جامعة حماة

كلية الطب البيطري

كيمياء حيوية1

المحاضرة الخامسة والسادسة

السنة الثانية – فصل أول

د اياد عثمان

الفيتامينات

- **إن كلمة فيتامين يونانية الأصل و تعني الأمين الحياتي وهي مكونة من vita وتعني الحياة و amin وتعني دخول مجموعة أمين في تركيب الفيتامينات.**
- **والفيتامينات بالتعريف هي مركبات عضوية ذات وزن جزيئي منخفض نسبيا بحيث يتم اصطناعها بالغالب في النسج النباتية وبعضها الآخر في النسج الحيوانية (الأقل) من خلال تحويل طلائع الفيتامينات إلى فيتامينات يستفيد منها الكائن الحي (الفيتامين D & A) .**
- **وإذا توخينا الدقة أكثر قلنا:**

إن الفيتامينات هي مركبات عضوية لا يمكن تركيبها بشكل كاف لعضوية الكائن الحي ومن ثم لابد من تقديمها عن طريق التغذية النموذجية أوعن طريق تناول المركبات الدوائية (الحقن) وإلا فإن ذلك سيقود إلى حالة نقصان فيتاميني Avitaminoses .

<u>يؤدي النقص الفيتاميني Hypovitaminoses إلى مجمل النقاط التالية :</u>

- **إضطراب في بناء الكوأنزيمات بالدرجة الأولى (FAD,FMN,TPP ، البيردوكسالفوسفات ، هيدروكسي كوبال أمين، + NAD، +NADP، الكوانزيم A، الكاربوكسي بيوتين، رباعي هيدروكسي الفوليك) وعليه الاضطراب في ملامسة تفاعل حيوي معين .**

- **بالدرجة الثانية يؤدي ذلك إلى تعطيل وظيفة نوعية محددة للخلايا مما يتسبب في تغيرات وظيفية وانخفاض في كفاءة العضوية.**
- **ظهور تغيرات شكلية ومرضية في أعضاء الكائن الحي بحيث تعود في الختام إلى نشوء الحالة المرضية .**

ترتبط الحاجة إلى الفيتامينات بالعوامل التالية :

- **النمو و الحمل و إدرار الحليب .**
- **بالإرتباط مع بعض العوامل الثانية: فمثلا الحاجة إلى الفيتامين D ترتبط مع محتوى الوجبة الغذائية لكل من الكالسيوم والفوسفور ومدى تعرض العضوية لأشعة الشمس .**
- **مع مكونات الوجبة الغذائية ومحتواها من المركبات العضوية الأساسية، فمثلا تزداد الحاجة إلى فيتامين الثيامين و حمض البانتوثنيك مع زيادة تناول المواد الكربوهيدراتية، وتزداد الحاجة إلى فيتامين B6 و B12 مع زيادة تناول الأحماض الأمينية.**
- **مع تطور وسلامة الجهاز المعدي المعوي.**
- **وبناءا على ما تقدم نقول :**
- **إن الفيتامينات هي مركبات عضوية ذات وزن جزيئي منخفض ولابد من تناولها بكميات قليلة لإنجاز وظائف فيسيولوجية خلوية نوعية ,ولوقت قريب كان يعتقد بأنها ضرورية لمعالجة بعض الأمراض الناشئة عن العجز الحادث في تناول هذه المركبات مثل مرض SCURVY الاسقربوط.**

- **في حين أكدت المعلومات الحديثة محدودية المعلومات السابقة وبأنها ضرورية للمحافظة المثالية لصحة الإنسان و للوقاية من الأمراض المزمنة، فمثلا يلعب التناول اليومي لـ100وحدة دولية من الفيتامين E دور مهم في الوقاية من أمراض الشرايين التاجية Coronary artery disease .**

- **وعليه فإن استخدام الفيتامينات من الأهمية بمكان ليس فقط للوقاية من الاضطرابات الحادة وإنما لمنع تطور الحالة المرضية والوصول إلى الآلام المزمنة مثل السرطانات و الأمراض القلبية .**

- **<u>يمكن تصنيف الفيتامينات إلى فيتامينات قابلة للذوبان بالماء وفيتامينات قابلة للذوبان بالدهون .</u>**

- **<u>القابلة للذوبان بالماء</u>**
  - **حمض الأسكوربيك (vit C)**
  - **مجموعة B الفيتامينات**

- **<u>القابلة للذوبان بالدهون</u>**
  - **vit A (الريتينول , بيتاكاروتين)**
  - **vit D (كولي كالسيفرول)**
  - **vit E (توكوفيرول)**
  - **vit K (فليوكاينون , ميناكينون)**

مجموعة الفيتامينات B

- **كمنتجات الطاقة**

الثيامين B1 – الريبوفلافين B2 – النياسين B3 – البيوتين – حمض البانتوثنيك

كمكونات الدم

حمض الفوليك – فيتامين B12

- **وظائف أخرى**

البيرودكسين (B6) – البيردوكسال – البيردوكسامين

وفيما يلي نذكر بعض العوامل المساعدة مع ظهور أمراض العوز الفيتاميني بشكل عام :

- **نقص الفيتامينات بالوجبة الغذائية ولاسيما عند تناول بعض الأغذية المحفوظة لفترات طويلة.**
- **القدرة الضعيفة في جهاز الهضم على تمثيل وامتصاص الفيتامينات مع اضطراب في استقلاب الخلايا الظهارية والقدرة على تجديدها .**
- **تحت ظروف مرضية تعيشها العضوية حيث تزداد الحاجة للفيتامينات وتتراجع القدرة على الاحتفاظ ببعض الفيتامينات، في مثل هذه الحالات ترتفع درجة حرارة الجسم ويلاحظ الهزال واضطراب في عضلة القلب والدماغ والخلايا الظهارية للجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي.**

- **كذلك يُلحظ اضطرابات وظيفية لكل من خلايا نخاع العظام والغدد الليمفاوية، ويلاحظ مع النقص الفيتاميني مجمل التغيرات الوظيفية والشكلية التالية :**

- **اضطراب في عملية تجديد أنسجة الجلد وانخفاض في القدرة لإعادة تجديد كريات الدم الحمراء وتراجع في القدرة على بناء الغلوبولين المناعي واضطراب في نمو العظام الطبيعي واضطراب في التكاثر مترافق مع تغيرات في بناء الهرمونات التناسلية ووظائف الأعضاء التناسلية وأشكالها .**

أولا : الفيتامينات القابلة للذوبان بالماء :

- **وهي تسعة فيتامينات (الثيامين، الريبوفلافين، النياسين، البيوتين، حمض البانتوثنيك، حمض الفوليك، الكوبال أمين، البيردوكسين، حمض الأسكوربيك)**

- **وغالبيتها يدخل على هيئة كوأنزيمات، من مميزات هذه المجموعة أنها غير سامة ويمكن تخزينها بكميات قليلة بالجسم وعليه فهي تعزل باستمرار عبر البول ولابد من ضمان وجودها في الوجبات الغذائية وهي تعمل كطلائع في عمل الكوأنزيمات.**

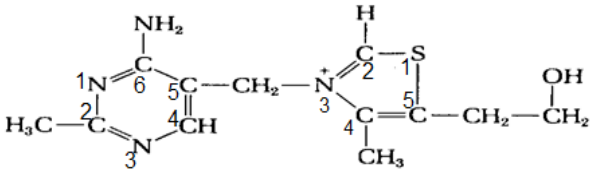
1-الثيامين Thiamine (vit B1) :

- **عرف هذا الفيتامين بالثيامين من خلال محتواه على ذرة كبريت ومجموعة أمين، بعضهم أطلق عليه اسم أنورين Aneurin نظرا لأهميته للجهاز العصبي .**

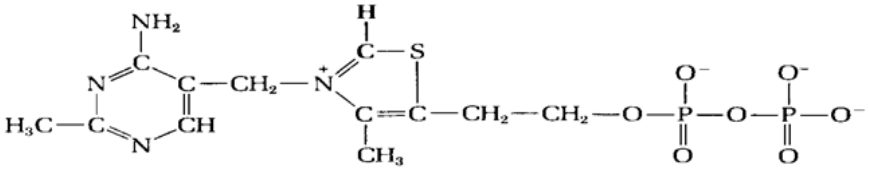
- **يتكون الفيتامين من حلقة البريميدين (مستبدلة في الموقع 2بزمرة متيل والمستبدلة بزمرة أمينو في الموقع 6)المرتبطة عبر مجموعة ميتلينية مع الثيازول (المستبدلة في الموقع 4 بزمرة متيل والمستبدلة في الموقع 5 بزمرة هيدروكسيل إتيل).**

- **أي إن جزيئة الثيامين ناتجة عن تكاثف 2، 5- ثنائي متيل – 6- أمينو بيرميدين مع 4-متيل 5- هيدروكسي إتيل الثيازول.**
- **ويكون المرافق الأنزيمي ثيامين بيروفوسفات TPP، حيث يتكون الأخير من خلال نقل البيروفوسفات إلى الثيامين بوجود الـ ATP .**

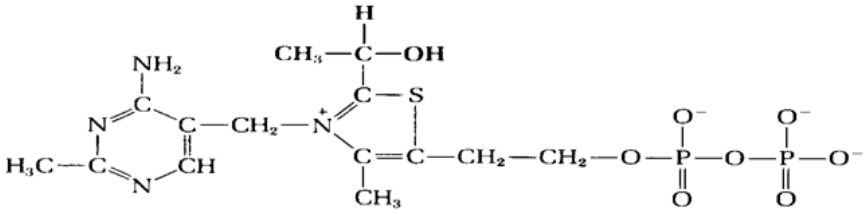
الثايمين فيتامين (B_1)



