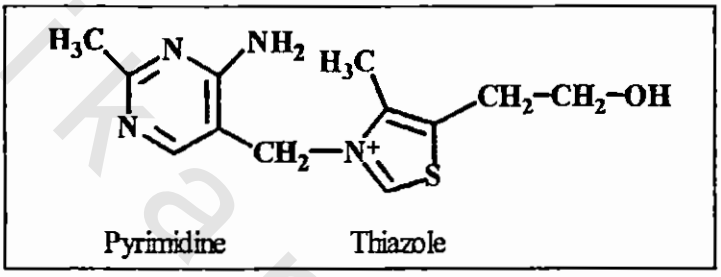
الفصل السادس

الثيامين (فيتامين ب$_1$ Vit.B$_1$) Thiamine

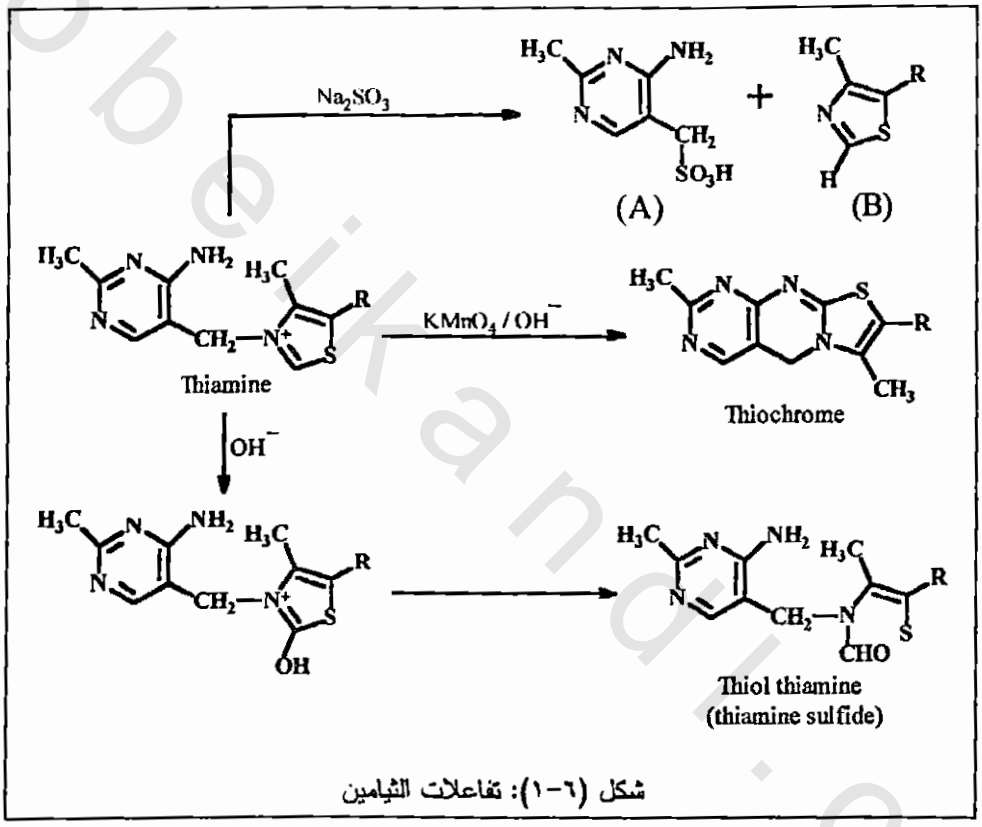
١- التركيب الكيميائى



٢- الخواص والتفاعلات

المظهر: بلورات بيضاء، درجة الإنصهار MP ٢٤٤°م، الذوبان: يذوب فى الماء (جرام/ميللى لتر) والكحول، غير نشط ضوئياً. وهو حساس للمعاملة بأملاح الكبريتيت ($SO_3^=$) Sulfite، حيث تتكسر رابطة المثيلين (–CH_2–) Methylene التى بين حلقتى البيريميدين Pyrimidine والثيازول Thiazole ويتكون مركبان حلقيان. الأول حمضى (A) وهو مشتق من البيريميدين وعليه مجموعة SO_3H، والثانى قاعدى (B) وهو مشتق من الثيازول (شكل ٦-١). المعاملة بالعوامل المؤكسدة مثل برمنجنات البوتاسيوم $KMnO_4$ أو الفرى سيانيد Ferricyanide $[Fe(CN)_6]^{-3}$ فى الوسط القلوى، يتحول إلى مركب له وميض يسمى ثيوكروم Thiochrome. فى الوسط القلوى وعلى درجات pH أعلى من ٥ (وسط قلوى ضعيف) أو المعاملة بفوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2 فى الوسط القلوى، تدخل

