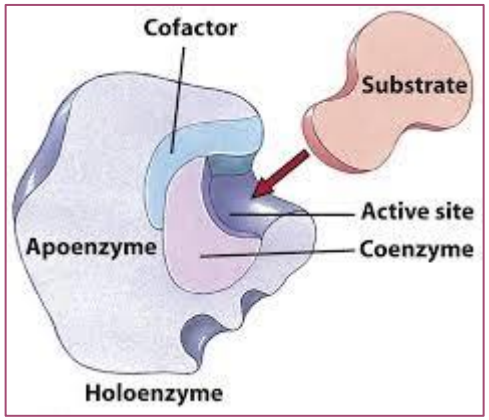
AL-Manara University
Faculty of pharmacy

COENZYMES AND VITAMINS

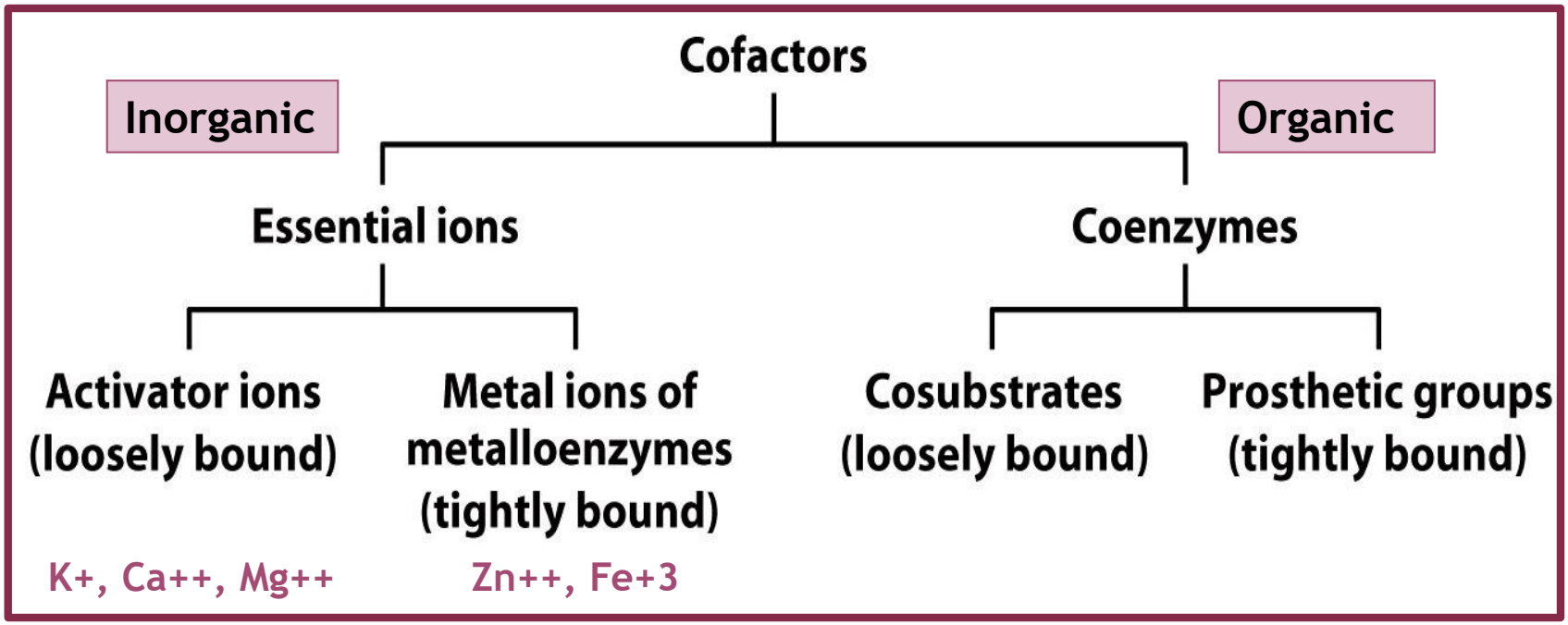
Lecture 4

Dr. Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2024-2025

I. COFACTORS
العوامل المساعدة



- **Cofactors:** Are chemical species required by inactive apoenzymes to convert them to active holoenzymes.
- Are essential portions of the active sites of certain enzymes.



التمائم الأنزيمية COENZYMES

- **التمائم الأنزيمية:** هي عبارة عن عوامل مساعدة عضوية, تلعب دور نواقل للزمر الوظيفية, حيث أنها تستقبل أو تمنح مجموعات وظيفية بشكل نوعي أثناء التفاعلات الأنزيمية.

- **تقسم التمائم الأنزيمية بحسب درجة ارتباطها بالأنزيم:**

a) **ركازات مساعدة Cosubstrates:** تكون بمثابة ركازات للتفاعلات الأنزيمية المشاركة بها أي أنها تتبدل أثناء التفاعل الأنزيمي وتنفصل عن الموقع الفعال للأنزيم, إلا أنها يجب أن تعود إلى شكلها الأصلي بتفاعل آخر لاحق (نظراً لكونها يعاد استخدامها مراراً في التفاعلات الأنزيمية في الخلية مثل ATP).

b) **مجموعات محكمة الارتباط بالأنزيم Prosthetic group:** تبقى مرتبطة بالأنزيم على مدى التفاعل الأنزيمي. يمكن أن تتبدل أيضاً أثناء التفاعل ولكن يجب أن تعود لشكلها الأصلي في نهاية التفاعل. ترتبط هذه التمائم باحكام بالموقع الفعال للأنزيم إما بواسطة روابط تساهمية Covalent bonds, أو من خلال عدد كبير من الروابط اللاتساهمية Many noncovalent bonds.

من أين يحصل الجسم على التمائم الأنزيمية الضرورية لعمل أنزيماته؟

- تستطيع كل من البكتيريا Prokaryotes, والأوالي Protists, والفطور Fungi, والنباتات Plants اصطناع تمائمها الأنزيمية انطلاقاً من طلائع بسيطة, في حين أن الحيوانات Animals فقدت قدرتها التطورية على اصطناع التمائم الأنزيمية, وتحتاج بالتالي إلى استهلاك الفيتامينات كطلائع لاصطناع هذه التمائم (يتم إجراء تعديلات أنزيمية بسيطة على الفيتامينات ضمن الجسم لتتحول إلى التمائم الموافقة).
- **عوز الفيتامينات Vitamin-deficiency**: يؤدي نقص أحد الفيتامينات إلى تطور أمراض معينة يتم عادة علاجها أو الوقاية منها من خلال تناول الفيتامين الموافق.
- The word ***vitamin*** *(originally spelled "vitamine")* was coined by **Casimir Funk** in 1912 to describe a "vital amine" from brown rice that cured beriberi.
- The term vitamin has been retained even though many vitamins are not amines.

TABLE 7.2 Major coenzymes

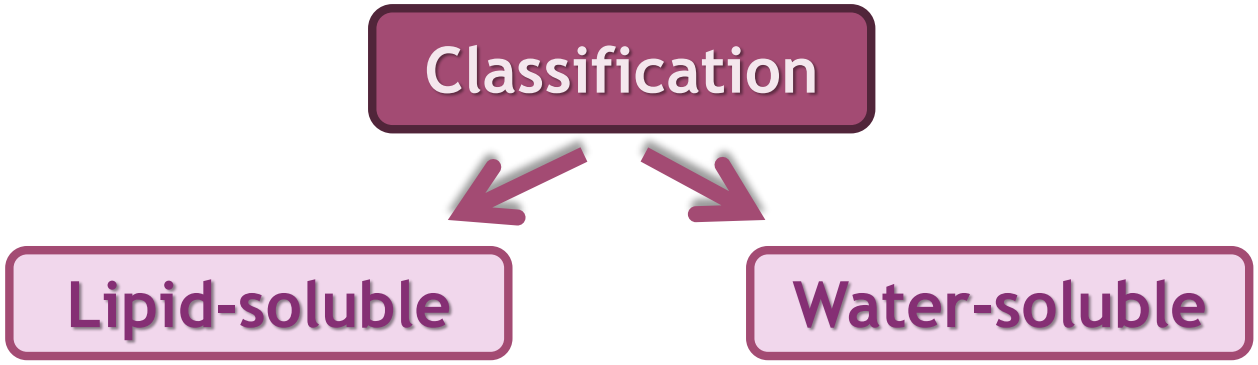
Coenzyme	Vitamin source	Major metabolic roles	Mechanistic role
Adenosine triphosphate (ATP)	—	Transfer of phosphoryl or nucleotidyl groups	Cosubstrate
S-Adenosylmethionine	—	Transfer of methyl groups	Cosubstrate
Uridine diphosphate glucose	—	Transfer of glycosyl groups	Cosubstrate
Nicotinamide adenine dinucleotide ($NAD^{\oplus}$) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ($NADP^{\oplus}$)	Niacin	Oxidation-reduction reactions involving two-electron transfers	Cosubstrate
Flavin mononucleotide (FMN) and flavin adenine dinucleotide (FAD)	Riboflavin (B_2)	Oxidation-reduction reactions involving one- and two-electron transfers	Prosthetic group
Coenzyme A (CoA)	Pantothenate (B_3)	Transfer of acyl groups	Cosubstrate
Thiamine pyrophosphate (TPP)	Thiamine (B_1)	Transfer of two-carbon fragments containing a carbonyl group	Prosthetic group
Pyridoxal phosphate (PLP)	Pyridoxine (B_6)	Transfer of groups to and from amino acids	Prosthetic group
Biotin	Biotin	ATP-dependent carboxylation of substrates or carboxyl-group transfer between substrates	Prosthetic group
Tetrahydrofolate	Folate	Transfer of one-carbon substituents, especially formyl and hydroxymethyl groups; provides the methyl group for thymine in DNA	Cosubstrate
Adenosylcobalamin	Cobalamin (B_{12})	Intramolecular rearrangements	Prosthetic group
Methylcobalamin	Cobalamin (B_{12})	Transfer of methyl groups	Prosthetic group
Lipoamide	—	Oxidation of a hydroxyalkyl group from TPP and subsequent transfer as an acyl group	Prosthetic group
Retinal	Vitamin A	Vision	Prosthetic group
Vitamin K	Vitamin K	Carboxylation of some glutamate residues	Prosthetic group
Ubiquinone (Q)	—	Lipid-soluble electron carrier	Cosubstrate

Table 7-2 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dr. Rama IBRAHIM

II. الفيتامينات VITAMINS

- **تعرف الفيتامينات كمايلي:** أغذية عضوية, يحتاجها الجسم بكميات قليلة لانجاز التفاعلات الكيميائية الحيوية (نظراً لكونها طلائع لاصطناع التمائم الأنزيمية), لايستطيع الجسم اصطناعها وإنما يجب تناولها عن طريق الغذاء.
- يستثنى من هذا التعريف كل من **فيتامين D وفيتامين B3 (النياسين)** اللذين يستطيع الجسم اصطناعهما من طلائع بسيطة.



LIPID-SOLUBLE

- Hydrphobic.
- Transport in blood: in lipoproteins or attached to specific binding proteins.
- Diverse vitamins and diverse functions:

1) **Vit A: vision and cell differentiation.**
2) **Vit D: calcium and phosphate metabolism, and cell differentiation.**
3) **Vit E: antioxidant.**
4) **Vit K: blood clotting.**

- Dietary inadequacy, deffective lipid digestion or absorption (very low fat diet, steatorrhea, disorders of the biliary system…) can lead to deficiency syndromes.
- Toxicity can result from excessive intake.

