تمرکز بر فیبریل ها؛ دانشمندان به ما دیدی اجمالی از توده های پروتئین هانتینگتین می دهند

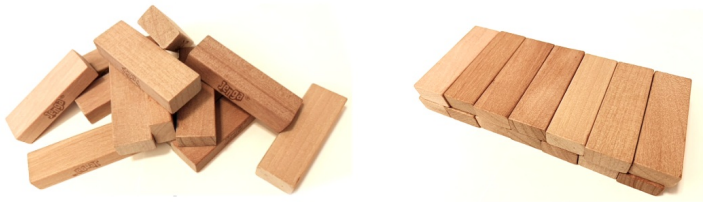
دانشمندان از میکروسکوپ‌های قدرتمندی برای مشاهده قطعات چسبنده پروتئین بیماری هانتینگتون استفاده کرده‌اند و این ساختارها را که تصور می‌شود باعث ایجاد بیماری می‌شوند، آشکار می‌کنند.

توسط Dr Rachel Harding
20 ژوئیه 2023
ویراستاری شده توسط Dr Leora Fox
ترجمه شده توسط Rezvan Hakimi
در ابتدا در تاریخ 8 سپتامبر 2022 منتشر شده است

گروهی از دانشمندان EPFL در لوزان سوئیس مقاله ای را در مجله انجمن شیمی آمریکا منتشر کرده اند که توده های تشکیل شده از قسمتهایی از پروتئین هانتینگتین را توصیف می کند. کلمه ای که معمولاً برای توصیف این موارد استفاده می شود "توده‌ها" است. این تیم با استفاده از میکروسکوپ های بسیار قدرتمند توانستند بزرگنمایی کنند و جزئیات ساختارهای سه بعدی این نمونه ها را از نزدیک مشاهده کنند. تصور می شود که تجمع توده های پروتئین هانتینگتین یکی از ویژگی های مهم بیماری هانتینگتون (HD) است که در پیشرفت بیماری تاثیر دارد؛ اما تا همین اواخر ما اطلاعات کمی در مورد ظاهر آنها داشتیم. دانشمندان امیدوارند با این نگاه‌های اجمالی جدید و هیجان‌انگیز از ساختار آنها در زیر میکروسکوپ، ابزاری بسازند تا آنها را در مغز افراد مبتلا به HD مجسم کنند یا حتی توده‌های مضر را به سطل زباله در سلول‌های مغز بفرستند.

توده‌ها، آمیلوئیدها و الیاف - این همه به چه معناست؟

بسیاری از بیماری‌های تأثیرگذار بر مغز، از جمله بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون، با تجمع توده‌های مولکول‌های پروتئین در سلول‌های مغز مشخص می‌شوند. در HD، یک قطعه کوچک و چسبنده از خود پروتئین هانتینگتین است که این توده ها را تشکیل می دهد که دانشمندان اغلب از آن به عنوان توده‌های هانتینگتین یاد می کنند.



گاهی اوقات توده‌ها ساختار به‌هم ریخته‌ای از مولکول‌های پروتئینی فراوان هستند که همه آن‌ها به‌صورت تپه‌ای از آجرهای جنگا در سمت چپ هستند. اما در مواقع دیگر، مولکول‌ها بسیار سازمان‌دهی‌شده‌تر هستند و ساختارهای تکراری مانند آجرهای جنگای مرتب چیده شده در سمت راست تشکیل می‌دهند.

"Aggregate" یک کلمه فانتزی برای زمانی است که تعداد زیادی نسخه از یک مولکول پروتئین به هم می چسبند تا ساختارهای سه بعدی بسیار بزرگتری بسازند. گاهی اوقات این توده ها یک ترکیب آشفته از تعداد زیادی مولکول پروتئین هستند که همگی درهم و برهم‌اند. اما مواقع دیگر، مولکول‌ها بسیار سازمان‌دهی‌شده

هستند و ساختارهای تکراری را تشکیل می‌دهند. برخی از این ساختارهای سازمان یافته شبیه الیاف هستند و آمیلوئید یا فیبریل نامیده می شوند.

شما می توانید این سازمان های مختلف مولکول های پروتئین را مانند برجی از آجرهای جنگا در نظر بگیرید. هر آجر نشان دهنده یک مولکول پروتئین است. وقتی آجرها همه به طور مرتب در کنار هم در یک برج چیده می شوند، کمی شبیه آمیلوئیدهای پروتئینی یا فیبریل ها به نظر می رسد. اما زمانی که آجرها در نهایت به داخل توده‌ای آشفته می‌افتند، بیشتر شبیه یک تجمع پروتینی نامرتب به‌نظر میرسند.

دانشمندان عموماً (و به طور آزاردهنده) عاشق اصطلاحات تخصصی هستند، بنابراین خواهید دید که آنها اغلب از همه این کلمات به جای هم استفاده می کنند. اما برای اهداف این مقاله، ما بر روی فیبرهای هانتینگتین تمرکز خواهیم کرد. الیاف سه بعدی سازمان یافته از تعداد زیادی کپی از یک قطعه کوچک و چسبنده از پروتئین هانتینگتین تشکیل شده است.

