ویتامین B6: یک ترکیب طولانی شناخته شده با پیچیدگی های تعجب آور

چکیده:

در سال های اخیر ویتامین B6 مورد تاکید تحقیقاتی بوده است که به بررسی نقش اصلی این ترکیب در متابولیسم سلولی و پاسخ به تنش و استرس پرداخته اند. برای بسیاری از سالها تنها عملکرد ویتامین B6 به عنوان یک کوفاکتور آنزیمی در نظر گرفته شده است. با این حال اخیرا معلوم شد که آنتی اکسیدان قوی است که به طور موثر باعث کاهش میزان اکسیژن واکنشی می شود و بنابراین برای سلامت سلولی بسیار مهم است. با توجه به یافته های اخیر، مطالعه حاضر به بررسی و کشف ویتامین B6 و کشف ساختار و مسیرهای بیوسنتز آن می پردازد. این یک مروری دقیق بر روی ویتامین B6 را به عنوان کوفاکتور و یک ترکیب محافظ ارائه می دهد. علاوه بر این ویژگی های کلی ویتامین، این مطالعه مرور منابعی را در مورد مشتقات ویتامین B6 شرح می دهد و در مورد یافته های اخیر توضیحاتی را ارائه می دهد که بینش جدیدی را درباره انتقال و کاتابولیسم ترکیب و تاثیر آن بر سلامت انسان ها ارائه می دهد.

کلیدواژگان: فسفات پیریدکسال؛ ویتامینB6 ؛ تنش اکسیداتیو؛ مشتقات؛ انتقال دهنده

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

مقدمه

کشف ویتامینB6

فرمول ویتامین B6 (از این پس به عنوان ویتامین B6نامیده می شود) ابتدا توسط ازاکی در سال 1932 منتشر شد. او بر روی جداسازی برنج از آنچه او "Oryzanin" ویتامینB1 نامیده بود کار کرد و ویتامین B6را به عنوان یک محصول جانبی یافت . اودیک فرمول فرموله را توصیف کرد، اما او آگاه نبود که وی ویتامین یافته است و اهمیت فیزیولوژیکی آن را درک نکرد.

در این زمان، چندین دانشمند در مورد مشخص کردن اعضای خانواده ویتامین B مشغول به کار بودند . این دانشمندان برای به اصطلاح "فاکتور پیشگیری از پلاگراد موش" که می تواند اگرودینا، یک بیماری پوستی پلاگرایی

در موش صحرایی، را جستجو کند. آنها کشف کردند که با اضافه کردن یک مخمر مخمر مخصوص به رژیم غذایی، آکاردینا می تواند درمان شود. پل گیورگی، دانشمند متولد مجارستانی، ابتدا ویتامین B6را به عنوان عامل پیشگیری کننده موش پلاگره فعال در مخمر مخمر توصیف کرد .چند سال بعد در سال 1938 پنج گروه جداگانه از محققان، از جمله گیورگی، ویتامین B6بلورین را از مخمر جدا کردند . پس از تعیین ساختار ویتامین B6در سال 1939، گیرجی ویتامین پیریدوکسین را به علت همخوانی ساختاری آن با پیریدین نامید. در همان سال، استنتون اری هریس و کارل فولکرز، سنتز ویتامین B6را انجام دادند .

در مطالعات بیشتر نشان داده شد که ویتامین B6می تواند در سایر فرم های شیمیائی وجود داشته باشد که از پیریدوکسین با یک گروه متغیر در موقعیت 4 'متفاوت است . پیریدوکسین (PN) یک هیدروکسیل، پیریدوکسال (PL)آلدهید و پییرودکسامین (PM) یک گروه آمینو (شکل 1) را حمل می کند. در حالی که هر سه گونه را می توان فسفوریلیید کرد، پرییدوکال 5'-فسفات (PLP) است که از فرم فعال ترین زیست شناسی است و برای بسیاری از واکنش های آنزیمی مهم استفاده می شود.

عملکرد ویتامین B6

کشف و انتشارات اول در ویتامین B6یک عملکرد رشد را به ویتامین ها اختصاص داد [3، 11 .]با این حال، مطالعات بیشتر روشن شد که این توضیح نسبتا خفیف تنوع عملکرد حیاتی و اهمیت ارگانیسم زنده، که ویتامین B6دارد، را کم رنگ کرده است. ویتامین B6، به شکلPLP ، نقش اصلی را بازی می کند که به عنوان کافاکر برای تعداد زیادی از آنزیم های ضروری عمل می کند. این آنزیم وابسته به PLP بیش از 140 واکنش آنزیمی مشخص را کاتالیز می کند و متعلق به پنج (اکسیدوردوکتاز1 EC ، ترانسفراز2 EC ، هیدروالز3 EC ، لیائاز 4 EC، ایزوموراز 5 EC) از 6 کلاس آنزیم تعریف شده توسط کمیته آنزیم اتحادیه بین المللی بیوشیمی و زیست شناسی مولکولی (http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme).این امر طیف گسترده ای از واکنش های شیمیایی را برجسته می کند که آنزیم وابسته به PLP در موجودات زنده ترویج می دهد و همچنین اهمیت ویتامین B6را

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

نشان می دهد. بخش زیر خلاصه ای از واکنش های متابولیکی که در آن آنزیم های وابسته به PLP به طور قابل توجهی درگیر هستند، ارائه می شود.

بسیاری از آنزیم های وابسته به PLP گام های مهمی در متابولیسم اسید های آمینه، مانند همکاری کاتالیزوری ترانسمیزاسیون، راسمیزاسیون ،دزوکسی کربوکسیلاسیون، وα ، واکنش های حذف بتا کاتالیز می کنند . به عنوان مثال، ترانس آمیناز ها تبدیل تبدیل-α کتواسید به اسیدهای آمینه و اسید آمینه اسید را تولید می کنند که آمینواسید های D را از اسید آمینه L تولید می کنند .

سایت دیگری از فعالیت آنزیم وابسته بهPLP ، متابولیسم اسید چرب است. آنزیم -6-δدساتراز (EC 1.14.19.3) کاتالیز سنتز اسید های چرب غیر اشباع اسیدهای حیاتی را با کمبود اسید لینولیک و اسید-γ لینولنیک را به ترتیب نشان می دهد.

علاوه بر این نقشها، PLPهمچنین نشان دهنده یک همکاری مهم برای تخریب کربوهیدراتهای ذخیره سازی، مانند گلیکوژن است. گلیکوژن فسفوریلاس وابسته به(PLP (EC 1.4.1.1 ، تجزیه گلیکوژن را با انتشار گلوکز از گلیکوژن به عهده می گیرد .

علاوه بر این، دو آنزیم وابسته به PLP در تشکیل هموگلوبین و بیوسنتز کلروفیل نقش دارند. در این واکنش، مرحله محدود کننده سرعت، بیوسنتز اولیه اسید-δ آمینولولولینیک است. در پستانداران و پرندگان، اسید-δ آمینولولینولیک با اثر سنتاز -δآمینولولولینیک اسید (EC 2.3.1.37) و در گیاهان و جلبکها با اثر گلوتامات-1-سمیالیدید 1،2-آمینوماتاز[18] (EC 5.4.3.8) ..

علاوه بر این، در گیاهان، بیوسنتز اتیلن فیتوهورمون توسط سنتز پیش ساز -1آمینوسیلیکوپروپان-1-کربوکسیلیک اسید از-S آدنوزیل متیونین به وسیله سینتازهای 1-آمینوسیکوپروپان-1-کربوکسیلات وابسته به PLP (EC 4.4.1.14)کنترل می شود .

TarjomeFa.Com

به استثنای عملکرد آن به عنوان کافاکتر از آنزیم های وابسته بهPLP ، ویتامین B6نیز به طور مستقیم به عنوان یک عامل محافظ در برابر گونه های اکسیژن واکنشی مانند اکسیژن مجزا عمل می کند که در بخش زیر مورد بحث قرار می گیرد .

در حالی که قارچ ها، گیاهان، قوس ها و اکثر اوباکتری ها قادر به تولید ویتامین B6هستند (بخش بعدی را ببینید)، اکثر حیوانات، از جمله انسان، این توانایی را ندارند و به عرضه خارجی ویتامین B6متکی هستند.

مسیرهای شناخته شده از Anabolism ویتامین B6

دزوکسی سیلاز وابسته و مستقل جدید بیوسیتیز ویتامین B6

دو مسیر موجود برای بیوسنتز denovo ویتامین B6شناخته شده است. اول، دگزیکسیلوز 5'-فسفات (DXP) وابسته به مسیر، که در یوباکتری وجود دارد، مانند اکولایو دوم مسیر DXP مستقل است که برای برخی از باکتری ها، آرکی و اوکاریا شرح داده شده است.

مسیر وابسته به DXP به شدت در باکتری گرم منفی E.coli مورد مطالعه قرار گرفته است . نشان داده شده است که ویتامین B6در E.coli با عمل (PdxJ (EC 2.6.99.2 و) (PdxA (EC 1.1.1.262 شکل 1) [23-25] سنتز می شود. این دو پروتئین سنتاز ویتامین B6از 4-فسفو هیدروکسی-L ترئونین (4 (HPTو DXP استفاده می کنند که پیش از آن در بیوسنتز ایزوپرنوئید و تیامین به عنوان مواد پایه ای برای تشکیل [26-28] PNP هستند. PdxA اکسیداسیون 4HPTرا به 3-1-amino-هیدروکسی فسفات (AHAP)کاتالیز می کند و PdxJ PNPبا فرمول های AHAP و [29] DXP را تشکیل می دهد. PNP سپس بهPLP ، شکل فعال فعال biocatalyticallyاز ویتامین B6، توسط PdxH از طریق مسیر نجات اکسید می شود (شکل 1) . پیش سازهای ویتامین 4HPT B6و DXP از یک طرف از اکسیداسیون به همراه ترانسیمناسیون از-D اریتروز -4-فسفات و از سوی دیگر، از طریق سنتز از پیرووات و -D 3 فسفات با DXP سنتاز[31] (EB 2.2 .1.7) ..

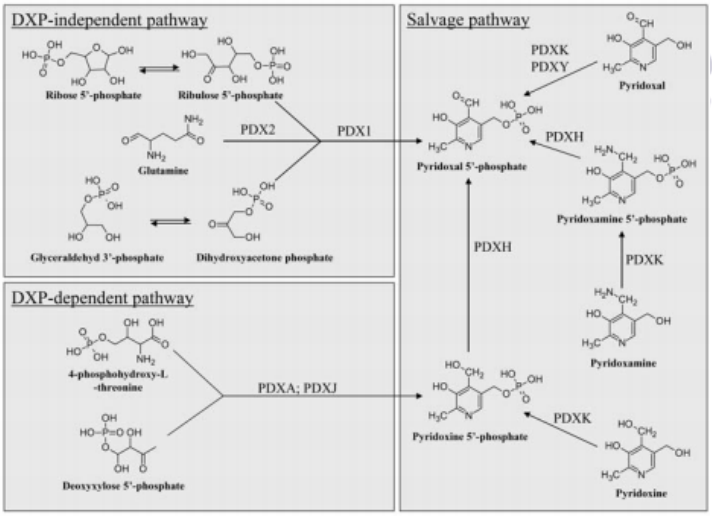
تجزیه و تحلیل ساختار بلوری آنزیم های شرکت کننده نشان داد که PdxA و PdxJ به صورت جداگانه عمل می کنند. دیمر PdxA یک رابط را ایجاد می کند که 4 HPTآن را می سازد. در مقابل، PdxJاکتومرها را به عنوان

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

تترامرهای دیمرهای PdxJ تشکیل می دهد . در هر رابط کاربری دیمر جیبی قرار گرفته است که میان واسط DXPو AHAP به PNP تبدیل می شود.

