

۱- دکتر علی عجمی، دکترای علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه نوبل اصفهان
۲- ریحانه مقتدری، کارشناس تحقیق و توسعه، آزمایشگاه نوبل اصفهان

چگونه ویتامین‌های گروه B بر روده تأثیر می‌گذارند؟

مانند روش زایمان کودک، سن میزبان، سبک زندگی، داروها و به‌ویژه رژیم غذایی، به‌طور قابل توجهی ترکیب میکروبیوتای روده را تعدیل می‌کنند. با این حال، روده ما همچنین باکتری‌هایی را در خود جای داده که ویتامین‌های B را از جمله بیوتین، کبالامین، فولات، نیاسین، پانتوتنیک، پیریدوکسین، ریبوفلاوین و تیامین، اما به مقدار محدود تولید می‌کنند. چندین باکتری روده‌ای برای رشد خود به ویتامین‌های خاصی نیاز دارند و در عین حال، باکتری‌های آگزیتروفیک رقابت بین آن‌ها را ایجاد می‌کنند. کمبود این ویتامین‌ها متابولیسم طبیعی سلولی را مختل کرده و منجر به بروز چندین بیماری مزمن در انسان‌ها می‌شود. بنابراین، ویتامین‌های B نه تنها برای میزبان بلکه برای باکتری‌های ساکن در روده نیز ضروری هستند. تأمین این ویتامین‌ها از طریق رژیم غذایی برای برآورده کردن نیازهای روزانه میزبان ضروری است. ویتامین‌های B نقش‌های حیاتی در شکل‌گیری تنوع و غنای میکروبیوتای روده ایفا می‌کنند. شواهد قابل توجهی نشان داده‌اند که یک روده سالم در یک اکولوژی میکروبی سالم نهفته است. بنابراین، تفکیک رابطه بین میکروبیوتای روده و روده سالم ضروری است. این مطالعه به بررسی عملکردها و تأثیرات هر ویتامین B، باکتری‌هایی که می‌توانند این ویتامین‌ها را سنتز کنند و چگونگی تأثیر آن‌ها بر رشد و گسترش میکروبیوتای روده و سلامت کلی روده می‌پردازد.

ویتامین B1 (تیامین)

تیامین یک کوفاکتور ضروری است که برای چندین آنزیم، به‌ویژه در گلیکولیز، چرخه اسیدتری‌کربوکسیلیک (TCA) و مسیر فسفات پنتوز نیاز است. چندین باکتری قادر به سنتز تیامین آزاد

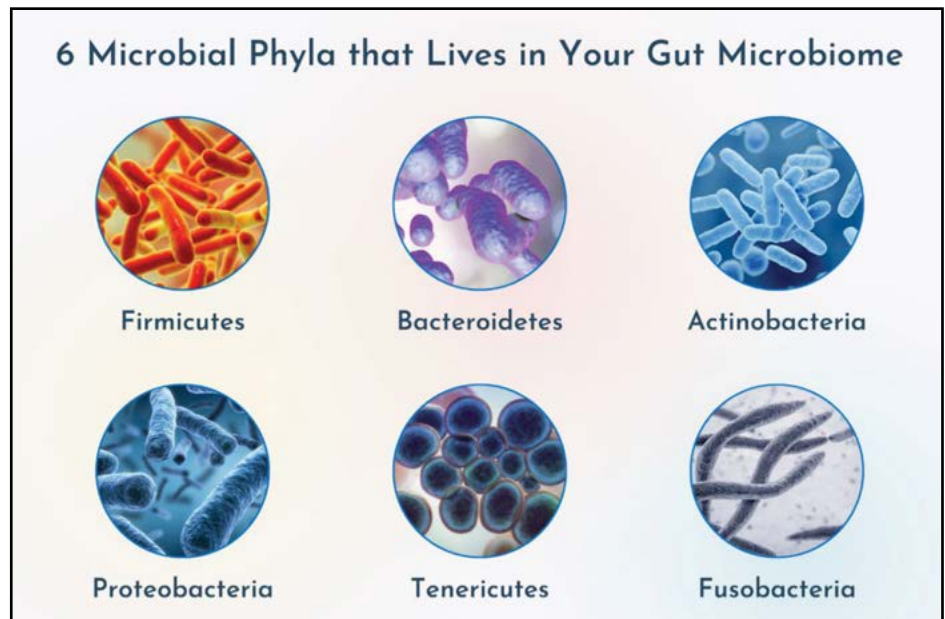
ویتامین‌های گروه B ترکیبات آلی محلول در آب هستند که برای عملکرد فیزیولوژیکی تمام موجودات زنده ضروری‌اند. نقش‌های عملکردی این ریزمغذی‌ها متنوع است و عمدتاً به‌عنوان کوفاکتور در مجموعه‌ای از واکنش‌های آنزیمی عمل می‌کنند. یک یا چند ویتامین B در هر واکنش تولید انرژی سلولی، مانند چرخه اسید سیتریک میتوکندری و تنفس هوازی سلولی، دخالت دارند. آن‌ها همچنین نقش‌های حیاتی در عملکردهای ایمنی، سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی، متابولیسم یک‌کربنه، سیگنال‌دهی سلولی و حتی بیوسنتز اسیدهای نوکلئیک ایفا می‌کنند. به‌عنوان مثال، کوآنزیم A، شکل فعال ویتامین B5، مولکولی در همه سلول‌ها است و به‌عنوان یک کوفاکتور یا پیش‌ساز مستقیم برای بسیاری از واسطه‌های سلولی عمل می‌کند. روده ما یکی از مهم‌ترین قسمت‌های بدن است. این عضو به‌عنوان یک مسیر برای انتقال و جذب آنچه می‌خوریم عمل می‌کند. روده میزبان انواع مختلف میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها، یوکاریوت‌ها و آرکئاها است که به‌طور کلی به آن‌ها «میکروبیوتای روده» می‌گویند. این میکروارگانیسم‌ها شامل دو فیلائی غالب - Bacte-roidetes و Firmicutes و اقلیت آنها همچنین شامل Actino-bacteria، Proteobacteria و Verrucomicrobia می‌باشند. آن‌ها رابطه‌ای همزیست با میزبان دارند و از آن در برابر پاتوژن‌های مضر محافظت می‌کنند. این باکتری‌ها از طریق تخمیر روده‌ای به بهبود استفاده از انرژی کمک کرده و عملکرد ایمنی و مولکول‌های سیگنال‌دهی میزبان را تنظیم می‌کنند. میکروبیوتای روده انسان منحصر به فرد و نسبتاً پایدار است و بنابراین به تغییرات مقاوم است. با این حال، آن‌ها همچنین پویا هستند و ترکیب آن‌ها در طول مراحل مختلف زندگی تغییر می‌کند. عوامل متعددی،

