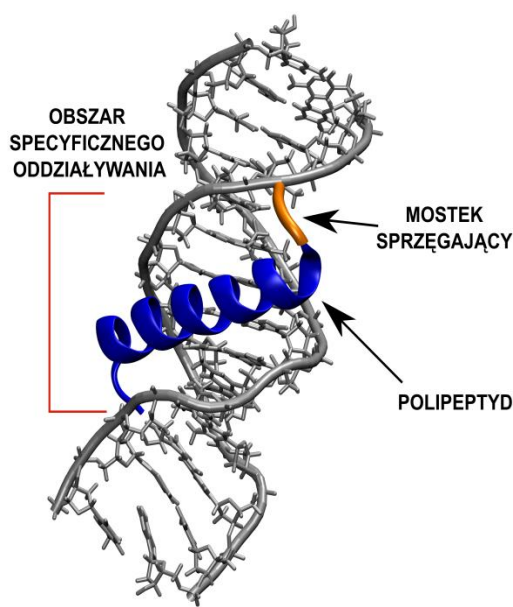


Natywny DNA oddziałuje z całym spektrum białek odpowiedzialnych za szereg procesów związanych z cyklem komórkowym (histony, polimerazy, enzymy naprawcze etc.). Białka, a w szczególności ich łańcuchy boczne, są odpowiedzialne za specyficzne oddziaływania z DNA. Jednymi z powszechniejszych interakcji tego typu są wiązania wodorowe, które prawdopodobnie wywierają bezpośredni wpływ zarówno na powinowactwo zasad nukleinowych do elektronu, jak i na mechanizm powstawania uszkodzeń w DNA.

Podczas napromieniania komórek promieniowaniem jonizującym, generują się produkty radiolizy wody, z których najistotniejsze są, powstające w podobnych ilościach, rodniki hydroksylowe oraz solwatowane elektrony (SE). Za większość uszkodzeń DNA odpowiadają rodniki hydroksylowe. Jednak ich skuteczność



Rysunek 1. Schematycznie przedstawienie układu modelowego peptyd/DNA wykazującego specyficzne oddziaływanie między aminokwasami poliptydu a zasadami azotowymi dsDNA.

gwałtownie maleje przy niskim stężeniu tlenu, charakterystycznym dla komórek nowotworów litych (wysoki metabolizm, upośledzona angiogeneza). Właśnie to niskie stężenie tlenu powoduje zakwaszenie cytoplazmy co w konsekwencji prowadzi właśnie do większej „stabilizacji” reaktywnych indywidualów chemicznych. W celu „uaktywniania” SE, tj. zwiększenia powinowactwa natywnych zasad do elektronów, a w konsekwencji i skuteczności radioterapii, zaproponowano wprowadzenie do praktyki klinicznej radiosensybilizatorów, pochodnych nukleozydów, które mogą zastąpić natywne nukleozydy w cząsteczce DNA zwiększając jego powinowactwo do elektronów.

Ze względu na wysokie koszty i trudności w otrzymaniu dobrze zdefiniowanego modelu oddziaływania białko/DNA, w niniejszej pracy chcielibyśmy zbadać właściwości sprzężonych układów peptydu z DNA (Rys.1) – imitującego natywne warunki występowania DNA. Sprzężony układ zostanie wpierw przed synteza zaprojektowany z wykorzystaniem technik komputerowych. Następnie zsyntezowany z wykorzystaniem „CLICK chemistry”, która umożliwi kowalencyjne połączenie peptydu z oligonukotydem, pozwalając jednocześnie na znaczne zredukowanie wielkości białka na rzecz jedynie najistotniejszych jego elementów sepcyficznie oddziałujących z

DNA, zachowując jednocześnie jego stabilność. Tak otrzymany układ następnie zostanie poddany szeregowi badań fizyko-chemicznym w celu zbadania jego właściwości foto- oraz radioduczulających.