**ТРЕЋА НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА** - Витамини и коензими

### Биохемија витамина, хидросолубилни и липосолубилни витамини, кофактори ензима, косупстрати, простетичне групе

### ВИТАМИНИ

Витамини су есенцијална органска једињења које организам није у могућности да створи сам а ипак су му потребна у малим количинама за метаболизам. Витамини се по својој растворљивости деле на две велике групе:

1. **Витамини растворљиви у води**
2. **Витамини растворљиви у мастима**

***Витамини растворљиви у води***

Иако су по својој хемијској структури ови витамини врло различити њихова заједничка карактеристика је та да су то **поларни молекули и као такви сви су растворљиви у води**. Све хидросолубилне витамине изузев једног, кобаламина (вит Б12 - њега синтетишу само бактерије) биљке могу да синтетишу. **Због своје хидросолубилности витамини Б комплекса и витамин Ц немају стабилну форму за депоновање и због тога се морају уносити храном**. У овој групи витамина Б комплекса, изузетак је витамин Б12, јер се он може депоновати у јетри. **Сви витамини растворљиви у води функционишу као коензими или кофактори у ензимским реакцијама.**

Витамини растворљиви у води (хидросолубилни) укључују витамине Б комплекса и витамин Ц.

*ВИТАМИНИ Б КОМПЛЕКСА*

Важни су:

* Тиамин (витамин Б1)
* Рибофлавин (витамин Б2)
* Пантонтенска киселина
* Ниацин, никотин-амид
* Пиридоксин (витамин Б6)
* Биотин (витамин Х)
* Кобаламин (витамин Б12)
* Фолна киселина

***Витамини растворљиви у мастима***

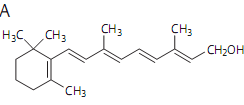
Липосолубилни витамини су **аполарни хидрофобни молекули и сви су деривати изопрена**. У гастроинтестиналном тракту сви се понашају на исти начин, као масти хране, после апсорпције транспортују се у склопу хиломикрона до јетре где се депонују: витамини А, Д и К или се депоновање вржи у адипоцитима: витамин Е.

У ову групу витамина убрајамо:

1. Витамин **Д**
2. Витамин **Е**
3. Витамин **К**
4. Витамин **А**

**ВИТАМИН А – Ретинол**

Витамин А представља основну градивну јединицу **ретиноида** у које убрајамо ретинал и ретиноичну киселину. Ретиноиди се такође могу добити ослобађањем из **провитамина β-каротена**. Постоји више врста каротена (каротеноиди) а β-каротен је једини обликпровитамина из кога се добија два молекула витамина А. Ретиноида има у месу, а такође и у црвено и наранџасто обојеном воћу и поврћу. **Ретинал** је укључен у визуелне процесе као пигмент хромопротеина родопсина.

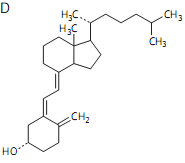


Витамин А (ретинол)

**Ретиноична киселина** као и сви стероидни хормони утиче на транскрипцију гена у једру ћелије, и тако делује као фактор диференцијације током раста и развојних процеса. Постоје три хемијска облика витамина А – ретин**ол** – алкохолни облик, ретин**ал** – алдехидни одлик и **ретиноична киселина**.

Дефицит витамина А доводи до ноћног слепила (ксерофталмије), погоршања вида и поремећаја раста.

**ВИТАМИН Д - калциол, холекалциферол**

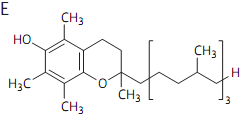


Витамин Д је **прекурсор хормона** **калцитриола (1,25-дихидрохолекалциферола**), који заједно са паратхормоном и цалцитонином учествује **у регулацији метаболизма калцијума**. Витамин Д се може синтетисати у кожи од 7-дехидрохолестерола (ендогеног стероида) уз помоћ фотохемијске реакције-светлости (потребна је UV светлост). Дефицит витамина Д се испољава када кожа није довољно изложена дејству UV зрачења или када је витамин Д недовољно присутан у исхрани.

Слика . Структура витамина Д У оба случаја минерализација костију је поремећена; код

деце се јавља рахитис, а код одраслих остеомалација.

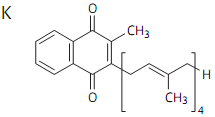
**ВИТАМИН Е – токоферол**



Слика . Хемијска грађа витамина Е

Витамин Е означава групу једињења означену као *токофероли*, сви садрже субституисан ароматични прстен с дугим изопреноидним бочним ланцем. Због своје хидрофобности, токофероли су везани за ћелијску мембрану, липидне депозите (депонују се у организму у масном ткиву) и липопротеине у крви. **Витамин Е је у биолошким системима најчешће локализован у мембранама где као антиоксиданс штити незасићене липиде од дејства кисеоничних и других слободних радикала**. Антиоксидативно дејство омогућава ароматични прстен. Највише га има у јајима, биљним уљима и пшеничним клицама. Недостатак вит. Е настаје веома ретко; главни симптом су фрагилни еритроцити.

