

Konwencjonalne metody terapeutyczne mają na celu ograniczenie syntezy lub obniżenie aktywności biologicznej wybranego enzymu, białka strukturalnego lub receptora. Potencjalny lek powinien modulować transkrypcję docelowego genu, etap potranskrypcyjny lub potranslacyjny w komórce. Przełomem w poszukiwaniu nowych preparatów medycznych (inhibitorów) okazały się wykonane ponad 30 lat temu badania antysensownych kwasów nukleinowych. Nieco później poznano trój niciowe kompleksy DNA i RNA, rybozomy oraz aptamery i ponad 10 lat temu interferencja RNA (RNAi). Pierwsze badania interferencyjnych RNA spowodowały wielkie zainteresowanie i wzbudziły nadzieje na nowe terapie, chociaż technologia ta nie jest wolna od niespecyficznych efektów ubocznych. W tym kontekście, bardzo atrakcyjną alternatywą stanowi nadal katalityczne kwasy nukleinowe (zymy), a w szczególności rybozomy (zymy RNA) typu hammerhead (HH) i DNAzomy, których potencjał nie został dotychczas ani w pełni poznany ani wykorzystany.

W projekcie przedstawione będą nowe enancjomeryczne L-rybozomy i L-DNAzomy zawierające odpowiednio L-rybozyl lub L-deoksyrybozyl. Tak zmodyfikowane katalityczne RNA typu hammerhead (L-HH) wykazują aktywność oraz swoistość zarówno w układzie homochiralnym (L-HH/L-RNA) jak i heterochiralnym (L-HH/D-RNA). Analizowane będą również właściwości katalitycznych L-DNAzomów, które wykazują aktywność i specyficzność wobec D-RNA. Pokazane będą wyniki badań stabilności i aktywności komórkowej zymów.

Dla wyjaśnienia mechanizmu reakcji hydrolizy D-RNA przez L-rybozym hammerhead lub L-DNAzym zastosowali my modelowanie molekularne. Obserwowano do wiadczałnie specyficzność tego procesu zapewniają wiązania wodorowe Watsona-Cricka między zymem i substratem w którym nukleozydy występują w konfiguracji nieco odmiennie niż występującej w D-enancjometrach. Jest to pierwszy znany przypadek katalitycznych enancjomerycznych kwasów nukleinowych wykazujących aktywność w układzie heterochiralnym.