

Biosinteza i biokemija niacina

Štingl, Klara

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:535902>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-11**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Klara Štingl

BIOSINTEZA I BIOKEMIJA NIACINA

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Ana Amić

Osijek, 2020.

SAŽETAK

Niacin (vitamin B₃) jedan je od 8 B-kompleks vitamina. Dolazi u obliku nikotinske kiseline, nikotinamida i nikotinamid ribozida. Nikotinska kiselina i nikotinamid su slične topljivosti u vodi. Otkriću niacina je prethodila epidemija pelagre, bolesti uzrokovane deficitom niacina u tijelu, koja se javila krajem 19.-og stoljeća. Moguća je biosinteza niacina iz triptofana, a on svoju glavnu ulogu ima kao nukleotid NAD⁺ i NADP⁺ te sudjeluje u preko 400 redoks reakcija kao koenzim. Osim enzimatski potpomognutih reakcija, NAD⁺ sudjeluje i kao supstrat u mnogim reakcijama, od kojih su najbitnije one zaslužne za popravak DNA. U posljednje je vrijeme dana velika pažnja niacinu kao lijeku. U visokim koncentracijama se koristi kao lijek za snižavanje povišene koncentracije kolesterola u krvi, ali i u dermatološke svrhe kao lijek protiv crvenila i nepravilnosti kože.

Ključne riječi: niacin, nikotinamid, pelagra, NAD⁺, kolesterol

ABSTRACT

Niacin (vitamin B₃) is one of 8 B-complex vitamins. It comes in forms of nicotinic acid, nicotinamide and nicotinamide riboside. Nicotinic acid and nicotinamide have similar solubility in water. Pellagra outbreak in the 19th century preceded the discovery of niacin, a disease caused by a deficit of niacin in the body. A biosynthesis of niacin from tryptophan is possible, but his main role is in the form of NAD⁺ and NADP⁺ where it participates in over 400 redox reactions as a coenzyme. Apart from enzymatic reactions, NAD⁺ participates also as a substrate in many reactions, of which the most important ones being those responsible for DNA repair. Recently, light has been shed on niacin as a drug. In high concentrations it is used as a medicine for lowering high cholesterol in blood, as well as in dermatology as a cure for redness and imperfections of the skin.

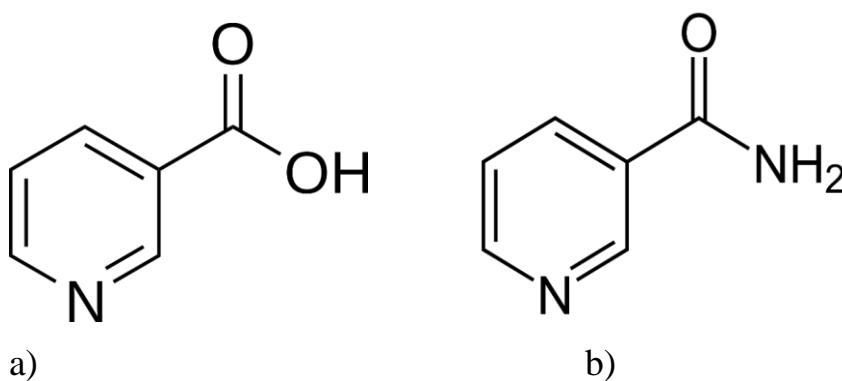
Key words: niacin, nicotinamide, pellagra, NAD⁺, cholesterol

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Niacin kroz povijest	3
1.1.1. Čimbenici koji utječu na pelagru.....	4
2. BIOSINTEZA NIACINA	5
2.1. <i>De novo</i> sinteza niacina iz triptofana	5
2.2. Sinteza NAD ⁺	6
2.2.1. <i>De novo</i> sinteza NAD ⁺ iz triptofana.....	6
2.2.2. Preiss-Handler put.....	8
2.2.3. <i>Salvage put</i> sinteze NAD ⁺ iz nikotinamida.....	9
2.2.4. Sinteza NAD ⁺ iz nikotinamid ribozida.....	10
2.3. Recikliranje NAD ⁺	10
3. APSORPCIJA I TRANSPORT NIACINA	11
4. ULOGA NIACINA U ORGANIZMU	12
4.1. Reakcije u kojima sudjeluje NAD ⁺	12
4.2. Reakcije u kojima sudjeluje NADP ⁺	13
5. NIACIN KAO LIJEK.....	15
5.1. Dislipidemija.....	15
5.1.1. Nuspojave.....	16
5.2. Dermatološke primjene niacina.....	17
5.3. Neurodegenerativne bolesti.....	18
5.3.1. Alzheimerova bolest.....	19
5.3.2. Parkinsonova bolest.....	20
5.3.3. Huntingtonova bolest	21
5.4. Interakcije niacina s lijekovima.....	21
6. ZAKLJUČAK	22
7. LITERATURA.....	23
8. PRILOZI	26
8.1. Popis kratica.....	26

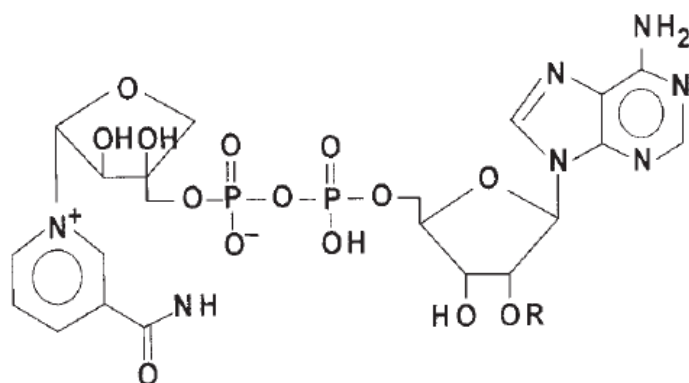
1. UVOD

Niacin (vitamin B₃) jedan je od 8 B-kompleks vitamina, i kao takav ključan u brojnim procesima u živim bićima. Pojavljuje se u obliku nikotinamida (niacinamida), nikotinske kiseline te nikotinamid ribozida [1]. Generalno je nikotinska kiselina slabije topljiva u vodi i etanolu od nikotinamida. Oboje tvore bezbojne kristale, stabilne na sobnoj temperaturi. U otopini je nikotinamid podložan hidrolizi u nikotinsku kiselinu [2]. Po strukturi je nikotinska kiselina piridin-3-karboksilna kiselina, dok je nikotinamid amid te kiseline (Slika 1.). Amfoterna je molekula koja postoji u obliku *zwitteriona*, s pozitivnim nabojem na dušiku piridinskog prstena te negativnim nabojem na karboksilnom kisiku [1]. Prema tome, ovisno o okruženju tvori soli s kiselinama, ali i bazama [2].



Slika 1. a) Struktura nikotinske kiseline (piridin – 3 – karboksilna kiselina) [3]. b) Struktura nikotinamida (piridin – 3 – karboksamid) [4].

Najčešće tvori nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺) i nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP⁺) (Slika 2.) te njihove protonirane inačice (NADH, NADPH), koji sudjeluju u brojnim redoks reakcijama u staničnom metabolizmu [1].



Slika 2. Struktura nikotinamid adenin dinukleotida (NAD^+) kad je $\text{R}=\text{H}$ te nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADP^+) kad je $\text{R}=\text{PO}_3\text{H}_2$ [2].

Kroz povijest se niacin zvao i PP faktor (engl. *Pellagra Preventative Factor*, faktor prevencije pelagre), prema bolesti pelagra koju uzrokuje smanjeni unos niacina putem hrane, odnosno smanjena apsorpcija istog. Niacin ima mogućnost *de novo* biosinteze iz aminokiseline triptofana u ljudima i brojnim živim bićima u obliku niacin mononukleotida [1] što dodatno potvrđuje njegovu važnost u organizmu [5].

1.1. Niacin kroz povijest

Otkriće niacina je bilo potaknuto istraživanjima na novonastaloj bolesti pelagra koju je prvi put opisao Gaspar Casal 1735.godine. Bolest se pojavila zbog uvođenja kukuruza u prehranu Europljana, koji su do tada svoju svakodnevnu prehranu bazirali na drugim žitaricama poput riže i zobi. Godine 1771. Francesco Frapolli je nazvao ovu bolest *pelagra* čiji naziv u prijevodu znači „gruba koža“ prema jednom od simptoma bolesti – dermatitisu [6]. Pelagra je karakterizirana s tzv. „4 D“ – dijareja, dermatitis, demencija i smrt (engl. *death*), koje se najčešće javljaju u navedenom redosljedu [7]. Krajem 19.-og stoljeća i početkom 20.-og stoljeća je pelagra postala pandemija u Sjedinjenim Američkim Državama, sve dok 1920.-ih Joseph Goldberger nije otkrio „faktor prevencije pelagre“ sadržan u mlijeku i mesu [6].

Sam niacin je sintetiziran već 1867. godine oksidacijom iz nikotina, ali se smatralo kako nema nutritivne vrijednosti i koristio se u fotografiji. U nizu istraživanja na novootkrivenom vitaminu, Joseph Goldberger je zaključio kako korekcijom dijeta može prevenirati odnosno potaknuti pelagru. Sama struktura niacina je otkrivena 1937. godine, nakon što je Conrad Arnold Elvehjem proveo istraživanje na psima, prvenstveno im oduzimajući niacin iz prehrane te ju poslije suplementirajući s nikotinskom kiselinom [6]. To je otkriće dovelo do uvođenja obogaćivanja pšenice i kukuruza niacinom tijekom njihove prerade, kako bi se osigurao potreban dnevni unos tog vitamina. Činjenica da su domorodci Južne Amerike pretežito konzumirali kukuruz, a nisu osjećali simptome pelagre dugo je bila nerazriješena dok se nisu uvidjele razlike u preradi kukuruza. Niacin je u žitaricama, kao i u kukuružu, vezan za polisaharide, glikoproteine ili proteine u obliku niacitina kojeg enzimi u crijevima sisavaca ne mogu hidrolizirati zbog čega postaje nedostupan. U tradicionalnoj preradi se kukuruzno brašno umakalo u otopinu baze koja je povećavala bioraspoloživost niacina, sprječavajući vezanje na glikoproteine [7]. Osim u obliku niacitina, niacin se može javiti u metiliranom obliku kao biljni hormon 1-metilnikotinska kiselina ili trigonelin, koji je također biološki neraspoloživ, ali je moguća njegova pretvorba u nikotinsku kiselinu zagrijavanjem [8].

Pelagra se najčešće javlja kao posljedica pothranjenosti, gdje je unos niacina, ali i njegovog prekursora triptofana, drastično smanjen. Dapače, ispravan metabolizam triptofana u niacin je glavna odrednica za prevenciju pelagre. Prema tome, pelagra se neće nužno razviti u osoba koje ne unose dovoljno niacina, ali unose triptofan (npr. jaja, mlijeko, meso i sl.),

iako je učinkovitost pretvorbe triptofana u niacin relativno malena (60 mg triptofana daje 1 mg niacina) [2].

1.1.1. Čimbenici koji utječu na pelagru

Iako smo svi podložni razvoju pelagre ukoliko se ne pridržavamo raznolike prehrane i dovoljnog unosa triptofana i niacina, neke su skupine ljudi više podložne razvitku deficijencije [2].

Najčešća skupina su pothranjene i anoreksične osobe, alkoholičari, ljudi koji boluju od sindroma stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS), sindroma upaljenog crijeva te ljudi s cirozom jetre. Također, ljudi koji su u deficitu vitamina B₆, B₂ i željeza mogu razviti simptome pelagre zbog važnosti navedenih nutrijenata u procesu pretvorbe triptofana u niacin, budući da ih neki enzimi koriste kao kofaktore i prostetičke skupine [5].

Veoma rijedak slučaj je Hartnup bolest, genetička bolest koja sprječava pravilan transport nekoliko aminokiselina, od kojih je jedna triptofan, čime dolazi do smanjene apsorpcije triptofana u tankom crijevu i povećanog izlučivanja kroz urin što dovodi do smanjene konverzije triptofana u niacin [9].

Karcionidni sindrom je također jedan od čimbenika koji utječu na pretvorbu triptofana u niacin. Javlja se kod bolesnika s karcinoidnim tumorima, čije su nuspojave stvaranje prekomjernih količina brojnih metabolita, između ostalog serotoninina. Time je spriječena pretvorba triptofana u niacin jer je preferiran put oksidacija triptofana u serotonin [9].

Neki lijekovi također mogu dovesti do smanjene apsorpcije niacina ili triptofana te povećanog rizika od pelagre. Isoniazid i pirazinamid, koji se zajedno koriste kao lijek protiv tuberkuloze, sprječavaju pretvorbu triptofana u niacin. Naime, oboje su strukturalni analozi niacina i natječu se s enzimima ovisnim o vitaminu B₆, a isoniazid može utjecati i na pretvorbu niacina u NAD⁺ [7].

2. BIOSINTEZA NIACINA

2.1. *De novo* sinteza niacina iz triptofana

Sinteza niacina iz L-triptofana se odvija u jetri, a ovaj je sintetski put često zvan i kinurenin katabolički put zbog intermedijara kinurenina [9]. Prvi korak je pretvorba L-triptofana u *N*-formilkinurenin koju vrše jedan od dva enzima, ovisno o vrsti tkiva: triptofan-2,3-dioksidogenaza (TDO₂) ili indolamin-2,3-dioksidogenaza (INDO ili IDO). Taj prvi korak je ujedno i korak koji određuje brzinu same reakcije. Obje dioksidogenaze kataliziraju otvaranje indolnog prstena triptofana kako bi bila moguća ugradnja 2 atoma kisika i stvaranje *N*-formilkinurenina. Kao adukt na oba enzima se nalazi hem željezo na koje je vezan superoksid koji igra ključnu ulogu kao aktivni oksidans. Triptofan-2,3-dioksidogenaza je inducirana uz pomoć kortizola i triptofana, a inhibirana povratnom spregom derivatima nikotinske kiseline, kao i NADPH [10].

U drugom koraku dolazi do hidrolize *N*-formilkinurenina uz pomoć arilformamidaze (AFMID) čime nastaje L-kinurenin. L-kinurenin je potom pretvoren u 3-hidroksi-L-kinurenin hidroksilacijom pomoću kinurenin-3-monooksigenaze (KMO) [1]. Reakcija je ovisna o prisustvu NADPH s molekulom kisika kao oksidansom, a katalizira umetanje molekuskog kisika u aromatski prsten kinurenina. Za rad oksigenaze potreban je kofaktor flavin adenin dinukleotid (FAD) koji je vezan kao prostetička skupina za FAD-veznu domenu na enzimu. Nakon vezanja L-kinurenina u aktivno mjesto monooksigenaze, NADPH reducira FAD i nastaje NADP⁺. Na takav enzim se potom veže kisik čime nastaje elektrofilni intermedijar L-kinurenin-FAD-hidroperoksid, a produkt 3-hidroksi-L-kinurenin se oslobađa nakon disocijacije s enzima [11].

Iduća reakcija je katalizirana kinureninazom (KYNU) čime dolazi do stvaranja 3-hidroksiantranilata i alanina iz 3-hidroksi-L-kinurenina [1]. Kinureninaza je hidrolitički enzim iz skupine aspartat aminotransferaza, a ovisan je o piridoksal fosfatu (PLP) [12]. Reakcijski mehanizam je sličan onome kod transaminacije iako ne dolazi do hidrolize nastale tautomerizirane Schiffove baze. Enzim napada kao nukleofil gama ugljik tautomerizirane Schiffove baze između 3-hidroksi-L-kinurenina i PLP. Time nastaje acil-enzim intermedijar i alanin-PLP adukt [13]. Hidrolizom acil-enzima nastaje produkt 3-hidroksiantranilat. Deficit vitamina B₆ može znatno smanjiti sintezu niacina zbog njegove važne uloge u ovom koraku, a enzim je reguliran koncentracijom početnog supstrata triptofana [12].

3-Hidroksiantranilat-3,4-dioksidogenaza (HAAO) je enzim koji katalizira otvaranje prstena na 3-hidroksiantranilatu uz kisik, stvarajući 2-amino-3-karboksimukonat 6-semialdehid koji se zbog nestabilnosti strukture spontano kondenzira u kinolinat [1]. Sami enzim je iz obitelji oksidoreduktaza odnosno oksigenaza, te mu kao kofaktor služi ne-hem željezo [14]. Moguće je katabolizam semialdehida u neaktivne metabolite poput ciklizacije i dekarboksilacije u pikolinsku kiselinu, ili pomoću karboksilaze pikolinske kiseline daljnja pretvorba do acetyl-CoA [2].

Kinolinat je prekretnica za dobivanje slobodne nikotinske kiseline pomoću dekarboksilaze kinolinske kiseline, dokazano istraživanjima na goveđoj jetri [15]. Idućim se konverzijama kinolinat prevodi u mononukleotid nikotinske kiseline dekarboksilacijom pomoću kinolinat fosforiboziltransferaze (QPRT) [16]. Ovim putem se također dobiva niacin u obliku nikotinske kiseline hidrolizom mononukleotida nikotinske kiseline [15].

