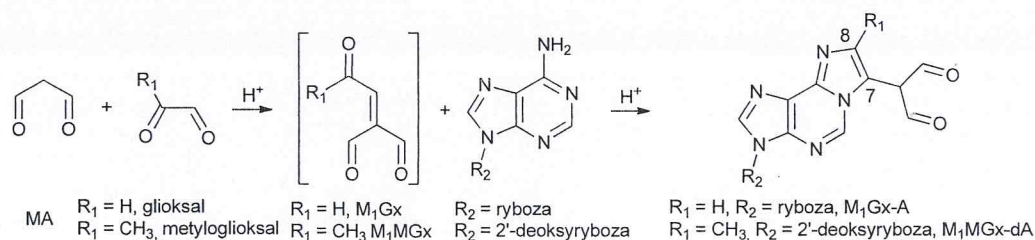


STRESZCZENIE

Addukty zasad DNA są modyfikacjami strukturalnymi materiału genetycznego, które tworząc się *in vivo* mogą prowadzić do powstawania mutacji. Obecność adduktów białek może mieć natomiast skutki cytotoksyczne. Szczególną grupę modyfikacji strukturalnych biocząsteczek stanowią wiązania krzyżowe, czyli kowalencyjne lub koordynacyjne połączenia pomiędzy tymi cząsteczkami. Wśród wiązań krzyżowych należy wymienić połączenia typu DNA-białko, które przyczyniają się do zaburzenia podstawowych procesów komórkowych, m.in. replikacji, transkrypcji i translacji. Tworzenie wiązań krzyżowych może mieć związek z obecnością adduktów zasad DNA i niskocząsteczkowych aldehydów powstających *in vivo* w wyniku nieenzymatycznych przekształceń węglowodanów i lipidów.

Addukty aldehydu malonowego i gliksalu oraz odpowiednio metylogliksalu z nukleozydami adeninowymi zawierają w swojej strukturze α,β -nienasycone ugrupowanie karbonylowe (Schemat 1), które może ulegać reakcjom z grupami nukleofilowymi biocząsteczek prowadząc do powstania wiązań krzyżowych. Celem niniejszej rozprawy było zbadanie możliwości tworzenia modelowych połączeń krzyżowych typu DNA-białko oraz RNA-białko w wyniku oddziaływania wspomnianych adduktów z grupami tiolowymi *N*-acetylocysteiny i glutationu.

W wyniku realizacji prac badawczych zsyntezowano addukty adenozyiny i 2'-deoksyadenozyiny z aldehydem malonowym i gliksalem (M_1Gx-A) oraz odpowiednio metylogliksalem ($M_1MGx-dA$) (Schemat 1), i przeprowadzono ich szczegółowe badania strukturalne mające na celu ustalenie położenia podstawnika dialdehydometylowego. Zastosowanie do badań metod spektroskopowych (NMR) w połączeniu z obliczeniami kwantowo-chemicznymi (DFT-GIAO) pozwoliło stwierdzić, że podstawnik ten usytuowany jest w pozycji C7 (Schemat 1).



Schemat 1. Tworzenie adduktów M_1Gx-A i $M_1MGx-dA$

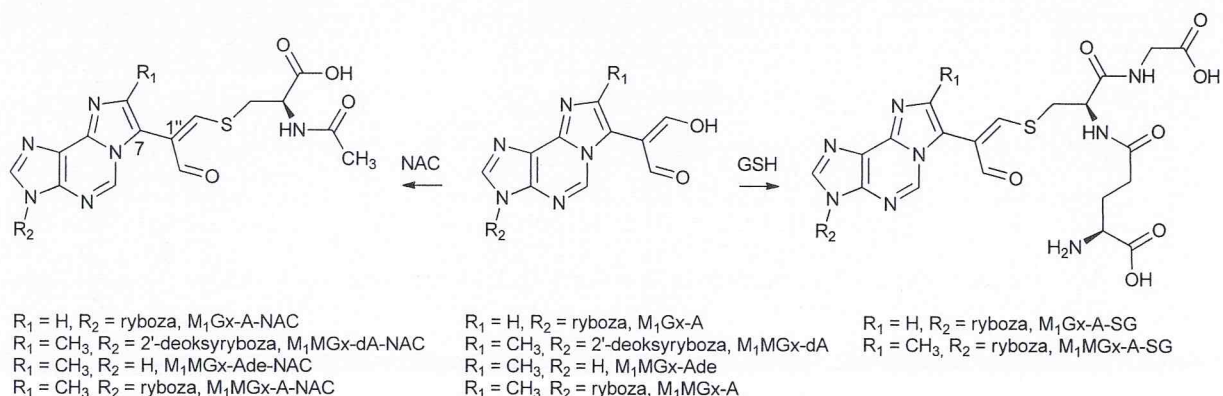
Następnie przeprowadzono badania reaktywności otrzymanych adduktów i ich pochodnych (M_1Gx-A , $M_1MGx-dA$, $M_1MGx-Ade$ i M_1MGx-A) wobec

STRESZCZENIE

N-acetylocysteiny (NAC) (Schemat 2). Otrzymano szereg produktów stanowiących modelowe połączenia krzyżowego typu DNA-białko i RNA-białko. Zaproponowano mechanizm ich powstawania, na podstawie wyników badań spektroskopowych ustalono strukturę tych związków oraz stwierdzono, że pochodne metyloglioksalu (M_1MGx -Ade-NAC i M_1MGx -A-NAC), występują w temperaturze pokojowej w postaci konformerów rotacyjnych. Eksperymentalne i obliczeniowe badania M_1MGx -Ade-NAC i M_1MGx -A-NAC pozwoliły ustalić, że za powstawanie rotamerów odpowiedzialna jest ograniczona rotacja wokół wiązania C7-C1'', umożliwiły także wyznaczenie bariery energetycznej rotacji.

Zsyntezowane połączenia krzyżowe poddano badaniom trwałości w warunkach fizjologicznych. Wykazano, że związki te są stosunkowo trwałe w takich warunkach, jednak w obecności *N*^α-acetylizyny ulegają szybkiej przemianie w pochodne tego aminokwasu. Zaproponowano odmienny od znanego z literatury dla adduktów akroleiny z aminokwasami mechanizm powstawania pochodnych *N*^α-acetylizyny i α,β-nienasyconych związków karbonylowych.

Przedstawiono również rezultaty badań reaktywności adduktów M_1Gx -A i M_1MGx -A wobec glutationu (Schemat 2). Szereg produktów powstających w tych reakcjach scharakteryzowano na podstawie analiz spektrometrii mas, wskazując, że zarówno grupa tiolowa, jak i aminowa glutationu biorą udział w tworzeniu połączeń krzyżowych typu DNA-białko i RNA-białko z badanymi adduktami.



Schemat 2. Przykłady modelowych połączeń krzyżowych typu DNA-białko z pochodnymi cysteiny