

## Oscar Llorca Blanco

Profesor de Investigación  
ollorca@cib.csic.es



**Graduate in Biology, 1992**  
University of Navarre  
**PhD in Molecular Biology, 1996**  
Autonomous University of Madrid  
**1992-2000**  
CNB-CSIC, Madrid  
**Marie Curie EU fellow, 2000-2002**  
Institute of Cancer Research (London, UK)  
**Team leader, 2002**  
**Científico Titular, 2002**  
**Profesor de Investigación, 2009**  
CIB, CSIC

### Otros miembros | Other lab members:

Martín Alcorlo Pagés  
Raquel Castaño Cobo  
Andrés López Perrote  
Fabrizio Martino  
Roberto Melero del Río  
Hugo Muñoz Hernández

Ángel Rivera Calzada  
Cesar Rodríguez Gallego  
Eva María Torreira Ontiveros  
Hugo Yébenes Revuelto  
Teresa Zamarro Molina

<http://www.cib.csic.es/en/grupo.php?idgrupo=47>

# Microscopía Electrónica y Reconstrucción Tridimensional de Macromoléculas

Nuestro grupo estudia los mecanismos moleculares que regulan procesos celulares controlados por grandes complejos macromoleculares. Utilizamos Microscopía Electrónica-3D para visualizar estos complejos, obteniendo información estructural que combinamos con estudios bioquímicos y funcionales. Dedicamos una parte importante de nuestro esfuerzo a estudiar interacciones transitorias y conformaciones flexibles con relevancia funcional.

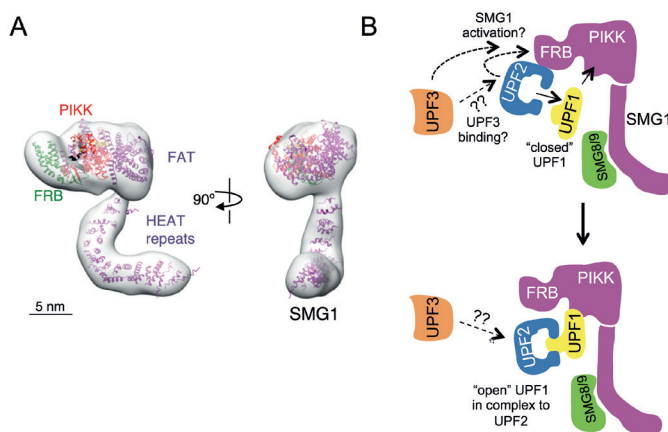
Nuestro grupo dirige sus estudios actuales hacia dos áreas de investigación de interés en salud humana. Nuestro objetivo es mejorar la comprensión a nivel estructural y molecular de cómo se regulan los siguientes procesos:

1) Máquinas macromoleculares implicadas en la manipulación del DNA y el RNA (reparación de lesiones del DNA, replicación del DNA y degradación de RNA), financiado por un proyecto del Ministerio de Economía y Competitividad. El estudio de estos procesos se encuentra en la frontera de la Biología Estructural y están relacionados con cáncer y varios síndromes genéticos.

Estos procesos están regulados por una familia de grandes quinasas, conocida como "PI3K-like kinases" o PIKKs, en la que hemos estado interesados desde hace años. En humanos, la familia PIKK incluye proteínas tales como ATM, ATR y DNA-PKcs, que participan en la reparación y en la respuesta a daños en el DNA, y SMG1, que regula la degradación de RNA mensajeros aberrantes mediante la ruta NMD.

Nuestros esfuerzos más recientes se han centrado en el estudio de la regulación de la degradación de RNAs mediante la ruta NMD, así como en el estudio de la maquinaria necesaria para en ensamblaje y maduración de PIKKs. RuvBL1 y RuvBL2, son dos ATPasas que conforman el núcleo de esta maquinaria de ensamblaje, y recientemente hemos determinado su estructura.

2) Definir la bases estructurales y moleculares que regulan el sistema del complemento y su papel en enfermedades. El Complemento forma parte de la inmunidad innata y es un primer elemento de respuesta frente a patógenos. Como parte de un proyecto financiado por la Comunidad Autónoma de Madrid, y en colaboración con Santiago Rodríguez de Córdoba en el CIB, hemos caracterizado la estructura de varios complejos que regulan el complemento. Estos trabajos están proporcionando una mejor comprensión de las bases moleculares de varias enfermedades humanas ligadas al complemento.



