

Antonio Romero Garrido

Profesor de Investigación
romero@cib.csic.es



PhD, 1987
Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1988-1990
Université de Rennes I (France)
Max-Planck Contract, 1991-1993
Max-Planck Institut für Biochemie (Munich, Germany)
Científico Titular, 1990
Jefe de grupo, 1997
Profesor de Investigación, 2008
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Francisco Javier Medrano Martín
Federico Martín Ruiz
Mercedes Spínola
Elena Santillana Heras
Clara Marquina Hernández
Andrea Flores Ibarra
Irene Davó Siguero

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=40>

Biología Estructural de Proteínas

Nuestro grupo estudia las relaciones estructura-función de proteínas implicadas en enfermedades infecciosas, mediante el uso de técnicas bioquímicas y biofísicas, principalmente la cristalografía de rayos X. Desde hace años estamos inmersos en el estudio de la resistencia antibiótica y la patogénesis bacteriana, caracterizando dianas que abarcan desde proteínas periplásmicas y de la pared celular, a sistemas de secreción más especializados.

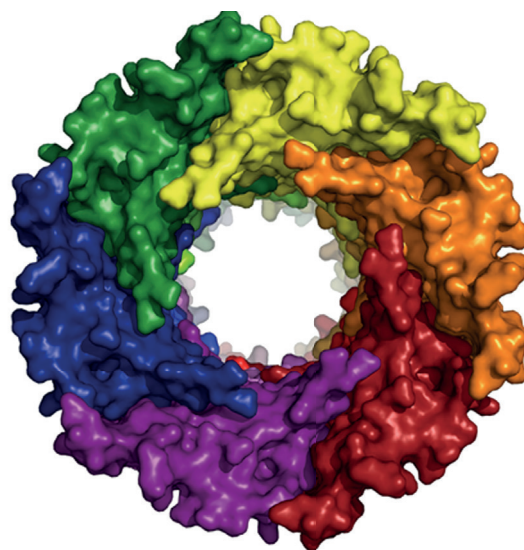
Las enfermedades infecciosas son la principal causa de mortalidad en el mundo y constituyen un enorme reto para la salud pública. A pesar de los recientes avances aportados por diferentes estudios bioquímicos y estructurales de una serie de factores patogénicos, es necesario conocer más detalladamente las dianas asociadas con la resistencia antibiótica y la patogénesis bacteriana para poder combatir eficazmente este tipo de enfermedades. Las aproximaciones actuales se basan en dos estrategias, 1) la inhibición de aquellos componentes proteicos esenciales para la supervivencia bacteriana como son los que mantienen la integridad de la pared celular y, 2) la inhibición de los factores de virulencia.

Nuestro objetivo es comprender mejor los mecanismos de patogenicidad desplegados por organismos gram-negativos mediante una aproximación estructural.

1) β -lactamasas y sistemas toxina-antitoxina bacterianos. El número de carbapenemasas de clase D identificadas en hospitales de todo el mundo sigue creciendo de forma significativa. La mayor parte se han aislado de patógenos gram-negativos. Nuestros esfuerzos más recientes tratan de correlacionar las mutaciones exhibidas con resistencia en nuevas subfamilias de oxacilinasas para diseñar así estrategias de síntesis de nuevos antimicrobianos. Por otro lado, caracterizar el sistema toxina-antitoxina AbkA/AbkB en *A. baumannii*, relacionado con virulencia, y necesario para su mantenimiento en los plásmidos portadores de estos genes.

2) Sistema de Secreción Tipo VI (T6SS). Dada la dificultad de este sistema, hemos diseñado una estrategia para tratar de resolver cada componente individualmente y proceder a su ensamblaje posterior *in silico*. Hemos resuelto la estructura de Hcp (TssD) de *A. baumannii* caracterizando su estado de agregación mediante microscopía electrónica. Se produjeron anticuerpos policlonales específicos para Hcp demostrándose que el sistema T6SS está activo en varias cepas clínicas patógenas de *A. baumannii*.

