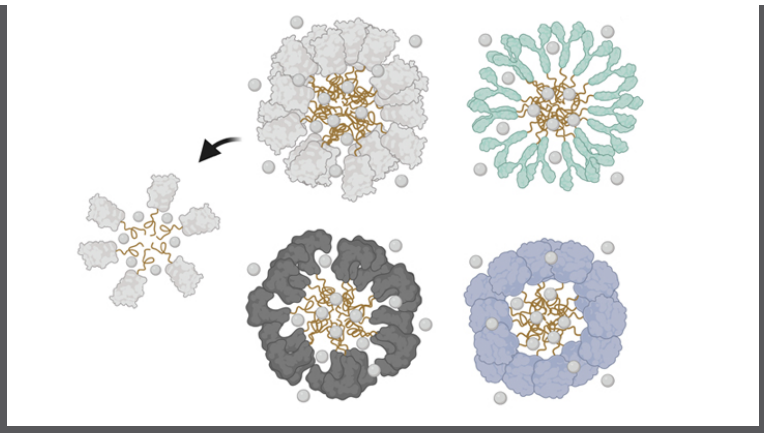
13/07/2023

Biofabricación de nanopartículas proteicas funcionales mediante el uso de colas de histidina



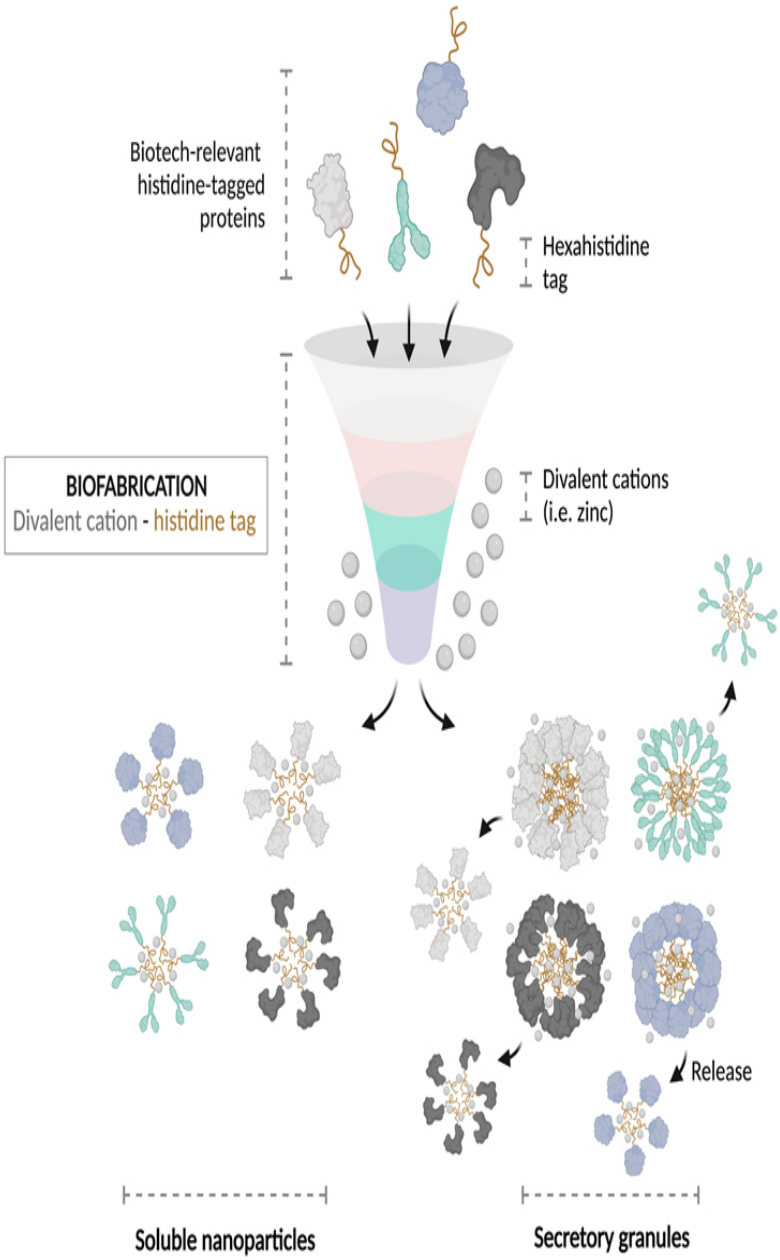
Investigadores del grupo de Nanobiotecnología del IBB-UAB en colaboración con CIBER-BBN e ICTS-Nanbiosis-PPP han desarrollado una nueva técnica de fabricación de nanopartículas proteicas con funcionalidades únicas y útiles en la biomedicina y la biotecnología. El procedimiento de síntesis, eficiente y económico, se produce mediante el uso de péptidos de histidina y de cationes divalentes.

El desarrollo actual de medicamentos innovadores utilizando materiales basados en proteínas es una necesidad apremiante[1,2]. Sin embargo, crear materiales basados en proteínas versátiles, funcionales y biológicamente seguros, sin utilizar *crosslinkers* potencialmente tóxicos, representa un desafío[3,4]. Es por eso necesario conferir habilidades de autoensamblaje a polipéptidos clínicamente relevantes, siendo, aun así, un proceso complejo de ingeniería de proteínas[5,6]. Curiosamente, la formación de materiales proteicos supramoleculares es algo común en la naturaleza, pero lograr su fabricación artificial a escala nanométrica y utilizando procedimientos sencillos es un reto importante[7].

