كليّة الصيدلة
Faculty of Pharmacy

Alsham Private University
Faculty of Pharmacy

Al-sham Private University

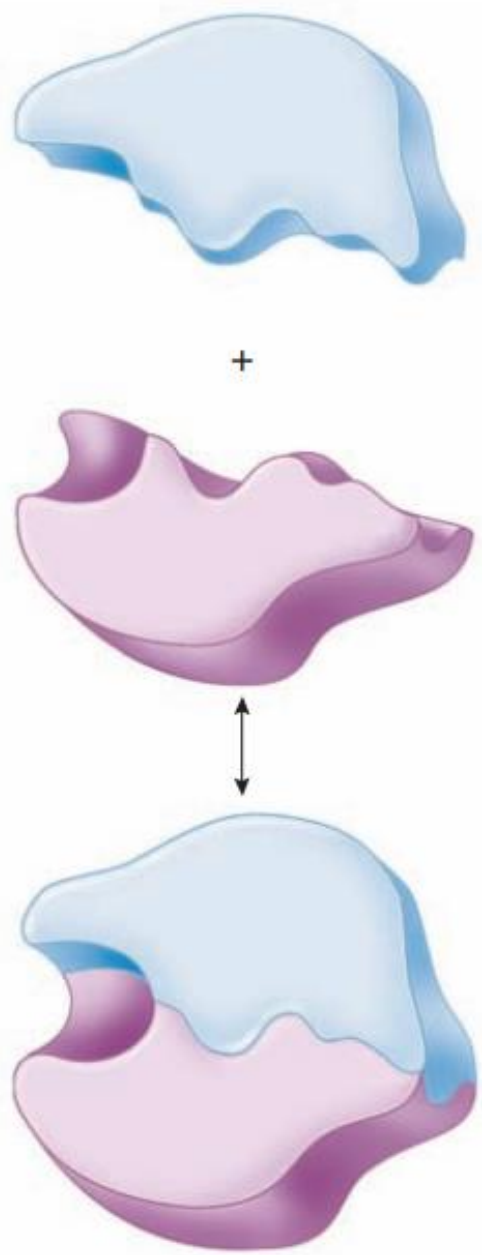
الفيتامينات الذوابة بالماء
Water-soluble vitamins

Lecturer Prof. Abboud Al-Saleh

نظرة عامة على الفيتامينات الذوابة بالماءWater-Soluble Vitamin Overview

- الفيتامينات الذوابة بالماء هي مواد عضوية أساسية مطلوبة بكميات صغيرة من أجل نمو وصيانة أنسجة الجسم، فمثلاً يعتبرالثيامين والريبوفلافين والنياسين وحمض البانتوثنيك والبيوتين مهمة بشكل خاص لاستقلاب الطاقة. أما فيتامين B6 وحمض الفوليك وفيتامين B12 فهي ضرورية لاستقلاب الأحماض الأمينية واصطناع خلايا الدم الحمراء .
- يشارك فيتامين C في تركيب العديد من المركبات بما في ذلك الكولاجين .
- يتم تخزين الفيتامينات الذوابة بالماء في الجسم بكميات صغيرة،تعتبرسميتها منخفضة لأن الزائد منها يطرح بسهولة عن طريق الكلى وتفرز في البول، لذا تم تعيين مستويات المدخول العلوي لأربعة منها فقط.
- تتحطم الفيتامينات الذوابة بالماء بسهولة أثناء الطهي،كما تتأثربالحرارة والضوء والهواء والمواد القلوية، ويمكن لها أن تتسرب إلى مياه الطهي.
- يعد الاحتفاظ بالفيتامينات وفيتامين C في الأطعمة التي يتم تحضيرها بالبخار والقلي والميكروويف أفضل من الطبخ.
- تعد الفواكه والخضروات مصادر مهمة بشكل خاص للعديد من الفيتامينات.

مرافقات الأنزيمات: دور شائع لفيتامينات B



- تشكل جميع فيتامينات B مرافقات الأنزيمات وهي جزيئات عضوية صغيرة من نوع العامل المساعد. تتحد هذه المرافقات مع الإنزيمات غير النشطة apoenzymes لتكوين إنزيمات نشطة holoenzymes قادرة على تحفيز تفاعلات محددة.
- يوضح الجدول 13-2 أمثلة من مرافقات الانزيمات المكونة من فيتامينات B.
- تشارك جميع فيتامينات B الثمانية في استقلاب الطاقة وبعضها له أدوار أخرى داخل الخلايا.
- بسبب دور فيتامينات ب في استقلاب الطاقة ، فإن الحاجة للكثير منها يزيد إلى حد ما مع زيادة النشاط البدني

Table 13-2 B-Vitamins and Coenzyme Examples

B-Vitamin	Coenzyme Example*	Abbreviation
Thiamin	Thiamin pyrophosphate	TPP
Riboflavin	Flavin adenine dinucleotide Flavin mononucleotide	FAD FMN
Niacin	Nicotinamide adenine dinucleotide Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	NAD NADP
Pantothenic acid	Coenzyme A	CoA
Biotin	N-carboxylbiotinyl lysine	
Vitamin B-6	Pyridoxal phosphate	PLP
Folic acid	Tetrahydrofolic acid	THFA
Vitamin B-12	Methylcobalamin	

- في الاغذية، توجد فيتامينات B كفيتامينات أومساعدات أنزيمية ، وكلاهما مرتبط أحيانًا بالبروتين.
- يحرر الهضم فيتامينات B من الإنزيمات المساعدة أو البروتين.الفيتامينات الحرة هي الشكل الرئيسي الذي يتم امتصاصه في الأمعاء الدقيقة،
- يتم امتصاص حوالي 50 إلى 90 ٪ من فيتامينات B في النظام الغذائي. وعندما تصبح داخل الخلايا يتم إعادة تشكيل مرافقات الإنزيمات.

الثيامين Thiamin (B1)

لقرون كانت الآثار المدمرة لمرض البري بري معروفة في البلدان الآسيوية حيث كان الأرز الأبيض هو الغذاء الرئيسي. في أواخر القرن التاسع عشر ، أصبح البري بري أكثر من ذلك أحد الأسباب الرئيسية للوفاة. وحدث ذلك لأن تقنية طحن الأرز التي أدخلت في ذلك الوقت أزالت النخالة والجنين تمامًا مما أعطى الأرز الأبيض المصقول جدا، ومع ذلك ، لم يربط العلماء مرض البري بري مع نقص المغذيات حتى في وقت مبكر من القرن العشرين عندما تم اكتشاف أن عاملاً حيويًا في جنين الأرز يشفي البري بري. هذا العامل هو الثيامين أو فيتامينB1 .يتكون الثيامين من ذرة كربون مركزي مرتبطه بحلقة تحتوي على النيتروجين مكونة من 6 ذرات وحلقة تحتوي على 5 ذرات تحتوي على الكبريت. يأتي اسمه من ثيو ويعني "الكبريت" والأمين في إشارة إلى مجموعات النيتروجين في الجزيء.

لتشكيل مرافق الأنزيم ثيامين بيروفوسفات(TPP) تتم إضافة مجموعتين من الفوسفات (عند النقطة الحمراء في بنية الثيامين).

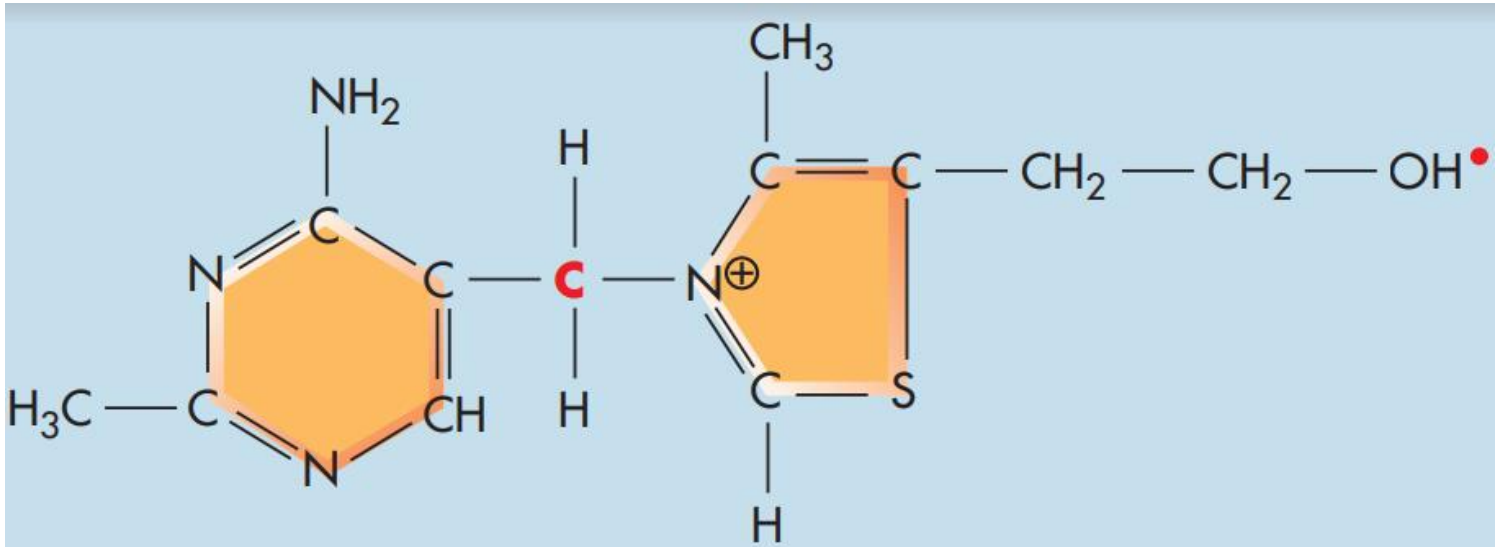
تكسرالرابطة الكيميائية بين كل حلقة والكربون المركزي في الثيامين (كما هو موضح باللون الأحمر في الهيكل) بسهولة بسبب التعرض لفترات طويلة للحرارة عند الطهي مما يعطل عمل الفيتامين في الجسم ، كما يعطي طهي الطعام في المحاليل القلوية نفس التأثير(pH≤ 8.0)

الثيامين في الأغذية

تم العثور على الثيامين في مجموعة متنوعة من الأطعمة رغم صغركمياته فيها بشكل عام، أما الأطعمة الغنية بالثيامين هي منتجات اللحوم بذور عباد الشمس والبقوليات،كما تعد الحبوب والحبوب الكاملة والمدعمة والبازلاء الخضراء والهليون ولحوم الأعضاء (مثل الكبد) والفول السوداني والفطر مصادر جيدة أيضًا. إن تناول مجموعة متنوعة من الأطعمة بالتوافق مع MyPyramidهي طريقة موثوقة للحصول على كمية كافية من الثيامين.

احتياجات الثيامين والمستوى العلوي

تبلغ قيم للثيامين RDAs 1.2 ملغ للرجال و 1.1 ملغ للنساء يومياً والقيمة اليومية للأغذية وملصقات المكملات هي 1.5 ملغ. لا توجد آثار ضارة مع الإفراط في تناول الثيامين من الطعام أو المكملات الغذائية لأنه يفرز بسهولة في البول وبالتالي لم يتم تحديد مستوى UL أعلى له.



امتصاص ونقل وتخزين وإطراح الثيامين

يتم امتصاص الثيامين بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة عن طريق امتصاص نشط يعتمد على الصوديوم، ويتم نقله بشكل رئيسي عن طريق خلايا الدم الحمراء في شكل مرافق(بيروفوسفات الثيامين). يتم تخزين الثيامين باحتياطي صغير فقط في العضلات والكبد ، ويجري تصريف أي كمية زائدة بسرعة عن طريق الكلى وتفرز في البول.

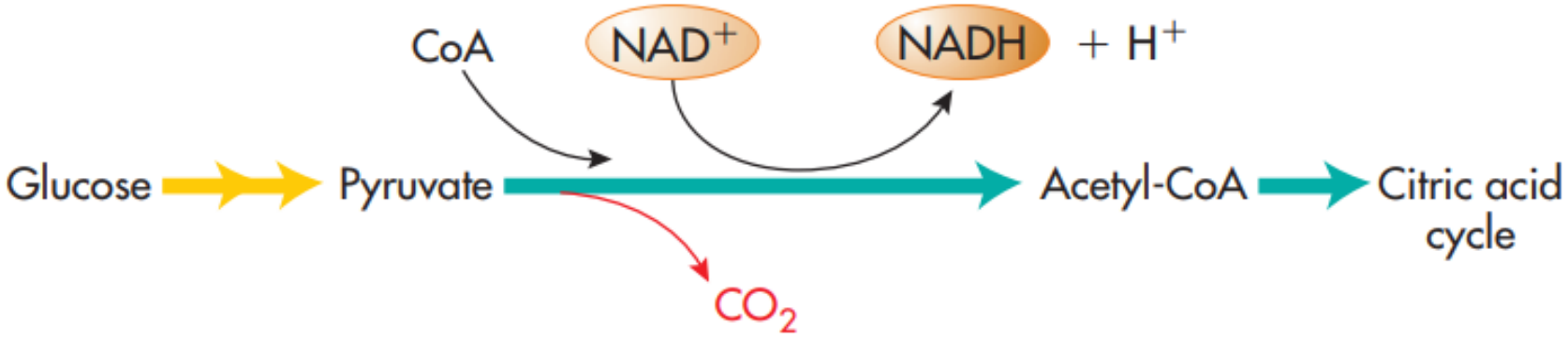
وظائف الثيامين

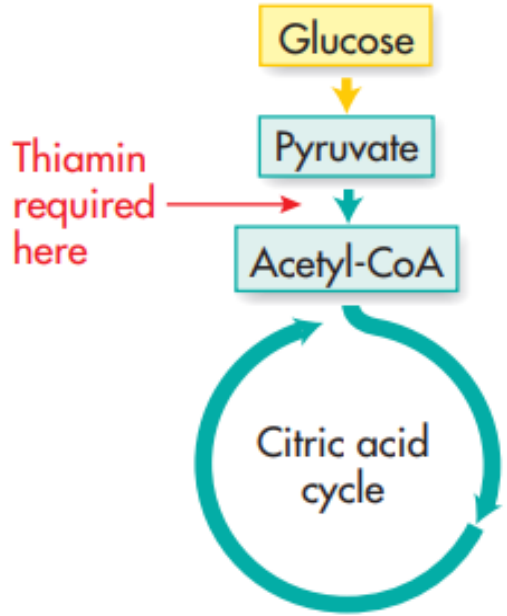
- يعتبر TPP ضروري لاستقلاب الكربوهيدرات والأحماض الأمينية المتفرعة السلسلة وخاصة لنوعين مختلفين من التفاعلات، فأولاً يعمل مع إنزيمات محددة لإزالة CO2(نزع الكربوكسيل) من مركبات معينة وكتحويل البيروفات إلى أسيتيل CoA بنزع الكربوكسيل بوجود TPP.
- وثانياً نزع الكربوكسيل مماثل في TCAحيث يساعد TPPفي تحويل ألفا كيتوغلوتارات إلى-succinyl CoA ،بالإضافة إلى TPP تتطلب هذه التفاعلات 3 مرافقات أنزيمية لفيتامينات B إضافية وهي CoA حمض البانتوثنيك و NAD النياسين و FAD الريبوفلافين.

