RIDAA
Repositorio Institucional
Digital de Acceso Abierto de la
Universidad Nacional de Quilmes

Universidad
Nacional
de Quilmes

Fernández Varela, Romina

Importancia de las aldolasas en la síntesis de productos anticolesterolémicos

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución - No Comercial - Sin Obra Derivada 2.5
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ar/

Documento descargado de RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes de la Universidad Nacional de Quilmes

Cita recomendada:
Fernández Varela, V., Iribarren, A. y Lewkowicz, E. (2019). Importancia de las aldolasas en la síntesis de productos anticolesterolémicos. Divilgatio. Perfiles académicos de posgrado, 3(8), 96-100. Disponible en RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/2814

Puede encontrar éste y otros documentos en: https://ridaa.unq.edu.ar

Universidad Nacional de Quilmes
Roque Sáenz Peña 352 // Bernal
Buenos Aires // Argentina
t.: (+41 11) 4365 7100
f.: (+54 11) 4365 7101
info@unq.edu.ar

Divulgatio. Perfiles académicos de posgrado, Vol. 3, Número 8, 2019, 96-100.

Importancia de las aldolasas en la síntesis de productos anticolesterolémicos

Aldolases: useful enzymes for the synthesis of anticholesterolemic products

COMUNICACIÓN

Recibido: febrero de 2019

Aceptado: marzo de 2019

Romina Fernández Varela

Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: rnfernandezvarela@gmail.com

Adolfo Iribarren

Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: airibarren@unq.edu.ar

Elizabeth Lewkowicz

Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: elewko@unq.edu.ar

Resumen

Las aldolasas – enzimas pertenecientes al grupo de las liasas – son biocatalizadores efectivos para realizar reacciones de adición aldólica en medios acuosos, con elevado rendimiento y alta estereoselectividad. Según el sustrato que utilice la enzima, las aldolasas se clasifican en cinco tipos. En particular, 2-desoxy-D-ribosa-5-fosfato aldolasa (DERA) es la única aldolasa capaz de aceptar acetaldehído como sustrato dador nucleofílico. A la vez, se ha comprobado que DERA es capaz de catalizar una doble adición empleando tres moléculas de acetaldehído cuando éste es el único sustrato. Esta particularidad ha hecho que, en los últimos años, DERA sea utilizada en la síntesis de estatinas, drogas empleadas para el control del nivel de colesterol en sangre. Constantemente se invierten esfuerzos para lograr estructuras análogas que reduzcan efectos secundarios adversos y que resulten más potentes médicamente. En nuestro laboratorio se están desarrollando nuevos análogos de estatinas empleando DERA de *Pectobacterium atrosepticum.*

Palabras clave: Biocatalisis; Aldolasas; DERA; estatinas.

Abstract

Aldolases, enzymes that belong to the group of lyases, are useful biocatalysts to perform aldol addition reactions in aqueous media, in high yields and stereo selectively. According to the donor substrate, aldolases are classified into five types. In particular, 2-deoxy-D-

DIVULGATIO

ribose-5-phosphate aldolase (DERA) is the only aldolase capable of accepting acetaldehyde as donor substrate. In addition, it has been shown that when acetaldehyde is the only availabre substrate, DERA is able to catalyze a double aldol addition using three acetaldehyde molecules.. As a result, in recent years, DERA has been employed for the synthesis of statins, drugs used to control cholesterol level in blood. Efforts are constantly being made to achieve new structures with fewer adverse side effects and improved medicinal efficiency. In our laboratory we are developing new statin analogs using DERA from *Pectobacterium atrosepticum*.
Keysword: Biocatalysis; aldolases; DERA; statines.

La *biocatálisis* es el uso de productos biológicos o sus derivados como biocatalizadores en la síntesis de productos químicos de interés. Debido a que las reacciones biocatalizadas pueden realizarse en condiciones suaves de reacción, esta disciplina surge como una alternativa sustentable a la química orgánica convencional. Desde hace unos años, varios procesos químicos empezaron a sustituirse por procesos biocatalizados (Schmid et al., 2001). Quizás la mayor ventaja del uso de biocatalizadores sea la simplicidad de llevar a cabo reacciones orgánicas con precisión química (Rozzell, 1999). Tal precisión hace referencia a que las enzimas son quimio- regio- y estéreoselectivas, es decir, son capaces de modificar el sustrato en un grupo funcional en particular, en una posición y en una configuración determinada. Las reacciones biocatalizadas se realizan, generalmente, en medios acuosos, lo que disminuye la energía utilizada y crea una baja cantidad de residuos durante su desarrollo (Frazzetto, G., 2003), haciendo que el proceso sea ecológicamente sustentable y más eficiente en tiempo y costo.

