

Die wasserlöslichen Vitamine

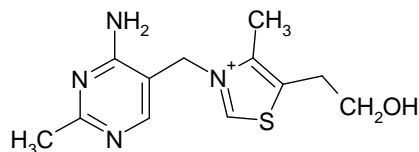
Die wasserlöslichen Vitamine.....	1
Vitamin B ₁ – Thiamin, Amineurin.....	1
Vitamin B ₂ - Riboflavin Lactoflavin	3
Vitamin B ₆ - Pyridoxin	5
Vitamin B ₁₂ – Kobalamin	7
Nikotinsäure und Nikotinsäureamid - Vitamin PP.....	10
Folsäure.....	12
Vitamin C-Ascorbinsäure	17
Vitamin H – Biotin	19
Vitamin P – Pantothersäure	20

Vitamin B₁ – Thiamin, Amineurin

Struktur

Thiamin enthält einen substituiereten Pyrimidinring und einen Thiazolring. Thiamin kommt in seiner aktivierten Form als Pyrophosphat (TPP) zum Einsatz.

Abbildung 1:Thiamin



Täglicher Bedarf

Natürliches Vorkommen in Getreide (Keimling, Hülle), Hülsenfrüchten, Leber, Fleisch und Hefe. Es ist weit verbreitete jedoch nur in geringen Konzentrationen. Einen hohen Gehalt an Thiamin weisen ungeschältes Getreide, Leber Herz und Nieren auf. Thiamin wird auch ernährungsabhängig im Darm mikrobiell synthetisiert. Der tägliche Bedarf liegt bei 20 - 30 mg. Durch starkes Kochen wird Thiamin zerstört.

Metabolismus

Resorption - Transport

In den Nahrungsmitteln liegt Thiamin vorrangig als Pyrophosphat vor. Zur interstinalen Resorption muss es im Darm dephosphoryliert werden. Die Resorption erfolgt mit einem sekundär aktiven Na⁺-abhängigen Transport.

Thiamin wird nach Resorption und dem Transport in den Mitochondrien durch speziellen Thiaminkinasen unter ATP-Verbrauch zum biologisch aktiven Pyrophosphat phosphoryliert.

Speicherung

Thiaminphosphate dienen dem Körper vermutlich auch als Depotformen. Herz, die Leber, Niere und Gehirn weisen einen hohen Thiaminbestand auf.

Exkretion

Der Exkretion als freies Thiamin und konjugiertes Thiaminsulfat mit den Harn beträgt 50 –250 µg in 24 Stunden.

Biochemische Bedeutung

Vitamin B1 ist unentbehrlich für den Kohlenhydratstoffwechsel. Es fungiert als Koenzym bei dehydrierenden Dekarboxylierungen und Transketolasen.

Die **dehydrierenden Dekarboxylierungen** von α -Ketosauren benötigen neben TPP Liponsäure, CoA, FAD und NAD^+ . Das allgemeine Reaktionsprinzip beruht auf der Anlagerung der Carbonylgruppe der α -Ketosaure an das dem Stickstoff benachbarte C-Atom des Thiazolrings der gleichzeitig als Elektronenakzeptor fungiert. Hierdurch wird die anschließende Dekarboxylierung gefördert.

- **Pyruvat-Dehydrogenase:** Pyruvatdecarboxylierung für die Bildung von Acetyl-CoA
- **α -Ketoglutaratdehydrogenase:** im TCC zur Bildung von Succinyl-CoA

Bei der **Transketolasereaktion** dient TPP als Koenzym der **Transketolase** und fungiert als Akzeptorstelle, C_2 -Gruppen-Überträger, für die übertragenden Kohlenstoffreste.

Die Blockade der Transketolasereaktion infolge Thiaminmangels bedingt einen Anstieg Pentosephosphate im Gewebe, der v.a. in Erythrozyten einen Anstieg der Pentosephosphate auf 3fache Normwerte verursacht.

Pathologie

Vitamin B1-Hypovitaminose

Ursachen: Mangelernährung und Alkoholismus

Symptome der Beri-Beri genannt Hypovitaminose sind neurologische (Vergesslichkeit = Wernicke-Syndrom, Depression = Korsakow-Syndrom und Verwirrtheit) und kardiovaskuläre Schäden (Bradykardie), die symptomabhängig charakterisieren werden in die

- trockene Beri-Beri, beim Überwiegen der neurologischen Symptomatik oder als
- feuchte Beri-Beri mit überwiegend kardiovaskulärer Symptomatik und Ödemen.

Klinische Chemie

Enzymtest zum Nachweis der Hypovitaminose: Bestimmung der Syntheserate von Septulose-7-Phosphat mit Zugabe und bei Abwesenheit von Thiamin. Bei Thiaminmangel ist die Syntheserate erniedrigt.

Pharma-Tip

Benfotamin bei Neuropathien

Vitamin B₂ - Riboflavin Lactoflavin

Riboflavin ist ein alkali- und lichtempfindliches Vitamin, dass in Lösung gelbgrün fluoresziert. In der Struktur sind ein Isoalloxazin mit einen Zuckeralkohol dem Ribitol verbunden. Die biologische Wirkform des Riboflavins ist das Monophosphat (FMN) bzw. das FAD, welches nach Koppelung des FMN an AMP entsteht.

Täglicher Bedarf

Der tägliche Bedarf an Riboflavin liegt bei 1 mg und kann aus Milch und Innereien (Leber, Herz und Nieren) gedeckt werden. Im pflanzlicher Nahrung findet sich Riboflavin bevorzugt in keimenden Samen von Weizen, Gerste und Mais sowie in vielen grünen Gemüsesorten. Zudem variiert der körperliche Bedarf in Abhängigkeit zur Energiezufuhr (ca. 0,1mg/1000 kJ).

Metabolismus

Resorption

Die Resorption der mit der Nahrung zugeführten Vitamin B₂ erfolgt nach Phosphorylierung zum Flavin-mononucleotid (FMN) in den Mukosazellen. Die löslichkeitsvermittelnde Anwesenheit von Gallensäuren fördert die Resorption.

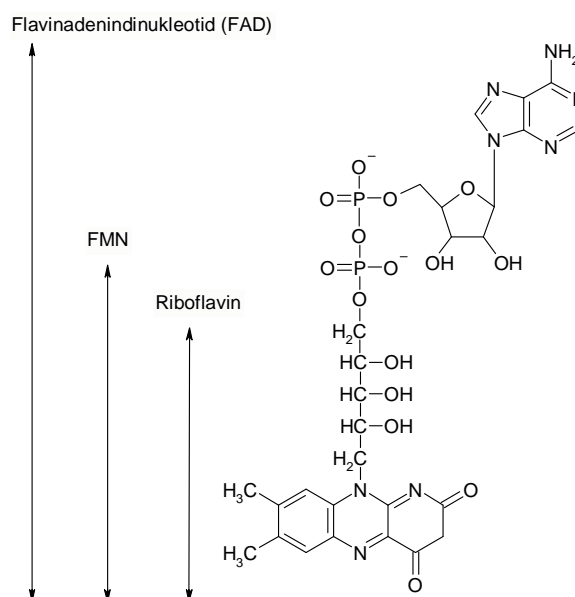
Exkretion

Die Ausscheidung erfolgt unverändertes Riboflavin oder FMN über die Nieren.

