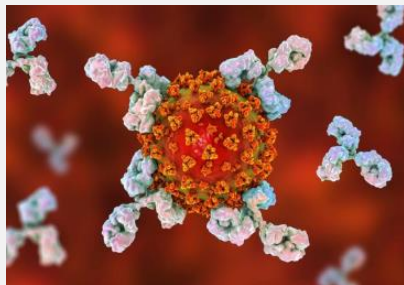


کشف راه جدیدی برای غیرفعال کردن ویروس‌ها

دانشمندان استراتژی جدیدی را در آنتی بادی‌ها برای غیرفعال کردن ویروس‌ها کشف کرده‌اند.



دانشمندان استراتژی جدیدی را در آنتی بادی‌ها برای غیرفعال کردن ویروس‌ها کشف کرده‌اند.

به گزارش ایسنا و به نقل از سایتک دیلی، اینگونه درک شده است که آنتی بادی‌ها یا همان پادتن‌ها، ویروس‌ها را با چسبیدن به سطوح آنها خنثی می‌کنند و آنها را از آلوده کردن سلول‌های میزبان بازمی‌دارند. اما تحقیقات جدید نشان می‌دهد که این روش تنها راهی نیست که آنتی بادی‌ها ویروس‌ها را از کار می‌اندازند. یک تیم بین‌المللی از محققان به رهبری دانشگاه ایالتی پنسیلوانیا یا "پن استیت" (Penn State) کشف کرده‌اند که آنتی بادی‌ها همچنین ویروس‌ها را از شکل طبیعی شان خارج می‌کنند و در نتیجه از اتصال و ورود آن‌ها به سلول‌ها جلوگیری می‌کنند.

"گانش آناند" دانشیار شیمی در دانشگاه "پن استیت" می‌گوید: همه آنتی بادی‌ها را به عنوان عاملی که به ویروس‌ها متصل می‌شود و از ورود ویروس‌ها به سلول‌ها ممانعت می‌کند و اساساً آنها را قفل می‌کنند، تصور می‌کنند. اما تحقیقات ما برای اولین بار نشان می‌دهد که آنتی بادی‌ها ممکن است از نظر فیزیکی ویروس‌ها را نیز کج کنند و از حالت طبیعی خارج کنند، بنابراین ویروس‌ها نمی‌توانند به درستی به سلول‌های میزبان متصل شوند و آنها را آلوده کنند.

"آناند" و همکارانش در مطالعه خود که به تازگی در مجله Cell منتشر شده است، تعاملات بین آنتی بادی مونوکلونال انسانی (HMAb C10) و دو ویروس عامل بیماری "زیکا" و "تب دنگی" را بررسی کردند. این آنتی بادی‌ها که محققان از آنها استفاده می‌کردند، قبلاً از بیماران آلوده به ویروس "دنگی" جدا شده بود و همچنین نشان داده شده بود که ویروس "زیکا" را خنثی می‌کند. محققان از ترکیبی از تکنیک‌ها از جمله میکروسکوپ الکترونی برودتی (cryo-EM) برای به تصویر کشیدن ویروس‌ها و طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم (HDXMS) برای درک حرکت آنها استفاده کردند.

"آناند" توضیح داد: میکروسکوپ الکترونی برودتی شامل انجماد فوری محلول حاوی مولکول‌های مورد نظر و سپس هدف قرار دادن آنها با الکترون‌ها برای تولید تصاویر متعدد از مولکول‌های منفرد در جهت‌های مختلف است. سپس این تصاویر در یک عکس فوری از ظاهر مولکول ادغام می‌شوند. این تکنیک تصاویر بسیار دقیق تری از مولکول‌ها را نسبت به سایر اشکال میکروسکوپی ارائه می‌دهد.

برای مستندسازی اثرات آنتی بادی‌ها بر روی ویروس‌های زیکا و دنگی، این تیم عکس‌های فوری گرفته شده توسط میکروسکوپ الکترونی برودتی از ویروس‌ها را در شرایط افزایش غلظت آنتی بادی‌ها جمع‌آوری کردند. محققان به موازات آن، از طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم استفاده کردند؛ تکنیکی که در آن مولکول‌های مورد نظر که در این مورد ویروس زیکا و دنگی هستند، همراه با آنتی بادی‌های "HMAb C10" در آب سنگین غوطه‌ور می‌شوند.

"آناند" توضیح داد که در آب سنگین، اتم‌های هیدروژن با دوتریوم، همزاد ایزوتوپی سنگین‌تر هیدروژن، جایگزین شده است. وی گفت: وقتی یک ویروس را در آب سنگین غوطه‌ور می‌کنید، اتم‌های هیدروژن روی سطح ویروس با دوتریوم تبادل می‌کنند. سپس می‌توانید از طیف سنجی جرمی برای اندازه‌گیری سنگینی ویروس به عنوان تابعی از این تبادل دوتریوم استفاده کنید. ما با انجام این کار مشاهده کردیم که ویروس دنگی و نه ویروس زیکا، با دوتریوم سنگین‌تر شد، زیرا آنتی بادی‌های بیشتری به محلول اضافه شد. این نشان می‌دهد که برای ویروس دنگی، آنتی بادی‌ها ویروس را تغییر شکل می‌دهند و اجازه می‌دهند دوتریوم بیشتری وارد آن شود. گویی ویروس در حال فشرده شدن است و سطح بیشتری در معرض دید قرار می‌گیرد که می‌توان هیدروژن را با دوتریوم مبادله کرد.

