

„Filatelistyka w Łódzkiem” – 1977 r. i „Mini-Encyklopedii Filatelistyki” – 1993 r.

Za osiągnięcia w pracy redakcyjnej i działalności publicystycznej trzykrotnie został wyróżniony Medalem „Za Zasługi dla Rozwoju Publikacji Filatelistycznych” (1972, 1977, 1994). Jako wystawca wielokrotnie z powodzeniem prezentował eksponaty tematyczne „Sto lat polskiego znaczka pocztowego” i „Bezpieczeństwo ruchu drogowego”. Wielokrotnie pełnił funkcję sędziego konkursowego I klasy w regionalnych wystawach filatelistycznych, a sześciokrotnie uczestniczył w pracach jury Wystaw Ogólnopolskich. Ponadto był współorganizatorem licznych wystaw i pokazów filatelistycznych w Okręgu Łódzkim oraz wykładowcą Studium Filatelistyki PZF. Za działalność filatelistyczną został wyróżniony m.in. Złotą Odznaką Honorową PZF, złotą odznaką „Za Zasługi dla Polskiej Filatelistyki”, medalami 25-, 30 – i 35-lecia PZF, odznakami „100 lat filatelistyki polskiej” oraz 50 – i 60-lecia PZF i tytułem „Zasłużony dla Okręgu PZF” w Łodzi, Bielsku-Białej, Bydgoszczy, Kaliszu, Katowicach, Wałbrzychu, Warszawie i Wrocławiu. Uehonorowany został także medalami

„Za Zasługi dla Rozwoju Muzeum Poczty i Telekomunikacji”, „75-lecia ruchu filatelistycznego w Łódzkiem” oraz za „Za wybitne zasługi dla filatelistyki łódzkiej” im. płk. W. Bogunia. Na XVI Walnym Zjeździe PZF w Bydgoszczy w 1994 r. otrzymał godność Członka Honorowego PZF, a w 2004 r. Polska Kapituła Filatelistyczna wyróżniła go statuetką „Prymusa” za całokształt działalności.

Pożegnanie

Uroczystość pogrzebowa odbyła się w dniu 7 grudnia 2022 r. na Cmentarzu Rzymskokatolickim pw. św. Józefa w Łodzi przy ul. Ogrodowej 29. Władek pozostanie w naszej pamięci jako ceniony nauczyciel akademicki, wybitny filatelista i człowiek o wielkiej kulturze osobistej.

Tekst opracowano w oparciu o materiały własne i „Biografię Farbotko Władysław”, zamieszczoną na portalu Zarządu Głównego PZF, <https://zgpzf.pl/scripts/biogram.php?id=507>, 25.11.2023.

ARTYKUŁY

Krzysztof Romaniuk

e-mail: 231321@edu.p.lodz.pl

Institut Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Insulina i jej analogi – leki peptydowe stosowane w diabetologii

Wprowadzenie

W obecnych czasach wydaje się, że z każdym dniem przybierają coraz to nowsze schorzenia i dolegliwości trapiące ludzkość. Wśród tych chorób, są takie, których kiedyś nikt nie diagnozował, a które swoją popularnością sprawiają, że już nawet w swoim najbliższym otoczeniu, możemy znaleźć osoby borykające się z nimi. Od nie oczywistych i w naszym regionie rzadszych chorób – jednak globalnie śmiertelnych takich jak: biegunka, malaria, HIV, ebola – przez znane każdemu: nadciśnienie, chorobę wieńcową (niedokrwienność serca), udary czy nowotwory.

Jedną z tego typu poważnych chorób jest cukrzyca, która na przestrzeni lat, dotyka coraz większego grona ludzi.

Według światowego atlasu cukrzycowego, w 2021 roku na świecie 537 mln ludzi chorowało na cukrzycę z czego 61 mln w Europie (średnio jedna na 11 osób). Szacuje się, że w 2021 roku przez cukrzycę i powodowane nią następstwa globalnie zmarło 6,7 mln dorosłych (w wieku 20-79 lat), co odpowiadało około 12,2% zgonów na świecie w tej grupie wiekowej [1].

Tak jak inne choroby, cukrzyca ma konsekwencje nie tylko dla diabetyków, ale również wpływa na gospodarkę i ekonomię państw. Całkowite wydatki związane z opieką zdrowotną dla diabetyków wyniosły w 2021 roku aż 966 mld USD na samych ludzi dorosłych w wieku 20-79 lat, a prognozowane są dynamiczne wzrosty tych kosztów [1].