Biochemische Bedeutung

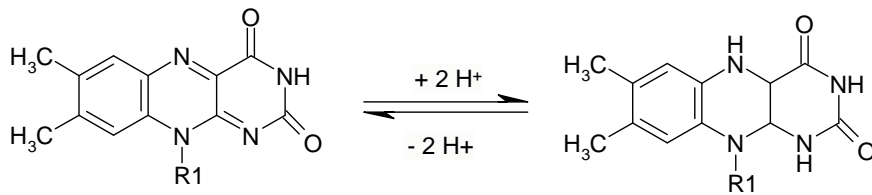
Riboflavin dient in Form von FMN und FAD als Koenzym in den sog. Flavinenzyme. Das sind Oxidoreduktase. Es ist in dieser Funktion für die Wasserstoffübertragung zuständig und stellt hierzu seine Stickstoffatome 5 und 10 zur Verfügung.

Abbildung 2: Riboflavin, Flavin-mononucleotid (FMN) und Flavindinucleotid (FAD)



Darüber hinaus wirken FMN und FAD als Wasserstoffüberträger in der Atmungskette mit, FMN im – Komplex I und FAD im Komplex II.

Abbildung 3 Riboflavin - Protonentransfer



Flavoproteinkatalysierte Reaktionen

Wasserstofftransfer

- NADPH/H⁺-Dehydrogenase (FMN)
- Wasserstoffübertragung im Komplex I (FAD) und Komplex II (FMN) der Atmungskette

Oxidative Desaminierungen:

- L-Aminosäure-Oxidase (FMN),
- D-Aminosäureoxidase (FAD)

Dehydrierungen unter Ausbildung von Doppelbindungen:

- Succinat-Dehydrogenase (FAD) im TCC → Fumarat-Synthese
- Azyl-CoA-Dehydrogenase (FAD) bei der β-Oxidation der Fettsäuren

Oxidation von Aldehyden

- Xanthin-Oxidase (FAD) Abbaureaktion der Purine → Harnsäuresynthese

Transhydrogenierungen

- Dihydrolipoat-Dehydrogenase im Komplex der Pyruvat- und α-Ketoglutarat-Dehydrogenase

Pathologie

Vitamin B2-Hypovitaminose

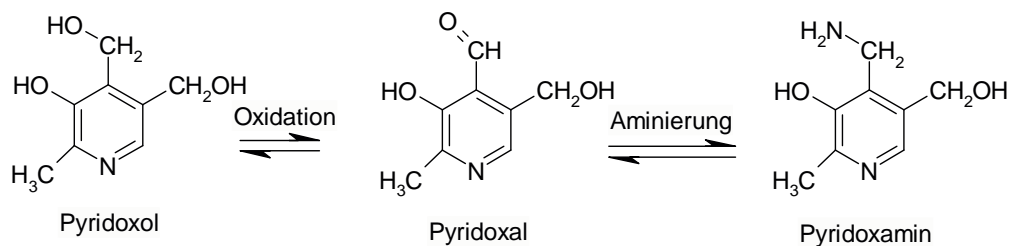
Bei Vitamin B2-Mangel werden oft Haut und Schleimhautschäden wie Dermatitis, Keratitis, ferner Glossitis (Landkartenzunge) und Mundwinkelrhagaden, Augenschäden mit Linsentrübung und erhöhter Vaskularisierung der Kornea, Skelettanomalien beim Feten sowie neurovegetative und urogenitale Störungen beobachtet.

Pharma-Tip

Vitamin B₆ - Pyridoxin

Die Pyridoxine bilden eine Gruppe leicht ineinander umwandelbarer Pyridinderivate. Die natürlichen Derivate des Vitamin B₆ (Pyridoxins) sind sein Aldehyd (Pyridoxal) und das Amin Pyridoxamin.

Abbildung 4: Vitamin B₆ und Derivate



Täglicher Bedarf

Der tägliche Bedarf an Vitamin B₆ liegt bei 2 mg und kann aus Reis, Mais, grünem Gemüse, Eigelb, Hefe, und Leber gedeckt werden. Schwanger haben einen doppelt so hohen Bedarf (empfohlen 3x40 mg Vitamin B₆).

Metabolismus

Resorption

Die Pyridoxin-Vitamine werden gut aus dem Darm resorbiert. Im tierischen Organismus erfolgt eine Phosphorylierung durch eine ATP-abhängige Pyridoxalkinase.

Transport, Speicherung

Exkretion

Der Hauptmetabolit der des Vitamin B₆ ist 4-Pyridoxinsäure die renal eliminiert wird. Die Bildung der biologisch inaktiven Pyridoxinsäure erfolgt durch die Aldehydoxidase in der Leber.

Biochemische Bedeutung

Pyridoxal ist als Phosphat (PALP) das typische Koenzym des Aminosäurestoffwechsels.

Seine Funktion beruht auf der Ausbildung eines Aldimins zwischen der Aminogruppe der Aminosäure und der Aldehydgruppe am eigenem Pyridinring. Die elektronenziehende Wirkung des Pyridinringes (I-Effekt) führt zu einer Destabilisierung am α -Kohlenstoffatom der Aminosäure.

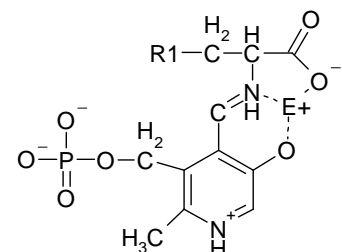


Abbildung 5: PALP-Intermediate

Hierdurch werden verschiedenen Reaktionsabläufe ermöglicht:

- Transaminierungen
 - AS-Transaminasen; ASAT, ALAT
- α - β -Eliminierungen
 - AS-Dehydratase; Serin \rightarrow Pyruvat
- Aldolspaltungen
 - AS-Aldolasen; Threonin \rightarrow Glycin und Azetaldehyd
- Dekarboxylierungen
 - AS-Dekarboxylase; **Glutamatdekarboxylase** (Glutamat \rightarrow GABA), **Histaminase** (Histidin \rightarrow Histamin), Tryptophan \rightarrow Tryptamin (Serotoninvorstufe)

Bei zahlreichen weiteren Enzymen fungiert PALP als Koenzym

- Transphosphorylase in Glykogenstoffwechsel (**Glykogenphosphorylase**)
- δ -Aminolävulinat-Synthetase: Schrittmacherenzym des Porphyrinstoffwechsel
- Sphingosin-Synthetase
- Sulfatasen
- Tryptophanabbau

Pathologie

Vitamin B6-Hypovitaminose

Werden bei einer ausgewogenen Ernährung kaum auftreten. Wahrscheinlicher wird ein Vitamin-B₆-Mangel bei der Tuberkulose-Langzeittherapie mit Isonicotinsäurehydrazid (IHN) einem B6 Antagonisten. Die Symptome der Vitamin-B6-Hypovitaminose ähneln denen der Pellagra. Infolge der gestörten Häminsynthese entwickelt sich eine normo- bis hypochrome Anämie.