(a)



(b)

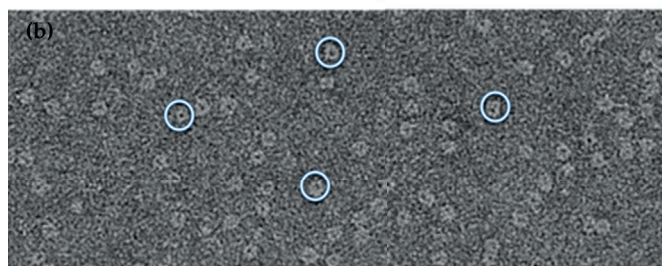


Figura 1 | Figure 1

Arquitectura molecular de Hcp de *A. baumannii*, (a) Representación de la superficie molecular del hexámero en la que cada monómero está representado en un color diferente. (b) Imágenes de los hexámeros de Hcp obtenida mediante microscopía electrónica.

Molecular architecture of Hcp from *A. baumannii*, (a) Surface representation of the Hcp hexameric ring structure where each monomer is colored differently. (b) Electron microscopy of Hcp hexamers.

Financiación | Funding

- CSD2009-00088 (MICINN)
- BFU2011-24615 (MICINN)
- S2010/BMD2353 (Comunidad de Madrid)
- FP7-PEOPLE-2012-ITN (2012-2016)

Structural Biology of Proteins

Our group studies structure-function relationships of proteins involved in infectious diseases. We use X-ray crystallography in conjunction with biochemical and biophysical techniques to accomplish our goal. We are currently working on several targets playing important roles in antibiotic resistance and bacterial pathogenesis, including periplasmic and cell wall proteins as well as more specialized secretion systems.

Infectious diseases are the leading cause of death worldwide and are a major challenge for public health. Despite recent advances in biochemical and structural studies of a series of pathogenic factors, a better understanding of targets involved in antibiotic resistance and microbial pathogenesis and how they are transferred is important to combat infectious diseases. Approaches to combat bacterial infection rely on, 1) the disruption of the bacteria growth cycle by preventing the synthesis and assembly of key components of bacterial processes and, 2) by inhibition of virulence traits.

Our goal is to better understand the pathogenic mechanisms developed by gram-negative organisms (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, ..) in infection, using a structural approach.

1) β -lactamases and bacterial toxin-antitoxin systems. The number of class D carbapenemases identified in hospitals worldwide continues to grow significantly. Most of them have been isolated from gram-negative pathogens. Our more recent efforts attempt to correlate resistance mutations in new subfamilies of oxacillinases for the design of new antimicrobial agents. Furthermore, we are focusing in the structural characterization of the AbkA/AbkB toxin-antitoxin system in *A. baumannii*, related to virulence and involved in the successful dissemination of plasmids carrying the *bla*OXA-24/40-like gene, thus contributing to the plasmid stability.

2) Type VI secretion system (T6SS). Due to the difficulties inherent to this system, we have designed a strategy to address each individual component and subsequent assembly *in silico*. We have solved the crystal structure of Hcp (TssD) of *A. Baumannii* characterizing the aggregation state by electron microscopy. Polyclonal antibodies against Hcp confirmed that the T6SS of *A. Baumannii* is active and functional in the AB0057 strain and in other different nosocomial strains of diverse origins.

