

Referencia

Részlet az angol-magyar természettudományos szakfordító képzésem során elfogadott képesítő fordításomból

Célszöveg:

Life: The Science of Biology, 7. kiadás

William K. Purves, David Sadava, Gordon H. Orians, H. Craig Heller

17. fejezet: Molekuláris biológia és az orvostudomány

17 *Molecular Biology and Medicine*



After his fiftieth birthday, Don's wife urged him to get a long-delayed medical checkup. He felt well, but realized that this was a good time to be screened for the various diseases that affect people as they get older. Don's routine blood count showed a surprise: Normally, people have about 5,000 white cells per milliliter of blood; Don had 40 times as many.

Within a day, he was diagnosed with chronic myeloid leukemia, a serious cancer where white blood cells from the bone marrow proliferate out of control.

An oncologist (a physician who specializes in treating cancer) put Don on an aggressive regimen of chemotherapy. The three drugs Don took were designed to kill dividing cells—hopefully in the tumor, but such drugs also affect normal cells. One drug blocked microtubules from forming, thus preventing the mitotic spindle from assembling; another inserted into the double helix and damaged DNA replication; the third drug inhibited an enzyme involved in nucleotide synthesis.

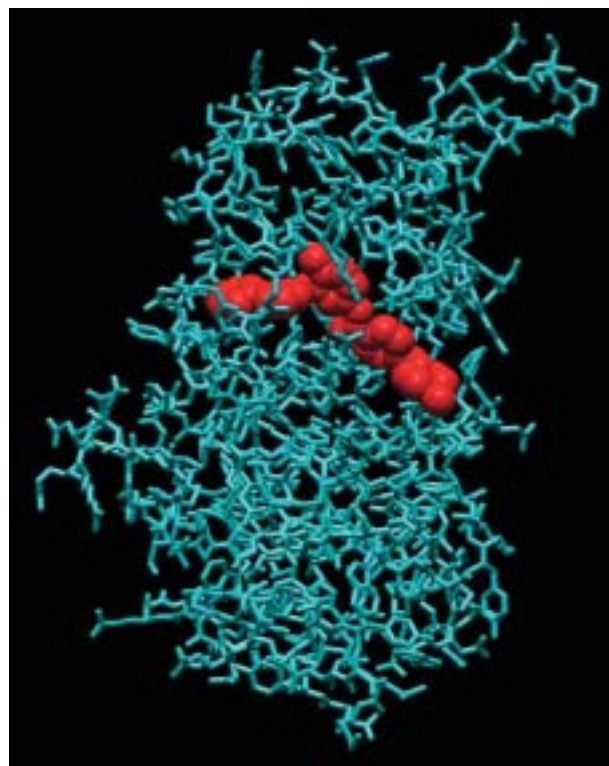
Although the side effects were hard on Don, his white cell count gradually got lower. But after 8 months, the decline stalled at 80,000 cells/ml—still dangerously high. Worse, most of them were not mature white blood cells, but were undifferentiated cells from bone marrow. The chemotherapy drugs had killed Don's normal bone marrow cells. Without these specialized mature white blood cells, Don would die within months.

The timely development in the 1990s of a molecular understanding of this leukemia led to a therapy that saved Don's life. Scientists had known for several decades that chronic myelogenous leukemia cells have a particular chromosome translocation between chromosomes 9 and 22. With the advent of DNA sequencing, it became clear that this translocation fuses together parts of two genes: half of a gene called *bcr* on chromosome 22, and half of a gene called *abl* on chromosome 9. The abnormal protein made from this fused gene has strong protein tyrosine kinase activity.

As described in Chapter 15, protein kinases activate proteins by phosphorylation, binding a phosphate group from ATP. During the 1990s, the leukemia protein kinase was purified, crystallized, and the geometry of its binding site for ATP was described in molecular terms. Armed with this knowledge, organic chemists designed a drug that fit into and obstructed the binding site for ATP on the abnormal kinase, inactivating the enzyme. The drug, called Gleevec, was given to Don, and within a few weeks his white cell count was 5,400—normal! The cancer had been virtually wiped out.

