofóbní fáze reaguje s vit. C nebo glutathionem.

Tokoferolový radikál v lipidové části membrány → rozštěpení chromanolového jádra → vznik chinonů a hydrochinonů (nevratné metabolity lipoperoxidace), vit. E se již neobnoví.

Obsah vyšších mastných kyselin značně převyšuje obsah α-tokoferolu → během lipoperoxidace se vit. E rychle vstřebává.

Vitamin E jako enzymový kofaktor

α-tokoferolchinon vzniklý oxidací α-tokoferolu může působit jako kofaktor vzniku nenasycených mitochondriálních mastných kyselin.

α-tokoferolchinon + cytochrom B_5 + $NADH+H^+$ iniciuje tvorbu dvojné vazby MK – přechodně se mění na α-tokoferolhydrochinon (za přítomnosti O_2 se mění zpět na α-tokoferolchinon).

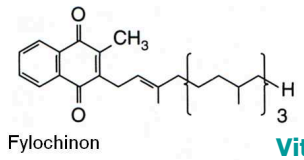
Vitamin K

Vitamin K_1 (fylochinon) – rostlinný původ.

Vitamin K_2 (menachinon) – produkován střevními bakteriemi.

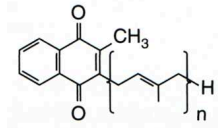
K_1 a K_2 jsou v organismu využívány rozdílným způsobem

- K_1 - hlavně pro srážení krve a jeho hlavním orgánem působení jsou játra,
- K_2 – důležitý v nekoagulačních dějích, v metabolismu a mineralizaci kostí, v buněčném růstu a v metabolismu buněk cévní stěny.



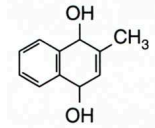
Fylochinon

Vitamin K_1

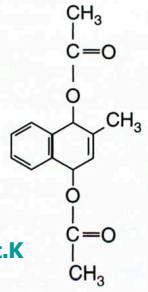


Menachinon

Vitamin K_2



Menadiol



Menadiondiacetát

Syntetické deriváty Vit.K

Vitamin K - funkce

Kofaktor jaterní mikrosomální *karboxylázy* → mění glutamátové zbytky na γ-karboxyglutamát během syntézy protrombinu a koagulačních faktorů VII, IX a X.

Tato modifikace umožňuje vázat Ca^{2+} ionty, umožňuje navázání koagulačních faktorů na membrány.

Formuje vazebné místo pro Ca^{2+} i u jiných proteinů – osteokalcin.

Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.

Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).

Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.

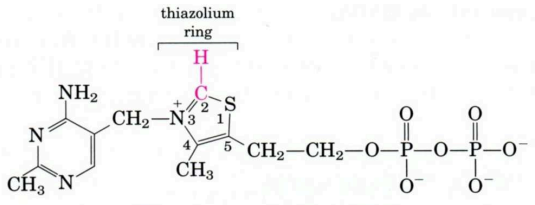
Vitaminy rozpustné ve vodě

Vitamin B_1 (thiamin)
Vitamin B_2 (riboflavin)
Vitamin B_3 or Vitamin P or Vitamin PP (niacin)
Vitamin B_5 (kyselina panthotenová)
Vitamin B_6 (pyridoxin a pyridoxamin)
Vitamin B_7 or Vitamin H (biotin)
Vitamin B_9 or Vitamin M and Vitamin B-c (kyselina listová)
Vitamin B_{12} (cyanocobalamin)

Thiamin pyrofosfát (difosfát), TPP

První objevený vitamin.
Složen ze substituovaných jader, je silně hydrofilní.
Aktivní je jako **thiamin pyrofosfát** (thiamin difosfát), TPP
TPP je koenzym multienzymových komplexů
- oxidativní dekarboxylace α-ketokyselin → *pyruvátdehydrogenasa* v metablismu sacharidů,
- *α-ketoglutarátdehydrogenasa* → citrátový cyklus,
- *dehydrogenasa rozvětvených aminokyselin* (valin,leucin, isoleucin).

Koenzymem *transketolas*.



Thiamine pyrophosphate (TPP)

Vitamin B_1 - nedostatek

Projevuje se jako *beri-beri* - degradace myelinových pochev motorických a sensorických vláken dolních končetin (parestézie, svalová slabost, vyčerpanost).

Neurologické degenerativní změny (deprese, podrážděnost, zmatenost).

Degenerace kardiovaskulární systému.

