

R. G., 2006, Herbicide-binding sites revealed in the structure of plant acetohydroxyacid synthase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 569-573.

[26] Mueller C., Schwender J., Zeidler J., Lichtenthaler H. K., 2000, Properties and inhibition of the first two enzymes of the non-mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis, *Biochem. Soc. Trans.*, 28, 792-793.

[27] Zelder F., 2015, Recent trends in the development of vitamin B12 derivatives for medicinal applications, *Chem. Commun.* 51, 14004-14017.

[28] Bocobza S. E., Aharoni A., 2008, Switching the light on plant riboswitches, *Trends Plant Sci.*, 13, 526-533.

[29] Pieczyński M., Bielewicz D., Dolata J., Szweykowska-Kulińska Z., 2010, Zastosowanie cząsteczek RNA w modelowaniu ekspresji wybranych genów, *Biotechnologia*, 3, 7-28.

[30] Bugała K., Żywicki M., Wyszko E., Barciszewska M. Z., Barciszewski J., 2005, Przełączniki RNA, *Postępy Biochemii*, 51, 111-119.

[31] Klug G., 2014, Beyond catalysis: vitamin B12 as a cofactor in gene regulation, *Mol. Microbiol.*, 91, 635-640. ●

Joanna Katarzyńska

joanna.katarzynska@p.lodz.pl

Instytut Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Antywitaminy K i B9 w zastosowaniach medycznych

Witaminy i antywitaminy z powodu swych wzajemnych relacji, uzupełniają się. Podawanie antywitamin prowadzi do specyficznych transformacji metabolicznych i oferuje wiele istotnych terapeutycznych możliwości. Większość witamin wchodzi w skład koenzymów, stąd też antywitaminy mogą blokować cały koenzym, ale i katalizowany proces. Antywitaminy mogą mieć różne mechanizmy działania, które prowadzą do niszczenia witamin lub ich unieczynnienia w wyniku tworzenia nierozpuszczalnych kompleksów, ale też zakłócają wchłanianie bądź szlaki metaboliczne, w których witaminy uczestniczą. Często antywitaminy są po prostu inhibitorami kompetycyjnymi, wpływającymi na przebieg reakcji enzymatycznych w sposób odwracalny, co oznacza, że dostarczenie dużej ilości witaminy znosi to działanie. Antywitaminami dla jednej witaminy mogą być związki o różnej budowie [1].

Z punktu widzenia medycznych zastosowań najbardziej interesujące są antywitaminy K i B9. Wybrane przykłady zatwierdzonych leków o charakterze antywitamin K i B9 zostały zebrane w tabeli 1 (na podst. kanadyjskiej bazy danych www.drugbank.ca) [1]. Dlatego też to właśnie antywitaminy K oraz B9 zostaną pokrótce omówione poniżej z uwzględnieniem opisu szlaków metabolicznych macierzystych cząsteczek.

Antywitaminy K

Antywitaminy K przeciwdziałają skutkom fizjologicznym wywoływanym w organizmie za pośrednictwem witaminy K, która określana jest mianem czynnika przeciwkrwotocznego. Sama witamina K została odkryta na początku 20-tego wieku przez Dam'a [2]. Wkrótce, dzięki intensywnym bada-

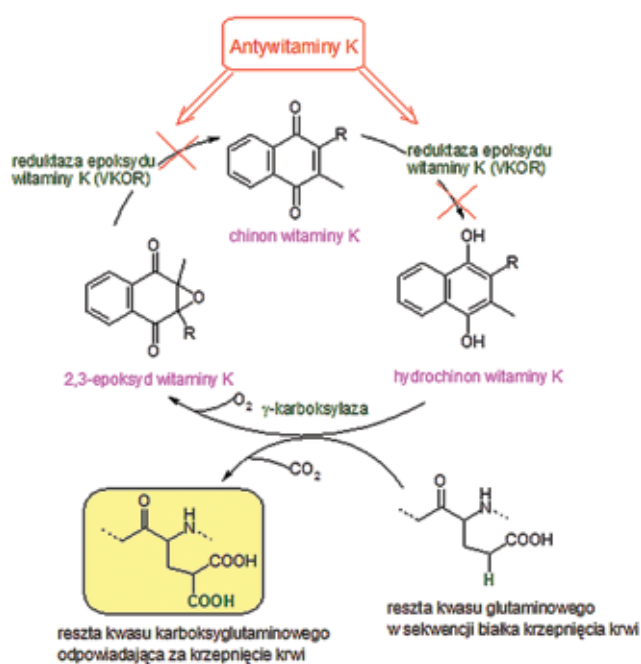
Tabela 1. Przykłady zarejestrowanych leków o aktywności antywitaminowej (www.drugbank.ca.)

