

Hem i kobalamina w świecie medycyny i farmacji *Heme and cobalamin in medicine and pharmacy*

Justyna Mocarska¹, Tomasz Koczorowski²

¹ Studenckie Koło Naukowe Chemii Związków Makrocyklicznych i Nanotechnologii przy Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Hem należy do grupy naturalnych porfiryn, posiadających centralnie skoordynowany kation żelaza. Związki te różnią się budową i funkcją pełnioną w organizmie. Najistotniejszą rolę pełni hem b, odpowiedzialny za przyłączanie cząsteczek tlenu i dwutlenku węgla oraz katalizowanie reakcji biochemicznych. Produkcja hemu, a co za tym idzie i hemoglobiny, jest ściśle związana ze stężeniem żelaza w organizmie. Nieprawidłowości w jego poziomie w organizmie mogą skutkować rozwojem wielu schorzeń, m.in. w obrębie układu krwiotwórczego, układu nerwowego czy problemami metabolicznymi. Suplementacja lub chelatowanie żelaza jest istotnym elementem leczenia, wymagającym monitorowania jego stężenia. Kobalamina (witamina B₁₂) jest przedstawicielem koryn i posiada kation kobaltu w centrum pierścienia makrocyklicznego. Podobnie jak hem, katalizuje szereg przemian biochemicznych oraz uczestniczy w procesie erytropoezy. Zaburzenia jej poziomu indukują szereg niekorzystnych zmian w obrębie organizmu, zwłaszcza niedokrwistość megaloblastyczną oraz objawy neurologiczne. Obecnie na rynku farmaceutycznym jest dostępna znaczna liczba preparatów, zawierających witaminę B₁₂, w postaci tabletek i kapsułek doustnych oraz iniekcji domięśniowych. (*Farm Współ 2015; 8: 44-51*)

Słowa kluczowe: porfirynoidy, hem, kobalamina, żelazo, witamina B₁₂

Summary

Heme belongs to natural porphyrins possessing iron cation inside macrocyclic core. Porphyrins are known to possess different structures and functionalities in nature. The most important derivative is a heme b, which is responsible for oxygen and carbon dioxide transport and catalysis of many biochemical reactions. Synthesis of heme and hemoglobin depends on iron cation level in the body. Abnormalities in iron cation concentration in blood cause many disorders i.e. in hematopoietic system, nervous system and metabolic diseases. Iron cation supplementation or chelation play an important role in therapy and require monitoring of iron level. Cobalamin (vitamin B₁₂) belongs to corins and possesses cobalt cation inside the core. Similarly to heme, cobalamin is catalyzing biochemical reactions and is involved in erythropoiesis. Abnormalities in cobalamin level influence many disorders like megaloblastic anemia or neurological symptoms. Nowadays, there are many vitamin B₁₂ pharmaceutical formulations on the market, including tablets, capsules and intramuscular injections. (*Farm Współ 2015; 8: 44-51*)

Keywords: porphyrinoids, heme, cobalamin, iron, vitamin B₁₂

Wprowadzenie

Naturalne układy porfirynoidowe są jednymi z najważniejszych cząsteczek chemicznych warun-

kujących życie na Ziemi. Występując w formie metalicznych kompleksów, pełnią wiele ważnych funkcji biologicznych [1,2]. Porfirynoidy to makrocykliczne

związki organiczne, zbudowane najczęściej z czterech pierścieni pirolowych, połączonych ze sobą mostkami metinowymi. Sposób połączenia pierścieni oraz obecność peryferyjnych podstawników stanowi podstawę do podziału całej grupy na kilka klas związków, z których najbardziej znane są porfiryny, koryny, chloryny, porfirazyny oraz ftalocyjaniny [3]. Najliczniej reprezentowaną klasą są porfiryny, a wśród nich takie popularne barwniki, jak hem, chlorofil, a także kobalamina. Zainteresowanie substancjami o właściwościach barwiących sięga połowy XIX w. Efektem licznych badań było odkrycie w 1840 r. przez Hünefelda hemoglobiny, którą zaobserwował w postaci kryształów w wyschniętej próbce krwi [1,4]. W 1844 r. Verdeil przekształcił wyizolowany z roślin zielony barwnik w związek chemiczny o kolorze czerwonym. Wysunął wówczas tezę, że substancja ta ma podobną budowę do barwnika krwi. Jego badania doprowadziły tym samym do zidentyfikowania cząsteczki chlorofilu. W 1959 r. Perutz określił strukturę hemoglobiny przy użyciu dyfraktometrii rentgenowskiej, a Kendrew strukturę mioglobiny. Zaowocowało to przyznaniem obu odkrywcom w 1962 r. Nagrody Nobla w dziedzinie chemii [1]. Warto podkreślić, że występujące w przyrodzie związki porfiryne są pochodnymi porfiry (struktury bez przyłączonych do pierścieni podstawników), która w stanie wolnym nie występuje.

