

Metabolismus vitaminu D

V. Kulda

Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty UK Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Ráček, DrSc.

Souhrn: Vitamin D je souhrnný název pro cholekalciferol (vitamin D_3) a ergokalciferol (vitamin D_2), což jsou prekurzory hormonů hrajících důležitou roli v regulaci metabolismu vápníku a fosfátů. V tomto přehledném článku je popsána tvorba vitaminu D_3 v kůži působením slunečního světla, transport vitaminu D a jeho metabolitů v krvi, tvorba aktivní hormonální formy – kalcitriolu (1,25-dihydroxyvitaminu D) hydroxylací v játrech a ledvinách a ukončení jeho účinku vznikem inaktivních metabolitů.

Klíčová slova: vitamin D – UVB – ergokalciferol – cholekalciferol – kalcitriol – vitamin D vázající protein

Vitamin D metabolism

Summary: Vitamin D is the collective name for cholecalciferol (vitamin D_3) and ergocalciferol (vitamin D_2), which are precursors of hormones with an important role in regulation of the metabolism of calcium and phosphates. This review article describes the production of vitamin D_3 in the skin by ultraviolet radiation from sunlight, transport of vitamin D and its metabolites in blood, formation of the active hormonal form – calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) by hydroxylation in the liver and kidney, and termination of the action by catabolism to inactive metabolites.

Key words: vitamin D – UVB – ergocalciferol – cholecalciferol – calcitriol – vitamin D binding protein

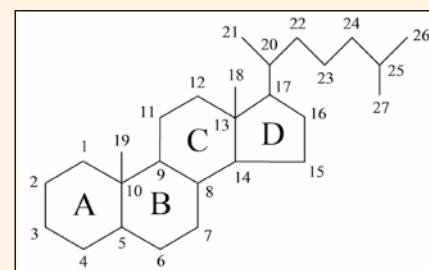
Vitamin D se historicky řadí do skupiny vitaminů rozpustných v tucích, ale už v 70. letech 20. století výzkum odhalil, že se vlastně jedná o velice důležitý a fylogeneticky velmi starý prekurzor hormonů, jejichž hlavní fyziologickou funkcí je regulace metabolismu vápníku a fosfátů [1,2]. Vitamin D patří chemicky mezi sekosteroidy, což jsou steroidy, u kterých je jeden z cyklů cyklopentanoperhydrofenantrenového skeletu neuzavřený, v případě vitaminu D je otevřený kruh „B“. Způsob označování cyklů a číslování atomů [3] je ukázán na základní struktuře cholestanu (obr. 1).

Rozlišují se 2 hlavní formy vitaminu D: **vitamin D_2 (ergokalciferol)** a **vitamin D_3 (cholekalciferol)**, lišící se v postranním řetězci, kde je u ergokalciferolu navíc jedna metylová skupina a dvojná vazba. Metabolismus obou látek je obdobný, proto termín „vitamin D“ bez bližší specifikace odkazuje na obě formy, ať už D_2 , nebo D_3 . Vitamin D je jednak přijímán potravou, ale za normálních okolností je jeho hlavním zdrojem endogenní produkce v kůži vystavené slunečnímu světlu [4]. Vitamin D_2 vzniká z ergosterolu, který