Nazwa substancji aktywnej	Cel terapeutyczny	Typ klasyfikacji uwzględniający sposób działania
metotreksat	witamina B9	A3
trimetreksat	witamina B9	A3
permetreksed	witamina B9	A3
dapson	witamina B9	A1
sulfanilamid	witamina B9	A1
sulfametoksazol	witamina B9	A1
warfaryna	witamina K	A3
dicumarol	witamina K	A3
fenindion	witamina K	A3
acenokumarol	witamina K	A3

niom wykazano, że bierze ona udział w metabolizmie kości (w syntezie białek kości, np. osteoklacy) oraz kaskadzie warunkującej zjawisko krzepnięcia krwi. Jednak dopiero począwszy od lat 70-tych, po odkryciu protrombiny (czynnik krzepnięcia II), dokładnie wyjaśniano i ustalano rolę oraz specyficzny mechanizm działania witaminy K [3]. Okazało się, że witamina K jest kofaktorem dla białek krzepnięcia krwi (czynniki II, VII, IX, X), odpowiedzialnym za potranslacyjną karboksylację obecnych w ich strukturze reszt kwasu glutaminowego do kwasu γ -karboksylglutaminowego. Ta specyficzna modyfikacja ma zasadnicze znaczenie w pro-



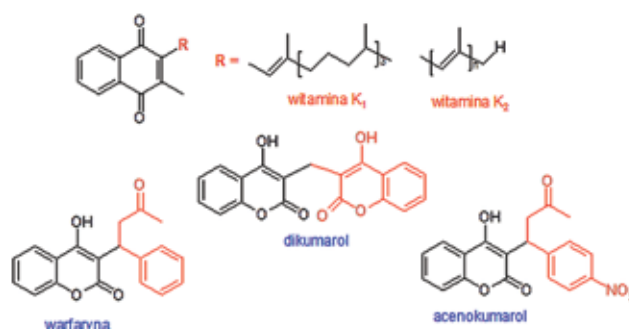
cesie krzepnięcia krwi z powodu promowania interakcji białek krzepnięcia z jonami wapnia Ca^{2+} [4]. Chelatowanie jonów wapniowych umożliwia wiązanie białek krzepnięcia z fosfolipidami na powierzchni błony. W następstwie mogą one być wydzielone z wątroby do krwi krążącej, dzięki czemu dochodzi do koagulacji. Reakcja karboksylacji reszt kwasu glutaminowego, katalizowana przez enzym γ -karboksylazę, wymaga obecności tlenu, dwutlenku węgla oraz współdziałania kofaktora, czyli witaminy K o strukturze hydrochinonu (zredukowanej) (rys. 1). Postuluje się, że w procesie tym istotną rolę odgrywa zasadowa forma hydrochinonu witaminy K, która jako reaktywny produkt pośredni deprotonuje cząsteczkę kwasu glutaminowego, umożliwiając jej reakcję z CO_2 , a tym samym utworzenie dikarboksyłowej pochodnej. Z kolei sam hydrochinon ulega 4-elektronowemu utlenieniu, prowadzącemu do powstania 2,3-epoksydu witaminy K. Zaś utworzony epoksyd, w wyniku działania enzymu – reduktazy epoksydu witaminy K (VKOR), zostaje zredukowany do postaci chinonowej. Struktura chinonu zredukowana jest w dalszej kolejności do wyjściowej formy witaminy K (hydrochinonu) przez NADH i ta reakcja zamyka cykl witaminy K (rys.1). Dla krzepnięcia krwi, opisany cykl katalityczny ma ogromne znaczenie, albowiem aktywność kilku czynników krzepnięcia jest zależna od opisanej potranslacyjnej modyfikacji, prowadzącej do powstania kwasu γ -karboksylglutaminowego. Dlatego zaburzenia we wspomnianym mechanizmie mogą doprowadzić do istotnych problemów krzepnięcia i być przyczyną śmiertelnych krwotoków.