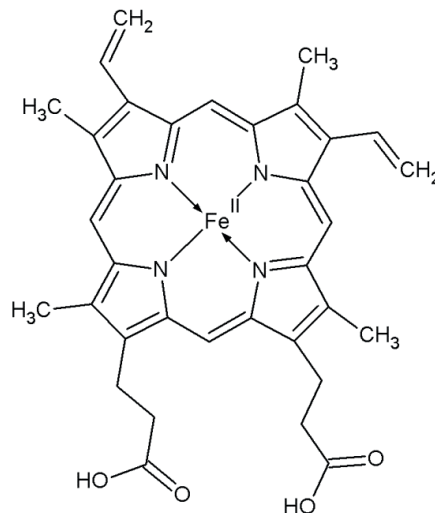
W niniejszej pracy przedstawiono fizjologiczną rolę hemu i kobalaminy - dwóch naturalnych porfiryneoidów, występujących w organizmie człowieka oraz zwrócono uwagę na zagadnienia związane z nadmiarem, niedoborem oraz suplementacją żelaza i witaminy B₁₂.

Hem

Hem jest związkiem makrocyklicznym, który swoją aktywność zawdzięcza obecności jonu żelaza w centrum koordynacyjnym cząsteczki. Podobnie jak wiele innych naturalnych porfiryne, stanowi grupę prostetyczną licznych białek złożonych i uczestniczy jako kofaktor w kluczowych dla organizmów żywych reakcjach biologicznych [2,5-7]. Pojęcie hemu nie dotyczy jednej cząsteczki, ale grupy związków, rozróżnianych w oparciu o przyłączone do struktury makrocyklicznej łańcuchy boczne. Wyróżniamy m.in. hem *a*, hem *b*, hem *c* oraz sirohem [6], będące np. podstawowymi elementami łańcuchów transportu elektronów w procesach przekazywania energii [5].

Z punktu widzenia fizjologii człowieka najistot-

niejszą pochodną jest hem *b*, będący grupą prostetyczną hemoglobiny, mioglobiny oraz enzymów z grupy cytochromu P450 [6]. W strukturze tej substancji, zwanej inaczej protoporfiryną IX, wyodrębnić można dwuwartościowy kation żelaza, połączony z pierścieniami pirolowymi poprzez 2 wiązania kowalencyjne oraz 2 wiązania koordynacyjne (rycina 1) [1]. Kation żelaza może ponadto utworzyć dodatkowe 2 wiązania koordynacyjne - piąte i szóste, po obu stronach płaszczyzny związku. Szóste wiązanie, do którego przyłącza się cząsteczka tlenu lub dwutlenku węgla, jest istotne z punktu widzenia transportu gazów w organizmie i warunkuje w ten sposób aktywność biologiczną hemoglobiny oraz mioglobiny [1,5,8,9]. Pomiędzy wspomnianymi białkami występują różnice wynikające z obecności różnych łańcuchów polipeptydowych, sposobu ich przyłączenia oraz konfiguracji. Mioglobina odpowiedzialna jest za magazynowanie tlenu w mięśniach oraz za jego uwalnianie podczas zwiększonego zapotrzebowania np. w trakcie wysiłku fizycznego [8]. Zawarta w erytrocytach hemoglobina transportuje tlen z płuc do serca i dalej do wszystkich tkanek oraz odbiera dwutlenek węgla z tkanek i przenosi poprzez serce do płuc [9]. Istotny jest stopień utlenienia żelaza w obu związkach, z uwagi na fakt, iż opisane funkcje biologiczne mogą być spełniane tylko przy wartościowości wynoszącej dwa. Wyższa wartościowość uniemożliwia bowiem przyłączenie się tlenu [8].



Rycina 1. Struktura chemiczna hemu *b*.
Figure 1. Chemical structure of heme *b*.

Hem *b* jest również kofaktorem licznych enzymów, takich jak peroksydazy, katalazy oraz enzymów z grupy cytochromu P450. W związku z tym odpowiada za katalizowanie wielu reakcji redoks ksenobiotyków, m.in. za hydroksylację węglowodorów alifatycznych i aromatycznych, N- i S-oksydację, epoksydację alkenów czy N-, O-, i S-dealkilację [6]. W wielu organizmach, za reakcje utleniania i redukcji odpowiedzialne są monooksygenazy będące izoformami cytochromu P450 [10]. Jest to bardzo ważna grupa enzymów, katalizująca przemianę licznych ksenobiotyków, w tym leków [10]. Z tego też względu w ostatnich latach obserwuje się zwiększone zainteresowanie opracowaniem syntetycznych analogów, zdolnych do naśladowania reakcji katalizacyjnych - tzw. katalizatorów biomimetycznych [11].

