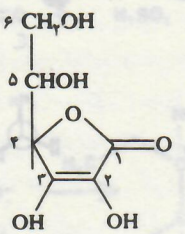
شیمی و بیوشیمی ویتامین C

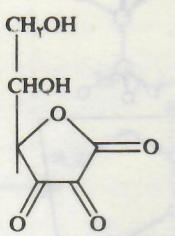
مایکل ب. دیویس
یان ج. س. فیدز
دیوید ا.پاترویج

ویتامین C ممکن است مولکولی ساده باشد ولی هنوز مطالب زیادی است که باید دربارهٔ آن بیاموزیم. این مقاله گزیده‌هایی از برخی مفاهیم مهم شیمی و بیوشیمی آن است.

معمولاً نام ویتامین C به L-آسکوربیک اسید و محصول اکسید شده آن دهیدروآسکوربیک اسید اطلاق می‌شود. این دوماده به سادگی در اثر یک واکنش اکسا-کاهشی برگشت‌پذیر به یکدیگر تبدیل می‌شوند.

ویتامین C برای سلامتی بشر ضروری است ولی نقش دقیق فیزیولوژیکی آن هنوز مشخص نشده است. این‌حقیقت که میوه‌های تازه ازبروز بیماری‌اسکوربوت[1] جلوگیری می کند صدها سال پیش مشخص شده است. درسال ۱۹۲۸ مادهٔ بلوری که «هگزورونیک اسید»[2] نامیده می‌شد از پوستهٔ غدهٔ فوق کلیوی گاو نر و عصارهٔ پرتقال تهیه شد. در سال ۱۹۳۳ مشخص گردید که این ماده L-آسکوربیک اسید، یا ویتامین C است.





درسالهای اخیر L-آسکوربیک اسید موضوع دعاوی بسیاری درپزشکی بوده که برخی ازآنها به‌مباحثهٔ بیشتری منجر شده است. برخی می گویندکه ویتامین C می‌تواند آثار سرماخوردگی‌معمولی را تسکین دهد یا از بروز آن جلوگیری کند، نیز می گویند که در درمان سرطان نقش دارد و در بهبودی زخمها و ترمیم بافتها دخالت می کند.

مطالب زیادی دربارهٔ شیمی پیچیدهٔ این مولکول بسیار ساده باید آموخته شود. این مقاله خلاصه‌ای از برخی مفاهیم مهم شیمی و بیوشیمی ویتامین C را بیان می‌دارد.

منابع ویتامین C

به‌خوبی‌مشهود است که میوه‌های تازه منبع ارزشمندی از ویتامین C است ولی L-آسکوربیک اسید در بیشترگیاهان یافت می‌شود. جدول ۱ مقدار آن را در برخی میوه‌ها و گیاهان نشان می‌دهد.

جدول ۱. مقدار ویتامین C در میوه‌ها و سبزیهای مختلف

میوه یا سبزی	L-آسکوربیک اسید، میلی گرم درصدگرم (وزن تازه)
فلفل سبز	۱۲۸
کلم سبز	۱۱۳
کلم بروکسل (کلم دکمه‌ای)	۱۰۹
گل‌کلم	۷۸
توت فرنگی	۵۹
پرتقال	۵۰
کلم	۴۷
گلابی، آلو، سیب، انگور، موز	۱۰

اقتباس از:

D.K. Salunkhe, S.K. Pao and G.G. Dull, *CRC Crit. Rev. Food Technol* (1973), 4,1.

آسکوربیک اسید به‌مقدار زیاد درصنایع غذایی و غالباً به عنوان مادهٔ آنتی‌اکسیدان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در برخی از

1. Scurvy 2. hexuronic acid

فرایندهای تولید مواد غذایی از جمله پختن نان نیز مصرف می‌شود.

وقتی ویتامین C به‌مواد غذایی اضافه شود یا به‌طور طبیعی در آن وجود داشته باشد در اثر مرور زمان از بین می‌رود. عوامل مختلفی دراین عمل دخالت دارد و با افزایش دما سرعت این‌عمل به مقدار قابل توجهی افزایش می‌یابد. پیش‌بینی تخمین سرعت تجزیه بسیار مشکل است ولی معمولترین مدلی که مورد استفاده قرار می‌گیرد آن است که پذیریم سرعت تجزیه از قانون سرعت واکنش مرتبهٔ اول پیروی می‌کند.

