Attualità

5° NEXT GENERATION BIOCATALYSIS A MILANO

Martina Letizia Contente[a], Fabio Parmeggiani[b]

[a]Department of Food, Environmental and Nutritional Sciences (DeFENS), Università di Milano

[b]Department of Chemistry, Materials and Chemical Engineering "G. Natta", Politecnico di Milano

martina.contente@unimi.it; fabio.parmeggiani@polimi.it

Lo scorso 8-9 maggio si è tenuta a Milano la 5° edizione del simposio NextGenBiocat, un evento che si conferma come un appuntamento di riferimento per la comunità scientifica internazionale impegnata nello studio di processi enzimatici innovativi. L'evento si propone di valorizzare il contributo delle nuove generazioni di ricercatori offrendo uno spazio di confronto dinamico e multidisciplinare sulle più recenti frontiere della biocatalisi.

5th Next Generation Biocatalysis in Milan

On May 8th-9th, the fifth edition of the NextGenBiocat symposium was held in Milan. The event has established itself as a key meeting point for the international scientific community engaged in the study of innovative enzymatic processes. The symposium aims to highlight the contributions of the next generation of researchers providing a dynamic and multidisciplinary forum to discuss the latest frontiers in biocatalysis.

L'8 e 9 maggio 2025 si è svolto a Milano presso le sedi del Politecnico e dell'Università degli Studi di Milano la quinta edizione del simposio *Next Generation Biocatalysis (NextGenBiocat)*, un evento ormai consolidato (la prima edizione si è svolta nel 2021) a cadenza annuale che vuole offrire un'occasione di incontro e di confronto scientifico e culturale tra i giovani ricercatori nell'ambito della biocatalisi (Fig. 1). A conferma dell'impegno verso le nuove generazioni di scienziati, la partecipazione di dieci giovani è stata possibile grazie al finanziamento di borse di studio messe a disposizione dal Gruppo Interdivisionale di Catalisi (GIC) e dalla Sezione Lombardia della Società Chimica Italiana (SCI), a sostegno della loro formazione e valorizzazione.

Fig. 1 - La copertina dell'evento e gli organizzatori Prof. Martina Letizia Contente (UNIMI) e Prof. Fabio Parmeggiani (POLIMI)

Il convegno ha ospitato oltre 120 partecipanti da 20 paesi (Italia, Germania, Paesi Bassi, Austria e Regno Unito fra i più rappresentati, ma hanno partecipato anche ospiti da nazioni extra-europee, in particolare Stati Uniti, Brasile e Uruguay) dal mondo accademico e dall'industria. L'evento è stato suddiviso nelle due sedi ospitanti Politecnico di Milano (POLIMI) per la prima giornata, e Università degli Studi di Milano (UNIMI) per la seconda. Il programma scientifico ha coperto diverse aree dell'enzimologia e della biocatalisi moderna, con discussioni coinvolgenti su temi chiave quali la biocatalisi applicata alla sintesi organica, l'elucidazione dei meccanismi enzimatici, l'ingegneria proteica (inclusi gli strumenti computazionali) e la progettazione di reazioni multi-enzimatiche a cascata. Quest'anno, il simposio ha incluso anche un evento satellite organizzato da *BiocatCodeExpander*, la rete di dottorato MSCA dedicata all'ingegneria enzimatica. L'incontro, svolto nel pomeriggio del secondo giorno è stato focalizzato sull'incorporazione di amminoacidi non naturali in proteine con lo sviluppo di nuove attività enzimatiche.

Il convegno si è aperto con i saluti introduttivi degli organizzatori, Parmeggiani e Contente, con i ringraziamenti a tutti i membri del comitato organizzatore e del comitato scientifico e a tutti i generosi sponsor che hanno contribuito economicamente o in materiali alla realizzazione dell'evento. L'apertura è anche stata allietata da un curioso aneddoto avvenuto pochi giorni prima, durante il sopralluogo nell'aula Rogers di POLIMI, sede dell'evento nella sua prima giornata: il salvataggio di un gattino rimasto intrappolato in un incavo di cartongesso all'interno di una parete dell'aula, fortunatamente individuato e tempestivamente estratto indenne (Fig. 2). Il programma scientifico è stato articolato attorno a 3 relazioni su invito, tenute da giovani rappresentanti del mondo accademico, industriale e dell'editoria scientifica, e 17 presentazioni orali, selezionate tra gli *abstracts* inviati dai partecipanti.

