

Univerzitet u Beogradu – Fakultet veterinarske medicine

20I1009 BIOHEMIJA #10

ENZIMI #3

Priredio:

Prof. dr Ivan B. Jovanović



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

VITAMINI RASTVORLJIVI U VODI (KOFAKTORI U ENZIMSKIM REAKCIJAMA)



- **ULOGA:** igraju ključnu ulogu kao **koenzimi** u metaboličkim reakcijama u kojima se oslobađa metabolička energija (B₁, B₂, niacin, B₆, pantotenat, biotin, lipoat), u reakcijama hematopoeze (folat, B₁₂) i hidrosilacije (C).
- **UNOŠENJE I SKLADIŠTENJE:** Unose se u organizam putem hrane i svi se lako resorbuju iz tankog creva. Bilo je uobičajeno da se tvrdi kako hidrosolubilni vitamini ne stvaraju rezerve u organizmu, što nije sasvim tačno. Međutim, uskladištene forme ovih vitamina su dosta nestabilne i simptomi avitaminoze nastupaju obično par nedelja posle prestanka njihovog unošenja hranom.
- **IZLUČIVANJE:** zbog svoje hidrofilne prirode, relativno lako se izlučuju iz organizma putem bubrega, pa ni vrlo viske doze ovih vitamina u hrani obično ne izazivaju toksične efekte.

SIMPTOMI DEFICITA: pošto ovi vitamini učestvuju u velikom broju reakcija i metaboličkih puteva, simptomi nedostatka su brojni i često se preklapaju. Simptomi deficita se prvo očituju u brzo rastućim tkivima. Tipični su **dermatitis, glositis, helitis i dijareja**. Kasnije nastupaju nervni simptomi, kao što su **podrhtavanje mišića, depresija, mentalna konfuzija**, a u težim slučajevima dolazi do **demijelinizacije i degeneracije nerava**.

VITAMIN B₁: TIAMIN

Aktivna forma: **tiamin pirofosfat (TPP)**

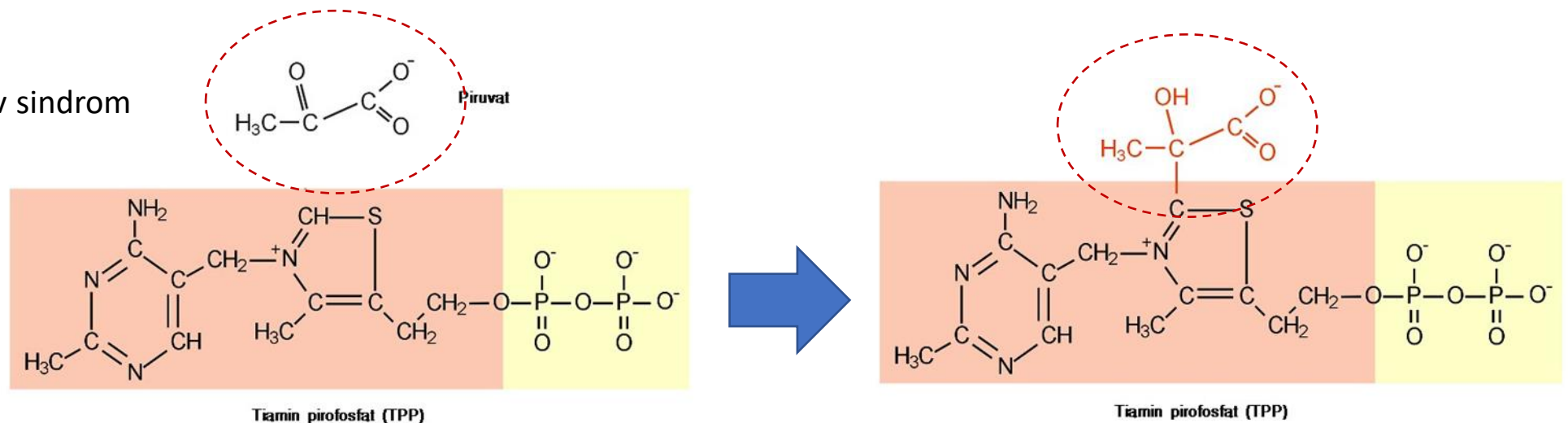
- učestvuje u **prenošenju acetil-grupe** kao koenzim enzima *piruvat dehidrogenaze* i *α-ketoglutarat dehidrogenaze*;
- učestvuje u **reakcijama pentozofosfatnog puta** kao koenzim transketolaza;
- učestvuje u **prenošenju nervnih impulsa** u perifernim nervima jer kao koenzim učestvuje u reakcijama sinteze acetilholina.

