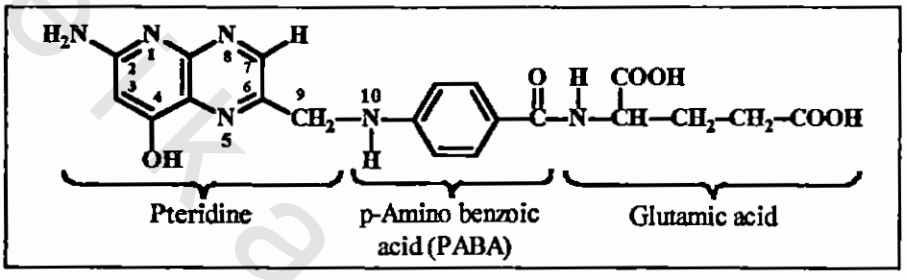
الفصل الحادى عشر

حمض الفوليك Folic acid

١- التركيب الكيميائى



مكونات حمض الفوليك بسيطة، ولكن لا تستطيع خلايا الجسم ربطها مع بعضها البعض؛ ولهذا أصبح فيتامينا. يتركب حمض الفوليك من ثلاثة أجزاء مرتبطة مع بعضها وهى:-

١- حلقة بتريدين مستبدلة Substituted pteridine ring.

٢- حمض بارا-أمينو بنزويك *p*-Amino benzoic acid (PABA).

٣- حمض جلوتاميك Glutamic acid.

ونظراً لهذا التركيب، يسمى حمض الفوليك أيضاً باسم حمض بتروويل جلوتاميك Pteroylglutamic acid.

٢- الخواص والتفاعلات

تم فصل حمض الفوليك من المواد الغذائية وتنقيته، كما تم تخليقه فى المعمل. وهو مركب متبلور ذو لون أصفر. فى الوسط الحمضى، حمض الفوليك حساس لضوء الشمس ويتلف (غير ثابت) بالحرارة. لذلك فالطهى Cooking والتخزين Storage

قد يؤديا لفقد ما يقرب من نصف محتوى الغذاء من هذا الفيتامين.

٣- صور الفيتامين النشطة

المشابه (l) لحمض الفولينيك Folinic acid (l–Folinic acid) هو المشابه النشط، أما المشابه (d–Folinic acid) فهو غير نشط حيوياً. مشتقات حمض الفوليك رباعى الهيدروجين Tetrahydrofolic acid (FH_4) deriv. (رباعى هيدروفولات THF) تمثل الصور الفسيولوجية النشطة لحمض الفوليك، وهى الحاملة لوحدة كربون واحدة Carrier of one–carbon units. وحمض الفوليك رباعى الهيدروجين يعرف أيضاً باسم معاون إنزيم ف Coenzyme F. كما يعتبر مشتق حمض الفوليك ثنائى الهيدروجين Dihydrofolic acid (FH_2) صورة فسيولوجية نشطة حيوياً تتحول فى الجسم إلى حمض الفوليك رباعى الهيدروجين.

٤- تحول حمض الفوليك إلى صور المعاونات الإنزيمية

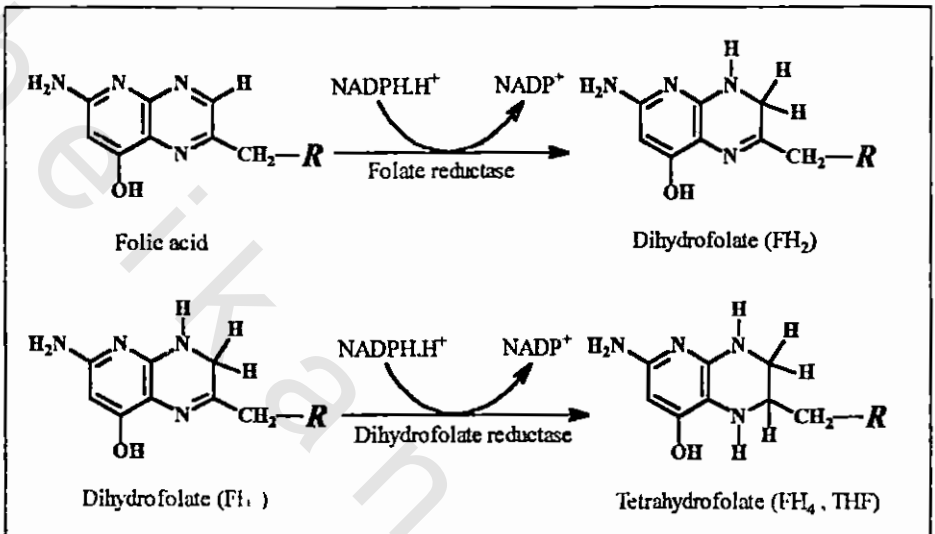
داخل الجسم يتحول حمض الفوليك إلى صورة المعاون الإنزيمى وذلك عن طريق إضافة هيدروجين Hydrogenation فى المواضع رقم ٥ و٦ و٧ و٨ متحولاً إلى حمض الفوليك رباعى الهيدروجين FH_4. يتم إنجاز هذه العملية بواسطة إنزيمين هما Folate reductase و Dihydrofolate reductase. الإنزيم الأول يحفز اختزال الفيتامين الأصلى (حمض الفوليك) إلى حمض الفوليك ثنائى الهيدروجين FH_2 ثم ينشط بعد ذلك الإنزيم الثانى على المركب الناتج محولاً إياه إلى صورة المعاون الإنزيمى النشطة حمض الفوليك رباعى الهيدروجين (شكل ١١-١). ويوجد كلا الإنزيمان فى الكبد والكلى، بالإضافة إلى وجودهما فى الميكوزا المعوية Intestinal mucosa.

٥- الوظائف التمثيلية

يعتبر مشتق حمض الفوليك رباعى الهيدروجين مسئولاً عن حمل وحدة ذرة كربون واحدة One–carbon unit للغرضين التاليين:-

١- إزالة سمية هذه الوحدات؛ وهذا لأن وجود هذه الوحدات فى الخلايا له سمية عالية جداً.

٢- مساهمة هذه الوحدات فى بعض عمليات التخليق الحيوى.

