

Generowane radiacyjnie procesy rodnikowe pomiędzy aminokwasami a pochodnymi chinoksalin-2-onu z punktu widzenia ich zastosowań farmakologicznych

Podstawione chinoksalin-2-ony są uważane za potencjalne leki antynowotworowe, antymikrobiologiczne, antygrzybiczne, przeciwłukowe oraz inhibujące aktywność enzymów wirusa HIV. Symulacje przeprowadzone za pomocą dynamiki molekularnej wskazują, że kieszeń wiążąca tę klasę związków leży w bezpośredniej bliskości kieszeni wiążącej ATP, co może mieć daleko idące konsekwencje w oddziaływaniach z resztami aminokwasowymi.

Niektóre z leków na bazie chinoksalin-2-onów są już w użyciu medycznym, np. oparte na karowerynie Spasmium, o działaniu blokera kanałów wapniowych, stosowany jako lek rozkurczowy. Badania wskazują również, że karoweryna jest potencjalnym antyutleniaczem, który w przeciwieństwie do wielu związków o takich właściwościach działa już w stężeniach możliwych do osiągnięcia i bezpiecznych dla organizmu. W dostępnej literaturze znajduje się niewiele doniesień na temat przemian jakim potencjalnie mogą ulegać w organizmie leki oparte na tej klasie związków, w szczególności w warunkach stresu oksydacyjnego.

Celem niniejszej pracy było zbadanie reakcji rodnikowych jakim ulegają podstawione chinoksalin-2-ony oraz ich potencjalnych oddziaływań z szeregiem aminokwasów, które mogą zachodzić w organizmie.

Generowane radiolitycznie rodniki aminokwasowe mogą posiadać właściwości zarówno utleniające, np. rodnik tyrozylowy i tryptofylowy, jak i redukujące, np. rodniki alfa-aminoalkilowe powstałe podczas dekarboksylacji aminokwasów takich jak metionina. W organizmie pojawiają się w wyniku stresu oksydacyjnego, podczas którego generowane są reaktywne formy tlenu i azotu. Powstałe w ten sposób reaktywne rodniki aminokwasowe powinny reagować z chinoksalin-2-onami dając w rezultacie zarówno nietrwałe produkty przejściowe jak i związki stabilne.

W niniejszej pracy skupiłem na zbadaniu charakterystyki spektralnej i kinetycznej produktów powstałych podczas jednoelektronowego utleniania i redukcji pochodnych chinoksalin-2-onu, ze szczególnym uwzględnieniem podstawników elektronodonorowych i elektroakceptorowych w pozycji C7 oraz podstawnika styrylowego w pozycji C3. Zbadałem również reakcje przeniesienia elektronu z tryptofanu i tyrozyny na rodnik 3-metylochinoksalin-2-onu (3MeQ) oraz redukcję 3MeQ przez rodnik α -aminoalkilowy powstały z metioniny.

Po raz pierwszy zbadano również charakterystykę spektralno-kinetyczną rodników powstałych podczas jednoelektronowego utleniania i redukcji chlorowodorku karoweryny oraz ich reakcje z tryptofanem i tyroziną. Potwierdzono również możliwość redukcji chlorowodorku karoweryny przez rodniki α -aminoalkilowe powstałe z metioniny.

W badaniach zastosowałem technikę nanosekundowej radiolizy impulsowej opartą na liniowym akceleratorze elektronów, sprzężoną z detekcją spektrofotometryczną UV-Vis. Dodatkowo zastosowano radiolizę stacjonarną z wykorzystaniem źródeł promieniowania gamma opartych na ^{60}Co .