

**NUKLEOTIDI
KOENCIMI, PROSTETIČNE SKUPINE
VITAMINI**

NUKLEOTIDI IMAJO ŠTEVILNE NALOGE V CELIČNEM METABOLIZMU

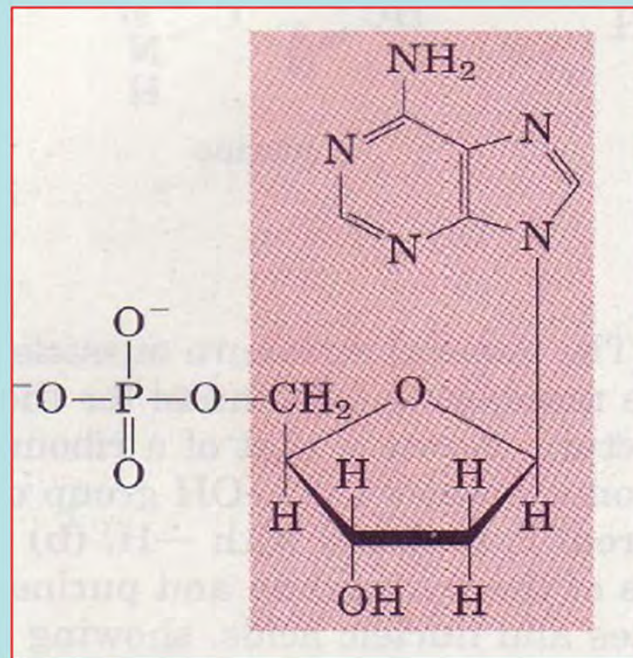
- Predstavjajo energijsko valuto v presnovnih transakcijah
- So nujna kemijska povezava v odgovoru celice na signale
- So strukturna komponenta kofaktorjev encimov in intermediatov presnove
- So sestavine DNA in RNA



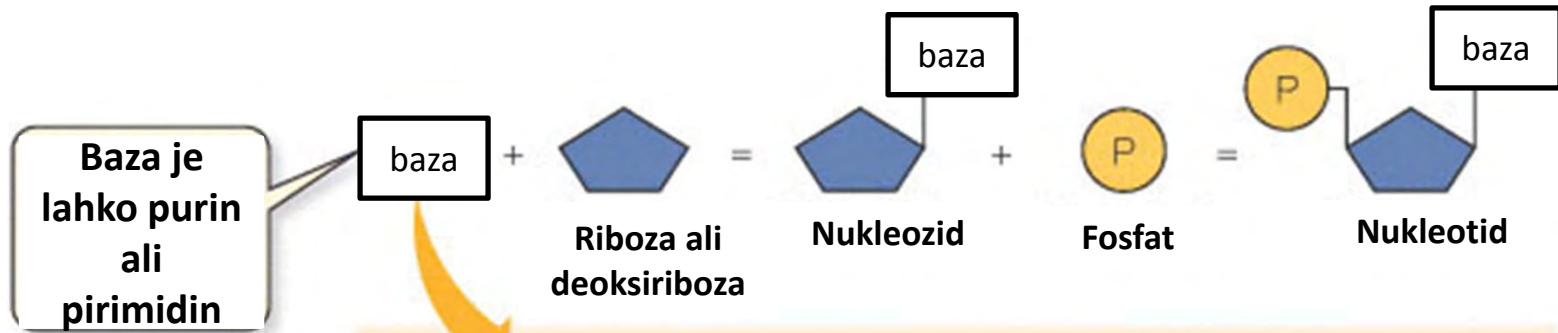
NUKLEOTIDI SO OSNOVNA SESTAVINA NUKLEINSKIH KISLIN

NUKLEOTID = NUKLEOZID + FOSFAT

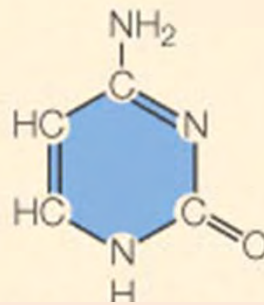
NUKLEOZID = ORGANSKA BAZA + SLADKOR



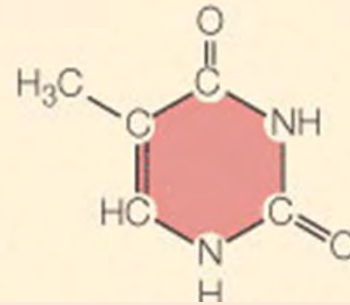
SESTAVLJANJE NUKLEOTIDOV



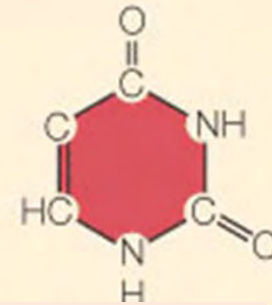
Pirimidini



Citozin (C)

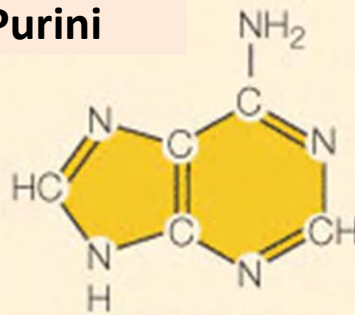


Timin (T)

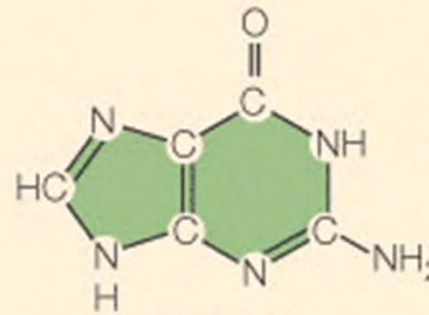


Uracil (U)

Purini

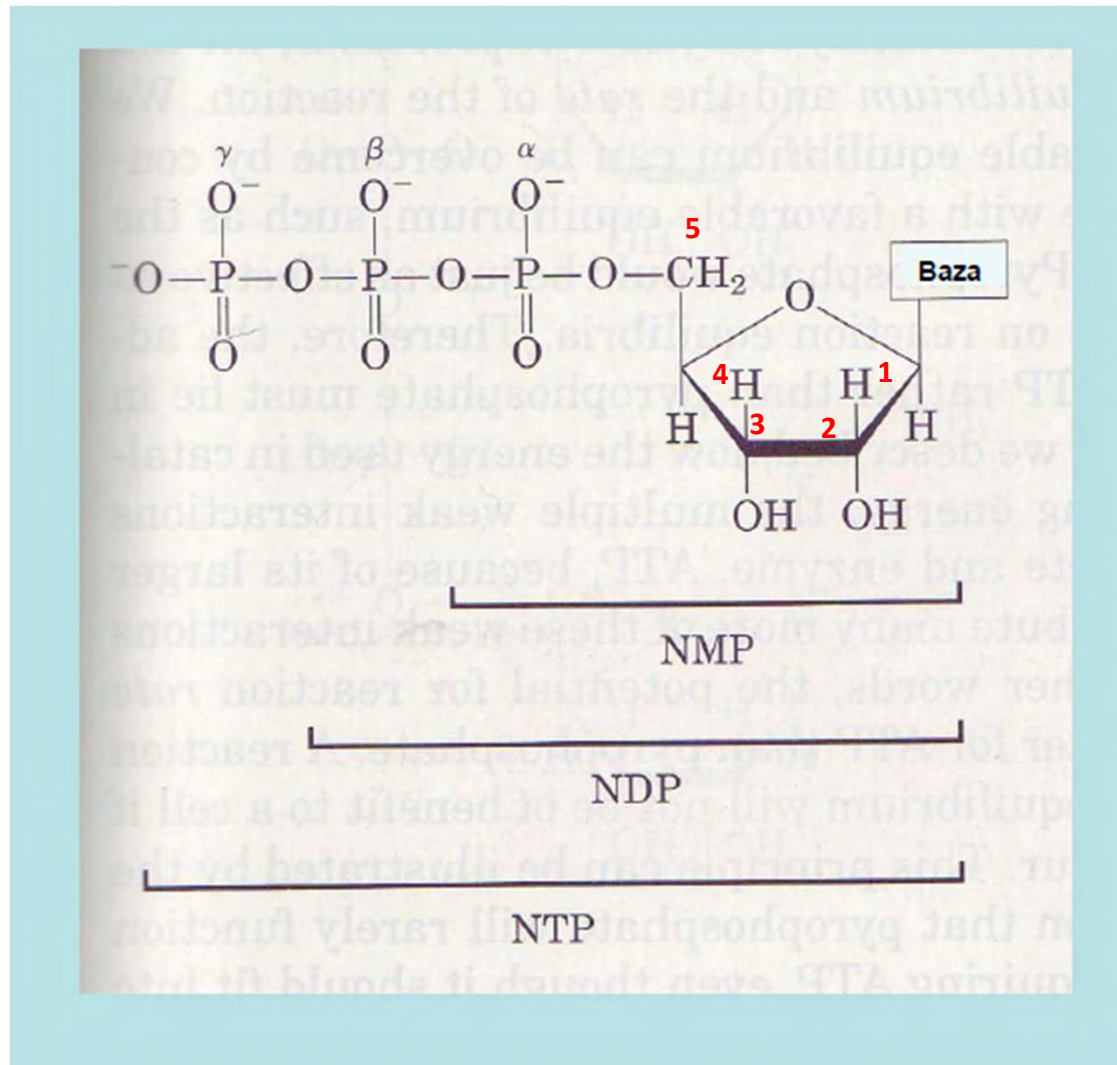


Adenin (A)

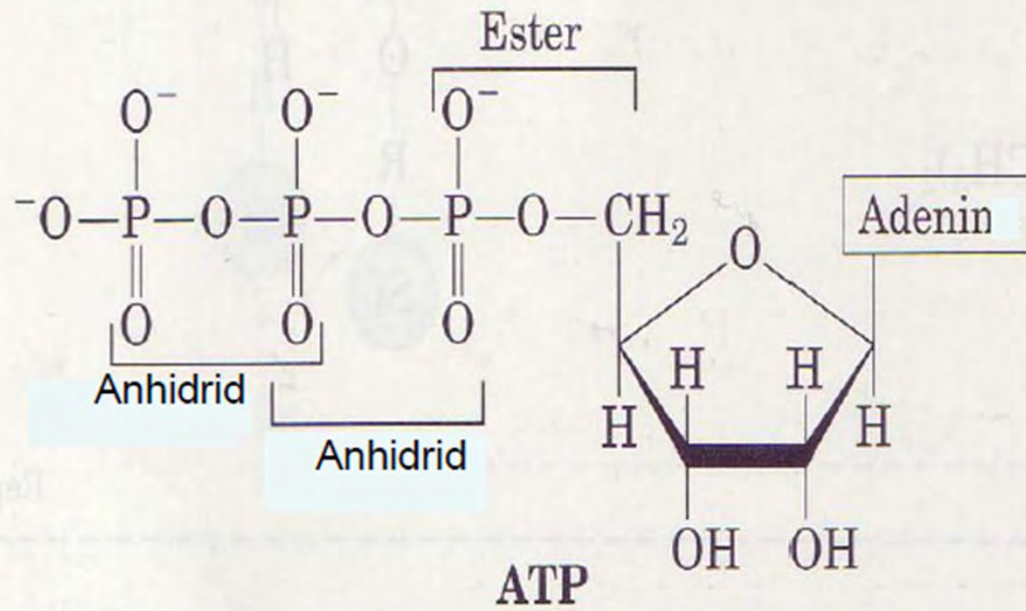


Gvanin (G)

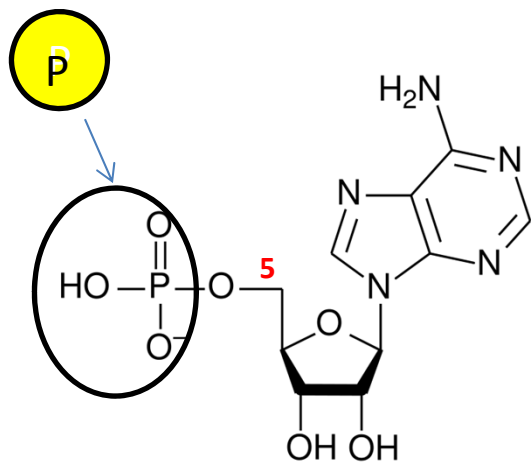
**NUKLEOTIDI NASTOPAJO V OBLIKI MONO-, DI- ALI TRI-FOSFATOV
NAPOGOSTEJŠI SO 5'-MONOFOSFATI**



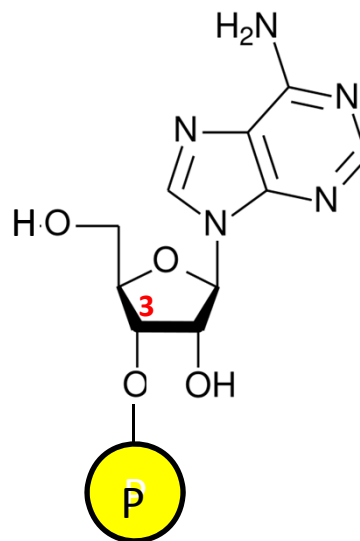
KEMIJSKE VEZI V MOLEKULI NUKLEOZID TRIFOSFATOV



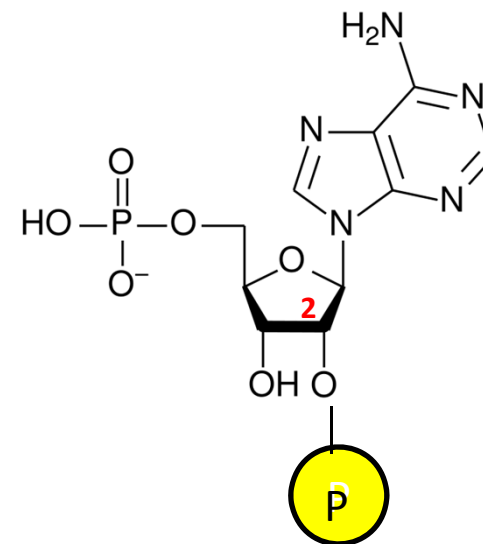
PRIMER: RAZLIČNE OBLIKE ADENOZIN MONOFOSFATA



