

5. ENZIMEK, KOENZIMEK, VITAMINOK

5.1. Enzimek

5.1.1. Az enzimek általános tulajdonságai

Az enzimek a globuláris fehérjék körébe tartoznak. A szervezet folyamataiban fontos szerepet játszanak, mint biokatalizátorok. Feladatuk abban áll, hogy a sejtekben végbemenő biokémiai reakciók a fiziológiai körülmények között megfelelő sebességgel végbemehessenek. A katalitikus folyamat során a peptidláncban egymástól távoli aminosavrészek kerülnek olyan térhelyzetbe, hogy együttesen fejthetik ki hatásukat. A fehérje felületén egy olyan sajátos szerkezeti részlet alakul ki, amelyhez a szubsztrát molekula illeszkedik, és az enzimhez kapcsolódik. Ez a kötőhely. A kötőhely a molekulában lévő ún. katalitikus hellyel együtt, ahol lejátszódhat a katalitikus reakció, az enzim aktív centrumát képezi. A katalitikus helyen azok a funkciós csoportok találhatóak, amelyek a szubsztrátum átalakításában közvetlenül részt vesznek.

Az enzimek királis molekulák, képesek különbséget tenni enantiotóp csoportok és felületek között, mintegy 96-98%-os sztereoselektivitással.

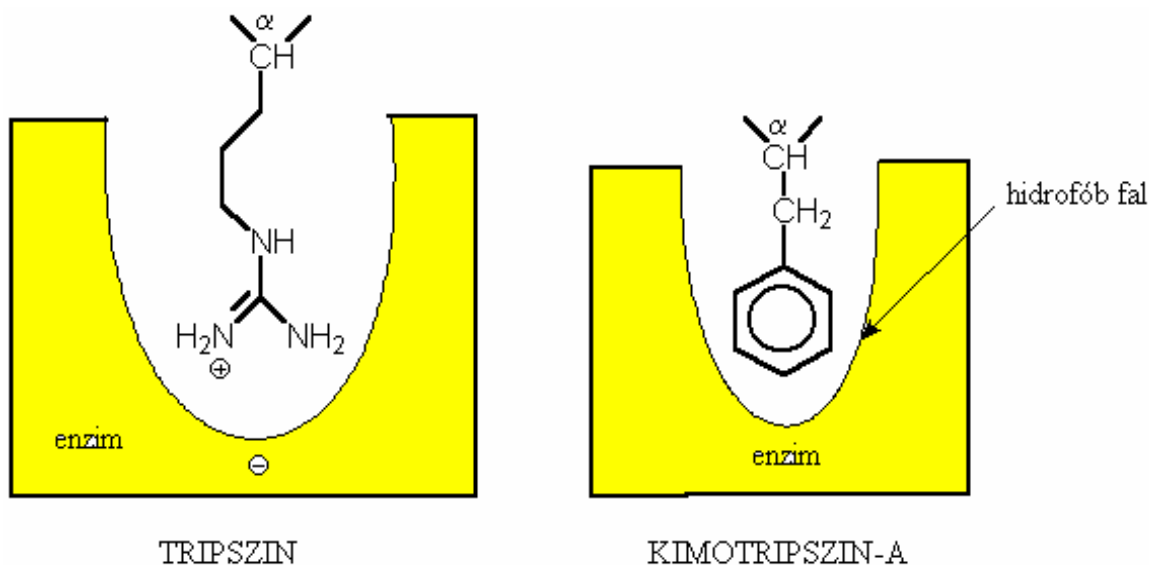
Az enzimműködés részletes folyamatát a tripszin és a kimotripszin-A példáján mutatjuk be (5.1. és 5.2. ábra).

Mindkét enzim a szerinproteázok csoportjába tartozik. Nevük onnan ered, hogy egyrészt proteázok, mert polipeptidek, proteinek hidrolízisét katalizálják. Másrészt pedig azért különböztethetők meg a többi proteáztól, mert a katalitikus reakcióban a szerin aminosav oldallánca játszik döntő szerepet. Mindkét enzimben a katalitikus helyen a láncban egyébként távoli három aminosav a három-dimenziós szerkezetben térközei helyzetbe kerül: az aszparaginsav (Asp-102), a hisztidin (His-57) és a szerin (Ser-195). Alapvető különbség a két enzim között a kötődési hely szerkezetében található.

A tripszin előnyösen olyan peptidkötést bont, melynek szomszédságában bázikus oldalláncot tartalmazó aminosav, pl. lizin, vagy arginin helyezkedik el. Ekkor a kötőhely és a szubsztrát között Coulomb-féle ionos kölcsönhatások alakulnak ki. A kimotripszin-A esetében pedig az enzim felületén olyan zsebszerű képződmény keletkezik, mely hidrofób kölcsönhatás révén rögzíti a szubsztrátot: a kimotripszin-A így olyan peptidkötést bont,

melynek szomszédságában pl. fenilalanin van. Ez illeszkedhet a hidrofób falhoz az enzim felületén. A kötődési hely szerkezetében található alapvető különbség határozza meg a szerinproteázok specifikusságát.

A két különböző típusú kötőhely az alábbi ábrán látható:



5.1. Ábra.

A tripszin és a kimotripszin-A kötőhelyének részlete.

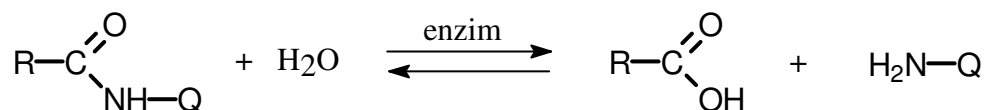
A katalitikus reakció mechanizmusát a kimotripszin-A példáján mutatjuk be (5.2. ábra).

5.1.2. A kimotripszin-A hatásmechanizmusa

Szerkezete régóta ismert. 1964-ben Hartley megállapította az aminosav-sorrendet, a térszerkezetét Blow határozta meg 1967-ben. A kimotripszin-A a hasnyálmirigyből kristályosan izolálható, mintegy 245 aminosavat tartalmazó fehérjebontó enzim. Három peptidláncból áll, melyeket diszulfán-kötések rögzítenek. Az aktív centrum részét itt is a Ser-195, a His-57 és az Asp-102 aminosavak alkotják. Proteináz és peptidáz (hidroláz) szerepe van: kedvezményezetten olyan helyeken bont, ahol a karboxilcsoport aromás aminosav része: pl. fenilalanin, tirozin. Az enzim felületén a szubsztrát kötődési helye egyúttal a sztereospecifikusságot is meghatározza. Ha D-aminosav van jelen ebben a helyzetben, az oldallánc „rossz” irányban, a zsebbel ellenkező oldalon helyezkedik el. Ezért

a szerinproteázok D-aminosavakat nem hidrolizálnak. Észter-kötést is bontanak, észteráz aktivitásuk is van.

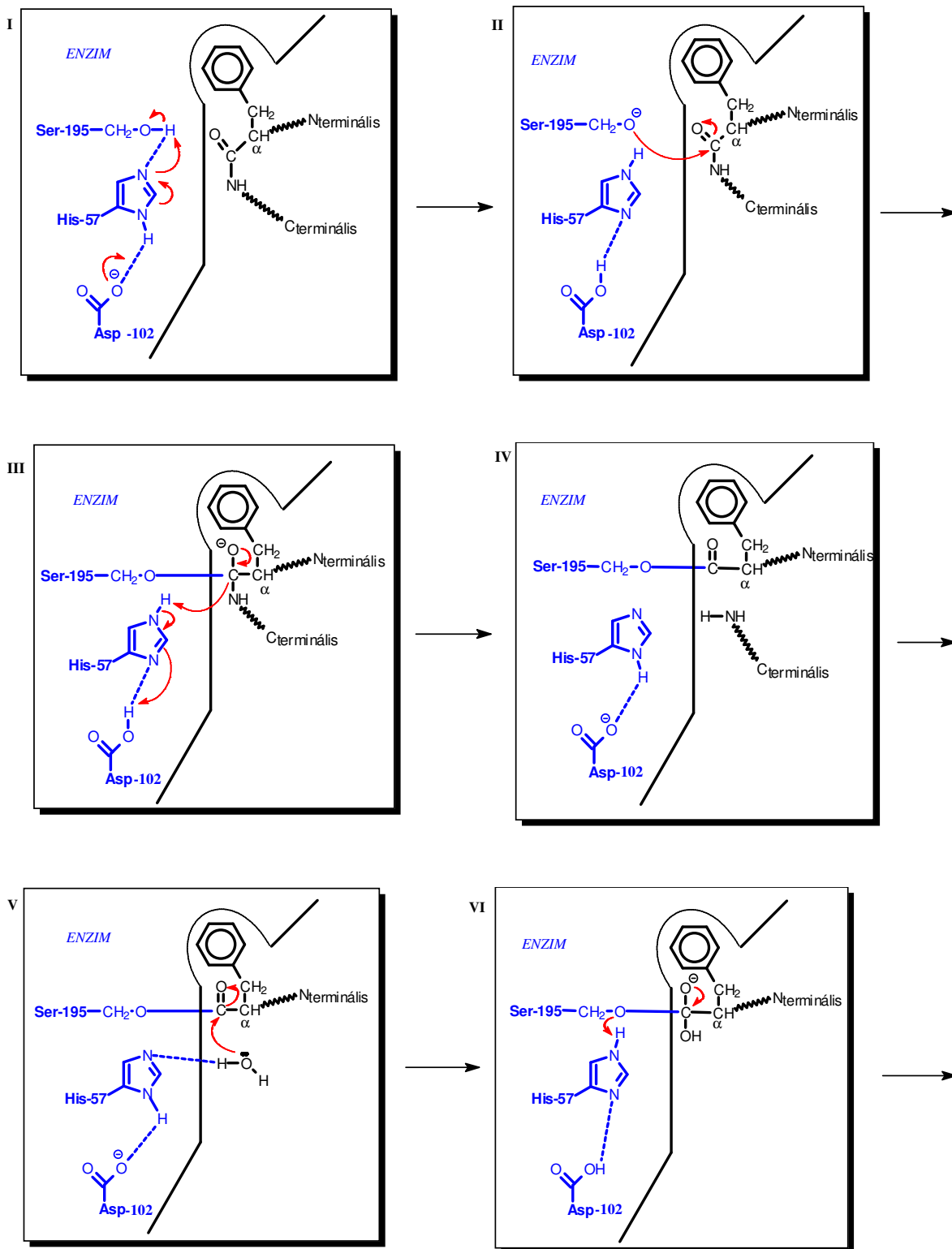
A peptidkötés hidrolízisének összegzett reakciója a következő:



Az egyenletben R = az N-terminális, Q = a C-terminális peptid fragmens.

Az aromás oldallánc szerepe, mint említettük, abban rejlik, hogy a kötőhelyen az aromás gyűrű a kötőhely hidrofób falához kapcsolódik. A folyamatot az 5.2. ábrán mutatjuk be.

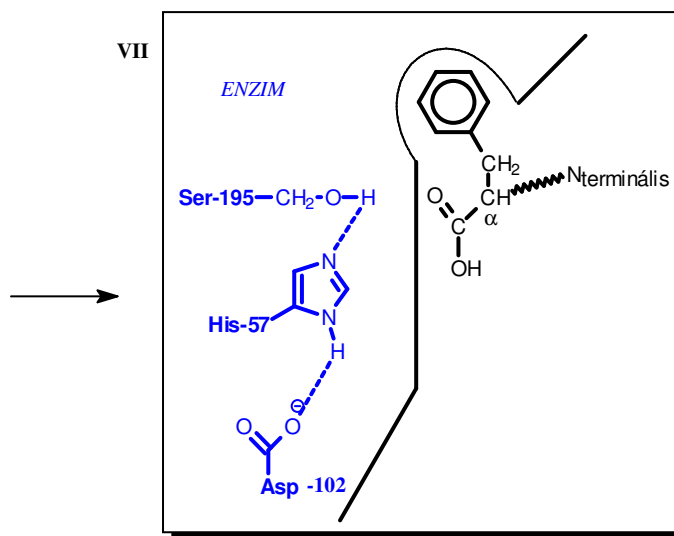
Az I-es képen a kiindulási állapotot tüntettük fel. A hidrolizálandó peptidkötést tartalmazó fehérje aromás gyűrűjével már a kötőhelyhez kapcsolódott nem kovalens kötéssel. Az enzim peptidláncában egymástól távol álló, de a térszerkezetben egymáshoz közel került három aminosav, melyeket már említettünk, így kifejtheti katalitikus hatását. A hisztidin imidazol-gyűrűje egy proton-felvétellel és egy proton-vesztéssel járó lépésben vesz részt, és kialakul a II-es képen látható enzim-szubsztrát komplexben a nukleofil szerin-oldallánc. Az alkoholát anion a peptid-karbonilcsoport szénatomja ellen intéz nukleofil támadást, melynek eredménye az un. első átmeneti állapot, vagy „tetrahedrális” (tetragonális) átmeneti állapot, amely a III-as képen látható. Ezután a proton a C-terminális fragmenshez kapcsolódik, mely a szén-nitrogén kötés hasadása után eltávozik. Az N-terminális rész észterkötéssel kapcsolódik az enzimhez és így kialakul a gyakran „acil-enzim” intermediernek nevezett vegyület, melyben a szubsztrátot és az enzimet kovalens kötés köti össze (IV). A szerin tulajdonképpen alkoholízissel bontotta el az amid-kötést. A következő lépésben keletkezik az V acil-enzim-víz komplexnek nevezett struktúra, a hisztidin egy vízmolekulát deprotonál (V), és a keletkezett hidroxidion újabb nukleofil támadással az észter szénatomhoz kötődik. Ez egy észter-hidrolízis kezdő lépése. Kialakul az un. második átmeneti állapot (VI), melynek stabilizálódása során a második peptid-fragmens is szabaddá válik és eltávozik, miközben a proton a hisztidinről a szerin hidroxilcsoportjára vándorol. Visszajutunk a VII-es képen bemutatott alapállapothoz: az enzim készen áll a következő amid kötés hasítására.



5.2. Ábra.

A kimotripszin-A hatásmechanizmusa.

(az 5.2. ábra folytatása)



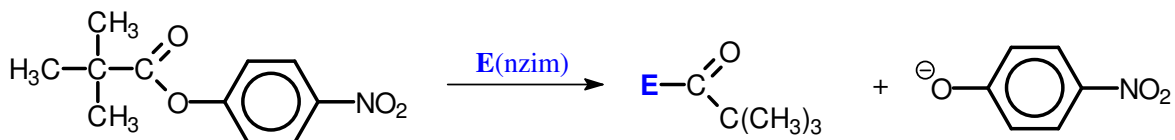
Fontosak a hisztidin reakciói. Ebben az imidazolgyűrű a fiziológiás pH-n könnyű protoncserét tesz lehetővé, mivel konjugált savának a pK_a értéke $\sim 6,2$. Az imidazol erősen polarizálja a szerin hidroxilcsoportját, növeli ennek nukleofilítást. Minthogy a szerin hidroximetil-csoportja rendszerint nem túlságosan reaktív, a hisztidin imidazolgyűrűjének a szerin hidroxilcsoportján a negatív töltés kialakításában alapvetően döntő szerepe van. Ez a protonátmenet valószínűtlen, azonban az aszparaginsav (Asp-102) negatív töltésével stabilizálni képes a hisztidin heterociklusos gyűrűjének protonálási folyamatát. Az enzim centrumában végeredményben két egymást követő katalitikus reakció játszódik le: egy bázis-katalizált átészterezés, majd egy bázis-katalizált alkoholízis, melyben bázisként a hisztidin szerepel.

A kimotripszin-A reakciómechanizmusa jó példája az enzimek működésének. Látható, hogy az aktivált állapotok energetikai stabilizálása és a reaktánsok meghatározott, pontos térhelyzetben történő rögzítése mennyire fontos az aktiválási szabadenergia csökkentésében.

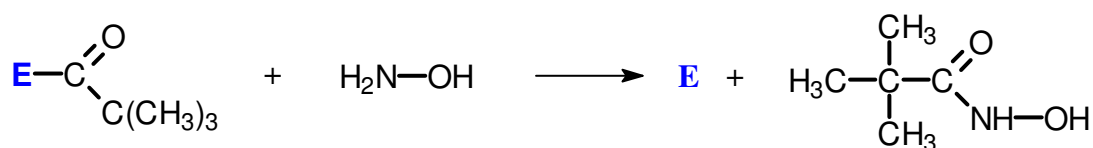
Említettük, hogy a kimotripszin-A észterhidrolízist is katalizál. Az alábbi egyszerű példa jól bizonyítja a szerin szerepét.

A trimetilecetsav-*p*-nitrofenil-észterét a kimotripszin A-val reagáltatva, a reakció során az oldatban a *p*-nitrofenolát anion szabadul fel, mely UV-spektroszkópiával jól követhető. Ha ezután a reakcióelegyből visszanyerjük az enzimet, azt tapasztalhatjuk, hogy

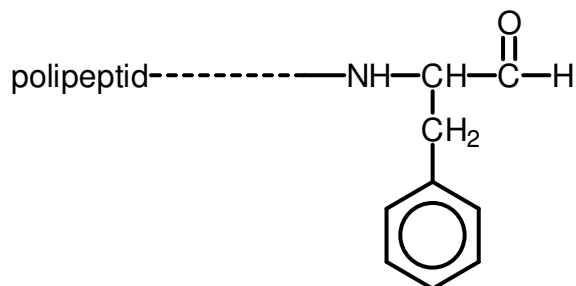
az elvesztette aktivitását akár amid-, akár észterhidrolízises reakciókra. Így, miután a trimetilacetil molekularész sem szabadult fel, gyanítható, hogy az enzim valamely elsőrendű fontosságú funkciós csoportja acileződött, megszüntetve az aktivitást. Végül is röntgenvizsgálatokkal derült ki, hogy ez a szerkezeti rész pontosan a szerin-195 hidroxilcsoportja.



Ezt a tényt az a kísérleti tapasztalat is alátámasztotta, hogy az így inaktivált enzimet az erősen nukleofil hidroxilamminnal reagáltatva megkapták a trimetilecetsav hidroxámsavszármazékát, és ugyanakkor az ebben a reakcióban visszanyert enzim újra aktívnek bizonyult.

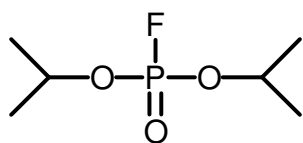


Másik lehetősége az enzim gátlásának a tetrahedrális köztiterméken alapul. Ezt támasztja alá a formilcsoport szerepe a gátlásban. Ez a gátló hatású aldehid polipeptidhez kötött, mégpedig oly módon, hogy a formilcsoport szomszédságában aromás gyűrű kell, hogy legyen. Az ilyen típusú vegyületek az aldehid-hidrát- ill. -acetál képződését használják fel a tetrahedrális állapot kialakítására, és így az enzim nem képes a valódi szubsztráttal kapcsolatba kerülni.

