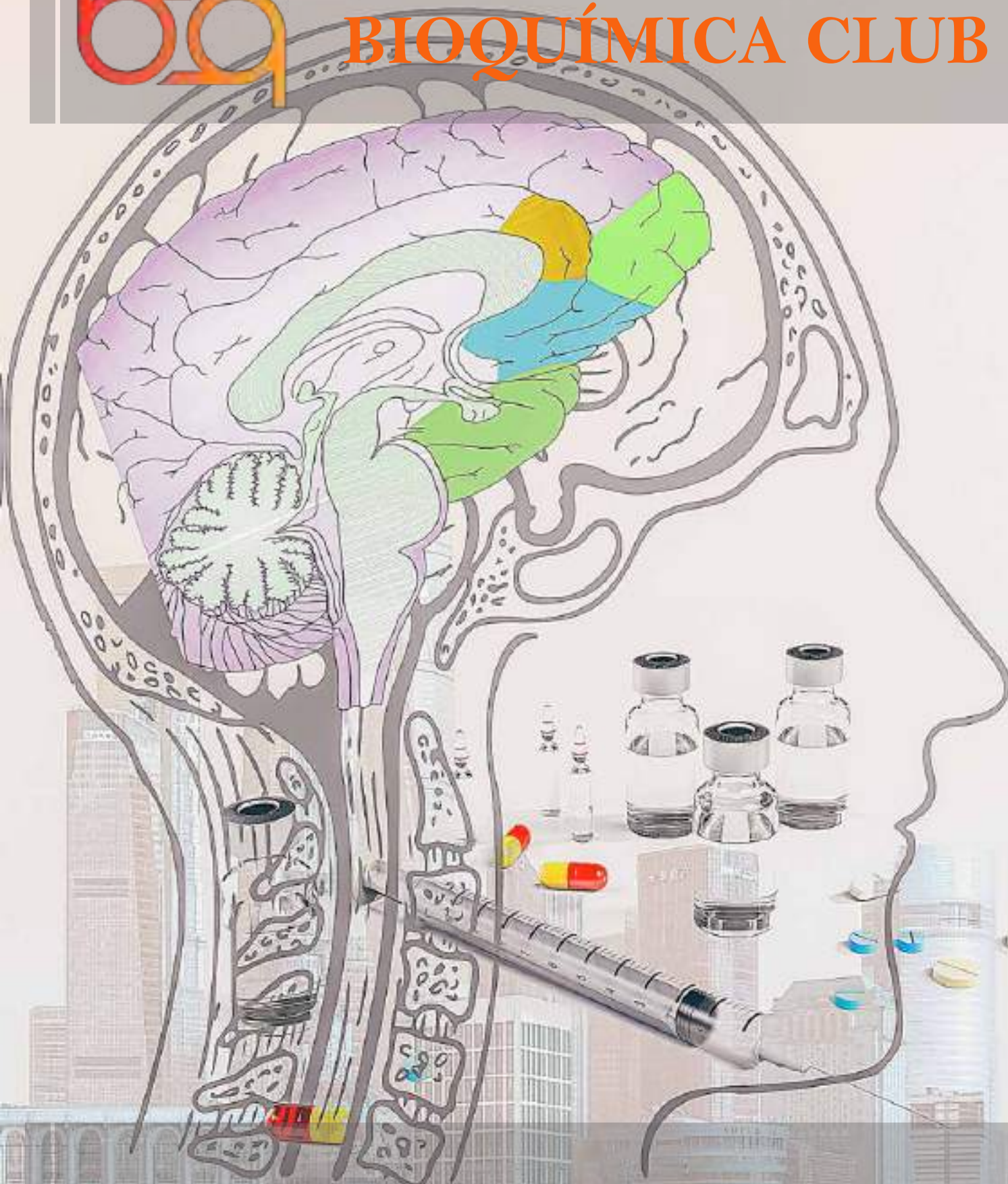




BIOQUÍMICA CLUB



Núm. 6 - Febrer 2020



BQ Club
Núm. 6
Febrer 2020

ISSN: 2565-1617
Dipòsit legal: B 18514-2017

DIRECTOR

Josep Maria Fernández

EDITORS

Ignasi Folch

Xavier Hernández

Alicia Pérez

AMB EL SUPORT DE

Universitat de Barcelona

PANEL·L DE COL·LABORADORS

Laura Baqué

Albert Barberà

Laia Bekius

Manel Bosch

Montse Busquets

Sílvia Busquets

Genís Calderer

Víctor Campos

Francisco Javier Casado

Sergi Casadó

Verònica Casadó

Joan Carles Ferrer

Èrik Filter

Diego Gallego

Marcos García

Josep Lluís Gelpí

Roger Gomis

Marina González

Joan J. Guinovart

Laia Lidón

Julia Llanes

Javier Méndez

Enric Milà

Mateu Montserrat

Ignasi Ramírez

Enric Ros

Carles Savall

Maria Soley

Josep Tarragó

Pol Torrent

Genís Valentín

Maria Viñas

REDACCIÓ

Av. Diagonal, 643, edifici Prevosti, planta -2

08028 Barcelona

Fax: 93 - 402 15 59

E-mail: bqclub.editors@gmail.com / jmfernandeznovell@ub.edu

BQ Club no es responsabilitza de les opinions expressades en els articles signats

EDICIÓ

Kit-Book Servicios Editoriales - www.kit-book.net

CORRECCIÓ LINGÜÍSTICA

Carme Zaragoza

PORTADA

Modificada de www.pixabay.com

CONTRAPORTADA

Modificada de www.pixabay.com

SUMARI

EDITORIAL	4
Josep Maria Fernández	
I LOVE SCIENCE!	
Ei, els receptors no treballen sols	5
Verònica Casadó Anguera	
Breu història de l'edició de genomes	12
Marc Canela Grimau	
Expressió i cristal·lització del constructe T396-Q574 del gen Ten-Eleven-Translocation-2	15
Pol Saludes Peris	
The 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine and its relationship with cancer	20
Marina González Sorribes i Marcos García Teneche	
EDUCACIÓ I CIÈNCIA	
Acte inaugural de Bojos per la Bioquímica 2020	23
Laia Bekius	
I Olimpíada Científica Juvenil	25
Xavier Hernandez Alias	
Llibre: <i>Computer Optimized Microscopy</i>	28
Manel Bosch	
INFORMA'T	
Edició 2019: "I tu? Jo, Bioquímica" i "Bojos per la Bioquímica"	29
Benvinguts al BQ Bloc!	30
Notícies	31

EDITORIAL

Hem començat aquest 2020 amb la notícia del descobriment que les cèl·lules que inicien la metàstasi dels tumors aprofiten les capacitats de curació de les ferides per propagar-se. Els científics de l'Institut Sloan Kettering de Nova York, liderats per Joan Massagué ja havien vinculat el creixement del càncer amb la curació de ferides i es van preguntar si les cèl·lules que produeixen L1CAM són necessàries per iniciar un tumor primari. El resultat, en un model de ratolí, va mostrar que els tumors es formen bé sense L1CAM. Però, les cèl·lules productores de L1CAM són necessàries per la formació de metàstasi. Aquests resultats indiquen que les cèl·lules mare que formen els tumors primaris són diferents de les que formen les metàstasis i s'obren noves vies per trobar un tractament contra la metàstasi.

D'altra banda, aquest nou número del *Bioquímica-Club*, a més de les novetats en l'equip editorial hi trobareu un reguitzell d'articles d'actualitat bioquímica, fets per joves del nostre club i esperem que valoreu tot l'esforç efectuat.

Tot l'equip editorial està a la vostra disposició, quants més ITUs i Bojos per la Bioquímica participem en l'elaboració dels articles, en confeccionar les notícies o, senzillament, aportant preguntes més interessants serà la nostra revista.

Per acabar, vull, des d'aquesta editorial, agrair tot l'esforç dut a terme en la confecció d'aquest número.



JOSEP MARIA FERNÁNDEZ

EI, ELS RECEPTORS NO TREBALLEN SOLS!



AUTORA:
VERÒNICA CASADÓ ANGUERA
 Doctora de Biomedicina
 Actualment treballant com a Postdoc

1. ELS RECEPTORS NO TREBALLEN SOLS

Com pot ser que, després de tants anys dissenyant fàrmacs per tractar malalties neurològiques i motores clàssiques, com la malaltia de Parkinson o la de Huntington, encara no haguem trobat els tractaments adequats i que la majoria tinguin tants efectes secundaris? En el cas de la malaltia de Parkinson, els tractaments típicament han anat en la direcció d'augmentar els nivells de dopamina al múscul estriat mitjançant l'administració de L-DOPA, un precursor de la dopamina capaç de traspasar la barrera hematoencefàlica. Tanmateix, aquest tractament acaba generant, sovint, problemes motors. Per què?

En 2015, el nostre grup va publicar un article a la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* [1] en què proposàvem la raó per la qual l'aproximació farmacològica clàssica no estava donant els resultats esperats: "els receptors no treballen sols".

2. LA MALALTIA DE PARKINSON

La malaltia de Parkinson és la segona malaltia neurodegenerativa amb més incidència després

de la malaltia d'Alzheimer, afectant tant a homes com a dones. És crònica i va empitjorant al llarg del temps. Malauradament en l'actualitat no té cura i la majoria de teràpies que existeixen simplement intenten alleujar o tractar els símptomes.

Com és ben conegut, els principals símptomes d'aquesta patologia són els tremolors, la rigidesa muscular, la lentitud de moviments i la inestabilitat de la postura, i s'atribueixen a les disfuncions dels circuits motors del múscul estriat implicats en l'execució i coordinació dels moviments del cos. La neurodegeneració de les neurones dopaminèrgiques que arriben al múscul estriat genera una reducció de la concentració de dopamina que acaba causant els moviments hipocinètics típics de la malaltia. Per contra, un excés d'estimulació dopaminèrgica donen lloc a hiperkinèsies (excés de moviment). Com que els pacients amb Parkinson sovint són tractats amb fàrmacs que intenten augmentar els nivells de dopamina al múscul estriat, sovint apareixen complicacions motores com les discinèsies. Per tant, els agents no dopaminèrgics són absolutament necessaris per a millorar les teràpies i disminuir els efectes secundaris.

3. ELS RECEPTORS ACOBLATS A PROTEÏNES G (GPCR)

Els GPCRs constitueixen una família fascinant de proteïnes de membrana cel·lular. Estan involucrats en un 80% o més dels processos de transducció de senyals que ocorren a través de les membranes de les nostres cèl·lules en resposta a una gran quantitat i diversitat de lligands i estímuls extracel·lulars [2] (Figura 1). Els genomes dels mamífers codifiquen per uns 800 GPCRs, més del 90% dels quals s'expressa al sistema nerviós central, participant en pràcticament totes les funcions neurològiques [3]. Per tant, no és sorprenent que siguin la família de proteïnes de membrana més important en medicina clínica (són diana del 40% de fàrmacs que es troben al mercat!!!) [4,5].

