

Interakcie nových derivátov Braco-19 s DNA

Jana Plšíková, Zuzana Plačková, Danica Sabolová, Ladislav Janovec,
Ján Ungvarský, Ján Imrich, Mária Kožurková

Ústav chemických vied, PF UPJŠ, Moyzesova 11, Košice
janaplsikova@gmail.com

DNA je dvojjávitnicová molekula, v ktorej dve samostatné vlákna sú spolu spojené Watson–Crickovým párovaním báz. Sekvencie DNA bohaté na purín a obsahujúce viacero guanínov, môžu vytvárať štvorvláknové štruktúry zvané G-quadruplexy. Sekvencie, ktoré môžu vytvoriť túto štruktúru sa nachádzajú v telomerických regiónoch v určitej fáze bunkového cyklu [1–3]. Teloméry sú špecializované funkčné komplexy, ktoré chránia konce eukaryotických chromozómov [4]. Ľudská telomerická DNA na konci chromozómov pozostáva z opakujúcich sa sekvencií (TTAGGG/CCCTAA)_n, ktoré sú ukončené prečnievajúcim jednovláknovým koncom (TTAGGG)_n. V prítomnosti jednomocných katiónov draslíka a sodíka, jednovláknové konce bohaté na guanín môžu formovať quadruplexovú konformáciu [5]. Tieto konformácie sú schopné inhibovať enzýmovú aktivitu telomerázy, ktorá formuje telomerické opakovania na koncoch chromozómov a tak vplýva na proliferáciu rakovinových buniek. Proliferácia nádorových buniek môže byť inhibovaná telomerázou. Skúmanie malých molekúl, ktoré interagujú a stabilizujú quadruplexovú štruktúru v telomérach je súčasným trendom pri vývoji nových terapeutických liečiv [6–7].

V tejto práci boli študované interakcie nových derivátov protinádorového liečiva Braco-19 [1–5] s ľudskou telomerickou quadruplexovou DNA, dAGGG(TTAGGG)₃ a dvojjávitnicovou ctDNA pomocou cirkulárneho dichroizmu a UV-VIS spektroskopie. Boli vyselektované deriváty, ktoré sa prednostne interkalujú do dvojjávitnicovej DNA a nie sú schopné vytvoriť quadruplexovú štruktúru a deriváty s nižšou schopnosťou viazať sa do ctDNA ale schopné zbalit' jednovláknovú telomerickú DNA do štvorvláknovej quadruplexovej štruktúry bez prítomností iónov. Z našich výsledkov vyplýva, že derivát 1 s krátkymi postrannými reťazcami sa interkaluje do ctDNA ale nie je schopný indukovať štvorvláknovú DNA, zatiaľ čo deriváty 2–5 vedia zbalit' telomerickú DNA do štruktúry G-quadruplexu.

Táto práca bola finančne podporená grantom VVGS 32/10-11.

- [1] Blackburn, *Cell* **1994**, 77, 621–623.
- [2] Paeschke, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2005**, 12, 847–854.
- [3] Paeschke, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2008**, 15, 598–854.
- [4] Rhodes, *EMBO Rep.* **2002**, 3, 1139.
- [5] Chaires, *FEBS J.* **2010**, 277, 1098–1106.
- [6] Olausson, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2006**, 57, 191–214.
- [7] Phan, *FEBS J.* **2010**, 277, 1107–1117.