

KAROTİNLERİN VİTAMİN A'YA DÖNÜŞÜMLERİ VE VİTAMİN A METABOLİZMASI I. β -KAROTİNİN VİTAMİN A'YA DÖNÜŞÜM MEKANİZMASI (Derleme)

Ali Muhtar Tiftik *

Conversion of Carotenes into Vitamin A and Vitamin A metabolism
I. The Mechanism of Conversion of Beta-Carotene into Vitamin A: A Review

Summary : After vitamin A well recognized and relationships between carotenes and vitamin A were established, two theories have been put regarding the mechanism of conversion of β -carotene into vitamin A. The purpose of this review is to reflect some short knowledge arising from the results of these studies.

Özet : Vitamin A'nın keşfinden ve karotinlerle olan bağlantısının anlaşılmasından sonra bu konu üzerine sayısız araştırmalar yapılmış ve β -karotinin (BK) vitamin A'ya dönüşümünde ortaya iki teori konulmuştur. Bu derlemenin amacında konu ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalardan kısa bilgiler yansıtılmaktadır.

Giriş

Vitamin A noksanlıklarında ortaya çıkan gece körlüğünün MÖ 1500'lü yıllarda bilindiği, ancak yüzyıllar sonra Hipokrat tarafından sığır karaciğeri ile tedavi edildiği fakat sebebinin bilinmediği konusunda bilgiler mevcuttur.

Vitamin A (retinol) ilk kez 1900'lü yıllarda McCollum tarafından tanımlanmıştır. Ganguly ve Sastry (6)'nin bildirdiklerine göre, 1920'den sonra hayvanlarda iki farklı yapının vitamin A aktivitesi gösterdiği, bir tanesinin bitkilerde bulunan renkli hidrokarbon bileşiği ve diğerinin de karaciğerde yoğunlaşan renksiz bir madde olduğu ortaya atıldıktan sonra bu konu üzerine olan ilgiler artmıştır.

Moore'un 1930 yılında ratları havuç ekstraktları ile beslediğinde karaciğerlerinde fazla miktarlarda retinol toplandığını gözledikleri, aynı yıllarda Karrer ve arkadaşlarının da β -karotin (BK) ile retinol arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak BK'nin retinolün ön maddesi olduğunu ve karaciğerde retinole çevrildiğini açıkladıkları bildirilmiştir (6). Ancak bu dönemde BK'nin retinol'e dönüşümü hakkında ortaya iki teori atılmıştır;

1-Sentral bölünme

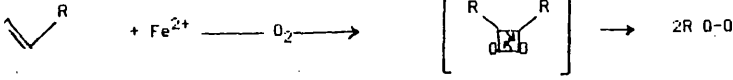
2-Periferik (asimetrik) bölünme

Karaciğerde dönüşüm olduğu kanısı hakim olduktan sonra bu konu üzerindeki çalışmalar in vivo ve in vitro olarak devam etmiş ve ortaya birbirleri ile çelişen çalışma sonuçlarının çıktığı bildirilmiştir (6). Bu dönemlerde karaciğerden izole edilen enzimlerin BK ile inkubasyonu çalışmalarında genellikle vitamin A elde edilememiş olması, karaciğer ekstraktlarında bu dönüşümün gösterilemeyeceği inancının 1946 yılında yapılan bir çalışmaya kadar devam etmesine yol açmıştır. 1946 yılında Sexton ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildiği bildirilen bu çalışmada Vitamin A'sız bırakılan ratlara periton içi olarak BK verilmesine rağmen ratlarda mortalitenin devam ettiği, bunun aksine çok az miktarlarda oral yolla BK verilen ratların hayatiyetlerini devam ettirmeleri neticesinde, BK'nin dönüşüm yerinin barsaklar olduğu ortaya konmuştur (6). Fakat günümüzde dönüşümün barsak harici dokularda da meydana geldiği (5,11,12,13,15) anlaşılmış ve Phillips (11) bundan dolayı enjekte BK'inde biyolojik olarak aktif olduğunu bildirmiştir.