2.2. Sintaza NAD⁺

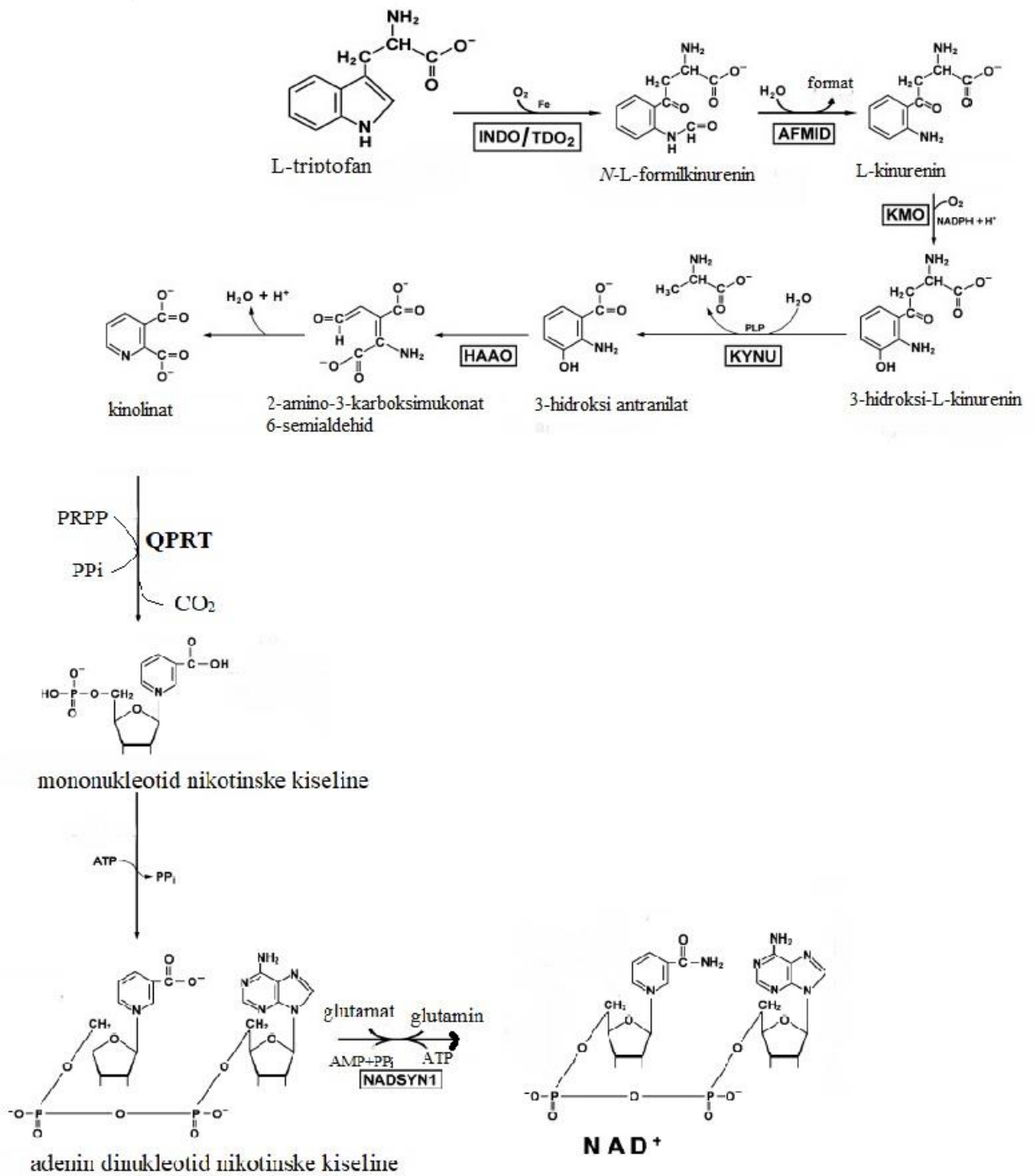
Budući da je glavni metabolički produkt NAD⁺ ujedno i aktivni oblik niacina, samo se male količine triptofana naposljetku pretvaraju u nikotinsku kiselinu, dok se većina pretvara u NAD⁺. Sama sinteza NAD⁺ ne započinje nužno od triptofana već postoje četiri polazna supstrata za nastanak NAD⁺: nikotinska kiselina, nikotinamid, nikotinamid ribozid te L-triptofan [2].

2.2.1. *De novo* sinteza NAD⁺ iz triptofana

Put *de novo* sinteze NAD⁺ iz triptofana je jednak onome za sintezu niacina, ali umjesto nastanka nikotinske kiseline iz kinolinata, nastavlja se put potpomognut enzimom kinolat fosforiboziltransferazom (QPRT). Taj enzim određuje brzinu pretvorbe triptofana u NAD⁺ i ovisi o prisutstvu Mg²⁺, te koristi fosforibozil pirofosfat (PRPP) kao supstrat za prijenos fosforibozilne skupine na kinolinat stvarajući mononukleotid nikotinske kiseline, pirofosfat te CO₂ [17]. Nakon nastalog mononukleotida nikotinske kiseline, potrebno je prevesti ga u adenin dinukleotid nikotinske kiseline [1].

Koristi se adenzin trifosfat (ATP), kao donor adenilata na mononukleotid nikotinske kiseline, uz pomoć nikotinamid/nikotinat mononukleotid-adenil-transferaza izoenzima. Naposljetku je adenin dinukleotid nikotinske kiseline pretvoren u svoj amid –

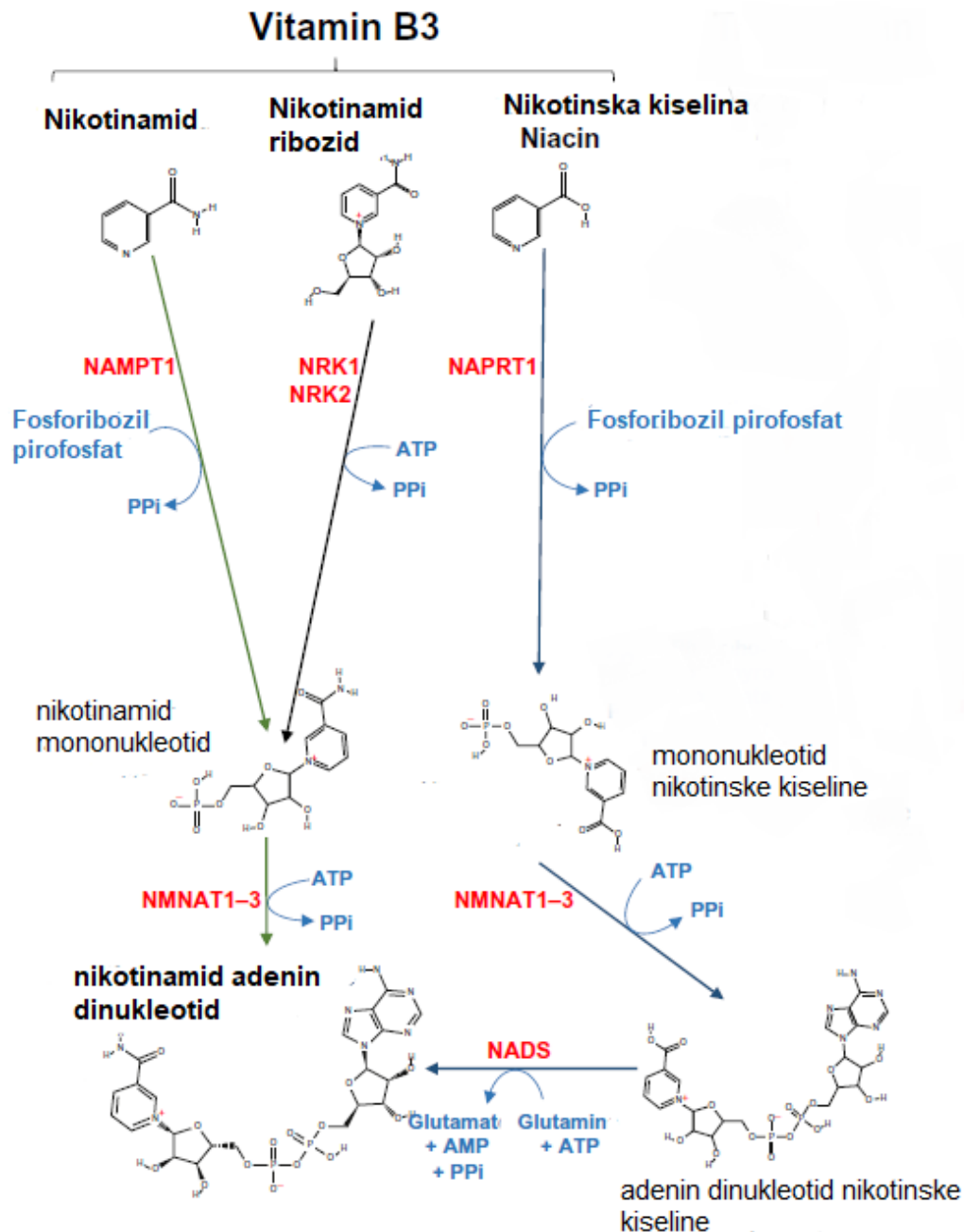
nikotinamid dinukleotid (NAD⁺) uz pomoć NAD-sintaze-1 (NADSYN1), čime završava *de novo* biosinteza NAD⁺ iz triptofana (Slika 3.) [1].



Slika 3. *De novo* put sinteze NAD⁺[1].

