

**Título:** Biocatálisis y Biotransformaciones.

**Tipo:** Programa I+D

**Fecha de inicio:** 02/05/2019

**Finalización:** 30/04/2023

**Director:** Iribarren, Adolfo.

**Co- Directora:** Lewkowicz, Elizabeth.

**Integrantes:** Ardanaz, Sebastian; Bianchi, Paola; Bisceglia, Juan; Borucki, Stefania; Fernández, Varela Romina; Folonier, Victoria; Iglesias, Luis; Maidana, Lautaro; Molina, Melisa; Nobile, Matías; Stricker, Abigail Mariana; Valino, Ana Laura; Vélez Rueda, Ana Julia; Ybarra, Patricio.

**Resumen:**

En la actualidad existe conciencia de que los procesos químicos deben ser económicos, seguros, ambientalmente benignos, y que además permitan el ahorro de recursos y energía. Numerosas industrias se enfrentan a la necesidad de metodologías y tecnologías catalíticas eficientes, y con costos razonables, que 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. Actualmente esta estrategia 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: reacciones de transglicosidación, desacilación, desaminación, transfosfatidilación y variadas metodologías de fosforilación, entre otras reacciones. Esto nos permitió obtener un amplio abanico de análogos de nucleósidos: moléculas de interés farmacológico (rivabirina, fludarabina y araA, entre muchas otras) y prodrogas (derivados de 6-aminopurina, nucleósidos acilados selectivamente con distintos grupos acilos, fosfatidilnucleósidos y derivados 5'-mono y difosfatos). 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, inmovilización covalente, adsorción y atrapamiento), el uso de medios de reacción no convencionales (líquidos iónicos y DES (deep eutectic solvents)) y 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 impulsan a continuar con las temáticas ya abordadas en el anterior programa pero con una propuesta de objetivos renovados.

En este contexto, uno de los proyectos tiene como objetivo general la obtención, mediante caminos enzimáticos y organocatalizados, de compuestos análogos de nucleósidos que puedan ser útiles como fármacos, o precursores de su síntesis. Básicamente, propone el uso de reacciones de adición aldólica para obtener nuevas estructuras de nucleósidos acíclicos, explorando la capacidad biocatalítica de las aldolasas- enzimas pertenecientes al grupo de las liasas, que catalizan reacciones de formación de uniones C-C entre compuestos carbonílicos, formando hidroxicetonas con diferente estructura y estereoselectividad que depende de la enzima utilizada. Con el mismo fin se evaluarán organocatalizadores - aminas secundarias cíclicas que aceptan una amplia variabilidad de sustratos y con estereoselectividades que dependen de la quiralidad de dicho catalizador-. Nuestro grupo es pionero en ambas estrategias generadoras de análogos de nucleósidos acíclicos.

Para extender los alcances de estas estrategias otro proyecto de este programa propone el diseño y el uso de organocatalizadores novedosos que conduzcan en particular a análogos de fosfonatos de nucleósidos acíclicos, compuestos actualmente utilizados en medicina clínica como eficaces antivirales. Para lograr este objetivo, una de las estrategias hará uso de metodologías *in silico* que predigan interacciones entre moléculas, para así llevar a cabo el diseño de organocatalizadores específicos. En particular, las bases de los nucleósidos, por su capacidad de formar pares de Watson y Crick, facilitan ese proceso. Por otra parte, también se utilizarán ácidos nucleicos como las DNAzimas (moléculas de ADN) que ya son reconocidos organocatalizadores novedosos. El uso de bibliotecas combinatorias de oligonucleótidos modificados, por ejemplo con cadenas laterales con aminas (prolinas, por ejemplo), permitiría generar una diversidad estructural orientada hacia la selección de DNAzimas con actividad aldolasa.

Otro proyecto de este programa intenta además continuar con la exploración de otro enfoque de la biocatálisis, las actividades promiscuas de las enzimas, abordando la temática que aglutina a los proyectos componentes de este programa: la catálisis de reacciones formadoras de enlaces C-C. En este sentido, basándose en los antecedentes obtenidos por el grupo se propone continuar con el estudio de la reacción aldólica catalizada por la BSA (albúmina de suero bovino), para obtener compuestos cíclicos mediante adición aldólica intramolecular y heterocíclicos (en particular, flavanonas), mediante condensación aldólica cruzada, y estudiar el potencial de la BSA en la reacción de adición de Michael, entre otros objetivos.

Finalmente, el interés de nuestro grupo en el desarrollo de procesos quimioenzimáticos y microbiológicos potencialmente transferibles nos lleva a plantear la concreción de dos ejes temáticos. Por un lado, la finalización de la puesta a punto a escala piloto del proceso de preparación de arabinonucleósidos con actividad farmacológica, empleando biocatalizadores inmovilizados en reactores de lecho empacado. Por otro lado, se incorporará como tema principal de investigación, la preparación bio y organocatalizada de nitrocompuestos, debido a la aplicación que tiene esta investigación en el desarrollo de drogas antichagásicas y antibióticos.

**Unidad Académica:** Departamento de Ciencia y Tecnología.