Hem *a* różni się od opisanej wcześniej pochodnej podstawnikami przy węglach C2 i C8, co zapewnia mu właściwości lipofilowe, w porównaniu z hemem *b*, który jest cząsteczką o właściwościach amfifilowych [12]. Z kolei hem *c* powstaje poprzez utworzenie wiązań kowalencyjnych hemu *b* z otaczającą go proteiną, w celu zwiększenia stabilności całego białka [6]. Obie cząsteczki hemu spełniają rolę grupy prostetycznej odpowiednio w cytochromach *a* i *c*, będących częścią mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów w procesie oddychania komórkowego [7]. Inny rodzaj hemu - sirohem, jest z kolei grupą prostetyczną enzymów, umożliwiających roślinom pozyskiwanie siarki i azotu z naturalnych związków organicznych przez asymilację siarczynów i azotynów oraz przekształcenie ich w składniki niezbędne dla ludzi i zwierząt, takie jak cysteina czy metionina [13].

Synteza hemu *b* i jej zaburzenia

Ze względu na zróżnicowanie funkcji, jakie hem pełni w organizmie człowieka, jego prawidłowa synteza ma istotny wpływ na nasze zdrowie. Warto podkreślić, że poza transportem tlenu i dwutlenku węgla oraz katalizowaniem reakcji biochemicznych, cząsteczki hemu uczestniczą również w regulacji ekspresji niektórych genów, kontroli aktywności kanałów jonowych, tworzeniu różnych jądrowych receptorów białek oraz regulacji rytmu dobowego. Hem *b* powstaje w wyniku złożonej biosyntezy w organizmie, warunkowanej działaniem ośmiu enzymów, a także obecnością wystarczającej ilości substratów, w tym jonów żelaza [5]. Nieprawidłowości w działaniu tych enzymów czy niedobór niektórych składników prowa-

dzą do powstania licznych chorób, takich jak porfiria. Wyróżniamy dwie odmiany tego schorzenia: porfirię wątrobową i porfirię erytropoetyczną [14]. Pierwsza z nich, objawiająca się u chorych zaburzeniami neurologicznymi, spowodowana jest nadprodukcją porfiryny lub jej prekursorów w wątrobie [14,15]. Z kolei porfiria erytropoetyczna, charakteryzuje się odkładaniem porfiryny w szpiku kostnym i erytrocytach. Zazwyczaj występuje we wczesnych okresach życia i objawia się nadwrażliwością na światło [15]. Leczenie obu postaci porfirii polega m.in. na stosowaniu doustnych i parenteralnych środków chelatujących żelazo, takich jak deferasiroks oraz deferipron, bądź dożylniej aplikacji deferoksaminy. Wymienione chelatory żelaza posiadają jednakże liczne działania niepożądane, stąd w praktyce klinicznej nadal zaleca się flebotomię (upuszczanie krwi), zwłaszcza w przypadku niestabilnej porfirii wątrobowej i nadmiarze żelaza w surowicy [14].

Skutki nadmiaru i niedoboru żelaza

Jak wcześniej wspomniano, zaburzenia syntezy hemu mogą wynikać m.in. z niedoboru substratów reakcji, najczęściej żelaza. Normy dla stężenia żelaza w osoczu krwi zdrowego człowieka mieszczą się w przedziale 60 - 180 mg/dl (11-33 $\mu\text{mol/l}$) [16]. Warto podkreślić, że ponad 95% tego pierwiastka występującego w organizmie ludzkim jest związane w hemie. Niezbędne do tworzenia hemu jony żelaza są pozyskiwane w głównej mierze ze zdegradowanych, obumarłych erytrocytów. Ilość ta nie jest jednak wystarczająca do całkowitego przeprowadzenia erytropoezy, dlatego też konieczne jest pokrycie powstałej różnicy suplementacją z pokarmem. Żelazo dostarczane jest z pożywieniem w formie hemowej (czerwone mięso, drób, ryby) oraz niehemowej (roślinnej) [14]. Hem z pokarmu uwalniany jest w żołądku dzięki działaniu kwasu solnego, następnie wchłaniany w jelitach przez enterocyty w postaci metaloporfiryny, by w wyniku działania oksygenazy hemu ulec rozkładowi z jednoczesnym uwolnieniem kationu żelaza [14].