درعمل، کارهای مختلف از رنگ‌زدایی درحین پاستوری کردن گرفته تا پختن اثرعمده‌ای درمقدار ویتامین C ای دارد که درمواد غذایی باقی می‌ماند.

شیمی ویتامین C

L-آسکوربیک اسید به‌مقدار بسیار زیادی تهیه می‌شود و در حال حاضر ماده‌ای نسبتاً ارزان قیمت است. درحال حاضر از میوه‌ها و سبزیها تهیه نمی‌شود بلکه درصنعت به‌روش سنتزی از D-(+)-گلوکوز به‌دست می‌آید.

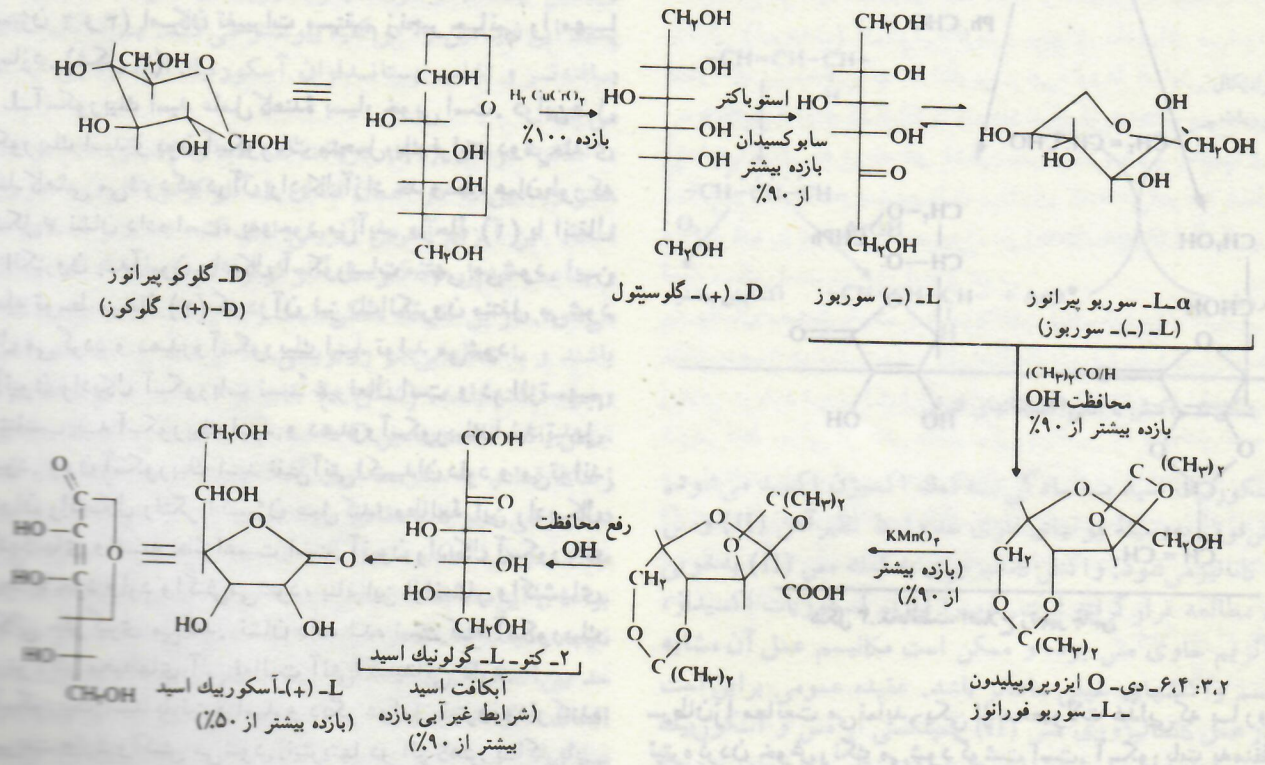
بین راه سنتزی که در صنعت استفاده می‌شود و راه بیوسنتزی مشابهت کمی وجود دارد ولی هردو راه از D-(+)-گلوکوزآغاز می‌شود و شامل اکسایش C-۶ به COOH— است با این تفاوت که این عمل در فرایند صنعتی دیرتر از بیوسنتز انجام می‌پذیرد. به‌علاوه هردوفرایند شامل تغییر یک D-قند به‌یک L-قند است و مرحلهٔ نهایی تشکیل ۲-کتو-L-گلوکونولاکتون است که به L-آسکوربیک اسید توتومری می‌شود. روش سنتزی تجارتی که درحال حاضر استفاده می‌شود در شکل ۱ نشان داده شده است. با این فرایند هرساله آسکوربیک اسید بیشتر وبیشتری تولید می‌شود که نرخ آن حدود ۱۰,۰۰۰ لیره بر تن است. تولید سالیانه ۱۰,۰۰۰ تن برای کارخانه‌های بزرگ غیرمعمول نیست.

