

[17] Takagi D., Homma Y., Hibino H., Suzuki S., Kobayashi Y., 2006, Single-walled carbon nanotube growth from highly activated metal nanoparticles, *Nano Letters*, 6(12), 2642.

[18] Guo T., Nikolaev P., Thess A., Colbert D. T., Smalley R. E., 1995, Catalytic growth of single-walled nanotubes by laser vaporization, *Chemical physics letters*, 243(1), 49-54.

[19] Saito Y., Uemura S., Hamaguchi K., 1998, Cathode ray tube lighting elements with carbon nanotube field emitters, *Japanese Journal of Applied Physics*, 37(3B), 398-399.

[20] Dillon A. C., Jones K. M., 1997, TA; Bekkedahl, CH Kiang, DS Bethune, MJ Hehen, *Nature*, 386-377.

[21] Chen P., Wu X., Lin J., Tan K. L., 1999, High H<sub>2</sub> uptake by alkali-doped carbon nanotubes under ambient pressure and moderate temperatures, *Science*, 285(5424), 91-93.

[22] Liu C., Fan Y. Y., Liu M., Cong H. T., Cheng H. M., Dresselhaus, M. S., 1999, Hydrogen storage in single-walled carbon nanotubes at room temperature, *Science*, 286(5442), 1127-1129.

**Joanna Katarzyńska**

joanna.katarzynska@p.lodz.pl

*Instytut Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka*

## Antywitaminy – wrogowie czy przyjaciele?

### Historia witamin – źródło inspiracji dla antywitamin

Witaminy to związki organiczne, uczestniczące w przemianach metabolicznych białek, węglowodanów i tłuszczów, konieczne do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych. Dla zdrowia człowieka niezbędne są niewielkie ilości witamin (maksymalnie do 100 mg dziennie), które z reguły muszą być dostarczane wraz z pokarmem, ponieważ tylko nieliczne są syntezowane w ustroju (A, D), bądź przez bakterie jelitowe (grupa B, K).

Od odkrycia witamin minęło 100 lat, w tym czasie ustalono ich budowę chemiczną oraz poznano funkcję biologiczną. Pionierem badań nad witaminami był holenderski lekarz Eijkman, który w 1897 r. udowodnił zbawienne działanie otrąb ryżowych dla ludzi i zwierząt karmionych polerowanym ryżem, czyli ziarnem pozbawionym osłonek. Taki sposób odżywiania był charakterystyczny dla biednej ludności zamieszkującej tereny Azji, przyczyniając się do zwiększonej zapadalności na beri-beri – chorobę cechującą się zaburzeniami układu krążenia i obrzękami obwodowymi, w tym także obrzękiem płuc. Eijkman zaobserwował, że otręby ryżowe zawierają substancję przeciwdziałającą beri-beri. Za swoje odkrycie otrzymał w 1929 r. Nagrodę Nobla [1]. Badania nad przyczynami choroby beri-beri prowadził też polski biochemik Kazimierz Funk, który zdołał wyodrębnić z otrąb ryżowych ten nieznaną składnik, znoszący chorobotwórcze objawy, nazywając go witaminą (od łac. *vita* – życie i *amina* – związek posiadający grupę aminową), co w wolnym tłumaczeniu daje nazwę „amina życia”. Ostatecznie, strukturę związku wyizolowanego z otrąb, określanego pierwotnie

jako aneuryna, ustalił w 1936 r. Williams, który opracował też sposób jego otrzymywania oraz nadał mu nową nazwę tiamina (witamina B<sub>1</sub>).

Obecnie wiadomo, że nie wszystkie znane witaminy posiadają funkcję aminową, jednak zaproponowana przez Funka nazwa „witamina” dla substancji zawartych w pożywieniu, niezbędnych w niewielkich ilościach dla zdrowia ludzi i zwierząt, utrzymała się z powodów historycznych. Odkrycie witaminy B<sub>1</sub> stało się bowiem bodźcem do dalszych poszukiwań innych czynników, których brak w diecie był przyczyną takich schorzeń, jak znany już Hipokratesowi szkorbut (witamina C), krzywica (witamina D), kurza ślepotą (witamina A), krwawienia i krwotoki (witamina K), czy pewne typy niedokrwistości (witamina B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>).

Biologiczna funkcja witamin nierozzerwalnie związana jest z ich specyficzną rolą jako koenzymów (głównie witaminy grupy B) lub biosyntetycznych prekursorów dla kofaktorów enzymów. Należy przy tym podkreślić, że witaminy nie są ani źródłem energii, ani materiałem budulcowym. Poza tym nazwa konkretnej „witaminy” nie jest już odnoszona do pojedynczego związku, ale często do grupy pokrewnych struktur, które charakteryzują się podobnym efektem metabolicznym na poziomie komórkowym (np. witamina B<sub>12</sub> występuje w 6 różnych postaciach, C i D – w czterech formach, zaś witamina E – nawet w dwunastu). Ze względu na ogromną różnorodność strukturalną podział witamin dokonywany jest jedynie w oparciu o ich właściwości fizykochemiczne na: witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E, K, Q-10) oraz rozpuszczalne w wodzie (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, C, H, PP). O ile witaminy rozpuszczalne w tłuszczach mogą być magazynowane w wątrobie, o tyle witaminy



rozpuszczalne w wodzie są wydalane z organizmu i muszą być ciągle uzupełniane z zewnątrz.

