



Comenzamos en breve, a las 1 CDT / 2 EDT

La Estabilidad de Proteínas Diseñadas de Novo: El Caso de los Barriles TIM



El diseño de novo de una proteína, permite la exploración de secuencias de amino ácidos totalmente distintas a las encontradas en la naturaleza. Esto abre la posibilidad de diseñar proteínas para funciones específicas, con diversas repercusiones favorables en diferentes ámbitos tecnológicos y en ciencia básica.

Lo Que El Público Aprenderá

- Es posible diseñar proteínas con secuencias de amino ácidos inéditas en la naturaleza
- Las proteínas con estructura de barril TIM son estables
- Los barriles TIM diseñados de novo son un buen andamio para diseñar otras con funciones específicas

Ponente y Moderadora



Dr. Miguel Costas Basin
Profesor, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México



Dra. Maria del Jesus Rosales Hoz
Profesora Investigadora, Departamento
de Química, Cinvestav

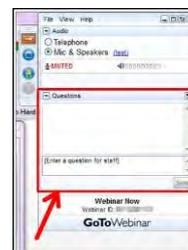
El Cuadragésimo Webinar en Español auspiciado por ACS y SQM

<https://www.acs.org/content/acs/en/acs-webinars/spanish/estabilidad-proteina.html>

1



¿Tiene preguntas para el ponente?



“¿Por qué he sido “silenciado”?”

No se preocupe. Todo el mundo ha sido silenciado, excepto el ponente y la moderadora. Gracias, y disfruten de la presentación.

Escriba y someta sus preguntas durante la presentación

2



¿Está en un grupo hoy viendo el webinar en vivo?



Díganos de dónde son ustedes y cuántas personas están en su grupo!

3



Por el **amor a la química** venimos de todos partes...

- | | |
|------------------|------------------------|
| ✓ Angola | ✓ Guatemala |
| ✓ Arabia Saudí | ✓ India |
| ✓ Argentina | ✓ Isla de Man |
| ✓ Bélgica | ✓ Italia |
| ✓ Brasil | ✓ México |
| ✓ Canadá | ✓ Países Bajos |
| ✓ Chile | ✓ Pakistán |
| ✓ Colombia | ✓ Panamá |
| ✓ Costa Rica | ✓ Perú |
| ✓ Ecuador | ✓ Portugal |
| ✓ España | ✓ Puerto Rico |
| ✓ Estados Unidos | ✓ Reino Unido |
| ✓ Filipinas | ✓ República Dominicana |
| ✓ Francia | ✓ Uruguay |
| ✓ Grecia | ✓ Venezuela |



Hoy tenemos representantes de **30 países**

4



C&EN EN ESPAÑOL

C&EN pone a su disposición traducciones al español de sus artículos más populares.

Spanish translations of C&EN's best weekly chemistry news.

Show all 2021 2020 2019 2018 2017 2016 2015

Las estructuras de las lomaiviticinas, sujetas a revisión

La técnica microED ayuda a un equipo de químicos a determinar correctamente la conectividad de estos complejos productos naturales.

MAY 10, 2021

Condenan a una química por robar secretos comerciales sobre latas sin bisfenol A para una compañía china

Xiaorong You se hizo con información confidencial de Coca-Cola y siete compañías químicas, dicen los fiscales.

MAY 3, 2021

Infografías Periódicas: Simular sabores con la química

El profesor de química y bloguero de Compound Interest Andy Brunning ofrece una muestra de cómo los químicos identifican y producen sabores artificiales.

APRIL 26, 2021

Infografías Periódicas: La química de la floración vegetal

El profesor de química y bloguero de Compound Interest Andy Brunning explica la química de las flores y sus colores y aromas.

APRIL 23, 2021

Queremos hacer de la ciencia de vanguardia más accesible a la comunidad química de habla española, y esta es nuestra contribución. Le da a los nacidos en España, América Latina, o los EE.UU., pero cuyo primer idioma es el español la oportunidad de leer este contenido en su lengua materna. Esperamos que les guste y sea de su utilidad.



