En primer lloc vull expressar el meu agraïment al Dr. Miquel Duran per les seves amables i generoses paraules. Ha quedat ben palès que és un bon amic. Vull també agrair-li que, com a director del Departament de Química, formulés la proposta del meu nomenament com a doctor *honoris causa* de la Universitat de Girona, proposta a la qual es van adherir els consells de l'Institut de Química Computacional i de la Facultat de Ciències. A tots, moltes gràcies. El meu agraïment el faig extensiu al Consell de Govern de la Universitat de Girona i, d'una manera molt especial, a l'Excm. i Mgfc. Senyor Rector per haver acollit favorablement aquesta proposta. Sempre m'he sentit vinculat a la Universitat de Girona i particularment al seu Institut de Química Computacional. Durant molts anys he col·laborat amb molts dels seus membres i sempre he admirat la seva gran creativitat i entusiasme. A partir d'ara em sentiré encara més vinculat a vosaltres i a la vostra universitat. Veig en l'auditori molts amics, alguns de vinguts de molt lluny. La vostra presència resulta realment emocionant.

La nostra societat es pot definir com la societat de la informació. La informàtica ha canviat tots els nostres hàbits. En arribar a la feina, el primer que fem és engegar l'ordinador per llegir el correu i contestar el més urgent. Després busquem per Internet la informació que necessitem per a la nostra feina, accedim en línia als articles que ens interessen, sense haver d'anar a la biblioteca, etc.

La informàtica no solament ha canviat les nostres vides, sinó també totes les branques del saber, incloent-hi les humanitats. Per exemple, existeix una revista amb el títol *Computer and Humanities*. Però és en la química on l'impacte ha estat més gran. En la gràfica de la figura 1 podeu veure la utilització, del 1996 al 2003, del Centre de Supercomputació de Catalunya (CESCA) per especialitats. El domini de la química teòrica és aclaparador, més encara si es té en compte que la modelització biomolecular és també, en bona part, química teòrica.

Fig. 1

L'origen d'aquesta situació privilegiada es troba en l'equació de Schroedinger, formulada en el naixement de la mecànica quàntica. L'any 1929 Dirac ja va dir que tota la química està continguda en aquesta equació. Llàstima, va afegir, que la seva solució sigui massa complicada per als sistemes reals. Des d'aleshores s'ha fet un esforç extraordinari per trobar solucions aproximades. Un canvi substancial es va produir als anys seixanta amb la revolució informàtica. Apareix la computació. Va començar una carrera increïble en l'augment de la potència de càlcul. El desenvolupament metodològic, en simbiosi amb el desenvolupament tecnològic dels ordinadors, ha permès trobar solucions suficientment precises per als sistemes químics reals. Fruit d'aquesta sinergia és que l'Acadèmia Sueca de Ciències, en atorgar els premis Nobel de química del 1998 a Kohn, pel mètode del funcional de la densitat, i a Pople, pel d'orbitals moleculars, pogués afirmar que la química ja no és una ciència purament experimental.

Un col·lega francès em deia fa poc que la química teòrica aporta a la química el que la biologia molecular aporta a la biologia. Tots coneixem el gran paper que té la biologia molecular en la biologia moderna! Avui es pot fer i es fa química amb l'ordinador.

Per mostrar la potencialitat de la química teòrica en la solució dels problemes reals de la química, us presentaré un projecte que, conjuntament amb un grup de la Universitat Jaume I de Castelló i un altre de la Universitat de València, estem desenvolupant. Tracta del disseny racional mitjançant la química computacional d'anticossos catalítics.

Els anticossos formen part del sistema immunològic. Són segregats pels limfòcits B. Aquestes proteïnes són capaces de ser receptors de qualsevol molècula de l'univers. Generalment, es tracta d'immunoglobulines formades per dues cadenes, una de pesant i una altra de lleugera, unides per ponts de disulfur. Cadascuna d'aquestes cadenes té una part constant i una altra de variable. L'antigen s'allotja en la part variable. Diferents gens, mitjançant un enginyós procés de recombinació, condueixen a una gran diversitat de proteïnes, receptores d'una gran varietat de molècules. Després d'una selecció clonal, s'obté un anticòs monoclonal denominat *germinal*. Aleshores comença un procés de maduració que, a partir de mutacions de les cèl·lules somàtiques, porta a un anticòs madur, que té una més gran afinitat per l'antigen. Aquest procés té lloc en unes setmanes.

