

Vitamins and elements in truffles

- Vitamini su organski molekuli koji u organizmu obavljaju brojne različite uloge.
- Najvažnija uloga vitamina je da deluju kao **kofaktori u enzimskim reakcijama**.
- Vitamini se, uopšte uzev, **ne mogu sintetisati u ćelijama sisara i**, samim tim se moraju unositi hranom.

Preporučeni dnevne doze

Da bi se sprečilo nastajanje poremećaja uzrokovanih nedostatkom vitamina ili elemenata u tragovima, postoje preporučene dnevne doze koje treba unositi (kada je u pitanju zdrava populacija). Ove minimalne doze koje treba unositi se nazivaju **preporučene dnevne doze** (recommended dietary allowances - **RDA**).

- **RDA** nisu apsolutno iste, već se mogu razlikovati od jedne do druge populacije, u zavisnosti od starosti, pola, eventualnog graviditeta itd. One takođe u izvesnoj meri zavise i od režima ishrane i unosa hranljivih materija.

Vitamini se dele u dve grupe:

Vitamini rastvorljivi u mastima	Vitamini rastvorljivi u vodi
A D E K	Tiamin (B1) Riboflavin (B2) Niacin (B3) Pantotenska kiselina (B5) Piridoksal, Piridoksamin, Piridoksin (B6) Biotin Kobalamin (B12) Folna kiselina Askorbinska kiselina (C)

Procena statusa mikronutritijenata

- Obično je u pitanju nedostatak više njih
- Najbolje se može zapaziti određivanjem aktivnosti enzima čiji su oni kofaktori , kada su u pitanju hidrosolubilni vitamini koji deluju kao kofaktori nekih enzima.

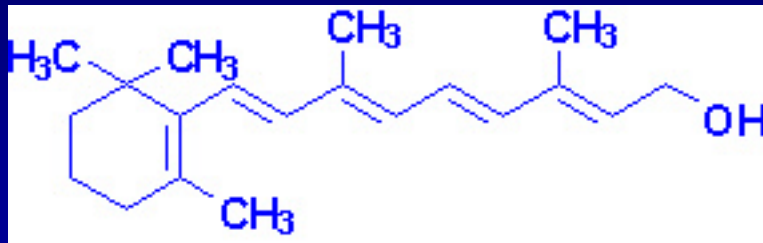
Vitamin A

Može postojati u obliku 3 biološki aktivna molekula

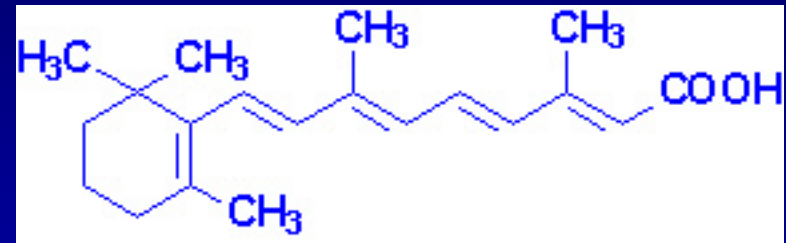
- **Retinol , retinal, retinoična kiselina** – kod životinja - Retinoidi
- **Provitamin β -karoten** u biljkama

Vitamin A

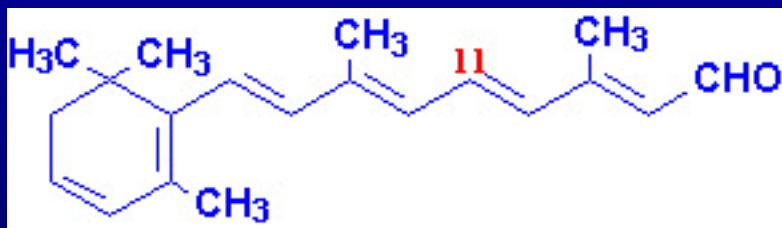
poliizoprenoidno jedinjenje koje sadrži cikloheksenilski prsten



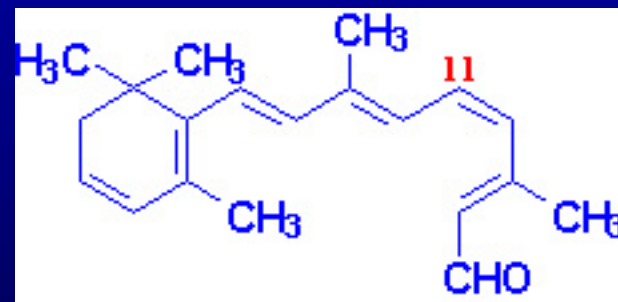
Retinol



Retinoična kiselina



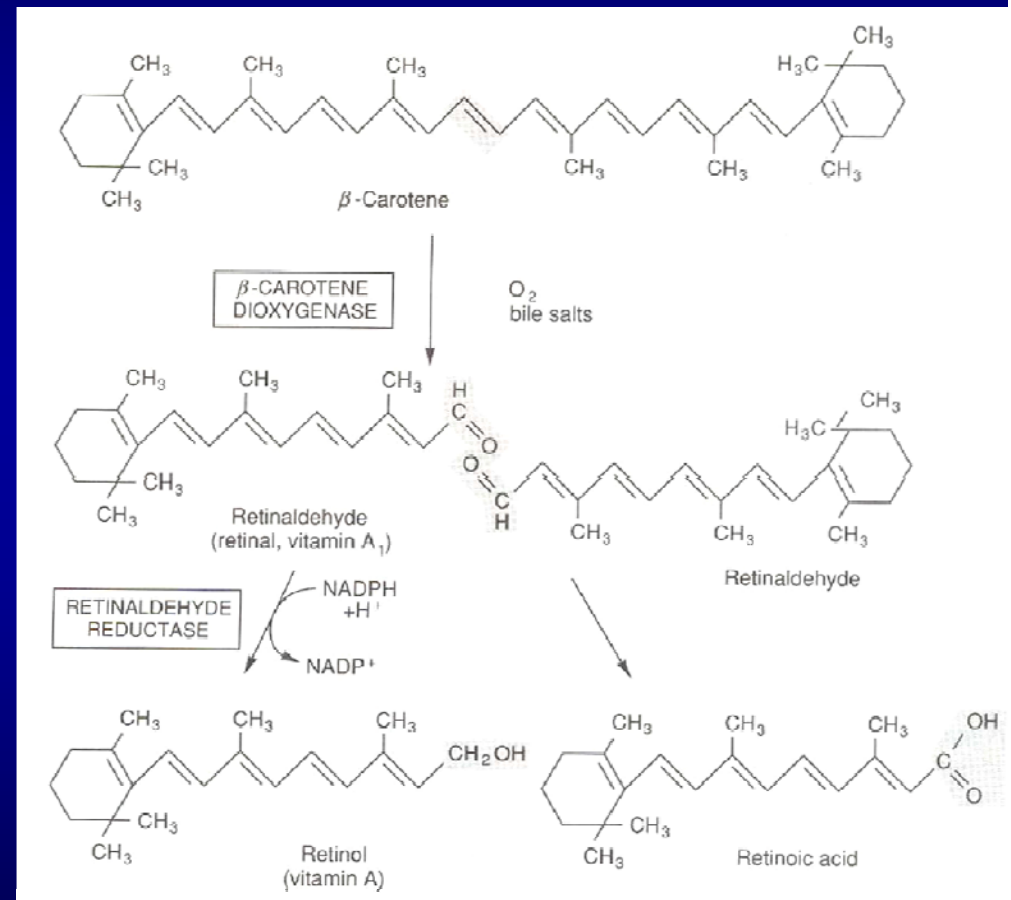
all-*trans* retinal



11-*cis* retinal

Vitamin A

- β -karoten dioksigenaza u tankom crevu
- *all-trans* retinol
- metabolisanjem u enterocitima nastaju retinol i retinoična kiselina
- transportuje se do jetre i vitamin A se čuva kao retinol palmitat.
- Depoi u jetri— jednogodišnja zaliha



Vitamin A

- Retinol esterifikovan palmitinskom kiselinom prelazi u krv u obliku hilomikrona.
- Preuzimanje ostataka hilomikrona u jetri dovodi do dopremanja retinola u jetru radi skladištenja u obliku lipidnog estera (retinil palmitat).
- Transport retinola iz jetre do ekstrahepatičnih tkiva se odvija vezivanjem hidrolizovanog retinola za **aporetinol vezujući protein (RBP)**.
- Kompleks retinol-RBP se potom transportuje na površinu ćelije preko Goldži aparata i sekretuje.
- U ekstrahepatičnim tkivima retinol se vezuje za **ćelijski retinol vezujući protein (CRBP)**.
- Retinoična kiselina se u plazmi transportuje **vezana za albumin**.

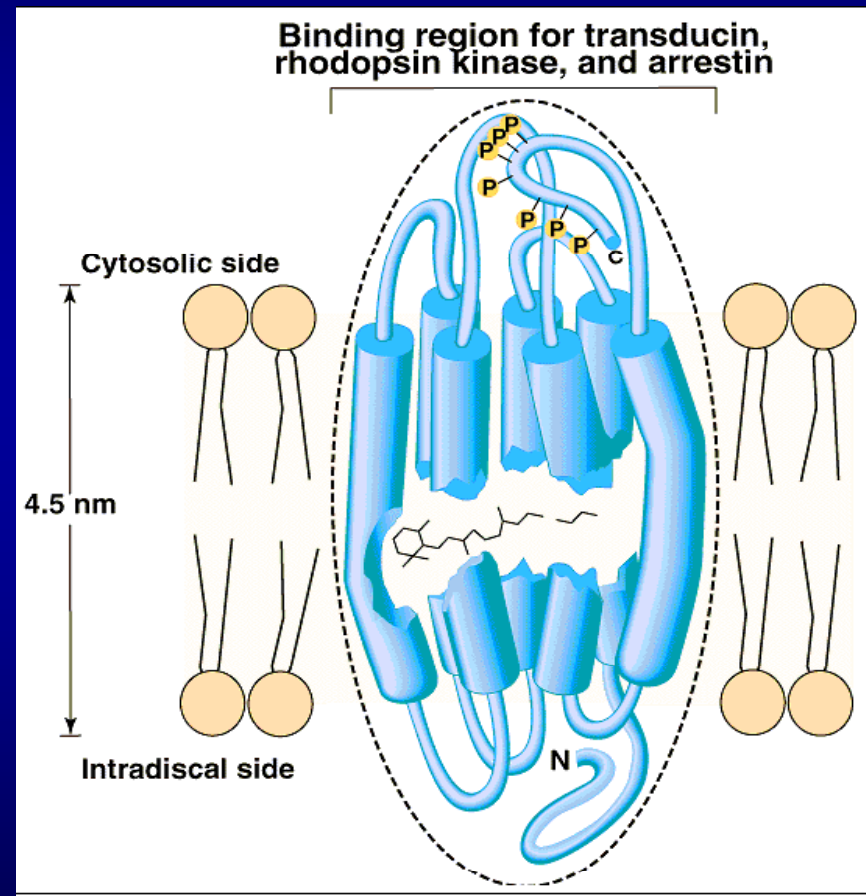
Kontrola genske ekspresije – retinol i retinoična kiselina

- Unutar ćelija **retinol i retinoična kiselina** se vezuju za **specifične receptorske proteine**.
- Po vezivanju, kompleks receptor-vitamin se vezuje za specifične sekvence pojedinih gena koji su uključeni u rast i diferencijaciju i **utiče na ekspresiju** ovih gena.
- Zbog ovog svojstva **retinol i retinoična kiselina se smatraju hormonima superfamilije steroidnih/tireoidnih hormona**.
- Vitamin D takođe deluje na sličan način.
- Neki geni čija se ekspresija menja dejstvom retinoične kiselina su uključeni u najranije procese embriogenezu uključujući **diferencijaciju tri germinativna sloja, organogenezu i razviće udova**.

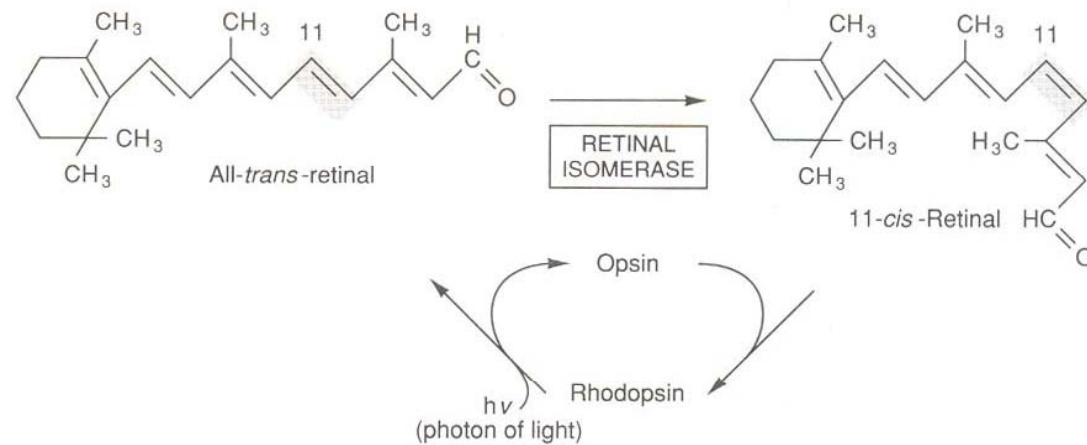
Vid i uloga vitamina A

- Fotorecepcija u oku je funkcija dva specijalizovana tipa ćelija smeštenih u retini; čepića i štapića.
- Oba tipa ćelija **sadrže fotoreceptorski pigment** u svojim membranama.
- Fotosenzitivno jedinjenje u oku većine sisara je protein nazvan **opsin** koji je kovalentno vezan za **aldehid vitamina A**. Opsin štapića je **skotopsin**, a fotoreceptorski pigment čepića je **rodopsin** ili vidni purpur.
- Ovo jedinjenje je kompleks između skotopsina i 11-*cis*-retinala.

- **Rodopsin** je serpentiniski receptor uronjen u membranu čepića.
- Vezivanje 11-*cis*-retinala se odvija na tri transmembranska domena rodopsina.
- Unutar ćelije, rodopsin se vezuje za specifični G-protein nazvan **transdjusin**.

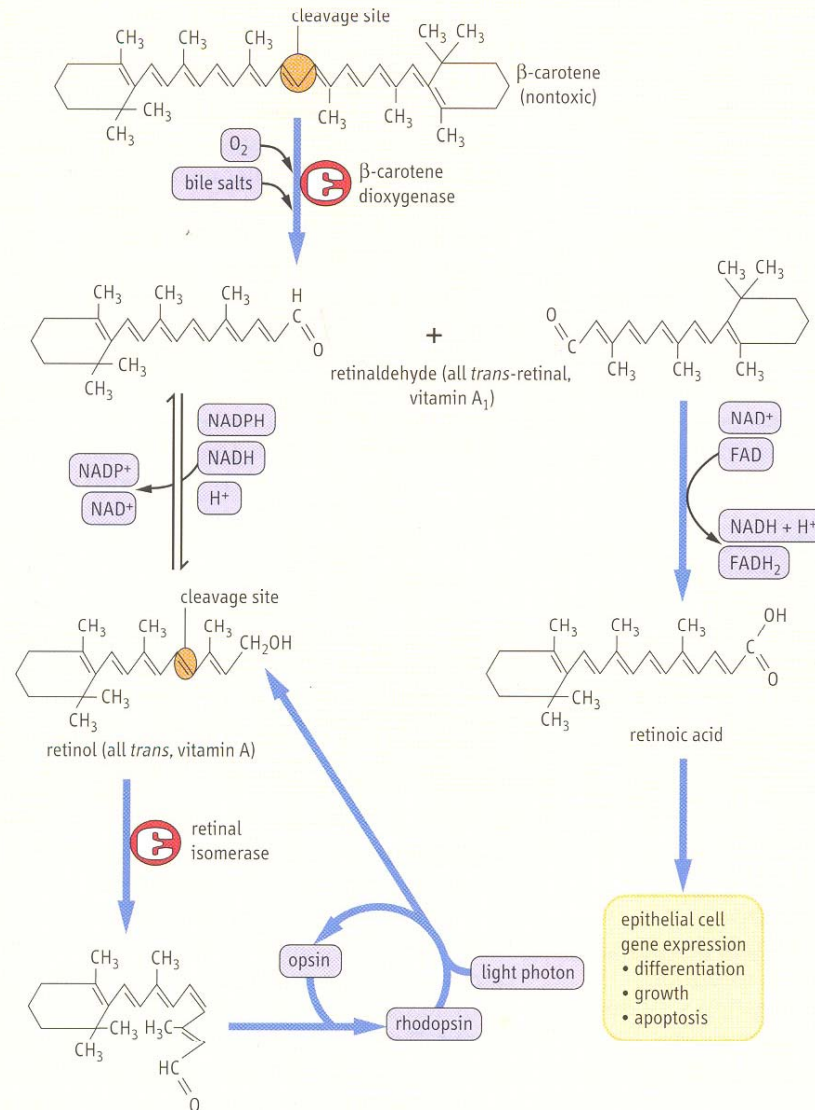


- Δ 11-*cis*-retinal je reverzibilno vezan za proteine vida.
- Kada se rodopsin izloži svetlu on bleedi i sa opsina se oslobađa **11-*cis*-retinal**. 11-*cis*-retinal apsorbuje fotone što pokreće niz konformacionih promena tokom konverzije u ***all-trans*-retinal**.



11-*cis*-Retinal, formed from *all-trans*-retinal, combines with opsin to form rhodopsin in the rod cell of the eye. The absorption of a photon of light by rhodopsin causes it to bleach, generating opsin and *all-trans*-retinal. Retinal is required to maintain this cycle of reactions.

Vitamin A structure, function and metabolism

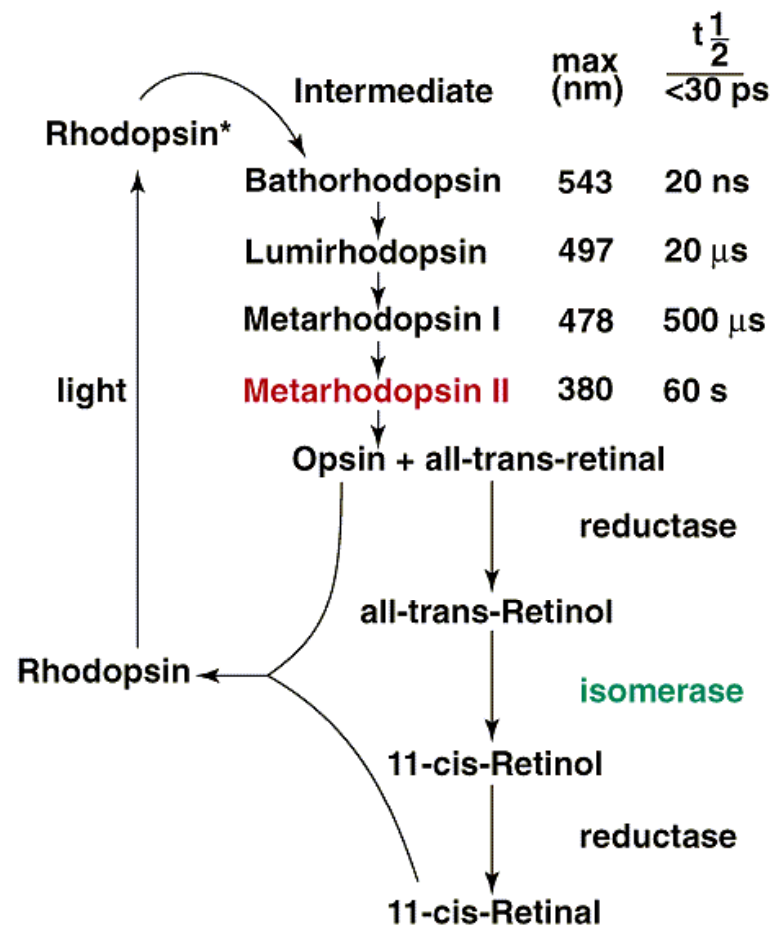


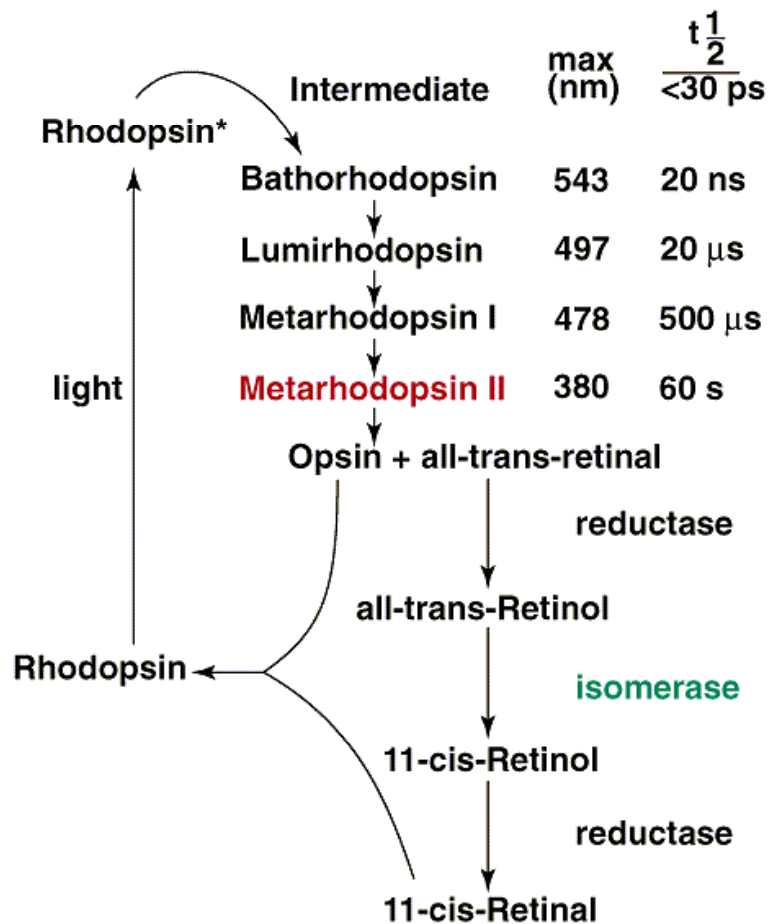
Aktivacija rodopsina pomoću svetlosti

Inicijalni događaji, apsorpcija fotona svetlosti i posledična izomerizacija 11-cis retinala su veoma brzi- red veličine piko sek.