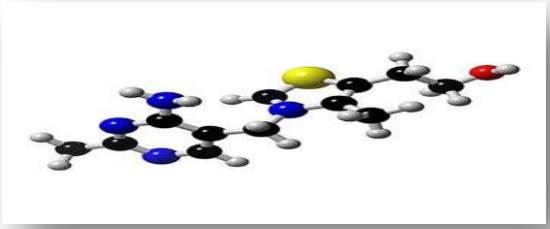
بايروفوسفات الثايمين، الهيئة التي يكون بها على شكل مرافق إنزيمي. المجموعة الفعالة مكتوبة



الهيئة الانتقالية التي تحمل مجموعة الاستيل الديهايد النشطة الموضحة



- **منطقة عمل الـ TPP هي ذرة الكربون (2) في حلقة الثيازول .**
- **السبب في ذلك يعود الى انفصال ذرة الهيدروجين على هيئة بروتون وبذلك تخلف وراء هذا الإنفصال مركز للشحنة السالبة (كاربانيون) .**



- **يلاحظ وجود محتوى عالي من الـ TPP بكل من عضلة القلب والكبد والكليتين والدماغ،**
- **ويلعب دورا مهما في تفاعلات نزع مجموعة الكربوكسيل التأكسدي من الأحماض ألفا – كيتونية وكذلك يساهم في تكوين وهدم الألفا كيتول بتأثير الأنزيم ترانسكيتولاز يمتص الفيتامين من الأمعاء الدقيقة ويحول بالخلايا الظهارية للأمعاء جزء منه للـ TPP بتأثير الأنزيم ثيامين كاينـاز .**
- **<u>يساهم TPP في نشاط كل من الأنزيمات التالية :</u>**
- **(بيروفات أوكسيداز (ديهايدروجيناز) – الألفا كيتو غلوتارات أوكسيداز – الترانسكيتولاز)**
- **تلامس أنزيمات الديهيدروجيناز تفاعلات تحول البيروفات الى استيل CoA (الذي يتحول الى أستيل كوأنزيم أ) وتحويل الفا – كيتوغلوتارات إلى سكنيل CoA**
- **وعليه فإن الـ TPP يلعب دورا محوريا في استقلاب الطاقة لمعظم الخلايا لكنه مهم للغاية في نسيج الجهاز العصبي المركزي.**

بيروفات دي كربوكسيلاز TPP, Mg^{+2}

$$CH_3COCOOH \longrightarrow CH_3COH + CO_2$$

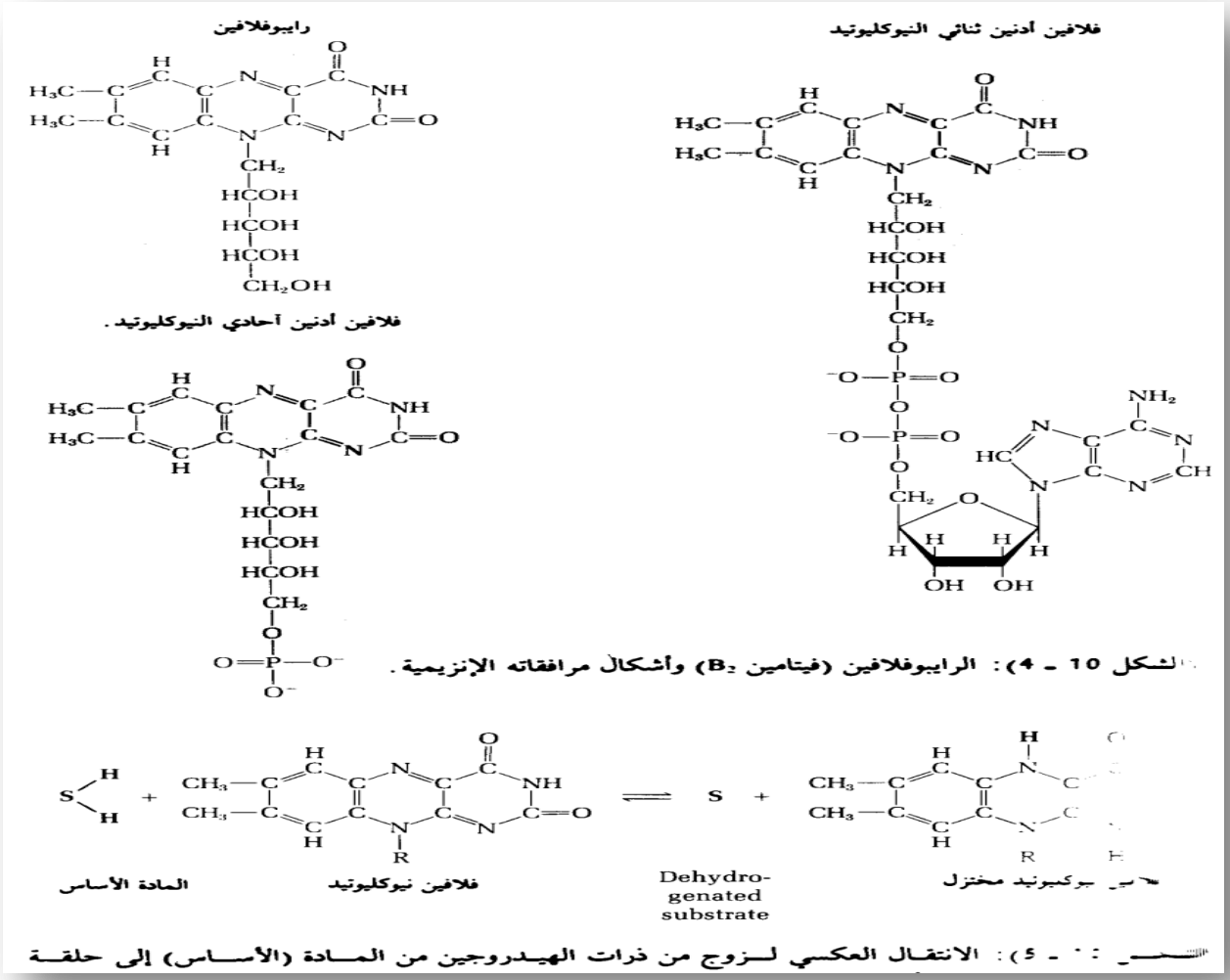
أسيت ألدهيد حمض البيروفات

- يقدر المحتوى الكلي للثيامين عند الإنسان عند الإنسان من 20-30مغ ويختفي من جسم الإنسان خلا مدة 10-20يوم عند انقطاع تأمينه من الوسط الخارجي .
- المصادر النباتية للفيتامين متعددة أهمها الحبوب بقشورها (الأرز – القمح – الشعير) والبقوليات (حمص) ونخالة الطحين ، اذ تمثل نخالة الطحين المصدر الأهم للثيامين في حين تكون كميته قليلة في الخبز الأبيض (القمح المقشور) .
- يتواجد أيضا في المصادر الحيوانية (الكبد و الكليتين وعضلة القلب والدماغ والدم) .
- في حالات العجز الفيتاميني يتراجع النشاط الأنزيمي (أنزيمات الديهايدروجيناز) مؤديا إلى انخفاض في انتاج الطاقة على هيئة الـ ATP مما يقود الى تحديد في الوظائف الخلوية.
- يشخص العجز الفيتاميني من خلال زيادة نشاط الترانسكيتولاز لكريات الدم الحمراء .
- يؤدي نقصه عند الإنسان إلى نشوء مرض البري بري Beri-beri (تناول كميات عالية من الأرز المقشور)، مع انخفاض في الوزن وفقدان الشهية والعصاب التعددي.

- **<u>والإشارات المهمة لهذا المرض عند الأطفال :</u>**
- **زيادة خفقان القلب والاقياء واختلاجات عصبية وإذا لم يعالج الموت .**
- **يوصف المرض عند البالغين :**
- **جفاف الجلد وقابلية الإثارة العصبية واضطراب في التفكير وحالات من الشلل المتقدم، شوهدت هذه الحالة في الولايات المتحدة الأمريكية وتترافق بشكل أولي عند الكحوليين مع كميات غير كافية من الثيامين أو عن اعاقة الامتصاص المعوي للفيتامين، من مميزات الإصابة بالمرض المذكور فقدان الذاكرة وعدم التناسق في حركة كرة العين .**

<u>2-الريبوفلافين (vit B2) :</u>

- **مكون من كلمة Ribit (كحول الريبيتول) وكلمة Flavus وتعني اللون الأصفر، يشتق هذا الفيتامين من حلقة الأيسوالوكسازين والتي تساهم في تكوين الـ FMN والـ FAD+ .**
- **يتكون الـ FAD من خلال ارتباط الـ AMP مع الـ FMN .**
- **ومن خلال استقبال ذرتين من الهيدروجين تتحول المرافقات الفلافينية المؤكسدة إلى الشكل المختزل (FMNH2-FADH2) وبالتالي فهي تلعب دورا حاسما في تفاعلات الأكسدة والإرجاع .**



الشكل 10 ـ 4): الرايبوفلافين (فيتامين B_2) وأشكال مرافقاته الإنزيمية.

الشكل 10 ـ 5): الانتقال العكسي لزوج من ذرات الهيدروجين من المادة (الأساس) إلى حلقة

- **يتواجد الفيتامين بكميات جيدة في أوراق النباتات وكذلك بكل من الحليب والبيض والكبد والكليتين والقلب، وقد قدرت كميته في الحليب والبيض فبلغت 1غ/5000ل حليب 30مغ/10000بيضة .**
- **تنشطر الفلافينات في الأمعاء الدقيقة ويمتص القسم الأكبر من الفيتامين حيث يعاد في الخلايا الظهارية للأمعاء بناء كل من الـFMN والـFAD، ينتقل بعد ذلك الفيتامين**

الحر والكوأنزيمات عبر بلازما الدم وتوزع على الخلايا التي تتمتع بكفاءة عالية في الإستقلاب :

مثل الخلايا العصبية والخلايا الكبدية وألياف عضلة القلب، لوحظت الحاجة العليا للفيتامين لدى الأنسجة التي توجد خلاياها في حالة انقسام نشط مثل طبقة الخلايا القاعدية للبشرة والخلايا الظهارية ونقي العظام والقنوات الناقلة للنطاف .

