

Antywitaminy jako substancje naturalne pożywienia oraz jako ksenobiotyki

Zakład Biochemii Instytutu Żywnienia Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR ul. Akademicka 13, 20-033 Lublin

Ostatnio wzrasta zainteresowanie czynnikami występującymi w pożywieniu ludzi i paszach zwierząt, które wpływają negatywnie na trawienie, zdrowotność, a nawet zniechęcają do jedzenia ze względu na swój smak czy zapach. Nazwano je ogólnie czynnikami antyżywniowymi (ANFs – Antinutritional Factors). Wprawdzie piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia jest bardzo obszerne (2, 5, 6, 7, 8) jednak antywitaminy wymieniane są tam z reguły sporadycznie.

Antywitaminy, mogą to być substancje zarówno występujące naturalnie w pożywieniu jak i dostające się do niego jako zanieczyszczenia. Jest to grupa zawierająca naturalne lub sztucznie otrzymane składniki organiczne, które mogą niszczyć witaminy lub unieczynniać je łącząc się z nimi w nierozpuszczalne kompleksy, interferować z ich wchłanianiem lub wpływać na ich mechanizm działania. Dotychczas nie uczyniono próby klasyfikacji antyvitamin, ale z reguły dopasowywano je do podziału witamin, które również ze względu na swoje różnorodne własności i złożony charakter budowy chemicznej zostały podzielone sztucznie na rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalne w tłuszczach.

Mechanizm ich działania jest złożony i częstokroć antyvitaminami dla jednej witaminy są związki o różnej budowie. Niewątpliwie jako jedną z głównych przyczyn działania wielu antyvitamin jest regulacja bierna, która polega na hamowaniu kompetycyjnym czyli konkurencyjnym, wywołanym przez inhibitor izosteryczny tzn. mający budowę podobną do substratu lub do koenzymu (w tym wypadku formy czynnej witaminy). Inhibitor konkurencyjny wiąże się z enzymem, tworząc trwały układ enzym-inhibitor (EI). Enzym zostaje zablokowany i nie dochodzi do powstania produktu reakcji. Różnice te między budową witamin a ich antymetabolitami polegają często na wymianie jednego podstawnika, np. grupy karboksylowej na grupę sulfonową lub dotyczą zmian w strukturze pierścienia. Dla prokariotów, zwłaszcza bakterii, te różnice strukturalne są częstokroć nieuchwytnie; przy braku odpowiedniej ilości danej witaminy mikroorganizmy korzystają często z antyvitamin do budowy swoich enzymów. Jak wiadomo, ten rodzaj inhibicji jest odwracalny przez dostarczenie dużej ilości witaminy. Witamina

i antywitamina współzawodniczą o to samo miejsce w enzymie.

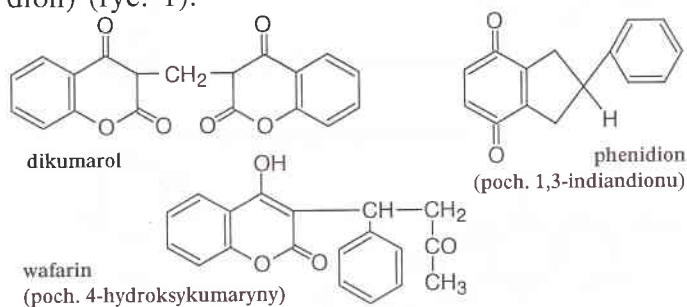
Antywitamina A. Szereg odmian soi zawiera enzymy lipooksygenazy, które katalizują oksydację systemu *cis,cis*-1,4-pentadienu, a w konsekwencji mogą utleniać i niszczyć karoten będący prowitaminą witaminy A. Shaw i wsp. (10) wykazali, karmiąc cielęta paszą zawierającą soję, znaczne obniżenie w ich surowicy krwi poziomu witaminy A i karotenu. Enzym ten jest inaktywowany przy podgrzewaniu przez 15 min. w atmosferze pary przy ciśnieniu atmosferycznym.