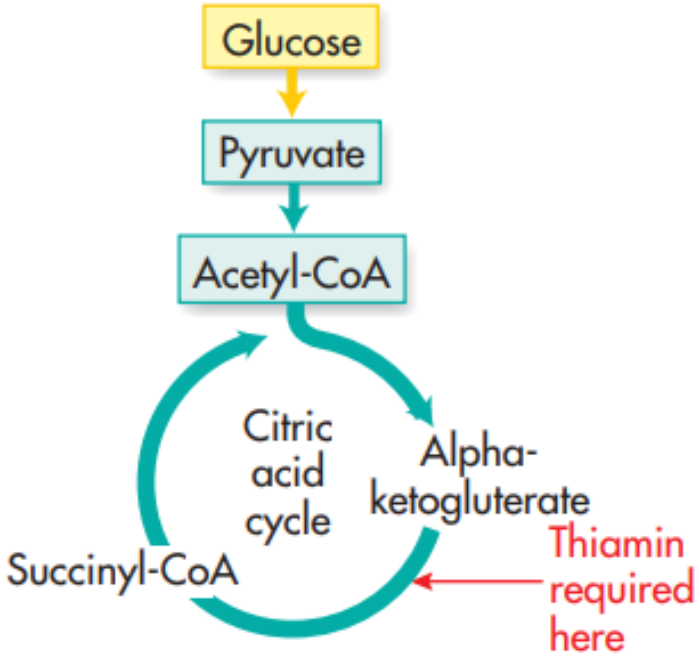
- يعمل TPP كنازع ل CO2 في استقلاب الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة valine و leucine و isoleucine
- كما يعمل TPPأيضًا كمساعد للأنزيم Transketolase في PPP حيث يحول الغلوكوز إلى سكر خماسي يستخدم لتشكيل DNAو RNA

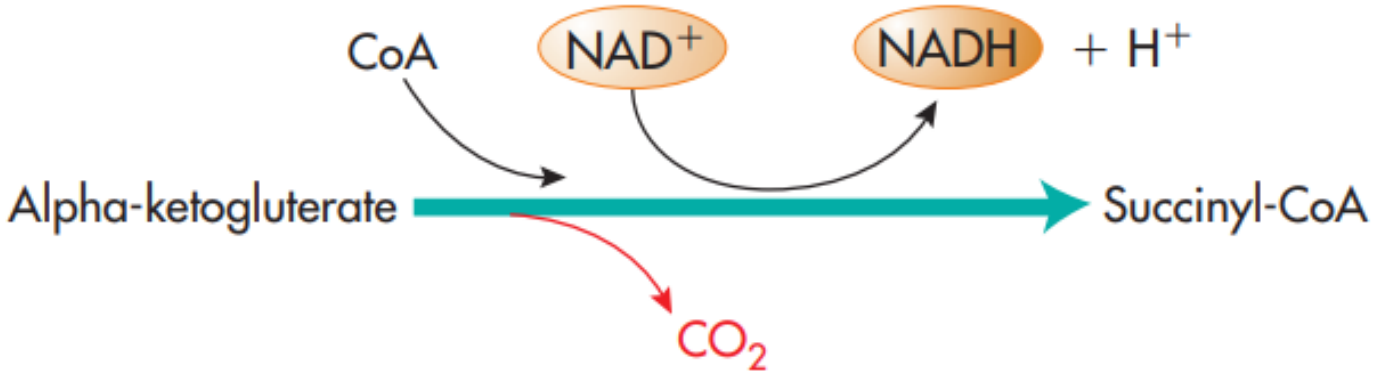
نقص الثيامينThiamin Deficiency

- ارتبط مرض البري بري الذي سببه نقص الثيامين بالأنظمة الغذائية المعتمدة على الأرز الأبيض. ففي القرن التاسع عشر عانى 25 إلى 40 ٪ من أولئك في البحرية اليابانية من البري بري لأن حصص السفن تشمل الأرز الأبيض. تم القضاء على البري بري عندما تمت إضافة اللحوم والبقوليات إلى حصص الإعاشة البحرية.
- على الرغم من أنه أقل شيوعًا اليوم ، لا يزال البري بري يحدث بين الفقراء في البلدان النامية حيث يعتبر الأرز الأبيض هو الغذاء الأساسي.
- تم العثور على شكل من أشكال البري بري يسمى متلازمة ويرنيك ـكورساكوف-Wernicke Korsakoff syndrome في البلدان المتقدمة لدى بعض الأفراد الذين يعانون من إدمان الكحول


CoA
NAD+
NADH
+ H+
Glucose
Pyruvate
Acetyl-CoA
Citric acid cycle
CO2


Glucose
Pyruvate
Thiamin required here
Acetyl-CoA
Citric acid cycle


Glucose
Pyruvate
Acetyl-CoA
Citric acid cycle
Alpha-ketogluterate
Succinyl-CoA
Thiamin required here

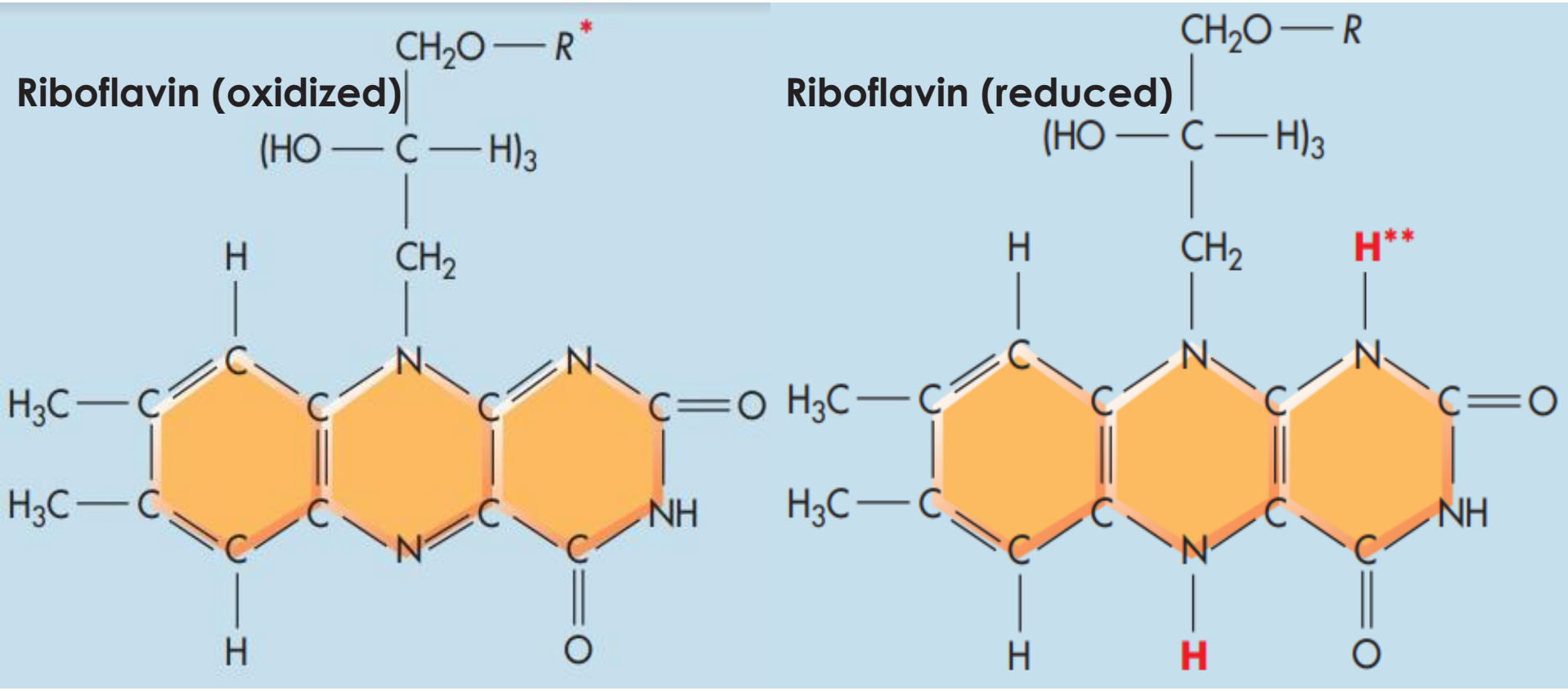

CoA
NAD+
NADH
+ H+
Alpha-ketogluterate
Succinyl-CoA
CO2

البري بري Beriberi

- في اللغة السنهالية ، لغة سريلانكا، تعني كلمة البري بري "لا أستطيع لا أستطيع." لأن الذين يعانون منه ضعفاء جدًا لأن نقصه يضعف الجهاز العصبي والعضلي والجهاز الهضمي والقلب والأوعية الدموية.
- يتميزمرض البري بري بالاعتلال العصبي المحيطي وضعف وآلام العضلات وتضخم القلب وصعوبة التنفس والوذمة وفقدان الوزن وضعف الذاكرة والارتباك ،
- ويتأثر الجهاز العصبي بشكل خاص بسبب اعتماده على الجلوكوز للحصول على الطاقة لتعطل استقلاب الجلوكوز فلا يمكن تحويل البيروفات إلى أسيتيل CoA وتوقف TCA .
- هناك البري بري الجاف أو الرطب، ففي الجاف ترتبط الأعراض الرئيسية بالجهاز العصبي والعضلي، أما في الرطب بالإضافة إلى الأعراض العصبية يتأثر القلب والأوعية الدموية.
- بما أن معظم الفيتامينات الذوابة بالماء تخزن في الجسم بكميات صغيرة لذلك يمكن أن تظهر بعض علامات البري بري بعد 14 يومًا فقط على نظام غذائي خالٍ من الثيامين.

متلازمة فيرنيك كورساكوف Wernicke-Korsakoff Syndrome

تكثر متلازمة ويرنيك-كورساكوف (المعروف باسم البري بري الدماغي) بين مدمني الكحول حيث يقلل الكحول امتصاص الثيامين كما يزيد من اطراحه في البول وباعتبارأنه لا يخزن بسهولة في الجسم لذلك تحدث المتلازمة بسرعة، وتشمل أعراضها تغيرات في الرؤية(الرؤية المزدوجة والعيون المتقاطعة وحركات العين السريعة) وضعف الوظائف العقلية، وتتحسن الأعراض بجرعات عالية من الثيامين.



الريبوفلافين Riboflavin

- يعرف الريبوفلافين باسم فيتامين B2 يُسمى "إنزيم أصفر" لأنه لديه على فلوره صفراء مخضره مميزه. يأتي اسمه من لونه (فلافين يعني "أصفر" باللغة اللاتينية). يحتوي الريبوفلافين على 3 حلقات سداسية مع كحول سكري مرتبط بالحلقة الوسطى.

الريبوفلافين في الأطعمة Riboflavin in Foods

- يأتي حوالي ربع الريبوفلافين في وجباتنا الغذائية من منتجات الألبان، أما الباقي فمن الخبز الأبيض والبسكويت المدعم وكذلك البيض واللحوم.
- إن الأطعمة الغنية بالريبوفلافين هي الكبد والفطر والسبانخ وغيرها من الخضروات ذات الأوراق الخضراء والبروكلي والهليون والحليب والجبن ، يتسبب التعرض للضوء (الأشعة فوق البنفسجية) في انهيار الريبوفلافين بسرعة.
- ولمنع هذا الانهيار الناجم عن الضوء يجب استخدام العبوات الورقية والبلاستيكية وليس الزجاج كتغليف للأطعمة الغنية بالريبوفلافين كالحليب ومنتجات الألبان والحبوب.

احتياجات الريبوفلافين والمستوى العلويRiboflavin and Upper Level

- تبلغ قيم RDA للريبوفلافين للذكور والإناث البالغين 1.3 و 1.1 ملغ يوميا على التوالي، كما أن القيمة اليومية للأغذية والمكملات تبلغ 1.7 ملغ.
- لا توجد آثار ضارة من استهلاك كميات كبيرة من الريبوفلافين بسبب امتصاصه المحدود وإفرازه السريع عبر البول لذلك لم يتم تحديد مستوى علوي له.

امتصاص ونقل وتخزين وإطراح الريبوفلافين Absorption, Transport, Storage, and Excretion of Riboflavin

- يحررHcl في المعدة الريبوفلافين من الأشكال المرتبطة به ويتم امتصاص الريبوفلافين الحر أولا عن طريق النقل النشط أو الانتشار الميسر في الأمعاء الدقيقة.
- أما في الدم فينقل الريبوفلافين بواسطة نواقل بروتينية ويجري تحويله إلى أشكال المرافقات الأنزيمية في معظم الأنسجة ولكن بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة والكبد والقلب والكليتين.
- يمكن تخزين كمية صغيرة من الريبوفلافين في الكبد والكلى والقلب وتطرح أي كمية زائدة في البول

وظائف الريبوفلافين Riboflavin Functions

- يكون الريبوفلافين اثنان من المرافقات الأنزيمية التي تلعب أدوارًا رئيسية في استقلاب الطاقة وهي FMN و FAD وتكون مؤكسدة وعندما اختزالها تكتسب 2 هيدروجين ،وتشارك في العديد من التفاعلات في مسارات التمثيل الغذائي المختلفة فهي ضرورية لاستقلاب الطاقة.

استقلاب الطاقة Energy Metabolism

- في دورة حمض الستريك ، تتطلب أكسدة السكسينات إلى الفومارات أنزيم يحتوي على FAD ويرجع وينقل الهيدروجين إلى سلسلة النقل الإلكتروني. وفي تفكك الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا) لأسيتيل CoA يتطلب إنزيم ديهيدروجيناز أسيل الدهني وجود FAD وتنقل FMN ذرات الهيدروجين إلى سلسلة نقل الإلكترون.
- وله وظائف أخرى كثيرة

مضاد للأكسدة Antioxidant Function

- يعتمد اصطناع الغلوتاثيون المضاد للأكسدة على الأنزيم glutathione reductase الحاوي FAD
- كما أن الغلوتاثيون جزء مهم من شبكة الدفاع المضادة للأكسدة في الخلية.

نقص الرايبوفلافين Riboflavin Deficiency

- يؤثر نقص الريبوفلافين ariboflavinosis على الفم والجلد وكريات الدم الحمراء. تشمل الأعراض التهاب الحلق والفم (التهاب الفم) واللسان (التهاب اللسان) وتشقق الأنسجة حول زوايا الفم (التهاب الشفة الزاوي) والتهاب الجلد الدهني (seborrheic dermatitis).
- يتطور Ariboflavinosis بعد شهرين على نظام غذائي يعاني من نقص في الريبوفلافين ويتميز بانخفاض مستويات الريبوفلافين في خلايا الدم الحمراء أو انخفاض نشاط إنزيم الغلوتاثيون المختزل وفي أغلب الأحيان لدى الفتيات المراهقات وكبار السن ولدى مدمني الكحول أوالذين لديهم سوء الامتصاص.
- قد يؤثر استخدام الفينوباربيتال على المدى الطويل أيضًا بشكل سلبي على حالة الريبوفلافين لأن هذا الدواء يزيد من تفكك الريبوفلافين.

Glossitis

Angular cheilitis

النياسين Niacin

- إن مرضPellagra أو نقص فيتامين B3 هو نقص الغذاء الوحيد وقد وصل المرض إلى مستويات وبائية في أوائل القرن العشرين واكتشف العلماء ارتباطه بالنظم الغذائية الفقيرة بالنياسين.
- يوجد B3 في شكلين وهما حمض النيكوتينيك(النياسين) والنيكوتيناميد (النياسيناميد) ويستخدام كلا الشكلين في مرافقات الانزيمات : Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) و Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate ($NADP^+$)

النياسين في الأغذية Niacin in Foods

- مصادره :الأغذية (النياسين سابق التشكيل) أو يتم تصنيعه في الجسم من الحمض الأميني الأساسي التربتوفان.
- من المصادر الغنية بالنياسين الفطر ونخالة القمح والحليب والدواجن والفول السوداني وتساهم القهوة والشاي أيضًا بقليل من النياسين.
- تعد الأطعمة الغنية بالبروتين أيضًا مصادر جيدة للنياسين لأنها توفر التربتوفان.
- على عكس بعض الفيتامينات الأخرى الذوبة بالماء فالنياسين مستقر جدًا في الحرارة ويفقد القليل منه في الطهي.

