

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

چگونه ویتامین‌های گروه B بر روده تأثیر می‌گذارند؟ - بخش ۲

وابسته‌اند، در حالی که ارگانیزم‌های چندسلولی پس از جذب آن را به اندام‌های مختلف میزبان منتقل می‌کنند. ویتامین B6 تولید شده در روده برای تأمین نیازهای روزانه میزبان کافی نیست. کمبود ویتامین B6 تنوع β میکروبی را کاهش داده و به طور قابل توجهی متابولیت‌های روده‌ای را نسبت به گروه‌های کنترل در موش‌ها تغییر می‌دهد. فراوانی گروه *Prevotella* و *Lachnospiraceae_NK4A136* با کمبود ویتامین B6 افزایش می‌یابد، در حالی که فراوانی *Bacteroides* زمانی که مصرف ویتامین B6 بالا باشد، کاهش می‌یابد. علاوه بر این، فراوانی *Bifidobacterium*، *Slackia*، *Enterococcus*، *Thiococcus*، *Enterobacter* و *Klebsiella*، *Serratia* در بیماران مبتلا به عدم تحمل لاکتوز کاهش یافته است. یک مطالعه مقطعی نشان داده است که شدت علائم بیماری روده تحریک پذیر با مصرف پایین ویتامین B6 ارتباط دارد. توضیح قابل قبول شامل تحریک التهاب از طریق تغییر تعادل بین سیتوکین‌های ضدالتهابی و پیش التهابی با ویتامین B6 پایین است. وجود آنتاگونیست گیرنده P2X مانند پیریدوکسال فسفات ۶-ازوفینیل-۲،۴-دی سولفونیک اسید، یک مشتق از ویتامین B6 و اختلال در متابولیت‌های روده‌ای مرتبط با میکروبیوتا مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه ممکن است نقش مهمی در تحریک التهاب ایفا کند. اخیراً، بین و همکارانش نشان دادند که مکمل غذایی ویتامین B6 سیتوکین‌های التهابی را کاهش و بیان mRNA انتقال دهنده‌های اسید آمینه را در ژنوم خوک‌هایی که از شیر گرفته شده‌اند، افزایش می‌دهد. علاوه بر این، مطالعات کمبود ویتامین B6 بر روی حیوانات آبی کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های ترشح‌کننده مخاط، که عاملی حیاتی در حفظ سلامت روده هستند، نشان داده است. با این حال، کمبود ویتامین B6 تأثیری بر ویژگی‌های مورفولوژیکی اولیه

بخش اول این مقاله در شماره پیش چاپ رسیده که به بحث ویتامین B1 (تیامین)، ویتامین B2 (ریبوفلاوین) و ویتامین B3 (نیاسین)، ویتامین B5 (اسید پانتوتیک) پرداخته شد. ادامه این مقاله را در این شماره می‌خوانید.

ویتامین B6 (پیریدوکسین)

ویتامین B6 شامل شش ویتامین است: پیریدوکسین (PN)، پیریدوکسال (PL)، پیریدوکزامین (PM) و اشکال فسفریله آن‌ها، یعنی پیریدوکسال فسفات (PLP)، پیریدوکسین فسفات (PNP) و پیریدوکزامین فسفات (PNP).

PLP فعال‌ترین فرم آنزیمی ویتامین B6 است. ویتامین B6 به عنوان یک کوفاکتور برای بسیاری از واکنش‌های بیوشیمیایی عمل می‌کند و عمدتاً در بیوسنتز و کاتابولیسم اسیدهای آمینه دخالت دارد. علاوه بر این، در بیوسنتز اسیدهای چرب و انتقال دهنده‌های عصبی نیز نقش دارد و به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند. در روده پستانداران، باکتری‌ها ویتامین B6 را از طریق مسیرهای جدید سنتز می‌کنند. میکروب‌هایی نظیر *Bacteroides fragilis* و *Prevotella copri* (*Bacteroidetes*) *Bifidobacterium longum* و *Helicobacter pylori* (*Proteobacteria*) و *Collinsella aerofaciens* (*Actinobacteria*) می‌توانند ویتامین B6 تولید کنند، زیرا سازوکارهای بیوسنتزی را دارند. بیشتر ویتامین‌های رژیمی در روده کوچک جذب می‌شوند؛ با این حال، جذب مقدار مشخصی از ویتامین B6 رژیمی و تولید شده توسط باکتری‌ها هنوز در روده بزرگ اتفاق می‌افتد، زیرا بسیاری از انتقال دهنده‌های ویتامین B6 نیز در روده بزرگ پستانداران بیان می‌شوند. پروکاریوت‌های آگزیوتروفیک و یوکاریوت‌های تک سلولی به وارد کردن این ویتامین از محیط خود

انتروسیت‌ها، از جمله زنده‌مانی سلول، حجم سلول، نفوذپذیری غشاء و محتوای پروتئین در موش‌ها نداشت، اما جابجایی کلسیم را کاهش داد.

