

Wśród różnych, ważnych biotechnologicznie organizmów, grzyby zajmują szczególne miejsce z uwagi na różnorodność ich zastosowań. Są one wykorzystywane do produkcji antybiotyków, sideroforów, kwasów organicznych, naturalnych aminokwasów, enzymów. Mogą być również stosowane jako skuteczne bioinsektycydy. Oprócz tych pozytywnych zastosowań, niektóre gatunki grzybów niższych znane są także z produkcji mykotoksyn i mogą stanowić zagrożenie zarówno dla zdrowia ludzkiego jak i w produkcji rolnej jako patogen roślin uprawnych oraz czynnik zakażający żywność podczas procesu przechowywania. Te wszystkie cechy zarówno pozytywne jak i negatywne wynikają z ogromnej różnorodności tej grupy organizmów i ich dużej zdolności do adaptacji do warunków środowiskowych. Systemy enzymatyczne grzybów obfitują w różnorodne typy białek, których produkcja może być zarówno konstytutywna jak i indukowalna co powoduje, że organizmy te wykazują szerokie spektrum aktywności także w stosunku do substratów нефизjologicznych - ksenobiotyków. Istnieje ponadto możliwość regulacji (aktywacji bądź inhibicji) szlaków metabolicznych zarówno metabolizmu I jak i II fazy poprzez manipulację warunkami reakcji. Ta możliwość wpływu na kierunek przemian ma szczególne znaczenie podczas doboru warunków reakcji biokatalizowanej. Grzybowe systemy enzymatyczne wykorzystywane są zarówno w reakcjach utleniania - redukcji (dehydrogenazy), hydrolizy, estyfikacji (lipazy) jak i w innych typach reakcji. Spośród wielu, powszechnie stosowanych szczepów grzybowych, na szczególną uwagę zasługują szczepy z rodzajów: *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., *Rhizopus* sp., *Rhodotorula* sp., *Fusarium* sp., *Cunninghamella* sp., *Beauveria* sp., *Aspergillus* sp., *Saccharomyces* sp. zdolne efektywnie przekształcać substancje egzogenne (ksenobiotyki) w pożądane produkty. Reakcje biotransformacji czyli przekształcenia substancji chemicznych z wykorzystaniem katalizatorów biologicznych (enzymy, całe komórki) są wysoce selektywne i bieżą w łagodnych warunkach, ale mają też pewne ograniczenia jak na przykład umiarkowana wydajność czy konieczność zapewnienia środowiska wodnego reakcji. Mimo tych ograniczeń biokataliza jest niezwykle użyteczna szczególnie w przypadku syntezy związków chiralnych w ich czystych optycznie formach o ściśle określonej konfiguracji absolutnej. Związki czyste optycznie są ważne, ponieważ wiele z nich posiada unikalną aktywność biologiczną, mogą być stosowane do syntezy leków, środków ochrony roślin czy związków o aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwwirusowej. Jedną z grup związków o udokumentowanej aktywności biologicznej stanowią chiralne fosfoniany o zdefiniowanej konfiguracji absolutnej. Amino- i ketofosfoniany jako analogi naturalnie występujących amino- i ketokwasów mogą posłużyć do syntezy efektywnych inhibitorów enzymów wykorzystywanych przez organizmy żywe w przemianach naturalnych substratów. Do fosfonowych inhibitorów możemy na przykład zaliczyć kwas 1-aminoetanofosfonowy (inhibitor racemazy alaniny i dehydrogenazy pirogronianu), fosfonowe analogi Val, Leu, Met i Phe (inhibitory syntetazy aminoacylo-tRNA), karbobenzylksy- pochodną fosfonowego analogu Val (inhibitor ludzkiej neutrofilowej elastazy) czy fosfonową pochodną fenyloglicyny (liaza amonowa fenyloalaniny). Z uwagi na potwierdzoną aktywność biologiczną tych cząsteczek, wciąż istnieje potrzeba opracowywania nowych metod syntezy tych związków w postaci czystej optycznie a biokataliza wydaje się być atrakcyjną alternatywą dla metod chemicznych. Opracowanie nowych biokatalitycznych metod otrzymywania tych związków nie jest sprawą łatwą z uwagi na specyfikę substratów (inhibitory enzymów) dlatego lepszym wyjściem w tym przypadku jest stosowanie biokatalizatorów cało-komórkowych z ich różnorodnym aparatem enzymatycznym. Zróżnicowanie enzymów w komórkach biokatalizatora w tym przypadku zapewnia możliwość selekcji katalizatora aktywnego w stosunku do zastosowanego substratu. Wcześniejsze eksperymenty wskazują jednoznacznie, że w przypadku przekształceń związków fosfonowych najbardziej efektywne są systemy enzymatyczne szczepów grzybowych. Dlatego też w prezentowanym projekcie wybrane szczepy grzybowe będą testowane w kierunku przydatności do przekształceń chemicznie syntezowanych fosfonianów: mieszanin racemicznych heterocyklicznych aminofosfonianów i prochiralnych fluoro-ketofosfonianów. Z wcześniejszych badań wynika, że biokatalityczny rozdział kinetyczny mieszanin racemicznych aminofosfonianów jest możliwy i przebiega poprzez proces oksydatywnej deaminacji i przejściową syntezę ketofosfonianu, ten ostatni ulega redukcji do odpowiedniego alkoholu przy zastosowaniu jednego typu biokatalizatora grzybowego. To pozwala założyć, że mieszaniny racemiczne herocyklicznych analogów aminofosfonianów będą ulegały przemianom podobnego typu. Opierając się na wcześniejszych badaniach nad przekształceniami ketofosfonianów do ich czystych optycznie hydroksylowych analogów, opracujemy efektywną ścieżkę redukcji fluoroketonów fosfonowych. W obu przypadkach (rozdzielanie mieszanin racemicznych i redukcja substratów prochiralnych) najbardziej efektywne procesy zostaną skierowane do opracowania w skali pół/preparatywnej (scaling-up). Ten cel badawczy będzie realizowany przy zastosowaniu biokatalizatora w postaci zarówno komórek wolnych jak i immobilizowanych i z wykorzystaniem modeli reaktora okresowego oraz/lub przepływowego. Opracowanie efektywnej ścieżki biosyntezy optycznie czystych pochodnych fosfonianów na skalę preparatywną będzie atrakcyjną alternatywą dla tradycyjnej syntezy organicznej i dodatkowo jako proces przyjazny środowisku może zostać wpisany do tzw. „zielonych procesów” syntezy pochodnych o określonej aktywności biologicznej.