Jedną z najbardziej rozpowszechnionych na świecie chorób metabolicznych jest anemia spowodowana niedoborem żelaza (IDA – ang. *Iron-Deficiency Anemia*) [17,18]. Występuje we wszystkich grupach wiekowych, zarówno w krajach rozwiniętych (9%), jak i rozwijających się (43%) [17,19], a w biedniejszych rejonach świata bywa nawet przyczyną śmierci. Szczególnie narażone na nią są dzieci, kobiety w okresie menstruacyjnym, ciężarne i karmiące piersią oraz osoby

starsze [19]. Do grupy podwyższonego ryzyka zalicza się także wegetarian. Chorzy na anemię mogą skarżyć się na słabszą sprawność umysłową, nietolerancję zimna, zmęczenie i duszności wywołane wysiłkiem fizycznym. W przebiegu choroby obserwuje się groźne następstwa neurologiczne, które są szczególnie niebezpieczne w okresie niemowlęcym. Następstwa te mają niejednokrotnie charakter nieodwracalny, dlatego też tak istotne jest wczesne wykrycie niedoboru żelaza i rozpoczęcie terapii. W czasie ciąży i karmienia piersią żelazo jest dostarczane do dziecka z organizmu matki. Jego niedobór w okresie prenatalnym może skutkować spowolnieniem dojrzewania mózgu płodu, a w późniejszym okresie – dziecięcymi wadami poznawczymi, jak również wystąpieniem depresji u matki [17].

Dostarczenie zbyt małej ilości żelaza skutkuje tworzeniem się erytrocytów o zmniejszonej zawartości hemoglobiny. Po kilku procesach erytropoezy, przy dalszym zbyt niskim dostarczaniu żelaza z diety, niedobór tego pierwiastka w organizmie będzie znaczny. Anemia z niedoboru żelaza rozwija się zatem powoli, przez miesiące, a nawet lata. Istotnym czynnikiem zwiększenia przyswajalności żelaza z diety jest obecność w pokarmie witaminy C. Jak wskazują Abriha i wsp. również większe zróżnicowanie diety, w tym zwiększone spożywanie owoców, zmniejsza ryzyko niedoborów [19]. Osoby cierpiące na anemię powinny również unikać napojów zawierających kofeinę oraz innych substancji chelatujących żelazo [17].

Suplementacja żelaza

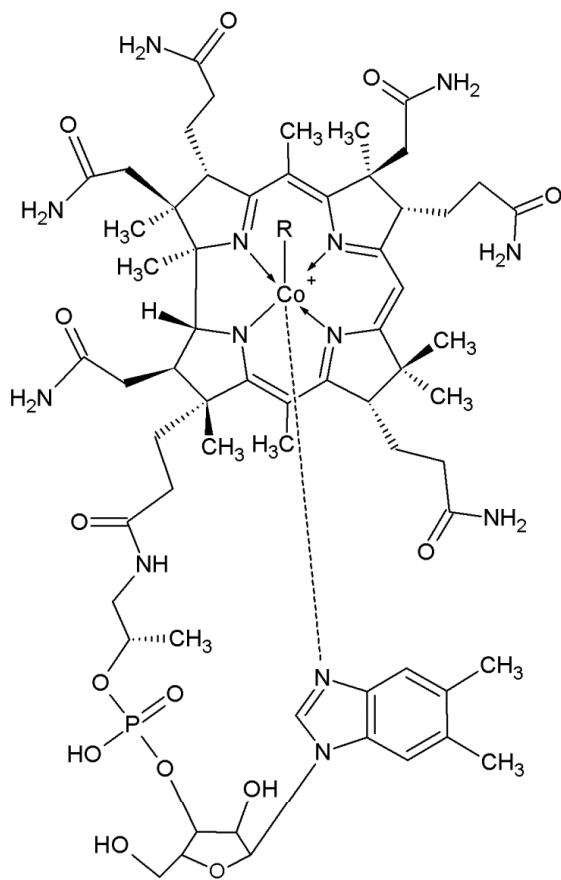
Suplementację preparatami zawierającymi żelazo stosuje się zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce jego niedoborów [18]. Wykazano jednak, iż suplementacja samego żelaza powoduje wzrost stężenia w osoczu żelaza niezwiązanego, uczestniczącego w tworzeniu wolnych rodników tlenowych, co w konsekwencji zwiększa ryzyko stresu oksydacyjnego. Dlatego zaleca się przyjmowanie jego preparatów z witaminami C oraz E, a także A. Taki sposób dostarczania zmniejsza ryzyko powstawania stresu oksydacyjnego, prowadzącego m.in. do zaburzeń neurotransmisji, niszczenia lipidów, DNA oraz w efekcie do powstawania licznych chorób i zwyrodnień. Mając na uwadze powyższe zalecenia oraz wysoką podatność hemoglobiny na auto-utlenianie i generację wolnych rodników, w przypadku anemii z niedoborów żelaza, istotna jest także suplementacja związków o charakterze przeciwutleniaczy, w tym właśnie witamin A, C i E [18].