The development of Gleevec is an opening chapter in the molecular medicine of the future. Unlike conventional chemotherapy, which uses

A "Smart Drug" The drug Gleevec (shown here as the red molecule) binds to a protein kinase made by certain leukemia cells, preventing the cancer cells' reproduction. Gleevec is the first example of a rationally designed, specifically targeted cancer-fighting drug produced using the knowledge and techniques of molecular medicine.



broadly acting nonspecific drugs that stop division in all cells (cancerous or not), Gleevec is highly selective. The new drug is targeted to a specific protein that *only* occurs in a particular cancer cell.

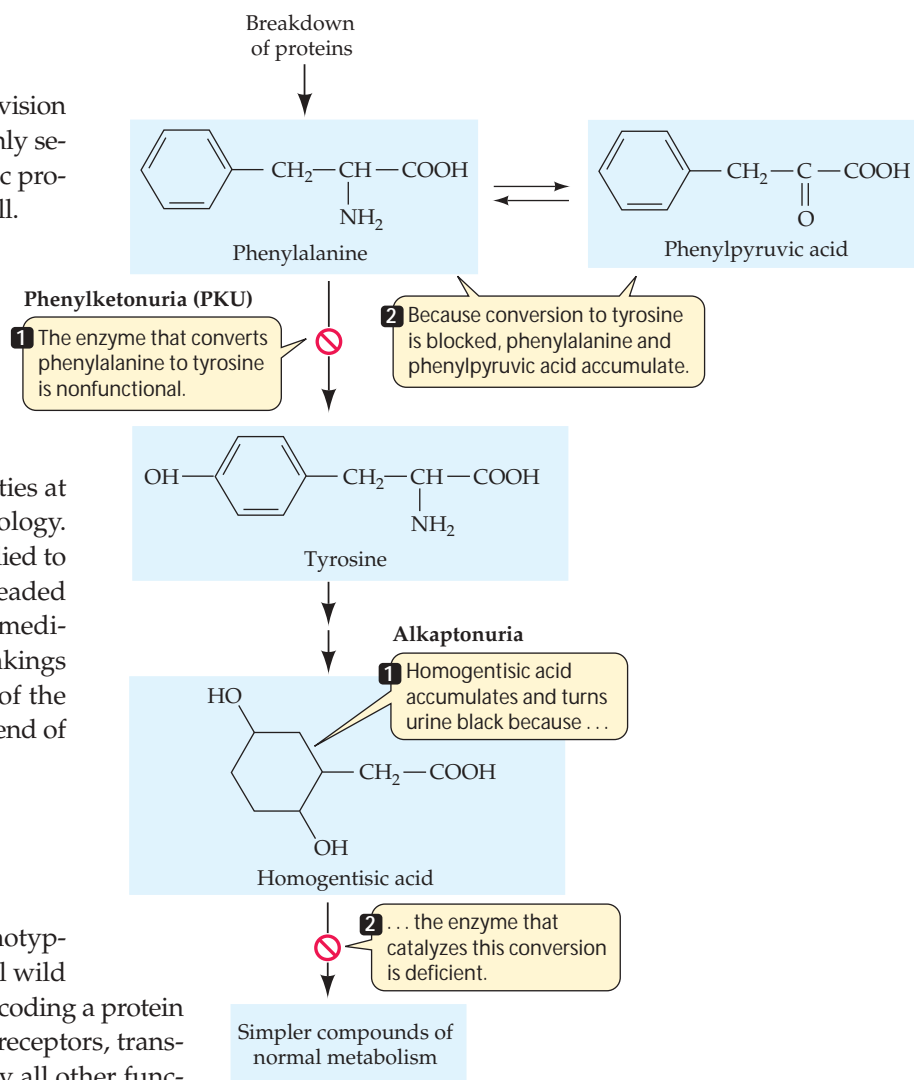
In the first section of this chapter, we identify and discuss the kinds of abnormal proteins that can result from an abnormal allele of a gene, whether the allele is inherited or has its origin from a mutation. Then we will consider the patterns of inheritance of human genetic diseases. Precise descriptions of these genetic abnormalities at the DNA level has come from molecular biology. This knowledge has been extended and applied to the treatment of cancer, among the most dreaded of human afflictions. The rise of molecular medicine is most dramatically shown by undertakings such as gene therapy and the sequencing of the human genome, which are discussed at the end of this chapter.