مجموعة هيدروكسيل على الذرة رقم ٢ فى حلقة الثيازول ثم تنفتح الحلقة ويتكون الثيولثيامين (كبريتيد الثيامين) Thiolthiamine (thiamine sulfide) .



شكل (٦-١): تفاعلات الثيامين

٣- صور الفيتامين النشطة

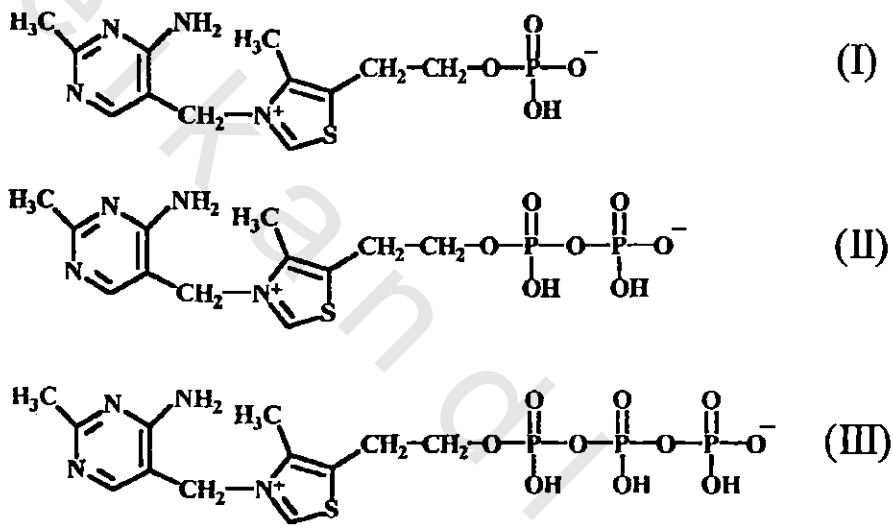
هناك أكثر من صور فسيولوجية نشطة لفيتامين ب, وهى الصورة الحرة وإسترات فوسفات الثيامين. وتختلف نسبة هذه الصور تبعاً لنوع الكائن الحى؛ وهى كما يلى:

١) الثيامين الحر Free thiamine: توجد بكميات قليلة.

٢) الثيامين أحادى الفوسفات Thiamine monophosphate: توجد بكميات قليلة أيضاً (شكل ٦-٢ المركب I).

٣) الثيامين بيروفوسفات "TPP" Thiamine pyrophosphate (ثيامين ثنائي الفوسفات Thiamine diphosphate):- وهي الصورة النشطة حيوياً والتي تدخل كمعاون إنزيمي Coenzyme (شكل ٦-٢ المركب II).

٤) الثيامين ثلاثي الفوسفات "TTP" Thiamine triphosphate:- وهي صورة هامة للأعصاب (شكل ٦-٢ المركب III).

