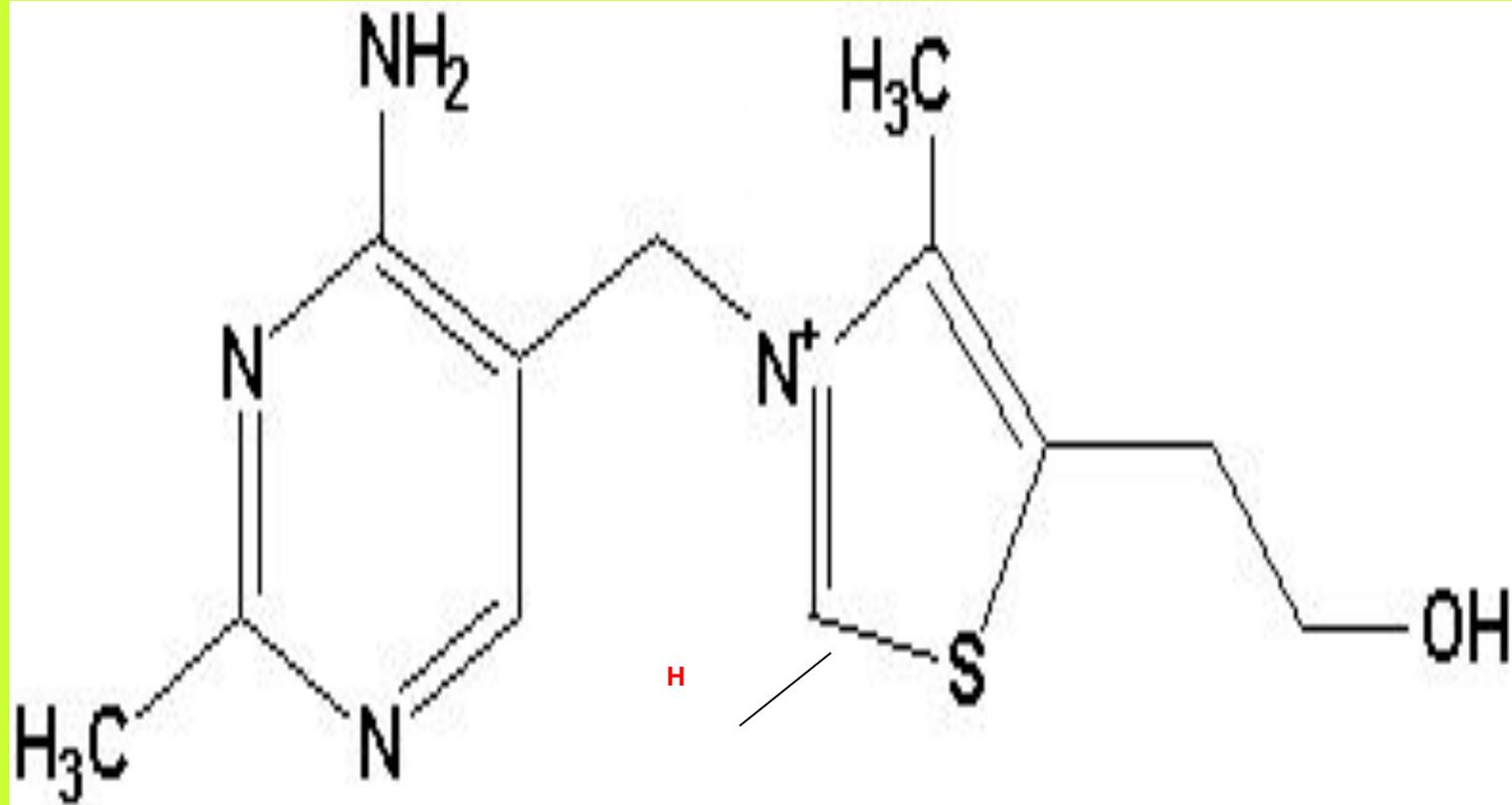


Водорастворимые ВИТАМИНЫ

Лекция № 24

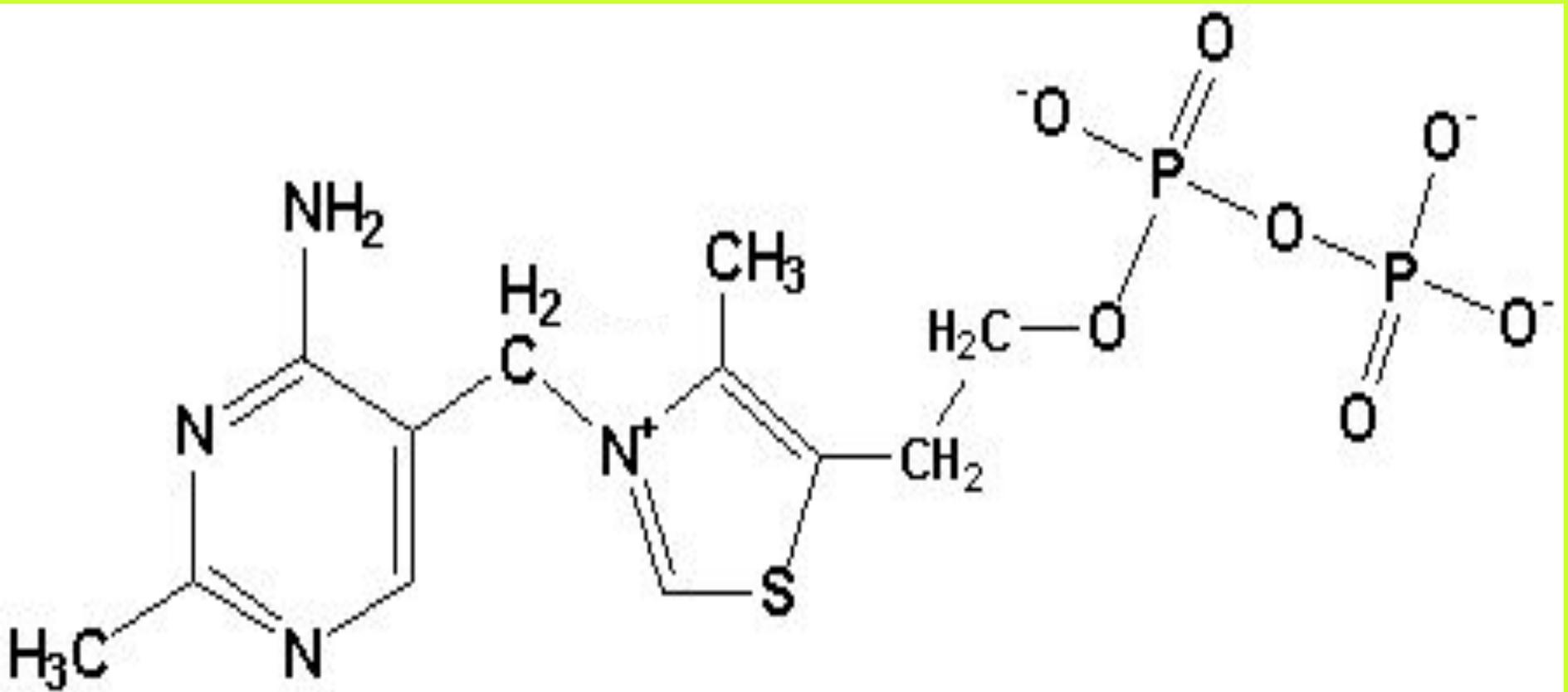


тиамин

Метаболизм. В желудочно-кишечном тракте различные формы витамина гидролизуются с образованием свободного тиамин. Большая часть тиамин всасывается в тонком кишечнике с помощью специфического механизма активного транспорта, остальное его количество расщепляется тиаминазой кишечных бактерий. С током крови всосавшийся тиамин попадает вначале в печень, где фосфорилируется тиаминпирофосфокиназой, а затем переносится в другие органы и ткани

ТПФ-киназа

АТФ + тиамин $\xrightarrow{\quad\quad\quad}$ тиаминпирофосфат + АМФ



кокарбоксилаза

- Существует мнение, что основной транспортной формой тиамина является ТМФ.
- Витамин В1 присутствует в различных органах и тканях как в форме свободного тиамина, так и его фосфорных эфиров:
тиаминмонофосфата (ТМФ),
тиаминдифосфата (ТДФ, синонимы:
тиаминпирофосфат, ТПФ,
кокарбоксилаза) и тиаминтрифосфата (ТТФ).

