



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

AL-Manara University
Faculty of pharmacy

COENZYMES AND VITAMINS (2)

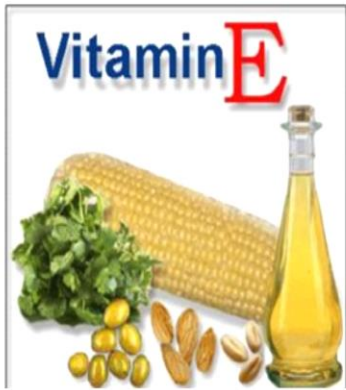
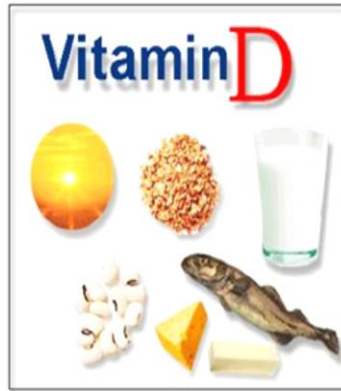
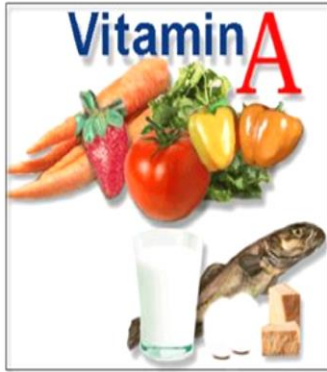
Lecture 5

Dr.Rama IBRAHIM

PhD Paris-11 university

2024-2025

A
D
E
K



Vitamin **K**
Food sources of vitamin K include cabbage, cauliflower, spinach and other green, leafy vegetables, as well as cereals



LIPID-SOLUBLE VITAMINS

LIPID-SOLUBLE

- Hydrophobic.
- Transport in blood: in lipoproteins or attached to specific binding proteins.
- Diverse vitamins and diverse functions:
 - 1) **Vit A: vision and cell differentiation.**
 - 2) **Vit D: calcium and phosphate metabolism, and cell differentiation.**
 - 3) **Vit E: antioxidant.**
 - 4) **Vit K: blood clotting.**
- ❖ Dietary inadequacy, defective lipid digestion or absorption (very low fat diet, steatorrhea, disorders of the biliary system...) can lead to deficiency syndromes.
- ❖ Toxicity can result from excessive intake.

WATER-SOLUBLE

- Hydrophilic.
- **Main function as enzyme cofactors:**
 - 1) **Vitamins B (B1, B2, B3,...)**
 - 2) **Vitamin C**
- Specific syndromes are characteristic of deficiencies of individual vitamins.
- Excessive intake can only rarely cause toxicity since water soluble vitamins can be excreted from the body.

Lipid-soluble vitamins and their associated nutritional-deficiency diseases

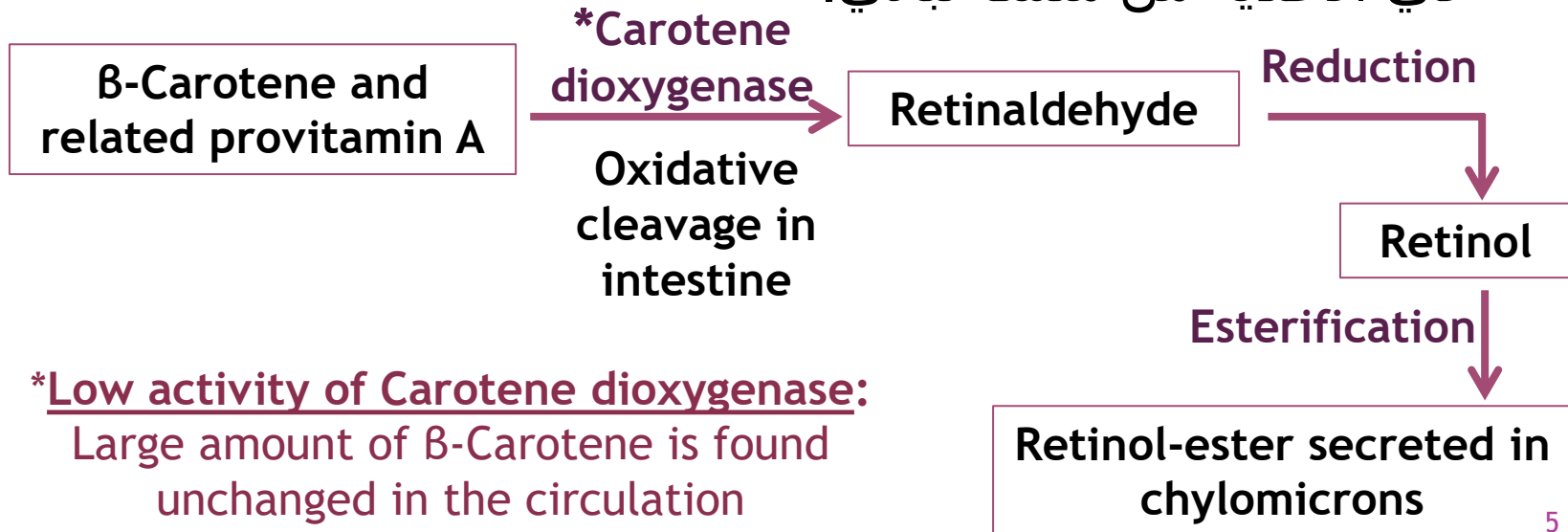
| Vitamin | Diseases |
|---------|---------------------------------------------------------------|
| Vit A | Night blindness, xerophthalmia and keratinization of the skin |
| Vit D | Rickets in children and osteomalacia in adults |
| Vit E | Extremely rare, Neurologic disorders and hemolytic anemia |
| Vit K | Impaired blood clotting and hemorrhagic disease |

VITAMIN A

تتواجد فعالية فيتامين A في نوعين من المركبات:

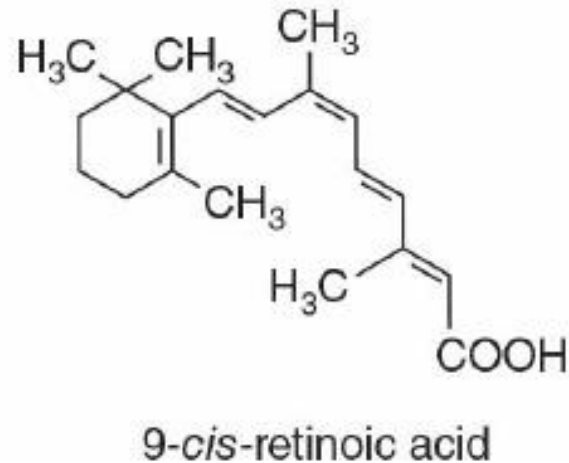
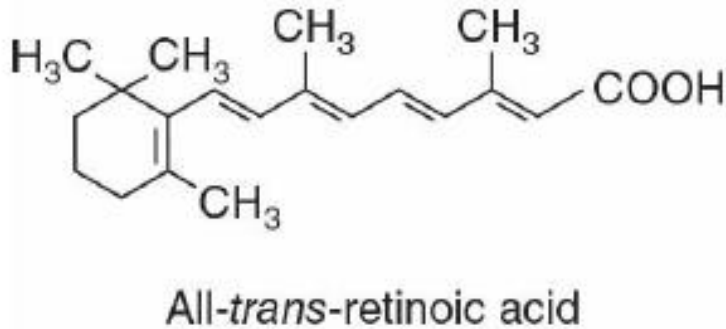
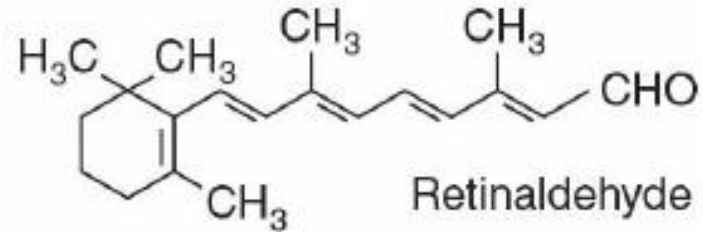
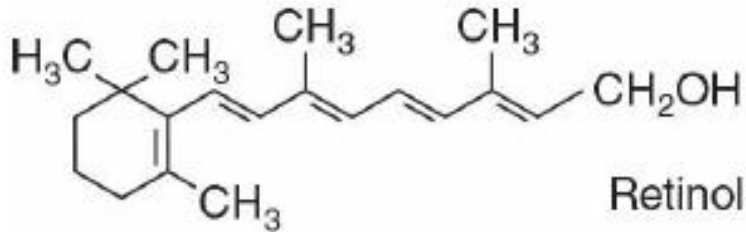
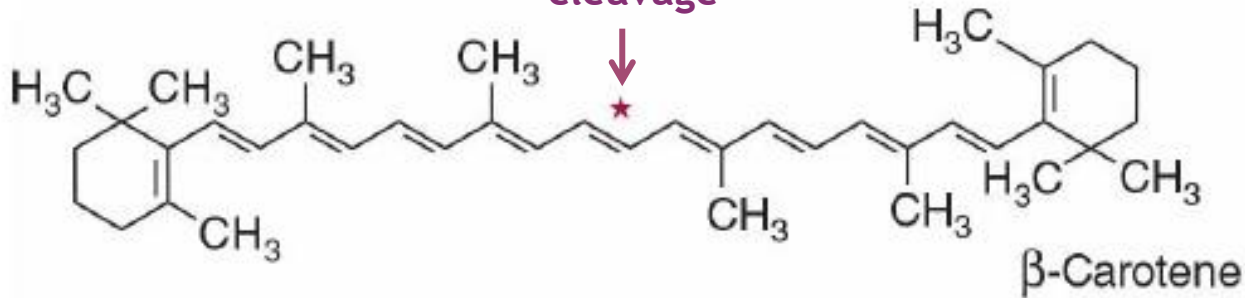
(1) **الريتينويدات Retinoids** (ريتينول retinol, ريتينألدهيد retinaldehyde, وريتينويك أسيد retinoic acid): تشكل هذه المركبات الثلاثة ما يسمى بفيتامين A, وتتواجد فقط في الأغذية حيوانية المنشأ.

