

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

14. Витамини

доц. др Милош В. Николић

Вітаміни

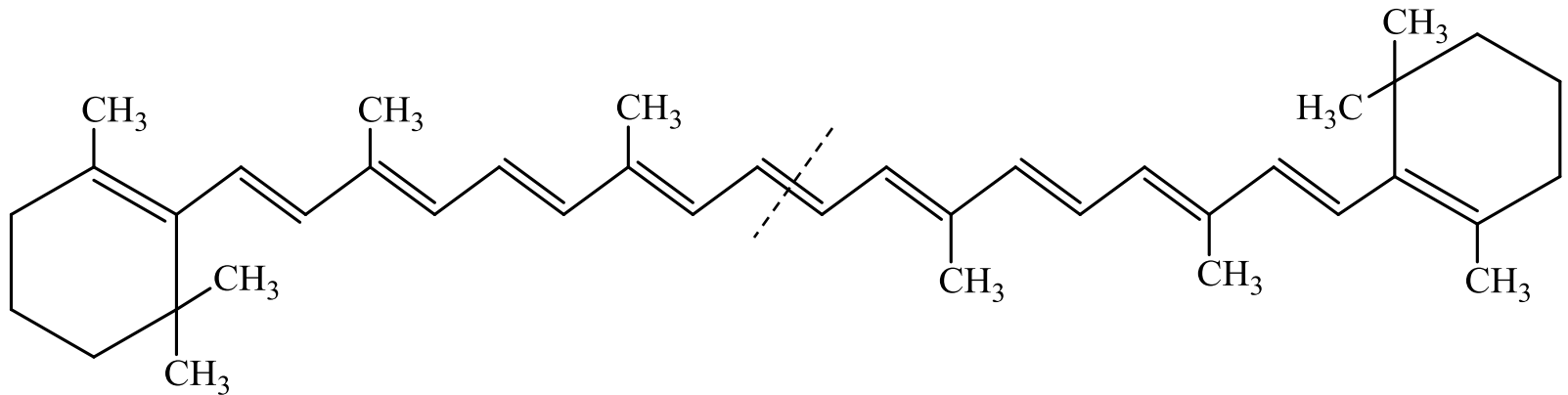
- Термін „вітамін” - **амін неопходан за живот**
- Біолошки активне супстанце чија је улога регулаторна и заштитна.
- хиповизаминоза, авитаминоза, хипервітаминоза

Подела према растворљивости:

- **Липосолубилни вітаміни:** А, Д, Е, К.
- **Хидросолубилни вітаміни:** Б комплекс и вітамін Ц.

Витамин А

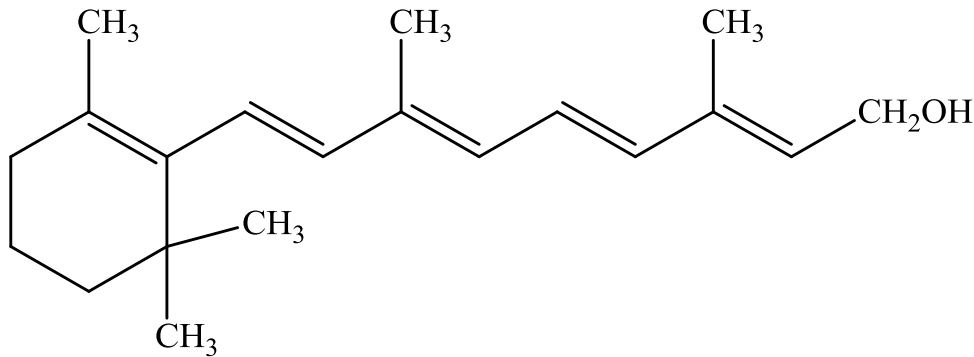
- Биљни материјал: провитамин каротен (шаргарепа, парадајз, купус, кајсија)
- Животињски материјал: витамин (рибље уље, бутер, јаја, изнутрице).
- **Каротени** - полиенски угљоводоници, полимери изопрена, црвенкасто-жуте боје. Постоје α , β и γ -каротени.



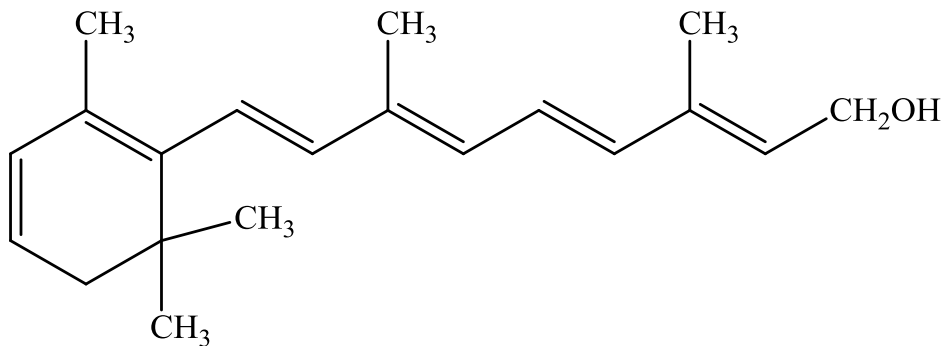
β -каротен

Витамин А

- Каротени се ресорбују у цревима (уз учешће жучи), а затим се у зиду црева и јетри оксидативно цепају, при чему настаје витамин А (ретинол).



Витамин А



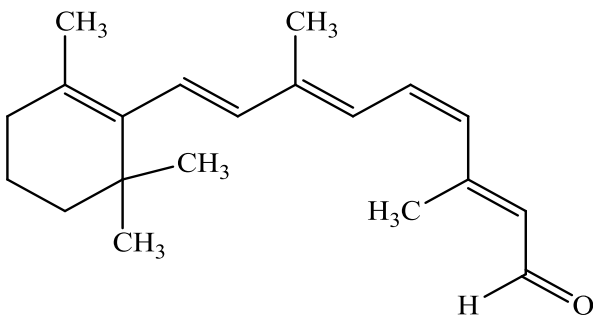
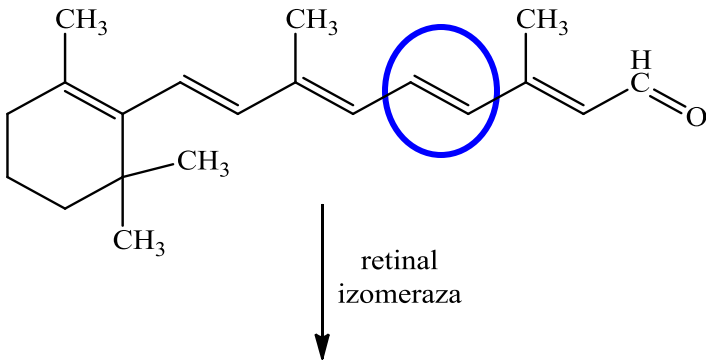
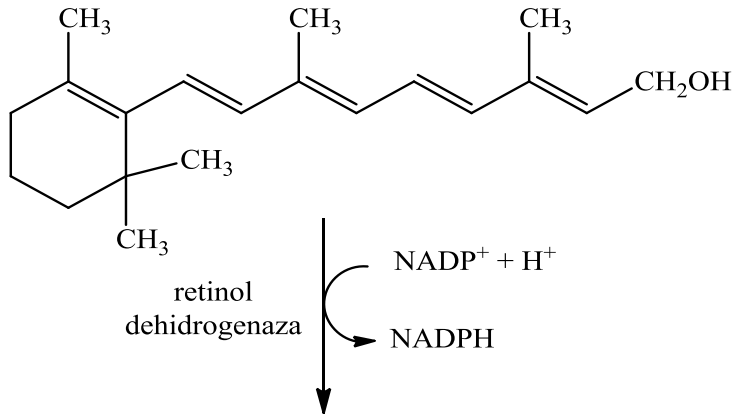
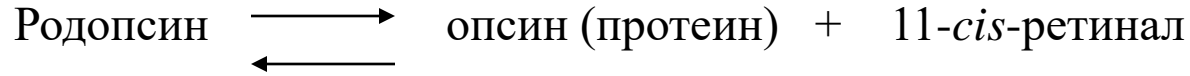
Витамин А₂

Витамин А₂ има 60% активности ретинола.

Витамин А

- Безбојно, вискозно уље, липосолубилан
- Оксидацијом добија се **ретинал** а даљом оксидацијом **ретинолна киселина** која се користи у лечењу акни и других кожних обољења
- У присуству масти и жучи добро се ресорбује из дигестивног тракта
- Депонује се у јетри и бубрезима
- Повољно утиче на раст, штити епител, неопходан је за функционисање чула вида.

Витамин А



11-*cis*-ретинал

Улази у састав видног пурпура (родопсина), фотосензитивног једињења протеинске природе.

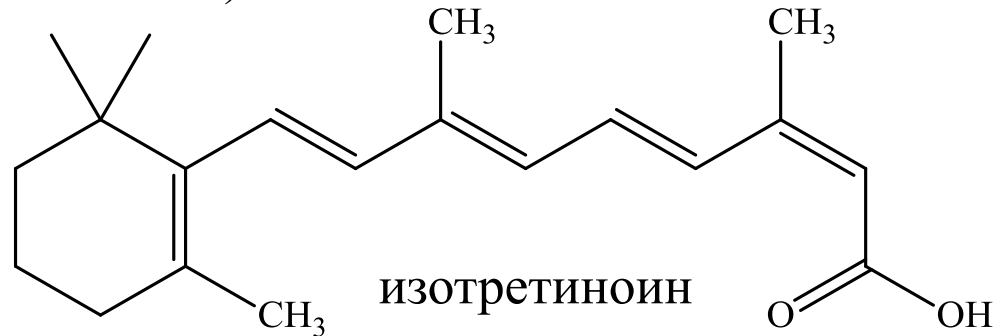
Хиповитаминоза:

1. Хемералопија
2. Ксерофталмија
3. Кератомалација
4. Оштећење коже и слузокоже

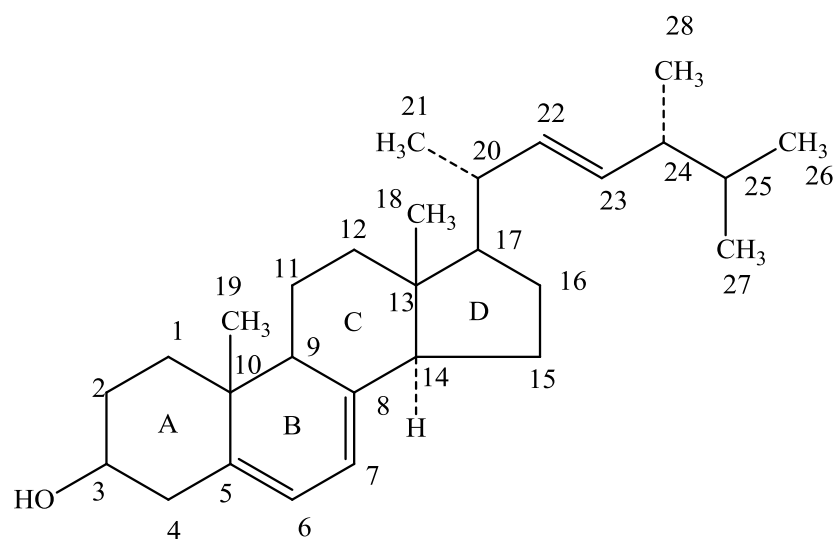
Хиповитаминоза и авитаминоза
Даје се *per os* и *i.m.*

Витамин А

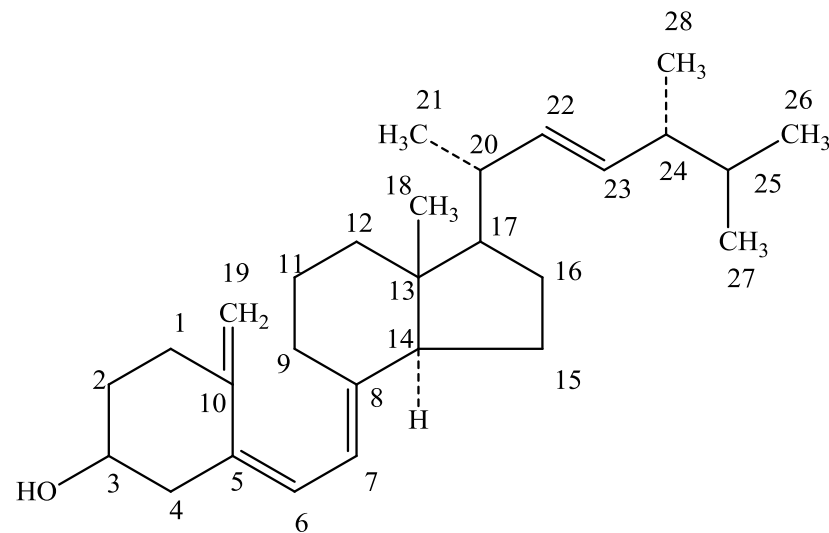
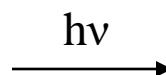
- Витамин А (ретинол или естри са сирћетном или палмитинском киселином)
- Неоретинен Б (ретинал)
- Третиноин (ретинолна киселина)
- Изотретиноин (13-*cis* ретинолна киселина)
- β -каротен
- Етретинат



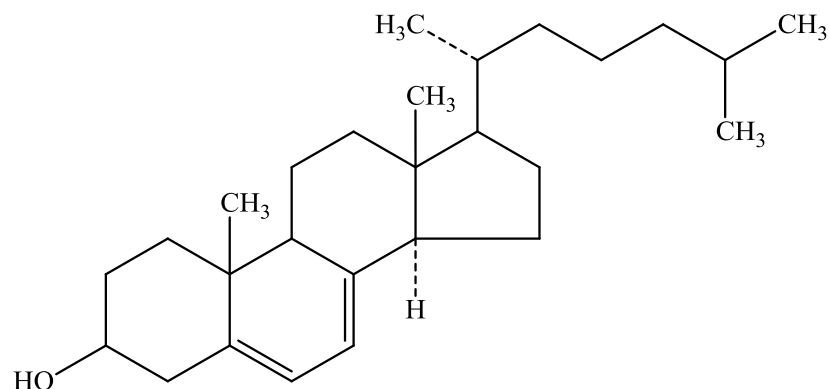
Витамин Д



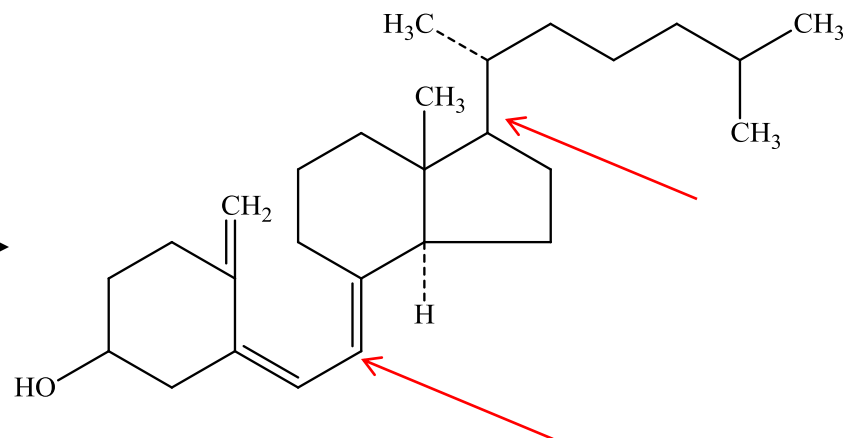
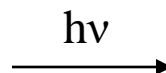
эргостерол



