

# Zegarmistrz białek



## MARCIN NOWOTNY

Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej  
i Komórkowej, Warszawa  
mnowotny@iimcb.gov.pl

O roli mikrokryształów, naukowych marzeniach i sile zespołu rozmawiamy z dr. Marcinem Nowotnym, który w MIBMiK kieruje Laboratorium Struktury Białka

**Academia:** Dlaczego badania struktur przestrzennych białek są takie ważne?

**Dr Marcin Nowotny:** Możemy mówić o dwóch aspektach tych badań - poznawczym i praktycznym. Od strony poznawczej badanie struktur przestrzennych białek czy molekuł, z których składa się życie, jest trochę robotą zegarmistrza - próbą zro-

zumienia, jak działają wszystkie trybiki w żywym organizmie. Organizmy przypominają mechanizm, w którym funkcję kółek zębatych, zapadek i sprężynek pełnią cząsteczki chemiczne: cząsteczki białek i kwasów nukleinowych. Znając ich przestrzenną budowę, możemy zrozumieć, jak działają trybiki, które napędzają życie. A co do aspektu praktycznego - otóż substancje

## Struktury przestrzenne białek

chemiczne, które działają jako leki, najczęściej blokują te trybiki, zapadki i sprężynki. To są małe cząsteczki, które przyklejają się do konkretnej makromolekuły biologicznej, np. do enzymu, którego działanie jest niezbędne dla infekcji wirusowej. Znając dokładnie kształt cząsteczek biologicznych, które chcemy zablokować, możemy znacznie efektywniej projektować leki.

### W jaki sposób pan prowadzi te badania?

Warto sobie zdać sprawę z tego, że cząsteczka białka czy kwasu nukleinowego jest obiektem niezwykle małym. Gdyby białka, które wchodzi w skład ludzkiego organizmu, powiększyć do rozmiaru kilku centymetrów, to ciało należałoby rozciągnąć na długość 20 tysięcy kilometrów, czyli do połowy obwodu Ziemi. Jednocześnie białka są niesamowicie skomplikowane, składają się z tysięcy atomów, z których każdy ma bardzo dobrze zdefiniowane położenie.

Istnieje kilka metod poznawania ich struktury przestrzennej. Według mnie najpotężniejszą jest krystalografia białek, a dokładniej – biokrystalografia. Polega ona na tym, że eksperymentalnie, metodą prób i błędów, znajdujemy takie warunki – temperaturę, roztwór chemiczny, dodatki chemiczne – które powodują, że nasze białko tworzy małe kryształki. Wyglądają one jak kryształy soli czy cukru, ale mają wielkość dziesiątych części milimetra. No i są bardzo nietrwałe poza roztworami wodnymi.

### Od czego praca nad nimi się zaczyna?

Białko, żeby otrzymać kryształ, trzeba jakoś uzyskać. Nie możemy po prostu izolować go z tkanek – na przykład ludzkich – bo potrzebujemy go zbyt dużo. Najpopularniejszym i najbardziej efektywnym sposobem jest genetyczne modyfikowanie bakterii, tak żeby na nasze życzenie produkowały ogromne ilości białka.

Kiedy już uzyskujemy mikrokryształy, umieszczamy je w wiązce promieniowania rentgenowskiego. Rejestrując wzór zatamowania się promieni Roentgena na danym kryształku, jesteśmy w stanie – metodami matematycznymi, przy użyciu programów komputerowych – obliczyć ułożenie atomów. To bardzo skomplikowany proces. Rozwiązanie jednej struktury zabiera minimum pół roku, a często kilka lat. Czasami w ogóle się nie udaje.

### Realizujecie w Laboratorium Struktury Białka także inne projekty.

W tej chwili nasz 15-osobowy zespół realizuje ich ponad 20. Celem większości z nich jest ustalenie struktury przestrzennej enzymu, białka albo kwasu nukleinowego i zrozumienie, jak one działają.

Koncentrujemy się na dwóch głównych procesach w żywej komórce. Pierwszy to naprawa DNA, czyli kwasu dezoksyrybonukleinowego, nośnika informacji genetycznej. DNA to niesamowicie długa liniowa cząsteczka, która w swojej strukturze koduje informacje i plan budowy każdego organizmu. Może ulegać różnym modyfikacjom, spontanicznie lub na skutek działania zewnętrznych czynników. Te modyfikacje zaburzają zakodowany w niej plan i jego odczytywanie, co prowadzi

do śmierci komórki albo, w długoletniej perspektywie, do powstawania nowotworów. Komórki bronią się dzięki bardzo efektywnym sposobom znajdowania i naprawiania tych uszkodzeń. I ten system naprawy i utrzymywania stabilności materiału genetycznego nas interesuje.

Drugi bliski nam temat to tzw. odwrotna transkrypcja. Otóż w każdym żywym organizmie są dwa typy kwasu nukleinowego: DNA, który koduje informację genetyczną, i RNA, który jest pośrednikiem w tłumaczeniu informacji genetycznej na budowę organizmu. Ale istnieją inteligentne enzymy, które są w stanie odwrócić ten przebieg informacji, czyli wykorzystać RNA, żeby zsyntetyzować wyjściową cząsteczkę. Niektóre wirusy swoją informację genetyczną niosą w postaci RNA, które musi zostać przetranskrybowane w DNA, żeby komórka została



zainfekowana. Takim wirusem, którego działanie próbujemy zrozumieć, jest na przykład wirus HIV.