بیشتر خواص غیرمعمول آسکوربیک اسید به‌خاطر آن است که این‌ترکیب یک اسید دی‌بازیک است و یک گروه ان-دیول درسیستم حلقهٔ لاکتونی دارد. به‌دلیل چنین ساختاری، مقادیر pK_a برای این ماده ۴٫۱۷ و ۱۱٫۵۷ است. هیدروژن مربوط به C_3-OH بیشترین قدرت اسیدی را داردکه درنتیجه آنیون حاصل با عدم استقرار بار درسیستم انونی پایدار می‌شود.

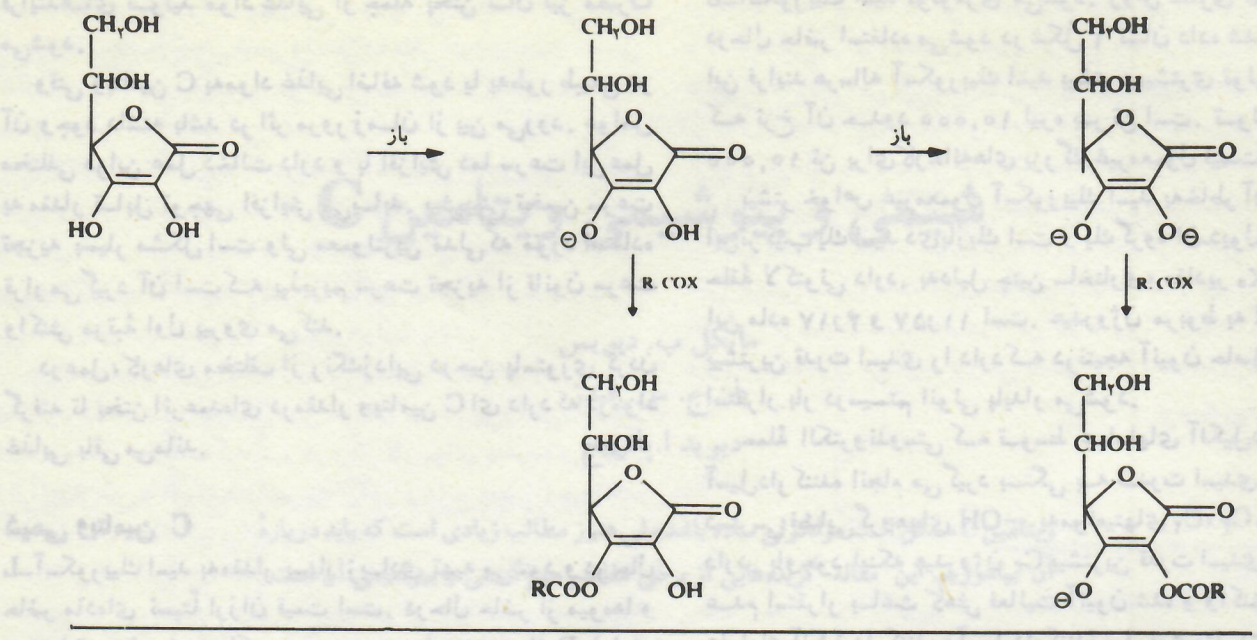
حملهٔ الکتروندوستی که توسط عاملهای آلکیل‌دارکننده و آسیل‌دارکننده انجام می‌گیرد بستگی به قدرت اسیدی و امکان دسترسی فضایی گروههای OH— به‌موقعیتهای C_2، C_3، C_5 و C_6 دارد. باوجود اینکه هیدروژن C_3 بیشترین قدرت اسیدی را دارد، عدم استقرار باعث کاهش فعالیت آنیون شده و واکنش فقط با عاملهای آلکیل‌دارکننده وآسیل‌دارکنندهٔ خیلی‌قوی‌مثل دی‌آزومتان و اسیدکلریدها امکانپذیراست. جداشدن پروتون دوم از C_2-OH تولید یک دی‌آنیون می‌کند که ترجیحاً با اکسیژن بیشتر فعال C_2 واکنش می‌دهد و در این صورت آلکیل‌دار شدن و آسیل‌دار شدن انتخابی با اکسیژن C_2 صورت می‌گیرد. (شکل ۲)

