

Χημική Βιολογία Βιταμινών και Υγεία του Ανθρώπου

Η θεωρηση των βιταμινών ως **χημικών οντοτήτων** θα διευκολύνει την κατανόηση της σημασίας των **σχέσεων δομής και φυσικοχημικών ιδιοτήτων** ως προς τη **βιοδραστικότητα (φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική)**, τον τρόπο του **χημικού-μοριακού μηχανισμού δράσης**, τη **χημική σταθερότητα**, τον τρόπο απορρόφησης (**παθητικής και ενεργητικής**), και την εμφάνιση νόσων **ανεπάρκειας καθώς και τοξικότητας**.

Επιλεγμένες Βιταμίνες

(φυλλικό οξύ, νικοτινικό οξύ, νικοτιναμίδιο, ασκορβικό οξύ,
α-τοκοφερόλη, βιταμίνη Κ, θειαμίνη, βιταμίνη D)

Βιταμίνες: συνήθως δρουν ως **συνένζυμα**, δεν
βιοσυντίθενται σε ανώτερους ζωικούς
οργανισμούς, παρέχονται με τη **διατροφή**, η
απουσία τους οδηγεί σε νόσους **ανεπάρκειας**

Δομή, φυσικοχημικές ιδιότητες και βιοδραστικότητα

Χημικός-μοριακός μηχανισμός δράσης

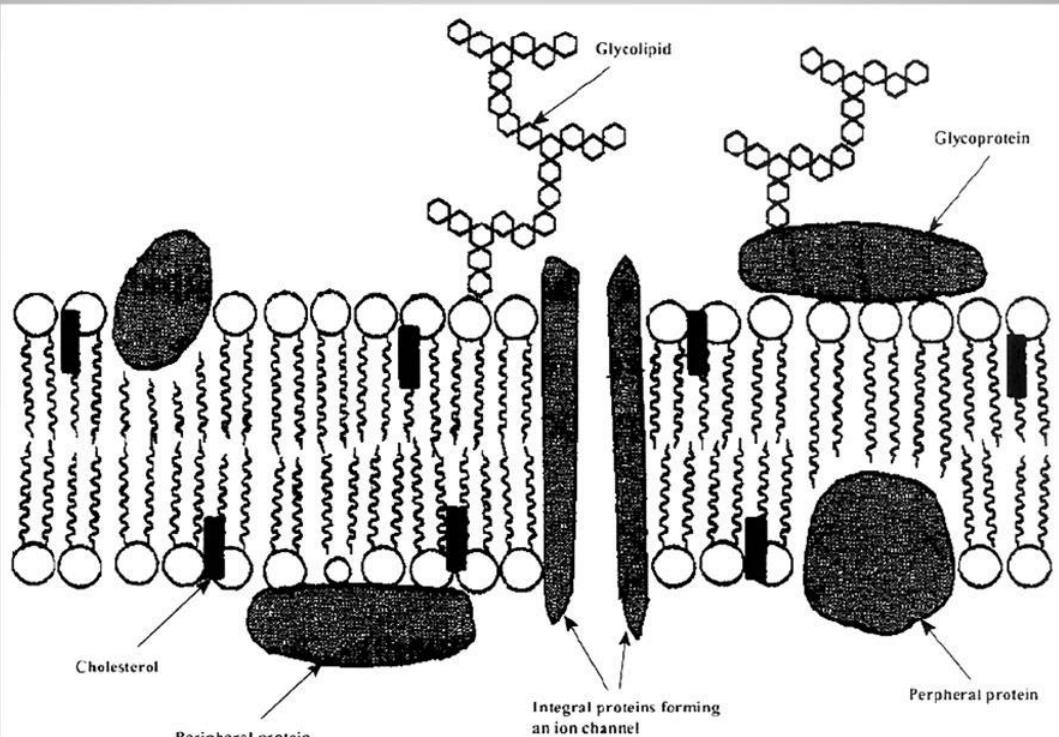
Χημική σταθερότητα

Απορρόφηση

Νόσοι ανεπάρκειας/Τοξικότητα

Διαπερατότητα Μέσω Βιολογικών Μεμβρανών

ρευστό μωσαϊκό φωσφολιπιδίων



Glycerophospholipids

R' and R'' groups are long-chain fatty acid residues
that may or may not be the same.

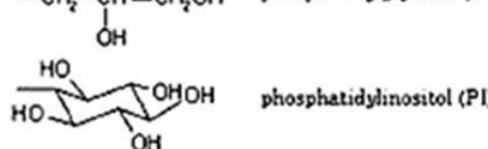
R:

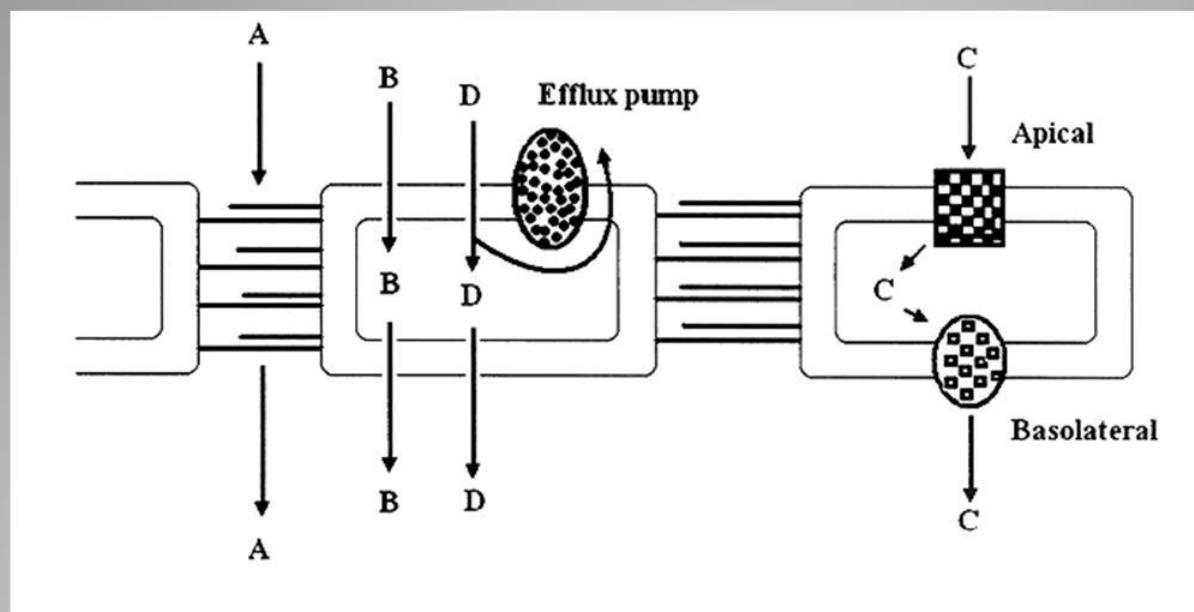
$\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--N}(\text{CH}_3)_3^+$ phosphatidylcholines (PC)

$\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH}_3^+$ phosphatidylethanolamine (PE)

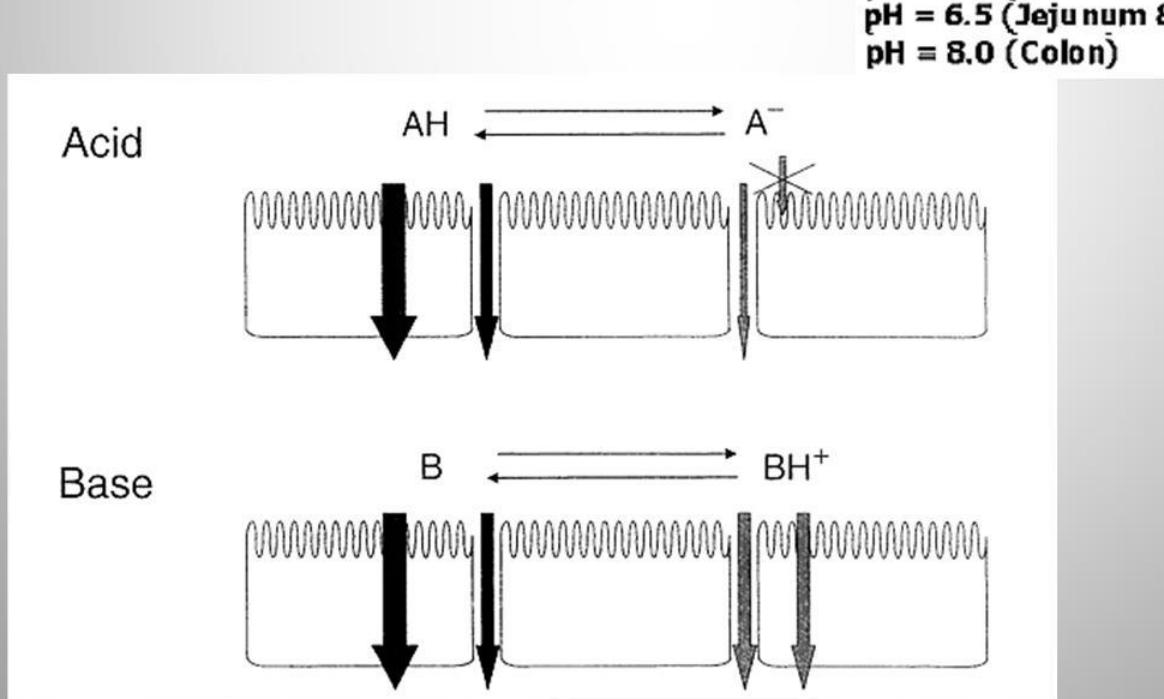
$\text{--CH}_2\text{--CH}(\text{COO}^-)\text{--NH}_3^+$ phosphatidylserine (PS)

$\text{--CH}_2\text{--CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{--CH}_2\text{OH}$ phosphatidylglycerol (PG)

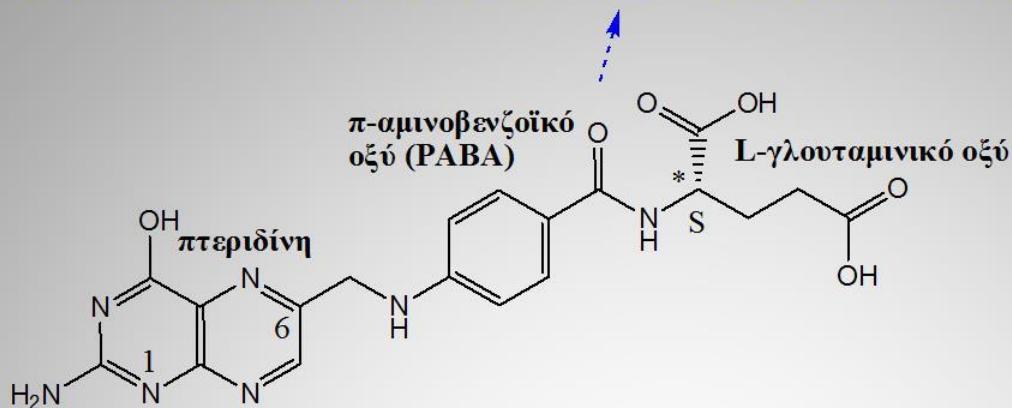




$\text{pH} = 1.7$ (Stomach)
 $\text{pH} = 4.6$ (Duodenum)
 $\text{pH} = 6.5$ (Jejunum & Ileum)
 $\text{pH} = 8.0$ (Colon)