1940'lı yıllarda invitro olarak barsak dokularının BK ile inkubasyonu neticesinde vitamin A elde edildiği bilinmesine karşın 1988 yılında Hansen ve Mart (8), yaptıkları çalışma neticesinde barsak hücre fraksiyonlarında BK'in retinole dönüşümünü göstermede başarısızlığa uğramışlardır.

β -karotin'in vitamin A'ya dönüşümü :

Ganguly ve Sastry (6)'ye göre ilk olarak Goodman ve Olson izole enzimlerle inkube edilen ^{14}C karotinin ^{14}C retinole dönüştüğünü göstermişler ve benzeri sonuçlar birçok çalışma neticesinde elde edilmiştir. Reaksiyonu katalize eden enzim ise 15-15' dioksijenaz olarak isimlendirilmiştir. Demirli bir enzim olan dioksijenaz sentral bağdan bölünmeyi katalize etmektedir ve reaksiyon aşağıdaki gibidir.



Bu bilgiler her ne kadar sentral bölünmeyi destekler gibi görünse de dönüşüm çalışmalarında apo-β-karotinin şekillenmiş olması ve bunlardan da vitamin A elde edilmesi periferik bölünmenin varlığını ortaya koymaktadır. Nitekim 1960'lı yıllarda bu konudaki çalışmaların iyice yoğunlaştığı, bu dönemdeki çalışmalardan bazılarının periferik bölünmeyi desteklerken bir kısmının da sentral bölünmeyi destekler mahiyette oldukları bildirilmiştir (6).

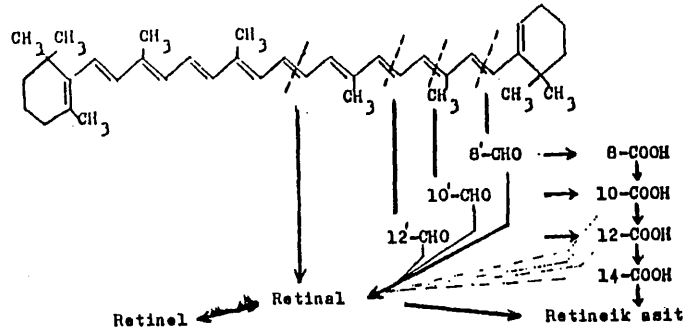
Alfa ve gama karotinin büyüme üzerindeki nisbi etkilerinin BK'in yarısı kadar olması sentral bölünmeyi desteklemektedir. Ancak, kristal vitamin A ise ağırlık bazında BK ile karşılaştırıldığında ondan iki kez daha fazla aktif olması ve BK'in % 50-60 vitamin A aktivitesinde bulunması da (5,6) periferik bölünmeyi desteklemektedir. Şayet β-karotin sentral olarak bölünmüş olsa idi ağırlık bazında yapılan denemelerde biyolojik olarak vitamin A ile eşit aktiviteye sahip olması gerekecekti.

Araştırmacılar (6), Glover'in 1960 yılında hazırladığı bir teoriye göre oksidatif bölünmenin, etilenik zincirin sonundaki çift bağdan başladığını ikişer karbon ünitesinin kaldırılarak (β-oksidasyon) devam ettiğini ve 15. C atomuna göre β pozisyonunda bulunan C₁₃'teki metil grubu tarafından bloke edildiğini bildirmektedirler.

Apo-β-karotinerle yapılan büyüme testlerinde 6', 8', 10' ve 12' apo-β-karotinin sırası ile % 38.5, % 31.3, % 75.9 ve % 44.2 oranında β-karotin aktivitesin sahip oldukları (14), 8' apo-β-karotinin de BK'in % 72'si kadar karaciğer vitamin A seviyesi sağladığı (6) bildirilmiştir.