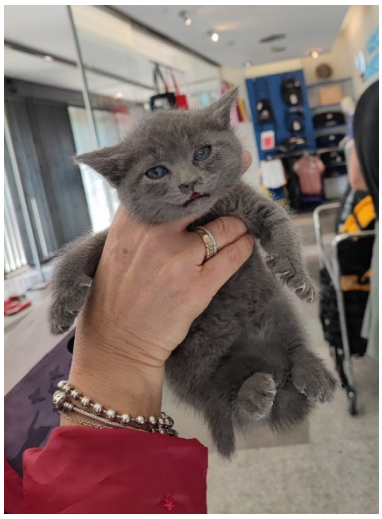

Fig. 2 - Il cucciolo salvato durante il sopralluogo nell'aula prima dell'apertura del convegno

La prima sessione presso il Politecnico di Milano, presieduta da Ivana Drienovska (University of Amsterdam, Paesi Bassi) si è aperta con il relatore invitato *Christian Schnepel* (Durham University, Regno Unito) e la sua presentazione intitolata "*Do all roads lead to biocatalysis? On the path to next-generation enzymes for new chemicals and pharmaceuticals*". In questo discorso introduttivo sono stati affrontati diversi esempi di come la catalisi enzimatica abbia espanso lo spazio chimico accessibile alla sintesi organica classica, con particolare focus sulle alogenazioni e sulle ammidazioni biocatalitiche, commentando anche sulle opportunità e sulle sfide future della sintesi enzimatica. A seguire, *Henrik Terholsen* (University of Groningen, Paesi Bassi) ha illustrato alcuni nuovi metodi di sintesi di eterocicli della famiglia degli indazoli, sfruttando la reattività delle nitroreduttasi (NRs). L'accoppiamento a cascata con immine reduttasi (IREDs), ha permesso di semplificare ulteriormente la procedura, partendo da substrati più accessibili e ottenere una serie di eterocicli aromatici di interesse biologico e industriale. A chiusura della sessione, il contributo di *Philip Jamieson* (University College Dublin, Irlanda) ha mostrato la produzione in continuo di aldeidi aromatiche (tra cui la 3,5-dimetossibenzaldeide) dai corrispondenti acidi benzoici. La co-immobilizzazione di una acido carbossilico reduttasi (CAR) e di una glucosio deidrogenasi (GDH) su resina di affinità ha consentito di condurre il processo in flusso continuo senza incorrere in reazioni parallele quali la riduzione ulteriore dell'aldeide ad alcol.

Dopo una pausa caffè durante la quale gli ospiti hanno avuto la prima opportunità di visitare gli oltre 80 poster presentati dai partecipanti, la conferenza ha ripreso con una sessione dedicata a strumenti e metodi computazionali, presieduta da Daniel Kracher (University of Graz, Austria). Nel primo intervento, *Adrian Bunzel* (ETH Zürich, Svizzera) ha presentato una piattaforma modulare per la progettazione di nuovi catalizzatori enzimatici, integrando metodi moderni di design di proteine in un framework basato sull'evoluzione *in silico* tramite cicli iterativi di variazione strutturale e selezione. A seguire, *Giacomo Londi* (Università di Pisa, Italia) ha mostrato i risultati dei recenti studi computazionali sulla decarbossilazione fotochimica degli acidi grassi catalizzata dalla fotodecarbossilasi di *Chlorella variabilis* (CvFAP). Tramite metodi ibridi QM/MM sono stati identificate le modificazioni strutturali associate al trasferimento elettronico tra il substrato e il cofattore, caratterizzando a livello meccanicistico la fotoattivazione dell'enzima. Infine, *Rosario Vanella* (University of Basel, Svizzera) ha presentato un esempio di applicazione dell'enzyme proximity sequencing (EP-Seq), metodo che combina tecniche di marcatura e sequenziamento, per l'espansione dello spettro di substrati della D-amminoacido ossidasi (DAOx) da *Rhodotorula gracilis*. L'approccio ha permesso di comprendere i meccanismi che regolano la specificità dell'enzima, ma anche di generare dataset su larga scala per l'addestramento di algoritmi di ingegneria proteica guidata da machine learning.

Dopo la pausa pranzo e sessione poster, la prima serie di presentazioni pomeridiana è stata presieduta da Ana Benitez-Mateos (ETH Zürich, Svizzera). Per primo *Felix Kaspar* (University of Groningen, Paesi Bassi) ha mostrato la caratterizzazione biochimica e le applicazioni di una preniltransferasi da *Archaeoglobus fulgidus*, enzima ultrastabile con potenziale nella sintesi enantioselettiva di gliceril prenil eteri. *Luca Nespoli* (Università degli Studi di Milano, Italia) ha presentato un metodo sostenibile per produrre nitrili usando un'aldossima dedratasi (OxdF1) immobilizzata come cellule intere in un reattore a flusso. Diverse aldossime, tra cui la 2,6-difluorobenzaldossima, sono state trasformate con alte rese in tempi brevi e con buona stabilità del catalizzatore, e i prodotti sono stati poi facilmente recuperati grazie a un sistema di estrazione in continuo. Infine, *Filip Boratynski* (Wroclaw University of Environmental And Life Sciences, Polonia) ha illustrato la struttura del progetto INBIOWAL (*Innovative Biovalorization Techniques – an International Research Network as a Key to Establish a Center of Excellence*) di cui è coordinatore, focalizzato sulla conversione di scarti industriali del settore agroalimentare in prodotti di elevato valore aggiunto. Il progetto si propone di costituire un network internazionale tra diversi paesi europei ed extra-europei per collaborare sia a livello di ricerca che di training favorendo l'interdisciplinarietà e lo scambio di competenze. A seguire, gli ospiti hanno potuto concludere la visione dei poster durante l'ultima pausa caffè con sessione poster, che è stata sponsorizzata dal progetto INBIOWAL appena illustrato.

