

## ویتامین ها

### ویتامین ها (Vitamins)

ویتامین ها ترکیبات آلی هستند که به مقدار کم برای انجام واکنش های متابولیسمی سلول های بدن و رشد طبیعی آنها مورد نیاز هستند. این ترکیبات برخلاف قندها، چربی ها و پروتئین ها انرژی زا نبوده و اغلب آنها یا مشتقات آنها بصورت کوآنزیم در کاتالیز واکنش های متابولیسم سلولی شرکت می نمایند.

### طبقه بندی ویتامین ها

ویتامین ها به دو گروه ویتامین های محلول در چربی (Fat Soluble) مانند A، D، E و K و ویتامین های محلول در آب (Hydro Soluble) مانند ویتامین های گروه B و ویتامین C تقسیم می شوند (جدول شماره ۱).

به علت آنکه این ویتامین ها یعنی A، E، K، D بصورت بخشی از کمپلکس شیلو میکرون جذب می شوند، جذبشان وابسته به حضور مقدار کافی ترشحات صفرا و پانکراس است. بنابراین حالات سوء جذب چربیها اغلب مرتبط با کمبود یک یا چند عدد از این ویتامین هاست. کمبود این دسته از ویتامین ها عمدتاً به آهستگی گسترش می یابد یعنی زمانیکه ذخایر این ویتامین ها در بدن تهی می گردد. ویتامین A برای یکسال یا مدت طولانی تر در کبد (سلول های پارانشیم) ذخیره می گردد و ویتامین E در چربی بدن می تواند برای چندین ماه ذخیره شود. اگر چه این ویتامین ها محلول در چربی هستند اما ویتامین های D، K فقط برای روزها و یا هفته ها ذخیره می گردند.

| Vitamin  | Functions  | Deficiency Disease   |
|--|--|--|
| A Retinol, $\beta$ -carotene                       | Visual pigments in the retina; regulation of gene expression and cell differentiation; $\beta$ -carotene is an antioxidant       | Night blindness, xerophthalmia; keratinization of skin   |
| D Calciferol                                       | Maintenance of calcium balance; enhances intestinal absorption of $Ca^{2+}$ and mobilizes bone mineral                           | Rickets = poor mineralization of bone; osteomalacia = bone demineralization                        |
| E Tocopherols, tocotrienols                        | Antioxidant, especially in cell membranes  | Extremely rare—serious neurologic dysfunction  |
| K Phylloquinone, menaquinones                      | Coenzyme in formation of $\gamma$ -carboxyglutamate in enzymes of blood clotting and bone matrix                                 | Impaired blood clotting, hemorrhagic disease   |
| B <sub>1</sub> Thiamin                             | Coenzyme in pyruvate and $\alpha$ -ketoglutarate, dehydrogenases, and transketolase; poorly defined function in nerve conduction | Peripheral nerve damage (beriberi) or central nervous system lesions (Wernicke-Korsakoff syndrome) |
| B <sub>2</sub> Riboflavin                          | Coenzyme in oxidation and reduction reactions; prosthetic group of flavoproteins   | Lesions of corner of mouth, lips, and tongue; seborrheic dermatitis                                |
| Niacin Nicotinic acid, nicotinamide                | Coenzyme in oxidation and reduction reactions, functional part of NAD and NADP   | Pellagra—photosensitive dermatitis, depressive psychosis   |
| B <sub>6</sub> Pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine | Coenzyme in transamination and decarboxylation of amino acids and glycogen phosphorylase; role in steroid hormone action         | Disorders of amino acid metabolism, convulsions  |
| Folic acid   | Coenzyme in transfer of one-carbon fragments   | Megaloblastic anemia   |
| B <sub>12</sub> Cobalamin                          | Coenzyme in transfer of one-carbon fragments and metabolism of folic acid  | Pernicious anemia = megaloblastic anemia with degeneration of the spinal cord                      |
| Pantothenic acid                                   | Functional part of CoA and acyl carrier protein: fatty acid synthesis and metabolism   |  |
| H Biotin   | Coenzyme in carboxylation reactions in gluconeogenesis and fatty acid synthesis  | Impaired fat and carbohydrate metabolism, dermatitis   |
| C Ascorbic acid                                    | Coenzyme in hydroxylation of proline and lysine in collagen synthesis; antioxidant; enhances absorption of iron                  | Scurvy—impaired wound healing, loss of dental cement, subcutaneous hemorrhage                      |

جدول شماره ۱. ویتامین ها، عملکرد و کمبود آنها

## ویتامین A (Vitamin A)

از کاروتنوئیدهای گیاهی مشتق می شود. فرم های فعال ویتامین A عبارتند از رتینول، رتینال (رتینالدئید) و اسید رتینوئیک. همه این ترکیبات دارای یک گروه تری متیل سیکلو هگزیل هستند و دارای یک زنجیر پلی ان ترانس با چهار باند دو گانه می باشند. از نظر شیمیایی ویتامین A هیدروکربن ۲۰ کربنه متشکل از چهار واحد ایزوپرن می باشد. این ترکیبات مستقیماً از رژیم غذایی فراهم شده و اساساً بصورت استرهای رتینیل هستند و یا از متابولیسم کاروتنوئیدهای رژیم غذایی (Pro Vitamin A) و اساساً از  $\beta$ -کاروتن فراهم می گردند.

ویتامین A از مشتقات کربورهای ترینی است. رتینول در خون به شکل استراسیدهای چرب با زنجیر بلند انتقال می یابد و در کبد بصورت پالمیتات رتینول ذخیره می گردد. ویتامین A دارای یک نقش بسیار مهم بعنوان هورمون است که به پروتئین های گیرنده هورمون های هسته ای متصل می گردد. لیگاند طبیعی برای این رسپتورها (گیرنده ها)، فرم ۹-سیس رتینوئیک اسید از ویتامین A می باشند که نقش در تمایز سلولی، رشد، apoptosis (آپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول) دارد.

این ویتامین دارای تعداد زیادی ایزومرهای هندسی سیس و ترانس می باشد که همگی ایزومرهای فوق در طبیعت وجود ندارند و مهم ترین آنها عبارتند از: الف) رتینول تمام ترانس با درجه اثر بیولوژیک ۱۰۰٪، ب) ۱۱-سیس رتینول با درجه اثر بیولوژیک ۷۵٪، ج) ۱۳-سیس رتینول با درجه اثر بیولوژیک ۷۵٪، د) بقیه ایزومرها (۹-سیس و ۹ و ۱۳ دی سیس رتینول) با درجه اثر بیولوژیک کمتر از ۲۵٪.

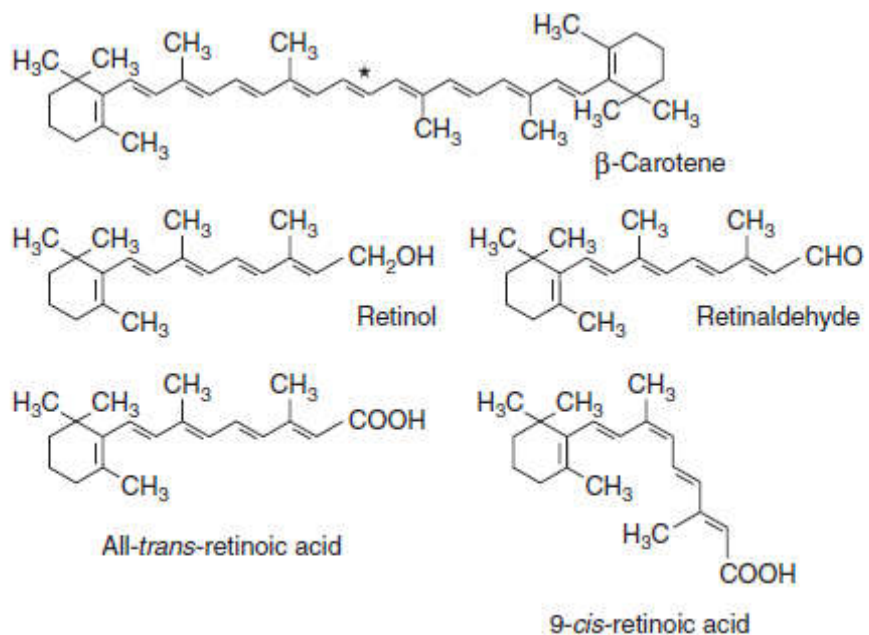
**کاروتن ها یا پرو ویتامین های A.** کاروتن ها از گروه پیگمان های کاروتنوئید مشتق می گردند. کاروتنوئیدها به رنگ قرمز نارنجی هستند و بخصوص در هویج، اسفناج و کاهو وجود دارند. کاروتن ها بخودی خود دارای فعالیت ویتامین A نیستند ولی از طریق واکنش های آنزیمی در سلول های مخاطی روده و کبد تبدیل به ویتامین A می شوند.

سه نوع  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  کاروتن فقط از نظر محل اتصال دو گانه در حلقه با هم تفاوت دارند.  $\beta$  - کاروتن یک مولکول متقارن است که از وسط قطع شده و تولید دو مولکول رتینول می کند. این عمل توسط آنزیم  $\beta$  - کاروتن دی اکسیژناز انجام می گیرد.

### متابولیسم

آنزیم های موکوس روده کوچک،  $\beta$  - کاروتن رژیم غذایی و رتینال را به فرم غالب ویتامین A یعنی رتینول تبدیل می کنند. در سلول موکوس روده، رتینول مجدداً استریفیه شده و تشکیل استرهای رتینیل می دهد که توسط شیلومیکرون های لنف منتقل شده و وارد گردش سیستمیک می شوند. پس از آزادسازی تری گلیسریدها از شیلومیکرون، استرهای رتینیل به کبد منتقل شده و در آنجا با اتصال به پروتئین های متصل شونده به رتینول ذخیره می گردند در این حالت از نظر بیولوژیکی غیرفعال هستند. رتینوئیک اسید دارای قطبیت بیشتر است و نیازمند به این مسیر انتقال لیپوپروتئین نیست و مستقیماً جذب گردش باب می گردد. این فرم در کبد ذخیره نشده اما از طریق صفرا بصورت کونژوگه گلوکورونید دفع می گردد. در هنگام نیاز بدن به ویتامین A، پالمیتات رتینیل ذخیره شده هیدرولیز شده و رتینول آزاد به پروتئین متصل شونده به رتینول (RBP) retinol binding protein متصل

می گردد. و رتینول - RBP به داخل گردش خون آزاد می گردد و در این محل به پره آلبومین (ترانس تیرتین) متصل می گردد. این کمپلکس بزرگ سپس از طریق جریان خون به بافت های هدف که دارای رسپتور اختصاصی برای RBP هستند رفته و در آنجا رتینول وارد سلول شده در داخل سلول به پروتئین متصل شونده خاصی بنام پروتئین سیتوزولی متصل شونده به رتینول [cytosolic-retinol-binding protein] (CRBP) متصل شده که احتمالاً آن را به محل عملش در داخل سلول منتقل می کند.



شکل شماره ۲.  $\beta$ -کاروتن و ویتامینهای عمده ویتامین A

### نقش ویتامین A

۱- نقش آنتی اکسیدانی (ضداکسیدکنندگی). در فشار اکسیژن پایین که در بدن شایع است،  $\beta$ - کاروتن یک آنتی اکسیدان بسیار موثر است و سبب کاهش خطر سرطان هایی می گردد که توسط رادیکال های آزاد و اکسیدکننده های دیگر آغاز می گردند.

