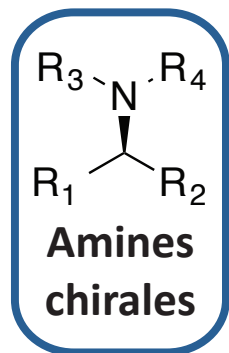




Développement de la **biocatalyse** et de la **catalyse hybride** pour de nouvelles voies de synthèses chimiques plus vertes. Vers une valorisation de la biomasse dans une démarche durable d'économie circulaire

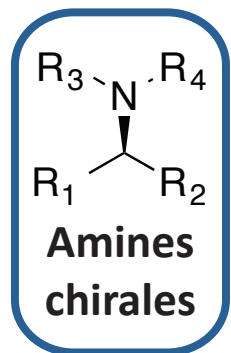
Synthèse d'amines



⇒ Interactions moléculaires

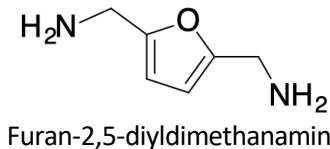
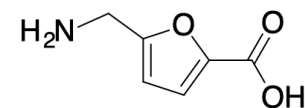
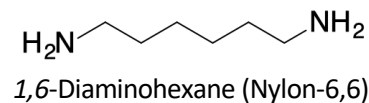
⇒ Diversité structurale
importante

Synthèse d'amines

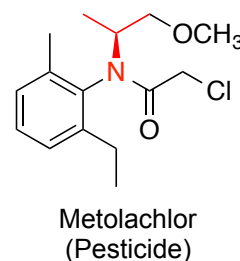
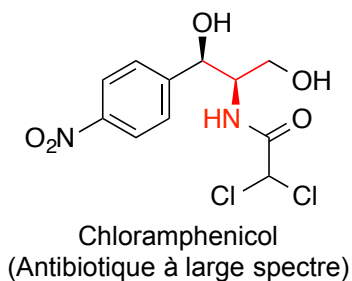
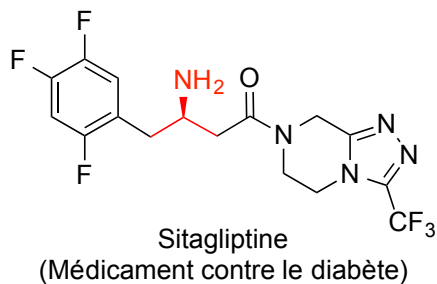


⇒ Interactions moléculaires

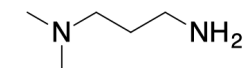
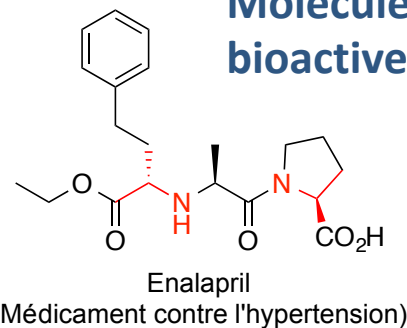
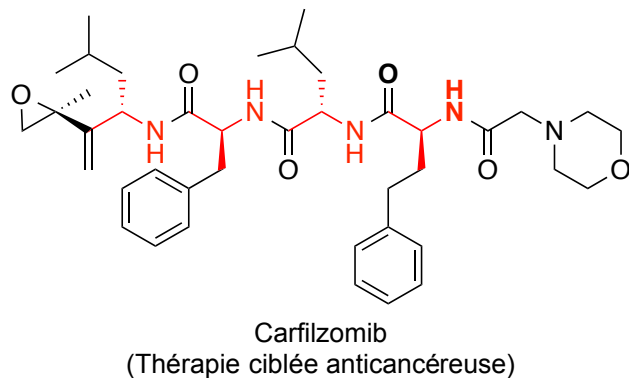
⇒ Diversité structurale importante



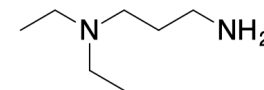
Précurseurs de polymères



Molécules bioactives



3-(Diméthylamino)propylamine (DMAPA – additif pour détergent, peinture)

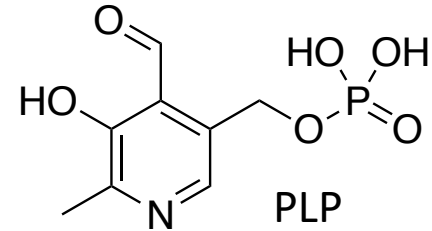


Précurseurs divers

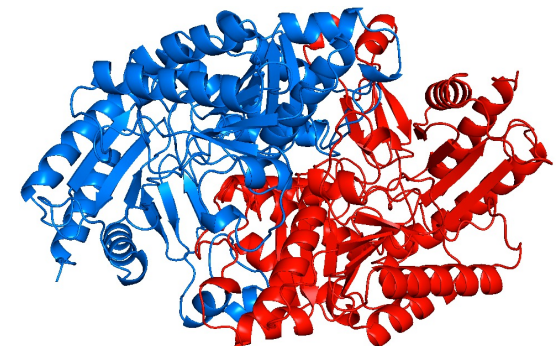
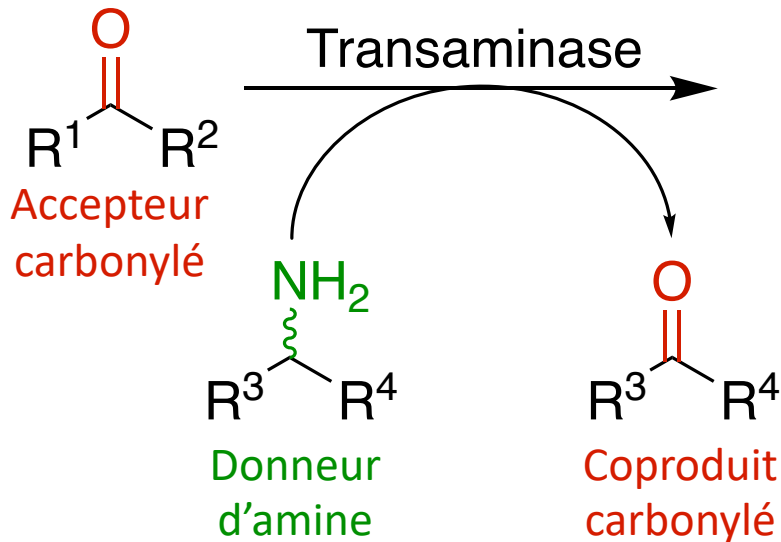
Transaminases

Les transaminases (TA)

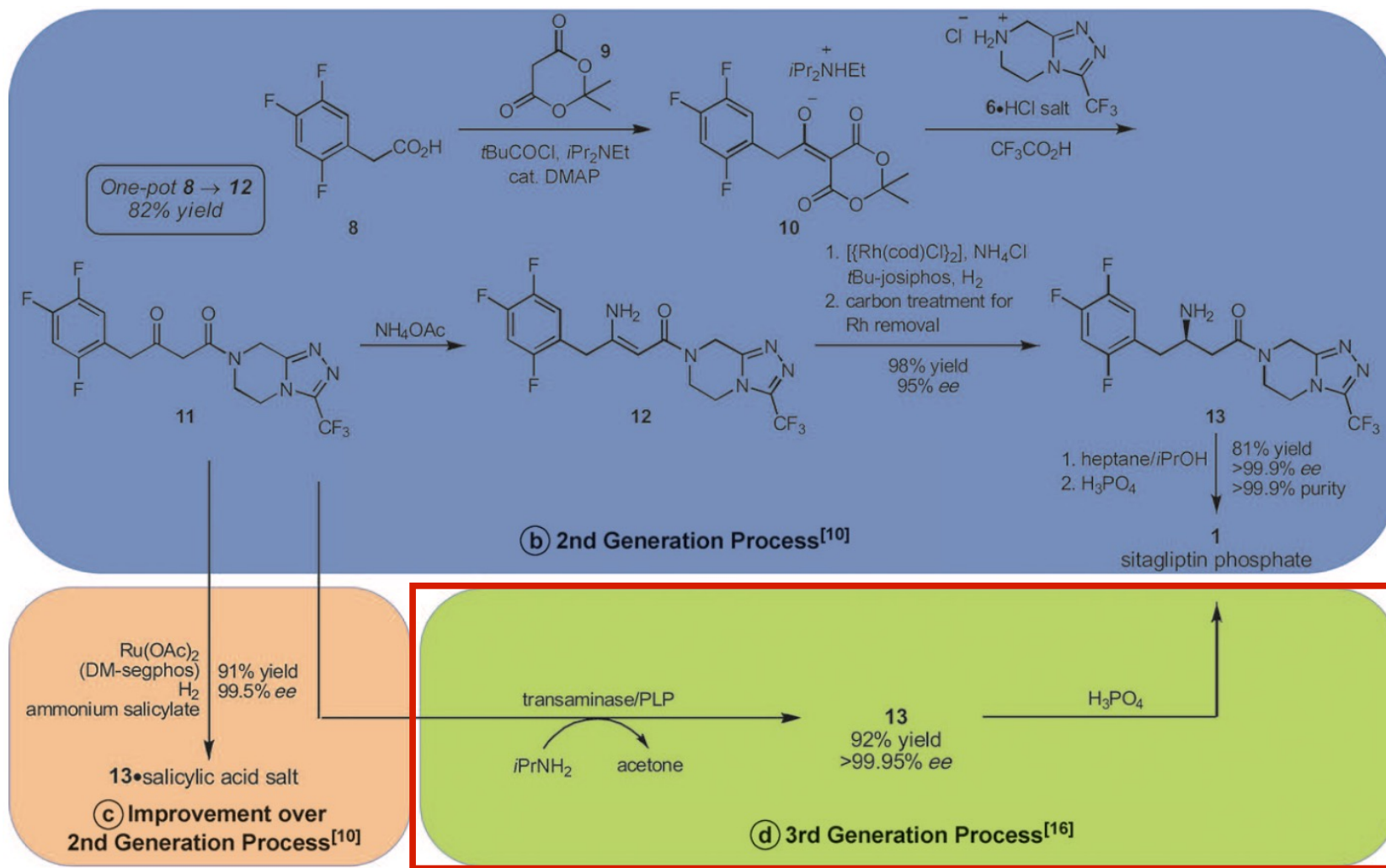
- Utilisent le Phosphate de Pyridoxal (PLP) comme cofacteur
- Subdivisées en 2 grandes familles :
 - α-TA : Alpha-aminoacides
 - Amine-TA : Tout type d'amines