Adenozin 5' monofosfat

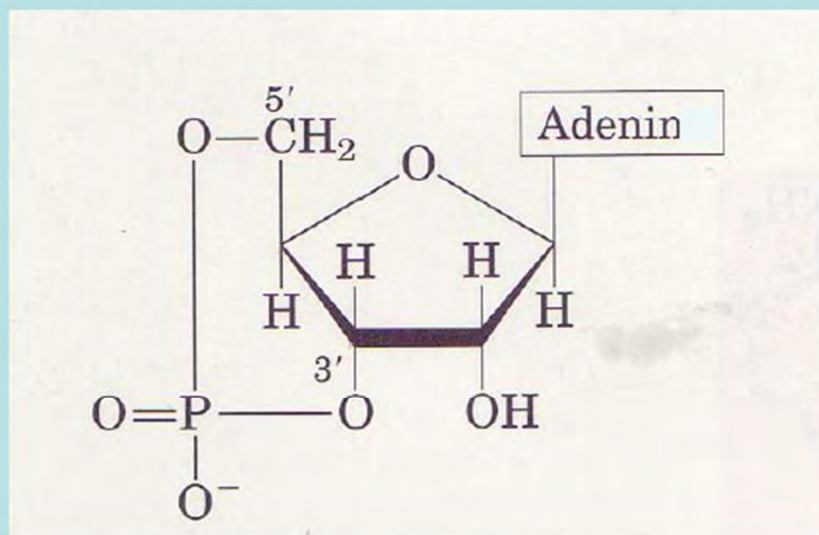


Adenozin 3' monofosfat



Adenozin 2' monofosfat

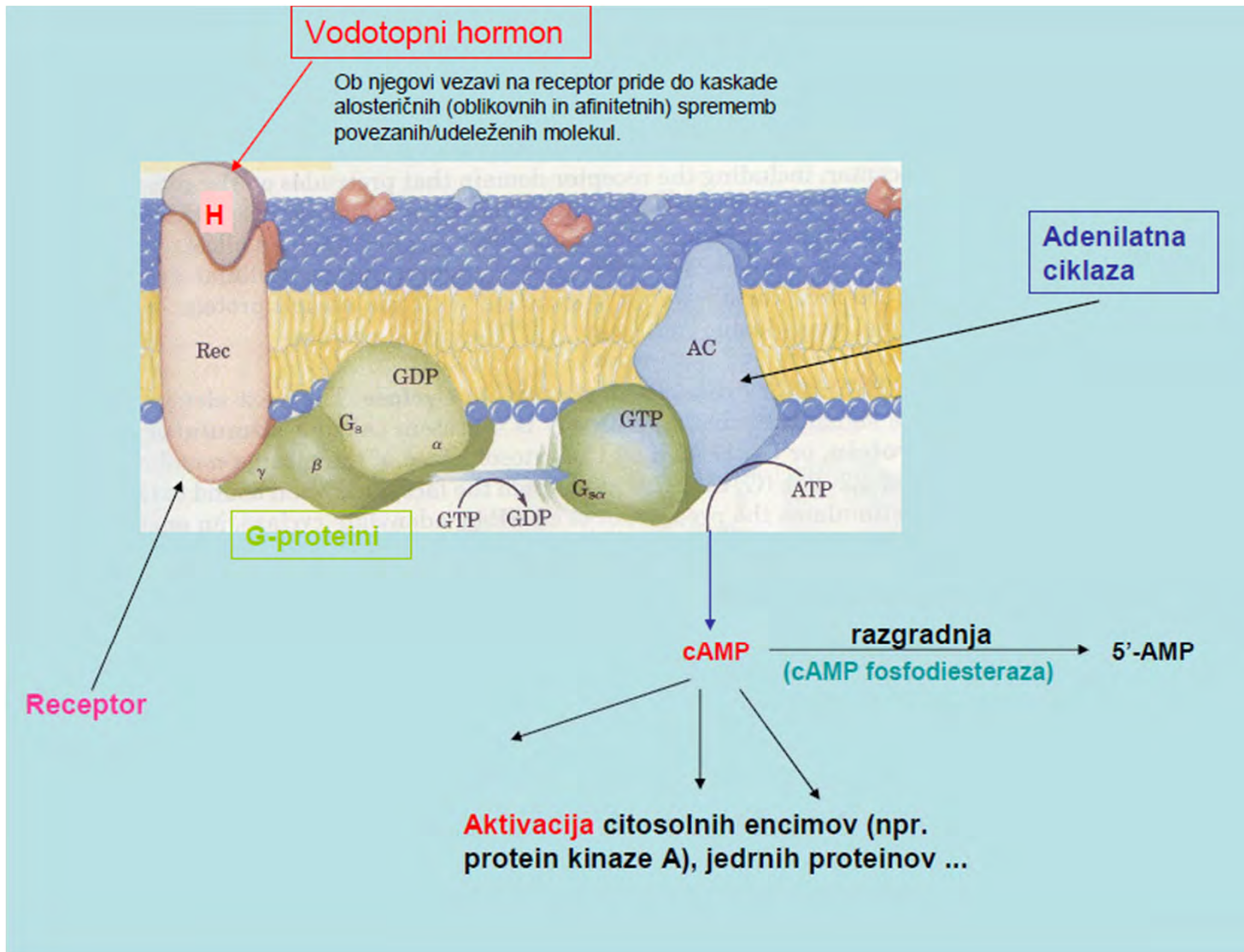
CIKLIČNI ADENOZIN 3', 5' MONOFOSFAT JE SIGNALNA MOLEKULA – ZNOTRAJCELIČNI SEKUNDARNI OBVEŠČEVALEC



Adenzin- 3',5'- ciklični monofosfat (ciklični AMP; cAMP)

“Sekundarni (znotrajcelični) obveščevalec”
pri delovanju vodotopnih hormonov

cAMP KOT SEKUNDARNI OBVEŠČEVALEC



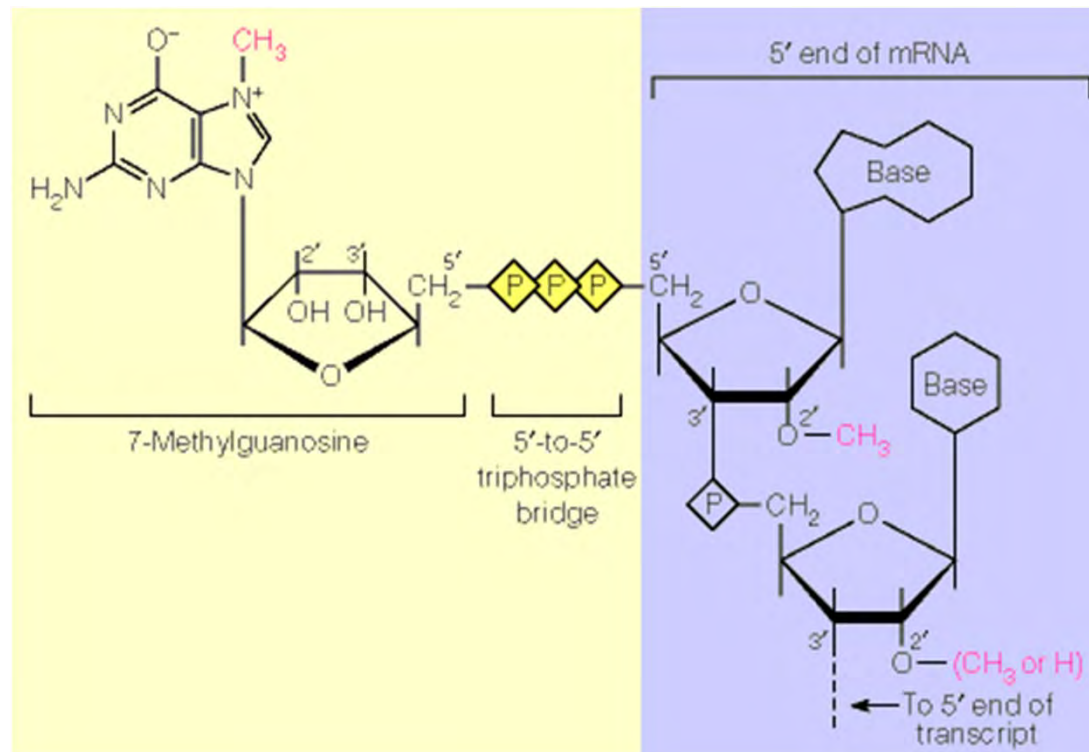
POIMENOVANJE NUKLEOZIDOV IN NUKLEOTIDOV

Baza	Nukleozid (sladkor, baza)	Nukleotid (sladkor, baza, 1P)	Nukleinska kislina
Adenin	Adenozin	Adenilat = Adenozin monofosfat (AMP)	RNA
Adenin	Deoksiadenozin	Deoksiadenilat = Deoksiadenozin monofosfat (dAMP)	DNA
Gvanin	Gvanozin	Gvanilat = Gvanozin monofosfat (GMP)	RNA
Gvanin	Deoksigvanozin	Deoksigvanilat = Deoksigvanozin monofosfat (dGMP)	DNA
Citozin	Citidin	Citidilat = Citidin monofosfat (CMP)	RNA
Citozin	Deoksicitidin	Deoksicitidilat = Deoksicitidin monofosfat (dCMP)	DNA
Timin	Deoksitimidin	Deoksitimidilat = Deoksitimidin monofosfat (dTMP)	DNA
Uracil	Uridin	Uridilat = Uridin monofosfat (UMP)	RNA

Di- in tri-fosfate poimenujemo kot nukleozid difosfat oz. nukleozid trifosfat. Poznamo tudi CTP in dUTP, ki običajno ne nastopata v nukleinskih kislinah.

OBSTAJA VEČ SPREMENJENIH NUKELOTIDOV, KI SE NAHAJAJO V NUKELINSKIH KISLINAH V MANJŠIH KOLIČINAH

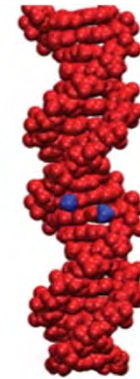
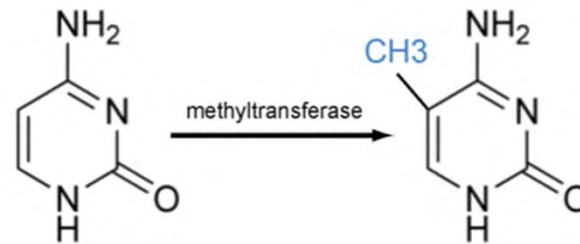
Metil-gvanozin, metil-citidin, metil-adenozin, hidroksimetil-citidin, inozin, psevdouridin



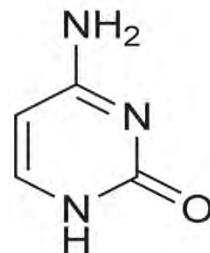
7-metli gvanozin – “kapa” vseh mRNA molekul

MODIFIKACIJA NUKLEOTIDOV V DNA - EPIGENETSKE SPREMEMBE

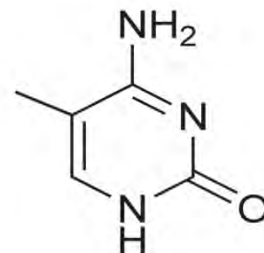
Primer : kemijske spremembe citozina. Metilacija ne spremeni parjenja baz, vpliva pa na vezavo proteinov na DNA.



