



INSTITUTO DE BIOCOMPUTACIÓN
Y FÍSICA DE SISTEMAS COMPLEJOS

Universidad de Zaragoza



Memoria anual
año 2006

Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI)

Tercera Memoria anual: año 2006.

Indice.

1.-	Principales actuaciones.	pag 3
2.-	Funcionamiento institucional.	pag 5
3.-	Organigrama de Investigación	pag 7
4.-	Congresos organizados por el BIFI en 2006	pag 8
5.-	El Centro de Computación y Supercomputación	pg 11
6.-	El Laboratorio de Biología Molecular	pg 13
7.-	Nuevo edificio	pg 14
8.-	Ayudas obtenidas	pg 14
9.-	Personal. Contratación investigadores	pg 15
10.-	Coloquios y Seminarios BIFI	pg 16
11.-	Convenios y Relaciones con otros centros de investigación	pg 18
12.-	Investigación. Grupos consolidados DGA.	pg 19
13.-	Investigación. Proyectos de investigación.	pg 20
14.-	Investigación. Publicaciones Científicas.	pg 20
15.-	Líneas de investigación	pg 20
16	Tesis doctorales leídas en 2006	pg 28
17	Otras Actuaciones.	pg 28

Anexos.

Anexo 1. Relación de artículos científicos de miembros del BIFI en 2006.

Anexo 2. Relación de proyectos del BIFI y en los que participa algún miembro del Instituto en 2006.

Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI)

Tercera Memoria anual: año 2006.

1 . Principales Actuaciones

A lo largo del año 2006 hemos continuado con el proceso de consolidación del BIFI como Instituto de Investigación tanto en el aspecto institucional como de funcionamiento, lo que se pone de manifiesto en los siguientes datos.

Se ha celebrado un solo Consejo del Instituto a lo largo del 2006, el 7 de febrero a las 19h, en el que se han aprobado las actuaciones realizadas y los proyectos más importantes a llevar a cabo en a lo largo de 2006, asimismo se reforzó el Equipo de Gobierno con un criterio de continuidad.

Realizamos el Segundo Congreso Internacional del BIFI del 8 al 11 de febrero de 2006 “**From Physics to Biology: the interface between experiment and computation**” en la ciudad de Zaragoza, con asistencia de más de 140 investigadoresde todo el mundo.

En el Congreso participaron investigadores que son líderes mundiales y provienen de Universidades y Centros de Investigación de todo el mundo: Boston, Harvard, Johns Hopkins, Los Alamos, Molsoft LLC, New York, MIT, Rockefeller, Florencia, Roma, Eotvos, Ecole Normal Supérieur de París, Ecole Polytechnique de París, Strasbourg, Dresden, Cambridge, Autónoma, Complutense y Carlos III de Madrid, Barcelona y Parque Científico de Barcelona y Universidad de Granada, por señalar sólo las Universidades más ampliamente representadas. Por supuesto, los miembros del BIFI participaron de una manera sobresaliente, tanto en las ponencias como en los "posters".

Hemos organizado dos Congresos más uno Internacional el de Calorimetría “**Applications of BioCalorimetry (abc5)**” celebrado en Zaragoza del 4-7 de julio, 2006 y otro nacional las “**VII Jornadas de Bioinformática 2006 (JdB06)**” celebradas en Zaragoza del 20 al 22 de noviembre con asistencia de más de 200 investigadores. También hemos organizado un Encuentro de Neurociencia el 23 de noviembre bajo el título de “Nuevos Horizontes Interdisciplinares en Neurociencia”.

Hemos seguido ocupando los locales del edificio Cervantes en Corona de Aragón, en los que hemos aumentado la superficie utilizada, hemos aumentado la capacidad de computación y la seguridad del Cluster, y mejorado nuestra infraestructura de investigación experimental mediante la incorporación de nuevos aparatos al laboratorio de Biología Molecular.

El Proyecto de construcción del nuevo edificio para los Institutos de Investigación en el Campus del Actur financiado por el Proyecto de Infraestructuras, sigue adelante y esperamos que se concluyan las obras antes de finalizar 2007.

Hemos realizado inversiones en infraestructuras de investigación financiadas por el Plan de infraestructuras de investigación del MEC tanto en Computación como en Biología Molecular.

A lo largo de 2006 hemos iniciado la participación en dos proyectos de investigación europeos ambos relacionados con la tecnología GRID y que hacen que el Centro de Computación del BIFI sea nodo del GRID europeo. Se ha participado en numerosos proyectos y grupos de investigación tanto estatales como autonómicos; tres Grupos Consolidados de Investigación reconocidos por la DGA forman parte del BIFI, dos de ellos con la calificación de excelencia.

En noviembre de 2006 nos hemos vinculado como nodo al proyecto singular del MEC de creación de una "Red Española de Supercomputación" gestionada desde el BSC (Barcelona Supercomputer Center) y que tiene como base el superordenador Mare Nostrum. La instalación se realizará en la Facultad de Ciencias en los primeros meses de 2007.

Se ha mantenido el apoyo de la DGA al funcionamiento del Instituto, así como el convenio con Ibercaja y otras ayudas de distintas instituciones públicas y privadas. Todo ello nos ha permitido la realización del Congreso Internacional, la contratación de investigadores y becarios, así como la inversión en las nuevas infraestructuras de los laboratorios antes señalados.

En 2006 se ha incorporado un nuevo investigador del programa Juan de la Cierva y hemos contratado nuevos investigadores y becarios ligados a proyectos, algunos de ellos con empresas.

Se han seguido realizando los Coloquios BIFI, que forman parte de un programa de doctorado con calificación de excelencia, así como los Seminarios BIFI con la presencia de investigadores españoles y de todo el mundo, que han mantenido el contacto y la colaboración externa.

Hemos realizado la primera reunión con el Instituto Rocasolano del CSIC como unidad asociada al mismo. Se ha intensificado la colaboración con el CIEMAT en el marco del Convenio en vigor mediante la realización de una reunión en junio, y de la presentación de varios proyectos conjuntos el más importante de ellos con ENDESA.

Numerosos artículos científicos llevan la referencia del BIFI y hemos tenido presencia en varios Congresos nacionales e internacionales, en particular en los organizados por el Instituto.

2.- Funcionamiento institucional.

En el Consejo ordinario celebrado el 7 de febrero de 2006 a las 19 h. en el Sala del Edificio Cervantes, se aprobó la gestión del Equipo de Gobierno y los proyectos a realizar en 2006.



El director J. F. Sáenz

Equipo de Gobierno

Director

José Félix Sáenz Lorenzo (Universidad de Zaragoza)

Directores Científicos

Ernesto Freire (The Johns Hopkins University Baltimore. USA)

Enzo Marinari (Universidad La Sapienza de Roma)

Subdirector

Javier Sancho Sanz (Bioquímica, Universidad de Zaragoza)

Secretario

Alfonso Tarancón Lafita (Física Teórica, Universidad Zaragoza)

Resto de miembros:

José Luis Alonso Buj (Física Teórica, Universidad Zaragoza)

Fernando Falo Fornies (Materia Condensada, Universidad Zaragoza)

Mario Floría Peralta (Materia Condensada, Universidad Zaragoza)

Milagros Medina Trullenque (Bioquímica, Universidad de Zaragoza).

Adrián Velázquez Campoy (Bioquímica, Universidad de Zaragoza).

Victor Martín Mayor (Física, U. Complutense de Madrid).