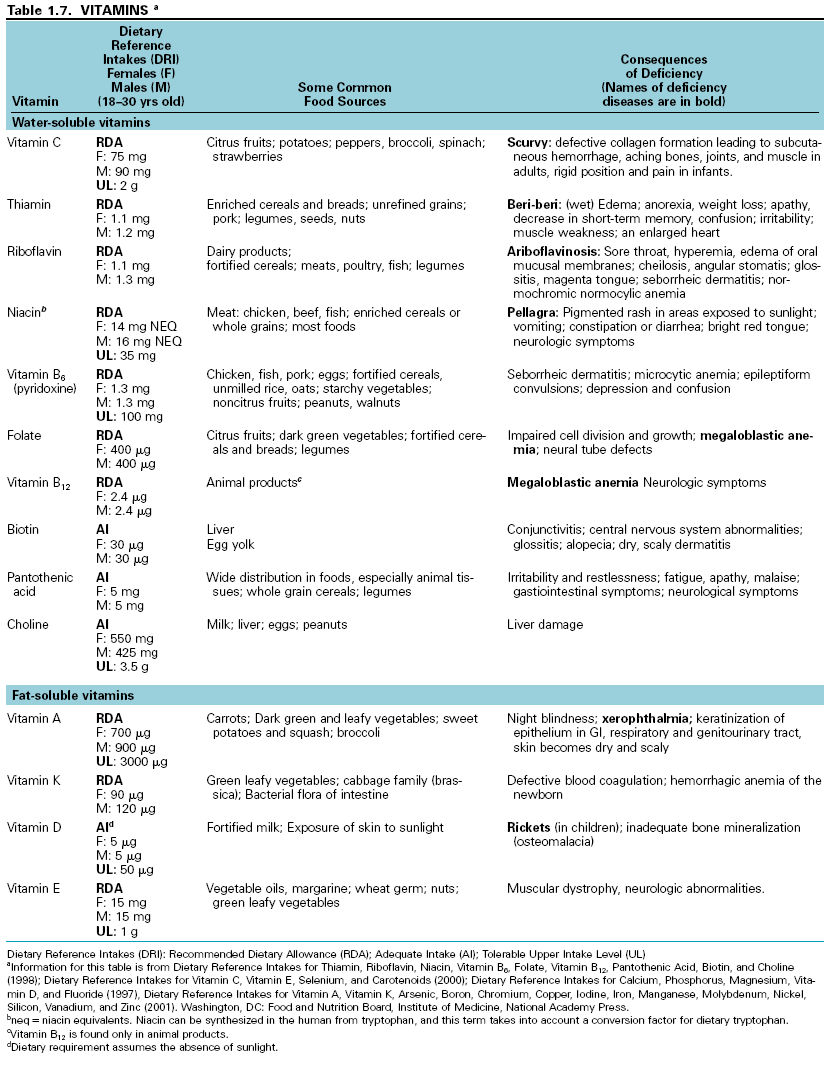
**ВИТАМИН К - филохинон**



Слика . Грађа витамина К

Основно једињење витамина К, **менадион** – нађен је код животиња и **менахинон** у биљкама. Дефицит витамина К може настати веома ретко, најчешће због смањене апсорпције масти, која узрокује поремећај његове апсорпције. **Витамин К је потребан за одржавање нормалних концентрација фактора коагулације крви II , VII , IX и X**. Сваки од ових фактора синтетише се у инактивној форми у јетри, а да би фактори постали биолошки активни захтевају присуство витамина К. Витамин К се активира ензимском редукцијом и делује као **кофактор за ензим карбоксилазу** која врши карбоксилацију на нивоу остатка глутамата. Антагонисти витамина К (деривати кумарина) инхибирају редукцију витамина К у активан коензимски облик а самим тим инхибирају и процесе карбоксилације. Ово је искоришћено у профилактичком третману тромбоза у циљу спречавања ексцесивне коагулације крви. Постоји потенцијална токсичност великих доза витамина К, нарочито менадиона који може изазвати ***хемолизу*** еритроцита код новорођенчета и тако погоршава хипербилирубинемију.





**Кофактори ензима: косупстрати, простетичке групе и значај кофактора за активност ензима**

* Коензими- подела и улоге
* Коензими витаминске природе, извори, биохемијски значај
* последице дефицита и/или прекомерног уношења појединих витамина
* Коензими невитаминске природе
* Значај коензима (косупстрата) и простетских група за активност ензима
* Подела кофактора
* Кофактори за пренос водоникових атома, електрона, С1 и С2 остатака, фосфатних група, специфичних једињења

**Коензими су непротеински делови ензима који су неопходни и омогућују испољавање ензимске активности**. Њихова главна улога је у преносу редуктивних елемената (електрона и протона тј. водоникових јона), атома или различитих функционалних група. Обично су коензими деривати хидросолубилних витамина али има и оних невитаминске природе. Према начину везивања за свој апоензим, може да се изврши подела коензима на **простетичне групе** које су ковалентним везама везане за апоензим и **косупстрати** који су нековалентним везама везани за апоензим.

Према реакцији коју омогућавају коензими се могу разврстати у неколико група:

1. коензими оксидоредуктаза
2. коензими за пренос фосфатних група
3. коензими за пренос С1 група
4. коензими за пренос С2 група (и група са више С атома)
5. коензими за пренос специфичних једињења
6. коензими за пренос специфичних хемијских група.

Подела витамина према растворљивости

**Витамини су есенцијална органска једињења које организам није у могућности да створи сам, а ипак су му потребна у малим количинама за нормално одвијање метаболичких процеса**.

