

# Seminario de Química Orgánica

Miércoles 28 de agosto de 2019, 13 hs

Aula de Seminario - Departamento de Química Orgánica

## “Estrategias biotecnológicas para la producción de compuestos de interés farmacéutico: Alcaloides del tropano”

**Dra. Alejandra Beatriz Cardillo<sup>1,2</sup>**

*1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Microbiología, Inmunología, Biotecnología y Genética. Cátedra de Biotecnología. Buenos Aires, Argentina.*

*2 CONICET-Universidad de Buenos Aires. Instituto de Nanobiotecnología (NANOBIOTEC). Buenos Aires, Argentina.*

Los alcaloides del tropano son un importante grupo de metabolitos secundarios producidos principalmente por plantas de la familia *Solanaceae*. Dentro de éste grupo la escopolamina, hiosciamina y su mezcla racémica, la atropina, poseen una gran utilidad farmacéutica debido a su acción anticolinérgica. Asimismo, la escopolamina tiene mayor valor económico y demanda mundial respecto a la hiosciamina y atropina (un orden de magnitud inferior). La enzima Hiosciamina 6- $\beta$ -hidroxilasa (H6H, EC 1.14.11.11) es la última enzima en la ruta de los alcaloides del tropano que cataliza la conversión de hiosciamina en escopolamina mediante dos reacciones químicas secuenciales. Estas son la hidroxilación de la hiosciamina para generar la anisodamina lo que es seguido por una epoxidación intramolecular que lleva a la formación de escopolamina.

En la actualidad estos alcaloides son extraídos a partir de la explotación de recursos naturales, donde en muchos casos la hiosciamina es el alcaloide mayoritario. Se utiliza esta estrategia dada la dificultad y costos que representa la síntesis química de los mismos. Es por esta razón que resulta de interés en la industria farmacéutica el desarrollo de métodos alternativos de producción 6 $\beta$ -hidroxihiosciamina y escopolamina.

En nuestro grupo de trabajo se proponen dos estrategias biotecnológicas para abordar la producción de alcaloides del tropano. Una de las estrategias propuestas está orientada a la utilización de cultivos in vitro de raíces transformadas (HR) de *B. candida*. La producción de alcaloides utilizando células vegetales en cultivo in vitro siempre ha sido una opción atractiva y ampliamente estudiada como sistema de producción alternativo. Sin embargo, hasta la fecha, los rendimientos obtenidos no han superado la rentabilidad de la producción por la planta entera.

Existen antecedentes en nuestro grupo sobre la utilización de estos cultivos y el escalado de los mismos con el objeto de producir alcaloides del tropano. Actualmente estamos aplicando diferentes estrategias de elicitación combinada con el fin de incrementar la producción de alcaloides en raíces transformadas.

Por otra parte, se propone la estrategia de biotransformación para producir los alcaloides de valor agregado a partir de precursores más abundantes en la naturaleza. Esto lo realizamos mediante distintos enfoques. Por un lado trabajamos con cepas recombinantes de *E.coli*, capaces de producir de manera soluble y funcional a la enzima H6H. Las células enteras y sus extractos proteicos son optimizados en cuando a su capacidad de actuar como catalizador del proceso. Asimismo, trabajamos en el desarrollo de procesos con enzimas inmovilizadas a matrices de bajo costo mediante la utilización de dominios de afinidad tales como el dominio de unión a celulosa (CBD) de *Clostridium thermocellum* y con el dominio de unión a quitina (ChBD).

La producción de la enzima H6H sola y fusionada al dominio CBD o ChBD para su purificación e inmovilización a una matriz de bajo costo generará una herramienta de interés a ser aplicada en procesos biotecnológicos para la producción de alcaloides de interés farmacéutico. Asimismo, esto abre las puertas para el ensayo de la enzima frente a sustratos no naturales, en la búsqueda de transformaciones novedosas. En el seminario se abordarán los avances realizados para los distintos enfoques de trabajo.