2.2.2. Preiss-Handler put

Put pretvorbe nikotinske kiseline u NAD^+ se naziva Preiss-Handler put. Nikotinska se kiselina najprije pretvara u mononukleotid nikotinske kiseline pomoću fosforibozil transferaze nikotinske kiseline (NAPRT-1) [1]. Taj enzim koristi 5-fosfat-alfa-D-riboza 1-difosfat kao kosupstrat. Nastali mononukleotid nikotinske kiseline koristi nikotinamid mononukleotid adeniltransferazu (NMNAT) kao enzim za pretvorbu u adenin dinukleotid nikotinske kiseline uz utrošak ATP kao donora adenila. U ljudima su nađene čak tri različite vrste nikotinamid mononukleotid adeniltransferaze koje imaju različite lokacije unutar stanice čime reguliraju unutarstanične koncentracije NAD^+ [7]. Kao posljednji korak se pomoću NAD-sintaze-1 (NADS) adenin dinukleotid nikotinske kiseline pretvara u NAD^+ , čime se prenosi amino skupina s glutamina i stvara glutamat uz utrošak ATP (Slika 4.) [5].



Slika 4. Shematski prikaz puteva pretvorbe nikotinamida, nikotinske kiseline i nikotinamid ribozida u NAD⁺ [7].

2.2.3. Salvage put sinteze NAD⁺ iz nikotinamida

Salvage put (spasonosni put) iz nikotinamida do NAD⁺ se naziva tako zbog korištenja nikotinamida koji nastaje u tijelu kao produkt ADP-ribozilaze i NAD-glikohidrolaze [2]. Prvi korak je stvaranje nikotinamid mononukleotida (NMN) uz pomoć nikotinamid fosforibozil transferaze (NAMPT), te je ovo ujedno i korak koji određuje brzinu cijele

sinteze NAD^+ . NAMPT je također bitan kao enzim koji usporava starenje ljudskih stanica aktivacijom sirtuina ukoliko dolazi do povećanog stvaranja NAD^+ . Nadalje nikotinamid mononukleotid adeniltransferaze (NMNAT1-3) uz pomoć adenozin trifosfata (ATP) stvaraju NAD^+ (slika 4.) [1].

2.2.4. Sinteza NAD^+ iz nikotinamid ribozida

Nikotinamid ribozid je defosforilirani oblik nikotinamid mononukleotida. Enzim nikotinamid ribozid kinaza (NRK1 i NRK2) koristi nikotinamid ribozid kao supstrat za pretvorbu u nikotinamid mononukleotid koji se ponovno pretvara u NAD^+ pomoću NMNAT (Slika 4.) [7].

2.3. Recikliranje NAD^+

Postoje drugi enzimi koji koriste NAD^+ poput poli-ADP-riboza polimeraza, sirtuina i slično, te se time NAD^+ konstantno gubi i nastaje nikotinamid kao nusprodukt. Glavni put za recikliranje NAD je uz pomoć ADP-ribosiltransferaza koje sudjeluju u reakcijama prijenosa ADP-riboze te razlažu NAD^+ na ADP-ribosil produkt i nikotinamid. Nikotinamid je potom pomoću salvage puta pretvoren natrag u NAD^+ . Iz NAD^+ pomoću NAD -kinaze nastaje NADP^+ , gdje NAD -kinaza koristi ATP kao prijenosnik fosfatne skupine na hidroksilnu skupinu riboze na NAD^+ [7].

Hidrolitičkim cijepanjem 2 β -glikozidne veze na piridinskim nukleotidima pomoću enzima NAD(P)^+ glikohidrolaze nastaje nikotinamid koji se može pretvoriti u niacin ili natrag u NAD^+ , ovisno o potrebama organizma. Također postoji mogućnost metiliranja u jetri gdje pomoću nikotinamid *N*-metiltransferaze nastaje 1-metilnikotinamid koji se ili oksidira u 1-metil-2-piridon-5-karboksamid i 1-metil-4-piridon karboksamid, ili kao takav izlučuje urinom. Ovaj put je važan budući da omogućava izlučivanje viška niacina iz organizma, iako kod visokih koncentracija može doći i do izlučivanja niacina u nepromijenjenom obliku [2].

3. APSORPCIJA I TRANSPORT NIACINA

Niacin se u hrani najčešće nalazi u obliku NAD(H) i NADP(H) te se preradom pomoću enzima NAD(P)⁺ glikohidrolaze dobiju nikotinamid i ADP-riboza. Moguće je više načina cijepanja polaznih NAD(H) i NADP(H): cijepanjem pirofosfatne veze dobije se nikotinamid mononukleotid i 5'-AMP, dok se djelovanjem enzima fosfodiesteraze dobiva nikotinamid ribozid i ADP. Također defosforilacija nikotinamid mononukleotida daje nikotinamid ribozid koji može hidrolizirati u nikotinamid i ribozu ili fosforilirati u nikotinamid i ribozu-1-fosfat. Polazni se spojevi najčešće pretvaraju u nikotinamid jer je on kao takav najlakši za pretvorbu. Apsorpcija se zbiva u želudcu i tankom crijevu uz pomoć olakšane difuzije, ali se razlikuje brzina difuzije ovisno radi li se o nikotinamidu ili niacinu, jer niacin difundira upola sporije od nikotinamida. Pri visokim se koncentracijama pak oboje apsorbiraju pasivnom difuzijom [18].

Nakon uspješne apsorpcije se niacin i nikotinamid transportiraju krvnom plazmom, u ne-vezanom obliku. Budući da se niacin koristi zbog pretvorbe u NAD(H) i nikotinamid, razine nikotinamida su generalno uvijek više od koncentracija niacina u krvi [19]. Pohranjuju se u različitim stanicama na različite načine. U periferna tkiva ulaze pomoću olakšane difuzije, eritrociti uzimaju niacin kroz sistem transporta aniona dok renalne tubule (u nefronima bubrega) uzimaju niacin uz pomoć Na⁺ ovisnog transportnog sistema. Budući da je veliki dio energije potreban mozgu, stanice mozga imaju visoki afinitet prema nikotinamidu i transportiraju ga pomoću energijski ovisnih transportnih sistema [7].

Transportirani nikotinamid i niacin se potom pretvaraju u NAD(H) i NADP(H) kako bi se mogli pohraniti. Najčešće se pohranjuju veće količine NAD(H) u svom oksidiranom obliku kao NAD⁺, dok se NADPH pohranjuje kao takav (u reduciranom obliku) [2].

4. ULOGA NIACINA U ORGANIZMU

Niacin se najčešće u tijelu koristi u obliku NAD(H) i NADP(H) kao kofaktori u više od 400 enzimatski aktiviranih redoks reakcija. NAD⁺ se zato nalazi u svim tkivima, dok NADP⁺ nalazimo svugdje osim u skeletnim mišićima. Oboje su čvrsto vezani za svoje enzime i mogu jednostavno prenositi vodikove atome s jednog mjesta na drugo u stanici. NAD⁺ i NADP⁺ mogu također služiti kao supstrati u ne-redoks reakcijama. Iako su strukturno veoma slični te sudjeluju u reverzibilnim reakcijama, uloge NADH i NADPH se razlikuju. NADH se koristi za transfer elektrona iz metaboličkih intermedijara u lanac transporta elektrona čime se proizvodi adenozin trifosfat (ATP) kao glavni izvor energije. NADPH je pak reducens u biosintetskim putevima poput sinteza masnih kiselina, kolesterola i steroidnih hormona [7].

4.1. Reakcije u kojima sudjeluje NAD⁺

U trećoj fazi glikolize enzim gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza koristi NAD⁺ te katalizira reakciju nastanka 1,3-bisfosfoglicerata, spoja s visokim potencijalom prijenosa fosfatne skupine, iz gliceraldehid-3-fosfata pri čemu nastaje NADH. Između ove reakcije i reakcije pretvorbe piruvata u etanol postoji ključna redoks ravnoteža gdje se NADH, koji je nastao u reakciji pretvorbe gliceraldehid-3-fosfata u 1,3-bisfosfoglicerat, troši u pretvorbi piruvata u etanol te se kao NAD⁺ vraća natrag u glikolitičku reakciju, čime je NAD⁺ regeneriran [20].

Kao poveznica između glikolitičkog puta te ciklusa limunske kiseline nalazi se važan enzim, piruvat dehidrogenaza kompleks, koji pretvara krajnji produkt glikolize – piruvat u acetil-CoA, molekulu koja dalje može nastaviti svoj put u ciklusu limunske kiseline. Piruvat dehidrogenaza je kompleks enzima koji se sastoji od 3 enzima: piruvat-dehidrogenaza komponente, dihidrolipoil-transacetilaze te dihidrolipoil-dehidrogenaze. Za samu sintezu potrebno je čak 5 koenzima ovim enzimima: tiamin-pirofosfat (TPP), lipoična kiselina, FAD (flavin adenin dinukleotid), CoA te NAD⁺. Još jedan je takav enzimski kompleks koji koristi tih 5 koenzima, a nalazi se u ciklusu limunske kiseline: α -ketoglutarat dehidrogenaza, koji katalizira pretvorbu α -ketoglutarata u suksinil-CoA pri čemu nastaje NADH [20].

Koenzimi tiamin-pirofosfat i FAD dolaze od vitamina B₁ odnosno B₂, pri čemu je vidljiva poveznica između ovih vitamina i niacina. Ukoliko je prisutan deficit vitamina B₁ i B₂ može doći do smanjene funkcije samog enzima čime je spriječeno stvaranje NADH [5].