El nostre grup és pioner i capdavanter en l'estudi i la demostració de què els receptors sovint funcionen formant complexos amb altres receptors, adquirint propietats farmacològiques i funcionals diferents dels seus components per separat, permetent així una fina regulació de la seva funció. Per aquest motiu, la disfunció d'aquests complexos sovint condueix a patologies. A més a més, nombrosos estudis proposen que, actuant sobre els oligòmers de GPCRs, reduiríem els efectes secundaris dels fàrmacs, ja que actuaríem sobre el receptor d'interès quan forma complexos amb un altre receptor en concret, i no quan està sol o formant complexos amb altres no relacionats amb la patologia.

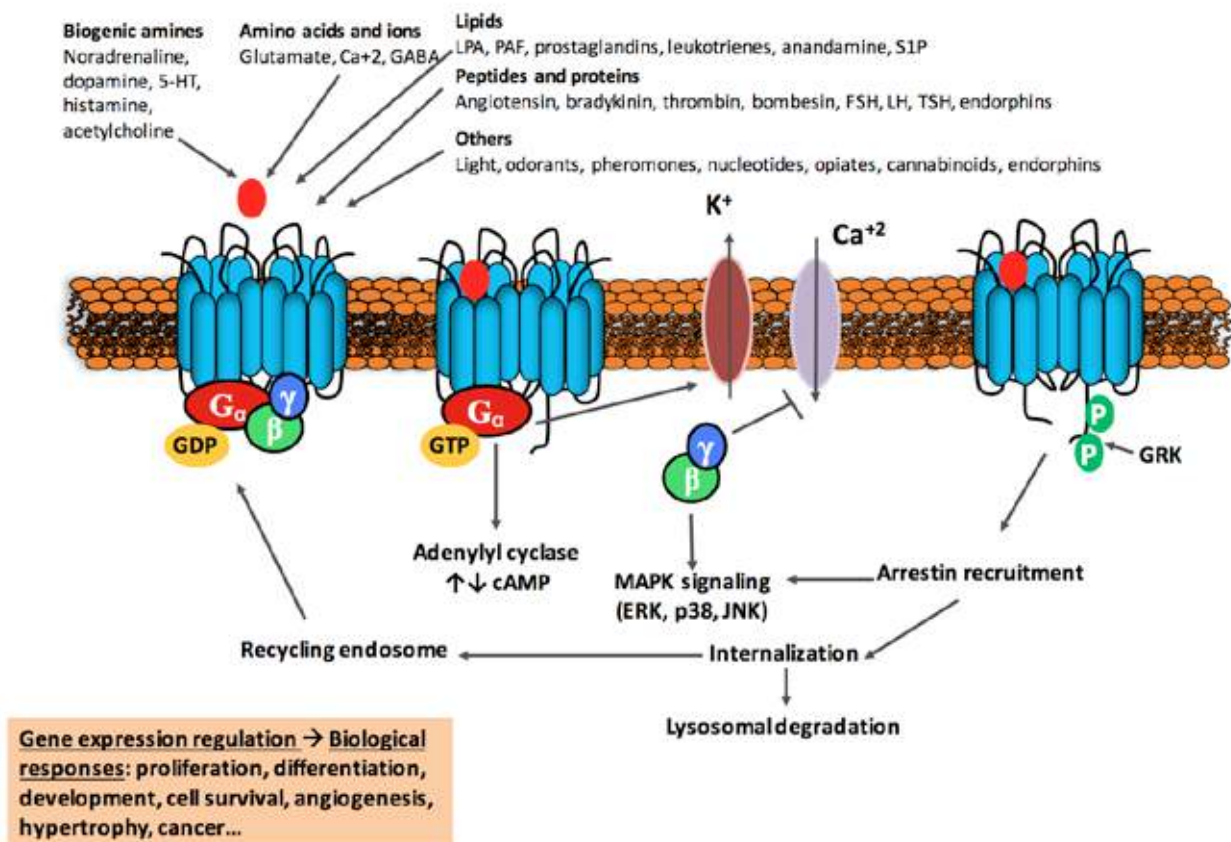


Figura 1. Esquema representatiu de les vies de senyalització dels receptors acoblats a proteïna G.

4. ELS RECEPTORS D'ADENOSINA I DOPAMINA EN LA MALALTIA DE PARKINSON, UN NOU ENFOCAMENT FARMACOLÒGIC

En aquest context, la relació antagonística entre el receptor D_2 de dopamina i l' A_{2A} d'adenosina al múscul estriat [1,6,7], dos receptors involucrats en el control motor, ha estat molt explorada. Ambdós receptors formen part de la família dels GPCRs i s'ha vist que s'expressen formant heteròmers a les neurones de la via indirecta del control motor. Concretament, els receptors d' A_{2A} , al ser activats per lligands agonistes, reverteixen els efectes estimuladors del moviment induïts pels receptors D_2 . Per tant, no és d'estranyar que s'hagin proposat els antagonistes d' A_{2A} com a potencials fàrmacs per al tractament de la malaltia de Parkinson. Els antagonistes d' A_{2A} inhibirien la modulació negativa d'aquest receptor sobre el D_2 , facilitant el seu funcionament (i així el moviment), factor important en un context de baixos nivells de dopamina (com en el Parkinson). Per tant, teòricament aquests fàrmacs podrien millorar els símptomes motors així com reduir el risc de patir les discinèsies causades per la teràpia farmacològica dopaminèrgica a llarg termini [8].

Com a exemple d'aquesta nova línia per tractar el Parkinson, l'antagonista d' A_{2A} R KW-6002 (istradefylline) va ser aprovat en 2013 al Japó (sota la marca comercial NouriasTM) com a teràpia complementària a la levodopa/carbidopa, reduint la discinèsia en pacients que han experimentat complicacions motores com a resultat de tractaments a llarg termini amb antiparkinsonians clàssics com la levodopa [9]. Altres antagonistes d' A_{2A} R són o han estat en assaigs clínics com l'SCH-420814 (Merck-Schering), l'SYN-115 (Roche), el vipadenant (Juno Therapeutics) o l'ST-1535 (ChemSpider), però cap ha estat aprovat encara per la US FDA, principalment per les dificultats per traslladar assaigs preclínic prometedors en fàrmacs donat

l'elevat nombre de requisits que han de complir per ser aprovats. A més a més, no han donat els resultats esperats.

En 2015, el nostre grup de Neurobiologia Molecular, en col·laboració amb el laboratori del Dr. Sergi Ferré de Baltimore (USA), va publicar un article a la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* [1] en què proposàvem el motiu pel qual aquestes teràpies no acabaven de fer l'efecte esperat. Vam descobrir que no només era qüestió de determinar si els receptors formaven heteròmers i d'actuar sobre ells, sinó que la veritable clau era investigar que estava ocorrent dins aquest complex, quines fines modulacions es produïen. Vam descobrir que qualsevol lligand *ortostèric* (que s'uneix al mateix lloc del receptor que el lligand endogen, en aquest cas l'adenosina), tant un agonista com un antagonista, podia disminuir l'afinitat i l'eficàcia en la transducció de senyal de qualsevol lligand dopaminèrgic. Aquestes interaccions constitueixen l'*heteromer fingerprint* d'aquest complex A_{2A} R- D_2 R i depenien de la integritat de la seva estructura quaternària.

Concretament, vam determinar que aquest oligòmer estava format per 4 receptors, dos homodimers del receptor A_{2A} i dos homodimers del receptor D_2 i que l'ocupació de l'homodimer d' A_{2A} per un agonista o per un antagonista produïa un canvi de conformació que generava la mateixa modulació al·lostèrica negativa sobre el receptor D_2 . En canvi, l'ocupació simultània de l'homodimer d' A_{2A} per un agonista i per un antagonista no era capaç de generar aquest canvi conformacional i no actuava sobre el D_2 , permetent que funcionés. Aquests resultats experimentals ens permetien explicar com la cafeïna, que és un antagonista del receptor d'adenosina, podia causar activació motora: a l'ocupar simultàniament l'homodimer d' A_{2A} amb la cafeïna (un antagonista) i l'adenosina endògena (un agonista). Si bé és cert que la

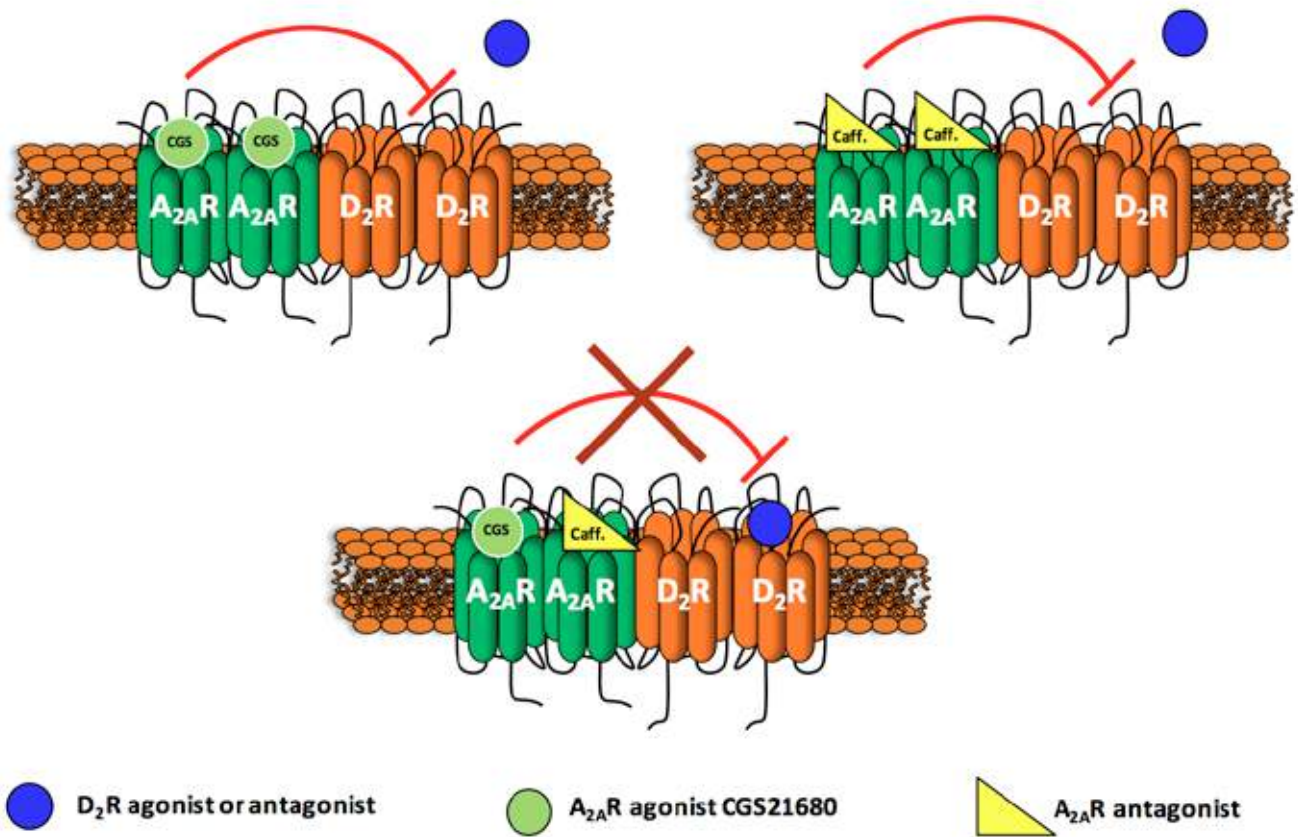


Figura 2. Esquema del mecanisme d'acció de l'heteròmer A_{2A} - D_2 . L'ocupació de l'homodímer d' A_{2A} per un agonista (ex: CGS21680 o adenosina) o per un antagonista (ex: cafeïna) produeix un canvi de conformació que genera la mateixa modulació al·lostèrica negativa sobre el receptor D_2 . En canvi, l'ocupació simultània de l'homodímer d' A_{2A} per un agonista i per un antagonista no és capaç de generar aquest canvi conformacional, implicant la modulació negativa sobre el receptor D_2 .

