

Biossíntese completa de opioides em levedura

Atualmente os opioides possuem uma única fonte de produção comercialmente competitiva, o cultivo da papoula, que por sua vez, pode ter o rendimento prejudicado por fatores ambientais como, pragas, mudanças climáticas e doenças. Dessa forma,

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

Atualmente os opioides possuem uma única fonte de produção comercialmente competitiva, o cultivo da papoula, que por sua vez, pode ter o rendimento prejudicado por fatores ambientais como, pragas, mudanças climáticas e doenças. Dessa forma, a necessidade de diversificar as fontes de opioides é evidente e, com base nessa situação, um grupo de pesquisa da Universidade de Stanford promoveu e avaliou a biossíntese de opioides a partir de leveduras, levando em consideração que esse meio de produção poderia resolver uma série de problemas no fornecimento.

Engajados pelos prováveis benefícios e com base em estudos realizados anteriormente, os pesquisadores buscaram realizar a biossíntese completa de opioides, a partir de carbono simples e fontes de nitrogênio em leveduras geneticamente modificadas. Entretanto, para que a pesquisa pudesse ser autorizada e desenvolvida, uma série de critérios tiveram de ser atendidos como, limitação dos volumes de fermentação e concentrações de compostos, além da destruição e eliminação dos produtos imediatamente após experiências. Todos esses cuidados eram necessários para evitar o abuso das substâncias geradas na pesquisa, ou a utilização das cepas para uma fabricação “caseira”.

Após a aprovação do estudo, a primeira etapa desenvolvida foi a produção de uma cepa de levedura capaz de produzir (S) - reticulina. Isso foi possível a partir da expressão de 17 enzimas biossintéticas, que desviavam o fluxo de carbono através da tirosina para (S) - reticulina. Entretanto, para prosseguir com a biossíntese de opióides era preciso catalisar a epimerização da reticulina de (S) para (R). Até o momento, a papoula tinha a capacidade única de catalisar essa síntese, por meio das enzimas 1,2-dehydroreticuline synthase (DRS) e 1,2-dehydroreticuline reductase (DRR), que não haviam sido isoladas no início do estudo. Entretanto, durante o desenvolvimento da pesquisa outros dois trabalhos demonstraram que o silenciamento dos genes que codificavam a enzima codeinona reductase (COR) levava ao acúmulo de reticulina na forma (S), o que levantou a hipótese de que a COR poderia catalisar a redução estereoespecífica da molécula. Com ajuda de um banco de dados, identificaram as enzimas DRS-DRR a partir da sequência de DNA que possuía um domínio para oxidase do citocromo P450 (CYP) e um domínio para COR. Considerou-se então, que esta proteína de fusão natural poderia catalisar a epimerização da reticulina. Verificou-se o quão difundido na natureza era essa sequência, identificaram uma de interesse e, então, testaram sua atividade de epimerase.

Em seguida, foram testadas as variantes das enzimas DRS-DRR para a produção de tebaína, primeiro alcalóide morfina na biossíntese de opioides. Nessa etapa também foram realizadas modificações genéticas para aperfeiçoar a síntese dessa molécula. Ao final, a produção de tebaína foi de $6,4 \pm 0,3$ ug/L. Além disso, nesse mesmo trabalho a biossíntese

de hidrocodona foi desenvolvida; contudo, os níveis de produção da mesma foi de apenas $0,3$ ug/L, sendo inviável nesse momento a produção em prol do fornecimento de mercados, pois nesse caso seria necessária no mínimo a produção de 59 ug/L, ou seja, um aumento de rendimento de mais de cinco ordens de magnitude.

Dessa forma, para que as leveduras se tornem uma fonte de opioides competitiva

no mercado, seriam necessárias melhorias não só no aumento da escala de fermentação, mas também nas vias biossintéticas. Importante ressaltar que essa via de produção possui um desvio reduzido para mercados ilícitos, devido a passos adicionais e custo de conversão química desses compostos específicos em heroína.

Referência: Galanie S, Thodey K, Trenchard, 1), Interrante MF, Smolke CD. Complete biosynthesis of opioids in yeast. Science. 2015; 349:1095-100.

Alerta submetido em 08/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/biossintese-completa-de-opioides-em-levedura · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line.
Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE