

RYSZARD SADOWSKI, ANNA SYKUT  
*Akademia Rolnicza w Lublinie*

## NIEKTÓRE FIZJOLOGICZNE I BIOCHEMICZNE ASPEKTY NIEDOBORU WITAMINY A

Różnorodność zmian patologicznych, związanych z niedoborem witaminy A, takich jak: zahamowanie wzrostu, uszkodzenie systemu nerwowego, zaburzenie wzroku i rozmnażania, wskazują na złożoność funkcji biologicznych jakie spełnia witamina A w organizmach zwierząt i ludzi. Związane jest to między innymi z tym, że witamina A występuje w wielu biologicznie czynnych formach, które powstają bądź w wyniku enzymatycznej konwersji jej prekursorów, lub też wskutek przemian witaminy A obecnej już uprzednio w organizmie.

Przeważająca ilość spożywanej witaminy A pochodzi z pasz roślinnych i środków spożywczych, w których zawarte są jej prekursory, zwane karotenowcami. Są to związki alifatyczne lub alicykliczne, powstałe przez kondensację cząsteczek pirofosforanu izopentenylu. Sprzężone wiązania pomiędzy atomami węgla tworzą układ chromoforowy, nadający tym związkom barwę. Zdolność do konwersji w witaminę A mają tylko te karotenowce, które zawierają w cząsteczce przynajmniej jeden pierścień  $\beta$ -jonowy. Wśród nich największą aktywność biologiczną wykazuje  $\beta$ -karoten o cząsteczce złożonej z dwu pierścieni  $\beta$ -jonowych, połączonych łańcuchem polienowym. Aktywność biologiczną niektórych karotenowców przedstawiono w tabeli 1.

$\beta$ -karoten jest ponadto najobficiej występującym karotenowcem w produktach spożywczych i paszach.

W wyniku badań przeprowadzonych w USA \* stwierdzono, że przeciętna dieta dostarcza około 7500 jednostek witaminy A (j.m.\*\*\*) dziennie, z czego ponad 3500 j.m. pochodzi z warzyw i owoców, 2000 j.m. z tłuszczów stałych, olejów i produktów mlecznych i 2000 j.m., z mięsa, jaj i ryb. Z tej ilości przeszło 50% witaminy A pochodziło z jej prekursorów (w tym około 90% z  $\beta$ -karotenu). W Wielkiej Brytanii 30% lub nawet 50% prowitaminy A pochodzi z owoców i warzyw \*.

W Indii czyni się ostatnio usiłowania, by zwiększyć spożycie roślin liściastych w celu pokrycia zapotrzebowania na witaminę A. Problem ten

---

\* — dane cytowane za J.C. Bauernfeind (2)

j.m.\*\*\* — jednostka międzynarodowa; odpowiada 0,3  $\mu$ g retinolu lub 0,6  $\mu$ g  $\beta$ -karotenu.

Tabela

*Aktywność biologiczna niektórych karotenowców (2, 37)*

Karotenowce	Aktywność biologiczna w stosunku do $\beta$ -karotenu, którego aktywność przyjęto za 100%
$\beta$ -karoten	100
$\alpha$ -karoten	50—54
neo- $\beta$ -karoten U	38
neo- $\beta$ -karoten B	53
$\gamma$ -karoten	42—50
pro- $\gamma$ -karoten	43
likopen	nieakt.
4-hydroksy $\beta$ -karoten	48
kryptoksantyna	57
luteina	nieakt.
zeaksantyna	nieakt.
5, 6, 5', 6' dwuepoksyd $\beta$ -karotenu	15
echinenon	44

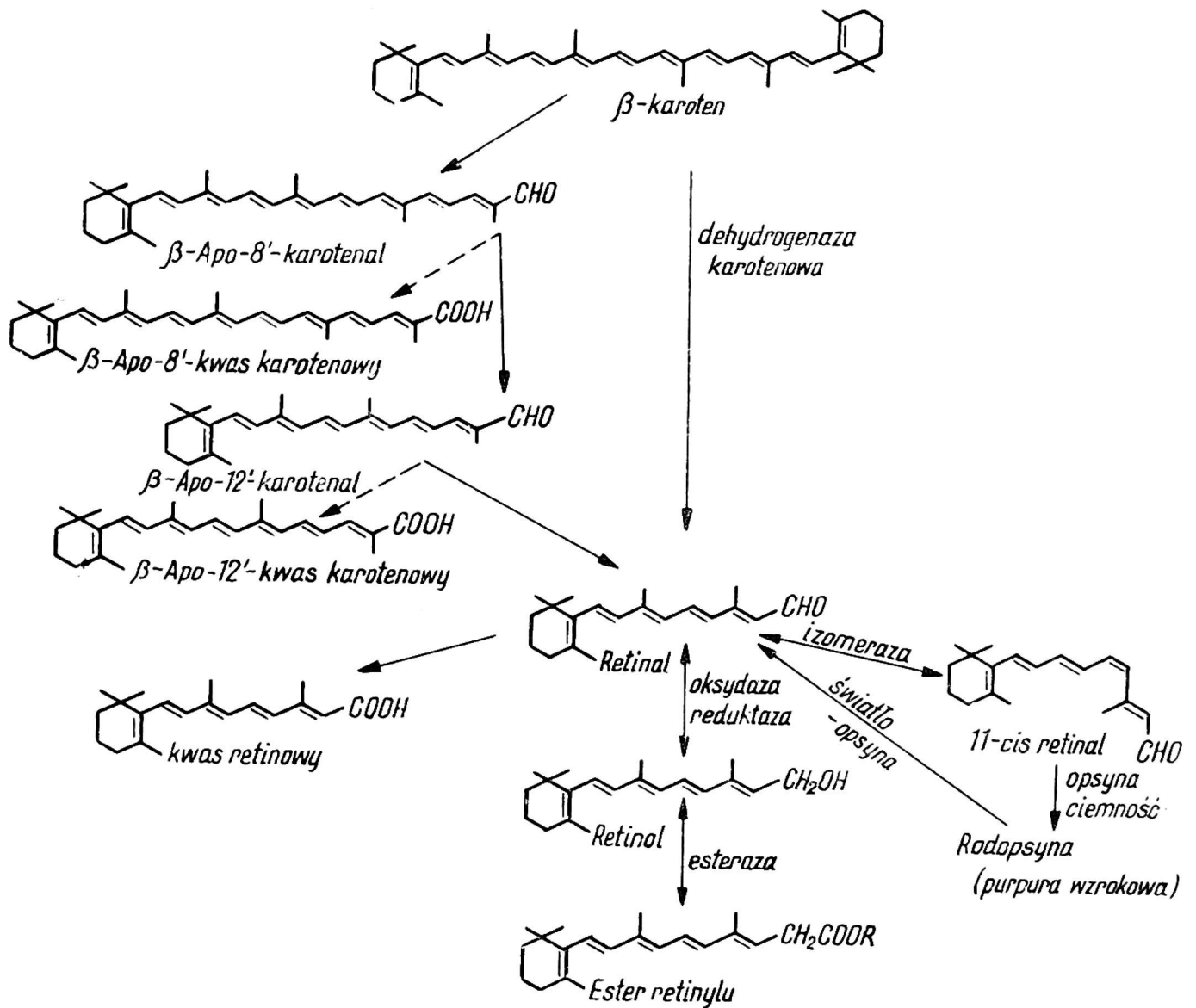
w aspekcie wykorzystania liści drzew jako paszy, badano również w Polsce (36).

Jak widać z przytoczonych danych, karotenowce są więc, bardzo ważnym źródłem prowitaminy A w środkach spożywczych i paszach.

Konwersja  $\beta$ -karotenu w witaminę A zachodzi głównie w błonie śluzowej jelita cienkiego [50% udziału przemiany w skali całego organizmu (13, 17)], a także, choć w mniejszym stopniu w wątrobie. Cząsteczki  $\beta$ -karotenu rozpadają się poprzez symetryczne rozczepienie, lub niesymetryczne, ze stopniową degradacją na drodze końcowego utlenienia (10, 11, 12, 20). W obu przypadkach jako produkt pośredni powstaje retinal, który ulega dalszym przemianom (rys. 1).

Biochemiczną rolę retinalu, a właściwie jego izomeru geometrycznego neoretininy b, wyjaśniono już w procesie widzenia (35). Natomiast w dalszym ciągu pozostaje niewiadomym mechanizm zmian patologicznych systemu nerwowego, zaburzeń wzrostu, rozwoju i rozmnażania. Ponieważ od dawna znane są produkty przemian retinalu, przypuszczać można, że one również wykazują biologiczną aktywność. Badania fizjologicznej roli kwasu retinowego potwierdziły te przypuszczenia, dając dość obszerny i na ogół zgodny materiał doświadczalny.