cafeïna té una afinitat bastant dolenta i que aconseguir ocupar l'homodímer d' A_{2A} amb dues cafeïnes (desplaçant l'adenosina) és força inviable, ja que els nivells de cafeïna consumits haurien de ser molt elevats, quan s'utilitzen lligands més selectius, sí que pot ocórrer aquesta co-ocupació, motiu pel qual els antagonistes d' A_{2A} R també acaben generant depressió motora a una dosi elevada respecte als nivells d'adenosina endògena.

5. PERSPECTIVES

Tot i la gran quantitat d'esforç destinat a dissenyar fàrmacs assumint que els GPCRs són proteïnes monomèriques i que un fàrmac concret activa a un receptor determinat acoblat

a una via de senyalització, l'eficàcia dels tractaments terapèutics derivats no ha estat l'esperada. Això sembla corroborar que aquest no és l'enfocament adequat i que el focus de la recerca farmacològica ha de canviar cap a una estratègia basada en l'estudi dels GPCRs com a entitats oligomèriques. D'aquesta manera, tenint en compte l'estructura quaternària d'aquests complexos, així com les interaccions al·lostèriques que es produeixen entre els receptors dins de l'oligòmer, es podran desenvolupar medicaments d'una forma més racional. A part de la necessitat de treballar amb les dosis correctes dels fàrmacs, també volem posar de manifest la necessitat de dissenyar fàrmacs específics dels oligòmers involucrats

en la patologia d'interès. Això permetrà reduir els efectes secundaris dels tractaments, ja que els fàrmacs s'uniran als receptors quan estan formant un determinat complex i no quan estan sols o formant complexos amb altres receptors no involucrats en tal patologia. Per tant, creiem que la recerca farmacològica ha d'anar dirigida a la síntesi de fàrmacs específics d'heteròmer tenint en compte les modulacions al·lostèriques que ocorren dins dels oligòmers de receptors.

REFERÈNCIES

1. J. Bonaventura, G. Navarro, V. Casadó-Anguera, K. Azdad, W. Rea, E. Moreno, M. Brugarolas, J. Mallol, E.I. Canela, C. Lluís, A. Cortés, N.D. Volkow, S.N. Schiffmann, S. Ferré, V. Casadó, Allosteric interactions between agonists and antagonists within the adenosine A_{2A} receptor-dopamine D₂ receptor heterotetramer, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112 (2015) E3609-E3618. doi:10.1073/pnas.1507704112.
2. G.J. Wells, Allosteric modulators of G protein-coupled receptors., *Curr. Top. Med. Chem.* 14 (2014) 1735-7.
3. D.K. Vassilatis, J.G. Hohmann, H. Zeng, F. Li, J.E. Ranchalis, M.T. Mortrud, A. Brown, S.S. Rodriguez, J.R. Weller, A.C. Wright, J.E. Bergmann, G.A. Gaitanaris, The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100 (2003) 4903-4908. doi:10.1073/pnas.0230374100.
4. V. Katritch, V. Cherezov, R.C. Stevens, Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 53 (2013) 531-56. doi:10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923.
5. C.-I.A. Wang, R.J. Lewis, Emerging opportunities for allosteric modulation of G-protein coupled receptors., *Biochem. Pharmacol.* 85 (2013) 153-62. doi:10.1016/j.bcp.2012.09.001.
6. V. Casadó-Anguera, J. Bonaventura, E. Moreno, G. Navarro, A. Cortés, S. Ferré, V. Casadó, Evidence for the heterotetrameric structure of the adenosine A_{2A}-dopamine D₂ receptor complex., *Biochem. Soc. Trans.* 44 (2016) 595-600. doi:10.1042/BST20150276.
7. G. Navarro, A. Cordoní, V. Casadó-Anguera, E. Moreno, N.-S. Cai, A. Cortés, E.I. Canela, C.W. Dessauer, V. Casadó, L. Pardo, C. Lluís, S. Ferré, Evidence for functional pre-coupled complexes of receptor heteromers and adenylyl cyclase., *Nat. Commun.* 9 (2018) 1242. doi:10.1038/s41467-018-03522-3.
8. D. Preti, P.G. Baraldi, A.R. Moorman, P.A. Borea, K. Varani, History and Perspectives of A_{2A} Adenosine Receptor Antagonists as Potential Therapeutic Agents, *Med. Res. Rev.* 35 (2015) 790-848. doi:10.1002/med.21344.
9. S. Uchida, K. Soshiroda, E. Okita, M. Kawai-Uchida, A. Mori, P. Jenner, T. Kanda, The adenosine A_{2A} receptor antagonist, istradefylline enhances anti-parkinsonian activity induced by combined treatment with low doses of L-DOPA and dopamine agonists in MPTP-treated common marmosets, *Eur. J. Pharmacol.* 766 (2015) 25-30. doi:10.1016/j.ejphar.2015.09.028.



genes

IMPACT
FACTOR
3.331

an Open Access Journal by MDPI

Editor-in-Chief

Prof. Dr. J. Peter W. Young



Aims and Scope

Genes (ISSN 2073-4425; CODEN: GENEG9) is a peer-reviewed open access journal of genetics and genomics published monthly online by MDPI. The Spanish Society for Biochemistry and Molecular Biology (SEBBM) is affiliated with *Genes* and their members receive discounts on the article processing charges.

Special Issues Open for Submission:

1. Selected Papers from the European Drosophila Neurobiology Conference – Neurofly 2020

Guest Editors: Francisco A. Martin, Sergio Casas-Tintó

Deadline: **31 December 2020**

2. MetaGenomics Sequencing in Situ

Guest Editors: Aaron S. Burton, Joseph Russell

Deadline: **31 August 2020**

3. Genetic Influence in Exercise Performance

Guest Editors: Juan Del Coso, Alejandro Lucia

Deadline: **31 July 2020**

4. tRNAs in Biology

Guest Editors: Tamara L. Hendrickson, Rebecca W. Alexander, Magali Frugier

Deadline: **30 July 2020**

5. microRNA Omnibus

Guest Editors: Clifford J. Steer, Subree Subramanian, Tilman Sanchez-Elsner

Find more Special Issues at our website:

https://www.mdpi.com/journal/genes/special_issues



www.mdpi.com



Genes Editorial Office
MDPI
St. Alban-Anlage 66
4052 Basel
Switzerland

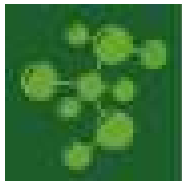
Tel: +41 61 683 77 34

Fax: +41 61 302 89 18

✉ genes@mdpi.com

▶ www.mdpi.com/journal/genes

🐦 @Genes_MDPI



an Open Access Journal by MDPI

Parla'm de Ciència

Com a part d'aquest número de la revista, volem incloure una entrevista al professor de la Universitat de Barcelona **Francesc Rabanal Anglada**, membre editorial de *Biomolecules* (MDPI), que ens parla de la seva trajectòria com a investigador a escala internacional, de combinar ciència i vida, i del futur de les publicacions científiques.

1. Què recordes del teu pas per la Universitat de Barcelona com a estudiant?

Com una carrera molt exigent i que requeria molta dedicació, per haver d'anar a classes de teoria i pràctiques de laboratori conjuntament en molts períodes del curs.

2. Durant la teva estada a l'estranger, quines diferències vas trobar tant a escala de laboratori com de comunicació?

La llibertat de treball i la gran quantitat de recursos al teu abast. La possibilitat de parlar amb els grans científics, fins i tot premis Nobel.

3. Què et va fer tornar?

Les etapes postdoctorals són temporals, per tant has d'acabar canviant d'universitat i buscar una feina estable. Vaig estar mirant i provant algunes possibilitats i al final vaig tenir un contracte de reincorporació a Barcelona.

4. Quin record tens de la primera vegada que vas llegir un article científic? I del primer que vas escriure?

Ja llegíem alguns articles científics a la llicenciatura, però els primers que involucraven la meva recerca inicial eren especials: veies que es podia contribuir i fins i tot millorar el que altres investigadors descrivien. El primer article que vaig escriure va ser emocionant, sobretot veure que sortia publicat en una revista internacional, i que gairebé qualsevol persona al món podria llegir-lo.

5. En què et fixes tu per escollir una revista on publicar?

En l'impacte que pot tenir en el camp o si són multidisciplinàries.

6. Quines limitacions té per a tu l'open access?

El cost per a l'autor, sobretot en algunes revistes d'alt impacte, que són gairebé prohibitives pel preu, i no es pot cobrir amb el suport per part de les Universitats.

7. Per acabar, podries fer una valoració personal de cap a on ens dirigim en el món editorial amb les noves tendències actuals?

Doncs és difícil de pronosticar: crec que hi haurà un model mixt, amb ambdues opcions. Les revistes de molt alt impacte mantindran el seu model.