**Figura 1 | Figure 1**

Estructura y regulación de la degradación de mRNAs mediada por la quinasa SMG1. (A) Hemos utilizado microscopía electrónica de macromoléculas para determinar la arquitectura 3D de SMG1. (B) Hemos propuesto un modelo de regulación de SMG1 y de la degradación de mRNAs, mediante la combinación de estudios estructurales, bioquímicos y funcionales (Melero et al. Structure 2014).

Structure and regulation of SMG kinase in nonsense-mediated mRNA decay (NMD). (A) We have used single-molecule electron microscopy to determine the 3D architecture of SMG1. (B) We have proposed a model of SMG1 regulation based on the combination of structural, biochemical and functional studies (Melero et al. Structure 2014).

### Financiación | Funding

- SAF2011-22988 (MINECO)
- RD06/0020/1001 (Red Temática Cooperativa en Cáncer, Instituto de Salud Carlos III)
- S2010/BMD-2316 (Comunidad de Madrid)
- Fundación Areces
- RGP39/2008 (Human Frontiers Science Program, HFSP)
- BES-2009-014133 (FPI Andrés López-Perrote; MINECO)
- BES-2012-052277 (FPI Hugo Muñoz Hernández; MINECO)
- CD09/00282 (Sara Borrell Martín Alcorlo, Instituto de Salud Carlos III)
- JCI-2011-09536 (Juan de la Cierva, Roberto Melero)

### Premio | Award

- Bruker-Spanish Society of Biophysics 2014

# Electron Microscopy and Three Dimensional Reconstruction of Macromolecules

Our group studies the molecular mechanisms that regulate cellular processes controlled by large macromolecular complexes. We use 3D-Electron Microscopy to visualize these complexes, providing structural information that we combine with biochemical and functional experiments. We devote a significant part of our efforts to study transient and short-lived macromolecular interactions and flexible conformations with a functional relevance.

Our group is currently focused in two areas of research with relevance in human health. We aim at improving our structural and molecular understanding on how these processes are regulated:

1) Macromolecular machines involved in DNA and RNA transactions (DNA repair, DNA replication and RNA degradation), supported by a project from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (SAF2011). The study of these dynamic processes is at the frontier of structural biology and they are related to cancer and several genetic syndromes.

A link between these processes is our long time interest in a family of large kinases, known as PI3K-like kinases (PIKKs). In humans, the PIKK family comprises proteins such as ATM, ATR and DNA-PKcs, which regulate DNA repair and the DNA damage response, and SMG1, regulating nonsense-mediated mRNA decay (NMD), a eukaryotic surveillance pathway that degrades aberrant mRNAs.

Our recent efforts have concentrated in the study of the regulation of RNA degradation through the NMD pathway, as well as the understanding of the complex chaperon machinery required for the assembly and maturation of all PIKKs. RuvBL1 and RuvBL2 are two AAA+ ATPases that form the core of this PIKK-assembly machinery, and we have analysed their structure.

2) Defining the molecular and structural mechanisms that regulate the complement system and their role in disease. Complement is part of the innate immunity and a first responder for pathogens. Mutations and polymorphisms in complement genes associate with several human genetic diseases. As part of a project funded by the Autonomous Government of Madrid, in collaboration with Santiago Rodríguez de Córdoba (CIB), we characterize the structure of complexes regulating complement. These studies are providing a better understanding of the molecular basis of human diseases linked to complement, and contributing to design novel potentially useful reagents that target complement.

## Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Torreira E, Moreno-Del Álamo M, Fuentes-Perez ME, Fernández C, Martín-Benito J, Moreno-Herrero F, Giraldo R, Llorca O [2015] *Amyloidogenesis of Bacterial Prionoid RepA-WH1 Recapitulates Dimer to Monomer Transitions of RepA in DNA Replication Initiation. Structure*, Jan 6;23(1):183-9.
- Subías M, Tortajada A, Gastoldi S, Galbusera M, López-Perrote A, Lopez Lde J, González-Fernández FA, Villegas-Martínez A, Domínguez M, Llorca O, Noris M, Morgan BP, Rodríguez de Córdoba S [2014] *A Novel Antibody against Human Factor B that Blocks Formation of the C3bB Proconvertase and Inhibits Complement Activation in Disease Models. J Immunol*, Dec 1;193(11):5567-75.
- Roberto Melero, Akiko Uchiyama, Raquel Castaño, Naoyuki Kataoka, Hitomi Kurosawa, Shigeo Ohno, Akio Yamashita, Oscar Llorca [2014] *Structures of SMG1-UPFs Complexes: SMG1 Contributes to Regulate UPF2-Dependent Activation of UPF1 in NMD. Structure*, Aug 5;22(8):1105-19.
- López-Perrote A, Alatwi HE, Torreira E, Ismail A, Ayora S, Downs JA, Llorca O [2014] *Structure of Yin Yang 1 Oligomers that Cooperate with RuvBL1-RuvBL2 ATPases. J Biol Chem*, Aug 15;289(33):22614-29.
- Paixão-Cavalcante D, Torreira E, Lindorfer MA, Rodríguez de Córdoba S, Morgan BP, Taylor RP, Llorca O, Harris CL [2014] *A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors. J Immunol*, May 15;192(10):4844-51.
- Barreira M, Fabbiano S, Couceiro JR, Torreira E, Martínez-Torrecuadrada JL, Montoya G, Llorca O, Bustelo XR [2014] *The C-Terminal SH3 Domain Contributes to the Intramolecular Inhibition of Vav Family Proteins. Sci Signal*, Apr 15;7(321):ra35.
- Jin Q, Sorzano CO, de la Rosa-Trevín JM, Bilbao-Castro JR, Núñez-Ramírez R, Llorca O, Tama F, Jonić S [2014] *Iterative elastic 3D-to-2D alignment method using normal modes for studying structural dynamics of large macromolecular complexes. Structure*, Mar 4;22(3):496-506.
- Alcorlo M, Tortajada A, Rodríguez de Córdoba S, Llorca O [2013] *Structural basis for the stabilization of the complement alternative pathway C3 convertase by properdin. Proc Natl Acad Sci USA*, 110:13504-9.
- Tortajada A, Yébenes H, Abarrategui-Garrido C, Anter J, García-Fernández JM, Martínez-Barricarte R, Alba-Domínguez M, Malik TH, Bedoya R, Cabrera Pérez R, López Trascasa M, Pickering MC, Harris CL, Sánchez-Corral P, Llorca O, Rodríguez de Córdoba S. [2013] *C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. J Clin Invest*, Jun 3;123(6):2434-46.
- Llorca O [2013] *Structural insights into nonsense-mediated mRNA decay (NMD) by electron microscopy. Curr Opin Struct Biol*, Feb;23(1):161-7.

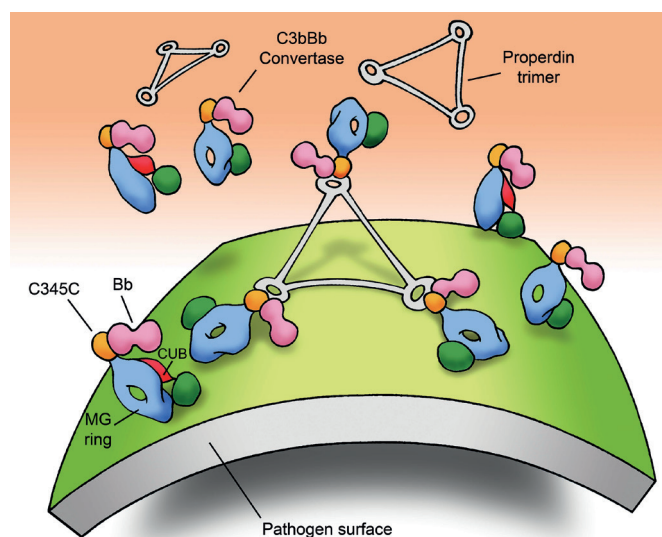


Figura 2 | Figure 2

Modelo idealizado de la estructura y función de Properdina en el ataque del sistema del complemento a la superficie de los patógenos (Alcorlo et al. PNAS USA 2013). Este trabajo se realiza en colaboración con el grupo de Santiago Rodríguez de Córdoba en el CIB. Figura preparada por Martín Alcorlo.

Idealized model of the structure and function of properdin in the attack of the complement system to pathogen surfaces (Alcorlo et al. PNAS USA 2013). Work performed in collaboration with Santiago Rodríguez de Córdoba at the CIB. Figure prepared by Martín Alcorlo.