دوم شناخته شده نو ویتامین B6مسیر بیوسنتز مسیر DXP مستقل است، که در باکتری ها، آرکی پیدا شده است، و هسته داران است. وقوع این مسیر در گیاهان، قارچ ها، پلاسمودیوم فالسیپاروم، Thermotoga maritimaو همچنین به عنوان Bacillus subtilisنشان داده و شامل دو پروتئین، PDX1و PDX2(برای بیوسنتز پروتئین پیریدوکسین؛ ارتولوگ برای به B. subtilis از YaadوYaaE ، PDXS Geobacillus stearothermophilusو PDXT ، Saccharomyces cerevisiae SNZوSNO) .[33-37] این دو پروتئین سنتاز مستقیم PLP از ریبوز 5'-فسفات سنتز یا ریبولوز 5'-فسفات، در ترکیب با هم گلیسرآلدهید 3'فسفات یا دیهیدروکسیاستون فسفات و گلوتامین (شکل 1). در اینجا اعمال PDX2 به عنوان یک گلوتوامزناز، که دی امینات گلوتامین به گلوتامات به منظور تامین نیتروژن برای هتروسیکلPLP ، و سپس PDX1 ترتیب بسته شدن حلقه نهایی لازم است

شکل 1: طرح کلی طرح های جدید



مطالعات بلور سازی در ارگانیسم های B. subtilis، G. stearothermophilus و P. falciparum نشان داد که آنزیم PDX یک ترکیب سنتاز را با یک ساختار مشابه تشکیل می دهد [37، 39، 40]. هسته مجموعه PLP

سنتاز متشکل از 12 آنزیم PDX1 است که در دو لایه هگزامری که به صورت چهره به چهره در ارتباطند، به دو دسته تقسیم می شوند که به آن 12 مونومر PDX2 پیوند می دهند [37، 39، 40].

راه نجات

علاوه بر سنتز مستقیم PNP یا PLP جدید، این ویتامین ها از طریق راه های به اصطلاح نجات دهنده قابل تعویض هستند. این تبدیل ها توسط عمل کیناز یا اکسیداز انجام می شود [22، 41، 42 .[مسیر زراعی در اکولای بهتر است، که نشان داده شده است که دو کیناز متفاوت (EC 2.7.1.35) می توانندPN ، PLو PM را به 5'-فسفات مربوطه (شکل 1) فسفرولیت کنند. دو کیناز در ویژگی های بستر آنها متفاوت است، با PdxY عمل بر رویPL ، در حالی که PdxK می تواند تمام سه ویتامین غیر فسفریلیه شده را به عنوان زیرمجموعه استفاده کنید. اکثر یوکاریوت ها شامل یک کیناز تک و ساختار کریستالی کیناز از چندین ارگانیزم دیرر [43-46] را نشان می دهد. هر یک از دو مونومر حاوی یک سایت فعال است که با استفاده از یون های ATP و فلز، که برای فعالیت ضروری است، استفاده می شود .

برخلاف کینازها، فقط یک اکسیداز، PdxH (EC 1.4.3.5) در اکولایبرای اکسیداسیون فرم های فسفریلیت شده PNP و PMP به PLP (شکل 1) [28، 48] اکسید شده است.

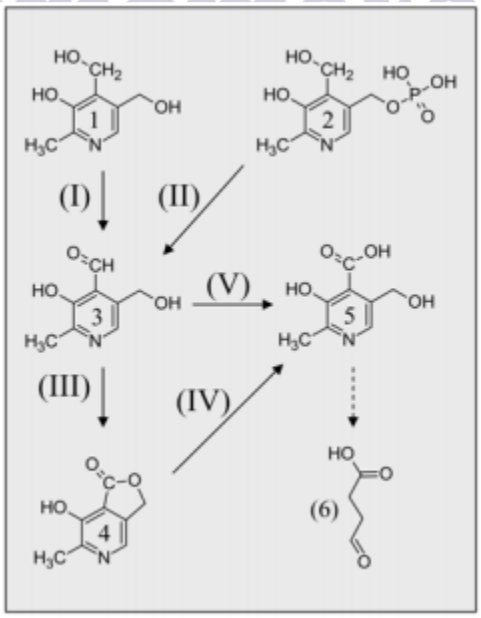
در مخمر یک پیریدوکسین فسفات اکسیداز (EC 1.4.3.5) PDX3 شناسایی شده و جهش در این ژن افزایش حساسیت به استرس اکسیداتیو را افزایش داده است. جالب توجه است، مکمل با یک اکسیداز اخیرا در ارابیدوپسیز، AtPPOX، این جهش مخمر را نجات داد که طبیعت بسیار محافظت شده مسیر را برجسته می کند .ساختار بلوری پیریدوکسین اکسیداز نشان داده است که این پروتئین همچنین به عنوان یک دیمر عمل می کند، با فاواکتور فلاوین مونونوکلئوتید، FMN، در سایت فعال هر مونومر متصل است.

پایان دیگر: کاتابولیسم ویتامین B6

علاوه بر بیوسنتز ویتامین B6، کاتابولیسم ویتامین همچنین یک جنبه مهم برای هوموتازای سلولی این ترکیب است. گام مهمی توسط دفسفوریلاسیون PLP / PMP / PNP نشان داده می شود، زیرا این مرحله کنترل بزرگی را برای

مجموعه ای از فعال سازگار فعال ویتامین B6نشان می دهد. گزارش های غلظت پراکسید هیدروژن پلاسمایی PLP / PMP / PNPتوسط آلکالین فسفاتاز (EC 3.1.3.1)و اسید فسفاتاز [54-58] (EC 3.1.3.2) وجود دارد. با این حال، فسفاتاز های اضافی برای ارگانیسم های مختلف که به طور خاص قرار می گیرند، ویتامین B6 فسفری شده را به عنوان یک سوبسترا [59، 60] هدف قرار می دهند. از اینها در حال حاضر یکی از بهترین مشخصه های انسان پریودکسال فسفاتاز) (EC 3.1.3) (PLPP) شکل 2) است. آنزیم دیمر 64 کیلو دایام با نیاز به Mg2 +است. این در بافت های مختلف بیان می شود اما عمدتا در مغز، کبد و بیضه [60] بیان می شود. PLPP دارای بیشترین میل به PLP است، به دنبال آن PNP و سپس .PMP فسفات معدنی یک اثر مهاری دارد، اما آنزیم نیز توسط60] PL ، [61ضعیف می شود. اگر چه داده های بیوشیمی پایه برای کنترل انسانی PLPP بطور کامل تأسیس شده است هنوز باز است.

شکل 2 مسیر کاتابولیک باکتریایی ویتامین B6. شماره های رومی در پرانتز نشان دهنده آنزیم ها: (I) پیریدوکسین 4-اکسیداز؛ (II) پیریدوکسال فسفاتاز؛ (III) پیریدوکسال 4- دی هیدروژناز؛ (4 (IV-پیریدوکسولکتوناز؛ (V) پیریدوکسول اکسیداز. اعداد عربی نشان دهنده ترکیب: (1) PN؛ (2) PLP؛ (3) PL؛ (4) 4-پیریدوکسولاکتون؛ (5) اسید 4-پیریدوکسیک؛ (6) سمیالدئید بنسینیک (اصلاح شده از [62]).



در باکتری گرم منفی Pseudomonas sp. یک مسیر دقیق برای تخریب ویتامین B6 و مشتقات فسفریش شده آن (برای مشاهده یک تصویر به شکل 2) توضیح داده شده است [62، 63]. در اینجا PL از طریق فعالیت های بعدی پیریدوکسال-4-دی هیدروژناز (EC 1.1.1.107) و pyridoxolactonase (EC 3.1-4) از فرآیند دو مرحله ای از pyridoxolactone-4 به 4-اسید پیروزیکPA-4)) تبدیل می شود. 1.27) و یا به طور مستقیم به PA-4 توسط pyridoxal oxidase (EC 1.2.3.8)؛ سپس PA-4 به صورت پنج مرحله اضافی به سمیالدئید بنسنیک کاتابولیزه شده است [62، 64]. قابل توجه است که PA-4 نیز در موش و انسان وجود دارد که باعث می شود که مسیرهای کاتابولیک مشابه در این موجودات وجود داشته باشد [65، 66]. علاوه بر این، سمی الدهید بنزن یک ترکیب معمولی است که می تواند در انسان انباشته شود، اگر، مثلا، تخریب اسید γ-آمینو بوتیریک با کمبود سمیالدئیددیدیدروژناز سوسنیک (EC 1.2.1.24) کم باشد [67]. با این حال، اساسا ناشناخته است که چگونه ویتامین در اواخر پس از فعالیت پیریدوکسین فسفاتاز تخریب می شود.

تخصیص ویتامین B6در پروکریوت ها و یوکاریوت ها

یک میدان بسیار مهم اما قابل فهم، انتقال ویترین B6 در پروکاریوت ها و یوکاریوت ها است. برخی از پروکاریوتهای اکسوتروفیک ویتامین B6ویوکاریوت تک سلولی به واردات ویتامین وابسته هستند، در حالی که اریکیویت های چند سلولی که نمی توانند ویتامین B6را سنتز کنند نیاز به انتقال ویتامین به ارگان های مختلف آنها است.

