

Povzetek

Gen *AUTS2* vpliva na razvoj živčevja, saj uravnava število nevronov, vpliva na migracijo nevronov ter spodbuja rast aksonov in dendritov. Protein *AUTS2* se lahko izraža v izoobliki polne dolžine ali pa v izoobliki, ki ustreza C-končnemu delu proteina. Natančno uravnavanje izražanja obeh izooblik je ključnega pomena za razvoj možganov. Molekularni mehanizem, ki je odgovoren za uravnavanje izražanja obeh izooblik, še ni znan, prav tako pa zaenkrat še ni bila predlagana nobena hipoteza v zvezi s tem mehanizmom.

Tekom doktorata smo v promotorju gena *AUTS2* identificirali regijo, bogato s CGAG. Regija, bogata s CGAG, obsega 60 nukleotidov in vsebuje domnevno vezavno mesto za proteine (PPBS), d(AGCGAAAGCACGAA). Z uporabo NMR, UV-Vis spektroskopije in MD simulacij smo pokazali, da imajo oligonukleotidi, pridobljeni iz te regije, termično stabilne, nekanonične lasnične strukture. Razkrili smo mehanizem štiri-nukleotidnega zamika verige, ki odvisno od števila ponovitev CGAG v nukleotidnem zaporedju oligonukleotida, omogoča nastanek različnih lasnic. Lasnice stabilizirajo bazni pari G:C in G:A, ki so razporejeni v strukturne motive imenovane bloki CGAG. V omenjenih nekanoničnih lasnicah smo opazili pomembne strukturne razlike med območji zank. Pokazali smo, da epigenetski modifikaciji 5-metilcitozin in 5-hidroksimetilcitozin, vključeni v oligonukleotid, bogat s CGAG, povzročita minimalno povišanje in majhno znižanje termične stabilnosti. Modifikaciji povzročita le lokalne strukturne spremembe. Proučili smo tudi komplementarno verigo CGAG bogate regije in pokazali, da oligonukleotid d(CGCT)₄ tvori termično precej labilno lasnico, ki jo stabilizirajo bazni pari G:C in C:T. Sklepamo, da bi oligonukleotidi, bogati s CGAG, lahko prehodno tvorili nekanonične lasnične strukture *in vivo*. Naše delo zato omogoča vpogled v verjeten mehanizem, ki je odgovoren za uravnavanje izražanja obeh izooblik *AUTS2*.