WATER-SOLUBLE

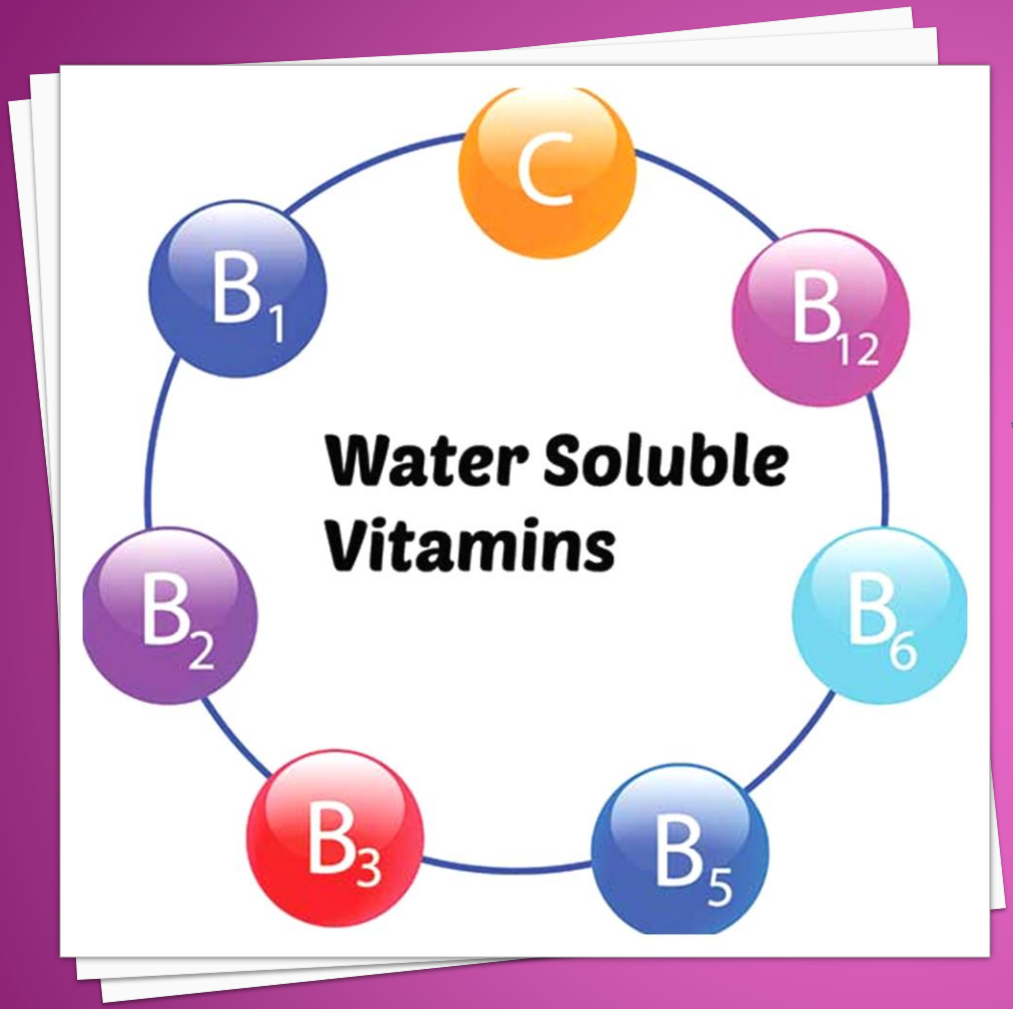
- Hydrophilic.
- **Main function as enzyme cofactors:**

1) **Vitamins B (B1, B2, B3,…)**
2) **Vitamin C**

- **Specific syndromes are characteristic of** deficiencies of individual vitamins.
- Excessive intake can only rarely cause toxicity since water soluble vitamins can be excreted from the body.

Water-soluble vitamins and their associated nutritional-deficiency diseases

Vitamin	Disease
Ascorbate (C)	Scurvy
Nicotinic acid (B_3)	Pellagra
Riboflavin (B_2)	Growth retardation
Pantothenate (B_5)	Dermatitis in chickens
Thiamine (B_1)	Beriberi
Pyridoxal (B_6)	Dermatitis in rats
Biotin	Dermatitis in humans
Folate	Anemia
Cobalamin (B_{12})	Pernicious anemia



WATER-SOLUBLE VITAMINS

VITAMIN B1 (THIAMINE)

❖ **مصادره الرئيسية:** في قشور الرز والحبوب الكاملة.

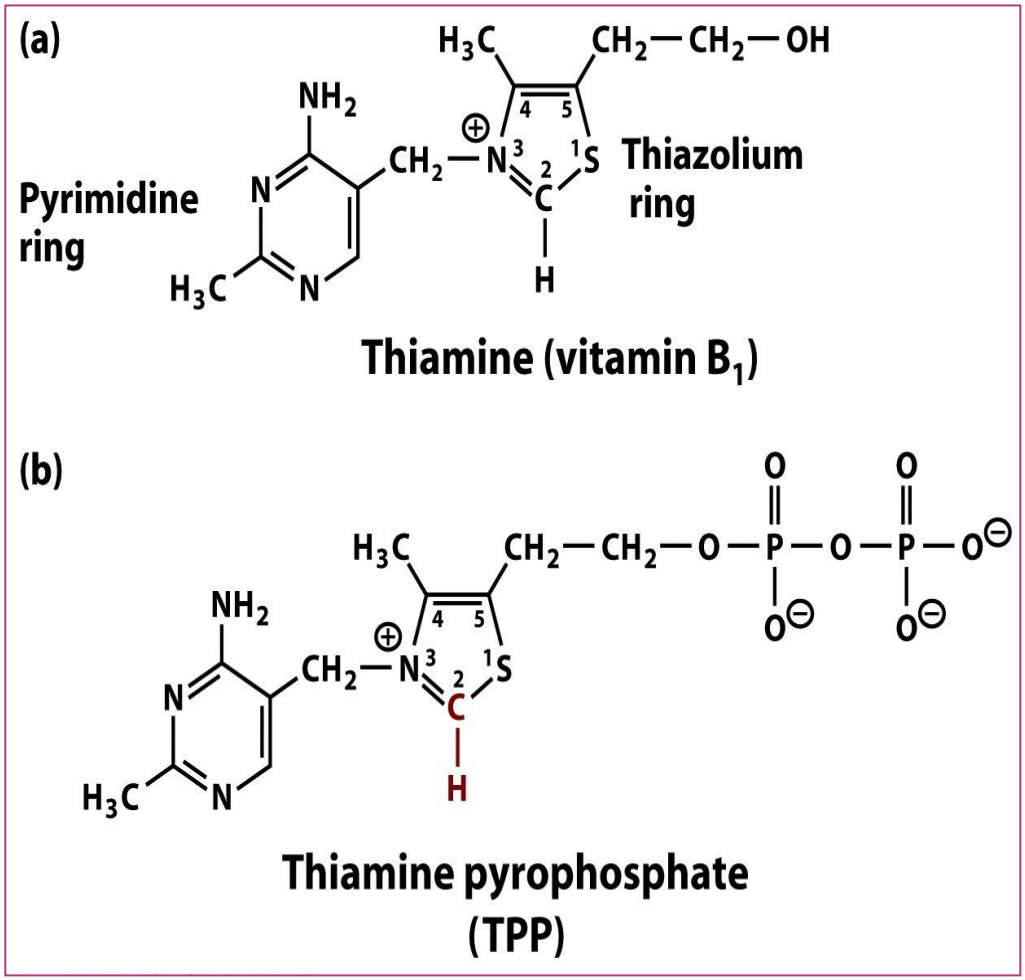
❖ **دوره البيولوجي:**

1) يعتبر التيامين طليعة لاصطناع التميم الانزيمي التيامين ثنائي الفوسفات **Thiamine diphosphate (TDP)** والذي يلعب دوراً أساسيا في العمليات الاستقلابية المنتجة للطاقة (خاصة استقلاب السكريات), حيث أن TDP يشكل مجموعة محكمة الارتباط Prosthetic group للأنزيمات التالية:

a) **الأنزيمات النازعة للكربوكسيل Decarboxylase** (مثل البيروفات ديكاربوكسيلاز Pyruvate decarboxylase).

b) **أنزيمات نزع الكربوكسيل التأكسدي Oxidative decarboxylation** (مثل معقدات نزع الكربوكسيل التأكسدي المشاركة في حلقة كريبس وفي استقلاب الألانين والحموض الأمينية المتفرعة Val, Leu, Ile).

c) **أنزيمات الترانس كيتولاز Transketolase** التي تشارك في حلقة البنتوز فوسفات Pentose phosphate pathway.



2) يعتبر التيامين أيضاً طليعة لاصطناع **التيامين ثلاثي الفوسفات** **Thiamine triphosphate (TTP)** الذي يلعب دوراً في عملية النقل العصبي من خلال فسفرة وتفعيل قنوات الكلور في أغشية الخلايا العصبية.

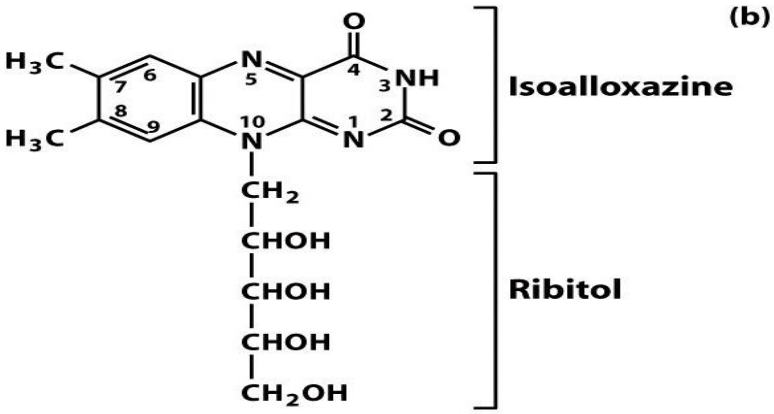
عوز التيامين

❖يؤدي عوز فيتامين B1 إلى الإصابة ب 3 متلازمات مختلفة:

1) **البري بري Beriberi (أو مايسمى بالهزال الرزي)**، والذي يتمثل بالتهاب أعصاب محيطية مزمن.
2) **شوشين بري بري Shoshin beriberi.**
3) **الاعتلال العصبي وبرنيك Wernicke encephalopathy و ذهان كورساكوف Korsakoff psychosis:** والذي يتميز باضطرابات عاطفية وفشل في الإدراك الحسي.

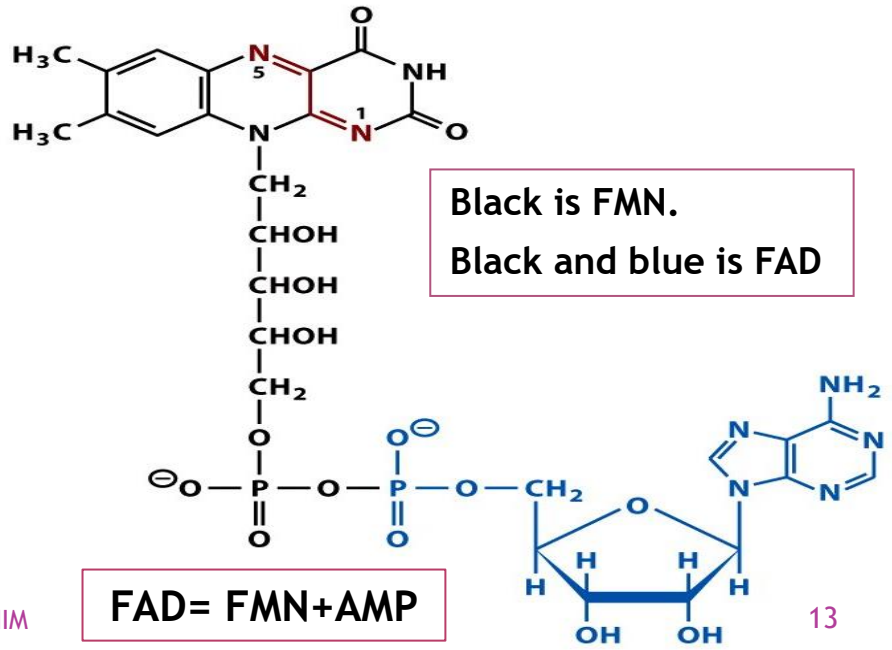
VITAMIN B2 (RIBOFLAVIN)

- **مصادره الرئيسية:** الحليب ومشتقاته.
- يعتبر الريبوفلافين طليعة لاصطناع التمائم الانزيمية **فلافين أحادي النكليوتيد Flavin Mononucleotide (FMN) وفلافين أدينين ثنائي النكليوتيد Flavin Adenine Dinucleotide (FAD)** والتي تساهم بنقل الالكترونات وتعتبر مجموعات محكمة الارتباط Prosthetic group لبعض أنزيمات الأكسدة والإرجاع مثل بعض الأنزيمات التي تقوم بتفاعلات نزع الأمين التأكسدي من الحموض الامينية وبعض أنزيمات الأكسدة والإرجاع في استقلاب الحموض الدسمة وحلقة كريبس).



Vitamin B2 (Riboflavin)

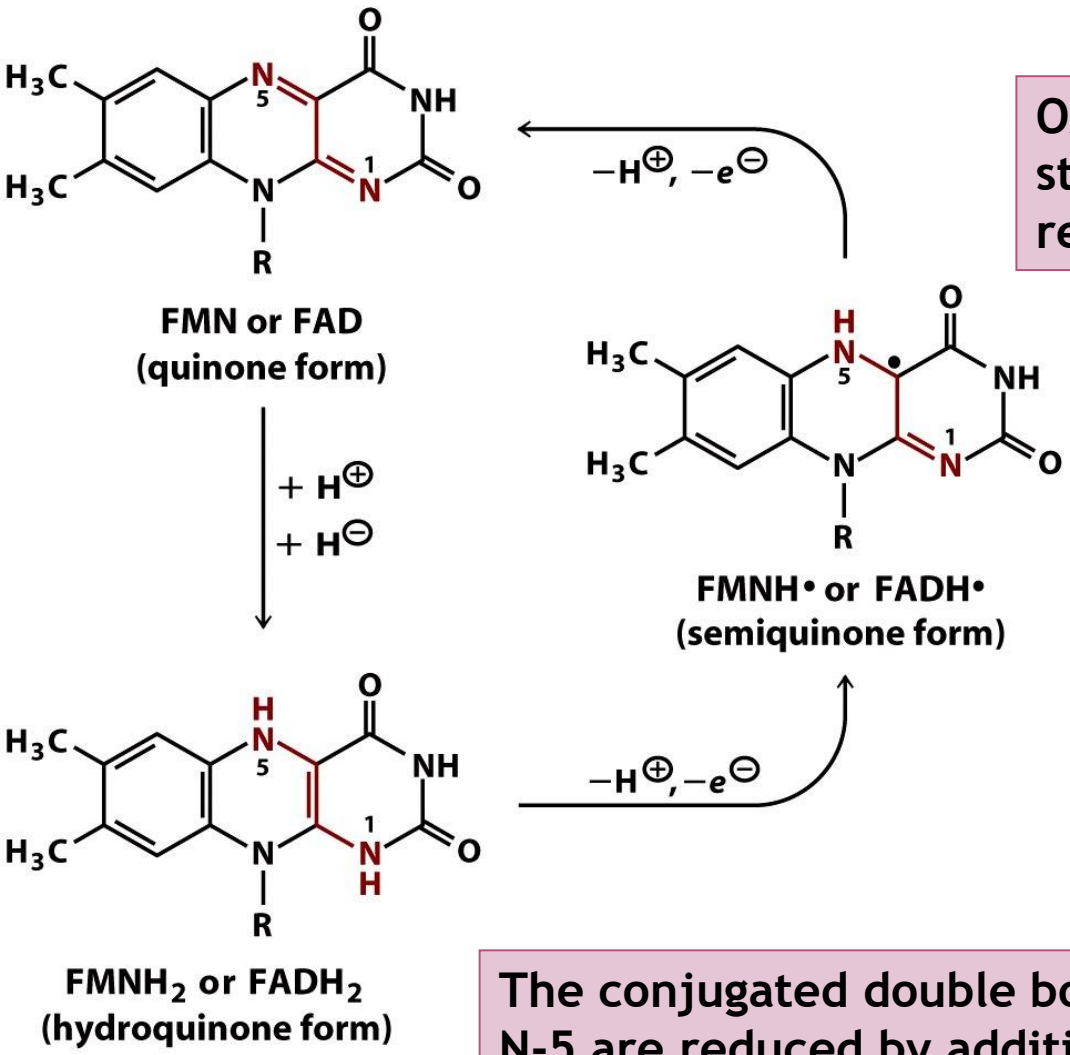
(b)



Black is FMN.
Black and blue is FAD

FAD= FMN+AMP

Reduction and reoxidation of FMN or FAD within flavoproteins



Oxidation occurs in two steps. A single electron is removed each time.

The conjugated double bonds between N-1 and N-5 are reduced by addition of a hydride ion and a proton to form FMNH2 or FADH2 respectively.

عوز الريبوفلافين

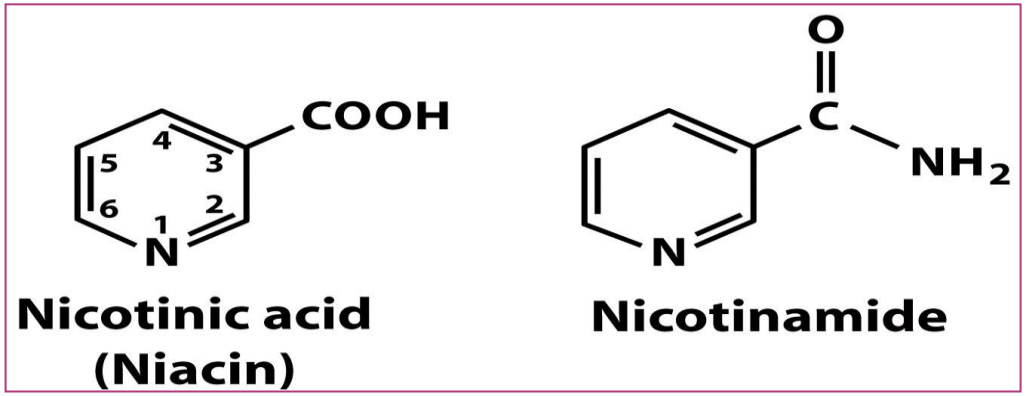
❖ على الرغم من أهمية الريبوفلافين في العمليات الاستقلابية لكل من السكريات والدسم والحموض الأمينية, إلا أنه لايعتبر مميت not fatal, نظراً لقدرة الانسجة على إعادة استخدام الريبوفلافين المتحرر من تحطيم الأنزيمات الحاوية على FMN أو FAD في اصطناع انزيمات جديدة.

❖ **يتميز عوز فيتامين B2 بحدوث مايلي:**

1. Growth retardation (تأخر في النمو).
2. Cheilosis (تشقق الشفة).
3. Desquamation and inflammation of the tongue (توسف والتهاب اللسان).
4. Seborrheic dermatitis (التهاب الجلد الدهني).

VITAMIN B3 (NIACIN)

- **مصادره الرئيسية:** كبد الحيوانات, صدور الدجاج, الأسماك مثل التونا والسالمون.
- بعض المراجع لاتصنفه ضمن الفيتامينات نظراً لقدرة الجسم على اصطناعه انطلاقاً من التربتوفان.
- يقصد بالنياسين أحد مركبين: حمض النيكوتينيك nicotinic acid والنكوتين أميد nicotinamide.
- **دوره البيولوجي:** يعتبر النياسين طليعة لاصطناع **النيكوتين أميد أدينين ثنائي النكليوتيد Nicotinamide Adenine Dinuleotide (NAD+) والنيكوتين أميد أدينين ثنائي النيكليوتيد المفسفر (NADP+)**, والتي تعتبر تمائم أنزيمية من النوع Cosubstrate لأنزيمات أكسدة وإرجاع.

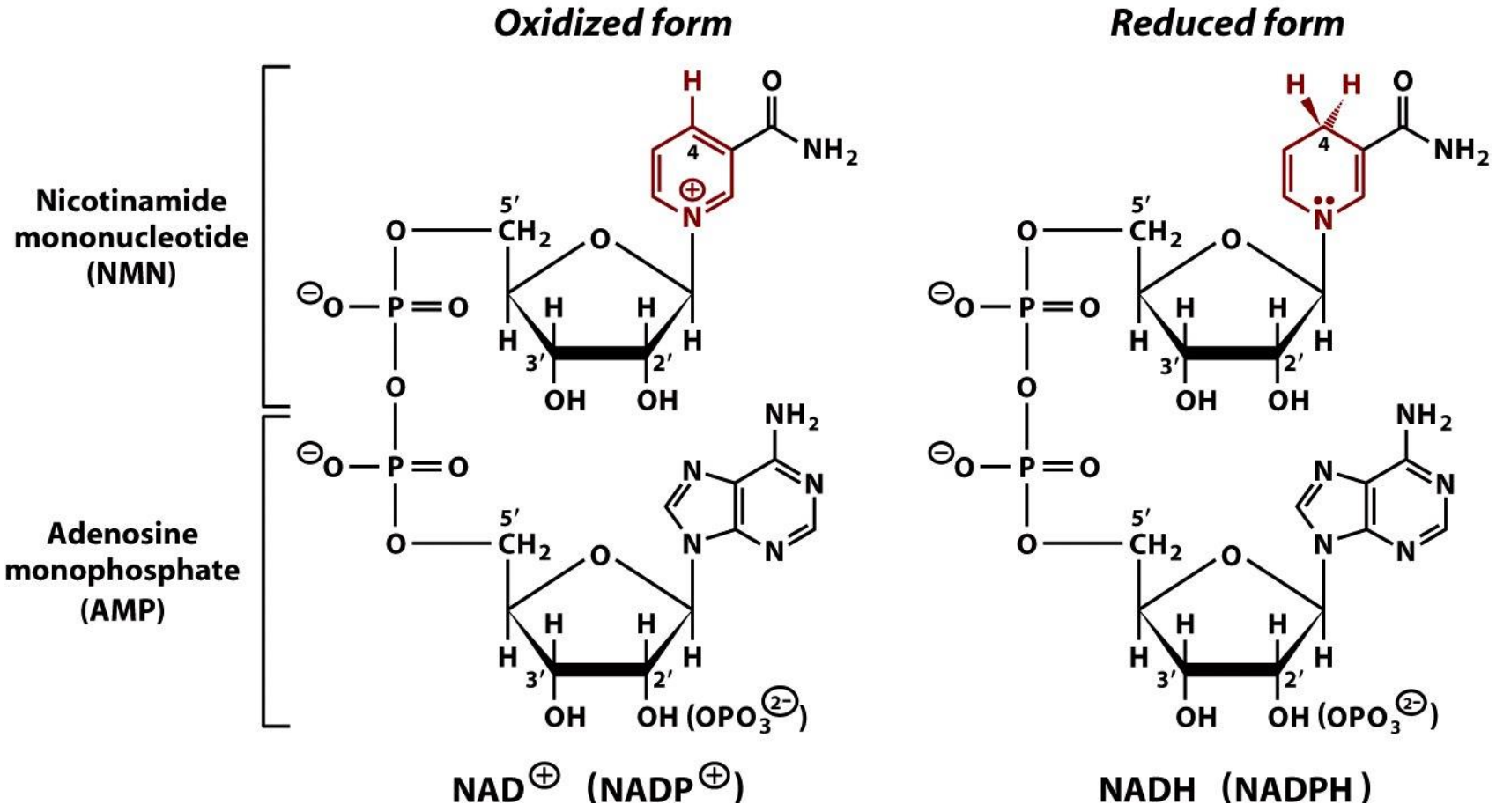


Nicotinic acid (Niacin)

Nicotinamide

Oxidized and reduced forms of NAD+ (and NADP+)

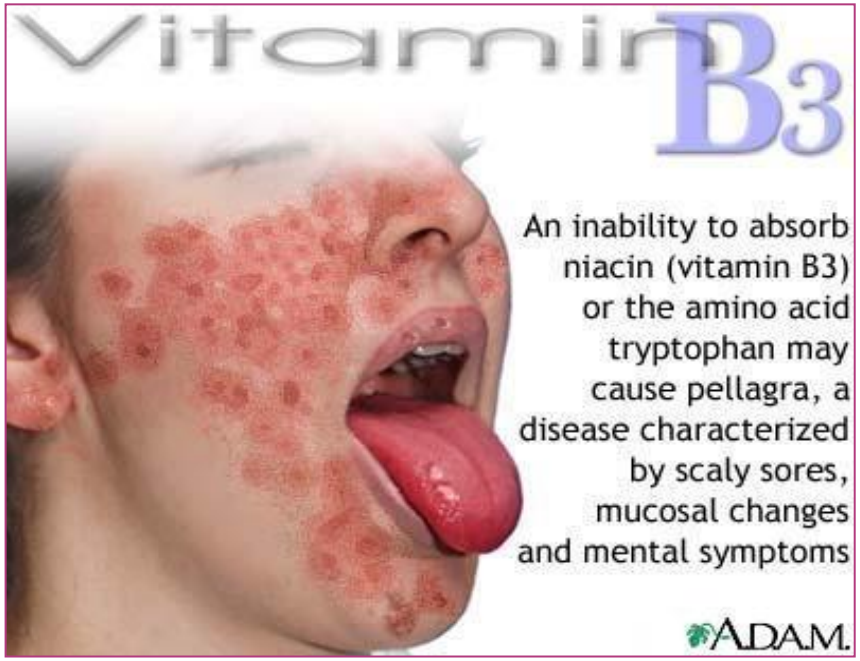
Nicotinamide adenine dinucleotide



(Ultraviolet absorbance at 340 nm)

