

Vidste du at der konstant udkæmpes drabelige slag med nogle af verdens mest sofistikerede våben overalt omkring dig – ja sågar PÅ dig? Lyder det mærkeligt - noget sådant burde vel ikke gå ubemærket hen?

BYGGEPLADS FOR NATURENS MOLEKYLÆRE PRÆCISIONSBOMBER

THOMAS
BJØRNSKOV POULSEN

INSTITUT FOR KEMI, AARHUS UNIVERSITET

De krigsførende parter er dog mikroorganismer, som bekriger hinanden for adgang til næringsstoffer, og våbnene der anvendes er komplekse molekyler, evolutionært forfinede over millioner af år med det ene formål præcist at binde sig til store biomolekyler (proteiner) i konkurrerende mikroorganismer og dermed forårsage disses endeligt. Sådanne molekulære præcisionsbomber udgør et optimalt udgangspunkt for at opdage nye behandlinger af en række sygdomme.

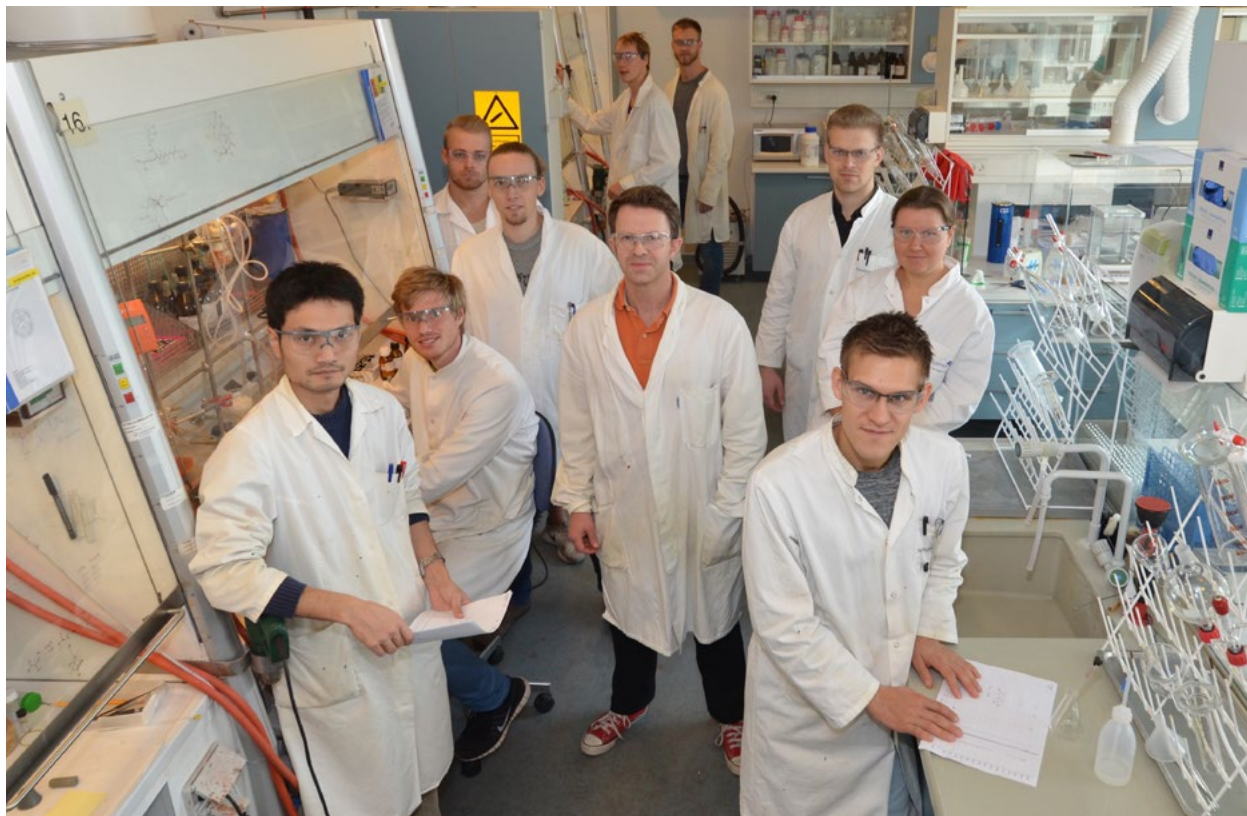
RAKICIDIN A

I løbet af det seneste år er det lykkedes os at udvikle en kemisk metode til at fremstille naturstoffet rakicidin A (Figur 1) i laboratoriet. Dette stof har i indledende forsøg vist sig selektivt at kunne slå kræftceller, som vokser under hypoxiske (iltfattige) forhold, ihjel. Disse egenskaber af rakicidin A er klinisk interessante, idet hypoxiske kræftceller er i stand til at modstå strålebehandling samt mange typer