(2) **الكاروتينويدات Carotenoids** (الكاروتينات carotenes مثل α -، β -، γ -كاروتين والمركبات المشابهة مثل الكريببتوكزانثين cryptoxanthin): تعتبر طلائع لفيتامين A (Provitamin A), وتتواجد في الأغذية من منشأ نباتي.



ستا كاروتين والنظائر الفتامنية الأساسية لفتامين A

Site of symmetrical cleavage
↓
★



Amount of Vit A in dietary intake

- 6 μg β -carotene is equivalent to 1 μg retinol.
- Total amount of Vit A in foods is expressed as micrograms of retinol equivalents.

Retinol equivalents = μg preformed vitamin A + $1/6 \times \mu\text{g}$ β -carotene + $1/12 \times \mu\text{g}$ other provitamin A carotenoids.

- Vit A amount could also be expressed as international units (IU):

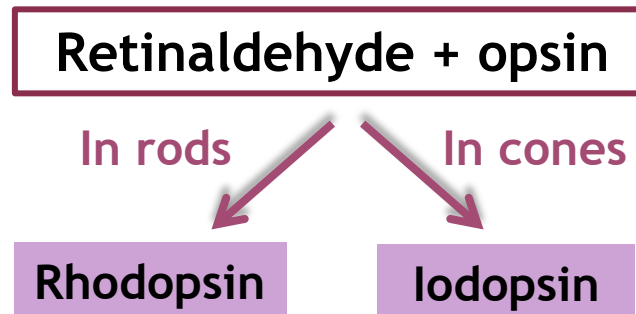
$$1 \text{ IU} = 0.3 \mu\text{g retinol}$$
$$1 \mu\text{g retinol} = 3.33 \text{ IU}$$

وظائف فيتامين A

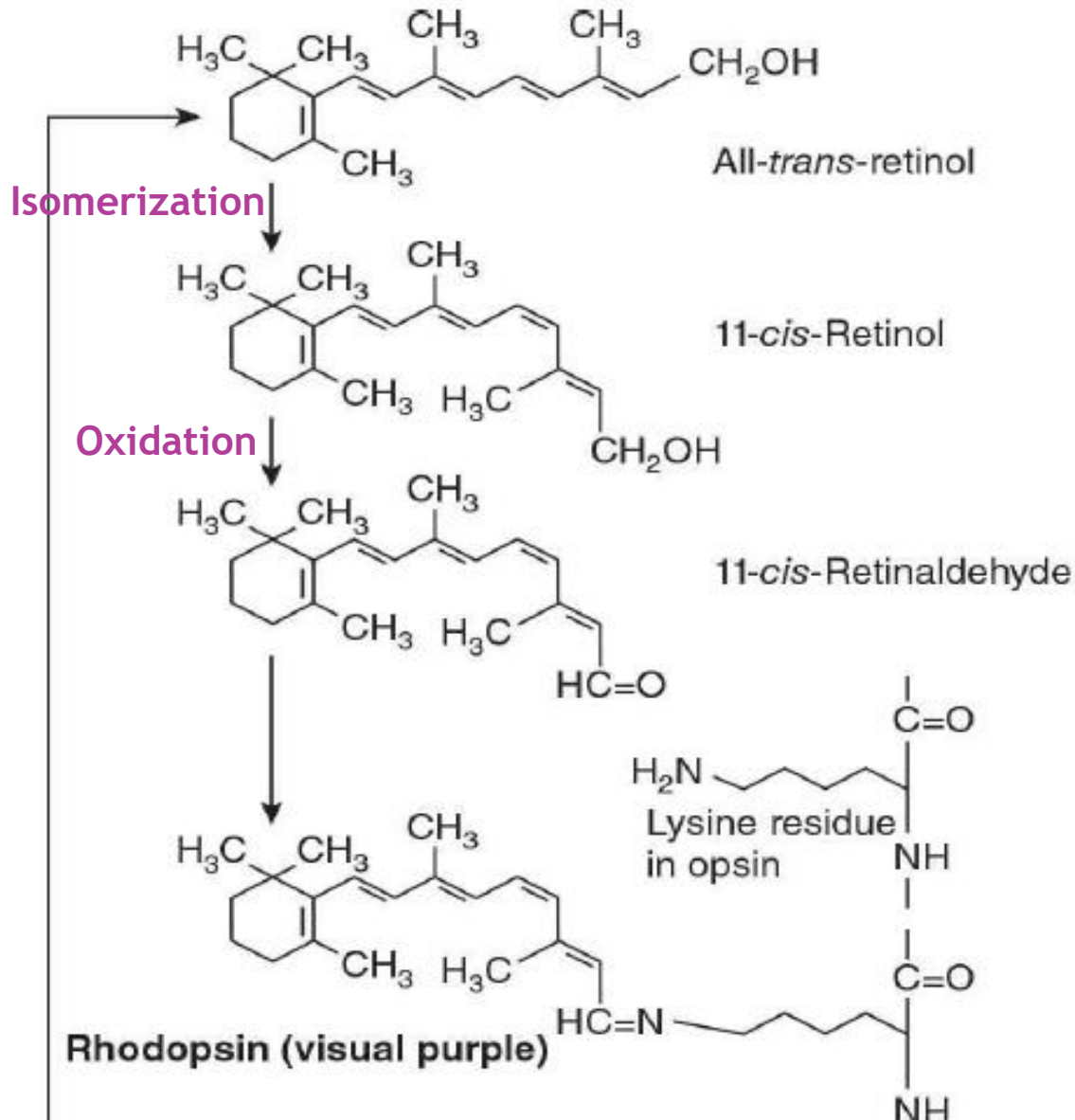
- (1) الريتنألدهيد (الريتنال) يملك دور بالرؤية Vision.
- (2) الريتنوئيك أسيد يملك دور في التعبير المورثي Gene expression والتمايز الخلوي Cell differentiation.