L'ultima sessione di presentazioni della prima giornata è stata presieduta da Iustina Slabu (Janssen Pharmaceutica NV, Belgio), e si è concentrata su altri esempi di immobilizzazione di biocatalizzatori e il loro utilizzo in flusso continuo. Il contributo di *Tom Roberts* (Keele University, Regno Unito) ha illustrato la sintesi biocatalitica di nucleotidi di zuccheri di grande importanza biologica, tra cui *N*-acetilglucosammina-UDP e acido glucuronico-UDP sfruttando un sistema bienzimatico. I due enzimi, una chinasi e una uridililtransferasi, sono stati immobilizzati ed impiegati in flusso continuo in sistemi a letto impaccato, dimostrando l'efficienza del metodo e la riutilizzabilità dell'enzima per diversi cicli. In seguito, *Jana Vojcikova* (University of Lille, Francia) ha presentato un innovativo esempio di immobilizzazione di enzimi su metal-organic frameworks (MOFs), i quali, data la loro struttura ordinata e regolabile, permette di ottimizzare sia il posizionamento dell'enzima sia il trasferimento di massa durante la reazione. Diverse combinazioni di enzimi e MOFs prodotti per l'immobilizzazione sono state presentate, con i dati di attività, stabilità e localizzazione dell'enzima. A chiusura della prima giornata ci è stato mostrato come il panorama dell'editoria scientifica sia radicalmente cambiato: infatti oggi oltre il 90% degli articoli viene trovato tramite motori di ricerca o social media. Mentre le abitudini di

lettura si sono evolute, il processo di scrittura è rimasto sorprendentemente simile — almeno finora. In questo nuovo contesto, non basta più semplicemente pubblicare: è fondamentale *farsi notare*. Proprio su questo tema è intervenuto *Ruben Ragg* (Wiley-VCH, Germania), con i suoi consigli pratici per adattare i manoscritti al nuovo scenario digitale. La serata si è poi conclusa con la cena sociale presso il ristorante *Maccheroni*, nel vivace quartiere di Porta Venezia a Milano. Gli ospiti hanno potuto gustare un'eccellente selezione di piatti italiani, con un'attenzione particolare alle specialità romane. Un momento di convivialità e scambio informale tra i partecipanti.

La seconda giornata si è aperta ad nell'aula Magna di Città Sudi, sede UNIMI con una sessione dedicata all'industria, presieduta da Christian Schnepel (Durham University, Regno Unito). Il primo intervento è stato quello di *Iustina Slabu*, Senior Scientist presso J&J Innovative Medicine (Janssen Pharmaceutica NV, Belgio), con una presentazione intitolata *"Harnessing biocatalysis for sustainable pharmaceutical innovation"*. Il contributo ha illustrato lo sviluppo di soluzioni enzimatiche su misura per rendere più sostenibile ed efficiente la sintesi di principi attivi farmaceutici, mostrando anche esempi concreti di applicazione. A seguire *Anders Knight* (Codexis Inc. USA), ha presentato una piattaforma enzimatica per produrre oligonucleotidi a RNA terapeutici in modo più sostenibile ed efficiente sfruttando enzimi evoluti per aggiungere nucleotidi in modo controllato. *Lucy A. Harwood* (AstraZeneca, Svezia) ha mostrato esempi concreti di come la biocatalisi sia stata efficacemente integrata nel processo di scoperta di nuovi farmaci. In particolare, è stata utilizzata per la sintesi di intermedi chirali come pure per la funzionalizzazione di strutture complesse in fasi avanzate.