مطالعات پیشگام که نشان می دهد وجود چنین انتقال دهنده های ویتامین B6از سالمونلا تایفیموریوم و S. cerevisiae ، آمده است. در مطالعات ارزیابی بالاتر از سلول های لوله ای پروگزیمال کولورکتال، جذب پرییدوکسین و N- (4'-pyridoxyl) آمین ها را نشان می دهد.در اینجا، کار ژانگ و مک کورمیک نشان داد که سلول های موش آزمایش شده دارای یک سیستم جذب فعال Na + هستند که می تواند بین مواد زیرین ارائه شده متفاوت باشد. جالب توجه است، هر دو پیریدوکسین و مشتقات آمین آن، اسید پریودکسال کیناز بودند، زیرا آنها پس از ورود به سیتوزول فسفورید شدند .جذب روده در انسان از دو منبع، مصرف خوراکی در روده کوچک و جذب باکتری تولید شده ویتامین B6در روده بزرگ می باشد.آزمایشات با استفاده از سلول های Caco-2 سلول های

روده ای انسان و کلنوسیت های پستانداران، نقش سیستم های متصل کننده حامل را برای هر دو باpH ، دما و سطوح پیریدوکسین بر میزان حمل و نقل نشان داد. به نظر می رسد مسیر انتقال متشکل از پروتئین کیناز A پروتئین (PKA) سلول های Caco-2را تنظیم می کند، در حالیکه حمل و نقل در کولونوسیت ها توسط مسیر Ca-2 + / CaMکنترل می شود .کار در بافت انسدادی انسانی همچنین نشان دهنده وجود یک سیستم حمل و نقل منفعل است که پیریدوکسین را در داخل و خارج از سلول منتقل می کند، اما نه در برابر یک گرادیان غلظت .هر دو جذب فعال و صادرات ویتامین B6در مخمر نشان داده شده است . مخمر شکسته، شیزوساکاریمس، خروجی ترجیحی PN را که وابسته به غلظت داخلی PN بود، نشان داد و میزان آن با افزودن Na + افزایش یافت . پیشنهاد شده است که پتانسیل غشائی می تواند بر روی دروازه خروجی PN یا حامل اثر گذارد. علاوه بر این، کار در S. pombeردوکتاز PL را که توسط ژن prl1 + کدگذاری شده است، به دفع PN پس از کاهش آن از PL به عنوان بخشی از نگهداری از سطوح ویتامین B6در سلول مرتبط می کند . به طور کلی این یافته ها نشان داد که مکانیزم های مختلفی برای انتقال ویتامین B6وجود دارد. با این حال هویت دقیق پروتئین های حمل و نقل که این جنبش ها را تسهیل می کند، باز است. Tpn1p در سال 2003 برای S. cerevisiae توصیف شد و اولین نمونه از انتقال دهنده ویروسی باریک یوکاریوتی بود .پروتئین متعلق به خانواده پرمیز پورین-سیتوزین است و به عنوان یک سمپلنت پروتون برای پروتئین غشای پلاسما برای جذب ویتامین B6عمل می کند. آن دارای میل بالایی برای PN با مقدار Km 0.55 میکرومتر است اما همچنین PM و PL را با ارتباطات پایین تر حمل می کند. یکی دیگر از انتقال دهنده های غیر مرتبط، Bsu1pدر S. pombe ، یک نوع مخمر که حاوی هومولوگ Tpn1p نیست، شناسایی شد .در حالی که Bsu1p دارای وابستگی کمتر نسبت به PN نسبت به Tpn1p است، همچنین به عنوان یک سمپورتون پروتون با پروفیل مناسب pH و بستر مشابه عمل می کند. به همین ترتیب، هنگامی که PN غلظت کاهش می یابد، بیان هر دو انتقال دهنده افزایش می یابد. اخیرا، یک کلاس جدید از انتقال دهنده ویتامین در پروکریت ها شناسایی شد. آنها از ماژول های مختلف تشکیل شده اند که دارای اجزای خاصی از بستر و یک ماژول جفت شدن انرژی هستند و به ترتیب به عنوان گیرنده های انتقال انرژی (ECF) نامگذاری شده اند. ماژول جابجایی

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

انرژی اجازه می دهد تا اتصال از اجزای خاصی از بستر مختلف برای تسهیل حمل و نقل متابولیت های انتخاب شده در غشاء. جالب توجه است، نویسندگان همچنین یک انتقال دهنده ECF را با پیوندوکسیین بالایی شناسایی کردند.یافته هایTpn1p ، Bsu1pو ECF انتقال دهنده نشان می دهد که مسیرهای مختلف حمل و نقل تکامل یافته اند و هیجان انگیز خواهد بود تا یاد بگیرند که کدام پروتئین های حمل و نقل در سایر موجودات زنده فعال هستند. علاوه بر این، برای درک حمل و نقل داخل سلولی ویتامین B6اهمیت دارد زیرا بسیاری از آنزیم های وابسته به PLP در میتوکندری ها و کلروپلاست وجود دارد. با این حال، در حال حاضر باز است که چگونه این در سلول به دست می آید از آنجایی که پروتئین های مربوط به حمل و نقل هنوز مشخص نشده است.

نقش ویتامین B6در پاسخ استرس

کار اخیر شواهدی از نقش گسترده ای از ویتامین B6در سلول ها را فراهم کرده است. همانطور که در بالا بیان شد، این ترکیب نقش کاتالیزری آنزیمی دارد. با این حال، ویتامین B6ممکن است نقش حیاتی در محافظت از سلول ها از استرس اکسیداتیو داشته باشد، زیرا ویتامین نشان می دهد فعالیت آنتی اکسیدانی را نشان می دهد که حتی بیش از ویتامین C و E [80-83] است. در موتاسیون ژن هایی که در روند نجات و پیشگیری از سنتز ویتامین B6 دخیل هستند، تعداد زیادی از فنوتیپ ها در حساسیت اکسیژن نمک و واکنش (ROS) مشاهده می شود (جدول 1). حساسیت ROS در زمینه ویتامین B6در ابتدا در فیتوپاتوژن Cercospora nicotianae مشخص شد. در اینجا سویه های جهش یافته شناسایی شده بودند که به سموم سرکوسپورین خود حساسیت خاصی داشتند، حساسیت به نور سنجی که اکسیژن مجزا و سوپراکسید را بر روی اشعه تولید می کند . کلونینگ ژنهای جهش یافته در C. nicotianae نشان داد که قارچ های جهش یافته در یک پروتئینPDX1 . این یافته ها از اهمیت زیادی برخوردار بوده است، زیرا تاکنون ویتامین B6 در زمینه مقاومت اکسانیویسی [84] ذکر نشده است. مطالعات بعدی در سایر ارگانها همچنین نشان داد که ویتامین B6 برای تحمل استرس اکسیداتیو و سایر عوامل استرس زا وابسته است. به عنوان مثال، از دست دادن ارابیدوپسیزthaliana PDX1.3 باعث حساسیت نسبت به درمان با رز بنگال، یک ماده شیمیایی القاء کننده ROS می شود [85]. علاوه بر این جهش های ارابیدوپسیزpdx1.3 نیز نسبت به

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

درمان های نمک و UV-B بسیار حساس هستند [85، 86]. همچنین جالب است که توجه داشته باشید که جهش در مسیر رستگاری حساسیت های استرس بی نظیر را نشان می دهد و نشان می دهد که متابولیسم ویتامین B6 به طور کلی برای تحمل استرس آبیوتیکی بسیار مهم است. به عنوان مثال، جهش ارابیدوپسیزsos4 که در پیریدوکسین کیناز متاثر از PDXK است، بسیار حساس به استرس نمک است. با این حال، بر خلاف جهش هایی که در ژن های PDX1 که نشان دهنده کاهش سطح ویتامین B6است، اثبات شده است، sos4به طور کلی میزان ویتامین [86، 88-90] را افزایش می دهد. اگرچه دلیلی دقیق برای افزایش سطح ویتامین B6در پاسخ به سئوال هنوز باقی است، مثال نشان داده است که سطوح ویتامین B6به شدت با تحمل استرس ارتباطی ندارد. از این رو، باید بپرسید که آیا سطوح بی هوازی ویتامین B6دلیل اصلی برای حساسیت های استحکام مشاهده شده است؟

قابل توجه است که بیان ژن PDX1 و PDXK نیز در پاسخ به استرس آبیوتیک تنظیم می شود. به عنوان مثال، B. subtilis PDX1ثابت شده است که در حضور تولید کننده اکسیژن تک، متیلن آبی [91] تنظیم می شود. علاوه بر این،) PYRO A PDX1 که در Aspergillus nidulans شرح داده شده است) و ارابیدوپسیز PDX1.3پس از قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش بالا می روند . همچنین نشان داده شده است که SNZ1، homologue of S. cerevisiae PDX1در مقادیر بالاتر در فاز رشد ثابت وجود دارد که در آن فرهنگ ها مستعد ابتلا به استرس اکسیداتیو هستند . یافته ها در گیاهان نشان داد که بیان ژن های ارابیدوپسیز PDX1توسط خشکسالی، سرد شدن، درمان UV-B و ازن [96] تنظیم می شود. در نهایت SOS4 تنظیم مقررات همچنین به عنوان پاسخ به درمان استرس سرد و درمان با آب اسید [87] (ABA) نشان داده شده است.

به طور کلی به نظر می رسد که اثر گسترده و مفید مثبت ویتامین B6در تحمل استرس آدیوتیک در سلول وجود دارد و استرسورها به افزایش بیان ژن های درگیر در بیوسنتز ویتامین B6منجر می شوند. به طور قابل توجهی و همانطور که در بالا ذکر شد، برخی از موارد استثنائی برای مشاهده وجود دارد که افزایش در دسترس بودن ویتامین B6سودمند است: هرروس و داوب تغییراتی را در محتوای ویتامین B6در تنباکو در پاسخ به استرس نمک مشاهده کردند و گونزالز و همکاران متوجه شدند که سطوح ویتامین B6به طور قابل ملاحظه ای در sos4 نسبت به وحشی

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

با وجود افزایش حساسیت نمک جهش یافته، گیاهان نوعی [90] را نشان می دهند. با توجه به این یافته ها، کار آتی ممکن است به دنبال پیوند های اضافی برای پاسخ دادن به تولید تغییر یافته ویتامین B6در سلول ها باشد. علاوه بر این، مشخص نمودن ظرفیت خنک کننده ROS و تنظیم بیوزونیت ویتامین B6ممکن است به حل مسائل نزدیک بین ویتامین و منابع توصیفی تنش کمک کند.

جدول .1 نمونه هایی از جهش های مسیر ویتامین B6جدید و Salvage در زمینه استرس.

Organism	Mutant	Pathway affected	Phenotype	Citation
E. coli	*ppox/pdxH*	*Salvage*	Reduced growth, aberrant shape	[27]
C. nicotianae	*sor1/pdx1*	*De novo*	Increased ROS sensitivity, loss of vitB6 production, increased salt sensitivity, reduced growth	[81]
S. cerevisiae	*snz1/pdx1*	*De novo*	Reduced growth in minimal media	[94]
S. cerevisiae	*sno1/pdx2*	*De novo*	Reduced growth in minimal media	[94]
S. cerevisiae	*pdx3*	*Salvage*	Increased ROS sensitivity	[50]
A. thaliana	*sos4-1*	*Salvage*	Increased salt sensitivity	[87, 90]
A. thaliana	*pdx 1.1, pdx 1.3*	*De novo*	Increased salt sensitivity	[21, 86]
A. thaliana	*pdx3/PPOX*	*Salvage*	Reduced aerial & root growth, increased salt sensitivity	[50, 90]

Tarjomera.Com

تنوع مشتقات ویتامین B6

همانطور که در پاراگراف های قبلی توضیح داده شده است، ویتامین B6یک ترکیب خوب تحقیق شده برای بسیاری از فرآیندهای سلولی است که به عنوان یک کافاکتر مرکزی یا به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی عمل می کند. با این حال، قابل توجه است که انواع مختلفPN ، PMو PL مشتق شده است که برای آن عملکرد دقیق درک نمی شود (جدول 2).این مشتقات به طور بالقوه دارای کارکرد جدیدی هستند و ممکن است برای به طور کامل درک ارتباط بیولوژیکی ویتامین B6بسیار مهم باشد.