عوز النياسين

- يؤدي عوز كل من النياسين والتربتوفان إلى الإصابة بمايسمى **<u>بالبلاغرا Pellagra</u>**, وهي حالة مرضية تتميز بحالة التهاب جلد حساس للضوء photosensitive dermatitis, قروح متقشرة scaly sores وتبدلات في الأنسجة المخاطية.
- إذا لم تتم معالجة البلاغرا بإعطاء فيتامين B3 أو التربتوفان, تتطور إلى حالة **ذهان اكتئابي** depressive psychosis و**خرف** dementia, وقد **تؤدي إلى الوفاة.**

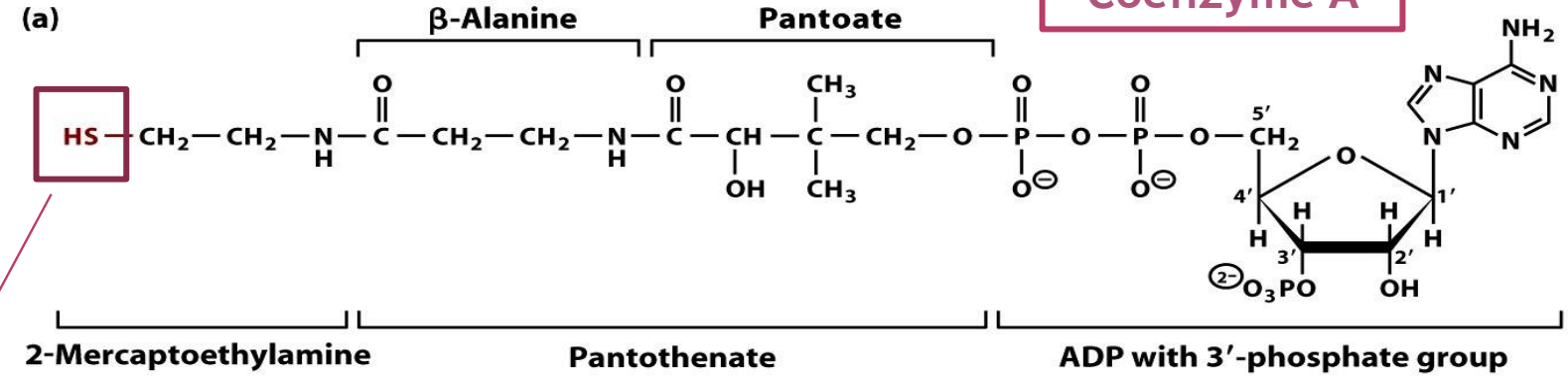


VITAMIN B5 (PANTOTHENIC ACID)

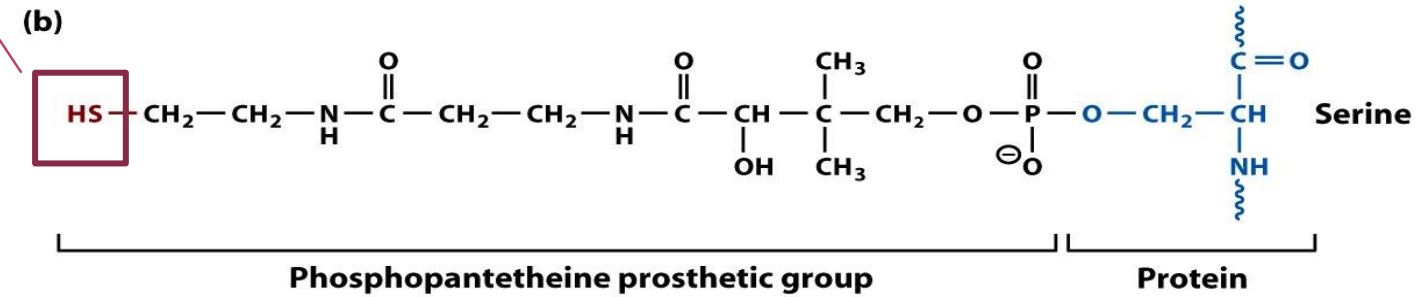
- **مصادره الرئيسية:** ينتشر حمض البانتوثنيك بشكل واسع في الأغذية, ولذلك لم يتم الإبلاغ عن حالات عوز له لدى الإنسان.
- **تم تحريض حالة عوز لهذا الفيتامين لدى الدجاج حيث سبب حالة التهاب جلد dermatitis لديها مترافق مع سقوط الريش.**
- **دوره السولوجي:** يعتبر فيتامين B5 طليعة لاصطناع التميم الأنزيمي **Coenzyme A (CoA/HS-CoA)**, الذي يعتبر تميم أنزيمي من نوع Cosubstrate يساهم بنقل جذور الأسيل, كما يعتبر مجموعة محكمة الارتباط Prosthetic group لأحد البروتينات الناقلة لجذر الأسيل والذي يدعى ACP (Acyl carrier protein)
- يلعب CoA دوراً محورياً في تفاعلات حلقة كريبس, وفي استقلاب الشحوم والكوليسترول والحموض الأمينية, بينما يشارك ACP بعملية اصطناع الحموض الدسمة.

Structure of coenzyme A and ACP

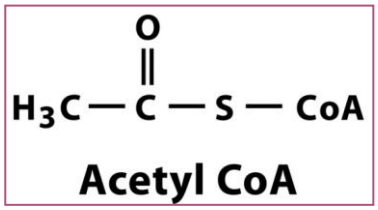
Coenzyme A



Site of acylation

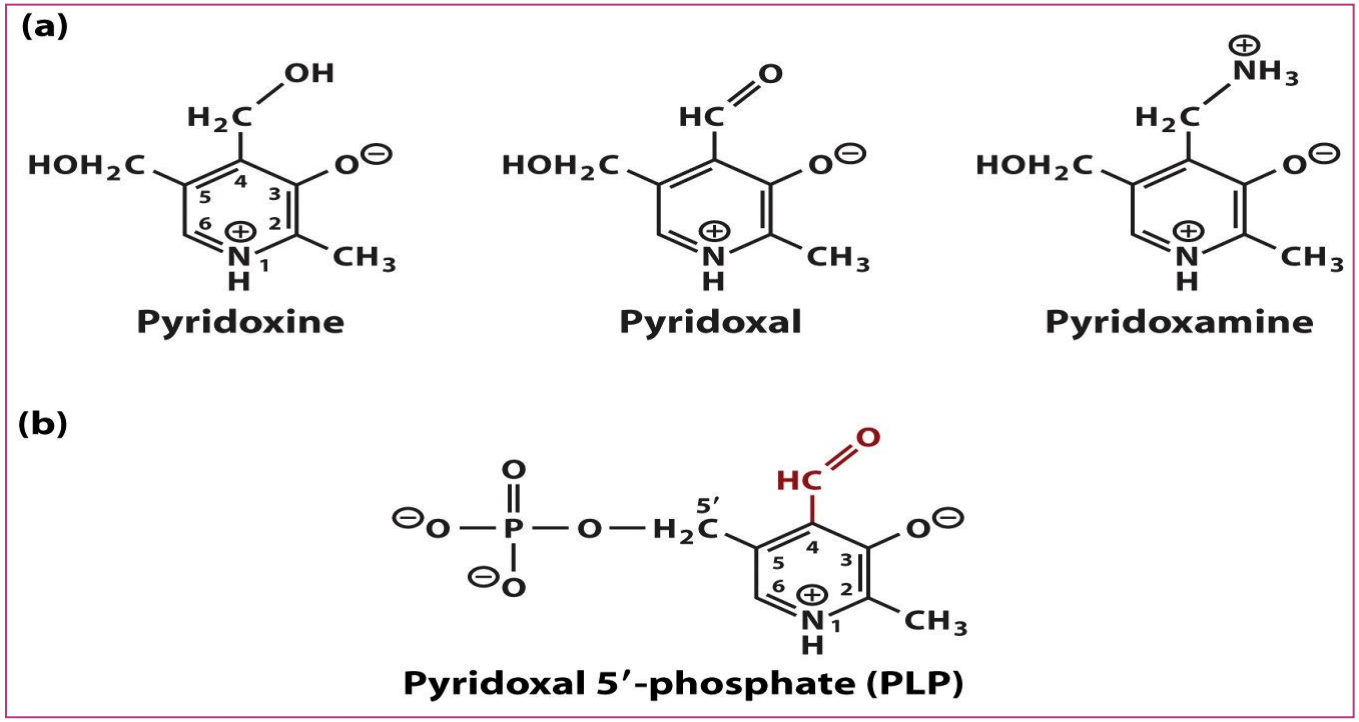


ACP

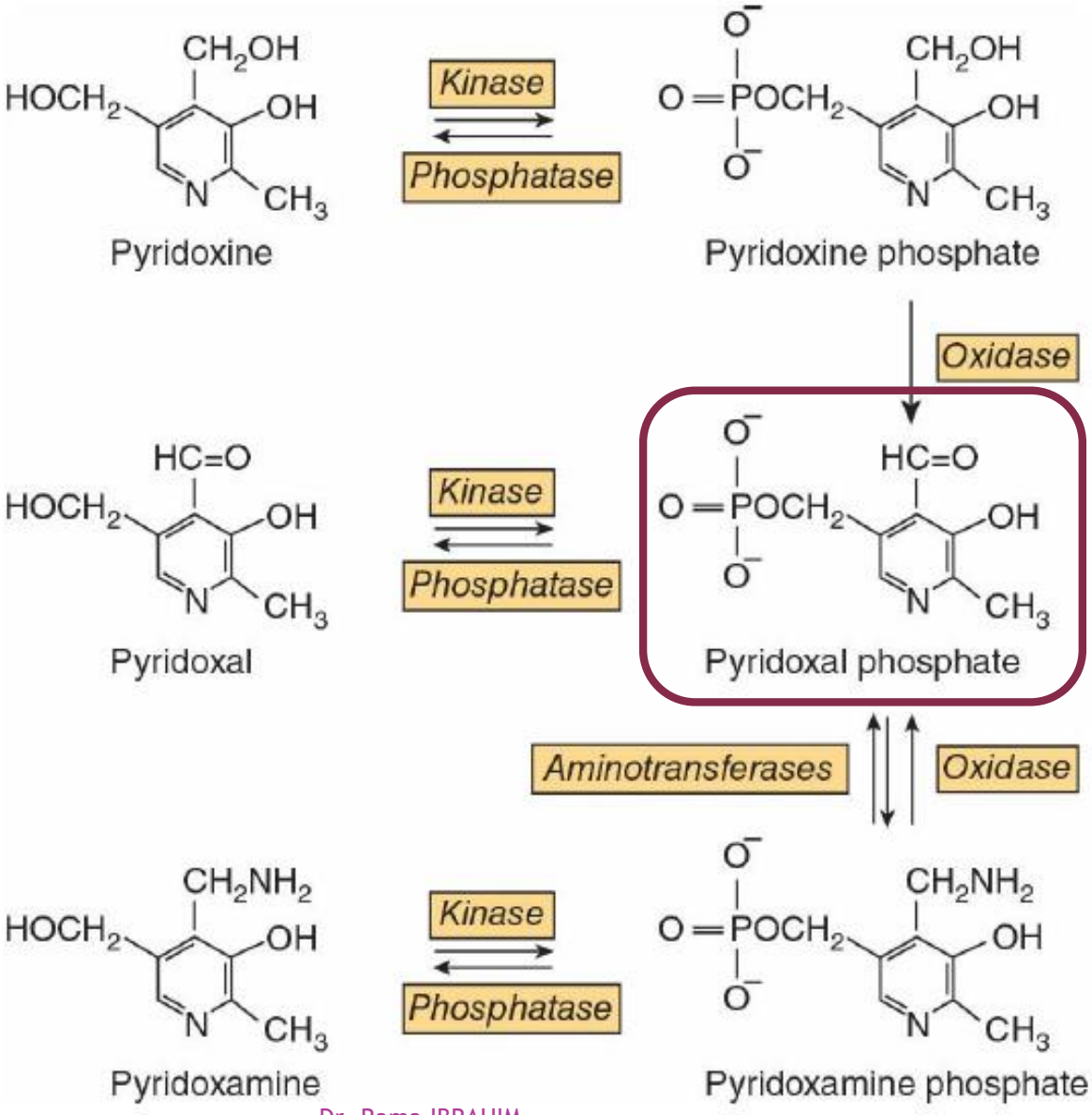


VITAMIN B6 (PYRIDOXINE)

- تشاهد فعالية فيتامين B6 في ست مركبات: البيريدوكسين **pyridoxine** , البيريدوكسال **pyridoxal** , والبيريدوكسامين **pyridoxamine** ومشتقاتها المفسفرة في الموقع 5'.
- **<u>مصادره الرئيسية:</u>** يتواجد في الحليب ومشتقاته, كبد الحيوانات, وأسماك السلمون والتونا.