روشهای مشابهی‌برای سنتز استرهای معدنی‌مثل ۲-O-سولفات وجود دارد.

درصورتی‌که گروههای هیدروکسیل C_2 و C_3 حفظ شود عمل



شکل ۱. سنتز L-آسکوربیک اسید



شکل ۲. آسیل‌دار کردن انتخابی آنیونها

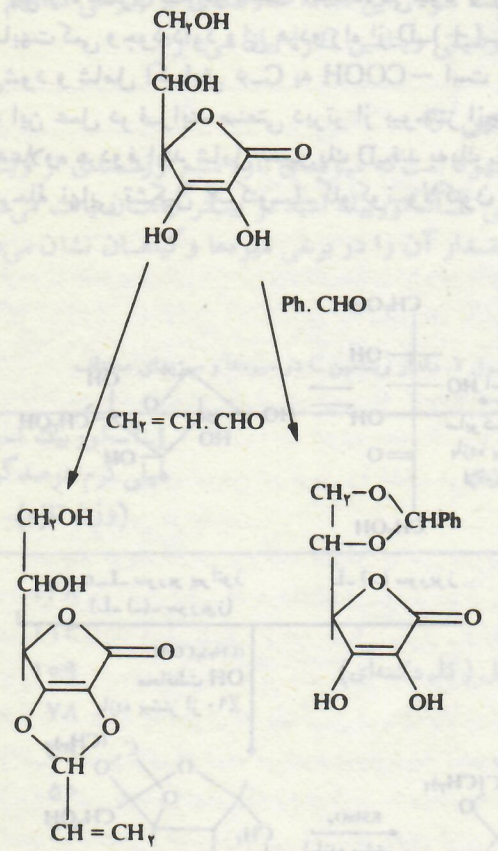
آلکیل‌دار شدن یا آسیل‌دار شدن روی گروه هیدروکسیل C_6 که از نظر فضایی دسترسی بیشتری نسبت به C_5 دارد انجام می‌پذیرد.

یکی دیگر از موارد جالب شیمی آسکوربیک اسید تشکیل کتال و استال است که ازآن برای محافظت گروهها، به‌هنگامی که تغییری درقسمت دیگر مولکول صورت می‌پذیرد، استفاده می‌شود. دراین عمل معمولاً مشتقات اکسیژنی ۵ و ۶ تولید می‌شود ولی تشکیل استالهای اکسیژنی ۲ و ۳ درشرایط معین (و درنتیجه محافظت از اکسیژن ۲ و ۳) امکان تغییرات مستقیم زنجیر جانبی را مهیا می‌سازد. (شکل ۳)

L-آسکوربیک اسید عامل کاهندهٔ بسیار خوبی است. دراین‌عمل آسکوربیک اسید و یون آسکوربات متحمل یك فرایند دومرحله‌ای اکسا-کاهشی می‌شود که درآن رادیکال‌آزاد حد وسط، همان‌طور که درشکل۴ نشان داده است، به‌وجود می‌آید. مرحلهٔ (۱) با انتقال یك الکترون به‌آنیون رادیکال آسکوربات منتهی می‌شود. این مرحله توسط مرحلهٔ (۲) که درآن نیز یك‌الکترون منتقل می‌شود دنبال می‌گردد و دهیدروآسکوربیك اسید تولید می‌شود.

