

XDC07. Proteïnes a la carta

No parlem de proteïnes de batuts pel gimnàs

En el vast món de la biologia, els científics han descobert els secrets de l'ADN i han aprofitat el seu potencial per crear proteïnes recombinants. Aquestes meravelles de l'enginyeria genètica han revolucionat la medicina, permetent la producció de substàncies que poden salvar vides com la insulina. El viatge de les proteïnes recombinants va començar a la dècada dels 70 amb l'arribada de la tecnologia de l'ADN recombinant. Els científics van descobrir que podien manipular gens aïllant fragments d'ADN específics i combinant-los amb altres molècules d'ADN, creant ADN recombinant. Aquest descobriment va obrir el camí per a la producció de proteïnes que abans eren difícils o impossibles d'obtenir en grans quantitats. Les tecnologies actuals de proteïnes recombinants ens permeten tractar molts tipus de càncer, però també afeccions menys comunes.

Insulina: un exemple innovador

Abans de la insulina recombinant, els pacients amb diabetis confiaven en la insulina extreta del pàncrees dels animals, principalment dels porcs. Aquest procés implicava aïllar la insulina dels teixits del pàncrees de porc, que presentava nombrosos reptes com ara un subministrament limitat, una contaminació potencial i una potència inconsistent (deixant de banda, òbviament, l'aspecte ètic). No obstant això, amb el desenvolupament de la tecnologia de l'ADN recombinant, els científics van poder produir insulina humana en grans quantitats mitjançant la inserció del gen responsable de la producció d'insulina en bacteris o cèl·lules de llevats. Aquest avenç va transformar el tractament de la diabetis, proporcionant una font d'insulina més segura i fiable.



Imatge via [Flickr](#) per sriram bala.

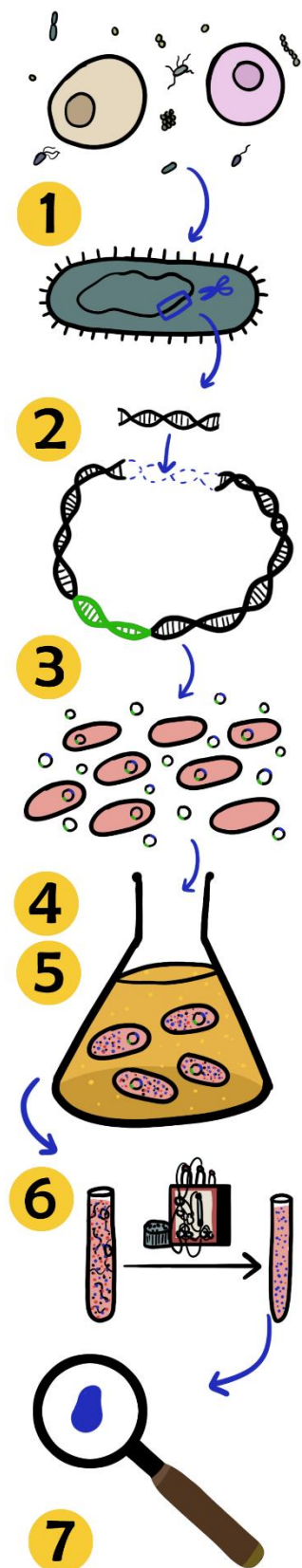
Quin és el procés per obtenir una proteïna recombinant

Avui dia, la producció de proteïnes recombinants s'ha convertit en un procés ben establert. Els mètodes moderns que es fan servir es basen en transferir el gen desitjat a un organisme hoste, com ara bacteris, llevats o cèl·lules de mamífers. Aquests organismes hostes actuen com a fàbriques vives, produint la proteïna d'interès mitjançant la replicació i expressió del gen inserit. S'utilitzen tècniques avançades com l'enginyeria genètica, l'edició de gens i la purificació de proteïnes per garantir alts rendiments i puresa del producte final.

Vegem-ho pas a pas:

Aïllament del gen: El primer pas per crear proteïnes recombinants és identificar i aïllar el gen d'interès. Aquest gen és l'encarregat de codificar la proteïna que es vol produir. Els científics poden extreure el gen de diverses fonts, com ara cèl·lules humanes, animals o microorganismes, depenent de la proteïna que vulguin produir.

