Centro de Información de COVID (CIC): Charlas científicas de relámpago

Transcripción de una presentación de Sarah Bowman (Hauptman-Woodward Medical Research Institute, Universidad de Buffalo), enero de 2022

Título: RAPID Enhanced SARS-CoV-2 Cristalización de alto rendimiento para estudios estructurales

Sarah Bowman Perfil de la base de datos del CIC

Subvención de La Fundación Nacional de Ciencias (NSF, por sus siglas en inglés) #: 2029943

Grabación de YouTube con diapositivas

Información del seminario web del CIC de enero 2021

Editora de la Transcripción: Saanya Subasinghe

Editora de la Translación: Isabella Graham Martínez

Transcripción

Sarah Bowman:

Diapositiva 1

¿Y puedes ver mi pantalla?

Florence Hudson:

Sí, podemos oírte, podemos verte, se ve genial.

Sarah:

Perfecto. De acuerdo. Bueno, ya sabes, quiero en primer lugar decir gracias por esta oportunidad de venir y hablar con una especie de seminario web del CIC - en el seminario web del CIC de nuevo, estoy emocionado de tener la oportunidad de actualizar a todos sobre el progreso que hemos hecho desde, creo octubre de 2020, es cuando primero - cuando di una charla por primera vez. Así que mi premio RAPID es para *la cristalización mejorada de alto rendimiento SARS-CoV-2 para estudios estructurales*. Y soy el Director del Centro Nacional de Cristalización de Alto Rendimiento ubicado en Buffalo, Nueva York.

Diapositiva 2

Y entonces, lo primero que quizás quieras preguntarte es: ¿qué es la biología estructural? Y la biología estructural en realidad es el estudio de la estructura de lo que las diferentes proteínas o las piezas y partes del virus SARS-CoV-2 y otras cosas parecen. Así que todo lo que voy a contarles hoy es sobre el virus SARS-CoV-2. Y lo que puedes ver, ¿puedes ver mi puntero? Genial. Ya sabes, todo el mundo está muy familiarizado con la bola con las púas de punto rojo asomando fuera de ella, y eso, que es el virus SARS-CoV-2. Obviamente, es un poco más pequeño que esto. Y los picos rojos que salen son en realidad lo que se llama la proteína de pico. Y eso es con lo que las vacunas están diseñadas para interactuar. Hay un gran número de otras proteínas que están codificadas por el genoma viral. Y nuestro objetivo en biología estructural es entender cómo se ven esas estructuras, para que luego podamos diseñar terapias y medicamentos para luchar realmente contra esas cosas. Así que una de las principales maneras de hacer esto es a través de una técnica llamada cristalografía de rayos X macromolecular. Y en cristalografía, lo que hacemos es tomar nuestras muestras de proteínas, tenemos que examinarlas a través de muchas condiciones diferentes para encontrar las que generarán un cristal, una vez que tengamos un cristal, podemos dispararle rayos X, hacer un montón de otras cosas y resolver estructuras. Y eso es lo que estás viendo aquí en estos grandes dibujos animados en la pantalla. Mi laboratorio en realidad se centra en esto, este punto de aquí, que es el cuello de botella en todo este proceso, que es encontrar las condiciones que harán un cristal.

Diapositiva 3

Y lo que hacemos es que tenemos un oleoducto de alto rendimiento, somos la única instalación en el mundo que en realidad tiene esta capacidad para hacer 1.536 condiciones diferentes en un ensayo experimental. Y proporcionamos instrumentos de imagen robótica y experiencia. Hemos estado corriendo durante 21 años. Monitoreamos el crecimiento del cristal con el tiempo. Y lo primero que hacemos, lo que les estoy mostrando aquí, es un pozo de los 1.536 monitoreados en una semana, tomamos fotos de eso, es como mirar fotos con su teléfono celular, excepto que tenemos que acercarnos un poco más para poder ver lo que está pasando aquí. Y también tenemos modalidades de imágenes adicionales que nos ayudan a identificar rápidamente estos cristales. Así que no vamos a entrar en detalles. Pero tenemos una configuración muy única, esencialmente, estos - estas imágenes reales son de la primera muestra que se envió a nuestro laboratorio en, en realidad fue enviado en marzo de 2020. Y fue apoyado por el NSF RAPID que recibimos y la primera estructura que salió de nuestros grupos de usuarios. Les mostraré la estructura en un momento.

Diapositiva 4

Así que en este punto, dos años después, hemos cristalizado muchas proteínas diferentes de Coronavirus para estudios estructurales. Estoy mostrando una instantánea de seis proteínas diferentes de seis grupos diferentes en todo el país. Y se puede ver para cada uno de ellos que hay tres modalidades de imagen diferentes. Algunos de estos se parecen a lo que se consideraría cristalino, como estos pequeños cristales agradables, y algunos son más difíciles de ver. Pero con nuestras modalidades de imagen, podemos verlas muy rápidamente. Y eso es parte de por qué es una manera muy eficiente y rápida de hacer esto.