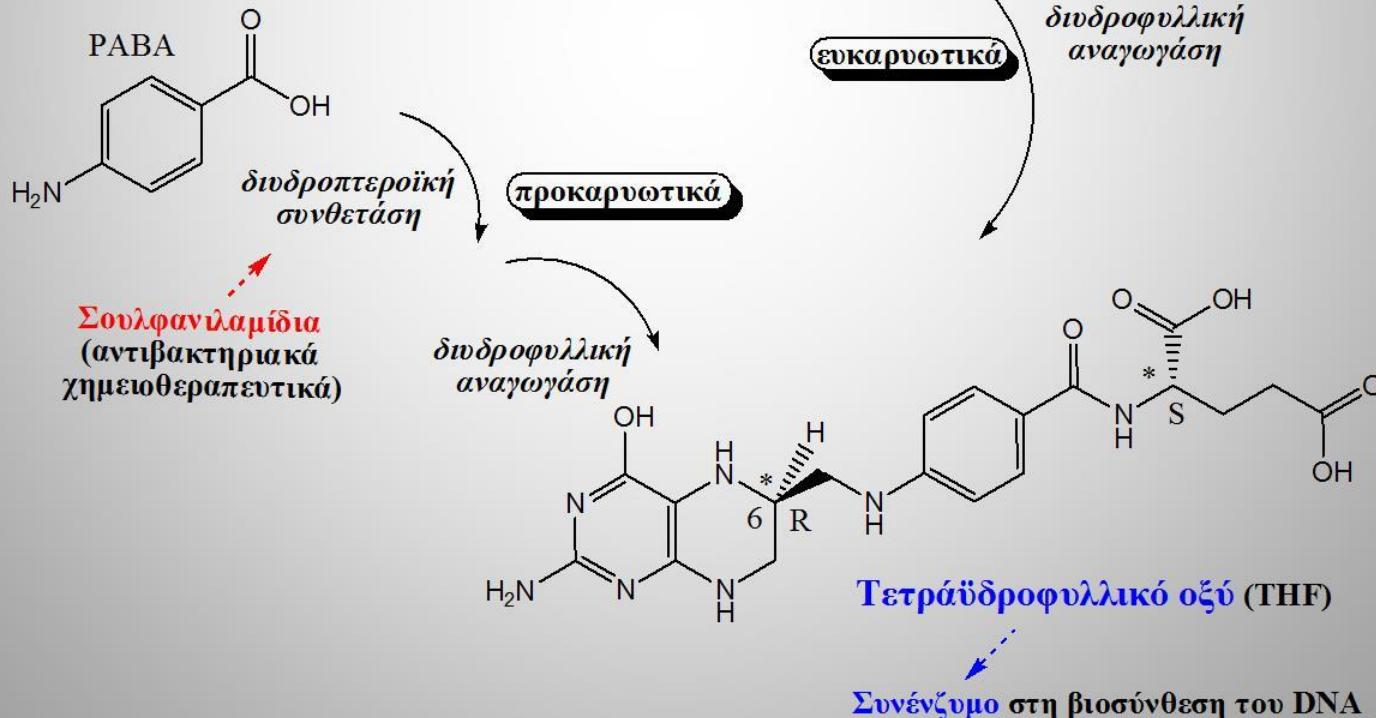
(Διαδεδομένο σε Πανίδα (κυρίως ήπαρ) και Χλωρίδα (κυρίως φύλλα λαχανικών))



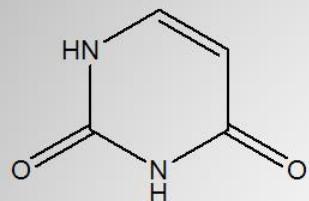
Φυλλικό οξύ (folic acid, φολικό οξύ)

στροφή πολωμένου φωτός = $+19.9^\circ$

Μεθοτρεξάτη (αντικαρκινικό χημειοθεραπευτικό)

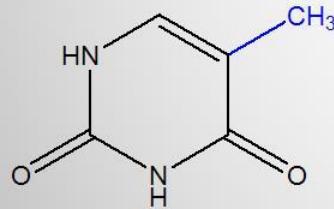


Σημαντικό Βιοσυνθετικό Μονοπάτι

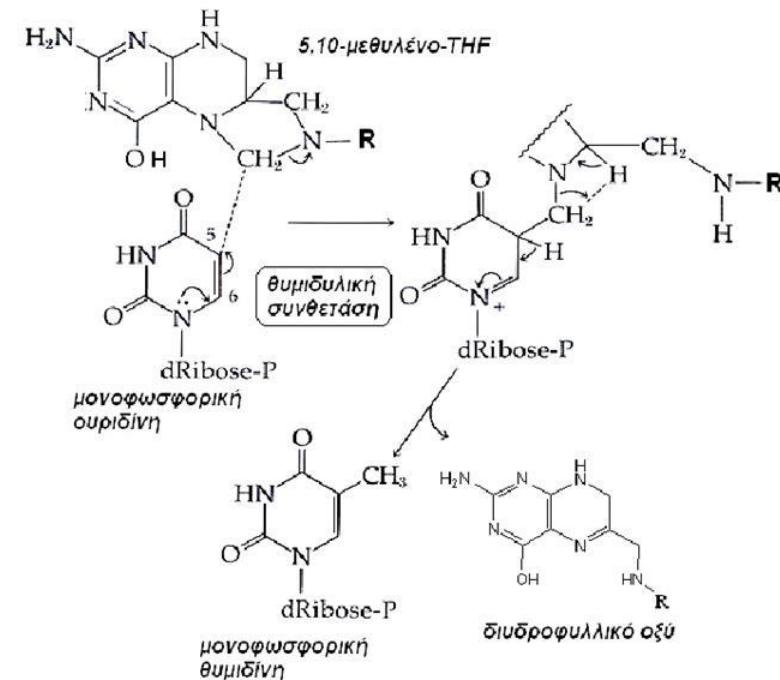
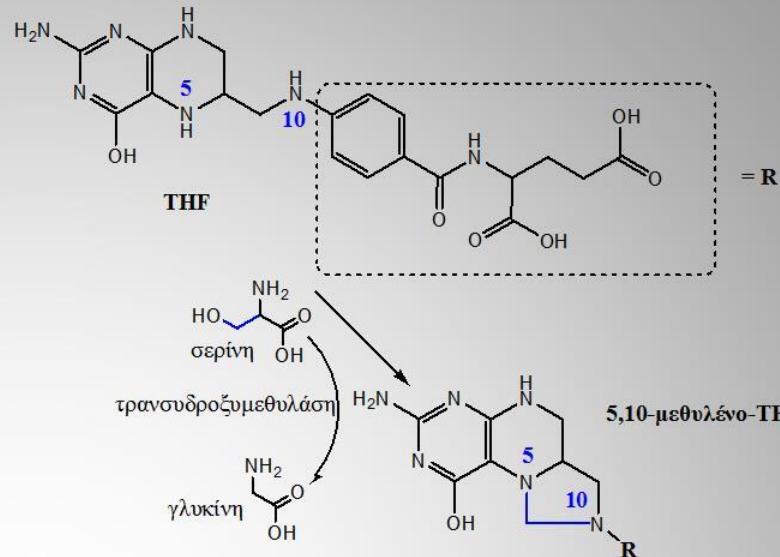


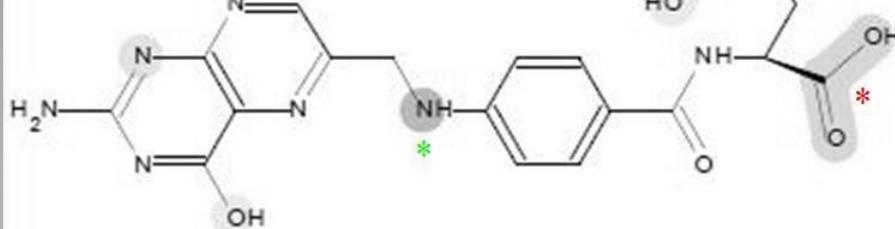
ουρακύλη

THF



θυμίνη



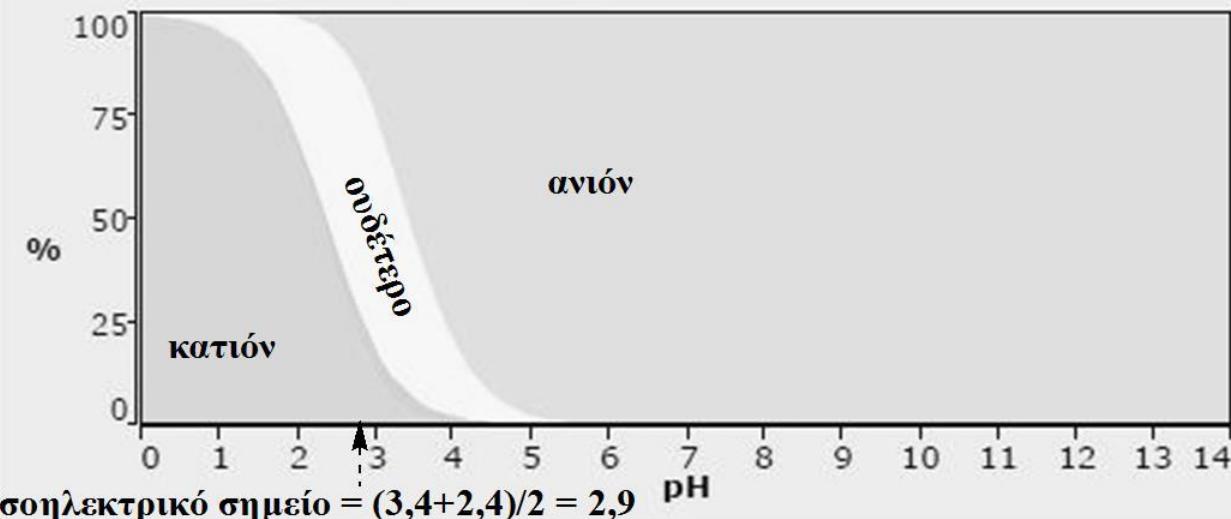


Φυλλικό οξύ

* Strongest pKa(Acid): 3.40 ± 0.50
 * Strongest pKa(Base): 2.40 ± 0.50
 Number of ionizable groups: 5

