

Co zrobić, aby rutynowe badania można było wykonywać taniej i częściej? Na Uniwersytecie Warszawskim powstała koncepcja oznaczania chiralnych farmaceutyków z wykorzystaniem technik prądowych.

Chiralność jest zjawiskiem bardzo często występującym w naturze, odgrywającym ważną rolę w życiu człowieka. To cecha związków chemicznych syntezowanych przez organizmy żywe, takich jak np. cukry, tłuszcze, aminokwasy czy kwasy nukleinowe.

JAK W LUSTRZE

Chiralność cząsteczki oznacza, że ma ona swojego „lustrzanego bliźniaka” – enancjomer. Zjawisko to można porównać do sytuacji, w której chcielibyśmy dopasować lewą rękawiczkę do prawej dłoni – po prostu nie pasuje. Chiralność ma kluczowe znaczenie w biologii i farmakologii, ponieważ formy „lewa” i „prawa” tej samej cząsteczki mogą różnie oddziaływać na organizmy.

Choć enancjomery wyglądają identycznie, a ich właściwości fizyczne i chemiczne są praktycznie takie same, to odmienna jest ich interakcja ze spolaryzowanym światłem. Enancjomery mogą obracać płaszczyznę spolaryzowanego światła w przeciwnych kierunkach, co jest wykorzystywane do ich rozdzielania. Ta subtelna różnica ma znaczące konsekwencje w biologii i medycynie, ponieważ enancjomery mogą mieć różne efekty biologiczne. Jednymi z najbardziej znanych i najczęściej stosowanych związków chiralnych są farmaceutyki.

Chiralność ma kluczowe znaczenie w biologii i farmakologii, ponieważ formy „lewa” i „prawa” tej samej cząsteczki mogą różnie oddziaływać na organizmy.

Naukowcy z Wydziału Chemii UW, prof. Anna M. Nowicka, dr hab. Agata Kowalczyk oraz prof. Sławomir Sęk we współpracy z grupą prof. Jana Cz. Dobrowolskiego z Instytutu Chemii i Techniki Jądrowych oraz zespołem dr. hab. Roberta Kawęckiego, profesora

w Instytucie Nauk Chemicznych Uniwersytetu w Siedlcach, opracowali uniwersalną, szybką metodę oznaczania poszczególnych enancjomerów chiralnych farmaceutyków w osoczu przy użyciu technik prądowych (woltamperometrii). Wyniki ich badań zostały opublikowane w czasopiśmie „Advanced Functional Materials”.

– Izomery optyczne leków stanowią największą grupę przedstawicieli związków chiralnych, mają często bardzo różne powinowactwo do miejsc receptorowych i są metabolizowane w różnym tempie. W konsekwencji aktywność farmakologiczna często związana jest tylko z jednym enancjomerem leku. O tym, jak ważna jest czystość enancjomeryczna w przemyśle farmaceutycznym, świadczy ogólnoswiatowa sprzedaż komponentów chiralnych w postaci racematu – mieszaniny z równą ilością obu form enancjomerów – która na przestrzeni ostatnich lat drastycznie spadła – wyjaśnia prof. Anna M. Nowicka z Wydziału Chemii UW, której zespół badał opracował procedurę selektywnego wykrywania jednego z enancjomerów w obecności lustrzanego bliźniaka (enancjoselektywnego oznaczania β -blokerów).

– Czystość enancjomeryczna farmaceutyków jest bardzo ważna, ponieważ bardzo często tylko jeden z enancjomerów wykazuje pożądane działanie, drugi zaś może oddziaływać neutralnie lub nawet szkodliwie – dodaje.

NOWE TRENDY

Powszechnie do analizy enancjomerów służą techniki wykorzystujące chromatografię. Ta procedura jest czasochłonna, kosztowna i bardzo często wymaga wstępnego przygotowania próbki. Dlatego w ostatnich latach obserwuje się intensyfikację działań polegających na poszukiwaniu nowych metod analizy chiralnej bez konieczności rozdzielania enancjomerów. Nowym trendem w oznaczaniu związków chiralnych są techniki woltamperometryczne. Jednak w wielu przypadkach ich ograniczeniami są czułość i niezdolność do jednoznacznej identyfikacji enancjomerów. Wynika to głównie z faktu nakładania się sygnałów prądowych pochodzących od poszczególnych enancjomerów lub z braku

elektroaktywności oznaczanego związku optycznie czynnego.