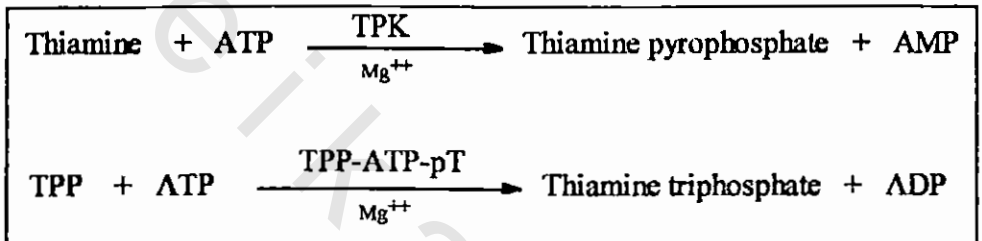


شكل (٦-٢): التركيب الكيميائي لإسترات فوسفات الثيامين المختلفة. I: الثيامين أحادي الفوسفات، II: الثيامين بيروفوسفات (TPP)، III: الثيامين ثلاثي الفوسفات (TTP).

٤- تمثيل الثيامين

عندما يؤخذ الثيامين؛ سواء طريق الفم أو الحقن؛ يتحول بسرعة في الأنسجة (الكبد والعضلات والأعضاء الأخرى) إلى مشتق إستر ثنائي الفوسفات (الثيامين بيروفوسفات) بواسطة إنزيم الثيامين بيروفوسفوكينيز (TPK) في وجود المركب عالي الطاقة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP (شكل ٦-٣).

وقد أكتشف إنزيم آخر يسمى Thiamine pyrophosphate-ATP phosphoryltransferase (يعبر عنه بالمختصر TPP-ATP-pT) يقوم بحفز تفاعل فسفرة الثيامين بيروفوسفات إلى الثيامين ثلاثى الفوسفات (شكل ٦-٣). هذا، وفى بعض الأنسجة يوجد حوالى ١٠٪ من الثيامين الكلى فى صورة الثيامين ثلاثى الفوسفات.



شكل (٦-٣): تخليق إستر ثنائى فوسفات الثيامين (TPP) وإستر ثلاثى فوسفات الثيامين (TTP)

وتوجد كميات قليلة من إستر أحادى الفوسفات (الثيامين أحادى الفوسفات) والتى من المحتمل أنها تنشأ من التحليل المائى لمجموعة الفوسفات الطرفية لمشتق الثيامين بيروفوسفات بواسطة إحدى إنزيمات الفوسفاتيز Phosphatases. وتتحلل مشتقات إستر فوسفات الثيامين مائياً بواسطة إنزيمات الفوسفاتيز Thiamine diphosphatse وينتج منها الثيامين الحر الذى يفرز بسرعة أو يمثل.

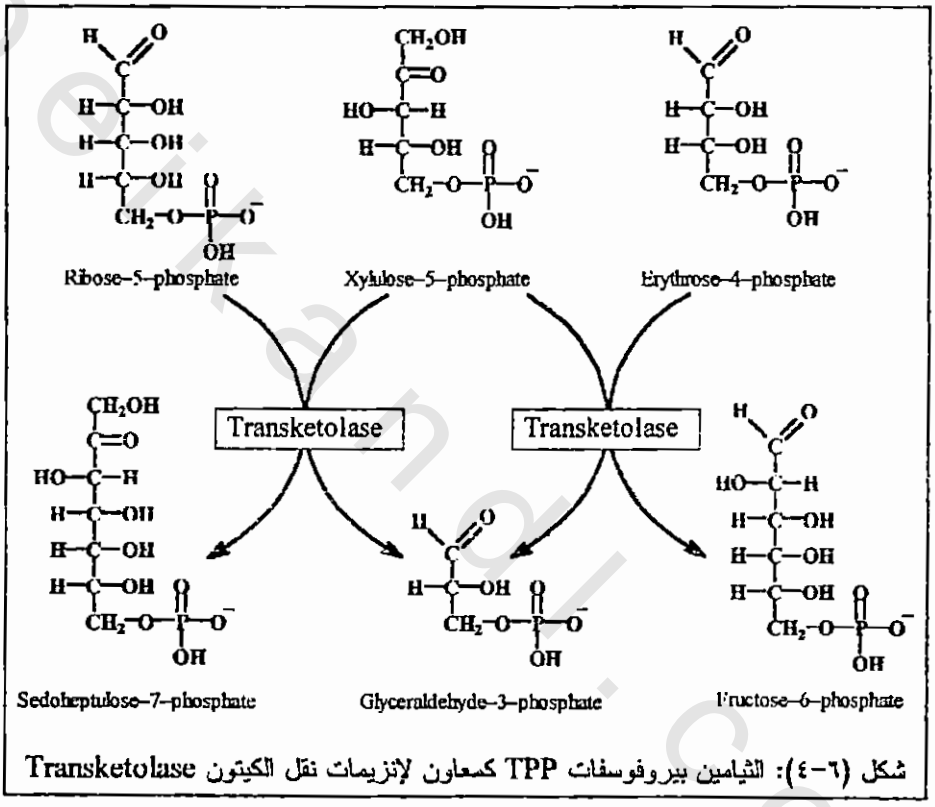
فى أحشاء أسماك المياه العذبة يوجد إنزيم الثيامينيز Thiaminase الذى يقوم بكسر رابطة المثيلين بين حلقتى البيريميدين والثيازول. ولهذا تظهر حالة شلل مرضية معروفة باسم Chastek paralysis على الثعالب البرية التى تتغذى على مثل هذه الأسماك، فهذه الحالة ترجع إلى نقص الثيامين.