Znaczenie insuliny i jej analogów

Wyróżnia się kilka rodzajów cukrzycy. Podstawowy podział obejmuje cukrzycę typu pierwszego, typu drugiego i cukrzycę ciążową. Cukrzyca typu I charakteryzuje się tym, że układ immunologiczny atakuje komórki β trzustki odpowiedzialne za wytwarzanie insuliny (Rys. 1). W wyniku tego – insulina nie jest wytwarzana (lub w bardzo małej ilości z uwagi na małą liczbę komórek ją generujących). Ten typ cukrzycy występuje częściej u dzieci i wymaga ciągłego przyjmowania insuliny (ponieważ lek na nią nie istnieje – to do końca życia). Cukrzyca typu II polega na wytwarzaniu nie dostatecznej ilości insuliny przez organizm lub jej złym przyswajaniu. Dotyka ona około 80% diabetyków. W typie drugim, przyjmowanie preparatów insulinowych może jednak nie być konieczne. Stosowanie odpowiedniej diety, ruchu i kontrolowanie organizmu – poziomu glukozy – pozwala na stosowanie innych środków typu tabletki lub zrezygnowanie ze środków farmaceutycznych (co zależy jednak silnie od konkretnego przypadku). Ostatnim omawianym typem cukrzycy jest cukrzyca ciążowa. Może ona wystąpić u kobiet w ciąży (szacunkowo pojawia się u 16% kobiet oczekujących dziecka). Powoduje zwiększone ryzyko powikłań ciążowych i poporodowych jednak znika po okresie ciąży.

Ponieważ nie istnieje lek, który pozwoliłby na wyleczenie cukrzycy, jedynym wyjściem dla diabetyków jest przyjmowanie środków, które zapobiegają jej objawom. Do powikłań ostrych zalicza się, np. kwasicę ketonową, hiperglikemię i hipoglikemię (objawiające się nadmiernym pragnieniem, bólami głowy, problemami z koncentracją, niewyraźnym widzeniem i wieloma innymi efektami) czy śpiączkę. Powikłania przewlekłe natomiast skutkują obniżeniem odporności organizmu i większym narażeniem na infekcje, a także zmianami miażdżycowymi, które są przyczyną ponad

połowy zgonów diabetyków [2]. Każdy przypadek jest wyzwaniem stawianym służbom medycznym, które potrzebują odpowiednich narzędzi, aby pomagać cierpiącym (Rys. 1).

Przykładami wspomnianych wcześniej środków są podawane iniekcyjnie preparaty insulinowe, które wciąż są klasyczną metodą leczenia. Pomimo tego, że dostępne są również formy doustne i wziewne [3] (te zostaną opisane w dalszej części), są znacznie mniej popularne. Preparaty insulinowe w rzeczywistości oprócz środków pomocniczych nie zawierają jednak takiej insuliny, jaka jest hormonem naszego organizmu, ale są jej analogami i często różnią się pojedynczymi aminokwasami. Dzieje się tak przez negatywne skutki stosowania ludzkiej insuliny w formie „leku”. Przez to, że organizm ma możliwość kontroli uwalniania insuliny w odpowiednim czasie i ilości – spełnia ona swoją funkcję. Zastrzyki z nią są jednak obciążone takimi wadami jak długi czas uwalniania i nie stabilny profil działania, które jest stosunkowo krótkie. W jej przypadku występuje również wysokie ryzyko hiperglikemii. Te subtelne zmiany powodują, że konieczne było znalezienie lepszych rozwiązań. Analogi insuliny mają inny profil działania (czas i szybkość działania, bezpieczeństwo, stabilność preparatu itp.) i może on być dopasowany w zależności od potrzeb terapii. Warto zauważyć, że obecnie dostępnych jest wiele środków o bardzo zróżnicowanym czasie działania – Rys. 2 (od szybko i krótko działających, przez długo działające i o pośrednim czasie działania). Historycznie wyróżnia się insuliny o krótkim czasie działania: aspart (z którego zrezygnowano ze względu na właściwości rakotwórcze), lispro a następnie glulisine. Długim czasem działania charakteryzują się natomiast: glargine, detemir czy degludec. Obecnie poznanych jest wiele mechanizmów działania tych analogów i możliwe jest osiągnięcie efektu hipoglikemizującego szybciej i bezpieczniej

Łańcuch A:

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-

Asn
21

Łańcuch B:

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-

1

10

20

Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr

30

Rys. 1. Struktura ludzkiej insuliny

Szybko działające

Krótko działające

Długo działające

Ultra długo działające

O pośrednim czasie działania

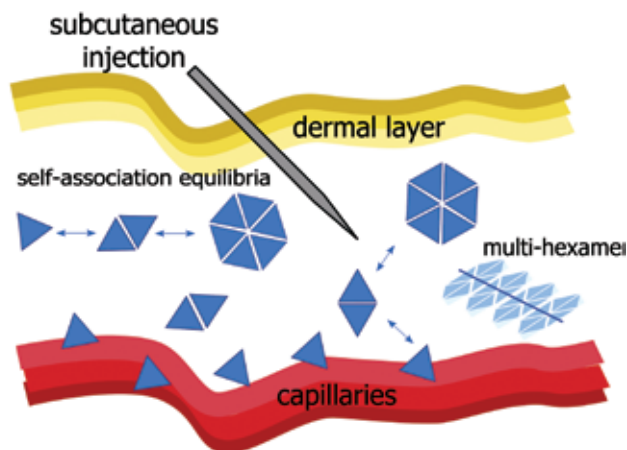
Rys. 2. Podział analogów insuliny

– ryzyko wstrząsu hipoglikemicznego jest bardzo niskie. Istotne jest wiele niuansów, które mają bardzo duże znaczenie dla pacjentów. Od różnic w pH (najlepsze jest zbliżone do pH krwi – insulina glargine podawana jest w pH 4, co jest bolesne dla pacjentów), przez formę: zawiesiny (bardziej bolesna) lub rozpuszczoną, aż po powinowactwo do receptorów (wpływa na wielkość podawanej dawki) – wszystkie te parametry i wiele innych – są ważne. Osiągnięcie coraz lepszych preparatów jest jednak kwestią czasu [3] (Rys. 2).

Oprócz właściwego działania, potrzebne jest projektowanie tego typu środków w taki sposób, aby były one szeroko dostępne – tanie i możliwe do wytworzenia w dużej skali. W czasie, który upłynął od pozyskania insuliny od rekombinowanych genetycznie bakterii (1978 roku [4]) do dnia dzisiejszego, bardzo mocno zmieniło się postrzeganie cząsteczek na poziomie molekularnym. Wykorzystując wiedzę ze świata nauki i własne doświadczenia – zespół inżynierii peptydów i białek Politechniki Łódzkiej – również włącza się w inicjatywę tworzenia nowych analogów i badań nad nimi. Przedmiotem szczególnego zainteresowania było opracowanie alternatywnej metody tworzenia analogu długo działającego: degluc, jak również jego badanie pod kontem zależności strukturalnych i potencjalnie farmakokinetycznych. Planowane są również inne prace, które być może zaowocują uzyskaniem nowych analogów długo działających – a w najgorszym razie dostarczą cennych informacji na temat zależności budowy cząsteczek i ich funkcji. Ostatecznie w taki właśnie sposób liczne skuteczne analogi insuliny przyczyniają się do opracowywania metod symulowania zachowania nowo otrzymywanych cząsteczek [5].

Struktura a aktywność

Modyfikacje w analogach insuliny, często bardzo subtelne, owocują często bardzo silnym wpływem na ich działanie. Zmiany mogą dotyczyć pojedynczych aminokwasów czy też ligandów tych białek. Na przestrzeni lat, zrozumienie zasad mechanizmów molekularnego samoorganizowania



Rys. 3. Schemat uwalniania analogu insuliny z jej heksamerów [6]

się struktur, krystalizacji, fibrylacji i degradacji, pozwoliło na stworzenie wielu używanych obecnie analogów, a prace nad nimi przyczyniły się istotnie do zrozumienia szeroko rozumianej chemii peptydów.

Odkrycie wagi oddziaływań elektrostatycznych – nawet nie specyficznych – na przykładzie wytrącania i mikrokrystalizacji insuliny przy pomocy protaminy: było ważne z punktu widzenia modulowania stabilności. Pokłosiem tego stała się zasada izoelektrycznego wytrącania podstawowych preparatów analogów insuliny (Rys. 3). Polega ona na kompensowaniu ładunków dodatnich i ujemnych w heterogenicznych łańcuchach białek insuliny. W tym kontekście bardzo ważne jest twierdzenie, że zmiana ładunku netto białka +2 sprawia, że białko te jest rozpuszczalne w kwasowym pH, ale nie rozpuszczalne w pH tkanki – 7,4 (precypitacja jest dodatkowo stabilizowana tworzeniem heksamerów z użyciem jonów Zn^{2+}) [6]. Wytrącanie izoelektryczne było technologią potrzebną do opracowania analogu glargine (Rys. 4). W tym przypadku, łańcuch B białka jest przedłużony o dwie dodatnie arginy (Arg^{B31} i Arg^{B32}) [7] (Rys. 3) (Rys. 4).

