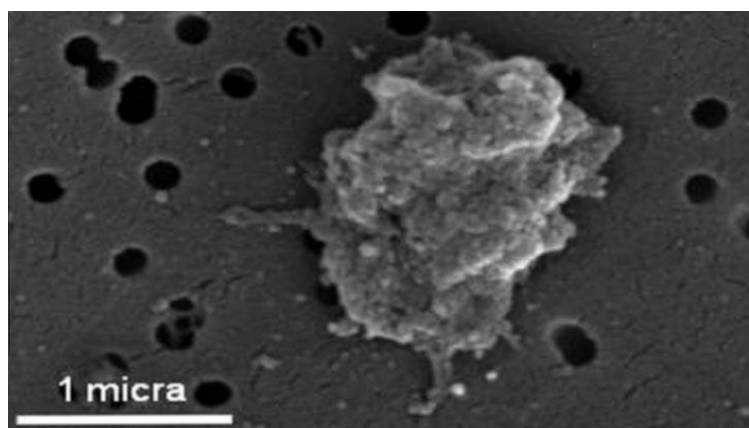


20/10/2015

Els agresomes, nou material biofuncional en nanomedicina i biotecnologia



Els cossos d'inclusió bacterians són materials proteics nanoestructurats amb aplicacions biomèdiques com el lliurament de fàrmacs o les topografies biofuncionals. No obstant això, molts enzims amb possibles aplicacions biomèdiques o industrials no poden ser produïts en sistemes bacterians. L'alternativa és l'ús de cèl·lules de mamífer per produir "agresomes", que serien l'equivalent als cossos d'inclusió però generats per cèl·lules eucariotes, i que permeten treballar amb els enzims que no es poden produir en sistemes bacterians.

Imatge d'un agresoma purificat, format per un enzim humà recombinant produït en una línia cel·lular d'origen humà (microscòpia electrònica de rastreig, 40.000x).

La producció de proteïnes recombinants en el bacteri *Escherichia coli* sol resultar en l'agregació d'aquestes proteïnes i la seva acumulació en nanopartícules insolubles

conegudes com a cossos d'inclusió (CIs). En els últims anys, s'han estudiat en detall la funcionalitat i possibles aplicacions en nanomedicina i biotecnologia dels CIs. En aquest context, el grup de Nanobiotecnologia de l'Institut de Biotecnologia i de Biomedicina, UAB, membre del CIBER-BBN i liderat pel Dr. Antonio Villaverde, va demostrar el 2005 que l'agregació no inactivava enzims ni proteïnes fluorescents, les quals romanien parcialment actives en forma de CIs. Des de llavors, el grup ha explorat amb èxit els CIs com a topografies biofuncionals en enginyeria de teixits, i com a sistemes de lliurament de fàrmacs proteics, generant el concepte de "nanopíndola" ("*nanopill*").

Els CIs també han estat estudiats com a biocatalitzadors auto-acoblats aplicables a reaccions de catàlisi, en una interessant aproximació per abordar els problemes inherents a la immobilització d'enzims. Els resultats obtinguts fins a l'actualitat en aquest camp obren enormes possibilitats en transformacions enzimàtiques industrials, ja que els CIs són nanopartícules enzimàticament actives, estables mecànicament, produïdes i purificades de manera econòmica, i que poden ser recuperades i reutilitzades en consecutives reaccions.

No obstant això, molts enzims amb possibles aplicacions biomèdiques o industrials no poden ser produïts en sistemes bacterians a causa de la impossibilitat d'aquests de realitzar modificacions post-traduccionals, normalment imprescindibles per a la funcionalitat de la proteïna. En aquests casos, l'ús de cèl·lules de mamífer com factories capaces de generar proteïnes funcionals emergeix com una alternativa més adequada.

Però la formació d'agregats proteics no és un fenomen exclusiu de les cèl·lules procarïotes. Les proteïnes recombinants expressades en sistemes eucariotes també formen partícules insolubles, denominades "agresomes", en resposta a l'acumulació de proteïna recombinant mal plegada i no proteolitzada. Usant una proteïna fluorescent com a model, s'han estudiat els mecanismes de formació, composició i possible funció dels agresomes. Aquests estudis van mostrar que aquests agresomes són actius biològicament (presenten fluorescència), però les implicacions d'aquesta observació i les seves possibles aplicacions mèdiques o biotecnològiques com a biomaterial nanoparticulat mai no havien estat explorades en detall.

En l'estela dels treballs realitzats amb els CIs bacterians, els doctors José L. Corchero (investigador pertanyent al CIBER-BBN) i Escarlata Rodríguez, tots dos pertanyents al grup del Dr. Villaverde, han liderat i publicat recentment un estudi en el qual s'avalua la funcionalitat i possible aplicació com a biocatalitzadors immobilitzats d'agresomes produïts en cèl·lules de mamífer i formats per un enzim recombinant.

Aquest treball ha revelat que del total d'enzim produït, aproximadament un 40% es troba en forma agregada com agresomes. Aquests agregats, d'aproximadament 1 micra de diàmetre, no són estructures homogènies, sinó que, segons les imatges de microscòpia electrònica, resulten de l'auto-acoblament de nanopartícules esfèriques de 50-100 nm de diàmetre. Més important des d'un punt de vista pràctic, l'enzim en forma d'agresomes no és inactiu, sinó que reté bona part (més del 55%) de l'activitat de l'enzim soluble, és més resistent a la inactivació per calor i presenta un nucli altament resistent a la solubilització. Finalment, aquests agresomes són fàcilment recuperats de la barreja de reacció mitjançant senzills processos de centrifugació, i poden ser reutilitzats en successives reaccions, mantenint fins a un 70% de l'activitat enzimàtica inicial després de 5 rondes de catàlisi.

En base a aquests resultats, els autors del treball han proposat els agresomes com un nou biomaterial funcional amb un excel·lent potencial com biocatalitzador auto-acoblat i immobilitzat, en el context del desenvolupament de materials proteics nanoestructurats.

Aquesta estratègia destaca especialment en el cas d'aquelles proteïnes recombinants que, a causa de les modificacions post-traduccionals que necessiten, no poden ser produïdes en bacteris en forma de CIs funcionals.

José Luis Corchero

Departament de Genètica i Microbiologia

Institut de Biotecnologia i de Biomedicina (IBB-UAB)

jlcorchero1967@gmail.com

Referències

[View low-bandwidth version](#)