

Sir Tom Blundell: “Proteinak izan dira nire bizitza”

Roa Zubia, Guillermo

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa



G. RUA

Oso ezaguna da Tom Blundell ikertzaile ingelesa bioteknologiaren esparruan. Biokimikaren erronka nagusietako batzuk ikertu ditu; besteak beste, proteinen tolestea. Urtarrilean, CIC-Biogune zentroak gonbidatuta, Euskal Herrian izan zen, eta aprobetxatu egin genuen harekin egoteko aukera.

Urtetan ikertu duzu proteinak nola tolesten diren. Zein da, zure ustez, estrategiarik onena problema horri aurre egiteko?

Nire estrategia sortu zen egin nuen lehen ikerketan. Lan hartan intulina aztertu genuen, 1960ko hamarkadan. Intulinaren aminoazidoen sekuentzia ondo aztertuta zegoen ordurako. Nik proteina horren hiru dimentsioko egitura aurkitu nuen, Dorothy Hodgkinekin eta haren taldekoekin.

Beraz, aminoazidoen sekuentziak eta proteinaren arkitektura konparatzen lehenengoetakoa nintzen. Galdera honetara iritsi nintzen: zer sekuentziak osa dezakete arkitektura jakin bat?

Hala, proteinak nola tolesten diren iragartzeko erronkan, alderantzizko planteamendua interesatu zitzaidan; alegia, ikusi nahi nuen ea proteina-katea tolesteko modu jakin bat izan dezaketen sekuentziak identifika daitezkeen, eta gero haiei dagozkien geneak bilatu.

Nire ustez, aminoazidoen sekuentziatik abiatuta hiru dimentsioko egiturak iragartzea soluziorik gabeko problema bat da. Ez da bakarrik iragarri behar zer forma izango duen egitura horrek; gainera, tarteko urratsak zein izango diren ere iragarri behar da. Alderantzizko bidea, aldiz, arrakasta handieneko estrategia izan da; informazio asko eskuratzeko balio izan du. ➔

Hiru dimentsioko lanbidea

Proteinen funtzionamendua ulertzeak hiru dimentsiotan pentsatzea eskatzen du. Ez da nahikoa jakitea zer aminoazidok osatzen duten proteina eta zer ordenatan dauden antolatuta. Azter daiteke proteina hori elektrikoki kargatuta dagoen, gutziz hidrofiloa den edo zati hidrofoboak dituen, eta zelularen zein gunetan egiten duen lan. Baina, nola funtzionatzen duen ulertzeko, nahitaez jakin behar da proteinaren hiru dimentsioko itxura zein den, haren 'arkitektura' zein den.

Horretarako, teknika asko erabiltzen dira gaur egun; proteina jakin bat X izpien bidez aztertuta jakin daiteke zer forma duen. Baina gaur egungo erronka nagusi bat proteinen arkitektura iragartzea da, hau da, X izpiak erabiltzeko beharrik gabe ere proteinak zer forma hartuko duen iragarri ahal izatea. Edozein proteinak. Abiapuntua aminoazidoen sekuentzia bakarrik izanda. Hori lortuz gero, existitzen diren proteinekin lan egiteaz gain, proteina berriak diseina litezke.

Lortuko dute inoiz proteinen hiru dimentsioko egitura iragartzea aminoazidoen sekuentziatik abiatuta?

Askoz problema interesgarriagoa da proteinen arteko elkarrekintzak aztertzea, geneetatik sortutako proteina gutxi baitaude, baina proteinen konbinazio asko. Proteina askok banaka ez dute jarduerarik, baina beste proteina batzuekin elkartuta bai.

Nola gertatzen da hori?

Horren adibide asko dago, eta hainbat bide dago hori gertatzeko. Kasu batzuetan, bi proteinak, elkartze hutsarekin, elkar aktibatzen dute. Beste batzuetan, elkartzearen ondorioz, konformazioa aldatzen da, hau da, forma eraldatzen diote elkarri, proteinak aktibatzeko.

