

بیوفیزیک برهم کنش آلفا سینوکلئین با غشاها

میترا پیرحقی*، علی اکبر صبوری

مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

(این مقاله در مجموعه سمینارهای تحصیلات تکمیلی بیوفیزیک در نیمسال اول 95-96 ارائه گردید)

چکیده

مقدمه: آلفا سینوکلئین (αS) یکی از پروتئین‌های غشایی است که ذاتاً بی‌نظم بوده و آمیلوئیدوژنیک می‌باشد که در بیماری پارکینسون (PD) درگیر است. اگرچه نقش دقیق αS هنوز مشخص نشده، اما شواهد زیادی پیشنهاد می‌کنند که αS به طور مستقیم، هم در شرایط فیزیولوژیکی و هم در شرایط بیماری‌زایی، با لیپیدها و غشاها برهم کنش می‌دهد. ماهیت برهم کنش αS با غشاها فیزیولوژیکی و مصنوعی پیچیده است و بستگی به ترکیب فسفولیپیدی غشاها، اندازه وزیکولها و همچنین نسبت لیپیدهای غشا به پروتئین دارد.

روش‌ها: در این پژوهش، پروتئین آلفا سینوکلئین برای مطالعه در نظر گرفته شد. روش‌های مختلفی از جمله آنیزوتروپی فلورسانس، ^{19}F رزونانس مغناطیس هسته‌ای، دو رنگ‌نمایی دورانی، میکروسکوپ نیروی اتمی و همچنین پراکنده‌گی نور دینامیک برای مطالعه برهم کنش بین αS و دولایه و وزیکولهای لیپیدی که تقلید کننده غشاها پلاسمایی و میتوکندری هستند، استفاده شد.

بحث و نتیجه: اتصال αS -لیپید، می‌تواند سبب افزایش توان فیبریله شدن از طریق ترویج تشکیل تجمعات در سطح غشا می‌شود. در حضور مولکولهای لیپیدی و شوینده‌ها، αS ساختار دوم مارپیچ آلفا به خود می‌گیرد و سرعت تشکیل تجمع آن چندین برابر افزایش می‌یابد. این پروتئین به وزیکولهای فسفولیپیدی تک لایه که دارای فسفولیپیدهای اسیدی هستند، متصل می‌شود ولی به وزیکولهای با بار خالص صفر متصل نمی‌شوند. همچنین αS ترجیحاً به وزیکولهای با قطر کوچکتر، بر خلاف وزیکولهای با قطر بزرگتر، تمایل اتصال دارد. بخش میانی ناحیه N-ترمینال αS که دارای توالی تکراری KAKEGVVAAAE می‌باشد، احتمالاً از طریق برهم کنش الکترواستاتیک بین لیزین و کاردیولپین، در این فرایند اتصال نقش دارد. افزایش دما سبب افزایش فرایند اتصال αS وحشی به غشا می‌شود اما در گونه جهش یافته A30P این اثر را ندارد.

استنتاج: ماهیت اتصال αS به غشاها فسفولیپیدی عمیقاً به خواص فیزیکی و شیمیایی لیپید گره خورده است. این نتایج نقش کلیدی برهم کنش‌های غشایی را نشان می‌دهد که می‌توانند در تحریک تبدیل αS از فرم محلول آن به فرم تجمع یافته آن مؤثر باشد و در توسعه بیماری‌های زوال عصبی در ارتباط باشد.

کلید واژه: آلفا سینوکلئین، وزیکولهای لیپیدی، غشاها مدل، بیماری پارکینسون.

مراجع

1. I. G. Zgoneanu, Y. J. Yang, A. S. Krois, Md. E. Haque, G. J. Pielak, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1818, 512–519.
2. L. Kjaer, L. Giehm, T. Heimburg, D. Otzen, *Biophysical Journal*, 2009, 96, 2857–2870.
3. A. N. D. Stefanovic, M. T. Stockl, M. M. A. E. Claessens, V. Subramaniam, *FEBS Journal*, 2014, 281, 2838–2850.
4. W. S. Davidson, A. Jonas, D. F. Clayton, J. M. George, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 9443–9449.
5. C. Galvagnion, A. K. Buell, G. Meisl, T. C. T. Michaels, M. Vendruscolo, T. P. J. Knowles, C. M. Dobson, *Nature Chemical Biology*, 2015, Early Online, 1-6.