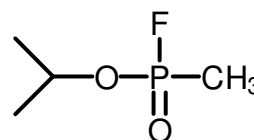




Az irreverzibilis, kovalensen kötődő inhibitorok közül a foszfátokat említhetjük meg, melyek tipikusan kompetitív inhibitorok. Ilyenek a diizopropil-fluorofoszfát (DFP) és a szarin (harci gáz), melyek szintén a szerin hidroxilcsoportjához kapcsolódnak és azt blokkolják. Ezek a vegyületek minden olyan enzim inhibitorai, melyek az aktív helyen szerint tartalmaznak. Gátolják a szerin-proteázokat, így az acetilkolin-észterázt is, mely utóbbi idegi ingerület-átvitelben játszik fontos szerepet: az említett foszforvegyületekkel történő bénítása során az inhibíció az életfunkciók gyors összeomlását eredményezi. Felhasználási területük a rovarölők és ideggázok gyártása.



diizopropil-fluorofoszfát (DFP)



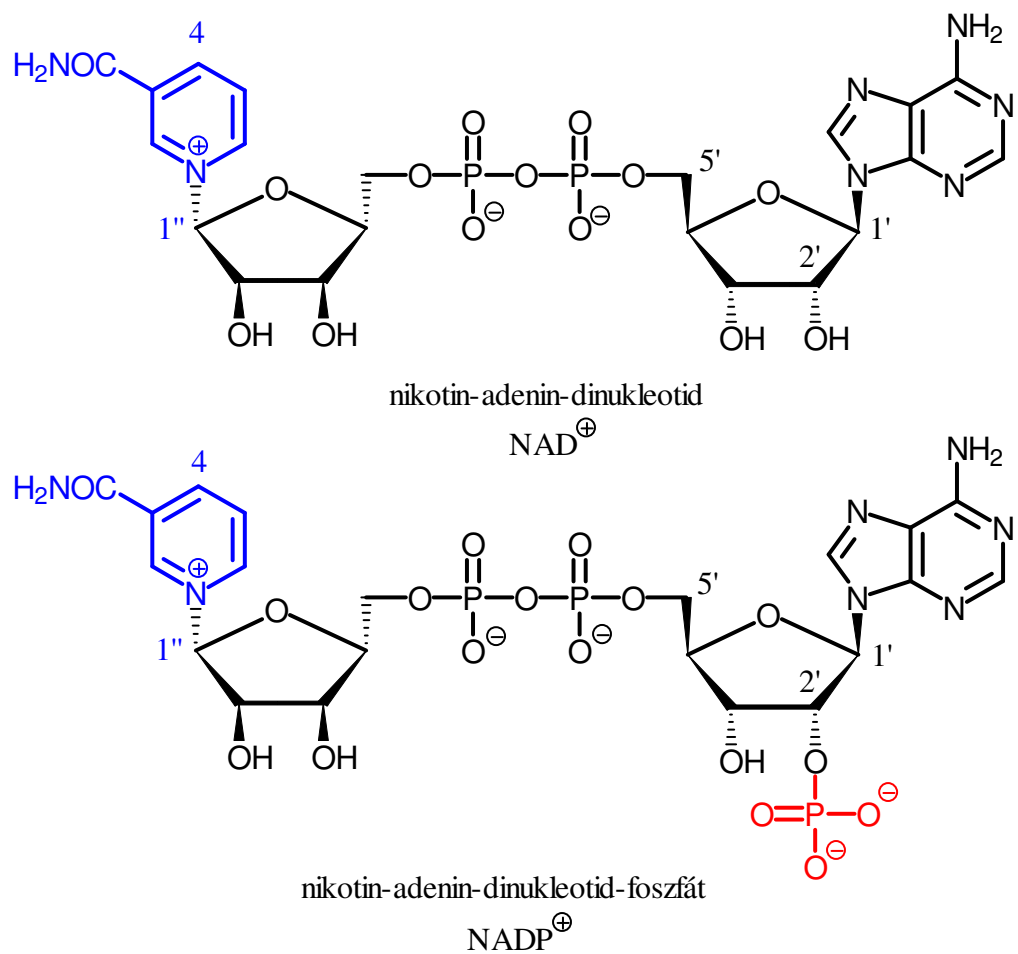
sarin

5.2. Koenzimek

Az enzimek nagy részénél a katalitikus funkciók működéséhez egy kisebb, nem fehérje természetű molekulára is szükség van. Ez az ún. koenzim, mely valamilyen módon kapcsolódik a fehérjéhez (az apoenzimhez) és így alakul ki a működésképes holoenzim. A koenzimek egy része nukleotid-származék, más része pedig a további fejezetben szereplő koenzim funkciójú vitamin.

5.2.1. Nikotinsav-amid tartalmú koenzimek

Nikotinsav-amidot tartalmaz a **nikotin-adenin-dinukleotid** (NAD⁺) és 2'-foszfátja, a **nikotin-adenin-dinukleotid-foszfát** (NADP⁺).

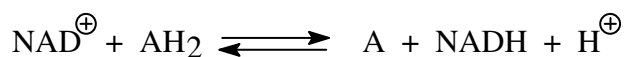
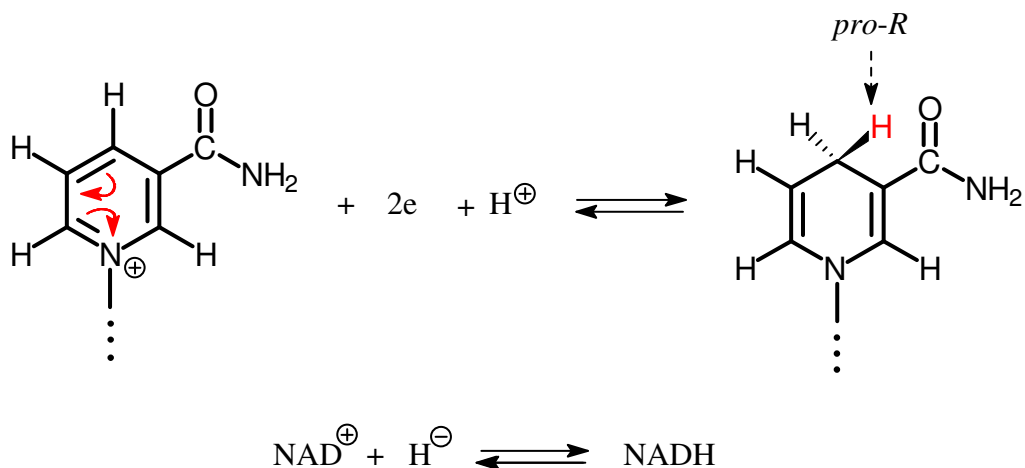


5.3. Ábra.

A NAD⁺ és a NADP⁺ szerkezete.

Ezek a vegyületek voltaképpen pszeudonukleotidoknak is nevezhetők, hiszen tartalmaznak DNS-ben, RNS-ben előforduló bázist, azonban a molekulákban található másik heterociklus nem sorolható a nukleinsav-bázisok körébe. (Az 5.3. ábrán késsel jelöltük a nikotinamid-részt és pirossal a 2'-foszfát helyettesítőt.)

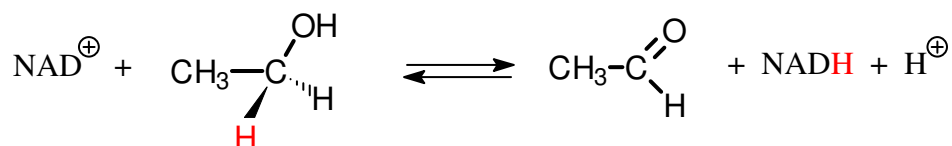
Ezek a koenzimek oxidációs-redukciós folyamatokban vesznek részt, miközben hidrogént vesznek fel ill. adnak le. A redox folyamat végeredményben a piridin-gyűrűn játszódik le. A nitrogénatom pozitív töltése hatására a 4-es helyről elektronvándorlás indul meg a nitrogén irányába. Ennek következtében a 4-es hely felé hidridanion (két elektron és egy proton) intéz nukleofil támadást, mely eredményeképpen az aromás rendszer felbomlik, kinoidális szerkezet alakul ki és a hidrogén a 4-es szénatomhoz kapcsolódik.



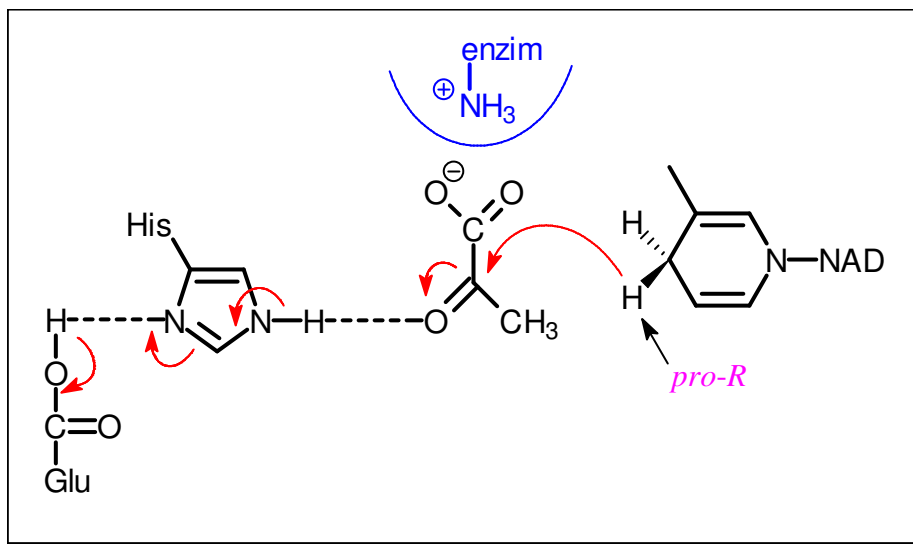
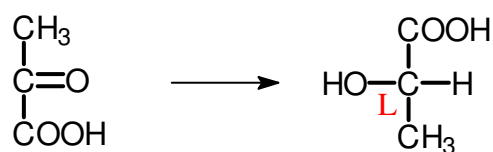
5.4. Ábra.

A piridingűrű szerepe a NAD^+ redukciójában.

Ilyen folyamat megy végbe pl. a májban az etil-alkohol acetaldehiddé történő oxidációjakor. Ennek a folyamatnak deutériummal jelzett vegyületek segítségével történt vizsgálata során megállapították, hogy az alkohol pirossal jelzett *pro-S* hidrogénje vándorol a piridingűrűre és a folyamat az alábbi reakcióegyenlettel írható fel:



A NADH esetén a 4-es helyzetű szénatomhoz kapcsolódó hidrogének nem ekvivalensek, hanem enantiotópok. Ezt példázza a piroszőlősav tejsavvá történő redukciója is, mely a glikolízis során megy végbe. Ekkor a karbonil szénatomot mindig a *pro-R* hidrogén támadja. Így az enantiotóp felületet képező karbonilcsoport szénatomját a tér olyan oldaláról éri a reagens (ebben az esetben a hidrogén) támadása, mely lehetővé teszi a sztereospecifikus reakció végbemenetelét, vagyis azt, hogy a reakcióban ne racém, hanem L-tejsav képződjön.



5.5. Ábra.

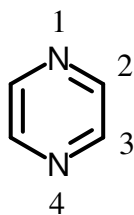
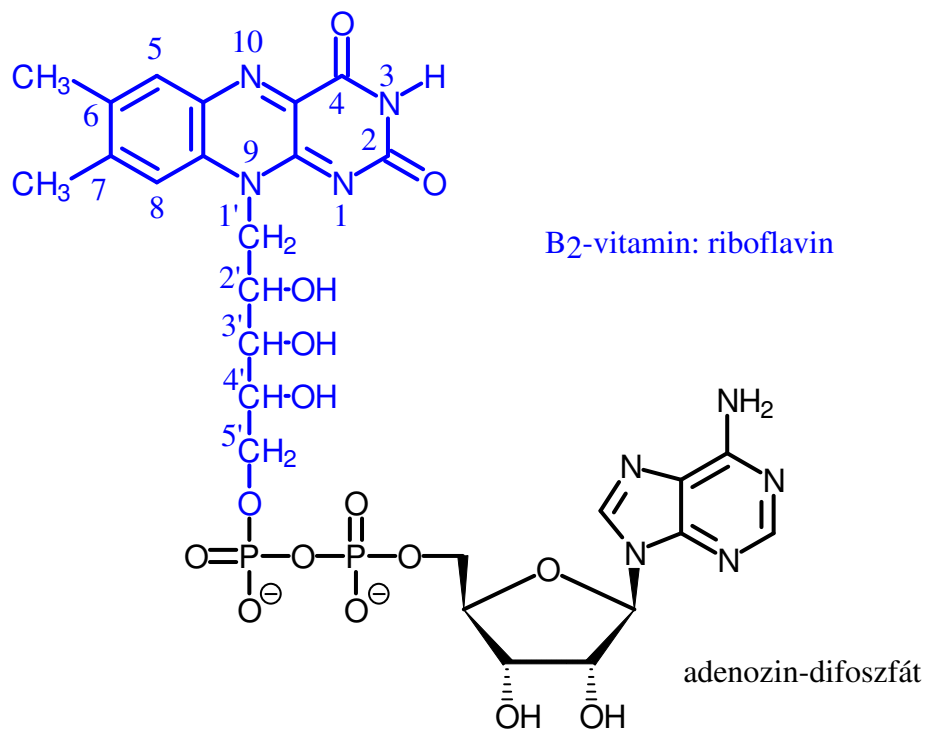
A piroszőlősav redukciója tejsavvá.

Megemlítjük, hogy ebben a reakcióban a szubsztrátot ionos kölcsönhatások rögzítik a kötőhelyhez az enzim bázikus aminosav-oldalláncai segítségével, és a folyamatban fontos szerep jut a protoncserében szerepet játszó hisztidinnak (His), valamint a glutaminsavnak (Glu).

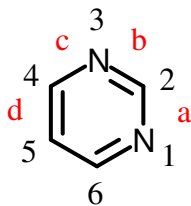
5.2.2. Flavin-adenin-dinukleotid

Redox-folyamatok koenzimje a **flavin-adenin-dinukleotid** (FAD):

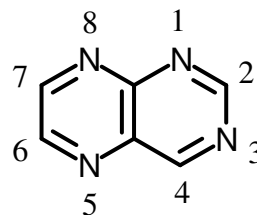
A vegyület csak egy nukleinsav-bázist tartalmaz, ez az adenin, mely ribofuranóz és foszfátrészekon keresztül kapcsolódik az ábrán kézzel jelölt riboflavinhoz, mely a B₂-vitamin. A másik heterociklusos gyűrű az izoalloxazin, melynek alapja a pteridinvá. Ez utóbbi pirazin és pirimidin kondenzációjával írható fel az alábbi módon:



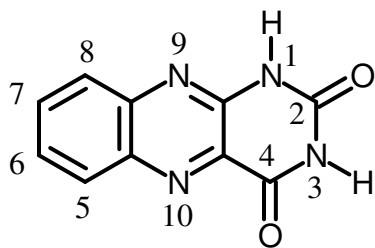
pirazin



pirimidin

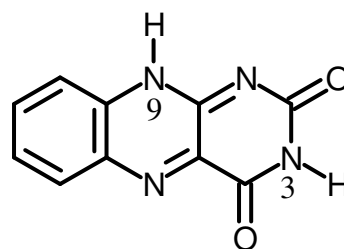


pteridin = pirazino[2,3-*d*]pirimidin



alloxazin

benzo[*g*]pteridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



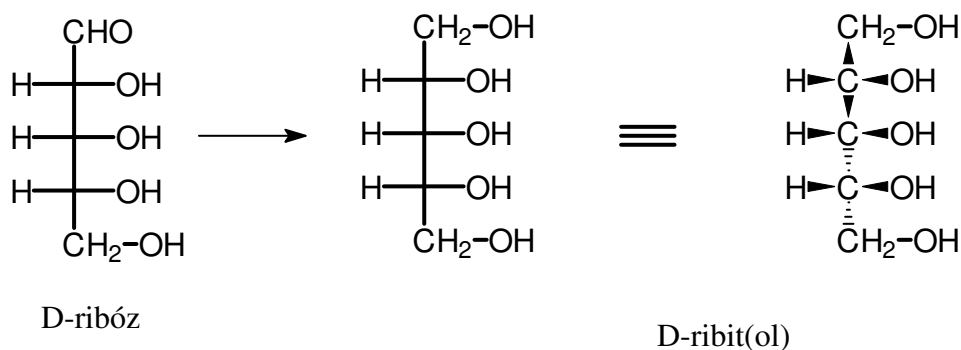
izoalloxazin

benzo[*g*]pteridin-2,4(3*H*,9*H*)-dion

5.6. Ábra.

A FAD szerkezete.