Interconversion of the vitamin B6 vitamers



دوره السولوجي: يعتبر طليعة لاصطناع **البيريدوكسال 5-فوسفات** **pyridoxal 5'-phosphate (PLP)** الذي يعتبر مجموعة محكمة الارتباط Prosthetic group للأنزيمات التي تتدخل باستقلاب الحموض الأمينية (الأنزيمات التي تعمل على الحموض الأمينية كركازة) وخاصة أنزيمات نقل الأمين Transaminase ونزع الكربوكسيل Decarboxylase.

عوز Vit B6

- عوزه نادر, إلا أنه قد يشاهد حالات تكون فيها قيم هذا الفيتامين في الحدود الطبيعية الدنيا.
- قد تؤدي حالات العوز المعتدلة هذه إلى:

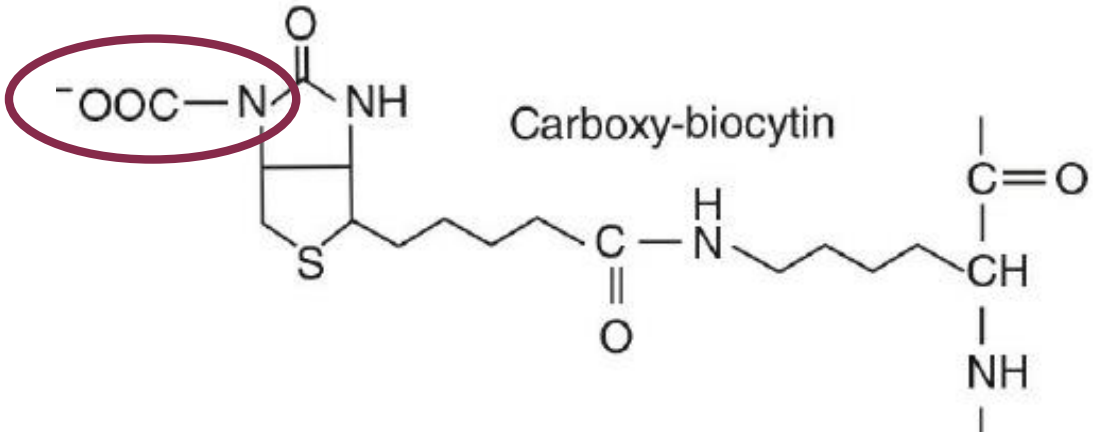
a) **خلل في استقلاب بعض الحموض الأمينية.**

b) نظراً لكون بعض النواقل العصبية مصطنعة من حموض أمينية (مثل GABA الذي يصطنع من حمض الغلوتاميك والدوبامين الذي يصطنع من التيروزين والسيروتونين الذي يصطنع من التربتوفان), فإن عوز فيتامين B6 قد يسبب **بعض الأذيات العصبية.**

- يؤدي عوزه المحرض في الجرذان إلى **حالة التهاب جلد** Dermatitis.

BIOTIN (VITAMIN B7)

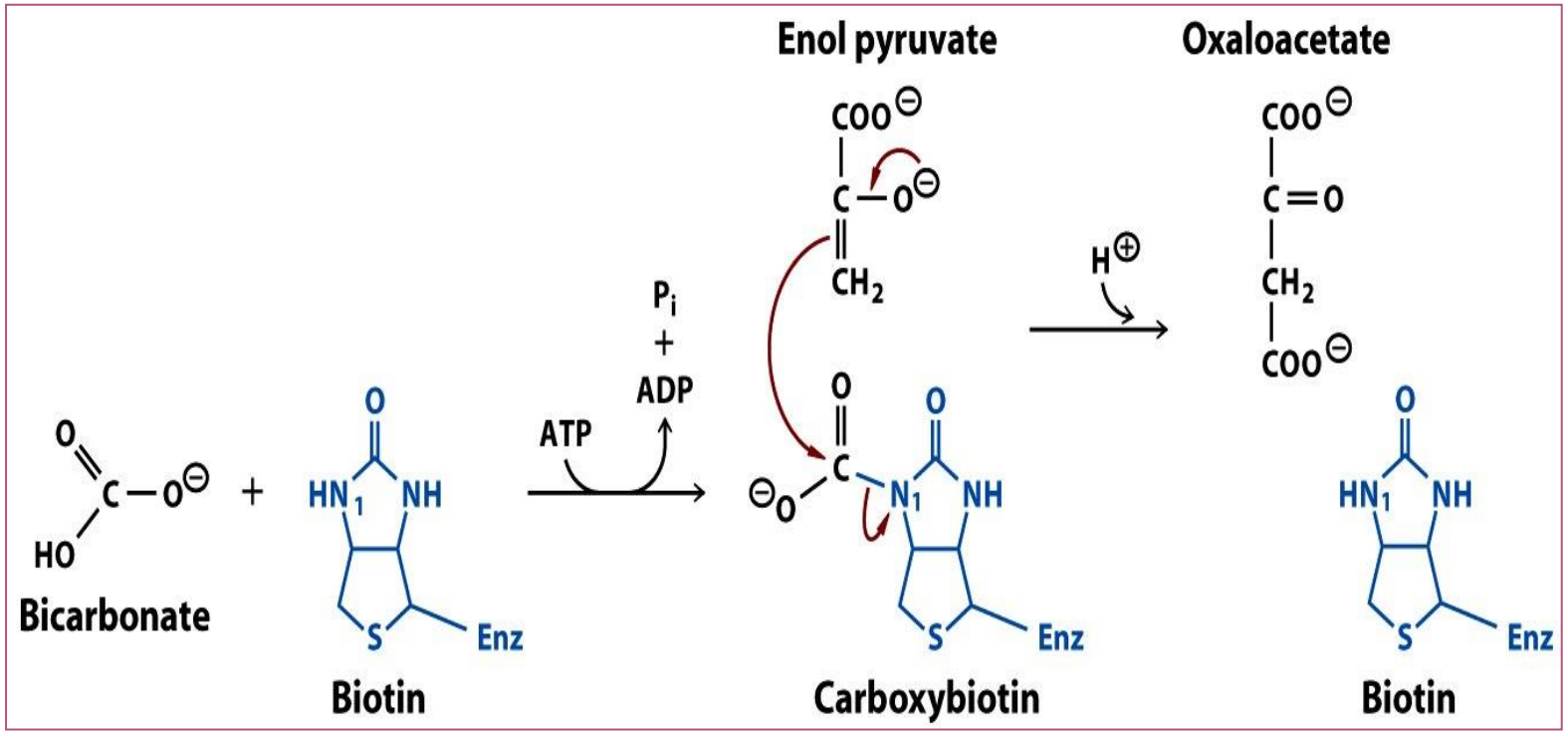
- **مصادره الرئيسية:** يتم اصطناع البيوتين بشكل طبيعي من قبل البكتيريا المعوية intestinal flora, كما يتواجد بكثرة في الطعام مرتبطا مع البروتينات مشكلا مايسمى بيوسيتين Biocytin ويتحرر منها بعملية حلمهة.
- **دوره السولوجي:** يعتبر البيوتين تميم أنزيمي محكم الارتباط (prosthetic group) بالأنزيمات المانحة للكربوكسيل بشكل معتمد على ATP (**ATP-dependent carboxylase**).



Biotin as carboxyl-carrier coenzyme

Reaction catalyzed by pyruvate carboxylase

First step in gluconeogenesis pathway

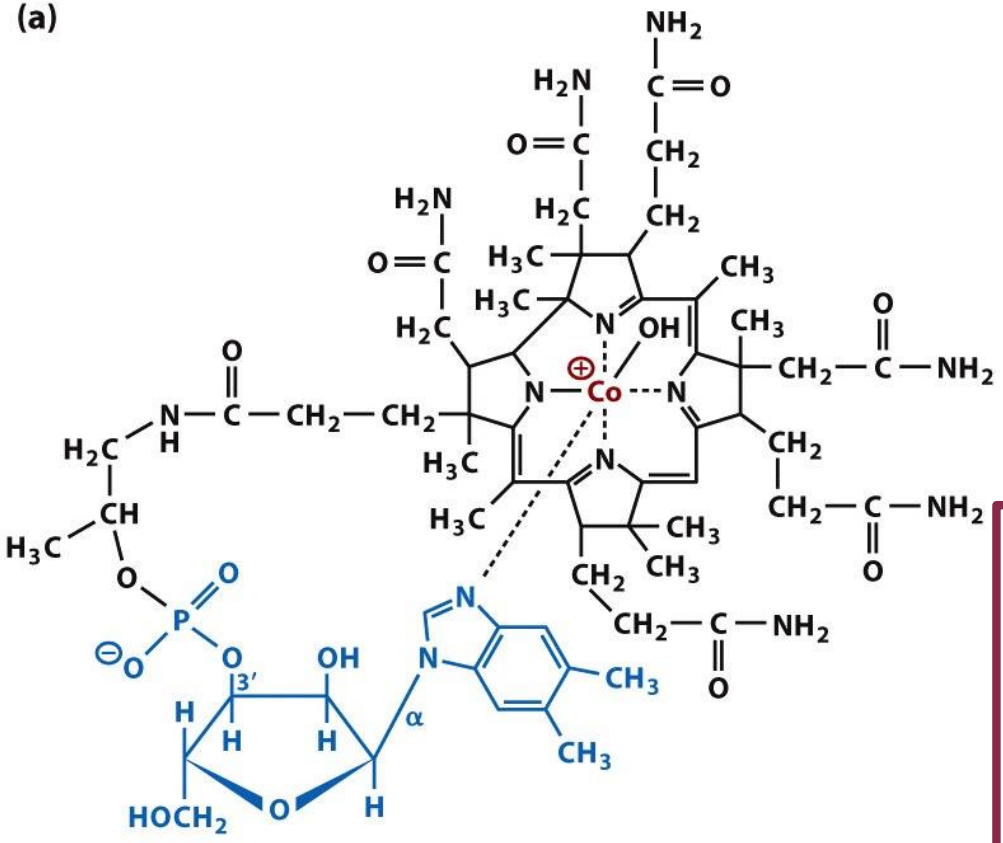


Deficiency is unknown, except upon eating large amounts of uncooked egg white, which contains **avidin**; avidin-biotin complex can not be absorbed.

