



راهبرد منحصر به فرد پادتن‌ها برای از کار انداختن ویروس‌ها

یک گروه بین‌المللی از پژوهشگران در بررسی مشترکی، راهبرد جدیدی را کشف کرده‌اند که پادتن‌ها به واسطه آن می‌توانند جلوی ورود ویروس‌ها به سلول‌های بدن را بگیرند.

یک گروه بین‌المللی از پژوهشگران در بررسی مشترکی، راهبرد جدیدی را کشف کرده‌اند که پادتن‌ها به واسطه آن می‌توانند جلوی ورود ویروس‌ها به سلول‌های بدن را بگیرند.

به گزارش ایسنا و به نقل از وب سایت رسمی دانشگاه پنسیلوانیا، این موضوع به طور گسترده‌ای درک شده است که پادتن‌ها، ویروس‌ها را با چسبیدن به سطوح آنها خنثی می‌کنند و از توانایی آنها در آلوده کردن سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کنند اما یک پژوهش جدید نشان می‌دهد که این روش، تنها راهی نیست که پادتن‌ها به واسطه آن، ویروس‌ها را از کار می‌اندازند. یک گروه بین‌المللی از پژوهشگران به سرپرستی "دانشگاه پنسیلوانیا" (Penn State) کشف کرده‌اند که پادتن‌ها می‌توانند ویروس‌ها را منحرف کنند و در نتیجه، مانع اتصال و ورود درست آنها به سلول‌ها شوند.

"گانش آناند" (Ganesh Anand)، استادیار شیمی دانشگاه پنسیلوانیا گفت: همه فکر می‌کنند که پادتن‌ها به ویروس‌ها متصل می‌شوند و مانع از ورود آن‌ها به سلول‌ها می‌شوند یعنی اساساً آنها را قفل می‌کنند اما پژوهش ما برای نخستین بار نشان می‌دهد که پادتن‌ها ممکن است ویروس‌ها را از نظر فیزیکی نیز منحرف کنند تا نتوانند به درستی به سلول‌های میزبان متصل شوند و آنها را آلوده کنند.

آناند و همکارانش در این پژوهش، تعاملات میان یک "پادتن مونوکلونال انسانی" (HMAb) موسوم به "C10" و دو ویروس "زیکا" (Zika) و "دنگی" (Dengue) را بررسی کردند. پادتن C10 مورد استفاده در این پژوهش، بیشتر از بیماران مبتلا به ویروس دنگی به دست آمده بود که نشان داده بودند می‌توانند ویروس زیکا را خنثی کنند.

پژوهشگران، ترکیبی از چند روش از جمله "میکروسکوپ الکترونی کرایو" (cryo-EM) را برای دیدن ویروس‌ها و "طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم" (HDXMS) را برای درک حرکت آنها به کار بردند.

آناند ادامه داد: میکروسکوپ الکترونی کرایو، محلول حاوی مولکول‌های مورد نظر را بررسی می‌کند و سپس، آنها را با الکترون‌ها هدف قرار می‌دهد تا تصاویر متعددی را از مولکول‌ها در جهت‌های گوناگون ارائه دهد. سپس، این تصاویر در یک عکس فوری از ظاهر مولکول ادغام می‌شوند. این روش، تصاویر بسیار دقیق تری از مولکول‌ها را نسبت به سایر انواع میکروسکوپ ارائه می‌دهد.

پژوهشگران برای مستندسازی اثرات پادتن‌ها روی ویروس‌های زیکا و دنگی، عکس‌های فوری میکروسکوپ الکترونی کرایو از ویروس‌ها را در شرایط افزایش غلظت پادتن‌ها جمع‌آوری کردند.

پژوهشگران در پروژه خود، از طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم نیز استفاده کردند. در این روش، مولکول‌های مورد نظر که در این پژوهش ویروس زیکا و دنگی بودند، همراه با پادتن‌های مونوکلونال C10 در آب سنگین غوطه‌ور می‌شوند. آناند توضیح داد که اتم‌های هیدروژن آب سنگین، با دوتریوم جایگزین شده‌اند که همزاد ایزوتوپی سنگین‌تر هیدروژن است.