Bei Kindern werden neurologische Störungen und epileptiforme Krämpfe (GABA-Mangel; Hemmung der GABA-Synthese aus Glutamat) beobachtet.

Der Mangel an δ -Aminolävulinat bedingt beim Erwachsenen Anämie Muskeldystrophie, Neuritis und Dermatosen. Das häufig beobachtete Schwangerschaftserbrechen könne ebenso durch einen Vitamin B₆-Mangel begründet sein, zumindest lässt es sich durch Vitamin B₆-Gaben lindern.

Pharma-Tip

Vitamin B₁₂ – Kobalamin

Vitamin B₁₂ wird einer Gruppe corrinhaltiger Verbindungen, den Kobalaminen zugerechnet. Vitamin B₁₂ (Kobalamin) wird aus einem Corrinringsystem mit vier reduzierten Pyrrol-Ringen aufgebaut, in das ein zentrales Kobaltatom integriert ist. Die Kobalamine unterscheiden sich durch verschiedene Substituenten am kovalent gebundenen Kobalt-Zentralatom:

- Cyanokobalamin (Vitamin B₁₂)
- Hydroxokobalamin (Vitamin B_{12a})
- Aquokobalamin (Vitamin B_{12b}).

Täglicher Bedarf

Der tägliche Bedarf an Vitamin B₁₂ liegt bei 3µg. Vitamin B₁₂ wird ausschließlich von Mikroorganismen synthetisiert, zu denen auch einige Darmbakterien gehören. Es wird in nahezu allen tierischen Geweben insbesondere der Leber gefunden. In pflanzlichen Nahrungsmitteln wird es nicht gebildet. Das birgt bei veganer Ernährung die Gefahr einer Hypovitaminose.

Metabolismus

Resorption

Der Mensch nimmt täglich ca. 1-5 µg Vitamin B₁₂ mit der Nahrung auf, die im Normalfall vollständig resorbiert werden können. Die Resorption von Vitamin B₁₂ erfordert die Anwesenheit eines spezifischen Glykoproteins „intrinsic factor“, das Vitamin B₁₂ bindet. Hierzu ist die proteolytische Freisetzung des Kobalamins aus seiner Proteinbindung notwendig. Nach der Freisetzung erfolgt die Bindung an den intrinsic factor.

Intrinsic factor (IF) Der intrinsic factor ist ein sialinsäurereiches proteasestabiles Protein, das von den Belegzellen des Magens gebildet wird und den extrinsic factor (Vitamin B₁₂) vor einem bakteriellen Abbau im Darm schützt. Des Weiteren erfordert die enterale Resorption des Vitamin B₁₂ die Bindung an den „intrinsic factor“ zu Bildung eines wasserlöslichen Komplexes, der rezeptorvermittelt endozytotisch von den Enterozyten des terminalen Ileum aufgenommen wird. Intrazellulär wird der Kobalamin-IF-Komplex aufgelöst und das Kobalamin an ein β-Globulin, **Transkobalamin II**, gebunden. Dieser Komplex verlässt die Mukosazelle an der basolateralen Membran in das Blut.

Transport

Kobalamine werden in Plasma an ein Transportprotein, das Transkobalamin II gebunden.

Speicherung

Etwa 1 mg Vitamin B₁₂ werden als Aquokobalamin unter Vermittlung von **Transkobalamin I** in der Leber gespeichert. Der körperliche Gesamtbestand liegt bei 2-5 mg. Diese Menge deckt den menschlichen Bedarf für annähernd 1-2 Jahre.

Exkretion

Kobalamine unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf über den bis zu 3 µg, v.a. als Aquo-Kobalamin ausgeschieden wird. Diese Menge wird im Regelfall vollständig im Ileum reabsorbiert.

Biochemische Bedeutung

Vitamin B₁₂ fungiert als Koenzym, teilweise unter Beteiligung von Folsäure, im Kohlenhydrat-, Lipid- und Nukleotid-Stoffwechsel. Es ist essentiell für eine ungestörte Erythropoese. In der Zelle wird es zum zu den Kobalamin-Koenzymen Methylkobalamin (im Zytosol) oder im Mitochondrium zu 5'-Desoxyadenosyl-Kobalamin umgewandelt. Beide Koenzyme sind an der Umlagerung von Alkylgruppen beteiligt.

Die einzigen bisher im Menschen bekannten Reaktionen an denen Vitamin B₁₂ beteiligt ist sind die

- Methylmalonyl-CoA-Mutase-Reaktion: dient der intramolekularen Umlagerung von Alkylresten und besitzt somit eine Bedeutung für den Abbau ungeradzahlicher Fett- und Aminosäuren.
- Methionin-Synthese: dient der Remethylierung von Methionin aus Homocystein und benötigt 5-Methyl-THF als Koenzym

5-Desoxyadenosylkobalamin, dient für einen intramolekularen Austausch von Wasserstoff gegen andere Substituenten. Wichtig ist es in dieser Form als Kofaktor der Umlagerungsreaktion beispielsweise der **d-Methylmalonyl-CoA-Mutase** beim **Abbau ungerader Kohlenstoffkörper** von Aminosäuren (Threonin, Valin, Methionin) und Fettsäuren (Propionyl-CoA).

Ist diese Reaktion infolge Kobalaminmangels nicht möglich, so wird Methylmalonyl-CoA zu Methylmalonsäure hydrolysiert und mit dem Urin ausgeschieden.

Die Bildung des Adenosylkobalamins erfolgt in den Mitochondrien. Hierzu wird das Zentralatom Co³⁺ NADH/H⁺ und FADH₂-abhängig zu Co¹⁺ reduziert. Der Adenosylrest wird von ATP geliefert.

Methylkobalamin als wichtiges Koenzym im **Methylgruppentransfer** für die Übertragung von C1-Körpern, bedeutungsvoll u.a. für die Cholinsynthese sowie zur Regeneration von Methionin aus Homocystein (Methioninsynthase) unter Beteiligung von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure bzw. zur Bildung der C1-Körper-THF. Die Methylierung des Kobalamins erfolgt in Zytosol

Darüber hinaus beteiligt sich Methylkobalamin in der Thymidinbiosynthese bei der Methylierung von Uridin zu Thymidin.