Izvori, potrebe i deficitni sindromi

Nalazi se u omotačima zrna žitarica.

1.0 – 1.5 mg dnevno za odraslu osobu.

- Beri-beri
- Vernik-Korsakov sindrom



VITAMIN B₂: RIBOFLAVIN

Derivat izoaloksazina sa ribitolom

Aktivna forma: **flavin mononukleotid (FMN)** i **flavin-adenin dinukleotid (FAD)**

- FAD ulazi u sastav flavoenzima koji učestvuju u mnogobrojnim procesima **oksidativnog razlaganja organskih molekula** radi dobijanja metaboličke energije;
- FMN ulazi u sastav enzima NADH dehidrogenaza koja je **sastavni deo transportnog lanca elektrona** u mitohondrijama.

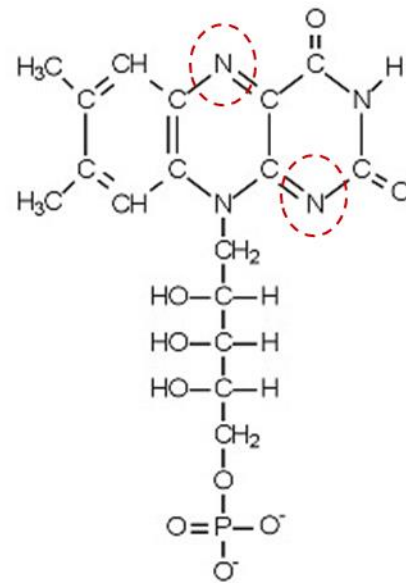
Kod većine enzima flavin nukleotid je **čvrsto vezan** (made ne i kovalentno) za apoenzim.
Osetljiv na vidljivu svetlost na kojoj se raspada.

Izvori, potrebe i deficitni sindromi

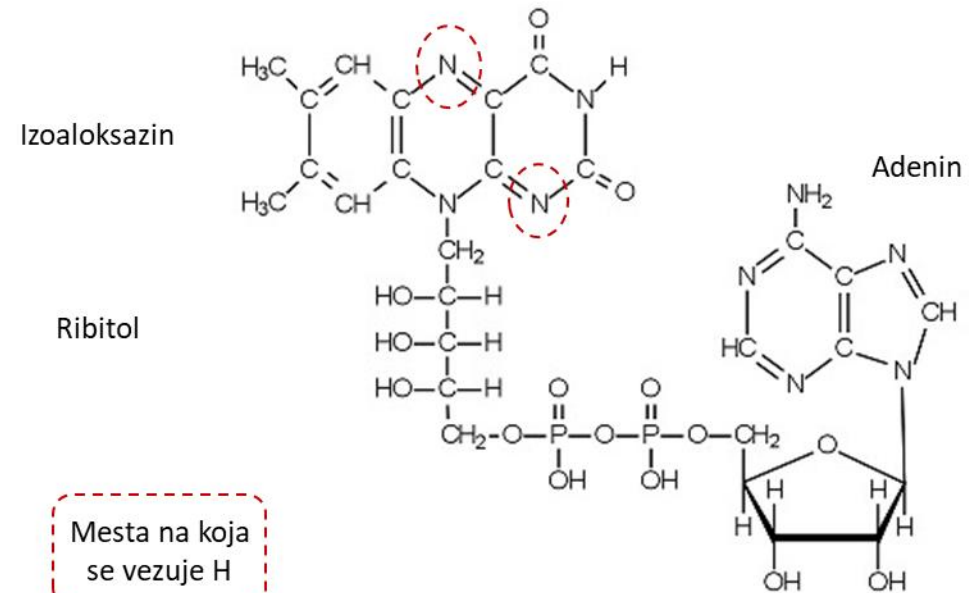
Nalazi se u mleku, mesu, jajima i žitaricama.

1.2 – 1.7 mg dnevno za odraslu osobu.

Retko dolazi do deficita i očituje se prevashodno promenama na koži.



FMN



FAD

VITAMIN B₃: NIKOTINSKA KISELINA (NIACIN)

Derivat nikotinske kiseline ili nikotinamida

Aktivna forma: **nikotinamid-adenin dinukleotid (NAD⁺)**

nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat (NADP⁺)

Predstavljaju najzastupljenije **oksidoredukzione koenzime** u velikom broju reakcija **razlaganja i sinteze organskih molekula**.

