

**ВИТАМИНЫ, ИХ
КОФЕРМЕНТНЫЕ ФОРМЫ,
ФУНКЦИИ**

Понятием витамины в настоящее время объединяется группа низкомолекулярных веществ разнообразной природы, которые необходимы для биохимических реакций, обеспечивающих рост, выживание и размножение организма. Витамины обычно выступают в роли коферментов – таких молекул, которые непосредственно участвуют в работе ферментов. Витамины называют <пламень жизни>, так как жизнь без витаминов невозможна.

Различают следующие группы витаминов:

- 1. Жирорастворимые А, D, Е, К, F.**
- 2. Водорастворимые В1, В2, В3, В5, В6, В9= Вc, В12 , Н, С.**
- 3. Также выделяют витаминоподобные вещества:**
 - А. жирорастворимые – Q,**
 - Б. водорастворимые – В4 (холин), Р (биофлавоноиды), ВТ (карнитин), В8 (инозит), U (S-метилметионин), N (липоевая кислота), В13 (оротовая кислота), В15 (пангамовая кислота).**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Независимо от своих свойств витамины характеризуются следующими общебиологическими свойствами:

1. В организме витамины не образуются, их биосинтез осуществляется вне организма человека, т.е. витамины должны поступать с пищей. **Тех витаминов, которые синтезируются кишечной микрофлорой обычно недостаточно для покрытия потребностей организма** (строго говоря, это тоже внешняя среда). Исключением является витамин РР, который может синтезироваться из триптофана и витамин D (холекальциферол), синтезируемый из холестерина.

2. **Витамины не являются пластическим материалом.**

Исключение – витамин F.

3. **Витамины не служат источником энергии. Исключение – витамин F.**

4. **Витамины необходимы для всех жизненных процессов и биологически активны уже в малых количествах.**

5. При поступлении в организм они оказывают влияние на биохимические процессы, протекающие в любых тканях и органах, т.е. они **неспецифичны по органам**.

6. **В повышенных дозах могут использоваться в лечебных целях в качестве неспецифических средств:** при сахарном диабете – В1, В2, В6, при простудных и инфекционных заболеваниях – витамин С, при бронхиальной астме – витамин РР, при язвах ЖКТ – витаминоподобное вещество U.

Жирорастворимые витамины при увеличении дозы накапливаются и могут вызывать **гипервитаминозы с рядом общих симптомов (потеря аппетита, расстройство ЖКТ, сильные головные боли, повышенная возбудимость нервной системы, выпадение волос, шелушение кожи) и со специфическими признаками**. Яркая картина гипервитаминозов отмечается только для витаминов А и D.

Витамины А и Е при избыточном потреблении оказывают канцерогенное действие, что выяснилось после массового использования непроверенных методик профилактики опухолей в западных странах в 1980-х годах.

Нехватка витаминов ведет к развитию патологических процессов в виде специфических гиповитаминозов или авитаминозов.

Широко распространенные скрытые формы витаминной недостаточности не имеют каких-либо внешних проявлений и симптомов, но оказывают отрицательное влияние на работоспособность, общий тонус организма и его устойчивость к разным неблагоприятным факторам.

Причины нехватки витаминов могут быть:

а. Экзогенные:

- нерациональное питание, т.е. недостаточное потребление с пищей, Установлено, что в сравнении с серединой XX века содержание витаминов в продуктах питания в среднем снизилось примерно на 50%. Это

связывают с

интенсивным земледелием и истощением почв, с селекцией овощей и фруктов в пользу повышения зеленой массы и красивого внешнего вида.

- гельминтозы, лямблиозы, дизентерия,
- дисбактериоз кишечника.

б. Эндогенные:

- нарушение всасывания** (энтероколиты, гастроэнтериты различного происхождения). Например, пернициозная анемия Аддисон-Бирнера,
- заболевания печени и желчного пузыря** (для жирорастворимых витаминов),
- повышенная потребность** (беременность, лактация, физические нагрузки),
- генетические дефекты кофермент-образующих ферментов.**

В России 89% населения испытывают дефицит витамина С даже летом, 43% – дефицит витамина В1, 44% – витамина В2, 68% – витамина В6, 22% – витамина В12.

У 39% женщин обнаружен дефицит фолиевой кислоты (одна из основных причин недоношенности и уродств будущих детей); 45% страдают от нехватки β-каротина (провитамина А), у 21% отсутствует витамин Е в достаточном количестве.

Некоторые витамины поступают в организм в виде **провитаминов**. В организме провитамины превращаются в активные формы, *например*:

-каротиноиды превращаются в витамин А,

- пищевой эргостерол или 7-дегидрохолестерол под действием ультрафиолетовых лучей превращаются соответственно в эргокальциферол (D2) и холекальциферол (витамин D3).

Вещества, которые замещают витаминные коферменты в биохимических реакциях, или препятствуют синтезу кофермента или еще каким-либо образом препятствуют действию витамина, получили название **антивитамины**, *например:*

- **дикумарол (антивитамин К)** – препятствует образованию активной формы витамина К, что блокирует синтез факторов свертывания крови,
- **изониазид (антивитамин РР)** – образует "неправильные" коферменты, аналогичные НАД и НАДФ, что блокирует протекание окислительно-восстановительных реакций,
- **птеридины (антифолаты)** – вытесняют витамин В9 из реакций и препятствуют синтезу пуриновых и пиримидиновых оснований и, как следствие, нуклеиновых кислот,
- **авидин (антивитамин Н)** – связывается с витамином в кишечнике и не допускает его всасывания в кровь.

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

ВИТАМИН А

(РЕТИНОЛ, АНТИКСЕРОФТАЛЬМИЧЕСКИЙ)

Источники

С пищевыми продуктами в организм поступает как витамин А, так и каротины – вещества, схожие с ним по строению.

- витамин А содержат рыбий жир (19 мг%), печень морских рыб (до 14 мг%), печень крупного рогатого скота и свиньи, жирномолочные продукты (сливочное масло, сливки, сметана), желток яиц (0,6 мг%),

- каротиноиды имеются в моркови, красном перце, томатах (красные овощи), в пальмовом масле (80 мг%), облепиховом масле (40 мг%).

Суточная потребность

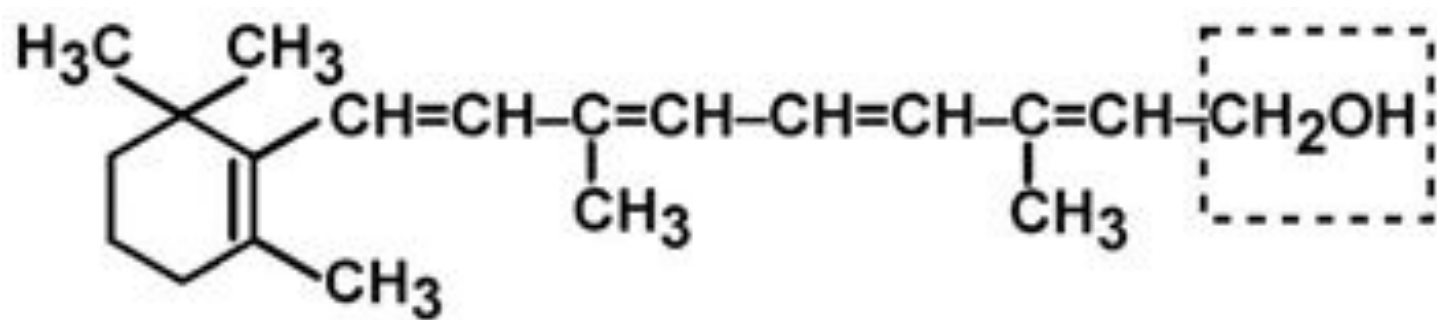
1,0-2.5 мг или 5000 ЕД.

Метаболизм

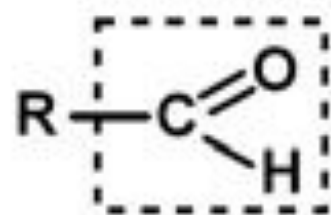
Всасывается только 1/6 часть потребленных каротиноидов. После всасывания некоторые каротиноиды в печени и кишечнике превращаются в ретинол, при этом из β -каротина образуется 2 молекулы витамина А.

Строение

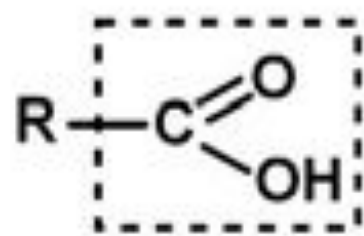
Ретиноиды представляют собой ароматическое кольцо с метильными заместителями и изопреновой цепью. В организме спиртовая группа ретинола окисляется в свои активные формы: альдегидную (ретиноаль) или карбоксильную (ретиноевая кислота) группы.



Ретинол

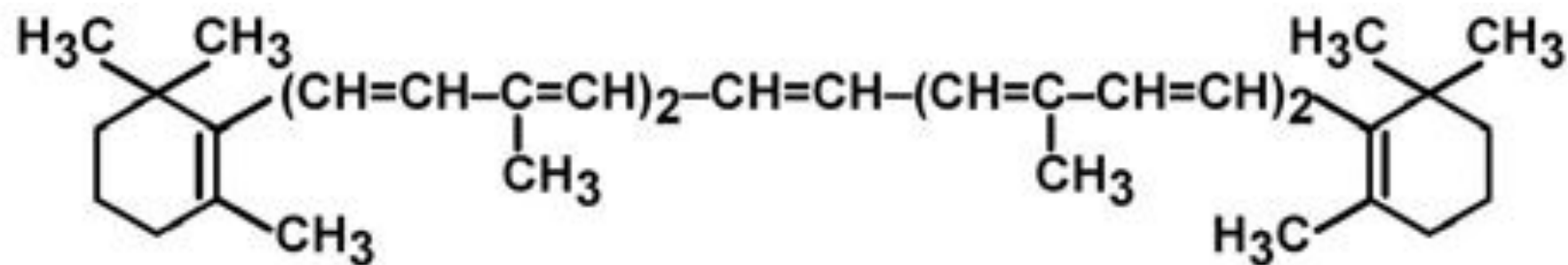


Ретиналь



Ретиновая
кислота

Строение ретиноидов



Строение β-каротина

Биохимические функции

1. Антиоксидантная функция. Благодаря наличию двойных связей в изопреновой цепи витамин осуществляет нейтрализацию свободных кислородных радикалов, особенно эта функция проявляется у **каротиноидов**.

2. Регуляция экспрессии генов. Ретиноевая кислота стимулирует экспрессию генов многих рецепторов к факторам роста. Иными словами, повышает чувствительность клеток к ростовым стимулам. Благодаря этому она:

- регулирует нормальный рост и дифференцировку клеток эмбриона и молодого организма,
- стимулирует деление и дифференцировку быстро делящихся тканей – хряща, костной ткани, сперматогенного эпителия, плаценты, эпителия кожи, слизистых, иммунной системы.



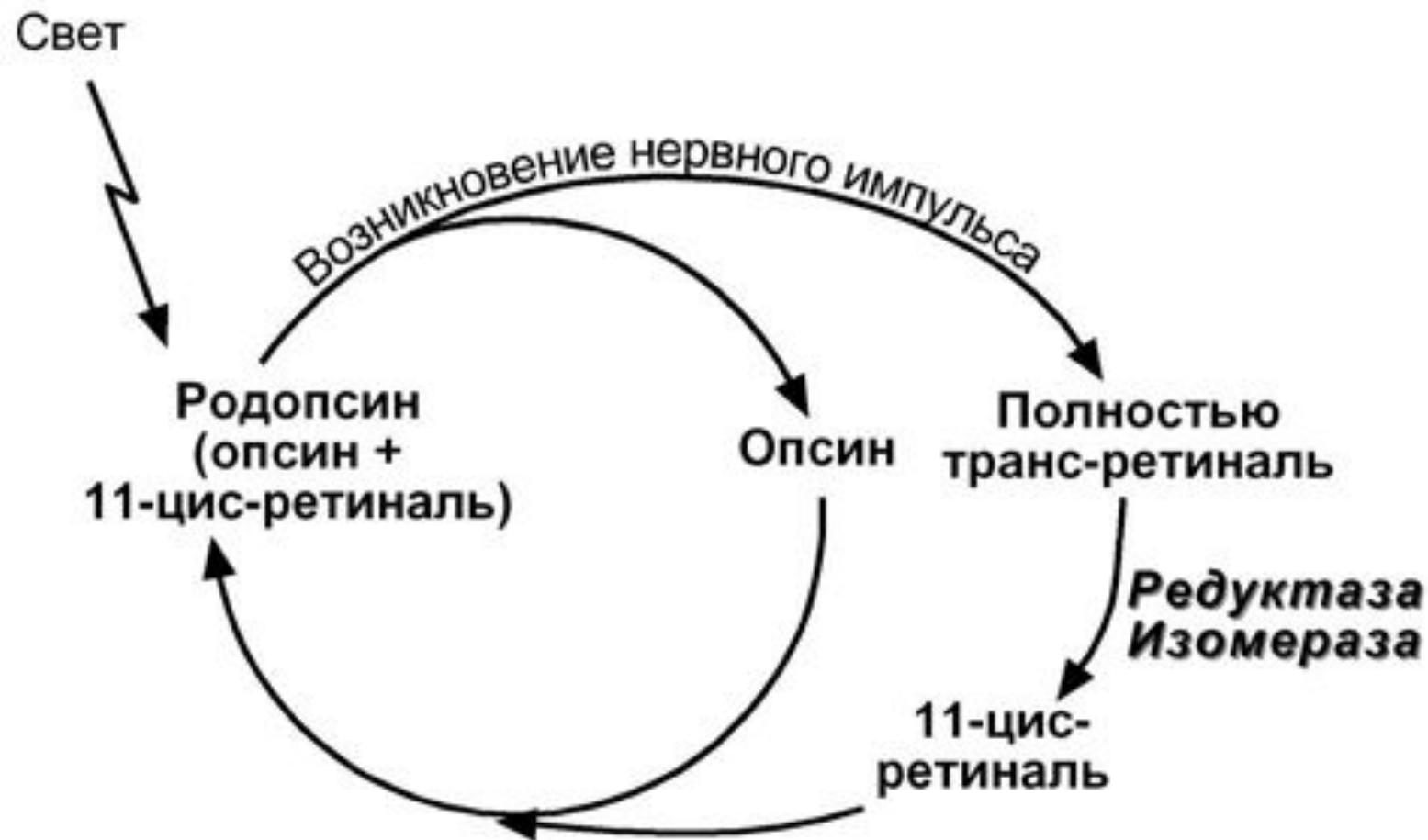
Участие витамина А в ростовых процессах

3. Участие в фотохимическом акте зрения.

Ретиналь в комплексе с белком опсином формирует зрительный пигмент родопсин, который находится в клетках сетчатки глаза, отвечающих за черно-белое сумеречное зрение ("палочки").

Максимум спектра поглощения родопсина находится в области 500 нм.

При попадании кванта света на молекулу родопсина последний распадается на опсин и алло-транс-ретиаль. При этом в мембране генерируется электрический сигнал, идущий в зрительный центр головного мозга. В дальнейшем под влиянием ферментов алло-транс- ретиаль превращается в 11-цис- ретиаль и связывается с опсином, образуя родопсин.



Фотохимический акт зрения

Гиповитаминоз

Причина. Помимо пищевой недостаточности, причиной гиповитаминоза А может быть

1) нехватка витаминов Е и С, защищающих ретинол от окисления, 2) снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз), т.к. в кишечнике и печени превращение каротиноидов в витамин А катализируют железо-содержащие ферменты (например, β -каротин-диоксигеназа), активируемые тиреоидными гормонами.

