

Titolo: La storia naturale dell'acido ascorbico nell'evoluzione dei mammiferi e dei primati e il suo significato per l'uomo moderno - The Natural History of Ascorbic Acid in the Evolution of the Mammals and Primates and Its Significance for Present-Day Man

Codice: ASC000

Autore: Stone I.

Data: 1972

Rivista: *Orthomolecular Psychiatry* 1(2-3): 82-89

Argomento: acido ascorbico

Accesso libero: si

DOI: n/a

URL: <https://isom.ca/article/the-natural-history-of-ascorbic-acid-in-the-evolution-of-the-mammals-and-primates/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/04/22/irvin-stone-le-traduzioni-dei-suoi-lavori-piu-importanti/>

Parole chiave: acido ascorbico,

Traduzione: totale&fedele

Traduzione articolo

L'acido ascorbico è una sostanza vitale e onnipresente nel processo vitale. Tutti gli organismi viventi o lo producono, lo introducono nel loro cibo oppure muoiono. I sistemi enzimatici per la produzione dell'acido ascorbico sono di origine antichissima e si formarono molto presto nello sviluppo del processo vitale su questo pianeta, probabilmente mentre le forme più sviluppate erano ancora forme unicellulari primitive.

L'evidenza dell'embriologia sia vegetale che animale corrobora questo punto di vista poiché il seme della pianta dormiente e l'uovo animale sono privi di acido ascorbico. C'è una produzione immediata di acido ascorbico nel seme che germina o nell'uovo in via di sviluppo, anche quando l'embrione non è altro che un ammasso di poche cellule.

Lo testimonia anche la sua diffusa presenza in tutti gli organismi multicellulari attuali, sia vegetali che animali. Possiamo anche dedurre che la produzione di acido ascorbico fosse ben sviluppata prima che gli organismi viventi si differenziassero nelle forme vegetale e animale (Stone<sup>1</sup>).

Chimicamente, l'acido ascorbico è un semplice materiale carboidrato, correlato al glucosio, dalle proprietà piuttosto uniche. La presenza del gruppo ene-diolo nella molecola conferisce labilità elettronica che la rende membro di un sistema di ossido-riduzione con proprietà di donazione e accettazione di elettroni, vedere Fig. 1. A livello submolecolare, il processo vivente non è nulla più di un trasferimento ordinato e graduale di elettroni, così che la presenza di un sistema elettrolabile come l'acido ascorbico in un organismo vivente, che agisce di concerto con altri antichi sistemi ossidativo-riduttivi, aiuta a mantenere l'efficienza del trasferimento di elettroni nel processo vivente. Se ci basiamo sull'esame degli animali viventi attuali per valutare la loro produzione di acido ascorbico per stimare la sua presenza nella documentazione fossile, accumuliamo dati molto interessanti e illuminanti sull'evoluzione dei sistemi enzimatici coinvolti. Sulla base della nota

accuratezza del trasferimento genetico delle informazioni, possiamo supporre che i sistemi enzimatici e la loro posizione corporea negli animali viventi attuali siano cambiati poco rispetto ai loro antichi rappresentanti.

Tutti gli invertebrati primitivi e gli organismi inferiori finora esaminati mostravano la presenza di acido ascorbico (Bourne e Allen<sup>2</sup>; Bourne<sup>3</sup>). In quasi tutti i vertebrati esaminati, la produzione di acido ascorbico è lo stato normale. Quelle poche specie che non possono produrre il proprio acido ascorbico soffrono di un difetto genetico nei loro sistemi di produzione degli enzimi e devono ricevere una fornitura di acido ascorbico dal loro cibo o muoiono di scorbuto.

La tabella 1 mostra la localizzazione del sistema ascorbico ed enzimatico nel corso dell'evoluzione dei vertebrati dai pesci ai primati, sulla base dei dati ottenuti dall'esame delle forme animali attuali (Chatterjee et al.<sup>4</sup>; Roy e Guha<sup>5</sup>; Chaudhuri e Chatterjee<sup>6</sup>).

La sede degli enzimi per la produzione di acido ascorbico nei vertebrati a sangue freddo, i pesci, gli anfibi e i rettili, si trova nei reni. I mammiferi a sangue caldo più attivi sintetizzano tutti l'acido ascorbico nel fegato. Una delle funzioni principali dell'acido ascorbico nella fisiologia animale è il mantenimento dell'omeostasi biochimica sotto stress. Maggiore è lo stress a cui è sottoposto un animale, più acido ascorbico produce.