لاصطناع النياسين من التربتوفان نحتاج إلى 60 ملغ من التربتوفان الغذائي لاصطناع حوالي 1 ملغ من النياسين. وباعتبار أن البروتين يحتوي على حوالي 1 ٪ من التربتوفان لذلك فإن 1 غرام من البروتين يوفر 10 ملغ من التربتوفان، ويمكن تقدير المساهمة الإجمالية للبروتين الغذائي في اصطناع النياسين بما يلي

مثال لنظام غذائي يحتوي على 90 غرام من البروتين.

1 غرام من البروتين ينتج 10 ملغ من التربتوفان

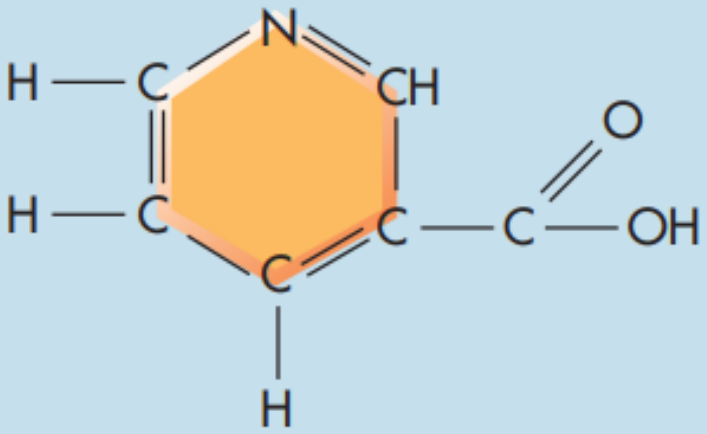
60 ملغ من التربتوفان ينتج 1 ملغ من النياسين

90 غ بروتين × 10 ملغ تربتوفان / غ بروتين = 900 ملغم من التربتوفان

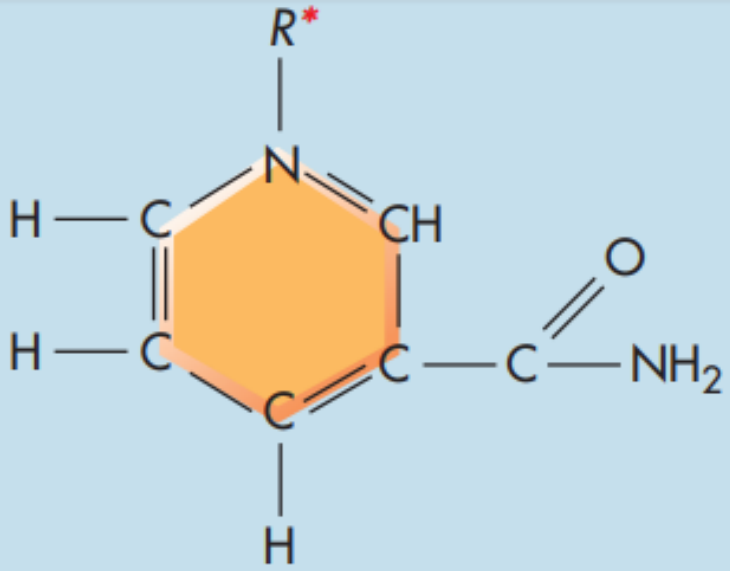
900 ملغ التربتوفان

60 ملغ من التربتوفان / ملغ النياسين = 15 ملغ من النياسين

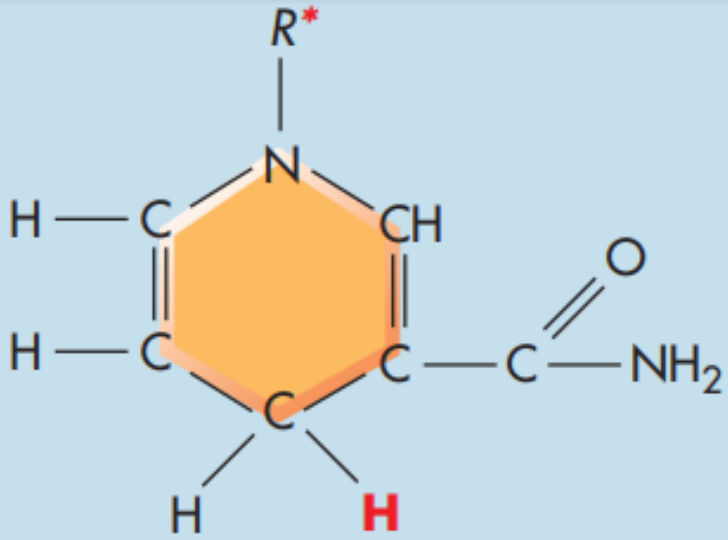
واختصار لهذا الحساب يتم تقسيم البروتين المتناول (بالغرام) على 6. في المثال السابق ، ينتج 90 غ بروتين / 6 = 15 ملغ النياسين.لحساب المصادر المباشرة(13ملغ مسبقة) وغير المباشرة (من التربتوفان) للنياسين يتم التعبير عن المتطلبات الغذائية والكميات الموجودة في الأطعمة كمكافئات النياسين NE 28. (13ملغ مسبقة التشكيل + 15 ملغ من التربتوفان)،فالأفراد الذين يتناولون كمية كافية من البروتين يستوفون معظم احتياجاتهم من النياسين من خلال التربتوفان.



Nicotinic acid



Oxidized



Reduced

R* **- Nicotinamide linked to adenine dinucleotide or adenine dinucleotide phosphate**

Coenzyme forms using nicotinamide

احتياجات النياسين والمستوى العلوي

- يبلغ RDA للنياسين عند البالغين 16 ملغ وللبالغات 14 ملغ يومياً، ويعبرعن ال RDA كمكافئ النياسين (NE) ليتضمن النياسين المُشكل مسبقًا في الأطعمة والنياسين المُركب من التربتوفان.
- القيمة اليومية للنياسين على ملصقات الأطعمة والمكملات الغذائية هي 20 ملغ.
- ينطبق المستوى الأعلى للنياسين 35 ملغ / يوم فقط على مكملات النياسين والأطعمة المدعمة.
- يتم امتصاص حمض النيكوتينيك ونيكوتيناميد بشكل كلي تقريباً ونقله وتخزينه وإفرازه بسهولة من المعدة والأمعاء الدقيقة عن طريق النقل النشط والانتشار السلبي.
- ومع ذلك فالتوافر الحيوي له منخفض في بعض الحبوب وخاصة الذرة وذلك لأنه مرتبط بالبروتين بشدة وبالتالي يمتص 30٪ فقط. يتم نقل النياسين بعد امتصاصه عبر الوريد البابي إلى الكبد حيث يتم تخزينه أو توصيله إلى خلايا الجسم.
- يتم تحويل النياسين إلى المرافقات الأ نزيمية في جميع الأنسجة ويطرح أي فائض من النياسين في البول.

وظائف النياسين Functions of Niacin

- يدخل النياسين في تشكيل NAD^+ و $NADP^+$ والتي تشارك في تفاعلات الأكسدة والارجاع وتعمل هذه المرافقات في 200 تفاعل على الأقل في مسارات التمثيل الغذائي وخاصة تلك التي تنتجATP.
- يدخل المرافق الأنزيمي NAD^+ بشكل أساسي في استقلاب الكربوهيدرات والبروتينات والدهون.
- يعمل NAD^+كمستقبل لهيدروجين وإلكترون أثناء تحلل السكر ودورة حمض الستريك. يتم تجديد NAD^+عند تحويل البيروفات إلى لاكتات في الظروف اللاهوائية. أما في الظروف الهوائية فيعطي $NADH+H^+$ الإلكترونات والهيدروجين إلى جزيئات المستقبل في سلسلة نقل الإلكترون لاصطناع ATP كما يتطلب استقلاب الكحول مرافقات النياسين أيضاً.
- في مسارات الاصطناع في الخلية لانتاج مركبات جديدة يستخدم $NADPH+H^+$وهوالشكل المرجع من المرافق الأنزيمي وهو مهم في مسار اصطناع الأحماض الدهنية. تحتوي الخلايا التي تقوم باصطناع الكثير من الأحماض الدهنية (في الكبد والغدد الثديية الأنثوية) على تراكيز أعلى من $NADPH+H^+$ بالمقارنة مع الخلايا التي لاتشارك في تصنيع الأحماض الدهنية (مثل خلايا العضلات).

نقص النياسين Niacin Deficiency

- نظرًا لأن كل مسارات التمثيل الغذائي تستخدم إما NAD^+ أو $NADPH + H^+$ تقريبًا، فإنه ليس من المستغرب أن يسبب نقص النياسين ضررًا واسعًا في الجسم، حيث تم القضاء على مرض نقص النياسين الذي كان ذات مرة مشكلة صحية عامة كبيرة في الغرب بإغناء الحبوب والنظم الغذائية الغنية بالبروتين.
- يعود أول سجل رسمي للبلاغرا للطبيب الإسباني غاسبار كاسال عام 1735 والذي سمي mal de la rosa أو "مرض أحمر" ويشير هذا الاسم إلى الطفح الجلدي الخشن والأحمر الذي يظهر على الجلد المعرض لأشعة الشمس كالساعدين وظهر اليدين والوجه والرقبة .
- يأتي اسم pellagra من بيللي الإيطاليه ويعني "الجلد" وأغرا يعني "الخام" .
- تشمل أعراض البلاجرا الأخرى الإسهال والخرف. وهكذا يتم تحديد البلاجرا من خلال 3 Ds التهاب الجلد والإسهال والخرف dermatitis, diarrhea, and dementia .
- والموت death هو الدال الرابع الذي يمكن أن يحدث إذا لم يتم علاج المرض.

الاستخدام الدوائي للنياسين Pharmacological Use of Niacin

- يتم وصف النياسين كحمض النيكوتينيك من قبل الأطباء في بعض الأحيان لخفض مستويات الكوليسترول الضار وزيادة مستويات الكوليسترول الجيد.
- عندما يقترن بالنظام الغذائي وممارسة الرياضة وغيرها من الأدوية الخافضة للكوليسترول فيمكن أن يقلل حمض النيكوتينيك من خطر الإصابة بنوبة قلبية. والجرعة المطلوبة هي1 إلى 2 غ يوميًا وهي أكثر من 60 مرة من RDA. إن التأثير الجانبي الأكثر شيوعًا هو احمرار الجلد ولكن يمكن أن يحدث اضطراب في الجهاز الهضمي وتلف في الكبد أيضًا.
- على الرغم من أن النياسين متاح بسهولة في شكل مكمل غذائي إلا أنه لا يجب استخدامه كبديل لصفة النياسين الموصوفة بعناية تم تحضيرها لجرعة محددة ولها زمن تحرر محدد.
- لقد تم استخدام الاحمرار الذي يظهر مع تناول النياسين الزائد لتحديد المستوى العلوي من النياسين والبالغ 35 ملغ.

حمض البانتوثنيك(B5)

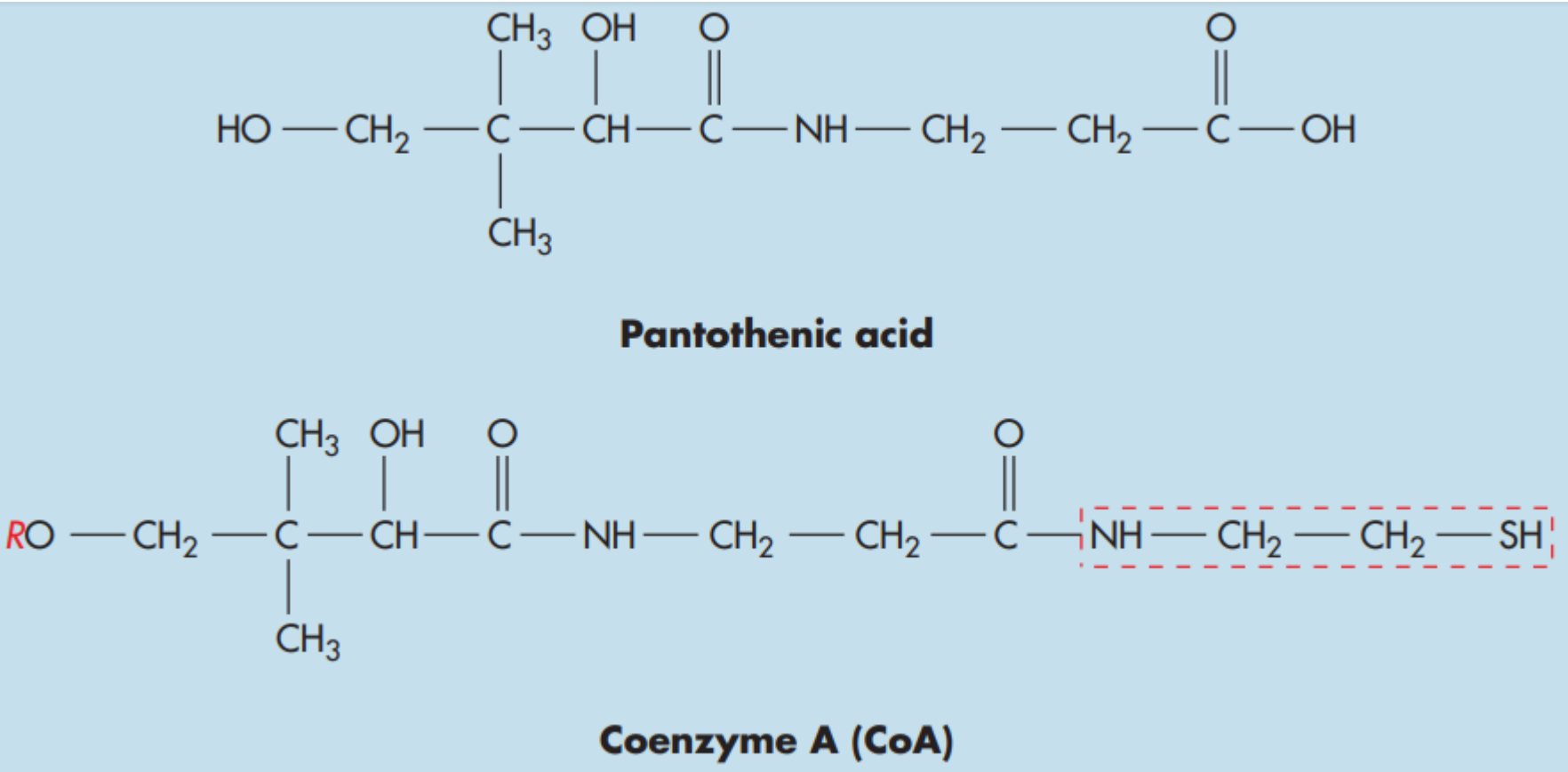
- تم أخذ اسم حمض البانتوثنيك من الكلمة اليونانية البانتوثين والتي تعني "من كل جانب" ، لأنه موجود في جميع خلايا الجسم وموجود بمجموعة متنوعة من الأغذية.
- حمض البانتوثنيك هو جزء من المرافق الإنزيمي (CoA) ، والذي يستخدم في جميع أنحاء الجسم في عملية التمثيل الغذائي للطاقة.
- يتكون CoA عندما يتحد حمض البانتوثنيك مع مشتق من ثنائي فوسفات الأدينوزين ADP وجزء من الحمض الاميني السيستين. يوفر Cysteine ذرة الكبريت وهي النهاية الوظيفية للمرافق الانزيمي

حمض البانتوثنيك في الأغذية

- توفر الأغذية حمض البانتوثنيك ومن أهم المصادر الشائعة له اللحوم والحليب والعديد من الخضروات بالاضافة الى الفطر والفول السوداني وصفار البيض والخميرة والبروكلي وحليب الصويا.
- وبشكل عام تعد الأطعمة غير المصنعة مصادر أفضل لحمض البانتوثنيك من الأطعمة المصنعة لأن الطحن والتكرير والتجميد والتسخين والتعليب يمكن أن يقلل من حمض البانتوثنيك في الأغذية.