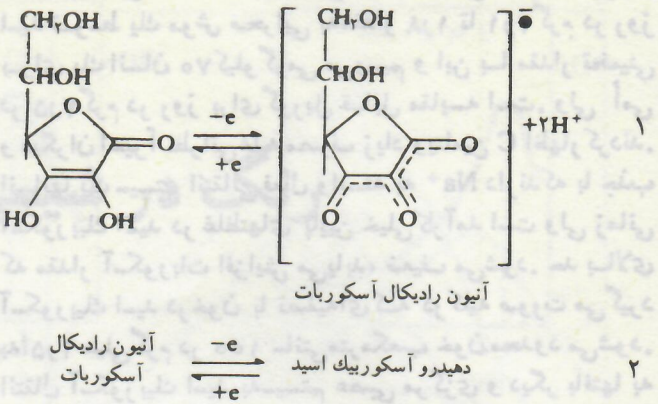
آنیون رادیکال آسکوربات نسبتاً غیرفعال است و در اثرتسهیم نامتناسب به آسکوربیك اسید و دهیدروآسکوربیك اسید تبدیل می‌شود. چون آسکوربیك اسید نقش‌آنتی‌اکسیدان دارد و می‌تواند به‌عنوان رادیکال رفتگر اکسیژن عمل کند؛ مطالعهٔ این رادیکال و رادیکالهای وابسته حائزاهمیت است. آنیون رادیکال آسکوربات ترجیحاً با خود وارد واکنش‌می‌شود، بنابراین ازانتشار واکنشهای رادیکالی جلوگیری می‌کند. نشان داده شده است که آسکوربیك اسید در اکثر محیطهای آلی فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارد.

آسکوربیك اسید با نیترو اسید و دیگر عوامل نیتروزودارکننده به‌سرعت وارد واکنش می‌شود. نیتریتها در اثرکاهش باکتریایی نیتراتها به‌وجود می‌آیند و به‌بیشترمواد غذایی‌نیز اضافه می‌شوند. بنابراین در این روش آسکوربیك اسید از تشکیل نیتروزآمینهای



شکل ۳. محافظت، اصلاح زنجیر جانبی

سرطان‌زا ممانعت می‌نماید. یکی از محصولات غذایی که با روش نیتره‌کردن خوش رنگ می‌شود گوشت است. آسکوربات به‌منظور تعیین اینکه آیا مقادیر ترکیبات نیتروزو مثل نیتروزوپیرولیدین تقلیل یافته است یا نه اضافه می‌گردد. افزایش هزار میلی‌گرم

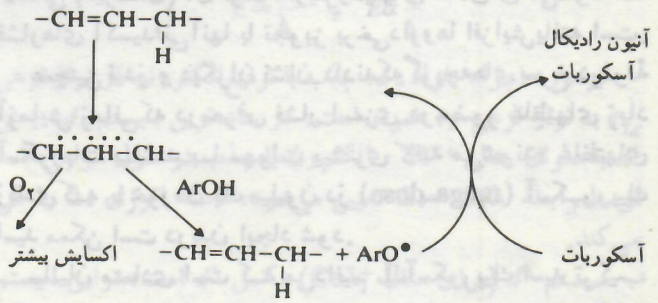


۱ ۲

شکل ۴. خواص کاهشی

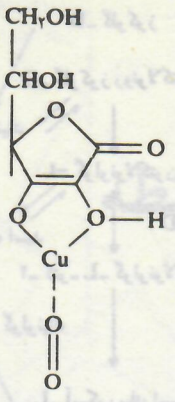
بازای هر کیلوگرم گوشت به‌مقدار قابل توجهی تشکیل نیتروزو-پیرولیدین را کاهش می‌دهد. واکنشهای فوق خیلی پیچیده‌اند ولی مشخص است که آسکوربیک اسید با انواع عوامل نیتروزدارکننده، به‌خصوص $H_2NO_2^+$ ، NO^+ ، N_2O_3 و NOX ، که همهٔ آنها ممکن است در واکنشهای شامل اسید نیترو وجود داشته باشند، واکنش می‌دهد.

به‌علاوه مشخص شده است که آنیون آسکوربات با آنتی-اکسیدانهای فنولی مثل α-توکوفرول مشترکاً عمل می‌نماید. آسکوربات باعث تبدیل رادیکال فنوکسی به‌فنول می‌شود، بنابراین سبب تولید مجدد رادیکال آنتی‌اکسیدان گشته و خواص ترکیباتی مثل فنولها را کاهش می‌دهد. (شکل ۵)



شکل ۵. واکنش با آنتی‌اکسیدانهای فنولی

آسکوربیک اسید به سادگی به‌کمک اکسیژن اکسید می‌شود. واکنش فوق به‌وسیلهٔ یونهای فلزی حد واسط نظیر آهن (II) ومس (II) کاتالیزمی‌شود. واکنش کاتالیزوری به کمک مس (II) به‌خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. زیرا آنزیم آسکوربات اکسیداز، یك آنزیم حاوی مس بوده و ممکن است مکانیسم عمل آن مشابه مکانیسم واکنشهای خیلی ساده‌تر باشد. عقیده عمومی براین است که در عمل کاتالیزوری مس (II) کمپلکسی از مس و آسکوربیک اسید به‌عنوان حد واسط دخالت دارد. (ساختار ۱)، دراین صورت ممکن است الکترونها از اکسیژن به‌آسکوربیک اسید ازطریق مس (II) انتقال یابد.



۱

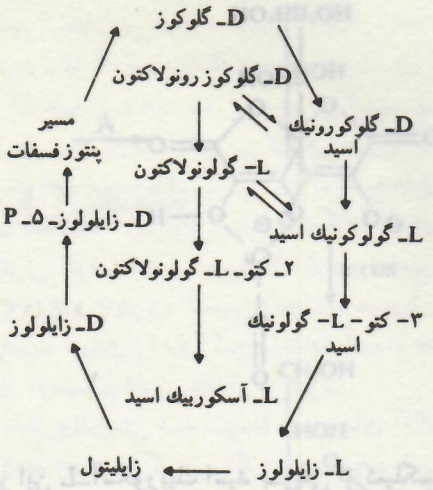
علاوه بر این L-آسکوربیک اسید برخی از کمپلکسهای یون فلزی را مستقیماً می‌کاهد و دربیشترموارد این اعمال نیز به‌وسیلهٔ کاتیونهای فلزات حد واسط دیگر کاتالیز می‌شود. کاربرد با ارزش جدید دیگر استفاده ازآسکوربیك اسید درنورکافت‌آب جهت تولید هیدروژن است. موفقیتهای محدودی با استفاده از محلولهای آبی حاوی $[PdH(PEt_3)]^+$ ، $[Ru(bipy)_3]^{2+}$ (bipy مخفف ۲ و ۲ بی‌پیریدیل) و L-آسکوربیك اسید به‌دست آمده است.

بیوشیمی ویتامین C

تمام حیوانات قادر به‌بیوسنتز ویتامین C نیستند. نشان داده شده است که جایگاه سنتزمحدود به کبد ویا کلیه‌است. عموماً بی‌مهرگان، حشرات و ماهیها، پرندگان پستاندار، بیشتر پستانداران (ازجمله انسان)، خوکچهٔ هندی و برخی پرندگان قادر به‌بیوسنتز این ویتامین نیستند. از طرف دیگر، دوزیستان، خزندگان و پرندگان پست این ویتامین را در کلیه بیوسنتز می‌کنند. پرندگان تکامل یافته‌تر و اغلب پستانداران آسکوربیك اسید را در کبد سنتز می‌کنند.