Витамини се по својој растворљивости деле на две велике групе:

1. Витамини растворљиви у води
2. Витамини растворљиви у мастима

Витамини растворљиви у води

Иако су по својој хемијској структури ови витамини врло различити њихова заједничка карактеристика је та да су то **поларни молекули и као такви су растворљиви у води**. Све хидросолубилне витамине изузев једног, кобаламина (витамина B12 - синтетишу га само бактерије) биљке могу да синтетишу. Због своје хидросолубилности витамини (В) Б комплекса и витамин (С) Ц **немају стабилну форму за депоновање** и због тога се морају уносити храном. У групи витамина (В) Б комплекса изузетак је кобаламин, витамин B12, јер се он може депоновати у јетри. Сви витамини растворљиви у води функционишу као коензими или кофактори у ензимски катализованим реакцијама.

1. *ВИТАМИНИ Б КОМПЛЕКСА*

* Тиамин (витамин B1)
* Рибофлавин (витамин B2)
* Пантонтенска киселина
* Ниацин (PP faktor)
* Пиридоксин (витамин B6)
* Биотин (витамин Н)
* Кобаламин (витамин B12)
* Фолна киселина
* Холин
* Липонска киселина
* Карнитин

*2. ВИТАМИН Ц (С) или (аскорбинска киселина)*

Због тога што се растварају у води и излучују мокраћом, ови витамини се ретко нагомилавају у токсичним количинама. Такође, у условима разноврсне исхране, њихови дефицити су врло ретки.

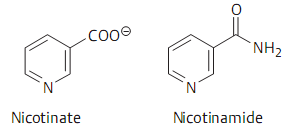
1. коензими оксидоредуктаза

Коензими оксидоредуктаза омогућавају оксидо-редукционе процесе у ћелијама. У ову групу спадају коензими за пренос атома водоника и коензими за пренос електрона.

**Коензими преносиоци атома водоника су:**

* **NAD и NADР**
* **FMN и FAD**
* **Коензим Q (КоQ) или убихинон**
* **Липонска киселина или липоат**

**НИАЦИН - НИКОТИНСКА КИСЕЛИНА**



Слика 10. Никотинска киселина и никотинамид

Никотинска киселина је дериват пиридина, који је нетоксична компонента токсичног алкалоида никотина из биљке дуван. Биљке и животиње синтетишу никотинску киселину из аминокиселине **триптофана**. главни извори овог витамина за човека су месо, квасац и протеини који садрже аминокиселину триптофан. Дефицит витамина доводи до обољења које се назива *пелагра* које се карактерише тријасом симптома ("3D" тријас): дерматитис, дијареја, деменција.

Коензимска форма витамина су:

- **никотинамид аденин динуклеотид** (**NAD**) и

- **никотинамид аденин динуклеотид фосфат** (**NADР**)

NAD се састоји из амида никотинске киселине, аденина, два молекула рибозе и две фосфатне групе. NADР има исти састав али је богатији за још једну фосфатну групу. ови коензими преносе атоме водоника, помажу активност ензима оксидоредуктаза тј. дехидрогеназа тако што **омогућавају оксидацију супстрата, при томе на себе привремено прихватају два атома водоника тј. сами се редукују**. **Ни NAD ни NADР не могу за себе да вежу оба атома водоника, већ само један и то у амиду никотинске киселине, док се други добија у јонском стању**. Правилно обележавање редукованих облика ових коензима је NADН + Н+ односно NADРН + Н+. Да би даље функционисали редуковани облици коензима (NADН + Н+ и NADРН + Н+) морају да се ре-оксидишу тј. морају даље предати атоме водоника:

- редуковани NADН + Н+ водонике предаје респираторном ланцу митохондрија

- редуковани NADРН + Н+ водонике предаје у биосинтетским процесима – синтеза масних киселина или холестерола.

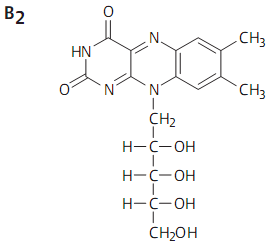
NAD и NADР су косупстрати – лабилно и привремено се везују за апоензим дехидрогеназа. У првом кораку NAD омогући оксидацију супстрата и сам се редукује у NADН + Н+. Редуковани коензим се одваја од апоензима прве дехидрогеназе и везује за другу дехидрогеназу, где му је улога да омогући редукцију супстрата предајући му атоме водоника. У том процесу NADН + Н+ се оксидује у NAD. NAD се сада одваја од друге дехидрогеназе и везује за прву где поново може да оксидује следећи молекул супстрата и цео процес се понавља. Пример за овакво кружење NAD је анаеробна гликолиза.



Слика 11. Оксидована и редукована форма NAD коензима

**РИБОФЛАВИН – витамин Б2**





Слика 12. Рибофлавин и активна коензимска форма FMN

Рибофлавин се састоји од једне хетероцикличне структуре за коју је везан рибитол, прстенаста структура је коњугована и због тога је рибофлавин флуоресцентан пигмент. Синтетишу га биљке и микроорганизми. Рибофлавин је компонента FMN - флавин мононуклеотида. **Флавин-мононуклеотид (FMN)** се ствара помоћу АТР зависне фосфорилације рибофлавина односно састоји се од рибофлавина и једне фосфатне групе. **Флавин-аденин динуклеотид (FAD)** ствара се преносом АМР са другог молекула АТР на FMN. FAD је сложеније грађе од FMN: састоји се од рибофлавина, рибозе, аденина и две фосфатне групе. **FMN и FAD служе као** **простетичне групе ензима оксидоредукције** који су познати као ***флавоензими*** или ***флавопротеини***. FMN и FAD своју коензимску функцију остварују тако што прихватају атоме водоника, привремено их везују за себе и тако се редукују – **везују оба атома водоника за себе тј. за рибофлавин** – њихов редуковани облик обележава се као FADН2 и FMNН2. Одузете атоме водоника (одузете од супстрата) предају другим акцепторима (FADН2 предаје атоме водоника респираторном ланцу или NAD+ -у).