Ze względu na ryzyko powstania stresu oksydacyjnego, niebezpieczny dla organizmu może być również nadmiar żelaza. Liczne badania wykazały, że zbyt duże spożycie czerwonego mięsa (czyli w efekcie dostarczenie dużych ilości hemu, a przez to i żelaza) zwiększa ryzyko zachorowania na raka okrężnicy, jelita grubego, trzustki, żołądka, endometrium, płuc, chorobę wieńcową serca, a także cukrzycę, w tym cukrzycę ciążową. Warto dodać, że spożycie niehemo-żelaza oraz ryb nie wywołuje tak negatywnych skutków. Zbyt duże stężenie żelaza niezwiązanego promuje w organizmie stres oksydacyjny, a w efekcie zmniejszone tworzenie i wydzielanie insuliny, mniejsze spalanie glukozy w mięśniach i wzrost powstawania kwasów tłuszczowych [14].

Kobalamina

Witamina B₁₂ jest kobaltową koryną, która podobnie jak porfiryny należy do rodziny tetrapirolowych związków makrocyklicznych [20] (rycina 2). Zaliczana jest do witamin rozpuszczalnych w wodzie [21]. W organizmie występuje w postaci metylokobalaminy, adenozylokobalaminy oraz hydroksykobalaminy [1]. Jej obecność jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania. Jako kofaktor bierze udział w wielu procesach neurologicznych, produkcji erytrocytów, syntezie DNA oraz reakcjach enzymatycznych [21]. Witamina B₁₂ nie może być syntetyzowana przez organizmy zwierzęce. Jedynie bakterie oraz inne organizmy jednokomórkowe posiadają zdolność jej wytwarzania. Ludzie dostarczają ją wraz z pokarmem, a nadmiar magazynują [1,20,22]. Po wprowadzeniu do przewodu pokarmowego jest uwalniana z połączenia białkowego dzięki działaniu kwasu solnego w żołądku i dalej wchłaniana, po połączeniu ze specyficznym dla niej czynnikiem wewnętrznym (IF – ang. *Intrinsic Factor*) [21-23]. Niedobór witaminy B₁₂ w organizmie może wynikać z niedostatecznego dostarczania kobalaminy oraz zaburzeń wchłaniania, wynikających m.in. z hipochlorydii, niedoboru IF, przerostu flory bakteryjnej jelit oraz zaniku błony śluzowej w przewodzie pokarmowym [22-25]. Najczęściej dotyczy osób starszych, jednakże często występuje również u kobiet ciężarnych czy karmiących piersią oraz wegetarian, a także wśród ludności krajów rozwijających się [21,23,25]. Niedobór prowadzi do wystąpienia objawów neurologicznych (20-30% pacjentów), które charakteryzują się zaburzeniami czucia, zaburzeniami funkcji poznawczych, neuropatiami obwodowymi, zmniejszeniem siły mię-

śniowej, czy też tzw. niepełnosprawnością funkcyjną [24,26]. Zaobserwowano również występowanie chorób psychicznych, podostrego zwyrodnienia rdzenia kręgowego, anemii megaloblastycznej (złośliwej), problemów skórnych (przebarwienia, bielactwo), żółtaczki, zapalenia języka, małopłytkowości [1,21,27]. Objawami anemii megaloblastycznej są m.in. błądź skóry, tachykardia, osłabienie, zmęczenie, kołatanie serca, parestezje, zaburzenia chodu, zmiany poznawcze i behawioralne [21].



Rycina 2. Struktura chemiczna kobalaminy.
Figure 2. Chemical structure of cobalamin.

Wartość referencyjna dla stężenia witaminy B₁₂ w osoczu wynosi od 200 do 1000 ng/l (148-740 pmol/l) [16]. Warto dodać, że ocena stężenia witaminy B₁₂ w organizmie nie jest jednoznacznie precyzyjna [21,26]. Jego pomiar w surowicy, jako izolowanego parametru, nie może być brany wyłącznie pod uwagę, bowiem

niski poziom kobalaminy nie zawsze związany jest z jej niedoborem, zaś wyższe stężenie z nadmiarem [24]. Na obniżone stężenie kobalaminy w osoczu może mieć wpływ stosowanie doustnej antykoncepcji, niedobór kwasu foliowego, występowanie szpiczaka mnogiego oraz ciąży. Jej zawyżony poziom obserwuje się w przebiegu chorób wątroby, nerek, zaburzenia mieloproliferacji [21]. Bardziej wymierne wyniki uzyskuje się dzięki ocenie stężeń homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego, których nadmiar oznacza niedobór kobalaminy [21-24,27]. Witamina B₁₂ jest kofaktorem reakcji biochemicznej tworzenia metioniny z homocysteiny, zatem jej niedobór skutkuje podwyższeniem stężenia tego substratu w osoczu. Podobnie podwyższone stężenie w osoczu kwasu metylomalonowego, będącego substratem reakcji zależnej od kobalaminy, wskazuje na niedobór kofaktora, [21-23]. Należy jednak pamiętać, że poziom tych biomarkerów zależy od wielu czynników i może również być wyższy w niektórych stanach patologicznych, np. w niewydolności nerek [23].