Κανονικός Αμφολύτης, $pKa(\text{οξέος}) > pKa(\text{βάσης})$
 Δεν σχηματίζει εσωτερικό άλας (zwitterion)

Fraction plots



Φυλλικό οξύ

Χημική σταθερότητα: ευοξείδωτο

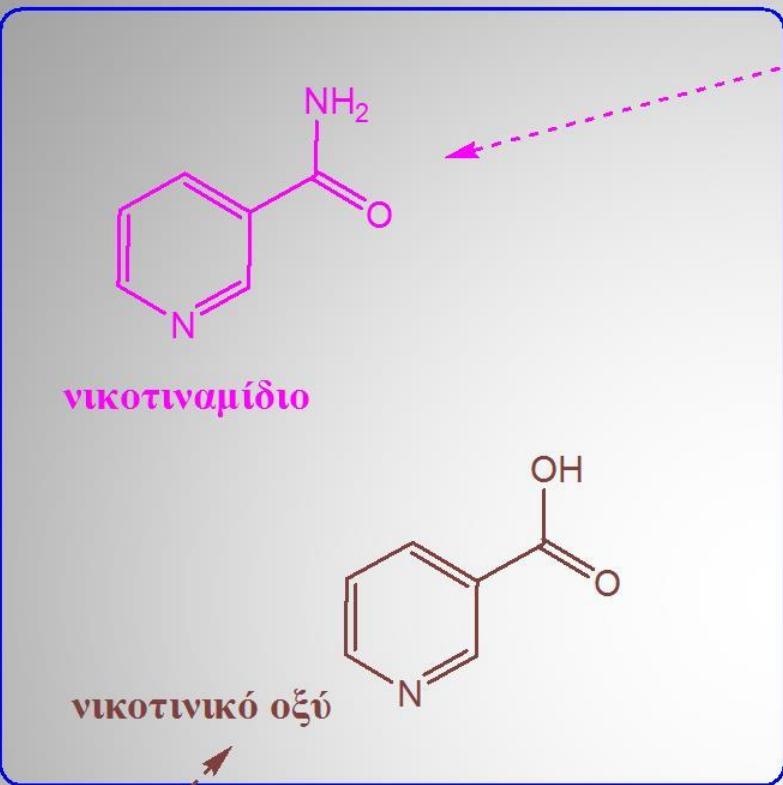
θέρμανση, επεξεργασία, αποθήκευση → αδρανή προϊόντα
προστασία → ασκορβικό οξύ

Απορρόφηση: ποσοτική, ενεργός μηχανισμός, έντερο pH~6

Ανεπάρκεια: μεταβολισμός αμινοξέων, σύνθεση πρωτεΐνων,
πολλαπλασιασμός κυττάρων, αναπτυσσόμενοι ιστοί
κλινικά → **μακροκυτταρική αναιμία** (ανόρημα ερυθροκύτταρα)

Συμπλήρωμα: εγκύους, θηλασμός
αλκοολισμός (απορρόφηση ↓ αποβολή ↑)

Τοξικότητα: Μη τοξικό (5-10 mg/ημερεσίως)



τροφές φυτικής προέλευσης

← ··· **Νιασίνη** (*American Institute of Nutrition*)

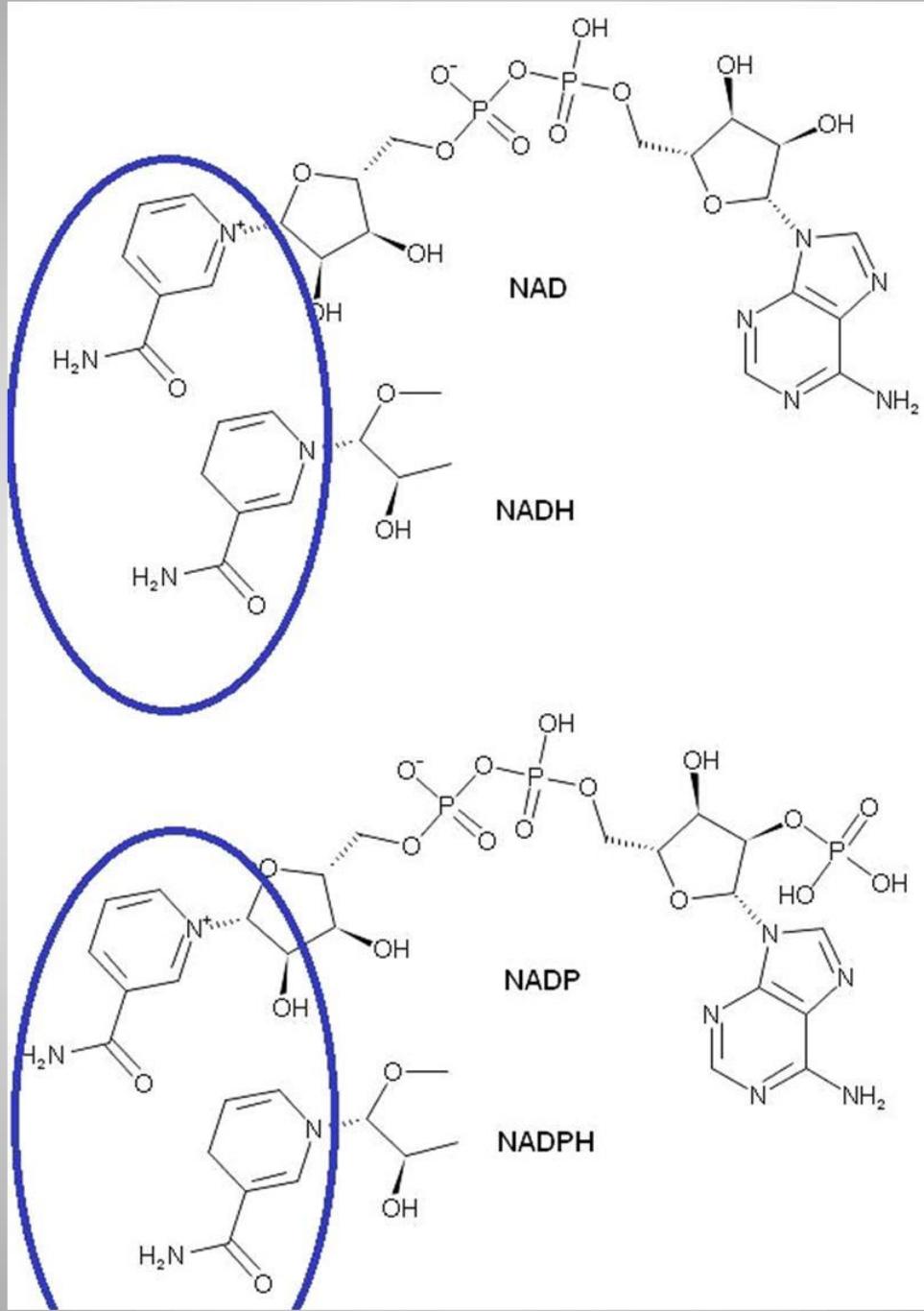
Δομικό υπόβαθρο των οξειδοαναγωγικών συνενζύμων
NAD/NADH & NADP/NADPH

τροφές φυτικής προέλευσης

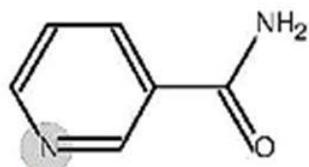
δημητριακά, ελαιώδεις σπόροι



δυσαπορρόφητα συνδεδεμένα σύμπλοκα



Νικοτιναμίδιο



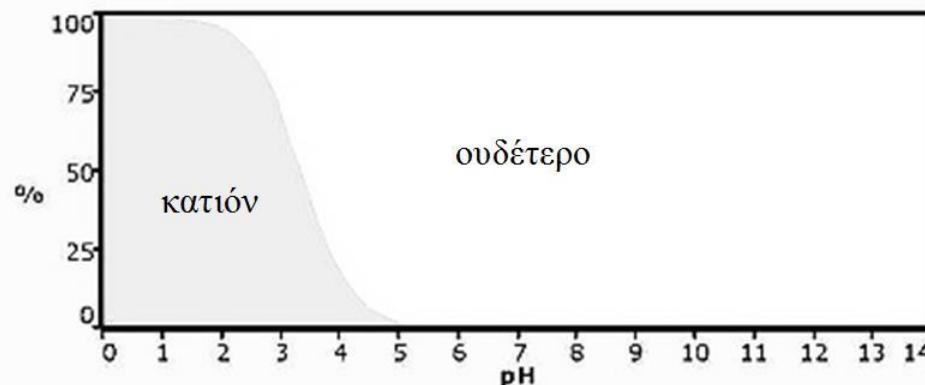
ασθενής βάση

No acid pKa.

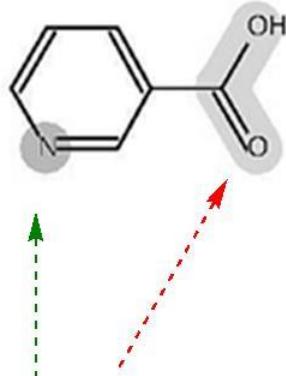
Strongest pKa(Base): 3.40 ± 0.50

Number of ionizable groups: 1

Fraction plots



Νικοτινικό οξύ



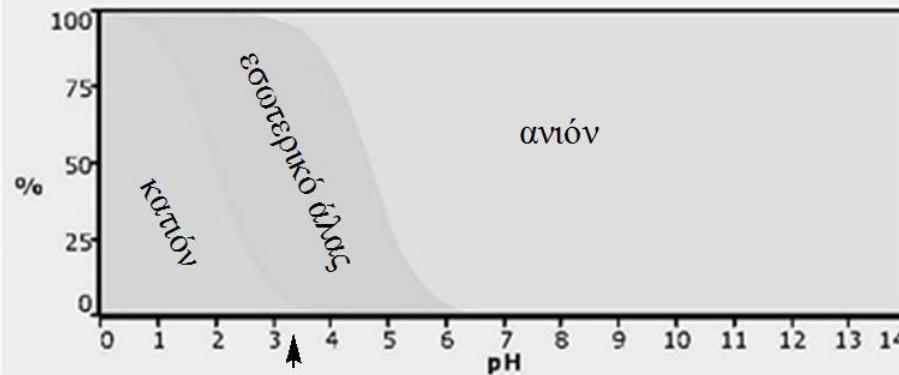
Αμφολύτης που σχηματίζει
εσωτερικό άλας
στο ισοηλεκτρικό σημείο
[pKa(βάσης)>pKa(οξέος)]

