

Streszczenie osiągnięcia naukowego

Niekanoniczne struktury kwasów nukleinowych indukowane specyficznym wiązaniem jonów metali

Oddziaływania cząsteczek kwasów nukleinowych z jonami metali są w większości przypadków słabe, ze stałymi dysocjacji w zakresie milimolowym, oraz w znacznym stopniu niespecyficzne. Pomimo tego oddziaływania te są kluczowym czynnikiem kształtującym struktury przestrzenne kwasów nukleinowych a w przypadku układów aktywnych katalitycznie (np. rybozymów czy DNAzymów), również ich aktywność. Znane są jednak cząsteczki kwasów nukleinowych, które mogą silnie i specyficznym wiązać jony metali, a kluczową rolę w tym procesie pełnią niektóre motywy strukturalne, takie jak G-kwadrupleksy i aptamery - oligonukleotydy zdolne do specyficznego wiązania różnych ligandów, w tym jonów metali.

Głównym celem prowadzonych przeze mnie badań jest lepsze zrozumienie zdolności cząsteczek DNA i RNA do silnego i specyficznego wiązania jonów metali, jak również potencjału takich oddziaływań do kształtowania struktur przestrzennych i aktywności tych biomolekuł. Stosując metody spektroskopii NMR wyznaczyłem struktury przestrzenne trzech typów cząsteczek kwasów nukleinowych oraz zidentyfikowałem i scharakteryzowałem tworzone przez nie miejsca wiązania jonów metali. Do zbadanych przeze mnie układów należą:

1) *Czteroniciowy G-kwadrupleks RNA $r(UGGUGGU)_4$ tworzący się w następstwie oddziaływań z jonami potasu K^+ .* W obrębie tego układu zidentyfikowałem nowy motyw strukturalny dostępny dla cząsteczek G-kwadrupleksów, nazwany przeze mnie "odwróconą U-tetradą", oraz wyjaśniłem jak tworzenie tego motywu prowadzi do niespodziewanie silnej stabilizacji termicznej czterocząsteczkowych G-kwadrupleksów RNA.

2) *Aptamer DNA wiążący jony z grupy lantanowców.* W ramach badań nad tym układem scharakteryzowałem strukturalnie miejsce wiązania jonu metalu do DNA specyficzne dla jonów lantanowców oraz wykazujące się rzadko spotykaną siłą oddziaływań ($K_d \approx 0.3 \mu M$). Co więcej wykazałem, że dla tego układu bezpośrednie oddziaływanie pomiędzy paramagnetycznymi jonami lantanowców, a cząsteczką DNA pozwala na obserwację pełnego zestawu efektów paramagnetycznego NMR, stanowiących niezwykle istotne źródło dalekozasięgowych informacji strukturalnych. Odkrycie to otwiera drogę do szerszego zastosowania więzów paramagnetycznego NMR w badaniach strukturalnych DNA/RNA.

3) *Aktywna katalitycznie struktura przyjmowana przez DNAzym 8-17 po związaniu jonu Zn^{2+} jako kofaktora.* W ramach tej gałęzi badań, oprócz rozwiązania struktury DNAzymu 8-17 indukowanej obecnością jonów Zn^{2+} , zaproponowałem również całkowicie nową interpretację sposobu, w jaki oddziaływania z jonami dwuwartościowymi kształtują preferencje konformacyjne tego układu. Zaproponowany model pozwala na reinterpretację uzyskanych na przestrzeni ponad 20 lat wyników badań DNAzymu 8-17 oraz dostarcza pierwszych podstaw strukturalnych do zrozumienia działania tego układu w obecności jonów Mg^{2+} , najistotniejszych w kontekście jego wykorzystania w warunkach komórkowych.

Wyniki uzyskane w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego pozwoliły na lepsze zrozumienie preferencji konformacyjnych serii cząsteczek DNA i RNA o istotnych zastosowaniach nano- i biotechnologicznych. Obok wkładu jaki wniosły w poznanie właściwości struktur kwasów

nukleinowych indukowanych wiązaniem jonów metali, przyczyniły się więc także m. in. do rozszerzenia aparatu badawczego spektroskopii NMR oraz otwarcia perspektywy racjonalnego udoskonalania cząsteczek DNAzymów.