احتياجات حمض البانتوثنيك والمستوى العلوي Pantothenic Acid Needs and Upper Level

- تبلغ الكمية الكافية للبالغين من حمض البانتوثنيك 5 ملغ يوميا.
- تبلغ القيمة اليومية على ملصقات الطعام والمكملات الغذائية هي 10 ملغ.
- لاتوجد سمية معروفة لحمض البانتوثنيك لذلك لم يتم تعيين أي مستوى علوي له.



Pantothenic acid is part of the coenzyme A (CoA) molecule
R = Derivative of adenosine diphosphate (ADP)
Boxed area = Part of the amino acid cysteine

امتصاص ونقل وتخزين وإطراح حمض البانتوثنيك

يتم تحرير حمض البانتوثنيك من أي مرافق أنزيم A في النظام الغذائي أثناء الهضم في الأمعاء الدقيقة، ثم يتم امتصاصه ونقله الى جميع أنحاء الجسم مرتبطاً بخلايا الدم الحمراء، ويخزن بالحد الأدنى بصورة مرافق انزيمي ويطرح حمض البانتوثنيك عن طريق البول.

وظائف حمض البانتوثنيك Functions of Pantothenic Acid

إن المرافق الانزيمي A ضروري لتشكيل الأسيتيل CoA أثناء تحلل الكربوهيدرات والبروتين والدهون. تدخل جزيئات Acetyl-CoA غالبًا في دورة حمض الستريك. ومع ذلك فإن أسيتيل كوA هو أيضًا مكون مهم يستخدم لبناء الأحماض الدهنية والكوليسترول والأحماض الصفراوية وهرمونات الستيرويدات ، كما يشكل حمض البانتوثنيك جزءًا من مركب بروتين حامل الأسيل acyl carrier protein والذي يرتبط بالأحماض الدهنية وينقلها عبر مسار التمثيل الغذائي المخصص لزيادة طول السلسلة.

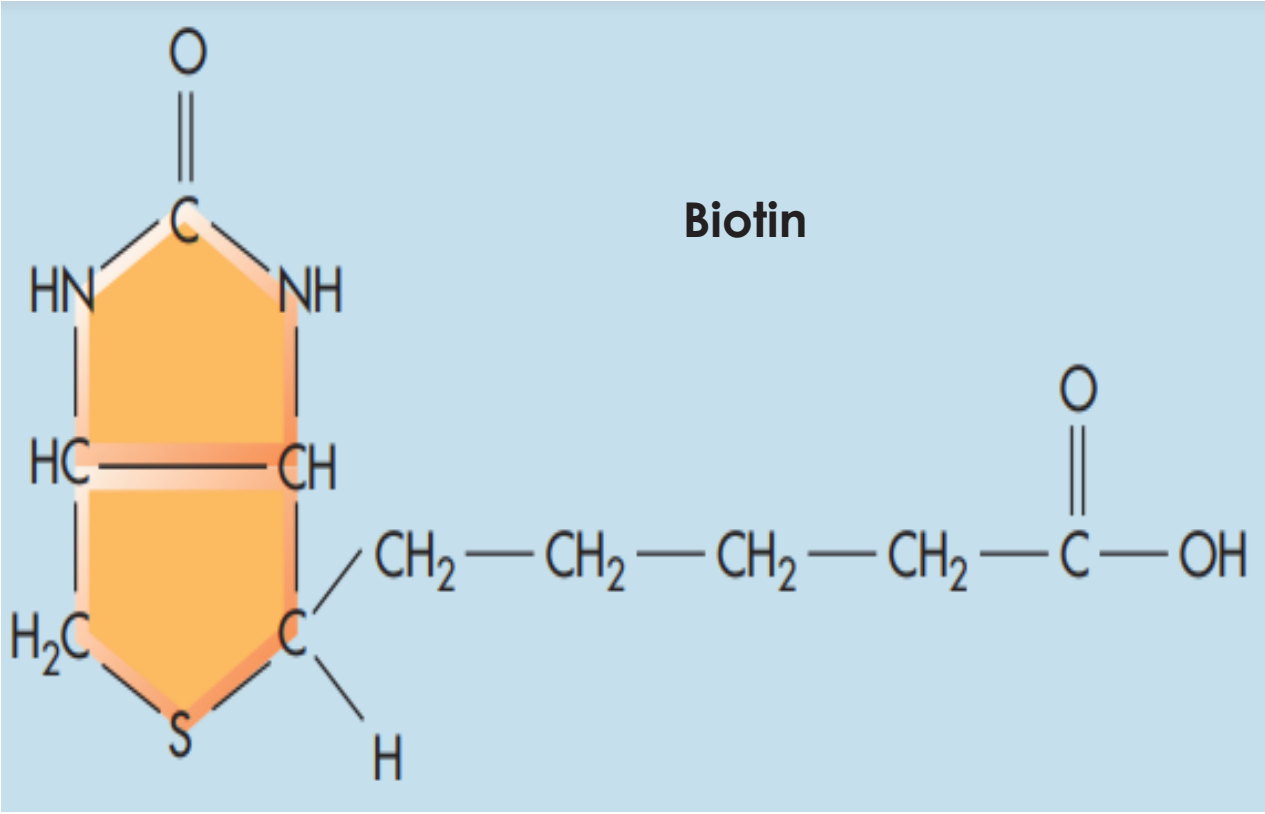
نقص حمض البانتوثنيك Pantothenic Acid Deficiency

يعد نقص حمض البانتوثنيك نادرًا جدًا وقد لوحظ فقط عندما تم إحداث نقصه تجريبيًا أعراض كالصداع والتعب وضعف تنسيق العضلات واضطرابات الجهاز الهضمي.

البيوتين(B7)

ارتبط اكتشاف البيوتين بما أطلق عليه الباحثون في عشرينيات القرن العشرين "إصابة بياض البيض." أطعمت الفئران كميات كبيرة من بياض البيض الخام ظهرت عليها طفح جلدي حاد وفقدت الفراء وشلت، وتم عكس هذه الأعراض عندما تم إطعام الفئران الخميرة والكبد والأطعمة الأخرى، وأدت هذه الملاحظات إلى اكتشاف هذا الفيتامين. يشارك البيوتين بصورة مرافق أنزيمي يشارك في تفاعلات إضافة ثاني أكسيد الكربون إلى المركبات.

مصادر البيوتين: غذائي واصطناع ميكروبي



يوجد البيوتين عادة في شكلين في الأطعمة كفيتامين حر وشكل مرتبط بالبروتين يسمى البيوسيتين ، يوجد هذا الفيتامين على نطاق واسع في الطعام ولكن تركيزه يختلف اختلافًا كبيرًا. تشمل المصادر الجيدة الحبوب الكاملة والبيض والمكسرات والبقوليات وقد تم تحديد محتوى البيوتين في الطعام لعدد قليل فقط من الأطعمة لذا فإن قواعد بيانات المغذيات غير مكتملة.

نطرح البيوتين أكثر مما نستهلكه وهكذا يبدو أن البكتيريا في الأمعاء الغليظة تصنع البيوتين. ومع ذلك ، لا يزال من غير المعروف حتى الآن مدى توافر البيوتين الذي يتم تصنيعه بواسطة الفلورا في الأمعاء الغليظة لأنه يتم امتصاص البيوتين بكفاءة أكبر من الأمعاء الدقيقة

احتياجات البيوتين والمستوى العلوي Biotin Needs and Upper Level

يبلغ المدخول الكافي للبيوتين للبالغين 30 ميكروغرام / يوم وتفي حميات البالغين عمومًا بمستوى المدخول المناسب Adequate Intake level. تصل القيمة اليومية على ملصقات الطعام والمكملات الغذائية 300 ميكروغرام أي 10 أضعاف التقدير الحالي للاحتياجات، ولا يوجد UL للبيوتين.

امتصاص ونقل وتخزين وإطراح البيوتين

في الأمعاء الدقيقة، يحرر إنزيم biotinidase البيوتين من البيوسيتين والإنزيمات الأخرى المعتمدة على البيوتين الموجودة في الأطعمة.

يتم امتصاص البيوتين الحر في الأمعاء الدقيقة عبر ناقل sodium-dependent carrier. يتم تخزين البيوتين بكميات صغيرة في العضلات والكبد والدماغ.

وظائف البيوتين

يعمل البيوتين كمساعد أنزيم للعديد من إنزيمات الكربوكسيلاز التي تضيف ثاني أكسيد الكربون إلى مركبات مختلفة، وهذه الإنزيمات مطلوبة لاستقلاب الكربوهيدرات والبروتينات والدهون. تتضمن التفاعلات التي تعتمد على البيوتين ما يلي:

- إضافة الكربوكسيل إلى البيروفات لتشكيل الاوكسالواسيتات الذي هو مركب وسطي في TCA ، تذكر أنه عندما تنخفض إمدادات الجلوكوز ، فإن أكسالوأسيتات تعمل كنقطة انطلاق لاصطناع الجلوكوز
- تفكك الأحماض الأمينية ثريونين وليوسين وميثيونين وإيزولوسين لاستخدامها كطاقة.
- إضافة الكربوكسيل الى أسيتيل- CoA لتكوين مالونيل- CoA، لاصطناع الأحماض الدهنية

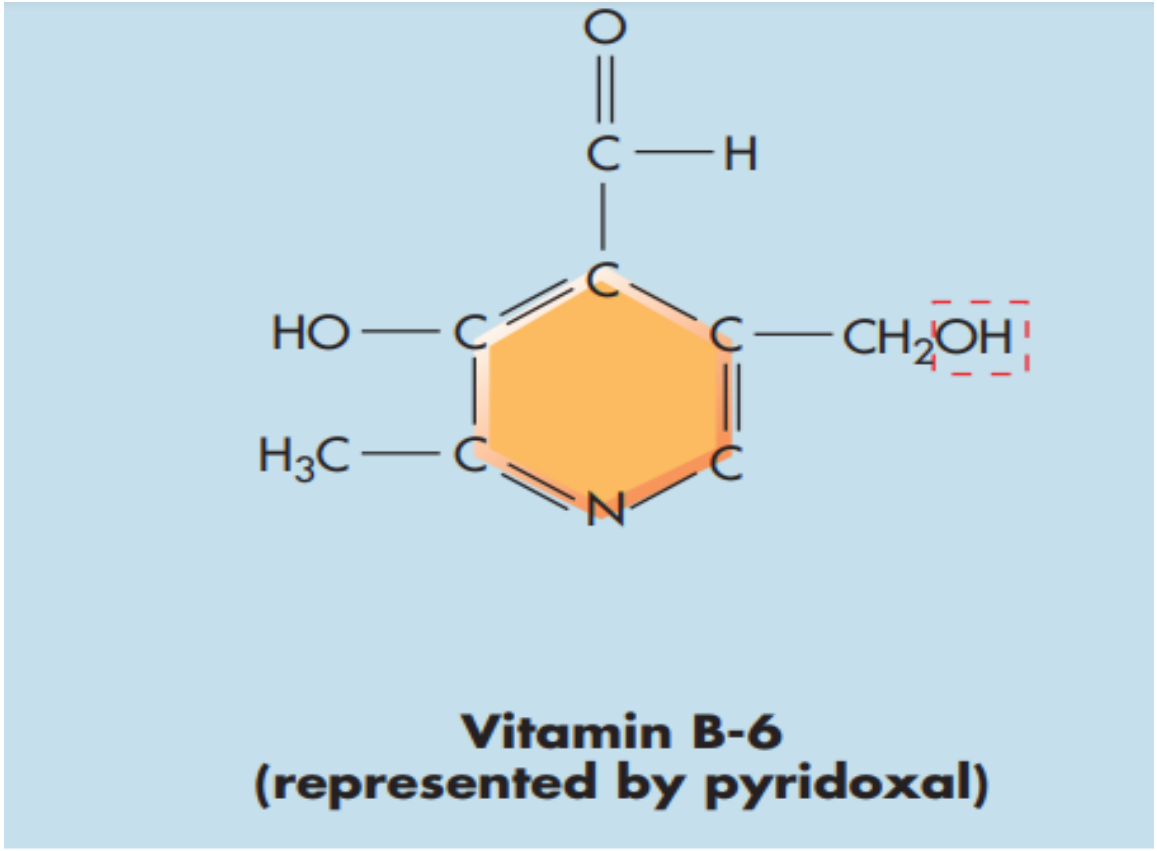
نقص البيوتين

يعد نقص البيوتين نادر حيث يولد حوالي 1 من كل 112000 رضيع مع عيب وراثي ينتج عنه كميات منخفضة جدًا من إنزيم البيوتينيداز مما يؤدي لعدم استطاعتهم تحطيم البيوسيتين في الأطعمة من أجل الامتصاص. يسبب نقص البيوتين الطفح الجلدي وتساقط الشعر والتشنجات وضعف النمو في غضون أسابيع قليلة إلى شهور بعد الولادة.

يتم علاج الفرد المصاب طوال الحياة بجرعات منتظمة من مكملات البيوتين.وقد ينتج نقص البيوتين أيضًا من أخذ منتظم لكميات كبيرة(< 12) بيضة نيئهء يوميًا والذي يحتوي على بروتين الافيدين الذي يترتبط بالبيوتين مما يحد من امتصاصه وطهي البيض يمنع ارتباطهما.

فيتامين B6

يتطلب استقلاب جميع الأحماض الأمينية تقريبًا فيتامين B6،وله ثلاث مركبات:البيريدوكسال والبيريدوكسين والبيريدوكسامين.يمكن فسفرة الأشكال الثلاثة لتصبح مرافقات أنزيمية من فيتامين B6. والمرافق الانزيمي الأساسي هو بيريدوكسال الفوسفات (PLP) حيث يتم تحويل فيتامين B6إلى PLP بإضافة (PO4)إلى OH، والاسم العام للفيتامين هو B6 أو البيريدوكسين.



فيتامين B6 في الأغذية

- يخزن فيتامين B6 في عضلات في الحيوانات، فتعد اللحوم والأسماك والدواجن من أغنى المصادر.
- على الرغم من أن فيتامين B6 في الأغذية ذات الأصل الحيواني غالبًا ما يتم امتصاصه بسهولة أكبر من ذات الأصل النباتي إلا أن الحبوب الكاملة هي مصادر جيدة لفيتامين B6. معظم الفواكه والخضروات ليست مصادر جيدة لفيتامين B6 ماعدا الجزر والبطاطس والسبانخ والموز.

احتياجات فيتامين B6 والمستوى العلوي

- إن قيم RDAs لفيتامين B6هي 1.3 و 1.7 ملغ يوميا لدى النساء والرجال على التوالي،أما القيمة اليومية على ملصقات الطعام فهي 2 ملغ. يبلغ متوسط المداخيل اليومية من فيتامين B6 للرجال والبالغين أعلى إلى حد ما من RDA، ويتم تحديد المستوى الأعلى للبالغين عند 100 ملغ يومياً.
- يمكن أن يؤدي تناول 2 إلى 6 غ من فيتامين B6 يوميًا لمدة شهرين أو أكثر إلى تلف في الأعصاب لا رجعة فيه، كما تؤدي المدخولات طويلة المدى التي تزيد عن 200 ملغ يومياً الى نفس الأعراض

امتصاص ونقل وتخزين وإطراح فيتامين B6

يتم امتصاص فيتامين B6 عن طريق الانتشار السلبي، وعادة ما يتم تحويل شكل المرافق الأنزيمي إلى الشكل الحر للفيتامين لامتصاصه ، ولكن بالتركيزات العالية قد يتم امتصاص جزء من المرافق الأنزيمي كما هو. يتم نقل فيتامينB6 عبر الوريد البابي إلى الكبد حيث يتم معظم عمليات الفسفرة. يتم إطلاق الأشكال الفسفورية من الكبد وبشكل رئيسي PLP وتنقل في الدم مرتبطة مع الألبومين الناقل.

