

Синтез пиримидиновых нуклеозидов методом ферментативного трансгликозилирования

© Дорина^{1,2+} Евгения Олеговна, Алексеев¹ Кирилл Сергеевич,
Дреничев¹ Михаил Сергеевич, Курочкин¹ Николай Николаевич
и Михайлов^{1*+} Сергей Николаевич

¹Лаборатория дизайна и синтеза биологически активных соединений. Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.
ул. Вавилова, 32. г. Москва, 119991. Россия. Тел.:(499) 135-97-33.

E-mail: smikh@eimb.ru, e_dorinova@mail.ru

²Кафедра медицинской и органической химии. МИРЭА - Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова),
ул. Проспект Вернадского, 86. г. Москва, 119571. Россия.

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: ферменты, нуклеозидфосфорилазы, нуклеозиды, трансгликозилирование.

Аннотация

Нуклеозиды представляют собой важнейший класс природных соединений, состоящих из углеводного остатка и гетероциклического основания. Нуклеозиды входят в состав нуклеиновых кислот. Из тРНК было выделено более 100 минорных нуклеозидов. На основе нуклеозидов было разработано около 100 препаратов: половина из них – противовирусные препараты и четверть – противоопухолевые препараты. Нуклеозиды можно синтезировать химическим или ферментативным путем. Химические методы основаны на модификации природных соединений или на химическом синтезе гетероциклических оснований и моносахаридов с их последующей конденсацией. К настоящему времени разработаны удобные и эффективные методы получения рибонуклеозидов, исходя из триметилсилильных производных гетероциклических оснований и полностью ацилированной рибофуранозы в присутствии кислот Льюиса. Ферментативные методы синтеза существенно дополняют химические и, в ряде случаев, имеют несомненные преимущества, такие как высокая регио- и стереоселективность, проведение реакций в водных средах, использование экологически безопасных реагентов. Для получения практически важных нуклеозидов активно разрабатывается и применяется метод, основанный на ферментативной реакции трансгликозилирования – переносе углеводного остатка с одного гетероциклического основания на другое. В ходе работы был предложен эффективный метод получения нуклеозидов по реакции ферментативного трансгликозилирования, исходя из 7-метил-2'-дезоксигуанозина и 7-метилгуанозина в качестве доноров углеводного остатка, в присутствии пуриннуклеозидфосфорилазы и различных пиримидиновых нуклеозидфосфорилаз, и показана возможность его применения для синтеза разнообразных пиримидиновых рибо- и 2'-деоксирибонуклеозидов. Подобраны оптимальные условия реакции ферментативного трансгликозилирования для получения практически важных 5-замещенных пиримидиновых нуклеозидов в присутствии пуриннуклеозидфосфорилазы и тимидинфосфорилазы или уридинфосфорилазы.