- **يؤدي نقصان الفيتامين إلى انخفاض في نشاط الأنزيمات :**

(سكسينات ديهايدروجيناز و الغليسيرول 3 فوسفات ديهايدروجيناز والكسانثين أوكسيداز و الأستيل ديهايدروجيناز) , وعليه ينخفض بناء البروتينات ويتراجع النمو .

- **يمكن تلخيص أعراض نقص الفيتامين بالنقاط التالية :**

- **التهابات جلدية Dermatitis, و تشقق الشفتين وحرشفتهما Cheilosis في منطقة جوانب الفم، والتهاب اللسان Glossitis منظر اللسان ناعم .**

3النياسين (B5) (Niacin) :

- **يشتق هذا الفيتامين من حلقة البيردين أو من حمض البنزوئيك الذي استبدلت فيه إحدى ذرات الكربون بذرة آزوت. المشتقات الفعالة لهذا الفيتامين هي حمض النيكوتين وحمض النيكوتين أميد .**

- **يوجد هذا الفيتامين في المواد الغذائية على هيئة كوأنزيم +NAD و +NADP وينطبق عليه عملية الإمتصاص والتوزع السابقة الذكر (مع الفيتامين B2وB1).**

- **يدخل الـ +NAD و +NADP في فعالية أكثر من 50انزيما من أنزيمات الأكسدة و الاختزال التي تستخدم في عمليات هدم السكر والأحماض الدهنية و الكوليسترول والأجسام الكيتونية وبعض المركبات الأخرى .**

- **تعد اللحوم الحمراء والكبد من المصادر الحيوانية الجيدة لهذا الفيتامين بينما تعد نخالة الأرز والقمح من أبرز المصادر النباتية، كميات محدودة من الفيتامين يمكن الحصول عليها من خلال استقلاب التربتوفان (1مغ من النياسين يمكن أن تتشكل من 60مغ من التربتوفان) .**

- **ولابد من التنويه بأن التربتوفان يتحول الى النياسين عندما يتوفر كميات عالية من الأحماض الأمينية وبعد استخدام هذه الأحماض في تشكيل البروتينات ومواجهة الاحتياجات الكافية .**

- **يصاحب نقصان النياسين تراجع في نشاط الأنزيمات الحاوية على الكوانزيمات البيريدينية، ويؤدي نقصه عند الإنسان إلى تطور حالة مرضية تعرف بـ البلاغرا Pellagra والتي تأخذ تسميتها من خلال التهابات الجلد Dermatitis و الخبل Dementia والإسهال Diarrhea وعليه يمكن أن تتأثر ثلاثة مناطق حساسة هي : الجلد والقناة المعدية المعوية والجهاز العصبي المركزي، إذا لم يعالج المريض فإن الحالة يمكن أن تؤدي إلى موت العضوية .**

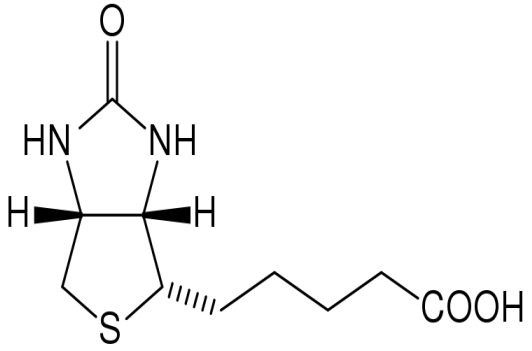
- **يستخدم النياسين بجرعة مقدارها 1.5غرام باليوم لعلاج حالة فرط الليبيدات البروتينية الشحمية Hyperlipidemia، حيث يثبط النياسين بقوة آلية تحلل الشحوم والمخازن الدهنية ويمنع إنتاج الأحماض الدسمة الدورانية في تيار الدم، بالعادة**

يستخدم الكبد هذه الأحماض من أجل بناء الغليسريدات الثلاثية والتي بدورها يمكن أن تستخدم من أجل بناء الـ VLDL .

- **وبناءا عليه فالنياسين مفيد في علاج Hyperlipoprotememia من النوع Lib والتي تترافق بالأساس بارتفاع في منسوب الـ VLDL و LDL .**

4-البيوتين Biotin :

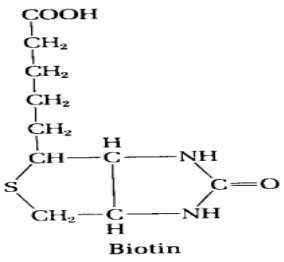
- **يتكون البيوتين من حلقتين غير متجانستين الأولى تحتوي على ذرتين من النيتروجين والثانية على ذرة من الكبريت، وهذه ترتبط مع سلسلة كربونية جانبية مكونة من خمس ذرات من الكربون .**
- **يوجد جزء كبير منه في الخلايا على هيئة كاربوكسي بيوتين حيث يمثل جزء اساسي في نشاط العديد من الأنزيمات .**

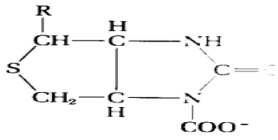


- **يرتبط الكوانزيم بيوتين مع الأنزيم من خلال ارتباطه (مجموعة الكربوكسيل في السلسلة الجانبية) مع الجزء البروتيني للأنزيم (عبر اللايسين) ,حيث يتكون الأنزيم الكامل ذو الفعالية الحيوية .**

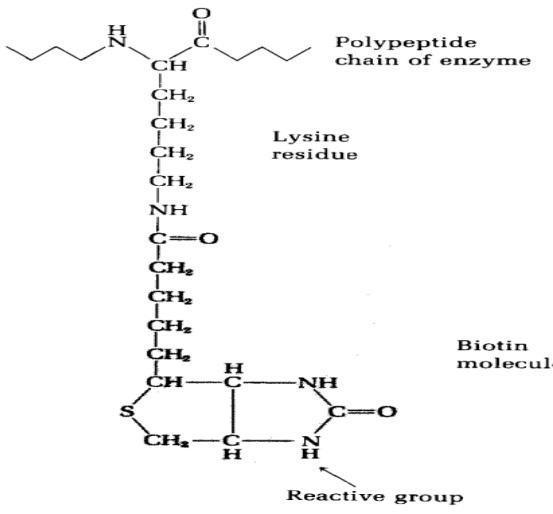
- **يتحد البيوتين في الأمعاء الدقيقة مع الألبومين ومع المركب الفاغلوبيولين حيث ينتقل من هناك الى كافة الخلايا .**

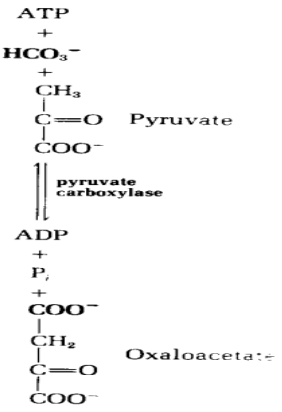
- **يبنى الشكل النشط من البيوتين (كاربوكسي بيوتين) من خلال الإرتباط مع ثاني أوكسيد الكربون بوجود الـ ATP وبتأثير الأنزيم بيوتين كاربوكسيلاز .**





البايوسايتين (بقية (ثمالة) البايوتنيل لايسين). المجموعة الفعالة هي التي كتبت باللون الأسود الداكن في هذا الشكل.





شكل ١٥ ـ ١٦): البايوتين وهيئته الفعالة (النشطة) وهي البايوسايتين وهو مجموعة مترابطة لبعض ... إضافة (CO_2).

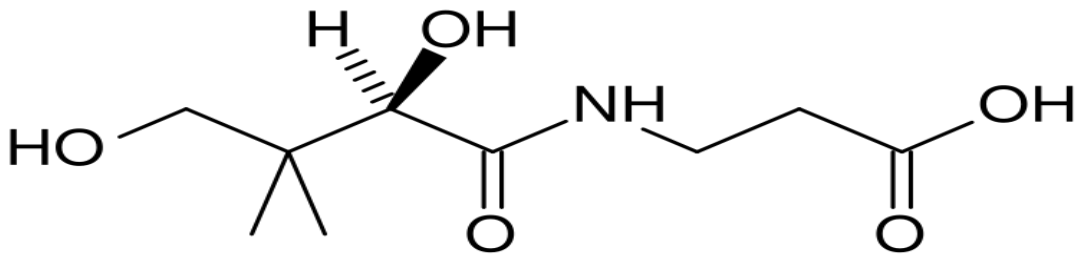
- **تعزل الكميات الزائدة منه عن طريق البول وجزء آخر على هيئة بيوتين سلفوكسيد Biotinsulfoxid .**

- **يساهم البيوتين في نشاط كل من الأنزيمات التالية :**

- **البيروفات كاربوكسيلاز، الأسيتيل –كوأ– كاربوكسيلاز، البروبينيك –كوأ– كاربوكسيلاز، الكاربانيل فوسفات سنثيتاز.**
- **يعتبر البيوتين واسع الانتشار في الطبيعة ويرجح أن تقوم الجراثيم المعوية بإنتاج قسم كبير منه.**
- **من المركبات الغنية بالبيوتين الكبد والحليب وصفار البيض والذرة الصفراء وفول الصويا والخميرة (غالبية الوجبات الغذائية الأمريكية تحتوي على كميات كافية من البيوتين).**
- **نقص البيوتين عند الإنسان نادر الحدوث بسبب الانتشار الواسع له في الأغذية ومساهمة البكتيريا في إنتاجه (البكتريا المعوية)، على أية حال فإن إضافة بياض البيض النيئ الى الغذاء يمكن ان يقود الى أعراض نقص البيوتين التي يمكن تلخيصها :**
- **إلتهابات جلدية وإلتهابات في اللسان وفقدان في الشهية وغثيان.**
- **في هذا المنحى يرتبط بياض البيض النيئ (الأفيدين Avidin) والبروتينات السكرية Glycoproteinبقوة مع البيوتين وتمنع من امتصاصه عبر مخاطية الأمعاء .**
- **لإنجاز هذه الأعراض يتوجب إضافة حوالي 20 بيضة يوميا، وعليه فإن بيض الدجاج لا يقود الى مثل هذه الأعراض .**