эргокалциферол - витамин Д₂

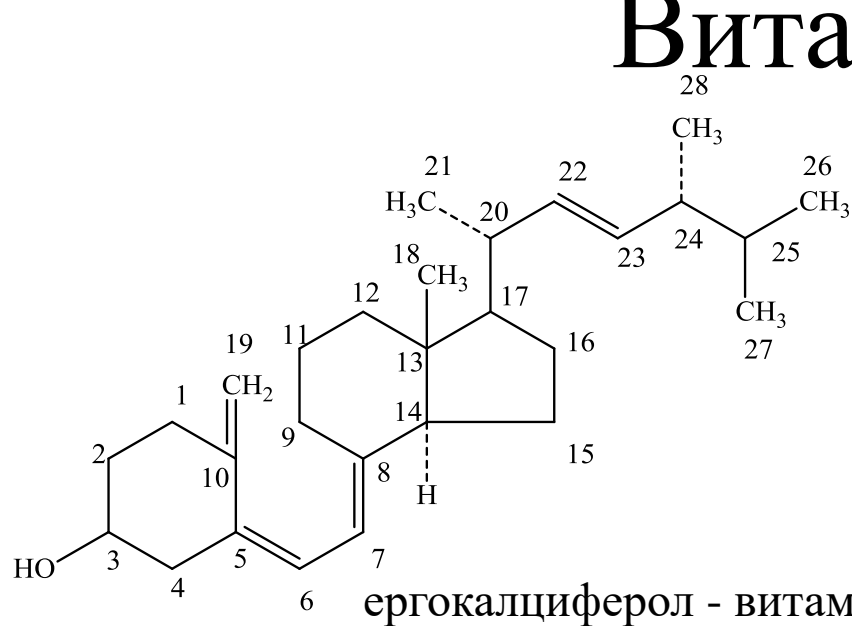


7-дехидрохолестерол

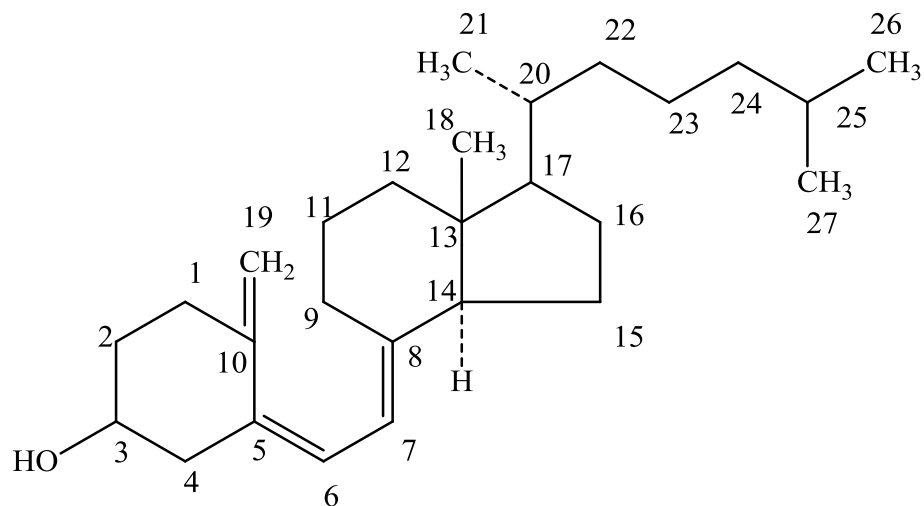
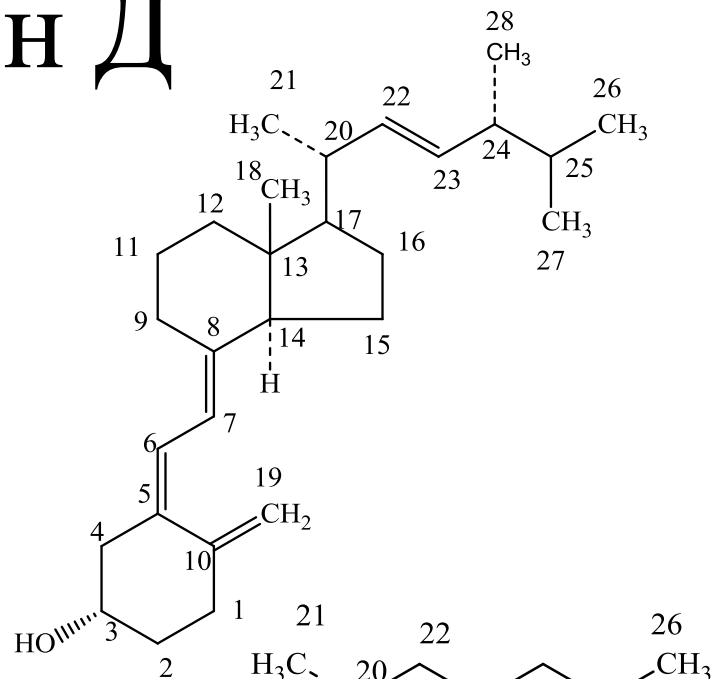


холекалциферол - витамин Д₃

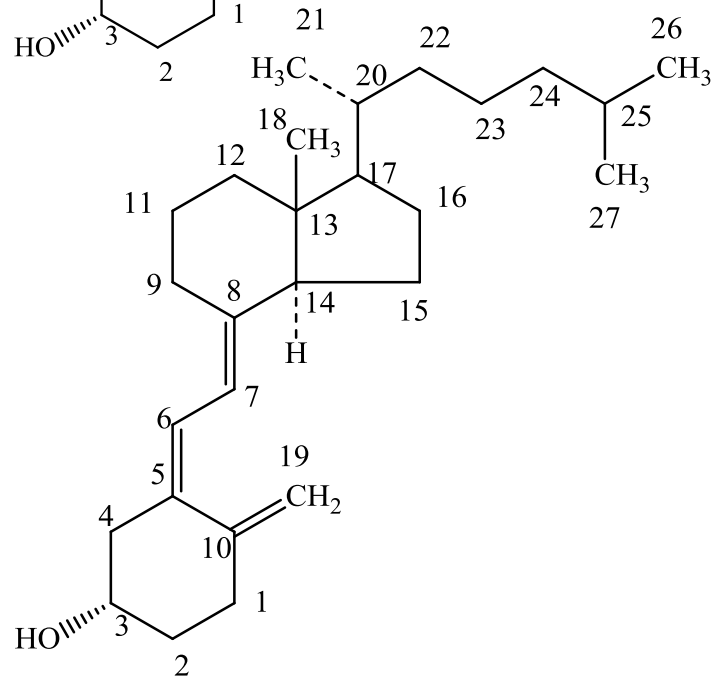
Витамин Д



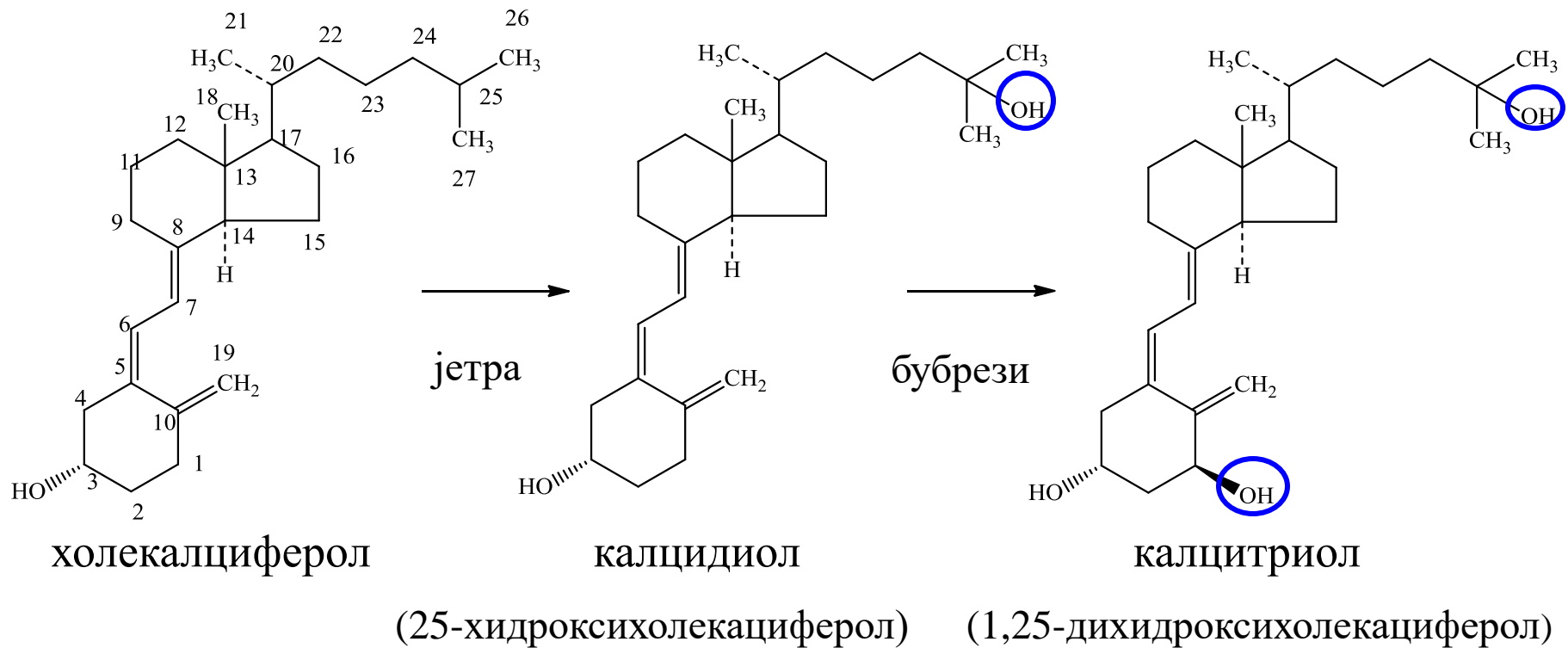
=



=

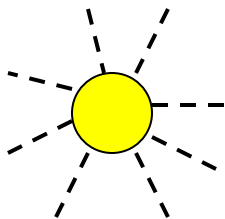


Витамин Д

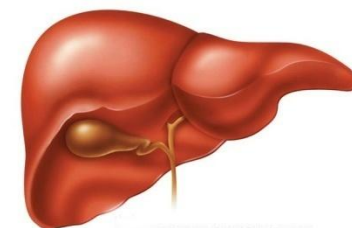


Хиповитаминоза: рахитис, остеомалација, остеопороза

Хипервитаминоза: калцификација бубрежних каналића и крвних судова

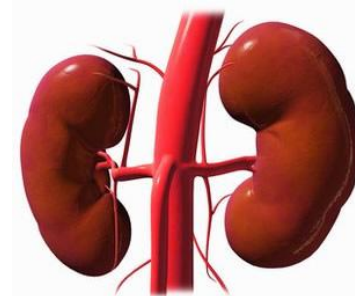


Витамин Д



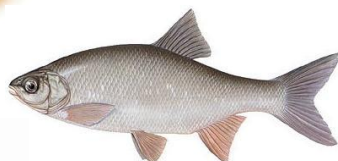
ергокалциферол
холекалциферол

25-хидрокси-...



1,25-дихидрокси-...

ергостерол
7-дехидрохолестерол



кожа

Паратхормон олакшава
претварање витамина Д
у активни облик у бубрегу и
повећава концентрацију калцијума у крви

х.инсуфицијенција бубрега
ренална остеодистрофија

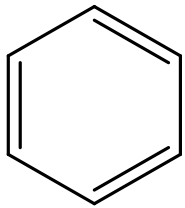


↑ апсорпцију калцијума и фосфата у цревима

↑ реабсорпцију калцијума и фосфата у цревима у тубулима бубрега

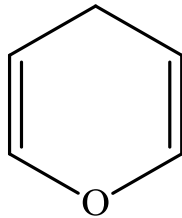
Витамини Е

- Група од 7 сличних једињења истог физиолошког дејства, али различитог интензитета. Сви витамини Е су деривати токола.

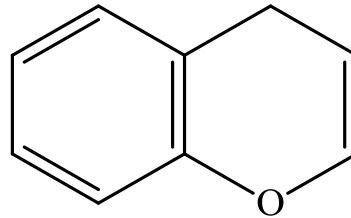


бензен

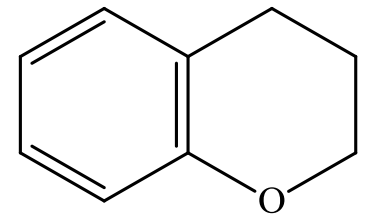
+



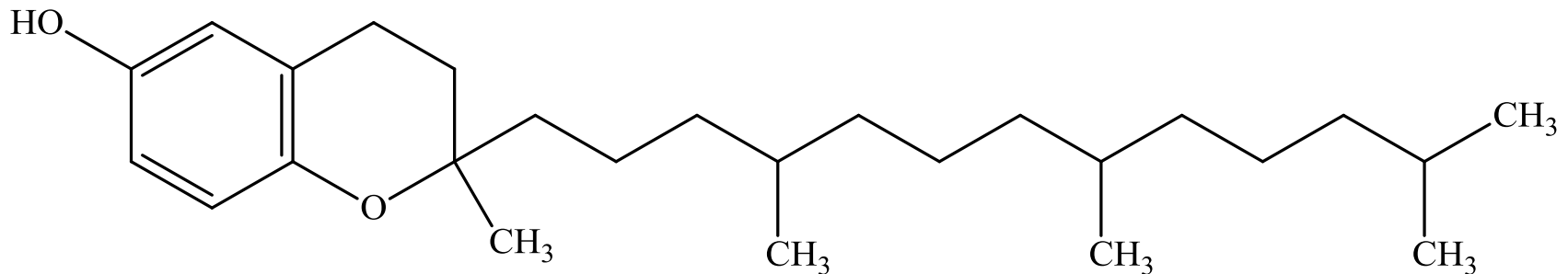
4Н-пиран



хроман



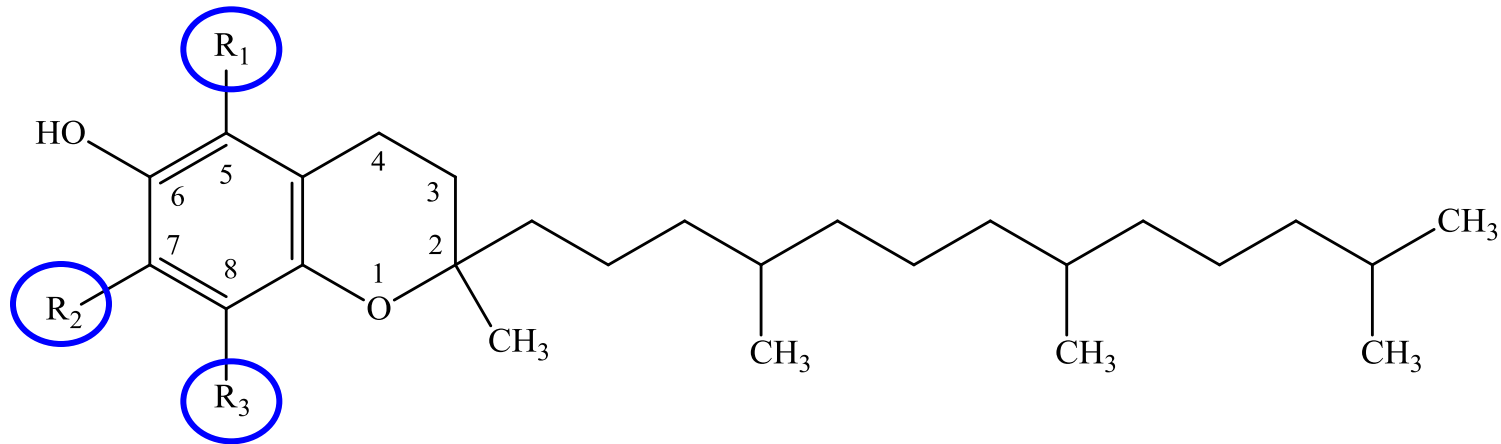
2,3-дихидрохроман



ТОКОЛ

Вітаміни Е

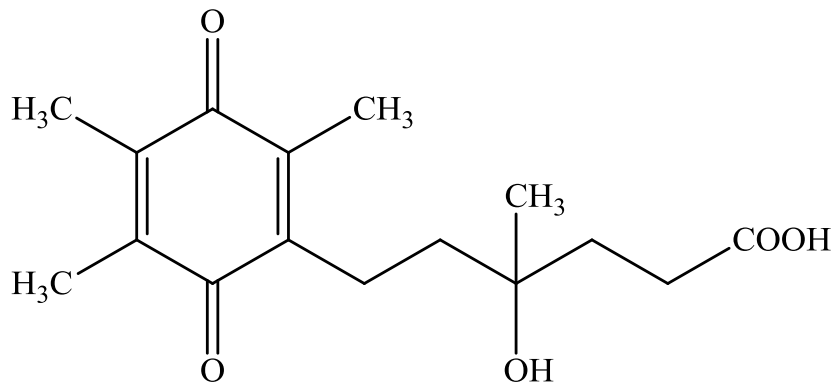
- Токоферолі су метил деривати токола.