بهترین شناخته شده از این مشتقات احتمالا 4 O-methylpyridoxine-'یا ginkgotoxin از Ginkgo biloba درخت است .این ترکیب در بافت های مختلف با بیشترین غلظت موجود در دانه ها یافت شده است . گر چه

نشان داده شده است که گروه اضافی 4 O-methyl-'به احتمال زیاد از متیونین حاصل می شود و هر دو فرم فسفریلیه شده و غیر فسفریلیت شده پیریدوکسین متلیسی می شوند، مسیر بیوسینتیک منجر به 4-O-' methylpyridoxineهنوز حل نشده است ، تزریق توکسین می تواند منجر به جین نانسیتوتوکسیسم، تشنج صرعی و سایر اختلالات عصبی شود. به عنوان دانه هایی از درختان گینگو، منبع غذایی در چین و ژاپن و عصاره برگ ها در محصولات دارویی استفاده می شود، آنها یک خطر بالقوه بهداشتی را نشان می دهند. به عنوان یک هدف بالقوه 4 O-methylpyridoxine-'مورد بحث قرار گرفته است که وابسته به PLP آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز (GAD)است که برای سنتز GABA انتقال دهنده عصبی حیاتی است. با این حال، شواهد واضحی وجود ندارد که گینکوتوکسین در زمان غلظت فیزیولوژیکی آن به طور قابل توجهی فعالیت GAD را کاهش دهد . در مقابل، کار اخیرا نشان می دهد که توکسین با PN / PM / PL برای پیریدوکسین کیناز انسان رقابت می کند .این به نوبه خود می تواند مجموعه ای از PLP موجود و PMP در مغز را کاهش دهد و منفی فعالیت GAD و بیسنتز GABAرا تحت تاثیر قرار دهد .

Ginkgotoxinهمچنین در Albizia tanganyicensis درخت آفریقایی [98-100] یافت شد که نشان داد که مسیر بیوسنتز منجر به تشکیل 4 O-methylpyridoxine-'برای Ginkgo منحصر به فرد نیست. Albizia tanganyicensisو وابسته نزدیک آن Albizia julibrissin همچنین دیگر مشتقات ویتامین B6پیچیده تر (جدول 2 را ببینید) . متاسفانه نه برای گینگوتوکسین و نه برای دیگر مشتقات البیزیا ما می توانیم یک قابلیت بیولوژیکی را پیدا کنیم که توضیح می دهد که چرا این ترکیبات سنتز می شوند. احتمال احتمالی این است که آنها به عنوان ترکیبات حفاظتی در برابر عوامل بیماریزا به علت سمیت آنها به کار گرفته شوند. این مسئله جذاب در مورد نوع مکانیسم های این گیاهان برای محافظت از متابولیسم خود در برابر مشتقات ویتامین B6سمی است. برای مثال، آیا آنها از بخش های خاص یا اندام های بدن برای ذخیره سازی ترکیبات سمی خود استفاده می کنند؟

یکی دیگر از جنبه هایی که مشتقات ویتامین B6 در چارچوب آن به ارمغان آورده است، تشکیل محصولات پیشرفته گلیکسی و لیپوکسیژنینگ (AGE و ALE) است. شکل گیری AGE و ALE در سلولها زمانی رخ می دهد که

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

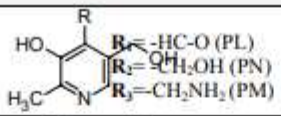
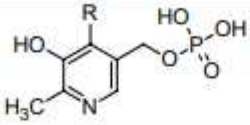
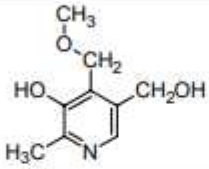
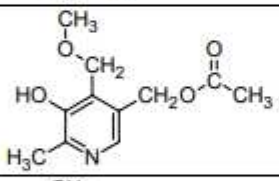
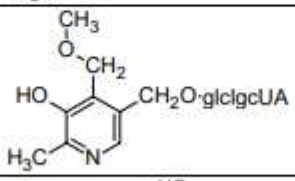
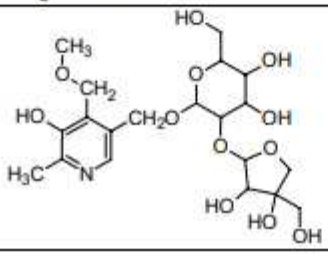
کاهش قندهای (مانند گلوکز، فروکتوز) یا اسیدهای چرب غیر اشباع فراوان باشد. در چنین شرایطی آنها می توانند به ترتیب با واکنش های باقی مانده پروتئین های لیزین واکنش نشان دهند [103، 104]. انباشت AGE و ALE همچنین ناشی از استرس اکسیداتیو یا اضافه بار مسیرهای فعال در سم زدایی است [103]. چنین محصولات نهایی اغلب برای عملکرد پروتئین زیان آور است و به ویژه در بافت های سالم ممکن است منجر به آسیب شدید شود. از این رو، بیماران مبتلا به دیابت یا آترواسکلروز که محتوای قند خون و لیپید خون را افزایش داده اند، به دلیل انباشت AGE ها و ALE ها رنج می برند. در اینجا، پیریدوکسامین مورد استفاده قرار می گیرد به عنوان یک ترکیب محافظ توسط پیوند با اسید های چرب (به جدول 2) و به طور موثر با پروتئین برای تشکیل ALE رقابت [104، 105]. ویتامین همچنین مورد بحث قرار می گیرد که به عنوان یک ترکیب حفاظتی برای تشکیل AGE که به ویژه برای بیماران مبتلا به دیابت خدمت می کند، مورد استفاده قرار گیرد [106-108].

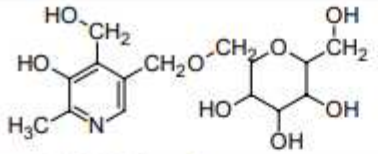
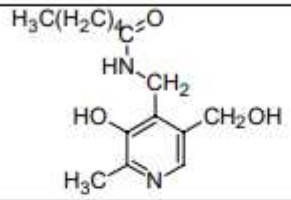
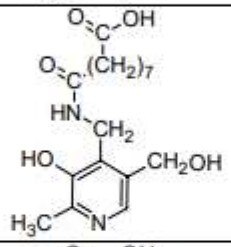
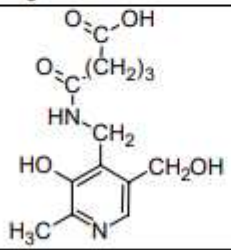
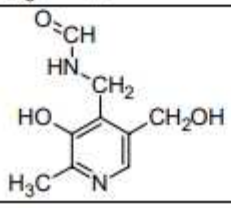
مقدار قابل توجهی از ویتامین B6 (از 5 تا 80 درصد از کل محتوای ویتامین B6) در بسیاری از میوه ها و سبزیجات گلیکوزیله شده است [109، 110]. به نظر می رسد ویتامین B6 گلیکوزیل شده در گیاهان فراوان است و در سویا، برنج و گینکو [111-113] شناسایی شده است. علاوه بر این، در قارچ ها، ترکیبات β-فروکتوزیل و بتا گالاکتوزیل پیریدوکسین [114، 115] یافت شده است. احتمال دارد که این مشتقات ویتامین B6 پایه های یک پیریدوکسین کیناز نیستند و بنابراین برای استفاده متابولیکی قابل دسترسی نیستند. در نتیجه، β-گلوکوزیداز های خاصی در گیاهان و انسان ها قادر به برداشتن بخش قند بوده و ویتامین دوباره برای آنزیم های مسیر بهبودی قابل دسترسی است [111، 116-118]. اگرچه هیچ توضیحی دقیق برای مقدار بالای ویتامین B6 گلیکوزیل شده در ادبیات ارائه نشده است، اما احتمال آن در زمینه انباشتگی سالم دیده می شود. در اینجا، ویتامین B6 ممکن است به عنوان یک ترکیب محافظتی برای جلوگیری از واکنش قند با باقیامهای پروتئین های لیزین باشد. به همین ترتیب، فرم های گلیکوزیل شده از ویتامین B6 ممکن است به عنوان ترکیبات ذخیره سازی ویتامین و حتی کربوهیدرات ها باشد که می تواند به صورت تقاضا بسیج شود. در مجموع وجود چنین طیف متنوعی از مشتقات ویتامین B6 نشان

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

می دهد که ویتامین در بسیاری از فرآیندهای شناخته شده دیگر مورد استفاده قرار می گیرد و یا برای آنها استفاده می شود.

جدول 2. نمونه هایی از ویتامین های ویتامین B6 و مشتقات آنها

Derivative	Structure	Function	Organism found	citation
Vitamin B6		Antioxidant	ubiquitous	[13]
Vitamin B6-phosphate		Cofactor	ubiquitous	[13]
4'-*O*-Methyl-pyridoxine (ginkgotoxin)		Unknown; potential inhibitor of PN/PM/PL kinase	*Ginkgo biloba*, *Albizia tanganyicensis*	[23, 97, 99]
5'-*O*-Acetyl-4'-*O*-methylpyridoxine		Unknown	*Albizia tanganyicensis*	[100]
Julibrine I		Unknown	*Albizia julibrissin*	[102]
Julibrine II		Unknown; has been demonstrated to induce arrhythmia	*Albizia julibrissin*	[102]

5'-0-(β-D-Glucopyranosyl) pyridoxine		Unknown	Various plant products	[111, 112]
N-Hexanoyl-pyridoxamine (HAPM)		Inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions	PM treated diabetic and obese rats	[9, 10]
N-Nonanedioyl-pyridoxamine monoamide (NDAPM)		Inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions	PM treated diabetic and obese rats	[9, 10]
N-Pentanedioyl-pyridoxamine monoamide (PDAPM)		Inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions	PM treated diabetic and obese rats	[104, 105]
N-Formyl-pyridoxamine (FAPM)		Inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions	PM treated diabetic and obese rats	[104, 105]

TarjomeFa.Com

مکمل های ویتامین B6و سلامت انسان: آیا این چیزی بیش از حد است یا کافی نیست؟

اهمیت ویتامین B6در سلامت انسان در این است که چگونه به طور فعال در ارتباط با طیف وسیعی از پیشگیری و کنترل بیماری بررسی می شود. توصیه های رژیم غذایی توصیه شده (RDS) از موسسه ملی بهداشت آمریکا (NIH)برای ویتامین B6 2میلی گرم در روز با تحمل بالایی 100 میلی گرم در روز برای بزرگسالان است. دوزهای بالا می توانند به نوروپاتی حسی محیطی و دژنراسیون عصب منجر . وقتی مکمل متوقف می شود، این مشکلات عموما برگشت پذیر هستند. بعلاوه برخی مطالعات نشان داده اند که افزایش سطح ویتامین B6 و بعضی از مشتقات می تواند به علت تابش اشعه ماوراء بنفش تولید کند.

اکثر مشکلات ناشی از کمبود ویتامین هستند و زمینه های مختلفی وجود دارد که به طور فعال دنبال می شوند. آزمایش های بالینی متعدد برای مشاهده تاثیرات گسترده ای از ویتامین B6بر مشکلات بهداشتی انسان مانند پیشگیری و بهبود سرطان و بهبود بیماری های عصبی انجام شده است. همچنین تحت بررسی، مزایای افزایش ویتامین B6از طریق نقش آن به عنوان کوفاکتور در فرایندهای بالادست که منجر به مشکلات بیماری قلبی، پوکی استخوان و دیابت می شود. تعدادی از این موضوعات در بخش زیر مورد توجه قرار گرفته است.

