

Celem projektu naukowego "Porfirazynowy nośnik katalityczny do badań biomimetycznych wybranych substancji farmakologicznie czynnych" jest opracowanie złożonego katalizatora opartego na związkach chemicznych, strukturalnie zbliżonych do cząsteczki hemu, który byłby zdolny do naładowania metabolizmu leków i innych substancji obcych dla organizmu ludzkiego. Katalizator w swojej budowie zostanie oparty na strukturze porfirazyny (związku makrocyklicznego, podobnie jak hem czy chlorofil należące do grupy tzw. porfiryroidów) połączonej przez wiązania chemiczne lub oddziaływania elektronów z wielościanowymi nanorurkami węglowymi (Multi-walled Carbon Nanotubes, MWCNTs) lub zmodyfikowanymi warstwami tlenku grafenu.

Większość substancji leczniczych ulega w wiotkiej przemianie metabolicznej. Prowadzone w wielu ośrodkach badania nad nowymi lekami muszą uwzględnić także oddziaływanie metabolitów, powstałych dzięki działaniu enzymów, należących do grupy cytochromów P450. Enzymy te katalizują większość reakcji przemiany ksenobiotyków, czyli substancji obcych dla organizmu ludzkiego. Ma to istotne znaczenie z punktu widzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych leków. Przemiany enzymatyczne mogą w niektórych przypadkach doprowadzić do powstania cząsteczek o zwiększonej lub zmniejszonej sile działania, w stosunku do pierwotnej substancji leczniczej, a także o niekorzystnym działaniu toksycznym dla organizmu. Stąd przed wprowadzeniem nowego leku na rynek, musi on zostać sprawdzony także pod kątem jego metabolizmu w wiotkim. Obecnie prowadzi się w tym celu szereg badań na zwierzętach, poprzedzonych badaniami *in vitro* z wykorzystaniem ekstraktów mikrosomalnych, pozyskanych z ludzkiej lub zwierzęcej wiotki. Niejednokrotnie zdarza się jednak, że o działaniu metabolitów nowego leku, naukowcy dowiadują się dopiero w momencie pierwszych badań klinicznych na ludziach. Prowadzone w ten sposób eksperymenty są niezwykle kosztowne. Co więcej mogą stanowić zagrożenie dla biorących udział w badaniach ochotników. Ich wadą jest również trudność w identyfikacji powstających metabolitów, a także, ze względu na pozyskiwanie niewielkich ilości, brak możliwości prowadzenia dalszych zaawansowanych badań z ich udziałem.

Alternatywą dla testów prowadzonych z udziałem komórek, zwierząt czy ludzi jest nauka zwana biomimetyką. Polega ona na naładowaniu w warunkach sztucznych struktur, reakcji i mechanizmów naturalnie występujących w przyrodzie. Znalazła ona także zastosowanie w badaniach nad lekami. Z uwagi na fakt, iż w enzymach z grupy cytochromu P450 tzw. grup prostetycznej, odpowiedzialnej za katalizowanie prowadzonych reakcji jest hem - czerwony barwnik naszej krwi (ten sam, który odpowiada za transport tlenu), związki, które są wykorzystywane w badaniach biomimetycznych są strukturalnie do niego podobne.

Hem należy do grupy tzw. porfiryroidów - związków makrocyklicznych, zbudowanych z połączonych ze sobą pierścieni pirolowych lub indolowych, z kationem metalu w środku. Wśród porfiryroidów wyróżniamy kilka klas związków chemicznych, różniących się sposobem połączenia pierścieni, takich jak porfiryny (do których należy właściwie hem), chloryny, ftalocyjaniny czy porfirazyny. Dwie ostatnie stanowią sztuczne grupy barwników, wykorzystywane zarówno w przemyśle, jak i w lecznictwie, głównie w onkologii. W porfirazynach, które do tej pory były najmniej sprawdzane w badaniach biomimetycznych, cztery pierścienie pirołowe połączone są mostkami azotowymi. W środku pierścienia makrocyklicznego może znajdować się kation metalu, np. cynku czy magnezu, który wpływa na właściwości całego związku. Aby wykorzystywać porfirazyny do naładowania reakcji katalitycznych, związek makrocykliczny musi koordynować kation z grupy metali przejściowych, np. elaza, kobaltu czy manganu.

W proponowanym projekcie badawczym Wnioskodawca planuje syntezę porfirazyn posiadających kation elaza(II), kobaltu(II) oraz manganu(II) w centrum koordynacyjnym pierścienia. Wszystkie nowe pochodne zostaną w pełni scharakteryzowane z wykorzystaniem technik chemii analitycznej, umożliwiających identyfikację i określenie struktury związku, takich jak spektrometria mas oraz spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego. Przeprowadzone zostaną także dodatkowe badania, w celu określenia właściwości wpływających na zdolność otrzymanych porfirazyn do katalizowania reakcji utleniania i redukcji, w tym badania z użyciem woltamperometrii oraz spektroskopii Mössbauera.

Wybrane związki zostaną następnie osadzone na wielościanowych nanorurkach węglowych oraz warstwach tlenku grafenu, odpowiednio do tego celu przygotowanych. Uzyskane próbki będą badane pod kątem struktury przy pomocy zaawansowanych technik mikroskopowych - transmisyjnego mikroskopu elektronowego oraz mikroskopu sił atomowych. Osadzenie otrzymanych porfirazyn na nanorurkach lub grafenie służy będzie zwiększeniu zdolności katalitycznych związków, ze względu na unikatowe właściwości elektrochemiczne powstających nanostruktur, jak i możliwość ponownego wykorzystywania odzyskiwanych po reakcjach katalizatorów.

W ostatniej części projektu Wnioskodawca przeprowadzi badania, mające na celu sprawdzenie zdolności otrzymanych porfirazyn i porfirazynowych nośników w katalizowaniu reakcji utleniania znanych literaturowo związków referencyjnych, takich jak difenylizobenzofuran oraz znanych leków, np. diklofenaku. Badania te pozwolą zoptymalizować odpowiednie warunki dla przeprowadzanych pomiarów, aby móc wykorzystać je w późniejszych eksperymentach. Otrzymane w powstających reakcjach katalitycznych produkty zostaną zidentyfikowane przy pomocy różnych spektroskopowych technik analitycznych, w tym ES MS, UV-Vis, NMR oraz FT-IR.

Najlepiej rokującą porfirazyną i jej nośnikiem zostaną wykorzystane w badaniach biomimetycznych nowe potencjalne leki - kwas kynureninowy i jego pochodne. Kwas kynureninowy jest związkiem otrzymywanym w organizmie ludzkim na drodze przemiany metabolicznej jednego z aminokwasów - tryptofanu. Spełnia on wiele ważnych funkcji w ośrodkowym układzie nerwowym. Liczne eksperymenty dowiodły, iż może on zostać potencjalnie wykorzystany w leczeniu chorób układu nerwowego. Jednak wciąż wymaga to prowadzenia dalszych badań, także dotyczących działania jego metabolitów. Uzyskane na drodze planowanych w projekcie reakcji biomimetycznych metabolity zostaną scharakteryzowane, a następnie przekazane do dalszych badań z zakresu farmakologii i toksykologii.