Niedobór witamin prowadzi do zaburzeń fizjologicznych w funkcjonowaniu organizmu, zwanych awitaminozą, z kolei nadmiar jakiejś witaminy powoduje hiperwitaminozę. Natomiast stany częściowego niedoboru witamin, niepowodujące wyraźnych zmian chorobowych, są określone jako hipowitaminozą.

Wiele czynników wpływa na stopień, w jakim witamina jest przyswajana z pożywienia, a następnie przekształcana w postać aktywną, spełniającą określoną rolę w organizmie. Wymienić wśród nich należy obecność substancji działających synergistycznie lub antagonistycznie, a także sprzężenia i zaburzenia metaboliczne związane z chorobami i przyjmowanymi lekami.

### Antywitaminy – definicja

Substancjami działającymi antagonistycznie w stosunku do witamin są antywitaminy, które, jak sama nazwa wskazu-

je, zmniejszają lub znoszą specyficzne funkcje witamin [2]. Koncepcja antywitamin narodziła się na początku XX wieku. Wraz z odkrywaniem kolejnych witamin i poznawaniem ich roli w procesach fizjologicznych organizmów żywych, rozpoczęto równocześnie syntezę ich analogów. Wiele z takich syntetycznych pochodnych witamin wykazywało się działaniem biologicznym przeciwnym do aktywności macierzystych cząsteczek. Dzięki temu badacze nauczyli się wywoływać określony proces chorobotwórczy, będący następstwem niedożywienia, po to, by go dogłębnie przeanalizować i zrozumieć, a następnie znaleźć środek zaradczy. W dalszych latach, kiedy odkryto, że substancje o charakterze antywitamin obecne są także w produktach żywnościowych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, definicję rozszerzono do każdego czynnika, który byłby w stanie zablokować działanie witaminy. W tym ujęciu antywitaminy zostały zaliczone do składników antyżywnościowych (ANFs – *antinutritional factors*) [3]. Wśród naturalnych antywitamin wymienić należy zwłaszcza enzymy, które jako składniki pokarmów też są zdolne do inaktywacji witamin (tabela 1).

Tabela 1. Najważniejsze witaminy i odpowiadające im antywitaminy, występujące w produktach pochodzenia roślinnego i zwierzęcego.

Rodzaj witaminy	Wpływ witaminy na organizm ludzki	Odpowiednie antywitaminy	Rodzaj schorzenia jako wynik niedoboru witaminy (także następstwo działania antywitaminy)
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>			
<b>A</b> – retinol (źródło – $\beta$ -karoten, masło, mleko, jaja, wątroba)	wpływ na proces widzenia, rozwój komórek rozrodczych; czynnik wzrostowy	<b>lipooksygenazy</b> – utleniają $\beta$ -karoten, niszcząc źródło witaminy A (soja, groch, jęczmień, ziemniaki)	kurza ślepotą, zmniejszenie odporności na infekcję, uszkodzenia nabłonka
<b>D</b> – kalcyferol (olej rybi, żółtko jaj, wątroba)	regulacja przemian wapnia i fosforu, wpływ na mineralizację kości	<b>kwasy fitowe (fitynowe)</b> – chelatuje jony wapnia, uniemożliwiając ich przyswajanie (sezam, rzepak, rośliny strączkowe, zboże) <b>saponiny</b> – glikozydy roślinne	krzywica, osteoporoza
<b>E</b> – tokoferol (kiełki pszenicy, oleje roślinne, z nasion słonecznika, orzechy, migdały)	przeciwutleniacz, wpływ na wchłanianie tłuszczów	<b>oksydaza <math>\alpha</math>-tokoferolu</b> – utlenia witaminę E, unieczyniając ją	anemia hemolityczna, zanik mięśni szkieletowych
<b>K</b> – menadion (brokuły, brukselka, rzepa, ogórek, sałata, awokado, olej sojowy)	wpływ na proces krzepnięcia krwi, udział w syntezie białek kości (osteokalcyny)	<b>dikumarol</b> (zgniła słodka koniczyna)	krwotoki, trudności w mineralizacji kości