Skutki nadmiaru i niedoboru witaminy B₁₂

Nadmiar witaminy B₁₂ jest dla naszego organizmu szkodliwy, choć najczęściej przebiega on klinicznie bezobjawowo. Objawy nadmiaru szybciej ujawniają się u osób ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, chorobami oskrzeli oraz nerek. Zbyt wysokie stężenie kobalaminy stanowi jednakże przyczynę poważnych chorób. Zaobserwowano związek pomiędzy wysokim stężeniem witaminy B₁₂ a występowaniem nowotworów, w tym guzów litych, co sugeruje, że witamina ta może być markerem wykrywania wczesnego stadium choroby nowotworowej. Wyższe stężenie witaminy B₁₂ wykazano również w chorobach układu krwiotwórczego oraz wątroby. Co istotne, w praktyce klinicznej podwyższony poziom kobalaminy występuje zazwyczaj z dwóch powodów – przyjmowania przez pacjenta nadmiernej ilości wielowitaminowych preparatów, zawierających również witaminę B₁₂ (o czym najczęściej pacjenci podczas wywiadu lekarskiego nie informują) oraz jej przedawkowania przy stosowaniu iniekcji domięśniowych [22].

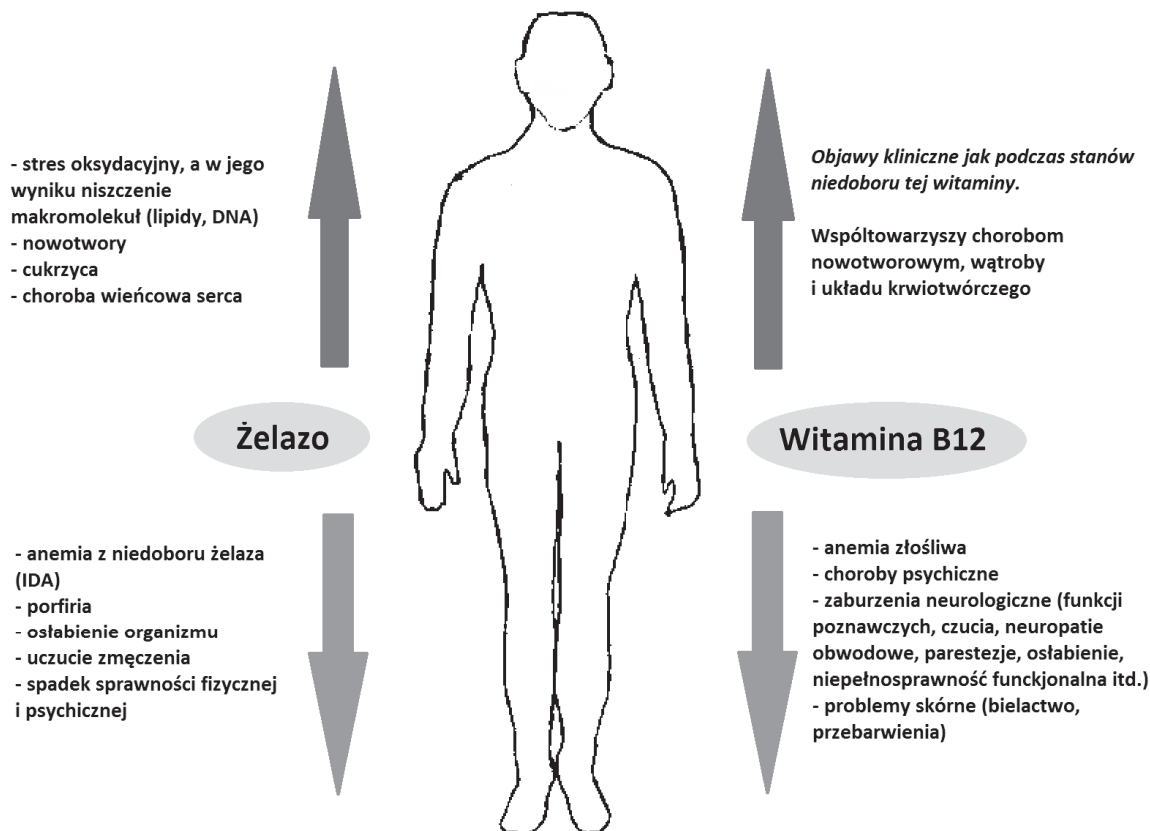
Z kolei deficyt kobalaminy zauważono u osób leczonych preparatami metforminy [21,28]. Jest to jedna z najczęściej stosowanych substancji w leczeniu cukrzycy typu II. Długotrwałe zażywanie metforminy skutkuje niedoborem witaminy B₁₂, zauważalnym z reguły po 10-12 latach terapii. Niedobór witaminy