- برخی مطالعات پیشنهاد می سازند که  $\beta$ - کاروتن در رژیم غذایی ممکن است نقش مهمی در کاهش خطر سرطان ریه بویژه در مردی که سیگار می کشند گردند.

۲- نقش در سنتز گلیکو پروتئین ها و موکوپلی ساکاریدها. رتینول می تواند در بدن تبدیل به رتینیل فسفات گردد. رتینیل فسفات (دهنده گروه گلیکوزیل) برای سنتز برخی گلیکوپروتئین های ضروری برای تنظیم رشد طبیعی و ترشح موکوس لازم است. در کمبود ویتامین A سلول های اپی تلیال (پوششی) خشک و کراتینیزه می شود (لایه های خارجی پوست، سلولهای آستر لوله گوارش و تنفسی و مجاری ادراری- تناسلی). بنابراین ویتامین A به حفظ سلول های اپی تلیال کمک می کند و این سلول ها محافظتی در مقابل ارگانسیم های عفونی هستند. رتینوئیک اسید و رتینول نقش قابل توجهی در تمایز بافت پوششی موکوس و بافتهای کراتینیزه دارد. رتینوئیک اسید سبب القاء تولید موکوس در سلول های قاعده پوششی شده و مانع سنتز اشکال با وزن مولکولی بالای کراتین و کراتینیزه شدن اپی تلیوم می گردد (نقش در سطح رونویسی هسته ای). لذا ویتامین A در حفظ سلامت بافت اپی تلیال نقش دارد.

۳- رتینوئیدها در apoptosis (مرگ برنامه ریزی شده سلول) نقش دارند. زیرا در سرطان ها فعالیت apoptotic از بین می رود و داروهای شیمی درمانی برای آغاز apoptosis بکار می روند. رتینوئیک اسید تمام ترانس سبب بازگشت apoptosis در برخی بیماران می گردد که امکان استفاده مؤثر از عوامل شیمی - درمانی را می دهد. نقش ضد سرطانی دیگر ویتامین A می تواند ناشی از توانایی آن برای تغییر تمایز سلول باشد.

۴- نقش در شبکه چشم. ویتامین A را رتینول نیز می نامند که بعلاوه نقش مهم این ویتامین در شبکه چشم (Retine) و بویژه عمل بینایی در غروب آفتاب و تاریکی است. شکل غالب ویتامین A در گردش خون تمام ترانس است که بعد از ورود به داخل سلولهای شبکه توسط ایزومراز به ۱۱-سیس رتینول ایزومریزه و سپس تبدیل به ۱۱-سیس رتینال می شود. در شبکه چشم ویتامین A به شکل آلدئیدی یعنی رتی ن (Retinene) و یا رتینال است. رتینال به کمک یک واکنش آنزیمی احیاء و به رتینول و یا بعکس در اثر اکسیداسیون تبدیل به رتینال می شود. آنزیم این واکنش رتینول دهیدروژناز و کو آنزیم آن  $NAD^+$  است.

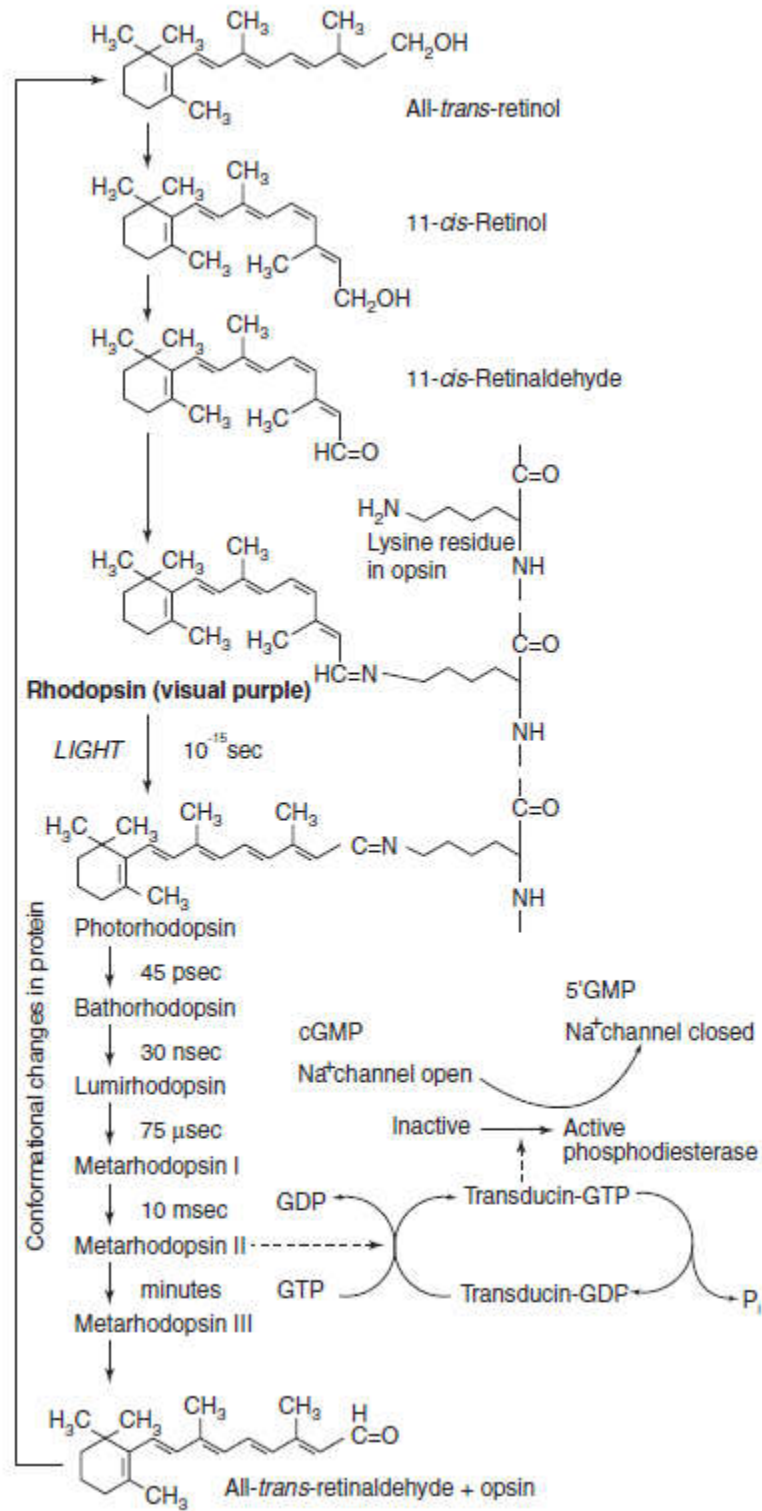
شبکه چشم دارای دو نوع سلول بنام سلولهای مخروطی (Cones) که به نور رنگی و نور روز حساس است و برای بینایی در روشنایی بکار می روند و سلولهای استوانه ای که برای بینایی در نور کم می باشند.

حساسیت سلولهای استوانه ای در مقابل نور بعلاوه پیگمان ارغوانی رنگی بنام ردوپسین است که از پروتئینی بنام آپسین و ریشه پروستتیک ۱۱ - سیس رتینال تشکیل شده است. در اثر تابش نور به شبکه و تحریک عصب بینایی، ۱۱ - سیس رتینال ردوپسین

تبدیل به رتینال تمام ترانس شده و چون ترکیب آپسین با رتینال تمام ترانس پایدار نیست، ریشه پروستتیک جدا شده و پیگمان بی رنگ می گردد. ردوپسین فعال شده سبب تحریک ترانسدیوسین می گردد. این پروتئین سبب فعال سازی یک فسفودی استراز cGMP شده که سبب کاهش میزان cGMP می شود. این اثر منجر به هدایت عصبی از عصب بینایی به مغز می گردد. در کم شدن نور و تاریکی واکنش در جهت عکس انجام می گیرد. رتینال تمام ترانس بصورت ۱۱-سیس رتینال ایزومریزه شده و مجدداً به آپسین متصل شده و تشکیل ردوپسین می دهد و سیکل بینایی کامل می شود. وقتی رتینال در شبکه چشم تخلیه گردد، آپسین ناپدید شده و کاتابولیزه می گردد. این واقعه منجر به تخریب دائمی سلول های استوانه ای می گردد (شکل ۳).

۵-رتینول و اسید رتینوئیک همانند هورمون های استروئیدی عمل کرده و در تنظیم رشد و تمایز نقش دارد.

۶-تنظیم قابلیت نفوذ غشاءهای سلولی و اندامک های داخل سلولی مانند میتوکندری ها



شکل ۳. نقش رتینال در بینایی.

## کمبود ویتامین A

- ۱- ایجاد آنمی، رتینول و یا اسید رتینوئیک برای سنتز پروتئین حامل آهن (ترانسفرین) لازم هستند و کمبود ویتامین A سبب آسیب گسیل آهن از کبد به مراکز خونساز می گردد.
- ۲- مستعد شدن حیوانات به ابتلاء به عفونت و سرطان. کاهش مقاومت به عفونت ها بعلت کراتینیزه شدن سلول های موکوسی آستر تنفسی، معدی - روده ای و مجرای ادراری تناسلی است. در این شرایط، به سهولت در غشاء های مولکولی شکاف ایجاد شده و سبب ورود میکروارگانیزم ها می گردد. اثر حفاظتی ویتامین A در مقابل بسیاری از اشکال سرطان احتمالاً ناشی از پتانسیل آنتی اکسیدانی  $\beta$  - کاروتن و اثرات رتینول و رتینوئیک اسید در تنظیم رشد سلول است.
- ۳- کاهش ترشح اشک و خشک و کدر شدن قرینه. خشک شدن قرینه با رشد میکروب ها و عفونت همراه است و سبب بیماری گزروفتمالی (Xerophthalmia) می گردد و عفونت منجر به خونریزی و از دست رفتن بینایی می شود. اولین عوارض کمبود ویتامین A، کاهش قدرت دید در غروب آفتاب (Night blindness) و شب کوری است.

## سمیت و استفاده های دارویی

هیپرویتامینوز A، به علت آن که ویتامین A در کبد تجمع می یابد، مصرف زیاد ویتامین A در دوره های طولانی برای بدن سمیت دارد. رتینوئیدها دارای استفاده درمانی در انواعی از بیماری های پوست از جمله آکنه (Isotretinoin & tretinoin) و پسوریازیس می باشند.

رتینوئیدها سبب بد شکلی های مادرزادی می شوند بنابراین زنان تحت درمان با دوزهای بالا رتینوئید باید تا ۲ سال پس از قطع دارو، باردار نشوند. مسمومیت با ویتامین A (یکی از حالات عمومی هیپرویتامینوز) می تواند در افراد بالغ یا کودکان ایجاد شود که می تواند ناشی از استفاده درمانی بیش از حد از مکمل های ویتامین A یا ناشی از کاربرد رتینوئیدهای موضعی مورد استفاده برای درمان آکنه باشد. نوزادان نسبت به مسمومیت با رتینوئیدها، حساس تر از بالغین هستند.

هیپرویتامینوز A می تواند منجر به ایجاد بدشکلی های مادرزادی عصبی در جنین شود. دوز مورد نیاز که سبب نقص عصبی در جنین می گردد توسط مکمل های رژیم غذایی فراهم می گردد.



در مسمومیت با ویتامین A هومئوستاز کلسیم نیز مختل می گردد که بصورت هیپرکلسمی، افزایش ضخامت استخوانهای بلند و کلسیفیکاسیون بافت های نرم مشخص می گردد.