٥- الوظائف التمثيلية

فيتامين ب, فى صورة الثيامين بيروفوسفات يمثل معاوناً إنزيمياً للعديد من

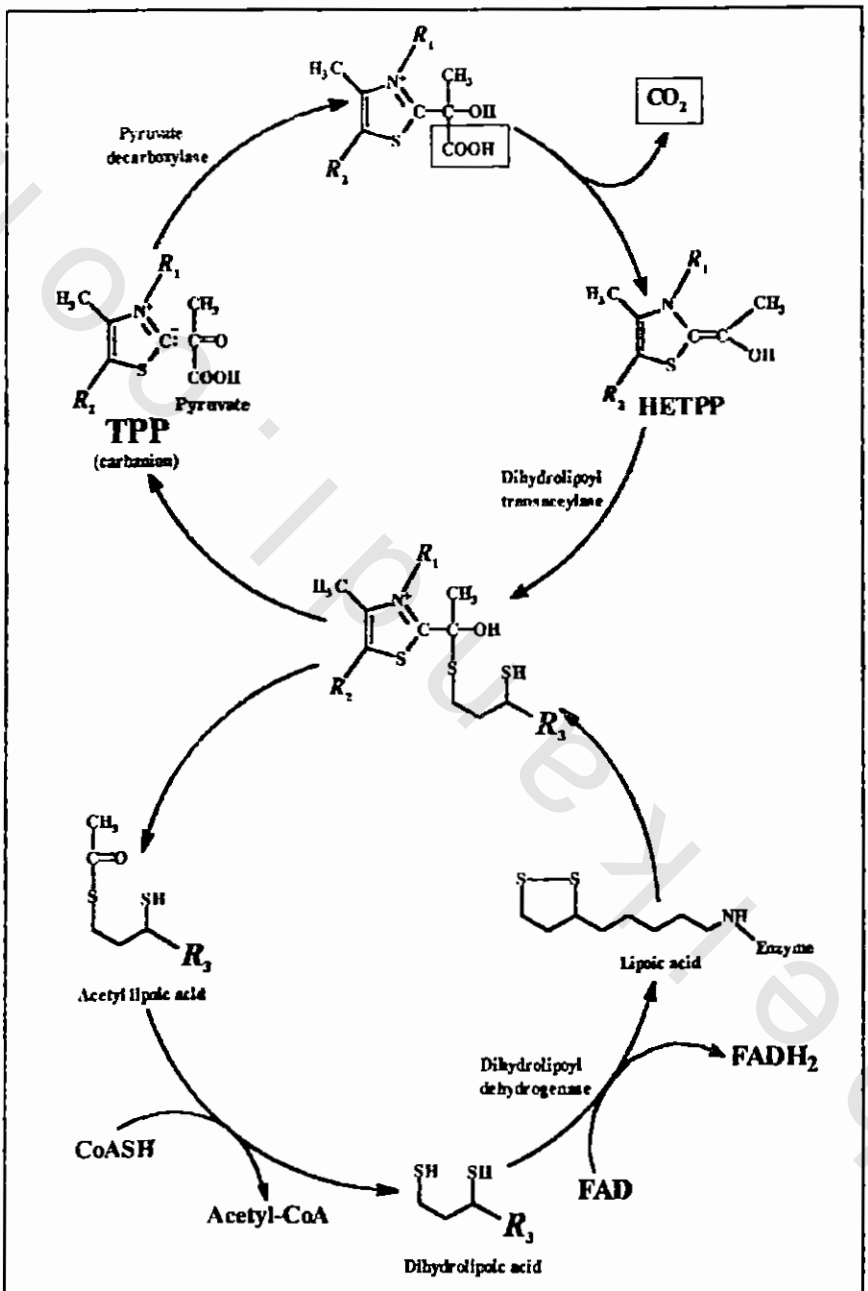
الإنزيمات الهامة فى التمثيل الغذائى، ومن أبرز الأمثلة الهامة لهذه التفاعلات الإنزيمية ما يلى:-