موش، انسان و باکتری

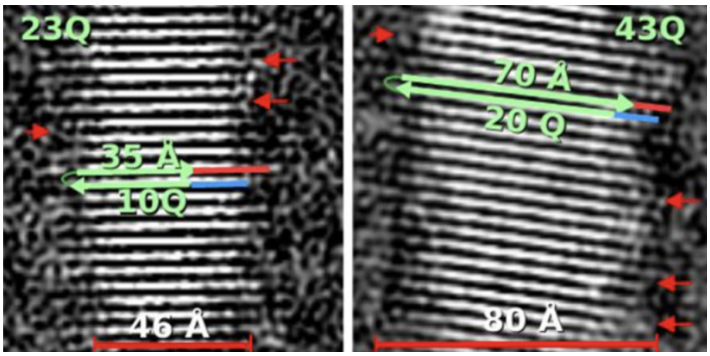
> **«باکتری ها توسط دانشمندان مهندسی شده اند تا کارخانه های پروتئین هانتینگتین باشند و کپی های زیادی از این مولکول بسازند. »**

تجمع پروتئین هانتینگتین یک ویژگی ثابت در هانتینگتون است. در مغز افرادی که از HD عبور کرده‌اند، می‌توانیم از رنگ‌ها و سایر برچسب‌های شیمیایی مفید برای دیدن این توده‌ها در زیر میکروسکوپ در انواع مختلف سلول‌های عصبی استفاده کنیم. در مدل های حیوانی HD، که به صورت مهندسی ژنتیکی برای ساخت قطعه چسبنده کوچک پروتئین هانتینگتین ساخته شده اند، دانشمندان نشان داده اند که این توده ها در طول زمان انباشته می شوند. در بسیاری از حیوانات مدل HD، سطح تجمعات در قسمت‌های مختلف مغز با شدت علائم مشابه HD مرتبط است.

یکی از مشکلات نگاه کردن به توده‌ها در مغز این است که تعداد زیادی مولکول دیگر در سلول‌ها وجود دارد که در آن توده‌هارا می‌یابیم، بنابراین معمولاً برای دیدن آنها باید از رنگهای خاصی استفاده کنیم که به توده‌ها می‌چسبند. با این حال، این رویکرد به ما بینش دقیقی در مورد انواع توده‌های موجود یا ساختارهای سه بعدی آنها نمی دهد.

برای غلبه بر این مشکل، دانشمندان به نمونه‌های بسیار خالص از توده‌ها که به صورت مصنوعی در آزمایشگاه می‌سازند، نگاه می‌کنند. باکتری های بی ضرر توسط دانشمندان مهندسی شده اند تا کارخانه های پروتئین هانتینگتین باشند و کپی های زیادی از این مولکول بسازند. سپس دانشمندان می توانند هانتینگتین را از باکتری ها استخراج کنند و از این نمونه ها برای ساختن فیبریل هایی در یک لوله آزمایش استفاده کنند که شبیه نومنه‌های انسانی به نظر میرسند. فیبریل ها را می توان با پروتئین هانتینگتین منبسط نشده یا منبسط شده، مطابق با پروتئین هانتینگتین با و بدون جهش HD ساخته شد. این بدان معنی است که دانشمندان می توانند اثرات جهش HD بر روی فیبریل ها را بررسی کنند.

میکروسکوپ های قدرتمند چه چیزی را در مورد این توده‌ها آشکار می کنند؟



محققان دریافتند که جهش HD منجر به تغییراتی در ابعاد فیبرهای پروتئین هانتینگتین میشود - جهش HD باعث می‌شود فیبریل‌ها پهن‌تر شوند که در سمت راست تصویر نشان داده شده است. تصویر با اجازه پروفسور هلال لاشول به اشتراک گذاشته شد.

پس از ساخت این نمونه های فیبریل هانتینگتین مصنوعی، تیمی از محققان سوئیسی با استفاده از یک قطعه تجهیزات به نام میکروسکوپ الکترونی برودتی به آنها نگاه کردند. این نوع میکروسکوپ به شما این امکان را می دهد که واقعاً زوم کنید و فیبرها را با جزئیات زیاد ببینید. فیبریل ها بسیار کوچک هستند – فقط 3 تا 10 نانومتر عرض دارند، حدود 100000 برابر کوچکتر از ضخامت ناخن های شما – اما به راحتی زیر این نوع میکروسکوپ قابل مشاهده هستند.

در این مطالعه، دانشمندان با استفاده از میکروسکوپ عکس‌های زیادی از فیبریل‌ها گرفتند و سپس از نرم‌افزار ویژه برای میانگین‌گیری تصاویر مشابه استفاده کردند. این فرآیند میانگین‌گیری کیفیت تصویر را بهبود می‌بخشد، که باعث می‌شود ویژگی‌های فیبریل‌ها راحت‌تر دیده شوند - کمی مانند تغییر کنتراست یا روشنایی روی صفحه‌نمایش تلفن برای مشاهده واضح‌تر نمایشگر.

