

Костюнина Варвара Григорьевна

студентка 5 курса ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

Россия, г. Москва

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА В12 И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Аннотация: Витамин В12 является важным кофактором. Поступающий в организм кобаламин подвергается сложному процессу всасывания и метаболизма. Витамин В12 необходим для функционирования клеток нервной и кроветворной систем. Дефицит витамина В12 является распространенным состоянием, которое может проявляться неспецифическими клиническими признаками, а в тяжелых случаях - неврологическими или гематологическими нарушениями. Хотя это состояние обычно вызывается пернициозной анемией, в настоящее время это состояние составляет меньшинство случаев, а дефицит витамина В12 чаще всего возникает из-за мальабсорбции кобаламина, связанного с пищей. Поскольку отсутствие диагноза может привести к потенциально тяжелым осложнениям, включая дегенерацию спинного мозга и панцитопению, дефицит витамина В12 необходимо диагностировать на ранней стадии и лечить соответствующим образом.

Ключевые слова: кобаламин, витамин В12, дефицит витамина В12, пернициозная анемия, В12-дефицитная анемия.

Annotation: Vitamin B12 is an important factor. Cobalamin entering the body undergoes a complex process of absorption and metabolism. Vitamin B12 is necessary for the functioning of the cells of the nervous and hematopoietic systems. Vitamin B12 deficiency is a common condition that can manifest itself with nonspecific clinical signs, and in severe cases, neurological or hematological disorders. Although this condition is usually caused by pernicious anemia, currently this condition accounts for

a minority of cases, and vitamin B12 deficiency most often occurs due to malabsorption of cobalamin associated with food. Since lack of diagnosis can lead to potentially severe complications, including spinal cord degeneration and pancytopenia, vitamin B12 deficiency needs to be diagnosed early and treated appropriately.

Keywords: cobalamin, vitamin B12, vitamin B12 deficiency, pernicious anemia, B12-deficient anemia.

Метаболизм витамина B12

Биосинтез

Никакие эукариоты не способны самостоятельно производить витамин B12. Только некоторые бактерии и археи обладают определенными ферментами, необходимыми для его биосинтеза. Известны следующие роды бактерий, способных к синтезу витамина B12: *Acetobacterium*, *Aerobacter*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Azotobacter*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium*, *Halomonas*, *Lactobacillus*, *Micromonospora*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Propionibacterium*, *Protaminobacterium*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Salmonella*, *Serratia*, *Streptomyces*, *Streptococcus* и *Xanthomonas*. Животные и люди нуждаются в витамине B12 только для двух ферментов, которые не ограничены ими: (R)-метил-малонил-КоА мутаза и метионинсинтазы. (r)-метилмалонил-КоА мутаза участвует в метаболизме пропионил-КоА, где пропионил-КоА образуется в результате разложения таких соединений, как тимин, валин, метионин и жирные кислоты с нечетной цепью. В этом процессе пропионил-КоА карбоксилируется с образованием (s)-метилмалонил-КоА и впоследствии эимеризуется до (R)-изомера. После перегруппировки аденозилкобаламин-зависимая (R)-метилмалонил-КоА мутаза превращается в сукцинил-КоА, она попадает в цикл трикарбоновых кислот. У пациентов с дефицитом витамина B12 промежуточный продукт метилмалонил-КоА накапливается, и d-изомер расщепляется гидролазой до кофермента A и метилмононовой кислоты, что приводит к ацидозу. Параллельно повышаются уровни пропионил-КоА, и цитратсинтаза конденсирует пропионил-КоА с

щавелоуксусной кислотой до 2-метилцитриновой кислоты, которая является предлагаемым ингибитором ацетонитазы [1].

Почти у каждой кишечной бактерии, за исключением *Escherichia coli*, кофермент В12 необходим для анаэробной ферментации 1,2-пропандиола, этаноламина и глицерина. На первой стадии этих процессов ферментации субстраты превращаются в соответствующие альдегиды путем внутримолекулярного обратного переноса. Эти внутренние окислительно-восстановительные реакции опосредуются аденозилкобаламинзависимыми ферментами диолдегидратазой, этаноламиноаммиачлиазой и глицеролдегидратазой [2]. У некоторых бактерий образующиеся впоследствии пропиональдегид и ацетальдегид служат источниками углерода и энергии путем окисления до пропионил-КоА и ацетил-КоА, соответственно. Проблема удаления восстановительных эквивалентов, образующихся в результате этих процессов окисления, решается восстановлением другой части альдегидов до соответствующих спиртов, которые затем выводятся. Аналогичным образом глицериндегидратаза окисляет глицерин в бета-гидроксипропиональдегид, который затем восстанавливается до 1,3-пропандиола, тем самым уравнивая восстановительные эквиваленты, генерируемые дегидрогенами глицерина.

