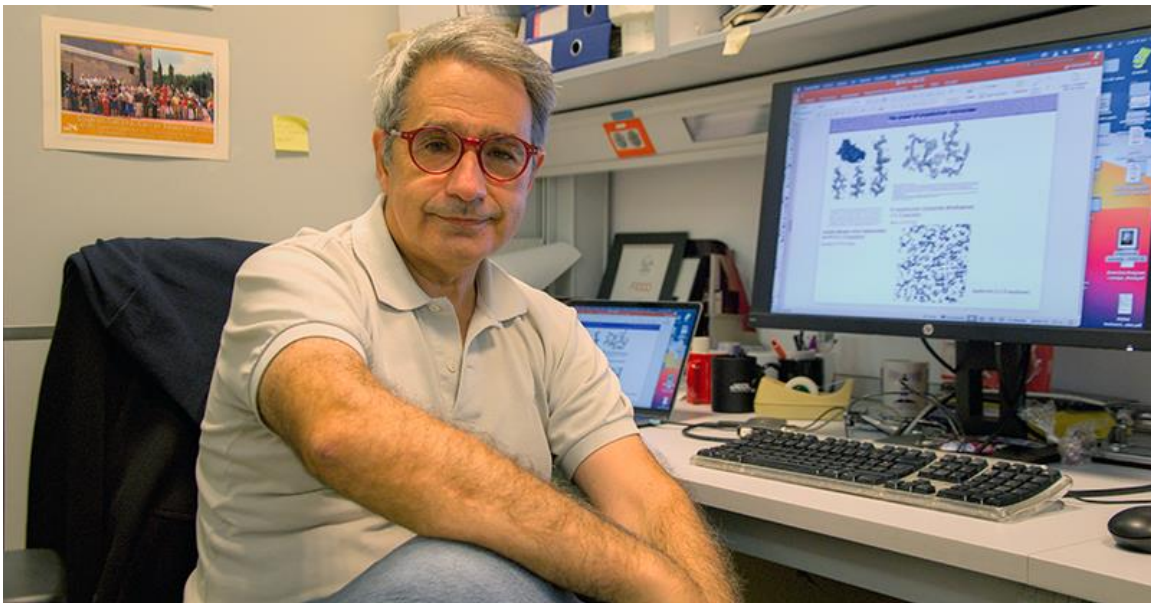


Madrid, viernes 8 de octubre de 2021

José María Valpuesta: “Para entender cómo funciona un proceso biológico hay que estudiar las proteínas”

- **El estudio de las estructuras biológicas a resolución atómica ha permitido, entre otros hallazgos, entender la configuración de la espícula del nuevo coronavirus**



José María Valpuesta en su despacho del CNB-CSIC. / Leyre Flamarique

Tras años como director del Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), José María Valpuesta dirige ahora el Departamento de Estructuras de Macromoléculas de dicho centro. Para este campo de estudio resultan imprescindibles los criomicroscopios electrónicos, enormes aparatos que usan electrones en vez de luz para captar imágenes mientras mantienen las muestras a temperaturas criogénicas de casi -200 °C.

Gracias a semejante tecnología, los equipos de científicos pueden llegar a ver los átomos de virus y proteínas. “Las moléculas biológicas tienen una forma tridimensional y esa forma tiene que ver con su función”, afirma Valpuesta. El estudio de las estructuras biológicas a semejante resolución ha permitido, entre otros hallazgos, entender la configuración de la espícula del nuevo coronavirus.

El CNB cuenta desde el año pasado con el criomicroscopio electrónico más avanzado de España. ¿Qué ha aportado durante este tiempo y qué impacto ha tenido para el centro?

La instalación del aparato comenzó un poco antes del inicio de la pandemia, la cual afectó a dicho montaje. Por ello, no se ha empezado aún a funcionar a la velocidad deseable. Aun así, se han conseguido algunos resultados como la toma de imágenes relacionadas con el nuevo coronavirus por parte de la comunidad científica española, fundamentalmente del CSIC. Durante este tiempo también hemos abierto el microscopio a la red europea de investigación en biología estructural, llamada Instruct. Se trata de una red de infraestructuras científicas y de servicios que incluye muchas técnicas como rayos X, resonancia magnética nuclear o la propia criomicroscopía electrónica. España cuenta con un único punto de esa red que sería el del CNB. Aquí damos dos tipos de servicios, algo también único pero esta vez a nivel europeo. Por una parte, nos encargamos de caracterizar muestras y determinar si son aptas para tomar imágenes de alta resolución por criomicroscopía electrónica. Ahora, gracias al nuevo aparato, también podemos realizar este segundo servicio de toma de datos. Por el momento solo hemos llevado a cabo servicios nacionales, aunque ya se han aprobado los primeros proyectos europeos.

¿En qué punto se encuentra la criomicroscopía electrónica? ¿Va a desbancar a otras técnicas para el estudio de estructuras moleculares como la cristalografía o la resonancia magnética nuclear (RMN)?

No tengo la menor duda. Creo que el futuro de la biología estructural de moléculas y células es la criomicroscopía en sus distintas variantes. De hecho, muchos cristalógrafos se están pasando a esta técnica por las ventajas que presenta. La cristalografía de proteínas ha sido, sin ninguna duda, la técnica más importante hasta la fecha en la biología molecular. Pero la mayor parte de las proteínas fáciles de cristalizar y de determinar ya se han conseguido. Ahora les toca el turno a las que son más difíciles de tratar como, por ejemplo, el ribosoma. Se trata de una máquina muy compleja que sufre muchos cambios conformacionales, que son muy difíciles de estudiar por cristalografía. La criomicroscopía electrónica permite superar este escollo. La resonancia magnética nuclear, por otro lado, tiene el serio problema de que no sirve para moléculas muy grandes, lo que la convierte en menos potente para estudiar estructuras. En cambio, presenta la ventaja de que es capaz de captar los cambios de una molécula, su dinámica molecular.

La mejora de la tecnología es crucial para el progreso en la adquisición del conocimiento. ¿Qué avances tecnológicos puede hacer la criomicroscopía electrónica en los próximos años?

La criomicroscopía electrónica implica tres fases: la preparación de la muestra, la toma de datos y el tratamiento de esos datos mediante técnicas de procesamiento de imágenes. En los tres pasos caben mejoras. En la primera fase es muy importante la vitrificación, que consiste en congelar la muestra de forma muy rápida para que el agua presente en ella no tenga tiempo de formar cristales. A veces, este proceso da problemas y se están buscando nuevas técnicas que implicarían una congelación todavía

más rápida. Por otra parte, el microscopio todavía tiene mucho campo de mejora, especialmente en las lentes electromagnéticas y los detectores de estos aparatos. Por último, en el procesamiento de imágenes cada vez hay mejores *softwares* que se actualizan de manera muy rápida. Todos estos puntos están mejorando de manera que la criomicroscopía electrónica, tan potente en la actualidad, lo va a ser mucho más en los próximos años.

¿Qué horizontes se abren en el estudio de las estructuras moleculares?

Hay un campo muy importante y en el que la microscopía tiene algo que decir que es lo que se conoce, con mucho tino en mi opinión, como “sociología celular” y supone toda una nueva frontera de estudio. Al observar una célula, podría parecer que sus componentes están dispuestos al azar. Nada más lejos de la realidad. Cada uno está en un sitio determinado para poder llevar a cabo la función celular que esté ocurriendo en ese momento. Saber por qué, por ejemplo, las mitocondrias se encuentran pegadas y en un momento determinado se separan. Y ahí entra la criomicroscopía electrónica a través de técnicas de tomografía electrónica, que resultan similares al funcionamiento de un TAC médico solo que, en vez de rotar el aparato, lo que rota es la muestra -la célula en este caso- dentro del criomicroscopio electrónico, para tomar varias imágenes en distintos ángulos.

Usted defiende el estudio de las proteínas dentro del campo de la biología estructural -de hecho, es su campo de investigación- ya que “hacen la mayor parte de las cosas en nuestro cuerpo, en la biología”. ¿Podría desarrollar la frase?

La mayor parte de los procesos biológicos en las células los ejecutan las proteínas, esto es un hecho. La única cosa en la que las proteínas tienen poco que decir es en lo relativo a los procesos del mantenimiento de la información hereditaria, que se almacena en el ADN o el ARN por ser estructuras mucho más adecuadas para guardar ese tipo de información. Pero el proceso por el que el ADN se replica o se transcribe para generar proteínas está controlado por proteínas. Así, para entender realmente cómo funciona un proceso biológico, hay que estudiar aquellas moléculas que las llevan a cabo. Digamos que hay que estudiar las máquinas celulares que son las proteínas.

¿Y hacia dónde se dirige la investigación sobre estas macromoléculas?

Hay dos cosas fundamentales aquí. Hasta ahora habíamos estudiado las proteínas de manera independiente. Pero ya sabemos que, en muchas ocasiones, esas proteínas que ejecutan de manera secuencial una acción, interaccionan y se coordinan entre sí. Conocer eso con detalle es para mí un asunto muy importante. El segundo punto sería saber cómo funcionan realmente esas proteínas. Ahora estamos en condiciones de ver mediante el aislamiento de una sola proteína, cómo funciona y medir las fuerzas que están involucradas en su acción. Es muy interesante el hecho de que al tratar las moléculas de manera individual muchas veces no se comportan como lo hacen cuando se trabaja con muchas moléculas a la vez. Y es que esas proteínas son máquinas, como ya he dicho, y tienen fallos que hacen que se paren para luego volver a arrancar, por ejemplo. Ese comportamiento no lo veíamos cuando estudiábamos el promedio de una población muy grande.

La red europea Instruct es un ejemplo de modelo que funciona muy bien para la investigación al ofrecer infraestructuras con servicios especializados. ¿Se acabará por especializar del todo la ciencia?

La ciencia se ha especializado desde hace mucho tiempo. Es tan compleja que uno no puede hacer de todo. Las investigaciones suponen muchas veces grandes colaboraciones porque no queda otro remedio. Tampoco tiene sentido que cada persona que necesite de una técnica disponga de su propio aparataje. Lo lógico es que esta esté centralizada en un servicio local experto en su ámbito y que las personas interesadas acudan a ese servicio. Además, hay que tener en cuenta que estos aparatajes son muy caros y muchos centros no pueden mantenerlos. Por ejemplo, en España solo hay un servicio de criomicroscopía electrónica moderna, el del CNB.

¿Cómo ha modificado el SARS-CoV-2 las investigaciones en su departamento y qué tenía la criomicroscopía que decir en la investigación sobre el nuevo coronavirus?

El CSIC ha reaccionado muy bien a este problema social y ha hecho un gran esfuerzo para organizar a los investigadores, acompañado de una cierta inversión económica. En este centro hay muchos virólogos que trabajaban en otro tipo de virus y se han puesto a investigar en SARS-CoV-2. ¿Y qué puede hacer la criomicroscopía? Muchas cosas. En primer lugar, estudiar el virus entero. Este no es un virus regular por lo que no se pueden sacar imágenes de millones de ellos para promediarlas, sino que hay que trabajar con cada uno de manera individual. Para ello, se toman imágenes a través de técnicas de tomografía electrónica y se reconstruyen las partículas víricas de manera individual para después de estudiar un gran número de ellas y poder tener una idea general de cómo es el virus. La criomicroscopía electrónica es también la mejor técnica para estudiar las espículas, que es ahora mismo la parte más importante de la investigación en SARS-CoV-2 porque es el punto que inicia el reconocimiento del virus por parte de la célula que va a ser infectada. Si somos capaces de entender muy bien ese proceso, podremos buscar formas de paralizarlo.

Leyre Flamarique / Beca CSIC-FBBVA Comunicación Científica