Dr. Bibiana Campos Seijo
Editora en Jefe, C&EN

<http://bit.ly/CENespanol>

5



Beneficios de la Afiliación al ACS



Chemical & Engineering News (C&EN)
The preeminent weekly news source



ACS Webinars Archive of Recordings®
ACS Member only access to over 250 edited chemistry themed webinars. www.acswebinars.org



NEW! ACS Career Navigator
Your source for leadership development, professional education, career services, and much more

<http://bit.ly/ACSnewmember>

6



Sociedad Química de México



Sociedad Química de México, A.C.
"La química nos une"

Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de las ciencia química.

www.sqm.org.mx

7



Mantente actualizado sobre la industria de la química
y sus ciencias afines en la región

Suscríbete al Newsletter de CAS Hispanoamérica

Para darte de alta, puedes enviarnos un correo electrónico a
acsihispanoamerica@acs-i.org

¡Hasta pronto!
www.cas.org



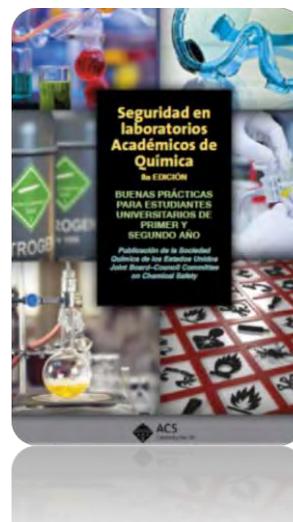
acsihispanoamerica@acs-i.org

8

Recursos del ACS en Español: Educación sobre Seguridad en el Laboratorio



- Seguridad en los laboratorios Académicos de Química para estudiantes Universitarios de Primer y Segundo año.
- Videos sobre RAMP para estudiantes de escuela secundaria (pero también pueden utilizarse para estudiantes universitarios) con subtítulos en español:
 - **Mentalidad de Seguridad**
 - **Hoja de datos de seguridad (SDS)**
 - **¿Cómo vestirse apropiadamente en un laboratorio? Y equipo de protección personal (EPP)**
 - **Preparándonos para emergencias**
 - **RAMP (Para Estudiantes)**
 - **RAMP (Para Educadores)**



<https://www.acs.org/content/acs/en/chemical-safety/resources/spanish-language-safety-resources.html> ⁹

South Eastern Regional Meeting American Chemical Society



LA CONVOCATORIA PARA SYMPOSIA ESTÁ ABIERTA

para más información
INGRID.MONTES2@UPR.EDU

<http://www.sermacs2022.org>

10



La Estabilidad de Proteínas Diseñadas de Novo: El Caso de los Barriles TIM



Dr. Miguel Costas Basin
 Profesor, Facultad de Química, Universidad
 Nacional Autónoma de México



Dra. María del Jesús Rosales Hoz
 Profesora Investigadora, Departamento de
 Química, Cinvestav

Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<https://www.acs.org/content/acs/en/acs-webinars/spanish/estabilidad-proteina.html>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

11

La Estabilidad de Proteínas Diseñadas *de Novo*. El Caso de los Barriles TIM

Miguel Costas
 Laboratorio de Bio-fisicoquímica
 Facultad de Química, UNAM
 costasmi@unam.mx

Cd. de México

- Breve introducción a las proteínas
- Proteínas de novo
- Estabilidad de barriles TIM de novo

12

Proteínas ... breve introducción

Heteropolímeros naturales (máquinas de la vida)

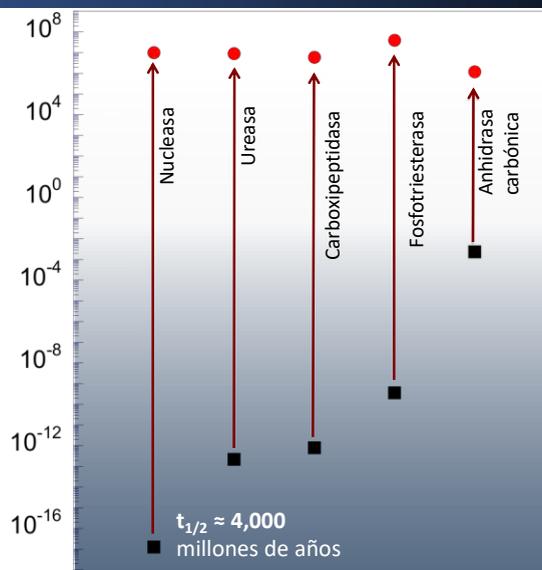
Pesos moleculares de 20000 a 90000 g/mol