Pathologie

Bei Vitamin B₁₂ Mangel kommt es vor allem zu Störungen der Nucleinsäuresynthese und einer verminderten Phosphatidylcholinsynthese. Die häufigste Ursache für einen Vitamin B₁₂-Mangel ist eine Resorptionsstörung für Vitamin B₁₂ infolge des Fehlens von „intrinsic factor“. Aber auch bei veganer Ernährung unter Ablehnung der Aufnahmen von Eiern und Milch kann einen Vitamin B₁₂-Mangel verursachen

Die klassische Vitamin B₁₂-Mangelerkrankung ist die perniziöse Anämie, welche nach Erschöpfung der Leberreserven auftreten kann. Die perniziöse Anämie ist im Gegensatz zur Eisenmangelanämie eine makrozytäre (megaloblastäre) Anämieform mit Störung der Erythropoese, die mit Thrombo- und Leukopenie gekoppelt sein kann.

Seltener tritt eine funikuläre Spinalerkrankung auf, die sich in Hyperreflexie und Sensibilitätsstörungen manifestiert. Später folgen Ataxie und Paralysen.

Klinische Chemie

Nachweis des Kobalaminmangels

Auftreten von Methylmalonsäure im Urin als Indikator für einen Vitamin B₁₂ –Mangel.

Schilling-Test: Test auf einen Mangel an intrinsic factor durch Zufuhr von extrinsic factor.

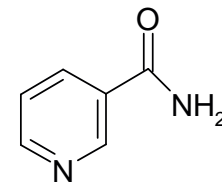
Pharma-Tip

Therapeutische Dosen von Cyanokobalamin werden in extremen Dosen (50-100 facher täglicher Bedarf) appliziert. Hierbei wird eine Aufnahme unter Umgehung des IF beobachtet werden, die auf einer Diffusion in die Mukosazellen basiert.

Nikotinsäure und Nikotinsäureamid - Vitamin PP

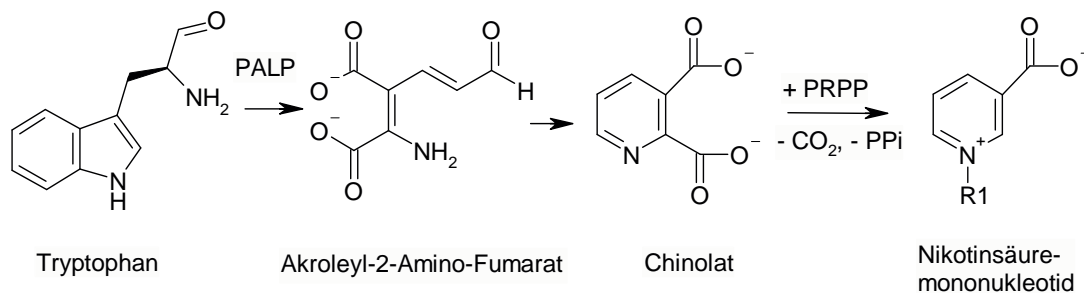
Nikotinsäure (Niazin) und -säureamid (Niazinamid) werden auch als Antipellagra-Vitamine¹ Vitamin PP (pellagra preventing factor) bezeichnet.

Der menschliche Körper ist in der Lage Nikotinsäure aus Tryptophan zu synthetisieren. Daher kann Niazin nicht zu den essentiellen Nahrungsbestandteilen gezählt werden.



Nikotinsäureamid

Abbildung 6: Biosynthese von Nikotinsäure-Mononukleotid



Täglicher Bedarf

Ein täglicher Bedarf an Niazin liegt etwa bei 15-25 mg und kann aus natürlichen Vorkommen v.a. in Getreide, Reis, Hefe sowie Leber gedeckt werden. Gerösteter Kaffee enthält beträchtliche Nikotinsäuremengen. Etwa 2/3 des Tagesbedarfs können aus dem Tryptophanstoffwechsel gedeckt werden, hierbei sind 60 mg Tryptophan 1 mg Nikotinamid äquivalent.

Metabolismus

Resorption

Leichte Resorption der wasserlöslichen Nikotinsäurederivat, bevorzugt von in Form des Nikotinamid im Darm. Das in der Nahrung vorhandene NAD wird zuvor zu Nikotinamid abgebaut. Geringe Mengen von NAD werden auch unverändert resorbiert.

Exkretion

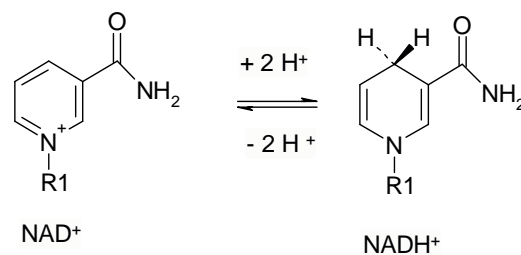
Niacin wird nach hepatischer Methylierung als 1-Methylnikotinsäureamid und N1-Methyl-6-pyridon-3-karboxiamid renal eliminiert.

Biochemische Bedeutung

Niazin ist Bestandteil NAD und NADP von dem wasserstoffübertragenden Koenzym sog. pyridinnukleotidabhängiger Dehydrogenasen. In der Regel sind diese Oxidoreduktase für NAD oder NADP spezifisch, wenige Ausnahmen wie die Glutamatdehydrogenase kommen jedoch vor. Die Kofaktoren dienen als dissoziablen Elektronenüberträger.

¹ (Warburg, v. Euler 1935/1936)

Abbildung 7: Redoxreaktion des NAD



Zyklo-ADP-Biosynthese hierbei fungiert NAD als Ausgangssubstrat der ADP-Ribosylzyklasen. Zyklo-ADP ist ein endogener Ligand des Ryanoidinrezeptors am sarkoplasmatischen Retikulum und induziert einen Kalziumefflux ins Zytosol.

ADP-Ribosylierung, verschiedener Funktionsproteine die dadurch in ihrer Aktivität modifiziert werden.

Choleratoxin: ADP-Ribosylierung einer stimulierenden G-Proteins mit der folge einer Daueraktivierung von Adenylatzyklasen in den Enterozyten → Wasser- und Elektrolytverluste durch heftige Choleradurchfälle.

Pertussistoxin: ADP-Ribosylierung einer inhibitorischen G-Proteins, Hemmung der Aktivierung von Adenylatzyklasen

Diphtherietoxin : ADP-Ribosylierung der eIF2, Hemmung der Proteinsynthese

Optischer Test nach Warburg

Pyridinnukleotide zeigen ein UV-Absorptionsmaximum bei 240 nm. In der reduzierten Form entsteht ein weiteres Absorptionsmaximum bei 340/366 nm.

Pathologie

Nikotinamid-Hypovitaminose

Isolierte Mangelzustände sind eher selten, häufiger werden meist gleichzeitig Vitamin B2-, B6- und Folsäure-Mangel beobachtet. Das typische Krankheitsbild ist die Pellagra mit Symptome an Haut, Verdauungstrakt und Nervensystem. Die Pellagra ist eine endemische Erkrankung in Ländern deren Hauptnahrungsbasis auf Mais und/oder Hirse basiert. Diese Getreide besitzen einen hohen Leuzin- und niedrigen Tryptophan-Gehalt der einen erhöhten Nicotinsäure-Bedarf bei verminderter endogener Nikotinsäureproduktion bewirkt. Im Mais sind zusätzlich echte Antivitamine enthalten. Klassische Symptome sind Dermatitis mit Hyperpigmentierung (Pellagrosis), Diarrhö und Demenz.

