

# VITAMÍNY

VKP 19. 5. 2017

---

# 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.

- × 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).

# Účinek vitaminů

---

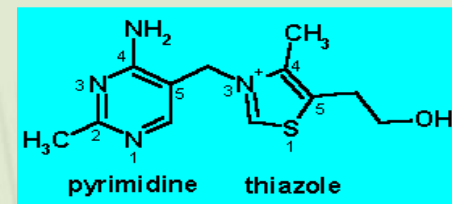
- × **Hydrofilní vitaminy** - součástí enzymů v anabolických a katabolických metabolických drahách, především **kofaktory řady enzymů**.
- × **Hydrofóbní vitaminy** se podílejí na řadě fyziologických funkcí (vidění, srážení krve, hospodaření s vápníkem a fosforem), působí jako antioxidanty (interakce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



# Vitaminy rozpustné ve vodě

- Vitamin B<sub>1</sub> (thiamin)
- Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin)
- Vitamin B<sub>3</sub> or Vitamin P or Vitamin PP (niacin)
- Vitamin B<sub>5</sub> (kyselina panthotenová)
- Vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin a pyridoxamin)
- Vitamin B<sub>7</sub> or Vitamin H (biotin)
- Vitamin B<sub>9</sub> or Vitamin M and Vitamin B-c (kyselina listová)
- Vitamin B<sub>12</sub> (cyanocobalamin)

# Vitamin B<sub>1</sub> (thiamin)



- × Aktivní je jako **thiamin pyrofosfát** (thiamin difosfát), TPP
- × TPP je koenzym multienzymových komplexů
  - + oxidativní dekarboxylace  $\alpha$ -ketokyselin  $\rightarrow$  pyruvátdehydrogenasa v metabolismu sacharidů,
  - +  $\alpha$ -ketoglutarátdehydrogenasa  $\rightarrow$  cyklus kyseliny citrónové,
  - + dehydrogenasa rozvětvených aminokyselin (valin, leucin, isoleucin).
- × Koenzymem *transketolas*.
- × Nedostatek se projevuje se jako **beri-beri** - degradace myelinových pochv motorických a senzorických nervových vláken dolních končetin (parestézie, svalová slabost, vyčerpání).

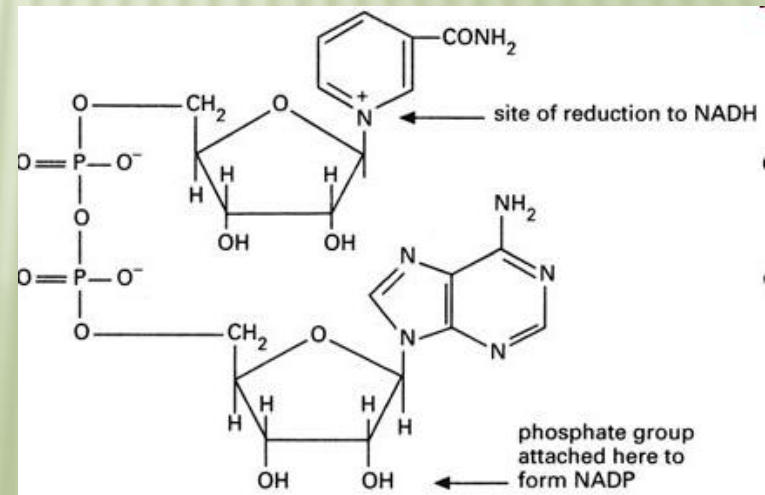
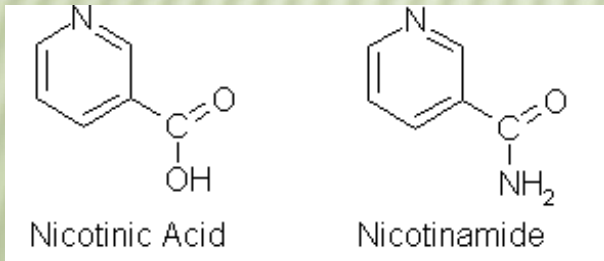
# Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin)

---

- × 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.

# Vitamin B<sub>3</sub> - niacin

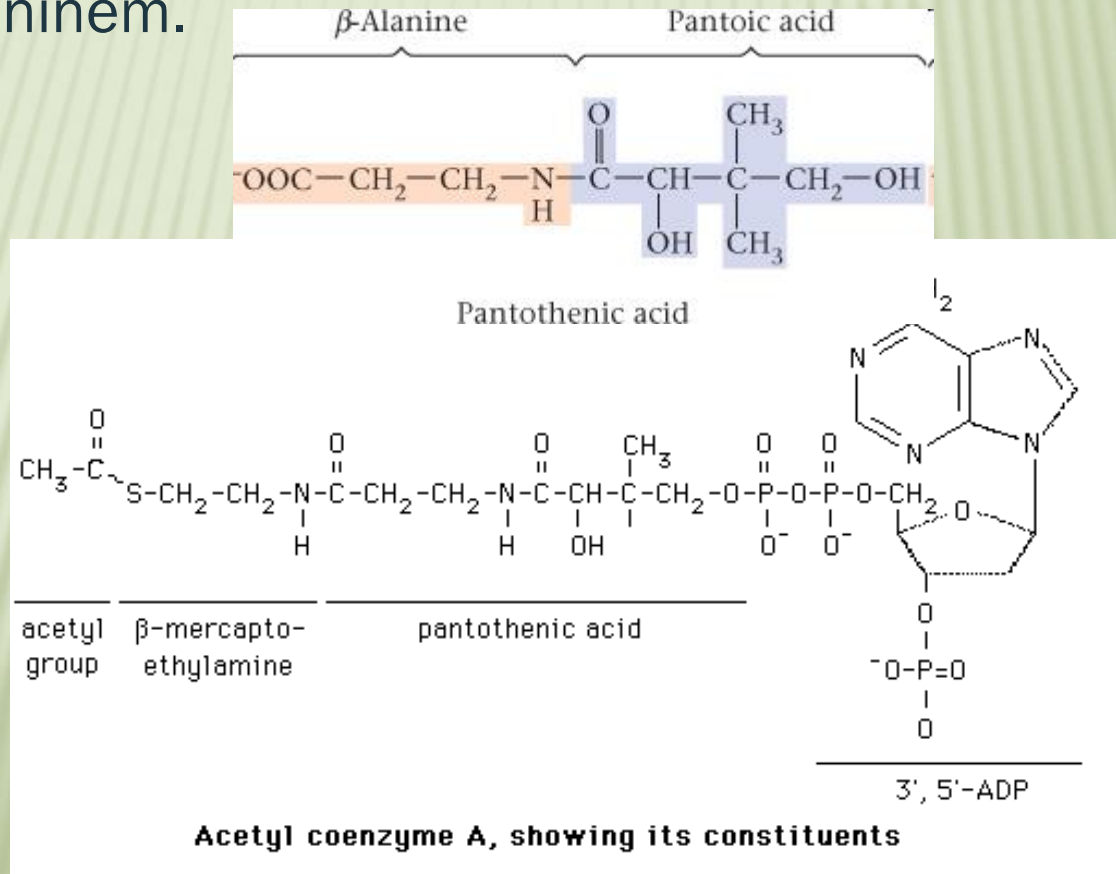
- × Aktivní forma je nikotinová kyselina a nikotinamid.
- × NAD a NADP → klíčové složky metabolických drah sacharidů, lipidů, aminokyselin.
- × Kyselina nikotinová zabraňuje uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně, snížení lipoproteinů VLDL, IDL a LDL.
- × Ve vysokých dávkách dilatace cév.
- × Nedostatek způsobuje **pelagru** (fotosensitivní dermatitida).





# Vitamin B<sub>5</sub> – kyselina pantotenová

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



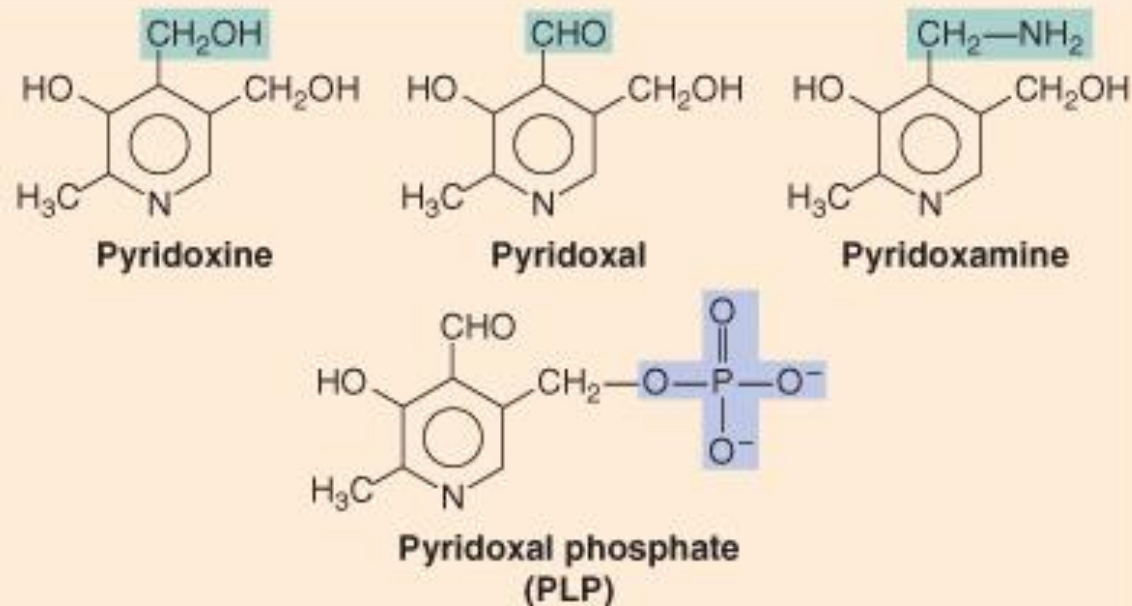
# Vitamin B<sub>5</sub> – kyselina pantotenová

---

- × CoA – energetický metabolismus, vstup pyruvátu do cyklu kyseliny citrónové.
- × Přeměna  $\alpha$ -ketoglutarátu na sukcylnyl-CoA
- × Biosyntéza mastných kyselin, cholesterolu, acetylcholinu.
- × CoA – další reakce jako acylace, acetylace, signální transdukce, deaminace.
- × Nedostatek: **únava, parestesie, apatie**

# Vitamin B<sub>6</sub> - pyridoxin

- × Prekurzor aktivního koenzymu pyridoxalfosfátu – PPL.



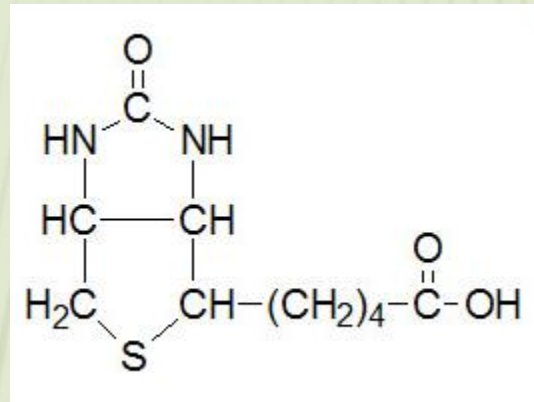
# Vitamin B<sub>6</sub> - pyridoxin

- × Více než 100 enzymů obsahuje vit. B<sub>6</sub>
- × Koenzym enzymů metabolismu aminokyselin – *transaminas, dekarboxylas, treoninaldolasy*
- × Koenzym *fosforylasy* v procesu štěpení glykogenu (svalová fosforylasa váže 70–80 % celkového množství vitamínu B<sub>6</sub> 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 glukózy v normálním intervalu.



# Vitamin B<sub>7</sub> - biotin

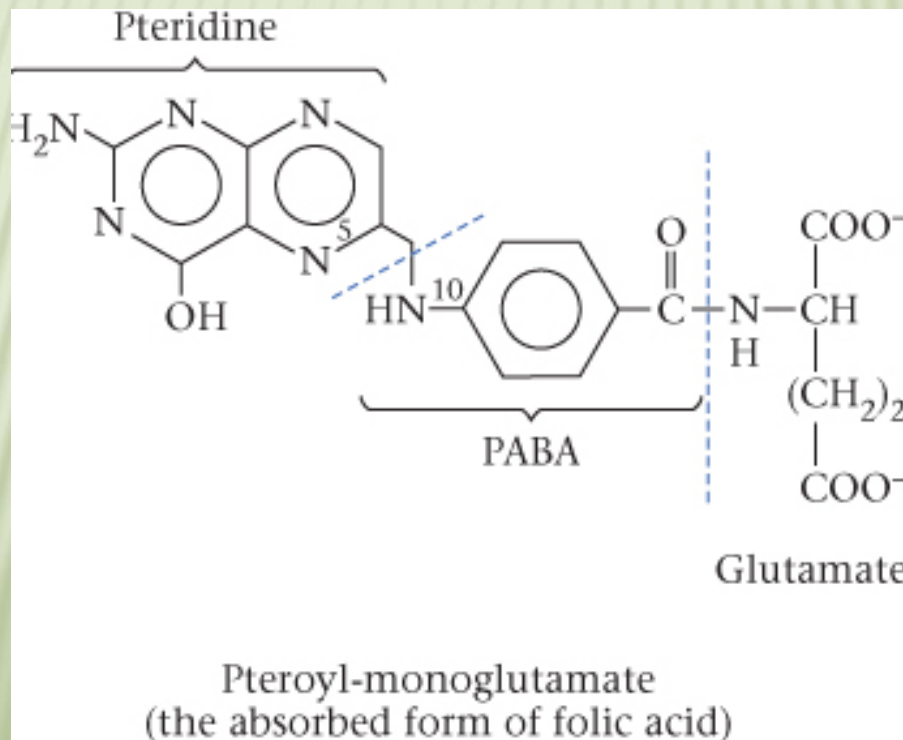
- × Kondenzát thiomočoviny a thiofenu se zbytkem kyseliny valerové



- × Koenzym řady karboxylačních reakcí - *acetylCoA-karboxylasa, pyruvátkarboxylasa*.
- × Důležitý pro vazbu CO<sub>2</sub>.
- × Důležitý v metabolismu sacharidů a lipidů.
- × Nedostatek může vyvolat **změny na pokožce, vypadávání vlasů a nervové poruchy**

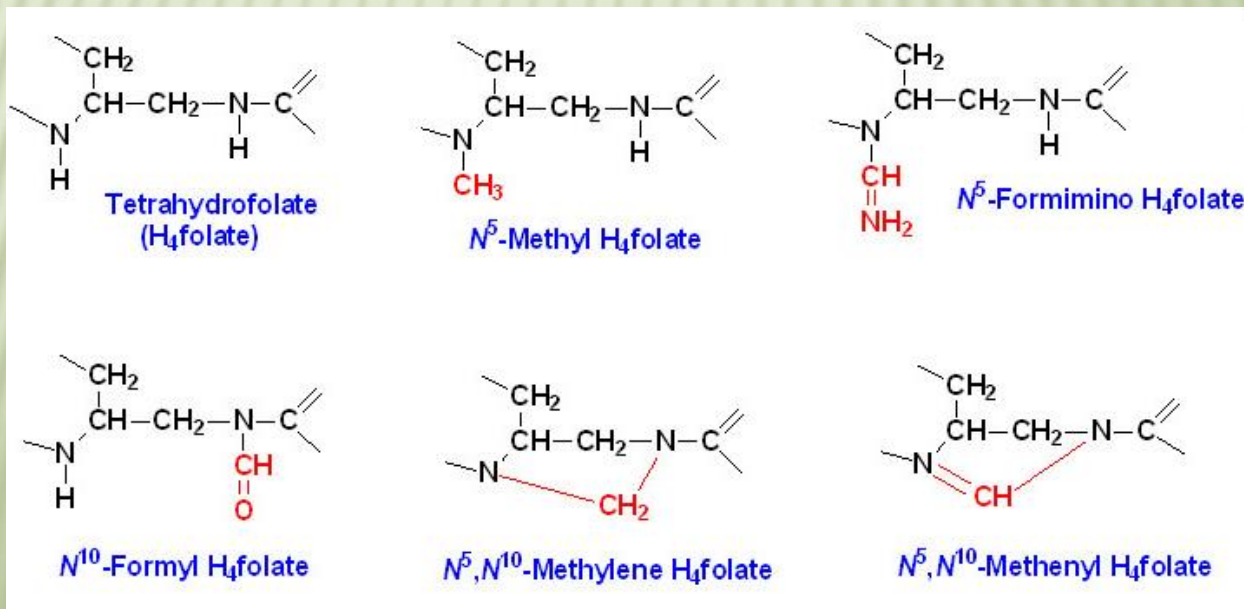
# Vitamin B<sub>9</sub> – kyseliny listová

- × Kondenzát pteridinu + paraaminobenzoové kyseliny (PABA) + kyseliny glutamové



# Vitamin B<sub>9</sub> – kyseliny listová

- × Jako tetrahydrofolát (THF) – aktivní metabolit.
- × **Koenzym *transferas* přenášejících jednouhlíkaté zbytky.**
- × Tato reakce je součástí syntézy nukleotidů a nukleových kyselin.
- × N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-THF přenáší jednouhlíkaté zbytky (methylen nebo methenyl).