Biocatalizadores (enzimas) para reacciones químicas del metabolismo celular

Poder Catalítico

Reacciones catalizadas por enzimas
 k_{cat}/K_m ($M^{-1}s^{-1}$) ●

Reacciones no catalizadas
 K_w ($M^{-1}s^{-1}$) ■



Proteínas ... breve introducción

Heteropolímeros naturales (máquinas de la vida)

Pesos moleculares de las globulares 20000 a 90000 g/mol

Biocatalizadores (enzimas) para reacciones químicas del metabolismo celular

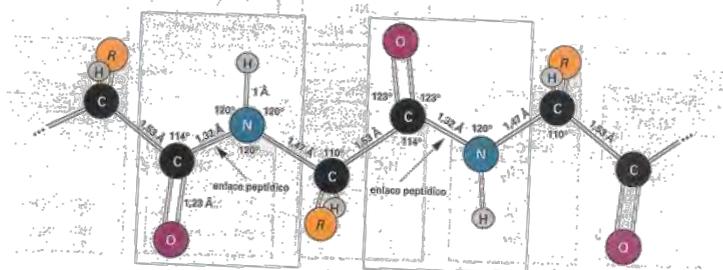
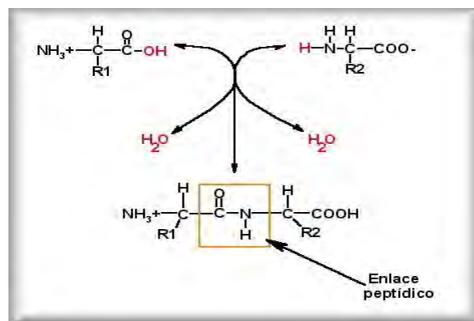
Funciones defensivas. Trombina y Fibrinógeno. Coágulos sanguíneos (evitar hemorragias)

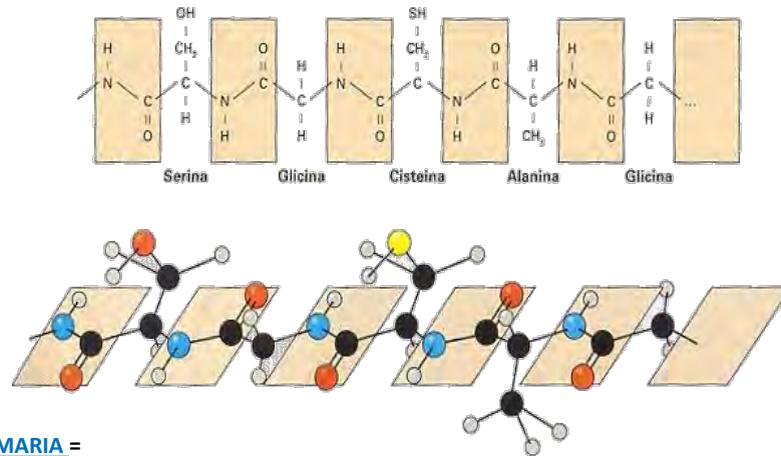
Funciones hormonales. Insulina y Glutación. Regulación de niveles de glucosa en la sangre

Funciones de transporte. Hemoglobina y Lipoproteínas. Acarreo de Oxígeno y lípidos en la sangre

etcétera

2 amino ácidos



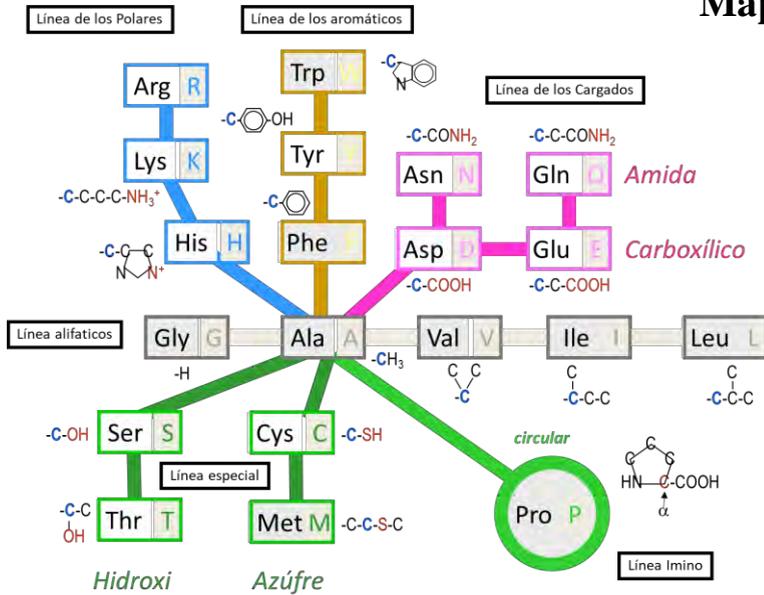


ESTRUCTURA PRIMARIA =
SECUENCIA DE AMINO ÁCIDOS (DE SUSTITUYENTES R)