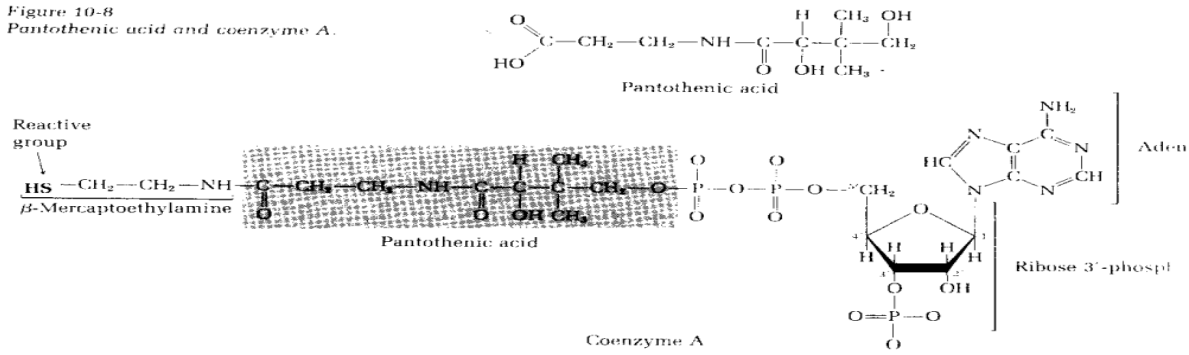
5-حمض البانتوثنيك (B3) Pantothenic Acid :

- **يدخل في تركيب الفيتامين كل من المركب بيتا آلانين والمركب 3,1-ثنائي هيدروكسي- 2,2 – ثنائي متيل حمض الزبدة .**

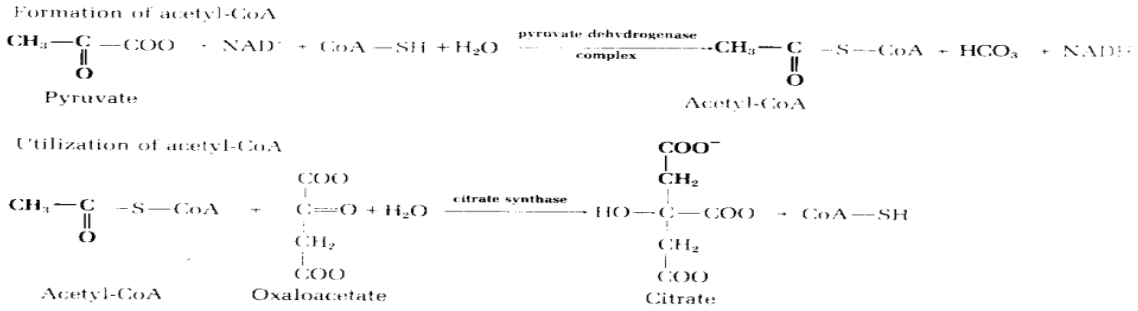


- **يتحقق الدور الحيوي للفيتامين عند ارتباطه مع مركب كبريتي (2-مركابتو ايتانول امين) وذلك لتكوين مركب يطلق عليه البانتيثين و بتعبير أدق من خلال دخوله في تركيب الكوأنزيم-أ، يساهم الفيتامين على هيئة كوأنزيم-أ في عمل الأنزيمات التالية :**

- **بيروفات ديهايدروجيناز , الفا-كيتوغلوتارات ديهايدروجيناز , وفي عمل أنزيمات السنثيتاز مثل البيتا-هيدروكسي-بيتا-مثيل غلوتاريل كوأ سنثيتاز , والسترات سنثيتاز .**



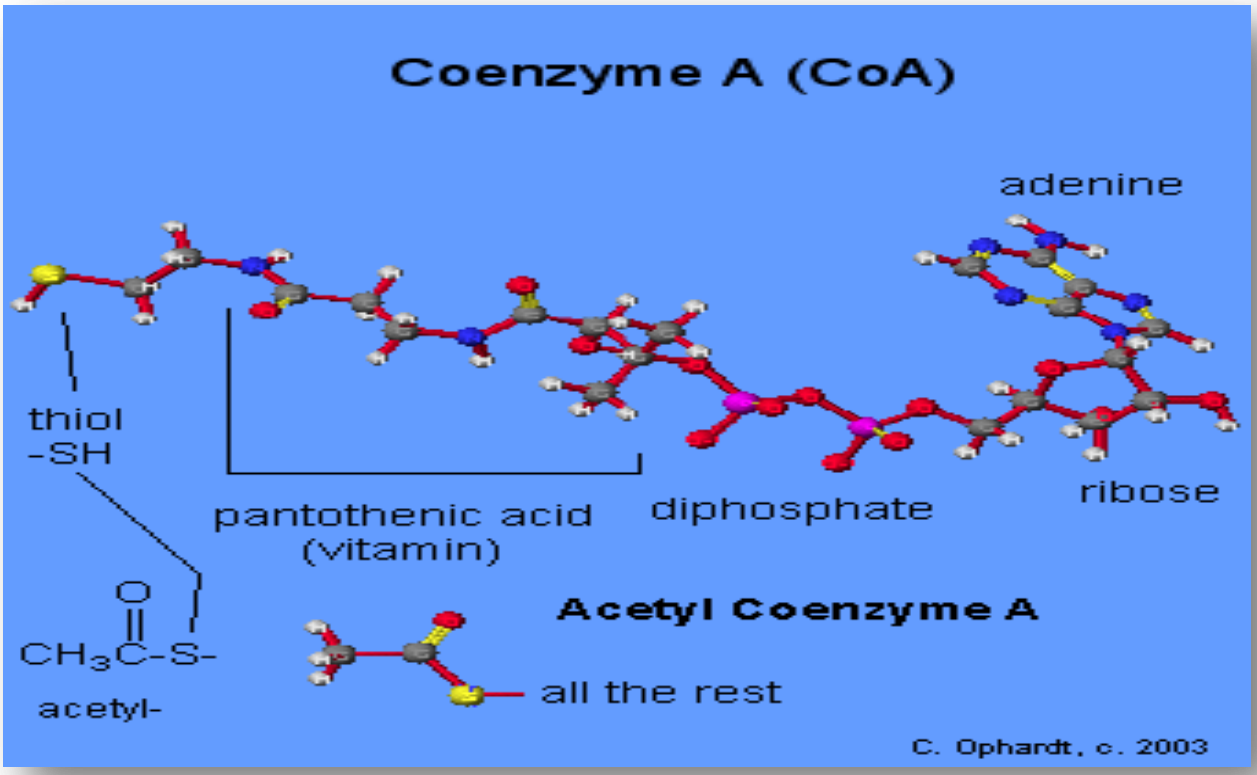
(الشكل 10 ـ 8): حامض البانتوثنيك والمرافق الإنزيمي (A) .



(الشكل 10 ـ 9): دور المرافق الإنزيمي (A) في تفاعلات إنزيمات (c dehydrogenase

- **بالإضافة إلى ذلك يساهم في تحويل الأحماض الدسمة إلى مشتق المرافق الأنزيمي كوأ للحمض الدسم .**
- **المصادر الأهم لهذا الفيتامين هي البيض والكبد والخميرة، بالإضافة إلى ذلك فهو واسع الانتشار في المصادر الغذائية .**
- **في الطب البشري لم تسجل حالات العوز الفيتاميني، عند الحيوانات المعدة للتسمين لوحظت حالات العوز الفيتاميني والتي تمثلت بـ :**

- تراجع في آليات بناء المواد الدهنية وتثبيط في النمو واضرابات في المشي ووظائف الدماغ والإخصاب، علاوة على ذلك لوحظ عند الدواجن والخنازير تراجع في الشهية وسقوط في الريش وتفجرات دموية تحت جلدية .

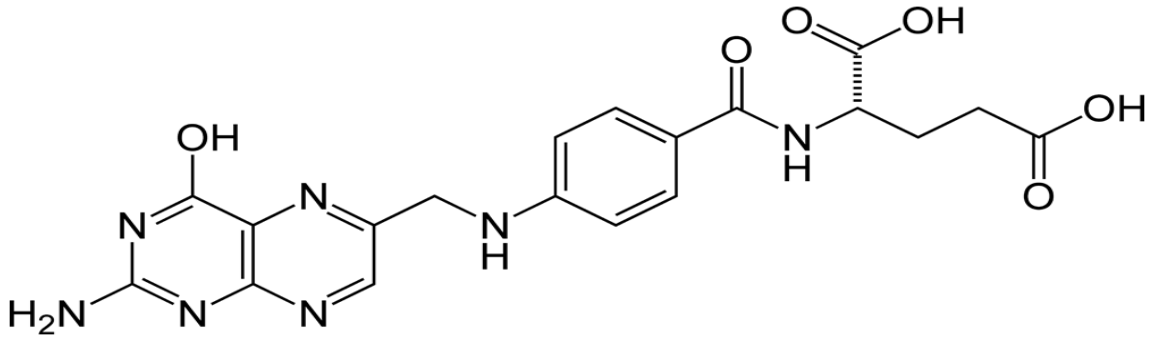


6-حمض الفوليك Folic Acid :

- يلعب حمض الفوليك او الفولات دورا مركزيا في استقلاب ذرات الكربون الأحادية One-Carbon وتلعب دورا أساسيا في البناء الحيوي لكل من القواعد البيريدينية والبيريميدينية والثيامين .

- ويمثل حمض الفوليك العجز الأكثر شيوعا ما بين الفيتامينات، وبالذات عند الحوامل من النساء ومدمني الكحول .

