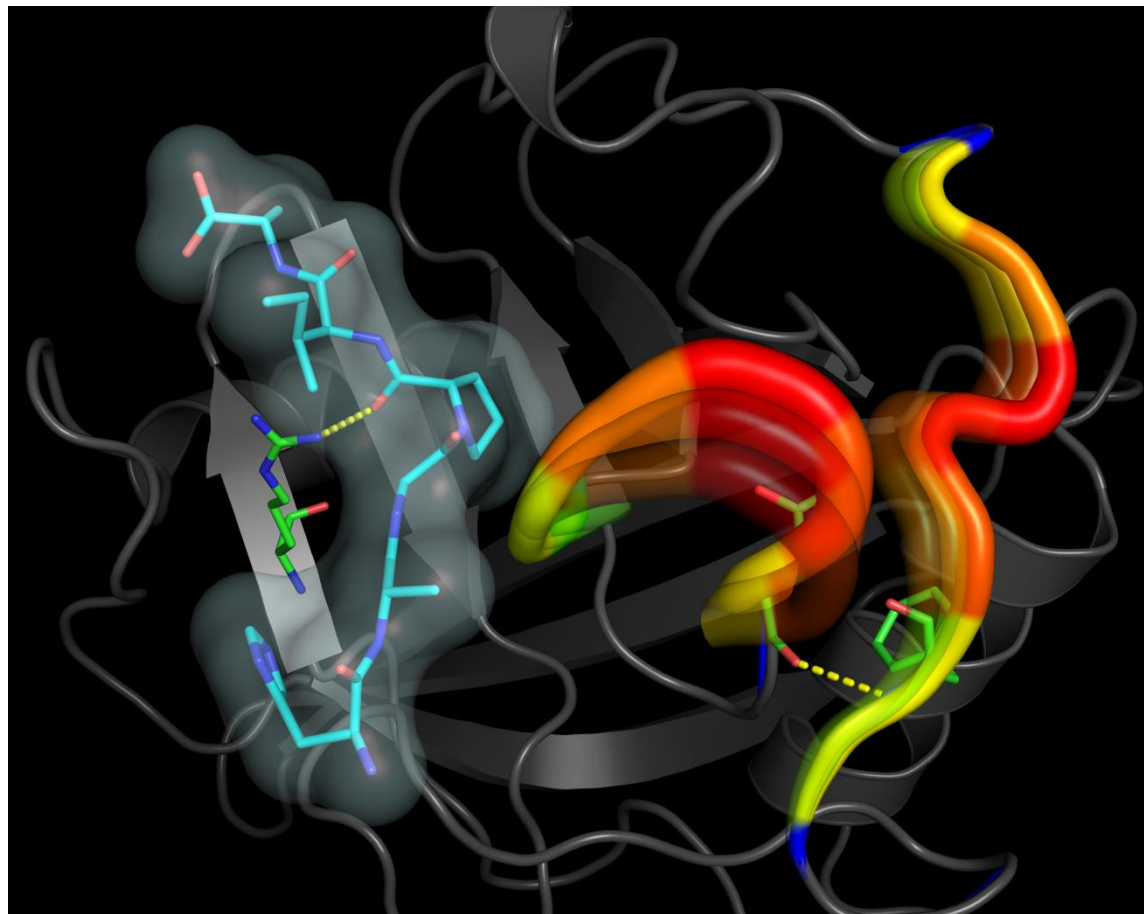


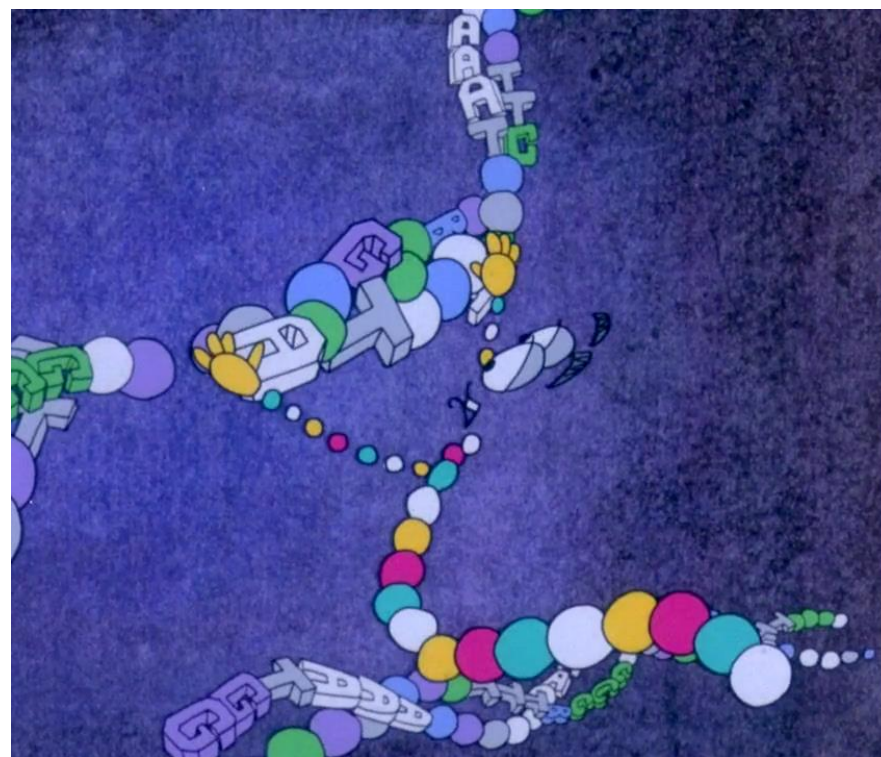
Enzymy a vitamíny



Třídy enzymů

Enzymy dělíme podle jejich funkce na:

1. Oxidoreduktázy
2. Transferázy
3. Hydrolázy
4. Lyázy
5. Izomerázy
6. Ligázy



Enzymy - kofaktory

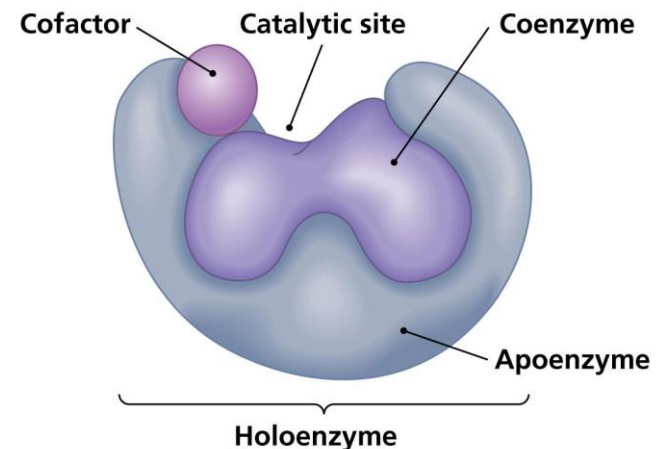
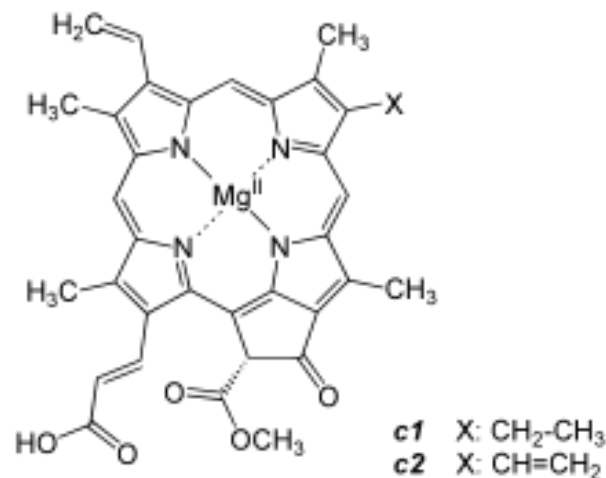
U některých enzymů se katalytické reakce neúčastí jenom zbytky aminokyselin, ale i jiné, pomocné molekuly - těmto molekulám říkáme **kofaktory**. Mezi kofaktory patří například vitamíny rozpustné ve vodě (např. B1, B2, B6, B12, C atd.)

Pokud je takový kofaktor vázán kovalentní vazbou k enzymu - nazýváme jej **prostetickou skupinou**. Pokud je vazba v katalytickém místě méně pevná jako v případě iontů kovů nebo organických molekul jedná se o **koenzym**.

Koenzym

je kofaktor, který je na enzym vázán jen slabě a je schopen přecházet z jedné bílkovinné složky enzymu (tzv. apoenzym) na druhou, se nazývá koenzym. Regenerace koenzymu obvykle probíhá pomocí spřažených reakcí - koenzym, který zredukoval při první reakci, přechází na jiný apoenzym, kde se v jiné chemické reakci opět vrací do původního stavu.

Katalyticky aktivní dvojice kofaktoru a enzymu se nazývá **holoenzym**. Naopak enzym bez kofaktoru je **apoenzym**.



Oxidoreduktázy

Enzymy katalyzující **přenos elektronů** z jedné molekuly na druhou. Dochází k přenosu z **reduktantu** (donorem elektronu) na **oxidant** (příjemce elektronu). Enzymy často obsahují **kofaktory**, které tento přenos umožňují.

Reakce lze popsat jako: $A^- + B \rightarrow A + B^-$

kde A^- je donorem elektronů, B je příjemce

Nomenklatura enzymů:

donor:akceptor oxidoreduktáza (např. L-laktát: NAD⁺ oxidoreduktáza)

nebo lze zkrátit: donor reduktáza, oxidáza.

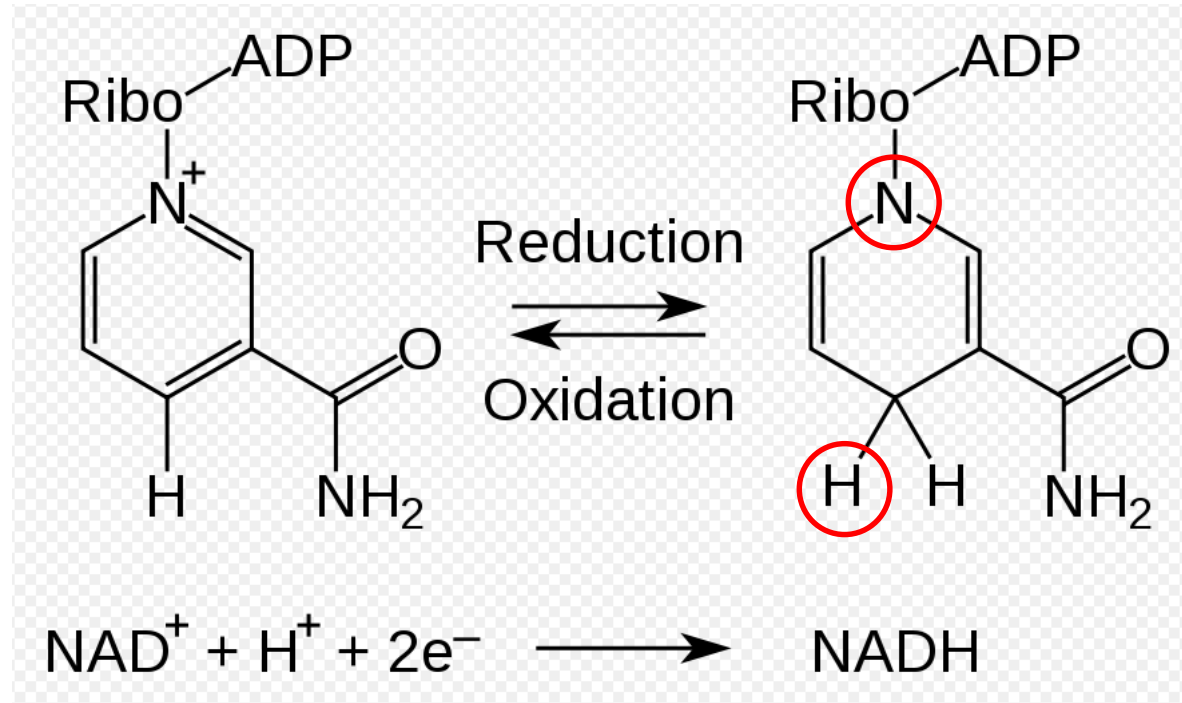
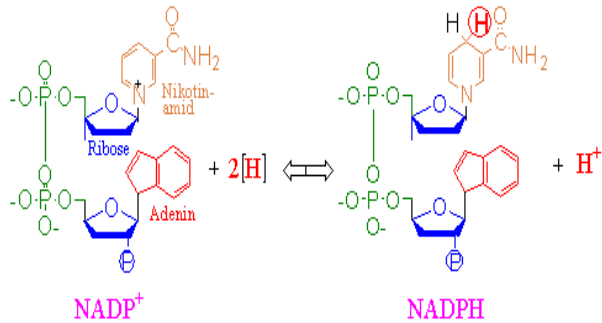
Dehydrogenáza (pokud dochází během reakce k uvolnění protonu)

Peroxidáza – katalyzuje redukci H_2O_2 na H_2O

Hydroxyláza – přidává OH^- skupinu k substrátu

Kofaktory oxidoreduktáz

NADH (NAD⁺) – Nikotinamid Adenin Dinukleotid



NADH se skládá z nikotinamidu, fosfátového můstku, ribózy a adeninu (poslední tři jmenované vytváří adeninový nukleotid, který nalezneme i v RNA).

NAD⁺ je deprotonovaná, oxidovaná forma kofaktoru. Ačkoliv je popisován jako kation, celková molekula je při neutrálním pH okolního roztoku aniontem (díky svým kyselým fosfátům).

NADH je protonovaná, redukováná forma.

V těle může být syntetizován z tryptofanu nebo asparagové kyseliny, nicméně většinou je získáván z potravy z vitamínu **B3, niacinu**.

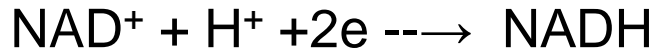
***Niacin** (angl.zkr. Nicotinic ACid vitamín), vitamín B3, též vitamín PP (starší název z angl. Pellagra Preventive factor), kyselina nikotinová, je ve vodě rozpustný vitamín, jehož deriváty hrají klíčovou roli v energetickém metabolismu buňky. Další formou vitamínu B3 je **nikotinamid**, ve kterém je karboxylová skupina nahrazena skupinou karboxamidovou (CONH₂). Jeho nedostatek v těle způsobuje nemoc zvanou pellagra*

*Nedostatek NAD⁺ v těle může být způsoben sníženým příjmem **niacinu** nebo **tryptofanu**. **Pellagra** - dochází k fyzickým projevům – dermatitidy, průjmy, zmatenost, degenerace svalstva a neuronů).*

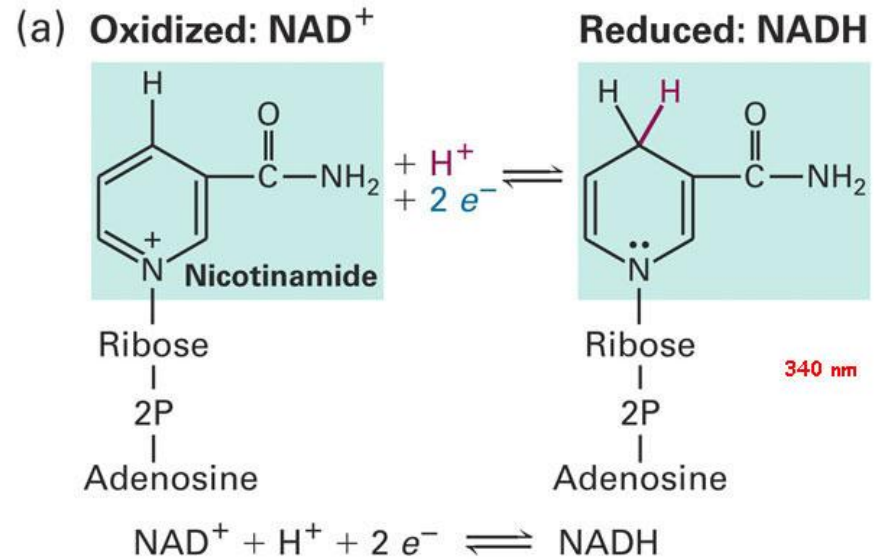
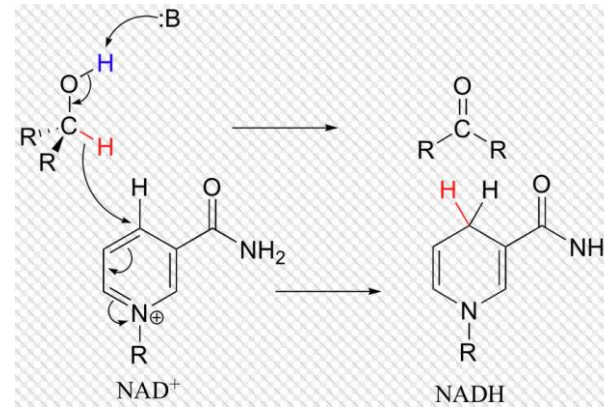
Zdroj: pivovarské kvasnice, játra, tuňák, krutí maso, semena slunečnice, fazole a hrách. Je přítomen v mléce, vejcích, listové zelenině, brokolici i mrkvi.



