

4L-01**THE ENDOCANNABINOID SYSTEM – A PERSONAL OVERVIEW****RAPHAEL MECHOULAM**

*Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel
mechou@cc.huji.ac.il*

The mammalian body has a highly developed immune system, whose main role is to guard against protein attack and reduce the damage caused. It is unconceivable that through evolution an analogous biological protective system has not been developed against non-protein attacks. Are there mechanisms through which our body lowers the damage caused by various types of trauma and neuronal impairment? Assuming that the answer is positive, we undertook an investigation of the neuroprotective role of the endocannabinoid system. It was found that 2-AG levels in mice brain are enhanced on trauma, which is a biochemical, neuroprotective response by the brain, as 2-AG on administration after trauma reduces the trauma damage, inhibits NFκB release and pro-inflammatory cytokine formation. The blood brain barrier damage incurred after trauma is lowered by 2-AG. CB1 cannabinoid receptor knock-out mice are not protected by 2-AG, indicating that 2-AG acts through this receptor. Thus the endocannabinoid system is indeed a apparently a general neuroprotective pathway in mammalian species^{1,2}.

The endocannabinoid system is also involved in a large number of additional processes both in the central nervous system and the periphery. I shall give examples from normal processes, such as sleep, suckling, bone formation, vasodilation and conditioning, as well as its action in pathological conditions – inflammation, diabetes and heart ischemia³.

REFERENCES

1. Panikashvili D., Simeonidou C., Ben-Shabat S., Hanus L., Breuer A., Mechoulam R., Shohami E.: *Nature* 413, 527 (2001).
2. Mechoulam R., Shohami E.: *Mol. Neurobiol.* 36, 68 (2007).
3. Mechoulam R., Peters M., Murillo-Rodriguez E., Hanus L. O.: *Chem. Biodivers.* 4, 1678 (2007).

4L-02**PŘÍRODNÍ LÁTKY VE VÝROBNÍM PROGRAMU TEVY OPAVA****LADISLAV CVAK**

*IVAX Pharmaceuticals, 747 70 Opava
ladislav_cvak@ivax-cz.com*

Galena Opava byla tradičním výrobcem léčiv založených na látkách izolovaných z přírodního materiálu a toto své zaměření firma neztratila ani po tom, co se stala v roce 1994 součástí firmy IVAX a nedávno, v roce 2006, součástí firmy TEVA. Ostatně už slovo *teva*, znamenající v hebrejštině příroda, k přírodním látkám směřuje.

Galena v minulosti vyráběla celou řadu extraktů léčivých rostlin, ale světově známou se stala výrobou aktivních substancí, zejména pak námelových alkaloidů. V současné době jsme největší světový výrobce námelových alkaloidů a to jak přírodních, tak semisyntetických. Vedle námelových alkaloidů vyrábíme cyclosporin, kyselinu mykofenolovou, paclitaxel a připravujeme výrobu tacrolimu. A o všech těchto přírodních látkách, jejich chemii, technologii jejich výroby a také trochu o jejich uplatnění na trhu bude moje přednáška.

4L-03**SOUČASNÁ ROLE A BUDOUCNOST ALKALOIDŮ V MEDICÍNĚ****EVA TÁBORSKÁ**

*Biochemický ústav Lékařské fakulty MU, Kamenice 5, 625 00 Brno
taborska@med.muni.cz*

Přes neustálý rozvoj syntetické chemie jsou přírodní látky významným zdrojem bioaktivních molekul pro farmaceutický průmysl. Podle současných údajů tvoří čistě přírodní látky kolem 6 % léků v moderní terapii, přičtou-li se však léky, které jsou buď syntetizovány na základě přírodního modelu nebo získány semisyntézou z přírodního zdroje, podíl se zvýší na 40 %. Např. mezi látkami nově zavedenými v letech 1981–2002 v oblasti protinádorové terapie patří 60 % mezi látky pocházející z přírodních zdrojů, v oblasti antimikrobiální terapie je to až 75 % (cit.^{1,2}). Mezi přírodními látkami hrají významnou roli rostlinné alkaloidy, které mezi již poznanými látkami s farmakologickou nebo biologickou účinností tvoří téměř 50 % (cit.³).