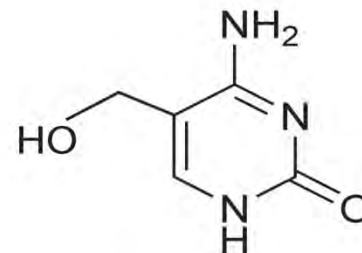
Encimska metilacija citozina



Citozin



Metil-citozin



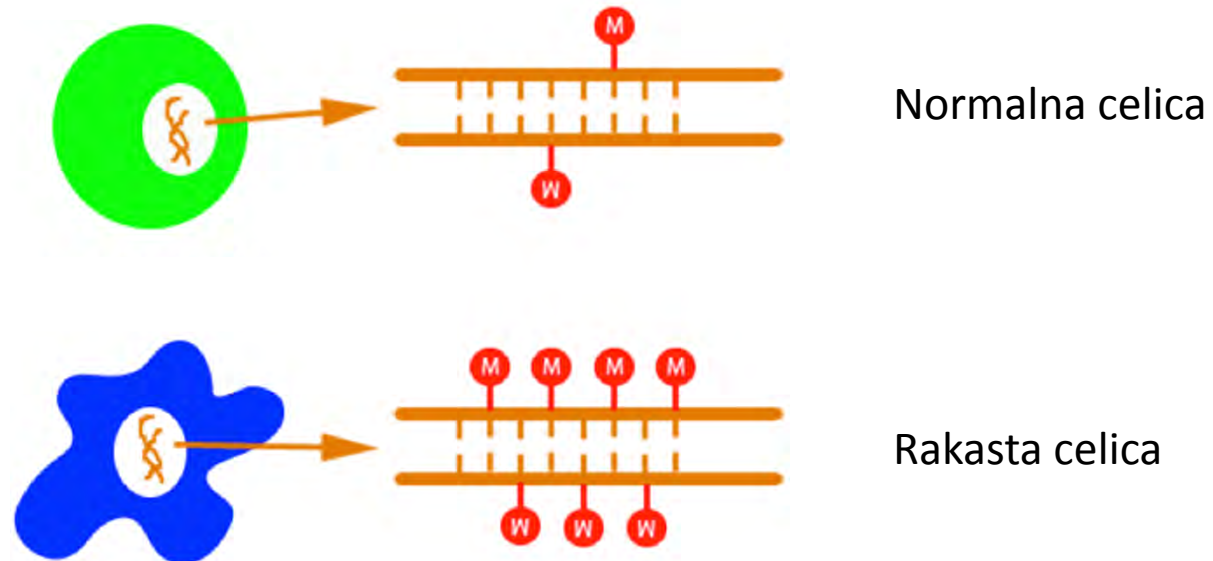
Hidroksimetil-citozin

BIOLOŠKA VLOGA METILACIJE NUKLEOTIDOV V DNA

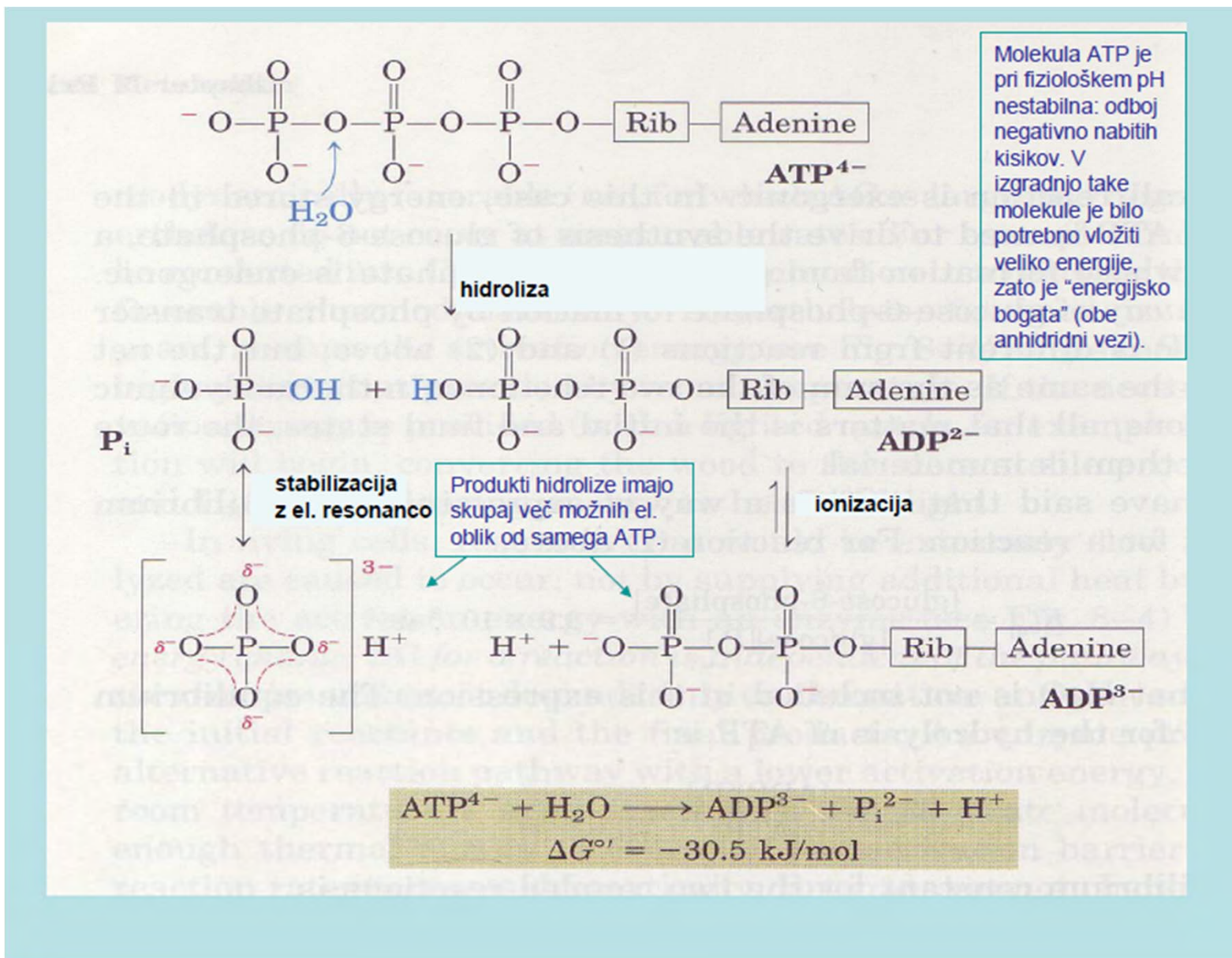
- Utišanje prepisovanja (angl. *silencing*)
- Kondenzacija kromatina (heterokromatin)
- Zaviranje homologne rekombinacije
- Inaktivacija kromosoma X
- Itd.

PRIMER

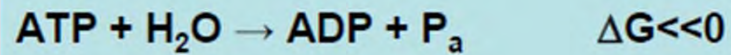
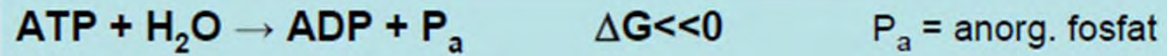
hipermetilacija tumor zaviralnih genov v rakastih celicah.
Pogosto so metilirani Citozini v CpG otočkih



HIDROLIZA ATP JE EKSERGONSKA REAKCIJA

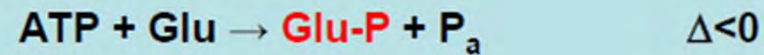
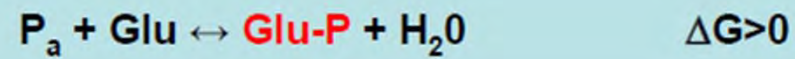
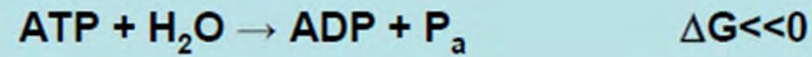


BIOMOLEKULE SE AKTIVIRAJO PREKO SKLOPITVE S HIDROLIZO ATP



Dva načina aktivacije biološke molekule preko sklopitve s hidrolizo ATP.

PRIMER AKTIVACIJE GLUKOZE PREK SKLOPITVE S HIDROLIZO ATP



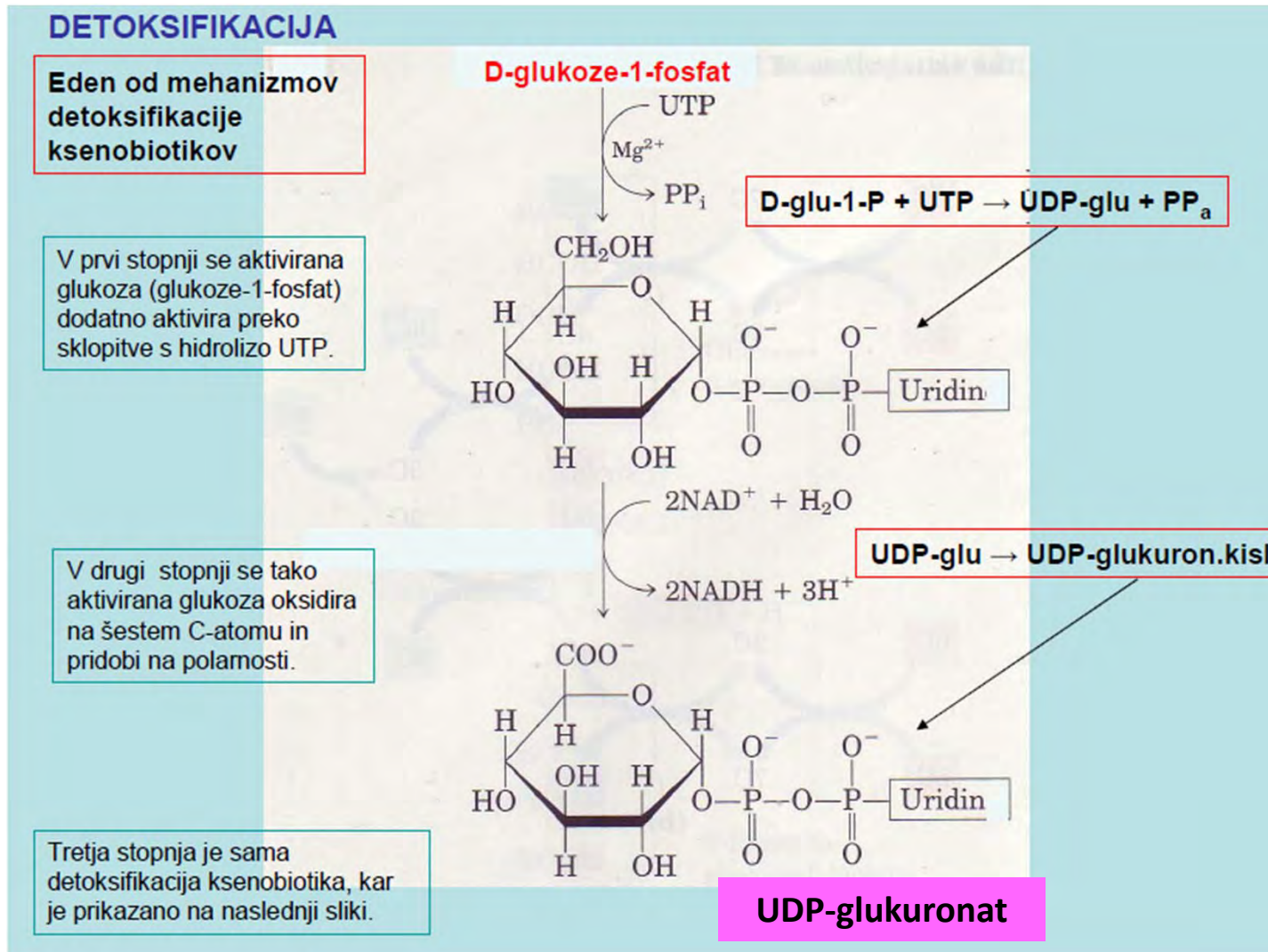
Konkreten primer sklopitve fosforilacije glukoze s hidrolizo ATP.

Aktivirana (fosforilirana) glukoza lahko vstopa v številne reakcije metabolizma.

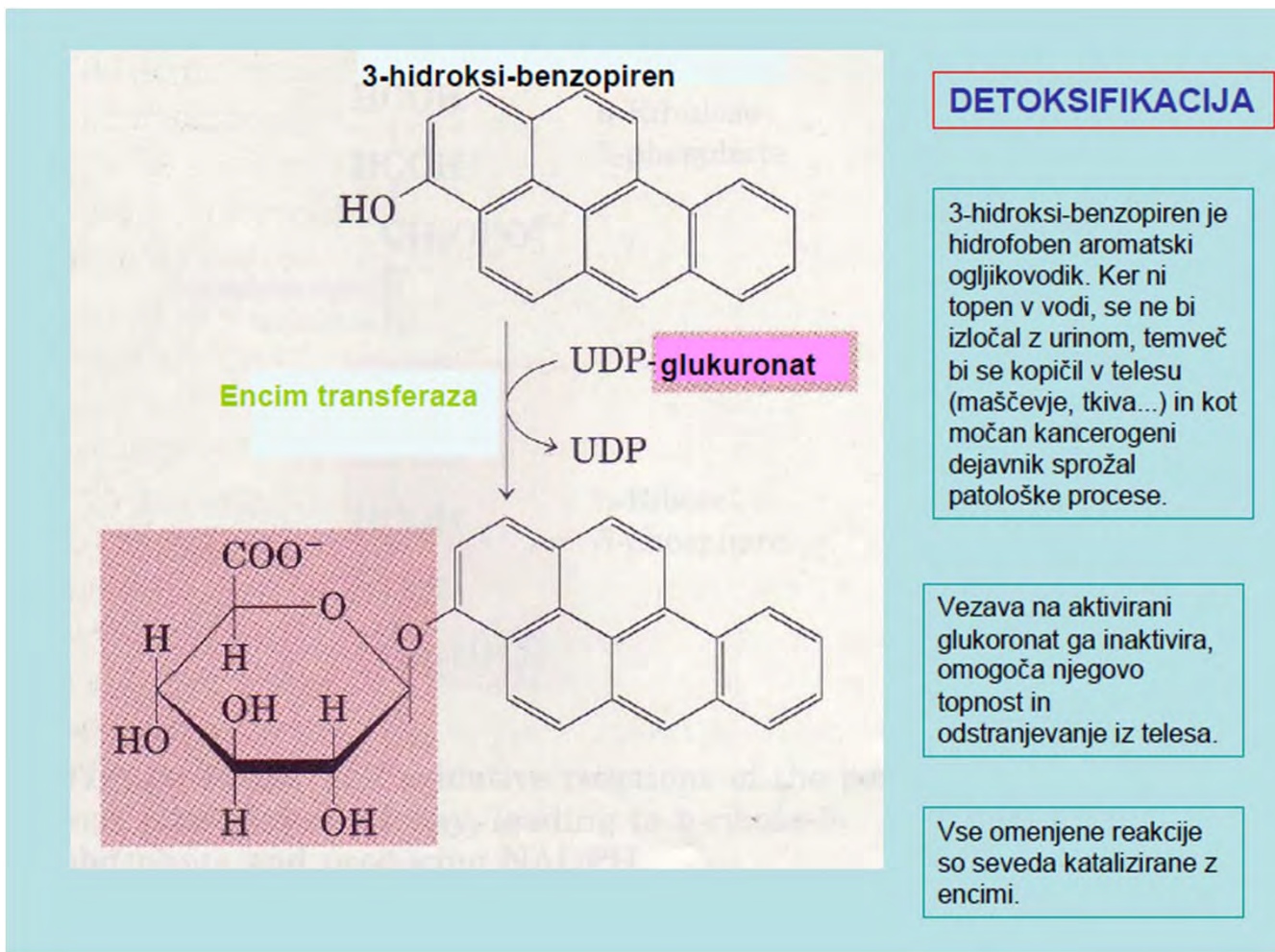
Le aktivirana (fosforilirana) glukoza lahko vstopi v glikolizo.

VSI NTP LAHKO AKTIVIRAJO BIOMOLEKULE.

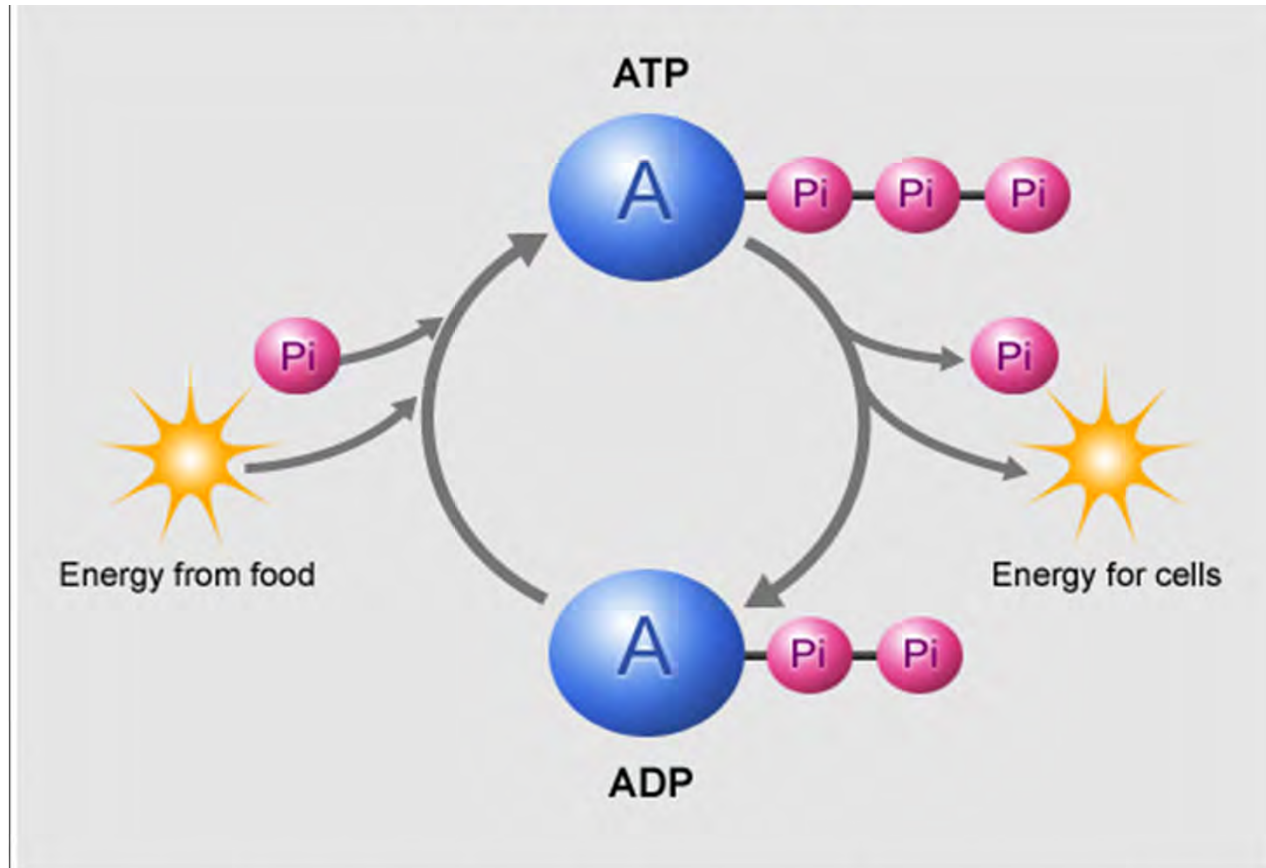
PRIMER: AKTIVACIJA GLUKOZE Z UTP V PROCESU DETOKSIFIKACIJE



PRIMER DETOKSIFIKACIJE: Z UTP AKTIVIRANA GLUKOZA INAKTIVIRA BENZOPIREN IN POVEČA NJEGOVO TOPNOST, DA SE LAHKO IZLOČI IZ TELESA