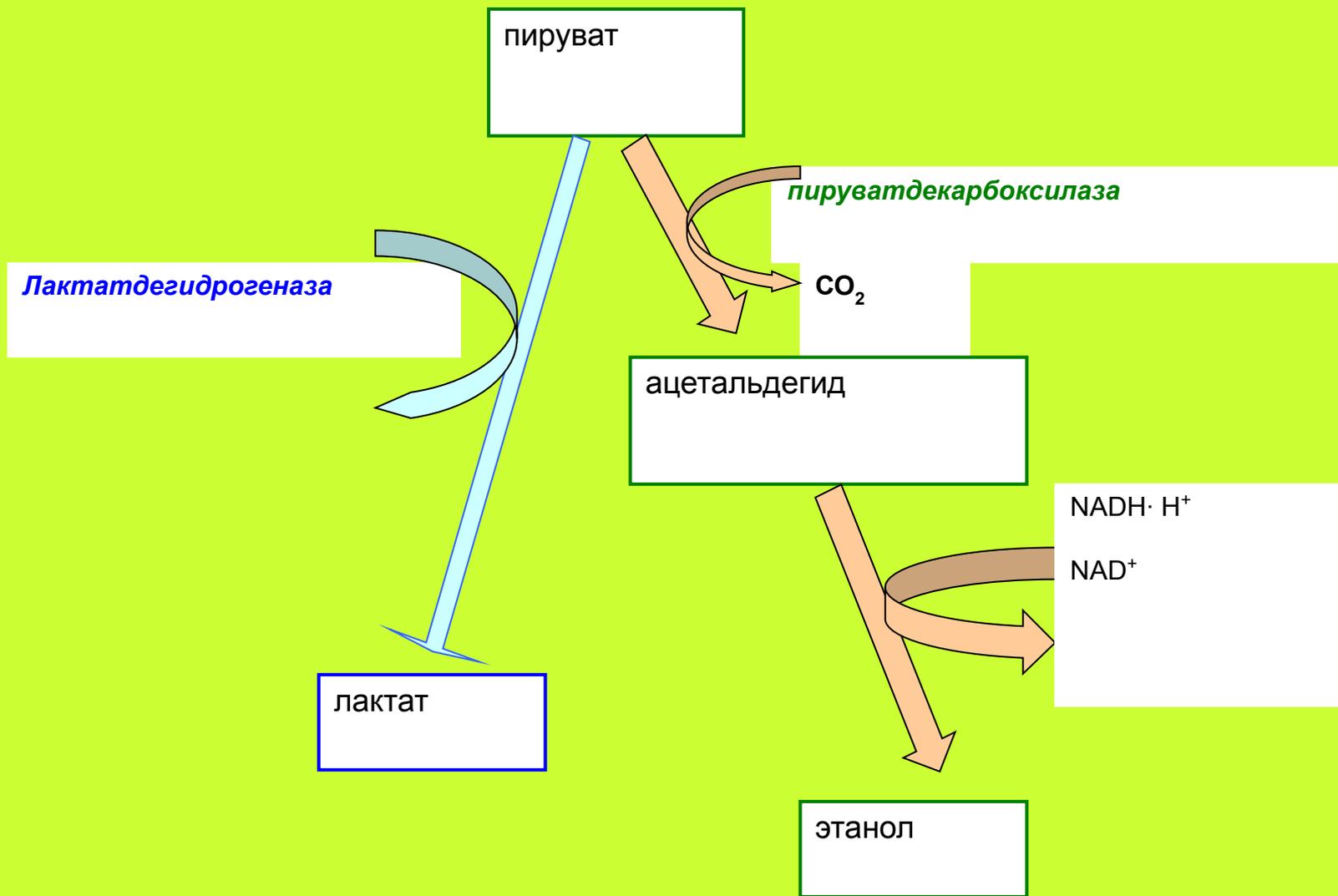
Основной коферментной формой (60-80% от общего внутриклеточного содержания) является ТПФ.

ТПФ играет важную роль в метаболизме нервной ткани. При нарушении его образования развивается некротизирующая энцефалопатия.

После распада коферментов свободный тиамин выделяется с мочой и определяется в виде тиохрома.

Биохимические функции В₁

Участие ТПФ в реакции прямого декарбоксилирования пирувиноградной кислоты (ПВК). При декарбоксилировании ПВК с помощью пируватдекарбоксилазы образуется ацетальдегид, который под воздействием алкогольдегидрогеназы превращается в этанол. ТПФ является незаменимым кофактором пируватдекарбоксилазы. Этим ферментом богаты дрожжи



- Окислительное декарбоксилирование ПВК является одной из ключевых реакций в обмене углеводов. В результате этой реакции ПВК, образовавшаяся при окислении глюкозы, включается в главный метаболический путь клетки – цикл Кребса, где окисляется до углекислоты и воды с выделением энергии. Таким образом, благодаря реакции окислительного декарбоксилирования ПВК создаются условия для полного окисления углеводов и утилизации всей заключенной в них энергии. Кроме того, образующаяся при действии ПДГ-комплекса активная форма уксусной кислоты служит источником для синтеза многих биологических продуктов: жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, ацетоновых тел и других.

Помимо окислительных превращений ПВК и α -кетоглутарата, ТПФ принимает участие в *окислительном декарбоксилировании кетокислот с разветвлённым углеродным скелетом* (продукты дезаминирования валина, изолейцина и лейцина). Эти реакции играют важную роль в процессе утилизации аминокислот и, следовательно, белков клеткой.

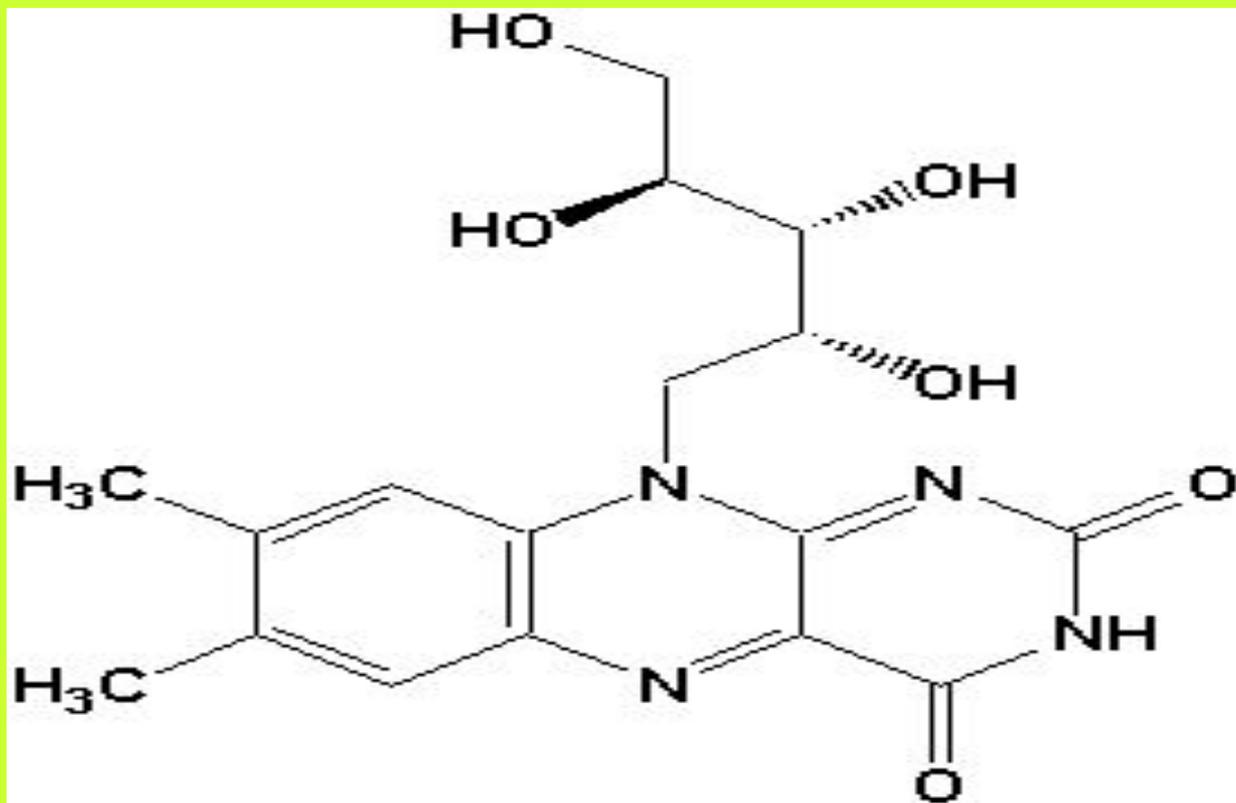
ТПФ – кофермент транскетолазы.

