

Streszczenie

Tytuł pracy doktorskiej: *Badanie oddziaływania niekanonicznych form telomerowych fragmentów DNA z nanorurkami węglowymi przy zastosowaniu metod dynamiki molekularnej*

Autor: Patrycja Obara

Niniejsza praca przedstawia wyniki teoretycznych badań, opartych na symulacjach dynamiką molekularną, układów złożonych z telomerowych fragmentów nici DNA, tworzących niekanoniczne formy, tj. i-motif i G-quadrupleks, oraz z jednościennymi nanorurkami węglowymi. Wykonane badania miały na celu wyjaśnienie jak oddziaływanie wymienionych niekanonicznych struktur DNA z nanorurkami węglowymi może wpływać na stabilność struktury przestrzennej i-motifu, której formowanie obserwuje się *in vitro* w pH kwaśnym. Inicjacją do przeprowadzenia poniższych badań były doniesienia literaturowe, sugerujące indukowanie i stabilizację i-motifu również w pH obojętnym dzięki obecności sfunkcjonalizowanych nanorurek węglowych. Stąd też w poniższych badaniach przeanalizowano możliwości formowania i termodynamicznej stabilności i-motifu w sytuacji bezpośredniego oddziaływania z nanorurkami węglowymi o różnych rozmiarach i funkcjonalizacji. I-motif był badany w wersji sprotonowanej odpowiadającej środowisku kwaśnemu oraz w wersji niesprotonowanej czyli odpowiadającej pH neutralnemu. Dodatkowo i-motif badany był w jego najprostszej formie zawierającej 22 zasady, jak również w sytuacji bardziej zbliżonej do naturalnej czyli w obecności dupleksu DNA, w którym wytworzone zostały obie formy niekanoniczne: i-motif oraz G-quadrupleks.

Z wykonanych w zaprezentowanej poniżej pracy obliczeń wynika, że nanorurki węglowe nie zwiększają stabilności i-motifu, gdy nie zawiera on sprotonowanych cytozyn (pH obojętne). Odwrotnie, zaobserwowano nawet szybsze niszczenie struktury i-motifu w wyniku jego adsorpcji na powierzchni nanorurki węglowej. Równocześnie i-motif zarówno w stanie sprotonowanym jak i natywnym dość silnie adsorbuje się na powierzchni sfunkcjonalizowanej nanorurki.

Kolejną obserwacją jest to, że odpowiednio sfunkcjonalizowana nanorurka (guaniną) w sposób specyficzny atakuje strukturę telomerowego DNA, tzn. kieruje się swoim czołem w miejsce tworzenia się G-quadrupleksu i i-motifu. Natomiast inne grupy funkcyjne powodują, że sfunkcjonalizowana nanorurka węglowa przemieszcza się



swobodnie bez specyficznej lokalizacji w obrębie niekanonicznych form DNA. Ta obserwacja może być wykorzystana do ukierunkowanego ataku w te fragmenty DNA.

W pracy zbadano również możliwość bezpośredniej protonacji cytozyn przez nanorurki funkcjonalizowane grupami karboksylowymi. Wyniki tych obliczeń, opartych na kwantowochemicznym wyznaczaniu ścieżek reakcji doprowadziły do stwierdzenia, że taki proces nie jest możliwy. Natomiast jest wysoce prawdopodobne, że nanorurki mogą lokalnie obniżać pH przez dysocjację grup karboksylowych i to może prowadzić do protonacji cytozyn.

W przeprowadzonych badaniach wykazano również, że i-motif jest stabilizowany przez obecność G-quadrupleksu w komplementarnej nici DNA w środowisku pH neutralnego, zaś w pH kwaśnym obie struktury niekanoniczne mogą współistnieć.

Uzyskane w pracy wyniki mają duże znaczenie w poszerzeniu wiedzy o właściwościach niekanonicznych form DNA oraz ich interakcji z nanorurkami węglowymi.