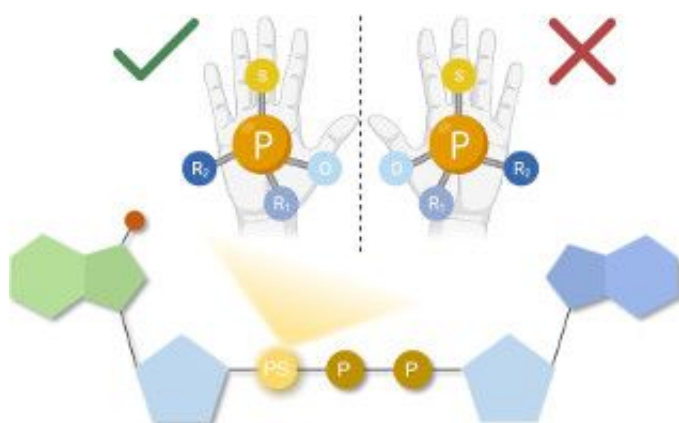


Nowa metoda syntezy nukleotydów ułatwia badania nad związkami o potencjale terapeutycznym

2023-10-20



Rysunek przedstawia stereoizomery grupy tiofosforanowej, które są względem siebie jak nienakładalne odbicia lustrzane (podobnie jak lewa i prawa dłoń). (Źródło: O. Perzanowska, Wydział Fizyki UW)

Międzynarodowy zespół, w skład którego wchodził naukowcy z Wydziału Fizyki i Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego oraz badacze z Scripps Research i National Institutes of Health (USA) oraz z University of Bonn (Niemcy), opracował metodę stereokontrolowanej syntezy tiofosforanowych nukleotydów. Ma ona bardzo duże znaczenie z punktu widzenia dostępności czystych stereochemicznie modyfikowanych nukleotydów i ich wykorzystania w rozwijaniu nowych terapii. Wyniki badań zespołu opublikowane zostały na łamach czasopisma „Nature Chemistry”.

Nukleotydy

Nukleotydy to związki chemiczne o niezwykle istotnym znaczeniu dla funkcjonowania organizmów żywych. Jest to swego rodzaju komórkowa „waluta” dostarczająca energii procesom komórkowym. Pełnią one funkcję kofaktorów enzymatycznych, aktywujących nasze biokatalizatory. Biorą też udział w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej 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.

– Mamy do czynienia z licznymi enzymami zdolnymi do niszczenia nukleotydów, dlatego – aby w pełni wykorzystać ich potencjał – wprowadza się do nich pewne modyfikacje zmieniające ich właściwości, w szczególności poprawiające trwałość w układach biologicznych – wyjaśnia prof. Jacek Jemielity i dodaje:
– Jedną z najpopularniejszych modyfikacji stosowanych w tym kontekście jest ta tiofosforanowa, w której jeden z atomów tlenu w grupie fosforanowej zostaje zastąpiony atomem siarki.

Taka zmiana prowadzi do powstania nowego centrum stereogenicznego na atomie fosforu, a to oznacza, że możliwe jest rozmieszczenie podstawników w przestrzeni wokół atomu fosforu na dwa różne sposoby, co prowadzi do dwóch różnych związków, zwanych stereoizomerami. Aby badać je i stosować dalej w kontekście terapeutycznym, muszą one być rozdzielone na czyste stereoizomery, co jest procesem często bardzo trudnym, a czasem wręcz niemożliwym.

Metoda stereokontrolowanej syntezy

Międzynarodowy zespół, w skład którego wchodził naukowcy z Wydziału Fizyki UW (mgr Olga Perzanowska, dr hab. Joanna Kowalska) i CeNT UW (prof. dr hab. Jacek Jemielity) oraz badacze z USA (prof. Phil Baran z Scripps Research, prof. Kenneth Jacobson z NIH) i Niemiec (prof. Christa Müller University of Bonn) opracował i zobrazował użyteczność metody stereokontrolowanej syntezy tiofosforanowych nukleotydów.

