



Biochemie & fysiologie van B 12:

Vitamine B12 is een voor de menselijke gezondheid essentiële nutriënt en één van de belangrijkste coënzymen in de humane biochemie. Evenals vitamine D komt vitamine B12 alleen in dierlijke bronnen voor. Sommige planten en zee dieren bevatten op B12 gelijkende stoffen (analogen) die echter niet de functie van de vitamine hebben, en zelfs als antimetaboliëten het B12-metabolisme kunnen verstoren.

Algehele vegetariërs, die ook geen eieren en melkproducten eten, krijgen op den duur onherroepelijk een tekort aan deze vitamine. Omdat vitamine B12 in het centrum van het molecuul een kobaltatoom bevat, wordt deze stof ook wel **cobalamine** genoemd. Het trivalente kobalt geeft aan vitamine B12 zijn dieprode kleur. Aan het centrale kobaltatoom kunnen een adenosyl-, methyl- of hydroxylgroep worden gebonden. Het kobaltatoom is het actieve centrum van het coënzymen en de plaats waar tijdens biochemische reacties de overdracht van diverse alkylgroepen plaatsvindt.

Adenosylcobalamine (dibencoside) en methylcobalamine zijn de actieve coënzymevormen van vitamine B12 die, in tegenstelling tot andere B12-producten, na opname in het lichaam direct hun biochemische functies kunnen vervullen. In de lever en andere weefsels komt 50 à 70% van alle vitamine B12 voor in de vorm van adenosylcobalamine. In bloed en humane moedermelk is vitamine B12 als methylcobalamine aanwezig. De functies van vitamine B12 en foliumzuur zijn overigens zeer nauw verweven; deficiënties van deze vitamines zijn dan soms ook moeilijk te onderscheiden.

De absorptie van vitamine B12 is aanzienlijk complexer dan die van andere vitamines. In de maag moet vitamine B12 van voedingseiwitten worden afgesplitst, hiervoor zijn aanwezigheid van voldoende maagzuur en verteringsenzymen essentieel. Vervolgens wordt vitamine B12 aan de zogenaamde intrinsic factor gebonden (een glycoproteïne die door de maagmucosa wordt afgescheiden). Het vitamine B12-intrinsic-factor-complex kan zich binden aan receptoren van bepaalde brush-bordercellen in het ileum, waardoor opname kan plaatsvinden. In het bloed is vitamine B12 voornamelijk gebonden aan het eiwit transcobalamine-II en zogenaamde R-proteïnen. Transcobalamine-II zorgt voor het transport en de opname in de lever.

Een gebrek aan maagzuur, verminderde synthese van de intrinsic factor, auto-immuniteit tegen de intrinsic factor en (inflammatoire) aandoeningen van het maagdarmslijmvlies kunnen de opname van vitamine B12 sterk verminderen. Bij oudere mensen is mede door de afgenomen maagzuur- en intrinsic factorsynthese de opname van B12 significant verlaagd. Ook overmatig alcoholgebruik vermindert de opname van B12 aanzienlijk. Met behulp van B 12 zuigtabletten (opname via het mondslijmvlies) kunnen soms de opnameproblemen in het maag-darmkanaal worden omzeild. Andere factoren die een B12-deficiëntie kunnen veroorzaken, zijn onder meer: parasitaire infecties, hypo- en hyperthyreoïdie, leveraandoeningen en het gebruik van bepaalde cytostatica en antibiotica. Bij grote sportieve inspanningen, tijdens de zwangerschap en bij zware metalen belastingen (amalgam, loden waterleidingen e.d.) kan de behoefte aan B12 sterk toenemen.

Gebreksverschijnselen van vitamine B12 zijn onder meer: ontsteking van het mondslijmvlies en de tong, prikkelbaarheid, depressiviteit, chronische vermoeidheid, bloedarmoede, verhoogde homocysteïnewaarden, overgevoeligheid voor licht en geluid, zenuwontstekingen en -degeneratie, menstruatiefproblemen, een onaangename lichaamsgeur (dit kan ook een gevolg zijn van magnesiumgebrek), een stijve rug, moeilijkheden bij het lopen en een slepende tred.