از این تصاویر فیبریل ها، دانشمندان توانستند ابعاد آنها را اندازه گیری کنند و نحوه سازماندهی مولکول های پروتئین هانتینگتین را بررسی کنند. آنها می‌توانستند ببینند که روی هم چیده شده‌اند و به‌صورت نوارهای مسطح ردیف شده‌اند، انگار که شما تعداد زیادی آجر جنگا را بردارید و همه آنها را در کنار هم ردیف کنید تا یک لایه نازک و تک آجر درست کنید. بسیاری از نوارهای هانتینگتین در فیبریل ها روی هم قرار گرفته اند، تصور کنید که شما لایه لایه آجر جنگا به ساختمان اولیه اضافه کنید.

جالب اینجاست که محققان دریافتند که جهش HD منجر به تغییراتی در ابعاد فیبرهای پروتئین هانتینگتین و همچنین تغییر در تعداد نوارهای هانتینگتین که روی هم چیده شده، میشود. دانشمندان همچنین فیبرهایی را از یک قطعه کوچکتر از پروتئین هانتینگتین ساختند که در آن ناحیه ای درست در ابتدای مولکول وجود ندارد. آن‌ها نشان دادند که این فیبریل‌ها بسیار بی‌نظم هستند و از ترکیبی از سازمان‌های مختلف مولکول‌های پروتئین هانتینگتین تشکیل شده‌اند.

> **«جهش بیماری هانتینگتون بر ساختار سه بعدی و سازماندهی فیبرهای پروتئین هانتینگتین تأثیر می گذارد. »**

این یافته ها مهم هستند زیرا نشان می دهند که جهش بیماری هانتینگتون و سایر مناطق ژن هانتینگتین بر ساختار سه بعدی و سازماندهی فیبرهای پروتئین هانتینگتین تأثیر می گذارد. فیبریل هایی که نامنظم تر هستند، ممکن است به شکلهای مختف باعث مخلوط شدن ساختارها شوند، بنابراین درک این موضوع مهم است.

این کار چگونه به افراد مبتلا به بیماری هانتینگتون کمک خواهد کرد؟

درک عمیق ما از ساختار توده‌ها در مغز بیماری هانتینگتون هنوز در مراحل ابتدایی خود است، اما می‌توانیم به دنبال کار در سایر زمینه‌های بیماری باشیم تا ببینیم این نوع مطالعه چه اثراتی می‌تواند داشته باشد (البته فراتر از تولید تصاویر بسیار جالب از فیبریل‌ها) در زمینه تحقیقات بیماری آلزایمر، اکنون از این نوع رویکرد برای بررسی فیبرهای مغزی بیماران استفاده می‌شود. این کار سطح حیرت انگیزی از جزئیات ساختارهای فیبریل را نشان داده است که دقیقاً نشان می دهد هر اتم در کجا قرار دارد. با مقایسه فیبرهای افراد مبتلا به انواع مختلف بیماری آلزایمر، دانشمندان توانستند تفاوت‌های ظریفی را در سازمان خود ببینند و نشان دادند که تفاوت‌هایی بین بیماران، مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر، و فیبرهای مصنوعی تولید شده در آزمایشگاه وجود دارد برای انواع دیگر فیبریل‌ها که دانشمندان بررسی کرده‌اند، تفاوت از بیمار به بیمار دیگر قابل توجه است، اگرچه هنوز مشخص نیست که چگونه این فیبریل به [علائم یا شدت بیماری] ارتباط دارد. (https://www.nature.com/articles/s41586-022 -04650-z).

مطالعات دیگر نشان می دهد که چگونه مولکول های تصویربرداری مغز به نام لیگاندهای PET به فیبریل ها متصل می شوند. زمینه هانتینگتون دارای لیگاند PET است که به فیبریل ها متصل می شود (ما اخیراً در مورد این موضوع در HDBuzz نوشته‌ایم) اما هنوز دقیقاً نمی دانیم که کجا به این ساختارها متصل می شود. بنابراین شاید روزی دانشمندان بتوانند از این رویکرد برای درک بهتر لیگاند PET استفاده کنند.

به طور کلی، کار محققان در EPFL یک گام هیجان انگیز به جلو است زیرا ما شروع به درک بیشتر در مورد فیبرهای هانتینگتین می کنیم و این موضوع پایه ای را برای مطالعات آینده ایجاد میکند که در آن ممکن است اطلاعات بیشتری در مورد این ویژگی مهم HD به دست آوریم.

نویسندگان هیچ تضاد منافعی 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
آمیلوئید پروتئین اصلی که در مغز بیماران آلزایمر ساخته می شود
توده‌ها توده‌های پروتئینی که داخل سلولها در بیماری هانتیگینتون و بعضی از سایر بیماری‌های دژنراتیو تشکیل میشوند.
تاثیر معیاری برای اینکه آیا یک درمان موثر است یا خیر

© 2011-2024 HDBuzz. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.
HDBuzz منبع توصیه های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید
در تاریخ 19 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از https://fa.hdbuzz.net/334 دانلود شده است