Također izocitrat dehidrogenaza te malat dehidrogenaza koriste NAD^+ i stvaraju NADH koji će se dalje koristiti kao izvor protona u lancu za transport elektrona i stvaranje 3 molekule ATP za svaki NADH. Važna regulacijska mjesta ciklusa limunske kiseline su na ovim enzimima gdje visoke koncentracije NAD^+ potiču enzime na rad dok ih NADH, kao produkt reakcija, u visokim koncentracijama inhibira [20].

Strukturom sličan kompleks enzima je također i kompleks α -ketokiselinskih dehidrogenaza razgranatog lanca koji koristi istih 5 koenzima, a katalizira razgradnju razgranatih aminokiselina poput L-izoleucina, L-valina te L-leucina u α -metilbutiril-CoA, izobutiril-CoA odnosno izovaleril-CoA. Inhibicijom bilo kojeg dijela enzima ili nedostatak koenzima, dovodi do nakupljanja aminokiselina razgranatog lanca u tijelu te njihovih derivata koji mogu biti štetni i uzrokovati takozvanu bolest urina mirisa javorovog sirupa (nazvana po slatkom mirisu urina) [21].

U lancu za prijenos elektrona za dobivanje ATP kao glavnog oblika energije u tijelu potreban nam je sav nakupljen NADH budući da taj reducirani oblik ima veću energiju od njegovog oksidiranog NAD^+ te može davati protone. Predajući protone kroz komplekse na lancu (pumpanjem) iz matriksa mitohondrija dolazi do nakupljanja protona u prostoru između vanjske i unutarnje membrane mitohondrija koje koristi ATP-sintaza za stvaranje ATP, pri čemu se natrag oslobađa NAD^+ [20].

NADH također aktivira methemoglobin reduktazu koja katalizira redukciju methemoglobina u hemoglobin, time sprječavajući nastanak methemoglobinemije, bolesti crvenih krvnih stanica gdje se hem željezo nalazi u feri (Fe^{3+}), a ne u fero (Fe^{2+}) obliku [22].

Ostale funkcije NAD^+ ne uključuju redoks reakcije, ali se NAD^+ koristi u bakterijskim DNA ligazama, ADP-riboziltransferazi, poli(ADP-riboza)polimerazi, cikličkoj ADP-ribozi te kod enzima deacetilaze zaslužnih u transkripciji DNA. Prema istraživanjima na utjecaju NAD^+ na rad poli(ADP-riboza)polimeraza koji služe kao glasnici oštećene DNA, zaključeno je kako smanjenje koncentracije NAD^+ unutar stanice dovodi do poremećaja u popravcima DNA, stvaranju reaktivnih kisikovih vrsta, mitohondrijskoj homeostazi te preživljavanju stanice, budući da je uloga NAD^+ kao stanični signal stanja stanice [23].

4.2. Reakcije u kojima sudjeluje NADP^+

Kao što je već spomenuto, NADP^+ nastaje fosforilacijom NAD^+ pomoću NAD-kinaze. Nastali NADP^+ se koristi u reakciji oksidativnog dijela puta pentozna fosfata kataliziranoj glukoza-6-fosfat dehidrogenazom, i nastaje NADPH. Generalno je ovime put

pentoza fosfata poveznica s glikolizom zbog svojih zajedničkih produkata fruktoza-6-fosfata te gliceraldehid-3-fosfata, ali je NADPH veoma bitan u procesu zaštite organizma od reaktivnih kisikovih vrsta [7]. Naime, NADPH pomaže glutacionu reduktazi u stvaranju reduciranog oblika glutaciona pri čemu NADPH postaje ponovno NADP⁺. Reducirani glutacioni sprječava štetan utjecaj vodikovog peroksida (reaktivna kisikova vrsta) u crvenim krvnim stanicama, te pomoću glutacione peroksidaze stvara vodu i oksidirani oblik glutaciona. Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza je jedan od najčešćih enzima kojeg ljudi nemaju, pri čemu ne mogu obraniti svoj organizam od reaktivnih kisikovih vrsta jer ne proizvode NADPH na ovaj način te ne mogu aktivirati glutacionu, čime dolazi do procesa hemolize odnosno uništavanja crvenih krvnih stanica [20].

Kao jedan od mehanizama zaštite organizma od bakterija također glavnu ulogu ima NADPH koji služi za konverziju kisika u superoksid pomoću NADPH oksidaze. Daljnjom se pretvorbom superoksida pretvara u vodikov peroksid pomoću superoksid dismutaze te je krajnji produkt hipoklorit nakon djelovanja mieloperoksidaze. Rezultat je kisela okolina što ne pogoduje razvoju bakterija [24]. Ključna je i uloga NADPH u samom procesu *de novo* sinteze niacina iz triptofana budući da u koraku pretvorbe L-kinurenina u 3-hidroksi-L-kinurenin potreban enzim kinurenin-3-monooksigenaza koja je ovisna o NADPH [11].

5. NIACIN KAO LIJEK

Niacin se od svog otkrića najprije koristio kao lijek za pelagru, ali su istraživanja pokazala njegova pozitivna djelovanja na brojna stanja, pretežito na njegov utjecaj na smanjenje razina kolesterola odnosno lipoproteina niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*, LDL) koji su jedni od glavnih uzročnika kardiovaskularnih bolesti današnjice [25].

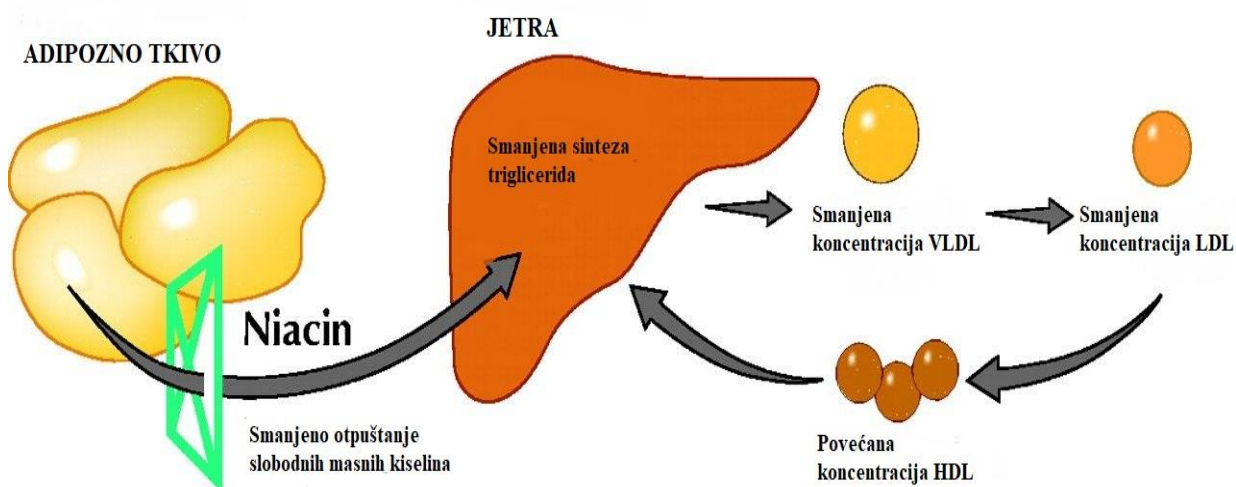
5.1. Dislipidemija

Dislipidemija je naziv za povećane razine LDL-kolesterola i/ili triglicerida, i smanjene razine lipoproteina velike gustoće (engl. *High Density Lipoprotein*, HDL) u krvnoj plazmi, a dovodi najčešće do razvoja ateroskleroze i nakupljanja plaka na arterijama, što može dovesti do srčanog udara [26]. Najprije se spekuliralo kako je uzročnik dislipidemije povećana razina kolesterola i smatralo se kako smanjenje kolesterola direktno smanjuje rizik od koronarnih bolesti, ali su istraživanja pokazala kako je za ispravno liječenje potrebno smanjenje kolesterola i slobodnih masnih kiselina te povećanje koncentracije HDL-a. Prvi lijek za dislipidemiju je bio niacin u visokim farmakološkim koncentracijama. Naime, niacin prednjači svojom mogućnošću povećanja koncentracije HDL-a [27].

Masti koje konzumiramo putem hrane se apsorbiraju u gastrointestinalnom sustavu, točnije epitelnim stanicama crijeva koje stvaraju hilomikrone. Hilomikroni su prijenosnici triglicerida od crijeva do masnog tkiva, jetre ili mišića, a ujedno su i lipoproteini najmanje gustoće. Hilomikroni putuju limfnim kapilarama te dolaze do jetre gdje se sintetizira kolesterol i nastaje HDL-kolesterol. Kako bi se kolesterol kretao krvlju, koristi prijenosnike odnosno lipoproteine vrlo niske gustoće (engl. *Very Low Density Lipoproteins*, VLDL). VLDL se može pretvoriti u lipoprotein srednje gustoće (engl. *Intermediate Density Lipoprotein*, IDL) pomoću enzima lipoprotein lipaze, koji se najprije pretvara u LDL te oksidacijom postaje oksidirani LDL koji se može taložiti na arterijama u obliku plaka. Doduše, dio lipida se može vratiti u jetru, ili se pohraniti u mišićima i adipoznim tkivima [20]. Ukoliko dolazi do lipolize (razgradnje lipida) u adipoznim tkivima, pomoću enzima hormon-senzitivne lipaze koja lipide pretvara u slobodne masne kiseline, te se masne kiseline mogu pretvoriti u trigliceride, čime se povećava ukupna razina kolesterola [28].