Het meest voorkomend- en minst herkende verschijnsel van vitamine B12-gebrek- is seniele dementie, waaraan veel oudere mensen lijden. Recentelijk is ook aangetoond, dat ook jongeren met een mild B12-gebrek slechter scoren in cognitieve testen en een niet optimale geheugenfunctie hebben.

Tenminste drie belangrijke enzymatische reacties, die in de biochemie van de mens een centrale rol innemen, zijn van vitamine B12 bekend (dat B12 ook nog bij andere reacties betrokken kan zijn, is overigens niet uitgesloten):

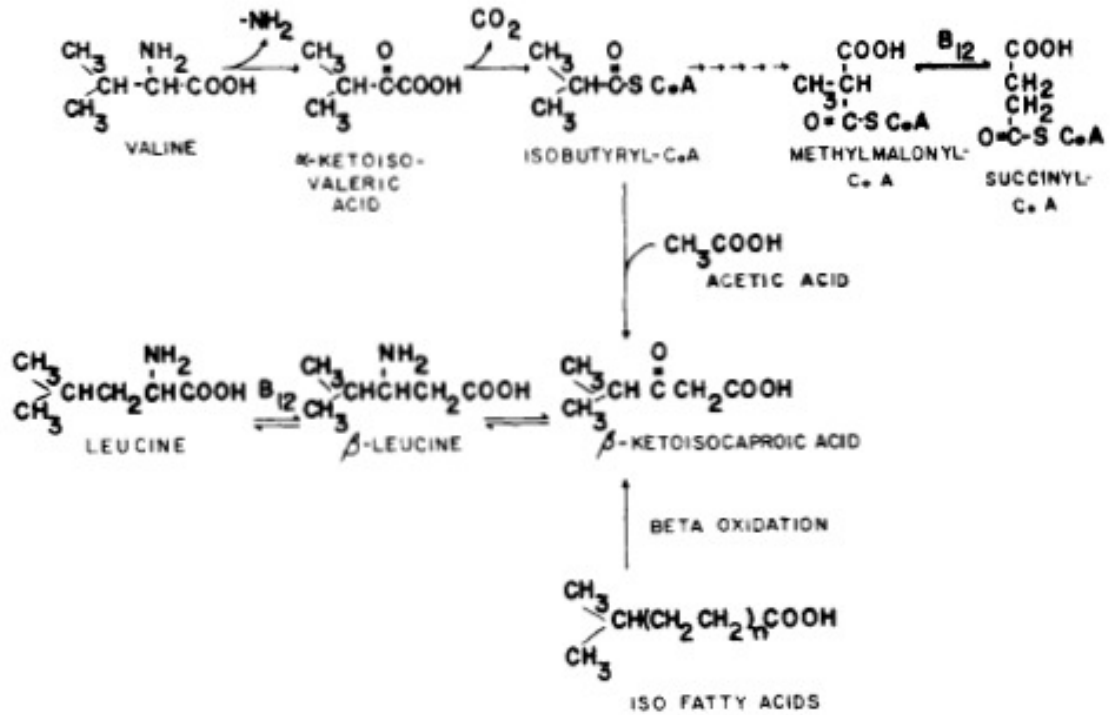
1. **De omzetting van methylmalonyl-CoA in succinyl-CoA**, een belangrijke stap in het katabolisme van bepaalde vetzuren en de cellulaire energieproductie. Succinyl-CoA is voorts noodzakelijk voor de synthese van hemoglobine. Bij deze reactie is adenosylcobalamine (vitamine B 12) het coënzyme, zie schema 1.
2. **De omzetting van β -leucine in leucine middels het enzym leucine 2,3-aminomutase**. Ook deze reactie is afhankelijk van adenosylcobalamine. Bij pernicieuze anemie t.g.v. B12-gebrek is vooral de werking van dit enzym verminderd, waardoor de concentraties in het bloed van β -leucine stijgen en die van leucine dalen, zie schema 1.
3. De **overdracht van een methylgroep** van een actieve vorm van **foliumzuur** (5-methyl-tetrahydrofoliumzuur of 5-MTHF) naar cobalamine, waardoor **methylcobalamine** wordt gevormd en tetrahydrofoliumzuur wordt teruggevormd. Methylcobalamine kan vervolgens een methylgroep afstaan aan **homocysteïne**, waardoor **methionine** ontstaat. Bij deze hermethylering van homocysteïne is vitamine B12 aanwezig in de vorm van *methylcobalamine*. Zie figuur 1.

