

مهندسی پروتئین

آنها است می توان برای بررسی این پارامتر مورد آمینو اسیدهای زنجیره شده از روش های مدل سازی کامپیوتری استفاده کرد.

تخمین زده می شود که در سال ۲۰۱۷ ارزش محصولات حاصل از این دانش به ۱۶۸ میلیارد دلار برسد. دو استراتژی برای مهندسی پروتئین در نظر گرفته می شود که عبارت است از طراحی پروتئین صحیح و منطقی (Rational) و تکامل مستقیم. هر کدام از این تکنیک ها غالبا به تنهایی مورد استفاده قرار نمی گیرد بلکه دانشمندان غالبا این دو را توأم با یکدیگر به کار می گیرند.

در بخش های بعدی به جزئیات بیشتری از دانش ساختار و عملکرد پروتئین خواهیم پرداخت. در دو رویکرد عنوان شده آنچه به طراحی و رسیدن به یک ساختار مهندسی شده دانشمندان را رهنمون می کند ایجاد جهش در ساختار ژنتیکی سلول و در نتیجه رسیدن به پروتئین مطلوب خواهد بود.

چشم اندازهای فعلی و آینده مهندسی پروتئین عبارتند از: کریستالوگرافی با استفاده از اشعه X، سنتز شیمیایی DNA، مدل سازی کامپیوتری ساختار درهم پیچیده پروتئین (structure folding)، و همچنین ترکیب اطلاعات ساختار کریستالی و شیمیایی پروتئین با سنتز ژن های مصنوعی که بعنوان یک رویکرد قوی برای بدست آوردن پروتئین هایی با خواص مطلوب در نظر گرفته شده است. امروزه روش ها و کاربردهای مهندسی پروتئین در تکنولوژی های مختلفی مطرح است که بسیار گسترده شده اند. اندازه و آرایش فضایی مولکول های پروتئینی را نیز می توان با روش های مهندسی پروتئین تغییر داد. چنین تغییراتی عمدتا برای بررسی ارتباط ساختار و عملکرد به کار می رود. برای رسیدن به این هدف می توان از چند روش استفاده کرد.

جهش های نقطه ای

با جابجایی یک آمینو اسید با آمینو اسید دیگر در جایگاهی خاص از سکانس آمینواسیدی، می توان تغییراتی را در ساختمان پروتئین اعمال کرد که این تغییرات عملکرد آن پروتئین را تحت تاثیر خود قرار می دهد.

جهش های حذفی

علاوه بر جایگزینی آمینواسیدها می توان با حذف آمینواسیدها به صورت تکی یا گروهی از توالی پروتئینی، پروتئین های جدید ایجاد کرد. به این روش جهش حذفی گفته می شود. این روش، روشی موثر برای ایجاد پروتئین هایی کوچک تر است که تنها حاوی یک یا چند بخش از پروتئین اصلی است.

مهندسی پروتئین به فرآیند تولید پروتئین های مفید و ارزشمند به صورت مصنوعی گفته می شود. مهندسی پروتئین دانش جدیدی است که با فهم دقیقی از انواع ساختمان های دو بعدی و سه بعدی پروتئین به متخصصان این زمینه امکان طراحی های گوناگونی خواهد داد. مهندسی پروتئین علمی است که به دانشمندان این امکان را می دهد که با تغییر توالی اسید های آمینه به تبع آن تغییر ساختار آن به عملکرد بسیار بهتری در مورد پروتئین ها به خصوص آنزیم ها دست پیدا کنیم. این علم شامل دست کاری و اصلاح DNA ی کدکننده اسیدهای آمینه و در نتیجه اصلاح توالی اسید آمینه ای است.

برای دست یابی به پروتئین های دلخواه به واسطه ی تغییر ژنتیکی از سلول های عادی و یا سیستم هایی که دارای فاکتور های کپی برداری DNA هستند استفاده می شود. روش جایگزینی که برای این دست کاری محتوای ژنتیکی موجود است، گردهم آوری آمینواسیدها و ساخت زنجیره های پلی پپتیدی تحت شرایط کنترل شده ی شیمیایی است. یکی از دو انتهای زنجیره به یک بخش حمایتی جامد اتصال پیدا کرده و در نهایت عوامل و ماهیت های گوناگون شیمیایی تعیین می کنند که چه اسیدهای آمینه ای به انتهای آزاد زنجیره اتصال پیدا کرده و آن را رشد دهند. در نهایت زنجیره ی پلی پپتیدی جدید جدا شده و خالص سازی می شود. در صنعت بیوتکنولوژی از مهندسی پروتئین به طور ویژه ای برای ساخت آنزیم استفاده می شود. از آنجایی که عامل تعیین کننده ی عملکرد پروتئین ها همان ساختار سه بعدی

پروتئین های هیبریدی

می توان توالی آمینواسیدی یک پروتئین را به پروتئین دیگر جوش داد که به این ساختمان پروتئینی جدید، پروتئین هیبرید یا کیمریک گفته می شود که به طور کلی ویژگی های هر دو ساختمان را داراست. پروتئین های هیبریدی بطور گسترده ای در مطالعه اینترکشن بین دو یا چند پروتئین به کار می رود.

در مهندسی پروتئین دانشمندان نخست به اطلاعات جامع و کاملی از ساختار و عملکرد پروتئین ها دست خواهند یافت تا بتوانند به پشتوانه ی این دانش به تغییرات مورد نیاز دست پیدا کنند. این رویکرد بسیار ارزان قیمت بوده و به لحاظ تکنیکی آسان است، چرا که جهش زایی مستقیم در یک مکان ویژه به طور ایده آلی گسترش یافته است. اما در این رویکرد مشکل اساسی عدم دستیابی به اطلاعات و دانش کافی نسبت به ساختار سه بعدی پروتئین است. همچنین حتی با وجود این شناخت تعیین اثر جهش های مختلف بر روی پروتئین نهایی ایجاد شده، بسیار دشوار و دست نیافتنی خواهد بود.

الگوریتم های کامپیوتری جهت طراحی پروتئین ها، دانشمندان را در شناخت و تعیین کانفورماسیون فضایی و نیز توالی بندی مناسب اسید های آمینه به صورتی که آرایش سه بعدی آنها دارای حداقل انرژی خود یا به عبارتی حداکثر پایداری باشد یاری می کند. زمانی که توالی اسید آمینه های مورد بررسی طولانی باشد، روش های مدل سازی کامپیوتری تعیین ساختار را بسیار آسان خواهد کرد در مهندسی پروتئین از پروسه ی ساخت طبیعی پروتئین در بدن، تقلید می کند. مهندسی پروتئین می تواند در هر دو شرایط درون تنی و برون تنی انجام پذیرد. یکی از کاربردهای مهندسی پروتئین، ایجاد پروتئین های درمانی با ویژگی های بهبود یافته مثل انحلال پذیری بالاتر و یا پایداری بیشتر است. همچنین از این روش برای رسیدن به فعالیت های بیولوژیکی جدید نیز استفاده می شود مثل تولید آنتی بادی های کاتالیتیک، آنتی بادی هایی که قادر به کاتالیز واکنشی خاص است.

استراتژی های مهندسی پروتئین

جهش زایی تصادفی یا رندوم

ایده ای که در ورای این استراتژی قرار دارد تغییر آمینواسیدهای موجود در یک توالی پپتیدی است که به واسطه ی این تغییر به یک توالی جدید و در نتیجه پروتئین جدید دست پیدا کنیم. مثالی از این استراتژی روش تکامل مستقیم است. در این روش ابتدا با استفاده از کیت های جهش زایی، جهش مورد نظر اعمال شده و در نتیجه پروتئین طراحی جدیدی پیدا خواهد کرد. در این روش ممکن است راندمان کار با بروز شرایط آنزیمی کاهش پیدا کند. پژوهشگران در این استراتژی از تغییرات دما و pH در محیط کشت سلول برای ایجاد جهش استفاده می کنند. در روش تکامل مستقیم دو دسته تغییرات صورت می گیرد.

در دسته ی اول یک نو ترکیبی تصادفی در دسته ای از سکانس های وابسته ی ژنتیکی اتفاق می افتد. در دسته ی دوم یک تغییر تصادفی در سکانس های پروتئینی ایجاد می شود. مزیت این رویکرد این است که دانش ساختاری زیادی نیاز نیست و تغییرات ایجاد شده در فواصل غیر مشخص نسبت به جایگاه فعال می تواند ایجاد شود. اما دلیل اینکه تغییرات ایجاد شده بسیار کوچک هستند لازم است این پروسه چند بار تکرار شده و در متغیر های مختلفی پایش شوند.

طراحی مقایسه ای

در این روش از مقایسه ی پروتئین های مشابه در رده های مختلف سلولی در راستای دستیابی به خصوصیات مطلوب استفاده می کنند. برای مثال در مورد پروتئین هموگلوبین دانشمندان تمایل داشتند تا آن را نسبت به عوامل جهش زا مقاوم کنند. برای این منظور دانشمندان به مقایسه ی پروتئین های مقاوم به جهش در سلول اسپرم پرداخته و سعی کردند در این سلول توالی مقاوم کننده ی پروتئین را به جهش شناسایی کرده و آن را در هموگلوبین ایجاد کنند. در نتیجه دریافته شد که با تغییر کدام آمینواسیدها این تغییر مثبت در پروتئین هموگلوبین انسانی ایجاد می شود.

