



**UNIwersytet Medyczny**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

mgr farm. Maciej Spiegel

**Badania *in silico***  
**aktywności antyoksydacyjnej**  
**związków fitochemicznych**

*In silico* studies of  
the antioxidant activity of  
the phytochemical compounds

Rozprawa doktorska w oparciu o monotematyczny cykl publikacji  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

**Promotor:**

prof. dr hab. Zbigniew Sroka  
*Katedra i Zakład Farmakognozji i Leku Roślinnego*

Wrocław 2023

## STRESZCZENIE

Zmiany oksydacyjne w obrębie biocząsteczek organizmu stanowią istotny czynnik indukujący zaburzenia homeostazy organizmu mogący objawiać się w obrazie klinicznym pacjenta rozwojem szeregu poważnych chorób, takich jak miażdżyca, cukrzyca, Alzheimer, Parkinson czy nowotwory. Fizjologiczne systemy redoks przeciwdziałają temu zjawisku, jednak utrzymanie równowagi między pro- i anty-oksydantami jest w obecnych czasach utrudnione biorąc pod uwagę stale rosnącą ekspozycję na utleniacze. Istotnym wydaje się suplementacja organizmu w składniki zdolne zmiatać wolne rodniki, chelatować jony metali oraz oddziaływać z odpowiednimi enzymami, aby przeciwdziałać narastającemu stresowi oksydacyjnemu.

Większość warzyw, owoców oraz produktów pochodzenia roślinnego zawiera w składzie substancje fenolowe. Liczne badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały prozdrowotny efekt tej klasy związków fitochemicznych wynikający z ich potencjału antyoksydacyjnego. Aktywność, jaką przeciwutleniacz wykazuje w organizmie jest jednak wypadkową wielu czynników które modulują reaktywność czy właściwości fizykochemiczne, pośród których największe znaczenie ma struktura chemiczna.

Metody chemii obliczeniowej stanowią aktualnie nieoceniony sposób badań, jeśli chodzi o analizę zjawisk niekoniecznie mierzalnych eksperymentalnie. W ramach doktoratu skupiono się na zastosowaniu mechaniki kwantowej do badań nad wybranymi związkami z grup fenolokwasów oraz flawonoidów. Dokonano analizy wpływu struktury na aktywność antyoksydacyjną wskazując na istotę zjawiska rezonansu, wiązań wodorowych oraz topologii grup hydroksylowych. Ustalono też indeksy reaktywności dające wstępny wgląd w spodziewaną aktywnością związków. Na przykładzie apigeniny z powodzeniem zastosowano protokół badań umożliwiający projekcję wyników teoretycznych na wymierne wartości, tzn. kinetykę reakcji zmiatania wolnych rodników oraz kompleksowania jonów metali. Dokonano także głębokiego przeglądu literaturowego dotyczącego aktualnie stosowanych technik w badaniach obliczeniowych nad antyoksydantami.

## SUMMARY

Oxidative changes within the biomolecules are well-recognized inducers of homeostasis' disorders that can manifest in the patient's clinical profile with the development of several serious diseases such as atherosclerosis, diabetes, Alzheimer's, Parkinson's and cancer. Physiological redox systems counteract this phenomenon but maintaining a balance between pro- and anti-oxidants is difficult these days, given the ever-increasing exposure to oxidants. Hence, supplementing the body with ingredients capable of scavenging free radicals, chelating metal ions and interacting with appropriate enzymes to counteract the present oxidative stress seems vital.

Most vegetables, fruits and products of plant origin contain phenolic substances. Numerous *in vitro* and *in vivo* studies have demonstrated the health-promoting effect of this class of phytochemicals stemming from their antioxidant potential. However, the activity that an antioxidant exhibits in the body is the outcome of many factors that modulate reactivity or physicochemical properties, among which chemical structure is the most important.

Computational chemistry methods are currently an invaluable when it comes to analyzing phenomena that are not necessarily measurable experimentally. This doctoral thesis focused on the application of quantum mechanics to the study of selected compounds from the phenolic acid and flavonoid groups. The effect of structure on the antioxidant activity was analyzed, pointing out the essence of the resonance, the hydrogen bonds, and the topology of hydroxyl groups. Reactivity indices were also determined, giving a preliminary view of the expected activity of the substances investigated. Using apigenin as an example, a research protocol was successfully applied to project theoretical results into quantifiable values, i.e., the kinetics of free radical scavenging and metal ion complexation reactions. An in-depth literature review of currently used techniques in computational studies of antioxidants was also conducted.