Najčešće su **vrlo slabo vezani za apoenzim**, te se mogu naći i u slobodnoj formi, bilo oksidovani bilo redukovani.

Mogu da se razmenjuju između različitih nikotin-oksido-reduktaza (G3P DH – LDH)

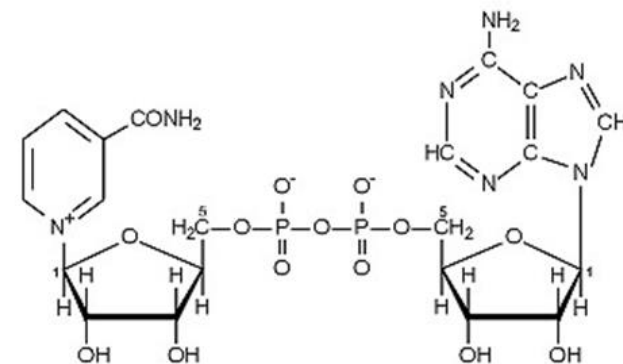
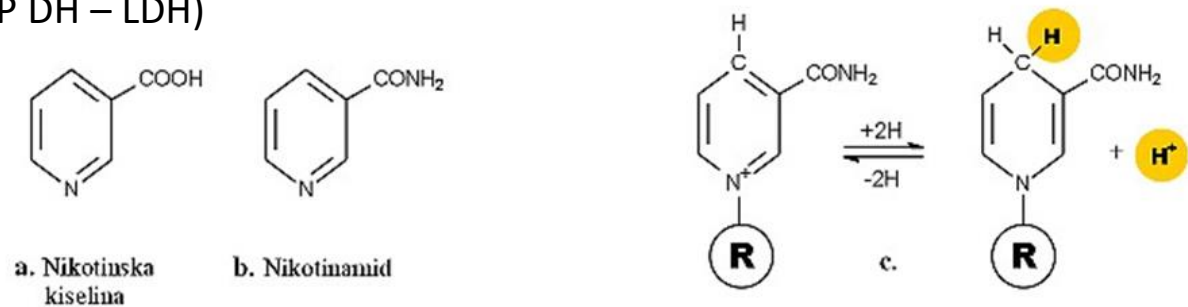
Izvori, potrebe i deficitni sindromi

Mala količina se sintetiše u organizmu iz triptofana.

Nalazi se u mesu, leguminozama i žitaricama.

13 – 19 mg dnevno za odraslu osobu.

Pellagra (sindrom 3D): **D**ermatitis, **D**ijareja, **D**emencija



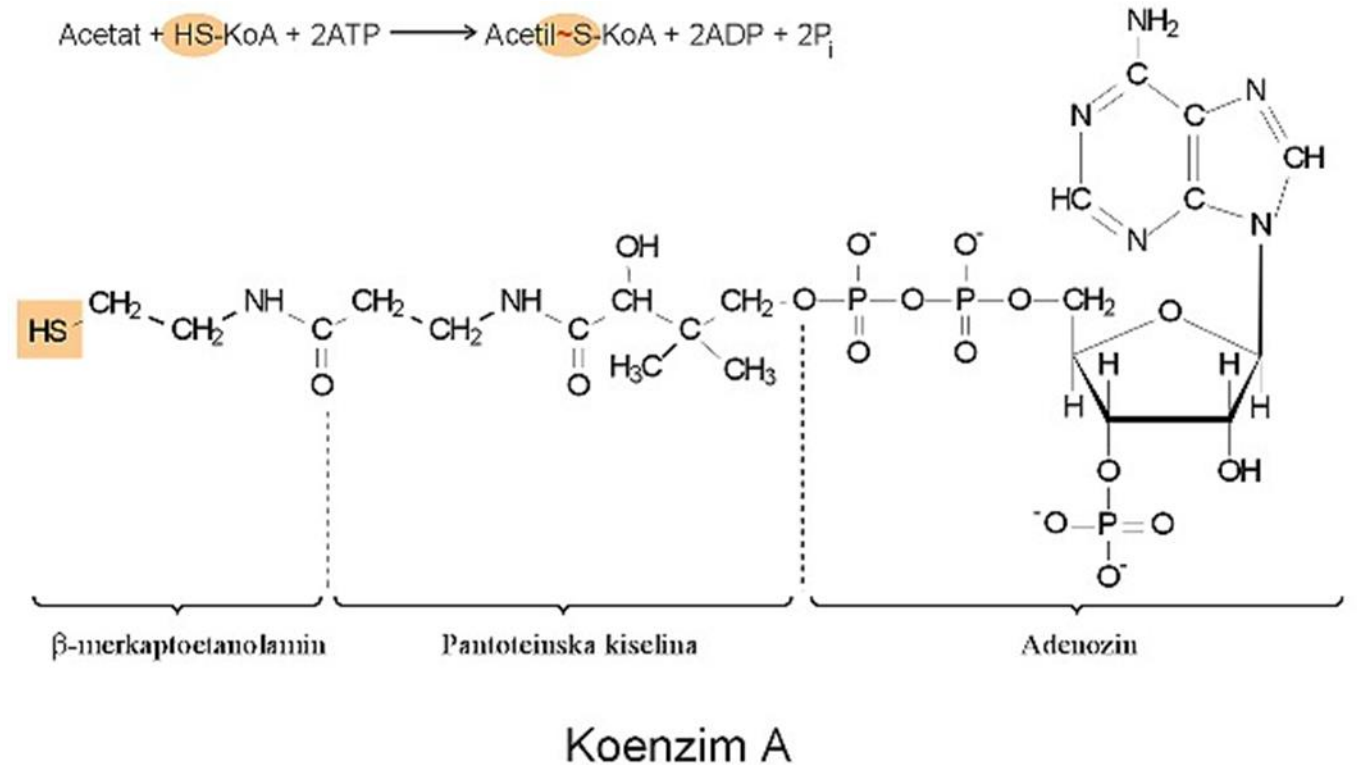
Nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD)