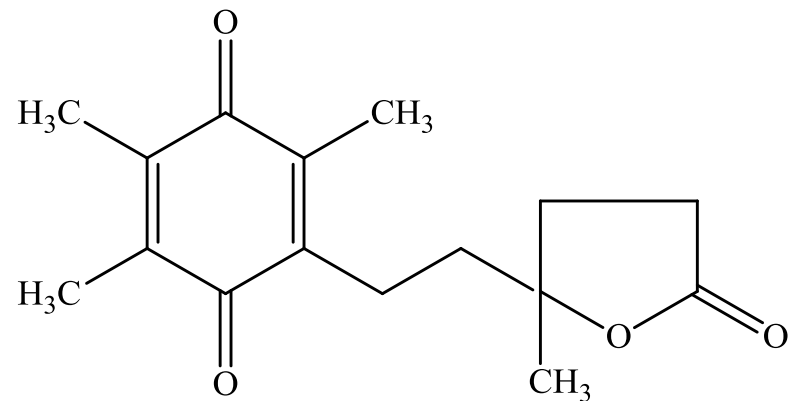
Назив	R ₁	R ₂	R ₃
α-токоферол	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
β-токоферол	-CH ₃	-H	-CH ₃
γ-токоферол	-H	-CH ₃	-CH ₃
δ-токоферол	-H	-H	-CH ₃
ε-токоферол	-CH ₃	-H	-H
z-токоферол	-CH ₃	-CH ₃	-H
η-токоферол	-H	-CH ₃	-H

Витамини Е

- Витамина Е су наранџаста уља, лако се оксидишу, нарочито у присуству соли тешких метала и при UV светлости.
- Естерификацијом фенолне групе витамини Е постају стабилнији па се користе естри: токоферолацетат и α -токоферолникотинат (парентерално).
- Метаболишу се у јетри до глукуронида токоферонске киселине и њеног γ -лактона.



Токоферонска киселина

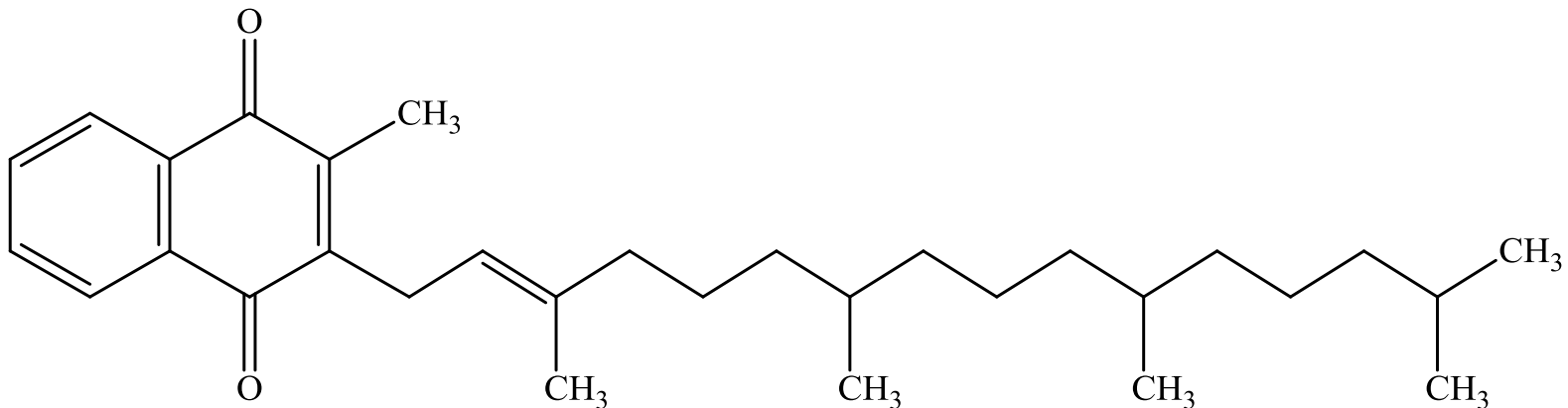


Токоферонлактон

Витамины К

- Природни K_1 и K_2 и синтетски K_3 , K_4 , K_5 , K_6 и K_7 .
- Под утицајем витамина К у јетри се одиграва биосинтеза више фактора коагулације, од којих је најважнији протромбин.
- Сви витамини К су деривати 2-метил-1,4-нафтохинона.

- **Витамин K_1** (филохинон)

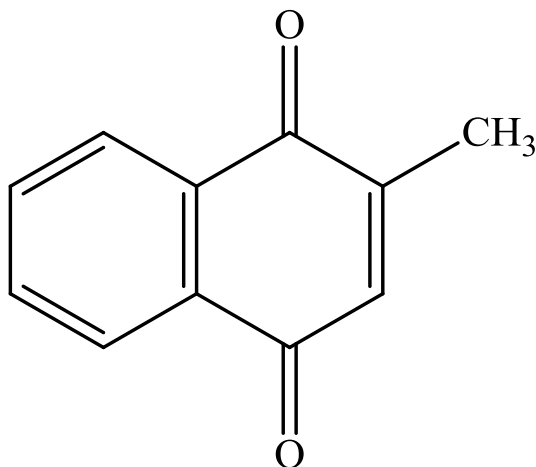


- **Витамин K_2** (менахинон)

Витамини К

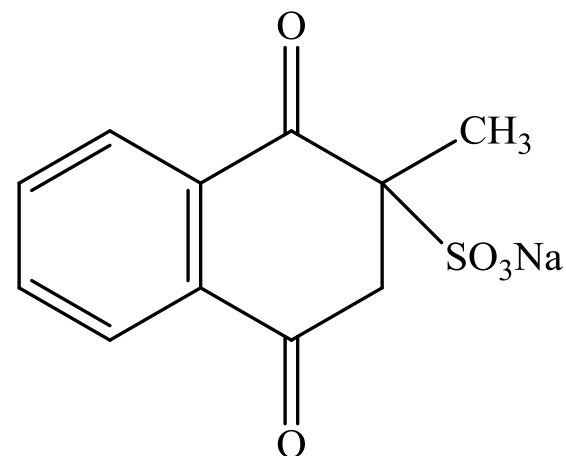
- Витамин К₃ (менадион)

Бочни низ није неопходан за дејство,



Жут прах, нерастворан у води

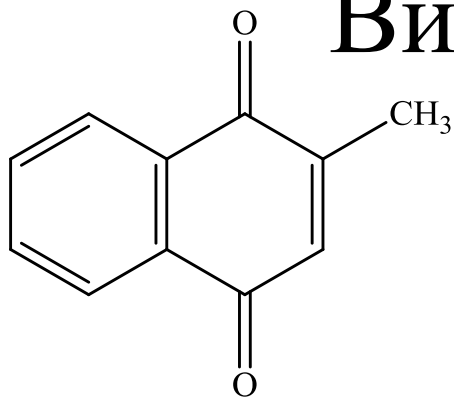
Бео прах, растворан у води



Менадион натријум-бисулфит

Витамини К

Менадион

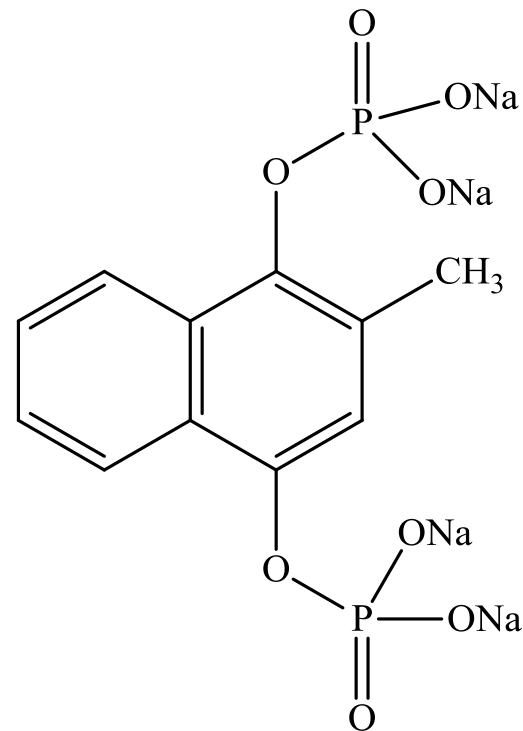
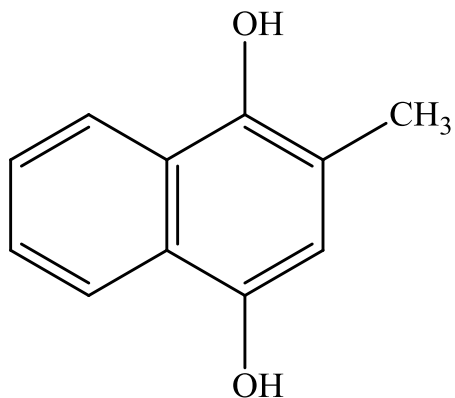


редукција

оксидација



Менадиол

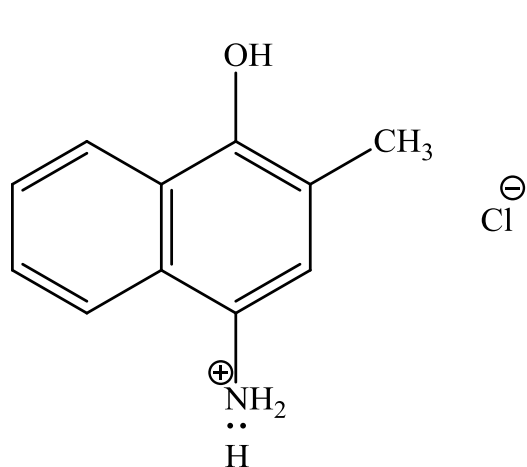


Витамин К₄

(2-метил-1,4-нафталендиол-тетранатријумдифосфат)

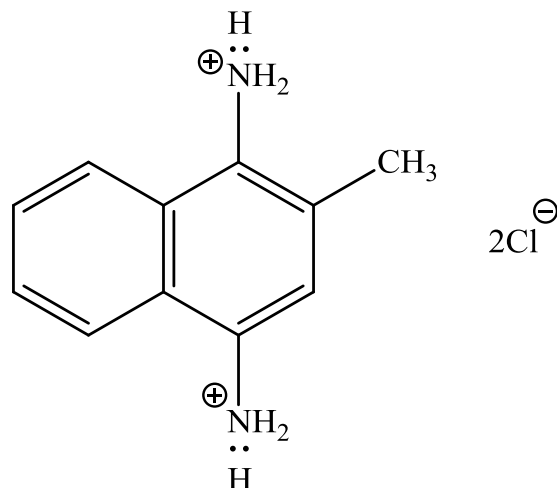
Витамины К

- Заменом једне или обе хидроксилне групе у менадиолу амино групом настају преостали витамини К.



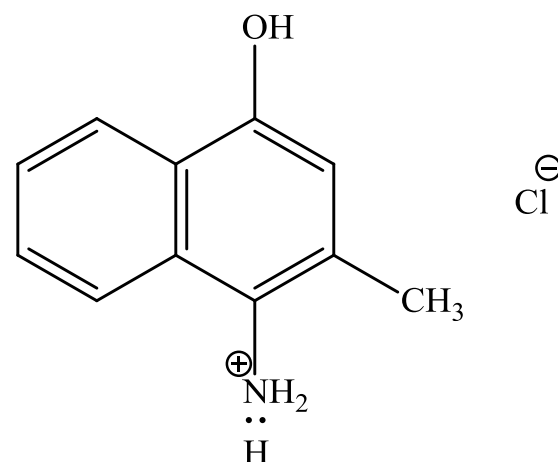
Витамин К₅

4-амино-2-метил-1-нафтол
хлорид



Витамин К₆

1,4-диамино-2-метил-нафтален
дихлорид



Витамин К₇

4-амино-3-метил-1-нафтол
хлорид

Витамини К

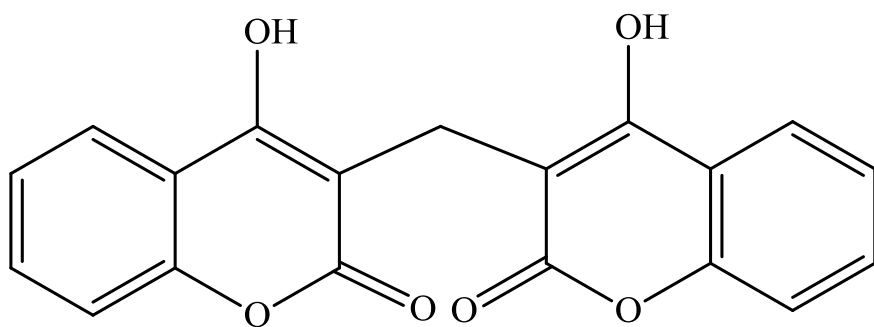
Витамин К омогућава стварање протромбина у јетри који је неопходан за процес коагулације крви.

Индикације:

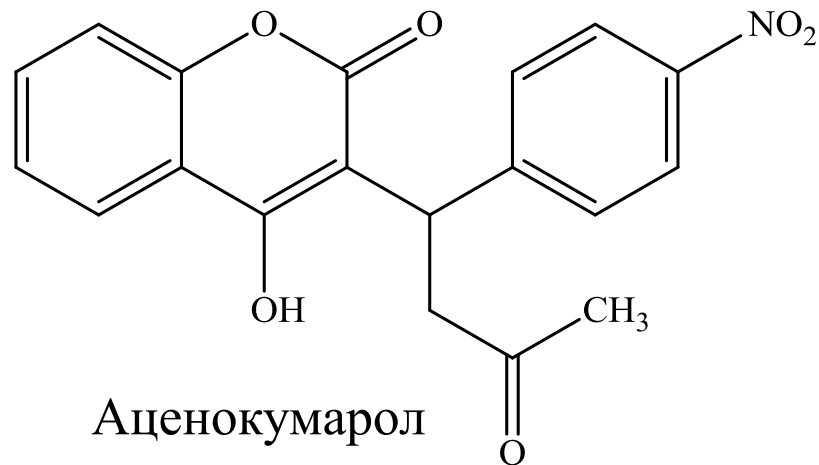
1. Лечење предозирања оралних антикоагуланаса
2. Лечење поремећаја коагулације у току опструктивне жутице
3. Превенција хеморагичне болести новорођенчета
4. Лечење недостатка витамина К

АНТИВИТАМИНИ ВИТАМИНА К

- Нека једињења структурно слична витаминима К делују антагонистички па се користе као антикоагулантна средства.
- Антикоагуланси смањују концентрацију протромбина у крви и тиме спречавају коагулацију крви.