یا فرم فعال آن، تیامین پیروفسفات (TPP) هستند. با این حال، باکتری‌های متعلق به گروه انتروتایپ ۲ ظرفیت بیوسنتز تیامین بالاتری دارند. این گروه از باکتری‌ها، عمدتاً Prevotella و De-sulfovibrio، با چهار آنزیم — هیدروکسی متیل پیریدین کیناز، فسفومتیل پیریدین کیناز، تیامین-فسفات پیروفسفوریلاز و تیامین-مونوفسفات کیناز — که برای بیوسنتز تیامین حیاتی هستند، بیش از حد بیان می‌شوند. علاوه بر این، بیش از ۹۰٪ از Bacteroides های مرتبط با روده توانایی بیوسنتز تیامین و ژن‌های انتقال‌دهنده تیامین را دارند. تیامین آزاد رژیم غذایی از طریق حمل‌ونقل با واسطه، مانند انتقال‌دهنده تیامین بامیل ترکیبی بالا (THTR-1) و (THTR-2) که در اپی‌تلیوم و مخاط روده کوچک

دارد. ریپوفلاوین به فرم‌های فعال خود، یعنی فلاوین مونونوکلوئید (FMN) و فلاوین آدنین دی‌نوکلوئید (FAD)، توسط آنزیم‌های فلاوکیناز و FAD سنتتاز تبدیل می‌شود. میکروبیوتای روده انسان می‌تواند ریپوفلاوین را عمدتاً در روده بزرگ تولید کند. ریپوفلاوین رژیم غذایی که به شکل FAD یا FMN مصرف می‌شود، باید ابتدا به ریپوفلاوین آزاد تبدیل شود تا جذب گردد. در انسان‌ها، جذب ریپوفلاوین عمدتاً در روده کوچک پروگزیمال از طریق حمل‌فعال یا با واسطه انجام می‌شود. یک اپرون کامل ریپوفلاوین در همه Bacteroidetes و Fusobacteria و همچنین در ۹۲٪ از Proteobacteria وجود دارد، که نشان‌دهنده این است که آن‌ها تولیدکنندگان اصلی ریپوفلاوین در روده هستند. علاوه بر این، پیش‌بینی می‌شود که