Enzymovou reakci pro redukci NAD^+ lze popsat takto:



Nicméně v enzymatické reakci s NAD^+ kofaktorem dochází k **uvolnění 2 H ze substrátu** – jednoho ve formě protonu (H^+), druhého ve formě hydridového aniontu (H^-). Uvolněný proton je **vypuštěn do prostředí**, substrát je redukován a H^- je zachycen NAD^+ , kde dochází k redukci na NADH .

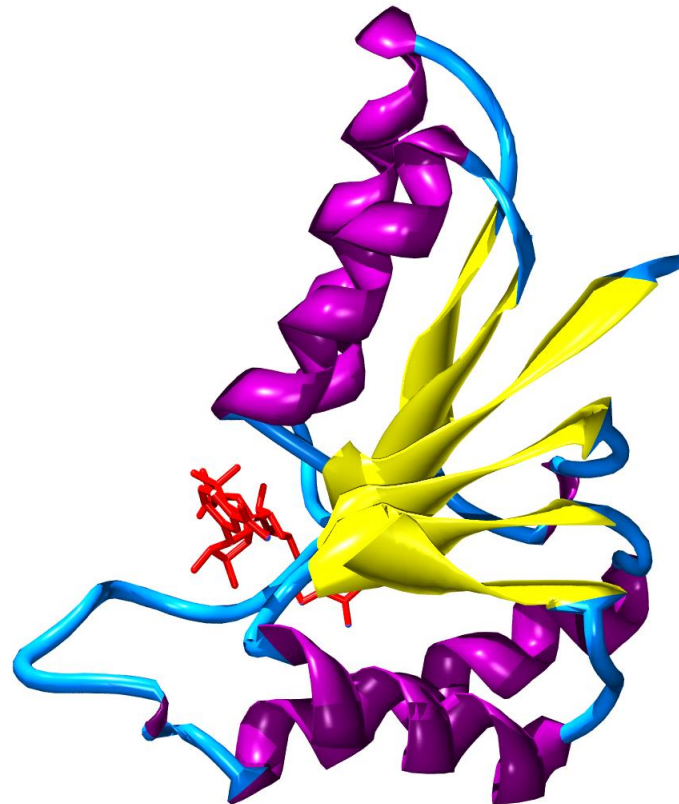


Dva uvolněné elektrony jsou přeneseny na N^+ a na C4 uhlík (4tý uhlík od N v aromatickém kruhu).

NADH je látka se silnými redukčními účinky a snadno se zpětně oxiduje na NAD^+ (dochází k regeneraci aktivity kofaktoru).

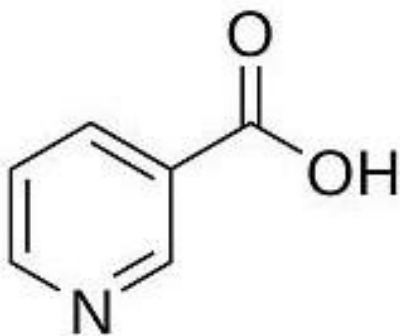
NAD⁺ je v proteinu často vázán na strukturu zvanou **Rossmannův motiv**. Ten se skládá z **3 a více beta-listů propojené a-helixy**. Na jeden motiv se váže pouze jeden nukleotid, proto je na vazbu NAD⁺ potřeba dvou motivů.

NAD⁺ je v aktivním centru enzymu směřován tak, aby mohl reagovat specificky se substrátem, který je umístěn pod nebo nad C4 uhlíkem.

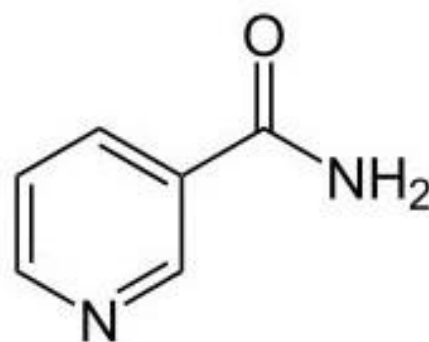


V buňce je udržován vysoký poměr NAD^+ vůči jeho redukované formě. Tento poměr určuje **redoxní stav buňky** a reflektuje její metabolickou aktivitu. U zdravé buňky je tento poměr okolo 700 (NAD^+ a NADH v cytosolu). Pokud je zohledněn i vázaný, je poměr mnohem nižší 3-10.

Část NADH je pak fosforylován na NADPH , další kofaktor, který má velmi podobnou strukturu, ale odlišnou funkci.



Niacin

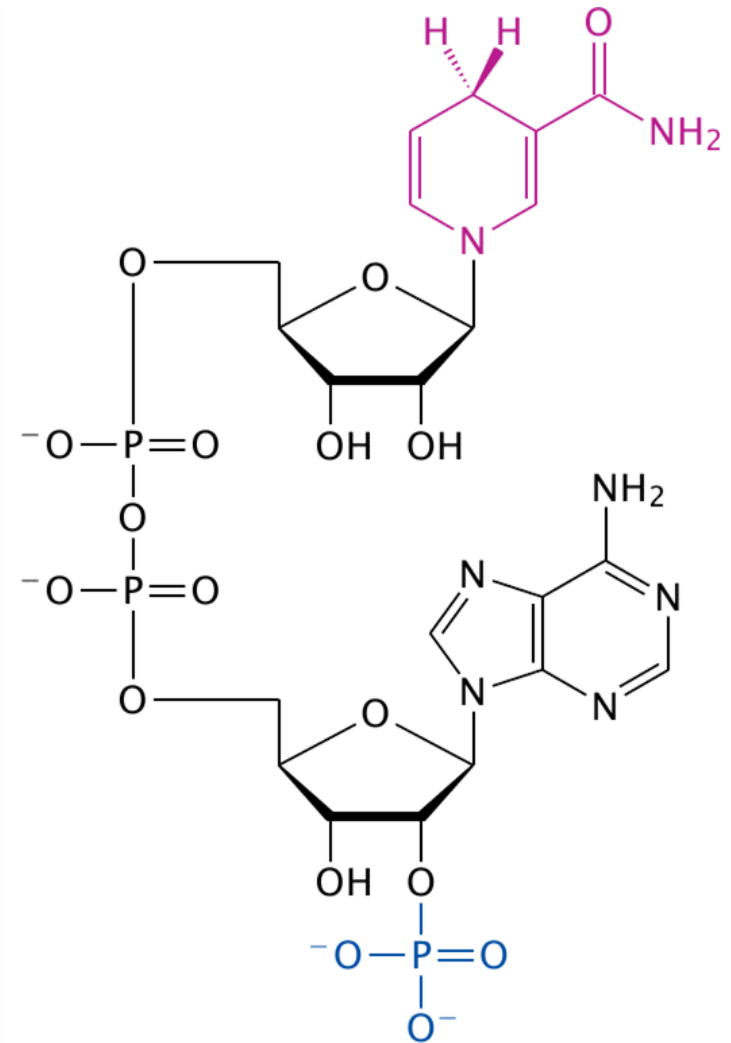


Nicotinamide

NADPH

je podobný NAD^+ a některé enzymy dokáží využívat oba kofaktory. Nicméně, fosfátová skupina brání vazbě na NAD^+ specifické enzymy. Kofaktor má totiž odlišnou funkci a využívá se často u anabolických reakcí (tedy části metabolismu, ve které dochází k výstavbě složitějších látek a spotřebě energie). Je důležitý např. **Pro syntézu lipidů nebo nukleových kyselin.**

Podobně jako u NADH , NADPH se může oxidovat na NADP^+ . Poměr $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ je ale jiný, okolo 0,005. Je součástí mechanismu odstraňování kyslíkových radikálů z buňky). Například u buněk imunitního systému se podílí na produkci radikálů (obrana proti patogenům).



ROS v zánětu (ROS, Reactive Oxygen Species)

Toxicita kyslíku:

reaktivní formy – tvoří se i při normálním zásobování kyslíkem; pro některé děje v organismu nezbytné.

Reaktivní formy jsou volné radikály vytvořené z molekuly kyslíku, které obsahují nepárový elektron a sloučeniny kyslíku, které nemají charakter radikálů, ale ty z nich mohou vznikat.

Volné radikály (volné kyslíkové radikály, VKR):

Superoxid – $O_2^{\bullet-}$

Hydroxylový radikál – HO^{\bullet}

Peroxyl – ROO^{\bullet}

Alkoxyl – RO^{\bullet}

Hydroperoxyl – HO_2^{\bullet}

Rozhodující producent ROS v aktivovaných fagocytech – **membránový enzymový systém NADPH-oxidázy**

aktivace fagocytů a stimulace NADPH-oxidázy způsobí vzestup spotřeby kyslíku fagocytem – respirační vzplanutí (respiratory burst)

jejím působením se tedy kyslík redukuje na superoxid (donor e^-)

regeneruje se v pentózafosfátovém cyklu – proto respirační vzplanutí zahrnuje i vzestup oxidace glukózy

následně ze superoxidu vzniká **peroxid vodíku, hydroxylový radikál**

Působením myeloperoxidázy se tvoří chloridivý anion (ten dáva s H_2O_2 chlornanové ionty – reakci s aminy pak **chloraminy** – oba typy mají mikrobicidní účinek)

RNS v zánětu (RNS, Reactive Nitrogen Species) Oxid dusnatý

K syntéze potřebuje:

4 kofaktory (Hem, FAD, FMN, H4-biopterin);

2 kosubstráty (O_2 , NADPH);

NO synthasy (NOS – nitric oxide synthases) –

katalyzují syntézu NO;

NOS I (ncNOS – mozková, konstitutivní);

NOS II (iNOS) - Je to enzym makrofágů,

neutrofilů, hepatocytů, chondrocytů, buněk cévní svaloviny, buněk Langerhansových ostrůvků; exprese genu pro NOS II je stimulována cytokiny, mikroby;

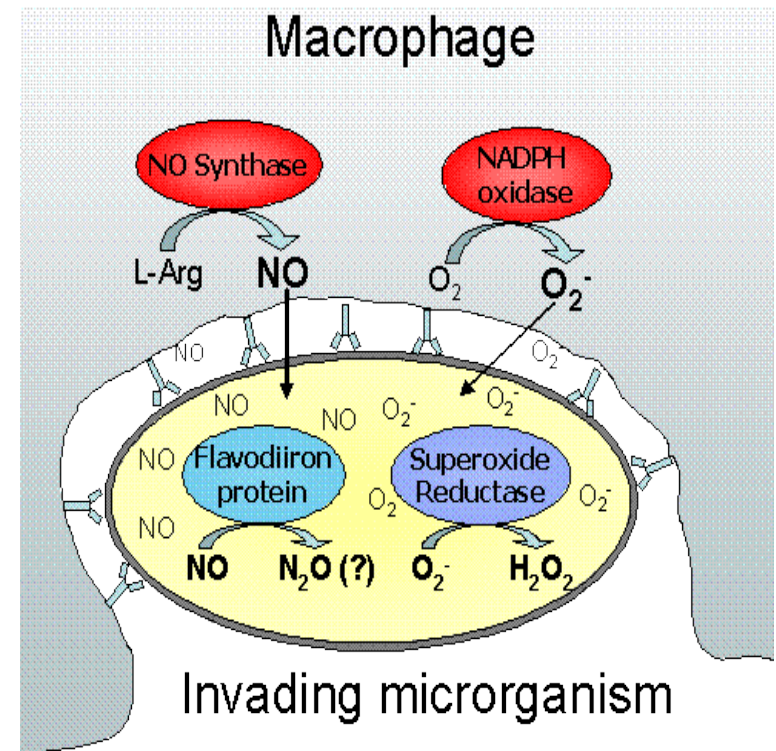
NOS III (ecNOS – endotelová, konstitutivní); tvoří tzv. EDRF – má vazodilatační účinek, jde o oxid dusnatý.

Nejvíce se objevuje $NO\cdot$ – vzniká působením NO-synthasy – ta je při zánětu aktivovaná endotoxinem v makrofázích prostřednictvím aktivace transkripčního faktoru NF- κ B

$NO\cdot$ – stimuluje guanylátcyklasu v hl.svalových buňkách a stimuluje vazodilataci (typické prokrvení tkáně v místě zánětu)

$NO\cdot$ – reakcí se superoxidem vytváří **peroxynitrit** – k zabíjení intracelulárních patogenů

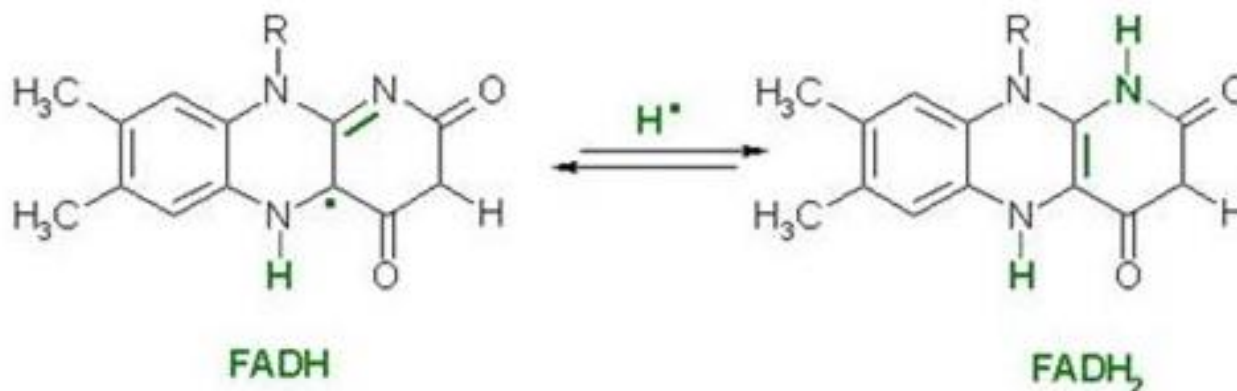
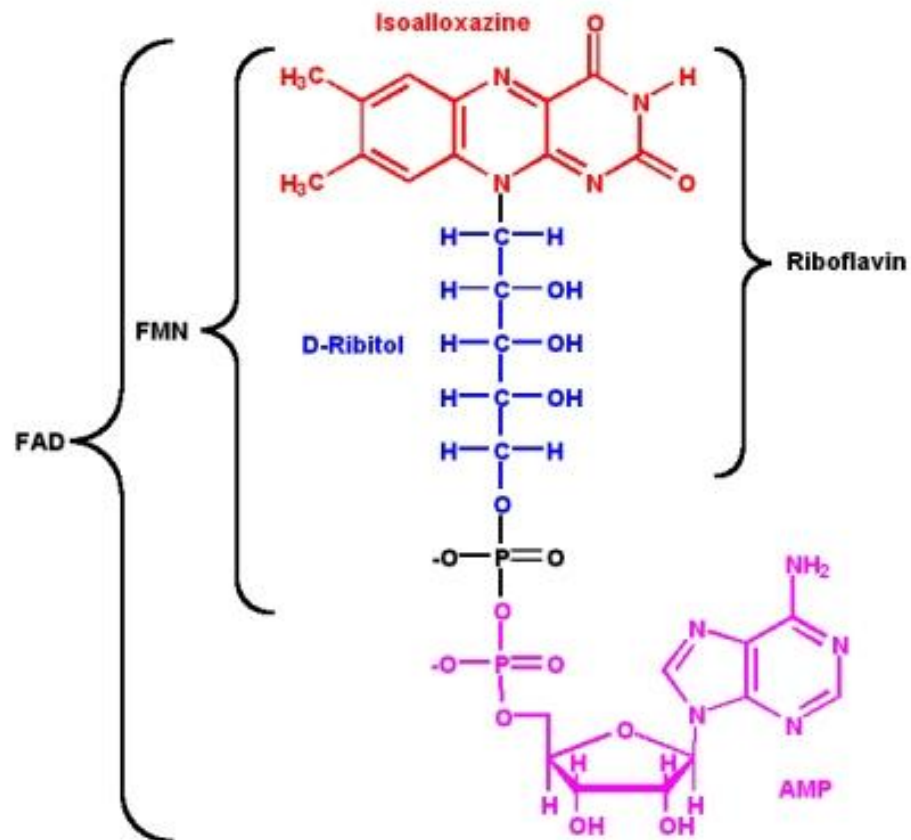
$NO\cdot$ – s thioley z tkáňových AMK vytváří **S-nitrosothioley** – antimikrobní účinky



Flavin adenin dinukleotid (FAD)

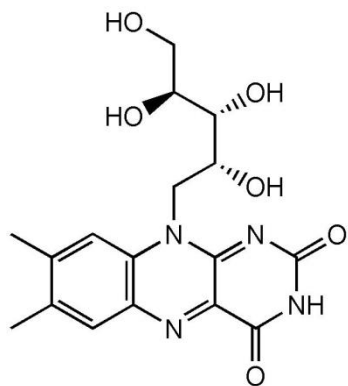
kofaktor, nachází se také jako prostetická skupina pevně vázaná na proteinu. Některé proteiny využívají FMN (flavin mononukleotid).