Inne modyfikacje takie jak podstawienie łańcucha A: Asn^{A21}→Gly pozwala na ominięcie degradacji katalizowanej kwasami co zwiększa stabilność heksameru (ale jest immu-

Łańcuch A:

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-
21

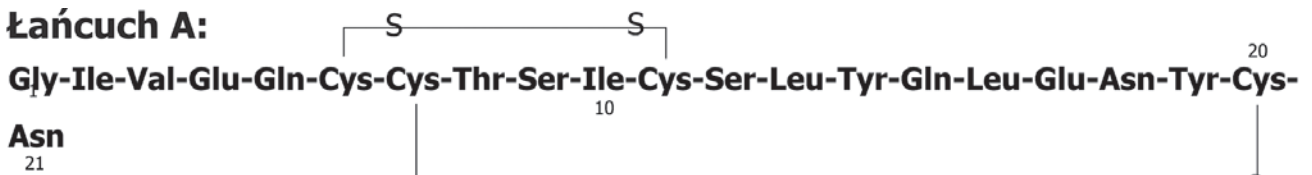
Łańcuch B:

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-
1 10 20
Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr-Arg-Arg
30 32

Rys. 4. Struktura analogu glargine



Łańcuch A:

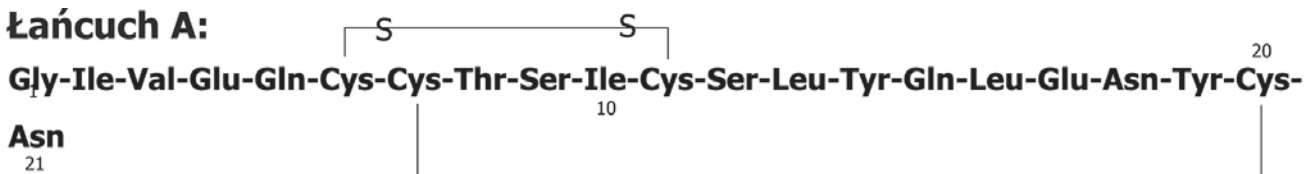


Łańcuch B:



Rys. 5. Struktura analogu insuliny lispro

Łańcuch A:

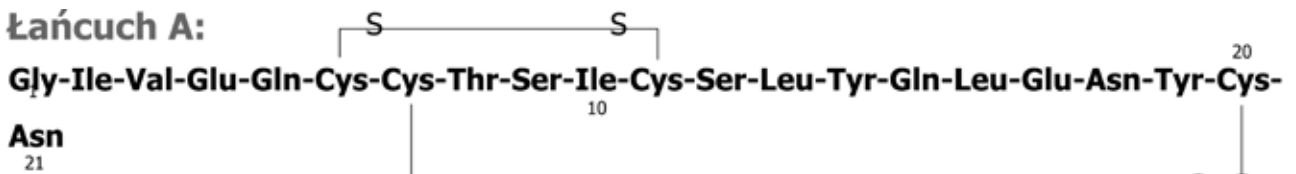


Łańcuch B:

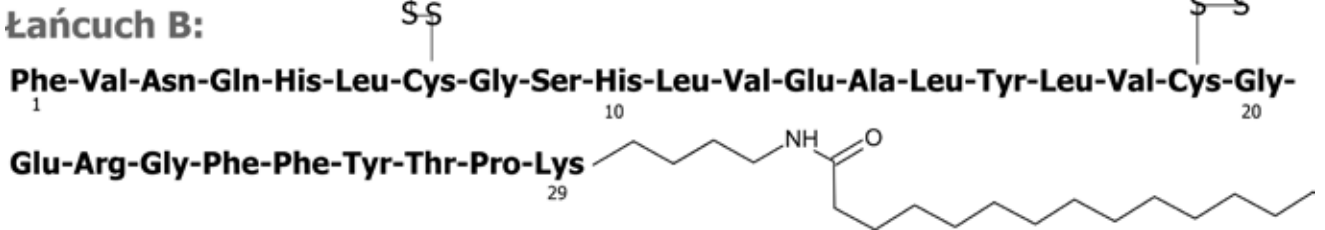


Rys. 6. Struktura analogu aspart

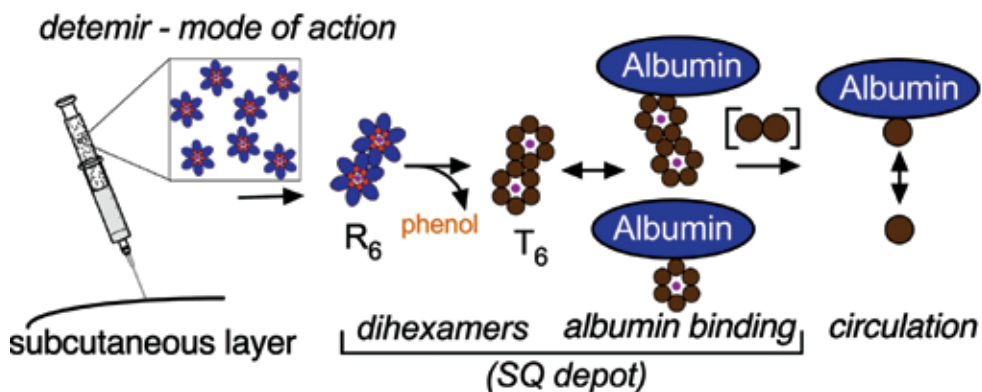
Łańcuch A:



Łańcuch B:



Rys. 7. Struktura analogu detemir [6]



Rys. 8. Model działania analogu detemir [6]

nogenna). Badania wskazują, że zachowanie Pro^{B28} – przy jednoczesnej zmianie Asn^{B3} → Lys i Lys^{B29} → Glu powoduje tworzenie dimerów (stabilizację) oprócz heksamerów z cynkiem, co powoduje zwiększenie odporności na degradację chemiczną i fizyczną. To powoduje, że jony cynku nie są konieczne do przygotowywania preparatów w formulacji [6].

W przypadku ultra szybko działających analogów insuliny, aktywność biologiczna jest zmieniana przez strukturę czwartorzędową białka. Analog lispro, posiada stabilizację struktury z udziałem cynku (tworzą się heksamery insuliny), które są połączone z trzema ligandami fenolowymi (Rys. 5), natomiast aspart zawiera heksamery (innego typu), które zawierają sześć związanych ligandów fenolowych (Rys. 6). Przez modulację w budowie białka, można zatem modulować jego strukturę, ale nie tylko bezpośrednio (jak w przypadku fenolu). Warto tu nadmienić, że fenol ma dwa zastosowania: jest środkiem konserwującym – działa przeciwdrobnoustrojowo, jak również ma funkcję allosteryczną: montowania heksameru cynku [8] (Rys. 5) (Rys. 6).

Inne analogi, które zawierają ligandy, posiadają pewne charakterystyczne modyfikacje – nie występuje w nich Thr^{B30} aminokwasu, ponieważ stosowane w nich ligandy, aby mogły zostać przyłączone, wymagają technologii produkcji (rekombinowanej), która nie pozwala na pozostawienie ostatniej tyrozyny w białku. Pierwszym takim analogiem był detemir – zawierał modyfikację kwasem mirystynowym (Rys. 7 i 8). Idea dodawania ligandów polega na tym, aby wykorzystać oddziaływanie z albuminą w osoczu krwi i opóźnić klirens z krwioobiegu. Wiąże się to jednak z osłabieniem oddziaływań między białkiem a receptorem insuliny – co trzeba rekompensować stężeniem analogu [6] (Rys. 7) (Rys. 8).

Drugi tego typu analog: degludec charakteryzuje się tym, że wiąże albuminę osocza krwi (Rys. 9). W obojętnym pH

zawiera on dimer heksamerów cynku, który jest mostkowany przez ligand obecny przy B29 aminokwasie – Glu-acyl. Został poznany również mechanizm, który odpowiada za tworzenie się liniowego układu heksamerów, który powoduje długi czas działania tego analogu w miarę utraty fenolu z luźnych heksamerów mostkowanych, do heksamerów nie mostkowanych. Jest to swego rodzaju wyjątek, ponieważ projektowanie strukturalne nie dawało przesłanek przypuszczeń, że te cząsteczki zachowują się w taki sposób [6].

