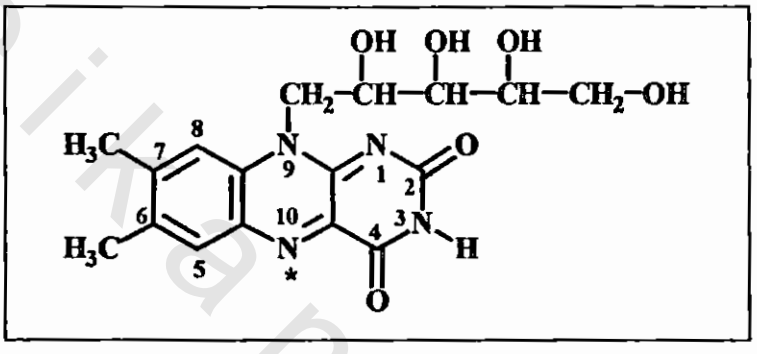
الفصل السابع

الريبوفلافين (فيتامين ب٢ $Vit.B_2$) Riboflavin

١- التركيب الكيميائى



٢- الخواص والتفاعلات

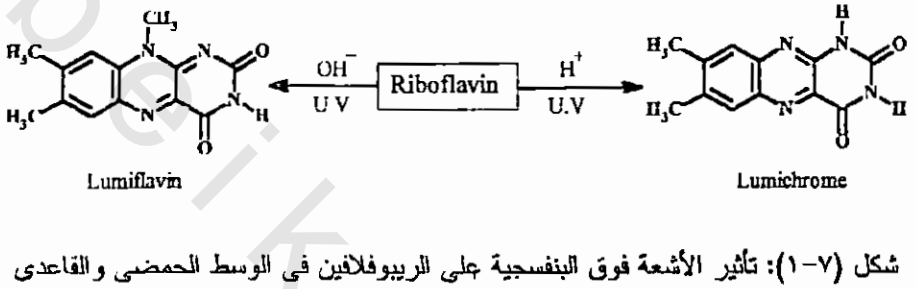
المظهر: مسحوق برتقالى-أصفر، درجة الإنصهار MP ٢٨٢°م، يذوب فى الماء بنسبة ٠,٠١ جرام/١٠٠ ميللى لتر، نشط ضوئياً وثابت تجاه الحرارة فى المحاليل الحمضية والمتعادلة وغير ثابت فى محاليل القلوية. يتأثر بالأشعة فوق البنفسجية، ففى الوسط الحمضى يعطى مركب يسمى ليوميكروم Lumichrome له خاصية الفلورة، وفى الوسط القاعدى يعطى ليوميفلافين Lumiflavin (شكل ٧-١)، لذلك الفيتامين يتلف بالضوء. الريبوفلافين حساس جداً للعوامل المختزلة ويعطى مركب عديم اللون يسمى ليكوفلافين Leucoflavin. والعوامل المؤكسدة القوية تحلله لمركبات أصغر، والفيتامين فى صورته المؤكسدة له لون (برتقالى-أصفر).

