

„Synteza i badania strukturalne oligonukleotydów o sekwencjach ramion antykodonów tRNA zawierających nowe modyfikowane nukleozydy: ct^6A , ms^2ct^6A , ges^2U .”

Unikatową cechą transferowych kwasów rybonukleinowych (tRNA) jest obecność w ich strukturze licznych modyfikowanych jednostek nukleozydowych. Modyfikacje tRNA pełnią kluczową rolę w procesie biosyntezy białek, a także w komórkowych procesach regulacyjnych, w dostosowaniu się komórki do warunków różnorodnego stresu. Poziom modyfikacji tRNA wiąże się również z różnymi stanami chorobowymi. W tRNA zidentyfikowano już ponad 100 różnych modyfikowanych nukleozydów, które najczęściej zlokalizowane są w obrębie pętli antykodonu - domenie strukturalnej tRNA bezpośrednio zaangażowanej w proces dekodowania informacji genetycznej.

Do ostatnio odkrytych, interesujących modyfikacji pętli antykodonowej tRNA należą: cykliczna N⁶-treonylokarbamoiloadenozyna (ct^6A) i cykliczna 2-metylotio-N⁶-treonylokarbamoiloadenozyna (ms^2ct^6A) oraz S-geranylowe pochodne 2-tiourydyn (ges^2U^*), które planujemy objąć kompleksowymi badaniami w ramach niniejszego projektu.

Cykliczne nukleozydy, ct^6A i ms^2ct^6A , tworzą się w komórce w wyniku enzymatycznej dehydratacji znanych od ponad 40 lat liniowych nukleozydów, t^6A i ms^2t^6A , zidentyfikowanych w pozycji 37 cząsteczek tRNA we wszystkich rodzajach żywych organizmów. Niezwykle interesujące są implikacje strukturalne odkrycia cyklicznych nukleozydów, gdyż budowa chemiczna cząsteczki ct^6A uniemożliwia jej przyjęcie planarnej konformacji charakterystycznej dla t^6A . Dotychczas właśnie takie planarne ułożenie uważane było za element decydujący o biologicznej funkcji t^6A / ms^2t^6A . Badania zaplanowane w tym projekcie są istotne dla wyjaśnienia roli tego nowego typu modyfikacji w pozycji 37 tRNA.

Równie interesujące są niedawno odkryte S-geranylowane 2-tiourydyny (ges^2U), zidentyfikowane w pierwszej pozycji antykodonu w bakteryjnych tRNA. Nasze badania mają na celu pokazanie, jak obecna w ges^2U objętościowa, lipofilowa grupa geranylowa, niepodobna do żadnej z dotychczas znanych modyfikacji, wpływa na strukturę pętli antykodonu tRNA.

Głównym celem niniejszego projektu jest opracowanie syntezy chemicznej szeregu oligonukleotydów (17-mery RNA) o sekwencji nukleotydów odpowiadającej ramieniu antykodonu tRNA, zawierających modyfikacje ct^6A , ms^2ct^6A i ges^2U , a następnie ich kompleksowe badania strukturalne. Uważamy, że nasze badania pozwolą odpowiedzieć na kluczowe pytanie, w jaki sposób unikatowe motywy strukturalne obecne w tych modyfikacjach wpływają na konformację pętli antykodonu, a w konsekwencji na biologiczne funkcjonowanie tej ważnej domeny strukturalnej tRNA.