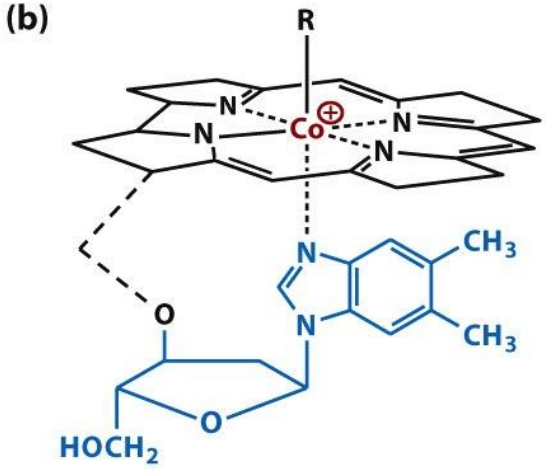
VITAMIN B12 (COBALAMIN)

- **<u>مصادره الرئيسية:</u> يصطنع الكوبالامين فقط من قبل بعض الأحياء الدقيقة Microorganisms** (تحتاجه الحيوانات وبعض الطحالب بكميات ميكروية).
- **يحصل الإنسان على حاجته من الكوبالامين من خلال الطعام الحيواني, ولذلك فإن النباتيين يكونون عرضة للإصابة بعوز فيتامين B12.**
- يدعى فيتامين B12 بالكوبالامين نظراً لاحتوائه على حلقة **الكورين Corrin** التي تشبه حلقة الهيم ولكنها تحتوي على **كوبالت** بدل الحديد.
- **<u>دوره البيولوجي:</u>** يعتبر الكوبالامين طليعة لاصطناع مجموعة من التمائم الأنزيمية (مثل **ميتيل الكوبالامين Methylcobalamine وأدينوزيل الكوبالامين Adenosylcobalamine**) ذات الأدوار البيولوجية الهامة والتي تكون بشكل Prosthetic group للأنزيمات التي تعمل معها.

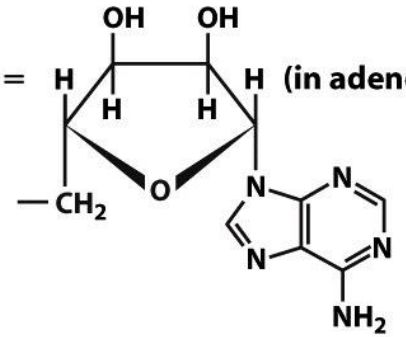
Cobalamin



Coenzymes derived from cobalamin



R = —CH3 (in methylcobalamin)



(in adenosylcobalamin)

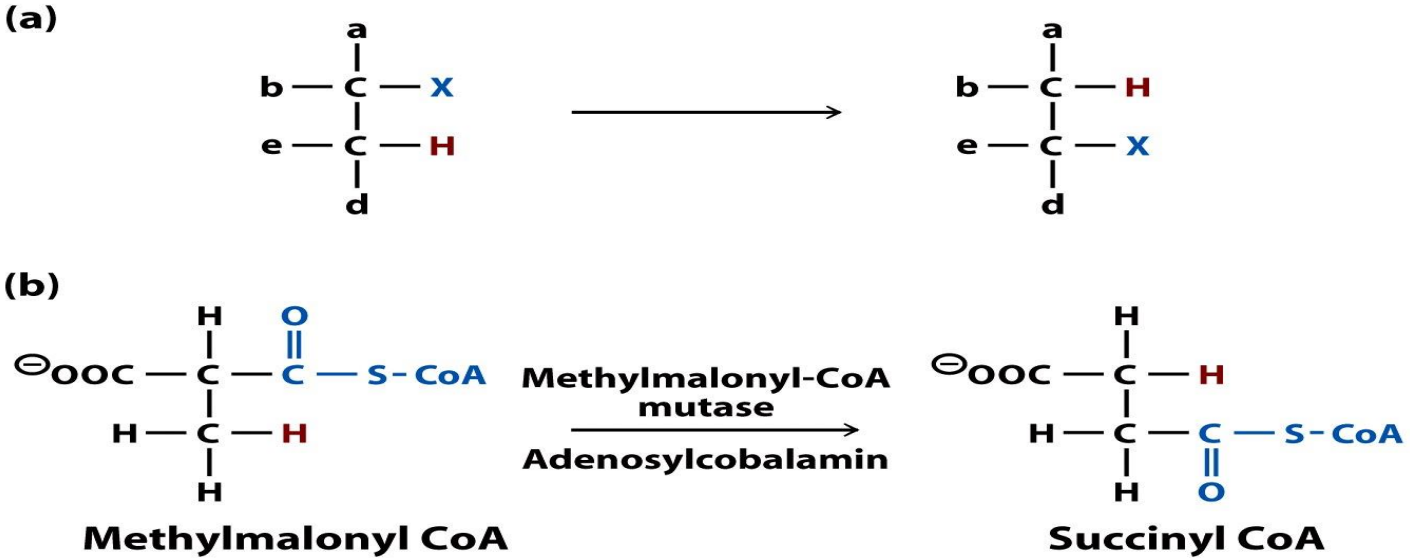
R= –CN (in cyanocobalamin)
R= –OH (in hydroxocobalamin)
R= H2O (in aquocobalamin)

- Metal coordinated by corrin is cobalt.
- Benzimidazole ribonucleotide (blue) is coordinated with cobalt and is also bound via phosphoester linkage to a side chain of corrin ring system.

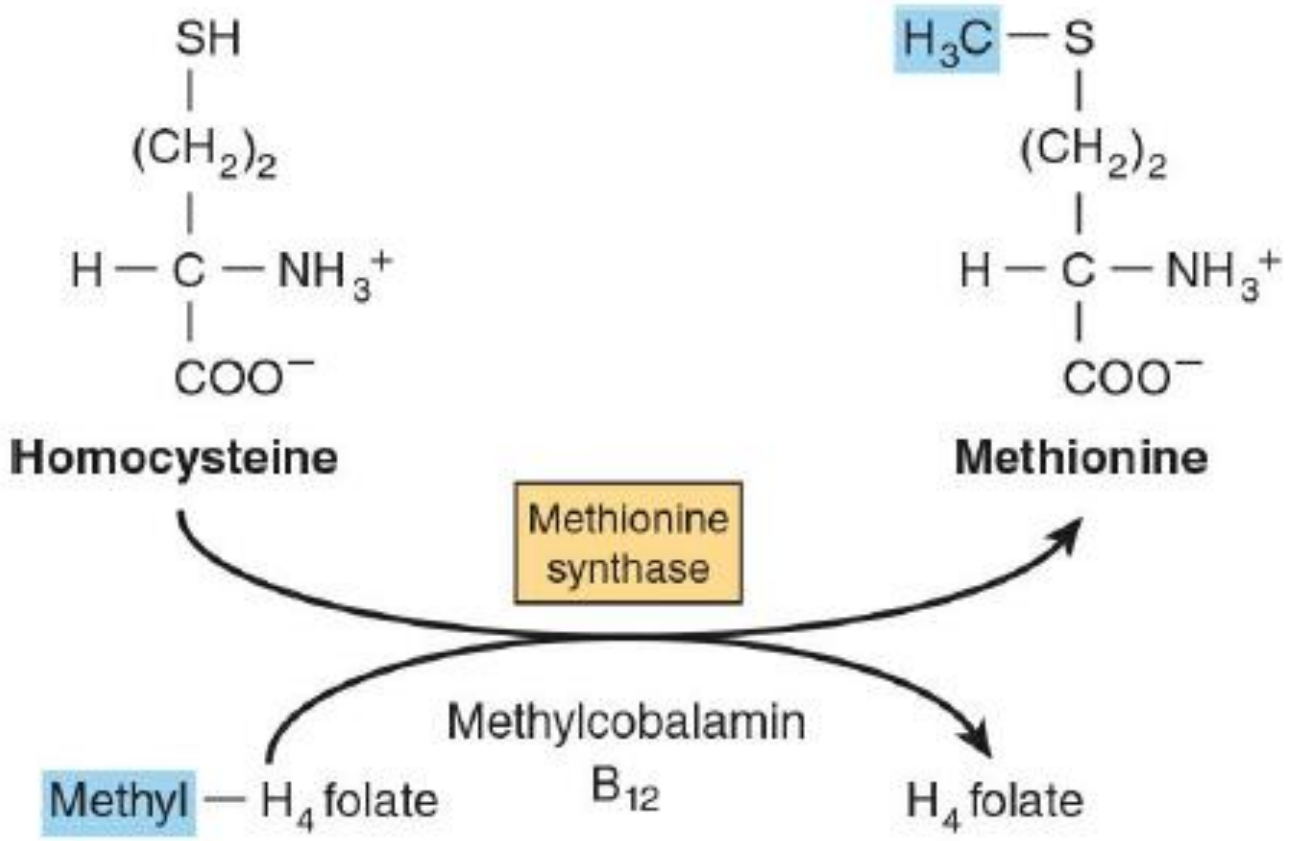
أهم الأنزيمات التي تستخدم مشتقات الكوبالامين كتمائم أنزيمية

1) Methylmalonyl-CoA mutase (uses adenosylcobalamine).
2) Methionine synthase (uses methylcobalamine).

1. Methylmalonyl-CoA mutase: Intramolecular rearrangement.



2. Methionine synthase :



عوز Vit B12

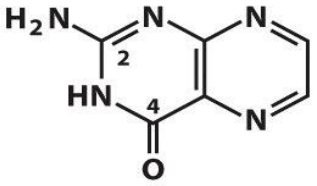
❖ عادة لايحصل عوز Vit B12 نتيجة نقص الوارد الغذائي منه (باستثناء النباتيين كما ذكرنا), إلا أن السبب الرئيسي لحالات العوز هو نقص **العامل الداخلي intrinsic factor** الذي تفرزه الخلايا الجدارية للمعدة parietal cells , والذي يرتبط بVit B12 في الأمعاء لكي يسمح بامتصاصه. يحدث نقص العامل الداخلي غالباً نتيجة أحد أمراض المناعة الذاتية التي تدمر الخلايا الجدارية للمعدة أو بسبب تشكل أجسام مضادة له ترتبط به وتمنعه من تأدية دوره.

❖ يسبب عوز فيتامين B12 بشكل أساسي حالة **فقر الدم الوبيل Pernicious anemia (فقر دم ضخم الأرومات megaloblastic anemia):** نظراً لأن عوز فيتامين B12 سيقود إلى خلل في استقلاب حمض الفوليك وبالتالي حدوث عوز له. ونظراً لأن حمض الفوليك ضروري جدا لاصطناع الDNA أثناء انقسام الخلايا, فإن عوزه سيؤخر من انقسام طلائع الكريات الحمراء وتمايزها, مما سيسمح بتراكم هذه الطلائع (الأرومات) ذات الحجم الكبير في الدم.

VITAMIN B9 (FOLIC ACID)

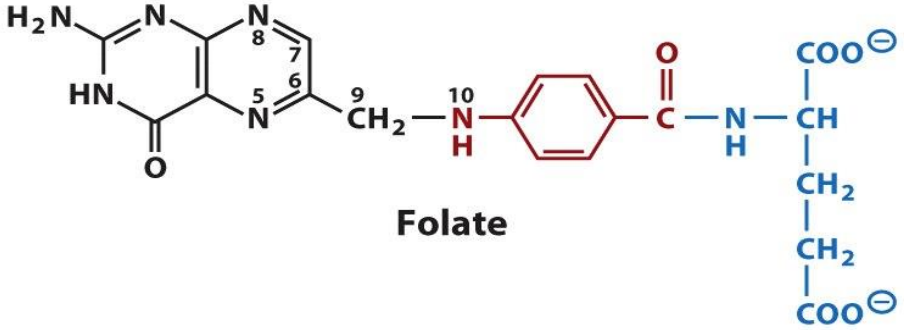
- **مصادره الرئيسية:** يتواجد حمض الفوليك بشكل أساسي في الخضروات الورقيةالخضراء مثل السبانخ والملفوف والبروكلي وغيرها.
- يتكون حمض الفوليك من 3 مكونات أساسية: حلقة البترين pterin, حمض البارا أمينو بنزوئيك أسيد (PABA) *p*-aminobenzoic acid, وجزيئة غلوتامات.
- **دوره السولوجي:** يعتبر حمض الفوليك طليعة لاصطناع التميم الأنزيم **رباعي هيدرو الفولات Tetrahydrofolate (FH4)** من نوع Cosubstrate, الذي يقوم بنقل المجموعات الوظيفية أحادية الكربون (مثل الميتيل, هيدروكسي ميتل, فورميل, فوميمينو, ميتيلن و ميتينيل).