کاروتنمی مسمومیت ناشی از مصرف مزمن مقادیر اضافی مواد غذایی غنی از کاروتن، به خصوص هویج، می باشد. این حالت زیان آور نیست زیرا کاروتن اضافی به ویتامین A تبدیل نشده و تنها در بافتها رسوب می کند. از این رو پوست زرد می گردد.

علائم مسمومیت با ویتامین A: خشکی پوست، درماتیت، درد استخوان، ادم، بی حالی، بیماری های کلیه، افزایش فشار خون داخل جمجمه ای و خونریزی است.

## ویتامین D

ویتامین D باید به عنوان یک هورمون در نظر گرفته شود تا یک ویتامین. ویتامین های D یک گروه از الکل های حلقوی مشتق از استرول ها هستند. مهم ترین ترکیباتی که دارای فعالیت ویتامین D یا ویتامین D بالقوه هستند عبارتند از: ویتامین D<sub>2</sub> یا ارگوکلسیفرول (ergocalciferol) که از ارگوسترول مخمر تحت اثر اشعه UV حاصل می گردد و ویتامین D<sub>3</sub> یا کوله کلسیفرول (cholecalciferol) که در پوست از 7-دهیدروکلسترول و تحت اثر اشعه UV تولید می گردد که به همین دلیل ویتامین D طبیعی نامیده می شود (شکل ۴).

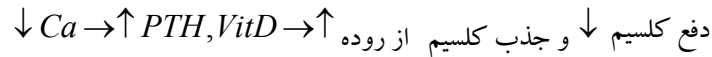
در این استروئیدها، حلقه B باز شده است زیرا فعالیت ویتامینی D مستلزم پیدایش سه اتصال دوگانه در حلقه B و باز شدن حلقه است. ویتامین های D در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی نسبتاً مقاوم هستند و در درجه حرارت 100°C پایدار هستند.

ارگوسترول دارای فرمول شیمیایی شبیه کلسترول است با این تفاوت که ارگوسترول دارای سه اتصال دوگانه می باشد که دو اتصال در حلقه B و اتصال دیگر بر روی زنجیر کربنی قرار دارد. در ضمن زنجیر کربنی در ارگوسترول دارای ۹ کربن است.

هم کوله کلسیفرول و هم ارگوکلسیفرول بطور یکسان متابولیزه می گردند. آنها به کبد حمل شده و در آنجا ۲۵-هیدروکسیله شده و تبدیل به D (OH)-25 می گردند. سپس در کلیه به فرم بیولوژیکی فعال ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D تبدیل می گردند. سنتز D<sub>2</sub> (OH)-1,25 توسط سطح پایین کلسیم و یا فسفات تحریک می گردد. میزان بالای کلسیم سبب سنتز D<sub>2</sub>(OH)-24,25 می گردد (شکل ۵).

1,25-(OH)<sub>2</sub>D در هماهنگی با هورمون پاراتیروئید (PTH) که در پاسخ به کلسیم پایین سرم تولید می‌شود عمل می‌کند.

1,25-(OH)<sub>2</sub>D در روده بصورت یک هورمون استروئیدی عمل کرده و سبب القا سنتز پروتئین خاص ناقل کلسیم می‌گردد.

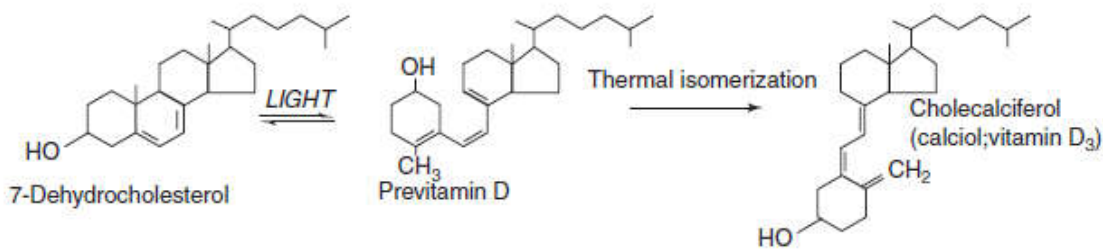


در استخوان 1,25-(OH)<sub>2</sub>D همراه با PTH عمل کرده و سبب افزایش تحلیل یا دمیترالیزه شدن (از دست دادن مواد معدنی) استخوان می‌گردد.

در کلیه PTH و ویتامین D دفع کلسیم را مهار می‌کنند و باز جذب کلسیم را در لوله های دیستال کلیه تحریک می‌کنند.

مقادیر بالای هورمون پاراتورمون و استروژن به همراه هیپوکلسمی و هیپوفسفاتی آنزیم ۱-هیدروکسیلاز را تحریک می‌کند.

-کلسیم بالای سرم سبب تولید هورمون کلسی‌تونین می‌گردد که سبب مهار تحلیل رفتن استخوان و افزایش دفع کلسیم می‌گردد.



شکل ۴. سنتز ویتامین D در پوست.

## کمبود ویتامین D

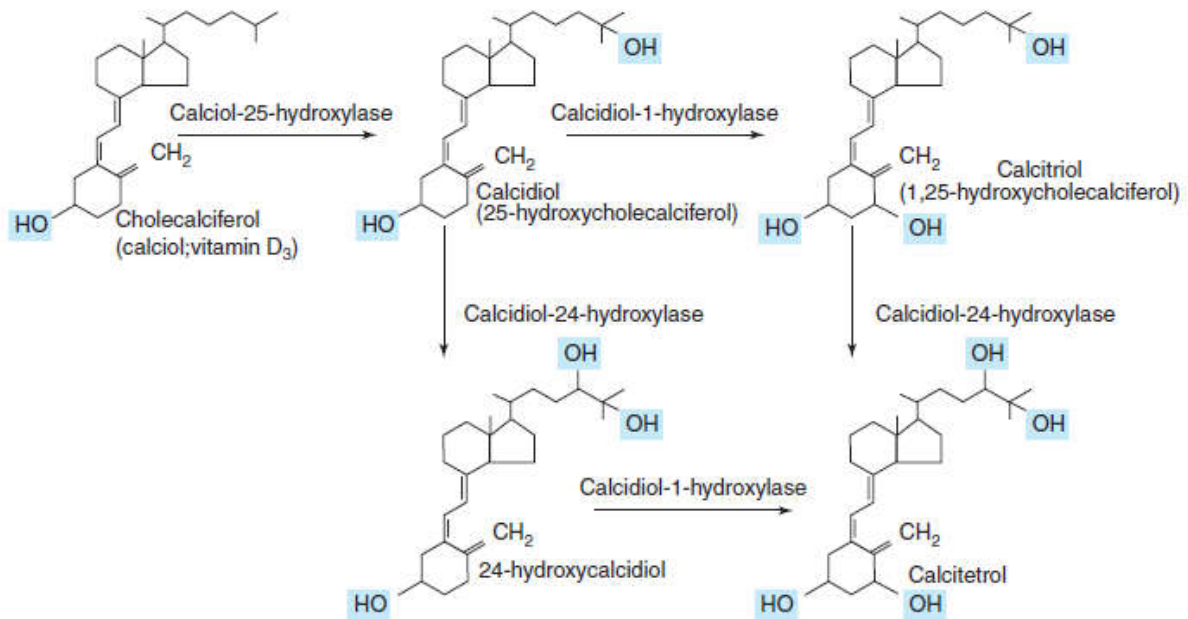
کمبود ویتامین D به علت کاهش مصرف غذایی، سوء جذب ویتامین D، تماس غیر کافی با نور خورشید، بیماریهای شدید کبدی (اختلال ۲۵-هیدروکسیلاسیون ویتامین D) و نارسایی کلیوی (اختلال ۱-هیدروکسیلاسیون ویتامین D) می‌باشد.

فقدان ویتامین D سبب پیدایش اختلالاتی در عمل استخوان سازی می گردد. در انتهای استخوان ها، سلول ها غضروفی باقی مانده و بافت غضروفی رشد نموده و حجیم می گردد، بدون آنکه کلسیفیکاسیون انجام گیرد و استخوان تشکیل گردد. با پیشرفت بیماری، تدریجاً قسمتی از مواد معدنی استخوان ها نیز آزاد شده و میزان کلسیم بافت استخوانی کاهش می یابد و بالاخره استقامت و سختی استخوان ها کم شده و تغییر شکل و خمیدگی بویژه در استخوان های طویل پدیدار می گردد. این اختلالات در کودکان که هنوز رشد استخوان ها کامل نگردیده است شدیدتر و به بیماری نرمی استخوان ها یا راشی تیس (Rickets) و در بالغین عوارض مشابهی توأم با افزایش شکنندگی استخوان ها دارد که استئومالاسیا (Osteomalacia) نام دارد. حالت اخیر را باید از پوکی استخوان یا استئوپورز تمایز داد که در آن هر دو جز آلی و معدنی بافت استخوان کاهش دارد. این حالت در سنین بالا و به خصوص در زنان یائسه به دلیل تحلیل بافت استخوان ایجاد می گردد.

تجویز مقدار زیاد ویتامین D سبب هیپر ویتامینوز می شود که با رسوب املاح کلسیم و کلسیفیکاسیون بافت های نرم (کلسینوز) از جمله شش ها و کلیه ها و هیپرکلسیوری (زمینه ساز ایجاد سنگهای کلیوی) همراه است. حداکثر میزان قابل تحمل ویتامین D در بزرگسالان ۵۰ میکروگرم می باشد. میزان توصیه شده مصرف ویتامین D روزانه تا ۵۰ سالگی ۵ میکروگرم، ۵۱-۷۰ سالگی ۱۰ میکروگرم و بالای ۷۱ سالگی ۱۵ میکروگرم می باشد (هر میکروگرم معادل ۴۰ واحد ویتامین D می باشد). در صورتی که تماس با نور خورشید کافی نباشد، میزان توصیه شده برای کودکان و بزرگسالان ۲۰-۲۵ میکروگرم در روز می باشد.

علیرغم آنکه مازاد ویتامین D غذایی سمی است، تماس زیاد با نور خورشید منجر به مسمومیت با ویتامین D نمی گردد، زیرا ظرفیت محدودی برای تولید ۷-دهیدروکلسترول و برداشت کوله کلسیفرول از پوست وجود دارد.

منبع: ماهی های آب شور (ساردین و سالمون)، شیر، کره، زرده تخم مرغ، کبد.

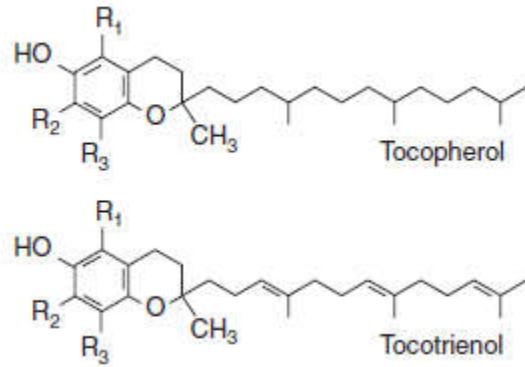


شکل ۵. متابولیسم ویتامین D

### ویتامین E (توکوفرول)

ویتامین E، برای اولین بار بعنوان عاملی در روغن های گیاهی شناخته شد که سبب بازگرداندن فعالیت جنسی طبیعی در موش های صحرایی که از شیر گاو بعنوان تنها منبع غذایی استفاده کرده بودند می شود و بعنوان فاکتور ضد عقیمی در حیوانات آزمایشگاهی شناخته شده است. این ماده از دانه گندم جدا شده و توکوفرول نام گذاشته شد (واژه Tokos در یونانی به معنی تولد نوزاد است). توکوفرول ها به صورتهای  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  و  $\delta$  وجود دارند که نوع  $\alpha$  فعالیتش از همه بیشتر است و ایزومر غالب در پلاسما می باشد و دارای فعالیت بالقوه ویتامینی است. اختلاف توکوفرول ها با هم در محل و تعداد ریشه های متیل حلقه بنزنی است (شکل ۶).