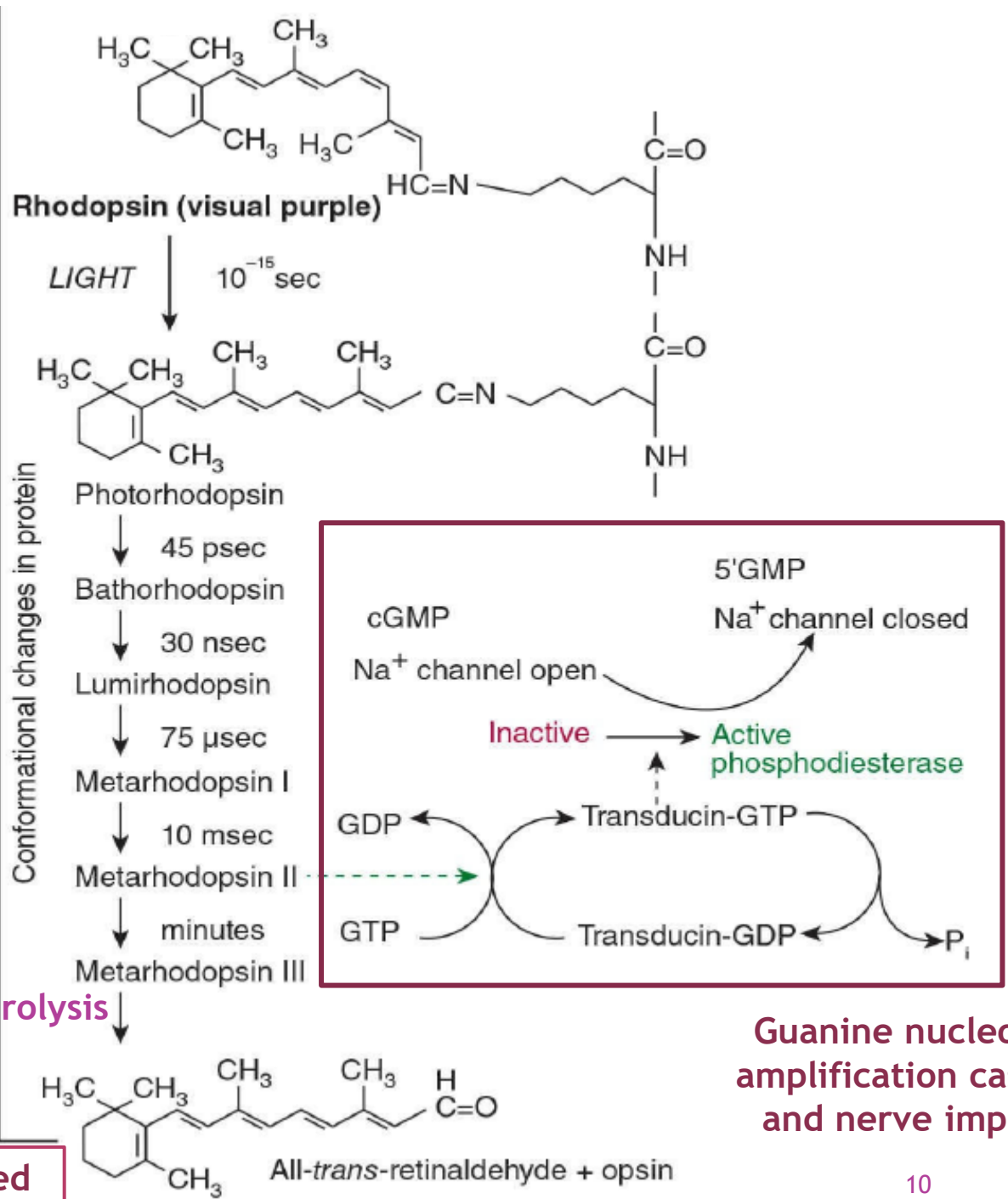
(1) دور فيتامين A في الرؤية:

❖ في شبكية العين, يلعب الريتنألدهيد دور مجموعة محكمة الارتباط Prosthetic group بالبروتين الحساس للضوء الأوبسين Opsin.



The role of retinaldehyde in the visual cycle





Guanine nucleotide amplification cascade and nerve impulse

❖ **في الظهارة الصباغية لشبكية العين:** يتعرض الشكل المفروق all-trans-retinol لعملية تماكب متحولاً إلى شكل مقرون 11-cis-retinol الذي يتأكسد لاحقاً إلى الريتنال المقرون بالموقع 11 (11-cis-retinaldehyde). يتفاعل 11-cis-retinaldehyde مع حمض أميني من نوع ليزين في بروتين الأوبسين مشكلاً بروتين الرودوبسين الكامل rhodopsin.

❖ **يؤدي امتصاص الضوء من قبل الرودوبسين** إلى إحداث تماكب في بنية الريتنالدهيد من الشكل المقرون cis-11 إلى الشكل المفروق all-trans خلال 10-15 ثانية، متبوعة بسلسلة من التبدلات الشكلية في بنية الرودوبسين والتي تؤدي إلى الحصول على ميتارودوبسين-2 (metarhodopsin II). يقوم الميتارودوبسين بتحريض شلال تضخيم نيوكليوتيدات الجوانين Guanine nucleotide amplification cascade الذي يؤدي بدوره إلى إحداث نبضة عصبية.

❖ **في المرحلة الأخيرة** يتحول الميتارودوبسين-2 إلى ميتارودوبسين-3 الذي يتحلّمه مؤدياً إلى **فصل الريتنالدهيد عن بروتين الأوبسين.**

❖ **يتم إرجاع** all-trans-retinaldehyde إلى all-trans-retinol من أجل بدء دورة جديدة للرؤية.

❖ **يعد توفر الريتنالدهيد المقرون 11-cis-retinaldehyde (أي فيتامين A) المفتاح الأساسي لدورة الرؤية، وبالتالي فإن وجود عوز في فيتامين A سيؤدي إلى تطاول الزمن اللازم للتأقلم مع الظلام وخلل في القدرة على الرؤية في الضوء الخافت.**

(2) دور فيتامين A في التعبير المورثي والتمايز الخلوي.

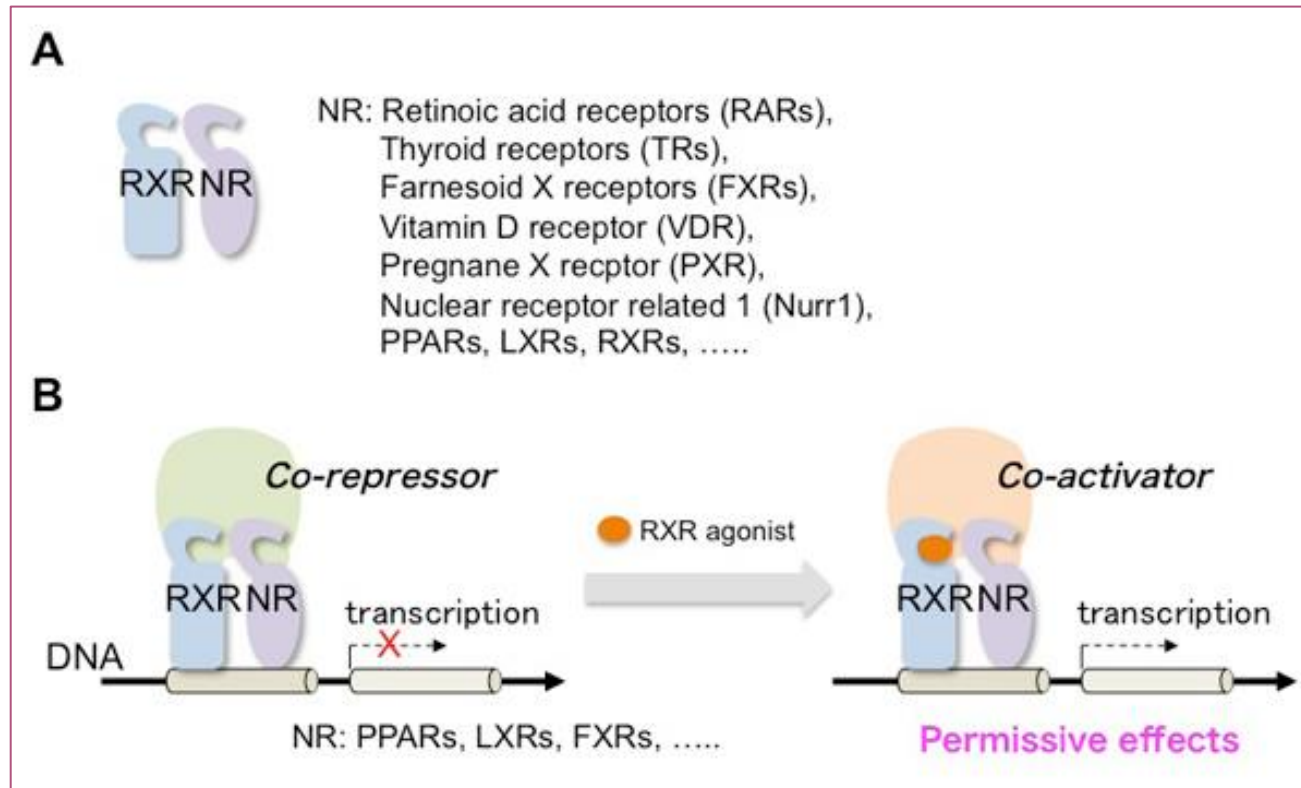
❖ بشكل مشابه للهرمونات الدرقية والستيروئيدية وفيتامين D, يملك حمض الريتنويك بالشكلين المفروق أو المقرون في الموقع 9 (-all- *trans- and 9-cis-retinoic acid*) مستقبلات نووية.