Po tome, dolazi do serije promena rodopsina, što dovodi do različitih konformacionih oblika kratkog poluživota od kojih svaki ima specifične apsorpcione karakteristike.

Na kraju, rodopsin disosuje na opsin i all-trans-retinal



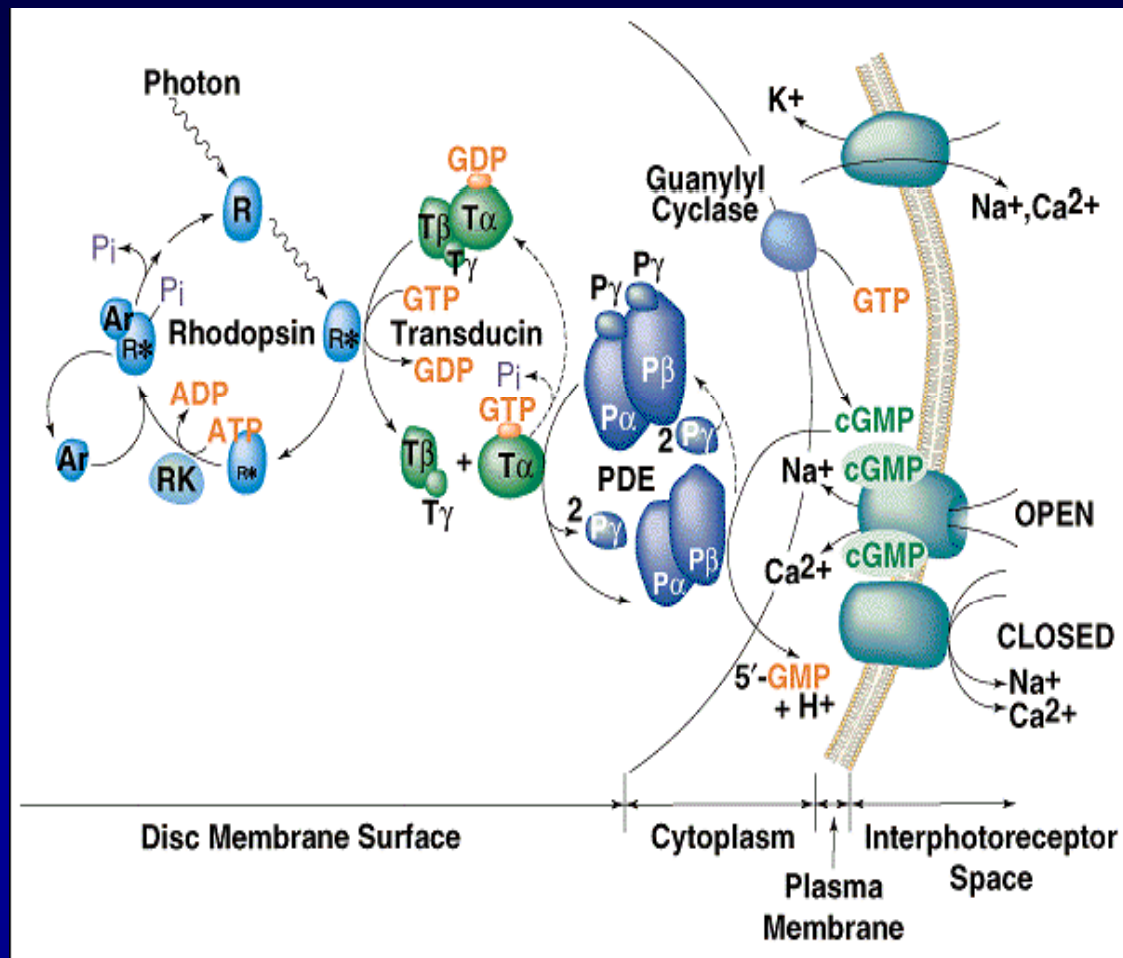


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Spoljašnji segment štapića

Pigmentirani epitel

Spoljašnji segment štapića



- Jedan od važnih konformacionih intermedijata je **metarodopsin II**. Oslobođanje opsina dovodi do konformacione promene fotoreceptora. Ova konformaciona promena aktivira transdjusin, dovodeći do povećanog vezivanja GTP za α -subjedinicu transdjusina. Vezivanjem GTP-a oslobađa se α -subjedinica od inhibitornih β - i γ -subjedinice. GTP-aktivisana α -subjedinica zauzvrat aktivira fosfodiesterazu; enzim koji dovodi do hidrolize cikličnog GMP-a (cGMP) u GMP. Ciklični GMP je potreban radi održavanja Na⁺ kanala čepića u otvorenoj konformaciji. Pad koncentracije cGMP-a dovodi do potpunog zatvaranja Na⁺ kanala. Metarodopsin II je izgleda odgovoran za otpočinjanje zatvaranja kanala. Zatvaranje kanala dovodi do hiperpolarizacije čepića sa sledstvenom propagacijom nervnih impulsa u mozak.

- **Na⁺ kanali su ligand zavisni-** u otvorenom stanju ih održava cGMP
- **Aktivni rodopsin** (metarodopsin II) formira kompleks sa transducinom
- **Transducin** je klasičan tip G proteina
- Aktivirana subjedinica T α aktivira fosfodiesterazu koja hidrolizuje cGMP u GMP, čime se smanjuje broj otvorenih Na⁺ kanala i dolazi do hiperpolarozacije
- **Fosfodiesteraza** (PDE) je heterotetramerni protein koji se sastoji od po jedne α i β katalitičke subjedinice i dve γ regulatorne subjedinice. T α -GTP formira kompleks sa γ regulatornom subjedinicom fosfodiesteraze što dovodi do njene disocijacije od katalitičke subjedinice, oslobađajući sada katalitički aktivan α β -dimer fosfodiesteraze. Pošto GTP hidrolizuje na GDP, T α se odvaja od fosfodiesteraze i regeneriše se kompleks njenih regulatornih i katalitičkih subjedinica a time inhibira dalja aktivnost fosfodiesteraze.
- U čepićima se katalitička subjedinica fosfodiesteraze sastoji samo od dve α subjedinice.

➤ **Koncentraciju cGMP reguliše nivo unutarćelijskog Ca²⁺.**

➤ U mraku Ca²⁺ ulazi u štapiće kroz Na⁺ kanale, čime se povećava njegova koncentracija na oko 500nM. Na ovoj koncentraciji, aktivnost guanilat ciklaze je mala. Kada se zatvore Na⁺kanali, i ulazak Ca²⁺ je inhibiran ali je njegovo iznošenje pomoću Na⁺/Ca²⁺/K⁺ transportera neizmenjeno. Ovo dovodi do smanjenja koncentracije unutarćelijskog Ca²⁺ a time i do aktivacije guanilat ciklaze i povećane sinteze cGMP-a.

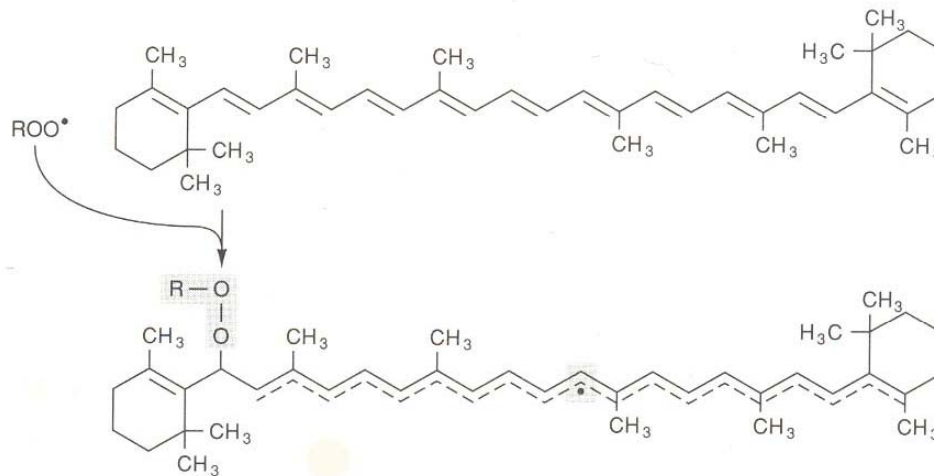
➤ **Aktivirani rodopsin** se fosforiliše pomoću **rodopsin kinaze** u prisustvu ATP-a. Tako fosforilisani rodopsin ima veliki afinitet prema citosolnom proteinu **arestinu**. Nastali kompleksa arestin-R-Pi nije više u mogućnosti da reaguje sa transducinom. Time arestin u in vivo uslovima prekida ovu kaskadnu reakciju.

Ostale uloge retinola

- Retinol ima ulogu i u **sintezi nekih glikoproteina i mukopolisaharida** neophodnih za funkcionisanje nekih epitela i regulaciju rasta.
 - Dolazi do fosforilacije retinola u **retinil fosfat koji** zatim funkcioniše slično dolihol fosfatu.
 - Retinol → retinil fosfat → glikozil donor u sintezi nekih glikoproteina i mukopolisaharida (kao dolihol fosfat).

Ostale uloge retinola

- Moguća protektivna uloga kod **malignih i kardiovaskularnih oboljenja**
 - Normalni rast i diferencijacija epitela zavisi od retinoida, a mnogi humani tumori su porekla epitelnih ćelija (karcinomi), tako da je moguće da vitamin ima zaštitnu ulogu.
- **Antioksidans**



The formation of a resonance-stabilized carbon-centered radical from a peroxy radical (ROO*) and β -carotene. Slightly modified and reproduced, with permission, from Burton GW, Ingold KU: β -Carotene: An unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984; **224**:569. Copyright © 1984 by The American Association for the Advancement of Science.)

Ostale uloge retinola

- **Zdravo epitelno tkivo**
 - Sprečava sintezu keratina velike molekulske mase
 - Potreban za sintezu glikoproteina (važno za sekretorne epitele)
- Retinol i/ili retinoična kiselina su neophodni u sintezi **transferina.**

Klinički značaj deficita vitamina A

- Vitamin A se čuva u jetri i deficit se javlja tek nakon dugotrajnog neunošenja
- Najraniji simptomi deficita vitamina A je **noćno slepilo**.
- Dodatni rani simptomi uključuju folikularnu **hiperkeratinozu**, **povećanu osetljivost na infekcije** i **anemiju** ekvivalentnu anemiji usled nedostatka gvožđa.
 - Keratinizacija mukoznih ćelije koje oblažu respiratorni, gastrointestinalni i genitourinarni trakt → fisure se javljaju u mukoznim membranama što dozvoljava prolaz mikroorganizma
 - Produženi nedostatak vitamina A dovodi do oštećenja tkiva oka usled progresivne **keratinizacije rožnjače**, stanje poznato kao **xerophthalmia**.
 - Keratomalacija rožnjače i zamućenje ili progresivna keratinizacija
 - Deficit vitamina A – najčešći uzok slepila u svetu.
- Može dovesti i do poremećaja funkcionisanja imunskog sistema.

Klinički značaj deficita vitamina A

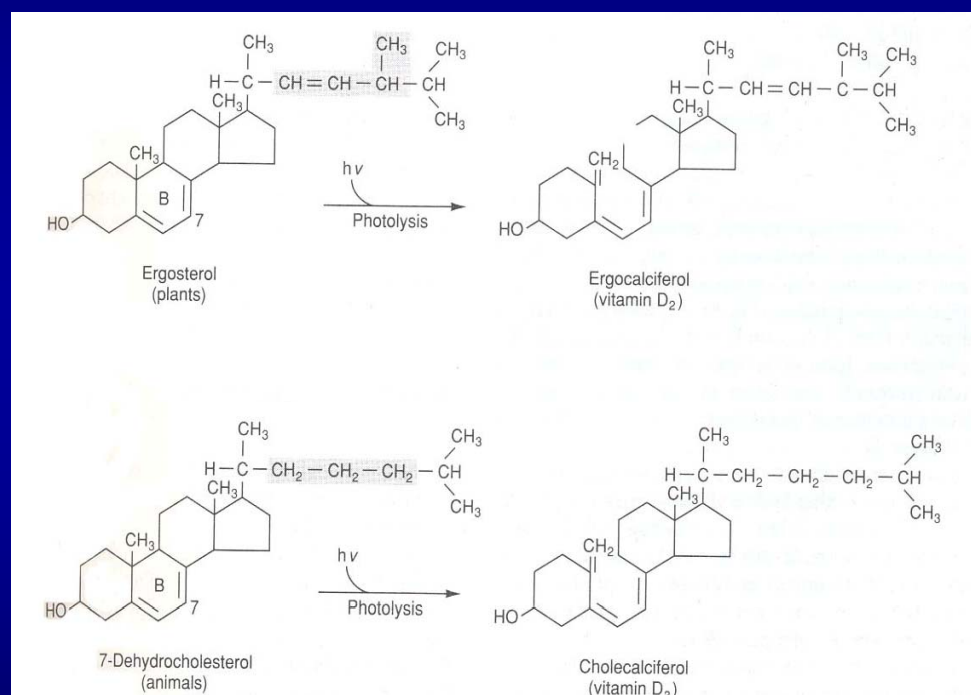
- **Povećanje rizika razvoja karcinoma** kod deficita vitamina može biti uzrokovano deficitom β -karotena.
 - Beta-karoten je veoma efikasan antioksidans i smatra se da snižava rizik od malignih oboljenja u čijoj patogenezi značajnu ulogu imaju slobodni radikali.
 - Posebno je značajan potencijalni povoljan efekat povećanja unosa β –karotena kod pušača.
 - Kod povećanja unosa liposolubilnih vitamina treba voditi računa i o mogućim neželjenim efektima.
- **Preterano nagomilavanje** vitamina A i jetri može dovesti do toksičnih efekata koji se ispoljavaju kao bol u kostima, hepatosplenomegalija, mučnina i dijareja.
- Povećanje unosa vitamina može imati i teratogene efekte

Vitamin D

- **Vitamin D** je steroidni hormon koji **deluje tako što reguliše ekspresiju specifičnih gena** nakon interakcije sa svojim receptorom u ćeliji.
- Biološki aktivni oblik hormona je **1,25-dihidroksi vitamin D3** ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, **kalcitriol**).
- **Kalcitriol** deluje pre svega u regulaciji homeostaze **kalcijuma i fosfora**.

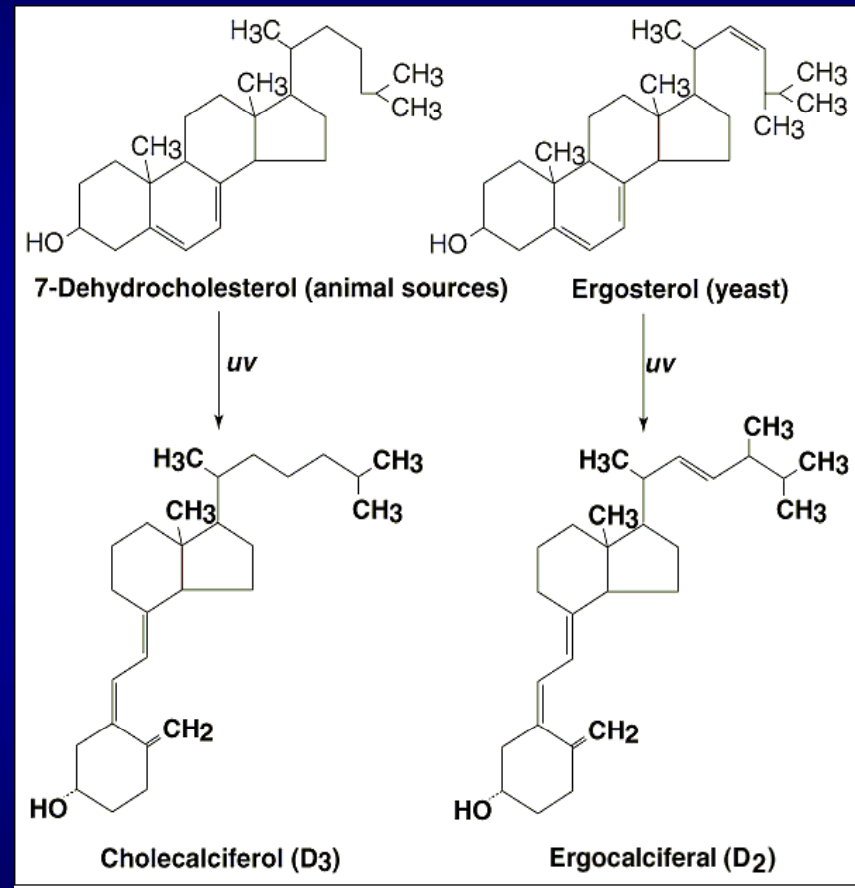
Vitamin D

- Aktivni kalcitriol nastaje od
 - **ergosterola** (iz biljaka) i iz
 - **7-dehidroholesterola** (nastaje u koži).
- **Ergokalciferol** (vitamin D₂) dejstvom UV zraka na ergosterol.
- **holekalciferol** (vitamin D₃) nastaje u koži nakon UV zračenja iz 7-dehidroholesterola.



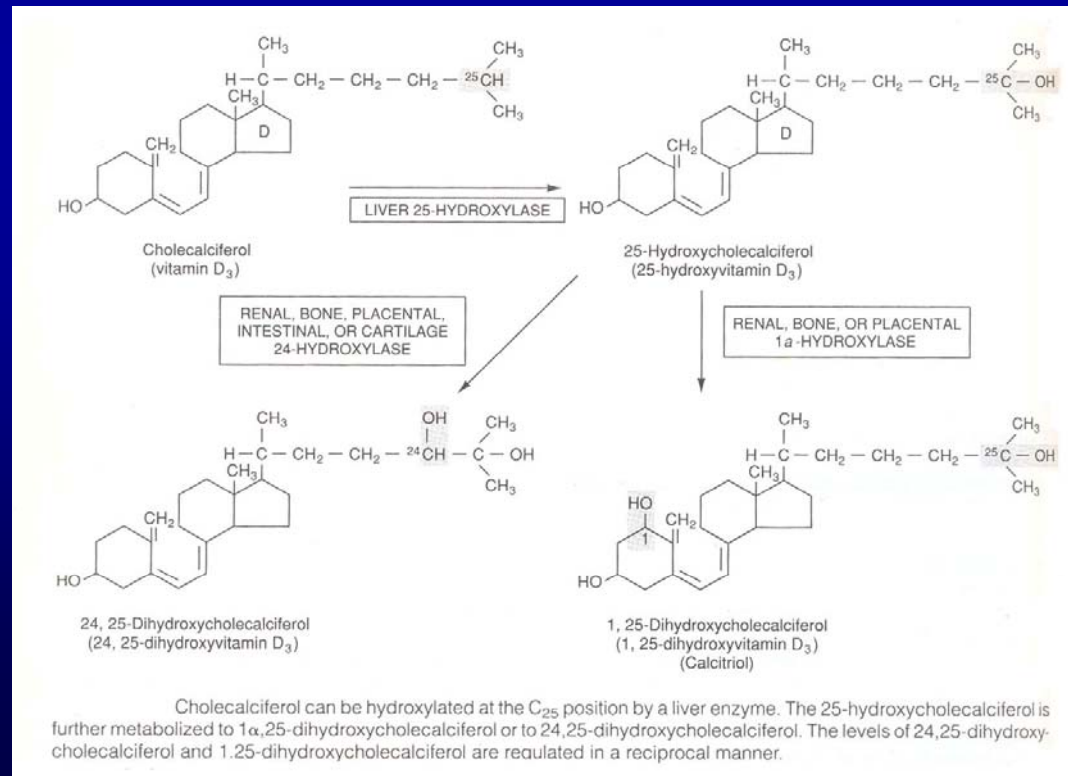
Vitamin D

- Vitamin D2 i D3 se prevode u D2-kalcitriol and D3-kalcitriol, u istim enzimskim putevima.
- Holekalciferol (ili egrokalciferol) se apsorbuju u crevima i transportuju do jetre vezani za specifični **vitamin D-vezujući protein.**



Vitamin D

- U jetri dolazi do hidroksilacije holekalciferola na položaju 25 dejstvom specifične **D3-25-hidroksilaze** i nastaje **25-hidroksi-D3 [25-(OH)D3]** koji je najzastupljeniji oblik vitamina D u cirkulaciji.
- Prevođenje 25-(OH)D3 u **biološki aktivan oblik, kalcitriol**, odvija se aktivnošću specifične **D3-1-hidroksilaze** koja se nalazi u **proksimalnim konvolutnim tubulima bubrega**, kao i u kostima i u placenti. 25-(OH)D3 može biti hidrosilisan i na položaju 24 specifičnim D3-24-hidroksilazom u bubregu, crevima, placenti i hrskavici.