تعد أنسجة العضلات موقع التخزين الرئيسي لفيتامين B6، ويفرز الزائد منه في البول.

وظائف فيتامين B6

تشارك مرافقات أنزيمات فيتامين B6 في العديد من تفاعلات التمثيل الغذائي وكلها تقريبًا تتضمن مركبات تحتوي على النيتروجين كالمجموعات الأمينية.

التمثيل الغذائي

- يعد الدور الرئيسي لـ PLPهو المشاركة في استقلاب الأحماض الأمينية في نقل المجموعات الأمينية اللازمه لاصطناع الأحماض الأمينية غير الأساسية،
- بدون وجود PLP سيكون كل حمض أميني ضروريًا لأنه يجب توفيره من خلال النظام الغذائي.

يساعد PLP أيضًا في تحويل الهموسيستين إلى السيستين الأحماض الأمينية والذي يحدث أثناء استقلاب الميثيونين. يحتاج تحرير الغلوكوز من الغليكوجين PLP وبهذا يساعد PLP في الحفاظ على تركيز غلوكوز الدم.

اصطناع المركبات Synthesis of Compounds

في خلية الدم الحمراء يحفز PLP إحدى مراحل اصطناع الهيم الذي يرتبط مع الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.

إن العديد من نواقل عصبية تكونها الاحماض الأمينية، حيث يشارك PLP في اصطناع العديد منها

السيروتونين من التربتوفان الدوبامين (DOPA) والنورادرينالين من التيروزين

الهستامين من الهيستيدين حمض غاما أمينوبوتيريك GABA من حمض الغلوتاميك.

يشارك PLP في تكوين فيتامين النياسين من الحمض الأميني تربتوفان.

نقص فيتامين Vitamin B6 Deficiency B6

- نقص فيتامين ب 6 نادر في الدول المتقدمة. عندما يحدث نقص فيه تتمثل الأعراض بالتهاب الجلد الدهني ، وفقر الدم المصغر microcytic hypochromic anemia من انخفاض اصطناع الهيموغلوبين والتشنجات والاكتئاب والارتباك بسبب تضرر استقلاب التربتوفان أو اصطناع الناقل العصبي. وقد لوحظت تركيزات منخفضة من PLP في الدم لدى أولئك الذين يعانون من أنظمة غذائية سيئة للغاية ولدى مدمني الكحول فالأسيتالديهيد الذي ينتج أثناء استقلاب الكحول يقلل من تكوين PLP بواسطة الخلايا وقد يقلل من نشاطه البيولوجي.
- يمكن لعدد من الأدوية تقليل كمية PLP في الدم:
- L-DOPA المستخدم لعلاج مرض باركنسون
- isoniazid المستخدم كمضاد للسل
- theophylline يستخدم لعلاج الربو

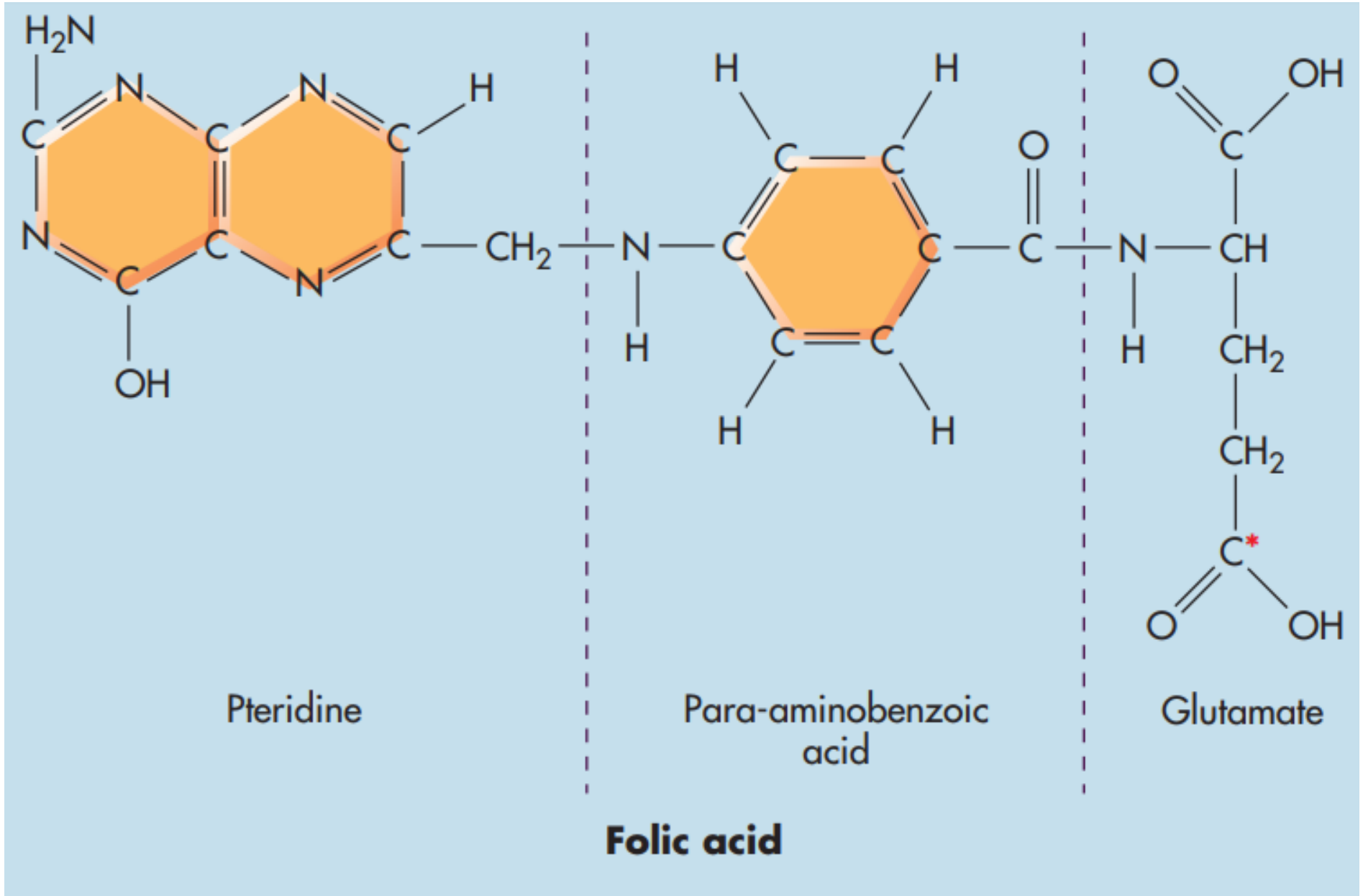
فيحتاج هؤلاء الأفراد إلى مكملات فيتامين B6.

الاستخدام الدوائي لفيتامين Pharmacological Use of Vitamin B6

- لفيتامين B6 المكمل تاريخ طويل كعلاج
- لمتلازمة النفق الرسغي carpal tunnel syndrome
- ومتلازمة ما قبل الحيضpremenstrual syndrome
- والغثيان أثناء الحملnausea during pregnancy.
- تم علاج متلازمة النفق الرسغي وهو اضطراب عصبي مؤلم شائع في الرسغ واليد بجرعات يومية كبيرة (عادة من 50 إلى 300 ملغ / يوم) من فيتامين ب 6.
- ويعتقد أن الفيتامين يصلح الأعصاب التالفة أو يقلل من إدراك الألم. لا يتم إعطاؤه ذاتيًا وإنما بإشراف طبيب خاصة وأن سمية فيتامين ب 6 يمكن أن تؤدي إلى تفاقم تلف الأعصاب.

حمض الفوليك Folic acid

- يأتي اسم حمض الفوليك من الكلمة اللاتينية folium، والتي تعني "الورقة". وقد تم تسميتها بهذا الاسم لأن الخضار الورقية هي مصادر ممتازة.
- حمض الفوليك هو الاسم العام الذي يشير إلى الأشكال المختلفة من فيتامين الموجود بشكل طبيعي في الأطعمة. يشير مصطلح حمض الفوليك إلى الشكل الاصطناعي للفيتامين الموجود في المكملات الغذائية والأطعمة المدعمة.
- يتكون حمض الفوليك من 3 أجزاء: pteridine وحمض paraminobenzoic acid (PABA)، وجزيء واحد أو أكثر من glutamate . في حالة وجود جزيء واحد من الغلوتامات كما هو موضح في تركيبه تتم تسميته حمض الفوليك (حمض الفوليك أحادي الغلوتامات).
- يحتوي حوالي 90٪ من جزيئات حمض الفوليك في الغذاء على 3 أو أكثر من الغلوتامات المرتبطة بمجموعة الكربوكسيل (النجمة الحمراء في الهيكل) والمعروفة باسم polyglutamates



Folic acid

* = In foods, additional glutamate molecules are usually linked here to the carboxyl group

حمض الفوليك في الأغذية Folate in Foods

- يُعتقد أن التوافر الحيوي للفولات في الطعام من نظام غذائي مختلط حوالي 50 % الى 80%من حمض الفوليك.
- الأطعمة التي تحتوي على أكبر كمية وأكثر حمض الفوليك المتوافر حيويا هي الكبد والبقوليات والخضار الورقية.
- تشمل المصادر الغنية الأخرى للفولات الأفوكادو والبرتقال. يتم تدعيم منتجات الخبز والحبوب من الحبوب المطحونة بحمض الفوليك مما يجعلها مصادر جيدة له.
- يمكن أن يخرب تجهيز وإعداد الطعام 50 إلى 90٪ من حمض الفوليك في الطعام كما أن الفولات أكثر عرضة للتخرب بالحرارة والأكسدة والأشعة فوق البنفسجية.
- يساعد فيتامين C في الأغذية بحماية حمض الفوليك من التلف التأكسدي لذلك يساعد الاستهلاك المنتظم للفواكه والخضروات الطازجة أو المطبوخة بشكل خفيف على الاستفادة الكاملة من محتويات حمض الفوليك.

احتياجات الفولات ومعادلاته من حمض الفوليك Folate Needs and Dietary Folate Equivalents

- تبلغ RDA وDV لحمض الفوليك للكبار هو 400 ميكروغرام / يومياً.
- يعبرعن RDA كمكافئ غذائي للفولاتdietary folate equivalents (DFEs). يعكس DFE الاختلافات في امتصاص حمض الفوليك الغذائي والاصطناعي، فالعلاقة بين DFEs و الفولات الغذائية وحمض الفوليك كما يلي: 1 DFE=1µg من الفولات الغذائية = 0.6 µg من حمض الفوليك يؤخذ مع الطعام = 0.5 µg من حمض الفوليك على معدة فارغة
- لحساب DFEs نستخدم المعادلة: µg =DFE فولات غذائية + (µg من حمض الفوليك × 1.7)
- فمثلا القيمة اليومية للحصة على ملصق حبوب الإفطار50٪،لذلك فإن كمية حمض الفوليك هي 200 µg لكل حصة (القيمة اليومية 400 µg × 0.50). ولأنها حمض فوليك اصطناعي بشكل أساسي فيتم ضرب 200 µg في 1.7 فينتج 340 µg من DFE.
- وإذا كان النظام الغذائي يحتوي أيضًا على 300 µg من الفولات الغذئية فإجمالي DFEهو 640 µg DFE (300 µg+ 340 µg) وهو ما يتجاوز RDA للبالغين.

المستوى الأعلى للفولات Upper Level for Folate

- يتم تعيين المستوى العلوي لحمض الفوليك الاصطناعي عند 1000 µg(1 mg)
- لا ينطبق المستوى الأعلى على حمض الفوليك في الأغذية لأن امتصاصه محدود.
- لقد تم تحديد كمية حمض الفوليك في مكملات الفيتامينات على أن لاتتجاوز 100 µg للرضع و 300 µg للأطفال و 400 µg للبالغين
- ويمكن أن تحتوي مكملات ما قبل الولادة التي لا تستلزم وصفة طبية على 800 µg.

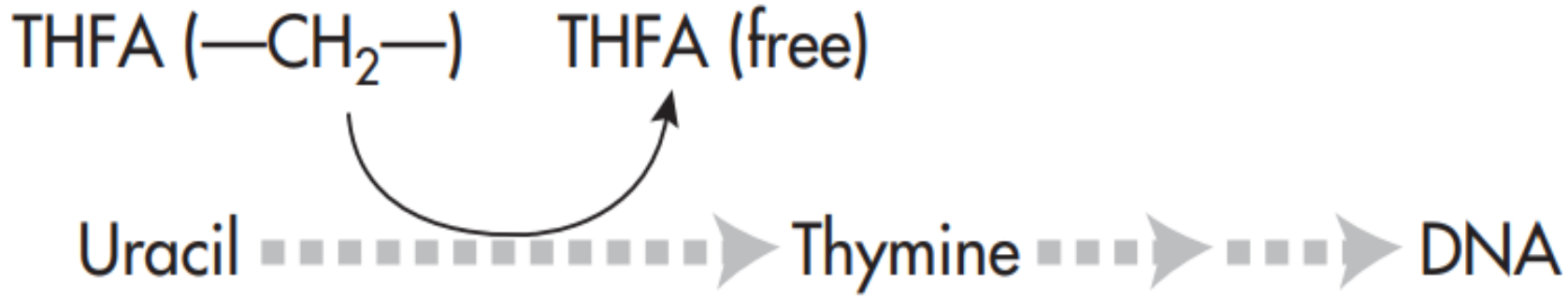
امتصاص ونقل وتخزين وإطراح الفولات

- لكي يتم امتصاص الفولات يجب تحطيم pholate polyglutamates الفولات عديدة الغلوتامات(تحلل مائي) في الجهاز الهضمي إلى الشكل Monoglutamate .
- تزال الغلوتامات الاضافية بواسطة الإنزيمات المعروفة باسم folate conjugases التي تنتجها خلايا الامتصاص ومن ثم يكون شكل مونوغلوتامات نشطًا يتم نقله عبر جدار الأمعاء.

- يتم امتصاص جرعات كبيرة جدًا من حمض الفوليك من المكملات عن طريق الانتشار السلبي. عندما يتم استهلاك حمض الفوليك الاصطناعي كمكمل غذائي وبدون طعام فإنه متاح حيويا بنسبة 100٪ تقريباً. وعندما يستهلك مع الطعام كما هو الحال في الحبوب المدعمة فينخفض الامتصاص بشكل طفيف.

- ينقل الوريد البابي حمض الفوليك الأحادي من الأمعاء الدقيقة إلى الكبد حيث يتم تحويله إلى شكل متعدد الغلوتامات مرة اخرى داخل الخلية مما يسمح بحبس حمض الفوليك فى الخلية. يتم تخزين حمض الفوليك في الكبد أو إطلاقه في الدم أو الصفراء. يتم اعادة امتصاص الفولات الموجودة مع الصفراء بواسطة الدورة الدموية المعوية. يتداخل الكحول مع هذه العملية وهو أحد الأسباب التي تجعل غالباً لدى مدمني الكحول نقص بحمض الفوليك.