❖ بعد ارتباط حمض الريتنويك بمستقبلاته النووية, ترتبط هذه المستقبلات مع DNA لتنظيم عملية النسخ المورثي لبعض المورثات التي تتدخل في نمو الخلية وتطورها وتمايزها.

❖ يوجد نوعين من المستقبلات النووية لحمض الريتنويك:

1. Retinoic acid receptors (RAR): bind *all-trans* or *9-cis-RA*.
2. Retinoid X receptors (RXR): bind *9-cis-RA*, and form dimers with RAR, vitamin D, thyroid, and other hormone receptors.

RXR heterodimerization with nuclear receptors



ترتبط المستقبلة RXR بكل من RAR, مستقبلة فيتامين D, مستقبلات الهرمونات الدرقية وغيرها, وتعتبر ضرورية لعملها. ولذلك فإن عوز فيتامين A يؤدي إلى اختلال في عمل فيتامين D والهرمونات الدرقية وغيرها بسبب غياب مثنويات المستقبلات الفعالة Dimers.

يشكل عوز فيتامين A مشكلة صحية عالمية

(1) يعتبر عوز فيتامين A من أهم أسباب العمى Blindness التي يمكن تجنبها:

Loss of sensitivity
to green light

Earliest sign of deficiency

Impairment to
adapt to poor light

Night blindness

Prolonged
deficiency

Xerophthalmia
(keratinization of
the cornea and
blindness)

جفاف الملتحمة (تقرن
بالقرنية وإصابة بالعمى)



(2) نظرا لأهمية فيتامين A في تمايز **خلايا** الجهاز المناعي differentiation of immune system cells, فإن عوزه, حتى بشكل متوسط, سيؤدي إلى زيادة الأهبّة للأمراض المعدية.

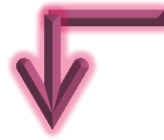
Increased susceptibility
to infectious diseases

❖ تؤدي العدوى بدورها إلى انخفاض معدل اصطناع البروتين الرابط للريتبول (retinol-binding protein) نظرا لكونه من متفاعلات الطور الحاد السلبية), مما يؤدي إلى انخفاض مستويات فيتامين A الجائلة في الدم, أي زيادة الفشل في الجواب المناعي للجسم.

Further impairment of
immune responses

التأثيرات السامة لزيادة فيتامين A

❖ تعتبر زيادة فيتامين A سامة, نظرا لكون الجسم يملك قدرة محدودة على استقلابه, ونظرا للسعة المحدودة للبروتينات داخل الخلية الرابطة لفيتامين A.



يستطيع فيتامين A غير المرتبط الدخول إلى الأغشية الخلية وحلها وبالتالي تخرّب الخلايا.

❖ Symptoms of toxicity:

1. **Central nervous system** (headache, nausea (غثيان), ataxia (ترنح), and anorexia (فقدان شهية), all associated with increased cerebrospinal fluid pressure).
2. **Liver** (hepatomegaly (ضخامة كبد) with histological changes (تبدلات نسيجية) and hyperlipidemia).
3. **Calcium homeostasis** (thickening of the long bones, hypercalcemia, and calcification of soft tissues).
4. **Skin** (excessive dryness, desquamation, and alopecia).

VITAMIN D

- تصنف بعض المراجع فيتامين D **كهرمون** وليس كفيتامين نظرا لقدرة الجسم على اصطناعه تحت تأثير أشعة الشمس.
- يعتبر فيتامين D المصنّع تحت الجلد المصدر الأساسي لحاجات الجسم اليومية, حيث أنه لا داعي للحصول عليه عن طريق الغذاء إلا في حالات عدم التعرض الكافي لأشعة الشمس.

وظائف فيتامين D

- (1) **تمثل الوظيفة الرئيسية بالمحافظة على توازن الكالسيوم في الجسم من خلال:**
 - a. زيادة امتصاص الكالسيوم عبر الأمعاء.
 - b. التقليل من الإطراح البولي للكالسيوم, من خلال تحريض عودة امتصاصه إلى الدم عبر النبيب البولي البعيد.
 - c. يؤثر على عملية تحرك المعادن من العظام من خلال ضبط مستوياتها الدموية.

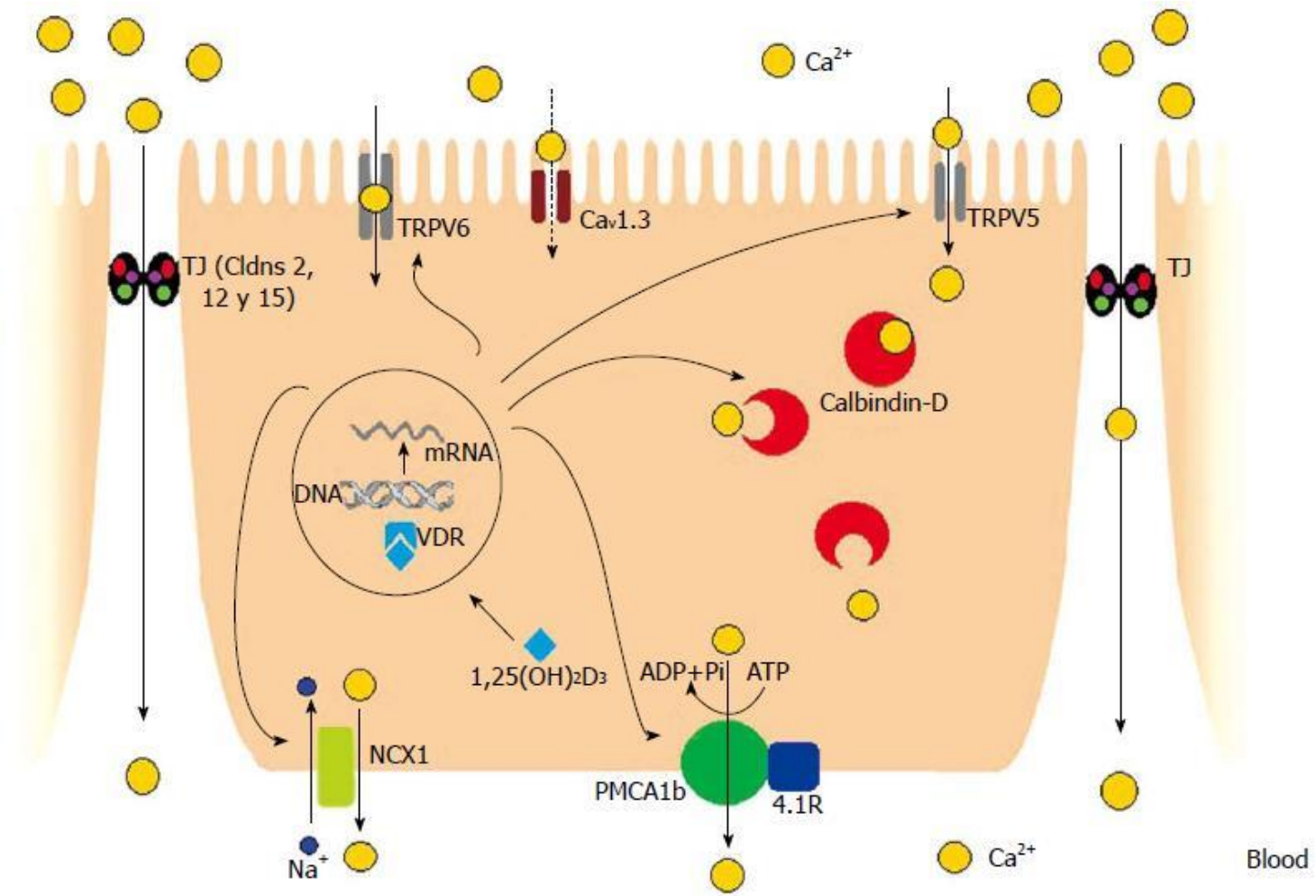
وظائف فيتامين D

(2) يلعب دورا في تكاثر الخلايا Proliferation وتمايزها Differentiation.