Клиническая картина.

1. **Стерильность** – желтое тело беременности накапливает каротиноиды β -каротин и лютеин. Вероятно, они несут антиоксидантную нагрузку, обеспечивая жизнеспособность и нормальное функционирование желтого тела.

2. При сильном гиповитаминозе и авитаминозе происходит нарушение темновой адаптации – **куриная слепота**;

4. Специфические поражения глаз, слизистых оболочек, кожи:

- **кожа** – гиперкератоз (пролиферация и патологическое ороговение кожи, сухость и шелушение – т.н. "жабья кожа") приводит к вторичным гнойным процессам,

- **глаза** – ороговение эпителия слезного канала (**ксерофтальмия**) приводит к его закупорке. Это порождает, во-первых, сухость роговой оболочки глаза, т.к. нет слезы, во-вторых, влечет за собой воспаление роговой оболочки из-за отсутствия лизоцима (антибактериального фермента слезы). Оба фактора приводят к **кератомалиции** – отек, изъязвление, размягчение роговой оболочки,

- **слизистые оболочки** – из-за снижения синтеза гликопротеинов и нарушения барьерной функции слизистых оболочек происходит поражение эпителия желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и мочеполовой системы (также нарушение сперматогенеза).



Рис. Диффузный ксероз конъюнктивы глазного яблока (по типу «шагреновой кожи») у больного, страдающего авитаминозом А.

Гипервитаминоз

Причина. Избыточный прием витамина А с витаминными препаратами и, реже, с пищей.

Клиническая картина.

Острое отравление сопровождается головной болью, тошнотой, слабостью, ступором, отеком соска зрительного нерва (вследствие ликворной гипертензии), может повышаться температура. При хроническом отравлении нарушается пищеварение, исчезает аппетит, наступает потеря веса тела, снижается активность сальных желез кожи и развивается сухой дерматит, ломкость костей. У витамина А в высоких дозах имеется нефротоксичность, канцерогенность и эмбриотоксичность.

Лекарственные формы

Ретинолацетат, ретинолпальмитат (функциональная ОН-группа защищена жирными кислотами).

ВИТАМИН D **(КАЛЬЦИФЕРОЛ, АНТИРАХИТИЧЕСКИЙ)**

Источники

Имеется два источника поступления витамина D:

- печень, дрожжи, жирномолочные продукты (сливочное масло, сливки, сметана), желток яиц,
- образуется в коже при ультрафиолетовом облучении из 7-дегидрохолестерола в количестве 0,5-1,0 мкг/сут.

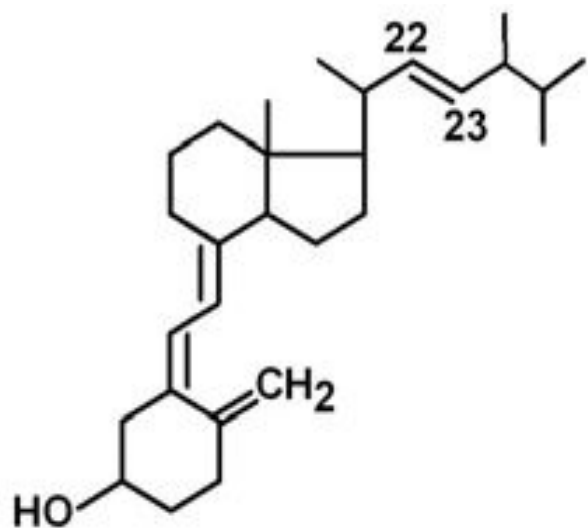
Суточная потребность

Для детей – 12-25 мкг или 500-1000 МЕ, у взрослых потребность гораздо меньше.

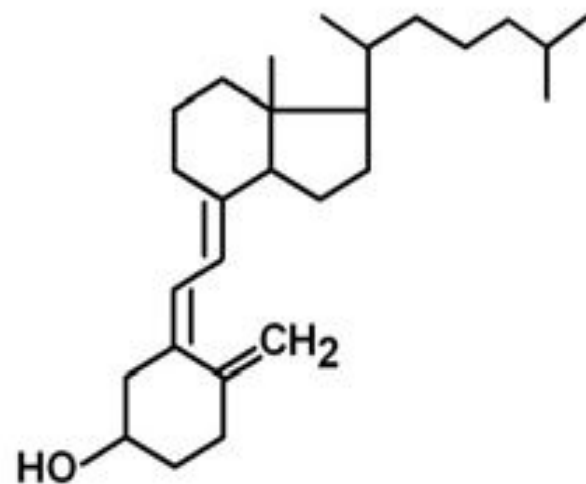
Строение

Витамин представлен двумя формами – эргокальциферол и холекальциферол.

Химически эргокальциферол отличается от холекальциферола наличием в молекуле двойной связи между C22 и C23 и метильной группой при C24.



Эргокальциферол (витамин D2)

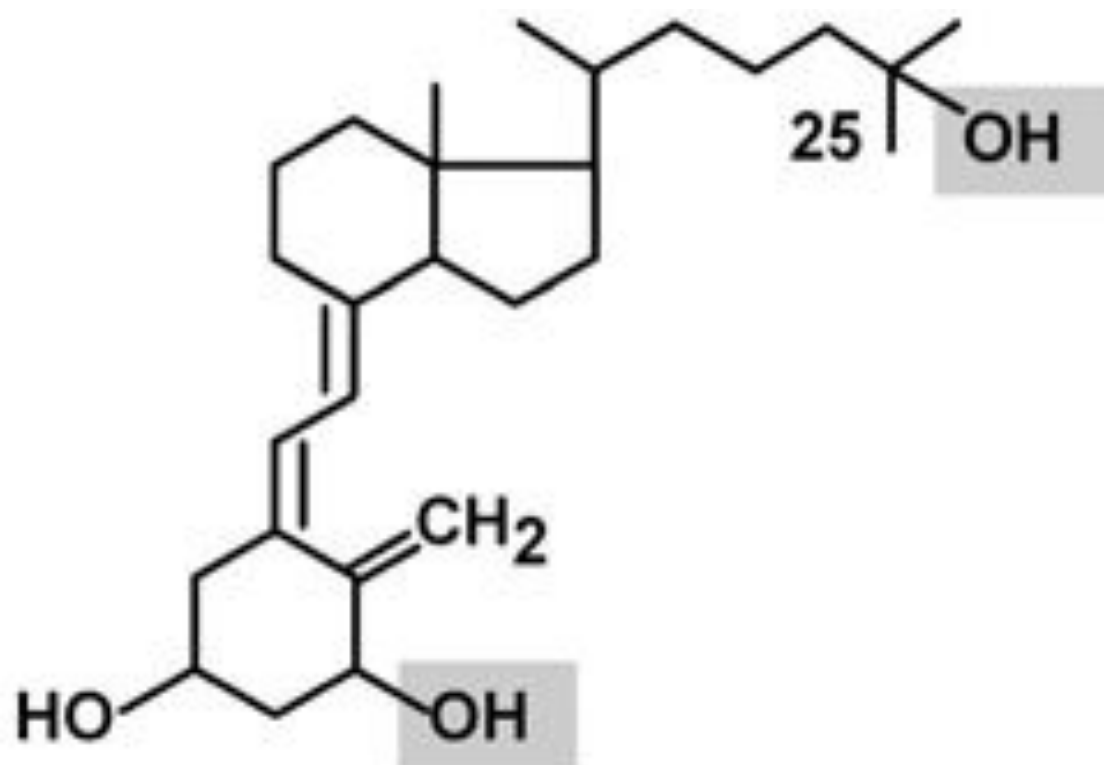


Холекальциферол (витамин D3)

Строение двух форм витамина D

После всасывания в кишечнике или после синтеза в коже витамин попадает в печень. Здесь он гидроксилируется по С25 и кальциферолтранспортным белком переносится к почкам, где еще раз гидроксилируется, уже по С1. Образуется 1,25-дигидроксиголекальциферол или **кальцитриол**.

Реакция гидроксилирования в почках стимулируется **паратгормоном, пролактином, соматотропным гормоном** и подавляется высокими концентрациями фосфатов и кальция.



Строение кальцитриола

Биохимические функции

1. Увеличение концентрации кальция и фосфатов в плазме крови.

Для этого кальцитриол:

- стимулирует всасывание ионов Ca^{2+} и фосфат-ионов в тонком кишечнике (главная функция),
- стимулирует реабсорбцию ионов Ca^{2+} и фосфат-ионов в проксимальных почечных канальцах.

2. В костной ткани роль витамина D двойка:

- стимулирует мобилизацию ионов Ca^{2+} из костной ткани, так как способствует дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты и снижению синтеза коллагена I типа остеобластами,
- повышает минерализацию костного матрикса, так как увеличивает производство лимонной кислоты, образующей здесь нерастворимые соли с кальцием.

3. Участие в реакциях иммунитета, в частности в стимуляции легочных макрофагов и в выработке ими азотсодержащих свободных радикалов, губительных, в том числе, для микобактерий туберкулеза.

4. Подавляет секрецию паратиреоидного гормона через повышение концентрации кальция в крови, но усиливает его эффект на реабсорбцию кальция в почках

Гиповитаминоз

Приобретенный гиповитаминоз

Причина.

Часто встречается при пищевой недостаточности у детей, при недостаточной инсоляции у людей, не выходящих на улицу или при национальных особенностях одежды.

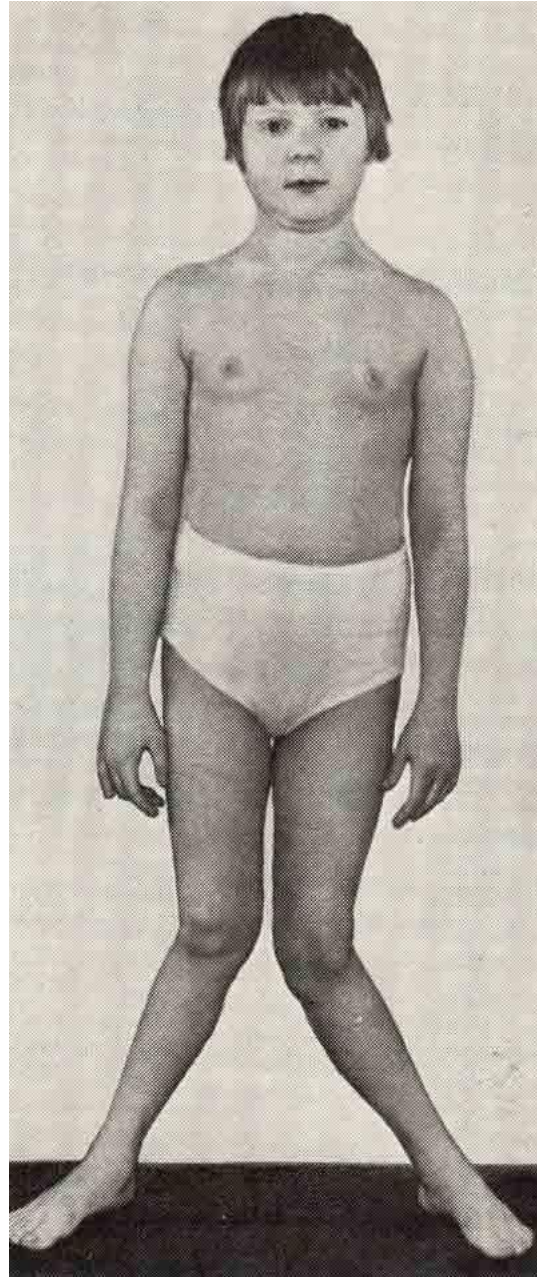
Также причиной гиповитаминоза может быть снижение гидроксилирования кальциферола (заболевания печени и почек) и нарушение переваривания липидов (целиакия, холестаза).

Клиническая картина.

У детей 2-24 месяцев проявляется в виде рахита, при котором, несмотря на поступление с пищей, кальций не усваивается в кишечнике, а в почках теряется.

Это ведет к снижению концентрации кальция в плазме крови, нарушению минерализации костной ткани и, как следствие, к **остеомалации (размягчение кости)**. Остеомалация проявляется деформацией костей черепа (бугристость головы), грудной клетки (куриная грудь), искривление голени, рахитические четки на ребрах, увеличение живота из-за гипотонии мышц, замедляется прорезывание зубов и зарастание родничков.

У взрослых тоже наблюдается **остеомалация**, т.е. остеоид продолжает синтезироваться, но не минерализуется. Развитие **остеопороза** частично также связывают с витамин D-недостаточностью.





Наследственный гиповитаминоз

Витамин D-зависимый наследственный рахит I типа, при котором имеется рецессивный дефект почечной $\alpha 1$ -гидроксилазы. Проявляется задержкой развития, рахитическими особенностями скелета и т.д. Лечение – препараты кальцитриола или большие дозы витамина D.

Витамин D-зависимый наследственный рахит II типа, при котором наблюдается дефект тканевых рецепторов кальцитриола. Клинически заболевание схоже с I типом, но дополнительно отмечаются аллопеция, milia, пидермальные кисты, мышечная слабость. Лечение варьирует в зависимости от тяжести заболевания, помогают большие дозы кальциферола.

Гипервитаминоз

Причина. Избыточное потребление с препаратами (1,5млнМЕ в сутки).

Клиническая картина. Ранними признаками передозировки витамина D являются тошнота, головная боль, потеря аппетита и веса тела, полиурия, жажда и полидипсия. Могут быть запоры, гипертензия, мышечная ригидность. Хронический избыток витамина D приводит к гипервитаминозу, при котором отмечается:

- деминерализация костей, приводящая к их хрупкости и переломам.
- увеличение концентрации ионов кальция и фосфора в крови, приводящее к кальцификации сосудов, ткани легких и почек.

Лекарственные формы

Витамин D – рыбий жир, эргокальциферол, холекальциферол.

1,25-Диоксикальциферол (активная форма) – остеотриол, рокальтрол, форкал плюс.

ВИТАМИН К (НАФТОХИНОНЫ, АНТИГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ)

Источники

Хорошими источниками витамина К являются капуста, крапива, рябина, шпинат, тыква, арахисовое масло, печень (филлохинон). Также витамин образуется микрофлорой в тонком кишечнике (менахинон).

Запасы витамина в печени составляют около 30 суточных доз.

Суточная потребность

Около 2 мг.

Строение

Выделяют три формы витамина:

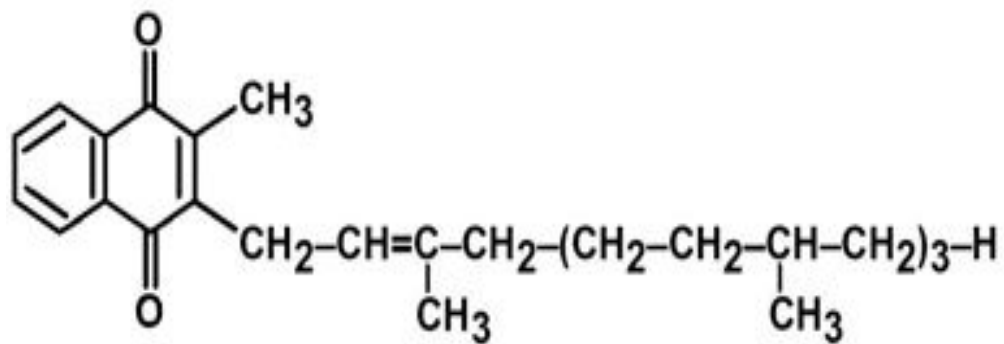
витамин К1 (филлохинон),

витамин К2 (менахинон),

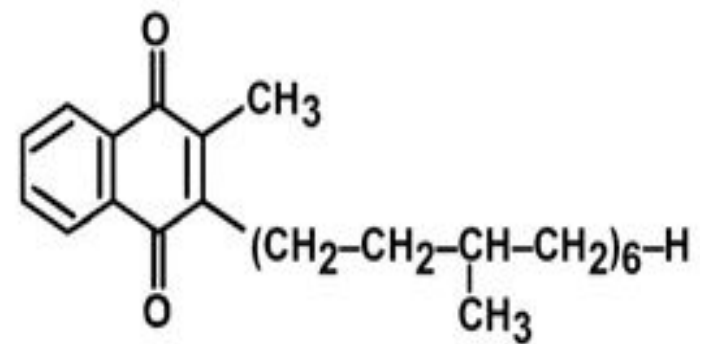
витамин К3 (менадион).

После всасывания менадион превращается в активную форму – менахинон.

Витамины содержат функциональное нафтохиноновое кольцо и алифатическую изопреноидную боковую цепь.



Филлохинон (витамин К1)

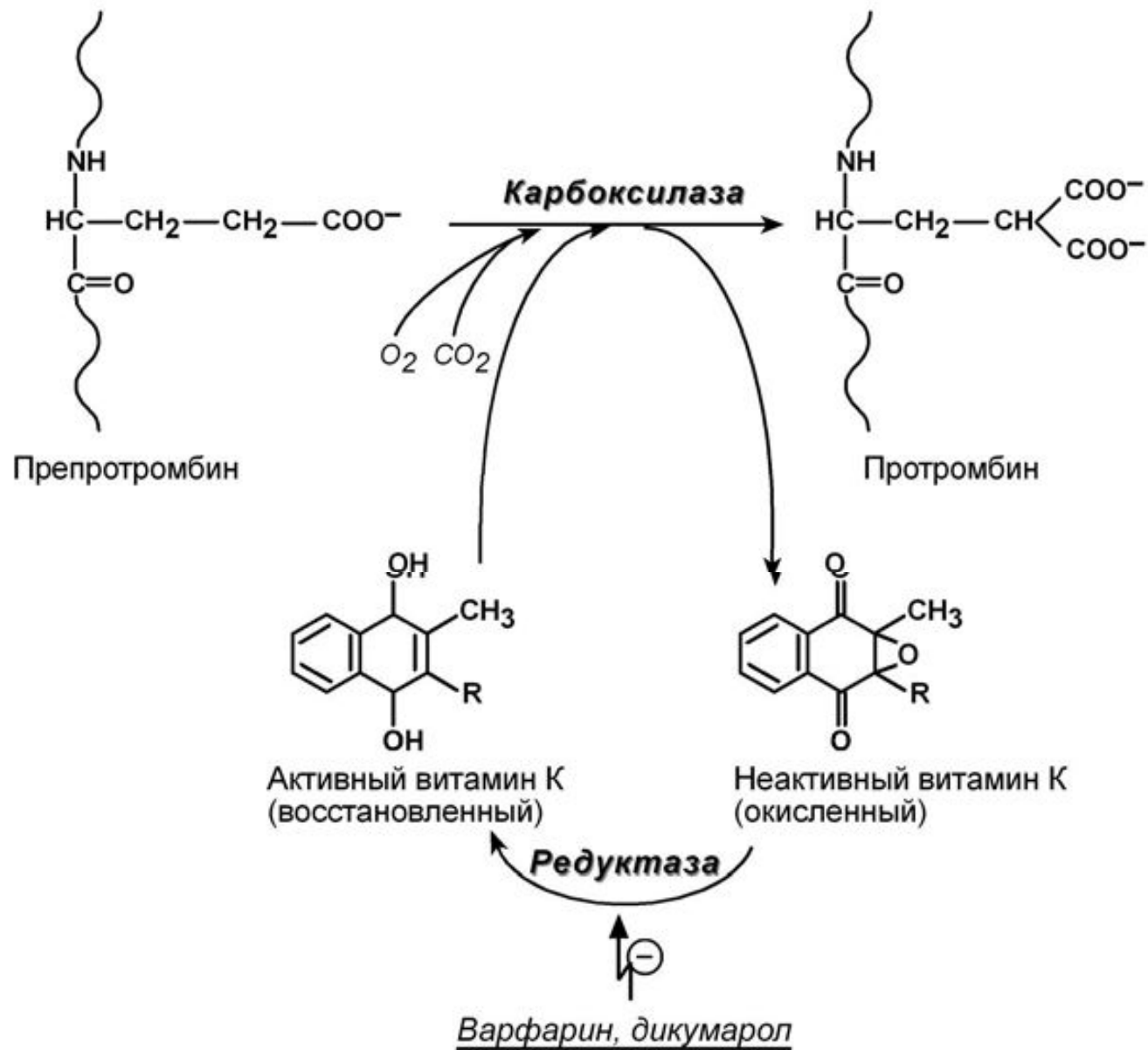


Менахинон (витамин К2)

Строение двух форм витамина К

Биохимические функции

К настоящему времени у человека обнаружено 14 витамин К-зависимых белков, играющих ключевые роли в регулировании физиологических процессов. Например, витамин является коферментом микросомальных ферментов печени, осуществляющих γ -карбоксилирование (γ – "гамма", греч) глутаминовой кислоты в составе белковой цепи:



Участие витамина К в реакциях γ -карбоксилирования

Благодаря своей функции витамин К обеспечивает:

- 1. Синтез факторов свертывания крови –** Кристмаса (ф. IX), Стюарта (ф. X), проконвертина (ф. VII), протромбина (ф. II);
- 2. Синтез белков костной ткани, например, остеокальцина.**
- 3. Синтез протеина С и протеина S, участвующих в антисвертывающей системе крови.**

Гиповитаминоз

Причина. Возникает при подавлении микрофлоры лекарствами, особенно антибиотиками, при заболеваниях печени и желчного пузыря. У взрослых здоровая кишечная микрофлора полностью удовлетворяет потребность организма в витамине.

Клиническая картина.

Наблюдается кровоточивость, снижение свертываемости крови, легкое возникновение подкожных гематом, у женщин отмечаются обильные menses.

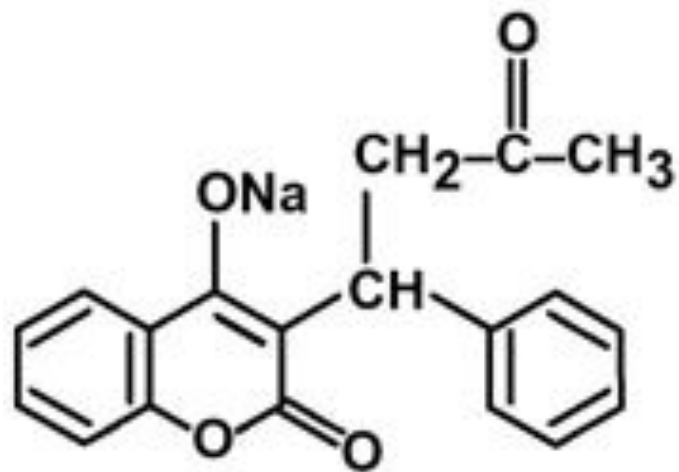
Профилактическое назначение препаратов витамина К сразу после рождения привело в развитых странах к исчезновению геморрагической болезни новорожденных.

Лекарственные формы

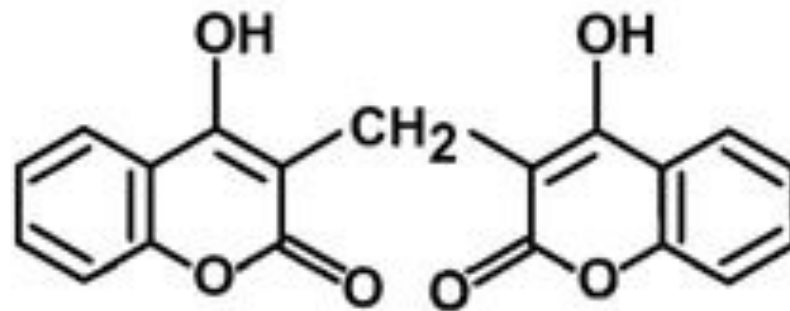
Викасол, настои крапивы.

АНТИВИТАМИНЫ

Вещества варфарин и дикумарол связываются с ферментом редуктазой и блокируют восстановление неактивной формы витамина К в активную



Варфарин



Дикумарол

АНТИВИТАМИНЫ К

ВИТАМИН Е

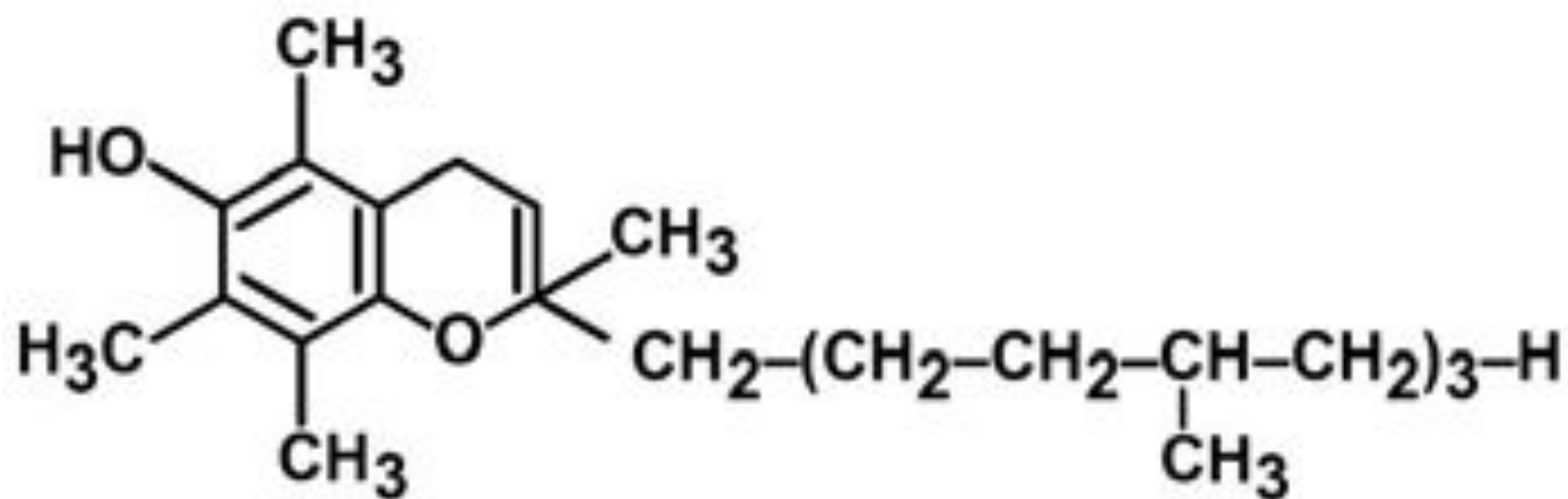
(ТОКОФЕРОЛ, АНТИСТЕРИЛЬНЫЙ)

Источники

Растительные масла (кроме оливкового), пророщенное зерно пшеницы, бобовые, яйца.

Суточная потребность
20-50 мг.

Строение
Молекула токоферола состоит из кольца производного бензохинона и изопреноидной боковой цепи. Другие формы витамина Е включают иные производные токола, характеризующиеся биологической активностью.



Строение α-токоферола

Биохимические функции

Витамин, встраиваясь в фосфолипидный бислой мембран, выполняет **антиоксидантную функцию, т.е. препятствует развитию свободнорадикальных реакций.** При этом:

1. Лимитирует свободнорадикальные реакции в **быстроделющихся клетках – слизистые оболочки, эпителий, клетки эмбриона.** Этот эффект лежит в основе положительного действия витамина в регуляции репродуктивной функции у мужчин и у женщин (греч. tokos – потомство, phero – несу).
2. Защищает **витамин А от окисления, что способствует проявлению ростстимулирующей активности витамина А.**
3. Защищает жирнокислотные остатки мембранных **фосфолипидов, и, следовательно, любые клеточные мембраны от перекисного окисления.**

Гиповитаминоз

Причина. Кроме пищевой недостаточности и нарушения всасывания жиров, причиной гиповитаминоза Е может быть недостаток аскорбиновой кислоты, защищающей токоферол от окисления.

Клиническая картина. Пониженная устойчивость и гемолиз эритроцитов *in vivo*, анемия, увеличение проницаемости мембран, мышечная дистрофия, слабость. Также отмечены арефлексия, снижение проприоцептивной и вибрационной чувствительности, парез взора вследствие поражения задних канатиков спинного мозга и миелиновой оболочки нервов.

В эксперименте у животных при авитаминозе развивается атрофия семенников, рассасывание плода, размягчение мозга, некроз печени, жировая инфильтрация печени.

Лекарственные формы

α -Токоферола ацетат.

ВИТАМИН F

(ОМЕГА-6 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ)

Источники

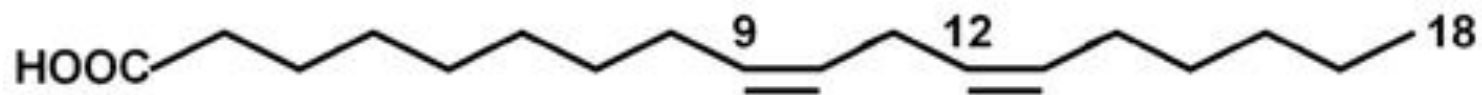
Растительные масла (кроме пальмового и оливкового).

Суточная потребность 5-10 г.

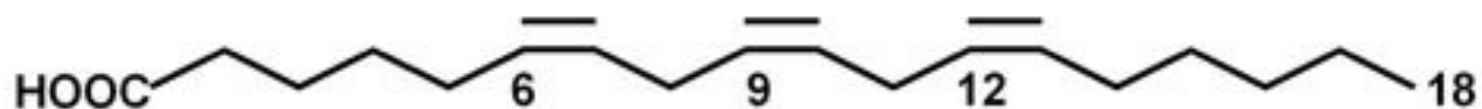
Строение

Витамин F представляет собой группу незаменимых полиненасыщенных жирных кислот:

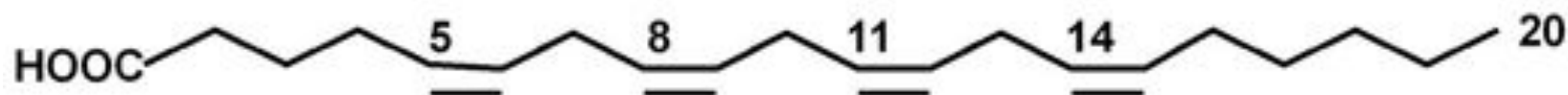
- линолевая C18:2, Δ 9,12,
- линоленовая C18:3, Δ 6,9,12,
- арахидоновая C20:4, Δ 5,8,11,14.



Линолевая кислота, C18:2



γ -Линоленовая кислота, C18:3



Арахидоновая кислота, C20:4

Строение жирных кислот группы витамина F

Биохимические функции

Полиненасыщенные жирные кислоты обладают весьма широкими функциями:

1. Составная часть фосфолипидов мембран;
2. Защита витамина А от окисления;
3. Предшественник регуляторных соединений, носящих название эйкозаноиды – простагландинов (в том числе простациклинов), тромбоксанов, лейкотриенов

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, нарушение желчеотделения, переваривания и всасывания жиров.

Клиническая картина. Единственным четко доказанным проявлением нехватки витамина F является фолликулярный гиперкератоз.