Kolejny analog długo działający, przez stosowanie odpowiednich technik ma czas półtrwania aż 196 godzinach i szczyt działania po 16 godzinach. Mowa o analogu icodec, który ma modyfikowane białko w stosunku do białka des-B30 (nie posiadającego tyrozyny):

Thr^{B16} → His, Phe^{B25} → His i Tyr^{A14} → Glu, jak również ligand (Rys. 10). Tak długi czas działania jest spowodowany przez wolniejszy klirens (od receptora insuliny) i lepsze wiązanie z albuminą [6]. Takie modyfikacje zakończyły się jednak fiaskiem, ponieważ został wykazany potencjał toksyczny dla wątroby [9]. Nie jest to jednak jedyny lek, z przeznaczeniem do rzadkiego podawanie (raz w tygodniu) [10, 11] (Rys. 9) (Rys. 10).

Inne podejścia, dążą do podawania preparatów insulino- wych z szybkim czasem działania, aby unikać hiperglikemii tuż przed posiłkiem i hipoglikemii przy przedłużającym się działaniu insuliny po posiłku. W wyniku tego, opracowywane były preparaty z podawaniem wziewnym lub dootrzewnowym. Użyto analogu, który miał zmodyfikowany His^{B10} → Asp, co spowodowało, że struktura białka była stabilna już bez stosowania jonów cynku, zatem dawało to szansę, aby nie było konieczności używania leku w postaci heksamerów – dzięki czemu problem wielkości jego struktur – który uniemożliwiał wytworzenie formy wziewnej – został rozwiązany. Problemem okazała się jednak kancerogenność

Łańcuch A:

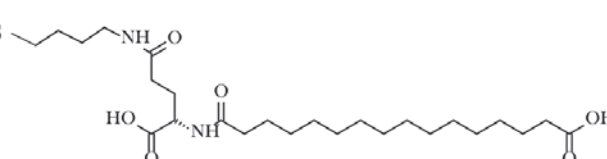
Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-²⁰

Asn²¹

Łańcuch B:

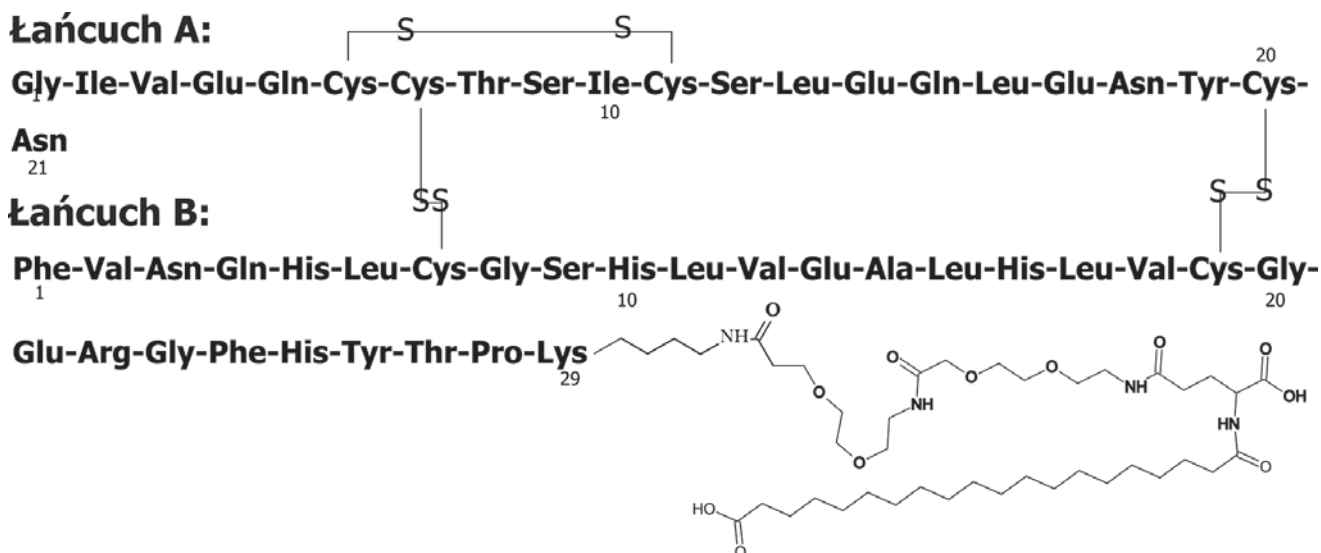
Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-²⁰

Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys²⁹



Rys. 9. Struktura analogu insuliny degludec





Rys. 10. Struktura analogu icodec

białka [12]. Inne modyfikacje dążące do osiągnięcia ultra szybkiego działania ciągle borykają się z problemem stabilności cząsteczki [6].