Strongest pKa(Acid): 2.00 ± 0.50

Strongest pKa(Base): 4.70 ± 0.50

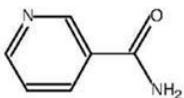
Number of ionizable groups: 2

Fraction plots



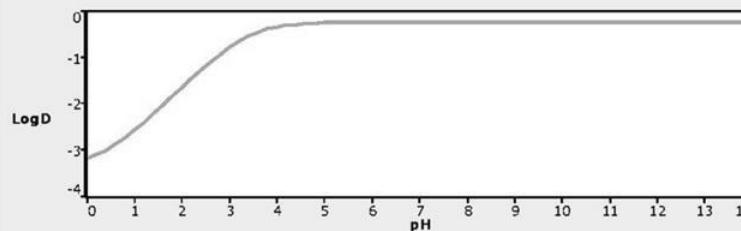
$$\text{Ισοηλεκτρικό σημείο} = (2+4,7)/2 = 3,35$$

Predicted Values - LogD (pH dependent distribution coefficient)

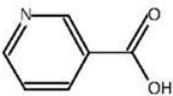


LogD at:
pH = 1.7 (Stomach): -1.96
pH = 4.6 (Duodenum): -0.30
pH = 6.5 (Jejunum & Ileum): -0.27
pH = 7.4 (Blood): -0.27
pH = 8.0 (Colon): -0.27

LogD at given pH

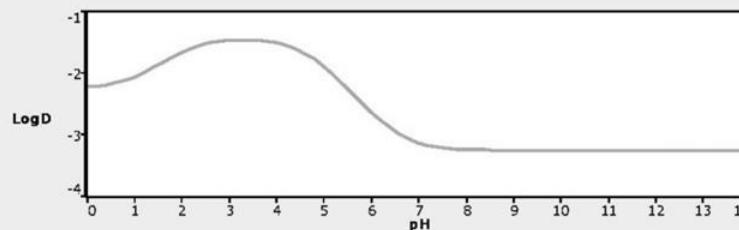


Predicted Values - LogD (pH dependent distribution coefficient)



LogD at:
pH = 1.7 (Stomach): -1.81
pH = 4.6 (Duodenum): -1.70
pH = 6.5 (Jejunum & Ileum): -2.96
pH = 7.4 (Blood): -3.21
pH = 8.0 (Colon): -3.25

LogD at given pH



Νιασίνη

Χημική σταθερότητα: **σταθερά μόρια Νικοτιναμίδιο** → **υγροσκοπικό**

Απορρόφηση: **ποσοτική, εντερικό επιθήλειο** (*δωδεκαδάκτυλο*)

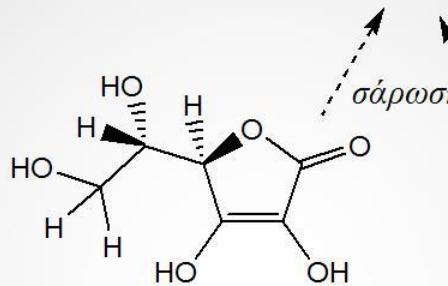
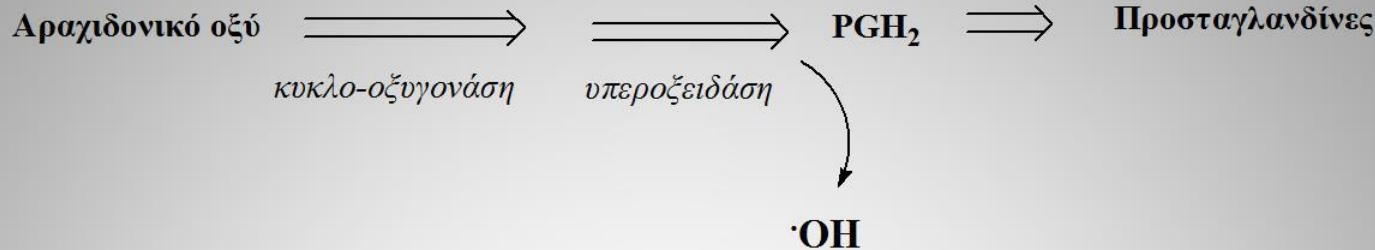
Ανεπάρκεια: **πελλάγρα** ⇒ νωθρότητα φλεγμονή βλεννογόνων → δερματίτιδα διάρροια άνοια

Συμπλήρωμα: **δημητριακά πρωϊνού**

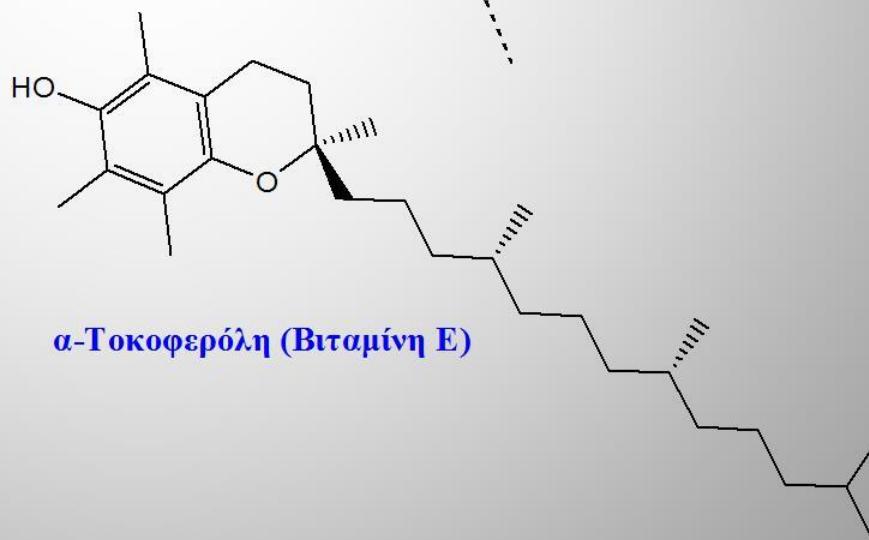
Θεραπευτική δοσολογία: **νικοτινικό οξύ** (1-3g/d), χοληστερόλη, τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνη (a) ↓

Τοξικότητα: **μη τοξική** (6g)

*προσταγλανδινική H₂ συνθάση
(COX)*

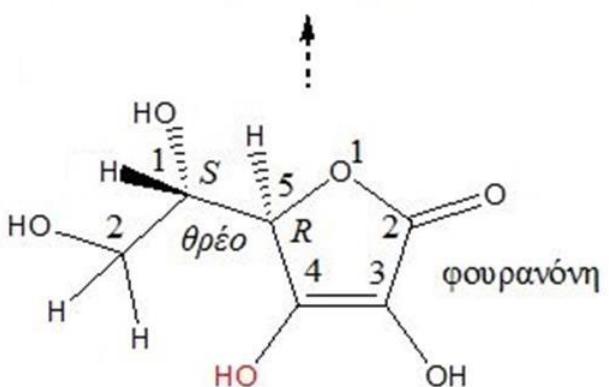


Ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C)



α-Τοκοφερόλη (Βιταμίνη E)

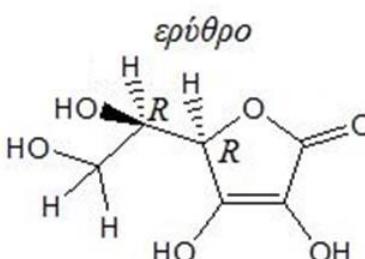
πανταχού παρόν συστατικό των πράσινων φυτών