PERSPEKTYWICZNA METODA

Naukowcy z UW opracowali procedurę woltamperometrycznego oznaczania chiralnych β -blokerów na przykładzie atenololu – popularnego leku stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń sercowo-naczyniowych, który jest produkowany w postaci racemicznej. Jednak tylko jego (S)-enancjomer wykazuje selektywną aktywność blokującą β_1 ,

“**Czystość enancjomeryczna farmaceutyków jest bardzo ważna, ponieważ bardzo często tylko jeden z enancjomerów wykazuje pożądane działanie, drugi zaś może oddziaływać neutralnie lub nawet szkodliwie.**

PROF. ANNA M. NOWICKA

– Jako receptor do oznaczania atenololu w osoczu krwi wykorzystaliśmy chiralne osiowo tiolowane pochodne naftalenodii-midu, zsyntezowane przez prof. Roberta Kawęckiego. Zastosowanie warstwy receptorowej w postaci monowarstwy HS-BIN-NDI nie stanowiło bariery dla wymiany elektronów pomiędzy elektroaktywnym aniletem, czyli substancją leczniczą, którą oznaczamy, a powierzchnią elektrody. Co więcej, taki sposób tworzenia warstwy wymusił najbardziej korzystną orientację cząsteczek receptora z punktu widzenia procesu rozpoznawania analitu – atenololu – tłumaczy prof. Anna M. Nowicka.

Unikatowość zastosowanego receptora polega na tym, że jest on aktywny elektrochemicznie, dzięki czemu może być także wykorzystywany w woltamperometrycznej



Prof. Sławomir Sęk, prof. Anna M. Nowicka, dr. hab Agata Kowalczyk

analizie enancjomerów farmaceutyków, które nie wykazują aktywności elektrochemicznej.

Naukowcy pod kierownictwem prof. Anny M. Nowickiej chcieli potwierdzić elektrochemiczne rezultaty, dlatego zaprosili do współpracy prof. Sławomira Sęka z Wydziału Chemii UW, który zajmuje się mikroskopią sił atomowych. Badania pokazały znaczące różnice w sile oddziaływania chiralnego receptora z chiralnym analitem. – Dodatkowo pomiary wykonane techniką rezonansu plazmonów powierzchniowych oraz wyznaczone na ich podstawie stałe oddziaływania receptor-analit jednoznacznie potwierdziły silniejsze oddziaływanie pomiędzy receptorem i analitem w przeciwnej konfiguracji optycznej – zaznacza prof. Nowicka.

Chemicy z UW są zdania, że procedura analityczna, którą opracowali, może być

„Lustrzane wersje”
molekuł mogą zachowywać się zupełnie inaczej w organizmie człowieka. Podobnie jak tylko jeden klucz pasuje do określonego zamka, tak tylko jeden enancjomer może prawidłowo oddziaływać z receptorami w naszym ciele, wywołując pożądaną efekt leczniczy.

PROF. SŁAWOMIR SĘK

z powodzeniem wykorzystana do oznaczania innych związków chiralnych. Otwiera to okno na nowe możliwości związane z bioanalizą i farmaceutyką.

– „Lustrzane wersje” molekuł mogą zachowywać się zupełnie inaczej w organizmie człowieka. Podobnie jak tylko jeden klucz pasuje do określonego zamka, tak tylko jeden enancjomer może prawidłowo oddziaływać z receptorami w naszym ciele, wywołując pożądaną efekt leczniczy. Dlatego precyzyjne rozróżnianie i identyfikacja tych form są niezbędne, aby zapewnić skuteczność leków i minimalizować ryzyko niepożądanych reakcji. Możliwość odróżniania enancjomerów pomaga nam tworzyć bezpieczniejsze i bardziej skuteczne terapie i leki, dostosowane do precyzyjnych mechanizmów działania naszego organizmu – mówi prof. Sławomir Sęk.