

Opracowywanie innowacyjnych, ekonomicznie opłacalnych i zrównoważonych metodologii dedykowanych produkcji aktywnych substancji farmaceutycznych (APIs) jest nie tylko jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej nauki oraz przemysłu farmaceutycznego, ale przede wszystkim stanowi ogromnie ważny aspekt dotyczący jakości leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. Obecnie ok. 80% leków dopuszczonych do obrotu posiada chiralną budowę, a zatem ich otrzymywanie w postaci optycznie czystej lub przynajmniej wysoce wzbogaconej w jeden z stereoizomerów ma niebagatelne znaczenie dla efektywności terapii ukierunkowanych na konkretny cel molekularny bez występowania efektów ubocznych. Zwłaszcza gdy właściwą aktywność farmakologiczną posiada tylko jeden ze stereoizomerów, a drugi jest niepotrzebnym lub wręcz szkodliwym balastem, wówczas pożądane są optycznie czyste substancje czynne, gdyż charakteryzują się one lepszym wskaźnikiem terapeutycznym. Korzyści płynące z zastosowania enancjomerycznych API polegają na tym, że farmaceutyki tego typu wykazują szybszy początek działania, mniejszą skłonność do interakcji z innymi lekami, jak również umożliwiają aplikowanie pacjentom niższych dawek. W tym kontekście, biokataliza oferuje wyraźne korzyści na polu syntezy asymetrycznej czystych optycznie związków o aktywności biologicznej, gdyż umożliwia otrzymywanie pojedynczych enancjomerów w znacznie prostszy i skuteczniejszy sposób niż przy użyciu metod chemicznych. Wynika to z faktu, że w celu efektywnego reagowania na bodźce zewnętrzne i tym samym precyzyjnej regulacji szlaków metabolicznych *in vivo*, enzymy na przestrzeni miliardów lat istnienia ewoluowały w kierunku niezwykle wydajnych katalizatorów inicjujących i przyspieszających reakcje biochemiczne z niezrównaną sobie chemo-, regio- i stereo-selektywnością działania. Ponadto, procesy biokatalityczne wykazując predyspozycje do funkcjonowania w łagodnych warunkach reakcyjnych oraz nie stanowiąc realnego zagrożenia dla środowiska doskonale spełniają wymogi stawiane przez tzw. "12 Zasad Zielonej Chemii" wg. P. Anastas'a i J. Warner'a. Różne koncepcje inżynierskie, obejmujące m. in. inżynierię białkową w kontekście tzw. „Ukierunkowanej Ewolucji Enzymów” (Nagroda Nobla w dziedzinie Chemii 2018 dla Prof. F. H. Arnold), inżynierię substratów, inżynierię środowiska reakcji, inżynierię formulacji preparatów enzymatycznych i/lub inżynierię bioreaktorów, w konsekwencji przeniosły biokatalizę z czysto awangardowej dziedziny naukowej w kierunku przemysłowo-atrakcyjnych technologii. Do tego, najnowsze koncepcje zwiększania wydajności oraz stosowalności procesów biokatalitycznych, takie jak projektowanie: (i) enzymatycznych procesów kaskadowych, (ii) układów złożonych z multienzymatycznych katalizatorów oraz (iii) inspirowanych naturą sztucznych szlaków metabolicznych z zastosowaniem izolowanych enzymów otwierają niezwykle możliwości dla zastosowań nie tylko naukowych, ale przede wszystkim przemysłowych. W ciągu ostatnich dziesięcioleci metody biokatalityczne stały się nieodzownym i wszechstronnym narzędziem użytecznym w syntezie asymetrycznej czystych optycznie związków organicznych o wysokiej wartości dodanej, a zwłaszcza w syntezie małowymiarowych API. W tym kontekście, szczególnie często wykorzystywanymi enzymami są hydrolazy oraz oksydoreduktazy. Wynika to głównie z faktu, iż enzymy te wykazują nietuzinkowe właściwości katalityczne, obejmujące wysoką aktywność i selektywność działania wobec niesłychanie szerokiego spektrum ksenobiotyków. Ponadto wśród nich, np. lipazy cechuje niebywale użyteczna zdolność katalizowania transformacji strukturalnie zróżnicowanych substratów w środowisku reakcyjnym o niskiej zawartości wody oraz bez zastosowania drogich kofaktorów. Dlatego nie jest zaskakujące, że biokataliza na bazie lipaz przewyższa swym potencjałem syntetycznym systemy biokatalityczne oparte o inne enzymy i w związku z tym wciąż może stanowić podstawę nowych strategii otrzymywania generycznych wersji chiralnych leków.

Głównym celem projektu będzie opracowanie nowych chemoenzymatycznych metod syntezy nieracemicznych farmaceutyków z zastosowaniem hydrolaz oraz oksydoreduktaz jako katalizatorów kluczowych przekształceń asymetrycznych. Najważniejszymi wyzwaniami naukowymi będzie zaprojektowanie katalizowanych lipazami bezchromatograficznych rozdzielaczy kinetycznych (KR) II-rz alkoholi przy użyciu nowych odczynników acylujących oraz wysokowydajnych dynamicznych rozdzielaczy kinetycznych (DKR) opartych o bi-katalityczne systemy reakcyjne: lipaza-nanometryczny katalizator heterogeniczny typu 'super kwas'. Ponadto, prace badawcze dotyczyć będą zastosowania nowych enzymatycznych reakcji kaskadowych na bazie tandemowego układu (lakaza/TEMPO)-ketoreduktaza do dwuetapowej oksydo-redukcyjnej deracemizacji alkoholi realizowanej w tzw. procedurze „one-pot”. Warto zaznaczyć, iż reakcje deracemizacji alkoholi prowadzone będą z użyciem rekombinowanych enzymów przygotowanych w ramach współpracy międzynarodowej z naukowcami z Uniwersytetu w Grazu. Wszystkie zaplanowane procesy enzymatyczne zostaną zoptymalizowane w aspekcie tak wydajności chemicznej jak i enancjoselektywności oraz w pełni scharakteryzowane pod kątem stereochemicznego ich przebiegu. Oczekuje się, że zaprojektowane procedury enzymatyczne ze względu na ich prostotę i wysoką wydajność katalityczną staną się doskonałą alternatywą wobec obecnie stosowanych metod syntetycznych i w przyszłości będą mogły być wykorzystane w przemyśle farmaceutycznym.

