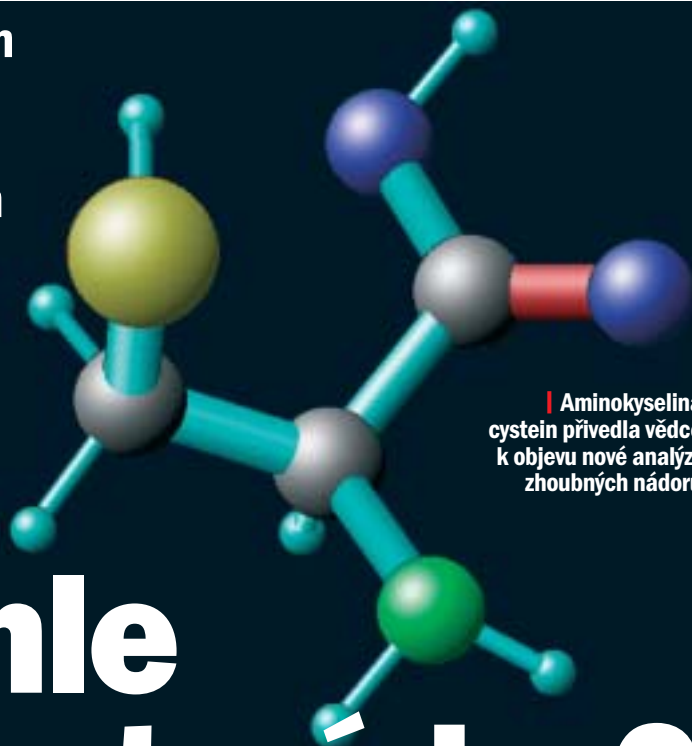


Rakovina je slovo, při kterém zatrne snad každému.

Úspěch léčby závisí na jejím včasném, rychlém a citlivém nalezení. Jeden nápad, jak na to, se objevil v tehdejší Československu již před sedmdesáti lety a současní naši vědci v tomto výzkumu zdárně pokračují.



| Aminokyselina cystein přivedla vědce k objevu nové analýzy zhoubných nádorů

Jak rychle rozpoznat nádor?

Ve třicátých letech minulého století se tehdejší asistent profesora Jaroslava Heyrovského (našeho jediného nositele Nobelovy ceny za chemii) Rudolf Brdička zabýval polarografickým chováním různých solí kobaltu. Jak už to u významných objevů bývá, zcela náhodou se mu podařilo místo obvykle používaného roztoku želatiny (ten se při polaro-

grafii hojně používal) přidat ke kobaltové soli krevní sérum. A objev byl na světě! Brdička pozoroval charakteristické odezvy, které později pojmenoval »katalytické signály«.

Na polarogramech pozoroval, že pro něho známé signály kobaltové soli se zmenšily a objevily se jiné, dosud neznámé signály. To ho zaujalo a pokračoval tedy ve svých experimentech s dalšími bílkovinami a aminokyselinami. Záhy zjistil, že pouze aminokyselina cystein (obsahuje ve své molekule síru) poskytuje onen pozorovaný zajímavý signál. Pokud použil cystin (dva chemickou vazbou spojené cysteiny), byla pozorována dvojnásobně velká polarografická vlna. Tento objev byl později nazván Brdičkova reakce. Tato metodika nebyla ve světě zapomenuta a je stále velmi rozšířená.

Dá se to využít v medicíně?

Již samotný Rudolf Brdička byl velmi prozíravý a snažil se využít svého objevu v medicíně. A šel dokonce tak daleko, že se pokusil vymyslet postup, jak diagnostikovat nemocné se zhoubnými nádory. V předválečné době bylo něco takového naprosto úžasné, protože tehdy neexistovala žádná dnes zcela běžná a dostupná vyšetření (počítačová tomografie či nukleární magnetická rezonance) a klinická biochemie neměla vhodné charakteristické znaky (markery) pro srovnávání ani neznala dnes zcela běžné bioanalytické diagnostické postupy.