- **يشتق حمض الفوليك من البيريدين مضاعف الحلقة المختلط ومن بارا- امينو حمض البنزوئيك (PABA) المرتبط مع بقايا جزيئة واحدة او أكثر من حمض الغلوتاميك بملامسة الأنزيم ديهايدروبنزوات سنثيتاز، وهذا ما يحدث عند الأحياء الدقيقة، في حين عند الإنسان وباعتباره لا يستطيع تركيب الـ (PABA) والارتباط مع حمض الغلوتاميك رقم (1)،**



المشتق النشط والأهم لحمض الفوليك هو التتراهايدروفولات (THF) والذي بدوره ينتج عن حمض الفوليك بالاختزال وعلى مرحلتين بتأثير الأنزيم ديهايدروفولات رودوكتاز،

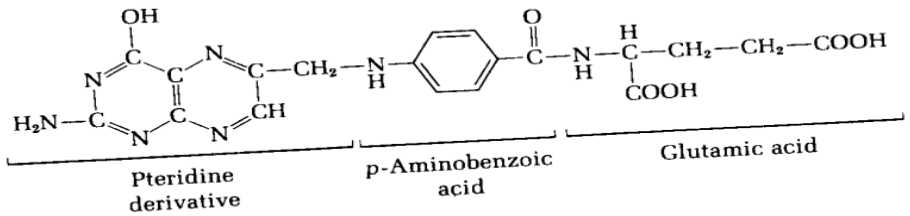
يثبط الأنزيم الأخير تنافسيا بواسطة الميتوترسات Methotrexate، والذي يعتبر مشابه لحمض الفوليك ويستخدم في حالات الإبيضاض الحاد عند الأطفال Acute Leukemia .

- **تتشابه مركبات السلفانيل أميد Sulfanilamide ومشتقاتها التركيب الكيميائي للمركب بارا أمينو حمض البنزوئيك، تثبط هذه الأدوية تنافسيا عملية بناء حمض الفوليك من خلال التأثير على نشاط الأنزيم ديهايدروبوترات سنثيتاز، وعليه تنخفض**

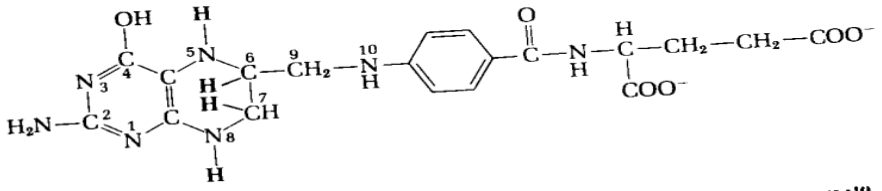
القدرة على بناء الغليكوتيدات الحلقية الضرورية لإعادة إنتاج كل من الـ DNA والـ RNA.

تعتبر مجموعة المثيلين واحدة من خمسة مجاميع لذرة
الكربون الأولى ويمكن أن تنتقل خلال الفولات رباعية الهيدروجين.

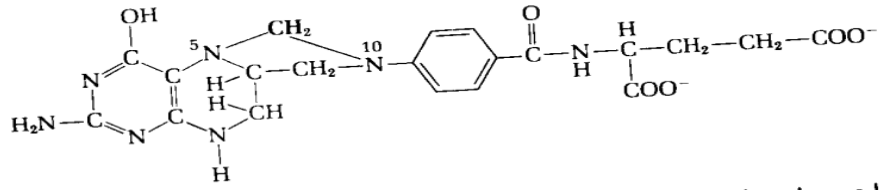
Folic acid



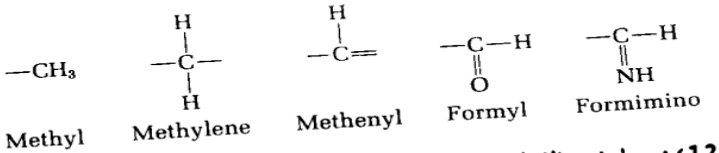
الفولات رباعية الهيدروجين. الشكل المرافق الإنزيمي لحامض الفوليك. إن ذرات الهيدروجين الأربعة
التي تمت إضافتها قد كتبت باللون الداكن.



(N^{5} ، N^{10}) ـ ميثيلين تتراهايدروفوليت.



انتقلت مجاميع ذرة الكربون الأولى بواسطة إنزيمات تحتاج إلى الفولات رباعية الهيدروجين.



(الشكل 10 ـ 12): حامض الفوليك المرافق الإنزيمي (الإنزيم المساعد) المسمى الفوليت (الفولات)
رباعية الهيدروجين والفوليت رباعية الهيدروجين المثيلنية.

- **بالإضافة إلى ذلك تثبط مركبات السلفانوأميد تنافسيا قدرة البكتريا على اصطناع حمض الفوليك، في حين لا تؤثر هذه الأدوية على القدرة التركيبية للـ DNA والـ RNA عند الإنسان لأن الإنسان بالأساس لا يستطيع تركيب حمض الفوليك .**

- **ينقل إلى التتراهايدروفولات ذرة كربون واحدة من السيرين و الغلايسين والهيستيدين فتتكون متوسطات إستقلابية والتي بدورها تساهم في عملية بناء الأحماض الأمينية والقواعد البيرينية والبيريميدينية .**

- **تعد الخضار ذات الأوراق الخضراء المصدر الرئيسي لحمض الفوليك، يتواجد كذلك في الكبد والفاصولياء وبكامل مكونات الحبوب .**

- **لقد وصفت حالات العجز الفيتاميني من خلال اضطرابات النمو وفقر الدم ذو الأرومات الضخمة Megaloblastic Anemia ينشأ فقر الدم هذا كنتيجة للتراجع في القدرة على بناء الـ DNA في الخلايا المكونة لكريات الدم الحمراء، حيث يحتاج الجسم من أجل ذلك إلى وجود مشتقات التتراهايدروفولات .**

- **تترافق حالات العجز الفيتاميني مع حالات فيزيولوجية وأخرى مرضية مثل : الحمل والرضاعة وسوء الإمتصاص للفيتامين في الأمعاء الدقيقة والإدمان الكحولي واستخدام الأدوية المثبطة للأنزيم ديهايدرو فولاتردوكتاز .**

- **النتيجة الأولية للعجز الفيتاميني نشوء حالة فقر الدم ذو الأرومات الضخمة، والتي يكون سببها التراجع في بناء القواعد البيرينية والبيريميدينية مما يؤدي إلى عدم قدرة الخلايا على الإنقسام واصطناع الـDNA، من المهم في مثل هذه الحالة التشخيص والتقييم الجيد قبل البدء بالعلاج،**

- **السبب في ذلك يعود إلى أن العجز في الفيتامين B12 قد يقود إلى ظواهر مرضية مشابهة ولكن بشكل غير مباشر، يعطي العلاج لدى الكحوليين (المعاناة من سوء الإمتصاص) إما عن طريق الحقن العضلي أو عن طريق الفم .**

- **يعتمد تطور الأنبوب العصبي الجنيني بالدرجة الأولى على محتوى الدم للأمهات من حمض الفوليك، وعليه ينصح في الأيام الأولى من الإخصاب Childbearing age إعطاء الحامل جرعة مقدارها 0.4مغ من حمض الفوليك يوميا، وينصح أيضا بعدم تجاوز 1مغ يوميا من أجل تخفيف التعقيدات في تشخيص أعراض نقص الفيتامين B12 .**

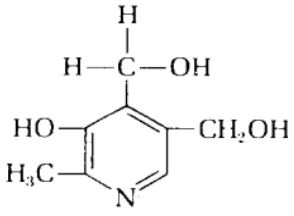
7-الفيتامين (B6) أو البيردوكسين Peridoxine :

- **وهي مجموعة مكونة من ثلاث مركبات: البيردوكسين والبيردوكسال والبيردوكسامين، وجميعها مشتقة من حلقة البيردين وتختلف عن بعضها البعض بالمجاميع الوظيفية المرتبطة مع حلقة البيردين .**

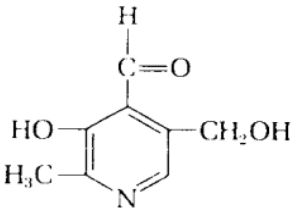
- **يتواجد البيردوكسين في المملكة النباتية ويتواجد كل من البيردوكسال والبيردوكسامين في المملكة الحيوانية.**

- **يمكن استخدام المركبات الثلاث كطلائع لعمل الكوأنزيم والذي يعرف باسم البيردوكسال فوسفات الذي يساهم في نشاط عدد كبير من الأنزيمات وبالذات التي تلامس عملية استقلاب الأحماض الأمينية.**

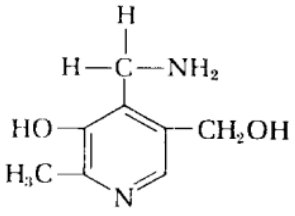
Active forms of vitamin B_6



بايريدوكسين

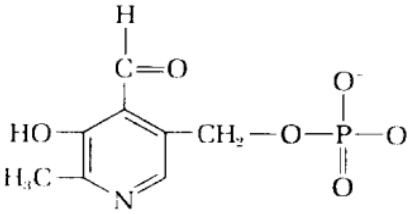


بايريدوكسال

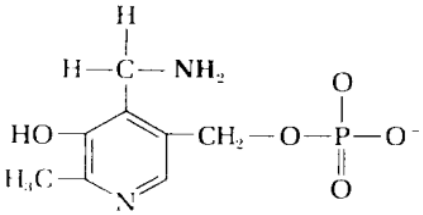


بيريدوكسامين

Coenzyme forms of vitamin B_6



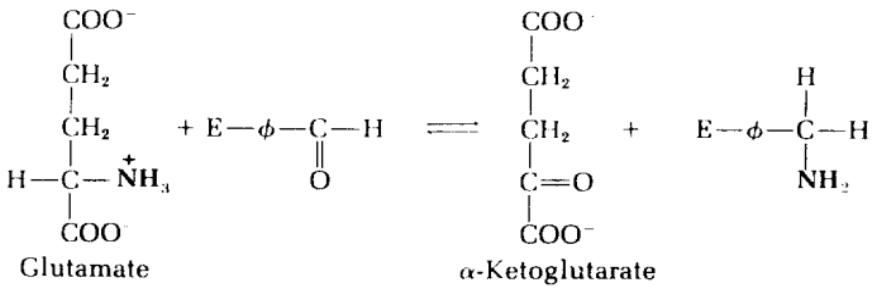
Pyridoxal phosphate, the amino-group-acceptor form



