

Η ανθρώπινη α1-αντιθρυψίνη

Η Α1-αντιθρυψίνη (ΑΑΤ) είναι μια πρωτεΐνη που φυσιολογικά παράγεται στο ήπαρ του ανθρώπου και διοχετεύεται στο αίμα. Εισέρχεται στους πνεύμονες και αποστολή της είναι να προστατεύει τα πνευμονικά κύτταρα από την επίθεση μιας άλλης πρωτεΐνης, της ουδετεροφιλικής ελαστάσης που παράγεται στα λευκά αιμοσφαίρια και καταστρέφει νεκρά πνευμονικά κύτταρα και βακτήρια. Η ΑΑΤ εμποδίζει την ουδετεροφιλική ελαστάση να επιτεθεί σε υγιή πνευμονικά κύτταρα.

Τα άτομα που πάσχουν από ανεπάρκεια ΑΑΤ, λόγω μετάλλαξης του γονιδίου SERPINA1 που την κωδικοποιεί, έχουν στο αίμα τους πολύ χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης ΑΑΤ και είναι πιο πιθανό να προσβληθούν από πνευμονική νόσο σε μικρότερη ηλικία από άτομα με υψηλότερα επίπεδα ΑΑΤ. Η συνηθέστερη πνευμονική νόσος που μπορεί να προσβάλλει τα άτομα με ανεπάρκεια ΑΑΤ είναι το πνευμονικό εμφύσημα.

Για την παραγωγή της φαρμακευτικής πρωτεΐνης ακολουθείτε τις εξής τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις:

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ #1

Στον μαστικό αδένα ενός προβάτου υπάρχει συγκεκριμένος κυτταρικός τύπος στον οποίο εκφράζεται το γονίδιο της *καζεΐνης*, μιας πρωτεΐνης του γάλακτος. Θέλετε να πάρετε την πρωτεΐνη ΑΑΤ από το γάλα ενός διαγονιδιακού προβάτου. Για το λόγο αυτό, εισάγετε μέσα στο γονίδιο της καζεΐνης με κατάλληλο προσανατολισμό το φυσιολογικό αλληλόμορφο της ΑΑΤ. Η προσπάθειά σας στέφεται από επιτυχία.

1. Γιατί θα εκφραστεί το γονίδιο της ΑΑΤ στα κύτταρα του μαστικού αδένα; Εξηγήστε.

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ #2

Εισάγετε το φυσιολογικό αλληλόμορφο της ΑΑΤ με τον υποκινητή του στο βακτηριακό χρωμόσωμα της *E.coli*. Η προσπάθειά σας είναι ανεπιτυχής.

2. Να εξηγήσετε γιατί δε θα εκφραστεί το γονίδιο της AAT στα βακτηριακά κύτταρα.

3. Ποιες αλλαγές θα πραγματοποιούσατε ώστε να επιτευχθεί η έκφραση του γονιδίου της AAT στα βακτηριακά κύτταρα; Εξηγήστε.

4. Αφού κάνατε τις αλλαγές που περιγράψατε στο ερώτημα 3, επαναλαμβάνετε τη διαδικασία και διαπιστώνετε ότι, αν και παράγεται πρωτεΐνη AAT, αυτή δεν είναι λειτουργική. Τι μπορεί να φταίει γι' αυτό;

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ #3

Παίρνετε την AAT από την εκχύλιση ηπατικού ιστού χοίρων και βοοειδών. Τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά, οπότε αποφασίζετε να μην επαναλάβετε τη συγκεκριμένη προσέγγιση.

5. Να αναφέρετε τους λόγους που σας οδήγησαν στην παραπάνω απόφαση.