BREU HISTÒRIA DE L'EDICIÓ DE GENOMES



AUTOR:
MARC CANELA GRIMAU
Estudiant del Grau de Bioquímica
Universitat de Barcelona (UB)

*No ens enganyem. Editar genomes a la voluntat de l'investigador és un somni molt llaminer. Els científics porten perseguint-lo des que la genètica va passar de ser una cosa inassumible a quelcom palpable i manipulable: la **genètica molecular**. En aquest article m'agradaria explicar-vos aquesta història: la que ens ha portat des del descobriment del material genètic fins a l'actual edició dels genomes.*

ELS INICIS DE LA GENÈTICA MOLECULAR

En l'època dels treballs de Mendel, l'herència dels caràcters no era en absolut quelcom molecular. Els gens només es podien veure en forma estadística, però ningú tenia la menor idea d'on es trobaven ni quina era la forma que tenien. A les portes del segle XX trobem tres persones que comencen a posar les **bases físiques de l'herència**: Morgan, Sutton i Boveri.



Figura 1. Frederick Griffith.

A grans trets, van veure que els gens es trobaven físicament lligats i ordenats al llarg dels **chromosomes**.

Però, si hi ha algú que es pugui emportar el mèrit de fundar la genètica molecular, aquest seria Frederick Griffith (fig. 1) l'any

1920. Per primera vegada, es va veure que la **informació genètica era un compost químic** com qualsevol altre. Això volia dir que estava sotmès a les mateixes lleis físiques i químiques que la resta de molècules.

L'any 1950 es va produir un altre salt important. Fins aquell llavors ja se sabia que el DNA era una molècula, però ara també se'n sabia l'**estructura**. Ara ja es podia començar a especular com es podria alterar la seqüència de DNA per canviar-ne la informació hereditària. I això ja es va veure que era possible amb els treballs de Hermann Muller amb els **rajos X**, publicats en la mateixa època que Griffith.

Tanmateix, com el mateix Muller va poder comprovar, les mutacions es produeixen en un punt aleatori del genoma. Per tant, la principal preocupació dels científics ja no va ser *com modificar el DNA, sinó com modificar-lo on jo vulgui*.

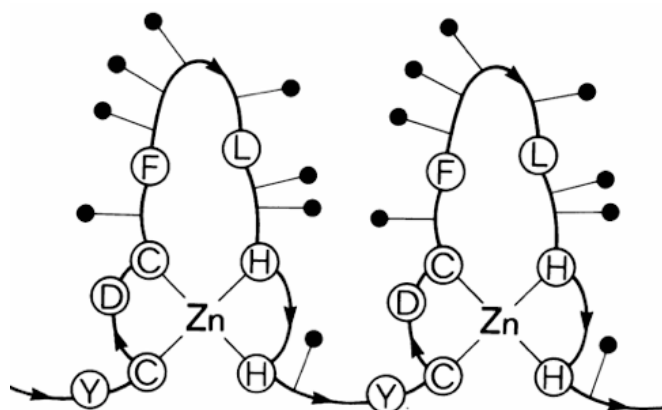


Figura 2. Model bidimensional del tipus més comú de dits de zinc. Es pot observar com hi ha un àtom de zinc unit per enllaços de coordinació amb dues cisteïnes (Cys) i dues histidines (His). Aquest fet fa que, sobre el paper, adapti una forma semblant als dits d'una mà.



Figura 3. Dits de zinc al voltant de l'hèlix de DNA. Es pot distingir l'hèlix α (blau), la làmina β (vermell) i l'àtom de zinc (verd).

PRIMERS INTENTS DE MODIFICACIÓ DEL GENOMA

Per poder afrontar aquest problema, ens hem de situar l'any 1985. Un equip liderat per Aaron Klug va observar que hi havia una proteïna que s'unia específicament a una regió del DNA¹. Per enganxar-se la seqüència del DNA, la proteïna presentava una estructura característica que va anomenar **dits de zinc**. (fig. 2)

No obstant això, l'estructura tridimensional dels dits de zinc deixa molt a desitjar. No s'assembla en res a un dit, però el nom s'ha quedat fins als nostres dies. L'àtom de zinc uneix dues estructures secundàries de la proteïna: les dues His d'una hèlix α amb les dues Cys d'una làmina β (fig. 3).

El canvi de mil·lenni va venir de la mà d'una de les primeres idees per modificar el genoma: les **ZFNs (Zinc Finger Nucleases)**. Ja se sabia que hi havia proteïnes que tallaven el DNA (endonucleases) i d'altres que s'unien a seqüències específiques del DNA (dits de zinc). Ajuntar aquestes dues estructures en una gran proteïna quimèrica era qüestió de temps.

Per primera vegada en la història, s'havia trobat una solució al dilema plantejat per Muller: *modificar el genoma on jo vulgui*.

ELS BACTERIS TENEN LA SOLUCIÓ

L'estiu de 1993, en un remot laboratori de la **Universitat d'Alacant**, es va produir un descobriment que iniciaria un nou enfocament a l'edició de genomes. En aquell moment no va semblar que fos massa important, però anys més tard s'ha comprovat que és transcendental².

EL protagonista d'aquesta història és un doctorand anomenat **Francis Mojica** (fig. 4). En el seu segon article³, va descriure unes **seqüències repetitives** que es trobaven en el genoma de *Haloflex mediterranei*, un arqueu halòfil que habita les costes d'Alacant. En aquell moment, el seu objectiu no era trobar un nou sistema d'edició de genomes (ni de bon tros!). El que volia comprovar era l'expressió diferencial dels gens que li permeten viure en ambients salins.

L'any 2002, d'acord amb les recomanacions d'un company microbiòleg, va decidir posar nom a aquestes misterioses seqüències. Les va anomenar **CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)**.

CRISPR/CAS9 ENTRA EN ESCENA

Durant la següent dècada, altres científics van anar traient l'entrellat de les seqüències



Figura 4. Francis Mojica.

CRISPR. Resulta que no tenen res a veure amb la tolerància a la salinitat, sinó que són un sistema de **defensa bacterià**. Les seqüències repetitives estan separades per fragments del **genoma de virus**. Es tracta, doncs, d'una mena de biblioteca que guarda informació sobre els virus que en un passat ja han infectat la cèl·lula.

L'any 2012, **Doudna i Charpentier** van descobrir que hi havia una proteïna (**Cas9**) que atacava específicament les seqüències guardades en les seqüències CRISPR⁴. Per tant, tenien al seu davant un sistema que buscava una seqüència específica de DNA i la tallava (fig. 5).

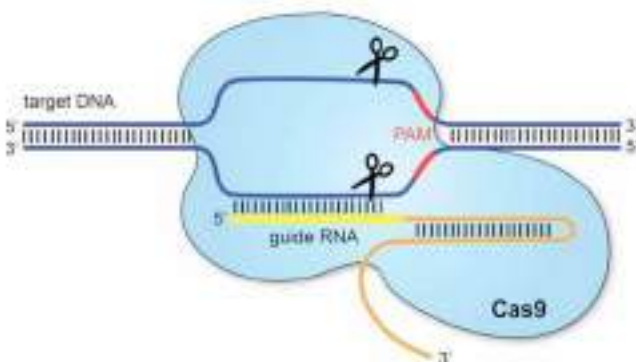


Figura 5. El sistema CRISPR/Cas9 consta d'una proteïna endonucleasa (Cas9) i d'un RNA que la guia fins a la seqüència de DNA. En els bacteris, aquest DNA està codificat en les seqüències CRISPR.

EN RESUM

D'acord amb tot el que hem explicat, en aquests primers 20 anys del segle XXI s'han trobat diferents solucions al dilema de Muller. Algunes que semblaven definitives, com ara els ZNFs, s'han substituït per d'altres que han acabat resultant més eficients.

Us he de dir, però, que el sistema de Doudna i Charpentier no és pas el definitiu. Fa uns quants mesos, l'octubre de 2019, **David R. Liu** va publicar un article on s'explicava un sistema millorat al CRISPR/Cas9 tradicional⁵. El principal avenç és l'augment de la precisió a l'hora de modificar en la regió que es vulgui.

Així doncs, fins on s'arribarà amb aquest sistema? Trobarem d'aquí a uns anys un sistema que encara sigui millor? Només el temps sembla tenir la resposta.

REFERÈNCIES

1. Miller, J., McLachlan, A. D. & Klug, A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus* oocytes. *EMBO J.* **4**, 1609–1614 (1985).
2. Lander, E. S. The Heroes of CRISPR. *Cell* **164**, 18–28 (2016).
3. Mojica, F. J. M., Juez, G. & Rodriguez-Valera, F. Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Mol. Microbiol.* **9**, 613–621 (1993).
4. Jinek, M. *et al.* A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* (80-). **337**, 816–821 (2012).
5. Anzalone, A. V. *et al.* Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* **576**, 149–157 (2019).

EXPRESSIÓ I CRISTAL·LITZACIÓ DEL CONSTRUCTE T396-Q574 DEL GEN TEN-ELEVEN-TRANSLOCATION-2



AUTOR:

POL SALUDES PERIS

Estudiant del Grau de Biotecnologia,
Universitat de Barcelona (UB)

Durant el mes de juliol de l'any 2019 vaig tenir l'oportunitat de realitzar unes pràctiques a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau gràcies a haver estat guardonat en la XX Exporecerca Jove. En les pràctiques vaig estar treballant amb un equip d'investigació dirigit pel Dr. Pablo Fuentes-Prior que està especialitzat en les bases moleculars de les malalties.

En aquell moment estaven realitzant una investigació sobre el gen Ten-Eleven-Translocation-2 (TET2). La meua feina durant el mes de juliol va ser investigar un dels quatre constructes en els quals s'havia dividit el gen: el constructe que codificava la seqüència T396-Q574 de la proteïna TET2. És a dir, sintetitzar i cristal·litzar la proteïna d'aquella regió concreta del gen per a obtenir la seva representació tridimensional. A partir d'aquesta, l'equip podria estudiar els possibles efectes d'una mutació del gen en aquell constructe de la proteïna.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Gen Ten-Eleven-Translocation-2 (TET2)

TET2 és un gen humà el qual exerceix un paper fonamental en la regulació epigenètica de l'hematopoesi normal i maligna. Està localitzat en el cromosoma 4q24 i codifica per una dioxigenasa la qual catalitza la conversió de la base genètica modificada 5-metilcitosina (5mC) en 5-hidroximetilcitosina (5hmC) i té un paper clau en la desmetilació d'ADN actiu. També facilita la conversió posterior de 5hmC a 5-formilcitosina (5fC), i la conversió de 5fC a 5-carboxilcitosina (5caC). La conversió de 5mC en 5hmC, 5fC i 5caC constitueix probablement el primer pas en la desmetilació de citosina. [1]

El TET2 s'expressa a nivells especialment elevats en cèl·lules hematopoètiques, i és rellevant per a l'hematopoesi normal.

