

[COVID Information Commons \(CIC\) रिसर्च लाइटनिंग टॉक](#)

[Xiaohong Tan द्वारा एक प्रस्तुति की प्रतिलिपि \(Bowling Green State University\), June 11, 2024](#)



[शीर्षक: SARS-CoV-3](#)

[पुरस्कार सीआईसी डेटाबेस प्रोफाइल](#)

[एनएसएफ पुरस्कार #: 2028531](#)

[स्लाइड के साथ यूट्यूब रिकॉर्डिंग](#)

[स्प्रिंग 2024 सीआईसी वेबिनार सूचना](#)

[ट्रांसक्रिप्ट संपादक: Sstuti Deepak Mehra](#)

प्रतिलिपि

पावरपॉइंट स्लाइड 1

तो आज मैं सार्स-कोव-3 पर एक प्रस्तुति देने जा रहा हूँ। मेरा नाम ज़ियाओहोंग टैन है, आप मुझे XT कह सकते हैं, और मैं ओहियो की बॉलिंग ग्रीन यूनिवर्सिटी में हूँ।

पावरपॉइंट स्लाइड 2

सार्स-कोव-3 के बारे में बात करने से पहले, आइए विश्व युद्धों का संक्षेप में चर्चा करें। हर कोई प्रथम विश्व युद्ध और द्वितीय विश्व युद्ध के बारे में जानता है - तो तीसरा विश्व युद्ध कब होगा? कोई भी इसे नहीं चाहता और एक बायोकेमिस्ट के रूप में, मेरी प्रयोगशाला तीसरे विश्व युद्ध के लिए कुछ नहीं कर सकती, लेकिन मेरी प्रयोगशाला सार्स-कोव-3 के लिए कुछ काम कर सकती है।

पावरपॉइंट स्लाइड 3

पिछले 20 वर्षों में, हम इस बीटा कोरोनावायरस के तीन प्रकोपों का सामना कर चुके हैं - सार्स-कोव-1, मेरस-कोव, और सार्स-कोव-2 अभी भी यहाँ है। पिछले 20 वर्षों में हम पहले ही तीन प्रकोपों का सामना कर चुके हैं, इसलिए यह अत्यधिक संभव है कि अगला बीटा कोरोनावायरस, उदाहरण के लिए, सार्स-कोव-3, अगले दशक में आ सकता है। हमें अभी भी याद है कि जब सार्स-कोव-2 आया था, तब यह कितना बुरा था - बहुत से लोग मारे गए थे और यह समाज में अलगाव की भावना फैल गई थी। यह अत्यंत महत्वपूर्ण है कि हमारे पास सार्स-कोव-3 से लड़ने के लिए पहले से ही उपकरण हों। यह इससे बहुत सी जानें बचाई जा सकती हैं। आज मेरी प्रस्तुति का उद्देश्य यह है कि हम सार्स-कोव-3 के लिए पहले से ही एक उपकरण कैसे डिज़ाइन कर सकते हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 4

सार्स-कोव-3 क्या हो सकता है? अगर हम कोरोनावायरस के वंशवृक्ष को देखें, तो तो में भविष्य में संभावित सार्स-कोव-3 को सार्स-कोव-1 और सार्स-कोव-2 के ठीक बाद स्थित मानता हूँ। यह स्पष्ट करना ज़रूरी है कि सार्स-कोव-1, सार्स-कोव-2 और मेरस-कोव ज़्यादातर सभी बीटावायरस वंश से संबंधित हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 5