ساتو[1] درسال ۱۹۷۸ دریافت که مبنای ژنتیکی عدم توانایی سنتز ویتامین C در انسان فقدان L-گلوکونولاکتون دهیدروژناز است. این آنزیم آخرین آنزیمی است که در سنتز دخالت دارد و باعث تبدیل ۲-کتو-L-گلوکونولاکتون به آسکوربیك‌اسید می‌شود. دراین نقیصه ممکن است ژنهای ساختاری وجود نداشته باشند و یا خطاهایی در رونویسی یا ترجمهٔ پروتئینهای آنزیم وجود داشته باشد. (شکل ۶) بنابراین انسان را می‌توان موجود جهش یافتهٔ فاقد ویتامین C نامید، گرچه بعضی افراد بخصوص زنان قادر به سنتز مقداری آسکوربیك اسید هستند. از طرف دیگر برخی حیوانات مقادیر زیادی ویتامین C می‌سازند. به‌عنوان مثال بز تا حدود ۱۳ گرم در روز ویتامین C سنتز می‌کند. براساس این‌مشاهدات بعضی از دانشمندان ازجمله پاولینگ به‌این نتیجه رسیدندکه مقادیر درمانی زیاد ویتامین C ، بسیار بالاتر از حد بین‌المللی‌آن یعنی حدود ۵۰ یا ۷۵ میلی‌گرم در روز برای انسان حائز اهمیت است. فقط مقدار ۱۲ میلی‌گرم در روز برای پیشگیری از بیماری‌اسکوربوت لازم‌است. درسال ۱۹۷۵ ویلسون

1. Sato



شکل ۶. مسیر بیوسنتز آسکوربیک اسید در حیوانات

پیشنهاد کرد که مصرف ۲ گرم ویتامین C درهر ۶ ساعت باعث حفظ گردش متابولیکی طبیعی می‌شود و خوردن ۲ گرم در روز درمردان اثر پیشگیری درمقابل سرماخوردگی معمولی دارد. پاولینگ این عمل را با اندازه‌هایی که هریك تا ۱۰ گرم می‌رسید تجربه کرد. ولی آزمایشهای شیمیایی با چنین مقادیر زیاد بی‌نتیجه است.

ویلسون مدعی است که مقادیر زیاد ویتامین C در بیماران سرطانی سبب افزایش سرعت متوسط بهبودی به‌میزان چهار برابر می‌شود. پاولینگ اظهارنظر کرده است که اولین سد برای رشد تومور بدخیم مادهٔ پایه‌ای است بین سلولها که گرانروی بالایی دارد ومعمولاً ازتکثیرغیرعادی سلولها جلوگیری می‌کند. ویتامین C برای ثابت نگاهداشتن این سد ضروری است. این گرانروی به‌وسیلهٔ بسپارهای بلند زنجیری، هیالورونیك‌اسید و دیگر گلیکوز وآمینو گلیکانها تنظیم می‌شود اما ممکن است توسط عمل آنزیمهایی به‌نام هیالورونیدازها از بین برود. سلولهای عادی این آنزیم را تولید می‌کنند تا مادهٔ پایه نرم شود و سلولها به‌طور عادی تکثیر پیدا کنند. این عمل توسط بازدارندهٔ فیزیولوژیکی هیالورونیداز، (PHI*) کنترل می‌شود. پاولینگ معتقد است که سلولهای سرطانی به‌طور مداوم هیالورونیداز تولید می‌کنند و آسوربیك اسید به محصول PHI متصل می‌شود و نهایتاً از رشد تصاعدی تومورها جلوگیری می‌کند. بدن با دریافت آسکوربیك اسید کافی می‌تواند PHI کافی سنتز کند و رشد غده را متوقف سازد.

این توجیه ممکن است به ارتباط بین ویتامین C و اسکوروی نیز مربوط باشد؛ چون فرو ریختگی مادهٔ پایه باعث متلاشی شدن بافتها، ایجاد زخم و خونریزی می‌شود که در بیماری اسکوربوت مشاهده می‌گردد.