(a)



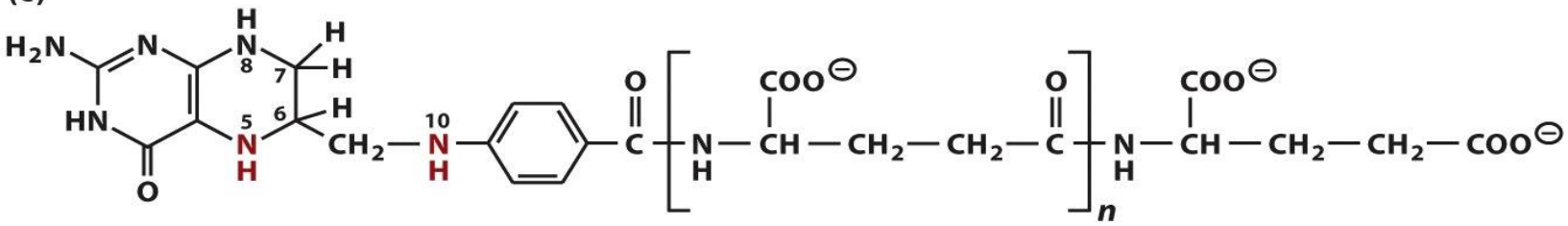
Pterin
(2-Amino-4-oxopteridine)

(b)

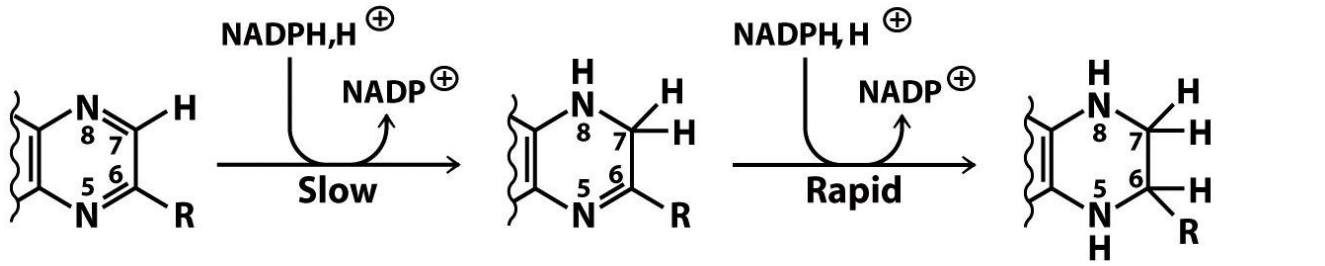


Folate

(c)



Tetrahydrofolate (Tetrahydrofolyl polyglutamate)

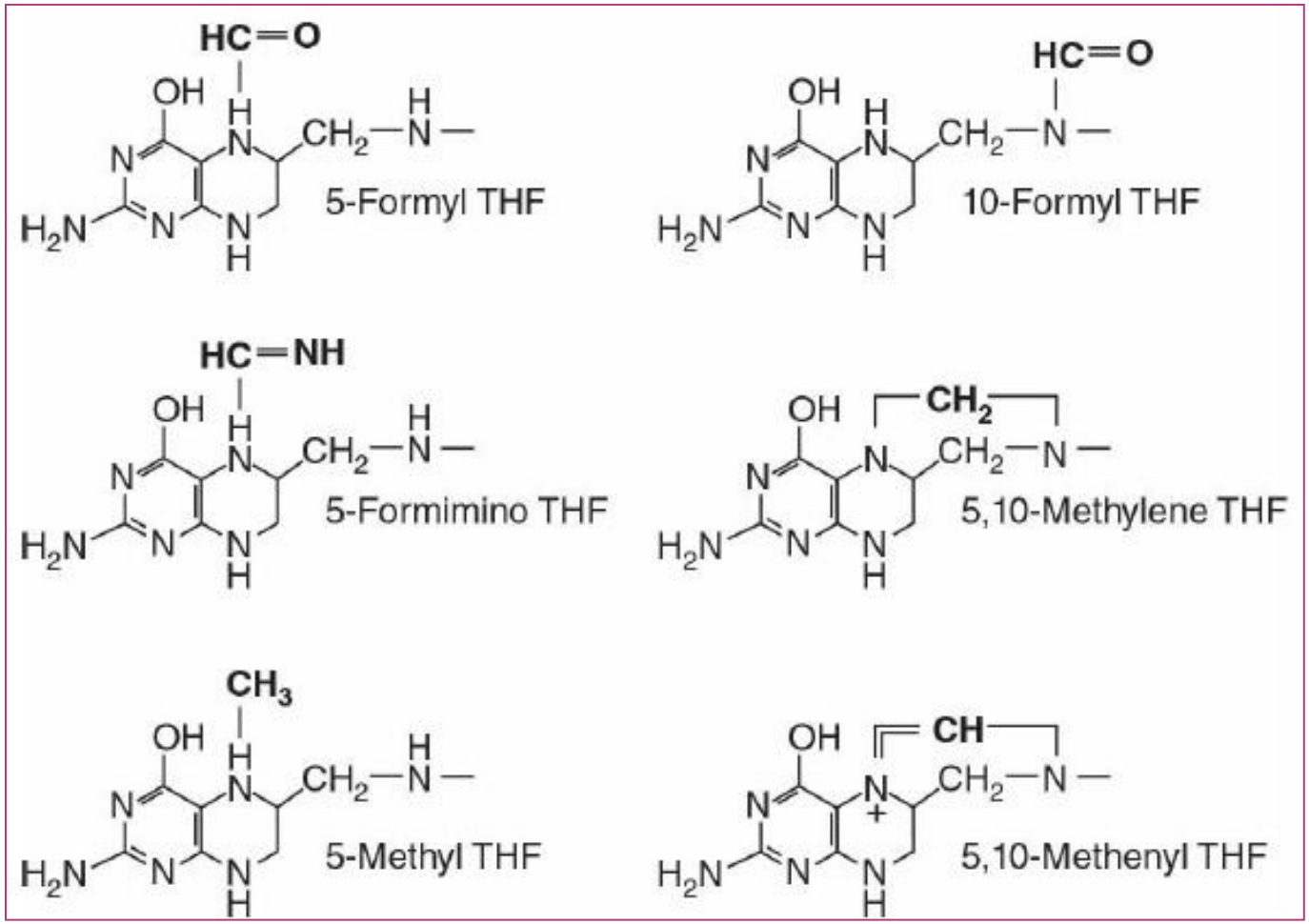


Folate → 7,8-Dihydrofolate → 5,6,7,8-Tetrahydrofolate

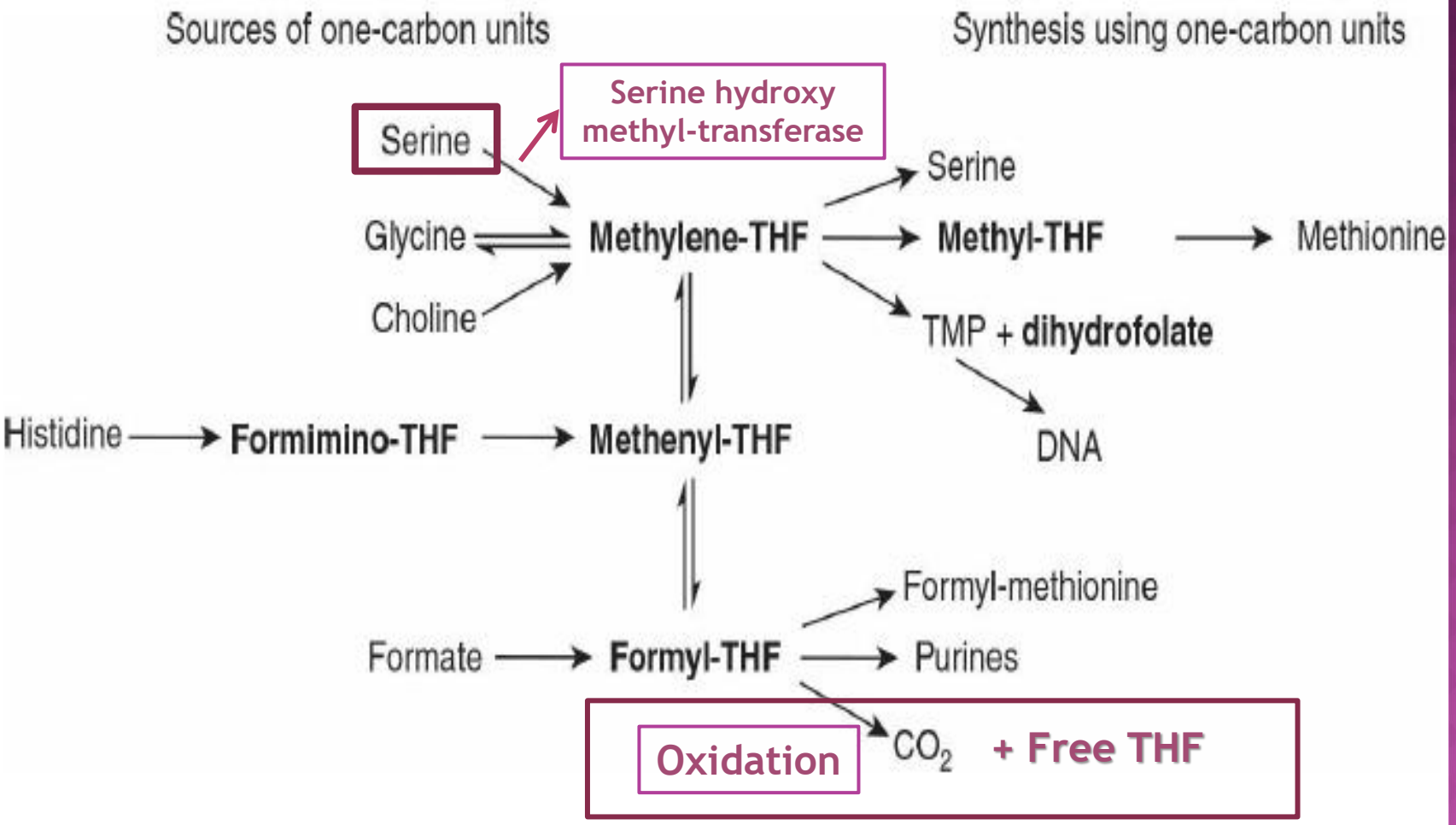
Dihydrofolate reductase

يقوم رباعي هيدرو الفولات بنقل المجموعات أحادية الكربون من خلال ربطها إما ب N-5 أو ب N-10 أو بالاثنين معاً:

1. Attached to *N-5* (formyl,formimino, or methyl groups).
2. Attached to *N-10* (formyl).
3. Bridging *N-5*, *N-10* (methylene or methenyl groups).