- تطرح الفولات في
مع البول والبراز.



وظائف حمض الفوليك Functions of Folate

- المرفقات الأنزيمية لحمض الفوليك مطلوبة لاصطناع وصيانة خلايا جديدة والتي تشترك في مسارات الاستقلاب التي يتم فيها تبادل مجموعات كربون فردية [Formyl (—CH=O) Methyl (—CH3) Methenyl (—CH=) Methylene (—CH2—)].
- تتكون المرافقات الأنزيمية لحمض الفوليك من مرافق أنزيمي مركزي يسمى حمض رباعي هيدرو فوليك (THFA) .
- تعتبر المرافقات الأنزيمية لحمض الفوليك ضرورية اصطناع الحمض النووي واستقلاب الأحماض الأمينية.

اصطناع الحمض النووي

يعد THFA ضروري لتركيب DNA الحاوي على 4 قواعد نيتروجينية: السيتوزين والثيامين (البيريميدين) والأدينين والغوانين (البيورين)، ويتكون ثايمين بإضافة مجموعة الميثيلين (CH2) إلى اليواسيل التي يوفرها المرافق الأنزيمي لحمض الفوليك CH2. ترتبط وظيفة الفولات وفيتامين B12 ارتباطًا وثيقًا لأن فيتامين B12 ضروري لإعادة تدوير المرافق الانزيمي لحمض الفوليك اللازم لاصطناعDNA، لذلك ينتج عن نقص حمض الفوليك وفيتامين B12 أعراض متطابقة.

- هناك حاجة أيضًا إلى THFA لاصطناع البيورينات (الأدينين والغوانين) في DNA، وبالتالي ينخفض اصطناع DNA بنقص حمض الفوليك ، ويستفيد عقار ميثوتريكسات من الدور الرئيسي لـ THFAفي اصطناع DNA فهو مضاد لحمض الفوليك مما يقلل من اصطناع DNA في جميع أنحاء الجسم مما يوقف اصطناع ونمو الخلايا السرطانية، ولكنه يؤثر أيضًا على الخلايا الأخرى سريعة التكاثر كالخلايا المعوية وخلايا الدم الحمراء.
نتيجة لذلك فإن الآثار الجانبية للعلاج بالميثوتريكسات هي نفس الآثار المترتبة على نقص حمض الفوليك كالإسهال وفقر الدم.
- لذا يُنصح الأفراد الذين يعالجون بالميثوتريكسات بتناول حمض الفوليك الإضافي لتقليل الآثار الجانبية للدواء.

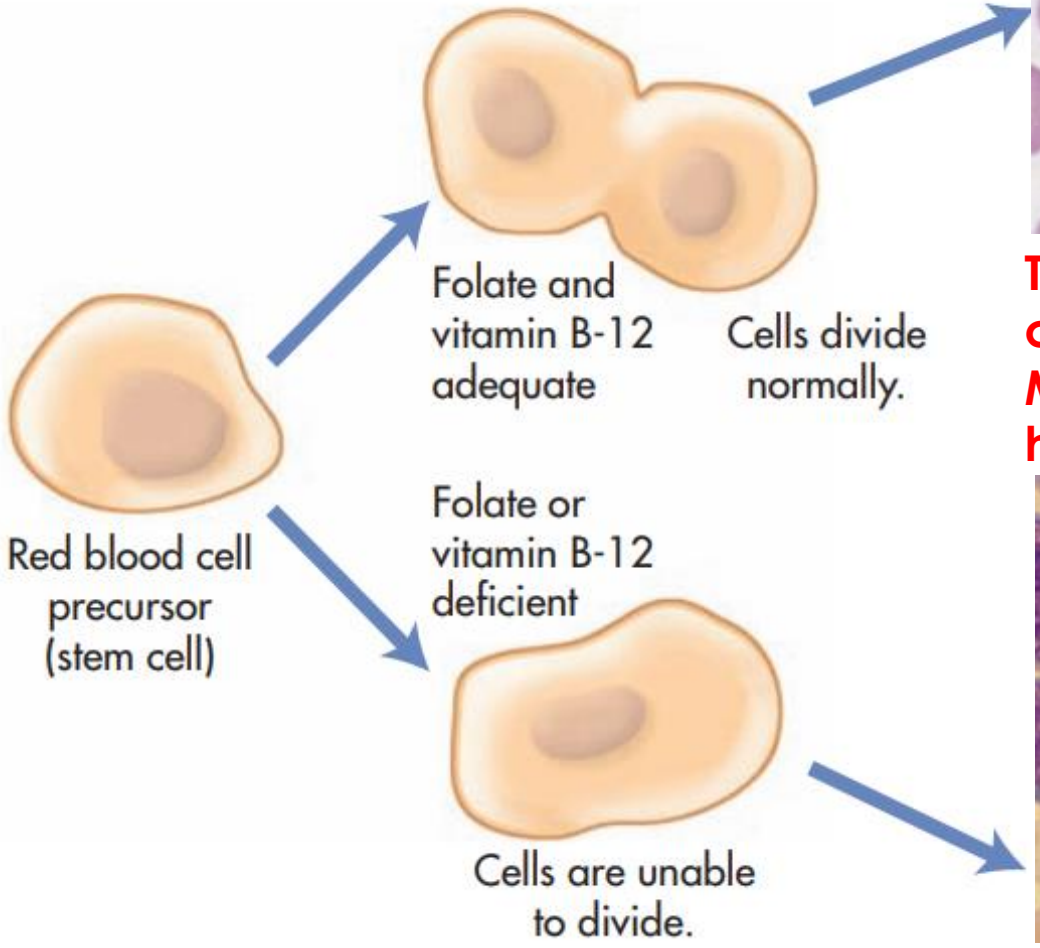
استقلاب الأحماض الأمينية ووظائف أخرى Amino Acid Metabolism and Other Functions

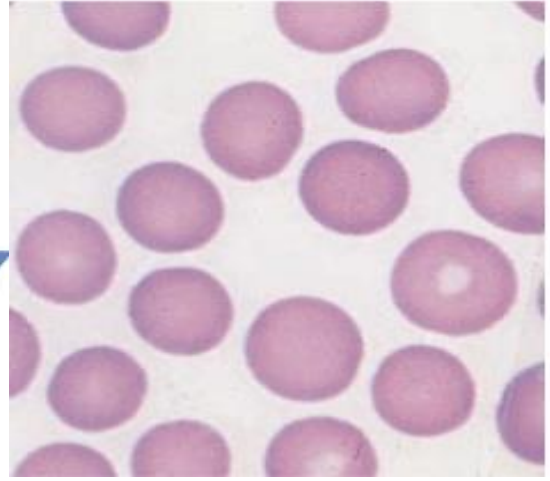
- يعتبر THFAمهمًا في استقلاب الأحماض الأمينية وخاصة التحويلات البينية للأحماض الأمينية، حيث يقبل مجموعات ذات ذرة كربون واحدة من الأحماض الأمينية المختلفة وهو مسؤول عن تحويل الغلايسين إلى سيرين وتحويل الهيستدين الى حمض الغلوتاماتيك.
- يشارك THFA إلى جانب فيتامين B12 في مسار تحويل الهوموسيستين إلى ميثيونين، ومن الوظائف الرئيسية الأخرى لحمض الفوليك تشكيل نواقل عصبية في الدماغ

نقص الفولات Folate Deficiency

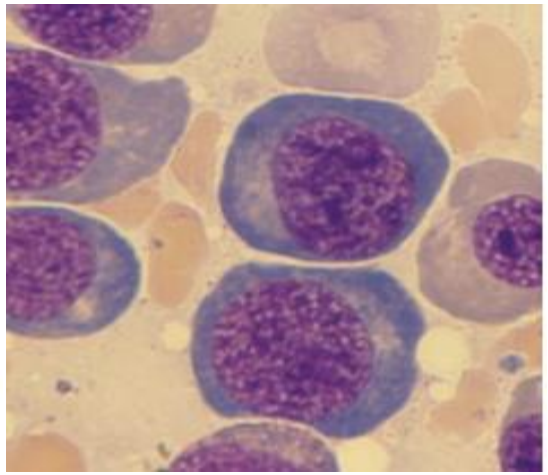
- ينتج نقص حمض الفوليك عن قلة المدخول وعدم كفاية الامتصاص (غالبًا ما يرتبط بالإدمان على الكحول) والحاجة المتزايدة (الأكثر شيوعًا أثناء الحمل) والاستخدام المنقوص (المرتبط عادة بعيوب فيتامينB12) واستخدام بعض أدوية العلاج الكيميائي وإفراط الاطراح المرتبط بالإسهال طويل الأمد.
- بالإضافة إلى ذلك ، تحدث حالات قصور حمض الفوليك (بخلاف عيوب الأنبوب العصبي) في بعض الأحيان في النساء الحوامل لأن الحمل يزيد بشكل كبير من الحاجة إلى هذا الفيتامين (600 ميكروغرام DFEيومياً).
- تحتاج النساء الحوامل إلى حمض الفوليك الإضافي بسبب زيادة معدل انقسام الخلايا وبالتالي اصطناع الحمض النووي في أجسادهن وفي الجنين النامي.
- يؤثر نقص حمض الفوليك على الخلايا ذات العمر القصير والتي تحتاج لاصطناع ال DNA كخلايا الدم الحمراء فلا يمكن لطلائع الخلايا في النخاع العظمي تكوين حمض نووي جديد وبالتالي لا يمكنها الانقسام بشكل طبيعي لتصبح خلايا دم حمراء ناضجة.

- تنمو الخلايا بشكل أكبر بسبب وجود تكوين مستمر للرنا ، مما يؤدي إلى زيادة اصطناع البروتين ومكونات الخلية الأخرى وتزايد اصطناع الهيموغلوبين أيضًا. وحين وقت انقسام الخلايا فإنها تفتقر إلى DNA الكافي للانقسام الطبيعي على عكس خلايا الدم الحمراء الناضجة الطبيعية ، تحتفظ هذه الخلاياmegaloblasts (تسمى الأورمات الضخمة) بنواتها وتبقى في شكل كبير وغير ناضج ومعظمها لا تخرج من النخاع العظمي، وتسمى الخلايا الكبيرة التي تدخل مجرى الدم macrocytes و ينتج عن وجودها فقر الدم الضخم megaloblastic or macrocytic anemia (الشكل).
- تظهر الخلايا الكبيرة غير الناضجة أيضًا في جميع أنحاء الجهاز الهضمي أثناء نقص حمض الفوليك المزمن وذلك بسبب ضعف تخليق الحمض النووي ويعيق انقسام الخلايا فى الجهاز الهضمى ويسبب إسهال المستمر.
- يتم تعطيل تخليق خلايا الدم البيضاء أيضًا بسبب نقص حمض الفوليك لأن هذه الخلايا مصنعة بسرعة أثناء التحديات المناعية (الالتهابات) وبالتالي يمكن أن تضعف وظيفة المناعة بنقص حمض الفوليك.





These are normal blood cells in the bloodstream. Mature red blood cells have lost their nuclei



The megaloblastic blood cells seen here in the bone marrow are arrested at an immature stage of development. They still have their nuclei and are larger than normal red blood cells

خطوات نقص الفولات

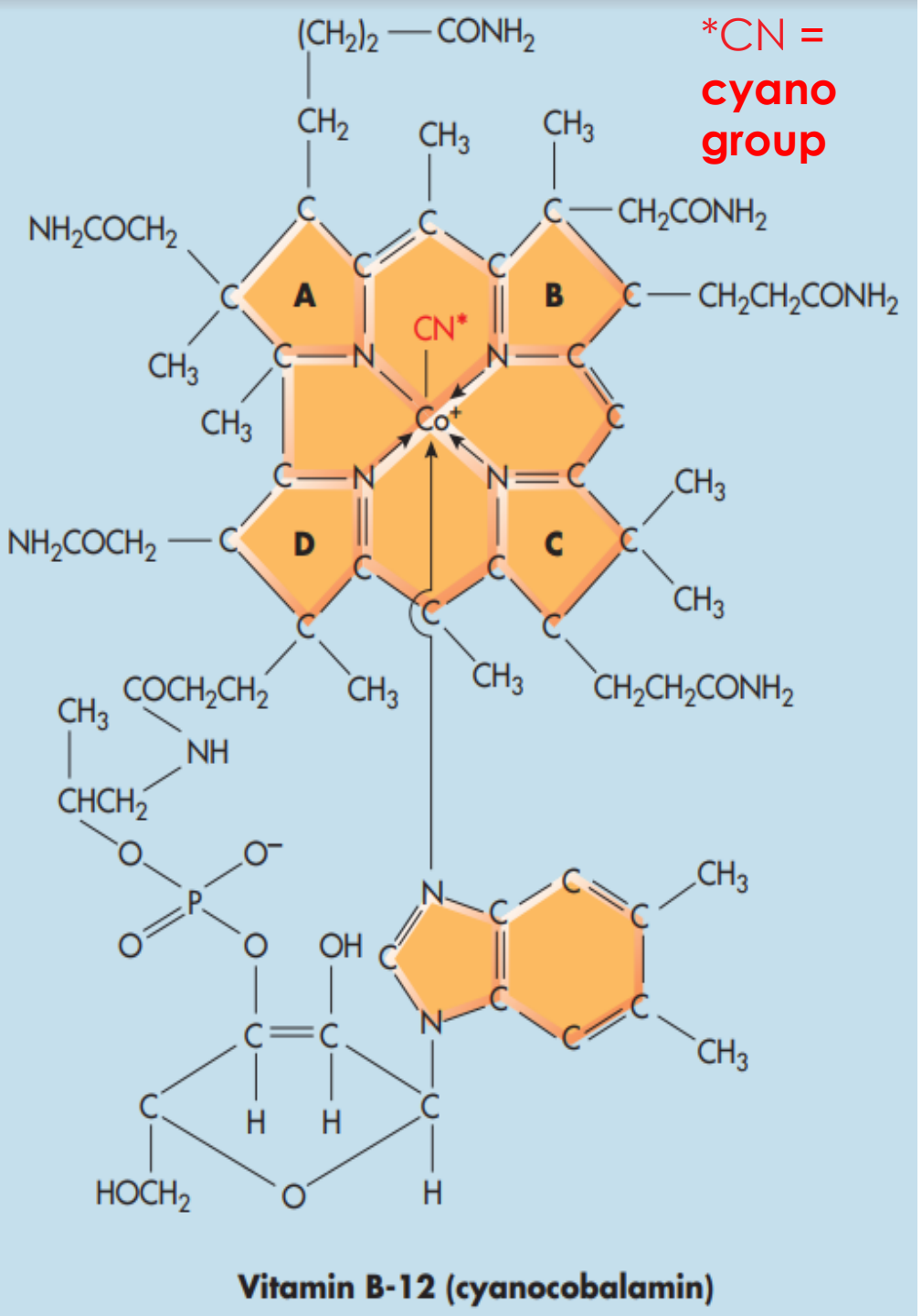
1. انخفاض تركيز حمض الفوليك في الدم
2. انخفاض حمض الفوليك في الكريات
3. اصطناع معيب لل DNA
4. تغير في بنية خلايا الدم البيضاء
5. زيادة تركيز الهوموسيستين في الدم (وحمض الميثيل مالونيك)
6. التغيرات الضخمة الأرومات في النخاع العظمي وخلايا أخرى سريعة الانقسام
7. زيادة حجم خلايا الدم الحمراء
8. فقر الدم الضخم الأرومات(macrocytic)

فيتامين B12

- يعتبر فيتامين B12 المعروف أيضًا باسم كوبالامين فريدًا بين الفيتامينات لسببين أولهما تعتبر الأغذية ذات الأصل الحيواني كاللحوم والدواجن والحليب ومنتجات الألبان هي المصادر الوحيدة لفيتامين B12، وثانيهما أنه الفيتامين الوحيد الذي يحتوي على معدن (الكوبالت) كجزء من هيكله.يشكل من فيتامين B12 مرافقين انزيميين وهما methylcobalamin and 5-deoxyadenosylcobalamin عن طريق استبدال مجموعة السيانو بمجموعة أخرى مثل مجموعة ميثيل أو مجموعة هيدروكسيل.
- كان اكتشاف فيتامين B12 وكيفية منعه لفقر الدم الخبيث مهمًا جدًا لدرجة أن الباحثين في فيتامين B12 حصلوا على 6 جوائز نوبل خلال 1934-1965

فيتامين B12 في الأغذية

- لا تقوم النباتات بتصنيع فيتامينB12 ويصنع فيتامين B12 حصرا عن طريق الكائنات الحية الدقيقة وخاصة البكتيريا. تكتسب الحيوانات فيتامين B12 من التربة التي يتم تناولها أثناء تناول الطعام والرعي. تقوم الحيوانات المجترة كالأبقار والأغنام بتركيب فيتامين B12 من البكتيريا في الأجزاء المتعددة من المعدة.



