കുട്ടിക്കാലത്തെ തിമിരം മനസ്സിലാക്കുന്നതിലേക്ക്

ഖാണ്ഡേക്കർ ജിശാൻ ബാരി
(ഗവേഷണ വിദ്യാർത്ഥി, ടി. ഐ. എഫ്. ആർ ഹൈദരാബാദ്)

Translation: Anu Joy

കുട്ടികളിലെ തിമിരത്തിന്റെ ജനിതക ഉത്ഭവം മനസിലാക്കുന്നതിന് ലക്ഷ്യമിട്ടുള്ള ഒരു പഠനത്തിന്റെ ഫലങ്ങൾ 2013-ൽ സിക്വാൻ ഹു, സൂ മാ എന്നിവരുടെ നേതൃത്വത്തിലുള്ള ഗവേഷകർ പ്രസിദ്ധീകരിച്ചു. ഈ പഠനം കണ്ണിലെ ലെൻസിനുള്ളിലുള്ള ക്രിസ്റ്റലിൻ പ്രോട്ടീനുകളെ മാറ്റുന്ന ഒരു പുതിയ ജനിതകമാറ്റം വെളിപ്പെടുത്തി. അക്കാലത്ത് അപായ തിമിരത്തിന്റെ പ്രകടനത്തിൽ ഈ

പരിവർത്തനം ചെയ്ത പ്രോട്ടീന്റെ പങ്കിനെക്കുറിച്ച് വളരെ കുറച്ചു അറിവ് മാത്രമേ ഉണ്ടായിരുന്നുള്ളു. ഈ മ്യൂട്ടന്റ് പ്രോട്ടീനുമായി ബന്ധപ്പെട്ട ഘടനാപരമായ മാറ്റങ്ങളും അതിന്റെ പ്രവർത്തനപരമായ അനന്തര ഫലങ്ങളും പഠിക്കാൻ ഒരു ഗവേഷണ വിദ്യാർത്ഥിയെന്ന നിലയിൽ എനിക്ക് താല്പര്യം ഉണ്ടായി.

എന്റെ ഗവേഷണത്തിന്റെ വിശദാംശങ്ങളിലേക്ക് കടക്കുന്നതിന് മുമ്പ് നമുക്ക് അപായ തിമിരത്തിന്റെ ഒരു ഹ്രസ്വ പശ്ചാത്തലത്തെ കുറിച്ച് ചർച്ച ചെയ്യാം. കണ്ണിലെ ലെൻസിൽ മൂടലുണ്ടാകുന്ന അഥവാ കണ്ണിലെ ലെൻസ് ക്രമേണ അതാര്യമാകുന്ന ഒരു മെഡിക്കൽ അവസ്ഥയാണ് തിമിരം. ലോകമെമ്പാടുമുള്ള കുട്ടിക്കാലത്തെ അന്ധതയുടെ ഏകദേശം 20% ശിശു തിമിരം ആണ്. മടങ്ങി വരാത്ത ഒരു ഘട്ടത്തിനപ്പുറത്തേക്ക് പുരോഗമിച്ചു കഴിഞ്ഞു മാത്രമാണ് മിക്കവാറും ഈ രോഗാവസ്ഥ നിർണയിക്കപ്പെടുന്നത്. ഈ രോഗാവസ്ഥക്ക് ഇന്നേ വരെ പരിഹാരം ഒന്നും തന്നെ കണ്ടെത്തിയിട്ടില്ല. നിലവിലുള്ള ചികിത്സാ രീതികളെ ക്കുറിച്ച് പറയുമ്പോൾ, കുട്ടിക്കാലത്തെ തിമിര ശസ്ത്രക്രിയകൾക്ക് അവയുടേതായ സങ്കീർണതകളുണ്ട്. കുട്ടിക്കാലത്ത് ശസ്ത്രക്രിയ വഴി മാറ്റിയ തിമിരം പ്രായപൂർത്തിയാകുമ്പോൾ തിരികെ വരാറുണ്ട്.