W badaniach u szczurów Dawling i Wald (6) stwierdzili, że kwas retinowy stymuluje normalny wzrost, zachowując dość dobry stan zdrowia zwierząt. Nie potwierdzili oni natomiast, udziału tego związku w tworzeniu się kompleksu białkowo-karotenowego czyli rodopsyny. W konse-

Rys. 1. Droga przemian  $\beta$ -karotenu i witaminy A (2)

kwencji szczury zapadały na tzw. kurzą ślepotę, a po pewnym czasie całkowicie traciły wzrok.

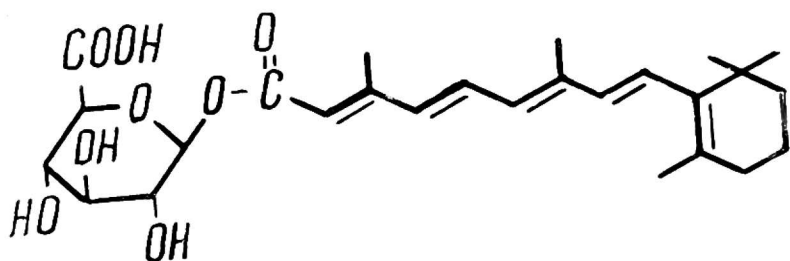
Podobne wyniki otrzymali Thompson i Howell w badaniach na drobiu (30). Wykazali oni ponadto, że zarodki jaj kurzych, które początkowo rozwijały się prawidłowo, po 48 godzinach inkubowania zaczęły obumierać. Tłumacząc ten fakt autorzy podali hipotezę, że kwas retinowy zawarty w diecie nie jest przenoszony do jaja i zarodek pozbawiony jest witaminy A. Dodatek retinolu do diety cofał objawy niedoboru.

Niektórzy badacze twierdzą, że nawet niewielki nadmiar kwasu retinowego jest toksyczny [kilkaset razy bardziej toksyczny niż retinol (31, 32)]. Zależy to jednak od wielkości dawki bowiem jak wykazały badania (16) duże dawki retinolu i kwasu retinowego są tak samo toksyczne.

Ogólnie jednak można stwierdzić, że problem aktywności biologicznej kwasu retinowego nie jest jeszcze w pełni poznany. Dotychczasowe badania potwierdziły natomiast, że forma ta nie uczestniczy w procesie widzenia (33, 6, 19).

Obszerniejsze omówienie funkcji i metabolizmu kwasu retinowego można znaleźć w artykule Barankiewicz i Miler (1).

Pewne znaczenie fizjologiczne związane z aktywnością biologiczną witaminy A może mieć wykryty przez Dunagina i wsp. (7)  $\beta$ -glukuronid kwasu retinowego (rys. 2).



Rys. 2. Wzór  $\beta$ -glukuronidu kwasu retinowego

Autorzy ci określili ten związek jako produkt metabolizmu kwasu retinowego tworzący się głównie w wątrobie i w jelicie. Nath i Olson (25) w eksperymentach przeprowadzonych na szczurach stwierdzili, że związek ten podawany w dość dużych dawkach (27  $\mu$ g) wyraźnie wpływał na wzrost zwierząt. Na tej zasadzie ocenili oni jego aktywność biologiczną na 30—100% aktywności retinolu i kwasu retinowego.

Badania objawów patologicznych związanych z niedoborem witaminy A, wykazały jej ścisły związek z metabolizmem białka. Doświadczenia przeprowadzone u ludzi wykazały, że brak witaminy A i niedostateczna ilość białka w pokarmach są ze sobą ściśle związane.

Badania na zwierzętach (27) wykazały, że witamina A wpływa na syntezę *in vivo* białek surowicy krwi oraz *in vitro* na syntezę białka w mięśniach, syntezę glikoproteidów w błonie komórkowej i syntezę glikoproteidów w błonie śluzowej. Mechanizmy przez które witamina A wpływa na metabolizm białka są jeszcze nie znane. Nie jest także wiadomo czy wpływ na syntezę białka jest pośredni czy też bezpośredni. Żeby to wyjaśnić Roels i wsp. (28) studiowali włączanie znaczonych  $^{14}\text{C}$  aminokwasów do białek, w tkankach szczurów karmionych dietą z fizjologiczną zawartością witaminy A oraz dietą z niedoborem tej witaminy. W chwili gdy wystąpiły wyraźne braki witaminy A zwierzęta zabijano i usuwano przepony, które wmywano buforem i inkubowano w obecności aminokwasów znaczonych  $^{14}\text{C}$ . Okazało się, że szybkość pojawiania się w białku metioniny  $^{14}\text{C}$  i  $^{14}\text{C}$  fenyloalaniny była wyższa u szczurów karmionych dietą z fizjologiczną dawką witaminy A.