أما بالنسبة للبشر فمصادر فيتامين B12 هي الاغذية ذات الأصل الحيواني كاللحوم والدواجن والمأكولات البحرية والبيض ومنتجات الألبان. والمصادر الغنية بفيتامين B12 بشكل خاص هي لحوم الأعضاء كالكبد والكلى والقلب.

احتياجات فيتامين B12 والمستوى العلوي

يبلغ معدل RDA لفيتامين B12 للبالغين 2.4 µg يوميا وتبلغ القيمة اليومية للأغذية والمكملات 6 µg، وفي المتوسط يستهلك الرجال 3 مرات من RDA والنساء مرتينRDA ويوفر هذا الاستهلاك المرتفع للشخص العادي الذي يأكل اللحم تخزينًا لمدة 2 إلى 3 سنوات من فيتامين B12 في الكبد ولم يلاحظ أي آثار ضارة مع تناول فيتامين B12 الزائد من الطعام أو من المكملات الغذائية لذلك لا يوجد UL لهذا الفيتامين.

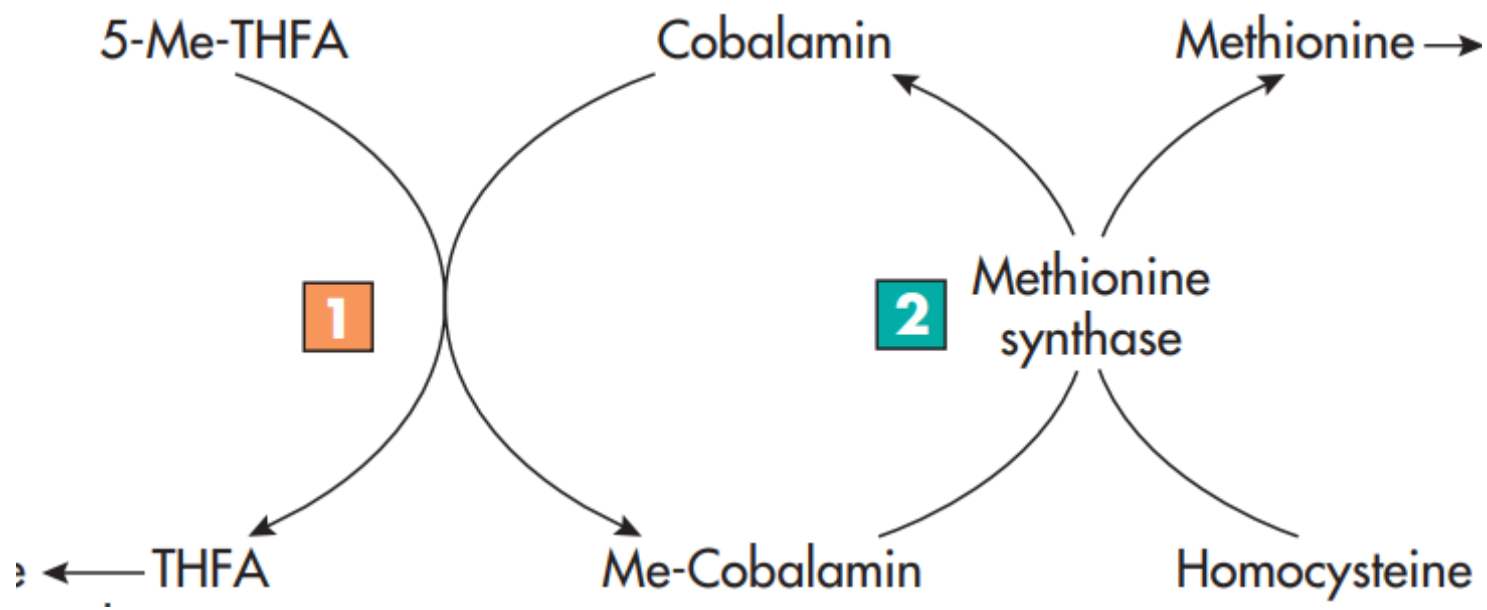
امتصاص ونقل وتخزين وإطراح فيتامينB12

- يرتبط فيتامين B12 في الغذاء بالبروتين ويقوم Hcl والببسين في عصير المعدة بتحرير B12 من البروتينات.
- في المعدة يرتبط B12 ببروتين R R-binder or transcobalamin I الذي ينشأ في الغدد اللعابية.
- في الأمعاء الدقيقة تحرر إنزيمات البروتياز كالتربسين B12 من المعقد R-protein وB12 ثم يتحد B12 الحر مع العامل الداخلي intrinsic factor وهو مركب شبيه بالبروتين تنتجه الخلايا الجدارية parietal cells في المعدة مما يعزز امتصاصه.
- ينتقل معقد الفيتامين B12 والعامل الداخلي إلى اللفائفي حيث يتم امتصاص فيتامين B12 ونقله الى الدم بواسطة بروتين الكوبالامين الناقل transcobalamin II ويدخل هذا المعقد إلى الوريد البابي ويتم توصيله إلى الكبد الذي يخزن ما يكفي من B12 لعدة سنوات خلافاً لفيتامينات B الأخرى.
- على الرغم من أن B12 يُفرز باستمرار مع الصفراء إلا أن معظمه يُعاد امتصاصه عن طريق الدوران المعوي الكبدي وبالتالي إعادة تدويره بكفاءة.
- ومع ذلك يمكن أن يعطل امتصاص B12 بسبب العديد من العيوب بما في ذلك ما يلي:

- عدم وجود أو خلل في تكوين بروتين R أو بروتياز البنكرياس أو العامل الداخلي
- الارتباط المعيب لمعقد العامل الداخلي / فيتامين B12 بالخلايا المستقبلة في اللفائفي
- غياب (أو استئصال جراحي) معظم أو كل اللفائفي والمعدة
- أمراض في اللفائفي كداء كرون
- فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة والإصابة بالديدان الشريطية
- استخدام الأدوية المضادة للارتجاع التي تقلل من إنتاج الخلايا الجدارية للحمض omeprazole
- استخدام عقار metformin لخفض سكر الدم لدى مرض السكري من النوع 2
- متلازمات سوء الامتصاص المزمنة التي قد تحدث مع اضطرابات الجهاز الهضمي المختلفة
- التهاب المعدة الضموري Atrophic gastritis الذي يقلل من إنتاج HClوالإنزيمات الهضمية اللازمة لتحطيم معقد B12 والبروتينR، وهذا الالتهاب يصيب كبارالسن ينصحوا بتناول الأطعمة المدعمة بفيتامين B12 وتناول مكمل غذائي لأنها تحتوي B12 حر بلوري سهل الامتصاص.

وظائف فيتامين B12

- نحتاج فيتامين B12 لتفاعلين إنزيميين: أولاً تحفيز تكوين الميثيونين من الهوموسيستين بواسطة إنزيم methionine synthase الذي يتطلب المرافق لفيتامين B12 وهو methylcobalamin (الشكل.) حيث يستقبل الهوموسيستين مجموعة ميثيل من ميثيل الكوبالامين ويشكل الميثيونين الذي بدوره مصدر ل (SAM) S-adenosyl methionine والذي يعمل كمانح للميثيل.
- تفاعلات المثيلة مهمة لتنظيم DNA و RNA وتركيب العديد من المركبات البيوكيميائية.
- يفسر تفاعل تصنيع الميثيونين أيضًا العلاقة الوثيقة بين فيتامين B12 والفولات حيث يحصل ميثيل الكوبالامين على مجموعة الميثيل من مرافق الأنزيم 5-ميثيل-تتراهيدروفولات.
- عندما تعطى مجموعة الميثيل لفيتامين B12 تتم اعادة تكوين المرافق THFA، وعندما ينقص فيتامين B12 ينخفض THFA وتظهر أعراض نقص حمض الفوليك،وعندما ينقص حمض الفوليك أو فيتامين B12، ينخفض اصطناع الميثيونين و SAM وتزداد كمية الهوموسيستين في الجسم.
- يتطلب إنزيم ميثيل مالونيل methylmalonyl mutase المرافق الثاني من B12 وهو 5-deoxyadenosylcobalamine، وهذا الإنزيم ضروري لاستقلاب الأحماض الدهنية مع عدد فردي من C ويسمح بأكسدة هذه الأحماض الدهنية في دورة حمض الستريك وانتاج الطاقة



نقص الفيتامينVitamin B-12 Deficiency

- لاحظ الباحثون في منتصف القرن التاسع عشر في إنكلترا شكلًا من أشكال فقر الدم الذي يتسبب في الوفاة في غضون عامين إلى خمسة أعوام من التشخيص الأولي وأطلقوا على هذا المرض فقر الدم الخبيث pernicious anemia(المؤدي إلى الموت). من المعروف الآن أن هذا المرض ينتج عن عدم كفاية إنتاج العامل الداخلي المطلوب لامتصاص فيتامين B12.
- لا يزال الوضع السيئ لفيتامين B12 شائعًا إلى حد ما حتى اليوم.

فقر الدم الضخم Macrocytic Anemia

عندما يكون نقص B12 شديدًا بحيث يختفي مخزونه في الجسم تقريبًا ينتج عنه فقر الدم الضخم megaloblastic anemia الناتج عن نقص فيتامين B12 ويشبه نقص حمض الفوليك لأن نقص فيتامينB12 يضعف التمثيل الغذائي لحمض الفوليك.

- يتم تعطيل اصطناع DNA وخلايا الدم الحمراء ، مما يؤدي إلى فقر الدم الضخم

التغيرات العصبية Neurological Changes

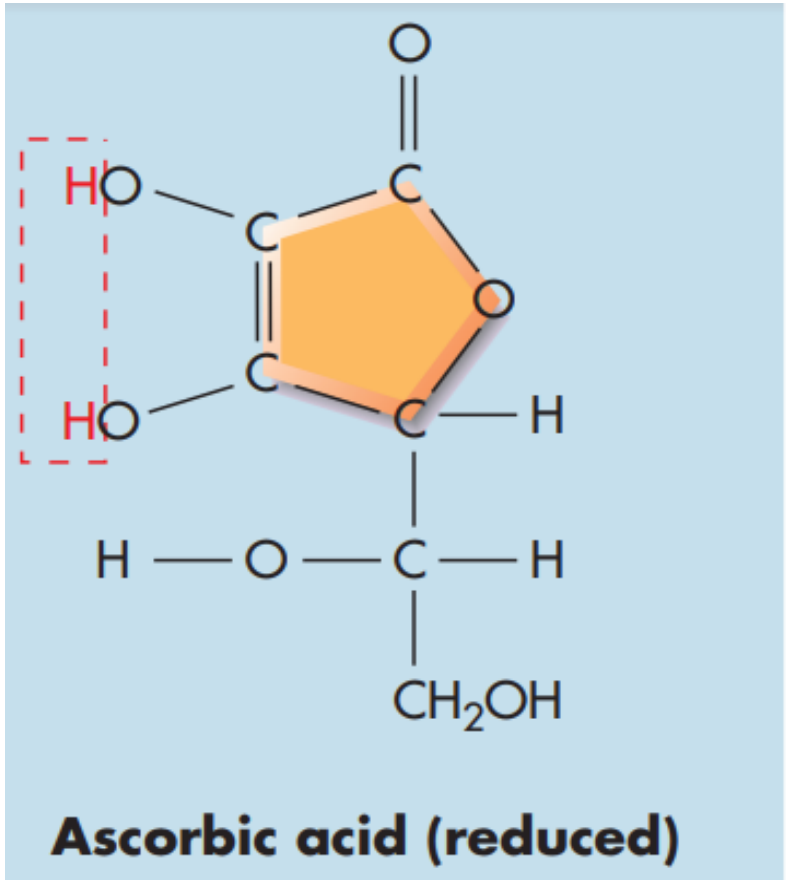
- ينتج نقص B12 تنكسًا عصبيًا يمكن أن يكون مميتًا، وتحدث مضاعفات عصبية واضطرابات حسية في الساقين كالحرق والوخز والخدر (يشار إليها مجتمعةً بالتشنّج) ، ويصبح المشي صعبا و يتأثر التوازن بشكل خطير، كما تحدث العديد من المشاكل العقلية أيضًا كفقدان التركيز والذاكرة والارتباك والخرف.
- مع تفاقم الحالة يفقد التحكم في الأمعاء والمثانة وتحدث الاضطرابات البصرية أيضًا،وغالبًا ما تسبق المضاعفات العصبية تطور فقر الدم.

تراكيز الهوموسيستين المرتفع Elevated Plasma Homocysteine Concentrations

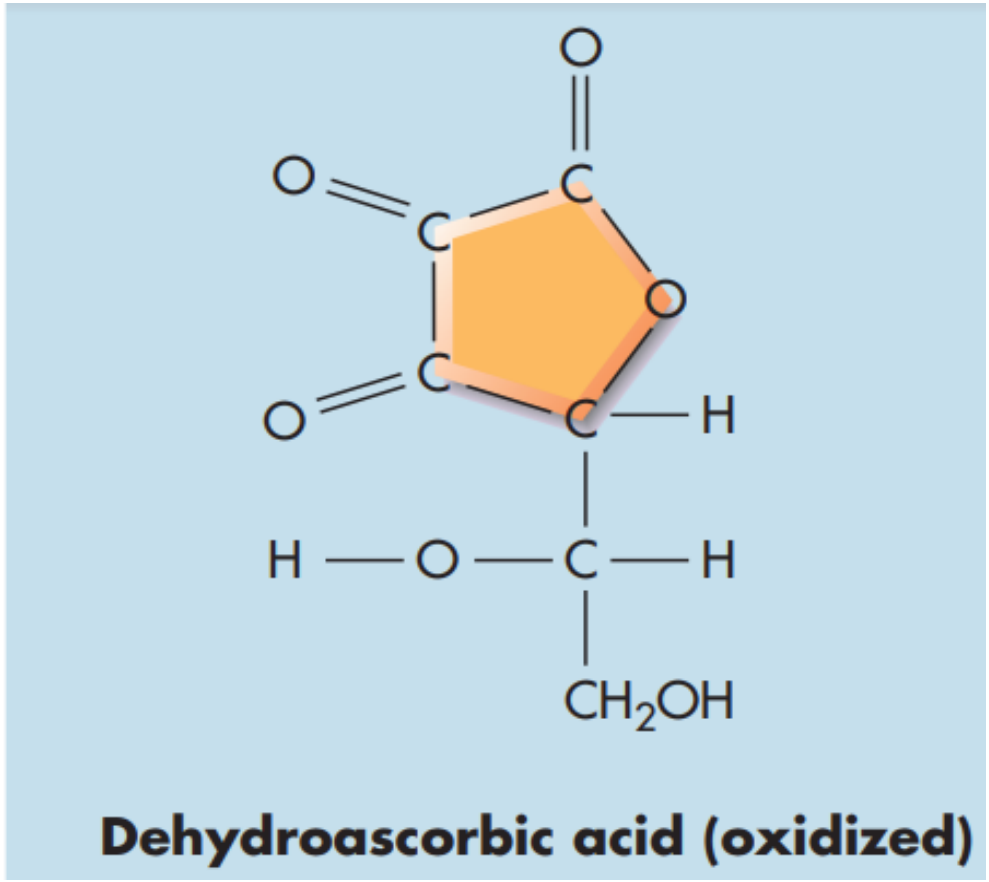
- يمكن أن يؤدي نقص كل من فيتامين B12 وحمض الفوليك وفيتامين B6 إلى مستويات عالية من الحمض الأميني هوموسيستين.
- أظهرت العديد من الدراسات أن ارتفاع مستويات الهوموسيستين في الدم هو عامل خطر يسبب النوبات القلبية والسكتات الدماغية، كما له دور بالخلل المعرفي والادراكي وكسور هشاشة العظام.
- عرف الباحثون منذ فترة طويلة أن تدعيم النظام الغذائي بحمض الفوليك وفيتامين B12 وفيتامين B6 يمكن أن يقلل من مستويات الهموسيستين في الدم.
- في إحدى الدراسات ، خفضت مكملات حمض الفوليك وفيتامين B12 من خطر كسر الورك في مجموعة من المرضى اليابانيين كبار السن.