Transaminases	Substrats	Substrat commun
α-TA	α-Aminoacides	L/D-Glutamate
Amine-TA	Tous types d'amines	L/D-Alanine



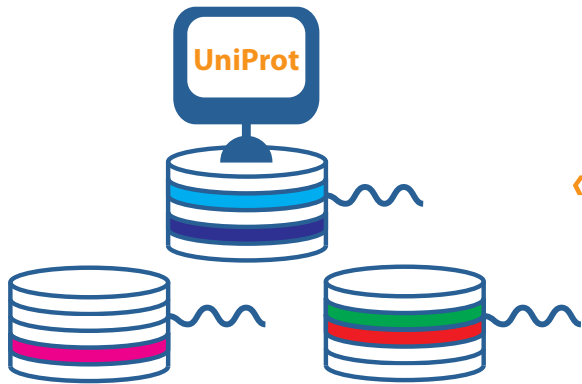
Synthèse enzymatique de la sitagliptine par MERCK



11 cycles de mutagénèse / 27 mutations

Performances accrues + meilleure tolérance aux solvants (DMSO, Acétone, etc.)

Exploration génomique



Bases de données génomiques et protéiques internationales

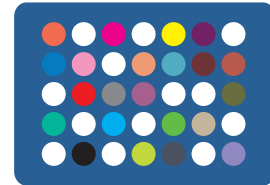
« *Transaminases* »

```

>P00509|Escherichia coli|Aspartate transaminase
ATGTTTGAGAACATTACCGCCGCTCTGCGCACCCGATTCTGGCCCTGGCCGATCT
GTTTCGTGCCGATGAACGTCCCGCAAATAACCTCGGGATTGGTGCTATAAAG
ATGAGACGGGCAAAACCCCG...
>Q9A671|Caulobacter crescentus|Histidinol-phosphate aminotransferase
ATGCCAAGCCCGGATCATGGACATCCACGCTATGTCGGCGCAAGTCCAAGG
TCGAGGGCATCGCCATCCGGTGAAGCTGTCGAGCAACGAGAACATCTGGGCA
GCAGCGACAAGGCCAAGGAC...
>F2XBU9|Vibrio fluvialis|Omega transaminase
ATGAACAAACCGCAAAGCTGGGAAGCCCGGCCGAGACCTATTGCTCTATGGTT
TCACCGACATGCCTTCGCTGCATCAGCGCGGCACGGTCTGCTGTGACCATGGCGCA
GGGACCTATATCGTCGATGTG...
>P19938|Bacillus sp.|D-alanine transaminase
ATGGGATACACTTTATGGAATGACCAAATCGTGAAGATGAAGAAGTCAAATTG
ATAAAGAAGATCGCGGTTATCAATTCGGTGATGGCGTATGAAGTTGTGAAAGTAT
ATAACGGTGAATGTTACTGT...
> ●●●
  