1. **Clonació del gen en un vector:** En aquest pas, el gen aïllat s'insereix al vector escollit. Els vectors són el vehicle que portarà el nostre gen a la cèl·lula hoste i farà que allà es pugui mantenir i expressar. Els vectors poden ser plasmidis, virus o cromosomes artificials; depenent de la estratègia de producció que escollim. Quan manipulem el nostre gen d'interès no ho fem directament, agafant-lo i movent-lo d'un lloc a altre. Ho fem mitjançant l'ús d'enzims de restricció i lligases, que són proteïnes que poden tallar l'ADN o tornar-lo a enganxar als llocs on ens interressi.
2. **Transformació o transfecció:** Són dos noms que fan referència a maneres d'introduir el vector (que carrega el nostre gen) a dins de la cèl·lula hoste, fent que la membrana d'aquesta sigui permeable al nostre ADN recombinant. Algunes maneres inclouen el xoc tèrmic (escalfar breument), l'electroporació (aplicar corrent elèctric breument) o l'ús de substàncies que permeten entrar el nostre DNA.
3. **Selecció i expressió:** Aquest pas és un procés de selecció descartar totes aquelles cèl·lules que no han incorporat el nostre DNA recombinant. Normalment, acompanyem el nostre gen amb algun gen addicional que aporta un tret distintiu com pot ser la resistència a un antibiòtic). És tant fàcil com cultivar les cèl·lules en un brou amb l'antibiòtic d'elecció i només sobreviuran les que tenen el nostre DNA!
4. **Producció i recol·lecció de proteïnes:** Un cop identificades les cèl·lules transformades o transfectades, es cultiven en condicions optimitzades per afavorir l'expressió de proteïnes. La proteïna recombinant es sintetitza dins o fora de les cèl·lules hoste i després d'un període suficient de creixement, es recull o bé les cèl·lules o el medi en el que es trobaven.
5. **Purificació de proteïnes:** El material recollit contindrà la proteïna recombinant però també altres components cel·lulars que ens fan nosa. Normalment s'utilitzen diverses tècniques una darrera de l'altra (separant per mida, càrrega, afinitat, capacitat d'agregar...) per a poder descartar els contaminants i quedar-nos amb la proteïna.
6. **Caracterització i anàlisi de proteïnes:** Després de la purificació, la proteïna recombinant se sotmet a una caracterització per garantir que no s'ha degradat, té la mida adient, està ben plegada i funciona com esperàvem.



Consideracions ètiques

Finalment, com amb qualsevol tecnologia potent, i tenint en compte la quantitat de vides humanes i animals estalviades o salvades amb la tecnologia, hi ha consideracions ètiques associades a les proteïnes recombinants. Una preocupació és l'ús d'organismes modificats genèticament (OMG) com a organismes hostes. Els crítics argumenten que l'alliberament d'OGM al medi ambient podria tenir conseqüències imprevistes sobre els ecosistemes. Una altra qüestió ètica es relaciona amb l'accessibilitat i l'assequibilitat de les teràpies basades en proteïnes recombinants, especialment als països en desenvolupament. Assegurar una distribució equitativa i un preu assequible d'aquests tractaments que salven vides segueix sent un repte que cal abordar.

Referències

- Walsh, G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol* 36, 1136–1145 (2018). <https://doi.org/10.1038/nbt.4305>
- Sanchez-Garcia L, Martín L, Mangues R, Ferrer-Miralles N, Vázquez E, Villaverde A. Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: a 2015 update. *Microb Cell Fact*. 2016 Feb 9;15:33. doi: <https://10.1186/s12934-016-0437-3>
- Corchero JL, Favaro MTP, Márquez-Martínez M, Lascorz J, Martínez-Torró C, Sánchez JM, López-Laguna H, de Souza Ferreira LC, Vázquez E, Ferrer-Miralles N, Villaverde A, Parladé E. Recombinant Proteins for Assembling as Nano- and Micro-Scale Materials for Drug Delivery: A Host Comparative Overview. *Pharmaceutics*. 2023; 15(4):1197. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041197>
- Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2012 Jul 16;2(2). doi: <https://10.3402/jchimp.v2i2.18701>
- Sarma V. Environmental issues in the planned release of genetically-engineered organisms. *Aust J Biotechnol*. 1989 Jan;3(1):13-6.
- Tsatsakis AM, Nawaz MA, Kouretas D, Balias G, Savolainen K, Tutelyan VA, Golokhvast KS, Lee JD, Yang SH, Chung G. Environmental impacts of genetically modified plants: A review. *Environ Res*. 2017 Jul;156:818-833. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.011