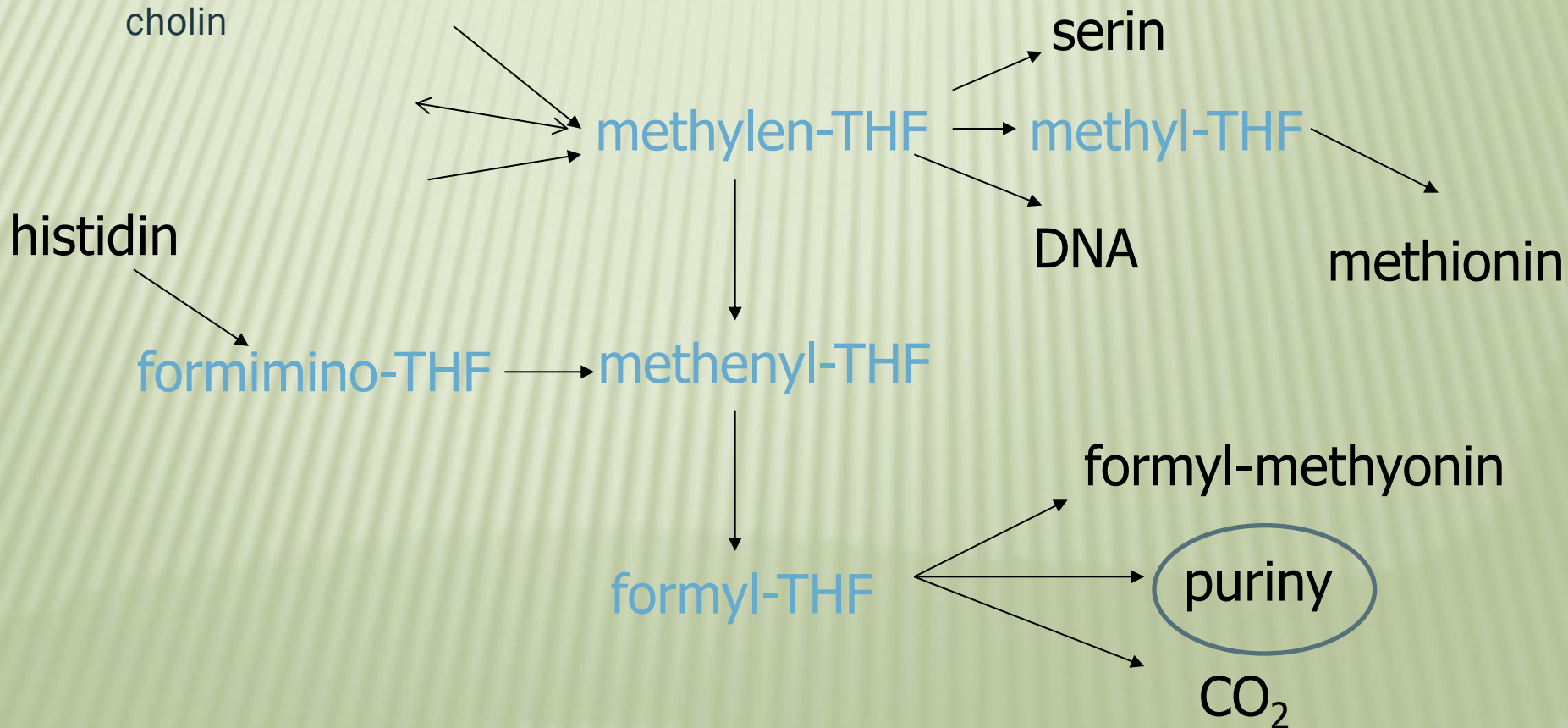
# VITAMIN B<sub>9</sub> – KYSELINY LISTOVÁ

× Zdrojem jednouhlíkatých zbytků jsou:

glycin

serin

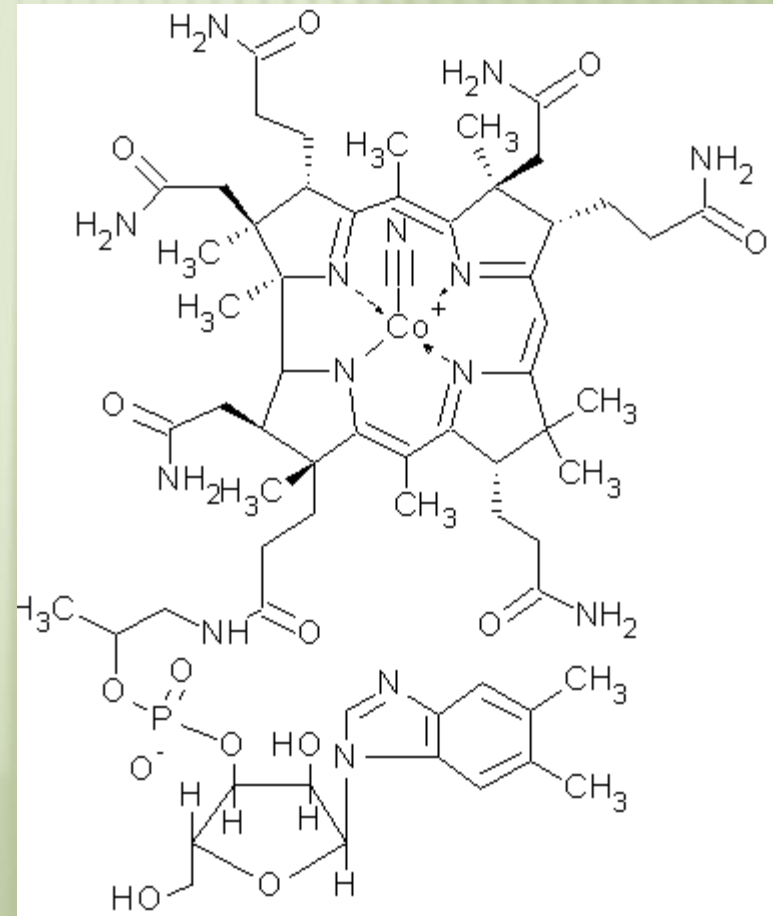
cholin





# Vitamin B<sub>12</sub> - kobalamin

- ✘ Komplex organických sloučenin, uvnitř molekuly je atom Co.
- ✘ Podobnost s molekulou hemu, v lidském těle se ale nesyntetizuje.
- ✘ U člověka dvě metabolicky aktivní formy: methylkobalamin a adenosylkobalamin.

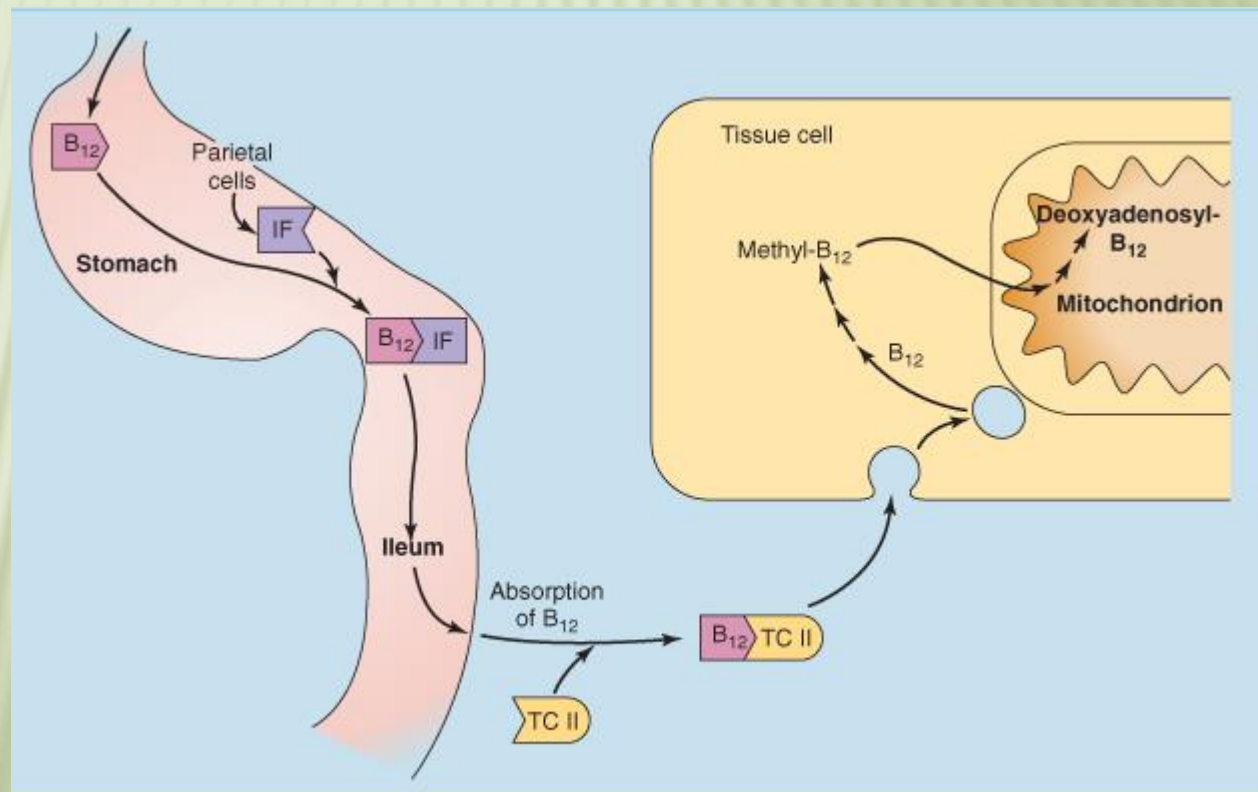


# Vitamin B<sub>12</sub> - kobalamin

- ✘ Známy jsou jen dvě reakce katalysované vit. B<sub>12</sub>:
  - + cytoplasmatická *metylace homocysteinu na methionin.*
  - + mitochondriální *methylnalonyl-CoA mutáza* (methylnalonyl-CoA → sukcylnyl-CoA) vyžaduje *deoxyadenosylkobalamin.*

# Metabolismus vit. B<sub>12</sub>

- × V žaludku po uvolnění z potravy, vytváří komplex se skupinou glykoproteinů,
- × v duodenu se váže na „intrinsic factor, IF“ – vnitřní faktor,
- × vazba na transkobalamin II (TC II), rychle vychytán játry, kostní dřením, dalšími buňkami
- × Intracelulárně transportován TC I



# Poruchy metabolismu vit. B<sub>12</sub>

---

- ✘ klíčový bod projevů hypovitaminosy B<sub>12</sub> → mutace a pokles aktivity enzymu *N*<sup>5</sup>-methyl THF – reductasy (MTHFR) → přeměna homocysteinu → methionin).
- ✘ Znemožněna přeměna *N*<sup>5</sup>-methyl THF na další formy THF.



# Poruchy metabolismu vit. B<sub>12</sub>

1. Důsledek → porucha syntézy DNA u hemopoetických buněk, megaloblastická maturace jader. Klinická manifestace – *megaloblastická 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. Germinativní 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  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$ )

# Vitamin C

---

Donor elektronů pro řadu hydroxyláz

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

Prolin (lysin) +  $\alpha$ -ketoglutarát +  $\text{O}_2 \rightarrow$  4-hydroxyprolin (hydroxylysin) +  $\text{CO}_2$  + sukcinát

$\alpha$ -ketoglutarát – redukující agens

Askorbát udržuje železo v redukovaném stavu

# Vitamin C

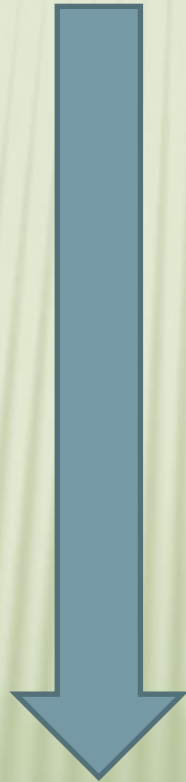
---

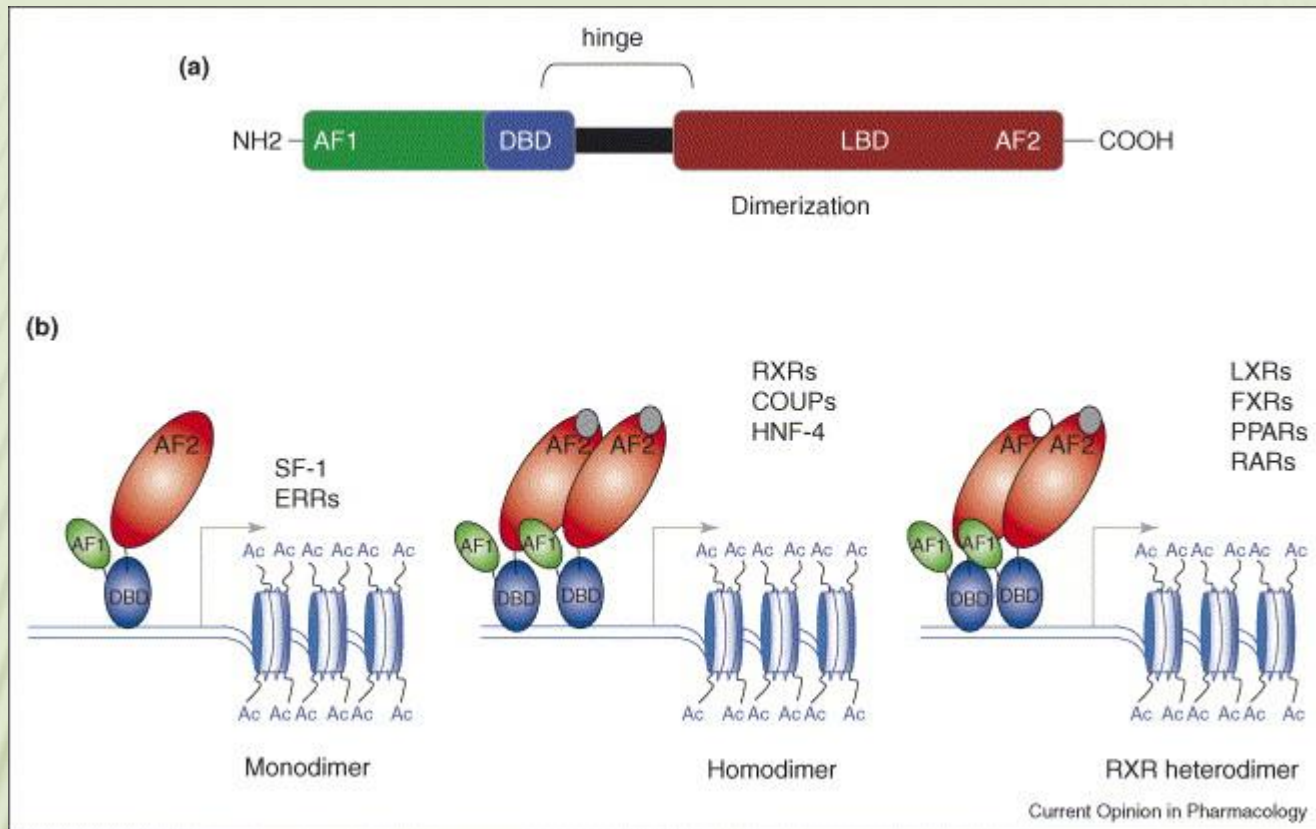
- × syntéza karnitinu - *trimethyllysinhydroxyláza* a *g-butyrobetainhydroxyláza*
- × syntéza anrenalinu a noradrenalinu *dopamin-b-hydroxyláza*, redukuje  $\text{Cu}^{2+}$  na  $\text{Cu}^{+}$
- × syntéza některých peptidových hormonů – obsahují Gly, *peptidyl glycinhydroxyláza* hydroxyluje  $\alpha$ -uhlík, redukuje  $\text{Cu}^{2+}$ .
- × Posttranslační modifikace prekurzoru C reaktivního proteinu - *aspartát-b-hydroxyláza*.
- × Nedostatek vitamínu C způsobuje **kurděje**



# Vitaminy rozpustné v tucích

- × Fungují jako nukleární receptory





Nukleární receptor:

**(a)** Typický NR má několik funkčních domén. Variabilní NH<sub>2</sub>-terminální oblast obsahuje transaktivační doménu AF-1 nezávislou na ligandu. Konzervovaná DBD je odpovědná za rozpoznání specifické sekvence DNA. Variabilní spojovací oblast spojuje konzervovanou DBD s LBD a je plochou pro dimerizaci. Na ligandu nezávislá aktivační transkripční doména je v NH<sub>2</sub>-terminální oblasti, na ligandu závislá AF-2 transaktivační doména je v COOH-terminální části LBD.

**(b)** NRs mohou aktivovat transkripci jako monomery nebo dimery (homodimery nebo heterodimery s RXR. COUP, chicken ovalbumin upstream promoter; ERR, estrogen receptor-related receptor HNF, hepatocyte nuclear factor; SF-1, steroidogenic factor 1.

