(دکتر اسلامی)

تغییرات DNA که پروتئین را تغییر نمی دهد،
اما درطی زمان بر عملکرد تأثیر می گذارد.

تغییر در توالی DNA یک کدون ممکن است باقیمانده اسید آمینه مربوطه را در پروتئین کدگذاری شده تغییر ندهد زیرا هر باقی مانده می تواند توسط چندین کدون رمزگذاری شود.

این فرضیه Wobble نامیده می شود.

تاکنون چنین تغییرات مترادفی در DNA، جهش‌های «بی‌صدا» تلقی می‌شد که بر ساختار یا عملکرد پروتئین حاصل تأثیری نداشت.

شیمیدانان دانشگاه ایالتی پنسیلوانیا مطالعات محاسباتی و تجربی انجام داده‌اند تا نشان دهند که چنین نیست.

آنها ادعا می کنند که جهش های "بی صدا " همچنان می توانند بر سنتز و عملکرد پروتئین تأثیر بگذارند.

به گفته تیم تحقیقاتی، تغییرات ژنتیکی که سرعت سنتز پروتئین را بدون تغییر توالی اسیدهای آمینه در پروتئین تغییر می‌دهد، می‌تواند پروتئین را به روش‌های غیرعادی تا کند تا فعالیت آن را تغییر دهد.

این یافته ها اهمیت سرعت سنتز پروتئین، علاوه بر توالی، در تعیین ساختار و عملکرد پروتئین ها را برجسته می کند.

دکتر اد اوبراین، استاد شیمی در ایالت پن و نویسنده مسئول این مطالعه، گفت:

«نتایج ما توضیح و توضیحی درباره چگونگی کنترل سینتیک ساختار و عملکرد پروتئین ارائه می‌کند. "

این برای هر زمینه ای که سنتز پروتئین را شامل می شود، پیامدهایی دارد.

تاخوردگی اشتباه پروتئین نیز به برخی از بیماری های انسانی کمک می کند.

بنابراین، کار ما نشان می دهد که ممکن است یک دسته کاملاً جدید از اهداف دارویی برای توسعه داروهای آینده وجود داشته باشد.

این مطالعه در مجله Nature Chemistry چگونه جهش های مترادف ساختار و عملکرد آنزیم را در بازه های زمانی طولانی تغییر می دهند منتشر شد.

محققان با استفاده از مدل‌سازی چند مقیاسی سه آنزیم اشرشیاکلی

(کلرامفنیکل استیل ترانسفراز نوع III، دی آلانین-دی-آلانین لیگاز B و دی هیدروفولات ردوکتاز) تغییرات در فعالیت خاص ناشی از جهش‌های مترادف را اندازه‌گیری کردند.

اوبراین گفت:

ما از « synonymous مترادف » و « silent بی صدا » به جای یکدیگر برای توصیف جهش‌هایی استفاده می‌کردیم که توالی پروتئین را تغییر نمی‌دهند، زیرا تصور می‌شد که عملکرد پروتئین را تغییر نمی‌دهند.

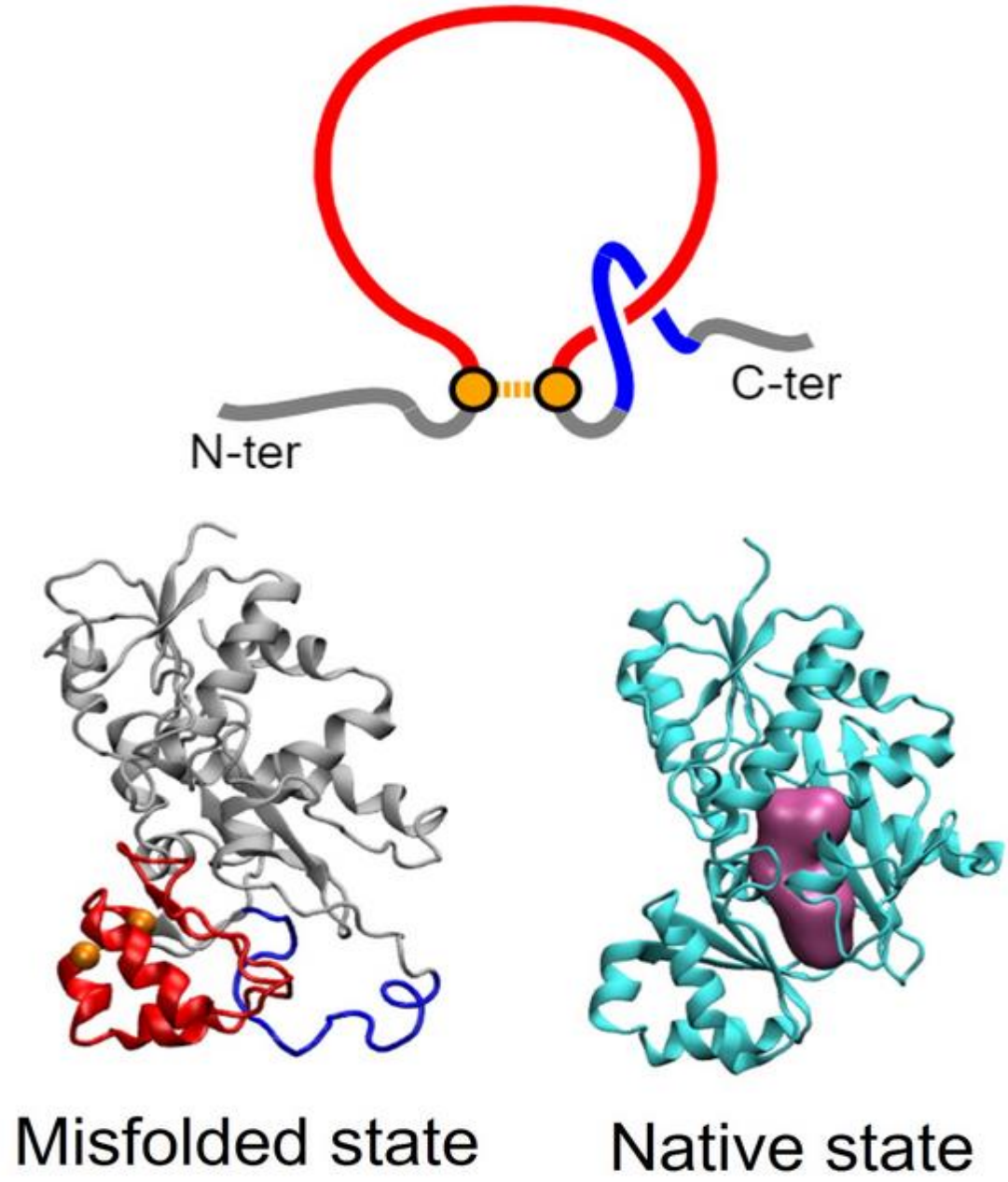
اما، مدتی است که می‌دانیم همه جهش‌های مترادف بی صدا نیستند.