Com es pot aprofitar aquest procés per obtenir anticossos catalítics? Fa seixanta anys Pauling, en una genial intuïció, va proposar que la clau de la catàlisi enzimàtica està en la major afinitat de l'enzim per l'estat de transició que pels reactius. Això comporta una disminució de l'energia d'activació i, per tant, una catàlisi. Escollint com a antigen una molècula estable semblant a l'estat de transició, es pot esperar que l'anticòs amb una marcada afinitat per aquest anàleg de l'estat de transició (AET) estabilitzi també l'estat de transició (ET) i, per tant, sigui un catalitzador. Molts exemples han confirmat aquesta hipòtesi, que resulta especialment útil quan no existeix cap enzim que catalitzi la reacció. En general, s'ha trobat que la maduració incrementa la catàlisi. Hi ha una gran diferència entre un enzim i un anticòs catalític: mentre que el primer ha estat optimitzat durant milions d'anys, el segon té un procés de maduració molt curt en el qual podem intervenir.

S'ha escollit com a anticòs catalític l'AZ-28, que catalitza el rearranjament oxy-Cope en el qual es trenca i es forma un enllaç carboni-carboni. Les sis mutacions en el procés de maduració, quatre en la cadena pesant i dues en la lleugera, incrementen, com calia esperar, l'afinitat per l'anàleg de l'estat de transició, però, sorprenentment, disminueixen la catàlisi. La mutació de la Ser per una Asn en la posició 34 de la cadena lleugera sembla la principal responsable d'aquesta pèrdua de poder catalític en l'anticòs madur.

Per intentar explicar aquesta paradoxa s'han fet càlculs per ordinador utilitzant un mètode híbrid QM/MM. Això vol dir que el sistema químic es descriu mitjançant mecànica quàntica i la proteïna i el dissolvent mitjançant mecànica molecular. S'han obtingut perfils de potencial de força mitjana en escollir com a coordenada de reacció la diferència entre l'enllaç que es trenca i el que es forma. L'anticòs madur presenta una energia lliure d'activació 1,9 kcal/mol més gran que el germinal, mentre que el valor experimental és de 2,2. Aquest bon acord és garantia del valor del nostre estudi i, per tant, podem passar a analitzar els motius del diferent comportament dels anticossos germinal i madur. Per fer l'anàlisi hem dut a terme llargues dinàmiques de l'AET, l'ET i dels complexos inicials per als dos anticossos.

Fig. 2

Presento en primer lloc les mitjanes obtingudes per l'AET en la figura 2. Amb groc es representa la cadena pesant i amb marró la lleugera. A més del sistema químic s'expliciten alguns aminoàcids de les dues cadenes. Es pot observar que la interacció entre el sistema químic i els anticossos és similar i que el ciclohexil presenta una conformació de tipus cadira com correspon a l'ET de la reacció. D'acord amb els resultats de raigs X, els dos grups fenil s'orienten perpendicularment per maximitzar la interacció amb els aminoàcids de les dues cadenes. El grup hidroxil forma un pont d'hidrogen amb el Glu35 de la cadena pesant. La diferència més important està en la mida de la cavitat més petita en el madur que en el germinal. Això es pot constatar en la distància entre els dos aminoàcids situats a la boca de la cavitat en les dues cadenes. La diferència d'uns dos àngstroms es manté en els reactius i en l'estat de transició.

Fig. 3

En els estats de transició, figura 3, de nou els tipus d'interaccions són semblants en els dos anticossos, però són molt diferents de les que presentaven en els anàlegs dels estats de transició. La raó fonamental és el canvi d'hibridació dels carbonis amb substituents, sp^3 en l'anàleg i sp^2 en l'autèntic estat de transició. Això obliga el sistema químic a reordenar-se dintre de la cavitat de manera que l'hidroxil pot formar un pont d'hidrogen amb l'His-H96 de la cadena pesant. Un millor anàleg de l'estat de transició faria la catàlisi més eficaç, però no sembla la causa de la pèrdua de poder catalític del madur respecte del germinal. Com que la cavitat és més petita en el primer, la interacció de l'anticòs continua sent més forta.