# Superrodina nukleárních receptorů

---

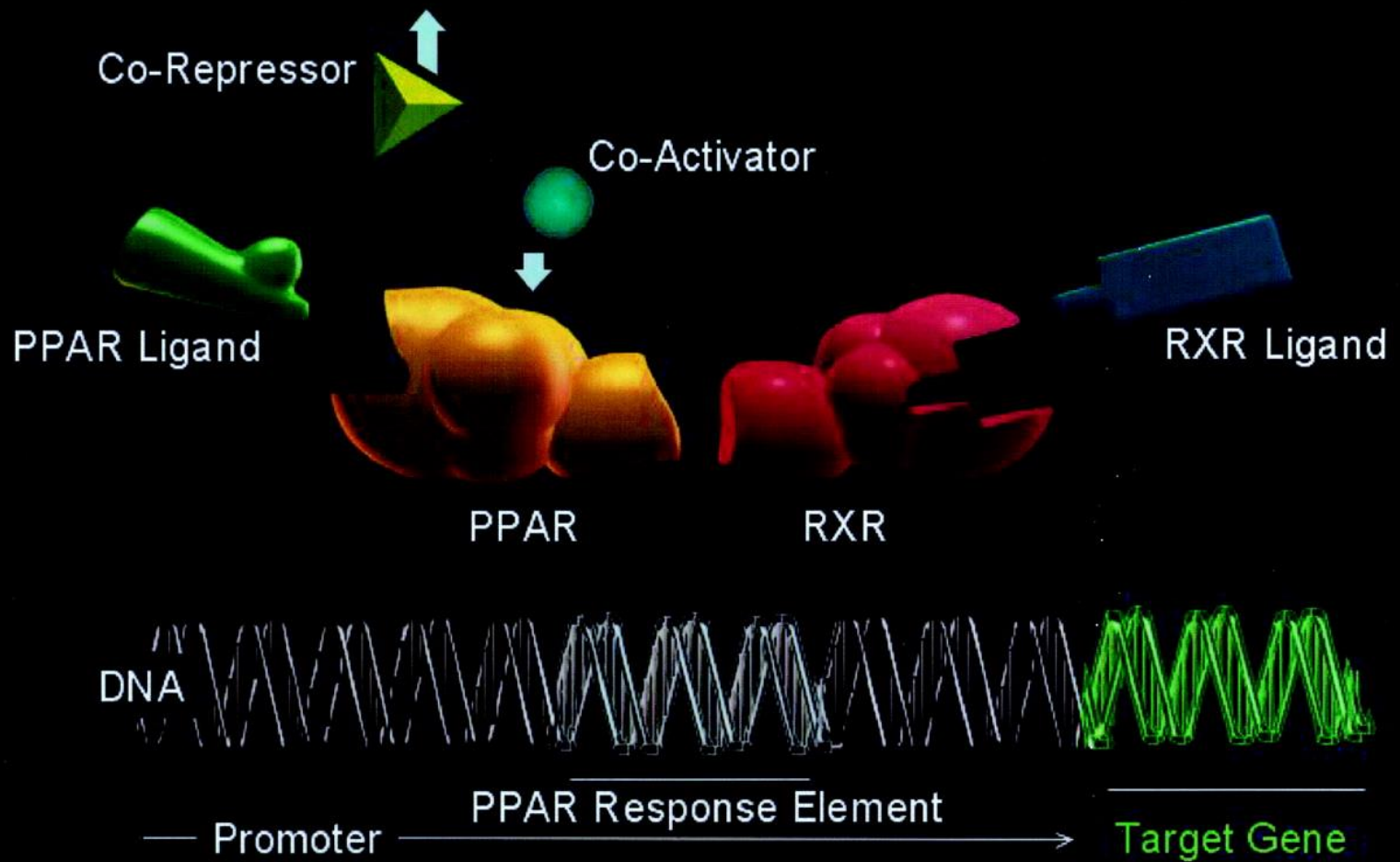
- × Společná struktura:
  - × DNA vazná doména (DBD)
  - × vazná doména specifická pro ligand (LBD-AP-2))
  - × Vazná doména nespecifická pro ligand (AP-1)
- × Typy nukleárních receptorů
  1. steroidní
  - × 2. nesteroidní (RXR heterodimer)

# Signální transdukce

---

- × Ligandy jsou **hydrofilní** nebo **hydrofobní**
- × Receptor: **povrchový** nebo **intracelulární**
- × **lipofilní hormon**-váže se na intracelulární receptor-jádro-DNA a reguluje expresi
- × **hydrofilní liganda**-povrchový receptor
- × 1.kinázová signální cesta-kináza vstupuje do jádra (**MAPK**)
- × 2.kinázová cesta-uvolnění inhibičního proteinu-transkripční faktor vstupuje do jádra (**NF- $\kappa$ B**)
- × 3.kináza-transkripční nebo regulační faktor vstupuje do jádra (**JAK-STAT** a **Smad**).

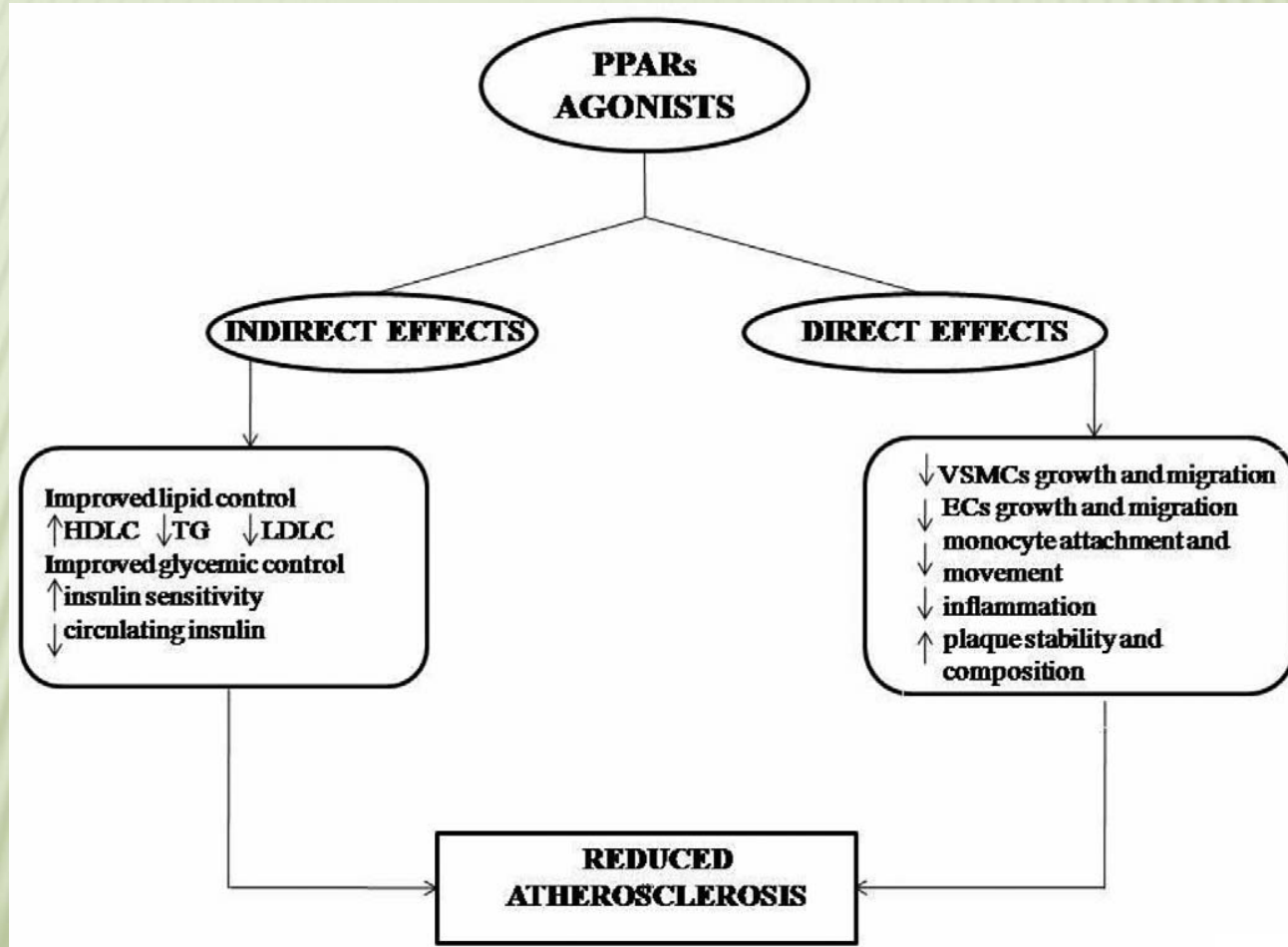




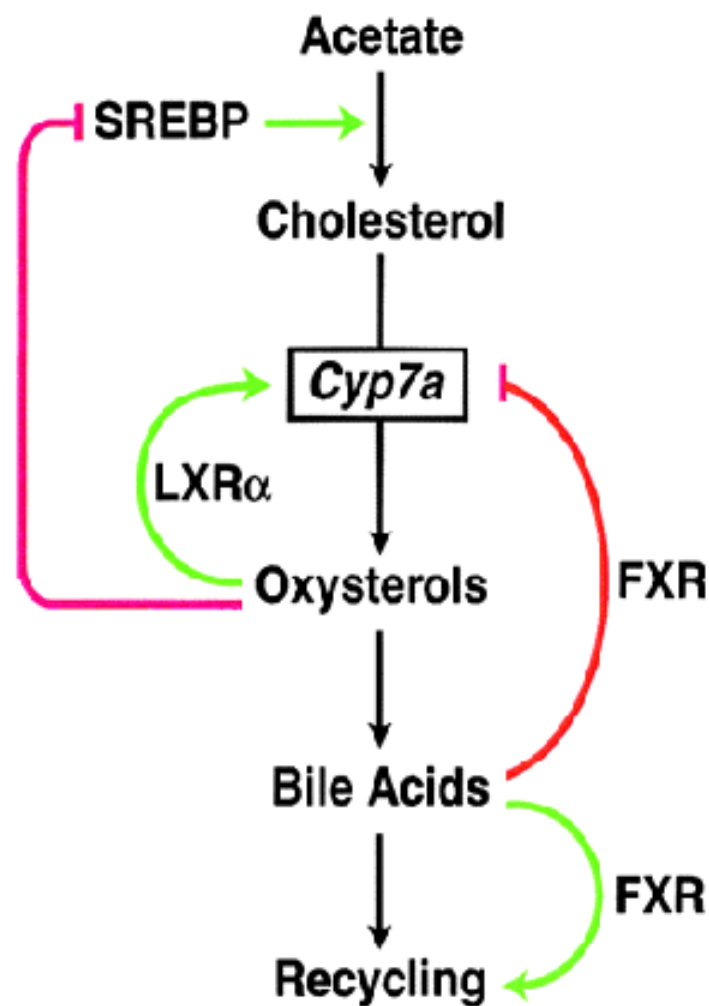
# Mechanismy transkripční regulace PPAR

- × Všechny 3 PPAR isotypy (  $\gamma$ ,  $\alpha$  a  $\beta/\delta$ , také známý jako  $\beta$  nebo  $\delta$  ) obsahují 5 konzervované domény. Jako odpověď na rozpoznání ligand dochází ke konformační změně v aktivační funkční doméně 2 (AF2), což podporuje povolání koaktivátorů a uvolnění korepresorů.
- × Transkripce PPAR vyžaduje tvorbu heterodimerů s RXR. Aktivovaný komplex RXR-PPAR vstupuje do interakce se specifickými PPREs (direct repeat 1) v promotorech pozitivně regulovaných cílových genů. Mechanismus represe cílových genů je méně jasný.

# Role peroxisome proliferator-activated receptorů (PPARs) v ochraně cévní stěny



# Regulatory Loops in Cholesterol Metabolism



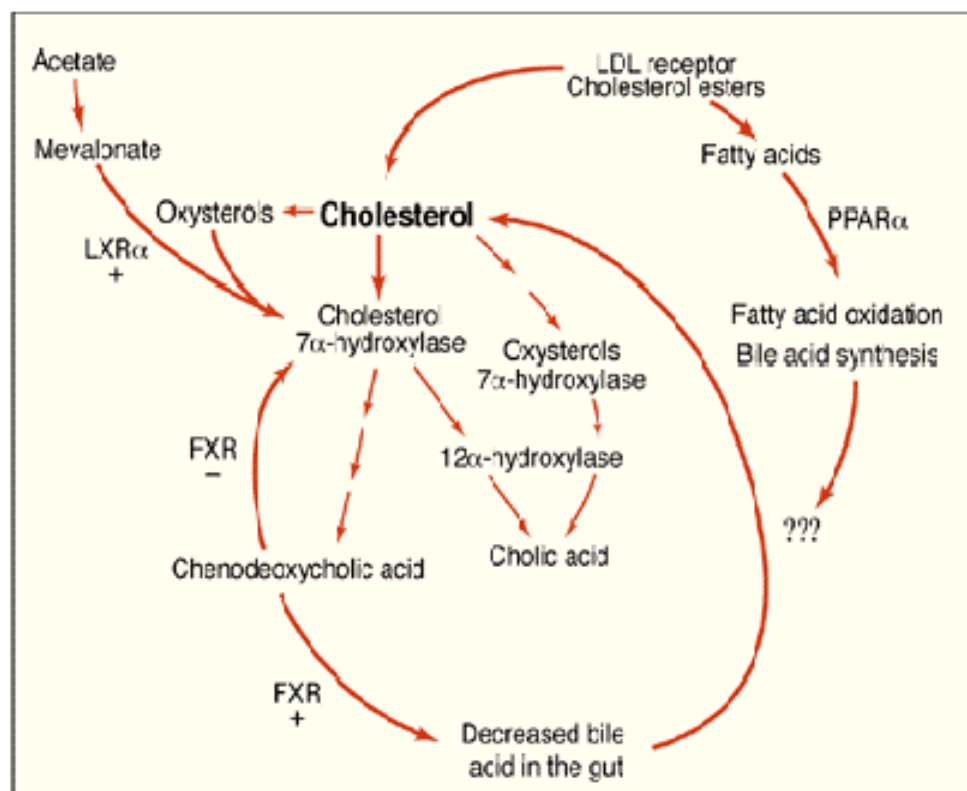
Black arrows indicate metabolic pathways involving cholesterol and bile acids.

The cholesterol  $7\alpha$ -hydroxylase target gene (*Cyp7a*) is boxed. Green arrows indicate positive regulation. Red brakes indicate negative regulation.



# Bilious Biochemical Pathways

A number of nuclear receptors are involved in the biochemical pathways that regulate cholesterol homeostasis.



For example, FXR binds bile acids that are important in the disposal of cholesterol. When bound to bile acids, FXR switches off (-) production of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (which is the rate-limiting step in bile acid synthesis) and switches on (+) synthesis of bile acid transporter proteins, leading to a decrease in bile acid in the gut and an increase in cholesterol levels in the blood. Another nuclear receptor, LXR $\alpha$ , which binds oxysterols, induces the synthesis of bile acids by up-regulating (+) cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. In addition to the classical pathway of bile acid synthesis, there is an alternative pathway in which oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase is the rate-limiting enzyme.

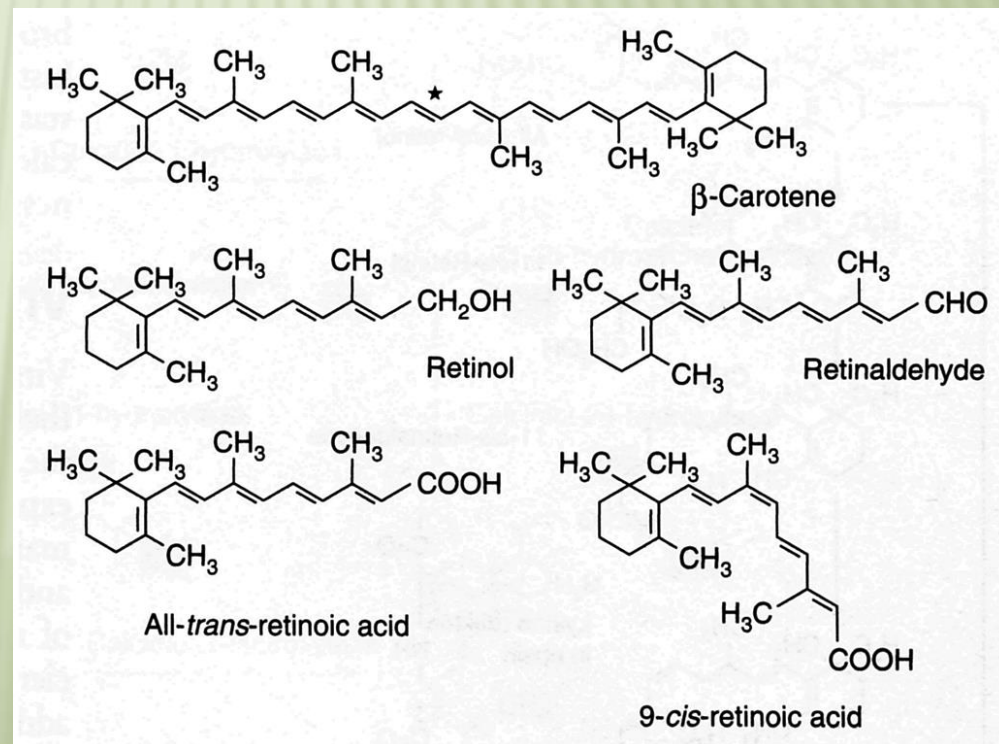
# Vitaminy rozpustné v tucích

## 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

---

- × Absorbce vyžaduje přítomnost solí žlučových kyselin
- Teratogenní vlastnosti- Isotretinoin
- Antikancerogenní efekty- snad jako antioxidant snižuje tvorbu volných radikálů a může tak omezovat ničivý vliv kancerogenů na DNA.
- Skvamózní metaplazie v respiračním traktu při deficitu vitamínu A
- Ovlivňuje senzitivitu na světlo

# Vitamin A - efekty

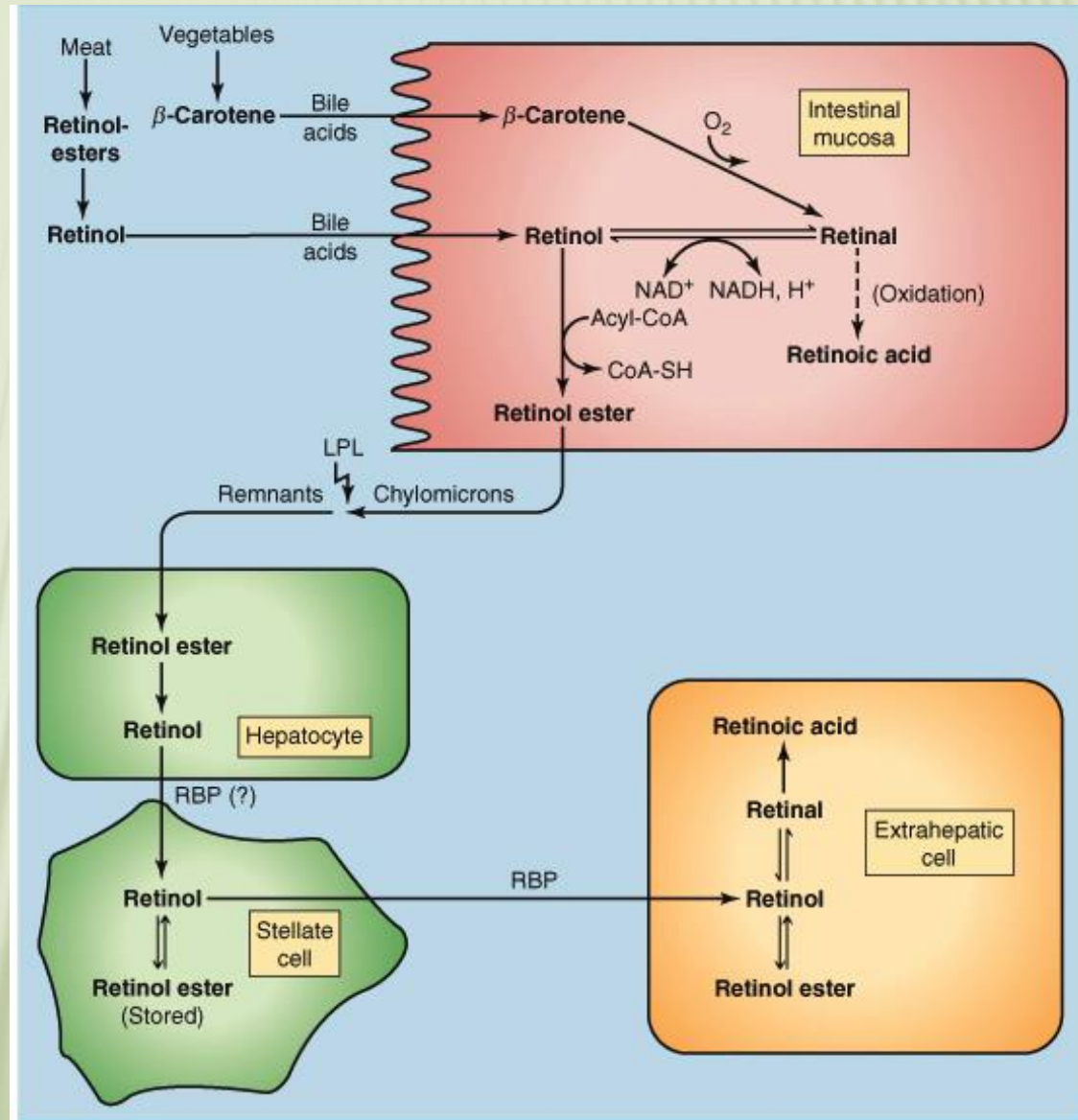
---

- vývoj
- buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu
- homeostázu
- vidění
- reprodukci



# Transport vit. A a jeho metabolismus

- Estery retinolu → hydrolýza pankreat. enzymy.
- Absorpce s účinností 60% -90%.
- b-karoten štěpen *b-karotendioxygenasou* na retinal.
- Střevní buňky → esterifikace retinolu a ten transport chylomikrony.
- Remnants chylomikronů → játra → esterifikace (pokud koncentrace esterů převyší 100 mg, jsou skladovány).
- Transport retinolu (retinol-binding protein, RBP) do mimojaterních tkání.