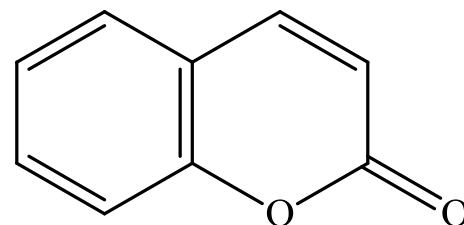
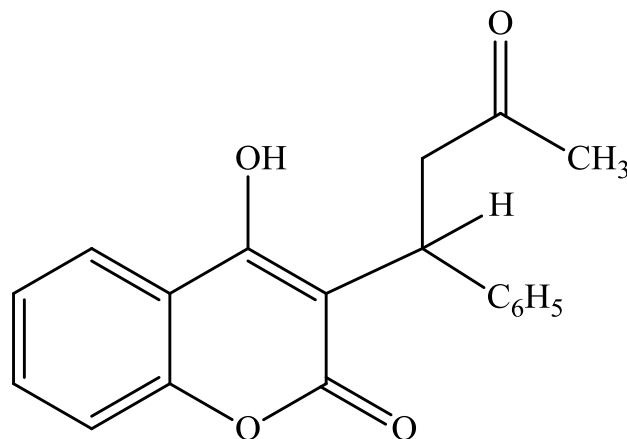


Дикумарол



Аценокумарол

Варфарин

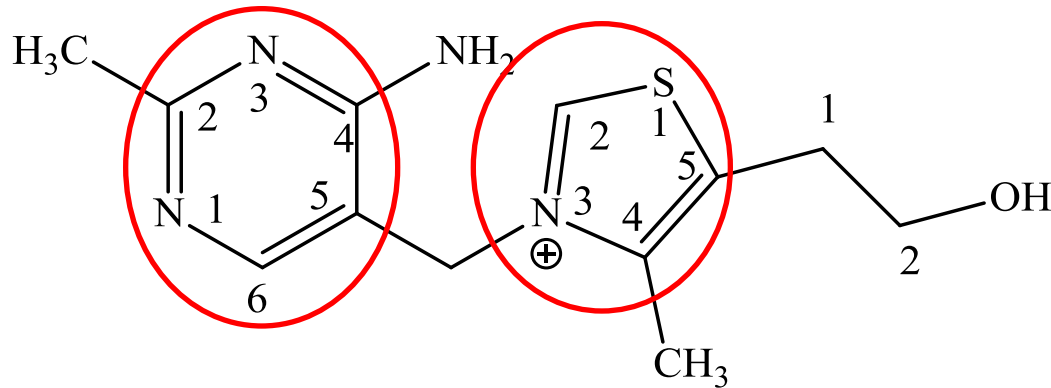


Кумарин (бензо-2-пирон)

Номенклатура хидросолубилних ВИТАМИНА

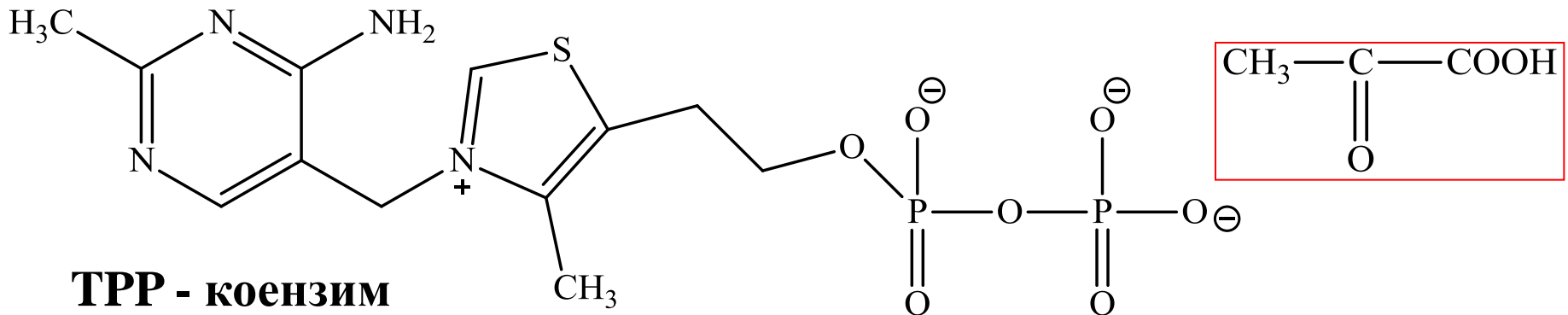
Витамин	Препоручено име	Остала имена
Витамин Б ₁	тиамин	анеурин
Витамин Б ₂	рибофлавин	витамин G, лактофлавин
Витамин Б ₃	ниацин, никотинамид	витамин PP
Витамин Б ₅	пантотенска киселина	/
Витамин Б ₆	витамин Б ₆	пиридоксин
Витамин Б ₇	биотин	витамин H
Витамин Б ₉	фолат, фолна киселина	витамин M, фолацин
Витамин Б ₁₂	цијанокобаламин	антиперницин
Витамин Ц	аскорбинска киселина	/

Витамин Б₁ (тиамин)



C2: метил → етил или пропил; 2-хидроксиетил → 2-брометил - **нема промене**
NH₂ → OH; тиазол → пиридин; продужење оксиетилног низа - **антивитамины**

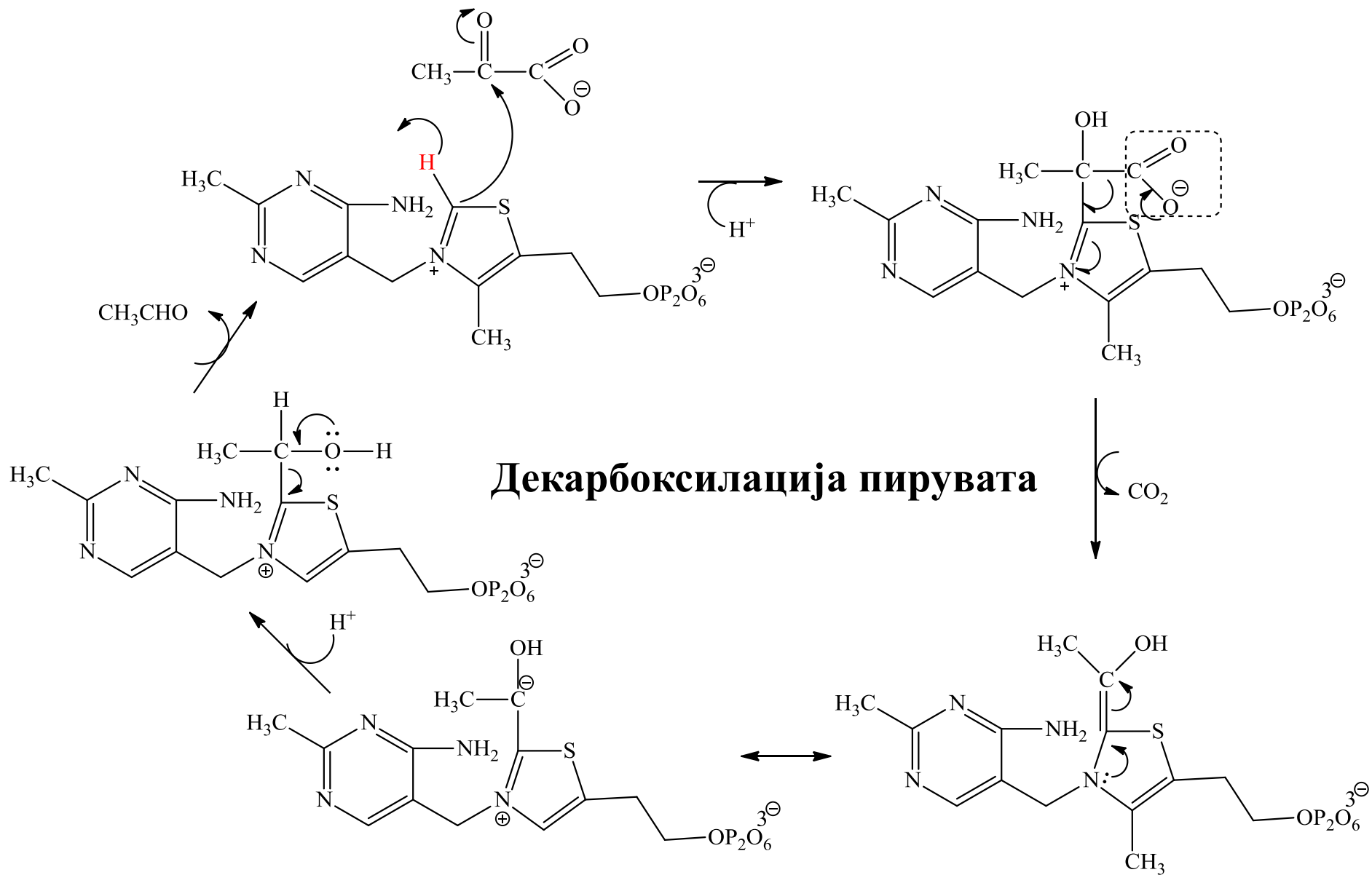
- У љускама и клицама житарица, квасцу, махунастом поврћу, месу, јајима и изнутрицама
- *ТРР* - тиаминпирофосфат



ТРР - коензим

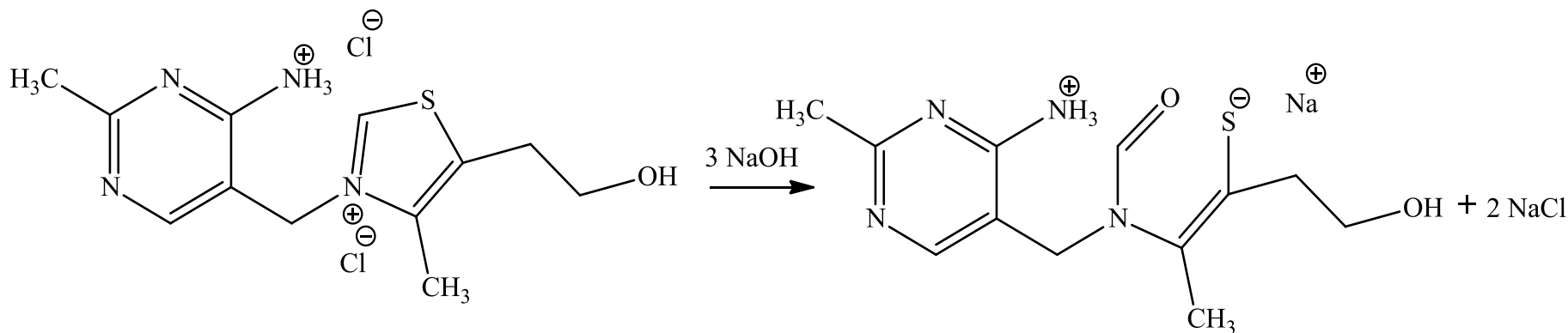
Учествује у метаболизму шећера, катализује **декарбоксилацију** пирогрождјане киселине и других α-кето киселина

Витамин Б₁ (тиамин)



Витамин Б₁ (тиамин)

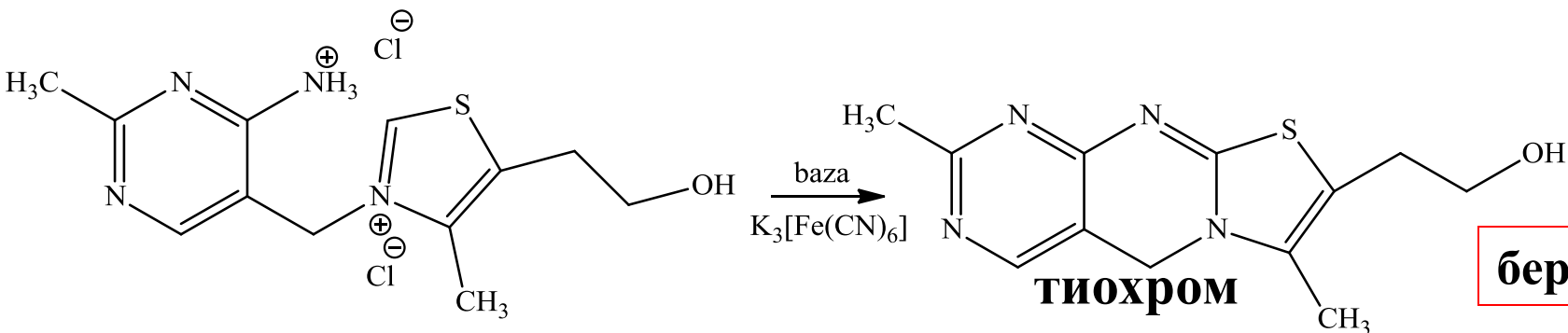
- Чува се на 40 °С, заштићен од светлости
- За суплементацију се користи **хидрохлорид**, стабилан је у киселој средини, нестабилан у воденим растворима, pH > 5.



тиамин хидрохлорид

неактивни производ

Оксидише на ваздуху и у присуству оксидационих средстава – перманганат, базни хексацијаноферат(III) настаје тиохром.

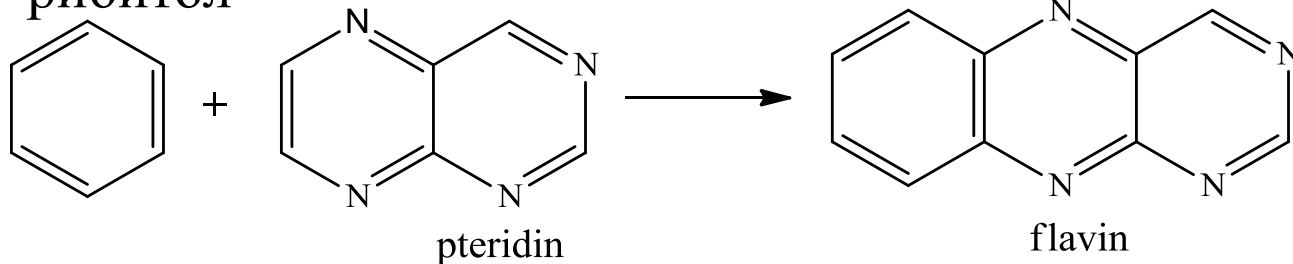


тиохром

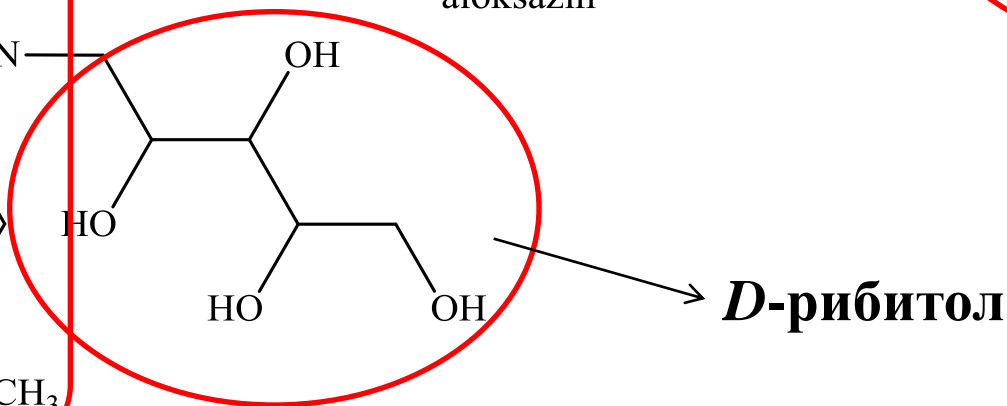
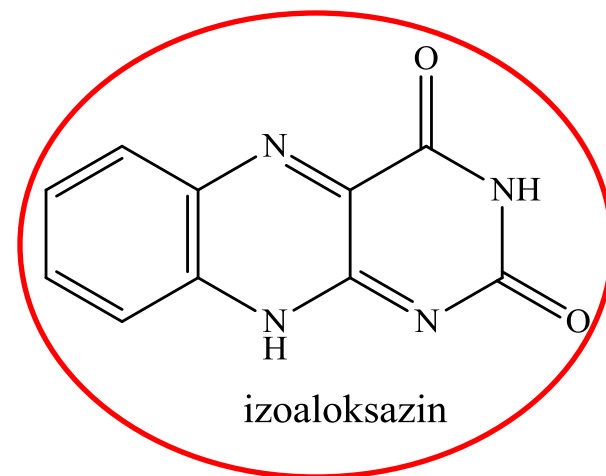
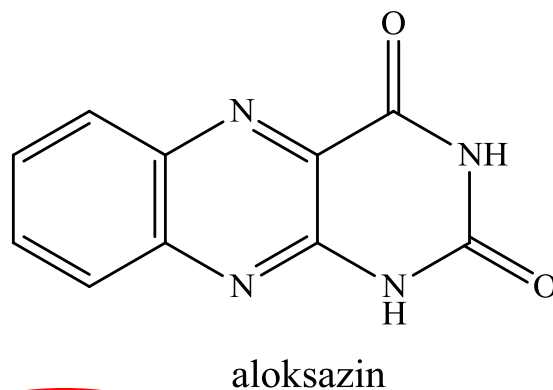
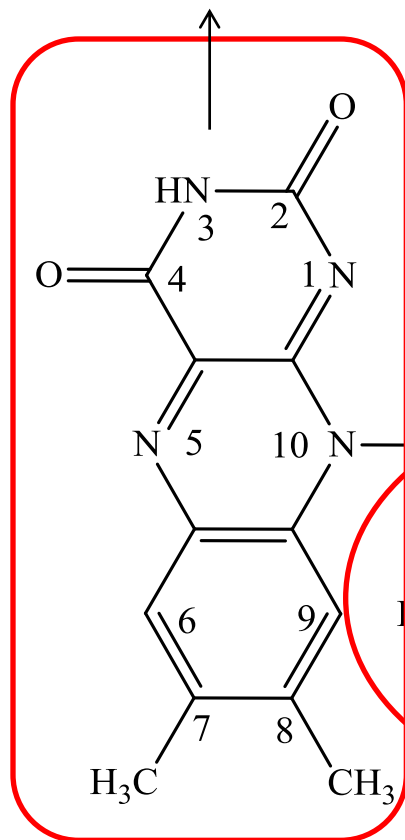
бери бери