## Witaminy rozpuszczalne w wodzie

<b>B1</b> – tiamina (nierafinowane ziarna zbóż)	wpływ na układ nerwowy, mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy	<b>neopirytiamina</b> – konkuruje z witaminą B1 (skrzyp polny, ryż) <b>tiaminaza</b> – rozkłada witaminę B1 (surowe mięso ryb słodkowodnych, ostrygi)	beri-beri (zapalenie wielonerwowe)
<b>B2</b> – ryboflawina (drożdże, wątroba, nerki)	wpływ na skórę, układ nerwowy, wchłanianie jelitowe	<b>chlororyboflawina, galaktoflawina</b>	stany zapalne skóry i błon śluzowych, światłowstręt, zahamowanie wzrostu
<b>B5</b> – kwas pantotenowy (niepolerowane ziarna zbóż, rośliny strączkowe, otręby pszenne, drożdże)	wspomaganie pracy serca, zdolności do koncentracji, poprawianie stanu skóry	<b>kwas tiopanowy</b> – kwas pantotenosulfonowy	zmęczenie, ospałość, podatność na infekcje, nadciśnienie; hamowanie wzrostu bakterii,
<b>B6</b> – pirydoksyna (wątroba, makrela, jaja, awokado, mięso)	wpływ na stan skóry, układ nerwowy i krwionośny	<b>linatyna</b> – tworzenie nieprzyswajalnych kompleksów (nieodjrzałe nasiona lnu), <b>hydrazid kwasu izonikotynowego</b> <b>4-deoksypirydoksyna</b>	ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (np. zawału)
<b>C</b> – kwas askorbinowy (owoce jagodowe i cytrusowe, czerwona papryka, natka pietruszki, ziemniaki)	przeciwutleniacz, wpływ na syntezę kolagenu, stan naczyń krwionośnych	<b>oksydaza askorbinowa</b> (surowe ogórki) <b>kwas glukookorbinowy</b>	szkorbut, krwotoki podskórne
<b>H (B7)</b> – biotyna (mleko, warzywa, drożdże, wątroba)	wpływ na stan skóry, układ nerwowy	<b>awidyna</b> – wiąże witaminę H (surowe białko jaj) <b>streptawidyna</b>	choroby skórne, układu nerwowego (depresja), pokarmowego, ból mięśni
<b>PP (B3)</b> – niacyna (źródło – tryptofan, mięso, orzechy, ziarna zbóż)	wspomaganie układu krwionośnego, pokarmowego, nerwowego, wpływ na stan skóry	<b>3-acetylopirydyna, kwas β-pirydino-3-sulfonowy i jego amid</b>	pelagra (pęknięcie i łuszczenie skóry)

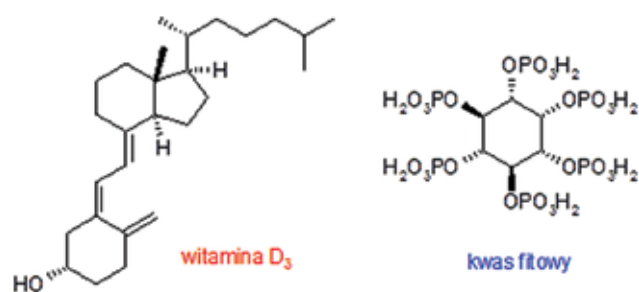
## Historia antywitamin

Historia badań nad antywitaminami ściśle powiązana jest z ustalaniem przyczyn chorób wynikających z awitaminozy, które stały się bodźcem do syntezy analogów witamin. W takim też ujęciu antywitamina zostaną w niniejszym artykule przedstawione. Zanim jednak syntetyczne antywitamina otrzymano, pierwszą substancję o właściwościach antywi-

taminowych wyodrębniono ze źródeł naturalnych. W latach 20-tych XX wieku Mellanby zaobserwował, że karmienie szczeniąt płatkami zbożowymi pogarsza stan uwapnienia ich kości [4]. Substancję o działaniu antagonistycznym w stosunku do witaminy D angielski badacz i lekarz nazwał toksaminą. Dopiero dekadę później ustalono, że składnikiem zboża o działaniu przeciwnym do witaminy D był kwas fitowy, chelatujący jony wapnia, a więc uniemożliwiający ich

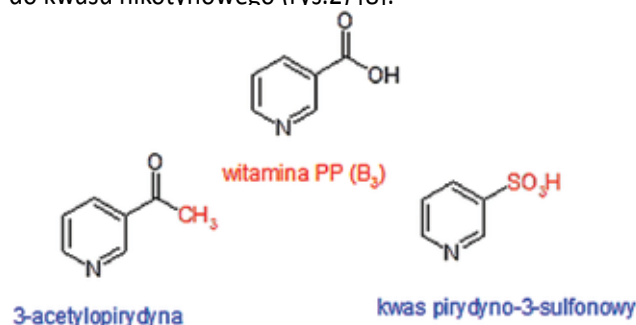


pryswajanie, a co za tym idzie, pogarszający mineralizację kości (rys.1) [5, 6].



Rys. 1. Witamina D<sub>3</sub> i jej antywitamina (kwas fitowy)

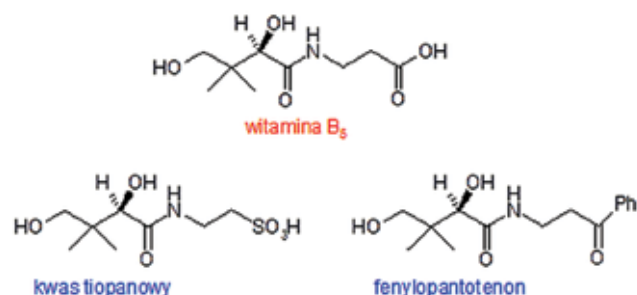
Elvehjem et al. w 1937 roku dowiedli, że pelagra jest wynikiem niedoboru kwasu nikotynowego, zaś prowadząc badania nad analogami kwasu nikotynowego, odkryli 3-acetylopirydynę – związek znoszący działanie witaminy PP, czyli antywitaminę kwasu nikotynowego [7]. Podążając ich tropem McIlwain otrzymał sulfonowe analogi kwasu nikotynowego: kwas pirydyno-3-sulfonowy i jego amid, które również posiadały aktywność antywitaminową w stosunku do kwasu nikotynowego (rys.2) [8].