B₁₂ odnotowywano również częściej w terapii skojarzonej metforminy z sulfonilomocznikiem. Problem ten dotyczył szczególnie osób starszych, chorych na anemię, a także przyjmujących wyższe dzienne dawki metforminy. Niedobór kobalaminy skutkuje wzrostem stężenia homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego, wywołując objawy neurologiczne i neuropatie. Jest to istotne, gdyż niedobory witaminy B₁₂ mogą być błędnie interpretowane jako objawy neuropatii obwodowej, towarzyszącej cukrzycy. Może to prowadzić do niepotrzebnego stosowania leków je wyciszających np. trócyklicznych antydepresantów. Co istotne, indukowana niedoborem witaminy B₁₂ neuropatia jest w wczesnym stadium rozwoju stanem odwracalnym, dlatego tak ważne jest jej szybkie wykrycie i leczenie [28].

Suplementacja witaminy B₁₂

Suplementację witaminy B₁₂ zaleca się przede wszystkim u osób starszych oraz z grup podwyższonego

ryzyka [21,24-26]. W preparatach farmaceutycznych witamina B₁₂ występuje w formie cyjanokobalaminy, która w organizmie przekształcana jest dalej do pozostających form aktywnych [1,23]. Dobrze przyswajalna jest forma krystaliczna cyjanokobalaminy, powszechnie dostępna na rynku farmaceutycznym w postaci doustnej, podjęzykowej oraz iniekcji domięśniowych [25]. Badania kliniczne nie wykazały jednak przewagi którejkolwiek postaci [21]. W Polsce witamina B₁₂ w formie iniekcji dostępna jest jedynie na receptę, natomiast większość postaci doustnych to preparaty OTC. W Stanach Zjednoczonych praktykuje się wzbogacanie żywności w witaminę B₁₂, aby zapobiec powstawaniu jej niedoborów [24,25]. U osób starszych należy pamiętać, że zmniejszenie sprawności fizycznej i zaburzenia funkcji poznawczych są naturalnymi objawami procesów starzenia się organizmu, dlatego też wspomniana suplementacja musi być poprzedzona wykonaniem szeregu badań kontrolnych [26].



Rycina 3. Objawy niedoboru i nadmiaru żelaza i witaminy B₁₂ w organizmie człowieka.

Figure 3. Symptoms of excess and deficiency of iron and vitamin B₁₂ in the human body.

Warto pamiętać, że witamina B₁₂ przenika przez łożysko i jest obecna w mleku matki. Niedobór kobalaminy u matki zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z defektami cewy nerwowej. Dzieci karmione mlekiem matki z niedoborami witaminy B₁₂ są obciążone większym ryzykiem wystąpienia różnego typu zaburzeń, opóźnieniami w rozwoju, hipotonii, ataksji, anemii i ogólnego zmęczenia [21]. Stąd też suplementacja witaminy B₁₂ zalecana jest u kobiet ciężarnych i karmiących piersią [21].

Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiono dwa naturalne związki porfirynoidowe - hem i kobalaminę oraz pokazano ich ogromne znaczenie w funkcjonowaniu ludzkiego organizmu. W przyrodzie spotkać można jeszcze wielu innych przedstawicieli tej grupy, odgrywających niejednokrotnie nie małą rolę. Z tego względu, w ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania makrocyclami porfirynoidowymi. Znacznie rośnie też liczba prowadzonych badań, których celem jest uzyskanie syntetycznych pochodnych o właściwościach zbliżonych do naturalnych analogów. Skutkiem tych prac było m.in. opracowanie wielu porfirazyn oraz ftalocyjanin - syntetycznych pochodnych porfiryn [3]. Wykazano, iż posiadają one specyficzne właściwości