٣- صور الفيتامين النشطة

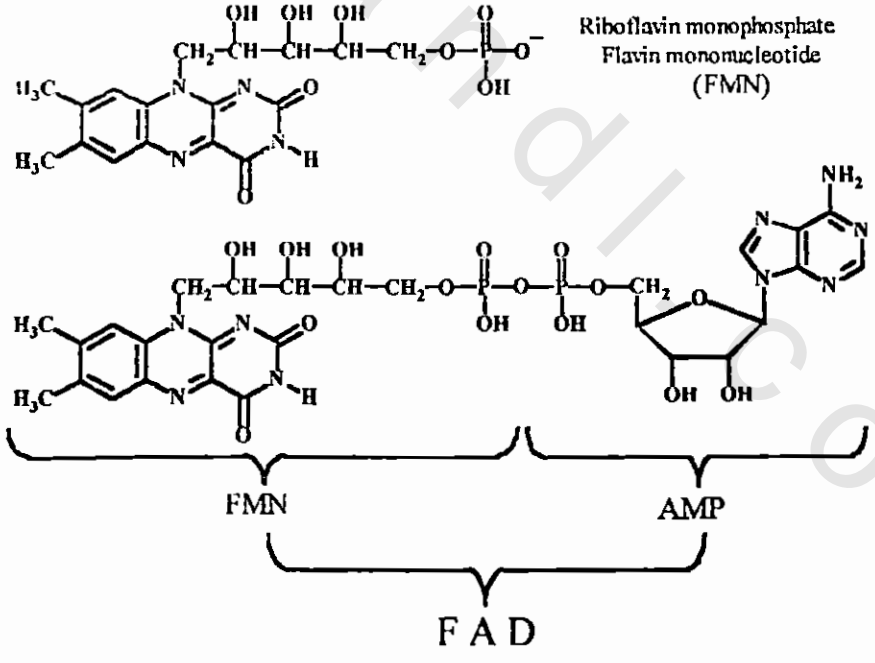
هناك صورتان فسيولوجيتان نشطتان لفيتامين ب٢ (شكل ٧-٢) هما:-

١) الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد (FAD) Flavin Adenine Dinucleotide.

٢) الفلافين أحادى النيوكلوتيد (FMN) Flavin Mono Nucleotide والذى يسمى أيضاً بالريبوفلافين أحادى فوسفات Riboflavin monophosphate.



شكل (٧-١): تأثير الأشعة فوق البنفسجية على الريبوفلافين فى الوسط الحمضى والقاعدى



شكل (٧-٢): التركيب الكيميائى لكل من FMN و FAD

٤- تمثيل الريبوفلافين

يوجد الريبوفلافين فى أنسجة الثدييات فى صورة فلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد وفلافين أحادى النيوكلوتيد، وفى العين والبول يوجد فى الصورة الحرة. وقد ثبت حديثاً أن نقص إفراز الغدة الدرقية Hypothyroidism يعمل على بطء تحول الريبوفلافين إلى المعاونين الإنزيميين FMN وFAD. ومع ذلك، غير معروف هل هذا يؤثر على ما يحتاجه الجسم من الريبوفلافين (متطلبات فيتامين ب٢) أم لا.

٥- الوظائف التمثيلية

كما هو الحال مع الثيامين، يشارك الريبوفلافين فى عمليات التمثيل الغذائى وتوليد الطاقة التمثيلية كمعاون إنزيمى Coenzyme أو كمجموعة فعالة Prosthetic gropup (مجموعة مرتبطة) للعديد من الإنزيمات المختلفة المشاركة فى تفاعلات الأكسدة والاختزال Redox rections. يلعب الريبوفلافين دوراً أساسياً فى تفاعلات الأكسدة والاختزال فى الخلية؛ وبالتالى فى عمليات التنفس وإنتاج الطاقة. ويعمل الريبوفلافين فى هذه الحالة كمجموعة فعالة مع إنزيمات الفلافين Flavin enzymes ويكون فى صورة فلافوبروتين Flavoprotein (Fp).

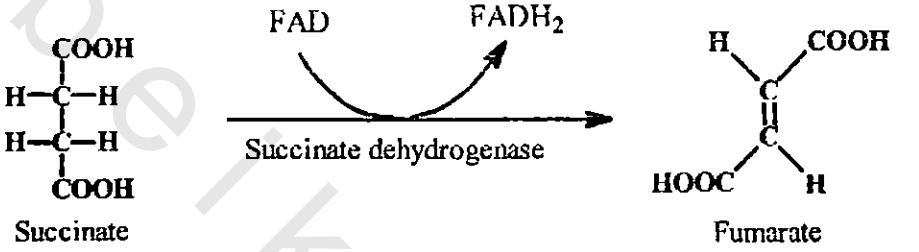
الفلافوبروتينات لها دور هام جداً فى التمثيل الغذائى لكل من الكربوهيدرات والدهون والأحماض الأمينية وأيضاً فى سلسلة نقل الإلكترون (سلسلة التنفس Respiratory chain) التى تتم فى الميتوكوندريا Mitochondrial electron transport chain.