Secretaría: Isabel Vidal.

A lo largo de 2006 se han producido algunos cambios en el Equipo de Gobierno:

- La incorporación de José Luis Alonso como Secretario, tras la dimisión de Alfonso Tarancón al cargo.
- La incorporación al Equipo en septiembre como vocales de PierPaolo Bruscolini y de Yamir Moreno como responsables de áreas de investigación.

3.- Organigrama de Investigación

Estructura de investigación.

La coordinan los directores científicos: Ernesto Freire y Enzo Marinari, con la colaboración de Javier Sancho, Alfonso Tarancón y José Luis Alonso, y está constituida por ocho responsables de líneas de investigación, dos de los cuales tienen a su cargo los dos laboratorios de Computación y Biología Molecular.

Líneas de investigación

Se han establecido a propuesta de los directores científicos cada una de ellas con un coordinador. La división en Líneas no debe entenderse como criterio separador, sino que en ellas debe primar el criterio de cooperación entre los grupos y la interdisciplinariedad de la investigación.

- **Materiales complejos y Fusión nuclear** (Complex Materials and Nuclear Fusion). Coordinador Víctor Martín-Mayor.
- **Redes Complejas y Sociedad** (Complex Networks and Human Society). Coordinador Yamir Moreno.
- **Física de Sistemas Biológicos** (Physics of Biological Systems). Coordinador PierPaolo Bruscolini.
- **Estabilidad y plegamiento de proteínas** (Protein stability and protein folding). Coordinador Javier Sancho.
- **Interacción proteína-ligando** (Protein-ligand interaction, docking and screening). Coordinador Adrián Velázquez.
- **Interacción proteína-proteína y transferencia de electrones** (Protein-protein interaction and electron transfer) Coordinadora Milagros Medina.
- **Laboratorio de Computación y Supercomputación** (Computing and SuperComputing). Coordinadora Isabel Campos (hasta junio), Guillermo Losilla (a partir de julio).
- **Laboratorios de Biofísica, Biología Molecular y Cristalografía de Proteínas** (Biophysical and Molecular Biology Laboratories). Coordinadora Olga Abián.

4.- Congresos organizados por el BIFI en 2006.

Congreso Internacional BIFI 2006.

Entre el 8 y el 11 de Febrero se celebró, en la Biblioteca María Moliner de la Universidad de Zaragoza, el II Congreso Internacional del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI) de la Universidad de Zaragoza "From Physics to Biology: the interface between experiment and computation". En el Congreso se expusieron trabajos sobre Proteínas y Péptidos, Física de los Ácidos Nucleicos y comportamiento individual y colectivo de las Biomoléculas.

En el Congreso se han expuesto los últimos avances en este campo multidisciplinar que cubre, desde los experimentos con proteínas en el laboratorio, a los cálculos numéricos en los mayores centros de Computación.

En el Congreso participaron unos 140 investigadores provenientes de Universidades y Centros de Investigación de todo el mundo: Boston, Harvard, Johns Hopkins, Los Alamos, Molsoft LLC, New York, MIT, Rockefeller, Florencia, Roma, Eotvos, Ecole Normal Supérieur de París, Ecole Polytechnique de París, Strasbourg, Dresden, Cambridge, Autónoma, Complutense y Carlos III de Madrid, Barcelona y Parque Científico de Barcelona y Universidad de Granada, por señalar sólo las Universidades más ampliamente representadas. Por supuesto, los miembros del BIFI participan de una manera sobresaliente, tanto en las ponencias como en los "posters".

Los Conferenciantes fueron los siguientes:

- M. Amzel (Johns Hopkins, EEUU), *"Role of fluctuations in Quinone Reductase hydride transfer: a combined quantum mechanics and molecular dynamics study"*.
- C. Cavasotto (Molsoft, EEUU), *"Ligand docking and virtual screening in structure-based drug discovery"*.
- S. Cocco (ENS, Paris), *"The mechanical opening of DNA: experiments and data analysis"*.
- E. Freire (Johns Hopkins and BIFI), *"Thermodynamic-based Algorithms for the Optimization of Binding Affinity and Selectivity in Drug Design"*.
- M. Karplus (Strasbourg and Harvard), *"How Proteins Work: Insights from Simulations"*.
- S. Leibler (Rockefeller University, NY), *"Fluctuations, information, and survival: some lessons from bacteria"*.
- A. Perczel (Eotvos, Budapest), *"Experimental and computational approaches to determine conformational and stability principles of protein building units"*.
- A. Tramontano (University of Rome "La Sapienza"), *"Filling the protein structure space"*.
- G. Waksman (Institute of Structural Molecular Biology ISMB, Londres), *"Two experimental models to guide the computational chemistry: SH2 domains and DNA polymerase I enzymes"*.

- M. E. Wall (Los Alamos), "*Principles of Biochemical Regulation*".
- E. Westhof (Strasbourg), "*Structure and evolution of self-assembly modules in RNA folding*". .

Los trabajos del Congreso han sido publicados bajo el título "From Physics to Biology" en AIP Conference Proceedings volume 851 en 2006.

Congresos Internacional de Calorimetría "**Applications of BioCalorimetry (abc5)**". Celebrado en Zaragoza del 4-7 de julio de 2006
Congreso "APPLICATIONS OF BIOCALORIMETRY (abc5)"

Durante los días 4-7 de Julio de 2006 se celebró el congreso internacional "Applications of BioCalorimetry abc5", que forma parte de una serie de congresos bianuales anteriormente desarrollados en Dublín, Londres, Halle y Budapest, que están dedicados a mostrar los últimos avances en el estudio de sistemas biológicos mediante técnicas calorimétricas. Este simposio constituyó una excelente oportunidad, tanto para aquellos investigadores familiarizados con dichas técnicas como para los que no lo están, para obtener una visión global sobre la biocalorimetría, desde los aspectos técnicos y metodológicos hasta los desarrollos más candentes y de vanguardia en biofísica de macromoléculas, y apreciar cómo las técnicas calorimétricas pueden integrarse y complementar a otras herramientas (espectroscopía, RMN, cristalografía de rayos-x, etc.) para el estudio de complejos macromoleculares. Dentro de la variada temática tratada, se pueden destacar: interacciones proteína-proteína y proteína-ligando, ácidos nucleicos, relación estructura-energética, plegamiento de proteínas, así como diseño de fármacos e ingeniería de proteínas. En el congreso intervinieron algunos de los principales expertos tanto de Europa como de Estados Unidos, representando un fórum interactivo donde se fomentó la participación activa de la audiencia, en el que alrededor de 100 investigadores tuvieron la oportunidad de compartir y discutir los últimos avances en calorimetría biológica.

Durante el congreso, se otorgó el premio "Julian Sturtevant Award" al Dr. Peter Privalov, considerado uno de los fundadores de la microcalorimetría biológica.

El congreso, realizado íntegramente en el Hotel Meliá Zaragoza, fue organizado por la empresa MicroCal (Northampton, MA), líder mundial en el campo de la microcalorimetría de alta sensibilidad. El Instituto BIFI colaboró en la organización y también económicamente patrocinando la recepción de bienvenida a los asistentes al congreso y las sesiones de pósters.

El comité científico organizador estuvo formado por: Dr. John Ladbury (University College, London, UK), Dr. José Manuel Sánchez Ruiz (Universidad de Granada y BIFI) y Dr. Adrián Velázquez Campoy (Universidad de Zaragoza y BIFI).

