

## PRESENTACIÓ

La vida depèn de macromolècules com els àcids nucleics, les proteïnes i els hidrats de carboni. L'estudi d'aquestes molècules, els seus complexos i les seves interaccions, ha estat de sempre competència de la bioquímica i de la biologia molecular. Amb el temps s'ha arribat a conèixer un gran nombre de macromolècules i a desxifrar molts dels processos biològics en els quals intervenen. Amb tot, però, el seu coneixement sovint es limita a la definició d'un fenotip, l'establiment d'una seqüència gènica i, fins i tot, la caracterització d'una banda en un gel. No és fins que s'aconsegueix resoldre l'estructura molecular que s'adquireix la visió de com les molècules realment condueixen els seus negocis, és a dir, com realitzen la seva funció.

Recents avenços de les tecnologies del DNA recombinant, dels sistemes d'expressió de proteïnes i de la síntesi química de proteïnes i àcids nucleics han revolucionat tots els camps de la biologia molecular i cel·lular. Alhora, nous i potents sistemes de computació, juntament amb decisives millores de la instrumentació en microscòpia electrònica, cristal·lografia i ressonància magnètica nuclear, han accelerat considerablement el flux de la informació estructural.

La biologia estructural, malgrat que és molt jove, ha adquirit ja naturalesa de disci-

plina científica. Solament durant l'any 1994 el ritme de les caracteritzacions estructurals fou, de mitjana, d'una nova estructura per dia. Si es manté aquesta tendència, l'any 2000 contemplarà la resolució de 2.800 estructures avui totalment desconegudes. En el banc de dades del laboratori de Brookhaven amb prou feines hi havia enregistrades tres o quatre estructures d'espècies de RNA i dels seus complexos amb DNA i proteïnes, l'any 1978. Aquest nombre d'estructures conegudes restà inamovible fins al 1986 quan se n'hi afegiren unes poques més. La resolució i el subsegüent dipòsit d'estructures d'aquesta classe de macromolècules hagué d'esperar fins al 1994 per veure's substancialment incrementada. Avui el nombre d'aquestes estructures conegudes ultrapassa el centenar. Pel que fa a les proteïnes, el mateix banc de Brookhaven conté al voltant de 3.000 molècules proteiques. Aquestes estructures han estat classificades segons la composició estructural secundària amb el resultat que prop dels dos terços d'elles són similars. L'eliminació de les darreres dona una resta d'estructures, la meitat de les quals mostren homologies entre si. En segregar del grup de proteïnes no homòlogues les que contenen elements d'estructura terciària semblants, s'obté un conjunt final

d'unes cent cinquanta formes específiques de plegaments estructurals que són els que es coneixen actualment. D'altra banda, s'ha estimat que el nombre total de plegaments estructurals proteïcs definits en el genoma humà s'apropa a un miler. Es dedueix fàcilment d'aquestes estimacions que manquen encara unes 850 conformacions estructurals per elucidar. Tenint en compte els recents avenços de la producció i la detecció de radiació X de sincrotó, així com la disponibilitat de potents mètodes de computació, es podria concloure que no és una utopia que la comunitat cristal·logràfica afronti la caracterització estructural de les 850 formes de plegament pendents de resolució en un futur proper.

No tot acaba amb l'elucidació d'estructures quiescents. La variabilitat conformacional és també objecte dels estudis estructurals. Així, l'hemaglutinina del virus de la *influenza* canvia de configuració quan aquest penetra dins la cèl·lula. S'han pogut obtenir cristalls de l'estat «alterat» i la seva anàlisi ha revelat l'ocurrència d'una redistribució, altrament impensable, de les hèlices alfa que permet al virus eludir les defenses normals de l'hoste i dipositar el seu propi material genètic dins la cèl·lula. Altres virus posseeixen proteïnes de la càpsida estructurades molt diferentment i, per tant, han de recórrer a estratègies alternatives d'infecció. Temes també de singular rellevància estructural són els mecanismes de reconeixement molecular i de transducció de senyal, les bases estructurals de les interaccions DNA-proteïnes i la seva participació en la regulació de la transcripció durant l'expressió gènica.

La combinació de tècniques també forneix una poderosa eina per a l'anàlisi estructural. La microscòpia electrònica de complexos macromoleculars, juntament amb la cristal·lografia de raigs X, n'és un exemple. Així, ha estat factible posicionar les estructures tridimensionals de l'actina i la miosina

en imatges ultramicroscòpiques dels seus filaments amb el propòsit de visualitzar com es contreen els músculs. La microscòpia de força atòmica s'està revelant molt apropiada per a l'estudi de complexos aperiòdics de grans dimensions. El potencial i la versatilitat de la ressonància magnètica nuclear en l'anàlisi tridimensional d'àcids nucleics i de proteïnes és prou ben conegut.