Vitamin B₃ u obliku nikotinske kiseline djeluje kao inhibitor sinteze VLDL iz kolesterola čime se inhibira nastajanje samog LDL-a i dolazi do smanjenja razine LDL-a te

povećanja razina HDL u krvi [27]. Isto tako, niacin je inhibitor hormon-senzitivne lipaze te ne nastaju slobodne masne kiseline koje bi se mogle pretvoriti u trigliceride (Slika 5.) [28].



Slika 5. Djelovanje niacina kao inhibitora sinteze VLDL dovodi do smanjene koncentracije LDL te povišenja koncentracije HDL [29].

Na adipoznim stanicama su otkriveni receptori nikotinske kiseline: hidroksikarboksilna kiselina 2 receptor/G protein receptor. Niacin aktivira ovaj receptor čiji protein G_i dovodi do inhibicije adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu ATP u ciklički AMP (cAMP). cAMP je sekundarni glasnik u prijenosu signala u stanici, čije smanjene razine zbog aktivacije protein kinaze A dovode do inhibicije lipolize odnosno hormon-senzitivne lipaze [28]. To dovodi i do povišene koncentracije adiponektina, hormona masnih stanica koji potiče smanjenje tjelesne težine i povećava inzulinsku ovisnost te djeluje protuupalno. Također, niacin sprječava „čišćenje“ jetre od HDL čime se koncentracije HDL povećavaju [30].

5.1.1. Nuspojave

Iako niacin značajno povećava koncentracije HDL za čak 30-35%, ne smanjuje LDL više od 15-25% pri čemu su statini bolji odabir lijeka. Osim toga, visoke količine niacina (od 1-6 g dnevno) imaju neke neugodne nuspojave poput crvenila lica, suhoće kože i svrbeža te hepatotoksičnost [31].

Crvenilo lica dolazi od arahidonske kiseline koja se nalazi u staničnoj membrani kao dio fosfolipida. Ona pomoću ciklooksigenaze stvara prostaglandine, skupina fiziološki aktivnih lipidnih spojeva koji imaju važne uloge u upalnim procesima [32]. Nastali prostaglandini šire krvne žile (vazodilatacija) pri čemu se povećava protok krvi i lice izgleda rumeno. Kako bi se spriječila ova nuspojava, koristi se visoka doza aspirina (jer je visoka doza protuupalnog djelovanja) 30 minuta prije konzumacije niacina kako bi inhibirao ciklooksigenazu i spriječio stvaranje prostaglandina. Kod konzumacije nikotinamida ne dolazi do nastanka crvenila lica [33].

Hepatotoksičnost je pojava oštećenja funkcija jetre zbog konzumacije određenih kemijskih spojeva. Uočena je povezanost viših količina niacina (iznad 500 mg) dnevno te povećanja koncentracije serumske aminotransferaze, što ukazuje na oštećenja jetre. Prestankom konzumacije niacina se uglavnom povišene koncentracije povlače. Kod još viših dnevnih doza niacina (preko 3 g dnevno) može doći do smanjenih koncentracija brojnih proteina u jetri, serumskog albumina, faktora koagulacije te apolipoproteina. Također se ovi poremećaji povlače kod prestanka terapije niacinom. Teži slučajevi hepatotoksičnosti uzrokovanom niacinom su vrlo rijetki, često vezani za konzumaciju vrste niacina s postupnim otpuštanjem. Mogu se pojaviti simptomi poput žutice, svrbeža, povraćanja te mučnine. Koncentracije serumske aminotransferaze su vrlo visoke tijekom ispoljavanja simptoma, a ukazuju na sličnost s akutnom hepatičnom nekrozom i toksičan učinak. Jetra se može vratiti u normalno stanje ukoliko se odmah smanji doza ili prestane s konzumacijom, iako postoje slučajevi nekroze s blagom upalom i nakon prestanka korištenja niacina [26].

Još je jedna nuspojava vezana za visoke koncentracije niacina, a to je povećanje razine mokraćne kiseline u plazmi što može dovesti do taloženja njenih soli u zglobovima (giht). U čak 41-78% pacijenata na terapiji nikotinskom kiselinom (3-6 g/dan) je došlo do stvaranja gihta. Smatra se da nikotinamid i nikotinska kiselina mogu ubrzati de novo sintezu purinskih baza i time dovesti do ubrzane sinteze mokraćne kiseline [34].

5.2. Dermatološke primjene niacina

Nikotinamid je dokazano koristan u borbi protiv raka kože, te je njegova površinska primjena zaživjela u 21. stoljeću kao dermatološko rješenje ovog problema [35]. Nikotinamid ima glavnu ulogu u stvaranju ceramida koji tvore epidermalni sloj kože čime se zadržava vlažnost. Također, nikotinamid pomaže u stvaranju keratina, proteina koji održava čvrstoću kože [36]. Budući da djeluje protuupalno, moguća je njegova upotreba na

koži sklonoj aknama, rozaceji te pomaže kod sprječavanja preranog starenja kože [37]. Nikotinamid također ima fotozaštitne i fotoimunozaštitne učinke protiv stvaranja karcinoma, budući da ultraljubičasto zračenje sprječava dotok energije keratinocitima (vrsta epidermalnih stanica) i dovodi do abnormalne keratinizacije i apoptoze stanice. Nikotinamid kao prekursor NAD^+ se može koristiti kao zamjenska energija keratinocitima i sprječiti apoptozu [35].

5.3. Neurodegenerativne bolesti

Jedan je od simptoma pelagre demencija, što je navelo do istraživanja važnosti niacina, osobito nikotinamida, u prevenciji neurodegenerativnih bolesti te očuvanju središnjeg živčanog sustava. Biosinteza nikotinamida se odvija i u mozgu, od svojih prekursora iz kinureninskog puta od kojih je jedan kinolinska kiselina, koja za razliku od nikotinamida ne može prijeći krvno-moždanu barijeru [38]. Dokazano je da je nakupljanje kinolinske kiseline toksično budući da djeluje kao agonist receptora *N*-metil-D-aspartata (NMDA), što dovodi do oksidativnog stresa i lezija na neuronima. Također se koncentracija kinolinske kiseline u mozgu povećava s godinama starosti, vodeći do neurodegeneracije [39].

Kao enzim kinureninskog puta, triptofan-2,3-dioksigenaza (TDO_2) je relativno niske aktivnosti u zdravom ljudskom mozgu gdje kontrolira neurogenezu, dok je u patološkim stanjima aktivnosti ovog enzima povećana, kao što je dokazano u neurodegenerativnim bolestima te tijekom razvoja tumora. Također, enzimu indolamin-2,3-dioksigenazi (IDO) je povećana aktivnost u patološkim stanjima poput depresije, neuroloških upalnih bolesti te starenja [38].