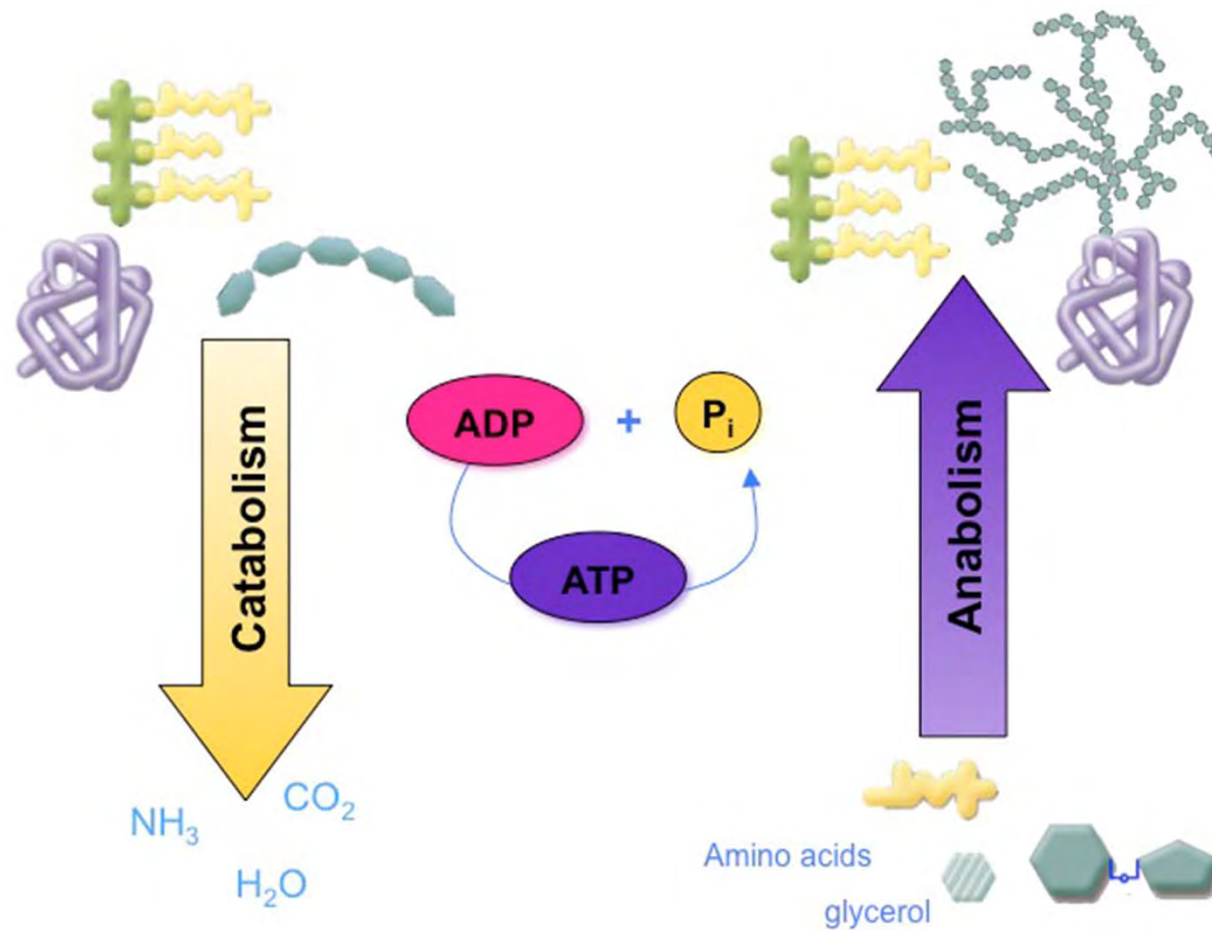
ATP KOT "OBNOVLJIVI" VIR ENERGIJE



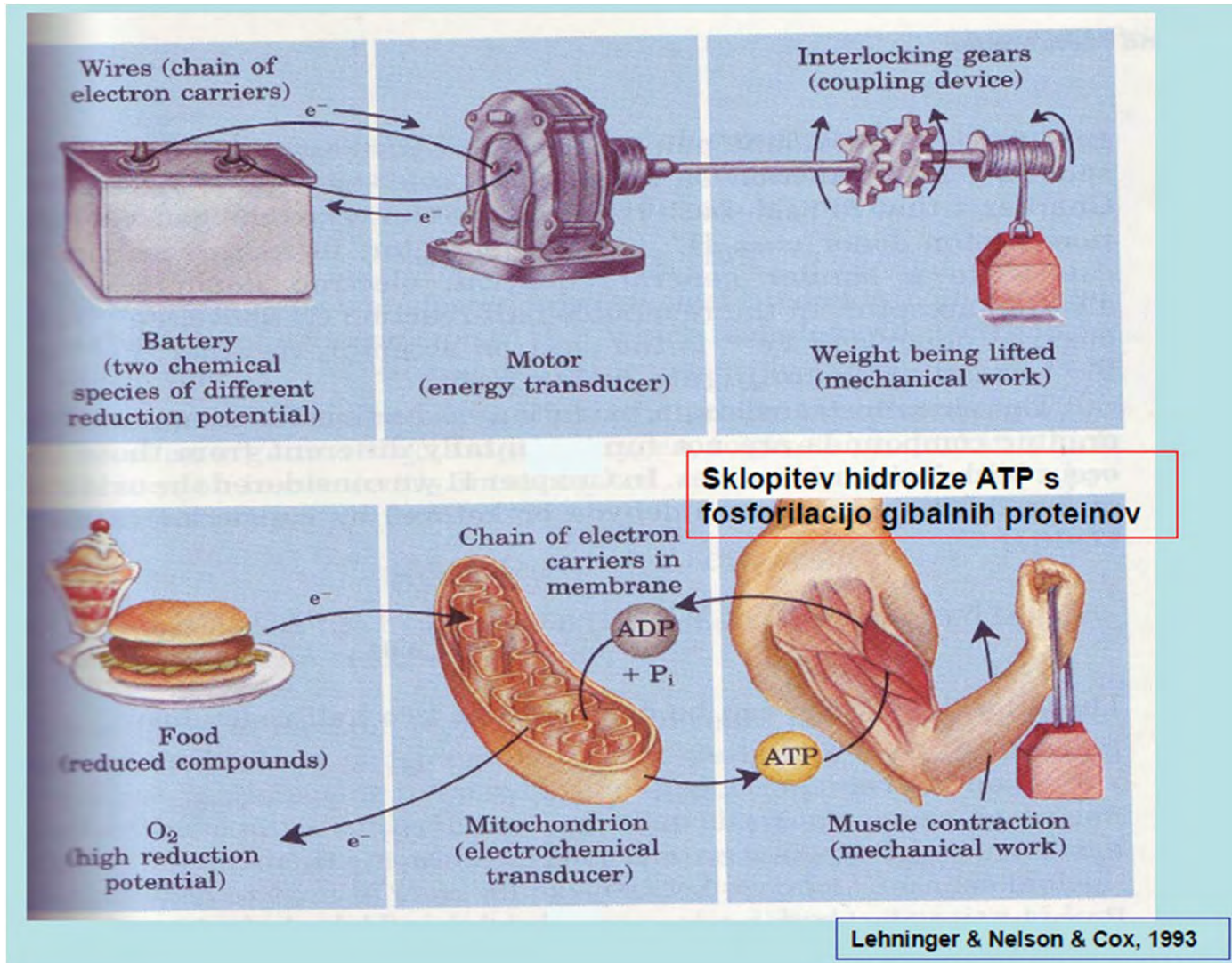
Živi organizmi so odvisni od energije, ki jo potrebujejo za številne procese, od izgradnje molekul, do premikanja, itd.

ATP zagotavlja energijo s prenosom (fosfatne) skupine. Prosto entalpijo hidrolize ATP označimo tudi kot fosforilacijski potencial.

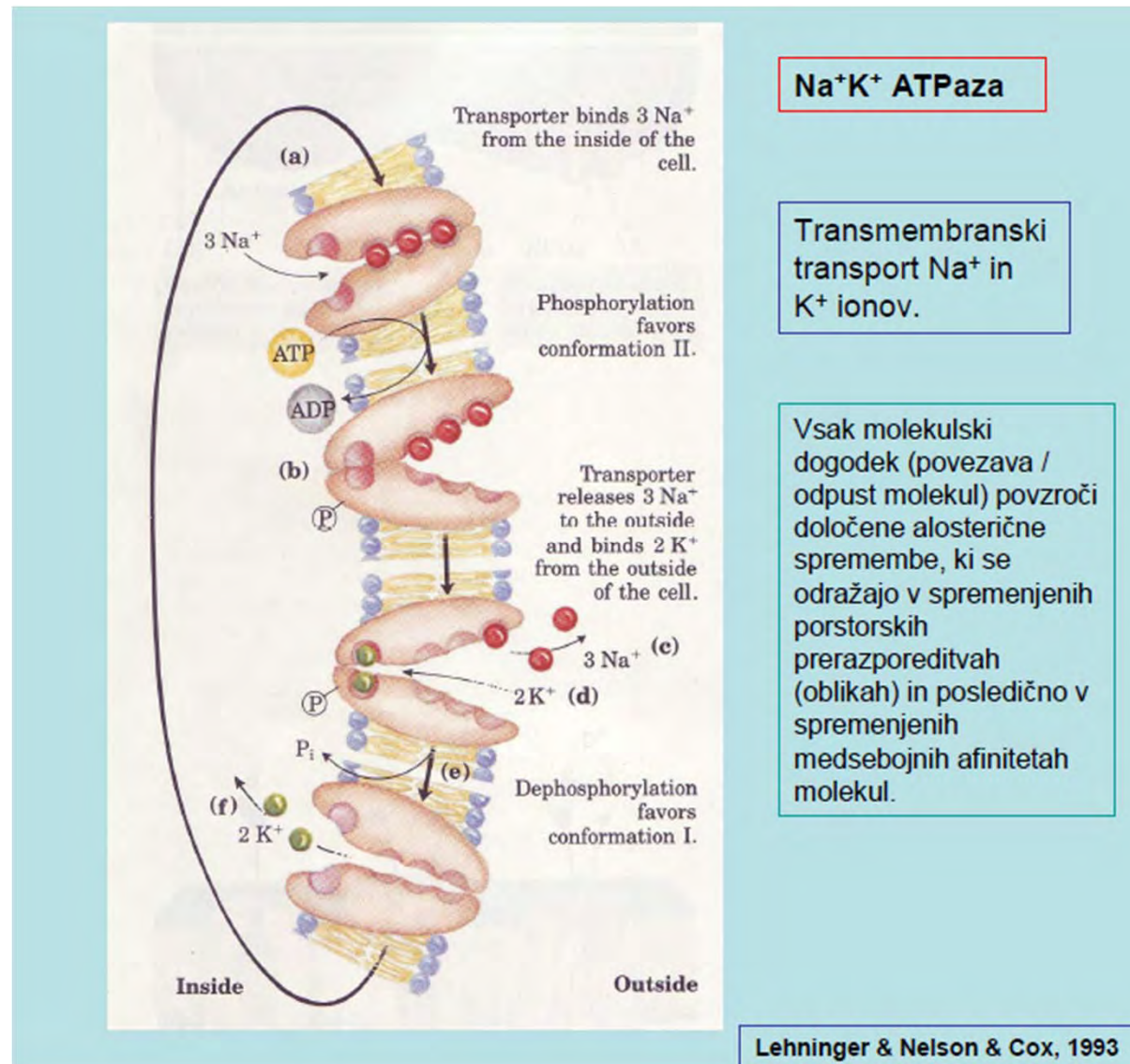
ATP KOT ENERGIJSKA VALUTA PRI PRESNOVNIH PROCESIH



HIDROLIZA ATP OMOGOČA GIBANJE



HIDROLIZA ATP OMOGOČA VZDRŽEVANJE MEMBRANSKEGA POTENCIALA



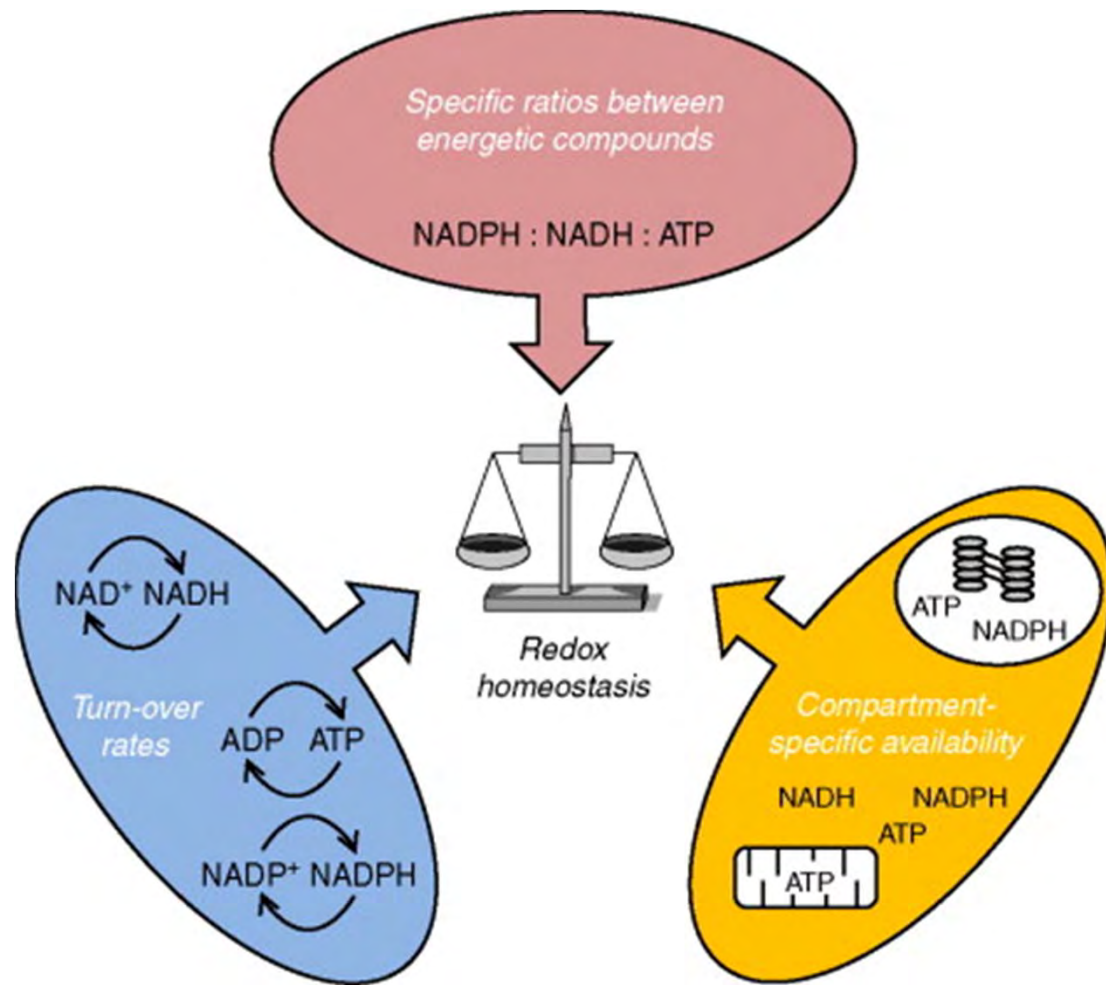
Na⁺K⁺ ATPaza

Transmembranski transport Na⁺ in K⁺ ionov.