```

1075000 séquences

Annotation semi-automatique



Banque de 500 ~ 1000 enzymes

Reviewed (3,119) Swiss-Prot

Unreviewed (1,092,944) TrEMBL

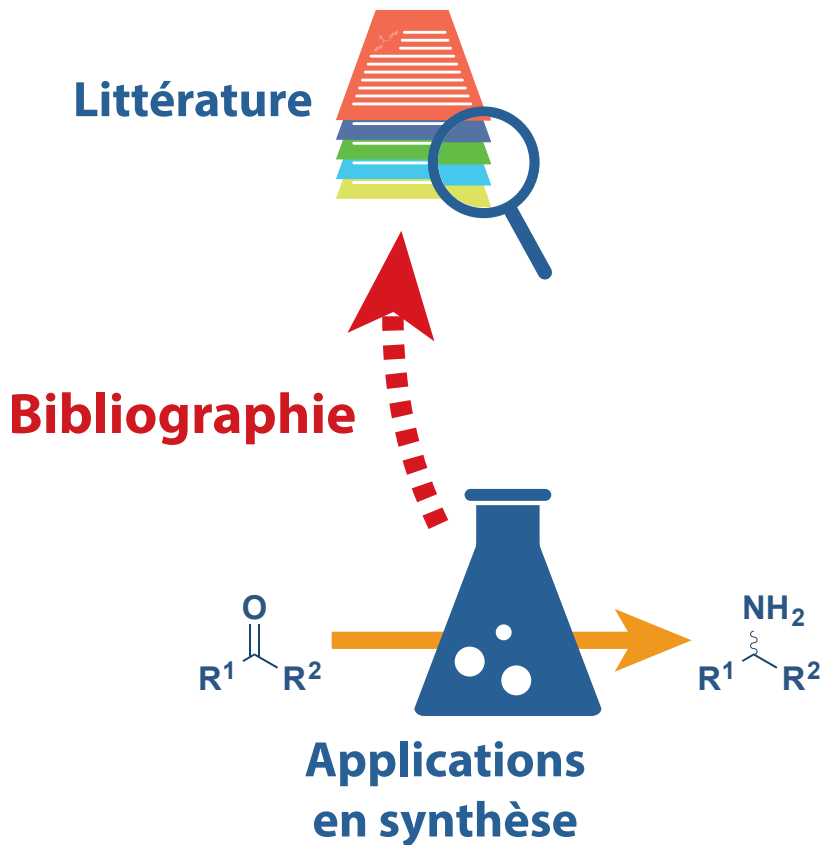
Environ 0.3%

Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes



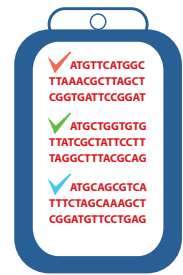
**Applications
en synthèse**

Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes



Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes

Sélection d'enzymes



Sets de référence

Activités proches de celles désirées

Littérature

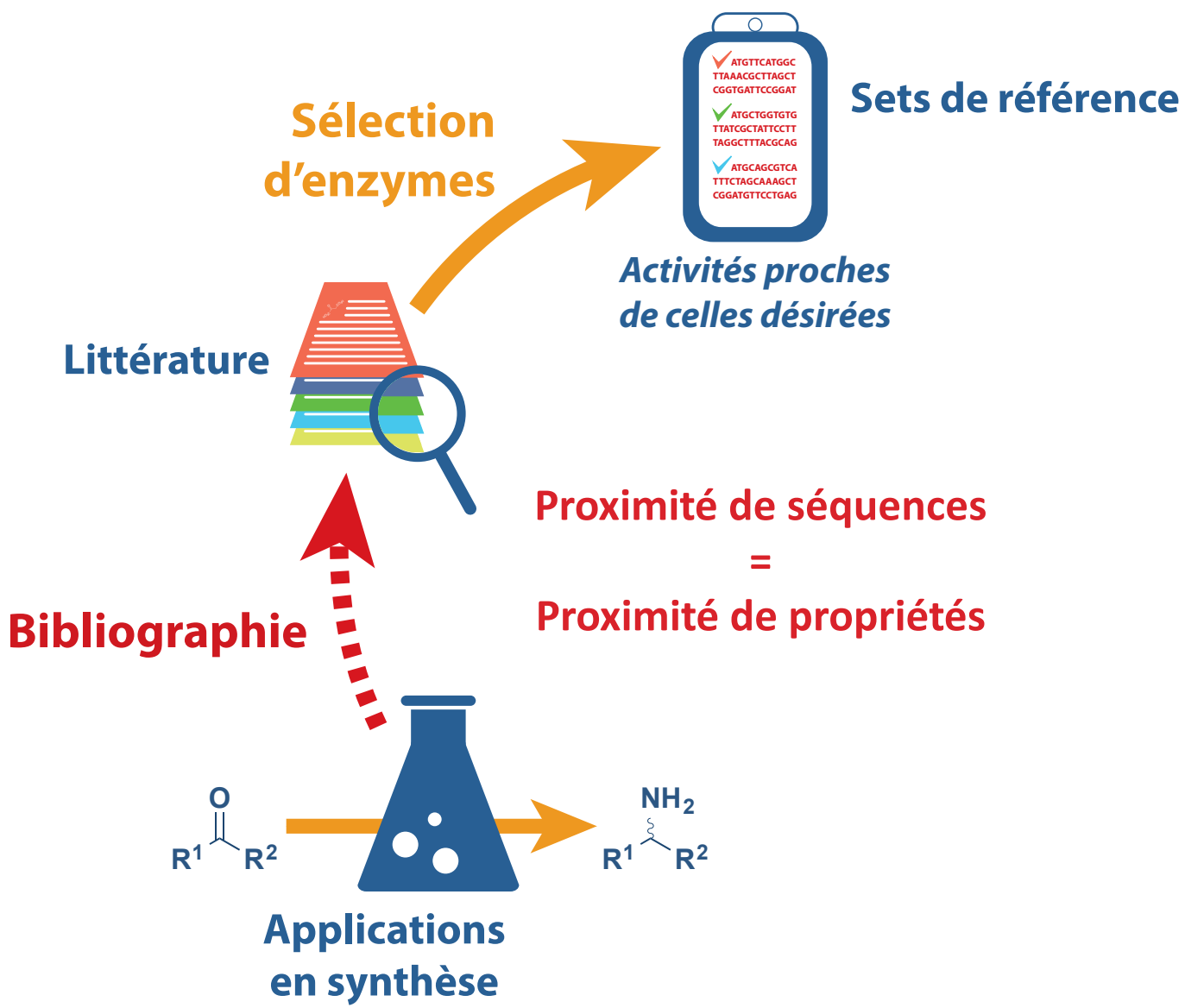


Bibliographie

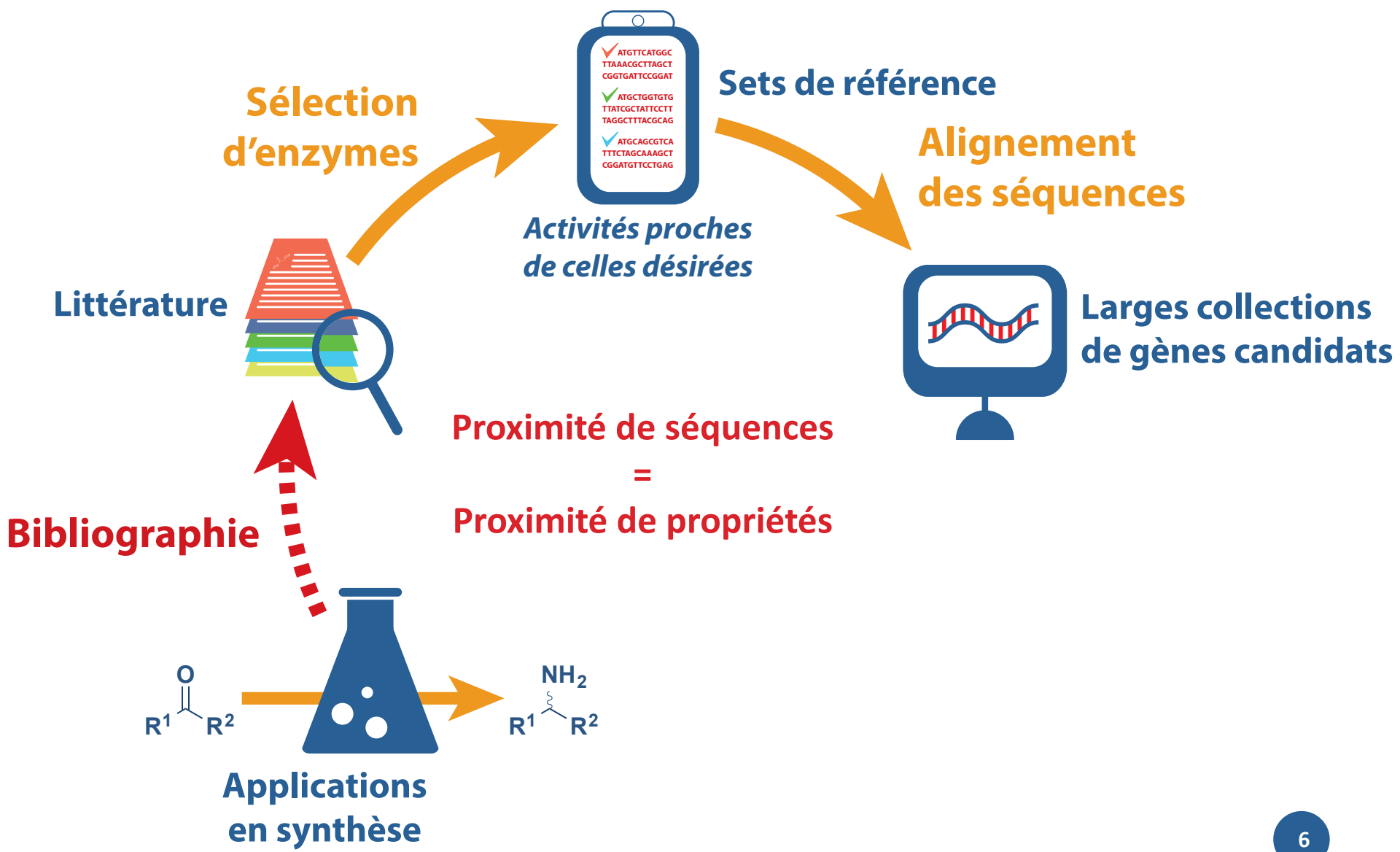


Applications en synthèse

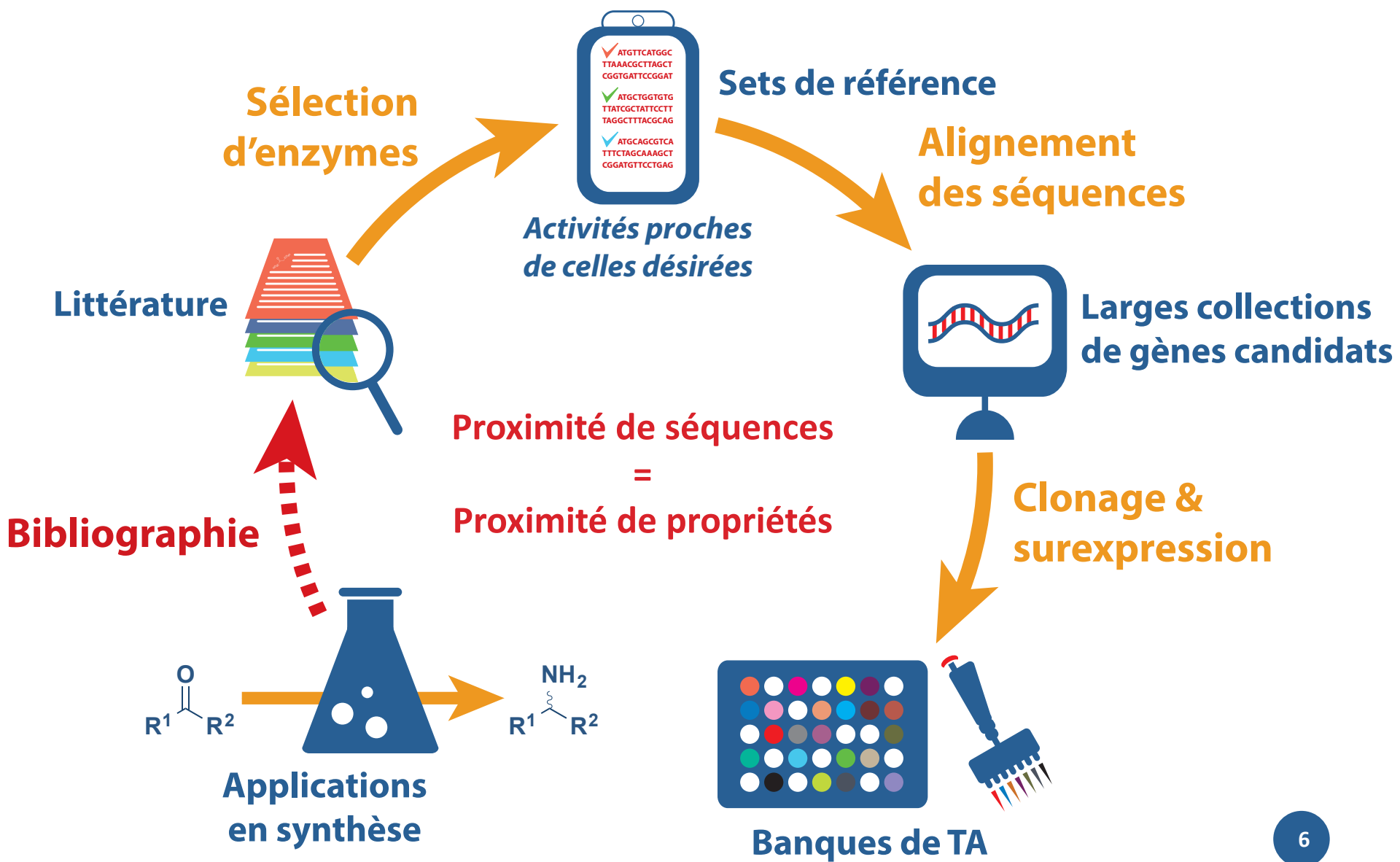
Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes



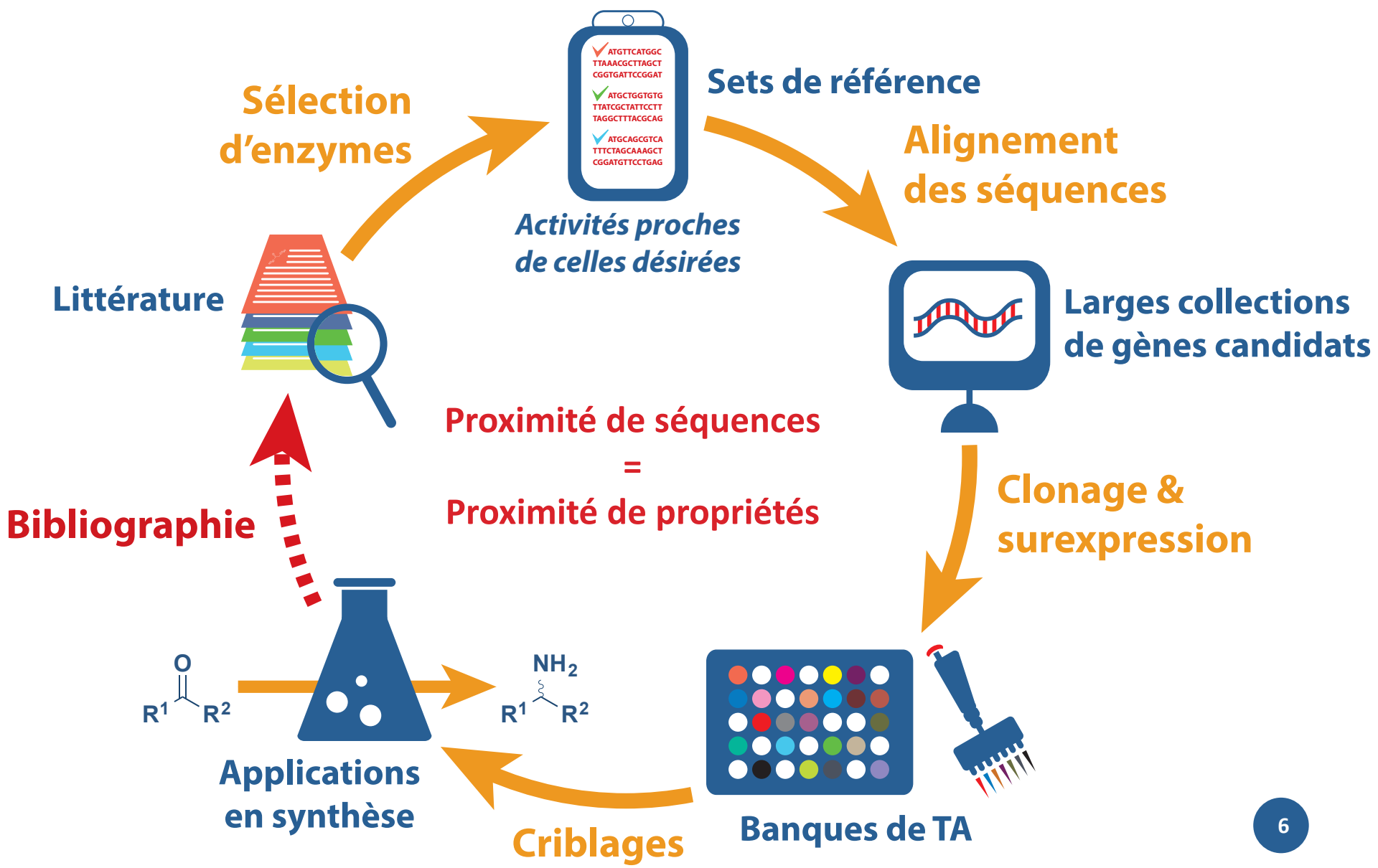
Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes



Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes



Stratégie pour la recherche de nouvelles enzymes



Criblages et résultats

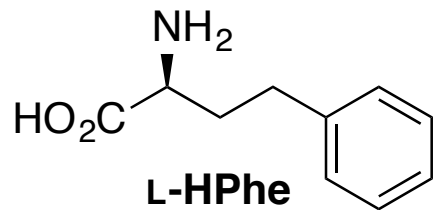
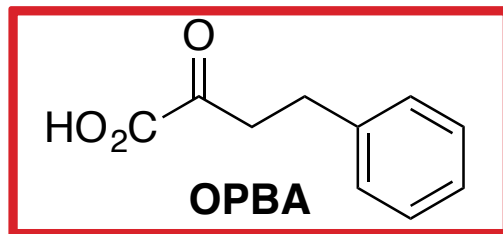


3 banques avec **800 enzymes** / Criblage sur **19 accepteurs**

Banque	Classes de TA	Test	Donneur principal	Donneur secondaire	Enzyme Auxiliaire	TA ciblées
TAM(A)	I - V	Direct - ACS	L-ACS	---	---	L- α -BASTA
			D-ACS	---	---	D- α -BASTA
		Couplé - ACS	L-Glu	L-ACS	AspTA	L- α -TA
TAM(C)	IV	Couplé - ACS	D-Glu	L-ACS	AspTA	D- α -TA
TAM(D)	III	Direct - HPT	HPT	---	---	HypoTA

≈ **50000 tests enzymatiques**

Synthèse de l'Homophénylalanine



Quant. (100 mM)
ee > 99,5 %

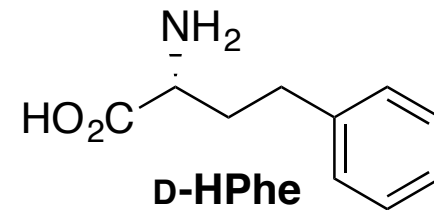
A3D9

1 Eq



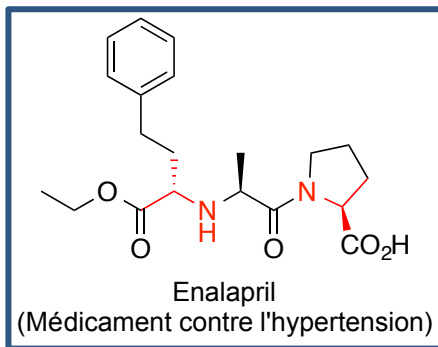
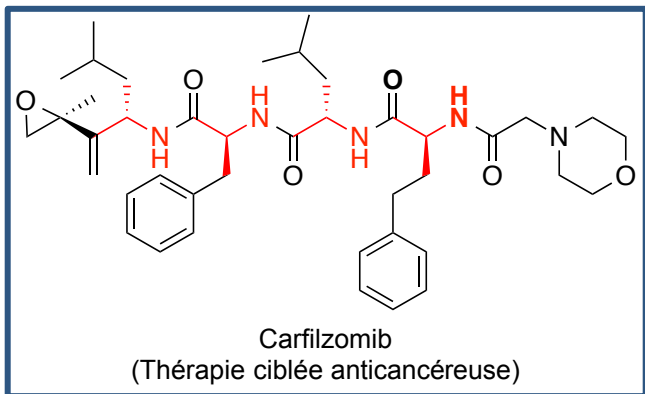
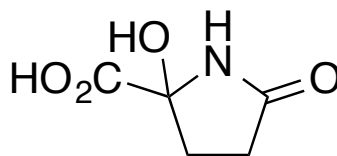
1 Eq