Molekula se skládá z adeninového nukleotidu a flavin mononukleotidu vzájemně spojeného fosfátem. Flavin je schopen existence ve třech redoxních stavech (FAD, FADH, FADH₂). K jejím změnám dochází po přijetí elektronu a protonu.

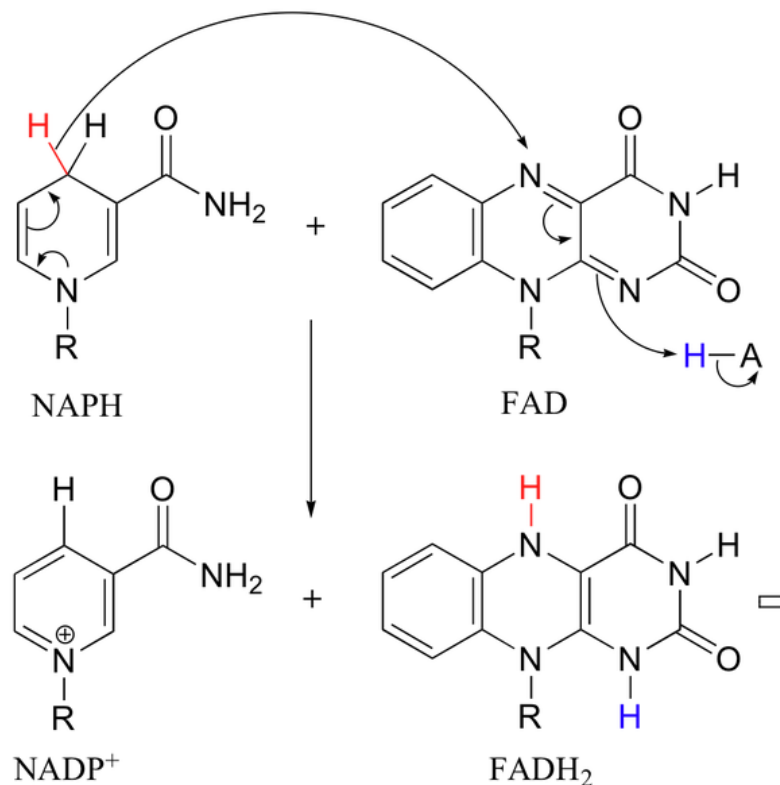


Proteiny obsahující FAD nebo FMN se nazývají flavoproteiny. Ty jsou součástí např. energetického metabolismu a proto se jich nejvíce nachází v mitochondriích.

FAD je syntetizován z **Riboflavinu (vitaminu B2)**, který je produkován bakteriemi, houbami a rostlinami. Následně po jeho resorpci pomocí transportních proteinů ve střevě dochází k přidání fosfátu a adeninového nukleotidu.



FAD má vysoký redukční potenciál a je proto velmi silný oxidant (silnější než NAD^+ , proto dokáže z NADH odebrat protony). Je to kofaktor obtížných redoxních reakcí, např. Odběru protonů a elektronů s $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ vazby a k následné tvorbě dvojně vazby $-\text{CH}=\text{CH}-$.



Riboflavin v potravě

Rostliny a mikroorganismy dokážou syntetizovat riboflavin; živočichové, tedy i člověk, ho ale musí přijímat v potravě. Vitamin B2 je rozpustný ve vodě, v těle se neukládá, je jej proto nutno stále doplňovat.

Dobrym zdrojem vitamínu B2 jsou kvasnice, játra a ledviny. Dále je obsažen i v mléce, ve vejcích, ve vepřovém a hovězím masu, v rybách, v tvarohu, v kakau a v ořeších.

Projevy nedostatku

Nedostatek riboflavinu ale nevede ke větším potížím. Projevuje se zánětem ústních koutků (cheilitis angularis), zánětem rtů nebo jazyka, záněty spojivek, mazotokem a světloplachostí. V okolí úst je nápadná anemická bělavá zóna. V dutině ústní se konkrétně projevuje zejména ztenčením sliznice, vzhledově se nedostatek riboflavinu projeví změnou barvy sliznice v sytější červenou. Jazyk je zpočátku celý zčervenalý a suchý jako pomerančová kůra. Houbovitě papily jazyka prominují (hypertrofie), ale později jich ubývá. Stejně jako u nedostatku thiaminu je při dlouhotrvající karenci vyšší tendence k atrofii.

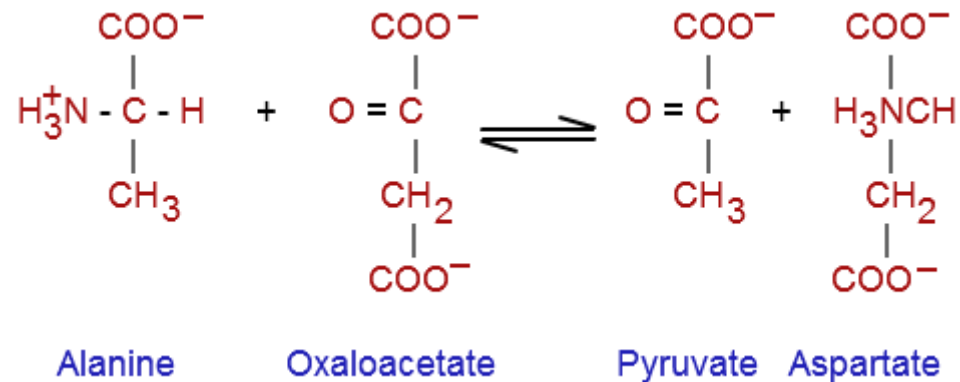


Transferázy

Druhá skupina zahrnuje enzymy, které přenáší část molekuly (např. methylovou skupinu, fosfát) z jednoho substrátu (donor) na druhý substrát, akceptor. Reakci lze popsat jako:



kde X je donor a Y akceptor



Názvosloví je podobné předchozí skupině enzymů, akorát se přidává název skupiny která se mezi substráty přenáší

donor : akceptor skupina, např. SAM:DNA methyltransferáza

pro zjednodušení lze také použít název s vypuštěním donoru, DNA methyltransferáza

Zajímavým překladem transferáz je důvod rozdílu krevních skupin. Enzym, který tento rozdíl způsobuje se nazývá glykosyltransferáza – ta přenáší cukerný zbytek (glykosyl) na proteinovou strukturu H-antigen, který červená krvinka vystavuje na svém povrchu a je rozpoznáván imunitním systémem. Enzymatická reakce umožňuje další syntézu glykoproteinu a vzniku A/B antigenu.

Rozdíl mezi A a B skupinou je v produkci rozdílných enzymů:

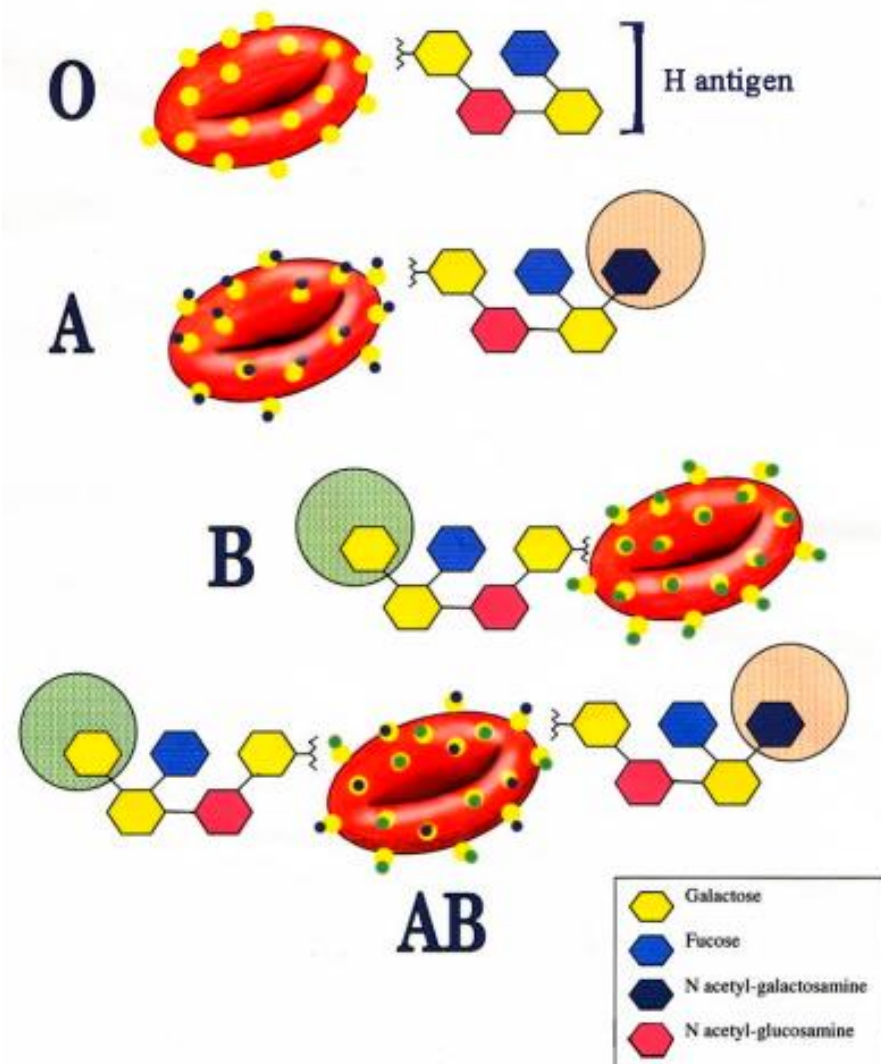
pro A je to

1-3-N-acetylgalaktosa
amintransferaza, přenášející cukr
acetylgalaktosaamin

Pro B je to

1-3-galaktosyltransferáza, přenášející
pouze **galaktozu**

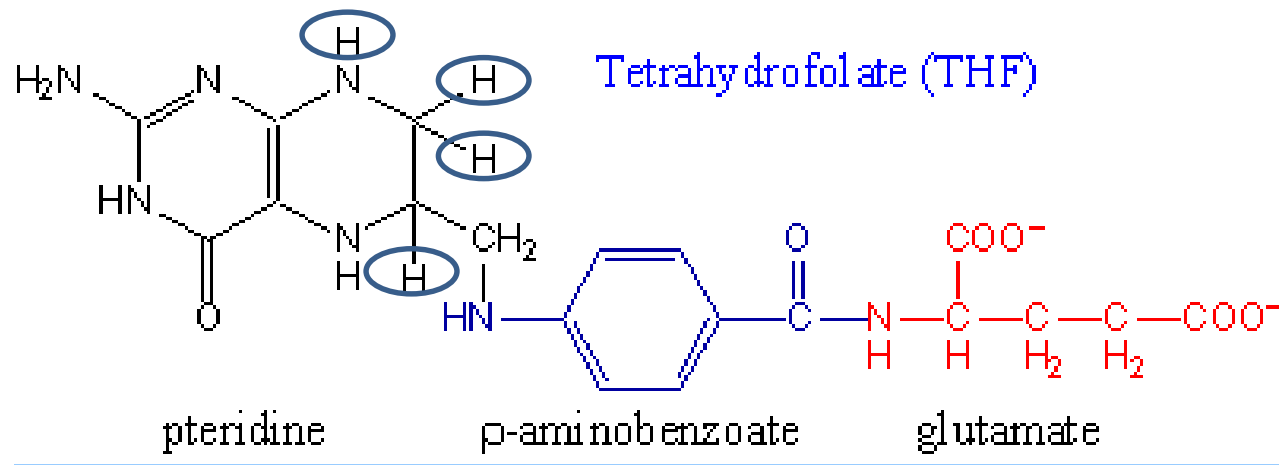
Oba enzymy jsou si strukturně velmi podobné (liší se pouze 4 AMK).



Kyselina listová

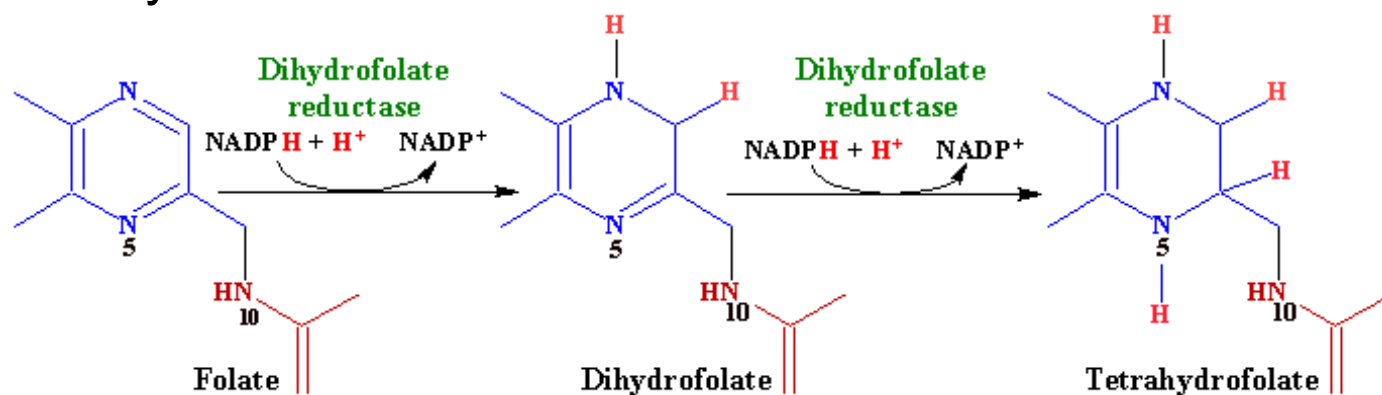
Vitamin B9, molekula důležitá pro syntézu a opravu DNA, metylaci DNA, syntéze methyoninu. Její deficiencie vede k vývojovým defektům u plodu, anémii, poškození nervů atd.

Je jedním z kofaktorů, které Transferázy využívají. Specializuje se na přenos jednouhlíkatých zbytků (**methylovou CH₃-**, **formylovou CHO-** skupinu).



Molekula se skládá z pteridinu, p-aminobenzoátu a polyglutamátu. Množství glutamátových zbytků se liší – např. V krvi při transportu vitamínu má jeden, v játrech jich má zase více – liší se to jeho funkcí.

Metabolicky aktivní není kyselina listová, ale její redukovaná forma – tetrahydrofolát.



Donorem jednouhlíkatých zbytků bývají často AMK **serin, glycin, histidin, tryptofanu**

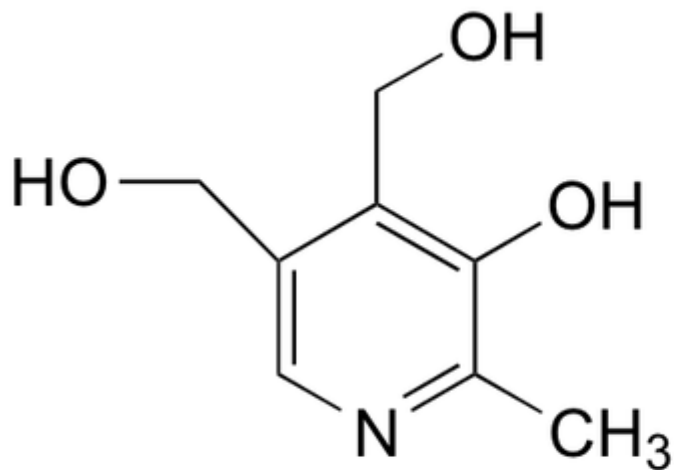
Akceptorem zase purinové báze (Uracyl, Cytidin), S-adenosylmethionin (další molekula přenášející CH₃- skupinu).

- *Kyselina listová je stejně jako ostatní vitamíny B-řady ve vodě rozpustný vitamín nezbytný pro syntézu nukleových kyselin, při krvetvorbě a nepostradatelná je i pro normální růst a vývoj plodu. Vitamín B9 je také v organismu využíván k hojení ran,** tvorbě červených krvinek** a především ve všech procesech, kdy dochází k buněčnému dělení.*
- *Je prokázáno, že preventivní podávání vitamínu B9 během početí a následujících tří měsíců těhotenství snižuje výskyt vrozených nervových vad, snižuje pravděpodobnost vážných poruch jako jsou rozštěp patra a páteře.*
- *Při akutním nedostatku kyseliny listové se projeví tzv. megablastická anémie, jejímž příznaky jsou průjem, bolestivý rudý jazyk nebo především u dětí nedostatečný růst. Onemocnění je způsobeno zvětšenými červenými krvinkami, které jsou navíc zdeformované a jejich schopnost přenášet kyslík je značně omezená.*
- *Největším nedostatkem vitamínu B9 trpí klasicky alkoholici a osoby dlouhodobě užívající antiepileptika a farmaka na léčbu rakoviny, nebo poruch vstřebávání.*
- *Nedostatek kyseliny listové nemá fatální následky, ale relativně zvyšuje možnost cévních onemocnění.*

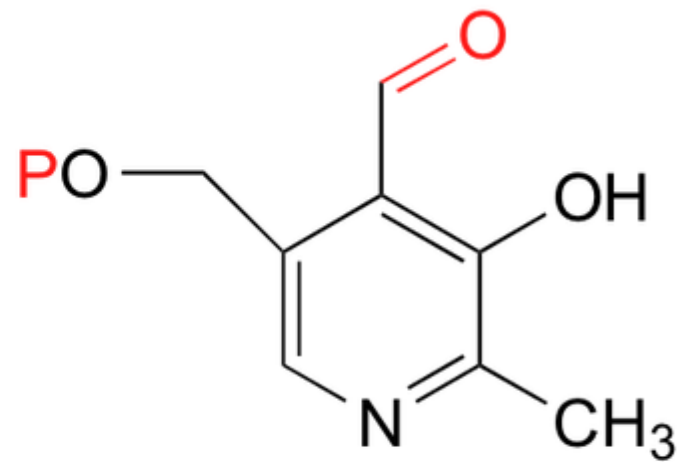
Pyridoxal – Vitamín B6

koenzymem je jeho fosforylovaná forma – pyridoxalfosfát (PLP).

