

# EFECTO DE INTERMEDIARIOS METABÓLICOS EN LA SÍNTESIS DE ANTRACICLINAS EN *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Laura Escalante, Ma. Elena Flores, Silvia Guzmán, Beatriz Ruiz y Sergio Sánchez

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM  
Ciudad Universitaria 04510. A.P. 70228 Tel. 5622-3867, Fax 5622-3855, e-mail: sersan@servidor.unam.mx

*Palabras clave:* biosíntesis de antraciclinas, represión catabólica, *Streptomyces*

**Introducción.** *Streptomyces peucetius* var. *caesius* es un microorganismo productor de doxorubicina, antibiótico policétido del grupo de las antraciclinas, ampliamente utilizado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (1).

El paso inicial en la biosíntesis de doxorubicina implica la condensación de una unidad de propionil CoA (PCoA) y nueve unidades de malonil CoA (MCoA), para formar un decacétido de 21 carbonos. Por ello, es probable que la disponibilidad de estos precursores limiten la producción de doxorubicina y de otras antraciclinas como la daunomicina. En diversos estreptomicetos, el PCoA y el MCoA tienen diversos orígenes metabólicos, como por ejemplo el catabolismo de ácidos grasos de número impar, la succinil CoA y el catabolismo de los aminoácidos metionina y treonina (2).

Además del posible efecto limitante por disponibilidad de precursores, la producción de antraciclinas en *S. peucetius* var. *caesius* se afecta negativamente en presencia de diversas fuentes de carbono, fenómeno conocido como represión catabólica por fuente de carbono (RCC) y donde la glucosa ejerce el mayor efecto sobre su síntesis (3).

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto de diversos intermediarios metabólicos, capaces de generar MCoA y PCoA para la producción de doxorubicina, bajo condiciones represoras y no represoras de glucosa.

**Metodología.** *S. peucetius* var. *caesius* se cultivó durante 144 h a 29°C y 180 rpm, en medio mínimo adicionado con 30 mM de los diferentes intermediarios metabólicos y aminoácidos, en altas (444 mM) y bajas (100 mM) concentraciones de glucosa. Se cuantificó el crecimiento y los niveles de antraciclinas intracelulares (3).

**Resultados y discusión.** Para determinar la capacidad de los aminoácidos para generar los precursores de la biosíntesis de antraciclinas, éstos se adicionaron en medio mínimo con 100 o 444 mM de glucosa. En *S. peucetius* var. *caesius*, además de treonina, los aminoácidos que lograron revertir el efecto negativo por la alta concentración de glucosa fueron lisina, glicina y serina (datos no mostrados). Para determinar a qué nivel del metabolismo es que se encontraban produciendo precursores, se probaron los posibles intermediarios que se generan como son piruvato, acetato, propionato, malonato, citrato,  $\alpha$ -cetogluturato y succinato.

En 100 mM de glucosa, las condiciones con piruvato, acetato y en mayor medida con malonato y citrato ejercieron un efecto positivo sobre la síntesis de antraciclinas (figura 1). Esto sugiere que los cuatro compuestos son capaces de generar PCoA y MCoA. Al agregar  $\alpha$ -cetogluturato y succinato no se observó ningún efecto, a pesar de que

succinil CoA se considera precursor de PCoA y MCoA. Al adicionar acetato, piruvato y malonato en 444 mM de glucosa, se obtiene una concentración de antraciclinas semejante a la del control cultivado en 100 mM de glucosa. Lo anterior nos sugiere que estos compuestos son capaces de revertir el efecto de RCC por glucosa, probablemente porque proporcionan los intermediarios necesarios para continuar la síntesis del antibiótico. Por otro lado, el propionato presentó un efecto negativo, aún en 100 mM de glucosa. Ese comportamiento puede deberse a inhibición en la síntesis del decacétido, al generar mayor concentración de una de las unidades que lo conforman.

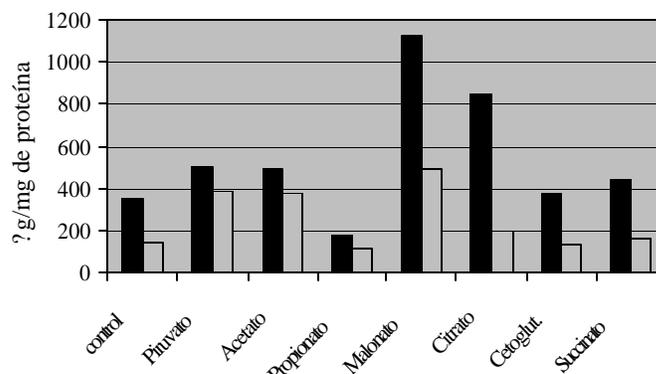


Figura. 1. Producción específica de antraciclinas de *S. peucetius* var. *caesius* cultivado en medio mínimo, con 100 mM  $\blacksquare$  y 444 mM de glucosa  $\square$ .

**Conclusiones.** De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, el efecto de la RCC sobre la síntesis de antraciclinas en *S. peucetius* var. *caesius*, se encuentra probablemente en la vía metabólica de generación de MCoA.

**Agradecimientos:** Trabajo financiado en parte por el proyecto CONACYT 33830 y DGAPA-UNAM IN208000.

## Bibliografía:

- Bao, W., Sheldon, P.J., Wendt-Pienkowski, E. y C.R. Hutchinson. (1999) The *Streptomyces peucetius* *dpsC* gene determines the choice of starter unit in biosynthesis of the daunorubicin poliketide. *J. Bac.* 181(15): 4690-4695.
- Tang L. Y Zhang y C. Hutchinson (1994). Amino acid catabolism and antibiotic synthesis: valine is a source of precursors for macrolide biosynthesis in *Streptomyces ambofaciens* and *Streptomyces fradiae*. *J. Bacteriol.* 176:6107-6119.
- Escalante L., Ramos, I., Imriskova, I., Langley, E. y S. Sánchez. (1999) Glucose repression of anthracycline formation in *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 52: 572-78.