Pharma-Tip

Nicotinsäure und -säureamid werden zur Senkung der Plasmalipide in Dosen von 3-6g/d verwendet.

Folsäure

Die Folsäure, Pteroylglutaminsäure, wird dem Vitamin-B-Komplex zugeordnet und stellt einen essentiellen Nahrungsbestandteil dar. In der Pflanzenwelt kommt Folsäure als Konjugat mit mehreren Glutamylresten vor, die über die γ -Karbonylgruppe gebunden sind.

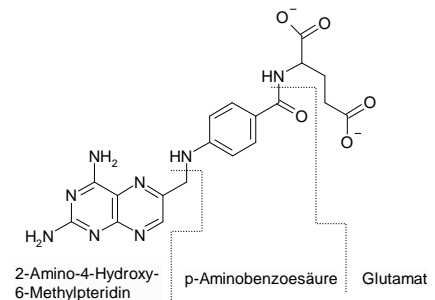


Abbildung 8: Folsäure

Täglicher Bedarf

Der menschliche Organismus ist auf die exogene Zufuhr von Folsäure angewiesen, da er nicht in der Lage ist den Pteridinring der Folsäure zu synthetisieren. Der tägliche Mindestbedarf liegt bei ca. 400 μg und kann aus dem Vorkommen in grünem Gemüse, Hefe und tierischen Innereien (Leber und Niere) gedeckt werden. Die Muttermilch enthält ausreichend Folsäure, deren Menge den Säuglingsbedarf deckt. Einen erheblichen Anteil zur Versorgung der menschlichen Organismus mit Folsäure trägt die Biosynthesetätigkeit der Darmbakterien bei. Diese sind in der Lage aus ATP, CoA, Glutamat und p-Aminobenzoensäure das Pteridin zu zyklisieren. Die Biosynthese der Folsäure kann durch Sulfonamide gehemmt werden, die auch als Antibiotika Anwendung finden.

Metabolismus

Resorption

Die Resorption der in der Nahrung enthaltenen Folsäurepolyglutamaten erfordert die intestinale Abspaltung der Polyglutamylreste. Das verantwortliche Enzym ist die mukosaständige Pteroyl- γ -Glutamyl-karboxypeptidase (Konjugase). Folsäure wird im Dünndarm bis zu 15 mg über ein spezifisches rezeptorgebundenes Transportsystem von den Enterozyten aufgenommen und zu THF reduziert sowie teilweise zu 5-Methyl-THF methyliert. Ein genetischer Ausfall des Transporters erfordert für eine ausreichende Versorgung die Erhöhung der Zufuhr von Folsäure um das 100fache.

Transport

Folsäure wird im Blut an Transportproteine gebunden zu den Zielzellen transportiert. Die Aufnahme in die Zielzellen erfolgt rezeptorvermittelt.

Speicherung

Der hauptsächlich in der Leber lokalisierte Gesamtkörperbestand an Folsäure beträgt bis zu 15 mg und deckt dem Bedarf bis zu 4 Monaten.

Exkretion

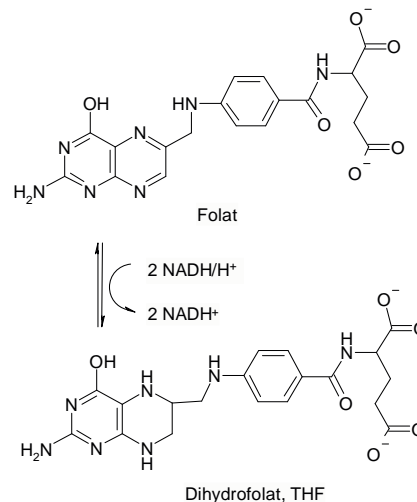
Folsäure unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Biochemische Bedeutung

Folsäureaktivierung

Folsäure fungiert als Einkohlenstoff-Einheiten Überträger bei Biosynthesen. Die biologisch aktive Wirkform der Folsäure bildet die **Tetrahydrofolsäure**, an deren C5- und C10-Atom Einkohlenstoff-Einheiten in verschiedenen Oxidationsstufen (z.B. Methyl-, Formyl-, Methenyl- und Formiatreste) gebunden und modifiziert werden können. Die Reduktion der Folsäure zur Tetrahydrofolsäure verläuft in einer zweistufigen, NADPH/H⁺-abhängigen Reduktions-Reaktion über **Dihydrofolat** unter Beteiligung der **Folat-** bzw. **Dihydrofolat-Reduktase**.

Abbildung 9: Dihydrofolatreduktase



C1-Transfer der Tetrahydrofolsäure

Lieferanten der C1-Körper sind die Aminosäuren Serin, Methionin und Histidin sowie in geringem Umfang eine ATP-abhängige Formiatanlagerung an THF. Folsäure stellt daher einen obligaten Faktor für die Biosynthese der Nucleinsäuren, die Blutbildung und als wasserstoffübertragendes Koenzym dar.

Tabelle 1: C₁-Gruppentransfer durch THF

Name	C1-Körper	Donator/Koenzym	Verwendung
Methyl-	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}_5$	Methylkobalamin	<ul style="list-style-type: none"> • Regeneration von Methionin, • Biosynthese von Cholin • Thymin
Methylen-	$\text{H}_2\text{C}-\text{N}_5$ N_{10}	Serin (Hydroxymethyl-Gruppe)	<ul style="list-style-type: none"> • Thymidinsynthese • Serinstoffwechsel
Methenyl-	$\text{HC}=\text{N}_5$ N_{10}	Wasserabspaltung aus Formyl-THF	<ul style="list-style-type: none"> • Histidinstoffwechsel
Formyl-	$\text{O}=\text{C}-\text{N}_{10}$ H	Ameisensäure	<ul style="list-style-type: none"> • Purinsynthese (C2, C8) • Desaminierung von Formimino-THF
Formimino-	$\text{HN}=\text{CH}-\text{N}_5(\text{N}_{10})$	Formiminoglutamat	<ul style="list-style-type: none"> • Histidinstoffwechsel

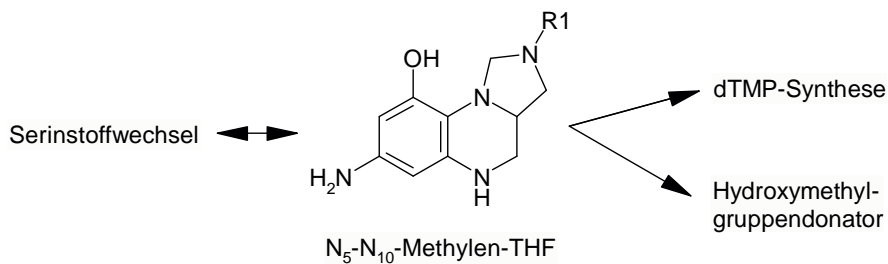
Die stickstoffgebundenen Kohlenstoffkörper unterliegen teilweise NADPH/H⁺ und FADH₂ abhängigen Redoxreaktionen und sind auf diese Weise interkonvertierbar.

Abbildung 10: Modifikation folatgebundener C₁-Körper



Serin dient als Hauptquelle der C₁-Körper, da es aus Kohlenhydraten ständig neu gebildet werden kann. Die Übertragung seiner Hydroxymethylgruppe auf N⁵,N¹⁰-Methylen-THF erfolgt in einer **PALP-abhängigen** Reaktion, die durch die **Serinhydroxymethyl-Transferase** katalysiert wird. Nach der Übertragung entsteht am N¹⁰ zunächst ein Glyzinyrest, der nachfolgend unter Ausbildung einer Methylenbrücke zwischen N⁵ und N¹⁰ zu N⁵, N¹⁰-Methylen-Tetrahydrofolat dehydratisiert.

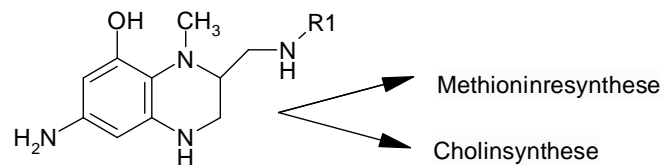
Abbildung 11: N₅-N₁₀-Methylen-THF



Eine Schlüsselrolle spielt das N₅-N₁₀-Methylen-THF in der **Thymidylatsynthese** (dTMP). Ausgangsprodukt für die dTMP-Bildung ist das dUMP das am C-5 des Pyrimidinringes methyliert wird. Hierbei dient die Methylengruppe des N₅,N₁₀-Methylen-THF als Methylgruppendonator. Die Methylengruppe wird unter Verbrauch des Wasserstoffs THF gleichzeitig zur Methylgruppe reduziert. Hierbei entsteht aus THF die Dihydrofolsäure.

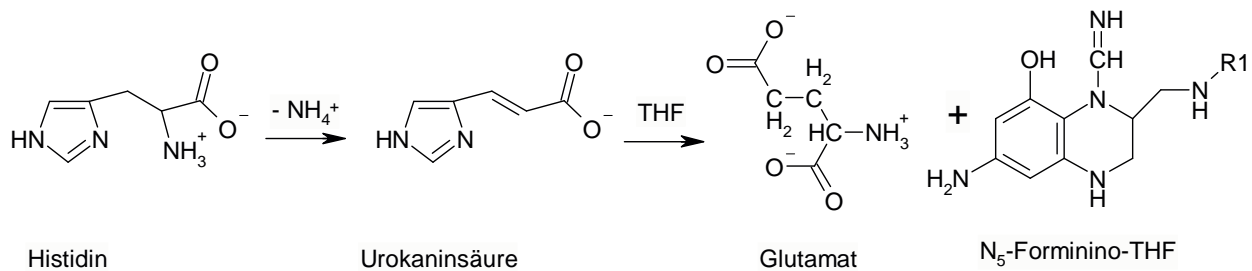
Methyl-Kobalamin liefert die Methylgruppe des N⁵-Methyl-THF, das vor allem für die Regeneration des **Homocysteins** zu Methionin und die Biosynthese des **Cholins** dient.

Abbildung 12: Methyl-THF

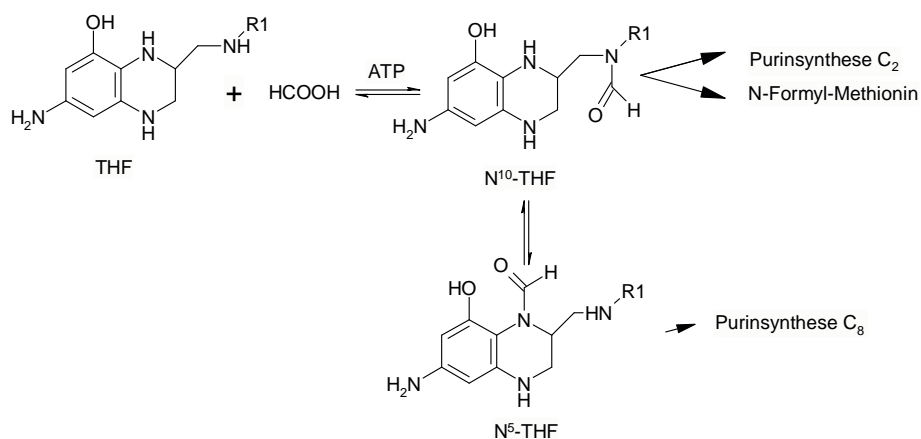


Forminino-Folsäure ist ein essentieller Bestandteil des Abbaus der heterozyklischen Aminosäure Histidin und übernimmt die **Formimino-Gruppe** (-CH=NH) des Formimino-Glutamats.

Abbildung 13: Formimino-THF



Formiat spielt für die Belegung der THF mit C1-Körpern eine untergeordnete Rolle, da die ATP-abhängige Synthese durch Reduktion von N⁵-,N¹⁰-Methylen-THF umgangen werden kann. Dieser reduktive Syntheseweg dient bevorzugt der Biosynthese des N⁵-Methyl-THF.



Pathologie

Folsäure-Hypovitaminose

Bei ungenügender Zufuhr, bei gestörter Resorption (Malabsorptionssyndrom) und erhöhtem Bedarf v.a. in der Schwangerschaft, Sprue und Alkoholabusus.

Vitamin-B12-Mangel kann zu folgenden Störungen führen

- Erythropoesestörungen (**megaloblastische Anämie**),
- Thrombozytopenie, Leukopenie
- Schäden an der Haut/Schleimhaut, in Form von Psoriasis und Gastritis
- sensormotorischer Polyneuropathie.

Klinische Chemie

Folsäuremangel-Nachweis

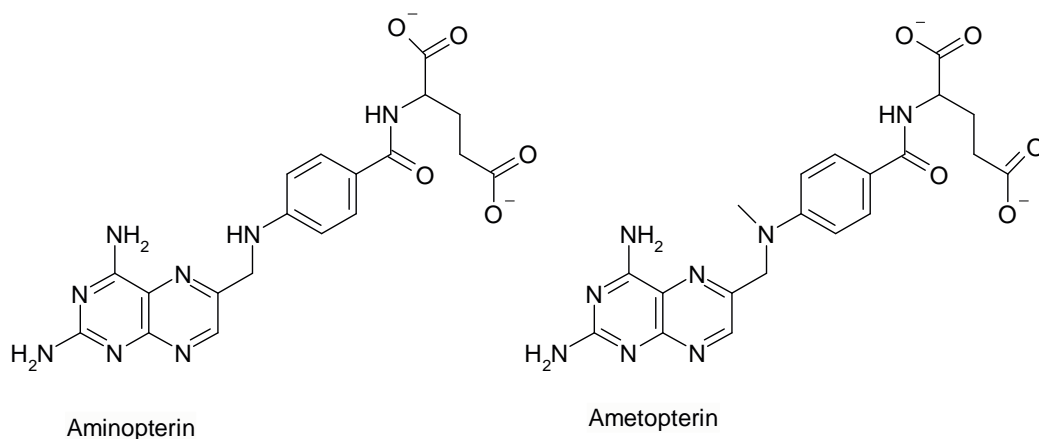
Histidinbelastungstest: Bei Folsäuremangel erscheint nach Gabe von Histidin die Formimino-Glutaminsäure im Urin, da der Histidinabbau gestört wird.

Mikrobiologische Testverfahren: Wachstumshemmung von Bakterien

Pharma-Tip

Folsäureantagonisten die Sulfonamide blockieren die bakterielle Folsäuresynthese. Dihydrofolatreduktase-Hemmer (Aminopterin und Amethopterin) wirken synergistisch, daher oft Kombipräparaten (Cotrim). Methotrexat als Zytostatikum.

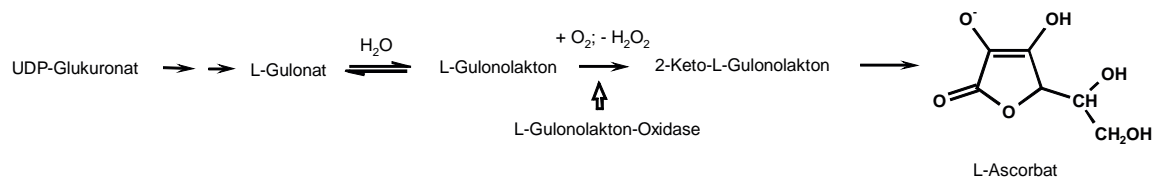
Abbildung 14: Folsäureantagonisten



Vitamin C-Ascorbinsäure

Antiskorbutisches Vitamin, ein Vitamin, das im menschlichen Körper nicht synthetisiert werden kann, da das benötigte Enzym L-Gulonolaktoneoxidase im menschlichen Körper nicht vorhanden ist. Daher sind bei mangelhafter alimentärer Zufuhr von Vitamin C Mangelerscheinungen möglich, die ein typisches Krankheitsbild der Skorbut prägen.

Biosynthese von Ascorbinsäure



Täglicher Bedarf

Der tägliche Bedarf an Vitamin C liegt etwa bei 75-100 mg. Wichtige Vitamin C Quellen sind frisches Obst und Frischgemüse (Paprika, Zitrusfrüchten, Petersilie, Scharbockskraut, Rosenkohl usw.). Der Gehalt an Vitamin C sinkt beim Kochen des Gemüses um bis zu 50 %.

Metabolismus

Resorption

Vitamin C wird als wasserlösliche Verbindung von der Mukosa über einen sekundär aktiven Kotransport mit Na⁺ leicht resorbiert. Infolge einer intrazellulären Akkumulation des Vitamin C kann es auf der basolateralen Seite über erleichterte Diffusion die Enterozyten verlassen. Dehydroascorbat wird über erleichterte Diffusion aufgenommen, ein Na⁺-abhängiges Transportsystem ist nicht nötig.

Transport

Der Transport erfolgt als Dehydro-Ascorbat im Blut, das am Zielort wieder zu Ascorbinsäure oxidiert wird.

Speicherung

Ascorbinsäure wird in hormonbildenden Organen wie der Nebennierenrinde, Leber sowie der Milch angereichert.

Exkretion

Die renale Exkretion erfolgt als unveränderte Ascorbinsäure bzw. dem Metaboliten Oxalat und Threonin. Ein weiterer Abbauweg verläuft zu L-Xylonsäure und L-Lyxonsäure. Die Ausscheidung von Oxalat insbesondere bei der Aufnahme von Megadosen birgt die Gefahr des Auftretens von Kalziumoxalatsteinen in der Niere.

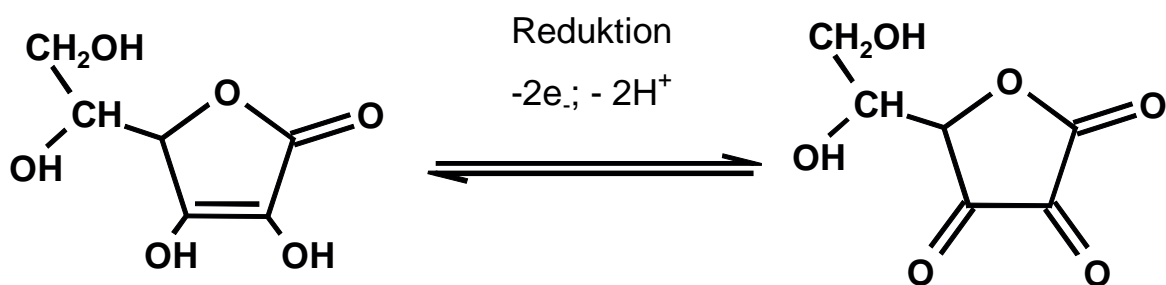
Biochemische Bedeutung

Ascorbinsäure stellt im Stoffwechsel einen biologisch wichtigen Redoxpartner dar. Es ist in dieser Funktion u.a. in den Abbau von Tyrosin zu Homogenisat eingebunden. Das Redoxsystem der Ascorbinsäure bietet die Möglichkeit der zweimaligen 1-e⁻ Übertragung, als Intermediat fungiert ein Ascorbylradikal. Dieser Mechanismus ist besonders bedeutungsvoll für die radikaleliminierenden Eigenschaften des Vitamin C. Insbesondere dient die Kooperation mit Vitamin E der Beseitigung von Lipidperoxid-Radikalen.

Vitamin C dient auch als Gefäßschuttfaktor (Endothelschutz für die Kapillarabdichtung).

Ascorbinsäure ist an einer Vielzahl von Hydroxylierungen als Reduktionspartner und Elektronendonator beteiligt.

Beispiele für Hydroxylierungen:



- Hydroxylierung von Dopamin, **Dopamin-β-Hydroxylase** (Cu²⁺-abhängig; Noradrenalin synthese)
- Hydroxylierung von Steroide → NNR-Hormonsynthese
- Hydroxylierung von Prolin und Lysin (Fe²⁺-abhängige Hydroxylase; Kollagensynthese)
- Hydroxylierung von L-Karnitin
- Hydroxylierung von Phenylalanin, **p-Hydroxyphenylpyruvat-Hydroxylase** (Phenylalaninabbau)
- Hydroxylierung von Tryptophan → 5-HT, Serotonin
- Hydroxylierung (O₂-abhängige) eines Transkriptionsfaktoren (HIF) der die Erythropoetinsynthese reguliert
- Reduktion von Fe³⁺ zu Fe²⁺ → Eisenresorption, Met-Hb zu Hb, Regeneration des katalytischen Zentrums von Hydroxylasen
- Bildung von THF

Pathologie

Vitamin-C-Hypovitaminose

Skorbut, auch als Scharbock bezeichnete Vitamin-C-Hypovitaminose die auf einer Mangelversorgung mit frischem Gemüse und Früchten beruht (alte Seefahrererkrankung). Bindegewebsschwäche mit Knochen- und Gelenksschäden Peridontschäden (Zahnausfall), Gefäßschäden die sich in petechiale Blutungen und Zahnfleischbluten äußern, treten in der Regel nach einer mehrmonatigen Latenzzeit auf.

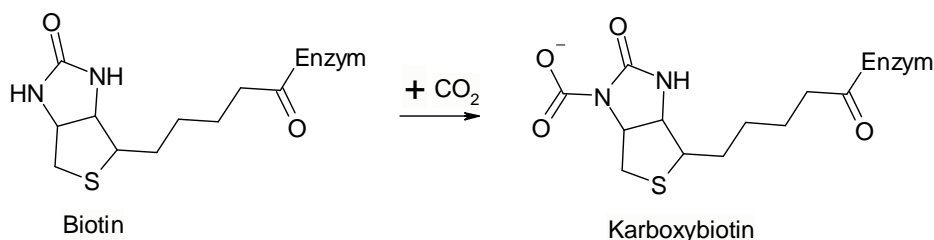
Pharma-Tip

Anwendung von Vitamin C zur Skorbutprophylaxe, in hohen Dosen 500-1000 mg supportive Infektbehandlung und Prophylaxe.

Vitamin H – Biotin

Biotin besitzt ein anneliertes Ringsystem aus einem Thiophanring und Harnstoff. Die aktive Form des Biotins wird durch eine Verknüpfung über die ϵ -Aminogruppe eines Lysylrestes des Enzymproteins gebildet. Die Fixierung des Kohlendioxids erfolgt über eine Iminogruppe als Karboxybiotin.

Abbildung 15: Biotin



Vorkommen

Biotinreich sind Leber, Nieren, Eigelb, Hefe. Darmbakterien bilden große Mengen Biotin.

Täglicher Bedarf

Der täglicher Bedarf an Biotin beträgt etwa 70 μg .

Metabolismus

Resorption

Biotin liegt in tierischen Produkten in einer unlöslichen gebundenen Form vor, muss daher freigesetzt werden. In pflanzlichen Produkten ist es in wasserlöslicher Form frei verfügbar. Die Resorption erfolgt durch einen spezifischen sekundär aktiven Transporter

Speicherung

Etwa 0,4 mg Biotin werden in der Leber und den Nieren gespeichert.

Exkretion

Biotin wird etwa hälftig in Faeces und Urin ausgeschieden.

Biochemische Bedeutung

Biotin ist ein prosthetischer Kofaktor karboxylierender Reaktionen, im menschlichen Metabolismus insbesondere für die vier wichtigsten Biotin-abhängigen Reaktionen:

- **Azetyl-CoA-Karboxylase:** Acetyl-CoA + CO₂ \Rightarrow Malonyl-CoA; dient der Bereitstellung des Ausgangssubstrates für die Fettsäuresynthese
- **Pyruvat-Karboxylase:** Pyruvat + CO₂ \Rightarrow Oxalazetat; Bildung von Oxalazetat, anaplerotische Reaktion zu Auffüllung der TCC und Ausgangspunkt zur Glukoneogenese
- **Propionyl-CoA-Karboxylase:** Propionyl-CoA + CO₂ \Rightarrow Methylmalonyl-CoA; Abbau ungerader Fettsäuren und verschiedener verzweigter Aminosäuren
- Methylcrotonyl-CoA-Karboxylase: β -Methylkrotonyl-CoA \Rightarrow β -Methylglutakonyl-CoA + CO₂.

Pathologie

Biotinmangel

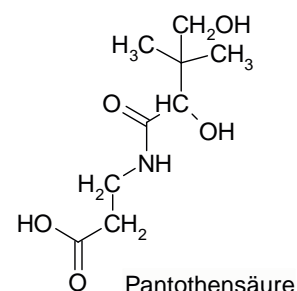
führt zu einer Hypovitaminose in Form von Müdigkeit, Inependenz Dermatitis, Seborrhö und EKG-Veränderungen.

Avidin aus den Eiklar des Hühnereis ist in der Lage Biotin spezifisch zu binden. Daher wird es in Zusammenhang mit einem ernährungsbedingten Biotinmangel gebracht. Dazu wäre allerdings die wochenlange Aufnahme von 10 ungekochten Hühnereiern pro Tag notwendig. Biotinmangel durch Antibiotikatherapie.

Pharma-Tip

Vitamin P – Pantothensäure

Pantothensäure ist ein Dipeptid aus β -Alanin und Panthoinsäure (2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutyrat). Pantothensäure dient des Biosynthese des Koenzym A, 4-Phospho-Phantothencystein (CoA-SH). Hierfür wird es mit phosphoryliert und über eine Säureamidbindung mit Cystein gekoppelt und an ADP gebunden.



Vorkommen

Pantothensäure kommt fast in allen vornatürlichen menschlichen Nahrungsmitteln besonders in Gemüse, Getreide, Hefe, Leber, Herz, Gelée royale vor.

Täglicher Bedarf

Der tägliche Bedarf beträgt ca. 10 mg kann ist gedeckt durch den Pantothengehalt der Nahrung.

Metabolismus

Resorption -Transport - Speicherung

Pantothensäure wird im Darm aus seiner Bindung im Koenzym A freigesetzt und resorbiert.

Exkretion

Die täglich mit dem Harn ausgeschiedene Menge beträgt 2-5 mg.

Biochemische Bedeutung

Pantothensäure bildet als Pantethin einem wichtigen Baustein des Koenzym-A und ist daher für die CoA- abhängige Stoffwechselreaktionen. Pantothensäure ist zudem als Bestandteil des Azyk-Karrierproteins ein obligater Bestandteil des Multienzymkomplexes der Fettsäuresynthese.

Die Thioesterbindung des Cysteinrestes mit den zu aktivierend Substraten lockert deren Bindungsverhältnisse am α - und β -Kohlenstoffatom. Über die Hydrolyse der Thioesterverbindung können 30-40 kJ/mol gewonnen werden, die der Größenordnung der ATP-Hydrolyse zu ADP entspricht. Koenzym A kann somit zur Aktivierung von Fettsäuren und andere Substrate genutzt werden.

Pathologie

Pantothensäuremangel, kann beim Menschen infolge einer Malabsorption induziert werden. Symptome wie Wachstumsretention, Stoffwechselstörungen der Haarbildung, burning feet syndrom.

Vitaminähnliche Stoffe***Inositol***

- Cholin
- Liponsäure
- Karnitin
- Flavonoide Vitamin P: Derivate Rutin, Quercetin, Hesperidin Beeinflussung der Kapillarpermeabilität, histaminantagonistische Wirkung