Koenzym s **obrovským rozsahem funkcí** (např. Transaminace, dekarboxylace, deaminace AMK).



pyridoxine (vitamin B₆)



pyridoxal phosphate (PLP)

Pyridoxalfosfát

Bez ohledu na počáteční vstřebanou formu vitamínu, účinnou formou vitamínu B6 je pyridoxalfosfát. Jedná se o prostetickou skupinu, která se pevně váže na bílkovinné části celé řady enzymů a umožňuje jejich katalytickou aktivitu. Pro katalytické mechanismy je obvykle důležitá aldehydová skupina na C4, důležitá je také hydroxyskupina na C3

Je nezbytný pro funkci řady enzymů, které metabolisují aminokyseliny (transaminázy, dekarboxylázy, threoninaldoláza aj.). V procesu štěpení glykogenu (glykogenolýze) je koenzymem glykogen fosforylázy, enzymu, který štěpí glykosidové vazby.

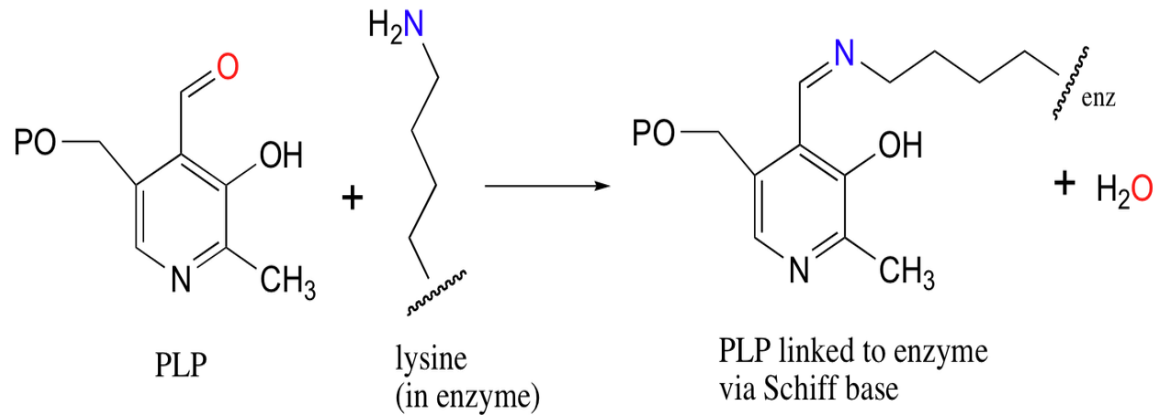
Projevy nedostatku

Nedostatek vitamínu B6 je vzácný, obvykle provází nedostatek celého B-komplexu. Projevuje se zvýšenou nervosvalovou dráždivostí (cukání víček, u dětí až křeče), zapomnětlivostí, záněty sliznice dutiny ústní.

Nedostatek může být způsoben i některými léky, například isoniazidem, který se používá k léčbě tuberkulózy. Ten s pyridoxalem samovolně tvoří pyridoxalhydrason, který je rychle vylučován z těla. Některé další léčivé látky, jako je penicilamin nebo hydralazin, také snižují množství vitamínu v organismu

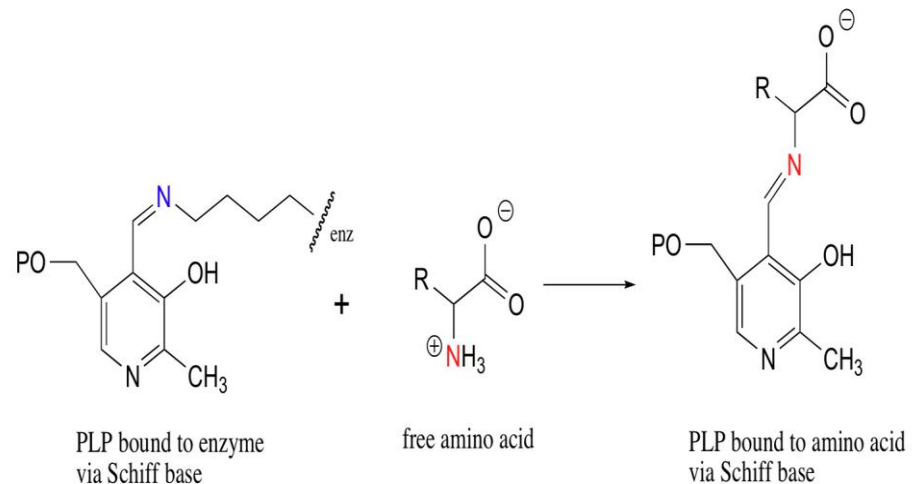
Dobrym zdrojem pyridoxinu jsou kvasnice, drůbež, vejce, játra, zelenina, banány, oříšky a celozrnné obiloviny. Obsah pyridoxinu v potravinách klesá jejich varem

Mechanismů reakce substrátů s PLP je hodně, přesto mají něco společného: Kofaktor je k proteinu vázán kovalentní vazbou na lysin. Tím dochází k tvorbě aldiminu (která neexistuje volně v roztoku).



Jakmile k této vazbě přistoupí substrát s aminoskupinou (NH₂-), je aldiminová vazba s lysinem zaměněna za vazbu se substrátem.

Následně dochází k přesunům elektronů v molekule substrátu v závislosti na okolním AMK.

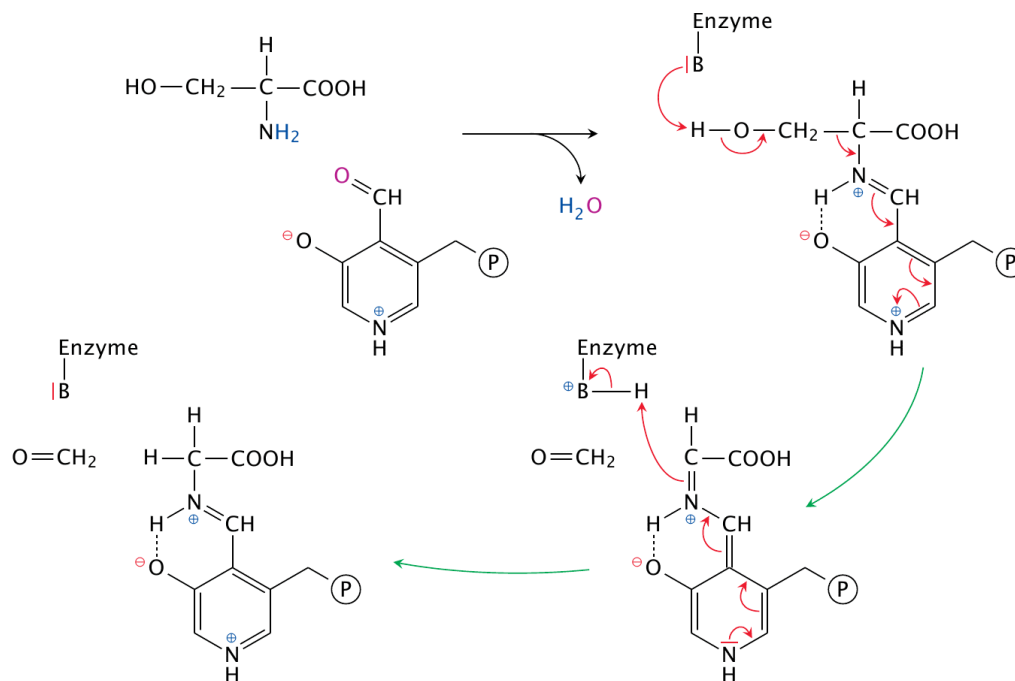


Další př. Může být enzym **serin:hydroxymethyltransferáza**, enzymu transformujícího serin na glycin.

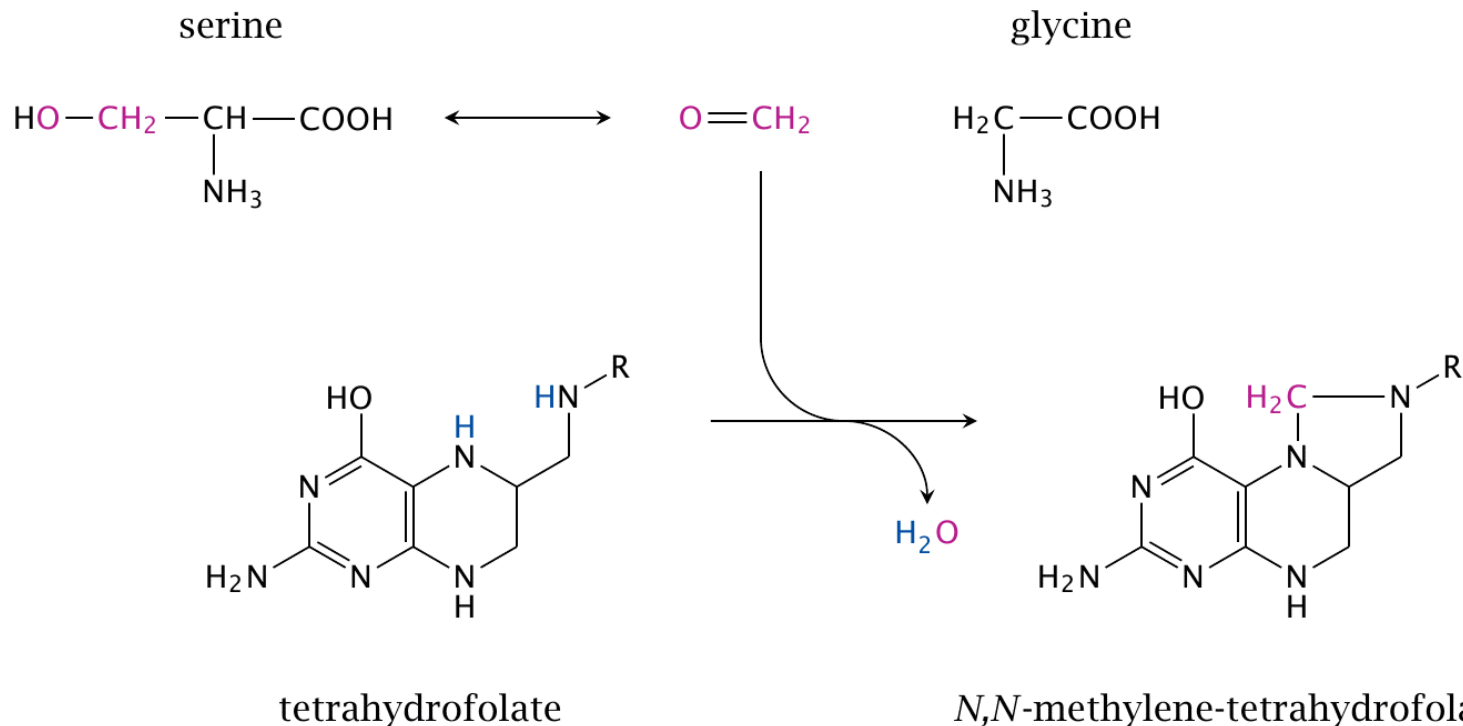
V prvním kroku enzym uvolní ze serinu HC=O skupinu, přitom využije kofaktor pyridoxalfosfát.

α -aminoskupina serinu reaguje s C=O skupinou za vzniku **Schiffovy báze** (bazické sloučeniny aldehydů nebo ketonů s primárními aminy). Následkem toho dojde mezi atomy k přeskupení elektronů.

V katalytickém místě je důležité, aby byla přítomná bazická AMK. Báze jsou akceptory protonů. Bazická AMK přijímá proton a sousední O⁻ využívá elektronů k vazbě s C za tvorby stabilní molekuly formaldehydu CH₂=O.



Následně se do systému dostává molekula vody a dochází k uvolnění dalšího produktu, glycinu.



Problémem reakce je, že je zvratná, proto je třeba formaldehyd odčerpat.

K tomu slouží další kofaktor THF, který reaguje s formaldehydem za vzniku *N,N* – methylen THF. Methylová skupina je pak přenesena na Uracyl a vzniká Thymin. THF je pak regenerován redukcí pomocí NADPH a volného protonu.

Nebo dochází k transferu CH_3 skupiny na homocystein (AMK, která neslouží ke tvorbě proteinu) a vzniká methionin.

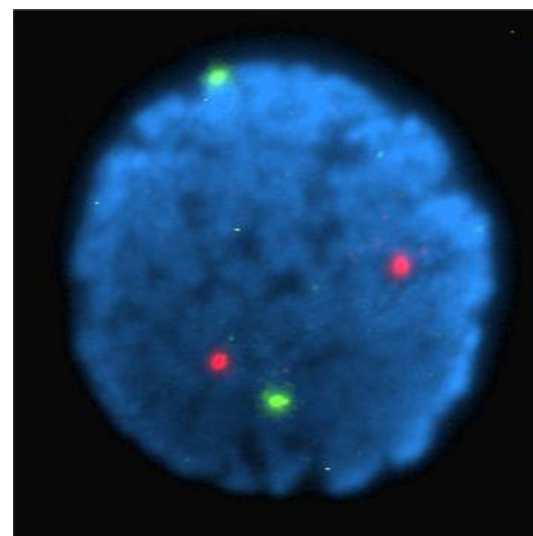
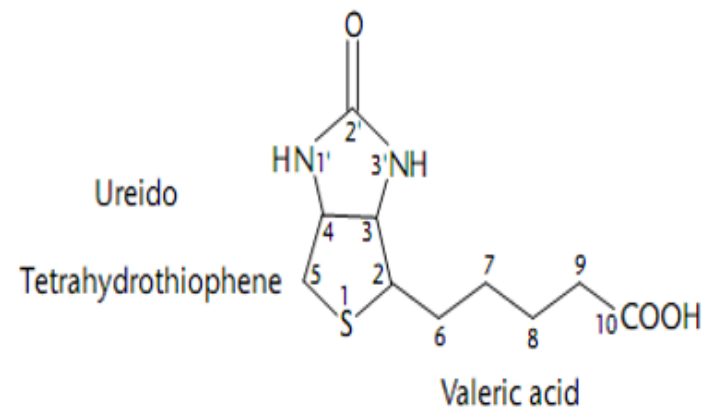
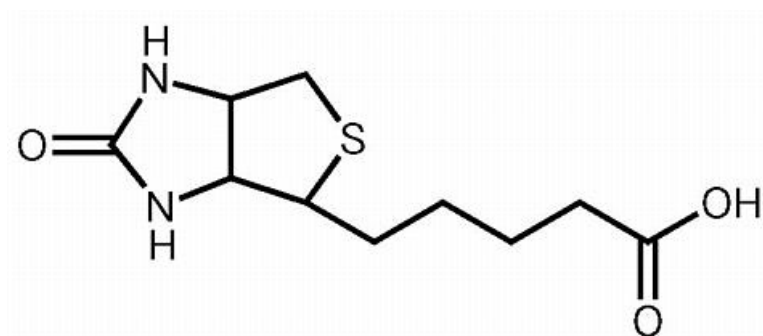
Deficience kyseliny listové vede k akumulaci CH_3 -THF a blokaci syntézy DNA.

Biotin – vitamín B7, nebo vitamín H

Struktura se skládá z tetrahydroimidazolového kruhu, tetrahydrothiophenového kruhu a valerové kyseliny.

Je koenzym karboxyláz a přenáší CO_2 mezi substráty. Je důležitý pro syntézu AMK a mastných kyselin. Je produkován bakteriemi ve střevě.

Velmi využívaná vlastnost biotinu je obrovská afinita k tetramernímu proteinu z vaječného bílku, avidinu (tvořící jednu z nejsilnějších interakcí mezi ligandem a proteinem).