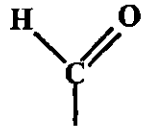
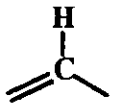
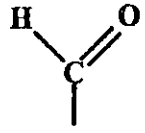
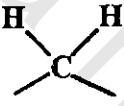
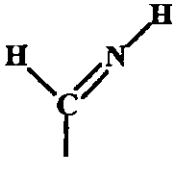
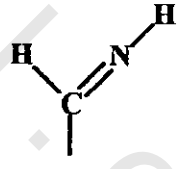
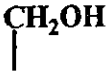


شكل (١١-١): تحول حمض الفوليك Folic acid إلى المعاونين الإنزيميين النشطين: حمض الفوليك ثنائى الهيدروجين FH_2 وحمض الفوليك رباعى الهيدروجين FH_4

يعمل حمض الفوليك رباعى الهيدروجين كمعاون إنزيمى فى بعض التفاعلات التمثيلية الهامة والتى تختص بنقل وحدات تتكون من ذرة كربون واحدة. يقوم حمض الفوليك رباعى الهيدروجين باستقبال تلك الوحدات (وحدات كربون واحدة) المنطلقة أو المتحررة من التفاعلات الهدمية Catabolic reactions وتوصيلها إلى مواد التفاعل Substrates المناسبة. تُحمل الوحدات التى تتكون من ذرة كربون واحدة على جزىء حمض الفوليك رباعى الهيدروجين من خلال ارتباطها مع ذرة النيتروجين التى فى الموضع رقم ٥ (N^5) أو التى فى الموضع رقم ١٠ (N^{10}) أو من خلال جسر Bridge بين هاتين الذرتين (N^5 و N^{10}). على ذلك، مركز نشاط

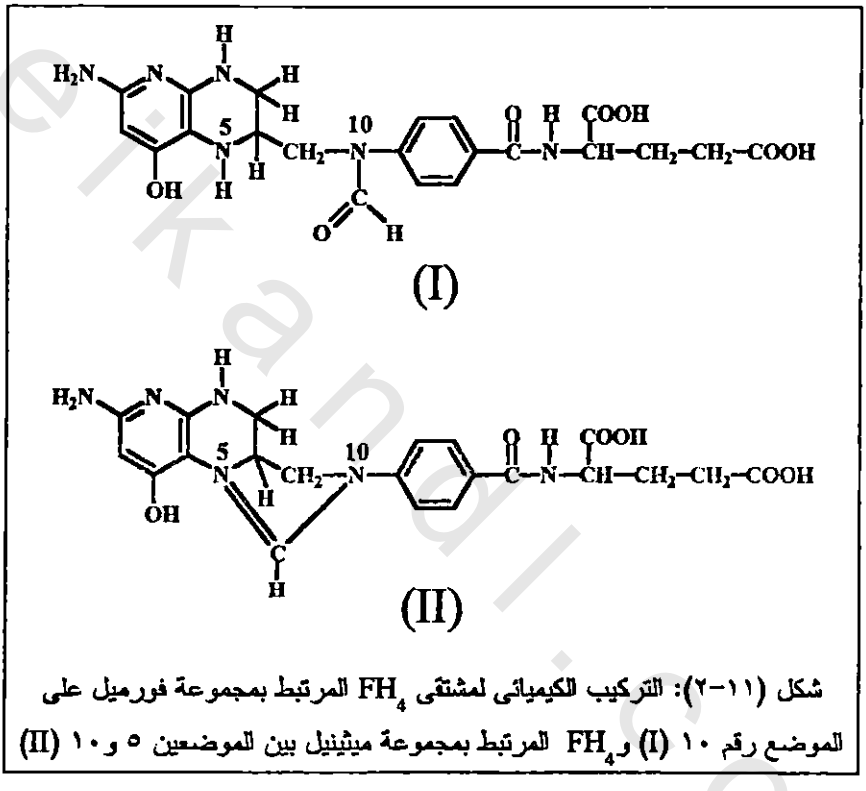
هذا المعاون الإنزيمى (حمض الفوليك رباعى الهيدروجين) يكون الذرتين ٥ و١٠. وهناك ستة أنواع من الوحدات التى تتكون من ذرة كربون واحدة والتى يستطيع المعاون الإنزيمى حمض الفوليك رباعى الهيدروجين استقبالها. وجدول (١١-١) يعرض نوع وتركيب هذه الوحدات وأماكن حملها على المعاون الإنزيمى.

جدول (١١-١): نوع وتركيب الوحدات التى تتكون من ذرة كربون واحدة وأماكن حملها على المعاون الإنزيمى حمض الفوليك رباعى الهيدروجين

N^{10}	N^5, N^{10}	N^5
 فورميل Formyl	 ميثينيل Methenyl	 فورميل Formyl
ميثايل Methyl	 ميثيلين Methylene	ميثايل Methyl
 فورميمينو Formimino		 فورميمينو Formimino
 هيدروكسى ميثايل Hydroxymethyl		هيدروكسى ميثايل Hydroxymethyl

ويسمى مشتق حمض الفوليك رباعى الهيدروجين الحامل لوحدة كربون واحدة تبعاً لنوع هذه الوحدة ونمط ارتباطها بالمعاون الإنزيمى. فعلى سبيل المثال، حمض

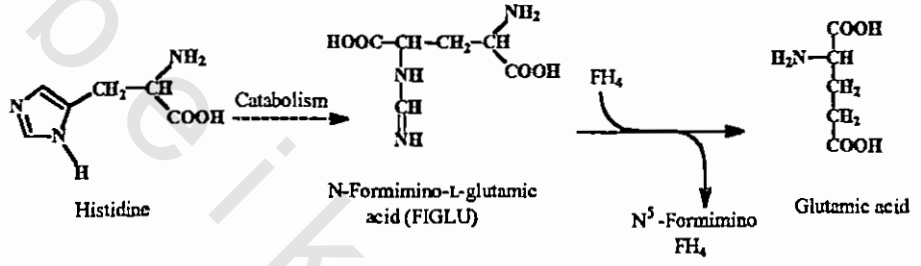
الفوليك رباعى الهيدروجين المرتبط بمجموعة فورميل على الموضع ١٠ يسمى N^{10}–Formyltetrahydrofolate (N^{10}–Formyl FH_4) (شكل ١١-٢-I). أما المعاون الإنزيمى المرتبط بمجموعة ميثينيل بين الموضعين ٥ و١٠ فإنه يسمى N^5, N^{10}–Methenyltetrahydrofolate (N^5, N^{10}–Methenyl FH_4) (شكل ١١-٢-II).



شكل (١١-٢): التركيب الكيميائى لمشتقى FH_4 المرتبط بمجموعة فورميل على الموضع رقم ١٠ (I) وFH_4 المرتبط بمجموعة ميثينيل بين الموضعين ٥ و١٠ (II)

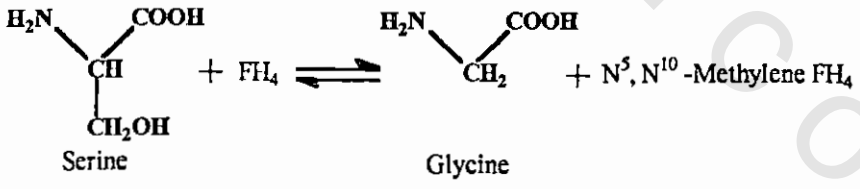
والمصادر الرئيسية لوحدات ذرة الكربون الواحدة هى نواتج هدم الحمض الأمينى هيستيدين Histidine، وتحول السيرين Serine إلى جليسين Glycine. ففى الحالة الأولى (عند هدم الحمض الأمينى هيستيدين) ينتج حمض فورميمينوجلوتاميك *N*–Formiminoglutamic acid (FIGLU)، وبعد ذلك تنتقل منه مجموعة

فورميمينو إلى حمض الفوليك رباعى الهيدروجين. وبذلك يتكون مشتق فورميمينو حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5–Formimino FH_4 (شكل ١١-٣). ولهذا، إفراز حمض فورميمينوجلوتاميك فى البول يستخدم كدليل (مرجع) Index لمعرفة حالة حمض الفوليك فى الجسم.