കണ്ണിലെ ലെൻസ് നിർമ്മിച്ചിരിക്കുന്നത് ക്രിസ്റ്റലിൻസ് എന്നറിയപ്പെടുന്ന അതി സാന്ദ്രമായ് പായ്ക്ക് ചെയ്ത പ്രോട്ടീനുകൾ കൊണ്ടാണ് . ചെറിയ മാർബിളിന്റെ വലുപ്പമുള്ള ലെൻസിനുള്ളിലെ സാന്ദ്രമായ പായ്ക്കിംഗ് കാരണം ക്രിസ്റ്റലിൻ പ്രോട്ടീനുകൾ പരസ്പരം പ്രതിപ്രവർത്തിക്കുന്നു. ഉയർന്ന റിഫ്രാക്റ്റീവ് സൂചികയും വ്യക്തമായ കാഴ്ചയ്ക്ക് ആവശ്യമായ സുതാര്യതയും നിലനിർത്തുന്നതിന് ഈ ഇന്റർ ക്രിസ്റ്റലിൻ ഇടപെടലുകൾ നിർണ്ണായകമാണ്. ഈ മ്യൂട്ടേഷൻ ക്രിസ്റ്റലിൻ പ്രോട്ടീനിലെ 57-ാമത്തെ അമിനോ ആസിഡായ ഗ്ലൈസീനെ ഒരു വലിയ ട്രിപ്റ്റോഫാൻ ആയി മാറ്റുന്നു. ഈ ജനിതകമാറ്റം ആണ് കുട്ടിക്കാലത്തെ അന്ധതയുമായി ബന്ധപ്പെട്ടിരിക്കുന്നത്. ഈ പരിവർത്തനം പ്രോട്ടീന്റെ പ്രവർത്തനത്തെ ബാധിക്കുമോ എന്നറിയാൻ ഞാൻ പ്രൊഫ. കെ.വി.ആർ ചാരി യുടെ ലാബ്ൽ നിന്നുള്ള ഡോ. ശ്രീകാന്ത് ശർമയുമായി ചേർന്നു, ജനിതക മാറ്റം

വരുത്തിയ ഇൻട്രാ ക്രിസ്റ്റലിൻ പ്രോട്ടീൻ ഇടപെടലുകളുടെ അനന്തരഫലങ്ങളെ കുറിച്ചുള്ള പഠനം ആരംഭിച്ചു.

ന്യൂക്ലിയർ മാഗ്നെറ്റിക് റെസൊണൻസ് (എൻ.എം.ആർ) സ്പെക്ട്രോസ്കോപ്പി ഉപയോഗിച്ച് ജനിതക മാറ്റം വരുത്തിയ പ്രോട്ടീന്റെ ഉയർന്ന റെസല്യൂഷനുള്ള ത്രിമാന ഘടന നിർണ്ണയിക്കുകയും കോൺഫോർമേഷൻ ഡൈനാമിക്സ് പഠിക്കുകയും ചെയ്തു. ക്രിസ്റ്റലിൻ പ്രോട്ടീന്റെ ആരോഗ്യകരവും പരിവർത്തനം ചെയ്യപ്പെട്ടതുമായ രൂപങ്ങൾ തമ്മിലുള്ള ഘടനാപരമായ വ്യത്യാസങ്ങളെക്കുറിച്ച് ഈ പഠനങ്ങൾ ഉൾക്കാഴ്ച നൽകി. മ്യൂട്ടന്റ് പ്രോട്ടീന്റെ ഉയർന്ന റെസല്യൂഷനുള്ള എൻ.എം.ആർ ഘടന 57-ാം സ്ഥാനത്തുള്ള ട്രിപ്റ്റോഫാൻ റെസിഡ്യൂ ലായകവുമായി സമ്പർക്കം പുലർത്തുന്നുവെന്ന് വെളിപ്പെടുത്തി. ഹൈഡ്രോഫോബിക് സ്വഭാവം കാരണം, ഈ ലായകമായുള്ള സമ്പർക്കം പ്രോട്ടീനിൽ ഘടനാപരമായ മാറ്റങ്ങൾ വരുത്തുന്നു.