Circa 165 milioni di anni fa, quando la Natura aveva in mente l'evoluzione dei mammiferi più attivi e stressanti, si dovette prendere un'importante decisione morfologica e fisiologica. I reni, sebbene adeguati come sito di sintesi dell'acido ascorbico per i vertebrati a sangue freddo piuttosto pigri, erano inadeguati per l'aumento del fabbisogno di acido ascorbico dei mammiferi più stressati. La soluzione riuscita di questo problema fu il trasferimento degli enzimi per la produzione di acido ascorbico dal rene relativamente piccolo e biochimicamente affollato al fegato più spazioso, che è l'organo più grande del corpo. Tutti i mammiferi attuali in grado di sintetizzare l'acido ascorbico sono produttori di fegato perché qualsiasi forma antica che non effettuasse questo trasferimento era così handicappata dal punto di vista biochimico da essere eliminata dalle forze dell'evoluzione.

Gli uccelli attuali, i cui antenati apparvero più o meno nello stesso periodo dei mammiferi, mostrano ancora questa transizione rene-fegato (Chaudhuri e Chatterjee<sup>6</sup>). Il più antico ordine di uccelli attuali, come le anatre, i piccioni e i falchi, sintetizzano l'acido ascorbico nei loro reni, mentre nell'ordine più recente degli uccelli appollaiati e canori, i Passeriformes, alcuni producono acido ascorbico sia nei loro reni che nei loro fegati, altri solo nel fegato. Alcuni, come l'uomo, non sono affatto in grado di sintetizzare l'acido ascorbico.

Con il procedere dell'evoluzione, i primati apparvero circa 65 milioni di anni fa e come gli altri mammiferi dovrebbero essere in grado di sintetizzare l'acido ascorbico nel loro fegato. Qualcosa però è accaduto durante l'evoluzione dei primati perché si sapeva da millenni che l'uomo, a differenza degli altri mammiferi, era soggetto allo scorbuto.

Fino al 1907 lo scorbuto era considerato una malattia esclusivamente umana poiché nessun altro animale era noto che ne fosse suscettibile. Nel 1907, Hoist e Frohlich<sup>7</sup>, lavorando sulla nave beriberi noleggiata a bordo di una nave per la flotta peschereccia norvegese, volevano un piccolo mammifero da sostituire come animale di prova per i piccioni allora utilizzati. Hanno nutrito i porcellini d'India con la dieta di prova, che ha prodotto beriberi nei loro piccioni e, con loro grande sorpresa, è risultato invece lo scorbuto. Successivamente fu dimostrato che anche le scimmie da laboratorio erano suscettibili allo scorbuto. L'uomo, i porcellini d'India e alcune scimmie, a differenza degli altri mammiferi, non possono produrre il proprio acido ascorbico.

Nel 1912 fu postulata l'ipotesi della vitamina (Funk<sup>8</sup>), parte della quale affermava che lo scorbuto era una malattia da carenza causata dalla mancanza nella dieta di una sostanza idrosolubile sconosciuta, chiamata vitamina C. Vent'anni dopo, nel 1932 (Svirbely e Szent-Gyorgyi<sup>9</sup>), fu dimostrato che l'acido ascorbico era identico alla vitamina C. Burns<sup>10</sup> nel 1959 dimostrò che la lesione biochimica di base nei pochi mammiferi suscettibili allo scorbuto era dovuta alla loro incapacità di produrre la sostanza attiva enzima, L-gulonolattone ossidasi, coinvolto nella

conversione del glucosio nel sangue in acido ascorbico nei mammiferi, nel loro fegato. Questa sintesi, che coinvolge quattro enzimi, è illustrata nella Fig. 2. L'uomo ha i primi tre enzimi nel fegato ma è il quarto enzima mancante che blocca completamente la produzione epatica di acido ascorbico.

Fino al 1965 si presumeva che tutti i primati non fossero in grado di produrre il proprio acido ascorbico e fossero quindi soggetti alla malattia dello scorbuto. È stato sottolineato (Stone<sup>1</sup>) che questa era semplicemente un'ipotesi e non era mai stata verificata. È stato suggerito di esaminare l'intero ordine dei primati per verificare la presenza di L-gulonolattone ossidasi nei loro fegati. Se ciò avvenisse, i dati ottenuti potrebbero essere utili per individuare, nel tempo, il momento in cui si è verificata la mutazione. In questo modo potrebbe essere possibile determinare in quale primate antenato dell'uomo è andato perduto questo importante sistema enzimatico.