(3) تشير بعض الدراسات إلى أن الوارد اليومي من فيتامين D الذي يزيد عن الكمية المطلوبة لضبط كالسيوم الجسم يمكن أن يقلل خطر الإصابة بمقاومة الخلايا للأنسولين، البدانة، المتلازمة الاستقلابية، وبعض أنواع السرطان.

✓ يؤدي فيتامين D فعلة بشكل أساسي كهرمون، أي من خلال الارتباط بمستقبلات نووية تحرض بدورها على التعبير المورثي لبعض الجينات الضرورية لفعلة.

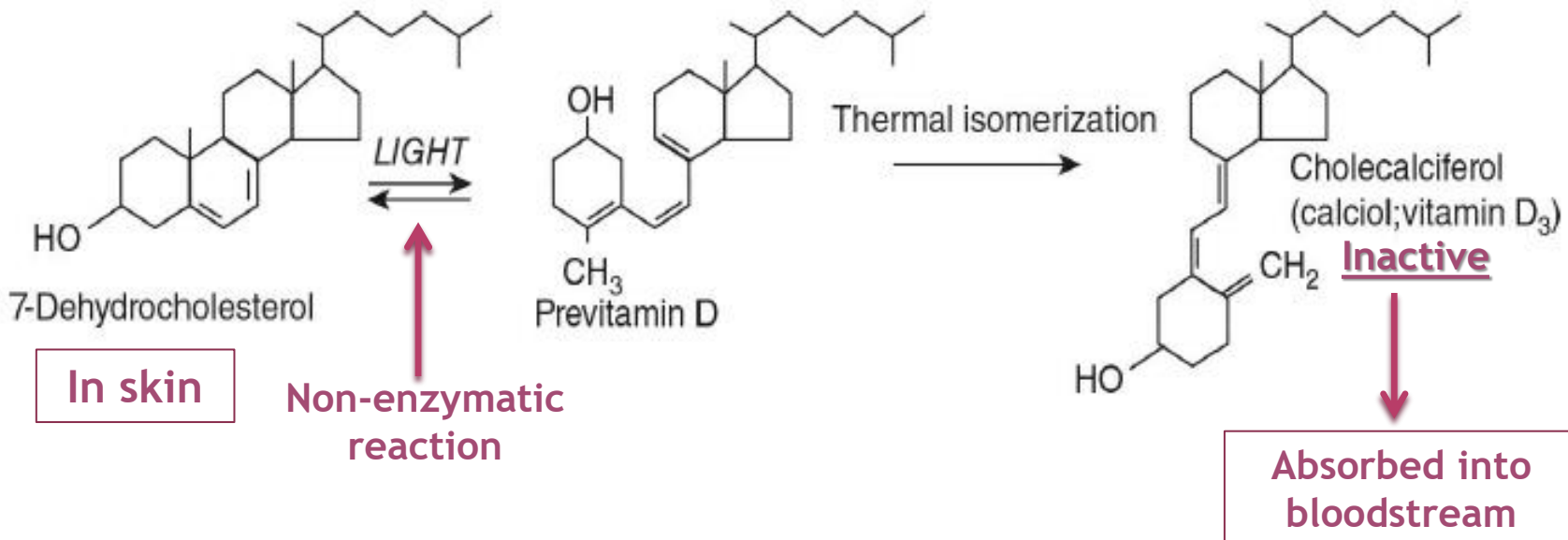
Effect of vitamin D on intestinal Ca²⁺ absorption



عوز فيتامين D

Rickets (الكساح)= poor mineralization of bone in children, and **osteomalacia (تلين العظام)**= bone demineralization in adults.

Synthesis of vitamin D in the skin



Metabolism of vitamin D3 in liver and kidney

❖ Cholecalciferol (synthesized in skin or from food), must undergo **two hydroxylations** to yield the active Vit D (**1,25-dihydroxyvitamin D or calcitriol**)

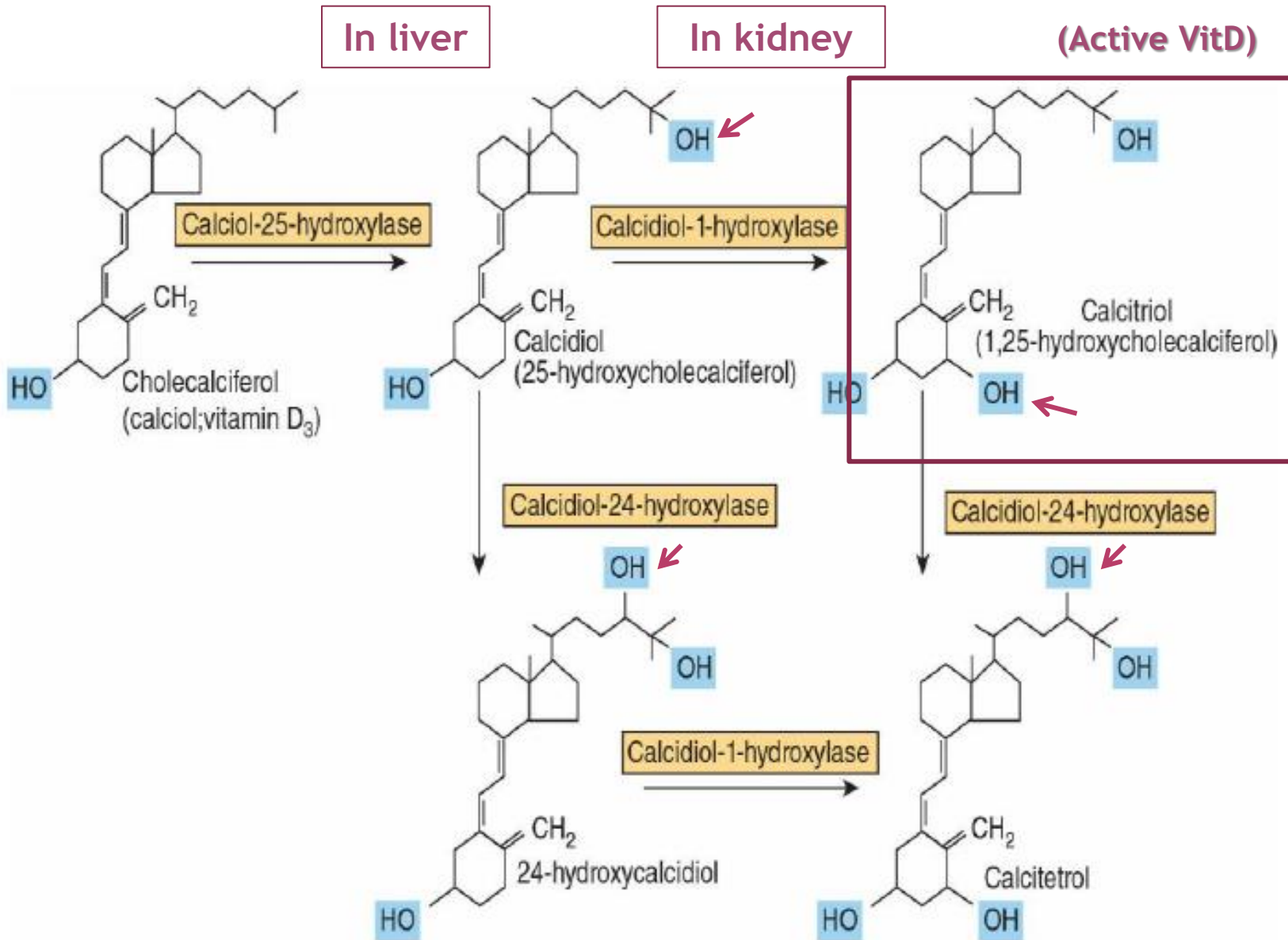
❖ Ergocalciferol from fortified foods (حليب مدعم) undergoes similar hydroxylation to yield **ercalcitriol**.

In Liver: cholecalciferol is hydroxylated to form **25-hydroxycholecalciferol (calcidiol)**. Calcidiol is released into circulation bound to VitD-binding globulin, which is the main storage form of Vit D.