Külön figyelmet érdemel a cukorrész, mely a ribóz redukált alakja, a D-ribit(ol), mely a D- vagy L-ribóz redukációjakor keletkezik, optikailag inaktív cukoralkohol:

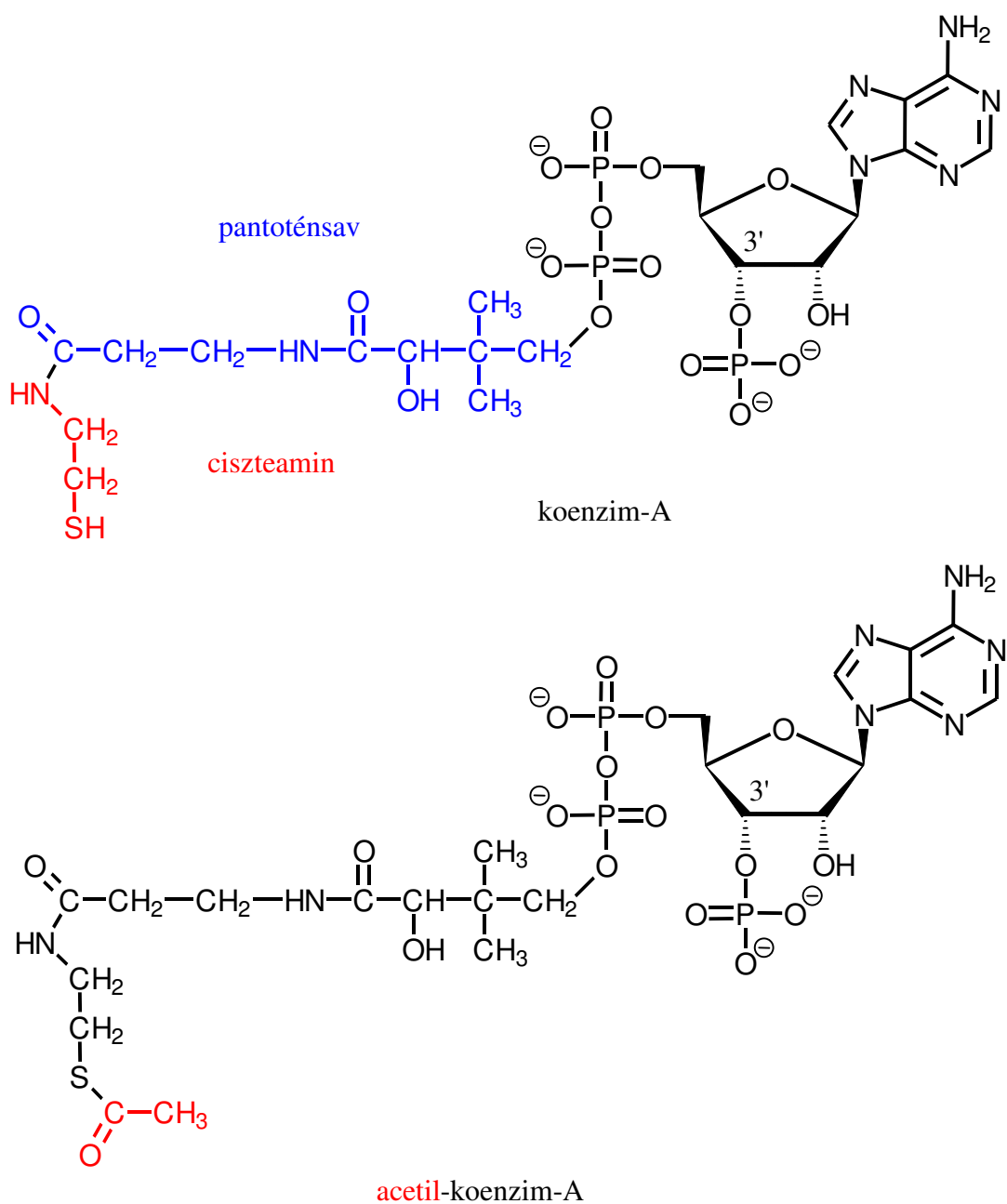


A koenzim működésének mechanizmusát részletesen a vitaminok tárgyalásánál mutatjuk be.

5.2.3. A Koenzim-A szerkezete

Az egyik legismertebb koenzim a **koenzim-A** (CoA) (5.7. ábra). Tartalmaz egy adenin-tartalmú nukleotid részt. Az 1940-es években F. Lipmann izolálta, szintézisére 1959-ben került sor (Khorana). A ribofuranozid-gyűrű a 3'-helyzetben foszforilezve van és az 5'-helyzethez kapcsolódó két foszforsav-csoport köti össze a vitaminként is ismert pantoténsavval, amelyet a béltraktus baktériumai termelnek. A pantoténsav, melyet az ábrán kékkel jelöltünk, két részből áll: egy hidroxisavból, mely a D-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutánsav, és az aminosavaknál már megismert β -alaninból, mely a 3-aminopropionsav. A pantoténsav β -Ala karbonilcsoportjához kéntartalmú amin kapcsolódik: ez a ciszteamin, mely a ciszteiből vezethető le (az ábrán narancssárga színnel jelölve).

Fontos szerepe az acilcsoport szállítása, e szerepében legismertebb származéka az **acetyl-koenzim-A** (CoA-SAc). Ez a vegyület energiagazdag észter, így igen reakcióképes. A tiolésztert a kénatom molekulapályáinak az oxigénétől eltérő tulajdonságai destabilizálják a csak oxigént tartalmazó észterekhez képest, ezért a tiolészter szabadenergiája a hidrolitikus folyamatokban megnő.



5.7. Ábra.

A koenzim-A és az acetyl-koenzim-A szerkezete.

5.3. Vitaminok

5.3.1. A vitaminok általános tulajdonságai

Olyan szerves molekulák, melyeket a szervezet többnyire nem képes szintetizálni, és amelyekre azonban, ha kis mennyiségben is, de a biológiai folyamatokhoz alapvetően szükségünk van. Ezek a vegyületek az élethez nélkülözhetetlen, esszenciális anyagok.

Elégtelen mennyiségük jellegzetes hiánybetegségeket okoz, pl. az előzőekben már megismert C-vitamin hiánya skorbutot, a D-vitamin hiánya az angolkórt. A farkasvakság az A-vitamin, különböző ideggyulladások pedig D-vitaminok hiányára utalhatnak. A fenti problémák elsősorban a régebbi időkben léptek fel, azonban ma is felelőssé tehető néhány kórképben a vitaminhiány, pl. a C-vitamin hiánya szerepet játszhat a fogínyvérzések kialakulásában. Ezek a panaszok azonban a helyes táplálkozással gyakorlatilag megszüntethetők.

Ha a vitaminhiány részleges, azaz a vitamin bevitele a szervezet igénye alatt marad, *hipovitaminózis*ról beszélünk. Ezek a tünetek megfelelő mennyiségű vitamin szedésével megszüntethetők. A teljes vitaminhiány, az *avitaminózis*, ma már nagyon ritka. Ez a tünetegyüttes azonban a fontosabb vitaminok teljes bevitele hiányában már irreverzibilis változásokat okozhat a szervezet működésében és így végzetes következményekkel járhat.

Néhány vitamin, pl. az A- és D-vitaminok hatékony formája a szervezetben képződik és olyan receptorokon hatnak, melyeken a hormonok.

A szervezetbe kerülő, több esetben kiindulási vegyületnek tekinthető formát, melyet sokszor régebben a már aktív vitaminnak tekintettek, *provitaminnak* nevezzük. A szervezet a vitamin aktív formáját ezekből a vegyületekből képes szintetizálni. Ilyen pl. az A-vitamin esetén a β -karotin, vagy a D-vitaminok körében a még nem hidroxilezett, de már gyűrűfelnyílt struktúrák.

Sok esetben a vitaminok a fejlődésben is fontosak, gondoljunk csak a D₂- és D₃-vitaminokra.

Egyes vitaminok a szervezet káros anyagai elleni védekezésben játszanak jelentős szerepet (A-, C- és E-vitaminok: ún. gyökfogók). Ezek a káros anyagok többek között oxigén felhasználásával képződhetnek, ilyenek a hidroxil-, hidroperoxi- és peroxid-gyökök, melyek jelenlétének mutagén (a genetikai kódot megváltoztató), teratogén (magzatkárosító) ill. cancerogén (karcinogén: rákot okozó) hatás tulajdonítható.

Ezeket figyelembe véve a vitaminok nemcsak a szervezet normális működéséhez szükségesek, hanem azért is, hogy a károsító anyagok hatására aktivizálódó kóros folyamatok ne léphessenek fel, ill. ezek hatását csökkentsék. Ezért hívjuk ezeket az anyagokat preventív (megelőző hatású) szereknek is.

5.3.2. A vitaminok csoportosítása

A vitaminok hagyományosan három nagy csoportba sorolhatók:

- a) **vízdoldható vitaminok** (pl. a B-vitaminok),
- b) vízben nem, hanem **zsírban oldódó vitaminok** (pl. A-, D- E-, K-vitaminok),
- c) **vitaminszerű anyagok** (vitogének).

A vízdoldható vitaminok feleslege többnyire kiürül a vizelettel, azonban a zsírdoldható vitaminok túladagolására ügyelni kell, mivel ezek a zsírszövetekben (mint látni fogjuk, szerkezetükből adódóan) előszeretettel felhalmozódnak, és ezért nem ürülnek ki a szervezetből, kifejtve a szükségesnél több mennyiségben jelentkező káros (!) hatásukat. A tipikus túladagolási jelenség a *hipervitaminózis*, D-vitaminok esetén pl. a kóros meszesedési folyamatok.

A **vízdoldható vitaminok** nagyobb része enzimek koenzimjének felépítésében vesz részt és így fejtik ki hatásukat, melyek részletes reakciómechanizmusát a következőkben ismertetni fogjuk. Az alábbiakban összefoglaljuk a vízdoldható vitaminok néhány jellegzetes hiánybetegségét, koenzim formáját és legfontosabb biokémiai reakcióit.

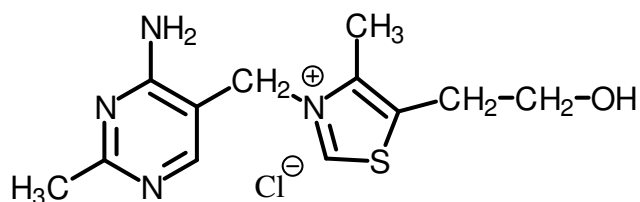
1. **B₁-vitamin (tiamin)**: hiánya beri-berit okoz, koenzimje a tiamin-difoszfát (tiamin-pirofoszfát, a továbbiakban: TPP), reakciója: C=O melletti C-C kötés létesítése és bontása,
2. **B₂-vitamin (riboflavin)**: hiánya dermatitist, növekedési problémákat okoz, koenzimje a FAD, reakciója: oxidációs-redukciós reakciók, hidrogényök és 1 vagy 2 elektron-transzfer,
3. **Nikotinsavamid (B₃-vitamin)**: hiánybetegsége a pellagra (gyomor-bél tünetekkel, bőr- és nyálkahártya-elváltozással, idegrendszeri tünetekkel járó betegség) és dermatitisz, koenzimje a NAD⁺, reakciója oxidációs-redukciós reakciók, hidridanion-transzfer,
4. **Pantoténsav (B₅-vitamin)**: hiányakor idegrendszeri problémák léphetnek fel, koenzimje a koenzim-A, reakciója: acetilcsoport szállítása,
5. **B₆-vitamincsoport (piridoxin)**: hiánya idegrendszeri megbetegedéseket okoz, koenzimje a piridoxál-foszfát, reakciói: transzaminálás, dekarboxilezés, izomerizáció, racemizálás,

6. **liponsav**: hiányára növekedési problémák vezethetők vissza, koenzimje a lipoamid, reakciója: oxidáció-redukció, hidrogén és acilcsoport átvitel,
7. **Biotin (H-vitamin)**: hiánybetegsége a humán dermatitisz, koenzimje a biotin-karboxil-szállító protein, reakciói: karboxilcsoport beépítése és szállítása,
8. **Fólsav**: hiánya anémiát (vérszegénység) okoz, koenzimje a tetrahidrofólsav, reakciója: egy szén-egység (metil-, hidroximetil-, formil- és metiléncsoport) átvitele, szállítása,
9. **B₁₂-vitamin**: hiánybetegsége a vészes vérszegénység, koenzimjében adenzin kapcsolódik hozzá (ld. ott), reakciói: kötéshasítások ill. átrendeződések,
10. **C-vitamin (aszorbinsav)**: hiánya a legendás skorbut volt, ma több más káros anyag leküzdésében tulajdonítanak neki szerepet, reakciói: pl. hidroxilezés, gyökfogás.

5.3.3. Vízben oldható vitaminok

5.3.3.1. B₁-vitamin

A B₁-vitamint vagy tiamint 1912-ben Casimir Funk írta le, mint az élethez nélkülözhetetlen „vital amin”-t, és B-vitaminnak nevezte. A vegyület neve később lett B₁-vitamin, amikor több nitrogént tartalmazó vízoldható vitamint is felfedeztek.



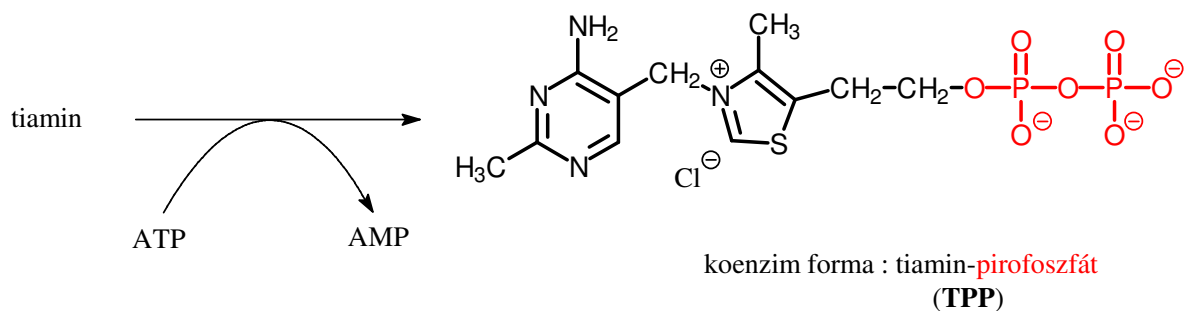
B₁-vitamin : **TIAMIN**

pirimidin

tiazol (pK_a : 2,4)

A vitamin két heterociklusos gyűrűből áll: helyettesített pirimidinből és tiazolból, melyeket a tiazol nitrogénjén keresztül metiléncsoport köt össze.

Tiamin-pirofoszfát koenzim formájában az α-ketosavak (piroszőlősav) oxidatív decarboxilezésében játszik szerepet.



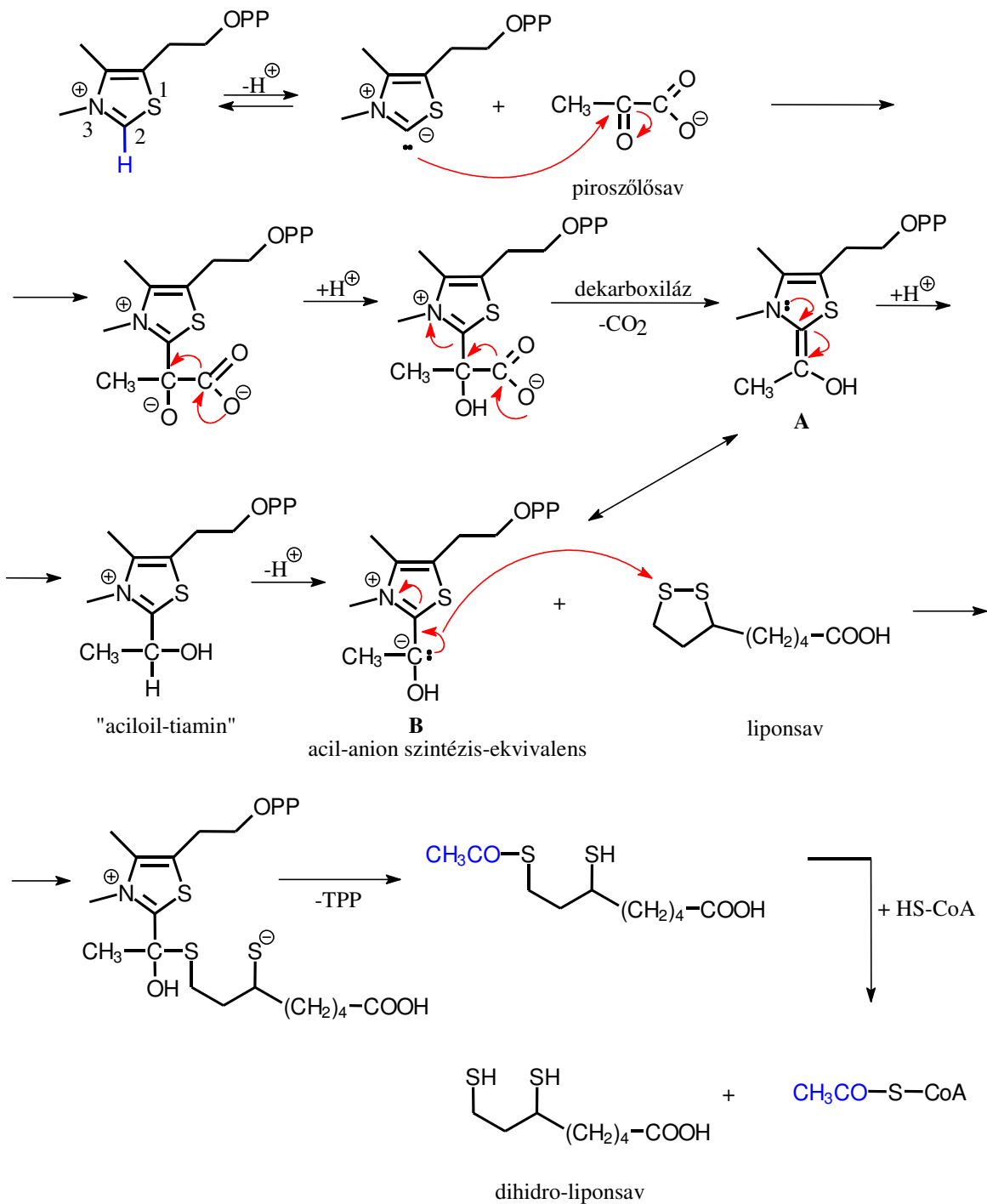
Korpában, gabonacsírában, élesztőben és nem utolsósorban a rizs héjában fordul elő. Tartalmazzák a bab, borsó és a kukorica is. Állati szövetekben, így a májban, szívben és vesében is megtalálható. Az erős főzés roncsolja. Napi 1-3 mg szükséges a szervezet számára, de ez a mennyiség függ a táplálkozástól: szénhidrát-fogyasztás növeli, zsír-, fehérje- és alkoholfogyasztás csökkenti a szükségletet.

Általában idegrendszeri károsodások kezelésére használják. Ilyen a polineuritisz (ideggyulladás), neuralgia (idegi fájdalom), isiász (ülőideg zsába) herpesz zoster (övsömör), szklerózis multiplex (idegrendszeri kórfolyamat: az idegek velős hüvelyének elvesztése), ill. alkoholizmus idegrendszeri következményei.

Hiánybetegsége a beri-beri, melynek két változata ismert. A „száraz” változat tünetei az izomgyengeség, súlycsökkenés és idegrendszeri zavarok, míg a „nedves” beri-beri esetén ödéma, szívelégtelenség lép fel. Az ismertetett tüneteket végeredményben a piroszőlősav felszaporodása okozza. Távol-Keleti betegség, a rizs hántolása okozta, hiszen ott ez a fő energiaforrás. A modern táplálkozás egyik forrása azonban a hántolatlan rizs, melynek fogyasztásával ezek a problémák elkerülhetők.

Koenzimje a tiamin-pirofoszfát (TPP), mely a tiamin adenzin-trifoszfáttal (ATP) történő reakciójában keletkezik, eközben az ATP adenzin-monofoszfáttá (AMP) alakul. Reakciójában a tiazolgyűrű C-2 pozíciója játszik döntő szerepet (5.8. ábra).

A szomszédos elektronszívó csoport hatására a 2-es helyzetű hidrogén protonként lehasad, és az így keletkezett tiamin-pirofoszfát (TPP) karbanion nukleofil támadást intéz a piroszőlősav karbonilcsoportjának szénatomja ellen. Lejátszódik a nukleofil addíció, majd egy protonfelvételt követően dekarboxiláz enzim közreműködésével a vegyület dekarboxileződik és kialakul az A közti termék.

