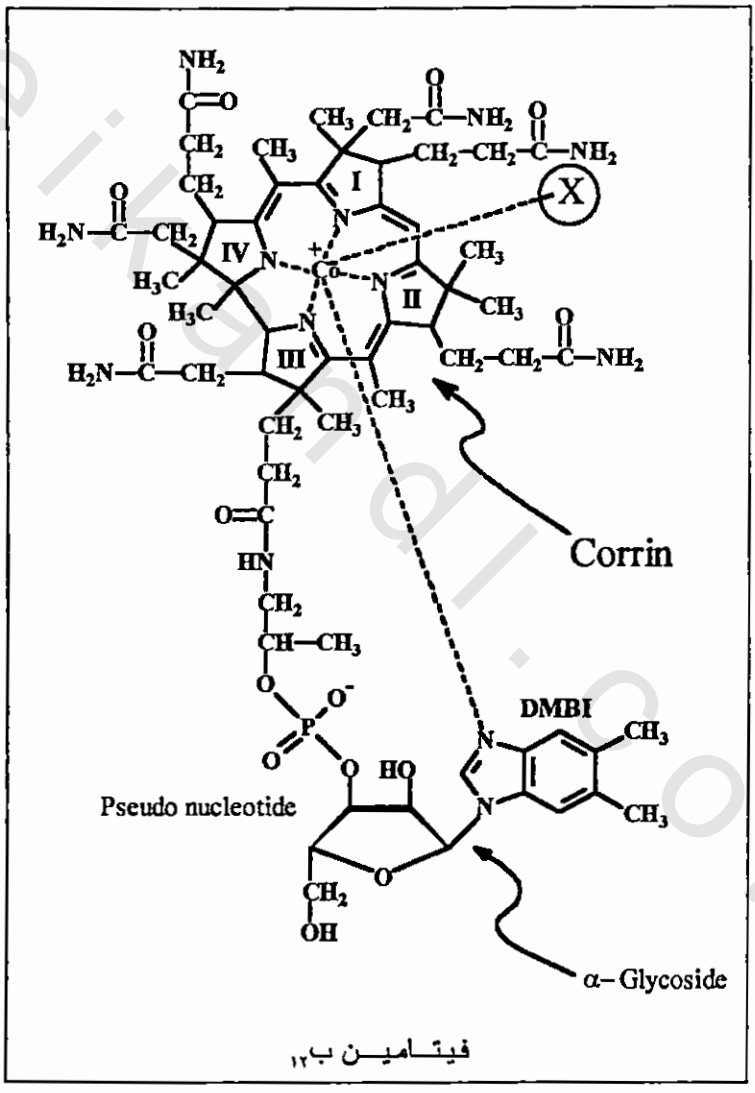
# الفصل الثانى عشر

## الكوبالامين (فيتامين ب١٢ $Vit.B_{12}$) Cobalamin

### ١- التركيب الكيميائى




فيتـــامـيـــن ب١٢

من الناحية التركيبية، يعتبر فيتامين ب$_{١٢}$ أعقد فيتامين ذائب فى الماء. فكما يتضح من التركيب الكيميائى، تتكون نواة الكوبالامين من حلقة بيرول رباعية Tetrapyrrole ring والتى ترقم بأرقام لاتينية من رقم ١ إلى رقم ٤ (I، II، III، وIV) ويتمركز فى داخل هذه النواة أيون كوبالت. ويسمى هذا المعقد المعدنى Metal complex بنظام حلقة الكورين Corrin ring system. ترتبط حلقات البيرول مع بعضها البعض بروابط ميثين Methene bridges (–CH=) كما هو الحال فى أنوية بورفرينات الهيم Heme porphyrins؛ باستثناء حلقتا البيرول الثالثة III والرابعة IV اللتان ترتبطان مباشرة مع بعضهما البعض بدون رابطة ميثين. توجد ثلاث أنواع من المجموعات المستبدلة على حلقات البيرول وهى:-

١- مجموعات ميثايل (–$CH_3$) Methyl.

٢- مجموعات أسيتاميد (–$CH_2$–$CONH_2$) Acetamide.

٣- مجموعات بروبيوناميد (–$CH_2$–$CH_2$–$CONH_2$) Propionamide.

ترتبط مجموعة البروبيوناميد التى على الحلقة الثالثة برابطة أميدية مع مشتق ٦،٥- ثنائى ميثايل بنزيميدازول 5,6–Dimethylbenzimidazol (DMBI) من خلال نيوكلوتيد غير حقيقى Pseudo nucleotide وألفا-جليكوسيد α–glycoside. أيون الكوبالت فى فيتامين ب$_{١٢}$ له رقم تناسق Coordination No. يساوى ٦ (ستة)، منها أربع روابط مع نيتروجين حلقات البيرول، والخامسة مع نيتروجين شق DMBI وموقعها أسفل مستوى حلقة البيرول الرباعية، والسادسة مع إحدى المجموعات المرتبطة وموقعها أعلى مستوى الحلقة ومشار إليها بالحرف X. وهذه المجموعة (X) إما أن تكون فى صورة كبريتات Sulfate أو كلوريد Chloride أو نيتريت Nitrite أو هيدروكسيل Hydroxyl أو سيانيد Cyanide؛ وذلك على حسب طريقة فصل وتحضير فيتامين ب$_{١٢}$ من مصادره الطبيعية.