7th Spanish Symposium on Bioinformatics and Computational Biology.

En colaboración con la Red Nacional de Bioinformática hemos organizado este año la reunión anual de la comunidad biocomputacional española a la que hemos invitado a destacados investigadores internacionales del campo. El BIFI, además de ser el organizador de la reunión, ha participado así mismo en el comité científico que ha seleccionado a los oradores. Durante tres días, 20-22 de noviembre, más de 200 científicos se han congregado en Zaragoza para discutir los avances más recientes y además, en sendas reuniones satélite, se han realizado actividades de formación y reuniones con empresas bioinformáticas. La reunión ha servido para visualizar la importancia del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos de la Universidad de Zaragoza en el contexto nacional e internacional, para establecer y fortalecer colaboraciones y para realzar el papel de la biocomputación en la resolución de problemas biológicos de gran importancia científica y social como la comprensión de las redes celulares de proteínas y el diseño de fármacos. La reunión ha constituido un completo éxito científico, económico y de participación.

También hemos organizado un **Encuentro de Neurociencia** que se realizó el 23 de noviembre bajo el título de “Nuevos Horizontes Interdisciplinarios en Neurociencia”.

5.-El Laboratorio de Computación y Supercomputación,

En 2006 se ha seguido ampliando la infraestructura de Computación mediante una inversión de 30.000€ financiada por el Gobierno de Aragón, hasta alcanzar los 250 procesadores, lo que nos ha mantenido en el segundo lugar en el ranking de potencia de Centros de Computación en España. También se han realizado aportaciones de otros proyectos en el marco del Hosting Clusters. Se han realizado modificaciones en el sistema de climatización que han permitido superar los problemas de temperatura que se producían especialmente en verano.



Centro de computación

Proyectos Europeos de tecnología GRID

A lo largo de 2006 hemos iniciado la participación en los dos proyectos de investigación europeos relacionados con la tecnología GRID y que hacen que el Centro de Computación del BIFI sea nodo del GRID europeo.

Enabling Grids for E-Science: EGEE

En Junio de 2006 hemos iniciado la participación en el proyecto EGEE ("*Enabling Grids for E-science*"). EGEE es un proyecto de la Unión Europea, coordinado por el CERN, que, haciendo uso de las tecnologías grid, pretende construir un Grid al servicio de la investigación las 24 horas del día. Para ello hemos contratado con cargo a dicho proyecto y para su desarrollo a dos ingenieros informáticos Guillermo Losilla y Rubén Vallés.

Actualmente EGEE constituye la mayor infraestructura grid a nivel mundial; ya ha conectado más de 140 centros de investigación y supercomputación del mundo, englobando un total de más de 13.000 CPUs y cerca de 10 *PetaBytes* (10 millones de *GigaBytes*) de espacio de almacenamiento.

La segunda fase de EGEE está financiada dentro del VI Programa Marco de la Unión Europea. La participación del BIFI en EGEE-II será como centro de aplicaciones orientadas a Fusión con vistas al ITER para lo que se cuenta con un presupuesto de alrededor de 100.000€.

Interactive European Grid: int.eu.grid

El proyecto *Interactive European Grid (int.eu.grid)* está financiado dentro del VI Programa Marco de la UE. La aportación al BIFI es de unos 90.000 €. El reto de *int.eu.grid* es desarrollar un método de trabajo para explotar las e-infraestructuras existentes en Europa.

Está coordinado globalmente desde España por el CSIC (su coordinador es Jesús Marco, director del Instituto de Física de Cantabria IFCA). En total *int.eu.grid* lo forman 12 centros punteros de Investigación de toda Europa. Por España, aparte del CSIC, son socios de *int.eu.grid* el Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA), el Grupo de arquitectura de ordenadores de la Universidad Autónoma de Barcelona, y el BIFI.

La contribución del BIFI a estará en el área de portar aplicaciones al entorno interactivo Grid que se va a crear, en concreto aplicaciones de Fusión.

Mare Nostrum. Red Española de Supercomputación.

En noviembre de 2006 nos hemos comprometido a ser nodo del proyecto singular del MEC de creación de una “Red Española de Supercomputación” gestionada desde el BSC (Barcelona Supercomputer Center) y que tiene como base el superordenador Mare Nostrum. La instalación se realizará en la Facultad de Ciencias en los primeros meses de 2007.

El Ministerio de Educación y Ciencia ha creado la Red Española de Supercomputación. Esta red es una estructura de superordenadores distribuidos por toda la geografía nacional, conectados con redes de alta velocidad para dar soporte a las necesidades de supercomputación de los diferentes grupos de investigación españoles.

El núcleo de la RES se sitúa en el BSC (Barcelona Supercomputer Center), donde se encuentra instalado el superordenador Mare Nostrum, actualizado recientemente, lo que lo sitúa entre los ordenadores más potentes del mundo.

Los nodos de esta red están en Barcelona (BSC) en Madrid (Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid) el Instituto Astrofísico de Canarias (IAC), el Instituto de Física de Cantabria (IFCA), la Universidad de Málaga, y en nuestra comunidad en el Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI).

Esta Red Nacional de Supercomputación es una gran instalación distribuida. Los usuarios verán la infraestructura como algo único; enviarán sus trabajos que se ejecutarán indistintamente en cualquiera de los nodos que al estar en Red compartirán sus recursos.

El BIFI recibirá una máquina con 512 procesadores. De la potencia total, el 20% será de libre disposición por el Instituto, y el 80% restante será utilizado

dentro de la RES, que decide la asignación según criterios de calidad científica entre los investigadores que lo soliciten a nivel nacional.

El ordenador del BSC se sitúa el primero de Europa y el quinto del mundo, según la reconocida lista de los "top 500" (www.top500.org). El ordenador de la Universidad de Zaragoza logra entrar en esta lista en el puesto 417. El BIFI utilizará este nuevo recurso computacional para acelerar sus investigaciones en dos aspectos principalmente: la simulación de plasma en reactores de fusión para el proyecto ITER y la simulación de proteínas para estudiar su plegamiento, su estabilidad y el desarrollo de fármacos.

El 4 de Diciembre, Ángela Abos, Consejera de Ciencia, Tecnología y Universidad del Gobierno de Aragón, el Rector Felipe Petriz, el director del BSC Mateo Valero y José Félix Saenz Lorenzo, Director del BIFI presentaron la nueva infraestructura en el Salón de Grados de la Facultad de Ciencias. En dicho acto, Mateo Valero realizó una presentación sobre el nuevo ordenador Mare Nostrum y la Red Española de Supercomputación.

6.- El Laboratorio de Biología Molecular

Durante el año 2006 han sido incorporados al laboratorio de bioquímica y biología molecular distintos equipos de interés para el desarrollo de las líneas de investigación que se llevan a cabo en nuestro instituto, financiados por el proyecto de infraestructuras, por el BIFI y por proyectos de investigadores del Instituto:

- 1- Calorímetro Isotérmico de Titulación (ITC) de Microcal®, con un coste de **90.000€**, financiado por un Proyecto de Investigación (Adrián Velázquez).
- 2- Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) de Microcal®, con un coste de **90.000€**, financiado por varios Proyectos de Investigación (Milagros Medina, Javier Sancho y Milagros Medina), el Proyecto de Infraestructura 2005 y el Instituto BIFI.
- 3- Espectrofotómetro de Dicroísmo Circular, Chirascan de Applied Photophysics Ltd, como sustitución del modelo Pi-Star de la misma compañía, con la incorporación de un módulo para fluorescencia.
- 4- Un sistema de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC/FPLC) para purificación de proteínas y péptidos, con un coste de **82.800€**, financiado por el Proyecto de Infraestructura 2005, que consta de:

4A/ FPLC: ÄKTA™ basic UPC 100 with Frac-920, Amersham Biosciences

4B/ HPLC: Sistema de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, Waters

- 5- Difractómetro de Rayos X de Bruker con un coste de **640.888€**, financiado por el Proyecto de Infraestructura 2005, cuya compra se ha comprometido, pero se instalará en el edificio nuevo.