VITAMIN B₅: PANTOTENSKA KISELINA

Aktivna forma: **Koenzim A (KoA, KoA-SH)**

Nosilac aktivisanih acil grupa učestvuje u velikom broju reakcija metabolizma masti, proteina i ugljenih hidrata; opisano je do danas preko 70 enzima koji koriste Ko-A.

Tioesterska veza bogata energijom



Izvori, potrebe i deficitni sindromi

Sveprisutan. Praktično ne dolazi do deficita, a i kada se javi, simptomi su slabi i liče na deficit vitamina B grupe.

VITAMIN B₆: PIRIDOKSIN

Aktivna forma: **piridoksal fosfat i piridoksamin fosfat**

Vežan je za apoenzim amidnom vezom preko ϵ -amino grupe lizina i sonim mostom preko fosfata.

Jedinjenja tipa Šifove (Shiff) baze

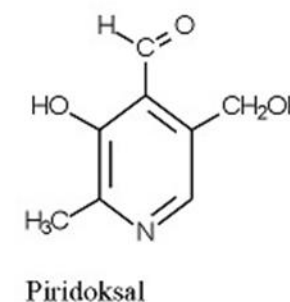
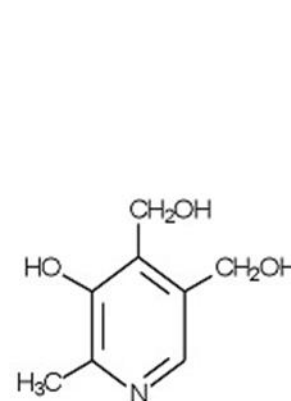
- **prenosi aminogrupu** ($-\text{NH}_2$) sa jednog supstrata na drugi, pa mu je glavna uloga da **učestvuje u reakcijama razlaganja, sinteze i međusobnog pretvaranja aminokiselina**,
- učestvuje u reakcijama **dekarboksilacije** (oduzimanje CO_2) **pri sintezi serotonina, norepinefrina i histamina**,
- kao deo enzima glikogen fosforilaze, učestvuje **u razlaganju glikogena**,
- učestvuje u prvoj reakciji u putu sinteze hema (**sinteza δ -ALA**).

Izvori, potrebe i deficitni sindromi

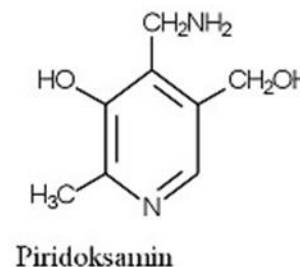
Nalazi se u mesu, žumancetu, povrću i žitaricama.

1.4 – 2.0 mg na 100g proteina u hrani, dnevno

Sideroblastična anemija



Piridoksin



Piridoksamin

Piridoksamin-fosfat

VITAMIN B₇: BIOTIN

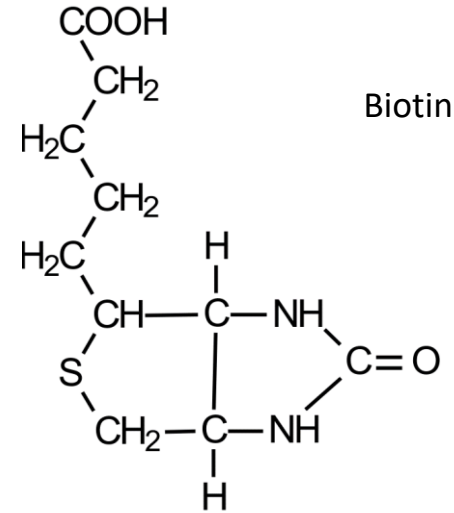
Aktivna forma: **biotin**

Učestvuje u **reakcijama karboksilacije (fiksacije CO₂)**:

Piruvat → Oksalacetat
Acetil-KoA → Malonil-KoA
Propionil-KoA → Metilmalonil-KoA.

Izvori, potrebe i deficitni sindromi

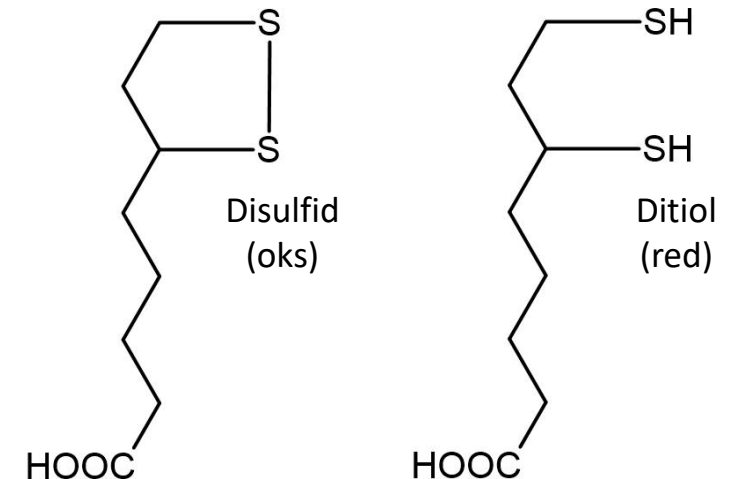
Pošto **biotin sintetišu mikroorganizmi digestivnog trakta**, do njegovog deficita dolazi samo izuzetno. Avidin iz belanceta.



LIPONSKA KISELINA (LIPOAT)

Vezana je za apoenzim amidnom vezom preko ϵ -amino grupe lizina (zajedno: lipoamid).

U **procesu oksidativne dekarboksilacije piruvata** učestvuje kao koenzim u reakcijama prenošenja acetil grupe sa TPP na KoA i vodonika na FAD.



VITAMIN B₉: FOLNA KISELINA (FOLACIN)

