

Curs 2023-24 (1er Quadrimestre)

BIOLOGIA ESTRUCTURAL EN EL SEGLE XXI.

PROGRAMA

Sessió	Dia	Ponent	Tema
1	20/10/2023	Dr. Ignacio Fita	Biologia Estructural: Forma i Funció en Biologia (Molecular)
2	3/11/2023	Dra. Maria J. Macias	Resonancia magnética nuclear aplicada a la determinación de estructuras de proteínas y péptidos
3	10/11/2023	Dra. Isabel Usón	Cristallografía macromolecular, entre la predicción y el experimento
4	17/11/2023	Dr. Enrique Marcos	De la predicció al disseny de proteïnes per a biotecnologia i medicina
5	24/11/2023	Dra. Joana Fort	Visita a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona liderada per Joana Fort, Manuel Palacín i altres investigadors de l'institut. Taller de Proteínoflexia.

Lloc de realització: La sessió 1 es realitzarà a l'Aula Magna de la Facultat de Ciències de la Terra de la Universitat de Barcelona. C/ Martí i Franques, s/n. 08028 Barcelona.

Les sessions 2, 3, 4 i 5 es realitzaran a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona. Parc Científic de Barcelona. Carrer Baldiri Reixac, 10 (08028) Barcelona

Horari: divendres de les 16.00 hores a les 19:00 hores.

Durada: 15 hores.

Biología estructural en el siglo XXI

Coordinador: Dr. Manuel Palacín

La Biología Estructural estudia la estructura tridimensional de las moléculas de los seres vivos. Un grupo principal de estas moléculas son los ácidos nucleicos y las proteínas. Tres avances científicos son hitos fundamentales de la Biología Estructural en el siglo XX: i) la doble hélice del DNA (Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins; Premio Nobel de Medicina 1962), ii) la resolución de las estructuras del enlace peptídico y de las principales estructuras secundarias de las proteínas (Linus Pauling; Premio Nobel de Química 1954) y iii) la resolución de la estructura de las primeras proteínas globulares (Max Perutz y John Kendrew; Premio Nobel de Química 1962), incluida la primera proteína integral de membrana (Johann Deisenhofer, Robert Huber y Hartmut Michel; Premio Nobel de Química 1988).

A estos avances le han seguido enormes desarrollos como la estructura del ribosoma (Venkatraman Ramakrishnan, Thomas Arthur Steitz y Ada Yonath; Premio Nobel de Química 2009), entre otros grandes complejos macromoleculares, por citar alguno. La resolución de estructuras por difracción de rayos X de cristales de proteínas y ácidos nucleicos, y por Resonancia Magnética Nuclear han sido la base de estos desarrollos.

En el siglo XXI se ha dado un impulso tremendo a la Biología estructural de proteínas y complejos proteína/ácidos nucleicos, y esto se ha fundamentado en dos enormes desarrollos tecnológicos: 1) Crio Microscopía electrónica (Cryo-EM) (Jacques Dubochet, Joachim Frank Y Richard Henderson; Premio Nobel de Química 2017) y Predicción del plegamiento de proteínas basado en Inteligencia Artificial (AlphaFold y RoseTTAFold) (David Baker, Demis Hassabis y John Jumper; Premio Fronteras del conocimiento-BBVA Biología y Biomedicina 2022).

Sessió 1: Biología Estructural: Forma i Funció en Biologia (Molecular).

Data: 20 de octubre de 2023

Per: Dr. Ignacio Fita

A1. Breu descripció de la presentació teòrica.

Biología Estructural: Definición. Historia. Assoliments científics representatius, sovint associats a la concessió de Premis Nobles. Principals tècniques experimentals utilitzades, amb un èmfasi especial en al Cristal·lografia de Raigs-X i en les Microscopies Electròniques. Interrelacions amb altres camps d'investigació i aplicacions.

A2. Breu descripció de la part pràctica:

Es plantejaran uns exemples reals per practicar la interpretació de mapes tridimensionals obtinguts mitjançant tècniques de Cristal·lografia de Raigs X o de Crio-Microscopía Electrònica, comparant les peculiaritats d'ambdues tècniques. Per finalitzar s'accedirà als Bancs de Dades on es emmagatzema la informació obtinguda per les investigacions en Biologia Estructural.