ویتامین B7 (بیوتین)

ویتامین B7 به‌عنوان یک کوآنزیم برای چندین واکنش بیوشیمیایی، مانند گلیکولیز و سیگنال‌دهی سلولی و تنظیم اپی‌ژنتیک عمل می‌کند. این ویتامین همچنین بر بیان ژن‌ها، از جمله فاکتور هسته‌ای کاپا B(NF-KB)، از طریق مکانیزم اتصال هیستون که به‌عنوان بیوتینیل‌اسیون شناخته می‌شود، کنترل دارد. بنابراین، این ویتامین ممکن است اثرات ضدالتهابی نیز داشته باشد. بیوتین عمدتاً از مالونیل CoA یا پیملوی CoA سنتز می‌شود. آنزیم‌های مسیر بیوسنتز بیوتین در نوع انتروتایپ ۱، که غنی از Bac-teroides است، به‌طور چشمگیری بیش از حد بیان می‌شوند. باکتری‌هایی که می‌توانند ویتامین B7 تولید کنند شامل Bac-teroides fragilis، Prevotella copri، Fusobacterium varium و Campylobacter coli هستند. در مقابل، برخی باکتری‌ها مانند Lactobacillus murinus به‌عنوان کاهنده‌های وسیع ویتامین B7 عمل می‌کنند.

ویتامین B9 (فولات)

فولات، که به‌عنوان ویتامین B9 نیز شناخته می‌شود، یک فرم متصل از ۴-آمینوبنزوئیک اسید و L-گلوتامیک اسید است. ویتامین B9 عمدتاً از طریق رژیم غذایی و تا حدی توسط میکروبیوتای روده به میزان تأمین می‌شود. فولات یک ماده مغذی ضروری است که واحدهای تک کربنی را فراهم می‌کند و در سنتز S-آدنوزیل‌متیونین (SAM) که برای بیوسنتز سلولی و متیلاسیون DNA لازم است، دخالت دارد. این ویتامین برای تکثیر و ترمیم اسیدهای نوکلئیک حیاتی است و در صورت کمبود، بر نرخ بقا و تکثیر سلول تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، فولات در تنظیم فعالیت‌های ژنی، احیای پوشش روده، تولید مواد شیمیایی ضروری برای عملکرد صحیح مغز، کاهش رشد لنفوسیت‌ها و کاهش سمیت سلول‌های کشنده طبیعی نقش دارد. بنابراین، هر سلول زنده برای انجام این فرآیندهای بیوشیمیایی و بیوسنتزی به فولات نیاز دارد. این واکنش‌های سلولی عمومی هستند، اما مسیرهای متابولیکی آن‌ها از ارگانسمی به ارگانسیم دیگر متفاوت است. ارگانسیم‌هایی مانند قارچ‌ها، گیاهان، باکتری‌ها و برخی آرکئاهای خاص می‌توانند بیوسنتز فولات را انجام دهند و از یک مسیر مشابه با تغییرات جزئی استفاده می‌کنند. باکتری‌های مختلفی که می‌توانند فولات را در روده تولید کنند شامل Bacteroides fragilis، Prevotella copri، Clostridium difficile، Lactobacillus planta-

rum، L. reuteri، L. delbrueckii ssp. bulgaricus، Streptococcus thermophilus و برخی از گونه‌های Bifidobacterium هستند. از بین این باکتری‌ها، گونه‌های Bifidobacterium به‌خوبی مطالعه شده‌اند و براساس توانایی تولید فولات دسته‌بندی می‌شوند: تولیدکنندگان فولات بالا—Bifidobacterium bifidum و B. longum ssp. infantis، و تولیدکنندگان فولات پایین—B. breve، B. longum ssp. longum و B. adolescentis.

