

**Título:** DISEÑO DE NOVO DE ENZIMAS: DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UNA LIGASA PEPTÍDICA REGULADA POR SECUENCIAS ESPECÍFICAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS PEPTÍDICOS (PNA). MODIFICACIÓN DEL ESQUELETO PEPTÍDICO MEDIANTE REACCIONES CATALIZADAS POR PALADIO EN AGUA

**Nombre:** LÓPEZ DEBER, PILAR

**Universidad:** Universidad de Santiago de Compostela

**Departamento:** Química orgánica

**Fecha de lectura:** 21/06/2002

**Programa de doctorado:** DESCUBRIMIENTO E ARQUITECTURA BIOMOLECULAR

**Dirección:**

> **Director:** GRANJA GUILLÁN JUAN RAMÓN

> **Codirector:** REZA GHADIRI M.

**Tribunal:**

> **presidente:** ERNEST GIRALT LLEDO

> **secretario:** MANUEL MOSQUERA GONZALEZ

> **vocal:** MODESTO OROZCO LÓPEZ

> **vocal:** BARRY TROST

> **vocal:** ENRIQUE PÉREZ PAYA

**Descriptores:**

> QUIMICA

> BIOQUIMICA

> AMINOACIDOS

> COMPUESTOS HETEROCICLICOS

> POLIPEPTIDOS Y PROTEINAS

> QUIMICA ORGANICA

> QUIMICA MACROMOLECULAR

**El fichero de tesis** no ha sido incorporado al sistema.

**Resumen:** PARTE I

Se describe el diseño, síntesis y caracterización de una ligasa peptídica cuya actividad está regulada por la información genética almacenada en secuencias específicas de Ácidos Peptídicos Nucleicos (PNAs). Este sistema

ligasa regulado por PNAs consiste en una doble hélice peptídica unida a una doble hélice PNA-PNA. La ligación entre los fragmentos peptídicos es catalizada debido al incremento de su concentración efectiva cuando están unidos al complejo péptido-PNA T.PNA a través de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. La introducción de mutaciones en la superficie de reconocimiento electrostática de la doble hélice produce una mejora en las eficiencias catalíticas de los catalizadores combinados T.PNA, y disminuyendo a la vez, el carácter helicoidal y la capacidad de actuar como "template" del patrón T por sí solo. El establecimiento de las interacciones características de estos sistemas ligasa ha sido estudiado mediante técnicas de UV y CD, determinándose la estabilidad de la estructura de las especies reactivas mediante estudios de desnaturalización. Asimismo, se han realizado controles con sistemas modificados en la parte PNA para determinar la importancia de la contribución de las interacciones específicas entre pares de bases nucleicas en la catálisis. Por último se han estudiado diseños alternativos como un sistema homólogo regulado por una interacción DNA-PNA, un sistema ligasa con un duplex PNA-PNA totalmente antiparalelo, un sistema análogo autorreplicante y la introducción de una catálisis de grupo funcional en el sitio activo del sistema ligasa.

## PARTE II

Se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de aminoácidos N-arilalquilados, que consiste en la alquilación selectiva en el enlace amida con el grupo propargilo, seguida del acoplamiento de Sonogashira/Castro-Stephans con haluros de arilo apropiados y finalmente, de la reducción completa del triple enla