Antywitamina D. Carlson i wsp. (1) wykazali, że białka wyizolowane z nie podgrzewanej soi mogą powodować zmiany rachityczne u indyków. Autoklawowanie paszy sojowej usuwało jej szkodliwe działanie. Również dodatek do diety witaminy D eliminował częściowo skutki choroby. Badania te zostały potwierdzone również u kurcząt i prosiąt którym podawano białka soi. Chociaż białko to posiada własności wiązania metali, to dodatek wapnia i fosforu nie wpłynął na obniżenie efektów jego działania, jak podaje Carlson i wsp. (1).

Obecność saponin w paszy powoduje u zwierząt zahamowanie wzrostu i ubytek masy ciała. Obserwowane zmiękczenie kości (osteomalacja) przypisuje się antagonizmowi między saponinami i witaminą D. Cholesterol zmniejsza szkodliwy wpływ saponin, a saponiny obniżają poziom cholesterolu w osoczu. Prawdopodobnie tworzą się trwałe związki kompleksowe saponin z cholesterolem, który jest prekursorem witaminy D.

Antywitamina E. Wykazano, że odmiany fasoli zwyczajnej w diecie powodują dystrofię mięśni u kurcząt i jagniąt, (3, 4). Jednak dodatek wit. E eliminuje ją całkowicie, podczas gdy autoklawowanie fasoli powoduje tylko częściowe złagodzenie choroby. Alkoholowy ekstrakt z tej fasoli zawiera dwa czynniki o aktywności antyvitaminowej E. Jeden rozpuszczalny w alkoholu i termostabilny, drugi termolabilny (zwłaszcza nieodporny na wyższą temperaturę) i nierozpuszczalny w alkoholu. W 1975 r. Murillo i Gaunt (9) wyizolowali i oczyścili z soi i lucerny czynnik antyvitaminowy E, którym okazała się oksydaza alfa-tokoferolu.

Antywitaminy K. Witamina K ma decydujące znaczenie w syntezie protrombiny i kilku innych czynników krzepnięcia krwi. Badania nieprawidłowej protrombiny, syntetyzowanej w nieobecności witaminy K lub obecności jej antagonistów takich jak dikumarol (dikumaryna) pozwoliły określić sposób działania tej witaminy. Dikumarol, pochodna kumaryny stosowany jest w leczeniu jako antykoagulant zapobiegający powstawaniu skrzepów u chorych o zwiększonej krzepliwości krwi. Związek ten występuje także w przygotowanej na gorąco zielonce z koniczyny i powoduje śmiertelną szkodę krwotoczną u bydła żywionego taką paszą. Dikumarol i inny analog witaminy K, warfarin, są również skutecznymi truciznami na szczury. Obecność dikumarolu w pożywieniu krów powoduje powstanie nieprawidłowej formy protrombiny, która w odróżnieniu od formy prawidłowej nie wiąże jonów Ca^{2+} . Różnica ta przez pewien czas zaskakiwała, ponieważ stwierdzono, że obie formy zbudowane są z tej samej ilości aminokwasów i nie wykazują różnic w wynikach hydrolizy kwasowej. Ostatecznie wykazano, dzięki wykorzystaniu magnetycznego rezonansu jądrowego, że prawidłowa forma protrombiny zawiera γ -karboksylglutaminian, podczas gdy nieprawidłowa forma protrombiny powstająca w obecności dikumarolu czy warfarinu nie zawiera tego zmodyfikowanego aminokwasu. W efekcie zależna od witaminy K reakcja karboksylacji zachodząca na końcu N protrombiny prawidłowej prowadzi do przekształcenia słabego chelatora jonów Ca^{2+} glutaminianu w γ -karboksylglutaminian, silny chelator tych jonów. Ogólnie istnieje dużo antywitamin witaminy K i dzielą się na pochodne kumaryny (dikumarol i jego pochodne, pochodne 4-hydroxykumaryny) i pochodne 1,3-indandionu (np. phenindion) (ryc. 1).

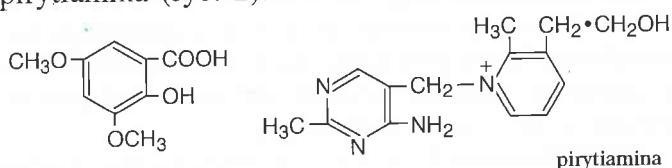


Ryc. 1. Antywitaminy K

Należy zaznaczyć, że obecnie znanych jest wiele witamin K (K1-K7), które są wyizolowane z materiału biologicznego lub otrzymane sztucznie, przeciwko którym otrzymano wiele antywitamin. Przedstawienie wszystkich wymagałoby jednak osobnej publikacji.

