

Sten Calvelage, Kristin Hall und Tina Meinhardt

„Here a sharp, cold wind blows that must carry pestilence with it, especially in person worn out and fatigued with the hardships of the navigation. The first symptom is pain in the whole body that makes it sensitive to touch; purple spots begin to covert the body, especially from the waist down; then the gums become so swollen that the teeth cannot be brought together and they can only drink and finally, they die all of a sudden, while talking...()...No ordinary medicines gave any relief in this disease.“[1]

Vater Antonio de la Ascension während einer Erkundungsreise der kalifornischen Küste, 1602



Abbildung 1: James Lind bei der Bekämpfung von Skorbut an Bord der HMS Salisbury (1747)

Unentdeckte Welten, neue Handelsrouten, Schätze und Abenteuer, Ruhm und Glorie - das waren die Vorstellungen, mit denen viele Seefahrer im 17. und 18. Jahrhundert ihre Segel gen Meer setzten, wider aller Gefahren, die auf sie warten mochten. Doch so oft geschah es, dass ein Matrose seinen Weg nach Hause nicht mehr fand. Waren es die Kanonen der Widersacher oder die stürmische See selbst, viele Männer verloren ihr Leben auf den Ozeanen der Welt, nicht zuletzt jedoch auch durch Hunger und Krankheit. Vor allem lange Expeditionsfahrten forderten oftmals große Tribute von den Mannschaften der Schiffe. So reiste Vasco da Gama 1497 von Lissabon aus nach Indien und zurück, eine

Strecke, die ihn viele Wochen auf hoher See zubringen ließ. 55 Männer starben dabei aufgrund einer Krankheit, die „im Munde begann“[2]. Viele Seeleute im Zeitalter der Entdeckung und Kolonialisierung sahen sich dieser mysteriösen „Seuche“ hilflos ausgesetzt, da lange Zeit keine Ursache gefunden werden konnte. Skorbut (engl. Scurvy) ist der Name der Krankheit, bei der schmerzhafte Einblutungen unter der Haut kleine purpurne Punkte auf dem Körper hervorrufen, Gewebe sich verhärten und Beine und Arme steif werden lassen, das Zahnfleisch stark anschwillt und schließlich Zähne ausfallen. Oftmals starben die Betroffenen vollkommen erschöpft eines plötzlichen Todes. Wo die Ursachen dieser Krankheit über Jahrhunderte im Verborgenen lagen, ist der Grund der Erkrankung heutzutage fast jedem bekannt. Der schottische Schiffsarzt James Lind (1716-1794) war der erste, der durch kontrollierte Versuche einen Zusammenhang zwischen der Krankheit und dem Verzehr von Zitrusfrüchten als Therapiemaßnahme nachweisen konnte[3] (Abb. 1). Trotz alledem war es noch ein langer Weg, ehe die molekularen Grundlagen geklärt werden konnten und die Ursache der Krankheit gefunden wurde. Heute weiß man, dass sie durch den längeren Entzug eines bedeutenden Biomoleküls im Körper hervorgerufen wird, der Ascorbinsäure, die hauptsächlich als Vitamin C bekannt ist.

Was ist Vitamin C?

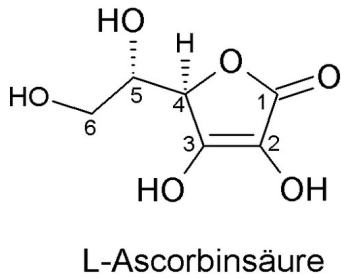


Abbildung 2: Struktur von L-Ascorbinsäure

Vitamin C bzw. Ascorbinsäure ist eine organische Säure, deren Grundstruktur von einem Lactonring gebildet wird, dessen Kohlenstoffatome an Position 2 und 3 jeweils eine Hydroxylgruppe tragen (Abb. 2). Durch Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen liegt zudem eine Endiol-Struktur vor, die maßgeblich die Eigenschaften der Säure als Reduktionsmittel bestimmt. Zudem sind Endiol-Struktur und 3-OH-Gruppe wesentlich für den sauren Charakter des Moleküls verantwortlich. Des Weiteren besitzt das Molekül sowohl primäre als auch sekundäre Alkoholgruppen an seinem aliphatischen Rest. Zusätzlich zeichnet sich Ascorbinsäure durch zwei Stereozentren am C4 und C5 aus, so

dass vier verschieden optisch aktive Formen der Säure existieren, von denen jedoch nur L-Ascorbinsäure, hauptsächlich im Stoffwechsel, verwertet wird. Ascorbinsäure wird zur Gruppe der Vitamine gezählt, da sie von Menschen sowie wenigen Tierarten wie anderen Primaten und Meerschweinchen nicht selbst synthetisiert werden kann und daher dem Körper über die Nahrung zugeführt werden muss. Grund dafür ist die Abwesenheit eines Enzyms (Gulonolacton-Oxidase), das durch substanzielle Mutation des Genoms nicht mehr von den betroffenen Lebewesen hergestellt werden kann.[4] Es katalysiert den finalen Syntheseschritt in der Herstellung von Ascorbinsäure in Vertebraten, Reptilien und fast allen Säugetieren. Ausgangsstoff für die Synthese ist die α -D-Glucose, die auch von Pflanzen, der Hauptquelle von Vitamin C, für den Aufbau der Säure verwendet wird.[5][6]

Wie wirkt Ascorbinsäure?