# Extracelulární vazné proteiny

- × **RBP**- retinol binding protein-  
retinol je ve vazbě sekretován  
játry. RBP produkován játry a  
tukovou tkání.
- × **retinol-RBP-TTR** (transthyretin)  
**complex** : cirkulace v krvi (úzké  
rozmezí)

# Intracelulární vazné proteiny

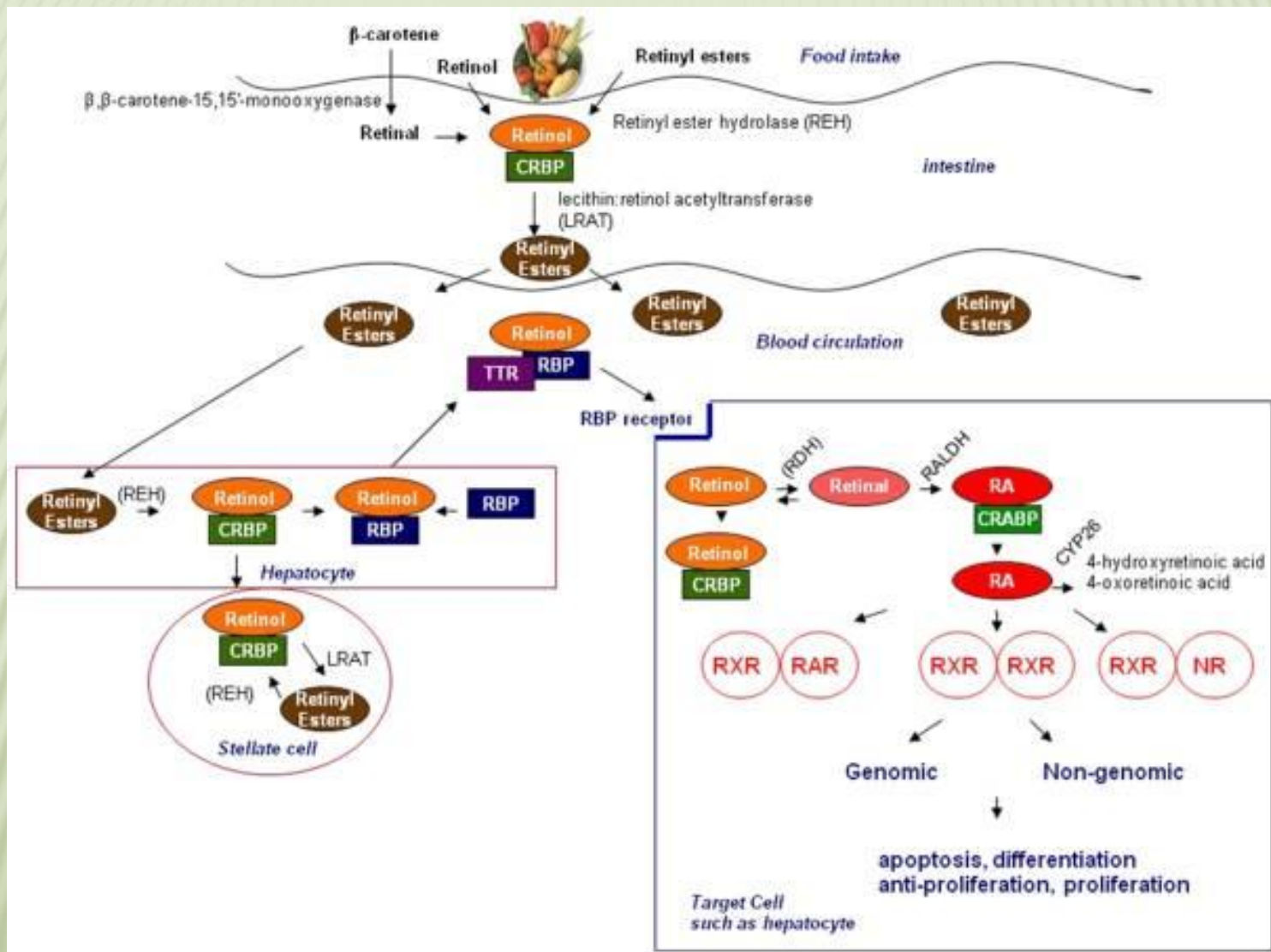
- × **CRBPs**- cellular retinol binding proteins-  
**CRBPI**- cytoplasma mnohých typů buněk
- × **CRBPII**- cytoplasma střevních buněk
- × **CRABPs**- cellular retinoic acid binding proteins- semenné vajíčky, vas deferens, kůže, oko
- × **CRABPII**-kůže

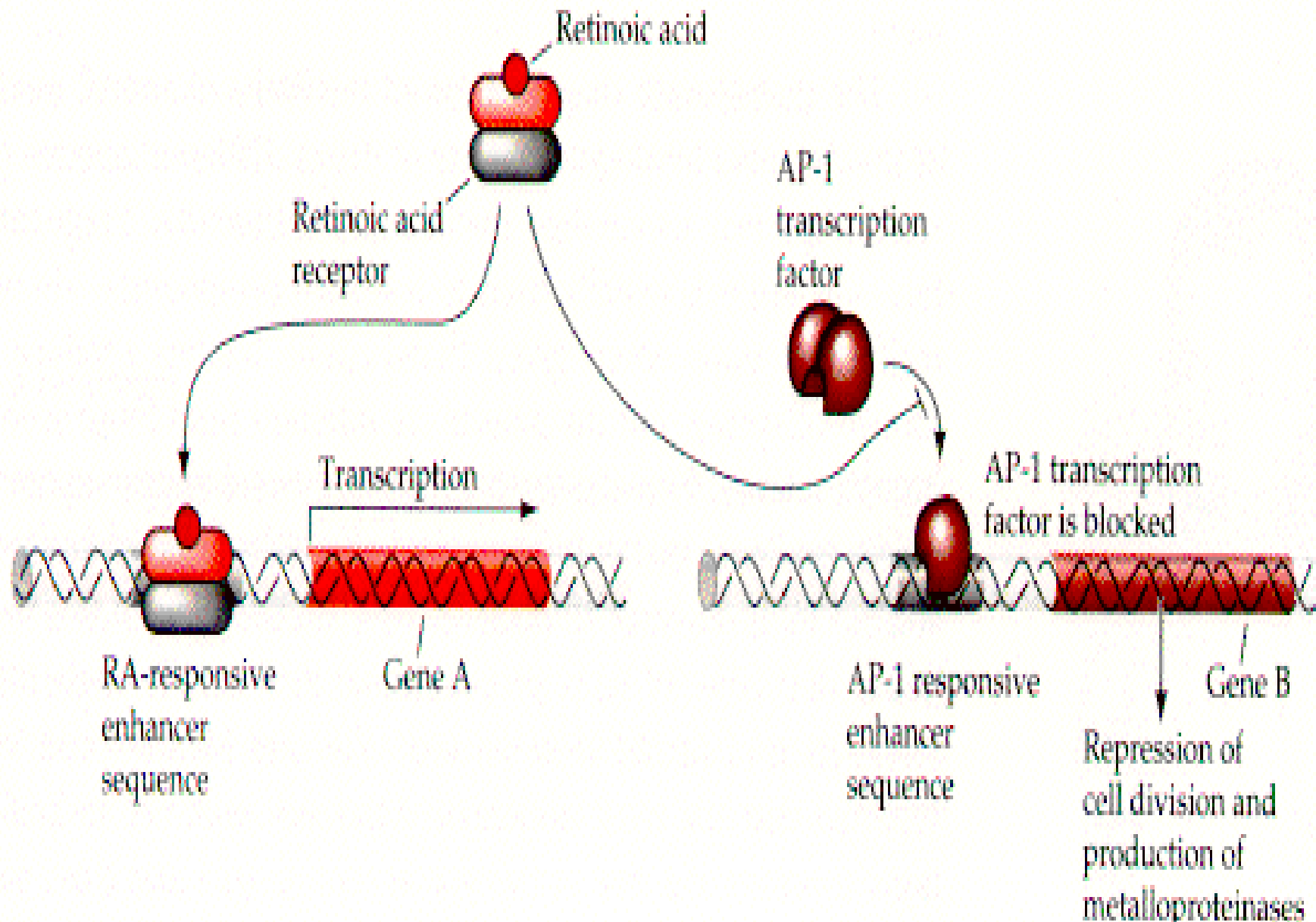


# Retinoidy

- × Absorbovány z potravy, konvertovány na retinol a vázány na CRBP ve střevě. Dle konvertovány na retinyl estery- ty vstupují do cirkulace a jsou vychytány játry, dále metabolizovány hepatocyty na komplex retinol-RBP („retinol-binding protein“).
- × V plasmě je tento komplex vázán na transthyretin (TTR) v poměru 1:1, aby nedocházelo k jeho předčasné eliminaci ledvinami a aby bylo možno retinol dopravit k cílové buňce.
- × Vychytání retinolu cílovou buňkou je řízeno transmembránovým proteinem “stimulated by retinoic acid 6” (STRA6), který je receptorem pro RBP.
- × V cílové buňce se retinol váže na CRBP, nebo je oxidován na retinaldehyd retinol dehydrogenázou (RDH). Retinaldehyd může být oxidován na kyselinu retinovou (RA) retinaldehyd dehydrogenázou (RALDH).
- × RA se v cílové buňce váže na CRABP nebo vstupuje do jádra a váže se na nukleární receptory a moduluje genovou transkripci.
- × Nebo RA působí negenomicky a reguluje celulární funkce jinak.
- × Hepatocyty produkují retinoidy, ale jsou pro ně zároveň cílovými buňkami. Retinoidy jsou skladovány ve stelátních buňkách jater. Retinoidy tak mají významný dopad na funkci jater.







# Ligandy pro RA

---

- × RA působí prostřednictvím:
- × RAR (izoformy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ )
- × RXR (izoformy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ )
- × RAR:RXR heterodimery

# Mechanismy akce RXR

---

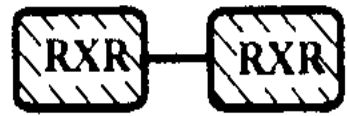
- × Mechanismy:
- × 1. Ligandy jsou různé, ne nutně endokrinní, mohou být intracelulární
- × 2. Mohou existovat i některé cesty nezávislé na ligandě (fosforylační kontrola)
- × 3. Spolupráce s jinými faktory, jako je AP-1
- × Model aktivace: neligovaný receptor se váže na DNA a vytváří komplex s korepresorem-ligand se váže na DNA a uvolňuje korepresor-interakce s koaktivátory



RXR a jeho promiskuitní  
partneři v nukleární  
receptorové funkci

Receptor dimer

Activator



9-cis RA



(ATRA, 9-cis RA)



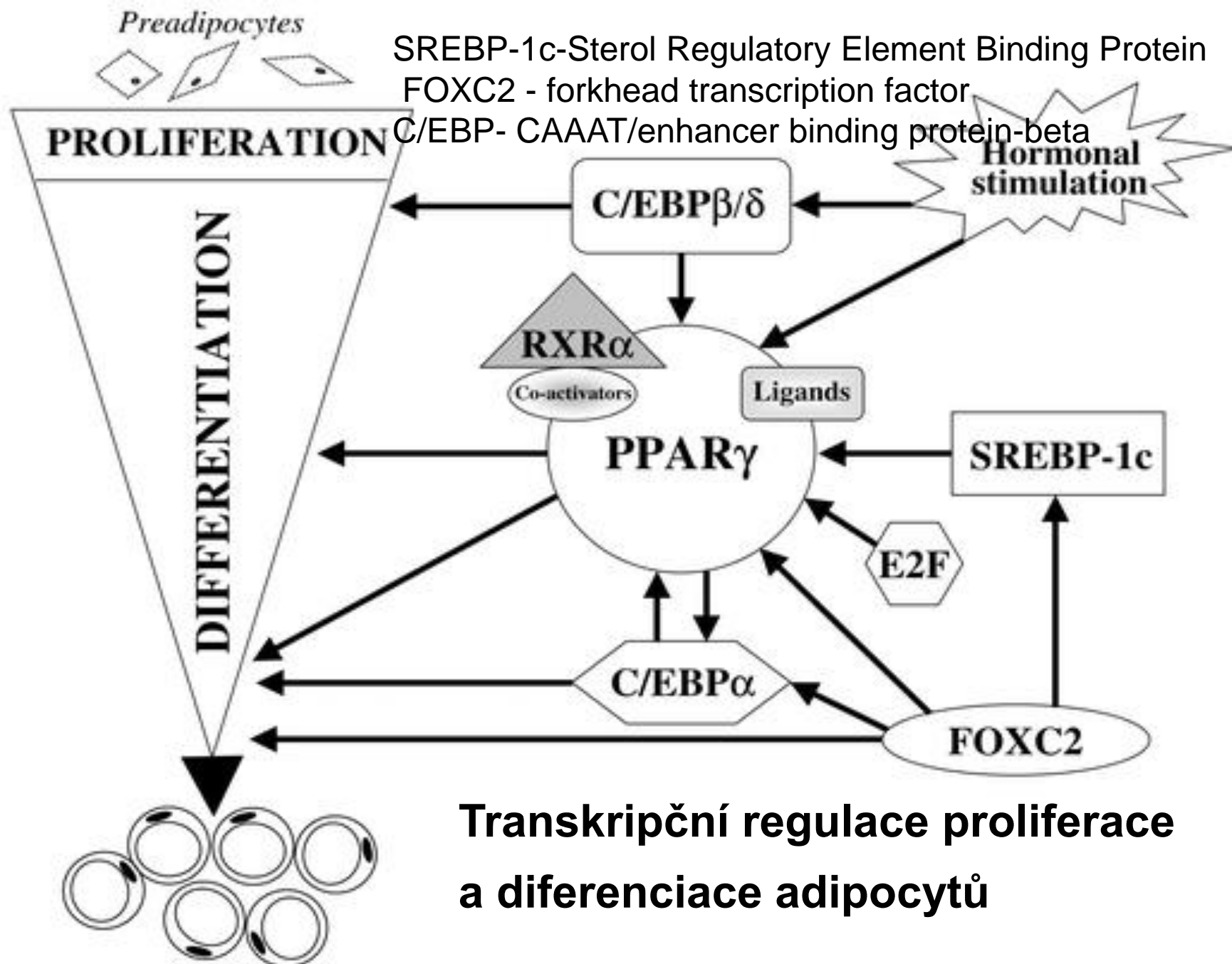
peroxisome  
proliferators



T<sub>3</sub>



VD<sub>3</sub>

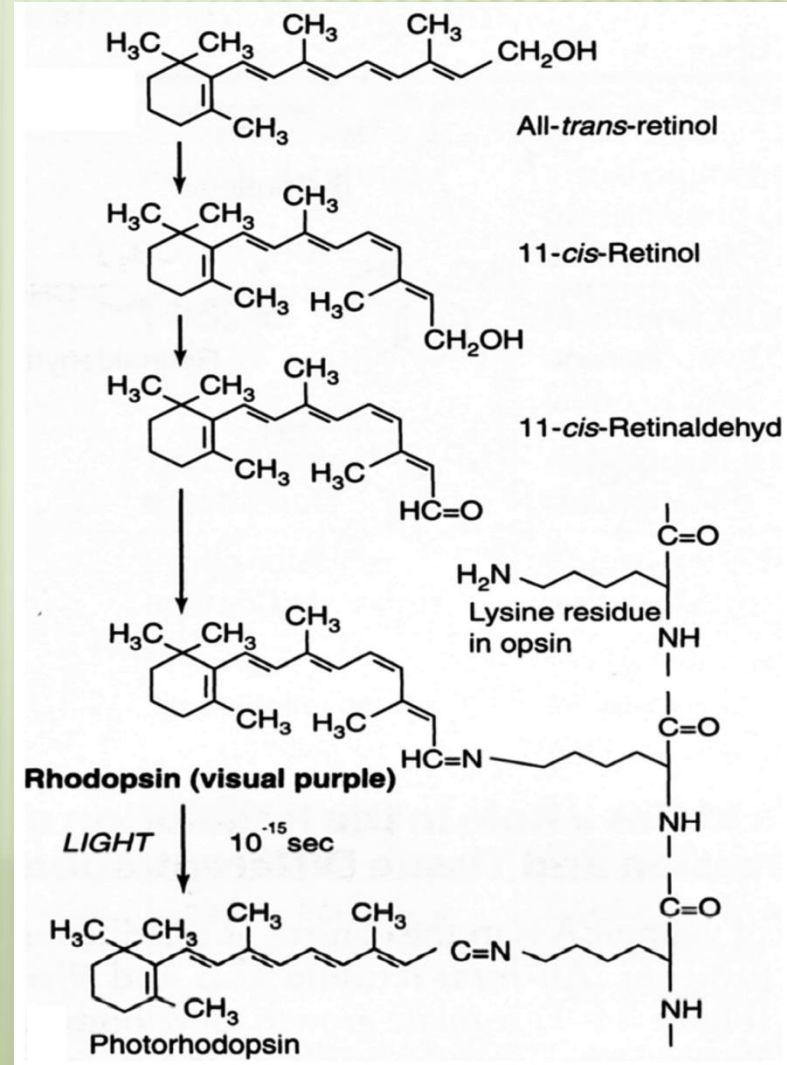


SREBP-1c-Sterol Regulatory Element Binding Protein  
 FOXC2 - forkhead transcription factor  
 C/EBP- CAAAT/enhancer binding protein-beta

**Transkripční regulace proliferace a diferenciace adipocytů**

# Vitamin A a vidění

- × Nutný pro tvorbu **rodopsinu** (tyčinky) a **iodopsinu** (čípky) - zrakového pigmentu.
- × Retinaldehyd je prostetickou skupinou opsinu.
- × All-*trans*-retinol izomerace → oxidace a 11-*cis*-retinaldehyd reakce s opsinem (Lys) → holoprotein *rodopsin*.
- × Působením světla → konformační změny opsinu.



