



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Laudatio del prof. William F. DeGrado
pronunciada en el acto de su investidura
como Doctor 'Honoris Causa'
por la Universitat de València por el
prof. Ismael Mingarro**

València, 6 de junio de 2025

Excelentísima y Magnífica Señora Rectora de la
Universitat de València,

Excelentísimas y Ilustrísimas Autoridades,

Colegas,

Dear Professor DeGrado,

Señoras y señores,

Es para mí un gran privilegio asumir la responsabilidad de presentar ante el Claustro de doctores y doctoras de la Universitat de València al Dr. William (Bill) DeGrado, un reconocido bioquímico y maestro para muchos de nosotros. Quiero agradecer públicamente a la Facultad de Ciencias Biológicas por haber promovido su nombramiento ante el Rectorado, y especialmente por ofrecerme la oportunidad de leer esta laudatio. La Escuela de Doctorado y el Consejo de Gobierno conocieron los méritos académicos y humanos del Profesor DeGrado, y aprobaron su nombramiento, que hoy culminamos con este acto

académico en el incomparable marco de nuestro Paraninfo.

Quisiera comenzar mi intervención reflexionando sobre la vida en nuestro planeta, hasta ahora el único en el que sabemos que existe. La vida ha colonizado todos los entornos posibles de la Tierra, desde los más amables hasta los más inhóspitos. Para que ello fuera posible, la evolución permitió que los seres vivos se adaptaran a condiciones ciertamente diversas. ¿Cómo han logrado los distintos organismos domesticar la exuberante química de la vida? La respuesta a esta pregunta es: gracias a la existencia de las proteínas, herramientas químicas realmente extraordinarias.

Generalmente, las proteínas están formadas por 20 tipos diferentes de aminoácidos que pueden combinarse de manera casi infinita. Usando la información almacenada en el ADN como molde, los ribosomas enlazan los aminoácidos para formar

largas cadenas lineales..

Y entonces ocurre la magia de las proteínas: la cadena de aminoácidos se pliega y retuerce hasta formar una estructura tridimensional definida —y a veces única—. Esta estructura es la que otorga a las proteínas su función. Algunas se convierten en bloques de construcción que sostienen los distintos componentes celulares, tejidos u órganos, formando músculos, cuernos o plumas. Otras adoptan funciones reguladoras (como las hormonas) o defensivas (como los anticuerpos). Muchas actúan como enzimas, impulsando las reacciones químicas de la vida con una precisión y eficacia sorprendentes. Otras se sitúan en la superficie celular y funcionan como canales o sensores para la comunicación entre la célula y su entorno, siendo el objetivo de más de la mitad de los fármacos actuales.

Es casi imposible exagerar el potencial que tienen estos 20 aminoácidos, los bloques químicos

fundamentales de la vida, cuando se combinan para formar proteínas. El Profesor DeGrado ha dedicado su carrera científica a entenderlas y a dominarlas a un nivel completamente nuevo.

Los bioquímicos sabemos desde el siglo XIX que las proteínas son esenciales para los procesos vitales, pero no fue hasta los años cincuenta del siglo XX cuando las técnicas experimentales fueron lo suficientemente precisas como para comenzar a estudiarlas con mayor detalle. Los bioquímicos británicos John Kendrew y Max Perutz lograron un descubrimiento pionero a finales de esa década, cuando utilizaron con éxito una técnica llamada cristalografía de rayos X para presentar los primeros modelos tridimensionales de proteínas —la mioglobina y la hemoglobina, respectivamente—, lo que permitió comprender en detalle sus funciones en el almacenamiento y transporte de oxígeno. En reconocimiento a este hito, recibieron el Premio Nobel de Química en 1962.

Desde entonces, investigadores de todo el mundo han utilizado principalmente la cristalografía de rayos X, así como otras técnicas como la resonancia magnética nuclear y más recientemente la criomicroscopía electrónica, para alcanzar las más de 200.000 estructuras proteicas resueltas a escala atómica de las que disponemos hoy en día. El logro de estas estructuras nativas mediante el plegamiento de la cadena lineal de aminoácidos determina su estabilidad, actividad e interacciones, capacitándolas para desempeñar sus funciones: catalizar reacciones químicas, proporcionar soporte estructural o facilitar la comunicación entre células. Por otro lado, el mal plegamiento puede provocar la pérdida de función y el desarrollo de enfermedades, lo que resalta la importancia crítica del proceso de plegamiento.