മ്യൂട്ടേറ്റഡ് പ്രോട്ടീനിന്റെ 3D ഘടനയിൽ രണ്ട് ഡൊമെയ്നുകൾ അടങ്ങിയിരിക്കുന്നു: എൻ-ടെർമിനൽ ഡൊമെയ്ൻ (എൻ.ടി.ഡി) ഉം സി-ടെർമിനൽ ഡൊമെയ്ൻ (സി.ടി.ഡി) ഉം. സി.ടി.ഡി യിൽ ഇൻട്രാ ക്രിസ്റ്റലിൻ ഇടപെടലുകളൊന്നും തടസ്സപ്പെട്ടിട്ടില്ലെന്ന് ഞങ്ങൾ കണ്ടെത്തി. എൻ.എം.ആറിന്റെ സഹായത്തോടെയുള്ള ഞങ്ങളുടെ കൺഫോർമേഷൻ ഡൈനാമിക്സ് പഠനങ്ങൾ കാണിക്കുന്നത് സി.ടി.ഡിയുമായി താരതമ്യപ്പെടുത്തുമ്പോൾ മ്യൂട്ടന്റ് പ്രോട്ടീന്റെ എൻ.ടി.ഡി യിൽ ഉള്ള മെച്ചപ്പെട്ട വഴക്കം ആണ് , അതെ പോലെ ആരോഗ്യകരമായ പ്രോട്ടീൻ എൻ.ടി.ഡി. യിലും സി.ടി.ഡി. യിലും സമാനമായ ചലനാത്മകത കാണിക്കുന്നു.

ഞങ്ങളുടെ പഠനങ്ങളിൽ നിന്നുള്ള പ്രധാന കണ്ടെത്തലുകൾ വെളിപ്പെടുത്തുന്നത് മ്യൂട്ടന്റ് പ്രോട്ടീനിലെ സംയോജനവുമായി ബന്ധപ്പെട്ട ഘടനാപരമായ അസ്ഥിരത പൂർണമായ ചുരുളഴിയലിന്റെ ഫലമല്ല, മറിച്ച് മ്യൂട്ടേഷൻ മേഖലയ്ക്ക് ചുറ്റുമുള്ള പ്രദേശത്തെ സൈറ്റ്-നിർദ്ദിഷ്ട ഘടനാപരമായ പുനക്രമീകരണമാണ്. മുകളിൽ ചർച്ച ചെയ്തതുപോലെ, കണ്ണ് ലെൻസിന്റെ സുതാര്യത നിലനിർത്തുന്നതിന്

വ്യത്യസ്ത ക്രിസ്റ്റലിനുകൾ തമ്മിലുള്ള ഇടപെടലുകൾ നിർണ്ണായകമാണ്. തിമിരത്തിന്റെ ആരംഭം മനസിലാക്കുന്നതിനുള്ള ഒരു വേദിയാണ് ഇന്റർ-ക്രിസ്റ്റലിൻ ഇടപെടലുകൾ. നിർദ്ദിഷ്ട കേസുകൾ മനസിലാക്കുന്നതിൽ ക്രിസ്റ്റലിനുകൾക്കുള്ളിൽ മാറ്റം വരുത്തിയ സൈറ്റ്-നിർദ്ദിഷ്ട ഇടപെടലുകൾ നിർണായകമാകുമെന്ന് ഞങ്ങളുടെ ബയോമോളികുലാർ പഠനങ്ങൾ സൂചിപ്പിക്കുന്നു.

വിപണിയിൽ മരുന്നുകളുടെ ലഭ്യത കുറവായതിനാലും ലോകമെമ്പാടുമുള്ള തിമിര രോഗികളുടെ എണ്ണത്തിൽ വർദ്ധനവുണ്ടായതിനാലും, ഭാഗികമായി വികസിപ്പിച്ച ലെൻസ് ക്രിസ്റ്റലുകളെ ബന്ധിപ്പിക്കാൻ കഴിയുന്ന മരുന്ന് വികസിപ്പിക്കുന്നത് ഫാർമസ്യൂട്ടിക്കൽ കമ്പനികൾക്ക് ലക്ഷ്യമിടാവുന്നതാണ്. അത്തരം പ്രോട്ടീനുകളെക്കുറിച്ചുള്ള ഘടനാപരമായ പഠനങ്ങളും അവയുടെ ബന്ധിത ചലനാത്മകതയെക്കുറിച്ച് ആഴത്തിൽ മനസ്സിലാക്കുന്നതും ആവശ്യമാണ്.

ചിത്രം: **Pexels**