Pyridoxamine phosphate, the amino-group donor form

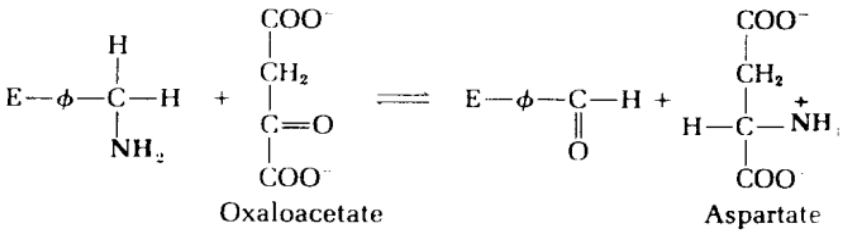
تفاعلات نقل الأمين (انتقال الأمين) التي تسلك فيها فوسفات البايريدوكسال كحامل وسطي للمجموعة على المركز الفعال في الإنزيم. وقد كتبت بخطوتين بوجود الإنزيم ناقل الأمين (ترانس أمينيز) ومجموعته ة والتي يرمز لها E—∅—C—H و E—∅—C—H

O NH₂



Glutamate

α-Ketoglutarate



Oxaloacetate

Aspartate

Sum: Glutamate + oxaloacetate ⟹ α-ketoglutarate + aspartate

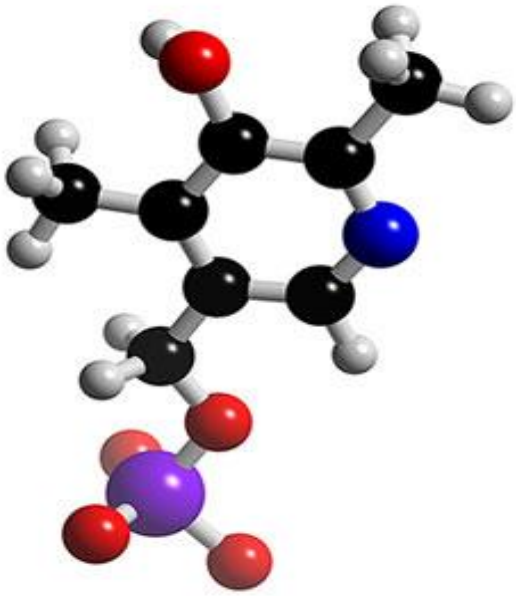
الهيئات (الأشكال) النشطة لفيتامين (B_6)، أي أشكال المرافقات الإنزيمية وتفاعل

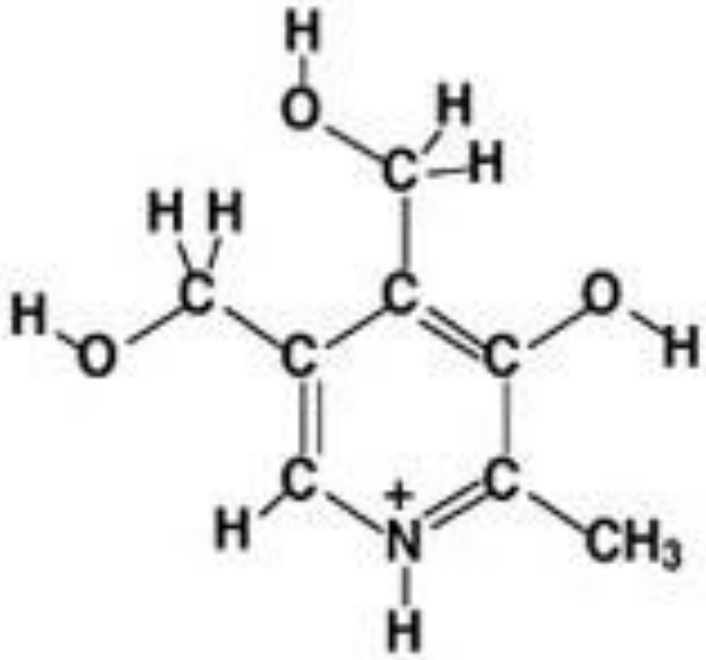
- **نموذج التفاعل** **مثال**
- **1- Transamination** **أوكزال أسيتات+الغلوتاميك**

الأسبارتيك+الفاكيتوغلوتاريل

- **2-Deamination** **سيرين** **بيروفيك + NH3**
- **3-Decarboxylation** **هستيدين** **هستامين + Co2**

4-Condensation **غلايسين + سكسينيل كوأ دلتا- أمينو حمض الليفولينيك**





من المصادر الجيدة للفيتامين نذكر : الطحين والذرة وصفار البيض والكبد والعضلات، وتزداد الحاجة إلى الفيتامين مع زيادة تناول البروتينات .

- **يمكن أن يؤدي استخدام الأيزونيازيد Isoniazid (Isonicotinic Acid Hydrazide) المستخدم في علاج السل إلى إظهار حالات العجز الفيتاميني، وذلك من خلال قدرته (العقار) على تشكيل مشتق غير فعال مع البيردوكسال فوسفات , وعليه لابد من الإضافات الغذائية للفيتامين B6 أثناء استخدام الأيزونيازيد .**
- **ولا بد من التأكيد بأن حالات العجز الفيتاميني نادرة الحدوث، وعلى الرغم من ذلك فقد شوهدت حالات من العجز الفيتاميني عند حديثي الولادة الذين يتناولون أغذية صنعية فقيرة بالفيتامين، وكذلك شوهدت عند الكحوليين وعند النساء الذين يتناولون حبوب منع الحمل .**

9- الفيتامين B12 (الكوبال أمين) Cobalamin :

يعتبر هذا الفيتامين ضروريا عند الإنسان وذلك لإنجاز تفاعلين حيويين هامين :

- **الأول بناء المثيونين**
- **والثاني من أجل إنجاز تماكب المثيل مالونيل كوأ وتحويله إلى السكسينيل كوآ .**
- **وكما هو معروف يشتق المتيل مالونيل كوآ من الأحماض الدسمة (إضافة عدد من ذرات الكربون)، هذا وتصبح كميات غير طبيعية من الأحماض الدسمة (حالات العجز الفيتاميني) غير القابلة للنقل باتجاه الأغشية الخلوية (بما فيها الجهاز**

العصبي)، مما ينعكس سلبيا على سلامة وصحة هذا الجهاز (أعراض نقص الفيتامين B12) .

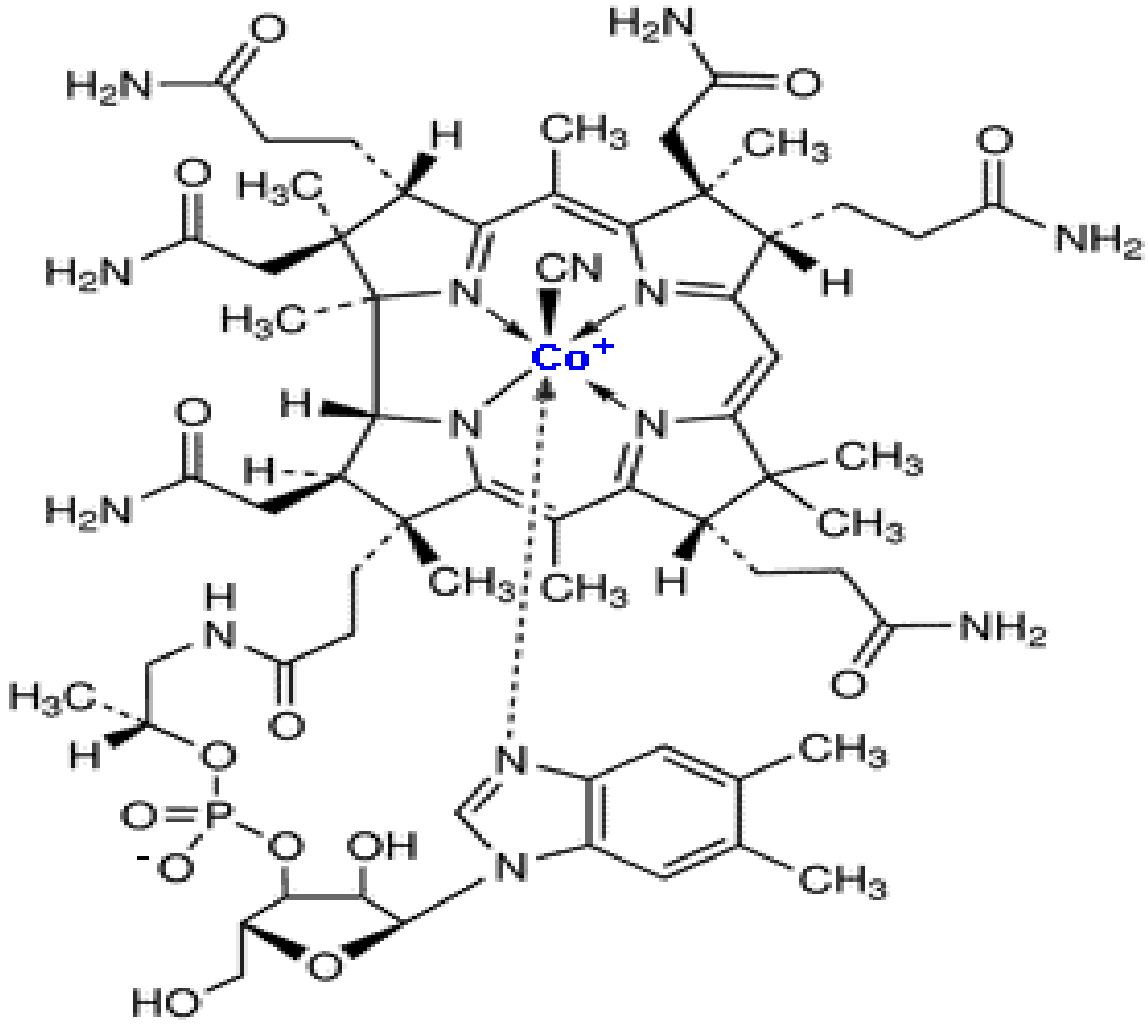
- يشتق الكوبالامين Cobalamin (فيتامين B12) من حلقة الكورين Corrin (المشابهة للبورفيرينات) الحاوية في مركزها على ذرة الكوبالت Cobalt السداسية التكافؤ. وعادة تتصل زمرة السيانو مع الكوبالت خلال عمليات الحصول على الفيتامين اصطناعياً. لذا يجب أن تنزع هذه الزمرة في البدن قبل أن يتحول الكوبلامين إلى شكله الفعال. تتألف جزئية الفيتامين B12 من ثلاثة أقسام ولها صيغة الإجمالية التالية :C63 H 88 N14 O14 PcO .