Источники витамина В12

Витамин В12 поступает в организм двумя способами: экзогенным и эндогенным. При эндогенном же пути цианокобаламин вырабатывается благодаря наличию пропионобактерий (*Propionibacterium*), которые входят в состав микробиоты кишечника. При экзогенном пути у людей витамин В12 поступает почти исключительно из продуктов животного происхождения, пищевых добавок или продуктов, обогащенных витамином В12 [3]. Эти добавки и обогащенные пищевые продукты являются единственным значимым источником витамина В12 для веганов. В некоторых водорослях содержится небольшое количество витамина В12, но их вклад в потребление этого витамина с пищей считается недостаточным медицинским сообществом.

Пищеварительная абсорбция

Цианокоболамин усваивается в несколько этапов. В кислой среде желудка он отделяется от пищевого субстрата животного происхождения желудочными пепсинами. Затем он связывается с R-белками слюны, из которых выделяется в двенадцатиперстную кишку под действием протеаз поджелудочной железы. Затем он может связываться с внутренним фактором Кастла, связывающим гликопротеином, секретлируемым париетальными клетками желудка. Комплекс витамина В12 и внутреннего фактора проходит по всему тонкому кишечнику, прежде чем в этой форме всасывается в подвздошную кишку через рецептор *Cubam*.

Всасываясь в виде кобаламина, В12 попадает в кровоток. Приблизительно 20% (от 5 до 25%) циркулирующей формы связывается с белком, транскобаламином II или холотранскобаламином (ТС-II или *holo*-ТС-II); это быстро используемая биодоступная форма. Остальная часть связана с гаптокоррином (транскобаламином I), роль которого, как полагают, неизвестна.

Резерв

Человеческий организм накапливает этот витамин в печени, поджелудочной железе, сердце и головном мозге. Часть витамина В12, содержащегося в запасах, более или менее хорошо перерабатывается в зависимости от способности человека к повторному усвоению. Общие запасы витамина В12 у взрослых оценивались в 2-3 мг с помощью посмертного микробиологического анализа тканей человека. Теоретическая продолжительность этих запасов была рассчитана на основе средних суточных потерь на выведение с желчью, которые сами по себе оценивались в 0,1-0,2% от общих запасов (с учетом самой кишечно-печеночной реабсорбции, оцениваемой в 50%), на основе очень скудных данных, полученных в результате экспериментов после выведения с желчью. холецистэктомия. Поскольку потребность в витамине В12 невелика (от 0,1 до 1 мкг/сут), истинный дефицит проявляется только после нескольких лет дефицита (например, 5-6 лет) у людей, которые ранее придерживались стандартной западной диеты.

Биохимические функции

Биодоступная фракция (транскобаламин II или Холо-ТС-II) трансформируется в клетках периферических тканей в две активные коферментные формы: метилкобаламин и аденозилкобаламин (синоним кобамамида), что указывает на существование нескольких основных метаболических ролей.

Метилкобаламин

Метаболическое взаимодействие между витамином В12 и фолиевой кислотой. Метилкобаламин является кофактором метионинсинтазы для метилирования гомоцистеина в метионин. Метильная группировка обеспечивается 5-метилтетрагидрофолатом (5-СН3-ТГФ), что позволяет регенерировать тетрагидрофолат (ТГФ), необходимый для синтеза тимидилата. Таким образом, косвенно метилкобаламин также играет роль в синтезе тимидина (вещества, важного для метаболизма нуклеотидов).

Дефицит метилкобаламина приводит к накоплению гомоцистеина и улавливанию 5-СН3-ТГФ, который становится недоступным для регенерации в ТГФ. Таким образом, образуется «метаболическая ловушка», которая проявляется в блокаде клеточных митозов быстро обновляющихся линий (клеток крови и слизистых оболочек пищеварительной системы) [4]. Таким образом, существует важное метаболическое взаимодействие между метаболизмом кобаламинов и метаболизмом фолиевой кислот.

Аденозилкобаламин

Аденозилкобаламин является кофактором мутазы метилмалонил-КоА, которая катализирует превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Это одна из реакций, позволяющих расщеплять пропионил-КоА (не метаболизируемый в организме человека), который поступает непосредственно во время бета-окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода [5]. Таким образом, дефицит аденозилкобаламина вызывает накопление метилмалоновой кислоты (предшественника метилмалонил-КоА).

Заключение

В целом, витамин В12 способствует синтезу ДНК и кроветворению. Он поддерживает целостность пищеварительного эпителия; он необходим для развития и миелинизации центральной нервной системы, а также для ее функционального поддержания. Оказывает явное влияние на рост. Это действие должно быть сопоставимо с активностью витамина по отношению к аминокислотам, уровень которых в крови падает после введения витамина.

Библиографический список:

1. Michael J Shipton , Jecko Thachil «Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective» p. 3, 2020.
2. Milly Ryan-Harshman , Walid Aldoori «Vitamin B12 and health» p. 1-2, 2019.
3. J H Martens , H Barg, M J Warren, D Jahn «Microbial production of vitamin B12» p. 4, 2021.
4. Robert Oh , David L Brown «Vitamin B12 deficiency» p. 3-4, 2021.
5. J H Martens, H Barg, M J Warren, D Jahn «Microbial production of vitamin B12» p. 5-6 , 2017.