In kidney: calcidiol undergoes either:

- a) **1-hydroxylation** to yield the **active** metabolite **1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)**.
- b) Or **24-hydroxylation** to yield a probably **inactive** metabolite, 24,25-dihydroxyvitamin D (24-hydroxycalcidiol).

Metabolism of vitamin D



تنظيم استقلاب فيتامين D

❖ كما ذكرنا سابقاً يستطيع فيتامين D أن ينظم توازن الكالسيوم في الجسم، إلا أنه يخضع بدوره للتنظيم من قبل المستويات البلاسمية للكالسيوم والفوسفات.

❖ ففي حالة توفر الكالسيوم بكميات كافية، يعمل الكالسيتريول على خفض معدلات اصطناعه في الكلية من خلال:

(a) **تثبيط أنزيم 1-هيدروكسيلاز**، لمنع تشكل مزيد من الكالسيتريول.

(b) **تحريض أنزيم 24-هيدروكسيلاز**، بهدف تحويل الكالسيدول أو الكالسيتريول إلى أشكال غير فعالة.

التأثيرات السامة لزيادة فيتامين D

❖ يعتبر بعض الأطفال حساسين حتى للكميات المعتدلة من فيتامين D (50 ميكروغرام/يوم)، التي ستؤدي إلى ارتفاع واضح في المستويات البلاسمية للكالسيوم، مسببة:

1. تقبض في الأوعية الدموية.
2. ارتفاع ضغط الدم.
3. الكلاس Calcinosis أي تكلس الأنسجة الرخوة.

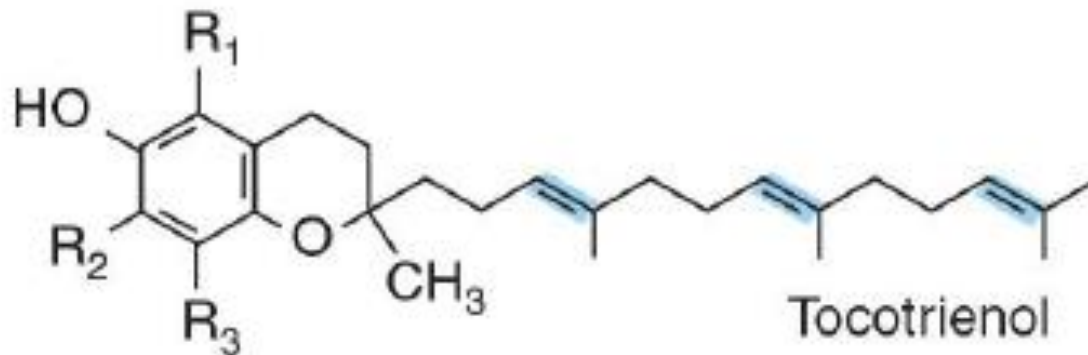
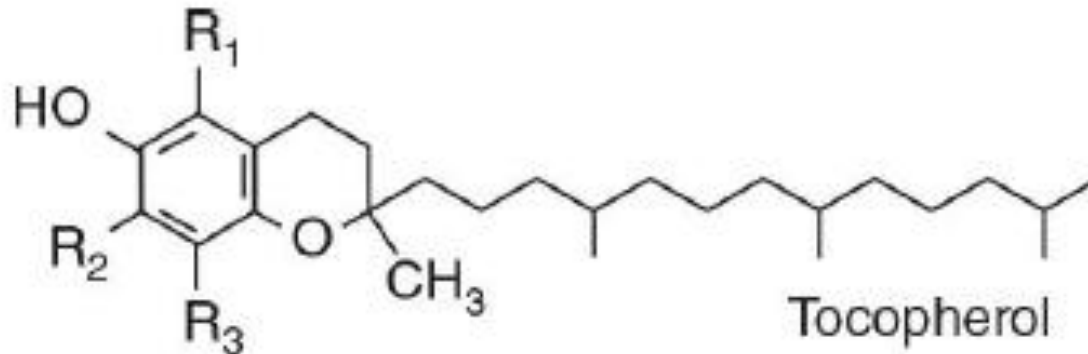
❖ في بعض الحالات، قد يحدث ارتفاع في مستويات كالسيوم الدم **Hypercalcemia** كنتيجة **لعيب وراثي في أنزيم 24-** **هيدروكسيلاز** (الأنزيم المسؤول عن تثبيط فعالية الفيتامين).

❖ تعتبر الكميات الفائضة الواردة عن طريق الغذاء من فيتامين D سامة، في حين أن التعرض الزائد لأشعة الشمس لايسبب زيادة في تشكل الفيتامين. **يعود السبب للقدرة المحدودة على تشكيل 7-ديهيدروكوليسترول 7-dehydrocholesterol**, ولأن التعرض المطول لطليعة فيتامين D (Previtamin D) لأشعة الشمس يؤدي إلى تحولها إلى مركبات غير فعالة.

VITAMIN E

- لايملك فيتامين E دور استقلابي واضح ومحدد.
- يعتقد بأنه يلعب دور مضاد أكسدة حلول بالاسم lipid-soluble antioxidant.
- يملك فيتامين E عائلتين من المركبات, **التوكوفيرولات tocopherols والتوكوترينولات tocotrienols**, ولكل منهما نظائر فيتامينية مختلفة ($\delta, \gamma, \beta, \alpha$)
- يعتبر D- α -tocopherol **النظير الفيتاميني الأكثر فعالية** (حيث يتم التعبير عن الوارد الغذائي من فيتامين E بعدد الميليغرامات المكافئة من D- α -توكوفيرول).
- لاتملك الأشكال الصناعية من فيتامين E (DL- α -tocopherol) نفس فعالية الأشكال الطبيعية منه.

Vitamin E vitamers



α -tocopherol and tocotrienol R₁, R₂, and R₃ are all -CH₃ groups. In the β -vitamers R₂ is H, in the γ -vitamers R₁ is H, and in the δ -vitamers R₁ and R₂ are both H.

وظائف فيتامين E

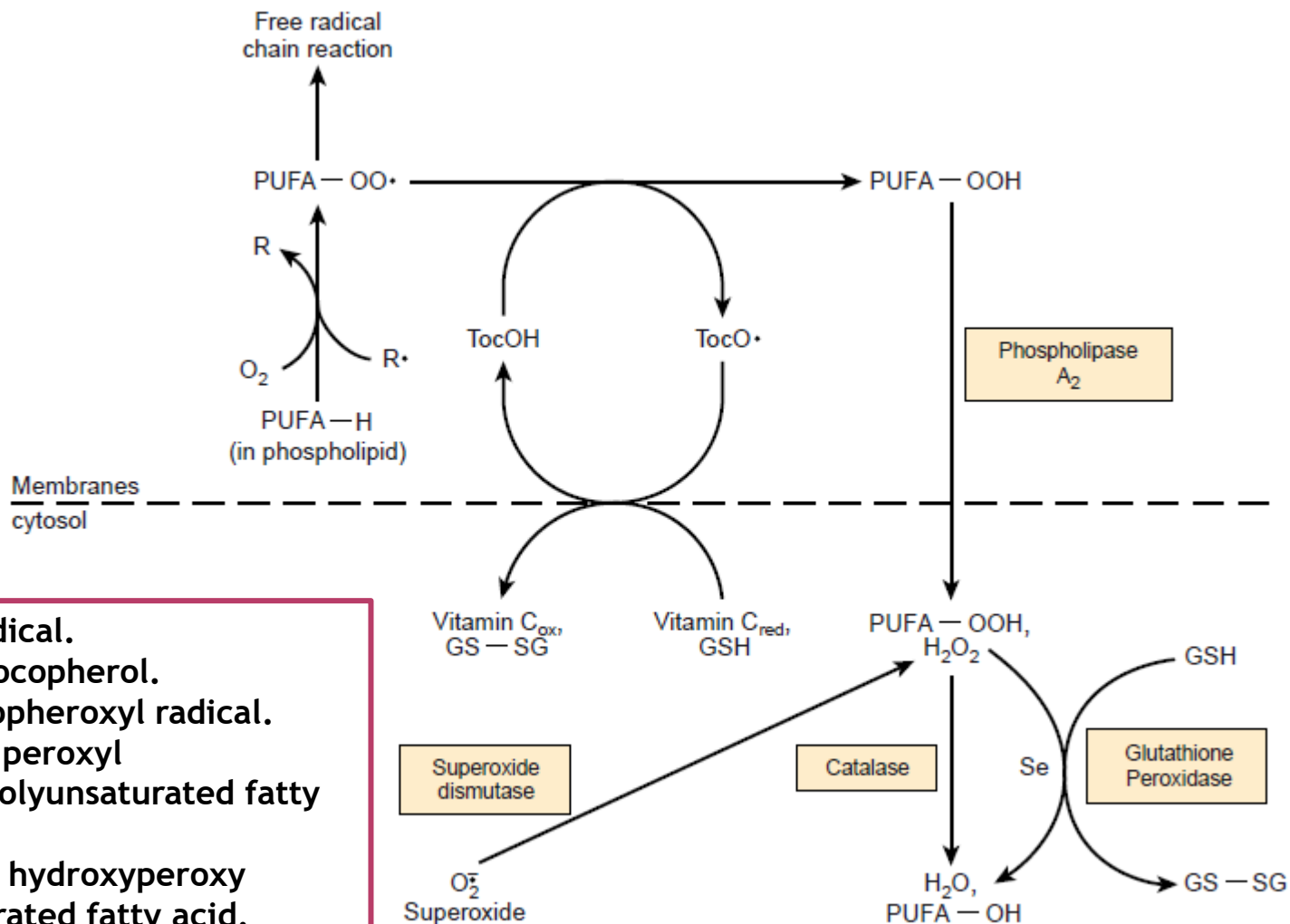
❖ يعتبر فيتامين E مضاد الأكسدة الحلول بالدهم الأساسي في الأغشية الخلوية والبروتينات الشحمية البلاسمية.