Es requereix ordinador personal per part dels participants.

Sessió 2: Resonancia magnética nuclear aplicada a la determinación de estructuras de proteínas y péptidos.

Data: 3 de novembre de 2023

Per: Dra. Maria J. Macías

B1. Breve descripción de la presentación teórica:

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica empleada principalmente en la elucidación de estructuras moleculares, aunque también se puede emplear para seguir procesos enzimáticos o de intercambios conformacionales y dinámicos.

Algunos núcleos atómicos con el ^1H , ^{19}F , ^{15}N , ^{13}C , cuando están dentro de un campo magnético externo absorben radiación electromagnética. La frecuencia exacta de esta absorción depende del entorno de estos núcleos, con lo que se puede emplear esta información para determinar la estructura de la molécula. Por ejemplo, el grupo CH_3 de una Alanina, resonará a diferentes frecuencias dependiendo de la estructura secundaria y terciaria en la que dicha Alanina se encuentre.

En este curso pretendemos abordar de forma sencilla como la resonancia magnética nuclear puede aplicarse a la determinación estructural de proteínas y ácidos nucleicos, en metabolómica y en diseño de moléculas con potencial farmacológico. Para ello, miraremos los espectros del paracetamol y de un tripéptido sencillo, para ver cómo se puede correlacionar sus resonancias con sus fórmulas. También estudiaremos la presencia de señales de resonancia que indican la presencia de estructura secundaria y terciaria, utilizando una proteína pequeña.

Presentaremos las características de los espectrómetros y las mejoras técnicas en su diseño, explicando el impacto del desarrollo tecnológico en la calidad de los datos y por tanto en la simplificación de su interpretación. Explicaremos brevemente el proceso de cálculo de estructuras de proteínas a partir de datos de resonancia, empleando un software que hemos desarrollado en nuestro laboratorio. Este software convierte las intensidades de resonancia en distancias, lo que nos permite construir modelos tridimensionales a partir de una nube de distancias entre átomos.

B2. Breve descripción de la part práctica:

Grabaremos en un pequeño vídeo el proceso de adquisición de datos y su procesado en el equipo. Luego, en un ordenador y de forma presencial, interpretaremos las resonancias de un péptido pequeño a modo de ejemplo y veremos la información codificada en esos datos que nos permite discernir la presencia de estructura secundaria y terciaria. También ejecutaremos el cálculo de una estructura de una proteína pequeña. Enseñaremos las regiones rígidas y flexibles y discutiremos la importancia de la dinámica en la función.

Se requiere ordenador personal por parte de los participantes.

Sessió 3: Cristalografía macromolecular, entre la predicció y el experimento

Data: 10 de novembre de 2023.

Per: Dra. Isabel Usón

C1. Breve descripción de la presentación teórica:

La biología estructural proporciona una visión a nivel atómico de la biomedicina y biotecnología que facilita nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes. El resultado que vemos integra experimento y conocimiento previo en un marco estadístico de probabilidad. El equilibrio entre ambos factores ha cambiado con el advenimiento de predicciones estructurales con un detalle y precisión sin precedentes. Hablaremos de cómo su utilización en un marco experimental ha impactado los métodos, explicando los principales algoritmos necesarios para pasar de los datos experimentales de difracción al modelo experimental. ¿Qué hay dentro de la caja negra? ¿Cómo juzgar la calidad de los modelos experimentales?

C2. Breve descripción de la parte práctica:

Aun cuando la biología estructural práctica es compleja e interdisciplinar, las ideas centrales pueden abstraerse de los formalismos matemáticos. Esto permite plantear los problemas de modo accesible a quien no es experto. Su resolución es estimulante, un momento eureka que nos permite disfrutar entendiendo. Por ejemplo, nuestra web incorpora la programación de la transformada de Fourier - esencial en cristalografía - en una serie de animaciones que ilustran conceptos como el sesgo del modelo y las limitaciones en los datos experimentales (<http://chango.ibmb.csic.es/colibri>). De manera análoga, nuestra práctica será un "Escape room" computacional ilustrando puntos clave en la determinación cristalográfica, donde la resolución de ejercicios es necesaria para superar niveles y pasar a la siguiente página html. En el pasado, hemos utilizado este mismo formato en prácticas de grado y máster a través de una gymkana html.