Транскетолаза – фермент пентозофосфатного пути окисления углеводов. Физиологическая роль этого пути заключается в том, что он является основным поставщиком НАДФН. Н⁺ и рибозо-5-фосфата. Транскетолаза переносит двууглеродные фрагменты от ксилулозо-5-фосфата к рибозо-5-фосфату, что приводит к образованию триозофосфата (3-фосфоглицеринового альдегида) и 7 С сахара (седогептулозо-7-фосфата). ТПФ необходим для стабилизации карб-аниона, образующегося при расщеплении связи С2 - С3 ксилулозо-5-фосфата.

Витамин В1 принимает участие в **синтезе ацетилхолина**, катализируя в пируватдегидрогеназной реакции образование ацетил-КоА – субстрата ацетилирования холина. Помимо участия в ферментативных реакциях, тиамин может выполнять и **некоферментные функции**, конкретный механизм которых ещё нуждается в уточнении. Полагают, что тиамин участвует в кроветворении, на что указывает наличие врождённых тиаминзависимых анемий, поддающихся лечению высокими дозами этого витамина, а также в стероидогенезе. Последнее обстоятельство позволяет объяснить некоторые эффекты препаратов витамина В1 как опосредованных стресс-реакцией.

Витамин В₂

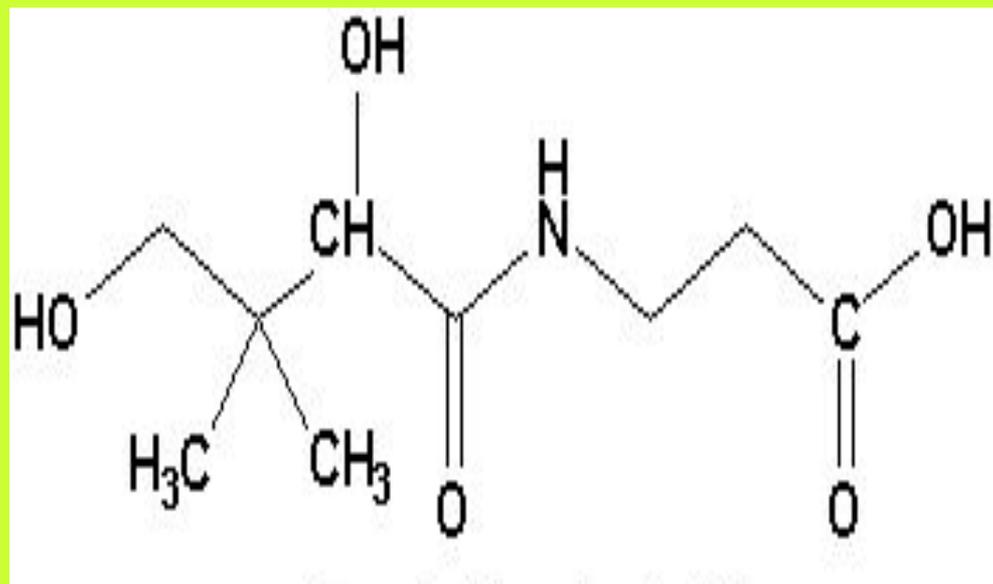
- **Метаболизм.** В пище витамин В₂ находится преимущественно в составе своих коферментных форм, связанных с белками, – флавопротеинов. Под влиянием пищеварительных ферментов витамин высвобождается и всасывается путём простой диффузии в тонком кишечнике. В энтероцитах рибофлавин фосфорилируется до ФМН (флавин-монопнуклеотида) и ФАД (флавин-аденин-динуклеотида).



рибофлавин

- **Биохимические функции.** Основное значение витамина В2 состоит в том, что он входит в состав флавиновых коферментов – FMN и FAD (см. гл..). Роль этих коферментов заключается в следующем:
- ***ФМН и ФАД – коферменты оксидаз***, переносящих электроны и H^+ с окисляемого субстрата на кислород. Таковыми являются ферменты, участвующие в распаде аминокислот (оксидазы D- и L-аминокислот), нуклеотидов (ксантиноксидаза), биогенных аминов (моно- и диаминоксидазы) и другие.
- ***ФМН и ФАД – промежуточные переносчики электронов и протонов в дыхательной цепи:*** ФМН входит в состав I-го комплекса цепи тканевого дыхания, ФАД – в состав II-го комплекса.

- **ФАД – кофермент пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов** (наряду с ТПФ и другими коферментами ФАД осуществляет окислительное декарбоксилирование соответствующих кетокислот), а также единственный **кофермент сукцинатдегидрогеназы** (фермента цикла Кребса). Таким образом, рибофлавин принимает активное участие в работе главного метаболического пути клетки.
- **ФАД – участник реакций окисления жирных кислот в митохондриях** (он является коферментом ацил-КоА-дегидрогеназы)



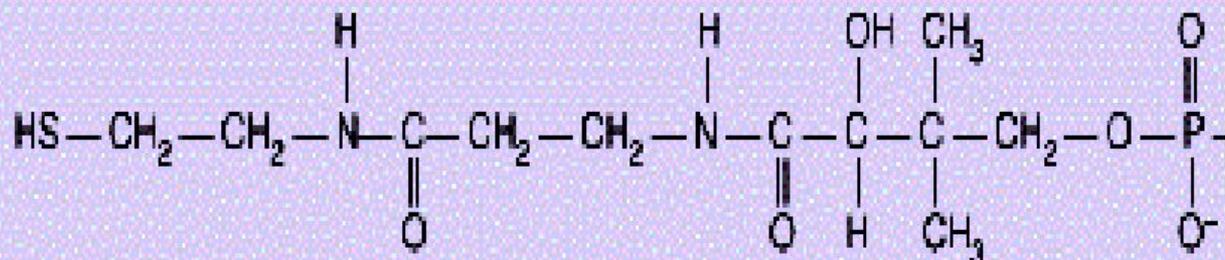
Пантотевая кислота + β -аланин +
Пантотеновая кислота

- Пантотеновая кислота (пантоил-β-алан ин) – светло-жёлтая маслянистая жидкость, хорошо растворимая в воде и этаноле. Спиртовое производное пантотеновой кислоты – пантенол – эффективно всасывается не только при энтеральном введении, но и при накожном его нанесении, в связи с чем пантенол получил широкое применение в дерматологии.
- **Метаболизм.** Всасываясь на всём протяжении тонкого кишечника и в толстой кишке, в зависимости от концентрации путём простой диффузии или активного транспорта, пантотеновая кислота с током крови поступает в ткани.

Коферментными формами витамина В3, образующимися в цитоплазме клеток, являются: **4'-фосфопантетеин, дефосфо-КоА и Ко А-SH.**

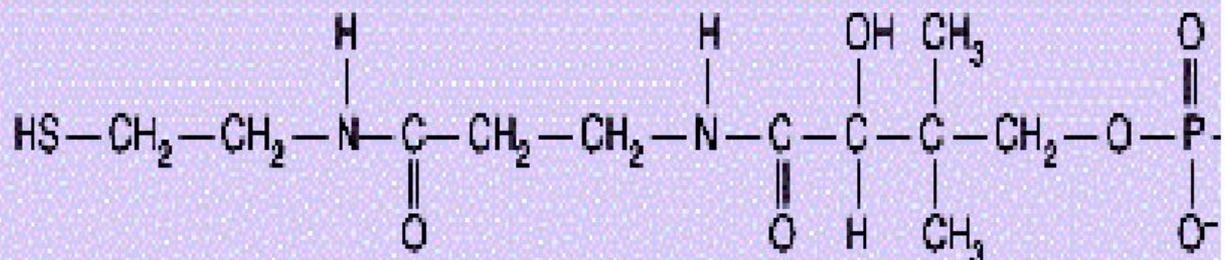
- **Фосфопантетеин** является активной субъединицей АПБ (ацил-переносящего белка) синтазы жирных кислот – представителя класса так называемых фосфопантетеинпротеинов.
- **Дефосфо-КоА** – кофермент цитратлиазы и N-ацетилтрансферазы.
- **Ко А-SH** – главный кофермент клетки, с участием которого протекают многочисленные реакции метаболизма:

фосфопантетеин

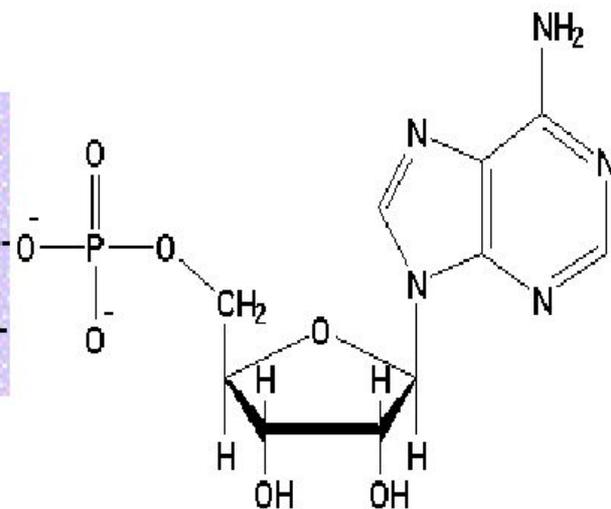


О - CH₂ - серин - белок

АТФ



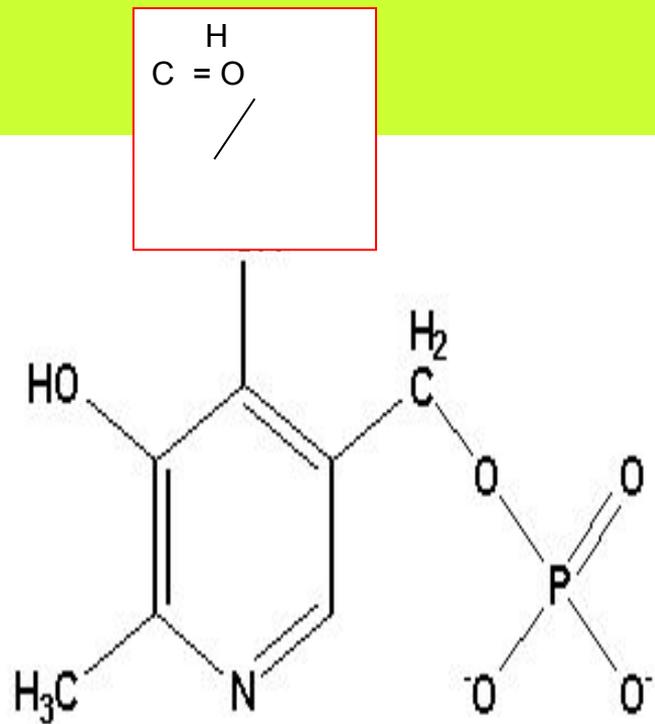
Коэнзим А-SH



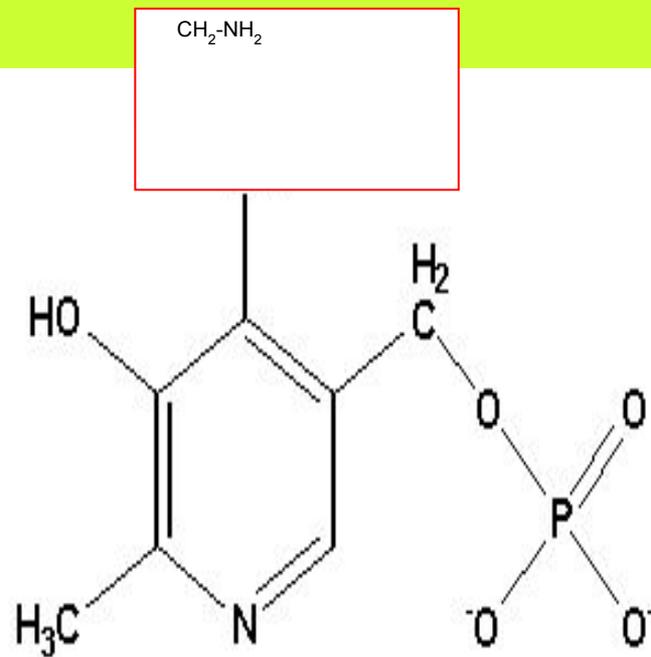
Аденозинмонофосфат

- *Активирование ацетата* (образование ацетил-КоА – $\text{CH}_3\text{-CO}\sim\text{S-Co A}$). Ацетил-КоА является субстратом для синтеза жирных кислот, холестерина и стероидных гормонов, ацетоновых тел, ацетилхолина, ацетилглюкозаминов. С него начинаются реакции главного метаболического пути клетки - цикла Кребса. Ацетил-КоА принимает участие в реакциях обезвреживания (ацетилирование биогенных аминов и чужеродных соединений).
- *Активирование жирных кислот* (образование ацил-КоА). Ацил-КоА используется для синтеза липидов, окисляясь, он служит также источником энергии.

- *Транспорт жирных кислот в митохондрии.*
- *Окислительное декарбоксилирование кетокислот – пировиноградной (при этом образуется ацетил-КоА) и α -кетоглутаровой (при этом образуется сукцинил-КоА, используемый в реакциях синтеза гема гемоглобина и простетической группы цитохромов).*



пиридоксальфосфат



пиридоксаминфосфат

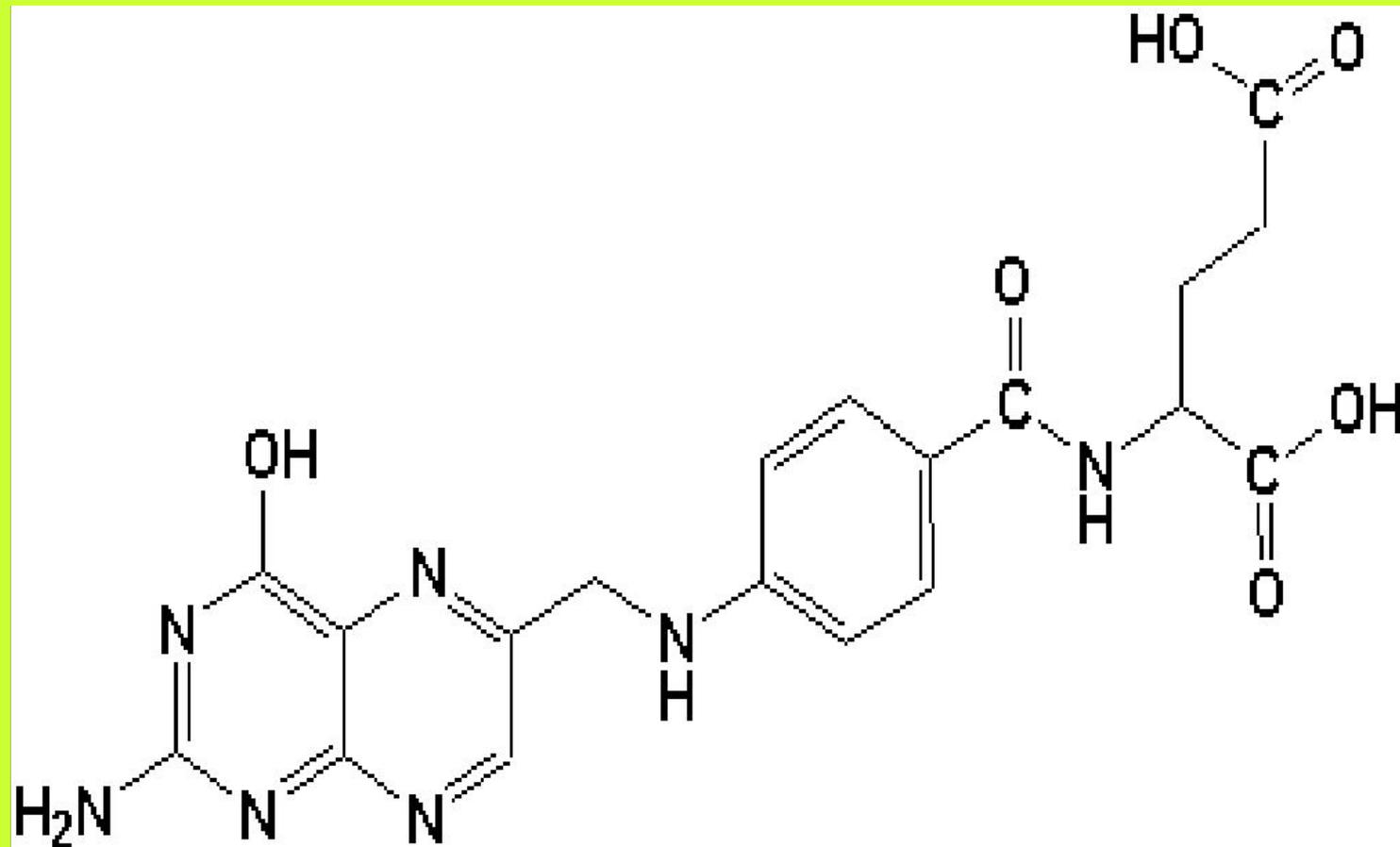
Витамин В₆

- Витамин В₆ часто называют «королём обмена аминокислот»; вместе с тем его коферментные формы участвуют в реакциях, катализируемых почти всеми классами ферментов. Механизм действия всех пиридоксальфосфат-зависимых ферментов сходен: 1/ вначале образуются шиффовы основания между аминокислотой и коферментом, при этом нитрофильный азот пиридинового кольца действует как своеобразный электронный сток, уводя электроны от аминокислоты и стабилизируя промежуточный интермедиат – карбанион; 2/ будучи неустойчивыми, шиффовы основания (альдимины) далее модифицируются в процессах трансаминирования, декарбоксилирования, изомеризации и многих других превращениях боковой цепи аминокислот.