Nuestro laboratorio ha realizado importantes avances en cuanto a la utilización de un grupo de enzimas denominado aldolasas. Estas enzimas pertenecen al grupo de las liasas y son biocatalizadores efectivos para realizar reacciones de adición aldólica en medios acuosos, con elevado rendimiento y alta estereoselectividad. Las aldolasas pueden clasificarse según su mecanismo de reacción en clase I o II. En las aldolasas de la clase I se genera una base de Schiff entre un residuo conservado de lisina correspondiente al sitio activo y el sustrato dador nucleofílico, lo que posibilita la activación del sustrato. Las aldolasas de clase II son dependientes de cofactores metálicos, los cuales actúan como ácidos de Lewis y activan al sustrato dador nucleofílico formando un enolato. Teniendo en cuenta que las aldolasas son fuertemente dependientes del sustrato dador nucleofílico es posible clasificarlas también según esta característica. Es por ello que podemos encontrar aldolasas dependientes de acetaldehído, de dihidroxiacetona fosfato, de dihidroxiacetona, de piruvato o de glicina (Kullartz et al., 2012).

2-Desoxirribosa-5-fosfato aldolasa (DERA), es una aldolasa de clase I perteneciente al grupo dependiente de acetaldehído. DERA cataliza la adición aldólica reversible entre el gliceraldehido-3-fosfato (G3P) y el acetaldehído para generar 2-desoxirribosa-5-fosfato

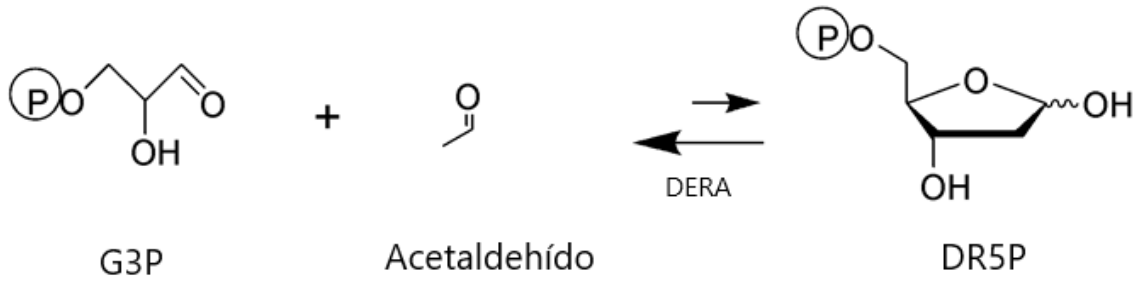
DIVULGATIO

(DR5P) **Esquema 1**. Esta enzima es la única reportada que acepta dos aldehídos como sustratos, lo que posibilita generar reacciones de adición aldólica consecutivas y la obtención de estructuras importantes para la industria química. Por ejemplo, se ha reportado el uso de esta enzima como parte de la ruta de síntesis de (R)-1,3-butanediol un compuesto utilizado en las industrias farmacológica y cosmética (Nemr et al., 2018). Existen en bibliografía varios procesos biocatalíticos que utilizan DERA para la síntesis de productos farmacéuticos activos con rendimientos elevados. Un ejemplo destacado es la síntesis de precursores de estatinas, drogas utilizadas para el control de la colesterolemia. Dichas moléculas comúnmente están formadas por un anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, y una cadena lateral derivada del ácido (3R, 5R)-3,5-dihidroxiheptanoico **Esquema 2**. La acción farmacológica de las estatinas es la inhibición irreversible de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa, involucrada en la biosíntesis intracelular del colesterol (Lennernäs et al. 1997). Debido a que las estatinas provocan efectos secundarios no deseados – diarrea, dolor de articulaciones, acidez, etc. – existe una búsqueda constante para sintetizar estatinas modificadas novedosas.