Edificio Cervantes

7.- Nuevo edificio

Las obras del nuevo edificio en el Campus del ACTUR han avanzado notablemente a lo largo del 2006 de modo que se pretende que finalicen a finales de 2007. Esta obra está financiada por la convocatoria de Infraestructura Científico-técnica del MCYT 2003-04. Del déficit ya en este momento previsto se harán cargo la Universidad y el Gobierno de Aragón. Ya se dispone de presupuesto de equipamiento del edificio.

8.- Ayudas obtenidas

Nos han concedido ayudas distintas instituciones públicas y privadas:

- Todavía tenemos gasto pendiente del proyecto de infraestructuras 2005-06 que nos concedió una ayuda de 1.272.666 €
 - 549.498 € para el desarrollo de un ordenador dedicado (gastado en parte).
 - 640.888 € para el Difractómetro de Rayos X (pendiente de instalación)
 - 82.280 € para un Sistema de purificación de proteínas (instalado).
- El Convenio con la DGA para investigación nos ha concedido 218.000€ con la evaluación del Instituto realizada por un equipo de expertos en octubre de 2005 (206.843 € en 2005). Fondos que utilizamos para la contratación de investigadores y becarios y para gastos de funcionamiento ordinario,
- El Convenio con Ibercaja por 98.500€ ha sido destinado en su mayor parte a financiar las mejoras en infraestructura de los laboratorios.

- Para la realización del Congreso Internacional de febrero de 2006, el Gobierno de Aragón ha aportado 4.000€, el MEC 6.000€ y el sponsor Mewgare 1.000€, en total 11.000€.
- La DGA ha aportado 30.000€ para procesadores, 9.834€ para la sala 3D y 20.000€ procedentes de la CAI.
- Disponemos de unas 20 becas de investigación de ministerio, de la DGA y asociadas a proyectos para la realización de tesis doctorales.

9. Personal. Contratación investigadores.

- En 2005 hemos contratado por dos años a Guillermo Losilla y Rubén Vallés, ambos ingenieros informáticos, para la gestión de los proyectos europeos GRID ambos financiados por los proyectos europeos. Isabel Campos ha finalizado su contrato y se ha ido al IFCA de Santander, por lo que a partir de agosto Alfonso Tarancón ha pasado a dirigir los proyectos europeos y Guillermo Losilla le ha sustituido en el resto de sus funciones, realizándose un nuevo contrato para apoyo de los proyectos europeos el de Fermin Serrano asimismo ingeniero informático, que ya colaboraba con nosotros en proyectos con empresas.
- . También el técnico de computación Darío Ferrer nos ha abandonado para ir a la empresa privada (con un buen contrato) y ha sido sustituido por Arturo Giner al que se ha concedido una beca del BIFI.
- En 2006 el BIFI ha sostenido con fondos propios, procedentes de la DGA (apoyo a los Institutos) tres contratos para proyectos de investigación con las empresas Spuderg, Schnell, Cauchos Puntos y Zeu Inmunotec. Al menos este último proyecto continuará en 2007 al haber obtenido financiación pública.
- En 2006 ha continuado su estancia en el BIFI el Postdoc Andrea Maiorano de la Universidad de Roma.
- En 2006 hemos mantenido el contrato de Concepción Carbó, como auxiliar administrativo del BIFI, sostenida con fondos propios. Contrato que ha finalizado en Diciembre.
- Disponemos de unas 24 becas de investigación de distintas procedencias, dos de ellas sostenidas con fondos propios, y tres becas de iniciación a la investigación que colaboran en distintos proyectos.

10.-Coloquios y Seminarios BIFI

Los Coloquios BIFI , que forman parte de un programa de doctorado con calificación de excelencia de la Universidad de Zaragoza, así como los Seminarios BIFI, han mantenido su interés con la presencia de investigadores españoles y de todo el mundo, que han tomado de este modo contacto con el Instituto.

Coloquios.

En el año 2006 se han celebrado 6 Coloquios correspondientes al curso académico 2005/06

Enrique Pérez-Payá. Department of Medicinal Chemistry, Centro de Investigación Príncipe Felipe, E-46013 València, Spain
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), E-46013 València,
Título: "MODULACIÓN QUÍMICA DE INTERACCIONES PROTEÍNA-
PROTEÍNA"
21 abril, viernes, 12 h.

Jesús Pérez-Gil. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid, Spain.
Título: " Mecanismos Moleculares en la Interfase Aire/Alveolo Pulmonar: de la Física a la Clínica"
26 de mayo, viernes a las 12h Edificio Cervantes.

Antonio Ferrer-Montiel. Instituto de Biología Molecular y Celular, Universidad Miguel Hernández, 03202 Alicante, Spain
Título: "MOLECULAR ARCHITECTURE OF ION CHANNELS: INSIGHTS FOR DRUG DISCOVERY"
Jueves, 1 de Junio de 2006. 12:00 h
Salón Actos Edif. Cervantes (BIFI)

Esteve Padrós,
Unitat de Biofísica, Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193, Barcelona.
Título: "ESTRUCTURA-FUNCIÓN DEL TRANSPORTADOR DE MELIBIOSA MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO"
22 de junio 12.30 h.

Germán Rivas
Centro de Investigaciones Biológicas y [†]Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid.
Título: "Bioquímica y biofísica en medios fisiológicamente aglomerados: Interacciones macromoleculares de la maquinaria de división celular bacteriana"
Martes, 20 de junio de 2006, Hora: 12:00h. Lugar: BIFI

Salvador Ventura

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Ciències,
Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

Título: "Modelos para el estudio del plegamiento, la agregación y la interacción protéica"

Martes, 27 de junio de 2006. Hora: 12:00 h. Lugar: BIFI

Seminarios.

Se han desarrollado 14 seminarios en el BIFI.

Fecha: 13 de febrero.