K alkaloidům se vedle tradičně terapeuticky užívaných látek jako morfin, papaverin, kodein, chinin, atropin ad., řadí také v nedávné době zavedené protinádorové léky vinblastin, vinkristin, kamptotecin, paclitaxel, etoposid a několik dalších léků odvozených z jejich struktur. V posledních pěti letech byl zaveden do terapeutické praxe alkaloid galanthamin, selektivní inhibitor acetylcholinesterasy, který se používá při terapii Alzheimerovy choroby. Další alkaloid huperzin A, který je rovněž inhibitorem acetylcholinesterasy, je ve fázi II klinického zkoušení. Ibogain, alkaloid rostlinného původu, v současné době není dosud oficiálně užívaným lékem, je však považován za perspektivní látku využitelnou v léčbě drogových závislostí. Lék s názvem tiotropium je strukturální modifikací alkaloidu atropinu a byl zaveden nedávno do klinické praxe při léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. Ve fázi III klinického zkoušení jsou další látky, jejichž struktura byla odvozena od alkaloidů již užívaných v klinické praxi morfin-6-glukuronid, vinflunin, exatecan a cephalotoxinový alkaloid homoharingtonin. Do klinické praxe je od roku 2004 zaveden apomorfín hydrochlorid, který je derivátem morfinu^{4,5}.

Alkaloidy neslouží pouze jako léky nebo templáty pro jejich syntézu, avšak v mnoha případech vedou k odhalení a lepšímu porozumění biochemických pochodů při nemoci. Příkladem je použití alkaloidu makarpinu jako fluorescenční sondy při průtokové cytometrii, které ve spolupráci s našim pracovištěm nedávno popsala Slaninová⁶. Je potenciálně vyu-

žitelné diagnosticky např. při multiparametrické analýze periferní krve nebo kostní dřevě, kdy na základě značení buněk makarpinem lze odlišit jaderné buňky od bezjaderných. Tuto vlastnost lze využít pro rozlišení erytrocytů, retikulocytů a leukocytů a to bez detekce exprese povrchových znaků ve vzorku nesrážlivé krve. Širší možnost tohoto využití je však zatím limitována malou dostupností alkaloidu.

V roce 1950 bylo známo 1000 přírodních alkaloidů, v roce 1973 již 3300 a v roce 2000 bylo dle databáze Napralert popsáno pouze z rostlinných zdrojů již 21 120 alkaloidů. Biologické účinky však byly testovány pouze u nepatrného počtu z nich – 2291 bylo testováno jednoduchými testy, 167 bylo testováno ve více než 20 bioesejích. Z testovaných alkaloidů 30 % vykázalo farmakologickou účinnost³. Další výzkum alkaloidů je tedy potenciálem pro získání nových farmakologicky významných struktur. Alkaloidy se často nachází v rostlinách jako minoritní složky, k jejich strukturní charakterizaci pomocí moderních analytických metod stačí desítky miligramů. Pro kompletní testování biologických účinků jsou však potřebná značná množství látek. Tradiční izolační postupy jsou zdlouhavé a vzhledem k nejistým výsledkům a malé publikační hodnotě nepatří k atraktivní oblasti výzkumu. Rovněž biologické eseje jsou velmi nákladné. Dochází tedy ke značnému zpoždění mezi objevením alkaloidu a komplexním popisem biologických účinků. Typicky galantamin a kamtotecin byly izolovány před mnoha lety, rozpoznání jejich biologických účinků a vývoj do fáze léčiva byl dlouhý proces. Přesto je však zřejmé, že alkaloidy jsou v současnosti i do budoucna podstatným materiálem pro farmaceutický průmysl jako individuální látky, jako zdroje pro semisyntetické deriváty i jako farmakofory v řadě syntetických léčiv.

LITERATURA

1. Newman D. J., Cragg G. M., Snader K. M.: *J. Nat. Prod.* 63, 215 (2000).
2. Newman D. J., Cragg G. M.: *J. Nat. Prod.* 70, 461 (2007).
3. Cordell G. A., Quinn Beattie M. L., Farnsworth N. R.: *Phytother-Res.* 15, 183 (2001).
4. Butler M. S.: *J. Nat. Prod.* 67, 2141 (2004).
5. Balunas M. J., Kinghorn A. D.: *Life Science* 78, 431 (2005).
6. Slaninová I., Slanina J., Táborská E.: *Cytometry, Part A* 71A, 707 (2007).

4L-04

FYTOESTROGENY: TYPY STRUKTUR A JEJICH TAXONOMICKÝ VÝSKYT

OLDŘICH LAPČÍK

*Ústav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
Oldrich.Lapcik@vscht.cz*

O možnosti výskytu estrogenně aktivních látek v rostlinách uvažovali poprvé v roce 1946 australští veterináři v souvislosti s tzv. jetelovou nemocí, komplexem poruch plodnosti postihujících ovce pasené na jeteli podzemním

(*Trifolium subterraneum*). V následujících letech bylo identifikováno několik takových látek a jejich přítomnost byla potvrzena v desítkách rostlinných druhů. Termín fytoestrogen (phyto-oestrogen), původně pracovní označení hypotetické aktivní substance, se ujal a udržel do současnosti.

Problematika fytoestrogenů byla zpočátku studována veterinární medicínou, zejména v souvislosti s poruchami fertility u domácích zvířat a jejich ekonomickými dopady. Humánní medicína se fytoestrogeny soustavně zabývá od osmdesátých let dvacátého století a spojuje s nimi naopak převážně kladná očekávání. Ta byla vyvolána výsledky studií ukazujících nižší výskyt některých chorob, jejichž etiologie souvisí s estrogény, v populacích konzumujících relativně vysoká množství isoflavonů. Epidemiologická data byla v průběhu let doplněna řadou laboratorních i klinických studií, které ovšem ne vždy docházejí ke zcela souhlasným závěrům.

Fytoestrogeny jsou různorodá skupina látek jak z pohledu struktury, tak z hlediska taxonomického výskytu. Společnými charakteristikami jsou přítomnost benzenového jádra (většinou dvou), relativní tuhost a plochost molekuly, dvě nebo tři hydroxylové skupiny, jejichž vzdálenost je blízká vzdálenosti mezi C3 a C17 hydroxyly v 17- β -estradiolu. U slabých fytoestrogenů může být místo jednoho hydroxyly přítomna jiná skupina s parciálním nábojem. Praktický význam včetně komerčního mají zejména isoflavony, které se hojně nacházejí v bobovitých rostlinách (čeleď *Fabaceae*). Dále jsou to prenylované flavanony z chmele (*Humulus lupulus*, čeleď *Cannabaceae*), některé lignany a stilbeny. Dosud nebyla uspokojivě identifikována aktivní substance severoamerické léčivky *Cimicifuga racemosa* (syn. *Actaea racemosa*, čeleď *Ranunculaceae*), která se dočkala zvýšené pozornosti v první dekádě jedenadvacátého století.

Estrogenní aktivita založená na různých typech fenolických látek byla pozorována u řady dalších taxonů. Jako příklady lze uvést ethoxymethylfenol z pomerančovky *Maclura pomifera* (*Moraceae*), estery kyseliny 4-hydroxybenzoové s terpenoidními alkoholy z rostlin rodu *Ferula* (*Umbelliferae*), antrachinony z křídlatky kopinaté (*Polygonum cuspidatum*, *Polygonaceae*), alkaloidy rostlin rodu *Tabernaemontana* (*Apocynaceae*) či ellagitanniny z granátového jablka (*Punica granatum*, *Punicaceae*).

Tato práce vznikla za podpory grantů MŠM 6046137305 a GA ČR 303/08/0958.

4L-05

NOVÉ BIOLOGICKÉ AKTIVITY SILYMARINU A JEHO OBSAHOVÝCH SLOŽEK

JITKA VOSTÁLOVÁ

*Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
j.pstova@email.cz*

Silymarin (SM) je extrakt ze semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.). Jeho polyfenolová frakce obsahuje flavonolignany silybin A, silybin B, isosilybin A, isosilybin B, dehydrosilybin, silydianin, silychristin,

isosilychristin a flavonoid taxifolin. Vedle těchto látek je v SM stále chemicky neidentifikovaná polymerní frakce. Silymarin je v humánním lékařství znám jako rostlinné hepatoprotektivum, má výrazný antioxidační a protizánětlivý účinek¹. Z flavonolignanů SM je silybin používán jako léčivo u intoxikací muchomůrkou zelenou.

V současné době narůstá počet a snižuje se věk nemocných rakovinou kůže. Jedním z vysvětlení tohoto nežádoucího vývoje je zvýšená expozice na slunci. Ultrafialová složka slunečního záření způsobuje v kůži oxidační stres, poškození makromolekul, indukce zánětlivé procesy, imunosupresi, předčasné stárnutí či rakovinu kůže. Používání kosmetických přípravků, které obsahují různé látky schopné pohlcovat záření, odrážet paprsky, či odstraňovat vzniklé radikály je způsob, jak zmírnit nežádoucí vliv jeho ultrafialové složky. Jednou z možností ochrany jsou přípravky, které obsahují rostlinné antioxidanty. U silymarinu byla popsána jeho schopnost chránit kůži proti následkům UVB záření. My jsme studovali účinnost SM chránit kůži před UVA složkou. K tomu účelu byl použit model lidských keratinocytů. SM, silybin a dehydrosilybin prokázaly, že snižují toxický efekt UVA, čehož může být využito v účinné ochraně kůže proti oběma složkám UV záření (UVA a UVB) (cit.^{2,3}). Tento náleze je nutné ověřit *in vivo*.

SM jako součást kombinovaného doplňku stravy obsahujícího 100 mg silymarinu a 40 mg oleje ze semen *Ribes nigrum* v jedné tabletě (Dr. Theiss Silymarin forte) byl použit v dávce 420 mg SM/1,73 m²/den po dobu 6 měsíců v dvojité slepé placebem kontrolované pilotní studii u dětí trpících nespecifickými střevními záněty (Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, indeterminovanou kolitidou). Děti s touto chorobou mají kvůli zánětlivým procesům ve střevě sníženou resorpci živin a ubývají na tělesné váze. U pacientů, kteří mají toto onemocnění, byly stanoveny zvýšené hladiny ukazatelů oxidačního stresu. Podávaný doplněk stravy byl tolerován všemi účastníky po celou dobu studie. Po půlroční aplikaci přípravku nebyl prokázán žádný nežádoucí účinek na celkový zdravotní stav pacientů a neměl vliv na parametry oxidačního stresu. U skupiny, které byla podávána účinná látka, došlo ke statisticky významnému zvýšení antropometrických parametrů, tělesné hmotnosti a BMI, v porovnání s kontrolní skupinou.

V roce 2008 byla publikována antiandrogenní aktivita isosilybinu B na linii lidských nádorových buněk prostaty⁴ a chemoprotektivní účinky dehydrosilybinu⁵. V lednu 2008 jsme zahájili dvojité slepou placebem kontrolovanou pilotní studii u pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii. Účastníkům studie je podáván k jejich standardní léčbě doplněk stravy obsahující 100 mg silymarinu, 25 µg selenomethioninu a 10 mg fytosterolů (Dr. Theiss Silymarin selen) v dávce 300 mg SM/den po dobu 6 měsíců. V průběhu studie je sledován zdravotní stav, parametry klinické biochemie a hematologie, oxidační kapacita a plasmatická hladina specifického antigenu prostaty (PSA). Výsledky studie jsou rovněž předmětem této přednášky.

Studium SM a jednotlivých flavonolignanů zůstává i v 3. tisíciletí výzvou pro hledání nových biologických aktivit a jejich aplikací v prevenci některých chronických onemocnění.

Tato práce vznikla za podpory grantů MSM 6198959216 a GA ČR 303/07/P314.

LITERATURA

1. Gazak R., Walterova D., Kren V.: *Curr. Med. Chem.* 14, 315 (2007).
2. Svobodova A., Zdarilova A., Maliskova J., Mikulkova H., Walterova D., Vostalova J.: *J. Dermatol. Sci.* 46, 21 (2007).
3. Svobodova A., Zdarilova A., Walterova D., Vostalova J.: *J. Dermatol. Sci.* 48, 213 (2007).
4. Deep G., Oberlies N. H., Kroll D. J., Agarwal R.: *Oncogene*, v tisku.
5. Huber A., Thongphasuk P., Erben G., Lehmann, W.-D., Tuma S., Stremmel W., Chamulitrat W.: *BBA* 1780, 837 (2008).

4L-06

METABOLICKÉ PŘEMĚNY SILYBINU

PETRA JANČOVÁ, EVA ANZENBACHEROVÁ, ZDENĚK DVORÁK, PAVEL KOSINA a VILÍM ŠIMÁNEK

*Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
jancovapetra@seznam.cz*

Silymarin je směs nejméně 7 flavonolignanů a flavonoidu taxifolinu získaná z extraktu semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum* [L.] Gaertn, Asteraceae). Silymarin má chemopreventivní účinky a je aktivní složkou řady fytopřípravků a doplňků stravy¹. Farmakologicky nejvíce studovaným flavonoliganem silymarinu je silybin (v silymarinu do 60 %), který je směsí dvou stereoisomerů, A a B v poměru 1:1. V předkládané práci byly sledovány metabolické přeměny silybinu v podmínkách *in vitro* a *in vivo*.

Publikovali jsme, že silybin je *O*-demetylován enzymem I. fáze metabolismu cizorodých látek, cytochromem P450 2C8 (CYP2C8) v přítomnosti mikrosomální frakce lidského jaterního homogenátu i za účasti rekombinantního CYP2C8 (cit.²). Tento metabolit však nebyl nalezen po inkubaci silybinu s primární kulturou lidských hepatocytů ani v moči dobrovolníka.

V této studii bylo nalezeno, že nejvýznamnější metabolity při biotransformaci silybinu jsou glukuronidy. HPLC analýzou s UV detekcí bylo prokázáno, že UDP-glukuronosyltransferasy (UGT) přítomné v mikrosomální frakci lidského jaterního homogenátu metabolizovaly silybin za vzniku 7-*O*-β-D-glukuronidů a 20-*O*-β-D-glukuronidů. Stejně glukuronidy byly identifikovány také po inkubaci silybinu s primární kulturou lidských hepatocytů a za účasti rekombinantní UDP-glukuronosyltransferasy 1A1 (UGT1A1). Další experiment ukázal, že UGT přednostně reagují s jedním ze dvou diastereoizomerů silybinu.

Na rozdíl od lidské plazmy³, kde byl nalezen především 20-*O*-β-D-glukuronid, jsme ve vzorcích lidské moči identifikovali 7-*O*-β-D-glukuronid silybinu. Největší množství 7-*O*-β-D-glukuronidů bylo v moči nalezeno již do 4 hodin po požití 2 tablet doplňku stravy Silymarin forte (2 × 190 mg silymarinu).

Znalost metabolických přeměn silybinu významně přispívá k jeho použití jako chemoprotektiva snižujícího riziko

vzniku některých nádorových onemocnění.

Tato práce vznikla za podpory Vnitřního grantu Univerzity Palackého 91110181 a grantu MŠM 6198959216.

LITERATURA

1. Gažák R., Walterová D., Křen V.: *Curr. Med. Chem.* 14, 315 (2007).
2. Jančová P., Anzenbacherová E., Papoušková B., Lemr K., Lužná P., Veinlichová A., Anzenbacher P., Šimánek V.: *DMD* 35, 2035 (2007).
3. Křen V., Ulrichová J., Kosina P., Stevenson D., Sedmera P., Příkrylová V., Halada P., Šimánek V.: *DMD* 28, 1513 (2000).

4L-07

ANTIRADIKÁLOVÁ AKTIVITA FLAVONOLIGNANŮ SILYBINU A 2,3-DEHYDROSILYBINU – STUDIUM MECHANISMU A SYNTÉZA NOVÝCH DERIVÁTŮ

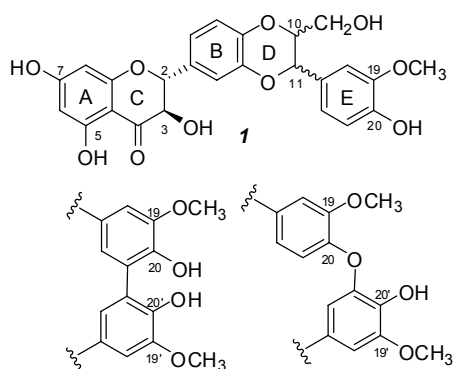
RADEK GAŽÁK, PETR SEDMERA a VLADIMÍR KŘEN

*Mikrobiologický ústav, AV ČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
gazak@biomed.cas.cz*

Flavonolignany silybin (**1**) a 2,3-dehydrosilybin (**2**), izolované z ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*), představují biologicky aktivní přírodní látky působící na mnoha buněčných úrovních¹. Řada těchto efektů je spojena s jejich antiradikálovou aktivitou, nicméně molekulární mechanismus antiradikálové aktivity jejich skupiny zodpovědné za tuto aktivitu nejsou dosud příliš dobře známy.

Mechanismus antiradikálové aktivity těchto látek může být odvozen ze struktur dimerních produktů, získaných pomocí radikálových reakcí selektivně methylovaných derivátů **1** a **2**. Radikálová oxidace **1** methylovaného v poloze 7-OH a **2** methylovaného na 3-OH a 7-OH poskytuje C-C a C-O dimery, jež umožňují objasnit molekulární mechanismus antiradikálové aktivity jejich kruhu E a ukazují tak důležitost polohy 20-OH.

Byla také potvrzena klíčová úloha polohy 3-OH v antiradikálové aktivitě **2** pomocí tvorby dalšího typu dimeru z jeho selektivně methylovaného derivátu.



Znalost aktivních míst obou molekul umožňuje vyvinout selektivní syntézy esterů **1** a **2** např. s kyselinou gallovou (jež je sama poměrně účinný antioxidant), aniž by došlo k zablokování aktivních pozic **1** a/nebo **2**, což představuje cestu k novým derivátům se zvýšenými antioxidačními aktivitami.

Tato práce vznikla za podpory GA AV ČR (grant č. KJB400200701) a výzkumného záměru MBÚ AV ČR, v.v.i., č. AV0Z50200510.

LITERATURA

1. Gažák R., Walterová D., Křen V.: *Curr. Med. Chem.* 14, 315 (2007).

4L-08

A QUANTUM CHEMICAL STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF NATURAL POLYPHENOLS

PATRICK TROUILLAS^a, DAVID KOSLOWSKI^a, PHILIPPE MARSAL^b, CLAUDE CALLISTE^a, RADEK GAŽÁK^c, PAVLÍNA KOŠINOVÁ^a, ALENA SVOBODOVÁ^d, JITKA VOSTÁLOVÁ^d, JAN HRBÁČE^e, PETR SEDMERA^c, DANIELA WALTEROVÁ^d, VLADIMÍR KŘEN^c, ROBERTO LAZZARONI^f, and JEAN-LUC DUROUX^a

^aLab. Biophysique, Université de Limoges, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges, France, ^bUniversité de Mons-Hainaut, Mons, Belgium, ^cInstitute of Microbiology, Academy of Sciences, Prague, Czech Republic, ^dInstitute of Medical Chemistry and Biochemistry and, ^eCentre for Nanomaterial Research, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

Over the past decade, the chemical behavior of polyphenols (ArOH) as antioxidants has become the subject of intense experimental research. We use quantum-chemical calculations to shed light on their reactivity in solution. We particularly focus on their capacity to scavenge free radicals (R[•]) following one of those three mechanisms:

- (i) H Atom Transfer (HAT): $\text{ArOH} + \text{R}^{\bullet} \rightarrow \text{ArO}^{\bullet} + \text{RH}$
- (ii) Electron Transfer (ET): $\text{ArOH} + \text{R}^{\bullet} \rightarrow \text{ArOH}^{\bullet+} + \text{R}^{-}$
- (iii) Adduct Formation: $\text{ArOH} + \text{R}^{\bullet} \rightarrow [\text{ArOH-R}]^{\bullet}$

Our study draws up conclusions on the importance of those three mechanisms on the basis of joint experimental (i.e., scavenging of DPPH and other free radicals, and lipid peroxidation inhibition) and theoretical results obtained for a series of 21 flavonoids (i.e., flavonols, dihydroflavonols, flavones, flavanones and chalcones), 11 flavonolignans (i.e., silybin and dehydrosilybin derivatives), and other compounds including lignans and phenolic acids.

The theoretical redox properties are obtained by using DFT (Density Functional Theory) approaches and PCM (Polarizable Continuum Model) or hybrid models to show the influence of the solvent. From the theoretical (i) ionization potentials, (ii) O-H bond dissociation enthalpies (BDEs) of each OH group, (iii) electron distribution, (iv) reaction thermodynamics and (v) reaction kinetics (i.e., transition states and energy barriers), we clearly establish and confirm the

importance of the OH groups as H donors (HAT mechanism, governed by BDE). The structure-activity relationships for polyphenols is thus discussed and revisited on the basis of our theoretical highlights.

We also discuss on the secondary mechanisms (i.e., electron transfer (ET) mechanism, adduct formation with radicals) that could become more important (or predominant) as the active sites for the HAT mechanism are much less effective (high BDEs). Prooxidant effects (i.e., reactivity of ArO^\bullet and dimer formation) are also presented.