Pteridin + p-aminobenzoat + glutamat

Aktivna forma: **dihidrofolat (F₂)** ili **tetrahidrofolat (F₄)**

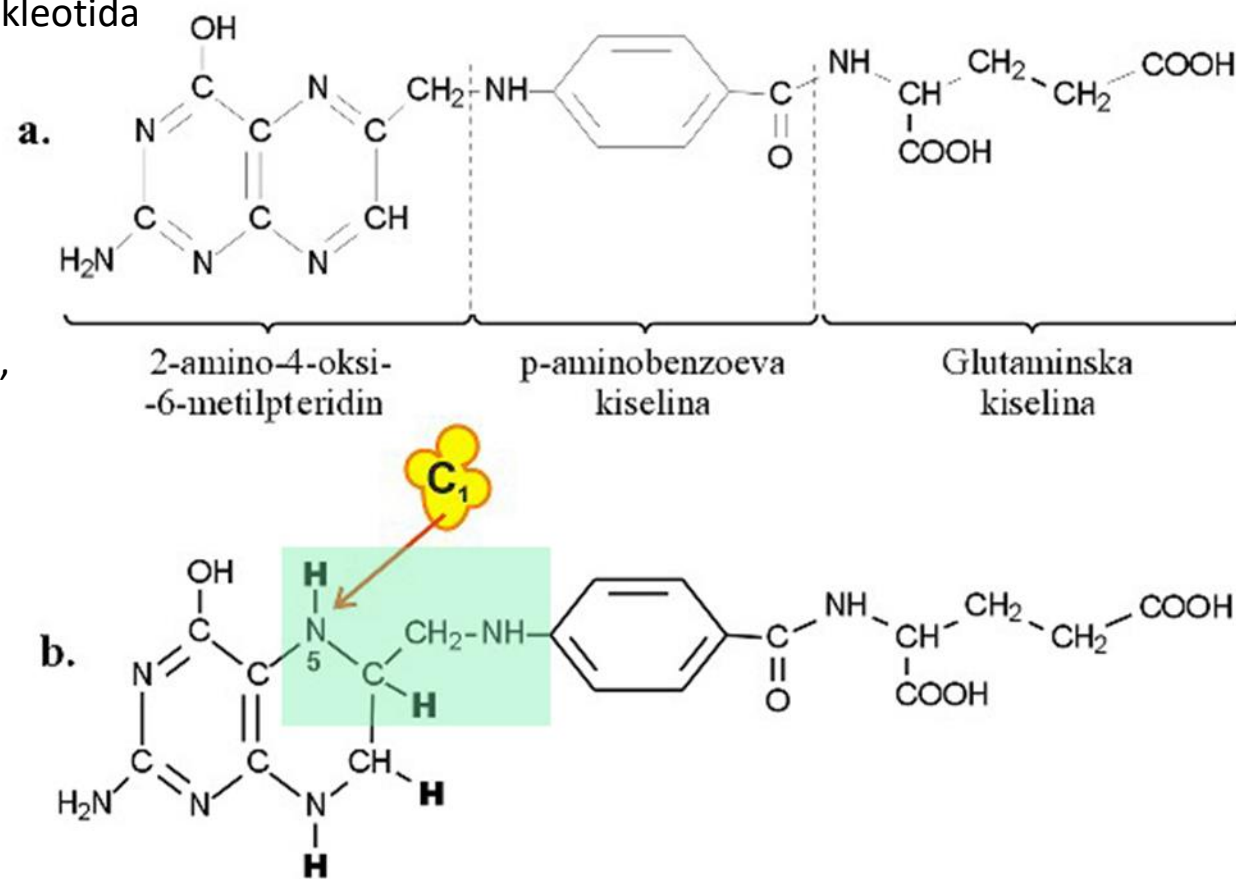
Prenosilac C₁ ostataka (metil **-CH₃**, hidroksimetil **-CH₂OH**, formil **-CHO**) pri sintezi mnoštva različitih bioloških molekula (npr dezoksiribonukleotida adenoza, guanozina i timidina).

Izvori, potrebe i deficitni sindromi

Nalazi se u mnogim hranivima, pre svega u mesu i lisnatom povrću, pa retko dolazi do deficita. To se dešava u slučaju korišćenja nekih lekova koji se upliću u metabolizam folata (estrogeni, oralni kontraceptivi...).

Davanje 300 – 400 µg folata sprečava deficit.

Megaloblastna anemija usled usporavanja sazrevanja eritroblasta.



VITAMIN B₁₂: KOBALAMIN

Korinski prsten

Aktivna forma: **KoB₁₂** (znatno se razlikuje od kobalamina).

- ulazi u sastav **intramolekulskih transferaza** gde prenosi molekulske grupe poput **-CO-S-KoA** (metilmalonil-KoA u sukcinil-KoA), **C₁ ostatka** (sa F₄ na homocistein, nastaje metionin), učestvuje u **redukciji ribonukleotida** u dezoksiribonukleotide.