S'han descrit nombroses mutacions TET2 en una àmplia gamma de malalties mieloides humanes que van des de leucèmia mieloide aguda (AML) a neoplàsies mieloproliferatives (MPN). Les mutacions TET2 també són freqüents en alguns subgrups de limfomes de cèl·lules T madures. A més de les neoplàsies hematològiques i limfoides, les variants de TET2 s'han descrit més recentment en gairebé tots els tipus de càncer, en particular els carcinomes colorectals, pulmonars i de la pell. [2]

L'equip d'investigadors de l'Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau encapçalat pel Dr. Pablo Fuentes-Prior pretén estudiar el gen TET2 en diferents constructes. És a dir, han dividit el gen en quatre fragments i estudiaran el segment de proteïna TET2 que s'expressa en els diferents constructes. Durant les pràctiques que vaig realitzar a l'Institut de Recerca vam estudiar una de les quatre regions d'aquest gen, el constructe que codificava per la seqüència T396-Q574 d'aminoàcids de la proteïna TET2. L'objectiu d'aquesta investigació era expressar la proteïna T396-Q574, cristal·litzar-la per obtenir la representació tridimensional d'aquesta i, finalment, aconseguir predir els efectes que tindria una mutació al gen TET2 en l'estructura i la funció del constructe T396-Q574 de la proteïna. Això és possible gràcies a una comparació entre l'estructura natural de la proteïna TET2 i la de pacients que han desenvolupat una malaltia per culpa d'una mutació en el gen TET2 i que, per tant, la proteïna TET2 no s'expressa correctament.

2. METODOLOGIA

2.1. Transformació i cultiu bacterià

El plasmidi que es va transformar era el pET28a+-t2-T396-Q574 el qual contenia la part del gen que codificava pel constructe T396-Q574 de la proteïna TET2 i el gen de resistència a l'antibiòtic Kanamicina. S'havien utilitzat NdeI/HindIII com a enzims de restricció per produir aquest plasmidi.

A partir d'un "heat shock" es transformà 1 µl el plasmidi en *Escherichia coli* BL-21. S'addicionà medi SOC i LB a l'alíquota i es deixà a 37 °C durant una hora. Seguidament es va fer un cultiu bacterià en plaques de LB+Kanamicina i es van tronar a deixar a 37 °C durant tota la nit (O/N).

Pel precultiu es disposaren 10mL de medi LB líquid amb Kanamicina i s'inocularen algunes colònies que havien proliferat en les plaques. Es tornà a deixar O/N a 37 °C amb agitació.

Pel cultiu líquid es van disposar 50mL de medi LB líquid amb Kanamicina, es van afegir 2mL del pre-cultiu i es deixà durant una hora a 37 °C amb agitació. Quan la densitat òptica (OD) de la mostra a 600nm era aproximadament 0,55 es separà una alíquota de 0,5mL (blanc, temps=0) i a la resta de mostra (temps=4) s'hi va afegir 25 µl d'IPTG per induir la síntesi proteica. S'incubà a 37 °C durant quatre hores amb agitació.

Passat aquest temps es van separar 0,5mL de mostra t=4 i es van afegir 60 µl de Sample Buffer 2x (SB) en les mostres t=0 i t=4 per fer una electroforesi de control de l'expressió de la proteïna T396-Q574. Els 4,5mL de mostra t=4 restants es van centrifugar a 3500rpm durant 10 min, es va eliminar el sobrenedant i es va reservar el pellet a -20 °C.

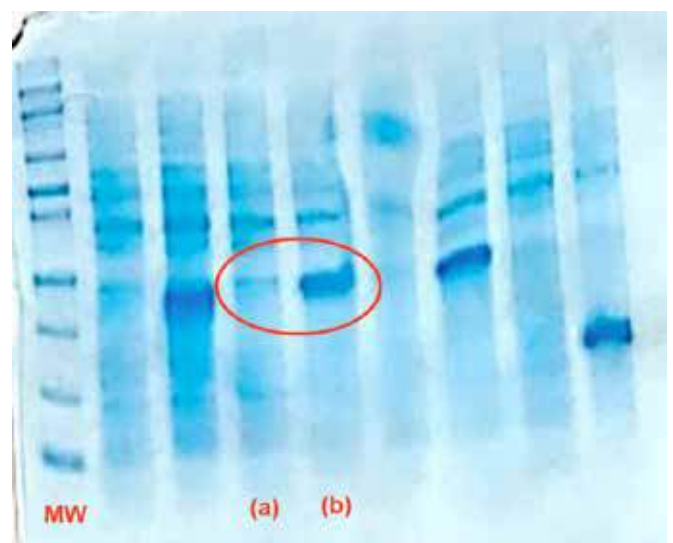


Figura 1 Electroforesi control per comprovar l'expressió de la proteïna T396-Q574. (a) mostra t=0 no s'hi havia afegit IPTG i per tant no hi ha una sobreexpressió de la proteïna (b) mostra t=4 s'observa una sobreexpressió de la proteïna.

2.2. Extraccions seriades de la proteïna

Per a poder veure quines eren les condicions més favorables de solubilització de la proteïna d'interès es va fer una extracció seriada de la mostra amb B-PER, 2M d'urea, 4M d'urea, 6M d'urea i 8M d'urea.

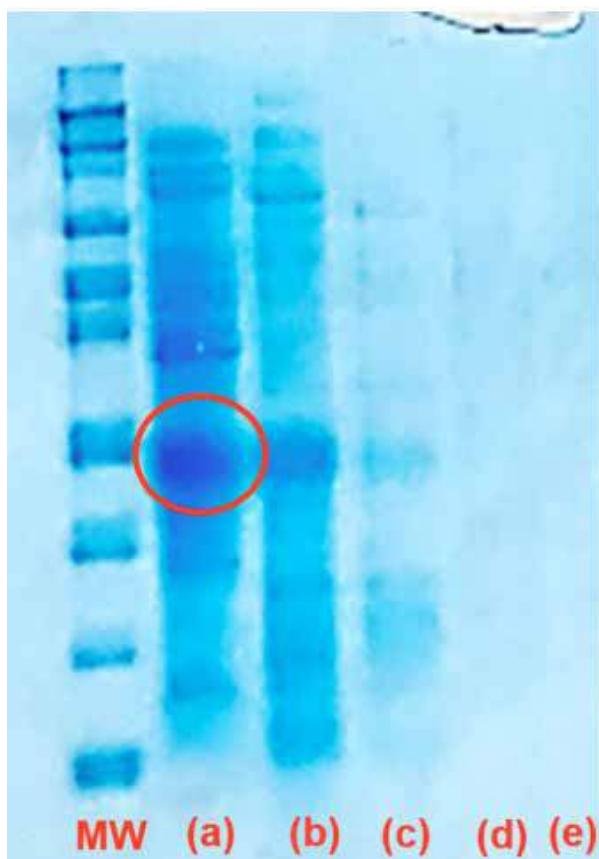


Figura 2. Resultats de l'extracció seriada on es pot veure que la proteïna T396-Q574 solubilitza correctament en medi (a) B-PER, ja que s'observa una gran quantitat d'aquesta. (b) 2M d'urea (c) 4M d'urea (d) 6M d'urea (e) 8M d'urea.

Per fer la primera extracció en va resuspendre el pellet congelat amb B-PER+DNasaI (nucleasa)+inhibidor de proteases (cocktail VII Calbiochem)+EDTA. Seguidament es va deixar 15 min a la sèria a 4 °C. Passat aquest temps es centrifugà la mostra a 13000 rpm durant 10 min i es va reservar el sobrenedant a 4 °C. En les següents extraccions es realitzà el mateix procediment però canviant el B-PER per 2M d'urea, 4M d'urea, 6M d'urea i 8M d'urea obtenint així cinc falcons de sobrenedant i un amb el pellet restant. Tots ells es van reservar a

4 °C. Finalment es va fer una electroforesi per veure quines eren les condicions més adients en què es solubilitzava la proteïna. S'observà que la proteïna T396-Q574 solubilitzava bé en B-PER, la qual cosa facilitava molt l'experiment, ja que no eren necessaris procediments extrems tal com s'haguessin hagut de fer si la proteïna hagués solubilitzat en alguna de les altres condicions.

2.3. Increment de la síntesi proteica i aïllament de la proteïna T396-Q574

En observar que la proteïna T396-Q574 solubilitzava en B-PER, es tornà a repetir l'experiment augmentant la síntesi de la proteïna. Es va tornar a fer un cultiu líquid amb més quantitat (230mL) i quan la OD era aproximadament 0,55 es van afegir 185 µl d'IPTG. Passades quatre hores es va centrifugar la mostra a 13000 rpm, es va eliminar el sobrenedant i del pellet restant es va fer l'extracció de proteïna amb B-PER obtenint així el sobrenedant de l'extracció.

Es va filtrar el sobrenedant de l'extracció amb B-PER i seguidament es realitzà un aïllament de la proteïna T396-Q574 a partir d'una cromatografia d'afinitat amb una columna de níquel (ÄKTA).

Es va fer una electroforesi de control amb les mostres on hi havia la proteïna T396-Q574 i la mostra obtinguda al principi de l'ÄKTA, en la qual la proteïna ja s'havia impregnat a la columna i servia de control (not-bound).

2.4. Screening i cristal·lització de la mostra

Un cop aïllada la proteïna d'interès es va concentrar la mostra amb tub Amicon i es va realitzar un canvi de medi (canvi [imidazol]): 50 µl de mostra es van deixar a 200 mM d'imidazol i els 170 µl restants es van filtrar amb 10 mM d'imidazol. Seguidament la mostra 10 mM es va dur al Parc Científic de Barcelona per realitzar un screening de cristal·lització per tal de veure quines eren les condicions més favorables per a la cristal·lització de la proteïna T396-Q574. És a dir, en plaques de cristal·lització amb 96 pous es

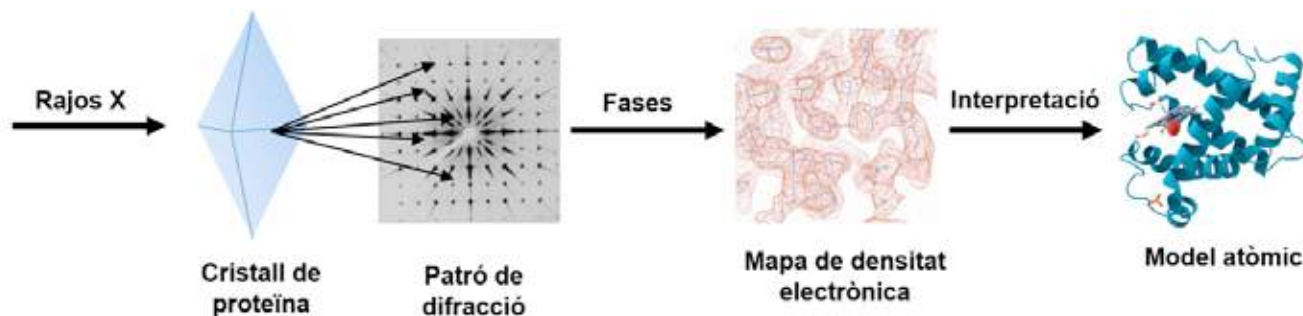


Figura 3. Brev esquema de l'obtenció de la representació tridimensional d'una proteïna a partir del seu cristall

disposaven nanogotes de mostra i de medi (cada pou amb un medi diferent) per així poder veure amb en quines condicions la proteïna tendia a cristal·litzar.