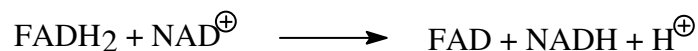
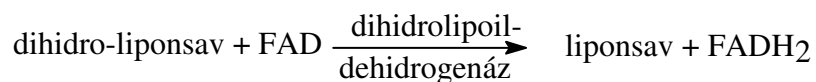


5.8. Ábra.

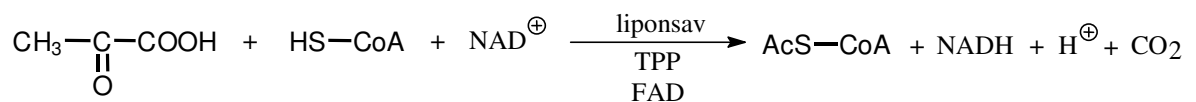
A piroszőlősav dekarboxilezésének mechanizmusa.

Ebből protonfelvétellel az un. „aciloiil-tiamin” keletkezik, mely protonleadás után a **B** acil-anion szintézis-ekvivalenssé alakul (A és B egyébként a mezoméria viszonyában állnak). A **B** inverz polározottságú acetil-szinton (Umpolung!) ezután, mint nukleofil a

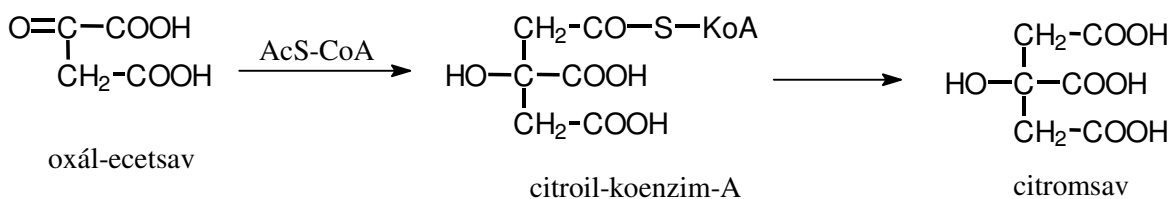
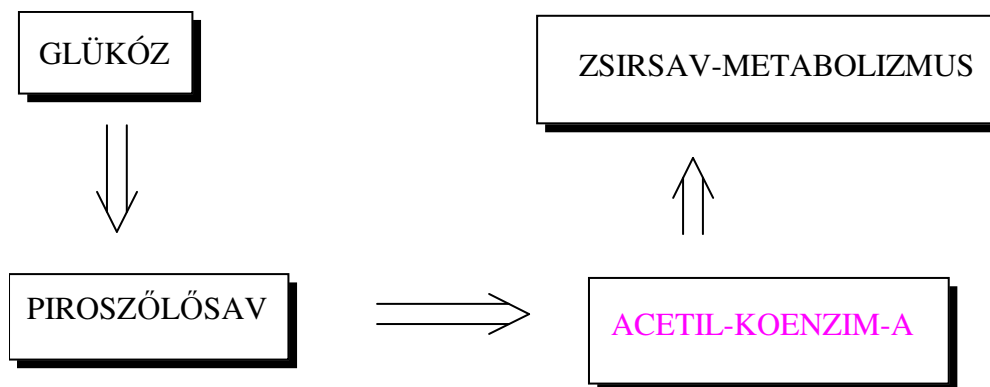
liponsav kénatomjára támad, a liponsav 1,2-ditiolángyűrűje felnyílik és a vegyület a liponsav redukált (felnyílt) formájához kapcsolódik. A liponsav a szervezetben proteinhez kapcsolódik a proteinben található lizin aminosavon keresztül: ez a lipoxin. Erről a továbbiakban a TPP lehasad, a dihidroliponsavhoz kötött acetilcsoport a CoA-ra kerül a dihidrolipoil-transzszaciláz enzim segítségével. A reakció eredménye tehát acetil-koenzim-A és dihidroliponsav. Ez utóbbi FAD koenzim és dihidrolipoil-dehidrogenáz enzim közreműködésével visszaalakul liponsavvá és a keletkezett FADH₂-t a NAD⁺ koenzim FAD-dá oxidálja. Így felírhatók ezek a részfolyamatok is:



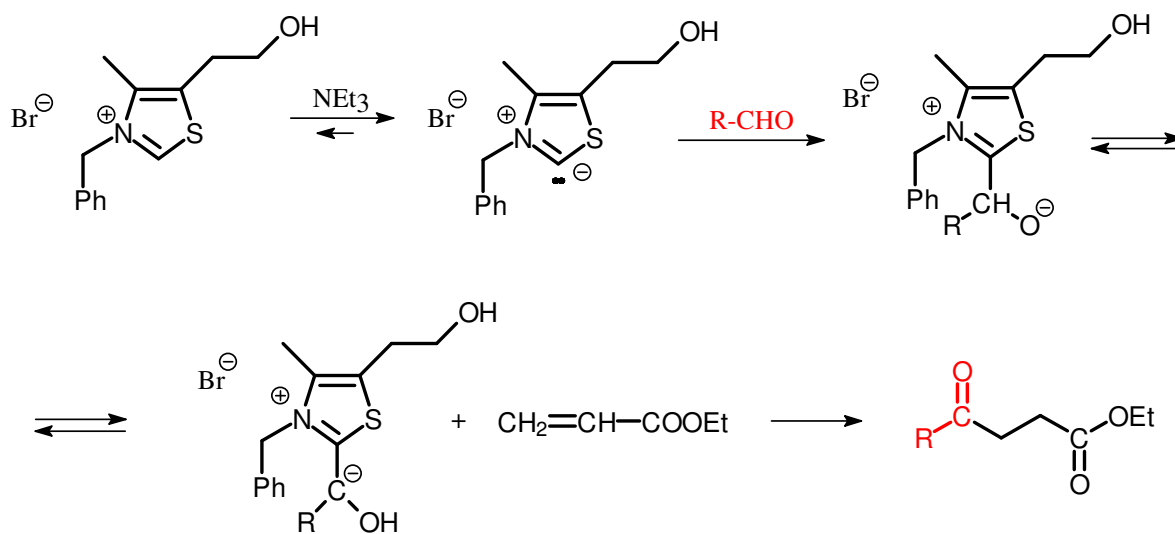
A bemutatott reakciók a következőképpen összegeezhetők:



A folyamat során a piruvát dehidrogenáz ciklusról van szó: az oxidatív dekarboxilezéskor az energiadús tioészter, az acetil-CoA keletkezik ($\Delta G^{\ddagger} = -33,5 \text{ kJ/mol}$). A reakció lényege, hogy az umpolung segítségével az acilanion-ekvivalens a liponsav felhasználásával az acetil-CoA-t eredményezi. A folyamat jelentősége abban áll, hogy az acetil-koenzim-A, mely a citromsav-ciklus „üzemanyaga”, összeköti a glükóz- és a zsírsav-metabolizmust, a 2-oxoborostyánkősav (oxálacetát) citromsavvá alakulásához ezúton szolgáltatva az acetil-CoA-t.



A fenti biokémiai folyamatból a szerves kémia, mint általánosítható umpolung reakciót, a *Stetter*-reakciót (5.9. ábra) használja 1,4-dikarbonilvegyületek előállítására.



5.9. Ábra.

A Stetter-reakció.

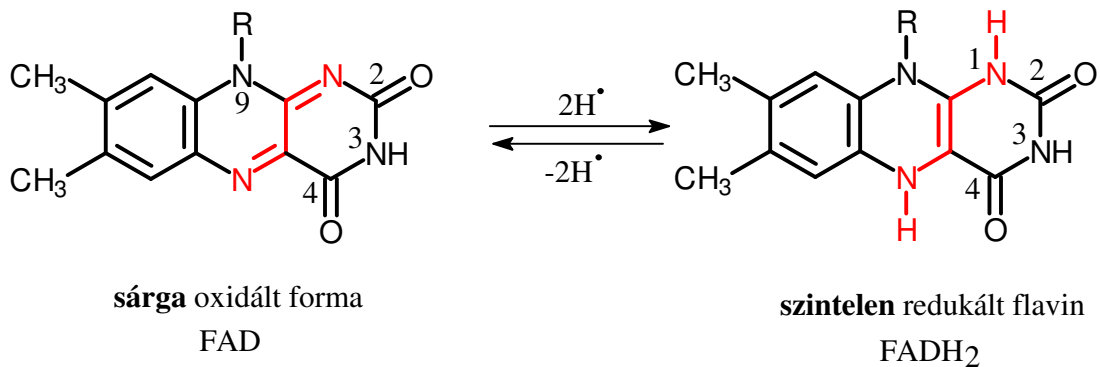
Ez a reakció jól modellezi a tiaminból keletkező acil-anion szinten reakcióképességét. A negatív polározottságú szénatom α,β -telítetlen észterekre intéz

nukleofil támadást a β -szénatomon keresztül, és az addíciós reakcióban a karbonilcsoportot páros helyzetben tartalmazó oxoésztereket kapunk.

5.3.3.2. B₂-vitamin

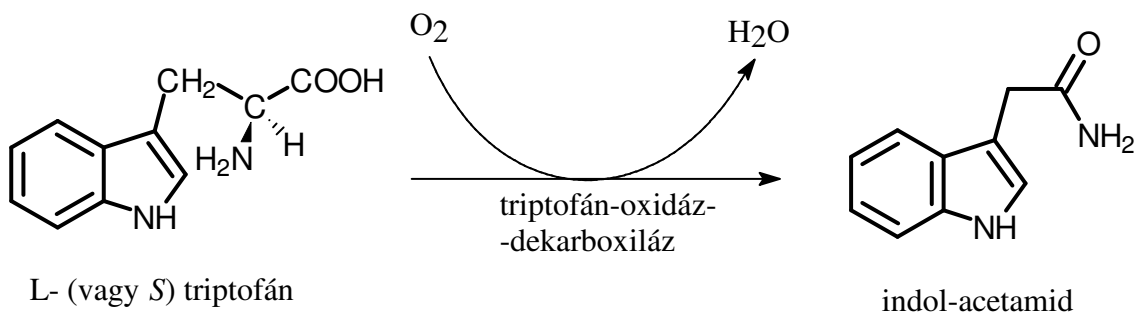
A B₂-vitamin, más néven riboflavin a FAD koenzim része, szerkezetével már ott találkoztunk. Növényekben, gombákban fordul elő és a májban is megtalálható. A bélbaktériumok szintetizálják. Hiánya dermatitist, vakságot és idegrendszeri problémákat okozhat. Nélkülözhetetlen a növekedésben. Hiányában a nyelv és az ajak duzzadása, súlyos béltünetek, fáradtság, a hemoglobinszint csökkenése is felléphet.

Működésének alapja: oxidációs és redukciós reakciókban koenzimként funkcionál. A teljes reakció két hidrogénatom (két elektron és két proton) 1,4-addíciója. A reakció a pteridinvázis heterocikluson megy végbe, ahol R = a FAD koenzim tárgyalásánál már megismert oldallánc.

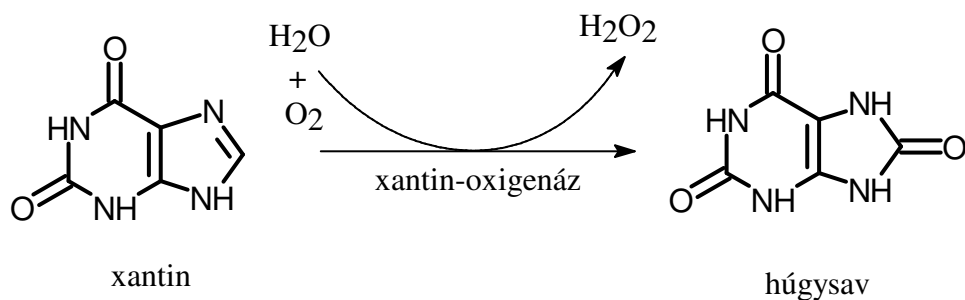


Katalizátora a következő folyamatoknak:

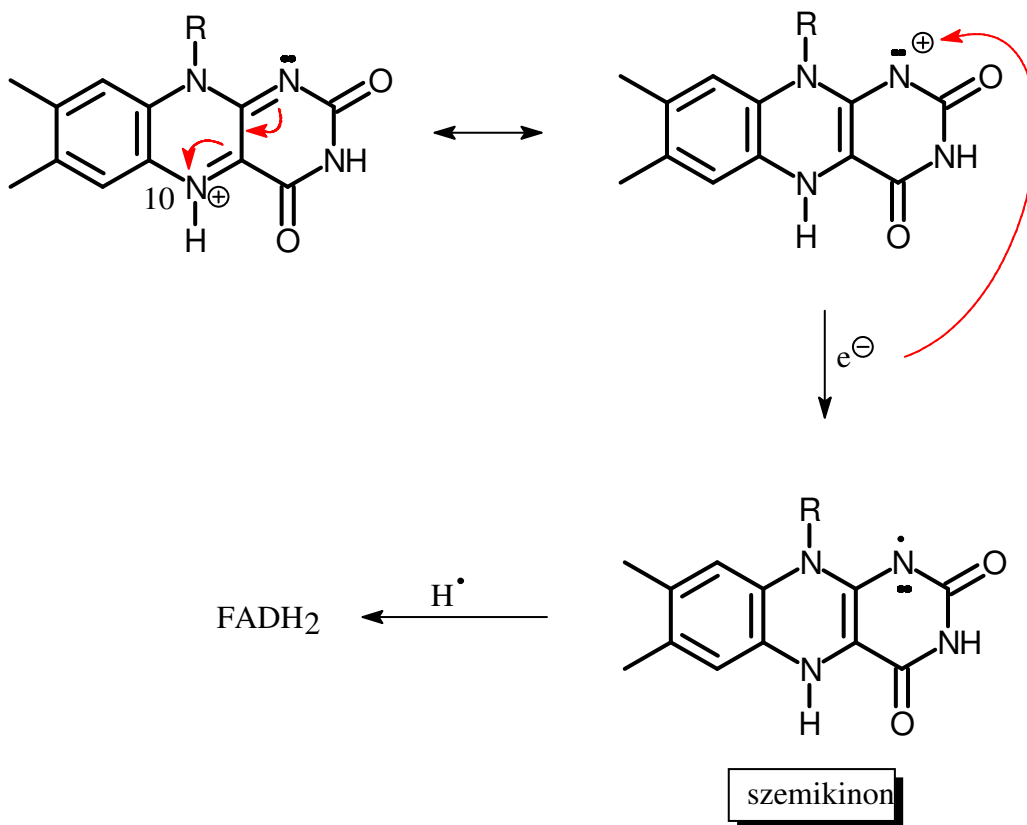
1.) Részt vesz a triptofán oxidatív dekarboxilezésében, mely során indol-3-acetamid keletkezik:



2.) A xantin hűgysavvá történő átalakításában. A hűgysav volt az első, vizeletből izolált purinvázis vegyület, amelynek szerkezetét szintézissel is igazolták.



Másik funkciója az elektrontranszfer reakciók körébe tartozik. Első lépésben a 10-es helyzetű nitrogénatom protonálódik, és a megfelelő konjugált sav keletkezik. Az így kialakult pozitív töltésű vegyület felírható egy másik mezomer határszerkezettel is.



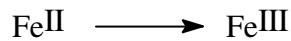
5.10. Ábra.

A FADH₂ keletkezése FAD redukciójával.

Egy elektron felvételével az un. szemikinin intermediert eredményezi. A páratlan elektront tartalmazó gyök egy hidrogénatomot vesz fel ez idáig nem teljesen tisztázott

folyamatban, és a FAD redukált formája, a FADH₂ a reakciósor végeredménye. A folyamatot az 5.10. ábrán vázoltuk fel.

3.) A rendszer képes egyelektronos oxidációval a nem hemoglobinhoz kötött vas(II)-t vas(III)-má oxidálni:



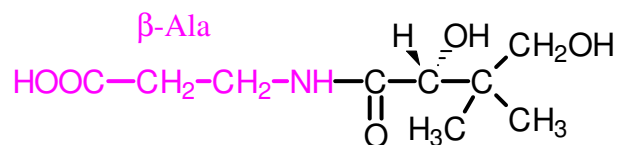
4.) Részt vesz kétszer egyelektronos redukcióban: az oxigént hidrogén-peroxiddá alakítja.



Így oxidáz és dehidrogenáz reakciókban, pl. a NADH redukáló ágens és a Fe³⁺ egy elektronos oxidáló ágens között intermediereként funkcionál. Ez a szerepe a mitokondriális elektrontranszportban.

5.3.3.3. Pantoténsav

A koenzim-A alkotórésze. B₅-vitaminnak is nevezik. Két szerkezeti egységből tevődik össze, egyik az ábrán lilával jelzett β-alanin, mely amidkötéssel kapcsolódik a dihidroxisavhoz. A koenzim-A felépítéséhez szükséges, szabályozza az élesztő növekedését. Bélbaktériumok is termelik.

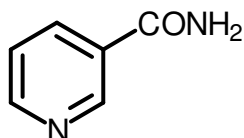


pantoténsav

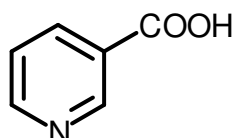
Hiánya az élő szervezetekben a növekedés és a szaporodás gátlását idézi elő. Az egészséges szervezet mindenféle sejtjében megtalálható. Gazdag forrása az élesztő, a máj és a tojássárgája, valamint a zöld növényi részek.

5.3.3.4. Niacinamid

A niacinamid vagy B₃-vitamin tulajdonképpen nikotinamid, a nikotin-adenin-dinukleotid (NAD⁺) és 2'-foszfátja a NADP⁺ koenzimek fontos része. A koenzimeknél már tisztáztuk az oxidációs és redukációs reakciókban betöltött szerepét. Sav formája a niacin, vagy nikotinsav.



nikotinsavamid : niacinamid



nikotinsav : niacin

A "vitamin" fogalomtól eltérően az emberi szervezet képes szintetizálni a triptofánból B₆-vitamin segítségével.

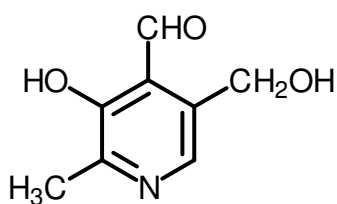
Növényekben és állati szervezetekben is széleskörűen megtalálható, így a rizskorpában, búzakupában, élesztőben, májban, húsfélékben, vesében és a halakban (elsősorban a heringben).

