

7 Streszczenie

Tematyka rozprawy doktorskiej skupia się na syntezie, charakterystyce, a następnie badaniu oddziaływań ligandów karbazolowych i eterów metalokoronowych (MCs) ze strukturami DNA wyższego rzędu - G-kwadrupleksami DNA (GQ). Struktury te tworzą się na niciach bogatych w guaniny, co może być wykorzystane w terapii antynowotworowej.

Przeprowadzone badania nad ligandami karbazolowymi pozwalają przypuszczać, iż oddziałują one z GQ na zasadzie planarnej asocjacji do zewnętrznej tetrady guaninowej G-kwadrupleksu (*end-stacking*).

W dalszym etapie badań z sukcesem zsyntezowano szereg kwasów hydroksamowych oraz związków metalokoronowych. Testy przesiewowe pozwoliły na wyodrębnienie 8-miu kandydatów, wśród których znaleźli się przedstawiciele związków typu 15-MC-5, 12-MC-4 oraz dimerów [12-MC-4]₂.

Badania oddziaływań z DNA odbywało się z użyciem technik bezpośrednich - miareczkowania spektrofluorymetrycznego, analizy widm CD, a także pomiarów temperatur topnienia DNA w obecności związków. Niskie molowe współczynniki absorpcji oraz często brak właściwości fluorescencyjnych metalokoron spowodowały wprowadzenie indykatorowych metod pośrednich. Zastosowano metodę FID (*fluorescent intercalator displacement assay*) oraz przeprowadzono eksperyment wygaszania luminescencji terbu w kompleksie Tb³⁺/GQ. Aby zbadać właściwości cięcia DNA posłużono się elektroforezą agarozową z użyciem plazmidowego DNA.

Przeprowadzone badania pozwoliły na porównanie efektywności oddziaływań różnych grup systematycznych. Efektem oddziaływań MC typu 15-MC-5 z GQ jest destabilizacja struktury DNA wyższego rzędu. Metalokorona miedziowa 12-MC-4 oddziałuje z GQ na zasadzie planarnej asocjacji *end-stacking*, natomiast metalokorony samarowe (12-MC-4 i [12-MC-4]₂) charakteryzują się mieszanym typem oddziaływań.

Bezsprzecznie największy wpływ na stabilizację termiczną G-kwadrupleksów wywiera metalokorona Cu(II) 12-MC_{Cu(II)PyrAcHA}-4. W niektórych przypadkach zachodzi również zmiana konformacyjna topologii G-kwadrupleksu.

Zgodnie z moją najlepszą wiedzą, do tej pory nie prowadzono tak kompleksowych badań dotyczących oddziaływania metalokoron ze strukturami DNA wyższego rzędu.