أول ما فُصل فيتامين ب$_{١٢}$ كان يحتوى على مجموعة سيانيد (السيانيد فى موضع

التناسق السادس)، ولذلك أطلق عليه سيانوكوبالامين Cyanocobalamin وهى الصورة التجارية الأكثر انتشاراً لفيتامين ب١٢. أما الصورة الطبيعية لفيتامين ب١٢ فلا تحتوى على مجموعة السيانيد. وعندما توجد مجموعة هيدروكسيل فى مركز التناسق السادس يسمى فيتامين ب١٢ بالهيدروكسى كوبالامين Hydroxycobalamin أو فيتامين ب١٢ا Vit.$B_{12a}$؛ أما فيتامين ب١٢ب Vit.$B_{12b}$ فهو عبارة عن أكواكوبالامين Aquocobalamin.

٢- الخواص والتفاعلات

المظهر: مسحوق أحمر، وبلورات الكوبالامين لها لون أحمر. الذوبان: يذوب فى الماء بنسبة مرتفعة تصل إلى ١,٢٥ جرام/١٠٠ ميللى لتر. يسود لونه Blackens على درجة حرارة ١٩٠°م. فيتامين ب١٢ غير ثابت Unstable تجاه كل من الحرارة والوسط الحمضى والوسط القاعدى والعوامل المؤكسدة والعوامل المختزلة والضوء. طبيعته الكيميائية: فيتامين ب١٢ عامل مختزل Reducing agent، ويعتبر قاعدة متعددة الحموضة Polyacidic base.

٣- صور الفيتامين النشطة

هناك أربعة صور فسيولوجية هامة لفيتامين ب١٢ وهى:-

١- سيانوكوبالامين Cyanocobalamin.

٢- هيدروكسى كوبالامين Hydroxycobalamin.

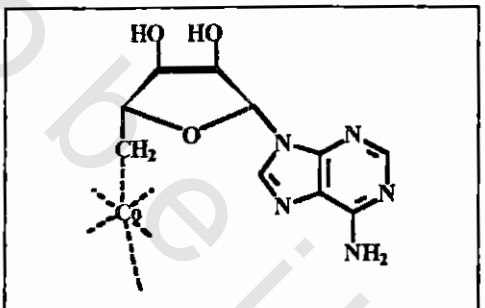
٣- ميثايل كوبالامين Methylcobalamin.

٤- ٥'-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين 5'-Deoxyadenosylcobalamin.

٤- تحول الكوبالامين إلى صور المعاونات الإنزيمية

الأنسجة الحيوانية تحول فيتامين ب١٢ إلى صورتين من المعاونات الإنزيمية وهما: ٥'-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين وميثايل كوبالامين. ويخلق المعاون الإنزيمى

الأول من فيتامين ب$_{١٢}$ من خلال سلسلة تفاعلات إنزيمية يشارك فيها المعاون الإنزيمى $NADH.H^+$. وفى الخطوة الأخيرة تنتقل مجموعة ٥´-دى أوكسى أدينوزيل من الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP.



شكل (١٢-١): مجموعة ٥´-دى أوكسى أدينوزيل

وتحتل مجموعة ٥´-دى أوكسى أدينوزيل مركز التناسق السادس مع أيون الكوبالت، حيث يكون الارتباط مع شق السكر دى أوكسى ريبوز Deoxyribose sugar moity (شكل ١٢-١).

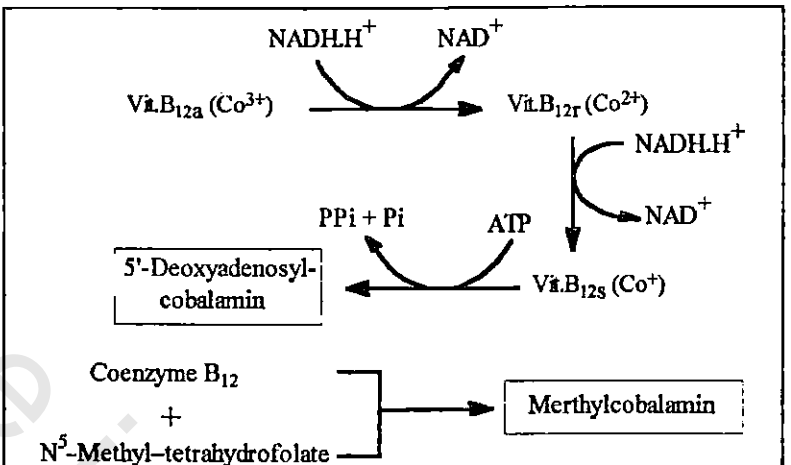
ويخلق المعاون الإنزيمى الآخر (ميثايل كوبالامين) عن طريق عملية نقل مجموعة ميثايل للفيتامين الأصلى. والمصدر المعطى لمجموعة الميثايل هو ميثايل رباعى فولات ($N^5$ –Methyltetrahydrofolate ($N^5$ –$CH_3$–THF). وكما فى حالة المعاون الإنزيمى النيوكلوسيدى Nucleoside coenzyme (٥´-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين)، ترتبط مجموعة الميثايل مباشرة مع أيون الكوبالت محتلة مركز التناسق السادس. هذا، وشكل (١٢-٢) يوضح مسارت تحول الكوبالامين (فيتامين ب$_{١٢}$) إلى صورتى المعاونين الإنزيميين ٥´-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين وميثايل كوبالامين.

## ٥- تخليق فيتامين ب$_{١٢}$

البكتريا المعوية Interic bacteria قادرة على تخليق فيتامين ب$_{١٢}$، والصور الأخرى للفيتامين.