Vitamin D

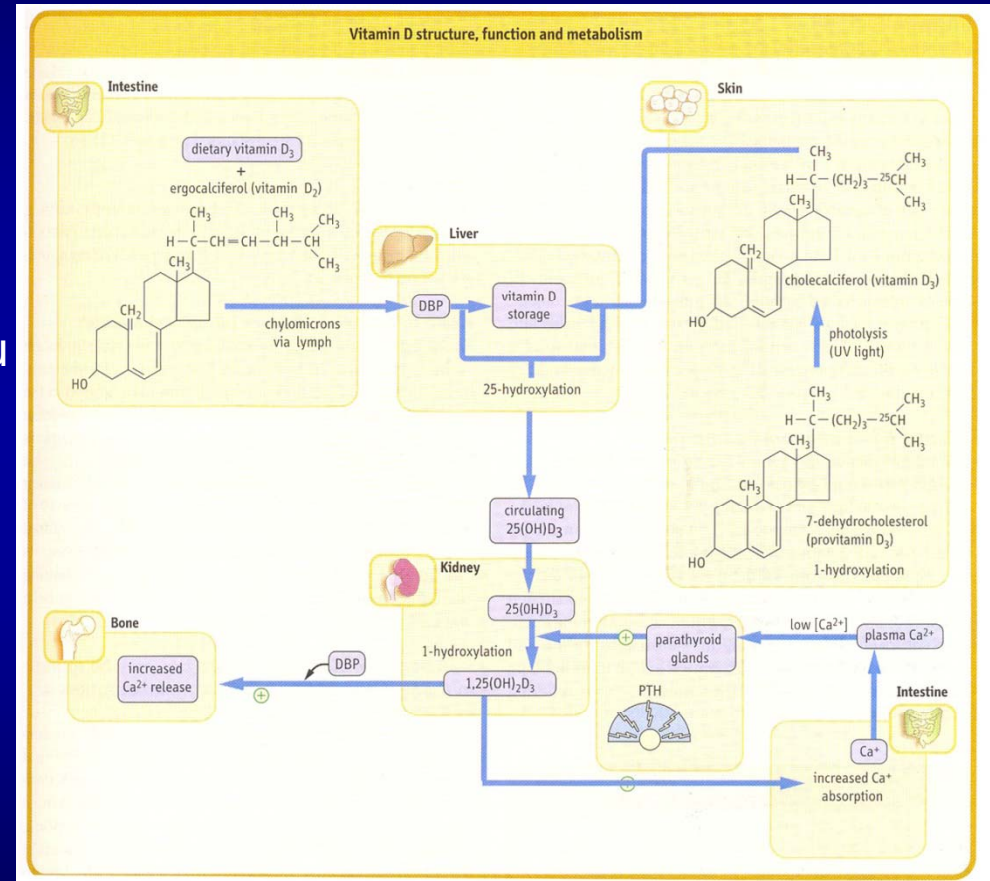
Kalcitriol deluje saglasno **paratireoidnim hormonom (PTH)** i **kalcitoninom** u regulaciji nivoa kalcijuma i fosfata.

PTH se oslobađa u odgovoru na nisku koncentraciju kalcijuma u serumu i indukuje nastajanje kalcitriola.

Nasuprot tome, snižen nivoi PTH stimulišu sintezu neaktivnog 24,25-(OH)₂D₃.

U epitelu creva, kalcitriol deluje kao steroidni hormon jer indukuje ekspresiju **calbindinD28K**, protein uključen u apsorpciju kalcijuma u crevima.

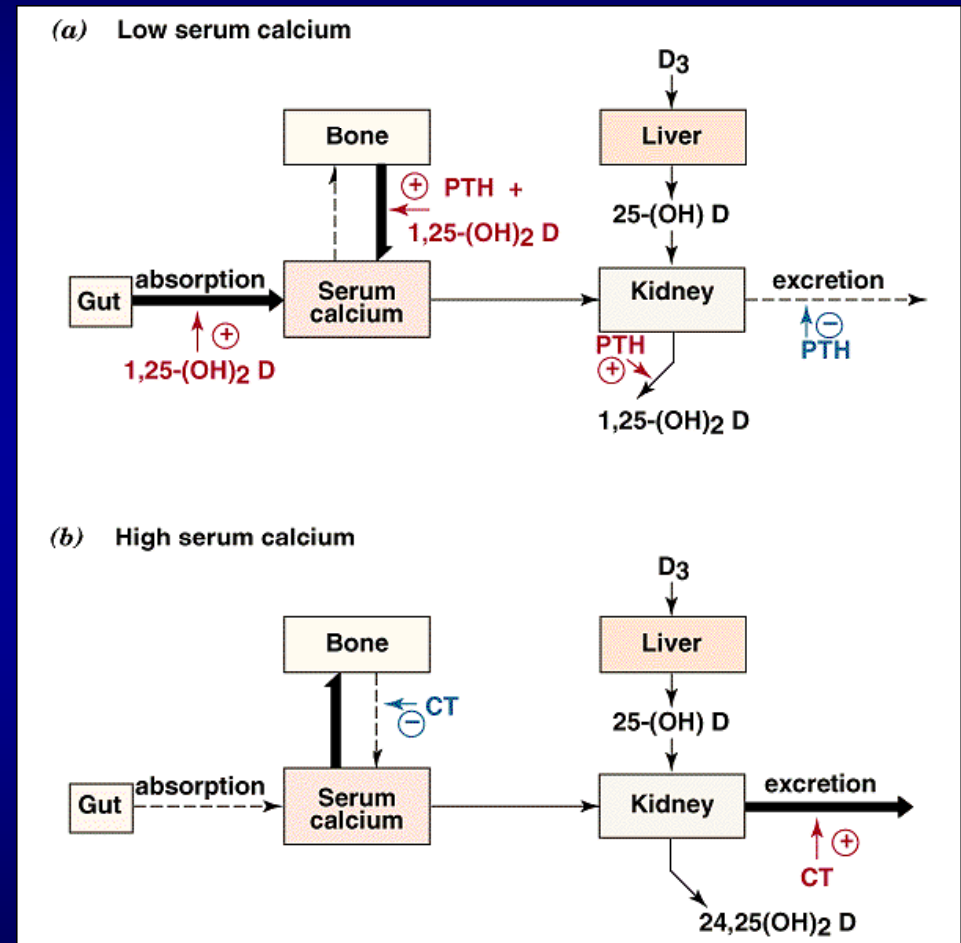
- Povećana apsorpcija jona kalcijuma zahteva istovremenu apsorpciju negativno naelektrisanog jona - Pi.



Vitamin D

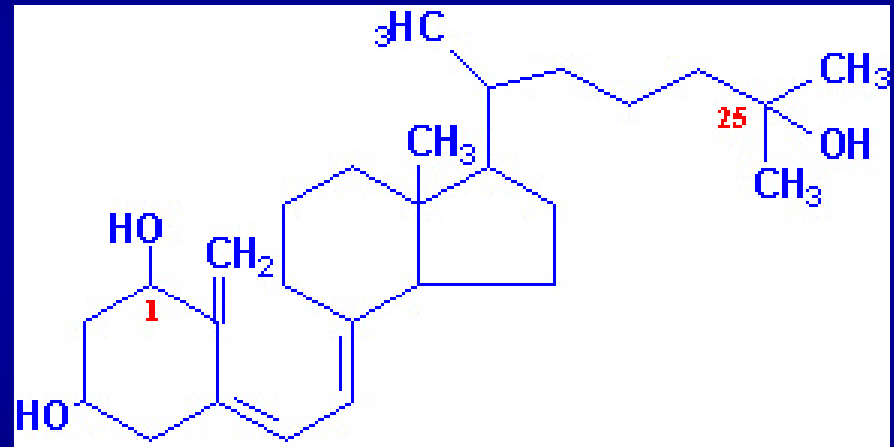
Kada se nivo kalcijuma u plazmi snizi najvažnija mesta delovanja kalцитriola i PTH su

- kost u kojoj **stimulišu resorpciju kosti**
- **bubrezi** u kojima **inhibišu izlučivanje kalcijuma stimulacijom reapsorpcije** u distalnim tubulima.
- Uloga kalцитonina u homeostazi kalcijuma je da smanji povišene nivoe kalcijuma u serumu inhibicijom resorpcije kosti.



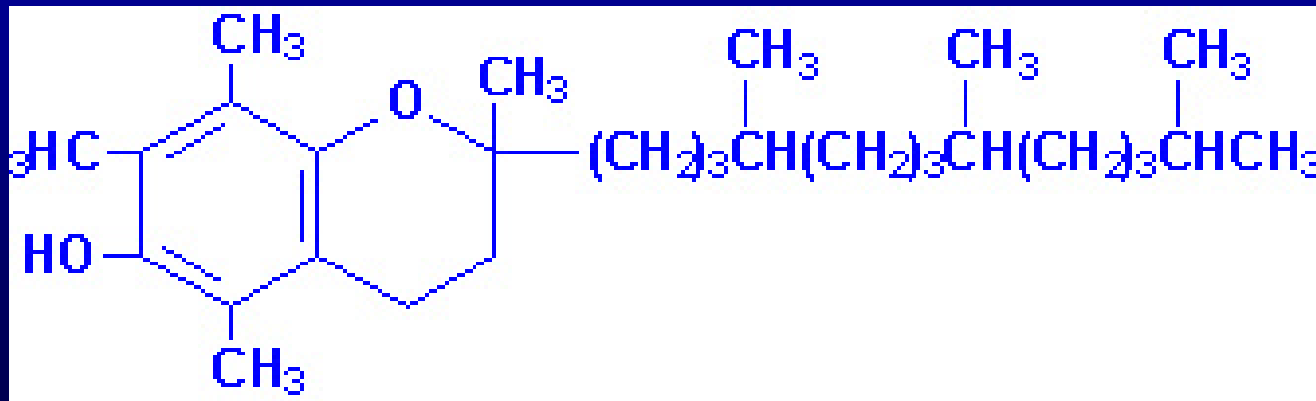
Klinički značaj deficita vitamina D

- Kao rezultat dodavanja vitamina D u mleko, deficiti su retki u razvijenim zemljama. Najznačajniji simptom deficita vitamina D kod dece je **rahitis** a kod odraslih **osteomalacija**.
- **Rahitis** karakteriše nepravilna mineralizacija tokom razvoja kostiju tako da su kosti meke.
- **Osteomalaciju** karakteriše demineralizacije prethodno formirane kosti što vodi omekšavanju i podložnosti prelomima.



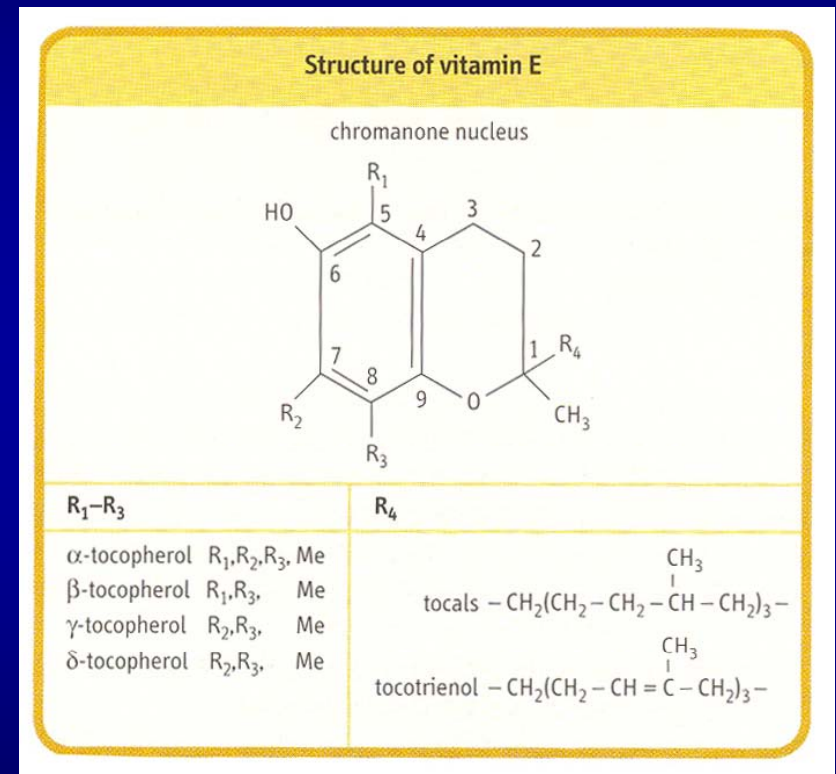
Vitamin E

- Vitamin E je smeša nekoliko srodnih jedinjenja poznatih kao **tokoferoli** (izoprenoid supstituisan 6-hidroksihromanima ili tokolima). Biljnog je porekla.
- Najmoćniji od svih tokoferola je **α -tokoferol**.



Vitamin E

- Vitamin E se apsorbuje u crevu u pakuje u hilomikrone.
- Hilomikroni ga dopremaju do tkiva a do jetre kao hilomikronski ostaci. Jetra može da izvozi vitamin E u okviru VLDL.
- Vitamin E se nagomilava u membranama ćelija, masnim naslagama i drugim cirkulišućim lipoproteinima. Najvažniji depo vitamina E je masno tkivo



Vitamin E

- Najvažnija uloga vitamina E je da deluje kao **prirodni antioksidans** “hvatanjem” slobodnih radikala i molekularnog kiseonika.
- Vitamin E je naročito značajan u **sprečavanju peroksidacije polinezasićenih MK u membrani**.
- Vitamini E i C se prepliću u antioksidantnim svojstvima. Aktivni α -tokoferol se može regenerisati uz pomoć vitamina C.
- Alternativno, α -tokoferol može delovati na sve peroksi slobodne radikale i zatim biti konjugovan sa glukuronatom i izlučen u sastavu žuči (ne reciklira se i mora se potpuno zameniti).



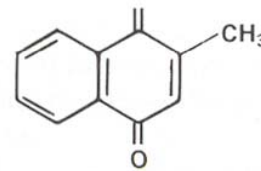
Figure 54–9. The chain-breaking antioxidant activity of tocopherols (TocOH) toward peroxy radicals (ROO[•]).

Klinički značaj deficita vitamina E

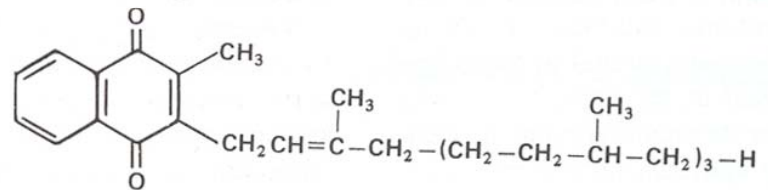
- Nema značajniji oboljenja za koja se smatra da su uzrokovana deficitom vitamina E pošto je njegov unos obično adekvatan.
- Najvažniji simptom deficita vitamina kod ljudi je **povećanje fragilnosti eritrocita**.
- Kako se vitamin E apsorbuje iz creva u obliku hilomikrona, svaka malapsorpcija masti može dovesti do deficita unosa vitamina E.
- **Postoje neurološki poremećaji** koji se povezuju sa deficitom vitamina E usled malapsorpcije masti.
- **Povećanje unosa** vitamina E se preporučuje kod **prevremeno rođenih beba** ukoliko su na veštačkoj ishrani siromašnoj vitaminima kao i **kod osoba koje uzimaju veliku količinu nezasićenih MK**.

Vitamin K

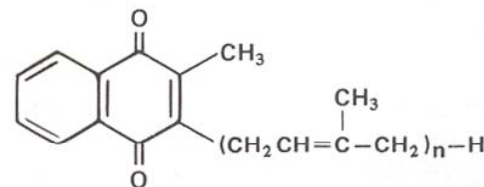
- Vitamini **K** postoje u prirodi kao
 - **K1** (filohinon) u zelenom povrću
 - **K2** (menahinon) koji proizvode bakterije u crevima
 - **K3** - sintetski menadion. Prilikom primene, vitamin K3 se alkiluje u jedan od K2 oblika menahinona.



Menadione (vitamin K₃)



Phylloquinone (vitamin K₁, phytonadione, Mephyton)

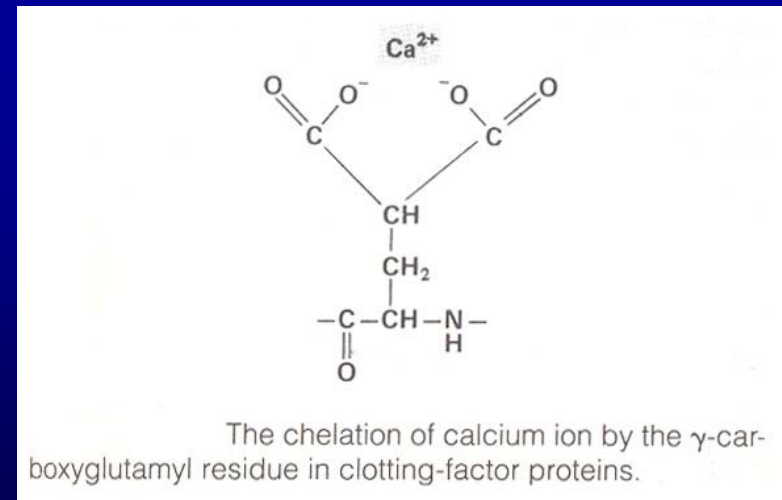
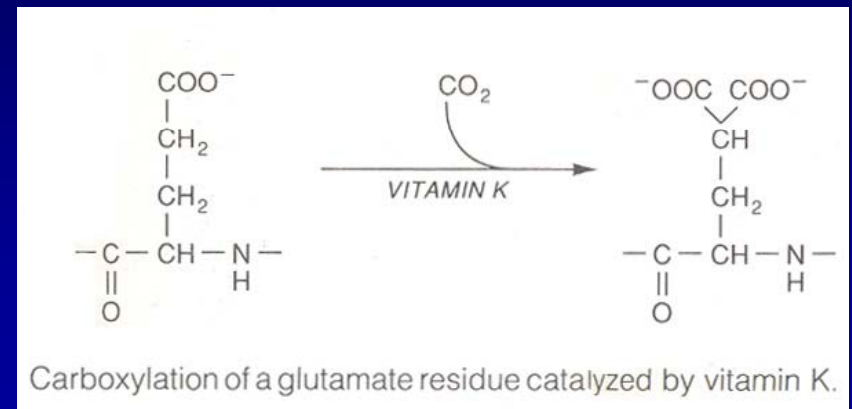


Menaquinone-n (vitamin K₂; n = 6, 7, or 9)

The naturally occurring vitamins K.

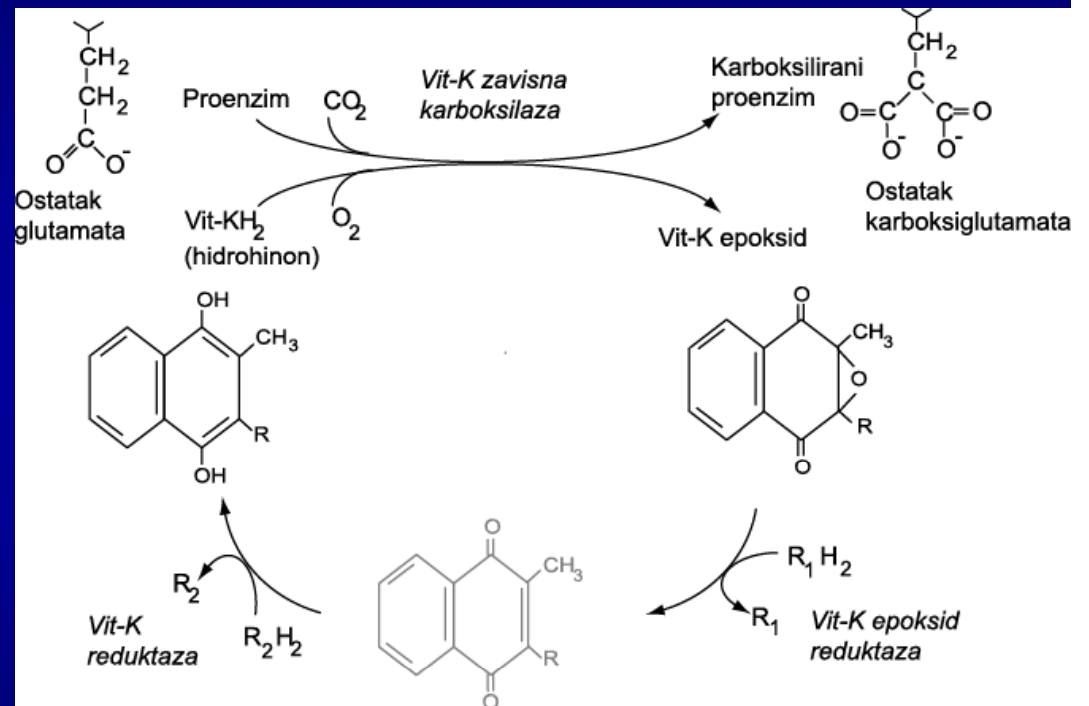
Vitamin K

- Osnovna uloga vitamina K je **održavanje normalnog nivoa proteina koji učestvuju u koagulaciji, faktora II, VII, IX, X i proteina C i proteina S**, koji se sintetišu u jetri kao neaktivni prekursorski proteini.
- Prevođenje iz neaktivnog u aktivni faktor zgrušavanja zahteva **posttranslacionu modifikaciju specifičnih glutamatnih (E) ostataka**.
- Ova modifikacija je **karboksilacija** i odgovarajući enzim zahteva vitamin K kao kofaktor. Tako nastali modifikovani ostaci vitamina su **γ -karboksiglutamati (gla)**.
- Tako npr. kod faktora II, **preprotrombina**, protrombin je modifikovani preprotrombin. *gla* ostaci su zapravo **helatori jona kalcijuma**.
- Nakon vezivanja kalcijuma, protrombin reguluje sa fosfolipidima u membranama i dejstvom aktiviranog faktora X (Xa), dolazi do njegove proteolize u trombin.



Vitamin K

- U reakcijama karboksilacije redukovani hidrohinijski oblik vitamina K se prevodi u 2,3-epoksidni oblik.
- Regeneracija hidrohinijskog oblika zahteva **reduktazu**.
- Ova reakcija je i mesto na koje deluju antikoagulansi na bazi **dikumarola**, npr. **varfarin**.