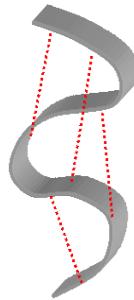
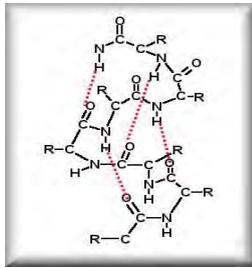
TODAS LAS PROTEINAS SOLO TIENEN 20 DIFERENTES R (DISTINTO NUMERO DE CADA UNO DE ELLOS)



Mapa de Metro



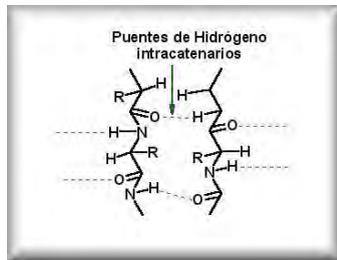
ESTRUCTURA SECUNDARIA = ORGANIZACIÓN POR SEGMENTOS



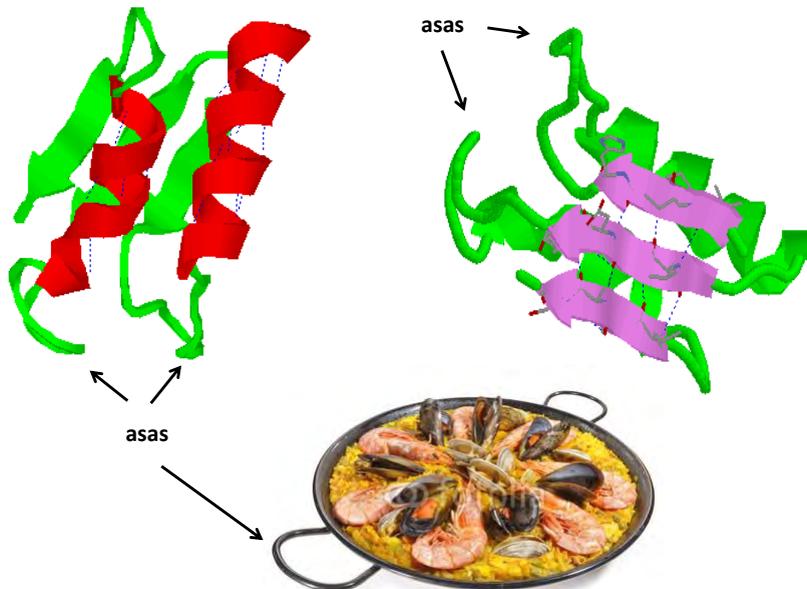
Hélice - α

PUENTES DE HIDRÓGENO
INTERCATENARIOS

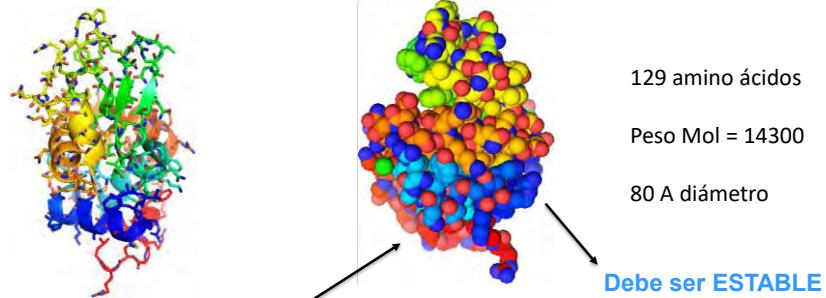
CADENAS LATERALES POR
FUERA DE LA HÉLICE



Hoja - β



ESTRUCTURA TERCIARIA = ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL



Estructura tridimensional es **UNICA** o específica para cada proteína (conformación de mínima energía)