Wyniki Roelsa potwierdzili De Luca i wsp. (4), którzy badali biosyntezę białka w błonie śluzowej jelita szczura. Autorzy ci doszli ponadto do wniosku, że biosynteza związana z błoną jest intensywniejsza niż biosynteza poprzez wolne polirybosomy jelita. Witamina A bierze zatem

udział w tworzeniu się białka pośrednio w etapie translacji. W innych badaniach De Luca i wsp. (5) stwierdzili, że mannlipid syntetyzowany *in vitro* przez frakcję z wątroby szczura, obfitą w błonę komórkową, wobec  $^{14}\text{C}$  retinolu i  $^{14}\text{C}$  GDP mannozy zawierał jakiś polarny metabolit retinalu  $^{14}\text{C}$ , jak również mannozę  $^{14}\text{C}$ . Retinol indukował w tym przypadku biosyntezę mannlipidu, a także biosyntezę glikoproteidu z GDP mannozy uprzednio rozłożonej do mannozy. Te wyniki sugerują, że witamina A lub jeden z jej metabolitów, spełnia pośrednio ważną funkcję w procesie biosyntezy glikoproteidów.

Wielu autorów wskazuje również na fakt, że niedobór białka w pokarmach wpływa na znacznie gorsze wykorzystanie z nich witaminy A (8, 9, 27).

Badania przeprowadzone przez Bergera i in. (3) wykazały ponadto, że absorpcja witaminy A przez organizm szczura (mierzona testem wątrobowym) była o 50% bardziej wydajna z kompleksu kazeinowego, niż z roztworu olejowego tej witaminy. W innej pracy (18) otrzymano podobne zależności, co potwierdziłoby hipotezę lepszej absorpcji witaminy A z kompleksów białkowych, niż z jej roztworów olejowych.

Uogólniając wyżej przedstawione wyniki badań, można stwierdzić, że istnieje bliska zależność pomiędzy poziomem witaminy A i biosyntezą białka oraz pomiędzy poziomem białka i absorpcją tej witaminy przez organizm. Zależności te wymagają jednak dalszych badań, bowiem dotychczas nie stwierdzono biochemicznych przyczyn ich występowania.

Podobne wzajemne powiązania metaboliczne można zaobserwować pomiędzy witaminą E, a  $\beta$ -karotenem i witaminą A. Już w 1940 roku Moore (24), a później Sherman (29) zaobserwowali, że witamina E sprzyja stabilizacji zapasów witaminy A i karotenu w organizmie. Jednakże następne badania (15, 26) wykazały, że wykorzystanie karotenu z roślin jest funkcją zawartości w nich witaminy E, ponieważ zwiększenie jej zawartości powodowało obniżenie się stopnia wykorzystania karotenu.

Inni badacze (21, 22) wykazali ponadto, że wzrost zawartości tokoferolu we krwi i tkankach powoduje hamowanie procesu konwersji karotenu i jego produktów rozpadu do witaminy A. Nowsze prace (14, 34) dowodzą, że funkcja tokoferolu odnośnie stabilizacji zapasów witaminy A w wątrobie, uzależniona jest od początkowej zawartości tej witaminy w narządach. Przy niewielkich jej zasobach w wątrobie nie zaobserwowano dodatniego wpływu tokoferolu. Natomiast przy wysokiej zawartości witaminy A dodatek tokoferolu wyraźnie zmniejszał zapasy tej witaminy w wątrobie. Wzajemne powiązanie metaboliczne witaminy A i tokoferolu wpływa także na zmiany w erytrocytach krwi i zawartość w nich fosforanów.

Melnik (23) badając wpływ tych witamin na zawartość ADP i ATP w erytrocytach krwi szczurów wykazał, że niedobór witaminy A i tokoferolu w diecie powodował około 50% spadek zawartości fosforanów w erytrocytach w odniesieniu do diety w dawce fizjologicznej.

Powyższe przykłady wzajemnego powiązania przemian tokoferolu i witaminy A wskazują na ich dużą złożoność, a kontrowersyjne często wyniki znacznie utrudniają poznanie tego zagadnienia.