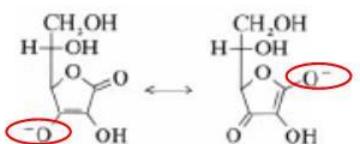
Βιταμίνη C

L-ασκορβικό οξύ
στροφή πολωμένου φωτός = +23°

4 ισομερή
σκορβούτο -
αντιοξειδωτικά +

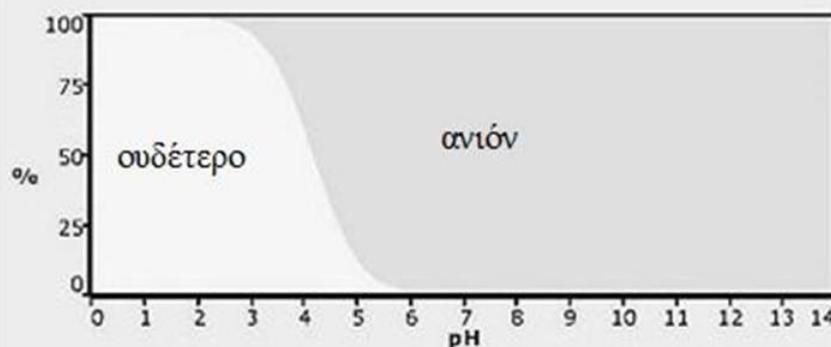


ισοασκορβικό οξύ
ασθενής δράση σε
σκορβούτο

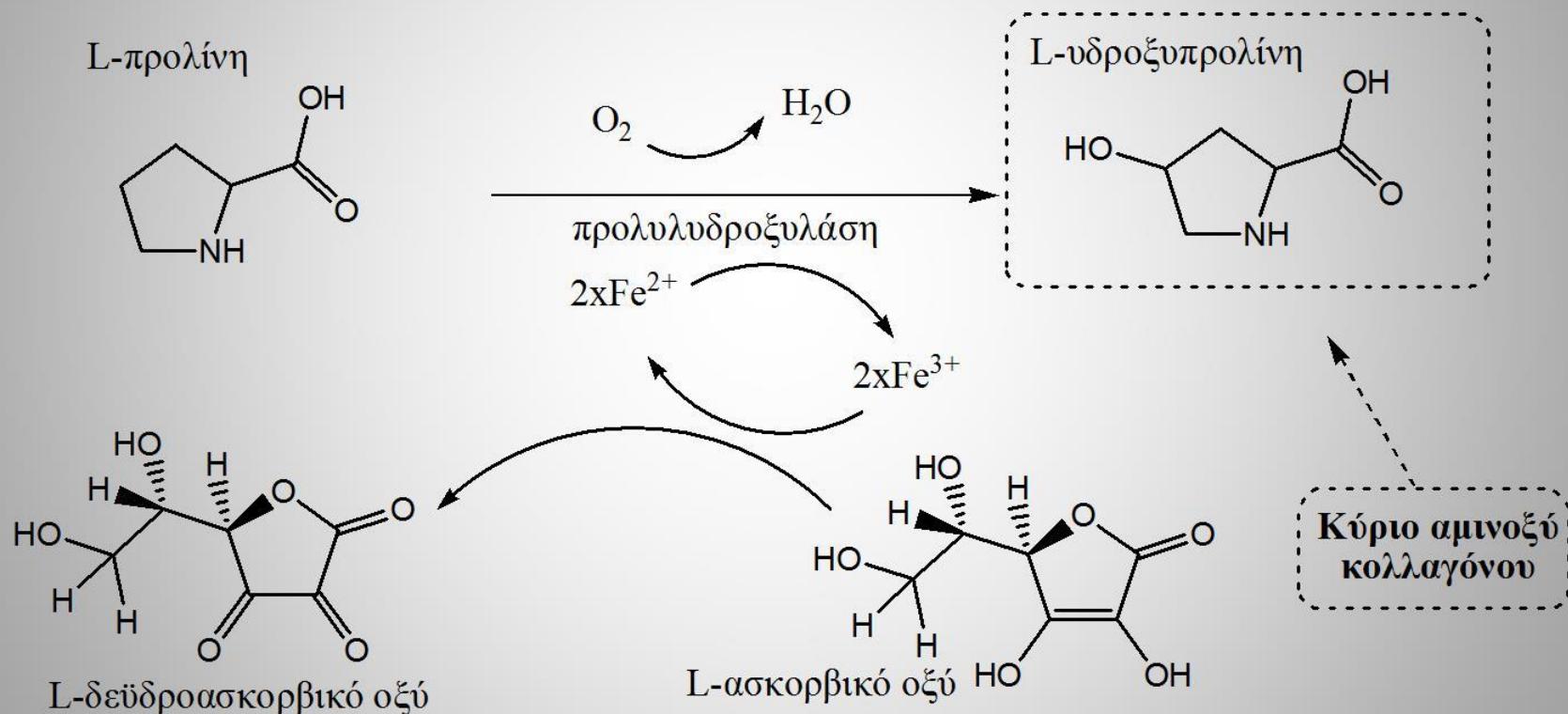


Strongest pKa (Acid): 4.20 ± 0.50
No base pKa.
Number of ionizable groups: 1

Fraction plots

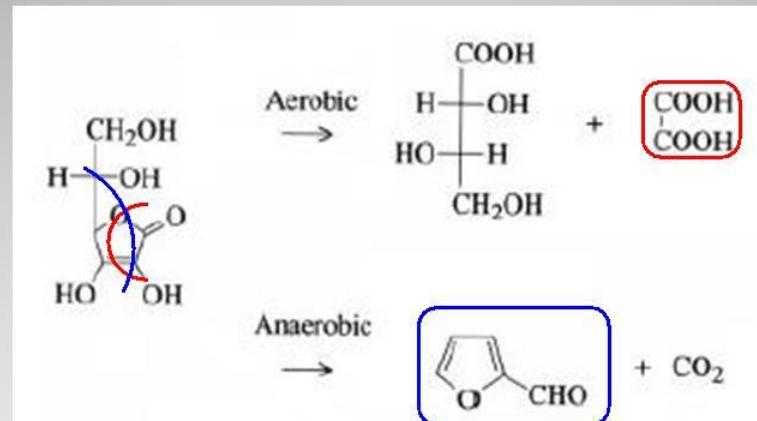


Σημαντικό Βιοσυνθετικό Μονοπάτι



Βιταμίνη C

Χημική σταθερότητα:
ασταθές σε διάλυμα



Απορρόφηση: Έντερο +, στομάχι & στοματικό βλεννογόνο -

Ανεπάρκεια: Σκορβούντο → πόνος αρθρώσεων, αιμορραγία ούλων, απώλεια δοντιών, γάγγραινα

Συμπλήρωμα: εγχειρήσεις, εγκαύματα

"megavitamin hypothesis"

believers: ιογενείς λοιμώξεις
(π.χ. κοινό κρυολόγημα)

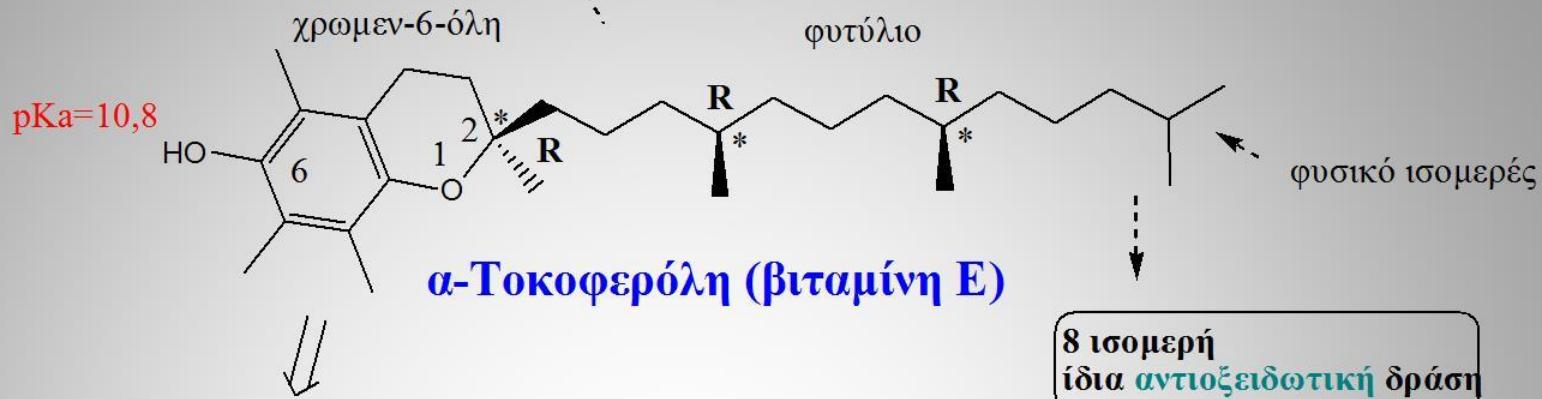
opponents: "the only obvious effect is the production of brightly coloured urine!"

δεξαμενή σώματος: 20mg/kg

ημερήσια συντήρηση: 100mg (καπνιστές 140mg)

Τοξικότητα: Μη τοξικό (10g)

λαχανικά, έλαια, ξηροί καρποί, μανιτάρια, γάλα, κρέας, λίπη



σημαντικότερο λιποποδιαλυτό
βιολογικό αντιοξειδωτικό

International Units (I.U.)

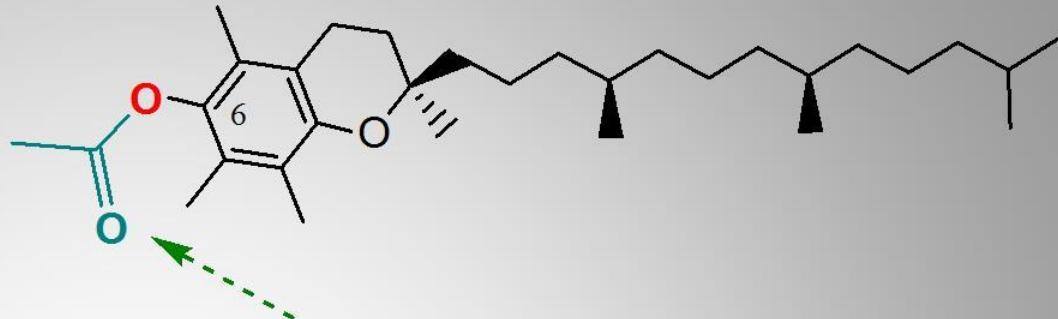
1mg οξικής (all-rac)- α -τοκοφερόλης = 1 I.U.
1mg α -τοκοφερόλης = 1,49 I.U.

διαφορετικός βαθμός δράσης
 γ -συγκριτικά με α -τοκοφερόλη:
50% αντιοξειδωτικό

8 ενώσεις/φυσικά προϊόντα με δράση βιταμίνης E

- α -τοκοφερόλη $\leftarrow \dots$ τριμεθυλο-χρωμεν-6-όλη + φυτύλιο
- β -τοκοφερόλη $\leftarrow \dots$
- γ -τοκοφερόλη $\leftarrow \dots$ μονομεθυλο-χρωμεν-6-όλες + φυτύλιο
- δ -τοκοφερόλη $\leftarrow \dots$
- α -τοκοτριενόλη $\leftarrow \dots$ τριμεθυλο-χρωμεν-6-όλη + τριπλώς ακόρεστη αλνσίδα 16C
- β -τοκοτριενόλη $\leftarrow \dots$
- γ -τοκοτριενόλη $\leftarrow \dots$ μονομεθυλο-χρωμεν-6-όλες + τριπλώς ακόρεστη αλνσίδα 16C
- δ -τοκοτριενόλη $\leftarrow \dots$

Βιταμίνη Ε
(logP: 11,5)



Χημική σταθερότητα: οξείδωση σε κινόνη, οξικός εστέρας στεθερός

Απορρόφηση: ποσοτικά, λεπτό έντερο παρουσία χολικών οξέων+παγκρεατικής λιπάσης
γαλακτωματοποίηση

Ανεπάρκεια: άγνωστη σε ανθρώπους

Φαρμακευτική χρήση: μεγάλες δόσεις (2000 I.U.) νόσο Alzheimer's
Προσοχή: μεγάλες δόσεις+NSAIDs->**αιμορραγία**

Τοξικότητα: πρακτικά **μη τοξική**, αποβολή περίσσειας από χολή

Βιταμίνη Κ

Ο όρος βιταμίνη Κ χρησιμοποιείται πλέον ως η κοινόχρηστη ονομασία της **2-μεθυλο-1,4-ναφθοκινόνης και όλων των παραγώγων της που παρουσιάζουν ποιοτικά τη βιολογική δράση (αιμόσταση, δηλ. αποτροπή αιμορραγιών) της φυλλοκινόνης (βιταμίνη K₁)**

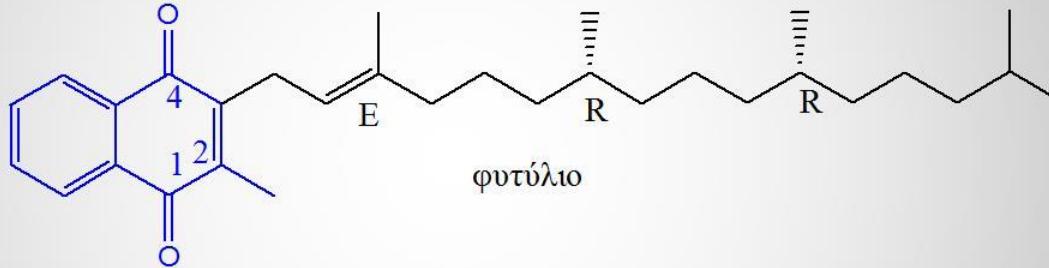
Φυλλοκινόνη

συντομογραφία: K

προηγούμενη ονομασία: βιταμίνη K₁

χλωροπλάστες
ανώτερων φυτών
πράσινων και κυανών
φυκών
(πράσινα φύλλα, λίγη
σε φρούτα)