ومن أبرز أمثلة التفاعلات الإنزيمية الهامة التى يشترك فيها الريبوفلافين ما يلى:-

١) الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد FAD

أ) معاون إنزيمى لإنزيمات الديهيدروجينيز:- يعمل الريبوفلافين كمعاون إنزيمى لأكثر من إنزيم نازع للهيدروجين (ديهيدروجينيز Dehydrogenase). فعلى سبيل المثال، يعمل الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد كمعاون إنزيمى لإنزيم السكسينات

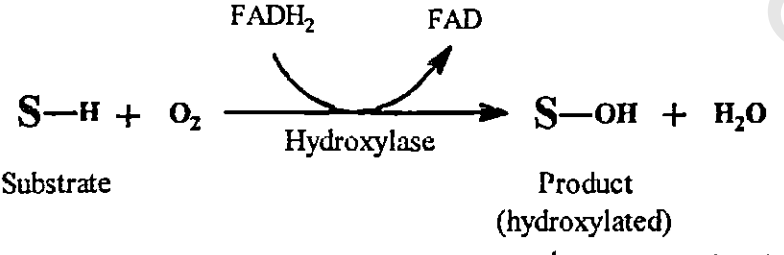
ديهيدروجينيز Succinate dehydrogenase المرتبط بجدر الميتوكوندريا. ويعتبر هذا الإنزيم إحدى إنزيمات دورة كرب والذى يحفز أكسدة السكسينات إلى فيومارات Fumarate (شكل ٧-٣). ويمثل هذا الإنزيم أيضاً إحدى إنزيمات سلسلة نقل الإلكترون؛ المعقد الثانى Complex II (شكل ٧-٥).



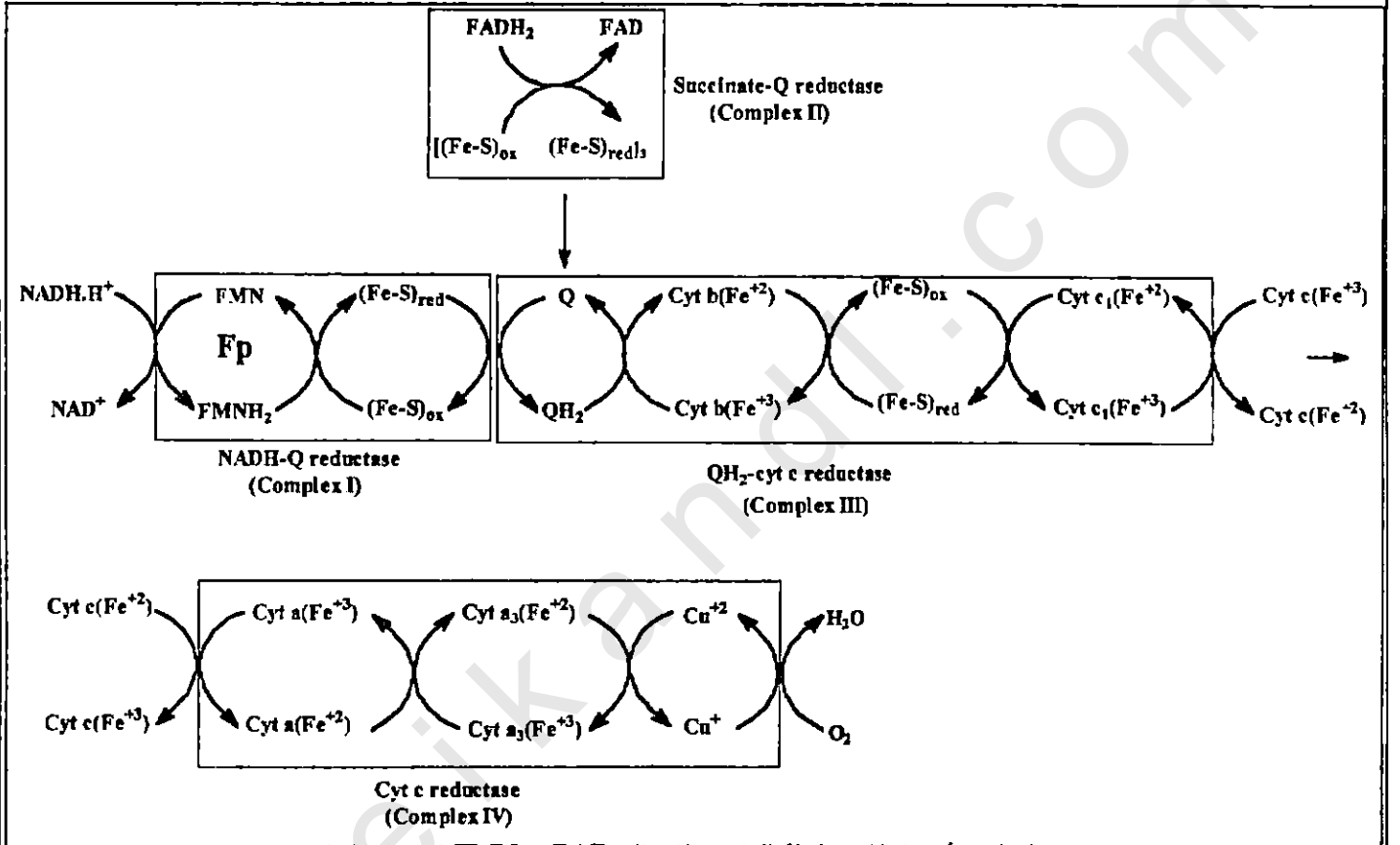
شكل (٧-٣): الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد كمعاون إنزيمى لإنزيم السكسينات ديهيدروجينيز