شكل (١١-٣): تخليق مشتق فورميمينو حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5–Formimino FH_4 من هدم الحمض الأمينى هيستيدين

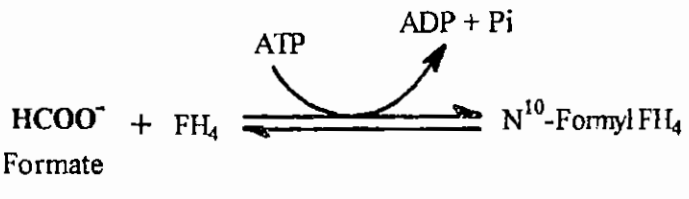
وفى الحالة الثانية (تحول السيرين إلى جليسين) ينتج مشتق ميثيلين حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5, N^{10}–Methylene FH_4 (شكل ١١-٤).



شكل (١١-٤): تخليق ميثيلين حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5, N^{10}–Methylene FH_4 من تحول الحمض الأمينى سيرين إلى الحمض الأمينى جليسين

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يخلق مشتق فورميل حمض الفوليك رباعى الهيدروجين

N^{10}-Formyl FH_4 من الفورمات Formate ($HCOO^-$) كما فى شكل (١١-٥).

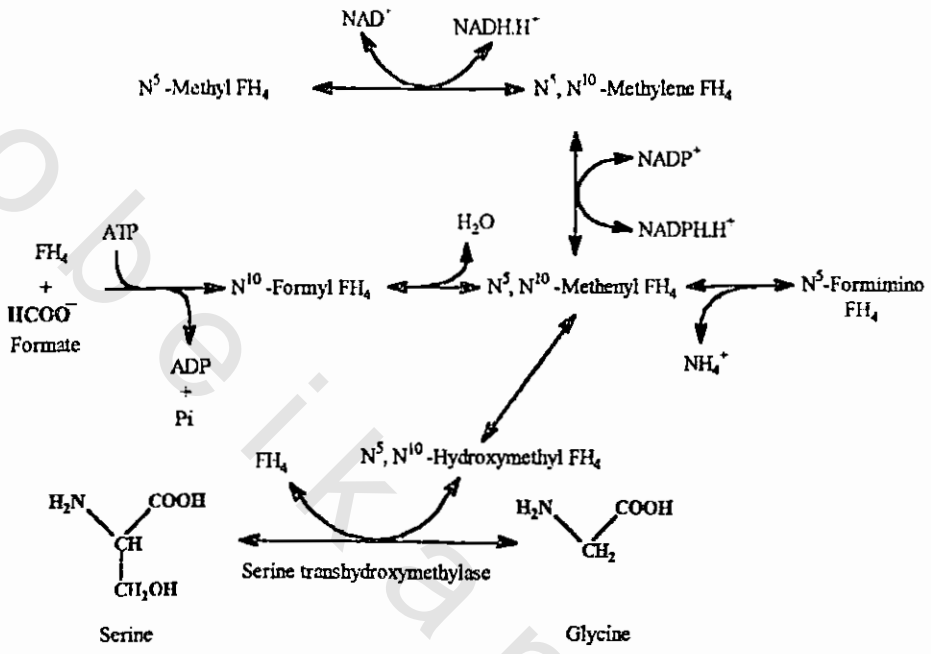


شكل (١١-٥): تخليق مشتق فورميل حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^{10}-Formyl FH_4 من الفورمات Formate

ومن ناحية أخرى، تخضع وحدة ذرة الكربون الواحدة المرتبطة بحمض الفوليك رباعى الهيدروجين لمجموعة كبيرة من التحولات فيما بينها (تحولات داخلية Interconversions)، حيث تتحول هذه الوحدة من صورة إلى أخرى (شكل ١١-٦). وأهمية هذه التحولات تتمثل فى أنها تيسر وتسهل المرونة التمثيلية Metabolic flexibility.

فى العديد من التفاعلات التخليقية الحيوية المتنوعة، تنتقل وحدات ذرة الكربون الواحدة المرتبطة بحمض الفوليك رباعى الهيدروجين إلى المستقبلات المناسبة. وحيث أن كل تفاعل تخليقى يلزمه مجموعة منتقلة من نوع معين، لهذا تختلف نوع وحدة ذرة الكربون الواحدة المتبادلة (المنتقلة) من تفاعل تخليقى لآخر. وهناك أيضاً مرونة تمثيلية زود بها هذا النظام لتسهيل هذه التحولات الداخلية. وأى مشتق من هذه الوحدات متوافر (متاح) يمكن أن يتحول على الدوام إلى الصورة اللازمة والتى تحتاج إليها الخلية.

وحدات ذرة الكربون الواحدة المرتبطة بحمض الفوليك رباعى الهيدروجين تلعب دوراً رئيسياً فى تفاعلات تخليقية عديد. ومن أبرز هذه التفاعلات ما يلى:-

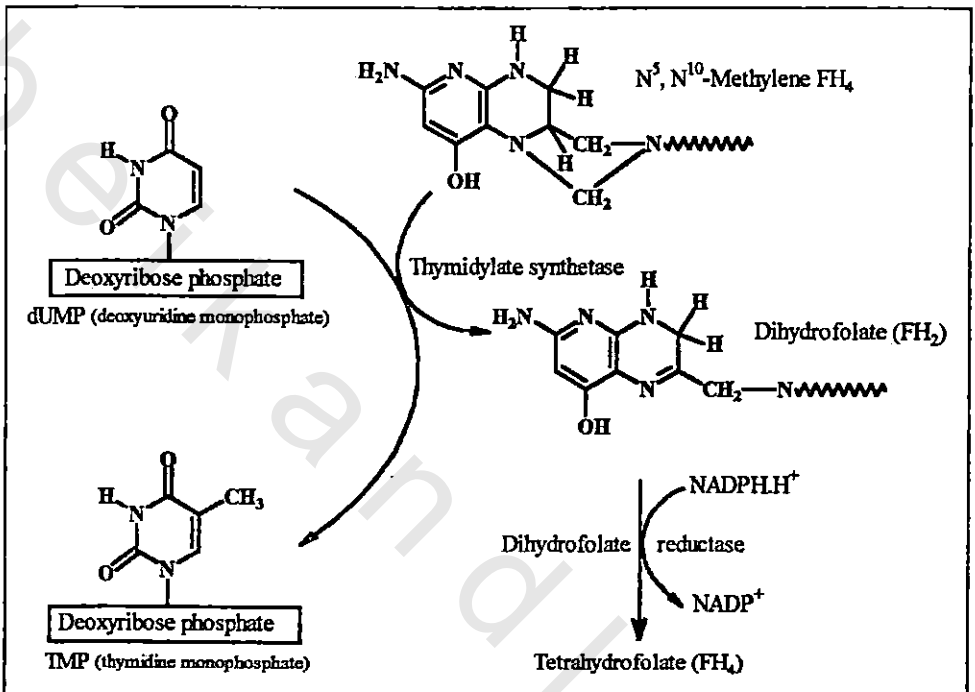


شكل (١١-٦): تحولات وحدات ذرة الكربون الواحدة المرتبطة بحمض الفوليك رباعي الهيدروجين FH_4 من صورة إلى أخرى

١) تخليق قواعد الأحماض النووية Nucleic acid bases:- تشتق ذرتا الكربون التى على الموضعين ٢ و٨ فى حلقة البيورين Purine ring من مشتق فورميل حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^{10}–Formyl FH_4 وميثينيل حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5, N^{10}–Methenyl FH_4؛ على التوالى. بينما مشتق ميثيلين حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5, N^{10}–Methylene FH_4 يمثل المُعطى (المانح) لمجموعة الميثايل اللازمة لتحول قاعدة اليوراسيل Uracil إلى قاعدة الثيمين Thymine (قواعد بيريميدين Pyrimidine) (شكل ١١-٧).