Слика 12а. Рибофлавин и активна коензимска форма FAD

**Коензим Q (КоQ) или убихинон**



Слика 13. Оксидована (убихинон, СоQ) и редукована (убихидрохинон, СоQH2 ) форма СоQ

Коензим Q је невитамински коензим, **дериват је амино киселине тирозин са изопреноидном структуром која се понавља одређени број пута** (нпр. СоQ10=10 пута поновљена структура у загради на слици 13.). Изопреноидна структура држи молекул коензима Q у унутрашњој мембрани митохондрија. Своју улогу остварује у митохондријалном респираторном ланцу тако што **прихвата редукционе еквиваленте (електроне) од флавин-дехидрогеназа и предаје их систему цитохрома**. Током редукције коензима Q – убихинон се конвертује убихидрохинон. [ЗАНИМЉИВОСТИ: слични коензими нађени су и у фотосинтези – пластокинон; витамини Е и К такође припадају хинон/хидрохинон систему].

**ЛИПОНСКА КИСЕЛИНА или ЛИПОАТ**

У липонској киселини **интрамолекуларна дисулфидна веза (S-S, оксидовани облик липоата) делује као редокс-активна структура. Током редукције дисулфидна веза се конвертује у одговарајући ди-тиол (тј. две –SН групе, редуковани облик липоата**). Као **простетична група** липонска киселина је обично везана за лизинску резидуу (остатак амино киселине лизин) у молекулу ензима, и тада се назива липоамид. Липоамид је углавном укључен у **оксидативну декарбоксилацију** 2-оксо киселина, односно укључен је у **оксидативну декарбоксилацију** пирувата и осталих α-кето киселина. У овом процесу врши оксидацију супстрата и том приликом се редукује у дихидролипонску киселину.

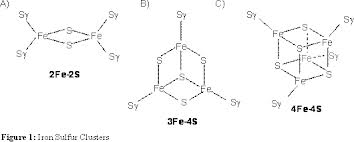
 

Слика 14. Оксидовани и редуковани облик липоата

**Коензими преносиоци електрона су:**

* **Простетичне групе гвожђе-сумпор протеина - Fe-S кластери**
* **XEM-коензими**

**Простетичне групе гвожђе-сумпор протеина – Fе-S кластери**





Слика 15. Fе-S кластери - структура

Fе-S кластери су **простетичне групе** оксидоредуктаза али се такође могу наћи и код лиаза, нпр. аконитазе или неких других ензима. Fе-S кластери се састоје од 2 – 4 јона гвожђа који су са једне стране коордитативним везама везани за остатке аминокиселине цистеин у молекулу протеина (-SR) а са друге стране постоји веза са неорганским сулфидним јонима (S) (види сл.15.). Оваква структура је једино стабилна ако се налази дубоко унутар молекула протеина. У зависности од броја јона гвожђа и сулфидних јона разликујемо [Fe2S2], [Fe3S4], [Fe4S4] кластере. Ове структуре су нарочито бројне у респираторном ланцу митохондрија, нађене су у свим комплексима осим у комплексу IV.

**ХEM-коензими**

ХЕМ-коензими са редокс функцијом постоје у респираторном ланцу митохондрија, фотосинтези и код ензима који су означени као монооксигеназе и пероксидазе.

Слика 16. Оксидована (Fe3+) и редукована (Fe2+) форма ХЕМ коензима

ХЕМ се састоји од 4 пиролова прстена (на сл.16. означени као А, В, С и D) који су међусобно повезани са 4 метин (-СН) групе у порфирински прстен. У центру ове сложене цикличне структуре координативним везама везано је Fе++ или Сu++. Због тога што гвожђе у порфиринском прстену лако прелази из двовалентног Fе2+ у тровалентни Fе3+ облик, ХЕМ поседује способност транспорта електрона.

Протеини који садрже ХЕМ-коензиме и функционишу у оксидо-редукционим процесима називају се **цитохроми**. Они се налазе у митохондријалном респираторном ланцу и имају улогу у преношењу електрона. У цитохромима, за ралику од хемоглобина и миоглобина, гвожђе мења своју валенцу између +2 и +3. Постоји неколико класа цитохрома (а, б и ц) и они се разликују по типу субституента (означени као -R1, -R2, -R3 на сл. 16). Хемоглобин, миоглобин и ХЕМ-ензими садрже ХЕМ-б. Два типа ХЕМ-а су нађени у цитохром-ц-оксидази, док се ХЕМ-ц углавном појављује у цитохрому-ц, где је ковалентно везан за цистеинске резидуе протеина преко тиоестарских веза.

**Цитохроми респираторног ланца су: cyt b, cyt c1, cyt c, cyt a и cyt аa3**. Цитохром ц (cyt c) је најмање молекулске масе и садржи 1 ХЕМ-групу. Цитохром аа3 (cyt аa3) има најсложенију структуру – има две ХЕМ-групе и два бакра (Сu++). Он је крајњи акцептор електрона у респираторном ланцу и директно их предаје молекулском кисеонику. Може да га инхибира цијанид (-СN група).

