

ВИТАМИНЫ

Составлено старшим преподавателем кафедры Химии
Института Пищевых Производств Стутко О.В.
По «Биологическая химия» Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин, под
редакцией академика АМН СССР С.С. Дебова
Москва, «Медицина», 1990

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ

Современные методы определения витаминов в биологических объектах делят на физико-химические и биологические.

- Витамины можно определять **фотоколориметрически**, например витамин В₁ – при помощи диазореактива. При взаимодействии витаминов с рядом химических соединений наблюдаются характерные цветные реакции, интенсивность окраски которых пропорциональна концентрации витаминов в исследуемом растворе. Эти методы позволяют судить как о наличии витаминов, так и о количественном содержании их в исследуемом пищевом продукте или органах и тканях животных и человека. Для выяснения обеспеченности организма человека каким-либо витамином часто определяют соответствующий витамин или продукт его обмена в сыворотке крови, моче или биопсийном материале. Однако эти методы могут быть применены не во всех случаях. Встречаются трудности при подборе специфического реактива для взаимодействия с определенным витамином.
- Измеряя коэффициент поглощения **спектрофотометрически**, можно достаточно точно определить количественное содержание витаминов в исследуемом объекте. Некоторые витамины обладают способностью поглощать оптическое излучение только определенной части спектра. В частности, витамин А имеет специфичную полосу поглощения при 328-330 нм.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ

- Для определения витаминов В₁, В₂ и других применяют **флюорометрические** методы.
- Используют и **титриметрические** методы: например, при определении витамина С применяют титрование раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола.
- **Биологические** методы основаны на определении того минимального количества витамина, которое при добавлении к искусственной диете, лишенной только данного изучаемого витамина, предохраняет животное от развития авитаминоза или излечивает его от уже развившейся болезни. Это количество витамина условно принимают за единицу (в литературе известны «голубиные», «крысиные» единицы).
- Большое место в количественном определении ряда витаминов занимают **микробиологические** методы, основанные на измерении скорости роста бактерий, пропорциональной концентрации витамина в исследуемом объекте: фолиевой, парааминобензойной кислот и др. – в биологических жидкостях, в частности в крови. Количество витаминов принято выражать, кроме того, в миллиграммах, микрограммах, международных единицах (МЕ, или IU).

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Современная классификация витаминов не является совершенной. Она основана на физико-химических свойствах (в частности, растворимости) или на химической природе, но до сих пор сохраняются и буквенные обозначения. В зависимости от растворимости в неполярных органических растворителях или в водной среде различают **жирорастворимые** и **водорастворимые** витамины. В приводимой классификации витаминов, помимо буквенного обозначения, в скобках указан основной биологический эффект, иногда с приставкой «анти», указывающей на способность данного витамина предотвращать или устранять развитие соответствующего заболевания; далее приводится номенклатурное химическое название каждого витамина.

Витамины, растворимые в жирах

1. Витамин А (антиксерофтальмический);
ретинол
2. Витамин D (антирахитический);
кальциферолы
3. Витамин Е (антистерильный, витамин
размножения); токоферолы
4. Витамин К (антигеморрагический);
нафтахиноны

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Витамины, растворимые в воде

1. Витамин B_1 (антиневритный); тиамин
2. Витамин B_2 (витамин роста); рибофлавин
3. Витамин B_6 (антидерматитный, адермин); пиридоксин
4. Витамин B_{12} (антианемический); цианкобаламин;
кобаламин
5. Витамин PP (антипеллагрический, ниацин); никотинамид
6. Витамин B_c (антианемический); фолиевая кислота
7. Витамин B_3 (антидерматитный); пантотеновая кислота
8. Витамин H (антисеборейный, фактор роста бактерий,
дрожжей и грибков); биотин
9. Витамин C (антискорбутный); аскорбиновая кислота
10. Витамин P (капилляроукрепляющий, витамин
проницаемости); биофлавоноиды.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Помимо этих двух главных групп витаминов, выделяют группу разнообразных химических веществ, из которых часть синтезируется в организме, но обладает витаминными свойствами. Для человека и ряда животных эти вещества принято объединять в *группу витаминоподобных*. К ним относят холин, липоевую кислоту, витамин В₁₅ (пангамовая кислота), оротовую кислоту, инозит, убихинон, парааминобензойную кислоту, карнитин, линолевую и линоленовую кислоты, витамин U (противоязвенный фактор) и ряд факторов роста птиц, крыс, цыплят, тканевых культур. В конце первой половины XX века открыт еще один фактор, названный пирролохинолинхиноном. Известны его коферментные и кофакторные свойства, однако пока не раскрыты витаминные свойства (к настоящему времени доказано отсутствие витаминных свойств).

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

В таблице суммированы известные к настоящему времени сведения о суточной потребности, природе активной формы и физиологической роли витаминов.

Природа биокаталитической функции витаминов

Витамин	Впервые описан	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг	Активная (коферментная форма)	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)
Жирорастворимые витамины				
A (ретинол)	1913	2,7	Ретиналь	Зрительный процесс
D (кальциферолы)	1922	0,01 – 0,025	1,25-диокси-холекальцеферол	Обмен кальция и фосфора

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Витамин	Впервые описан	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг	Активная (коферментная форма)	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)
Е (токоферол)	1922	5,0	-	Транспорт электронов (защита мембранных липидов)
К (филлохинон)	1935	0,1	-	Перенос электронов (кофактор в реакциях карбоксилирования)
Водорастворимые витамины				
В ₁ (тиамин)	1926	1,2	Тиаминпирофосфат (ТПФ, ДТФ)	Декарбоксилирование α-кетокислот; перенос активного альдегида (транскетолаза)
В ₂ (рибофлавин)	1932	1,7	Флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавиномононуклеотид (ФМН)	Дыхание, перенос водорода

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Витамин	Впервые описан	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг	Активная (коферментная форма)	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)
РР (никотинамид, никотиновая кислота)	1937	18	НАД, НАДФ	Дыхание, перенос водорода
В ₆ (пиридоксин)	1934	2	Пиридоксальфосфат (ПФ)	Трансаминирование и декарбоксилирование аминокислот
В ₁₂ (кобаламин)	1948	0,003	Дезоксиаденозил (или метил-) кобаламин	Кофермент ряда метаболических реакций переноса алкильных групп; метилирование гомоцистеина
В _с (фолиевая кислота)	1941	1 – 2,2	Тетрагидрофолиевая кислота	Транспорт одноуглеродных групп

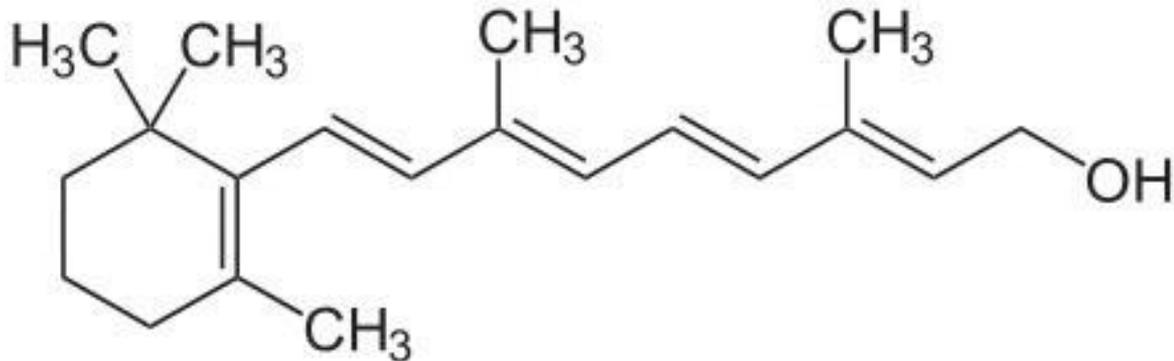
КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Витамин	Впервые описан	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг	Активная (коферментная форма)	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)
B ₃ (пантотеновая кислота)	1933	3 – 5	Коэнзим А (Кофермент А)	Транспорт ацильных групп
H (биотин)	1935	0,25	Биоцитин (ε-N-биотиниллизин)	Кофермент реакций карбоксилирования (транспорт CO ₂)
C (аскорбиновая кислота)	1925	75	-	Восстанавливающий кофактор для ряда монооксигеназ; гидроксирование пролина; катаболизм тирозина

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

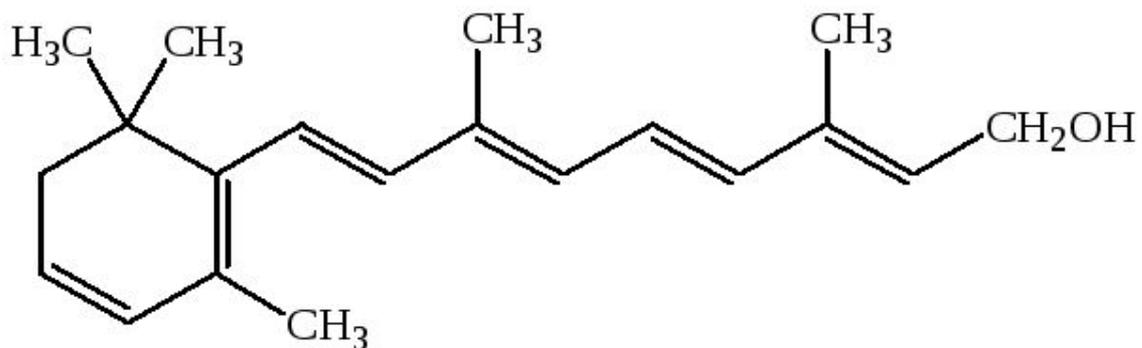
Витамины группы А

Витамин А (ретинол; антиксерофтальмический витамин) хорошо изучен. Известны три витамина группы А: A_1 , A_2 и цис-форма витамина A_1 , названная неовитамином А. С химической точки зрения ретинол представляет собой циклический непредельный одноатомный спирт, состоящий из шестичленного кольца (β -ионон), двух остатков изопрена и первичной спиртовой группы.



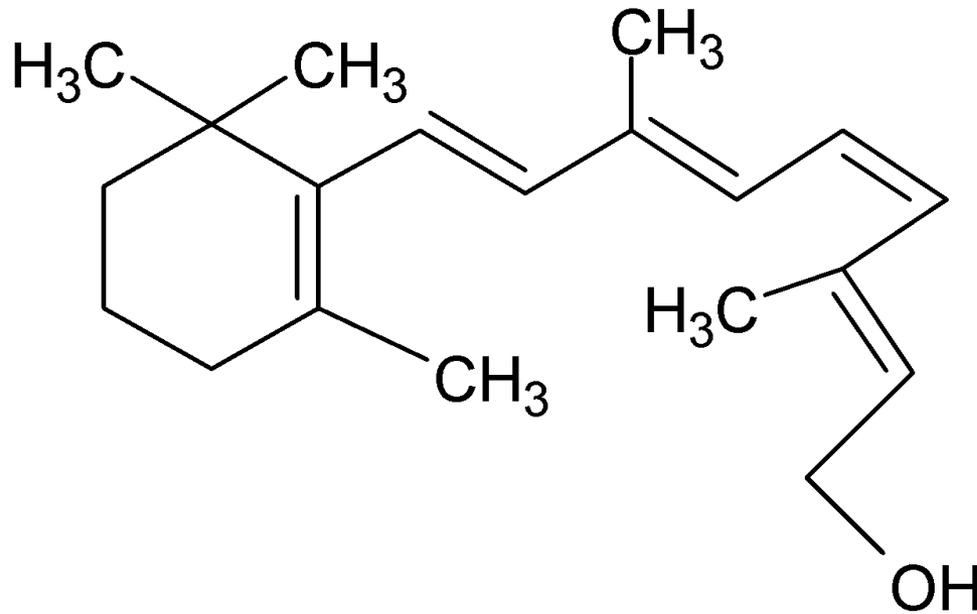
ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Витамин А₂ отличается от витамина А₁ наличием дополнительной двойной связи в кольце β-ионона.



ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Неовитамин А отличается от витамина А₁. В его молекуле имеет место быть цис-конфигурация по двойной связи у 4-го атома углерода.



ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Все 3 формы витаминов группы А существуют в виде стереоизомеров, однако только некоторые из них обладают биологической активностью.

Витамины группы А хорошо растворимы в жирах и жирорастворителях: бензоле, хлороформе, эфире, ацетоне и др.

В организме они легко окисляются при участии специфических ферментов с образованием соответствующих цис- и транс-альдегидов, получивших название ретиненов (ретинали), т.е. альдегидов витамина А; могут откладываться в печени в форме более устойчивых сложных эфиров с уксусной или пальмитиновой кислотами.

Характерными симптомами недостаточности витамина А у человека и животных являются:

- торможение роста,
- снижение массы тела,
- общее истощение организма,
- специфические поражения кожи, слизистых оболочек и глаз.

Прежде всего поражается эпителий кожи, что проявляется пролиферацией и патологическим ороговением его; процесс сопровождается развитием фолликулярного гиперкератоза, кожа усиленно шелушится, становится сухой. В результате начинаются вторичные гнойные и гнилостные процессы.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

При авитаминозе А поражается также эпителий слизистой оболочки всего пищеварительного тракта, мочеполового и дыхательного аппаратов. Характерно поражение глазного яблока – *ксерофтальмия*, т.е. развитие сухости роговой оболочки глаза (от греч. xeros – сухой, ophthalmos – глаз) вследствие закупорки слезного канала, эпителий которого также подвергается ороговению. Глазное яблоко не омывается слезной жидкостью, которая, как известно, обладает бактерицидным свойством. В результате этого развиваются воспаления конъюнктивы, отек, изъязвление и размягчение роговицы. Этот комплекс поражений обозначают термином «кератомалация» (от греч. keras – рог, malatia – распад); она развивается очень быстро, иногда в течение нескольких часов. Распад и размягчение роговицы связаны с развитием гнойного процесса, поскольку гнилостные микроорганизмы при отсутствии слезной жидкости быстро развиваются на поверхности роговицы.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

К наиболее ранним и специфическим симптомам авитаминоза А (гиповитаминоза А) относится куриная, или ночная, слепота (гемералопия). Она выражается в потере остроты зрения, точнее, способности различать предметы в сумерках, хотя больные днем видят нормально.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Помимо гипо- и авитаминозов, описаны случаи гипервитаминоза А при употреблении в пищу печени белого медведя, тюленя, моржа, в которой содержится много свободного витамина А.

Характерные проявления гипервитаминоза А:

- воспаление глаз,
- гиперкератоз,
- выпадение волос,
- общее истощение организма.

При этом, как правило, отмечаются потеря аппетита, головные боли, диспепсические явления (тошнота, рвота), бессонница. Гипервитаминоз может развиваться и у детей в результате приема больших количеств рыбьего жира и препаратов витамина А. Описан острый гипервитаминоз у детей после приема больших доз витамина А, при этом повышается его содержание в крови.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Биологическая роль.

Витамин А оказывает влияние на барьерную функцию кожи, слизистых оболочек, проницаемость клеточных мембран и биосинтез их компонентов, в частности определенных гликопротеинов. Действие витамина А в этих случаях связывают с его вероятной причастностью к синтезу белка.

Предполагается, что благодаря наличию двойных связей в молекуле витамина А может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, поскольку он способен образовывать перекиси, которые в свою очередь повышают скорость окисления других соединений.

Более подробно выяснено значение витамина А в процессе светоощущения. В этом важном физиологическом процессе большую роль играет особый хромолипопротеин – сложный белок родопсин, или зрительный пурпур, являющийся основным светочувствительным пигментом сетчатки, в частности палочек, занимающих ее периферическую часть.

Установлено, что родопсин состоит из липопротеина опсина и простетической группы, представленной альдегидом витамина А₁ (ретиноль); связь между ними осуществляется через альдегидную группу витамина и свободную ε-NH₂-группу лизина молекулы белка с образованием шиффова основания. На свету родопсин расщепляется на белок опсин и ретиноль; последний подвергается серии конформационных изменений и превращению в транс-форму. С этими превращениями каким-то образом связана трансформация энергии световых лучей в зрительное возбуждение – процесс, молекулярный механизм которого до сих пор остается загадкой. В темноте происходит обратный процесс – синтез родопсина, требующий наличия активной формы альдегида – 11-цис-ретиноля, который может синтезироваться из цис-ретинола, или транс-ретиноля, или транс-формы витамина А при участии двух специфических ферментов – дегидрогеназы и изомеразы.