مثال آخر، يعمل الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد كمعاون إنزيمى لإنزيم ثنائى هيدروليبويل ديهيدروجينيز Dihydrolipoyl dehydrogenase فى الإنزيم المتعدد Multi enzyme البيروفات ديهيدروجينيز (شكل ٦-٥).

ب) معاون إنزيمى لإنزيمات الهيدروكسيليز Hydroxylase:- يعمل الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد المختزل $FADH_2$ كمعاون إنزيمى لبعض إنزيمات الهيدروكسيليز (إضافة مجموعة هيدروكسيل إلى مادة التفاعل) الهامة والتى لها أهمية خاصة فى تخليق بعض المركبات الضرورية فى الجسم (شكل ٧-٤).



شكل (٧-٤): دور الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد المختزل كمعاون لإنزيم الهيدروكسيليز

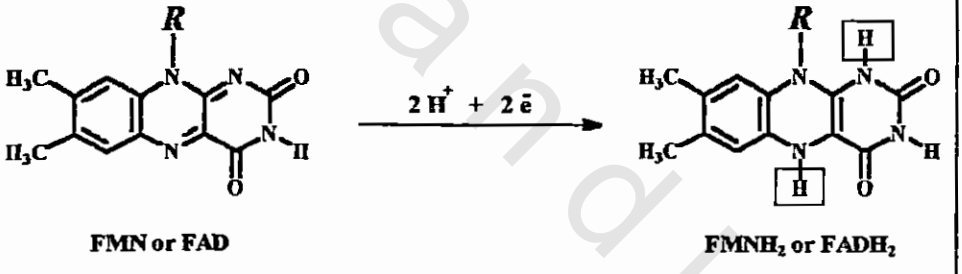


شكل (٧-٥): تفاعلات سلسلة التنفس واشتراك FAD و FMN فى تفاعلاتها

obeikandl.com

٢) الفلافين أحادى النيوكلوتيد FMN:- يدخل الـ FMN كجزء تركيبى كمجموعة فعالة فى المعقد الأول لسلسلة نقل الإلكترون I Complex (NADH-Q reductase) والذى يحفز نقل إلكترون وهيدروجين من $NADH.H^+$ إلى معاون الإنزيم كيو Co.Q، وعند هذه المرحلة ينطلق جزىء ATP (شكل ٧-٥).

