



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

MEMORIA JUSTIFICATIVA DE LA NECESIDAD DEL CONTRATO PARA EL SUMINISTRO E INSTALACIÓN DE SISTEMAS PARA LA CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y BIOFÍSICA DE VARIANTES MUTACIONALES DE PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV2 DESTINADOS AL INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA DE LA AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS, M.P.

Financiado por la Unión Europea – NextGenerationEU por el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia. Código proyecto: SGL2103011

El objetivo de este contrato es la adquisición de diferentes equipos, necesarios para la caracterización estructural y biofísica de variantes mutacionales de las proteínas del virus SARS-CoV-2 para el desarrollo de los objetivos científicos marcados en el grupo de trabajo Mutaciones (WP4), dentro del contexto de la plataforma interdisciplinar (PTI+) Salud Global del CSIC. En concreto:

- Un equipo de alto rendimiento de medida y análisis de interacción molecular con proteína marcada o libre de marcado mediante resonancia de plasmones de superficie
- Un equipo de alto rendimiento de medida y análisis de interacción molecular libre de marcado y de fluidica por interferometría de Biocapa
- Cinco sistemas de purificación de proteínas por cromatografía líquida de media y alta resolución biocompatibles (FPLC: Fast Protein Liquid Chromatography)
- Un robot de nanodispensación para la obtención de cristales proteicos para su posterior caracterización estructural mediante cristalografía de rayos X

Este contrato está financiado por el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia de la Unión europea, establecido por el Reglamento (UE) 2020/2094 del Consejo, de 14 de diciembre de 2020, por el que se establece un Instrumento de Recuperación de la Unión Europea para apoyar la recuperación tras la crisis de la COVID-19, y regulado según Reglamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de febrero de 2021 por el que se establece el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia.

Proyecto tractor (componente I7): Reforma institucional y fortalecimiento de las capacidades del sistema nacional de ciencia, tecnología e innovación

Medida: C17.I6. Salud. - Medidas de refuerzo de capacidades vinculadas a la pandemia y al envejecimiento

Los motivos en los que se fundamenta esta adquisición son:

Ref.OTE 172/21 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y BIOFÍSICA DE VARIANTES MUTACIONALES DE PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV2. INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA

VERSIÓN FORMATO: 29.06.21

CSV : GEN-91b0-09c9-d4cf-1850-faf8-5178-2520-4122

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN : <https://portafirmas.redsara.es/pf/valida>

FIRMANTE(1) : JUAN MANUEL RODRIGUEZ QUINTANA | FECHA : 02/09/2021 11:25 | Informa





MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CSIC

Diferentes grupos del Instituto de Biomedicina de Valencia participan en la iniciativa estratégica transversal de vigilancia genómica e impacto de mutaciones en SARS-CoV-2 en tiempo real del CSIC donde, entre otras tareas, tienen asignadas las de caracterización estructural y biofísica de variantes mutacionales de las proteínas del virus SARS-CoV-2. Los motivos para adquirir los equipos de los diferentes lotes de este contrato son los siguientes:

- **Equipo de alto rendimiento de medida y análisis de interacción molecular con proteína marcada o libre de marcado mediante resonancia de plasmones de superficie**

Para la caracterización biofísica de variantes mutacionales de las proteínas del virus anteriormente mencionada, se utilizan diferentes técnicas biofísicas, que requieren de alternativas que permitan realizar estas medidas con o sin marcar las proteínas objeto de estudio, ya que algunas proteínas víricas son altamente sensibles, y estos marcados pueden alterar su capacidad de unión a otras biomoléculas diana. Además, el gran número de mutaciones y proteínas a analizar requiere de un equipo de medio-alto rendimiento que permita analizar un elevado número de nuestras sin necesidad de supervisión por parte del usuario.

Un equipo de resonancia de plasmón de superficie permite la medición de varias cinéticas de unión sin necesidad de supervisión una vez lanzado el análisis. Finalmente, estas medidas deben realizarse a niveles de uso de microlitros (menos de 250 μ L de muestra inyectada) dado que las biomoléculas analizadas suelen ser de difícil preparación y/o purificación, haciendo que se disponga de cantidades limitadas de ellas.

Debido a estos requerimientos la resonancia de plasmones de superficie es la técnica adecuada como se deduce de las múltiples publicaciones aparecidas durante la pandemia donde se reporta su uso como primera aproximación para la medida de la interacción de proteínas del Virus SARS-CoV-2 con receptores celulares, anticuerpos o drogas de bajo peso molecular. Por esta caracterización, se evaluará si las mutaciones que aparecen en las proteínas del virus alteran la capacidad de unión a los sus receptores humanos, anticuerpos neutralizantes comerciales o de sueros de pacientes, capacidad de integración en membranas y/o interacción con el RNA vírico, u otros factores

La adquisición del equipo propuesto beneficiará, no solo a la Iniciativa Estratégica transversal de vigilancia genómica e impacto de mutaciones en SARS-CoV-2 en tiempo real, sino otros WVP de la PTI+, así como todos los grupos de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia y a sus líneas/programas de investigación.