- **1. Аминотрансфераз аминокислот**, катализирующих обратимый перенос NH_2 -группы от аминокислоты на α -кетокислоту. В этой реакции образуются новые α -кетокислоты и заменимые аминокислоты.
- **2. Декарбоксилаз аминокислот**, отщепляющих карбоксильную группу аминокислот, что приводит к образованию биогенных аминов (гистамина, серотонина, ГАМК и других), а также **моноаминоксидаз**, **гистаминазы (диаминоксидаза)** и **аминотрансферазы ГАМК**, обезвреживающих (окисляющих) биогенные амины

- **Изомераз аминокислот**, с помощью которых организм разрушает D-аминокислоты (в состав тканевых белков млекопитающих входят L-аминокислоты).
- **4. Аминотрансфераз иодтирозинов и иодтиронинов**, участвующих в синтезе гормонов щитовидной железы и распаде этих гормонов в периферических тканях.
- **5. Синтазы δ-аминолевуленовой кислоты**, участвующей в биосинтезе гема гемоглобина и других гем-содержащих белков (из глицина и сукцинил~ КоА).
- **6. Кинурениназы и кинуренинаминотрансферазы**, обеспечивающих синтез витамина РР из триптофана.
- **7. Цистатионинсинтазы (а) и цистатионинлиазы (б)** – ферментов, катализирующих синтез и распад цистатионина.
- **8. Синтетазы 3-кетодигидросфингозида**, участвующей в реакциях биосинтеза сфинголипидов (из серина и пальмитил~ КоА).

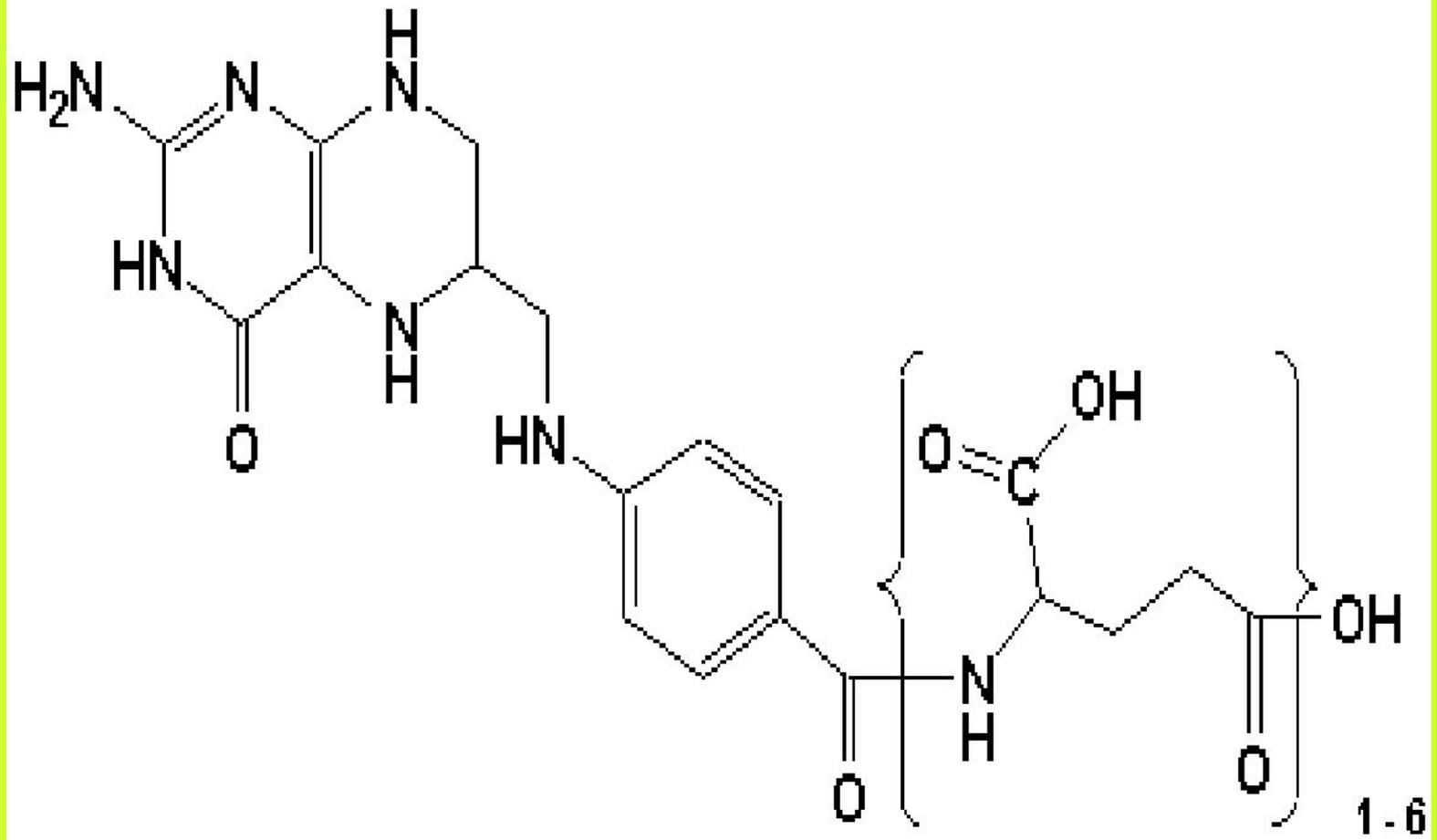
- Таким образом, витамин В6 характеризуется исключительно широким спектра биологического действия. Он принимает участие в регуляции белкового, углеводного и липидного обмена, биосинтезе гема и биогенных аминов, гормонов щитовидной железы и других биологически активных соединений. Помимо каталитического действия, **пиридоксальфосфат участвует в процессе активного транспорта некоторых аминокислот** через клеточные мембраны; ему присуща функция **регулятора конформационного состояния гликогенфосфорилазы** – главного регулируемого фермента, осуществляющего распад гликогена.



Птеридин

ПАБК

глутаминовая к-та



5,6,7,8-

Фолиевая кислота (*Фолацин. Витамин В9. Витамин ВС*).

- Витамин В9 , всасываясь в тонком кишечнике, восстанавливается в энтероцитах до тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК) и N5-метил-ТГФК. В крови основное количество витамина входит в состав эритроцитов. Депонируется он в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

- В клетках организма фолиевая кислота восстанавливается в активную форму – ТГФК – с помощью $\text{NADPH}\cdot\text{H}^+$ - зависимых ферментов: фолатредуктазы (1) и дигидрофолатредуктазы (2):
 1. $\text{ФК} + \text{НАДФН}\cdot\text{H}^+ \rightarrow \text{ДГФК} + \text{НАДФ}^+$
 2. $\text{ДГФК} + \text{НАДФН}\cdot\text{H}^+ \rightarrow \text{ТГФК} + \text{НАДФ}^+$

- Оба фермента нуждаются в антиоксидантной (препятствующей окислительному разрушению) защите. Эту функцию выполняет витамин С. Отсюда становится понятным, почему проявления фолиевой недостаточности могут быть ослаблены назначением аскорбиновой кислоты.
- Активность дигидрофолатредуктазы блокируется конкурентными аналогами фолата – аминоптерином и метотрексатом, широко применяющимися в онкологической практике с целью угнетения размножения раковых клеток.
- Избыток фолацина выводится с мочой, калом и потом.

