

Streszczenie rozprawy doktorskiej mgr. Michała Gładysza pt.

Acykliczne analogi oligonukleotydów otrzymywane metodą chemii „Click”

Reakcja katalizowanej jonami miedzi (I) cykloaddycji pomiędzy alkinem i azydkiem, miała duży wpływ na rozwój badań nad nowymi pochodnymi oligodeoksynukleotydów. Możliwość utworzenia połączenia internukleotydego typu 1,4-dipodstawionego 1,2,3-triazolu w łańcuchu DNA, niesie ze sobą korzyści w postaci redukcji ujemnego ładunku polianionowej struktury oraz zwiększenia odporności na działanie nukleaz.

Celem niniejszej pracy było opracowanie syntezy azydowego oraz alkinowego bloku budulcowego, które zostały wykorzystane do otrzymywania acyklicznych analogów nukleozydów, aktywnych w reakcjach typu „Click”. Wykorzystanie acyklicznych struktur miało na celu uproszczenie procesu syntetycznego. Zadowalające wyniki uzyskano podczas syntezy pochodnej adeniny zarówno z podstawnikiem alkinowym i azydkowym oraz dla pochodnej tymidyny z podstawnikiem azydkowym. Przeprowadzona następnie reakcja typu CuAAC zaowocowała otrzymaniem dwóch analogów acyklicznych dinukleotydów, z łącznikiem triazolowym. Następnie wprowadzono grupę ochronną DMT oraz amidofosforyn, w celu zwiększenia ich aktywności w procesie zautomatyzowanej syntezy DNA na podłożu stałym. Przeprowadzono syntezę dwóch serii 12-merycznych oligodeoksynukleotydów posiadających modyfikację acyklicznymi dinukleotydami obu typów na końcu 5' lub w środku łańcucha. Produkty oczyszczono elektroforetycznie lub za pomocą HPLC i zbadano trwałość termodynamiczną tworzonych przez nie dupleksów DNA.

Wybrane związki zostały poddane badaniom biologicznym, pod kątem określenia aktywności przeciwnowotworowej. Struktury potwierdzono za pomocą analizy ^1H NMR, ^{13}C NMR oraz MALDI TOF MS.