

DISEÑO RACIONAL E INGENIERÍA DE PROTEÍNAS QUE MIMETIZAN ANTICUERPOS

Luis Gabriel Briebe

Laboratorio Nacional de Genómica, Cinvestav. Km 9.6 Libramiento Norte Irapuato, Gto.

luis.briebe@cinvestav.mx

Los anticuerpos reconocen e interactúan con proteínas y otras biomoléculas con gran afinidad y especificidad. Sin embargo, sus modificaciones postraduccionales y la presencia de enlaces disulfuro intrínsecos presentan dificultades para su uso industrial. El dominio de inmunoglobulina es uno de los plegados más ubicuos en la naturaleza y se encuentra en muchas proteínas además de anticuerpos. En este trabajo utilizamos a un inhibidor de proteasas de cisteína como plataforma o andamio para diseñar proteínas novedosas que imiten interacciones proteína-proteína. Lo anterior porque dicha proteína no contiene ninguna cisteína en su secuencia de amino ácidos. Como prueba de concepto utilizamos una variante de este inhibidor para mimetizar la interacción entre el factor de transcripción p53 y su principal regulador que es la ligasa de ubiquitina MDM2, la cual es utilizada como biomarcador en varios tipos de cáncer. Por medio de ingeniería de proteínas, fuimos capaces de modificar la superficie de nuestro andamio y logramos que el mismo ejerciera una interacción con el biomarcador MDM2. Las proteínas diseñadas (quimeras) forman un complejo estable con una afinidad similar a la interacción canónica entre las proteínas p53 y MDM2. La estructura molecular por difracción de rayos-X de una de las quimeras en complejo con MDM2 revela que la región modificada del andamio que interactúa con MDM2 mimetiza la interfaz entre un anticuerpo monoclonal y MDM2. Es decir, somos capaces de producir una proteína novedosa que tiene la función de reconocimiento similar a la de los anticuerpos. El potencial de nuestro trabajo en el área de la bionanotecnología tiene relevancia en diversos campos como el terapéutico, la detección de padecimientos como el cáncer (biosensores), y en la separación de biomoléculas con posibilidades industriales. Nosotros continuamos desarrollando esta tecnología para diseñar biosensores contra otras proteínas relevantes de virus, hongos y bacterias.