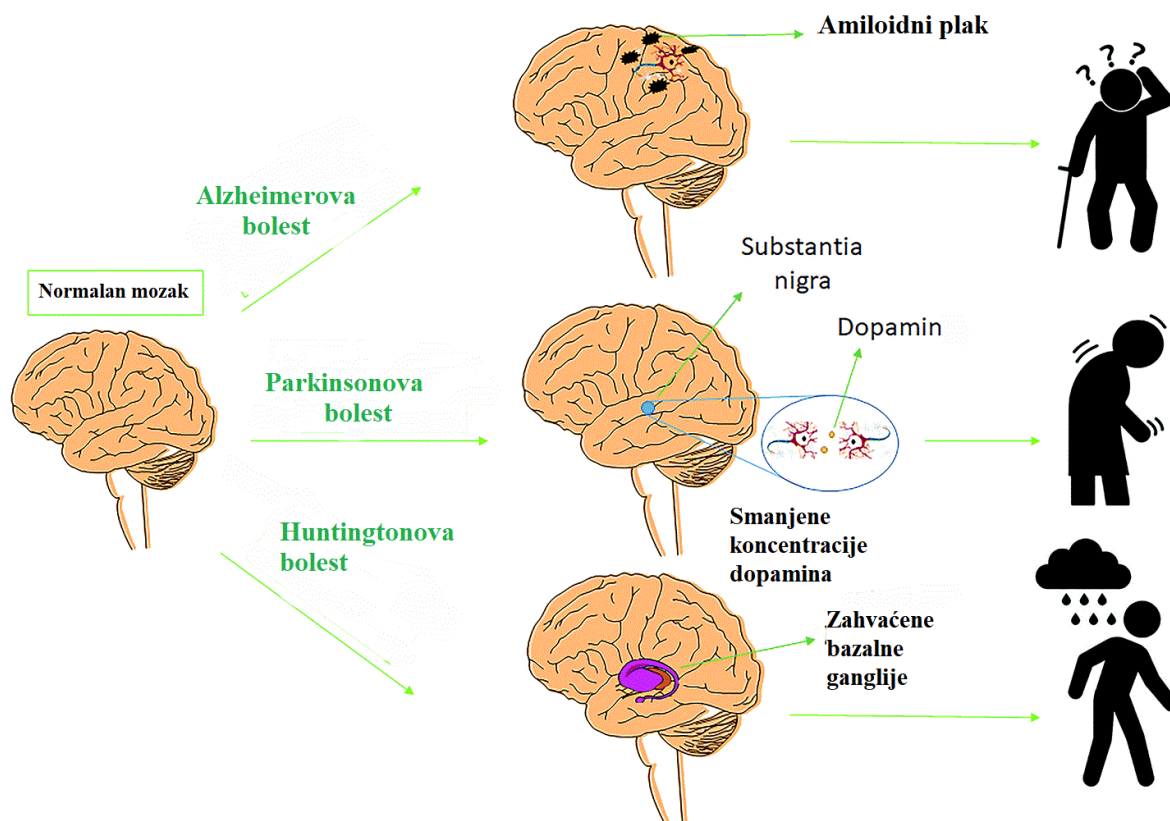
Nikotinamid djeluje na neurogenezu ubrzavajući diferencijaciju embrionalnih matičnih stanica ili živčanih progenitornih stanica u post-mitotske neurone [40]. Sukladno tome, smanjena aktivnosti nikotinamid-*N*-metil transferaze (NNMT) je potrebna za regulaciju pluripotencije matičnih stanica. Nakupljanjem supstrata NNMT: *S*-adenozil-metionin (SAM) i nikotinamida, dolazi do korištenja nikotinamida za osnovni prijelaz matičnih stanica dok se SAM koristi za metilaciju histona i regulaciju epigenetskih događaja koji kontroliraju metaboličke promjene koje se javljaju u ranom ljudskom razvoju [38]. Nikotinamid je također zaslužan za preživljavanje živčanih stanica u stanju oksidativnog stresa, koristeći se više mehanizama, poput prevencije otpuštanja citokroma c i aktivnosti

kaspaze-3 i -9 [41]. Neurodegenerativne bolesti koje imaju potencijal za liječenje niacinom su Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest te Huntingtonova bolest [38].

5.3.1. Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest je neurodegenerativna bolest koju karakteriziraju plak na β -amiloidima (peptidi sastavljeni od 36-43 aminokiselina) te neurofibrilarni čvorovi. Čimbenici za razvoj bolesti su često genetički, ali i dijeta (razine vitamina B6, B3, B12, B1, B2, antioksidansa, masti, ...) može potpomognuti razvoju bolesti [38]. Istraživanje na 6185 ljudi od minimalno 65 godina starosti je pokazalo korelaciju konzumacije niacina i smanjenja propadanja neuroloških funkcija poput pamćenja vezanih za Alzheimerovu bolest. Osim u obliku nikotinamida, NAD^+ se pokazao kao bitna stavka u produljivanju životnog vijeka živčanih stanica, što se najviše očituje u neurotransmisiji, učenju te pamćenju. U ranim stadijima Alzheimerove bolesti, kao i kod starenja, je nađena disfunkcija mitohondrija i smanjene koncentracije NAD^+ [42].

U miševima je dokazano kako povećanje koncentracija NAD^+ može dovesti do poboljšanja funkcija mitohondrija jer NAD^+ služi kao antagonist kognitivnom propadanju. Nikotinamid i nikotinamid mononukleotid također pokazuju pozitivno djelovanje na amiloidnu toksičnost, sprječavajući ekspresiju gena zaslužnih za Alzheimerovu bolest te generaciju reaktivnih kisikovih vrsta [38]. U novijim istraživanjima na miševima je dokazano djelovanje nikotinamid ribozida na oštećenja DNA. Isto tako, prisutstvo enzima nikotinamid mononukleotid adeniltransferaze (NMNAT) zaslužnog za pretvorbu nikotinamida u NAD^+ od presudne je važnosti za prevenciju razvitka Alzheimerove bolesti. Nadalje, dostupnost NAD^+ modulira aktivnost sirtuina-1 (SIRT1) čime se usporava starenje i može utjecati na bolesti vezane uz starost (Slika 6.) [43].



Slika 6. Prikaz neurodegenerativnih bolesti: Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti i Huntingtonove bolesti, te pripadajuće zahvaćene regije mozga koje vode do ispoljavanja simptoma bolesti [44].

5.3.2. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest je progresivna bolest karakterizirana abnormalnim nakupljanjem alfa-sinukleinskog proteina, inhibicijom mitohondrijskog kompleksa 1 u respiracijskom lancu, oksidativnim stresom te upalom. Očituje se u obliku drhtaja i ukočenosti [45]. U pacijenata s Parkinsonovom bolesti vidljiv je pad u koncentraciji NAD^+ . Povećanje unosa niacina dijetom dovodi do povećane sinteze dopamina te uspostavljanja optimalnog omjera NAD^+/NADH potrebnog za pravilno funkcioniranje i aktivnost mitohondrijskog kompleksa 1. Dodatak NAD^+ prehrani ili inaktivacija enzima koji koriste NAD^+ sprječavaju propadanje neurona, što govori da se neurotoksičnost povezana sa mitohondrijskim manama može spriječiti uključivanjem NAD^+ spasonosnog puta kako bi se povećala bioraspoloživost NAD^+ (Slika 6.) [38].

5.3.3. Huntingtonova bolest

Huntingtonova bolest je neurodegenerativna autosomalna bolest karakterizirana motoričkim smetnjama, psihičkim te ostalim kognitivnim poremećajima [45]. Javlja se zbog proširenja citozin-adenin-gvanin (CAG) sekvence na *htt* genu koji normalno sadrži do 35 CAG ponavljanja dok u Huntingtonovoj bolesti sadrži više od 36 CAG ponavljanja što stvara mutantski protein. Na njemu je vidljiv i abnormalno dugačak lanac glutamina zaslužan za propadanje neurona i moždane kore. Na modelu Huntingtonove bolesti na voćnim mušicama (*Drosophila melanogaster*) dokazan je pad koncentracije NAD^+ , te nikotinamid štiti od toksičnih učinaka poliglutaminskog ostatka na proteinu. Za poboljšanje stanja nije potrebna inhibicija nakupljanja mutantskog *htt* već povećanje koncentracije NAD^+ kako bi se razine NAD^+/NADH balansirale [38]. Također, pozitivan učinak na zaštitu neurona ima i kombinacija NAD^+ s koenzimom Q_{10} zbog svojeg ključnog značenja za lanac transporta elektrona i mogućnosti uklanjanja slobodnih radikala (Slika 6.) [45].

5.4. Interakcije niacina s lijekovima

Potreban je oprez kod kombinirane terapije niacinom i određenim lijekovima jer postoji mogućnost sinergističkog djelovanja čime se pojačava djelovanje lijeka. Jedno od takvih djelovanja je kombinacija antikoagulansa i visoke koncentracije niacina, što može dovesti do pojačanog djelovanja antikoagulansa čime se povećava rizik od krvarenja. Također, uzimanje niacina uz alfa-blokatore, lijekove za snižavanje krvnog tlaka, može dovesti do prekomjernog sniženja tlaka, rezultirajući niskim krvnim tlakom [46].

Kao što je već spomenuto, izoniazid kao lijek protiv tuberkuloze pokazuje antagonističko djelovanje na niacin. Sekvestranti žučne kiseline (lijekovi protiv kolesterola) u kombinaciji s niacinom također pokazuju antagonističko međudjelovanje čime se smanjuje djelotvornost sekvestranata, zbog čega se preporuča konzumacija ovog lijeka i niacina u različito doba dana [47].

6. ZAKLJUČAK

Niacin je kao vitamin poznat već preko 100 godina, i nužan je u brojnim redoks reakcijama u tijelu zbog kojih je ljudsko tijelo jedna od najsloženijih „mašina“ na svijetu. Njegova je važnost primjećena kao prvi lijek za dislipidemiju, jednu od vodećih kardiovaskularnih bolesti današnjice. Osim primjene kao lijek, niacin se u svome aktivnom obliku kao NAD^+ koristi u mnogim redoks reakcijama kao kofaktor. Odsutstvo samo jednog ovakvog kofaktora poput NAD^+ negativno utječe na mnoge enzime, od onih bitnih za razgradnju tvari poput glukoze, do onih za sintezu velikih molekula poput kolesterola. Budući da je moguća biosinteza niacina iz triptofana u jetri, bitno je zaključiti da se predaje velika važnost ovom vitaminu za odvijanje procesa u tijelu. Zato je područje istraživanja na niacinu moguće veoma profitabilno i perspektivno, budući da su već dokazani učinci na najčešće bolesti današnjice, one kardiovaskularne. Danas se smatra kako je niacin potencijalan lijek za neurodegenerativne bolesti poput Alzheimerove, Parkinsonove i Huntingtonove; te je uspješan u liječenju simptoma kožnih bolesti poput akni i rozaceje, ali je dokazana i njegova zaštitna uloga od ultraljubičastog zračenja kod ljudi sklonih razvoju melanoma. Daljnjim istraživanjem možemo od ovako jednostavne molekule dobiti bolji uvid u ljudski organizam, ali i unaprijediti medicinsko područje te područje farmacije.