Apo-β-karotiner üzerindeki çalışmaların ağırlık bazında yapılmış olmaları düşündürücüdür. Çünkü bunların zincir uzunlukları farklı olduğu halde (mol. ağırlıkları farklı) hepsi de 1 ünite vitamin A vermektedirler. Bundan dolayı da aktivitelerinin molar seviyede karşılaştırılmaları gerekmektedir. Şayet BK 15-15' çift bağdan okside edilmiş olsa, molar bazda bütün apo-β-karotinerler eşit olurken BK'in bunlara karşı iki kez fazla aktif olması, diğer bir yönden de bölünmenin asimetrik olması durumlarında da molar bazda BK ile

bütün apo-β-karotinerin eşit olması gerekecektir. Ganguly ve Sastry (6)'nin, 8', 10' ve 12' apo-β-karotinerin molar bazda nisbi biyolojik aktivitelerinin sırası ile % 72, 78 ve 72 olarak bulunduğunu bildirmiş olması periferik bölünmeyi destekler mahiyettedir. Nitekim 1977 yılında hazırlanan bir dönüşüm şemasında da (Şekil 1) görüldüğü gibi dioksijenaz enzimi BK'deki çift bağlardan bir tansini spesifik olmayan bir şekilde katalize etmekte, neticede ya retinal ya da apo-β-karotenal şekillenmekte ve reaksiyon bu şekilde devam etmektedir. Ancak klasik olarak 1 mol BK'den 2 mol vitamin A şekillendiği bilgisi günümüzde hala teorik bilgi olarak kullanılmaktadır (5,15).



Şekil-1 BK'nin vitamin A'ya dönüşüm şeması

Brubacher ve Weiser (2), yaptıkları araştırmada 1 mol BK'in 1 mol vitamin A'ya karşılık geldiğini bildirmişlerdir. Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda bu konu ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. Böyle bir çalışma (3), neticesinde karotinerin ve ksantofillerin periferik çift bağlardan bölünmesini katalizleyen ve β-carotene 11-12 dioxygenase : NADPH dependent carotene oxygenase olarak isimlendirilen yeni bir enzimin varlığı da ortaya çıkmıştır.

Gıdasal BK'in vitamin A'ya dönüşümünde enzimin spesifikliğinden daha çok olarak vücut vitamin düzeylerinin hem emilim ve hemde dönüşüm üzerine etkili olabileceği kanısındayız. Sindirilen miktarların ihtiyaçtan daha fazla olması halinde bir kısmının dışkı ile atıldığı (7,9), ruminantlarda BK ile retinolün bir kısmının rumende yıkıldığı ve geri kalanın da tam olarak emilemediği (10) bildirilmiştir. Rasyondaki BK kaynaklarının azaldığı kış dönemlerinde koyun dışkısının kilogramında 8.33 mg BK'ne rastlanılırken yaz dönemlerinde bu rakamın 49.76 mg'a ulaştığı tespit edilmiştir (7).

Brubacher ve Weiser (2), yüksek BK alımlarında

emilimin ve vitamin A'ya transformasyonun azalacağını, bu olayın vitamin A toksisitesinden korunmak için tabii bir regülasyon olduğunu bildirmişlerdir. Block ve Farmer (1) de, sığırlarda vitamin A ve BK seviyeleri arasında önemli negatif bir korelasyon bulunduğunu ve bu negatif ilişkiyi; Sürü vitamin A seviyelerinin yetersiz olması durumlarında alınan BK'in hızla vitamin A'ya dönüşmesi veya aşırı alımlar sonucunda BK'in vitamin A'ya dönüşümünün deprese olması şeklinde açıklamışlardır. Görüldüğü gibi vücut vitamin A düzeylerinin iyi olmasında alınan BK'in vitamin A'ya dönüşümü azalmaktadır. Gıdasal vitamin A'nın emilim ve kana transferinin plazma vitamin A seviyeleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmış (4) ve hipovitaminozisli kuzularda emilim oranı % 91 iken hipervitaminozislielerde bu oranı % 14 olarak bulunmuştur. Ancak plazma vitamin seviyeleri emilim süresi üzerine etkili olmamış, hem hipovitaminozis ve hemde hipervitaminozislielerde plazma pik süreleri etkilenmemiştir.