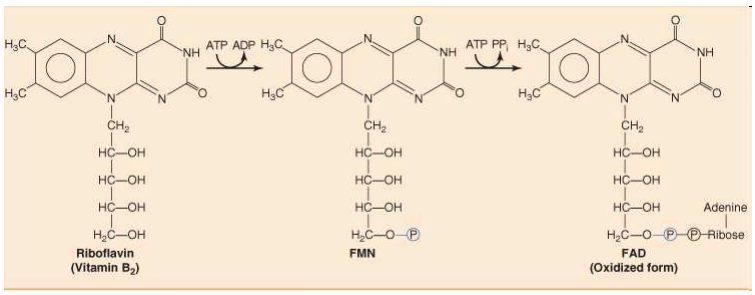
Beri-beri způsobuje dlouhodobá konzumace potravy bohaté na sacharidy ale chudé na thiamin → loupaná rýže, bílá mouka a rafinovaný cukr.

Vitamin B_2 (riboflavin)

Žluté až oranžově žluté přírodní barvivo slabě rozpustné ve vodě.

Patří mezi flaviny. Fluoreskuje, je odolný vůči vysokým teplotám, ale rozkládá se působením světla.

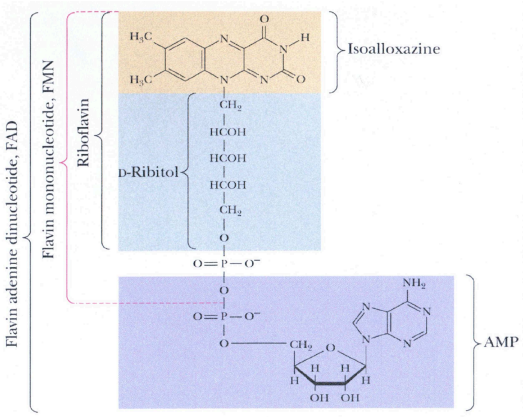
Jako *flavinmononukleotid FMN* a *flavinadenindinukleotid FAD* součást enzymů přenášejících vodík u řady chemických reakcí.



© Elsevier. Meisenberg & Simmons: Principles of Medical Biochemistry 2e - www.studentconsult.com

FMN → ATP-dependentní fosforylace riboflavinu
FAD → další reakce s ATP, kdy je na FMN přenesen AMP

FAD, FMN



FMN a FAD jsou prostetické skupiny mnoha oxidoredukčních enzymů, **flavoproteinů**

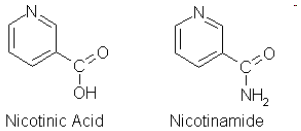
Vitamin B_3 - niacin

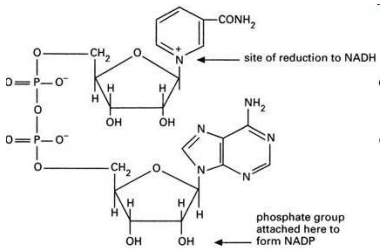
Aktivní forma je nikotinová kyselina a nikotinamid.

NAD a NADP → klíčové složky metabolických drah sacharidů, lipidů, aminokyselin.

Kyselina nikotinová zabraňuje uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně, snížení lipoproteinů VLDL, IDL a LDL.

Ve vysokých dávkách rozšiřuje cévy.



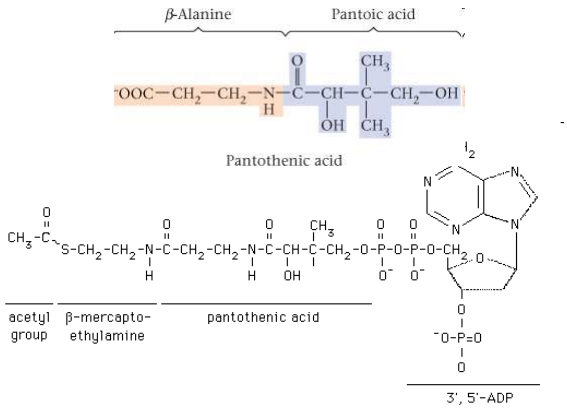


Niacin – nedostatek a toxicita

- Nedostatek způsobuje nemoc **pelagru** (fotosensitivní dermatitida, šupinaté boláky).
- Možná syntéza z tryprofanu – 60 mg Trp nahradí 1 mg niacinu (ve většině cereálií není biologicky dostupná forma niacinu). Syntéza z Trp je pomalá a vyžaduje vitamín B_6.
- Toxicita – vysoké dávky způsobují jaterní poškození (použití při léčbě hyperlipidemie).

Vitamin B_5 – kyselina pantothenová

- Součást acetyl-CoA - amid mezi pantoátem a β-alaninem.



Acetyl coenzyme A, showing its constituents

Vitamin B_5 – kyselina pantothenová

CoA – energetický metabolismus, vstup pyruvátu do citrátového cyklu.

Přeměna α-ketoglutarátu na sukcinyl-CoA.

Biosyntéza mastných kyselin, cholesterolu, acetylcholinu.

CoA – další reakce jako acylace, acetylace, signální transdukce, deaminace.