وعندما يشارك الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد أو الفلافين أحادى النيوكلوتيد (الصورة المؤكسدة FAD وFMN) فى مثل هذه التفاعلات يقوم الفلافين بحمل ذرتين هيدروجين؛ على الذرتين رقم ١ و١٠؛ متحولاً إلى الصورة المختزلة $FADH_2$ أو $FMNH_2$ ؛ على التوالى (شكل ٧-٦).



شكل (٧-٦): يقوم الفلافين (FAD أو FMN) بحمل ذرتين هيدروجين؛ على الذرتين رقم ١ و١٠؛ متحولاً إلى الصورة المختزلة ($FADH_2$ أو $FMNH_2$)

٥- امتصاص الريبوفلافين

يوجد الريبوفلافين فى الأغذية فى ثلاث صور هى:- الصورة الحرة والفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد والفلافين أحادى النيوكلوتيد. وجميع هذه الصور تحقق متطلبات الجسم من الريبوفلافين. يتحلل الفلافين أحادى النيوكلوتيد مائياً فى الجزء العلوى من الجهاز الهضمى إلى ريبوفلافين حر والذى يدخل فى خلايا الميكوزا المعوية. يمتص فيتامين ب٢ الحر مع الماء فى الجزء القريب من الأمعاء الدقيقة

Proximal small intestine، وهذا الامتصاص يكون عن طريق النقل الميسر Facitilated transport بآلية تعتمد على الفسفرة Phosphorylation التى يحفزها إنزيم الفلافوكينيز Flavokinase فى وجود ATP. وفيها يتحول الريبوفلافين إلى فلافين أحادى النيوكلوتيد (شكل ٧-٧). ثم يدخل الفلافين أحادى النيوكلوتيد بعد ذلك إلى نظام الدورة البابية Portal system حيث يرتبط مع ألبيومين البلازما (بروابط هيدروجينية) ثم ينتقل إلى الكبد وفيها يتحول إلى الفلافين ثنائى النيوكلوتيد. أما بخصوص الفلافين أدينين ثنائى النيوكلوتيد، فهو يتحلل مائياً أولاً إلى ريبوفلافين حر ثم يمتص بنفس الآلية.

$$\text{Riboflavin} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Flavinkinase / } Mg^{++}} \text{FMN} + \text{ADP}$$

شكل (٧-٧): إنزيم الفلافوكينيز يحفز تحول الريبوفلافين إلى فلافين أحادى النيوكلوتيد

ومن ناحية أخرى، وجود أحماض الصفراء فى الوسط يحسن ويزيد امتصاص الريبوفلافين بآلية امتصاص غير معروفة على وجه اليقين.

٦- تخزين الريبوفلافين

غالباً ما يخزن الريبوفلافين فى الكبد (يحتوى ثلث الفيتامين الكلى) وفى الكلى والقلب.

٧- إخراج الريبوفلافين

يمكن تلخيص إخراج الريبوفلافين فى النقاط التالية:-

١- تفرز نواتج تمثيل الريبوفلافين فى البول.

٢- حوالى ثلث كمية الريبوفلافين المتناولة يومياً تفرز فى البول فى صورة حرة.

٣- يخرج فى البراز بعد تكسيره فى صورة يوروفلافين Uroflavin.

٨- نقص الريبوفلافين

على الرغم من اشتراك الريبوفلافين فى جميع ميادين وساحات التمثل الغذائى، إلا أن نقصه شائعاً على المستوى العالمى ولكنه غير مُهلك (مُميت) Fatal. وتتميز أعراض نقص الريبوفلافين الإكلينيكية فى الإنسان بظهور الدلائل التالية:-

١- تشقق عند حافتى الشفتين Cracking at the adges of lips (تسمى Cheilosis) وزاويتى (ركنى) الفم Corners of the mouth (التهاب زاويتى الفم Angular stomatitis).

٢- فقدان مؤلم للنسيج الطلائى Epithelium الطبيعى الخاص باللسان Tongue (التهاب اللسان Glossitis).