## ٦- الوظائف التمثيلية

هناك أربعة نظم حيوية يشترك فيها فيتامين ب$_{١٢}$ كمعاون إنزيمى وهى كما يلى:-

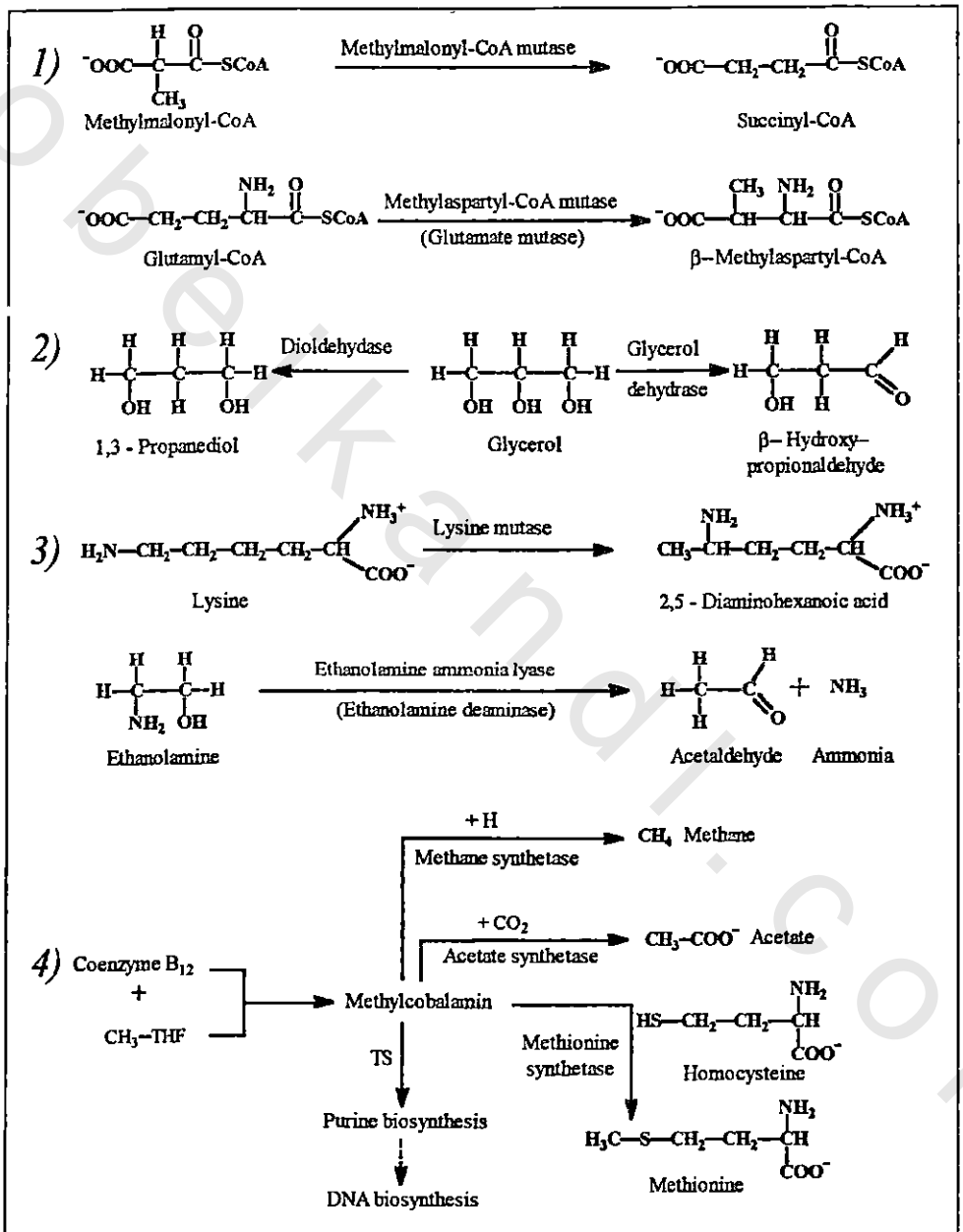



شكل (١٢-٢): مسارت تحول الكوبالامين (فيتامين ب١٢) إلى صورتى المعاونين الإنزيميين: ٥´-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين وميثايل كوبالامين

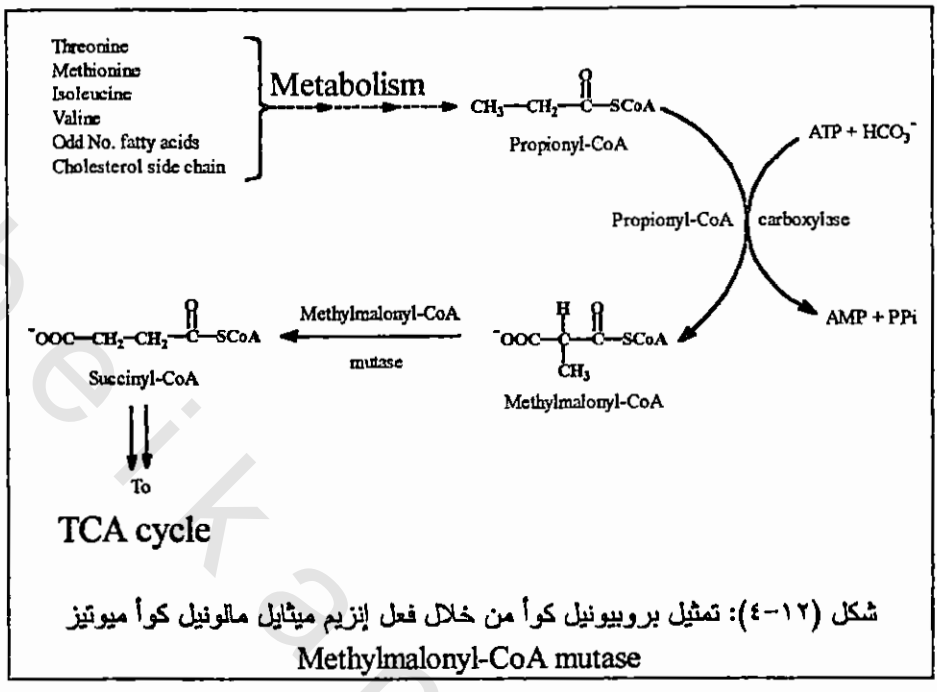
١) كسر الرابطة بين ذرتين كربون Carbon–carbon bond cleavage