यह बीटा कोरोनावायरस का स्पाइक प्रोटीन है। यहाँ सार्स-कोव-2 के लिए एक डेल्टा और एक ओमिक्रॉन है। इसमें दो डोमेन हैं, S1 डोमेन और S2 डोमेन। तो आप देख सकते हैं, S1 डोमेन में बहुत सारे उत्परिवर्तन हैं, जैसा कि इन रंगीन बिंदुओं द्वारा दर्शाया गया है। हालाँकि, लेकिन यदि आप S2 डोमेन को देखें, तो यह अत्यधिक संरक्षित है। इसलिए यदि आप पिछले तीन बीटा कोरोनावायरस के S2 डोमेन की तुलना करते हैं, तो आप देख सकते हैं कि इन तीनों के S2 डोमेन्स में, अमीनो एसिड अनुक्रम अत्यधिक संरक्षित है और संरचना नहीं बदलती है। इसलिए, मेरा अनुमान है कि अगर हमारे पास सार्स-कोव-3 है, तो यह बहुत संभव है कि हमारे पास सार्स-कोव-3 होगा जिसका S2 डोमेन बिना किसी बदलाव के होगा। इसका मतलब है कि हम भविष्य के सार्स-कोव-3 से लड़ने के लिए उपचार खोजने हेतु केवल इस अत्यधिक संरक्षित S2 डोमेन को लक्षित कर सकते हैं। केवल अत्यधिक संरक्षित S2 डोमेन को लक्षित कर सकते हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 6

कई औद्योगिक और शैक्षणिक प्रयोगशालाएँ स्पाइक प्रोटीन से लड़ने के लिए उपकरण डिज़ाइन कर रही हैं। उदाहरण के लिए, उदाहरण के लिए, एंटीबॉडी स्पाइक प्रोटीन पर हमला करके उसे मानव रिसेप्टर से जुड़ने से रोक सकते हैं। मेरी प्रयोगशाला में, मेरी प्रयोगशाला में, हमने स्पाइक प्रोटीन को लक्षित करने के लिए डीएनए-आधारित एप्टामर्स डिज़ाइन किए हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 7

तो एप्टामर क्या होते हैं? एप्टामर एकल-सूत्रीय ऑलिगोन्यूक्लियोटाइड होते हैं, यानी डीएनए की एकल श्रृंखला। ये जटिल त्रि-आयामी (3D) संरचनाएँ बना सकते हैं और विभिन्न लक्ष्यों की पहचान करने में सक्षम होते हैं। एंटीबॉडी की तुलना में, एप्टामर के कई फायदे हैं। एक महत्वपूर्ण लाभ यह है कि डीएनए एप्टामर की लागत बहुत कम होती है। एंटीबॉडी की तुलना में, ये लगभग 2,000 गुना सस्ते हो सकते हैं। यदि हमारे पास स्पाइक प्रोटीन से लड़ने के लिए ऐसे कम लागत वाले उपकरण हों, तो वे अत्यंत उपयोगी सिद्ध हो सकते हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 8

जैसा कि मैंने पहले कहा, हम अत्यधिक संरक्षित S2 डोमेन को लक्षित करना चाहते हैं और उन्हें डीएनए एप्टामर्स की मदद से पहचानना चाहते हैं। मुझे S1 डोमेन पर संक्षेप में बात करने दें। स्पाइक प्रोटीन में दो डोमेन होते हैं: S1 और S2। हम अत्यधिक रूढ़िवादी S2 डोमेन को लक्षित करना चाहते हैं। S1 डोमेन में RBD (रीसेप्टर बाइंडिंग डोमेन) नामक एक बहुत प्रसिद्ध डोमेन होता है। स्पाइक प्रोटीन का यह हिस्सा वायरस मानव रिसेप्टर्स को कैसे पहचानता है। यह शोध के लिए निश्चित रूप से सबसे लोकप्रिय लक्ष्य है, लेकिन इसे सार्वभौमिक लक्ष्य नहीं माना जा सकता क्योंकि यह इसलिए है क्योंकि सार्स-कोव-2 के डेल्टा और ओमिक्रॉन वेरिएंट के S1 डोमेन में भी बहुत अधिक उत्परिवर्तन होते हैं। इसलिए हम इसके बजाय

