

El Nobel de Química de 2018 y la evolución dirigida de proteínas



La Real Academia de Ciencias de Suecia otorgó este año el Premio Nobel de Química a tres notables investigadores que con sus trabajos han permitido “*aprovechar el poder de la evolución con el propósito de proporcionar el mayor beneficio a la humanidad*”, como lo anunció el respectivo comité seleccionador. Los galardonados fueron los profesores Frances Arnold, del Instituto Caltech en California, George P. Smith, de la Universidad de Missouri, y Sir Gregory P. Winter, de la Universidad de Cambridge. Basándose en los principios de la bioquímica y la biología molecular que rigen la expresión génica

y combinando diferentes estrategias de la ingeniería genética, los tres investigadores lograron dirigir la expresión de proteínas con el propósito de alcanzar mejores e, incluso, novedosas actividades biológicas, las cuales pueden tener un amplio espectro de aplicaciones en varios campos.

Frances Arnold, la quinta mujer en recibir el Nobel de Química desde que fue creado en 1901, fue galardonada por su trabajo sobre la evolución dirigida de enzimas. Con la premisa de que la evolución es el algoritmo que le permite a los seres vivos sobrevivir en el tiempo y que las enzimas que encontramos en la naturaleza son el resultado de la evolución, Arnold centró sus investigaciones en tratar de encontrar la forma de adaptar los mecanismos biológicos de la evolución a la resolución de problemas de la química y la ingeniería. Mediante la bioingeniería de enzimas, diseñó un método de mutagénesis acumulativa en genes bacterianos de enzimas de interés simulando en el laboratorio un proceso evolutivo acelerado, con el propósito de mejorar características funcionales como una mayor eficiencia, o encontrar nuevas propiedades catalíticas. Con el método de Arnold hoy es posible obtener enzimas que desencadenan reacciones químicas que no se habían explorado previamente en la naturaleza. En los estudios que ha adelantado en su laboratorio con la proteína P450 y con otras hemoproteínas (Arnold, 2018), ha podido demostrar que la evolución dirigida permite crear nuevas enzimas codificadas genéticamente, altamente estereoselectivas y enantioselectivas, para reacciones de síntesis química difíciles o imposibles de llevar a cabo con catalizadores químicos (Brandenberg, *et al.*, 2017). Con la enzima alostérica triptófano sintasa, por ejemplo, encontró que la evolución dirigida causa un cambio gradual en el paso limitante del ciclo catalítico, y evidenció que las mutaciones producen cambios estructurales menores en la enzima, pero más importante, estabilizan la conformación del estado de transición (Buller, *et al.*, 2018). Las enzimas obtenidas con el método de Arnold tienen, además, la ventaja de permitir la síntesis química en condiciones más amigables con el medio ambiente al reemplazar el uso de catalizadores tóxicos.

George Smith y Gregory Winter fueron premiados por sus trabajos en la evolución dirigida de proteínas de unión y anticuerpos, en los cuales han utilizado la presentación sobre fagos (virus de bacterias), tecnología desarrollada por George P. Smith (**Smith**, 1985). En ella, el ADN que codifica para la proteína o péptido de interés se empaqueta dentro del fago de manera que este la expresa y la presenta en su superficie, y queda disponible para su reconocimiento por parte de receptores o proteínas de unión. La infección con fagos de *Escherichia coli*, su multiplicación en la célula huésped y la selección mediante varios ciclos de afinidad, produce una librería de fagos enriquecida en clones caracterizados por su alta capacidad de unión a su correspondiente antígeno.

En 1990 Sir Gregory Winter logró la presentación de un fragmento de anticuerpo correctamente plegado, funcionalmente activo y muy específico (**McCafferty, et al.**, 1990) empleando la tecnología desarrollada por Smith. Este hallazgo demostró la eficacia de la presentación de anticuerpos en la superficie de bacteriófagos, con la ventaja de que no requirieron la humanización, como es el caso de los anticuerpos monoclonales obtenidos en hibridomas. En la actualidad son numerosos los laboratorios de investigación en el mundo que aplican la evolución dirigida de proteínas para la obtención de anticuerpos dada su gran afinidad, en el rango de 10^{-12} – 10^{-15} M⁻¹, y la conservación de la especificidad. Así mismo, la industria farmacéutica trabaja en su desarrollo y aplicación en el tratamiento de enfermedades tales como la artritis reumatoide, el lupus y ciertas formas de cáncer metastásico.

Myriam Sánchez de Gómez
Profesora Emérita
Departamento de Química
Universidad Nacional de Colombia

Referencias

- Arnold, F.H.** (2018). Directed Evolution: Bringing new chemistry into life. *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**: 4143-4148. Doi: doi.wiley.com/10.1002/anie.v57.16
- Brandenberg O., Fasan R., Arnold, F.H.** (2017). Exploiting and engineering hemoproteins for abiological carbene and nitrene transfer reactions. *Curr. Opin. Biotechnol.* **47**: 102-111. Doi:10.1016/j.copbio.2017.06.005
- Buller A.R., van Royer P., Cahn J.K.B., Scheele R.A., Herger M., Arnold F.H.** (2018). Directed evolution mimics allosteric activation by stepwise tuning of conformational ensemble. *J Am Chem Soc.* **140** (23): 7256-7266. doi:10.1016/j.copbio.2017.06.005
- McCafferty J., Griffiths A.D., Winter G., Chiswell D.J.** (1990). Phage antibodies: Filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature.* **348**: 552-554.
- Smith G.P.** (1985). Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science.* **228**: 1315-1317.