# Deficit vitamínu A:

---

- × akné
- × zastavení růstu mláďat včetně skeletálního
- × selhání reprodukce, spjaté zejména s atrofií germinálního epitelu varlat a někdy s přerušením ženského sexuálního cyklu
- × keratinizace rohovky s následnou slepotou

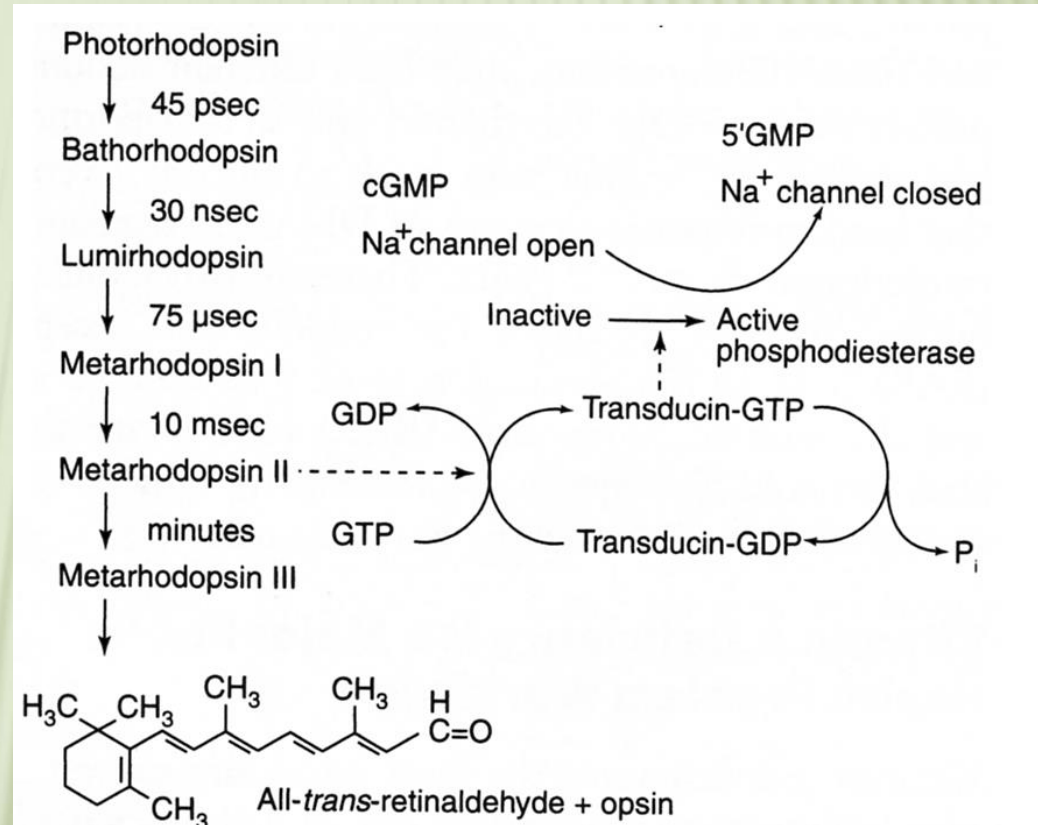


# Deficit vitamínu A

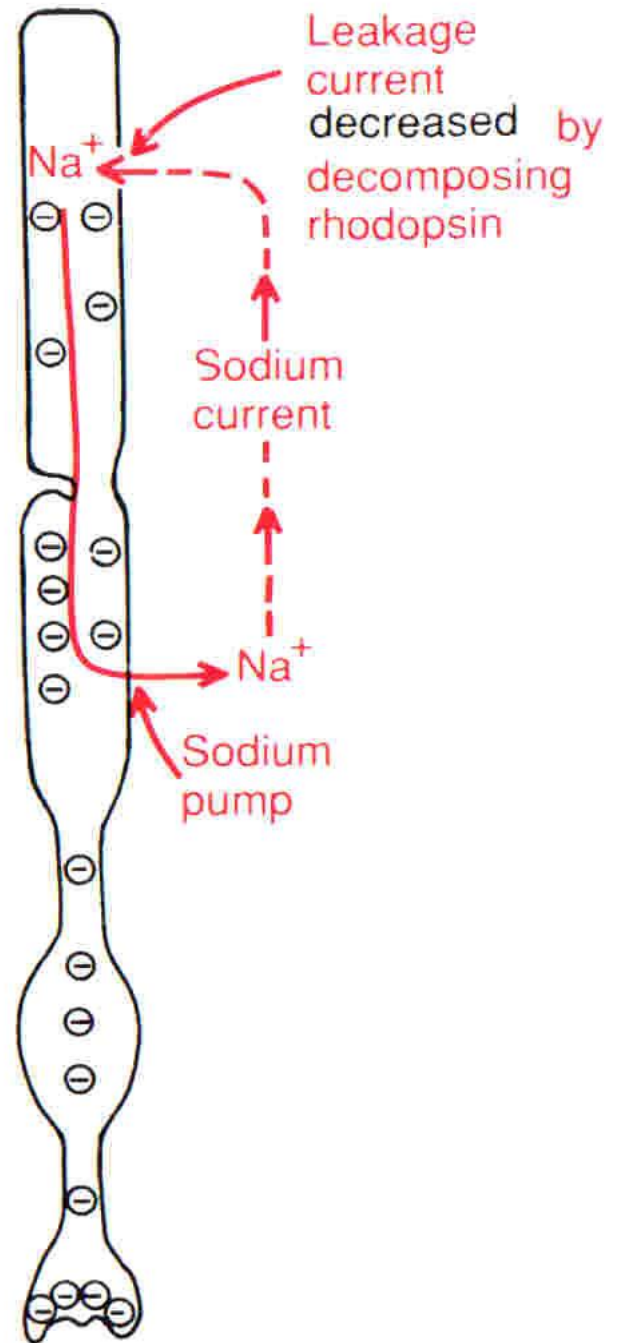
---

- × primární defekt ve funkci Th buněk. Podkladem tohoto defektu je zřejmě nadprodukce IFN- $\gamma$ . Retinoidy zřejmě působí až na efektorové stadium aktivace T-buněk.
- × modulace syntézy imunoglobulinů prostřednictvím RA se zřejmě uskutečňuje také přímým efektem na B-buňky. Tento efekt zvyšující syntézu Ig je zřejmě modulován, alespoň částečně, autokrinními nebo parakrinními efekty IL-6 na diferenciaci B-buněk.

Rhodopsinový  
sítňicový  
vizuální cyklus  
v tyčince, který  
ukazuje dekompozici  
rhodopsinu během  
světelné expozice  
a následnou pomalou  
novotvorbu  
rhodopsinu  
chemickými  
procesy



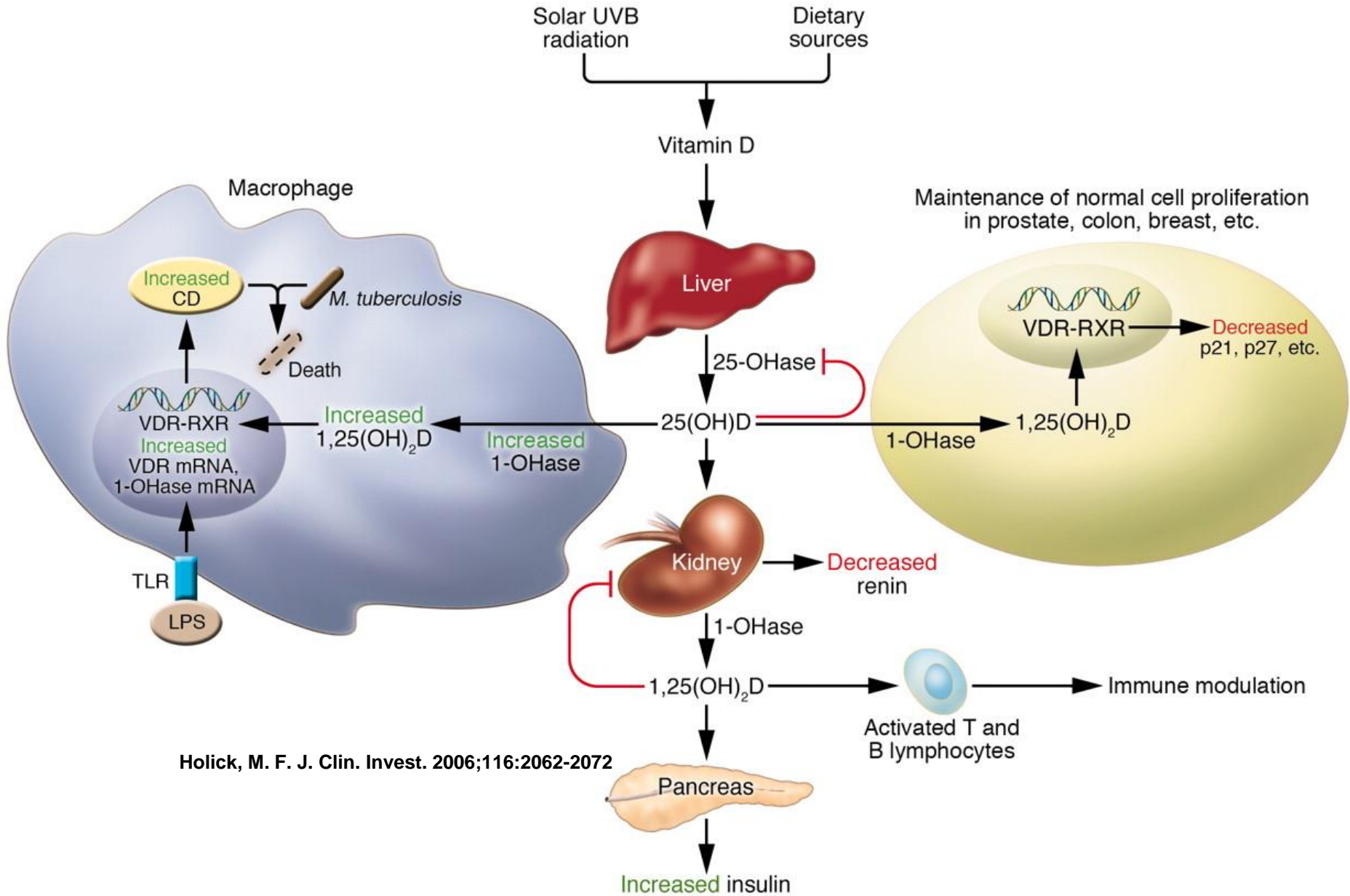
Tvorba  
hyperpolarizačního  
receptorového  
potenciálu  
způsobeného  
dekompozicí  
rhodopsinu



# Účinky vitaminu A a E

- ×  $\beta$ - karoten, vitamin A a vitamin E zřejmě redukuje výskyt:
  - ústních prekanceróz
  - prekanceróz děložního čípku, kůže a plic

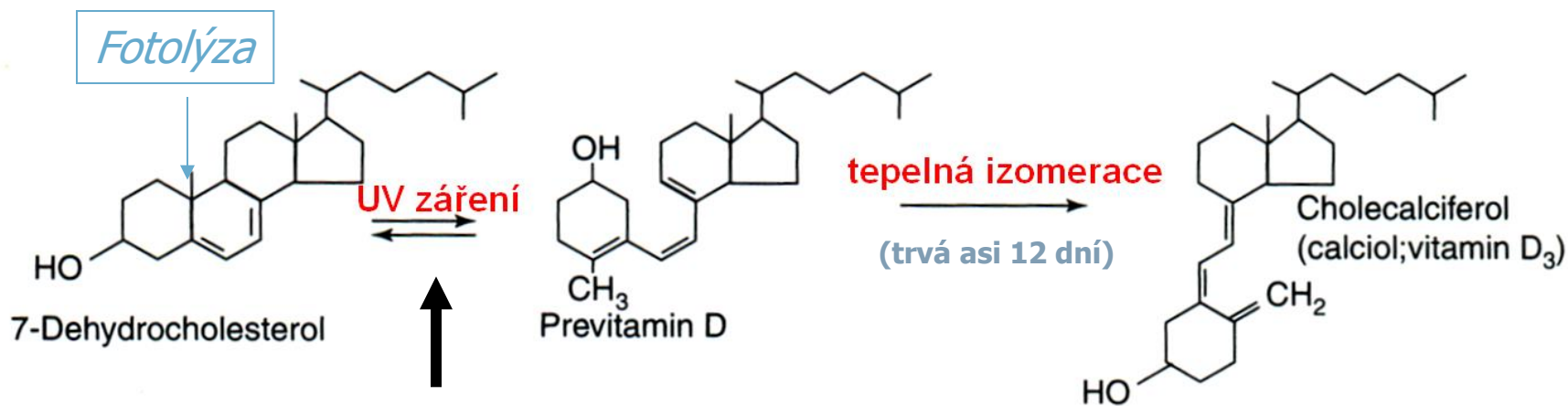
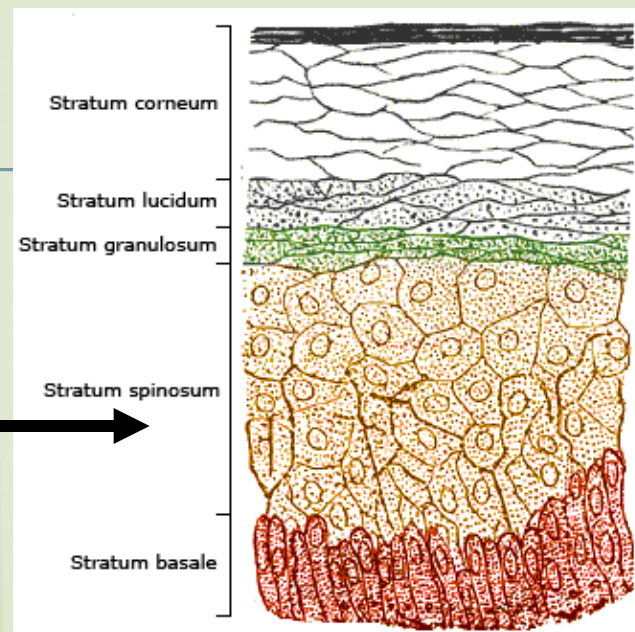




Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

# Vitamin D- syntéza

UV záření 270 – 300 nm

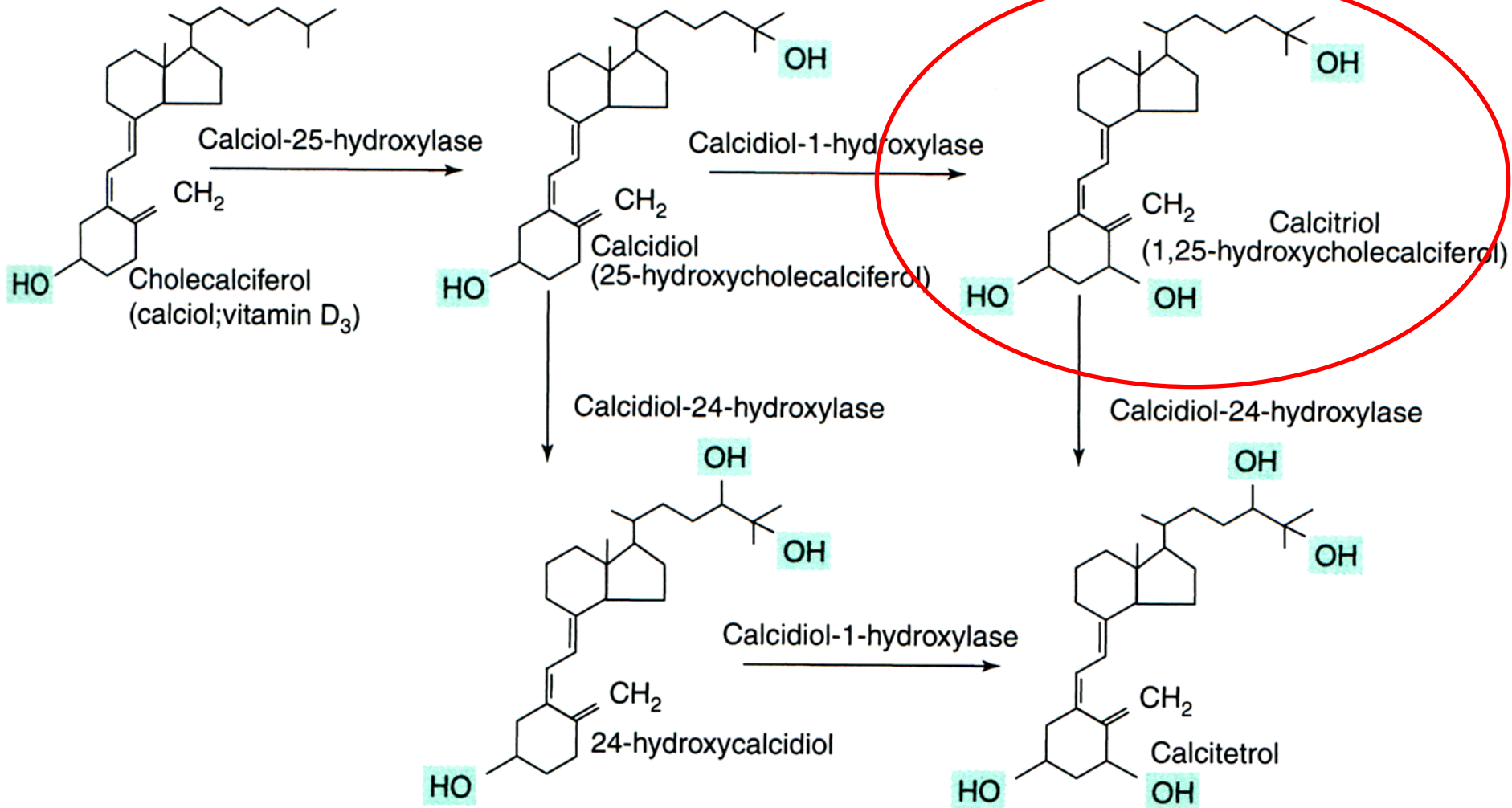


Neenzymatická reakce v kůži

Transport do jater

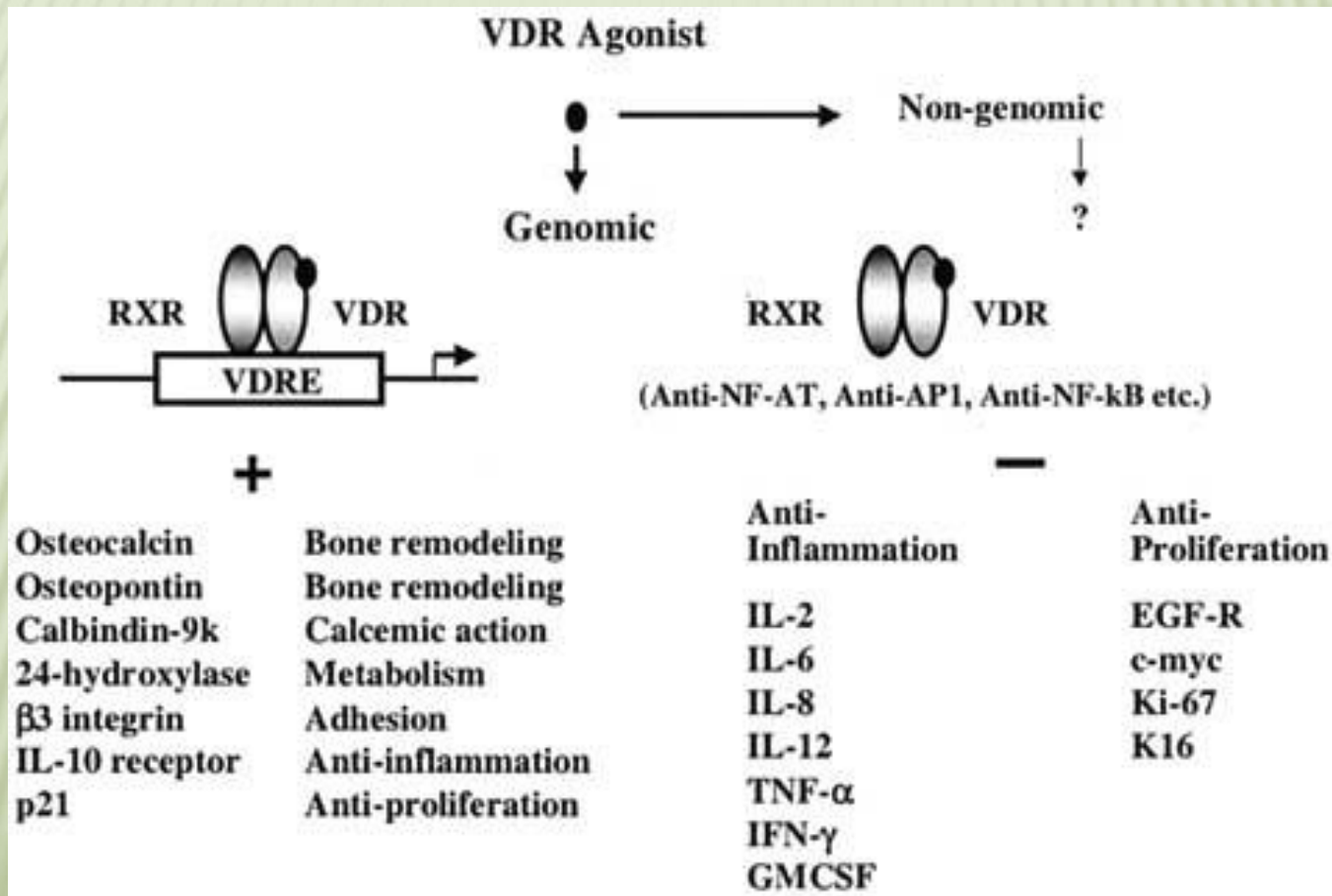
# Játra

# Ledviny



Inaktivní forma

# Regulation exprese genů prostřednictvím VDR



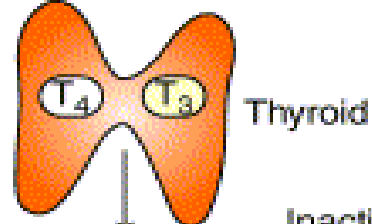
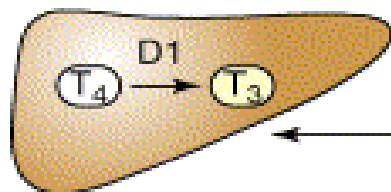


# RAR a VDR

---

- × vážou se preferenčně s nukleárním faktorem pro 9-cis RA, který se označuje jako RXR –retinoidní X receptor
- × RAR-VDR heterodimery.
- × Oba typy vstupují do interakce se členy stejných tříd koaktivátorů, korepresorů a kointegrátorů (proteiny). Tyto molekulární mechanismy umožňují interakce RAR a VDR, založené na alosterických interakcích protein-protein.

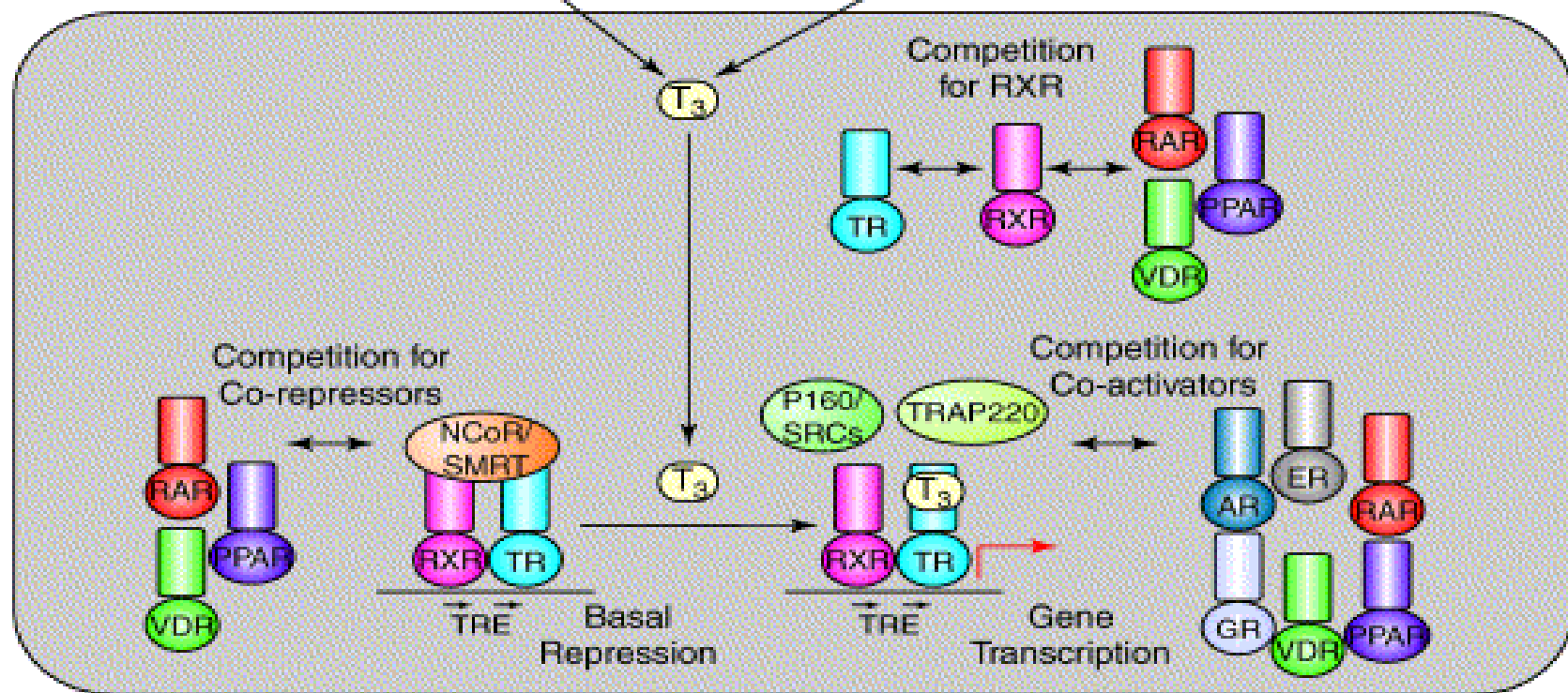
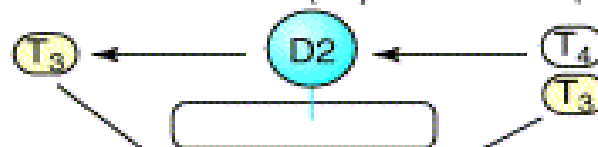
Hepatic activation by D1



Inactivation by D3



Activation by D2 (D1)



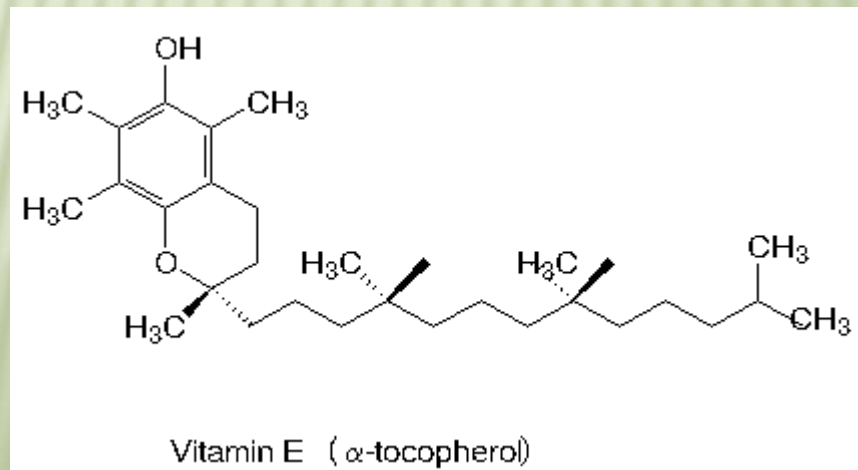
# Vitamin E

---

- + je schopen efektivně inhibovat cytokiny indukovaný NF $\kappa$ B. Ten hraje klíčovou roli např. při indukci iNOS prostřednictvím lipopolysacharidů.
- + **Familial vitamin E deficiency (AVED)** způsobuje ataxii a periferní neuropatii, která se podobá Friedreichově ataxii. Byly u ní objeveny 3 mutace v alfa-tokoferol transfer protein (TTP) genu (2 závažnější byly typu frame-shift).

# Vitamin E

- × Existují čtyři tokoferolové ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -) a čtyři tokotrienolové izomery ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -), které mají biologickou aktivitu.
- × Všechny jsou tvořené chromanovým kruhem a hydrofobním fytylovým vedlejším řetězcem.
- × Nejvyšší biologickou aktivitu vykazuje  $\alpha$ -tokoferol.





# Deficit vitamínu E a kvalita imunitní odpovědi u člověka

Imunitní odpověď	Výsledek
Mitogeneza T buněk	Snížená
Produkce IL-2	Snížená
Fagocytóza PMN	Snížená
Chemotaxe PMN	Snížená

# Oxidační stres

- × Oxidační stres je nerovnováha mezi prooxidačními a antioxidačními faktory v buňce ve prospěch prooxidačních a může mít za následek poškození buňky. Živé buňky reagují na fyzikální, chemické a biologické vlivy prostředí, které v nich způsobují tvorbu volných kyslíkových radikálů (ROS). Také vlastní energetický metabolismus buňky vede k tvorbě ROS v mitochondriích. Buňka je schopna volné kyslíkové radikály likvidovat četnými antioxidačními mechanismy, jako jsou např. superoxid dismutázy (SOD: MnSOD a Cu/Zn SOD) a glutathion (GSH) v mitochondriích a cytosolu. Kapacita těchto mechanismů však může být překročena.

# Oxidační stres

---

- × Jakmile se ROS v buňce akumulují, mohou napadnout tuky, bílkoviny a DNA. V tom případě může dojít k poškození DNA a aktivaci supresorového genu p53 jako tzv. „strážce genomu“. P53 prostřednictvím aktivace p21 a retinoblastomového proteinu (Rb) zastaví buněčný cyklus v kontrolním bodě G1. Mezitím p53 spouští mechanismy, které mají za úkol poškozenou DNA opravit. Pokud dojde k opravě DNA, buňka přežívá, pokud se oprava DNA nezdaří, je při převaze BAX („signál smrti“) nad BCL-2 („signál přežití“) buňka poslána aktivací kaspáz do apoptózy. Na aktivaci kaspáz se podílí také cytochrom C, který se dostává z mitochondrií do cytosolu v důsledku otevření pórů mitochondriální membrány pod vlivem BAX.
- × Oxidační stres se účastní v patogeneze četných kardiovaskulárních, zánětlivých, metabolických, neurodegenerativních a nádorových nemocí.



# Oxidační stres

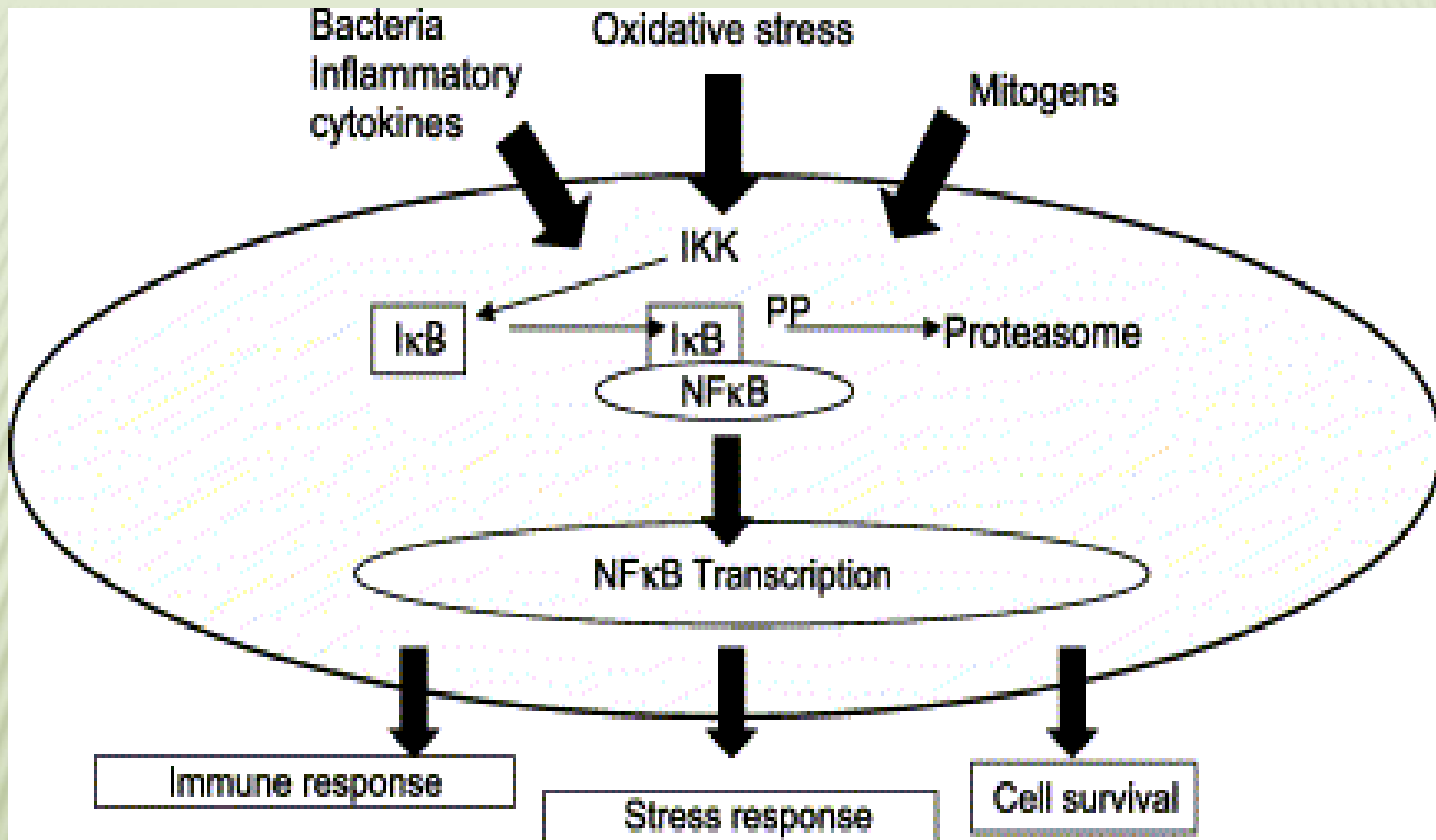
---

- × Vaskulární oxidační stres je determinován rovnováhou mezi ROS, které poškozují endotel, a protektivním NO. ROS jsou produkovány vaskulárními oxidázami (NADPH oxidáza, xantin oxidáza, mitochondriální oxidázy) a také některými NOS, pokud produkují ROS místo NO. V těchto podmínkách dochází k endoteliální dysfunkci s poruchou relaxace cévní stěny indukované NO.