Rys. 1. Szlak metaboliczny witaminy K z uwzględnieniem miejsc działania znanych antyvitamin K – inhibitorów VKOR

W 1920 r. doszło do śmierci bydła na skutek wykrwawienia, spowodowanego spożyciem zgniętego siana z nostryka (należącego do tej samej rodziny bobowatych, co koniczyna) [5]. Po 20 latach badań Link ustalił, że związkami obecnymi w zgniętej koniczynie, odpowiedzialnymi za wykrwawienie bydła, był dikumarol (rys.2) [6]. Dikumarol okazał się więc substancją charakteryzującą się właściwościami przeciwnymi w stosunku do tych, którymi cechuje się witamina K. Uzyskał miano antyvitaminy K. Znalazł też szybko zastosowanie w lecznictwie jako środek przeciwkrzepliwy. Odkrycie dikumarolu zintensyfikowało prace badawcze nad poszukiwaniem innych struktur o podobnym działaniu. W ten sposób otrzymano jeszcze kilka innych cząstek o aktywności antykoagulacyjnej, wśród których wymienić należy m.in. warfarynę i acenokumarol o charakterystycznej strukturze kumaryny (rys.2) [7]. Omawiając antyvitaminę K, nie można też zapomnieć o fungicydzie 2,4-dichloronaftochinonie, odkrytym w latach 40-tych ubiegłego wieku [8].

Mechanizm działania antyvitamin K zakłada inhibowanie enzymu VKOR, odpowiedzialnego za redukcję utlenionej formy witaminy K, w wyniku czego zostaje zablokowana ścieżka odtwarzania tej witaminy (recyklingu). Antyvitaminy K nie są więc antagonistami naturalnej witaminy, tylko blokują enzym, który odpowiada za przywracanie wyjściowej struktury witaminy K, aby ta mogła współuczestniczyć w szlaku aktywującym czynniki krzepnięcia (rys. 1) [9]. Co więcej, suplementacja witaminy K jest w stanie przywrócić naturalny proces krzepnięcia [10].



Rys. 2. Witamina K i jej antywitamina (dikumarol, warfaryna, acenokumarol)

Wspomniana już warfaryna, odkryta w latach 40-tych, jest najlepiej znanym i dawniej najczęściej przepisywanym antykoagulantem (rys. 2) [11]. Została wprowadzona pierwotnie na rynek w 1948 r. jako trucizna dla szczurów. W kolejnych latach przeciwzakrzepowe właściwości warfaryny stały się przedmiotem badań na ludziach, a to z powodu próby samobójczej pewnego rekruta, który przyjął zbyt dużą ilość warfaryny. Udało się go uratować poprzez

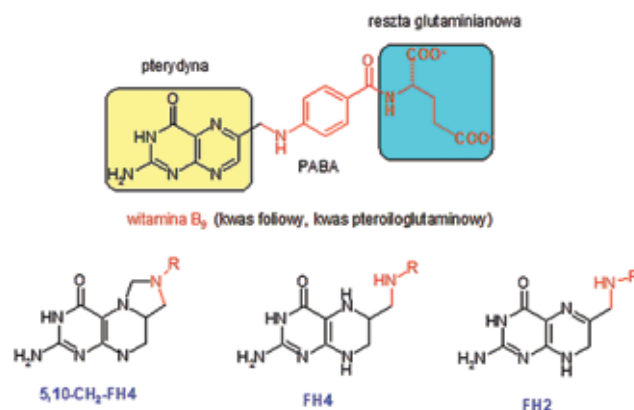
zastosowanie terapii standardowo stosowanej w tamtych czasach w przypadku choroby odnostrzykowej, polegającej na przetoczeniu krwi oraz podaniu znacznych ilości witaminy K jako antidotum. Dzięki temu niedoszły rekrut – samobójca całkowicie powrócił do zdrowia, a warfaryna została zarejestrowana w 1954 r. jako lek do zastosowań u ludzi [6]. Warfaryna, podobnie jak i inne antyvitaminy o strukturze kumarynowej, produkowana jest w postaci mieszaniny racemicznej. Wiadomo jednakże, że izomer S jest około pięć razy aktywniejszy niż izomer R. Oprócz tego warfaryna tym przewyższa dikumarol odkryty w zgniętej koniczynie, że jako pierwszy antykoagulant może być podawana doustnie, dożylnie, domięśniowo, doodbytniczo, a każdy z tych sposobów podania cechuje się podobnym stopniem wchłaniania substancji czynnej [12]. Dzięki temu warfaryna stała się naczelnym lekiem przeciwzakrzepowym, stosowanym w terapii zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w zapobieganiu migotania przedsionków serca oraz przeciwdziałaniu zawałom i udarom [13].