**متابولیسم:** ویتامین E جذب شده مرتبط با شیلومیکرون های در گردش و VLDL می باشد و مقداری هم در طول هیدرولیز تری گلیسرید به بافت چربی حمل می شود. ویتامین E عمدتاً در بافت چربی ذخیره می شود. یک پروتئین متصل شونده به توکوفرول (TBP) در سیتوزول سلول کبدی یافت شده است.



شکل ۶. ویتامین E ویتامینهای E

### نقش ویتامین E

۱- خاصیت آنتی اکسیدانی (ضد اکسیدکنندگی) در فاز لیپیدی شامل غشاء سلول و ذرات LDL که از اکسیده شدن اسیدهای چرب غیر اشباع بویژه در غشاهای سلول در مجاورت اکسیژن مولکولی و رادیکال های آزاد جلوگیری می کند. بنابراین نیاز روزانه بدن به ویتامین E بستگی به مقدار اسیدهای چرب غیر اشباع با چند بند دوگانه (PUFA) موجود در رژیم غذایی دارد (شکل ۷). آنتی اکسیدان های آسکوربات و گلوکاتینون در فاز آبی عمل می کنند و این همکاری آنها با ویتامین E سبب تولید مجدد شکل فعال آن برای مقابله با پراکسیداسیون لیپیدی در غشاء و داخل ذرات LDL می گردد.

۲- نقش در تنفس سلولی از طریق تثبیت کوآنزیم Q (Q10) یا کمک به انتقال الکترون ها به کوآنزیم Q

۳- افزایش سنتز هم با افزایش سطح دلتا آمینو لولنیک اسید (ALA) سنتاز و ALA دهیدراتاز.

۴- در انسان، نقش آنتی اکسیدانی، حفاظت غشاء RBC از استرس اکسیدان.

۵- محافظت از بیماری های قلبی -عروقی از طریق جلوگیری از اکسیداسیون LDL.

### علائم کمبود ویتامین E

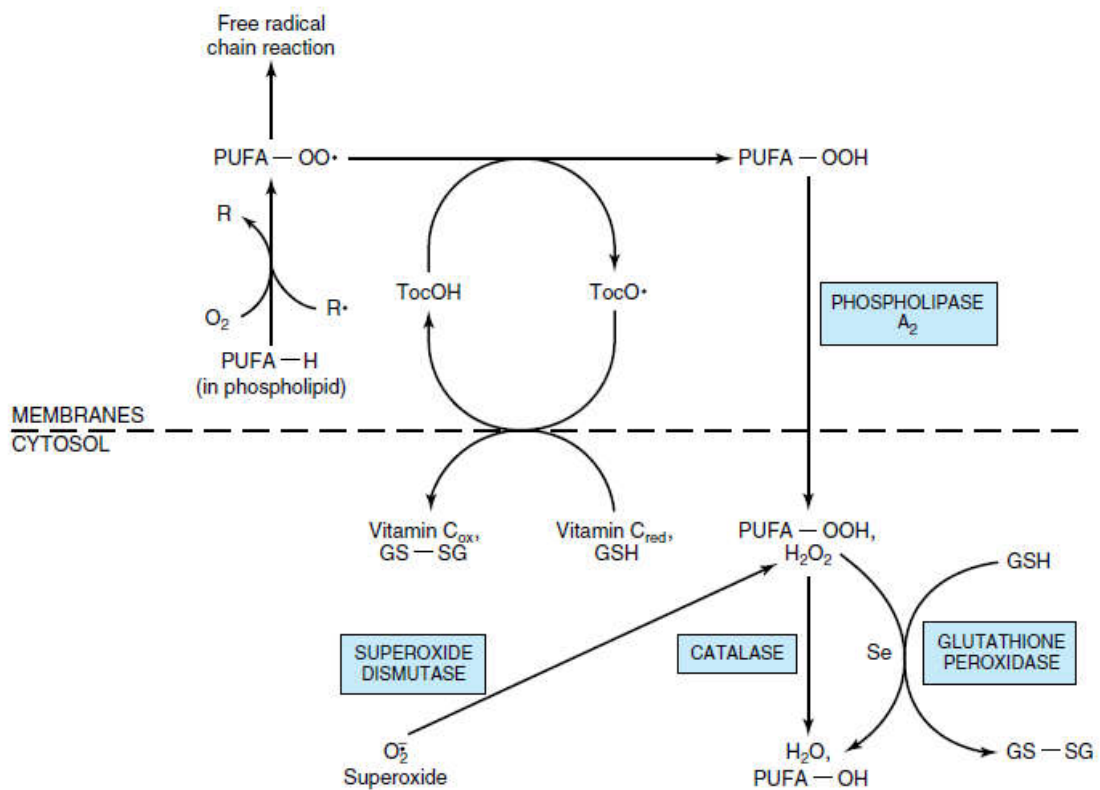
علامت اصلی کمبود ویتامین E، آنمی همولیتیک (احتمالاً بعثت پراکسیداسیون اجزاء غشاء) است. اگر چه هنوز در این زمینه مباحثه وجود دارد اما به نوزادان نارس عمدتاً ویتامین E داده می شود تا غشاء قرمز را تثبیت کرده و از آنمی همولیتیک جلوگیری کند.

کمبود ویتامین E با سوء جذب چربی ها بروز می کند. سیستم عصبی بویژه به کمبود ویتامین E حساس است. برخی علائم کمبود شامل تخریب و زوال اکسون در نخاع شناخته شده است.

در انسان، یک آنمی مگالوبلاستیک ماکروسیتیک مرتبط با نقص  $\alpha$  - توکوفرول وجود دارد. این آنمی مرتبط با نقص شدید پروتئین / کالری است و کاملاً منتسب به ویتامین E نیست. در حیوانات سبب عقیمی می گردد.

## پاتوفیزیولوژی

مقدار کافی ویتامین E موجود در رژیم غذایی بندرت منجر به کمبود ویتامین E می شود و فقط تعیین وضعیت ویتامین E در نوزادان و اشخاص با سوء جذب چربی و افراد تحت رژیم های غذایی سنتزی حائز اهمیت است.



شکل ۷. نقش آنتی اکسیدانتهی ویتامین E و اثر همراهی (سینرژسم) آن با سیستم های آنتی اکسیدانتهی

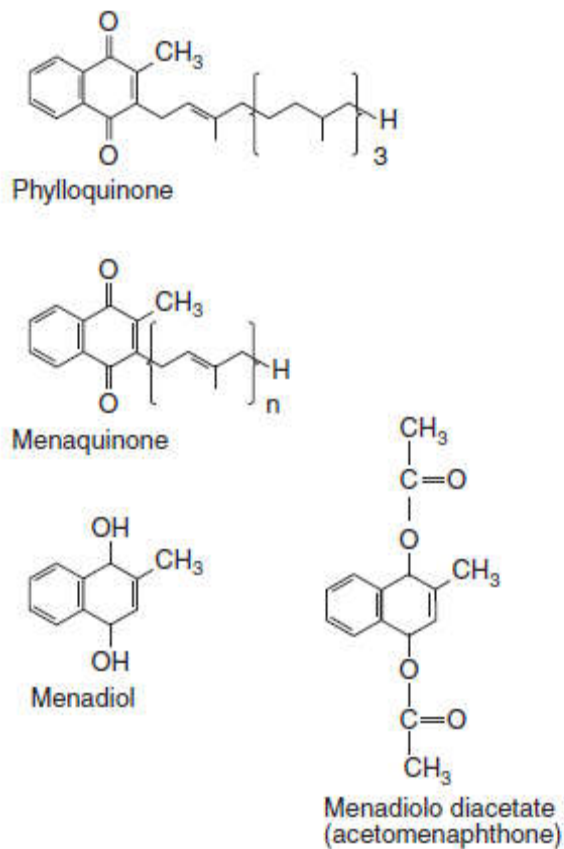
## منابع ویتامین E

بادام، موز، یونجه، جوانه گندم، روغن های گیاهی، زرده تخم مرغ.

## ویتامین K

ویتامین K ( از لفظ آلمانی Koagulation به معنای لخته شدن خون) گرفته شده است و عامل انعقاد و کوآگولاسیون (Coagulation) خون است. ویتامین K به دو صورت طبیعی  $K_1$  یا ویتامین K طبیعی که منشاء گیاهی دارد و بنام علمی فیلوکینون (فیتیل مناکینون) معروف است و ویتامین  $K_2$  که توسط باکتری های روده سنتز می شود و بنام مناکینون (مولتی پرنیل مناکینون - فارنوکینون) معروف است وجود دارد. ویتامین  $K_3$  یا منادیون از راه سنتز شیمیایی تهیه شده و فاقد ریشه R بر روی کربن شماره ۳ (زنجر پلی ایزوپرنوئیدی) است. علاوه بر ویتامین های فوق، آنالوگ های سنتتیک محلول در آب، نظیر منادیول ( $K_4$ ) نیز وجود دارند که برای تجویز مورد استفاده قرار می گیرند.

در ویتامین های  $K_1$ ,  $K_2$  نوع R متفاوت است. در منادیون یا ویتامین  $K_3$  ریشه R وجود نداشته یعنی  $R=H$  است و فعالیت آن سه برابر  $K_1$  است (شکل شماره ۸).



## شکل شماره ۸. ویتامین‌های ویتامین K

### نقش بیوشیمیایی ویتامین K

دخاله در بیوسنتز پروترومبین (فاکتور II) که یکی از عوامل مهم سیستم انعقاد خون است که در کبد ساخته می‌شود. ویتامین K بایستی به فرم هیدروکینون احیاء شود تا بعنوان یک کو فاکتور عمل کند. ویتامین K برای سنتز فاکتورهای انعقادی پروترومبین و فاکتورهای انعقادی فعال دیگر همانند فاکتورهای X, IX, VII مورد نیاز است.  $\gamma$ -کربوکسیلاسیون بنیان‌های اسید گلوتامیک که وابسته به ویتامین K است در پیش‌ساز غیرفعال این پروتئین‌ها در کبد انجام می‌گیرد. تبدیل اسید گلوتامیک به  $\gamma$ -کربوکسی گلوتامیک اسید امکان می‌دهد که پروتئین‌های انعقادی به کلسیم متصل شوند که به نوبه خود بعنوان یک پل آنیونی به فسفولیپیدهای غشاء متصل می‌گردد. و در نتیجه تبدیل پروتئولیتیک به ترومبین انجام می‌گیرد.

$\gamma$ -کربوکسیلاسیون در حضور  $O_2$ ,  $CO_2$  انجام می‌گیرد. یک آنزیم کربوکسیلاز میکروزومی سبب تسهیل تبدیل فرم هیدروکینون به  $\gamma$ -اپوکسید می‌گردد. فرم هیدروکینون ویتامین K از طریق عمل اپوکسید ردوکتاز از  $\gamma$ -اپوکسید مجدداً ایجاد می‌گردد. این آنزیم ردوکتاز توسط اپوکسید کومارین مهار می‌شود. دیکومارول که یک ضدانعقاد مشتق کومارین است آنزیم ردوکتاز را مهار می‌کند (شکل ۹).