Также с недостатком полиненасыщенных жирных кислот в настоящее время связываются воспалительные поражения кожи (возникновение некротических очагов, экзема, выпадение волос), поражение почек, потеря способности к размножению, жировая инфильтрация печени, атеросклероз, иммунодефициты, затягивание и хроническое течение воспалительных заболеваний.

Лекарственные формы

Гепатопротекторы и антиатерогенные препараты: эссенциале, линетол, линол.

**ВОДОРАСТВОРИМЫЕ
ВИТАМИНЫ**

ВИТАМИН В1 (ТИАМИН, АНТИНЕВРИТНЫЙ)

Источники

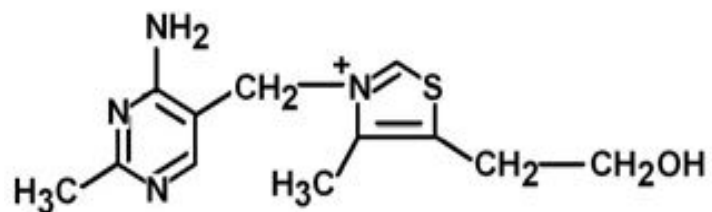
Черный хлеб, злаки, горох, фасоль, мясо, дрожжи.

Суточная потребность

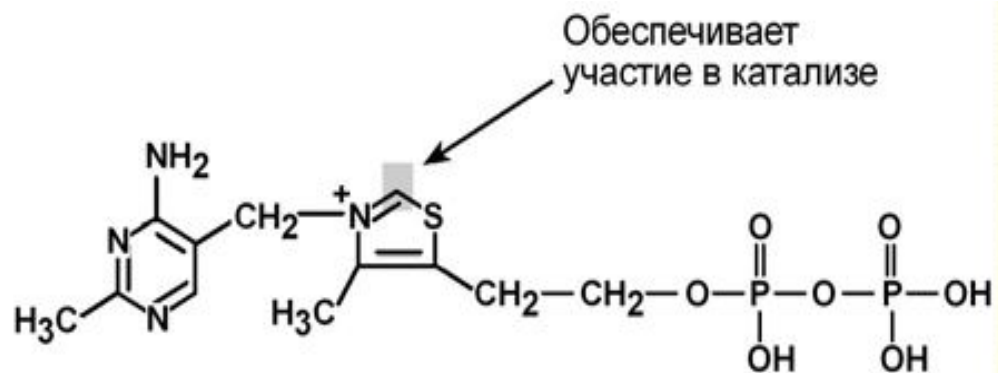
2,0-3,0 мг.

Строение

В составе тиамина определяется пиримидиновое кольцо, соединенное с тиазоловым кольцом. Коферментной формой витамина является **тиаминдифосфат**.



Строение тиамин



Строение тиаминдифосфата

Метаболизм

Всасывается в тонком кишечнике в виде свободного тиамин. Витамин фосфорилируется непосредственно в клетке-мишени. Примерно 50% всего В1 находится в мышцах, около 40% – в печени. Единовременно в организме содержится не более 30 суточных доз витамина.

Биохимические функции

1. Входит в состав тиаминдифосфата (ТДФ), который является коферментом:

-фермента **транскетолазы пентозофосфатного пути, в котором образуется рибоза**, необходимая для синтеза нуклеиновых кислот ДНК и РНК, обеспечивающих рост тканей.

-ферментов **пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы**, которые участвуют в энергетическом обмене.

2. Входит в состав **тиаминтрифосфата** в нервной ткани, участвующего в передаче нервного импульса.

3. Другие производные витамина являются **ингибиторами моноаминооксидазы**, что способствует пролонгированному действию катехоламинов в ЦНС

Гиповитаминоз

Причина. Недостаток в пище, а также избыток алкоголь-содержащих напитков или углеводных продуктов питания, которые повышают потребность в витамине.

Клиническая картина. Болезнь "бери-бери" или "ножные кандалы" – нарушение метаболизма пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем из-за недостаточного энергетического и пластического обмена.

Со стороны нервной ткани наблюдаются:

- **полиневриты:** снижение периферической чувствительности, утрата некоторых рефлексов, боли по ходу нервов,
- **энцефалопатия: синдром Вернике** – спутанность сознания, нарушение координации, галлюцинации, нарушение зрительной функции, синдром Корсакова – ретроградная амнезия, неспособность усваивать новую информацию, болтливость.

Со стороны **сердечно-сосудистой системы** отмечается нарушение сердечного ритма, боли в сердце и увеличение его размеров.

В **желудочно-кишечном тракте** нарушается секреторная и моторная функция, возникает атония кишечника и запоры, исчезает аппетит, уменьшается кислотность желудочного сока.

Антивитамины В1

В кишечнике имеется бактериальная **тиаминаза**, **разрушающая тиамин**. Также этот фермент активен в сырой рыбе, устрицах.

Лекарственные формы

Свободный тиамин и ТДФ (кокарбоксилаза).

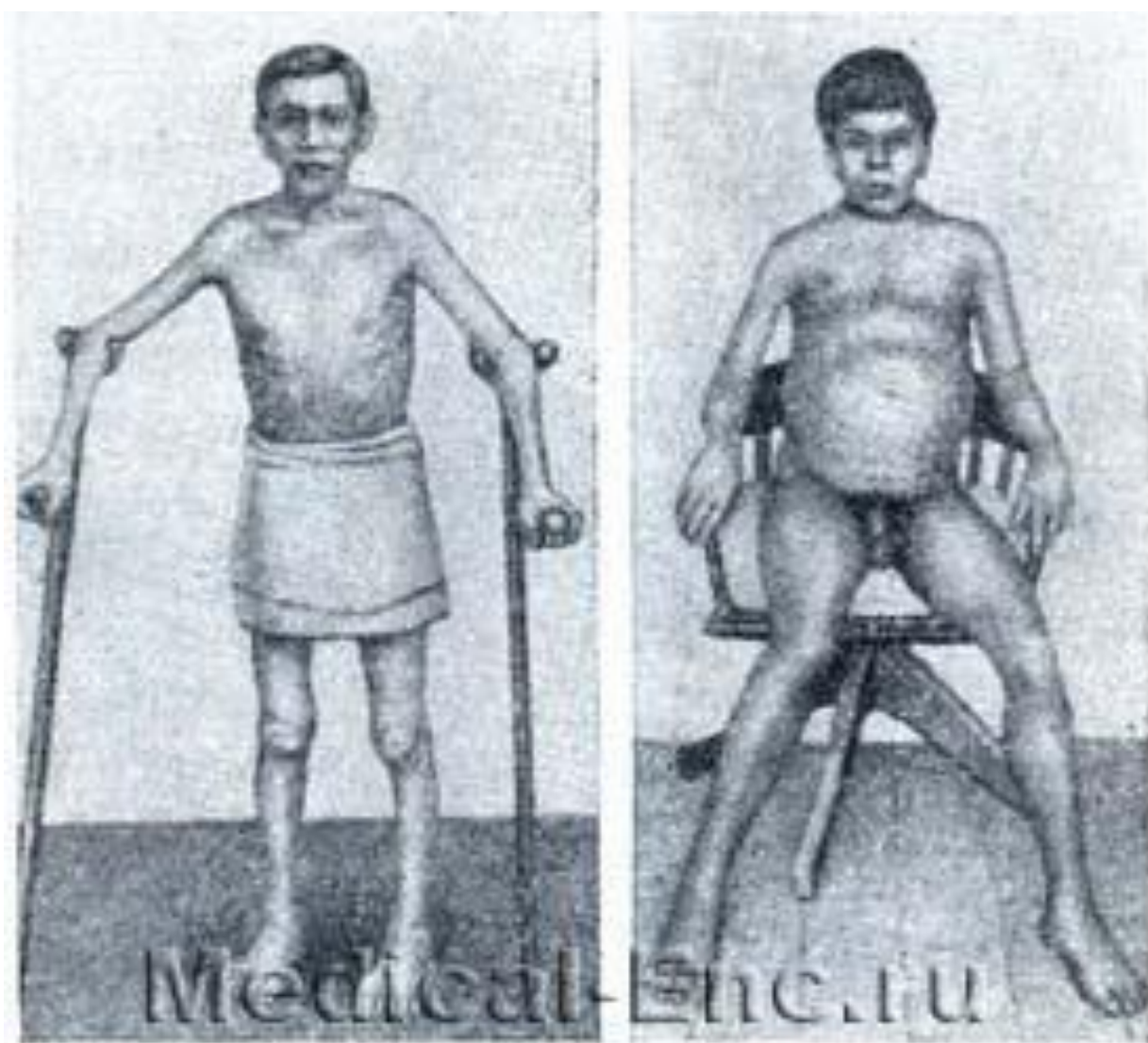


Рис. 1. «Сухая» форма бери-бери.

Рис. 2. Сердечная форма бери-бери.

Контрактура кистей рук при бери-бери у человека (по Бикнелл и Прескотт)



ВИТАМИН В2

(Р И Б О Ф Л А В И Н , В И Т А М И Н Р О С Т А)

Источники

Достаточное количество содержат мясные продукты, печень, почки, молочные продукты, дрожжи. Также витамин образуется кишечными бактериями.

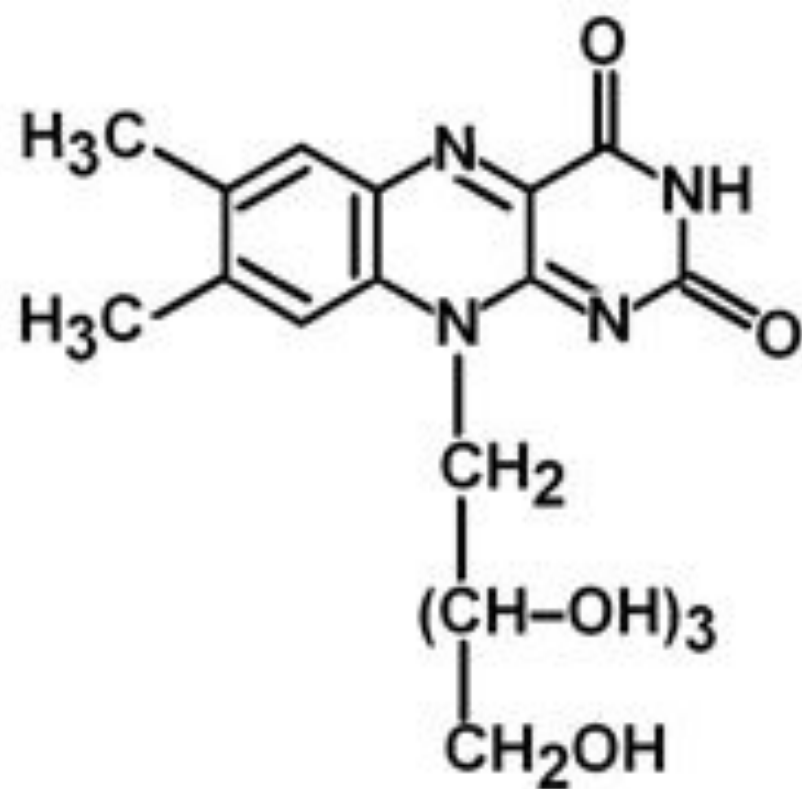
Суточная потребность

2,0-2,5 мг.

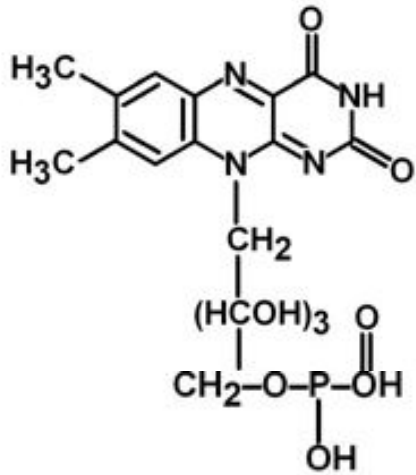
Строение

В состав рибофлавина входит **флавин** – изоаллоксазиновое кольцо с заместителями (азотистое основание) и спирт рибитол.

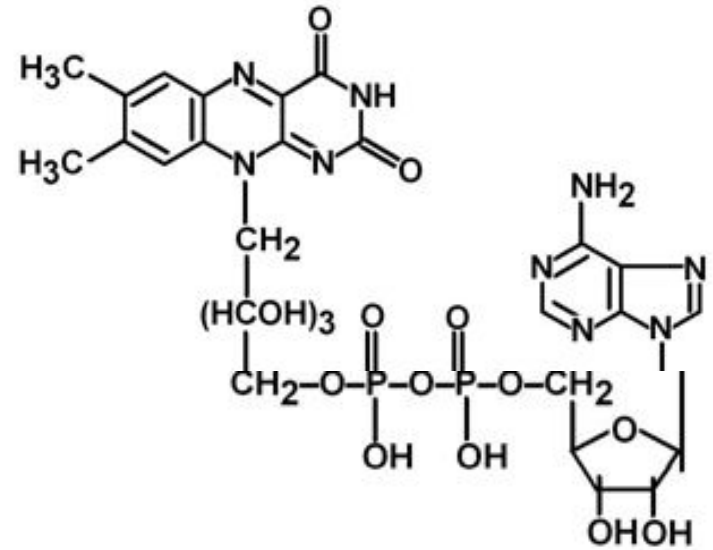
Коферментные формы витамина дополнительно содержат либо только фосфорную кислоту – **флавинмононуклеотид (ФМН)**, либо **фосфорную кислоту, дополнительно связанную с АМФ – флавинаденидинуклеотид** .



Строение рибофлавина
(окисленная форма)



Флавинмононуклеотид окисленный (ФМН)



Флавинадениндинуклеотид окисленный (ФАД)

Строение флавинмононуклеотида и флавинадениндинуклеотиддифосфата



Флавинмононуклеотид



Флавинадениндинуклеотид

Упрощенные варианты написания ФМН и ФАД

Метаболизм

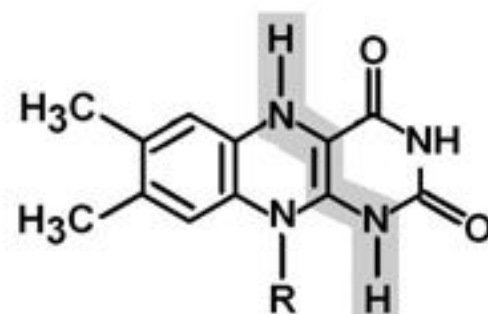
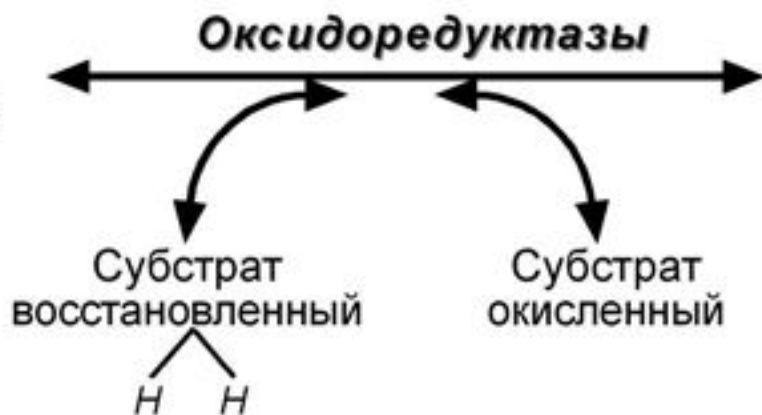
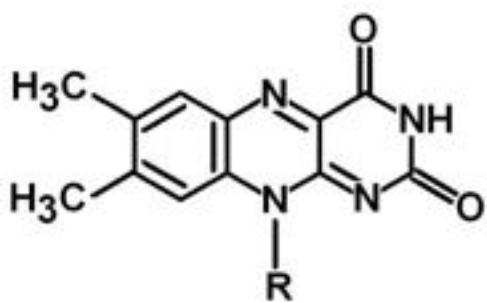
В кишечнике рибофлавин освобождается из состава пищевых ФМН и ФАД, и диффундирует в кровь. В слизистой кишечника и других тканях вновь образуется ФМН и ФАД.