# Oxidační stres

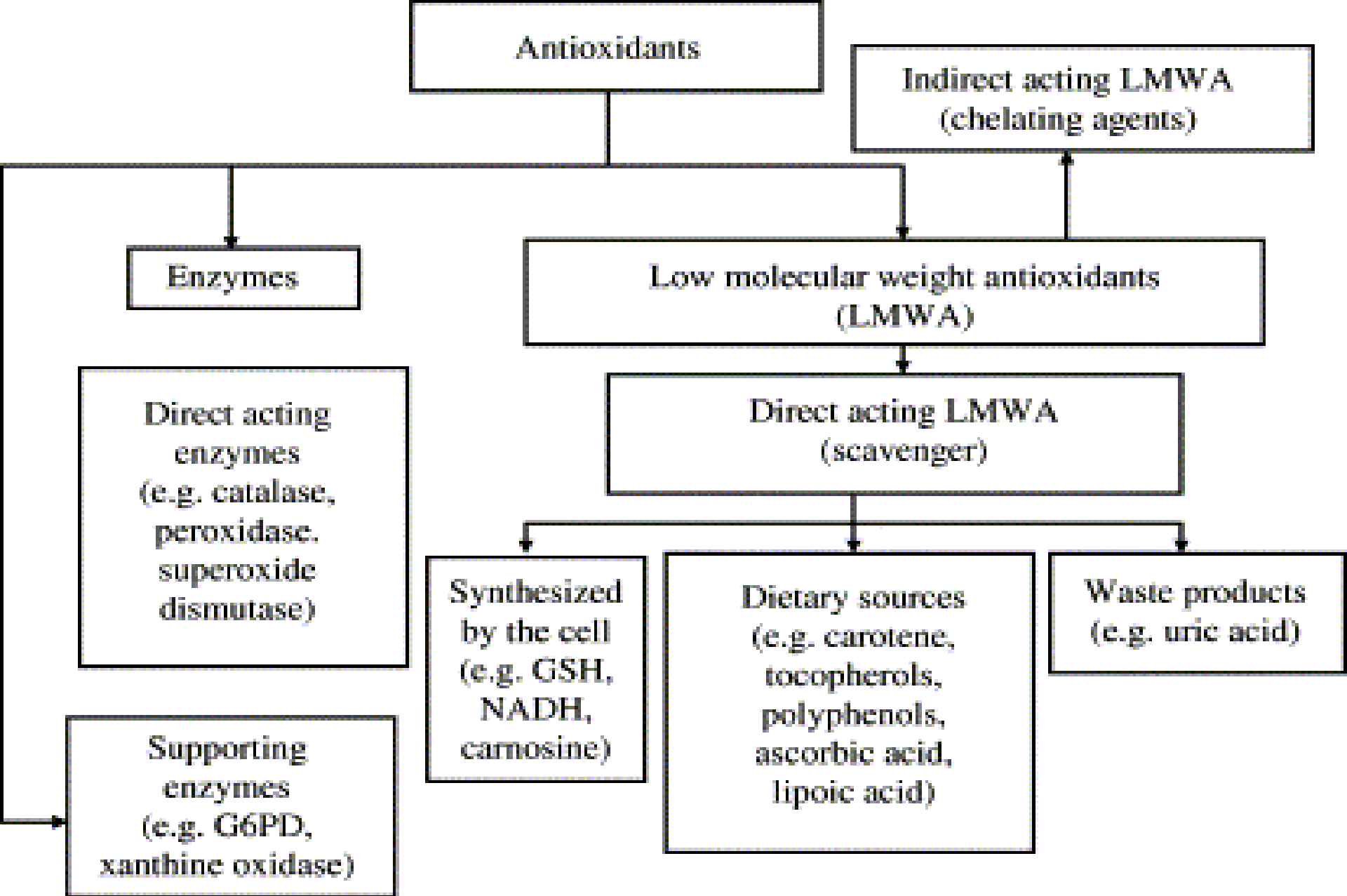
- × je spjat se zmenšením počtu antioxidantních molekul, jako alfa-tokoferol.
- × Alfa-tokoferol specificky snižuje proliferaci buněk hladké svaloviny cév v závislosti na koncentraci. Snižuje přitom aktivitu protein kinázy C zvýšením aktivity protein fosfatázy 2A1, který defosforyluje PKC-alfa, což vede ke změnám složení a vazby transkripčního faktoru pro AP-1 na DNA.
- × několik genů v buňkách hladké svaloviny cév mění svou transkripci pod vlivem alfa-tokoferolu. Zvyšuje se transkripce i translace alfa-tropomyosinu, ale jen pod vlivem alfa-tokoferolu, nikoliv beta-tokoferolu
- × PKC-alfa se v průběhu života zvyšuje 8x, podobně jako MMP-1, která degraduje kolagen. Alfa-tokoferol snižuje expresi MMP, aniž ovlivňuje aktivitu TIMP-1.



Signalizace oxidačního stresu. Cytokiny a ROS indukují aktivaci NF-κB. Tato aktivace zabraňuje apoptóze buněk navozované TNF upregulací antiapoptotických genů

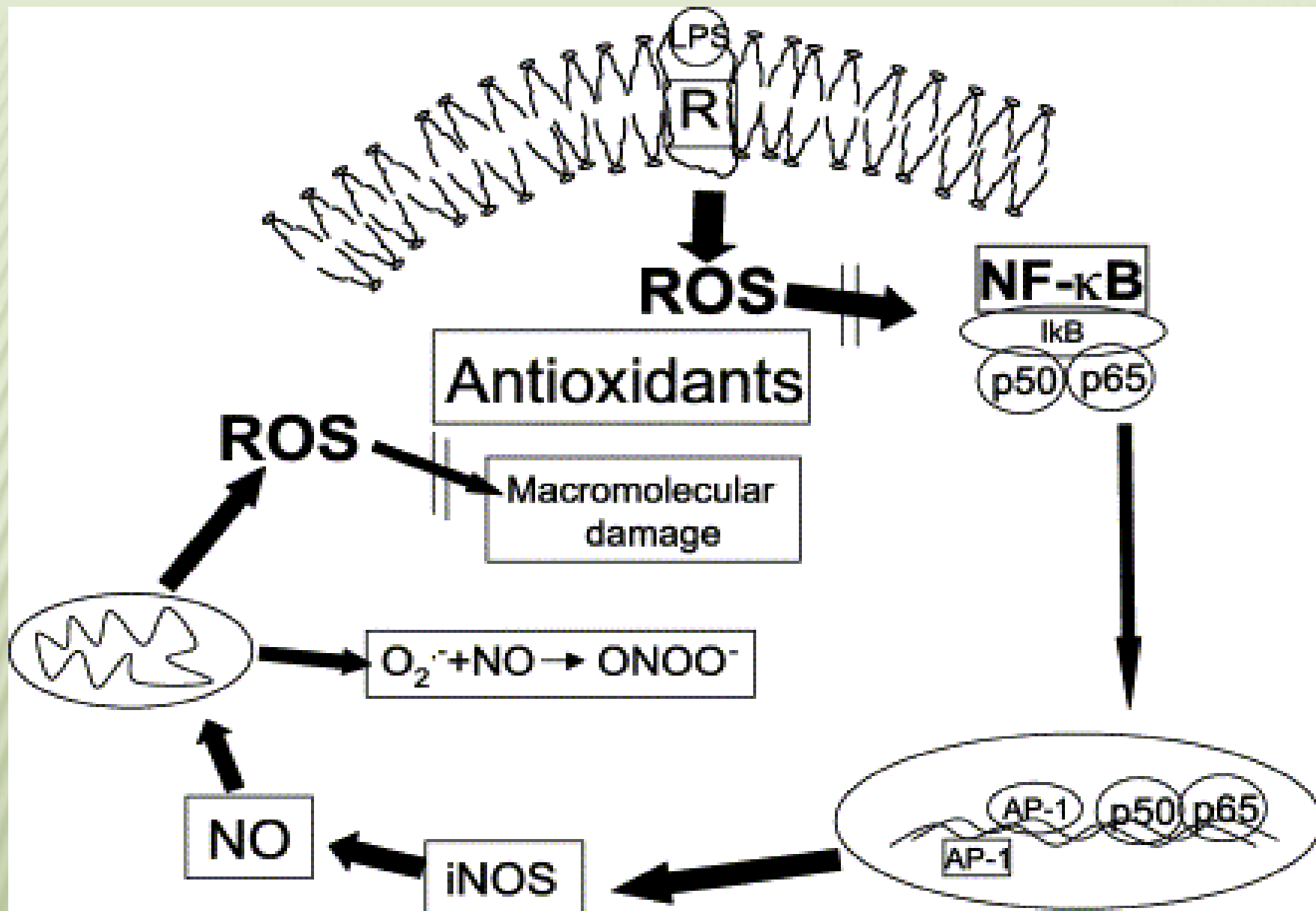
# Oxidační stres

- × nezávisle na doprovodných proměnných, jako je tkáňová reakce, **moduluje expresi genů pro kolagen in vivo.**
- × Rovnováha v oxidačním-antioxidačním stavu je důležitou determinantou pro **funkci imunocytů.**
- × Zajišťuje:
  - udržování **integrity** a **funkčního stavu** membránových lipidů, celulárních proteinů a NK
  - **kontrolu signální transdukce** buněk imunitního systému
  - **kontrolu genové exprese** buněk imunitního systému



Antioxidační obranný systém





Možná místa působení antioxidant.

# Vitamin E

---

- × Absorbován v tenkém střevě, příjem je vázán na fungující vstřebávání tuků.
- × Krví přenášen v lipoproteinech → vychytáván v játrech receptory pro apolipoprotein E.
- × Navázán na *α-tokoferol transportní protein* (α-TTP) → přenášen do cílových orgánů (přebytek uložen v adipocytech, ve svalech, játrech).
- × b-, g- a d-tokoferoly přenášeny do žluče a degradovány.

# Rovnováha oxidantů a antioxidantů

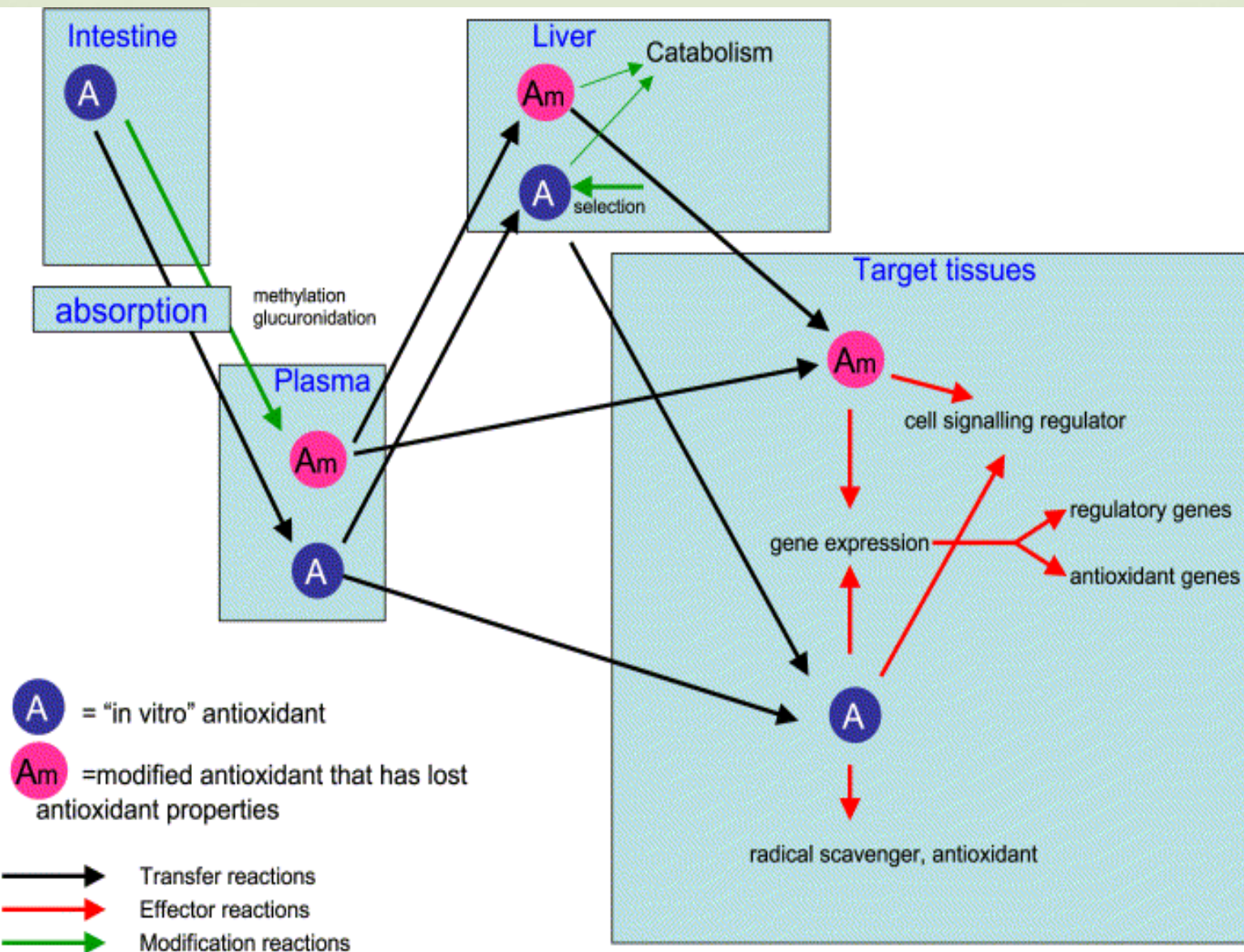
---

- × K udržení imunitních funkcí v průběhu celého života je potřeba optimálního množství antioxidant.
- × S věkem stoupá:
  - produkce volných kyslíkových radikálů
  - peroxidace lipidů

Přirozenými antioxidanty jsou

- vitamin E
- $\beta$ -karoten
- glutathion.