Rys. 2. Witamina PP i jej antywitamina (3-acetylopirydyna, kwas pirydyno-3-sulfonowy)

Z kolei Snell zainspirowany badaniami McIlwaina grupę sulfonową wprowadził do cząsteczki kwasu pantotenowego – tak powstała pierwsza antywitamina B5, czyli kwas tiopanowy [9]. Poprzez żmudne i systematyczne prace syntetyczne nad analogami witamin, zwłaszcza PP, B5, B9 amerykańscy badacze szybko dowiedli pewnej zależności, dotyczącej podstawienia grupy karboksylowej (COOH) sulfonową (SO<sub>3</sub>H), która to wymiana za każdym razem prowadziła do odwrócenia właściwości biologicznych nowych analogów w stosunku do aktywności cząsteczek macierzystych. Podobne przeciwstawne działanie uzyskano również, zastępując grupę karboksylową (COOH) funkcją ketonową (COR) tak, jak to zostało pierwotnie osiągnięte dla 3-ace-

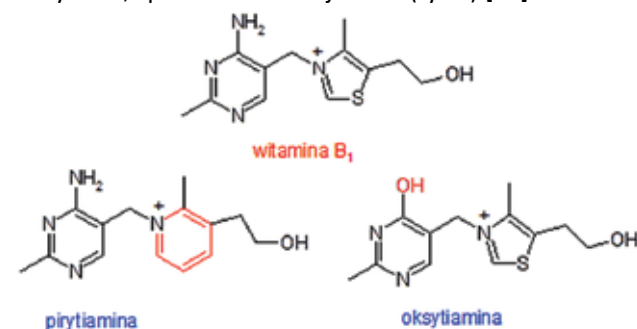
tylopirydyny, a następnie w przypadku aminoacetofenonu (antywitamina B9), jak i fenylopanotenu (antywitamina B5) (rys.3) [10, 11].



Rys. 3. Witamina B<sub>5</sub> i jej antywitamina (kwas tiopanowy, fenylopanotenu)

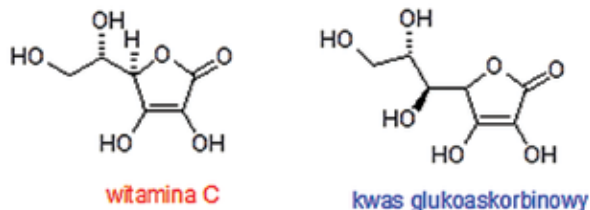
## Pierwotne zastosowania antywitamin

Antywitamina, jak już to było wspomniane, służyły początkowo do wywoływania świadomych niedoborów witamin, których skutki badano u bakterii, zwierząt, ludzi w celu zrozumienia zachodzących przemian metabolicznych, jak i poznania towarzyszących im zmian patofizjologicznych. Woolley and White w 1943 r. podając pirytyaminę (antywitaminę B1) myszom, zaobserwowali, że zwierzęta już po kilku dniach nie były w stanie stanąć na tylnych łapach i przewracali się, gdy próbowały to zrobić. Szybko stały się też drażliwe, straciły apetyt, a na koniec wpadały w konwulsje i umierały (rys.4) [12]. Podanie tiaminy odwracało skutki wywołane przez pirytyaminę, nawet w zaawansowanym stadium choroby. Autorzy odnotowali również, że pirytyamina posiada aktywność antibakteryjną, która też jest znoszona po podaniu tiaminy. Nieco później ustalono, że pirytyamina jest jedną z najsilniejszych antywitamin B1 [13], podobnie jak i oksytiamina, która podawana zwierzętom wywołuje u nich szereg toksycznych objawów, m. in. ospałość, utratę masy ciała, spowolnienie akcji serca (rys.4) [14].



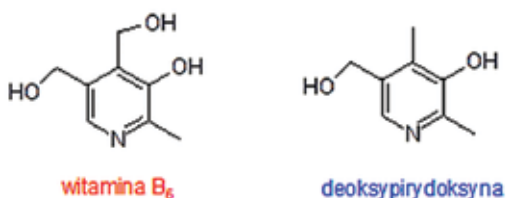
Rys. 4. Witamina B<sub>1</sub> i jej antywitamina (pirytiamina i oksytiamina)

W przypadku kwasu glukoaskorbinowego będącego antywitaminą C, jego oddziaływanie na myszy nie było takie oczywiste. Myszy bowiem nie zapadały na szkorbut, bo zaspokajały zapotrzebowanie na witaminę C z własnych zasobów. Jednakże podanie myszom kwasu glukoaskorbinowego wywoływało u tych zwierząt doświadczalnych skutki niedoboru witaminy C, objawiające się w postaci szkorbutu (rys.5) [15]. Suplementacja witaminy C była w stanie odwrócić niekorzystne zmiany.