Antywitaminy B₁. Witamina B₁ posiada wiele antywitamin o różnym charakterze chemicznym. Na przykład z paproci zwanej orlica (*Pteridium aquilinum*) wyizolowanym czynnikiem okazał się enzym

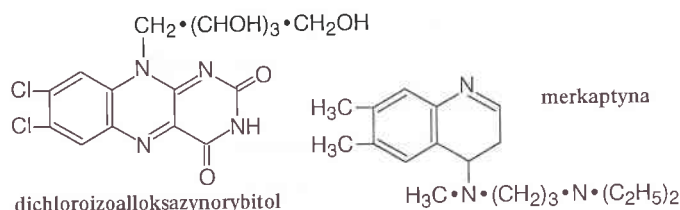
tiaminaza. Może on wyrzucić ujemny wpływ na konie i bydło w wypadku spożywania przez nich pokarmu zawierającego paproć. Antyvitaminę B₁ wyizolowano również z otrąb ryżowych, nasion gorczycy, nasion bawełny i innych roślin. Natura chemiczna niektórych z nich została zidentyfikowana np. w nasionach gorczycy – metyl gorczyczny, a w nasionach bawełny kwas 3,5-dimetylooksy-salicylowy, Liener (7). Do antywitamin B₁ należy też pirytyamina (ryc. 2).



kwas 3,5-dimetylooksy-salicylowy

Ryc. 2. Antywitaminy B₁

Antywitaminy B₂. Dwoma czynnikami, które działają na witaminę B₂, na zasadzie inhibicji współzawodniczącej, są dichloroizoalloksazynorybitol i mepakryna (ryc. 3).

Ryc. 3. Antywitaminy B₂

Antywitaminy B₆. Kratzer i wsp. (6) wykazali, że odżywcza wartość pasz zawierających nasiona lnu podawana kurczętom może być znacznie podwyższona po ekstrakowaniu wodą i autoklawowaniu. Natomiast w 1967 r. wyizolowano z nasion lnu antyvitaminę pirydoksyny, którą okazała się linatyna (ryc. 4) – peptyd powstały w sposób naturalny z połączenia 1-amino-D-proliny z kwasem glutaminowym. Zawartość linatyny w nasionach wynosi ok. 0,01%.

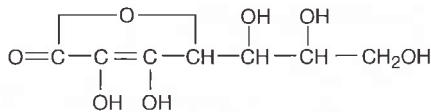
Linatyna hamuje wzrost kur i drobnoustroju *Azotobacter vinelandii*. Wartość LD₅₀ dla kur 1-tygodniowych wynosi 2 mg linatyny i 0,5 mg 1-amino-D-proliny. Linatyna jest toksyczniejsza ok. 50 razy od 1-amino-D-proliny dla drobnoustroju testowego. 1-amino-D-prolina tworzy z fosforanem pirydoksalu trwałe związki. Wstrzykiwanie pirydoksyny kurom lub dodawanie jej do paszy kur zapobiegało niedoborowi witaminy i zahamowaniu wzrostu.

Inną poznaną antyvitaminą B₆ jest hydrazid kwasu izonikotynowego. Działa ona również na zasadzie hamowania kompetycyjnego enzymu. Antagonistyczne działanie do witaminy B₆ występuje również u związków, które mają przy C₄ i C₅ pierścienia pirydynowego grupy metylowe lub alkoksymetylowe (ryc. 4).

Ryc. 4. Antywitaminy B₆

Antywitamina B₁₂. Williams i Spray (11) wykazali, że szereg odmian soi zawiera substancję termolabilną, która powoduje niedobór witaminy B₁₂ u szczurów. Niestety czynnik ten nie został jeszcze wyizolowany i zidentyfikowany.

Antywitamina C. Kwas askorbowy pełni ważną rolę w ustroju, ale jego biochemiczne funkcje nie są jeszcze całkowicie wyjaśnione. Jest syntetyzowany przez rośliny oraz przez niektóre zwierzęta, np. psa, królika szczone. Otrzymywany jest z D-glukozy, a jego antywitaminy mają również charakter cukrowy, jak np. kwas glukoaskorbinowy (ryc. 5).