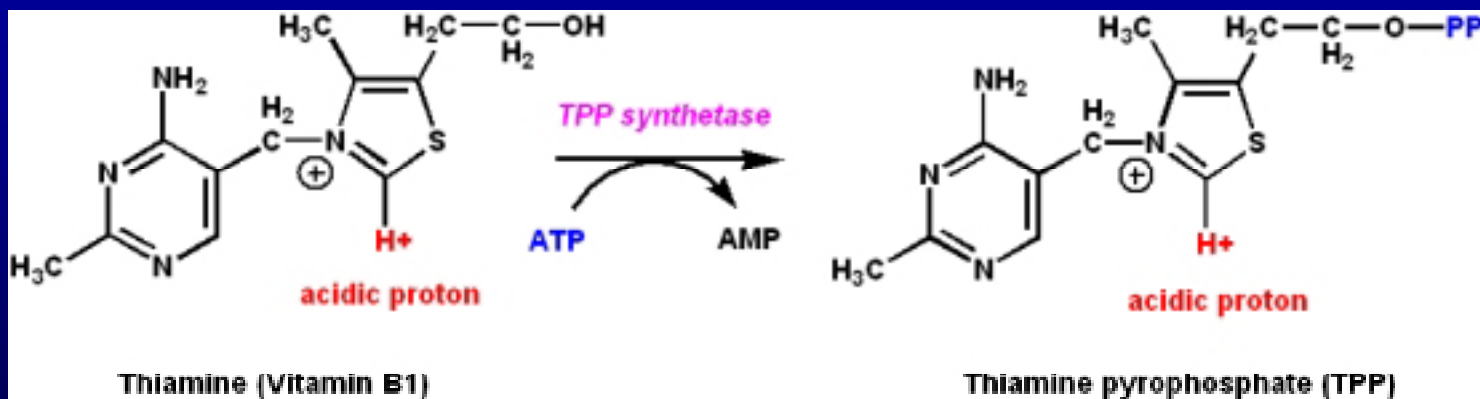
Klinički značaj deficita vitamina K

- Vitamin K se apsorbuje iz creva samo u prisustvu žučnih soli. Tako, **malapsorpcija** masti može dovesti do deficita vitamina K.
- Sintetski vitamin K3 je hidrosolubiln i apsorbuje se nezavisno od prisustva žuči.
- Pošto vitamin K2 sintetišu bakterije u crevu, **deficit je redak**.
- Ipak, **dugotrajna antibiotska terapija** može dovesti do deficita kod odraslih.
- **Crevo kod novorođenčeta je sterilno**, pa su mogući defцитi vitamina K ukoliko nedostaje u ishrani.
- Primarni simptom deficita kod odojčadi je **hemoragijski sindrom**.

Tiamin - vitamin B1

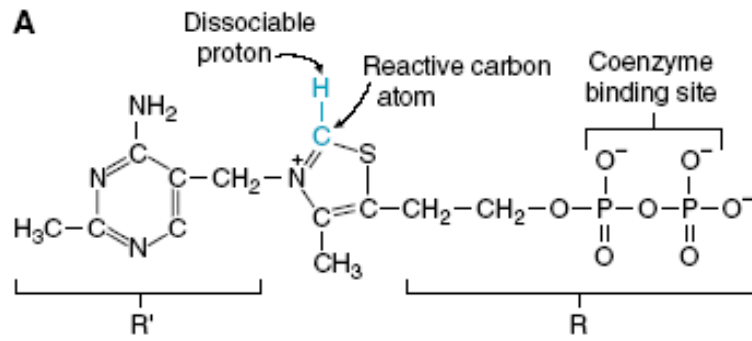
Tiamin je sačinjen od **supstituisanog pirimidina** i **tiazola** koji su povezani metilenskim mostom.

Tiamin se veoma brzo prevodi u svoj aktivni oblik, **tiamin pirofosfat, TPP**, i mozgu i jetri, što katališu specifični enzimi, **tiamin difosfotransferaze**.

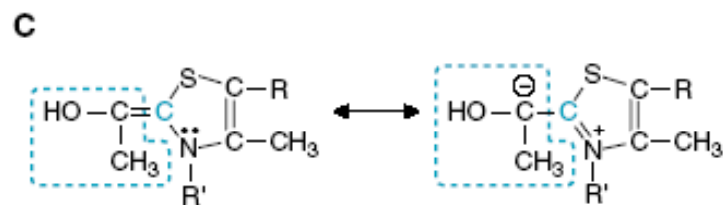
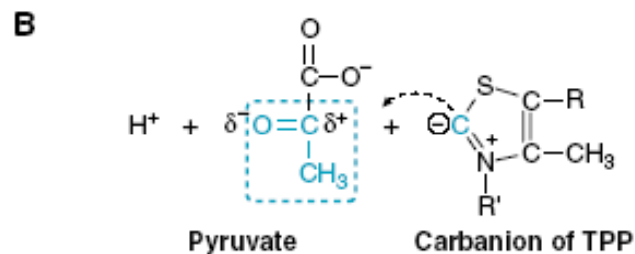
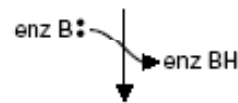


Tiamin

- TPP je neophodan kao kofaktor enzima za prenos aktivirane aldehidne jedinice:
 - **piruvat dehidrogenaze**
 - **α -ketoglutarat dehidrogenaze**
 - **transketolaze** (u heksozo monofosfatnom putu).
- Nedovoljan unos tiamina dovodi do ozbiljnog umanjenja sposobnosti ćelija da proizvode energiju.



Thiamine pyrophosphate (TPP)



Resonance forms of ionized hydroxyethyl-TPP

Uloga funkcionalne grupe TPP (reaktivan C) u formiranju kovalentnog intermedijera

- A. Baza enzima (B) oduzima proton tiaminu, pri čemu nastaje karbanjon (opšta kiselo bazna kataliza)
- B. Karbanjon je snažan nukleofil stabilizovan pozitivnim punjenjem azota i on napada parcijalno pozitivno naelektrisanu keto grupu supstrata.
- C. Nastaje kovalentni intermedijer, koji se stabilizuje kroz dva rezonantna oblika.

Tiamin

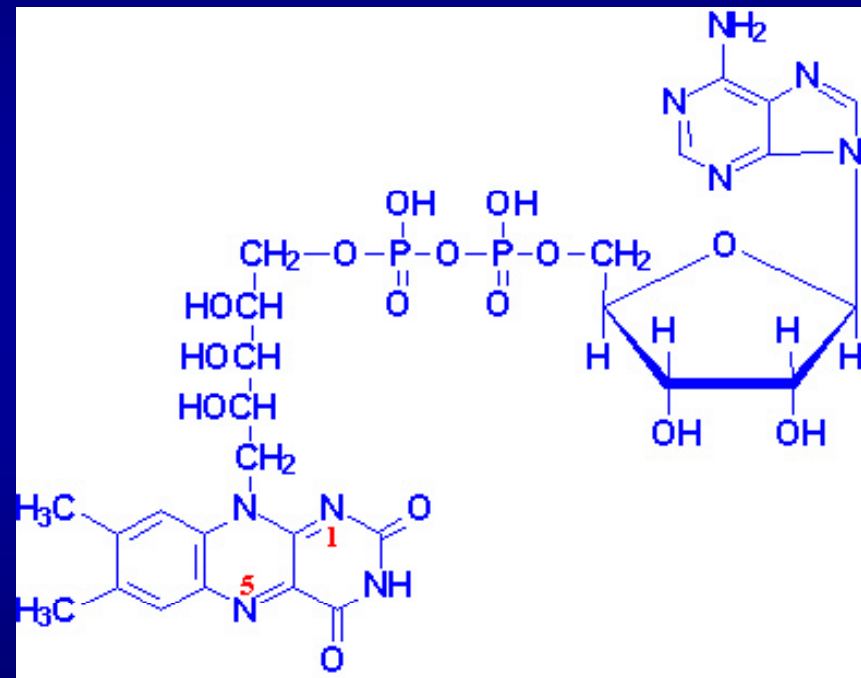
- Dnevne potrebe za tiaminom zavise od dnevnog kalorijskog unosa i iznose od **1.0 - 1.5 mg/dan** kod zdravoh odraslih osoba.
- Ukoliko su ugljeni hidrati veoma zastupljeni u ishrani, povećavaju se i potrebe za dnevnim unosom tiamina.

Klinički značaj deficita tiamina

- **Rani** simptomi deficita tiamina uključuju
 - konstipaciju
 - Nedostatak apetita
 - Mučninu
 - depresivnost
 - perifernu neuropatiju
 - zamor
- **Hronični deficit** tiamina dovodi do ozbiljnijih neuroloških simptoma
 - ataksija,
 - mentalna konfuzija
 - gubitak koordinacije očiju.
 - Kardiovaskularni i mišićni deficiti.
- **Ozbiljan deficit** tiamina
 - **Beriberi** je rezultata ishrane bogate ugljenim hidratima a siromašne tiaminom. Javlja se periferna neuropatija, iscrpljenost, anoreksija, otoci, kardiovaskularna, neurološka i mišićna degeneracija
 - Dodatni nedostatak tiamina je povezan sa oboljenjem poznatim kao **Wernicke-Korsakoff –ljev sindrom** encefalopatija.
Ova bolest se najčešće javlja kod hroničnih alkoholičara usled neredovne i jednolične ishrane.

Riboflavin

- Riboflavin, poznat i kao **vitamin B2**. Riboflavin je prekursor koenzima, **flavin mononukleotida (FMN)** i **flavin adenin dinukleotida (FAD)**.
- Enzimi koji zahtevaju FMN ili FAD kao kofaktore označavaju se kao **flavoproteini**.
- Neki flavoproteini sadrže i jone metala i zovu se **metaloflavoproteini**.
- Obe klase enzima se uključene u različite **redoks reakcije**,
- Tokom enzimskih reakcija u koje su uključeni flavoproteini nastaju redukobani oblici FMN i FAD - FMNH_2 odnosno FADH_2 .



Sinteza FAD

Riboflavin + ATP = riboflavin 5' fosfat (FMN) + ADP

Riboflavin 5' fosfat + ATP = FAD + PPi

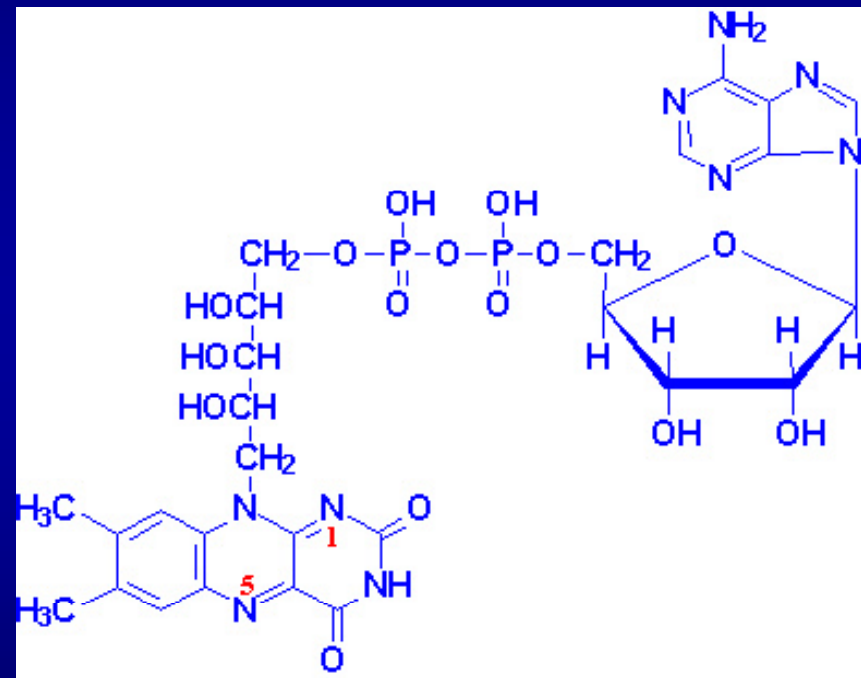
FAD i FMN su koenzimi – tipične prostetične grupe.

Vezani su kovalentno/nekovalentno za proteinski deo odgovarajuće dehidrogenaze.

Aktivan deo je izoaloksazonski prsten, koji prima i odpušta redukzione ekvivalente (može i pojedinačne e-)

Riboflavin

- Obe klase enzima učestvuju u nizu oksidoredukcija, kao što su reakcije koje katališu
 - Sukcinat dehidrogenaza
 - Ksantin oksidaza
 - Oksidaza α -amino kiselina
 - Aldehid dehidrogenaza
 - Mitohondrijalna glicerol 3-fosfat dehidrogenaza
 - Acil-CoA dehidrogenaza
 - Dihidrolpol dehidrogenaza



Riboflavin

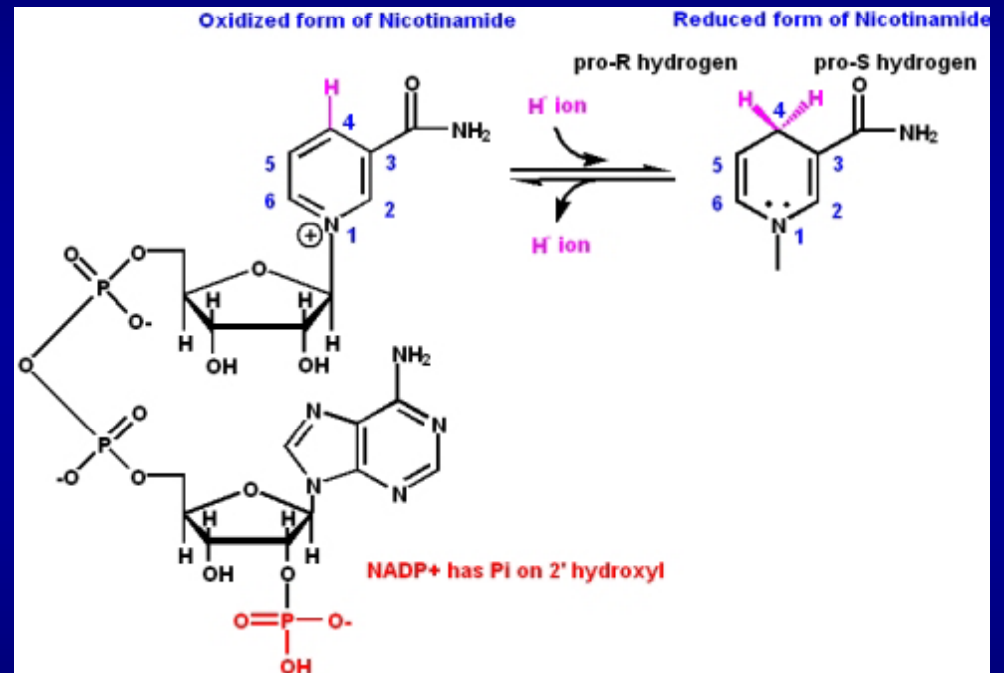
- Normalne dnevne potrebe su **1.2 - 1.7 mg/dan** za zdrave odrasle osobe.

Klinički značaj deficita flavina

- Deficit riboflavina se retko javlja u razvijenim zemljama pošto se adekvatne količine ovog vitamina nalaze u jajima, mleku, mesu i žitaricama.
- **Deficit riboflavina** se često viđa kod **hroničnih alkoholičara** usled neredovne i ishrane siromašne hranljivim materijama.
- Simptomi koji se javljaju kod deficita riboflavina uključuju, **glositis, seboreju, angularni stomatitis, heilozu i fotofobiju.**
- Riboflavin se pod uticajem svetlosti raspada. Ova karakteristika može dovesti do deficita riboflavina kod **novorođenčadi podvrgnutih fototerapiji usled hiperbilirubinemije.**

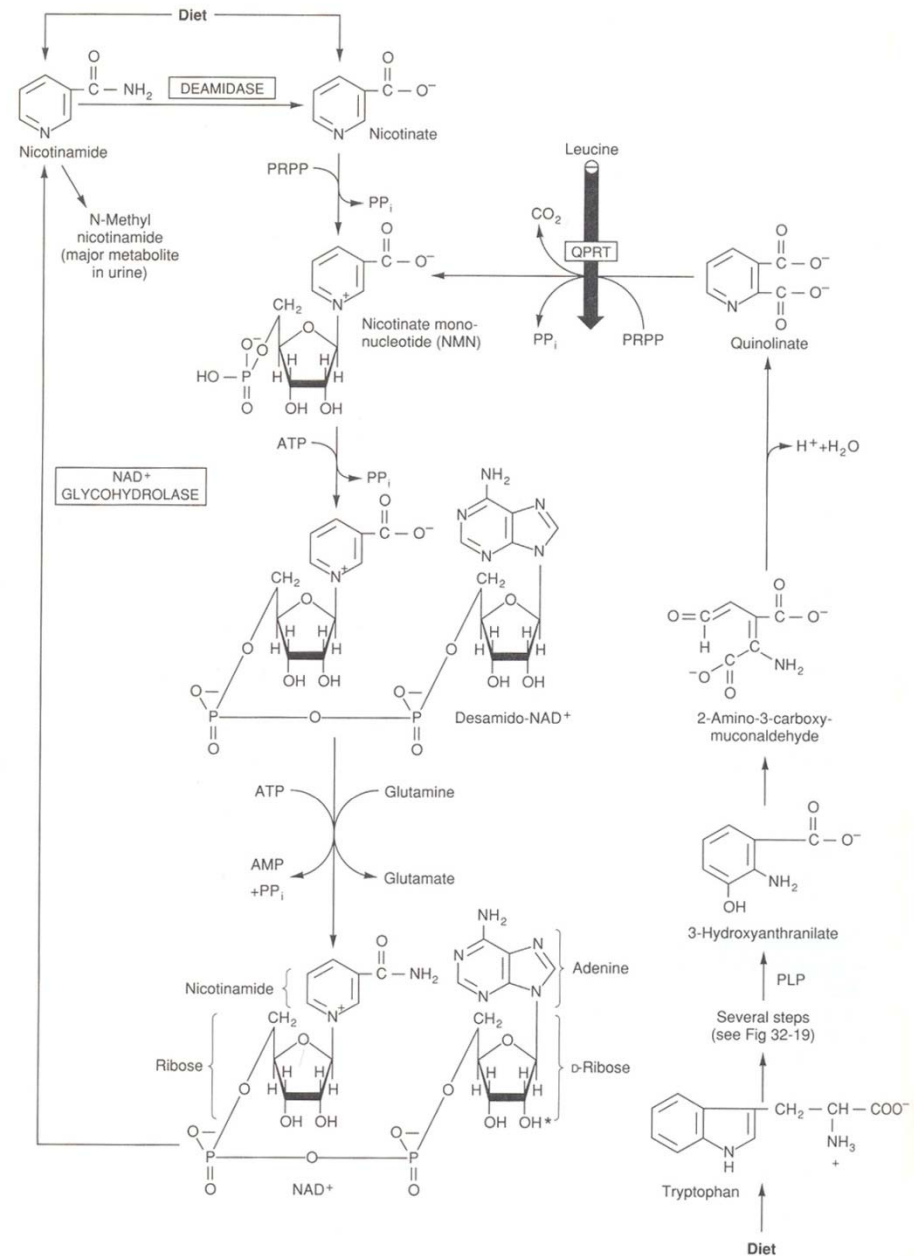
Niacin

- **Niacin** (nikotinska kiselina i nikotinamid) poznat i kao **vitamin B3**.
- I nikotinska kiselina i nikotinamid uneti hranom mogu poslužiti kao izvor vitamina B3.
- Niacin je potreban za sintezu aktivnih oblika vitamina B3
 - **nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺)**
 - **nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP⁺)**.
- I NAD⁺ i NADP⁺ deluju kao **kofaktori brojnih dehidrogenaza**, npr., laktat i malat dehidrogenaze.



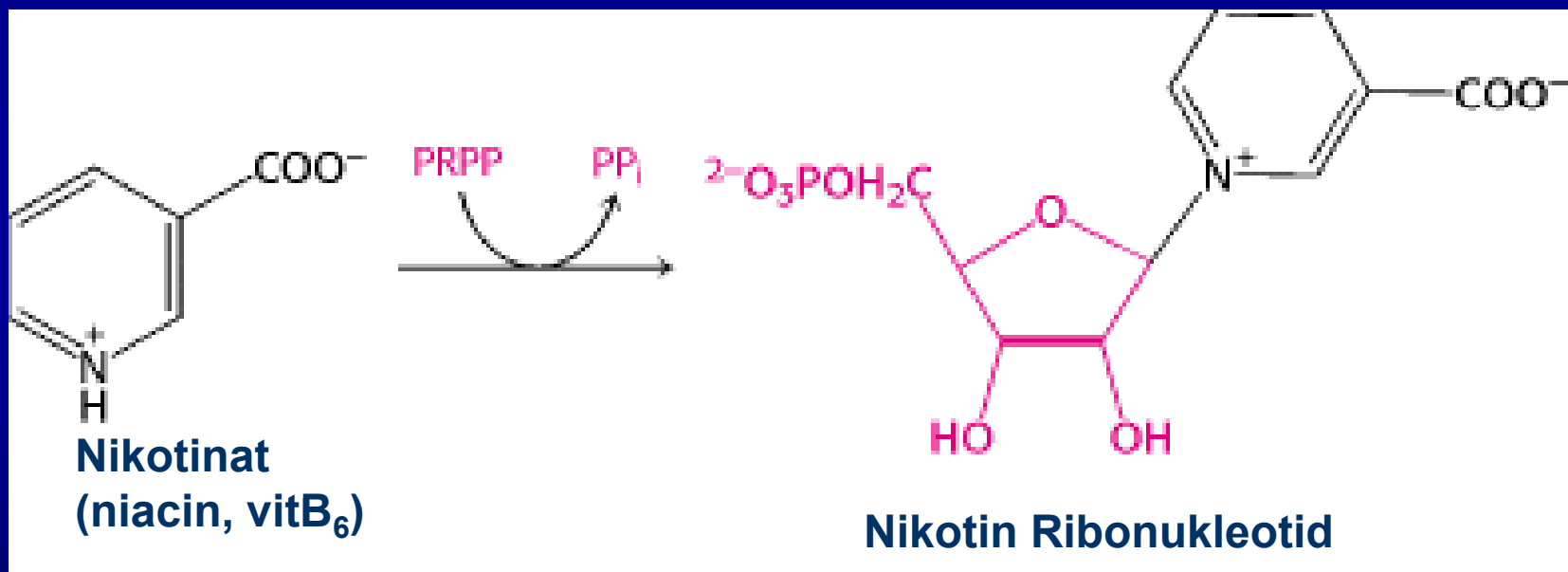
Niacin

- Niacin nije vitamin u pravom smislu te reči pošto se može dobiti iz amino kiseline triptofana.
- Međutim, kapaciteti za sintezu niacina iz triptofana su nedovoljni (za sintezu 1 mg niacina potrebno je 60 mg triptofana).
- Takođe, sinteza niacina iz triptofana zahteva vitamine B1, B2 i B6 čime se povećavaju zahtevi za ovim vitaminima, što može u normalnoj ishrani biti ograničavajuće.