Bij personen die **onvoldoende 5-MTHF** kunnen aanmaken in hun lichaam en daarom niet voldoende methylcobalamine kunnen synthetiseren, kan met behulp van methylcobalamine de hermethylering van homocysteïne en bijvoorbeeld de **synthese van choline** toch goed verlopen. Als acceptor van methylgroepen is aan dit product ook hydroxycobalamine toegevoegd, waardoor 5-MTHF zijn methylgroep kan afstaan en daarom niet gaat stapelen; hierdoor loopt het foliumzuurmetabolisme niet vast (zogenaamde methyl-folate trap).

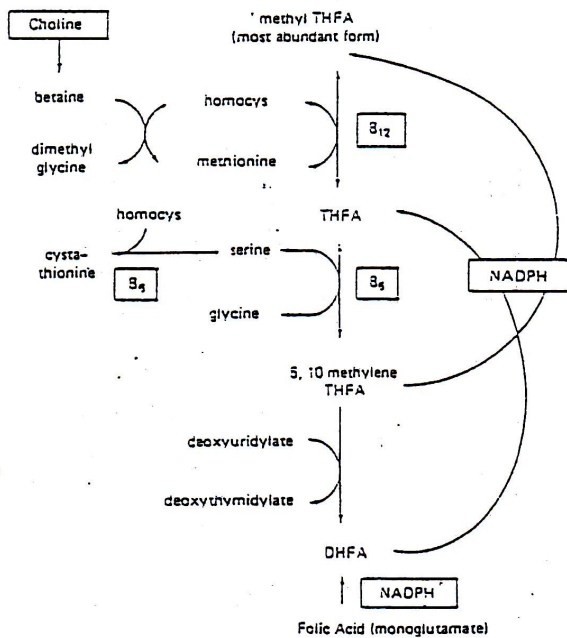
In het zogenaamde één-koolstofmetabolisme (of 1-C-metabolisme) waarbij overdracht van methyl-, hydroxymethyl- en formylgroepen plaatsvindt, nemen foliumzuur en vitamine B12 een centrale rol in. Het één-koolstofmetabolisme is essentieel voor stofwisseling van o.a.: homocysteïne, aldehyden, serine, glycine, tryptofaan, choline, betaïne, fosfolipiden (zoals lecithine), creatine, carnitine, melatonine, adrenaline en de synthese van RNA en DNA. Ook de methylconjugatiereacties van de fase II ontgiftiging in de lever, waarin xenobiotica en hormonen worden gedetoxificeerd, zijn van vitamine B12 afhankelijk.

Trimethylglycine (TMG of betaïne) is een belangrijke methyl donor die een centrale rol inneemt in de methyleringscyclus. TMG kan het metabolisme van foliumzuur en B12 krachtig ondersteunen. Ook kan TMG (onafhankelijk van foliumzuur en vitamine B12) middels het enzym betaïne-homocysteïne-methyltransferase het homocysteïne verlagen en de synthese van stoffen zoals S-adenosylmethionine (SAMe) en dimethylglycine verhogen. In figuur 1 is een deel van het metabolisme van foliumzuur, B12 en betaïne verkort weergegeven. Figuur 2 toont de structuur van trimethylglycine.

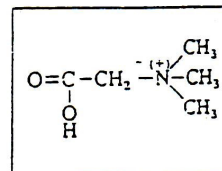
Zie schema 1 en figuur 1 en 2.



Schema 1. Vitamine B12 (als adenosylcobalamine) is een cofactor in de stofwisseling van leucine en methylmalonyl-CoA.



Figuur 1. Metabolisme van foliumzuur. B12 en betaïne. (THFA = tetrahydrofoliumzuur).



Figuur 2. Structuur van trimethylglycine (betaïne).

Met dank aan Rob van Dijk.