

Fecha de inicio y finalización: 02/05/2017 - 30/04/2019

Director: Iribarren, Adolfo.

Co-Directora: Lewkowicz, Elizabeth.

Integrantes: Iglesias, Luis; Nobile, Matías; Bianchi, Paola; Santillan, Yamila; Nigro, Mariano; Ardanaz, Sebastián; Fernández Varela, Romina; Vélez rueda, Ana Julia; Blanco, Manuel; Molina, melisa.

Título: BIOCATÁLISIS Y BIOTRANSFORMACIONES.

Resumen: En la actualidad existe conciencia de que los procesos químicos deben ser económicos, seguros, ambientalmente benignos y permitir el ahorro de recursos y energía. Numerosas industrias se enfrentan a la necesidad de metodologías y tecnologías catalíticas eficientes, y con costos razonables, que además respeten el medio ambiente y privilegien los recursos sustentables. La biocatálisis aprovecha las propiedades catalíticas de las enzimas (alta selectividad, condiciones suaves de reacción, carácter sustentable), aplicándolas en química orgánica sintética, y actualmente se encuentra consolidada como una alternativa práctica, eficaz y ambientalmente compatible, que puede integrarse exitosamente en diversas rutas sintéticas. En consecuencia, existe una tendencia creciente a incorporar enzimas en la preparación de numerosos compuestos orgánicos, prueba de lo cual son las aplicaciones biocatalíticas en las industrias farmacéutica, agroquímica y alimentaria.

Nuestro grupo ha llevado a cabo durante los últimos años un desarrollo constante y sostenido de la biocatálisis y las biotransformaciones aplicadas al campo de los nucleósidos y sus derivados debido a los usos y potencialidades que estas moléculas presentan como agentes antivirales y antitumorales. Es así que hemos explorado, podemos decir exitosamente, diversos aspectos de las biotransformaciones de nucleósidos como reacciones de transglicosidación, desacilación, desaminación, transfosfatilación y variadas metodologías de fosforilación, entre otras reacciones. Esto nos permitió obtener un amplio abanico de análogos de nucleósidos: moléculas de interés farmacológico como rivabirina, fludarabina y araA, entre muchas otras, y numerosas prodrogas como derivados de 6-aminopurina, una gran variedad de nucleósidos acilados selectivamente con distintos grupos acilos, fosfatidilnucleósidos y derivados 5'-mono y di-fosfatos. El abordaje de todos estos proyectos implicó utilizar diversas metodologías, tales como el uso de células enteras, enzimas aisladas comerciales, tejidos vegetales, el aislamiento de actividades enzimáticas particulares, el clonado y la sobreexpresión de enzimas, la inmovilización tanto de células como de enzimas utilizando diversas estrategias (soportes naturales y poliméricos, mediante inmovilización covalente, adsorción y atrapamiento), el uso de medios de reacción no convencionales como líquidos iónicos y DES (deep eutectic solvents), procesos multienzimáticos; además, para promover la transferencia de estas tecnologías se estudió el escalado de reacciones modelo.

Pero también hemos abordado una temática que es otro aporte de la biotecnología y la química a la catálisis y es el uso de catalizadores a base de ácidos nucleicos. Se conocen enzimas de ARN llamadas ribozimas y enzimas de ADN denominadas dnazimas. En nuestro grupo hemos realizado estudios utilizando oligonucleótidos funcionales que se han centrado en el análisis de la influencia en la actividad de modificaciones químicas que les confieren estabilidad en medios biológicos.

Los avances y resultados obtenidos, la experiencia acumulada, nuestra necesidad de evolucionar en nuestra investigación y los probados beneficios de las rutas quimioenzimáticas en procesos

industriales de índole muy diversa nos impulsaron hace dos años a encarar un programa con una propuesta más amplia de objetivos.

Uno de ellos involucra un camino quimioenzimático novedoso desarrollado por nosotros para la síntesis de análogos de nucleósidos acíclicos con potencial actividad antiviral mediado por distintos tipos de aldolasas dihidroxiacetona fosfato-dependientes que permiten tener un control estereoquímico diferencial de los productos obtenidos.

Complementariamente a la ruta biocatalizada, nuestro laboratorio también fue pionero en el uso de organocatalizadores capaces de llevar a cabo reacciones aldólicas que conduzcan a análogos de fosfonatos de nucleósidos acíclicos, compuestos actualmente utilizados en medicina clínica como eficaces antivirales. En línea con este antecedente, en uno de los proyectos se plantea la síntesis biocatalizada de organocatalizadores para ser usados en dicha ruta.

Por otra parte, las ventajas de la biocatálisis han derivado en su aplicación en el campo de la remediación de ecosistemas contaminados. En particular, los compuestos organofosforados muy usados como plaguicidas, presentan una alta toxicidad en mamíferos por lo que además se han desarrollado armas químicas con estructuras similares. Debido a que la degradación de estos compuestos puede realizarse mediante la hidrólisis catalizada por fosfotriesterasas, en otro proyecto se diseñarán biocatalizadores inmovilizados para biorremediación, empleando cepas con actividad fosfotriesterasa previamente encontradas en nuestro laboratorio.

Asimismo, uno de los proyectos se basa en que hay enzimas capaces de catalizar reacciones de base química y estados de transición diferentes a los de la reacción típica in vivo, propiedad conocida como promiscuidad catalítica. Este proyecto estudia la posibilidad de aplicar biocatalizadores promiscuos a reacciones de formación de nuevos enlaces carbono-carbono, como la condensación aldólica, extendiendo así el potencial ya mencionado de los biocatalizadores (alta selectividad, condiciones suaves de reacción, carácter sustentable) a transformaciones de interés sintético.

Finalmente, en este programa se exploran las actividades no tradicionales de los ácidos nucleicos. Se continuará con el estudio de enzimas de ADN (DNAzimas) modificadas, en particular la DNAzima 8-17, de siRNA modificados y el estudio de estructuras teloméricas modificadas. Además, proponemos la generación de bibliotecas de oligonucleótidos modificados, con incrementada diversidad funcional, para ser utilizadas en procesos de selección en un solo paso y la posterior identificación de la secuencia seleccionada.