A3B9

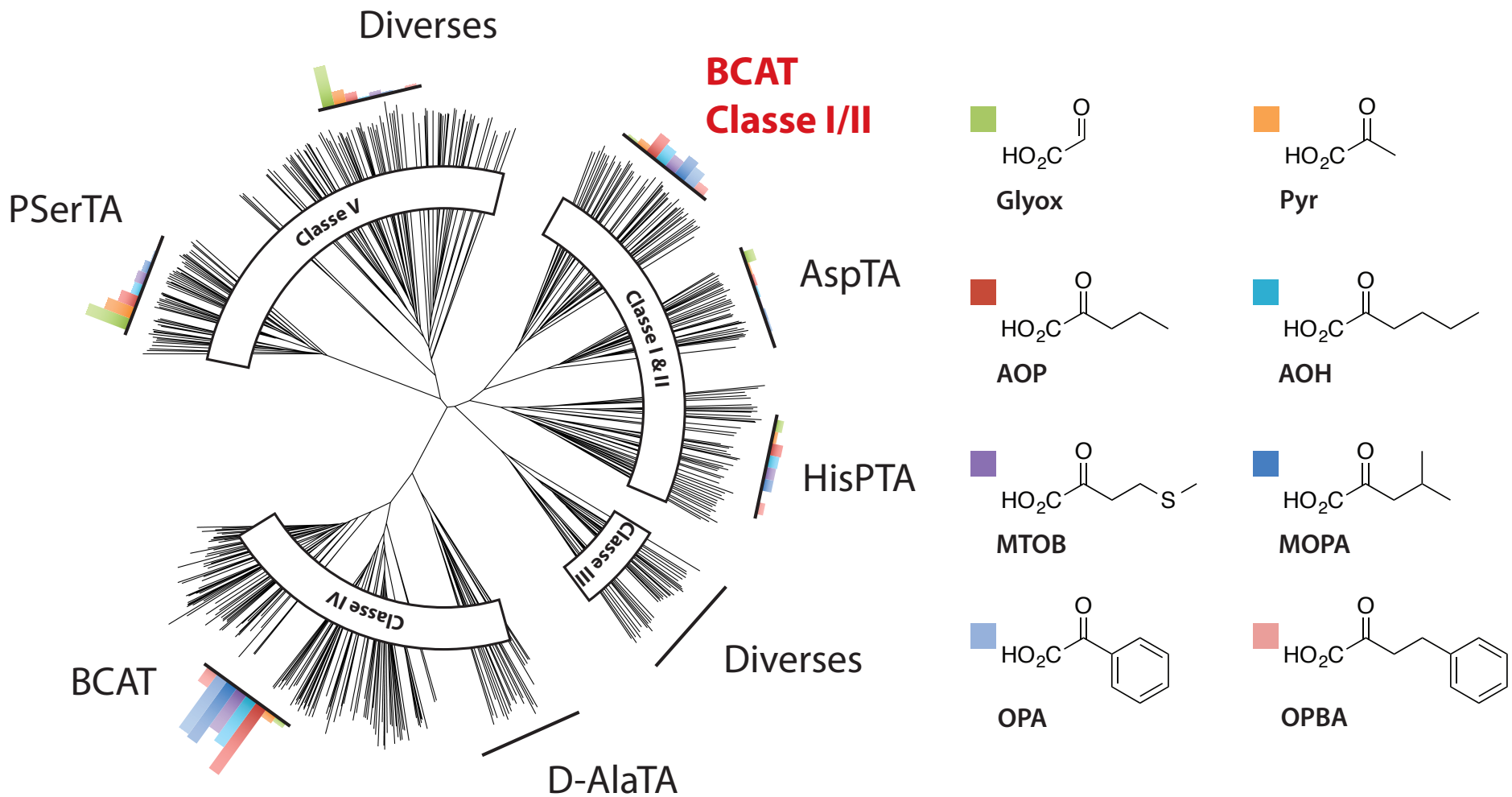


Quant. (50 mM)
ee > 99,5 %

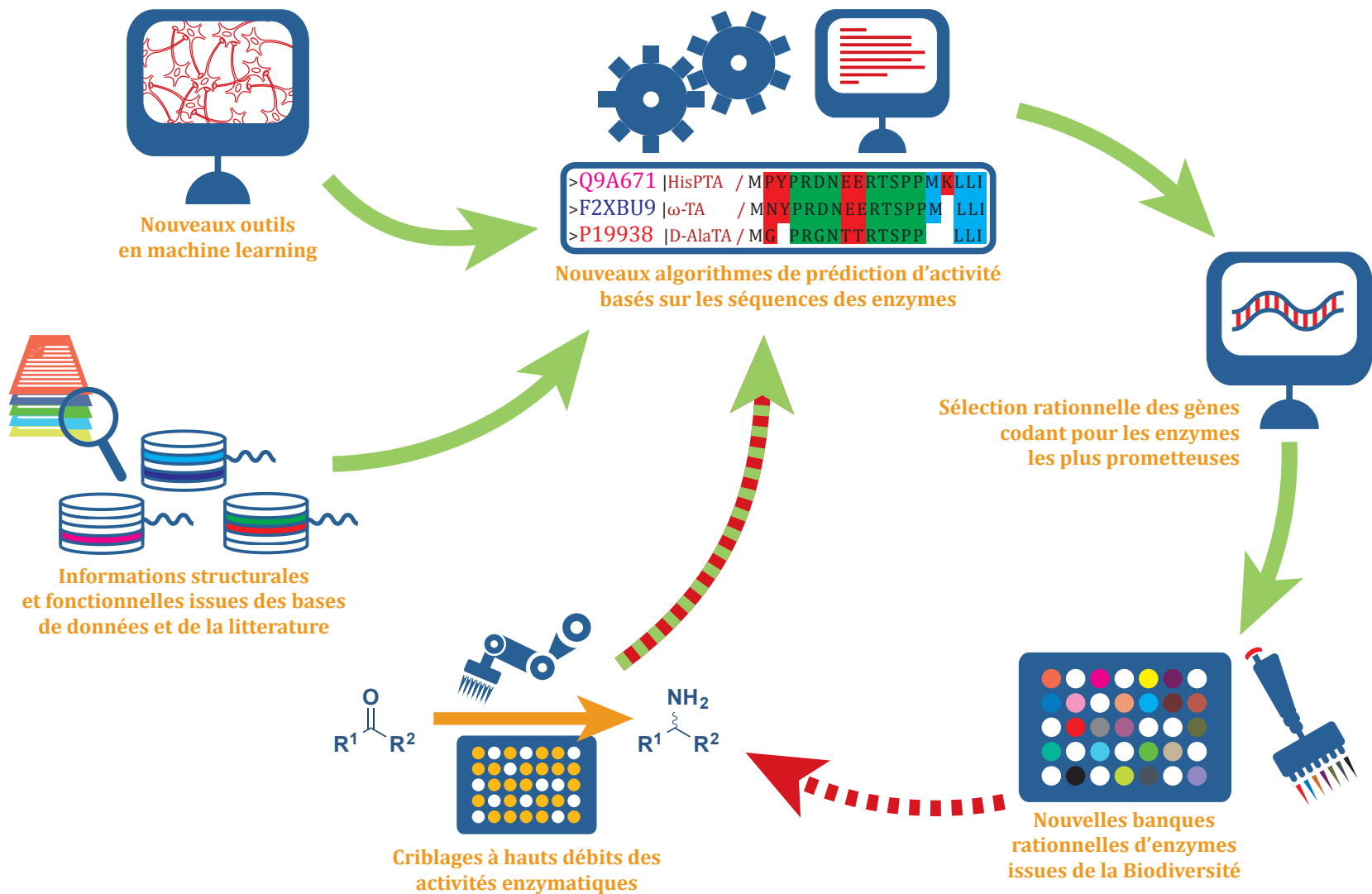
2OG



Une nouvelle classe de TA

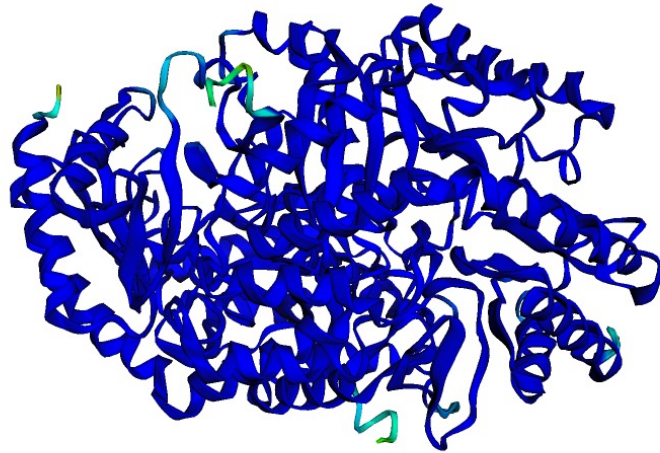


Utilisation du *Machine Learning*

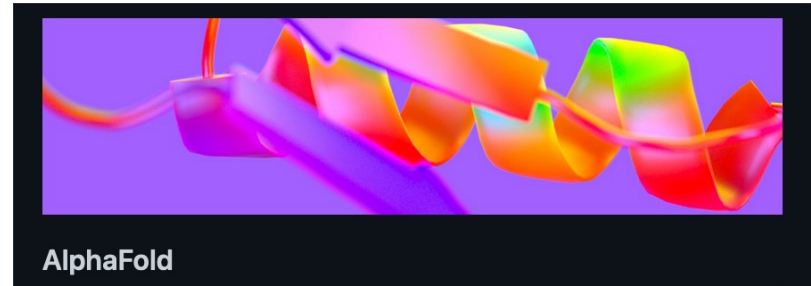


Aide apportée par la visualisation 3D

Aller plus loin sur la compréhension ?



pLDDT: ■ Very low (<50) ■ Low (60) ■ OK (70) ■ Confident (80) ■ Very high (>90)

