

- 2015/17/D/ST4/00514 [2016-2019] Biosynteza nowych estrów laktozy za pośrednictwem lipaz i ich właściwości jako związki przeciwrakowe – dr M. Guzik

Leki na raka z serwatki i bakteryjnego plastiku

Bakteryjny plastik W 1926 roku francuski mikrobiolog Maurice Lemoigne zaobserwował, że niektóre bakterie odkładają w komórkach granulki w czasie, gdy warunki środowiska stają się niesprzyjające dla normalnego bytowania. Takie „zachowanie” można porównać do niedźwiedzi przygotowujących się na długą zimę, które odkładają zapasy tłuszczu w celu przetrwania okresu hibernacji. Lemoigne zainteresowany swoim odkryciem wyizolował materiał, który był gromadzony w granulach i scharakteryzował go pod względem chemicznym. Ku jego zaskoczeniu okazało się, że granulki te zbudowane były z długiego łańcucha identycznych i powtarzających się jednostek – monomerów – a swoją budową bardzo przypominały syntetyczne polimery. Odkryty przez siebie materiał nazwał polihydroksymaślanem (PHB). Na przestrzeni kolejnych dekad naukowcy odpowiedzieli na pytania jak, kiedy i dlaczego bakterie odkładają ten biopolimer, nauczyli się też produkować go na skalę przemysłową. W międzyczasie odkrywano inne rodzaje podobnych poliestrów z gamą różnorodnych monomerów, a całą ich rodzinę nazwano polihydroksyalkanianami (PHA). PHA znalazły już zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu ze względu na mnogość właściwości, jakie oferują i relatywnie prostą produkcję. Dla przykładu PHB, jako bardzo twardy materiał, wykorzystywany jest w produkcji butelek, długopisów czy kart kredytowych. Inne PHA o odmiennym składzie potrafią być bardzo elastyczne, a niektóre z nich swoją konsystencją przypominają płynny miód i są bardzo lepkie. Polimery te mają jeszcze jeden bezdyskusyjny atut w porównaniu z konwencjonalnymi plastikami – są biodegradowalne! Oznacza to, że butelkę PHB czy papier sklejony klejem zrobionym z PHA można po prostu wyrzucić na kompost a w ciągu około 3 miesięcy nie będzie po nich żadnego śladu. Świat naukowy zachwycił się PHA w takim stopniu, że obecnie nie bada się wyłącznie samych polimerów, lecz również bierze się pod lupę cząsteczki je budujące, czyli kwasy tłuszczowe posiadające dodatkową grupę alkoholową. Jak wspomniano wcześniej, takich cegiełek, z których zbudowane są PHA, odkryto do tej pory około 130. Kwasy te zaczęto testować pod kątem ich właściwości, jako związki powierzchniowo czynne (to te ułatwiające rozpuszczanie tłuszczu w wodzie), leki powstrzymujące wzrost niechcianych mikroorganizmów, czy tak jak moja była grupa badawcza w Irlandii – leków na raka. W Dublinie odkryliśmy, że monomery PHA dołączone do krótkiego białka wzmagają jeszcze bardziej jego działanie w uśmiercaniu komórek nowotworowych.

Walka z rakiem

Choroby nowotworowe dotykają coraz większą ilość osób i z roku na rok stają się jednym z głównych powodów zgonów na świecie. Mając na uwadze ten narastający problem, naukowcy z różnych stron globu poszukują coraz to bardziej skutecznych leków na raka. Jedną z wielu klas leków przeciwnowotworowych są estry kwasów organicznych połączonych z cukrami. Do ich syntezy wykorzystuje się głównie procesy chemiczne, które niestety nie gwarantują wytworzenia czystych preparatów. W naszym projekcie zamierzam wykorzystać biologiczne katalizatory w celu produkcji takich właśnie estrów. Bio-katalizatory, czyli na przykład enzymy, już od pewnego czasu wypierają z przemysłu tradycyjne chemiczne odpowiedniki, m.in. z takich względów jak przyjazne dla środowiska prowadzenie reakcji czy pozyskiwanie tylko jednego, niezanieczyszczonego produktu. Naszym pomysłem jest wykorzystanie enzymów z rodziny lipaz, czyli takich, które w organizmach żywych – w tym w ludziach – odpowiedzialne są za rozkład tłuszczów do cząsteczek kwasów tłuszczowych i gliceryny (reakcja hydrolizy). Lipazy wykorzystywane są już od lat przy produkcji biopaliw albo też w produkcji proszków do prania, w których pomagają w usuwaniu tłustych plam. W odpowiednich warunkach enzymy te są w stanie przeprowadzić reakcję odwrotną do hydrolizy, czyli dołączyć cząsteczkę kwasu organicznego do związku zawierającego grupę alkoholową (np. gliceryny, alkoholu etylowego czy cukru) i utworzyć nowe wiązanie estrowe.

Od serwatki do leków przeciwrakowych

W Polsce działa świetnie rozwinięty przemysł mleczarski jednak generuje duże ilości odpadów płynnych – serwatkę bogatą w laktozę – która często nie znajduje lepszego zastosowania niż pasza dla zwierząt. Patrząc na te lokalne strumienie odpadów i mając na uwadze zrównoważony rozwój naszego kraju wybraliśmy właśnie laktozę, jako cukier, który wykorzystamy do biosyntezy estrów za pomocą wyżej wspomnianych lipaz. W naszym projekcie przetestujemy enzymy pochodzące z różnych organizmów, dzięki czemu pozyskamy różniące się w budowie estry złożone z laktozy oraz z wybranych monomerów bioplastiku. Można zadać więc sobie pytanie – skąd pomysł na tak egzotyczne połączenia laktozy z cząsteczką budującą polihydroksyalkanian? Powszechnie wiadomo, że komórki rakowe bardzo lubią cukier i metabolizują go wielokrotnie szybciej niż normalne komórki, a nasze molekuly zawierają go w swojej budowie. Dodatkowo naukowcy pokazali, że estry cukrowe raz wchłonięte do komórki zaburzają jej całą gospodarkę energetyczną. Z drugiej strony, badania przeprowadzone w Dublinie pokazały, że dodatek monomeru PHA do leku przeciwnowotworowego w dużej mierze polepsza jego działanie terapeutyczne. Powyższe fakty dają całkiem optymistyczne przesłanki, że jesteśmy na dobrej drodze by stworzyć nie tylko nowy lek do walki z rakiem, ale również dostarczyć metody jego otrzymywania i charakteryzacji.