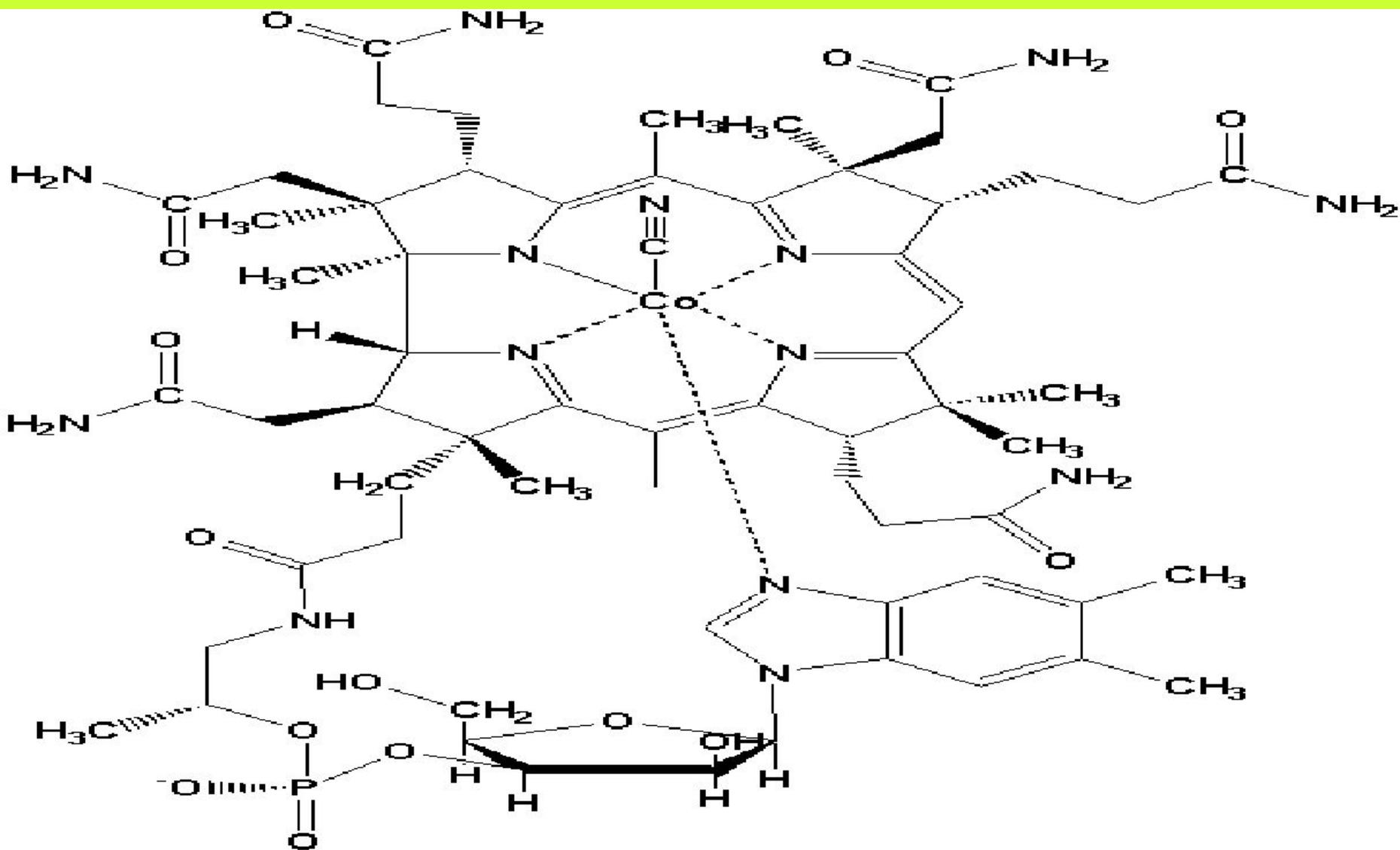
- Коферментная форма фолиевой кислоты – ТГФК – необходима для мобилизации и использования в реакциях метаболизма одноуглеродных функциональных групп: метильной ($-CH_3$), метиленовой ($-CH_2-$), метенильной ($-CH=$), формильной ($-CHO$) и формиминогруппы ($CH=NH$). Присоединение этих групп к 5-му или 10-му атому азота ТГФК осуществляется ферментативно.

Важнейшими реакциями с участием одноуглеродных фрагментов, связанных с ТГФК, являются:

5,10-метенил-ТГФК и 10-формил ТГФК служат донорами соответствующих одноуглеродных радикалов при **синтезе пуриновых нуклеотидов**.

5-метил-ТГФК вместе с витамином В12 участвуют в переносе метильной группы в реакциях **синтеза дТМФ и метионина**

ТГФК вовлекается в **метаболизм аминокислот**: серина, глицина (см. выше) и метионина



Витамин В₁₂

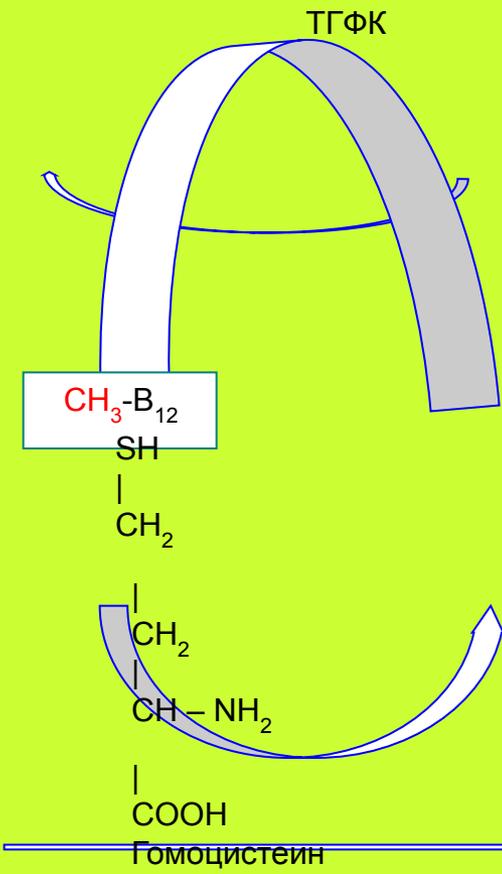
- . Содержащийся в пище витамин В12 в желудочном соке связывается с вырабатываемым обкладочными клетками слизистой желудка белком - гликопротеином, получившим название внутреннего фактора Касла. Одна молекула этого белка избирательно связывает одну молекулу витамина; далее в подвздошной кишке этот комплекс взаимодействует со специфическими рецепторами мембран энтероцитов и всасывается путём эндоцитоза

- При пероральном назначении высоких доз цианкобаламина он может абсорбироваться в тонком кишечнике путём пассивной диффузии без участия внутреннего фактора, но это медленный процесс. При заболеваниях желудка, сопровождающихся нарушением синтеза внутреннего фактора, всасывания кобаламина не происходит.
- *Цианкобаламин*, используемый в медицинской практике, в энтероцитах превращается в *оксикобаламин*, являющийся транспортной формой витамина.

- Транспорт оксикобаламина кровью осуществляется двумя специфическими белками: ***транскобаламином I*** (α -глобулин с молекулярной массой ~ 120000) и ***транскобаламином II*** (β -глобулин с молекулярной массой 35000). Второй из этих белков в транспорте витамина играет главную роль, а транскобаламин I служит своеобразным циркулирующим депо витамина.

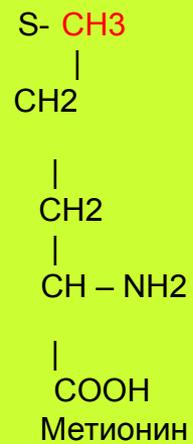
- В печени и почках оксикобаламин превращается в свои коферментные формы: **метилкобаламин (метил-В12) и дезоксиаденозинкобаламин (д-аденозин-В12)**. Кoferменты с током крови разносятся по всем тканям организма.
- Выводится из организма витамин с мочой.

- **Биохимические функции.** К настоящему времени известно ~ 15 различных В12-регулируемых реакций, но только две из них протекают в клетках млекопитающих: 1/. синтез метионина из гомоцистеина (явно не удовлетворяющий потребностям организма) и 2/. изомеризация D-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Рассмотрим эти реакции.
- **1. В первой реакции участвует метил-В12, являющийся коферментом метионинсинтазы (гомоцистеинметилтрансферазы)..** Фермент переносит метильную группу с 5-метил-ТГФК на гомоцистеин с образованием метионина:

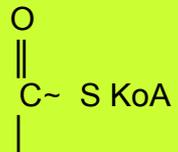


5-метил-ТГФК

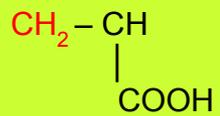
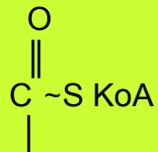
B₁₂



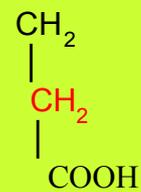
- При уменьшении содержания в диете витамина В12 синтез метионина метионинсинтазой снижается, но поскольку при полноценном питании метионин поступает с пищей, метаболизм белков нарушается не сразу. Вместе с тем, падение активности метиосинсинтазы приводит к накоплению 5-метил-ТГФК (см. схему), который образуется при восстановлении 5,10-метилтен-ТГФК, т.е. истощается пул других коферментов ТГФК. Таким образом, даже при условии вполне достаточного общего уровня фолатов создаётся их *функциональный* дефицит – уменьшается содержание формил- и метилтен-производных ТГФК. Как раз эти производные, а точнее приносимые ими одноуглеродные радикалы, необходимы для синтеза предшественников нуклеиновых кислот. Этот феномен получил название «секвестрация» пула ТГФК.