مطالعات بر روی مکمل های ویتامین B6در پیشگیری از سرطان نتایج مختلفی از جمله مزایای قابل توجهی در سرطان سینه به علت محافظت در برابر سرطان کولورکتال منجر شده است. مطالعات اخیر بر روی موش های بدون مو با استفاده از مکمل های PN انجام شد تا ببینیم که افزایش ویتامین B6در مقابل تومورهای پوستی ناشی از UV-Bمحافظت شده است.این محققان معتقد بودند ویتامین B6به کاهش میزان اکسیژن واکنش پذیر (ROS) کمک می کند که با توسعه سرطان همراه است. جالب توجه است که در حالی که سطوح بالای سرمی PLP با دوز بالاتری از PN رژیم غذایی مرتبط است، مقدار PLP و نشانگرهای استرس اکسیداتیو در پوست در رابطه با دوز متفاوت نیست. علاوه بر این، افزایش القاء تومور در موش ها با توجه به دوزهای بالاتری ازPN ، همبستگی با کار قبلی دیده شد .میزان گلبول های قرمز خون با افزایش سطوح استرس اکسیداتیو در سطوح سرطانی گلبول های قرمز در بیماران مبتلا به سرطان سلول های غیر سلولی، همچنین افزایش دهنده مزایای بالقوه ویتامین در آنتی اکسیدان ها بود.

ویتامین B6به عنوان کافاکر برای سنتز نانو انتقال دهنده مورد نیاز است. با این حال، مطالعات در سالمندان نشان داده است که برنامه راه رفتن دارای مزایای بیشتری در بهبود شناختی است و افزایش میزان فولات ممکن است به جای بیماری های ویروسی B6 کمک کننده به بیماری آلزایمر باشد .در حالی که ارتباط بین LDP کم و علائم بالینی افسردگی گزارش شده است، مکمل با ویتامین B6ثابت نشده است که باعث بهبود افسردگی در مردان مسن تر شود . در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با اختلال خلقی، سطح پلاسمایی PLP به طور قابل توجهی پایین تر بود و درمان با مکمل های ویتامین B6علائم این بیماری را همراه با بیماری دیگری مرتبط با اسکیزوفرنیک، آکاتیزیا

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

[134-132] کاهش داد. ویتامین B6همچنین به عنوان یک نامزد بالقوه مهم برای بهبود اختلالات رفتاری کودکان مبتلا به اوتیسم مورد مطالعه قرار گرفته است، اگر چه تاثیر دقیق ویتامین هنوز نشان داده شده است.[136-135] . ویتامین B6در حفظ سطح هموسیستئین طبیعی دخالت دارد و سطوح پایین هموسیستئین با میزان پایینتر بیماری قلبی عروقی و سکته مغزی ارتباط دارد .با این حال مطالعات در مورد اینکه مکمل های مکمل برای کاهش سطح هموسیستئین در برابر این بیماری ها محافظت می کنند، متضاد هستند. . سطوح هموسیستئین بالا نیز با استئوپروز و شکستگی شکستگی استخوان ارتباط دارد. آزمایشات بافت آزمایشگاهی نشان داد که کاهش مقدار ویتامین B6یا افزایش سطح هموسیستئین باعث تحریک فعالیت استئوکلاست می شود که منجر به جذب استخوان می شود.

سطح خون ویتامین B6 در افراد دیابتی به طور قابل توجهی کاهش می یابد. همانطور که ویتامین B6 یک کافاکتر در کاتابولیسم تریپتوفان است، اختلال در این مسیر منجر به افزایش سطح متابولیت های کینورنین می شود که مانع ترشح انسولین و تحمل کمتر گلوکز می شود [141]. مطالعات بر روی ویتامین های مختلف B6 نشان می دهد که مکمل ها می توانند به مشکلات مربوط به تحمل گلوکز کمک کنند [142]. عوارض دیگر بیماری های مرتبط با دیابت همچنین رایج است و دوزهای بالاتری از ویتامین B6، اختلال اندوتلیال عادی، یک پیشرونده در بیماری عروق، در کودکان مبتلا به دیابت نوع 1 [143].

چشم انداز و چشم انداز

اگر چه در سال های گذشته جنبه های مختلف بیوسنتز ویتامین B6و تاثیر و مزایای ویتامین برای متابولیسم عمومی توضیح داده شده است، بسیاری از سوالات بدون جواب باقی می مانند. پنج بخش از این موارد در بخش زیر پوشش داده می شود تا چشم انداز فرصت های آینده مربوط به این زمینه تحقیق مهم را ارائه دهد.

آیا مکانیزم های قانونی وجود دارد که کنترل بیولوژیکی PLP جدید را کنترل کند؟ اگر چه دو مسیر بیوسنتز - DXPوابسته و مستقل - حل شده اند، مکانیزم های نظارتی در سطوح رونویسی و پسا رونوشتی برای کنترل بیوسنتز PLP هنوز باقی می ماند. اگر چه تنظیمات رونویسی ژنهای PDX1 برای ارگانیسم های مختلف پس از

درمان استرس توصیف شده است، اما هنوز باز است که آیا این به نوبه خود بر سطوح ویتامین B6تاثیر می گذارد (13، 144).با توجه به نقش مرکزی و ضروری PLP در متابولیسم، انتظار می رود که چنین سوئیچ های نظارتی وجود داشته باشد. اینها باید با متابولیسم عمومی متصل شوند، زیرا ویتامین B6چنین نقش مرکزی ایفا می کند و به عنوان یک کوآکتور و دوم به این دلیل است که دستگاه بیوسنتز برای پیش سازهای لازم برای سنتز PLP با مسیرهای دیگر رقابت می کند.

چگونه راه های نجات و فعالیت های PLP فسفاتاز چگونه تنظیم می شود؟ همانطور که در مسیرهای جدید، توضیح داده نشده است که چگونه آنزیم های مسیریابی و PLP فسفاتاز تنظیم می شود. این تعجب آور است که پیریدوکسین کیناز و PNP / PMP اکسیداز نقش مهمی در کنترل هتروزیسم ویتامین B6و در دسترس بودن کوفاکتور فعال دارند که حتی ممکن است در ترکیب با PLP فسفاتاز رخ دهد. با این حال، تنها چند مطالعهای نشان می دهد بینش در مورد عوامل مانند یون، ATP، و یا محصولات پایان که مستقیم تاثیر می گذارد فعالیت های این آنزیم [61، 145-149]، در حالی که متقابل بین پروتئین های مختلف و مسیر جدید نشده است . باز هم می توان گفت که یک سطح بالاتری از کنترل فعال وجود دارد که پروتئین های مسیر نجات و PLP فسفاتاز را بر اساس تقاضا تنظیم می کند.

مکانیسم انتقال ویتامین B6 چیست؟ برای بسیاری از موجودات زنده از آن باز است چگونه ویتامین B6 در داخل ارگان ها و بافت های مختلف حرکت می کند. اگر چه فرمهای غیر فسفورید شده به طور غیرمستقیم از طریق غشا عبور می کنند، اما این پخش شدن به اندازه کافی برای تخصیص فواصل طولانی یا جذب سریع ویتامین مورد نیاز نیست. در حال حاضر فقط چند نمونه برای انتقال دهنده ویتامین B6در مخمر و پروکاریوت ها ارائه شده است، و این مسئله مهم در ارگان های دیگر مانند حیوانات و گیاهان است.

چگونه متابولیسم ویتامین B6 مثبت بر تحمل استرس تاثیر می گذارد؟ برای بسیاری از ارگانیسم ها نشان داده شده است که موتاسیون هایی که در حوضچه های نجات یا مسیر نوین آسیب دیده اند، نسبت به شرایط تنش کم آب حساس هستند. با این حال، این حساسیت بیش از حد همیشه با محتوای ویتامین B6در سلول ارتباط ندارد .از این

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

رو در حال حاضر نامشخص و لازم است بپرسیم که آیا مقدار ویتامین B6عامل مهمی برای محافظت در برابر استئوآبیوتیک است، چه اینکه کلسترول ویتامین B6مهم است یا اینکه آیا پروتئین هایی هستند که در مسیرهای مختلف که دارای کارکرد اضافی هستند شرکت می کنند با کاهش استرس ارتباط دارند یا خیر.

آیا مسیرهای جدیدی در حال حاضر وجود دارد در ارگانیزم هنوز شناخته نشده و چگونه مشتقات ویتامین B6 تشکیل شده است؟ در حال حاضر به نظر می رسد که فقط دو مسیر توصیف شده دی نوو وجود دارد، و هیچ شواهدی برای مسیرهای بیوسنتز اضافی در دست نیست. اگرچه نمیتواند امکان مسیر سوم را حذف کند، بیشتر احتمال دارد که تنها دو مسیر DXP وابسته و وابسته به DXP مستقل وجود داشته باشد. در مقابل، انواع مشتقات ویتامین B6 موجود نشان دهنده توانایی گسترده متابولیسم موجودات زنده برای تغییر ویتامین B6 است. در آینده آگاهی بیشتری در مورد آنزیم هایی که ویتامین B6 را تغییر می دهند، در مورد اهداف بیولوژیکی این ترکیبات و اینکه چگونه این ارگانیسم ها را در مقابل مشتقات سمی بالقوه محافظت می کند، جالب خواهد بود. درک این نکات ممکن است رویکردهای بهتر برای استفاده از پتانسیل های دارویی ویتامین B6 و مشتقات آن را برای سلامت انسان فراهم کند.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

References and Notes

1. Ohdake, S. Isolation of "Oryzanin" (Antineuritic Vitamin) from Rice-polishings. *Bull. Agri. Chem. Soc. Japan.* **1932**, *8*, 11-46.
2. Wiardy, P.W. Crystalline Vitamin B6 (Adermin). *Nature* **1938**, *142*, 1158-1158.
3. György, P. Vitamin B2 and the Pellagra-like Dermatitis in Rats. *Nature* **1934**, *133*, 498-499.
4. György, P. Crystalline vitamin B6. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 983-984.
5. Ichiba, A.; Michi, K. Cristalline vitamin B6. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* (Tokyo) **1938**, *34*, 623-626.
6. Keresztesy, J.C.; Stevens, J.R. Vitamin B-6. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1938**, *38*, 64-65.
7. Kuhn, R.; Wendt, G. Über das antidermatitische Vitamin der Hefe. *Ber. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 780-782.
8. Lepkovsky. Crystalline factor I. *Science* **1938**, *87*, 169-170.
9. György, P.; Eckardt, R.E. Vitamin B6 and Skin Lesions in Rats. *Nature* **1939**, *144*, 512-512.
10. Harris, S.A.; Folkers, K. Synthetic vitamin B6. *Science* **1939**, *89*, 347.
11. Snell, E.E.; Guirard, B.M; Williams, R.J. Occurrence in natural products of a physiologically active metabolite of pyridoxine. *J. Biol. Chem.* **1942**, *143*, 519-530.
12. Drewke, C.; Leistner, E. Biosynthesis of vitamin B6 and structurally related derivatives. *Vitam. Horm.* **2001**, *61*, 121-155.

