

Povzetek

Nukleinske kisline se lahko zvijejo v nekanonične strukture višjega reda za katere je bilo dokazano, da igrajo pomembno vlogo pri številnih bioloških in biomedicinskih procesih kot so npr. regulacija aktivnosti promotorjev in nestabilnost genoma s povečano pojavnostjo mutacij. G-kvadrupeksi predstavljajo družino struktur, ki jih zavzamejo zaporedja DNA in RNA, bogata z gvaninom. Zaradi visoke zastopanosti z gvaninom bogatih regij v predelih genoma, ki so vpleteni v ključne celične procese, mutacije v zaporedjih, ki tvorijo G-kvadrupekse, pogosto vodijo k razvoju različnih bolezni, vključno z rakom. Predlaganih je bilo več pristopov kjer bi do terapevtskega odziva prišli z manipulacijo G-kvadrupeksnih struktur, ki jih najdemo v promotorskih in telomernih regijah genoma.

Ta disertacija povzema rezultate dveh projektov, osredotočenih na kovalentne in nekovalentne interakcije biološko pomembnih G-kvadrupeksov z malimi molekulami. V prvem delu smo želeli pripraviti stabilne G-kvadrupeksne vabe z vključitvijo nukleotida, konjugiranega s pirenom. Naša osnova je bilo zaporedje G-kvadrupeksa *c-kit2*, ki se nahaja v protoonkogeni *KIT*. S pirenom konjugirane G-kvadrupeksne vabe bi vezale ključne transkripcijske faktorje in tako zavrle izražanje *KIT* ter posledično celično rast in napredovanje raka. Raziskali smo strukturne podrobnosti treh termično stabilnih G-kvadrupeksnih vab z različnim pozicioniranjem pirenskih skupin ob zunanjih G-kvartetih. Naši rezultati bodo služili kot vodilo za načrtovanje G-kvadrupeksnih vab, pridobljenih iz drugih biološko pomembnih zaporedij, bogatih z gvaninom. V nadaljevanju smo preučevali vezavo nove osmijeve polipiridilne sonde na strukturo G-kvadrupeksov, pridobljenih iz promotorja protoonkogenega *cMYC* in iz človeških telomerov. Naše študije so pokazale, da je enantioselektivnost vezave močno odvisna od topologije samega G-kvadrupeksa. Kombinacija strukturnih in fotofizičnih študij se je izkazala za idealno pri karakterizaciji vezave sond na G-kvadrupekse in posledično spremembe v luminiscenci.