Постоје и цитохроми ван респираторног ланца, такође у митохондријама, који учествују у процесима детоксикације и неутрализације различитих штетних материја. Најзначајнији овакав систем цитохрома чини хидроксилазни систем хепатоцита - cyt Р450.

**2. коензими за пренос фосфатних група**

Овој групи коензима припадају АТР и GTP.

**АТР** – аденозин трифосфат је невитамински коензим. Састоји се из аденина, рибозе и три фосфатне групе. Прва фосфатна група је естарском везом везана за рибозу – ово једињење се назива аденозин-монофосфат, **АМР**. Друга фосфатна група је за прву везана лабилном везом која је богата енергијом и ово једињење се назива аденозин-дифосфат, **АDР**. Трећа фосфатна група је за другу везана такође лабилном везом која је богата енергијом – коначна форма једињења аденозин-трифосфата, **АТР**. Раскидањем ових лабилних веза богатих енергијом добија се енергија од 7 kcal која се у организму може да користи на различите начине. **АТР је "енергетска монета" ћелије** односно представља један од начина чувања и складиштења енергије у ћелији. АТР као органо-фосфатно једињење се синтетише углавном у егзоенергетским процесима (када се енергија ослобађа), а користи се у ендоенергетским процесима (када се енергија троши). Такође, користи се и у реакцијама "активације" неких метаболита када заправо долази до њихове фосфорилације.

Слика 17. Фофсорилисани нулеозиди

Метаболички процеси када се ствара АТР су:

* + оксидативна фосфорилација на нивоу респираторног ланаца митохондрија
  + гликолиза (фосфорилација на нивоу супстрата)
  + циклус трикарбоксилних киселина (фосфорилација на нивоу супстрата).

Са АТР-а на супстрат може да се пренесе: фосфатна група и пирофосфатна група (киназе), аденозил група и аденил група (нуклеозид и нуклеотидил трансферазе).

**GTP** – гванозин-трифосфат се састоји из гуанина, рибозе и три фосфатне групе. Начин везивања фосфатних група за гванозин је идентичан као код АТР за аденозин. GTP има много мањи значај у трансферу фосфатних група од АТР.

Ензими који користе фосфорилисане нуклеозиде су: фосфо-трансферазе, нуклеотидил-трансферазе (Е.С. 2.7.n.n.) и лигазе (Е.С. 6. n.n.n.).

3. коензими за пренос С1 група

С1 хемијске групе садрже један угљеников атом. Као преносиоци ових група служе:

* + Биотин или витамин Х (vitamin H)
  + Фолна киселина (folic acid) и
  + Кобаламин (витамин Б12)
  + С-аденозил метионин (SAM)

**БИОТИН или ВИТАМИН Х (vit. H)**

**Биотин је коензим карбоксилаза (Е.С.6.4.1.n)**. По хемијском саставу је дериват имидазола са бочним ланцем, кога чини валеријанска киселина. **За свој ензим биотин се везује амидном везом преко карбоксилне групе за остатак лизина на карбоксилази**. По начину везивања за апоензим карбоксилаза је простетична група. Настанак ове везе каталисан је специфичним ензимом.



Слика 20. Биотин

Уз коришћење АТР, биотин реагује са бикарбонатом (HCO3--) и настаје N-карбоксибиотин. Из настале, активне форме на супстрате се преноси СО2 у облику карбоксилне групе. Примери реакција карбоксилације: настанак оксалацетата из пирувата, или настанак малонил-СоА из ацетил-СоА.

**Фолна киселина (фолат, ТHF)**

Фолна киселина је витамин неопходан за еритропоезу (сазревање еритроцита) и из тог разлога је добио име – антианемични витамин или витамин Б9. Активна коензимска форма је **тетрахидрофолат** (ТHF) и она учествује у преносу С1 група у различитим оксидационим стањима: метил група (-СН3), хидрокси-метил група (-СН2ОН), формил група (-СНО) и др. **ТHF настаје двоструком хидрогенизацијом (редукцијом) фолне киселине односно хетероцикличног птерин прстена**. **С1 групе се преносе везане за N5 или N10 или за оба азотова атома птеринског прстена**. Најважнији деривати ТHF су:

1. **N5-formil-ТHF** и **N10-formil-ТHF** – формил резидуа је истом у оксидационом стању као и карбоксилна група
2. **N5- metilen-ТHF** – С1 остатак је истом у оксидационом стању као и алдехид
3. **N5- metil-ТHF** – метил група је истом у оксидационом стању као и алкохол

**Реакције у којима ТHF преноси С1 групе важне су у процесу синтезе аминокиселине метионина, пуринских нуклеотида, напр. dTMP**.

Због тога што ТHF деривати играју значајну улогу у синтези ДНК прекурсора, ензими који учествују у метаболизму ТHF су примарне мете за цитостатске лекове.



Слика : а) N5-formil grupa; b) N10-formil grupa; c) N5N10- metenil grupa; d) N5N10- metilen grupa;

e) N5N10- metil grupa).

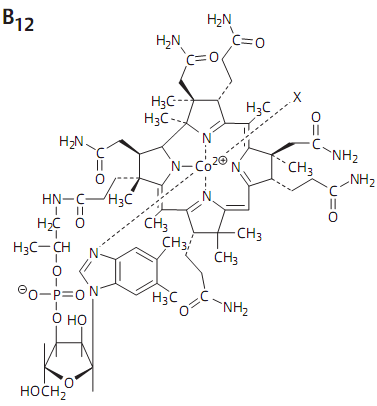
**КОБАЛАМИН - витамин Б12**

Састоји се из коринског прстена који садржи јон кобалта у свом центру. Кобаламин синтетишу искључиво бактерије, али се налази и у нормалној јетри животиња. Цијан-кобаламин је најстабилнија форма, раствара се у води и термостабилан је.