Rys. 5. Witamina C i jej antywitamina (kwas glukoaskorbinowy)

Wpływ niedoboru witaminy B6 na organizm ludzki badano w latach 50-tych XX wieku z udziałem deoksyperydoksyny – antagonisty B6, dzięki czemu ustalono, że indukowany deficyt tej witaminy wywołuje zmiany skórne, ale też zaburza działanie układu nerwowego (rys.6) [16].



Rys. 6. Witamina B6 i jej antywitamina (kwas deoksyperydoksyna)

## Klasyfikacja antywitamin

Z biegiem czasu, w miarę rozwoju nowych technik i metod poznawczych, wyjaśniano mechanizm działania witamin i antywitamin, jak również odkryto nowe możliwości ich zastosowań. Próba uporządkowania istniejących antywitamin została podjęta w latach 70-tych ubiegłego wieku przez Somogyi'ego i Trautner'a [2]. Nie była to sprawa łatwa, jako że znane antywitamina, z powodu swojej strukturalnej i mechanistycznej złożoności, wymykały się jakiegokolwiek klasyfikacji. Ostatecznie, zostały podzielone na dwie grupy w oparciu o sposób działania. Taki podział antywitamin funkcjonuje skądinąd do dnia dzisiejszego (tabela 2) [17]. Być może przeżywany obecnie renesans zainteresowania

antywitaminami, po blisko 30-letniej przerwie, przyniesie w tej kwestii jakieś zmiany.

Klasyfikacja antywitamin wg Somogyi'ego, jak już to było wspomniane, wyróżnia dwa typy antywitamin, a mianowicie typ I – klasa A, czyli inhibitory (pierwotnie wg Somogyi'ego analogi strukturalne) oraz typ II – klasa B, czyli modyfikatory strukturalne. Inhibitory klasy A to w istocie analogi strukturalne witamin, które hamują funkcje białek, uczestniczących w szlakach metabolicznych witamin poprzez kompetycyjne wiązanie się z nimi. To głównie antywitamina należące do klasy A wg Somogyi, dają one, jak do tej pory, najciekawsze możliwości zastosowań praktycznych. Z kolei modyfikatory strukturalne klasy B posiadają różnorodną strukturę i rolę fizjologiczną. Nie współzawodniczą bezpośrednio z odpowiadającymi im witaminami, ale mogą np. ograniczać efektywność ich działania poprzez destrukcję lub zablokowanie możliwości utworzenia formy aktywnej, czy też uniemożliwić wychwyty lub transport witamin przez błonę komórkową.

Co więcej, klasa A to cząsteczki pomocnicze białek zaangażowanych w biosyntezę, komórkowe dostarczanie czy enzymatyczne transformacje witamin (jak np. pirytyamina – syntetyczny, niefunkcyjny analog tiaminy – witaminy B1). W przeciwieństwie do klasy A, cząsteczki klasy B nie są bezpośrednio zaangażowane w szlak przemian enzymatycznych witamin, tylko odpowiadają za przekształcenie cząsteczki danej witaminy w jej niefunkcyjny odpowiednik. Przekształcenie prowadzące do nieaktywnej formy witaminy można osiągnąć na różne sposoby, albo w wyniku strukturalnej modyfikacji samej witaminy, bądź poprzez zablokowanie wymaganych do jej aktywności dodatkowych kofaktorów takich, jak jony metali. Przykładami modyfikatorów strukturalnych są zarówno małe cząsteczki (kwas fitowy), jak i duże białka (tiaminaza – enzym obecny w niektórych rybach i roślinach, który indukuje nieodwracalną degradację B12). W podobny sposób streptawidyna, działając bezpośrednio na strukturę docelowej witaminy, indukuje tworzenie kompleksów supramolekularnych antywitamina-witamina, jakie obserwuje się dla dimeru streptawidyna-biotyna. Taki typ modyfikacji strukturalnej przeszkadza dalszemu rozpoznaniu cząsteczkowemu i wychwyty komórkowemu witaminy.



Tabela 2. Klasyfikacja antywitamin wraz z przykładami komercyjnie dostępnych substancji o aktywności antywitaminowej.