١) إنزيم نقل الكيتون (ترانس كيتوليز) Transketolase:- وهو إنزيم هام فى تمثيل الكربوهيدرات وتخليق السكرات الهامة (شكل ٦-٤).



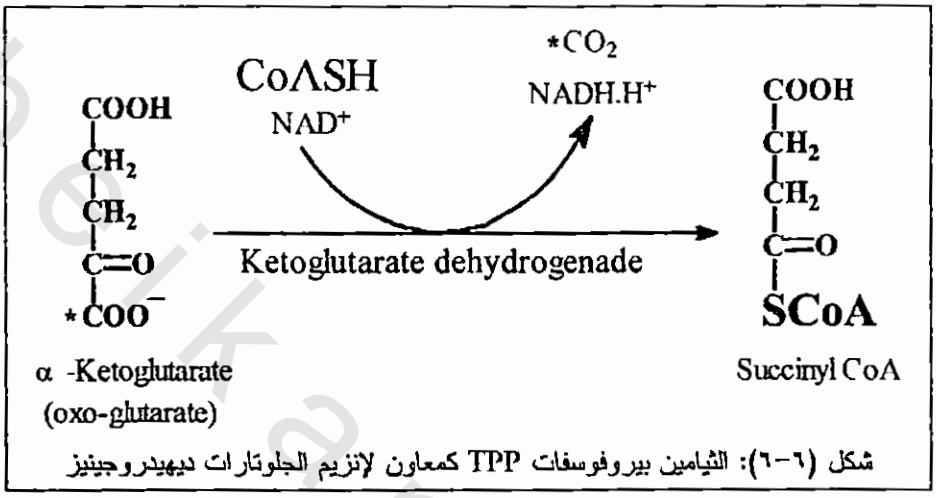
شكل (٦-٤): الثيامين بيروفوسفات TPP كمعاون لإنزيمات نقل الكيتون Transketolase

٢) إنزيم البيروفات ديهيدروجينيز Pyruvate dehydrogenase:- يوجد هذا الإنزيم فى صورة إنزيم متعدد Multienzyme يتكون من أكثر من إنزيم، وهو له أهمية خاصة فى تمثيل البيروفات ودخولها إلى دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle (TCA) (دورة كرب Kreb's cycle) فى صورة أسيتيل-كو أ Acetyl-CoA (شكل ٦-٥).



شكل (٦-٥): الثيامين بيروفوسفات TPP كمعاون لإنزيم البيرفات ديهيدروجينيز

٣) إنزيم الكيتوجلوتارات ديهيدروجينيز Ketoglutarte dehydrogenase:- وهو أحد أعضاء إنزيمات دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (شكل ٦-٦).



شكل (٦-٦): الثيامين بيروفوسفات TPP كمعاون لإنزيم الجلوتارات ديهيدروجينيز

من هذا يتضح أن الثيامين له دورا هاما جداً ويتوسط تفاعلات التمثيل الغذائى. بالإضافة إلى ذلك، الثيامين له دورا هاما أيضا فى حث Induction النبضات العصبية Nerve impulses؛ حيث يقوم بتنشيط قنوات أيونات الكلوريد Chloride ion channels فى الأغشية العصبية Nerve membranes. لذلك فإن نقصه يؤثر بدرجة كبيرة جداً على الأعصاب.