El científico estadounidense Christian Anfinsen realizó otro descubrimiento clave. Mediante diversos ensayos bioquímicos, consiguió desplegar una proteína y hacer que se replegara por sí sola. Lo más

interesante fue que la proteína adoptaba exactamente la misma forma cada vez. En 1961, Anfinsen formuló lo que se conoce como su hipótesis termodinámica, según la cual la estructura nativa de una proteína es la conformación más estable —es decir, la que presenta la energía libre de Gibbs más baja— y está completamente determinada por su secuencia de aminoácidos. Esta conclusión le valió el Premio Nobel de Química en 1972.

Sin embargo, su lógica contenía una paradoja que el también científico estadounidense Cyrus Levinthal señaló en 1969. Levinthal calculó que, incluso una proteína de solo 100 aminoácidos —las hay mucho más grandes—, podría adoptar en teoría al menos 10^{47} estructuras tridimensionales distintas. Si el plegamiento ocurriera de forma aleatoria, encontrar la conformación correcta llevaría más tiempo que la edad del universo. No obstante, en el interior de una célula, este proceso ocurre en apenas unos milisegundos. Entonces, ¿cómo se pliega realmente

la cadena lineal de aminoácidos? Más aún, ¿podemos diseñar proteínas con estructuras concretas? Estas preguntas han guiado buena parte de la carrera científica del Profesor DeGrado.

El joven DeGrado se licenció en Química en 1978 en el Kalamazoo College (Michigan). Tras obtener el doctorado en Química Orgánica en la Universidad de Chicago (1981), bajo la dirección del bioquímico Emil T. Kaiser, comenzó su carrera investigadora en la multinacional química DuPont, donde en 1994 fue nombrado director senior del Departamento de Química Médica. En 1996 se incorporó a la Universidad de Pensilvania como profesor del Departamento de Bioquímica y Biofísica, y también como profesor adjunto en el Departamento de Química. En 2011 trasladó su laboratorio al Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), donde es miembro del Instituto de Investigación Cardiovascular y también miembro adjunto del Instituto de Enfermedades

Neurodegenerativas. En estos centros, el Profesor DeGrado ha creado un entorno científico estimulante, donde bioinformáticos y experimentales desarrollan su trabajo con el impulso y la colaboración necesarios, convirtiendo su laboratorio en uno de los polos científicos mundiales en diseño de proteínas.

Durante más de un siglo, los químicos orgánicos han sido capaces de diseñar una amplia gama de moléculas pequeñas con gran precisión, generando productos revolucionarios para la vida cotidiana y la medicina. El diseño de proteínas, sin embargo, supone un reto considerablemente más complejo, con implicaciones igualmente significativas, o incluso mayores, debido a su mayor especificidad. El Profesor DeGrado demostró que las proteínas pueden diseñarse desde cero, del mismo modo en que los químicos han diseñado tradicionalmente las moléculas pequeñas. Sus aportaciones han tenido un impacto tan transformador que hoy en día es posible diseñar proteínas con una gran variedad de

estructuras y funciones predefinidas.

En el contexto histórico, en 1987 el Dr. DeGrado introdujo el término “diseño de novo” para designar el diseño de una proteína a partir de principios fisicoquímicos en lugar de modificar las proteínas naturales existentes. Así, el Dr. DeGrado dio nombre al campo del diseño de proteínas de novo, y fue el primero en vislumbrar y caracterizar de manera convincente proteínas diseñadas desde cero. Este trabajo representó la consecución de un reto gigantesco con múltiples implicaciones prácticas en biotecnología y biomedicina. Por ejemplo, en 2020, la empresa Arcellx Inc. informó de resultados clínicos que mostraban mejoras significativas en el tratamiento del mieloma múltiple utilizando un derivado de una de las proteínas de novo diseñadas en el laboratorio del profesor DeGrado. Este fue el primer ejemplo de una proteína diseñada de novo que alcanzó los ensayos clínicos. Como el enfoque original del profesor DeGrado se centró en el

establecimiento de principios fundamentales de diseño fisicoquímico, en lugar de bioinformáticos, se pudo extender fácilmente a esqueletos no naturales, peptidomiméticos y otros polímeros. Un ejemplo de esto es Brilacidin, un antibiótico basado en polímeros que fue diseñado en el laboratorio del profesor DeGrado y que actualmente se encuentra en ensayos clínicos en humanos. Estas contribuciones son solo dos de los muchos ejemplos del efecto significativo y duradero de sus estudios pioneros en el campo del diseño de proteínas, que está dando lugar a productos que benefician significativamente a la humanidad