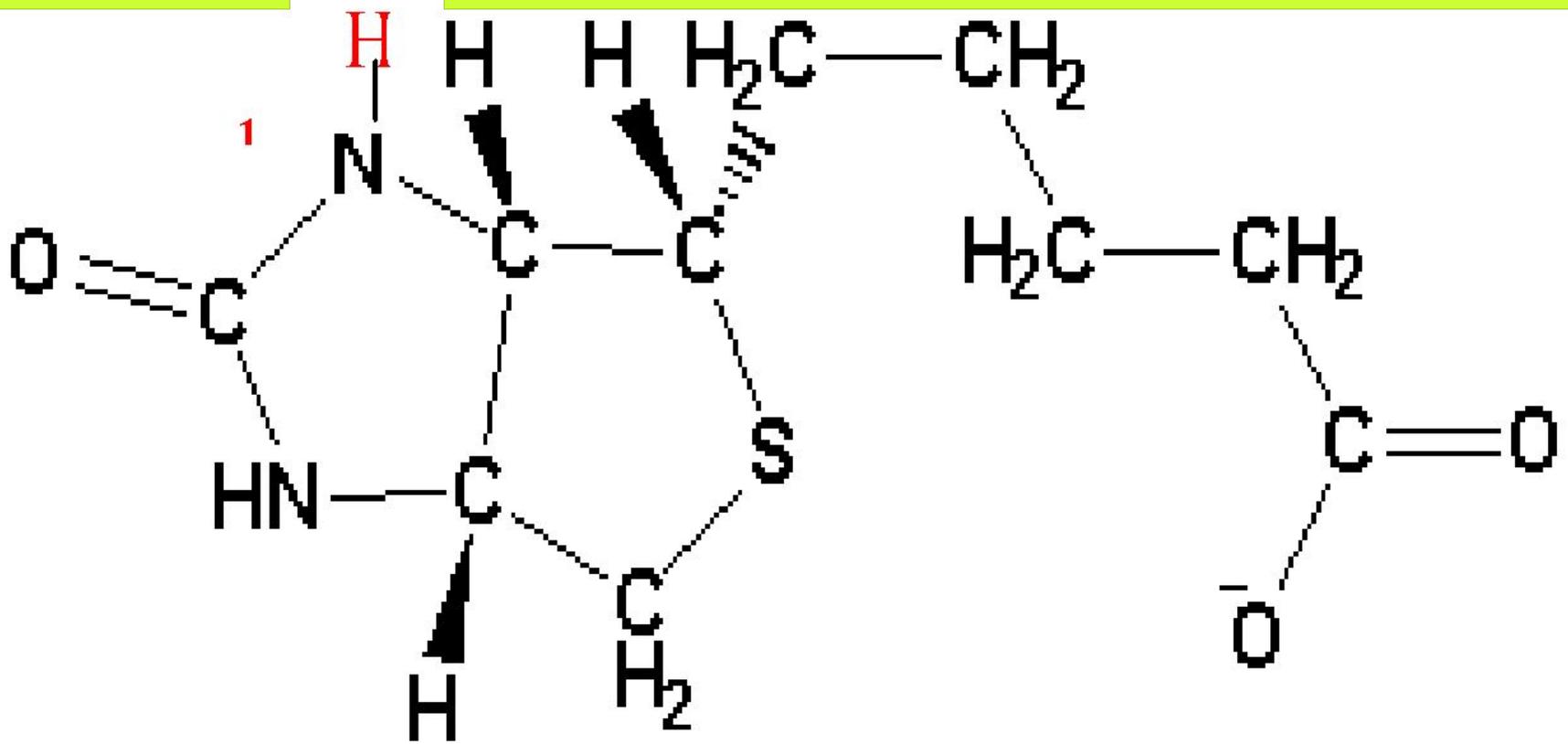
метилмалонил-КоА-мутаза



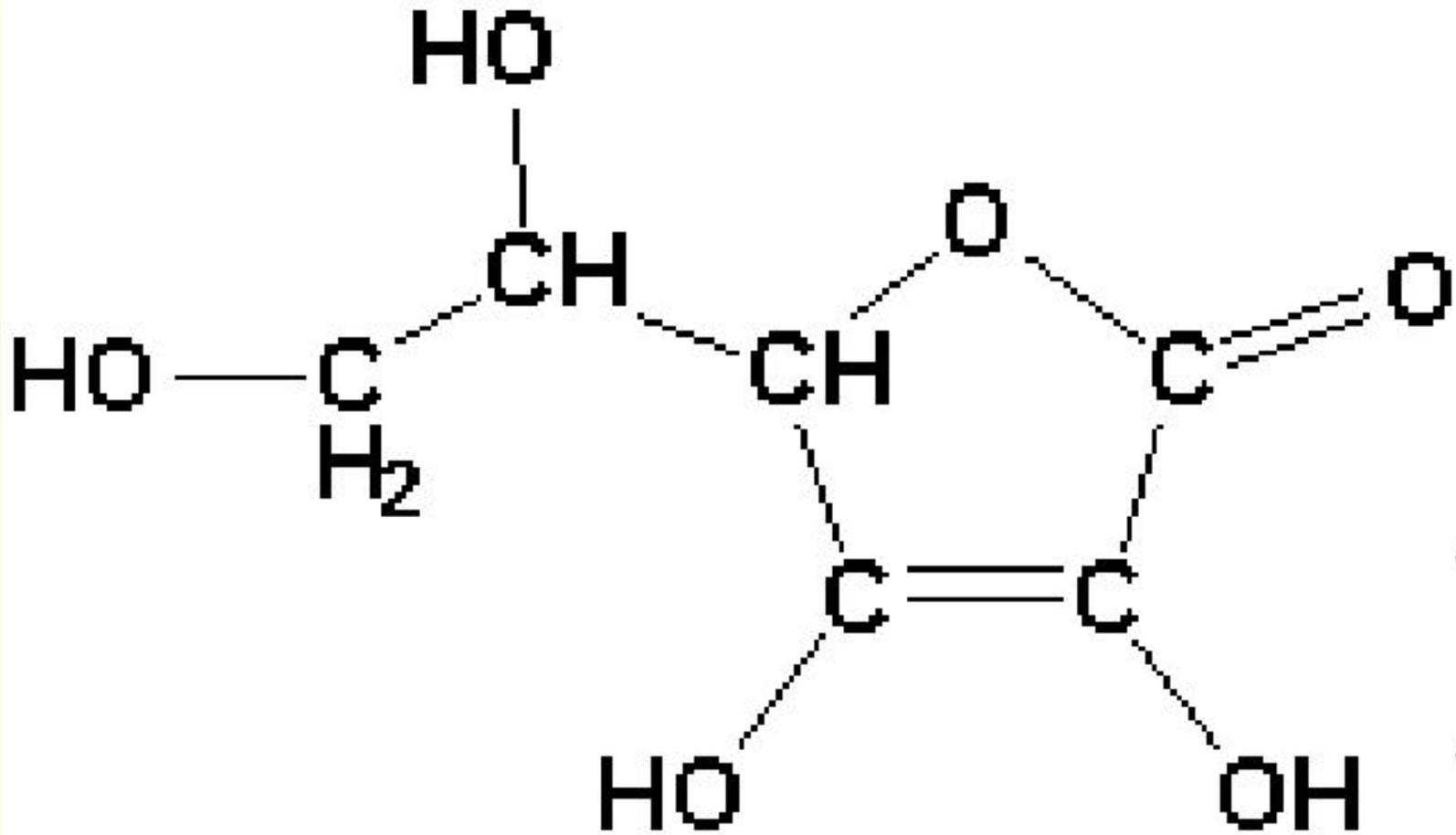
Метилмалонил~ SKoA



Сукцинил~ SkoA

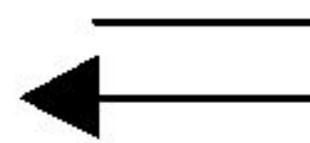


биотин



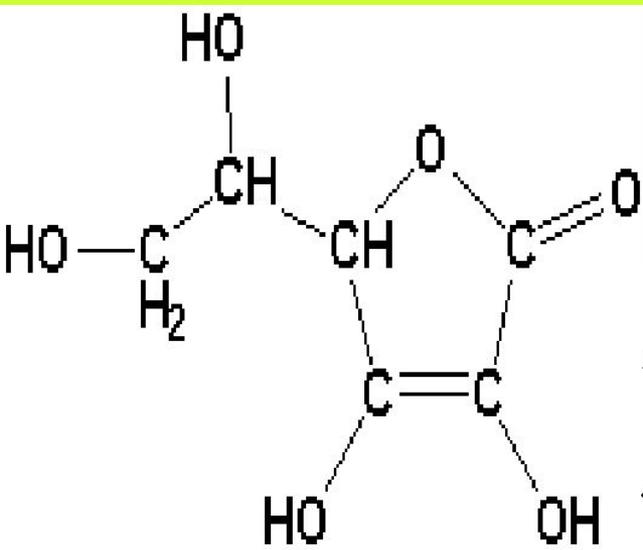
L-Аскорбат

Аско



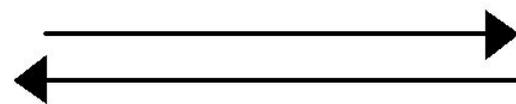
Дегид

р

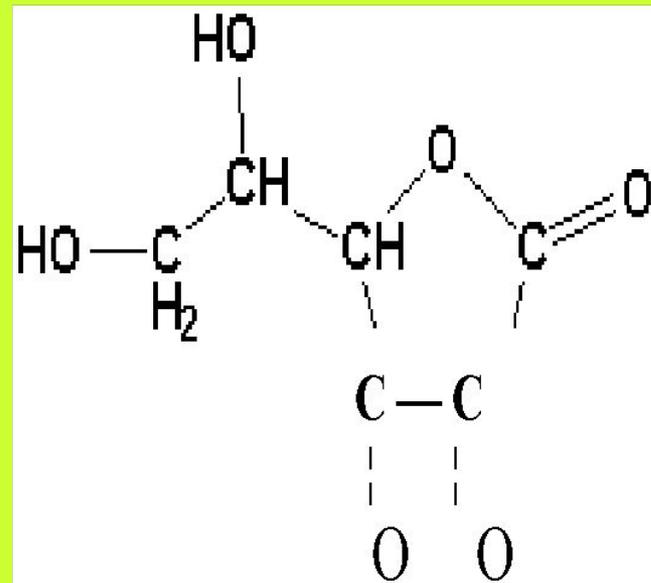


L-Аскорбат

Аскорбатоксидаза



Дегидроаскорбат-
редуктаза



Дегидроаскорбат

- Аскорбиновая кислота всасывается путём простой диффузии на всём протяжении желудочно-кишечного тракта, но преимущественно это происходит в тонком кишечнике. В крови и тканях она связывается с различными высокомолекулярными соединениями белковой и небелковой природы. Дегидроаскорбиновая кислота, образующаяся в клетках из аскорбиновой кислоты ферментом аскорбатоксидазой, является неустойчивым соединением и легко окисляется в водной фазе с образованием 2,3-дикетогулоновой кислоты, которая уже не обладает витаминной активностью. Восстановление дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую осуществляется дегидроаскорбатредуктазой с участием глутатиона-SH. Конечными продуктами деградации витамина С являются щавелевая, треоновая, ксилоновая и ликсоновая кислоты. Аскорбат и продукты его распада экскретируются с мочой

- **Биохимические функции.** Витамин С занимает доминирующее положение во внеклеточной **антиоксидантной** защите, значительно превосходящее в этом отношении глутатион-SH. Антиоксидантная функция аскорбиновой кислоты объясняется её способностью легко отдавать 2 атома водорода, используемых в реакциях обезвреживания свободных радикалов. В высоких концентрациях этот витамин «гасит» свободные радикалы кислорода. Важной функцией аскорбата является обезвреживание свободного радикала токоферола (витамина Е), благодаря чему предупреждается окислительная деструкция этого главного антиоксиданта клеточных мембран. Как антиоксидант аскорбиновая кислота необходима для образования активных форм фолиевой кислоты, защиты железа гемоглобина и оксигемоглобина от окисления, поддержания железа цитохромов P450 в восстановленном состоянии.
- Витамин С участвует во **всасывании железа** из кишечника и освобождении железа из связи его с транспортным белком крови— трансферрином, облегчая поступление этого металла в ткани.

- Витамин С может включаться в работу дыхательной цепи митохондрий, являясь **донором электронов** для цитохрома С.
- Очень важную роль играет аскорбат в **реакциях гидроксирования**:
- *Гидроксирование «незрелого» коллагена*, осуществляемое пролингидроксилазой с участием витамина С, ионов железа, α -кетоглутарата и кислорода. В этой реакции α -кетоглутарат окисляется до сукцината и CO_2 ; один атом кислорода включается в сукцинат, другой – в ОН-группу оксипролина. ОН-группы *оксипролина* участвуют в стабилизации структуры, формируя водородные связи между цепями триплетной спирали зрелого коллагена. Витамин С нужен также для образования *оксилизина* в коллагене. Остатки оксизина в коллагене служат для образования участков связывания с полисахаридами.

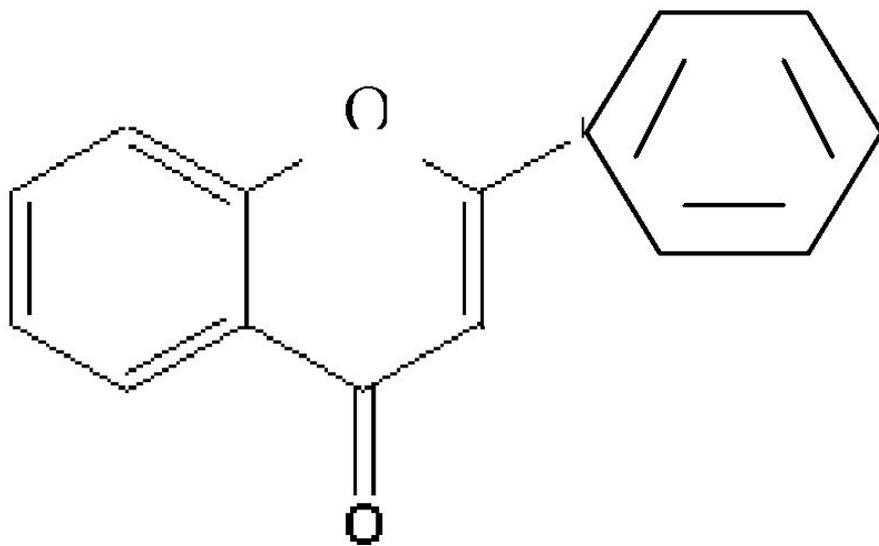
- *Гидроксилирование триптофана в 5-гидроксиทริปтофан (в реакции синтеза серотонина).*
- *Реакции гидроксилирования при биосинтезе гормонов корковой и мозговой части надпочечников.*
- Гидроксилирование р-гидроксифенилпирувата в гомогентизиновую кислоту.
- Гидроксилирование β -бутиробетайна при биосинтезе карнитина.

- Витамин С активно участвует в **обезвреживании токсинов**, антибиотиков и других чужеродных для организма соединений, осуществляемых *оксигеназной системой цитохромов P450*. В составе оксигеназной системы микросом витамин С играет роль прооксиданта, т.е., как и в реакциях гидроксилирования, обеспечивает образование свободных радикалов кислорода (так называемое *Fe⁺⁺-аскорбат-стимулируемое ПОЛ, т.е. перекисное окисление липидов*). Взаимодействие аскорбата с ионами железа или меди в присутствии пероксида водорода вызывает мощный прооксидантный эффект, поскольку при этом образуется гидроксильный радикал (ОН[·]), инициирующий реакции ПОЛ.

- Усиление прооксидантного действия витамина С приводит к нежелательным последствиям, особенно в условиях «перегрузки» организма железом.
- В плазме крови и тканях ионы железа и меди находятся в связи с транспортными и депонирующими белками (церулоплазмином, трансферрином, ферритином и др.), которые препятствуют бесконтрольному развитию свободнорадикальных цепных реакций, катализируемых этими металлами и аскорбиновой кислотой.

- Помимо белков (в плазме крови), эту роль может на себя брать мочевая кислота (в цереброспинальной жидкости) или восстановленный глутатион (в синовиальной жидкости). Однако основным антиоксидантом, препятствующим прооксидантному действию витамина С, является витамин Е. Необходимо подчеркнуть, что выраженный антиоксидантный эффект аскорбата проявляется только при совместном его введении с токоферолом, поскольку именно витамин Е способен эффективно устранять свободные радикалы жирных кислот и их перекиси, образующиеся в реакциях Fe^{++} -аскорбат-стимулируемого ПОЛ.

- *Таким образом, аскорбиновая кислота стабилизирует витамин Е (который легко разрушается), а витамин Е усиливает антиоксидантное действие витамина С. Помимо токоферола синергистом действия аскорбата является витамин А.*
- Витамин С является **антиканцерогеном** не только в силу его антиоксидантных свойств, но и в силу способности непосредственно предотвращать нитрозаминовый канцерогенез (эти сильные канцерогены образуются в кислой среде желудка из нитритов и аминосоединений пищи).



Углеродный скелет **рутина**