Alguns dies després es va observar que la proteïna tenia facilitat per cristal·litzar en condicions on el sulfat d'amoni o el sulfat de liti fossin presents. Per aquest motiu es va dur a terme una segona cristal·lització en plaques de mida major i s'hi dipositaven 1,5 µl de mostra i de medi en cada pou.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

La investigació sobre el constructe T396-Q574 s'ha quedat aturada en aquest punt. Actualment s'estan buscant millors condicions per agilitzar la cristal·lització de la proteïna T396-Q574, ja que amb les condicions esmentades anteriorment la proteïna cristal·litza molt lentament o simplement no és capaç de cristal·litzar. Un cop s'obtinguin cristalls d'aquesta part de la proteïna TET2 s'enviaran a sincrotró perquè es pugui obtenir una imatge tridimensional del constructe proteic.

Els hospitals i centres de recerca donaran informació sobre les mutacions trobades en pacients del gen TET2 i si aquestes han provocat el desenvolupament d'una malaltia o no. A

partir d'aquesta informació es pot saber quines regions del gen tenen més tendència a mutar i quins series els efectes d'aquestes mutacions en la proteïna. És a dir, l'equip podrà saber si el constructe T396-Q574 de la proteïna es veu afectat per una mutació del gen o simplement queda silenciada en ell, quina és la freqüència en què la proteïna muta en aquesta regió i els efectes que comporta la mutació en l'estructura i funció de la proteïna. Per tant, quina és la importància del constructe T396-Q574 de la proteïna TET2 a l'hora de desenvolupar una malaltia.

REFERÈNCIES

1. https://www.nextprot.org/entry/NX_Q6No21/ (darrer accés: 30.12.19)
2. Bussaglia, E., Antón, R., Nomdedéu, J., Fuentes-Prior, P. (2019). *TET2* missense variants in human neoplàsia. A proposal of estructural and funcional classification

DDBIOLAB ESTÁ FORMADA POR UN EQUIPO HUMANO CON GRAN PREPARACIÓN Y AMPLIA EXPERIENCIA AL SERVICIO DE LA INVESTIGACIÓN EN LABORATORIOS E INDUSTRIA, EN LAS ÁREAS DE:

- ▶ INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA,
- ▶ INVESTIGACIÓN MÉDICA,
- ▶ LIFE SCIENCE,
- ▶ BIOQUÍMICA Y BIOTECNOLOGÍA,
- ▶ MEDIO AMBIENTE,
- ▶ INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN PÚBLICOS Y PRIVADOS,
- ▶ INDUSTRIA QUÍMICA,
- ▶ CLÍNICA Y HOSPITALARIA,
- ▶ UNIVERSIDADES,
- ▶ EDUCACIÓN Y FORMACIÓN EN GENERAL,
- ▶ SEGURIDAD,
- ▶ INDUSTRIA EN GENERAL.



¡DESCUBRA NUESTRAS PROMOCIONES DEL MOMENTO!

memmert

ClearLine

VENTA FLASH



Y NUESTRAS
¡MARCAS EXCLUSIVAS PARA ESPAÑA!

CARBOLITE
IGERO

Regístrese ahora en su espacio personal
de nuestra página web

www.ddbiolab.com



DDBIOLAB@DDBIOLAB.COM
+34 902 333 310

THE 2019 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE AND ITS RELATIONSHIP WITH CANCER



AUTORA:

MARINA GONZÁLEZ SORRIBES

Estudiant de Ciències Biomèdiques
Universitat de Barcelona (UB)



AUTOR:

MARCOS GARCÍA TENECHE

Estudiant de Bioquímica
Universitat de Barcelona (UB)

The 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine assembly at Karolinska Institute has been awarded to William G. Kaelin Jr, (EUA), Sir Peter J. Ratcliffe (Regne unit) and Gregg L. Semenza, (EUA) "for their discoveries of how cells sense and adapt to oxygen availability".

William G. Kaelin, Jr.: He received his M.D at Duke University and specialized in internal medicine and oncology at Johns Hopkins University and Dana-Faber Cancer institute where he established his group on tumor-suppressor proteins.

Sir Peter J. Ratcliffe: His specialized training in nephrology was taken at Oxford. Nowadays he is the Director of Clinical Research at Francis Crick Institute (London) and Director for Target Discovery Institute in Oxford.

Gregg L. Semenza: He received his PhD degree at the University of Pennsylvania becoming principal investigator at Johns Hopkins University (Baltimore). At this moment, he is the

Director of the Vascular Research Program at the Johns Hopkins Institute for Cell Engineering.

Molecular oxygen (O_2) is a key substrate for mitochondrial ATP production. Under O_2 deprivation (known as hypoxia) many ATP-dependent pathways such as ionic equilibrium, protein synthesis or cell signaling become deregulated affecting cell survival. Therefore, maintenance of O_2 homeostasis is essential for the survival of most pluricellular organism.

In humans, carotid body specialized cells are able to sense blood oxygen levels and rapid adaptation process is activated with effects in cardiac pressure, respiratory rate and diuresis. But there are other long-term physiological adaptations to these conditions. These are a rise in the levels of hormone erythropoietin (EPO), increased angiogenesis and enhanced glucose metabolism.

EPO is in charge of increasing the production of erythrocytes and thus of blood oxygen-carrying



William G. Kaelin Jr.

Sir Peter J. Ratcliffe

Gregg L. Semenza

Figura 1. The Nobel Prize in physiology or medicine 2019 winners. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/press-release/>

capacity. Regulation machinery to control plasma EPO concentration depending on O_2 remained unknown until Gregg Semenza discovered specific downstream DNA segments located next to the EPO gene. Together with Sir Peter Ratcliffe demonstrated that these sequences were not only activated in kidney, the main plasma EPO producer organ. The results showed ubiquitous oxygen sensing machinery expression.

Cells under hypoxia or tumorigenesis suffer enhanced angiogenesis and glucose metabolism. This is explained thanks to the intervention of hypoxia-inducible factor (HIF). HIF is a protein complex that binds to specific DNA segments, HIF Response Elements (HRE), under low O_2 . Initially the cytosolic subunit HIF-1 α travels to the nucleus where secondly binds to ARNT, finally they interact with the DNA to activate transcription. Some of the products of this transcription activation function are VEGF, as a pro-angiogenic molecule, and GLUT1, which encodes glucose transporter.

In normoxic conditions (normal oxygen levels), HIF-1 α cannot be translocated to the nucleus and is degraded in the proteasome. Prolines in HIF-1 α are hydroxylated by the enzyme prolyl hydroxylase (PHD) and then it is conjugated with Von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor protein.

How HIF-1 α is ubiquitinated for proteasomal degradation in an oxygen-dependent manner remained a central question. The answer came by William Kaelin, Jr, who was researching an inherited syndrome known as von Hippel-Lindau's disease (VHL disease). Families with VHL mutations have an increased risk of cancer.

Kaelin observed high expression levels of hypoxia inducible genes when VHL was mutated, but when VHL function was restored into cancer cells, the expression levels of hypoxia-regulated genes were restored. Other groups showed that VHL is part of a complex that labels proteins with ubiquitin. Ratcliffe demonstrated that VHL can physically interact with HIF-1 α and is required for its degradation. This conclusively linked HIF-1 α ubiquitination with VHL.

Moreover, other proteins interact in hypoxia response. It is important to highlight cofactors, p300 and CBP, and the inhibitor FIH which interact with HIF complex to allow transcription of oxygen dependent key genes.

Disruption in this pathway is not only found in von Hippel-Lindau's disease, numerous cells in an advanced cancer state suffer dysregulation in the oxygen response. For this reason, understanding this pathway is essential in biomedical research

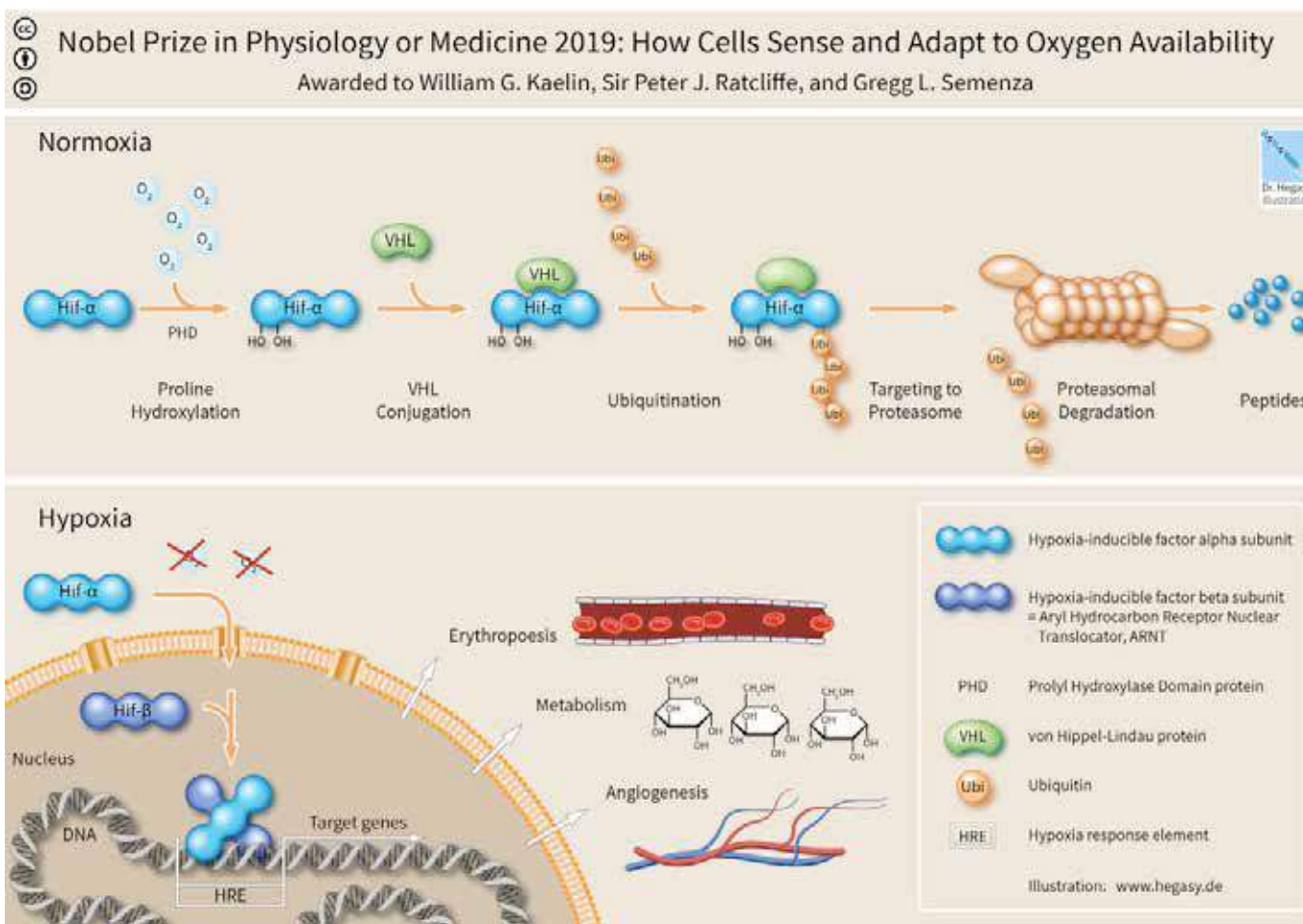


Figure 2. HIF-1 α mechanism of action and regulation. https://en.wikipedia.org/wiki/Hypoxia-inducible_factors

and provides new pharmacological targets for cancer as well as many other diseases in which this pathway is involved.