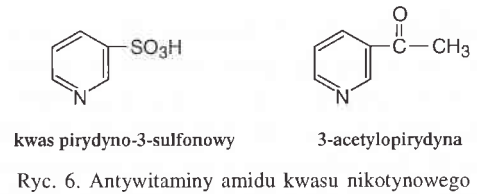


kwas glukoaskorbinowy

Ryc. 5. Antywitaminy C

Do antagonistów wielu witamin, zaliczyć należy również antybiotyki, które jako ksenobiotyki dostają się do organizmu ludzkiego czy zwierzęcego. Na przykład tetracykliny zmniejszają działanie witaminy K, podczas gdy neomycyna powoduje jej hipowitaminozę. Znane są również niezgodności między witaminami B i C a erytromycyną, nowobiocyną i wankomycyną. Tetracykliny i chloramfenikol są antagonistami witamin grupy B, a penicylina witaminy C.

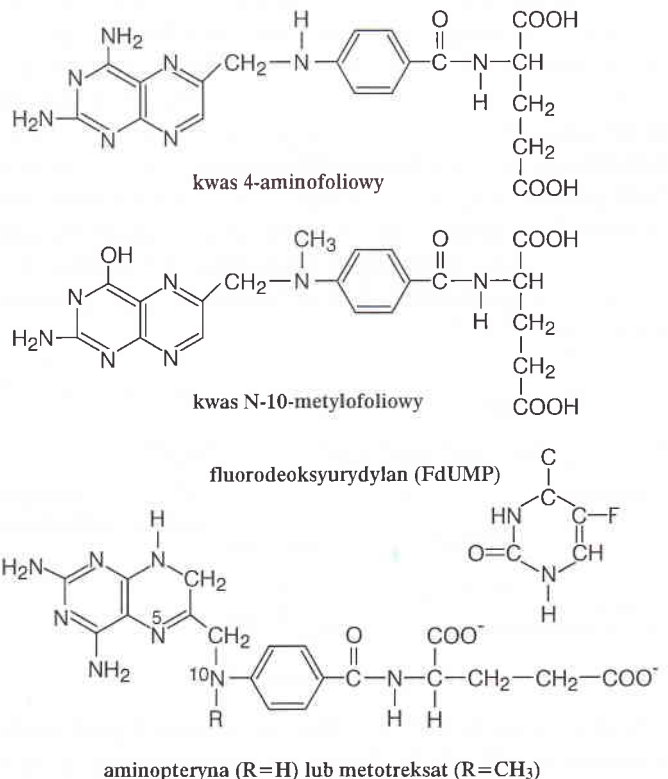
Antywitaminy amidu kwasu nikotynowego (witamina PP). Korelacja pomiędzy dietą opartą przeważnie na kukurydzy i pojawienie się pelagry u człowieka jest dobrze znana. Podawanie kwasu nikotynowego powodowało ustąpienie jej objawów. Karmienie psów, małą i świń dietami o wysokiej zawartości kukurydzy może również wytworzyć syndrom *dermatitis* podobny do pelagry, który jest rezultatem połączenia kwasu nikotynowego z substancją sprawającą, że enzym nie włącza go jako składnika swego koenzymu. Substancja ta nazwana została niacynogen. Znane są również inne antywitaminy amidu kwasu nikotynowego w postaci jego antagonistów (kwas pirydyno-3-sulfonowy oraz jego amid, 3-acetylopirydyna i kwas chinolinowy), które działają również na zasadzie inhibicji współzawodniczącej. Działanie antagonistyczne wykazują również środki tuberkulostatyczne takie jak hydrazyna kwasu izonikotynowego i pirazyamid (ryc. 6).