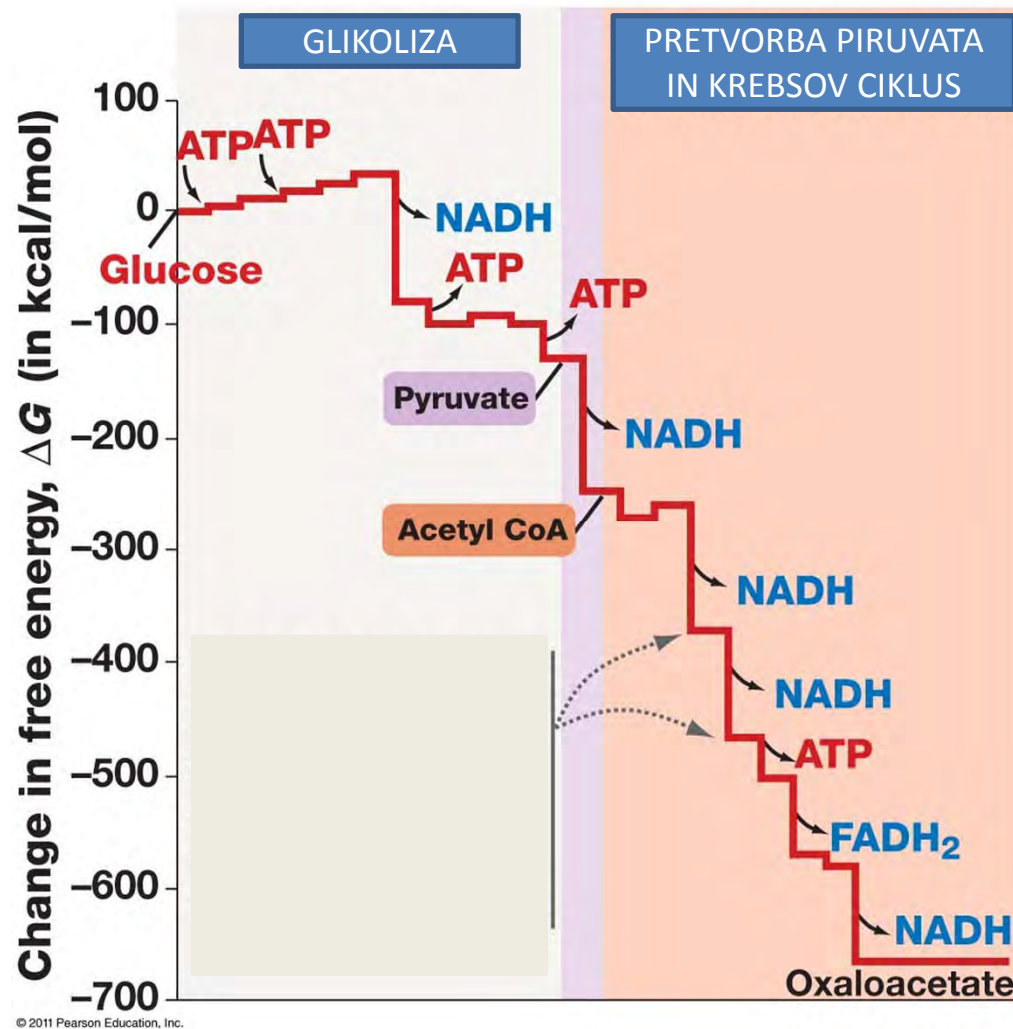
Vsak molekularni dogodek (povezava / odpust molekul) povzroči določene alosterične spremembe, ki se odražajo v spremenjenih prostorskih prerazporeditvah (oblikah) in posledično v spremenjenih medsebojnih afinitetah molekul.

Lehninger & Nelson & Cox, 1993

POLEG ATP IMA CELICA ŠE DRUGE “ENERGETSKE” KOMPONENTE

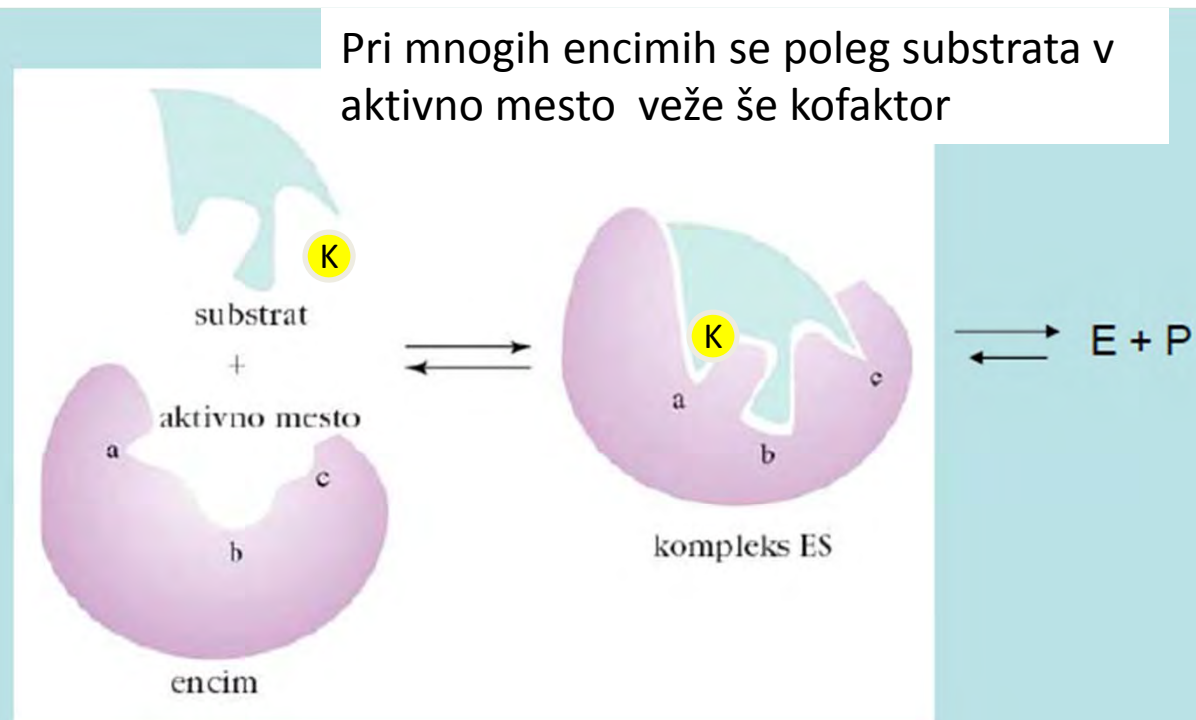


ATP, NAD(P)H, FADH₂ NASTAJAJO PRI RAZGRADNJI HRANIV (KATABOLIZEM) IN SE PORABLJAJO PRI IZGRADNJI BIOMOLEKUL (ANABOLIZEM)



NADH je lahko koencim, FADH₂ pa prostetična skupina določenih encimov.

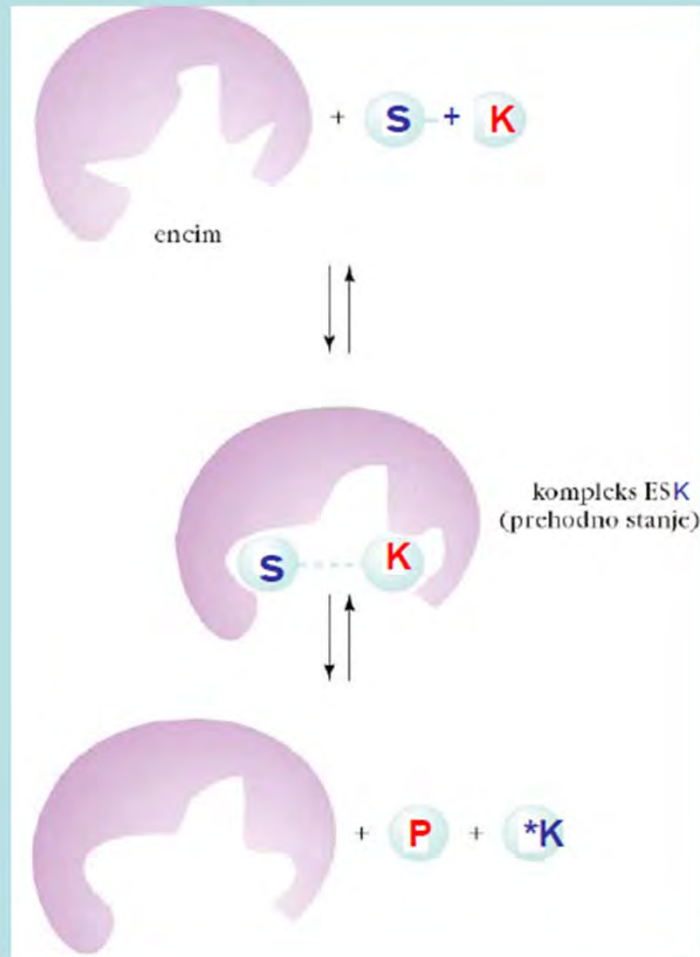
MNOGI ENCIMI ZA SVOJE DELOVANJE POTREBUJEJO KOFAKTORJE: KOENCIME, PROSTETIČNE SKUPINE ALI KOVINSKE IONE



Prikaz encimsko katalizirane reakcije: substrat S (s specifično obliko) se veže v aktivno mesto encima E (ki ima substratu prilagojeno obliko), nastane kompleks encim-substrat (ES), v katerem se vezi prerazporedijo in nato kompleks razpade v encim E in produkt P.

KOENCIMI SO MALE ORGANSKE MOLEKULE, KI DO AKTIVNEGA MESTA PRIDEJO SKUPAJ S SUBSTRATOM.

**KOENCIMI SO PO ZGRADBI LAHKO NUKLEOTIDI.
LAHKO IZHAJAJO IZ VODOTOPNIH VITAMINOV (koencimske oblike vitaminov)**



S = substrat

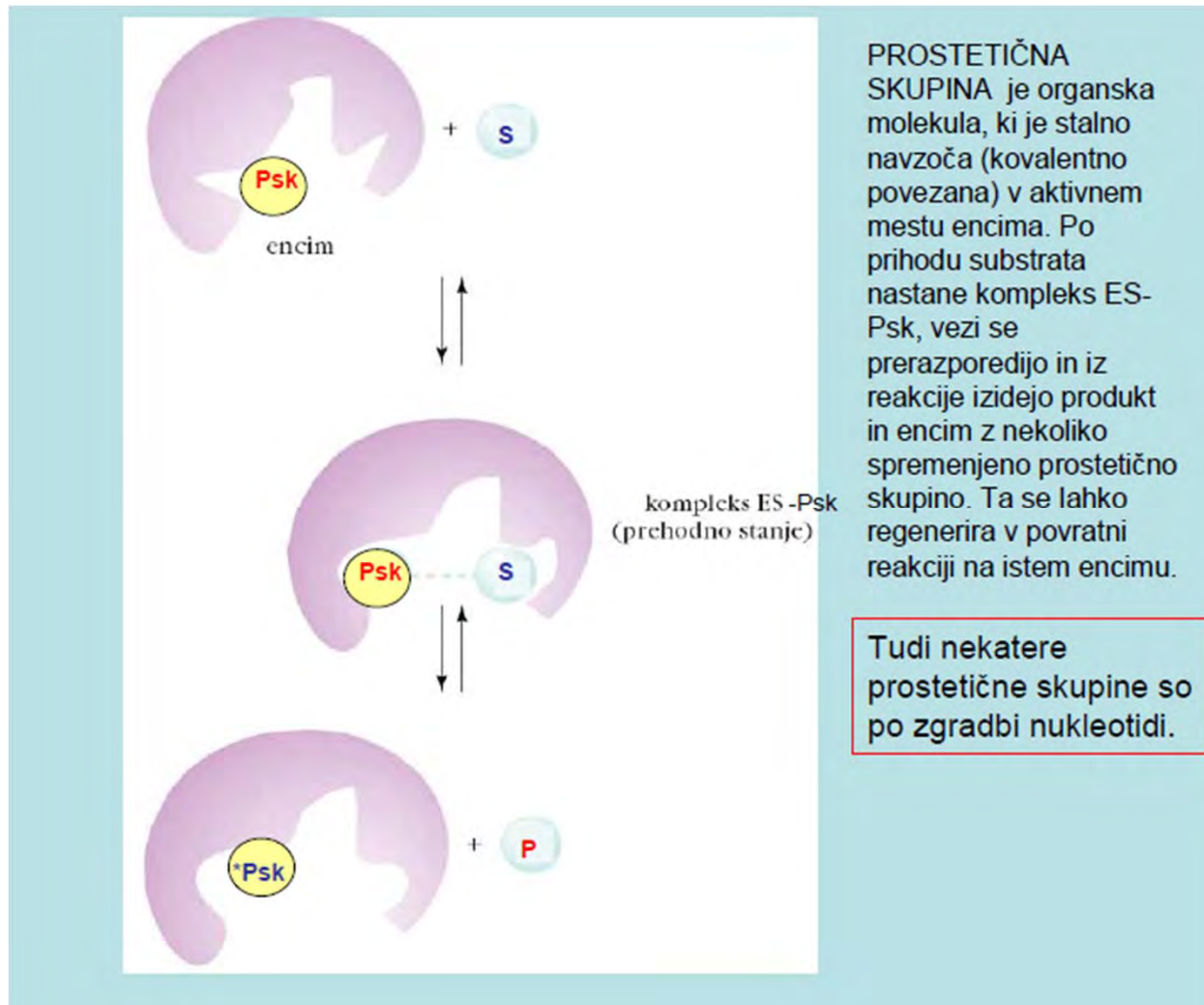
K = koencim

Številni encimi pa za svoje delovanje potrebujejo še kofaktor (koencim ali prostetično skupino). KOENCIM je organska molekula, ki v aktivno mesto pride skupaj s substratom (ali pred njim, ali malo za njim) in med vsemi tremi partnerji nastane kompleks ESK. Vezi se med njimi prerazporedijo in iz reakcije izidejo encim, produkt in nekoliko spremenjen koencim. Ta se lahko regenerira v povratni reakciji na istem encimu ali pa v neki podobni reakciji na nekem drugem encimu.