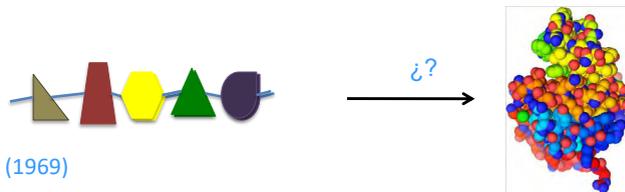
Se determina por difracción de Rayos X o por RMN (a la fecha existen reportadas unas 60, 000 estructuras)

Se le conoce como el estado **NATIVO** o **PLEGADO**

El estado **DESNATURALIZADO** o **DESPLEGADO** es la cadena sin estructura terciaria y secundaria (muchas conformaciones aleatorias)

Una secuencia de amino ácidos (estructura primaria)

¿ explora todas las posibles conformaciones para llegar al estado nativo (mínimo de energía) ?



Paradoja de Levinthal (1969)

Consideremos

una proteína pequeña de 100 amino ácidos y que cada enlace peptídico tiene sólo 3 grados de libertad

Hay $3^{100} = 5 \times 10^{47}$ configuraciones

aun si las explorara muy rápido (10^{13} configuraciones/segundo)

Se requerirían **10²⁷ años** (>>> edad del universo) para probarlas todas

Pero ... **las proteínas se pliegan en segundos o menos !!!!**

La búsqueda conformacional estocástica no es el mecanismo de plegamiento

Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL



¿ La hemoglobina de gallina y la de humano tienen la misma secuencia de amino ácidos (secuencia primaria) ?

- A) Tienen secuencias primarias idénticas y realizan la misma función
- B) Tienen secuencias primarias diferentes y realizan la misma función
- C) Tienen secuencias primarias idénticas y no realizan la misma función
- D) Tienen secuencias primarias diferentes y no realizan la misma función

23

Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL

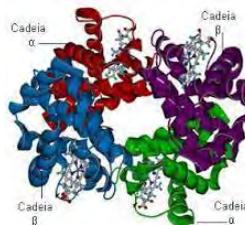


¿ La hemoglobina de gallina y la de humano tienen la misma secuencia de amino ácidos (secuencia primaria) ?

- B) Tienen secuencias primarias diferentes y realizan la misma función

La **hemoglobina** es la proteína que transporta oxígeno a los tejidos

Las proteínas se nombran por su **FUNCIÓN**, no por su secuencia



Secuencia primaria diferente (75%) entre gallina y humano)

Estado nativo casi idéntico

Misma función

24

NATURALEZA vs *de NOVO*

Secuencias primarias **diseñadas por la naturaleza**
(herramienta es la evolución)



Estado nativo estable
con una cierta función
(máquinas de la vida)

Proteínas **diseñadas *de novo*** (del latín novus, nuevo)
(from scratch)



Estado nativo estable
con OTRAS funciones
(custom-made)

Funciones de relevancia práctica

- **producción sustancias**
(fármacos, químicos)
- **remoción contaminantes**

Diseñamos una secuencia primaria

Proteínas **Diseñadas *de Novo***



Como es un problema de alta complejidad, se ha dividido en 2 etapas

Etapa 1: identificar una secuencia de amino ácidos que pueda adoptar la conformación deseada **P*** y sea **estable** en su estado nativo

Etapa 2: “funcionalizar” a **P*** (modificar ligeramente la secuencia) para que la proteína (**P**) realice una cierta función deseada

Por el momento, estamos en la etapa 1

¿ Cual conformación **P*** deseamos obtener ?

¿ Cual conformación P* deseamos obtener ?

β -asa- α -asa repetido 8 veces con 8 hebras paralelas al interior del barril, cubiertas con 8 hélices alfa en el exterior

Topología muy abundante en la naturaleza (10% de la proteínas conocidas adopta esta conformación)

Topología mas común para enzimas (proteínas que catalizan reacciones)

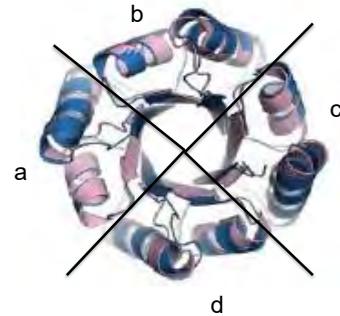
Para simplificar se diseño un barril TIM simétrico $a = b = c = d$
..... inicialmente se diseño un solo cuarto = 46 amino ácidos/cuarto

Diseño: basado en principios fisicoquímicos y restricciones.... **ROSSETA**

fuerza intermoleculares entre amino ácidos

cargas del mismo signo no cercanas

Un barril TIM



¿ Como sabremos si la secuencia diseñada, la proteína de novo, llegó a un estado nativo ?

