

Conférence Dr. Sarah Desmons (EPFL, Suisse)

Abstract

Non-canonical amino acids are key building blocks in pharmaceuticals, biotechnology, and fine chemicals, yet their synthesis generally remains challenging. The aim of our work is to expand the toolbox of biocatalysts capable of forming carbon–nitrogen bonds, in particular C–N lyases, to develop more efficient, selective, and sustainable synthetic routes to previously challenging or inaccessible non-canonical amino acids. By combining computational enzyme engineering with directed evolution, we reprogrammed phenylalanine ammonia-lyases (PALs) to catalyze asymmetric hydroamination reactions across a broad range of non-natural substrates. Several enzymes were selected and optimized through the design and screening of variant libraries, resulting in PALs capable of transforming previously inaccessible substrates, including fumaric acid derivatives, electron-rich aromatic amino acids, and precursors of tryptophan analogues. A major outcome of this work is the first efficient biocatalytic strategy for the asymmetric synthesis of 2-aza-L-tryptophan and 11 structurally diverse analogues under mild aqueous conditions, using ammonia as the sole nitrogen source. Overall, our work highlights the versatility of PALs as a powerful platform for the sustainable synthesis of valuable non-canonical amino acids and paves the way for greener, safer, and more cost-effective production processes.

Résumé

Les acides aminés non canoniques sont des briques moléculaires essentielles en pharmacie, en biotechnologie et en chimie fine, mais leur synthèse demeure généralement complexe. L'objectif de ce travail est d'élargir la boîte à outils des biocatalyseurs capables de former des liaisons carbone–azote, en particulier les lyases C–N, afin de développer des voies de synthèse plus efficaces, sélectives et durables pour l'accès à des acides aminés non canoniques jusque-là difficiles, voire inaccessibles. En combinant l'ingénierie enzymatique computationnelle et l'évolution dirigée, nous avons reprogrammé des phenylalanine ammonia-lyases (PALs) pour catalyser des réactions d'hydroamination asymétrique sur un large éventail de substrats non naturels. Plusieurs enzymes ont été sélectionnées et optimisées par la conception et le criblage de bibliothèques de variants, conduisant à des PALs capables de transformer des substrats auparavant inaccessibles, notamment des dérivés de l'acide fumarique, des acides aminés aromatiques riches en électrons et des précurseurs d'analogues du tryptophane. Un résultat majeur de ce travail est la première stratégie biocatalytique efficace pour la synthèse asymétrique du 2-aza-L-tryptophane et de 11 analogues structurellement diversifiés, réalisée dans des conditions aqueuses douces en utilisant l'ammoniac comme seule source d'azote. Dans l'ensemble, ce travail met en lumière la polyvalence des PALs en tant que plateforme puissante pour la synthèse durable d'acides aminés non canoniques de grande valeur et ouvre la voie à des procédés de production plus écologiques, plus sûrs et plus économiques.