سنتز فولات نیازمند یک گروه پترین است که از ۶-هیدروکسی‌متیل-۷،۸-دی‌هیدروپترین پیروفسفات (DHPPP) و اسید پارا-آمینوبنزوئیک (pABA) به‌دست می‌آید. pABA یک واسطه است که با شکستن پیرووات به‌وسیله آنزیم ۴-آمینو-۴-دئوکسی‌کوربسمات لایز تولید می‌شود. این آنزیم‌ها عمدتاً به ژنوم‌های گونه‌های Bifidobacterium، از جمله B. adolescentis و B. dentium Bdl محدود هستند و بنابراین وقتی DHPPP موجود باشد، فولات تولید می‌کنند. باکتری‌های دیگر تولیدکننده فولات شامل لاکتوباسیل‌ها هستند. برخلاف Bifidobacterium، چندین گونه Lactobacillus، از جمله L. plantarum، L. sakei، L. del- و L. fermentum می‌توانند DHPPP تولید کنند و بنابراین وقتی pABA موجود باشد، فولات را سنتز می‌کنند. با این حال، لاکتوکوک و استرپتوکوک یک مسیر کامل برای بیوسنتز جدید فولات دارند و نیازی به تأمین DHPPP یا pABA ندارند. به‌دلیل نقش حیاتی آن در تولید اهداکننده‌های متیل، کمبود فولات به‌طور قابل‌توجهی تکثیر DNA را مختل می‌کند. کمبود فولات باعث افزایش عمق کریپت مخاطی روده در دوازدهه و ژوئنوم می‌شود که منجر به کاهش نسبت پرز به کریپت می‌گردد. در موش‌هایی که با رژیم غذایی کم‌فولات و همراه با آنتی‌بیوتیک، ساکسینیل‌سولفات‌ایزول (۷٪) تغذیه شده‌اند، عمق کریپت افزایش یافته و تمایز سلول‌های روده‌ای تغییر کرده است. در موش‌ها، کمبود فولات باعث تغییرات مگالوبلاستیک در اپی‌تلیوم می‌شود.

ویتامین B12 (کوبالامین)

ویتامین B12، که به‌عنوان کوبالامین نیز شناخته می‌شود، یکی از بزرگ‌ترین و پیچیده‌ترین ویتامین‌ها است. اشکال دیگر این ویتامین شامل سیانو، متیل، دئوکسی‌آدنوزیل و هیدروکسی کوبالامین است. فرم سیانو به‌طور جزئی در رژیم غذایی وجود دارد و به‌عنوان مکمل غذایی استفاده می‌شود. مانند فولات، کوبالامین در سنتز اهداکننده‌های متیل، مانند S-آدنوزیل‌متیونین (SAM) نقش دارد. این اهداکننده‌گان متیل برای سنتز اسیدهای نوکلئیک و متابولیسم پروتئین‌ها و لیپیدها حیاتی هستند. کوبالامین