अत्यधिक संरक्षित S2 डोमेन को लक्षित कर रहे हैं। इसी कारण हम एण्टामर चयन की एक पद्धति का उपयोग करते हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 9

और अंत में हम डीएनए के एकल स्ट्रैंड का चयन करते हैं। तो यह संरचना और अनुक्रम है। हम इसकी बाइंडिंग अफिनिटी को निम्न नैनोमोलर रेंज में मापते हैं। इसलिए यह एक बहुत अच्छी बाइंडिंग अफिनिटी मानी जाती है।

पावरपॉइंट स्लाइड 10

बंधन विशिष्टता के बारे में क्या? हमने एक रंगमिति परख का उपयोग किया। इस परख में, आप देख सकते हैं, यदि आप लक्ष्य प्रोटीन जोड़ते हैं, तो रंग बैंगनी में बदल जाएगा। लक्ष्य प्रोटीन के बिना, उदाहरण के लिए, गैर-विशिष्ट प्रोटीन, रंग लाल रहता है। इसलिए यदि हम S2 प्रोटीन जोड़ते हैं, तो यह रंग परिवर्तन हमारी चयन प्रक्रिया को दर्शाता है, यदि आप पूरे स्पाइक प्रोटीन को जोड़ते हैं जिसमें S1 डोमेन होता है, सार्स-कोव-2 का S2 डोमेन, तो यह रंग बदल देगा। यदि आप सार्स-कोव-1 स्पाइक प्रोटीन जोड़ते हैं, तो यह भी रंग बदलता है। यह हमारे लिए कोई आश्चर्य की बात नहीं थी क्योंकि जैसा कि मैंने पहले कहा, S2 डोमेन संरक्षित है। इसलिए सार्स-कोव-1 और सार्स-कोव-2 के लिए, उनके पास बहुत समान S2 डोमेन है, और इसलिए एण्टामर दोनों को पहचान सकता है। यदि आप अन्य गैर-विशिष्ट प्रोटीन का परीक्षण करते हैं, तो आप देख सकते हैं कि रंग लाल रहता है, विशेष रूप से S1 डोमेन के लिए। यह डेटा हमें स्पष्ट रूप से दिखाता है कि हमारे पास उच्च आत्मीयता वाले बाइंडर हैं जो विशेष रूप से विभिन्न बीटाकोरोनावायरस के S2 डोमेन को पहचान सकते हैं।

पावरपॉइंट स्लाइड 11

तो अगला, हम अवरोध दक्षता की जाँच करते हैं। तो संक्षेप में कहें तो, यदि आप यहाँ मानव रिसेप्टर को कोट करते हैं और फिर सबस्ट्रेट में स्पाइक प्रोटीन जोड़ते हैं, तो आप रंग देखेंगे। यदि आप अवरोधक जोड़ते हैं और स्पाइक प्रोटीन को रिसेप्टर से बंधने से रोकते हैं, तो रंग की तीव्रता बहुत कम या नहीं दिखती। इसलिए यदि हम मानते हैं कि कोई भी एण्टामर 100% नहीं है, तो हम नकारात्मक, यादृच्छिक एण्टामर अनुक्रम का परीक्षण करते हैं और देखते हैं कि कोई अवरोध नहीं है। फिर हम सकारात्मक नियंत्रण का परीक्षण करते हैं और यह डीएनए एण्टामर की रिपोर्ट कर रहा है। हम जानते हैं कि यह S1 डोमेन से जुड़ सकता है। और हम यहाँ वाई प्रकार के सार्स-कोव-2 को लक्षित करते हैं। और यह 70% के करीब ब्लॉक कर सकता है। तो हमारे एण्टामर के बारे में क्या? यह सकारात्मक नियंत्रण के समान दिखता है। यह मानव रिसेप्टर को पहचानने से स्पाइक प्रोटीन को भी ब्लॉक कर सकता है।