Sonuç olarak, rasyondaki BK ve vitamin A seviyeleri yükseldikçe emilimin azalması, plazma vitamin seviyelerinin emilimi doğrudan etkilemesi, toksisiteden korunmak için dönüşümün deprese edilmesi ve apo- β -karotinler ile BK'in benzer aktiviteye sahip olduklarına dair bilgilerin bulunmasından dolayı, dönüşümde mutlak olarak sentral veya periferik bölünmeden söz edilemeyeceği, kısaca 1 veya 2 mol vitamin A şekilleneceği hakkında kesin ifade kullanılmayacağı ortaya çıkmaktadır. Buna ilaveten barsak harici dokularda dönüşümün olması (5,11,12,13,15) ile periferik bölünmeyi katalizleyen yeni bir enzim varlığının da ortaya konması (3), yani hem sentral ve hemde periferik bölünmeleri katalizleyebilecek enzimlerin bulunmasından dolayı BK'in vitamin A'ya transformasyon şeklinin (sentral ya da periferik) organizmanın vitamin seviyeleri tarafından belirlenebileceği kanısındayız.

Kaynaklar

- 1-Block, E. and Farmer, B. (1987), The status of β -carotene and vitamin A in quebec dairy herds: Factors affecting their status in cows and their reproductive performance. *Can. J. Anim. Sci.*, 67, 775-788.
- 2-Brubacher, G.B. and Wiser, H. (1985), The vitamin A activity of β -carotene. *International J. Vit. Nutr. Res.*, 55, 5-15.
- 3-Dimitrowskii, A. A. (1987), Processes of conversion of β -carotene to vitamin A in the body and its regulation. *Soviet Agricultural Sciences*, 9, 33-38.
- 4-Donoghue, S., Donowick, W. J. and Kronfeld, D. S. (1983), Transfer of vitamin A from intestine to plasma in lambs fed low and high intakes of vitamin A. *J. Nutr.*, 113, 2197-2204.
- 5-Ersoy, E., Bayşu, N. (1987), Vitaminler "Biyokimya" A.Ü. Vet. Fak. Yay. A. Ü. Basımevi, Ankara.
- 6-Ganguly, J., Sastry, (1985), Mechanism of conversion of β -carotene into vitamin A-central cleavage versus random cleavage. *Wld. Rev. Nutr. Diet*, 45, 198-220.
- 7-Gherdan, A., Trif, a., Malaesteanu, S., Kalciov, P. (1984), Carotene and vitamin A in pregnant ewes. *Intstitul. Agronomic Timişoara, Med. Vet.* 19, 53-54.
- 8-Hansn, S. and Maret, V. (1988), Retinol is not formed in vitro by enzymatic central cleavage of β -carotene. *Biochemistry*, 27, 200-206.
- 9-Mandel, H. G., Cohn, V. H. (1985), Fat soluble vitamins. in "Th pharmacological Basis of the thrapeutics" 7th edition, Ed.by Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, Theodore, W. Rall, Ferid, Murad. Mac Millan Pub. Comp., New York.
- 10-Mitchel, G.E. (1967), Vitamin A nutrition of the ruminants. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 151-430-436.
- 11-Phillips, R. W. (1982), Fat soluble vitamins. in "Veterinary Pharmacology and Therapeutics" 5th edition, Ed.by N. H. Booth, L. E. McDonald, The Iowa State Univ., Press, Amess.
- 12-Schweigert, F. J., Wierich, M. Rambeck, W. A. and Zucker, H (1988), carotene cleavage activity in bovine ovarian follicles. *Theriogenology*, 30, 923-931.
- 13-Schweigert, F. J. and Zucker, H (1988), Concentrations of vitamin A, β -carotene and vitamin E in individual follicles of different quality. *J. Reprod. Fert.*, 82, 575-579.
- 14-Singh, H. nd Cama, H.R. (197), Enzymtic cleavage of carotenoids. *Biochim. Biophys. Acta*, 370, 49-61.
- 15-Yenson, M. (1984), Vitaminler ve fonksiyonları "insan Biyokimyası" Sermet Matbası, Kırklareli, 605-612.