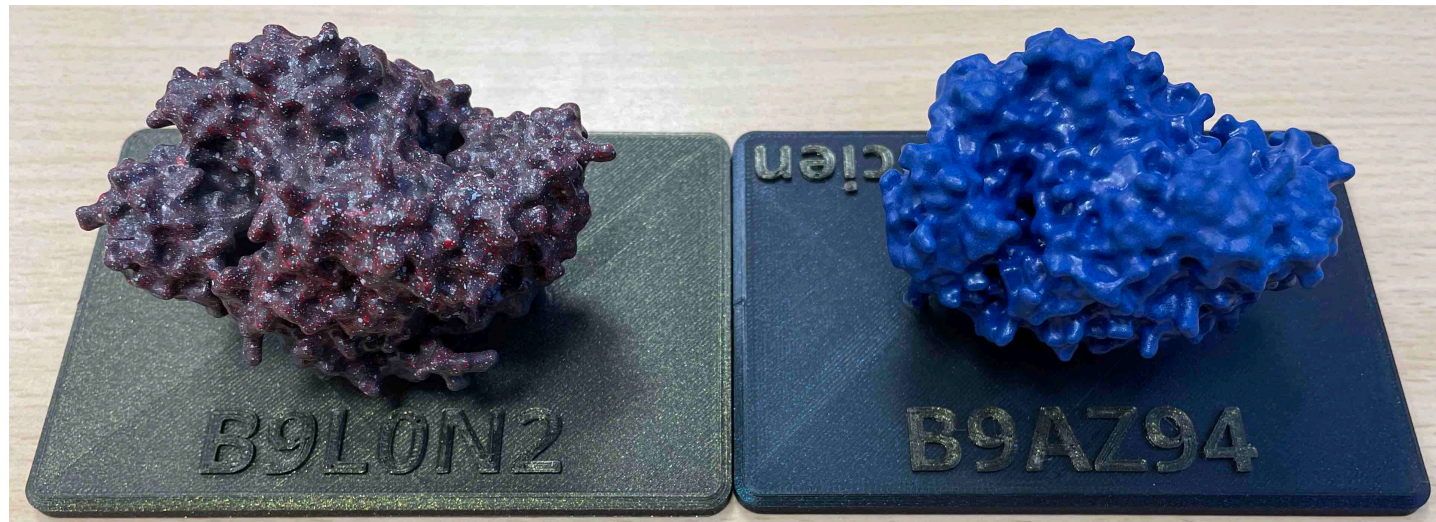


Utilisation de Colabfold

<https://github.com/sokrypton/ColabFold>



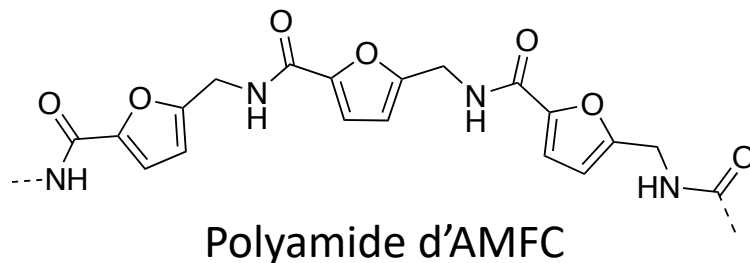
Impression 3D SLA



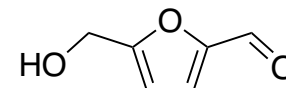
Synthèse de Furfurylamines

Applications

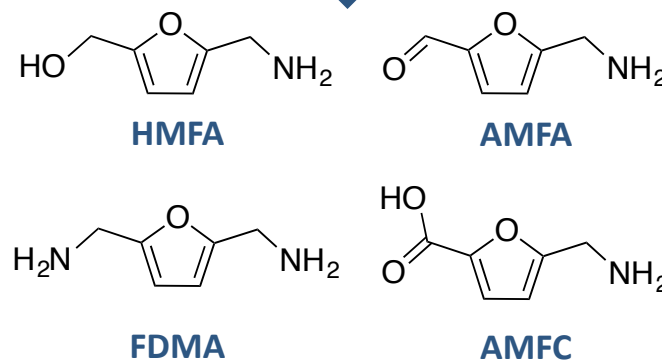
- Très peu d'applications décrites
- AMFC : Oligopeptide trimère cyclique
 - Production de nouveaux polyamides/polyimines et autres polymères



Lignocellulose  *Pyrolyse*



HMF



Voies de synthèse

- Amination réductrice (nécessite de nombreuses protections/déprotections)
 - Récente nouvelle méthodologie sans protection
- Biocatalytique (transamination)
 - Deux études seulement, aucune méthodologie pour l'AMFC, l'AMFA, et la FDMA

La Catalyse Hybride

Catalyse **Hybride** : Combinaison d'un catalyseur **chimique** et d'un catalyseur **biologique**

Catalyse Chimique

En général :

- Large choix de conditions réactionnelles
- Résistance aux solvants et à la température
- Sélectivité moindre
- Coûteuse en énergie

Catalyse Biologique

En général :

- Grande sélectivité et spécificité au niveau des substrats et des produits
- Adaptée aux substrats complexes
- Catalyseurs sensibles à l'inhibition
- Conditions réactionnelles restreintes



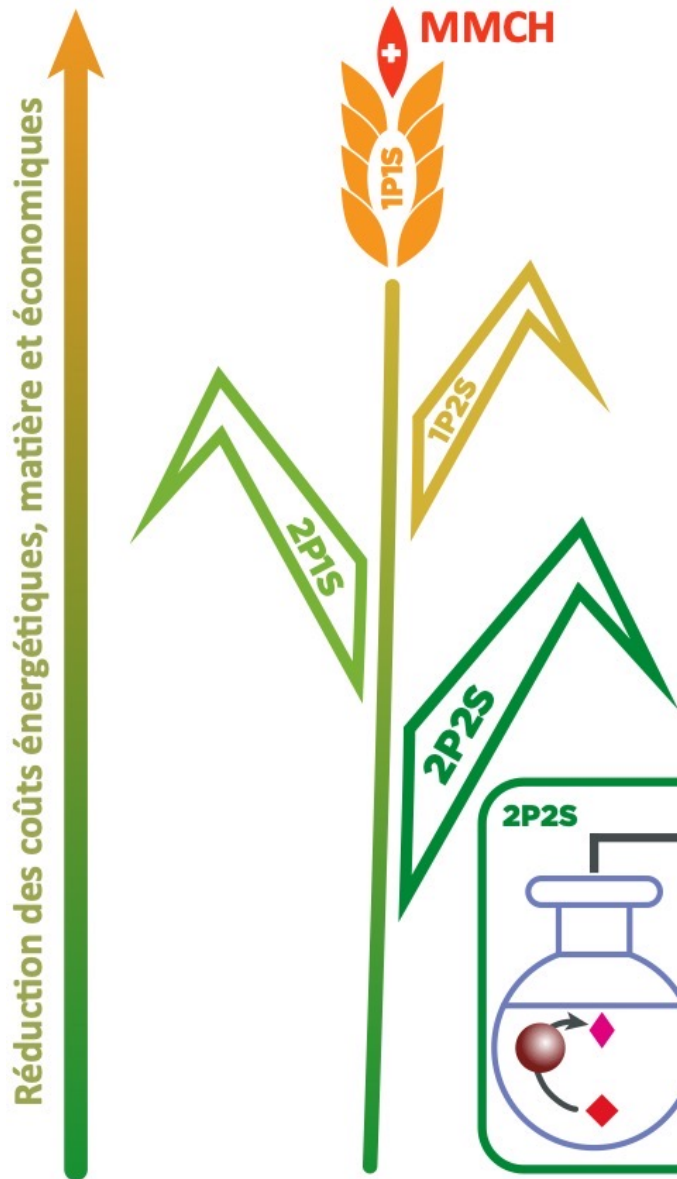
Catalyse Hybride

- Grande sélectivité et spécificité
- Efficacité accrue (synergies)
- **Diversification des voies de synthèse**
- Naturellement adaptée à la biomasse (substrats complexes)



Catalyse hybride

Combinaison chimie-biologie : la catalyse hybride



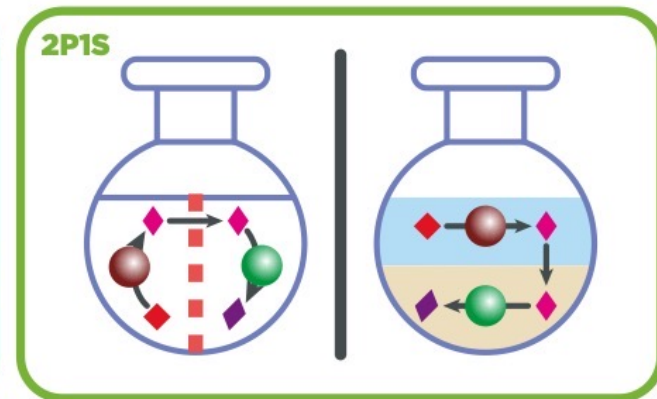
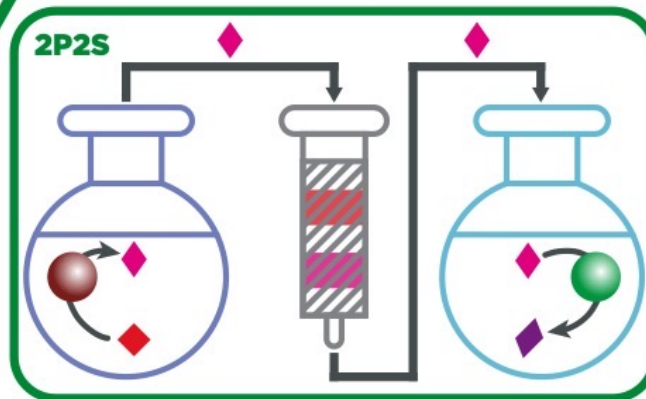
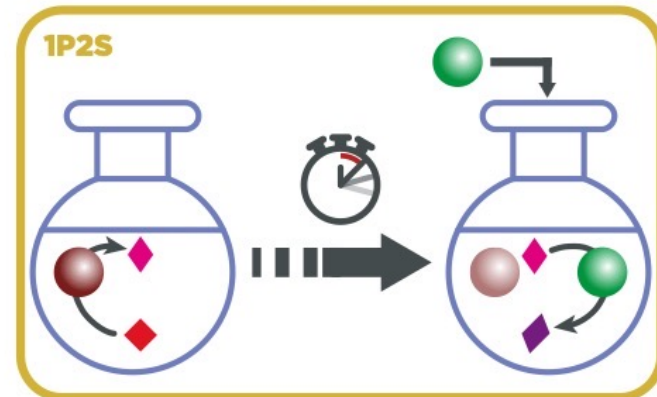
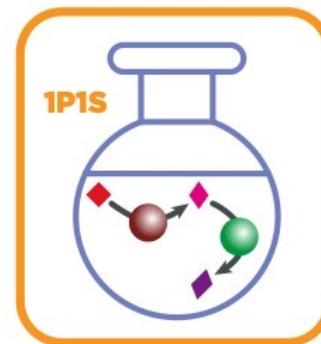
Matériaux Multi-catalytiques Hybrides

