

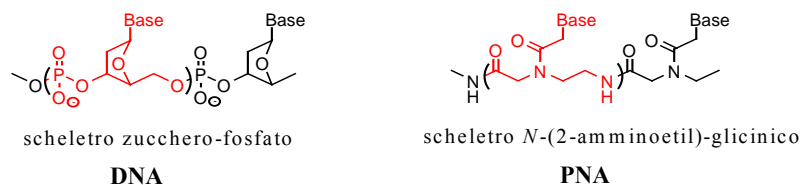
NUOVE PROSPETTIVE NELLA SINTESI DEGLI ACIDI PEPTIDO NUCLEICI

Ugo Azzena, Giovanna Dettori, Maria Caterina Lubinu, Luisa Pisano

Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica, Via Vienna 2, 07100-Sassari

gdettori@uniss.it

Gli acidi peptido nucleici, comunemente chiamati PNA (*Peptide Nucleic Acids*), sono mimetici del DNA, in cui la sequenza delle nucleobasi (le stesse del DNA), è inserita in uno scheletro poliammidico achirale (**Schema 1**).¹ La sostituzione delle unità fosfato-deossiribosio, presenti nel DNA, con unità ripetute della *N*-(2-amminoetil)glicina, in cui le nucleobasi sono legate allo scheletro attraverso un linker metilencarbonilico, permette di ottenere un mimetico del DNA dotato di rimarcabili proprietà.

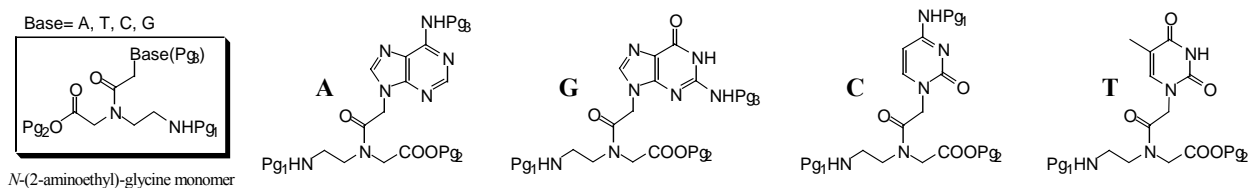


Schema 1

I PNA riconoscono in maniera specifica filamenti complementari di DNA e RNA formando composti dotati di elevata stabilità termica (duplex e triplex), sono chimicamente stabili e sono resistenti alla degradazione enzimatica. Vengono ampiamente utilizzati come agenti antisense ed antigene, per la modulazione di una specifica sequenza nell'espressione del gene, come sonde in grado di identificare particolari porzioni del DNA, o nel processo PCR (*Polymerase Chain Reaction*), per determinare la mutazione, anche di una singola base, in un gene; fungono inoltre da "stampo" per la sintesi di DNA da parte della DNA polimerasi e di alcune trascrittasi inverse.

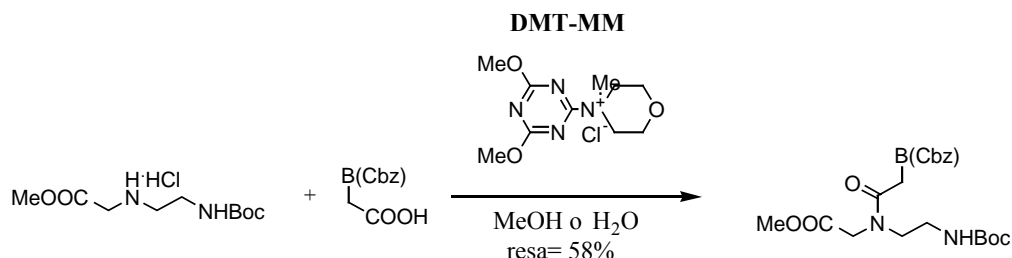
Data la notevole importanza dei PNA, il nostro gruppo di ricerca ha studiato la messa a punto di un processo di sintesi dei singoli monomeri PNA, efficiente e riproducibile, privo, per quanto possibile, di purificazioni cromatografiche degli intermedi, che consenta di ottenere i monomeri su larga scala.

Si è inoltre cercato di ottenere monomeri in cui fosse rispettata l'ortogonalità tra i vari gruppi protettori (Pg_1 , Pg_2 , Pg_3) dello scheletro e delle nucleobasi (**Schema 2**). È stato eseguito, in particolare, uno studio sistematico dei gruppi protettori per le basi, ortogonali a quelli dello scheletro, di facile rimozione e che garantissero una migliore solubilità delle basi nell'ambiente di reazione, uno dei più importanti ostacoli nella sintesi dei monomeri.^{2,3}



Schema 2

I derivati *N*-acetilcarbossilici delle nucleobasi sono stati condensati con lo scheletro amminoetilglicinico protetto, facendo ricorso a reazioni di coupling mediate dalla DMTMM (**Schema 3**). L'impiego di questo reattivo in tutte le reazioni di coupling da noi condotte, costituisce una delle originalità di questo lavoro.



Schema 3

Abbiamo inoltre cominciato uno studio relativo alla possibilità di ottimizzare le rese e ridurre i tempi di reazione delle reazioni di protezione delle funzionalità amminiche delle nucleobasi, operando in condizioni di irraggiamento con microonde. Le caratteristiche del nostro metodo includono: ridotti tempi di reazione, alte rese, blande condizioni di reazione, semplice procedura sperimentale.

Attualmente stiamo conducendo uno studio relativo alla possibilità di ottimizzare anche gli altri passaggi di sintesi (alchilazione e coupling), sempre mediante irraggiamento con microonde.

1. Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Science* **1991**, *254*, 1497.
2. Thomson S. A.; Josey J. A.; Cadilla R; Gaul M. D.; Hassman C. F.; Luzzio M. J.; Pipe A. J.; Reed K. L.; Ricca D. J.; Wiethe R. W.; Noble S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6179-6194.
3. Dueholm K. L.; Egholm M.; Behrens C.; Christensen L.; Hansen H. F.; Vulpius T.; Petersen K.H.; Berg R. H.; Nielsen P. E.; Buchardt O. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5767-5773.