



LA REVOLUCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DIRIGIDA DE ENZIMAS

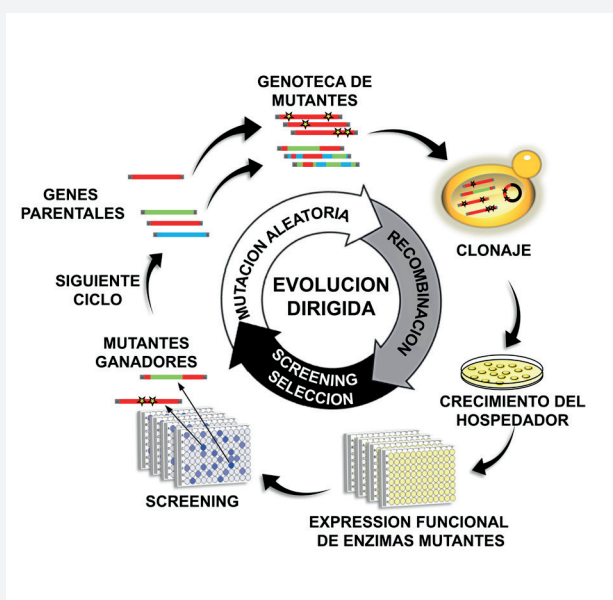
La industria farmacéutica está experimentando una metamorfosis en la manera de afrontar el diseño de nuevos medicamentos en sintonía con las necesidades de la sociedad actual, cada vez más concienciada con la búsqueda de procesos respetuosos con el medioambiente.



Miguel Alcalde, profesor de investigación del CSIC y co-fundador de Evoenzyme

EN ESTA DINÁMICA, SE PREVÉ A MEDIO PLAZO QUE EL TRADICIONAL EMPLEO QUE SE HACE DE LA QUÍMICA ORGÁNICA para el descubrimiento de nuevos fármacos (basada en el uso de catalizadores heterogéneos y condiciones muy demandantes desde un punto de vista energético y medioambiental) se conjuga y finalmente sea reemplazado por el uso de la biocatálisis (i.e. catálisis con enzimas). En efecto, las enzimas son proteínas que actúan como catalizadores biológicos -biocatalizadores- acelerando hasta trillones de veces las reacciones más complejas para producir todo tipo de moléculas en ambientes naturales. Por ello, su desempeño en procesos farmacéuticos es cada vez más notorio debido a su preciada selectividad y requerimientos mínimos (pueden trabajar en biotransformaciones muy diversas a presión atmosférica, temperatura ambiente y solución acuosa).

De este modo, el giro de la industria farmacéutica hacia procesos más sostenibles es palpable, con decenas de productos emergentes en los que el uso de enzimas y cascadas (quimio)enzimáticas se hace indispensable. Sin embargo, para trasladar las enzimas desde sus ambientes naturales hacia procesos a medida de diseño de fármacos y química médica, que abarquen desde la síntesis de metabolitos fármacos humanos (HDMs, de sus siglas en inglés) empleados en estudios de farmacocinética y farmacodinámica, hasta el descubrimiento y diversificación de medicamentos, se hace necesaria su mejora genética de la mano de herramientas disruptivas de ingeniería de proteínas. En este sentido, el diseño de enzimas por evolución molecular dirigida es considerado como una de las mayores revoluciones biotecnológicas del siglo XXI, hasta el punto de que su inventora, la Prof. Frances H. Arnold de CALTECH fue recientemente



Representación esquemática de un ciclo de evolución dirigida. Partiendo de los genes parentales que codifican para la enzima de interés, se introducen mutaciones de manera aleatoria mediante técnicas de PCR mutagénica, pudiendo incorporar métodos de recombinación homóloga y/o heteróloga de diferentes parentales para generar mayor diversidad de secuencia dando lugar a enzimas quiméricas. Las genotecas resultantes se introducen en hospedadores recombinantes (levaduras o bacterias) que se cultivan transfiriendo los clones individuales a formato para cribado HTS (high-throughput screening; alternativamente, y si el método lo permite, se puede acoplar citometría de flujo (FACS) para acelerar la exploración). Una vez expresadas, las enzimas se someten al proceso de selección artificial frente a la propiedad que se quiera desarrollar (estabilidad, actividad, selectividad) haciendo uso de métodos de screening colorimétricos o fluorimétricos. Las mejores variantes se seleccionan como ganadores de la generación y sus genes se someten a un nuevo ciclo de evolución dirigida, lo que permite acumular mutaciones y mejoras hasta alcanzar la propiedad deseada.