Ryc. 6. Antywitaminy amidu kwasu nikotynowego

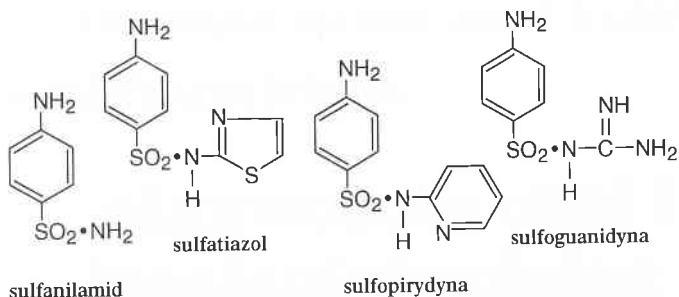
Antywitaminy kwasu foliowego. Kwas tetrahydrofoliowy, czyli kwas 5,6,7,8-tetrahydropteroino-glutaminowy (H₄PteGlu, H₄folian, THFA) jest zredukowaną formą kwasu pteroino-glutaminowego czyli kwasu foliowego. W skład cząsteczki kwasu foliowego (dawniej wit. B₉) wchodzi 2-amino-4-hydroksy-6-metylo-pteridyna, reszta kwasu p-aminobenzoesowego (PAB) i jedna lub więcej reszt kwasu glutaminowego. U bakterii spotyka się odmiany kwasu foliowego o trzech resztach, a w liściach roślin odmiany o dwóch resztach kwasu glutaminowego.

Poznane antywitaminy kwasu foliowego możemy podzielić na substancje będące antagonistami w stosunku do całego kwasu foliowego względnie jego części tzn. kwasu para-aminobenzoesowego (PAB) lub będące inhibitorami enzymów potrzebnych do syntezy dTMP (substratu niezbędnego do syntezy DNA), w której uczestniczą różne formy kwasu foliowego. Do tych pierwszych zalicza się np. kwas 4-aminofoliowy czy kwas N-10-metylofoliowy (ryc. 7)



Ryc. 7. Antywitaminy kwasu foliowego

natomiast do antagonistów PAB – sulfonamidy. Do znanych sulfonamidów należą m.in. sulfanilamid, sulfatiazol, sulfopirydyna, sulfoguanidyna itd. (ryc. 8), które są antagonistami PAB, niezbędnego do syntezy kwasu foliowego i wzrostu wielu drobnoustrojów.



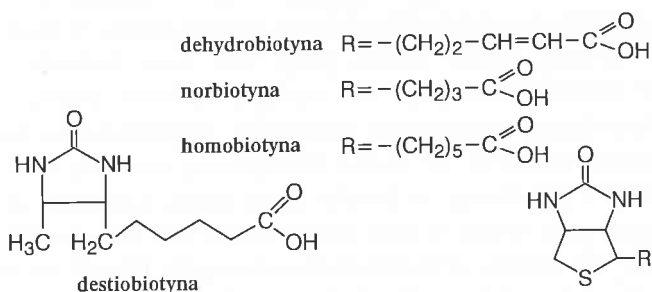
Ryc. 8. Antywitaminy kwasu paraaminobenzoowego

Sulfonamidy wykazują działanie bakteriostatyczne przeciwko niektórym bakteriom gramujemnym i gramodatnim: *Chlamydia*, *Nocardia* i niektórym pierwotniakom. Pewne specjalne typy sulfonamidów (diaminodifenylosiarczan, DDS) stosowane są do leczenia trądu.

Podstawienie atomu lub atomów wodoru w grupie sulfonamidowej – SO₂NH₂ potęguje działanie antagonistyczne antywitaminy a zarazem i bakteriostatyczne sulfonamidów.

Drugim rodzajem antywitamin kwasu foliowego są inhibitory metabolizmu kwasu foliowego. Należą do nich fluorodeoksyurydylan – inhibitor syntazy tymidylanowej oraz aminopteryna i metotreksat – inhibitor reduktazy dihydrofolianowej (ryc. 7). Fluorodeoksyurydylan jest lekiem przeciwnowotworowym ponieważ jest inhibitorem metylacji dUMP sprzężonej w reakcji z N⁵,N¹⁰-metyleno-tetrahydrofolianem. W przemianach tych wykorzystano fakt, że komórki nowotworowe są komórkami szybko dzielącymi się, które potrzebują do syntezy DNA dużych ilości deoksytymidylanu.