نیمی از Firmicutes تولیدکننده ریپوفلاوین باشند. باکتری‌های اسید لاکتیک موجود در محصولات لبنی نیز دارای ظرفیت بیوسنتز ریپوفلاوین هستند. این باکتری‌ها ریپوفلاوین را با استفاده از گوانوزین-۵-تری‌فسفات (GTP)، ترکیبی که از مسیر بیوسنتز پورین به دست می‌آید، و ریپولوز-۵-فسفات، واسطه‌ای از مسیر فسفات پنتوز، سنتز می‌کنند. جالب است که ریپوفلاوین همچنین برای توسعه پسا‌زایشی دستگاه گوارش ضروری است. کمبود آن با هایپرتروفی کریپت، قطع دوشاخه شدن کریپت در موش‌ها و از دست دادن پتانسیل‌های تکثیر در سلول‌های روده‌ای مرتبط بوده است. این تغییرات در مراحل پس از زایش و پس از شیر گرفتن مشاهده شد و تغییرات حتی پس از تجدید ریپوفلاوین در آزمایشات

درون‌زنده و درون‌تجربی غیرقابل برگشت بود. ویلیامز و همکاران نشان داده‌اند که کمبود ریپوفلاوین تعداد پرزها را کاهش اما طول آن‌ها را افزایش می‌دهد. کاهش ریپوفلاوین در انسان‌ها نیز با کوتاه‌تر شدن کریپت‌های اثنی عشر و تقسیم سلولی کم ارتباط داشته است. مطالعات درون‌تجربی با استفاده از سلول‌های HCT116، Caco-2 و HT29 پتانسیل‌های مکانیزم‌های فنوتیپ کمبود ریپوفلاوین را نشان داده‌اند. آنها شامل مهار رشد سلولی از طریق کاهش تولید ATP سلولی و افزایش استرس اکسیداتیو، میتوز معیوب و انباشت سلول‌های آنوپلوئید است. تغییرات در این مورفولوژی روده‌ای ممکن است همچنین با پاسخ‌های تطبیقی آن به استرس‌های مربوط به کمبود مرتبط باشد. از طرف دیگر، کمبود ریپوفلاوین باعث افزایش فراوانی باکتری‌هایی می‌شود که نمی‌توانند ریپوفلاوین را سنتز کنند،



قرار دارند، جذب می‌شود. اگر تیامین رژیم غذایی در فرم متصل، مانند TPP، باشد، باید ابتدا به تیامین آزاد تبدیل شود تا جذب گردد. به طور مشابه، انتقال‌دهنده‌های فوق، یعنی THTR-1 و THTR-2، عمدتاً مسئول جذب تیامین آزاد تولید شده توسط باکتری‌ها در روده بزرگ هستند. با این حال، TPP تولید شده توسط میکروبیوتای روده به طور مستقیم توسط انتقال‌دهنده‌های TPP مانند TPPT-1 جذب می‌شود، که نشان‌دهنده تفاوت در جذب TPP رژیم غذایی و تولید شده توسط باکتری‌ها است.

ویتامین B2 (ریپوفلاوین)

ریپوفلاوین یک ریزمغذی دیگر است که در واکنش‌های تولید انرژی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها نقش

مانند *Roseburia spp* و *Faecalibacterium prausnitzii*. مصرف بالاتر نیز با افزایش فراوانی *Prevotella spp* همراه بود، اما غلظت *Bacteroides* در زنان شیرده کاهش یافت.

ویتامین B3 (نیاسین)

ویتامین B3، که به عنوان نیکوتینامید، اسید نیکوتینیک یا نیاسین شناخته می‌شود، به فرم فعال خود، نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) تبدیل می‌شود که برای بسیاری از فرآیندهای متابولیسم حیاتی، به ویژه به عنوان یک کوفاکتور اکسیداسیون-کاهش ضروری است. مشابه سایر ارگانوسم‌های بالاتر، باکتری‌های روده‌ای ویتامین B3 را عمدتاً از اسید آمینه تریپتوفان سنتز می‌کنند، اما از یک مسیر منحصر به فرد استفاده می‌کنند. بر اساس ارزیابی‌های ژنتیکی، کلاس باسیل فقط ۴، کلاس کلاستریدیا ۴۴ و پروتئوباکتری‌ها ۲۹ باکتری پتانسیل تولید نیاسین را دارند. *Prevotella copri*، *Bacteroides fragilis* و *Ruminococcus lactaris* نیز می‌توانند ویتامین B3 را در روده تولید کنند زیرا مسیر بیوسنتز ویتامین B3 را دارند. علاوه بر این، فاکتور رونویسی پاسخ‌دهنده به نیاسین (NiaR (YrxA در گروه‌های متنوعی از باکتری‌های باسیلوس و کلاستریدیوم وجود دارد، به این معنی که آن‌ها می‌توانند سنتز جدید را انجام دهند. سلول‌های اپی‌تلیالی روده بزرگ انسان و موش دارای یک مکانیزم مؤثر، خاص و تنظیم شده برای جذب ویتامین B3 هستند. ویتامین B3 سنتز شده توسط باکتری‌ها به تغذیه موضعی کولونوسیت‌ها کمک کرده و مورفولوژی سلول‌های بنیادی روده را حفظ می‌کند. یک مطالعه از گروه *FoCus* ارتباطاتی بین ویتامین B3 و ترکیب میکروبی روده شناسایی کرد. آن‌ها یک ارتباط معنادار بین کمبود ویتامین B3 و تنوع کم آلفا و فراوانی *Bacteroidetes* در افراد چاق یافتند. فراوانی این باکتری به طور قابل توجهی در زمان آزادسازی دیر هنگام نیکوتینیک اسید، ولی نه نیکوتینامید، در افراد چاق افزایش یافته بود. کی و همکارانش سلول‌های کریپت روده را از یک موش *C3H/HeN* که به طور معمول پرورش یافته بود، جدا کردند و آن‌ها را با ویتامین B3 درمان کردند. درمان با ویتامین B3 در دوز ۱۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به طور قابل توجهی میزان رشد ارگانوئیدها را افزایش داد. ویتامین B3 نقش حیاتی در کاهش التهاب ایفا می‌کند و در صورت کمبود، باعث بروز بیماری‌های التهابی روده عودکننده مانند کولیت اولسراتیو می‌شود. این ویتامین با فعال‌سازی سیگنال *PGD2/DP1* در سلول‌های اندوتلیال، التهاب را با مهار نفوذپذیری عروقی در بافت‌های روده کنترل می‌کند. همچنین با افزایش سرعت تولید ATP در سلول‌های *Caco-2*، پاسخ التهابی را تعدیل می‌کند. جالب است که ویتامین B3 در واکنش‌های متابولیسمی مختلفی دخالت دارد که حالت