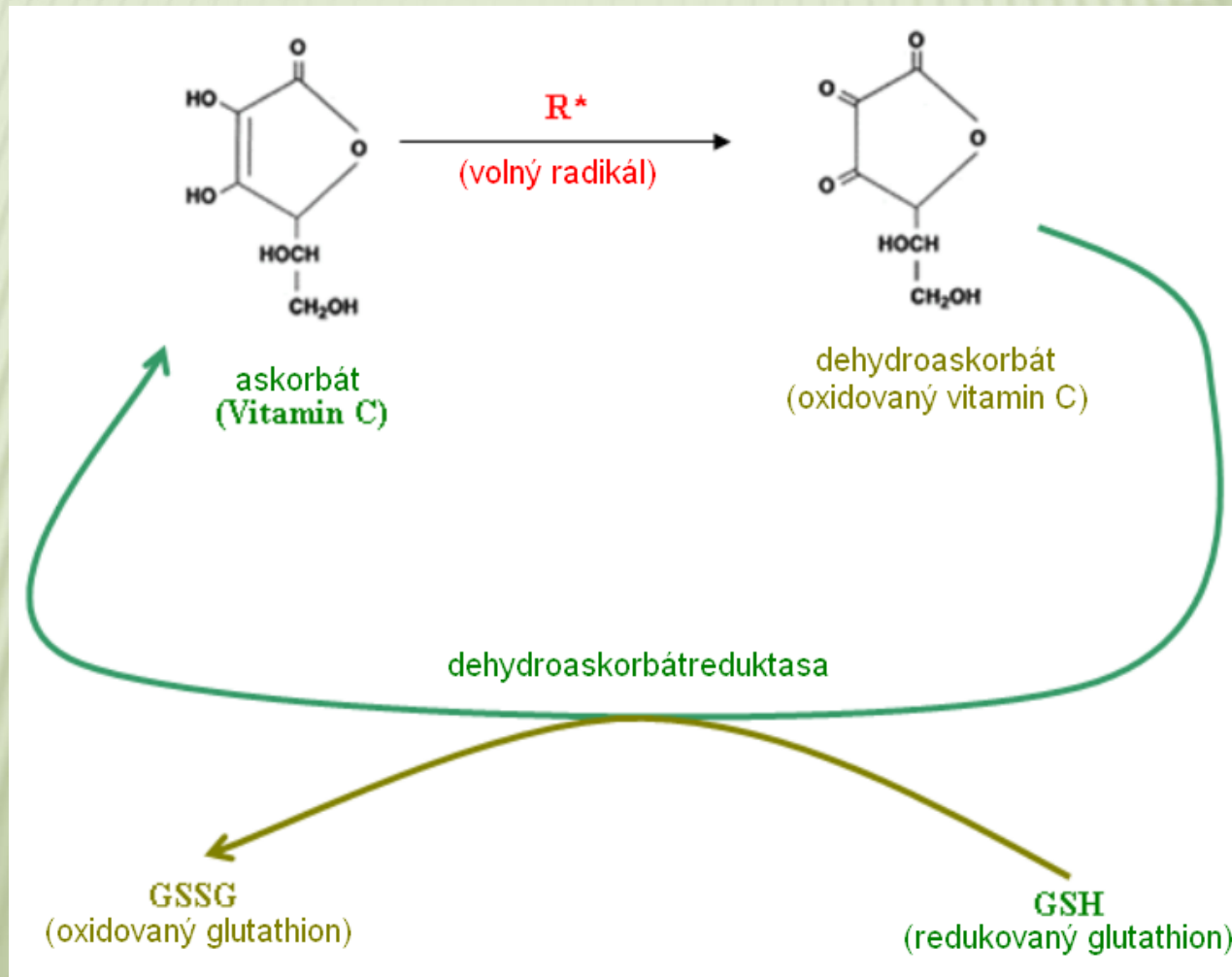




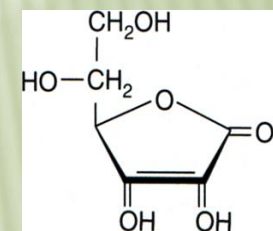
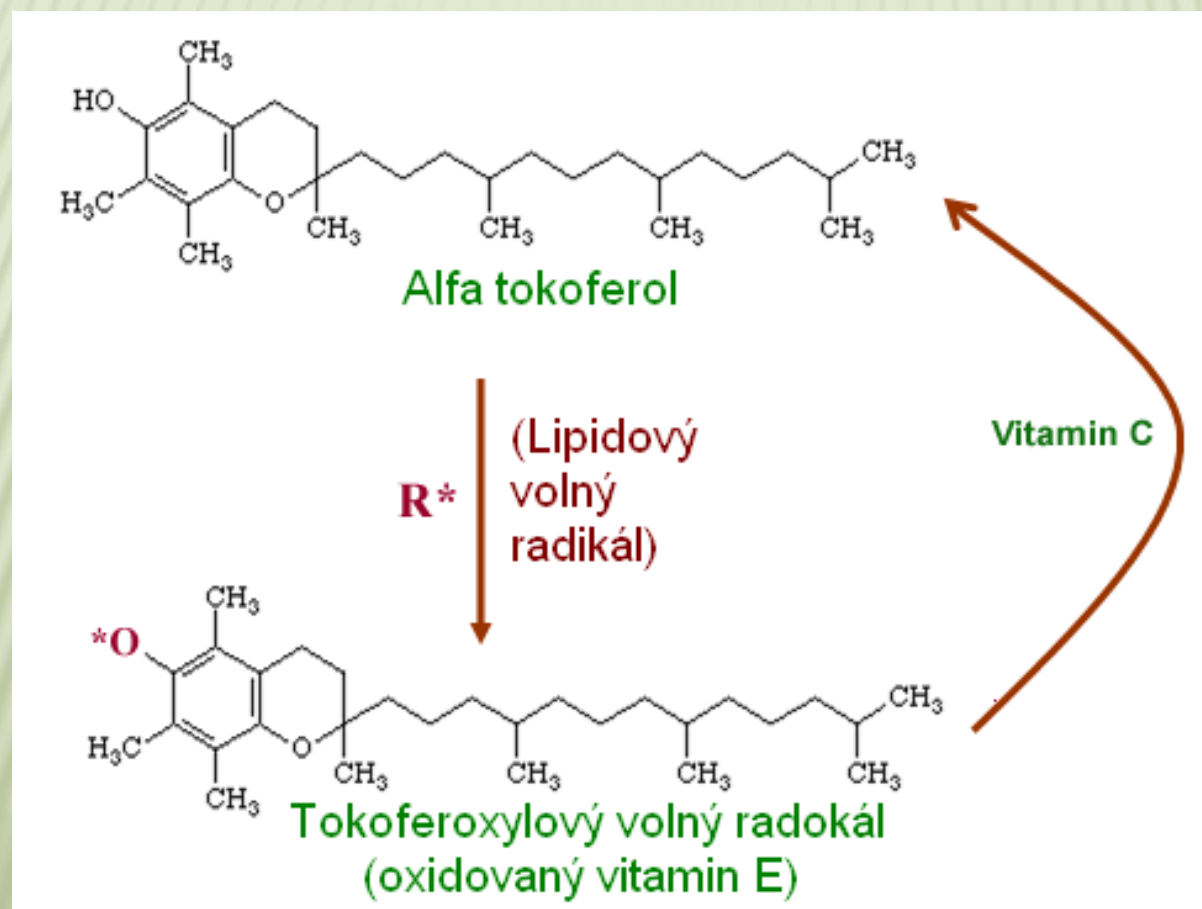
Absorbce, modifikace, distribuce a účinky molekul s antioxidantními účinky *in vitro*



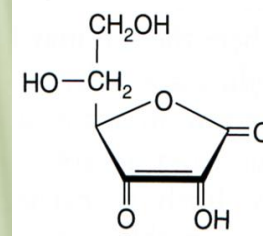
# Vitamin C = antioxidant



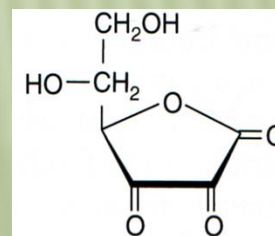
# Vitamin C = antioxidant



Askorbát



Monodehydroaskorbát  
(semidehydroaskorbát)



Dehydroaskorbát

# Kouření a antioxidační potenciál

- + Kuřáci mají obvykle nízký příjem nutričních antioxidantů.
- + U kuřáků byly nalezeny:
  - vyšší plasmatické hladiny TNF a IL-6
  - nezměněné hladiny vitamínu A a E
  - nižší hladina vitamínu C, ačkoliv příjem vitamínu C se od nekuřáků neliší
  - zvýšená je produkce proteinů akutní fáze (alfa-1 kyselý glykoprotein, ceruloplasmin, alfa-2 makroglobulin).

# Vitamin K

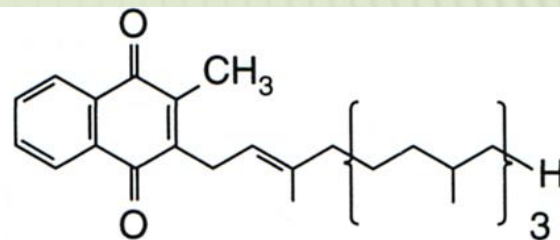
---

- × Označení "K" je odvozeno z německého slova "Koagulation", srážení krve.
- × Je nezbytný pro funkci několika proteinů podílejících se na srážení krve.
- × Nezbytný v procesu mineralizace kostí, buněčného růstu a metabolismu proteinů cévní stěny.



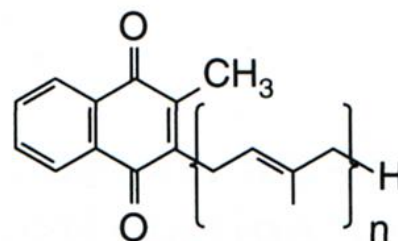
# Vitamin K

- × Vitamin K<sub>1</sub> (fylochinon) – rostlinný původ.
- × Vitamin K<sub>2</sub> (menachinon) – produkován střevními bakteriemi.
- × K<sub>1</sub> a K<sub>2</sub> jsou v organismu využívány rozdílným způsobem
  - + K<sub>1</sub> - hlavně pro srážení krve a jeho hlavním orgánem působení jsou játra,
  - + K<sub>2</sub> – důležitý v nekoagulačních dějích, v buněčném růstu a v metabolismu buněk cévní stěny.
  - + Vitamin K<sub>2</sub> je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost. Působí přes SXR (steroid and xenobiotic receptor) a tím podporuje expresi osteoblastických markerů. SXR funguje jako xenobiotický senzor, ale zřejmě i jako mediátor kostní homeostázy.



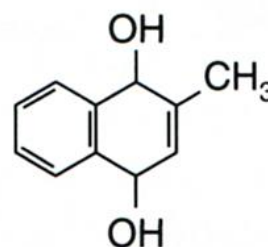
Fylochinon

Vitamin K<sub>1</sub>



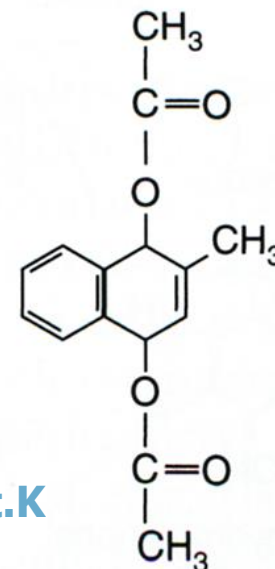
Menachinon

Vitamin K<sub>2</sub>



Menadiol

Syntetické deriváty Vit.K



Menadiol diacetát

# Vitamin K - funkce

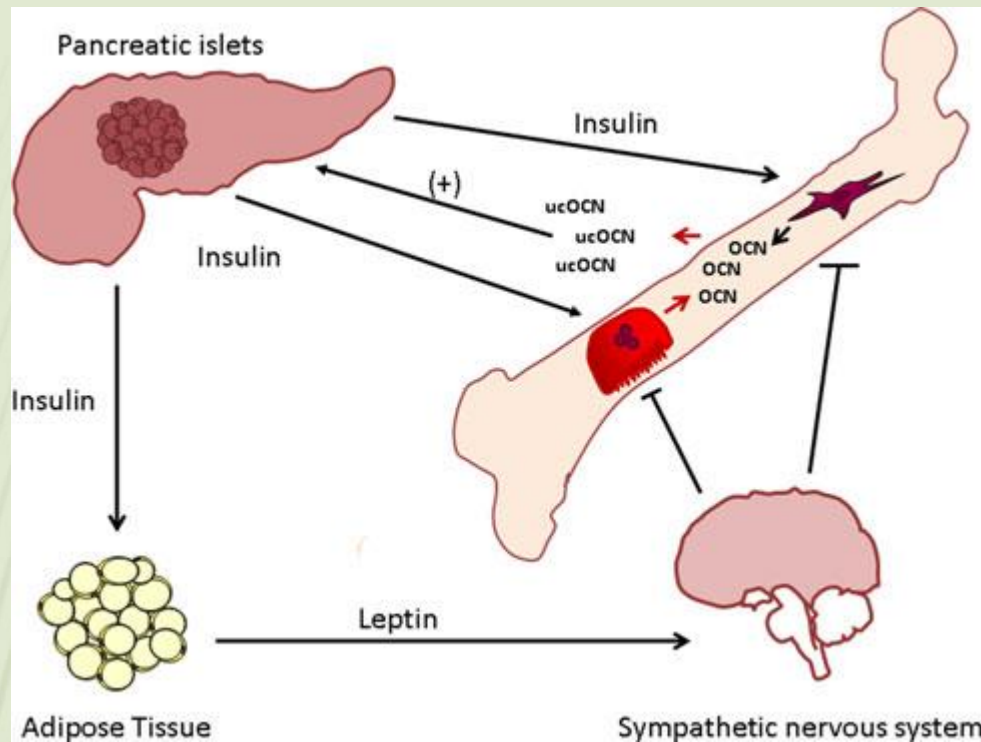
---

- × Kofaktor jaterní mikrosomální *karboxylázy* → mění glutamátové zbytky na  $\gamma$ -karboxyglutamát během syntézy protrombinu a koagulačních faktorů VII, IX a X.
- × Tato modifikace umožňuje vázat  $\text{Ca}^{2+}$  ionty, umožňuje navázání koagulačních faktorů na membrány.
- × Formuje vazebné místo pro  $\text{Ca}^{2+}$  i u jiných proteinů – osteokalcin.

# Vitamin K a kosti

- Vitamin K<sub>2</sub> je podstatným kofaktorem pro  $\gamma$ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K<sub>2</sub> je potřebný pro  $\gamma$ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je **MGP (= matrix Gla protein) a osteokalcin**.
- Nekompletní  $\gamma$ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K<sub>2</sub> stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- Vitamin K<sub>2</sub> snižuje resorbci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
- Léčení vitamínem K<sub>2</sub> indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
- Vitamin K<sub>2</sub> podporuje expresi osteocalcinu (zvyšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>.





Glukokortikoidy  
obecně působí  
jako antagonisté  
inzulínu ...

Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně: Karboxylovaný osteokalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti.

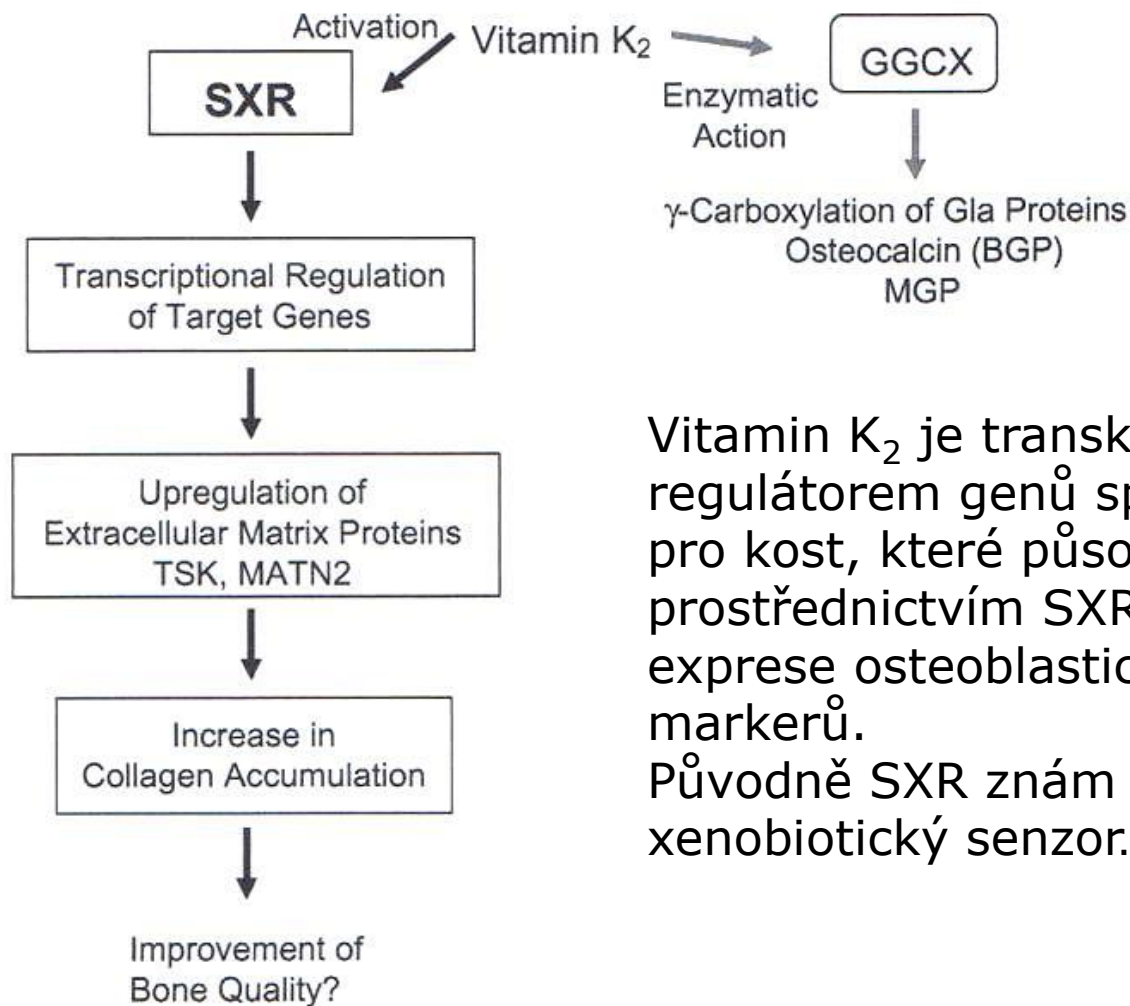
Během resorbce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem. Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorbce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.



# Vitamin K - nedostatek

---

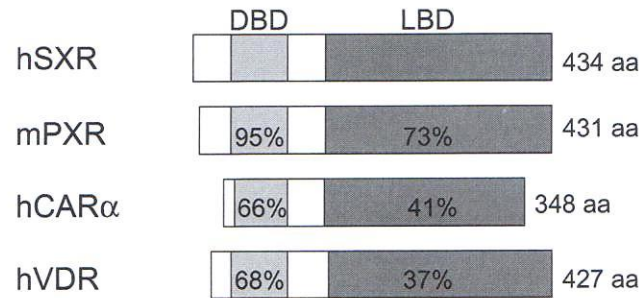
- × Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- × Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- × Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- × Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.



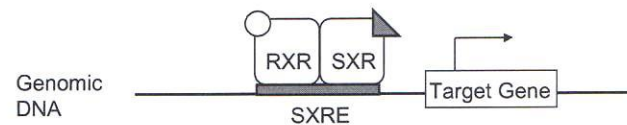
Vitamin K<sub>2</sub> je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

**Fig. 3.** SXR- and vitamin K<sub>2</sub>-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K<sub>2</sub> plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (GGCCX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

# SXR a mechanismus působení



**Fig. 1.** Schematic comparisons among the nuclear receptor steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its related receptors. All the receptors belong to nuclear receptor subfamily 1, group I (NR11), and form heterodimers with their common partner retinoid X receptor (RXR). The similarity between SXR and other receptors is expressed as percent amino acid identity [1]. *DBD*, DNA-binding domain; *LBD*, ligand-binding domain; *hSXR*, human SXR; *mPXR*, mouse pregnane X receptor; *hCAR $\alpha$* , human constitutive androstane receptor- $\alpha$ ; *hVDR*, human vitamin D receptor



**Fig. 2.** Transcriptional regulatory mechanism of SXR. The ligand-activated SXR forms heterodimers with RXR and regulates the transcription of adjacent target genes by binding to SXR response elements (SXREs) in the genome



Díky za pozornost

*Happy*

*Weekend*