FOTO: JIŘÍ PETŘEK

| Pracovnice laboratoře se zabývá stanovením metalothioneinu a dalších thiolových sloučenin pomocí elektrochemických technik

ÚSPĚŠNÝ ŽIVOT PROFESORA BRDIČKY

Narodil se v roce 1906. V roce 1929 získal titul Ph.D. na Univerzitě Karlově v Praze pod vedením Prof. Jaroslava Heyrov-



| Rudolf Brdička (vlevo) blahopřeje profesoru Heyrovskému (vpravo) k udělení Nobelovy ceny

ského – byl pravděpodobně jeho nejslavnějším žákem. Jako fyzikální chemik se většinou zabýval biomedicínskými aplikacemi polarografie. Studoval reakce komplexů železa s peroxidem, reakce formaldehydu s vodou a reakce vodíku a slabé kyseliny u povrchů elektrody. |

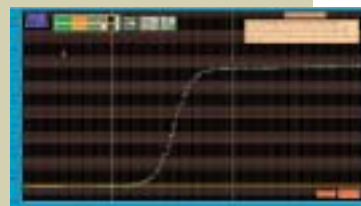
Brdička vyzkoušel postup, takzvaný denaturační test, kdy ke krevnímu séru přidal hydroxid draselný a sledoval průběh srážení (denaturace) bílkovin v krevním séru. A získaný výsledek byl opravdu překvapující! U zdravých lidí pozoroval na polarogramu ▶

CO JE TO POLAROGRAM?

Polarografie je analytická metoda, sloužící k určování výskytu a koncentrace chemických látek (těžké kovy, antibiotika, nukleové kyseliny či

proteiny) v roztoku, tedy k chemické analýze. Objevil ji profesor Jaroslav Heyrovský v roce 1922 a získal za ni Nobelovu cenu. Princip spočívá

ve vyhodnocování závislosti elektrického proudu na napětí přivedeném na dvojici elektrod, ponořených do zkoumaného roz-



toku. Na zaznamenaných křivkách se objevují tzv. **polarografické vlny** a jejich poloha charakterizuje jednotlivé druhy látek. Koncentrace příslušné látky se posléze určí z velikosti nárůstu proudu. Celý takový záznam je označen jako **polarogram**.

FOTO: B. KUČERA, ELEKTROCHEM.CVIRU.EDU A ELECTROGRAPHY.EDU

! Za objev polarografie získal profesor Heyrovský Nobelovu cenu za chemii

nárůst jednoho signálu, ale u rakovinou postižených pacientů se signál zmenšoval.

Stále se neví...

Od objevu Prof. Rudolfa Brdičky uplynulo 70 let, a mohlo by se tedy zdát, že o rakovině, elektrochemii a Brdičkově reakci víme úplně vše. Avšak již při velmi letmém nahlédnutí pod »pokličku« zjistíte, že známo je opravdu velmi málo k tomu, abychom dokázali pochopit všechny souvislosti. Do dnešní doby se skutečně přesně neví, proč proteiny a peptidy obsahující síru něco tak podivného způsobují. Hlavní podíl na vzniku katalytického signálu je odborníky připisován chemickým skupinám obsahujícím síru a případně také dusík.

Návrat elektrochemie

Od dob profesora Brdičky elektrochemie samozřejmě neusnula na vavřínech a česká elektrochemická škola stále posouvá hranice poznání v této slibné vědní disciplíně. Profesor Emil Paleček z Biofyzikálního ústavu AV ČR

v Brně, který v dnešní době bezesporu patří mezi špičkové světové vědce (je třetím nejcitovanějším českým vědcem), navrhl velmi zajímavou technologii pro analýzu nukleových kyselin a proteinů.