2-μεθυλο-1,4-ναφθοκινόνη



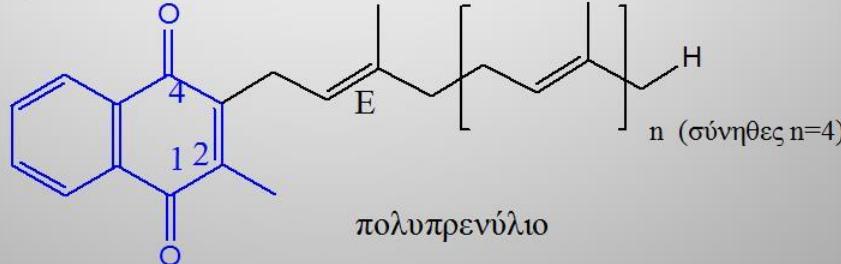
Μενακινόνη-*n*

συντομογραφία: MK-*n*

προηγούμενη ονομασία: βιταμίνη K₂

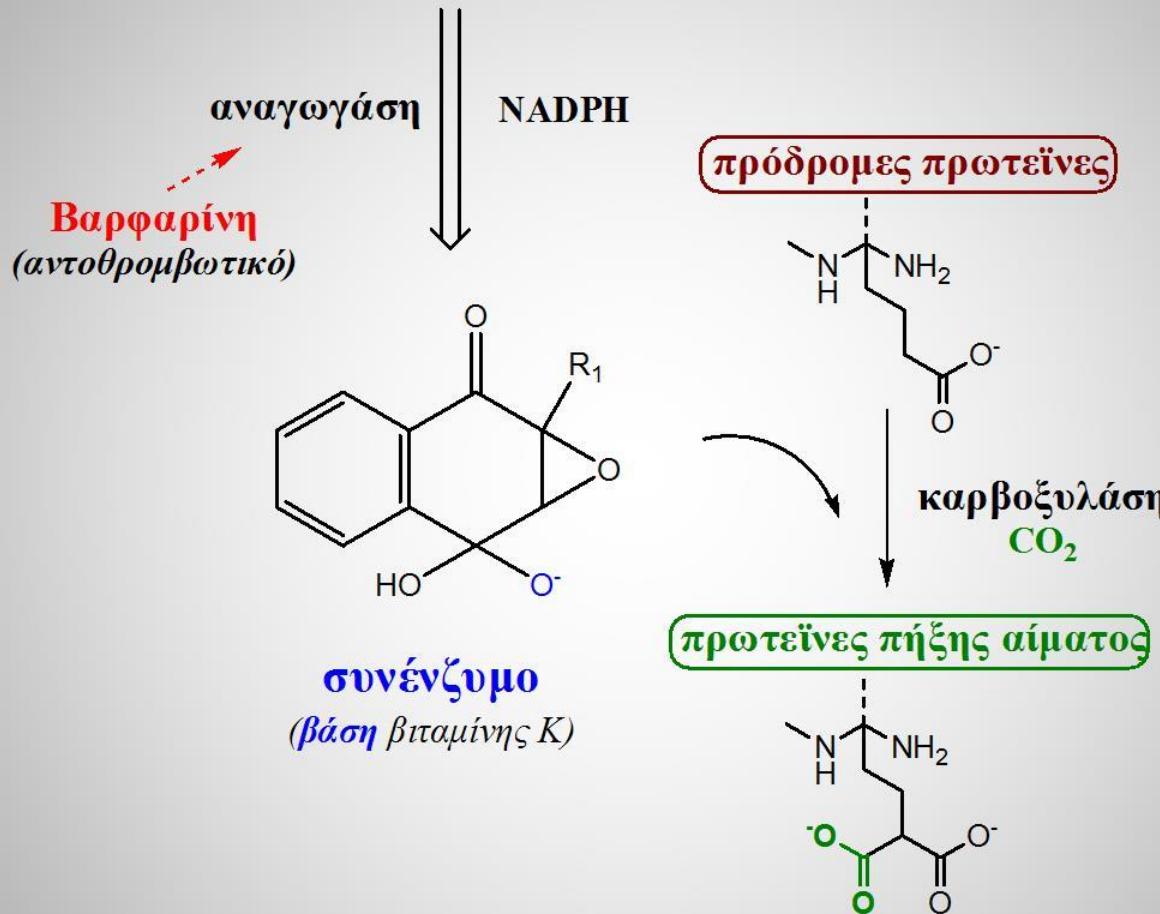
βακτήρια (Gram+)
(εντερική χλωρίδα)

2-μεθυλο-1,4-ναφθοκινόνη



Σημαντικό Βιοσυνθετικό Μονοπάτι

Βιταμίνη K



Η **βάση της βιταμίνης K** δρα ως **συνένζυμο** στο μικροσωμικό ενζυμικό σύστημα **καρβοξυλάσης** που καρβοξυλιώνει υπόλοιπα γλουταμινικού οξέος επτά **πρόδρομων πρωτεΐνων** του συστήματος πήξης του αίματος. Αυτή η **μετα-μεταφραστική** τροποποίηση αδρανών προ-πρωτεϊνών οδηγεί σε δραστικές **πρωτεΐνες πήξης αίματος** [παράγοντες II (προθρομβίνη), VII, IX, X και πρωτεΐνες C, S, Z].

Βιταμίνη Κ (logP: 9,6-10,1)

Χημική σταθερότητα: **σταθερή**, θέρμανση (100°C , μαγείρευμα), οξυγόνο **ασταθής**, φως, βασικό pH

Απορρόφηση: **40-70%**, χολή+παγκρεατικά υγρά → γαλακτωματοποίηση
φυλλοκινόνη → **ενεργός** μηχανισμός, λεπτό έντερο
μενακινόνη → **παθητικός** μηχανισμός, λεπτό+παχύ έντερο

Ανεπάρκεια: ατελής γ-καρβοξυλίωση → **αιμορραγία οργάνων**
άγνωστη ασθένεια σε καλά τρεφόμενους **ενήλικες**
νεογέννητα → **αιμορραγική ασθένεια**

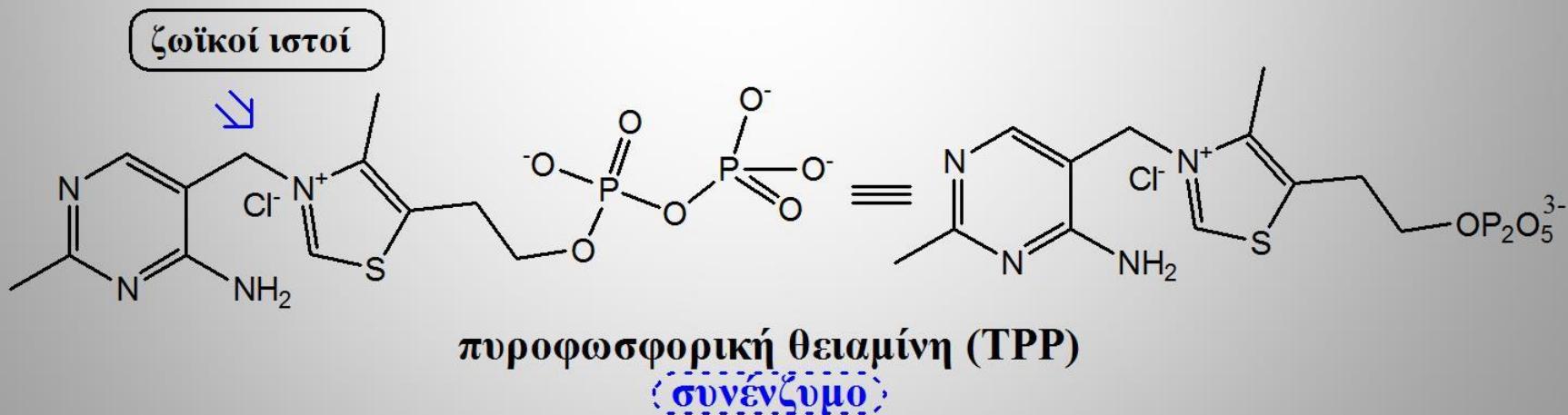
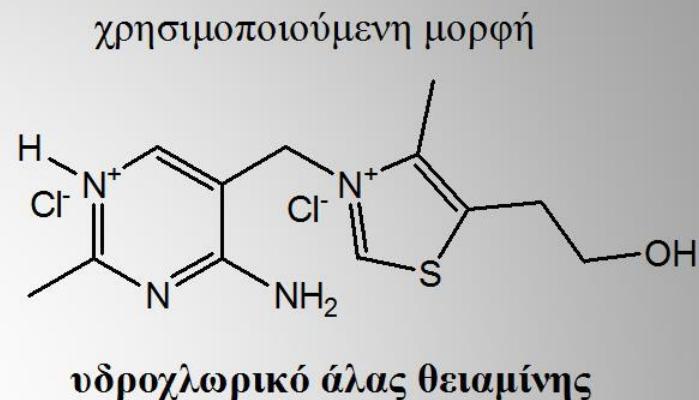
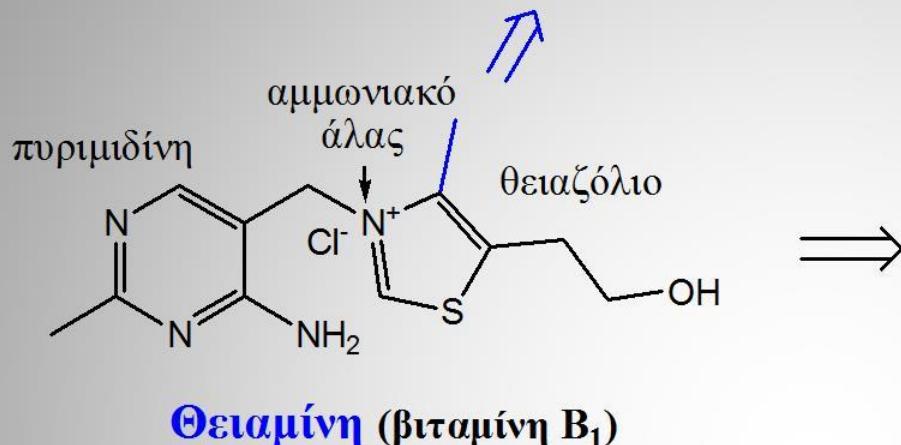


απουσία εντερικής χλωρίδας (μενακινόνη-), μητρικό γάλα (φυλλοκινόνη-)

