

ساختار پروتئین ایجاد کننده هانتینگتون آشکار شد

اکنون به لطف میکروسکوپ کرایو الکترونی ساختار پروتئین هانتینگتون آشکار شده است. این به نحوی موضوع بزرگی است.

1 اوت

توسط 2023 Caroline Casey

ترجمه شده توسط Hamze

Rahmani

ویراستاری شده توسط Professor Ed Wild

در ابتدا در تاریخ 3 آوریل 2018 منتشر شده است

علت بیماری هانتینگتون از سال 1993 شناخته شده است، اما کشف ساختار فیزیکی پروتئین سالم هانتینگتون تا کنون دشوار بوده است. اکنون دانشمندان آلمانی برای اولین بار شکل پروتئین هانتینگتون را آشکار کرده اند. اگرچه ساختار شکل جهش یافته پروتئین مورد بررسی قرار نگرفت، این مطالعه یک پلت فرم عالی برای ساختن و تقویت تلاش‌های توسعه دارو فراهم می‌کند.

دشمنت را بشناس

یکی از بزرگترین مسائل در تحقیقات بیماری هانتینگتون تا به امروز این است که اگرچه می‌دانیم چه چیزی باعث این بیماری می‌شود - پروتئین مضر به نام هانتینگتون جهش یافته - و حتی راه‌هایی که این پروتئین جهش یافته در مغز انسان اختلال ایجاد میکند را می‌دانیم. اما تا به حال هیچ ایده‌ای نداشتیم که این پروتئین واقعاً چه شکلی است، که تلاش برای جلوگیری از ایجاد آسیب را بسیار دشوار می‌کند! تصور کنید شما یک کشاورز هستید که محصولاتش هر شب توسط یک حیوان آسیب می‌بیند. اگر عکسی از حیوانی داشتید که باعث آسیب می‌شد، تشخیص اینکه چگونه از آن جلوگیری کنید آسان‌تر می‌شد. یک فیل مست به استراتژی متفاوتی از انبوه ملخ نیاز دارد. هنگامی که ما در حال مبارزه با بیماری‌های مغزی هستیم، این موضوع به همین صورت است: دانستن اینکه یک پروتئین چگونه به نظر می‌رسد کمک بزرگی در درک نحوه عملکرد آن و نحوه ساخت دارو برای تغییر رفتار آن است.

علم جالب - به معنای واقعی کلمه

تکنیک مورد استفاده در این مطالعه خاص، کرایو میکروسکوپی است، به طوری که سال گذشته جایزه نوبل شیمی را دریافت کرد. آن را ** میکروسکوپ الکترونی کرایو** می‌نامند، که همچنین با نام **کرایو-EM** شناخته می‌شود. این تکنیک شامل پرتاب پرتوی الکترون به نمونه‌ای است که با استفاده از یک مایع فوق سرد منجمد شده است. وقتی می‌گوییم سرد، منظورمان مانند آبجو یا اسموتی نیست - این تکنیک شامل خنک کردن پروتئین‌ها تا چند صد درجه زیر صفر است. هنگامی که الکترون‌ها به نمونه برخورد می‌کنند، قبل از برخورد با آشکارساز الکترونی، که تصویری مانند آشکارساز نور در یک دوربین دیجیتال ایجاد می‌کند، کمی پراکنده می‌شوند. اما یک تصویر کافی نیست - صدها "عکس" باید از زوایای مختلف گرفته شود، سپس توسط کامپیوتر ترکیب شوند تا شکل سه بعدی پروتئین آشکار شود. تصاویر تولید شده توسط cryo-EM آنقدر دقیق هستند که نویسندگان این مطالعه - تیمی به سرپرستی استفان کوچانک در دانشگاه اولم - توانستند ساختار هانتینگتون را تا یک میلیارد متر مستند کنند! این مطالعه نشان داد که پروتئین اساساً از دو قسمت

تشکیل شده است که توسط یک منطقه پل به هم متصل شده اند. این یک یافته بسیار مهم است زیرا نشان می دهد که عملکرد هانتینگتین می تواند به عنوان نوعی پروتئین مرکزی باشد. به عبارت دیگر، این یک سفینه مادر است که تعداد زیادی سفینه فضایی پروتئینی مختلف در آن پهلو می گیرند.