Hora: 12:30 h Lugar: BIFI

Adrian Bachtold (ICN and CNM, Campus Universitat Autònoma de Barcelona)

Título: Four-Point Resistance of Nanotubes

Día: Martes, 21 de Marzo

Hora: 12:30 h. Lugar: BIFI (Salón de Actos Edificio Cervantes)

Vito Latora. Dpto. de Física. Universidad de Catania. Italia

Título: THE IMPORTANCE OF BEING CENTRAL"

Día: Jueves, 30 de marzo

Hora: 18:00 h. Lugar: BIFI (Edificio Cervantes)

Dr. Franz G. Mertens (Physics Institute, University of Bayreuth, Germany)

Título: SOLITON RATCHETS IN EXTENDED NONLINEAR SYSTEMS AND THEIR OPTIMIZATION"

Día: Lunes, 3 de abril de 2006

12:30h, BIFI (Salón de Actos, Edif. Cervantes)

José Luis Iribarren (e-Relationship Marketing Manager. IBM)

Título: "SISTEMAS COMPLEJOS EN MARKETING"

Día: Miércoles, 19 de Abril 2006

Juan M. López. Científico Titular del CSIC. Instituto de Física de Cantabria

"Invariancia de escala y universalidad en sistemas caóticos extendidos en el espacio "

DÍA: 26 de Abril de 2006

HORA: 12:30 h

LUGAR: BIFI (Salón Actos, Edificio Cervantes)

Fatemeh Ghasemi. Dept. of Physics, Sharif University of Technology. IRAN

Título: "REGENERATION OF STOCHASTIC PROCESSES"

Día, 28 de abril de 2006,

Hora: 12 :00 h Lugar: Salón de Actos Edif. Cervantes (BIFI)

Profesor Karsten Theis (University of Massachusetts Amherst, USA)

Titulo: Molecular motors in DNA repair and their relationship to helicases

5 de Mayo (Viernes) a las 12h30 en la sala de grados de la Facultad de Ciencias. Conferencia del ciclo "Los Seminarios de Materia Condensada" del curso 2005-2006

Fernando Faló, profesor de la Universidad de Zaragoza y BIFI.

Título: Física de macromoléculas biológicas: ADN y proteínas

Jueves, 15 de Junio de 2006

Hora: 12:00 h. Salón Actos Edif. Cervantes (BIFI)

JAVIER GONZÁLEZ ESTÉVEZ. Universidad Nacional Experimental del Táchira San Cristóbal, Venezuela

Título: MODELO DE MAPAS ACOPLADOS PARA DINÁMICA ECONÓMICA

Jueves, 29 de junio de 2006

Hora: 12:00 h. Lugar: BIFI (Salón de actos)

Autor: Mika Silander (Helsinki Institute of Physics)

Título: "Gibbs Sampling on NorduGrid"

Fecha: Jueves, 5 de octubre de 2006

Hora: 12:00 h. Lugar: Salón Actos Edif. Cervantes

Autores: Eneas Alejandro Chavelas Adame y Enrique García Hernández. Universidad Nacional Autónoma de Méjico.

Título: "Un modelo energético-estructural para la predicción del DCp de unión en complejos proteína-carbohidrato"

Fecha: *Jueves, 19 *de *octubre* de 2006

Hora: 10:00 h. Lugar: Salón Actos Edif. Cervantes

Autor: *Marco Pretti. Politecnico di Torino, Italia.*

Título: "Sudden Emergence of Q-Regular subgraphs in random graphs"

Fecha: Jueves 23 de noviembre 12h Sede del BIFI

Autor: Mario Compiani. Dept. Chemical Sciences, University of Camerino, Camerino MC, Italy//CIRB, Centro Interdipartimentale di Ricerche

Biotechnologiche, University of Bologna, Bologna, Italy/

Título: TOWARDS A UNIFIED MODEL of the Folding PROCESS OF HELICAL Proteins

Fecha: martes 28 de noviembre, a las 12.00

Autor: Alessandro Pelizzola is a researcher in Theoretical Physics at Politecnico di Torino.

Titulo: A simple model for protein folding and stretching

11.-Convenios y Relaciones con otros centros de investigación

El convenio de colaboración con el **CIEMAT** se desarrolla con fuerza y ha dado lugar a la presentación de varios proyectos, en los que el BIFI realiza la

simulación del comportamiento del plasma en un reactor de fusión, para lo que es necesario utilizar una gran capacidad de computación y las tecnologías GRID a las que estamos asociados. Todo ello dentro del proyecto ITER de energía de fusión nuclear.

En 2006 el BIFI ya es unidad asociada del CSIC mediante nuestra relación con el Instituto **Rocasolano** con el que las relaciones científicas son numerosas y muy fructíferas. Están avanzadas las relaciones para establecer análoga relación con **IMEDEA** (Baleares) también del Consejo.

Sigue adelante nuestro Convenio de colaboración con **Ibercaja**, en 2005 orientado a la financiación de infraestructura de investigación: compra de calorímetros y otras infraestructuras de los laboratorios de Biología Molecular y Computación.

Participamos en el nodo de Bioinformática y modelado de proteínas del **Instituto Nacional de Bioinformática**.

El BIFI es Miembro de la iniciativa **IRISGRID** para crear una infraestructura nacional de centros de *e-ciencia* capaz de compartir recursos computacionales y en 2006 participamos en los proyectos europeos **EGEE** ("*Enabling Grids for E-science*") y en **Interactive European Grid** (*int.eu.grid*), lo que nos ha convertido en nodo español del GRID europeo y mundial.

12.- Investigación. Grupos consolidados DGA.

Los miembros del BIFI participan mayoritariamente en tres grupo de Investigación de la DGA dos de ellos de excelencia:

Título: Grupo de excelencia de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (E24/3).

Entidad financiadora: Diputación General de Aragón

Investigador principal: Alfonso Tarancón (BIFI-UZ)

Entidades participantes: BIFI (Universidad de Zaragoza)

Duración: 2005 – 2006. Cuantía: 27.378,25 €

Título: Grupo Consolidado: Física Estadística y No Lineal.

Entidad financiadora: Diputación General de Aragón.

Investigador principal: L. Mario Floría

Duración: 2005 - 2007

Cuantía: 10.702 € (año 2005)

Título: Grupo de Excelencia: Biología Estructural y Funcional (B18)

Entidad financiadora: Diputación General de Aragón

Investigador principal: Carlos Gómez-Moreno

Duración: 2005 – 2006. Cuantía: 31.000 €/año

13.- Investigación. Proyectos de investigación.

La relación de proyectos de investigación se encuentra en el Anexo 2 a esta memoria.

14.- Publicaciones Científicas.

La relación de publicaciones se encuentra en el Anexo 1 a esta memoria. Hay que resaltar la diversidad y calidad de las publicaciones, y el hecho de que la mayoría de las mismas tengan carácter multidisciplinar.

15.- Líneas de investigación

Explicitaremos en este apartado brevemente los aspectos que son objeto de atención en cada área.

Materiales complejos y Física Fundamental (Complex Materials and Fundamental Physics). Coordinador Víctor Martín-Mayor.

Plasmas de fusión nuclear

Desde el punto de vista científico, el peso mayoritario de la investigación en España se desarrolla por el Laboratorio Nacional de Fusión (CIEMAT, Madrid), con el que el BIFI ha firmado un Convenio de colaboración.

El BIFI investiga en el campo de la simulación del Plasma dentro del reactor, debido a su experiencia en Simulaciones Numéricas y a disponer de uno de los Centros de Supercomputación mayores del País. Fruto de esta colaboración es un código de seguimiento de órbitas mediante la ecuación de Langevin que se está aplicando a la simulación del reactor TJII del CIEMAT. Otra línea de trabajo concierne al desarrollo de modelos estocásticos para la descripción matemática del transporte de naturaleza turbulenta en plasmas confinados magnéticamente. En la actualidad, se están realizando dos tesis doctorales codirigidas por investigadores del BIFI y del Laboratorio Nacional de Fusión.

Vidrios de espín

El proyecto **SSUE (Super Spin Update Engine)**, que consiste en la construcción de un ordenador dedicado basado en FPGA para simular modelos simples y costosos con potencia de hasta 10000 PC's, procede a buen ritmo.