- Biotin interaguje s HCO_3^- (donor CO_2 dostupný v buňce) v přítomnosti další důležité molekuly ATP (adenosin trifosfát – ta slouží jako přenašeč energie a zároveň přenašeč fosfátové nebo AMP skupiny).
- V prvním kroku dochází k fosforylaci HCO_3^- pomocí ATP. V aktivním místě se opět nachází bazická AMK, která odebere proton s destabilizuje strukturu molekuly, která se rozpadá na CO_2 a fosfát.
- Biotin následně CO_2 zachytí dokud nedorazí další substrát do aktivního místa.

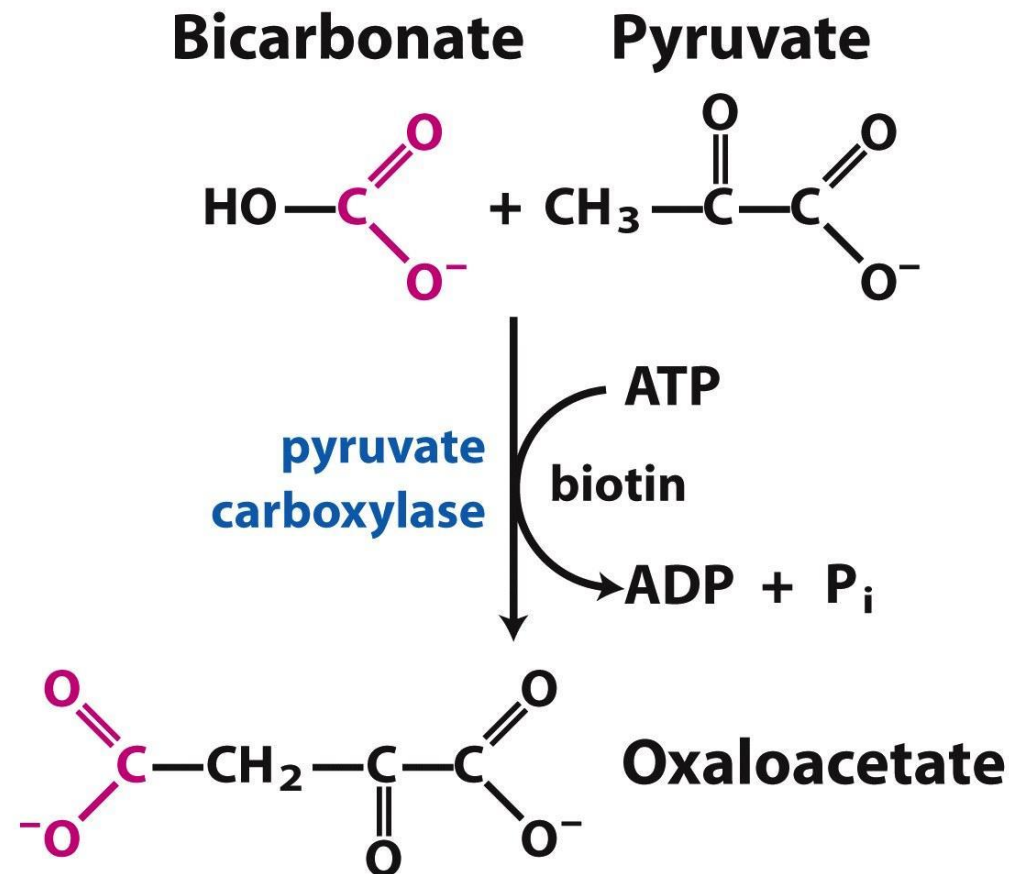


Figure 14-17a
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Biotin (B7) zdroj:

V nízkých koncentracích v mnohých potravinách. Bohaté zdroje jsou droždí, játra, žloutek, ořechy, čočka.

*Nedostatek vitamínu B7 se často projeví při **poruše trávení, oslabení střevní mikroflóry** nebo při užívání antibiotik či sulfonamidů. Obecně však můžeme říci, že k nedostatku biotinu vlivem potravy nedochází. Výjimku však tvoří lidé konzumující ve větší míře vaječný bílek či syrová vejce celkově. Vaječný bílek totiž obsahuje látku **avidin**, která na sebe váže biotin a ten se tak stává neúčinný. Právě ty totiž obsahují látky bránící vstřebávání biotinu.*

*Fyziologicky se nedostatek biotinu projeví hlavně **letargií, únavou až ospalostí, drobnými halucinacemi, nauseou, mravenčením končetin** a vlivem vícero obtíží i **zhoršením chuti k jídlu a depresí**. To vše může být doprovázeno **vypadáváním vlasů a tvorbou lupů**. V našich zeměpisných šířkách je však takovýto nedostatek ojedinělý a při dodržování klasického jídelníčku nehrozí.*

*Charakteristickým projevem nižšího množství vitamínu H je **vyrážka v obličeji spojená s nezvyklým rozložením tuku v obličejové části**, kterou někteří experti nazvali „**tvář biotinové deficience**“. Dále může mít významnější nedostatek vitamínu H za následek** **zhoršené fungování imunitního systému**** a v důsledku toho vyšší pravděpodobnost k **infekčnímu bakteriálnímu onemocnění**.*



myhealthyeeling.com

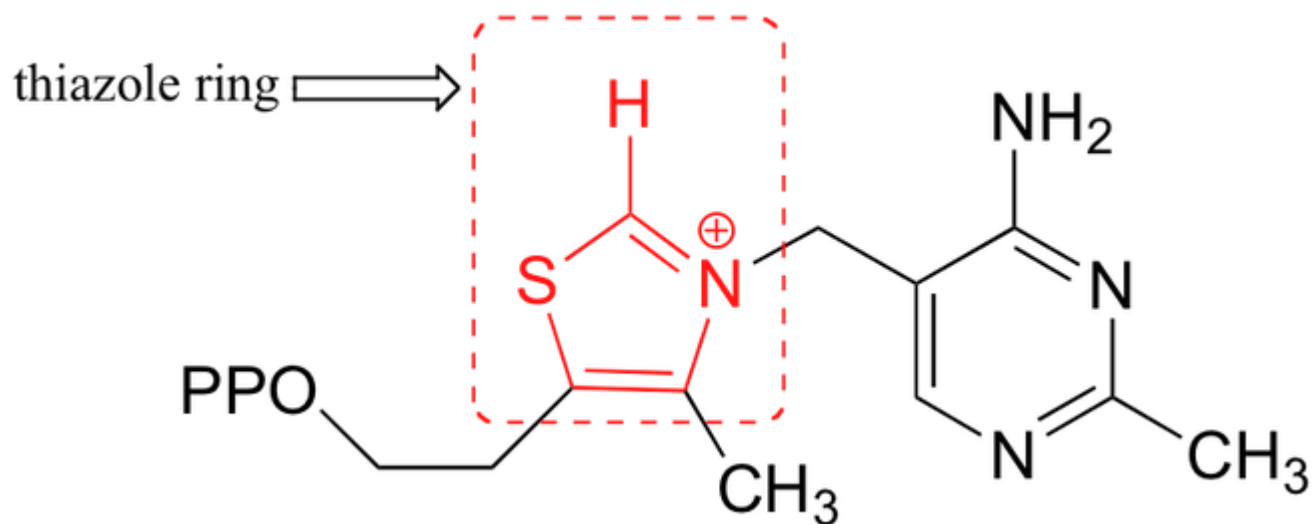
U těhotných žen v prvním trimestru gravidity může kritický nedostatek biotinu způsobit vznik vývojových vad embrya, plodu.

Thyamin – vitamín B1

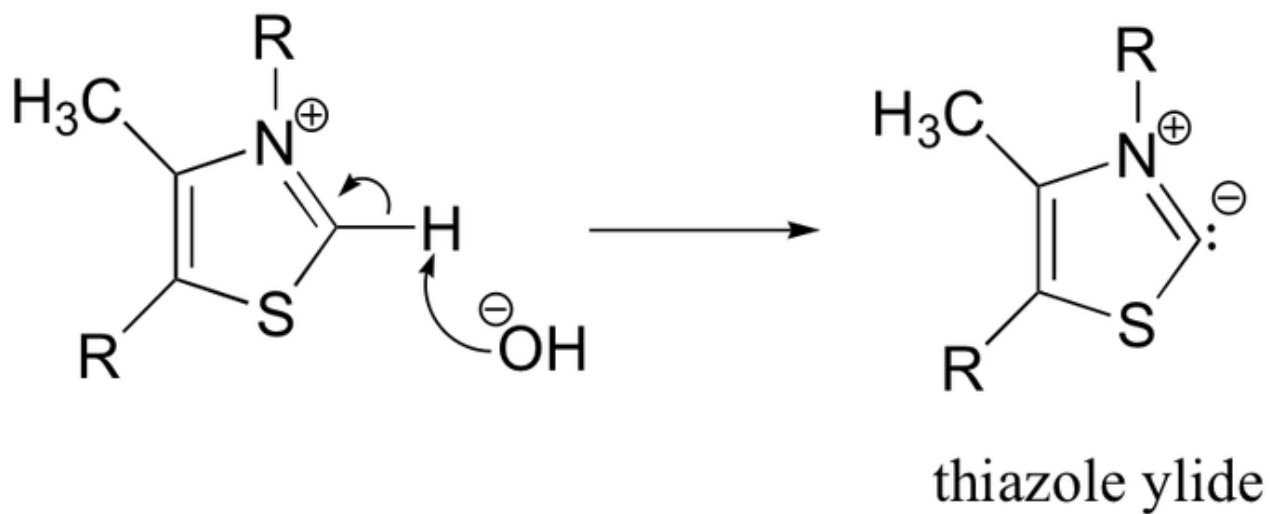
Aktivní je fosforylovaná forma – **Thyaminpyrofosfát**. Je součástí enzymů které např. Degradují cukry a AMK. Je produkován bakteriemi, houbami a rostlinami.

Skládá se z aminopyrimidinu a thiazolového kruhu.

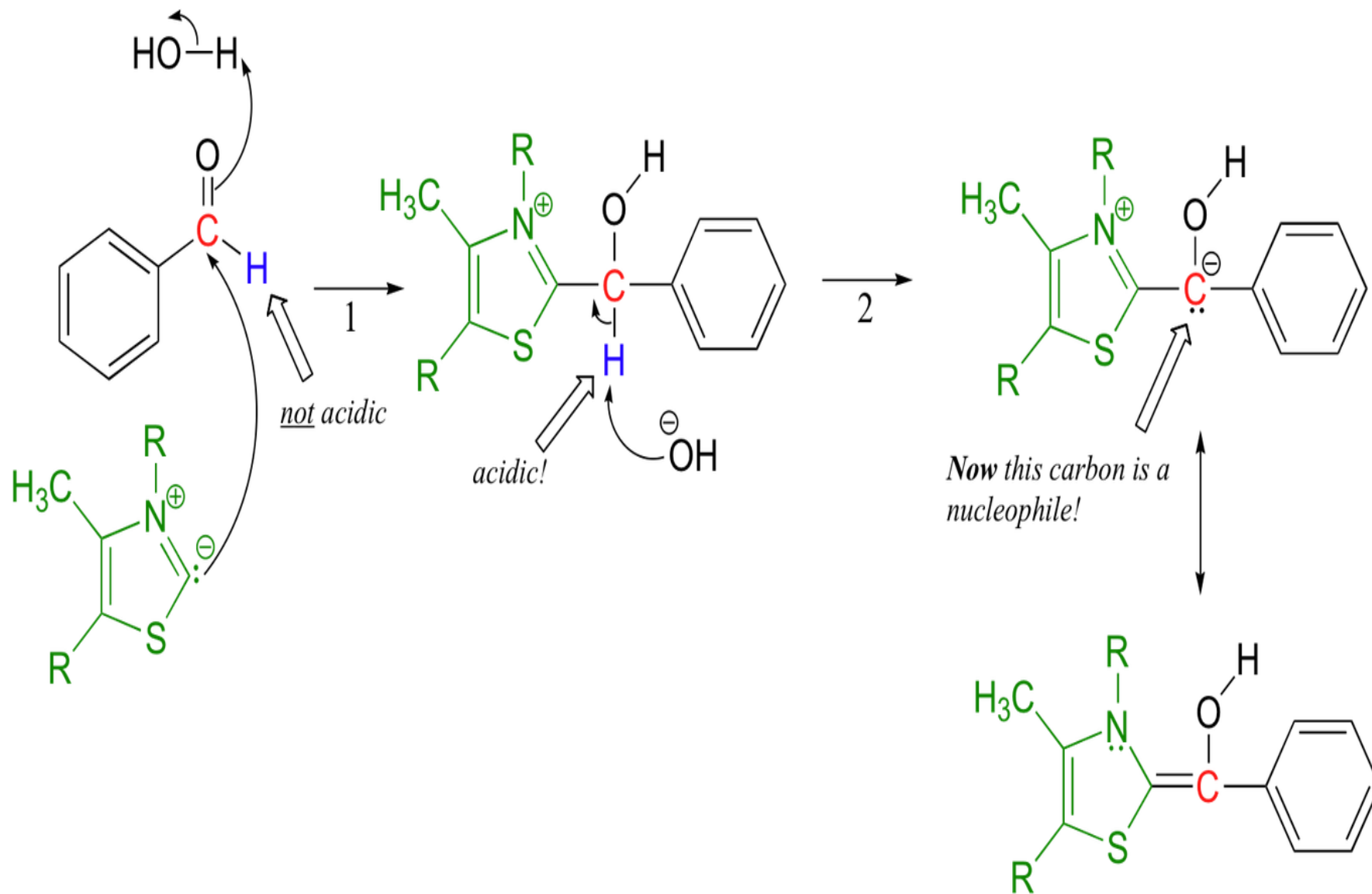
Jeho katalytická funkce je založena na stabilizaci karbaniových meziproductů.



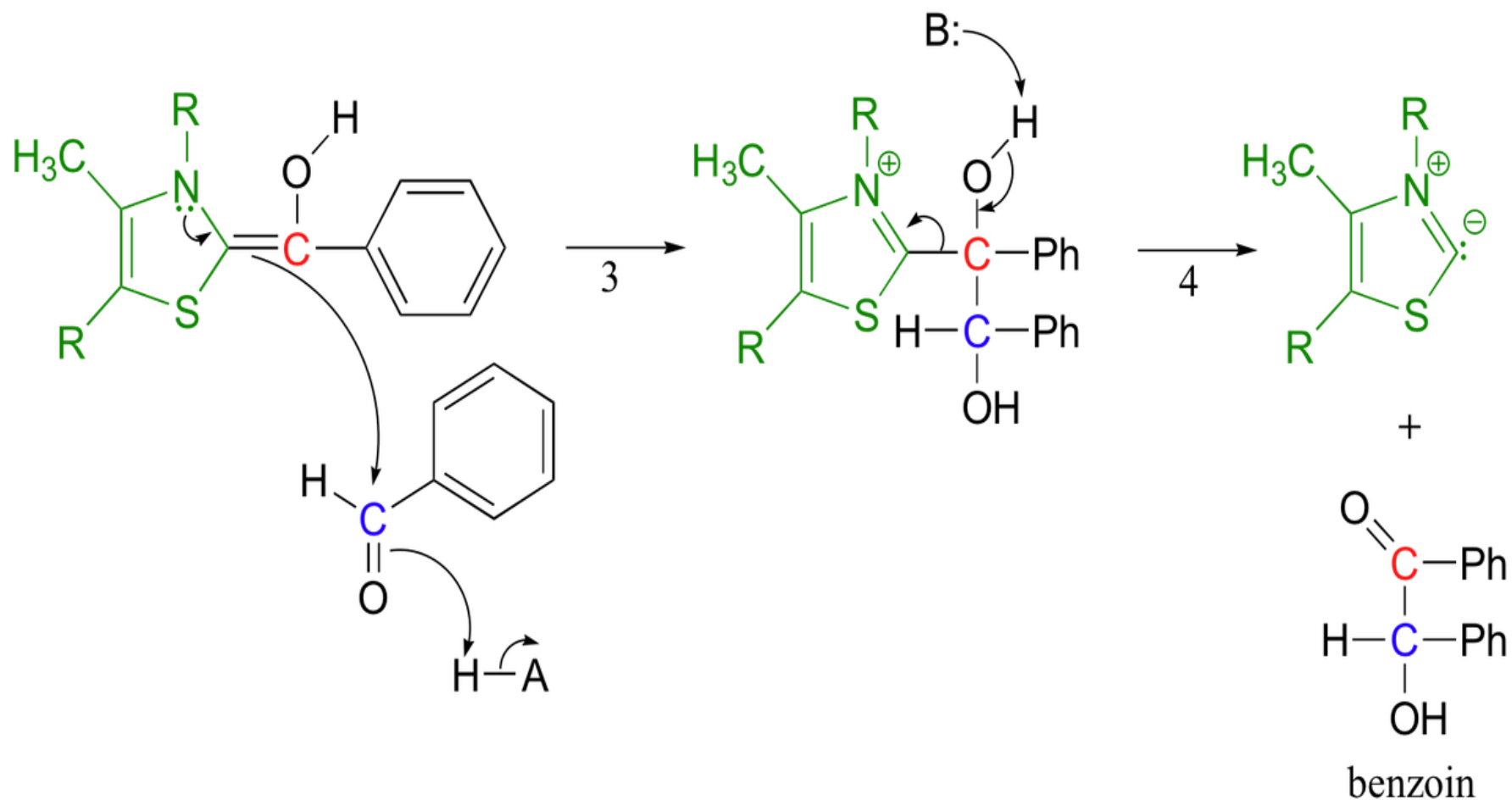
Po deprotonaci thiazolového kruhu vzniká „**thiazole ylid**“ (značí to molekulu, která obsahuje anion a kation na atomech které jsou si blízké).



Tato struktura reaguje s uhlíkem substrátu za vzniku vazby. Uhlík se stává kyselým a uvolňuje proton.



Po deprotonaci má uhlík volný elektronový pár a stává se nukleofilem a napadá uhlík na druhém substrátu za vzniku produktu.



Thiamin B 1

Thiamin celkově slouží k udržení dobré funkce nervového systému a udržení duševní rovnováhy celkově tím, že navozuje optimismus, pomáhá překonávat emotivně stresové situace a zlepšuje drobné psychické poruchy jako netrpělivost a zmatenost. Tyto vlastnosti má díky své schopnosti blokovat nadměrnou tvorbu kyseliny pyrohroznové, která je vedlejším produktem cukerného metabolismu a způsobuje nervozitu. Dále napomáhá k posílení paměti, zmírňuje mořskou nemoc a posiluje chuť k jídlu.

Thiamin si tělo samo nedokáže syntetizovat ani jej nedokáže dlouhodobě skladovat (organismus si dokáže udržet postačující zásobu po období 4 až maximálně 10 dní – pokud není vystaven dlouhodobému stresu nebo značné fyzické zátěži), proto je nesmírně důležité thiamin pravidelně organismu dodávat, buď v podobě kvalitních potravin, nebo vitamínových doplňků.

Hlavním úkolem thiaminu je štěpení cukrů na glukózu, která poskytuje energii pro většinu životních procesů a je důležitým zdrojem energie pro mozek.

Potravinami způsobená avitaminóza (nedostatek daného vitamínu) může nastat pokud z našeho jídelníčku úplně vyloučíme vepřové maso, obiloviny a brambory. Tento nedostatek se projevuje jako nemoc beri-beri. Klasickými příznaky je vyčerpanost, srdeční obtíže, otupělost, chvilková ztráta paměti, nechutenství a celková nervozita a podrážděnost spojená s přecitlivělostí na hluk. Paradoxně se jedná o civilizační chorobu rozšířenou v bohatých státech, kde se konzumuje ve velké míře převážně bílé pečivo bohaté na sacharidy ale chudé na thiamin.

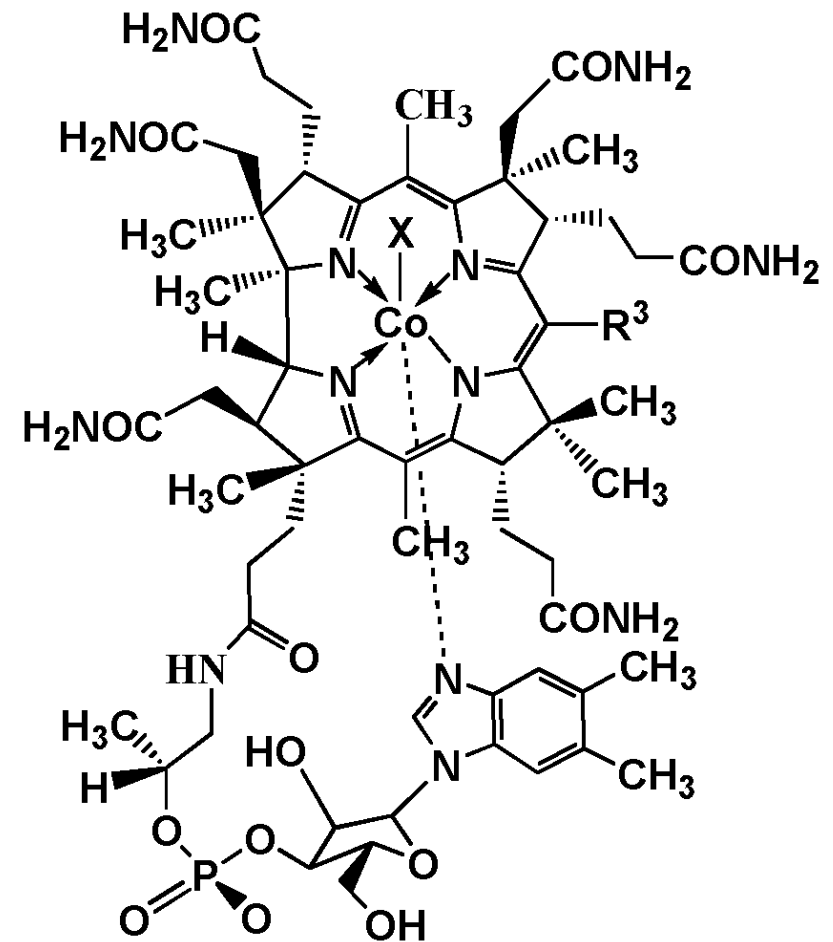
*U chronických alkoholiků se nedostatek vitamínu B1 projevuje jako **Wernickeova encefalopatie***

Dalším důležitým kofaktorem je **Cobaltamin, vitamín B12**.

Ten je syntetizován pouze bakteriemi, nicméně v těle jej lze transformovat na aktivní formu. B12 se v žaludku váže na protein zvaný „Vnitřní faktor“ (glykoprotein produkovaný parietálními buňkami žaludečních žlázek), který napomáhá absorpci vitamínu v tenkém střevě.

Jeho deficit vede k narušení mozkové aktivity (psychózy, paměť). Důležitý pro krevtvorbu, syntézu DNA, mastných kyselin a AMK.

Molekula se skládá z atomu Co, který je centralizován do tetrapyrrolového kruhu (podobně jako u hemu), který se nazývá corrin.



Zdroj

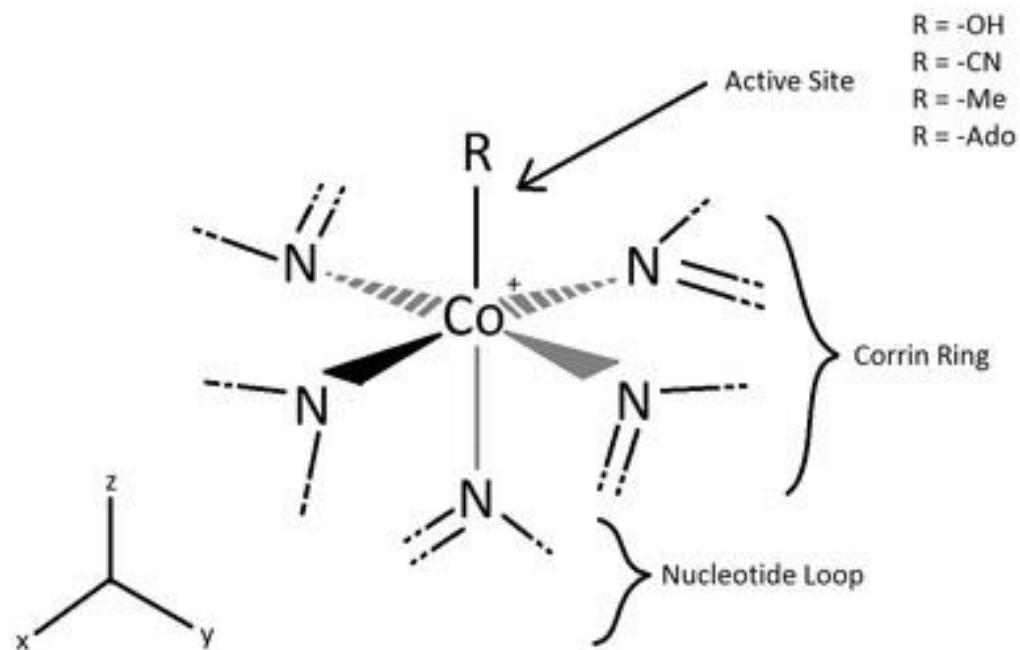
V nutričně významném množství se vyskytuje pouze v živočišných potravinách. Bohatými zdroji jsou játra, ledviny, maso teplokrevných živočichů (1–2 µg/100 g), rybí maso, žloutek a mléčné výrobky (mléko 0,3 µg/100 ml, sýry 0,2–0,6 µg/100 g). Rostlinná strava obsahuje stopové množství vitamínu B12 pouze, pokud byla zpracována mikrobiální fermentací (kyselé zelí, pivo).

Vstřebává se v tenkém střevě pouze, pokud v žaludku vytvoří komplex s vnitřním faktorem. Proto je potřeba správně fungující žaludeční sliznice a velká množství vitamínu B12 tvořená střevní flórou jsou pro člověka nevyužitelná. Kobalamin s vnitřním faktorem se v distálním ileu váží na specifický receptor cubilin a tento komplex pak vstupuje endocytózou do enterocytu. Uvnitř enterocytu se kobalamin váže na další přenašeče a přestupuje do plazmy. 75–80 % se váže na haptocorrin a putuje do hepatocytů. Do buněk dalších orgánů vstupuje pouze vitamín B12 navázaný na transkobalamin II (tzv. holotranskobalamin) po navázání na specifický receptor prostřednictvím endocytózy. V buňce se kobalamin přeměňuje na aktivní metabolity metylkobalamin a adenosylkobalamin, které slouží jako kofaktory enzymů.

Deficit

Jeho nedostatek se klinicky projevuje neprospíváním, makrocytární anémií a neurologickými příznaky. Dospělý člověk si tvoří zásoby (2–5 mg) vitamínu B₁₂ v játrech, které pokrývají jeho potřebu na dobu 5–10 let. Zásoby, které si vytvoří novorozenec in utero (přibližně 25 µg), se vyčerpají již za 3–5 měsíců.

Mezi laboratorní projevy patří především makrocytární anémie, elevace aminotransferáz, hyperhomocysteinémie a zvýšené vylučování kyseliny metylmalonové do moči. Metabolické změny předcházejí klinickým projevům



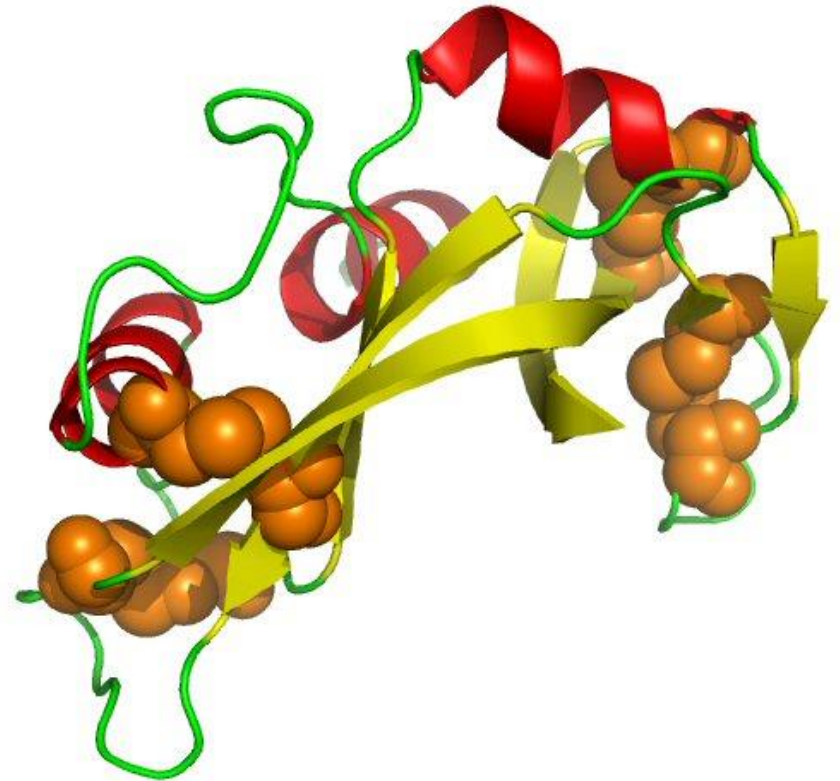
Co má podobně jako **Fe** 6 koordinačních vazeb. 4 vytváří s corrinem, pátou s dibenzilimidazolovou skupinou ve své struktuře. Poslední vazba je přístupná pro přenos funkčních skupin jako **OH⁻**, **CN⁻**, **CH₃⁻** nebo dokonce i **deoxyadenosyl** – **prekurzor adeninu**.

Cobaltamin může být kofaktorem jak methyltransferáz, tak i dalšího typu enzymů (izomeráz) – ve kterém methylovou skupinu přenáší z jednoho místa molekuly na druhou.

Hydrolázy

Katalyzují hydrolýzu (rozpad) chemické vazby pomocí molekuly H_2O .

Reakci lze popsat jako:



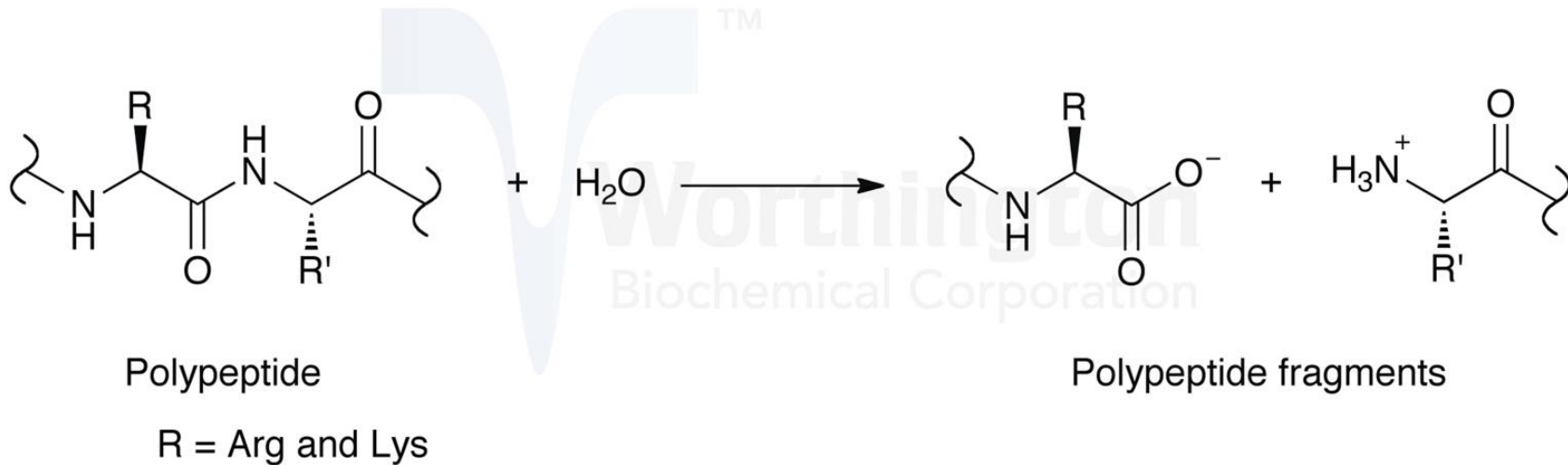
Názvosloví enzymů:

substrát-hydroláza nebo zjednodušeně substrát + áza (např RNAza).

Serinové hydrolázy

Skupina okolo 200 enzymů (např. Trypsin, chymotripsin, lipázy)

Trypsin

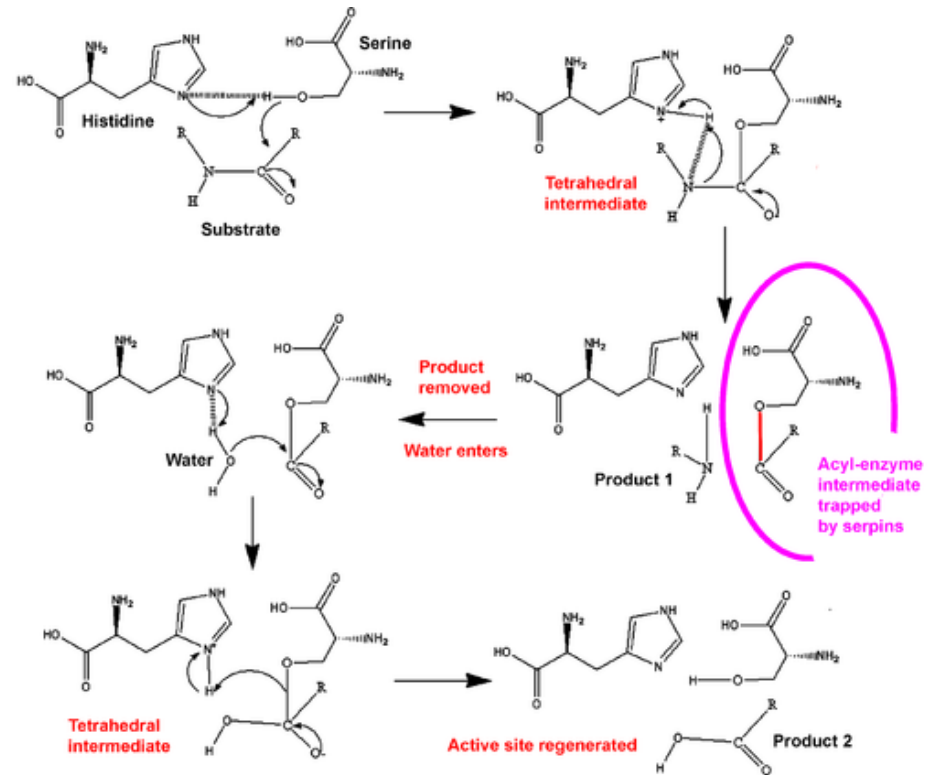


Proteiny v aktivním místě obsahují serin (nukleofil). Serin je aktivován v centru dalšími dvěma AMK (kyselé a bazické – ty se v různých enzimech liší).