٦- امتصاص الثيامين

دلت التجارب الحديثة على وجود نظامين لنقل الثيامين خلال الميكوزا المعوية:-

١) النفاذية الموجبة Passive diffusion: وفيها ينفذ الثيامين عبر الجدر المعوية تبعاً للتدرج فى التركيز (تبعاً للضغط الاسموزى)، حيث ينتقل من الجانب ذو التركيز المرتفع (الفراغ المعوى) إلى الجانب ذو التركيز المنخفض (داخل خلايا الميكوزا). وتتم هذه العملية عندما يكون تركيز الثيامين أكثر من ٢ ميكرومولار μM.

٢) النقل النشط Active transportation: - تتم هذه العملية عندما يقل تركيز الثيامين عن ٢ ميكرومولار. وفيها يمتص الثيامين عن طريق آلية نقل نشط تعتمد على أيونات الصوديوم Na^+ dependent active transport mechanism في الصائم Jejunum. يتم فسفرة Phosphorylation بعض الثيامين في الخلايا الطلائية للصائم Jejunal epithelial cells، لكن أساساً الثيامين الذى يظهر فى الدم عبارة عن فيتامين حر Free thiamine. وتتم هذه العملية بواسطة إنزيم الثيامين بيروفوسفوكينيز Thiamine pyrophosphokinase (TPK) (الثيامين كينيز Thiamine kinase) والذى يقوم بإضافة مجموعة بيروفوسفات Pyrophosphorylation للثيامين (شكل ٦-٣). على ذلك، ينفذ الثيامين عبر الجدر المعوية ويمتص عن طريق هذا العامل هذا الثابت هذا النشط الذى يعتمد فى عمله على الطاقة، ويتركز الثيامين داخل خلايا الميكوزا ضد التدرج فى التركيز.

وهناك عوامل كثيرة تثبط امتصاص الثيامين (النقل النشط) ومنها مركب ثنائى نيتروفينول Dinitrophenol والإيثانول؛ سواء أخذ عن طريق الفم Orally أو أعطى عن طريق الحقن فى الوريد I.V.

٧- تخزين الثيامين

تتباين قيم (مستويات) الثيامين فى نفس العضو أو النسيج باختلاف الحيوان تبايناً كبيراً. فعلى سبيل المثال، فى كبد يتراوح تركيزه بين ١,٣٣ ميللى جرام/١٠٠ جرام فى الجرذان Mice؛ إلى ٠,٢٢ ميللى جرام/١٠٠ جرام فى الإنسان؛ إلى ٠,٠٣ ميللى جرام/١٠٠ جرام فى سمك الحوت.

عموماً، يعتبر القلب أكبر عضو فى الجسم يحتوى على الثيامين؛ فيتراوح تركيزه بين ٠,٢٨ و٠,٧٩ ميللى جرام/١٠٠ جرام، ثم يليه الكبد (٠,٢-٠,٧٦ ميللى جرام/١٠٠ جرام) ثم الكلى (٠,٢٤-٠,٥٨ ميللى جرام/١٠٠ جرام) ثم المخ Brain (٠,١٤-٠,٤٤ ميللى جرام/١٠٠ جرام)، مع كميات قليلة فى الأنسجة الأخرى.

٨- إخراج الثيامين

أى كمية زائدة عن حاجة الأنسجة من الثيامين تفرز فى البول. وهناك علاقة بين متطلبات الأنسجة من الثيامين وما يفرز منه فى البول. فبالإضافة إلى الثيامين الحر، يحتوى بول الإنسان والفئران على كميات بسيطة من الثيامين ثنائى الفوسفات والثيوكروم وثيامين ثنائى الكبريتيد Thiamine disulfide. كما يوجد أيضاً ما يقرب من ٢٠ أو أكثر من نواتج تمثيل Metabolites الثيامين.