REFERENCES

- Ivan, M., Kondo, K., Yang, H., Kim, W., Valiando, J., Ohh, M., Salic, A., Asara, J., Lane, W. and Kaelin, W. (2001). HIF α Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O₂ Sensing. *Science*, 292(5516), pp.464-468.
- Jaakkola, P., Mole, D., Tian, Y., Wilson, M., Gielbert, J., Gaskell, S., Kriegsheim, A., Hebestreit, H., Mukherji, M., Schofield, C., Maxwell, P., Pugh, C. and Ratcliffe, P. (2001). Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation. *Science*, 292(5516), pp.468-472.
- Nakazawa, M., Keith, B. and Simon, M. (2016). Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nature Reviews Cancer*, 16(10), pp.663-673.
- NobelPrize.org. (2020). The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. [online] Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/> [Accessed 12 Dec. 2019].
- Wikipedia.org (2020). Hypoxia-inducible factors. [online] Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Hypoxia-inducible_factors [Accessed 27 Dec. 2019].
- Semenza, G., Nejfelt, M., Chi, S. and Antonarakis, S. (1991). Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(13), pp.5680-5684.

ACTE INAUGURAL DE BOJOS PER LA BIOQUÍMICA 2020



AUTORA:

LAIA BEKIUS

Estudiant de Bioquímica
i participant del Bojos 2015

El divendres 10 de gener de 2020 va tenir lloc l'acte d'inauguració del programa Bojos per la Ciència de la Fundació Catalunya la Pedrera. Un temps abans em van demanar fer-hi una petita intervenció, parlant de la meva experiència com a participant i com a professora. A continuació teniu les paraules que els vaig dedicar a la nova generació de boges i bojos.

Bona tarda, em fa molta il·lusió ser avui aquí. Ara fa 5 anys, jo estava en la vostra mateixa posició i mai m'haguera imaginat que un dia hauria de pujar aquí i explicar-vos la meva experiència. Recordo perfectament l'expectació que tenia perquè finalment es materialitzava aquell correu, rebut temps abans, en què se'm deia que formava part dels bojos per la ciència... En fi, ja us ho imagineu, un gran privilegi i tot plegat una bogeria!

Si em permeteu, abans de parlar del bojos, us vull explicar breument un altre projecte científic del qual vaig formar part. Ara però, haurem de viatjar 15 anys enrere; en tenia 6 i estava aprenent a llegir i escriure i d'entrada jo estava prou convençuda que això era el més important que calia aprendre. Feia 1r de primària i amb la meva classe vam decidir que volíem estudiar els ximpanzés. La nostra mestra, que és una de les millors docents que he tingut mai, va posar-se

en contacte amb la gent del Zoo de Barcelona i va aconseguir que poguéssim anar-hi gairebé cada setmana com a part d'un projecte escolar interdisciplinari. Amb esperit curiós, sèiem al voltant de la zona dels ximpanzés i llibreta en mà anàvem apuntant tot el que passava davant dels nostres ulls. Després a classe en parlàvem i analitzàvem els nostres apunts. Vam aprendre moltíssimes coses, una d'elles la diferència entre observar i interpretar. Per exemple; observàvem que corrien amunt i avall i apuntàvem que estaven jugant al "pilla-pilla". Va ser un projecte de 2 anys i estic segura que va ser llavors quan vaig començar a desenvolupar el meu esperit crític i el meu amor per la ciència. Fins que no vaig arribar al "bojos", pocs projectes m'havien motivat tant.

Com us han dit abans, vaig participar en el "Bojos per la Bioquímica" en 2015 i després n'he sigut professora a les edicions de 2018 i 2019. Per mi ha sigut una de les millors experiències de la meua vida i em va fer veure que podia aconseguir el que em proposés.

Primer com a participant, el programa em va ajudar a decidir què volia estudiar, em va donar un espai on compartir inquietuds i bons moments amb joves de la meua edat i també eines per entendre com funciona el món de la



Parlament de la Laia Bekius durant la inauguració del Bojos per la Bioquímica 2020.

ciència i la investigació. Una cosa que no vaig valorar prou en el seu moment, però que tenia bastant mèrit, era llevar-se d'hora els dissabtes al matí i anar al laboratori amb tantes ganes, després d'estrenar la meva primera bata blanca. El dia que jo vaig venir aquí, em van fer una observació que vaig trobar rellevant; durant tota la vostra vida heu destacat acadèmicament, si esteu aquí és perquè sou dels millors de la classe, però en els "bojos", us trobareu per fi entre iguals, i més que una amenaça, això serà una oportunitat i un repte.

Participar en els "bojos" és una oportunitat d'or per aprendre coses que us serviran en el vostre futur més immediat, ara que ja sou a batxillerat, i us aviso que passa de pressa. Per exemple, jo vaig arribar a la uni amb unes bones nocions de com treballar en un laboratori, sabia pipetejar correctament, entenia el funcionament de l'espectrometria i l'electroforesi i sabia dir què era un transgènic. També em va servir per fer bons amics que venien de tot Catalunya amb els quals encara ens trobem, de fet un d'ells ha vingut amb mi, avui. Un dels records més entranyables que tinc són els dinars que fèiem després de cada sessió.

Un dissabte d'aquells al laboratori van venir de TV3 a gravar-nos per al telenotícies migdia.

Va ser molt divertit i a l'hora de dinar vam mirar-ho junts. La notícia era força curta i al final sortia en Josep Maria Fernández i em va quedar gravat el que va dir: aquests joves són el futur de la ciència a Catalunya. En aquell moment vam riure, però ara, passats 6 anys, quan estem acabant les respectives carreres, cada vegada això és més real, i en gran part és gràcies a haver format part del programa del "bojos". Josep Maria, vull aprofitar per agrair-te tota l'energia que hi poses amb tanta vocació any rere any. Sense tu no seria el mateix. Moltes gràcies.

Com us he dit abans, també he sigut professora durant dos anys i ha estat una experiència igual o més enriquidora que ser-ne participant. D'entre les coses que he après, em quedo que s'ha de saber molt més del que realment has d'explicar, per explicar aquest bocí has de saber tot aquest tros. També, que s'aprèn molt de les preguntes que et fan i que els profes tenen raó quan diuen allò que des de la pissarra es veu i se sent tot.

El que més m'ha agradat és parlar amb els joves al final de cada sessió, que són en grups de 6, i veure en ells les mateixes inquietuds que tenia jo. És una oportunitat única i per a mi ha sigut molt gratificant creuar-me pels passadissos de la facultat, amb algunes d'aquestes noies i nois, que van ser els meus alumnes fa dos anys, i que aquest curs al setembre van començar a estudiar Bioquímica.

Formar part d'aquest programa no només us omplirà de ciència els dissabtes al matí, us permetrà començar a formar la vostra xarxa dins el món científic i us ajudarà a trobar el vostre lloc dins la comunitat.

Per acabar, us donaré un últim consell: pregunteu molt, aprofiteu cada minut i gaudiu moltíssim. I un de concret per les noies: no deixeu mai de lluitar, siguem cada cop més visibles.

Moltes gràcies i fins aviat, futurs científics de Catalunya!

I OLIMPIADA CIENTÍFICA JUVENIL



AUTORA:

XAVIER HERNANDEZ ALIAS

Estudiant de doctorat
i membre de l'associació QuinteScience

La I Olimpíada Científica Juvenil Espanyola (I OCJE) arriba trepitjant fort. La primera edició d'aquesta olimpíada científica, adreçada a alumnes de l'ESO, va comptar amb la participació de 861 alumnes de tot just 15 anys, repartits per diverses ciutats del territori espanyol: el dijous 26 de setembre, 200 participants van competir a Màlaga i Múrcia, i el divendres 27 de setembre, van ser 700 els estudiants que van participar a Madrid, Barcelona, Saragossa, Santiago de Compostel·la, Oviedo, Bilbao i Conca.

Rere l'OCJE es troba QuinteScience, l'associació nacional —juvenil i sense ànim de lucre— d'antics participants en les olimpíades científiques. El grup de joves que la forma porta gairebé una dècada organitzant esdeveniments per a la promoció del paper de la ciència a la societat, tant des de la perspectiva de la divulgació com de l'educació. Aquest nou projecte sorgeix arran de l'Olimpíada Científica Juvenil Internacional (IJSO), un esdeveniment que compta amb una llarga trajectòria i la participació d'un centenar de països.

Aquesta olimpíada destaca principalment pel seu públic jove i el seu caràcter multidisciplinari. A més, s'atorga gran importància al treball en equip i a les habilitats deductives dels participants.

LA I OCJE A CATALUNYA

A Barcelona, la participació va ser de 180 alumnes de 38 instituts de totes les províncies catalanes. A la Facultat de Física de la Universitat de Barcelona, els estudiants es van enfrontar a un examen tipus test que valorava molt més que els coneixements impartits a l'aula, ja que, segons l'organització, l'objectiu era avaluar també la seva "creativitat i capacitat de raonament". A més, els estudiants van poder posar en pràctica el que havien après a classe, tot experimentant amb l'espectre de la llum gràcies a la col·laboració de l'Institut de Ciències Fotòniques (ICFO).



180 estudiants emprovant-se ulleres de difracció durant l'OCJE a la Facultat de Física de la Universitat de Barcelona.



Foto grupal dels més de 200 participants i professors a l'OCJE de Catalunya.