W drodze ku przyszłości

Projektowanie preparatów insulinowych najnowszej generacji również ma na celu omijanie problemu hiperglikemii. Wykorzystywane są strategie oparte o wiązanie analogu insuliny w nieaktywny kompleks, który w miarę pojawiania się glukozy (lub innego metabolitu) w organizmie będzie ulegał przekształceniu uwalniając insulinę. Przykładami takich kompleksów może być używanie komórek endogennych [13] wyłączając jednak albuminę. Możliwe jest wykorzystanie, np. transporterów glukozy GLUT – 1. W takiej strategii insulina jest przyłączana do elementu wiążącego nośnik, który zmienia specyficzność wiązania z analogu insuliny na odpowiedni metabolit uwalniając insulinę [14]. Takiego typu przykładem jest wykorzystanie (z sukcesem) analogu insuliny, wiążącego się z fruktozą. Tak jak powyżej, użyto strategii, w której metabolit uwalnia insulinę z kompleksu. Przełącznik regulujący uwalnianie insuliny (jej ligand) wymagał: elementu wiążącego – na białku insuliny, np. czujniki kwas meta-fluoro-fenyloboronowy w Gly^{A1} i 3,4-dihydroksybenzoesan w Lys^{B28}. Drugie wymaganie to metabolity uwalniające białko insuliny – zastosowana z powodzeniem fruktoza daje duże oczekiwanie co do uzyskania docelowo glukozy jako przełącznika [15].

Zbadane są również bardziej wyrafinowane podejścia, które opierają się na używaniu glukagonu jako przełącznika (opiera się na fizjologicznym przełączniku w wątrobie), co pozwala na kontrolowanie hipoglikemii. W połączeniu tych dwóch podejść w formulacji preparatów, można otrzymać

świetne efekty polegające na buforowaniu a zatem kontroli hipo i hiperglikemii [6].

Wiedza zdobyta przez badaczy na przestrzeni lat z czasem się pogłębia, a nowe technologie takie jak sztuczna inteligencja czy doskonalsze techniki instrumentalne pozwalają na kreowanie nowych podejść i strategii, które są coraz bardziej potrzebne w obliczu powiększającego się kryzysu związanego z zachorowaniami na cukrzycę.

Literatura

- [1] Magliano D. J., Boyko E. J., 2021, IDF DIABETES ATLAS, 10 edition, Brussels: International Diabetes Federation.
- [2] Portal Żywnienie ma znaczenie, Anonim, 2022, Cukrzyca – powikłania i skutki, <https://zywieniemaznaczenie.pl/cukrzyca-powiklania-i-skutki/>, 07.11.2023.
- [3] Gusarov D. A., Gusarova V. D., Bayramashvili D. I., Mironov A. F., 2008, Genetically engineered insulin and its pharmaceutical analogues, *Biochemistry Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, Moscow, 2(4), 356–366.
- [4] Quianzon C. C., Cheikh I., 2012, History of insulin, *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2(2), article 18701.
- [5] Ayan E., DeMirci H., 2023, A Brief Atlas of Insulin, *Current Diabetes Reviews*, tom 19(6), article no. e100622205849.
- [6] Jarosinski M. A., Dhayalan B., Chen Y.-S., Chatterjee D., Varas N., Weiss M. A., 2021, Structural principles of insulin formulation and analog design: A century of innovation *Molecular Metabolism*, 52, article 101325.
- [7] National Center for Biotechnology Information, PubChem Compound Summary for Database PubChem, Insulin Glargine, 08.10.2023.
- [8] Jacoby E., Hua Q. X., Stern A. S., Frank B. H., Weiss M. A., 1996, Structure and Dynamics of a Protein Assembly. 1H-NMR Studies of the 36 kDa R6 Insulin Hexamer, *Journal of Molecular Biology*, 258(1), 136–157.

[9] Moore M. C., Smith M. S., Sinha V. P., Beals J. M., Michael M. D., Jacober S. J., Cherrington A. D., 2014, Novel PEGylated Basal Insulin LY2605541 Has a Preferential Hepatic Effect on Glucose Metabolism, *Diabetes*, 63(2), 494–504.

[10] Wronkowitz N., Hartmann T., Görgens S. W., Dietze-Schroeder D., Indrakusuma I., Choi I. Y., Park S. H., Lee Y., Kwon S. C., Kang Y., Hompesch M., Eckel J., 2017, LAPS Insulin115 : A novel ultra-long-acting basal insulin with a unique action profile, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(12), 1722–1731.