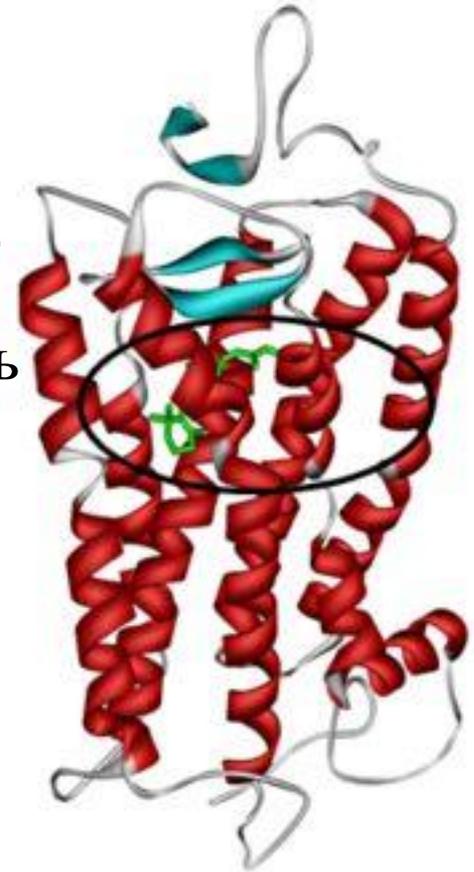
ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Более подробно цикл превращений родопсина в сетчатке глаза на свету и в темноте можно представить в виде схемы:



ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Таким образом, под действием кванта света родопсин через ряд промежуточных продуктов («оранжевый» и «желтый» белки) распадается на опсин и алло-транс-ретинол, представляющий собой неактивную форму альдегида витамина А. Имеются сведения, что алло-транс-ретинол может частично превращаться в активный 11-цис-ретинол под влиянием света (на схеме – пунктирная стрелка). Однако главным путем образования 11-цис-ретинола является ферментативное превращение транс-формы витамина А в цис-форму (под действием изомеразы) и последующее окисление ее при участии алкогольдегидрогеназы.



ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Следует отметить, что подобные зрительные циклы имеют место как в палочках, так и в колбочках. Показано, что сетчатка содержит 3 типа клеток-колбочек, каждый из которых наделен одним из трех цветовоспринимающих пигментов, поглощающих синий, зеленый и красный свет соответственно при 430, 540 и 575 нм. Оказалось, что все 3 пигмента, получившие название иодопсинов, также содержат 11-*цис*-ретиноаль, но различаются по природе опсина (колбочные типы опсина). Некоторые формы цветовой слепоты (дальтонизм) вызваны врожденным отсутствием синтеза одного из 3 типов опсина в колбочках или синтезом дефектного опсина (люди не различают красный или зеленый цвет).

Распространение в природе и суточная потребность.

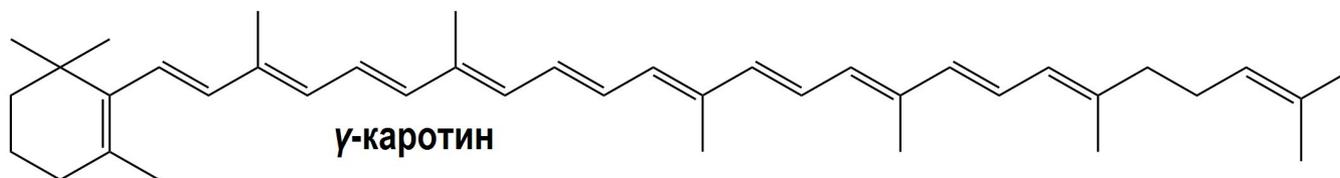
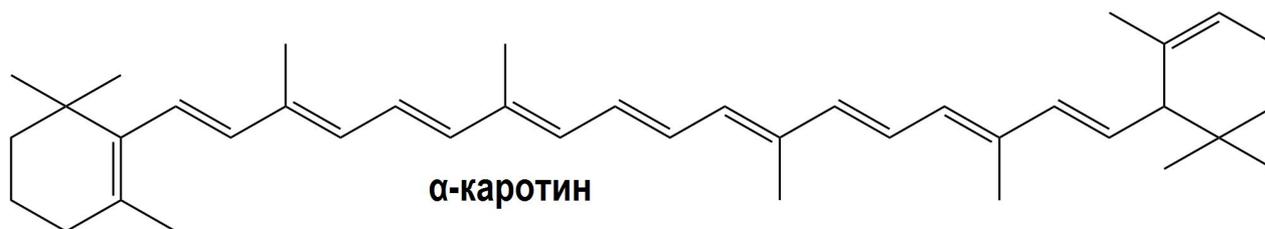
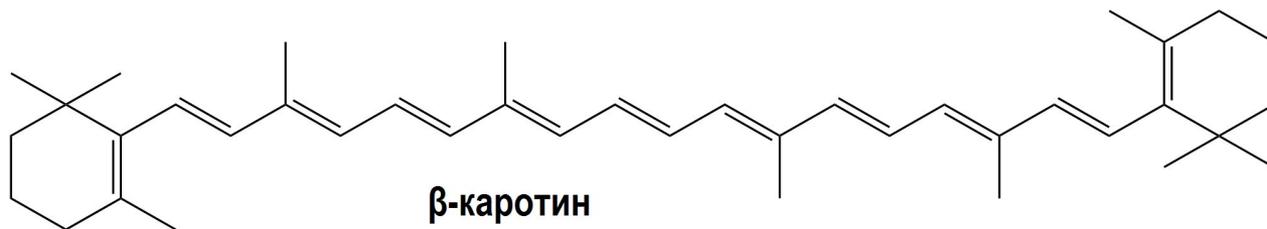
Витамин А широко распространен. Наиболее богаты этим витамином следующие продукты животного происхождения: печень крупного рогатого скота и свиней, яичный желток, цельное молоко, масло, сметана, сливки. Особенно много свободного витамина А в жирах печени морского окуня, трески, палтуса: в частности, в жире печени морского окуня содержание витамина А достигает до 35%.

Источниками витамина А для человека являются также красно-мякотные овощи (морковь, томаты, перец и др.), в которых витамин А содержится в виде **провитаминов – каротинов**, выделенных впервые из моркови (от лат. *carota* – морковь).

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Распространение в природе и суточная потребность.

Известны 3 типа каротинов: α -, β - и γ -каротины, отличающиеся друг от друга химическим строением и биологической активностью. Наибольшей биологической активностью обладает β -каротин, поскольку он содержит два β -иононовых кольца и при распаде в организме из него образуются две молекулы витамина А.



ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы А

Распространение в природе и суточная потребность.

При окислительном распаде α - и γ -каротинов образуется только по одной молекуле витамина А, поскольку эти провитамины содержат по одному β -иононовому кольцу. Расщепление каротинов на молекулы витамина А происходит преимущественно в кишечнике под действием специфического фермента β -каротиндиоксигеназы (не исключена возможность аналогичного превращения и в печени) в присутствии молекулярного кислорода. При этом образуются 2 молекулы ретиналя, которые под действием специфической кишечной редуктазы восстанавливаются в витамин А. Степень усвоения каротинов и свободного витамина А зависит как от содержания жиров в пище, так и от наличия свободных желчных кислот, являющихся абсолютно необходимыми соединениями для процесса всасывания продуктов распада жиров.

Суточная потребность для взрослого человека составляет в среднем 2,7 мг витамина А или от 2 до 5 мг β -каротина.

У человека основным органом, в котором частично откладывается про запас витамин А, является печень. В норме в ней содержится около 20 мг этого витамина на 100 г ткани.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

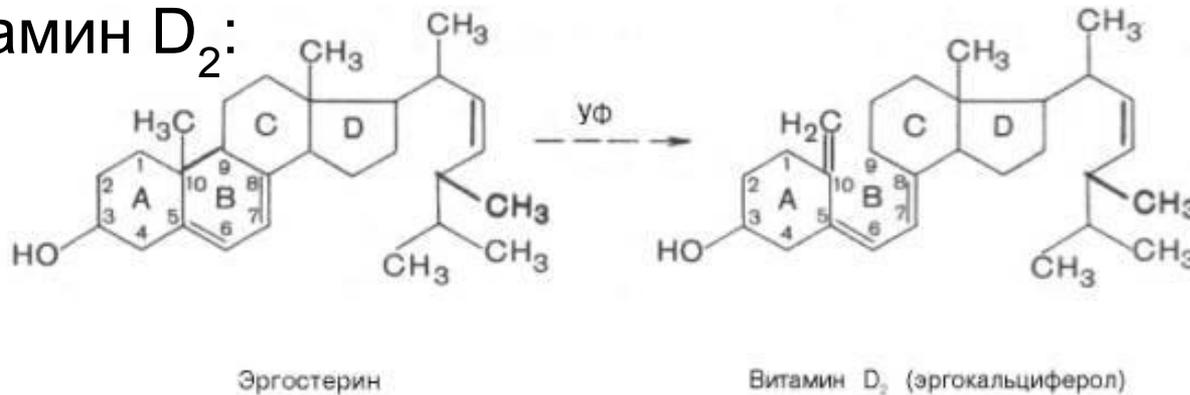
Витамины группы D

Витамин D (кальциферол; антирахитический витамин) существует в виде нескольких соединений, различающихся как по химическому строению, так и по биологической активности. Для человека и животных активными препаратами считаются витамины D_2 и D_3 , хотя в литературе известен и витамин D_4 (дигидроэргокальциферол). В природных продуктах содержатся преимущественно провитамины D_2 и D_3 – соответственно эргостерин и холистерин.

В 1924 г. А. Гесс, М. Вейншток и независимо от них Г. Стинбок из растительных масел и продуктов питания после воздействия на них УФ-лучами с длиной волны 280 – 310 нм получили активный препарат, предотвращающий развитие рахита у детей. Оказалось, что активное начало связано с каким-то стеринном, который был идентифицирован с эргостерином и назван витамином D_1 . В 1932 г. А. Виндаус выделил эргостерол из дрожжей и показал, что истинным витамином D является не эргостерин, а продукт его превращения, образующийся при УФ-облучении, который был назван витамином D_2 , или кальциферолом. В 1956 г. Международная комиссия по химической номенклатуре предложила для витамина D_2 новое название – «эргокальциферол».

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы D

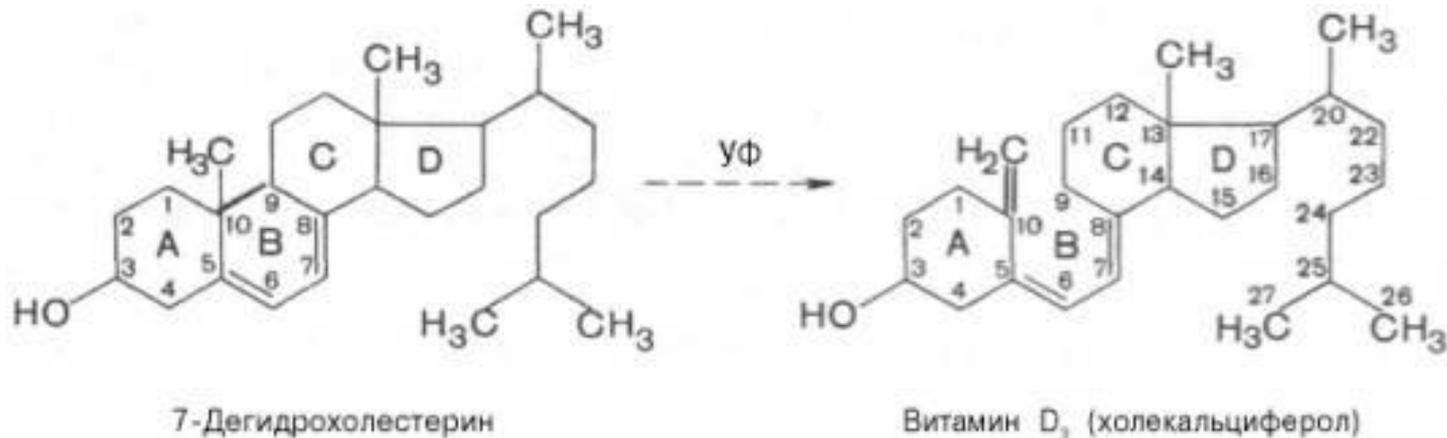
С химической точки зрения эргостерин(ол) представляет собой одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена. Под действием УФ-лучей эргостерин через ряд промежуточных продуктов (люмистерин, тахистерин) превращается в витамин D₂:



Витамин D₂ образуется из эргостерина в результате разрыва связи между 9-м и 10-м углеродными атомами кольца B под действием УФ-лучей.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы D

В 1936 г. в лаборатории А. Виндауса был выделен активный в отношении рахита препарат из рыбьего жира и назван витамином D_3 . Выяснилось, что предшественником витамина D_3 является не эргостерин, а холестерин. А. Виндаус в 1937 г. выделил из поверхностных слоев кожи свиньи 7-дегидрохолестерин, который при УФ-облучении превращался в активный витамин D_3 :



Отметим, что благодаря наличию холистерина и 7-дегидро-холестерина в составе липидов кожи человека возможен синтез витамина D₃ при солнечном облучении или облучении лампой ультрафиолетового излучения поверхности тела. Этим приемом особенно широко пользуются при лечении рахита у детей.

Витамины D₂ и D₃ представляют собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 115–117°C, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в жирах, хлороформе, эфире и других жирорастворителях.

Недостаток витамина D в рационе детей приводит к возникновению широко известного заболевания – рахита, в основе развития которого лежат изменения фосфорно-кальциевого обмена и нарушение отложения в костной ткани фосфата кальция. Поэтому основные симптомы рахита обусловлены нарушением нормального процесса остеогенеза. Развивается остеомаляция – размягчение костей. Кости становятся мягкими и под тяжестью тела принимают уродливые O- или X-образные формы. На костно-хрящевой границе ребер отмечают своеобразные утолщения – так называемые рахитические четки. У детей, больных рахитом, относительно большая голова и увеличенный живот. Развитие последнего симптома обусловлено гипотонией мышц. Нарушение процесса остеогенеза при рахите сказывается также на развитии зубов; задерживаются появление первых зубов и формирование дентина. Для авитаминоза D взрослых характерной особенностью является развитие остеопороза вследствие вымывания уже отложившихся солей; кости становятся хрупкими, что часто приводит к переломам.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

Витамины группы D

Биологическая роль. Значение витамина D начинает проясняться в последнее время. Получены доказательства, что при физиологических условиях кальциферолы функционально инертны. По некоторым данным, витамин D выполняет свои биологические функции в организме в форме образующихся из него активных метаболитов, в частности 1,25-диоксихолекальциферола [сокращенно обозначается $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] и 24,25-диоксихолекальциферола [$24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], причем если гидроксирование в 25-м положении осуществляется в печени, то этот процесс в 1-м положении протекает в почках. Ферменты, катализирующие эти реакции, называют гидроксилазами, или монооксигеназами. В реакциях гидроксирования используется молекулярный кислород. Специфическая 1α -гидроксилаза содержится, помимо почек, в костной ткани и плаценте. Именно эти активные метаболиты, выполняя скорее гормональную, чем биокаталитическую, роль, функционируют в системе гомеостатической регуляции обмена кальция и минерализации костной ткани. В частности, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ участвует в регуляции процессов всасывания Ca и P в кишечнике, резорбции костной ткани и реабсорбции Ca и P в почечных канальцах.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

Витамины группы D. Биологическая роль.

Процессы остеогенеза и ремоделирования костной ткани, напротив, регулируются $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Методом аутордиографии показано накопление $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в ядрах клеток органов-мишеней (почки, мозг, поджелудочная железа, гипофиз, молочная железа), где он способствует синтезу мРНК, Са-связывающих белков и гормонов, регулирующих обмен кальция; в то же время он не обнаруживается в печени, селезенке, скелетной и сердечной мышцах. Существует специфический внутриклеточный белок, являющийся рецептором кальциферолов. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вызывает дифференцировку некоторых лейкозных клеток, что указывает на возможную связь между витаминами группы D и опухолевым ростом. Это не означает, что функции витамина D осуществляются только через ядерный аппарат клетки. В середине прошлого века открыты новые пути метаболизма витаминов группы D, включающие окисление в 23-м положении с образованием $23,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или 23-гидроксилированной формы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Более того, 24- и 26-гидроксилированные метаболиты D_3 , в частности 1-оксипроизводные последних, по биологическому действию оказались в 10 раз более активными, чем нативный $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

Витамины группы D

Распространение в природе и суточная потребность. Наибольшее количество витамина D₃ содержится в продуктах животного происхождения: сливочном масле, желтке яиц, печени и в жирах, а также в рыбьем жире, который широко используется для профилактики и лечения рахита. Из растительных продуктов наиболее богаты витамином D₂ растительные масла (подсолнечное, оливковое и др.); много витамина D₂ в дрожжах. Для профилактики рахита в детском возрасте, помимо полноценного питания, включающего масло, молоко, жиры, мясо и другие продукты, рекомендуется УФ-облучение поверхности кожи (солнечное облучение, лампы ультрафиолетового облучения), а также продукты растительного происхождения, способствующие обогащению их витамином D. Суточная потребность в витамине D для детей колеблется от 10 до 25 мкг (500–1000 МЕ) в зависимости от возраста, физиологического состояния организма, соотношений солей фосфора и кальция в рационе и др. Для взрослого человека достаточно минимального количества витамина D.

Случаи гипервитаминоза D у людей наблюдаются при «ударной» терапии рахита и некоторых дерматозов (волчанка). Гипервитаминоз был отмечен после приема более 1500000 МЕ витамина D в сутки. Прием очень больших доз витамина D может вызвать смертельный исход. У экспериментальных животных гипервитаминоз сопровождается увеличением отложения гидроксилapatита в костях и некоторых внутренних органах. У собак, например, отмечена кальцификация почек. Все эти симптомы исчезают после прекращения приема витамина.

