

DISEÑO DE UN PÉPTIDO PROAPOPTÓTICO SELECTIVO A SACCHAROMYCES CEREVISIAE

Villalón Rojas, A. y del Río Guerra G.

Departamento de Bioquímica, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, México D.F., Tel. (55) 56225663, mandy.mas@gmail.com, gdelrio@ifc.unam.mx.

Antecedentes

Se ha mostrado que es posible inducir selectivamente la muerte de células de mamífero (i.e., células angiogénicas, adipositos), mediante la fusión de péptidos pro-apoptóticos selectivos (PPS) y un péptido rastreador. A estos péptidos de fusión les llamamos péptidos antibióticos selectivos (PAS). Los péptidos rastreadores son reconocidos preferencialmente por las células blanco, mientras el PPS ejerce su acción tóxica sobre la membrana bacteriana y mitocondrial. De esta manera, la toxicidad de los PPS depende de su entrada a la célula mediada por el dominio rastreador. En principio, el uso de distintos péptidos rastreadores permitiría inducir apoptosis de manera selectiva, en cualquier célula eucariota que cuente con un programa de muerte celular inducible por daño a mitocondria. Por ejemplo, los PAS pueden utilizarse como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades fungales. Sin embargo, existen problemas asociados a la síntesis y uso de los PAS como lo son su costo de producción y potencial antigenicidad.

Resultados

Con la intención de reducir los costos de producción y antigenicidad potencial de los PAS, en este trabajo exploramos un diseño en el que las funciones de rastreo y pro-apoptóticas están presentes en un mismo dominio. Para ello se usó como péptido rastreador a la feromona alfa de *Saccharomyces cerevisiae*, la cual es reconocido por su receptor expresado por las células del sexo **a**. Mediante un método computacional que predice PPS, se analizaron *in silico* 344,857,923 secuencias derivadas de la feromona, que corresponden a todas las combinaciones de secuencias de longitud de 1 a 6 amino ácidos (todos los amino ácidos menos la cisteína) que pueden añadirse a la feromona en el extremo N y/o C -terminales. 30 de estas modificaciones en las que se añadían 6 amino ácidos en el N-terminal se predijeron como PPS. Se seleccionaron 2 de estas secuencias péptidicas para su síntesis química y al ensayar su actividad bactericida, observamos que 1 de estos es tóxico a bacterias a concentraciones μM . Al ensayar la capacidad de estos péptidos de ser reconocidos por su receptor expresado en células **a**, observamos que ambos conservan su actividad de feromona.

Conclusión

Nuestro resultados indican que es posible evolucionar por diseño la función de la feromona hacia la de un PPS sin destruir su actividad de feromona.