طراحی صحیح یا Retional

در این روش با استفاده از شناخت دقیق اسیدهای آمینه ی موجود در یک پروتئین خاص به طراحی و ساخت آن پروتئین پرداخته می شود. برای مثال مطالعات فراوانی در زمینه شناخت دقیق ناحیه ی متصل شونده ی هموگلوبین به مولکول اکسیژن انجام شده است. با استفاده از روش کریستالوگرافی با اشعه ی ایکس ساختار سه بعدی این پروتئین و نیز همگام برقراری لیگاند ذکر شده مشاهده شد. در نتیجه با استفاده از این استراتژی جهش موثر را برای قرار گیری آمینواسید مربوط به این اتصال مشخص می شود. در این روش با داشتن اطلاع کافی از توالی اسیدهای آمینه جایگاه دقیق جهش مشخص و معین است.

مهندسی آنزیم

مهندسی آنزیم عبارت است از کاربرد آنزیم هایی که در ساختار آنها اصلاح ایجاد کرده ایم و یا اصلاح فعالیت کاتالیزوری یک آنزیم به منظور تولید متابولیت های جدید و یا بهبود فعالیت آن آنزیم. در این حالت مسیرهای جدیدی را برای انجام واکنش مشاهده خواهیم کرد. محصولات حاصل از این واکنش می توانند شامل مواد شیمیایی، مواد دارویی، سوخت، مواد غذایی و یا مکمل های کشاورزی باشند. در مهندسی

آنزیم از DNAهای نو ترکیب استفاده می شود که در راستای رسیدن به توالی مناسب عملکرد در آنزیم در آن جهش مصنوعی ایجاد شده است. آنزیم ها لازم است همواره عملکرد اختصاصی خود را حفظ کنند. به علاوه بتوانند خود را در شرایط ذخیره و همچنین بتوانند ساختار پروتئینی خود را در شرایط پیچیده ی واکنش های بیولوژیکی مانند pHهای بسیار بالا یا بسیار پایین، شرایط دمایی متفاوت ؛ غلظت بالای سوبسترا و حضور نمک های آلی حفظ کنند. در نتیجه لازم است برای بهینه سازی عملکرد و حفظ ساختار آنزیم ها از مهندسی پروتئین استفاده شود تا بتوان آن را به هر لحاظ مقاوم کرد. با توجه به شمار افزاینده ی تعداد ساختار های پروتئینی و همچنین مدل های موثق و قابل اعتماد و نیز دیتاهای بیوشیمیایی

و روش های کامپیوتری مهندسی آنزیم می تواند روز به روز پیشرفت چشمگیری داشته باشد و حوزه ی وسیعی را از روش های تصادفی مانند تکامل مستقیم تا طراحی صحیح (Retional) تا نیمه صحیح (Semi-Retional) در برگیرد. برای ساخت آنزیم های جدید ابتدا لازم است ساختار سه بعدی یک آنزیم پروتئینی خاص و در نتیجه عمل وابسته به آن را بدانیم سپس با ایجاد foldingهای جدید به عملکرد مناسب تر که در نمونه ی طبیعی آن مشاهده نمی شود دست پیدا کنیم. چالش اساسی در مورد آنزیم هایی است که ساختار آن در طبیعت تاکنون وجود نداشته و توالی پپتیدی آن برحسب سکانس های طبیعی نیست.

منابع

- Kuhlman, Brian; Dantas, Gautam; Ireton, Gregory C.; Varani, Gabriele; Stoddard, Barry L. & Baker, David (2003), "Design of a Novel Globular Protein Fold with Atomic-Level Accuracy", Science, 302 (5649): 1364-1368, Bibcode:2003Sci...302.1364K, doi:10.1126/science.1089427, PMID 14631033.
- Kuhlman, Brian; Dantas, Gautam; Ireton, Gregory C.; Varani, Gabriele; Stoddard, Barry L. & Baker, David (2003), "Design of a Novel Globular Protein Fold with Atomic-Level Accuracy", Science, 302 (5649): 1364-1368, Bibcode:2003Sci...302.1364...K, doi:10.1126/science.1089427, PMID.14631033