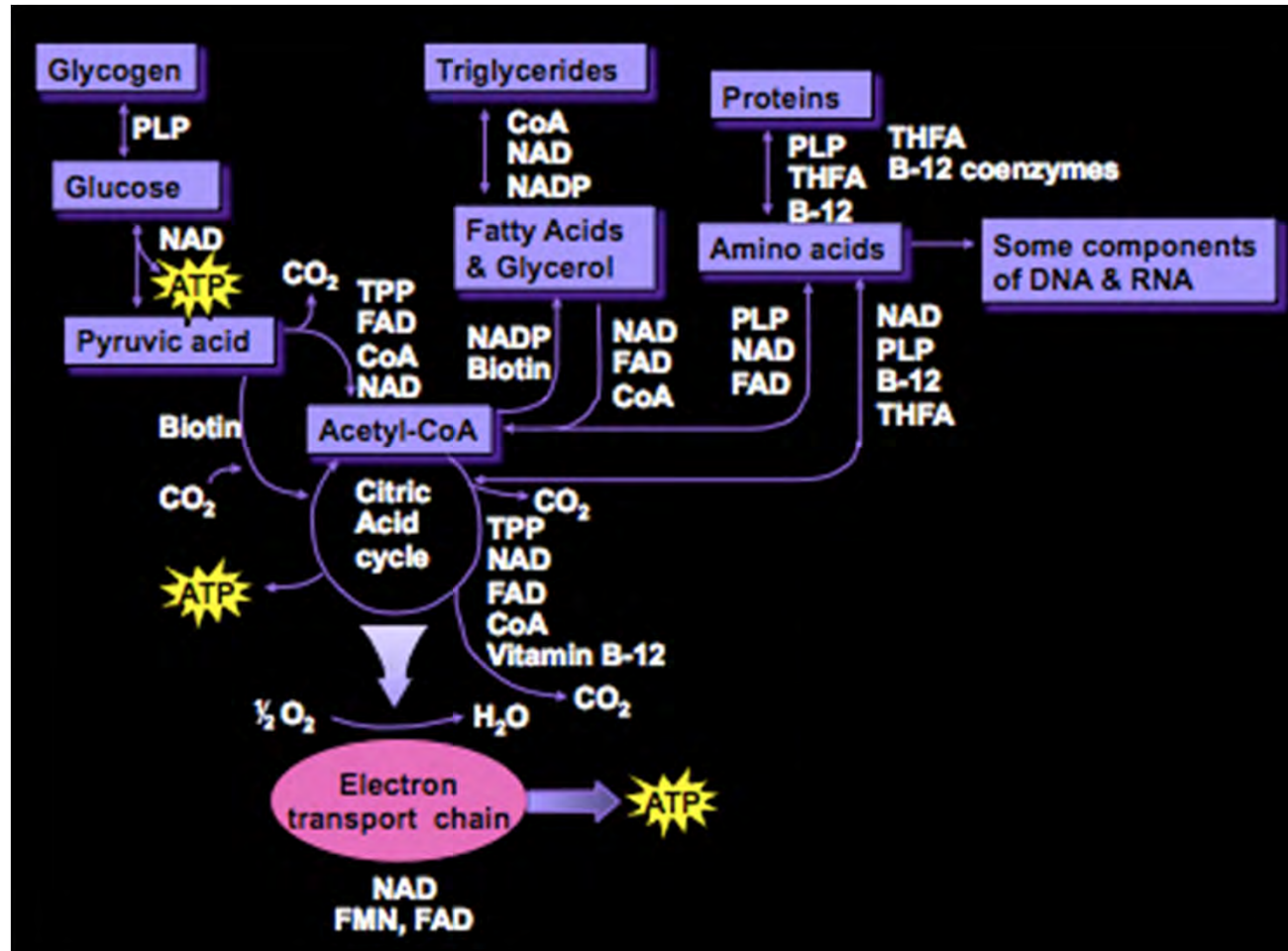
Številni koencimi so po zgradbi nukleotidi.

PROSTETIČNE SKUPINE SO MALE ORGANSKE MOLEKULE, KI SO KOVALENTNO VEZANE V AKTIVNEM MESTU ENCIMA

**PROSTETIČNE SKUPINE SO PO ZGRADBI LAHKO NUKLEOTIDI.
LAHKO IZHAJAJO IZ VODOTOPNIH VITAMINOV**



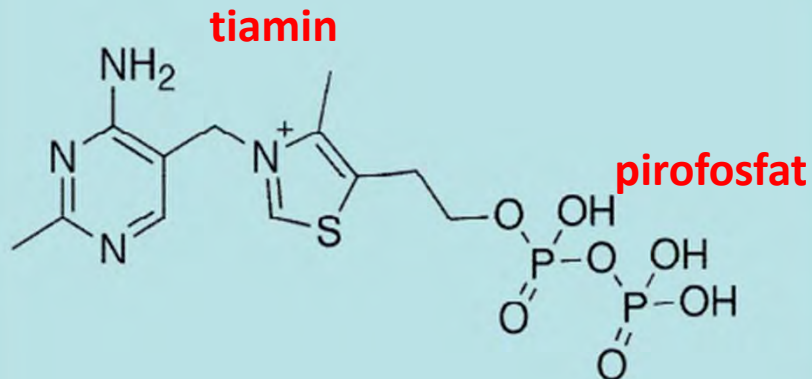
KOENCIMSKE OBLIKE VITAMINOV SO ESENCIALNE KOMPONENTE PRESNOVE



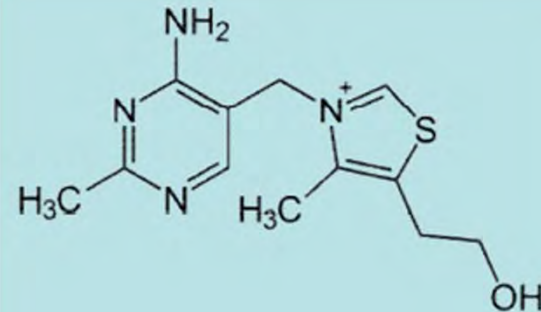
KOENCIMSKE OBLIKE VITAMINOV

Vitamin	Koencim	Kratica	Reakcije
Tiamin (B1)	Tiamin pirofosfat	TPP	Dekarboksilacije
Riboflavin (B2)	Flavin adenin dinukleotid	FAD	Oksidoredukcije
Riboflavin (B2)	Flavin mononukleotid	FMN	Oksidoredukcije
Niacin (nikotinska kislina, B3)	Nikotinamid adenin dinukleotid	NAD	Oksidoredukcije
Niacin (B3)	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat	NADP	Oksidoredukcije
Pantotenska kislina	Koencim A	CoA	Prenos acilnih skupin
Biotin	Biotin = N-karboksil biotinil lizin		Karboksilacije
Vitamin B6	Piridoksal fosfat	PLP	Transaminacije
Folna kislina (B9)	Tetrahidrofolna kislina	THFA	Prenos metilnih skupin
Vitamin B12	Metil-kobalamin		Prenos acilnih skupin
Vitamin C	/		Hidroksilacija prolina v kolagenu

TIAMIN (B1) JE PREDHODNIK KOENCIMA TIAMIN PIROFOSFATA



Tiamin pirofosfat je koencim več vrst encimov, med njimi tudi dekarboksilaz – odcep ogljikovega dioksida (npr. pri dekarboksilaciji aminokislin, ki s tem postanejo biogeni amini).



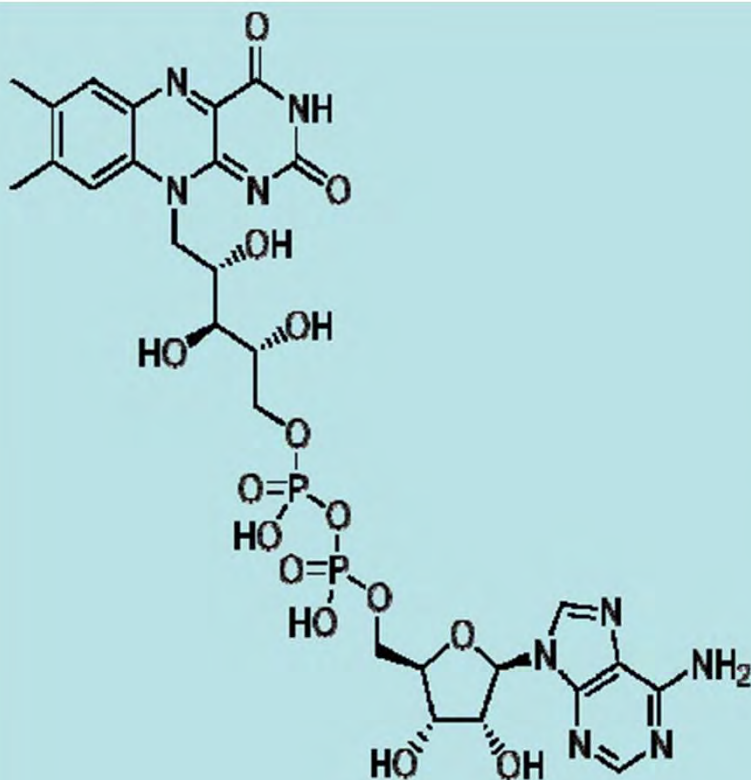
Vitamin B1 (tiamin)

Pomanjkanje: nezadostna prehrana (polnozrnatih hrane, zelenjave), poliranje riža.

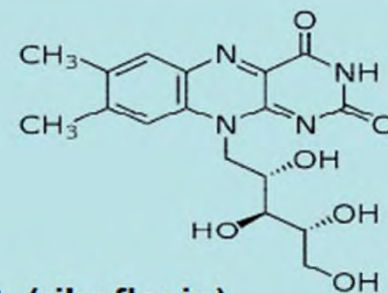
Simptomi: bolezen beriberi – utrujenost, apatija; prizadetost živčevja, srca in ožilja, mišičja, prebavil.

Zdravilo: tiamin hidroklorid (injekcije, per os), izboljšanje prehrane.

RIBOFLAVIN (B2) JE PREDHODNIK KOENCIMOV FAD IN FMN



FAD, flavin adenin dinukleotid: tudi tukaj sta dva nukleotida povezana preko svojih fosfatnih skupin. Reakcijsko aktivni del (vitamin) je riboflavin.



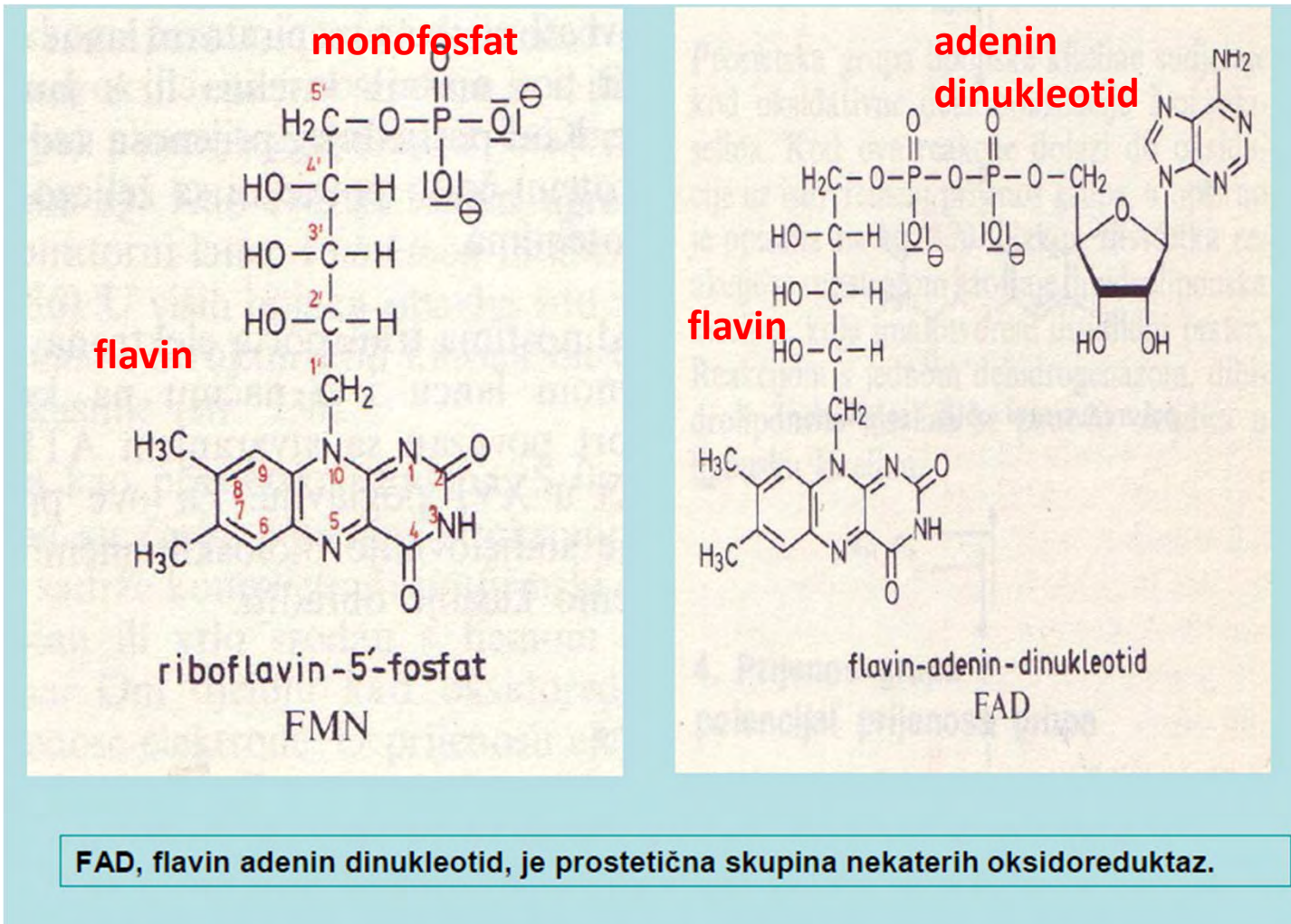
Vitamin B₂ (riboflavin)

Pomanjkanje: nezadostna prehrana (mlečni proizvodi, jajca, zelena zelenjava, drobovina, paradižnik ...).