Antyvitaminy K mają jednak też swoje wady. Stosowane przez dłuższy okres czasu mogą wywoływać niepożądane krwawienia, zwłaszcza że wykazują istotne różnice dla zależności: „dawka – odpowiedź biologiczna”. Poza tym wiele czynników, takich jak masa ciała, dieta i alkohol, również wpływa na aktywność antykoagulantów, a szereg leków wchodzi z nimi w interakcję, co ogranicza ich administrację do stosunkowo wąskiego przedziału terapeutycznego [14]. Stąd wzięta się konieczność dalszych poszukiwań skuteczniejszych środków przeciwzakrzepowych o zminimalizowanych działaniach ubocznych. Tak powstała klasa inhibitorów bezpośrednio wiążących się do miejsca aktywnego czynnika krzepnięcia. Wśród nich jest m.in. dabigatran – doustny inhibitor trombiny, który nie wymaga monitorowania i cechuje się ograniczonymi możliwościami wchodzenia w interakcje z innymi lekami [15], jak również rywaroksaban – inhibitor czynnika krzepnięcia Xa [16]. Nowe środki przeciwzakrzepowe nie zdołały jednak wyeliminować antyvitamin K z terapii, które do dziś są z powodzeniem stosowane w leczeniu udarów.

Antyvitaminy B9

Antyvitaminy B9 zmniejszają biodostępność kwasu foliowego i są obecnie stosowane w terapii szerokiego spektrum chorób, począwszy od nowotworów aż do zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. Witamina B9 – kwas foliowy – została wyizolowana po raz pierwszy ze szpinaku (łac. *folium* – liść), ale już nieco wcześniej zauważono, że dodatek drożdży, otrąb, lucerny do pożywienia zwierząt korzystnie wpływa na ich wzrost oraz może zahamować niedokrwistość makrocytową (megaloblastyczną). Kwas

foliowy pod względem chemicznym to kwas pteroioglutaminowy, który składa się z fragmentu pterydyny, kwasu p-aminobenzoowego oraz reszty kwasu glutaminowego (rys.3) [17]. Zredukowana forma witaminy B9 – kwas N⁵,N¹⁰-metylenotetrahydrofoliowy (5,10-CH₂-FH4) jest biologicznym źródłem aktywnych grup jednowęglowych o różnym stopniu utlenienia (np. metylowej, formylowej), istotnym z punktu widzenia syntezy nukleotydów i aminokwasów, więc ma duże znaczenie dla wzrostu komórek i replikacji [18]. Ze względu na różnorodność celów terapeutycznych, jak również szerokie spektrum działania, antyvitaminy B9 mają duży potencjał do stosowania w medycynie: od nowotworów poprzez infekcje bakteryjne i grzybicze [19, 20].

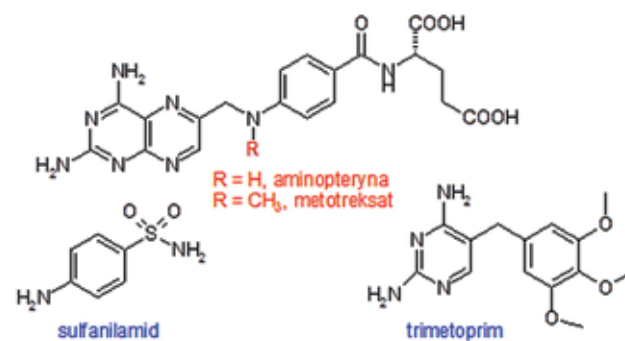


Rys. 3. Kwas foliowy i jego metabolity

Antyvitaminy B9 wykazują efekt terapeutyczny na różne sposoby [1]:

- 1) poprzez zahamowanie biosyntezy kwasu foliowego
- 2) poprzez utrudniony wychwyt komórkowy witaminy B9
- 3) poprzez blokowanie innych procesów enzymatycznych zależnych od kwasu foliowego.

Sztandarowymi przykładami leków należących do antyvitamin B9 są: pionierski antybiotyk – sulfanilamid oraz chemioterapeutyk – metotreksat (MTX), które zrewolucjonizowały chemię medyczną (rys.4).