Antywitaminy biotyny (witaminy H). Stwierdzono, że destiobiotyna – antymetabolit biotyny hamuje wzrost niektórych bakterii, m.in. *Lactobacillus casei*. Badania zależności między budową biotyny a jej działaniem wykazały, że aktywność witaminową ma tylko prawoskrętna D-biotyna o konfiguracji *cis*. Zarówno skrócenie lub wydłużenie łańcucha, jak i wprowadzenie wiązania nienasyconego powoduje, że otrzymane związki norbiotyna, homobiotyna i dehydrobiotyna są silnymi antagonistami biotyny (ryc. 9).



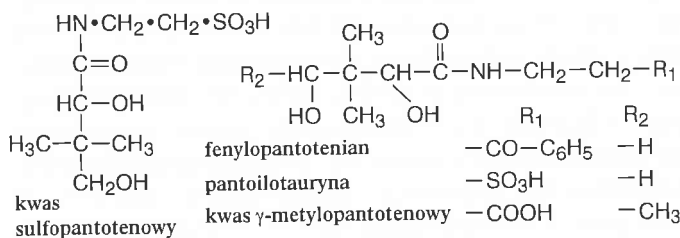
Ryc. 9. Antywitaminy biotyny

Stany hipowitaminozy biotyny są rzadkie i występują najczęściej po doustnym podawaniu sulfonamidów lub antybiotyków. Niedobór biotyny wy-

stępuje również u ludzi, odżywiających się przez dłuższy czas surowymi jajami. W białku jaja kurzego znajduje się substancja białkowa awidyna, która tworzy z biotyną kompleks i uniemożliwia jej wchłanianie w jelitach.

Antywitaminy kwasu pantotenowego. W 1933 r. wyizolowano z drożdży czynnik odpowiedzialny za ich wzrost. Czynnikiem ten okazał się identyczny z wykrytą wcześniej witaminą B₃ zapobiegającą swoistym zapaleniom skóry u kurcząt. Część cząsteczki kwasu pantotenowego składa się z β-alaniny, amidowo związanej z kwasem dihydroksydimetylomasłowym.

Badania zależności pomiędzy budową kwasu pantotenowego, a jego działaniem wykazały dużą specyficzność cząsteczki. Aktywność witaminową wykazuje tylko postać prawoskrętna o konfiguracji D. Wymiana grupy karboksylowej do alkoholowej nie prowadzi do jej inaktywacji ponieważ powstały alkohol pantenol łatwo ponownie utlenia się w organizmie do kwasu. Natomiast zmiany w reszcie β-alaniny lub wprowadzenie grupy metylowej w położeniu γ w kwasowej reszcie cząsteczki dają związki o charakterze antywitaminy (ryc. 10). Do antywitamin należą także kwas sulfopantotenowy.



Ryc. 10. Antywitaminy kwasu pantotenowego

W artykule przedstawiono tylko ważniejsze antywitaminy występujące naturalnie w pożywieniu oraz jako ksenobiotyki. Szczegółowe dane odnośnie innych antywitamin oraz ich mechanizmu działania, zostaną przedstawione w oddzielnym opracowaniu.

Piśmiennictwo

- Carlson C. W., Saxena H. C., Jensen L. S., McGinnis J.: J. Nutr. 82, 507, 1964.
- Friedman M: Nutritional and Toxicological Significance of Enzyme Inhibitors in Foods. Plenum Press, New York, 1986.
- Hintz H. F., Hogue D. E.: J. Nutr. 84, 283, 1964.
- Hintz H. F., Hogue D. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 931, 1970.
- Huisman J.: Proc 8th Europ. Symp. on Poultry Nutrition. Venezia-Meste, Italy, 1992, s. 42.
- Kracer F. H., Willams D. E., Marshall B. J., Davis P. N.: J. Nutr. 52, 555, 1954.
- Liener I. E.: Toxic Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press, New York, 1980.
- Liener I. E., Kakade M. L. W.: Toxic Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press, New York, 1980.
- Murillo E., Gaunt J. K.: 1st Chem. Congr. North Am. Continent 1975, Abstr. 155.
- Shaw J. C., Moore L. A., Sykes J. F.: J. Dairy Sci. 34, 176, 1951.
- Williams D. L., Spray G. H.: Br. J. Nutr. 29, 57, 1973.

Adres autora: dr hab. prof. nadzw. AR Jerzy Truchliński, ul. Kleniewskich 6/20, 20-093 Lublin