٢) تخليق الحمض الأمينى جليسين Glycine:- مشتق ميثيلين حمض الفوليك رباعى الهيدروجين N^5, N^{10}–Methylene FH_4 يمثل أيضاً المُعطى لوحدة ذرة

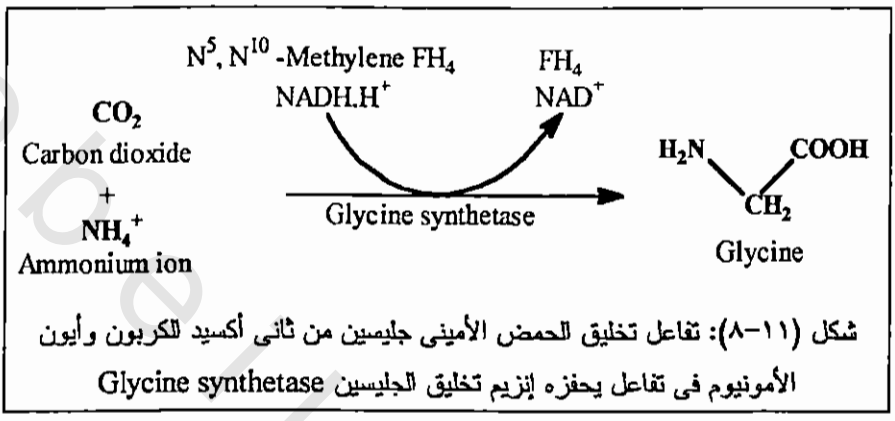
كربون واحدة أثناء تخليق الحمض الأميني جليسين من ثاني أكسيد الكربون Carbon dioxide وأيون الأمونيوم Ammonium ion في تفاعل يحفزه إنزيم تخليق الجليسين Glycine synthetase (شكل ١١-٨).



شكل (١١-٧): تفاعلات تحول قاعدة اليوراسيل Uracil إلى قاعدة الثيمين Thymine التي يشترك فيها حمض الفوليك رباعي الهيدروجين

٣) تخليق الحمض الأميني مثيونين Methionine:- مشتق ميثايل حمض الفوليك رباعي الهيدروجين N^5-Methyl FH_4 يمثل المانح لوحدة ذرة كربون واحدة في تخليق الحمض الأميني مثيونين. وكما سوف نناقش بمشيئة الله تعالى في فيتامين ب١٢، يتوسط معاون إنزيم فيتامين ب١٢ نقل مجموعة الميثايل من مشتق ميثايل حمض الفوليك رباعي الهيدروجين إلى الهوموسستيئين Homocysteine ويتكون

بذلك الحمض الأمينى مثيونين Methionine.



شكل (١١-٨): تفاعل تخليق الحمض الأمينى جليسين من ثانى أكسيد الكربون وأيون الأمونيوم فى تفاعل يحفزه إنزيم تخليق الجليسين Glycine synthetase

بالإضافة إلى ذلك، هناك وظائف أخرى يشارك فيها أيضاً حمض الفوليك والتى تتضمن:-

١- تحول الحمض الأمينى سيرين إلى الحمض الأمينى جليسين.

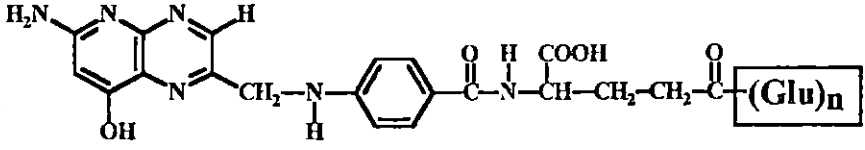
٢- تمثيل الحمض الأمينى تيروزين والحمض الأمينى هيستيدين.

٣- تكوين (تخليق) الفورمات النشطة Active formate، وتخليق الكولين Choline synthesis.

٦- امتصاص حمض الفوليك

يوجد حمض الفوليك فى معظم المصادر الغذائية فى صورة مرتبطة مع ما يقرب من ٧ وحدات جلوتامات (٧ جزيئات حمض جلوتاميك)؛ والتى ترتبط مع بعضها البعض برابطة ببتيدية بموضع الكربون جاما Gamma carbon position. وعادة ما يطلق على هذه الصور بترويل عديد الجلوتامات Pteroylpolyglutamates (شكل ١١-٩). وعلى حسب عدد وحدات الجلوتامات المرتبطة يسمى عديد الجلوتامات. فعلى سبيل المثال بترويل ثلاثى الجلوتامات Pteroyltriglutamate؛ يرتبط بثلاث وحدات جلوتامات (حمض جلوتاميك)، وبترويل سباعى الجلوتامات

Pteroylheptaglutamate؛ يرتبط بسبع وحدات جلوتامات.



شكل (١١-٩): التركيب الكيميائى لبترويل عديد الجلوتامات Pteroylpolyglutamate

بعض المصادر الغذائية مثل عصير البرتقال Orange juice تحتوى على الصورة أحادية الجلوتامات للفيتامين Pteroylmonoglutamate form والتى لا تتطلب إزالة (حل) هذا الارتباط Deconjugation قبل الامتصاص؛ أى تمتص فى هذه الصورة.

يمتص حمض الفوليك أساساً فى الصائم Jejunum (الجزء العلوى من الأمعاء الدقيقة) عن طريق آلية نقل يتوسطها حامل (نقل نشط). ويساهم البترويل عديد الجلوتامات Pteroylpolygluamates بوضوح جلى فى مسار هذا النقل. يوجد إنزيم Pteroylpolyglutamate hydrolase (يسمى أيضاً إنزيم ارتباط أو حل ارتباط حمض الفوليك Folic acid conjugase أو Folic acid deconjugase) فى مركزين فى ميكوزا الصائم (فى الإنسان) Human jejunal mucosa وهما:-

١- على أسطح الحواف (الجوانب) المشابهة للفرشاة Brush border surface الخاصة بالخلايا المعوية Enterocyte.

٢- فى الجزء الداخلى من الخلايا Intracellular fraction.

يقوم إنزيم حل ارتباط الفولات Folate deconjugase الموجود على أسطح الحواف بإجراء تحليل مائى لصور البترويل عديد الجلوتامات الموجودة فى المواد الغذائية إلى صورة أحادى الجلوتامات قبل امتصاص الفيتامين. بمعنى، ينشطر

مشتق عديدة الجلوتامات في داخل الخلايا إلى مشتق أحادى الجلوتامات Monogluamate derivative، ثم بعد ذلك ينتقل هذا المشتق أحادى الجلوتامات فى الدم. أما وظيفة الإنزيم الثانى (Folate deconjugase) المتمركز فى الجزء الداخلى من الخلايا فغير معروفة على وجه الدقة. ويمتص المصدر الغذائى الآخر لحمض الفوليك (٥-ميثايل رباعى هيدروفولات 5-Methyltetrafolate) عن طريق الانتشار البسيط Simple diffusion.