One-Pot/One-Step

One-Pot/Two-Steps

Two-Pots/One-Step

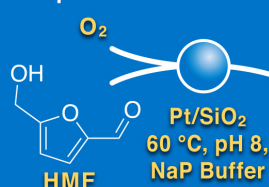
Two-Pots/Two-Steps



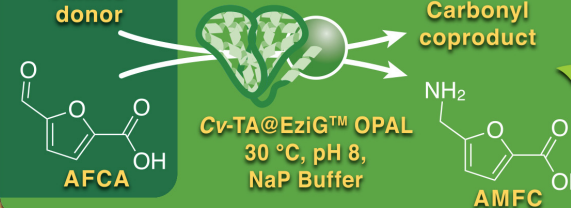
Combinaison de **Pt@SiO₂** et de **Cv-TA@EziG™ OPAL**

One-pot/two-steps hybrid catalysis

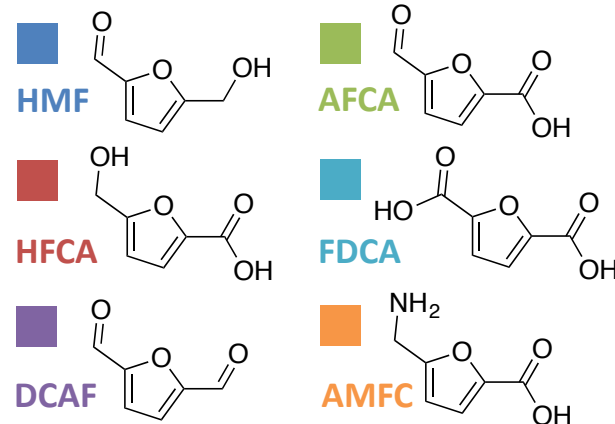
Step 1: Oxidation



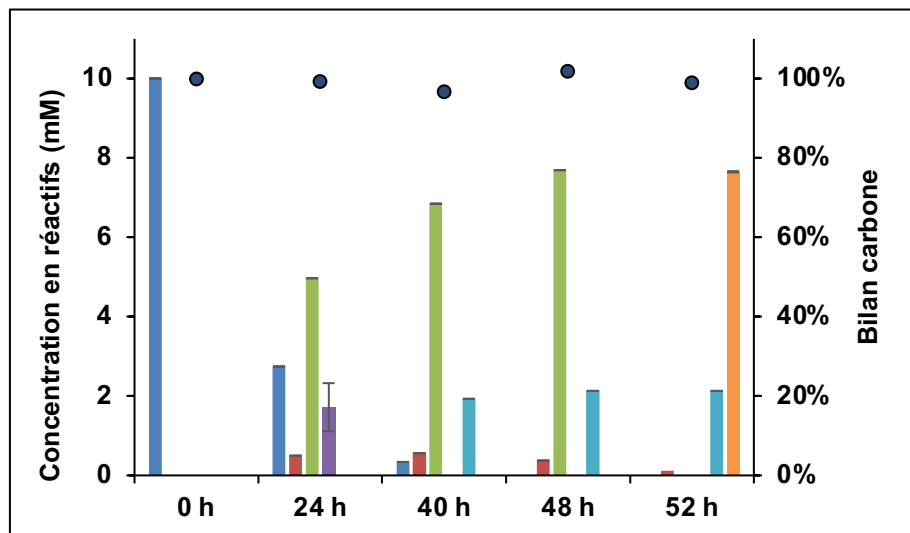
Amine donor



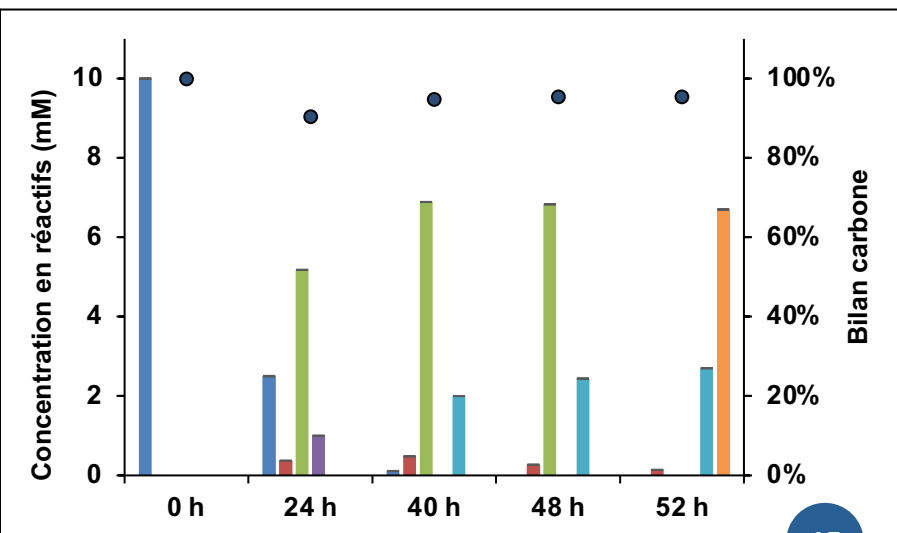
Carbonyl coproduct

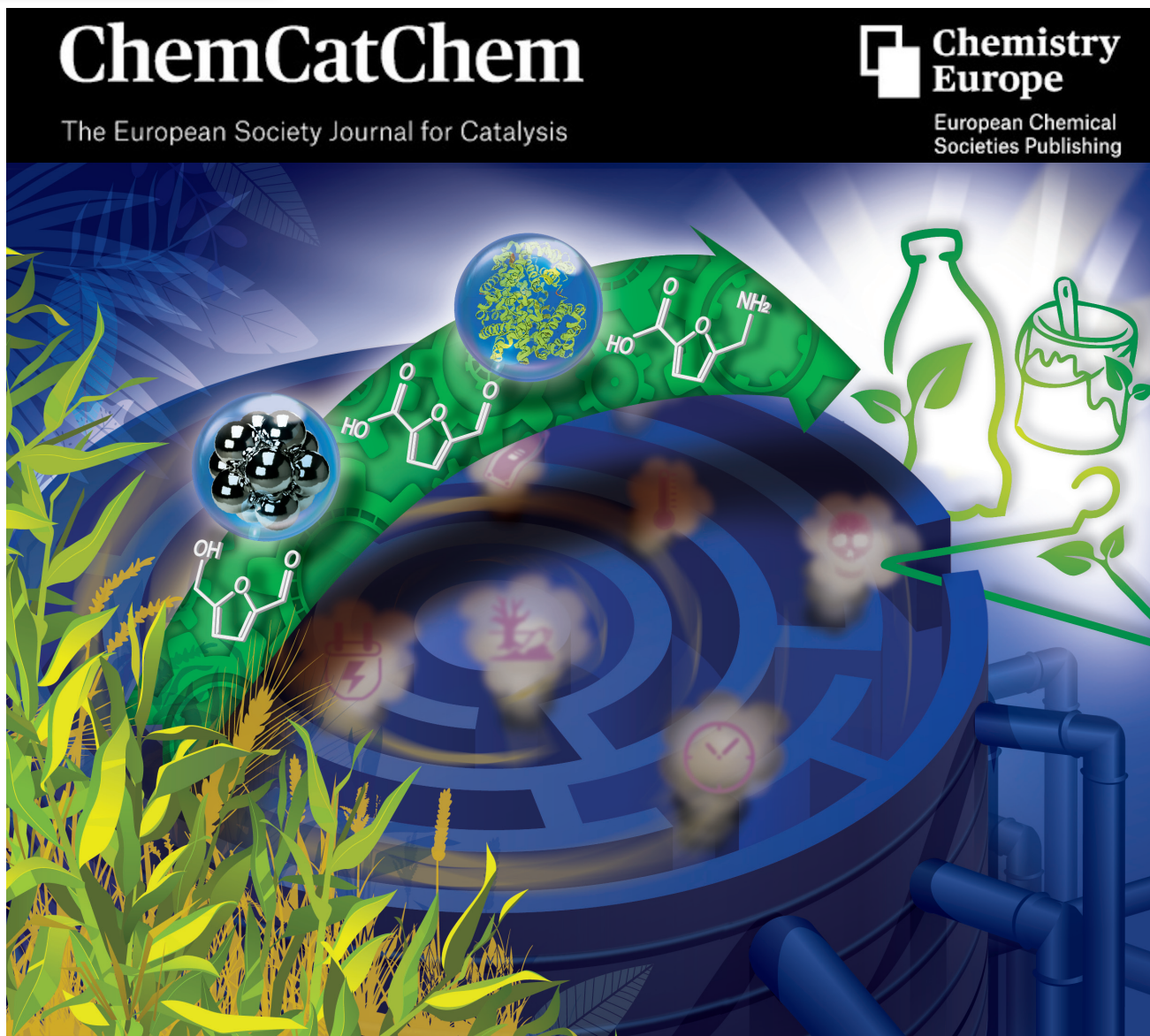


Donneur : (S)-Methylbenzylamine (1:1)