يحتاج هذا النظام إلى صورة ٥´-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين كمعاون إنزيمى، ومن أبرز أمثلتها إنزيم ميثايل مالونيل كوأ ميوتيز Methylmalonyl–CoA mutase، وإنزيم ميثايل أسبرتيل كوأ ميوتيز Methylaspartyl–CoA mutase (جلوتامات ميوتيز Glutamate mutase) (شكل ١٢-٣). تفاعل إنزيم ميثايل مالونيل كوأ ميوتيز يمثل خطوة هامة جداً فى تمثيل (الأكسدة الكاملة Complete oxidation) كل من: نواتج بعض الأحماض الأمينية منزوعة الأمين؛ ثريونين Threonine ومثيونين Methionine وفالين Valine وأيزوليوسين Isoleucine، والأحماض الدهنية ذات عدد فردى من ذرات الكربون Odd No. fatty acids، والسلسلة الجانبية فى الكولستيرول. فعندما يتم تمثيل هذه المركبات ينتج مركب بروبيونيل كوأ Propionyl–CoA والذى يتحول إلى ميثايل مالونيل كوأ، فيقوم إنزيم ميثايل مالونيل كوأ ميوتيز بتحويل المركب الأخير إلى سكسينيل كوأ لتكتمل

الأكسدة فى دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل TCA cycle (شكل ١٢-٤).




شكل (١٢-٣): النظم الحيوية الأربع التى يشارك فيها فيتامين ب١٢ كمعاون إنزيمى




شكل (١٢-٤): تمثيل بروبيونيل كوأ من خلال فعل إنزيم ميثايل مالونيل كوأ ميوتيز Methylmalonyl-CoA mutase

ومما هو جدير بالذكر، تقوم إنزيمات الميوتيز بنقل مجموعة من مكان إلى آخر على نفس الجزيء؛ أو بمعنى آخر إعادة الترتيب داخل الجزيء Intermolecular rearrangement.

٢) كسر الرابطة بين الأوكسجين والكربون Oxygen–carbon bond cleavage

يحتاج هذا النظام إلى صورة ٥´-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين كمعاون إنزيمى أيضاً، ومن أبرز أمثلتها إنزيمات نزع الماء Dehydrases مثل إنزيم Dioldehydrase وإنزيم Glycerol dehydrase (شكل ١٢-٣).

٣) كسر الرابطة بين النيتروجين والكربون Nitrogen–carbon bond cleavage

يحتاج هذا النظام إلى صورة ٥´-دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين كمعاون إنزيمى أيضاً، ومن أبرز أمثلتها إنزيم ليسين ميوتيز Lysine mutase وإنزيم Ethanolamine ammoina lyase (شكل ١٢-٣).

٤) منح (إعطاء) مجموعة ميثايل Methyl donor

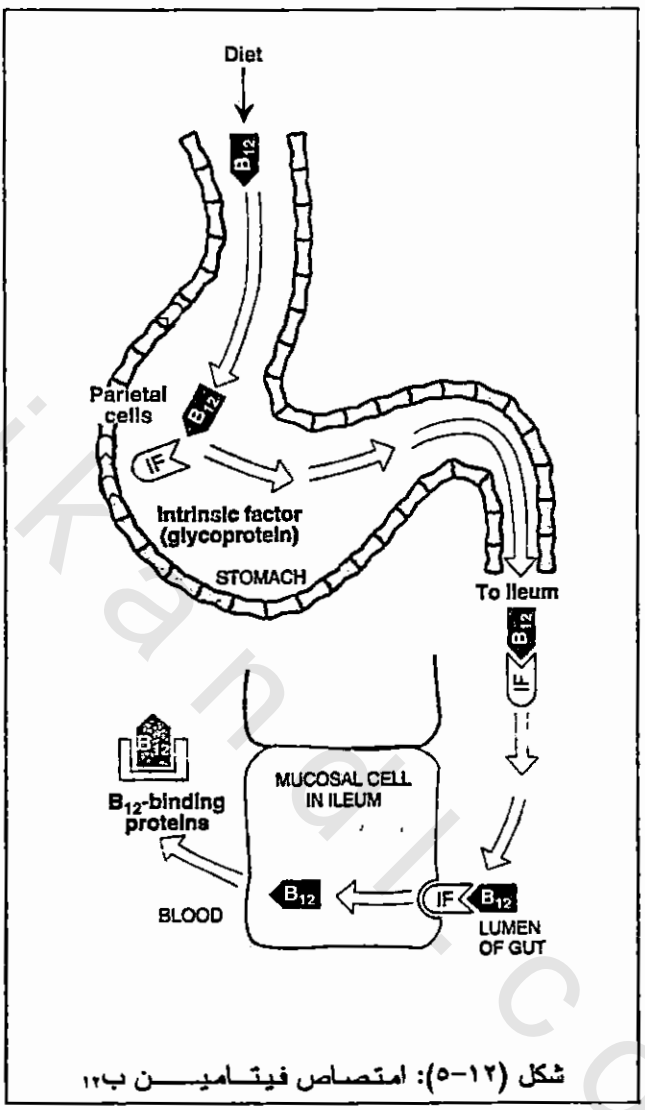
هذا النظام يحتاج إلى صورة ميثايل كوبالامين Methylcobalamin كمعاون إنزيمى. فى بداية التفاعل تنتقل مجموعة الميثايل من المشتق ميثايل رباعى فولات ($N^5$–$CH_3$–THF) إلى الكوبالامين فيتكون بذلك ميثايل كوبالامين، ثم تنتقل بعد ذلك مجموعة الميثايل إلى مادة التفاعل. وهناك أربع أمثلة إنزيمية شهيرة لهذا النظام (شكل ١٢-٣) وهى: إنزيم تخليق الميثان Methane synthetase، وإنزيم تخليق الخلات Acetate synthetase، وإنزيم تخليق المثيونين Methionine synthetase، وإنزيمات تخليق الثيميدين Thymidine synthetase (TS).