بیش از دو دهه پیش، نشان داده شد که جهش‌های مترادف می‌توانند فعالیت پروتئین‌ها را کاهش دهند، اما هنوز مشخص نبود که چه اتفاقی در سطح مولکولی می‌افتد تا این تغییر را ایجاد کند.

دکتر یانگ جیانگ، استادیار پژوهشی شیمی در ایالت پن و اولین نویسنده این مقاله، گفت:

«به دلایل مختلف، برخی از کدون‌ها با سرعت‌های مختلف توسط ریبوزوم ترجمه می‌شوند.

برای سه آنزیم مختلف - پروتئین‌های تخصصی که واکنش‌های بیوشیمیایی را کاتالیز می‌کنند - یک نسخه از mRNA متشکل از کدون‌های با ترجمه سریع و یک نسخه متشکل از کدون‌هایی که به آرامی ترجمه می‌شوند شبیه‌سازی کردیم و سپس تولید پروتئین نوپا را مدل‌سازی کردیم، چگونه آن را پس از ترجمه تا می‌کنیم. و فعالیت آن.»



مطالعه مدل‌سازی جهش‌های مترادفی را نشان می‌دهد که توالی DNA یک ژن را تغییر می‌دهند، اما توالی پروتئین کدگذاری شده نمی‌تواند با تغییر سرعت سنتز پروتئین بر تولید و عملکرد پروتئین تأثیر بگذارد. بالا: تصویری از کلاس جدیدی از تا کردن اشتباه پروتئین به نام درهم‌تنیدگی کمند غیرکووالانسی که می‌تواند ناشی از تغییرات در سرعت سنتز پروتئین ناشی از جهش‌های مترادف باشد. پایین: ساختار پروتئینی که حالت بومی و حالت تاخوردگی اشتباه خود را با درهم تنیدگی کمند غیرکووالانسی نشان می‌دهد. [یانگ جیانگ، ایالت پن]

پیش‌بینی‌های محققان برای تغییرات در فعالیت پروتئین براساس مطالعات شبیه‌سازی با نتایج تجربی مطابقت داشت. آنها سپس ساختارهای پروتئینی پیش‌بینی‌شده و مسیرهای تاشو از مدل‌های خود را برای شناسایی تغییرات مولکولی که می‌توانست به تغییرات در فعالیت منجر شود، بررسی کردند.

جیانگ می‌گوید:

«در مدل‌های خود، کلاس جدیدی از پروتئین‌ها را پیدا کردیم که به اشتباه تاخورده می‌شدند که آن را «درهم‌تنیدگی کمند غیر بیضی» می‌نامیم. اساساً، بخشی از پروتئین یک حلقه بسته تشکیل می‌دهد و یک انتهای پروتئین به اشتباه از حلقه عبور می‌کند و برای مدت طولانی به دام می‌افتد.»

چنین تا کردن نادرست می‌تواند فعالیت آنزیمی را با رخ دادن در نزدیکی محل فعال آنزیم یا با اجتناب از شناسایی توسط پروتئین‌های چپرون که به طور معمول پروتئین‌های تا شده اشتباه را شناسایی، تا کردن یا حذف می‌کنند، کاهش دهد.

ما نقاط عطف را در حین تا شدن می بینیم که در آن پروتئین می تواند مسیری را طی کند که به پروتئینی که به درستی تا شده می رسد یا مسیری را طی کند که به درهم تنیدگی کمند منتهی می شود.

ما این را «تقسیم جنبشیkinetic partitioning» می‌نامیم.

به نظر می‌رسد سرعت یا آهستگی پروتئین ترجمه می‌شود - سینتیک فرآیند - به نظر می‌رسد روی مسیری که پروتئین احتمالاً در آن قرار دارد تأثیر بگذارد.

این یافته های جدید در مورد تأثیرات سرعت سنتز پروتئین بر ساختار و عملکرد آن ممکن است بر مطالعات بیوشیمی، بیوتکنولوژی و پزشکی تأثیر بگذارد.

https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/dna-changes-that-dont-change-protein-still-affect-function-in-time/