

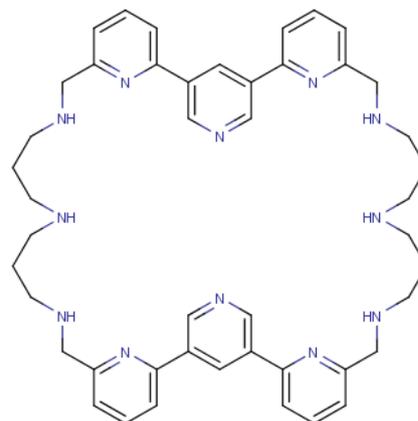
**Titolo:** *Investigazione strutturale della modalità di interazione con DNA di leganti azotati di origine sintetica e dei loro complessi metallici*

**Relatore:** Dottoressa Carla Bazzicalupi, carla.bazzicalupi@unifi.it

**Correlatore:** Professoressa Paola Gratteri, paola.gratteri@unifi.it

**Candidato:** Marta Morana, marta.morana@stud.unifi.it/ marta.morana@live.it

Il DNA telomerico umano è costituito da ripetizioni della sequenza TTAGGG. Si trova nella parte terminale dei cromosomi ed è un singolo filamento. A ogni replicazione della cellula il DNA telomerico si accorcia fino a raggiungere una lunghezza critica, che induce il processo di senescenza e quindi la morte della cellula. In oltre l'80% dei tumori, l'enzima telomerasi, normalmente attivo solo nelle cellule germinali e staminali, è sovraespresso e, mantenendo l'integrità dei telomeri, costituisce uno dei meccanismi di proliferazione delle cellule maligne. La formazione di una particolare struttura secondaria del DNA, il G-quadruplex, impedisce all'enzima di legarsi al substrato e quindi di portare avanti il suo meccanismo di azione. Le strutture G-quadruplex possono formarsi in tratti di DNA ricchi in guanina. Sono



**Legante L3**

costituite da strutture planari, dette G-quartetti, formate ciascuna da quattro guanine. Due o più piani di questo tipo si impilano formando una struttura G-quadruplex. Le strutture G-quadruplex sono caratterizzate da un elevato polimorfismo e, anche per il solo DNA telomerico, sono note diverse topologie fra le quali le più importanti sono le cosiddette conformazioni ibride 1 e 2 e la struttura propeller. Per via della capacità di queste strutture di inibire l'enzima telomerasi, il G-quadruplex è recentemente divenuto uno dei possibili target nella lotta contro i tumori e vengono sempre sviluppati nuovi composti in grado di indurre e stabilizzare il G-quadruplex. In questo lavoro di tesi si è valutata la modalità con la quale tre leganti sintetici, L1, L2 e L3, interagiscono con il DNA telomerico. Si tratta di leganti macrociclici ricchi in atomi di azoto, che presentano un'elevata porzione aromatica e un elevato grado di protonazione a pH

fisiologico. La presenza di gruppi aromatici e di carica positiva nello scheletro del composto sono caratteristiche comuni a tutti i leganti per G-quadruplex noti. Lo studio ha previsto esperimenti di cristallizzazione e calcoli teorici basati su metodi di meccanica molecolare. Nei calcoli sono state considerate tre topologie di G-quadruplex già menzionate: ibrida 1 e 2 e propeller. I calcoli teorici hanno dimostrato che tutti e tre i leganti riescono a interagire con il DNA telomerico, ma L3 mostra una maggiore affinità, in particolare per la struttura propeller. Questo dato è in accordo con i dati di melting ottenuti da studi preliminari in soluzione e potrebbe spiegare la maggiore propensione di L3 a cristallizzare rispetto agli altri due leganti.

**Addotto tra il DNA telomerico nella topologia propeller e il legante L3**