Dopo il coffe break, la sessione presieduta da Christian Heckman (Delft Unversity of Technology, Paesi Bassi), è iniziata con *Amber L. Barry* (University College Dublin, Irlanda) che ha mostrato come l'integrazione di bioacatalisi e organocatalisi ha portato allo sviluppo di una cascata biomimetica per la sinstesi di *N*-eterocicli, scheletro fondamentale di molecole complesse come gli alcaloidi. *Mona Haase* (Heinrich Heine University di Düsseldorf, Germania) ha presentato l'applicazione di C-3 metiltransferasi per la metilazione diastereoselettiva di dichetopiperazine, portando alla formazione di pirroloindoli, strutture presenti in numerosi prodotti naturali. A seguire *Krisztina Pisak* (University College London, Regno Unito) ha mostrato come gli enzimi CFAS (*Cyclopropane Fatty Acid Synthase*) possano essere usati in modo sostenibile per produrre anelli ciclopropilici in condizioni blande di reazione. Questi enzimi trasformano specifici lipidi in acido diidrosterculico in modo selettivo, con formazione di prodotti biciclopropanati. È stata anche sviluppata una reazione in cascata con rigenerazione del cofattore, dimostrando il grande potenziale dei CFAS come biocatalizzatori. *Jelena Spasic* (Graz University of Technnology, Austria) ci ha mostrato uno studio dove una monoossigenasi da *Marinobacter sp.* (M_AlkB), è stata caratterizzata per la trasformazione di esteri prochirali in (*R*)-enantiomeri con buona selettività. Grazie all'ingegneria genetica, l'attività enzimatica è stata migliorata, aprendo nuove prospettive per la sintesi sostenibile di lattoni e dioli otticamente puri. A chiudere la sessione mattutina l'intervento di *Simon Przetak* (Heinrich Heine University di Düsseldorf, Germania), su come le preniltransferasi, superando i limiti delle tradizionali reazioni C-C, permettano la sintesi di composti naturali complessi. In particolare, le dimetilallil triptofano sintasi (DMATS) catalizzano l'alchilazione di derivati del triptofano, dando accesso a indoli prenilati con potenziale antibiotico o anticancerogeno. Questo studio dimostra come, grazie alla loro selettività e versatilità, le DMATS possano essere usate su scala preparativa per la sintesi di molecole di interesse farmaceutico. Infine, dopo la conclusione di questa presentazione, l'ultimo dei contributi orali selezionati per la conferenza, è stato possibile scattare la foto commemorativa di questa edizione del simposio (Fig. 3), raccogliendo tutti i partecipanti prima della pausa pranzo.

Fig. 3 - Foto ricordo dei partecipanti del simposio NextGenBiocat 2025

Subito dopo pranzo è stato dato il via all'evento satellite organizzato da *BiocatCodeExpander*, la rete di dottorato MSCA dedicata all'incorporazione di amminoacidi non canonici nelle strutture enzimatiche. Dopo i saluti della coordinatrice *Ivana Drienovska* (University of Amsterdam, Paesi Bassi), Diego Capelli (Masaryk University, Repubblica Ceca), chair della sessione, ha introdotto la prima relatrice invitata relativa a questo tema: *Andrea Hupfeld* (University of Regensburg, Germania), che ha mostrato come controllare l'attività degli enzimi con la luce sia un approccio innovativo con molte possibili applicazioni. In particolare, l'introduzione di speciali amminoacidi fotosensibili negli enzimi, permette la loro attivazione o disattivazione in modo reversibile con la luce, con un controllo preciso ed efficace dell'attività enzimatica. Successivamente sette dottorandi del programma sono stati selezionati per brevi presentazioni sui risultati della loro ricerca: Jan Hendrik Illies, Lauren Quintero, Cecilia Cordoba, Odyssefs Ioannis Pantelakis, Rosa Teijeiro, Liu Yang e Emilia Iglesias-Moncayo. Infine, Andrea Borgonovo (University of Natural Resources and Life Sciences, BOKU, Austria), chair dell'ultima sessione, ha introdotto *Amanda Jarvis* (University of Edinburgh, Regno Unito) ultima relatrice su invito, che ha presentato come l'espansione del codice genetico abbia permesso l'inserimento di nuovi amminoacidi nelle proteine, inclusi quelli capaci di legare metalli in modo diverso dagli amminoacidi naturali. Questo approccio apre la strada a nuove reattività enzimatiche, con potenziali applicazioni innovative in biochimica.

Il simposio si è concluso con i saluti finali degli organizzatori, seguiti dalla premiazione dei migliori poster, assegnate a Jan Hendrik Illies, Francesco Presini, Ruben De Boer (Chemistry Europe), Cecilia Cordoba Quintero, Magdalena Abramiuk (RSC), Isobel Barber (Gecco) ed Emilia Iglesias-Moncayo (Codexis). A chiusura di queste intense giornate di scambio scientifico e networking, è stato rinnovato l'invito a partecipare alla prossima edizione del simposio (Monaco 2026), con l'auspicio di continuare a rafforzare la comunità dei giovani operanti nel mondo della biocatalisi e promuovere nuove collaborazioni. Un aperitivo all'italiana ha infine offerto a tutti i partecipanti un'ultima piacevole occasione di convivialità, per salutarsi informalmente e concludere insieme questa edizione all'insegna della scienza, del dialogo e della condivisione.