



Situación Actual de la Biocatálisis y Perspectivas Futuras

Prof. Dr. Francisco J. Plou, Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC, Madrid

Gracias a su elevada actividad catalítica y notable especificidad, las enzimas se han convertido en un pilar fundamental para numerosos procesos de interés industrial. Las aplicaciones de estos biocatalizadores han ido creciendo de manera exponencial; así, el mercado de enzimas superó en 2022 los 12.000 millones de dólares, con una previsión de incremento anual hasta 2030 de casi el 7 %. En conjunto, la producción anual de enzimas supera las 10.000 toneladas.

Las enzimas disminuyen el impacto medioambiental de los procesos, ya que en su presencia estos se pueden llevar a cabo en condiciones suaves (presión atmosférica, temperaturas moderadas, medios acuosos, pHs moderados, etc.). Todo ello permite minimizar la generación de residuos y gases de efecto invernadero.

A comienzos del siglo XXI se produjo un cambio de paradigma en biocatálisis. Hasta entonces, la estrategia era adaptar el proceso a las características de las enzimas disponibles. Sin embargo, desde el descubrimiento de la evolución molecular dirigida, lo que se modifica no es el proceso sino la propia enzima. A este desarrollo espectacular de la biocatálisis también han contribuido las técnicas de secuenciación, los avances en bioinformática, la síntesis de genes, las herramientas de *high-throughput screening*, el modelado molecular, las técnicas metagenómicas y, más recientemente, la inteligencia artificial.

En esta charla se desgranarán algunos de los retos futuros que se plantean para las enzimas. Entre ellos, cabe destacar su aplicación extensiva en procesos de química verde, el aprovechamiento de residuos (p. ej. plásticos), la implantación masiva en la industria farmacéutica, los nuevos desafíos en biomedicina o la obtención de energía limpia.

Descubrimiento de Nuevas Enzimas

Prof. Dra. Isabel de la Mata, Departamento de Bioquímica, Facultad de Biológicas, Universidad Complutense de Madrid

Las enzimas son catalizadores muy específicos y selectivos que aceleran enormemente la velocidad de las reacciones y, por lo general, en condiciones suaves de pH, temperatura, fuerza iónica (I), medios acuosos, etc. , por lo que su uso disminuye las etapas de reacción respecto a un proceso químico, abaratando costes y sin apenas generación de residuos. Esto unido a que son biodegradables hacen que los procesos que utilizan enzimas sean más respetuosos con el medio ambiente y biosostenibles, en concordancia con los ODS. Es por ello que en la actualidad las enzimas se emplean en numerosos y diversos sectores e industrias, desde la alimentación, industrias química, farmacéutica, textil, limpieza e higiene, así como en diagnóstico, y procesos medioambientales (de biorremediación y tratamiento de residuos,) entre otros, siendo un campo con grandes perspectivas de crecimiento. Sin embargo, a pesar de las excelentes propiedades catalíticas, las enzimas

han ido evolucionando durante millones de años para que los seres vivos lleven a cabo eficazmente sus funciones, presentando una serie de inconvenientes o desventajas para su aplicación biotecnológica, entre las que se encuentran su inestabilidad, debido a su naturaleza biológica y, en general, las condiciones óptimas fisiológicas no suelen ser las más adecuadas para los procesos biotecnológicos, por lo que muchas veces no poseen todas las propiedades ideales (actividad, selectividad, etc) cuando se quiere que catalicen reacciones o sobre sustratos distintos de los naturales o lleven a cabo la catálisis en condiciones no convencionales. Esto hace que constantemente se demanden nuevas y mejoradas enzimas que presenten mayor estabilidad y actividad en condiciones extremas, que sean capaces de catalizar distintas reacciones, así como transformar una gran variedad de moléculas muy diversas.

En esta charla se abordarán las distintas estrategias disponibles actualmente para obtener nuevos biocatalizadores con mejores y nuevas propiedades.

Nuevos Avances en la Inmovilización de Sistemas Enzimas

Prof. Dr. Fernando López-Gallego, Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales (CIC biomaGUNE)

Las reacciones en cascada catalizadas de forma concurrente por enzimas aisladas (o solubles) dentro de un único reactor ofrecen una serie de ventajas significativas sobre enfoques más clásicos donde los diferentes pasos de la reacción tienen lugar de forma secuencial, integrando pasos de purificación intermedios. Con los sistemas concurrentes i) se eliminan los pasos de purificación intermedios, ii) se aumentan el rendimiento y la eficiencia globales de la cascada y iii) se favorece la termodinámica de la reacción hacia el producto final. Sin embargo, las enzimas solubles suelen encontrar importantes obstáculos para las aplicaciones industriales debido a su escasa estabilidad/robustez en condiciones no fisiológicas. Por este motivo, los científicos han dedicado enormes esfuerzos a la ingeniería de enzimas para superar todas sus limitaciones como catalizadores industriales. El uso de biocatalizadores heterogéneos (enzimas inmovilizadas) ha allanado el camino para la biocatálisis aplicada a escala industrial. De ahí que la inmovilización de enzimas parezca ser un camino seguro hacia la industrialización de los procesos enzimáticos. Sin embargo, esta tarea es extremadamente difícil cuando se inmovilizan sistemas multienzimáticos capaces de catalizar reacciones en cascada. Por desgracia, no existe ningún protocolo universal para inmovilizar satisfactoriamente varias enzimas en la misma superficie. El otro reto principal de la inmovilización conjunta de sistemas multienzimáticos es el control de la localización espacial de las enzimas individuales, los cofactores y los sensores intrapartícula para garantizar un flujo químico óptimo dentro de los materiales sólidos que actúan de soportes enzimáticos. La naturaleza ha superado este último problema compartimentando y co-localizando espacialmente los sistemas multi-enzimáticos y los sensores genéticamente codificados dentro de las células. Para imitar la organización espacial encontrada en la Naturaleza, lo ideal sería confinar un grupo de enzimas,



cofactores y sensores en chasis sólidos (materiales inorgánicos u orgánicos), que funcionarían como citoesqueletos o andamios artificiales. Estos sistemas facilitan la reutilización de todos los elementos activos y sensores durante ciclos operacionales secuenciales. El objetivo de este seminario es abordar los retos y .portunidades que la tecnología de inmovilización enfrenta y ofrece, respectivamente, para hacer heterogéneos los sistemas multienzimáticos, con el fin último de aumentar su aplicabilidad en procesos industriales.

Transición de Enzimas en Medios no Convencionales a Enzimas en Disolventes Verdes

Prof. Dr. Pedro Lozano, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología, Universidad de Murcia

Uno de los ejes de la Química Sostenible o Química Verde es el desarrollo de procesos avanzados, capaces de proporcionar directamente productos puros mediante la integración de transformaciones químicas, separación y recuperación de productos, con la reutilización de los disolventes y las fases catalíticas mediante enfoques sencillos e inteligentes.

En este contexto, las aplicaciones tecnológicas de las enzimas se potencian enormemente cuando se emplean en medios no acuosos, en lugar de en sus medios de reacción acuosos naturales, debido a la promiscuidad catalítica que presentan, y que da lugar a la ampliación del repertorio de sustratos y transformaciones químicas. La mayoría de los compuestos orgánicos de interés industrial son insolubles en agua, y este disolvente da lugar con frecuencia a reacciones secundarias no deseadas. Además, los equilibrios termodinámicos de muchos procesos químicos son desfavorables en medios acuosos, y la recuperación de productos es a veces difícil en este medio.

El uso de disolventes orgánicos como medios de reacción en procesos biocatalíticos es una importante herramienta en la síntesis química, si bien la preservación de la actividad y estabilidad de las enzimas es un factor limitante, además de las dificultades para la recuperación y reutilización de dichos disolventes orgánicos, cuyo empleo siempre supone una importante pérdida de sostenibilidad en los procesos.

Alternativamente, las propiedades únicas de los líquidos iónicos (LI) han permitido el desarrollo de procesos biocatalíticos sostenibles en sistemas no acuosos, convirtiéndose en una importante tecnologías facilitadora. La combinación de las enzimas con los ILs da lugar a sinergias asombrosas, que no sólo mejoran la eficiencia catalítica (e.g. mejora de la actividad y la enantioselectividad, mayor estabilidad, etc.), sino también permitiendo el diseño de enfoques inteligentes de procesos químicos sostenibles basados en la integración de las etapas de transformación y separación, (e.g., reactores bifásicos IL/scCO₂, reactores de membrana, fases IL soportadas, IL tipo esponja, etc.), donde se también se combinan la recuperación y reutilización integral del biocatalizador y de la fase



II. Este curso destaca la transición de la biocatálisis aplicada de los disolventes orgánicos a los disolventes verdes no acuosos con la integración de la reacción/separación, como herramientas esenciales para el desarrollo de procesos químicos sostenibles verdes.

Diseño de Procesos Multicatalíticos Empleando Enzimas

Prof. Dr. Vicente Gotor Fernández, Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo.

Los enzimas muestran una exquisita selectividad permitiendo el desarrollo de reacciones altamente eficientes y sostenibles, especialmente en comparación con otros métodos químicos más tradicionales. Existen seis tipos de clases de enzimas con actividad catalítica (oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas), sin embargo, cada una de ellas requiere del uso de condiciones muy específicas en términos de medio de reacción, concentración de sustrato, temperatura, o el uso de cofactores y sustancias auxiliares entre otras variables a tener en cuenta.

Esta charla plantea la posibilidad de llevar a cabo reacciones multicatalíticas empleando diversas combinaciones de enzimas, presentando soluciones a los problemas asociados a la incompatibilidad de los biocatalizadores seleccionados. De esta manera se planteará la posibilidad de llevar a cabo varias reacciones en un único recipiente, ya sea de modo secuencial o concurrente, poniendo especial énfasis en la preparación de compuestos ópticamente activos.