. Debido a la heterogeneidad fisicoquímica de su entorno, las proteínas de membrana han representado un reto adicional, a la vez que atractivo, en el campo del diseño de proteínas por su carácter de dianas farmacológicas. Simultáneamente con el grupo de Donald Engelman (Yale), a principios del siglo XX demostraron el papel de los aminoácidos polares en la asociación de hélices transmembrana

(TM) y su papel en el plegamiento y ensamblaje de proteínas de membrana. En esta área, el laboratorio del profesor DeGrado ha utilizado principios de diseño minimalista para delimitar las características necesarias para el plegamiento y el transporte de canales iónicos, y después aplicaron estos principios para diseñar proteínas TM que catalizan la transferencia de electrones a través de membranas fosfolipídicas. Los trabajos recientes de su grupo en este campo, en colaboración con nuestro laboratorio en el Campus de Burjassot, se han centrado en definir un código específico de secuencia para el reconocimiento de las hélices TM y de afinidad por las superficies de las membranas biológicas. Además, han desarrollado enfoques computacionales para diseñar péptidos que interactúan con las regiones TM del mismo modo que los anticuerpos se utilizan para bloquear las interacciones proteína-proteína en proteínas globulares, y han demostrado la utilidad de estos péptidos para modular vías de transducción de

señales. También han diseñado proteínas helicoidales que utilizan gradientes de iones para impulsar el transporte de protones a favor y en contra de gradientes de concentración. Este trabajo fue especialmente significativo, ya que fue el primer ejemplo de una proteína de membrana diseñada cuya estructura se determinó a alta resolución y con la función más compleja en su momento.

El potencial farmacológico de las proteínas diseñadas de novo solo empieza a vislumbrarse. Debido a su estabilidad, estas proteínas no se degradan fácilmente in vivo y, por tanto, son mucho menos inmunógenas para usos terapéuticos que las proteínas naturales, que originan una mayor respuesta inmune. Además, muestran una mayor especificidad que las moléculas pequeñas a la hora de actuar en procesos concretos. Así, los datos clínicos del diseño del laboratorio del profesor DeGrado, mencionados anteriormente para el tratamiento del mieloma múltiple, ilustran el potencial de las proteínas diseñadas de novo para el

tratamiento de enfermedades humanas.

Desde el trabajo pionero del profesor DeGrado, el diseño de proteínas de novo no solo ha estimulado significativamente la investigación sobre otras proteínas, sino que también ha sido adoptado por otros laboratorios, sobre todo el del profesor David Baker (Univ. Washington), galardonado con el Premio Nobel de Química en 2024. Una década después del trabajo de DeGrado, Baker utilizó el diseño de proteínas para diseñar haces de 3 y 4 hélices que funcionan como antivirales y moduladores inmunológicos, que actualmente se acercan a los ensayos clínicos. Por ejemplo, diseñó miniproteínas dirigidas a bloquear la proteína hemaglutinina del virus de la gripe que provocan poca o ninguna respuesta inmunitaria, y también una vacuna contra el SARS CoV-2.

Es importante destacar que, dado que el trabajo del profesor DeGrado se basaba en principios físicos

y campos de fuerza de la mecánica molecular para guiar los diseños y no requería el uso de optimización de secuencias, su trabajo puede aplicarse fácilmente a polímeros no naturales. Por ejemplo, fue el primero en diseñar unidades de plegamiento (foldamers) altamente bioactivos que imitan las estructuras de los péptidos de defensa del huésped, dando lugar a fármacos en ensayos clínicos como el antibiótico polimérico mencionado anteriormente (Brilacidin).

Esta labor investigadora ha llevado al profesor DeGrado a ser uno de los científicos con mayor productividad e impacto mundial en el área de las Biociencias Moleculares, con múltiples patentes y una gran actividad en transferencia de conocimiento. Es miembro de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos desde 1999, y ha recibido prestigiosos reconocimientos como el Premio Stein & Moore de la Protein Society o la Medalla Faraday de la Royal Society of Chemistry. Pero permitidme también compartir una observación más personal: a

pesar de su talla científica, el profesor DeGrado destaca por una cualidad humana que no siempre acompaña a la genialidad: la generosidad intelectual. Quien ha trabajado con él sabe que su mirada científica es lúcida, pero también acogedora, capaz de inspirar y potenciar a los demás. Es un verdadero maestro. Ha formado una generación de líderes mundiales en el campo del diseño de proteínas, tanto en la industria como en la academia. Más de 50 de sus antiguos estudiantes predoctorales y posdoctorales ocupan ahora puestos como profesores en universidades de primer nivel, y dos de sus antiguos estudiantes son actualmente jefes de grandes empresas de diseño de proteínas, que generan aplicaciones en el mundo real desde el campo que el profesor DeGrado inició.

