

Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC)

Una plataforma para proteínas

El CIB impulsa una plataforma tecnológica orientada a la investigación y a los servicios científico-técnicos en el área de conocimiento de la estructura y función de proteínas

El paso siguiente a la genómica, entendida como el conocimiento de los genes contenidos en el ADN de un organismo vivo, es la proteómica, que tiene como objeto estudiar el conjunto de proteínas que surge de la expresión génica. El Centro de Investigaciones Biológicas ha creado, en este marco, una plataforma tecnológica destinada al estudio de la estructura y función de proteínas. La plataforma ofrece servicios a empresas e instituciones para utilizar sus estructuras de aparatos únicos, además de soporte para el desarrollo o producción de proteínas específicas.

XAVIER PUJOL GEBELLÍ

La publicación de los primeros borradores del genoma humano pusieron en evidencia al menos dos cuestiones esenciales: por una parte, que tras el conocimiento del gen habría que abordar casi de inmediato, sino de forma paralela, el de su expresión natural, la proteína, o de su conjunto, el proteoma; de la otra, que investigaciones de estas características requieren la puesta a punto de herramientas y plataformas tecnológicas de tamaño y prestaciones diversos con los que no sólo aislar, purificar o cristalizar una proteína, sino llegar a determinar con precisión su estructura y su función, además del grado de relación e interacciones entre cada una de ellas y con su entorno. Algo así como el complexoma, como se le ha dado en llamar últimamente.

El Centro de Investigaciones Biológicas (CIB), a través de sus Departamentos de Estructura y Función de Proteínas, Microbiología Molecular y otros ha impulsado en los últimos años su particular apuesta en este campo. De la mano del conocimiento adquirido en el estudio de proteínas y gracias a la participación del centro en el Programa de Grupos Estratégicos de la Comunidad de Madrid, decidieron invertir en la adquisición de tecnología y en la formación para dotarse de un servicio eminentemente tecnológico capaz de mediar ante las necesidades de empresas del sector «bio». La propuesta se ha traducido ya en plataforma tecnológica o, lo que viene a ser equivalente, al desarrollo de unos servicios científico-técnicos orientados a empresas, centros de investigación e instituciones con intereses en los sectores biotecnológico, farmacéutico o incluso alimentario.

Una de las características del CIB, explica José Luis García, uno de los coordinadores del proyecto de plataforma, ha sido siempre su potencial en lo que se refiere al análisis de la estructura de proteínas. Se creyó que el proyecto podía ser «una buena oportunidad» para potenciar esta idea y que podría constituirse en una plataforma abierta a la CAM en forma de servicios destinados a resolver «cualquier problema» vinculado a



José Luis García, uno de los coordinadores del proyecto.

La publicación del genoma humano puso en evidencia que tras el conocimiento del gen, habría que abordar, casi de inmediato, el de su expresión natural: la proteína

[Ver ficha técnica](#)

proteínas: desde el más puramente tecnológico, hasta el bioquímico, el genético o el farmacológico, entre otros.

Un servicio de y para proteínas

El objetivo que se ha planteado el grupo no es tanto resolver un problema concreto, sea cual sea su magnitud, aunque se está capacitado para ello, como aunar el trabajo de distintos equipos del CIB que trabajan en el estudio de la función y estructura de proteínas para que si una empresa o un grupo externo «quiere saber más de una proteína» pueda acudir al centro y recibir distintos enfoques. Para ello, el grupo ha invertido en dos grandes líneas: financiar instrumentación compartida para los servicios comunes del CIB que se ofertan también al exterior, y formar becarios en esta área.

De lo que se trata, indica García, es de «crear núcleos desde los que se pueda prestar soporte técnico y de formación», de modo que la agrupación de herramientas y tecnologías, además de conocimiento científico y capacitación en el manejo de las distintas técnicas, «permite complementar los distintos estudios que uno pueda solicitar».

El proyecto ha sido útil, por otra parte, como ejercicio de coordinación efectiva entre los distintos grupos del propio centro, además de para establecer conexiones con el exterior, bien sean otros grupos, bien sean empresas. Asimismo, ha permitido disponer de «becas flexibles» con las que formar becarios pero también «post-docs» o incluso visitantes interesados en el desarrollo de una técnica. Por supuesto, enfatiza García, también ha sido de utilidad para disponer de equipamientos científicos a los que difícilmente se habría podido acceder por la vía de proyectos o contratos de investigación.

Áreas de servicio

Factores de crecimiento, péptidos, vacunas, toxinas bacterianas, biocatalizadores industriales, estudios sobre replicación, para diseño de antibióticos, virus de plantas... Todas ellas son aplicaciones biotecnológicas de las proteínas y sus tecnologías. Con el proyecto del CIB, puntualiza García, «se pretende desarrollar el bloque tecnológico», mientras que con la suma de los distintos proyectos de investigación se está intentando desarrollar las aplicaciones.

La oferta concreta del CIB persigue con ello cuatro objetivos concretos: el desarrollo de conocimiento y experiencia tecnológicos en el sector de ciencia de proteínas; resolución de la interacción entre función y estructura de proteínas de interés biotecnológico; transferencia de tecnología y resultados de investigación a la industria; y formación post-doctoral e intercambio nacional e internacional de información científica y tecnológica.

Los campos para los que se prevén aplicaciones biotecnológicas forman parte, principalmente, de los sectores farmacéutico, ambiental y agroalimentario. Entre otras, destacan el análisis de la interacción entre proteínas implicadas en la división celular y distintos agentes moduladores o el desarrollo de agentes terapéuticos basados en el



La plataforma abordará cualquier problema vinculado a proteínas.

Los campos para los que se prevén aplicaciones biotecnológicas son, principalmente, de los sectores farmacéutico, ambiental y agroalimentario

[Ver ficha técnica](#)

estudio de la interacción de factores de crecimiento con sus receptores. En esta misma línea, se plantea el estudio de péptidos eucarióticos con actividad antibiótica; la caracterización de proteínas de superficie celular útiles para el desarrollo de nuevas vacunas neumocócicas; el análisis de proteínas de transporte para elaborar nuevos sistemas de protección de cultivos vegetales contra infecciones virales; la caracterización e ingeniería de enzimas que actúan sobre compuestos aromáticos de interés industrial y medioambiental; el desarrollo de herramientas genéticas basadas en polimerasas de ADN; los estudios del impacto biotecnológico de la aglomeración («crowding») macromolecular intracelular; y, por último, la caracterización estructural y funcional de iniciadores de replicación y de toxinas bacterianas que tienen proyección en la búsqueda de nuevos antibióticos y antitumorales.

Todas estas aplicaciones, que en la actualidad forman parte del núcleo de actividad del centro, se complementan con estudios característicos de biología molecular, bioquímicos, cristalográficos y, llegado el caso, de producción a pequeña escala de productos biológicos a demanda. Buena parte de estos trabajos se realizan en colaboración con empresas.

De los enzibióticos a la tubulina

Como ejemplo de trabajo característico, García cita la novedosa investigación en el campo de los enzibióticos. La lisozima, un producto natural presente en todos los animales superiores, incluido el ser humano, es un protector contra ataques bacterianos. Con respecto a esta sustancia, ya usada en colirios y otros fármacos, se está aplicando el viejo concepto, ahora renovado, de fagoterapia. «¿Qué mata a una bacteria? Un bacteriófago, un virus de bacterias», explica el investigador. Lo que se pretende es utilizar virus bacterianos en enfermos afectados por infecciones causadas por bacterias.

En unos trabajos desarrollados por la Universidad Rockefeller, en los que se usaron enzimas facilitadas por el CIB, se ha visto que con enzimas líticas de fagos de neumococo, parecidas a la lisozima, se puede atacar a este patógeno. Uno de los grupos integrados en el CIB está probando ahora estas enzimas en ratones infectados con neumococos y, por lo que se desprende de los primeros resultados, la nueva aproximación terapéutica responde a las expectativas. «Es un ejemplo de un desarrollo tecnológico basado en la estructura de proteínas del CIB», asegura García.

Pero hay más casos. Por ejemplo, el estudio del grado de asociación de las proteínas a través de la ultracentrifugación analítica; el estudio del ensamblaje de tubulina y de sustancias que como el taxol interfieren con el mismo; o la aproximación a estudios de dinámica molecular en los que el modelado de proteínas juega un papel destacado.

Todos estos trabajos y otros, insiste García, venían desarrollándose desde hace tiempo. «Lo que pasa es que sumados permiten un «know how» conjunto y una tecnología suficiente como para abordar proyectos o prestar servicios a grupos externos o a empresas», asegura. El objetivo del proyecto sería ampliar el arsenal tecnológico y además tener

Ver ficha técnica

personal formado que no sólo participe de las técnicas sino que ejerza funciones de asesoramiento. De esta forma se dispondría de equipos coordinados para ofrecer el servicio completo.

Las dos caras de la proteómica

Como ocurre en otras muchas aplicaciones científicas o en diversas ramas del saber, el potencial investigador puede medirse de acuerdo a diferentes aproximaciones estratégicas. De un lado, puede optarse por la puesta en marcha de grandes centros dotados de tecnología punta de gran capacidad como secuenciadores robotizados en paralelo o espectrómetros de masas de última generación. Una segunda aproximación, igualmente útil y necesaria, es agrupar tecnología también avanzada pero de un coste menor en un mismo centro y coordinar, a modo de red, diversos centros e instalaciones para el desarrollo de investigaciones complejas en común.

Un primer paso de lo que podría ser una red temática en estructura y función de proteínas en Madrid es, en el fondo, lo que pretende José Luis García en el CIB. En el centro es posible encontrar ahora mismo equipamientos destinados a cristalografía y química de proteínas, ultracentrifugación analítica, resonancia magnética nuclear, fluorescencia, dicroísmo circular, difractómetro de rayos X, diseño y modelado molecular, microscopía electrónica de alta resolución, expresión de proteínas y producción de proteínas recombinantes. A todos ellos añade un servicio propio de secuenciación de ADN, uno de los más activos en España, y los servicios de ensamblado de secuencias y bioinformática ligada a DNA-chips. Dinámica molecular y bioinformática son elementos «de carácter complementario» aún no resueltos satisfactoriamente pero a los que se espera dar respuesta en breve.

La suma de esta instrumentación científica, opina García, debería poder configurar un «centro potente y competitivo» en la CAM. Y su coordinación con otros centros similares del entorno, permitiría crear una red temática virtual capaz de ofrecer sus servicios a empresas o desarrollar proyectos de investigación complejos en condiciones equivalentes a los de otros polos científicos del mundo. Se trata, en definitiva, de potenciar una filosofía de «recursos compartidos» para abordar líneas de mayor envergadura. «Por separado», concluye el coordinador del proyecto, «es difícil acceder cuando se necesita a semejante tecnología, disponer de personal adecuadamente formado o contar con investigadores y equipos experimentados».

FICHA TÉCNICA

Centro de Investigaciones Biológicas. Velázquez 144, 28006 Madrid.

Teléfono: 91 561 1800 **Fax:** 91 562 7518

Coordinador: José Luis García López jlgarcia@cib.csic.es

Líneas de investigación:

Aplicaciones biotecnológicas en los sectores farmacéutico, ambiental y agroalimentario. Estudio y análisis de proteínas implicadas en la división celular; desarrollo de agentes terapéuticos basados en factores de crecimiento y sus receptores; péptidos eucarióticos con actividad antibiótica; caracterización de proteínas para nuevas vacunas neumocócicas; sistemas de protección de cultivos vegetales contra infecciones virales; la caracterización e ingeniería de enzimas que actúan sobre compuestos aromáticos de interés industrial y medioambiental; desarrollo de herramientas genéticas basadas en polimerasas de ADN; estudios del impacto biotecnológico de la aglomeración macromolecular intracelular; caracterización de iniciadores de replicación y de toxinas bacterianas con proyecciones en la búsqueda de nuevos antibióticos/antitumorales.

Tecnología y servicios:

Cristalografía y química de proteínas, ultracentrifugación analítica, resonancia magnética nuclear, fluorescencia, dicroísmo circular, difractómetro de rayos X, diseño y modelado molecular, microscopía electrónica de alta resolución, expresión de proteínas y producción de proteínas recombinantes. Servicio de secuenciación de ADN, de ensamblado de secuencias y bioinformática ligada a DNA-chips.