Витамин Б₂ (рибофлавин)

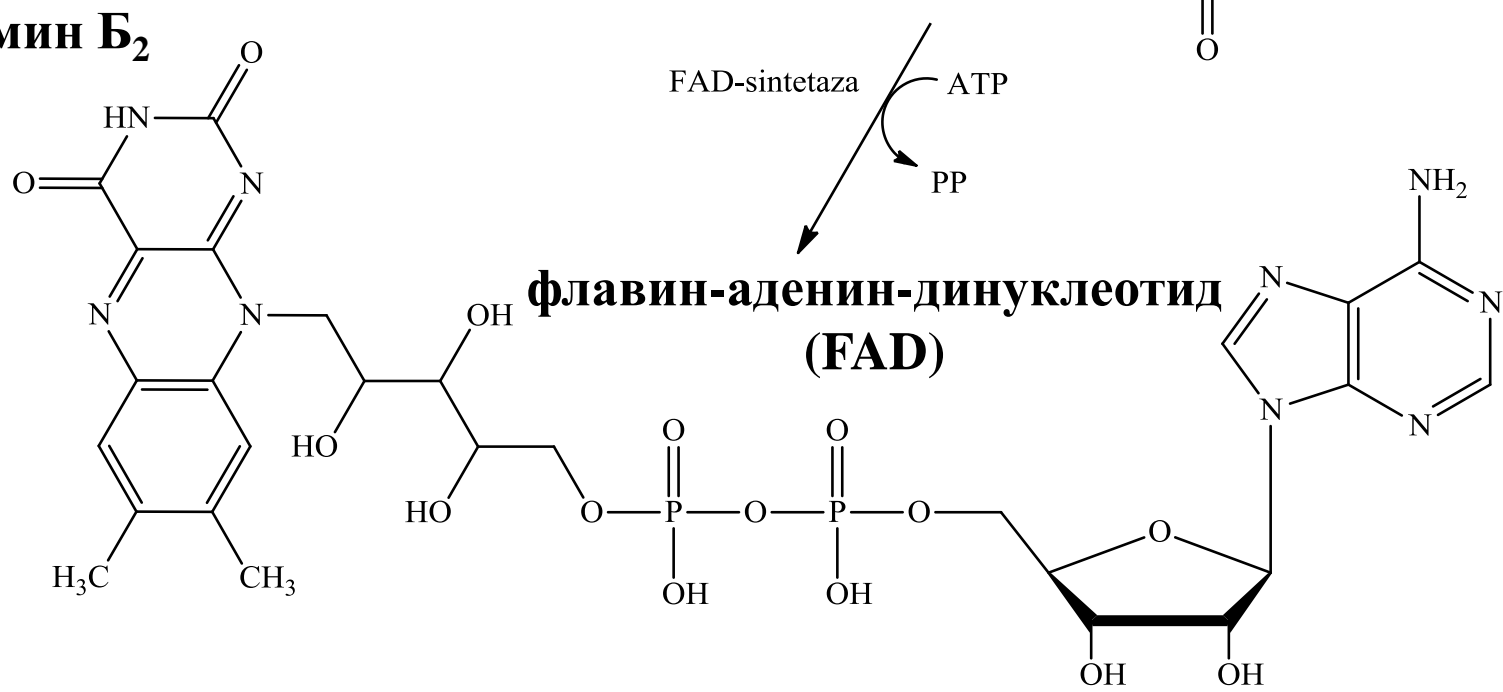
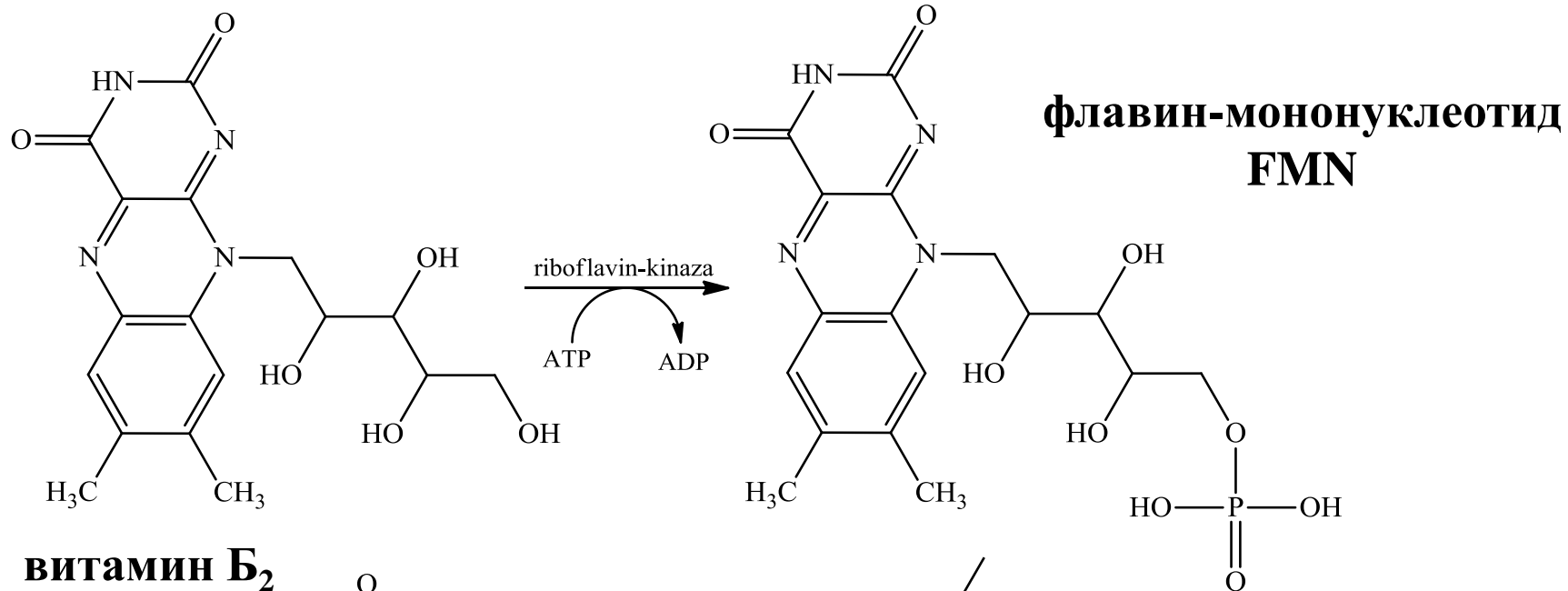
Изоалоксазин и *D*-рибитол



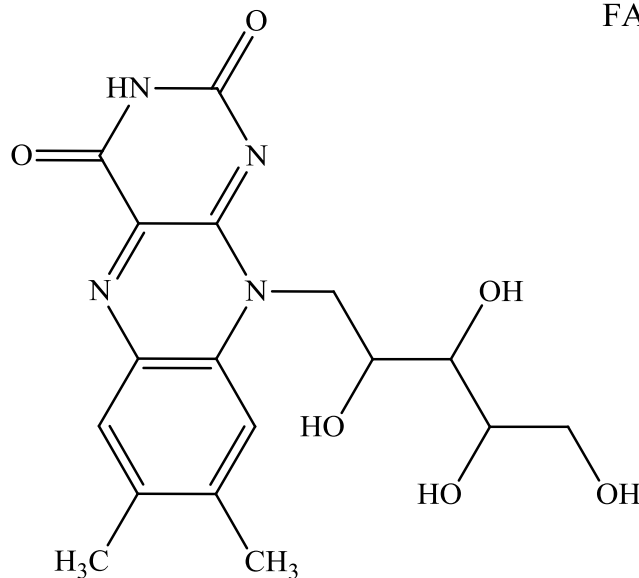
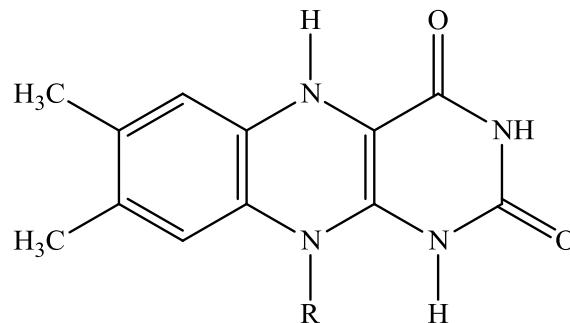
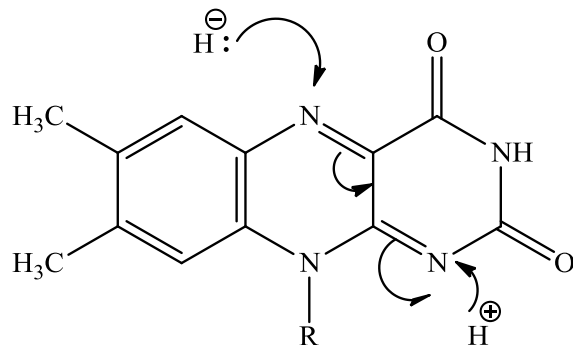
7,8-диметилизоалоксазин



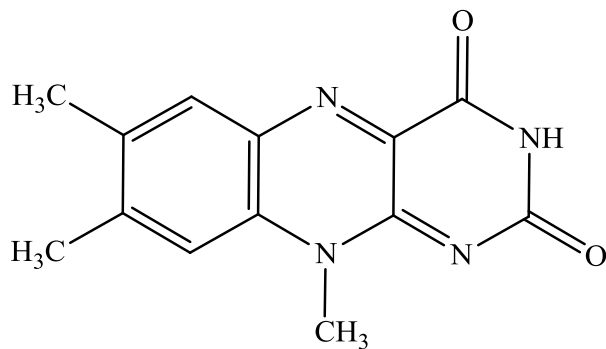
Витамин Б₂ (рибофлавин)



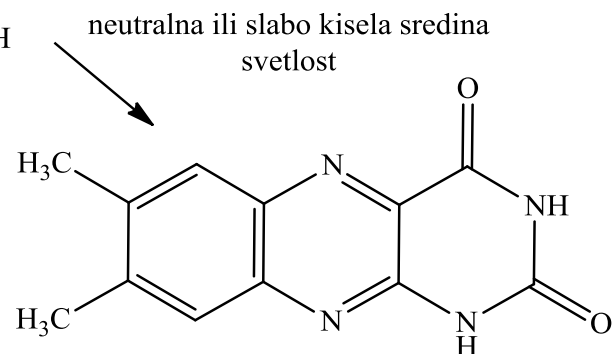
Витамин Б₂ (рибофлавин)



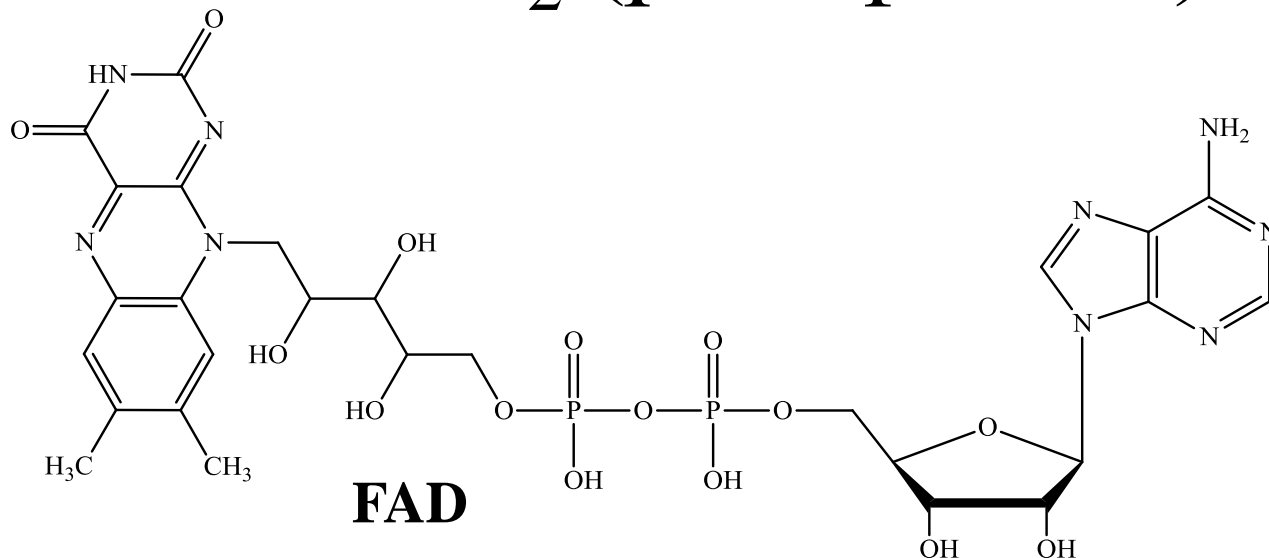
bazna sredina
svetlost



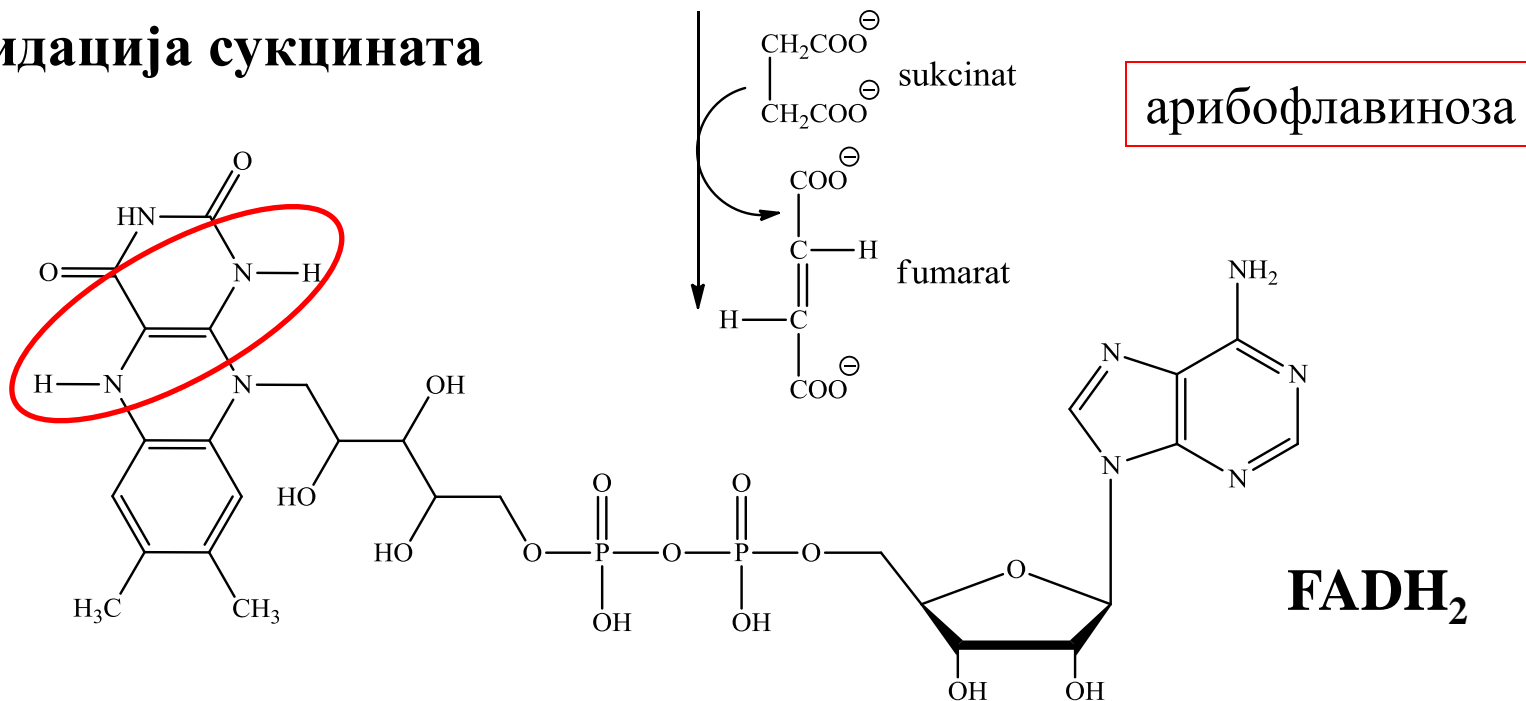
лумихром
флуоресцира плаво



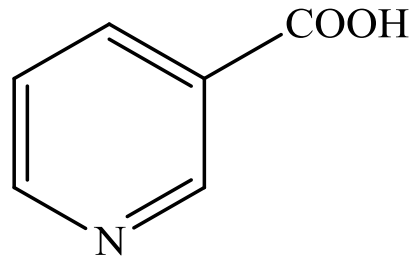
Витамин Б₂ (рибофлавин)