امیدواریم خدمات ما کمکی باشد تا نرخ سرطان سینه در کشور در حد کنترل شده بماند

برگزاری کارگاه آموزشی شرکت برای رادیولوژیست ها گفت: نرخ سرطان سینه در کشور ما بسیار بالا رفته است. آگاهی نسبی در این زمینه کم است و خانم های ایرانی آگاهی کافی ندارند که بتوانند از بیماری جلوگیری کنند و درمان صحیح تری داشته باشند. همچنین به دلیل ترس از ماموگرافی و برخورد اشعه و پرتو دهی، سراغ پیشگیری و درمانشان نمی روند. درواقع هدف ما یک فرهنگ سازی است، چراکه طبق جمله معروف پیشگیری بهتر از درمان است، با اسکرینینگ می توانند سرطان های اولیه را تشخیص دهند. اگر طرح اسکرین همه گیر شود و این فرهنگ جاییفتد، عملاً درمان بهتر و میزان مرگ و میر کاهش پیدا می کند. بسیاری از رادیولوژیست ها کار روتین با دستگاه ماموگرافی را می دانند، اما اهمیت تکنیک درست کارکردن با دستگاه به تشخیص بهتر تومور کمک می کند. وی همچنین در ادامه به قابلیت و ویژگی دستگاه که توموسنتز اشاره کرد و گفت: تصویر مقطع به مقطع از پستان داده و جایگزین ماموگرافی 2D شده است. وی افزود: هم اکنون باور غلطی حتی در برخی پزشکان ما جافته که اول بافت پستان را سونوگرافی می کنند و بعد ماموگرافی! در صورتی که ماموگرافی مانند یک نقشه می ماند و با پیشرفت فناوری هیچ روش تشخیصی جایگزین ماموگرافی نشده است. حتی برخی از پزشکان بر این تصورند که ماموگرافی خودش سرطان زاست. هنوز هم اگر ماموگرافی را با فن درست انجام دهند، اطلاعات درستی در تشخیص زودرس بیماری می دهد. از دیگر قابلیت های دستگاه، کیت بایوپسی است که از توده های مشکوک که شناسایی شده، نمونه برداری می شود. به هر حال تمام این آگاهی ها را در ورک شاپ ها به حاضران ارائه می دهیم و امیدواریم این خدمات کمکی باشد تا نرخ سرطان سینه را در کشور در حد کنترل شده نگه داریم.

اولین سمینار سرطان پستان از طرف شرکت تهران فوکا نماینده انحصاری کمپانی فوجی فیلم در تاریخ ۱۹-۱۷ آذرماه در سالن کنفرانس برج اسکان واقع در میرداماد با حضور نمایندگان خارجی و اصلی شرکت فوجی فیلم، مدیران و کارشناسان شرکت تهران فوکا و مدعوین بسیاری از متخصصان حوزه ی رادیولوژی برگزار شد. این برنامه شامل سخنرانی (تئوری) در روز اول، کارگاه آموزشی کار با دستگاه های ماموگرافی دیجیتال و رادیولوژی پرتابل و دیجیتال و سیستم پکس برای کارشناسان رادیولوژی مدعو از شهرستان در روز دوم و متعاقباً برای مدعوین پایتخت در روز آخر بود. پذیرایی از مهمانان نیز در هتل هما انجام گرفت. مهندس ساسان عزیزی مدیرکل شرکت تهران فوکا دانش آموخته رشته های مدیریت بازرگانی، روابط بین الملل و سیاست و MBA به مدت ده سال در سوئیس بوده است و سابقه ی فعالیت ۶ ساله را در شرکت های فوجی فیلم ژاپن و اروپا در کارنامه ی خود دارد و هم اکنون ۴ سال است که در شرکت تهران فوکا فعالیت دارد.

عزیزی با تأکید بر اینکه سرطان پستان بیشترین درصد مرگ و میر را به خود اختصاص داده است گفت: در صورتی که با غربالگری و تشخیص به موقع آن در استیج ۱ و ۲ باشد می شود با آن مبارزه کرد. هدف اصلی این سمینار تبادل نظر و ایده و تجربه درباره ی غربالگری سرطان پستان در ایران و ژاپن بود. وی افزود: سمینار سرطان پستان از طرف وزارت بهداشت حمایت شده و با تأییدیه هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفته است.

وی در مورد جزئیات و محتوای برنامه ی سخنرانی ها گفت: در روز اول به ارائه اطلاعات و تجربه کشورها حول مسائل الگوریتم و تشخیص تصویر و تومور پرداخته شد. ثابت یکتا کارشناس تنظیم کیفیت تصویر دستگاه ها و کنترل کیفی شرکت نیز در گفتگو با ماهنامه در رابطه با اهمیت