Katalýza probíhá tvorbou acyl-enzymu Acyl – (zbytek odvozený z organické kyseliny). Ta se rozpadá v přítomnosti molekuly vody.

Příklad může být degradace proteinů serinovými proteázami.

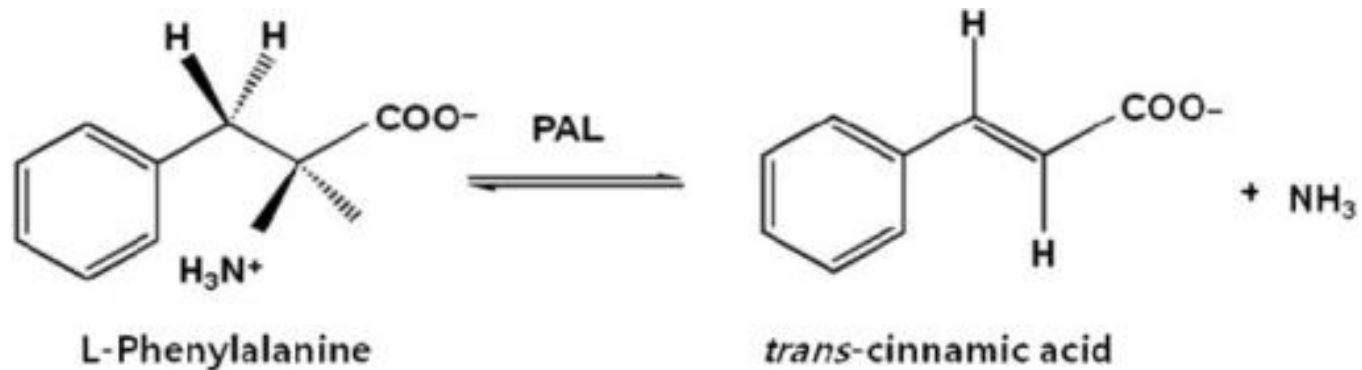
- Bazický histidin přijímá vodík z OH-skupiny serinu a kyslíkový atom serinu napadá karbonylovou skupinu peptidické vazby. Následkem toho se vytváří vazba s uhlíkem.
- Poté dochází k přesunu elektronů a štěpení vazby mezi NH a CO v peptidické vazbě. Dusík se stává silnou bází a odebírá proton Histidinu a vytváří se první stabilní produkt.
- V dalším kroku molekula vody interaguje s karbonylovou skupinou. Dochází k nové vazbě a proton je akceptován znovu histidinem a přenesen na serinový kyslík za současného uvolnění produktu.
- Následně dochází k tvorbě vodíkového můstku mezi karboxylovou skupinou třetí AMK a histidinu. To vede ke zvýšené elektronegativitě dusíku a opětovné aktivaci.



Lyázy

Enzymy katalyzující štěpení chemické vazby jinak než pomocí hydrolýzy nebo oxidace. Následkem reakce dochází u produktu k vzniku dvojně vazby nebo vytvoření nového cyklu. Lyázy vyžadují pouze jeden substrát, ale vytvářejí dva produkty. Často štěpí vazbu mezi C-C, C-O nebo C-N.

C = A + B



Nomenklatura:

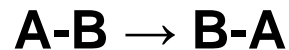
Substrát : skupina lyáza

nebo méně specificky jako dekarboxyláza, dehydrogenáza

Izomerázy

Enzymy, které předělávají jeden izomer za druhý – tedy vezme část substrátu a umístí jej na jiné místo na stejné molekule. Výsledkem je stejný produkt se stejným vzorcem, ale jiným uspořádáním atomů. Mohou také předělávat vazby nebo měnit konformaci molekul.

Reakce lze vyjádřit jako:



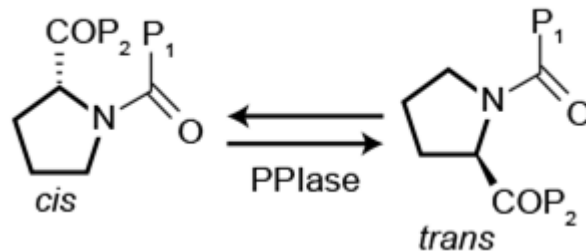
Reakce vyžaduje jeden substrát a vytváří jeden produkt.

Nomenklatura:

substrát isomeráza, např. Enoyl-CoA isomeráza.

Izomerázy mohou měnit:

zrcadlovou symetrii molekuly (přesouvá část molekuly na stejném uhlíku, ale do jiné pozice vůči okolním substituentům) – stereoizomery. Změna cis a trans pozice (v cis orientaci jsou substituenty k sobě blíže než v trans).



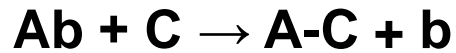
Katalyzovat přesun elektronů z jedné části molekuly na druhou.

Tvorbu nových vazeb uvnitř molekuly.

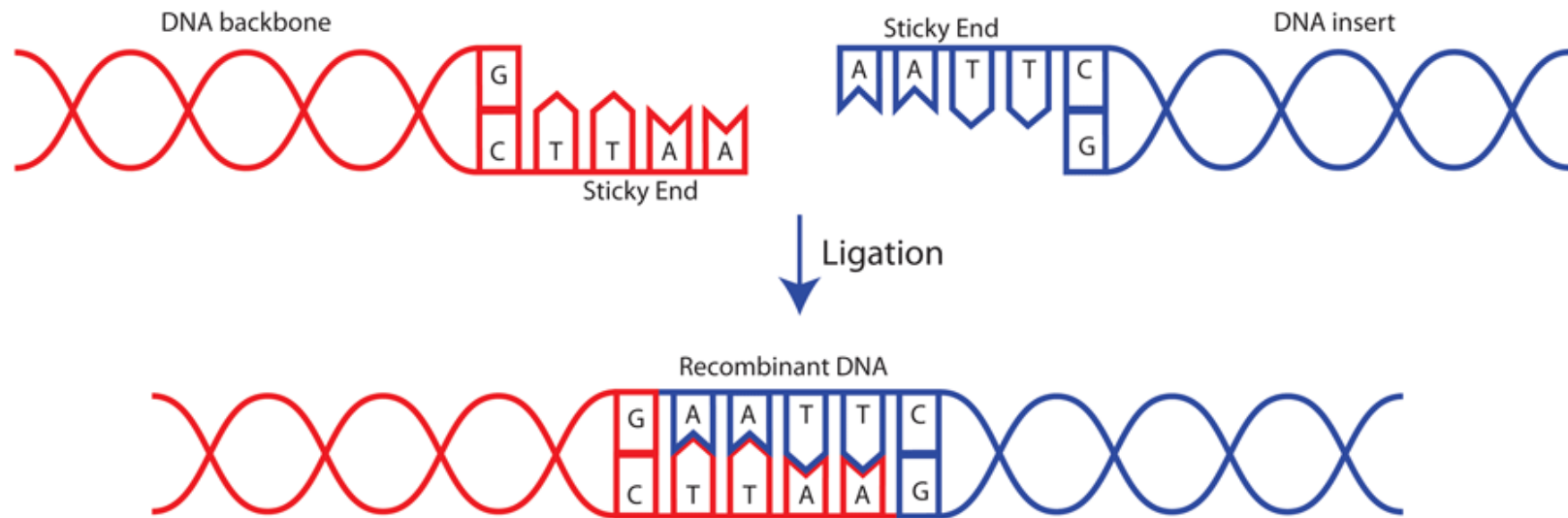
Přesun substituentů z jedné části na druhou

Ligázy

Katalyzují spojení 2 molekul v jednu a vznik nové chemické vazby. Často je vznik nové vazby spojena s uvolněním molekuly vody.



např. Spojení dvou úseků DNA pomocí DNA ligázy.



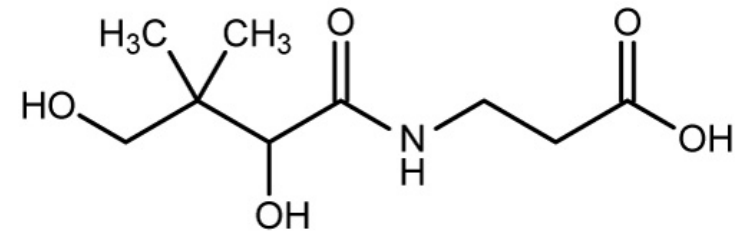
Nomenklatura:

produkt + ligáza (nebo syntetáza)

Další vitamíny rozpustné ve vodě

Kyselina pantotenová – vitamín B5

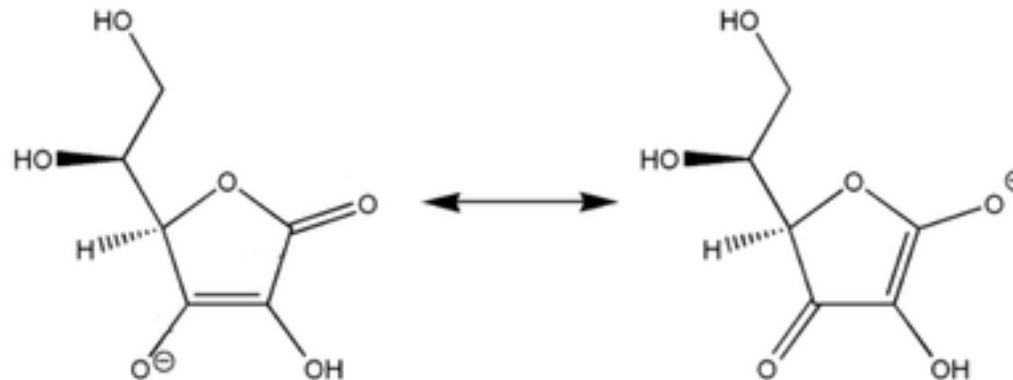
Nutná pro syntézu CoA (molekulu důležitou v energetickém metabolismu)



Kyselina askorbová – vitamin C

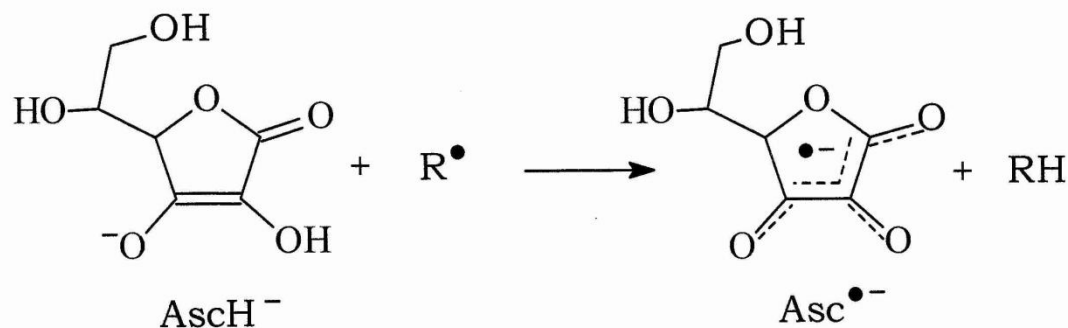
Silný antioxidant a redukční činidlo. Syntetizovaná většinou savců, kromě primátů, morčat, netopýrů.

Molekula kyseliny askorbové je schopna rezonovat mezi dvěma stavy. Tím je stabilizován její aniont a proto je mnohem kyselejší než jiné molekuly obsahující OH skupinu.



Vychytává radikály (vysoce reaktivní molekuly obsahující jeden nebo více nepárových elektronů). Radikály mohou reagovat s DNA nebo proteiny a tím narušit jejich strukturu. Navíc často vyvolávají řetězovou reakci a tvoří další radikály.

Kyselina askorbová dokáže radikálu předat jeden elektron a sama se stává radikálem. Ale díky její rezonanční struktuře je stabilní a málo reaktivní. Následně je redukována protonem za vzniku dehydroaskorbové kyseliny. Nicméně v přítomnosti atomů kovů sama vyvolává tvorbu radikálů



Je schopen harmonizovat funkce vrozené i adaptivní imunity, a to jak buněčné, tak humorální složky. Vitamin C dokáže tlumit nadměrnou aktivaci imunitního systému, a tím ochránit tkáň před poškozením, ale také dokáže zajistit dostatečnou ochranu proti mikroorganismům. Stimuluje funkce NK buněk i diferenciaci subsetu Th0 do subsetu Th1(aktivace přesmyku B lymfocytů), který je významným producentem interferonu γ (aktivátor makrofágů). Navíc zasahuje do syntézy prozáněťových cytokinů a exprese adhezních molekul.

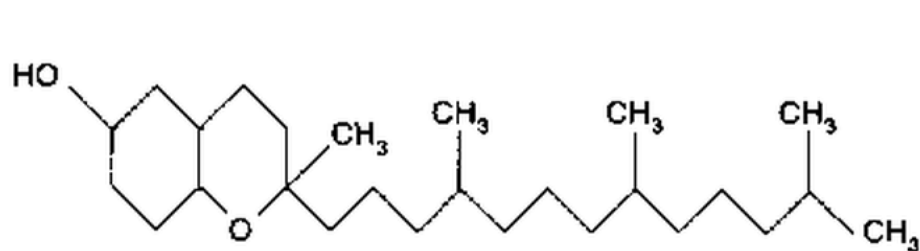
Vitamíny rozpustné v tucích

Vitamín E

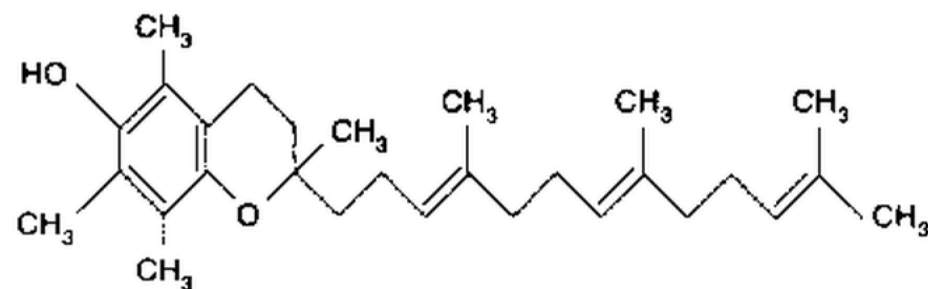
rozpustné v tucích, nachází se v olejích. Skupina látek zahrnující tokoferoly a tokotrieny.

Tokoferoly

Antioxidant v tucích nebo buněčných membránách, zastavuje produkci radikálů vznikající degradací lipidů. Následně je radikál předáván na kyselinu askorbovou nebo retinoly. Tocotrieny - chrání neurony a redukují hladinu cholesterolu. Vitamín E blokuje koagulaci krevních destiček.