13. Mittenhuber, G. Phylogenetic analyses and comparative genomics of vitamin B6 (pyridoxine) and pyridoxal phosphate biosynthesis pathways. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *3*, 1-20.
14. Grogan, D.W. Temperature-sensitive murein synthesis in an Escherichia coli pdx mutant and the role of alanine racemase. *Arc. Microbiol.* **1988**, *150*, 363-367.
15. Nakamura, M.T.; Nara, T.Y. Structure, function, and dietary regulation of delta-6, delta-5, and delta-9 desaturases. *Annu. Rev. Nutr.* **2004**, *24*, 345-376.
16. Horrobin, D.F. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6-desaturase. *Am. J. Clin. Nutr.* **1993**, *57*, 732S-736S; discussion 736S-737S.
17. Helmreich, E.J. How pyridoxal 5'-phosphate could function in glycogen phosphorylase catalysis. *Biofactors* **1992**, *3*, 159-172.
18. Cheltsov, A.V.; Guida, W.C.; Ferreira, G.C. Circular permutation of 5-aminolevulinate synthase: effect on folding, conformational stability, and structure. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 27945-27955.
19. Rottmann, W.H.; Peter, G.F.; Oeller, P.W.; Keller, J.A., Shen, N.F.; Nagy, B.P.; Taylor, L.P.; Campbell, A.D.; Theologis, A. 1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase in tomato is encoded by a multigene family whose transcription is induced during fruit and floral senescence. *J. Mol. Biol.* **1991**, *222*, 937-961.
20. Bilski, P.; Li, M.Y.; Ehrenshaft, M.; Daub, M.E.; Chignell, C.F. Vitamin B6 (Pyridoxine) and Its Derivatives Are Efficient Singlet Oxygen Quenchers and Potential Fungal Antioxidants. *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 129-134.
21. Chen, H.; Xiong, L. Pyridoxine is required for post-embryonic root development and tolerance to osmotic and oxidative stresses. *Plant J.* **2005**, *44*, 396-408.
22. Hill, R.E.; Himmeldirk, K.; Kennedy, I.A.; Pauloski, R.M.; Sayer, B.G.; Wolf, E.; Spenser, I.D. The biogenetic anatomy of vitamin B6. A 13C NMR investigation of the biosynthesis of pyridoxol in *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 30426-30435.
23. Arenz, A.; Klein, M.; Fiehe, K.; Gross, J.; Drewke, C.; Hemscheidt, T.; Leistner, E Occurrence of neurotoxic 4'-O-methylpyridoxine in *Ginkgo biloba* leaves, Ginkgo medications and Japanese Ginkgo food. *Planta Med.* **1996**, *62*, 548-551.
24. Drewke, C.; Notheis, C.; Hansen, U.; Leistner, E.; Hemscheidt, T.; Hill, R.E.; Spenser, I.D. Growth response to 4-hydroxy-L-threonine of *Escherichia coli* mutants blocked in vitamin B6 biosynthesis. *FEBS Lett.* **1993**, *318*, 125-128.
25. Laber, B.; Maurer, W.; Scharf, S.; Stepusin, K.; Schmidt, F.S. Vitamin B6 biosynthesis: formation of pyridoxine 5'-phosphate from 4-(phosphohydroxy)-L-threonine and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate by PdxA and PdxJ protein. *FEBS Lett.* **1999**, *449*, 45-48.
26. Cane, D.E.; Hsiung, Y.; Cornish, J.A.; Robinson, J.K.; Spenser, I.D. Biosynthesis of Vitamin B6: The Oxidation of 4-(Phosphohydroxy)-l-threonine by PdxA. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1936-1937.
27. Lam, H.M.; Winkler, M.E. Characterization of the complex pdxH-tyrS operon of *Escherichia coli* K-12 and pleiotropic phenotypes caused by pdxH insertion mutations. *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 6033-6045.
28. Zhao, G.; Winkler, M.E. 4-Phospho-hydroxy-L-threonine is an obligatory intermediate in pyridoxal 5'-phosphate coenzyme biosynthesis in *Escherichia coli* K-12. *FEMS Microbiol. Lett.* **1996**, *135*, 275-280.

29. Sivaraman, J.; Li, Y.; Banks, J.; Cane, D.E.; Matte, A.; Cygler, M. Crystal structure of *Escherichia coli* PdxA, an enzyme involved in the pyridoxal phosphate biosynthesis pathway. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 43682-43690.
30. Notheis, C.; Drewke, C.; Leistner, E. Purification and characterization of the pyridoxol-5'-phosphate: oxygen oxidoreductase (deaminating) from *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, *1247*, 265-271.
31. Sprenger, G.A.; Schorken, U.; Wiegert, T.; Grolle, S.; de Graaf, A.A.; Taylor, S.V.; Begley, T.P.; Bringer-Meyer, S.; Sahm, H. Identification of a thiamin-dependent synthase in *Escherichia coli* required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 12857-12862.
32. Franco, M.G.; Laber, B.; Huber, R.; Clausen, T. Structural basis for the function of pyridoxine 5'-phosphate synthase. *Structure* **2001**, *9*, 245-253.
33. Burns, K.E.; Xiang, Y.; Kinsland, C.L.; McLafferty, F.W.; Begley, T.P. Reconstitution and biochemical characterization of a new pyridoxal-5'-phosphate biosynthetic pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3682-3683.
34. Tambasco-Studart, M.; Titiz, O.; Raschle, T.; Forster, G.; Amrhein, N.; Fitzpatrick, T.B. Vitamin B6 biosynthesis in higher plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 13687-13692.
35. Ehrenshaft, M.; Bilski, P.; Li, M.Y.; Chignell, C.F.; Daub, M.E. A highly conserved sequence is a novel gene involved in de novo vitamin B6 biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9374-9378.
36. Gengenbacher, M.; Fitzpatrick, T.B.; Raschle, T.; Flicker, K.; Sinning, I.; Muller, S.; Macheroux, P.; Tews, I.; Kappes, B. Vitamin B6 biosynthesis by the malaria parasite *Plasmodium falciparum*: biochemical and structural insights. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3633-3641.
37. Zhu, J.; Burgner, J.W.; Harms, E.; Belitsky, B.R.; Smith, J.L. A new arrangement of (beta/alpha)8 barrels in the synthase subunit of PLP synthase. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 27914-27923.
38. Tambasco-Studart, M.; Tews, I.; Amrhein, N.; Fitzpatrick, T.B. Functional analysis of PDX2 from Arabidopsis, a glutaminase involved in vitamin B6 biosynthesis. *Plant Physiol.* **2007**, *144*, 915-925.
39. Zein, F.; Zhang, Y.; Kang, Y.N.; Burns, K.; Begley, T.P.; Ealick, S.E. Structural insights into the mechanism of the PLP synthase holoenzyme from *Thermotoga maritima*. *Biochemistry* **2006**, *45*, 14609-14620.
40. Flicker, K.; Neuwirth, M.; Strohmeier, M.; Kappes, B.; Tews, I.; Macheroux, P. Structural and thermodynamic insights into the assembly of the heteromeric pyridoxal phosphate synthase from *Plasmodium falciparum*. *J. Mol. Biol.* **2007**, *374*, 732-748.
41. Yang, Y.; Tsui, H.C.; Man, T.K.; Winkler, M.E. Identification and function of the pdxY gene, which encodes a novel pyridoxal kinase involved in the salvage pathway of pyridoxal 5'-phosphate biosynthesis in *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 1814-1821.
42. Yang, Y.; Zhao, G.; Winkler, M.E. Identification of the *pdxK* gene that encodes pyridoxine (vitamin B6) kinase in *Escherichia coli* K-12. *FEMS Microbiol. Lett.* **1996**,*141*, 89-95.
43. Cao, P.; Gong, Y.; Tang, L.; Leung, Y.C.; Jiang, T. Crystal structure of human pyridoxal kinase. *J. Struct. Biol.* **2006**, *154*, 327-332.
44. Li, M.H.; Kwok, F.; Chang, W.R.; Lau, C.K.; Zhang, J.P.; Lo, S.C.; Jiang, T.; Liang, D.C. Crystal structure of brain pyridoxal kinase, a novel member of the ribokinase superfamily. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 46385-46390.
45. Safo, M.K.; Musayev, F.N.; di Salvo, M.L.; Hunt, S.; Claude, J.B.; Schirch, V. Crystal structure of pyridoxal kinase from the *Escherichia coli pdxK* gene: implications for the classification of pyridoxal kinases. *J. Bacteriol.* **2006**, *188*, 4542-4552.
46. Safo, M.K.; Musayev, F.N.; Hunt, S.; di Salvo, M.L.; Scarsdale, N.; Schirch, V. Crystal structure of the PdxY Protein from *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 8074-8082.

47. Musayev, F.N.; di Salvo, M.L.; Ko, T.P.; Gandhi, A.K.; Goswami, A.; Schirch, V.; Safo, M.K. Crystal Structure of human pyridoxal kinase: structural basis of M(+) and M(2+) activation. *Protein Sci.* **2007**, *16*, 2184-2194.
48. Zhao, G.; Winkler, M.E. Kinetic limitation and cellular amount of pyridoxine (pyridoxamine) 5'-phosphate oxidase of *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* **1995**, *177*, 883-891.
49. Loubbardi, A.; Marcireau, C.; Karst, F.; Guilloton, M. Sterol uptake induced by an impairment of pyridoxal phosphate synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*: cloning and sequencing of the PDX3 gene encoding pyridoxine (pyridoxamine) phosphate oxidase. *J. Bacteriol.* **1995**, *177*, 1817-1823.
50. Sang, Y.; Barbosa, J.M.; Wu, H.; Locy, R.D.; Singh, N.K. Identification of a pyridoxine (pyridoxamine) 5'-phosphate oxidase from *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 344-348.

51. Pedelacq, J.D.; Rho, B.S.; Kim, C.Y.; Waldo, G.S.; Lekin, T.P.; Segelke, B.W.; Rupp, B.; Hung, L.W.; Kim, S.I.; Terwilliger, T.C. Crystal structure of a putative pyridoxine 5'-phosphate oxidase (Rv2607) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteins* **2006**, *62*, 563-569.
52. Biswal, B.K.; Au, K.; Cherney, M.M.; Garen, C.; James, M.N. The molecular structure of Rv2074, a probable pyridoxine 5'-phosphate oxidase from *Mycobacterium tuberculosis*, at 1.6 angstroms resolution. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* **2006**, *62*, 735-742.
53. di Salvo, M.L.; Safo, M.K.; Musayev, F.N.; Bossa, F.; Schirch, V. Structure and mechanism of *Escherichia coli* pyridoxine 5'-phosphate oxidase. *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647*, 76-82.
54. Fonda, M.L.; Trauss, C.; Guempel, U.M. The binding of pyridoxal 5'-phosphate to human serum albumin. *Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, *288*, 79-86.
55. Li, T.K.; Lumeng, L.; Veitch, R.L. Regulation of pyridoxal 5'-phosphate metabolism in liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, *61*, 677-684.
56. Lumeng, L.; Brashear, R.E.; Li, T.K. Pyridoxal 5'-phosphate in plasma: source, protein-binding, and cellular transport. *J. Lab. Clin. Med.* **1974**, *84*, 334-343.
57. Harris, H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin. Chim. Acta* **1990**, *186*, 133-150.
58. Bull, H.; Murray, P.G.; Thomas, D.; Fraser, A.M.; Nelson, P.N. Acid phosphatases. *Mol. Pathol.* **2002,** *55*, 65-72.
59. Lee, Y.P.; Kim, D.W.; Lee, M.J.; Jeong, M.S.; Kim, S.Y.; Lee, S.H.; Jang, S.H.; Park, J.; Kang, T.C.; Won, M.H.; Cho, S.W.; Kwon, O.S.; Eum, W.S.; Choi, S.Y. Human brain pyridoxal-5'-phosphate phosphatase (PLPP):protein transduction of PEP-1-PLPP into PC12 cells. *BMB Rep.* **2008**, *41*, 408-413.
60. Jang, Y.M.; Kim, D.W.; Kang, T.C.; Won, M.H.; Baek, N.I.; Moon, B.J.; Choi, S.Y.; Kwon, O.S. Human pyridoxal phosphatase. Molecular cloning, functional expression, and tissue distribution. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 50040-50046.
61. Fonda, M.L. Purification and characterization of vitamin B6-phosphate phosphatase from human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 15978-15983.
62. Mukherjee, T.; Kinsland, C.; Begley, T.P. PLP catabolism: identification of the 4-pyridoxic acid dehydrogenase gene in Mesorhizobium loti MAFF303099. *Bioorg. Chem.* **2007**, *35*, 458-464.
63. Yagi, T.; Kishore, G.M.; Snell, E.E. The bacterial oxidation of vitamin B6. 4-Pyridoxic acid dehydrogenase: a membrane-bound enzyme from *Pseudomonas* MA-1. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 9419-9425.
64. Burg, R.W.; Rodwell, V.W.; Snell, E.E. Bacterial oxidation of vitamin B6. II. Metabolites of pyridoxamine. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 1164-1169.
65. Fukuwatari, T.; Wada, H.; Shibata, K. Age-related alterations of B-group vitamin contents in urine, blood and liver from rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* **2008**, *54*, 357-362.

66. Rybak, M.E.; Pfeiffer, C.M. Clinical analysis of vitamin B(6): determination of pyridoxal 5'-phosphate and 4-pyridoxic acid in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography with chlorite postcolumn derivatization. *Anal. Biochem.* **2004**, *333*, 336-344.
67. Pearl, P.L.; Novotny, E.J.; Acosta, M.T.; Jakobs, C.; Gibson, K.M. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in children and adults. *Ann. Neurol.* **2003**, *54 Suppl. 6*, S73-S80.
68. Mulligan, J.H.; Snell, E.E. Transport and metabolism of vitamin B6 in *Salmonella typhimurium* LT2. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 1052-1056.
69. Shane, B.; Snell, E.E. Transport and metabolism of vitamin B6 in the yeast *Saccharomyces carlsbergensis* 4228. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 1042-1051.
70. Zhang, Z.M.; McCormick, D.B. Uptake of N-(4'-pyridoxyl) amines and release of amines by renal cells: a model for transporter-enhanced delivery of bioactive compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 10407-10410.
71. Said, Z.M.; Subramanian, V.S.; Vaziri, N.D.; ad Said, H.M. Pyridoxine uptake by colonocytes: a specific and regulated carrier-mediated process. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **2008**, *294*, C1192-C1197.
72. Said, H.M.; Ortiz, A.; Ma, T.Y. A carrier-mediated mechanism for pyridoxine uptake by human intestinal epithelial Caco-2 cells: regulation by a PKA-mediated pathway. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **2003**, *285*, C1219-C1225.
73. Schenker, S.; Johnson, R.F.; Mahuren, J.D.; Henderson, G.I.; Coburn, S.P. Human placental vitamin B6 (pyridoxal) transport: normal characteristics and effects of ethanol. *Am. J. Physiol.* **1992**, *262*, R966-R974.
74. Hirose, K.; Chumnantana, R.; Nakashima, T.; Ashiuchi, M.; Yagi, T. Efflux system for pyridoxine in *Schizosaccharomyces pombe*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 2675-2679.
75. Yagi, T.; Tanouchi, A.; Hiraoka, Y. Growth phase-dependent active transport of pyridoxine in a fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *FEMS Microbiol. Lett.* **1998**,*161*, 145-150.
76. Morita, T.; Takegawa, K.; Yagi, T. Disruption of the *plr1+* gene encoding pyridoxal reductase of Schizosaccharomyces pombe. *J. Biochem.* **2004**, *135*, 225-230.
77. Stolz, J.; Vielreicher, M. Tpn1p, the plasma membrane vitamin B6 transporter of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 18990-18996.
78. Stolz, J.; Wohrmann, H.J.; Vogl, C. Amiloride uptake and toxicity in fission yeast are caused by the pyridoxine transporter encoded by bsu1+ (car1+). *Eukaryot. Cell.* **2005**, *4*, 319-326.
79. Rodionov, D.A.; Hebbeln, P.; Eudes, A.; Ter Beek, J.; Rodionova, I.A.; Erkens, G.B.; Slotboom, D.J.; Gelfand, M.S.; Osterman, A.L.; Hanson, A.D.; Eitinger, T. A Novel Class of Modular Transporters for Vitamins in Prokaryotes. *J. Bacteriol.* **2009**, 191, 42-51.
80. Ehrenshaft, M.; Jenns, A.E.; Chung, K.R.; Daub, M.E. *SOR1*, a gene required for photosensitizer and singlet oxygen resistance in Cercospora fungi, is highly conserved in divergent organisms. *Mol. Cell.* **1998**, *1*, 603-609.
81. Ehrenshaft, M.; Chung, K.R.; Jenns, A.E.; Daub, M.E. Functional characterization of *SOR1*, a gene required for resistance to photosensitizing toxins in the fungus *Cercospora nicotianae*. *Curr. Genet.* **1999**, *34*, 478-485.
82. Bilski, P.; Li, M.Y.; Ehrenshaft, M.; Daub, M.E.; Chignell, C.F. Vitamin B6 (pyridoxine) and its derivatives are efficient singlet oxygen quenchers and potential fungal antioxidants. *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 129-134.
83. Bilski, P.; Daub, M.E.; Chignell, C.F. Direct detection of singlet oxygen via its phosphorescence from cellular and fungal cultures. *Meth. Enzymol.* **2002**, *352*, 41-52.

84. Graham, C.M.; Ehrenshaft, M.; Hausner, G.; Reid, D.M. A highly conserved gene for vitamin B biosynthesis may have consequences for stress and hormone responses in plants. *Physiol. Plant.* **2004**, *121*, 8-14.
85. Chen, H.; Xiong, L. Pyridoxine is required for post-embryonic root development and tolerance to osmotic and oxidative stresses. *Plant J.* **2005**, *44*, 396-408.
86. Titiz, O.; Tambasco-Studart, M.; Warzych, E.; Apel, K.; Amrhein, N.; Laloi, C.; Fitzpatrick, T.B. PDX1 is essential for vitamin B6 biosynthesis, development and stress tolerance in Arabidopsis. *Plant J.* **2006**, *48*, 933-946.
87. Shi, H.; Xiong, L.; Stevenson, B.; Lu, T.; Zhu, J.K. The Arabidopsis salt overly sensitive 4 mutants uncover a critical role for vitamin B6 in plant salt tolerance. *Plant Cell* **2002**, *14*, 575-588.
88. Wagner, S.; Bernhardt, A.; Leuendorf, J.E.; Drewke, C.; Lytovchenko, A.; Mujahed, N.; Gurgui, C.; Frommer, W.B.; Leistner, E.; Fernie, A.R.; Hellmann, H. Analysis of the Arabidopsis *rsr4-1/pdx1-3* mutant reveals the critical function of the PDX1 protein family in metabolism, development, and vitamin B6 biosynthesis. *Plant Cell* **2006**, *18*, 1722-1735.
89. Leuendorf, J.E.; Genau, A.; Szewczyk, A.; Mooney, S.; Drewke, C.; Leistner, E.; Hellmann, H. The Pdx1 family is structurally and functionally conserved between *Arabidopsis thaliana* and *Ginkgo biloba*. *Febs J.* **2008**, *275*, 960-969.
90. Gonzalez, E.; Danehower, D.; Daub, M.E. Vitamer levels, stress response, enzyme activity, and gene regulation of Arabidopsis lines mutant in the pyridoxine/pyridoxamine 5'-phosphate oxidase (PDX3) and the pyridoxal kinase (SOS4) genes involved in the vitamin B6 salvage pathway. *Plant Physiol.* **2007**, *145*, 985-996.
91. Antelmann, H.; Bernhardt, J.; Schmid, R.; Mach, H.; Volker, U.; Hecker, M. First steps from a two-dimensional protein index towards a response-regulation map for *Bacillus subtilis*. *Electrophoresis* **1997**, *18*, 1451-1463.
92. Savenstrand, H.; Brosche, M.; Strid, A. Ultraviolet-B signalling: Arabidopsis brassinosteroid mutants are defective in UV-B regulated defence gene expression. *Plant Physiol. Biochem.* **2004**, *42*, 687-694.
93. Osmani, A.H.; May, G.S.; Osmani, S.A. The extremely conserved pyroA gene of *Aspergillus nidulans* is required for pyridoxine synthesis and is required indirectly for resistance to photosensitizers. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 23565-23569.
94. Padilla, P.A.; Fuge, E.K.; Crawford, M.E.; Errett, A.; Werner-Washburne, M. The highly conserved, coregulated SNO and SNZ gene families in *Saccharomyces cerevisiae* respond to nutrient limitation. *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 5718-5726.
95. Braun, E.L.; Fuge, E.K.; Padilla, P.A.; Werner-Washburne, M. A stationary-phase gene in Saccharomyces cerevisiae is a member of a novel, highly conserved gene family. *J. Bacteriol.* **1996**, *178*, 6865-6872.
96. Denslow, S.A.; Rueschhoff, E.E.; Daub, M.E. Regulation of the Arabidopsis thaliana vitamin B6 biosynthesis genes by abiotic stress. *Plant Physiol. Biochem.* **2007**, *45*, 152-161.
97. Kästner, U.; Hallmen, C.; Wiese, M.; Leistner, E.; Drewke, C. The human pyridoxal kinase, a plausible target for ginkgotoxin from *Ginkgo biloba*. *Febs J.* **2007**, *274*, 1036-1045.
98. Arenz, A.; Klein, M.; Fiehe, K.; Gross, J.; Drewke, C.; Hemscheidt, T.; Leistner, E. Occurrence of Neurotoxic 4'-O-Methylpyridoxine in *Ginkgo biloba* Leaves, Ginkgo Medications and Japanese Ginkgo Food. *Planta Med.* **1996**, *62*, 548-551.
99. Fiehe, K.; Arenz, A.; Drewke, C.; Hemscheidt, T.; Williamson, R.T.; Leistner, E. Biosynthesis of 4'-O-methylpyridoxine (Ginkgotoxin) from primary precursors. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 185-189.
100. Wada, K.; Ishigaki, S.; Ueda, K.; Sakata, M.; Haga, M. An antivitamin B6, 4'-methoxypyridoxine, from the seed of *Ginkgo biloba* L. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1985**, *33*, 3555-3557.