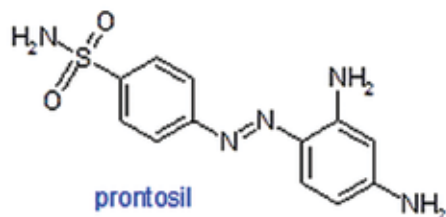
	Sposób działania	Przykłady	Cel terapeutyczny		Zastosowanie
<b>Klasa A</b> inhibitory	<b>A1</b> inhibitory biosyntezy witamin	prontosil sulfanilamid	<b>B9</b>	syntetaza dihydropterolowa (DHPS)	lek bakteriostatyczny
	<b>A2</b> inhibitory wchłaniania i transportu	amprolium	<b>B1</b>	defosforylacja pirofosforanu tiaminy	kokcydiostatyk (weterynaria)
	<b>A3</b> inhibitory enzymów uczestniczących w szlaku metabolicznym witaminy	warfaryna acenokumarol	<b>K</b>	reduktaza epoksydu witaminy K (VKOR)	lek antykoagulacyjny (pierwotnie pestycyd)
		metotreksat aminopteryna	<b>B9</b>	reduktaza dihydrofolianowa (DHFR)	lek antyproliferacyjny i antybakteryjny nowotwory, transplantologia, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca
		metronidazol	<b>B1</b>	pirofosfokinaza tiaminy	lek przeciw pasożytniczy i przeciwbakteryjny
metsulfuron metylu		<b>B1</b>	syntaza kwasu hydroksoctowego zależna od pirofosforanu tiaminy	herbicyd	
	klomazon	<b>B1</b>	synteza 5-fosforanu deoksyceulozy	herbicyd	
<b>Klasa B</b> modyfikatory	modyfikatory strukturalne	kwas fitowy	<b>D</b>	kofaktor jonów metali $Ca^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $Fe^{2+}$	środek antyodżywczy
		streptawidyna	<b>H</b>	biotyna	analiza biochemiczna; biotechnologia
		izoniazyd	<b>B6</b>	nieaktywny kompleks z pirydoksyną	lek antybakteryjny (mykobakterie – gruźlica)

### Antywitamina o komercyjnym potencjale

Antywitamina stała się niezwykle użyteczna w odświeżeniu skomplikowanych łamigłówek Natury. To dzięki nim poznano szlaki metaboliczne witamin, ale znacząca rola antywitamin wynika przede wszystkim z ich zastosowań medycznych bądź agrarnych. Antywitamina daje przede wszystkim wiele możliwości terapeutycznego wykorzystania w leczeniu chorób powiązanych ze szlakami metabolicznymi witamin, co zaowocowało otrzymaniem szerokiej

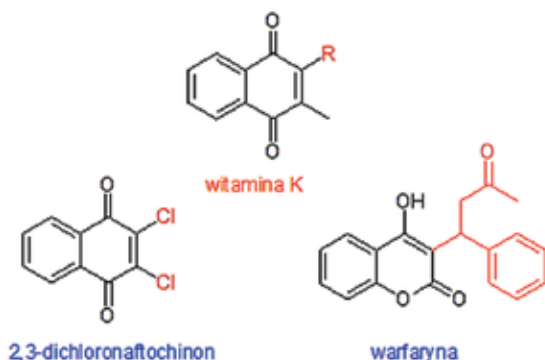
gamy leków, od antykoagulantów, poprzez antybiotyki, po środki przeciwnowotworowe. Warto wspomnieć, że chociażby prontosil – lek z grupy sulfonamidów o aktywności antywitaminowej. Odkryty przez Domagkę w 1935 r. prontosil – barwnik azowy – był pierwszym dostępnym w handlu środkiem przeciwbakteryjnym dla ludzi, a także źródłem inspiracji do poszukiwania innych leków sulfonamidowych o właściwościach przeciwbakteryjnych (rys.7) [18]. Domagka, skądinąd urodzony w Łagowie (woj. lubuskie), otrzymał za to odkrycie Nagrodę Nobla w 1939 r. Prontosil

zainicjował nie tylko erę sulfonamidów, ale zintensyfikował szeroko zakrojone badania nad analogami witamin, które wkrótce doprowadziły do wprowadzenia na rynek leków przeciwnowotworowych (metotreksat i aminopteryna – antywitamina B9).



Rys. 7. Struktura prontosilu

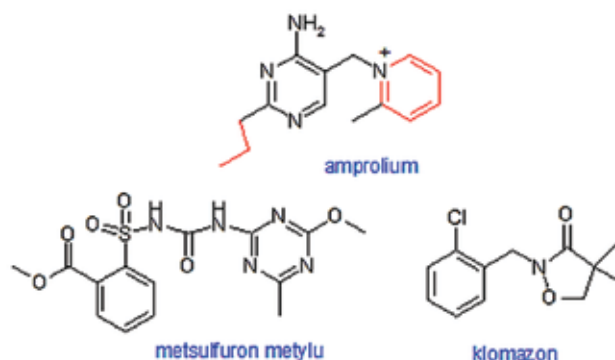
Od czasu odkrycia prontosilu wiele antywitamin zostało klinicznie przetestowanych, ale w zasadzie tylko nieliczne zostały zatwierdzone jako leki, głównie te, wpływające na szlak metaboliczny witaminy K i B9 [17], co nie znaczy, że skutecznych środków terapeutycznych nie poszukiwano i wśród innych antywitamin. Już np. w latach 40-tych obserwowano, że kwas tiopanowy (antywitamina B5) chroni szczury przed infekcjami bakteryjnymi wywołanymi przez paciorkowce (*Streptococcus*), ale działanie to było zbyt słabe, aby mogło znaleźć terapeutyczne zastosowanie [19]. Z kolei fenylopantotenon (antywitamina B5) wykazywał aktywność antymalaryczną porównywalną z aktywnością chininy [20], jak również posiadał działanie przeciwpasożytnicze. Natomiast 2,3-dichloronaftochinon (antywitamina K), w odróżnieniu od znanych antykoagulantów warfaryny i acenokumarolu, okazał się dobrym środkiem przeciwgrzybiczym [21]. Sama warfaryna, zanim została zarejestrowana jako środek leczniczy, była trutką na szczury i pestycydem (rys.8) [22].