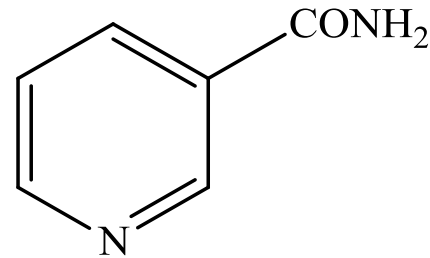
Оксидација сукцината



Витамин Б₃ (никотинамид)

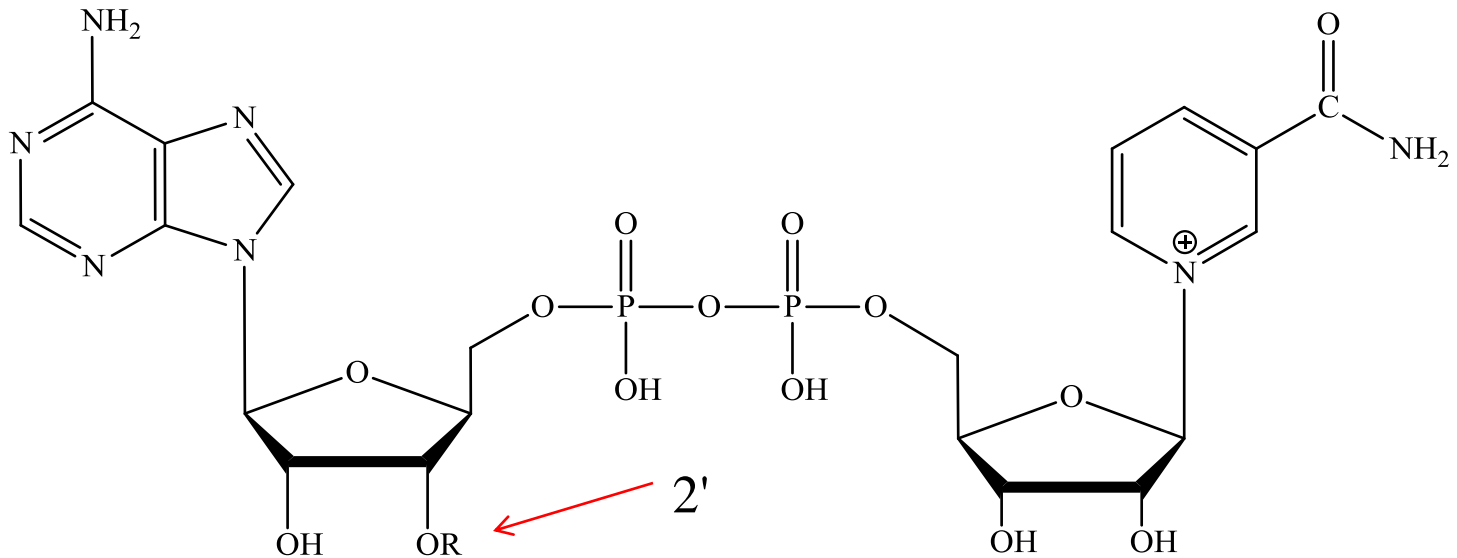


Никотинска киселина
(ниацин), провитамин



Никотинамид, витамин

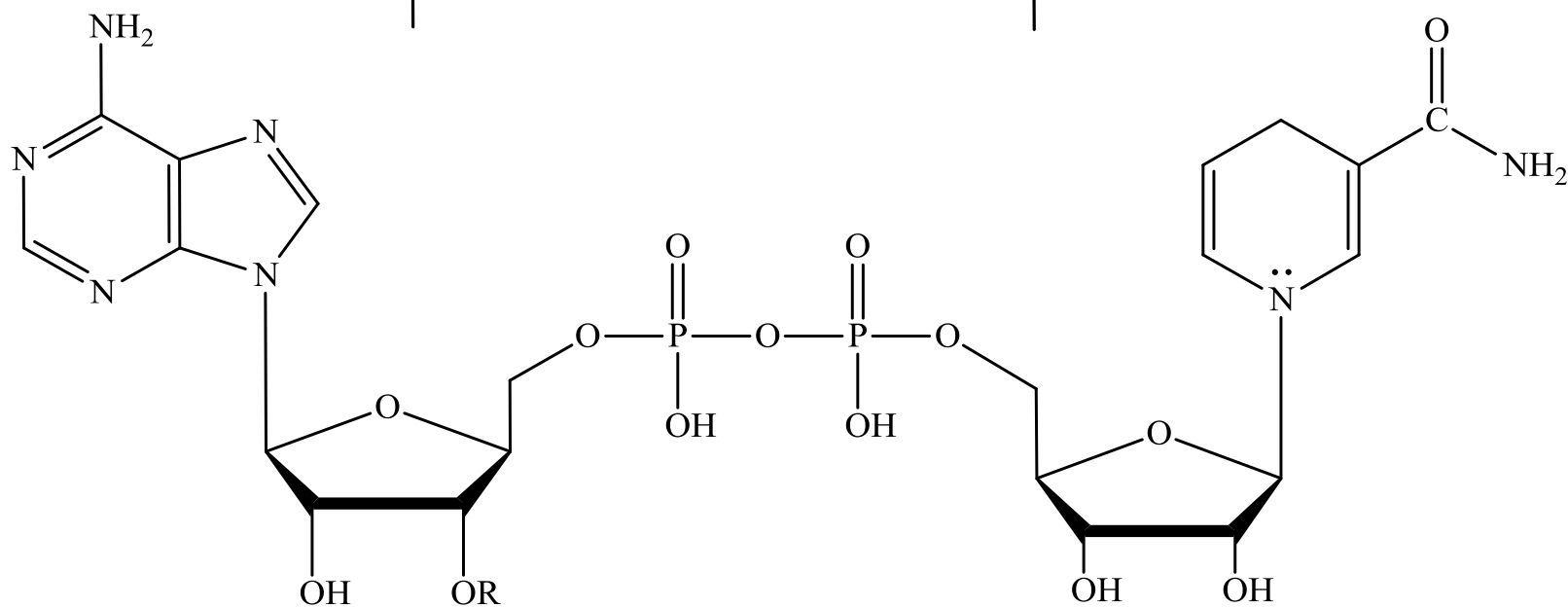
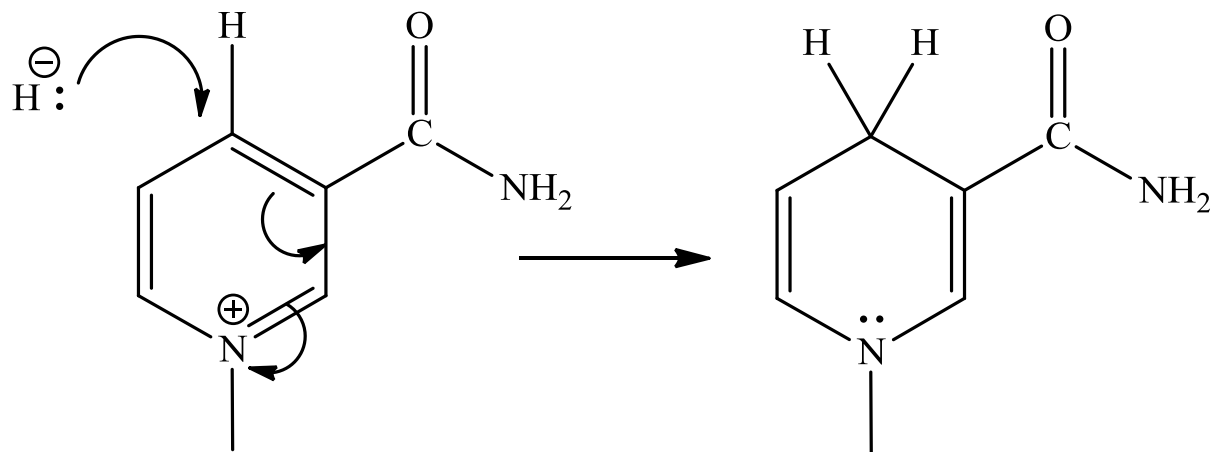
квасац, житарице, дуван, млеко, месо и изнутрице



$\text{R} = \text{H}$, никотинамидадениндинуклеотид, **NAD⁺**

$\text{R} = \text{PO}_3^{2-}$, никотинамидадениндинуклеотидфосфат, **NADP⁺**

Витамин Б₃ (никотинамид)

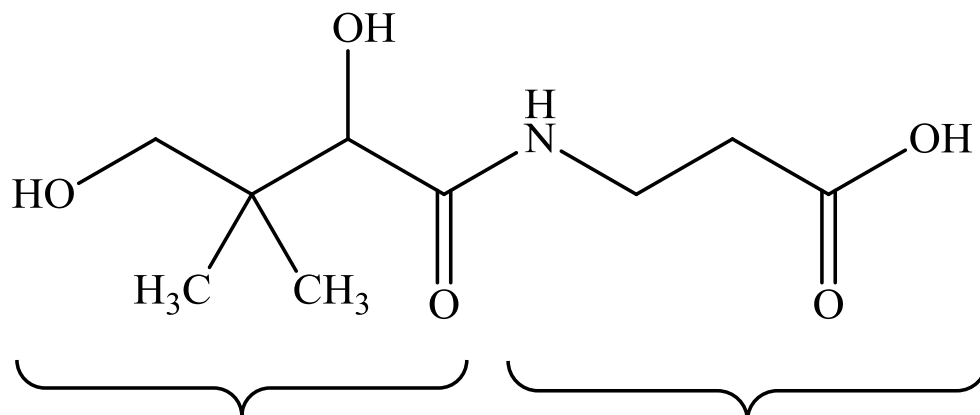


$\text{R} = \text{H}$, **NADH**

$\text{R} = \text{PO}_3^{2-}$, **NADPH**

пелагра

Витамин Б₅ (пантотенска киселина)

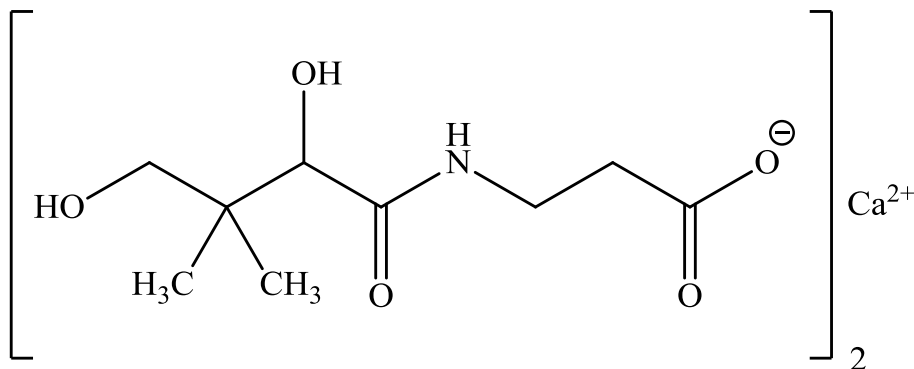


пантоева киселина

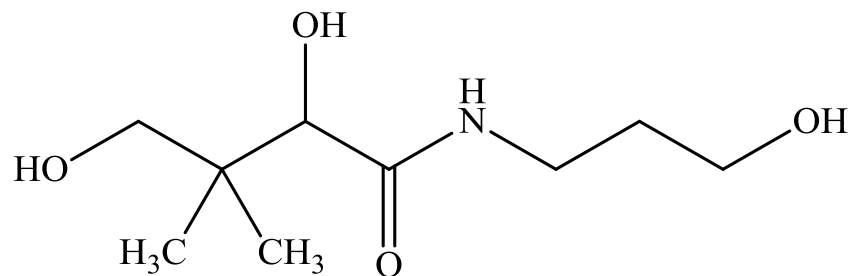
β-аланин

- квасац
- житарице
- месо и јаја

Дејство се не мења редукцијом COOH групе (пантенол), естерификацијом COOH групе и грађењем калцијумове соли (калцијум-пантотенат).



калцијум-пантотенат

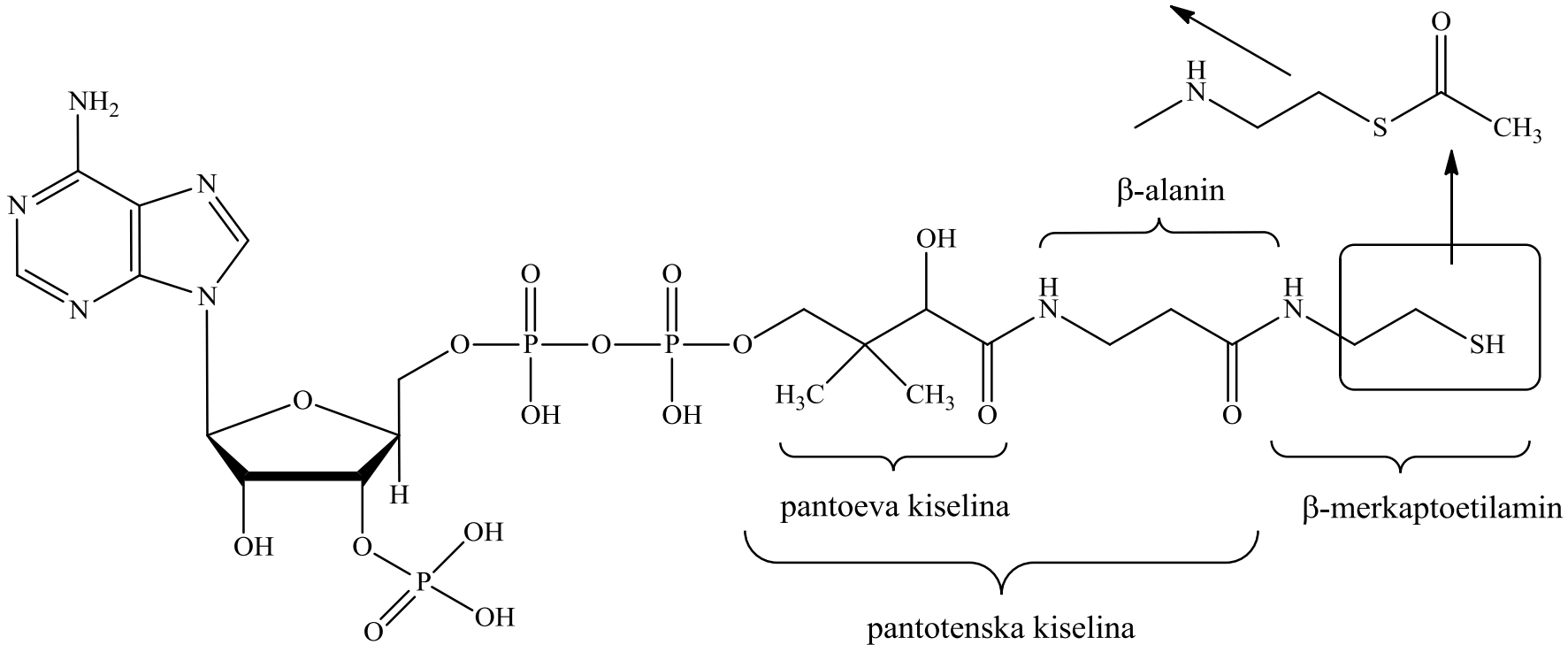


пантенол

Витамин Б₅ (пантотенска киселина)

- Пантотенска киселина улази у састав коензима А (CoA) који учествује у метаболизму масти и масних киселина, протеина и шећера.