VITAMINS

به عنوان یک کوفاکتور برای متیونین سنتاز در متابولیسم آمینو اسیدهای گوگردی برای بازیافت هموسیستئین به متیونین عمل می‌کند. همچنین، کوبالامین برای عملکرد صحیح سیستم عصبی مرکزی و سنتز گلوبول‌های قرمز اهمیت بالایی دارد. در روده انسان، تعداد محدودی از باکتری‌ها می‌توانند ویتامین B12 را سنتز کنند و بیشتر آن‌ها از پیش‌ساز پری‌کورتین-۲ استفاده می‌کنند. تقریباً ۲۰٪ از باکتری‌های روده می‌توانند ویتامین B12 تولید کنند و بیش از ۸۰٪ از آن‌ها به ویتامین B12 برای واکنش‌های متابولیکی خود نیاز دارند. این باکتری‌ها شامل *Pseudomonas denitrificans*, *Bacillus megaterium* و *Propionibacterium freudenreichi* - همچنین *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Clostridium difficile*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus lactaris*، و گونه‌های مختلف *Bifidobacterium* هستند. باکتری‌های اول به طور تجاری برای تولید ویتامین B12 استفاده می‌شوند. بیوسنتز ویتامین B12 توسط میکروارگانیسم‌ها شامل تقریباً ۳۰ ژن است و از مسیرهای هوازی یا بی‌هوازی استفاده می‌کند. مسیر هوازی در *Pseudomonas denitrificans* و مسیر بی‌هوازی در *Salmonella typhimurium*, *Bacillus megaterium* و *P. shermanii* مطالعه شده است. به طور کلی، گونه‌های لاکتوباسیل به عنوان فاقد مسیر بیوسنتز ویتامین B12 شناخته می‌شوند. با این حال، کشف تبدیل گلیسرول به پروپاندیول در باکتری‌های اسید لاکتیک، توانایی آن‌ها در تولید ویتامین B12 را نشان داد. از سوی دیگر، چندین باکتری دیگر، از جمله *Bacteroides*، فاقد توانایی بیوسنتز ویتامین B12 هستند. با این حال، بیشتر آن‌ها آنزیم‌های وابسته به ویتامین B12 را دارند. عملکرد بهینه این آنزیم‌ها به تأمین غذایی بستگی دارد. تأثیر کمبود ویتامین B12 بر مورفولوژی کولون مشابه تأثیر کمبود فولات است و به طور نزدیک با چندین واکنش متابولیکی سلولی مرتبط است. با این حال، تأثیر کمبود آن بر التهاب کولون به طور قطعی مشخص نیست. برخی گزارش‌ها نشان داده‌اند که کمبود ویتامین B12 در موش‌های C57BL/6 از التهاب‌های ناشی از DSS محافظت می‌کند. در عوض، دیگر مطالعات کاهش تمایز سلولی و اختلال در مانع روده‌ای را در موش‌های کمبود ویتامین B12 نشان داده‌اند. علاوه بر این، در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین B12، پرزها کوتاه‌تر شده و نسبت پرز به کریپت نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. کمبود یا مازاد ویتامین B12 ممکن است بر رشد میکروبیوتای روده تأثیر بگذارد. جالب اینجاست که کمبود ویتامین B12 بر ترکیب میکروبی روده در موش‌های سالم تأثیری نداشت، اما در موش‌های مبتلا به کولیت DSS تأثیرگذار بود. زمان کوتاه (۲۸ روز) برای القای کمبود ممکن است یکی از دلایل عدم تأثیر بر ترکیب میکروبی روده در موش‌های سالم باشد. همچنین ممکن است حیواناتی که به کاپروفازی می‌پردازند، با خوردن مدفوع، وضعیت ویتامین خود

را حفظ کرده باشند. با این حال، مشخصات میکروبی روده در انسان‌ها تحت تأثیر وضعیت ویتامین B12 میزبان قرار دارد. مکمل با ویتامین B12 در انسان‌ها فراوانی نسبی *Prevotella* را افزایش و فراوانی *Bacteroides* را کاهش می‌دهد. همچنین، فراوانی نسبی *Bacteroides* با مصرف مکمل ویتامین B12 در موش‌های C57BL/6 کاهش یافته است. مطالعات نشان داده‌اند که مکمل ویتامین B12 در موش‌ها به طور قابل توجهی پاراباکتریئیدها و لاکتوباسیل‌ها را کاهش و فراوانی *E. coli* و *Enterococcus* را افزایش می‌دهد.

نتیجه گیری

ویتامین‌های B به عنوان کوفاکتور برای چندین واکنش متابولیک سلولی عمل می‌کنند. این ویتامین‌ها معمولاً عمدتاً از طریق دریافت رژیم غذایی برای رفع نیازهای روزانه میزبان، از جمله تغذیه اکولوژی روده، تأمین می‌شوند. میکروبیوتای روده ما می‌تواند مقدار مشخصی ویتامین B تولید کند. بیوسنتز این ویتامین‌ها در روده تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها و رادیکال‌های آزاد، ساختار ژنتیکی، عادات غذایی و شیوه زندگی است. ویتامین‌های سنتز شده با باکتری برای تأمین نیاز روزانه میزبان و میکروبیوتای روده کافی نیست. رقابت بین میکروب‌های روده و میزبان و میکروب‌ها با میکروب‌ها خطر کمبود ویتامین در روده را ایجاد می‌کند. اگر عرضه رژیم غذایی بهینه نباشد. وضعیت آنها می‌تواند بر ترکیب میکروبی روده، سلامت کولون و متابولیسم کلی میزبان تأثیر بگذارد. میکروبیوتای روده افراد بسیار متنوع است. بنابراین، بیوسنتز ویتامین‌های B و نیاز آنها نیز از فردی به فرد دیگر متفاوت است. نقش متابولیت‌های میکروبی تولید شده، از جمله ویتامین‌های B، در سلامت روده و تنظیم سیگنال دهی سلول میزبان همچنان کشف شده است. بنابراین، فرصت‌هایی برای بررسی چگونگی تأثیر ویتامین‌های B بر تعاملات روده و میزبان وجود دارد.

منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English:

1-<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744686/>

2-https://www.researchgate.net/publication/377742306_Vitamin_B_Role_of_Gut_Microbiota_and_Gut_Health