Rys. 8. Witamina K i jej antywitamina (2,3-dichloronaftochinon, warfaryna)

Stosowany od lat 50-tych XX wieku w leczeniu gruźlicy izoniazyd (hydryd kwasu izonikotynowego) to antywita-

mina B6, ponieważ tworzy z pirydoksyną nieaktywne połączenia, unieczynniając ją. Wśród antywitamin B1 znajduje się metronidazol, chemioterapeutyk do zwalczania infekcji pasożytniczych, hamujący aktywność pirofosfokinazy tiaminy [23] oraz amprolium, który utrudnia wchłanianie i transport witaminy B1 [24]. Amprolium jest kokcydiostatkiem dodawanym do pasz, zapobiegającym chorobie pasożytniczej zwierząt, wywołanej przez pierwotniaki z rodzaju *Eimeria*. Poza tym do antywitamin B1 zalicza się herbicydy takie, jak metsulfuron metylu, inhibujący zależną od tiaminy syntezę kwasu hydroksooctowego [25] oraz klomazon wpływający na biosyntezę roślinnych terpenów (rys.9) [26].



Rys. 9. Handlowo dostępne antywitamina B1 (amprolium, metsulfuron metylu, klomazon)

Antagonistami witamin są również antybiotyki strukturalnie niepowiązane z witaminami, które je dezaktywują, np. działanie witaminy K zmniejszają tetracykliny, a neomycyna powoduje jej hipowitaminozę. Antywitaminą C jest penicylina. Z kolei chloramfenikol i tetracykliny wykazują działanie antagonistyczne w stosunku do witamin grupy B. Poza tym erytromycyna, nowobiocyna i wankomycyna utrudniają przyswajanie witamin B i C [3].

Najmniej szczęścia z punktu widzenia komercyjnych zastosowań, zwłaszcza mając na uwadze wysiłek włożony w syntezę tak dużej liczby analogów, mieli jak dotąd, kandydaci z rodziny antywitamin B12, ponieważ mimo wielu starań, żaden z nich nie został jeszcze wprowadzony na rynek. Obserwowane obecnie odrodzenie zainteresowania badaniami nad witaminą B12, może wkrótce tę sytuację zmienić [27].

## Posumowanie

Antywitamina łączono początkowo z groźnymi, a nawet śmiertelnymi chorobami. Jednak pomimo tej pierwszej, nieatrakcyjnej skądinąd oceny, badania nad antywitaminami doprowadziły do znaczących, często wręcz ekscytujących



odkryć, koniecznych do poznania i zrozumienia wielu szlaków metabolicznych ważnych dla życia i zdrowia człowieka. Antywitaminy stały się inspiracją do opracowywania leków przeciwnowotworowych, przeciwzkrzepowych i antybiotyków, a także środków stosowanych w rolnictwie i weterynarii.

Dający się aktualnie zauważyć trend powrotu do koncepcji antyvitamin ściśle wiąże się z odkryciem roli rybo-przełączników w regulacji szlaków metabolicznych [28-31]. Ryboprzełączniki (*riboswitches*) to fragmenty sekwencji mRNA, które kontrolują ekspresję określonych genów w odpowiedzi na różne stężenia metabolitów, którymi mogą być właśnie witaminy. Znany jest ryboprzełącznik wiążący tiaminę (B1), ryboprzełącznik zależny od mononukleotydu flawinowego – koenzymu B2, czy ryboprzełącznik powiązany z adenozylokobalaminą – aktywną formą B12. Ryboprzełączniki popularne są przede wszystkim wśród bakterii, ale też grzybów i roślin, które w ten sposób regulują syntezę i transport witamin (u człowieka zidentyfikowano dotąd tylko dwa rodzaje ryboprzełączników). Najbardziej rozpowszechniony ryboprzełącznik bakteryjny, oznaczony jako THI-BOX, zależny jest od pirofosforanu tiaminy. THI-BOX występuje również u innych organizmów eukariotycznych. Wzrost stężenia pirofosforanu tiaminy prowadzi do obniżenia ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę tiaminy. Sekwencja części wiążącej THI-BOX jest bardzo zachowawcza u różnych organizmów: bakterii, grzybów, roślin. Z tego względu ryboprzełączniki wydają się być interesującym celem terapeutycznym, ponieważ ewentualne leki nakierowane na nie, nie powinny wykazywać znaczących efektów ubocznych u ludzi. Poza tym z powodu swej wysokiej specyficzności ryboprzełączniki mogą służyć jako narzędzia diagnostyczne (sensory). Duże nadzieje związane są również z projektowaniem sztucznych ryboprzełączników, które rozpoznawałyby różne cząsteczki, niekoniecznie naturalne metabolity, bo to pozwoliłoby ingerować w ekspresję określonego genu, bez zaburzenia pozostałych szlaków metabolicznych w organizmie.