فيتامين C

تصنع معظم الحيوانات فيتامين C وبالتالي لا تتطلب مصدرًا غذائيًا. ولكن البشر والرئيسيات الأخرى وخنازير غينيا وعدد من الطيور والأسماك غير قادرين على تركيبه فلا بد من تناوله في الغذاء ويعرف بحمض الأسكوربيك ويعمل كمعطي إلكترون، له شكلان مؤكسد (حمض ديهيدروسكوربيك) ومرجع بإضافة أو فقدان 2 هيدروجين، ويخضع فيتامين C للاكسدة والارجاع وتم العثور على الشكلين في الأغذية.



Ascorbic acid (reduced)



Dehydroascorbic acid (oxidized)

فيتامين C في الأغذية Vitamin C in Foods

- تحتوي معظم الفواكه والخضروات على بعض فيتامين C ، ولكن أغنى المصادر هي الحمضيات والفليفلة والخضار الخضراء، وتعتبر المنتجات الحيوانية والحبوب ليست مصادر جيدة للفيتامين. إن تناول 5 حصص يوميًا من الفاكهة والخضروات يمكن أن يوفر كمية كبيرة من فيتامين C.
- يعتبر فيتامين C الأقل ثباتًا ويمكن فقدانه بسهولة أثناء التصنيع والطبخ ويمكن للطهي العادي تقليل محتوى فيتامين C بنسبة تصل إلى 40٪. هذا الفيتامين غير مستقر للغاية عند ملامسته للحديد والنحاس والأكسجين.

احتياجات فيتامين C Vitamin C Needs

- يبلغ RDA لفيتامين C للرجال 90 ملغ و 75 ملغ للنساء يوميا والقيمة اليومية في الأغذية وملصقات المكملات 60 ملغ.
- يحتاج المدخنين متطلبات أعلى من فيتامين C مما يزيد RDA بمقدار 35 ملغ يوميا بالمقارنة مع غير المدخنين لأن التدخين يخلق إجهادًا مؤكسدًا مما يزيد استهلاك الفيتامين.

- قد تحتاج النساء اللواتي يستخدمن وسائل منع الحمل عن طريق الفم إلى فيتامين C الإضافي، كما تزداد احتياجات فيتامين C لدى مرضى الحروق والصدمات لأن اصطناع الكولاجين يزداد بشكل كبير عند إعادة بناء الأنسجة، وغالبًا يتم توفير 500 إلى 1000 ملغ من الفيتامين يوميًا لهؤلاء المرضى.

مستوى الأعلى لفيتامين Upper Level for Vitamin C

- المستوى الأعلى لفيتامين C هو 2 غ يوميا ويستند إلى تأثيرات معدية معوية كالانتفاخ والتهاب المعدة والإسهال.
- يمكن أن تعطي الجرعات العالية من فيتامين C نتائج خاطئة في الاختبارات الطبية للدم في البراز. يجب على الأشخاص الذين يتناولون جرعات كبيرة من فيتامين C التوقف عن المكمل قبل هذه الاختبارات.

امتصاص ونقل وتخزين وإطراح فيتامين Absorption, Transport, Storage and Excretion of Vitamin C

- يمتص فيتامين C في الأمعاء الدقيقة عن طريق النقل النشط (لحمض الأسكوربيك) وعن طريق الانتشار الميسر (لحمض ديهيدرو أسكوربيك). تنخفض كفاءة آلية الامتصاص مع زيادة المدخول.
- يمتص حوالي 70 إلى 90٪ من الفيتامين عند تناوله يوميًا بين 30 و 200 ملغ.

وظائف فيتامين C

- يؤدي فيتامين C مجموعة متنوعة من الوظائف الهامة، فهو معطي للالكترونات في تفاعلات الأكسدة والاختزال.
- لفيتامين C على دور عامل مساعد للعديد من الإنزيمات المعدنية ولديه وظائف دفاعية مضادة للأكسدة. تحتوي الإنزيمات المعدنية على معادن كالحديد أو النحاس أو الزنك (عادة كأيون) كجزء من هياكلها. عندما يحفز الإنزيم المعدني تفاعلًا ، يتأكسد الأيون فمثلا يتحول الحديد المختزل (Fe2+)إلى شكله المؤكسد الحديدي(Fe3+)أثناء النشاط الإنزيمي مما يسمح باستمرار العمل الإنزيمي.

- **اصطناع الكولاجين Collagen Synthesis**

الكولاجين هو البروتين الليفي الرئيسي الذي يجمع بين الهياكل المختلفة للجسم ويعطي قوة للنسيج الضام ، وتعتبر ألياف الكولاجين هامة في بنية العظام والأوعية الدموية ، وهي ضرورية في التئام الجروح. يشبه جزيء الكولاجين حبلًا ثلاثي السلاسل حيث يتكون من ثلاث سلاسل عديدة الببتيد يتم لفها معًا لتشكيل حلزون ثلاثي.

- يساعد فيتامين C بالحصول على ثلاث خيوط في الشكل الصحيح لتشكيل اللولب الثلاثي وحيث له دور تحويل هيكل اثنان من الأحماض الأمينية (ليسين وبرولين) في الكولاجين إلي هيدروكسي ليسين وهيدروكسي برولين (الشكل)، فدورفيتامين C أثناء تكوين هذه الأحماض الأمينية غير العادية(هيدروكسي ليسين وبرولين)هو التفاعل مع الإنزيمات المعدنية المشاركة في إجراء التعديلات.

اصطناع المركبات الحيوية الأخرىSynthesis of Other Vital Compounds

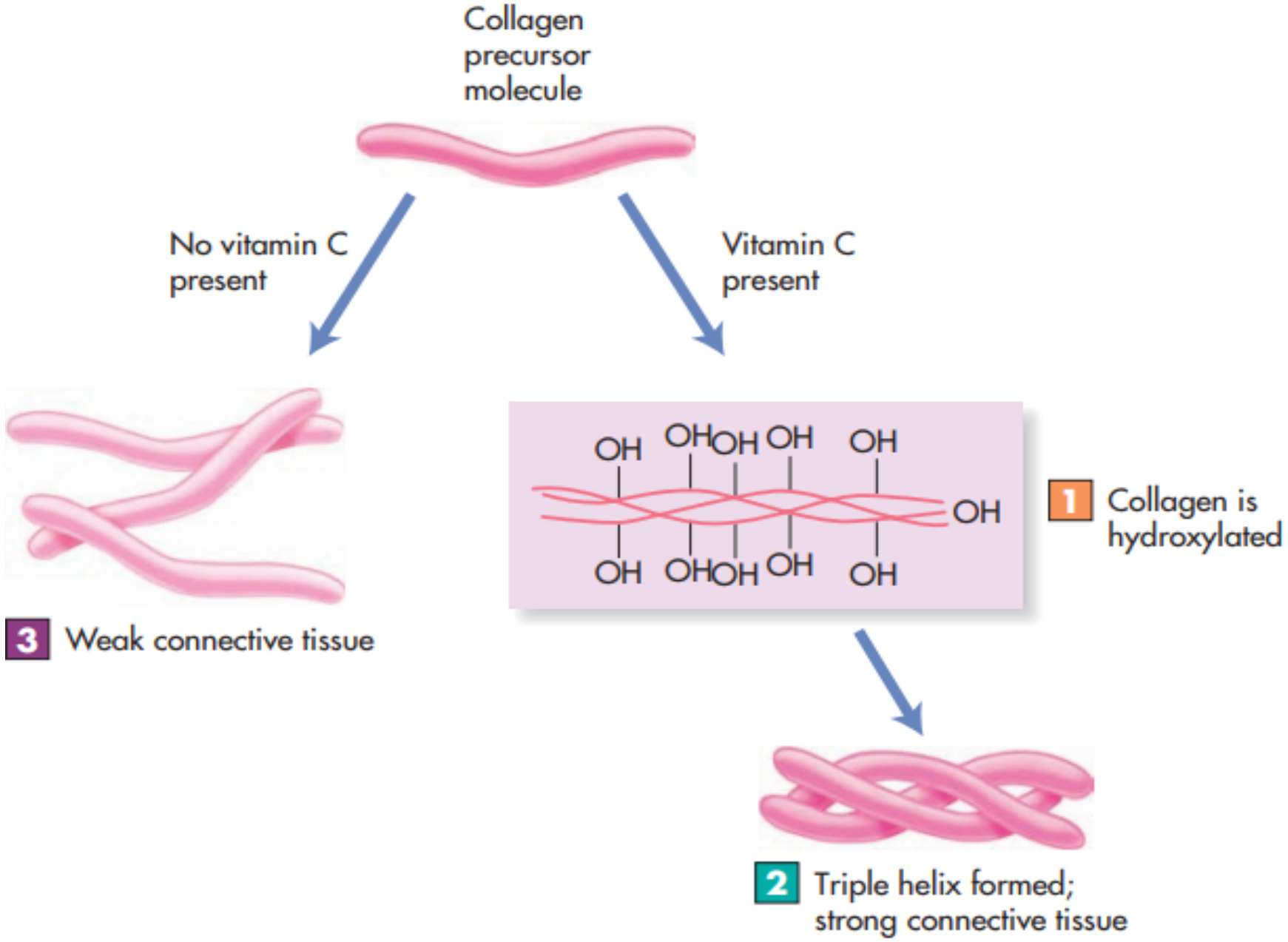
يحتاج اصطناع العديد من المركبات البيولوجية الهامة لفيتامين C حيث يحافظ على النحاس أو الحديد في الإنزيم المعدني في حالة مرجعة (Cu^{+} or $Fe2^{+}$)، كما يتطلب اصطناع التيروزين وهرمون التيروكسين ومركب نقل الأحماض الدهنية الكارنيتين والنواقل العصبية كالنورادرينالين والإيفينيفرين ، والسيروتونين وجود فيتامين C كما يساهم في تحويل الكوليسترول إلى أحماض صفراء واصطناع هرمونات الكورتيكوستيرويدات والألدوستيرون.

Figure **Collagen synthesis requires Vitamin C.**

1-Vitamin C is needed for the addition of hydroxyl groups (–OH) to the amino acid proline in collagen molecules.

2- Collagen is unique among body proteins because it contains large amounts of the amino acid hydroxyproline, which is necessary for the formation of stable collagen fibers.

3- Without sufficient vitamin C available to perform this task, only weak connective tissue is formed.



النشاط المضاد للأكسدة

في المختبر يمكن أن يكون فيتامين C مضادًا للأكسدة من خلال اعطاء إلكترونات للجذور الحرة لتصبح مستقرة. حتى الآن ، تشير بعض البيانات إلى أن فيتامين C له بعض التأثيرات الهامة المضادة للأكسدة.

امتصاص الحديدIron Absorption

- يسهل فيتامين C مع الوجبات امتصاص الأمعاء للحديد غير الهيمي بسبب تحويل الحديد في الجهاز الهضمي إلى الحديد Fe2 +
- يتعارض فيتامين C أيضًا مع عمل بعض المكونات الغذائية التي تمنع امتصاص الحديد.

وظيفة المناعة Immune Function

- تحتوي خلايا الدم البيضاء وهي جزء من الدفاعات المناعية للجسم على أعلى تركيز فيتامين C لجميع مكونات الجسم. وهذا قد يحمي من الضرر التأكسدي المرتبط بالتنفس الخلوي.
- الجذور الحرة التي تنشأ أثناء البلعمة وتنشيط العدلات على الرغم من أنها تهدف إلى قتل البكتيريا أو الأنسجة التالفة إلا أنها يمكن أن تتلف أيضًا خلايا المناعة في الجسم.
- قد يقلل فيتامين C من هذا التدمير الذاتي من خلال إجراءات الدفاع المضادة للأكسدة.

نقص فيتامين C Vitamin C Deficiency

- يمنع نقص فيتامين C اصطناع الكولاجين مما يتسبب في حدوث تغيرات كبيرة وواسعة في الأنسجة الضامة في جميع أنحاء الجسم. تظهر العلامات والأعراض الأولى لداء الاسقربوط ، مرض نقص فيتامين C بعد حوالي 20 إلى 40 يومًا على نظام غذائي خالٍ من فيتامين C وتشمل التعب والنزيف الدقيق حول بصيلات الشعر.
- يعد النزيف أكثر العلامات المميزة للإسقربوط وهو علامة كلاسيكية على فشل النسيج الضام وتشمل الآثار الأخرى للإسقربوط ضعف التئام الجروح وآلام العظام والكسور والإسهال.
- يُعد داء الاسقربوط مميتًا إذا لم يُعالج والذي يرتبط في جميع أنحاء العالم بالفقر، وهو شائع بشكل خاص عند الرضع الذين يتم إطعامهم الحليب المغلي (جميع أشكال الحليب هي مصادر فقيرة لفيتامين C) ولا يعطون مصدرًا غذائيًا جيدًا لفيتامين C أو مكمل. على الرغم من أن الاسقربوط يعتبر نادرًا في البلدان المتقدمة إلا أن نقصه شائع نسبيًا لدى مدمني الكحول والذين يعانون من سوء التغذية وكذلك المدخنون وهم الأكثر عرضة للخطر.

تناول فيتامين C فوق RDA

- تشير بعض الأبحاث إلى أن 200 ملغ / يوم هي أكبر كمية مطلوبة لتعظيم الفوائد الصحية من تناول فيتامين C.
- تناول العديد من الأطعمة الغنية بفيتامين C كل يوم يمكن أن يزيد من تناول 200 ملغ / يوم.

فيتامين C ونزلات البرد

- أحد جوانب تناول فيتامين C المرتفع (حتى 1000 ملغ / يوم) الذي لفت الكثير من الانتباه هو استخدامه المحتمل للوقاية من نزلات البرد أو علاجها. تشير هذه الدراسات إلى أن أي تأثير مفيد لمكملات فيتامين C متواضع للغاية ، ربما يقلل من مدة نزلة البرد بمقدار يوم واحد في السنة لدى البالغين.
- أدى استخدام فيتامين C من قبل عدائي الماراثون والمتزلجين عبر البلاد والجنود في البيئات شبه القطبية إلى انخفاض طفيف في أعراض نزلة البرد.