Rys.4. Struktury antyvitamin B9 stosowanych w terapii przeciwbakteryjnej (sulfanilamid, trimetoprim) i przeciwnowotworowej (metotreksat, aminopteryna)



W 1935 roku (5 Schemat 3E) ustalono, że terapeutycznie aktywnym metabolitem prontosilu – pierwszego leku bakteriobójczego – jest para-aminobenzenosulfonamid (rys.4) [21]. To odkrycie było inspiracją poszukiwania innych leków przeciwbakteryjnych o polepszonej aktywności, należących do rodziny sulfonamidów. Punktem wyjścia była koncepcja związana z różnicami metabolicznymi ssaków i bakterii. Okazało się, że p-aminobenzenosulfonamid jest strukturalnym mimetykiem kwasu p-aminobenzoesowego (PABA), określanego mianem „bakteryjnej witaminy” i w związku z tym może z nim konkurować o miejsce aktywne enzymu. PABA potrzebny jest bakteriom do wytwarzania kwasu foliowego, który powstaje w reakcji sprzęgania pirofosforanu 6-hydroksymetylo-7,8-dihydropteryny z kwasem p-aminobenzoesowym (PABA), katalizowanej przez enzym – syntetazę dihydropteroilową (DHPS). W komórkach ssaków nie dochodzi do ekspresji DHPS, stąd ssaki nie potrafią wytwarzać kwasu foliowego i muszą go pobierać z pożywienia, jeśli bakterie jelitowe nie produkują go w wystarczającej ilości. Synteza bakteryjnego kwasu foliowego dokonuje się w miejscu, gdzie jest on w danej chwili potrzebny, gdyż bakterie nie mają z kolei rozwiniętego systemu transportu, jaki występuje u ssaków. Właściwości biologiczne sulfonamidów są w takim razie wynikiem kompetycyjnej inhibicji DHPS (rys.5). W konsekwencji zablokowania enzymu komórki bakteryjne nie mogą dłużej wzrastać ani dzielić się. Jednakże bakterie, które potrafią same wytwarzać PABA nie są wrażliwe na sulfonamidy, rozmnażać nie mogą się jedynie te, które korzystają z egzogenego PABA [22].



Rys. 5. Inhibowanie bakteryjnego enzymu DHPS przez sulfanilamid, blokujące syntezę kwasu foliowego (witaminy B9), niezbędnego bakteriom do namnażania

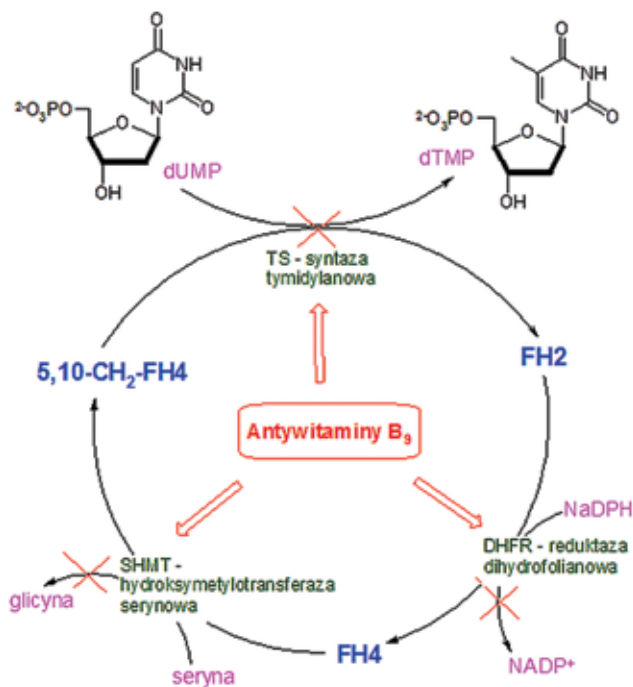
Z biegiem czasu, wiele bakterii nabyło oporności w stosunku do sulfonamidów, więc konieczne było znalezienie innych antybiotyków, jak również zastosowanie preparatów złożonych z substancji o synergistycznym działaniu. Dobrym rozwiązaniem okazało się połączenie sulfonamidów z trimetoprimem (w wyniku zmieszania trimetoprimu z sulfametoksazolem powstał np. *Biseptol*, znany też obec-

nie jako *Bactrim*) (rys.4). Trimetoprim hamuje reduktazę dihydrofolianową bakterii Gram-ujemnych, jednocześnie posiada 10-krotnie słabsze powinowactwo do odpowiedniego enzymu DHFR występującego u ssaków i ludzi, co czyni z niego stosunkowo bezpieczny środek przeciwbakteryjny. Zastosowanie terapii skojarzonej w formie leku dwuskładnikowego (tripetoprim + odpowiedni sulfonamid) wydłuża zarówno czas jego działania, jak i zwiększa skuteczność, ponieważ metabolizm kwasu foliowego blokowany jest jednocześnie w dwóch miejscach cyklu. Dodatkowo opóźniony zostaje też rozwój oporności bakterii na taki lek [23, 24].