Ez da erraza azaltzea nola gertatzen den hori. Hartzailak zelularen kanpoaldean daude. Elkarri lotzen zaizkionean, proteinaren dimeroa edo trimeroa osatzen da.

Bizitza osoa eman duzu proteinak ikertzen. Behar bada, zelularen molekula nagusiak dira, baina, azken urte hauetan, genetikak ospe handiagoa hartu du proteinen ikerketak baino.

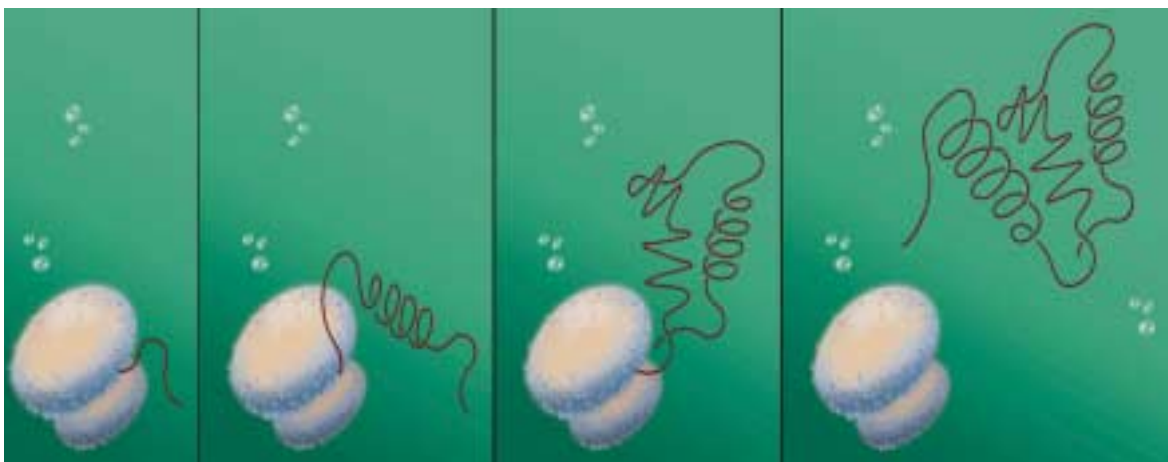
Harrizkoa izan zen aurkitzea zer gene gutxi dauden giza genomak. Giza fisiologia oso konplexua da, baina gene gutxi daude. Alde batetik, konplexutasuna gene horien malgutasunarengatik da —hau da, gene bakoitzetik hainbat proteina sor daitezke—; beste alde batetik, proteina askok osatutako sistemengatik —proteina-talde berak hainbat osagairekin funtzionatzen du, hainbat unetan eta zelularen hainbat tokitan—.

“proteina askok banaka ez dute jarduerarik, baina beste proteina batzuekin elkartuta bai”

Zer iritzi duzu proteomikaren ikerketari buruz? Asko jorratutako ikerketa da edo oraindik esparruaren atarian gaude?

Uste dut hasierako urratsetan gaudela. Proteomikan aurrera egiteko, zelularen funtzionamenduaren eredu bat izan behar dugu, hau da, sistemen biologia ikertu behar dugu. Proteinen funtzionamendua maila guztietan ulertzeko, eredu egoki bat garatu behar dugu; erronka handia da hori. Une honetan informazioa ez dago osatuta.

Metabolismoaren bide bat, edozein, blokeatzen baduzu, zelulak beste bide batetik egingo du aurrera. Bide asko daude proteinen arteko ezagutzan, eta guztiak elkarri



Erribosomak (zuriak) proteinak (hari gorriak) sintetizatzen dituzte. Proteinak sortu ahala hartzen du hiru dimentsioko egitura. Egitura horri proteinaren arkitektura deritza. Hain zuzen, gaur egungo erronka nagusi bat da proteinen arkitektura iragartzea, hau da, edozein proteinak zer forma hartuko duen iragarri ahal izatea.

konektatuta daude. Beraz, oso sistema konplexua da, kable elektrikoaren sare baten antzekoa, baina oso konplexua, etengailu asko dituen puntu askotan. Etengailu bat itzalita ere toki batean, ez da ziurra sarearen gune bat desaktibatu duzula.