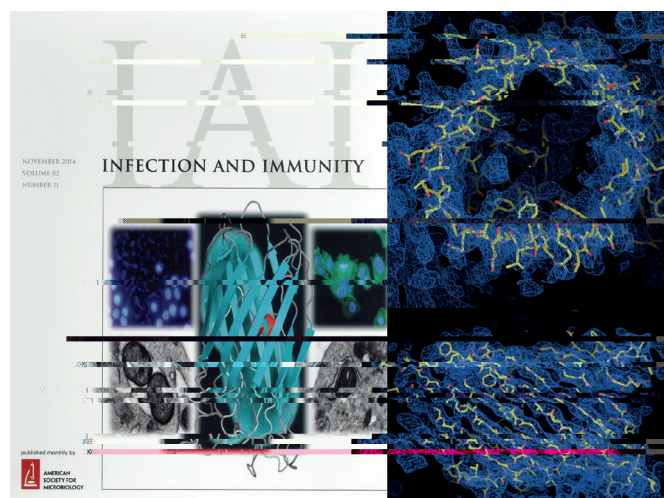


Figura 2 | Figure 2

Estructura de la porina Omp33-36 de *A. baumannii* determinada mediante cristalografía de rayos-X. Izquierda, imagen de la portada en *Immunity and Infection*. Structure of the Omp33-36 porin from *A. baumannii* solved by X-ray crystallography. Left panel, cover page of *Immunity and Infection* issue.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Spinola-Amilibia, M., Rivera, J., Ortiz-Lombardia, M., Romero, A., Neira, J.L. and Bravo, J. (2013) *BRMS151-98 and BRMS151-84 are crystal oligomeric coiled-coils with different stoichiometry, which behave as disordered proteins in solution.* **J. Mol. Biol.** 425: 2147-216312.
- Ruiz, F.M., Fernández, I.S., López-Merino, L., Lagartera, L., Kaltner, H., Menéndez, M., André, S., Solís, D., Gabius, H.-J. and Romero, A. (2013) *Fine-tuning of prototype chicken galectins: structure of CG-2 and structure-activity correlations.* **Acta Cryst. D69:** 1665-167610.
- Fernández-Fueyo, E., Ruiz-Dueñas, F.J., Martínez, M.J., Romero, A., Hammel, K.E., Medrano, F.J. and Martínez, A.T. (2014) *Ligninolytic peroxidase genes in the oyster mushroom genome: heterologous expression, molecular structure, catalytic and stability properties, and lignin-degrading ability.* **Biotechnol. Biofuels.** 7:2 doi:10.1186/1754-6834-7-29
- Ruiz, F.M., Scholz, B.A., Buzamet, E., Kopitz, J., André, S., Menéndez, M., Romero, A., Solís, D. and Gabius, H.-J. (2014) *Natural single amino acid polymorphism (F19Y) in human galectin-8: detection of structural alterations and increased growth-regulatory activity on tumor cells.* **FEBS J.** 281: 1446-14648.
- Medrano, F.J., de Souza, C.S., Romero, A. and Balan, A. (2014) *Structure determination of a sugar-binding protein from the phytopathogenic bacterium Xanthomonas citri.* **Acta Cryst.** F70: 564-5716.
- García-Fernández, E., Medrano, F.J., Galán, B. and García, J.L. (2014) *Deciphering the transcriptional regulation of cholesterol catabolic pathway in mycobacteria: identification of the inducer of KstR repressor.* **J. Biol. Chem.** 289: 17576-17588.
- Rumbo, C., Tomás, M., Fernández-Moreira, E., Soares, N.C., Carvajal, M., Santillana, E., Beceiro, A., Romero, A. and Bou, G. (2014) *The Acinetobacter baumannii Omp33-36 porin is a virulence factor that induces apoptosis and modulates autophagy in human cells.* **Infect. Immun.** doi:10.1128/IAI.02034-14.
- Fernández-Fueyo, E., Acebes, S., Ruiz-Dueñas, F.J., Martínez, M.J., Romero, A., Medrano, F.J., Guallar, V. and Martínez, A.T. (2014) *Structural-functional validation of ligninolytic manganese peroxidase subfamilies: A study based on Ceriporiopsis subvermisporea genome.* **Acta Cryst.** D70: 3253-3265.
- Dolís, D., Bovin, N.V., Davis, A.P., Jiménez-Barbero, J., Romero, A., Roy, R., Smetana, K. Jr. and Gabius, H.-J. (2015) *A guide into glycosciences: How chemistry, biochemistry and biology cooperate to crack the sugar code.* **Biochimica et Biophysica Acta** 1850: 186-235 doi:10.1016/j.bbagen.2014.03.016.