W kokluzji należy podkreślić, że nadal niewiele jest informacji na temat molekularnych aspektów działania i niedoboru witaminy A, natomiast stosunkowo dużo jest danych o fizjologicznych skutkach jej niedoboru. Obserwując jednak duże zainteresowanie badaczy tymi problemami, można oczekiwać, że te niekorzystne proporcje szybko ulegną zmianie.

#### LITERATURA

1. Barankiewicz T., Miler M.: *Post. Biochem.*, 17, 91—104, 1971.
2. Bauernfeind J.C.: *J. Agr. Food. Chem.*, 20, (3), 456, 1972.
3. Berger S., Gronowska-Senger A., Chabrowska B.: *Roczn. Techn. Chem. Żyw.* XII 157, 1966.
4. De Luca L., Little E.P., Wolf G.: *J. Biol. Chem.*, 244, 701, 1969.
5. De Luca L., Rosso G., Wolf G.: *Biochem., Biophys., Res. Commun.* 41, 615, 1970.
6. Dowling J.M., Wald G.: *Proc. Nat. Acad. Sci. US.*, 46, 587, 1960.
7. Dunagin P.E., Meadows E.H., Olson J.A.: *Science* 148, 86, 1965.
8. Esh G.C., Bhattacharya S., Som J.M.: *Ann. Biochem.* 20, 15, 1960.
9. Friend C.J., Heard C.R., Platt B.S., Stewart R.J., *Brit. J. Nutr.* 15, 231, 1961.
10. Glover J.: *Vitamin. Horm. (New York)* 18, 371 1960.
11. Glover J., Redfearn E.R.: *Biochem. J.* 58, 15 P, 1954.
12. Goodman D.S.: *Amer. J. Clin. Nutr.* 22, 963, 1969.
13. Goodman S., Huang H.: *Science* 149, 879, 1965.
14. Green J., Murthy J.R., Diplock A.T., Bunyan J., Cawthorne M.A., Murell E.A.: *Br. J. Nutr.* 21, 845 1967.
15. Guggenheim K.: *Biochem., J.* 38, 260, 1944.
16. Hoppe P.: *Thesis Tierarztl. Fak. Ludwig-Maximilians univ. Munich*, 1966.
17. Hou C., Harashima K., Funahashi S.: *Biochem., J. Tokyo* 58, 101, 1965.
18. Korycka M., Berger S., Chabrowski K., Miler M., Białek T.: *Rocznik. Techn. Chem. Żyw.* XVII 71, 1969.
19. Krishnamurthy S., Bieri J.G., Andrews E.L.: *J. Nutr.* 79, 503, 1963.
20. Lakshmanan M.R., Pope J.L., Olson J.A.: *Fed. Proc.* 28, 490, 1969; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 33, 347, 1968.
21. Mc Gillivray W.A., Worker N.A.: *N.Z. Agric. Res.* 1, 273, 1958.
22. Mc Gillivray W.A., Worker N.A.: *Br. J. Nutr.* 11, 47, 1957.
23. Melnik W.P.: *Vopr. Pitan.*, 30, 31, 1971.
24. Moore T.: *Biochem., J.* 34, 1321, 1940.
25. Nath K., Olson J.A.: *J. Nutr.* 93, 461, 1967.

26. Rao S.D.: *Nature* 156, 449, 1945.
27. Roels O.A., Mack J.P.: *J. Agr. Food. Chem.*, 20 (6), 1133, 1972.
28. Roels O.A., Guha A., Trout M., Vakil U., Joseph K.: *J. Nutr.* 84, 164, 1964.
29. Sherman W.C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 47, 199, 1941.
30. Thompson J.N., Howell J.Mc C., Pitt G.A.J.: *Proc. Roy. Soc. B* 159, 510, 1964.
31. Thompson N.J., Howell J.Mc C., Pitt G.A.J., Houghton C.J.: *Nature* 205, 1006, 1965.
32. Thompson J.N., Pitt G.A.J.: *Nature* 188, 672, 1960.
33. Van Dorp D., Arens J.F.: *Nature* 158, 60, 1946.
34. Vogtman H., Prabucki A.J.: *Int. Z. Vitaminforsch.* 39, 157, 1969.
35. Wald G.: *Vitamins and Hormones* 18, 417, 1960.
36. Wierzchowski L., Leonowicz A., Sapięcha K., Sykut A.: *Rocznik Nauk Rol.* tom 81-B-1, 1962.
37. Zechmeister L.: *Fortsch. Chem. Org. Naturst.* 18, 223, 1960.