Abnormal or Missing Proteins: The Mutant Phenotype

Genetic mutations are often expressed phenotypically as proteins that differ from the normal wild type. In principle, a mutation in any gene encoding a protein could result in a genetic disease. Enzymes, receptors, transport proteins, structural proteins, and nearly all other functional classes of proteins have been implicated in genetic diseases.

Dysfunctional enzymes can cause diseases

In 1934, the urine of two mentally retarded young siblings was found to contain phenylpyruvic acid, an unusual by-product of the metabolism of the amino acid phenylalanine. It was not until two decades later, however, that the complex clinical phenotype of the disease that afflicted these children, called *phenylketonuria* (PKU), was traced back to its molecular phenotype. The disease resulted from an abnormality in a single enzyme, phenylalanine hydroxylase (Figure 17.1). This enzyme normally catalyzes the conversion of dietary phenylalanine to tyrosine, but it was not active in PKU patients' livers. Lack of this conversion led to excess phenylalanine in the blood and explained the accumulation of phenylpyruvic acid. Later, the amino acid sequences of phenylalanine hydroxylase in normal people were compared with those in individuals with PKU. In many cases, the only difference in the 451 amino acids that constitute this long polypeptide chain was that instead of arginine at position 408, many people with PKU had tryptophan.



17.1 One Gene, One Enzyme Both phenylketonuria and alkaptonuria are caused by abnormalities in specific enzymes in the metabolic pathway that breaks down the amino acid phenylalanine. Knowing the causes of such single-gene, single-enzyme metabolic diseases can aid in developing screening tests as well as treatments.

How does the molecular abnormality in PKU lead to its clinical symptoms? Since the pigment melanin is made from tyrosine, which people with PKU cannot synthesize adequately but must obtain in the diet, these people have light skin and hair color. The exact cause of the mental retardation in PKU remains elusive, but as we will see later in this chapter, it can be prevented.

Hundreds of human genetic diseases that result from enzyme abnormalities have been discovered, many of which lead to mental retardation and premature death. Most of these diseases are rare; PKU, for example, shows up in one newborn out of every 12,000. But these diseases are just the tip of the mutational iceberg. Some mutations result in amino acid changes that have no obvious clinical effects. In fact, at least 30 percent of all proteins whose sequences are known show detectable amino acid differences among individuals. The

17 Molekuláris biológia és az orvostudomány

Ötvenedik születésnapja után, Dont arra biztatta felesége, hogy menjen el a régóta halogatott orvosi kivizsgálásra. Jól érezte magát, de úgy gondolta, ez egy jó alkalom, hogy tesztelje magát az idősebb korban megjelenő különféle betegségekre. A rutinvizsgálat során Don vörsejtszáma meglepetést okozott: Normál esetben egy milliliter vérben 5000 fehérvérsejt van; Donnál 40-szer ennyit találtak. Még aznap krónikus mieloid leukémiával, egy súlyos daganattípussal diagnosztizálták, melyre a csontvelő fehérvérsejtjeinek korlátlan szaporodása jellemző.