Die wohl wichtigste Funktion von Ascorbinsäure liegt in ihrer Wirkung als Reduktionsmittel und in der Neutralisation freier Radikale im Körper. Durch die Endiol-Struktur innerhalb des Lactonringes ist es der Ascorbinsäure möglich, Elektronen auf andere Moleküle zu übertragen, wobei sie selbst oxidiert wird. Wie in Abbildung 3 dargestellt, beruht die Neutralisation von Radikalen vor allem auf dem Prinzip, dass Vitamin C Elektronen sequentiell spendet, d.h. zunächst nur ein Elektron abgibt, wodurch ein radikalisches Intermediat, die so genannte Semidehydroascorbinsäure, entsteht. Dabei liegt ein ungepaartes Elektron an einem der Hydroxyl-Sauerstoffe des Lactonringes vor. Bedeutend

hierbei ist, dass das gebildete Ascorbyl-Radikal im Vergleich mit anderen freien Radikalen im Körper, wie Hyperoxid- oder Hydroxylradikale, deutlich stabiler und weniger reaktiv ist.[7] Durch Abgabe eines zweiten Elektrons wird die Säure schließlich in ihre oxidierte Form überführt, die dann als Dehydroascorbinsäure bezeichnet wird.

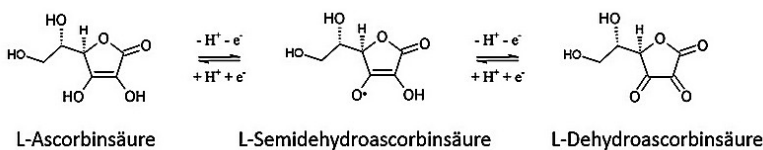


Abbildung 3: Radikalischer Mechanismus der Oxidation von Ascorbinsäure

Diese kann vom Körper durch verschiedene enzymatische Reaktionswege wieder in Ascorbinsäure umgewandelt werden, ein Teil jedoch wird abgebaut und geht dem Körper letztendlich verloren. Aufgrund dessen ist die stetige Aufnahme von Vitamin C essentiell.

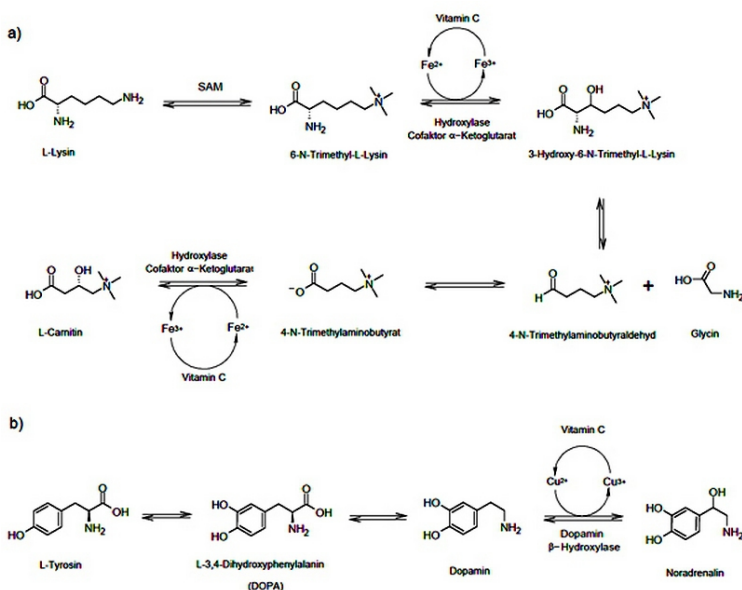
Wo wirkt Vitamin C im Metabolismus des Körpers?

Skorbut zeigt z. T. dramatischen Auswirkungen für den menschlichen Körper bei Vitamin C-Mangel. Zurück bleibt die Frage, wie dieses Biomolekül einen solchen Einfluss auf den Metabolismus des Körpers haben kann.