Innym przedstawicielem antywitamin B9 jest metotrexat (MTX) o działaniu cytotoksycznym na komórki ulegające szybkim podziałom (rys.4). Został otrzymany pod koniec lat 40-tych podczas badań nad leczeniem ostrej białaczki [25]. Inhibuje on zależną od kwasu foliowego enzymatyczną transformację, która występuje także w komórkach ssaków, dlatego też oddziałuje również na organizm ludzki.

Aby zrozumieć sposób działania antywitamin B9, należy przybliżyć rolę witaminy B9 i jej udział we wzroście i funkcjonowaniu komórki (rys. 6). Okazuje się, że tylko zredukowana postać kwasu foliowego jest odpowiedzialna za katalityczną transformację przeniesienia grupy metylowej, która ma miejsce podczas syntezy monofosforanu 2-deoksytymidyny (dTMP) z monofosforanu 2-deoksyurydyny (dUMP). Reakcja prowadząca do powstania dTMP katalizowana jest przez enzym – syntazę tymidylanową (TS) i wymaga obecności kwasu N⁵,N¹⁰-metylenotetrahydrofoliowego (5,10-CH₂-FH₄). Podczas reakcji przeniesienia grupy metylowej forma 5,10-CH₂-FH₄ zostaje utleniona do dihydrofolianu FH₂, ten zaś zostaje szybko zredukowany do tetrahydrofolianu FH₄, dzięki czemu cykl katalityczny ulega odtworzeniu. Redukcja FH₂ do FH₄ odbywa się z udziałem enzymu – reduktazy dihydrofolianowej (DHFR) oraz fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) jako koenzymu będącego donorem elektronów. FH₄ jest następnie przekształcany do katalitycznie aktywnej formy 5,10-CH₂-FH₄ za pomocą enzymu – hydroksymetylotransferazy serynowej (SHMT) w reakcji przekształcania seryny w glicynę (**seryna + FH₄ = glicyna + 5,10-CH₂-FH₄ + H₂O**).

Prawidłowe współdziałanie wszystkich trzech, powyżej wymienionych enzymów, uczestniczących w przemianie dUMP do dTMP, czyli syntazy tymidylanowej, reduktazy dihydrofolianowej i hydroksymetylotransferazy serynowej, jest warunkiem koniecznym dla prawidłowego przebiegu procesów, związanych ze wzrostem komórki oraz przekazywaniem wewnątrzkomórkowych informacji. Zaburzenia na którymś z etapów cyklu upośledzają biosyntezę DNA i RNA, dlatego też stały się podstawą do racjonalnego projekto-



Rys. 6. Cykl przemian kwasu foliowego z uwzględnieniem miejsc działania antywitamin B₉ (inhibicja enzymów TS, DHFR, SHMT).

wania leków przeciwnowotworowych. Tak powstał m.in. 5-fluorouracyl hamujący aktywność syntazy tymidylanowej [26], czy też aminopteryna hamująca aktywność reduktazy dihydrofolianowej.

Aminopteryna jest strukturalnym analogiem metotrexatu, charakteryzującym się bezpieczniejszym profilem działania (rys.4). Została odkryta w roku 1948 [27]. Zarówno MTX, jak i aminopteryna różnią się strukturalnie od kwasu foliowego zastąpieniem grupy karbonylowej w pozycji 4 pierścienia pterydyny funkcją aminową. MTX posiada także dodatkowo grupę metylową na atomie azotu N¹⁰ części donorowej natywnej cząsteczki. Te, wydawałoby się niewielkie modyfikacje, 1000-krotnie zwiększają powinowactwo omawianych analogów do enzymu DHFR, prawdopodobnie na skutek tworzenia bardziej efektywnych wiązań wodorowych z białkiem [28]. W konsekwencji obserwuje się efekt cytotoksyczny dla fazy S cyklu komórkowego, który zaburza syntezę zarówno kwasów nukleinowych, jak i aminokwasów. Poważną wadą metotrexatu i aminopteryny jest fakt, że upośledzony zostaje wzrost nie tylko komórek nowotworowych, ale i komórek zdrowych. Ze względu na toksyczność stosuje się je w ostrej białaczce limfatycznej, czy ostrej białaczce szpikowej. Skuteczność stosowania metotrexatu została też potwierdzona w terapii niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca). Działania niepożądane obserwuje się w przypadku komórek włosów, szpiku kostnego czy błony śluzowej, czyli wszystkich szybko dzielących się – o wy-