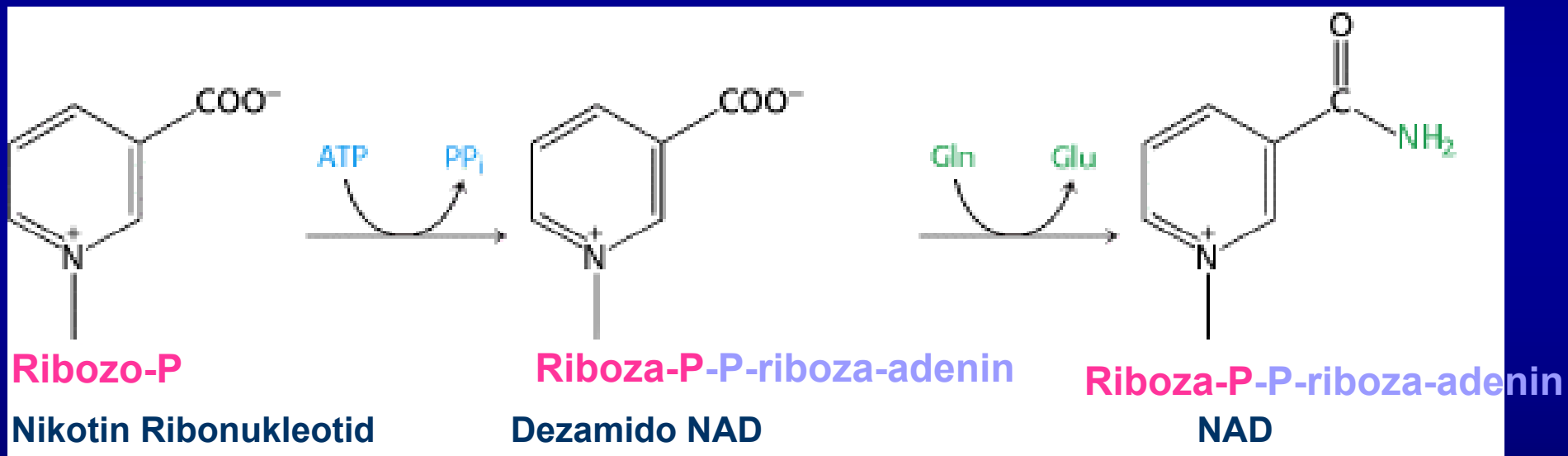


The synthesis and breakdown of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺). The 2'-hydroxyl group (*) of the adenosine moiety is phosphorylated in nicotinamide dinucleotide phosphate (NADP⁺). Humans, but not cats, can provide all of their niacin requirement from tryptophan if there is a sufficient amount in the diet. Normally, about two-thirds comes from this source. PRPP, 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate QPRT, quinolinate phosphoribosyl transferase. PLP, pyridoxal phosphate.

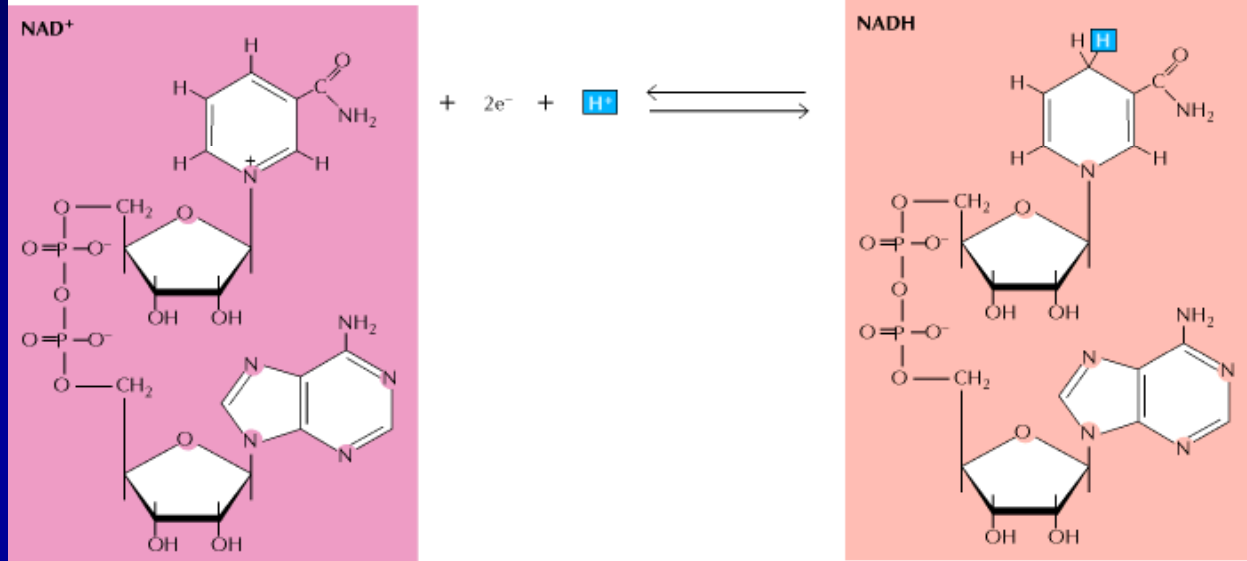
Sinteza NAD (1)



Sinteza NAD (2)

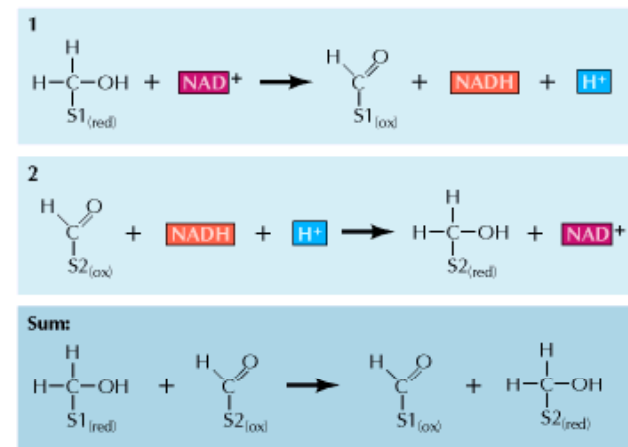


(A)

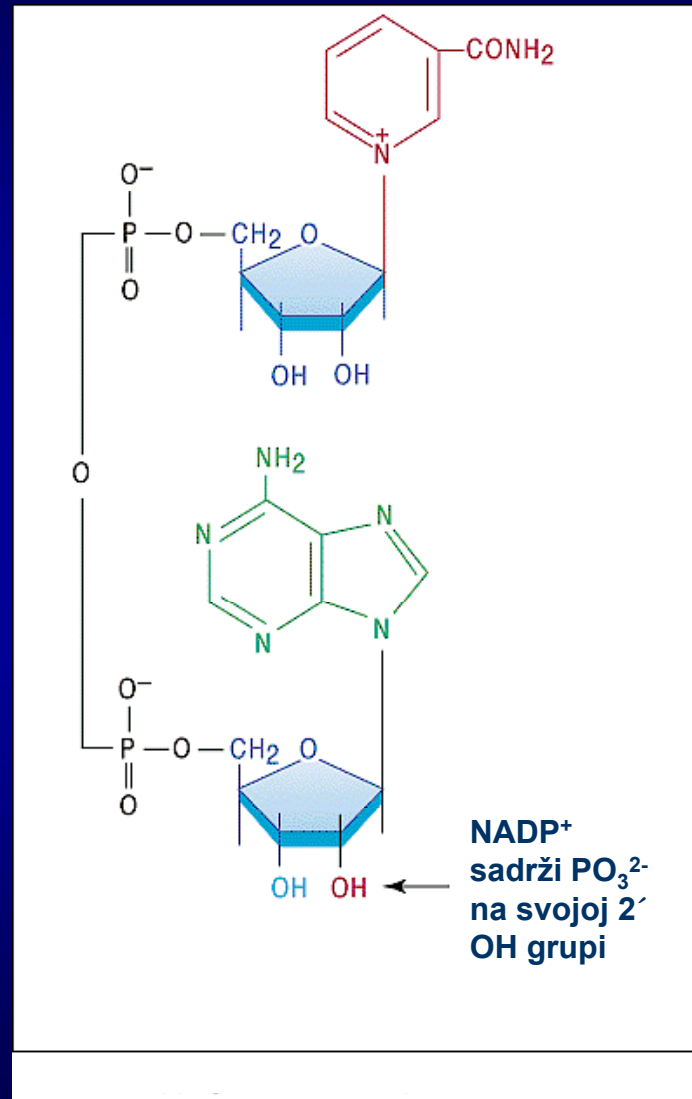


Uloga NAD

(B)



NADP⁺ nastaje fosforilacijom NAD⁺ na položaju 2' OH grupe riboze. Ovu reakciju katalizuje enzim NAD⁺ kinaza.



Niacin

- Preporučena dnevna doza niacina je **13 - 19 niacinskih ekvivalenata (NE) dnevno kod zdrave odrasle osobe.**
- Jedan NE odgovara 1 mg slobodnog niacina.

Klinički značaj deficita niacina i nikotinske kiseline

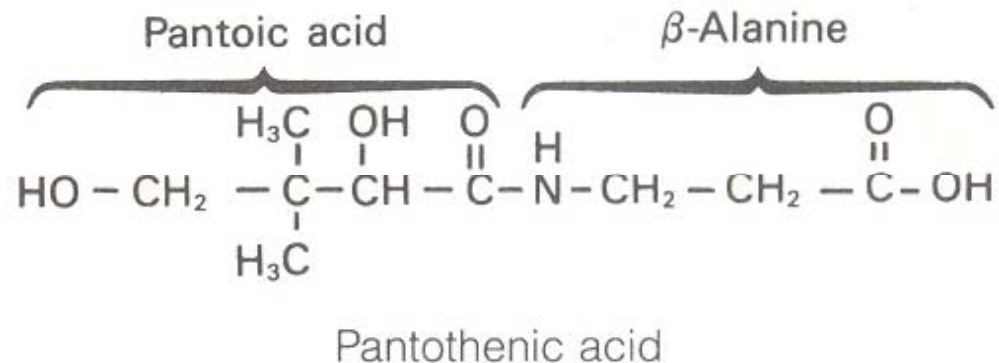
- Ukoliko u ishrani nedostaje (kao i triptofan) dolazi do **glositisa jezika, dermatitisa, gubitka u telesnoj težini, dijareje, depresije i demencije.**
- Ozbiljni simptomi, **depresija, dermatitis i dijareja**, udruženi su sa stanjem koje se zove **pelagra**.
- U nekim fiziološkim stanjima može doći do deficita niacina
 - **Hartnup-ova bolest** – poremećena je apsorpcija triptofana
 - **maligni karcinoidni sindrom** - triptofan se prevodi u serotonin
 - **Primena nekih lekova** (npr. izonijazid).
 - Izonijazid (hidrazidni derivat izonikotinske kiseline) – osnovni lek u lečenju tuberkuloze.

Klinički značaj deficita niacina i nikotinske kiseline

- Nikotinska kiselina (ali ne i nikotinamid), kada se primenjuje u farmakološkim dozama od 2 - 4 g/dan **snižava nivo holesterola u plazmi** i pokazano je da može imati korisni terapijski efekat kod hiperholesterolemije. Najvažniji mehanizam delovanja nikotinske kiseline u ovom slučaju je smanjenje mobilizacije masnih kiselina iz masnog tkiva.
- Iako terapija nikotinskom kiselinom snižava holesterol u plazmi, ona dovodi istovremeno i do iscrpljivanja **depoa glikogena i rezervi masti** u skeletnim mišićima i srčanom mišiću.
- Pored toga, dolazi do **porasta nivoa glukoze** u krvi i **sinteze mokraćne kiseline**.
- Zbog toga se terapija nikotinskom kiselinom **ne preporučuje za dijabetičare** ili osobe koje boluju od **gihta**.

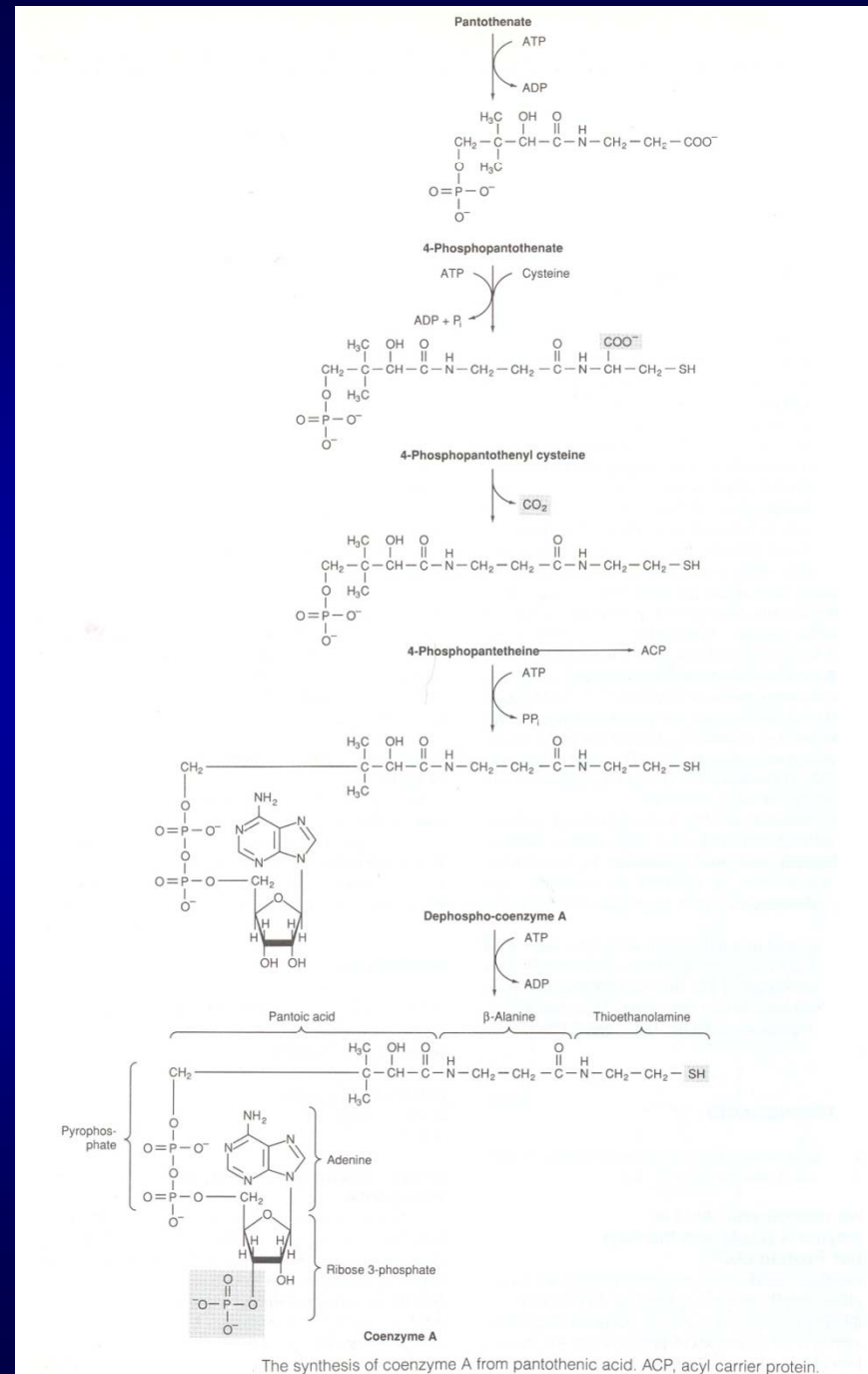
Pantotenska kiselina

- **Pantotenska kiselina** odnosno **vitamin B5**.
- Pantotenska kiselina nastaje od **β -alanina** i **pantoinske kiseline**.
- Pantotenat je neophodan za sintezu **koenzima A**, CoA i ulazi u sastav proteina-nosača acil ostatka (acyl carrier protein - ACP) koji je u sastavu sintaze MK.



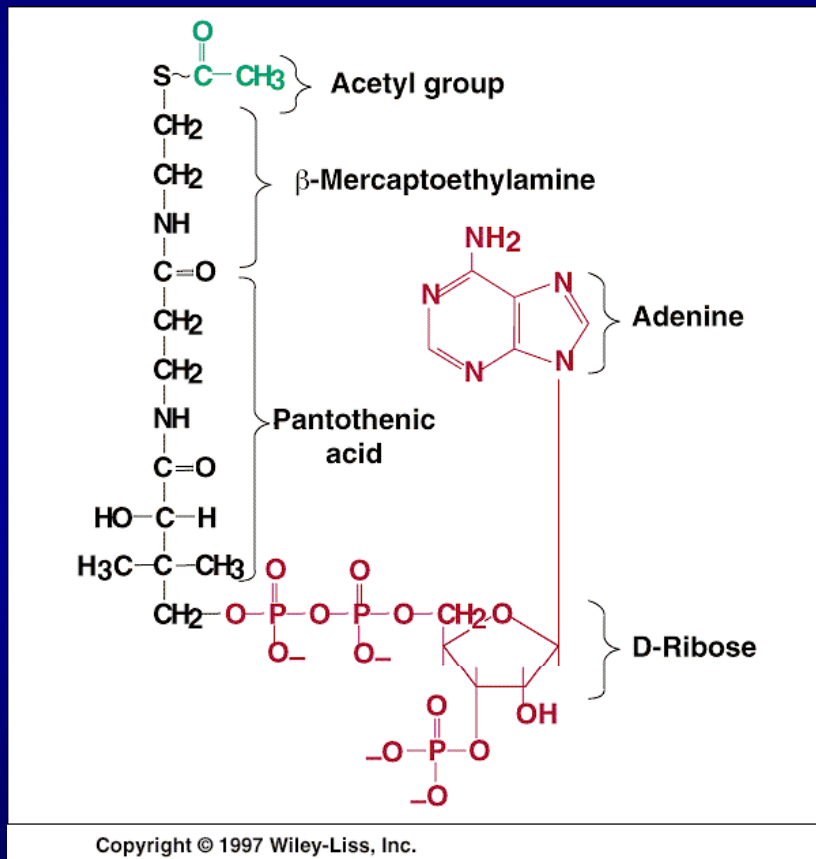
Pantotenska kiselina

- Pantotenat je tako neophodan za **metabolizam ugljenih hidrata u Krebsovom ciklusu i svih masti i proteina**
- Postoji najmanje **70 enzima** kojima su za funkcionisanje neophodni CoA ili ACP derivati.



The synthesis of coenzyme A from pantothenic acid. ACP, acyl carrier protein.

Koenzim A



➤ Funcionalan tiol \rightarrow CoSH

- Merkaptoetilamin
- Prenosilac acil grupa učestvuje u reakcijama oksidacije i sinteze MK, reakcija acetilacije i oksidativne dekarboksilacije
- Acilsulfurna veza između CoA i acilnog ostatka je bogata energijom

➤ Nova C-C veza preko adicije 2C

- Acil grupa $-(\text{CO})-\text{CH}_3$
- Aktivirana acil grupa \leftarrow Tioestar
- $\text{CoA-S}-(\text{CO})-\text{CH}_3$

➤ C atom karbonilne grupe je podložan nukleofilnom napadu SH grupa

➤ Uključen u metabolizam masnih kiselina

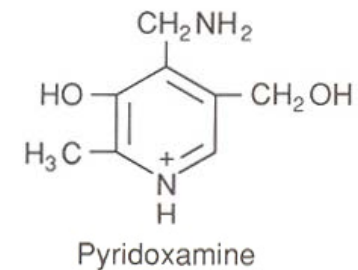
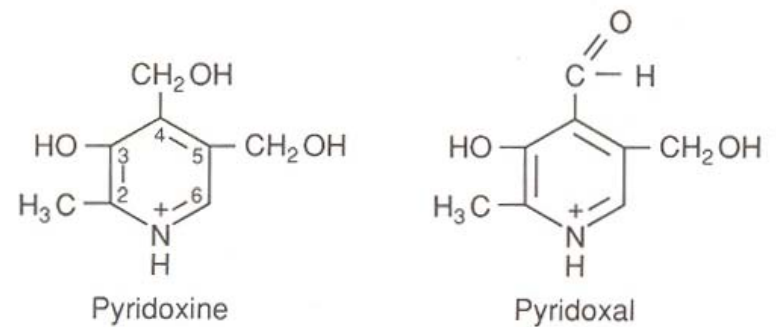
Pantotenska kiselina

- **Deficit pantotenske kiseline** javlja se izuzetno retko usled njene široke rasprostranjenosti u žitaricama (preparati od celog zrna), leguminozama i mesu.
- Simptomi deficita pantotenata su teško uočljivi pošto su diskretni i liče ne simptome koji se javljaju kod deficita drugih B vitamina.