Biorąc to wszystko pod uwagę trzeba stwierdzić, że dla witamin i ich antyvitamin powstały nowe, interesujące obszary twórczych eksploatacji, których finał może przynieść nowe, zaskakujące odkrycia.

### Literatura

- [1] Wuest H. M., 1962, The history of thiamine, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 98, 385-400.
- [2] Somogyi J. C., Trautner K., *Vitamine*, Vol. 3 (eds.: R. Ammon, W. Dirscherl), Thieme, Stuttgart 1974, 10-138.
- [3] Truchliński J., 1997, Antywitaminy jako substancje naturalne pożywienia oraz jako ksenobiotyki, *Medycyna Weterynaryjna*, 53, 490-493.
- [4] Mellanby E., 1926, The presence in foodstuffs of substances having specific harmful effects under certain conditions, *J. Physiol.*, 61, XXIV-XXV.
- [5] Bruce H. M., Callow R. K., 1934, Cereals and rickets. The role of inositolhexaphosphoric acid, *Biochem. J.*, 28, 517-528.
- [6] Harrison D. C., Mellanby E., 1939, Phytic acid and the rickets-producing action of cereals, *Biochem. J.*, 33, 1660-1680.
- [7] Woolley D. W., Strong F. M., Madden R. J., Elvehjem C. A., 1938, Anti-blacktongue activity of various pyridine derivatives, *J. Biol. Chem.*, 124, 715-723.
- [8] McIlwain H., 1940, Pyridine-3-sulphonic acid and its amide as inhibitors of bacterial growth, *Brit J. Exp. Path.*, 21, 136-147.
- [9] Snell E. E., 1941, A specific growth inhibition reversed by pantothenic acid., *J. Biol. Chem.*, 139, 975-976.
- [10] Woolley D. W., 1945, Production of nicotinic acid deficiency with 3-acetylpyridine, the ketone analogue of nicotinic acid, *J. Biol. Chem.*, 157, 455-459.
- [11] Woods R., 1947, Antivitamins, *Am. J. Dig. Dis.*, 14, 40-44.
- [12] Woolley D. W., White A. G., 1943, Production of a thiamine deficiency disease by the feeding of a pyridine analogue of thiamine, *J. Biol. Chem.*, 149, 285-289.
- [13] Woolley D. W., White A. G., 1943, Selective reversible inhibition of microbial growth with pyrithiamine, *J. Exp. Med.*, 78, 489-497.
- [14] Boros L. G., Puigjaner J., Cascante M., Lee W. N., Brandes J. L., Bassilian S., Yusuf F. I., Williams R. D., Muscarella P., Melvin W. S., Schirmer W. J., 1997, Oxythiamine and dehydroepiandrosterone inhibit the nonoxidative synthesis of ribose and tumor cell proliferation, *Cancer Res.*, 57, 4242-4248.
- [15] Woolley D. W., Krampitz L. O., 1943, Production of a scurvy-like condition by feeding of a compound structurally related to ascorbic acid, *J. Exp. Med.*, 78, 333-339.
- [16] Mueller J. F., Vilter R. W., 1950, Pyridoxine deficiency in human beings induced with desoxypyridoxine, *J. Clin. Invest.*, 29, 193-201.
- [17] Zelder F., Sonnay M., Prieto L., 2015, Antivitamins for medicinal applications, *ChemBioChem*, 16, 1264-1278.
- [18] Domagk G., 1935, Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infektionen, *Angew. Chem.*, 48, 657-667.
- [19] McIlwain, H., Hawking F., 1943, Chemotherapy by blocking bacterial nutrients, *Anti-streptococcal activity of pantooyltaurine*, *Lancet*, 1, 449-451.
- [20] Woolley D. W., Collyer M. L., 1945, Phenyl pantothenone, an antagonist of pantothenic acid, *J. Biol. Chem.*, 159, 263-271.
- [21] Tee Horst W. P., Felix E. L., 1943, 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone, *Ind. and Eng. Chem.*, 35, 1255-1259.
- [22] Drews J., 2000, Drug discovery: a historical perspective, *Science*, 287, 1960-1964.
- [23] Agyei-Owusu K., Leeper F. J., 2009, Thiamin diphosphate in biological chemistry: analogues of thiamin diphosphate in studies of enzymes and riboswitches, *FEBS J.*, 276, 2905-2916.
- [24] Ruff M. D., Garcia R., Chute M. B., Tamas T., 1993, Effect of amprolium on production, sporulation, and infectivity of *Eimeria* oocysts, *Avian Dis.*, 37, 988-992.
- [25] McCourt J. A., Pang S. S., King-Scott J., Guddat L. W., Duggleby



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., Szwejkowska-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](http://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](http://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  $\gamma$ -karboksylglutaminowego. Ta specyficzna modyfikacja ma zasadnicze znaczenie w pro-