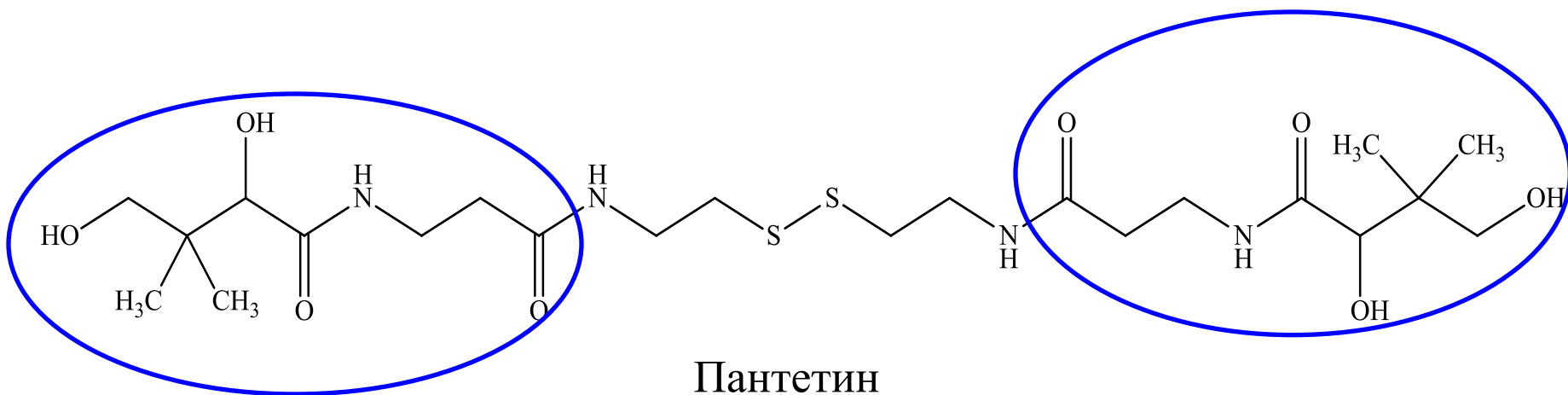
Ацетил коензим А (Ас-СоА)



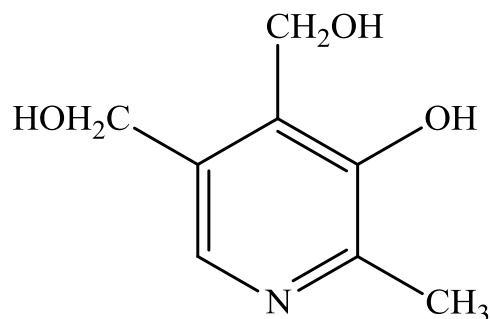
Коензим А (CoA-SH)

Витамин Б₅ (пантотенска киселина)

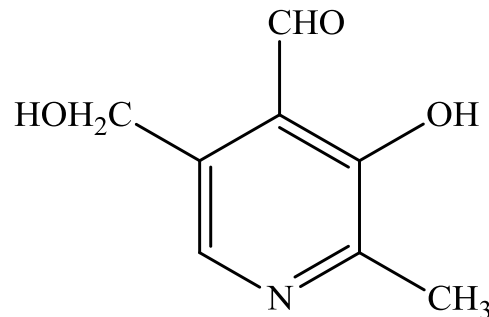
- Дефицијенција у малнутрицији
- Пантотенска киселина (орално) и пантенол (локално)
- Мултивитаминоски суплементи – пантенол и Са-пантотенат, стабилнији од киселине
- **Пантетин** – димер снижава ниво холестерола и триглицерида



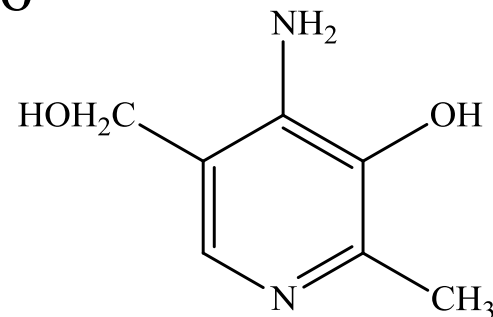
Витамин Б₆



**пиридоксин = пиридоксол
(провитамин)**



пиридоксал



пиридоксамин

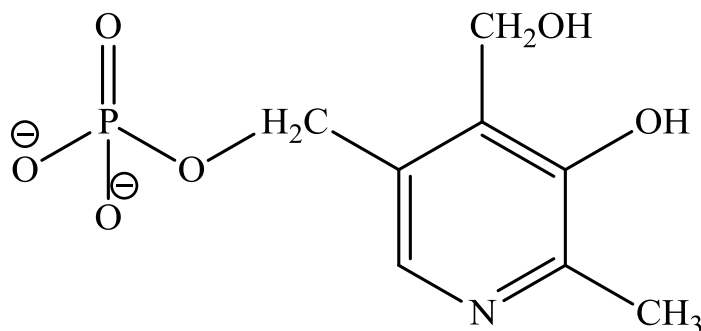
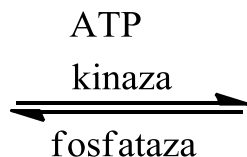
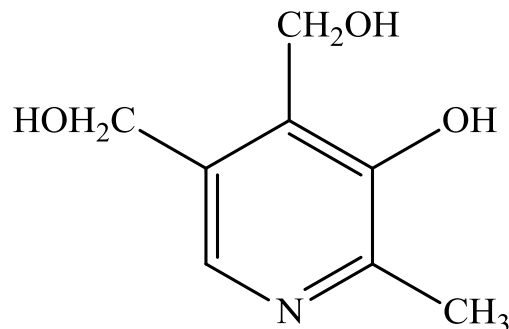
- Месо, житарице, кикирики, риба

Сва три једињења претварају се у своје 5'-монофосфат деривате:

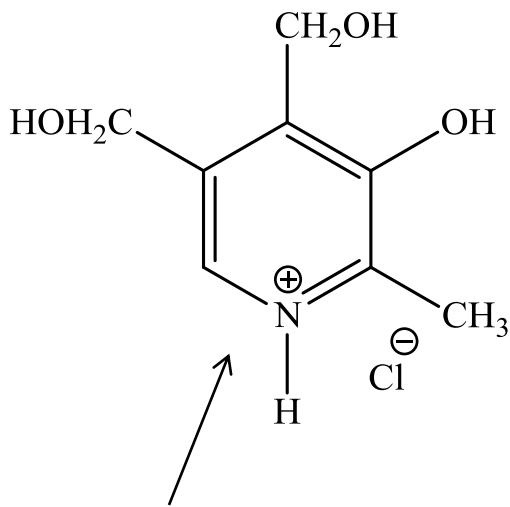
1) *PNP* – пиридоксин 5'-монофосфат

2) *PLP* - пиридоксал 5'-монофосфат

3) *PMF* – пиридоксамин 5'-монофосфат



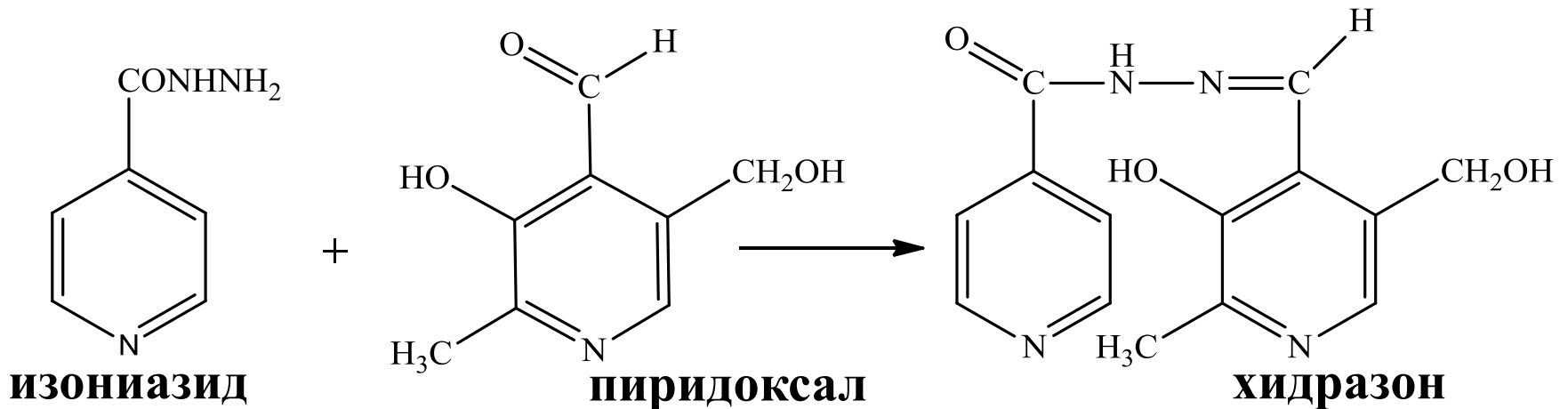
Витамин Б₆



PLP и *PMF* улазе у састав многих ензима који катализују **декарбоксилацију** и **трансаминацију** аминокиселина

Озбиљна дефицијенција ретка: поспаност, неуролошки поремећаји, дерматитис, депресија и анемија.

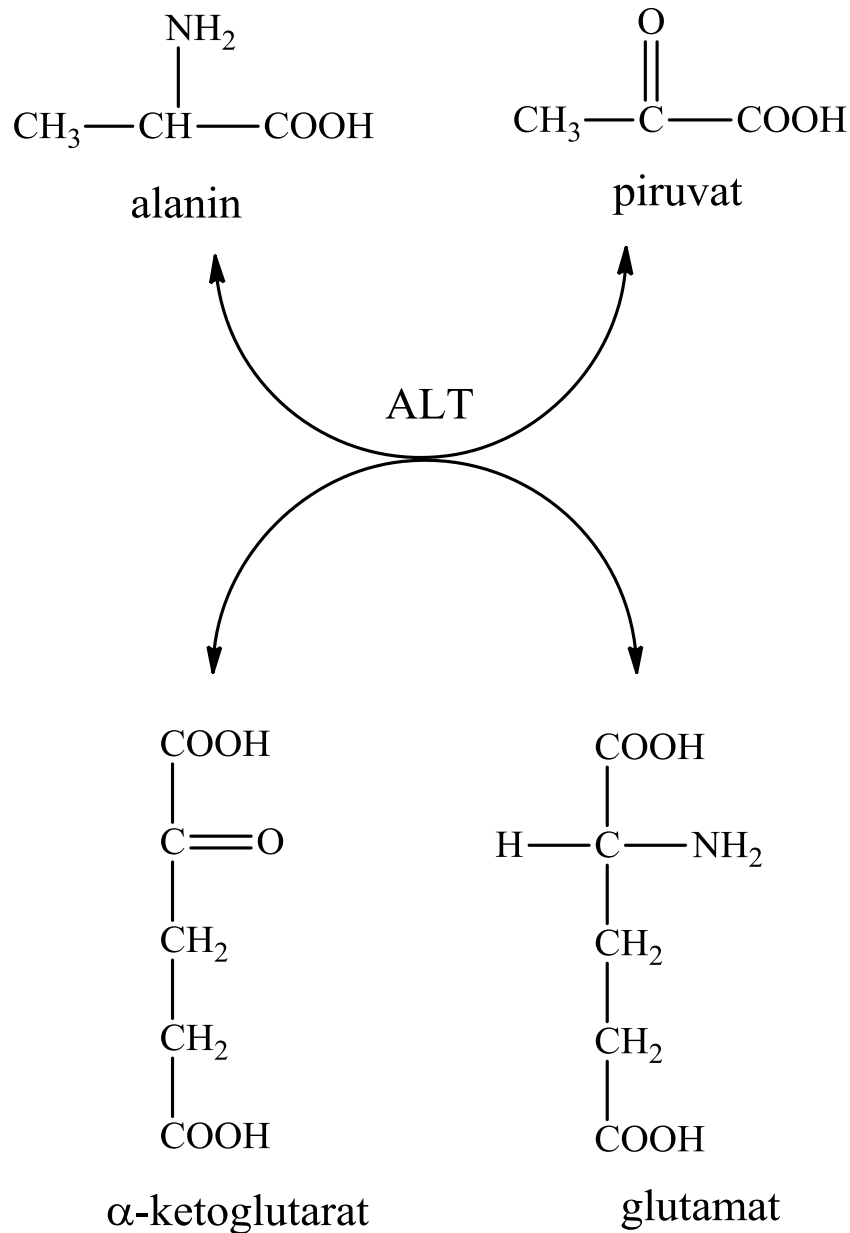
Пиридоксин-хидрохлорид: Б₆ авитаминоза, пелагра и профилактичка примена код дуге терапије изониазидом.



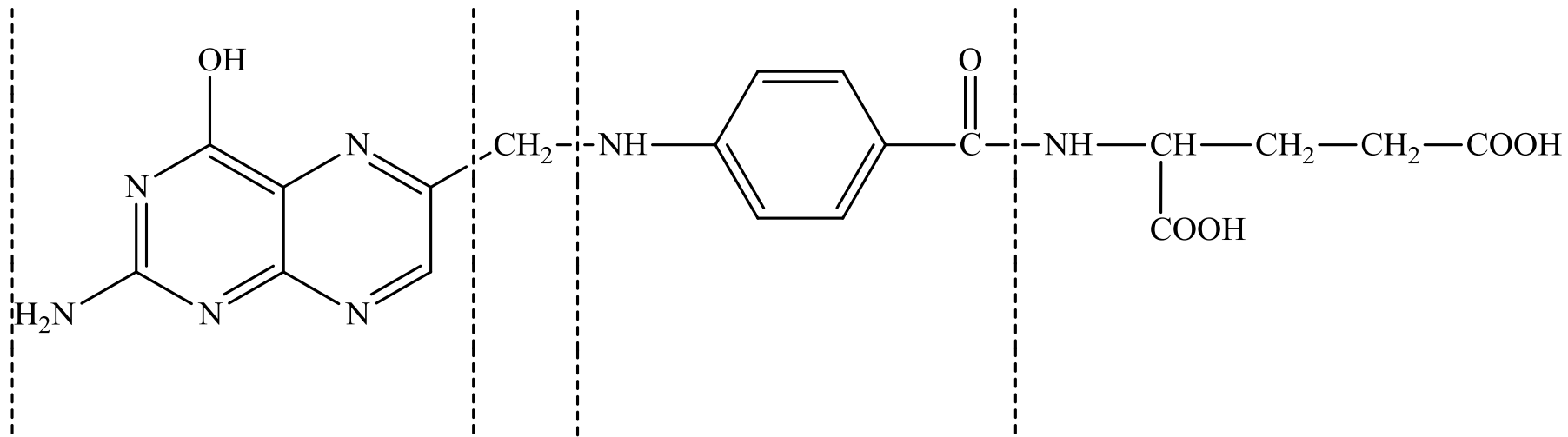
Витамин Б₆

Трансаминација

Аланин-пируват трансаминаза
(аланин трансаминаза **ALT**)



Витамин Б₉ (фолна киселина)