Termin „stereokontrolowana” oznacza, że dzięki tej metodzie możliwe jest otrzymanie tylko jednego z dwóch dopuszczalnych stereoizomerów nukleotydu. Użyteczność metody przedstawiono na wielu przykładach ważnych biologicznie nukleotydów.

– Wśród otrzymanych nukleotydów ważnym przykładem były nowe tzw. analogi końca 5' mRNA, tzw. kapu, czyli reagenty wykorzystywane do produkcji terapeutycznego mRNA – mówi dr hab. Joanna Kowalska.

Struktura kapu jest niezwykle istotna dla biologicznych funkcji i terapeutycznych zastosowań informacyjnego RNA (mRNA). Za zbadanie właściwości tych nowych związków był odpowiedzialny zespół z UW.

Inne tiofosforanowe analogi kapu opracowane przez polski zespół są stosowane m.in. w badaniach klinicznych nad przeciwnowotworowymi szczepionkami opartymi na technologii mRNA.

Więcej na temat najnowszych osiągnięć polskiego zespołu na polu terapeutycznych mRNA można przeczytać w publikacji przeglądowej w „Accounts of Chemical Research” >>

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.3c00442>

Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego

Fizyka i astronomia na Uniwersytecie Warszawskim pojawiły się w 1816 roku w ramach ówczesnego Wydziału Filozofii. W roku 1825 powstało Obserwatorium Astronomiczne. Obecnie w skład Wydziału Fizyki UW wchodzi Instytuty: Fizyki Doświadczalnej, Fizyki Teoretycznej, Geofizyki, Katedra Metod Matematycznych Fizyki oraz Obserwatorium Astronomiczne. Badania pokrywają niemal wszystkie dziedziny współczesnej fizyki, w skalach od kwantowej do kosmologicznej. Kadra naukowo-dydaktyczna Wydziału składa się z ponad 250 nauczycieli akademickich. Na Wydziale Fizyki UW studiuje ponad 1100 studentów i ok. 170 doktorantów. Uniwersytet Warszawski w rankingu szanghajskim dla poszczególnych dziedzin (Shanghai's Global Ranking of Academic Subjects) znajduje się wśród 75 najlepszych na świecie jednostek, kształcących w dziedzinie fizyki.

PUBLIKACJA NAUKOWA:

Stereocontrolled access to thioisosteres of nucleoside di- and triphosphates

Hai-Jun Zhang, Michał Ociepa, Molhm Nassir, Bin Zheng, Sarah A. Lewicki, Veronica Salmaso, Helay Baburi, Jessica Nagel, Salahuddin Mirza, Beatriz Bueschbell, Haneen Al-Hroub, Olga Perzanowska, Ziqin Lin, Michael A. Schmidt, Martin D. Eastgate, Kenneth A. Jacobson, Christa E. Müller, Joanna Kowalska, Jacek Jemielity & Phil S. Baran

Nature Chemistry (2023)

<https://www.nature.com/articles/s41557-023-01347-2>

<https://rdcu.be/doZ34>

KONTAKT:

Dr hab. Joanna Kowalska
Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski
email: Joanna.Kowalska@fuw.edu.pl
tel.: +48 22 55 32 342

Prof. Jacek Jemielity
Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski
email: j.jemielity@cent.uw.edu.pl
tel.: +48 22 55 43774

POWIĄZANE STRONY WWW:

<https://www.fuw.edu.pl>
Strona Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego

<https://www.fuw.edu.pl/informacje-prasowe.html>
Serwis prasowy Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego

<https://cent.uw.edu.pl/pl/laboratoria/laboratorium-chemii-bioorganicznej/>
Laboratorium Chemii Biologicznej

MATERIAŁY GRAFICZNE:

FUW231020b_img01
https://www.fuw.edu.pl/tl_files/press/images/2023/FUW231020b_img01.jpg
Rysunek przedstawia stereoizomery grupy tiofosforanowej, które są względem siebie jak nienakładalne odbicia lustrzane (podobnie jak lewa i prawa dłoń).
(Źródło: O. Perzanowska, Wydział Fizyki UW)

 [FUW231020a - synteza nukleotydów.pdf \(195.0 kB\)](#)