af kemoterapi. Hypoxiske celler er desuden involveret i metastase (spredning), som typisk indvarsler forværring af en kræftsygdom. I naturen fremstilles rakicidin A af bakterier fra Micromonospora-familien, hvorfra man kan isolere små mængder af stoffet. Der er dog store forskningsmæssige muligheder forbundet med at kunne fremstille - de novo - et molekyle så komplekst som rakicidin A, men udfordringerne forbundet hermed er af tilsvarende kaliber. Det kan måske bedst sammenlignes med at forsøge at bygge en legorobot, hvor alle klodser skal sidde helt korrekt, for at robotten kan fungere, men med den lille krølle, at pasformen af en ny klods afhænger af alle de andre klodser, som er sat på allerede. Dvs. jo flere klodser, jo sværere bliver det at sætte de næste på. Byggevejledningen, ja den skal man selv opfinde.

MELLEM KEMIEN OG BIOLOGIEN

Fremstilling af komplekse naturstoffer udgør typisk en intellektuel (og ikke mindst praktisk)



På byggepladsen: Thomas (orange trøjel) og medlemmer af laboratoriet for Kemisk Biologi

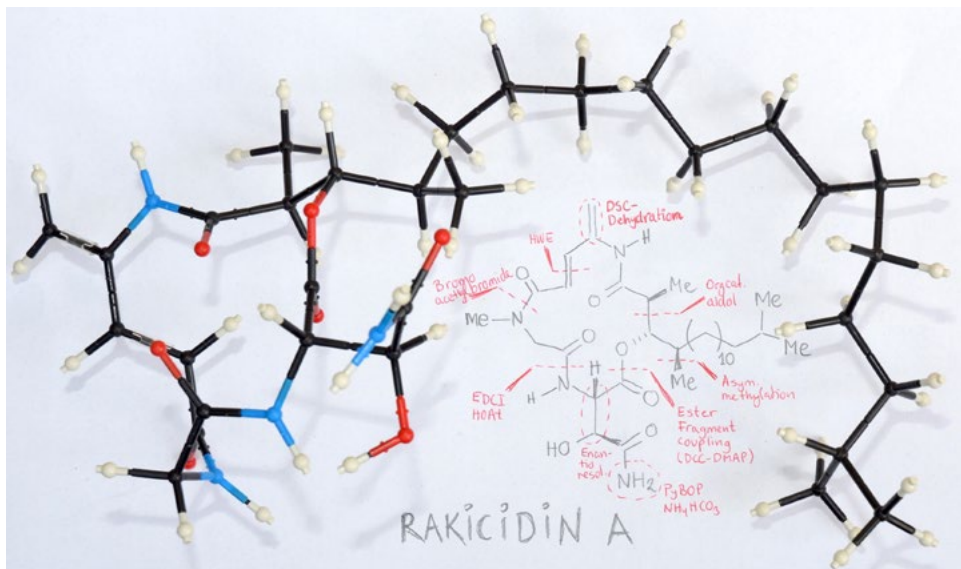
duel mellem forskergrupper rundt omkring i verden. Det er når kemiske metoder afprøves på de mest indviklede molekyllære strukturer, at deres rækkevidde - og dermed også begrænsninger - afsløres og det er således ikke unormalt at helt nye metoder må opfindes for at sammensætte særligt vanskelige grupper af atomer. Naturstofsyntese er en kreativ legeplads, der strækker sig fra papir og blyant til de mest moderne molekyllære analysemetoder.