٩- نقص الثيامين

تتميز أعراض نقص الثيامين فى الإنسان بظهور مرض البرى برى Beriberi، وظهور عرض (مرض) ورنيك-كورزاكوف Wernicke–Korsakoff syndrome.

١) مرض البرى برى:- يرتبط هذا المرض بنقص الثيامين لمدة طويلة، والذى عادة ما يظهر عند انخفاض ما يتناوله الإنسان من غذاء بدرجة كبيرة، وخصوصاً الوجبات المحتوية على نسب مرتفعة نسبياً من المواد الكربوهيدراتية. وهذا المرض يمثل مشكلة غذائية فى بلاد جنوب شرق آسيا South–East Asia (يعتمد أهلها على الأرز المبيض كغذاء رئيسى). أهم أعراض هذا المرض هى: اختلال (تلف) الجهاز العصبى الطرفى Peripheral nervous system، مع التهاب العصب الصاعد Ascending neuritis؛ والذى يسبب ضعف العضلات والضمور Atrophy. وتبدأ أعراض مرض البرى برى بضعف وألم Pain وتيبس Stiffness فى الأرجل؛ وتمدد الأرجل نحو الداخل Spreads upwards، ويرتعش رسغ القدم بحركة لا إرادية، ثم تتأثر بعد ذلك عضلات الساق، ويصبح المريض غير قادر على أن يثبت أصابع قدميه أو قدميه بالكامل على الأرض. وقد تتأثر أيضاً اليدين والذراعين. وإن كان المرضى بهذا الداء يفقدون الإحساس Sensation فى المناطق المصابة (المتأثرة بنقص الفيتامين) إلا أنهم يشعرون بآلام مبرحة فى العضلات.

يمكن أن يتأثر قلب المريض أيضاً، خصوصاً المرضى الذين يتناولون وجبات عالية المحتوى الكربوهيدراتى. يحدث قصور فى القلب Right-sided heart failure وهذا بدوره يؤدى إلى ظهور الأوديما (الاستسقاء) Oedema. فى بعض المرضى، قد يحدث قصور فى القلب وأوديما بدون ظهور خلل (تلف) فى الأعصاب.

٢) عرض ورنيك-كورزاكوف:- فى البلاد الغربية، يلاحظ نقص الثيامين أساساً فى مدمنى الخمور Alcoholics. فى هذه الأماكن، يختلط أمر تناول كميات منخفضة من الثيامين مع تثبيط امتصاص الثيامين والتمثيل الغذائى فى حالات تناول الكحول. فكما هو الحال مع مرضى البرى برى، قد يتأثر قلب مدمنى الخمور Heavy drinkers، ويحدث تضخم فى القلب Cardiac enlargement، وهذا بدوره يؤدى إلى قصور فى القلب نتيجة لنقص الثيامين.

قد يتطور نقص الثيامين بسرعة نسبياً، فخلال أسبوع أو نحو ذلك ونتيجة لشرب الخمور (الكحول) بكثرة ولمدة طويلة مع تناول كميات قليلة من الغذاء تحدث حالة ارتفاع الحموضة فى الدم Acidosis. وفى مثل هذه الحالات، يتضمن الأثر الرئيسى لنقص الثيامين انخفاضاً حاداً فى نشاط إنزيم البيروفات ديهيدروجينيز وهذا بدوره يؤدى إلى ارتفاع تركيز البيروفات واللاكتات Lactate فى الدم، وبذلك تكون حياة المريض مهددة بالحموضة Acidosis.

الإفراط فى تناول الخمور (الكحول) بكثرة ولفترات طويلة يؤدى أيضا إلى خلل (تلف) فى الجهاز العصبى المركزى، والسبب بالطبع يرجع إلى نقص الثيامين. ويتطور المرض إلى حالة يطلق عليها هوس (خبل) كورزاكوف Korsakoff's psychosis والتى تتميز بفقد ذاكرة الأحداث القريبة (الذاكرة الحديثة) Recent memory، وإن كانت عادة لا تضعف ذاكرة الأحداث البعيدة؛ وهذا ما يطلق عليه المتسامرون Confabulation: استحضار الحكايات الغريبة. بعد ذلك تظهر الدلائل المادية على تلف الجهاز العصبى المركزى: مرض ورنيك الدماغى Wernicke's

encephalopathy.