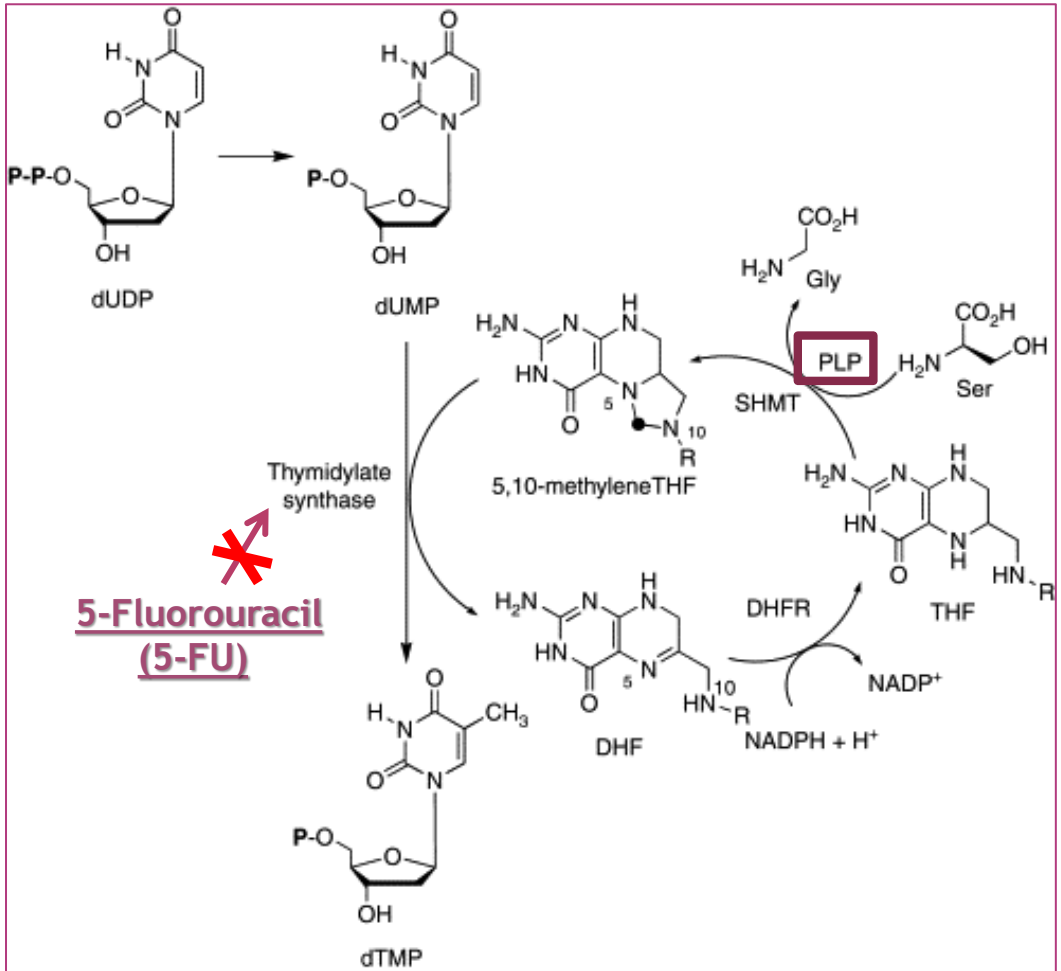


Sources and utilization of one-carbon substituted folates



يتدخل حمض الفوليك في اصطناع ال DNA

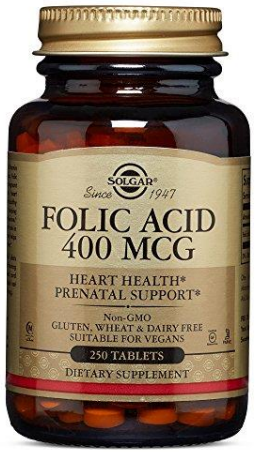
❖ من بين الأدوار البيولوجية الهامة لحمض الفوليك أنه يتدخل في عملية متيلة الأساس الأزوتي يوراسيل لتحويله إلى تيمين. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم **التيميديلات سنتاز Thymidylate synthase الذي يستخدم** 5,10- Methylene-THF كمانح لزمرة الميتيل.



عوز حمض الفوليك

❖ يؤدي عوز حمض الفوليك إلى الإصابة **بفقر الدم الوبيل (أو ضخم الأرومات)** كما ذكرنا نتيجة الخلل الحاصل في عملية اصطناع DNA أثناء انقسام طلائع كريات الدم الحمراء وتمايزها.

❖يؤدي عوز حمض الفوليك أثناء الحمل (وخاصة خلال الأشهر الثلاثة الاولى) إلى حدوث تشوهات في الأنبوب العصبي للجنين, ولذلك تنصح الحامل بتناول حمض الفوليك بمقدار 400 ميكروغرام/يوم خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لتفادي هذه الإصابات العصبية لدى الجنين.

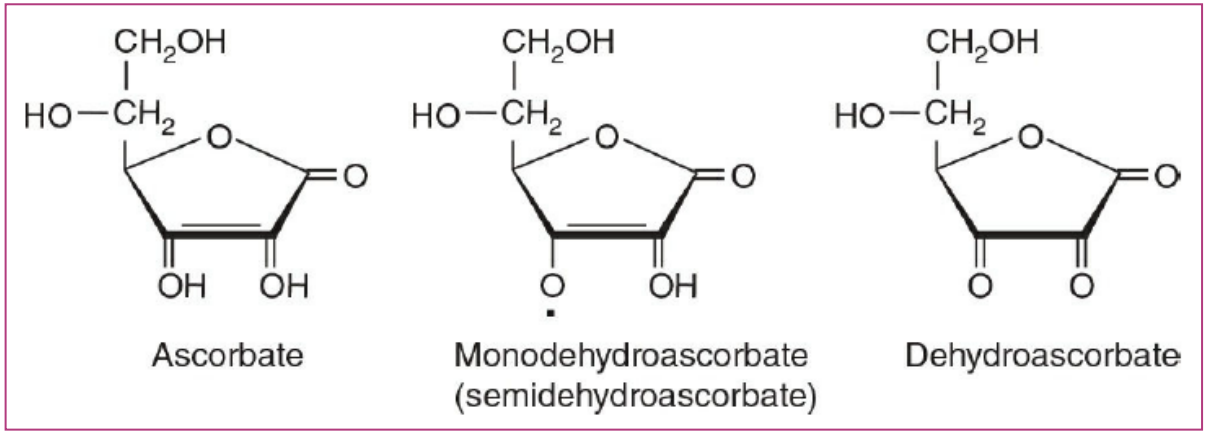


VITAMIN C (ASCORBIC ACID)

- **مصادره الرئيسية:** يتواجد بشكل أساسي في الليمون والبرتقال وبعض الخضروات مثل البندوره والفلفل الأخضر.
- **دوره البيولوجي:** يلعب فيتامين C دور **عامل مرجع Reducing agent**, حيث يعتبر تميم أنزيمي لنوعين من الأنزيمات:

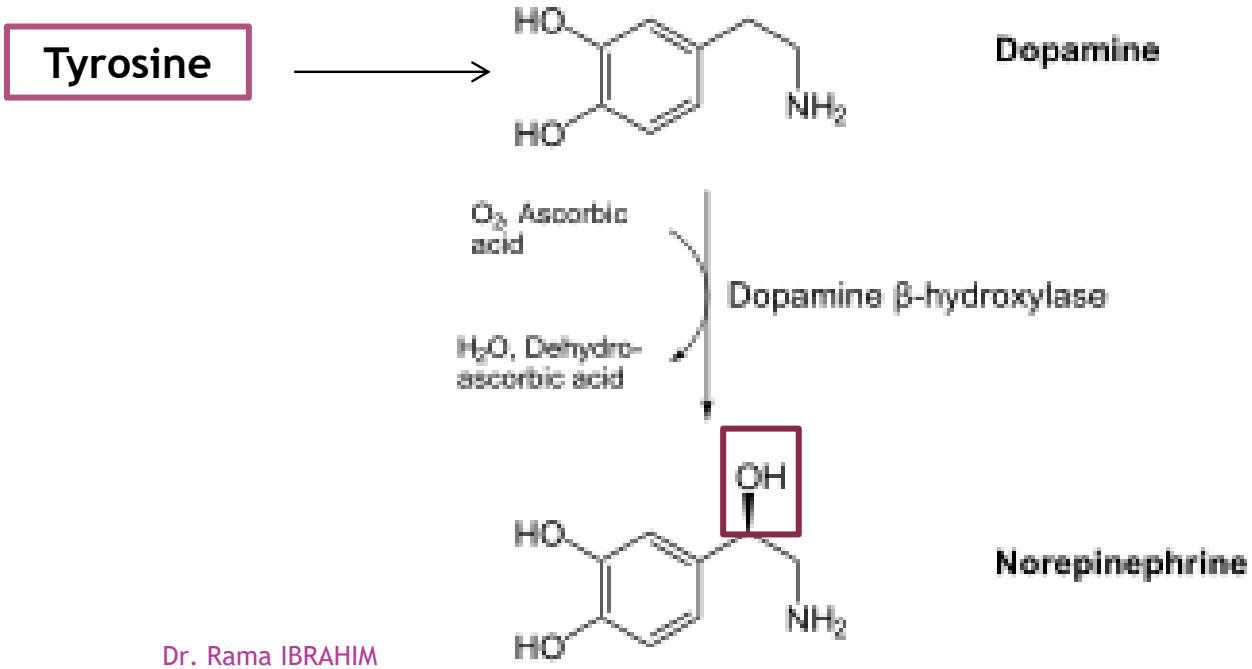
a. **أنزيمات الهيدروكسيلاز Hydroxylase الحاوية على Cu+:** مثل الدوبامين هيدروكسيلاز الذي يحول الدوبامين إلى نورإيبنفرين.

b. **أنزيمات الهيدروكسيلاز Hydroxylase الحاوية على Fe+2:** مثل أنزيم البروليل هيدروكسيلاز المسؤول عن تشكل الهيدروكسي برولين في بروتين الكولاجين.



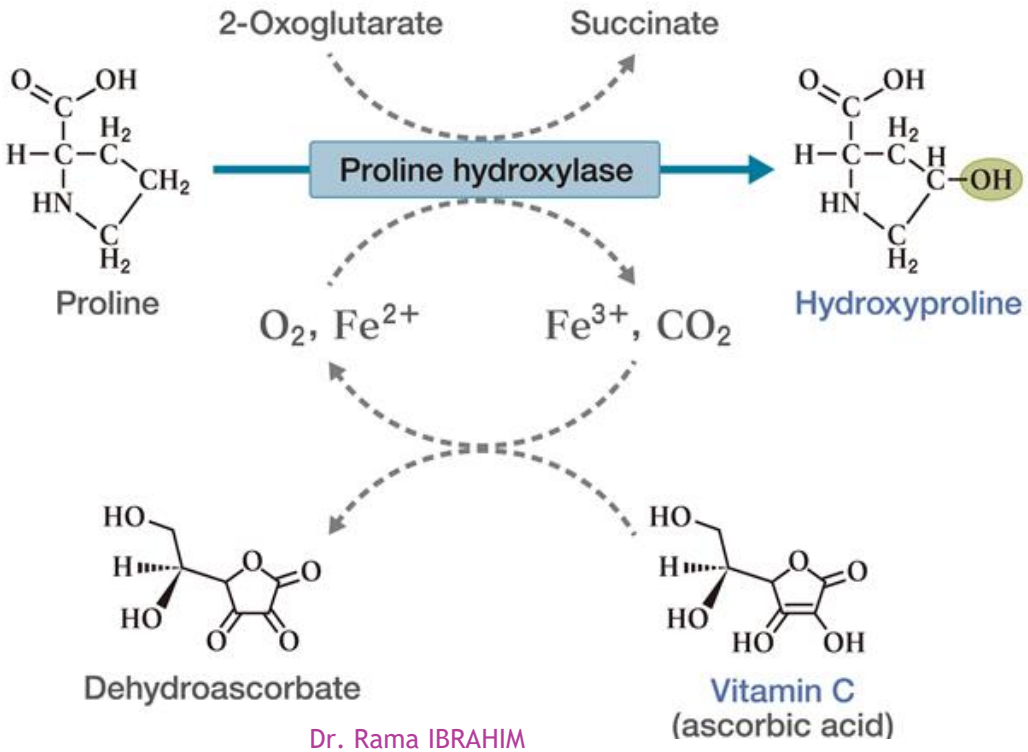
1. Copper-containing hydroxylases.

Ex. Dopamine ß-hydroxylase: copper-containing enzyme involved in synthesis of catecholamines (norepinephrine and epinephrine), from tyrosine. During hydroxylation, Cu+ is oxidized to Cu2+; reduction back to Cu+ requires ascorbate, which is oxidized to monodehydroascorbate.



2. Iron-containing hydroxylases.

Ex. Proline and lysine hydroxylases: are required for the postsynthetic modification of procollagen to collagen. Ascorbate is required to reduce the iron prosthetic group after accidental oxidation during reaction



عوز فيتامين C

- يقود عوز فيتامين C إلى الإصابة **بمرض الاسقربوط scurvy (نزف اللثة),** الذي يتميز بحدوث تبدلات في الجلد, تدهور ونزف في اللثة, فقدان الأسنان, كسور في العظام وغيرها. يعود السبب في ذلك إلى اختلال عملية تشكل الهيدروكسي برولين في الكولاجين والذي يعتبر ضرورياً لثباتية بنية ووظيفة الكولاجين.
- قد يسبب عوز فيتامين C **تبدلات نفسية** نظراً لأهميته في تشكل الكاتيكول أمينات catecholamines (الأدرينالين والنورأدرينالين).