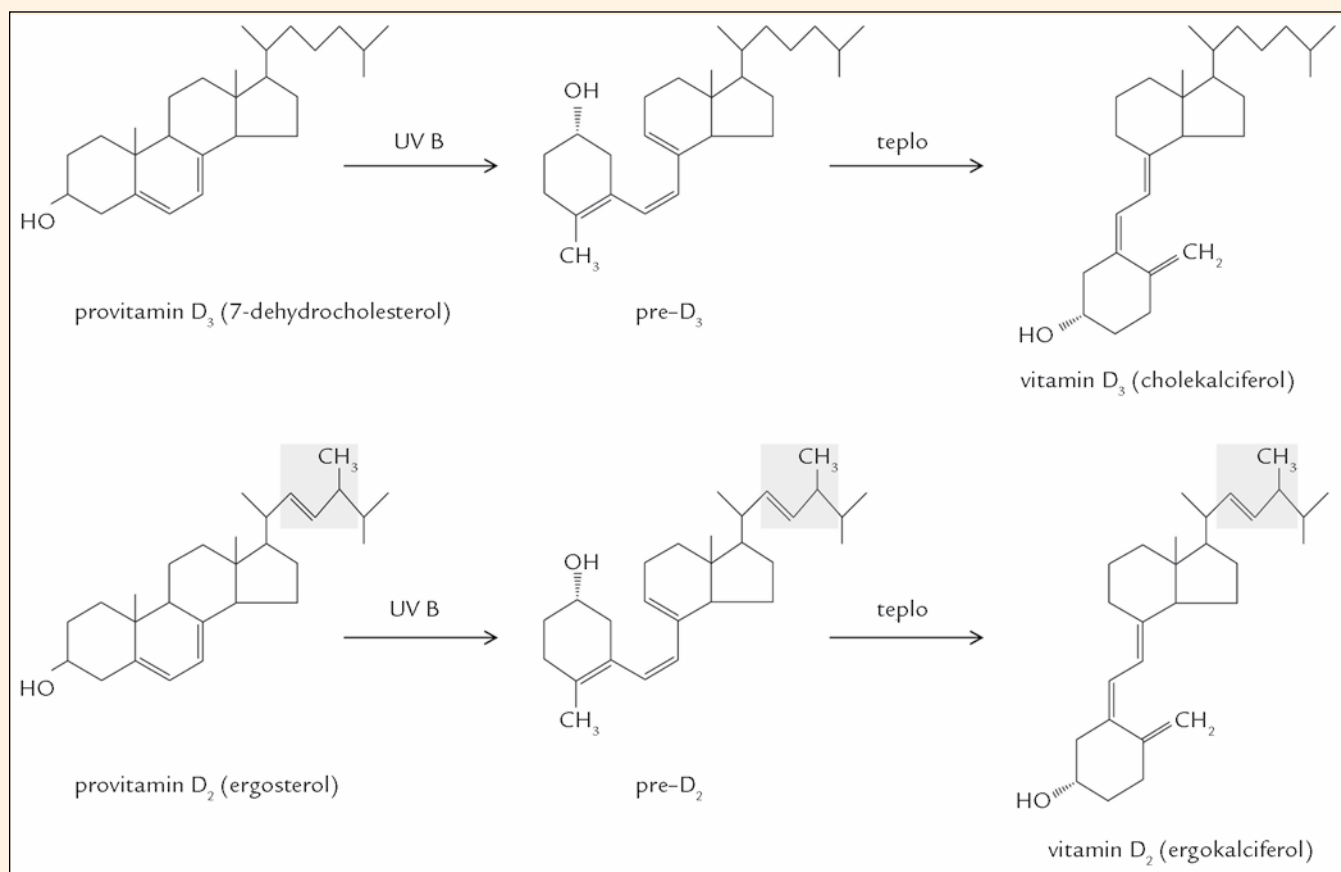
se vyskytuje jen u hub a rostlin. Vyšší organizmy produkují vitamin D_3 , pro jehož vznik je výchozím metabolitem **7-dehydrocholesterol (7-DHC)**, což je jeden z přirozených meziproduktů biosyntézy cholesterolu. 7-DHC se vyskytuje ve významném množství v kůži, přičemž asi 65 % kožního 7-DHC se nachází v epidermis, zbylých 35 % v dermis. Buněčná lokalizace je následující: většina 7-DHC je soustředěna v buněčných membránách (80 %), volně v cytosolu je jen asi 20 %. Hladinu 7-DHC udržuje enzym 7-DHC NADPH reductáza, enzym katalyzující přeměnu 7-DHC na cholesterol a naopak [5]. 7-DHC podléhá neenzymové fotolytické reakci, při které se štěpí kruh „B“ a vzniká previtamin D_3 , který se při tělesné teplotě relativně pomalu přeměňuje na vitamin D_3 (poločas izomerace je asi 2,5 hod). Pro tuto fotochemickou konverzi je účinná UVB složka záření (vlnové délky 280–320 nm). Účinnost syntézy vitaminu D v kůži vlivem slunečního záření nezávisí jen na době expozice, ale záleží i na zeměpisné šířce, ročním období, denní době, pigmentaci kůže, používání opalovacích krémů a povrchu těla krytém obleče-