۲- این ویتامین به علت ساختمان مشابه با کوآنزیم Q (یوبی‌کینون) که یکی از عوامل مهم سیستم انتقال الکترون در واکنش‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو است، بنظر می‌رسد که در این واکنش‌ها نیز دخالت داشته باشد. ایجاد کمبود ویتامین K در موش صحرایی و پستانداران دیگر براحتی امکان‌پذیر نیست زیرا توسط باکتری‌های روده ساخته می‌شود.

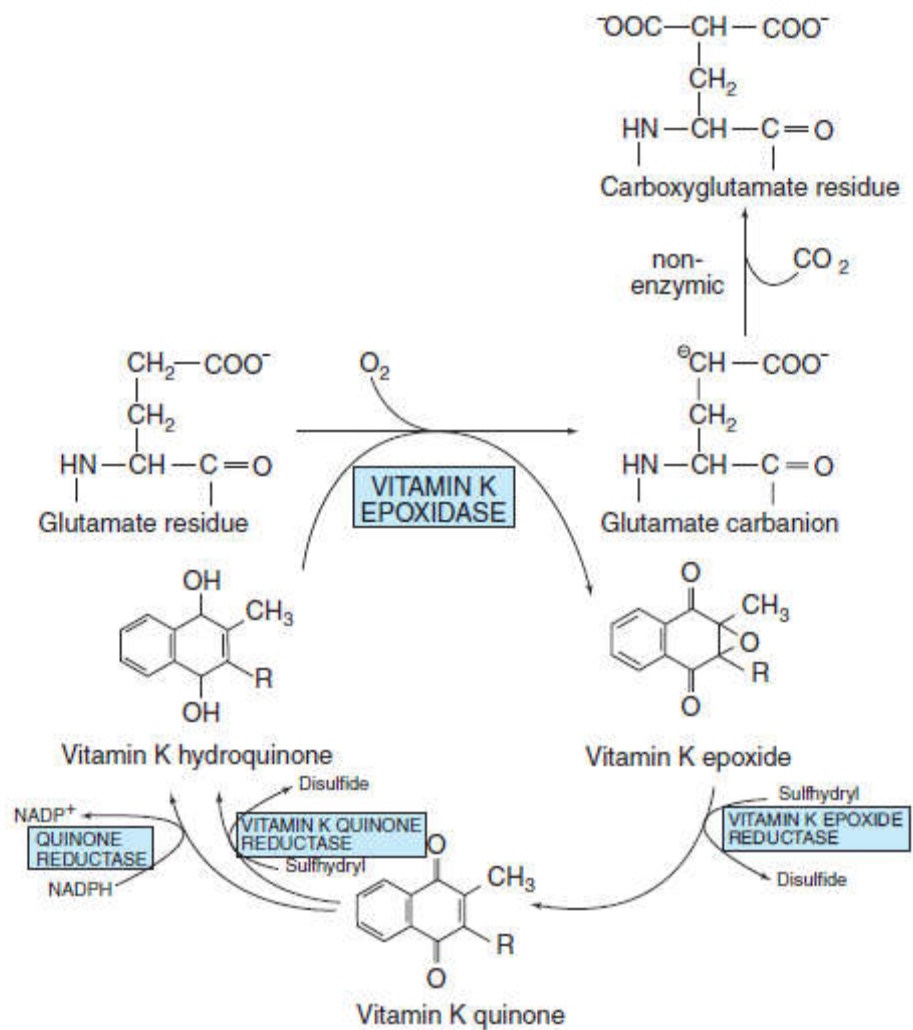
۳- در استخوان فعالیت ویتامین K برای سنتز پروتئین‌های اتصالی به کلسیم مانند استئوکلسین لازم است. ویتامین‌های K, C, D برای استخوان‌سازی مهم هستند. مصرف وارفارین توسط زنان باردار ممکن است منجر به ناهنجاری‌های استخوانی در جنین بنام سندرم وارفارینی جنینی گردد.

### علائم بالینی کمبود ویتامین K



تظاهر اولیه بالینی کمبود ویتامین K افزایش تمایل به خونریزی و افزایش زمان انعقاد خون است که از طریق اندازه گیری زمان پروترومبین انجام می گیرد که در نتیجه کاهش پروترومبین فعال و دیگر فاکتورهای انعقادی است. این کمبود در بیماران با یرقان کبدی و حالات شدید سوء جذب چربی وجود دارد. تجویز آنتی بیوتیک و یا استریل بودن روده نوزادان در هنگام تولد و عدم حضور ویتامین K در شیرمادر سبب کمبود این ویتامین در نوزادان می شود. بدلیل نقش این ویتامین در بیوسنتز پروتئین استوکلسین (پروتئین متصل شونده به کلسیم در استخوان) کمبود ویتامین K ممکن است در استئوپوروز (پوکی استخوان) نقش داشته باشد.

**منابع:** یونجه، اسفناج، برگ کلم، سیب زمینی، زرده تخم مرغ.



شکل ۹. نقش ویتامین K در بیوسنتز گاما کربوکسی گلوتامات.

## ویتامین های محلول در آب

ویتامین های محلول در آب بسهولة دفع شده و مسمومیت با آنها نادر است. این ویتامین ها توسط بدن ذخیره نمی شوند.

بیشتر ویتامین های محلول در آب به کوآنزیم ها تبدیل می شوند که در مسیر تولید انرژی یا خون سازی مورد استفاده قرار می گیرند.

به علت نقش مرکزی این ویتامین ها در متابولیسم انرژی، کمبودهای آنها ابتدا در بافت هایی که به سرعت رشد می کنند ظاهر می گردد. علائم معمول شامل درماتیت (عوارض پوستی)، گلوستیتیس (تورم و قرمز شدن زبان)، شقاق گوشه لب ها (Cheilitis) و اسهال است. در اغلب موارد بافت عصبی نیز درگیر می گردد ( افسردگی، اختلال ذهنی و فقدان هماهنگی) و در برخی موارد از دست رفتن میلین و تجزیه بافت عصبی نیز رخ می دهد.

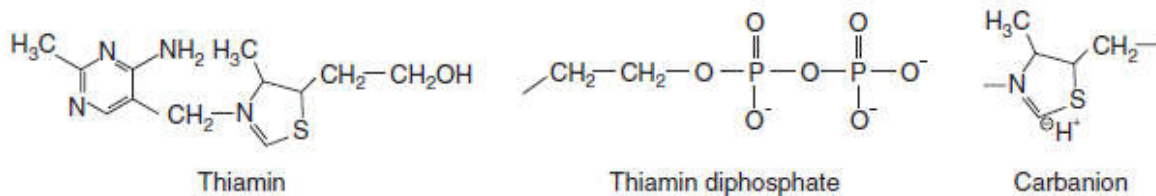
## ویتامین B<sub>1</sub> (تیامین Thiamine)

تیامین در رژیم غذایی اکثر مهره داران لازم است. کمبود آن باعث بیماری بری - بری (Beri-Beri) در انسان و پلی نوریت (Polyneuritis) در پرندگان می شود. تیامین از یک حلقه استخلاف شده پیریمیدین که به وسیله پل متیلن به ازت حلقه استخلاف شده تiazole (Thiazole) اتصال یافته، تشکیل شده است. تیامین به علت داشتن عامل الکلی می تواند با اسیدها استریفیه شود. تیامین در سلول ها اغلب به صورت فعال کوآنزیمی خود یعنی تیامین پیروفسفات (TPP) که استرویتامین با اسید فسفریک است وجود دارد (شکل ۱۰).

تیامین پیروفسفات (TPP) یا تیامین دی فسفات بصورت کوآنزیم در دکربوکسیلاسیون اسیدهای  $\alpha$  ستونیک و پیروات (از جمله واکنش های کلید که توسط کمپلکس پیروات دهیدروژناز و  $\alpha$ -کتوگلو تارات دهیدروژناز کاتالیز می شود) نقش داشته و به همین مناسبت به کوکربوکسیلاز معروف است. دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیروات در سلول ها و بافت های بدن منجر به تولید ریشه استات شده که بصورت استیل COA وارد سیکل کربس می گردد. فقدان تیامین بصورت اختصاصی سبب مهار متابولیسم کربوهیدرات ها می گردد و سبب افزایش اسید پیرویک و اسید لاکتیک حاصل از دهیدروژنه شدن آن توسط LDH در بافت ها می گردد. سلول ها ممکن است تحت تاثیر فقدان انرژی و NADPH یا اثرات سمی پیروات قرار گیرند.

علت پیدایش عوارض عصبی و پلی نوریت آن است که سلول های عصبی تنها از گلوکز بعنوان منبع انرژی استفاده کرده و آنرا بصورت استیل COA وارد دوره کربس می کنند و انرژی لازم را تولید می کنند در حالی که سلول های دیگر از استیل کوآ حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب نیز استفاده می کنند. از طرف دیگر TPP نقش مهمی در انتقال ایمپالس های عصبی بعهده دارد که علائم دیگر کمبود این ویتامین احتمالا ناشی از این نقش است. به این جهت اثرات فقدان این ویتامین بخصوص در سلول های عصبی ظاهر می گردد. عوارض کمبود تیامین، اختلال در سیستم قلبی - عروقی، کم اشتها، خستگی زیاد، یبوست و تهوع، لاغری و کاهش در درجه حرارت بدن است.

**منابع:** حبوبات، دانه های روغنی، گردو، کنجد، کبد، کلیه، مخمر آبجو.



شکل ۱۰. تیامین و تیامین پیروفسفات.

## ویتامین B<sub>2</sub> (ریبوفلاوین)

این ویتامین از یک مولکول الکل قندی بنام ریبتول و یک ترکیب رنگی سه حلقه ای به نام فلاوین (Flavin) تشکیل شده است. در شکل فعال این ویتامین عامل الکلی نوع اول ریبتول توسط یک مولکول اسید فسفریک استریفیه شده و بصورت ریبتول فسفات درآمده است. ریشه ریبتول عامل ضروری برای فعالیت بیولوژی کوآنزیم است.

این ویتامین در ساختمان دو کوآنزیم FMN و FAD که در واکنش های اکسیداسیون احیاء شرکت می کنند وجود دارد. کوآنزیم های فلاوین برای تولید انرژی و تنفس سلولی ضروری هستند.

الف) FMN (فلاوین منونوکلوئید): شامل ریبتول (بجای ریبوز) - فلاوین (بازارت دار) و فسفات است که یک نوکلئوتید حقیقی نیست زیرا بجای ریبوز الکل قندی ریبتول دارد.

ب) FAD (فلاوین - آدنین دی نوکلئوتید): از اتصال دو نوکلئوتید، آدنوزین منو فسفات (AMP) و فلاوین منو نوکلئوتید (FMN) که توسط ریشه های اسید فسفریک (پروفسفات) بهم متصل می گردند حاصل می شود.