Jeho elektrochemická metoda velmi významně zvýšila citlivost analytického postupu při rozpoznávání opravdu velmi malého množství sledované látky. Celý postup byl označen jako adsorptivní přenosová technika, přičemž její název, přeložený do srozumitelného jazyka, vystihuje, jak se to dělá – »adsorptivní« znamená, že sledovaná látka se zachytává na povrch elektrody, »přenosová«, že se elektroda z roztoku sledované látky přesune někam jinam. Nadbytečný roztok obsahující sledovanou látku, která není dokonale přichycena k povrchu elektrody, je omyt a poté je možné provést analýzu. Díky tomuto zdánlivě jednoduchému postupu se mohla elektrochemie znovu vrátit na přední místa mezi vědeckými metodami.

Jak na těžké kovy?

Metalothionein je malý protein, objevený před téměř padesáti lety americkými vědci Margosheem a Valleem. Jeho hlavním úkolem v organismu je vázat těžké kovy a tímto způsobem kontrolovat jejich množství v těle. V současnosti se výzkum v této oblasti soustřeďuje právě na působení těžkých kovů v prostředí a na určení jeho množství v tělech řady živočichů.

Stanovení množství tohoto proteinu není jednoduchou záležitostí. Nejlepší a nejpřesnější charakteristiku je možné získat při použití velmi drahých analyzátorů, jako je hmotnostní spektrometr nebo nukleární magnetická rezonance. Takových postupů však není možné využívat pro běžné a rychlé analýzy přímo v terénu. Právě pro takový účel byl před více než dvaceti lety navržen postup pro stanovení metalothioneinu u mořských živočichů pomocí nestárnoucí Brdičkovy reakce. Na výzkumné lodi, zaměřené na studium mořské biologie, tak zcela jistě najdete přístroj schopný takové analýzy.

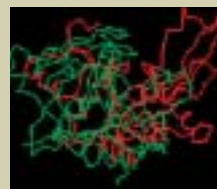
V současnosti se systematicky a intenzivně otázkami stanovení množství metalothioneinu u mořských živočichů pomocí Brdičkovy reakce zabývá především skupina profesorky Biserky Raspor z největšího chorvatského výzkumného střediska Rudjer Boskovic.

Aby léčba neselhala...

Souvislost mezi metalothioneinem a rakovinou je nyní na samém počátku zkoumání. Nejnovější výzkumy ovšem naznačují, že existuje možná souvislost mezi množstvím metalothioneinu a rychlostí rozvoje zhoubného nádoru.

Druhou a velmi závažnou otázkou při studiu vztahů mezi rakovinou a malým proteinem je změna jeho množství v přítomnosti protinádorových léčiv (především na bázi pla-

SLOVNÍČEK



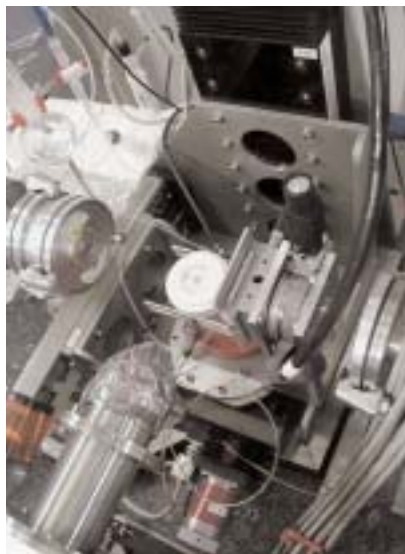
● **Cystin** - aminokyselina tvořená dvěma molekulami cysteinu (spojenými disulfidovými můstky)

● **Metalothionein** - je nízkomolekulární protein, který ve své molekule obsahuje domény tvořené cysteiny, vážící těžké kovy



● **Rakovina** - onemocnění způsobené zhoubným nádorem, pro který je charakteristický nekontrolovatelný růst s ničícím okolních tkání, zakládání metastáz a celkové působení na organismus

● **Rezistence** - schopnost přežít a množit se (viry, bakterie, nádorové buňky) i při léčbě příslušným léčivem



! V současné elektrografii se využívá nejmodernějších technologií

FOTO: I. JONASSEN A MACROMOL.STUD

tiny). Metalothionein je totiž schopen vázat kovy jako zinek, chrom, kadmium a mnoho dalších, a je tedy samozřejmě schopen reagovat i s platinou. Proto se přímo nabízí hypotéza, že buňky v našem těle reagují na prudce zvýšenou koncentraci platinového léčiva prostřednictvím tvorby metalothioneinu, který se pak snaží vázat platinu, čímž výrazně sníží koncentraci léku a celá léčba následně selže. Překonání mechanismů vedoucích k selhání léčby by zcela jistě přispělo k výraznému zvýšení počtu vyléčených pacientů s touto smrtelnou chorobou.