Hiánya elsősorban a nagyrészt kukorica alapú táplálékon élőknél mutatkozik. Fáradtság, gyomor-bélrendszeri zavarok, száj- és nyálkahártya gyulladások a tünetek. Fellép a pellagra két formája: érdes bőr és fekete elszíneződések a nyelven és a bőrön, a nyelv dagadása, hasmenés, valamint idegrendszeri zavarok is észlelhetők. A tünetek a niacin vagy a niacinamid adagolására elmúlnak. Miután a biológiai rendszerekben a savamid (niacinamid) fordul elő, ezért ezt tekintik vitaminnak annak ellenére, hogy a sav (niacin) amidálása az állati szervezetben könnyen végbemenő folyamat.

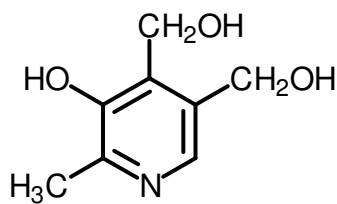
5.3.3.5. B₆-vitamincsoport

Ebbe a csoportba a következő piridin-származékok tartoznak:

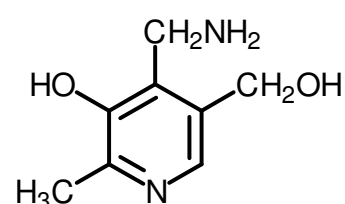
Ide sorolható a piridoxál, mely a 4-es helyzetben könnyen karbonsavvá oxidálódható aldehid-csoportot tartalmaz, a piridoxin vagy piridoxol, az előbbi alkohollá redukált formája, valamint a piridoxamin, amelyben aminometil-csoport a reakciókban résztvevő funkciós csoport. Mindhárom vegyület további fenolos hidroxil- ill. metilcsoport helyettesítőket tartalmaz.



piridoxál

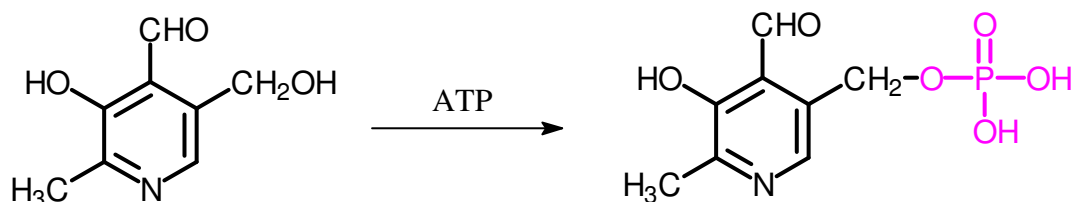


piridoxin vagy
piridoxol



piridoxamin

Koenzimjeként a 3-as helyen lévő hidroximetil-csoport alkoholos hidroxilcsoportjának foszforilezett származéka, a piridoxál-foszfát szerepel.

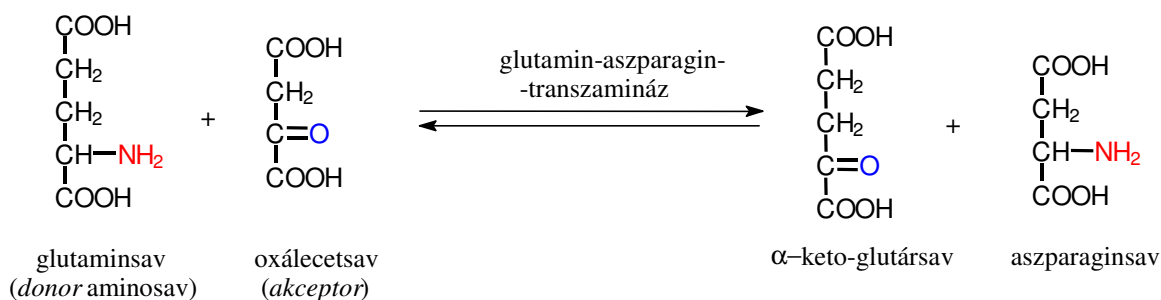


koenzim forma: piridoxál-foszfát

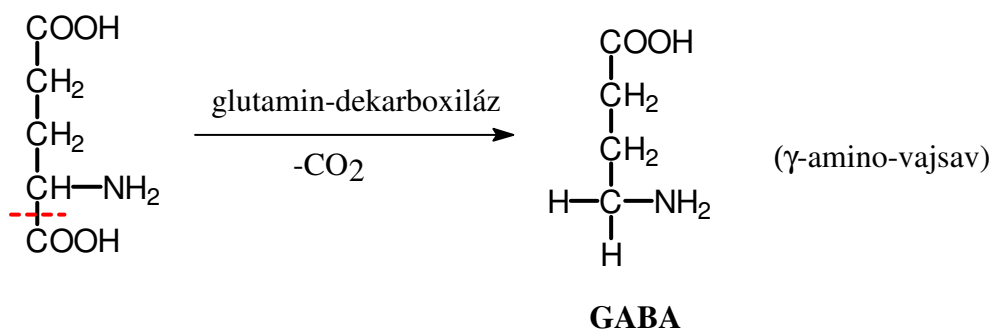
Növényi magvakban fordul elő. Hiánybetegsége során, amely ritkán figyelhető meg, bőrelváltozások, vérszegénység, gyengeség, idegrendszeri bántalmak léphetnek fel. A szervezetnek általában kevés B₆-vitaminra van szüksége, melyet a normális étrend többnyire fedez, azonban bizonyos gyógyszerek szedése növelheti az igényt. Ilyen például a tuberkulózis kezelésére használatos IZONIAZID, melynek szerkezete izonikotinsav-hidrazid. A vegyület a piridoxál aldehidcsoportjával hidrazont képezve blokkolja a vitamint, mely ebben a formában nem képes a megfelelő biokémiai folyamatokban részt venni.

Biokémiai reakciói során az aminosavak metabolizmusában vesz részt. A transzaminálás során oxosavakból aminosavak keletkeznek, a bemutatott példában glutaminsav és oxálecetsav reakciójában α-ketoglutársav és aszparaginsav keletkezik. A folyamatban a glutaminsav az amindonor aminosav, az oxálecetsav pedig az akceptor. A reakcióban a glutamin-aszparagin-transzamináz vagy aminotranszferáz enzim is részt vesz. A glutaminsav (vagy ahogy a biokémia tankönyvekben a fiziológiás körülmények között előforduló anionos formáját helyesen emlegetik, a glutamát), mint az ammónia-asszimiláció

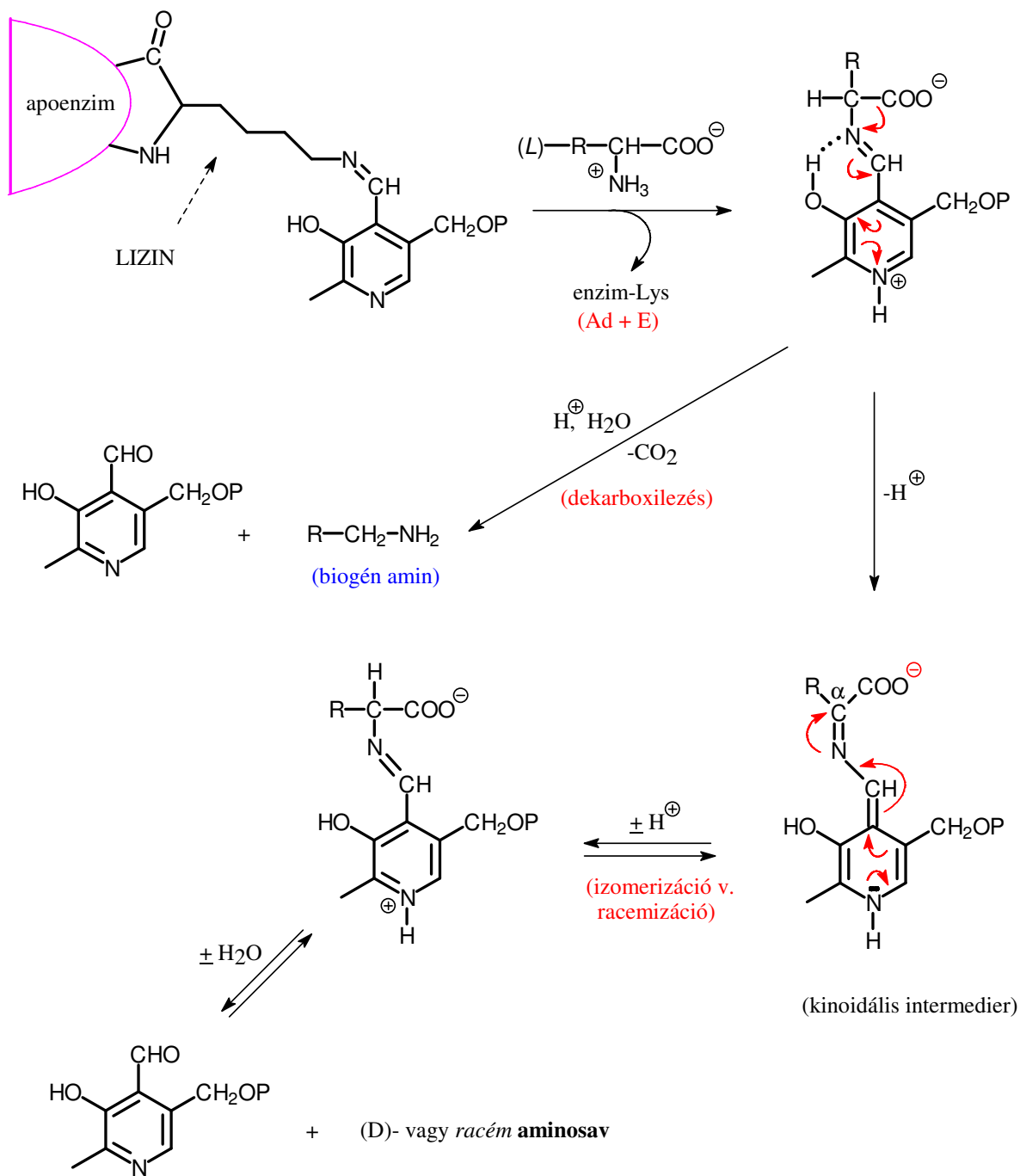
terméke kulcsszerepet játszik a transzaminálásban. Legtöbbször, de nem mindig, aminosav/ketosav párként a glutamát/ α -oxoglutarát (vagy α -oxoglutarát; α -ketoglutarát) pár az aminotranszferázok szubsztrátja. Ugyanígy szerepel az aszpartát (aszparaginsav anionos formája) ill. az oxálacetát is ebben a rendszerben, valamint az alanin/piruvát (piroszőlősav anionos formája) is. Az ezekhez az oxosav/aminosav párokhoz kapcsolódó enzimek fontosak a klinikai diagnosztikában. Ilyenek a humán megbetegedésekben jellemző mértékű szérum glutamát-oxálacetát transzamináz (SGOT) és a szérum glutamát-piruvát transzamináz (SGPT) aktivitások. Ezek az enzimek, melyek nagy mennyiségben megtalálhatók a szív és a máj szöveteiben, a sejtek sérülése esetén, melyeket pl. a miokardiális infarktus ill. a fertőző májgyulladás, esetleg más szerv kóros állapota okoz, felszabadulnak a sejtéből. Ezen enzimek aktivitásának mérése a vér szérumban felhasználható egyrészt a diagnózis felállításában, másfelől pedig a beteg kezelés hatására történő reagálásának nyomon követésére is.



A következő katalizált reakció, a dekarboxilezés során aminosavakból aminok, mégpedig ún. biogén aminok keletkeznek, melyeknek a szervezet működésében igen fontos szerepük van. A glutaminsav ezen az úton alakul át γ -aminovajsavvá a glutamin-dekarboxiláz enzim közreműködésével, mely aminovegyületet az angol elnevezése (**γ -aminobutyric acid**) alapján GABA rövidítéssel használják. A GABA rendkívül fontos idegi ingerületátvivő anyagként működik a szervezetben. Ebbe a folyamatba avatkozik be pl. a gyilkos galóca a mérgezés során.



Végül példaként megemlíjtük az aminosavak izomerizációs ill. racemizációs reakcióit is, melyekben e vitamincsoportnak szintén szerepe van. A reakciók részletes mechanizmusát az 5.11. ábrán mutatjuk be. A piridoxál Schiff-bázist képez az apoenzim lizin aminosavjának ω -aminocsoportjával, ily módon kötődve az enzimhez. A lizin helyére az átalakítandó aminosav addíciós-eliminációs reakcióval kerül át, szintén aldimint képezve. Az intermediert stabilizálja a fenolos hidroxilcsoport segítségével kialakult hidrogénhíd kötés. E forma stabilizálásában gyakran fémionok, pl. Al^{3+} és Cu^{2+} ionok is szerepet játszanak. Ezután a molekula kétféle közttermékké alakulhat, attól függően, hogy milyen folyamatot katalizál az összetett reakcióban résztvevő enzim. A protonálódott nitrogénatom irányába történő elektronáramlás hatására megtörtént dekarboxilezést követő protonfelvétel és az imin kötés hidrolízise a megfelelő biogén aminhoz vezet. Másfelől a kiindulási aminosav-piridoxál Schiff-bázis protonvesztéssel az ábrán látható kinoidális intermedierré alakulhat át. Ekkor az aminosav α -szénatomja és az α -helyzetű nitrogénatom között kettős kötés jön létre. Ez a planáris szerkezet sztereotóp felületként szerepel a következő protonfelvétel során. A bekapcsolódó proton ugyanis a planáris struktúra két oldaláról közelítheti meg a támadás helyét. Amennyiben az enzimkomplexben van kitüntetett támadási iránya a reagensnek, esetünkben a hidrogénnek, úgy optikailag aktív aminosav keletkezik. Ha a reakció egyforma valószínűséggel játszódik le a sík mindkét oldala irányából, akkor racemizáció történik. Bár a piridoxál-foszfát ezekben a reakciókban koenzimként működik, a reaktív forma mégsem az aldehid, hanem inkább az aldimin struktúra, amely a vitamin és az átalakítandó aminosav között jön létre. Ha pl. az így keletkezett aldimin szén-nitrogén kettős kötését ($\text{C}=\text{N}$) nátrium-tetrahidrido-boráttal (NaBH_4) redukáljuk, az irreverzibilis változás következtében (eltűnik a kettős kötéses planáris felület) a rendszer elveszti aktivitását, és alkalmatlanná válik aminosavak átalakítására.



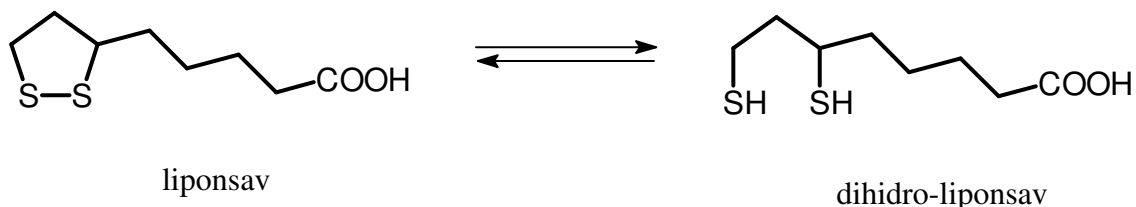
5.11. Ábra.

A B₆-vitamin szerepe aminosavak dekarboxilezésében és izomerizációjában.

A vitamin által katalizált reakciókba a transzaminálás is beletartozik. Ekkor a piridoxamin forma játszik fontos szerepet, melyben az aminofunkció adja az oxosavval történő kapcsolódás lehetőségét szintén imin formájában. Végeredményben ez a vitamincsoport mintegy 60 specifikus reakció katalízisében vesz részt.

5.3.3.6. Liponsav

Hidrogénezési, dehidrogénezési folyamatok koenzimje. Az apoenzimhez történő kapcsolódása az oldalláncban elhelyezkedő karbonsav funkción keresztül történik lizin aminos csoportjával savamid formájában (lipoxin). Az ábrán az oxidált és a redukált formáját tüntettük fel.

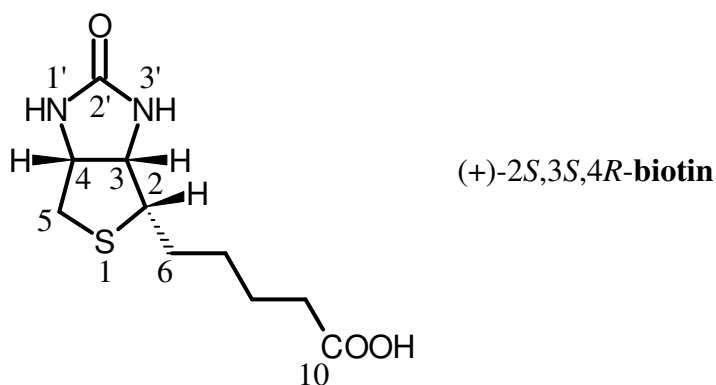


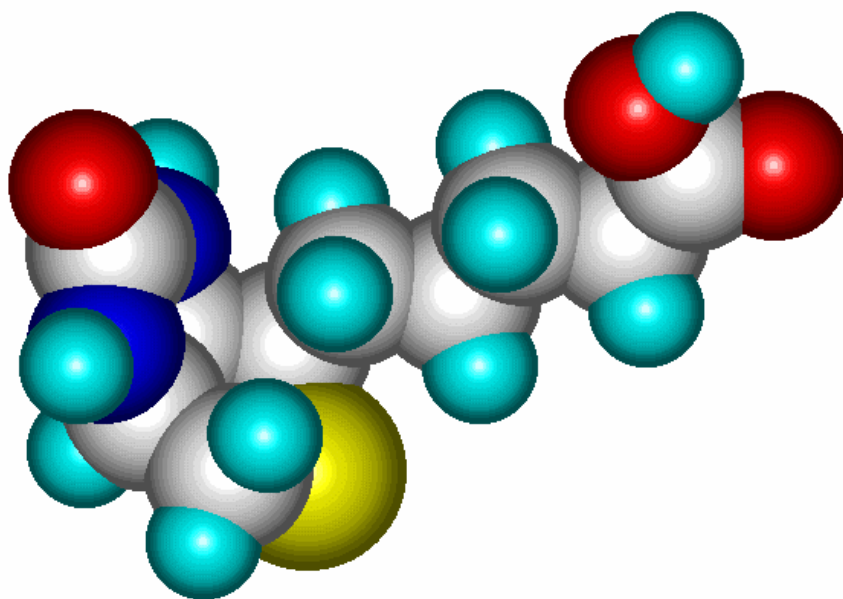
Az emberi szervezet, eltérően a többi vitamintól képes szintetizálni. A máj és az élesztő gazdag liponsavban, egyúttal néhány baktérium növekedési faktoraként is ismert. Szerepét az α -ketosavak dekarboxilezésében (acetilcsoport átvitel) már a tiamin tárgyalásakor bemutattuk.