Midiendo experimentalmente su desnaturalización (nativo a desplegado) usando dicroísmo circular, fluorescencia y capacidad calorífica

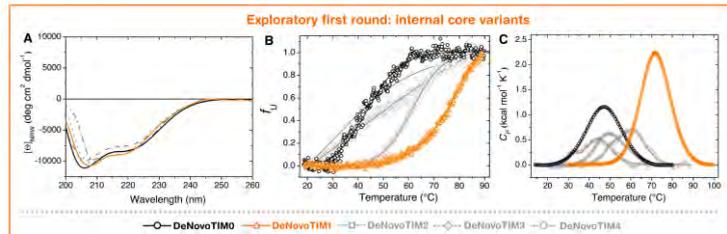
¿Como sabremos que tan estable es la proteína de novo ?

Midiendo la temperatura T_m donde $[nativa]=[desplegada]$
a mayor T_m , mayor estabilidad

Midiendo y calculando la energía libre de Gibbs ΔG
para la desnaturalización
a mayor ΔG mas estabilidad



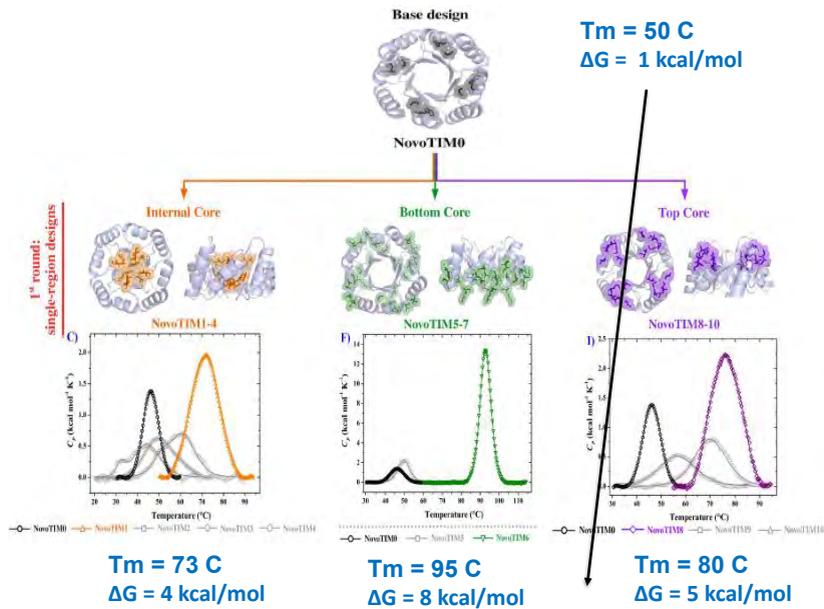
!!! BRAVO !!!
símbolos negros



DICROISMO FUORESCENCIA CAP CALORFICA

Novo Tim0...Tm = 50 C y ΔG = 1 kcal/mol

Valores bajos ¿ podemos rediseñar sobre el diseño para mejorar?



Opinión de la audiencia si, no, en duda

¿ Debemos hacer una tercera ronda de diseño ?

En duda. Es poco probable que los efectos sean aditivos. En el mundo de las proteínas rara vez $2 + 2$ dá 4

¿ Debemos romper la simetría de cuatro a cuarto en el barril TIM?

Si. Las proteínas naturales no son simétricas. La asimetría puede traer una ganancia en estabilidad

¿ Debemos empezar con la etapa 2 ?