٧- امتصاص فيتامين ب١٢

فيتامين ب١٢ يظهر أيضاً آلية نقل نشط خاصة به Specific active transport mechanism. لكن الطبقة الطلائية للقولون Colonic epithelium تفتقر للآليات الخاصة لامتصاص فيتامين ب١٢ وصوره الفسيولوجية. هذا، والمتطلبات الغذائية من فيتامين ب١٢ قريبة جداً من سعة الامتصاص القصوى Maximal absorption capacity للفيتامين. وامتصاص فيتامين ب١٢ (شكل ١٢-٥) يمر بالمراحل التالية:-

١) الطور المعدى Gastric phase

معظم الكوبالامينات الموجودة فى المواد الغذائية تكون مرتبطة مع البروتينات. ودرجة الـ pH المنخفضة فى الأمعاء وهضم البروتينات بواسطة إنزيم الببسين Pepsin تحرر الكوبالامينات من تلك الصور المرتبطة إلى صورة حرة. ترتبط الكوبالامينات الحرة بسرعة مع العديد من البروتينات تعرف باسم البروتينات R- (R-proteins). وحيث أن هذه البروتينات عبارة عن جليكوبروتينات، فقد أطلق عليها جليكوبروتينات الارتباط بالكوبالامين Cobalamin-binding glycoproteins.




شكل (١٢-٥): امتصاص فيتامين ب١٢

وتقوم خلايا معينة فى القناة الهضمية Gastrointestinal tract بإفراز هذه البروتينات-R (الغدد اللعابية Salivary glands والميكوزا المعدية Gastric mucosa). ويحدث ارتباط الكوبالامينات مع هذه البروتينات على مدى متسع من درجات الـ pH. والبروتينات-R الخاصة باللعاب والعصارة المعدية Gastric

juice لها أوزان جزيئية متقاربة، وربما تكون هذه البروتينات على صلة تركيبية وثيقة ببروتينات نقل الكوبالامينات (الترانس كوبالامينات ١، و٢، و٣ Transcobalamins I, II & III).

أ- الهابتوكورين Haptocorrin:- وهو عبارة عن الجليكوبروتين المتخصص للارتباط مع السيانوكوبلامين والذى تنتجه الغدد اللعابية Salivary glands والخلايا الجوفمعوية Gastrointestinal cells. وهو له تآلف Affinity عالى جداً مع السيانوكوبالامين. ويبلغ وزنه الجزيئى حوالى ٦٥٠٠٠ (٦٥ كيلو دالتون kDa).

ب- العامل الداخلى Intrinsic factotr (IF):- وهو عبارة عن الجليكوبروتين المتخصص للارتباط مع السيانوكوبلامين والذى تفرزه خلايا جدر المعدة Gastric parietal cells. ويحتوى على ١٥٪ كربوهيدرات Carbohydrates ويبلغ وزنه الجزيئى ٤٩ كيلو دالتون kDa. وعادة ما يتوازى معدل إفراز هذا البروتين (العامل الداخلى) مع معدل إفراز حمض الهيدروكلوريك.

وكلا العاملان (الهابتوكورين والعامل الداخلى IF) لهما درجة تآلف عالية جداً مع السيانوكوبالامين، ولكن تقوم إنزيمات التحليل المائى للبروتينات البنكرياسية Pancreatic proteases بتعديل (تحوير) Modify الهابتوكورين إلى مركب أقل تآلفاً. وعلى ذلك، فى المعدة يصبح جميع السيانوكوبالامين المرتبط بالهابتوكورين فى صورة حرة وينتقل الارتباط إلى العامل الداخلى.

٢) الطور المعوى Intestinal phase

تقوم الإنزيمات البنكرياسية الخاصة بتحليل البروتينات مائياً Pancreatic proteases ببدء تكسير المعقدات بين البروتينات-R والكوبالامينات. وهذا التكسير يخفض التآلف بينهما بدرجة كبيرة جداً، لذلك تنتقل الكوبالامينات المتحررة إلى العامل الداخلى. وكل من العامل الداخلى ومعقدات الكوبالامينات مع العامل الداخلى مقاومة جداً للهضم بواسطة إنزيمات تحليل البروتينات البنكرياسية.

والآلية الطبيعية للامتصاص تتضمن وجود مستقبلات على حواف الفرشاة Brush border receptors (فى الأغشية البلازمية لخلايا الأمعاء) متخصصة لمعقدات الكوبالامينات مع العامل الداخلى. وهذه المستقبلات لا تستطيع أن تميز معقدات الكوبالامينات مع البروتينات-R (R-protein-cobalamin complexes). ومع ذلك، عندما يكون هناك قصوراً فى وظيفة (أداء) البنكرياس لا تتحلل البروتينات-R مائياً وتظل الكوبالامينات مرتبطة بها. وهذه المعقدات بالطبع تكون غير متاحة للامتصاص، وعلى ذلك تحت هذه الظروف تظهر حالة نقص فيتامين ب١٢.

