

PROCESOS DE GLUCOSILACIÓN ENZIMÁTICA PARA MEJORAR LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y FÍSICO-QUÍMICAS DE POLIFENOLES

J. L. González-Alfonso¹, E. Jiménez-Ortega², Z. Ubiparip³, A. Poveda⁴, G. Sandoval⁵, A. Ballesteros¹, J. Jiménez-Barbero⁴, T. Desmet³, J. Sanz-Aparicio², M. Fernández-Lobato⁶, F.J. Plou¹
¹Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC, 28049 Madrid, España; ²Instituto de Química Física Rocasolano, CSIC, 28049 Madrid, España; ³Centre for Synthetic Biology, Ghent University, 9000 Ghent, Belgium; ⁴CIC bioGUNE, 48160 Derio, España; ⁵Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), Guadalajara 44270, Mexico; ⁶Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), 28049 Madrid, España. fplou@icp.csic.es,

Palabras clave: Glucosilación, Enzimas glicosídicas, Flavonoides

Introducción. Los polifenoles se distribuyen ampliamente en el reino vegetal y su consumo aporta beneficios para la salud. Se cree que juegan un papel crucial en la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o el cáncer. Su acción se basa en la potenciación del sistema antioxidante dada su capacidad para reducir el nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Muchos polifenoles exhiben una baja absorción *in vivo*. La glucosilación puede facilitar su difusión en los enterocitos intestinales y aumentar su biodisponibilidad. Además, la glucosilación modifica las propiedades fisicoquímicas de los polifenoles e incrementa su estabilidad durante el tránsito gastrointestinal. El objetivo de nuestro trabajo ha sido la glucosilación de polifenoles empleando enzimas como catalizadores en condiciones suaves.

Metodología. Las reacciones se siguieron mediante HPLC con detector de fotiodos. Los compuestos obtenidos fueron purificados por técnicas cromatográficas (HPLC semipreparativo y columna de gel de sílice) y se caracterizaron químicamente por espectrometría de masas (ESI-TOF) y 2D-RMN. También se han aplicado técnicas de modelado molecular a las reacciones.

Resultados. En este trabajo se mostrarán algunos casos de éxito en la glucosilación de diferentes compuestos polifenólicos. Las estructuras de dichos compuestos se recogen en la Figura 1.

En el caso de galato de epigallocatequina (EGCG) (1), pterostilbeno (2), rutina (3) y hesperetina (4), se utilizó como catalizador la enzima CGTasa, empleando almidón como donador de glucosa. Además, el uso combinado de CGTasa y amiloglucosidasa (STA1) de *S. cerevisiae* permite, en algunos casos, controlar la formación de un solo producto monoglucosilado. Para los flavonoides más lipófilos es necesario añadir un pequeño porcentaje de codisolvente orgánico.

Por otro lado, en el caso de la fletina, obtuvimos un monoglucósido y un diglucósido con altos rendimientos

con el mutante R134A de la sacarosa fosforilasa de *Thermoanaerobacterium thermosaccharoliticum* (5).

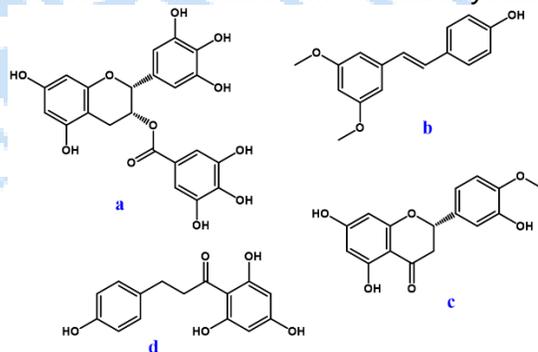


Fig. 1. Ejemplos de compuestos que han sido glucosilados empleando las enzimas CGTasa y/o sacarosa fosforilasa: (a) EGCG; (b) pterostilbeno; (c) hesperetina; (d) fletina.

Para algunos de los derivados obtenidos hemos realizado estudios de actividad neuroprotectora, absorción percutánea, estabilidad, capacidad antioxidante, etc.

Agradecimiento. Agradecemos al Ministerio de Ciencia e Innovación el financiamiento a través de los proyectos GLYCOENZ-PHARMA (PID2019-105838RB-C31/2/3) y ACYLGLUFLAV_APP (PDC2022-133134-C21/2), y a la Unión Europea por el proyecto LIFE21-ENV-ES-CYCLOPS.

Bibliografía.

- González-Alfonso JL; Leemans L; Poveda A; Jiménez-Barbero J; Ballesteros A; Plou FJ (2018), *J. Agric. Food Chem.* 66:7402–7408.
- González-Alfonso J; Rodrigo-Frutos D; Belmonte-Reche E; Peñalver P; Poveda A; Jiménez-Barbero J; Ballesteros A; Hirose Y; Polaina J; Morales J; Fernández-Lobato M; Plou F (2018) *Molecules* 23: 1271.
- González-Alfonso JL; Poveda A; Arribas M; Hirose Y; Fernández-Lobato M; Ballesteros A; Jiménez-Barbero J; Plou FJ (2021), *Ind. Eng. Chem. Res.* 60(51): 18651–18659
- González-Alfonso JL; Míguez N; Padilla JD; Leemans L; Poveda A; Jiménez-Barbero J; Ballesteros A; Sandoval G; Plou FJ (2018), *Molecules* 25: 23.
- González-Alfonso JL; Ubiparip Z; Jiménez-Ortega E; Poveda A; Alonso C; Coderch L; Jiménez-Barbero J; Sanz-Aparicio J; Ballesteros A; Desmet T; Plou FJ (2021), *Adv. Synth. Catal.* 363: 3079-3089.