

## ABSTRACT

Glycogen phosphorylase is the key enzyme in the degradation of glycogen. Because of its critical role in glycogen metabolism, the enzyme has been used as a model for the structure-assisted design of inhibitors. As glucose is the physiological inhibitor of the enzyme, many glucose analogs have been designed, synthesized and evaluated. Based on these data, and making use of Zinc database, 1888 *N*-acyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl amines ( $\beta$ -D-Glcp-NHCO-R) were designed and evaluated through molecular docking. Six of them that differed in the substituent (R) were synthesized and were biologically evaluated. Based on these results, the NHCO linker was then replaced by the longer NHCONHCO in order to compare the interactions of the new molecules, bearing the same substituents, to those of the parental ones.

Ribonucleases (RNases) are endonucleases and exonucleases that control post-transcriptionally the RNA population in cells. RNase A, has proven to be a good model for the study of protein structure, folding, and stability and enzymatic catalysis. In the last decade, members of the RNase A superfamily have been found to play a pivotal role in many human diseases. For this reason, these proteins are drug targets for the molecular design of novel inhibitors that suppress the activity and reduce their pathologic actions. In order to study the effect of the length of novel inhibitors on the bioactivity of RNase A, triazole ribonucleoside analogs with various heterocyclic bases as well as the corresponding uridines were synthesized and were also biologically evaluated. Additionally, since the 5-position of the pyrimidine base is susceptible to the addition of functional groups, we explored the effect of the new chemical groups inserted to the inhibitory potency of compounds. Finally, in order to improve the inhibitory effect of those analogs, a novel series of modified ribonucleosides bearing two heterocyclic bases in its structure, double-headed nucleoside, was synthesized.

## Περίληψη

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου είναι το ένζυμο κλειδί, το οποίο διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αποικοδόμηση του γλυκογόνου. Εξαιτίας του κρίσιμου ρόλου της στο μεταβολισμό του γλυκογόνου και την ομοιόσταση γλυκόζης, το ένζυμο αποτελεί στόχο για τον υποβοηθούμενο από τη δομή σχεδιασμό αντιπεργλυκαιμικών αναστολέων. Καθώς η γλυκόζη είναι ο φυσιολογικός αναστολέας του ενζύμου, πλήθος αναλόγων γλυκόζης έχουν σχεδιαστεί, συντεθεί και αξιολογηθεί για τη βιοδραστικότητά τους έναντι στο ένζυμο. Με βάση τα δεδομένα αυτά, και έπειτα από υπολογιστική σάρωση της βιβλιοθήκης μικρών μορίων Zinc, σχεδιάστηκαν και αξιολογήθηκαν 1888 *N*-ακυλο- $\beta$ -D-γλυκοκυρανοζυλαμίνες ( $\beta$ -D-Glc-NHCO-R) από τις οποίες συντέθηκαν έξι με διαφορετικούς υποκαταστάτες (R). Τα νέα μόρια στη συνέχεια αποτιμήθηκαν βιολογικά. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, αντικαταστάθηκε ο σύνδεσμος NHCO από τον μακρύτερο NHCONHCO ώστε να διερευνηθούν οι αλληλεπιδράσεις των νέων μορίων, που θα έφεραν τους ίδιους υποκαταστάτες, σε σχέση με τα μητρικά.

Οι ριβονουκλεάσες (RNases) είναι ενδονουκλεάσες και εξωνουκλεάσες οι οποίες ελέγχουν μεταμεταγραφικά τον πληθυσμό του RNA στα κύτταρα. Οι RNases και συγκεκριμένα η RNase A, έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν ένα καλό μοντέλο για τη μελέτη της πρωτεϊνικής δομής, αναδίπλωσης και σταθερότητας καθώς και της ενζυμικής κατάλυσης. Την τελευταία δεκαετία ομόλογα της υπεροικογένειας των RNAσών έχουν βρεθεί να εμπλέκονται στην εκδήλωση πολλών νόσων. Για το λόγο αυτό, οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν φαρμακευτικούς στόχους για το σχεδιασμό αναστολέων που θα καταστέλλουν τη δραστηριότητά τους, περιορίζοντας τις παθολογικές τους δράσεις. Με βάση τα δεδομένα αυτά και θέλοντας να μελετήσουμε την επίδραση της απόστασης μεταξύ του σακχάρου και της βάσης νέων τροποποιημένων νουκλεοζιτών στη βιοδραστικότητα του ενζύμου, συντέθηκαν τριάζολο ριβοφουρανονουκλεοζίτες με ποικίλλες βάσεις καθώς και οι αντίστοιχες ουριδίνες που έφεραν τις ίδιες βάσεις. Επιπλέον, δεδομένου ότι η 5-θέση της πυριμιδίνης είναι δεκτική στην εισαγωγή ομάδων, διερευνήθηκαν οι περιορισμοί στο μέγεθος κάθε νέας χημικής ομάδας, που εισήχθη στη συγκεκριμένη θέση. Ως συνέχεια της κατεύθυνσης αυτής αλλά και έχοντας ως στόχο το σχεδιασμό αποτελεσματικότερων αναστολέων του ενζύμου, προέκυψε η μετέπειτα σύνθεση ενός ριβονουκλεοζίτη με δύο βάσεις στη δομή του, δικέφαλος νουκλεοζίτης.