Questo suggerimento fu raccolto e furono riportati test da Harvard (Elliott et al.<sup>11</sup>) nel 1966 e dallo Yerkes Primate Research Center nel 1969 (Nakajima et al.<sup>12</sup>) in cui fu indicato che tutte le scimmie esaminate, che erano membri del sottordine, Prosimii, mostrava un enzima attivo, L-gulonolattone ossidasi, nei loro fegati mentre i fegati di quei membri del sottordine Anthropeidea erano inattivi. Anche se i dati non sono completamente completi per tutti i membri dell'ordine dei primati, il presente campionamento indica che la linea di demarcazione tra i primati che sono suscettibili allo scorbuto e quelli che non lo sono, è probabilmente tra i due sottordini principali, i Prosimii e i gli Anthropeidea.

Ciò è illustrato nella Fig. 3 che mostra un grafico della documentazione fossile dei primati ideata da Simons<sup>13</sup>. La seconda colonna da destra è un elenco delle famiglie dei primati attuali. La colonna all'estrema destra, contrassegnata con "Liver GLO", contiene i risultati del recente esame dei fegati dei primati per la presenza dell'enzima attivo, L-gulonolattone ossidasi. In tutti i primati finora esaminati, quelli dei sei generi del sottordine Anthropeidea mancano di questo enzima nel fegato mentre quelli dei quattro generi Prosimii hanno l'enzima attivo e possono sintetizzare il proprio acido ascorbico. Mentre dovrebbero essere esaminati più membri di altre famiglie Prosimii come Lemuridae, Tarsiidae e Daubentoniidae, le indicazioni attuali sono che la divisione tra Prosimii e Anthropeidea non è solo morfologica ma anche in questo importante parametro fisiologico. Se seguiamo la freccia ed estrapoliamo questa linea di demarcazione indietro nel tempo su questo grafico, arriviamo a un punto tra il tardo Cretaceo e il tardo Paleocene dove questa mutazione che distrusse il gene per la sintesi della proteina enzimatica, L-gulonolattone ossidasi, sembra essere avvenuto. Ciò avvenne non molto tempo dopo la comparsa sulla scena dei primati, circa 58-63 milioni di anni fa, nelle vicinanze del circolo speronato, nell'antenato primate la cui progenie si evolse nel sottordine Anthropeidea.

Probabilmente è più che una coincidenza che in prossimità del tardo periodo Cretaceo, quando si verificò questo incidente genetico dei primati, ci fu un breve intervallo in cui molti altri organismi subirono una grave attenuazione della diversità o si estinsero. Ciò includeva molte forme di invertebrati e in particolare i dinosauri vertebrati che improvvisamente scomparvero dalla documentazione fossile.

Russell e Tucker<sup>14</sup> nel 1971 suggerirono che la vicina esplosione di una supernova, con la liberazione e l'assorbimento da parte dell'atmosfera terrestre di grandi flussi di raggi cosmici, raggi gamma e raggi X, avrebbe potuto produrre effetti climatici così drastici da causare l'estinzione di molti animali compresi i dinosauri a sangue freddo. Se si fosse verificato un evento astronomico del genere, allora l'assorbimento casuale di parte di questa radiazione ad alta energia potrebbe essere stato determinante nella mutazione del gene dei primati per la sintesi della proteina enzimatica, L-gulonolattone ossidasi, risultando in un enzima inattivo.

Così a questo primate primitivo è avvenuta una mutazione letale condizionale (Gluecksohn-Waelsch<sup>15</sup>). La distruzione di un processo biochimico così vitale avrebbe avuto conseguenze letali se non fosse accaduto ad un animale arboricolo che viveva in un ambiente tropicale o semitropicale

dove erano disponibili durante tutto l'anno abbondanti alimenti contenenti acido ascorbico. La dieta del primate mutato potrebbe non aver fornito tanto acido ascorbico quanto la sua precedente sintesi epatica, ma era sufficiente per la sopravvivenza. Bourne<sup>16</sup> nel 1944 dimostrò che un gorilla moderno, vivendo nel suo habitat naturale, otterrebbe 4,5 grammi di acido ascorbico al giorno dal suo cibo.

Pauling<sup>17</sup> nel 1970, basando i suoi calcoli sul contenuto calorico e sui livelli di acido ascorbico negli alimenti vegetali crudi, concluse che l'intervallo di assunzione ottimale è compreso tra 2,3 e 9,5 grammi al giorno. Ha inoltre sottolineato che, mentre la gamma di vitamine del gruppo B in 110 alimenti vegetali crudi che forniscono 2.500 calorie era solo da due a quattro volte la dose dietetica raccomandata, il rapporto corrispondente per l'acido ascorbico era 35 volte quello raccomandato, 2.300 milligrammi contro 60 milligrammi al giorno.

