

Nukleotydy to małe bloki budulcowe, połączone ze sobą w odpowiedniej sekwencji, które tworzą kwasy nukleinowe czyli DNA i RNA. Poza ich głównym zadaniem jakim jest budowa kwasów nukleinowych, pełnią one w organizmie wiele innych funkcji np. są neuroprzekaznikami, uczestniczą w przekazywaniu energii oraz są niezbędne do działania enzymów. Mnogość funkcji spowodowała, że syntetyczne analogi nukleotydów stały się obiecującą klasą związków terapeutycznych o właściwościach przeciwwirusowych, przeciwnowotworowych oraz narzędzi biologicznych do śledzenia procesów zachodzących w komórkach. Nukleotydy w organizmie poddawane są różnym reakcjom, a powstałe produkty tych reakcji mogą stanowić markery chorób. W przypadku modyfikowanych syntetycznie analogów ważne jest ich zbadanie pod względem toksyczności dla organizmu. Dlatego też wykrywanie, identyfikacja i analiza ilościowa naturalnie występujących nukleotydów, jak i ich syntetycznych analogów w próbkach biologicznych jest niezbędna. Dostarcza to cennych informacji na temat ich właściwości i na tej podstawie pozwala na racjonalne projektowanie nowych analogów.

W celu zidentyfikowania i wykrycia nukleotydów lub ich metabolitów kluczowe jest zastosowanie czulej metody, gdyż mamy odczynienia z bardzo niskimi stężeniami związków. W swoich badaniach używam techniki spektrometrii mas, która umożliwia identyfikację związków na podstawie ich masy. Ponadto, stosując tandemową spektrometrię mas możliwe jest wykonanie fragmentacji związków, w wyniku czego otrzymuje się widmo fragmentacyjne badanej cząsteczki. Takie widmo stanowi „odcisk palca” danego związku co umożliwia jego dokładną identyfikację. W swoim projekcie badałam ścieżki fragmentacji nukleotydów. W efekcie sformuowałam ogólne reguły, rządzące procesem fragmentacji dla tych związków. Otrzymane wyniki zostały zebrane w postaci bazy danych, która jest dostępna online (<http://www.mstide-db.com/>). Badania te mogą przyczynić się do poszukiwania metabolitów leków pochodzenia nukleotydowego, znajdowania biomarkerów chorób związanych z nukleotydami oraz w szybkiej identyfikacji produktów syntezy chemicznej.

Dzięki połączeniu spektrometrii mas z chromatografią ciekłą możliwe jest wstępne rozdzielenie mieszaniny na poszczególne składniki. Dzięki odpowiednio zaprojektowanej metodzie można badać produkty reakcji zachodzących w ekstraktach komórkowych, w których są aktywne białka. W swoim projekcie zajmowałam się opracowaniem metod, które wykorzystałam do analizy degradacji nukleotydów, mRNA oraz ich syntetycznych analogów o wysokim potencjale terapeutycznym. Analizowałam również jaki wpływ na degradację ma zahamowanie jednego, bądź kilku enzymów zaangażowanych w proces degradacji. Przygotowane przeze mnie metody do analizy nukleotydów i RNA pozwolą na lepsze poznanie właściwości, potencjału biologicznego oraz terapeutycznego tych cząsteczek, jak również przyczynią się do projektowania nowych związków, które mają szansę w przyszłości zostać skutecznymi lekami.