Se dispone ya de tres tarjetas funcionantes, cuya explotación científica se ha iniciado mediante la simulación de modelos de vidrios de espín tipo Ising y Potts. Las estimaciones realizadas de tiempos característicos permiten ya asegurar que SSUE permitirá alcanzar los regímenes dinámicos apetecidos, proporcionando así una herramienta única en el mundo para el estudio de estos sistemas. Por otro lado, el estudio de estos sistemas realizado en el cluster del BIFI, apoyado en nuevos métodos de Montecarlo ha consistido un gran éxito (que ha merecido un artículo en Phys. Rev. Lett.). Se prolongará en el primer trimestre de 2007 en el superordenador *Marenostrum* (Barcelona Supercomputing Center) donde hemos obtenido un total de 750000 horas de cálculo.

La teoría de juegos y la conducta humana :

Se ha estudiado el efecto de considerar distintas escalas de tiempo en teorías de juegos evolutivas, mostrándose que en el caso en que la selección natural actúa rápidamente el comportamiento asintótico puede variar respecto al caso estándar, lo que tiene relevancia de cara a explicar las observaciones de los economistas experimentales. Por otro lado, se ha analizado la evolución de un dilema social clásico, el dilema del prisionero, en redes sociales reales y se ha encontrado una dependencia clave de la estructura de comunidades de las redes sociales, lo que tiene implicaciones para la emergencia de cooperación en sociedades humanas y para el diseño de redes para aplicaciones específicas.

Transporte en sistemas mesoscópicos:

En general, hemos investigado fenómenos de transporte cuántico en sistemas mesoscópicos como transistores moleculares, puntos y cables cuánticos. Asimismo, hemos avanzado en la comprensión del transporte energético en estos sistemas, y hemos propuesto mecanismos novedosos para bombear calor y transportar energía, sentando así bases teóricas para la fabricación de nanomotores y nanorefrigeradores cuánticos. Se ha trabajado sobre la caracterización del efecto ratchet (rectificación de fuerzas alternas) en sistemas con solitones, con especial énfasis en el modelo sine-Gordon por sus numerosas aplicaciones. Se ha comprobado la existencia del efecto tanto en presencia de potencial externo asimétrico como en ausencia del mismo. De cara a las aplicaciones, se ha estudiado el sistema con potencial externo y se ha optimizado la forma del potencial para conseguir la máxima rectificación (en términos de velocidad del solitón).

Efectos del desorden en sistemas magnéticos y electrónicos :

Hemos estudiado la ausencia de autopromedio en modelos diluidos vectoriales en el punto crítico encontrando discrepancias con algunos trabajos analíticos. También hemos estudiado la transición de fase del antiferromagneto diluido en presencia de un campo magnético constante encontrando que una transición de fase de primer orden. Además hemos estudiado la dinámica fuera del equilibrio en vidrios de spin tanto en ausencia como en presencia de campos magnéticos. Finalmente hemos estudiado reacciones químicas donde las partículas siguen leyes subdifusivas.

•Redes Complejas y Sociedad (Complex Networks and Human Society). Coordinador Yamir Moreno.

La línea de investigación se divide en dos áreas: la de redes complejas y procesos dinámicos que ocurren en éstas topologías y la de sistemas dinámicos.

Redes Complejas

En los últimos dos años, los problemas específicos estudiados han sido:

- Estudio de la topología de redes reales y de nuevos modelos de redes complejas.
- Sistemas dinámicos no lineales acoplados a estructuras complejas para la modelación de procesos biológicos celulares como el metabolismo y la expresión de genes.
- Procesos de transporte y difusión con aplicaciones en redes y tecnologías de comunicaciones.
- Manejo del tráfico de información en redes de comunicación y nuevos algoritmos de routing.
- Dinámica de propagación de virus y rumores explorando la analogía entre procesos tecnológicos y biológicos.
- Fenómenos de sincronización y surgimiento de efectos colectivos tipo cooperación en sistemas biológicos y fundamentalmente en entornos sociales.
- Diferentes procesos y algoritmos de optimización.
- Dinámica y estructura de sistemas sociales.

En la memoria final se darán a conocer más detalles de las tareas realizadas en el estudio de cada uno de estos problemas.

Los resultados obtenidos a lo largo de este período se traducen en la publicación de **10** artículos científicos, incluyendo un “review” de la temática, así como en la participación como referees de los miembros del grupo en la evaluación de trabajos y de proyectos de investigación. La línea de investigación se ha consolidado en el Instituto, y se ha incorporado en cursos de licenciatura y de postgrado. Además, se han codirigido **2** Tesis Doctorales, una de ellas dedicada en su totalidad al tema. El grupo de trabajo ha estrechado la colaboración con varios científicos de otros centros de investigación entre los que se encuentran: Dr. Maziar Nekovee (BT, Reino Unido), Dr. Vito Latora (Universidad de Catania, Italia), Dr. Stefano Boccaletti y Dr. Mario Chávez (Instituto de Óptica Aplicada de Florencia, Italia), Dr. Matteo Marsili y Dr. Ginestra Bianconi (International Centre for Theoretical Physics, Trieste, Italia), Dr. Albert Díaz-Guilera (Universidad Autónoma de Barcelona) y Dr. Alex Arenas (Universidad Rovira i Virgili, Tarragona). Finalmente, la línea de Investigación se financia a través de varios proyectos (uno de ellos europeo que comenzó en Enero de 2007) y una red temática.

Se han impartido clases en la Licenciatura en Física y de Postgrado.

Específicamente:

- Se diseñó e impartió una asignatura de libre elección de segundo ciclo del curso académico anterior (2005-2006) titulada “Sistemas Complejos para estudiantes de Ciencias, Ingenierías y Humanidades”, asignatura coordinada por el Departamento de Física de la Materia Condensada e impartida conjuntamente con el Departamento de Física Teórica, al cual represento como profesor de la misma. La asignatura continuará este curso.
- Se diseñó una asignatura para el Master de Física y Tecnologías Físicas que será impartida este curso académico (2006-2007). El Doctorado posterior está distinguido con la Mención de Calidad del MEC para el curso 2006-2007.

- Finalmente, se han dirigido y/o codirigido **2 tesis doctorales**, cuyas lecturas públicas han tenido lugar en el mes de Diciembre de 2006. Ambos doctorandos obtuvieron la máxima calificación. Además, se ha tutorado un trabajo académicamente dirigido (TAD) y la investigación que condujo a la obtención de un Diploma de Estudios Avanzados (DEA).

Sistemas Dinámicos

Este tema está desarrollado por Ricardo López Ruiz en colaboración con varios científicos extranjeros. La línea de investigación incluye los temas de complejidad estadística y modelos biológicos de tipo logístico 2-d, 3-d, y N-dimensionales. Además, se han hecho trabajos sobre modelos económicos (régimen Pareto y régimen Boltzmann), sincronización de autómatas celulares y ciclos límite en osciladores no-lineales. Los trabajos realizados se traducen en la publicación de 3 trabajos en el año 2006 y varios ya aceptados que serán publicados en 2007. Finalmente, se han presentado un total de 4 comunicaciones a congresos científicos a lo largo del año 2006.

• Física de Sistemas Biológicos (Physics of Biological Systems).

Coordinador PierPaolo Bruscolini.