اکسیداسیون-کاهش سلولی و مسیر سیگنال‌دهی را پامایسین را تغییر می‌دهد و به این ترتیب التهاب‌های روده را سرکوب می‌کند. علاوه بر این، ویتامین B3 از سلول‌های اپی‌تلیالی روده در برابر آپوپتوز ناشی از دکستران سولفات سدیم (DSS) محافظت کرده و تکثیر سلولی را در موش‌ها تقویت می‌کند. این ویتامین با فعال‌سازی گیرنده *D prostanoid 1 (DP1)* در ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیالی روده، مانع از تخریب اپی‌تلیوم روده می‌شود. سطوح پایین نیاسین پلاسما در بیماران مبتلا به بیماری کرون مشاهده شده است. در یک مطالعه درون‌تجربی دیگر، متابولیت‌های سلولی مانند گلوتامین، ایزولوسین، اورنیتین و گلیسرول فسفوکولین کاهش یافتند و اسید گلوتامیک در سلول‌های *Caco-2* ملتهب افزایش یافت. ناهنجاری‌ها در پروفایل متابولیت‌ها با افزودن ویتامین B3 بهبود یافت، که نشان‌دهنده این است که خواص درمانی ویتامین B3 ممکن است به بهبود متابولیت‌های سلولی خاص که در طول التهاب‌های حاد مختل شده‌اند، مربوط باشد.

ویتامین B5 (اسید پانتوتیک)

ویتامین B5، یا اسید پانتوتیک، پیش‌ساز ضروری کوآنزیم A (CoA) است و به عنوان یک پروتئین حامل آسپیل عمل می‌کند. این ویتامین در مسیرهای متابولیسمی مختلفی، از جمله چرخه اسید سیتریک، رشد سلولی، سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی و اکسیداسیون اسیدهای چرب دخالت دارد. باکتری‌های مختلفی از جمله *Escherichia coli*، *Salmonella typhimurium* و *Corynebacterium glutamicum* قادر به سنتز ویتامین B5 هستند. آن‌ها از اسپاراتات و متابولیت‌های واسطه بیوسنتز والین برای تولید ویتامین B5 استفاده می‌کنند. به عنوان مثال، *S. Typhimurium* پانتوتات را از α -کیتوایزوالرات با استفاده از ایزوزیم I سنتتاز استیل هیدروکسی اسید و آنزیم‌های دی‌هیدروکسی اسید دهیدراتاز تولید می‌کند. علاوه بر این، باکتری‌های دیگری مانند *Lactobacillus helveticus* برای متابولیسم اسیدهای چرب و بیوتین به اسید پانتوتیک نیاز دارند. مکمل با اسید پانتوتیک رژیم غذایی نیز بر پروفایل میکروبی روده تأثیر می‌گذارد. افزایش مصرف اسید پانتوتیک، فراوانی نسبی *Prevotella* و *Actinobacteria* را افزایش داده و فراوانی *Bacteroides* را در زنان شیرده کاهش می‌دهد. ادامه این مقاله را در شماره آینده می‌خوانید.

منابع:

- 1-<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744686/>
- 2-https://www.researchgate.net/publication/377742306_Vitamin_B_Role_of_Gut_Microbiota_and_Gut_Health