Vitamin B6

- Piridoksal
- Piridoksamin
- Piridoksin

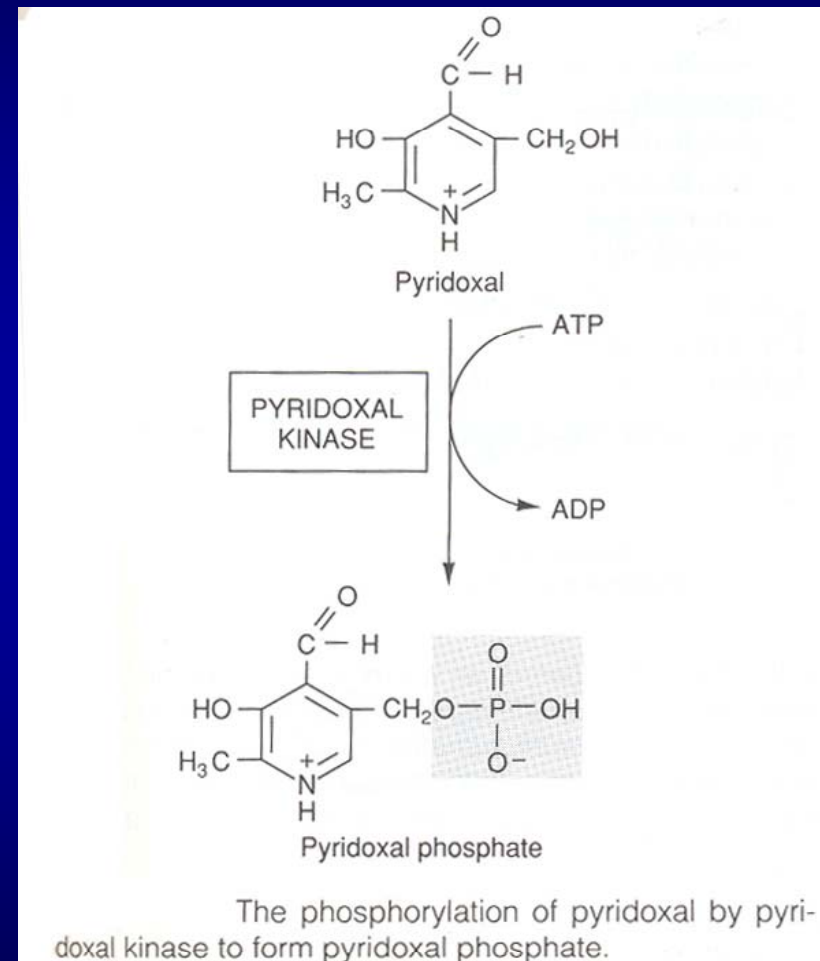
Jednim imenom se označavaju kao **vitamin B6**.



Naturally occurring forms of vitamin B₆.

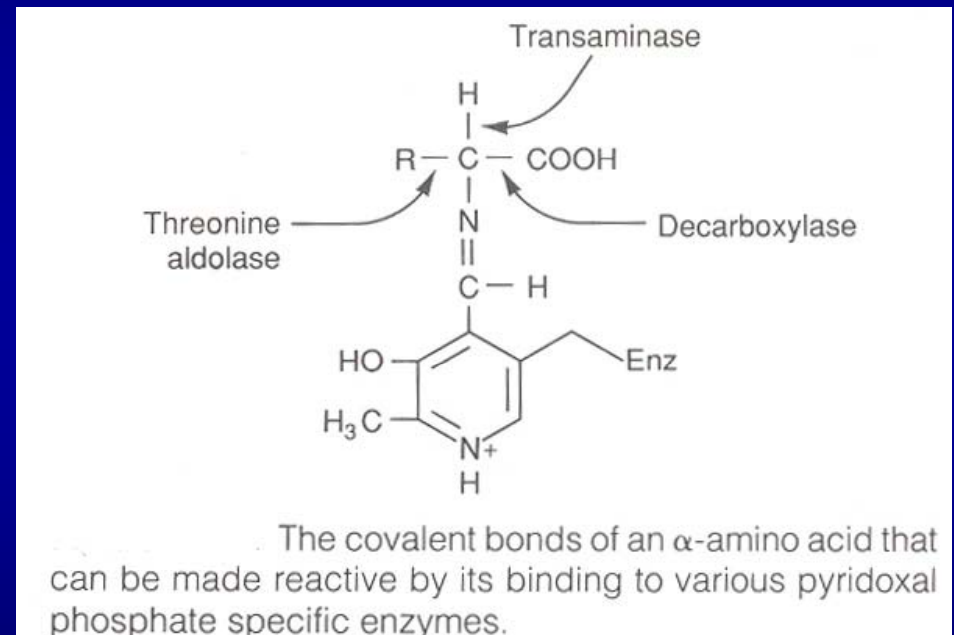
Vitamin B6

- Sva tri jedinjenja se efikasno prevode u biološki aktivan oblik vitamina B6, **piridoksal fosfat**.
- Ovo pretvaranje katališe enzim koji zahteva ATP, **piridoksal kinaza**.

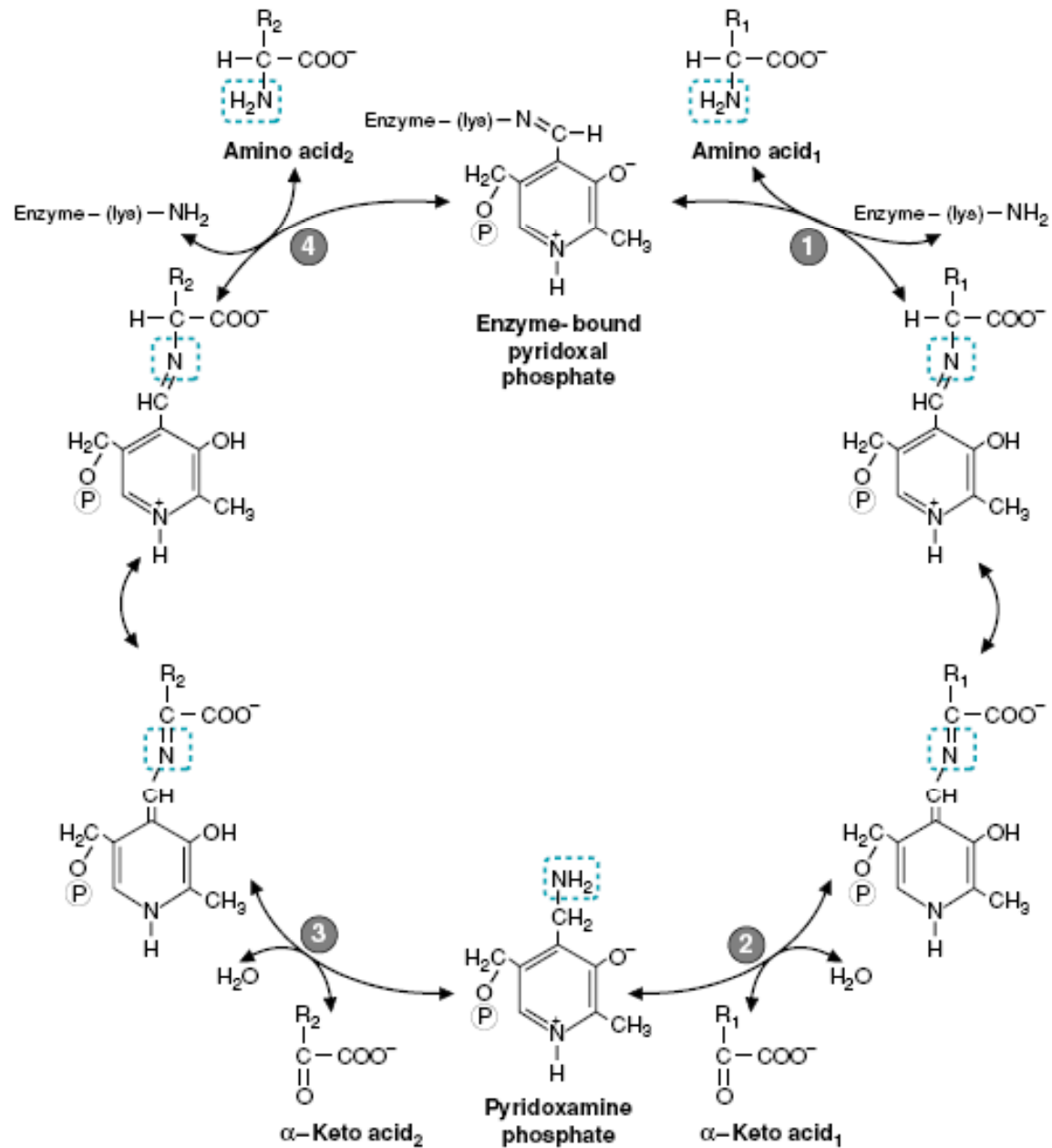


Vitamin B6

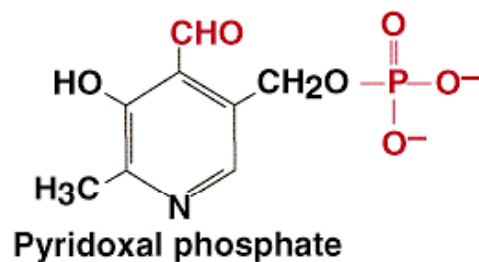
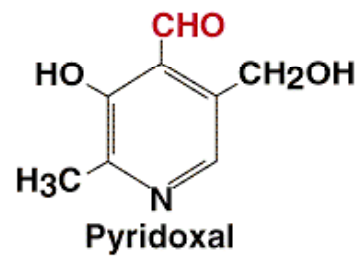
- Ulazeći u kombinaciju Schiff-ove baze između njegove aldehidne grupe i amino grupe α -amino kiseline piridoksal fosfat može olakšati promene u 3 preostale veze α -amino kiseline i time su omogućene reakcije
 - **Transaminacije**
 - **Dekarboksilacije ili**
 - **Aktivnost aldolaze**
- Piridoksal fosfat deluje kao kofaktor u **glikogenolizi** kao **kofaktor za glikogen fosforilazu**.



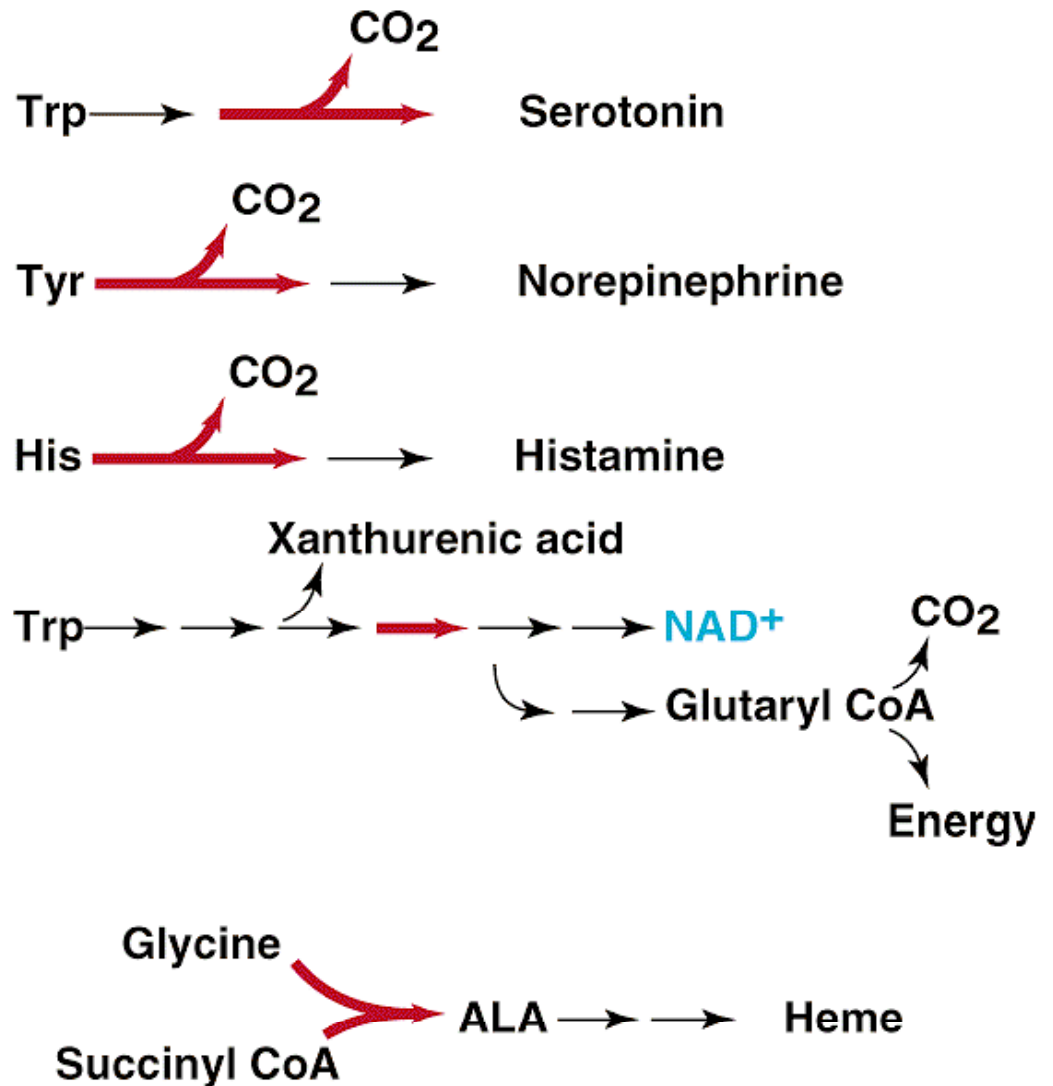
TRANSAMINACIJA



DEKARBOKSILACIJA



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Vitamin B6

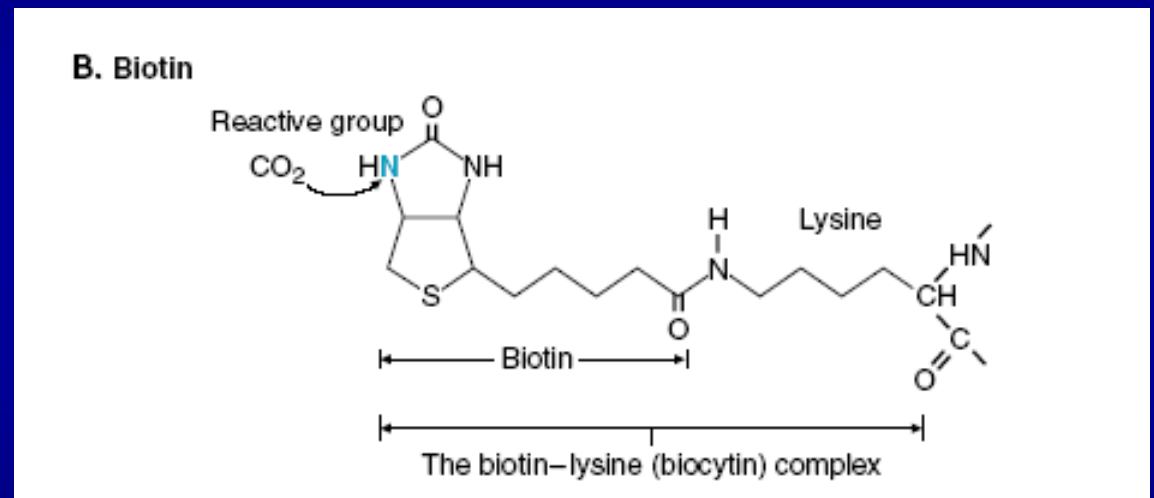
- Dnevne potrebe u vitaminu B6 zavise zastupljenosti proteina u ishrani i kreću se od **1.4 - 2.0 mg/dan** za zdravu odraslu osobu. U trudnoći i laktaciju potrebe u vitaminu B6 su uvećane za oko 0.6 mg/dan.

Vitamin B6

- **Deficiti** vitamina B6 **su retki** i obično su povezani sa sveukupnim deficitom svih vitamina B-kompleksa.
- **Izonijazid** i **penicilamin** (koristi se u lečenju reumatoidnog artritisa i cistinurija) su lekovi koji grade komplekse sa piridoksalom i piridoksal fosfatom što dovodi do deficita ovog vitamina.

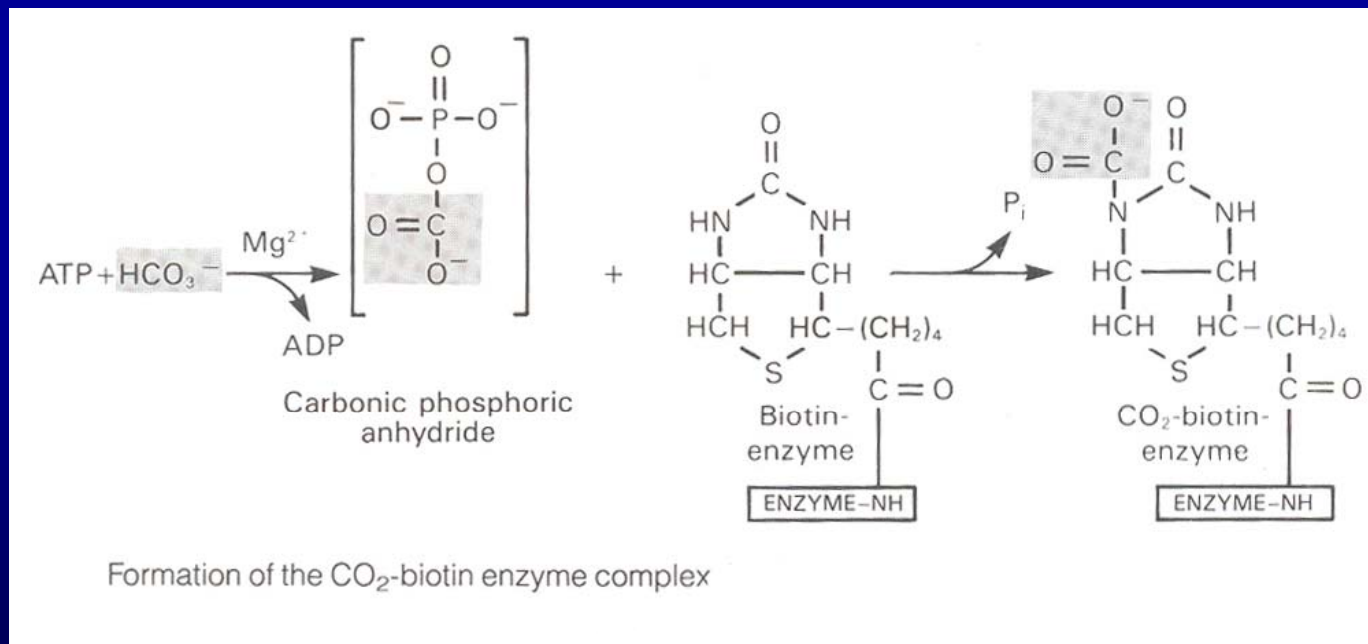
Biotin

- **Biotin je derivat imidazola**
- Biotin
 - Široko je zastupljen u namirnicama
 - Mogu ga sintetisati intestinalne bakterije tako da su deficiti ovog vitamina retki.
- **Deficiti** se uglavnom javljaju nakon **dugotrajne antibiotske terapije** koja pogađa crevnu floru ili nakon preteranog konzimuranja sirovih jaja (protein belanceta, **avidin**, pokazuje afinitete prema biotinu, i nakon vezivanja onemućena je apsorpcija biotina u crevima.



Biotin

- Kofaktor je enzima koji učestvuju u reakcijama **karboksilacije**, npr. acetil-CoA karboksilaza i piruvat karboksilaza.



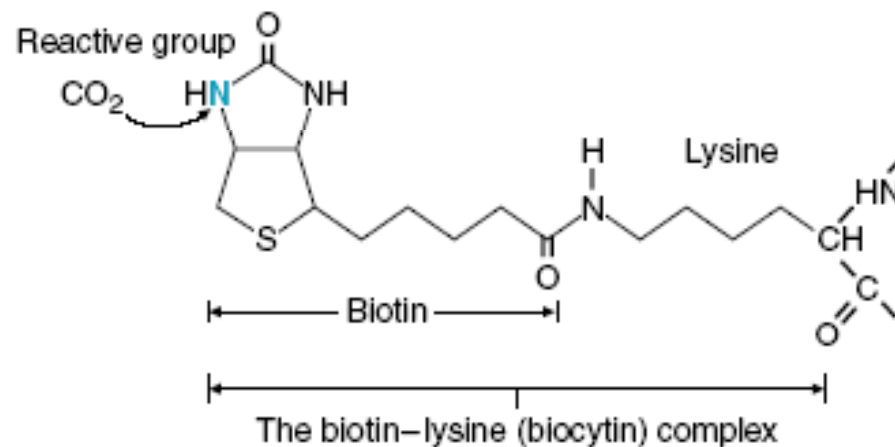
Karboksilatni anjon se vezuje ze N1 biotina- karboksi-biotin-enzim.