[11] Faust C., Ochs C., Korn M., Werner U., Jung J., Dittrich W., Schiebler W., Schauder R., Rao E., Langer T., 2020, Production of a novel heterodimeric two-chain insulin-Fc fusion protein, *Protein Engineering, Design and Selection*, 14(33), article gzaa026.

[12] Hansen B. F., Kurtzhals P., Jensen A. B., Dejgaard A., Russell-Jones D., 2011, Insulin X10 revisited: a super-mitogenic insulin analogue, *Diabetologia*, 54(9), 2226–2231.

[13] Baghban Taraghdari Z., Imani R., Mohabatpour F., 2019, A Review on Bioengineering Approaches to Insulin Delivery: A Pharmaceutical and Engineering Perspective, *Macromolecular Bioscience* 19(4), article 1800458.

[14] Wang J., Yu J., Zhang Y., Kahkoska A. R., Wang Z., Fang J., Whitelegge J. P., Li S., Buse J. B., Gu Z., 2019, Glucose transporter inhibitor-conjugated insulin mitigates hypoglycemia, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(22), 10744–10748.

[15] Chen Y.-S., Gleaton J., Yang Y., Dhayalan B., Phillips N. B., Liu Y., Broadwater L., Jarosinski M. A., Chatterjee D., Lawrence M. C., Hattier T., Michael M. D., Weiss M. A., 2021, Insertion of a synthetic switch into insulin provides metabolite-dependent regulation of hormone–receptor activation, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(30), article e2103518118.

Patrycja Schab

e-mail: patrycja.schab@dokt.p.lodz.pl

Institut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

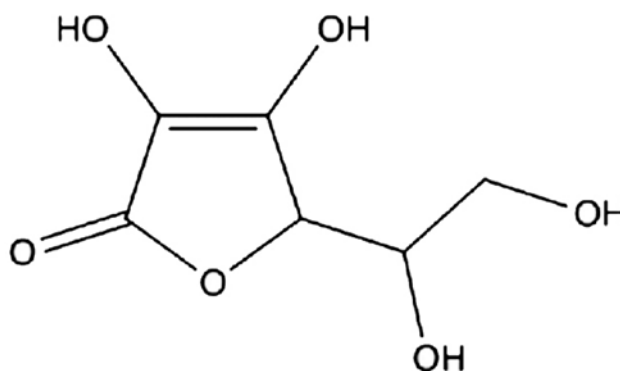
Witamina C – najpopularniejsza i nadal odkrywana witamina

Witamina C – ogólna charakterystyka i właściwości

Zwycięzca Nagrody Nobla Szent-Györyi po raz pierwszy wyizolował witaminę C w 1928 roku [1]. Z uwagi na fakt, że jej niedobór wywoływał skorbut (scorbutus), witaminę C nazwano kwasem askorbinowym [2]. Po niespełna stu latach od tego osiągnięcia substancja ta stanowi nadal obiekt badań naukowców na całym świecie. Jest także jedną z najbardziej popularnych witamin. W literaturze można znaleźć informacje, że również nadal wyróżnia się jako najmniej zrozumiana spośród związków z tej grupy. Ma wielokierunkowe działanie na organizm człowieka. Jednakże ten związek jest szczególnie popularny ze względu na swoje antyoksydacyjne właściwości [3].

Witamina C to pochodna sacharydów. Kwas L-askorbinowy ma wzór sumaryczny $C_5H_8O_6$. Jest to γ -lakton kwasu 2,3-dehydro-L-gulonowego. Występuje w postaci białej, krystalicznej substancji bez zapachu, o kwaśnym smaku. Ma masę cząsteczkową wynoszącą 176,13 g/mol. Posiada kwasowy charakter, wynikający z występowania w cząsteczce ugrupowania endiolowego, a szczególnie dzięki łatwości dysocjacji protonu grupy hydroksylowej przy C-3. [4]. pK_{a1}

jest równe 4,17, a pK_{a2} – 11,57. Temperatura topnienia wynosi 190–192°C, a gęstość związku 1,65g/cm³. Witamina C jest substancją dobrze rozpuszczalną w wodzie (hydrofilowa cząsteczka) oraz praktycznie nierozpuszczalną w rozpuszczalnikach niepolarnych takich jak eter, chloroform czy benzen [5]. Strukturę związku stabilizuje pięciocłonowy pierścień γ -laktonowy, który znajduje się w centrum cząsteczki. Jego rozerwanie powoduje osydatywny rozpad kwasu L-askorbinowego z utworzeniem kwasu szczawioowego i L-treonowego [4].



Rys. 1. Struktura chemiczna kwasu askorbinowego [6]