وی افزود: هنگامی که یک ویروس در آب سنگین غوطه‌ور می‌شود، اتم‌های هیدروژن روی سطح ویروس با دوتریوم جایگزین می‌شوند. سپس می‌توان از طیف سنجی جرمی برای سنجش سنگینی ویروس استفاده کرد. ما با انجام دادن این کار مشاهده کردیم که ویروس دنگی با دوتریوم، سنگین‌تر شد زیرا پادتن‌های بیشتری به محلول اضافه شدند. این نشان می‌دهد که پادتن‌ها ویروس دنگی را تحریف می‌کنند و اجازه می‌دهند دوتریوم بیشتری وارد آن شود. گویی ویروس در حال فشردن شدن است و سطح بیشتری در معرض دید قرار می‌گیرد که در آن می‌توان هیدروژن را با دوتریوم مبادله کرد.

در مقابل، هنگامی که ویروس زیکا در آب سنگین قرار می‌گیرد، سنگین‌تر نمی‌شود و این نشان می‌دهد که اگرچه سطح آن کاملاً توسط پادتن‌ها اشغال شده اما توسط پادتن‌ها منحرف نشده است.

آناند توضیح داد که این گروه پژوهشی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی کرایو و طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم

توانسته اند تصویر جامعی را از آن چه هنگام چسبیدن پادتن ها به ویروس های زیکا و دنگی رخ می دهد، به دست آورند.

وی افزود: این کار مانند کتاب های مصور است که هر صفحه آن تصویر متفاوتی دارد و هنگامی که کتاب را ورق می زنید، یک فیلم کوتاه می بینید. یک کتاب با تصاویر اسب مسابقه را تصور کنید. میکروسکوپ الکترونی کرایو به شما نشان می دهد که اسب مسابقه چگونه به نظر می رسد و طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم به شما سرعت حرکت اسب مسابقه را نشان می دهد. برای این که بتوانید یک اسب مسابقه را در حال حرکت توصیف کنید، به هر دو روش نیاز دارید. این مجموعه مکمل به ما کمک می کند تا بفهمیم چگونه یک نوع پادتن به طور متفاوت بر دو نوع ویروس تأثیر می گذارد.

آناند خاطر نشان کرد که این واقعیت که هرچه پادتن های بیشتری اضافه شود، ذرات ویروس دنگی بیشتر منحرف می شوند، نشان می دهد که "قیاس سنجی" یا "استوکیومتری" (Stoichiometry) چقدر اهمیت دارد.

پژوهشگران دریافته اند در شرایط اشباع که طی آن، پادتن ها در غلظت های کافی اضافه می شوند تا همه مکان های اتصال موجود روی ویروس های دنگی را پر کنند، ۶۰ درصد از ویروس ها منحرف می شوند. این اعوجاج، برای محافظت از سلول ها در برابر عفونت کافی بود.

آناند گفت: اگر پادتن ها به قدر کافی وجود داشته باشند، ذره ویروس را به اندازه لازم منحرف می کنند تا پیش از رسیدن به سلول های مورد نظر، بی ثبات شوند.

زمانی که دانشمندان، ویروس های دنگی متصل به پادتن را با سلول های "BHK-21" در کلیه همسترهای نوزاد در تعامل قرار دادند، دریافته اند که آلوده شدن سلول ها، بین ۵۰ تا ۷۰ درصد کاهش یافته است.

آناند توضیح داد که پادتن ها در برخی از ویروس ها از جمله زیکا، با مسدود کردن راه های خروجی کار می کنند تا ویروس نتواند از آنها خارج شود.

وی افزود: ما مکانیسم جدیدی را در ویروس دنگی یافتیم که پادتن ها به واسطه آن، راه ها را می بندند تا ویروس نتواند بیرون بیاید.

پادتن ها چگونه ذرات ویروس دنگی را منحرف می کنند؟

به گفته آنان، برخلاف "کروناویروس سندروم حاد تنفسی ۲" (SARS-CoV-2) که اکنون آشناست و دارای پروتئین های خوشه ای است که در همه جهات بیرون زده اند، سطوح زیکا و دنگی صاف تر هستند و برآمدگی هایی نیز دارند.

آناند خاطر نشان کرد که پادتن ها در مورد ویروس دنگی، اتصال به برآمدگی های موسوم به "رئوس پنج گانه" (five-fold vertices) را ترجیح می دهند. هنگامی که همه پروتئین های رئوس پنج گانه متصل شوند، پادتن ها به برآمدگی های مورد نظر دوم خود یعنی "رئوس سه گانه" (three-fold vertices) روی می آورند. نهایتاً، تنها "رئوس دوگانه" (two-fold vertices) باقی می ماند.