Συμπλήρωμα: **νεογνά** (1mg)

Τοξικότητα: **Μη τοξικό** ($\text{LD}_{50} \sim 800\text{mg/kg}$)

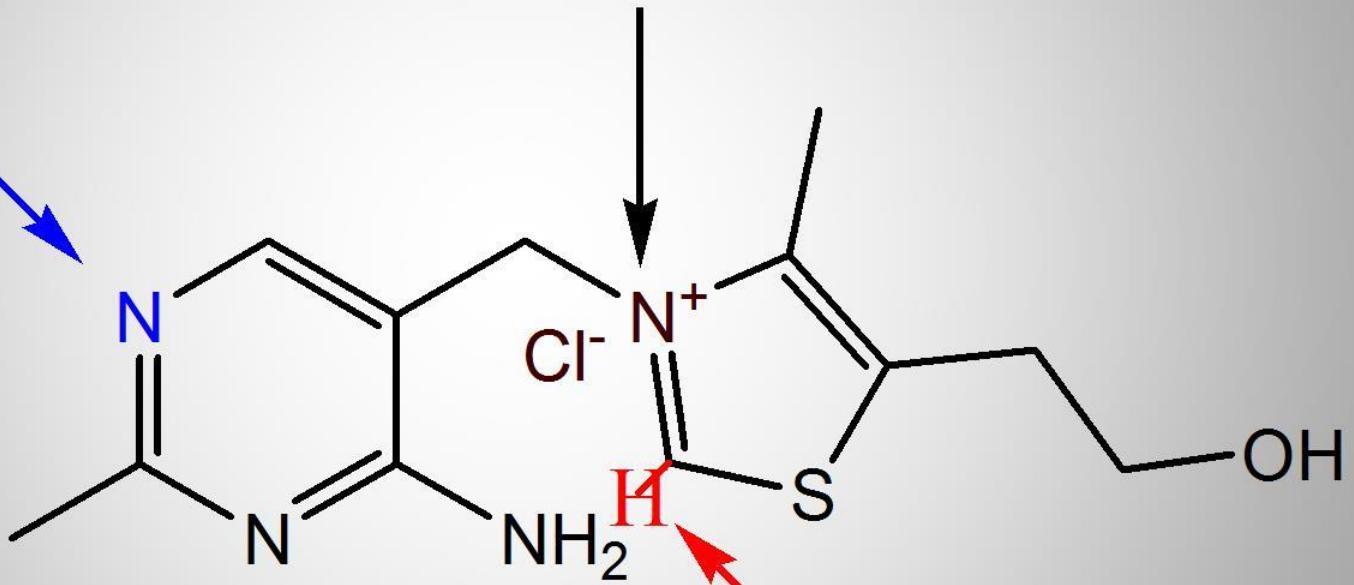
ρύζι (φλοιός), όσπρια, ξηροί καρποί, σόγια, κρόκος ανγών, λαχανικά, μανιτάρια
(διαδεδομένη στη φύση, σε μικρές όμως ποσότητες)



Φυσικοχημικές Ιδιότητες Θειαμίνης

μόνιμα θετικά φορτισμένο

pKa=10,4
(βασικό)

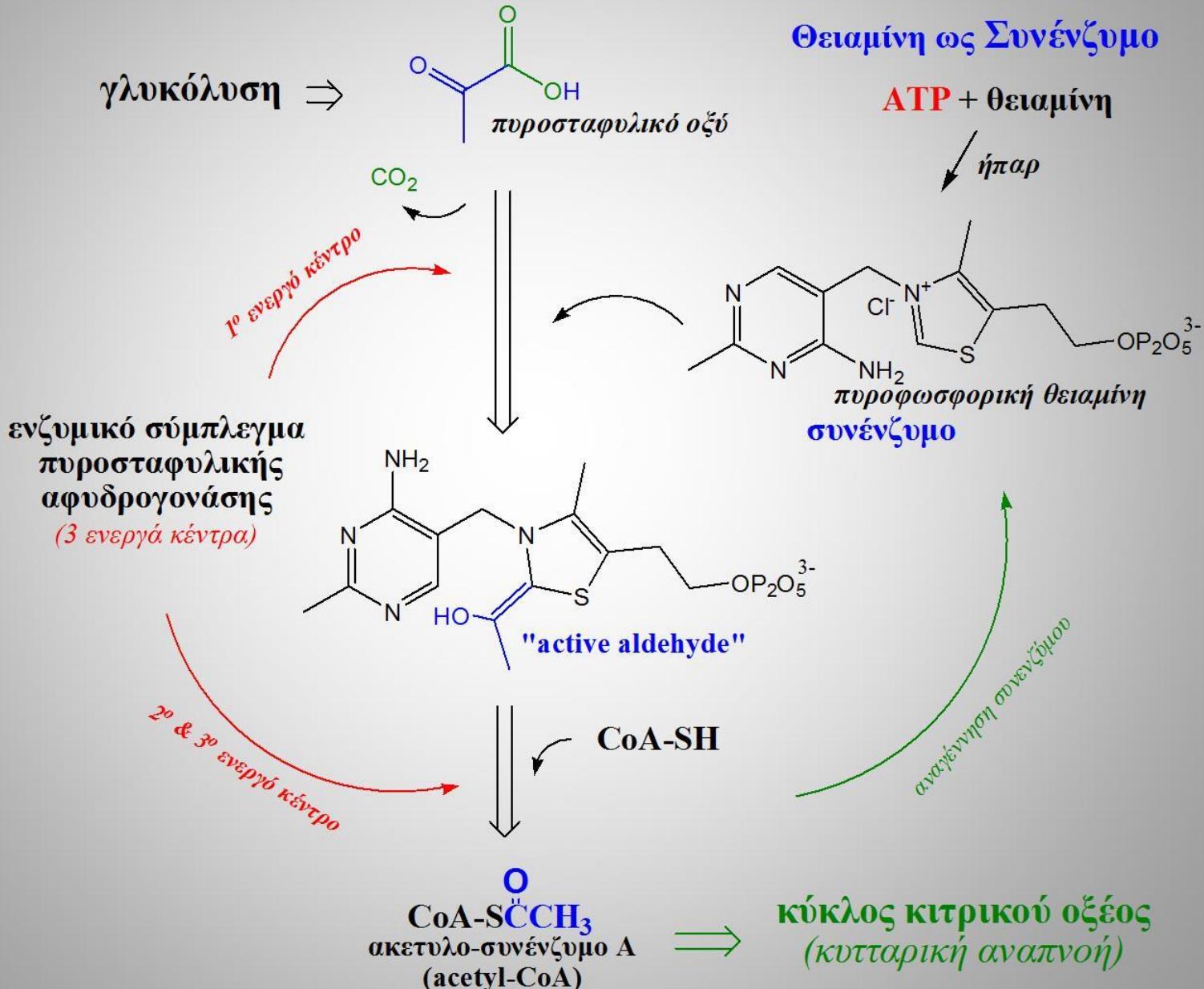


pKa=4,8
(όξινο)

Σημαντικό Βιοσυνθετικό Μονοπάτι

Οξειδωτική Αποκαρβοξυλίωση Πυροσταφυλικού Οξέος

(γνωστή και ως "αντίδραση πυροσταφυλικής αφυδρογόνωσης")



Θειαμίνη

Χημική σταθερότητα: **ασταθής** υψηλή θερμοκρασία
βασικό pH

Απορρόφηση: **ενεργός** μεταφορά & **παθητική** διάχυση
δωδεκαδάκτυλο & πρόσθιο τμήμα νηστίδας

Ανεπάρκεια: συσσώρευση **πυροσταφυλικού & γαλακτικού οξέος**
beriberi

νευρολογικές διαταραχές (αδυναμία, παράλυση, επώδυνη νευρίτιδα)
διάρροια, απώλεια όρεξης, δερματίτιδα, αναιμία.

Συμπλήρωμα: **εμπλουτισμός** -> λευκό ρύζι & λευκό αλεύρι

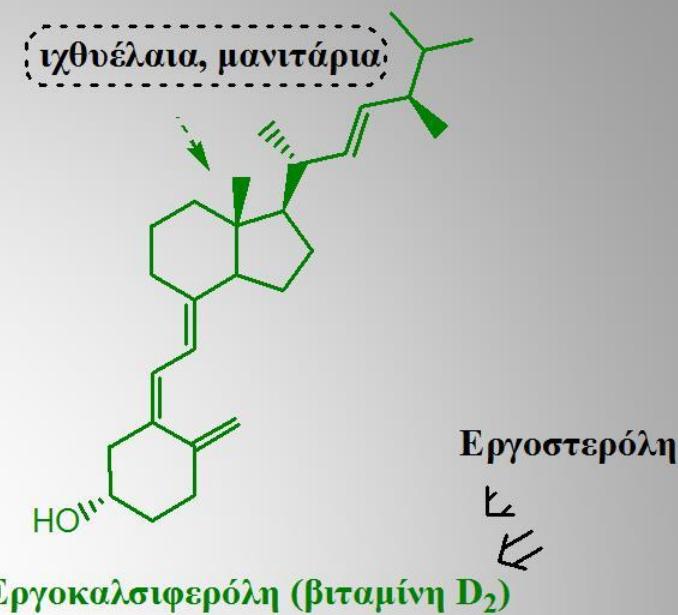
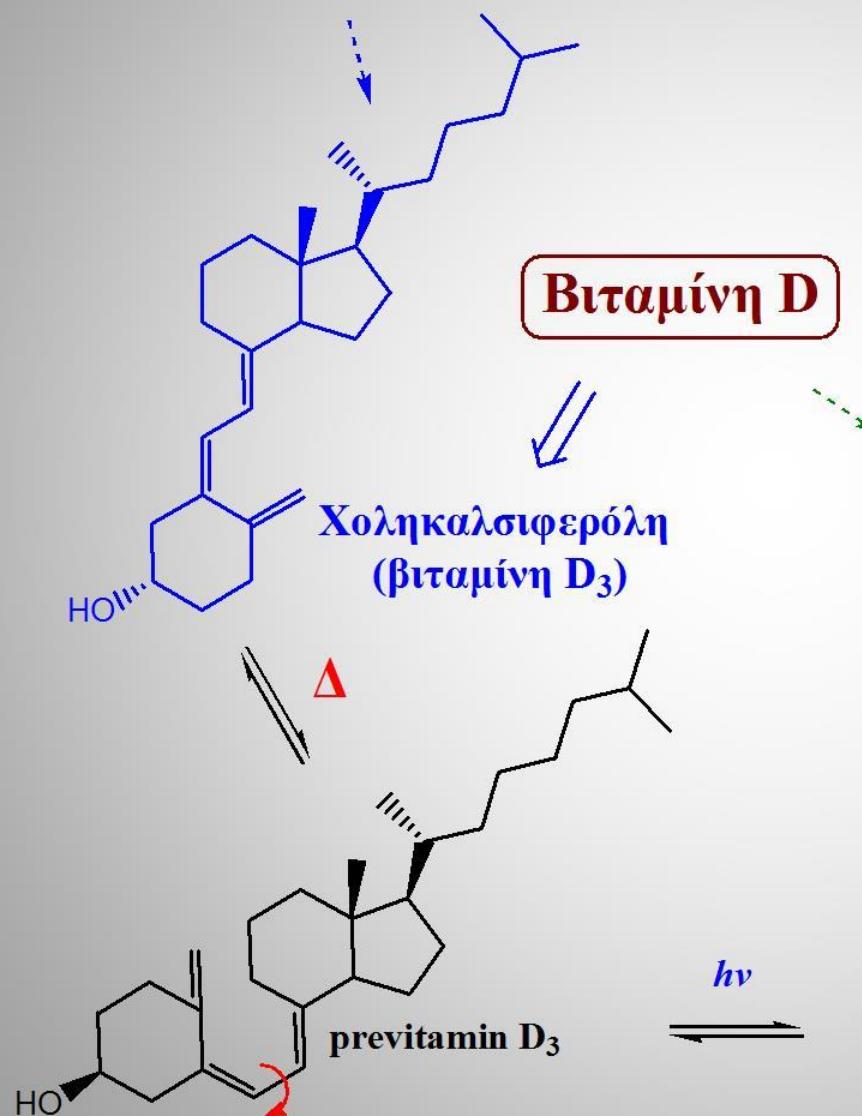
Τοξικότητα: **μη τοξική**