در مقابل، ویروس زیکا وقتی در آب سنگین قرار می‌گیرد، سنگین‌تر نمی‌شود و این نشان می‌دهد که سطح آن، در حالی که کاملاً توسط آنتی بادی‌ها اشغال شده است، توسط آنتی بادی‌ها تغییر شکل داده نمی‌شود.

"آناند" توضیح داد که این تیم با ترکیب میکروسکوپ الکترونی برودتی (cryo-EM) و طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم (HDXMS) توانسته است تصویر جامعی از آنچه هنگام چسبیدن آنتی بادی‌ها به ویروس‌های زیکا و دنگی اتفاق می‌افتد، به دست آورد.

وی افزود: این مثل آن کتاب‌های کارتون است که هر صفحه تصویر کمی متفاوت دارد و وقتی کتاب را به سرعت ورق می‌زنید، تصاویر را مانند یک فیلم کوتاه می‌بینید. به عنوان مثال یک کتاب حاوی نقاشی‌های یک اسب مسابقه را تصور کنید. میکروسکوپ الکترونی برودتی به شما نشان می‌دهد که اسب مسابقه چگونه به نظر می‌رسد و طیف سنجی جرمی تبادل هیدروژن/دوتریوم به شما سرعت حرکت اسب مسابقه را نشان می‌دهد. برای اینکه بتوانید یک اسب مسابقه را در حال حرکت توصیف کنید به هر دو تکنیک نیاز دارید. این مجموعه مکمل از ابزارها ما را قادر می‌سازد تا بفهمیم چگونه یک نوع آنتی بادی به طور متفاوت بر دو نوع ویروس تأثیر می‌گذارد.

وی خاطرنشان کرد که این واقعیت که هرچه آنتی بادی‌های بیشتری اضافه می‌کنند، ذرات ویروس دنگی بیشتر تغییر شکل می‌یابند، نشان می‌دهد که "استوکیومتری" (رابطه بین مقادیر واکنش دهنده‌ها و محصولات قبلی در طول و بعد از یک واکنش

شیمیایی) اهمیت دارد.

وی گفت: فقط وجود آنتی بادی کافی نیست، بلکه اینکه چه مقدار آنتی بادی اضافه می کنید میزان خنثی سازی را تعیین می کند.

در واقع این تیم دریافته است که در شرایط اشباع که در آن آنتی بادی ها در غلظت های کافی برای پر کردن تمام مکان های اتصال موجود بر روی ویروس های دنگی اضافه می شوند، ۶۰ درصد از سطوح ویروس تغییر شکل می یابند که این اعوجاج برای محافظت از سلول ها در برابر عفونت کافی است.

"آناند" می گوید: اگر آنتی بادی های کافی داشته باشید، آنها ذرات ویروس را به اندازه ای تغییر شکل می دهند که ویروس ها قبل از اینکه به سلول های هدف خود برسند، بی ثبات می شوند.

در واقع، زمانی که دانشمندان ویروس های دنگی متصل به آنتی بادی را با سلول های "BHK-۲۱" که یک رده سلولی از کلیه بچه همسترها است که اغلب در تحقیقات عفونت های ویروسی استفاده می شود، آزمودند، دریافتند که ۵۰ تا ۷۰ درصد سلول های کمتری آلوده شده اند.

"آناند" توضیح داد که در برخی از ویروس ها از جمله زیکا، آنتی بادی ها با مسدود کردن راه های خروجی کار می کنند تا به اصطلاح، مسافر نتواند از خودرو خارج شود.

وی می گوید: ما مکانیسم جدیدی را در ویروس دنگی پیدا کرده ایم که به موجب آن آنتی بادی ها اساساً خودرو را جمع می کنند، بنابراین حتی نمی تواند به سمت یک سلول برود.

اما چگونه آنتی بادی ها ذرات ویروس دنگی را تغییر شکل می دهند؟ "آناند" توضیح داد که برخلاف ویروس عامل بیماری کووید-۱۹ موسوم به "SARS-CoV-۲" که دارای پروتئین های سنبله ای است که در همه جهات بیرون زده اند، سطوح ویروس های زیکا و دنگی دارای قله ها و دره های صاف تر و در واقع، بیرون زدگی های کمتری هستند.

"آناند" خاطرنشان کرد که برای ویروس دنگی، آنتی بادی ها به ویژه ترجیح می دهند به قله های آن معروف به "رئوس پنج گانه" متصل شوند. هنگامی که تمام پروتئین های رئوس پنج گانه اشغال شدند، آنتی بادی ها به قله های مورد علاقه دوم خود یعنی "رئوس سه گانه" تبدیل می شوند. در نهایت، آنها تنها با "رئوس دوگانه" باقی می ماند.