هناك إثباتات علمية قوية تدل على أن جزء كبير من الفيتامين الممتص من التجويف المعوى Gut lumen يختزل داخل الخلايا الميكوزية إلى حمض الفوليك رباعى الهيدروجين، ثم يدخل بعد ذلك إلى الشعيرات الدموية Capillaries الخاصة بالوريد البابى Portal vein. هذا، ويعتقد أن حمض الفوليك يخزن فى الكبد (!؟).

٧- إخراج حمض الفوليك

فى الإنسان؛ ٧٥٪ من حمض الفوليك الممتص يفرز فى البول يومياً. وتبلغ هذه النسبة فى المتوسط حوالى ١٠,٨ ميللى جرام/يوم. والصور التى تفرز فى البول هى Pteroylglutamic acid وBiopterin وLeucovorin.

٨- الأنسجة الهدف Target tissues

الكبد والنخاع العظمى (تخليق خلايا الدم الحمراء) والعقد الليمفاوية Lymph nodes والكلى تمثل الأنسجة التى يستهدفها حمض الفوليك فى الإنسان.

٩- نقص حمض الفوليك

فى حالة نقص حمض الفوليك، تختل التفاعلات الكيميائية الحيوية التى تتضمن نقل وحدات ذرة كربون واحدة بواسطة حمض الفوليك رباعى الهيدروجين. وحيث أن معاون إنزيم حمض الفوليك ضرورى جداً لتخليق قواعد الأحماض النووية؛ والتى فى الواقع لازمة بل ضرورية لنسخ الأحماض النووية Nucleic acid replication أثناء الانقسام الخلوى الطبيعى؛ فالأنسجة النامية بسرعة مثل النخاع

العظمى Bone marrow هى أول الأنسجة التى تتأثر وبشدة بنقص حمض الفوليك. حيث يحدث خلل (عجز) فى تخليق خلايا الدم الحمراء الحديثة New RBCs فى النخاع العظمى. ولهذا، العرض الرئيسى لنقص حمض الفوليك هو أنيميا الخلايا المتضخمة Macrocytic (Megaloblastic) anemia.

يرتبط تمثيل حمض الفوليك ارتباطاً وثيقاً بتمثيل فيتامين ب١٢، فمركب ميثايل حمض الفوليك هو المركب الوسطى الطبيعى لتمثيل حمض الفوليك والذى يمكن أن يتحول بالعكس فقط إلى حمض الفوليك عن طريق ميثلة Methylation الهوموسستيئين إلى مثيونين. يحفز هذه العملية إنزيم يعتمد على فيتامين ب١٢، ولهذا فى حالات نقص فيتامين ب١٢ تتراكم كمية كبيرة جداً من حمض الفوليك فى الجسم فى صورة ميثايل فولات Methyl folate والتى لا تستخدم فى أى تفاعل. وبالتالى، نقص فيتامين ب١٢ يؤدى إلى قصور فى النشاط الفيتامينى لحمض الفوليك. والعكس صحيح أيضاً، نقص حمض الفوليك يؤدى إلى قصور فى نشاط فيتامين ب١٢.

النقص الغذائى لحمض الفوليك غير شائع. فكما هو معروف، أول من يتأثر وبشدة بنقص فيتامين ب١٢ وحمض الفوليك هى الخلايا التى تنقسم بسرعة والتى تحتاج لمتطلبات عالية من الثيميدين الازم لتخليق الحمض النووى دنا DNA حتى يتم هذا الانقسام. وهذه الخلايا تتضمن ما يلى:-

١- خلايا النخاع العظمى التى تخلق خلايا الدم الحمراء.

٢- خلايا الميكوزا المعوية Intestinal mucosa والتى تتحول Turn over فى خلال فترة زمنية تبلغ حوالى ٤٨ ساعة.

٣- خلايا تجويف الشعر Hair follicles.

من الناحية الإكلينيكية، نقص حمض الفوليك يؤدى إلى نوع خاص من الأنيميا يعرف باسم أنيميا الخلايا المتضخمة Macrocytic (Megaloblastic) anemia.

والمقصود بها انطلاق مولدات Precursors خلايا دم حمراء غير ناضجة Immature فى الدورة الدموية.

وعند معالجة مرضى أنيميا الخلايا المتضخمة المُحدثة تحت تأثير نقص فيتامين ب١٢ بجرعات حمض الفوليك، قد يسرع (يعجل) Prcipitate هذا من ضمور (انحلال) النخاع الشوكى. لهذا من المهم جداً مداواة نقص فيتامين ب١٢ كحالة من حالات أنيميا الخلايا المتضخمة قبل المعالجة بحمض الفوليك.

ومن ناحية أخرى، كل من رباعى هيدروفولات THF وفيتامين ب١٢ وبإضافة إلى فيتامين ب٦ لازمين لتحول الهوموسستيئين Homocysteine إلى الحمض الأمينى مثيونين Methionine. وبالفعل ثبت حديثاً أن رباعى هيدرو فولات هاماً أيضاً فى أمراض أوعية القلب Cardiovascular diseases وتصلب الشرايين. وهذا لأن فرط (زيادة) الهوموسستيئين فى الدم Hyperhomocysteinemia تمثل إحدى عوامل الخطورة Risk factors فى هذه الأمراض. وبالطبع أيضاً يتحول المثيونين إلى مشتق S–adenosylmethionine، والذى يستخدم فى العديد من تفاعلات إضافة مجموعة ميثايل (تفاعلات الميثلة) Methylation reactions. هذا، وحالة فرط الهوموسستيئين فى الدم شائعة كثيراً فى المسنين (الكهول)، ويبدو أنها ترجع إلى عدم تناول الكميات الكافية من تلك الفيتامينات (الفولات وفيتامين ب١٢ وفيتامين ب٦) أو انخفاض قدرة الانتفاع بها (استخدامها كمعاونات إنزيمية).

١) أنواع حالات نقص الفولات

هناك الكثير من حالات نقص الفولات والتى ترجع إلى أسباب عدة، ومن أبرز هذه الحالات:-

١- عدم تناول الكميات الكافية Inadequate intake من الفولات.

ضعف (أو تلف) امتصاص الفولات Impaired absorption.

٣- زيادة الحاجة للفيتامين Increased demand.

٤- ضعف (أو تلف) تمثيل الفيتامين Impaired metabolism.

دلت نتائج بعض الدراسات الغذائية والتى تتعلق بفحص الوجبات الغذائية على أن السبب الأول (عدم تناول المتطلبات اللازمة من الفولات) قد يكون أكثر انتشار عما كان متوقعاً من قبل. ومع ذلك؛ مثل معظم الفيتامينات الأخرى؛ عدم تناول المتطلبات اللازمة من الفولات ربما يكون سبباً غير كافياً لحدوث أعراض نقص الفولات، وذلك عند عدم وجود أسباب النقص الأخرى.

