

## Projecte per beques d'estiu 2019

Dades del projecte:

Títol:	Exploració de la dinàmica conformacional de biocatalitzadors per a la síntesi d'amines quirals
Supervisor:	Dr. Sílvia Osuna, Christian Curado
E-mail supervisor:	silvia.osuna@udg.edu
Grup de recerca:	CompBioLab
Destinat a estudiants:	3r i 4t any
Lloc de treball:	Parc UdG
Places ofertes:	1 (3r o 4t any)
Data d'inici:	A concretar amb l'estudiant
Data d'acabament:	A concretar amb l'estudiant
Seguiment:	Diària

Coneixements específics que ha de tenir l'estudiant:

Nocions bàsiques de química computacional o bioinformàtica.

Estudis en curs requerits:

Haver cursat Química Quàntica (Grau en Química) o Bioinformàtica (Grau en 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 químiques. 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. 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. Al grup CompBioLab estem desenvolupant noves eines computacionals per al disseny racional d'enzims, totes elles basades en l'exploració de la dinàmica conformacional de l'enzim, és a dir, en investigar les diferents conformacions que l'enzim pot adoptar en solució i que son claus per a la seva funció.

En aquest projecte es pretén estudiar la dinàmica conformacional d'uns enzims anomenats Imina reductases (IREDs) que han rebut una atenció especial ja que representen un mètode biocatalític fiable per a obtenir amines quirals.<sup>[1]</sup> Al llarg dels darrers anys, s'han caracteritzat moltes IRED que es diferencien pel rang d'imines que accepten i la seva estereoquímica. Curiosament, estudis recents han demostrat que una sub-classe de les IREDs son capaces de catalitzar l'aminació reductiva, que és crucial des de la perspectiva industrial, ja que permet la formació d'amines quirals a partir de materials de partida molt barats (cetona i amina).<sup>[2]</sup> Malgrat que les IREDs i les RedAms presenten estructures tridimensionals molt similars, la capacitat de catalitzar l'aminació reductiva no és assequible per a la majoria dels enzims IRED, cosa que suggereix que la principal causa de la seva divergència d'activitat podria venir donada per la seva dinàmica conformacional.<sup>[3]</sup> La pregunta engrescadora que ens fem en aquest treball i que és fonamental per a fomentar el disseny racional de noves RedAms més actives és: quines característiques conformacionals proporcionen activitat aminació reductiva a les IRED?

## Bibliografia

- [1] G. Grogan, N. J. Turner, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *22*, 1900–1907.
- [2] G. A. Aleku, S. P. France, H. Man, J. Mangas-Sanchez, S. L. Montgomery, M. Sharma, F. Leipold, S. Hussain, G. Grogan, N. J. Turner, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 961.
- [3] M. Sharma, J. Mangas-Sanchez, S. P. France, G. A. Aleku, S. L. Montgomery, J. I. Ramsden, N. J. Turner, G. Grogan, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11534–11541.