5.3.3.7. Biotin

A vitamint H-vitaminnak is nevezik, biotinként mégis jobban ismert. Főleg az élesztőben és a májban fordul elő. Hiánya bőrbetegséget okoz, ilyenkor gyulladáshoz lép fel az egész testen (dermatitisz: bőrgyulladás), valamint hámlás, szőrkihullás és körömsérülések is tapasztalhatók. Innen a H-vitamin név. Németül a bőr ui. *Haut*.

Biciklusos vegyület, telített imidazol és telített tiofén kondenzációjával vezethető le. A gyűrűkapcsolat *cisz*-konfigurációjú, a sztereocentrumok *2S,3S,4R*-konfigurációjúak. Jobbra forgató, optikailag aktív molekula.





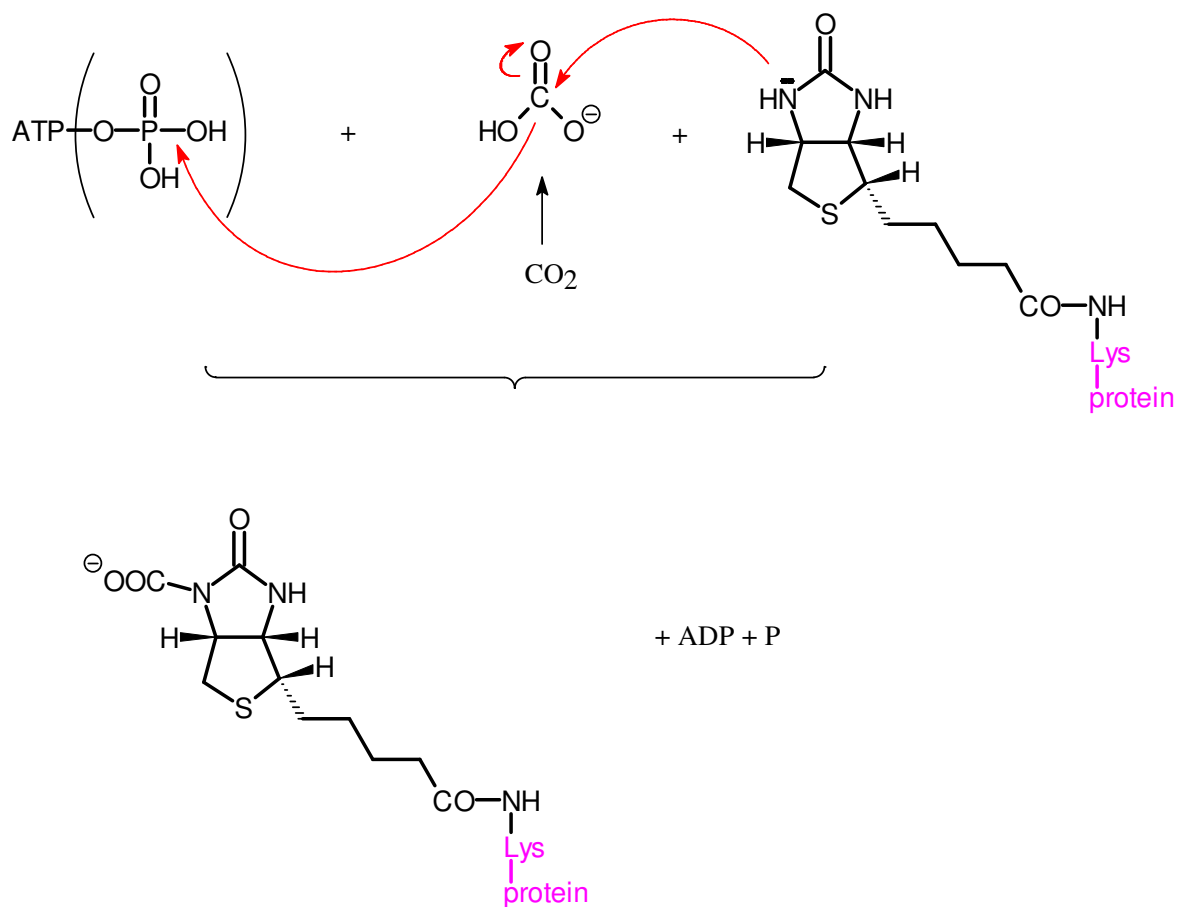
5.12. Ábra.

A biotin térbeli szerkezete.

A biotin a tojásfehérje egyik összetevőjével, az avidin nevű fehérjével komplexet képez, így biológiailag inaktívvá válik: az avidin (mint bázikus protein) tehát erős antagonistája a biotinnak (amely karboxilcsoportot tartalmaz). Pl. a sok madártejfogyasztás esetén biotinhoány léphet fel. A tojásfehérje leköti a biotint, azonban melegítés hatására, amikor denaturálódás következik be, a vegyület újra szabad állapotba kerül. A biotin a karboxilcsoportja segítségével protein lizin aminosav aminos csoportjához kötődik peptidkötéssel, így a protein és a biotin proteidet alkot (lipoxin).

Biokémiai funkciója karboxilcsoport bevitele (CO_2 beépítése), a reakciót a biotinfüggő karboxiláz enzim katalizálja.

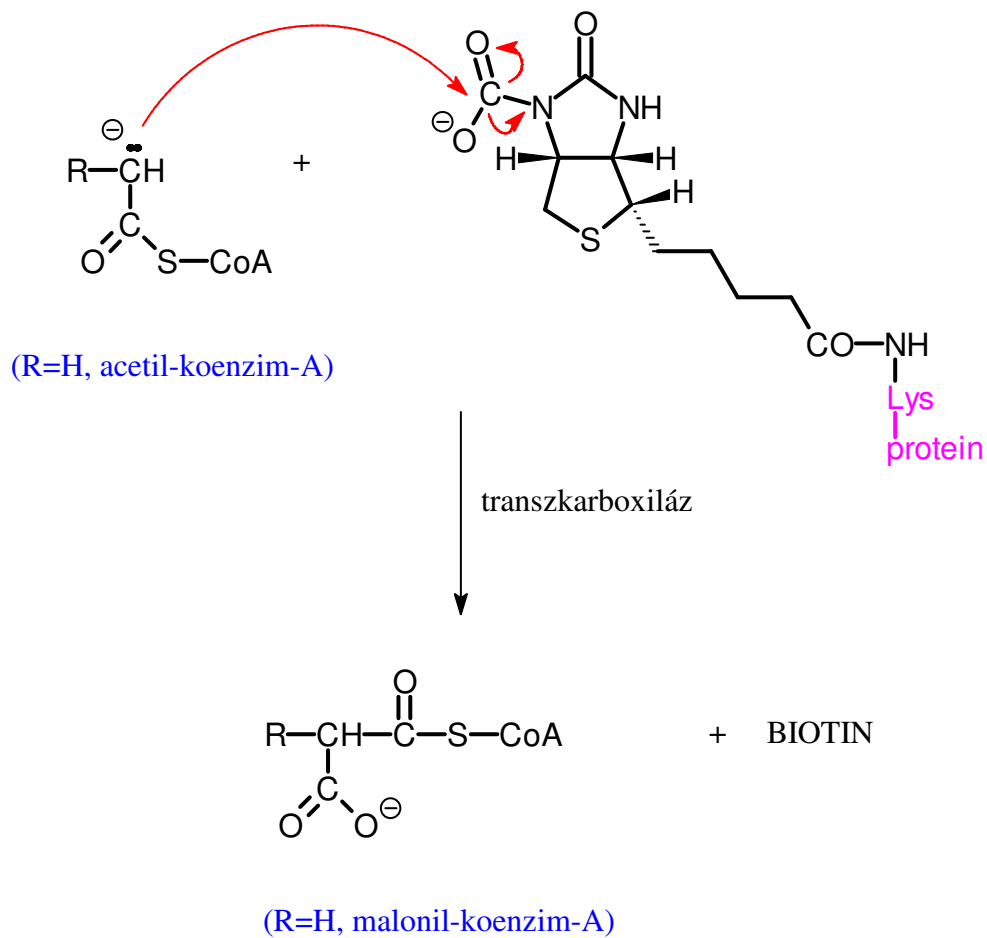
A reakció mechanizmusa során a biotin molekulán először karboxilátcsoport épül az 1'-helyzetbe (5.13. ábra). Ennek forrása a széndioxid felvételével keletkező hidrokarbonát-ion, valamint a folyamathoz adenosin-trifoszfát (ATP) is szükséges. A biotin 1'-helyzetű nitrogénatom szabad elektronpárja irányából elektronátmenet indul a hidrokarbonát-ion karbonil szénatomja felé. Ebben a lépésben alakul ki a biotin-1-karboxilát, mely diacilaminként viselkedve erős acilezőszer.



5.13. Ábra.

A biotin karboxilezése.

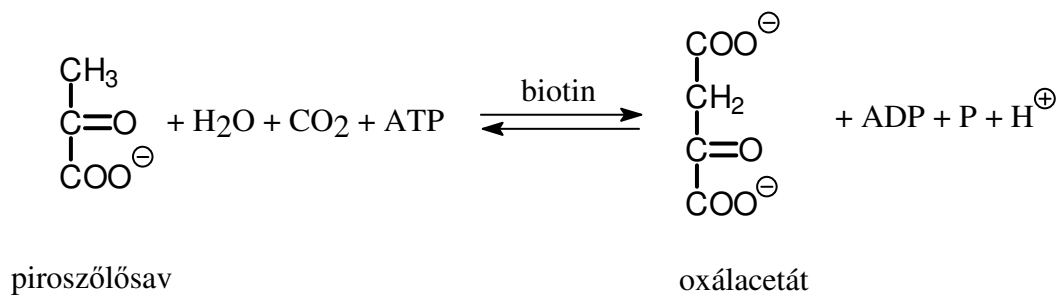
Ez utóbbi a megfelelő, koenzim-A-hoz kötött acilcsoporttal, az 5.14. ábrán $R = H$ esetén acetil-koenzim-A-val reagál oly módon, hogy az acilcsoporton protonvesztéssel keletkezett karbanion nukleofil támadást intéz az *N*-karboxilát karbonil-helyettesítő szénatomja ellen. A folyamat a transzkarboxiláz enzim katalízisével megy végbe, a reakcióban pl. $R = H$ esetén malonil-koenzim-A keletkezik. Ez utóbbi fontos szerepet játszik a zsírsavak metabolizmusában. A bruttó reakció szabadenergiája, ΔG° : -2,1 kJ/mol.



5.14. Ábra.

Karboxilcsoport bevitele biotin segítségével.

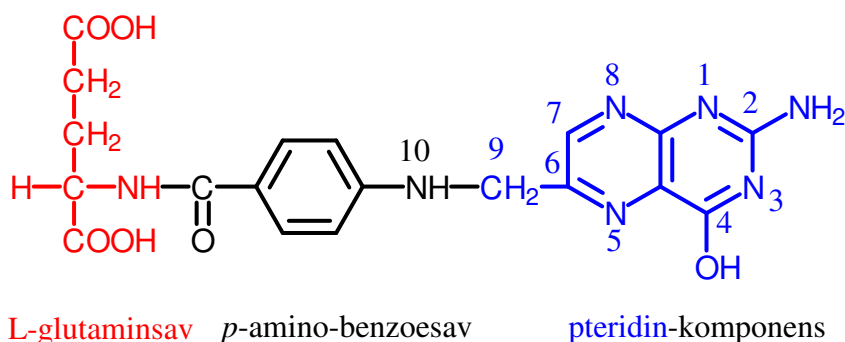
Hasonló reakcióban az akceptor ketosav, így piroszőlősav is lehet, ekkor oxálacetát képződik.



5.3.3.8. Fólsav

B₁₀-vitaminnak is nevezik. Három fő részből áll, a 2-amino-4-hidroxi-6-metilpteridinből, *p*-aminobenzoészavból és L-glutaminsavból.

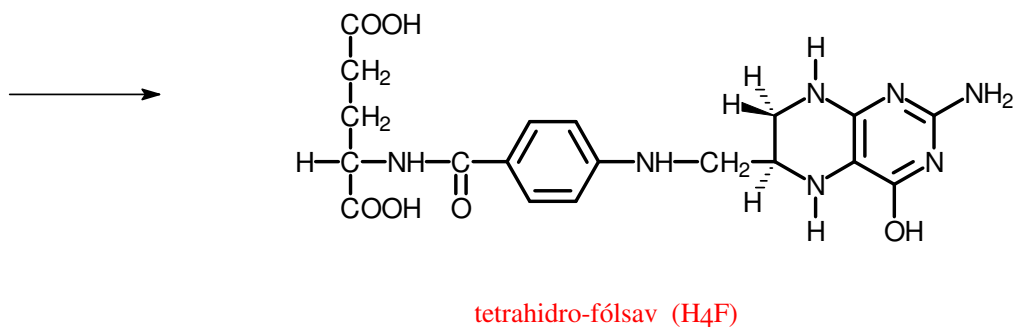
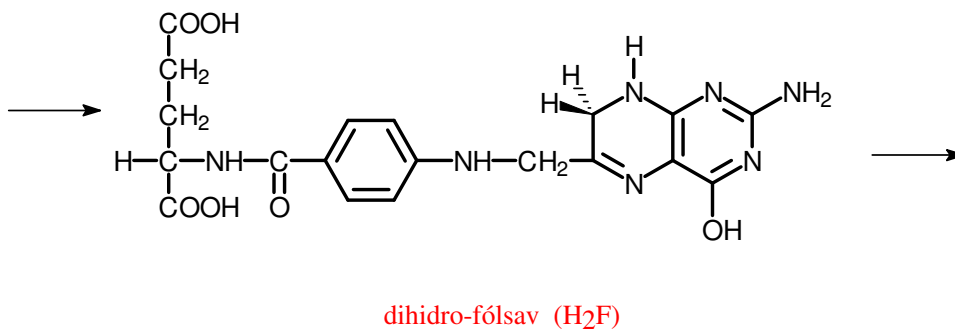
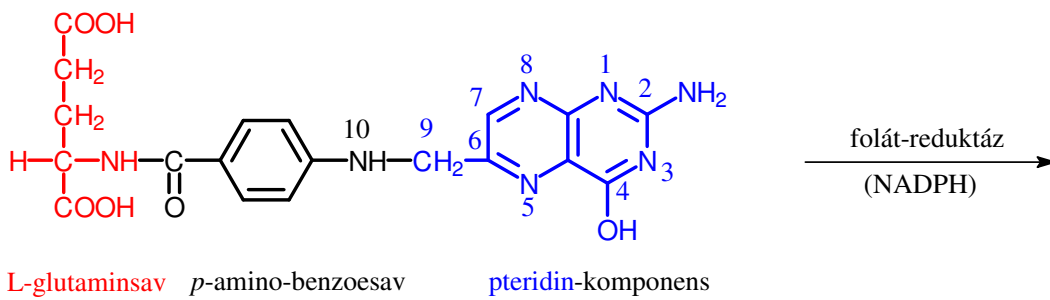
fólsav



A természetben előforduló fólsav nemcsak egy glutaminsavat tartalmaz, hanem többet is. Ezek száma egymáshoz kapcsolódva 3-8 között van, vagy esetenként még több is. A glutaminsavak nem a szokásos peptid-kötéssel kapcsolódnak egymáshoz, hanem az α -aminocsoport és a γ -karbonsav funkció között jön létre savamid-kötés. Ez a szerkezet valószínűleg azt a célt szolgálja, hogy a fólsav a sejtben maradjon, miután a sejtből csak a fólsav monoglutamát formája képes kijutni.

Koenzim formája a tetrahidrofólsav (H₄F). A koenzim két lépésben alakul ki (5.15. ábra): a folát-reduktáz enzim először a fólsavat NADPH koenzim közreműködésével dihidrofólsavvá (H₂F) alakítja, amely egy további redukciós lépésben alakul át a koenzimé. Ebben a származékában a pteridin szerkezeti egység pirazinyűrűje telített formában létezik.

Növényi levelekből izolálható. Jelentős mennyisége található az élesztőben, májban és a vesében. Baktériumok növekedéséhez szükséges, ezért baktériumok specifikus növekedési faktorának tekinthető. Erre vezethető vissza, hogy pl. a baktériumellenes hatású szulfonamidok, melyek a *p*-aminobenzamid résznek bioizosztér analagonjaiként léphetnek fel, gátolják a baktériumok növekedését és reprodukcióját. Voltaképpen a fólsav bioszintézise során a szulfonamid a *p*-aminobenzamid szerkezeti egység helyébe épül be, amely így már nem képes kifejteni a baktériumok fejlődésében egyébként fontos szerepét.

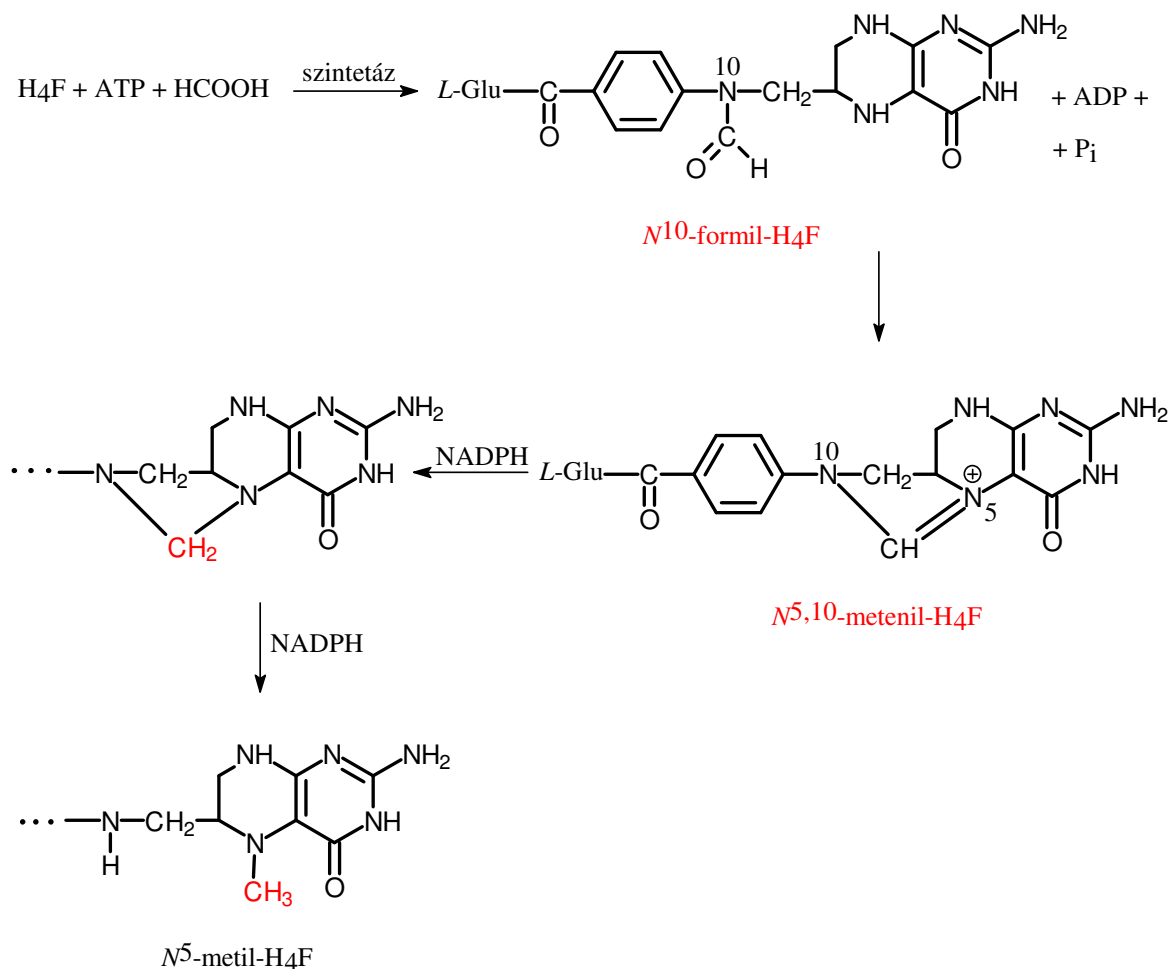


5.15. Ábra.

