

Pharma | Biotechnologie | Technologie-Angebot

Ribosomaler Einbau von Interkalatoren in Peptide und Proteine in lebenden Organismen

Anwendungsgebiet

Protein- und peptidbasierte pharmazeutische Wirkstoffe enthalten häufig als Interkalator fungierende Strukturen. Beeinflusst wird so deren Wechselwirkung mit zellulären Nucleinsäuren, was bspw. zu antiviralen, antibakteriellen oder tumorhemmenden Eigenschaften führt.

Ebenso werden Interkalatoren in der Biotechnologie verwendet, u.a. zur Detektion von Nucleinsäuren mittels Fluoreszenz oder zur stärkeren Nucleinsäure-Bindung ganz unterschiedlicher Liganden wie anderer Nucleinsäuren oder Nucleinsäure-Analoga, Peptide, Proteine usw. Die vorliegende Erfindung schafft nun erstmals eine Basis zur Erzeugung von Modifikationen bei jedweden Proteinen oder Peptiden von lebenden Organismen durch den ribosomalen Einbau von Aminosäuren mit interkalierenden Eigenschaften.

Stand der Technik

Modifikationen von Proteinen und Peptiden werden üblicherweise durch chemische Konjugationsreaktionen oder mittels Peptid-Festphasensynthese erzeugt. Chemische Konjugationsreaktionen können jedoch nicht in lebenden Zellen eingesetzt werden und sind außerdem ineffizient, was Selektivität und Grad der Modifikation betrifft. Die Peptid-Festphasensynthese wiederum hat Nachteile bezüglich der maximalen Kettenlänge, der korrekten Faltung der modifizierten Peptide und insbesondere auch deren Reinheit.

Innovation

An der Universität Konstanz wurde ein neues, vorteilhaftes Verfahren entwickelt, Aminosäuren mit Nucleinsäure-interkalierenden Eigenschaften in Proteine und Peptide einbauen zu können. Die Aminosäuren tragen dabei die Interkalatoren in ihren Seitenketten.

Insbesondere handelt es sich um unnatürliche Aminosäuren (ncAA), mit denen der genetische Code der lebenden Organismen durch ribosomalen Einbau erweitert wird. Es wurden hierfür Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (aaRS) und aaRS-Mutanten entwickelt, die diese Aminosäuren erkennen und für die Aminoacylierung von transfer-RNAs nutzen können. Die erfindungsgemäße Technologie ermöglicht es dabei, die mit den speziellen Interkalatoren modifizierten Proteine und Peptide durch gängige Proteinexpressionsmethoden herstellen zu können. Dies erfordert lediglich die einzubauenden Aminosäuren im Medium und die Co-Expression der zugehörigen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen sowie der tRNA.

Die Erfindung hat daher erhebliches Potential für die Entwicklung neuer Anwendungen und Produkte insbesondere in den oben aufgeführten Bereichen.

Ihre Vorteile auf einen Blick

- ✓ Modifikation von Proteinen und Peptiden durch ko-translationale, ribosomale Einführung von Chromophoren mit interkalatorischen und fluoreszenten Eigenschaften
- ✓ Genetisch kodierte Biosynthese ermöglicht schnelle Herstellung und Testung (gerichtete Evolution) großer Diversitäten von modifizierten Peptiden/Proteinen
- ✓ Frei wählbare Einbauposition in jedes beliebige Protein oder Peptid auch in lebenden Organismen
- ✓ Methode hat sehr hohe Selektivität
- ✓ Herkömmliche Prozesse zur Proteinexpression sind verwendbar

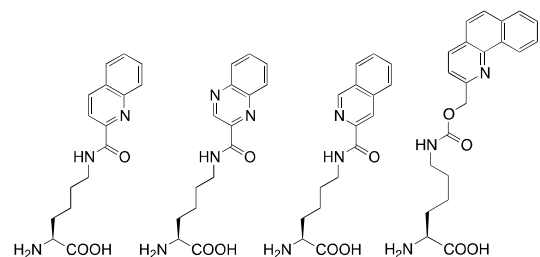


Abbildung: Beispiele für einbaufähige Aminosäuren

Technologietransfer

Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH ist mit der Verwertung der Technologie beauftragt und bietet Unternehmen die Möglichkeit der Lizenznahme.

Patent-Portfolio

Europäische Patentanmeldung ist anhängig.

Kontakt

Sebastian Schilling, MSc

schilling@tlb.de

Technologie-Lizenz-Büro (TLB)

der Baden-Württembergischen Hochschulen GmbH

Ettlinger Straße 25, D-76137 Karlsruhe

Tel. 0721 79004-0, Fax 0721 79004-79

www.tlb.de

Referenz-Nummer: 12/089TLB