L'arsenal analític esmentat, juntament amb les fites recentment assolides en els estudis estructurals i funcionals, palesen fefamentment que ens trobem enmig d'una autèntica revolució en la biologia molecular i cel·lular, sens dubte encapçalada per l'estructura. Amb tot, no es pot oblidar que la imatge estàtica d'una macromolècula no és una finalitat en si mateixa ans l'inici d'un camí que porta a la seva comprensió. Cal preveure que, a mesura que es resolguin més i més estructures, l'interès i l'èmfasi es desplaçaran des de la simple descripció cap a la dissecció de la funció amb la finalitat d'esbrinar els fonaments estructurals de la funció molecular. És evident que s'ha assolit un nivell en el qual els estudis estructurals de qüestions biològiques fonamentals s'han de combinar amb mètodes quantitius de mesura i anàlisi derivats de la física, la química i, fins i tot, de les matemàtiques.

La biologia catalana no ha estat al marge de l'extraordinari desenvolupament experimentat per la biologia estructural que acabem d'esbossar. És més, es pot afirmar que hi ha tingut una digna participació, donat que els estudis estructurals han constituït una singular tradició en el nostre entorn. La seva entitat ve recolzada pel fet que el seu nucli inductor s'ha guanyat el reconeixement com l'escola estructuralista catalana. Aquest nou volum de la sèrie dels *Treballs de la Societat Catalana de Biologia* que ara presentem vol fer-se ressò d'aquesta circumstància dedicant-lo al tema de la dinàmica estructural de les macromolècules

biològiques. En el volum s'apleguen un conjunt de contribucions que ens introduiran en els aspectes més sobresortints de la biologia estructural d'avui. Per tal de racionalitzar-ne el contingut i fer-lo més entenedor, els temes s'han distribuït en tres seccions diferenciades. En la primera d'elles es presenten les noves metodologies d'alta resolució de difracció i espectroscòpia, com també les cristal·logràfiques. La segona comprèn els sistemes computacionals de predicció estructural i de modelatge. Finalment, la darrera secció tracta l'intricat tema de la variabilitat i la dinàmica conformacionals del DNA, com també la seva estructuració d'ordre superior en la cèl·lula viva.

Esdevé molt adient que s'inclogui en aquest volum monogràfic, dedicat a la dinàmica estructural de les macromolècules, la transcripció de la conferència plenària que va pronunciar Sir John Kendrew en la sessió inaugural del curs 1996-1997 de la Societat Catalana de Biologia. Precisament, el tema de la conferència va ser la recordació dels esdeveniments més sobresortints ocorreguts a Cambridge a la fi de la Segona Guerra Mundial, que van conduir al desenvolupament de l'anàlisi de difracció de raigs X com a eina cabdal en els estudis estructurals. En aquesta mateixa sessió inaugural la Societat Catalana de Biologia el va distingir com a membre d'honor de la Societat en reconei-

xement de tots els seus mèrits. El professor Kendrew, juntament amb Max Perutz, va obtenir el Premi Nobel de Química el 1962 per haver estat capdavanter en la resolució estructural de macromolècules mitjançant la difracció de raigs X i haver resolt l'estructura de les dues primeres molècules de proteïnes, l'hemoglobina i la mioglobina. Podem considerar el professor Kendrew com un autèntic pioner de la biologia molecular europea. Ell va ser l'any 1974 el promotor i primer director general de l'EMBL, el laboratori europeu de biologia molecular a Heidelberg. Dissortadament, deu mesos escassos després de la seva estada entre nosaltres a Barcelona, el professor Kendrew ens va deixar. La seva pèrdua és irreparable, però deixa en herència un extraordinari conjunt de tècniques d'alta resolució estructural que ell va impulsar com a director del laboratori de Heidelberg. La radiació de sincrotó i la dispersió de neutrons com a fonts de raigs X i la criomicroscòpia electrònica són avui a l'abast de tots els estructuralistes.

En acabar aquest volum, tots els que hem participat en la seva elaboració confiem haver assolit l'objectiu inicialment proposat i desitgem que el seu text compleixi a bastament la funció d'introduir de manera atractiva i planera els estudiosos interessats, professors i estudiants universitaris ensems, en el recòndit món de l'estructura.

Lluís Cornudella  
Barcelona, octubre de 1997