❖ It breaks free-radical chain reactions by trapping lipid peroxide radicals formed by peroxidation of polyunsaturated fatty acids.

أي يقوم فيتامين E بقطع سلسلة تفاعلات الجذور الحرة التي تتعرض لها الحموض الدهنية غير المشبعة في أغشية الخلايا، وذلك من خلال قبط جذور البيروكسيل الحرة peroxyl free radicals المتشكلة في هذه السلسلة).

❖ تعتبر جذور التوكوفيروكسيل Tocopheroxyl الحرة المتشكلة غير فعالية نسبياً، ويتم إرجاعها لاحقاً إلى توكوفيرول بواسطة فيتامين C في بلاسما الخلية.

Mechanism of action of Vit E as antioxidant



R•: free radical.
Toc-OH: α-tocopherol.
TocO•: tocopheroxyl radical.
PUFA-OO•: peroxy radical of polyunsaturated fatty acid.
PUFA-OOH: hydroxyperoxy polyunsaturated fatty acid.
PUFA-OH: hydroxy polyunsaturated fatty acid.
Se: selenium.
GSH: reduced glutathione.
GS-SG: oxidized glutathione.

عوز فيتامين E

- ❖ **In experimental animals:** Vit E deficiency results in resorption of fetuses (انحلال الجنين) and testicular atrophy (ضمور خصيوي).
- ❖ **In human beings:** dietary deficiency of Vit E is unknown, but patients with severe fat malabsorption, cystic fibrosis (التليف الكيسي), and some forms of chronic liver disease suffer deficiency because they are unable to absorb or transport Vit E.

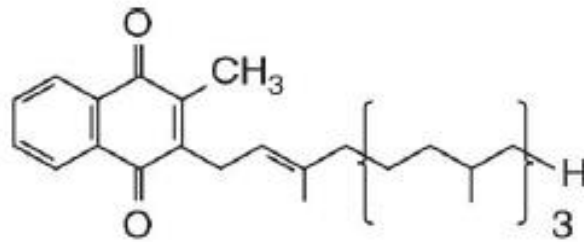
❖ يؤدي عوز فيتامين E إلى:

1. أذيات في أغشية الخلايا العصبية والعضلية والجنسية.
2. الأطفال الخدج المولودين مع مخزون غير كافي من فيتامين E, سيتعرضون لحالة فقر دم انحلالي Hemolytic anemia كنتيجة لتخرب أغشية الكريات الحمراء.

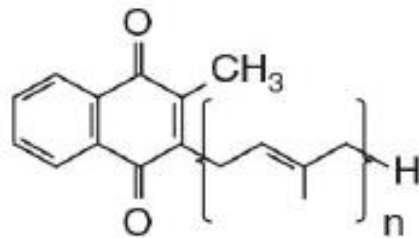
VITAMIN K

- ⊙ يعتبر فيتامين K ضرورياً لاصطناع بروتينات التخثر في الكبد.
- ⊙ تستخدم مناهضات فيتامين K (Antagonists) مثل الوارفارين لتقليل تجلط الدم في المرضى المعرضين لحدوث خثرات thrombosis.
- ⊙ يوجد 3 مركبات تملك فعالية فيتامين K.
 1. **الفيللوكوينون Phylloquinone**: وهو فيتامين K من المصادر الطبيعية كالنباتات الخضراء.
 2. **الميناكوينونات Menaquinones**: تصطنع من قبل البكتريا المعوية, تشبه الفيللوكوينون مع اختلاف بطول السلسلة الجانبية.
 3. **ميناديون Menadione وميناديول ثنائي الاسيتات menadiol diacetate**: مركبات صناعية, تستقلب في الجسم إلى فيللوكوينون.
- ⊙ يتم امتصاص الميناكوينونات من الأمعاء إلا أنه يعتقد بأنها غير فعالة بيولوجيا.

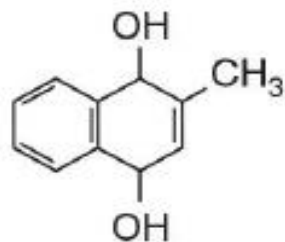
Vitamin K vitamers



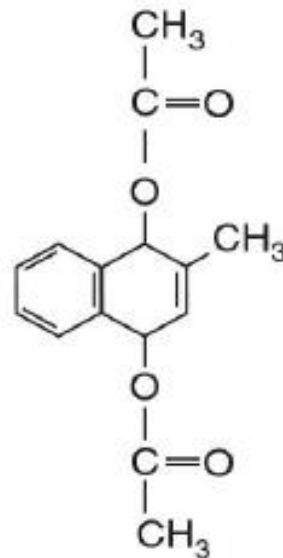
Phylloquinone



Menaquinone



Menadiol



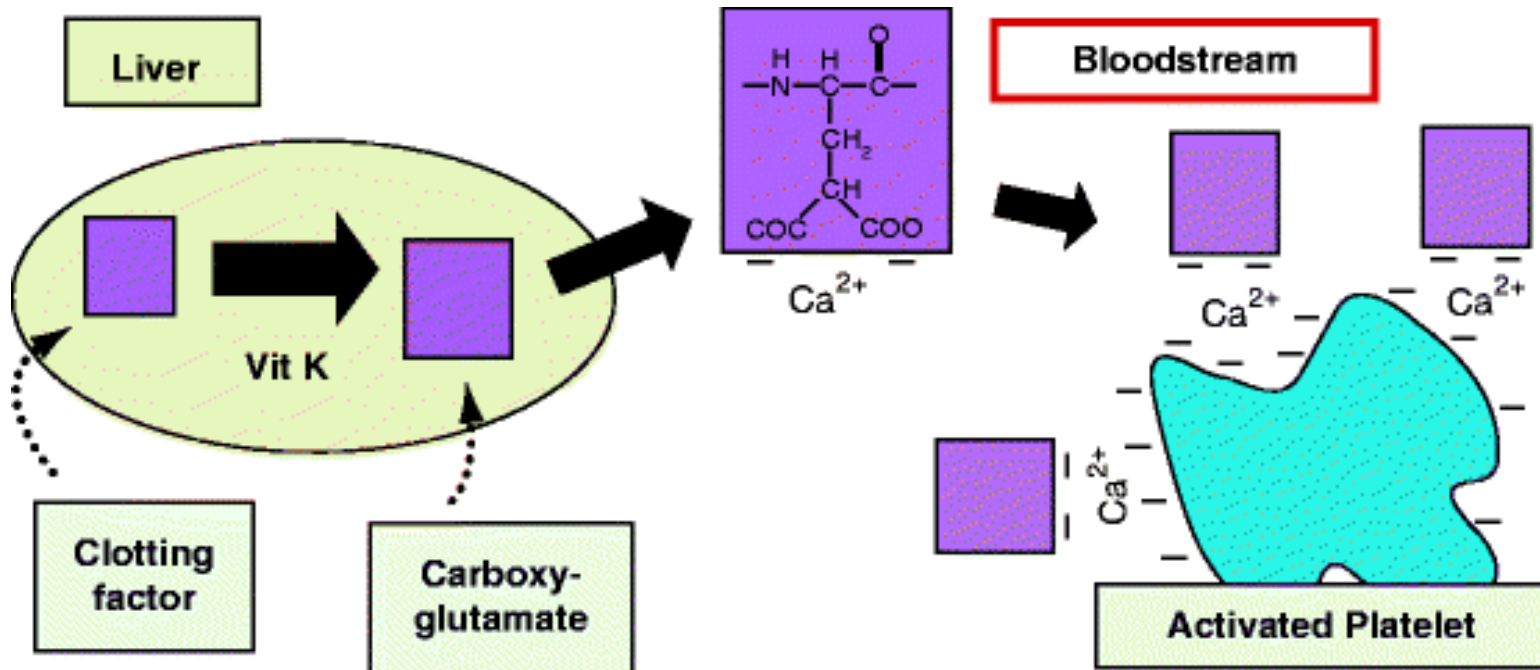
Menadiol diacetate
(acetomenaphthone)