Diapositiva 5

Así que, como he dicho, hemos cristalizado muchas proteínas de Coronavirus, y nuestros usuarios que nos envían muestras de todo el país en este momento en todo el mundo han generado muchas estructuras. Y así, en la parte superior aquí, estoy mostrando cuatro estructuras representativas diferentes de los usuarios que nos han enviado muestras. Muchos de estos contienen inhibidores. Así que este es un inhibidor potencial para la proteasa principal SARS-CoV-2, es un objetivo terapéutico importante. Esta es una porción de la proteína de la espiga con un nanobody potencial que podría ayudar a interactuar con ella. Así que en este punto de nuestros resultados, hemos tenido 33 estructuras de usuario depositadas en el banco de datos de proteínas y de esos 33, tenemos 24 inhibidores potenciales y un nanocuerpo. Ocho de nuestros usuarios han publicado artículos hasta ahora. Y estamos trabajando activamente en más muestras. De hecho, literalmente mientras estaba en el, firmando hoy, me estaba enterando de que tenemos cuatro muestras más la próxima semana. Así que esta es una operación continua donde estamos - estamos proporcionando estos servicios.

Diapositiva 6

La otra cosa para la que hemos estado usando nuestra financiación RAPID es para ayudarnos a hacer un poco mejor con nuestros datos. Así que cuando hacemos experimentos de alto rendimiento de cualquier tipo, se produce una enorme cantidad de datos. Y para nosotros, eso significa unas 14.000 imágenes por muestra que recibimos. Y así hemos construido una interfaz gráfica de usuario de software particular, que llamamos MARCO Polo. Incorpora un reconocimiento automático de los resultados de la cristalización. Y en realidad fue construido por un estudiante muy talentoso post bachillerato, Ethan Holleman, que ahora es un estudiante graduado en UC Davis. Y pueden ver que tenemos nuestra plataforma 1.536, podemos hacer zoom en ciertas áreas, podemos ver los cristales crecer con el tiempo, tenemos una tremenda cantidad de metadatos. Y así, permite - también ayuda a permitir la colaboración porque podemos, podemos compartir esta información con, con nuestros usuarios. Y estamos muy entusiasmados con el software.

Diapositiva 7

Otra cosa que me encantaría entender es que el trabajo estructural ha sido absolutamente crítico en los últimos dos años para el desarrollo de vacunas y tratamientos terapéuticos o farmacológicos contra el SARS-CoV-2. Así que mostré al principio una ilustración de algunas de las estructuras que se han resuelto. Y en este punto, muchas de las proteínas que están codificadas por el genoma SARS-CoV-2 - tenemos estructuras, tenemos muchas de estas estructuras en diferentes tipos de estados con diferentes cosas encontradas. Y de hecho, mis colaboradores en HWI, el Dr. Lynch y el Dr. Snell y yo escribimos este artículo hace un par de meses, en realidad detallando cuál ha sido la contribución de la biología estructural a la pandemia SARS-CoV-2.

Diapositiva 8

Y como punto culminante de eso, me gustaría destacar algunos de los trabajos realizados por mis colegas de HWI [Hauptman-Woodward Medical Research Institute] en la línea de luz IMCA-CAT en APS en la

Advanced Photon Source fuera de Chicago. Es una línea de luz que verdaderamente funciona con algunas de las principales compañías farmacéuticas del mundo, incluyendo Pfizer. Y como muchos de ustedes, estoy seguro, son conscientes, la FDA ha aprobado recientemente Paxlovid. Y esta es la estructura de Paxlovid. Es un inhibidor de la proteasa principal SARS-CoV-2 y los datos de desfragmentación que se recopilaron para poder resolver la estructura de lo que verdaderamente parecía esto, y ayudó a diseñar este medicamento fue recogido en la línea de haz IMCA-CAT que dirigimos a HWI.

Diapositiva 9

Así que finalmente, una de las cosas únicas de COVID-19 ha sido que ha sido, por supuesto, verdaderamente terrible, pero también un momento verdaderamente increíble para ser científico y hacer divulgación y hablar de ciencia. Una de las primeras cosas que pude hacer con el trabajo que estábamos haciendo fue la charla relámpago del CIC en octubre de 2020. Desde entonces he hecho podcasts, entrevistas, incluyendo ser presentado el día después del Super Bowl en la primera página de las noticias de Buffalo. De hecho, tuvimos un estudiante que lo retocó para poner un cristal sobre el trofeo Lombardi. Hemos estado activos en las redes sociales, he estado feliz de poder participar con CIC y otras charlas también, incluyendo en el NIH, hemos tenido mucho compromiso estudiantil.

Diapositiva 10

Y luego, más recientemente, fuimos visitados por Raven el Experto en Ciencias, y cualquiera de ustedes que esté familiarizado con su trabajo, es una comunicadora científica. E hicimos algunos experimentos de cristalización en el laboratorio, que luego aparecieron en *The Washington Post*. Así que estamos muy entusiasmados con el trabajo que hemos estado haciendo contra el SARS-CoV-2. Estamos muy entusiasmados con los esfuerzos de biología estructural en todo el mundo que han ayudado a abordar cómo son las proteínas del virus SARS-CoV-2.

Diapositiva 11

Y con eso, ya sabes, gracias por tu atención. Gracias a nuestros usuarios de centros de cristalización que vienen de, vienen de todo el mundo. Hemos tenido un montón de gente de todo el país verdaderamente hacer uso de nuestros servicios para la detección. Y estamos muy agradecidos por nuestra financiación de NIH, GMS y NSF. Y gracias por su atención. Espero con ansias recibir cualquier pregunta después de que todos los demás hayan hablado. Gracias!