Fig. 4

És en els reactius, figura 4, on apareixen fortes diferències entre els dos anticossos i on sembla trobar-se la clau de la disminució de catàlisi en el madur. Mentre que el germinal presenta un esquema d'interacció com el de l'estat de transició, l'hidroxil formant pont d'hidrogen amb la His-H96, el madur presenta un esquema semblant a l'anàleg de l'estat de transició, ja que l'hidroxil forma pont d'hidrogen amb el Glu-H35. En el complex inicial, a causa de la

reduïda grandària de la cavitat, el madur atrapa el sistema químic en una conformació més llunyana de l'estat de transició i amb una més forta interacció, la qual cosa fa que actuï d'alguna manera com a inhibidor. Per comprovar que aquesta és la causa de la baixa eficiència del madur s'ha substituït l'Asn-L34 per la Ser-L34 en el complex inicial i, efectivament, al cap de 5.000 femtosegons de dinàmica es produeix un canvi en la mida de la cavitat i una reestructuració de les interaccions. Es trenca el pont d'hidrogen entre l'hidroxil i el Glu-H35 i un gir de l'hidroxil permet formar altres ponts d'hidrogen. Partint d'aquesta estructura, el potencial de força mitjana presenta un perfil entremig del de l'anticòs germinal i del madur. Per tant, aquesta mutació augmenta el poder catalític de l'AZ-28.

Hi ha una diferència essencial entre els processos d'optimització d'un enzim i d'un anticòs catalític. El primer dura milions d'anys i apunta a disminuir l'energia d'activació, estabilitzant l'estat de transició més que el complex de Michaelis. El segon, en canvi, dura unes setmanes i apunta a incrementar l'afinitat amb l'anàleg de l'estat de transició i es pot esperar que també amb l'estat de transició real de la reacció, però no té gens en compte el complex inicial. Difícilment es pot millorar el poder catalític d'un enzim, però sí que es pot fer per a un anticòs catalític. Es tracta d'introduir mutacions en l'anticòs madur que evitin un excessiva estabilització del complex inicial, la qual cosa el converteix en un inhibidor. En tot cas, per a una possible millora caldria el coneixement detallat de la reacció catalitzada que ens proporciona la química computacional. Aquest exemple il·lustra el paper rellevant de la química teòrica en la química actual. Moltes noves molècules s'han dissenyat primer per ordinador i després s'han sintetitzat experimentalment.

Lehn, premi Nobel de química l'any 1987, defineix el químic com a arquitecte de la matèria. El químic juga amb la matèria per crear noves estructures, amb determinades propietats, que cobreixin diferents necessitats humanes com poden ser la nutrició, l'allotjament, el vestuari, el transport, la comunicació i la salut. El coneixement profund de les reaccions permet dissenyar processos més eficients i menys contaminants, de manera que els límits entre natural i artificial s'estan difuminant, com ha quedat palès en l'exemple que he presentat. L'*homo sapiens* és també l'*homo faber*. En arribar l'home, l'evolució biològica entra en simbiosi amb l'evolució cultural. Aquest posicionament en l'evolució natural s'ha recollit en l'expressió que es refereix a l'home com a "creat-cocreador". A ell li toca pilotar l'evolució, incloent-hi la seva pròpia evolució. En aquesta perspectiva, la tecnologia esdevé un fragment de la natura.

M'alegra molt rebre aquesta distinció juntament amb l'economista Jaume Gil-Aluja i l'humanista Robert Brian. Els beneficis dels avenços tecnològics han d'estar a l'abast no solament de les classes privilegiades del primer món, sinó també de tota la humanitat, i això ho han de fer possible els economistes. Són els humanistes els que han de descobrir la realització profundament humana que els avenços

tecnològics afavoreixen. D'altra banda, els humanistes han de proposar els valors que inspirin i controlin els avenços tecnològics de manera que s'evitin riscos excessius que posin en perill la mateixa subsistència de l'espècie humana en aquesta societat denominada també de risc.

Tornant als ordinadors, ja s'ha vist que són una eina decisiva per al progrés de la química i, en general, de la recerca. Vertaderament són una eina extraordinària que allibera l'investigador d'una sèrie de tasques secundàries perquè pugui dedicar-se al que li és més propi: pensar. L'important continua sent la ment humana. No es pot programar la ment humana com es programa un ordinador. Sempre brolla l'imprevisible, la sorpresa, el cop d'intuïció, que ens fa descobrir nous horitzons. És aquesta radical creativitat que ens obre noves perspectives tecnològiques tan necessàries per al nostre país i per a la humanitat sencera perquè els seus somnis es converteixin en realitat. Per això l'autèntica recerca em sembla no solament un crit de llibertat, sinó també de fraternitat.