

Synteza i badania dinukleotydowych analogów kapu modyfikowanych w pozycji N2

inż. Klaudia Nowak

Promotor: **dr hab. Marzena Jankowska-Anyszka, prof. ucz.**

Kap jest modyfikacją obecną na 5'-końcu mRNA wszystkich organizmów eukariotycznych i odgrywa szczególne funkcje na każdym etapie ekspresji genów. Zbudowana jest z 7-metyloguanozyny, która wiąże się poprzez unikalne dla kwasów nukleinowych wiązanie 5',5'-trifosforanowe z pierwszym transkrybowanym nukleotydem.[1] Interakcja struktury kapu z białkiem eIF4E obecnym w komórce odgrywa kluczową rolę w mechanizmie i regulacji inicjacji translacji.[1] Nadmierna ekspresja eIF4E powoduje niekontrolowaną syntezę białek, co prowadzi zazwyczaj do onkogenezy.[1] Od wielu lat próbuje się przeciwdziałać nadekspresji tego białka na różne sposoby. Jedną z metod jest wiązanie nadmiaru eIF4E w komórkach przez dodanie specyficznego inhibitora w postaci analogu kapu. Odkryto, że interesującymi analogami są monofosforany oraz dinukleotydy modyfikowane w pozycji N2 7-metyloguanozyny.[2]

Podjęłam się kontynuacji badań nad syntezą nowych analogów kapu mRNA z benzofurazanowymi podstawnikami w pozycji N2 guaniny dołączonymi poprzez pierścień triazolowy, zapoczątkowanych w trakcie realizacji pracy inżynierskiej. W trakcie studiów magisterskich skupiałam się syntezie dinukleotydowych analogów, wykorzystując ten sam typ podstawników w pozycji N2, użyty przy syntezie monofosforanów podczas pracy inżynierskiej. Wykorzystane benzofurazany są związkami znanymi ze swoich właściwości fluorescencyjnych, ponadto, wykazują działanie hamujące biosyntezę kwasów nukleinowych i białek u ssaków, co może okazać się cenną właściwością w kontekście rozważanych analogów kapu.[3]

Część syntetyczna badań obejmuje otrzymanie 3 monofosforanowych oraz 3 dinukleotydowych pochodnych kapu w ilościach umożliwiających pełną identyfikację spektroskopową oraz w czystości wymaganej do przeprowadzenia badań biologicznych. Wszystkie analogi zostaną zbadane pod kątem oceny ich wpływu na inhibicję translacji

Literatura:

[1] R.J.Jackson, i in., „The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation”, *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.*, luty 2010, doi: 10.1038/nrm2838.

[2] K.Piecyk i in., „Triazole-containing monophosphate mRNA cap analogs as effective translation inhibitors”, *RNA*, sty. 2014, doi: 10.1261/rna.046193.114.

[3] P.Ghosh, i in., „Benzofurazans and benzofuroxans: Biochemical and pharmacological properties”, *Med.Res.Rev.*, doi: 10.1002/med.2610010203.