KARBOKSILATNI JON + N1 BIOTINA- - (HCO_3^- , ATP, Mg^{2+} , acil CoA kao alosterni aktivator)

KARBOKSIBIOTIN ENZIM + PIRUVAT---OKSALACETAT + KARBOKSIBIOTIN HOLOENZIM

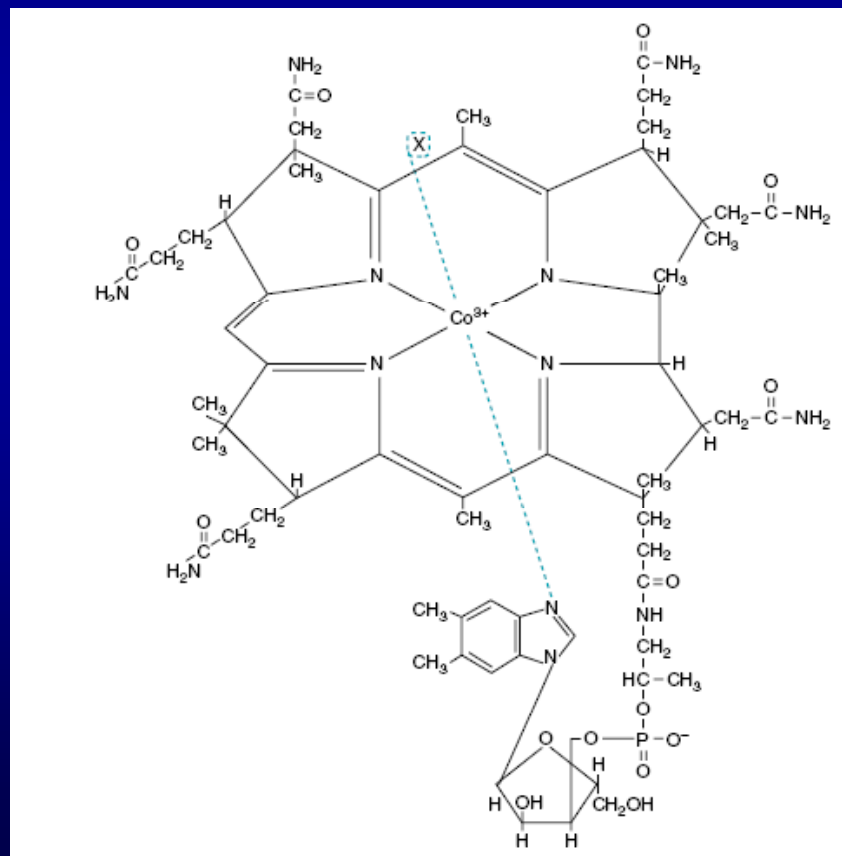
Dugi fleksibilan krak između biotina i enzima omogućava ovoj prostetičnoj grupi da se premešta sa jednog aktivnog mesta multimernog kompleksa na drugo.

B. Biotin



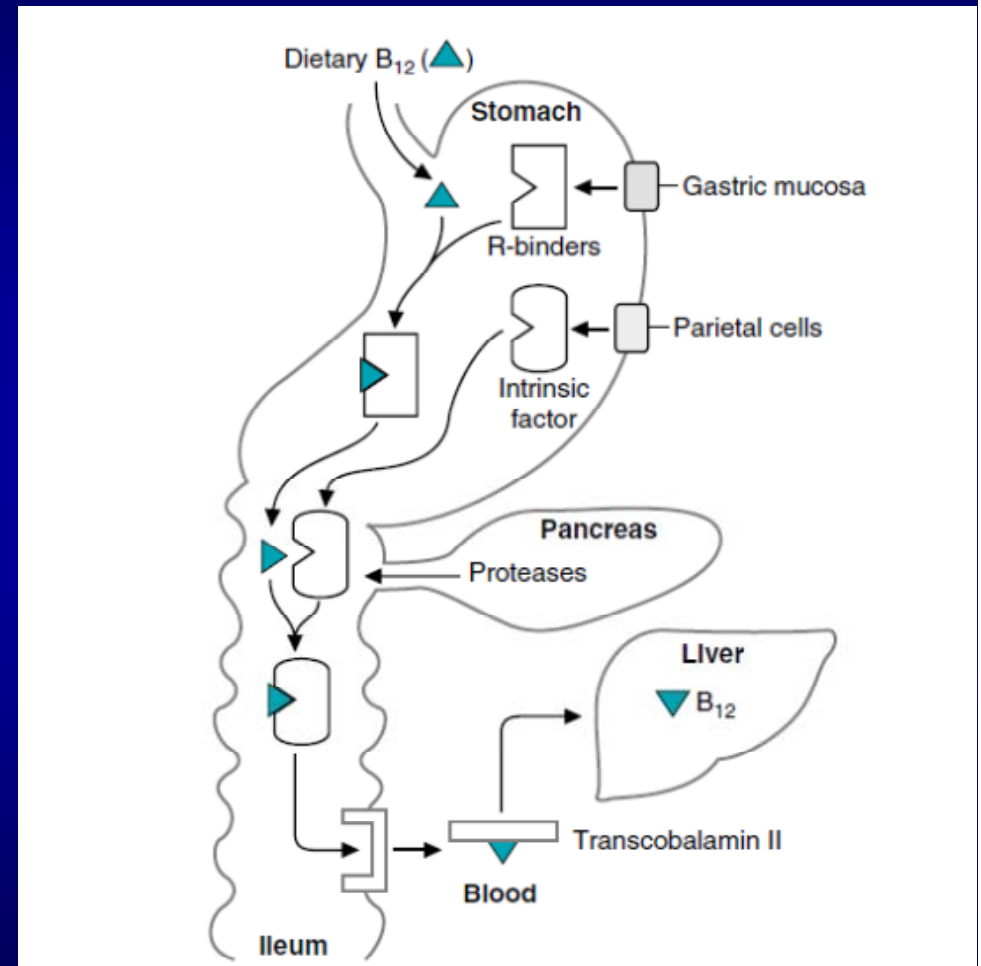
Kobalamin

- **Vitamin B12.**
- Vitamin B12 sačinjavaju kompleks tetrapirolskog prstena (korinski prsten) i jon kobalta u centru.
- Vitamin B12 **sintetišu isključivo mikroorganizmi** i u jetri se nalazi vezan za protein kao
 - **metilkobalamin** ili
 - **5'-deoksiadenozilkobalamin.**



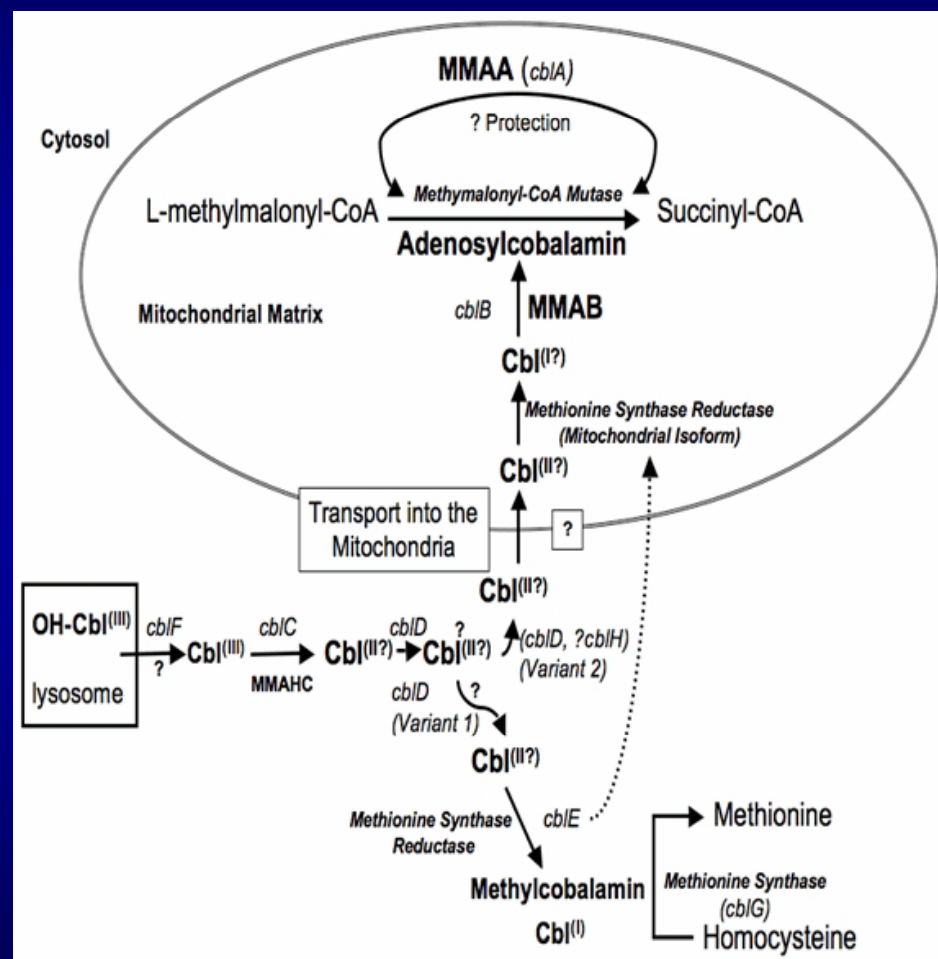
Kobalamin

- Mora se odvojiti od proteina da bio aktivan.
- Hidroliza se odvija u želucu (HCl) ili u crevima (tripsin) nakon uzimanja mesa.
- Slobodan vitamin B12 se vezuje za transkobalamin I (haptokorin)
- Vitamin se zatim vezuje za **unutrašnji faktor**, protein koji sekretuju parijetalne ćelije u želucu, i prelazi u **ileum** gde se apsorbuje.
- Nakon apsorpcije vitamin se prenosi do jetre, a u krvi je vezan za **transkobalamin II**.



Kobalamin

- Postoje samo dve **klinički važne** reakcije u organizmu koje zahtevaju vitamin B12 kao kofaktor.
- Jedan od enzima je **metilmalonil-CoA mutaza**, zahteva 5'-deoksiadenozin derivat kao kofaktor u prevođenju metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA.
 - Katabolizam MK sa neparnim brojem C atoma i AK valina, izoleucina i treonina daje propionil-CoA koji se prevodi u sukcinil-CoA koji se može oksidovati u Krebsovom ciklusu.
- Druga reakcija je **prevođenje homocisteina u metionin** i katališe ga **metionin sintaza**.
 - U reakciji dolazi do prenosa metil grupe sa N5-metiltetrahidrofolata na hidroksikobalamin i nastaju tetrahidrofolat (THF) i metilkobalamin.



Klinički značaj deficita vitamina B12

Depoi vitamina B12 u jetri su dovoljni za period do 6 godina, pa su deficiti retki.

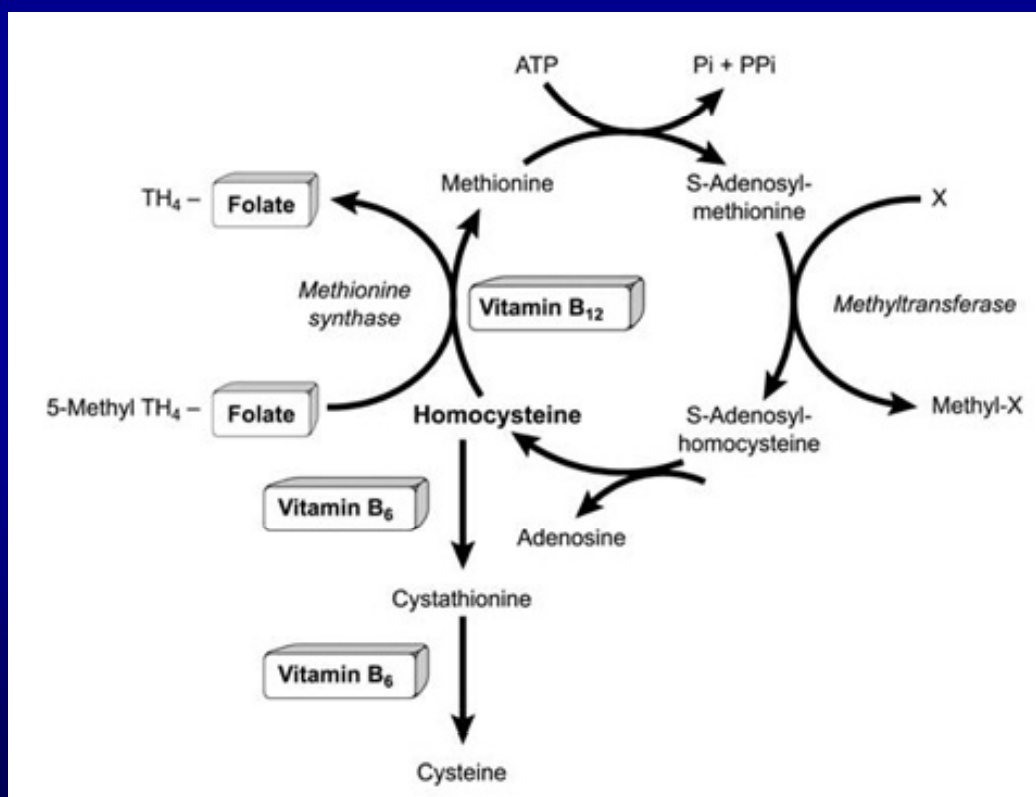
Deficiti dovode do

- **Perniciozne anemije**
- **Neuroloških komplikacija**

Klinički značaj deficita vitamina B12

- **Perniciozna anemija** je megaloblastična anemija koja nastaje usled deficita vitamina B12 koja se razvija usled nedostatka **unutrašnjeg faktora** u želudcu što dovodi do malapsorpcije vitamina.

- Do anemije dolazi usled poremećaja u sintezi DNK, koji je uzrokovan prekidom u sintezi purina i timidina.
- Blok u biosintezi nukleotida je posledica efekta vitamina B12 na metabolizam folata.
- Kada nedostaje vitamin B12, folat ostaje zarobljen kao N5-metilTHF derivat usled gubitka funkcionalne metionin sintaze.
- Ovo zarobljavanje dovodi do zastoja u sintezi ostalih derivata THF koji su neophodni za sintezu purinskih i timidinskih nukleotida.

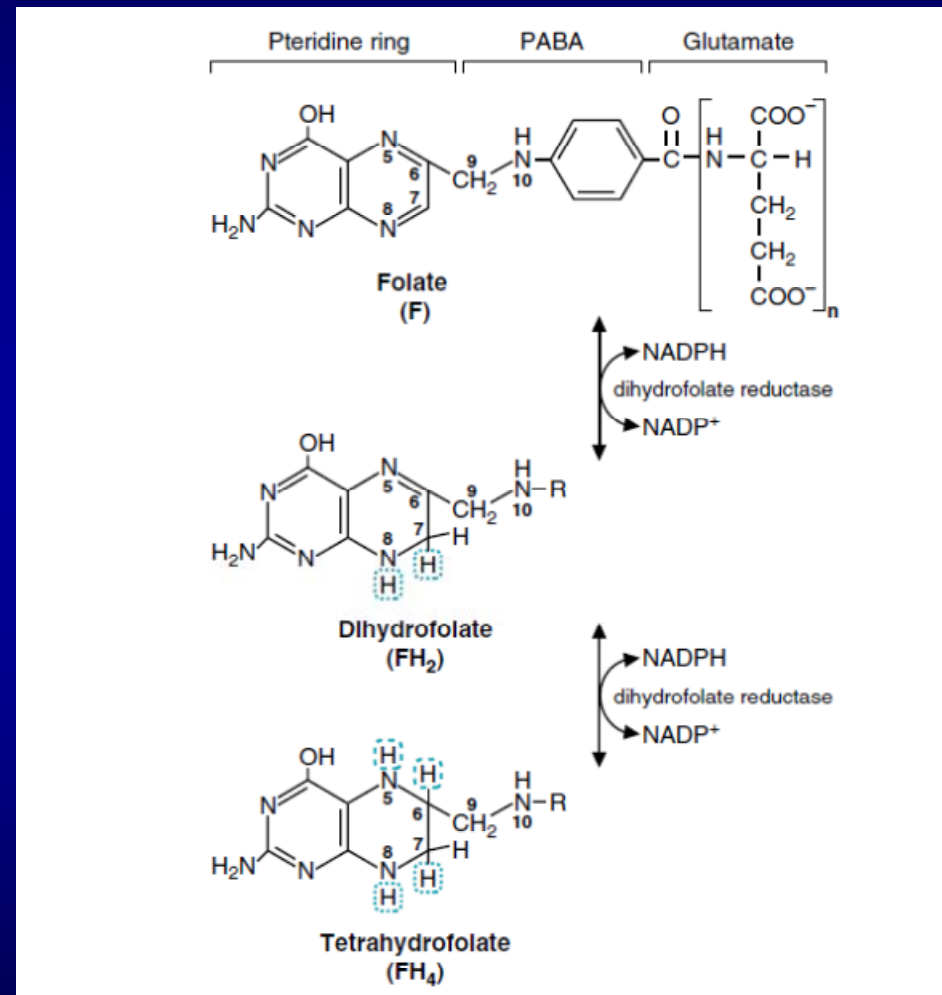


Klinički značaj deficita vitamina B12

- **Neurološke komplikacije** su takođe udružene se deficitom vitamina B12 i do njih dolazi usled **progresivne demijelinizacije neurona**.
 - Smatra se da do demijelinizacije dolazi usled povećanja metilmalonil-CoA do kojeg dolazi osled deficita vitamina B12.
 - Metilmalonil-CoA je kompetitivni inhibitor malonil-CoA u biosintezi MK a takođe može i da se umetne umesto malonil-CoA u bilo kojoj sintezi MK.
 - Kako je u mijelinskom omotaču stalno prisutna metilmalonil-CoA-indukovana inhibicija sinteze MK, njegovo nagomilavanje dovodi do oštećenja mijelinskog omotača.
 - Ugrađivanje metilmalonil-CoA u biosintezu MK dovodi do sinteze razgranatih MK koje mogu značajno remetiti arhitektoniku normalne strukture membrane u nervnim ćelijama.

Folna kiselina

- **Folna kiselina** je konjugovani molekul koji se sastoji od **pteridinskog prstena** vezanog za **para-aminobenzoevu kiselinu (PABA)** čime nastaje pteroična kiselina.
- Sama folna kiselina se potom dobija konjugovacijom pteroične kiseline sa glutaminskom kiselinom.
- Folna kiselina se nalazi prevashodno u kvascu i lisnatom povrću kao i u džigerici.
- Kako životinje ne mogu da sintetišu PABA niti imaju enzima koji katališu vezivanje glutamata za pteroičnu kiselinu, neophodan je unos folata hranom.



Folna kiselina

- Uskladištena u jetri ili uneta hranom, folna kiselina se nalazi u poliglutamatnom obliku.
- Čelija intestinalne mukoze uklanjaju neke od glutamatnih ostataka delovanjem lizozomalnog enzima, folat konjugaze.
- Uklanjanje glutamatih ostataka smanjuje negativno naelektrisanje folata (koje potiče od poliglutamata) i samim tim se povećava njegova sposobnost da prođe kroz luminalnu membranu epitelnih ćelija tankog creva i zatim u krvotok.
- Folna kiselina se unutar ćelija redukuje (pre svega u jetri u kojoj se i skladišti) u tetrahydrofolat (THF ili H4folat) delovanjem dihydrofolat reduktaze (DHFR), enzima koji zahteva NADPH.