٣) امتصاص فيتامين ب١٢

يعتمد الامتصاص الطبيعى للكوبالامين على وجود العامل الداخلى، فعندما يرتبط هذا العامل مع فيتامين ب١٢ يخضع العامل الداخلى لتغيير فى الشكل الفراغى Conformational change والذى من نتيجته يتشكل إلى مزدوج Dimer. وكل مزدوج يرتبط مع جزيئين فيتامين ب١٢. تحتوى الأغشية البلازمية المشابهة لحواف الفرشاة الخاصة بالخلايا الطلائية للفائفى على مستقبل بروتينى مهيأ للارتباط مع المعقد المتكون من المزدوج والعامل الداخلى مع الكوبالامين IF-cobalamin dimer complex. هذا، وكل من العامل الداخلى الحر وفيتامين ب١٢ الحر غير مهيئين تماماً للارتباط مع المستقبل البروتينى.

الارتباط مع المستقبل البروتينى عامل ضرورى بل أساسى لامتصاص فيتامين ب١٢ فى الخلية. وغير معروف على وجه الدقة كيف يدخل معقد $IF-B_{12}$ أو فيتامين ب١٢ بمفرده فى الخلايا الطلائية للفائفى. ولكن معظم الأدلة المقنعة تؤيد النظرية التى تفترض أن فيتامين ب١٢ ينفصل عن العامل الداخلى خارج الخلية، وأن فيتامين ب١٢ الحر يدخل فى الخلية عن طريق آلية نقل نشط.

بعد ارتباط معقد $IF-B_{12}$ مع مستقبلات اللفائفى Ileal receptors، ينتقل فيتامين

ب١٢ ببطء خلال الخلايا الطلائية إلى الدم. ولا يظهر فيتامين ب١٢ فى الدم إلا بعد مرور أربع ساعات بعد تناوله مع الغذاء. ويلاحظ أقصى مستوى لفيتامين ب١٢ فى البلازما بعد ٦-٨ ساعات من تناوله. والسبب فى هذا التأخير غير مفهوم على وجه اليقين، ولكن هناك بعض الشواهد تدل على أن فترة التباطؤ الكبيرة جداً لفيتامين ب١٢ تتمركز غالباً فى ميتوكوندريا Mitochondria الخلايا الطلائية. حيث يحدث فيها (الميتوكوندريا) إلى حد ما تحول الكوبالامين إلى دى أوكسى أدينوزيل كوبالامين. أما عن خروج فيتامين ب١٢ من الخلايا الطلائية للقائفى، فالمعروف عنها أقل كثيراً من المعروف عن كيفية دخوله، وربما يكون هناك نقل ميسر أو نقل نشط. معظم فيتامين ب١٢ الممتص والذى يظهر فى الدم البابى يكون مرتبطاً ببروتين نقل الكوبالامين المسمى ترانس كوبالامين ٢ Transcobalamin II (جلوبيولين Globulin).

ويخلق الترانس كوبالامين ٢ فى الكبد، ولكن ربما يستطيع النسيج الطلائى للقائفى أن يخلق أيضاً هذا البروتين. يزال معقد فيتامين ب١٢ مع الترانس كوبالامين ٢ Transcobalamin II من الدم البابى بسرعة بواسطة الكبد عن طريق عملية تتم داخل الخلايا ويتوسطها مستقبل Receptor-mediated endocytosis. وهناك أنسجة أخرى تستطيع أن تمتص معقد فيتامين ب١٢ مع الترانس كوبالامين ٢ والتى تتضمن: الكلى Kidneys والطحال Spleen والقلب Heart والمشيمة Placenta وخلايا الشبكية Reticulocytes، والخلايا الليفية الأولية Fibroblasts تمتص أيضاً هذا المعقد.

٤) امتصاص فيتامين ب١٢ فى حالة عدم وجود العامل الداخلى

فى حالة غياب العامل الداخلى بالكامل، يمتص حوالى ١-٢٪ من فيتامين ب١٢ المتناول. وهذه الآلية التى لا تعتمد على العامل الداخلى (مستقلة عن العامل الداخلى)

ولا تظهر سعة امتصاصية قصوى، وغير مقصورة على اللفائفى، كما أنها أظهرت زمن تباطؤ أقل بدرجة كبيرة جداً (حوالى ساعة واحدة) عن الامتصاص الذى يعتمد على العامل الداخلى.

هذا، وينقل فيتامين ب١٢ فى الدم بواسطة الجلوبيولينات المختلفة: $\alpha_1$–Globulins (٥٢٪) و$\alpha_2$–Globulins (٢١٪) و$\beta$–Globulins (٧٪) و$\gamma$–Globulins (٦٪) والألبيومينات Albumins (١٦٪)، ومنها يوزع إلى سائر الأنسجة.

٨- تخزين الكوبالامين

على عكس الفيتامينات الذائبة فى الماء الأخرى، يخزن الجسم كميات كبيرة من فيتامين ب١٢ تصل إلى حوالى ٤-٥ ميللى جرام. ويحتوى الكبد فقط على مدخر كبير من فيتامين ب١٢ يبلغ مقداره ٢-٥ ميللى جرام. ومعنى ذلك أن الكبد يستطيع أن يخزن كميات لابأس بها من فيتامين ب١٢ ويمثل العضو الرئيسى لتخزين الكوبالامين، حيث يخزن حوالى ٣٠-٦٠٪ من الكوبالامين الكلى المخزن فى الجسم. كما يخزن الكوبالامين أيضاً فى الرئتين Lungs والكلى Kidneys والطحال Spleen.

ويوجد فيتامين ب١٢ عادة فى الصفراء، ويفرز منه فى العصارة الصفراوية حوالى ٠,٥-٥ ميكروجرام/يوم، ولكن عادة ما يعاد امتصاص ما يقرب من ٧٠٪ من هذه الكمية. ويفقد يومياً حوالى ٠,١٪ فقط من فيتامين ب١٢ المدخر. وإذا افترضنا توقف امتصاص الفيتامين تماماً، فإن هذا المدخر سوف يستغرق فترة تتراوح بين ٣-٦ سنوات حتى ينتهى هذا المخزون وبعده تظهر أعراض نقص الفيتامين. هذا، وفترة نصف بقاء فيتامين ب١٢ (حياته) طويلة، تبلغ أكثر من سنة.