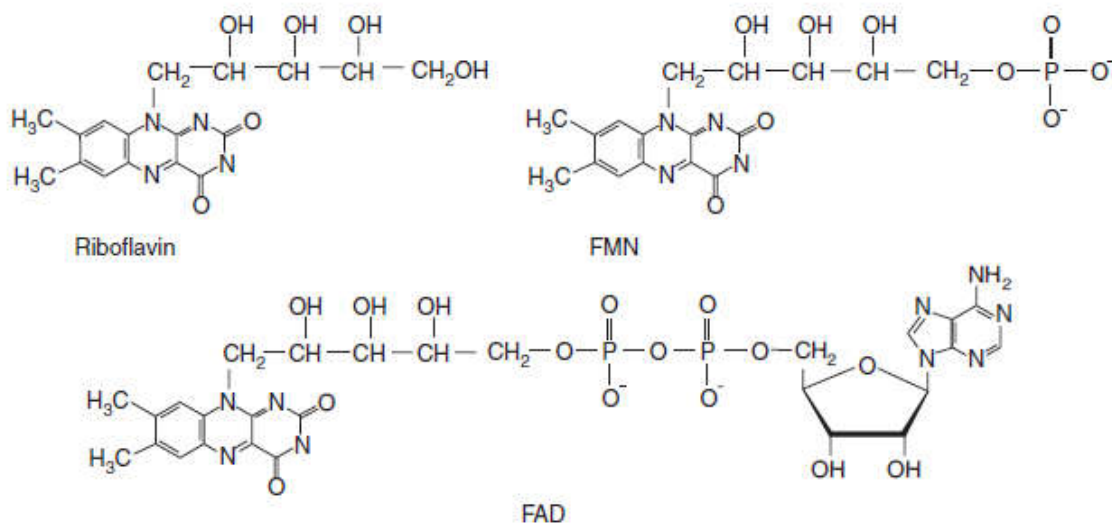
آدنین - ریبوز - فسفات - فسفات - ریبیتول - فلاوین

نوکلئوتیدهای فلاوین بعنوان گروه پروستتیک گروهی از آنزیم هایی که در واکنش های اکسیداسیون و احیاء شرکت دارند و به فلاوآنزیم یا فلاوپروتئین معروفند عمل می کنند. این ویتامین در مقابل نور و اشعه UV حساس بوده و در قلبها نیز تجزیه شده و ریبیتول از فلاوین جدا می گردد. مهم ترین آنزیم نیازمند فلاوین برای تعیین وضعیت ریبوفلاوین بدن آنزیم گلوکاتایون ردوکتاز است (شکل ۱۱).

**کمبود ویتامین B<sub>2</sub>**: کمبود این ویتامین سبب اختلالات پوستی - ریزش مو و ضایعه مخاطی ترک خوردن گوشه لب (شقاق گوشه لب Cheilosis) می گردد.

**منابع ویتامین B<sub>2</sub>**: شیر، گوشت، تخم مرغ و حبوبات تازه.

کمبود ریبوفلاوین در افراد الکلی دیده می شود چون این ویتامین کوآنزیم آلدئید دهیدروژناز نیز هست.



شکل ۱۱. ریبوفلاوین و کوآنزیم های FMN و FAD

**نیاسین (Niacin) یا ویتامین B<sub>3</sub>**

کمبود این ویتامین سبب بروز بیماری پلاگر در انسان و زبان سیاه در سگ می شود. این بیماری غیر عفونی است و بعلت استفاده مکرر از غذاهای ارزان و پرنشاسته بوجود می آید و با افزودن گوشت، تخم مرغ و شیر به رژیم غذایی می توان از بروز آن جلوگیری کرد. کمبود در افراد الکلی و مسن وجود داشته و افزایش نیاز در دوران بارداری و شیردهی وجود دارد.

بیماری پلاگر (Pellagra) دارای عوارض اصلی و سه گانه اسهال، بیماری های پوستی و روانی است.

### Three Ds: Dementia (با دژنراسیون بافت عصبی همراه است), Diarrhea, Dermatitis

اختلالات پوستی در نواحی که در معرض آفتاب است و به صورت لکه های قرمز قرینه بوجود می آید.

نیاسین و نیاسین آمید در ساختمان دو کوآنزیم شرکت می نماید (شکل ۱۲):

الف)  $NAD^+$  (نیاسین آمید آدنین دی نوکلئوتید) که از اتصال نوکلئوتید نیاسین آمید - ریبوز - اسید فسفریک و نوکلئوتید آدنین - ریبوز - اسید فسفریک حاصل می شود که توسط ریشه پیروفسفات بهم متصل می گردند.

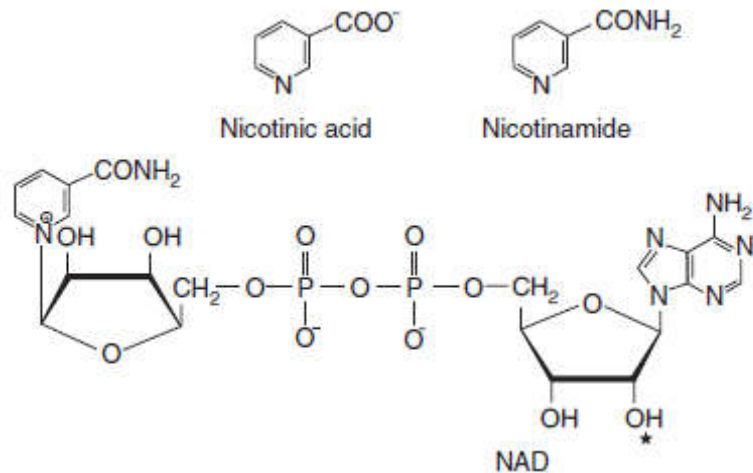
ب)  $NADP^+$  (نیاسین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات) که اختلاف آن با  $NAD^+$  در داشتن ریشه اسید فسفریک اضافی بر روی کربن شماره ۲ ریبوز متصل به آدنین است. این دو کوآنزیم عمل انتقال هیدروژن را انجام داده و کوآنزیم آنزیم های دهیدروژناز می باشند که سبب دهیدروژنه شدن عامل الکلی نوع اول و دوم می گردند.

مثال: لاکتات دهیدروژناز و کوآنزیم آن  $NAD^+$

این کوآنزیم ها در چرخه کاتالیزی بطور نسبتاً ضعیفی به دهیدروژناز متصل می گردند و بیشتر به عنوان سوبسترا عمل می کنند تا گروه پروستتیک.

اسید آمینه تریپتوفان در بدن می تواند به نیاسین تبدیل شود پس این ویتامین دارای منشأ داخلی است اما مقدار این تبدیل کافی نیست.

**منابع:** شیر، گوشت، تخم مرغ، حبوبات.



شکل ۱۲. نیاسین و NAD. \* نشان دهنده محل گروه فسفات در NADP

### اسید پانتوتنیک (Pantothenic) یا ویتامین B<sub>5</sub>

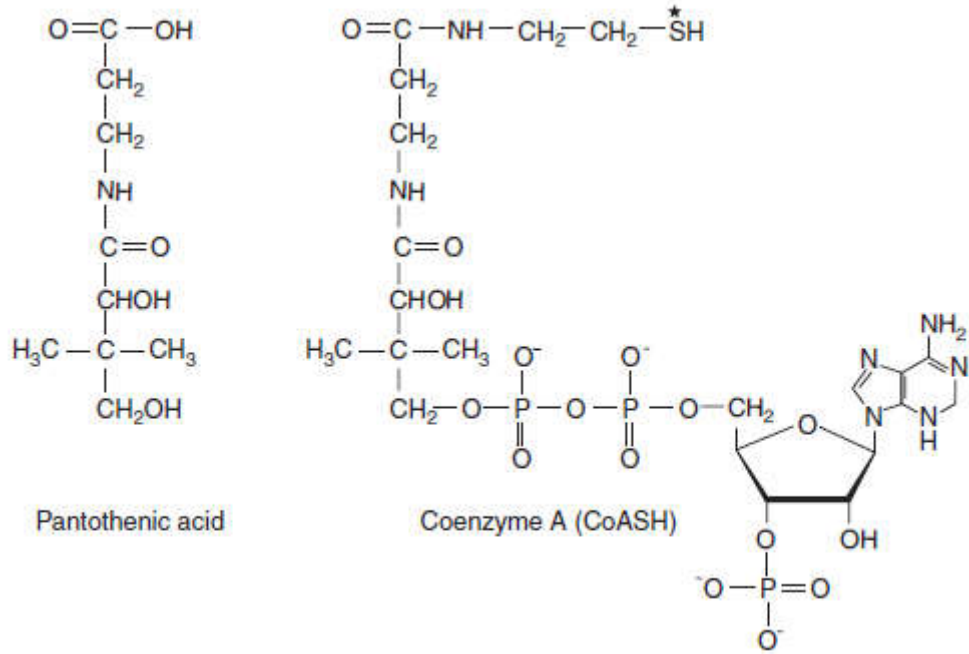
اسید پانتوتنیک یکی از سازندگان کوآنزیم A است. کوآنزیم A حامل گروه های استیل در واکنش های آنزیمی است. کوآنزیم A بطور اختصاصی به صورت COA یا با مشخص کردن عامل تیول بصورت COA-SH نشان داده می شود. اسید پانتوتنیک ( آمید β-آلانین و اسید α و γ دی هیدروکسی بوتیریک) می باشد (شکل ۱۳). در ضمن اسید پانتوتنیک در ساختمان فسفوپانتتین سنتاز اسید چرب شرکت دارد و بنابراین برای متابولیسم تمام چربی ها، پروتئین ها و کربوهیدرات ها از طریق سیکل کربس مورد نیاز است. استیل COA در راه های متابولیکی سلول به منزله چهار راه متابولیسم قندها، چربی ها و پروتئین ها است.

**فقدان و عوارض کمبود این ویتامین:** ۱- نارسایی غدد فوق کلیوی است (بعلت عدم بیوسنتز کلسترول مورد نیاز هورمون

های کورتیکوسترئیدی غدد فوق کلیوی ۲- کم خونی (بعلت وقفه در بیوسنتز هسته پورفیرین هموگلوبین، عدم تشکیل

سوکسینیل COA برای ترکیب با گلیسین) ۳- ریزش مو و عوارض پوستی

**منابع اسید پانتوتنیک:** شیر، گوشت و زرده تخم مرغ.



شکل ۱۳. اسید پانتوتنیک و کوآنزیم A

### بیوتین یا ویتامین H (B7)

بیوتین دارای حلقه های ایمیدازول و تیوفن (Thiophene) متصل بهم است (شکل ۱۴).

بیوتین کوآنزیم آنزیم های کربوکسیلاز می باشد که در متابولیسم لیپیدها، کربوهیدرات ها و پروتئین ها موثر می باشد مانند :

آنزیم پیرووات کربوکسیلاز: پیرووات  $\leftarrow$  بیوتین  $\leftarrow$  اگزالواتات

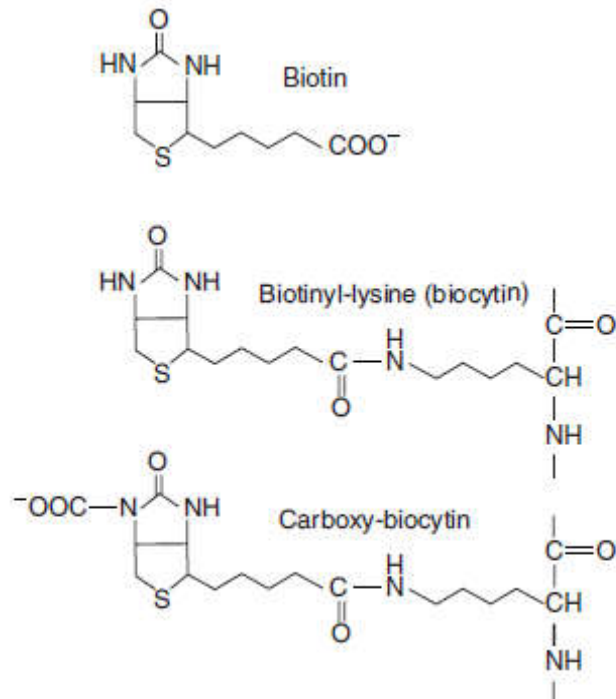
آنزیم استیل کوآکربوکسیلاز: استیل CoA  $\leftarrow$  بیوتین  $\leftarrow$  مالونیل CoA

کمبود بیوتین معمولاً فقط پس از مصرف طولانی آنتی بیوتیک یا مصرف مقدار بسیار زیاد (تا ۲۰ عدد) سفیده تخم مرغ خام حاصل می گردد. سفیده تخم مرغ خام دارای گلیکو پروتئینی بنام آویدین است که با بیوتین ترکیب شده و مانع جذب بیوتین می گردد.

