

## Activitats biològiques dels cossos d'inclusió bacterians

Elena García Fruitós

Institut de Biotecnologia i de Biomedicina i Departament de Genètica i de Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona.

A finals dels anys 70, tingué lloc l'aparició de la tecnologia del DNA recombinant i, amb aquesta, començà la producció de proteïnes d'interès a partir dels gens que les codifiquen. Concretament, la producció de proteïnes heteròlogues en bacteris ha suposat un gran avanç i és un procés molt ràpid i de baix cost usat per moltes companyies farmacològiques. No obstant, tot i així, encara avui en dia, hi ha molts problemes relacionats amb la producció de proteïnes eucariotes en bacteris. El primer d'ells és que, moltes vegades la proteïna és formada, però en una forma no funcional. En segon lloc, sovint, el producte format és tòxic per la cèl·lula i això, habitualment, acaba conduint a una pèrdua del plasmidi. I, per últim, cal tenir en compte que el producte és susceptible de ser degradat per proteases o bé acumulat en forma d'agregats insolubles, coneguts com cossos d'inclusió.

En general, les proteïnes de la cèl·lula hoste que són petites i tenen un o pocs dominis aconseguen adoptar de manera eficient la seva conformació nativa; no obstant, les proteïnes de la cèl·lula que són grans i multidomini, així com les proteïnes recombinants sobreexpressades, sovint necessiten l'ajut de moduladors de plegament, entre els quals trobem les xaperones. El fenomen d'agregació té lloc perquè es produeix un contacte intermolecular entre regions hidrofòbiques mal plegades que queden exposades al solvent, que en la proteïna nativa queden amagades. Les xaperones moleculars intenten evitar aquestes interaccions que condueixen a la formació d'agregats, tals com els cossos d'inclusió.

Els cossos d'inclusió han estat descrits com agregats proteics densos, refràctils, altament hidratats, sensibles front la proteòlisi, constituïts majoritàriament per la proteïna recombinant (formant part d'aquests, però, també podem trobar altres proteïnes, components ribosomals i una petita proporció de fosfolípids i àcids nucleics). Es creu que aquests agregats, de la mateixa manera que els presents en eucariotes, són específics de seqüència. Poden presentar una morfologia molt variable i poden ésser tant citoplasmàtics com periplasmàtics. Sumat a tot això cal esmentar que els cossos d'inclusió bacterians presenten propietats estructurals semblants a les fibres amiloides (estructura ordenada, majoritàriament en forma de fulla  $\beta$  i orientació antiparal·lela de les cadenes). També s'ha vist que l'agregació proteica *in vitro* de cossos d'inclusió és un fenomen selectiu i específic, de la mateixa manera que la formació d'estructures amiloides.

En *Escherichia coli* i en altres sistemes, el mal plegament de les proteïnes és una fenomen que succeeix amb certa freqüència. Per tal de fer front a aquesta situació, la cèl·lula presenta una sèrie de mecanismes, altament conservats, per afavorir el correcte plegament de novo, replegar les proteïnes parcialment plegades i dissoldre agregats proteics. Aquest sistema de qualitat proteica està format essencialment per xaperones, que eviten el mal plegament i l'agregació de les proteïnes, i per proteases, que eliminen estructures defectuoses. Cal esmentar, però, que les xaperones moleculars no aporten informació de la via de plegament, sinó que tan sols proporcionen un ambient idoni perquè els polipèptids puguin arribar a adoptar la seva estructura nativa i funcional.