



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Laudatio del prof. William F. DeGrado
pronunciada en l'acte de la seua
investidura com a Doctor "Honoris Causa"
per la Universitat de València
pel prof. Ismael Mingarro**

València, 6 de juny de 2025

Excel·lentíssima i Magnífica Senyora Rectora de la
Universitat de València,

Excel·lentíssimes i Il·lustríssimes Autoritats,

Col·legues,

Dear Professor DeGrado,

Senyores i senyors,

És per a mi un gran privilegi assumir la responsabilitat de presentar davant del Claustre de doctors i doctores de la Universitat de València al doctor William (Bill) DeGrado, un reconegut bioquímic i mestre de molts de nosaltres. Vull donar les gràcies públicament a la Facultat de Ciències Biològiques per haver fet la proposta de nomenament al Rectorat, però sobretot per oferir-me l'oportunitat de llegir aquesta Laudatio. L'Escola de Doctorat i el Consell de Govern conegueren els mèrits acadèmics i humans del prof. DeGrado, i aprovaren el nomenament que hui coronem amb aquest acte acadèmic en el marc

incomparable del nostre paranimf.

Vull començar la meua intervenció repensant la vida en el nostre planeta, fins ara l'única que coneixem. La vida ha colonitzat tots els entorns possibles a la Terra, des dels més amables fins als més inhòspits. Perquè això fos possible l'evolució ha facilitat que els éssers vius s'adaptaren a condicions certament diverses. Com han pogut els distints organismes domesticar l'exuberant química de la vida? La resposta a aquesta pregunta és: gràcies a l'existència de les proteïnes, que poden descriure's com unes eines químiques meravelloses. Generalment, les proteïnes estan formades per 20 tipus d'aminoàcids diferents que es poden combinar de manera gairebé infinita. Utilitzant la informació emmagatzemada al DNA com a motlle, els ribosomes enllacen els aminoàcids per formar llargues cadenes lineals.

Aleshores té lloc la màgia de les proteïnes: la cadena d'aminoàcids es torç i es plega en una estructura

tridimensional definida —i de vegades única—. Aquesta estructura és la que dona a les proteïnes la seua funció. Algunes esdevenen els blocs de construcció que mantenen els distints components cel·lulars, teixits, òrgans... i formen músculs, banyes o plomes, mentre que d'altres poden convertir-se en reguladores (hormones) o molècules de defensa (anticossos). Moltes són enzims, que impulsen les reaccions químiques de la vida amb una precisió i eficiència sorprenents. D'altres es troben a la superfície de les cèl·lules en què funcionen com a canals i sensors per a la comunicació entre la cèl·lula i el seu entorn, i enfront de les quals està dirigit més de la meitat del nostre arsenal farmacològic actual.

És gairebé impossible exagerar el potencial que tenen aquests 20 aminoàcids, els blocs químics fonamentals de la vida, quan es combinen per a donar lloc a les proteïnes. El professor DeGrado ha tractat al llarg de la seua vida científica d'entendre-les i de dominar-les a un nivell completament nou.

Els bioquímics sabem des del segle XIX que les proteïnes són essencials per als processos vitals, però no va ser fins als anys cinquanta del segle XX que les tècniques experimentals van ser prou precises perquè els investigadors poguessin començar a estudiar-les amb més detall. Els bioquímics europeus de Cambridge, John Kendrew i Max Perutz, van fer una descoberta pionera quan, a finals d'aquella dècada, van utilitzar amb èxit una tècnica anomenada cristal·lografia de raigs X per presentar els primers models tridimensionals de proteïnes, la mioglobina i l'hemoglobina respectivament, que ajudaren a entendre'n amb detall les funcions en l'emmagatzematge i el transport de l'oxigen. En reconeixement a aquesta fita, van rebre el Premi Nobel de Química l'any 1962.

Posteriorment, els investigadors de tot el món han utilitzat principalment la cristal·lografia de raigs X, però també altres tècniques com ara la ressonància magnètica nuclear i més recentment

la criomicroscòpia electrònica, per arribar a les més de 200.000 estructures de proteïnes resoltes a escala atòmica de què disposem en l'actualitat. L'assoliment d'aquestes estructures que anomenem natives mitjançant el plegament de la cadena lineal d'aminoàcids en determina l'estabilitat, l'activitat i les interaccions, i les capacita per dur a terme les seues funcions, ja siguen, com he mencionat abans, catalitzant reaccions químiques, proporcionant suport estructural o facilitant la comunicació entre distintes cèl·lules. D'altra banda, el mal plegament de les proteïnes pot conduir a la pèrdua de la seua funció i al desenvolupament de malalties, fet que ressalta la importància cabdal del procés de plegament.

El científic nord-americà Christian Anfinsen va fer una altra descoberta primerenca. Utilitzant diversos assajos bioquímics, va aconseguir desplegar una proteïna i fer que es tornés a plegar per si sola. El més interessant va ser que la proteïna adoptava exactament la mateixa forma cada vegada. L'any 1961, Anfinsen

va concloure d'aquests experiments el que es coneix com la seua hipòtesi termodinàmica, segons la qual l'estructura nativa d'una proteïna és la conformació més estable —açò és, la que té l'energia lliure de Gibbs més baixa— i està totalment determinada per la seua seqüència d'aminoàcids. Aquesta conclusió el va portar a rebre el Premi Nobel de Química l'any 1972.

Tanmateix, la lògica d'Anfinsen contenia una paradoxa, que un altre científic nord-americà, Cyrus Levinthal, va assenyalar l'any 1969. Levinthal va calcular que, fins i tot si una proteïna només consta de 100 aminoàcids —n'hi ha de molt més grans— en teoria podria adoptar almenys 10^{47} estructures tridimensionals diferents. Si la cadena d'aminoàcids es plegués de manera aleatòria, tardaria més temps que l'edat de l'univers a trobar la conformació correcta. En canvi, dins d'una cèl·lula, aquest procés només tarda uns pocs mil·lisegons. Aleshores, com es plega realment la cadena lineal d'aminoàcids? És

més, podem dissenyar proteïnes amb estructures concretes? Doncs a respondre aquestes preguntes ha dedicat gran part de la seua carrera científica el professor DeGrado.

El jove DeGrado es va llicenciar en Química el 1978, al Kalamazoo College (Michigan). Després de rebre el doctorat en Química Orgànica per la Universitat de Chicago (1981) sota la direcció del bioquímic nascut a Hongria Emil T. Kaiser, va començar a treballar a la multinacional química DuPont com a investigador, on en 1994 es va convertir en director sènior del Departament de Química Mèdica. El 1996 va canviar l'empresa per la Universitat de Pennsilvània, on va ser professor del Departament de Bioquímica i Biofísica, així com professor adjunt del Departament de Química. El 2011 va traslladar el seu laboratori al Departament de Química Farmacèutica de la Universitat de Califòrnia, San Francisco (UCSF), on és membre de l'Institut de Recerca Cardiovascular i també membre adjunt de l'Institut de Malalties

Neurodegeneratives. En aquests centres el professor DeGrado ha aconseguit construir un entorn de treball òptim, on bioinformàtics i experimentalistes troben l'estímul científic adient per a desenvolupar la seua tasca, convertint el seu laboratori en un dels pols científics mundials per al disseny de proteïnes.

Durant més d'un segle, els químics orgànics han estat capaços de dissenyar una àmplia gamma de molècules menudes (small molecules) amb alta precisió, que han resultat en productes revolucionaris per a la nostra vida diària i la medicina actual. El disseny de proteïnes és un desafiament considerablement més complex, que té implicacions igualment significatives o, fins i tot més grans, degut a la seua major especificitat. El professor DeGrado va demostrar que les proteïnes poden ser dissenyades des de zero (from scratch), de la mateixa manera que els químics orgànics havien fet durant molt de temps amb les molècules menudes. Les seues contribucions han tingut un impacte tan transformador en el camp que hui en dia

és possible dissenyar proteïnes amb una gran varietat d'estructures i funcions predeterminades.

En el context històric, l'any 1987 el Dr. DeGrado va introduir el terme disseny de novo per designar el disseny d'una proteïna a partir de principis fisicoquímics en lloc de modificar les proteïnes naturals existents. Així, el Dr. DeGrado va donar nom al camp del disseny de proteïnes de novo, i va ser el primer en albirar i caracteritzar de manera convincent proteïnes dissenyades des de zero. Aquest treball va representar l'assoliment d'un repte gegantí amb múltiples implicacions pràctiques en biotecnologia i biomedicina. Per exemple, el 2020, la companyia Arcellex Inc. (<https://www.arcellex.com/company/>) va informar de resultats clínics que mostraven millores significatives en el tractament del mieloma múltiple utilitzant un derivat d'una de les proteïnes de novo dissenyades pel laboratori del professor DeGrado. Aquest fou el primer exemple d'una proteïna dissenyada de novo que arribà als

assajos clínics. Com que l'enfocament original del professor DeGrado es va centrar en l'establiment de principis fonamentals de disseny fisicoquímic, en lloc de bioinformàtics, va ser fàcilment estès a esquelets no naturals, peptidomimètics i altres polímers. Un exemple d'això és Brilacidin, un antibiòtic basat en polímers que va ser dissenyat al laboratori del professor DeGrado i que ara es troba en assajos clínics en humans. Aquestes contribucions són només dues dels molts exemples de l'efecte significatiu i durador dels seus estudis pioners en el camp del disseny de proteïnes, que està lliurant productes que beneficien significativament la humanitat.

A causa de l'heterogeneïtat fisicoquímica del seu entorn, les proteïnes de membrana han representat un repte addicional, alhora que atractiu, en el camp del disseny de proteïnes pel seu caràcter de dianes farmacològiques. Simultàniament amb el grup de Donald Engelman (Yale), a principis del segle XX van mostrar el paper dels aminoàcids polars en

l'associació d'hèlixs transmembrana (TM) i el seu paper en el plegament i l'assemblatge de proteïnes de membrana. En aquesta àrea, el laboratori del prof. DeGrado ha utilitzat principis de disseny minimalista per delimitar les característiques necessàries per al plegament i el transport de canals iònics, i després utilitzaren aquests principis per dissenyar proteïnes TM que catalitzen la transferència d'electrons a través de membranes fosfolipídiques. Els treballs recents del seu grup en aquest camp, en col·laboració amb el nostre laboratori al Campus de Burjassot, s'han centrat a definir un codi específic de seqüència per al reconeixement de les hèlixs TM i d'afinitat per les superfícies de les membranes biològiques. A més, han desenvolupat aproximacions computacionals per dissenyar pèptids que interaccionen amb les regions TM de la mateixa manera que els anticossos s'utilitzen per bloquejar les interaccions proteïna-proteïna en proteïnes globulars, i han demostrat la utilitat d'aquests pèptids per modular vies de transducció de

senyals. També han dissenyat proteïnes helicoidals que utilitzen gradients d'ions per a impulsar el transport de protons a favor i contra gradient de concentració. Aquest treball va ser especialment significatiu, ja que va ser el primer exemple d'una proteïna de membrana dissenyada, l'estructura de la qual es va determinar a alta resolució, i amb la funció més complexa en el seu moment.

El potencial farmacològic de les proteïnes dissenyades de novo només es comença a entreveure. A causa de la seua estabilitat, aquestes proteïnes no es degraden fàcilment *in vivo* i, per tant, són molt menys immunògens per a usos terapèutics que les proteïnes naturals que originen una major resposta immune. A més, mostren una major especificitat que les molècules menudes a l'hora d'actuar en processos concrets. Així, les dades clíniques del disseny del laboratori del professor DeGrado, mencionades anteriorment per al tractament del mieloma múltiple, il·lustren el potencial de les proteïnes dissenyades de novo per al

tractament de malalties humanes.

Des del treball pioner del professor DeGrado, el disseny de proteïnes de novo no només ha estimulat significativament la recerca d'altres proteïnes, sinó que també ha estat adoptat per altres laboratoris, sobretot el del professor David Baker (Univ. Washington) guardonat amb el Premi Nobel de Química el passat 2024. Una dècada després del treball de DeGrado, Baker va utilitzar el disseny de proteïnes per dissenyar feixos de 3 i 4 hèlixs que funcionen com a antivirals i moduladors immunològics, que s'apropen actualment als assajos clínics. Per exemple, va dissenyar miniproteïnes dirigides a blocar la proteïna hemaglutinina del virus de la grip que provoquen poca o cap resposta immunitària, i també una vacuna contra el SARS CoV-2.

És important destacar que, com que el treball del professor DeGrado es basava en principis físics i camps de força de la mecànica molecular per a guiar

els dissenys i no requeria l'ús d'optimització de seqüències, el seu treball es pot aplicar fàcilment a polímers no naturals. Per exemple, va ser el primer a dissenyar unitats de plegament (foldamers) altament bioactius que imiten les estructures dels pèptids de defensa de l'hoste, donant lloc a fàrmacs en assajos clínics com l'antibiòtic polimèric mencionat anteriorment (Brilacidin).

Aquesta tasca investigadora ha portat el professor DeGrado a ser un dels científics amb una major productivitat i repercussió mundial en l'àrea de les Biociències Moleculars, amb múltiples patents i una gran activitat en transferència de coneixement. És membre de l'Acadèmia Nacional de Ciències dels Estats Units des del 1999, i ha rebut prestigiosos reconeixements com el Premi Stein & Moore de la Protein Society o la Medalla Faraday de la Royal Society of Chemistry. Però permeteu-me també compartir una observació més personal: malgrat la seua talla científica, el professor DeGrado destaca per

una qualitat humana que no sempre acompanya la genialitat: la generositat intel·lectual. Qui ha treballat amb ell sap que la seua mirada científica és lúcida, però també acollidora, capaç d'inspirar i potenciar els altres. És un veritable mestre. Ha format una generació de líders mundials en el camp del disseny de proteïnes, tant a la indústria com a l'acadèmia. Més de 50 dels seus antics estudiants predoctorals i postdoctorals ara ocupen posicions com a professors a universitats de primer nivell, i dos dels seus antics estudiants són actualment caps de grans empreses de disseny de proteïnes, que donen lloc a aplicacions del món real, des del camp que el professor DeGrado va iniciar.

En resum, en les últimes dècades el disseny de novo de proteïnes amb estructures i funcions predeterminades ha passat de ser un concepte impensable a un assoliment gairebé rutinari, amb implicacions de gran abast per als camps de la biomedicina, la biotecnologia, la nanociència i la química. El disseny de novo és una

prova convincent i crítica de la nostra comprensió de l'estructura i funció de les proteïnes. Parafrasejant al físic Richard Feynman «no puc dir que entenc allò que no puc crear». Per tant, si realment entenem les proteïnes, hauríem de ser capaços de dissenyar-les des de zero. El camp del disseny de proteïnes de novo, originat i establert pel prof. DeGrado, ha convertit la nostra comprensió passiva de les proteïnes en una comprensió activa que ja està permetent el disseny de proteïnes i polímers biomimètics com a compostos terapèutics i catalitzadors per a un món millor.

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