Биохимические функции

Кофермент оксидоредуктаз – обеспечивает перенос 2 атомов водорода в окислительно-восстановительных реакциях.

Витамин содержат:

- 1. Дегидрогеназы энергетического обмена –** пируватдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, ацил-КоА-дегидрогеназа, митохондриальная α -глицеролфосфатдегидрогеназа.
- 2. Оксидазы, окисляющие субстраты с участием** молекулярного кислорода.



Окисленный ФАД или ФМН

Восстановленный ФАД или ФМН

Схема биохимической реакции с участием флавинового кофермента



Пример реакции с участием оксидазы

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, хранение пищевых продуктов на свету, фототерапия, алкоголизм и нарушения ЖКТ.

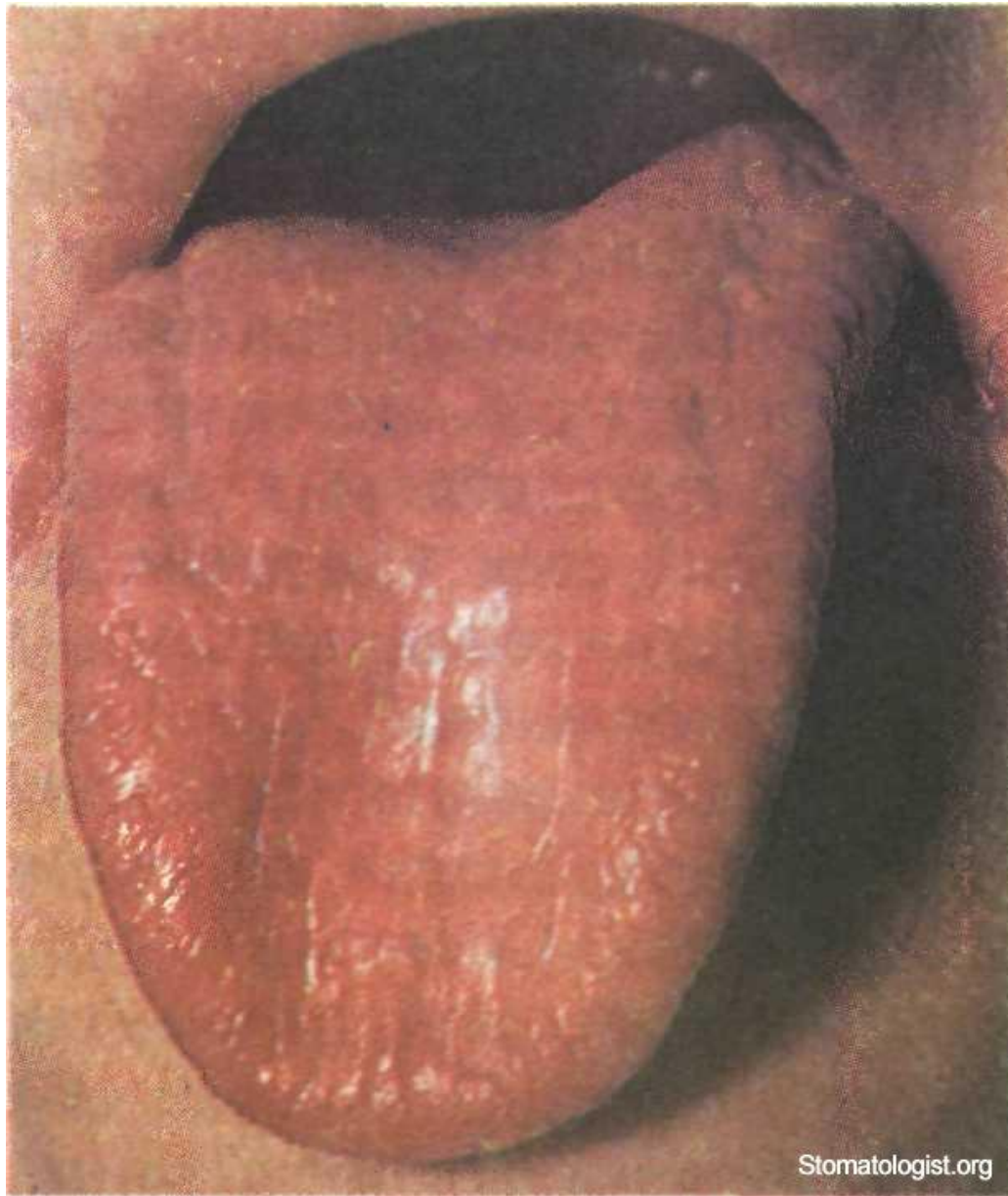
Клиническая картина.

В первую очередь страдают высокоаэробные ткани – эпителий кожи и слизистых. Проявляется как сухость ротовой полости, губ и роговицы; хейлоз, т.е. трещины в уголках рта и на губах ("заеды"), глоссит (фуксиновый язык), шелушение кожи в районе носогубного треугольника, мошонки, ушей и шеи, конъюнктивит и блефарит.

Сухость конъюнктивы и ее воспаление ведут к компенсаторному увеличению кровотока в этой зоне и улучшению снабжения ее кислородом, что проявляется как васкуляризация роговицы.

В2-гиповитаминоз характеризуется поражением слизистой оболочки губ с вертикальными трещинами и десквамацией эпителия (хейлоз), ангулярным стоматитом, глосситом, себорейным шелушением кожи вокруг рта, на крыльях носа, ушах, и изменениями органа зрения





Антивитамины В2

1. Акрихин (атебрин) – ингибирует функцию рибофлавина у простейших. Используется при лечении малярии, кожного лейшманиоза, трихомониаза, гельминтозов (лямблиоз, тениидоз).
2. Мегафен – тормозит образование ФАД в нервной ткани, используется как седативное средство.
3. Токсофлавин – конкурентный ингибитор флавиновых дегидрогеназ.

Лекарственные формы

Свободный рибофлавин, ФМН и ФАД (коферментные формы).

ВИТАМИН В3

(РР, НИАЦИН, АНТИПЕЛЛАГРИЧЕСКИЙ)

Название дано от итальянского выражения preventive pellagra – предотвращающий пеллагру.

Источники

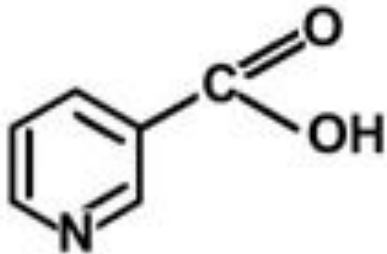
Хорошим источником являются печень, мясо, рыба, бобовые, гречка, черный хлеб, в молоке и яйцах витамина мало. Также синтезируется в организме из триптофана – 60 мг триптофана равноценны примерно 1 мг никотинамида.

Суточная потребность

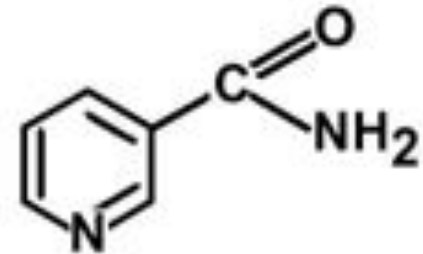
15-25 мг.

Строение

Витамин существует в виде **никотиновой кислоты** или **никотинамида**. Его коферментными формами являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и фосфорилированная по рибозе форма – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ).

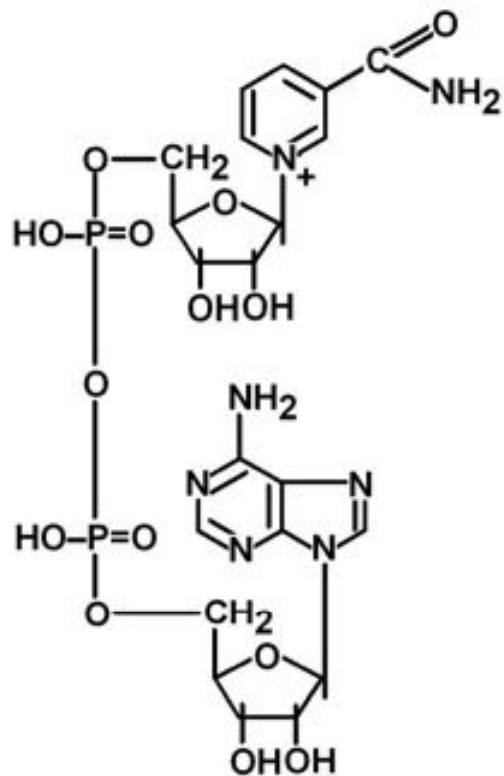


Никотиновая кислота

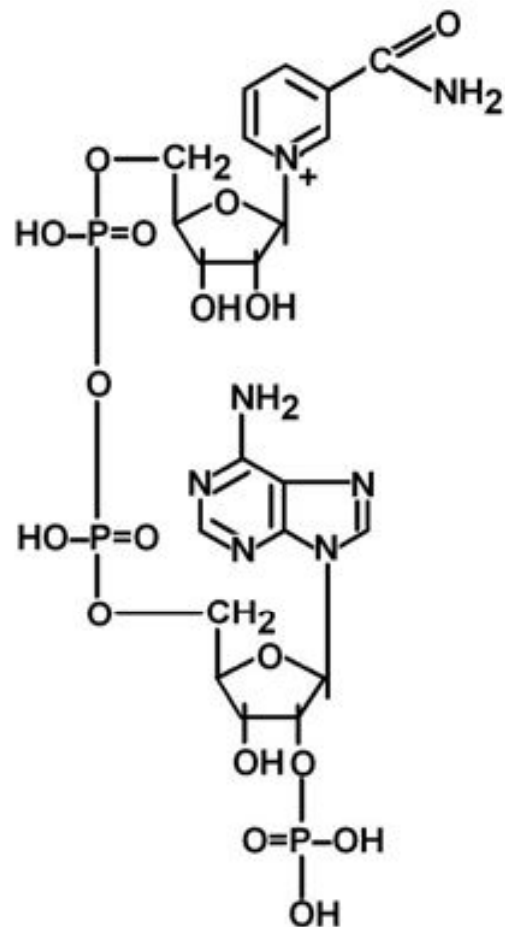


Никотинамид

Строение двух форм витамина РР



Никотинамадениндинуклеотид
окисленный (НАД)



Никотинамадениндинуклеотидфосфат
окисленный (НАДФ)

Строение коферментных форм витамина РР



Никотинамидадениндинуклеотид



Никотинамидадениндинуклеотидфосфат

Упрощенные варианты написания НАД и НАДФ

Биохимические функции

Перенос гидрид-ионов H^- (атом водорода и электрон) в окислительно-восстановительных реакциях:

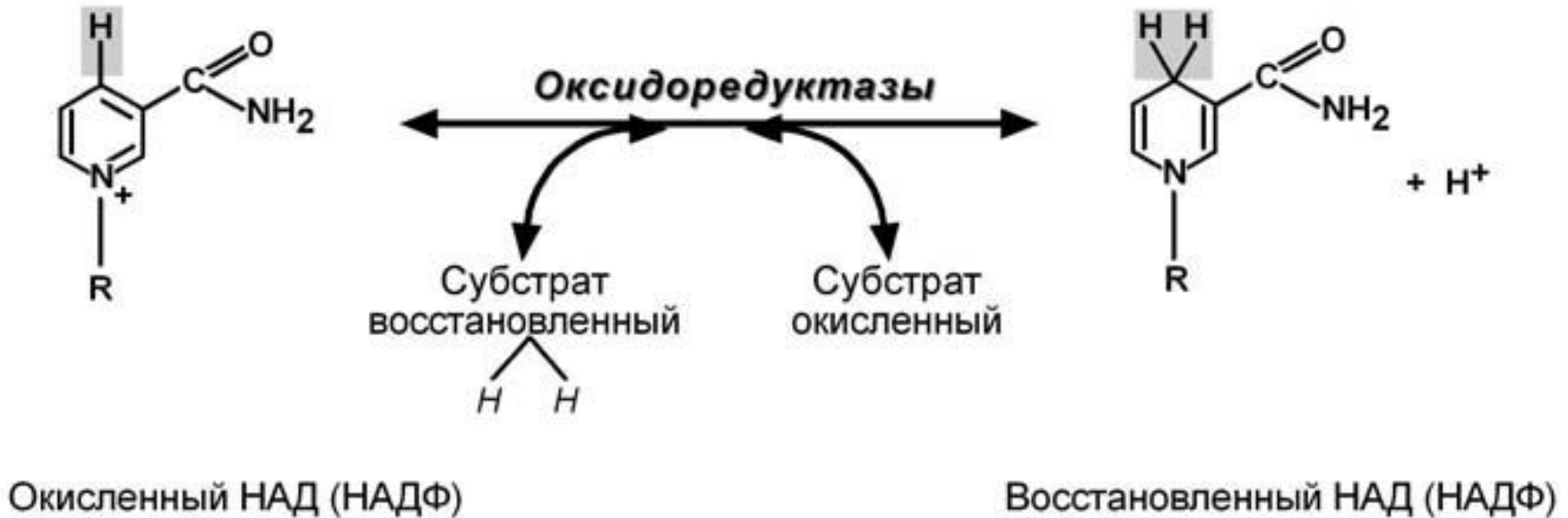


Схема биохимической реакции с участием НАД или НАДФ

Благодаря переносу гидрид-иона витамин обеспечивает следующие задачи:

- 1. Синтез и окисление карбоновых кислот, аминокислот (глутамат), жиров (холестерол, жирные кислоты) и углеводов,** так как НАД и НАДФ служат коферментами большинства дегидрогеназ.
- 2. НАДН выполняет регулирующую функцию,** поскольку является ингибитором некоторых реакций окисления, например, в цикле трикарбоновых кислот.
- 3. Защита наследственной информации –** НАД является субстратом поли-АДФ-рибозилирования в процессе сшивки хромосомных разрывов и репарации ДНК, что замедляет некробиоз и апоптоз клеток.
- 4. Защита от свободных радикалов –** НАДФН является необходимым компонентом антиоксидантной системы клетки.
- 5. НАДФН участвует в реакциях синтеза тетрагидрофолиевой кислоты (см ниже) из фолиевой.**

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность ниацина и триптофана.

Клиническая картина. Проявляется заболеванием пеллагра (итал.: pelle agra – шершавая кожа). Проявляется как синдром трех Д: **деменция** (нервные и психические расстройства, слабоумие), **дерматиты** (фотодерматиты), **диарея** (слабость, расстройство пищеварения, потеря аппетита). При отсутствии лечения заболевание кончается летально.

У детей при гиповитаминозе наблюдается замедление роста, похудание, анемия.

Антивитамины

Фтивазид, тубазид, ниазид – лекарства, используемые для лечения туберкулеза.

Лекарственные формы

Никотинамид и никотиновая кислота.





Pellagra



ВИТАМИН В5

(П А Н Т О Т Е Н О В А Я К И С Л О Т А)

Источники

Любые пищевые продукты, особенно бобовые, дрожжи, животные продукты.