En aquesta edició, els alumnes Emma Cardona Gómez, Pol Mingot Pere i Hongwei Zheng, de l'Institut Marta Mata (Montornès del Vallès) es van proclamar vencedors en la fase autonòmica catalana. La segona posició va caure en mans del Lucas Manzano Barbaria, el Guillem Marquès Segura i el Cristian Rei Marquez (Institut Montserrat Miró i Vilà, Montcada i Reixac) i el tercer lloc el van ocupar l'Omar Elallaly Gajardo, la Yixue Lin i el Carlos Tranca Gheorge (Institut Joaquim Rubió i Ors, Sant Boi de Llobregat).

Gràcies al suport de la Societat Catalana de Física, la Societat Catalana de Biologia i de la Fundació Cellex, els guanyadors es van desplaçar a Santiago de Compostel·la per representar Catalunya en la fase estatal, que se es va celebrar entre els dies 16 i 19 d'octubre. Allà, van posar a prova el seu intel·lecte, enginy i capacitat de treball en equip en una sèrie de proves teòriques i pràctiques, individuals i per equips, amb l'objectiu de formar part de la selecció espanyola. Aquesta fase comptava amb el suport de la Universitat de Santiago de Compostel·la, Xacobeo 2021 i la Xunta de Galícia.

A la fase espanyola, els equips de joves científics d'Andalusia i Astúries es van proclamar guanyadors i es van desplaçar a Doha (Qatar) per a representar Espanya a la fase internacional (IJSO), que va tenir lloc del 3 al 12 de desembre. Hi van participar més de 700 persones procedents de 70 països (dels 5 continents). Allà, la delegació espanyola va aconseguir una medalla de bronze per part de l'estudiant M.^a Lucía Aparicio García (Astúries).



Equips guanyadors a la fase estatal de l'OCJE.

VWR: su socio global de confianza

Innovamos, desarrollamos y suministramos productos, servicios y soluciones fiables y personalizadas para el desarrollo científico

Innovadora cartera de productos para laboratorio y producción

Servicios y soluciones a medida de alta calidad

Red de distribución global y fiable

Compromiso con las entregas seguras y a tiempo

Capacidades de investigación y desarrollo

Conocimiento de la tecnología y normativas vigentes

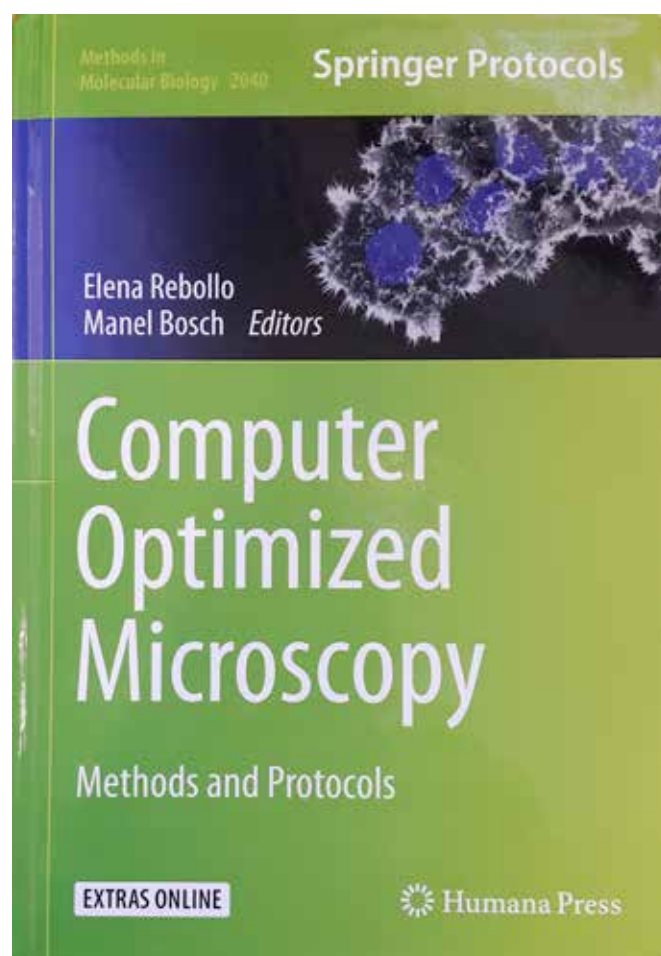
Socio colaborador para el desarrollo científico

Visite es.vwr.com y descubra todo lo que podemos hacer por usted

COMPUTER OPTIMIZED MICROSCOPY, PER MANEL BOSCH I ELENA REBOLLO

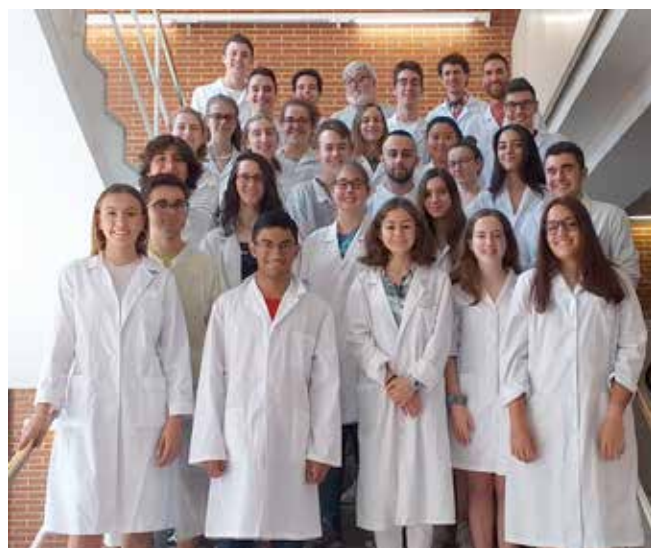
En les últimes dècades la microscòpia ha avançat molt, tant en la tecnologia que s'utilitza en els propis microscopis com també la dels ordinadors que emmagatzemen les imatges resultants. Aquests avenços permeten que es generi un volum molt gran de dades (imatges) i creen per tant, la necessitat d'eines per poder analitzar-les. En aquest sentit, l'anàlisi d'imatges és un camp en expansió on cada cop més investigadors de diferents disciplines científiques, acaben convergint.

El llibre "Computer Optimized Microscopy, Methods and Protocols" de la sèrie "Methods in Molecular Biology" és precisament un compendi de protocols que cobreix diferents aplicacions de l'anàlisi d'imatges: la col·localització, el comptatge o el seguiment (tracking) de molècules, l'anàlisi d'estructures tridimensionals, la quantificació de FRET, entre altres. A més, facilita les eines per poder automatitzar els protocols i també per poder-los adaptar als experiments de cadascú.



I TU? JO, BIOQUÍMICA

La vint-i-tresena edició del curs "I tu? Jo, Bioquímica" va tenir lloc del 25 al 28 de juny de 2019, un cop més vint-i-quatre estudiants de batxillerat van poder gaudir i aprendre de la passió per la bioquímica.



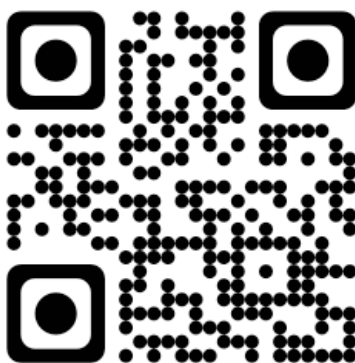
BOJOS PER LA BIOQUÍMICA

En l'edició del 2019 (la vuitena edició del curs!), vint-i-quatre alumnes de primer de batxillerat van sacrificar 18 matins dels dissabtes de gener fins a juny de 2019 per endinsar-se en el món de la bioquímica.



BENVINGUTS AL BQ BLOC!

Volem aprofitar aquest BQ Club per presentar-vos el BQ Bloc, una nova eina que esperem que arribi allà on aquesta revista no pot arribar. Amb el BQ Bloc volem fer més palès que mai allò que realment som tots els ex-ITUs i ex-Bojos: una xarxa de gent motivada per la Bioquímica. Per aquest motiu, esperem que el BQ Bloc sigui: un espai de notícies, on publicarem temes d'actualitat amb rigor científic; un espai de debat, on a través de comentaris ens feu arribar les vostres opinions; un espai de reunió, on ens puguem comunicar més enllà de les reunions presencials; un espai d'entreteniment, on puguem penjar vídeos i humor científic.



BQBLOC.BLOGSPOT.COM

Al BQ Bloc podreu trobar també tots els números del BQ Club, així com un calendari electrònic amb moltes activitats científiques que poden resultar-vos d'interès. Esperem que en feu ús. Però sobretot, tenim ganes d'interaccionar amb vosaltres! Teniu dubtes sobre la universitat o la teva formació? Us interessa algun tema científic en particular? Voleu publicar a BQ Club o BQ Bloc algun dels teus treballs o vinyetes? No dubteu en enviar-nos un correu a bqclub.editors@gmail.com.

NOTÍCIES

PÍNDOLES DE CIÈNCIA

2019-nCoV: una nova epidèmia?

El dia d'avui (26 de gener), 56 persones han mort a causa d'una nova espècie de Coronavirus amb epicentre a Wuhan (Xina), anomenada 2019-nCoV. Mentre la Xina ha interromput qualsevol transport des de Wuhan i l'Organització Mundial de la Salut intenta fer front a aquest brot, els científics intenten resoldre els dubtes i preguntes que suscita. Només un mes després del primer cas de pneumònia causada pel virus, investigadors xinesos ja han publicat la seva seqüència genòmica. Així doncs, què en sabem? [Llegeix més al [BQ Bloc](#)]

Noves cèl·lules, noves funcions

Tot i les nombroses investigacions que els científics han fet sobre el sistema immunitari humà durant el segle passat, és sorprenent que se segueixin descobrint nous tipus de cèl·lules. Al maig, un grup d'investigadors va descriure un híbrid de cèl·lules B i T, que van anomenar "dual expresser cells" (DE). Aquest tipus cel·lular és especialment abundant en persones amb diabetis tipus 1. [Llegeix més al [BQ Bloc](#)]

Les malalties a través de PubMed

El vídeo mostra un anàlisi de 29.000.000 articles de PubMed, corresponent a 250 GB de dades, realitzat pel Computational Systems Biology Laboratory (csbiology.com) de la Universidade de São Paulo. En conjunt, és impressionant observar com l'aparició de certs brots històrics de malalties està associat a un increment en el número de publicacions sobre el tema. [Llegeix més al [BQ Bloc](#)]

La ciència: un entorn de risc

En una enquesta publicada per la fundació britànica Wellcome Trust, el 43% dels participants afirmen que han patit bullying o assetjament, i un 61% han presenciats aquest tipus de comportament en el seu entorn laboral. Quan els enquestats són preguntats sobre les causes, el 78% dels investigadors creuen que és degut a un ambient d'elevada competitivitat. A vegades, sembla que les mètriques de "producció científica" actuals estan per sobre de la qualitat de la recerca i la creativitat. [Llegeix més al [BQ Bloc](#)]

