

## Projecte per beques d'estiu 2017

Dades del projecte:

Títol:	<b>Els secrets de la biocatàlisi: adaptació d'enzims naturals per a la síntesi de fàrmacs</b>
Supervisor:	Dr. Sílvia Osuna
E-mail supervisor:	silvia.osuna@udg.edu
Grup de recerca:	<u>QTMEM</u>
Destinat a estudiants:	3r any / 4t any / <u>3r i 4t any</u>
Lloc de treball:	Fac. Ciències / <u>Parc UdG</u> / ..
Places ofertes:	1 (3r any) / 1 (4t any) / <u>1 (3r any) i 1 (4t any)</u>
Data d'inici:	XX/YY/2016 / <u>a concretar amb l'estudiant</u>
Data d'acabament:	XX/YY/2016 / <u>a concretar amb l'estudiant</u>
Seguiment:	<u>Diària</u> / Setmanal

Coneixements específics que ha de tenir l'estudiant:

Coneixements d'informàtica a nivell d'usuari

Estudis en curs requerits:

Química, Biotecnologia o Biologia

Formació que adquirirà l'estudiant en realitzar aquesta activitat:

Ús d'eines i software de disseny biomolecular.

Ús de recursos de supercomputació.

Iniciar-se en la recerca científica: anàlisi crític dels resultats obtinguts i compilació dels mateixos en format article

Descripció de l'activitat que ha de fer l'estudiant:

Els enzims són els catalitzadors més eficients, específics i selectius que coneixem, però tot i els grans avantatges que ofereixen hi ha molts processos que no presenten un enzim natural per catalitzar i accelerar les reaccions. Aquest fet ha portat a la biocatàlisi, que consisteix en l'adaptació i aplicació d'enzims naturals per a nous propòsits pels quals no van ser dissenyats originalment. Les indústries farmacèutiques estan començant a introduir enzims a les seves plantes de producció, i, per exemple la farmacèutica Merck fa servir una ruta biocatalítica per a la síntesi del seu fàrmac més venut (Januvia, pel tractament de la diabetis).

Tot i els grans avanços realitzats en els últims anys en el camp, encara hi ha moltes preguntes a respondre i reptes a superar.<sup>1</sup> El principal problema que limita el procés és l'elevat cost econòmic que comporta evolucionar un biocatalitzador per a conferir la nova activitat, ja que s'han de provar milers de variants al laboratori. Per tal d'agilitar i disminuir els costos del procés és important que es desenvolupi un protocol d'optimització del biocatalitzador purament computacional per tal de proposar mutacions i possibles punts de mutació i així reduir el número de proves a realitzar al laboratori.<sup>1,2</sup> Actualment existeix un protocol computacional anomenat "inside-out" que ha permès dissenyar enzims per a la reacció de Kemp, Diels-Alder i retro-Aldol, tot i això els enzims dissenyats presenten activitats enzimàtiques molt baixes en comparació amb els naturals.

En aquest estudi, es pretén estudiar mitjançant simulacions de dinàmica molecular una sèrie d'enzims generats computacionalment en el laboratori per a la reacció retro-aldol, d'alt interès sintètic per a la capacitat de generar enllaços nous carboni-carboni.<sup>3</sup> S'investigarà quines son les causes de la diferència d'activitat entre els diferents enzims i s'avaluarà l'efecte de les mutacions introduïdes a l'activitat catalítica.

## Referències

1. Romero-Rivera, A., Garcia-Borràs, M., Osuna, S. *Computational tools for the evaluation of laboratory-engineered biocatalysts*, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 284-297.
2. Maria-Solano, M. A., Romero-Rivera, A., Osuna, S. *Exploring the reversal of enantioselectivity on a Zinc-dependent Alcohol Dehydrogenase*, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, accepted for publication.
3. Obexer, R. *et al.* *Emergence of a catalytic tetrad during evolution of a highly active artificial aldolase*. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 50-56.