Код људи постоје само две реакције у којима кобаламин може да служи као коензим:

1. Метилација хомоцистеина у метионин
2. Изомеризација L-метилмалонил-СоА у сукцинил-СоА

Дефицит кобаламина настаје због малапсорпције или поремећеног достављања кобаламина периферним ткивима. Као резултат тога настаје хомоцистинурија и метилмалонска ацидурија. Мегалобластна анемија настаје као последица поремећеног уноса витамина Б12.



Слика. Кобаламин

Хемијска структура витамина Б12 - кобаламина је веома сложена. Основу чини корински прстен који спада у групу тетра-пирола и у центру те структуре налази се јон кобалта. На једном крају бочног ланца прстена налази се нуклеотид са неуобичајеном базом – диметил-бензимидазолом. јон кобалта је координативним везама преко 4 атома азота везан за прстенасту структуру; за атом азота из диметил-бензимидазола, и за променљиву групу (метил или аденозил) – ова веза је органо-метална и по типу се убраја у ковалентне везе.

**метил-кобаламин** делује као **коензим метил-трансфераза** и важан је за синтезу метионина из хомоцистеина. Метионин је за човека есенцијална амино киселина па ова реакција нема значај.

**Аденозил-кобаламин, коензим Б12** носи ковалентно везану аденозил групу за метални јон што омогућава хомолитичко раздвајање везе. Овај облик је коензим различитим изомеразама где долази до ре-аранжмана на нивоу молекула супстрата: **превођење метилмалонил-СоА у сукцинил –СоА, код оксидације масних киселина са непарним бројем С атома, или у метаболизму разгранатих амино киселина валина и изолеуцина**.

**С-аденозил метионин (SAM)**

С-аденозил метионин (SAM) је невитамински коензим који се састоји од аминокиселине метионин и аденозил остатка који се са АТР преноси на метионин. **Коензим је ензима метил-трансфераза**, учествује у реакцијама метилације када се метил група (-СН3) преноси на супстрат.

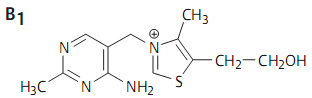


Слика . С-аденозил метионин (SAM)

**4. коензими за пренос С2 и више остатака**

Ови коензими омогућавају пренос група са два или више угљеникових (С) атома. То су тиамин-пирофосфат (ТРР) и коензим А (СоА).

**ТИАМИН (анеурин) – витамин Б1**





Слика . Тиамин и његова коензимска форма тиамин пирофосфат – ТРР

Тиамин је кондензациони производ пиримидина који је метиленским мостом спојен са прстеном тиазола. *Извори*- налази се у малим количинама у намирницама биљног и животињског порекла (у опнама житарица – пиринча, пшенице, ражи; у грашку, пивском квасцу и изнутрицама – јетри и мозгу). Храном се уноси у слободном облику или у облику фосфорилисаних деривата. Апсорбује се у танком цреву, Na+ - зависним активним транспортом. У циркулацији се налази у слободном облику а у ткивима доминирају фосфорилисани деривати. **Тиамин пирофосфат - ТРР је активна коензимска форма овог витамина и он настаје из тиамина и АТР под дејством ензима тиамин-пиро-фосфотрансферазе.** Дефицит тиамина настаје у условима слабе исхране и алкохолизма. *Токсично дејство* – није доказано.

***Биохемијска функција*** - тиамин пирофосфат (ТРР) је активна коензимска форма која служи **у реакцијама преноса активисане алдехидне јединице**. Два типа таквих реакција су **оксидативна декарбоксилација алфа кето киселина и транскетолазне реакције**. У овим реакцијама ТРР у кооперацији са ензимом активира алдехиде или кетоне у хидрокси-алкил групе и онда их преноси на друге молекуле. Ензими који траже коензимску активност ТРР су **декарбоксилазе** (Е.С.4.1.1.n.), **дехидрогеназе оксо-киселина** (Е.С.1.2.4.n.) и **транскетолазе** (Е.С.2.2.1.1.). Функционалне компоненте ТРР су сумпор и азот у тиазоловом прстену.

**коензим А (СоА)**



Слика . Коензим А

**Коензим А (СоА) је витамински коензим значајан у метаболизму ацетил- и ацил- остатака**. Ацетил-остатак (-СН3СО) је остатак сирћетне киселина и настаје метаболичком деградацијом (катаболизмом) било које хранљиве материје: угљених хидрата, масти или протеина. Има два угљеникова атома. Ацил-остатак је остатак од масне киселине и може имати више С атома. **СоА везује ацетил и ацил остатке преко тио (-SH) групе**, **успоставља се енергијом богата тио-естарска веза и настају естри ацетил-СоА односно ацил-СоА**.

Веома је сложене структуре. У СоА **пантетеин** је анхидридном везом везан за фосфорну киселину 3'-фосфо-ADP. пантетеин се састоји од три компоненте које су међусобно повезане амидним везама: пантоинске киселине, β-аланина и цистеамина. β-аланин и цистеамин су биогени амини који настају декарбоксилацијом аспартата и цистеина. **Пантотенска киселина** која се састоји од пантоинске киселине и β-аланина је витамин за организам човека.

