



PREPARACIÓN QUIMIOENZIMÁTICA DE NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS

Jorge Trelles, Alejandra Zinni, Rosario Medici, Matias Nobile, Ana Valino, Marisa Taverna Porro, Leandro Imanishi, Elizabeth Lewkowicz, Luis Iglesias, Javier Montserrat y Adolfo Iribarren
Universidad Nacional de Quilmes, Roque Saenz Peña 180, 1876, Bernal, Buenos Aires, Argentina.
Fax: 5411 4365 7182, airibarren@unq.edu.ar

Palabras clave: nucleósidos, transferasas, hidrolasas

Introducción. La química de los nucleósidos y oligonucleótidos modificados ha recibido gran atención durante los últimos años debido a las múltiples aplicaciones que ofrecen estas moléculas. Los derivados de nucleósidos son conocidos agentes antivirales y antitumorales, mientras que las aplicaciones de los oligonucleótidos son más recientes.

Metodología. Para llevar a cabo la síntesis de los derivados de nucleósidos se utiliza tanto química orgánica tradicional como procesos biocatalizados. Para estos últimos se usan tanto enzimas aisladas de origen comercial como obtenidas por otras fuentes o células enteras; en todos los casos los biocatalizadores correspondientes se utilizan en su forma libre o inmovilizada. La selección de las células libres y enzimas aisladas más adecuadas se realiza mediante procedimientos de screening desarrollados en nuestro laboratorio para reacciones blanco usando la colección de cepas del laboratorio o de enzimas aisladas, respectivamente.

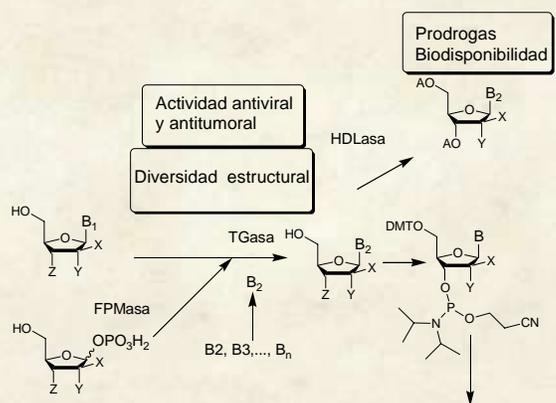
Los procesos biocatalíticos involucran los siguientes trabajos:

- el uso de células enteras como fuentes de transglicosidasas que catalizan la transferencia de la unidad glicosídica de un nucleósido dador a una base aceptora.
- la utilización de fosfopentomutasas que catalizan la migración de un grupo fosfato de la posición 5 del azúcar a la 1 y el posterior uso de estos azúcares 1-fosfato como sustrato de las transglicosidasas
- la preparación de derivados parcialmente acilados mediante la alcoholólisis regioselectiva de los correspondientes precursores peracetilados utilizando enzimas de origen comercial o células enteras.
- la obtención biocatalizada de intermediarios útiles para las reacciones de transglicosidación, tales como pentosas aciladas selectivamente. En este aspecto, se están estudiando reacciones catalizadas por hidrolasas que reconocen a epímeros de modo diferencial.

Conclusiones. Las transglicosidaciones fueron aplicadas a la preparación de nucleósidos novedosos y a derivados de reconocida actividad biológica. El estudio de la inmovilización de células enteras en distintos soportes mostró que los biocatalizadores así obtenidos poseen características apropiadas para su aplicación industrial. A través de la alcoholólisis regioselectiva se obtuvo un conjunto de 2',3'-di-O-acilribonucleósidos, que pueden actuar como potenciales prodrogas con mejores propiedades terapéuticas.

Agradecimientos. Agradecemos a CONICET, SECyT y UNQ por los subsidios recibidos.

Bibliografía. Zinni, M., Pontiggia, R., Rodríguez, S., Montserrat, J., Iglesias, L. e Iribarren, A. (2004) Enzymatic alcoholysis of 3', 5'-di-O-acetyl-2'-deoxynucleosides. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 29:129-132.
Trelles, J., Valino, A., Runza, V., Lewkowicz, E. e Iribarren, A. (2005) Screening of catalytically active microorganisms for the synthesis of 6-modified purine nucleosides. *Biotechnol. Lett.* en prensa.
Trelles, J., Bentancor, L., Schoijet, A., Porro, A., Lewkowicz, E., Sinisterra, J. e Iribarren, A. (2004) Immobilised *Escherichia coli* b121 as a catalyst for the synthesis of adenine and hypoxanthine nucleosides *Chemistry and Biodiversity*, 1: 380-388.
Zinni, M., Iglesias, L. e Iribarren, A. (2002) Regioselective preparation of 2',3'-di-O-acylribonucleosides carrying lipophilic acyl groups through a lipase-catalysed alcoholysis *Biotechnology Letters* 24: 979-983.



X: H, otros sustituyentes
Y: H, OH, OGP, otros sustituyentes
Z: H, OH, otros sustituyentes
TGasa: transglicosidasa
PPMasa: fosfopentomutasa
HDLasa: hidrolasa
A: grupo acilo, alcoxicarbonilo, H

Oligonucleótidos modificados
Terapia génica

Fig. 1. Esquema de los distintos caminos quimioenzimáticos utilizados en la preparación de derivados de nucleósidos.

Resultados y discusión. En la Figura 1 se esquematizan los distintos proyectos que desarrolla el grupo de investigación.