وزيادة المتطلبات من الفولات تحدث أثناء فترات الحمل Pregnancy والرضاعة Lactation. وبالطبع تزداد المتطلبات من الفولات عندما يزداد حجم الدم Blood volume فى الجسم، وعندما يزداد أيضاً عدد الخلايا المنقسمة Dividing cells بسرعة فى الجسم. فعلى سبيل المثال، فى المرحلة الثالثة من مراحل النمو (١-٣ سنوات)؛ غالباً ما تتضاعف متطلبات الجسم من الفولات (جدول ١-٣). فى الولايات المتحدة الأمريكية، تقريباً ٢٠-٢٥٪ من حالات الحمل الطبيعى ترتبط بانخفاض مستويات الفولات فى مصل الدم (السيرم). أما فى حالات أنيميا الخلايا المتضخمة الحقيقية Actual megaloblastic anemia فنادراً ما يحدث ذلك (انخفاض مستويات الفولات)، ولكن عادة ما تلاحظ فقط بعد تعدد الحمل Multiple pregnancies. ومع ذلك، فقد أوضحت الدراسات الحديثة أن مستويات الفولات غير الكافية أثناء المراحل المبكرة من الحمل تزيد من مخاطر حدوث نقص الأنابيب العصبية Nwural tube defects فى المولود (نوع من الولادات الناقصة Birth defect). والوجبات الطبيعية نادراً ما تمد الجسم بمقدار يبلغ ٤٠٠ ميكروجرام فولات، وهذا ما يحتاجه جسم المرأة الحامل. ولذلك يوصى الأطباء بضرورة تناول إضافات من الفولات بصورة روتينية أثناء فترات الحمل.

نقص الفولات شائع الحدوث أيضاً فى مدمنى الخمور Alcoholics. كما تلاحظ

حالات نقص الفولات فى العديد من أمراض سوء الامتصاص Malabsorption diseases، وأحياناً تلاحظ فى المسنين. ويعزى انتشار هذا العرض (نقص الفولات) بين تلك الفئات لسببين:-

١- العادات الغذائية السيئة (الرديئة) Poor dietary habits.

٢-ضعف أو قلة الامتصاص Poor absorption.

هناك العديد من العقاقير الطبية التى تتداخل مع امتصاص وتمثيل الفولات. فعلى سبيل المثال، مضادات التشنجات Anticonvulsants ومانعات الحمل التى تؤخذ عن طريق الفم Oral contraceptives قد تتداخل مع امتصاص الفولات. على ما يبدو أن مضادات التشنجات تزيد من هدم Catabolism الفولات. ويبدو أيضاً أن مانعات الحمل التى تؤخذ عن طريق الفم والإستيروجينات Estrogens تتداخل مع الفولات فى الأنسجة الهدف Target tissues الخاصة بالفولات. واستخدام أى من هذه العقاقير لفترات طويلة بالطبع سوف يؤدى إلى حالات نقص الفولات، إلا إذا تم تناول كميات إضافية كافية ومناسبة من الفولات. فعلى سبيل المثال، ٢٠٪ من النساء اللائى يتناولن مانعات الحمل التى تؤخذ عن طريق الفم تظهر فيهن تغيرات الخلايا المتضخمة Megaloblastic changs فى النسيج الطلائى لعنق المهبل Cervicovaginal epithelium، و٢٠-٣٠٪ من الحالات تُظهر انخفاضاً فى مستويات فولات مصل الدم (السيرم).

١٠- مضادات حمض الفوليك

هناك العديد من العقاقير الطبية Drugs تثبط تخليق رباعى هيدروفولات THF عند مواضع معينة من مراحل تخليقه. ومن العجيب حقاً، العديد من المركبات العضوية التى على صلة تركيبية وثيقة جداً بحمض الفوليك؛ والتى يتشابه تركيبها بدرجة كبيرة جداً مع حمض الفوليك (مشابهات لحمض الفوليك)؛ أظهرت تأثيرات مضادة لهذا الفيتامين. ويمكن تقسيم هذه المركبات المضادة لحمض الفوليك تبعاً لتركيبها

الكيميائى إلى ثلاث مجموعات (شكل ١١-١٠) كما يلى:-

١) مشتقات حمض الفوليك

من أبرز مشتقات (مشابهات Analogues) حمض الفوليك Folic acid derivatives والمضادة له كل من:-

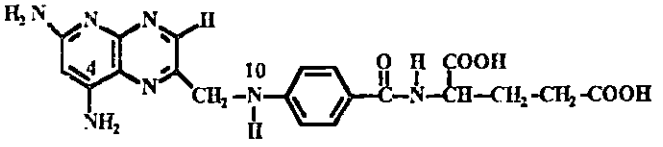
أ- أمينوبترين

الأمينوبترين Aminopterin عبارة عن ٤-أمينو حمض فوليك 4-Aminofolic acid، وهو يذوب فى الماء فى وجود أيدروكسيد الصوديوم. وقد أمكن تثبيط نمو الساركوما النشطة Rous sarcoma (ورم خبيث فى النسيج الضام) فى الكتاكيت المغذاة على علائق تحتوى على الأمينوبترين. وهذا المشتق أيضاً يثبط نمو الأورام الخبيثة Neoplasms فى الحيوانات المختلفة. وقد استخدم الأمينوبترين فى معالجة سرطان الدم (اللوكيميا Leukemia). والجرعة التى كان موصى بها من الأمينوبترين هى ٠,٥-٢ ميللى جرام يومياً، ويحقن فى العضل حتى تخف حدة المرض. وقد استخدمت أيضاً جرعة ٠,٥ ميللى جرام عن طريق الفم. وقد بطل استخدامه وحل محله الميثوتريكسيت Methotrexate (مضاد آخر لحمض الفوليك)، والذى له آثار جانبية قليلة جداً مقارنة بالأمينوبترين. ويقوم الأمينوبترين بتثبيط إنزيم اختزال حمض الفوليك (خارج الكائن الحى *In vitro*).

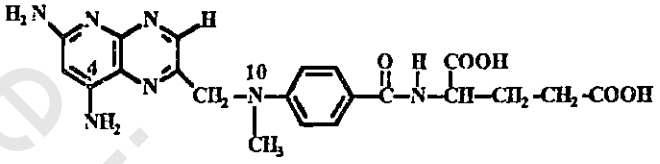
ب- الميثوتريكسيت

من الناحية الكيميائية، مركب الميثوتريكسيت Methotrexate عبارة عن ٤-أمينو-١٠-ميثايل حمض فوليك 4-Amino-10-methylfolic acid، وهو غير ذائب فى الماء. ويمثل الميثوتريكسيت Methotrexate مضاداً آخراً لحمض الفوليك. فى الماضى كان يطلق على الميثوتريكسيت اسم آخر وهو α-Methopterin (ألفا-ميثوبترين). والميثوتريكسيت له نفس تأثير الأمينوبترين ولكنه أقل سمية من الأمينوبترين، كما له أيضاً نفس مضاعفات الأمينوبترين ولكن أقل حدة.

