

## Abstrakt popularnonaukowy

Czynniki takie jak zanieczyszczenia środowiska (spaliny), palenie tytoniu, intensywny wysiłek fizyczny, nadużywanie leków, czy stresujący tryb życia przyczyniają się do zwiększenia ilości powstających wolnych rodników w organizmie, najczęściej z grupy reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS). Zachwianie równowagi między produkcją a możliwościami neutralizacji ROS przez organizm prowadzi do tzw. stresu oksydacyjnego. Proces ten jest wysoce niekorzystny, ponieważ prowadzi do uszkodzeń DNA oraz utleniania (peroksydacji) lipidów zawartych w błonach komórkowych, powodując ich dezintegrację. Konsekwencjami długotrwałego stresu oksydacyjnego jest przedwczesne starzenie czy rozwój wielu chorób (m.in. niedokrwiennych serca, neurodegeneracyjnych czy nowotworowych). Jedną z form ochrony przed stresem oksydacyjnym wywołowanym nadmierną produkcją ROS jest stosowanie przeciwutleniaczy. Przeciwutleniacze (antyoksydanty) to małowczątkowe związki chemiczne, które nawet w niewielkim stężeniu (nM ~  $\mu$ M) hamują peroksydację lipidów i innych biocząsteczek, zazwyczaj eliminując wolne rodniki lub ich prekursory. Antyoksydanty są ważnym elementem diety, wspomagają naturalne mechanizmy ochronne w organizmie. Do najbardziej znanych antyoksydantów zaliczane są witaminy (E, A, C),  $\beta$ -karoten oraz związki polifenolowe jak np. resweratrol. Prawdopodobnie, obecność tych substancji w diecie śródziemnomorskiej (warzywa, wino) jest przyczyną tzw. „paradoksu francuskiego”, który polega na zmniejszonym współczynniku śmiertelności wywołowanym chorobami naczyń wieńcowych we Francji i Włoszech, pomimo diety o dużej zawartości tłuszczów nasyconych.

Aktywność przeciwutleniająca konwencjonalnych antyoksydantów jest często niewystarczająca ze względu na szereg problemów, do których zaliczyć można: (i) ograniczenie biodostępności ze względu na niekorzystny profil farmakokinetyczny lub ograniczenia dietetyczne pacjenta (wiek, choroby), (ii) brak możliwości regeneracji przeciwutleniacza (iii) oraz problemy z jego transportem do komórki. Ze względu na powyższe, projekt badawczy skupia się na poszukiwaniu nowej klasy antyoksydantów, które będą wykazywać lepszą aktywność przeciwutleniającą, biodostępność oraz pośrednio będą pełniły funkcję markerów stresu oksydacyjnego w komórkach.

Celem projektu jest określenie antyoksydacyjnych właściwości wybranych rodników nitroksylowych oraz ich synergistycznego efektu z polifenolami. W ramach pracy badawczej wnioskodawca wykona kompleksowe badania aktywności przeciwutleniającej, które doprowadzą do uzyskania wiedzy o wpływie różnych czynników na mechanizm działania oraz aktywność rodników nitroksylowych. Zebrane dane pozwolą na ustalenie związku struktury rodników nitroksylowych z ich reaktywnością względem wolnych rodników, co pozwoli na zaprojektowanie nowej klasy hybrydowych antyoksydantów składających się z fragmentów fenolowych oraz nitroksylowych. Przeciwutleniacze fenolowo-nitroksylowe powinny charakteryzować się lepszą aktywnością antyoksydacyjną w szerszym zakresie pH. Polifenole zostały wybrane do badań ze względu na ich udokumentowane właściwości prozdrowotne, natomiast rodniki nitroksylowe, jako związki nietoksyczne i niepowodujące stresu oksydacyjnego, które mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w medycynie jako markery molekularne stresu oksydacyjnego w komórkach. Poznanie molekularnego mechanizmu działania rodników nitroksylowych może otworzyć nowe możliwości ich zastosowania np. w projektowaniu nowej klasy związków (zawierających fragment nitroksylowy) dla celów diagnostycznych. Przedstawiony projekt ma charakter interdyscyplinarny, który łączy elementy fizycznej chemii organicznej, chemii rodników i antyoksydantów (Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski) z biologią komórki oraz biologią molekularną (Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego, Polska Akademia Nauk), a otrzymane rezultaty powinny zwiększyć dotychczasową wiedzę na temat antyoksydacyjnych właściwości związków niefenolowych.