- **Equipo de alto rendimiento de medida y análisis de interacción molecular libre de marcado y de fluidrica por interferometría de Biocapa**

Para la caracterización biofísica de variantes mutacionales de las proteínas del virus anteriormente mencionada, se utilizan diferentes técnicas biofísicas, que requieren de alternativas que permitan realizar estas medidas con o sin marcar las proteínas a estudio, ya que algunas proteínas víricas son altamente sensibles, y estos marcados pueden alterar su

Ref.OTE 172/21 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y BIOFÍSICA DE VARIANTES MUTACIONALES DE PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV2. INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA

VERSIÓN FORMATO: 29.06.21

CSV : GEN-91b0-09c9-d4cf-1850-faf8-5178-2520-4122

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN : <https://portafirmas.redsara.es/pf/valida>

FIRMANTE(1) : JUAN MANUEL RODRIGUEZ QUINTANA | FECHA : 02/09/2021 11:25 | Informa





MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CSIC

capacidad de unión a otras biomoléculas diana. Además, el gran número de mutaciones y proteínas a analizar requiere de un equipo de medio-alto rendimiento que permita analizar un elevado número de muestras sin necesidad de supervisión por parte del usuario.

Un equipo libre de fluidica permite eliminar problemas de obturación del sistema que, además de implicar costosas reparaciones, bloquean la toma de datos al realizar medidas desatendidas. Finalmente, estas medidas deben realizarse a niveles micro dado que las biomoléculas analizadas suelen ser de difícil preparación y/o purificación, haciendo que se disponga de cantidades limitadas de ellas.

Debido a estos requerimientos la Interferometría de Biocapa es la técnica adecuada como se deduce de las múltiples publicaciones aparecidas durante la pandemia donde se reporta su uso como primera aproximación para la medida de la interacción de proteínas del Virus SARS-CoV-2 con receptores celulares o anticuerpos. Por esta caracterización se evaluará si las mutaciones que aparecen en las proteínas del virus alteran la capacidad de unión a los sus receptores humanos, anticuerpos neutralizantes comerciales o de sueros de pacientes, capacidad de integración en membranas y/o interacción con el RNA vírico, u otros factores.

La adquisición del equipo propuesto beneficiará no solo a la Iniciativa Estratégica transversal de vigilancia genómica e impacto de mutaciones en SARS-CoV-2 en tiempo real, sino a todos los grupos de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia y a sus líneas/programas de investigación

- **Cinco sistemas de purificación de proteínas por cromatografía líquida de media y alta resolución biocompatibles (FPLC: Fast Protein Liquid Chromatography)**

Para los estudios de caracterización estructural y biofísica, se precisa del aislamiento y purificación de proteínas y otras biomoléculas. Estas purificaciones suelen realizarse por técnicas cromatográficas, para las que se utilizan sistemas de cromatografía líquida de media y alta resolución biocompatibles conocidos como FPLCs. Dado el elevado número de muestra a purificar, el requerimiento de purificación de forma individualizada para cada una de ellas y la duración de cada uno de estos procesos, es necesario la compra de múltiples equipos para que puedan realizarse purificaciones en paralelo y con protocolos específicos para cada una de las diferentes muestras. Por ello también se requiere que los equipos puedan presentar especificaciones y/o módulos adicionales, que permitan realizar técnicas y protocolos específicos o detectar diferentes biomoléculas por su absorbancia.

La adquisición de los equipos propuestas beneficiará, no solo a la Iniciativa Estratégica transversal de vigilancia genómica e impacto de mutaciones en SARS-CoV-2 en tiempo real, sino a todos los grupos de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia y a sus líneas/programas de investigación

- **Un robot de nanodispensación para la obtención de cristales proteicos para su posterior caracterización estructural mediante cristalografía de rayos X**

Ref.OTE 172/21 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y BIOFÍSICA DE VARIANTES MUTACIONALES DE PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV2. INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA

VERSIÓN FORMATO: 29.06.21

CSV : GEN-91b0-09c9-d4cf-1850-faf8-5178-2520-4122

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN : <https://portafirmas.redsara.es/pf/valida>

FIRMANTE(1) : JUAN MANUEL RODRIGUEZ QUINTANA | FECHA : 02/09/2021 11:25 | Informa





MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



FINANCIADO POR LA
UNIÓN EUROPEA
Next Generation EU



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CSIC

Parte del análisis estructural se realizará mediante criomicroscopía electrónica (cryoEM), para la cual colaborarán tanto diferentes grupos de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) como grupos del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC); sin embargo, la caracterización estructural mediante cristalografía de rayos X de proteínas y de complejos que involucran a proteínas de SARS-CoV-2 se llevará a cabo exclusivamente por grupos del IBV-CSIC. La obtención de cristales proteicos es hoy en día el cuello de botella en la resolución de la estructura por difracción de rayos X, ya que es un proceso de prueba y error que implica cientos o miles de ensayos. En muchos casos las proteínas a estudio son muy poco abundantes o difíciles de obtener, lo que limita o impide abordar su resolución. Por ello, es crucial contar con robots de manejo de líquidos y que trabajen de forma automatizada y permitan la preparación de miles de muestras/condiciones de cristalización y de su análisis a volúmenes mínimos, de orden de nanolitros, por ensayo. Además, y dado que varias de las proteínas de SARS-CoV-2 a estudiar (proteína S, proteína N), son proteínas de membrana, es muy importante que el equipo cuente con la capacidad de cristalización en fase lipídica cubica (LCP en inglés), que requiere el uso de soluciones altamente viscosas que gelifican y por lo tanto el nanodispensador debe estar adaptado para ello.

De su adquisición no solo se beneficiarán los diferentes grupos de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia que participan en la Iniciativa estratégica transversal de vigilancia genómica e impacto de mutaciones en SARS-CoV-2 en tiempo real, si no las líneas/programas de investigación de todos los grupos de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia que poseen un fuerte componente en biología estructural y también grupos de investigación de otros OPIs de la Comunidad Valenciana como la Universidad de Valencia, Universidad Politécnica de Valencia, Universidad de Alicante, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (CSIC) o Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC), que son usuarios habituales del Servicio de Cristallogénesis del IBV-CSIC

La urgencia en la tramitación de este contrato se fundamenta en la necesidad de caracterizar a nivel genómico de la manera rápida posible las variantes del virus SARS-CoV-2 que están circulando en la población en cada momento. Es necesario que esta identificación sea lo más *real-time* posible para poder identificar variantes que puedan ser relevantes o preocupantes por presentar mayor capacidad de infección o constituir mutaciones de escape a vacunas contra la COVID-19. Mediante esta caracterización, se evaluará si las mutaciones que aparecen en las proteínas del virus alteran la capacidad de unión a los sus receptores humanos, anticuerpos neutralizantes comerciales o de sueros de pacientes, capacidad de integración en membranas y/o interacción con el RNA vírico, u otros factores. De este modo se posibilitaría la implementación de medidas que contribuyan a minimizar el impacto de estas nuevas variantes en la salud de la población de la enfermedad COVID-19, causada por la infección del coronavirus SARS-CoV-2.

Los equipos a adquirir mediante este procedimiento, son esenciales para poder realizar dichos estudios de caracterización de variantes mutacionales de las proteínas del virus SARS-CoV-2., siendo perentorio disponer de ellos en el tiempo más breve posible para poder lograr como

Ref.OTE 172/21 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y BIOFÍSICA DE VARIANTES MUTACIONALES DE PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV2. INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA

VERSIÓN FORMATO: 29.06.21

CSV : GEN-91b0-09c9-d4cf-1850-faf8-5178-2520-4122

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN : <https://portafirmas.redsara.es/pf/valida>

FIRMANTE(1) : JUAN MANUEL RODRIGUEZ QUINTANA | FECHA : 02/09/2021 11:25 | Informa





MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



FINANCIADO POR LA
UNIÓN EUROPEA
Next Generation EU



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

resultado ese análisis lo más a tiempo real posible. El virus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia que estamos sufriendo a nivel mundial, ha demostrado una gran capacidad de diseminación y letalidad en humanos y que, como consecuencia, ha llevado a la declaración de alerta sanitaria en un gran número de países, incluido España. Desde el comienzo de la pandemia el SARS-CoV-2 ha infectado a unos 160 millones de personas y es el responsable de más de 3.300.000 muertes a nivel mundial (datos a 12 de mayo de 2021)

Esta situación impide la tramitación ordinaria de este procedimiento de licitación, por ello, se procede a aplicar la tramitación urgente del expediente prevista en el artículo 119 de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de acuerdo con lo previsto en el artículo 50 del Real Decreto-ley 36/2020, de 30 de diciembre.

Juan Manuel Rodríguez Quintana
Oficial Mayor

Ref.OTE 172/21 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y BIOFÍSICA DE VARIANTES MUTACIONALES DE PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV2. INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA

VERSIÓN FORMATO: 29.06.21

CSV : GEN-91b0-09c9-d4cf-1850-faf8-5178-2520-4122

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN : <https://portafirmas.redsara.es/pf/valida>

FIRMANTE(1) : JUAN MANUEL RODRIGUEZ QUINTANA | FECHA : 02/09/2021 11:25 | Informa