سودمندی حدود داروشناختی آسکوربیك اسید هنوز مورد بحث است. طرفداران معتقدند که میزان آسکوربات مصرفی به‌وسیلهٔ میمونهای وحشی به‌خوبی قابل‌مقایسه با آسکوربیك اسید سنتزی به‌وسیلهٔ گونه‌هایی که به‌آن احتیاج ندارند می‌باشد. پاولینگ خاطرنشان می‌کند که از برون‌یابی سرعت طبیعی سنتز آسکوربیك اسید توسط یك موش صحرایی به‌مقدار ۱ر۸ تا ۴ر۱ گرم در روز برای یك انسان ۷۰ کیلوگرمی می‌رسیم و این با مقدار تخمینی در ۴ر۵ گرم در روز برای گوریل قابل مقایسه است. ولی اُمی و دیگران اخیراً نظراتی علیه مصرف زیاد ویتامین C اظهار کردند. انسانها یك سیستم انتقالی فعال وابسته به Na^+ دارند که با جذب آسکوربیك اسید در غلظتهای پایین خیلی کارآمد است ولی زمانی که مقدار آسکوربات افزایش می‌یابد، ضعیف می‌شود. حد بالای آسکوربیك اسید درخون با تصفیه‌ای که در کلیه صورت می‌گیرد به ۱ر۵ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی‌مترمکعب خون محدود می‌شود. انتقال آسکوربیك اسید به‌سیستم عصبی مرکزی و دیگر بافتها به وسیلهٔ نوعی فرایند اشباع‌پذیری تسهیل می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که کنترل در تمام سطوح محدود به غلظتهای ماکسیمم آسکوربات در بافتها باشد. به‌علاوه برون‌یابی مستقیم ازحیوانات سنتزکننده آسکوربیك اسید به‌انسان باید ابتدا از لحاظ تفاوت در سوخت و ساز (متابولیسم) تصحیح شود. محاسبه‌ای که پس از تصحیح به‌عمل آمده نشان می‌دهد که مقادیرآسکوربیك اسید مورد نیاز روزانه، بین ۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم است.

مصرف بیش از حد ویتامین C زیان آور است. شواهدی وجود دارد مبنی براینکه وقتی گویچه‌های سرخ (اریتروسیتها) در معرض غلظتهای بالایی از ویتامین C قرار گیرند نسبت به‌خون کافتی یا همولیز (متلاشی شدن گویچه‌ها و آزاد شدن هموگلوبین به‌درون پلاسما) حساس می‌شوند.

منگل و گرین مشاهده کردند که مصرف ۵ گرم ویتامین C در روز باعث خون‌کافتی دربیمارانی می‌شود که عمل مکانیسم فشار اکسیدانی در آنها تضعیف شده است و همچنین موجب ازدیاد کافتگی (لیزشدن) آن‌گونه اریتروسیتهای عادی‌ای می‌شود که فشارهای اکسیدانی آنها با تجویز برخی‌داروها افزایش‌یافته است.

همچنین فیدز و دیگران نشان دادند که گویچه‌های سرخ درلولهٔ آزمایش زمانی که درمعرض فشار اسمزی درحضور غلظتهای زیاد آسکوربات باشند با سهولت بیشتری کافته می‌شوند؛ غلظتهای زیادی که با خوردن یك میلیون دز (mega_dose) آسکوربیك اسید ممکن است دربدن ایجاد شود.

سالیان متمادی است که می‌دانیم L-آسکوربیك اسید ترکیب حیاتی مهمی در سیستمهای زنده است، با وجود این، مطالب زیادی دربارهٔ این‌مولکول کوچك حقه‌باز باقی‌است که بایستی کشف شود. فقط جزئی از نقش متابولیکی ویتامین C مشخص شده است و مباحثات‌زیادی که پیرامون بسیاری ازکاربردهای‌فراوان پزشکی ویتامین C درجریان است نیاز به تحلیل و بررسی فراوان دارد. درسالیان آینده کشفیات مهیج بسیاری درمورد شیمی ویتامین C خواهیم داشت.

ترجمهٔ بهرام یغمایی

* PHI مخفف physiological hyaluronidas inhibitor است.

• the chemistry and biochemistry of vitamin C
Michael B. Davies, Ian J.S. Fiddes and David A. Partridge
Education in Chemistry. March 1986.