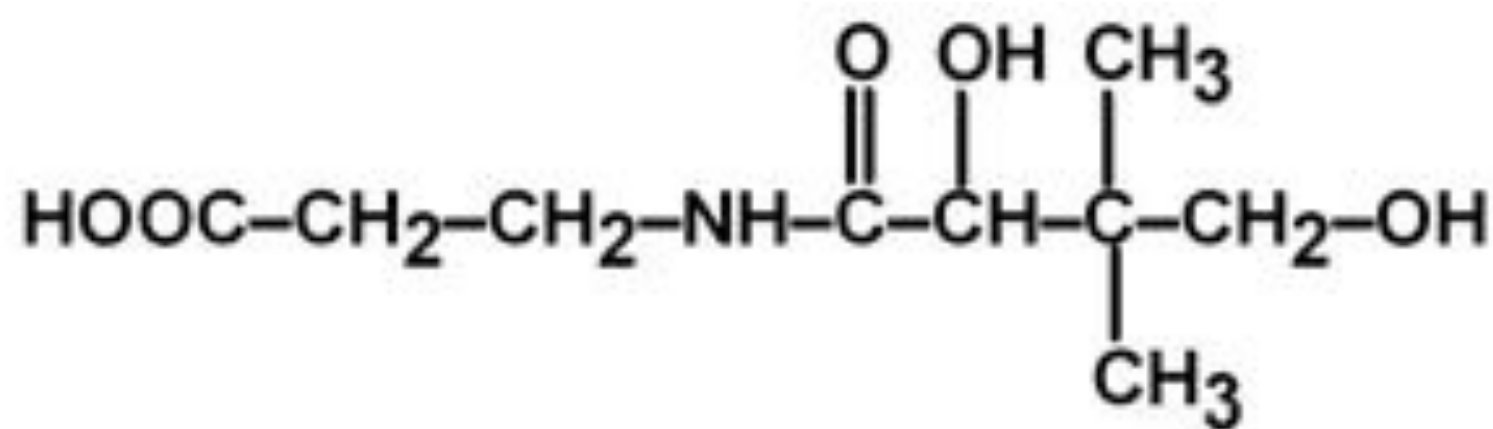
Суточная потребность

10-15 мг.

Строение

Витамин существует только в виде пантотеновой кислоты, в ее составе находится β -аланин и пантотеновая кислота (2,4-дигидрокси-3,3-диметилмасляная).

Его коферментными формами являются кофермент А (коэнзим А, HS-CoA) и 4-фосфопантотеин.

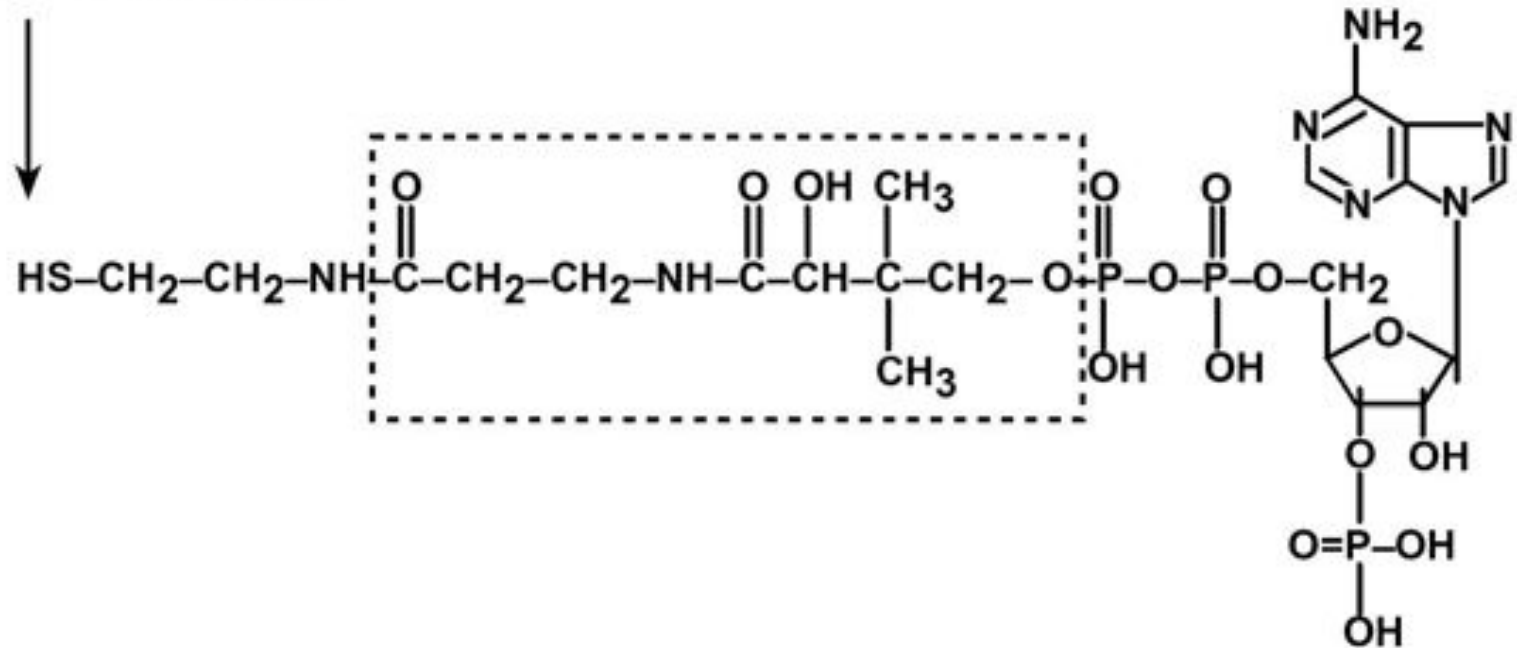


β-Аланин

Пантотевая кислота

Строение пантотеновой кислоты

Место присоединения
ацильной или иной группы



β -Меркаптоэтиламин

Пантотеновая кислота

Фосфоаденозиндифосфат

Строение кофермента А

Биохимические функции

Коэнзим А не связан прочно с каким-либо ферментом, его функция – перенос ацильных (в том числе ацетильных) групп:

- в реакциях энергетического окисления глюкозы и жирных кислот, радикалов аминокислот, например, в работе ферментов пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы, ацил-S-КоА-дегидрогеназы, еноил-S-КоА-дегидрогеназы
- в реакциях синтеза жирных кислот,
- в реакциях синтеза ацетилхолина и гликозаминогликанов, образования гиппуровой кислоты и желчных кислот.

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность.

Клиническая картина. Проявляется в виде педиолалгии (эритромелалгии) – поражение малых артерий дистальных отделов нижних конечностей, симптомом является жжение в стопах. В эксперименте проявляется поседение волос, поражение кожи и ЖКТ, дисфункции нервной системы, дистрофия надпочечников, стеатоз печени, апатия, депрессия, мышечная слабость, судороги.

Но так как витамин есть во всех продуктах, гиповитаминоз встречается очень редко.

Лекарственные формы

Пантотенат кальция, коэнзим А.

ВИТАМИН В 6

(ПИРИДОКСИН, АНТИДЕРМАТИТНЫЙ)

Источники

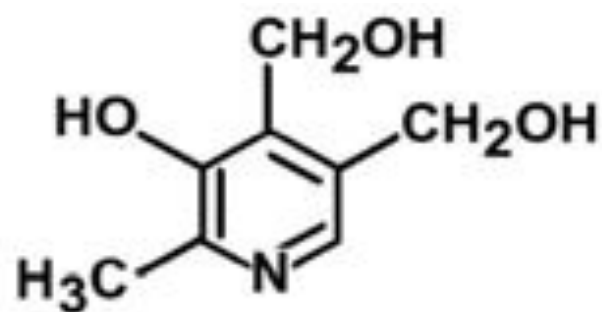
Витамином богаты злаки, бобовые, дрожжи, печень, почки, мясо, также синтезируется кишечными бактериями.

Суточная потребность

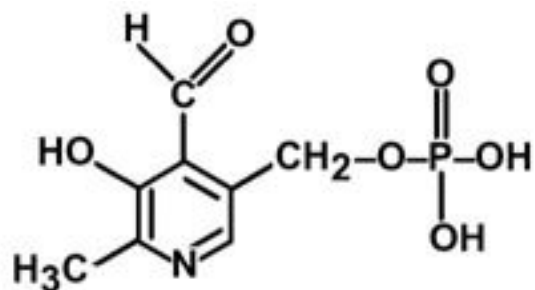
1,5-2,0 мг

Строение

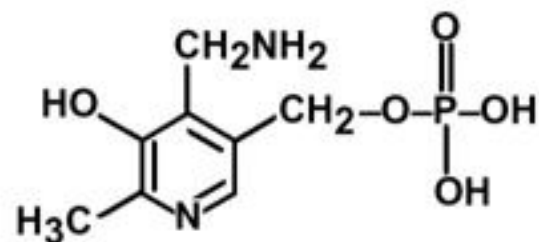
Витамин существует в виде пиридоксина. Его коферментными формами являются пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат.



Строение пиридоксина



Пиридоксальфосфат (ПальФ)



Пиридоксаминфосфат (ПаминФ)

Строение коферментных форм пиридоксина

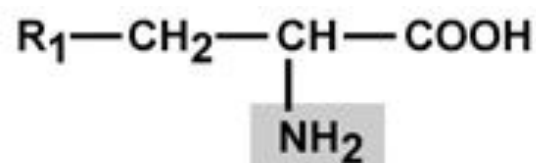
Биохимические функции

1. Является коферментом **фосфоорилазы гликогена** (50% всего витамина находится в мышцах), участвует в синтезе **гема, сфинголипидов**.

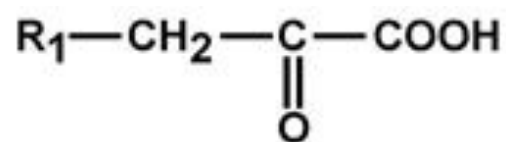
2. Наиболее известная функция пиридоксиновых коферментов – **перенос аминогрупп и карбоксильных групп** в реакциях метаболизма аминокислот:

- кофермент **аминотрансфераз**, переносящих аминогруппы между аминокислотами,

-кофермент **декарбоксилаз**, участвующих в синтезе биогенных аминов из аминокислот, например, ГАМК (γ -аминомасляная кислота) из глутаминовой кислоты.



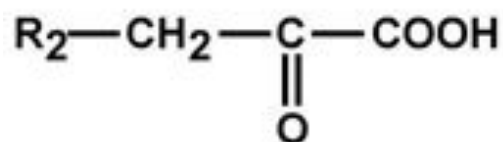
Аминокислота 1



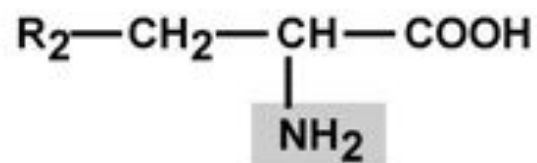
Кетокислота 1

Аминотрансфераза

Пиридоксальфосфат



Кетокислота 2



Аминокислота 2

Реакция трансаминирования

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, хранение продуктов на свету и консервирование, использование ряда лекарств (антитуберкулезные средства, L-ДОФА, эстрогены в составе противозачаточных средств), беременность, алкоголизм.

Клиническая картина. Повышенная возбудимость ЦНС, эпилептиформные судороги (из-за недостатка синтеза ГАМК), полиневриты, пеллагроподобные дерматиты, эритемы и пигментация кожи, отеки, анемии.

Лекарственные формы

Пиридоксин и пиридоксальфосфат.

ВИТАМИН С

(АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА, АНТИЦИНГОТНЫЙ)

Источники

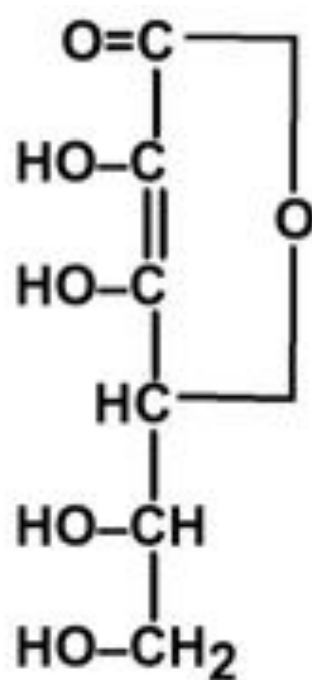
Свежие овощи и фрукты (по убыванию количества): шиповник, смородина, перец сладкий, укроп, капуста, земляника, клубника, апельсины, лимоны, малина.

Суточная потребность

100 мг.

Строение

Витамин является производным глюкозы.



Строение витамина С

Биохимические функции

Участие в окислительных процессах в качестве кофермента гидроксилаз.

1. Реакции гидроксилирования:

- пролина и лизина в их гидроксиформы при "созревания" **коллагена**, при синтезе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата,
- при синтезе гормонов надпочечников (**кортикостероидов и катехоламинов**) и тиреоидных гормонов,
- при синтезе биогенного амина нейромедиатора **серотонина**,
- при синтезе **карнитина** (витаминоподобное вещество ВТ), необходимого для окисления жирных кислот.

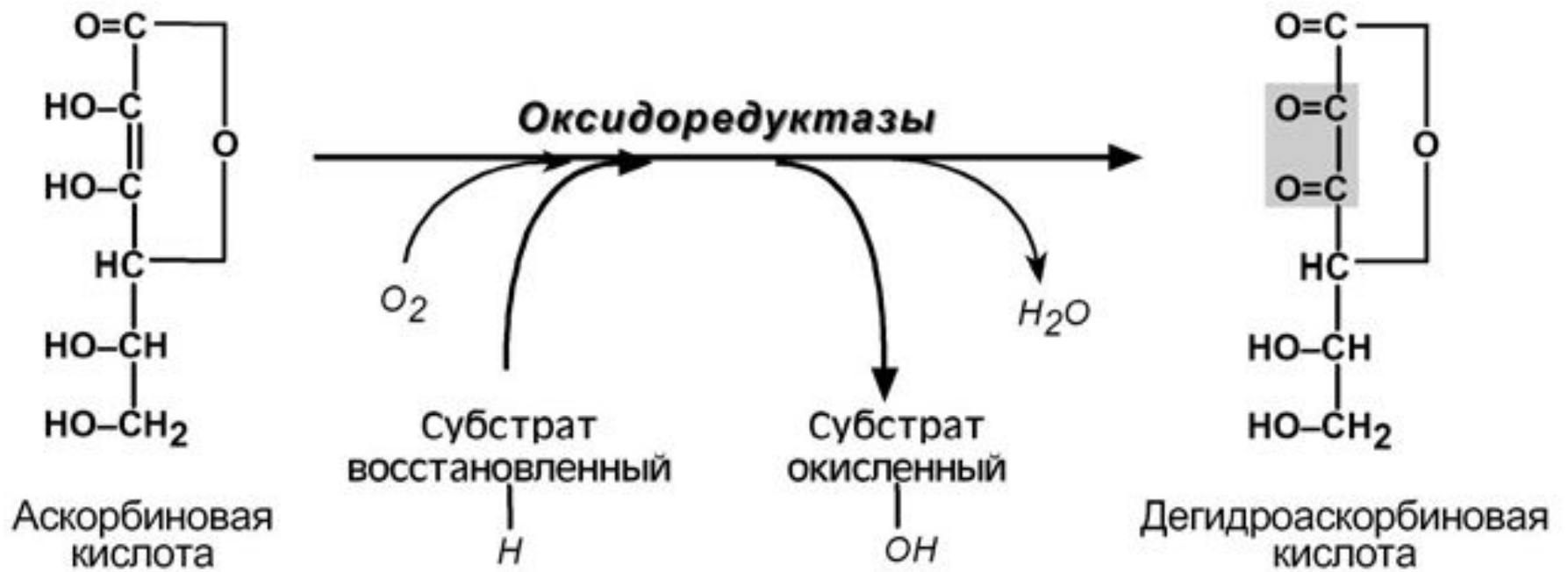


Схема биохимической реакции с участием аскорбиновой кислоты

2. Восстановление иона Fe^{3+} в ион Fe^{2+} в кишечнике (улучшение всасывания) и в крови (высвобождение из связи с трансферрином).