- القسم الأول يتكون من ثلاث حلقات بيرولية وحلقة بيروليدينية. ترتبط هذه الحلقات (البيرولية) مع بعضها بواسطة مجاميع ميتيلينية –CH = ، بينما ترتبط الحلقة البيروليدينية A في الحلقة D البيرولية مباشرة ، حيث يتكون نتيجة لهذا الارتباط هيكل الكورين corrin . في الفيتامين B12 (الكوبالامين) تستبدل ذرات الهيدروجين في حلقة الكوربن بزمر ميتيلينية (–CH3) وأسيتوأميدية (CH2 – CO – NH2) وبروبينية أميدية (CH2 – CH2 – CO – NH2) ، مما يؤدي إلى نشوء مركب الكورفيرين Corfirine . بدوره يرتبط المركب الأخير بوساطة ذرات الآزوت مع عنصر الكوبالت مشكلاً بذلك مركب الكوبال أمين Cobalamine .

- القسم الثاني فهو نكلوتيد مكون من 5 ، 6 – ثنائي ميثيل بنزايميدازول رايبوزيد (5,6– Dimethyl – benzimidazolribosid) ، ويتوضع بدوره بصورة متعامدة مع هيكل الكوبال أمين . يرتبط القسمان المذكوران أنفاً بصورة متعامدة وبوساطة جذر

الكحول الايزوبروبيلي وكذلك بوساطة الرابطة التساندية (ما بين النكليوتيد وشاردة الكوبالت) .

- **القسم الثالث يعرف بالقسم الشاردي السالب ويمكن أن يكون زمراً مختلفة، وعليه ويحسب الشاردة السالبة في مشتقات الفيتامين B12 يسمى هذا الفيتامين : نتريت كوبال أمين ، سلفيت كوبال أمين ، كلوريد كوبال أمين ، سيانيد كوبال أمين .... الخ**

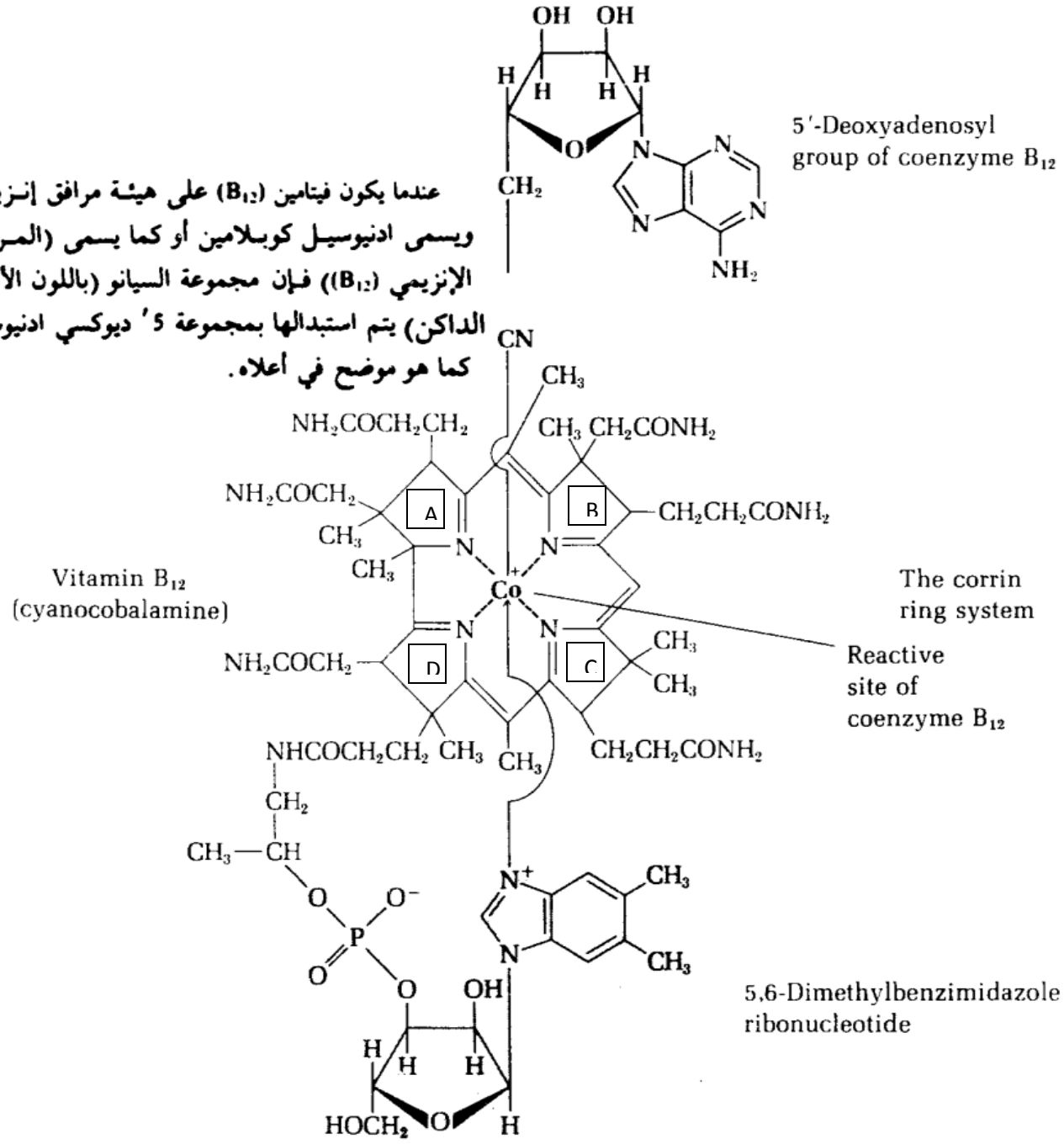


- **تستبدل ذرات الهيدروجين في حلقة الكورين بزمر متيلينية و أسيتو أميدية وبروبيونية أميدية مما يؤدي إلى نشوء الكورفيرين .**

- **من أهم كوأنزيمات الفيتامين B12 : 5–دي أوكسي أدينوزيل كوبال أمين، والذي بدوره يرتبط بدلا عن السيانيد (رابطة غير اعتيادية مابين الكربون والكوبالت) وكذلك المتيل كوبال أمين، حيث يرتبط فيه المتيل بدلا عن السيانيد .**

- **يركب الفيتامين B12 فقط بواسطة الأحياء الدقيقة ولا يتواجد في النبات، وتحصل الحيوانات على احتياجاتها منه إما عبر التصنيع الذاتي بواسطة بكتريا الكرش والأحياء الدقيقة المتعايشة في الجهاز الهضمي أو عن طريق تناول أغذية ذات مصدر حيواني .**

عندما يكون فيتامين (B_{12}) على هيئة مرافق إنزيمي ويسمى ادنيوسيل كوبلامين أو كما يسمى (المرافق الإنزيمي (B_{12})) فإن مجموعة السيانو (باللون الأسود الداكن) يتم استبدالها بمجموعة 5′ ديوكسي ادنيوسيل كما هو موضح في أعلاه.



(الشكل 10 ـ 15): فيتامين (B_{12}) وشكله المرافق الإنزيمي.

- **يتواجد الكوبال أمين بكميات وافية في كل من الكبد والحليب الكامل والبيض واللحم (لحم الدجاج والخنازير) .**

- **تظهر أعراض العجز الفيتاميني بقوة على الخلايا ذات الانقسام السريع مثل الخلايا المسؤولة عن تكوين كريات الدم الحمراء وخلايا أنسجة النخاع والخلايا الظهارية للأمعاء، حيث تحتاج مثل هذه الخلايا إلى مشتقات التتراهايدروفولات من أجل بناء النكليوتيدات الضرورية لإعادة انتساخ الـ DNA.**

- **على أية حال في حالات العجز الفيتاميني للكوبال أمين لا يستخدم المشتق N5-Methyl-THF بكفاءة عالية والسبب في ذلك عائد إلى عدم قدرة هذا المشتق للتحول المباشر إلى أشكال أخرى من الـ THF، مما يؤدي إلى زيادة تجمع في المشتق المذكور وانخفاض في آلية تكوين بقية المشتقات .**

- **مما تقدم نستطيع القول بأن حالة العجز الفيتاميني هذه تقود إلى عدم القدرة على اصطناع كميات كافية من مشتقات التتراهايدروفولات الضرورية لاصطناع كل من القواعد البيرينية والثيامين، مما يؤدي إلى ظهور أعراض فقر الدم ذو الأرومات الضخمة Megaloblastic Anemiaوعلى نقيض مجموعة الفيتامينات الذوابة بالماء، فإن جسم الإنسان يستطيع تخزين كميات عالية من الكوبال أمين (4-5 مغ) وعليه يستطيع الإنسان تحمل أعراض نقص الفيتامين لعدة سنوات وبالذات عند الأشخاص الذين لديهم استئصال جزئي أو كامل للمعدة، حيث يتطور لدى هؤلاء المرضى عامل العجز الفيتاميني المعروف باسم Intrinsic Factor (توقف امتصاص الفيتامين) .**