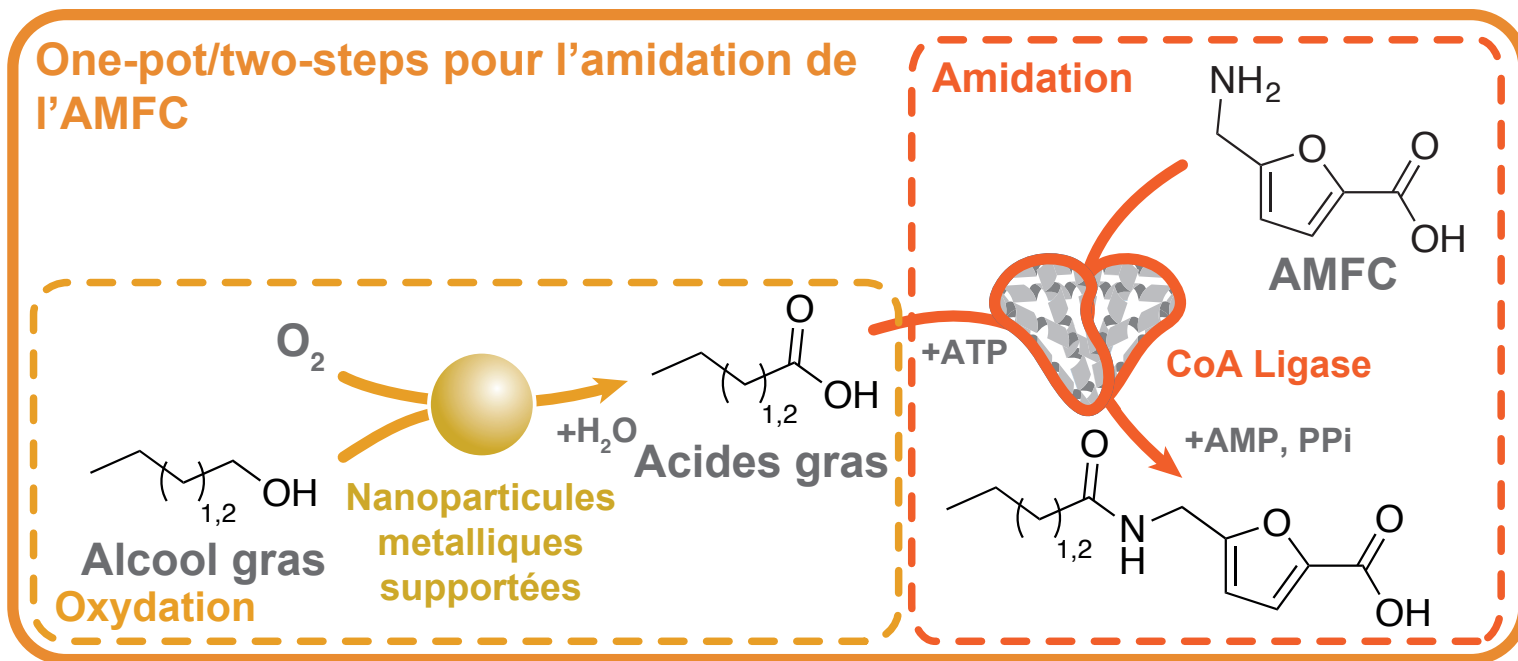


Donneur : Isopropylamine (10:1)





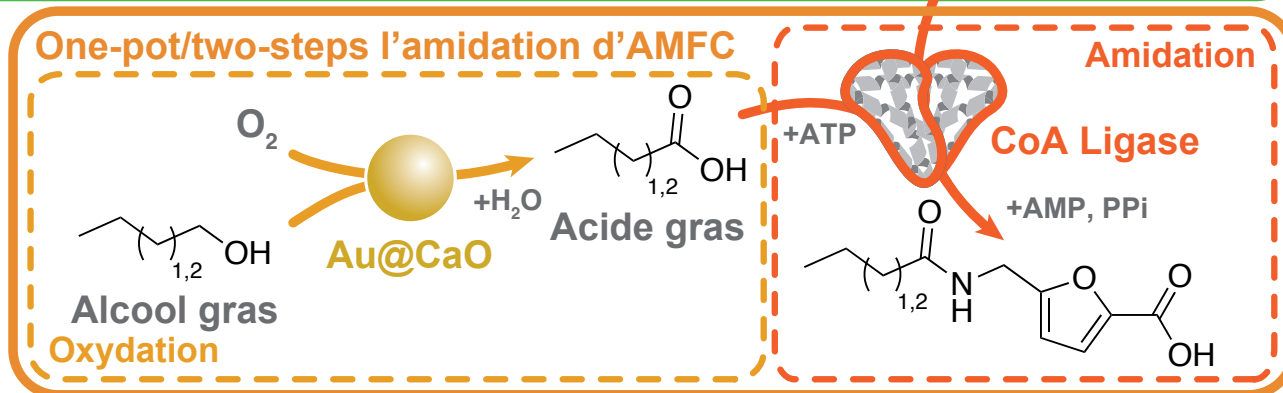
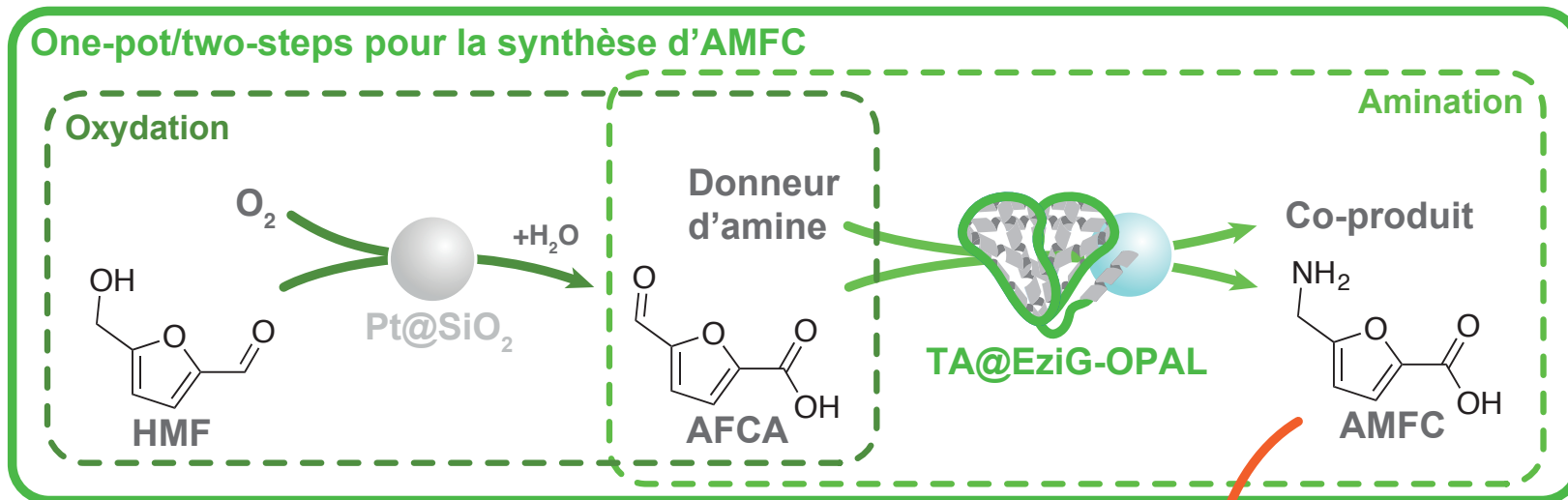
Production de molécules amphiphiles à partir d'alcools dérivés de la biomasse



**UMR GENOSCOPE
METABOLIC GENOMICS**

Anne Zaparucha Aurélie Fossey

Les prochaines étapes... vers une intégration maximale !



Merci pour votre attention!



www.realcat.fr

... au Nord, c'étaient les Corons!



Antoine Lancien