sokiej aktywności mitotycznej. Poza tym występuje również zjawisko oporności na lek, związane z mutacjami białek transportujących [23, 24]. Udało się je zredukować dopiero po 40 latach intensywnych badań poprzez wprowadzenie na rynek permetreksedu – antagonisty kwasu foliowego, oddziałującego z różnymi enzymami: syntazą tymidylanową (TS), reduktazą dihydrofolianową (DHFR) i formylotransferazą rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT) [29]. Obecnie stosowana terapia antynowotworowa zakłada też użycie biokonjugatów folianów, które są selektywnie dostarczane do komórek nowotworowych, odznaczających się wysoką ekspresją receptorów białek folianowych na powierzchni [30,31]. Wciąż trwają jednak badania nad nieopornymi antywitaminami B₉ w celu przezwyciężenia istniejących ograniczeń, ponieważ enzymy występujące w szlaku metabolicznym kwasu foliowego nadal są bardzo atrakcyjnym obiektem w poszukiwaniu nowych substancji o działaniu antyproliferacyjnym [29, 30, 32].

Podsumowując, należy jeszcze raz podkreślić, że najczęstszymi celami terapeutycznymi zarejestrowanych środków leczniczych o działaniu antywitaminowym są nadal szlaki metaboliczne witamin K oraz B₉. W ostatnim czasie obserwuje się jednakże wzmożone wysiłki mające na celu opracowanie skutecznych antywitamin B₁₂, które mogłyby także znaleźć zastosowanie w leczeniu, jako że szlak metaboliczny witaminy B₁₂ jest ściśle powiązany z cyklem przemian B₉.

Literatura:

- [1] Zelder F., Sonnay M., Prieto L., 2015, Antivitamins for medicinal applications, *ChemBioChem*, 16, 1264-1278.
- [2] Dam H., 1935, The antihemorrhagic vitamin of the chick.: occurrence and chemical nature, *Nature*, 135, 652-653.
- [3] Cranenburg E. C. M., Schurgers L. J., Vermeer C., 2007, Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent, *Thromb. Haemostasis*, 98, 120-125.
- [4] Hauschka P. V., Lian J. B., Gallop P. M., 1975, Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 3925-3929.
- [5] Schofield F. W., 1922, A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia due to feeding sweet clover, *Can. Vet. Record*, 3, 74-78.
- [6] Link K. P., 1959, The discovery of dicumarol and its sequels, *Circulation*, 19, 97-107.
- [7] Griminger P., 1987, Vitamin K Antagonists: The First 50 Years, *J. Nutr.*, 117, 1325-1329.
- [8] Tee Horst W. P., Felix E. L., 1943, 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone, *Ind. and Eng. Chem.*, 35, 1255-1259.
- [9] Matthews D. A., Alden R. A., Bolin J. T., Freer S. T., Hamlin R., Xuong N., Kraut J., Poe M., Williams M., Hoogsteen K., 1977, Dihydrofolate reductase: x-ray structure of the binary complex with methotrexate, *Science*, 197, 452-455.