ním [6–8]. Zajímavé je, že tvorba vitaminu D v kůži vykazuje jisté autoregulační prvky. Dále trvající expozice UVB záření vede k přeměně previtaminu D_3 na biologicky inaktivní izomery tachysterol a lumisterol, i vitamin D_3 se dále může měnit na různé inaktivní produkty (suprasterol I, suprasterol II, 5,6-trans vitamin D_3). To vysvětluje, proč nedochází k intoxikaci vitaminem D ani při dlouhodobém vystavení kůže slunečnímu záření [9]. Pochody vedoucí ke vzniku vitaminu D jsou znázorněny v obr. 2.

Paradoxní je, že expozice UVB záření má na jedné straně příznivé účinky (syntéza vitaminu D), na druhé straně stojí ale i mnohé nežádoucí účinky (kožní erytém, poškození DNA tvorbou pyrimidinových dimerů vedoucí



Obr. 1. Označování cyklů a číslování atomů (cholestan).



Obr. 2. Biosyntéza vitamínu D.

za určitých okolností až ke vzniku kožních nádorů), přičemž tyto účinky od sebe nelze oddělit. V poslední době je hodně diskutováno o tom, že snaha předcházet kožním nádorům vyhýbáním se slunci a používáním ochranných krémů může vést k nedostatečné tvorbě vitamínu D [10–12].

Tvorba vitamínu D je fylogeneticky velmi stará, už i fytoplankton a zooplankton obsahuje významná množství vitamínu D₂, D₃ a jejich prekurzorů. Funkce vitamínu D u těchto primitivních organismů je neznámá. Vysoká koncentrace vitamínu D v tukové tkáni a játrech ryb je vysvětlitelná právě jeho bohatým příjmem z těchto potravních zdrojů. Ačkoli produkce v kůži ryb je možná, bude pravděpodobně zanedbatelná, protože jen málo UVB záření proniká pod vodu do hloubky, kde žije většina ryb [13].

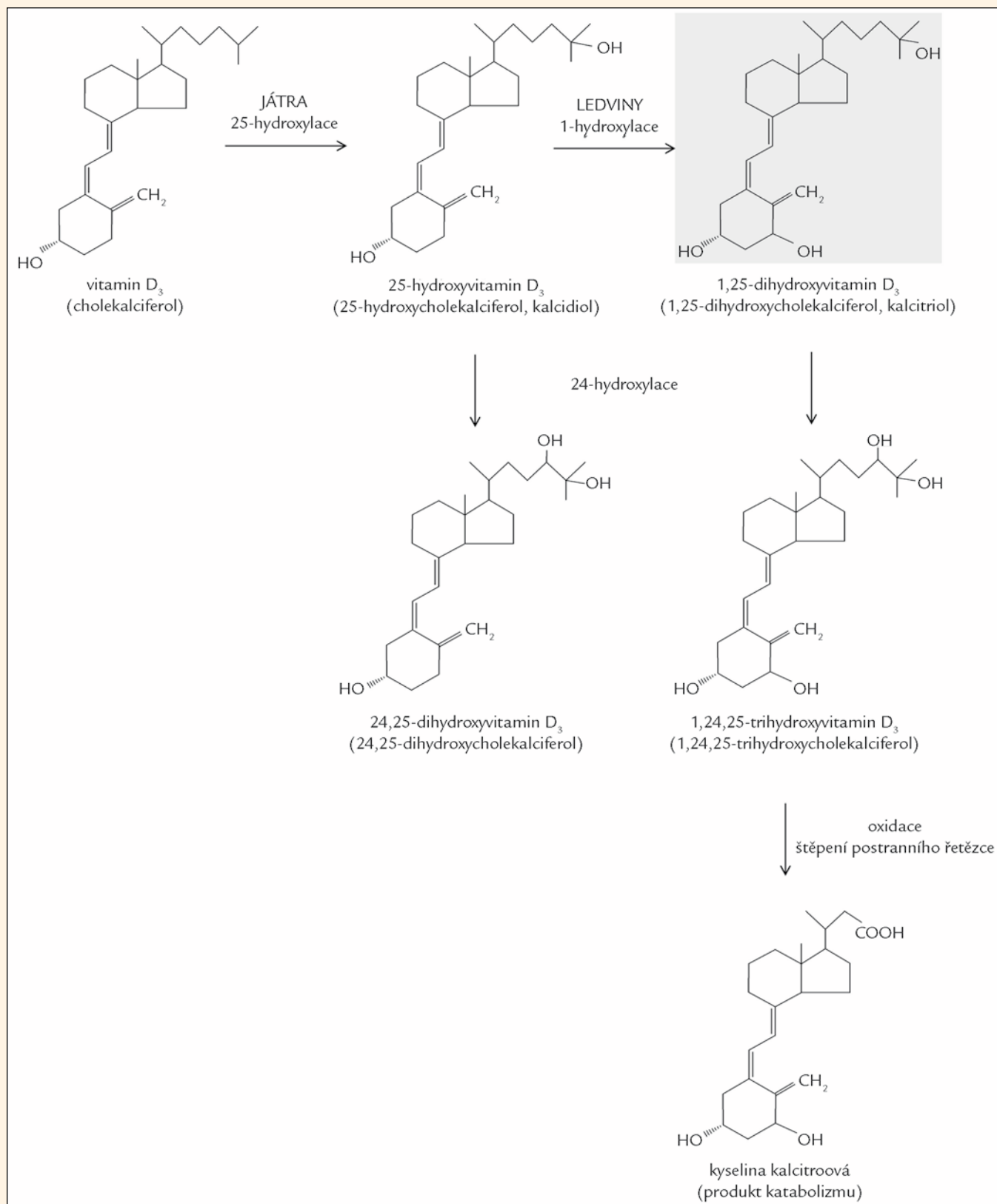
Obě formy vitamínu D, ergocalciferol i cholecalciferol, jsou biologicky inaktivní a vyžadují dvoukrokovou aktivaci hydroxylací v játrech a následně

v ledvinách. V játrech dochází k hydroxylaci na uhlíku 25, a vzniká tak **25(OH)D (25-hydroxyvitamin D, kalcidiol)**. Druhá hydroxylace probíhá v ledvinách, kde se v játrech vzniklý 25(OH)D hydroxyluje na uhlíku 1, a výsledkem je hormonálně aktivní forma **1,25(OH)₂D (1,25-dihydroxyvitamin D, kalcitriol)**, která je zodpovědná za biologické funkce vitamínu D [14,15]. Hydroxylace vedoucí k aktivaci a reakce katabolizmu vedoucí k inaktivním produktům jsou ukázány na obr. 3.

Vitamin D₃ vzniklý v kůži v membránách buněk epidermis je uvolňován do krve, kde je transportován vázaný na **vitamin D vázající protein (DBP – vitamin D binding protein)**, jen malá část je přenášena na albuminu a v lipoproteinech. DBP patří do stejné genové rodiny jako albumin a α-fetoprotein, se kterými je strukturou příbuzný. Genomová analýza ukázala, že DBP je nejstarší člen této genové rodiny [16]. DBP je, stejně tak jako albumin a další

bílkoviny krevní plazmy, tvořen v játrech. Při elektroforetickém dělení plazmatických bílkovin se pohybuje ve frakci α-globulinů. Biologický poločas je krátký (2,5–3 dny), s tím souvisí i jeho relativně vysoká denní produkce (10 mg/kg) [17]. Plazmatická koncentrace DBP se zvyšuje v těhotenství a při podávání estrogenů, ke snížení dochází při jaterních onemocněních, malnutrii a nefrotickém syndromu [18].

DBP limituje dostupnost a prodlužuje biologický poločas vitamínu D a jeho metabolitů. Jednotlivé metabolity se liší afinitou, nejvyšší afinitu vykazuje 25(OH)D a produkt katabolizmu 24,25(OH)₂D, zatímco účinná forma 1,25(OH)₂D má afinitu k tomuto transportnímu proteinu 10–100krát nižší. Pro intracelulární receptor vitamínu D (VDR) platí opak, vykazuje vysokou afinitu pro 1,25(OH)₂D a jen velmi nízkou pro 25(OH)D. Proto je také možný přechod účinné formy, tj. 1,25(OH)₂D dovnitř do buněk, kde se snadno váže na svůj receptor (VDR).



Obr. 3. Metabolismus vitaminu D.

DBP je menší protein s molekulovou hmotností 58 kDa, v ledvinách částečně prochází glomerulem a pro metabolismus vitaminu D je velice důležité, že je v proximálním tubulu

resorbován za účasti proteinu megalinu. Megalin (označovaný také jako glykoprotein 330 nebo LDL receptor related protein-2) je velký glykoprotein (600 kDa), který hraje klíčovou

roli v reabsorpci nízkomolekulárních proteinů profiltrovaných v glomerulu. Megalin je hojný v kartáčkovém lemu lumenálního povrchu buněk proximálního tubulu, zodpovídá za zachycení

širokého spektra ligandů a jejich směrování do nitra buněk procesem endocytózy. Megalin obsahuje řadu domén, kromě transmembránové domény zajišťující zakotvení v membráně, ligandy vážících domén a domén zodpovědných za internalizaci jsou to domény způsobující uvolnění navázaných ligandů v lysozomech, které je závislé na pH [19].

Hydroxylace vitamínu D v játrech vedoucí ke vzniku 25(OH)D je katalyzována cytochrom-P450-vitamin D-25-hydroxylázami, z nichž fyziologicky nejvýznamnější je mikrozomální CYP2R1, která je vysoce specifická pro hydroxylaci vitamínu D na pozici 25. Mutace genu pro tento enzym byla nalezena u pacientů s nízkými hladinami cirkulujícího 25(OH)D a klasickými příznaky deficitu vitamínu D [20]. Na tvorbě 25(OH)D se snad mohou podílet i jiné jaterní cytochromy P450, např. mitochondriální CYP27A1, ale ne všechny cytochromy P450 schopné hydroxylovat vitamin D při vysokých koncentracích in vitro se mohou uplatňovat při nízkých fyziologických koncentracích in vivo [21].

25(OH)D je nejlepším ukazatelem stavu metabolismu vitamínu D v těle, jedná se o nejhodnější metabolit vitamínu D v krevním séru, který navíc zohledňuje jak vitamin D vytvořený endogenně v kůži, tak i exogenní přívod vitamínu D potravou [22].

25(OH)D je transportován v krvi ve vazbě na DBP, v proximálním tubulu ledvin je za pomoci megalinu endocytózou vychytáván a hydroxylován na pozici 1 za vzniku 1,25(OH)₂D (kalcitriolu). Enzym zodpovědný za tuto přeměnu je mitochondriální cytochrom-P450-monooxygenáza 25(OH)D-1- α -hydroxyláza (CYP27B1), aktivita tohoto enzymu je přísně regulována [23], jedná se o klíčové místo rozhodující o vznikajícím množství aktivní hormonálně působící formy.

1,25(OH)₂D se váže intracelulárně na **receptor vitamínu D (VDR – vitamin D receptor)**, který je zodpovědný

za většinu, ne-li všechny biologické účinky. Aktivovaný VDR působí jako specifický transkripční faktor, který ovlivňuje expresi genů regulovaných vitamínem D. V současné době je VDR intenzivně studován, ukazuje se, že kromě regulace genové exprese může přímo aktivovat některé buněčné signální dráhy [24].