Projevy nedostatku:

- podobné jako u ostatních B vitaminů.
- poruchy energetického metabolismu – únava a apatie.
- poruchy syntézy acetylcholinu – neurologické symptomy (parestesie).

Vitamin B_6 - pyridoxin

Více jak 100 enzymů obsahuje vit. B_6

Koenzym enzymů metabolismu aminokyselin – *transaminas*, *dekarboxylas*, *treoninaldolasy*

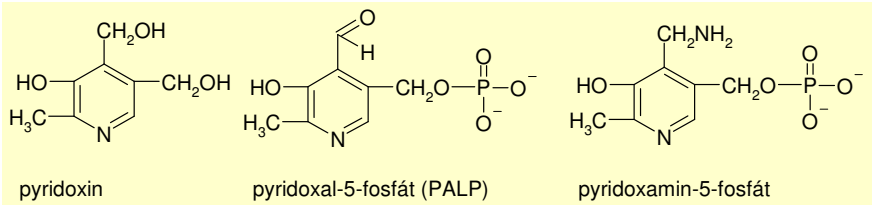
Koenzym *fosforylasy* v procesu štěpení glykogenu (svalová fosforylasa váže 70–80 % celkového množství vitamínu B_6 v lidském těle).

Nebytný pro metabolismus červených krvinek a tvorbu hemoglobinu.

Účast konverze tryptofanu na niacin.

Nezbytný pro imunitní systém a nervovou tkáň.

Pomáhá udržovat hladinu glukosy v normálu.



pyridoxin | pyridoxal-5-fosfát (PALP) | pyridoxamin-5-fosfát

Vitamin B_6 - projevy nedostatku a nadbytku

Nedostatek je vzácný, doprovází nedostatek celého B komplexu.

Zvýšená nervosvalová dráždivost (cukání víček, u dětí až křeče), zapomnětlivost, záněty sliznice dutiny ústní.

Přílišná spotřeb vitaminových doplňků vede u citlivých osob k alergické kožní reakce nebo k neurologickým problémům.

Biotin

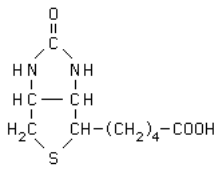
Kondenzát močoviny a thiofenu + zbytek kyseliny valeroné;

typický kofaktor karboxylas – přenos CO_2, kovalentně navázán na apoenzym amidovou vazbou na ε-aminoskupinu lysinu.

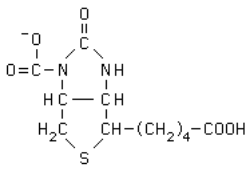
Koenzym řady karboxylačních reakcí - *acetylCoA-karboxylasa, pyruvátkarboxylasa.*

Důležitý v metabolismu sacharidů a lipidů.

Nedostatek může vyvolat změny na pokožce, vypadávání vlasů a nervové poruchy.



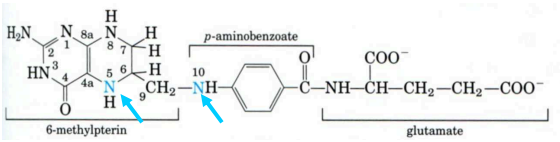
Biotin



CO_2-biotin

Vitamin B_9 – kyseliny listová

Aktivní metabolit kyseliny listové - tetrahydrofolát
Koenzym *transferas* přenášejích jednouhlíkaté zbytky.
Tato reakce je součást syntézy nukleotidů a nukleových kyselin.
N^5,N^{10}-THF přenáší jednouhlíkaté zbytky (methylen nebo methenyl).



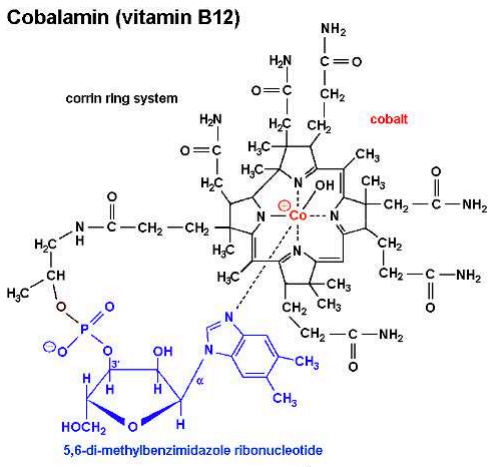
Kondenzát pteridinu + paraaminobenzoové kyseliny (PABA) + kyseliny glutamové
Nedostatek k. listové způsobuje megaloblastickou anémii.
Mezi nejčastější příčiny hypovitaminózy patří alkoholismus piva, zásah alkoholu do metabolismu k. listové.

Kobalamin – B12 (metaloporfyriny)

Komplexní vazba centrálního atomu Co se čtyřmi atomy dusíku pyrrolových jader jader, vázaných spolu do porfyrinového skeletu.