وظائف فيتامين K

- ❖ **يعتبر فيتامين K تميم أنزيمي لأنزيم من نوع كاربوكسيلاز** مسؤول عن تحويل الغلوتامات إلى γ -كربوكسي غلوتامات γ -carboxyglutamate (Gla) في البروتينات الرابطة للكالسيوم calcium-binding proteins المصنعة في الكبد, مثل بعض عوامل التخثر وغيرها.
- ❖ **تستطيع γ -كربوكسي غلوتامات المتشكلة في هذه البروتينات أن تربط شوارد الكالسيوم مسببة تغيرات شكلية في البروتينات تسمح لها بالارتباط بفوسفوليبيدات الأغشية الخلوية لتؤدي وظيفتها.**
- ❖ **تسمح هذه الآلية بتفعيل شلال التخثر على سطح الصفائح الدموية, حيث أن البروثرومبين Prothrombin والعديد من بروتينات التخثر (العوامل VII, IX, X, والبروتينات C و S) تحتوي كل منها على 4-6 ثمالات Gla.**

❖ **بنفس الآلية السابقة, يعتبر فيتامين K ضروريا لاصطناع بعض البروتينات العظمية** وغيرها من البروتينات الرابطة للكالسيوم مثل: الأوستيوكالسين Osteocalcin و بروتينات Gla المطرسية في العظام, النفروكالسين Nephrocalcin في الكلية, وغيرها...

Synthesis and activation of clotting factors



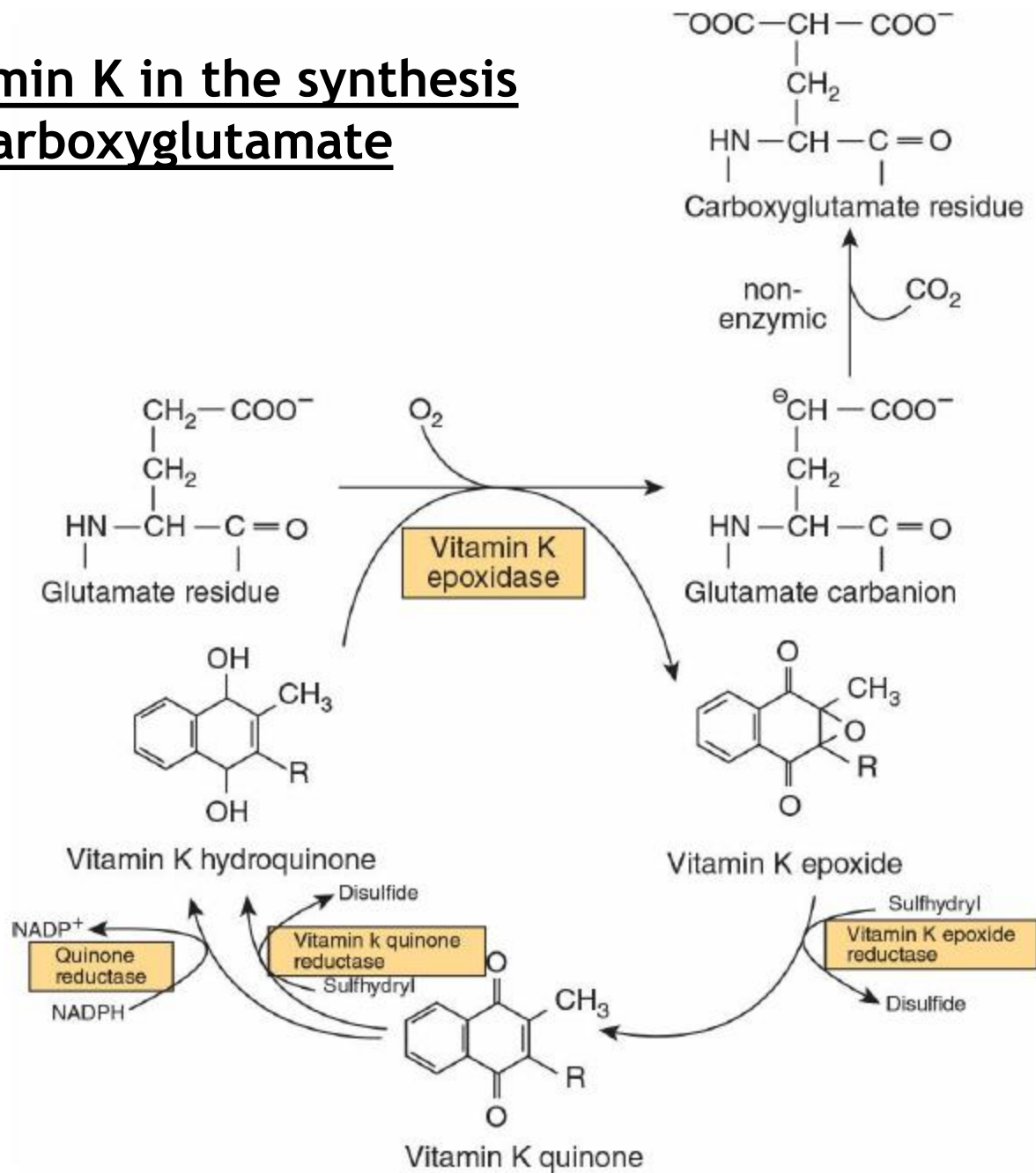
آلية عمل فيتامين K

✓ يتأكسد فيتامين K أثناء تأديته لوظيفته (كتميم أنزيمي لأنزيم الكاربوكسيلاز) من شكل هيدروكوينون Hydroquinone إلى شكل إيبوكسيد Epoxide بواسطة أنزيم الإيبوكسيداز Epoxidase.

✓ في مرحلة لاحقة، يتم إرجاع فيتامين K من الشكل الإيبوكسيد إلى شكل كوينون بواسطة أنزيم ريدوكتاز حساس للوارفارين warfarin-sensitive reductase.

✓ لكي يتم تفعيل فيتامين K مجدداً، يجب إرجاعه من شكل الكوينون إلى شكل هيدروكوينون. يتم هذا التفاعل بواسطة نوعين من أنزيمات الريدوكتاز أحدها حساس والآخر غير حساس للوارفارين warfarin-insensitive reductase.

Role of vitamin K in the synthesis of γ - carboxyglutamate



تأثير مناهضات فيتامين K (الوارفارين)

❖ بوجود الوارفارين, لا يستطيع فيتامين K أن يتحول من شكل الإيبوكسيد إلى شكل الهيدروكوينون الفعال, وبالتالي فإنه يتراكم ثم يطرح خارج الخلية.

❖ يمكن إعطاء كمية كبيرة من فيتامين K كترياق Antidote للجرعات العالية من الوارفارين, حيث أن فيتامين K المعطى من مصدر خارجي يكون بشكل كوينون, وبالتالي فإنه يستطيع التحول إلى الشكل الفعال الهيدروكوينون بواسطة أنزيم الريدوكتاز غير الحساس للوارفارين.

❖ يؤدي إعطاء الوارفارين للحوامل إلى إصابة الجنين بتشوهات عظمية, وصغر حجم الرأس, صمم, تأخر في النمو وتأخر عقلي.

تدعى هذه الحالة **بمتلازمة الوارفارين الحنسية fetal warfarin syndrome.**