El presente estudio exhibe un enfoque bioquímico novedoso (desarrollado por el grupo de Nanobiotecnología dirigido por el Prof. Antonio Villaverde Corrales; IBB-UAB, en colaboración con el ICTS “NANBIOSIS”, específicamente la Plataforma de Producción de Proteínas del CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) y el IBB de la UAB) que permite la fabricación de nanopartículas multiméricas mediante la

interacción entre un péptido de 6 histidinas (tag de histidinas) y cationes divalentes (p.ej., zinc). El efecto resultante de este tipo de unión ofrece una forma sostenible, ecológica y altamente eficiente de producir nanopartículas con funcionalidades únicas. Las estructuras generadas tienen un tamaño homogéneo (que oscila entre 10 y 15 nm), son arquitectónicamente estables (especialmente a temperaturas crecientes; de 4 a 50 °C), y poseen funciones transversales. Además, actúan como entidades intermedias durante la formación de micropartículas proteicas[8], que imitan a los gránulos de secreción humanos, capaces de liberar de forma efectiva y sostenida la carga terapéutica[9,10].

Una de las características más destacadas de esta plataforma reside en el hecho de que la mayoría de las proteínas recombinantes producidas por las industrias bioquímicas y biotecnológicas ya están equipadas con esta cola de histidinas[11]. Por consiguiente, este procedimiento de biofabricación posibilita la conversión, de manera simple y eficiente, de una amplia variedad de proteínas recombinantes en sus respectivos formatos nano y micro-estructurados de forma económica.



Representación esquemática del proceso de biofabricación de proteínas con cola de histidinas con relevancia biotecnológica. En dicho proceso, se utilizan cationes divalentes como agentes de unión a concentraciones variables, con el propósito de facilitar la reorganización estructural de las proteínas en estructuras nano y micro-particuladas. Creada con Biorender.com.

En resumen, esta técnica innovadora constituye un progreso significativo en el ámbito de la biofabricación, otorgando a los investigadores una herramienta de gran alcance para la creación de nanomateriales personalizados destinados a diversas aplicaciones biomédicas y biotecnológicas. Su potencial radica en la capacidad de revolucionar los métodos de producción y empleo de nanopartículas, lo cual abre nuevas perspectivas para la investigación y desarrollo en una amplia gama de campos.

Hèctor López-Laguna (1,2,3), Ugutz Unzueta (2,3,4), Esther Vázquez (1,2,3), Antonio Villaverde (1,2,3)
(1) Institut de Biotecnologia i de Biomedicina, Universitat Autònoma de Barcelona
(2) Departament de Genètica i de Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona
(3) CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid
(4) Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau)
hector.lopez@uab.cat, uunzueta@santpau.cat, esther.vazquez@uab.cat, antoni.villaverde@uab.cat

Referencias

López-Laguna, H., Sánchez, J. M., Carratalá, J. V., Rojas-Peña, M., Sánchez-García, L., Parladé, E., Sánchez-Chardi, A., Voltà-Durán, E., Serna, N., Cano-Garrido, O., Flores, S., Ferrer-Miralles, N., Nolan, V., De Marco, A., Roher, N., Unzueta, U., Vazquez, E., & Villaverde, A. (2021). **Biofabrication of functional protein nanoparticles through simple His-tag engineering**. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering, 9*(36). https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c04256

1. Silva NHCS, Vilela C, Marrucho IM, Freire CSR, Pascoal Neto C, Silvestre AJD. **Protein-based materials: from sources to innovative sustainable materials for biomedical applications**. J Mater Chem B. 2014;2(24):3715.
2. Gagner JE, Kim W, Chaikof EL. **Designing protein-based biomaterials for medical applications**. Acta Biomater. 2014 Apr;10(4):1542–57.
3. Song K, Xu H, Mu B, Xie K, Yang Y. **Non-toxic and clean crosslinking system for protein materials: Effect of extenders on crosslinking performance**. J Clean Prod. 2017 May;150:214–23.
4. Miserez A, Yu J, Mohammadi P. **Protein-Based Biological Materials: Molecular Design and Artificial Production**. Chem Rev. 2023 Mar 8;123(5):2049–111.
5. Katyal P, Meleties M, Montclare JK. **Self-Assembled Protein- and Peptide-Based Nanomaterials**. ACS Biomater Sci Eng. 2019 Sep 9;5(9):4132–47.
6. Wang Y, Katyal P, Montclare JK. **Protein-Engineered Functional Materials**. Adv Healthc Mater. 2019 Jun 2;8(11):1801374.
7. Hamley IW. **Protein Assemblies: Nature-Inspired and Designed Nanostructures**. Biomacromolecules. 2019 May 13;20(5):1829–48.
8. López-Laguna H, Parladé E, Álamo P, Sánchez JM, Voltà-Durán E, Serna N, et al. **In Vitro Fabrication of Microscale Secretory Granules**. Adv Funct Mater. 2021 May 17;31(21):2100914.
9. Álamo P, Parladé E, López-Laguna H, Voltà-Durán E, Unzueta U, Vazquez E, et al. **Ion-dependent slow protein release from in vivo disintegrating micro-granules**. Drug Deliv. 2021 Jan 1;28(1):2383–91.
10. Sánchez JM, López-Laguna H, Álamo P, Serna N, Sánchez-Chardi A, Nolan V, et al. **Artificial Inclusion Bodies for Clinical Development**. Advanced Science. 2020 Feb 27;7(3):1902420.
11. López-Laguna H, Voltà-Durán E, Parladé E, Villaverde A, Vázquez E, Unzueta U. **Insights on the emerging biotechnology of histidine-rich peptides**. Biotechnol Adv. 2022 Jan;54:107817.

View low-bandwidth version