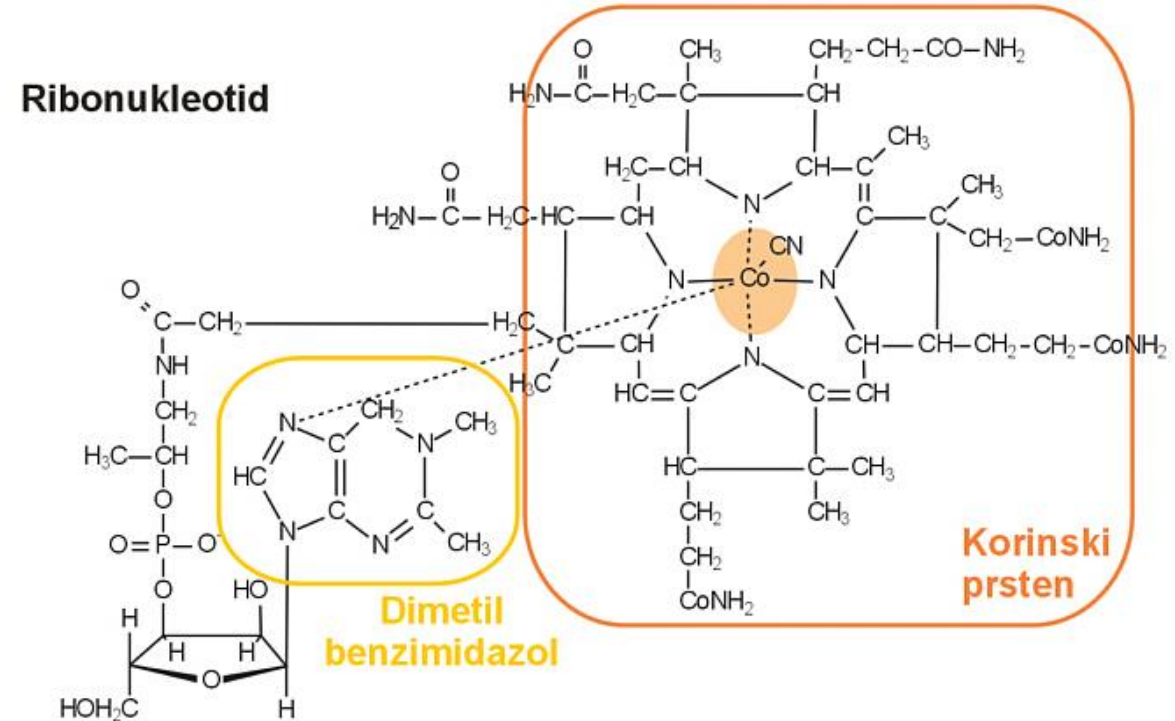
Izvori, potrebe i deficitni sindromi

Ne sintetišu ga ni biljke ni životinje, već samo pojedini mikroorganizmi. Nalazi se u mesu i jetri.

Pošto jetra deponuje šestomesečne rezerve kobalamina, njegov deficit se retko javlja.

Perniciozna anemija: teška megaloblastna anemija sa propadanjem nervnog tkiva.

Davanje velikih doza folata sprečava hematopoetske, ali ne i nervne simptome.



VITAMIN C (ASKORBAT)

Derivat ketoglukonske kiseline.

- kao **jako redukciono sredstvo**, lako gubi dva atoma vodonika i prelazi iz askorbata u dehiroaskorbat, pri čemu može da redukuje:

$\frac{1}{2} O_2$

NO_3^-

cit.a (Fe^{3+})

cit.c (Fe^{3+})

krotonil-KoA i

methemoglobin,

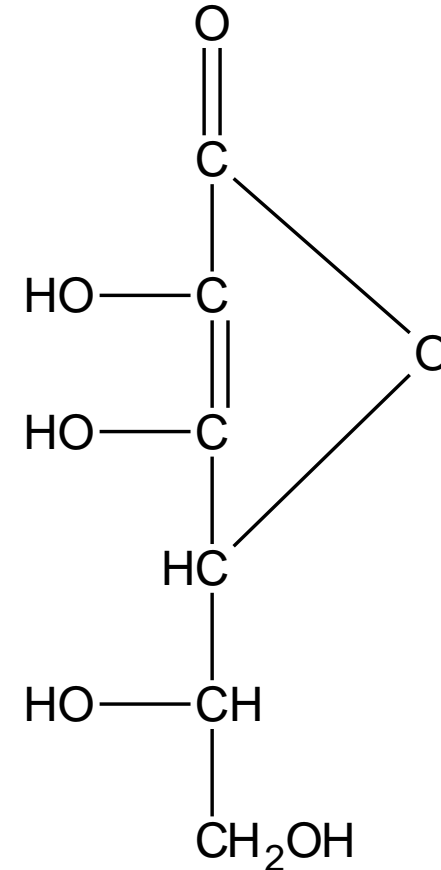
jer od njih ima veći redukcionni potencijal.

Izvori, potrebe i deficitni sindromi

Većina kičmenjaka ga sama sintetiše, a moraju ga hranom unositi **ljudi**, **majmuni** i **zamorci**. Sadrži se u velikoj količini u plodovima citrusa, šipka i paprike.

60 mg na dan

Skorbut



KLASIFIKACIJA ENZIMA

DAVANJE IMENA ENZIMIMA

- **trivijalna imena:** tripsin, pepsin ...
- imena **prema supstratu** na koji deluju: amilaza, celulaza, ureaza ...
- **prema klasifikaciji IUBMB:**

KLASE - **Prema tipu reakcije** koju enzim katalizuje:

- | | |
|--------------------|--------------|
| 1. Oksidoreduktaze | 4. Lijaze |
| 2. Transferaze | 5. Izomeraze |
| 3. Hidrolaze | 6. Ligaze |

POTKLASE – **Prema supstratu** na koji enzim deluje

POD-POTKLASE – **Prema tipu koenzima** koji učestvuje u katalitičkoj reakciji

KLASIFIKACIONI BROJ: EC 2.6.1.1

SISTEMATSKI NAZIV: L-aspartat : α -ketoglutarat aminotransferaza

PREPORUČENI NAZIV: Aspartat transaminaza (AST)

1. OKSIDOREDUKTAZE

Učestvuju u reakcijama **biološke oksidacije**.

