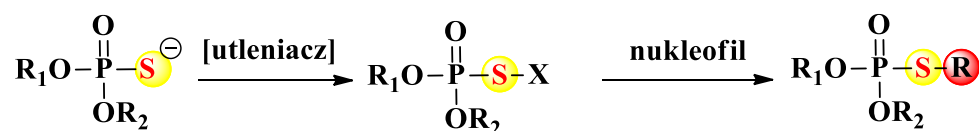


Popularnonaukowe streszczenie projektu

Kwasy nukleinowe (DNA, RNA) są nośnikami informacji genetycznej w komórce i zawierają zakodowane dane decydujące o przebiegu wszelkich procesów życiowych każdego organizmu. Nukleotydy, stanowiące podstawowe elementy budowy tych biopolimerów, stały się obiektami ogromnego zainteresowania biochemii od chwili rozwiązania przez Watsona i Cricka (w 1953 r.) struktury podwójnej helisy DNA. Od tego czasu w wielu jednostkach naukowych na świecie, prowadzone są intensywne badania nad modyfikacjami nukleotydów i wpływem tych modyfikacji na zmiany funkcji fragmentów lub całych cząsteczek DNA lub RNA. Różnego typu analogi nukleotydowe wykorzystywane są również w terapiach anty-wirusowych, jak np. w terapii anty-HIV, czy rozwijającej się w ostatnich latach strategii siRNA (short interfering RNA) polegającej na wyciszaniu ekspresji uszkodzonego genu. Zainteresowanie tą klasą związków nieustannie rośnie ze względu na ich wysoki potencjał biologiczny. Poszukiwanie nowych, racjonalnie uzasadnionych modyfikacji nukleotydów jest przedmiotem niesłabnących zainteresowań wielu badaczy i to było również powodem podjęcia badań w tym obszarze przez nasz Zespół.

W trakcie prowadzonych w naszym laboratorium prac nad nowymi analogami nukleotydów zaobserwowałam tworzenie, jak dotąd nieopisanego, ugrupowania P-S-N. Tego typu ugrupowania, których chemia jest praktycznie nieznaną, są przedmiotem badań projektu. Proponuje się więc nowatorskie, wielowątkowe badania nad nowymi typami związków fosforowych w ogóle, a nad nowymi typami analogów nukleotydów w szczególności, oraz możliwościami ich zastosowań w badaniach biologicznych. Poniżej (Schemat 1) przedstawiono poglądowy schemat sekwencji reakcji tworzenia ugrupowania P-S-N, przedmiotu proponowanych badań. Warto nadmienić, że związki modyfikowane na heteroatomie, a nie na atomach podstawowego szkieletu nukleotydowego (w tym związki tytułowe), ze względu na mocno rozbudowaną strukturę macierzystego nukleotydu, nazywamy analogami drugiej generacji.



R₁, R₂= część nukleozydowa, alkil, lub kombinacja; X= część utleniacza; R= np. amina

Schemat. 1. Schemat reakcji tworzenia analogów nukleotydów drugiej generacji zawierających ugrupowanie P-S-N.

W przedstawionym projekcie chciałabym skupić uwagę na kilku podstawowych aspektach tych reakcji, które uważamy za kluczowe dla dogłębnego poznania reaktywności heteroatomów siarkowych i selenowych przedmiotowych analogów nukleotydów. W pierwszej kolejności badane będą różne czynniki utleniające i ich wpływ na efektywność tworzenia reaktywnych ugrupowań P-S-X. W następnej kolejności zamierzam badać reaktywność i chemoselektywność różnych rodzajów reagentów nukleofilowych (m. in. amin 1° i 2°) w reakcjach z aktywnymi systemami P-S-X. I w końcu, badane będą mechanizmy powyższych reakcji oraz ich aspekty stereochemiczne. Podstawową metodą analityczną tych badań będzie spektroskopia ³¹P magnetycznego rezonansu jądrowego.

W perspektywie (nieobjętej projektem) rozważam możliwość badań właściwości antywirusowych i antynowotworowych otrzymanych i scharakteryzowanych fizykochemicznie, nowych analogów nukleotydów.

Tematyka badawcza projektu wpisuje się w nurt badań podstawowych w obszarze kwasów nukleinowych. Można oczekiwać, że wyniki badań proponowane w niniejszym projekcie przyczynią się do poszerzania wiedzy w obszarze chemii bioorganicznej fosforu w ogóle, a w chemii analogów nukleotydów w szczególności, a także wiedzy o ich nieznanych jeszcze właściwościach biologicznych.