

Synteza 5'-5' tetrafosforanowych analogów kapu modyfikowanych w pozycji N2 guanozyny

Eliza Rajkowska

Kierownik: **dr hab. Marzena Jankowska-Anyska, prof. ucz.**

Obecność struktury kapu na 5' końcu, zawierająca cząsteczkę 7-metyloguanozyny połączoną mostkiem trifosforanowym 5'-5' z pierwszym nukleozydem, jest niezbędna do utrzymania stabilności i funkcjonalności mRNA. Ta unikalna struktura może być rozpoznawana przez specyficzne białka wiążące kap i jest zaangażowana w kilka procesów, takich jak dojrzewanie, eksport z jądra, inicjacja translacji i degradacja mRNA. W ostatnim czasie szczególną uwagę zyskały szczepionki oparte na mRNA ze względu na ich zdolność do dostarczania materiału bez ryzyka integrowania się z genomem, oraz łatwość, z jaką mRNA można modyfikować w celu zwiększenia efektywności translacyjnej lub stabilności. W ramach mojej pracy rozszerzyłam wcześniej opublikowane badania, wskazujące na obiecujące właściwości analogów kapu modyfikowanych w pozycji N2 guanozyny jak i analogów zawierających łańcuch tetrafosforanowy. W ramach badań połączyłam te dwa koncepty: zsyntetyzowałam cztery nowe analogi kapu, zawierające modyfikacje nie tylko w pozycji N2 guanozyny, ale także wydłużony łańcuch tetrafosforanowy. Prezentowane modyfikacje N2-guanozyny w strukturze kapu zapewniają odpowiednie przyłączenie dinukleotydu do transkryptów w reakcji *in vitro* transkrypcji (IVT), umożliwiając jednocześnie wysoce efektywną translację mRNA w systemie translacji *in vitro*. Dodatkowo przeprowadziłam badania biologiczne otrzymanych związków, mające na celu sprawdzenie efektywności dołączania analogów do krótkich fragmentów mRNA (25nt) w reakcji IVT oraz wbudowania w odpowiedniej orientacji do łańcucha mRNA za pomocą reakcji dekapingu z użyciem enzymu Nudt16.

Literatura:

- [1] Grzela, R., Piecyk, K., Stankiewicz-Drogon, A., Pietrow, P., Lukaszewicz, M., Kurpiejewski, K., Darzynkiewicz, E., Jankowska-Anyska, M., 2023. N2 modified dinucleotide cap analogs as a potent tool for mRNA engineering. *RNA*, 29(2), pp.200-216.
- [2] Piecyk K, Lukaszewicz M, Darzynkiewicz.E, Jankowska-Anyska M. Triazole-containing monophosphate mRNA cap analogs as effective translation inhibitors. *RNA* 2014; 20:1539-1547.
- [3] Ziemniak M, Strenkowska M, Kowalska J, Jemielity J. 2013. Potential therapeutic applications of RNA cap analogs. *Future Med Chem* 5: 1141–1172. doi:10.4155/fmc.13.96
- [4] 1. Kwon, S., Kwon, M., Im, S. et al. mRNA vaccines: the most recent clinical applications of synthetic mRNA. *Arch. Pharm. Res.* 45, 245–262 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01381-7>
- [5] Jemielity, J. (2003). Novel “anti-reverse” cap analogs with superior translational properties. *RNA*, 9(9), 1108–1122. doi:10.1261/rna.5430403