Potklase oksidoreduktaza su oformljene prema tome da li deluju na:

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 1.1 alkoholnu grupu donora | 1.4 (primarnu) amino grupu |
| 1.2 karbonilnu grupu donora | 1.5 sekundarnu amino (imino) grupu |
| 1.3 saturaze / desaturaze C-C veze | 1.6 na nikotinske koenzime |

Koenzimi oksidoreduktaza su akceptori elektrona:

- nikotinski i flavinski nikleotid koenzimi (NAD⁺, NADP⁺, FAD, FMN)
- citohromi (derivati porfirina)
- lipoat
- molekularni kiseonik

Neke oksidoreduktaze:

- | | |
|--|----------------------|
| Giceraldehid 3-fosfat dehidrogenaza | Katalaza |
| Laktat dehidrogenaza | Superoksid dismutaza |
| Oksidaze (α i ω) mas. kiselina | |

2. TRANSFERAZE

Učestvuju u reakcijama **prenošenja molekulskih grupa** sa jednog molekula na drugi.

Potklase transferaza su oformljene prema tome da li prenose:

- | | |
|---|----------------------|
| 2.1 C1 ostatke (metil, oksimetil, formil) | 2.4 glikozil ostatke |
| 2.2 aldo i keto ostatke | 2.6 azotne ostatke |
| 2.3 acil ostatke | 2.7 fosfatni ostatak |

Koenzimi transferaza:

- S-adenozil metionin
- Tetrahidrofolna kiselina
- Piridoksal fosfat
- Nukleotidi

Neke transferaze:

- | | |
|---------------|-------------------------|
| Transketolaza | Acil transferaze I i II |
| Transaldolaza | Transaminaze |
| Kinaze | |

3. HIDROLAZE

Učestvuju u reakcijama **hidrolitičke razgradnje** složenih molekula. Varenje.

Potklase hidrolaza su oformljene prema tome na koje veze deluju:

- 3.1 esteraze (lipaze, alkalna i kisela fosfataza)
- 3.2 glikozidaze (amilaza, celulaza)
- 3.4 peptidaze (tripsin, himotripsin, elestaza)

Koenzimi hidrolaza:

Ne poseduju koenzime, ali često sadrže **metalne jone**.

Neke hidrolaze:

- Lipoprotein lipaza Pankreasne serin proteaze
- Hormon-osetljiva lipaza (tripsin, himotripsin, elestaza)
- Pljuvačna amilaza (α -glukozidaza)
- Celulaza (β -glukozidaza)
- Laktaza (β -galaktozidaza)

4. LIJAZE

Učestvuju u reakcijama **nehidrolitičke razgradnje** molekula. Metabolizam.

Potklase lijaza su oformljene prema tome da li raskidaju:

- 4.1 C – C veze (aldolaza, izocitrat lijaza)
- 4.2 C – O veze (karboanhidraza)
- 4.3 C – N veze (aspartaza)
- 4.4 C – S veze (cistein disulfohidraza: cistein \rightarrow Piruvat + NH_3 + H_2S)

Ne poseduju koenzime.

5. IZOMERAZE

Učestvuju u reakcijama **međusobnog pretvaranja izomera**.

Potklase izomeraza:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 5.1 racemaze / epimeraze | (alanin racemaza / fosforiboza izomeraza) |
| 5.2 cis-trans izomeraze | (maleil izomeraza) |
| 5.3 intramolekulske oksidoreduktaze | (glukoza 6-fosfat izomeraza) |
| 5.4 intramolekulske transferaze | (fosfoglukomutaza) |

6. LIGAZE (SINTETAZE)

Učestvuju u reakcijama **sinteze organskih** molekula, najčešće uz utrošak ATP.

Potklase ligaza su oformljene prema tome da li formiraju:

- | | |
|----------------|----------------------------|
| 6.1 C – O veze | (aminoacil tRNK sintetaza) |
| 6.2 C – S veze | (acil-KoA sintetaza) |
| 6.3 C – N veze | (glutation sintetaza) |
| 6.4 C – C veze | (piruvat karboksilaza) |

Koenzimi ligaza:

KoA-SH

Biotin