पावरपॉइंट स्लाइड 12

यह वास्तव में हमारे लिए आश्चर्यजनक परिणाम था क्योंकि जैसा कि मैंने पहले कहा, एण्टामर S2 डोमेन के बारे में था और यही वह डोमेन है जहाँ स्पाइक प्रोटीन मानव कोशिकाओं से जुड़ने के लिए S1 डोमेन का उपयोग करता है। तो S2 डोमेन में बंधाव S1 डोमेन के मानव कोशिकाओं से जुड़ने की प्रक्रिया को कैसे प्रभावित कर सकता है? यहाँ एक परिकल्पना है। संरचना डेटा के आधार पर, हम जानते हैं कि यदि स्पाइक प्रोटीन को ACE2 रिसेप्टर से जुड़ना है, तो S1 डोमेन को खुलना पड़ता है। इसलिए हमारी परिकल्पना है कि एक बार जब S2 यहाँ बंध जाता है, तो इस S1 डोमेन को खुलने से रोकने के लिए इसका एक अवरोधक प्रभाव हो सकता है। तो यह परिकल्पना है। लेकिन दुर्भाग्य से, हमने अपने सहयोगियों के

साथ इस पर बहुत मेहनत की और कोविड संरचना का उपयोग करने की कोशिश की लेकिन इसकी जटिल फोल्डिंग संरचना को हल करना बहुत मुश्किल है। एक आंशिक कारण यह है कि एण्टामर एक एकल स्ट्रैंड न्यक्लियोटाइड है। वे अत्यधिक लचीले होते हैं। इसलिए हमारे पास अभी तक संरचनात्मक डेटा नहीं है, लेकिन यह हमारी परिकल्पना है।

पावरपॉइंट स्लाइड 13

निष्कर्ष यह है कि हमने पहली बार एंटी-S2 एण्टामर की सूचना दी है। इसमें मानव कोशिकाओं को पहचानने वाले स्पाइक प्रोटीन का उपयोग करके वायरस को रोकने के लिए एक आरबीडी-स्वतंत्र दृष्टिकोण है। और क्योंकि S2 डोमेन अत्यधिक संरक्षित है, हम मानते हैं कि अब हमारे पास सार्स-कोव-3 से लड़ने के लिए एक उपकरण है। शायद अगले दशकों में, जब सार्स-कोव-3 आएगा, तो हमारे पास यह एण्टामर होगा जिसे जैव विश्लेषणात्मक उपकरण के रूप में डिज़ाइन किया जा सकता है या सार्स-कोव-3 के भविष्य से लड़ने के लिए एक चिकित्सीय उपकरण के रूप में इस्तेमाल किया जा सकता है। वैसे, मुझे यह उल्लेख करना होगा कि हमने पहले एंटी-एस2 एण्टामर की रिपोर्ट की और उसके बाद, लोगों ने एंटी-एस2 एंटीबाँडी की रिपोर्ट की। उन्होंने देखा कि एंटी-एस2 एंटीबाँडी का उपयोग करके मानव कोशिकाओं को संक्रमित करने वाले वायरस को भी रोका जा सकता है। लेकिन मुझे कहना होगा कि हमारा एण्टामर एंटीबाँडी की तुलना में 2,000 गुना सस्ता है।

पावरपॉइंट स्लाइड 14

इसलिए मैं इस अवसर पर NSF और BGSU को मुझे सहयोग देने के लिए धन्यवाद देना चाहूँगा। BGSU के टैन ग्रुप, खास तौर पर डॉ. अच्युत सिलवाल को धन्यवाद, उन्होंने इस काम को पूरा किया और अभी Columbia University में अपना दूसरा पोस्ट-डॉक कर रहे हैं। और संरचनाओं और विश्लेषण के लिए मेरे सहयोगी प्रो. सौरभ चट्टोपाध्याय को धन्यवाद। बहुत-बहुत धन्यवाद।