- [10] Hanley J. P., 2004, Warfarin reversal, *J. Clin. Pathol.*, 57, 1132-1139.
- [11] Ikawa M., Stahmann M. A., Link K. P., 1944, Studies on 4-hydroxycoumarins. V. The condensation of α,β -unsaturated ketones with 4-hydroxycoumarin, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 902-906.
- [12] Shapiro S., Ciferri F. E., 1957, Intramuscular administration of the anticoagulant warfarin (Coumadin) sodium, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 165, 1377-1380.
- [13] Ansell J., Hirsh J., Poller L., Bussey H., Jacobson A., Hylek E., 2004, The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, 126, 204S-233S.
- [14] Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Paley G., 2008, Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), *Chest*, 133, 160S-198S.
- [15] Hankey G. J., Eikelboom J. W., 2011, Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor, *Circulation*, 123, 1436-1450.
- [16] Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitz D., Misselwitz F., 2011, The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 10, 61-75.
- [17] Angier R. B., Boothe J. H., Hutchings B. L., Mowat J. H., Semb J., Stokstad E. L. R., Subbarow Y., Waller C. W., Cosulich D. B., Fahrenbach M. J., Hultquist M. E., Kuh E., Seeger N. D., Sickels J. P., Smith J. M. jr., 1946, The structure and synthesis of the liver L casei, *FactorScience*, 103, 667-669.
- [18] Shive W., Ackermann W. W., Gordon M., Getzendaner M. E., Eakin R. E., 1947, 5(4)-Amino-4(5)-imidazolecarboxamide, a precursor of purines, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 725-726.
- [19] Pereira M. P., Kelley S. O., 2011, Maximizing the therapeutic window of an antimicrobial drug by imparting mitochondrial sequestration in human cells, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 3260-3263.
- [20] G-Dayananandan N., Paulsen J. L., Viswanathan K., Keshipeddy S., Lombardo M. N., Zhou W., Lamb K. M., Sochia A. E., Alverson J. B., Priestley N. D., Wright D. L., Anderson A. C., 2014, Propargyl-linked antifolates are dual inhibitors of *Candida albicans* and *Candida glabrata*, *J. Med. Chem.*, 57, 2643-2656.
- [21] Trefouel J., Trefouel J., Nitti F., Bovet D., 1935, Activite du p-aminophenylsulfamide sur les infections streptococciques experimentales de la souris et du lapin, *CR Soc. Biol.*, 120, 756-758.
- [22] Stokstad E. L. R., Jukes T. H., 1987, Sulfonamides and folic acid antagonists: a historical review, *J. Nutr.*, 117, 1335-1341.
- [23] Zejca A., Gorczyca M., Chemia leków, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd. II, Warszawa 2004.
- [24] Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W., Biochemia Harpera, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- [25] Smith J. M., Cosulich D. B., Hultquist M. E., Seeger D. R., 1948, The chemistry of certain pteroylglutamic acid antagonists, *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 10, 82-83.
- [26] Heidelberger C., Chaudhuri N. K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R. J., Plevin E., Scheiner J., 1957, Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds, *Nature*, 179, 663-666.
- [27] Farber S., Diamond L. K., Mercer R. D., Sylvester R. F., Wolff J. A., 1948, Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin), *N. Engl. J. Med.*, 238, 787-793.
- [28] Rajagopalan P. T. R., Zhang Z. Q., McCourt L., Dwyer M., Benkovic S. J., Hammes G. G., 2002, Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 13481-13486.
- [29] Visentin M., Zhao R., Goldman I. D., 2012, Antifolates, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 26, 629-648.
- [30] Golani L. K., George C., Zhao S., Raghavan S., Orr S., Wallace A., Wilson M. R., Hou Z., Matherly L. H., Gangjee A., 2014, Structure-activity profiles of novel 6-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine thienoyl antifolates with modified amino acids for cellular uptake by folate receptors α and β and the proton-coupled folate transporter, *J. Med. Chem.*, 57, 8152-8166.
- [31] Muller C., 2013, Folate-based radiotracers for PET imaging – update and perspectives, *Molecules*, 18, 5005-5031.
- [32] Pereira M. P., Kelley S. O., 2011, Maximizing the therapeutic window of an antimicrobial drug by imparting mitochondrial sequestration in human cells, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 3260-3263.

Kamila Szafuła

kszafuła@mitr.p.lodz.pl

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Dekstran i jego pochodne w inżynierii tkanek miękkich – opatrunki do leczenia ran trudno gojących się

Wstęp

Zagadnienie trudno gojących się ran jest globalnym problemem medycznym, z którym zmagają się coraz więcej pacjentów z uwagą na wzrastającą częstotliwość występowania

u ludzi otyłości oraz cukrzycy typu II, ale także związanym ze zjawiskiem ciągłego starzenia się społeczeństwa. Leczenie ran takich jak odleżyny, poparzenia czy rany powstałe w wyniku powikłań w zespole stopy cukrzycowej wymaga stosowania nowoczesnych opatrunków, które nie tylko