### Współpracujecie z przemysłem farmaceutycznym?

Oczywiście. Od wielu lat współpracujemy z Adamedem, polską firmą farmaceutyczną. Bardzo blisko w tej chwili współdziałamy z firmą OncoArendi – nową, bardzo prężną i według mnie niezwykle obiecującą firmą, powstałą w Warszawie i nastawioną głównie na leczenie nowotworów.

Jesteśmy w stanie zaoferować sektorowi przemysłowemu informacje o strukturze cząsteczek, co jest niezwykle pomocne w projektowaniu nowej generacji leków. Czy może raczej substancji chemicznych, które mają potencjał, by stać się lekami, bo od etapu, kiedy mamy substancję chemiczną, do etapu, kiedy staje się ona lekiem, mija czasem kilkanaście lat, a badania kliniczne są etapem bardzo czasochłonnym i kosztochłonnym. W projekcie, który realizujemy z OncoArendi oraz laboratoriami z Kampusu Ochota, przede wszystkim z laboratorium profesora Andrzeja Dziembowskiego, otrzymaliśmy bardzo interesujące substancje, które mogą być użyte do leczenia szpiczaka mnogiego. Oczywiście jest zdecydowanie za wcześnie, żeby mówić o sukcesie, ale krzepiące jest to, że mamy substancje o pożądanych właściwościach i możemy je dalej badać.

„Najpopularniejszym i najbardziej efektywnym sposobem uzyskiwania białka jest genetyczne modyfikowanie bakterii, tak żeby na nasze życzenie produkowały ogromne jego ilości” - mówi dr Marcin Nowotny



Jakub Ostrowski (2)

### Co jest pana marzeniem naukowym?

Pierwsze marzenie to osiągnięcie naukowe doniosłe i fundamentalne, które pozwoliłoby zrozumieć dogłębnie jakiś bardzo istotny proces w ludzkim organizmie czy w organizmach w ogóle. A drugie to przyczynienie się do stworzenia nowego efektywnego leku. To są trudne i ryzykowne badania, więc takich przypadków nie ma wiele. Uczestnictwo w projekcie, który zakończy się wprowadzeniem leku na rynek, to niemal jak otrzymanie Nagrody Nobla.

Moim bardziej praktycznym marzeniem jest stworzenie w Polsce centrum, które zajmowałoby się mikroskopią elektronową. Ta metoda przeżywa w tej chwili prawdziwą rewolucję na świecie. W wielu przypadkach przewyższa krystalografię, bo nie wymaga wytworzenia kryształów, co jest ogromnym ułatwieniem. W Polsce w tej chwili żaden ośrodek nie dysponuje odpowiednim sprzętem. Chciałbym znaleźć środki na zakup sprzętu i stworzyć takie centrum. Myślę, że to będzie korzyść dla całego kraju. Żeby móc dogonić trochę ten świat, który nam cały czas ucieka.

### Wciąż jesteście parę kroków w tyle?

O, bez wątpienia. Z drugiej strony polska nauka przez ostatnie kilkanaście lat poczyniła gigantyczny postęp. Widzę to, bo po doktoracie wyjechałem do Stanów Zjednoczonych na parę lat, wróciłem siedem lat temu do Polski i postęp wydaje mi się absolutnie imponujący. Ale świat nie stoi w miejscu, ucieka nam technologicznie i jeśli chodzi o umiejętności, wizje naukowe, wciąż mamy dużo do nadgonienia.

### W Stanach Zjednoczonych pracował pan w Narodowych Instytutach Zdrowia (NIH, National Institutes of Health).

#### Co pana skłoniło, żeby wrócić?

Ogromną zachętą do powrotu było istnienie MIBMiK, które, nie waham się użyć tego słowa, jest cudem. To powód do wielkiej dumy, że w Polsce trochę chałupniczo, od podstaw, bez wielkiego wsparcia finansowego instytucji państwowych udało się stworzyć instytut, który w tej chwili jest wśród najlepszych w swojej dziedzinie w kraju. Instytut, który utrzymujesz głównie z pieniędzy grantowych zdobywanych przez badaczy. Myślę, że Polska jest teraz krajem możliwości. Ambitni uczeni, często bardzo młodzi, którzy mają odpowiedni warsztat badawczy i umiejętności, mogą prowadzić ważne badania naukowe i coś tutaj zmienić. Mnie osobiście interesuje przede wszystkim budowanie silnego zespołu badawczego, który jest w stanie tworzyć synergię z nauką, która jest u nas na kampusie.

### Jest pan laureatem wielu nagród. Które ceni pan najbardziej?

Trudno mi je uszeregować. Realizujemy projekty finansowane przez trzy bardzo prestiżowe granty: European Research Council, amerykański Howard Hughes Medical Institute i brytyjskiej fundacji Wellcome Trust, który przyznano nam dwukrotnie. Otrzymałem też nagrody niegrantowe, raczej doceniające nasz dorobek: nagrodę Prezesa Rady Ministrów, Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, nagrodę Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Ale ogromną satysfakcję daje mi to, że członkowie naszego laboratorium są nagradzani. Marcin Jaciuk, Małgorzata Figiel, Mirosław Śmietaniński zdobyli prestiżowe stypendia Start Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Dr Elżbieta Nowak otrzymała niedawno stypendium habilitacyjne L'Oréal dla Kobiet i Nauki. To mnie bardzo cieszy i ich też bardzo motywuje. Widzę, jak rosną, jak dojrzewają jako niezależni naukowcy. To jest bardzo budujące. ■

Rozmawiała Anna Zawadzka  
i Agnieszka Pollo