2-амино-4-хидроксиптеридин

p-аминобензоева киселина

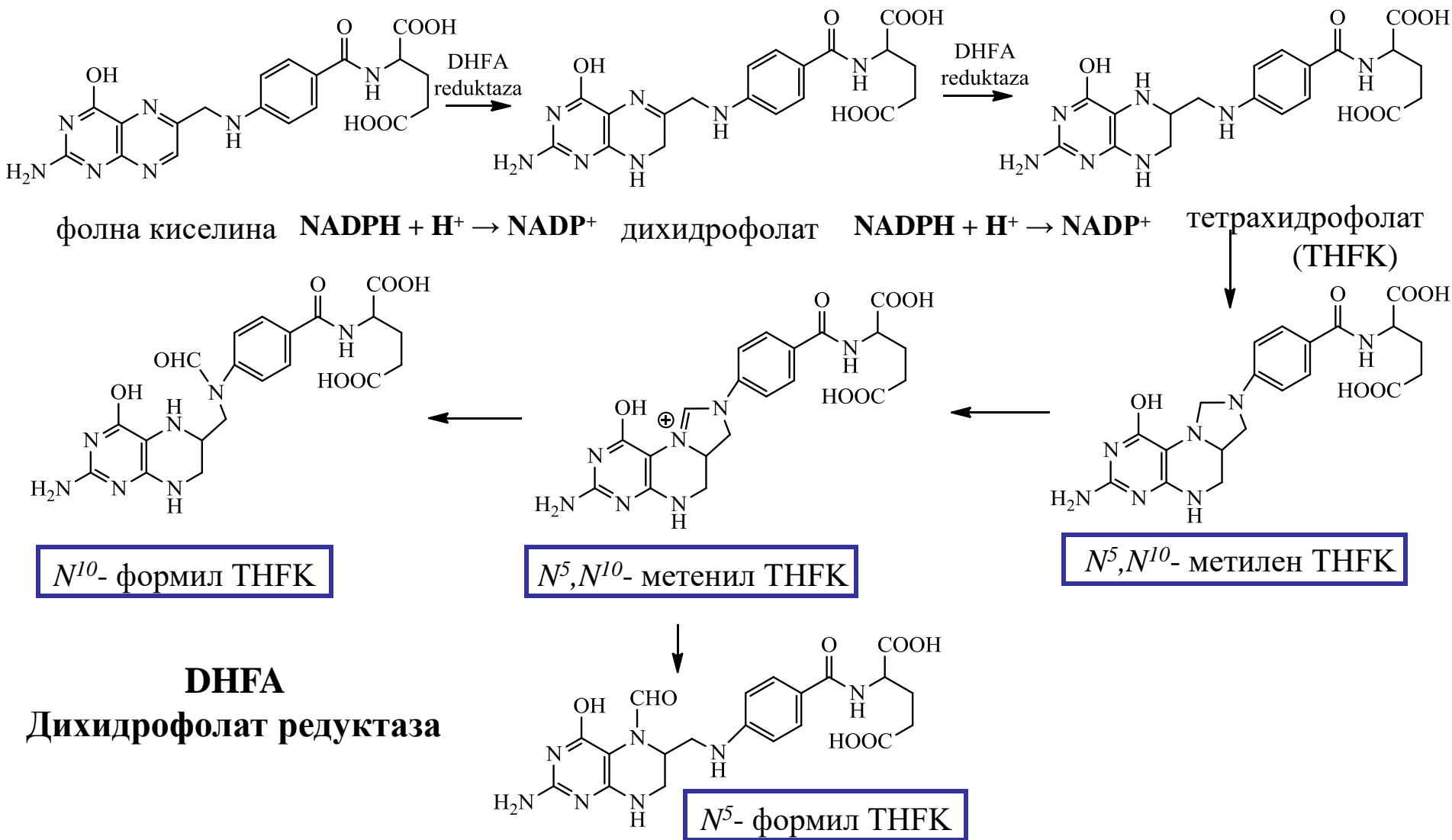
глутаминска киселина

птероинска киселина

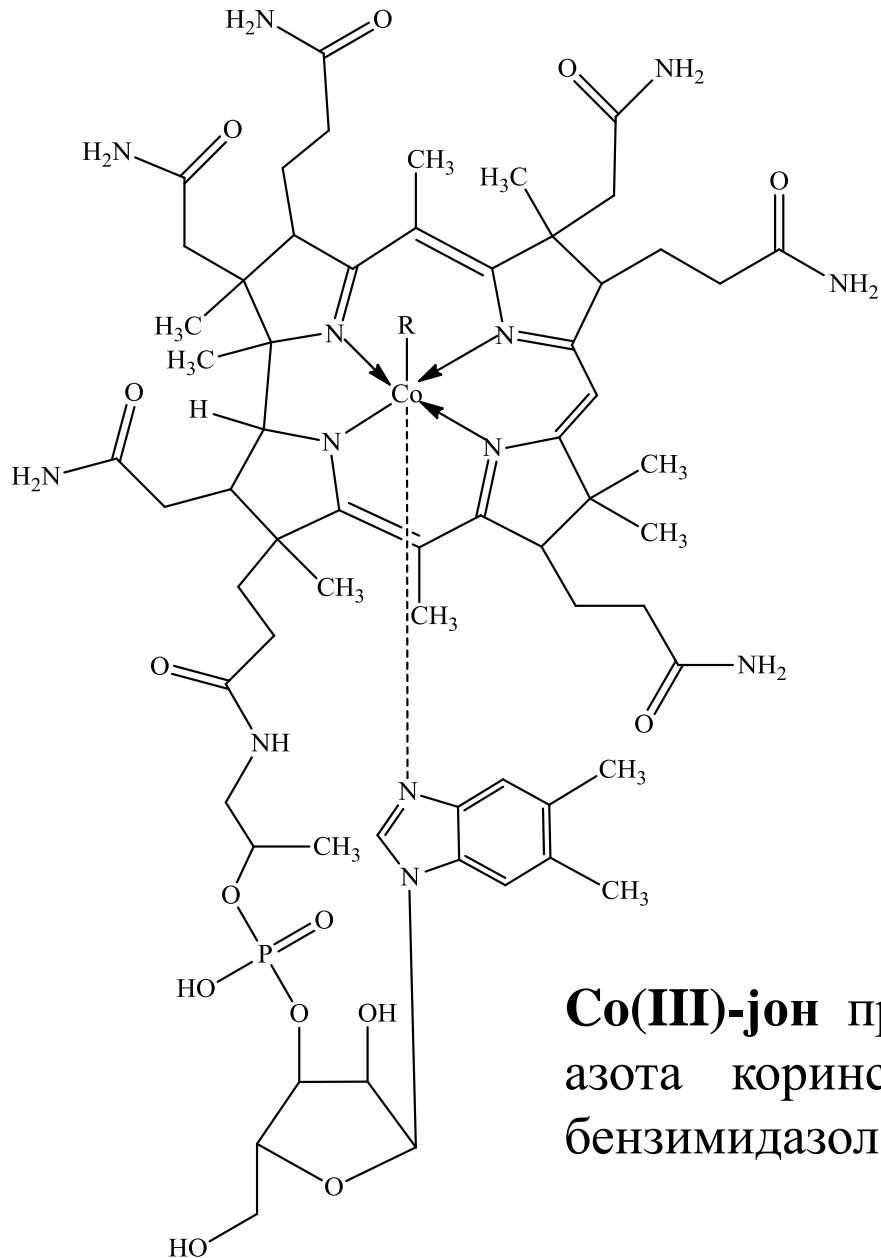
фолна киселина (птероиглутаминска киселина)

- Спанаћ, броколи, квасац, воће и поврће јетра, синтетише је и цревна флора.

Витамин Б₉ (фолна киселина)



Витамин Б₁₂ (цијанокобаламин)



R= -CN цијанокобаламин

R= -OH хидрокобаламин

R= -CH₃ метилкобаламин

Јетра, бубрези, месо, јаја, синтетише га цревна флора

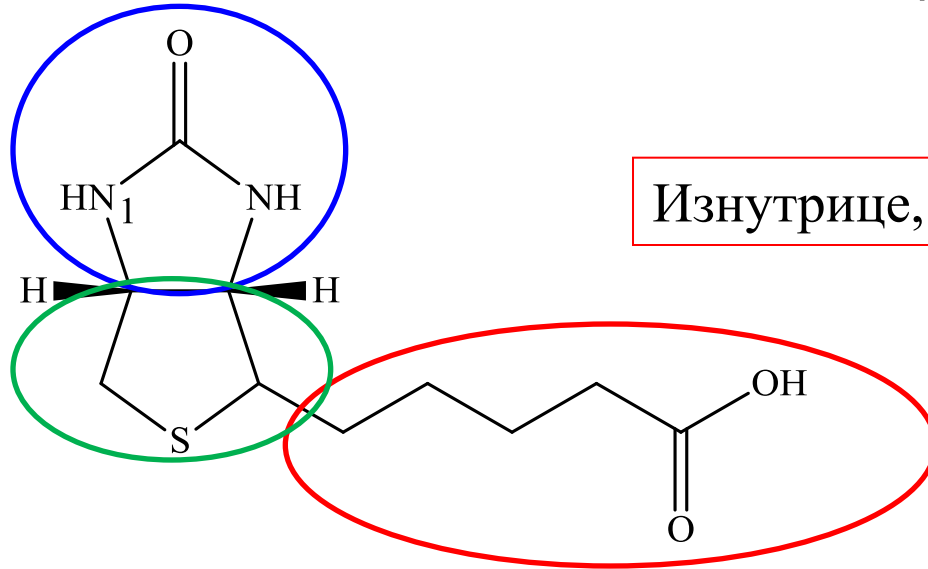
Непходан за нормалан раст свих ћелија, еритропоезу, репродукцију епителних ћелија

„унутрашњи фактор”

мегалобластна анемија

Co(III)-јон преко четири везе координован за атоме азота коринског прстена, аксијално је везан са бензимидазоловом групом и цијано-лигандом.

Витамин Б₇ (биотин)



Изнутрице, месо, риба, јаја, воће и поврће

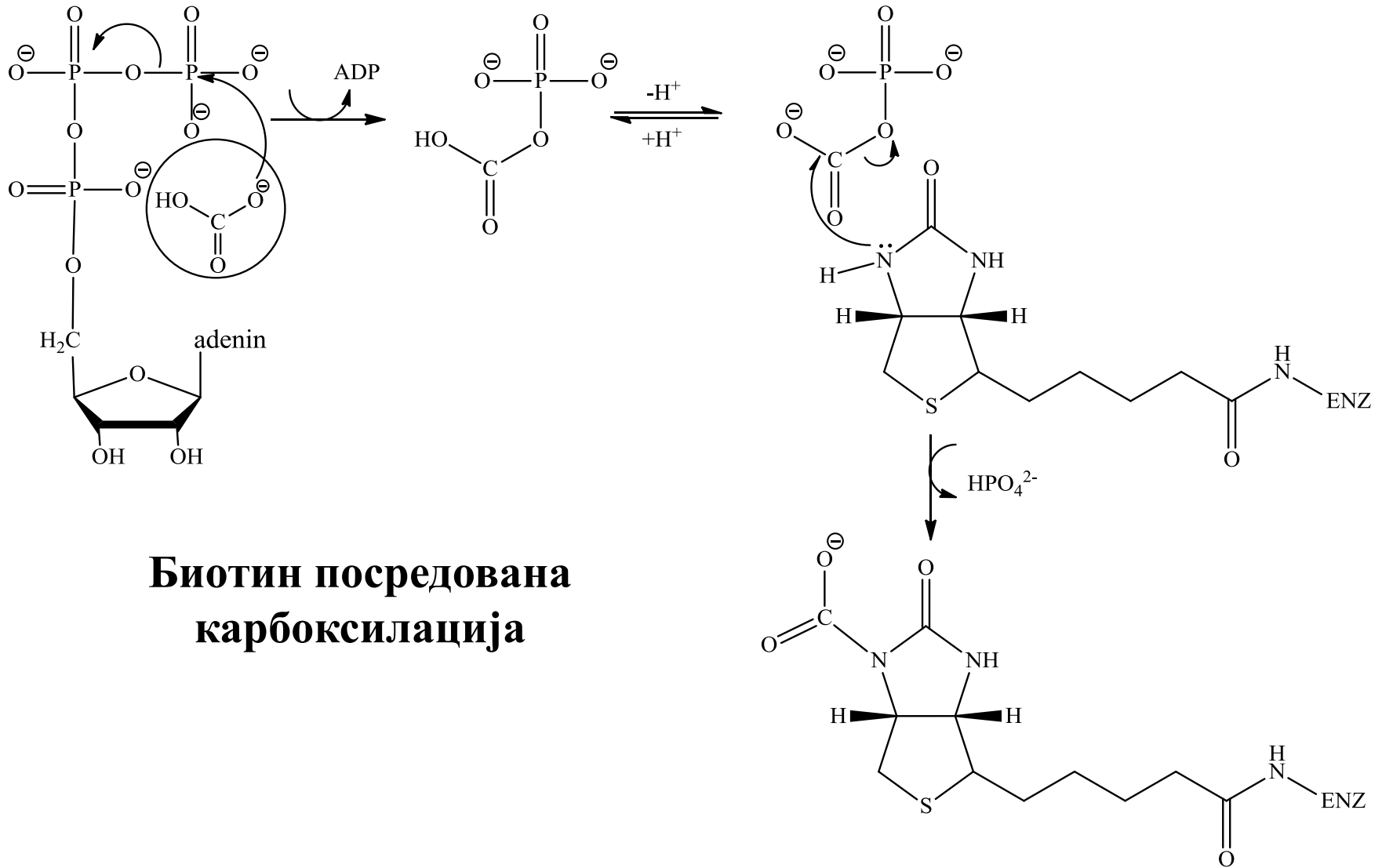
Индикације:

дефицијенција холокарбоксилазе
дефицијенција биотинидазе

Неопходан за ензимску активност
неколико важних **карбоксилаза**.

- Дефицијенција: конгенитални поремећаји метаболизма биотина
- Повећана конзумација сирових јаја – **авидин** комплексира биотин и спречава апсорпцију, денатурација га разлаже
- Симптоми: депресија, летаргија, губитак косе, прерасподела масти

Витамин Б₇ (биотин)

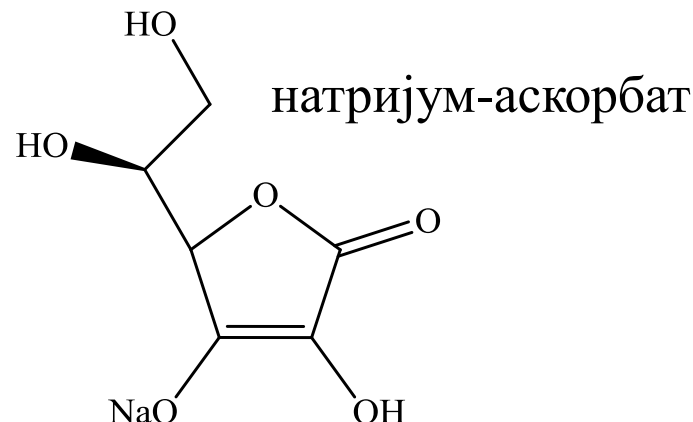
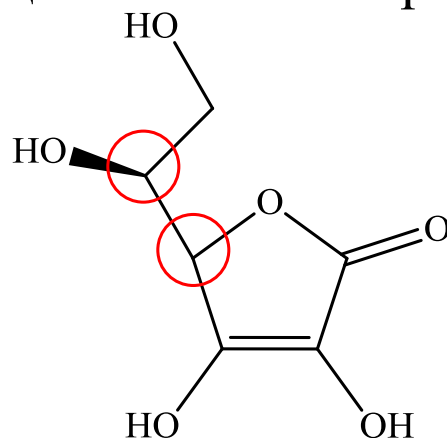


Витамин Ц (аскорбинска киселина)

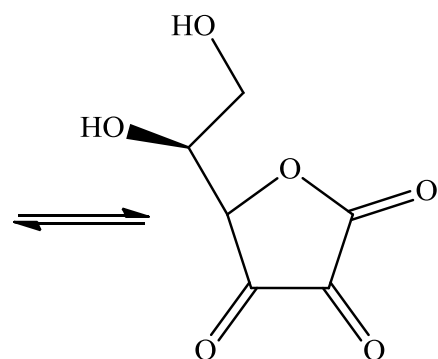
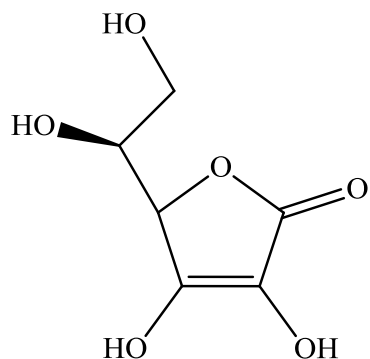
Налази се у намирницама биљног порекла, воћу и поврћу

Per os – таблете

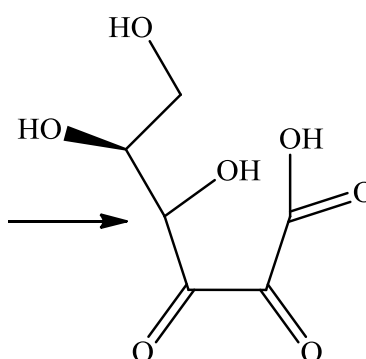
натријум-аскорбат – *i.v.*



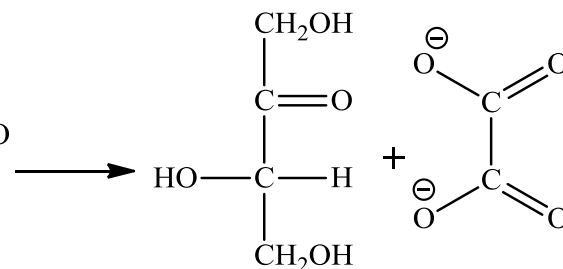
Двобазна киселина, редукционо средство лако се оксидише.



дехидроаскорбинска
кис.



2,3 –кето-
L-гулонска кис.



L-еритрулоза оксалат

скорбут