

INHIBIDORES RECOMBINANTES DE PROTEASAS DE *F. HEPATICA*

Cappetta, M.¹, Díaz, A.², Tort, J.¹ y Roche, L.¹

¹ Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR, Uruguay.

² Cátedra de Inmunología, Facultad de Química, UDELAR, Uruguay.

e-mail: monicac@fmed.edu.uy

Las cisteín proteasas de la familia de la papaína juegan un rol fundamental en la penetración de tejidos y la evasión de la respuesta inmune por los parásitos helmintos. Con el propósito de diseñar drogas antiparasitarias, se estudiaron inhibidores proteicos naturales de las cisteín proteasas de *Fasciola hepatica*: el propéptido de la catepsina L1, un inhibidor potente y selectivo de su proteasa parental y las cistatinas, inhibidores generales de las cisteín proteasas. Los propéptidos Nterminales de las proteasas mantienen las enzimas inactivas para proteger las células de la degradación proteica descontrolada. Además, intervienen en el plegamiento y la estabilidad de la enzima. Los propéptidos libres son potentes inhibidores altamente selectivos de sus proteasas parentales. En este trabajo se demostró que el propéptido recombinante de la catepsina L1 de *F. hepatica* expresado en *E. coli*, es un potente inhibidor selectivo de la catepsina L1. Mediante estudios de mutagénesis dirigida del propéptido aislado expresado en el sistema bacteriano y de la proenzima expresada en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, se puso en evidencia la participación del propéptido en el plegamiento y estabilidad de la enzima. Las cistatinas son inhibidores proteicos naturales encargados de modular la actividad de las cisteín proteasas dentro de las células y en los fluídos biológicos. Se presenta el aislamiento de un gen codificante de cistatina a partir de cDNA de organismos adultos de *F. hepática*. Se obtuvo cistatina funcional en el medio de cultivo de levaduras usando un sistema de expresión en *Saccharomyces cerevisiae*.