٣- تلف فى الجلد Skin lesions أشبه بحالة السيلان الدهنى Sebhorroea (زيادة غير طبيعية فى إفراز غدد الجلد الدهنية).

هناك سببان؛ على ما يبدو؛ يبررا النقص غير المُهلك لهذا الفيتامين:-

١) أول هذه الأسباب؛ وإن كان النقص شائع الانتشار؛ الفيتامين ينتشر فى المواد الغذائية ومعظم الوجبات الغذائية تحتوى على الحد الأدنى من الكميات الكافية من الفيتامين اللازمة للمحافظة على المسارات التمثيلية الرئيسية.

٢) السبب الثانى؛ وهو السبب الأكثر أهمية؛ فى حالات نقص الريبوفلافين يعاد استخدام Re-utilization الريبوفلافين المتحرر من الفلافوبروتينات من خلال عمليات التحول Turnover. لذا تمثل وتفرز كميات صغيرة جداً من الريبوفلافين. وفى مثل هذه الحالات تصل فعالية الريبوفلافين أقصى درجة ممكنة.

٩- فرط الريبوفلافين (سميته)

لم تلاحظ أعراض سمية للريبوفلافين عندما أعطى بجرعات عن طريق الفم يصل تركيزها ٢٠ ميللى جرام لكل يوم. وقد عُزى عدم سميته لسببين هما:-

١- انخفاض ذوبانية الريبوفلافين.

٢- السعة المحدودة Limited capacity لآليات الامتصاص في الأمعاء Intestinal absorption mechanisms.

١٠- التعبير عن القيمة الغذائية

الريبوفلافين والمعاونان الإنزيميان FMN وFAD لهم نشاط حيوى متكافئ كفيتامينات فى التغذية. ولم تعرف لفيتامين ب٢ وحدة دولية لنشاطه، ولكن يعبر عن النتائج التحليلية بالوحدات الوزنية (ميللى جرام mg أو ميكروجرام µg) من الريبوفلافين النقى Pure. ويمكن تقدير النشاط الحيوى للمستحضرات التى تحتوى على الريبوفلافين باختبار النمو الشفائى (العلاجى) فى الفئران Curative rat growth test باستخدام ريبوفلافين متبلور Crystalline riboflavin كمرجع قياسى Reference standard.

١١- الإتاحة الحيوية

يستفاد مباشرة من الريبوفلافين سواء كان مصاحباً للأغذية الطبيعية الغنية بالفيتامين غير المشتق Underivatized vitamin (مثل اللبن والبيض) وأو الأغذية التى يضاف إليها الريبوفلافين أثناء التصنيع. أما محتوى الفلافوبروتين Flavoprotein فى الأغذية التى تحتوى على فلافينات مرتبطة بروابط غير تعاونية (غير تساهمية) Noncovalently bound flavins فإنه يمثل مصدراً غير مباشراً للريبوفلافين. ومن ناحية أخرى، دلت نتائج التجارب الحيوية التى استخدم فيها الفئران على أن الجزء Fraction الذى يتكون من فلافينات مرتبطة بروابط تعاونية (يمثل نسبة أقل من ١٠٪) يكون غير متاحاً بدرجة كبيرة كمصدر للريبوفلافين.

١٢- المصادر الغذائية

يعتبر والكبد والكلى والقلب واللحوم والبيض واللبن والسردين والبطارخ من أهم المصادر الغذائية الحيوانية الغنية بالريبوفلافين. أما المصادر الغذائية النباتية الغنية بالريبوفلافين فتتضمن الخميرة وجنين القمح والنخالة (الردة) Bran وفول الصويا

وعيش الغراب (المشروم) والفول الجاف والمانجو والسبانخ والعدس والبسلة (خضراء أو جافة) والنقل والفول السودانى. هذا، وتحتوى الفواكه والخضراوات الورقية وغير الورقية (مثل القرنبيط) على كميات لا بأس بها من الريبوفلافين.

obeikandl.com