En resumen, en las últimas décadas el diseño de novo de proteínas con estructuras y funciones predeterminadas ha pasado de ser un concepto impensable a un logro casi rutinario, con implicaciones de gran alcance para los campos de la biomedicina, la biotecnología, la

nanociencia y la química. El diseño de novo es una prueba convincente y crítica de nuestra comprensión de la estructura y función de las proteínas. Parafraseando al físico Richard Feynman: «no puedo decir que entiendo aquello que no puedo crear». Por tanto, si realmente entendemos las proteínas, deberíamos ser capaces de diseñarlas desde cero. El campo del diseño de proteínas de novo, originado y establecido por el profesor DeGrado, ha convertido nuestra comprensión pasiva de las proteínas en una comprensión activa que ya está permitiendo el diseño de proteínas y polímeros biomiméticos como compuestos terapéuticos y catalizadores para un mundo mejor.

Let me conclude with a few words in the language of our soon-to-be Doctor honoris causa by the University of Valencia, to bring into focus two final aspects of Professor DeGrado's extraordinary profile.

The first aspect relates to his deep commitment to the future of our world. Alongside other global scientific leaders, Professor DeGrado stands at the forefront of one of the most transformative scientific revolutions of our time: the integration of artificial intelligence (AI) into the design of biological molecules. As a leading figure in the international scientific community, he has played a central role in advancing the use of AI for the rational design of proteins-molecules which, as I have previously emphasized, lie at the very core of life.

Together with colleagues from across disciplines and continents, Professor DeGrado has helped shape a bold and inspiring vision: that AI-driven protein design has the potential to address some of humanity's most pressing challenges. From enabling rapid responses to infectious disease outbreaks, to developing novel therapies for complex illnesses, to unlocking sustainable sources of energy and contributing to the fight against climate change, this

work reflects the highest aspirations of science in service to society —a mission that profoundly aligns with the values of the University of Valencia.

But Professor DeGrado's contributions go well beyond his scientific achievements. He is also one of the signatories of a foundational community statement —an expression of both ambition and responsibility. In this document, he and his colleagues affirm their belief that the benefits of AI technologies far outweigh their risks, while also acknowledging the necessity for responsible governance to prevent misuse. The statement (<https://responsiblebiodesign.ai/>) lays out core values: safety, security, equity, openness, international collaboration, and, above all, the pursuit of knowledge for the common good.

The second aspect I wish to highlight is Professor DeGrado's exceptional commitment to mentorship and to building an inclusive scientific community. Over the past thirty years, I have had the privilege of

meeting many of his former students and colleagues. Without exception, they speak of his extraordinary influence on their scientific journeys —his guidance, his generosity, and the lasting impact of his mentorship.

More recently, I had the opportunity to experience this firsthand during a sabbatical semester in his lab at UCSF. There, I observed how attentively he supports his PhD students. But what stood out even more was his deep and sustained involvement with his postdoctoral fellows. With patience and insight, he helps them preparing competitive applications for the next stages of their careers —whether in academia or industry offering both scientific guidance and personal encouragement.

Equally important is Professor DeGrado's unwavering commitment to diversity, equity, and inclusion in science—principles that he lives, not merely professes. In a time when some institutional government-

driven frameworks are moving away from these values in the USA, he remains steadfast. His lab has long been a welcoming environment for researchers of all backgrounds, nationalities, and identities. New members and visiting scientists alike find not only professional support but also personal warmth and hospitality. Together with his wife Susan, he opens his home—quite literally—to guests from around the world, transforming the so-called “in-law” room into a space to host young or more senior visitors for intellectual exchange, cultural connection, and friendship. It is a beautiful expression of how science and humanity can—and must—go hand in hand, as Rosalind Franklin insightfully remarked “Science and everyday life cannot and should not be separated”.

Through his tireless work as a researcher, mentor, and advocate for responsible innovation, Professor DeGrado exemplifies the ethical and intellectual leadership we seek to honor with the conferral of the degree Doctor honoris causa. His contributions

resonate not only within the scientific community, but across society as a whole, and it is with deep pride that we welcome him into our academic family.

Dear Rector, dear colleagues, dear friends,

On behalf of the Faculty of Biological Sciences it is with immense pride and admiration that I ask you to join me in welcoming Professor William DeGrado into our academic community. May his remarkable journey inspire us all to pursue science not only with rigor, but also with purpose and integrity.

Thank you very much. Moltes gràcies.

Ismael Mingarro, València, maig de 2025



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA