

Povzetek

Z gvanini bogata območja v genomu imajo ključno vlogo pri uravnavanju izražanja genov in ohranjanju kromosomske stabilnosti, vendar so dovzetna za oksidativne poškodbe, zlasti na gvaninskih ostankih. Poleg tega lahko zaporedja, bogata z gvanini, tvorijo G-kvadruplekse, nekanonične terciarne strukture, ki lahko delujejo kot sterične ovire pri ključnih celičnih procesih. Oba procesa sta implicirana kot vzroka za nastanek številnih bolezni.

V disertaciji smo raziskali strukturne spremembe, ki jih povzroči oksidacija zaporedij, bogatih z gvanini. Osredotočili smo se na vključevanje oksidativno poškodovanih nukleotidnih ostankov in njihov vpliv na tvorbo G-kvadrupleksov ter strukturno ravnotežje med dvoverižno DNK in G-kvadrupleksi. Z uporabo NMR, UV in CD spektroskopije, simulacij MD in optimizacije DFT delo zagotavlja celovito analizo strukturnih in termodinamičnih lastnosti oksidiranih zaporedij, bogatih z gvanini, tako samostojno kot v kombinaciji s komplementarno verigo, bogato s citozini.

Sintetizirali in analizirali smo vrsto oligodeoksiribonukleotidov z vgrajenimi 8-oksogvaninskimi ostanki. Uporaba metod NMR spektroskopije pokazala, da 8-oksogvaninski ostanki tvorijo stabilne kvartete v jedru G-kvadrupleksa, za katere je značilna edinstvena shema vodikovih vezi. Ti kvarteti imajo v primerjavi s kanoničnimi G-kvarteti bistveno večjo osrednjo votlino, kar potrjujejo DFT-optimizirani modeli in študije lokalizacije kationov.

V dvoverižnih konstrukcijskih verigah, bogatih z gvanini in citozini, položaj 8-oksogvaninskega in abazičnega ostanka spreminja ravnotežje med dvoverižno DNK in G-kvadrupleksi. Kljub sposobnosti dodatnih G-traktov, da rešujejo poškodovana zaporedja in olajšajo tvorbo G-kvadrupleksa, je večina opaženih G-kvadrupleksov kinetično ujetih, pri čemer je ravnotežna struktura dvoverižna DNA. Konstrukti, ki so vsebovali oksidativne poškodbe, so izkazovali različne stopnje strukturnega polimorfizma, na katerega je vplival položaj poškodbe.

To delo zagotavlja nov vpogled v strukturne in funkcionalne posledice oksidativnih poškodb v genomskih regijah, bogatih z gvanini. Ugotovitve poudarjajo pomen oksidativnih poškodb pri vplivanju na stabilnost DNK in tvorbo G-kvadrupleksov. Ti rezultati vplivajo na razumevanje molekularne osnove oksidativnega stresa, mutageneze in morebitnega ciljanja oksidativno poškodovanih G-kvadrupleksov v terapevtske namene.