1- Folic acid derivatives

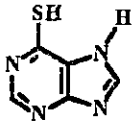


Aminopterin (4-aminofolic acid)

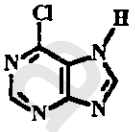


Methotrexate (4-amino-10-methylfolic acid)

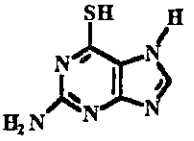
2- Purine derivatives



Mercaptopurine
(6-purinthiol)

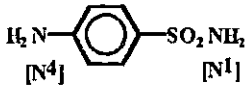


6-Chloropurine

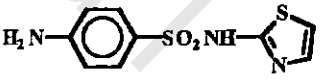


6-Thioguanine
(2-amino-6-purinethiol)

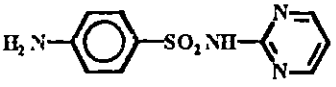
3- Sulfonamide derivatives



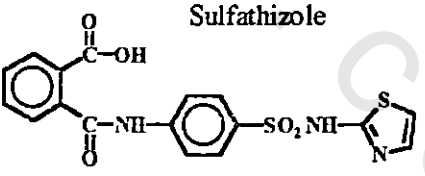
Sulfailamide



Sulfathizole



Sulfadiazine



Phthalylsulfathizole

شكل (١١-١٠): مضادات حمض الفوليك Folic acid antagonists

ويستخدم الميثوتريكسيت فى معالجة حالات سرطان الدم (اللوكيميا) الحادة فى

مرحلة الطفولة Childhood (فى الأطفال) بجرعات تتراوح بين ٢,٥ و ٥ ميللى جرام. وهو مثبط منافس لإنزيم Dihydrofolate reductase، لذلك فهو يثبط تخليق الأحماض النووية (شكل ١١-١١).

واستخدام مضادات حمض الفوليك لها مضاعفات (آثار جانبية) عديدة، خصوصاً عند استخدامها بجرعات كبيرة ولفترات طويلة.

ومن أبرز المضاعفات الجانبية لمشابهات Analogues حمض الفوليك والمضادة له: التهاب متقرح فى الفم Ulcerative stomatitis؛ وعادة ما يحدث عند تناول جرعات كبيرة. ومن الأعراض الأخرى: فقد الشهية Anorexia وألم فى البطن Abdominal pain وإسهال Diarrhea.

٢) مشتقات البيورين

أ- المركبتوبيورين Mercaptopurine [6-Purinethol]

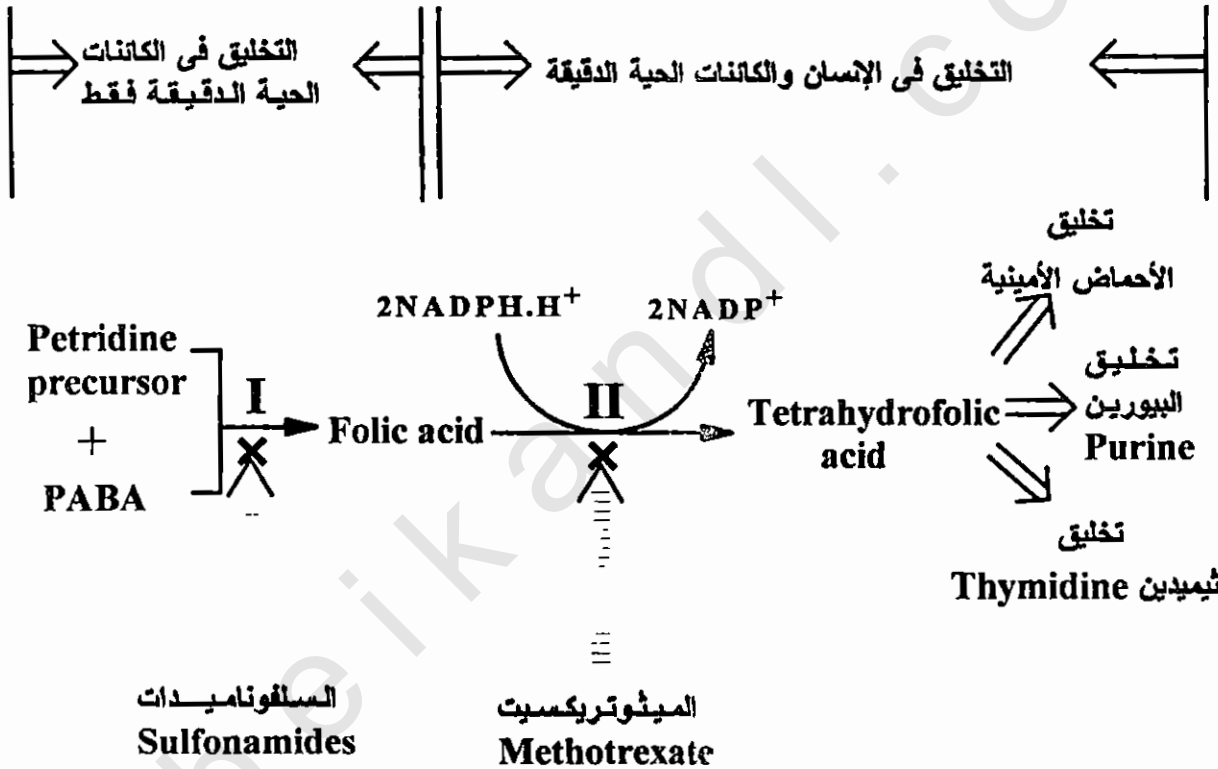
المركبتوبيورين يمثل أحد مشتقات الأدينين، وهو غير ذائب فى الماء. وفعله ينحصر فى أنه مضاد للبيورين Antipurine ومضاد لحمض الفوليك Antifolic acid. وتأثيره كمضاد للبيورين أقوى من تأثيره كمضاد لحمض الفوليك. وللمركبتوبيورين تأثير أيضاً على اللوكيميا، فبعض حالات اللوكيميا تستجيب له.

ب- ٦-كلوروبيورين 6-Chloropurine

مركب ٦-كلوروبيورين يمثل ميتابوليت مضاد Antimetabolite، وله أهميته فى معالجة لوكيميا الخلايا النخاعية الحادة والمزمنة Acute & chronic myelocytic leukemia؛ حيث تستجيب له بعض حالات اللوكيميا. آلية فعله تشابه فعل 6-Purinethol. عادة ما يعطى بجرعات تتراوح بين ١١-٢٠ ميللى جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسم يومياً.

جـ- ٦-ثيوجوانين 6-Thioguanine [2-Amino-6-purinethol]

مركب ٦-ثيوجوانين يمثل ميتابوليت مضاد آخر، ولكن استخدامه محدود. والجرعة



شكل (١١-١١): تأثير الميثوتريكسيت والسلفوناميدات على تخليق حمض الفوليك

obeikandl.com

الموصى بها منه عن طريق الفم تبلغ ٢,٥ ميللى جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسم يومياً.

