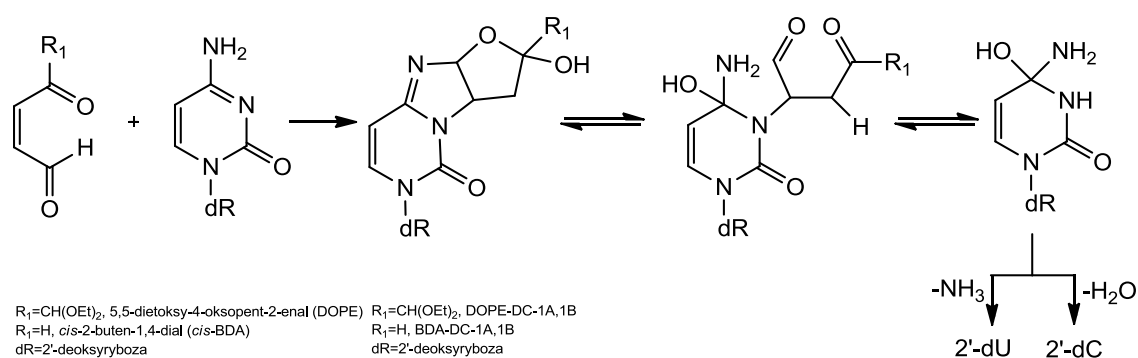


Procesy komórkowe zachodzące w organizmie mogą być źródłem wysoce reaktywnych dwufunkcyjnych związków karbonylowych. Związki takie powstają, między innymi, w wyniku peroksydacji lipidów oraz podczas enzymatycznego utleniania furanu i jego pochodnych. Elektrofilowy charakter dwufunkcyjnych związków karbonylowych powoduje, że mogą one reagować z nukleofilowymi biocząsteczkami takimi jak aminokwasy białek lub zasady DNA, tworząc odpowiednie addukty. Modyfikacja strukturalna białek prowadzi do zmian w ich strukturze, a tym samym do utraty aktywności biologicznej. Uszkodzenia w DNA związane z tworzeniem adduktów mają charakter przedmutacyjny i jeśli nie zostaną usunięte, mogą wpłynąć na zapoczątkowanie procesu mutagenyzy i kancerogenyzy. Dynamika tego procesu jest zależna od struktury adduktów, ich trwałości oraz zdolności do rozpoznania przez systemy naprawy. Poznanie mechanizmów reakcji zachodzących w czasie tworzenia modyfikacji strukturalnych nukleofilowych biopolimerów, jak również podczas ich ewentualnego przekształcania jest ważnym krokiem do zrozumienia właściwości mutagennych pochodnych karbonylowych.

Istotę pracy stanowiły badania reaktywności modelowego oksoenu (5,5-dietoksy-4-oksopent-2-enalu, DOPE) wobec ważnych dla organizmów żywych cząsteczek, charakterystyka powstałych produktów z wykorzystaniem różnych technik spektralnych oraz zaproponowanie mechanizmów reakcji zachodzących w czasie tworzenia tych produktów. W toku badań podczas realizacji projektu doktorskiego dokonano syntezy adduktów powstających w reakcji 5,5-dietoksy-4-oksopent-2-enalu z 2'-deoksycytydyną, 2'-deoksyadenozyną oraz 2'-deoksyguanozyną. Otrzymane oksadiazabicykloktaiminowe produkty zidentyfikowano metodami spektrometrycznymi oraz spektroskopowymi. W celu pogłębienia wiedzy dotyczącej mechanizmów tworzenia tych pochodnych przeprowadzono także obliczenia kwantowo-chemiczne metodami DFT. Otrzymane addukty poddano również badaniom trwałości. Stwierdzono, że addukty 2'-dC (DOPE-DC-1A, 1B, Schemat 1) ulegają w pH fizjologicznym degradacji z utworzeniem 2'-deoksycytydyny i 2'-deoksyurydyny (Schemat 1). Fakt ten przyczynił się do podjęcia prac badawczych dotyczących trwałości produktów reakcji 2'-deoksycytydyny z metabolitem furanu (*cis*-2-buten-1,4-dialem), będących analogami strukturalnymi adduktów DOPE-DC-1A, 1B. Zgodnie z oczekiwaniem, addukty BDA-DC-1A, 1B ulegały rozpadowi, któremu towarzyszyła deaminacja powstającej 2'-deoksycytydyny (Schemat 1).

STRESZCZENIE



Schemat 1. Tworzenie oraz degradacja adduktów DOPE-DC-1A, 1B i BDA-DC-1A, 1B

Za cel pracy obrano również badania reaktywności modelowego oksoenalu wobec mieszaniny aminokwasów, *N*-acetylocysteiny oraz pochodnych lizyny. Otrzymano i scharakteryzowano strukturalnie szereg produktów należących do grupy białkowych wiązań krzyżowych. Przedstawiono wpływ pH środowiska reakcji zachodzących z udziałem *N*-acetylocysteiny i pochodnych lizyny na mechanizm tworzenia tego typu modyfikacji. Zaprezentowano ponadto wyniki badań reaktywności *cis*-2-buten-1,4-dialu wobec *N*-acetylocysteiny i *N^α*-acetylolizyny lub *N^ε*-acetylolizyny prowadzonych w warunkach fizjologicznych. Bazując na danych uzyskanych z analiz spektrometrycznych (LC-MS) zidentyfikowano nowe połączenia krzyżowe oraz zaproponowano ich struktury.