Horren arabera, proteina edo gene bakarrik aztertzeak ez du interes handirik.

Hurbilketa erredukzionistaren aukera badago, osagai guztiak definitzeko beharra ere badagoelako. Baina, gero, osagai horiek guztiak elkartu egin behar dira, eta ondoren azter daiteke zelula jakin batean, une jakin batean, zer ari den gertatzen.

Zer ari zara ikertzen orain?

Saiatzen ari gara botika berriak garatzen egituren biologia modernotik abiatuta. Geure buruari galdetzen diogu nola erabil dezakegun proteinen egiturari buruzko informazioa, ez bakarrik proteina berriak diseinatzeko, botika berriak aurkitzeko ere bai.

“proteinen egitura ezagunetatik abiatuta minbizia tratatzeko botika berriak garatu nahian ari gara lanean Cambridgeko laborategietan”

Cambridgen, enpresak sortu ditugu urtetan garatutako metodoak minbiziaren aurkako botiken diseinuan aplikatzeko. Hori da interesgarriena gaur egun nire ikerketetan.

Nola egiten da diseinu hori?

Askotan, alde zuzenaz ezagutzen ditugun eta akatsak izan ditzaketen proteinak bilatzen ditugu, entzimak eta entzima horien hartzaileak, oro har. Gehiegi espresatzearen ondorio edo mutazioen ondorio izaten dira akatsak; kasu batzuetan akats horiek minbizia eragiten dute. Abiapuntu ona izaten dira maiz. Proteina horiek zelulan duten jardura ulertzen badugu (adibidez, beste proteinek dituzten elkarrekintzak ulertzen baditugu), molekula berriak diseina ditzakegu proteina horiekin lotura kimikoa izateko. Horretarako, gainera, fisikariak, kimikariak eta biologoak jartzen ditugu elkarlanean.



G. ROA

Nire enpresan, ASTEXen, zelularen zikloko proteina garrantzitsuak aukeratzen ditugu, eta haien aurkako molekulak diseinatu ditugu. Dagoeneko ari gara saio klinikoak egiten molekula batzuekin; 100 milioi dolar jarri dugu proiektuan, eta beste 1.000 milioi lortuko ditugu beste enpresa batzuekin egindako lankidetzetatik. Beraz, lotura interesgarria dago oinarriko zientziaren eta bioteknologiaren artean.

Zure ikerketen abiapuntuak beti dira proteinak?

Jakina, beti ikertu ditut proteinak. Kontua da elkartu ditzakegula, batetik, proteinen arkitekturaren analisi guztiak eta, bestetik, eredu teorikoak egiteko software bioinformatikoa. Baliabide horiek ezinbestekoak dira botika berriak diseinatzeko.

Nola funtzionatzen du software bioinformatikoa?

Proteina askoren datuak dituzten datu-baseak erabiltzen dituzte, lau mila proteinarenak, gutxi gorabehera. Hortik abiatuta, bilaketa orokorrak egin ditzakegu ordenagailuaren bitartez. Proteinaren gune aktiboak konparatuta, batzuk aukeratzen ditugu, eta ereduak erabiltzen ditugu. Egia esan, ez da oso metodo ona, ez du oinarri teoriko handia, baina laguntzen digu proteina horiei lot dakiekeen hainbat konposatu aukeratzen. Gero, konposatu horiek laborategian probatzen ditugu; kristalografia eta erresonantzia magnetiko nuklearra erabiltzen ditugu lotzen diren edo ez jakiteko. Eta, lotura sortzen den kasuetan, lotura hori hobetu dezakegu metodo kimikoen bitartez. Biderik onena da minbiziaren aurkako botikak lortzeko. Gaur egun, enpresa gehienak ari dira estrategia hori lantzen.