



DOCTORATS
INDUSTRIALS

EL PLA DE
DOCTORATS
INDUSTRIALS

PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EXPEDIENT 2013 DI 029

DADES DE L'EMPRESA I DE L'ENTORN ACADÈMIC

Títol del projecte

Redisseny de carbolligases per la formació asimètrica d'enllaços carboni-carboni

Empresa

Biochemize S.L.

Responsable de l'empresa

Jaume Mir Martínez

Universitat

Universitat de Barcelona

Director/a de tesi

Pere Clapés Saborit

Treballador/a de l'empresa i doctorand/a

Giovanna Petrillo

BREU DESCRIPCIÓ DEL PROJECTE DE RECERCA

El proyecto tiene como objetivo el diseño y desarrollo de nuevos biocatalizadores para la formación asimétrica de enlaces carbono-carbono, para superar las limitaciones de selectividad de sustrato y catalizar adiciones aldólicas de un amplio espectro de donadores (nucleófilos) y aceptores (electrófilos) con estereoquímica complementaria. Los nuevos biocatalizadores se construirán mediante diseño racional guiado por la estructura tridimensional de las aldolasas obtenida por rayos X y que se encuentran depositadas en el Protein Data Bank. La selección de las aldolasas, plataformas para la obtención de los nuevos biocatalizadores se ha realizado sobre la base de las posibilidades sintéticas observadas en las enzimas nativas, y son: la aldolasa de la D-fructosa-6-fosfato de E. coli (FSA), dependiente de compuestos alfa-hidroxicarbonílicos, la aldolasa de L-rhamnulosa-1-fosfato de E. coli (RhuA), dependiente del fosfato de la dihidroxiacetona (DHAP), y la serina hidroximetil transferasa de Streptococcus thermophilus (SHMTS thermophilus), dependiente de glicina. Las nuevas aldolasas, se desarrollarán como biocatalizadores en procesos "one-pot" con dos adiciones aldólicas consecutivas para la síntesis de carbohidratos y análogos, preparación de derivados polihidroxiados del ácido pipercolico, en adiciones aldólicas intramoleculares y en la formación de centros esterogénicos cuaternarios.

La biocatálisis representa una alternativa selectiva en condiciones suaves que encaja con los requerimientos de sostenibilidad y protección del medio ambiente exigible a las transformaciones químicas. Particularmente la formación de enlaces carbono-carbono como medio de creación de estructuras quirales de elevada complejidad, es capaz de generar compuestos innovadores con diversidad funcional y estereoquímica. La biocatálisis es altamente selectiva, como la catálisis en general ya sea con metales o organocatálisis, siendo esta propiedad altamente deseable



Generalitat de Catalunya
Departament d'Economia i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



Agència
de Gestió
d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca



EL PLA DE DOCTORATS INDUSTRIALS

tiene limitaciones intrínsecas derivadas de esta misma propiedad: espectro limitado de reactivos. Los avances en la elucidación estructural de proteínas y en biología molecular permiten un rediseño más dirigido de biocatalizadores con el fin de modular la estereoselectividad del curso de la reacción e incrementar el la diversidad estructural de sustratos o productos a transformar. Con esta aproximación es posible crear una colección de carboligasas selectivas para diversos conjuntos estructuralmente distintos entre ellos, aunque similares dentro de cada conjunto. Por ejemplo las aldolasas emplean un sustrato que genera uno especie nucleófila reactiva que se adiciona a un sustrato electrófilo. La idea pues es generar un conjunto de aldolasas con amplia tolerancia para potenciales sustratos nucleofilos y otro conjunto con amplia tolerancia estructural para sustratos electrófilo. La combinación de mutaciones entre uno y otro conjunto permitiría la síntesis de una amplia variedad de productos con variedad estructural y en determinados casos con estereoquímica complementaria. Las colecciones de aldolasas se enfocaran primariamente a la síntesis de carbohidratos y análogos a partir de materiales simples y aquirales en estrategias one-pot multietapa, síntesis de ácidos piperóxicos polihidroxilados, reacciones de adición aldólica intramolecular y síntesis de beta-hidroxi alfa aminoácidos alfa-sustituidos con la creación de centros esterogénicos cuaternarios.