

Streszczenie popularnonaukowe

Zarówno stres oksydacyjny, wywołany obecnością nadmiernej ilości reaktywnych formy tlenu (RFT), jak i jego konsekwencje w postaci destruktywnego utleniania biomolekuł są intensywnie badane z powodu ich silnego wpływu na zdrowie człowieka. Peroksydacja lipidów stanowiących budulec błon komórkowych powoduje ich uszkodzenie i proces ten prowadzi do wielu niebezpiecznych chorób. Miażdżyca, cukrzyca, choroby nerek, nowotwory czy choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Alzheimera lub Parkinsona są przykładami chorób o etiologii związanej z występowaniem stanu stresu oksydacyjnego.

Układy biologiczne to bardzo skomplikowana maszyna molekularno-enzymatyczna i problematyka badania stresu oksydacyjnego prowadzona w laboratorium chemicznym nie zawsze odpowiada problematyce badań *in vivo*, dlatego duże wysiłki skierowane są na projektowanie takich markerów stresu oksydacyjnego, które swoim składem, lokalizacją, czułością i intensywnością sygnału analitycznego spełniałyby warunki sensorów nie zaburzających funkcji komórki lub tkanki a jednocześnie umożliwiałyby monitorowanie RFT w organizmie i ich interakcje z innymi elementami komórek. Jednym z obiecujących sposobów obserwacji i badania stresu oksydacyjnego w lipidach może być wykorzystanie znaczników fluorescencyjnych czułych na rodniki. Fluorescencja to zjawisko emitowania światła przez wzbudzoną cząsteczkę lub atom. Taki znacznik fluorescencyjny mógłby działać na zasadzie zwiększania lub zmniejszania intensywności świecenia w zależności od postępu reakcji z rodnikami, co pozwoliłoby na monitorowanie stresu oksydacyjnego w czasie rzeczywistym. Blokiem budulcowym wykorzystywanym do konstruowania znaczników fluorescencyjnych jest BODIPY czyli 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen. Z uwagi na właściwości fluorescencyjne, pochodne BODIPY są intensywnie badane i znajdują coraz szersze zastosowanie w naukach medycznych, biologicznych i w chemii analitycznej. Czujniki oparte na tym związku mogą być zbudowane z części receptorowej, czyli fragmentu wrażliwego na badany czynnik, połączonej kowalencyjnie z BODIPY, nazywanego reporterem, ponieważ odpowiada za generowanie fluorescencji wtedy, gdy część receptorowa ulega reakcji chemicznej np. utlenianiu. Funkcjonalizacja tych związków grupami mogącymi reagować z rodnikami, czyli np. polifenolami może prowadzić do otrzymania czułych i responsywnych markerów stresu oksydacyjnego. Przegląd literatury wskazuje na wzrost zainteresowania wykorzystaniem takich substancji jako fluorescencyjnych znaczników do monitorowania procesów peroksydacji biocząsteczek w układach narażonych na wysoki stres oksydacyjny. Taki czujnik molekularny mógłby przyczynić się do głębszego poznania przebiegu chorób o przypuszczalnej etiologii rodnikowej jak np. choroby neurodegeneracyjne.

Głównym celem poniższego projektu będzie synteza i charakterystyka znaczników fluorescencyjnych zawierających BODIPY jako część reporterową, do których przyłączony zostanie receptor będący fenolem lub polifenolem. Taki rodzaj receptora został wybrany z powodu dużej reaktywności tych związków wobec rodników. Ponadto niektóre polifenole, takie jak katechol są analogiem katecholamin, pochodnych aminokwasy – tyrozyny. Do katecholamin należą ważne dla funkcjonowania organizmu neurotransmitery i hormony takie jak adrenalina, noradrenalina i dopamina. Zarówno katechol jak i katecholaminy są wrażliwe na działanie stresu oksydacyjnego wywoływanego przez rodniki, a nadmierne utlenianie katecholamin w organizmie może prowadzić do zaburzeń w centralnym układzie nerwowym i gospodarce hormonalnej. Wykorzystanie katecholu jako receptora w znaczniku fluorescencyjnym czułym na rodniki pozwoliłoby na monitorowanie w czasie rzeczywistym stresu oksydacyjnego powodującego utlenianie katecholamin.

Zsyntezowane związki będą poddane szeregowi testów dotyczących ich stabilności oraz właściwości optycznych (zmiana intensywności fluorescencji w obecności rodników) w układach homogenicznych (rozpuszczalnikach organicznych o różnej polarności) oraz heterogenicznych takich jak micelle i liposomy (analogi błon biologicznych).