٣) مشتقات السلفوناميدات

تحتوى مشتقات السلفوناميدات Sulfonamide derivatives على نواة أمينوبنزين سلفونااميدو Aminobenzene sulfonamido nucleus (Sulfailamide: عبارة عن *p*–Aminobenzene sulfonamide). وأفراد هذا القسم من مضادات حمض الفوليك تحتوى على مجموعات مستبدلة على نيتروجين السلفوناميد [N^1] مثل Sulfathizole وSulfadiazine، أو استبدالات على كلا ذرتى النيتروجين (N^1 وN^4) مثل Phthalylsulfathizole. وهناك مشتقات كثيرة للسلفوناميدات تستخدم كأدوية مضادة للبكتريا. ومعدل ذوبانها فى مصل دم الإنسان أكثر من معدل ذوبانها فى الماء.

تقوم مشتقات السلفوناميدات بتثبيط إنزيم Dihydropteroate synthetase تثبيطاً منافساً؛ بمعنى أنها مثبطات منافسة Competitive inhibitors لهذا الإنزيم. وعلى هذا فهى تثبط تخليق حمض الفوليك بالتنافس (شكل ١١-١١). ولهذا السبب ينخفض تخليق النيكلوتيدات Nucleotides اللازمة لعملية نسخ Replication الأحماض النووية رنا RNA ودنا DNA. وفى الإنسان، السلفا Sulfa (السلفانيلاميد Sulfanilamide) ومشتقاتها لا تؤثر مباشرة على تخليق الأحماض النووية رنا RNA ودنا DNA، وهذا لأن خلايا الثدييات لا يمكنها تخليق حمض الفوليك. على ذلك، فتأثير هذه المركبات يكون على الكائنات الحية الدقيقة، ومن خلال هذا الفعل تؤثر على الإنسان.

١١- فرط (زيادة) حمض الفوليك (سميته)

فى الإنسان، تعتبر سمية الفولات منخفضة ومزمنة بوجه عام. ففى إحدى الدراسات عام ١٩٧٠ على متطوعين أصحاء Healthy volunteers تناولوا يومياً جرعات

مقدارها ١٥ ميللى جرام بترويل أحادى حمض الجلوتاميك ظهرت اضطرابات فى الجهاز الهضمى Gastrointestinal disturbances وأعراض عصبية Neurological symptoms مثل حدوث اضطراب وتغير فى أساليب (أنماط) النوم Altered sleep patterns وقلق Malaise وتهيج مفرط فى الجسم Irritability (تهيجية أو حساسية).

١٢- التعبير عن القيمة الغذائية

لا توجد وحدات الدولية I.U يعبر بها عن القيمة الغذائية لحمض الفوليك. ولذا يعبر عن النتائج التحليلية لمض الفوليك بالوحدات الوزنية (ميللى جرام mg أو ميكروجرام µg) من بترويل أحادى حمض الجلوتاميك المتبلور النقى Pure crystalline PGA. ويمكن تقدير نشاط الفولات بالطرق الحيوية عن طريق اختبار نمو الكتاكيت أو الفئران Chick or rat growth test.

١٣- الإتاحة الحيوية

أثبتت الدراسات فى هذا المجال أن الاستفادة من فولات الموجودة فى المواد الغذائية عادة ما تكون غير كاملة ومتغيرة بدرجة كبيرة. ففى الإنسان، الفولات الغذائية ليس لها إتاحة أكثر من ٥٠٪ مقارنة بالبترويل أحادى حمض الجلوتاميك (١٠٠٪). ومعدل الإتاحة المنخفض هذا يعزى إلى درجة ارتباط Degree of conjugation جزيئات الفولات واختزالها. فقد ثبت أنه يستفاد بصورة جيدة من البترويل عديد الجلوتامات (٧ وحدات جلوتامات $Pte\ Glu_7$) ورباعى هيدروفولات THF وبترويل أحادى حمض الجلوتاميك PGA عندما تُعطى بذاتها (أى بمفردها وليس مع الغذاء المتناول) عن طريق الفم.

بعض الأغذية تحتوى على مثبطات متخصصة Specific inhibitors لنشاط الإنزيم المعوى الذى يقوم بالارتباط Intestinal conjugase activity، وهذا يسبب انخفاضاً فى مدى إتاحة الفولات عديدة الجلوتامات Folate

polyglutamates. وقد ثبت أيضاً أن المستخلصات Extracts المتحصل عليها من البقوليات Legumes والطماطم Tomatos وعصير البرتقال Orange juice تثبط نشاط إنزيم الارتباط. بينما المستخلصات المتحصل عليها من دقيق الحبوب Cereal grain flours والبيضة كلها Whole egg واللبن والكرنب Cabbage والقرنبيط Cauliflower والخس Lettuce تسبب تثبيطاً قليلاً. هذا، والمثبط الموجودة فى المواد الغذائية والتى تقوم بتثبيط إنزيم الارتباط لا ترتبط بمادة تفاعل هذا الإنزيم ألا وهى الفولات عديدة الجلوتامات Polyglutamylfolate substrate.

وقد ثبت أيضاً أن نواتج أكسدة Oxidation products كل من المشتقين ٥-ميثايل رباعى هيدرو فولات 5-Methyl-THF، و١٠-فورميل رباعى هيدرو فولات 10-Formyl-THF (وهما المشتقين ٥-ميثايل-٥،٦-ثنائى هيدرو فولات 5-Methyl-5,6-DHF و١٠-فورميل حمض فوليك 10-Formylfolic acid، على التوالى) لهما نشاط كامل، وهذا عندما تم تقديرهما بطرق القياس الحيوى فى الكتاكيت Chick bioassays. وهذا يدل على أن تلك المركبات تستطيع أن تساهم مع الفولات فى تغذية الإنسان.

١٤- المصادر الغذائية

لا يمكن للثدييات تخليق نواة حلقة البتريدين المستبدلة. وعلى العكس من ذلك، الكائنات الحية الدقيقة متضمنة الميكروفلورا المعوية يمكنها ذلك ولكنها تحتاج إلى حمض بار-أمينو بنزويك *p*-Aminobenzoic acid (PABA). وعلى ذلك فهذه الكائنات تستطيع تخليق حمض الفوليك. ومن هذا المنطلق، يعتمد الإنسان كلية على المصادر الغذائية والميكروفلورا المعوية لسد احتياجاته من هذا الفيتامين. وحيث أن المضادات الحيوية ومشتقات السلفا تقوم بتثبيط نمو الكائنات الحية الدقيقة إذاً فهى تثبط تخليق حمض الفوليك.

المصادر الغنية بحمض الفوليك (٩٠-٣٠٠ ميكروجرام/١٠٠جرام) تتضمن الكبد (بقر-غنم -دجاج) والهليون (الاسبراجس) Asparagus والسبانخ والقمح والردة والبقوليات الجافة (عدس وفاصوليا) والخميرة. أما المصادر المتوسطة فى محتواها من حمض الفوليك (٣٠-٩٠ ميكروجرام/١٠٠جرام) فتتضمن كلى البقر والخضراوات الورقية داكنة الخضرة Dark green leafy vegetables والنقل Nuts والحبوب الكاملة. وتعتبر اللحوم وجميع الفواكه والجبن واللبن وجوز الهند والجزر والكرنب من المصادر الفقيرة فى محتواها من حمض الفوليك (من صفر إلى ٣٠ ميكروجرام/١٠٠جرام).

obeikandl.com