- **ومن المؤكد في هذا المجال بأن العجز الغذائي للفيتامين B12 نادر الحدوث، في حين يمكن رد أسباب العجز الأكثر شيوعا للكوبال أمين إلى تثبيط القدرة على امتصاص الفيتامين عبر الأمعاء مما يؤدي إلى نشوء حالة فقر الدم الخبيث Pernicias Anemia .**

- **يمكن توضيح العجز المذكور من خلال التخريب الذاتي في الخلايا الجدارية للمعدة المسؤولة عن بناء نوع محدد من أنواع البروتينات السكرية والمعروف باسم Intrinsic Factor , إذ أنه من الطبيعي أن يرتبط الفيتامين المستخلص والمواد الغذائية مع Intrinsic Factor في الأمعاء ليغادر على هيئة معقد ويرتبط مع مستقبلات نوعية على سطح الغشاء الخلوي للخلايا الظهارية للأمعاء (الإثني عشرية) ومن هناك يقدم للخلايا الظهارية فالدورة الدموية العامة , حيث ينقل ويوزع بواسطة البروتين الرابط للفيتامين B12.**

- **بناءا على ما تقدم يؤدي العجز بالعامل Intrinsic Factor إلى تثبيط عملية امتصاص الكوبال أمين مما يؤدي إلى نشوء فقر الدم الخبيث .**

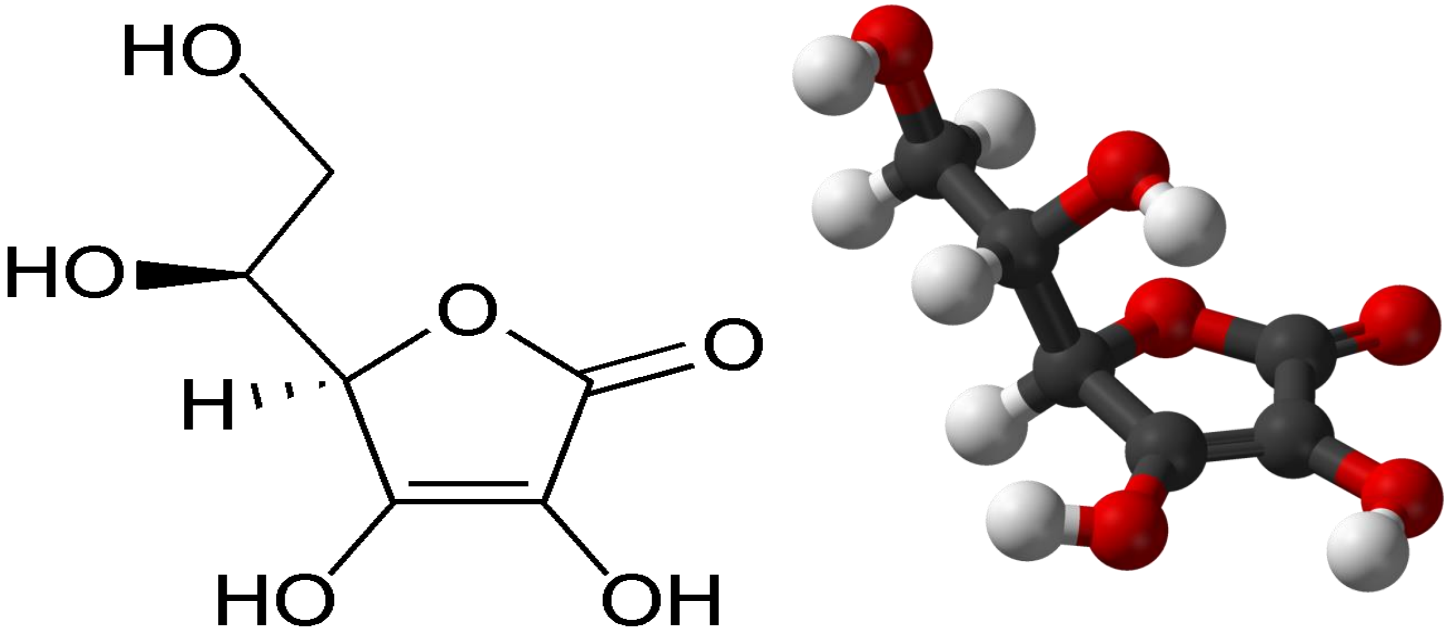
- **يلاحظ على المرضى الذين يعانون نقص الفيتامين B12 في الغالب فقر دم وقد يترافق المرض أيضا بأعراض عصبية (مراحل تطور المرض)، ولابد من التأكيد بأن تطور الأعراض العصبية يمكن أن يتم في غياب فقر الدم، وعليه فإن التغيرات في الجهاز العصبي المركزي غير عكسية وهي ناتجة عن ميكانيكية تختلف عما شرح أعلاه في حالات فقر الدم ذو الأرومات الضخمة .**

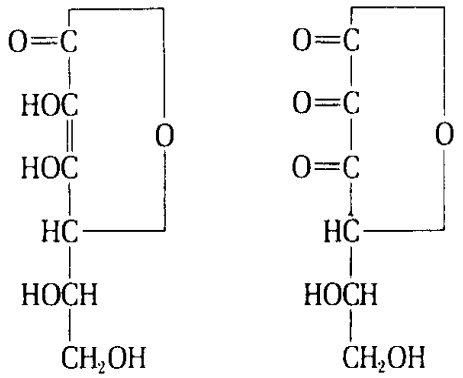
- **يعالج المريض من خلال الحقن العضلي للمركب سيانوكوبال أمين، مع التأكيد على استمرارية العلاج على مدى الحياة عند المرضى المصابين بفقر الدم الخبيث، وبناءا**

على ذلك فإن علاج حالة فقر الدم ذو الأرومات الضخمة يتطلب تقديم خليط علاجي حاوي على كل من حمض الفوليك والفيتامين B12.

8-الفيتامين (C) أو حمض الأسكوربيك :

- يلعب الفيتامين C دورا مهما Coenzyme في تفاعلات هدرلة بعض الحموض الأمينية (اللايسين والبرولين) وتحويلها إلى هيدروكسي لايسين وهيدروكسي برولين (تنامي سلاسل الكولاجين)،
- لقد أثارت الأبحاث العلمية في العقدين الماضيين موضعا خلافيا حول أهمية هذا الفيتامين ودوره الحيوي، وقد تضمنت هذه الأبحاث دور الفيتامين وقدرته على الشفاء من نزلة البرد لغاية الإصابة ببعض الأمراض السرطانية، فمثلا أجاز Linus Pauliy استخدام الفيتامين بجرعة مقدارها 18غرام باليوم، في حين أظهرت بعض التجارب الثانية عدم قدرة الفيتامين على الوقاية حتى من نزلة البرد .





(الشكل 10 ـ 17): حامض الاسكوربيك (فيتامين C) وناتج أكسدته حامض ديهايدرواسكوربيك (Dehyd-roascorbic acid) ويعتبر الناتج الأخير نشطاً (حياتياً) إلا أنه مركب قلق ويتحلل بسهولة.

- **المعلومات الأكيدة في هذا المجال أن الفيتامين لا يركب في جسم الإنسان (غياب الجملة الأنزيمية) وأن له دورا أساسيا ومفيدا كمادة مضادة للأكسدة وأن له القدرة على رفع كفاءة جهاز المناعة .**

- **يتواجد الفيتامين C بكل من الفواكه (الليمون والبرتقال) والبطاطا والبندورة والخضار ذات اللون الأخضر (الفليفلة) .**

- **يظهر العجز الفيتاميني عند الإنسان على هيئة مرض يعرف بالأسقربوط Scurvy، والذي يوصف بتقرحات وآلام واللثة الإسفنجية وفقدان الأسنان وضعف بجريان الدم في الأوعية مع تنفخ بالأربطة وفقر دم، العديد من أعراض العجز المذكورة أعلاه**

يمكن توضيحها من خلال ضعف القدرة على هدرلة الكولاجين، مما يؤثر سلبيا في بنية الأنسجة الرابطة .

- **ومن المثبت أيضا أن إضافة بعض مانعات الأكسدة (الفيتامين C والفيتامين E والبيتا–كاروتين) قد يؤدي إلى تراجع في حدة بعض الأمراض المزمنة مثل أمراض القلب التاجية وبعض حالات السرطان .**

- **ميكانيكية المركبات الثلاث وضحت من خلال قدرتها على إخماد التأثير السمي للأوكسجين في الجذور الحرة التي ظهرت كمنتجات جانبية للاستقلاب الطبيعي للمواد العضوية وبالذات الدهون وكذلك من خلال التعرض لأشعة الشمس والأوزون والتدخين وبعض الملوثات البيئية، ومن المعروف دور هذه الجذور في تخريب الأغشية الليبيدية والبروتينات والـ DNA الخلوي، ومن المعتقد بأن هذه الجذور تساهم أيضا في تطور كل من أمراض القلب والرئتين والسرطان وحالات من التقدم المبكر في العمر .**

- **لم تلاحظ حالات التسمم الحاد بالفيتامين C لكنه من المعروف أيضا سمية الشكل المؤكسد من حمض الأسكوربيك والذي يعرف باسم حمض ديهايدروأسكوربيك، وعليه فإن إعطاء الجرعات العالية من الفيتامين C يمكن أن تساند عملية تجمع دي هايدرو حمض الأسكوربيك، وبالذات المسؤول عن إعادة تحول الديهايدرو حمض الأسكوربيك بإتجاه تكون الأسكوربات .**

- **هذا ويحصل من خلال عمليات الطبخ والغلي فقدان كبير بمحتوى المواد من الفيتامين C لاسيما عند وجود أيونات النحاس، كذلك فإن تخزين المواد الغذائية يؤدي إلى تناقص في مستوى تركيز هذا الفيتامين .**