آناند اضافه کرد: پادتن ها از رئوس دوگانه خوششان نمی آید زیرا بسیار متحرک هستند و اتصال به آن ها دشوار است. ما متوجه شدیم هنگامی که رئوس پنج گانه و سه گانه به طور کامل به پادتن ها متصل می شوند، اگر پادتن های بیشتری را به محلول اضافه کنیم، ویروس شروع به لرزیدن می کند. این رقابت میان پادتن هایی که تلاش می کنند وارد شوند و ویروسی که تلاش می کند آنها را از بین ببرد، وجود دارد. در نتیجه، این پادتن ها به جای اتصال به رئوس دوگانه، نهایتاً به درون ویروس نفوذ می کنند. ما فکر می کنیم که این حفاری در ذره ویروس است که به تکان خوردن ویروس و از دست رفتن عملکرد آن منجر می شود.

راهبرد منحصر به فرد پادتن ها برای از کار انداختن ویروس ها

تفاوت زیکا و دنگی چیست؟

آناند توضیح داد که زیکا یک ویروس بسیار پایدارتر و پویاتر از دنگی است که بخش های متحرک زیادی دارد.

وی افزود: دنگی و زیکا شبیه به هم هستند اما هر کدام ویژگی متفاوتی دارند. دنگی ممکن است به عنوان یک ویروس متحرک تر، برای جلوگیری از گرفتار شدن توسط پادتن ها تکامل یافته باشد. قسمت های متحرک آن، سیستم ایمنی را گیج می کنند و از

بین می برند. پادتن ها با نفوذ به ویروس دنگی و تحریف آن، راهی برای حل کردن این مشکل ایجاد کرده اند.

به گفته آناند، به نظر می رسد که یک نوع پادتن می تواند زیکا و دنگی را به دو روش متفاوت خنثی کند. یک روش، اتصال به ویروس و غیرفعال کردن آن است که روش سنتی در مورد فعالیت پادتن به شمار می رود و دیگری، نفوذ به ویروس و منحرف کردن آن است.

سایر ویروس ها

آناند گفت: راهبردی که گروه او کشف کرده، ممکن است هنگام مواجهه با انواع دیگر ویروس نیز مورد استفاده پادتن ها قرار بگیرد.

وی افزود: دنگی فقط یک ویروس نمونه است که ما در آزمایش های خود از آن استفاده کردیم اما فکر می کنیم که این راهبرد پیشگیرانه ممکن است به صورت گسترده برای هر ویروسی قابل اجرا باشد. پادتن ها ممکن است ابتدا به واسطه ایجاد یک سد، ویروس ها را خنثی کنند و در صورت ناموفق بودن، به روش منحرف کردن متوسل شوند.

کاربردهای احتمالی یافته های این پژوهش

آناند ادامه داد: شاید یافته های این پژوهش برای طراحی پادتن های درمانی، سودمند باشند. پادتن های مونوکلونال C10، مخصوص ویروس های دنگی و زیکا هستند و می توانند این ویروس ها را به دو روش گوناگون خنثی کنند اما شاید بتوان روش هایی را با همان قابلیت ها برای درمان بیماری های دیگر مانند کووید-۱۹ طراحی کرد. با ابداع یک دارو حاوی پادتن هایی که هم می توانند راه ویروس ها را مسدود سازند و هم آنها را منحرف کنند، احتمالاً می توانیم به خنثی سازی بیشتر دست پیدا کنیم.

وی افزود: هدف این نیست که منتظر بمانیم تا ویروس به بافت مورد نظر خود برسد؛ بنابراین اگر بتوان چنین درمانی را در قالب یک اسپری بینی ارائه داد، می توان از ورود آن به سیستم ایمنی بدن جلوگیری کرد. با انجام دادن این کار، حتی ممکن است بتوان از پادتن کمتری استفاده کرد زیرا پژوهش های ما نشان می دهند که برای خنثی کردن ویروس از طریق روش اعوجاج، پادتن کمتری مورد نیاز است.

اهمیت این پژوهش در این است که یک راهبرد کاملاً جدید را نشان می دهد که برخی از پادتن ها برای غیرفعال کردن برخی از ویروس ها از آن استفاده می کنند.

آناند اضافه کرد: پیش از این، تنها چیزی که در مورد پادتن ها می دانستیم، این بود که آنها به ویروس ها متصل می شوند و آنها را خنثی می کنند. اکنون می دانیم که پادتن ها می توانند ویروس ها را حداقل با دو روش گوناگون و شاید حتی بیشتر خنثی کنند. این پژوهش، دری را به روی یک مسیر کاملاً جدید از اکتشافات باز می کند.

این پژوهش، در مجله "Cell" به چاپ رسید.