101. Buss, K.; Drewke, C.; Lohmann, S.; Piwonska, A.; Leistner, E. Properties and interaction of heterologously expressed glutamate decarboxylase isoenzymes GAD(65kDa) and GAD(67kDa) from human brain with ginkgotoxin and its 5'-phosphate. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3166-3174.
102. Higuchi, O.; Nakagawa, K.; Tsuzuki, T.; Suzuki, T.; Oikawa, S.; Miyazawa, T. Aminophospholipid glycation and its inhibitor screening system: a new role of pyridoxal 5'-phosphate as the inhibitor. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 964-974.
103. Negre-Salvayre, A.; Coatrieux, C.; Ingueneau, C.; Salvayre, R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *153*, 6-20.
104. Metz, T.O.; Alderson, N.L.; Thorpe, S.R.; Baynes, J.W. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, *419*, 41-49.
105. Metz, T.O.; Alderson, N.L.; Chachich, M.E.; Thorpe, S.R.; Baynes, J.W. Pyridoxamine traps intermediates in lipid peroxidation reactions in vivo: evidence on the role of lipids in chemical modification of protein and development of diabetic complications. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 42012-42019.
106. Voziyan, P.A.; Metz, T.O.; Baynes, J.W.; Hudson, B.G. A post-Amadori inhibitor pyridoxamine also inhibits chemical modification of proteins by scavenging carbonyl intermediates of carbohydrate and lipid degradation. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 3397-3403.
107. Booth, A.A.; Khalifah, R.G.; Todd, P.; Hudson, B.G. In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathways. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 5430-543, 7.
108. Booth, A.A.; Khalifah, R.G.; Hudson, B.G. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *220*, 113-119.
109. Mackey, A.D.; McMahon, R.J.; Townsend, J.H.; Gregory, J.F., 3rd Uptake, hydrolysis, and metabolism of pyridoxine-5'-beta-D-glucoside in Caco-2 cells. *J. Nutr.* **2004**, *134*, 842-846.
110. Gregory, J.F.; Ink, S.L. Identification and quantification of pyridoxine-β-glucoside as a major form of vitamin B-6 in plant-derived foods. *J. Agric. Food Chem.* **1987**, *35*, 76-82.
111. Opassiri, R.; Hua, Y.; Wara-Aswapati, O.; Akiyama, T.; Svasti, J.; Esen, A.; Ketudat Cairns, J.R. Beta-glucosidase, exo-beta-glucanase and pyridoxine transglucosylase activities of rice BGlu1. *Biochem. J.* **2004**, *379*, 125-131.
112. Suzuki, Y.; Uchida, K. Formation of 5'-0-(β-D-Glucopyranosyl) pyridoxine in soybean seedlings and suspension cells cultured in the presence of pyridoxine. *Bull. Res. Inst. Bioresour. Okayama Univ.* **1998**, *5*, 107-120.
113. Scott, P.M.; Lau, B.P.; Lawrence, G.A.; Lewis, D.A. Analysis of *Ginkgo biloba* for the presence of ginkgotoxin and ginkgotoxin 5'-glucoside. *J. AOAC Int.* **2000**, *83*, 1313-1320.
114. Suzuki, Y.; Uchida, K. Formation of beta-galactosides of pyridoxine using *Sporobolomyces singularis*. *Methods Enzymol.* **1997**, *280*, 71-77.
115. Suzuki, Y.; Uchida, K. Formation of beta-fructosyl compounds of pyridoxine in growing culture of *Aspergillus niger*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 875-880.
116. Opassiri, R.; Pomthong, B.; Onkoksoong, T.; Akiyama, T.; Esen, A.; Ketudat Cairns, J.R. Analysis of rice glycosyl hydrolase family 1 and expression of Os4bglu12 beta-glucosidase. *BMC Plant Biol.* **2006**, *6*, 33.
117. Nakano, H.; Gregory, J.F.,3rd. Pyridoxine and pyridoxine-5'-beta-D-glucoside exert different effects on tissue B-6 vitamers but similar effects on beta-glucosidase activity in rats. *J. Nutr.* **1995**, *125*, 2751-2762.

118. Trumbo, P.R.; Banks, M.A.; Gregory, J.F., 3rd. Hydrolysis of pyridoxine-5'-beta-D-glucoside by a broad-specificity beta-glucosidase from mammalian tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1990**, *195*, 240-246.
119. Perry, T.; Holloway, H.W.; Weerasuriya, A.; Mouton, P.R.; Duffy, K.; Mattison, J.A.; Greig, N.H. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp. Neurol.* **2007**, *203*, 293-301.
120. Albin, R.L.; Albers, J.W.; Greenberg, H.S.; Townsend, J.B.; Lynn, R.B.; Burke, J.M.; Jr.; Alessi, A.G. Acute sensory neuropathy-neuronopathy from pyridoxine overdose. *Neurology* **1987**, *37*, 1729-1732.
121. Lu, T.; Xu, Y.; Monttinen, E.S.; Kato, N. Supplementing vitamin B6 to a low vitamin B6 diet exaggerates UVB-Induced skin tumorigenesis in DMBA-treated hairless mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **2008**, *54*, 262-265.
122. Wondrak, G.T.; Roberts, M.J.; Jacobson, M.K.; Jacobson, E.L. 3-hydroxypyridine chromophores are endogenous sensitizers of photooxidative stress in human skin cells. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 30009-30020.
123. Maeda, T.; Taguchi, H.; Minami, H.; Sato, K.; Shiga, T.; Kosaka, H.; Yoshikawa, K. Vitamin B6 phototoxicity induced by UVA radiation. *Arch. Dermatol. Res.* **2000**, *292*, 562-567.
124. Theodoratou, E.; Farrington, S.M.; Tenesa, A.; McNeill, G.; Cetnarskyj, R.; Barnetson, R.A.; Porteous, M.E.; Dunlop, M.G.; Campbell, H. Dietary vitamin B6 intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008**, *17*, 171-182.
125. Tsao, S.M.; Yin, M.C.; Liu, W.H. Oxidant stress and B vitamins status in patients with non-small cell lung cancer. *Nutr. Cancer.* **2007**, *59*, 8-13.
126. van Uffelen, J.G.; Chinapaw, M.J.; van Mechelen, W.; Hopman-Rock, M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br. J. Sports Med.* **2008**, *42*, 344-351.
127. van Uffelen, J.G.; Chin, A.P.M.J.; Hopman-Rock, M.; van Mechelen, W. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: a randomized, controlled trial. *Qual. Life Res.* **2007**, *16*, 1137-1146.
128. Luchsinger, J.A.; Tang, M.X.; Miller, J.; Green, R.; Mayeux, R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch. Neurol.* **2007**, *64*, 86-92.
129. Balk, E.M.; Raman, G.; Tatsioni, A.; Chung, M.; Lau, J.; Rosenberg, I.H. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* **2007**, *167*, 21-30.
130. Ford, A.H.; Flicker, L.; Thomas, J.; Norman, P.; Jamrozik, K.; Almeida, O.P. Vitamins B12, B6, and folic acid for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *J. Clin. Psychiatry* **2008**, *69*, 1203-1209.
131. Merete, C.; Falcon, L.M.; Tucker, K.L. Vitamin B6 is associated with depressive symptomatology in Massachusetts elders. *J. Am. Coll. Nutr.* **2008**, *27*, 421-427.
132. Miodownik, C.; Meoded, A.; Libov, I.; Bersudsky, Y.; Sela, B.A.; Lerner, V. Pyridoxal plasma level in schizophrenic and schizoaffective patients with and without tardive dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* **2008**, *31*, 197-203.
133. Lerner, V.; Miodownik, C.; Kaptsan, A.; Bersudsky, Y.; Libov, I.; Sela, B.A.; Witztum, E. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J. Clin. Psychiatry* **2007**, *68*, 1648-1654.
134. Miodownik, C.; Lerner, V.; Statsenko, N.; Dwolatzky, T.; Nemets, B.; Berzak, E.; Bergman, J. Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin. Neuropharmacol.* **2006**, *29*, 68-72.
135. Rimland, B.; Edelson, S.M. *Parent ratings of behavior effects of biomedical interventions*. Autism Research Institute: San Diego, **2005**, *34*.

136. Audhya, T. Laboratory indices of vitamin and mineral deficiency in autism. Presented at *Defeat Autism Now!* San Diego, California, USA, 2002.
137. Lonn, E.; Yusuf, S.; Arnold, M.J.; Sheridan, P.; Pogue, J.; Micks, M.; McQueen, M.J.; Probstfield, J.; Fodor, G.; Held, C.; Genest, J., Jr. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1567-1577.
138. Ishihara, J.; Iso, H.; Inoue, M.; Iwasaki, M.; Okada, K.; Kita, Y.; Kokubo, Y.; Okayama, A.; Tsugane, S. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J. Am. Coll. Nutr.* **2008**, *27*, 127-136.
139. Albert, C.M.; Cook, N.R.; Gaziano, J.M.; Zaharris, E.; MacFadyen, J.; Danielson, E.; Buring, J.E.; Manson, J.E. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* **2008**, *299*, 2027-2036.
140. Herrmann, M.; Schmidt, J.; Umanskaya, N.; Colaianni, G.; Al Marrawi, F.; Widmann, T.; Zallone, A.; Wildemann, B.; Herrmann, W. Stimulation of osteoclast activity by low B-vitamin concentrations. *Bone* **2007**, *41*, 584-591.
141. Toyota, T.; Kai, Y.; Kakizaki, M.; Ohtsuka, H.; Shibata, Y.; Goto, Y. The endocrine pancreas in pyridoxine deficient rats. *Tohoku J. Exp. Med.* **1981**, *134*, 331-336.

142. Jain, S.K. Vitamin B6 (pyridoxamine) supplementation and complications of diabetes. *Metabolism* **2007**, *56*, 168-171.
143. MacKenzie, K.E.; Wiltshire, E.J.; Gent, R.; Hirte, C.; Piotto, L.; Couper, J.J. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* **2006**, *118*, 242-253.
144. Denslow, S.A.; Rueschhoff, E.E.; Daub, M.E. Regulation of the *Arabidopsis thaliana* vitamin B(6) biosynthesis genes by abiotic stress. *Plant Physiol. Biochem.* **2007**, *45*, 2, 152-161.
145. Musayev, F.N.; Di Salvo, M.L.; Ko, T.P.; Schirch, V.; Safo, M.K. Structure and properties of recombinant human pyridoxine 5'-phosphate oxidase. *Protein Sci.* **2003**, *12*, 1455-1463.
146. Zhao, G.; Winkler, M.E. Kinetic limitation and cellular amount of pyridoxine (pyridoxamine) 5'-phosphate oxidase of *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* **1995**, *177*, 883-891.
147. Laine-Cessac, P.; Cailleux, A.; Allain, P. Mechanisms of the inhibition of human erythrocyte pyridoxal kinase by drugs. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *54*, 863-870.
148. Hanna, M.C.; Turner, A.J.; Kirkness, E.F. Human pyridoxal kinase. cDNA cloning, expression, and modulation by ligands of the benzodiazepine receptor. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 10756-10760.
149. Li, M.H.; Kwok, F.; An, X.M.; Chang, W.R.; Lau, C.K.; Zhang, J.P.; Liu, S.Q.; Leung, Y.C.; Jiang, T.; Liang, D.C. Crystallization and preliminary crystallographic studies of pyridoxal kinase from sheep brain. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **2002**, *58*, 1479-1481.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com