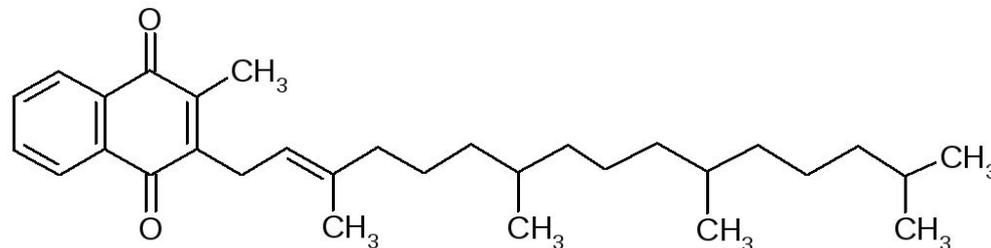
ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

Витамины группы К

К витаминам группы К, согласно номенклатуре биологической химии, относятся 2 типа хинонов с боковыми цепями, представленными изопреноидными звеньями (цепями): витамины К₁ и К₂. В основе циклической структуры обоих витаминов лежит кольцо 1,4-нафтохинона. Животные ткани наделены способностью синтеза боковых изопреновых цепей, но не могут синтезировать нафтохиноновый компонент. У большинства бактерий витамин К является компонентом дыхательной цепи вместо убихинона.

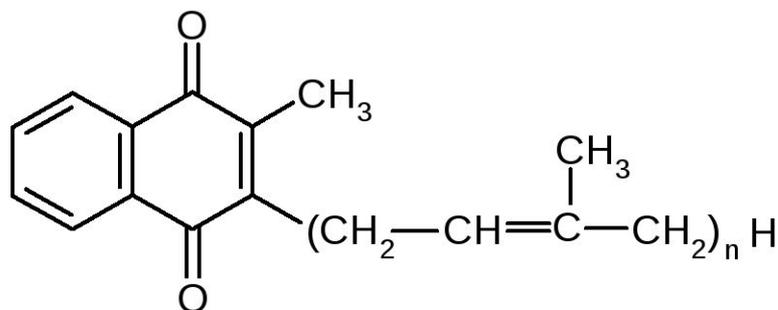
Для витамина К₁ сохранено название «**филлохинон**», а для витаминов группы К₂ введено название «**менахинон**» с указанием числа изопреновых звеньев. В частности, для витамина К₂ рекомендовано название «менахинон-6», где цифра 6 указывает число изопреновых звеньев в боковой цепи.

Витамин К₁ (филлохинон) впервые был изолирован из люцерны. Это производное 2-метил-1,4-нафтохинона, содержащего в 3-м положении фитильный радикал, имеющий 20 атомов углерода:



ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы К

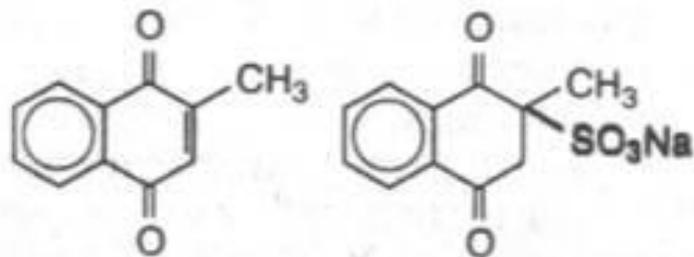
Витамин К₂ открыт в растениях и в организме животных и содержит в боковой цепи от 6 до 9 изопреновых единиц.



витамин К₂ (менахинон)

Витамин К₁ представляет собой светло-желтую жидкость, неустойчивую при нагревании в щелочной среде и при облучении, а витамин К₂ – желтые кристаллы; он также неустойчив. Оба препарата нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях: бензоле, хлороформе, ацетоне, гексане и др.

Помимо витаминов K_1 и K_2 , некоторые производные нафтахинона обладают витаминными свойствами и высокой антигеморрагической активностью. Так, синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, называют витамином K_3 (менадион, или 2-метил-1,4-нафтохинон); фактически он является провитамином. Поскольку витамин K_3 нерастворим в воде, на его основе были синтезированы десятки растворимых в воде производных, одно из которых нашло широкое применение в медицинской практике – это натриевая соль бисульфитного производного витамина K_3 – викасол:



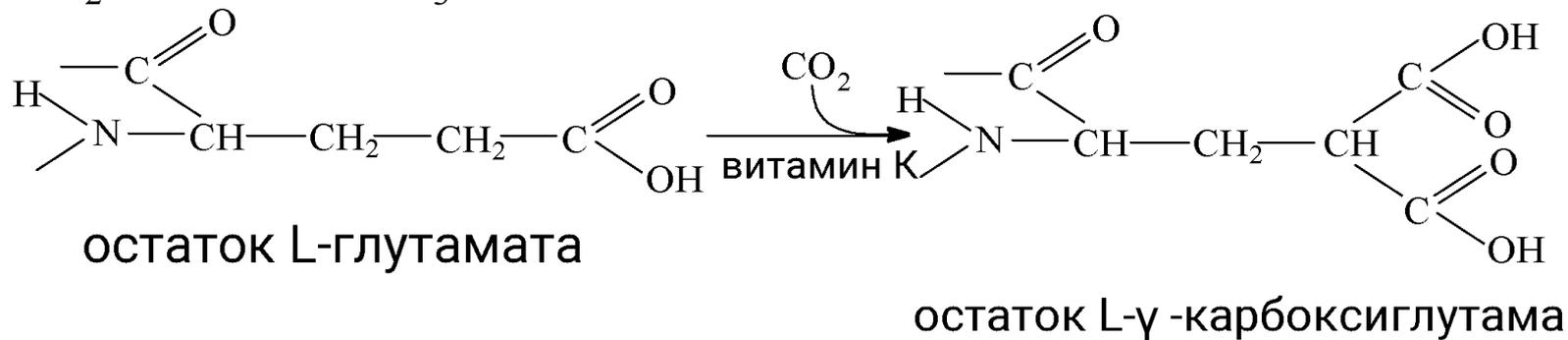
Витамин K_3

Викасол

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы К

Витамин К является антигеморрагическим фактором, определенным образом связанным со свертыванием крови: он существенно удлиняет его период. Поэтому при авитаминозе К возникают самопроизвольные паренхиматозные и капиллярные кровотечения (носовые кровотечения, внутренние кровоизлияния). Кроме того, любые поражения сосудов (включая хирургические операции) при авитаминозе К могут привести к обильным кровотечениям. У человека авитаминоз К встречается реже, чем другие авитаминозы. Объясняется это двумя обстоятельствами: во-первых, смешанная пища довольно богата витамином К (витамины группы К синтезируются в зеленых растениях и некоторыми микроорганизмами); во-вторых, синтезируемого кишечной микрофлорой количества витамина К вполне достаточно для предотвращения авитаминоза. Авитаминоз обычно развивается при нарушении процесса всасывания жиров в кишечнике. У детей грудного возраста часто возникают обильные подкожные кровотечения и кровоизлияния; они наблюдаются и при так называемом геморрагическом диатезе, являющемся следствием недостаточности свертывания крови у матери.

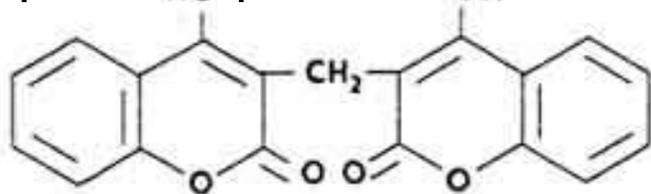
Биологическая роль. Витамин К принимает участие в синтезе протромбина в печени, вероятнее всего, через ферментную систему. Витамин К необходим как стимулятор биосинтеза в печени минимум 4-х белков-ферментов, участвующих в сложном процессе свёртывания крови: факторов II, VII, IX, X. В молекулах указанных факторов обязательно присутствуют остатки карбоксиглутаминовой кислоты; в молекуле активного протромбина таких остатков оказалось 10. Протромбин, являясь протеолитическим ферментом, расщепляет специфические пептидные связи растворимого белка крови фибриногена с образованием нерастворимого фибрина. γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в молекуле белков, в частности протромбина, протекает посттрансляционно при участии γ -глутамилкарбоксилазы, требующей наличия витамина К; источником CO_2 является HCO_3^- .



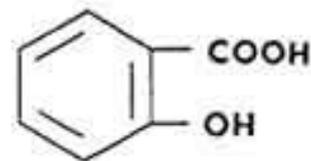
ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы К. Биологическая роль.

Реакция постсинтетического карбоксилирования γ -карбоксильной группы глутамата играет, кроме того, важную роль в связывании ионов Ca^{2+} молекулой белка, поскольку при этом образуются дополнительные отрицательно заряженные ионы карбоксильных групп. Биотин не участвует в этой реакции карбоксилирования.

Одним из мощных антивитаминов К является природное вещество дикумарол (дикумарин). Введение его вызывает резкое снижение в крови протромбина и ряда других белковых факторов свёртывания крови и соответственно вызывает кровотечения. Аналогичным свойством в качестве антикоагулянта обладает синтетический аналог витамина К варфарин, который действует как конкурентный ингибитор тромбообразования.



Дикумарол (дикумарин)



Салициловая кислота

Способность дикумарола и варфарина снижать свертываемость крови в дальнейшем стали широко использовать для лечения болезней человека, характеризующихся повышенной свертываемостью крови. В частности, при коронарных тромбозах, тромбофлебитах оба эти препарата способствуют разжижению сгустка крови, оказывая эффективное лечебное действие. В случае возникновения кровотечения после введения дикумарола или варфарина больным назначают препараты витамина К.

Распространение в природе и суточная потребность.

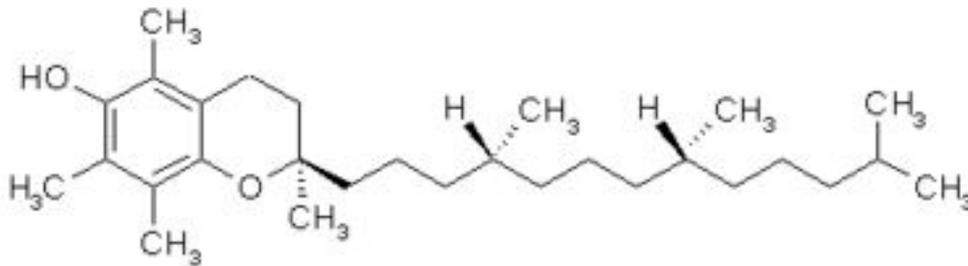
Наиболее богаты витамином К растения, в частности зеленые листья каштана, крапивы, люцерны. К растительным продуктам, богатым витамином К, относятся капуста, шпинат, тыква, зеленые томаты, арахисовое масло, ягоды рябины и т.д. В животных продуктах, кроме печени свиньи, он почти нигде не содержится. Суточная потребность в витамине К для человека точно не установлена, поскольку он синтезируется микроорганизмами кишечника; считается достаточным количество около 1 мг.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ.

Витамины группы E

В начале 20-х годов XX века Г. Эванс показал, что в смешанной пище содержится вещество, которое абсолютно необходимо для нормального размножения животных. Так, у крыс, содержащихся на синтетической диете, включающей молоко, препараты железа и дрожжи (в качестве источника витаминов группы B), развивалось бесплодие. Добавление к такой диете листьев салата полностью излечивало животных от бесплодия. Активное вещество, предохраняющее от бесплодия, было выделено из масла пшеничных зародышей и хлопкового масла и названо витамином E, или токоферолом (от греч. tokos – потомство, phero – несу). Вскоре был осуществлен и химический синтез. В настоящее время известно пять природных соединений, обладающих биологической активностью витамина E. Все они выделены в чистом виде из растительных масел или получены синтетическим путем и обозначаются соответственно α -, β -, γ -, δ -токоферолы и δ -метилтокотриенол.

С химической точки зрения токоферолы представляют собой производные 2-метил-2(4', 8', 12'-триметилтридецил)-хроман-6-ола, или токола.



Различные токоферолы отличаются друг от друга числом и расположением метильных групп в бензольном кольце. Они представляют собой бесцветные маслянистые жидкости, хорошо растворимые в жирах (маслах) и жирорастворителях, весьма устойчивые к нагреванию, но быстро разрушающиеся под действием УФ-излучений.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ЖИРАХ. Витамины группы E

Изменения в организме человека при авитаминозе E изучены недостаточно, поскольку с растительными маслами человек получает достаточное количество витамина E. Недостаточность его отмечена в некоторых тропических странах, где основным источником пищи являются углеводы, тогда как жиры употребляются в незначительных количествах. Препараты витамина E нашли применение в медицинской практике. Они иногда предотвращают самопроизвольные (или привычные) аборты у женщин. У экспериментальных животных, в частности крыс, недостаточность витамина E вызывает нарушение эмбриогенеза и дегенеративные изменения репродуктивных органов, что приводит к стерильности. У самок в большей степени поражается плацента, чем яичники; процесс оплодотворения яйца не нарушен, но очень скоро плод рассасывается. У самцов происходит атрофия половых желез, приводящая к полной или частичной стерильности. К специфическим проявлениям недостаточности витамина E относятся также мышечная дистрофия, жировая инфильтрация печени, дегенерация спинного мозга. Следствием дегенеративных и дистрофических изменений мышц является резкое ограничение подвижности животных; в мышцах резко снижается количество миозина, гликогена, калия, магния, фосфора и креатина и, наоборот, повышается содержание липидов и хлорида натрия.

Биологическая роль.

Существуют прямая связь между витамином E и тканевым дыханием и обратная связь между этим витамином и степенью окисления липидов.

Токоферолы выполняют в организме две главные метаболические функции:

- они являются наиболее активными и, возможно, главными природными жирорастворимыми антиоксидантами: разрушают наиболее реактивные формы кислорода и соответственно предохраняют от окисления полиненасыщенные жирные кислоты;
- токоферолы играют специфическую роль в обмене селена. Селен является интегральной частью глутатионпероксидазы – фермента, обеспечивающего защиту мембран от разрушающего действия пероксидных радикалов. Биологическая роль витамина E сводится к предотвращению аутоокисления липидов биомембран и возможному снижению потребности в глутатионпероксидазе, необходимой для разрушения образующихся в клетке перекисей. Участие токоферолов в механизме транспорта электронов и протонов, как и в регуляции процесса транскрипции генов, и их роль в метаболизме убихинонов пока недостаточны выяснены.

Распространение в природе и суточная потребность.

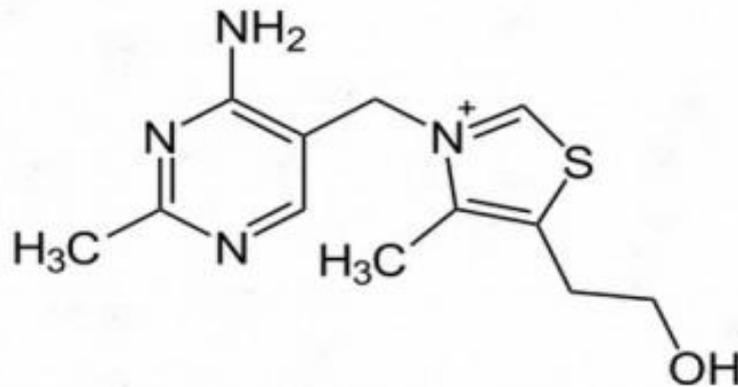
Витамины группы E относятся к весьма распространенным в природе соединениям. Важнейшими источниками витамина E для человека являются растительные масла (подсолнечное, хлопковое, соевое, кукурузное и др.), а также салат, капуста и семена злаков; из продуктов животного происхождения витамин E содержится в мясе, сливочном масле, яичном желтке и др. Витамин E откладывается в организме во многих тканях (мышцы, поджелудочная железа, жировая ткань), поэтому развитие авитаминоза или гиповитаминоза E почти не наблюдается, даже если этот витамин не поступает с пищей в течение нескольких месяцев. Подобным же образом можно объяснить трудности определения суточной потребности в витамине E, которая по приблизительным подсчетам составляет около 5 мг.

ВИТАМИНЫ, РАСТВОРИМЫЕ В ВОДЕ

Условно можно считать, что отличительной особенностью витаминов, растворимых в воде, является участие большинства из них в построении молекул коферментов, представляющих собой низкомолекулярные органические вещества небелковой природы, называемые также простетическими группами и принимающие вместе с белковым компонентом (апоферментом) непосредственное участие в каталитических реакциях. Коферментная роль с достоверностью доказана для следующих витаминов и витаминоподобных веществ: В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, биотина, фолиевой, парааминобензойной, пантотеновой и липоевой кислот, а также жирорастворимых коэнзима Q и пирролохинолинохинона (РQQ). Почти все они в организме человека и животных не синтезируются, поэтому недостаточное содержание или полное отсутствие этих витаминов в пище приводит к существенным нарушениям процессов обмена веществ и развитию соответствующего клинического синдрома, характерного для данного гипо- или авитаминоза.

Витамин В₁

Витамин В₁ (тиамин; антиневритный) был первым кристаллическим витамином, выделенным польским биохимиком Казимиром Функом в 1912 г. Позже был осуществлен его химический синтез. Наряду с аминогруппой витамин В₁ содержит атомы серы, поэтому он был назван тиамин. В химической структуре его содержатся два кольца – пиримидиновое и тиазоловое, соединенных метиленовой связью. Обе кольцевые системы синтезируются отдельно в виде фосфорилированных форм, затем объединяются через четвертичный атом азота



Витамин В₁

Тиамин хорошо растворим в воде. Водные растворы тиамин в кислой среде выдерживают нагревание до высоких температур без снижения биологической активности. В нейтральной и особенно в щелочной среде витамин В₁, наоборот, быстро разрушается при нагревании. Этим объясняется частичное или даже полное разрушение тиамин при кулинарной обработке пищи, например выпечке теста с добавлением гидрокарбоната натрия или карбоната аммония. При окислении тиамин образуется тиохром, дающий синюю флюоресценцию при УФ-облучении. На этом свойстве тиамин основано его количественное определение.

Витамин В₁

При отсутствии или недостаточности тиамина развивается тяжелое заболевание – бери-бери, широко распространенное в ряде стран Азии и Индокитая, где основным продуктом питания является рис. Недостаточность витамина В₁ встречается и в европейских странах, где она известна как симптом Вернике, проявляющийся в виде энцефалопатии, или синдром Вейса с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы. Специфические симптомы связаны с преимущественными нарушениями деятельности и сердечно-сосудистой, и нервной систем, а также пищеварительного тракта. Возможно бери-бери у человека является следствием недостаточности не только витамина В₁, а также рибофлавина, пиридоксина, витаминов РР, С и др. На животных и добровольцах получен экспериментальный авитаминоз В₁. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов различают ряд клинических типов недостаточности, в частности полиневритную (сухую) форму бери-бери, при которой на первый план выступают нарушения в периферической нервной системе. При так называемой отечной форме бери-бери преимущественно поражается сердечно-сосудистая система, хотя отмечаются также явления полиневрита. Наконец, выделяют остро протекающую кардиальную форму болезни, называемую пернициозной, которая приводит к летальному исходу в результате развития острой сердечной недостаточности. В связи с внедрением в медицинскую практику кристаллического препарата тиамин летальность резко сократилась и наметились рациональные пути лечения и профилактики этого заболевания.

Витамин В₁

К наиболее ранним симптомам авитаминоза В₁ относят нарушения моторной и секреторной функций пищеварительного тракта: потеря аппетита, замедление перистальтики (атония) кишечника, а также изменения психики, заключающиеся в потере памяти на недавние события, склонности к галлюцинациям; отмечаются изменения деятельности сердечно-сосудистой системы: одышка, сердцебиение, боли в области сердца. При дальнейшем развитии авитаминоза выявляются симптомы поражения периферической нервной системы (дегенеративные изменения нервных окончаний и проводящих пучков), выражающиеся в расстройстве чувствительности, ощущении покалывания, онемения и болей по ходу нервов. Эти поражения завершаются контрактурами, атрофией и параличами нижних, а затем и верхних конечностей. В этот же период развиваются явления сердечной недостаточности (учащение ритма, сверлящие боли в области сердца). Биохимические нарушения при авитаминозе В₁ проявляются развитием отрицательного азотистого баланса, выделением в повышенных количествах с мочой аминокислот и креатина, накоплением в крови и тканях α-кетокислот, а также пентозосахаров. Содержание тиамин и ТПФ в сердечной мышце и печени у больных бери-бери в 5-6 раз ниже нормы.

Витамин В₁

Биологическая роль.

Экспериментально доказано, что витамин В₁ в форме ТПФ является составной частью минимум 5 ферментов, участвующих в промежуточном обмене веществ. ТПФ входит в состав двух сложных ферментных систем – **пируват - и α - кетоглутарат дегидрогеназных комп-лексов**, катализирующих **окислительное декарбокси-лирование** пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот. В составе транскетолазы ТПФ участвует в переносе гликоальдегидного радикала от кетосахаров на альдосахар. ТПФ является коферментом пируватдекарбоксилазы клеток дрожжей (при алкогольной ферментации) и дегидрогеназы γ-оксикетоглутаровой кислоты.

ТПФ участвует в окислительном декарбоксилировании глиоксиловой кислоты и α-кетокислот, образующихся при распаде аминокислот с разветвленной боковой цепью; в растениях ТПФ является эссенциальным кофактором при синтезе валина и лейцина в составе фермента ацетолактатсинтетазы.

Витамин В₁

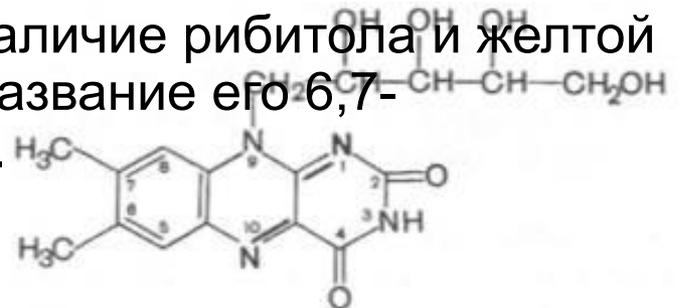
Распространение в природе и суточная потребность.

Витамин В₁ широко распространен в природе. Основное количество его человек получает с растительной пищей. Много витамина В₁ содержится в дрожжах, пшеничном хлебе из муки грубого помола, оболочке и зародышах семян хлебных злаков, сое, фасоли, горохе, меньше – в картофеле, моркови, капусте. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты витамином В₁ печень, почки, мозг. Некоторые бактерии, населяющие кишечник животных, способны синтезировать достаточное количество тиамин: например, количества витамина В₁, синтезированного микрофлорой кишечника коров, оказывается вполне достаточно для покрытия потребностей организма. Рекомендуемые Институтом питания РАМН нормы суточного потребления тиамин для отдельных групп населения составляют от 1,2 до 2,2 мг.

Витамин В₂

Витамин В₂ (рибофлавин) впервые был выделен из молока и ряда других пищевых продуктов. В зависимости от источника получения витамин В₂ называли по-разному, хотя по существу это было одно и то же соединение: лактофлавин (из молока), гепатофлавин (из печени), овофлавин (из белка яиц), вердофлавин (из растений). Химический синтез витамина В₂ был осуществлен в 1935 г. немецким химиком и биохимиком Рихардом Куном. Растворы витамина В₂ имеют оранжево-желтую окраску и характеризуются желто-зеленой флюоресценцией.

В основе молекулы рибофлавина лежит гетероциклическое соединение изоаллоксазин (сочетание бензольного, пиразинового и пиримидинового колец), к которому в положении 9 присоединен пятиатомный спирт рибитол. Химическое название «рибофлавин» отражает наличие рибитола и желтой окраски препарата, рациональное название его 6,7-диметил-9-D-рибитилизоаллоксазин.



Рибофлавин

Витамин В₂

Рибофлавин хорошо растворим в воде, устойчив в кислых растворах, но легко разрушается в нейтральных и щелочных растворах. Он весьма чувствителен к видимому и УФ-излучению и сравнительно легко подвергается обратимому восстановлению, присоединяя водород по месту двойных связей и превращаясь в бесцветную лейкоформу. Это свойство рибофлавина легко окисляться и восстанавливаться лежит в основе его биологического действия в клеточном метаболизме.

Витамин В₂

Клинические проявления недостаточности рибофлавина лучше всего изучены на экспериментальных животных. Помимо остановки роста, выпадения волос (алопеция), характерных для большинства авитаминозов, специфичными для авитаминоза В₂ являются воспалительные процессы слизистой оболочки языка (глоссит), губ, особенно у углов рта, эпителия кожи и др. Наиболее характерны кератиты, воспалительные процессы и усиленная васкуляризация роговой оболочки, катаракта (помутнение хрусталика). При авитаминозе В₂ у людей развиваются общая мышечная слабость и слабость сердечной мышцы.

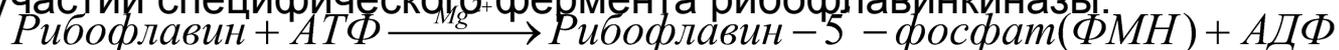
Существует прямая связь между степенью недостаточности рибофлавина у животных и накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитием атеросклероза и катаракты. Эти нарушения указывают на важную роль флавопротеинов в молекулярных механизмах синтеза и распада продуктов ПОЛ.

Витамин В₂

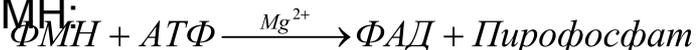
Биологическая роль.

Рибофлавин входит в состав флавиновых коферментов, в частности ФМН и ФАД, являющихся в свою очередь простетическими группами ферментов ряда других сложных белков – флавопротеинов. Некоторые флавопротеины в дополнение к ФМН или ФАД содержат еще прочно связанные неорганические ионы, в частности железо или молибден, наделенные способностью катализировать транспорт электронов. Различают 2 типа химических реакций, катализируемых этими ферментами. К первому относятся реакции, в которых фермент осуществляет прямое окисление с участием кислорода, то есть дегидрирование (отщепление электронов и протонов) исходного субстрата или промежуточного метаболита. К ферментам этой группы относятся оксидазы L- и D-аминокислот, глициноксидаза, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза и др. Вторая группа реакций, катализируемых флавопротеинами, характеризуется переносом электронов и протонов не от исходного субстрата, а от восстановленных пиридиновых коферментов. Ферменты этой группы играют главную роль в биологическом окислении. В каталитическом цикле изоаллоксазиновый остаток ФАД или ФМН подвергается обратимому восстановлению с присоединением электронов и атомов водорода к N₁ и N₁₀. ФМН и ФАД прочно связываются с белковым компонентом, иногда даже ковалентно, как, например, в молекуле сукцинатдегидрогеназы.

ФМН синтезируется в организме животных из свободного рибофлавина и АТФ при участии специфического фермента рибофлавинкиназы:



Образование ФАД в тканях также протекает при участии специфического АТФ-зависимого фермента ФМН-аденилилтрансферазы. Исходным веществом для синтеза является ФМН:



Распространение в природе и суточная потребность.

Рибофлавин достаточно широко распространен в природе. Он содержится почти во всех животных тканях и растениях; сравнительно высокие концентрации его обнаружены в дрожжах. Из пищевых продуктов рибофлавином богаты хлеб (из муки грубого помола), семена злаков, яйца, молоко, мясо, свежие овощи и др.; в молоке он содержится в свободном состоянии, а в печени и почках животных прочно связан с белками в составе ФАД и ФМН. Из организма человека и животных рибофлавин выделяется с мочой в свободном виде. Суточная потребность взрослого человека в рибофлавине составляет 1,7 мг, в пожилом возрасте и при тяжелой физической работе эта потребность возрастает.

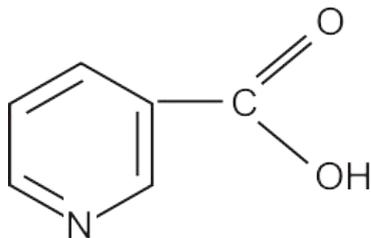
Витамин РР

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид, ниацин) получил также название антипеллагрического витамина (от итальянского preventive pellagra – предотвращающий пеллагру), поскольку его отсутствие является причиной заболевания, называемого пеллагрой.

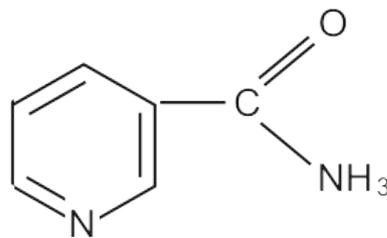
Никотиновая кислота известна давно, однако только в 1937 г. она была выделена К. Эльвегеймом из экстракта печени и было показано, что введение никотиновой кислоты (или ее амида – никотинамида) либо препаратов печени предохраняет от развития или излечивает от пеллагры. В 1904 г. английский биохимик Александр Гарден и У. Юнг установили, что для превращения глюкозы в этанол в бесклеточном экстракте дрожжей необходимо присутствие легкодиализируемого кофактора, названного козимазой. Химический состав аналогичного кофактора из эритроцитов млекопитающих был расшифрован в 1934 г. немецким биохимиком Отто Генрихом Варбугом и У. Кристианом; он оказался производным амида никотиновой кислоты.

Витамин РР

Никотиновая кислота представляет собой соединение пиридинового ряда, содержащее карбоксильную группу (никотинамид отличается наличием амидной группы).



Никотиновая кислота



Никотинамид

Витамин РР малорастворим в воде (примерно 1%), но хорошо растворим в водных растворах щелочей.

Никотиновая кислота кристаллизуется в виде белых игл.

Наиболее характерными признаками авитаминоза РР, то есть пеллагры (от итальянского pelle agra – шершавая кожа), являются поражения кожи (дерматиты), пищеварительного тракта (диарея) и нарушения нервной деятельности (деменция).

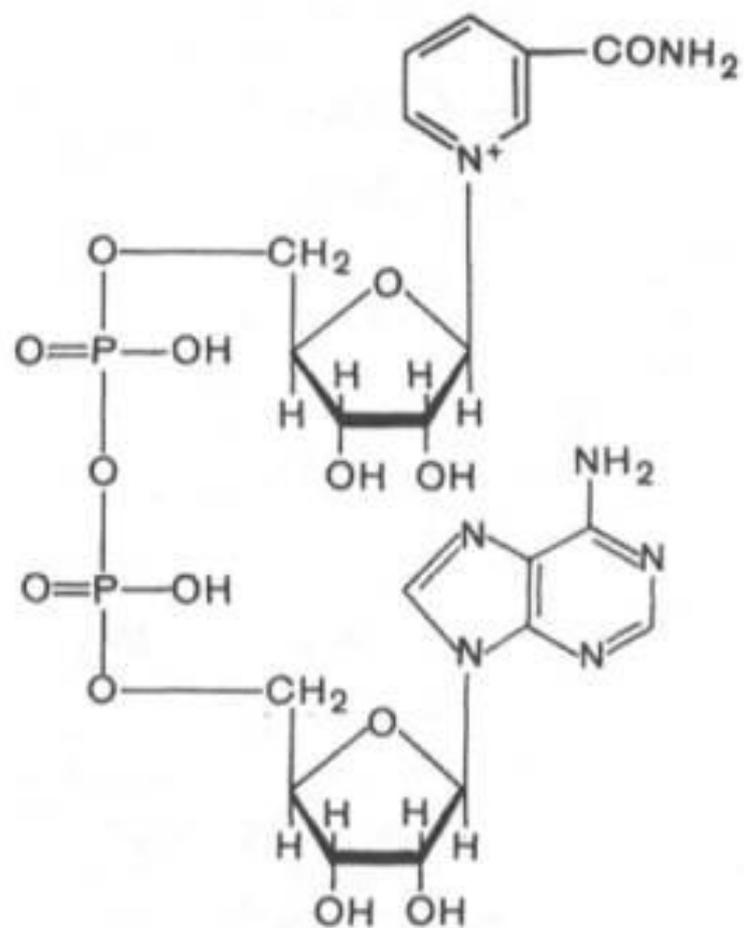
Витамин РР

Дерматиты чаще всего симметричны и поражают те участки кожи, которые подвержены влиянию прямых солнечных лучей: тыльную поверхность кистей рук, шею, лицо; кожа становится красной, затем коричневой и шершавой. Поражения кишечника выражаются в развитии анорексии, тошнотой, болями в области живота, поносами. Диарея приводит к обезвоживанию организма. Слизистая оболочка толстой кишки сначала воспаляется, затем изъязвляется. Специфичными для пеллагры являются стоматиты, гингивиты, поражения языка со вздутием и трещинами. Поражения мозга проявляются головными болями, головокружением, повышенной раздражимостью, депрессией и другими симптомами, включая психозы, психоневрозы, галлюцинации и др. Симптомы пеллагры особенно резко выражены у больных с недостаточным белковым питанием. Установлено, что это объясняется недостатком триптофана, который является предшественником никотинамида, частично синтезируемого в тканях человека и животных, а также недостатком ряда других витаминов (пиридоксина).

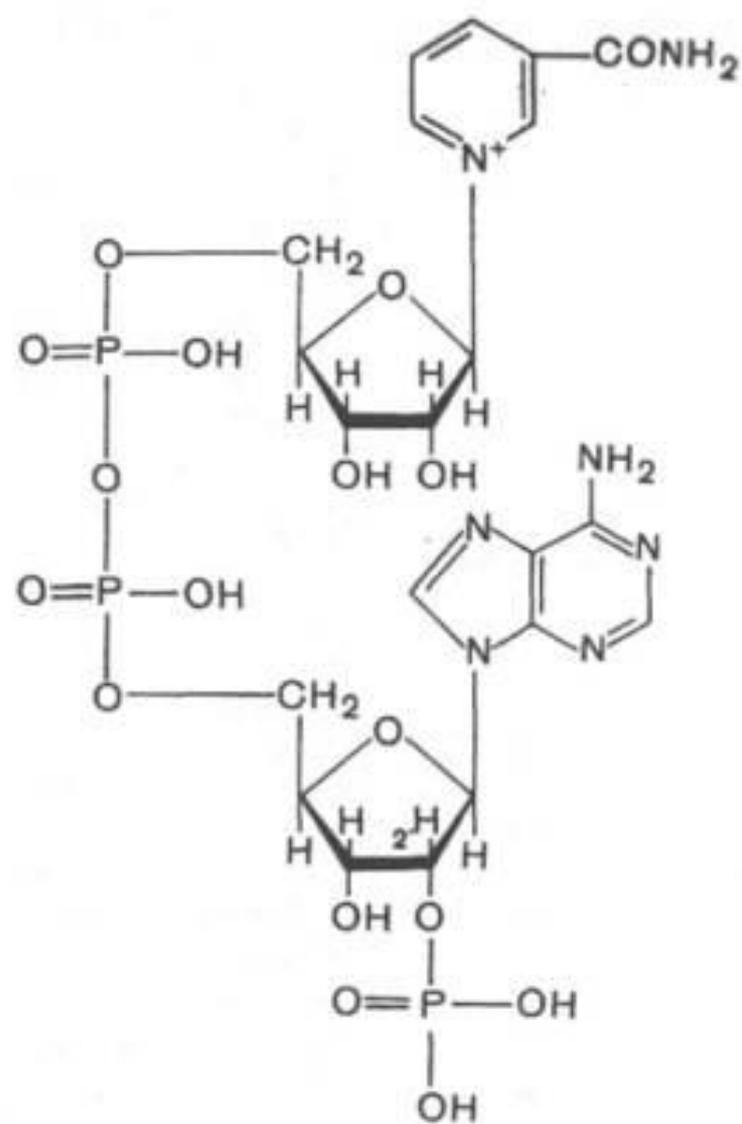
Биологическая роль.

Витамин РР входит в состав НАД или НАДФ, являющихся коферментами большого числа обратимо действующих в окислительно-восстановительных реакциях дегидрогеназ.

Ряд дегидрогеназ использует только НАД и НАДФ (соответственно малатдегидрогеназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа), другие могут катализировать окислительно-восстановительные реакции в присутствии любого из них (например, глутаматдегидрогеназа). В процессе биологического окисления НАД и НАДФ выполняют роль промежуточных переносчиков электронов и протонов между окисляемым субстратом и флавиновыми ферментами.



Никотинамидадениндинуклеотид
(НАД⁺)



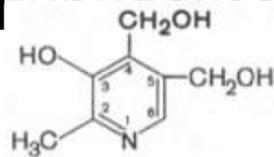
Никотинамидадениндинуклеотид-
фосфат (НАДФ⁺)

Распространение в природе и суточная потребность.

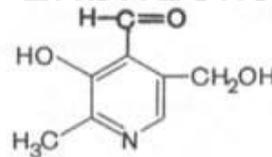
Никотиновая кислота также относится к витаминам, широко распространенным в растительных и животных организмах. Для человека основными источниками никотиновой кислоты и ее амида являются рис, хлеб, картофель, мясо, печень, почки, морковь и другие продукты. Суточная потребность для взрослого человека составляет 18 мг.

Витамин В₆

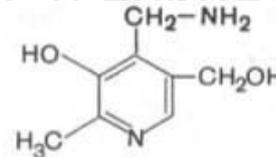
Витамин В₆ (пиридоксин, антидерматитный) как самостоятельный независимый пищевой фактор был открыт П. Дьерди в 1934 г. в результате того, что в отличие от известных к тому времени водорастворимых витаминов В₁, В₂ и РР он устранял особую форму дерматита конечностей у крыс, названного акродинией. Впервые витамин В₆ был выделен в 1938 г. из дрожжей и печени, а вскоре был синтезирован химически. Он оказался производным 3-оксипиридина, в частности 2-метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридином. Термином «витамин В₆», по рекомендациям Международной комиссии по номенклатуре биологической химии, обозначают все три производных 3-оксипиридина, обладающих одинаковой витаминной активностью: пиридоксин (г



Пиридоксин
(пиридоксол)



Пиридоксаль



Пиридоксамин

ксамин):

Витамин В₆

Производные 3-оксипиридина отличаются друг от друга природой замещающей группы в положении 4 пиридинового ядра. Витамин В₆ хорошо растворим в воде и этаноле. Водные растворы весьма устойчивы по отношению к кислотам и щелочам, однако они чувствительны к влиянию света в нейтральной зоне рН среды.

Недостаточность витамина В₆ наиболее подробно изучена на крысах, у которых самым характерным признаком является акродиния, или специфический дерматит с преимущественным поражением кожи лапок, хвоста, носа и ушей. Отмечаются повышенное шелушение кожи, выпадение шерсти, изъязвление кожи конечностей, заканчивающееся гангреной пальцев. Эти явления не поддаются лечению витамином РР, но быстро проходят при введении пиридоксина. При более глубоком авитаминозе В₆ у собак, свиней, крыс и кур отмечаются эпилептиформные припадки с дегенеративными изменениями в ЦНС.

Витамин В₆

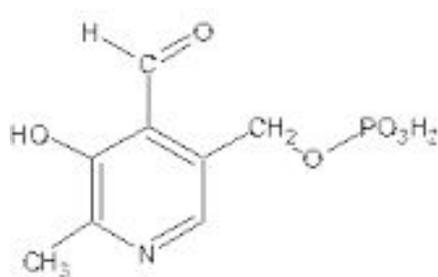
У человека недостаточность витамина В₆ встречается реже, хотя некоторые пеллагроподобные дерматиты, не поддающиеся лечению никотиновой кислотой, легко проходят при введении пиридоксина. У детей грудного возраста описаны дерматиты, поражения нервной системы (включая эпилептиформные припадки), обусловленные недостаточным содержанием пиридоксина в искусственной пище. Недостаточность пиридоксина часто наблюдается у больных туберкулезом, которым с лечебной целью вводят изоникотинилгидразид (изониозид), оказавшийся антагонистом витамина В₆.

Из биохимических нарушений при недостаточности витамина В₆ следует отметить гомоцистинурию и цистатионинурию, а также нарушения обмена триптофана, выражающиеся в повышении экскреции с мочой ксантуреновой кислоты и снижении количества экскретируемой кинуреновой кислоты.

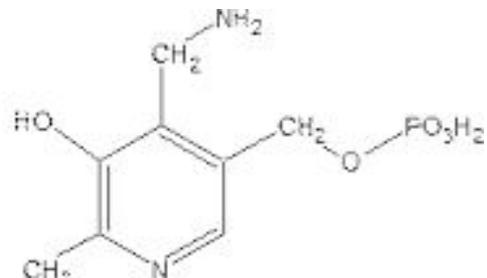
Витамин В₆

Биологическая роль.

Оказалось, что, хотя все три производных 3-окси-пиридина наделены витаминными свойствами, коферментные функции выполняют только фосфорилированные производные пиридоксаля и пиридоксамина.



пиридоксальфосфат



пиридоксаминфосфат

Фосфорилирование пиридоксаля и пиридоксамина является ферментативной реакцией, протекающей при участии специфических киназ. Синтез пиридоксальфосфата, например, катализирует пиридоксалькиназа, которая наиболее активна в ткани мозга. Эту реакцию можно представить следующим уравнением:



В животных тканях происходят взаимопревращения пиридоксальфосфата и пиридоксаминфосфата, в частности в реакциях трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот.

Витамин В₆

В выяснение биологической роли витамина В₆ и пиридоксальфосфата в азотистом обмене существенный вклад внесли А.Е. Браунштейн, С.Р. Мардашев, Э. Снелл, Д. Мецлер, А. Майстер и др. Известно более 20 пиридоксальных ферментов, катализирующих ключевые реакции азотистого метаболизма во всех живых организмах. Пиридоксальфосфат является простетической группой аминотрансфераз, катализирующих обратимый перенос аминогруппы (NH₂-группы) от аминокислот на α-кетокислоту, и декарбоксилаз аминокислот, осуществляющих необратимое отщепление СО₂ от карбоксильной группы аминокислот с образованием биогенных аминов. Установлена коферментная роль пиридоксальфосфата в ферментативных реакциях неокислительного дезаминирования серина и треонина, окисления триптофана, кинуренина, превращения серосодержащих аминокислот, взаимопревращения серина и глицина, а также в синтезе δ-аминолевулиновой кислоты, являющейся предшественником молекулы гема гемоглобина и др.

Витамин В₆

Пиридоксин относится к витаминам, коферментная роль которых изучена наиболее подробно. Так, для действия гликогенфосфорилазы существенной оказалась фосфорильная, а не альдегидная группа пиридоксальфосфата. Вследствие широкого участия пиридоксальфосфата в процессах обмена при недостаточности витамина В₆ отмечаются разнообразные нарушения метаболизма аминокислот.

Распространение в природе и суточная потребность.

Витамин В₆ широко распространен в продуктах растительного и животного происхождения.

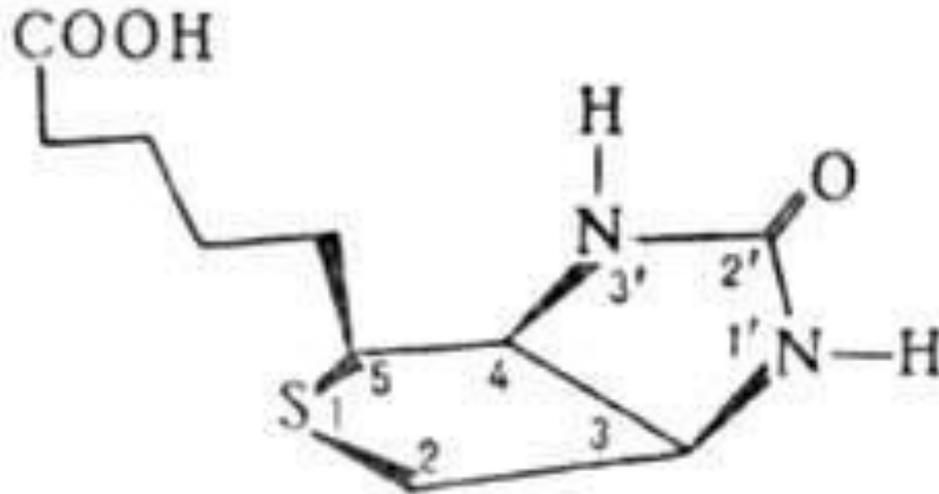
Основными источниками витамина В₆ для человека служат хлеб, горох, фасоль, картофель, мясо, почки, печень и др. Во многих продуктах животного происхождения пиридоксин химически связан с белком, но в пищеварительном тракте под действием ферментов он легко освобождается. Суточная потребность в пиридоксине для человека точно не установлена, поскольку он синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, частично покрывающих потребности в нем организма. Косвенные расчеты показывают, что взрослый человек должен получать в сутки около 2 мг витамина В₆.

Биотин (витамин Н)

В 1916 г. в опытах на животных было показано токсичное действие сырого яичного белка; употребление печени или дрожжей снимало этот эффект. Фактор, предотвращающий развитие токсикоза, был назван **витамином Н**. Позже было установлено, что в дрожжевом экстракте печени и желтке куриного яйца содержится пищевой фактор, отличный от всех других известных к этому времени витаминов. Этот фактор стимулирует рост дрожжей и азотфиксирующих бактерий *Rhizobium*, в связи с чем он и получил название «биотин» (от греч. *bios* – жизнь), или **коэнзим R**. В 1940 г. было установлено, что все три названия (биотин, витамин Н и коэнзим R) относятся к одному и тому же химически индивидуальному соединению. Выделенное из сырого яичного белка вещество оказалось гликопротеином – белком основного характера, названным **авидином**; этот белок обладает высоким сродством связывания с биотином с образованием нерастворимого в воде комплекса. Комплекс не подвергается расщеплению в пищеварительном тракте, поэтому биотин не всасывается, хотя и содержится в пищевых продуктах.

Биотин был впервые выделен в 1935 г. из яичного желтка. Молекула биотина является циклическим производным мочевины, а боковая цепь представлена валериановой кислотой.

Биотин (витамин Н)



Карбонильная группа биотина связывается амидной связью с ϵ -аминогруппой лизина, образуя ϵ -N-биотиниллизин (биоцитин), обладающий биологической активностью. Природные сложные белки, содержащие биотин, при попадании в организм подвергаются протеолизу с освобождением свободного биоцитина; последний подвергается гидролизу под действием биоцитиназы печени и сыворотки крови с образованием биотина и лизина.

Биотин (витамин Н)

Клинические проявления недостаточности биотина у человека изучены недостаточно. Это объясняется тем, что бактерии кишечника обладают способностью синтезировать биотин в необходимых количествах. Недостаточность его проявляется в случае употребления большого количества сырого яичного белка или приема сульфаниламидных препаратов и антибиотиков, подавляющих рост бактерий в кишечнике. У человека при недостаточности биотина отмечаются воспалительные процессы кожи (дерматиты), сопровождающиеся усиленной деятельностью сальных желез, выпадением волос, поражением ногтей, часто отмечаются боли в мышцах, усталость, сонливость, депрессия, а также анорексия и анемия. Все эти явления обычно проходят через несколько дней после ежедневного введения биотина. У крыс недостаточность биотина, вызванная введением с пищей сырого яичного белка, вызывает явления острого дерматита, облысение и параличи.

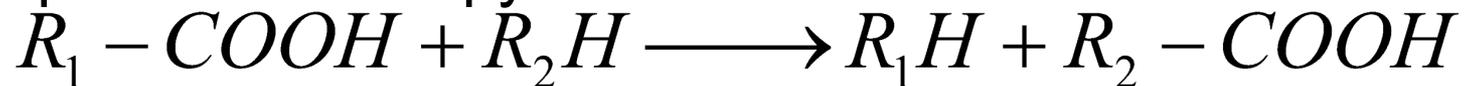
Биологическая роль.

Биотин подробно изучен благодаря работам немецкого биохимика Феодора Феликса Конрада Линена. Известные к настоящему времени биотиновые ферменты (т.е. ферменты, содержащие в качестве кофермента биотин) катализируют два типа реакций:

- 1) Реакции карбоксилирования (с участием CO_2 или HCO_3^-), сопряженные с распадом АТФ

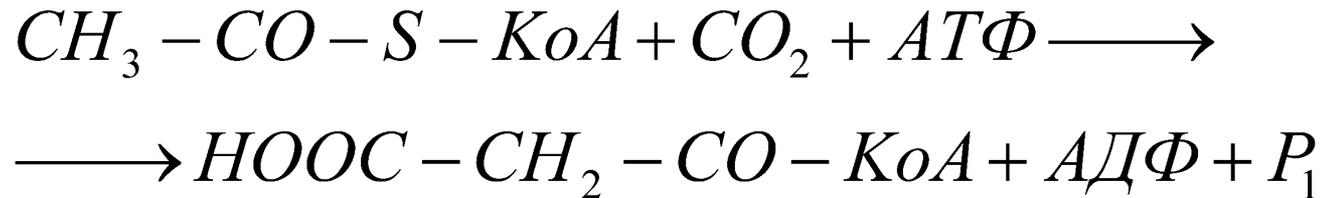


- 2) Реакции транскарбоксилирования (протекающие без участия АТФ), при которых субстраты обмениваются карбоксильной группой



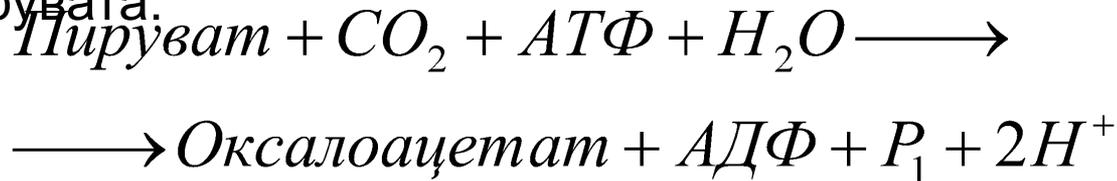
Биотин (витамин Н)

Получены доказательства двустадийного механизма этих реакций с образованием промежуточного комплекса (карбоксибиотинилфермент). К реакциям первого типа относятся, например, ацетил-КоА- и пируваткарбоксилазные реакции:

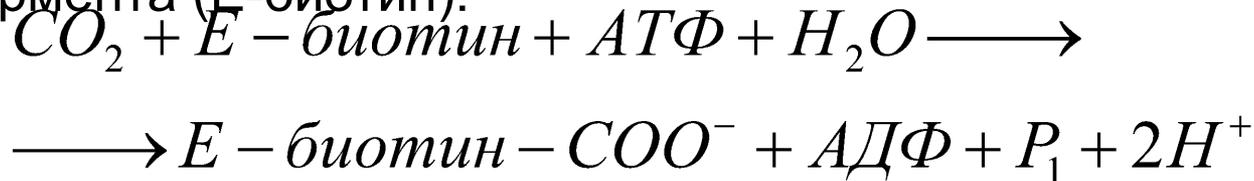


Биотин (витамин Н)

Пируваткарбоксилаза является высокоспецифичным ферментом, катализирующим уникальную реакцию усвоения CO_2 в организме животных. Сущность реакции сводится к пополнению запасов оксалоацетата (щавелевоуксусная кислота) в лимоннокислом цикле (так называемые «анаплеротические», «пополняющие» реакции), т.е. его синтезу из CO_2 и пирувата:

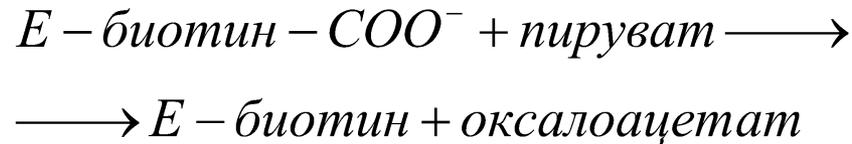


Реакция протекает в две стадии: на первой стадии, связанной с затратой энергии, CO_2 подвергается активированию, т.е. ковалентному связыванию с биотином в активном центре фермента (Е-биотин):

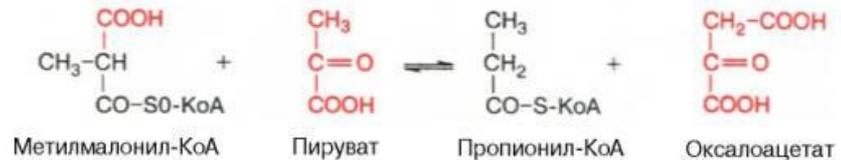
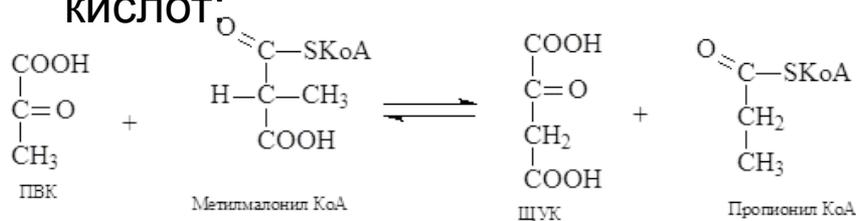


Биотин (витамин Н)

На второй стадии CO_2 из комплекса переносится на пируват с образованием оксалоацетата и освобождением фермента:



Примером второго типа реакций является метилмалонил-оксалоацетат-транскарбоксилазная реакция, катализирующая обратимое превращение пировиноградной и щавелевоуксусной кислот:



Реакции карбоксилирования и транскарбоксилирования имеют важное значение в организме при синтезе высших жирных кислот, белков, пуриновых нуклеотидов (соответственно нуклеиновых кислот) и др.

Распространение в природе и суточная потребность.

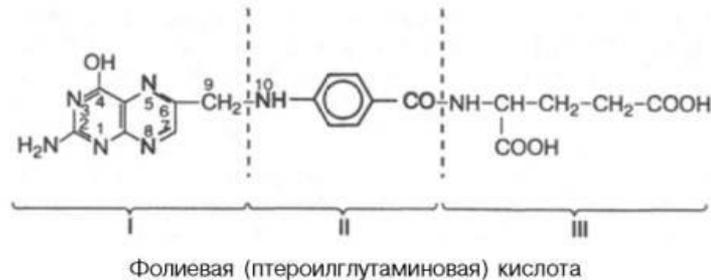
Биотин содержится почти во всех продуктах животного и растительного происхождения, главным образом в связанной форме. Богаты этим витамином печень, почки, молоко, желток яйца. В растительных продуктах (картофель, лук, томат, шпинат) биотин находится как в свободном, так и в связанном состоянии. Для человека и животных важным источником является биотин, синтезируемый микрофлорой кишечника. Суточная потребность взрослого человека в биотине приблизительно 0,25 мг.

Фолиевая кислота

Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота (фолацин) в зависимости от вида животных или штамма бактерий, нуждающихся для нормального роста в присутствии этого пищевого фактора, называлась по-разному: фактор роста *L. casei*; витамин M, необходимый для нормального кроветворения у обезьян; витамин B₉, фактор роста цыплят (индекс «с» от англ. chicken – цыпленок). В 1941 г. Фолиевая кислота была выделена из зеленых листьев растений, в связи с чем и получила свое окончательное название (от лат. folium – лист). Еще до установления химического строения фолиевой кислоты было показано, что для роста некоторых бактерий необходимо присутствие в питательной среде парааминобензойной кислоты. Добавление структурных аналогов ее, в частности сульфаниламидных препаратов, наоборот, оказывало тормозящее действие на рост бактерий. В настоящее время установлено, что это ростстимулирующее действие парааминобензойной кислоты обусловлено включением ее в состав более сложно построенной молекулы фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота

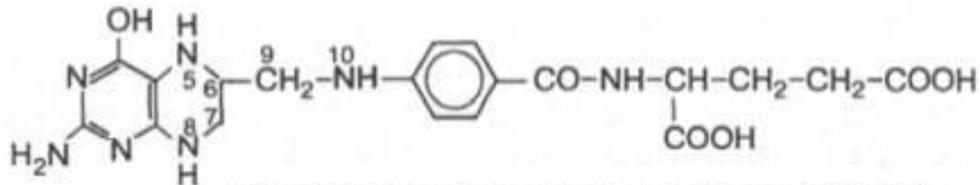
Фолиевая кислота состоит из трех структурных единиц: остатка 2-амино-4-окси-6-метилптеридина (I), парааминобензойной (II) и L-глутаминовой (III) кислот и имеет следующую структуру:



Фолиевая кислота ограниченно растворима в воде, но хорошо растворима в разбавленных растворах спирта; имеет характерные спектры поглощения в УФ-области спектра. Недостаточность фолиевой кислоты трудно вызвать даже у животных без предварительного подавления в кишечнике роста микроорганизмов, которые синтезируют ее в необходимых количествах; авитаминоз обычно вызывают введением антибиотиков и скармливанием животным пищи, лишенной фолиевой кислоты. У обьязьян фолиевая недостаточность сопровождается развитием специфической анемии; у крыс сначала развивается лейкопения, а затем анемия. У человека наблюдается клиническая картина макроцитарной анемии, очень похожая на проявления пернициозной анемии – следствия недостаточности витамина В₁₂, хотя нарушения нервной системы отсутствуют. Иногда отмечается диарея. При недостаточности фолиевой кислоты нарушается процесс биосинтеза ДНК в клетках костного мозга, в которых в норме осуществляется эритропоэз. Как следствие этого в периферической крови появляются молодые клетки – мегалобласты – с относительно меньшим содержанием ДНК.

Биологическая роль.

Коферментные функции фолиевой кислоты связаны не со свободной формой витамина, а с восстановленным его птеридиновым производным. Восстановление сводится к разрыву двух двойных связей и присоединению четырех водородных атомов в положениях 5, 6, 7 и 8 с образованием тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК). Оно протекает в 2 стадии в животных тканях при участии специфических ферментов, содержащих восстановленный НАДФ. Сначала при действии фолатредуктазы образуется дигидрофолиевая кислота (ДГФК), которая при участии второго фермента – **дигидрофолатредуктазы** – восстанавливается в ТГФК.

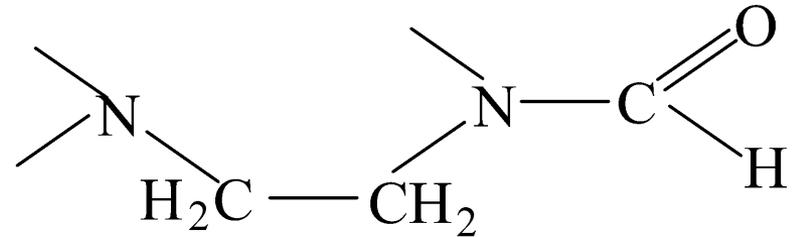


5,6,7,8-Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)

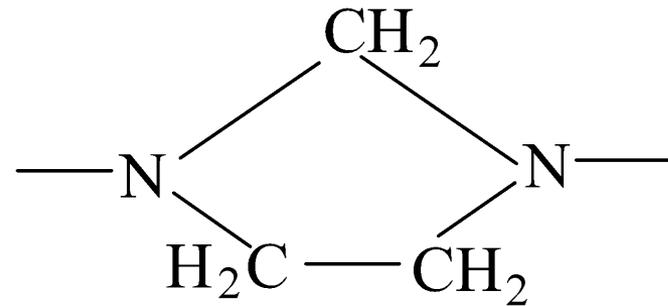
Коферментные функции ТГФК непосредственно связаны с переносом одноуглеродных групп, первичными источниками которых в организме являются β -углеродный атом серина, α -углеродный атом глицина, углерод метильных групп метионина, холина, 2-й углеродный атом индольного кольца триптофана, 2-й углеродный атом имидазольного кольца гистидина, а также формальдегид, муравьиная кислота и метанол. К настоящему времени открыто шесть одноуглеродных групп, включающихся в разнообразные биохимические превращения в составе ТГФК: **формильная** ($-\text{CHO}$), **метильная** ($-\text{CH}_3$), **метиленовая** ($-\text{CH}_2-$), метенильная ($-\text{CH}=\text{}$), оксиметильная ($-\text{CH}_2\text{OH}$) и формиминовая ($-\text{CH}=\text{NH}$). Выяснено, что присоединение этих фрагментов к ТГФК является ферментативной реакцией ковалентного связывания их с 5-м или 10-м атомом азота (или с обоими атомами вместе). В качестве примера приводим отдельные функциональные группы в активных участках ТГФК:

Фолиевая кислота

N^{10} – формил – ТГФК



N^5, N^{10} – метилен – ТГФК



Фолиевая кислота

Производные ТГФК участвуют в переносе одноуглеродных фрагментов при биосинтезе митеонина и тимина (перенос метильной группы), серина (перенос оксиметильной группы), образовании пуриновых нуклеотидов (перенос формильной группы) и т.д.

Перечисленные вещества играют исключительно важную, ключевую, роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот, поэтому становятся понятными те глубокие нарушения обмена, которые наблюдаются при недостаточности фолиевой кислоты.

В медицинской практике (в частности, в онкологии) нашли применение некоторые синтетические аналоги (антагонисты) фолиевой кислоты.

Так, 4-аминоптерин используется в качестве препарата, тормозящего синтез нуклеиновых кислот, и рекомендуется в качестве лечебного препарата при опухолевых поражениях, в частности при острых и хронических формах лейкозов у детей и взрослых.

Распространение в природе и суточная потребность.

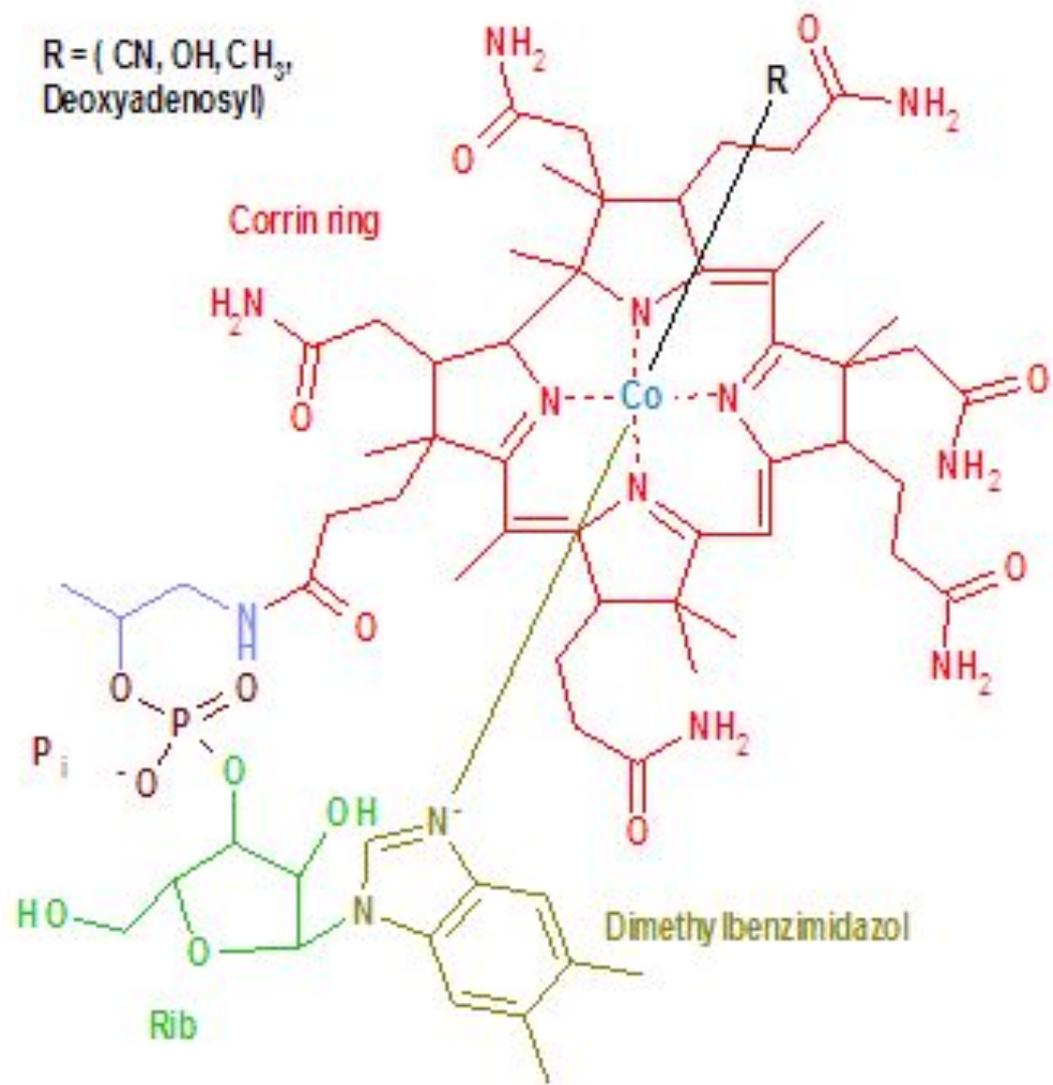
Вещества, обладающие активностью фолиевой кислоты, широко распространены в природе. Богатыми источниками их являются зеленые листья растений и дрожжи. Эти вещества содержатся также в печени, почках, мясе и других продуктах. Многие микроорганизмы кишечника животных и человека синтезируют фолиевую кислоту в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей организма в этом витамине. Суточная потребность в свободной фолиевой кислоте для взрослого человека составляет 1-2 мг.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ (кобаломин; антианемический витамин) выделен из печени в кристаллическом виде в 1948 г. Задолго до этого было известно, что в печени животных содержится особое вещество, регулирующее процесс кроветворения и оказывающее лечебный эффект при пернициозной (злокачественной) анемии у людей. Однако только в 1955 г. Д. Ходжкин расшифровала его структуру, включая трехмерную пространственную конфигурацию, главным образом при помощи физических методов исследования (рентгенографическая кристаллография). На основании этих данных, а также результатов изучения химического состава для витамина В₁₂ было предложено следующее строение:

Витамин В₁₂

R = (CN, OH, CH₃,
Deoxyadenosyl)



Витамин В₁₂

В молекуле витамина В₁₂ центральный атом кобальта соединен с атомами азота четырех восстановленных пиррольных колец, образующих порфириноподобное корриновое ядро, и с атомом азота 5,6-диметил-бензимидазола. Кобальтсодержащая часть молекулы витамина представляет собой планарную (плоскостную) фигуру; по отношению к ней перпендикулярно расположен нуклеотидный лиганд, который, помимо 5,6-диметилбензимидазола, содержит рибозу и остаток фосфата у 3-го атома углерода. Вся структура получила название «кобаломина». Были получены производные витамина В₁₂, содержащие ОН-группу (оксикобаламин), хлор (хлоркобаламин), Н₂О (аквакобаламин) и азотистую кислоту (нитриткобаламин). Из природных источников были выделены, кроме того, аналоги В₁₂, которые вместо 5,6-диметилбензимидазола содержали 5-оксибензимидазол, или аденин, 2-метиладенин, гипоксантин и метилгипоксантин. Все они обладали меньшей биологической активностью, чем кобаламин. Обычно витамин В₁₂ выделяют из микробной массы или животных тканей, используя растворы, содержащие ионы цианида, которые выполняют роль 6-го лиганда кобальта. Однако цианокобаламин метаболически неактивен. В состав В₁₂-коферментов вместо CN входит остаток 5-дезоксаденозина или метильная группа.

Витамин В₁₂

У человека и животных недостаток витамина В₁₂ приводит к развитию злокачественной макроцитарной, мегалобластической анемии. Помимо изменений кроветворной функции, для авитаминоза В₁₂ специфичны также нарушения деятельности нервной системы и резкое снижение кислотности желудочного сока. Для активного процесса всасывания витамина В₁₂ в тонкой кишке обязательным условием является наличие в желудочном соке особого белка – гастромукопротеина, получившего название внутреннего фактора Касла, который специфически связывает витамин В₁₂ в особый сложный комплекс. Точная роль этого фактора во всасывании В₁₂ не выяснена. В связанном с этим фактором комплексе витамин В₁₂ поступает в клетки слизистой оболочки подвздошной кишки, затем медленно переходит в кровь портальной системы, а внутренний фактор подвергается гидролизу (распаду). В₁₂ поступает в кровь портальной системы не в свободном состоянии, а в комплексе с двумя белками, получившими название транскобаламинов I и II, один из которых выполняет функцию депо В₁₂ (I), поскольку он более прочно связывается с витамином В₁₂. Поэтому нарушение синтеза внутреннего фактора в слизистой оболочке желудка приводит к развитию авитаминоза В₁₂ даже при наличии в пище достаточного количества кобаломина. В подобных случаях витамин с лечебной целью обычно вводят парентерально или с пищей, но в сочетании с нейтрализованным желудочным соком, в котором содержится внутренний фактор. Подобный метод лечения эффективен при пернициозной анемии. Это указывает на существование определенной связи между развитием злокачественной анемии у человека и нарушением функций желудка. Можно, вероятно, утверждать, что пернициозная анемия, хотя и является следствием авитаминоза В₁₂, но развивается на фоне органических поражений желудка, приводящих к нарушению синтеза в клетках слизистой оболочки желудка внутреннего фактора Касла, или после тотального удаления желудка хирургическим путем.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ используется в клинике для лечения не только пернициозной анемии, но и других ее форм – мегалобластических анемий с неврологическими нарушениями, которые обычно не поддаются лечению другими витаминами, в частности фолиевой кислотой.

Биологическая роль. Выявлены ферментные системы, в составе которых в качестве простетической группы участвуют не свободный витамин В₁₂, а так называемые В₁₂-коферменты, или кобамидные коферменты. Последние отличаются тем, что содержат 2 типа лигандов: метильную группу и 5'-дезоксаденозин. Соответственно различают метилкобаламин СН₃-В₁₂ и **дезоксаденозилкобаламин**. Превращение свободного витамина В₁₂ в В₁₂-коферменты, протекающее в несколько этапов, осуществляется в организме при участии специфических ферментов в присутствии в качестве кофакторов ФАД, восстановленного НАД, АТФ и глутатиона. В частности, при образовании 5-дезоксикобаламинового кофермента АТФ подвергается необычному распаду с отщеплением трифосфатного остатка по аналогии еще с одной единственной реакцией синтеза 5-аденозилметионина из метионина и АТФ. Впервые В₁₂-коферменты были выделены Г. Баркером и сотрудниками в 1958 г. из микроорганизмов, позже было доказано их существование в тканях животных.

Витамин В₁₂

Химические реакции, в которых витамин В₁₂ принимает участие как кофермент, условно делят на 2 группы в соответствии с его химической природой.

- К первой группе относятся реакции трансметилирования, в которых метилкобаламин выполняет роль промежуточного переносчика метильной группы (реакции синтеза метионина и ацетата).

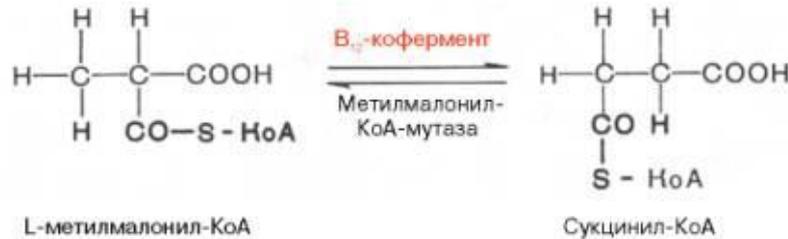
Синтез метионина требует, помимо гомоцистеина, наличия N⁵-метил-ТГФК и восстановленного ФАД и протекает согласно уравнению:



Фермент, катализирующий эту реакцию, был открыт в печени человека и ряда животных, а также у микроорганизмов. Получены доказательства, что механизм реакции включает перенос метильной группы N⁵-CH₃-ТГФК на активный центр фермента с образованием метил-В₁₂-фермента и последующий перенос этой группы на гомоцистеин. Блокирование этой реакции, наблюдаемое при авитаминозе В₁₂, приводит к накоплению N⁵-CH₃-ТГФК и соответственно выключению из сферы химических реакций еще одного важного кофермента.

Витамин В₁₂

- Вторая группа реакций при участии В₁₂-коферментов заключается во внутримолекулярном переносе водорода в реакциях изомеризации. Механизм этих реакции



Протон водорода перемещается между двумя соседними атомами углерода и не обменивается с протонами воды. Сначала водород от субстрата переносится на 5-дезоксикобаламин, а затем обратно на субстрат, меняя местоположение. Например, глутаматмутазная реакция (взаимопревращения глутаминовой и β-метиласпарагиновой кислот), метилмалонилмутазная реакция (обратимое превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА), глицерол- и диол-дегидратазные реакции, ферментативные реакции восстановления рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов и др. В организме человека из указанных процессов открыта только реакция изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.

Витамин В₁₂

Реакция изомеризации метилмалонил-КоА требует наличия 5'-дезоксиаденозилкобаламина в качестве кофермента, в то время как реакция метилирования нуждается в метилкобаламине. Этими обстоятельствами могут быть объяснены некоторые биохимические симптомы недостаточности витамина В₁₂, в частности метилмалонилацидурия и гомоцистинурия. Кроме того, описаны болезни, обусловленные наследственными дефектами синтеза только дезоксиаденозилкобаламина или обоих В₁₂-коферментов; в этих случаях даже 1000-кратная доза витамина В₁₂ не оказывала лечебного эффекта. Возможно участие В₁₂-коферментов более широко в ферментативных реакциях трансметилирования, дезаминирования (например, этаноламиддезаминазная реакция) и др.

Витамин В₁₂

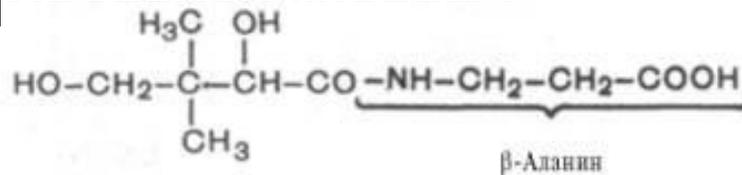
Распространение в природе и суточная потребность.

Витамин В₁₂ является единственным витамином, синтез которого осуществляется исключительно микроорганизмами; ни растения, ни ткани животных этой способностью не наделены. Основные источники витамина В₁₂ для человека – мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца. Главным местом накопления витамина В₁₂ в организме человека является печень, в которой содержится до нескольких миллиграммов витамина. В печень он поступает с животной пищей, в частности с мясом, или синтезируется микрофлорой кишечника при условии доставки с пищей кобальта. Суточная потребность в витамине В₁₂ для взрослого человека составляет около 3 мкг (0,003 мг).

Пантотеновая кислота (витамин В₃)

Пантотеновая кислота в качестве витамина была открыта в 1933 г. Р. Уильямсом и соавт. в составе «биоса» – группы веществ природного происхождения, стимулирующих рост дрожжей. Он оказался чрезвычайно широко распространенным во всех живых объектах (микроорганизмы, растения, ткани животных), в связи с чем было предложено название «пантотеновая кислота» (от греч. pantoten – повсюду). В 1938 г. эти же авторы выделили ее из дрожжей и печени в высокоочищенном состоянии в форме кристаллической кальциевой соли, а в 1940 г. была расшифрована ее структура, подтвержденная химическим синтезом.

Пантотеновая кислота является комплексным соединением β-аланина и 2,4-диокси-3,3-диметил



Пантотеновая кислота

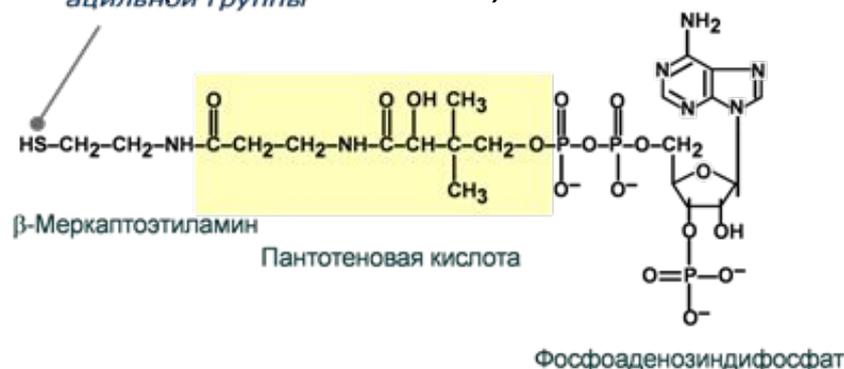
Пантотеновая кислота (витамин В₃)

Пантотеновая кислота представляет собой вязкую светло-желтую жидкость, хорошо растворимую в воде; она малоустойчива и легко гидролизуется по месту пептидной связи под действием слабых кислот и щелочей.

При недостаточности или отсутствии пантотеновой кислоты у человека и животных развиваются дерматиты, поражения слизистых оболочек, дистрофические изменения желез внутренней секреции (в частности, надпочечников) и нервной системы (невриты, параличи), изменения в сердце и почках, депигментация волос, шерсти, прекращение роста, потеря аппетита, истощение, алопеция. Все это многообразие клинических проявлений пантотеновой недостаточности свидетельствует об исключительно важной биологической роли ее в метаболизме.

Пантотеновая кислота (витамин В₃)

Биологическая роль. Пантотеновая кислота входит в состав кофермента А, или коэнзима А (КоА). Название «коэнзим А» (кофермент ацелирования) связано с тем, что это соединение участвует в ферментативных реакциях, катализирующих как активирование, так и перенос кислотных остатков (ацилов). В результате образования ацил-КоА происходит активация карбоновой кислоты, которая поднимается на более высокий энергетический уровень, создающий выгодные термодинамические предпосылки для ее использования в реакциях, протекающих с потреблением энергии. Строение КоА расшифровал Ф. Линен. В основе структуры лежит остаток 3'-фосфоаденозин-5'-дифосфата (отличается от АТФ наличием у 3'-гидроксила фосфатной группы), соединенный с остатком пантотеновой кислоты, карбонильная группа которой в свою очередь связана с остатком β-меркаптоэтиламина (тиоэтиламина).



Пантотеновая кислота (витамин В₃)

Реакционноспособным участком молекулы КоА в биохимических реакциях является SH-группа, поэтому принято сокращенное обозначение КоА в виде SH-КоА. О важнейшем значении КоА в обмене веществ свидетельствуют обязательное непосредственное участие его в основных биохимических процессах, окисление и биосинтез высших жирных кислот, окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (пируват, α -кетоглутарат), биосинтез нейтральных жиров, фосфолипидов, стероидных гормонов, гема гемоглобина, ацетилхолина, гиппуровой кислоты и др.

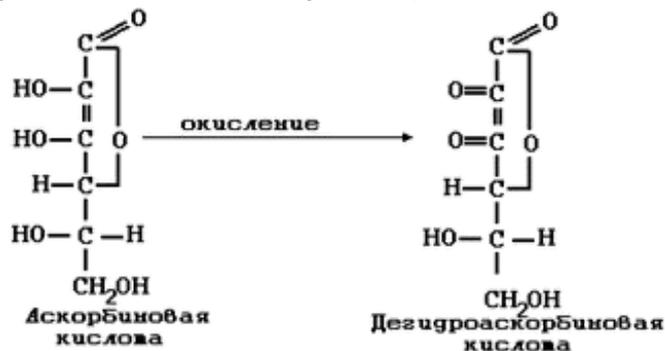
Распространение в природе и суточная потребность.

Уже отмечалось широкое, повсеместное распространение пантотеновой кислоты в природе. Основными пищевыми источниками ее для человека являются печень, яичный желток, дрожжи и зеленые части растений. Пантотеновая кислота синтезируется, кроме того, микрофлорой кишечника. Суточная потребность в пантотеновой кислоте для взрослого человека составляет 3–5 мг.

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота; антискорбутный витамин) получил название антискорбутного, антицинготного фактора, предохраняющего от развития цинги – болезни, принимавшей в средние века характер эпидемии. Причину болезни долго не могли распознать, и только в 1907–1912 гг. были получены неоспоримые экспериментальные доказательства (на морских свинках, также подверженных, подобно людям, заболеванию цингой) прямой зависимости между развитием цинги и недостаточностью или отсутствием в пище витамина С.

По химической структуре аскорбиновая кислота представляет собой лактон кислоты со структурой, близкой структуре L-глюкозы; окончательно строение витамина С было установлено после синтеза его из L-ксилозы. Аскорбиновая кислота относится к сильным кислотам; кислый характер ее обусловлен наличием двух обратимо диссоциирующих еноль-ных гидроксильных групп у 2-го и 3-го углеродных атомов.



Витамин С

Аскорбиновая кислота содержит два асимметричных атома углерода в 4-м и 5-м положениях, что позволяет образовать четыре оптических изомера. Природные изомеры, обладающие витаминной активностью, относятся к L-ряду. Аскорбиновая кислота хорошо растворима в воде, хуже – в этаноле и почти нерастворима в других органических растворителях. Наиболее важным химическим свойством аскорбиновой кислоты является ее способность обратимо окисляться в дегидроаскорбиновую кислоту, образуя окислительно-восстановительную систему, связанную с отщеплением и присоединением электронов и протонов. Окисление может быть вызвано различными факторами, в частности кислородом воздуха, метиленовым синим, перекисью водорода и др. Дегидроаскорбиновая кислота легко восстанавливается цистеином, глутатионом, сероводородом. В слабощелочной (и даже в нейтральной) среде происходит гидролиз лактонового кольца, и эта кислота превращается в дикетогулоновую кислоту, лишенную биологической активности. Поэтому при кулинарной обработке пищи в присутствии окислителей часть витамина С разрушается. Аскорбиновая кислота оказалась необходимым пищевым фактором для человека, обезьян, морских свинок и некоторых птиц и рыб. Все другие животные не нуждаются в пищевом витамине С, поскольку он легко синтезируется в печени из глюкозы. Ткани витамин-С-чувствительных животных и человека лишены одного-единственного фермента, катализирующего последнюю (6-ю) стадию образования аскорбиновой кислоты из глюкозы, а именно гулонолактонооксидазы, превращающего L-гулонолактон в L-аскорбиновую кислоту.

Витамин С

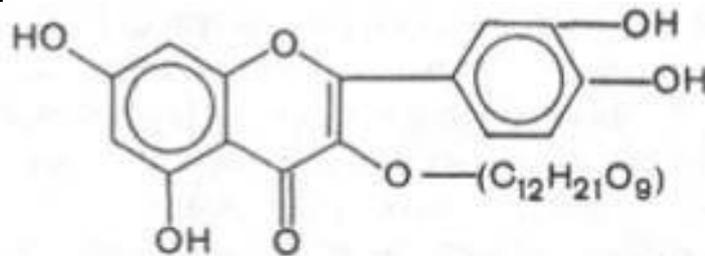
Наиболее характерным признаком недостаточности витамина С является потеря организмом способности депонировать межклеточные «цементирующие» вещества, что вызывает поражение сосудистых стенок и опорных тканей. У морских свинок, например, некоторые специализированные, высокодифференцированные клетки (фибропласты, остео-бласты, одонтобласты) теряют способность синтезировать коллаген в кости и дентине зуба. Нарушено образование гликопротеингликанов, отмечены геморрагические явления и специфические изменения костной и хрящевой тканей. У человека при недостаточности витамина С также отмечаются снижение массы тела, общая слабость, одышка, боли в сердце, сердцебиение. При цинге в первую очередь поражается кровеносная система: сосуды становятся хрупкими и проницаемыми, что служит причиной мелких точечных кровоизлияний под кожу – так называемых петехий; часто отмечаются кровоизлияния и кровотечения во внутренних органах и слизистых оболочках. Для цинги характерна также кровоточивость десен; дегенеративные изменения со стороны одонтобластов и остеобластов приводят к развитию кариеса, расшатыванию, разламыванию, а затем и выпадению зубов. У больных цингой наблюдаются, кроме того, отек нижних конечностей и боли при ходьбе.

Распространение в природе и суточная потребность.

Витамин С относится к широко распространенным в природе витаминам. Наиболее важными источниками его для человека служат продукты растительного происхождения (овощи и фрукты). Много витамина С в перце, салате, капусте, хрене, укропе, ягодах рябины, черной смородины и особенно в цитрусовых (лимон). Картофель также относится к основным повседневным источникам витамина С, хотя содержит его значительно меньше. Из непищевых источников богаты витамином С шиповник, хвоя, листья черной смородины, экстракты из которых могут полностью удовлетворить потребности организма. Суточная потребность в витамине С для человека составляет 75 мг.

Витамин Р

Витамин Р (рутин, цитрин; витамин проницаемости) выделен в 1936 г. А. Сент-Дьердьи из кожуры лимона. Под термином «витамин Р», повышающим резистентность капилляров (от лат. permeability – проницаемость), объединяется группа веществ со сходной биологической активностью: катехины, халконы, дигидрохалконы, флавины, флавононы, изофлавоны, флавонолы и др. Все они обладают Р-витаминной активностью, и в основе их структуры лежит дифенилпропановый углеродный «скелет» хромона или флавона. Этим объясняется их общее название «биофлавоноиды». Структура рутина, выделенного из листьев гречихи:



Рутин

При недостаточности биофлавоноидов или отсутствии их в пище у людей и морских свинок повышается проницаемость кровеносных сосудов, сопровождающаяся кровоизлияниями и кровотечениями; у людей отмечают кроме того, общая слабость, быстрая утомляемость и боли в конечностях.

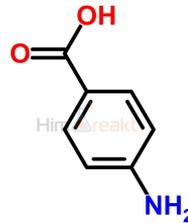
Витамин Р

Биологическая роль. Биофлавоноиды стабилизируют основное вещество соединительной ткани путем ингибирования гиалуронидазы, что подтверждается данными о положительном влиянии Р-витаминных препаратов, как и аскорбиновая кислота, в профилактике и лечении цинги, ревматизма, ожогов и др. Эти данные указывают на тесную функциональную связь витаминов С и Р в окислительно-восстановительных процессах организма, образующих единую систему. Об этом косвенно свидетельствует лечебный эффект, оказываемый комплексом витамина С и биофлавоноидов, названный аскорутином.

Основными источниками витамина Р для взрослого человека являются те же растительные продукты питания (в частности, овощи и фрукты), в которых содержится много витамина С. Витаминная промышленность выпускает ряд препаратов с Р-витаминной активностью: чайные катехины, рутин, кверцетин, гесперидин, нарингил и др. Суточная потребность в витамине Р не установлена.

ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА. Парааминобензойная кислота

История открытия и изучения парааминобензойной кислоты как необходимого фактора размножения микроорганизмов тесно связана с развитием химиотерапии, в частности с началом практического применения сульфаниламидных препаратов. Ростстимулирующий фактор был выделен из экстрактов дрожжей в чистом виде и идентифицирован с параамино-бензойной кислотой следующего строения:



Как отмечалось, витаминные свойства парааминобензойной кислоты связаны, по-видимому, с тем, что она входит в состав молекулы фолиевой кислоты. Парааминобензойная кислота представляет собой кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, хорошо – в спирте и эфире. Химически стойкая, она не разрушается при автоклавировании, выдерживает кипячение в кислой и щелочной средах. В парааминобензойной кислоты нуждаются, кроме микроорганизмов (хотя некоторые из них, например микобактерии туберкулеза, способны сами синтезировать ее), также животные. Доказано, что парааминобензойная кислота необходима для нормального процесса пигментации волос, шерсти, перьев и кожи. Показано также активирующее влияние этого витамина на действие тирозиназы – ключевого фермента при биосинтезе меланинов кожи, определяющих ее нормальную окраску.

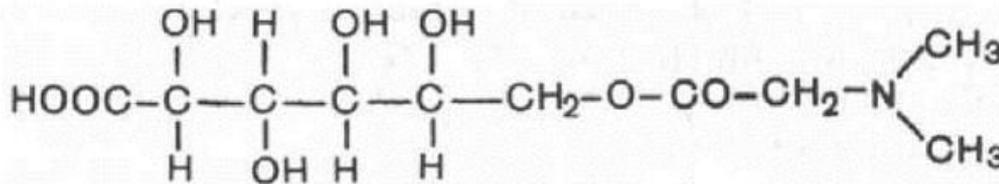
В медицине широко используются структурные аналоги парааминобензойной кислоты, в частности сульфаниламиды, обладающие антибактериальными свойствами. Предположительно сульфаниламидные препараты вследствие структурного сходства могут конкурентно замещать парааминобензойную кислоту в ферментных системах микроорганизмов с последующей остановкой их роста и размножения. Коферментные функции этой кислоты не установлены, но, являясь составной частью коферментов фолиевой кислоты, парааминобензойная кислота тем самым участвует во многих процессах обмена.

Источниками парааминобензойной кислоты для человека являются печень, почки, мясо, дрожжи; меньше ее содержится в молоке, куриных яйцах, картофеле, хлебе, шпинате, моркови.

Витамин В₁₅

Витамин В₁₅ (пангамовая кислота) впервые был обнаружен в 1950 г. в экстрактах печени быка, а позже выделен из многих семян растений; отсюда его название (от греч. *pan* – всюду, *gamí* – семя). Ни авитаминоз, ни гипервитаминоз В₁₅ у человека не описаны, хотя препараты его применяются в медицине при некоторых заболеваниях, связанных с нарушениями процесса обмена (в частности, реакций трансметилирования). Препараты пангамовой кислоты дают хороший лечебный эффект при жировом перерождении печени и некоторых формах кислородного голодания.

С химической точки зрения пангамовая кислота представлена эфиром глюконовой кислоты и диметилглицина.



Пангамовая кислота

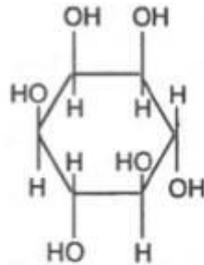
Биологическая роль витамина В₁₅ изучена недостаточно. Возможно участие его в биосинтезе холина, метионина и креатина в качестве источника метильных групп.

Пищевыми источниками витамина В₁₅ для человека являются печень, семена растений, дрожжи и др. Суточная потребность в нем для человека не установлена.

Инозит (инозитол)

В опытах на мышах было показано, что при отсутствии в пище этого водорастворимого фактора, помимо остановки роста, отмечаются своеобразная потеря шерстяного покрова и жировая инфильтрация печени с отложением холестерина. Добавление в пищу животных экстрактов из печени устраняло эти явления. Вещество, оказывающее лечебное действие, было названо фактором против алопеции и позже идентифицировано с фосфорным эфиром инозита; витаминными свойствами обладает также **фитин** – соль инозитфосфорной кислоты.

Инозитол представляет собой циклический шестиатомный спирт циклогексана:



Инозит

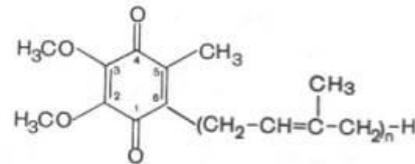
Инозитол обнаружен в составе фосфолипидов (производные фосфатидной кислоты), он является компонентом фосфатидилинозитола. Биологическая роль инозитола, вероятнее всего, связана с обменом фосфолипидов и образованием инозитол-1,4,5-трифосфата – одного из наиболее активных вторичных посредников (мессенджеров) внутриклеточных сигналов. Инозитол оказывает мощный липотропный эффект, тормозит развитие дистрофии печени у животных, находящихся на безбелковой диете, и у человека при злокачественных новообразованиях. Необходимость инозита как незаменимого пищевого фактора для крыс и мышей и его специфическое липотропное действие продемонстрированы довольно убедительно, однако его витаминные свойства для других животных и человека нельзя считать окончательно установленными.

Инозит довольно широко распространен в природе. Много его в печени, мясе, молоке, хлебе из муки грубого помола, овощах и фруктах.

Коэнзим Q (убихинон)

Коэнзим Q (кофермент Q, КоQ) относится к чрезвычайно широко распространенным коферментам, отсюда его второе название «убихинон» («вездесущий хинон»). Убихинон открыт во всех живых клетках: растений, животных, грибов, микроорганизмов. Внутри клеток убихинон локализован исключительно в митохондриях или аналогичных им мембранных структурах бактерий.

По химической природе убихинон представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении.



УБИХИНОН

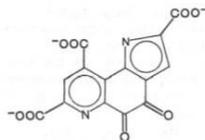
Число остатков изопрена в боковой цепи убихинона из разных источников варьирует от 6 до 10, что обозначают как КоQ₆, КоQ₇ и т.д. В митохондриях клеток человека и животных встречается убихинон только с 10 изопреновыми звеньями. Как и близкие к нему по структуре витамины К и Е, убихинон нерастворим в воде. В хлоропластах растений открыто близкое к убихинону соединение пластохинон, который отличается строением бензольного кольца: вместо двух метоксильных остатков содержатся две металльные группы и отсутствует СН₃-группа у 5-го углеродного атома.

К настоящему времени выяснена основная коферментная роль КоQ₁₀. Он оказался обязательным компонентом дыхательной цепи: осуществляет в митохондриях перенос электронов от мембранных дегидрогеназ (в частности, НАДН-дегидрогеназы дыхательной цепи, СДГ и т.д.) на цитохромы. Таким образом, если никотинамидные коферменты участвуют в транспорте электронов и водорода между водорастворимыми ферментами, то КоQ₁₀ благодаря своей растворимости в жирах осуществляет такой перенос в гидрофобной митохондриальной мембране. Пластохиноны выполняют аналогичную функцию переносчиков при транспорте электронов в процессе фотосинтеза.

В организме человека КоQ может синтезироваться из мевалоновой кислоты и продуктов обмена фенилаланина и тирозина. По этой причине КоQ нельзя отнести к классическим витаминам, однако при некоторых патологических состояниях, развивающихся как следствие неполноценности питания, КоQ становится незаменимым фактором. Так, у детей, получающих с пищей недостаточное количество белка, развивается анемия, не поддающаяся лечению известными средствами (витамины В₁₂, фолиевая кислота и др.). В этих случаях препараты КоQ более эффективны. КоQ оказался также эффективным средством при лечении мышечной дистрофии (в том числе генетической ее формы) и сердечной недостаточности.

Пирролохинолинохинон (PQQ)

Новый (относительно) класс белков – хинопротеины, или PQQ-ферменты, содержащие в качестве кофермента неизвестный до сих пор новый витаминopodobный фактор пирролохинолинохинон (PQQ). Он имеет следующую структуру:



PQQ - Пирролохинолинохинон

PQQ оказался производным хинона, довольно широко распространенным у микроорганизмов, в животных тканях и растениях. Среди бактериальных ферментов, в состав которых PQQ входит в качестве кофермента, следует указать на метанолдегидрогеназу и алкогольдегидрогеназу. Из тканей животных, растений, грибов и дрожжей выделен медьсодержащий фермент метиламинооксидаза, в котором также есть ковалентно связанный PQQ в качестве кофермента.

Животные и растительные хинопротеины входят в состав оксидаз и декарбоксилаз (аминоксидаз, диаминоксидаз, монооксигеназ, диоксигеназ). Имеются данные о возможности наличия 2-х коферментов: пиридоксальфосфата и PQQ – в составе ряда декарбоксилаз аминокислот (глутаматдекарбоксилазы и ДОФА-декарбоксилазы).

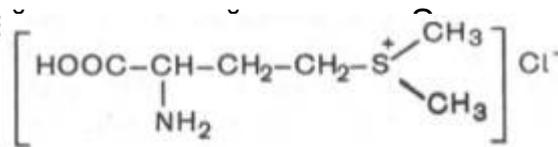
PQQ-дегидрогеназы и оксидазы по механизму действия аналогичны флавопротеинам, катализирующим перенос 2-х электронов и протонов, возможно, непосредственно на убихинон. PQQ-декарбоксилазы, напротив, аналогичны по механизму действия пиридоксальевым ферментам, поскольку обе системы содержат карбонильную группу. На примере трехмерной структуры одного из хинопротеинов – метиламинооксидазы – получены данные, свидетельствующие о том, что коферментом ее является не свободный PQQ, а его предшественник Pro-PQQ (содержит остатки PQQ, индол и глутаминовой кислоты), ковалентно связанный с белковой молекулой.

Как видно на примере PQQ, в природе может встречаться и ряд других незаменимых пищевых факторов, принимающих участие в ключевых реакциях метаболизма, хотя истинные витаминные свойства их, включая PQQ, пока не раскрыты.

Витамин U

Витамин U (S-метилметионин; противоязвенный фактор) впервые обнаружен в 1950 г. в сырых овощах, парном молоке и печени. Поскольку сок сырых овощей (например, капусты) предотвращал или задерживал у цыплят развитие язвы желудка, индуцированной введением алкалоида цинкофена, было высказано предположение, что язвенная болезнь вызывается недостатком особого пищевого фактора, содержащегося в овощах и относящегося, очевидно, к витаминам. Активное начало было предложено называть витамином U (от лат. ulcus – язва). В настоящее время витамин U выделен из капустного сока в кристаллическом виде; осуществлен также его химический синтез. Препарат оказался в 1000 раз более активным при лечении язвенной болезни, чем исходный капустный сок; уже через 2-3 дня после приема его значительно ослабевают боли, а через 15-20 дней рентгенологически почти не обнаруживаются органические изменения слизистой оболочки желудка.

Витамин U оказался по своему строению метионином.



Витамин U (метилметионинсульфония хлорид)

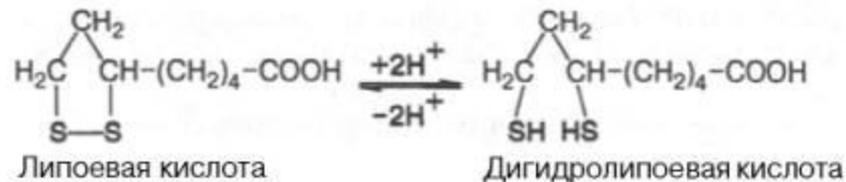
Витамин U хорошо растворим в воде; при температуре 100°C легко разрушается, особенно в нейтральной и щелочной средах; устойчив в кислой среде.

Биологическая роль. Витамин U у крыс полностью заменяет потребности в метионине как незаменимой аминокислоте. Установлено его участие в синтезе метионина, холина и креатина; бактерии используют его также в качестве донатора метильных групп.

Источниками витамина U для человека являются свежая капуста, зелень петрушки и репы, морковь, лук, перец, зеленый чай, бананы, фрукты, сырое молоко и др.

Липоевая кислота

В 50-е годы в дрожжах и ткани печени был открыт фактор роста молочнокислых бактерий, не относящийся ни к одному из известных витаминов; некоторые виды стрептококков также нуждались в нем как в факторе роста. В кристаллическом виде этот фактор был идентифицирован с α -липоевой (1,2-дителиолан-3-валериановой) кислотой.

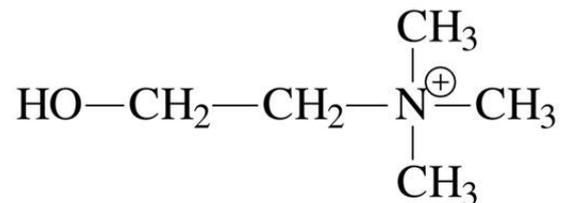


Липоевая кислота может существовать в окисленной (—S—S—) и восстановленной (SH—) формах, благодаря чему реализовываются ее коферментные функции. В частности, липоевая кислота играет незаменимую роль в окислении и переносе ацильных групп в составе многокомпонентных ферментных систем. Основная функция ее – прямое участие в окислительном декарбоксилировании в тканях α -кетокислот. Липоевая кислота служит простетической группой наряду с тиаминпирофосфатом и КоА сложной мультиферментной пируват- и кетоглутарат-дегидрогеназной систем. Однако до сих пор нет сведений о механизмах биосинтеза липоевой кислоты не только в тканях животных, но и в растениях, и у микроорганизмов.

Холин

Впервые холин был выделен А. Стрекером из желчи в 1892 г. и тогда же получил свое название. Биологическая роль холина стала известна значительно позже, когда было показано, что холин является структурным компонентом более сложного органического фосфорсодержащего соединения – фосфатидилхолина, или лецитина, открытого в яичном желтке и ткани мозга. Особая роль лецитина как пищевого фактора обусловлена холином, а не фосфорсодержащим его компонентом. Последующие опыты показали, что исключение холина из диеты животных приводит к ожирению печени. Добавление его к пище, наоборот, способствует рассасыванию этого жира. Дальнейшие исследования позволили установить, что холин в организме человека и животных синтезируется в достаточных количествах и не может быть истинным пищевым фактором, однако в определенных условиях, например при недостатке белка в пище, развивается вторичная холиновая недостаточность. Вследствие указанных причин холин был отнесен к группе витаминоподобных веществ, или «частичных витаминов».

По структуре холин представляет собой аминоэтиловый спирт, содержащий у атома азота три метильные группы:



Хорошо растворим в воде и спирте. В организме животных синтезируется не свободный холин, а холин в составе фосфолипидов. Донорами метильных групп являются метионин (в составе S-аденозилме-тионина) или серин и глицин (при синтезе метильных групп). Вследствие этого при белковой недостаточности, которая в свою очередь может быть связана с дефицитом белка в пище или эндогенного происхождения, развиваются симптомы холиновой недостаточности: жировая инфильтрация печени, геморрагическая дистрофия почек, нарушение процесса свертывания крови (нарушение синтеза V фактора свертывания – акцелерина) и др.

Сведения о механизме действия холина свидетельствуют, что он является прежде всего составной частью биологически активного ацетилхолина – медиатора нервного импульса. Кроме того, холин принимает участие в реакциях трансметилирования при биосинтезе метионина, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, фосфолипидов и т.д.

Основными источниками холина для человека являются печень, почки, мясо, рыбные продукты, капуста. О потребностях человека в холине точных данных нет. В значительной степени они определяются обеспеченностью организма пищевым белком, витамином B₁₂ и фолиевой кислотой.

Антивитамины

В настоящее время антивитамины принято делить на две группы: 1) антивитамины, имеющие структуру, сходную со структурой нативного витамина, и оказывающие действие, основанное на конкурентных взаимоотношениях с ним; 2) антивитамины, вызывающие модификацию химической структуры витаминов или затрудняющие их всасывание, транспорт, что сопровождается снижением или потерей биологического эффекта витаминов. Таким образом, термином «антивитамины» обозначают любые вещества, вызывающие независимо от механизма их действия снижение или полную потерю биологической активности витаминов.

Структуроподобные антивитамины (о некоторых из них уже упоминалось ранее) по существу представляют собой антиметаболиты и при взаимодействии с апоферментом образуют неактивный ферментный комплекс, выключая энзиматическую реакцию со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Помимо структуроподобных аналогов витаминов, введение которых обуславливает развитие истинных авитаминозов, различают антивитамины биологического происхождения, в том числе ферменты и белки, вызывающие расщепление или связывание молекул витаминов, лишая их физиологического действия. К ним относятся, например, тиаминазы I и II, вызывающие распад молекулы витамина B_1 , аскорбатоксидаза, катализирующая разрушение витамина C, белок авидин, связывающий биотин в биологически неактивный комплекс. Большинство этих антивитаминов применяют как лечебные средства со строго направленным действием на некоторые биохимические и физиологические процессы. В частности, из антивитаминов жирорастворимых витаминов используются дикумарол, варфарин и тромексан (антагонисты витамина K) в качестве антисвертывающих препаратов. Хорошо изученными антивитаминами тиамина являются окситиамин, пири- и неопиритиамин, рибофлавин – атербин, акрихин, галактофлавин, изорибофлавин (все они конкурируют с витамином B_2 при бисинтезе коферментов ФАД и ФМН), пиридоксин – дезоксипиридоксин, циклосерин, изоникотиноилгидразид (изониазид), оказывающий антибактериальное действие на микобактерии туберкулеза. Антивитаминами фолиевой кислоты являются аминок- и аметоптерины, витамина B_{12} – производные 2-аминометилпропанол- B_{12} , никотиновой кислоты – изониазид и 3-ацетилпиридин, парааминобензойной кислоты – сульфаниламидные препараты; все они нашли широкое применение в качестве противоопухолевых или антибактериальных средств, тормозя синтез белка и нуклеиновых кислот в клетках.