V katabolismu 1,25(OH)₂D je důležitý mitochondriální cytochrom P450 enzym CYP24A1. Zajímavé je, že tento enzym provádí hydroxylace nejen na uhlíku C24, ale je schopen hydroxylovat i uhlík C23. C24 hydroxylací vzniká 1,24,25(OH)₃D, jehož katabolismus pokračuje štěpením postranního řetězce a následuje oxidace na karboxylovou kyselinu (kalcitroová kyselina). C23 hydroxylace vede k tvorbě laktonu v postranním řetězci. Vzniká tak řada různých inaktivních metabolitů. Hydroxylaci na pozici 24 může podléhat i 25(OH)D, ze kterého je tvořen relativně neaktivní 24,25(OH)₂D, snižuje se tak pool 25(OH)D dostupného pro 1-hydroxylaci [25].

Intenzivní klinický výzkum vitamínu D v posledních letech ukázal na celosvětový problém nízkých hladin vitamínu D v populaci, které jsou signifikantně asociované s nepříznivými dopady na zdravotní stav [26,27]. Znalost metabolismu vitamínu D má zásadní význam pro hledání nejnvhodnějších cest k řešení tohoto problému.

Poděkování

Tato práce byla podpořena projektem LF UK Plzeň SVV-2012-264806.

Seznam zkratk a synonym

D₂	vitamin D ₂ ; ergokalciferol
D₃	vitamin D ₃ ; cholekalciferol
7-DHC	7-dehydrocholesterol
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D; 25-hydroxycholecalciferol; kalcidiol
1,25(OH)₂D	1,25-dihydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxycholecalciferol; kalcitriol
24,25(OH)₂D	24,25-dihydroxyvitamin D; 24,25-dihydroxycholecalciferol
1,24,25(OH)₃D	1,24,25-trihydroxyvitamin D; 1,24,25-trihydroxycholecalciferol

DBP

vitamin D vázající protein; vitamin D binding protein

VDR

receptor pro vitamin D; vitamin D receptor

Literatura

- Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619–630.
- Mohr SB. A brief history of vitamin D and cancer prevention. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 79–83.
- Waisser K. Nové české názvosloví organické chemie. Praha: Karolinum 2002: 147–158.
- Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 840–859.
- Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther* 2010; 23: 2–12.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–378.
- Armas LA, Dowell S, Akhter M et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 588–593.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–217.
- Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 882–887.
- Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 301–317.
- Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI et al. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient [$> \text{or} = 20 \text{ ng ml}(-1)$] but not the proposed optimal [$> \text{or} = 32 \text{ ng ml}(-1)$] 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1411–1418.
- Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 1–15.
- Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. *Exp Dermatol* 2011; 20: 7–13.
- Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243–253.
- Spustová V, Džurík R. Vitamin D: synthesis, metabolism, regulation, and an assessment of its deficiency in patients with chronic renal disease. *Vnitř Lék* 2004; 50: 537–543.
- Noël ES, Reis MD, Arain Z et al. Analysis of the Albumin/alpha-Fetoprotein/Afamin Group specific component gene family in the context of zebrafish liver differentiation. *Gene Expr Patterns* 2010; 10: 237–243.
- Kawakami M, Blum CB, Ramakrishnan R et al. Turnover of the plasma binding protein for vitamin D and its metabolites in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1110–1116.

18. Bikle DD, Gee E, Halloran B et al. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984; 74: 1966–1971.
19. Kaseda R, Hosojima M, Sato H et al. Role of megalin and cubilin in the metabolism of vitamin D(3). *Ther Apher Dial* 2011; 15: (Suppl 1): 14–17.
20. Cheng JB, Levine MA, Bell NH et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7711–7715.
21. Sakaki T, Sugimoto H, Hayashi K et al. Bioconversion of vitamin D to its active form by bacterial or mammalian cytochrome P450. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1814: 249–256.
22. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–478.
23. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664–673.
24. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$; genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–559.
25. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 139–166.
26. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807–1820.
27. Pazdiora P, Svobodova S, Fuchsova R et al. Vitamin D in colorectal, breast, prostate and lung cancer: a pilot study. *Anticancer Res* 2011; 31: 3619–3621.

MUDr. Vlastimil Kulda
www.lfp.cuni.cz/biochemie
e-mail: Vlastimil.Kulda@lfp.cuni.cz

Doručeno do redakce: 29. 11. 2011

www.florence.cz