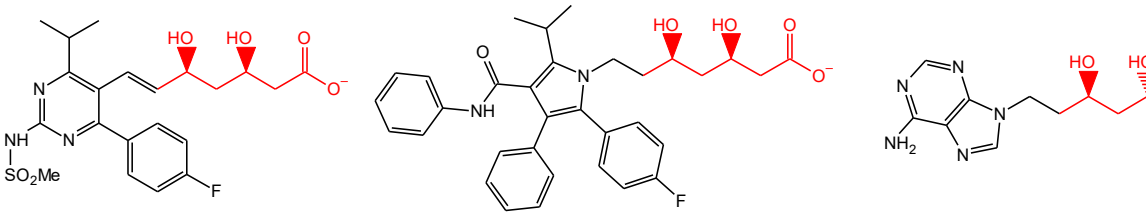
Dado que la reacción natural DERA es la hidrólisis de DR5P, para desplazar el equilibrio hacia la síntesis es necesario aumentar la concentración del sustrato dador nucleofílico. Sin embargo, una de las desventajas de DERA es que se inhibe cuando se encuentra en presencia de una elevada concentración de acetaldehído. Es por ello que es de importancia encontrar nuevos microorganismos tolerantes a alta cantidad de este sustrato. Se han reportado en bibliografía microorganismos con actividad DERA capaces de realizar reacciones de síntesis de DR5P en concentraciones de acetaldehído mayores a 200mM (Lou et al. 2019), presentando rendimientos elevados para esta reacción. En estudios previos realizados en el laboratorio, se ha seleccionado una bacteria – *Pectobacterium atrosepticum*– con actividad DERA capaz de realizar adiciones aldólicas con un buen rendimiento, en presencia de elevadas concentraciones acetaldehído (Valino et al. 2012). El gen DERA perteneciente a esta bacteria ha sido sobre-expresado en el marco de un proyecto de la Unión Europea, al cual pertenece el Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones.[1] Actualmente, en el laboratorio, se están realizando estudios de actividad de esta enzima con resultados prometedores. Empleando diversos aldehídos como sustratos electrofílicos se espera, mediante un camino quimio-enzimático, generar nuevos análogos de estatinas cuya actividad será estudiada.

DIVULGATIO

Esquema 3.



Esquema 1: Reacción de adición aldólica entre G3P (aceptor electrofílico) y acetaldehído (dador nucleofílico) biocatalizada por DERA.



Rosusvastatina Atorvastatina Eritadenina

Esquema 2: Ejemplos de estatinas comerciales

Esquema 3: nuevos análogos de estatinas

Notas

1. Proyecto ERA CoBioTechBioDiMet - ID: 140, UE-MinCyT; Programa Biocatálisis y Biotransformaciones, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina; CONICET

Referencias bibliográficas

Kullartz, I., & Pietruszka, J. (2012). Cloning and characterisation of a new 2-deoxy-d-ribose-5-phosphate aldolase from Rhodococcus erythropolis. *Journal of biotechnology*, 161(2), 174-180.

Lennernäs, H., & Fager, G. (1997). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical pharmacokinetics*, 32(5), 403-425.

Lou, X. C., Zheng, C. C., Chen, W. Q., Ma, Y. X., Mkingule, I., He, F. F., & Fei, H. (2019). Heterologous expression and characterization of novel 2-Deoxy-d-ribose-5-phosphate

DIVULGATIO

aldolase (DERA) from Pyrobaculumcalidifontis and Meiothermusruber. Process Biochemistry.

Nemr, K., Müller, J. E., Joo, J. C., Gawand, P., Choudhary, R., Mendonca, B., ... &Mahadevan, R. (2018). Engineering a short, aldolase-based pathway for (R)-1, 3-butanediol production in Escherichia coli. *Metabolic engineering*, 48, 13-24.

Rozzell, J. D. (1999). Commercial scale biocatalysis: myths and realities. Bioorganic & medicinal chemistry, 7(10), 2253-2261.

Schmid, A., Dordick, J. S., Hauer, B., Kiener, A., Wubbolts, M., &Witholt, B. (2001). Industrial biocatalysis today and tomorrow. Nature, 409(6817), 258-268.

Valino, A. L., Palazzolo, M. A., Iribarren, A. M., & Lewkowicz, E. (2012). Appl Biochem Biotech, 166(2), 300-308.

DIVULGATIO