

Synteza nukleotydów ułatwia badania związków terapeutycznych

22 października 2023

Międzynarodowy zespół badaczy, z udziałem naukowców z UW, opisał nową metodę syntezy nukleotydów, czyli związków będących podstawowymi składnikami DNA i RNA oraz odgrywających kluczową rolę w sygnalizacji komórkowej i komórkowych procesach energetycznych.

Metoda ta ma bardzo znaczenie z punktu widzenia dostępności czystych stereochemicznie modyfikowanych nukleotydów i ich wykorzystania w rozwijaniu nowych terapii. Wyniki badań zespołu zostały opublikowane na łamach czasopisma „Nature Chemistry”.

Nukleotydy to związki chemiczne niezbędne dla funkcjonowania organizmów żywych. Dostarczają energii procesom komórkowym, pomagają enzymom katalizować konkretne reakcje chemiczne (są kofaktorami), biorą też udział w sygnalizacji wewnątrz- i międzykomórkowej, są składnikami kwasów nukleinowych oraz substratami do ich syntezy. Dzięki tym ważnym funkcjom biologicznym nukleotydy mają również olbrzymi potencjał w kontekście rozwijania nowych terapii.

Ponieważ jednak liczne enzymy mają zdolność do szybkiego niszczenia nukleotydów, ich stosowanie w procesach terapeutycznych jest skomplikowane. „Dlatego, aby w pełni wykorzystać ich potencjał, wprowadza się do nich pewne modyfikacje zmieniające ich właściwości, w szczególności poprawiające ich trwałość w układach biologicznych” – wyjaśnia prof. Jacek Jemielity z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, współautor omawianej publikacji. „Jedną z najpopularniejszych modyfikacji stosowanych w tym

kontekście jest ta tiofosforanowa, w której jeden z atomów tlenu w grupie fosforanowej zostaje zastąpiony atomem siarki” – dodaje.

Zmiana taka prowadzi do powstania zupełnie nowego centrum chiralności (inaczej centrum stereogenicznego albo centrum asymetrii) na atomie fosforu, co oznacza, że możliwe jest rozmieszczenie podstawników w przestrzeni wokół atomu fosforu na dwa różne sposoby. Dzięki temu powstają dwa różne związki, zwane stereoizomerami. Cechą wspólną wszystkich stereoizomerów jest to, że ich atomy połączone są w takich samych sekwencjach, ale różnią się ułożeniem przestrzennym, przez co mogą mieć różne właściwości.

Jednak, aby móc dalej badać i stosować otrzymywane w taki sposób związki w kontekście terapeutycznym, trzeba je jeszcze rozdzielić na czyste stereoizomery, co często jest procesem bardzo trudnym, a czasami wręcz niemożliwym.

Dlatego międzynarodowy zespół, w skład którego wchodzili naukowcy z Wydziału Fizyki i Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego oraz badacze z Scripps Research i National Institutes of Health (USA) i z University of Bonn (Niemcy), opracował zupełnie nową metodę – stereokontrolowanej syntezy tiofosforanowych nukleotydów.

Jak tłumaczą sami twórcy, termin „stereokontrolowana” oznacza, że umożliwia ona otrzymanie tylko jednego z dwóch dopuszczalnych stereoizomerów nukleotydu. Użyteczność metody przedstawiono na wielu przykładach ważnych biologicznie nukleotydów. „Wśród otrzymanych nukleotydów ważnym przykładem były nowe analogi końca 5' mRNA, tzw. kapu, czyli reagenty wykorzystywane do produkcji terapeutycznego mRNA” – opowiada kolejna uczestnicząca w badaniu Polka, dr hab. Joanna Kowalska z Wydziału Fizyki UW. „Struktura kapu jest niezwykle istotna dla biologicznych funkcji i terapeutycznych zastosowań informacyjnego RNA (mRNA)”.

Badaczka podkreśla, że właśnie za badanie właściwości tych nowych związków odpowiedzialny był zespół z Uniwersytetu Warszawskiego.

Tiofosforanowe analogi kapu opracowane przez polskich badaczy są już wykorzystywane m.in w badaniach klinicznych nad przeciwnowotworowymi szczepionkami opartymi na technologii mRNA.

Autorstwo: Katarzyna Czechowicz (PAP)

Źródło: [NaukawPolsce.pl](https://naukawpolsce.pl)