١٠- فرط الثيامين (سمية الثيامين)

عندما يتناول الإنسان الثيامين عن طريق الفم Orally بكميات كبيرة نسبياً، فإن سميته تكون منخفضة للغاية، وهذا لأن الكميات الزائدة منه تفرز (تخرج) فى البول. أما الجرعات الكبيرة والمأخوذة عن طريق آخر غير الفم (بالحقن) Parenteral doses والمعطاة لفترات طويلة، ثبت أنها تحدث ظواهر (أعراض) إكلينيكية Clinical manifestations، وفى بعض الحالات تسبب الموت.

١١- التعبير عن القيمة الغذائية

تعرف الوحدة الدولية I.U للثيامين بنشاط ثلاثة (٣) ميكروجرام ثيامين هيدروكلوريد متبلور Crystalline thiamine hydrochloride، أى أن الجرام الواحد من الثيامين يعادل ٣٣٣٠٠٠ وحدة دولية. والوحدة الدولية الواحدة من الثيامين تكافئ أيضاً وحدة فارماكوبيا أمريكية U.S.P واحدة.

من الناحية العملية، الوحدات الدولية للثيامين محدودة الاستخدام بدرجة كبيرة جداً ونادراً ما تستخدم. وعادة ما يعبر عن النتائج التحليلية المتحصل عليها بوزن الثيامين هيدروكلوريد النقى Pure بالميللى جرام mg. ويمكن تقدير النشاط الحيوى للثيامين إما باختبار النمو الشفائى (العلاجى) فى الفئران Curative rat growth test أو اختبار قصور (بطؤ) القلب Brachy cardia test فى الفئران أيضا.

١٢- الإتاحة الحيوية

يستفاد من الثيامين بصورة جيدة سواء دعمت به الأغذية المحتوية على قمح أو بروتين حيوانى Animal protein. بعض أنواع المحار Shellfish وأسماك المياه العذبة Fresh water fish تحتوى على إنزيمات تحفز هدم الثيامين (ثيامينيز) Thiaminases، وفعل هذه إنزيمات قد يسبب أعراض مرض البرى برى كما هو الحال فى شعوب جنوب شرق آسيا. تتناول هذه الفئات تلك الأنواع من الأسماك فى

صورة مخمرة وغير المطهيـة Fermented raw fish والمحتويـة علـى إنزيمـات الثيامينيز. وبذلك يصابون بأعراض نقص الثيامين (مرض البرى برى).

يحتوى الشاى والقهوة على مواد كميات كبيرة من التانينات Tannins والفينولات العديدة Polyphenols الأخرى، وهذه المركبات تعمل على تلف الثيامين حيث أن لهـا نشـاط مضـاد للثيـامين Anti-thiamine activity. فـإذا زاد تنـاول تلـك المشروبات عن حده يـؤدى أيضاً إلـى ظهـور حـالات النقص. ولكـن تلك لا يمثل مشكلة للأشخاص الذين يتناولون كميات معقولة وطبيعية من هذه المشروبات.

١٣- المصادر الغذائية

يعتبر القلب والكبد والكلى من أهم المصادر الغذائيـة الحيوانيـة الغنيـة بالثيـامين كمـا يوجد بكميات لا بأس بها فى اللحوم المختلفـة (بقرى، دجـاج، رومـى) وفـى البيض واللبن والأسماك.

أما المصادر الغذائية النباتية الغنية بالثيامين فتتضمن الخميرة Yeast وعيش الغراب (المشروم) Mushrooms وجنين القمح Wheat germ والحبوب الكاملـة Whole grains ودقيق فول الصويا Soya bean meal. أما الفواكه والخضراوات الورقيـة فتحتوى على كميات لا بأس بها من الثيامين.