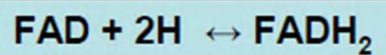
Simptomi: zaostajanje v rasti, vnetja ustne votline, oči, genitalnega trakta.

Zdravilo: riboflavin, zadostna prehrana.

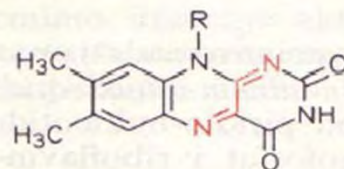
FAD IN FMN STA PROSTETIČNI SKUPINI NEKATERIH OKSIDOREDUKTAZ



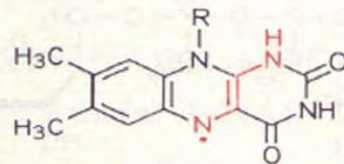
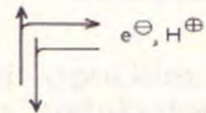
FADH₂ IN FMNH₂ PRENAŠATA ELEKTRONE V OBLIKI VODIKOVIH ATOMOV(n=2)



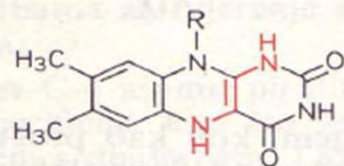
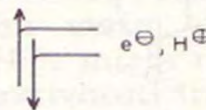
FAD lahko prenaša dva redukcijska ekvivalenta, v obliki atomov vodika.



oksidirana oblika

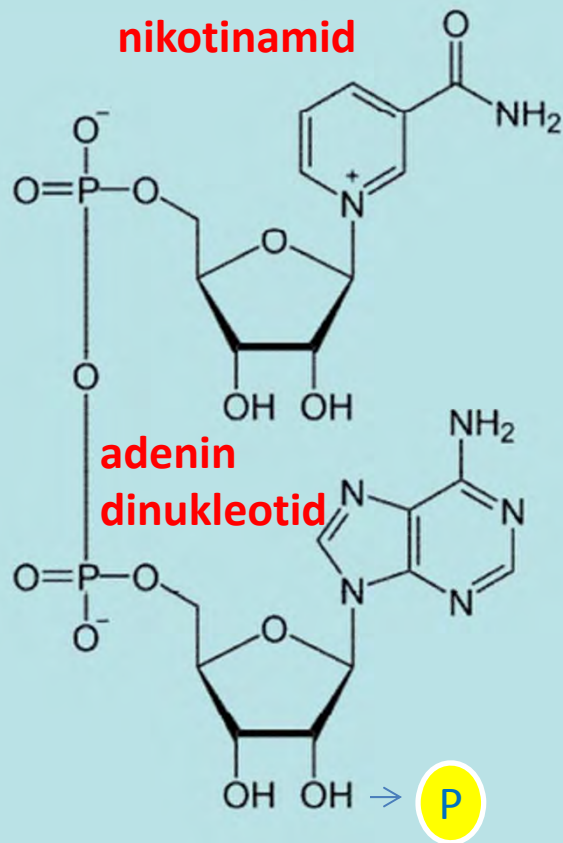


polreducirana oblika



reducirana oblika

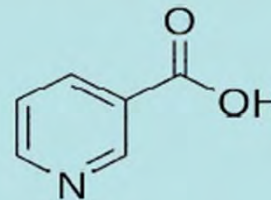
NAD IN NAD^P STA KOENCIMA NEKATERIH OKSIDOREDUKTAZ



NAD⁺, nikotinamid adenin dinukleotid

Dva nukleotida sta povezana s svojima fosfatnima skupinama. Vitaminski (reakcijsko aktivni) del je nikotinamid, adenin pa služi prepoznavanju in sidranju koencima v aktivno mesto encimov.

Glavna vloga NAD⁺ v metabolizmu je prenos elektronov iz ene molekule na drugo. Reakcijo katalizirajo encimi, imenovani oksidoreduktaze.



Vitamin B₃ (niacin, nikotinska kislina)

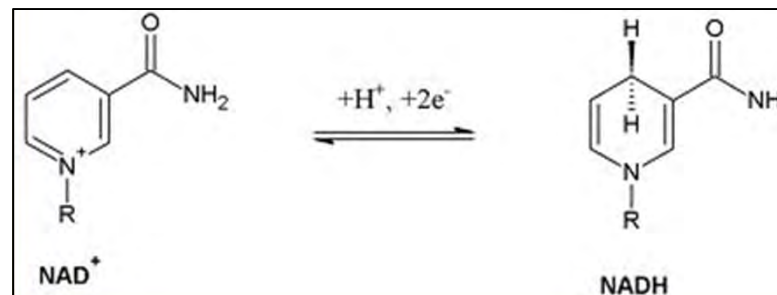
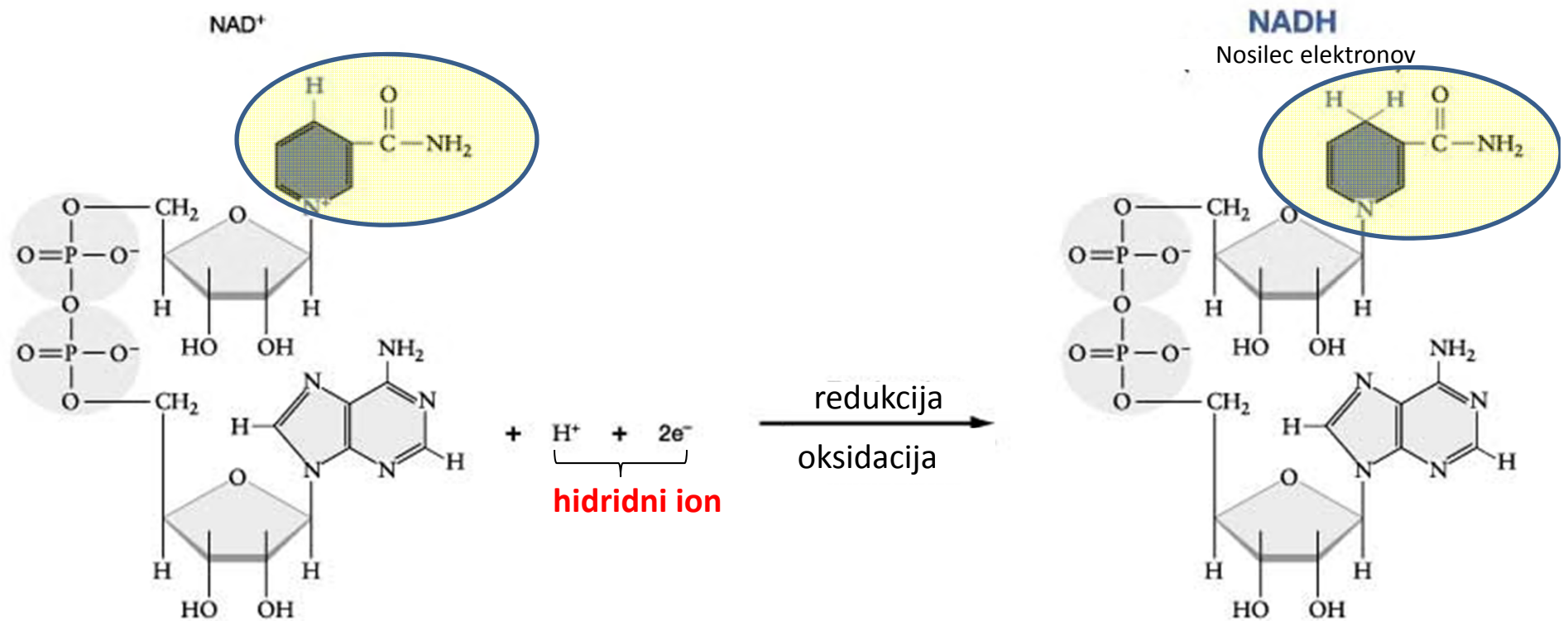
Pomanjkanje: bolezen pelagra – zaradi kemijske obdelave (rafiniranja) žitnih, predvsem koruznih zrn.

Simptomi: dermatitis, duševne motnje (demencija), diareja ... smrt.

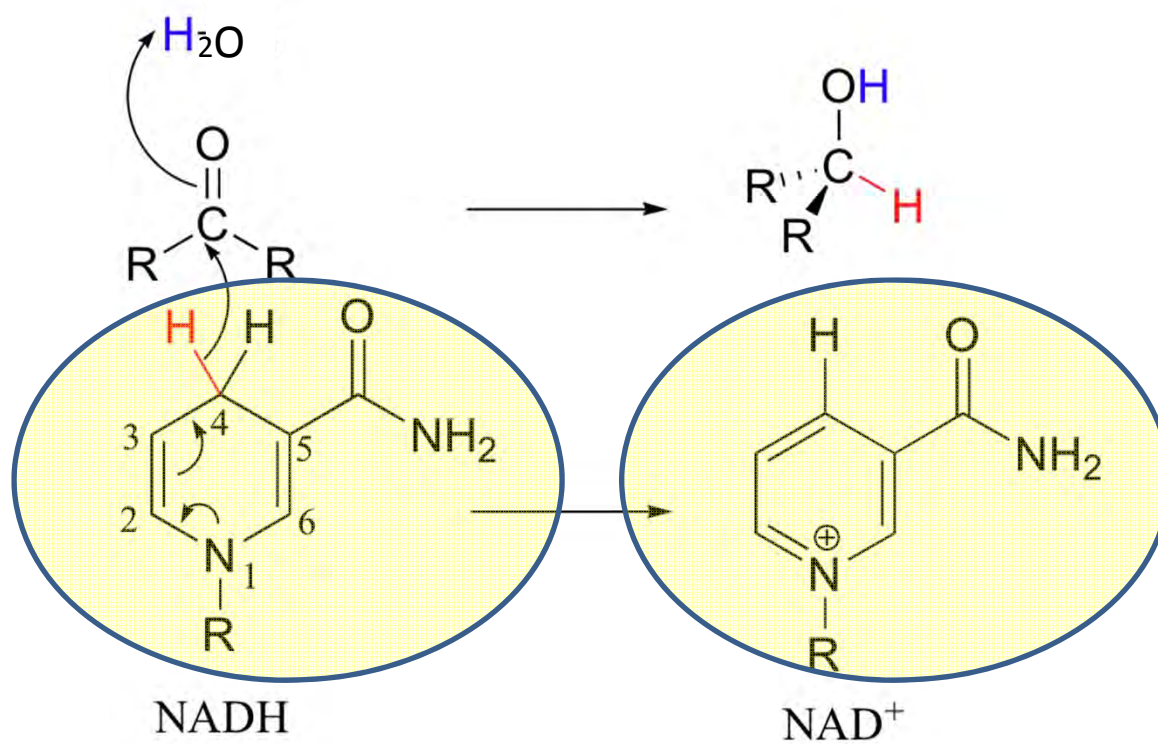
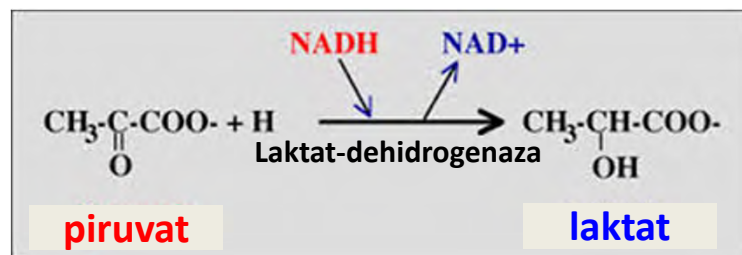
Zdravilo: nikotinamid

NAD(P)H PRENAŠATA ELEKTRONE V OBLIKI HIDRIDNEGA IONA (n=2)

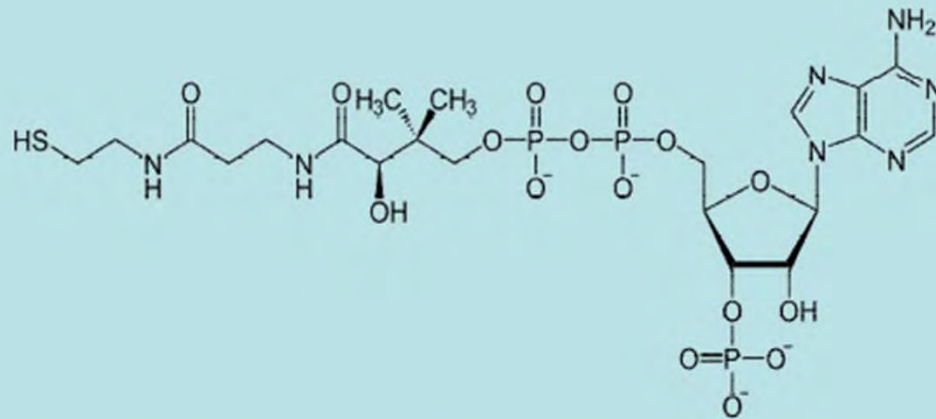
Hidridni ion je vodikov atom z enim dodatnim elektronom



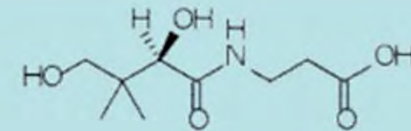
REDUKCIJA KETONA (npr. PIRUVAT) V ALKOHOL (LAKTAT)



VITAMIN PANTOTENSKA KISLINA JE PREDHODNIK KOENCIMA A



Koencim A ima pomembno vlogo v sintezi in oksidaciji maščobnih kislin ter v oksidaciji piruvata v krebsovem ciklu. Je prenašalec acilnih ostankov organskih (ogljikovih) kislin.



