

מאיכילוב לעולם

פרסומים מדעיים בולטים של חוקרי המרכז הרפואי ת"א איכילוב



פוענח מבנה האנזים *cis*-prenyltransferase. תגלית זו מהווה פריצת דרך בהבנת סדרת מחלות קשות הנגרמות ע"י פגם בתפקוד אנזים זה ופותחת לראשונה את הדרך לפיתוח פתרונות טיפוליים למחלות אלו

תוצאות המחקר בהובלתם של ד"ר משה גלעדי, רופא-חוקר בתכנית 'אוריון' וד"ר יוני חייטין, מהחוג לפיזיולוגיה ופרמקולוגיה בפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר באוניברסיטת ת"א, פורסמו בכתב העת Science Advances.

תקציר המאמר

רקע:

אנזימים הם חלבונים אשר מזרזים תגובות כימיות בכל סוגי ממלכות החיים. מחקר זה אשר בוצע בתמיכת קרן אוריון, התמקד באנזים *cis*-prenyltransferase, שהינו בעל תפקיד מרכזי בעיבוד תוך-תאי של חלבונים. כמו כן, מוטציות באנזים זה נמצאו כגורמות למחלות באדם. במהלך פעילותו, מייצר האנזים *cis*-prenyltransferase מולקולה שומנית ארוכה, החיונית לתפקוד התא, ברצף חוזרני (Tandem repeat) של חיבור אבני בניין קצרות באופן טורי. באופן מפתיע, התוצר הסופי גדול בהרבה מהאתר הפעיל של האנזים בו מתרחשת התגובה הכימית הנדרשת להתארכות שרשרת התוצר, ולכן עד כה לא היה ברור כיצד יצירתו מתאפשרת.

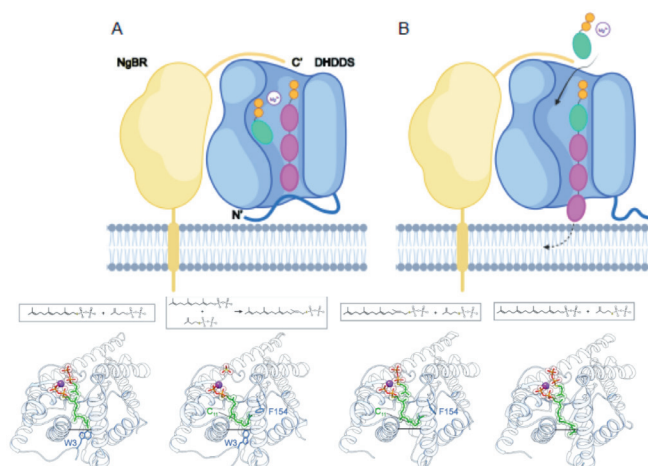
מה גילה המחקר?

במחקר זה, פענחו ד"ר גלעדי וד"ר חייטין את מבנה האנזים בנקודות זמן שונות לאורך מחזור פעילותו וגילו כי היווצרותו של התוצר מובילה להופעת פתח יציאה חדש, דרכו התוצר המתארך יכול לעבור לממברנות תאיות סמוכות ולהתאחסן בהן באופן יציב עד להגעה לאורך הסופי ולשחרור מהאתר הפעיל.

מהי משמעות הגילוי?

מנגנון ייחודי זה הוא בעל משמעות רבה להבנת מנגנוני מחלות הנגרמות ע"י מוטציות באנזים ולפיתוח תרופות עתידיות. כמו כן, יש לגילוי פוטנציאל בתחום הביוטכנולוגיה, שכן אנזימים דומים נודעים ביכולתם לזרז ייצור גומי בצמחים, ופענוח מנגנון פעילותם יוכל לאפשר פיתוח מערכות ליצירת גומי טבעי בקנה מידה תעשייתי.

בתמונה המחשה של המנגנון המוצע (חלק עליון) והמבנים שפוענחו (חלק תחתון).



לקריאת המאמר <<

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

STRUCTURAL BIOLOGY

Structural basis for long-chain isoprenoid synthesis by *cis*-prenyltransferases

Moshe Giladi^{1,2*}, Michal Lisnyansky Bar-El¹, Pavla Vaňková³, Alisa Ferofontov¹, Emelia Melvin¹, Suha Alkaderi¹, Daniel Kavan³, Boris Redko⁴, Elvira Haimov⁴, Reuven Wiener⁵, Petr Man³, Yoni Haitin^{1,6*}

Isoprenoids are synthesized by the prenyltransferase superfamily, which is subdivided according to the product stereoisomerism and length. In short- and medium-chain isoprenoids, product length correlates with active site volume. However, enzymes synthesizing long-chain products and rubber synthases fail to conform to this paradigm, because of an unexpectedly small active site. Here, we focused on the human *cis*-prenyltransferase complex (*hcis*-PT), residing at the endoplasmic reticulum membrane and playing a crucial role in protein glycosylation. Crystallographic investigation of *hcis*-PT along the reaction cycle revealed an outlet for the elongating product. Hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry analysis showed that the hydrophobic active site core is flanked by dynamic regions consistent with separate inlet and outlet orifices. Last, using a fluorescence substrate analog, we show that product elongation and membrane association are closely correlated. Together, our results support direct membrane insertion of the elongating isoprenoid during catalysis, uncoupling active site volume from product length.



ד"ר משה גלעדי, רופא-חוקר בתכנית 'אוריון' ומרצה בכיר בחוג לפיזיולוגיה ופרמקולוגיה בפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר באוניברסיטת תל-אביב