spektroskopowe, magnetyczne, a także zdolność do fotoemisji i fotoprzewodnictwa. Wśród potencjalnych zastosowań wyróżnić można ich przydatność jako barwników, katalizatorów, fotouczulaczy czy odczynników analitycznych do spektrofotometrycznego oznaczania jonów metali [29,30]. Prowadzi się również poszukiwania nowych katalizatorów biomimetycznych, naśladujących w warunkach laboratoryjnych, enzymy występujące w przyrodzie. W najbliższych latach badania te mogą przyczynić się do opracowania „sztucznych cytochromów”, które mogą znaleźć zastosowanie w badaniach nad lekiem [11,31].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Tomasz Koczorowski
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
☎ (+48 61) 854 66 33
✉ tkoczorowski@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Garcia-Sanchez MA, Rojas-Gonzalez F, Menchaca-Campos EC, et al. Crossed and linked histories of tetrapyrrolic macrocycles and their use for engineering pores within sol-gel matrices. *Molecules* 2013;18:588-605.
2. Trytek M, Makarska M, Polska K, et al. Porfiryny i ftalocyjaniny. Cz I. Właściwości i niektóre zastosowania. *Biotechnologia* 2005;4(71):109-15.
3. Michel SLJ, Hoffman BM, Baum SM, et al. Peripherally functionalized porphyrines: novel metallomacrocycles with broad, untapped potential. *Prog Inorg Chem* 2001;50:473-590.
4. Sheftel AD, Mason AB, Ponka, P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(3):161-87.
5. Heinemann IU, Jahn M, Jahn D. The biochemistry of heme biosynthesis. *Arch Biochem Biophys* 2008;474:238-51.
6. Caughey WS, Smythe GA, O'Keefe DH, et al. Heme A of cytochrome c oxidase. Structure and properties: comparisons with hemes B, C, and S and derivatives. *J Biol Chem* 1975;250:7602-22.
7. Kim HJ, Khalimonchuk O, Smith PM, et al. Structure, function, and assembly of heme centers in mitochondrial respiratory complexes. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:1604-16.
8. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. *Metabolizm ksenobiotyków*. Biochemia Harpera, red. naukowy tłumaczenia: Kokot F, Wydanie III. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1995. s. 818.
9. Stryer L. Hemoglobina: portret białka allosterycznego. *Biochemia. Przekład zbiorowy z IV wydania amerykańskiego pod red. Augustyniaka J i Michejdy J*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2003. s. 153-155.
10. Liu J, Tawa, GJ, Wallqvist A. Identifying cytochrome p450 functional networks and their allosteric regulatory elements. *PLoS one* 2013;8(12): e81980.
11. Trytek M, Fiedurek J, Polska K, et al. Porfiryny i ftalocyjaniny. Cz II. Porfiryny jako biomimetyczne katalizatory transformacji związków organicznych. *Biotechnologia* 2005;4(71):128-40.

12. Hederstedt L. Heme A biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2012;1817:920-7.
13. Tripathy BC, Sherameti I, Oelmüller R. Siroheme. An essential component for life on earth. *Plant Signal Behav* 2010;5(1):14-20.
14. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, et al. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites* 2014;4(4):977-1006.
15. Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes. *Nutrients* 2014;6(3):1080-102.
16. Solnica B. Badania biochemiczne, hematologiczne i koagulologiczne. *Choroby wewnętrzne pod red. Szczeklik A, Gajewski P. Kraków: Medycyna Praktyczna.; 2010. s. 1237-54.*
17. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(7):114.
18. Madhikarmi NL, Rudraiah K, Murthy S. Antioxidant enzymes and oxidative stress in the erythrocytes of iron deficiency anemic patients supplemented with vitamins. *Iran Biomed J* 2014;18:82-7.
19. Abriha A, Yesuf ME, Wassie MM. Prevalence and associated factors of anemia among pregnant women of Mekelle town: a cross sectional study. *BMC Res Notes* 2014;7(1):888.
20. Krautler B. Vitamin B12 : chemistry and biochemistry. *Biochem Soc Trans* 2005;33:806-10.
21. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2011;83(12):1425-30.
22. Andrès E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 2013;106(6):505-15.
23. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010;2(3):299-316.
24. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2003;33(1):34-41.
25. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89:693-6.
26. Oberlin BS, Tangney CC, Gustashaw KR, et al. Vitamin B12 deficiency in relation to functional disabilities. *Nutrients* 2013;5(11):4462-75.
27. Rannelli L, Watterson R, Pandya R, et al. Vitamin B12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8(1):277-80.
28. Kang D, Yun J-S, Ko S-H, et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *PloS One* 2014;9(10):e109878.
29. Yano S, Hirohara S, Obata M, et al. Current states and future views in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol C* 2011;12:46-67.
30. Biesaga M, Pyrżyńska K, Trojanowicz M. Porphyrins in analytical chemistry. A review. *Talanta* 2000;51:209-24.
31. Ellis PE, Lyons JE, Shaikh SN. Novel iron meso-nitrooctaethylporphine complexes for the catalytic reaction of alkanes with molecular oxygen. *Catal Lett* 1994;24:79-83.