٩- الأنسجة الهدف Target tissues

الجهاز العصبى المركزى والكلى والكبد والعضلات والجلد والعظام كلها تمثل

الأنسجة التى يستهدفها الفيتامين ب١٢.

١٠- نقص الكوبالامين

ترتبط الوظيفة التمثيلية لفيتامين ب١٢ ارتباطاً وثيقاً بالوظيفة التمثيلية لحمض الفوليك Folic acid، ولهذا تنشأ حالة من الأنيميا تعرف باسم الأنيميا الخبيثة Pernicious anaemia أو أنيميا الخلايا المتضخمة Megaloblastic anaemia عند نقص فيتامين ب١٢ نتيجة تعطيل Derangment تمثيل حمض الفوليك. لذا يعتبر فيتامين ب١٢ عاملاً هاماً جداً فى تخليق خلايا الدم الحمراء. وتنشأ هذه الأنيميا نتيجة إطلاق مولدات خلايا دم حمراء غير ناضجة Immature precursors of red blood cells فى مجرى الدم. فكما ذكر من قبل، كل من فيتامين ب١٢ وحمض الفوليك لازمين لتخليق الثيميدين وهذا بدوره لازم لتخليق الحمض النووى دنا DNA، ونقص فيتامين ب١٢ يتداخل مع تمثيل حمض الفوليك. ونتيجة لهذا يحدث اضطراباً (خللاً) فى عملية تضاعف Multiplication خلايا الدم الحمراء وتنطلق مولداتها غير الناضجة فى الدورة الدموية. بمعنى، عند غياب فيتامين ب١٢ تعاق عملية نضج Maturation خلايا الدم الحمراء RBCs فيظهر مرض الأنيميا الخبيثة.

عرض إكلينيكى آخر لنقص فيتامين ب١٢، نادر الحدوث جداً مع نقص حمض الفوليك، وهو ضمور (انحلال) النخاع الشوكى Degeneration of spinal cord. ولهذا السبب أطلق اسم الأنيميا الخبيثة على الأنيميا الناشئة عن نقص فيتامين ب١٢. وينشأ ضمور النخاع الشوكى نتيجة لقصور عملية ميثلة Methylation وحدة أرجينين Arginine واحدة على بروتين الميلين (النخاعين) القاعدى Myelin basic protein. يوجد هذا الضمور فى حوالى ثلث المرضى المصابين بالأنيميا الخبيثة بسبب نقص فيتامين ب١٢، وفى حوالى ثلث المرضى الذين لا تظهر عليهم دلائل (إشارات) الأنيميا.

يعتبر قصور (عجز) امتصاص فيتامين ب$_{١٢}$ السبب الأكثر شيوعاً للأنيميا الخبيثة مقارنة بالنقص الغذائى لفيتامين ب$_{١٢}$، وإن كان يحدث نقص فيتامين ب$_{١٢}$ فى النباتيين.

فى المرحلة الأولى لاستنزاف فيتامين ب$_{١٢}$ وقبل أن تظهر أى دلائل على الأنيميا، ينخفض نشاط إنزيم ميثايل مالونيل كوأ ميوتيز. ومحصلة ذلك يفرز حمض ميثايل مالونيك Methylmalonic acid فى البول. وهذا يمثل مساراً حساساً لمتابعة علاج المرضى بالأنيميا الخبيثة والكشف عن الأشخاص المعرضون لمخاطر نقص فيتامين ب$_{١٢}$.

هذا، ونقص فيتامين ب$_{١٢}$ نادر ما يحدث فى الإنسان، ولكنه يلاحظ أحياناً فى كبار السن. وتعزى الحالة الأخيرة (ظهور الأنيميا الخبيثة فى كبار السن) إلى عدم كفاية إنتاج العامل الداخلى Intrinsic factor و/أو حمض الهيدروكلوريك HCl فى المعدة. كما يلاحظ هذا النقص أيضاً فى المرضى بأمراض سوء الامتصاص الحادة وفى النباتيين Vegetarians لفترات طويلة Long–term الذين لا يتناولون أى مصدر غذائى طبيعى يحتوى على فيتامين ب$_{١٢}$.

وإذا تم تناول جرعات كبيرة جداً من فيتامين ب$_{١٢}$ (حوالى ميللى جرام/يوم)، قد تكون مقدار كافى لمعالجة الأنيميا الخبيثة.

١١- فرط (زيادة) الكوبالامين (سميته)

فيتامين ب$_{١٢}$ غير سام حتى عند تناوله بجرعات تزيد عن المتطلبات اليومية المثلى للإنسان البالغ بمقدار ١٠٠٠٠ ضعف!. وعند تناول فيتامين ب$_{١٢}$ بكميات أعلى من سعة ارتباط تيسره فى مصل الدم والأنسجة Serum– and tissue– available binding capacity المحدودة، فإن الكميات الزائدة من فيتامين ب$_{١٢}$ تميل لأن تفرز (تخرج) فى البول على أن يُحتفظ بها فى الجسم (تستبقى فى الجسم).

## ١٢- التعبير عن القيمة الغذائية

لا توجد وحدات الدولية I.U يعبر بها عن القيمة الغذائية لفيتامين ب$_{١٢}$، ولكن يعبر عنه عادة بالوحدات الوزنية (ميللى جرام mg أو ميكروجرام µg أو نانوجرام nanogram "ng") من السيانوكوبالامين المتبلور النقى Pure crystalline cyanocobalamin. كما يعبر عن نشاط الكوبالامين بوحدات الفارماكوبيا الأمريكية U.S.P ووحدات أخرى مستنبطة من طرق التقدير الميكوبيولوجية يطلق عليها LLD units (*L. Lactis* dormer units). والوحدة الواحدة من وحدات الفارماكوبيا الأمريكية U.S.P تكافئ ميكروجرام واحد من فيتامين ب$_{١٢}$ وتكافئ أيضاً ١١٠٠٠ LLD units.