Vitamin C spielt als Cofaktor eine wichtige Rolle in der Synthese von Collagen, einem vor

allem für Bindegewebe wichtigen Bestandteil der extrazellulären Matrix. In Abwesenheit von Vitamin C können die Aminosäuren Prolin und Lysin des Procollagens nicht in ihre hydroxylierte Form überführt werden, da die entsprechenden Enzyme Prolyl-4-Hydroxylase[8] und Lysyl-Hydroxylase durch Ascorbinsäure regeneriert werden. Aufgrund der essentiellen Hydroxylierungsreaktion für die Stabilisierung der einzelnen Procollagen-Peptide äußert sich ein Mangel von Vitamin C oftmals in abnormalen Blutungen in und aus verschiedenen Geweben, da Collagen ebenfalls einen wichtigen Bestandteil der Blutkapillaren darstellt und deren Stabilität beeinflusst.

Doch nicht nur in der Synthese von Collagen zeigt sich das Potential von Ascorbinsäure. Sie ist ebenso wichtig, um Enzyme in ihrer aktiven Form zu halten, ohne direkt an der eigentlichen Reaktion beteiligt zu sein. Während der Synthese von Carnitin aus L-Lysin und L-Methionin spielt Ascorbinsäure eine wichtige Rolle. Carnitin ist ein wichtiger Bestandteil des Fettstoffwechsels. Acyl-Carnitin entsteht aus Carnitin, das wiederum Fettsäuren durch die mitochondriale Membran schleust, wo diese oxidiert und weiter abgebaut werden. Bei der Synthese von Carnitin gibt es zwei Hydroxylierungsschritte, um zum vollständigen Carnitin zu gelangen. In diesen beiden Schritten werden Fe^{2+} -haltige Dioxygenasen und α Ketoglutarat als Cofaktor benötigt. Da bei der Reaktion der Dioxygenasen das Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert wird, wird ein Reduktionsmittel benötigt: Vitamin C. Ist Ascorbinsäure nicht vorhanden, kann kein Carnitin hergestellt werden, der Transport von Fettsäuren in das Mitochondrium wird nicht mehr gewährleistet, und es kommt somit schneller zu Ermüdung und Erschöpfung[6] (Abb. 4).



Die Funktionen von Vitamin C werden hauptsächlich mit dessen Rolle im Immunsystem assoziiert. Auf Phagozyten und Neutrophile, welche wichtige Bestandteile des Immunsystems sind, wirkt es aktivierend und stärkt diese somit gegen Eindringlinge von außen.[9] Es wird vermutet, dass Vitamin C die oxidativen Spezies abfängt, die bei der Reaktion von Komponenten des Immunsystems und durch infizierende Mikroorganismen entstehen. Auf diese Weise lässt sich die inflammatorische Wirkung der oxidativen Spezies reduzieren.[10]

Vitamin C wird ebenso für die Herstellung von Hormonen und Neurotransmittern benötigt. Ein Beispiel hierfür ist Noradrenalin. Es führt als Hormon zur Blutdrucksteigerung durch Engstellung von Gefäßen, als Neurotransmitter leitet

Abbildung 4: Synthesewege von Carnitin (a) und Noradrenalin (b); SAM steht für S-Adenosylmethionin. An beiden Reaktionen ist Vitamin C beteiligt.

es Signale oder Reize in den Nerven weiter. Aus Tyrosin entsteht in mehreren Reaktionsschritten Dopamin. Dieses wird durch die Dopamin- β -Hydroxylase zu Noradrenalin umgesetzt. Die Dopamin- β -Hydroxylase enthält Cu^{2+} -Ionen, die bei der Reaktion von Dopamin zu Noradrenalin einen Reduktanden benötigen. Die Umsetzung von Dopamin zu Noradrenalin findet im Nebennierenmark statt. In diesem Gewebsabschnitt liegt eine hohe Konzentration an Ascorbinsäure vor, was den Fakt stützt, das es der für die Reaktion wichtige Reduktand ist.[6]

Vitamin C in der Forschung


Seit der Zeit von James Lind wurde an Vitamin C und dessen Rolle im menschlichen Körper intensiv geforscht, doch selbst heute sind noch nicht alle Aspekte dieses Biomoleküls vollständig aufgeklärt. Immer wieder zeigen neue Erkenntnisse die weitreichende Funktion und den Nutzen von Vitamin C im ganzen Körper.