MIEMBROS

Este sector está compuesto por cuatro diferentes grupos de investigación (tres en Zaragoza y uno en Madrid), con intereses complementarios. Los investigadores activos en cada grupo son:

- José Luis Alonso (catedrático de la Universidad de Zaragoza), Pablo Echenique Robba (postdoc)
- Fernando Falo Forniés. (Profesor Titular de la Universidad de Zaragoza), Dr. Pedro J. Martínez Ovejas (Profesor Titular de Escuela Universitaria, Zaragoza), Dr. Juan José Mazo Torres. (Profesor Titular de la Universidad de Zaragoza), Santiago Cuesta López. (actualmente postdoc en ENS Lyon), Diego Prada Gracia. (Doctorando).
- Pierpaolo Bruscolini (investigador Ramón y Cajal, Universidad de Zaragoza), María M. Cotallo Abán (doctoranda). Desde final de 2006: Angelo Rosa (investigador Juan de la Cierva, Universidad de Zaragoza), Mauro Faccin (doctorando)
- Antonio Rey Gayo (Prof. Titular de la Universidad Complutense de Madrid), Ana M^a Rubio Caparrós (Prof. Titular de la Universidad Complutense de Madrid), David de Sancho Sánchez (Doctorando), Lidia Prieto Frías (Doctoranda), María Larriva Hormigos (Doctoranda)

INVESTIGACIÓN

Las investigaciones teóricas sobre biomoléculas se enfocan en el estudio del plegamiento de las proteínas y de la desnaturalización del ADN. El reto es conseguir con modelos teóricos, de diferente naturaleza y complejidad, un marco explicativo y predictivo de los comportamientos de esas biomoléculas en

varias condiciones experimentales, y bajo los cambios de condiciones que se pueden realizar en los experimentos o en situaciones patológicas.

Una buena modelización teórica permite por ejemplo seleccionar las mutaciones más prometedoras para estabilizar/desestabilizar una proteína, diseñar racionalmente nuevas moléculas con aplicaciones farmacológicas, estudiar cómo mutaciones patológicas afectan el comportamiento de las moléculas, y proponer posibles soluciones teóricas..

En más detalle, las actividades de investigación en este sector se desarrollan a lo largo de cinco líneas principales:

a) mejora de los campos de fuerzas utilizados en las simulaciones de “todos átomos”, para que sean a la vez sencillos de utilizar y fiables en su parecido con los resultados que se obtienen con técnicas detalladas pero mucho más costosas de química cuántica (Alonso).

b) análisis y mejora de los potenciales de campo medio utilizados en las simulaciones con modelos mesoscópicos simplificados (Rey)

c) estudio con modelos mesoscópicos sencillos del plegamiento de proteínas concretas, por un lado para caracterizar cinética y termodinámica del plegamiento, describir intermediarios o casos de mal plegamiento u agregación, y por otro lado, para identificar los determinantes de los comportamientos generales de las proteínas y racionalizar la enorme cantidad de datos experimentales (Bruscolini, Falo, Rey).

d) estudio detallado, con simulaciones de dinámica molecular de todos átomos, de la respuesta de proteínas involucradas en el desarrollo de algunas enfermedades, bajo mutaciones o cambios del entorno (Falo).

e) estudio de la dinámica del ADN, con modelos simplificados y simulaciones de todos átomos (Falo).

ACTIVIDAD DOCENTE

Desde el punto de vista docente, estamos introduciendo nuevos contenidos en las licenciatura y master de Física. Estamos impartiendo en la Universidad de Zaragoza una asignatura de libre elección (“Física Biológica”) y otras dos de Master (“Elementos de Física Biológica” y “Teoría Cuántica de la Materia”) donde contribuyen miembros del BIFI.

• **Estabilidad y plegamiento de proteínas y cristalografía** (Protein stability and protein folding). Coordinador Javier Sancho.

El trabajo de los distintos laboratorios del grupo durante este año ha estado marcado por una apuesta decidida por la biocomputación (como herramienta principal y en combinación con experimentos) que se refleja en sus publicaciones (ver anexo) y en diversos proyectos actualmente en marcha con

soporte de Mare Nostrum (600.000 horas de cálculo concedidas en la última convocatoria).

Por el lado aplicado, hemos avanzado decididamente hacia el desarrollo de técnicas experimentales de identificación y mejora de compuestos con actividad farmacológica (inhibidores, estabilizadores, desagregantes, etc) algunos de los cuales se encuentran ya en proceso de realización de patentes (nacionales e internacionales). En este sentido hemos iniciado un proyecto interdisciplinar financiado por el Gobierno de Aragón en el que participan médicos involucrados en práctica clínica y químicos sintéticos, en el marco del cual planeamos perfeccionar los compuestos identificados e iniciar los ensayos preclínicos. Las enfermedades en las que estamos trabajando son úlcera gástrica, fenilcetonuria, hipercolesterolemia familiar y Alzheimer.

Finalmente cabe destacar la colaboración entre uno de nuestros laboratorios y un centro francés que ha dado lugar a un artículo en la revista PNAS.

Interacción proteína-ligando (Protein-ligand interaction, docking and screening). Coordinador Adrián Velázquez.

Desarrollo de Inhibidores Enzimáticos Adaptables.

Continúa el proyecto para el desarrollo de inhibidores potentes y adaptables de la proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C (MEC SAF2004-07722). Actualmente no existe una terapia molecular específica y eficaz para esta enfermedad. Esta enzima ha sido confirmada como una diana terapéutica válida recientemente. Existen actualmente inhibidores experimentales, pero no hay aún inhibidores en fase pruebas clínicas. Para desarrollar inhibidores eficaces de la proteasa NS3 se empleará y extenderá la estrategia establecida mediante el estudio de los inhibidores de la proteasa HIV-1 (Dr. E. Freire, Johns Hopkins, USA), que integra información termodinámica (calorimetría), integración estructural (cristalografía y NMR) e información genética (análisis de bases de secuencias) en el proceso de optimización.

Cribado y Diseño de Ligandos de Proteínas e Inhibidores.

El diseño y la identificación de ligandos de proteínas es una necesidad en Medicina e Industria, cuyo objetivo final es el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas moléculas de interés biotecnológico. Hemos desarrollado una metodología para cribado masivo experimental de quimiotecas de compuestos químicos. Ha sido aplicada con éxito en la identificación de ligandos inhibidores de flavodoxina de *Helicobacter pylori* (úlceras de estómago), en colaboración con Dr. Javier Sancho (Universidad de Zaragoza y BIFI), y ligandos rescatadores de función de fenilalanina hidroxilasa (fenilcetonuria), en colaboración con Dra. Aurora Martínez (Universidad de Bergen, Noruega).

Determinantes Termodinámicos de la Interacción de Proteína/Ligando.

La afinidad de los complejos proteína/ligando es un reflejo de las interacciones establecidas entre la proteína, el ligando y las moléculas de agua, y puede ser estudiada mediante una combinación de medidas termodinámicas e ingeniería de proteínas. Entre las herramientas empleadas destacan las calorimétricas

(calorimetría isotérmica de titulación y calorimetría diferencial de barrido) y espectroscópicas (fluorescencia, dichroísmo circular, espectrofotometría). La adquisición de un difractor de rayos X permitirá realizar estudios estructurales de complejos proteína/ligando a nivel atómico. Se están realizando estudios termodinámicos con ferredoxina-NADP⁺ reductasa y FAD sintetasa, en colaboración con Dra. Milagros Medina (Universidad de Zaragoza y BIFI), entre otras proteínas.

Enfermedades Conformacionales.

Estamos investigando una enfermedad conformacional muy usual (hipercolesterolemia humana) que es causada por mutaciones en el receptor de LDL que desestabiliza los módulos responsables de la interacción con las lipoproteínas. Se está realizando una caracterización exhaustiva de la interacción entre el receptor de LDL y cationes, en particular calcio, importante para su función biológica, junto con simulaciones de dinámica molecular, en colaboración con Dr. Javier Sancho (Universidad de Zaragoza y BIFI). Posteriormente se llevará a cabo un proceso de cribado experimental de ligandos estabilizantes.

Cooperatividad de Unión en Proteínas.

Los fenómenos cooperativos en la unión a proteínas son la base de la regulación de la función de proteínas, señalización celular y la formación de estructuras multimoleculares. Se ha desarrollado un método exacto para caracterizar las interacciones cooperativas heterotrópicas en proteínas que permite determinar, en un único experimento, los parámetros termodinámicos de interacción cooperativa. Se ha validado la metodología con ferredoxina-NADP⁺ reductasa y tres de sus sustratos, en colaboración con Dra. Milagros Medina (Universidad de Zaragoza y BIFI).

• **Interacción proteína-proteína y transferencia de electrones**

(Proteinprotein

interaction and electron transfer) Coordinadora Milagros Medina.

OBJETIVOS DE LA LINEA

Grupo I- Interacción proteína-proteína y transferencia de electrones.

Flavoproteínas

Los procesos de transferencia de electrones donde intervienen proteínas redox en general, y flavoproteínas en particular, son responsables del mantenimiento de muchas funciones vitales y, en muchos casos resultan de gran interés para la síntesis industrial de compuestos con actividad biológica. Nuestra investigación se centra en los mecanismos de reconocimiento, transferencia de electrones y catálisis en proteínas de óxido-reducción, con especial atención a flavoproteínas y flavoenzimas.

Sistemas Proteicos Estudiados

- La cadena de transporte de electrones de la Ferredoxina-NADP⁺ reductasa (FNR) de *Anabaena* en la fotosíntesis: Fotosistema I, Flavodoxina y FNR

- La proteína responsable de la síntesis de flavinas en procariotas: La FAD sintetasa
- El sistema de la Adrenodoxina reductasa responsable de la producción de hormonas esteroides.
- La Ferredoxina (flavodoxina)-NADP⁺ reductasa bacteriana (FPR)
- La Aryl alcohol oxidasa

Metodología:

Medidas de Interacción Proteína-Proteína y Proteína-ligando

Medida de Potenciales Oxido-Reducción.

Evaluación de la Capacidad de Transferir Electrones.

Resolución de Estructuras Tridimensionales por Difracción de Rayos X.

Métodos Computacionales: Docking y Dinámica Molecular.

Grupo 2: Regulación transcripcional y metabolismo del hierro (transcriptional regulation in prokaryotes). Coordinadoras de sublíneas: María F. Fillat y M. Luisa Peleato

Las proteínas de la familia Fur (ferric uptake regulator) son reguladores globales de la transcripción en procariotas. En bacterias heterótrofas, Fur se encarga de mantener la homeostasis de hierro, está implicada en procesos de patogenicidad y es una proteína esencial en los mecanismos de adaptación y protección frente a diversos tipos de estrés. Existen diferencias significativas en la estructura y el mecanismo de actuación de los miembros de esta familia. Especialmente, el conocimiento sobre este tipo de reguladores en cianobacterias es relativamente escaso. Nuestro grupo está implicado en la caracterización estructural y funcional de las proteínas Fur presentes en cianobacterias, así como en el estudio de su regulación y la identificación de nuevas funciones de esta familia en microorganismos fotosintéticos, particularmente su papel en la síntesis de cianotoxinas y su relación con los procesos de fotosíntesis, fijación y asimilación de nitrógeno. Nuestro equipo está trabajando en la consecución de estos objetivos mediante dos sublíneas de actuación claramente diferentes:

1.- Coordinada por María Fillat: Caracterización estructural y funcional de reguladores transcripcionales de la familia Fur, en la que se abordan los siguientes problemas:

- Identificación y caracterización de proteínas Fur en cianobacterias.

Estudio de la interacción DNA-proteína

Caracterización de redes reguladoras mediadas por Fur

2- Coordinada por M. Luisa Peleato: Aplicaciones biotecnológicas de péptidos producidos por cianobacterias

La experiencia en conocimientos sobre metabolitos secundarios de cianobacterias nos permite desarrollar aspectos aplicados de interés biotecnológico

Desarrollo de test de identificación y valoración de péptidos tóxicos

Oxidación de péptidos tóxicos

16. Tesis doctorales leídas en 2006

A lo largo de 2006 se han leído las siguientes tesis doctorales:

Pablo Echenique. Director J. L. Alonso Buj y Yamir Moreno:
"A BOTTOM-UP PHYSICAL APPROACH FROM SMALL PEPTIDES TO PROTEINS. METHODS AND AB INITIO POTENTIALS" Sobresaliente cum laude(15 de Diciembre 2006)

Santiago Cuesta-López (Dir: Fernando Falo)
"UNDERSTANDING BIOMOLECULES THROUGH COMPUTER SIMULATION: FROM DNA TO PROTEINS." Febrero de 2006.

Jesús Gomez-Gardeñes (Dir Luis M. Floria, Yamir Moreno)
"COMPLEX SYSTEMS: NONLINEARITY AND STRUCTURAL COMPLEXITY IN SPATIALLY EXTENDED AND DISCRETE SYSTEMS"
14 de Diciembre de 2006.Sobresaliente cum laude.

David Zueco Laínez (Dir : José Luis García Palacios)
MECANICA CUANTICA Y ESTADISTICA DE SISTEMAS ABIERTOS: TEORIA Y EJEMPLOS.
ENERO DE 2007

Marta Bueno. calificación: sobresaliente *cum laude y premio extraordinario* (Dir. Javier Sancho Sanz)
Título: ESTABILIDAD Y ESTABILIZACIÓN DE PROTEÍNAS CON EL MODELO DE LA APOFLAVODOXINA DE ANABAENA PCC 7119

Idolka Pedroso. calificación: sobresaliente *cum laude* (Dir. Javier Sancho Sanz)
Título: ESTABILIDAD CONFORMACIONAL DE UN ANTICUERPO ANTI HEPATITIS C Y DE UN MINIAN anticuerpo SCFV DERIVADO

17.- Otras actuaciones.

Colaboraciones con empresas

Hemos mantenido la colaboración con las empresas **Spuderg, Schnell, Cauchos Puntos, OX-CTA** y con **Zeus Inmunotec** con las que estamos realizando proyectos de investigación e innovación tecnológica.

- Como consecuencia de la colaboración con la empresa Zeus-Inmunotec se ha desarrollado un test para detección y valoración de péptidos tóxicos producidos por cianobacterias que en este momento esta comercializandose. El BIFI ha contribuido a este desarrollo adelantando 6300 euros para la financiación de una beca OTRI que ha permitido la materilización del test.

-Como consecuencia de la colaboración con la empresa OX-CTA, y en el marco de un proyecto CEDETI se ha puesto a punto métodos eficaces de

destrucción por oxidación de péptidos tóxicos en aguas de consumo y ganadero.

Anexos.

Anexo 1. Relación de artículos científicos de miembros del BIFI en 2006.

Anexo 2. Relación de proyectos del BIFI y en los que participa algún miembro del Instituto en 2006.

El director: José Félix Sáenz Lorenzo

Zaragoza febrero de 2007.