A tetrahidrofólsav kialakulása.

Központi biokémiai funkciója egy szénegység átvitele (5.16. ábra). A folyamat során hangyasav, ATP és tetrahidrofólsav enzimkatalizált reakciójában először a 10-es helyzetű nitrogénen formilezett származék keletkezik (N^{10} -formil- H_4F). A formilcsoportnak a pteridingyűrű 5-ös nitrogénjére történő gyűrűzárásakor a formil-vegyület 5 tagú, kondenzált gyűrűt alakít ki a pteridin-részhez kapcsolódva. Ez az $N^{5,10}$ -meteniltetrahidrofólsav. Az $N^{5,10}$ -metenil- H_4F a továbbiakban először metilén-származékká redukálódik a NADPH

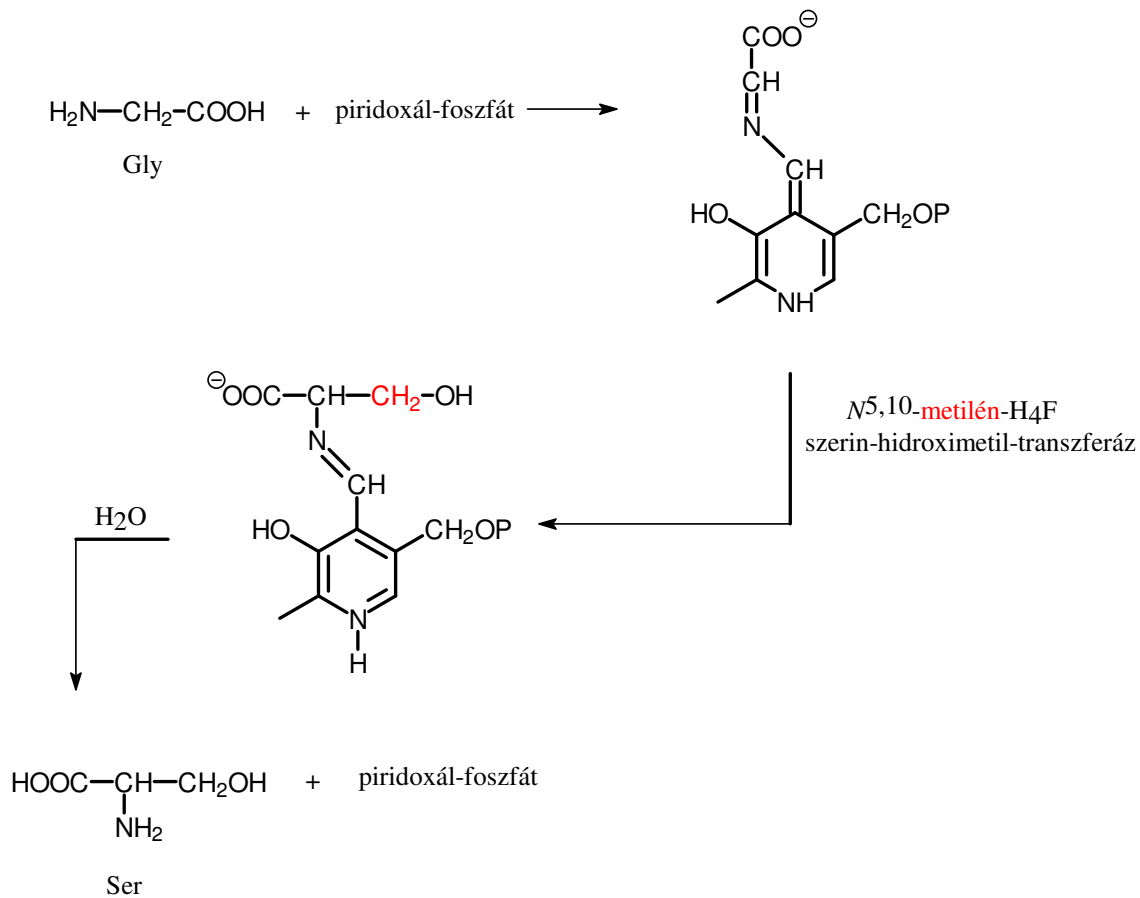
koenzim segítségével. Az így keletkezett folsav-származék metilénecsoport átvitelében játszik szerepet. További hasonló (NADPH) redukció gyűrűfelnyílással a pteridinyűrű 5-ös nitrogénjén metilcsoporttal szubsztituált tetrahidrofólsavhoz vezet (N^5 -metil- H_4F), melynek a metilcsoport szállításában van jelentősége.



5.16. Ábra.

Az N^5 -metiltetrahidrofólsav bioszintézise.

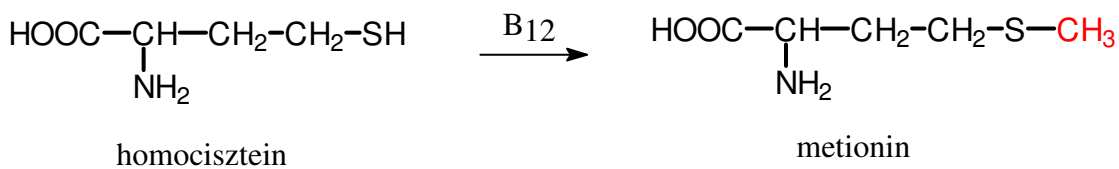
Metilénecsoport átvitelére a glicinből történő szerin-bioszintézist említhetjük (5.17. ábra). A piridoxál-foszfáthoz Schiff-bázis formájában kapcsolódott glicin az $N^{5,10}$ -metilén- H_4F és szerin-hidroximetil-transzferáz enzim reakciója hatására átalakul, hidroximetilcsoport épül be a szerin α -szénatomjára. A következő hidrolitikus lépésben a szerin és a piridoxál-foszfát szabaddá válik.



5.17. Ábra.

Glicin átalakulása szerinné.

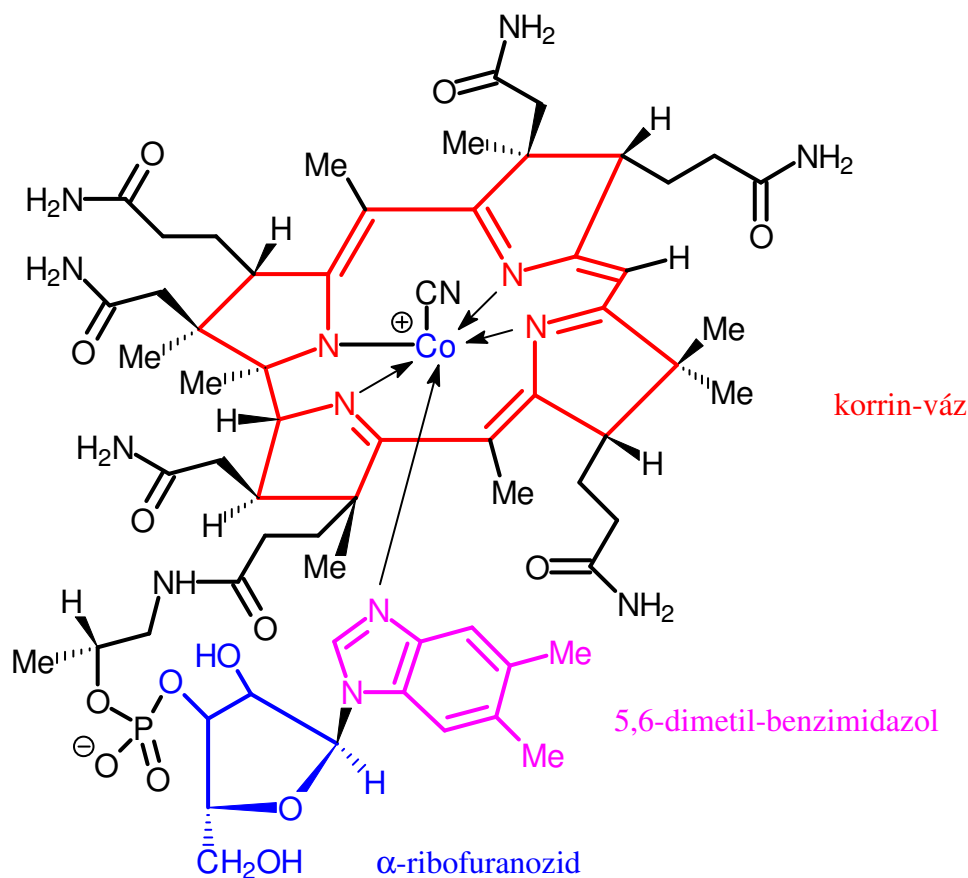
A metilcsoport átvételére példa a nukleinsavak körében a dezoxiuridilsav uracil bázisának metilezése az 5-ös helyzetben, mely reakció során deoxitimidilsav keletkezik, valamint az aminosavak bioszintézisének a homocisztein metioninná történő alakítása:



Mindkét esetben a metilcsoport átvételében az N^5 -metiltetrahydrofolát játszik jelentős szerepet.

5.3.3.9. B₁₂-vitamin

Szerkezete hasonlóságot mutat a porfirinvázzal (5.18. ábra).



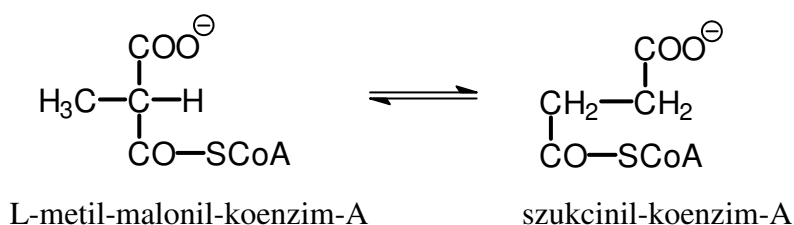
5.18. Ábra.

A B₁₂-vitamin szerkezete.

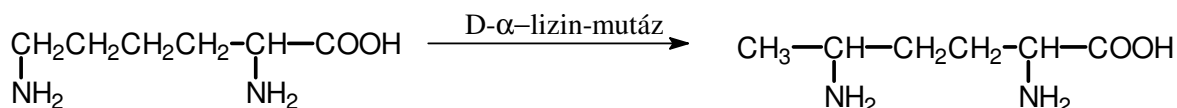
Központi részét négy pirrolgyűrűből álló rendszer képezi, mely azonban a porfirinváztól eltérően nem alkot delokalizált planáris struktúrát. Ez a korrinváz. Központi atomja a kobalt, amely heterociklusos bázishoz, az 5,6-dimetilbenzimidazolhoz kötődik. A hatodik koordinációs kötést a cianidion foglalja el, ez azonban az izolálás során került oda. Ezen a részen a vitamin a szövetekben vizet (akvakobalamin), vagy hidroxidiont (hidroxokobalamin) tartalmaz. Szerkezetét totálszintézis segítségével állapították meg. Koenzimjében a cianocsoport helyett adenzin ribofuranóz molekulájának 5'-helyzetű szénatomja kapcsolódik a kobalthoz.

Állati szervezetekben, főleg a májban, húsban, tojásban és tejben, valamint mikroorganizmusokban található. Csak mikroorganizmusok szintetizálják. Növényekben nem fordul elő, amire ügyelniük kell a vegetáriánusoknak. Hiánya veszélyes vérszegénységet okoz. Felszívódása a gyomor nyálkahártyája segítségével történik, ez glikoproteint választ ki ("intrinsic factor"), amely megköti a vitamint és megvédi az elbomlástól. Éppen ezért hiányát a felszívódás zavarai is okozhatják. A vérben a transzkobalamin nevű speciális fehérjéhez kötődik, és a szervezet a májban tárolja.

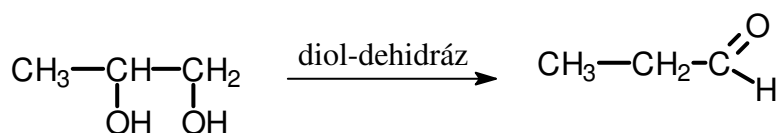
Biokémiai szerepe a metabolizmusban sokrétű. Részt vesz átrendeződésekben (mutázok), kötések hasításában, szén-szén kötés hasításában, pl.:



Szén-nitrogén-kötés hasításában, pl. a lizin metabolizmusában:



Koenzimként szerepet játszik metilcsoport aktiválásában, így a metildonor N^5 -metil-tetrahidrofólsavval együtt a homocisztein metioninná történő átalakításában. A szén-oxigén kötés hasításában is részt vesz, ez a folyamat tulajdonképpen átrendeződésnek tekinthető:



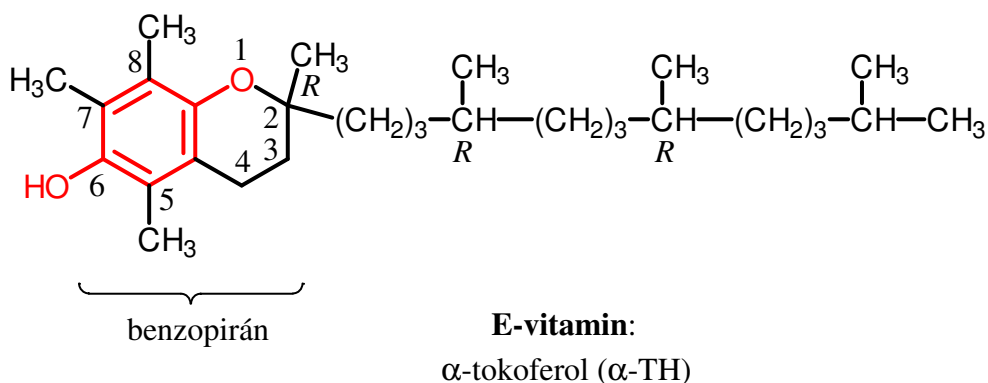
Szerepe van ezen kívül a ribonukleotidok dezoxiribonukleotidokká történő redukciós átalakulásában is (ribonukleotid redukáz).

5.3.4. Zsírban oldódó vitaminok

A továbbiakban a **zsíroldható vitaminok** közül az E- és K-vitaminokat mutatjuk be, az A- és D-vitaminok az előző fejezetekben már ismertetésre kerültek.

5.3.4.1. Az E-vitamin

Az E-vitamin, más néven α -tokoferol, fenolos hidroxilcsoporttal és metilcsoportokkal helyettesített benzopirányűrűt, valamint alifás, apoláris és így hidrofób, vagyis lipofil oldalláncot tartalmaz. Az oldalláncban az aszimmetrikus szénatomok (*R*)-konfigurációjúak. Növényi olajokban (pl. búzacsíraolajban) fordul elő.

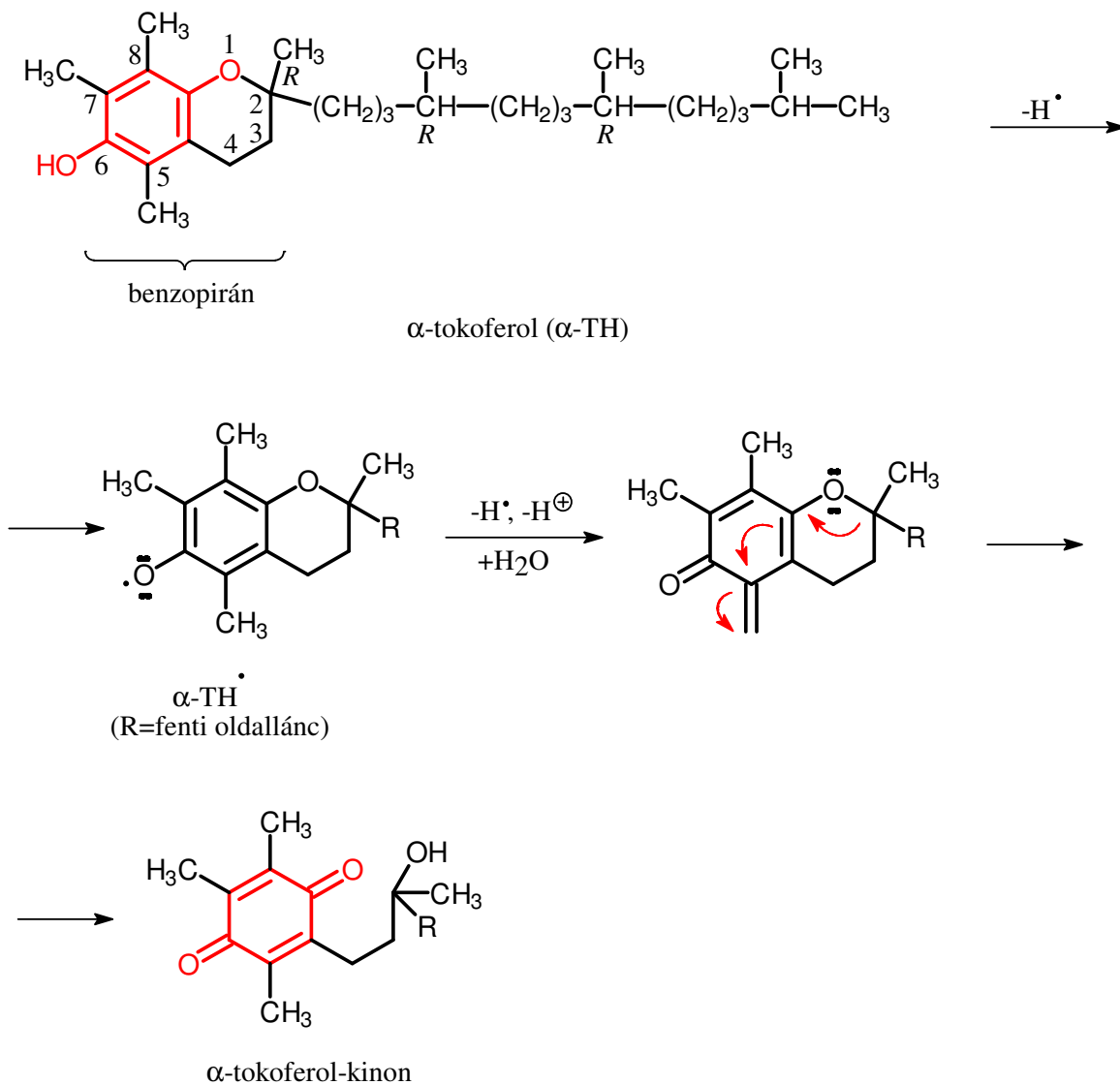


Hiánya jellegzetes tüneteket okozhat a reprodukciós képesség csökkenésében, valamint izomsorvadás léphet fel. A hormontermelő mirigyek tevékenysége is kórosan megváltozik. Természetes táplálkozás esetén azonban a vitaminhiány kialakulása meglehetősen ritkán fordul elő.