فقدان بیوتین باعث بروز عوارض پوستی از نوع سبورئیک می گردد که اختلال در غدد چربی پوست است، کمبود بیوتین با ضایعات پوستی و درد شدید ما هیچه ها همراه است.

کودکان دچار کمبود بیوتین گاهی مبتلا به بیماری های نقص ایمنی می شوند.

**منابع:** غلات، شیر، گوشت، تخم مرغ، و سنتز توسط باکتری های روده ای



شکل ۱۴. بیوتین، بیوسیتین و کربوکسی بیوسیتین.

### ویتامین B<sub>6</sub> (Pyridoxine)

پیریدوکسین، پیریدوکسال و پیریدوکسامین اشکال طبیعی ویتامین B<sub>6</sub> هستند که هر سه آنها بطور کارایی به فرم کوآنزیمی فعال پیریداکسال فسفات تبدیل می گردند. فسفات با کربن شماره ۵ استریفیه می گردد (شکل ۱۵).

### نقش ویتامین B<sub>6</sub>

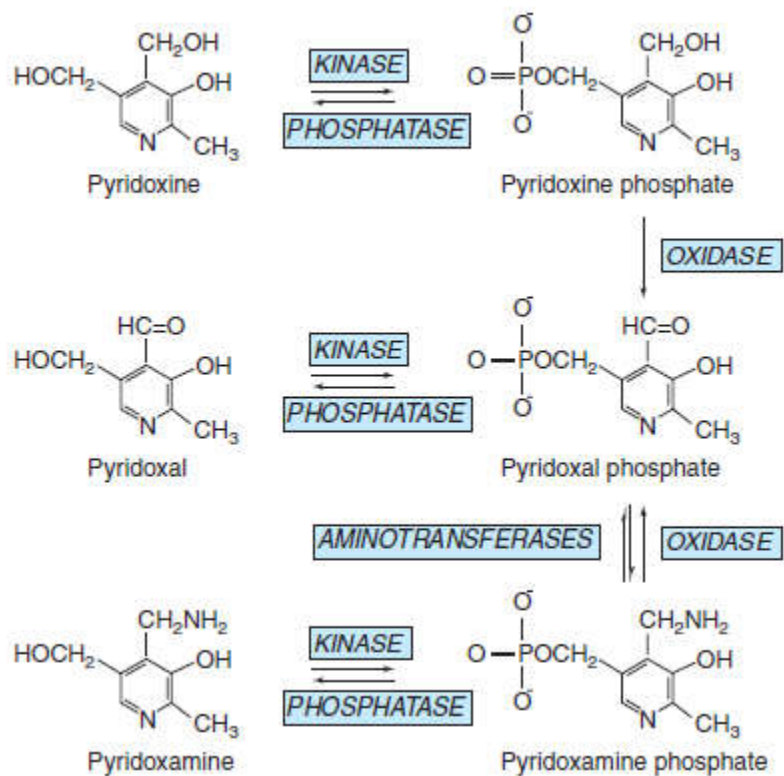
- ۱- نقش در متابولیسم اسیدهای آمینه (سنتز، کاتابولیسم و تبدیل اسیدهای آمینه به یکدیگر)
- ۲- در سنتز سروتونین از تریپتوفان و نوراپی نفرین از تیروزین و سنتز اسفنگولیپیدهای لازم برای تشکیل میلین مورد نیاز است (کمبود آن منجر به افسردگی و تحریک پذیری عصبی می شود).
- ۳- کوآنزیم آنزیم های آمینواسید دکربوکسیلاز است که سبب دکربوکسیله شدن اسید گلوتامیک و تبدیل آن به اسید گاما آمینوبوتیریک (گابا، GABA) می شود که یک آرامش دهنده طبیعی و تنظیم کننده فعالیت سلول های عصبی است.



- ۴- نقش در سنتز  $\delta$ -آمینولولنیک اسید (پیش ساز هم)
- ۵- شرکت در بیوسنتز نیاسین از اسید آمینه تریپتوفان
- ۶- جزء آنزیم گلیکوژن فسفریلاز است که بطور کنوالانت به بنیان لیزین وصل شده و سبب تثبیت آنزیم می گردد.
- ۷- نقش در تبدیل هموسیستین به متیونین (هموسیستین ریسک فاکتور بیماریهای قلبی-عروقی است)
- خاتمه عمل هورمون استروئیدی - رسپتور متصل شده به DNA از طریق جدا کردن این کمپلکس از DNA. بنابراین کمبود ویتامین B<sub>6</sub> - افزایش حساسیت به مقادیر کم استروژن ها، آندروژن ها، کورتیزول و ویتامین D می شود.
- تعیین وضعیت ویتامین B<sub>6</sub> بدن با اندازه گیری آمینو ترانسفراز های گلوبول های قرمز مورد ارزیابی قرار می گیرد.

**فقدان ویتامین B<sub>6</sub> :** عوارض پوستی، عصبی، نارسایی غدد فوق کلیه و تاخیر رشد

**منابع :** غلات، سبزیجات، شیر، گوشت، زرده تخم مرغ.



شکل ۱۵. تبدیل ویتامینهای B<sub>6</sub> به یکدیگر.

## اسید فولیک (Folacin)، ویتامین B<sub>c</sub>، ویتامین B<sub>9</sub>

اسید فولیک (در لاتین، برگ = Folium) که برای اولین بار از برگ اسفناج جدا شده در گیاهان بوفور وجود دارد و کمبود آن در پستانداران باعث عدم رشد و انواع مختلف کم خونی می گردد. ساده ترین فرم اسید فولیک پتروئیل منوگلوتامیک اسید است. شکل کوآنزیمی اسید فولیک به صورت تتراهیدروفولات (THF) است که در اثر احیاء طی دو مرحله توسط واکنش آنزیمی دی هیدروفولات ردوکتاز حاصل شده و بصورت مشتق آزاد N<sup>5</sup>-متیل THF در پلاسما گردش می کند.

THF حامل گروه های تک کربنی مانند هیدروکسی متیل (-CH<sub>2</sub>OH)، متیل (-CH<sub>3</sub>)، متیلن (-CH<sub>2</sub>-)، فرمیل (-CHO) و متیل (=CH-) است که به N<sup>5</sup> یا N<sup>10</sup> یا هر دو متصل می شوند (شکل ۱۶).

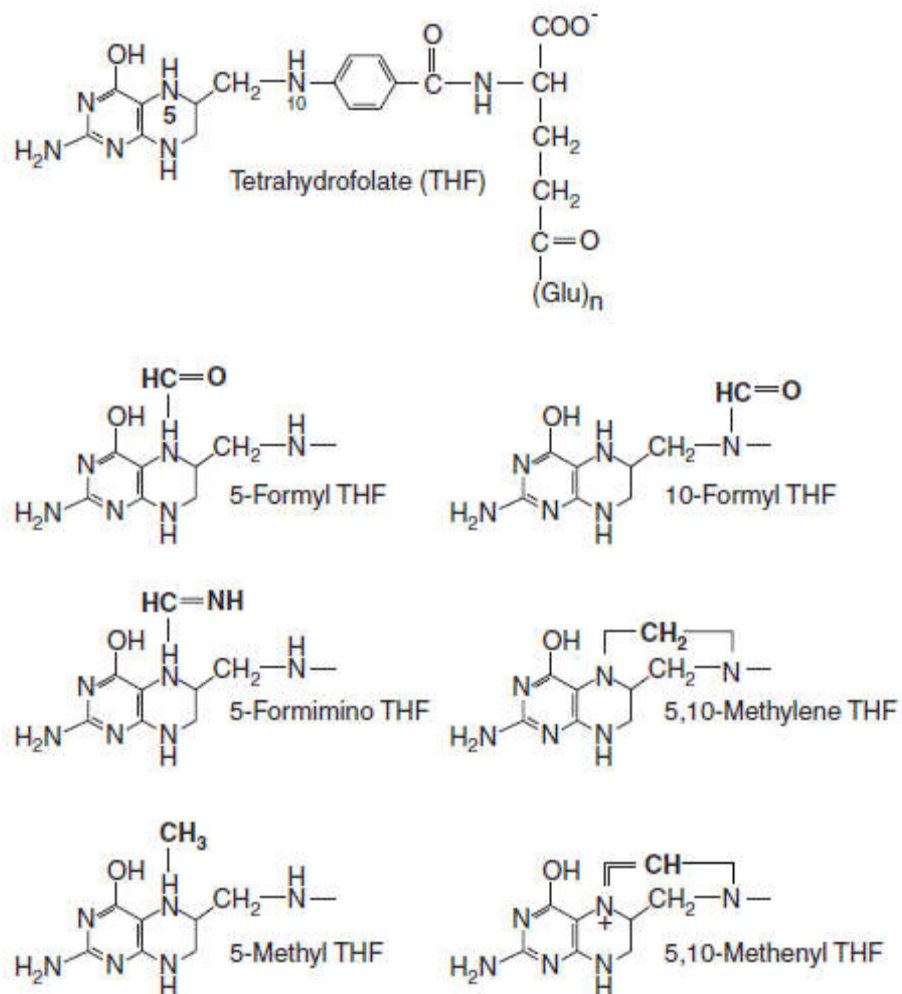
فقدان اسید فولیک و مشتقات آن باعث وقفه در واکنش های متیلاسیون و بیوسنتز اسیدهای نوکلئیک (بعثت کاهش میزان پورین ها و dTMP) شده و در نتیجه بیوسنتز پروتئین ها و تقسیم سلولی متوقف می گردد. چون مغز استخوان فعال ترین مرکز تقسیم سلولی و سنتز پروتئین هموگلوبین است و اثرات کمبود اسید فولیک بصورت اختلال در ساختمان هموگلوبین، آهسته شدن بلوغ گلبولهای قرمز، تولید گلبولهای قرمز بزرگ غیر طبیعی ماکروسیتیک با غشاهای شکننده می گردد و سبب بروز آنمی ماکروسیتیک در ارتباط با تغییرات مگالوبلاستیک در مغز استخوان می گردد.

پلی مرفیسم ژن فولات ممکن است نیاز به اسید فولیک را افزایش دهد. یک پلی مرفیسم عمومی ناشی از جایگزینی  $C \rightarrow T$  در ژن 5 و 10 متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) که تولید کننده 5-متیل تتراهیدروفولات لازم برای تبدیل هموسیستین به متیونین است وجود دارد. این جایگزینی  $C \rightarrow T$  در باز 677 bp منجر به جایگزینی اسید آمینه والین به جای آلانین شده و سبب می شود که آنزیم فعالیت ویژه اش پایین تر بیاید و ثبات آن کاهش یابد. تقریباً ۱۲ درصد سفیدپوستان و آسیایی ها بصورت هموزیگوت T/T بوده و ۵۰ درصد بصورت هتروزیگوت C/T هستند. در افراد دارای ژنوتیپ T/T با رژیم غذایی طبیعی، غلظت پلاسمایی فولات بطور قابل توجهی پایین تر و غلظت پلاسمایی هموسیستین بطور معنی داری بالاتر است. علاوه بر این، افراد با ژنوتیپ T/T در خطر بالاتری برای نقایص لوله عصبی هستند، که شاید عامل ۱۵٪ موارد نقص لوله عصبی باشد. مکمل ساختن اسید فولیک در رژیم غذایی، نقایص لوله عصبی را کاهش داده و میزان هموسیستین سرم را نیز پایین می آورد.