Se requiere teléfono android, tablet u ordenador personal por parte de los participantes ya que los ejercicios se facilitarán a través de una app y de nuestra web.

Sessió 4: De la predicció al disseny de proteïnes per a biotecnologia i medicina

Data: 17 de novembre de 2023.

Per: Dr. Enrique Marcos

D1: Breu descripció de la presentació teòrica:

Els avenços en les tècniques computacionals de predicció de la estructura de proteïnes a partir de la seva seqüència d'aminoàcids permeten en el present afrontar el problema invers: dissenyar seqüències d'aminoàcids que es pleguen en una estructura objectiu que determina la funció d'interès.

Aquest disseny de proteïnes "de novo" permet crear computacionalment proteïnes inexistentes en la naturalesa, fetes a mida, i que en el laboratori han demostrat grans avantatges en front a les naturals, per a aplicacions en biotecnologia i medicina, com són la gran estabilitat, facilitat de producció i el control sobre la seva estructura. Es mostraran casos d'èxit en el desenvolupament de proteïnes anticancerígenes, antivirals i com noves vacunes, entre altres.

D2: Breu descripció de la part pràctica: Eines interactives per a l'anàlisi i disseny de l'estructura de proteïnes mitjançant Rosetta i intel·ligència artificial.

S'introduirà el joc d'ordinador Foldit per predicció i disseny d'estructura de proteïnes basat en el programa de modelització Rosetta. Foldit és una eina molt útil des del punt de vista formatiu per a il·lustrar els principis del plegament tridimensional de proteïnes com a eina d'investigació per a la predicció i disseny de proteïnes aprofitant la intuïció humana. Posteriorment s'introduirà l'aplicació Colabdesign per el disseny de proteïnes mitjançant els darrers avenços d'intel·ligència artificial a través de la plataforma de càlcul en el núvol Google Colab.

Es requereix ordinador personal per part dels participants.

Sessió 5: Visita al Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Data: 24 de novembre de 2023

Per: Dra. Joana Fort Baixeras, Dr. Manuel Palacín i altres investigadors de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

E1: Visita a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

E2. Breu descripció de la part pràctica:

Us presentem Proteinoflexia, un taller per jugar a plegar proteïnes amb AlphaFold. Aquesta és una eina basada en intel·ligència artificial que ha sigut una revolució en el món de la biologia. No es necessari tenir coneixements previs d'informàtica o de biologia molecular, que es va dissenyar per ser utilitzat en aules de secundària. Mitjançant la predicció de plegament de proteïnes d'AlphaFold aprendrem a utilitzar una seqüència de proteïna per modelar nanoeines o nanoescultures. Entendrem com es el procés científic d'extreure conclusions a partir de l'estudi de diferents evidències o experiments. I per aquest motiu es necessitarà un aparell amb connexió a internet (ordinador o tableta) i un compte de gmail que pugui compartir-se en grup de 2 o 3 persones. **Es requereix ordinador personal per part dels participants.**

Currículum Vitae dels ponents.

Coordinador: Dr. Manuel Palacín. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona, investigador principal del Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB-Barcelona) y jefe de unidad del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCiii). Doctor en Ciencias (Universidad de Alcalá de Henares) y Licenciado en Biología (Universidad de Barcelona). Autor de más de 240 publicaciones científicas. Realizó dos períodos postdoctorales con el Dr Joseph Katz (Cedars Sinai Hospital en Los Angeles, EEUU) estudiando metabolismo hepático, y con el Profesor Heini Murer (Zürich Universität) en la identificación de transportadores de aminoácidos. El laboratorio de Palacín ha descubierto una familia de transportadores de aminoácidos en los que ha identificado sus genes, su función, su papel fisiológico e impacto en enfermedades, y finalmente en la resolución de sus estructuras.

Dr. Ignacio Fita es Profesor de Investigación en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (**IBMB-CSIC**). Es licenciado en Física y en Biología por la Universidad Autónoma de Bellaterra (UAB). Trabajó durante unos cinco años en el laboratorio del Profesor Michael Rossmann en PURDUE (Indiana, USA). Su actividad investigadora, que incluye unas 230 publicaciones científicas, se ha centrado fundamentalmente en la Biología Estructural, principalmente mediante Cristalografía de Proteínas.