**За настанак трансферног једињења ацетил/ацил-СоА важно је успостављање тиоестарске везе између тиол групе цистеамина и карбоксилне групе угљеничног остатка**. Ова реакција је снажно ендергона и мора да се куплује са егзергоним процесима. Тиоестри настали на овај начин представљају активисану форму карбоксилних киселина због тога што ацил остаци имају висок хемијски потенцијал и лако могу да се пренесу на друге молекуле.

**5. коензими за пренос специфичних једињења**

Овој групи коензима припадају уридин-дифосфат (UDP) и цитидин-дифосфат (CDP).

**уридин-дифосфат (UDP)**

уридин-дифосфат (UDP) је невитамински коензим који настаје разлагањем UТP. Служи **за пренос глукозе у анаболичким процесима синтезе гликогена** (скроба у биљним орг.).

****

Слика 23. уридин-дифосфат (UDP)

**Активација глукозе дешава се у неколико корака у којима се троши два молекула АТР по молекулу глукозе**. Уласком глукозе у ћелију долази до њене фосфорилације и настанка глукозо-6Р који се изомеризује у глукозо-1Р (реакција-корак а на сл. 23), затим долази до реакције са UТP (корак б на сл. 23) и настаје UDP-глукоза где је аномерна –ОН група на С1 шећера везана са фосфатом. UDP-глукоза је "енергијом богато" једињење која омогућава егзергони трансфер остатка глукозе на гликоген или неко друго једињење (корак ц на сл. 23).

**цитидин-дифосфат (CDP)**

цитидин-дифосфат (CDP) је невитамински коензим који се користи **за трансфер фосфатидне киселине или азотних база у процесу синтезе фосфолипида**. Неопходан је **за активацију амино алкохола холина приликом синтезе фосфолипида**. Холин се прво фосфорилише (АТР је донор фосфатне групе) до холин-фосфата (корак а на сл. 24). Он затим реагује са CТP, при чему се одваја дифосфат и настаје CDP-холин. Са CDP-холина се преноси холин-фосфат на диацилглицерол и настаје фосфатидилхолин (лецитин).

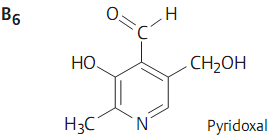


Слика 24. цитидин-дифосфат (CDP)

**6. коензими за пренос специфичних хемијских група**

За пренос специфичних хемијских група као што је амино група служи пиридоксал-фосфат (PLP).

**ПИРИДОКСИН – витамин Б6**

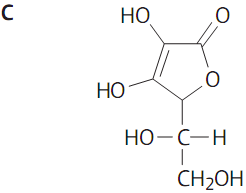
 

слика 25. Пиридоксал Слика 25 б. Трансфер амино групе

Обухвата три слична деривата пиридина – ***пиридоксин, пиридоксал*** и ***пиридоксамин***.

У цитоплазми ћелија сва три деривата служе као супстрат за ензим пиридоксал-киназу која их уз помоћ АТР-а фосфорилише у одговарајуће фосфатне естре. Као коензими активни су само **пиридоксал-фосфат (PLP) и пиридоксамин-фосфат**. Карактеристика пиридоксал фосфата је да се он за свој апоензим везује помоћу Шифове базе што је битно за његову коензимску функцију у реакцијама трансаминације (за пренос амино групе: -NH2) и декарбоксилације (за пренос С1 група).

**ВИТАМИН Ц или АСКОРБИНСКА КИСЕЛИНА**

Слика 27. Витамин Ц, његова оксидована и редукована форма

Најнестабилнији од свих хидросолубилних витамина, због своје термолабилности. Биљке га синтетишу, а човек није у могућноси да синтетише витамин Ц због недостатка ензима Л-гулонолактон-оксидазе која катализује завршни корак у конверзији глукозе у аскорбат. Л-аскорбинска киселина је снажан редукциони агенс. Битна функција овог једињења је да делује као **антиоксидант** и тако обезбеђује неспецифичну заштуту од оксидативног оштећења. Има значајне кофакторске улоге у организму – **коензим је за бројне монооксигеназе и диоксигеназе**. Аскорбинска киселина је укључена у **хидроксилацију пролина и лизина током биосинтезе колагена, има улогу у синтези катехоламина, у ситнези жучних соли као и у разградњи тирозина**. Редукована форма коензима је релативно снажна киселина и може да формира соли **аскорбате**. Оксидовани облик је означен као **дехидроаскорбинска киселина**. Још увек није објашњен стимулаторни утицај аскорбинске киселине на човеков имуни систем. Дефицит витамина Ц настаје веома ретко и може да доведе до скорбута.