میزان نیاز به فولات در طول بارداری و شیردهی افزایش می یابد. مقدار ناکافی فولات در مراحل اولیه بارداری سبب افزایش خطر نقایص لوله عصبی می گردد که یک نقص به هنگام تولد است. پزشکان پیشنهاد می کنند که به زنان در طول سال های باروری و کهنسالی بایستی مکمل فولات داده شد.

داروهای ضد صرع و Oral Contraceptives (قرص های خوراکی ضد بارداری) ممکن است با جذب فولات تداخل داشته و داروهای ضد صرع کاتابولیسیم فولات را افزایش می دهند. استفاده طولانی مدت از هر کدام از این داروها با متابولیسیم فولات تداخل داشته مگر آنکه از فولات بصورت مکمل استفاده شود.

**منابع:** مخمر آبجو، گندم، برنج و کبد.



شکل ۱۶. اسید فولیک و گروههای یک کربنه متصل به آن.

## ویتامین B<sub>12</sub> (Cobalamine)

ویتامین B<sub>12</sub> دارای کبالت و حلقه کورین (corrin) است به اسم سیانوکوبالامین نیز شناخته می شود که از نظر دارا بودن چهار حلقه پیرول (کورین) به سیستم حلقه پورفیرین در هموگلوبین شباهت دارد. با این تفاوت که اولاً کبالت جایگزین آهن شده است و ثانیاً دو حلقه از حلقه های پیرول به جای اینکه بوسیله یک اتم کربن یا یک ریشه متیل (-CH=) بهم اتصال یابند، مستقیماً بهم وصل شده اند. وجود این اختلافات سبب نامیدن این هسته به کورفیرین (corphyrine) شده است. اتم کبالت با پیوند کئوردینانس به چهار ازن داخلی سیستم حلقه کورین متصل شده است. سیانور یکی از موقعیت های کئوردیناسیون اتم کبالت را اشغال می کند به این جهت ویتامین B<sub>12</sub> را سیانوکوبالامین می نامند (شکل ۱۷).

برای جذب ویتامین B<sub>12</sub> یک فاکتور داخلی که توسط معده ترشح می شود و پروتئینی است که به ویتامین B<sub>12</sub> متصل شده و آنرا برای جذب به ایلنوم می برد لازم است. ویتامین B<sub>12</sub> بطور گسترده در غذاهای با منشأ حیوانی بویژه گوشت وجود دارد و در اغلب پستانداران به ویژه انسان از طریق باکتری های روده ای قسمت اعظم نیاز به ویتامین B<sub>12</sub> را تامین می کنند. با توجه به آنکه ذخیره کبدی ویتامین B<sub>12</sub> برای ۶ سال کافی است، کمبود این ویتامین بسیار نادر است.

## نقش ویتامین B<sub>12</sub>

- ۱- مشتقات متیله ویتامین B<sub>12</sub> برای تبدیل هموسیستین به متیونین لازم هستند.
  - ۲- مشتقات ۵- داکسی آدنوزیل ویتامین B<sub>12</sub> برای واکنش متیل مالونیل COA موتاز (تبدیل متیل مالونیل COA به سوکسینیل COA) لازم هستند که مرحله کلید در متابولیسم برخی اسیدهای آمینه شاخه دار است.
- آنمی پرنسیوز یا آنمی کشنده (Pernicious anemia) یک آنمی مگالوبلاستیک مرتبط با آسیب عصبی است و ویتامین B<sub>12</sub> در درمان این آنمی یک فاکتور خارجی (extrinsic) می باشد، که حاوی کبالت است. در انسان ها، دو علامت کمبود این ویتامین وجود دارد: ۱- هماتوپویتیک ۲- عصبی

آسیب های عصبی در کمبود ویتامین B<sub>12</sub> بعلا عمل مهارت متیل مالونیل کوآ ناشی از فقدان واکنش متیل مالونیل COA موتاز است. تجمع متیل مالونیل COA که از یکطرف مهار کننده رقابتی بیوستز مالونیل COA برای سنتز اسیدهای چرب است و از طرف دیگر جایگزینی متیل مالونیل COA بجای مالونیل COA در توالی واکنش سنتز اسیدهای چرب منجر به سنتز اسیدهای

چرب شاخه دار و از دست رفتن عمل طبیعی غشاء می گردد. نتیجه آنکه آسیب عصبی ناشی از تجزیه میلین پیشرونده بافت عصبی است.

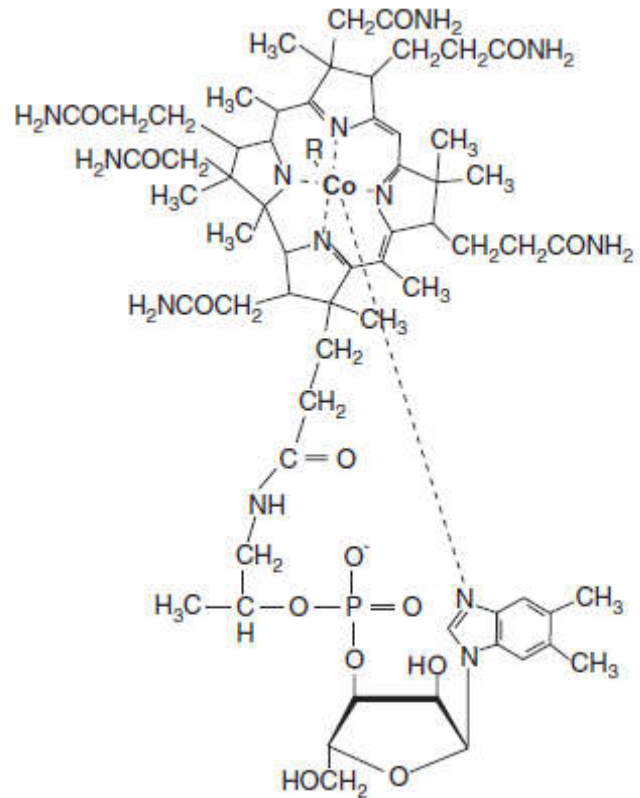
• پروتئین های ناقل پلاسمایی برای ویتامین B<sub>12</sub>: ترانس کوبالامین I (در کبد)، ترانس کوبالامین II (در خون) و ترانس کوبالامین III فرم ذخیره در کبد برای متیل کوبالامین، آدنوزیل کوبالامین و هیدروکسی کوبالامین می باشند.

فرم کوآنزیمی ویتامین B<sub>12</sub>: متیل کوبالامین و -داکسی آدنوزیل کوبالامین می باشند. کمبود ویتامین B<sub>12</sub> در انسان منجر به آنمی پرنیسوز می شود که در صورت عدم درمان ویتامین B<sub>12</sub> مرگ آور است. در این حالت گلبول های قرمز ۲۵ تا ۵۰٪ بزرگتر از اندازه طبیعی بوده و ماکروسیتیک هستند. درمان این نوع کم خونی توسط تزریق ماهیانه ویتامین B<sub>12</sub> است. عمدتاً علت این کم خونی نقص در فاکتور داخلی (در سرطان معده) می باشد.

آنمی مگالوبلاستیک مرتبط با کمبود B<sub>12</sub>. احتمالاً بعثت اثر B<sub>12</sub> بر روی متابولیسم فولات می باشد. زیرا واکنش هموسیستئین + N<sup>5</sup> - متیل THF ← متیونین + THF وابسته به B<sub>12</sub> بوده و مسیر عمده بازگشت ذخایر THF است. از طرف دیگر B<sub>12</sub> برای برداشت فولات توسط سلول ها و تبدیل آن به فرم بیولوژیکی بیشتر فعال پلی گلوتامات لازم است.

تجویز مقدار زیاد فولات می تواند بر آنمی مگالوبلاستیک مرتبط با B<sub>12</sub> غلبه کند اما مشکلات عصبی را از بین نمی برد. افراد گیاهخوار دچار کمبود این ویتامین می شوند. غنی سازی مواد غذایی با مقدار زیاد فولات می توان مانع مشخص شدن کمبود B<sub>12</sub> شود (تا زمانی که علائم عصبی برگشت ناپذیر شود).

کمبود ویتامین B<sub>12</sub> نادر است و اغلب در اشخاص مسن بعثت تولید ناکافی فاکتور داخلی یا HCl در معده است و در افراد با سوء جذب شدید و رژیم طولانی مدت گیاهی دیده می شود.



شکل ۱۷. ویتامین B12 (کوبالامین).

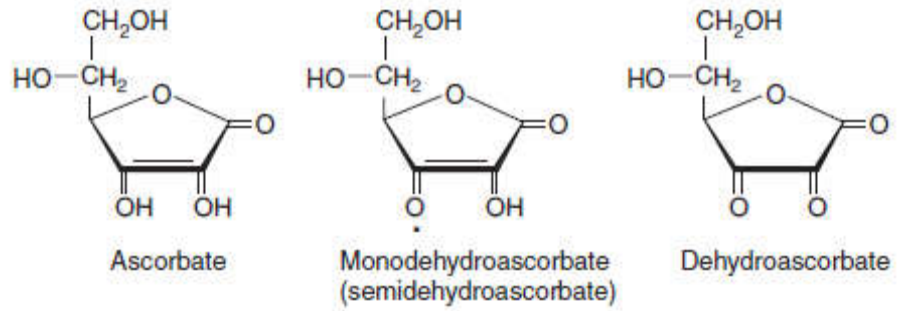
### ویتامین C (اسید آسکوربیک)

ویتامین C یک ترکیب ۶ کربنه بسیار نزدیک به گلوکز می باشد و نقش اصلی بیولوژیکی آن بعنوان یک عامل احیاء کننده در تعدادی از واکنش های مهم هیدروکسیلاسیون در بدن است (شکل ۱۸). برای مثال برای هیدروکسیلاسیون لیزین و پرولین در پروتوکلانژن لازم است. زیرا بدون هیدروکسیلاسیون این اسیدهای آمینه، پروتوکلانژن قادر به ایجاد اتصالات عرضی صحیح برای تشکیل فیبرهای کلانژن طبیعی نیست. ویتامین C برای تشکیل استخوان نیز لازم است زیرا بافت استخوان علاوه بر بخش معدنی دارای یک ماتریکس آلی حاوی کلانژن است.

کمبود ویتامین C در ارتباط با شکنندگی مویرگ هاست زیرا کلانژن یک جزء از ماده زمینه احاطه کننده دیواره مویرگ است.

ویتامین C در واکنش های هیدروکسیلاسیون لازم برای سنتز برخی کورتیکواستروئیدها در غده فوق کلیه دخالت دارد و سبب افزایش مقاومت بدن در مقابل عفونت ها و استرس می شود. ویتامین C بعنوان یک آنتی اکسیدان مهم بیولوژیکی عمل می کند.

فقدان ویتامین C در انسان سبب پیدایش بیماری اسکوربوت می گردد. در هنگام استرس و جراحی، مقدار ویتامین C سرم بسرعت کاهش می یابد. دوزهای بالای ویتامین C مانع سرماخوردگی شده و یا مدت علائم آنرا کاهش می دهد (اما احتمال تشکیل سنگ اگزالاتی در کلیه را افزایش می دهد).



شکل ۱۸. ویتامین C.