

Bestimmung der Substratspektren von Flavin-abhängigen Monooxygenasen



Diplomand	Johannes Büchler
Korrektorin ZHAW	Dr. Rebecca Buller
Korrektor extern	Dr. Andreas Taglieber, Firmenich SA

Für die Synthese von kleinen Molekülen bieten Enzyme grosse Vorteile gegenüber Metallkatalysatoren und organischen Katalysatoren. Sie zeichnen sich durch ihre Reaktivität unter milden Reaktionsbedingungen sowie über grosse Chemo-, Regio- und Enantioselektivitäten aus. Auch im Bereich der Nachhaltigkeit genügen Enzyme vielen Erwartungen. Trotz dieser Vorteile haben sich nicht alle Enzymklassen in der synthetischen Chemie flächendeckend durchgesetzt aufgrund limitierter Substratspektren sowie fehlender Stabilität der Enzyme unter industriellen Reaktionsbedingungen. Jedoch können Enzyme heutzutage durch gerichtete Evolution und rationales Design an Prozessbedingungen angepasst werden [1].

Flavin-abhängige Monooxygenasen katalysieren den Einbau eines Sauerstoff-Atoms in ein Molekül unter Verwendung molekularen Sauerstoffs. Der Sauerstoff wird durch reduziertes Flavin aktiviert, wobei es zur Bildung eines Peroxids kommt. Diese reaktive Peroxidspezies kann nukleophile wie auch elektrophile Substrate oxidieren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Flavin-abhängige Monooxygenasen, die sogenannten Bayer-Villiger Monooxygenasen (Abb. 1), auf ihr Substratspektrum hin untersucht. Bayer-Villiger Monooxygenasen (BVMO) setzen als Substrate aliphatische, cyclische und aromatische Ketone zu Estern, Lactonen bzw. Formiaten um. Die Substratspektren der BVMOs können sich dabei überschneiden (Abb. 2, [2]). BVMOs stellen eine attraktive Alternative zur chemi-

schen Bayer-Villiger Oxidation dar, weil die Möglichkeit des Aufbaus von chiralen Zentren besteht sowie auf toxische Chemikalien verzichtet werden kann.

[1] Zhang, Z.-G., Parra, L. P., & Reetz, M. T., Protein Engineering of Stereoselective Baeyer-Villiger Monooxygenases, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 10160–10172, DOI: 10.1002/chem.201202163; [2] Matsuda, T., *Future Directions in Biocatalysis*, (T. Matsuda, Ed.) Elsevier Science (1st ed.), Elsevier Science, 2007

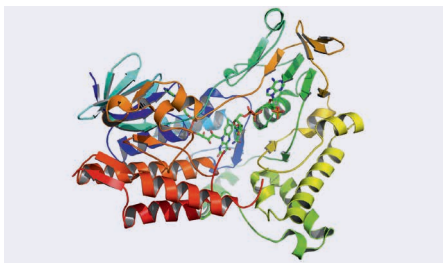


Abb. 1: Beispiel einer Bayer-Villiger Monooxygenase (3GWV).

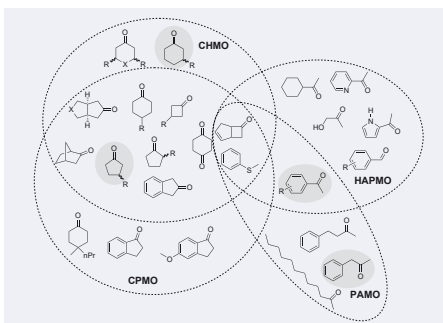


Abb. 2: Überschneidung der Substratspektren von vier BVMOs: Cyclohexanon Monooxygenase (CHMO), Cyclopentanon Monooxygenase (CPMO), 4-Hydroxyacetophenon Monooxygenase (HAPMO) und Phenylacetone Monooxygenase (PAMO). Für jedes Enzym sind typische Substrate markiert.