

## Departamento de Biocatálisis

**"Hemos logrado nuevos métodos de purificación, inmovilización y estabilización de enzimas para diseñar biocatalizadores industriales muy activos y estables"**

**José Manuel Guisán Seijas es jefe del Departamento de Biocatálisis del Instituto de Catálisis y Petroleoquímica del CSIC desde 1998.**

José Manuel Guisán Seijas es químico de formación pero insiste en que poco a poco se ha transformado en un "micro-ingeniero de procesos enzimáticos de química sostenible". O lo que es lo mismo, intenta "manipular y mejorar" las enzimas para diseñar procesos industriales de síntesis de mejores fármacos, mejores alimentos, fuentes de energía más limpias y sistemas de análisis más precisos.

**Cristina de Pedro Martín**



José Manuel Guisán Seijas

"Queremos avanzar hacia unas industrias químicas mucho más sostenibles: con menores gastos energéticos, utilizando reactivos y disolventes no tóxicos, con ausencia de subproductos o mínima formación de subproductos no tóxicos, con reducción del número de etapas de reacción...", comenta Guisán. Para lograr estos objetivos, este científico asegura que la ciencia básica es el cimiento fundamental, pero la ingeniería es el edificio (la manipulación de las cosas incluso a medio conocer) necesario para lograr el bienestar y la dignidad de todos los seres humanos.

Como instrumento básico de trabajo, la industria química sostenible necesita los catalizadores. Los seres vivos tienen los suyos propios para acelerar las reacciones químicas que ocurren en sus células y se conocen como enzimas. Sin enzimas, nuestros cuerpos se detendrían en seco. Lo que pretende la industria química es transformarlas para poder usarlas también como catalizadores industriales, pero para ello hay que llevar a cabo un proceso de manipulación para mejorarlas. "Aunque a primera vista parece que las enzimas son los catalizadores perfectos para ser usados en procesos químicos industriales muy sostenibles, a través de la evolución las enzimas se han optimizado para trabajar en complejos procesos metabólicos multi-etapas, necesarios para la vida y no para ser catalizadores industriales", asegura el profesor. Lo que pretenden Guisán y su equipo es hacer lo que él califica de "pequeña transgresión" y convertir las enzimas en excelentes catalizadores industriales. En este sentido, este investigador se muestra optimista al asegurar que su labor se desarrolla en el Instituto de Catálisis del CSIC con gran experiencia en química y física de superficies de sólidos y por ello disponen de una cierta ventaja para estudiar la interacción entre las superficies de las enzimas y las superficies de sólidos diseñadas a medida. En estas condiciones, "hemos alcanzado una

cierta destreza en el desarrollo de nuevos métodos de purificación, inmovilización y estabilización de enzimas para diseñar biocatalizadores industriales muy activos y muy estables”.

## La manipulación y mejora de las enzimas

Las enzimas tienen una función diferente en la naturaleza que la que busca José Manuel Guisán: “a los seres vivos les podría interesar que sus enzimas sean solubles (puedan transportarse de unas partes a otras de una célula o tejido), que sean inestables (que una enzima en particular se acumule en grandes cantidades únicamente cuando el ser vivo la necesite), que se inhiban por sustratos y productos (para regular el metabolismo celular), etc. Todas estas buenas características biológicas no son buenas para un catalizador industrial. Ahora la enzima tiene que ser insoluble y re-usable, muy estable y no sufrir ningún tipo de inhibición”.

**" Ahora la enzima tiene que ser insoluble y re-usable, muy estable y no sufrir ningún tipo de inhibición "**

---

La realización de procesos químicos industriales catalizados por enzimas requiere una importante mejora de las enzimas. Por este motivo, sólo un pequeño porcentaje de posibles procesos enzimáticos se está realizando ya en el ámbito industrial. José Manuel Guisán asegura que se necesitan grandes cantidades de enzimas fáciles de purificar, inmovilizadas, altamente estabilizadas, con las propiedades óptimas de actividad y selectividad hacia altas concentraciones de sustratos naturales, no naturales y capaces de trabajar en condiciones no convencionales. Guisán sostiene que a la mayoría de los investigadores les gusta más encontrar y mostrar las excelentes posibilidades de las enzimas porque es más espectacular para ellos y para el público en general. Sin embargo, a su equipo le ha tocado buscar los problemas y encontrar las soluciones que plantea la implantación industrial final de las enzimas.

## Aplicaciones de las enzimas

Para José Manuel Guisán, las aplicaciones actuales y futuras de las enzimas son realmente apasionantes. El profesor intenta explicar con este ejemplo cómo se pueden sintetizar fármacos mucho más puros, con menos efectos laterales: “existe un grupo muy numeroso de fármacos que se obtienen, por métodos químicos convencionales, como una mezcla de dos isómeros (sustancias casi idénticas) que tienen un comportamiento químico idéntico pero un comportamiento muy diferente cuando interactúan con las proteínas en los seres vivos. Un isómero puede curar enfermedades y el otro puede producir daños irreparables. Por todo ello, este tipo de fármacos hoy en día ya no está permitido. Hoy en día cada uno de estos isómeros tiene que ser obtenido como una sustancia pura o ser purificado después de obtenerse como mezcla. Las enzimas son catalizadores ideales para este tipo de procesos de “resolución” (purificación) de mezclas racémicas de compuestos quirales o para la obtención de compuestos ópticamente puros a partir de precursores proquirales”.

Otra aplicación la podemos encontrar en el área de los biocombustibles, ya que existen muchos procesos enzimáticos tanto para la obtención de los combustibles como para el aprovechamiento integral de los subproductos. “En un futuro quizás se pueda producir hidrógeno a partir del agua utilizando catalizadores biológicos y la luz solar como única e inagotable fuente de energía”, asegura Guisán.

El científico quiso señalar que las enzimas también se utilizan

para modificar un único componente de un alimento presente en una mezcla compleja de sustancias químicas parecidas, dejando intactas todas las vitaminas y proteínas del alimento. Por ejemplo, la fabricación de queso (la síntesis de la cuajada a partir de la leche) es un proceso enzimático que modifica únicamente la pequeña fracción K-caseína de la leche. La eliminación de lactosa en la leche, para que pueda ser consumida por intolerantes a la lactosa, es también un proceso enzimático catalizado por beta-galactosidasas.

El grupo de José Manuel Guisán se mueve principalmente en el diseño de métodos muy sencillos y eficientes de purificación, inmovilización y estabilización de enzimas de interés industrial. Su trabajo se basa en conocer cada día con más profundidad cómo interaccionan dos estructuras muy distintas: una proteína cualquiera y la superficie interna de un sólido poroso como el vidrio, los soportes sintéticos y el aluminio. "Dos estructuras muy diferentes pueden acoplarse entre sí y nosotros podemos diseñar que región de la proteína interacciona con el soporte y con qué intensidad. Trabajamos en la interfase de dos ciencias, la bioquímica y la química-física de superficies, y la interfase de dos materiales muy diferentes, (proteínas y materiales químicos), e intentamos lograr la congruencia y la compatibilidad entre ambos", sostiene Guisán. Pero su misión no acaba aquí, este experto en las enzimas también focaliza sus esfuerzos en el diseño de biosensores para detectar trazas de sustancias o microorganismos nocivos, de sistemas cromatográficos para la purificación de proteínas de interés terapéutico, de "micro-arrays" de miles de proteínas inmovilizadas útiles para detectar (y poder tratar) precozmente enfermedades.

## 25 patentes a las espaldas

El equipo de José Manuel Guisán combina la publicación de numerosos artículos científicos (unos 300) con la presentación de patentes (más de 25) relacionadas con los resultados más aplicables: biocatalizadores muy activos y muy estables para una química mucho más sostenible y nuevos biosensores para detectar trazas de compuestos y microorganismos tóxicos. Uno de las creaciones más interesantes es un catalizador de la enzima penicilina G acilasa. "Ahora mismo se está utilizando industrialmente para la síntesis de amoxicilina y otras penicilinas semisintéticas", señala orgulloso Guisán.

Otras patentes tienen que ver con biocatalizadores muy estables para la eliminación de lactosa en leche, actualmente en fase de demostración, y nuevos soportes sólidos que se están utilizando para inmovilizar numerosas enzimas industriales con gran sencillez y efectividad. Por último, en el campo de los biosensores, su laboratorio ha conseguido patentar métodos de inmovilización de anticuerpos a nanopartículas magnéticas, que se están utilizando en la detección de trazas de microorganismos nocivos.

**"En un futuro quizás se pueda producir hidrógeno a partir del agua utilizando catalizadores biológicos y la luz solar como única e inagotable fuente de energía"**

---

## El proyecto ENZTEREDOX

El desarrollo de este tipo de nuevos catalizadores enzimáticos para una industria química sostenible requiere la colaboración de varias áreas de investigación. La colaboración de los microbiólogos permite encontrar nuevas y mejores enzimas, los biólogos moleculares ayudan a mejorar las nuevas enzimas gracias a técnicas de ingeniería genética y los químicos orgánicos

suministran y sugieren nuevos sustratos y productos más interesantes. "La implantación industrial de las enzimas como catalizadores necesita la formación de equipos multidisciplinares especializados en diferentes áreas de la ciencia pero teniendo todos una buena cultura general para poder discutir y colaborar unos con otros. Así, entre todos se podrá hacer posible este objetivo de diseñar una industria química poco contaminante, muy sencilla y mucho más económica, capaz de fabricar los compuestos más complejos, útiles y asequibles para todos los seres humanos", señala Guisán.

El proyecto ENZTEREDOX es un intento de formar un equipo multidisciplinar capaz de impulsar la aplicación industrial de las enzimas en proyectos de química sostenible. El equipo está integrado por investigadores de la UAM, UCM y CSIC con experiencia en Microbiología, Biología Molecular, Ingeniería Bioquímica, Química Orgánica y Ciencia de Materiales. Según el coordinador del proyecto, José Manuel Guisán, pretenden generar un Instituto Virtual de Química Sostenible catalizada por enzimas donde cada experto trabaje y progrese en un instituto diferente (rodeado de expertos en áreas de la ciencia similares a la suya) y al mismo tiempo se coordine con otros expertos de otras áreas de la Ciencia y la Ingeniería con el objetivo final de desarrollar procesos industriales muy sostenibles catalizados por enzimas en áreas como la química de fármacos, la química de alimentos, el diagnóstico y los análisis químicos y microbiológicos.

## Departamento de Biocatálisis

### **CENTRO**

**Instituto de Catálisis y Petroleoquímica del CSIC**

### **Líneas de Investigación**

Área de la catálisis química y biológica, catalizadores y procesos.

### **Personal**

Investigador: José Manuel Guisán Seijas

---

### **Datos de Contacto:**

**Dirección:** Campus de Cantoblanco  
28049 Madrid

**Teléfono:** 91 5854809

**e-mail:** [jmguisan@icp.csic.es](mailto:jmguisan@icp.csic.es)

**Web:** <http://www.icp.csic.es/>