So untersuchten Hasselholz et al. den mütterlichen Vitamin C-Mangel bei schwangeren Meerschweinchen, eine Studie, die wichtige Hinweise für die Rolle von Vitamin C in der Schwangerschaft beinhaltet. Die Studie zeigt den Effekt von pränatalem Vitamin C-Mangel auf die postnatale Entwicklung des Hippocampus der Nachkommen, und ob dieser Effekt wieder aufgehoben werden kann bei Gabe von Vitamin C direkt nach der Geburt. Es wurde entdeckt, dass der pränatale Vitamin C - Mangel das Volumen des Hippocampus negativ beeinflusst. Das Volumen war 10 bis 15 % geringer als bei vergleichbaren gesunden Tieren. Dies konnte auch nicht bei sofortiger Gabe von Vitamin C nach der Geburt behoben werden. Hasselholz et al. zeigten weiterhin, dass postnataler Vitamin C-Mangel in Meerschweinchen eine Minderung der hippocampalen Gedächtnisfunktion bedingt und zu 30 % weniger Neuronen führt[11].

Im Gegensatz dazu gibt es die These, dass hochkonzentriertes Vitamin C positiv auf Entzündungen wirken soll. Dazu analysierten Mikirova et al. den Effekt der Therapie von intravenös gegebenem Vitamin C auf die Suppression der Entzündung bei Krebspatienten. In 75 % der Fälle reagierten die Patienten positiv auf die Behandlung; dies wurde überprüft mit Messungen des C-reaktiven Proteins (CRP). Wie gezeigt werden konnte, reduziert intravenös verabreichtes Vitamin C signifikant proinflammatorische Zytokine wie IL-1a, IL-2, IL-8 und TNF-a, Chemokine und CRP. Hohe Dosen von intravenöser Ascorbinsäure beeinflussen die Konzentration des C-reaktiven Proteins und von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Studie unterstützt die These, dass hochdosiertes Vitamin C bei Entzündungen helfen kann, dennoch muss noch weitere Forschung betrieben werden.[12]

Zusammenfassung

Vitamin C. Was heute in vielen Drogerien um die Ecke als Brausetablette schnell verfügbar ist, stellte die Royal Navy in Zeiten des Skorbut vor immense logistische Herausforderungen. Der Lactonring mit der funktionellen Endiol-Struktur schützt als Reduktionsmittel den Körper vor böswilligen Radikalen, hilft bei der Synthese von Collagen sowie zahlreicher anderer Metabolite wie Carnitin und Noradrenalin, und verbessert die Immunantwort unseres Körpers. Vor allem die vielfältigen Wirkungsstätten der Ascorbinsäure zeichnen es als wichtiges Biomolekül im Metabolismus aus, dessen Eigenschaften und mögliche Anwendungen vom Einfluss auf die fötale Entwicklung während der Schwangerschaft bis zur Behandlung von Entzündungen mit hochdosiertem Vitamin C weiterhin erforscht werden.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Biochemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald verfasst (s. Woche 23).</p> <p>Die Autoren, Sten Calvelage, Kristin Hall und Tina Meinhardt, sind Studierende im Masterstudiengang Biochemie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (E-Mail: stencalvelage@gmail.com, m.kristin.hall@googlemail.com und tina.meinhardt@gmx.net).</p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Sabine Müller (E-Mail: smueller@uni-greifswald.de).</p>	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Warum kann der menschliche Körper Vitamin C nicht selbst synthetisieren?</p>

Literatur:

[1] Wagner HR: Spanish Voyages to the North West Coast of America in the Sixteenth Century. San Francisco, California Historical Society, 1929.

[2] Alvaro Velho A, Ravenstein EG: Journal of t-he first voyage of Vasco da Gama 1497-1499. South Asia Books, Columbia, 1998.

[3] Lind J: A Treatise of t-he Scurvy. Edinburgh, Millar, 1753, p 223.

[4] Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K: Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L- ascorbic acid biosynthesis missing in man. J Biol Chem, 1994, 269: 13685–13688.

[5] Hancock R, Viola R: Ascorbic Acid biosynthesis in higher plants and microorganisms. Scottish Crop Research Institute, 2003, 135-213.

[6] England S, Seifert S: The Biochemical Functions of Ascorbic Acid. Ann. Rev. Nutr., 1986, 6: 365-406.

[7] Bielski BH, Richter HW, Chan PC: Some properties of the ascorbate free radical. Ann N Y Acad Sci, 1975, 258, 231-237.

[8] Berg RA, Prockop DJ: Affinity Column Purification of Procollagen Proline Hydroxylase from Chick Embryos and Further Characterization of the Enzyme. J. Biol. Chem., 1973, 248: 1175-1182.

[9] Kronhausen EP et al. Formula for Life, New York, William Morrow and Co., 1989.

[10] Hemila H: Vitamin C and the common cold. Br. J. Nutr., 1992, 61: 3-16.

[11] Tveden-Nyborg P, et al.: Maternal vitamin C deficiency during pregnancy persistently impairs hippocampal neurogenesis in offspring of guinea pigs. PloS one, 2012, 7: e48488.

[12] Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P: Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. Journal of translational medicine, 2012, 10: 189.