

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nastąpił znaczący postęp w badaniach mechanizmów reakcji rodnikowych o znaczeniu biologicznym a nagromadzona wiedza oraz postęp metodologiczny pozwalają na coraz bardziej dokładne monitorowanie, wyjaśnianie i przewidywanie roli i wpływu rodników oraz, szerzej zdefiniowanych, Reaktywnych Form Tlenu (RFT) i Reaktywnych Form Azotu (RFA) na procesy przebiegające w komórkach, tkankach i całych organizmach. Badania mechanizmów bezpośrednio związanych z generowaniem rodników jako przekaźników sygnału w procesach przekazywania sygnałów (m.in. regulacja napięcia naczyń krwionośnych, apoptoza) zostały w ciągu ostatnich 20 lat dwukrotnie uhonorowane Nagrodą Nobla, w 1998 i 2002 roku. Jednak nadprodukcja RFT i RFA w procesach metabolizmu komórkowego oraz ich rozprzestrzenianie się w miejsca wrażliwe na utlenianie prowadzi do powstawania stresu oksydacyjnego i wywołuje stan patologiczny związany z oksydacyjną degradacją biocząsteczek (lipidów, białek, enzymów, cukrów, DNA) a w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki i stanów zapalnych oraz chorobowych. Przykładami chorób o etiologii powiązanej ze stresem oksydacyjnym są miażdżyca naczyń krwionośnych, stan niedokrwienny / zawałowy mięśnia sercowego, nadciśnienie, cukrzyca, starzenie, nowotwory, choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Parkinsona i Alzheimera, choroby autoimmunologiczne, starcze zwyrodnienie plamki żółtej oka, zespół niewydolności oddechowej, niedotlenienie. Potencjalnymi środkami profilaktycznymi oraz terapeutycznymi są antyoksydanty (przeciwutleniacze) - substancje przeciwdziałające utlenianiu, obecne endogennie lub też wprowadzane w niewielkich ilościach. Antyoksydanty nazywane prewencyjnymi usuwają RFT i RFA nie dopuszczając do zainicjowania rodnikowego łańcuchowego utleniania lipidów (peroksydacja lipidów), jednak gdy peroksydacja już biegnie, proces ten może być zatrzymany przez inną klasę antyoksydantów, nazywanych antyoksydantami interwencyjnymi.

Poznano wiele parametrów i czynników decydujących o szybkości reakcji antyoksydantów interwencyjnych z różnymi rodzajami RFT i RFA, począwszy od związku struktury z reaktywnością, kinetyką i mechanizmami reakcji (przeniesienie atomu wodoru, uzgodnione przeniesienie elektronu i protonu, przeniesienie elektronu poprzedzone deprotonacją i inne), wpływem ko-antyoksydantów, jednak jednym z kluczowych lecz wciąż niedocenianych (nierozpoznanych) elementów jest biodostępność antyoksydanta związana z jego lokalizacją i oddziaływaniem w mikrootoczeniu komórkowym. Przeoczenie tego typu oddziaływania i zjawisk na granicy faz woda/lipid, jest przyczyną wielu istniejących w literaturze przedmiotu kontrowersji. Dlatego celem projektu jest kompleksowe badanie szeregu klas antyoksydantów fenolowych i niefenolowych pod kątem ich oddziaływania z lipidami zarówno w zdyspergowanych układach stosowanych do tej pory jako modelowe (micele) jak i w samoorganizujących się układach lipidowych (fosfolipidowych) będących modelami błon biologicznych, z uwzględnieniem ładunku na powierzchni błony, rodzaju oddziaływań, mobilności antyoksydanta. Czynniki te decydują o lokalizacji cząsteczki, mechanizmie reakcji (sposobie działania – prewencyjny versus interwencyjny) i szybkości akcji antyoksydacyjnej. Poznanie wpływu tych czynników przyczyni się do pełniejszego zrozumienia działania antyoksydantów i powinno zaowocować zaprojektowaniem i wytworzeniem nowych substancji zdolnych do zapobiegania lub obniżenia poziomu stresu oksydacyjnego rozumianego jako nadprodukcja rodnikowych reaktywnych form tlenu w komórkach i tkankach. Substancje te będą wykazywać szereg zalet w porównaniu z konwencjonalnymi antyoksydantami – powinny wykazywać lepsze zdolności do penetrowania komórek a celem dodatkowym jest możliwość zaprojektowania antyoksydantów (i nanoantyoksydantów) o właściwościach możliwie jak najbardziej dostosowanych do specyfiki ochranianego materiału i umożliwiających ochronę dokładnie tego fragmentu, który jest najbardziej narażony na stres oksydacyjny. Antyoksydanty takie powinny posiadać zdolność wychwytywania rodników atakujących powierzchnię biomembrany od strony wody jak i rodników lipofilowych, zlokalizowanych w warstwie podwójnej biomembrany.

Integralną częścią badań (trzeci etap) będzie testowanie przyjętych hipotez badawczych i testowanie nowych antyoksydantów nie tylko w układach modelowych ale również weryfikacja w układach komórkowych. Dokonana zostanie analiza skuteczności zaproponowanych antyoksydantów hybrydowych w regulacji procesów komórkowych w warunkach indukowanego stresu oksydacyjnego, badany będzie poziom RFT oraz enzymów odpowiedzialnych za ochronę antyoksydacyjną (dysmutaza ponadtlenkowa SOD, katalaza, sirtuiny, oksygenaza hemowa HO-1) a także ochronny wpływ antyoksydantów hybrydowych na ochronę przed uszkodzeniami DNA. Przedstawiony projekt jest nowatorski, prowadzi do systematyzacji i poszerzenia istniejącego stanu wiedzy a przedstawione hipotezy badawcze są wynikiem prowadzonych przez lidera wieloletnich badań mechanizmów reakcji i aktywności przeciwutleniaczy. Realizacja projektu wzmocni już istniejącą współpracę z co najmniej dwoma partnerami zagranicznymi oraz z zespołem biologów i stworzy młodym badaczom możliwość uzyskania doświadczenia pracy w interdyscyplinarnym środowisku naukowym.