Az onkológus (daganatkezelésre specializálódott orvos) egy agresszív kemoterápiás programot írt ki Donnak. A három gyógyszert, amit Don szedett, arra tervezték, hogy megölje az osztódó sejteket – remélhetőleg a daganaton belül, mivel ezek a gyógyszerek a normál sejtekre is hatással vannak. Az egyik gyógyszer a mikrotubulusok kialakulását gátolta, így megakadályozva a mitotikus orsó összeszerelődését; egy másik a DNS dupla hélixébe integrálódva károsította a DNS replikációt; a harmadik gyógyszer pedig egy nukleotid szintézisben szerepet játszó enzim működését gátolta.

Bár erős mellékhatások léptek fel, Don fehérvérsejt száma fokozatosan csökkent. 8 hónap után azonban a csökkenés megállt 80 000 sejt/ml-nél – ami még mindig veszélyesen magas érték. Ami pedig a legrosszabb, hogy ezeknek a sejteknek a legtöbbje nem érett fehérvérsejt volt, hanem differenciálatlan sejt a csontvelőből. A kemoterápiás szerek elpusztították Don normál csontvelői sejtjeit. Ezek nélkül a specializálódott, érett fehérvérsejtek nélkül Don pár hónapon belül meghalt volna.

Egy akkor, az 1990-es években aktuális, a leukémia molekuláris értelmezésével kapcsolatos fejlesztés vezetett ahhoz a terápiához, ami megmentette Don életét. A tudósok több évtizede rájöttek, hogy a krónikus mieloid leukémia sejtekre egy sajátos kromoszóma transzlokáció jellemző, a 9-es és 22-es kromoszóma között. A DNS szekvenálás megjelenésével világossá vált, hogy ez a transzlokáció két gén fúzióját okozza: a 22-es kromoszómán található *bcr* gén egyik fele és a 9-es kromoszóma *abl* génjének fele olvad össze. A fuzionált génekből létrejövő abnormális fehérje erős tirozin kináz aktivitással rendelkezik.

Mint azt a 15. fejezetben láthatjuk, a protein tirozin kinázok fehérjéket aktiválnak foszforiláción, egy ATP-ből származó foszfát csoport kötésén keresztül. Az 1990-es évek során, sikerült a leukémia protein kinázát megtisztítani, kristályosítani és ATP kötőhelyének geometriáját molekuláris értelemben jellemezni. Ezen tudás segítségével szerves kémikusok egy olyan gyógyszert terveztek, mely képes bekötődni, és elzárni az ATP kötőhelyet az abnormális kinázon, így inaktiválva az enzimet. A Gleevec nevű gyógyszerrel Don fehérvérsejtszáma pár héten belül 5400-ra – vagyis normál szintre csökkent! A rákot gyakorlatilag sikerült kiirtani.

A Gleevec kifejlesztésére a jövő molekuláris medicinájának nyitó fejezeteként tekinthetünk. A hagyományos kemoterápiával ellentétben, melynél széles körben ható, nem specifikus gyógyszereket alkalmaznak, melyek minden sejtben (daganatos, vagy egészséges) gátolják a sejtosztódást, a Gleevec erősen szelektív. Az új gyógyszert egy specifikus fehérjére tervezték, mely csak egy *adott* rákos sejtben fordul elő.

A fejezet első részében a rendellenes fehérjék típusait ismerhetjük meg, melyek egy hibás allél, vagy gén eredményei, legyen öröklött, vagy mutáció következménye az allél. Ezután áttekintjük a humán genetikai betegségek öröklődési mintázatát. Ezeknek a genetikai rendellenességeknek a pontos, DNS szintű jellemzését, a molekuláris biológiának köszönhetjük. Ezt a tudást bővítették tovább és alkalmazzák a legfélelmetesebb emberi betegségek, köztük rák kezelésében is. A molekuláris orvostudomány felemelkedése azonban legszembetűnőbben az olyan vállalkozásokban mutatkozik meg, mint a génterápia, vagy a humán genom szekvenálása, melyeket a fejezet végén tárgyalunk.