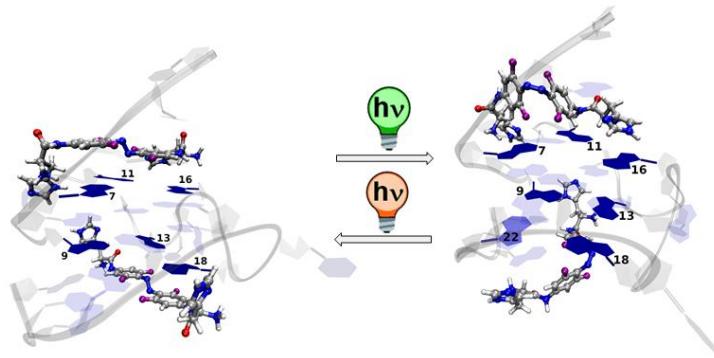


Kwasy nukleinowe znane są ze swojej zdolności do przyjmowania różnych konformacji strukturalnych, począwszy od podwójnej helisy typu: A-, B-, Z-DNA, aż do form niekanonicznych, takich jak np. trypleks lub kwadrupleks, co umożliwia takim cząsteczkom DNA pełnienie zróżnicowanych funkcji w komórkach. Na przykład podwójna helisa DNA pełni rolę nośnika informacji genetycznej, podczas gdy podstawową funkcją cząsteczki informacyjnego RNA (mRNA) jest bycie bezpośrednią matrycą do syntezy białka w procesie translacji. Wśród różnych niekanonicznych struktur DNA, niewątpliwie G-kwadrupleksy (G4s) zwracają szczególną uwagę w wielu dyscyplinach naukowych, jako molekularne cele terapeutyczne, katalizatory czy też jako podstawa materiałów funkcjonalnych. Te strukturalnie wyróżniające się sekwencje oligonukleotydowe są zbudowane z ułożonych warstwowo π - π G-kwartetów, które są stabilizowane przez wiązania wodorowe typu Hoogsteena i przez koordynowanie kationów metali np. Na^+ , K^+ . Co ważne, G4s znajdują się w ludzkim genomie i pełnią ważne funkcje w takich procesach jak transkrypcja, replikacja, naprawa i utrzymywanie odpowiedniej długości i stabilności telomerów. W konsekwencji, zaczęto poszukiwać cząsteczek, które mogą pomagać w kontrolowaniu i modulowaniu ich funkcji biologicznych. Do tej pory zidentyfikowano wiele ligandów wiążących się do danych typów struktury G-kwadrupleksów, jednak tylko niewielka grupa tych związków wykazuje możliwość odwracalnego mechanizmu wiązania. W tym kontekście, związki światłoczułe są kluczowym komponentem w projektowaniu zaawansowanych metod fototerapeutycznych. Światło jest idealnym narzędziem do nieinwazyjnej manipulacji w układach biologicznych, gdyż nie zanieczyszcza układu, można je precyzyjnie kontrolować w odniesieniu do czasu oraz miejsca, przez co modulacja funkcji biologicznych jest ograniczona do miejsca docelowego, tym samym minimalizując efekty uboczne. W tym kontekście, szczególnie ważną grupę związków stanowią azobenzeny (ABs), dobrze znane przełączniki fotochromowe – czyli związki, których geometria może być odwracalnie zmieniana pod wpływem absorbowanego światła. Konsekwencją zmiany geometrii jest różnica we właściwościach izomerów, co czyni azobenzeny doskonałym światłoczułym narzędziem molekularnym do zdalnej manipulacji.

W naszym projekcie proponujemy interdyscyplinarne podejście, w celu opracowania nowych, aktywowanych światłem ligandów G4s jako metody, którą będzie można wykorzystać do zaawansowanych strategii terapeutycznych. Dlatego też zaprojektujemy i zsyntezujemy nowe pochodne ABs, a następnie zbadamy ich oddziaływania ze strukturami G4s w warunkach *in vitro* i w komórkach nowotworowych. Nowatorski charakter tego projektu wynika z faktu, że będzie to pierwsza próba wykorzystania ABs do odwracalnej modulacji funkcji G4s w systemach komórkowych. W tym projekcie chcemy: (I) użyć azobenzenów ponieważ możemy wpływać na ich wiązanie z G4s poprzez ich przełączanie (*trans-cis*) (II) zbadać, czy wyniki uzyskane dla G4 w warunkach *in vitro* korelują z danymi uzyskanymi w badaniach cytotoksyczności na komórkach (III) zbadać czy różna cytotoksyczność wykazywana przez izomery koreluje z ich zdolnością do zakłócania procesów związanych z przepływem informacji genetycznej np. poprzez stabilizację G4, (IV) a jeżeli nasze cząsteczki wpłyną na te procesy, to czy możemy selektywnie obniżyć ekspresję wybranych genów nowotworowych (np. MYC, KRAS itp.). Postępując w ten sposób, będziemy w stanie regulować ekspresję genów zawierających motyw G4, które odgrywają rolę w procesach nowotworowych, co pozwoli nam na weryfikację naszej koncepcji i umożliwi rozwinięcie innowacyjnych metod terapeutycznych opartych o G4-(foto)terapię.



Rysunek 1. Indukowana światłem izomeryzacja *trans-cis* pochodnej azobenzenu, może na przykład wpływać na miejsce/sposób wiązania AB z G4, co z kolei może wpływać na stabilność G4.