مسئله مهم چیست؟

ممکن است با خود فکر کنید، چرا فهمیدن این موضوع اینقدر طول کشیده است؟ اساساً به دلیل پیچیدگی پروتئین هانتینگتین است. به منظور ایجاد یک تصویر سه بعدی از پروتئین، باید از چندین زوایای مختلف عکس گرفته شود، اما برای اینکه قطعات پازل به طور کامل در کنار هم قرار گیرند، پروتئین باید برای کل این فرآیند در همان موقعیت باقی بماند. متأسفانه برای ما، این به تنهایی با پروتئین هانتینگتین اتفاق نمی افتد. برای دور زدن این موضوع، محققان این مطالعه از پروتئین دیگری به نام پروتئین مرتبط با هانتینگتین 40 یا HAP40 استفاده کردند که قادر بود به هر دو بخش هانتینگتین و همچنین ناحیه پل متصل شود و اساساً آن را در یک موقعیت ثابت کند. این امر پروتئین را برای مدت طولانی ثابت نگه داشت تا "عکسبرداری" انجام شود.



وقتی هوا سرد می شود، سرعت کارها کاهش می یابد. میکروسکوپ کرایو الکترونی از دمای پایین برای ثابت نگه داشتن مولکول های پروتئین استفاده می کند، سپس یک پرتو الکترونی صدها «عکس» می گیرد

پروتئین جهش یافته چطور؟

ساختاری که به تازگی اعلام شد از پروتئین هانتینگتین طبیعی و سالم بود که دانشمندان آن را "نوع وحشی" می نامند. اما در مورد ساختار هانتینگتین جهش یافته چطور؟ مطمئناً ما نیاز داریم بدانیم که آن پروتئین چگونه به نظر می رسد تا واقعاً در بیماری هانتینگتون کمک کند؟ از یک طرف بله، هنوز نیاز فوری به شناسایی ساختار نسخه مضر هانتینگتین وجود دارد و این برای طراحی درمانی برای مبارزه با اثرات مضر پروتئین جهش یافته بسیار مفید خواهد بود. با این حال، این موضوع چالش های بالقوه دیگری را برای محققان ایجاد می کند. متأسفانه، وجود جهش، نحوه تعامل پروتئین با سایر پروتئین ها را تغییر می دهد. این احتمالاً یکی از مواردی است که آن را مضر می کند. به یاد داشته باشید که موفقیت عکسبرداری به چسبیدن هانتینگتین به پروتئین دیگری، یعنی HAP40 بستگی داشت. اما وجود جهش ممکن است به این معنی باشد که هانتینگتین و HAP40 دیگر به خوبی به هم نمی چسبند، به این معنی که عکسبرداری cryo-EM چندان خوب کار نمی کند. نویسندگان در مقاله خود به این مشکل اشاره کردند.

این کار چگونه می تواند کمک کننده باشد؟

اکنون که پروتئین سالم چهره خود را نشان داده است، امیدواریم ساختار پروتئین جهش یافته به موقع آشکار شود. اما دانستن ساختار پروتئین سالم هانتینگتین در حال حاضر کار بزرگی است. علیرغم دهه‌ها تحقیق، ما هنوز همه کارهایی را که هانتینگتین در سلول‌هایمان انجام می‌دهد، نه فقط در مغز، بلکه در کل بدن، درک نمی‌کنیم. اما از آنجایی که ساختار یک پروتئین اساساً تعیین می‌کند که این پروتئین چگونه با مولکول‌های دیگر تعامل دارد، اکنون می‌توانیم از این نتایج برای بررسی عملکردهای مختلف هانتینگتین و چگونگی دستیابی به آنها استفاده کنیم. اساساً، این یافته یک فانوس است، به این معنی که ما دیگر در تاریکی برای درک و آشکار کردن عملکرد هانتینگتین عکس نمی‌گیریم. در نهایت، این یافته تقویت بزرگی برای تلاش‌ها برای اختراع داروهای جدید برای مبارزه با بیماری هانتینگتون خواهد بود، به خصوص اگر منجر به کشف ظاهر پروتئین جهش‌یافته شود. این می‌تواند طراحی داروهای هدفمندی را فعال کند که پروتئین هانتینگتین را کمتر مضر کند و در عین حال از عملکردهای مفید پروتئین سالم محافظت کند. امیدواریم این کشف آغازگر دوره جدیدی برای توسعه داروی هدفمند در بیماری هانتینگتون باشد که بر ساختار شناخته شده پروتئین هانتینگتین متمرکز است.

نویسندگان هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارند. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به [سوالات متداول ما](#) مراجعه کنید...

واژه نامه

پروتئین هانتینگتین پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون

نوع وحشی برعکس "جهش یافته". برای مثال، هانتینگتین نوع وحشی، یک پروتئین «عادی» و «سالم» است.

درمانی درمان

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه‌های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید
در تاریخ 8 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/256> دانلود شده است