وعادة ما يعتمد على طرق التقدير الميكوبيولوجية Microbiological assays عند تقدير النشاط الحيوى فى المستحضرات Preparations التى تحتوى على فيتامين ب$_{١٢}$. وعلى ما يبدو أنه لا توجد طريقة تقدير حيوية فى الحيوان Animal bioassay.

## ١٣- الإتاحة الحيوية

جسم الإنسان له كفاءة عالية جداً على الاحتفاظ بفيتامين ب$_{١٢}$. على عكس الفيتامينات الذائبة فى الماء الأخرى، فيتامين ب$_{١٢}$ يخزن بارتباطه مع بروتين خاص فى الدم والأنسجة الأخرى، خصوصاً فى الكبد. وفيتامين ب$_{١٢}$ يسلك أيضاً دورة خاصة تعرف بالدورة المعدية الكبدية Enterohepatic cycle. فى هذه الدورة، يفرز فيتامين ب$_{١٢}$ أساساً من الصفراء مع العصارة الصفراوية ويعاد امتصاصه مرة أخرى فى الصائم Jejunum.

فيتامين ب$_{١٢}$ فى اللحوم المطهية يكون متاحاً بسهولة ويسر ويمتص بالكامل، كما هو الحال فى الكبد ولحم الضأن والدجاج. فالكمية الممتصة من السيانوكوبالامين من

تلك الأغذية تماثل تماماً نفس الكمية الممتصة من الفيتامين والمعطاة فى محلول مائى Aqueous solution من الفيتامين. وعلى العكس من ذلك، امتصاص فيتامين ب$_{١٢}$ من البيض يكون ضعيفاً نسبياً. أقصى كمية من فيتامين ب$_{١٢}$ والتى يمكن امتصاصها فسيولوجياً من أى وجبة غذائية تكون محدودة وتتراوح بين ١,٥-٣,٥ ميكروجرام. هذا، وتشبع Saturation نظام امتصاص فيتامين ب$_{١٢}$ الذى يتوسطه العامل الداخلى IF-mediated system فى الوجبة الواحدة لا يعيق امتصاص الكميات الطبيعية من الفيتامين بضعة ساعات بعد ذلك الوقت. وعند تناول كمية فيتامين ب$_{١٢}$ أقل من ٣ ميكروجرام، لوحظ أن الامتصاص الفسيولوجى للفيتامين يتراوح بين ٦٠-٨٠٪، وتنخفض هذه النسب بزيادة المحتوى المعوى Intestinal content من الفيتامين.

١٤- المصادر الغذائية

النباتات لا تستطيع تخليق فيتامين ب$_{١٢}$ ولا تحتاج إليه بالمرة. أما الكائنات الحية الدقيقة خصوصاً تلك الموجودة فى كرش المجترات فإنها تستطيع تخليق فيتامين ب$_{١٢}$. وبعض بكتريا ميكروفلورا أمعاء الإنسان تستطيع تخليقه أيضاً ولكن بكميات غير كافية لسد احتياجات الإنسان من الفيتامين. على ذلك، لابد أن يتناول الإنسان معظم احتياجاته من الفيتامين من المصادر الغذائية؛ والمقصور معظمها على الأغذية ذات الأصل الحيوانى (الأغذية الحيوانية). ويعتبر الكبد والكلى مصدران غنيان جداً بفيتامين ب$_{١٢}$، فكبد البقر يمثل المصدر الرئيسى والتجارى لفيتامين ب$_{١٢}$. بينما اللحوم والسمك فيعتبرا من المصادر المتوسطة لفيتامين ب$_{١٢}$.

ونظراً لعدم وجود فيتامين ب$_{١٢}$ فى النباتات، يتعرض النباتيون شديدى التعصب (المتزمتين) Strict vegetarians (Vegans) الذين لا يتناولوا أى غذاء من أصل حيوانى لبعض المشكل الصحية نتيجة لنقص فيتامين ب$_{١٢}$. وتتوافر فى البلاد

المتقدمة مستحضرات من فيتامين ب١٢ مجهزة من مصدر بكتيرى وليس من مصدر حيوانى (من التخمر البكتيرى Bacterial fermentation؛ *S. griseus* و *S. auveofaciens*) مناسبة لهؤلاء النباتيين. كما ينتج فيتامين ب١٢ على النطاق التجارى كناتج ثانوى By–product أثناء إنتاج المضادات الحيوية Antibiotic production.

ومن المثير للدهشة، هناك اعتقاد بأن الخميرة وبعض النباتات (خصوصاً بعض الطحالب Algae) تحتوى على فيتامين ب١٢، ولكن هذا الاعتقاد بالطبع خاطئ. وقد نشأ هذا الالتباس نتيجة استخدام طريقة لتقدير فيتامين ب١٢ فى المواد الغذائية تعتمد على نمو كائنات حية دقيقة تحتاج إلى فيتامين ب١٢ كعامل نمو أساسى وضرورى. لكن هذه الكائنات يمكنها أيضاً استخدام بعض المركبات التى لها تركيب مشابه لفيتامين ب١٢ ولكن ليس لها نشاط فيتامينى فى الإنسان. وعلى ذلك، هذا النوع من التحليل يُظهر وجود فيتامين ب١٢ فى العينات المختبرة، ولكن فى حقيقة الأمر توجد مركبات مشابهة لفيتامين ب١٢ وليس لها نشاط فيتامينى وعديمة القيمة بالنسبة للإنسان.