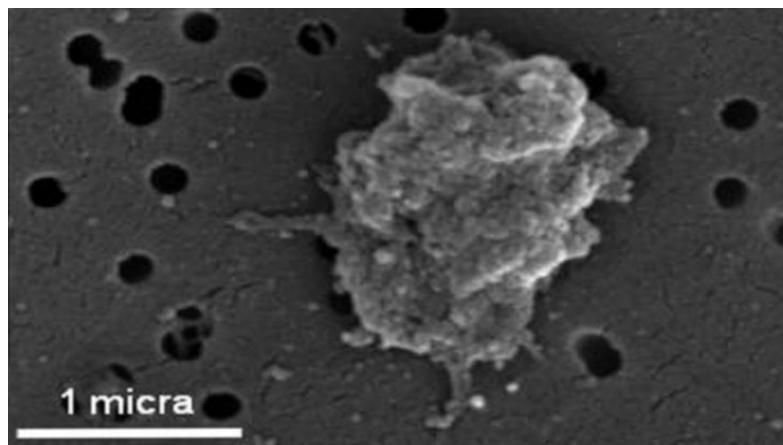


20/10/2015

Los agresomas, nuevo material biofuncional en nanomedicina y biotecnología



Los cuerpos de inclusión bacterianos son materiales proteicos nanoestructurados con aplicaciones biomédicas como la entrega de fármacos o las topografías biofuncionales. Sin embargo, muchas enzimas con posibles aplicaciones biomédicas o industriales no pueden ser producidas en sistemas bacterianos. La alternativa es el uso de células de mamífero para producir “agresomas”, que serían el equivalente a los cuerpos de inclusión pero generados por células eucariotas, y que permiten trabajar con las enzimas que no se pueden producir en sistemas bacterianos.

Imagen de un agresoma purificado, formado por una enzima humana recombinante producido en una línea celular de origen humano (microscopía electrónica de rastreo, 40.000x).

La producción de proteínas recombinantes en la bacteria *Escherichia coli* suele resultar en la agregación de estas proteínas y su acumulación en nanopartículas insolubles conocidas como cuerpos de inclusión (CIs). En los últimos años, se han estudiado en detalle la funcionalidad y posibles aplicaciones en nanomedicina y biotecnología de los CIs. En este contexto, el grupo de Nanobiología del Institut de Biotecnología i de Biomedicina, UAB, miembro del CIBER-BBN y liderado por el Dr. Antonio Villaverde, demostró en 2005 que la agregación no inactivaba

enzimas ni proteínas fluorescentes, las cuales permanecían parcialmente activas en forma de Cls. Desde entonces, el grupo ha explorado con éxito los Cls como topografías biofuncionales en ingeniería de tejidos, y como sistemas de entrega de fármacos proteicos, generando el concepto de “nanopíldora” (“*nanopill*”).

Los Cls también han sido estudiados como biocatalizadores autoensamblados aplicables a reacciones de catálisis, en una interesante aproximación para abordar los problemas inherentes a la inmovilización de enzimas. Los resultados obtenidos hasta la actualidad en este campo abren enormes posibilidades en transformaciones enzimáticas industriales, puesto que los Cls son nanopartículas enzimáticamente activas, estables mecánicamente, producidas y purificadas de manera económica, y que pueden ser recuperadas y reutilizadas en consecutivas reacciones.

Sin embargo, muchas enzimas con posibles aplicaciones biomédicas o industriales no pueden ser producidas en sistemas bacterianos debido a la imposibilidad de éstos de realizar modificaciones post-traduccionales, normalmente imprescindibles para la funcionalidad de la proteína. En estos casos, el uso de células de mamífero como factorías capaces de generar proteínas funcionales emerge como una alternativa más adecuada.

Pero la formación de agregados proteicos no es un fenómeno exclusivo de las células procariotas. Las proteínas recombinantes expresadas en sistemas eucariotas también forman partículas insolubles, denominadas “agresomas”, en respuesta a la acumulación de proteína recombinante mal plegada y no proteolizada. Usando una proteína fluorescente como modelo, se han estudiado los mecanismos de formación, composición y posible función de los agresomas. Estos estudios mostraron que estos agresomas son activos biológicamente (presentan fluorescencia), pero las implicaciones de esta observación y sus posibles aplicaciones médicas o biotecnológicas como biomaterial nanoparticulado nunca habían sido exploradas en detalle.

En la estela de los trabajos realizados con los Cls bacterianos, los doctores José L. Corchero (investigador perteneciente al CIBER-BBN) y Escarlata Rodríguez, ambos pertenecientes al grupo del Dr. Villaverde, han liderado y publicado recientemente un estudio en el que se evalúa la funcionalidad y posible aplicación como biocatalizadores inmovilizados de agresomas producidos en células de mamífero y formados por una enzima recombinante.

Dicho trabajo ha revelado que del total de enzima producida, aproximadamente un 40% se encuentra en forma agregada como agresomas. Estos agregados, de alrededor de 1 micra de diámetro, no son estructuras homogéneas, sino que, según las imágenes de microscopía electrónica, resultan del autoensamblado de nanopartículas esféricas de 50-100 nm de diámetro. Más importante desde un punto de vista práctico, la enzima en forma de agresomas no es inactivo, sino que retiene buena parte (más del 55%) de la actividad de la enzima soluble, es más resistente a la inactivación por calor y presenta un núcleo altamente resistente a la solubilización. Por último, estos agresomas son fácilmente recuperados de la mezcla de reacción mediante sencillos procesos de centrifugación, y pueden ser reutilizados en sucesivas reacciones, manteniendo hasta un 70% de la actividad enzimática inicial tras 5 rondas de catálisis.

En base a estos resultados, los autores del trabajo han propuesto los agresomas como un

nuevo biomaterial funcional con un excelente potencial como biocatalizador autoensamblado e inmovilizado, en el contexto del desarrollo de materiales proteicos nanoestructurados. Esta estrategia destaca especialmente en el caso de aquellas proteínas recombinantes que, debido a las modificaciones post-traduccionales que necesitan, no pueden ser producidas en bacterias en forma de CIs funcionales.

José Luis Corchero

Departamento de Genética y Microbiología
Institut de Biotecnologia i de Biomedicina (IBB-UAB)
jlc当地邮箱@当地邮局.com

Referencias

Rodríguez-Carmona, E.; Mendoza, R.; Ruiz-Cánovas, E.; Ferrer-Miralles, N.; Abasolo, I.; Schwartz, S. Jr.; Villaverde, A.; Corchero, J. L. A novel bio-functional material based on mammalian cell aggresomes. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015, vol. 99, num. 17, p. 7079-7088. doi: 10.1007/s00253-015-6684-0.

[View low-bandwidth version](#)