

“Z pozytywnym doładowaniem: nowa metoda na ukierunkowaną ewolucję białek w warunkach laboratoryjnych”

Nasze współczesne życie pełne jest korzyści płynących z technologii opartych na białkach. Białka to substancje biologiczne zbudowane z łańcucha 20 ogniwi - aminokwasów. Ogniwa te mogą zajmować różną pozycję w łańcuchu i tworzyć tym samym nowe białka. Możemy wyróżnić około 2 milionów białek – stanowią one podstawę żywych organizmów. Białka nie tylko pełnią różnorodne biologiczne funkcje w naszych ciałach – nasze społeczeństwo jest również otoczone białkową technologią. Od detergentów (białka aktywnie rozkładają brud na ubraniach) do leczenia cukrzycy – 35 lat temu po raz pierwszy zastosowano insulinę wytworzoną w oparciu o technologię białek. Od tego czasu firmy farmaceutyczne opracowały wiele nowych leków na bazie białek, mających szczególne zastosowanie w terapiach przeciwnowotworowych ze względu na stosunkowo niewielką ilość skutków ubocznych i użyteczność w terapiach celowanych – nakierunkowanych bezpośrednio na tkanki nowotworowe. Na chwilę obecną istnieje ponad 200 leków białkowych, zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.

Białka nie są jednak pozbawione wad – do dwóch najważniejszych należy zaliczyć nierozpuszczalność w wodzie i trudności związane z nieprzepuszczalnością komórek. Zamiast rozpuszczać się w wodzie, białka sklejają się w większe grupy; nie tylko uniemożliwia im to sprawowanie swoich pierwotnych funkcji, ale też utrudnia ich wprowadzenie do układu krwionośnego przy pomocy strzykawki z igłą. Białka również nie radzą sobie dobrze z przenikaniem do wnętrza komórek – powierzchnia komórki jest dla białka dużą przeszkodą, co dość mocno ogranicza skuteczność leków opartych na białkach. Produkcja białek o dużej gęstości powierzchniowej ładunku elektrycznego jest sposobem na przezwycięzenie obu powyższych problemów. Ponieważ takie same ładunki się odpychają, ‘doładowane’ białka nie kleją się do siebie, co znacznie poprawia ich rozpuszczalność. Ponadto, białka o dużej gęstości ładunku dodatniego znacznie łatwiej wnikają do wnętrza komórki – może to przynosić bardzo korzystne efekty, włącznie z zabijaniem niepożądanych komórek. Z uwagi na powyższe cechy, wielu naukowców jest bardzo zainteresowanych wytwarzaniem białek o dużej gęstości ładunku.

Jak zaprojektować „doładowane” białko? Niestety, jak do tej pory nie udało się opracować prostego schematu. Bardzo zależy nam na rozwiązaniu tego problemu przy użyciu nowoczesnego podejścia biotechnologicznego, nazywanego ‘ewolucją ukierunkowaną’. XIX-wieczny przyrodnik, Karol Darwin, postulował, że wszystkie formy życia na Ziemi ewoluowały od czasów swoich przodków do tego, czym są dzisiaj, poprzez powtarzające się losowe mutacje i dobór naturalny, trwający miliony lat. Przykładem mogą być żyrafy - zyskały one swoje długie szyje w procesie, w którym osobniki z nieco dłuższymi odnosiły większy sukces w rozmnażaniu, a więc przekazywały tę cechę potomstwu. Tak właśnie działa selekcja naturalna. Chociaż w przyrodzie ewolucja jest powolna i stopniowa, w warunkach laboratoryjnych możemy używać tych samych procesów znacznie szybciej – również przy wytwarzaniu białek. Jak udowodnili trzej pionierzy, zdobywcy Nagrody Nobla w dziedzinie chemii z 2018 roku, to ewolucyjne podejście może być szeroko stosowane do nadawania białkom określonych funkcji zdefiniowanych przez badacza.

Proponujemy nową metodę ewolucji białek o dużej gęstości pozytywnego ładunku elektrycznego, z wykorzystaniem unikalnej klatki białkowej w rozmiarze nano. Ta nano-klatka ma wewnątrz naładowane ujemnie, dzięki czemu może pomieścić dodatkowo naładowany ładunek. Dzięki tej metodzie udało nam się stworzyć system, w którym jedynie pozytywnie naładowane białka są w stanie dostać się do wnętrza klatki i uniknąć potencjalnego zniszczenia. Zapewnia to sztuczny proces selekcji – każde białko o wysokim, dodatnim, ładunku będzie miało przewagę aby przeżyć i dołączyć do opracowywanego przez nas zestawu pozytywnie naładowanych białek.

Podsumowując: pomimo ich potencjału, wiele białek nie nadaje się do zastosowania terapeutycznego z powodu silnej agregacji i problemów z przedostaniem się do wnętrza komórki. ‘Doładowanie’ białek jest jedną z najbardziej obiecujących strategii pokonania tych praktycznych trudności. Przewidujemy, że nasza unikalna ewolucyjna metoda inżynierskiego doładowania białek wprowadzi nowe narzędzia i leki zarówno do medycyny jak i biotechnologii.