Tocopherol

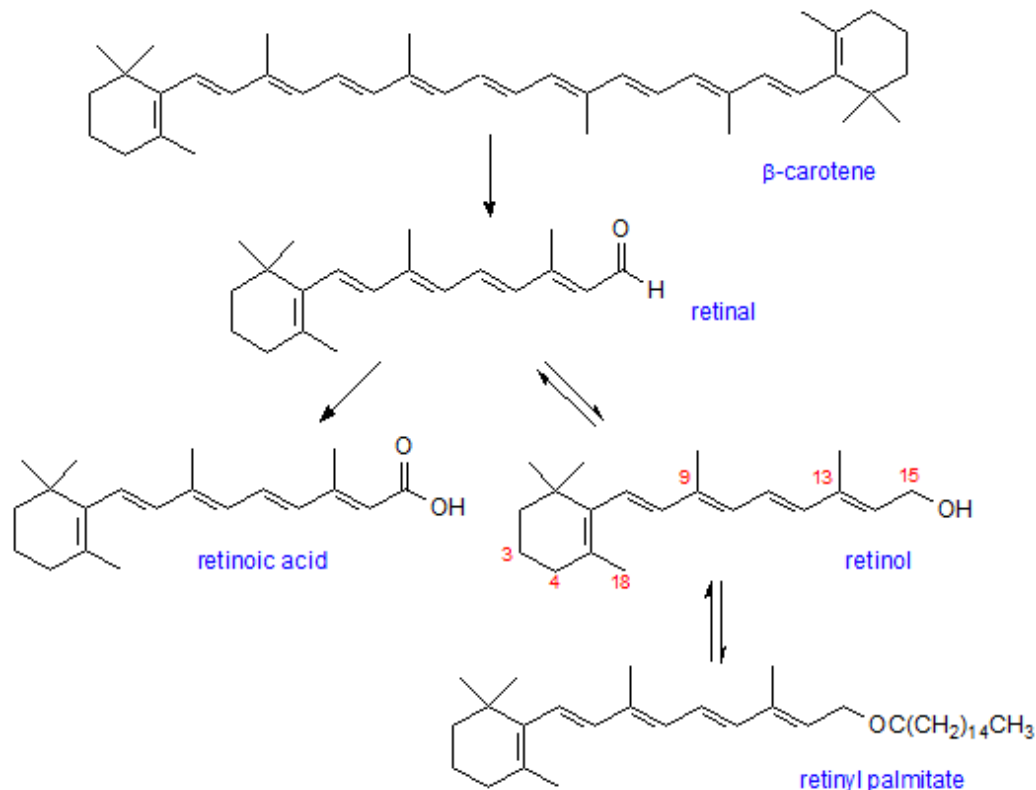


Tocotrienol

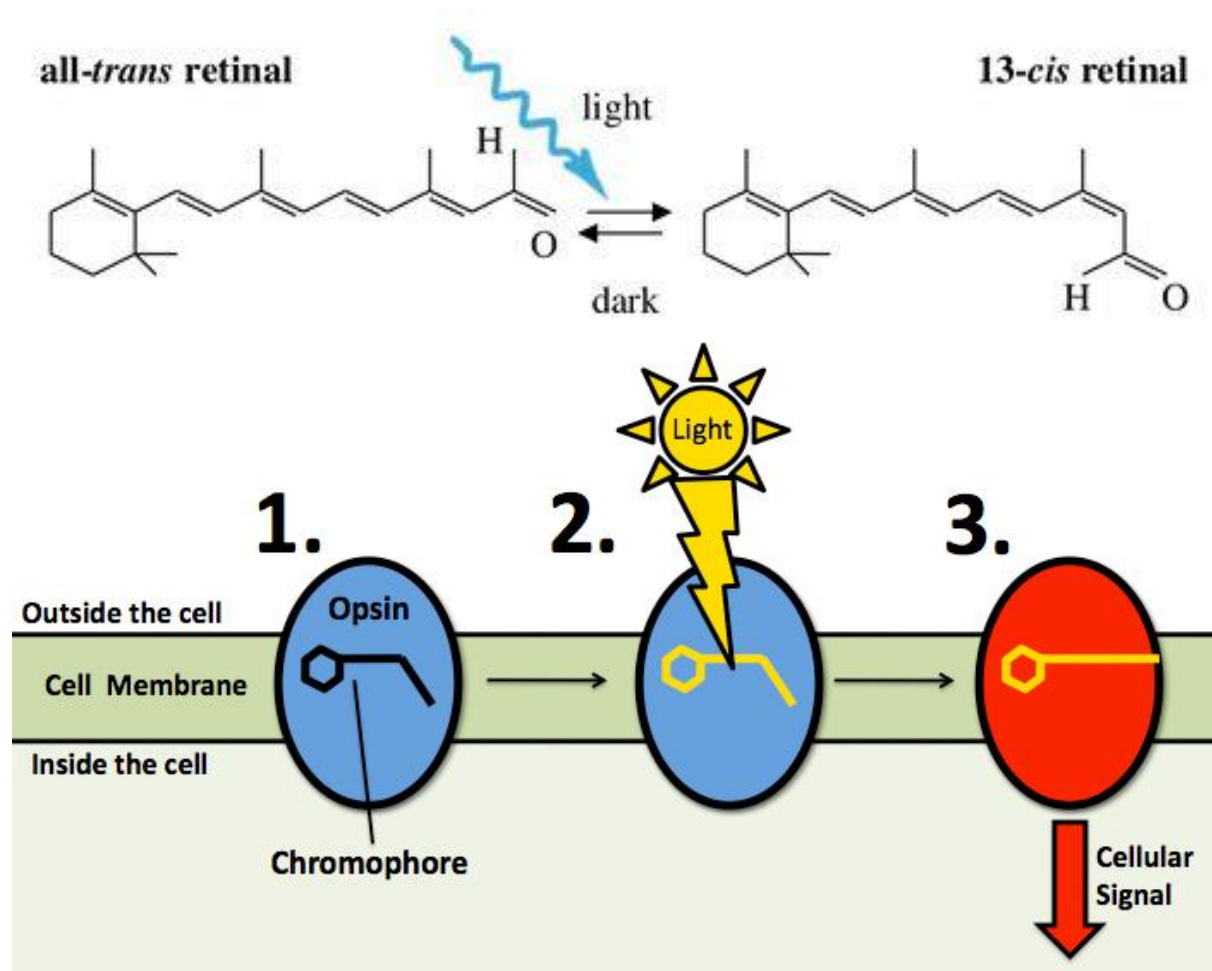
Vitamín A

Skupina organických látek – retinol, retinal, retinová kyselina, beta-karoten.

Důležité pro syntézu molekul regulující růst (retinová kyselina – růstový hormon a transkripční faktor), imunitní systém.



Důležitý pro dobré vidění. Syntetizuje ze z nich retinol, který s proteinem opsinem vytváří rhodopsin. Protein zprostředkovává barevné vidění a kontrastní vidění při nízké intenzitě světla.

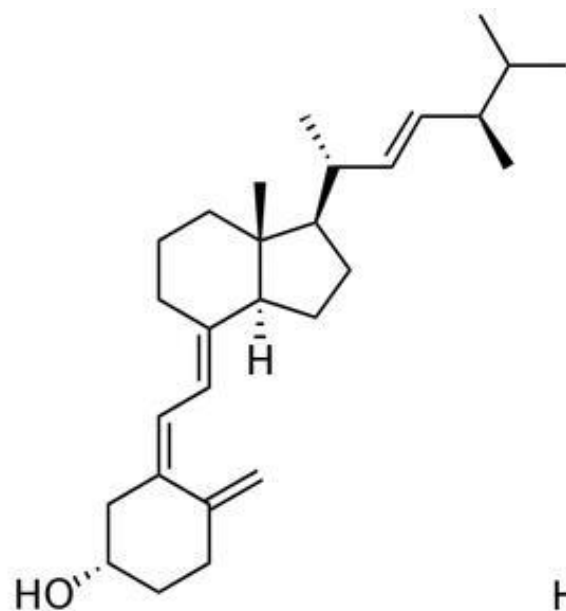


11-*cis*-retinal se po absorpci světelného kvanta mění na *all-trans* retinal. Ten se z rhodopsinu disociuje a opsin mění svou konformaci, která vede k vyslání signálu. *All-trans*-retinal je regenerován na 11-*cis*-retinal dalšími enzymy a zpětně se váže na opsin.

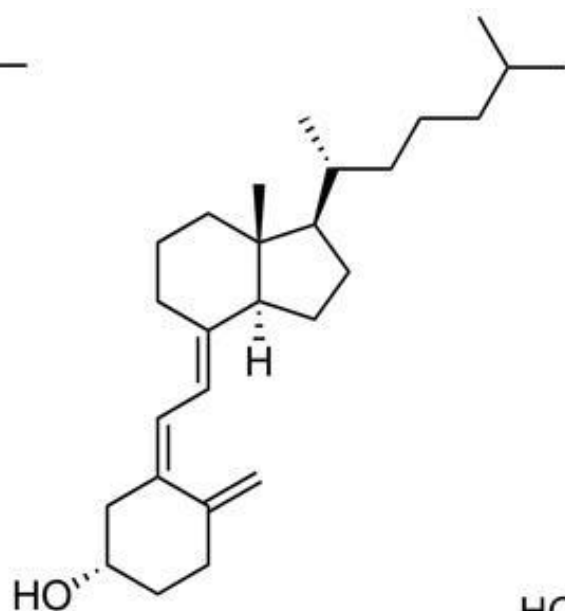
Vitamin D

skupina kalciferolů, nutných pro syntézu hormonu kalcitriolu (k tomu je nutné i UV záření).

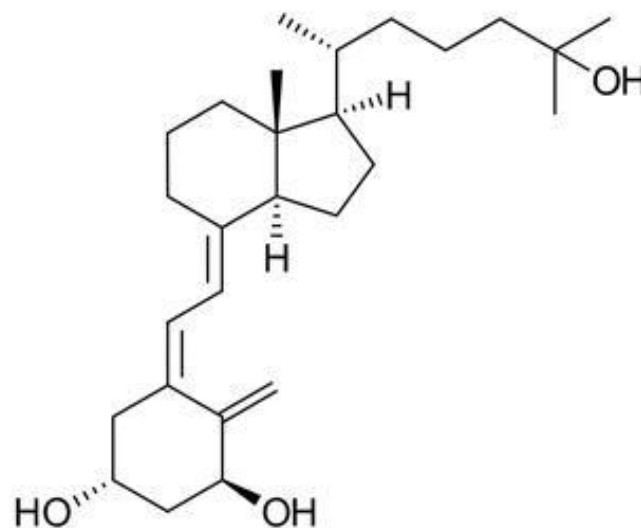
Hormon reguluje metabolismus vápníku v těle. Váže se na specifický receptor na povrchu buněk a reguluje jak udržení hladiny Ca^{2+} a fosfátu v krvi a kostech tak i příjem Ca^{2+} ze střeva.



Vitamin D2 (Ergocalciferol)



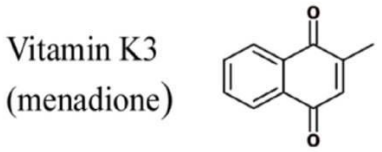
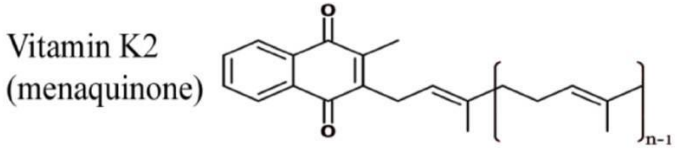
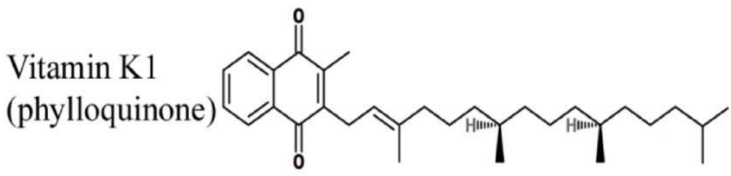
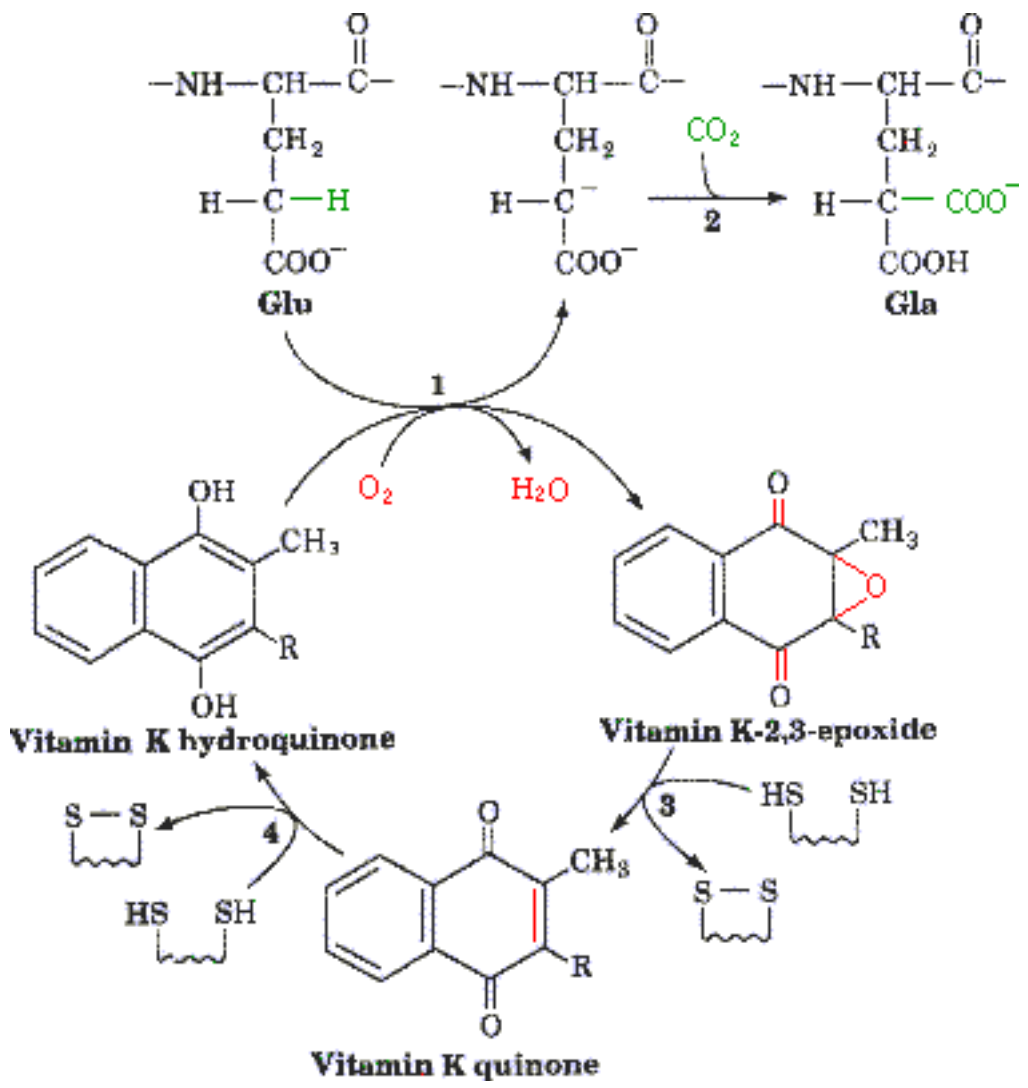
Vitamin D3 (Cholecalciferol)



1,25-dihydroxycholecalciferol (Calcitriol)

Vitamín K

skupina molekul nutných pro kompletní syntézu proteinů potřebných pro srážení krve a vazbu Ca^{2+} v kostech. Je součástí gamma-glutamyl-carboxylasy, která přidává druhou karboxylovou skupinu na glutamát srážecích proteinů. Tím jim umožňuje vázat Ca^{2+} .



Vitaminy rozpustné v tucích		
Vitamin	Zdroj	Funkce
Retinol, vit. A	Zelenina, žloutek, játra, rybí olej, mléko	Růst a tvorba zubů, zrak, ochrana proti infekcím
Kalciferol, vit. D	Rybí tuk, žloutek, syntéza působením slunečního záření	Řídí využití fosfátů a vápníku při tvorbě kostí
α-tokoferol, vit. E	Listová zelenina, rostlinné oleje, celozrné obilniny	Tvorba červených krvinek, brání rozkladu mastných kyselin v buňkách
Fylochinon, vit. K	Listová zelenina, tvořen bakteriemi ve střevě	Podílí se na tvorbě látek umožňujících srážení krve

Tabulka 2: Zdroje a funkce vitaminů rozpustných ve vodě. (citace Burnie)

Vitaminy rozpustné ve vodě		
Vitamin	Zdroj	Funkce
Thiamin, vit. B₁	Celá zrna, játra, hrách, lusky, kvasnice, ořechy	Funkce enzymů podporujících štěpení cukrů, pomáhá při činnosti nervů a svalů
Riboflavin, vit. B₂	Mléko, vejce, sýry, listová zelenina	Tvorba enzymů kontrolujících tvorbu a rozklad cukrů a bílkovin
Niacin, vit. B₃	Libová masa, pšeničné klíčky, obilniny, ryby, kvasnice	Pomáhá při tvorbě enzymů zajišťujících tkáňové dýchání
Kyselina pantothenová, vit. B₅	Maso, celozrné obilniny, zelenina, ořechy, kvasnice	Pomáhá při tvorbě enzymů štěpících cukry a tuky, tvorba pohlavních hormonů
Pyridoxal, vit. B₆	Celozrné obilniny, játra, žloutek,	Pomáhá při tvorbě enzymů rozkládajících mastné kyseliny a aminokyseliny
Biotin, vit. B₇ (vit. H)	Játra, vejce, mléko, kvasnice	Pomáhá při tvorbě enzymů štěpících tuky a cukry
Kyselina listová, vit. B₉	Listová zelenina, játra, ovoce, kvasnice	Pomáhá při tvorbě enzymů podílejících se na tvorbě nukleových kyselin
Kyanokobalamin, vit. B₁₂	Játra, ledviny, ryby, vejce, mléko, maso, ústřice	Pomáhá při tvorbě enzymů tvořících bílkoviny, podpora tvorby červených krvinek
Kyselina askorbová, vit. C	Citrusové plody, rajčata, brambory	Podporuje tvorbu kolagenu, je nezbytný pro činnost mnoha enzymů