Βιταμίνη D

ομάδα λιποδιαλυτών δευτεροταγών στεροειδών (*secosteroids*, στεροειδή με "σπασμένο" δακτύλιο, Latin: *secare* meaning "to cut") υπεύθυνων της ανξημένης εντερικής απορρόφησης Ca^{+2} , Zn^{+2} , Mg^{+2} , PO_4^{-3}

"Δημιουργήθηκε μέσω της **φωτοσύνθεσης** πριν από **750 εκατομμύρια χρόνια** και εντοπίστηκε σε πρώιμα είδη θαλάσσιου **φυτοπλαγκτόν**. Όταν πριν από **350 εκατομμύρια χρόνια** οι πρώτοι **σπονδυλωτοί** οργανισμοί εγκατέλειψαν τους ωκεανούς και βγήκαν στην ξηρά, **ανέπτυξαν** τη δυνατότητα παραγωγής βιταμίνης D, μέσω της έκθεσης του **δέρματός τους στην ηλιακή ακτινοβολία**. Η βιταμίνη D έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην **εξέλιξη των ειδών**, αφού μέσω αυτής ρυθμίζεται η απορρόφηση του **ασβεστίου** από τον οργανισμό, άρα και η δυνατότητα δόμησης **ισχυρού και υγιούς σκελετού**".

Επιδερμίδα (ηλιακό φως $\lambda=290-315$ nm)
ιχθυέλαια, γάλα, μανιτάρια



Χοληκαλσιφερόλη
(βιταμίνη D_3)

Σημαντικό Βιοχημικό Μονοπάτι

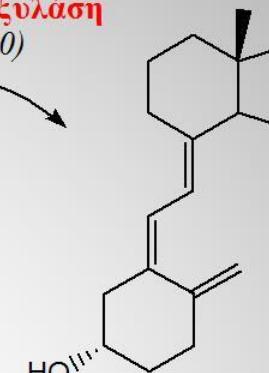
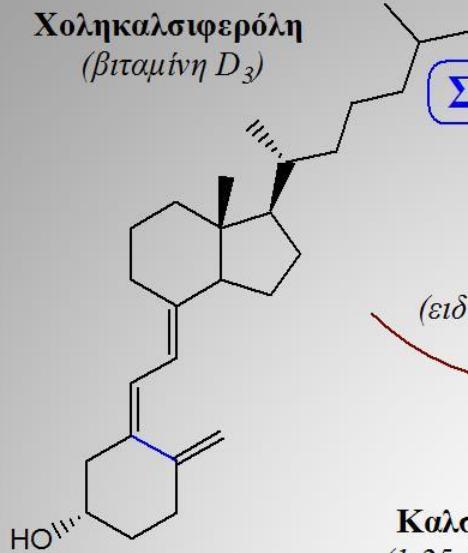
Καλσιφεδιόλη
($25-OH-D_3$)

βιτ. D 25-υδροξυλάση
(cyt. P-450)

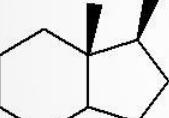
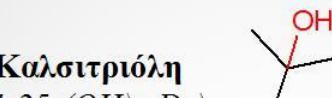
ήπαρ

DBP

(ειδική δεσμευτική
πρωτεΐνη)



Καλσιτριόλη
($1,25-(OH)_2-D_3$)

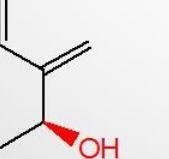


ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΙ
έντερο, οστά, νεφροί

DBP

νεφροί
1- α -υδροξυλάση
(cyt. P-450)

1- α -υδροξυλάση
(cyt. P-450)



υποδοχέας καλσιτριόλης
vitamin D receptor (VDR)
nuclear receptor

μεταγραφή γονιδίων που
κωδικοποιούν πρωτεΐνες που
επηρεάζουν τα κότταρα-στόχου

$86-105 \mu\text{g/mL} \text{ Ca}^{+2}$

θυρεοειδής
αδένας

καλσιτονίνη

παραθορμόνη

παραθυρεοειδής
αδένας

$86-105 \mu\text{g/mL} \text{ Ca}^{+2}$

ενεργοποίηση εντερικής
απορρόφησης ασβεστίου &
φωσφόρου
βελτιστοποίηση νεφρικής
επαναρρόφησης ασβεστίου
διέγερση κινητοποίησης
ασβεστίου στα οστά

Βιταμίνη D (logP=6,2) (1 μg vitamin D₃=40 I.U. vitamin D)

Χημική σταθερότητα: **ιδιαίτερα ασταθής**, φως, οξυγόνο
λιγότερο ασταθής, θέρμανση (ισομερείωση σε previtamin D), οξέα, βάσεις

Απορρόφηση: **ποσοτική**, εντερικό επιθήλειο

Ανεπάρκεια:

ραχιτισμός (παιδιά, κύρτωση οστών, 1645 by Webster, in “gloomy, sunless England”)

οστεομαλάκυνση (ενήλικες, γενικευμένη μαλάκυνση των οστών, κύρτωση, μνική αδυναμία, εύθραυστα οστά)

οστεοπόρωση (μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες, **απορρόφηση Ca⁺² (-) & κινητοποίηση Ca⁺² οστών, αδυναμία/θραύση οστών**)

Συμπλήρωμα: **γάλα** (10 μg/lit), **μαργαρίνη**

Τοξικότητα: **>25 μg/day D₃, συσσώρευση καλσιφεδιόλης**
δράση παρόμοια καλσιτριόλης
υπερασβεστιαιμία (νεφρά, πνεύμονες, καρδιά, πάγκρεας, αγγεία)

"οι υποδοχείς της βιταμίνης D βρίσκονται, επίσης, στον εγκέφαλο, στον προστάτη, στο μαστό, στο κόλον, σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, στους καρδιακούς και στους αγγειακούς μυς"

"η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για να μπορούν τα κύτταρα να έχουν πρόσβαση στη βιβλιοθήκη του DNA, αφού ρυθμίζει τη μεταγραφή περισσοτέρων από 2.500 γονιδίων"

"η βιταμίνη D δεν είναι μόνο απαραίτητη για υγιή οστά και την πρόληψη παθήσεων, όπως η οστεοπόρωση και η ραχίτιδα, αλλά για το σύνολο του οργανισμού μας"

"ενδεικτικά, η έλλειψη της βιταμίνης D έχει προταθεί ότι σχετίζεται με τον καρκίνο, την υπέρταση, τις καρδιοπάθειες, τον σακχαρώδη διαβήτη, την πολλαπλή σκλήρυνση, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn, την ψωρίαση, την πρόωρη γήρανση, το άσθμα, την κατάθλιψη, τη νόσο Αλτσχάιμερ"

"μελέτες λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D: "inconsistent, inconclusive as to causality, and insufficient to inform nutritional requirements" and "not sufficiently robust to draw conclusions"

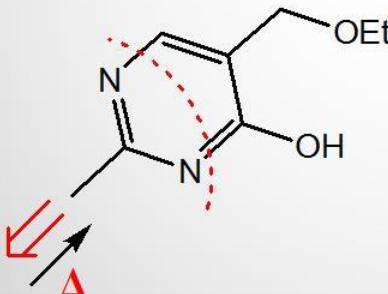
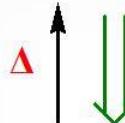
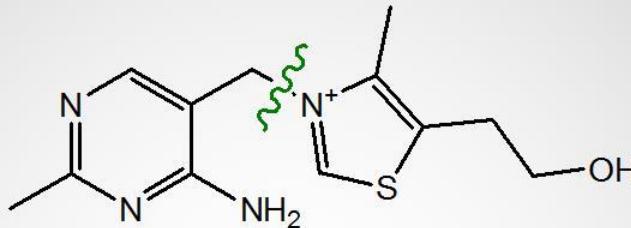
Προσοχή: υπερασβεστιαιμία

Εκχύλιση Θειαμίνης από Φυσικές Πηγές: μη οικονομική

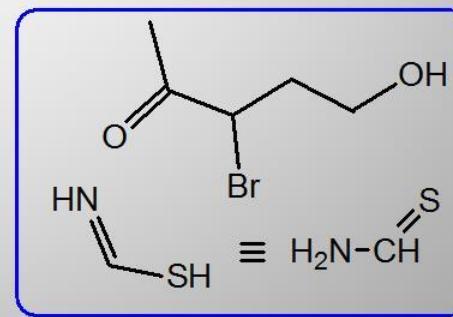
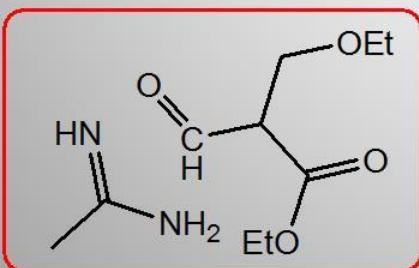


Βιομηχανική Παραγωγή

⇒ **Χημική Σύνθεση Θειαμίνης**



+



Do you have any
questions? Thank you
for your attention