Az α -tokoferolban a gyűrűn lévő metilcsoportok az 5-, 7- és 8-as helyzetű szénatomokhoz kapcsolódnak. Más tokoferolok is ismertek, így a β -tokoferol, melyben két metilcsoport található az 5-ös és 8-as helyeken, a γ -tokoferol, melynek 7,8-dimetil-szubsztituált benzopirán az alapváza. A δ -tokoferol csak egy metilcsoportot tartalmaz, a 8-as helyen. Természetesen a 6-os helyzetű fenolos hidroxilcsoport és a terpenoid jellegű oldallánc mindegyik változatban megtalálható.

Erős antioxidáns, képes szabad gyökök „megfogására”, azaz redukciójára. Ebben jelentős szerepe van a fenolos hidroxi-szubsztituensnek. A molekula tulajdonképpen gyűrűbe zárt hidrokinonnak tekinthető, és mint ezt az 5.19. ábrán látható részletes

reakciómechanizmus is mutatja, a vegyület a szabad gyökök redukciója folyamán kinonná oxidálódik.



5.19. Ábra.

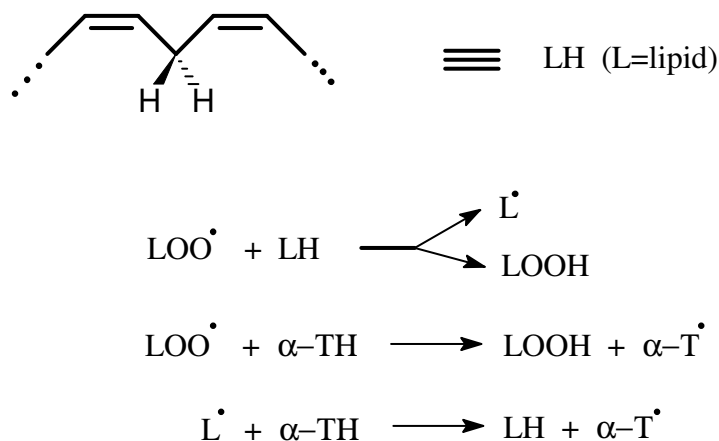
Az E-vitamin oxidációja α -tokoferol-kinonná.

A különböző helyeken metilcsoportokkal helyettesített vegyületekben a metil-helyettesítők a hidrokinonnak megfelelő forma elektródpotenciálját befolyásolják, amely hatással van az illető tokoferol-származék redukciós készségére.

A reakció során első lépésben az α -tokoferol (α -TH) hidrogénatomot veszít, mely lezárhatja egy szabad gyök lánc végét, pl. peroxidgyököt hidroperoxid-csoporttá alakítva. Az

így keletkezett tokoferol-gyök ezután újabb hidrogénatomot és protont veszítve vízzel reagál. Az aromás rendszer megbomlik, a benzopirángyűrű felnyílik és kialakul a stabilis α -tokoferol-kinon. Ez az útja annak, hogy az első lépésben keletkezett tokoferol-gyök stabilizálódhat.

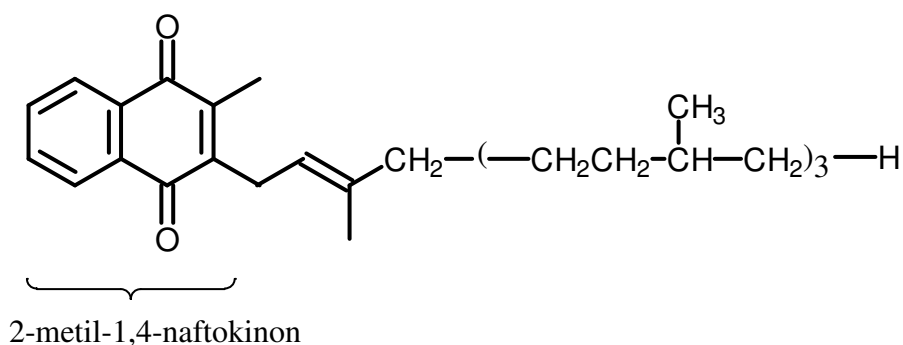
A vegyületnek fontos szerepe van többszörösen telítetlen zsírsavak peroxidációjának gátlásában. Ismeretes, hogy a membrán lipidek részét alkotó többszörösen telítetlen zsírsavak kettős kötési között metilén csoportok találhatóak. A következő ábrán a lipidnek ezt a kis részletét rajzoltuk fel, ahol L a lipidet jelenti, vagyis az LH képlettel azt a hidrogént is jelöljük, amely gyökösen lehasadhat az oxidációs folyamat során. A lipid-peroxidok újabb lipidekkel reagálva lipidgyököket hozhatnak létre. Mind ez utóbbiak, mind pedig a peroxidgyökök az α -tokoferollal történő reakcióban semleges molekulákká alakulnak:



A fenti ábrán vázoltuk fel a folyamatot, melynek során a keletkezett tokoferolgyökök az előbbi mechanizmus szerint kinonná stabilizálódnak. Az emellett keletkező hidroperoxid-csoport hidroxilcsoporttá történő redukcióját a glutation végzi glutation-peroxidáz enzim katalízisével, így a láncok lezáródhatnak. (Megjegyezzük, hogy hasonló hatású a szelén is.)

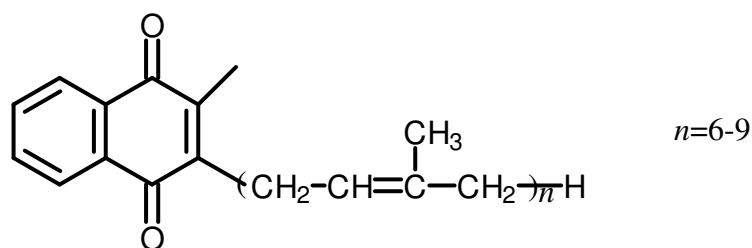
5.3.4.2. K-vitaminok

A K₁-vitamin vagy fillokinon növényekben (spenótban, káposztában, általában a zöld levelekben) található:



K₁-vitamin: **fillokinon**

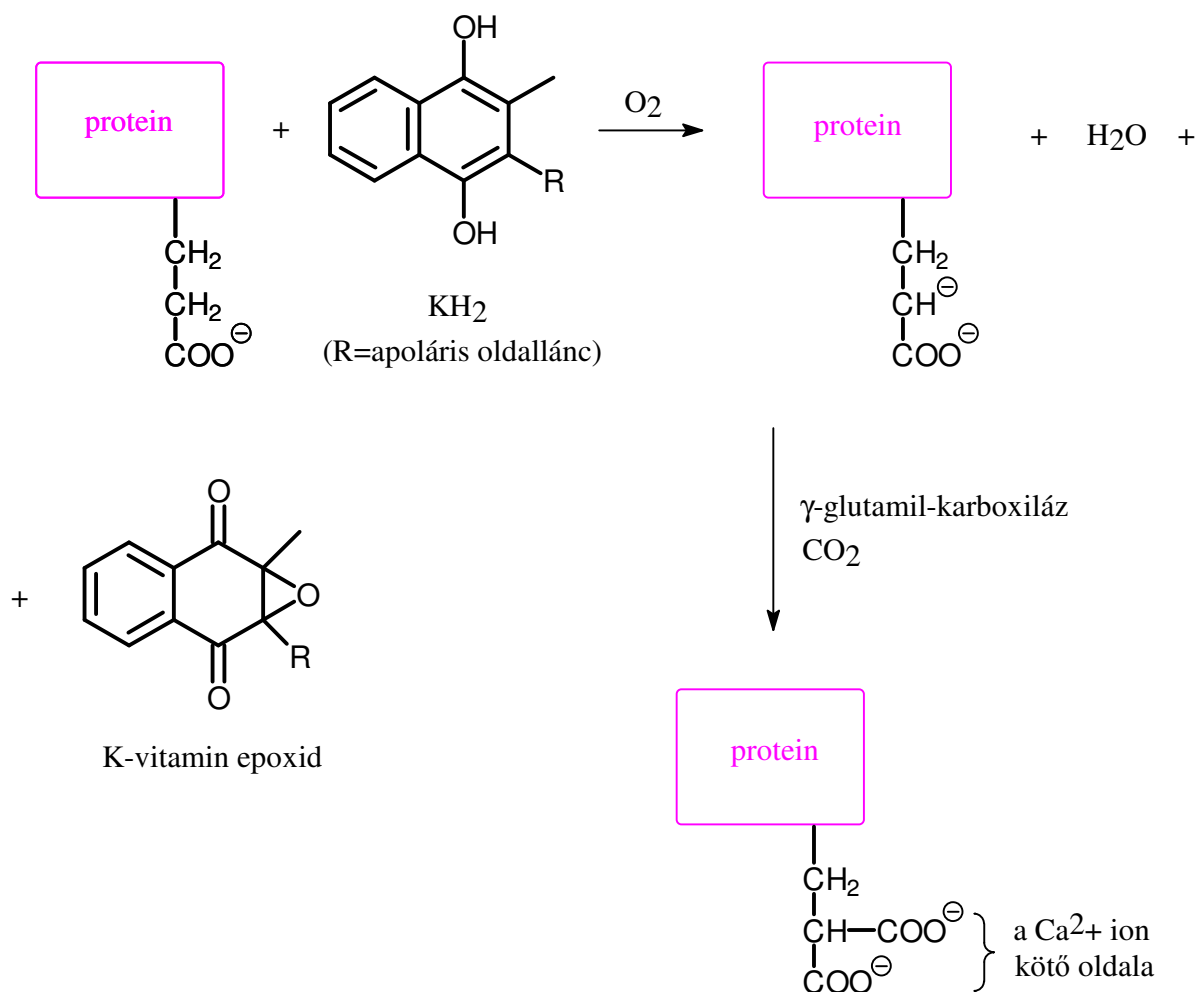
Fő része 2-metil-1,4-naftokinon, melyhez apoláris oldallánc kapcsolódik egy telítetlen kötéssel, amely egy izoprén egység része. A K₂-vitamin, más néven menakinon, mely a bélben, illetve baktériumokban található, hasonló szerkezetű. Ekkor azonban a naftokinon-gyűrűhöz kapcsolódó oldallánc izoprén-egységekből áll.



K₂-vitamin: **menakinon**

Az apoláris oldallánc biztosítja a vegyületek zsírolldhatóságát. A K-vitamin szükséges faktora a véralvadásnak, illetve néhány faktorának (II, VII—X), és hiánya vérzékenységet okoz. Bizonyos antibiotikumok hatására mennyiségük csökkenhet. Ilyenkor csökkenhet a véralvadáshoz szükséges időtartam. Éppen ezért a gyógyszerek szedésénél erre ügyelni kell.

Szerepére az 5.20. ábrán bemutatott folyamat írható fel.



5.20. Ábra.

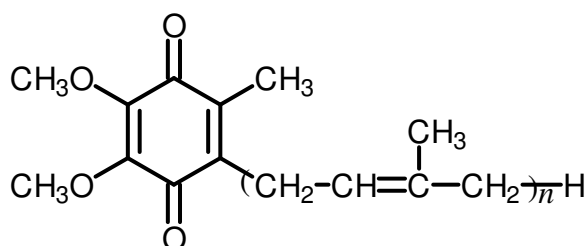
A Ca^{2+} kötő oldal kialakulása K-vitamin segítségével.

A protrombin nevű fehérje *N*-terminális aminos csoportja mellett glutaminsav található. A K-vitamin elősegíti ennek acilezését oly módon, hogy a reakció eredményeképpen a protrombin Ca^{2+} iont köthessen meg. Ez az előfeltétele a protrombin \rightarrow trombin átmenetnek. Ezt követi a fibrinogén fibrinné történő átalakulása és megkezdődhet a vérlemezék kicsapódása, a véralvadás folyamata. Az itt leírt igen vázlatos folyamatot a következő reakciók indítják meg. A K-vitamin először a NADH koenzim segítségével a redukált származékává (KH_2) alakul. Ezután a protein-glutaminsavnak a karboxilcsoporttal szomszédos szénatomjáról a K-vitamin redukált formájával (KH_2) történt reakciójában és oxigén felhasználásával protonvesztéssel karbanion keletkezik, valamint a K-vitamin epoxidja. Az így keletkezett karbanion széndioxiddal a γ -glutamil-karboxiláz enzim

katalizálta reakcióban alakul át olyan származékká, mely már két ionizált karboxilcsoportot tartalmaz. Ez a szerkezeti részlet már alkalmas kalciumion megkötésére, ezen az úton alakul ki a Ca^{2+} ion kötő oldala.

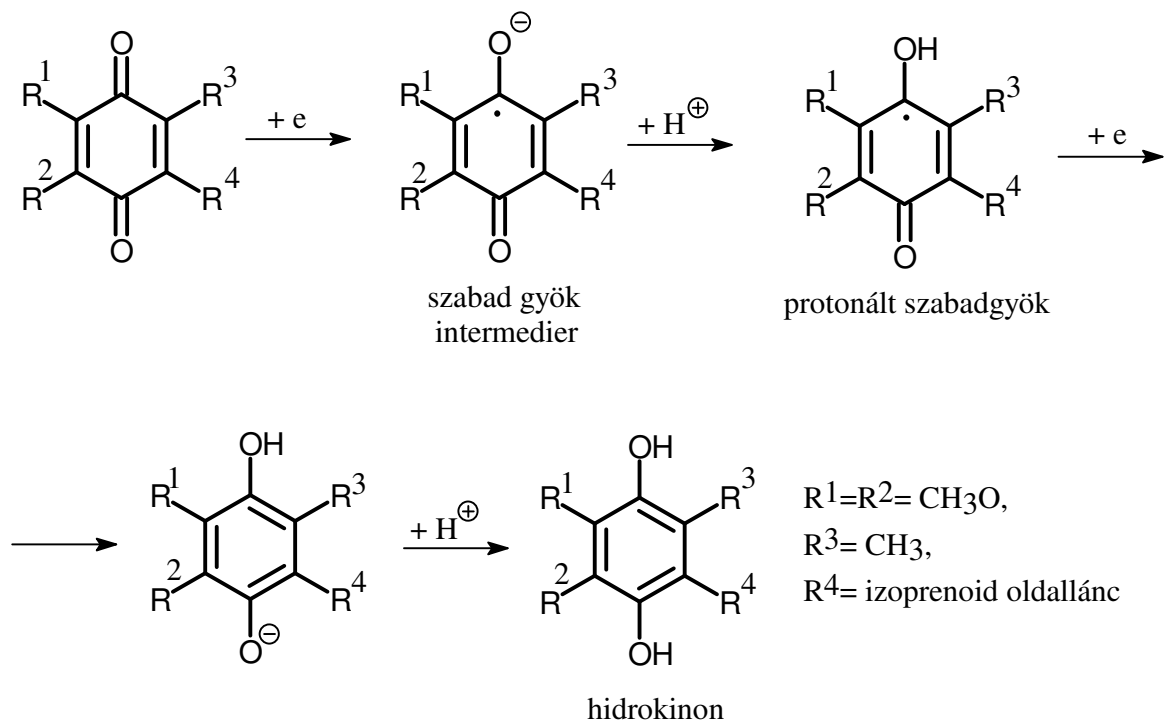
5.3.5. Vitaminszerű anyagok: az ubikinon

Ebbe a csoportba sorolhatók a már érintőlegesen tárgyalt inozit, kolin, karnitin (a zsírsav transzportját segítő enzim része), „*p*-aminobenzoát” és ubikinon. Közülük az ubikinont tárgyaljuk. Ezt a kinonokhoz tartozó vitaminnak is tekinthető vegyületet a mitokondrium tartalmazza:



A vegyület kinon, melyhez izoprenoid típusú oldallánc kapcsolódik. Baktériumokban az ubikinon 6 izoprénegységet tartalmaz ($n=6$), míg állati szövetekben $n=10$, vagyis az oldallánc tíz izoprén egységből áll, ez utóbbit nevezik néha koenzim- Q_{10} -nek vagy Q_{10} -nek. Ez a vegyület is zsírolható, az apoláris oldalláncának köszönhetően.

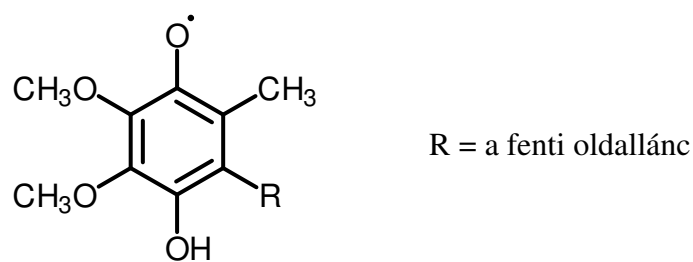
Fontos szerepe van a sejtlégzésben és az elektron-transzportban. Ennek folyamán az ubikinon először elektron-felvételével gyökanionná alakul, melyet szabad gyök intermediereknek neveznek, majd ez utóbbi protont vesz fel. Ez a lépés az ún. protonált szabad gyökhöz vezet. Ezt újra egy elektron, majd egy proton felvétele követi, melynek során az ubikinon redukált, hidrokinon formája keletkezik (5.21. ábra).



5.21. Ábra.

Az ubikinon redukciójának mechanizmusa.

Az oxidációs-redukciós folyamatokban újabb kutatások eredményei szerint szemikínon intermedier is jelentős szerepet játszik.



szemikínon intermedier

Az ubikinon egy- és kételektronos reakciókban vesz részt. Egyelektronos folyamatban a szemikínon keletkezik. Reakcióiban jelentős szerepe van a citokrómoknak. Végeredményben megfelelő közbenső struktúrát jelent a két elektront szállító flavin-koenzim és az egy elektront hordozó citokrómok számára.