Pauling<sup>18</sup> indicò nel 1968 che questa mutazione potrebbe aver avuto valore per la sopravvivenza in quel momento perché liberava il meccanismo biochimico per altri scopi e conservava energia.

Questo valore di sopravvivenza fu perso non appena la progenie di questo animale mutato, evolvendosi nel futuro genere, Homo, lasciò gli alberi, si trasferì in climi temperati e cambiò la sua dieta in una dove alti livelli di acido ascorbico non erano predominanti durante tutto l'anno.

L'uomo porta ancora questo gene difettoso e non ha alcun valore di sopravvivenza per l'uomo moderno. Infatti, nel corso della preistoria e in epoca storica, è stato un grave handicap e gli effetti collaterali di questo gene difettoso hanno provocato la morte di più individui, causato più malattie e sofferenze e hanno cambiato il corso della storia più di prima, qualsiasi altro singolo fattore.

Come risultato di questi studi evuzionistici, Stone<sup>19</sup> indicò nel 1966 che a causa di questo gene difettoso, che produceva un enzima inattivo, gli esseri umani attuali soffrono di un errore congenito del metabolismo dei carboidrati nei mammiferi, chiamato ipoascorbemia.

Lo scorbuto è in realtà la conseguenza di questa malattia genetica epato-enzimatica che rende necessario per l'uomo l'approvvigionamento di acido ascorbico da fonti esogene (Stone<sup>20</sup>). Negli ultimi 60 anni l'acido ascorbico è stato considerato "vitamina C" quando in realtà è un metabolita del fegato e certamente non una "vitamina" per la miriade di mammiferi che hanno il gene intatto per la L-gulonolattone ossidasi. Questi mammiferi non contraggono mai lo scorbuto, anche con una dieta completamente priva di vitamina C.

Se la correzione di questo errore congenito del metabolismo dei carboidrati fosse definita come la necessità di fornire all'individuo la quantità giornaliera di acido ascorbico che il fegato umano produrrebbe, se il gene intatto fosse presente, allora la produzione giornaliera di questo metabolita epatico sarebbe essere da due a quattro grammi, sulla base dei dati relativi al ratto non stressato (Burns et al.<sup>21</sup>; Saloman e Stubbs<sup>22</sup>) e almeno 15 grammi al giorno sotto stress (Conney et al.<sup>23</sup>).

Quando questa sintesi giornaliera indicata di multigrammi del "metabolita epatico", l'acido ascorbico, viene confrontata con la quantità giornaliera di "vitamina C", 60 milligrammi (Food and Nutrition Board<sup>24</sup>), raccomandata come nutrizionalmente adeguata per gli esseri umani, c'è un 33-250 disparità di grandezza. Da quando nel 1912 fu postulata l'ipotesi del disordine alimentare dovuto alla vitamina C, l'enfasi è stata posta sulla prevenzione o sulla cura dei sintomi dello scorbuto clinico franco, trascurando molte altre funzioni fondamentali dell'acido ascorbico nel processo vivente. Un soggetto a cui vengono somministrati pochi milligrammi giornalieri di vitamina C non mostrerà i classici sintomi dello scorbuto clinico franco, ma potrebbe comunque soffrire di grave scorbuto biochimico subclinico.

L'ipotesi della vitamina C, che ha avuto un'accettazione incontrastata dal 1912, ha avuto origine in un'epoca in cui i concetti biochimici e genetici moderni e ampiamente accettati erano sconosciuti o non riconosciuti. Le classiche conferenze di Sir Archibald Garrod<sup>25</sup> sugli "Errori congeniti del metabolismo", in cui dimostrò che gli enzimi mancanti potevano causare malattie, furono tenute solo quattro anni prima, nel 1908. Questo concetto medico rivoluzionario fu ignorato e trascurato per decenni. La scoperta, l'isolamento e la sintesi dell'acido ascorbico erano ancora vent'anni nel

futuro. Le opinioni moderne sul trasferimento dell'informazione genetica erano sconosciute. Chiaramente l'ipotesi della vitamina C vecchia di 60 anni, con il suo orientamento intrinseco verso dosi minime per l'alleviamento dello scorbuto clinico acuto, è una grossolana semplificazione della nostra conoscenza attuale e sottovaluta gli effetti a lungo termine di un'assunzione cronica inadeguata di acido ascorbico sulla moltitudine di funzioni fisiologiche dell'acido ascorbico nel corpo umano.