3. Участие в иммунных реакциях:

- повышает продукцию защитных белков нейтрофилов,
- высокие дозы витамина стимулируют бактерицидную активность и миграцию нейтрофилов.

4. Антиоксидантная роль:

- сбережение витамина E,
- лимитирование свободнорадикальных реакций в делящихся тканях,
- ограничивает воспаление,
- снижает окисление липопротеинов в плазме крови и, таким образом, оказывает **антиатерогенный эффект.**

5. Активация фермента гексокиназы ("ловушки глюкозы"), обеспечивающего метаболизм глюкозы в клетке

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, излишняя тепловая обработка пищи.

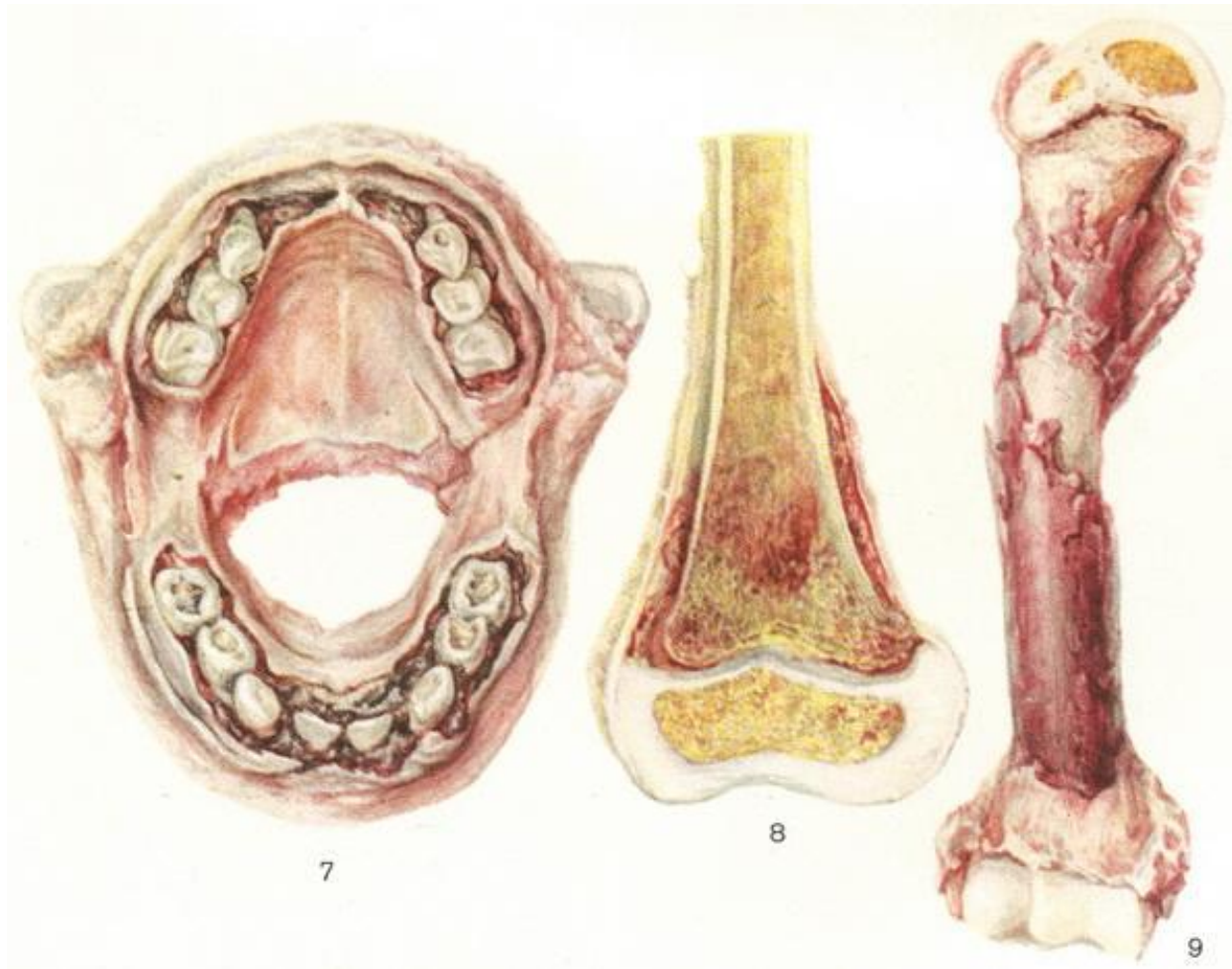
Клиническая картина. Цинга – нарушение синтеза коллагена, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, что приводит к поражению соединительной ткани, ломкости и проницаемости капилляров и к ухудшению заживления ран. Сопровождается дегенерацией одонтобластов и остеобластов, ухудшается состояние зубов. Отмечается нарушение иммунитета, особенно легочного, развивается общая слабость, быстрая утомляемость, похудание, одышка, боли в сердце, отек нижних конечностей. У мужчин происходит слипание сперматозоидов и возникает бесплодие.

Снижается всасываемость железа в кишечнике, что вызывает нарушение синтеза гемоглобина и железодефицитную анемию. Уменьшается активность фолиевой кислоты – это приводит к мегалобластической анемии.

У детей дефицит аскорбиновой кислоты приводит к болезни Меллера-Барлоу, проявляющуюся в поражении костей: разрастание и минерализация хряща, торможение рассасывания хряща, корытовидное западение грудины, искривление длинных трубчатых костей ног, выступающие четкообразные концы ребер. Цинготные четки, в отличие от рахитических, болезненны.

Лекарственные формы

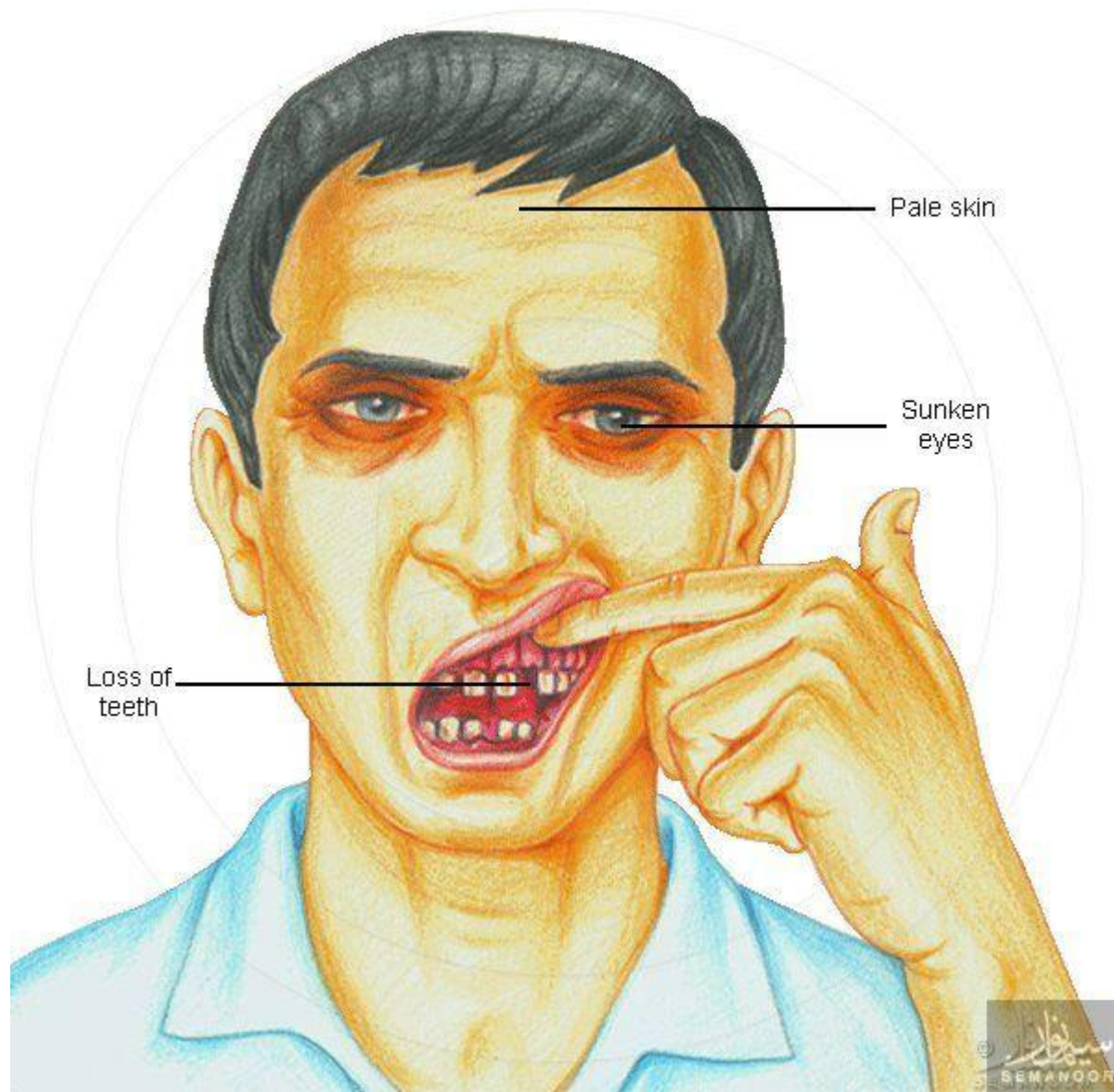
Аскорбиновая кислота чистая или с глюкозой.





SCIENCEPHOTOLIBRARY





Pale skin

Sunken eyes

Loss of teeth

ВИТАМИН В 9=В с **(ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА)**

Источники

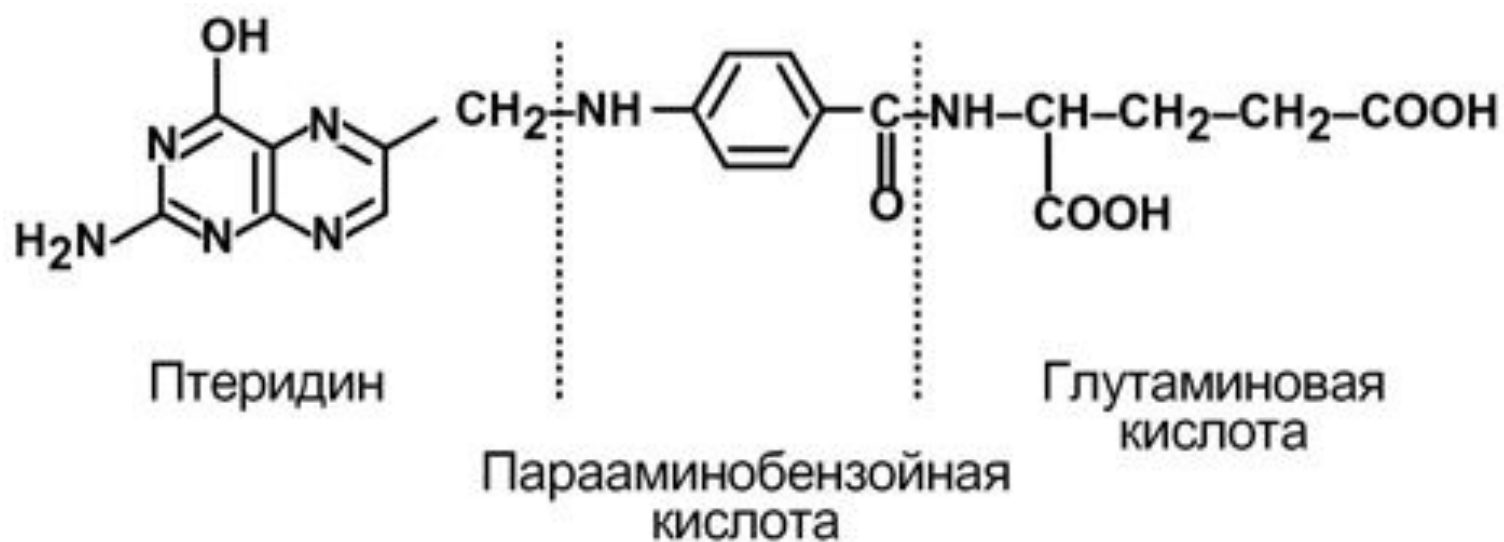
Растительные продукты, дрожжи, мясо, печень, почки, желток яиц. Витамин активно синтезируется дружественной кишечной микрофлорой.

Суточная потребность

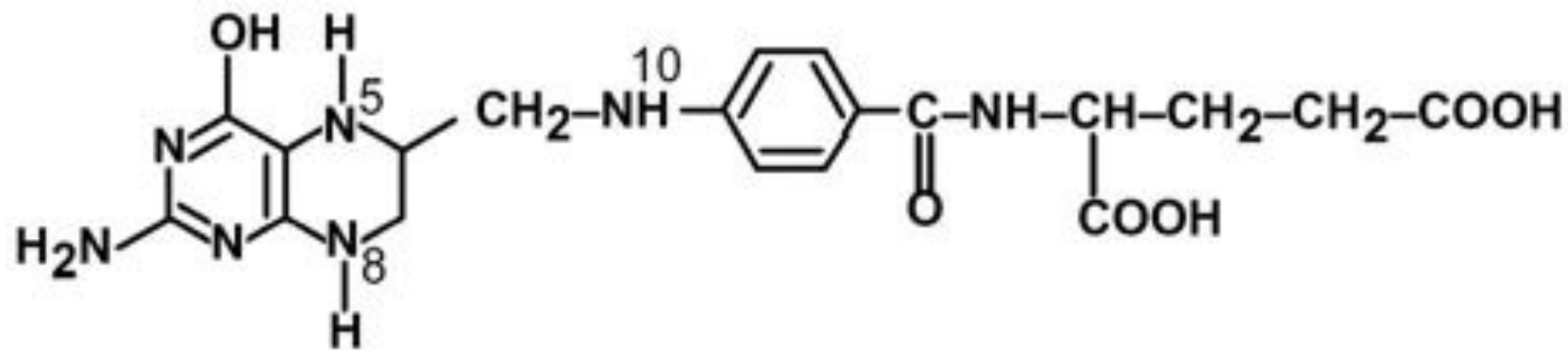
400 мкг.

Строение

Витамин представляет собой комплекс из трех составляющих — **птеридина, параамино-бензойной кислоты и глутаминовой кислоты**. Остатков глутамата, соединенных через γ -карбоксильную группу, может быть разное количество.