For os er kemien dog mest af alt et udgangspunkt - et sofistikeret værktøj - som vi bruger til at skabe et fundament for biologiske undersøgelser. I den forbindelse forfølger vi således to målsætninger, som begge er muliggjort af vores adgang til syntetisk rakicidin A. For det første ønsker vi at forstå stoffets virkningsmekanisme, herunder nøjagtigt hvilke biomolekyler (målproteiner) rakicidin A påvirker for selektivt at kunne ramme de hypoxiske kræftceller. Vi har f.eks. afprøvet en række andre stoffer med kendte virkningsmekanismer, for at se om nogle af disse udviser samme "selektivitetsfingertryk" som rakicidin A (Figur 2). Vi har

endnu ikke fundet et match. Sammenholdt med det faktum at rakicidin A er et strukturelt ganske unikt molekyle, så indikerer dette at virkningsmekanismen er ny og at dens klarlægelse potentielt kan afsløre nye angrebsvinkler for kræftbehandling. Ved at indbygge en ekstra lille kemisk markør i rakicidin A (kaldes nu en molekyllær probe), så kan vi anvende stoffet aktivt til at opdage dets målprotein. Man kan tænke på målproteinet som en nål i en "høstak" bestående af alle de andre tusinder af proteiner i en kræftcelle. Den molekyllære probe spiller i den analoge rollen som en magnet.

FORSIMPLING

Den anden målsætning angår undersøgelser af rakicidin A's potentiale til at ramme hypoxiske kræftceller in vivo - typisk ved at vurdere virkningen af stoffet i forsøg på mus. Som nævnt, så er biologisk aktive naturstoffer rigtig gode udgangspunkter for egentlig lægemiddeludvikling, men idet betragelige mængder af stofferne er nødvendige for at foretage præ-kliniske og evt. senere kliniske forsøg, så er deres strukturelle kompleksitet dog en betydelig forhindring.



Figur 1: En model af den molekylære struktur af rakicidin A sammen med den overordnede synteseplan til at fremstille stoffet.

Dette er også tilfældet for rakicidin A. Fordi vi er i stand til kemisk at sammensætte den molekylære struktur af rakicidin A, så kan vi også systematisk ændre den og særligt relevant i denne kontekst: Vi kan forsimple den. I Figur 2 kan ses data fra et eksperiment, hvor vi måler rakicidin A's evne til at hæmme kræftcellers vækst under henholdsvis hypoxiske og normoxiske vækstbetingelser. Figuren viser også data for et nyt syntetisk stof, som vi kalder for WY1, som overordnet set har den samme struktur som rakicidin A, men hvor vi har fjernet næsten alle de mest udfordrende strukturkomponenter.

Som det kan ses, så er rakicidin A ca. 10-gange mere giftigt i de hypoxiske kræftceller, som i dette eksperiment stammer fra bugspytkirtlen, men ganske bemærkelsesværdigt så er WY1 meget mere selektivt. Faktisk kan vi slet ikke se at stoffet er giftigt i kræftceller, som vokser i en atmosfære med normalt iltindhold (normoxi). Disse helt nye resultater er rigtig spændende og øger bestemt interessen for denne familie af naturstoffer yderligere. De fortæller os at vi med stor sikkerhed kan optimere strukturen yderligere og dermed få et optimalt udgangspunkt for fremtidige præ-kliniske forsøg.

Figur 2: Kultivering af kræftceller i laboratoriet foregår i en inkubator, hvor vækstbetingelserne styres meget præcist. Figuren viser også rakicidin A's karakteristiske fingeraftryk - mere giftigt i hypoxiske celler - og tilsvarende data for stoffet WY1, som vi for nylig har fremstillet.

