

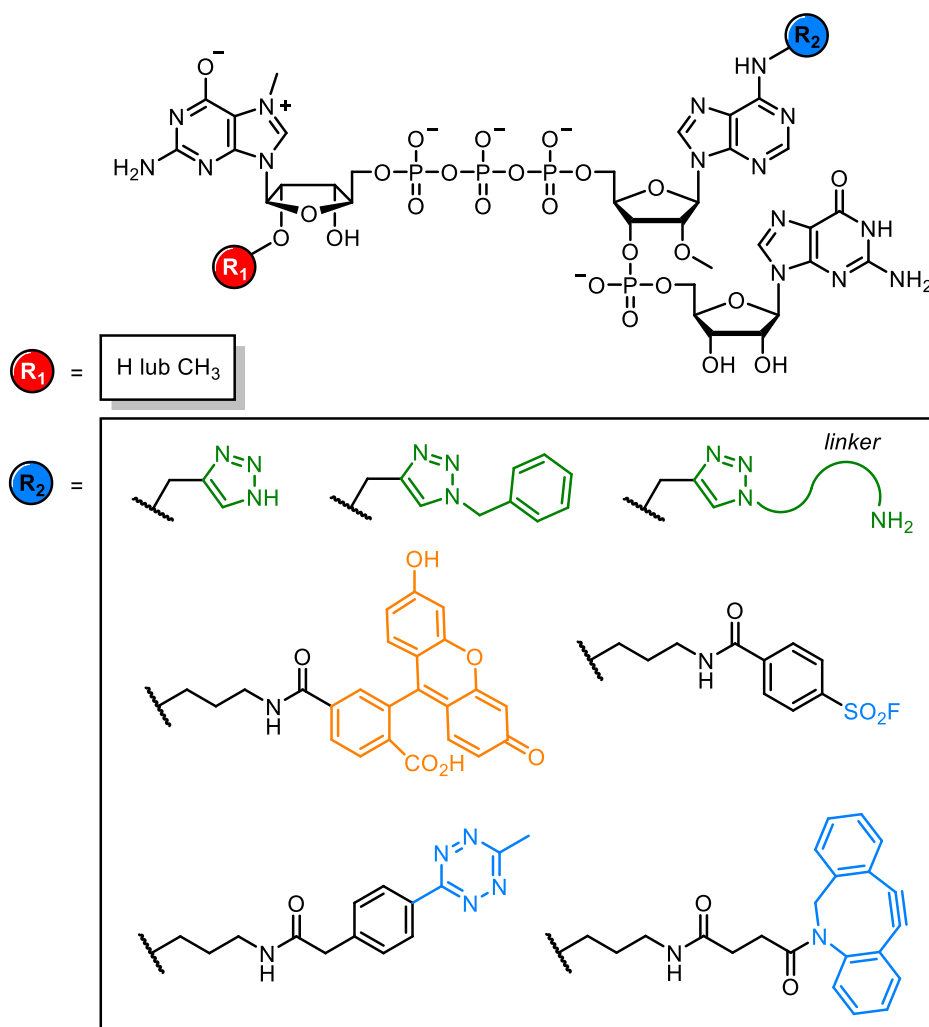
## Synteza trinukleotydowych analogów kapu do post-transkrypcyjnej modyfikacji mRNA

Antoni Rząca

Kierownik: **prof. dr hab. Jacek Jemielity**

Opiekun: **dr Marcin Warmiński**

Kwas rybonukleinowy (RNA) to biomolekuła pełniąca kluczowe i zróżnicowane funkcje w niemal wszystkich procesach zachodzących w komórkach. Dzięki wzmożonym badaniom naukowym coraz lepiej rozumiemy rolę RNA w metabolizmie i wykorzystujemy jego właściwości w celach terapeutycznych i techniczno-naukowych<sup>[1]</sup>. Matrycowy kwas rybonukleinowy (mRNA), czyli komórkowy przepis na białko, posiada na swoich końcach charakterystyczne elementy strukturalne takie jak ogon poli(A) na końcu 3' i kap na końcu 5'. W mojej pracy magisterskiej zaprojektowałem i zsyntezowałem kilkanaście trinukleotydowych analogów kapu na bazie dwóch wyjściowych związków, uzyskanych przy użyciu sprawdzonych i wysokowydajnych metod syntetycznych (alkilowanie nukleozydów w warunkach katalizy przeniesienia fazowego i synteza oligonukleotydów metodą amidofosforynową na podłożu stałym<sup>[2]</sup>) o różnych potencjalnych zastosowaniach.



Rys. 1. Struktury wybranych otrzymanych trinukleotydowych analogów kapu.

Finalne związki posiadają w pozycji N6 adenozyliny grupy funkcyjne potrzebne w reakcjach typu „click” takich jak [3+2]-dipolarna cykloaddycja azydków do alkinów katalizowana miedzią(I) (CuAAC), promowana naprężeniem [3+2]-dipolarna cykloaddycja azydków do alkinów (SPAAC), wymiana fluorku przy atomie siarki(VI) (SuFEx), ligacja tetrazynowa czy amidowanie aktywnych estrów NHS<sup>[3],[4]</sup>. Umożliwia to ich proste, szybkie i wydajne modyfikowanie o elementy strukturalne wyposażone w komplementarną grupę funkcyjną, także w kontekście komórkowym (chemia bioortogonalna). Reaktywność zsynteowanych związków przetestowałem z modelowymi substratami, uzyskując pochodne posiadające nowe modyfikacje chemiczne na końcu 5', znakowane fluorescencyjnie, mogące kowalencyjnie wiązać specyficzne białka lub posiadające wydłużone łączniki (linkery) o zadanej budowie. Dwa uzyskane związki podlegają obecnie zgłoszeniu patentowemu.

#### Literatura:

- [1] Jemielity J., Kowalska J., Depaix A., Mamot A., Warmiński M., *Acc. Chem. Res.*, 2023, 56, 20, 2814-2826.
- [2] Jemielity J., Kowalska J., Wójcik R., Warmiński M., Ziemkiewicz K., *J. Org. Chem.*, 2022, 87, 15, 10333-10348.
- [3] Zhou Q., A., Yu X., Lemmel S., A., Bird R., E., *Bioconjugate Chem.*, 2021, 32, 12, 2457-2479.
- [4] Sharpless K., B., Finn M., G., Krasnova L., Dong J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 9430-9448.