Cytoplasmatická methylace homocysteinu na methionin.

Mitochondriální methylmalonyl-CoA mutasa (methylmalonyl-CoA → sukcinyl-CoA) vyžaduje deoxyadenosylkobalamin.



Vitamin B_{12} - kobalamin

- Známy jsou jen dvě reakce katalysované vit. B_{12}:
  - cytoplasmatická *metylace homocysteinu* na *methionin*.
  - mitochondriální *methylmalonyl-CoA mutasa* (methylmalonyl-CoA → sukcynyl-CoA) vyžaduje *deoxyadenosylkobalamin.*

Projevy nedostatku:

- Klíčový bod projevů hypovitaminosy B_{12} → mutace a pokles aktivity enzymu *N^5-methyl THF – reduktasy* (MTHFR) → přeměna homocysteinu → methionin).
- Znemožněna přeměna N^5-methyl THF na další formy THF.

Poruchy metabolismu vit. B_{12}

1. Důsledek → porucha syntézy DNA u hemopoetických buněk, megaloblastická maturace jader. Klinická manifestace – *megaloblastová anémie.*

2. Nedostatek methioninu vede k neurologickým poruchám (z methioninu se tvoří cholin, fosfolipidy, methyluje myelinový protein). Demyelinizace nervových vláken, degenerace axonů, zánik nervových buněk. Klinický obraz: parestézie v končetinách → ataxie → zpomalení reflexů, těžká demence.

3. Vrozená mutace MTHFR je v populaci velmi častá (30%), klinicky → snížené odbourávání homocysteinu → *hyperhomocysteinemie* → rizikový faktor ischemické choroby srdeční.

Vitamin C – kyselina askorbová

- Řada fyziologických funkcí:
  - syntéza kolagenu, karnitinu, neurotransmiterů
  - syntéza a katabolismus tyrosinu
  - metabolismus mikrosomů
- Redukující vlastnosti – předává elektrony (oxidace Cu^{2+} a Fe^{3+} na Cu^{+} a Fe^{2+})

Donor elektronů pro řadu hydroxyláz

- syntéza kolagenu – *prolylhydroxylasa*, *lysylhydroxylasa* a *lysyloxidasa* obsahují Fe^{2+} a askorbát jako kofaktory

Prolin (lysin) + α–ketoglutarát + O_2 → 4-hydroxyprolin (hydroxylysin) + CO_2 + sukcinát

α–ketoglutarát – redukující agens
Askorbát udržuje Fe^{3+} ⇨ Fe^{2+}

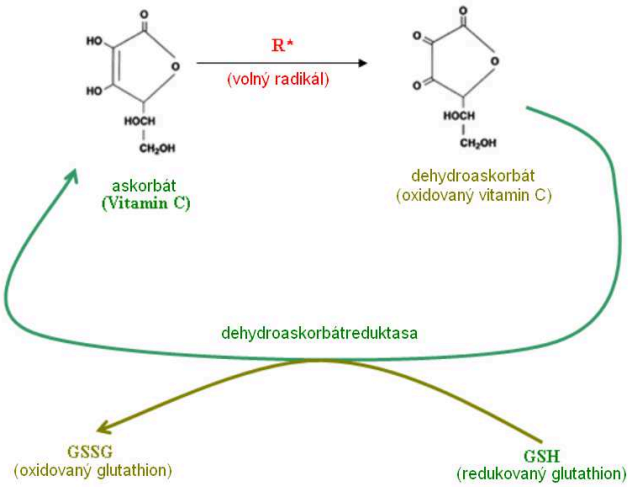
Vitamin C

- Syntéza karnitinu - *trimethyllysinhydroxylasa* a *γ-butyrobetainhydroxylasa.*
- Syntéza anrenalinu a noradrenalinu *dopamin-β–hydroxylasa,* redukuje Cu^{2+} na Cu^{+}
- Syntéza některých peptidových hormonů – obsahují glycin, *peptidyl glycinhydroxylasa* hydroxyluje α-uhlík, redukuje Cu^{2+}.
- Posttranslační modifikace prekurzoru C reaktivního proteinu - *aspartát-β–hydroxylasa.*
- *4-hydroxyfenylpyruvátdioxygenasa* – metabolismus fenylalaninu
- Pro-oxidant - redukuje přechodné stavy iontů kovů při oxidačním stresu – Cu^{2+} na Cu^{+}

Fentonova reakce:

$2\ Fe^{2+} + 2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ Fe^{3+} + 2\ OH\cdot + 2\ OH^-$

$2\ Fe^{3+}$ + askorbát → $2\ Fe^{2+}$ + dehydroaskorbá

- Antihistamin
- Imunita – resistence proti patogenům

Vitamin C – antioxidant