Dra. María J.Macías. Profesora de investigación ICREA y líder de grupo de caracterización de complejos moleculares en el IRB-Barcelona. Doctora en Química Orgánica por la Universidad de Salamanca. Realizó una estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. H. Oschkinat en el EMBL entre los años 1993 y 1997. Comenzó su carrera investigadora independiente en el EMBL (Heidelberg), en 1998, en el campo de la biología estructural y molecular. Desde 2002 es profesora de investigación ICREA y líder de grupo del IRB-Barcelona, donde dirige el laboratorio de Caracterización Estructural de Complejos Macromoleculares.

Ha determinado numerosas estructuras de proteínas, algunas de ellas con plegamientos nuevos descritos por primera vez en su laboratorio, y desarrollado software específico para la determinación estructural de proteínas a partir de datos de resonancia magnética nuclear.

La investigación de la Profesora Macías proporciona conocimiento y herramientas clave para tratar enfermedades asociadas a fallos en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGFB). Esta cascada actúa durante el desarrollo embrionario, pero muchos tumores pervierten los procesos naturales de este proceso y adquieren propiedades malignas, aumentando sus propiedades invasivas y metastásicas. Con nuestras estructuras identificamos sitios vulnerables en las proteínas que transmiten las señales de TGF β en las células, para poder dirigir allí compuestos específicos y desarrollar nuevas herramientas de investigación y tratamientos farmacológicos en el futuro.

Dra. Isabel Usón. Profesora de investigación ICREA vinculada al IBMB-CSIC desde 2003. Tras un doctorado en síntesis química organometálica por la Universidad de Zaragoza, trabajó como científica de productos industriales en el centro de investigación y desarrollo de Procter & Gamble en Bruselas. Regreso a la academia como investigadora postdoctoral y liderando un grupo emergente en la Universidad de Göttingen, en métodos experimentales y computacionales en química y biología estructural. Desarrolla en el software ARCIMBOLDO, SHELX y ALEPH métodos de resolución e interpretación de estructuras cristalográficas.

Dr. Enrique Marcos. Científico Titular en el IBMB-CSIC de Barcelona donde dirige el "Laboratorio de Diseño y Modelado de Proteínas". Licenciado en Química (IQS) Doctor en Química Computacional (IQAC-CSIC) (Universidad de Barcelona). Ha realizado estancias Postdoctorales en el IRB-Barcelona (Prof. Modesto Orozco) y en el Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, EEUU (David Baker).

El Dr. Enrique Marcos es investigador Ramón y Cajal en IBMB desde 2020. Ha sido nombrado Científico Titular del CSIC en 2022. Sus intereses de investigación se centran en el diseño de proteínas desde primeros principios ("de novo") para aplicaciones biotecnológicas y médicas. Ha desarrollado

principios de diseño y metodologías computacionales para nuevos plegamientos de proteínas de unión a ligandos, con especial interés en proteínas con alto contenido en láminas β , que posteriormente se han validado con técnicas experimentales de bioquímica y biología estructural. Sus desarrollos sobre el diseño de proteínas “de novo” han sido publicados en revistas de alto impacto y protegidos por patentes.

Dra. Joana Fort Baixeras. Investigadora Postdoctoral al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona (Prof. Manuel Palacín), y Profesora Asociada del Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular de la Universitat de Barcelona.

Doctora en Biomedicina por la Universitat de Barcelona y Máster en Professorat de Secundaria de la Universitat Politècnica de Catalunya. Su línea de investigación se basa en encontrar la relación que existe entre la estructura y la función de los transportadores heteroméricos de aminoácidos. “Básicamente nos dedicamos a resolver la estructura tridimensional por cristalografía o criomicroscopía electrónica y después interpretar la información para proponer nuevos experimentos funcionales”. Pretende entender con detalle el mecanismo molecular que permite a estas proteínas integrales de membrana realizar su función de transportar aminoácidos hacia dentro o hacia fuera de la célula. En paralelo la Dr^a Fort intenta transmitir el espíritu científico a los alumnos experimentando e innovando en el aula de la universidad.