Строение фолиевой кислоты

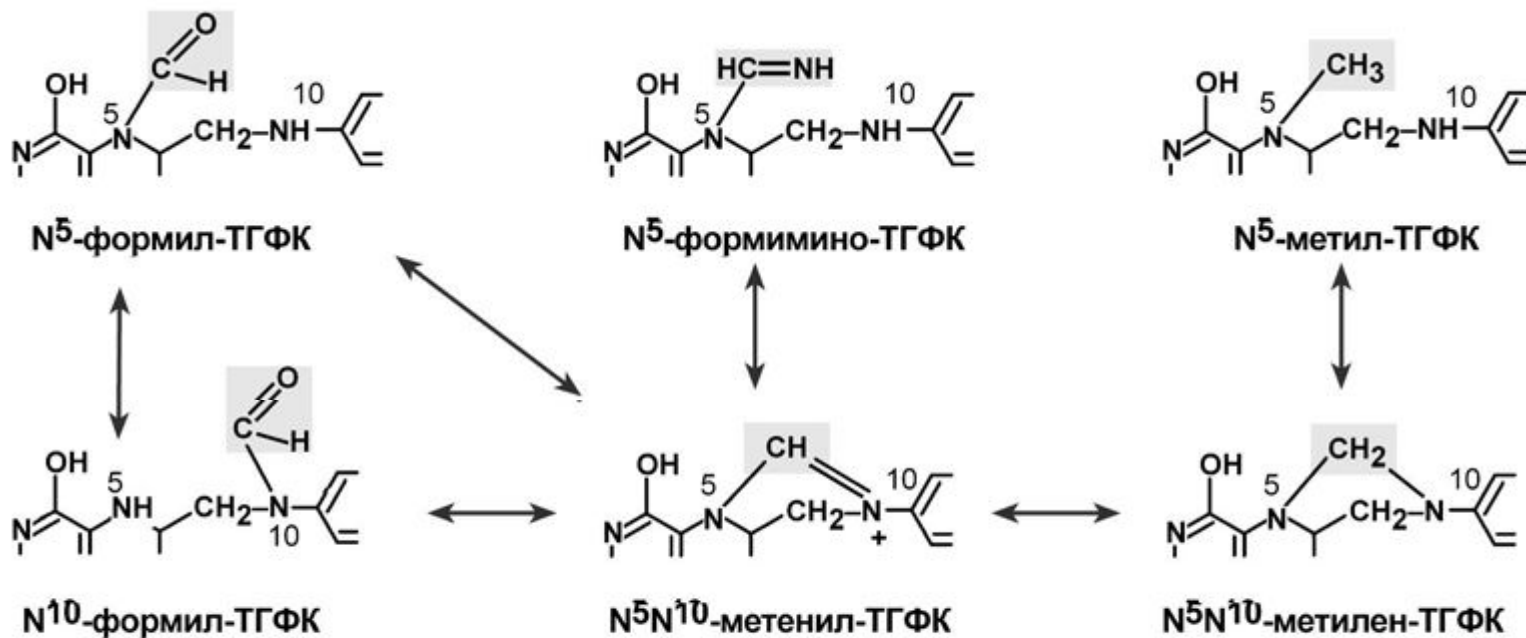


Строение тетрагидрофолиевой кислоты

Биохимические функции

Непосредственная функция тетрагидрофолиевой кислоты – **перенос одноуглеродных фрагментов:**

- формила – N5-формил-ТГФК и N10-формил-ТГФК
- метенила – N5,N10-метенил-ТГФК
- метилена – N5,N10-метилен-ТГФК
- метила – N5-метил-ТГФК
- формимина ($-\text{CH}=\text{NH}$) – N5-формимино-ТГФК



Строение и взаимопревращение активных форм тетрагидрофолиевой кислоты

Благодаря способности переносить одноуглеродные фрагменты витамин:

- участвует в синтезе **пуриновых оснований и тимидинмонофосфата**, т.е., следовательно, в синтезе ДНК, участвует в обмене **аминокислот** – обратимое превращение глицина и серина, синтез метионина из гомоцистеина,
- взаимодействует с **витамином В12, содействуя выполнению его функций.**

Гиповитаминоз

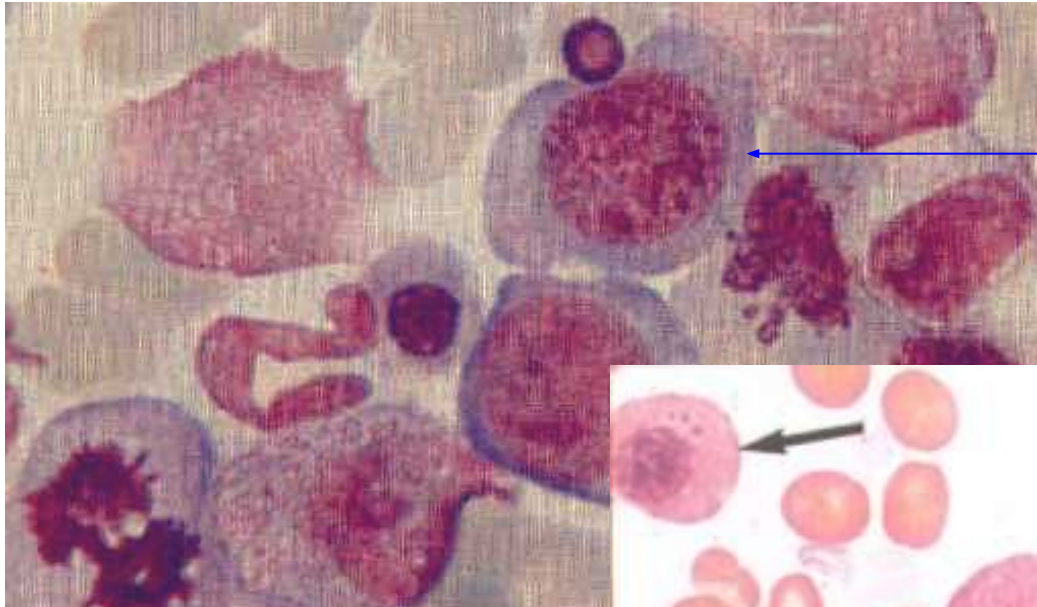
Причина. Пищевая недостаточность, кислые продукты, тепловая обработка пищи, прием лекарств (барбитураты, сульфаниламиды и антибиотики, некоторые цитостатики – аминоптерин, метотрексат), алкоголизм и беременность.

Клиническая картина. В первую очередь затрагиваются органы кроветворения: так как клетки не теряют способности расти, и в них происходит нарушение синтеза ДНК с остановкой деления, то это приводит к образованию **мегалобластов (крупных клеток)** и мегалобластической анемии. Лейкопения присутствует по той же причине. Аналогично развивается поражение слизистых желудка и кишечного тракта (**гастриты, энтериты**), **глоссит**. Отмечается замедление роста, конъюнктивит, ухудшение заживления ран, иммунодефициты, обострение хронических инфекций и субфебрилитет.

Лекарственные формы

Фолинат кальция.

МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ



Крупные, плохо дифференцированные клетки крови (с низким содержанием ДНК, РНК, белка)



ВИТАМИН В 1 2

(КОБАЛАМИН, АНТИАНЕМИЧЕСКИЙ)

Источники

Из пищевых продуктов витамин содержат только животные продукты: печень, рыба, почки, мясо. Также он синтезируется кишечной микрофлорой, однако не доказана возможность всасывания витамина в нижних отделах ЖКТ.

Суточная потребность

2,5-5,0 мкг.

Строение

Содержит 4 пиррольных кольца, ион кобальта (с валентностью от Co^{3+} до Co^{6+}), группу CN^- . В организме при синтезе коферментных форм цианидная группа CN^- заменяется метильной или 5'-дезоксаденозильной.

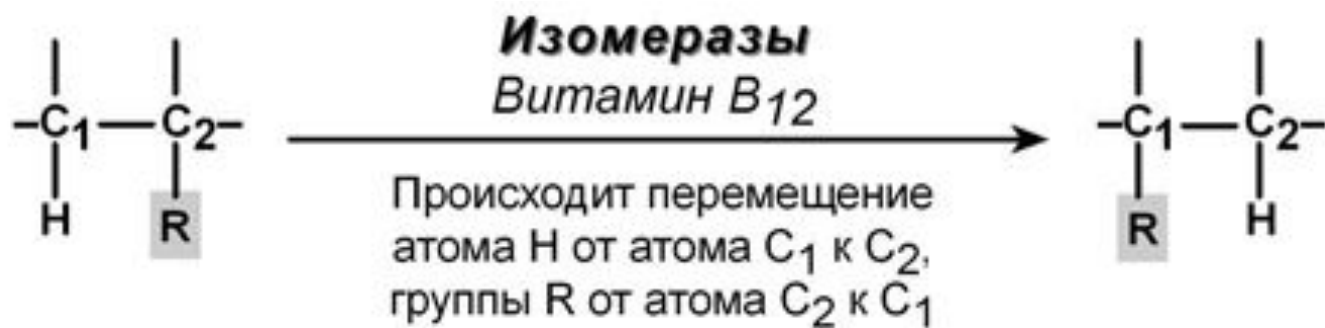
Метаболизм

Для всасывания в кишечнике необходим **внутренний фактор Касла** – гликопротеин, синтезируемый обкладочными клетками желудка. В крови транспортируется в виде гидроксикобаламина специфическими транспортными белками (α - и β -глобулинами).

Биохимические функции

Витамин В12 участвует в двух видах реакций – реакции **изомеризации и метилирования.**

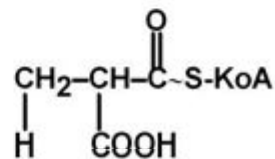
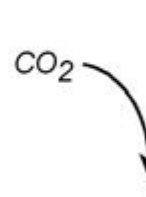
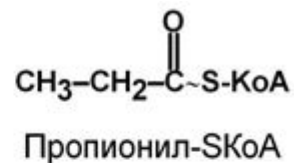
1. Основой **изомеризирующего действия витамина В12** является возможность способствовать переносу атома водорода на атом углерода в обмен на какую-либо группу. Это имеет значение в процессе окисления остатков жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, при утилизации углеродного скелета треонина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, боковой цепи холестерина.



Механизм участия цианкобаламина в реакциях изомеризации

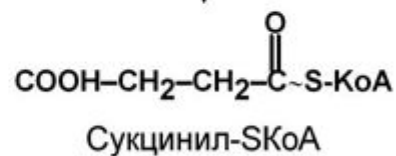
Жирные кислоты
с нечетным числом
атомов углерода

Окисление



Метилмалонил-SKoA

Изомеразы
Витамин B₁₂



Участие витамина B₁₂ в превращении метилмалоновой кислоты

2. Участие в трансметилировании аминокислоты гомоцистеина при синтезе метионина.

Метионин в дальнейшем активируется и используется для синтеза адреналина, креатина, холина, фосфатидилхолина.

Гиповитаминоз

Причина. У вегетарианцев – пищевая недостаточность, однако чаще причиной является не отсутствие в пище, а плохое всасывание в результате заболеваний желудка и кишечника (атрофический гастрит и энтериты).

Также иногда встречаются аутоиммунные нарушения, при которых образуются антитела против обкладочных клеток желудка и против внутреннего фактора Касла (**пернициозная анемия**), что препятствует всасыванию витамина.

Клиническая картина.

1. Макроцитарная анемия, при которой количество эритроцитов снижено в 3-4 раза. Она возникает чаще у пожилых, но может быть и у детей.

Непосредственной причиной анемии является потеря фолиевой кислоты клетками при недостаточности витамина В12 и, как следствие, замедление деления клеток из-за снижения синтеза пуриновых нуклеотидов и ТМФ. Нехватка витамина В12 без гематологических нарушений поразительно широко распространена, особенно среди пожилых.

2. Неврологические нарушения:

- замедление окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и накопление токсичного метилмалоната вызывает жировую дистрофию нейронов и демиелинизацию нервных волокон. Это проявляется в онемении кистей, стоп, ухудшении памяти, нарушении походки, снижении кожной чувствительности, нарушении сухожильных рефлексов (ахиллов, коленный),
- нехватка метионина опосредует снижение активности реакций метилирования, в частности, уменьшается синтез нейромедиатора **ацетилхолина,**

Лекарственные формы

Цианкобаламин.

ВИТАМИНН **(БИОТИН, АНТИСЕБОРЕЙНЫЙ)**

Источники

Из пищевых продуктов витамин содержат печень, почки, горох, соя, цветная капуста, грибы. Также он синтезируется кишечной микрофлорой.

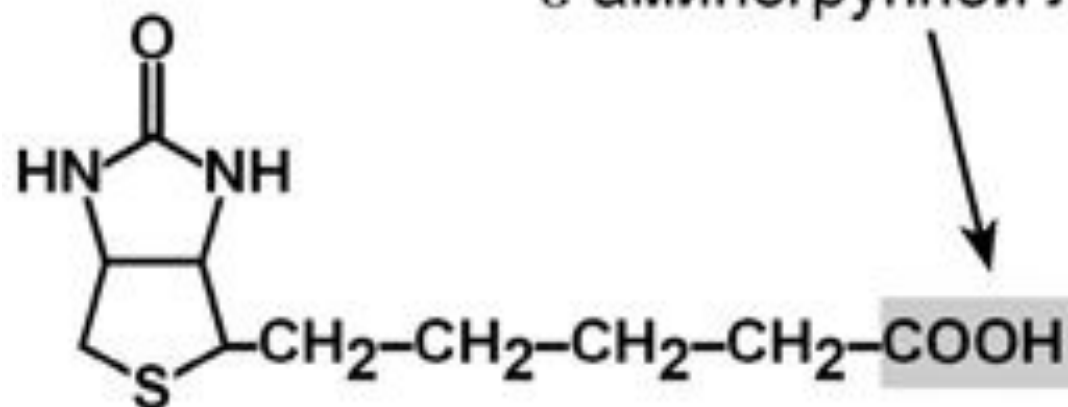
Суточная потребность

150-200 мкг.

Строение

Гетероциклическая часть молекулы состоит из имидазольного и тиофенонового циклов. К последнему присоединена валериановая кислота, которая связывается с лизином белковой части молекулы.

Обеспечивает соединение с
 ϵ -аминогруппой лизина



Строение биотина

Биохимические функции

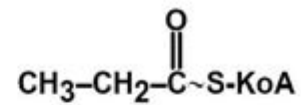
Биотин участвует в переносе CO_2 либо из HCO_3^- – (реакции карбоксилирования), либо от R-COOH (реакция транскарбоксилирования).

Этот перенос необходим:

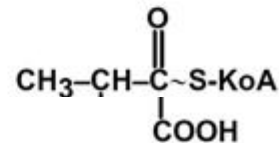
- при синтезе оксалоацетата – биотин находится в составе пируваткарбоксилазы, (что обеспечивает поддержание активности цикла трикарбоновых кислот и глюконеогенеза,
- в синтезе жирных кислот – биотин находится в составе ацетил-S-CoA-карбоксилазы,
- в утилизации разветвленных углеродных цепей при катаболизме лейцина, изолейцина и некоторых жирных кислот – находится в составе пропионил-S-CoA-карбоксилазы, образующей метилмалонил-S-CoA:

Жирные кислоты
с нечетным числом
атомов углерода

Окисление →



Пропионил-S-CoA



Метилмалонил-S-CoA

↓
Сукцинил-S-CoA

Участие биотина в превращении пропионила в метилмалоновую кислоту

Гиповитаминоз

Причина. Дисбактериоз и комплексное нарушение поступления витаминов, например, при длительном парентеральном питании. В эксперименте может быть вызван потреблением

очень больших количеств сырых яиц (12 штук в день) в течение длительного времени (2 недели), т.к. в них содержится гликопротеин авидин (антивитамины, связывающий биотин).

Клиническая картина. У человека практически не встречается. В эксперименте обнаруживаются дерматиты, выделение жира сальными железами кожи (себорея), поражение ногтей, выпадение волос, анемия, анорексия, депрессия, усталость, сонливость.

