

Abstrakt

Byla vyvinuta efektivní metodika přípravy modifikovaných nukleosidů nesoucích oligopyridinové ligandy založená na Sonogashirově nebo Suzukiho reakci halogenovaných nukleosidů. Tatáž metodika byla úspěšně uplatněna při syntéze modifikované DNA nesoucí oligopyridinové ligandy za účelem studia její post-syntetické komplexace s labilními přechodnými kovy. Deoxynukleosid trifosfáty (dNTPs), syntetizované v prvním kroku a nesoucí různé skupiny chelatující kovy, byly ve druhém kroku pomocí PEX enzymaticky inkorporovány do DNA. Prvním cílem byla syntéza dNTPs nesoucích různé oligopyridinové ligandy, která může být provedena kaplinkem příslušných stavebních bloků ve vodné fázi nebo trifosforylací deoxynukleosidů modifikovaných oligopyridinem. Oba tyto přístupy byly úspěšně použity. dNTPs nesoucí oligopyridinový ligand připojený přes krátký a rigidní acetylenový můstek byly připraveny Sonogashirovým kaplinkem ve vodné fázi. Naproti tomu dNTPs modifikované oligopyridinovým ligandem napojeným dlouhou a flexibilní oktadiynovou spojkou byly syntetizovány klasickou trifosforylací. Sonogashirova reakce byl použit také pro přípravu obou typů nukleosidů (s acetylenovým i oktadiynovým můstkem), které byly použity jako modelové sloučeniny. dNTPs modifikované oligopyridinem byly testovány jako substráty několika termostabilních DNA polymeráz, pomocí PEX byly úspěšně inkorporovány do DNA a poté testovány v post-syntetických komplexačních reakcích. DNA nesoucí 2,2':6',2"-terpyridin tvoří stabilní komplexy s Fe^{2+} ionty, které byly detekovány polyakrylamidovou gelovou elektroforézou a UV/Vis spektroskopií. Zatímco DNA nesoucí 2,2':6',2"-terpyridin připojený přes rigidní acetylenovou spojku může tvořit pouze meziřetězcové komplexy, DNA spojená s 2,2':6',2"-terpyridinem přes flexibilní oktadiynový můstek tvoří komplexy jak mezi dvěma řetězci, tak v rámci jednoho řetězce. Vznik komplexu v jednom řetězci byl prokázán jeho rychlejší mobilitou na gelu ve srovnání s dvojnásobně větším meziřetězcovým komplexem vytvořeným mezi DNA nesoucí 2,2':6',2"-terpyridin připojený přes acetylenový můstek. Tvorba komplexu v jednom řetězci byla potvrzena také pomocí MALDI, CD spektroskopií a modelování.