7. LITERATURA

- [1] A. Aguilera-Méndez, C. Fernández-Lainez, I. Ibarra-González, C. Fernandez-Mejia, *The Chemistry and Biochemistry of Niacin (B3), B Vitamins and Folate Chemistry, Analysis, Function and Effects* (Victor R. Preedy), RSC Publishing, 2012.
- [2] G.F. Combs Jr., *The Vitamins, Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, Elsevier, New York, 2008.
- [3] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d9/Niacin_structure.svg/1225px-Niacin_structure.svg.png (10. 9. 2020.)
- [4] <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c0/Nicotinamid.svg/1200px-Nicotinamid.svg.png> (10. 9. 2020)
- [5] L.M. Henderson, *Annu. Rev. Nutr.* **3** (1983), 289-307.
- [6] F.R. Frankenburg, *Vitamin Discoveries and Disasters: History, Science, and Controversies*, ABC-CLIO, California, 2009.
- [7] M. Meyer-Ficca, J.B. Kirkland, *Adv. Nutr.* **7** (2016), 556-558.
- [8] F.M. Ball, *Vitamins in Foods: Analysis, Bioavailability, and Stability; Food Science and Technology*, CRC Press, Florida, 2005.
- [9] *Role of Tryptophan in the Biosynthesis of Niacin*, *Nutrition Reviews* **7** (1949), 307-308.
- [10] P. Mondal, G.B. Wijeratne, *J. Am. Chem. Soc.* **142** (2020), 1846-1856.
- [11] M. Amaral, C. Levy, D.J. Heyes, P. Lafite, T.F. Outeiro, F. Giorgini, D. Leys, N.S. Scrutton, *Nature* **496** (2013), 382–385.
- [12] A.H. Mehler, W.E. Knox, *J. Biol. Chem.* **187** (1950), 431–438.
- [13] S. Lima, R. Khristoforov, C. Momany, R.S. Phillips, *Biochemistry*, **46** (2007), 2735–2744.
- [14] H. Brkić, B. Kovačević, S. Tomić, *Mol. BioSyst.* **11** (2015), 898-907.
- [15] R.K. Gholson, I. Ueda, N. Ogasawara, L.M. Henderson, *J. Biol. Chem.* **239** (1964), 1208-1214.
- [16] K. Ishidoha, N. Kamemura, T. Imagawa, M. Oda, J. Sakurai, N. Katunuma, *Biochim. Biophys. Acta* **1803** (2010), 527-533.
- [17] H. Liu, K. Woznica, G. Catton, A. Crawford, N. Botting, J. H. Naismith, *J Mol Biol.* **373** (2007), 755-63.
- [18] Z. Kroner, *Vitamins and Minerals*. ABC-CLIO, California, 2011.
- [19] S. Nabokina, M. Kashyap, H.M. Said, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **289** (2005), 97-103.

- [20] J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry. 5th edition*, W. H. Freeman, New York, 2002.
- [21] A. Aevansson, J.L. Chuang, R.M. Wynn, S. Turley, D.T. Chuang, W.G.J. Hol, *Structure* **8** (2000), 277–291
- [22] F. Xu, K.S. Quandt, D.E. Hultquist, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **89** (1992), 2130-2134.
- [23] D.L. Croteau, E.F. Fang, H. Nilsen, V.A. Bohr, *Cell Cycle* **16** (2017), 491-492.
- [24] T. Nguyen Giang, R. Green Erin, J. Mecsas, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **7** (2017), 1-24.
- [25] D. MacKay, J. Hathcock, *Nutr. Rev.* **70** (2012), 357-366.
- [26] J.M. Keenan, *The Role of Niacin in the Management of Dyslipidemia, Dyslipidemia*, IntechOpen, 2018.
- [27] J. McKenney, *Arch. Intern. Med.* **164** (2004), 697-705.
- [28] C. Holm, T. Osterlund, H. Laurell, J.A. Contreras, *Annu. Rev. Nutr.* **20** (2000), 365-393.
- [29] https://selfhacked.com/app/uploads/2016/07/F5.large_.jpg (20. 9. 2020.)
- [30] Ž. Vogrinc, H. Ljubić, M. Trbojević-Čepe, N. Božina, M. Merkler, J. Sertić, Ž. Reiner, *Liječnički vjesnik, suppl.* **131** (2009), 63-63.
- [31] M. Romani, D.C. Hofer, E. Katsyuba, J. Auwerx, *J. Lipid Res.* **60** (2019), 741-746
- [32] A.M. Kwong, B.L. Tippin, A.M. Materi, V.S. Buslon, S.W. French, H.J. Lin, *Nutr. Cancer* **63** (2011), 950-959.
- [33] D. Papaliadis, W. Boucher, D. Kempuraj, M. Michaelian, A. Wolfberg, M. House, T. C. Theoharides, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **327** (2008), 665-672.
- [34] C.B. Salem, R. Slim, N. Fathallah, H. Hmouda, *Rheumatology*, **56** (2017), 679-688.
- [35] D.L. Damian, *Photochem Photobiol Sci.* **9** (2010), 578-585.
- [36] K.R. Feingold, *J. Lipid Res.* **48** (2007), 2531-2546.
- [37] W. Gehring, *J. Cosmet. Dermatol.* **3** (2004), 88-93.
- [38] V. Gasperi, M. Sibilano, I. Savini, M.V. Catani, *Int. J. Mol. Sci.* **20** (2019), 974-1000.
- [39] A.C. Foster, J.F. Collins, R. Schwartz, *Neuropharmacology* **22** (1983), 1331-1342.
- [40] S.M. Griffin, M.R. Pickard, R.P. Orme, C.P. Hawkins, R.A. Fricker, *Neuroreport* **24** (2013), 1041-1046.
- [41] Z.Z. Chong, S.H. Lin, K. Maiese, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **24** (2004), 728-743.
- [42] M.C. Morris, D.A. Evans, J.L. Bienias, P.A. Scherr, C.C. Tangney, L.E. Hebert, D.A. Bennett, R.S. Wilson, N. Aggarwal, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75** (2004), 1093-1099.

- [43] Y. Hou, S. Lautrup, S. Cordonnier, Y. Wang, D.L. Croteau, E. Zavala, Y. Zhang, K. Moritoh, J.F. O'Connell, B.A. Baptiste, T.V. Stevnsner, M.P. Mattson, V.A. Bohr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **115** (2018), 1876-1885.
- [44] https://pubs.rsc.org/image/article/2018/NR/c8nr04073g/c8nr04073g-f2_hi-res.gif
(20. 9. 2020.)
- [45] R.A. Fricker, E.L. Green, S.I. Jenkins, S.M. Griffin, *Int. J. Tryptophan Res.* **11** (2018), 1-11.
- [46] W.L. Song, G.A. FitzGerald, *J. Lipid Res.* **54** (2013), 2486-2494.
- [47] S. Torkos, *Int. J. Integrative Med.* **2** (2000), 9-13.

8. PRILOZI

8.1. Popis kratica

ADP	adenozin difosfat
AFMID	arilformamidaza
AIDS	engl. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> , sindrom stečene imunodeficijencije
AMP	adenozin monofosfat
ATP	adenozin trifosfat
cAMP	ciklički adenozin monofosfat
CoA	koenzim A
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
FAD	flavin adenin dinukleotid
HDL	engl. <i>High Density Lipoprotein</i> , lipoprotein visoke gustoće
IDO/INDO	indolamin-2,3-dioksigenaza
KMO	kinurenin-3-monooksigenaza
KYNU	kinureninaza
LDL	engl. <i>Low Density Lipoprotein</i> , lipoprotein niske gustoće
NAD ⁺ /NADH	nikotinamid adenin dinukleotid
NADP ⁺ /NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NADSYN1/NADS	NAD-sintaza-1
NAMPT	nikotinamid fosforibozil transferaza
NAPRT-1	fosforibozil transferaza nikotinske kiseline
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartat
NMN	nikotinamid mononukleotid
NMNAT1-3	nikotinamid mononukleotid adeniltransferaza 1-3
NNMT	nikotinamid- <i>N</i> -metil transferaza
NRK1-2	nikotinamid ribozid kinaza 1-2
PLP	piridoksal fosfat
PRPP	fosforibozil pirofosfat
QPRT	kinolinat fosforiboziltransferaza
SAM	<i>S</i> -adenozil-metionin
SIRT1	sirtuin 1
TDO ₂	triptofan-2,3-dioksigenaza

TPP

tiamin-pirofosfat

VLDL

engl. *Very Low Density Lipoprotein*, lipoprotein vrlo niske gustoće