وی افزود: آنتی بادی ها از رئوس دوگانه خوش شان نمی آید، زیرا بسیار متحرک هستند و به سختی می توانند به آنها متصل شوند. ما متوجه شدیم که وقتی رئوس پنج و سه گانه به طور کامل با آنتی بادی ها پیوند خورده اند، اگر آنتی بادی های بیشتری به محلول اضافه کنیم، ویروس شروع به لرزیدن می کند. این رقابت بین آنتی بادی هایی که تلاش می کنند وارد شوند و ویروسی که تلاش می کند آنها را از بین ببرد وجود دارد. در نتیجه، این آنتی بادی ها به جای اتصال به راس های دوگانه، در نهایت به داخل ویروس نفوذ می کنند و ما فکر می کنیم که این حفاری در ویروس است که باعث تکان خوردن و تغییر شکل ویروس و در نهایت غیرعملکردی شدن آن می شود.

تفاوت بین ویروس های "زیکا" و "دنگی" چیست؟ "آناند" توضیح داد که زیکا یک ویروس بسیار پایدارتر و پویاتر از "دنگی" است که دارای قطعات متحرک زیادی است.

دنگی و زیکا شبیه به هم هستند، اما هر کدام ویژگی متفاوتی دارند. دنگی ممکن است به عنوان یک ویروس متحرک تر به عنوان راهی برای جلوگیری از گرفتار شدن توسط آنتی بادی ها تکامل یافته باشد. قسمت های متحرک آن سیستم ایمنی را گیج می کند و از کار می اندازد.

به گفته "آناند"، به نظر می رسد که یک نوع آنتی بادی می تواند زیکا و دنگی را به دو روش مختلف خنثی کند، یکی در جایی که به ویروس متصل می شود و آن را غیرفعال می کند که همان روش سنتی در مورد فعالیت آنتی بادی است و دیگری جایی است که آن راسورخ می کند و ویروس را تغییر شکل می دهد.

اما در مورد سایر ویروس ها چطور است؟ "آناند" گفت که استراتژی تغییر شکل که آنها کشف کرده اند ممکن است توسط آنتی بادی ها در هنگام مواجهه با انواع دیگر ویروس ها نیز مورد استفاده قرار گیرد.

وی گفت: ویروس تب دنگی فقط یک ویروس نمونه است که ما در آزمایش های خود از آن استفاده کردیم، اما فکر می کنیم این استراتژی ممکن است به طور گسترده بر روی هر ویروسی قابل اجرا باشد. ممکن است آنتی بادی ها ابتدا از طریق روش ممانعت در خنثی کردن ویروس ها نقش داشته باشند و اگر موفق نشوند، به روش تغییر شکل متوسل شوند.

آیا کاربردهای بالقوه ای از این یافته ها وجود دارد؟ "آناند" گفت: این یافته ها می تواند در طراحی آنتی بادی های درمانی مفید باشد.

وی افزود: آنتی بادی های "HMAb C۱۰" مخصوص ویروس های دنگی و زیکا هستند و به طور اتفاقی می توانند ویروس های زیکا و دنگی را به دو روش مختلف خنثی کنند. اما شما می توانید به طور بالقوه برای درمان بیماری های دیگر مانند کووید-۱۹ نیز درمان هایی با همین قابلیت ها طراحی کنید. با ایجاد یک داروی درمانی با آنتی بادی هایی که هم می توانند ویروس ها را فلج کنند و هم تغییر شکل دهند، احتمالاً می توانیم به خنثی سازی بیشتری دست پیدا کنیم.

وی ادامه داد: شما نمی خواهید منتظر بمانید تا ویروس به بافت هدف خود برسد، بنابراین اگر بتوانید چنین ترکیب درمانی را به عنوان اسپری بینی که در زمانی که ویروس در همان ابتدا وارد بدن می شود، معرفی کنید، می توانید حتی از ورود آن جلوگیری کنید. با انجام این کار، حتی ممکن است بتوانید از آنتی بادی کمتری استفاده کنید، زیرا تحقیقات ما نشان می دهد که برای خنثی کردن ویروس از طریق روش تغییر شکل، آنتی بادی کمتری لازم است.

به طور کلی "آناند" تأکید کرد که اهمیت این مطالعه در این است که یک استراتژی کاملاً جدید را نشان می دهد که برخی از آنتی بادی ها برای غیرفعال کردن برخی از ویروس ها از آن استفاده می کنند.

وی گفت: پیش از این، تنها چیزی که در مورد آنتی بادی ها می دانستیم این بود که آنها به ویروس ها متصل می شوند و آنها را خنثی می کنند. اکنون می دانیم که آنتی بادی ها می توانند ویروس ها را حداقل به دو روش مختلف و شاید حتی بیشتر خنثی کنند. این تحقیق دری را به روی یک مسیر کاملاً جدید از اکتشاف باز می کند.

این مطالعه توسط بنیاد ملی تحقیقات سنگاپور، وزارت بهداشت سنگاپور و دانشگاه "پن استیت" حمایت شده است.