Nella ricerca clinica degli ultimi 40 anni sono stati scritti centinaia di articoli per trovare il livello minimo giornaliero di acido ascorbico necessario per prevenire o eliminare i classici sintomi dello scorbuto clinico manifesto. Tuttavia, non troverete un singolo articolo che riporti gli effetti a lungo termine della somministrazione continua di acido ascorbico in base ai livelli prodotti endogenamente nel fegato dei mammiferi. Questi alti livelli di produzione di acido ascorbico sono serviti così bene a mantenere l'omeostasi biochimica sotto stress negli ultimi 165 milioni di anni durante l'evoluzione e il dominio mondiale dei mammiferi. Dopo quasi 60 milioni di anni da quando si è verificata questa mutazione nei primati, è solo negli ultimi 40 anni, a partire dalla produzione sintetica di quantità illimitate di acido ascorbico, che è diventato possibile correggere completamente questa malattia genetica epato-enzimatica.

Questi concetti genetici forniscono la base logica per l'uso di grandi dosi (livelli megascorbici) di acido ascorbico e aprono ampie prospettive di ricerca nella medicina preventiva e nella terapia (Stone<sup>26</sup>).

Nelle poche aree in cui è stata sperimentata la terapia megascorbica, essa ha avuto un notevole successo; nel trattamento delle malattie virali, nel glaucoma, nella schizofrenia e come disintossicante. La ricerca su altre applicazioni di questi principi genetici porterà alla profilassi megascorbica e alla terapia megascorbica di molti altri stati patologici (Stone<sup>27</sup>).

### Sommario e conclusioni

Vengono presentate le prove che i sistemi enzimatici per l'importante sintesi dell'acido ascorbico sono di origine molto antica, iniziando molto prima che le linee vegetali e animali divergessero. L'evoluzione progressiva di questi enzimi nei vertebrati è ricostruita attraverso i pesci, gli anfibi, i rettili, gli uccelli ed i mammiferi. Poco dopo la comparsa dei primati, si verificò una mutazione genetica sul gene dell'enzima epatico L-gulonolattone ossidasi, che distrusse la capacità di questo animale di produrre acido ascorbico dal glucosio nel sangue. La progenie di questo animale mutato si sviluppò negli attuali membri del sottordine dei primati, Anthropea. I primati non mutati erano gli antenati dell'attuale sottordine, Prosimii.

L'estrapolazione di questi dati nella documentazione fossile dei primati indica che la mutazione si è verificata periodo compreso tra il tardo Cretaceo e il tardo Paleocene e potrebbe essere stato causato dalla stessa esplosione di supernova vicina che fu forse responsabile dell'estinzione dei dinosauri e della scomparsa di molti invertebrati nel tardo Cretaceo.

I membri del genere Homo, l'Uomo odierno, portano ancora questo gene difettoso e durante i tempi preistorici e storici è stato responsabile di più morti, più malattie e miseria umana e più cambiamenti nella storia, di qualsiasi altro singolo fattore.

L'importanza vitale dell'acido ascorbico in molte fasi della fisiologia umana è stata sottovalutata negli ultimi 60 anni perché nel 1912, 20 anni prima della sua scoperta e sintesi, fu designato come "vitamina" per il trattamento dello scorbuto clinico evidente che era considerato un semplice disturbo alimentare.

In realtà, l'acido ascorbico è un metabolita del fegato prodotto in quasi tutti i mammiferi in grandi quantità giornaliera. A causa di questo gene difettoso, l'uomo è affetto da una malattia genetica epato-enzimatica dei mammiferi, un vero e proprio "errore congenito del metabolismo dei carboidrati", chiamato Ipoascorbemia. Lo scorbuto non è un'entità patologica distinta ma semplicemente la conseguenza fatale finale dell'ipoascorbemia non corretta.

Questo approccio genetico fornisce la base logica per l'uso di grandi dosi giornaliere di acido ascorbico e apre ampie prospettive di ricerca per la sua applicazione alla medicina preventiva e alla terapia.

Irwin Stone è un ingegnere chimico di formazione, un biochimico per vocazione e un paleopatologo per vocazione. Iniziò a lavorare sull'acido ascorbico nel 1934 e ricevette il primo brevetto statunitense.

Brevetti per il suo utilizzo come antiossidante alimentare. L'uso mondiale di questo processo è stato un fattore nell'eliminazione virtuale dello scorbuto clinico nei paesi sviluppati. Nel 1965-67 pubblicò una serie di articoli che descrivevano la malattia genetica degli enzimi epatici, l'ipoascorbemia e il suo significato in medicina. Questo nuovo approccio genetico fornisce la base logica per l'uso di dosi massicce di acido ascorbico nella terapia ortomolecolare. Attualmente è direttore della ricerca di Megascorbic Research, Inc.