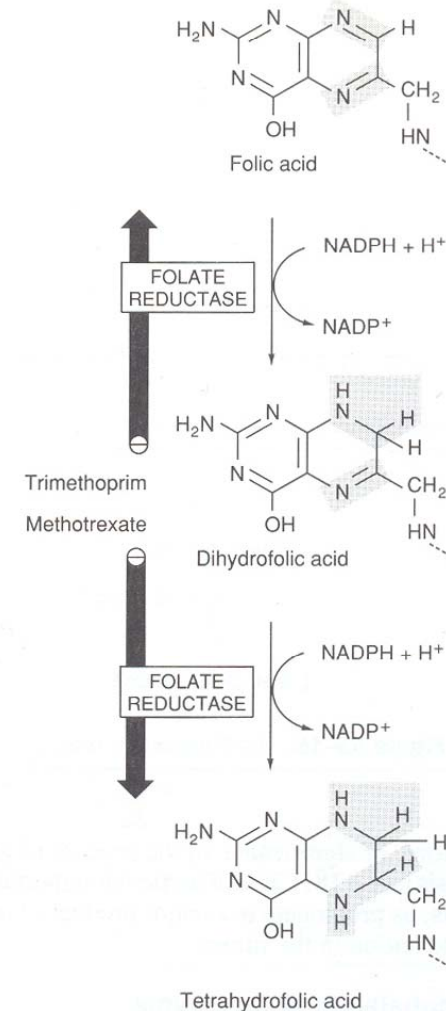
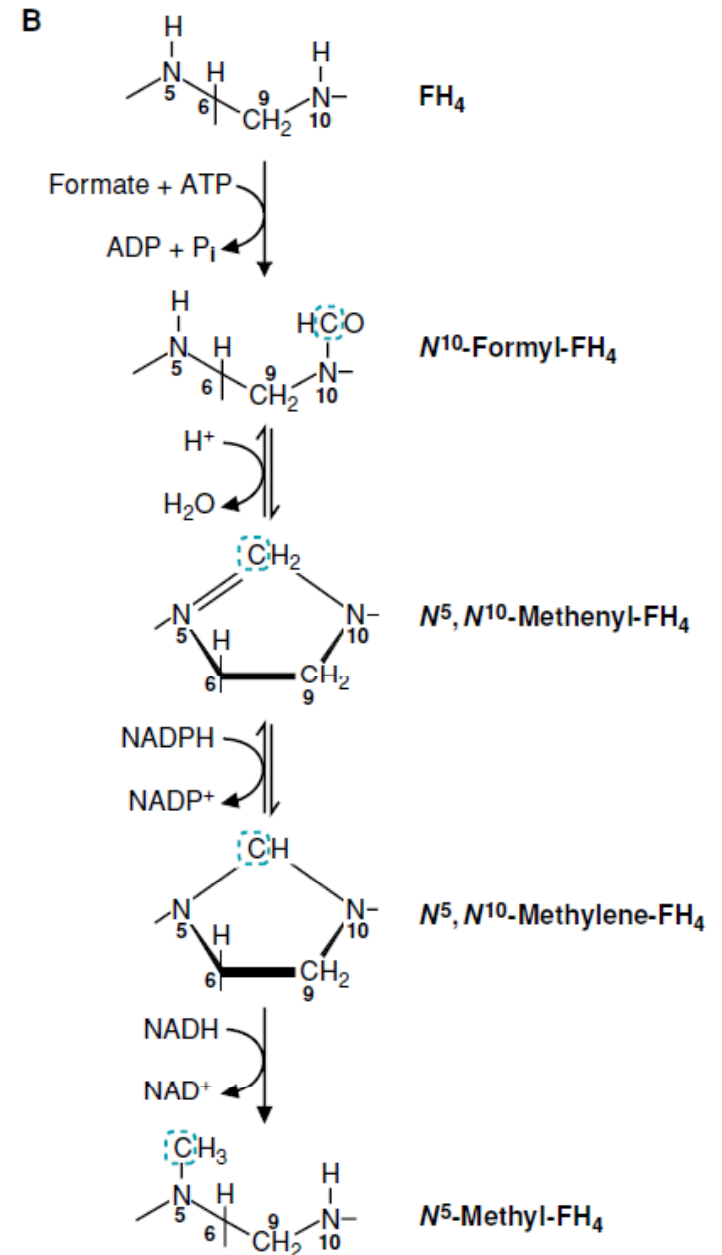
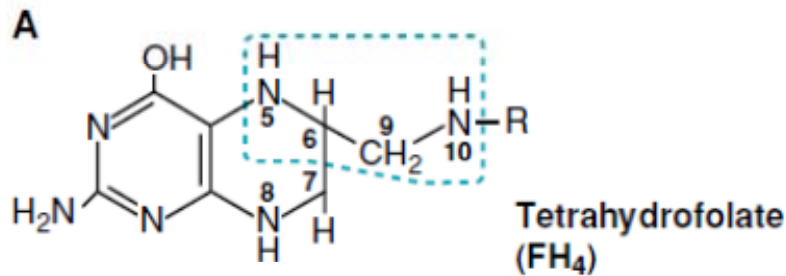


Figure 53–17. The reduction of folic acid to dihydrofolic acid and dihydrofolic acid to tetrahydrofolic acid by the enzyme folate reductase. Trimethoprim is a selective inhibitor of folate reductase in gram-negative bacteria and has little effect on the mammalian enzyme. It is therefore used as an antibiotic. Methotrexate (amethopterin) binds more strongly and is used as an anticancer drug.

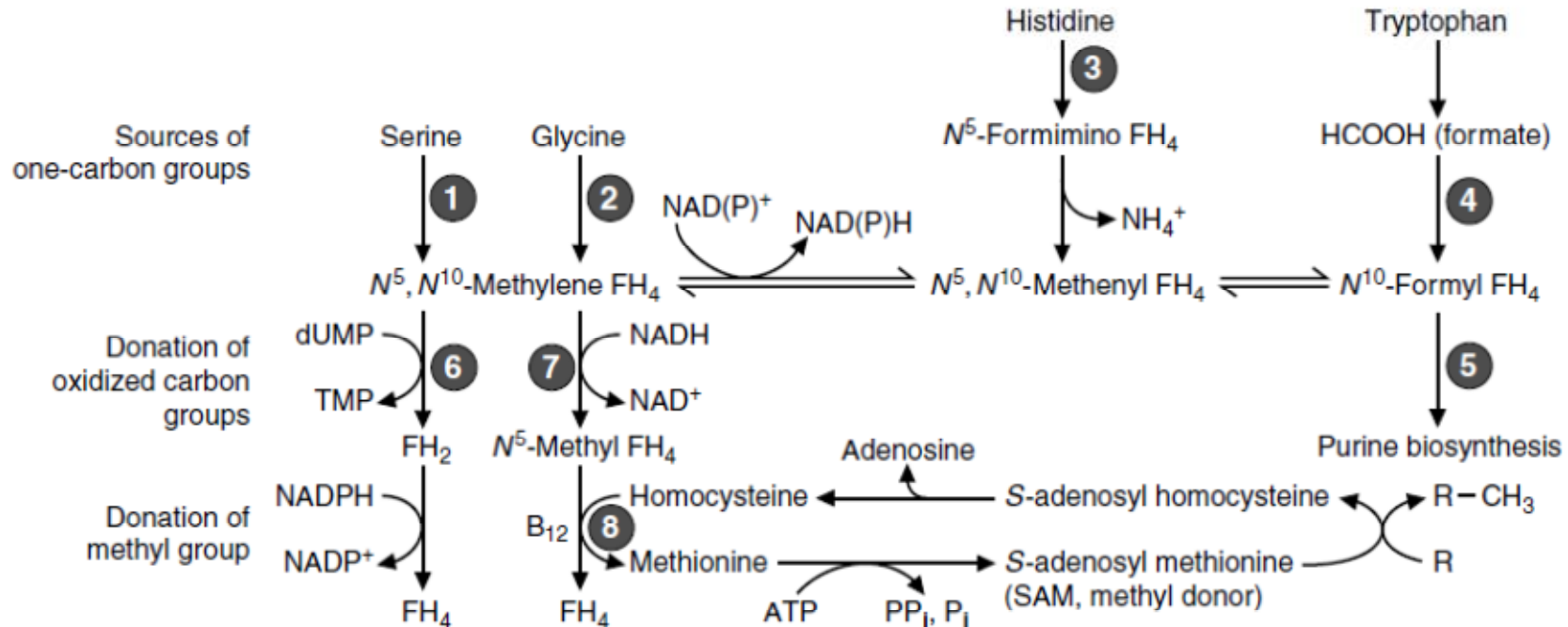
Folna kiselina

- Uloga THF derivata je da **prenose različite oblike jednogljaničnih grupa** u reakcijama biosinteze.
- Jendouglenične grupe (jedinice) su **metil, metilen, metenil, formil** ili **formimino** grupe.

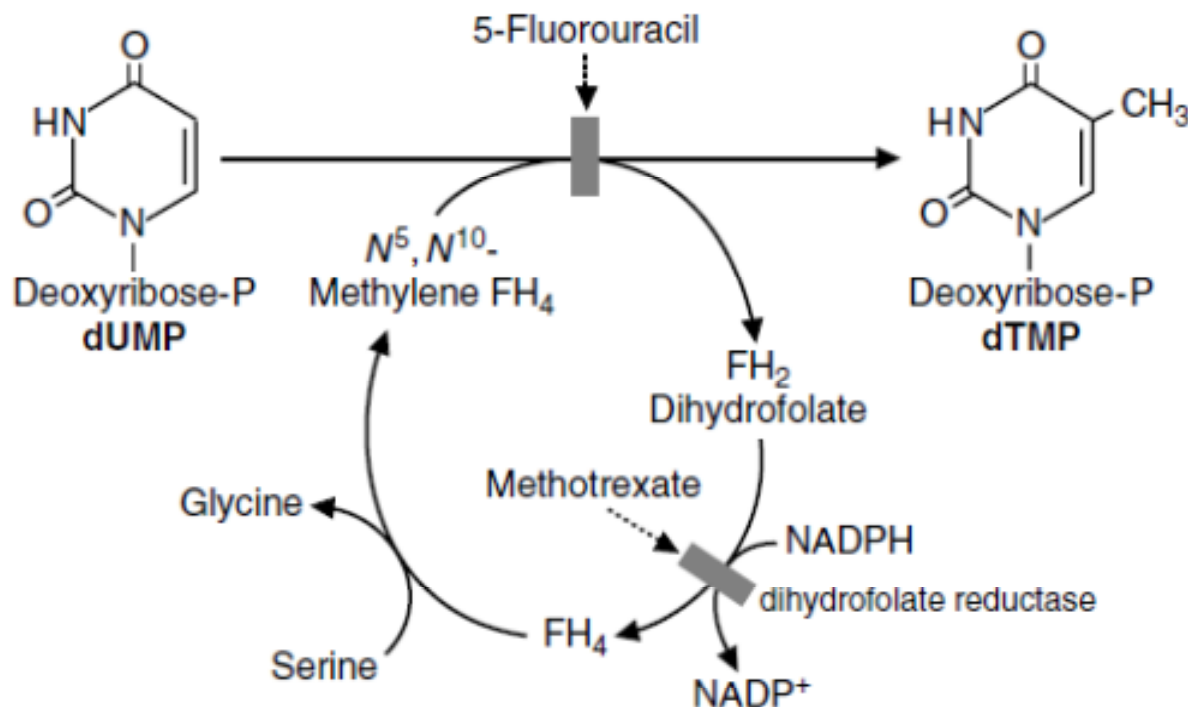


Folna kiselina

- Reakcije prenosa jednougleničnih grupa su neophodne u biosintezi serina, metionina, glicina, holina i purinskih nukleotida i dTMP.
- Kako se holin i amino kiseline normalno zastupljeni u ishrani, a sinteza purinskih nukleotida se može odvijati i u putevima uštede, uloga N⁵,N¹⁰-metilen-THF u sintezi dTMP-a predstavlja najvažniju metaboličku ulogu ovog vitamina.
- Uloga vitamina B₁₂ i N⁵-metil-THF u konverziji homocisteina u metionin takođe ima veliki značaj u sposobnosti ćelija da regenerišu potreban THF.



Mesta delovanja metotreksata i 5-fluorouracila u ciklusu folata- mehanizam delovanja hemoterapeutika

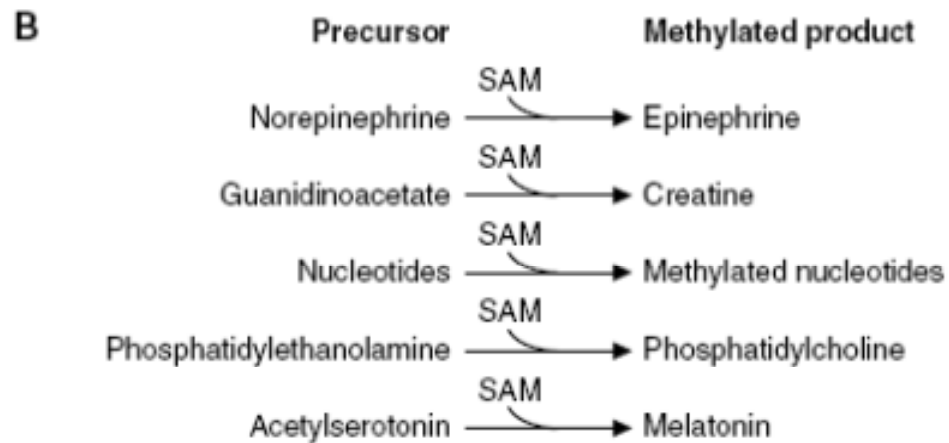
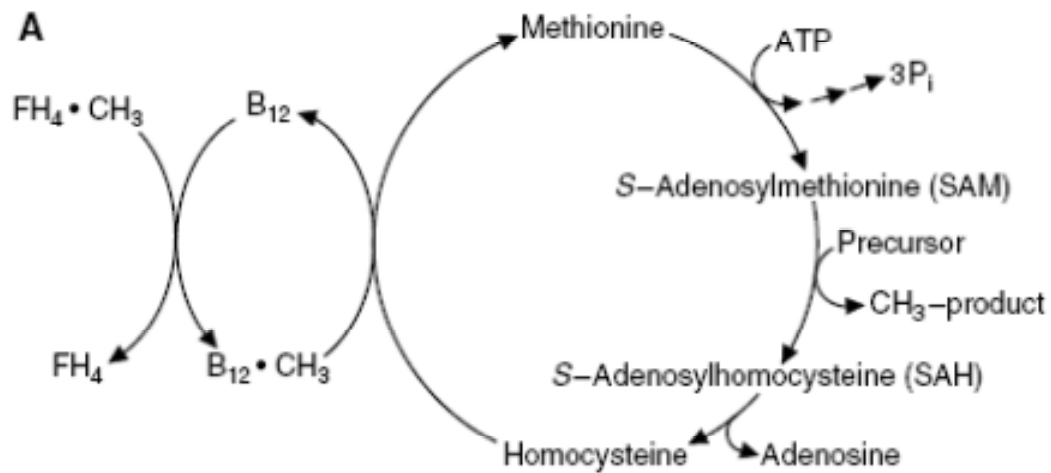


Klinički značaj deficita folata

- Deficit folata dovodi do komplikacija skoro identičnih onima koje su opisane za deficit vitamina B12.
- Najznačajniji efekat deficita folata na procese u ćeliji je poremećaj u sintezi DNK.
 - Ovo je uzrokovano zastojem u sintezi dTMP-a što dovodi do zaustavljanja brzo proliferišućih ćelija u S-fazi, pre svega hematopoetskih ćelija.
 - Rezultat je **megaloblastična anemija** kao i kod deficita vitamina B12.
 - Nesposobnost sinteze DNK tokom sazrevanja eritrocita dovodi do pojave abnormalno velikih eritrocita, pa se anemija naziva i **makrocitna anemija**.

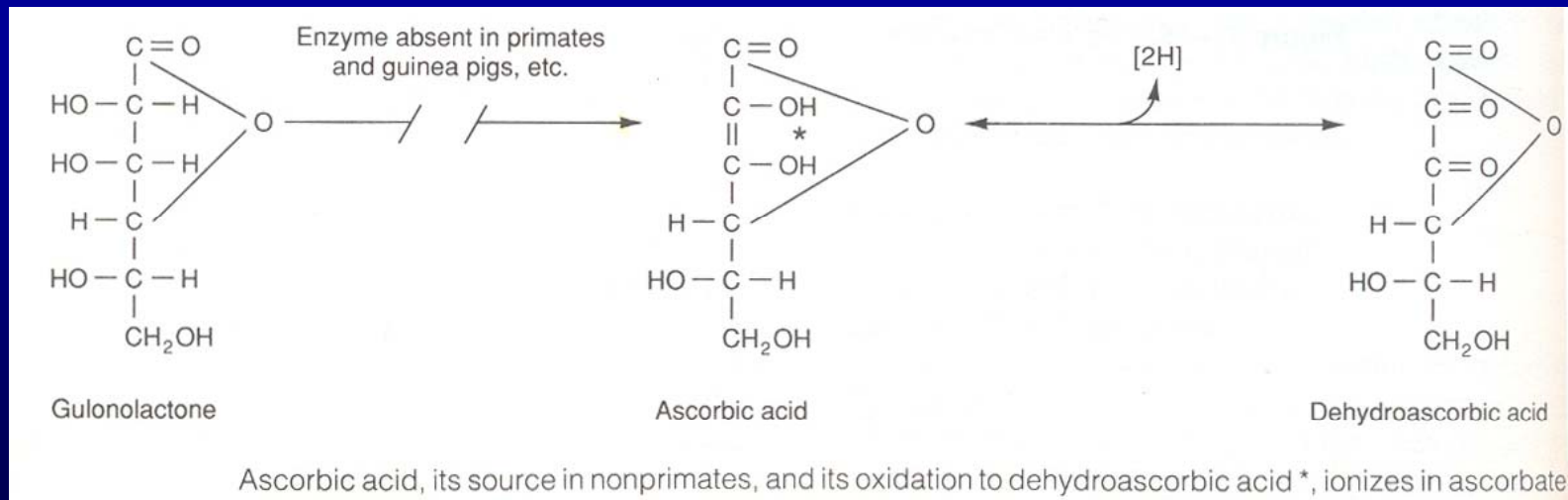
Klinički značaj deficita folata

- Deficiti folata su retki, pošto je folat normalno prisutan i ishrano u dovoljnoj količini.
- Do deficita folata može doći kod alkoholičara usled loše i neredovne ishrane.
- Najčešći uzrok deficita folata kod osoba koje nisu alkoholičari je poremaćaj apsorpcije ili metabolizma ili povećanje potreba za ovim vitaminom.
- Najčešće stanje u kojem postoje povećane potreba za dnevnim unosom folata je trudnoća.
- Ovo je uzrokovano povećanjem broja brzo proliferišućih ćelija prisutnih u krvi. Potrebe u folatu se skoro udvostručavaju do početka trećeg trimestra trudnoće.
- Neki lekovi kao što su antikonvulzivi i oralni kontraceptivi mogu poremetiti apsorpciju folata. Antikonvulzivi takođe ubrzavaju metabolizam folata.



Askorbinska kiselina

- **Askorbinska kiselina - vitamin C.**
- Askorbinsku kiselinu neki organizmi mogu da sintetišu iz glukoze u putu uronskih kiselina.
- Enzim **L-gulonolakton oksidaza** koji je odgovoran za konverziju gulonolaktone u askorbinsku kiselinu **ne postoji u ćelijama primata** pa je neophodan unos askorbinske kiseline hranom.



Askorbinska kiselina

- Aktivni oblik vitamina C je sam askorbat.
- Osnovna uloga askorbata je da deluje kao redukciono sredstvo u nizu različitih reakcija.
 - Vitamin C može da redukuje **citohrome a i c** u respiratornom lancu kao i molekularni kiseonik.
 - Najznačajnija reakcija koja zahteva askorbat kao **kofaktor je hidroksilacija prolinskih ostataka u kolagenu**.
 - Vitamin C je, tako, neophodan za održavanje normalnog vezivnog tkiva kao i za zarastanje rana pošto je sinteza vezivnog tkiva prvi korak u remodelovanju tkiva koje zarasta.
 - Vitamin C je takođe neophodan u **remodelovanju kostiju** usled prisustva kolagena u organskom koštanom matriksu.

Askorbinska kiselina

Vitamin C je potreban kao kofaktor i u nekim drugim metaboličkim reakcijama.

- U reakcijama katabolizma tirozina
- **Sinteza adrenalina iz tirozina**
- Sinteza žučnih soli
- Smatra se da je vitamin C uključen **i u proces steroidogeneze** pošto kora nadbubrega sadrži visoke nivoe vitamina C koji se prazne po stimulaciji žlezde adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Askorbinska kiselina

- Deficit u vitaminu C dovodi do **skorbuta** usled uloge koju ovaj vitamin ima u post-translacionoj modifikaciji kolagena.
 - Skorbut karakteriše pojava modrica, zamor mišića, meke i otečene desni, smanjeno zarastanje rana, krvavljenje rana, osteoporoza, i anemija.
- Vitamin C se lako apsorbuje tako da je osnovni uzrok njegovog deficita njegov nedostatak u ishrani i/ili povećane potrebe.
- Osnovno fiziološko stanje u kojem dolazi do povećanja potreba u vitaminu C je ozbiljan stres (ili trauma).
 - Ovo je uzrokovano brzim pražnjenjem adrenalnih depoa vitamina.
 - Razlog smanjenja nivoa vitamina C u kori nadbubrega nije poznat

Elementi u tragovima

- **Gvođže**
- **Cink**
- **Bakar**
- **Jod**
- **Hrom** (komponenta faktora tolerancije na glukozu koji potencira efekte insulina)
- **Selen** (glutation peroksidaza)
- **Mangan** (piruvat karboksilaza)
- **Molibden** (ksantin oksidaza)
- **Fluor, bor** (formiranje kosti)

Gvožđe

- Rezerve gvožđa se u organizmu efikasno ponovo iskorišćavaju
- U hrani prisutno u ferri obliku vezano za proteine ili organske kiseline.
- Pre apsorpcije se mora odvojiti od ovih jedinjenja i redukovati u fero oblik (potencirano askorbinskom kiselinom)
- Apsorbuje se samo oko 10 %
- Ulazi u sastav
 - Hemoglobina i mioglobina
 - Citohroma i non-hem proteina
 - Lizosomalne mijeloperoksidaze
- Najčešći deficit gvožđa je mikrocitna hipohromna anemija.
- RDA 10-15mg/dan do 30 mg/dan (trudnice)
- Preteran unos gvožđa može dovesti do
 - Povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti
 - Hemohromatoze – depoziti gvožđa u mnogim tkivima (jetra, pankreas, srce); obično se može javiti samo u slučaju hemolitičkih anemija i oboljenja jetre.

Jod

- Efikasno se apsorbuje i transportuje u štitastu žlezdu – tu se skladišti i koristi u sintezi tireoidnih hormona.

Cink

- Apsorpcija cinka zavisi od nivoa metalotioneina u ćelijama intestinalne mukoze.
- Preko 300 metaloenzima koji sadrže cink
 - SOD
 - Regulatorni proteini i RNK i DNK polimeraze.
- Deficiti cinka
 - Usporen rast i poremećaj seksualnog razvoja kod dece
 - Dermatitis –najkarakterističniji rani simptom
 - Otežano zarastanje rana kod odraslih
 - Ozbiljni deficit kod alkoholičara, hroničnih oboljenja bubrega i bolesti malapsorpcije, dugotrajne parentalne ishrane.
- Koristi se u terapiji radi poboljšanja zarastanja rana i može imati izvesne povoljne efekte u lečenju gastričnog ulkusa.

Bakar

- Apsorpcija bakra može takođe zavisiti i od nivoa metalotioneina u ćelijama intestinalne mukoze
- Prisutan u brojnim metaloenzimima
 - Citohrom c oksidaza
 - Δ^9 desaturaza
 - Dopamin β -hidroksilaza
 - SOD
 - Lizil oksidaza
- Deficit bakra
 - Hiperholesterolemija
 - Demineralizacija kostiju
 - Leukopenija
 - Anemija
 - Fragilnost velikih arterija
 - Demijelinizacija nervnog tkiva.