Питања:

1. Навести липосолубилне витамине?
2. Шта је хемијска природа и структура ретинола?
3. Која је функција ретинала и ретиноичкне киселине?
4. Шта је хемијска природа и структура калциола или холекалциферола?
5. Која је функција кацлоила и до чега доводи његов дефицит?
6. Шта је по хемијској природи токоферол и која је његова функција у организму?
7. Шта је по хемијској природи хилофинон и која је његова функција?
8. Која су основна једињења витамина К?
9. Шта су коензими?
10. Која је функција коензима?
11. По хемијској природи како можемо поделити коензиме?
12. Према начину везивања за епоензим коензиме делимо на ……?
13. Шта су простетичне групе, а шта косупстрати?
14. Како можемо разврстати ензиме према реакцији коју омогућавају?
15. Шта су витамини?
16. Како можемо поделити витамине по растворљивости?
17. Наведите хидросолубилне витамине?
18. Да ли хидросолубилни витамини могу да се депонују у људском организму у зашто?
19. Да ли су хидросолубилни витамини токсични за организам?
20. Који хидросолубилни витамин има своју депонију у људском организму и навести коју депонију?
21. Која је функција хидросолубилних витамина у ензимским реакцијама?
22. Која је функција конезима оксидоредуктаза?
23. Како можемо поделити коензиме оксидоредуктаза?
24. Који су коензими оксидоредуктаза одговорни за пренос атома водоника?
25. Шта је никотинска кислеина и одакле се синтетише?
26. Који су извори никотинске киселине?
27. До којих оболења доводи дефицит никотинске киселине у људском организму?
28. Који су коензимски облици никотинске киселине?
29. Која је хемијска структура NAD и NADР коензима?
30. Која је фунција NAD и NADР коензима?
31. Обелижете правилно редуковане облике NAD и NADР коензима?
32. Да ли NAD и NADР коензими могу да вежу оба водоникова атома –објасните?
33. На који начин се NAD и NADР коензими ре-оксидишу да би се вратили у свој функионални облик?
34. Да ли је NAD простетична група или косупстрат које класе ензима?
35. Навести један од метаболичких процеса у којима NAD остварује своју функцију?
36. Која је хемијска структура рибофлавина – Витамин Б2?
37. Где се синтетише рибофлавин?
38. Рибофлавин је компонента ког коензима?
39. Како настају FMN и FAD коензими?
40. Која је хемијска структура FAD коензима?
41. Којој врсти коензима припадају FMN и FAD коензими и код који ензима остварују своје функције?
42. На који начин FMN и FAD остварују своје функције код флавоензима?
43. Који су редуковани облици FMN и FAD?( FADН2 и FMNН2 )
44. Шта је Коензим Q и која његова хемијска струкура?
45. Која је функција Коензима Q?
46. Која веза је карактеристишна ѕа липонску киселину и написати је у оксидованом и редукуваном облику?
47. Којем типу коензима припада липонска киселина и за коју амино киселину на ензиму је везана?
48. Која је функција липонске киселине тј. липоамида?
49. Како можемо поделити коензиме за пренос електрона?
50. Ком типу коензима припадају Простетичне групе гвожђе - сумпор протеина - Fe-S кластери и код којих ензима остварују своје дејство?
51. Која је хемијска структура простетичних група гвожђе-сумпор протеина - Fe-S кластера?
52. Која је хемијска структура ХЕМ коемзима?
53. Како се називају ензими који садрже ХЕМ коензиме и које рекције катализују?
54. Где се налазе цитохроми?
55. Које су класе цитохрома?
56. У којим ензима можемо наћи ХЕМ Б
57. Који ензими садрже ХЕМ а и ХЕМ ц?
58. Који су цитохроми респираторног ланца?
59. Који су коензими за пренос фосфатних група?
60. Kоја је хемијска природа и структура АТР-а?
61. На који начин се добија енергија из АТР?
62. У којим метаболичким процесима се синтетише АТР?
63. Које фукнионалне групе АТР може да пренесе на супстрат?
64. Која је хемијска структура GTP и који ензими га користе као коензим?
65. Који коензими имају улогу у трансферу 1C групе?
66. Која је хемијска природа и структура коензима С-аденозил метионин (SAM)?
67. Код ког ензима SAM остварује своју функцију?
68. Шта је по хемијској природи фолна кислеина и који је њен активни облик?
69. Која је функција фолне киселине?
70. Како настаје ТHF?
71. Који су најважнији деривати ТHF?
72. .У ком метаболичком процесу ТHF игра битну улогу?
73. Која је хемијска природа и структура биотина?
74. Koји ензим користи биотин као свој коензим и како је биотин везан за свој ензим?
75. Kоја је функција биотина?
76. Наведите пример карбоксилације у којој учествује биотин?
77. Који су коензими за пренос 2C и више група?
78. Која је хемијска природа и струкура тиамина?
79. Која је активна форма тиамина?
80. У којим услова настаје дефицит тиамина?
81. Kоја је функција тиамина и у којим рекцијама учествује?
82. Који ензими користе тиамин као коензим?
83. Која је хемијска природа и структура Коензима А?
84. У којим метаболичким процесима учествује Коензим А?
85. Како је Коензим А везан за ацетил остатак?
86. Који коензими имају улогу у преносу специфичних једињења?
87. Шта је по хемијској природи (UDP) и која је његова функција?
88. Која је хемијска природа CDP и која је његова функција?
89. Који коензими служе за пренос специфичних хемијских група?
90. Шта је по хемијској природи пиридоксин и који су његови деривати?
91. Које су активни облици пиридоксина?
92. Која је функција PLP?
93. Шта је хемијска природа и структура кобаламина?
94. У којим ензимским реакцијама учествује кобаламин?
95. Која је функција метил кобаламина?
96. Која је функција аденозил-кобаламинa?
97. Која је функција аскорбинске кислеине или Витамина Ц?
98. Аскорбинска кислеина је коензим за следеће ензиме….?
99. Како се назива редукована а како оксидована форма аскорбинске киселине?
100. Дефицит аскорбинске кислеине доводи до настанка…?