Si. Pero hay que elegir cuidadosamente la función que queremos tenga la proteína de novo

Conclusión general

El diseño *de novo* de proteínas abre atractivas posibilidades para generar proteínas que realicen funciones específicas, de relevancia práctica

J. Molecular Biology, 2022

Sergio Romero Romero
Oscar Rodríguez Meza
Alejandro Fernández Velasco

GRACIAS POR SU ATENCIÓN



La Estabilidad de Proteínas Diseñadas de Novo: El Caso de los Barriles TIM



Dr. Miguel Costas Basin
 Profesor, Facultad de Química, Universidad
 Nacional Autónoma de México



Dra. María del Jesús Rosales Hoz
 Profesora Investigadora, Departamento de
 Química, Cinvestav

Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<https://www.acs.org/content/acs/en/acs-webinars/spanish/estabilidad-proteina.html>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

33



Por el amor a la química venimos de todos partes...

- | | |
|------------------|------------------------|
| ✓ Angola | ✓ Guatemala |
| ✓ Arabia Saudí | ✓ India |
| ✓ Argentina | ✓ Isla de Man |
| ✓ Bélgica | ✓ Italia |
| ✓ Brasil | ✓ México |
| ✓ Canadá | ✓ Países Bajos |
| ✓ Chile | ✓ Pakistán |
| ✓ Colombia | ✓ Panamá |
| ✓ Costa Rica | ✓ Perú |
| ✓ Ecuador | ✓ Portugal |
| ✓ España | ✓ Puerto Rico |
| ✓ Estados Unidos | ✓ Reino Unido |
| ✓ Filipinas | ✓ República Dominicana |
| ✓ Francia | ✓ Uruguay |
| ✓ Grecia | ✓ Venezuela |



Hoy tenemos representantes de **30 países**

34



C&EN EN ESPAÑOL

C&EN pone a su disposición traducciones al español de sus artículos más populares.

Spanish translations of C&EN's best weekly chemistry news.

Show all 2021 2020 2019 2018 2017 2016 2015

Las estructuras de las lomaiviticinas, sujetas a revisión

La técnica microED ayuda a un equipo de químicos a determinar correctamente la conectividad de estos complejos productos naturales

MAY 10, 2021

Condenan a una química por robar secretos comerciales sobre latas sin bisfenol A para una compañía china

Xiaorong You se hizo con información confidencial de Coca-Cola y siete compañías químicas, dicen los fiscales

MAY 3, 2021

Infografías Periódicas: Simular sabores con la química

El profesor de química y bloguero de Compound Interest Andy Brunning ofrece una muestra de cómo los químicos identifican y producen sabores artificiales

APRIL 26, 2021

Infografías Periódicas: La química de la floración vegetal

El profesor de química y bloguero de Compound Interest Andy Brunning explica la química de las flores y sus colores y aromas

APRIL 23, 2021

Queremos hacer de la ciencia de vanguardia más accesible a la comunidad química de habla española, y esta es nuestra contribución. Le da a los nacidos en España, América Latina, o los EE.UU., pero cuyo primer idioma es el español la oportunidad de leer este contenido en su lengua materna. Esperamos que les guste y sea de su utilidad.



Dr. Bibiana Campos Seijo
Editora en Jefe, C&EN

<http://bit.ly/CENespanol>

35



Mantente actualizado sobre la industria de la química y sus ciencias afines en la región

Suscríbete al Newsletter de CAS Hispanoamérica

Para darte de alta, puedes enviarnos un correo electrónico a accsihispanoamerica@acs-i.org

¡Hasta pronto!
www.cas.org



accsihispanoamerica@acs-i.org

36



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



Sociedad Química de México



Sociedad Química de México, A.C.
"La química nos une"

Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

www.sqm.org.mx

37



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



Por el amor a la química venimos de todos partes...

- | | |
|------------------|------------------------|
| ✓ Angola | ✓ Guatemala |
| ✓ Arabia Saudí | ✓ India |
| ✓ Argentina | ✓ Isla de Man |
| ✓ Bélgica | ✓ Italia |
| ✓ Brasil | ✓ México |
| ✓ Canadá | ✓ Países Bajos |
| ✓ Chile | ✓ Pakistán |
| ✓ Colombia | ✓ Panamá |
| ✓ Costa Rica | ✓ Perú |
| ✓ Ecuador | ✓ Portugal |
| ✓ España | ✓ Puerto Rico |
| ✓ Estados Unidos | ✓ Reino Unido |
| ✓ Filipinas | ✓ República Dominicana |
| ✓ Francia | ✓ Uruguay |
| ✓ Grecia | ✓ Venezuela |



Hoy tenemos representantes de **30 países**

38