

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Tytuł projektu nawiązuje do włoskiego filmu (*Brutti, sporchi e cattivi*, premiera 1976) ponieważ przedmiot badań, organiczne związku azotu i siarki, jeszcze do niedawna zajmowały peryferyjne miejsca a główny nurt badań antyoksydantów była (i jest) zajmowany przez antyoksydanty fenolowe. Podobnie jak większość związków siarkoorganicznych, przez długi czas antyoksydanty siarkowe i azotowe były postrzegane jako mniej przyjemne i mniej eleganckie, dlatego obecnie istnieje olbrzymia dysproporcja wiedzy o mechanizmach i efektywności działania tych grup związków w porównaniu z fenolami.

W ciągu ostatnich 25 lat dwie nagrody Nobla (1998, 2002) zostały przyznane za badania mechanizmów bezpośrednio związanych z generowaniem rodników w procesach przekazywania sygnałów (m.in. regulacja ciśnienia krwi naczyniach krwionośnych, apoptoza, procesy uczenia się). Postęp w badaniach Reaktywnych Form Tlenu (RFT) i Reaktywnych Form Azotu (RFA) i ich udziału w procesach fizjologicznych oraz gwałtowny rozwój metodologii tych badań pozwala na precyzyjne monitorowanie oraz coraz lepsze zrozumienie roli RFT i RFA w procesach metabolizmu komórkowego. Jednak podwyższony poziom RFT i RFA prowadzi do powstawania stresu oksydacyjnego a ich rozprzestrzenianie się w miejsca wrażliwe na utlenianie 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 Alzheimer, 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 wprowadzane w niewielkich ilościach. Antyoksydanty nazywane prewencyjnymi usuwają RFT i RFA nie dopuszczając do zainicjowania rodnikowego łańcuchowego utleniania lipidów (peroksydacja lipidów). Substancjami takimi są np. witamina C i glutation (związek siarkoorganiczny), jednak gdy peroksydacja już biegnie, proces ten może być zatrzymany przez inną klasę antyoksydantów, nazywanych antyoksydantami interwencyjnymi. Powszechnie znanymi antyoksydantami interwencyjnymi są pochodne fenolowe (np. witamina E, flawonoidy, alkilowane fenole, rezweratrol), niektóre węglowodory (terpenowe, karotenoidy). Inna klasa antyoksydantów interwencyjnych, aminy aromatyczne, są często stosowane w przemyśle.

Istnieje duża grupa niefenolowych, bioaktywnych związków siarki i azotu wykazujących interwencyjne działanie antyoksydacyjne, lecz mechanizm ich działania nie jest dobrze poznany. Związkami takimi są pochodne indolowe, chinolinowe, benzotiazolowe oraz związki zawierające alkilosulfanylowe i alkilosulfinyłowe grupy funkcyjne, allicyna i alliina, pochodne ditiolowe (RSSH). Wiele tych związków to składniki diety człowieka (np. związki siarkoorganiczne znajdują się w czosnku, cebuli, brokułach, kalafiorze) podczas gdy inne to elementy wykorzystywane w syntezie setek substancji o działaniu farmakologicznym (np. pochodne indolu, chinoliny, benzotiazolu).

Proponowane badania dotyczą antyoksydacyjnego działania wyżej wymienionych grup związków zawierających heteroatomy siarki i azotu. Zostanie zbadana kinetyka reakcji z rodnikami nadtlenkowymi i anionrodnikiem ponadtlenkowym, wpływ lokalizacji tych substancji na mechanizm antyrodnikowego działania i efektywność wychwytu rodników. Wiedza o wpływie tych czynników przyczyni się do zrozumienia antyoksydacyjnego działania N- i S- antyoksydantów oraz pozwoli na zaprojektowanie i syntezę nowych substancji o działaniu minimalizującym stres oksydacyjny. Zamierzamy również zbadać efekty synergistyczne N- i S- antyoksydantów z klasycznymi antyoksydantami fenolowymi.

Integralną częścią badań będzie testowanie przyjętych hipotez badawczych 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).

Przedstawiony projekt jest nowatorski, prowadzi do systematyzacji i poszerzenia istniejącego stanu wiedzy a przedstawione hipotezy badawcze są wynikiem prowadzonych w naszym zespole 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.