Elektrochemie v boji s rakovinou!

Elektrochemie nabízí rychlou, citlivou a levnou možnost, jak studovat hladinu metalothioneinu v tělních tekutinách a tkáních. Pod-

SENZORY A BIOSENZORY

Jsou to analytická čidla sledující určitou fyzikální veličinu. V případě, že k nebiologické části (pevná elektroda) je přidána biologická část (např. peptid, protein, enzym, buňka či mikroorganismus), stane se ze senzoru biosenzor. |

palinové chromatografy, hmotnostní detektory, nukleární magnetická rezonance a řada další? Skutečně by se mohlo zdát, že taková stařenka nemůže těmto gigantům nijak konkurovat. Ovšem opak je pravdou! Kromě výše popsané tzv. klasické elektrochemie skýtá tento vědní obor ještě jeden velký trumf, a to jsou senzory a biosenzory.

1/3 výška inzerce



! Polarogram na displeji počítače odhaluje jednotlivé druhy látek a jejich koncentrace v roztoku

le známých postupů jsou ze zkoumaného vzorku odstraněny látky, které by analýzu mohly ovlivňovat, a za využití přenosové techniky tak získáme unikátní nástroj, zaznamenávající hladinu metalothioneinu ve vzorku. Bylo přitom zjištěno, že u zdravých lidí je signál, označený jako Cat2, velmi nízký, avšak u pacientů se zhoubnými nádory se celý elektrochemický záznam mění a signál Cat2 vzrůstá.

Česká onkologická společnost, z prostředků získaných při Běhu Terryho Foxe, podpořila výzkum této vědecky zajímavé problematiky v Laboratoři molekulární biochemie a bioelektrochemie Mendelovy zemědělské a lesnické univerzity v Brně. V prvních výsledcích, získaných na tomto našem vědeckém pracovišti, byly pozorovány změny v množství metalothioneinu u nemocných s nádorem prsu, plic, tlustého střeva a melanomem. Zdejší vědci věří, že jejich výsledky pomohou při sledování průběhu nádorového onemocnění a jeho léčby.

Trumfy v rukávu vědy

Má tedy elektrochemie v 21. století místo vedle mohutných přístrojů, jako jsou ka-

Je totiž velmi těžko představitelné, že by se kterýkoliv z výše popsaných přístrojů dal umístit přímo do těla člověka nebo do speciálního robota, který bude analyzovat povrch vesmírných planet. Sondou měřící hladinu cukru v těle nebo maličkého nanorobotka, to už si však představit umíme. A toho všeho jsou biosenzory schopny. A navíc to stojí podstatně méně peněz! Náklady na provoz elektrochemických senzorů jsou totiž zcela nepatrné.

Podle všeho má tedy elektrochemie v 21. století nejen své místo, ale má i obrovský potenciál vytvářet a měnit jeho tvář. A přispět k tomu mohou i čeští vědci! ■

RENÉ KIZEK

VÍCE SE DOZVÍTE:

<http://www.linkos.cz/>

http://www.mou.cz/mou/section_main.jsp

<http://www.jergym.hiedu.cz/~canovm/objevite/objev2/brd.htm>

<http://nobelprize.org/chemistry/laureates/1959/heyrovsky-bio.html>

<http://www.irb.hr/en/>

Kizek, R. a kol.: Klin. Biochem. Metab. 12, 72-78 (2004)

Zelená, J. a kol.: Klinická onkologie 17, 190-195 (2004)