Vitamin pantotenska kislina

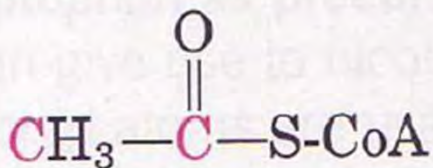
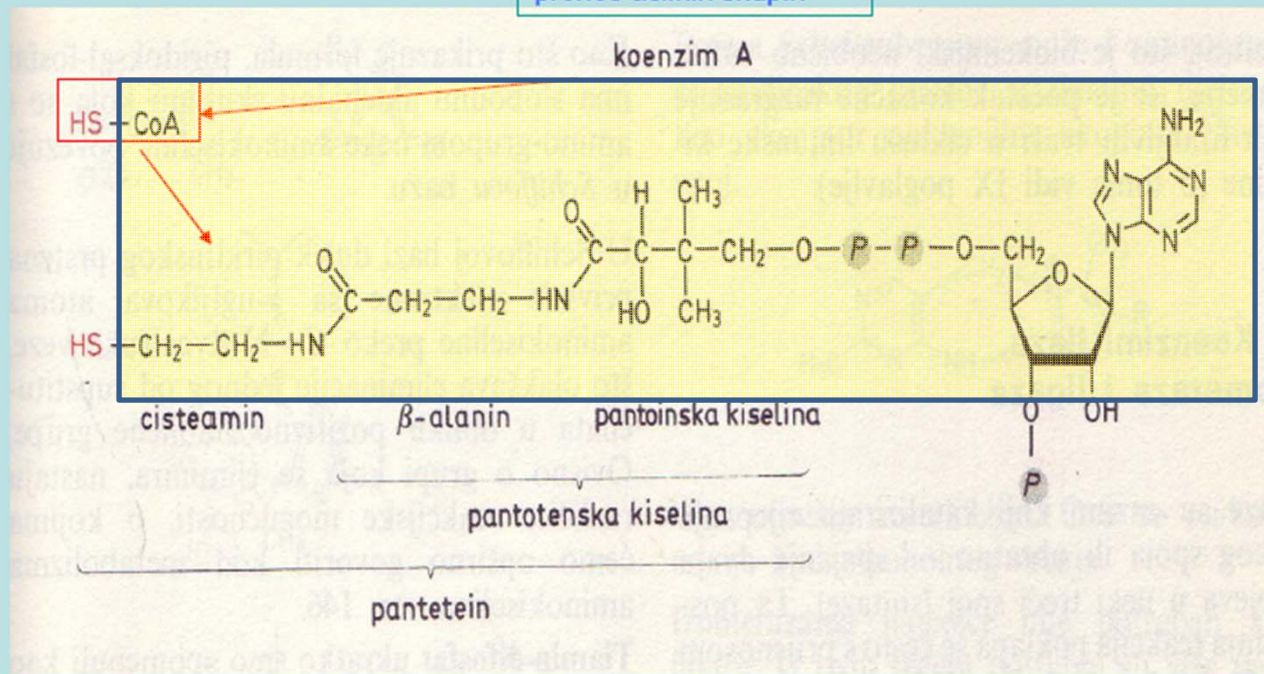
Pomanjkanje: je redko

Simptomi: podobni kot pri pomanjkanju vitaminov B (nevrolške motnje, vnetja, utrujenost, apatija, dermatitis ...).

Zdravilo: izboljšanje prehrane (zelena zelenjava).

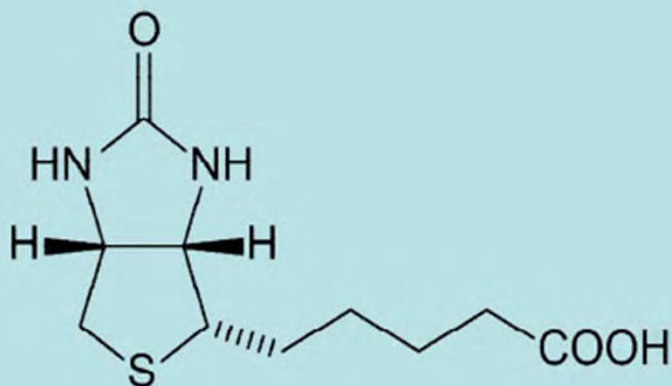
ACETIL-KOENCIM A JE OSREDNJI INTERMEDIAT METABOLIZMA

Vloga: aktivacija in prenos acilnih skupin

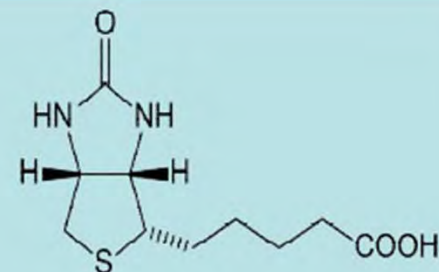


Acetil-koencim A: med ostankom oetne kisline (acetilom) in koencimom A je "energijsko bogata vez": Ob porabi ATP je encimsko nastal acetil-koencim A.

VITAMIN BIOTIN JE ŽE SAM PO SEBI KOENCIM



Biotin (koencim R) je koencim v biosintezi maščobnih kislin in nekaterih aminokislin ter v glukoneogenezi. Kot koencim sodeluje pri encimih, imenovanih karboksilaze – prenos ogljikovega dioksida.

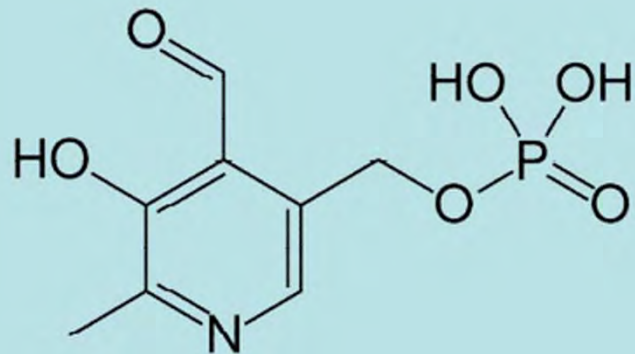


Pomanjkanje: je redko, lahko zaradi pretiranega uživanja jajčnih beljakov (ki vsebujejo biotin vezujoči protein avidin).

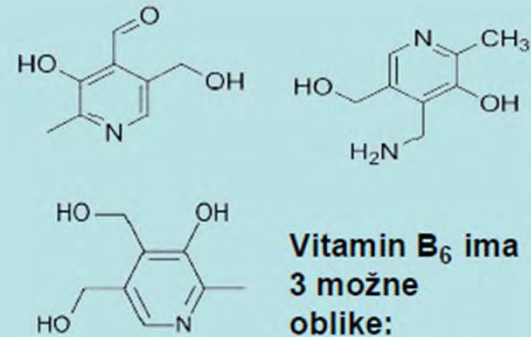
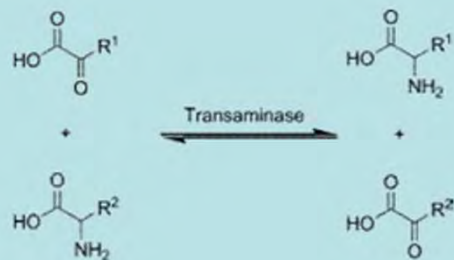
Simptomi: dermatitis, konjunktivitis, izgubljanje las, živčno-mišične motnje ...

Zdravilo: izboljšanje prehrane (zelenjava, jetra, jajčni rumenjaki...).

VITAMIN B6 JE PREDHODNIK KOENCIMA PIRIDOKSAL FOSFATA



Piridoksal fosfat je koencim pri reakcijah, ki jih katalizirajo encimi transaminaze: prenos amino-skupine iz aminokislino na keto kislino in obratno, prenos keto-skupine iz keto-kislino na aminokislino.



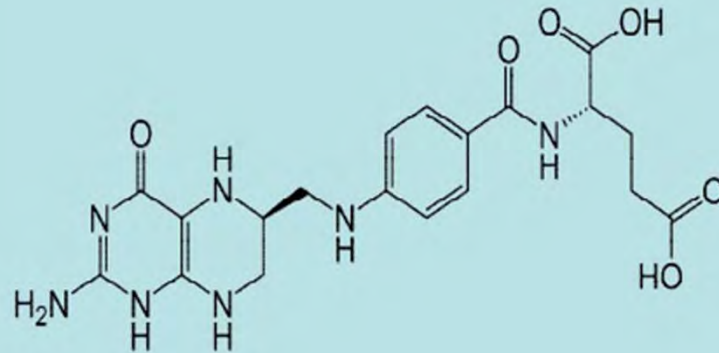
Vitamin B₆ ima 3 možne oblike: piridoksal, piridoksamin in piridoksin.

Pomanjkanje: je redko, povezano je s pomanjkanjem drugih vitaminov B-kompleksa.

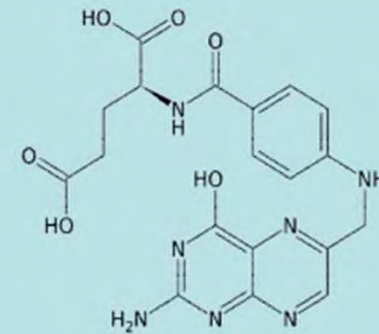
Simptomi: dermatitis, nevrološki problemi ...

Zdravilo: izboljšanje prehrane (meso, zelenjava, polnozrnata hrana...).

FOLNA KISLINA (B9) JE PREDHODNIK KOENCIMA TETRAHIDRO FOLNE KISLINE



Tetrahydrofolna kislina je koencim številnih encimov, predvsem v metabolizmu aminokislin in nukleinskih kislin.



Vitamin B9 (folna kislina)

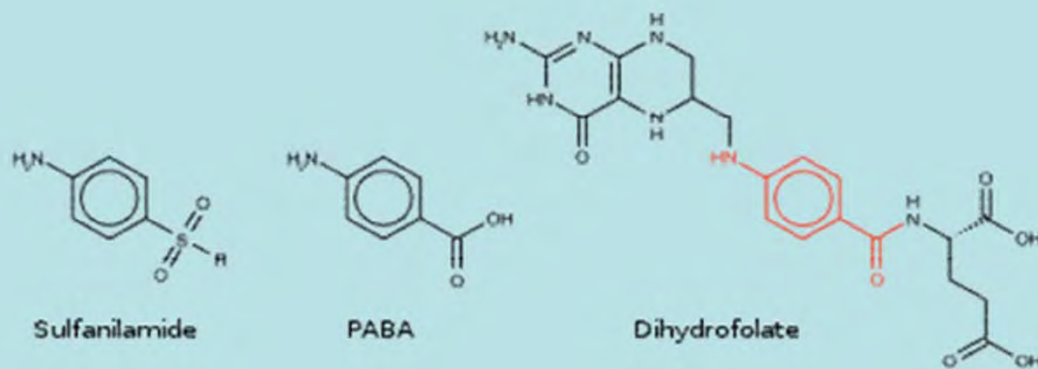
Pomanjkanje: je redko v Zahodni populaciji. Pomanjkljiva prehrana.

Simptomi: megaloblastna anemija, mišična slabost, živčni, spominski in vedenjski problemi ...

Zdravilo: izboljšanje prehrane (zelena zelenjava, polnozrnat žitarice, jajčni rumenjaki, drobovina...).

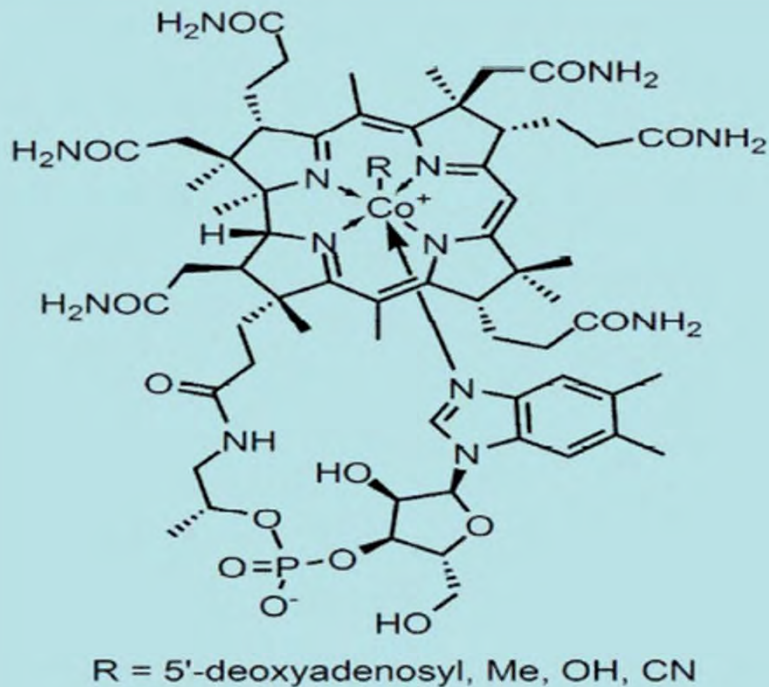
ZDRAVILA SULFONAMIDI BLOKIRAJO SINTEZO FOLNE KISLINE PRI MIKROORGANIZMIH

V bakterijah protibakterijski sulfonamidi delujejo kot kompetitivni inhibitorji encima dihidropteroat sintaza (DHPS), ki je sicer vpleten v sintezo folne kisline. Mikroorganizem tako "izstradamo" folne kisline in zato pogine.



Strukturna podobnost med sulfonamidom (levo) in para-amino benzojske kisline (PABA) je osnova inhibitorne vloge sulfonamidov v biosintezi dihidrofolata (desno), ki je pomemben rastni dejavnik v razvoju bakterijske celice.

VITAMIN B12 JE PREDHODNIK KOENCIMA METILKOBALAMINA



Vitamin B12 (kobalamin)

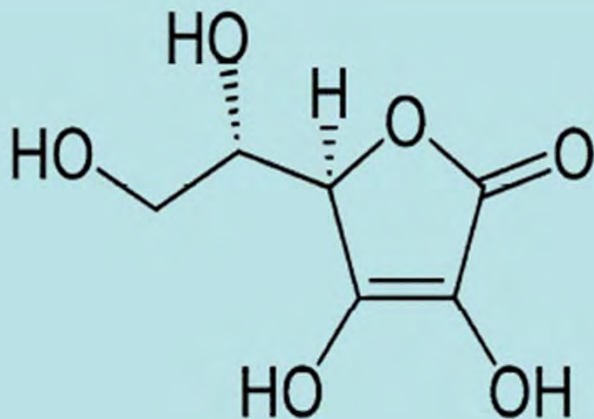
Pomanjkanje: perniciozna anemija; depresije; izguba spomina. Je posledica odsotnosti intrinzičnega faktorja, katerega biosinteza poteka v želodčni sluznici, potreben pa je za prenos vitamina B12 iz prebave skozi črevesno sluznico.

Simptomi: megaloblastna anemija, živčni oz. mentalni problemi ...

Zdravilo: injekcija, nazalna in transdermalna aplikacija B12...).

Vitamin B12 je vpleten v metabolizem vseh celic organizma, predvsem pri uravnavanju sinteze DNA in maščobnih kislin ter energijskem metabolizmu. Potreben je za normalno delovanje možganov in živčevja ter za pravilno zorenje eritrocitov.

VITAMIN C JE ASKORBINSKA KISLINA. JE ANTIOKSIDANT IN POMEMBEN KOT KOFAKTOR PRI SINTEZI KOLAGENA



Vitamin C (askorbinska kislina) kot antioksidant ščiti organizem pred oksidativnim stresom – reaktivne kisikove spojine (peroksidi, prosti radikali) iz metabolizma ali iz okolja lahko poškodujejo celične komponente (membrane, DNA, proteine). Je tudi kofaktor pri nekaterih encimskih reakcijah, kot npr. pri posttranslacijski hidrokislaciji prolina v biosintezi kolagena. Udeležen je tudi pri reakcijah, potrebnih v procesu celjenja ran in preprečevanja krvavitvev kapilar. Njegovo pomanjkanje se odraža v bolezni skorbut. Prehranski viri so: sadje in zelenjava, predvsem agrumi.