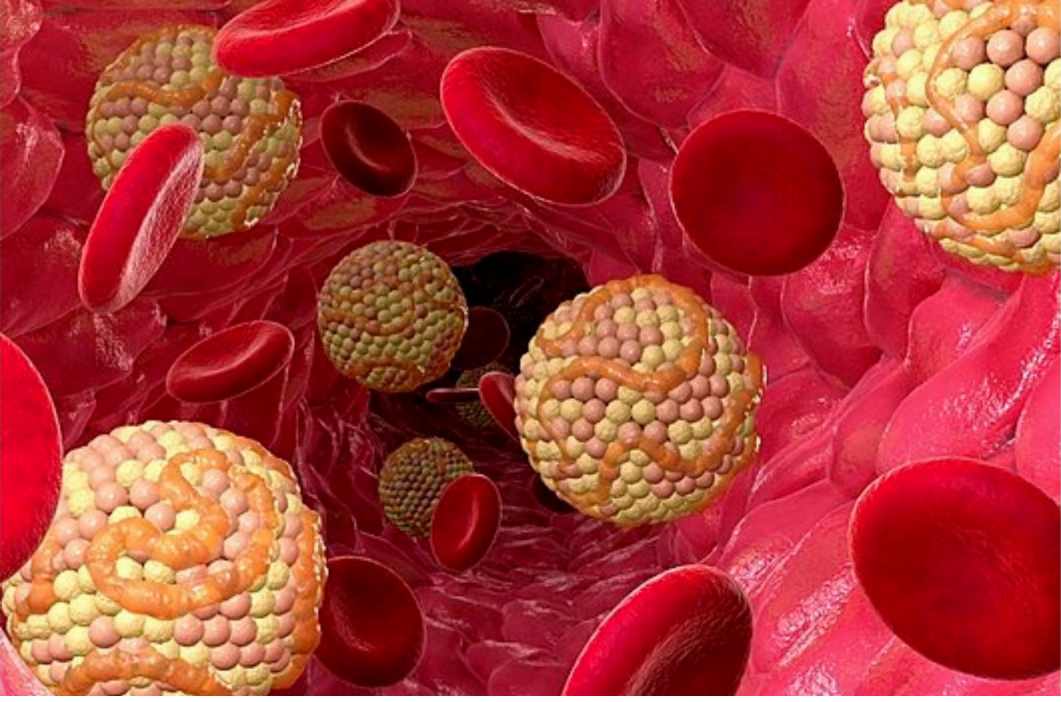


रक्तातील चरबी रोखणारा यकृतातील नवा 'ट्रॅफिक कंट्रोलर'

आयआयटी मुंबईच्या संशोधकांनी यकृताच्या पेशींमधील चरबीच्या वहन प्रक्रियेत अडथळा निर्माण करून वाढलेले कोलेस्टेरॉल आणि चरबीशी संबंधित इतर विकारांवर मात करण्यासाठी एक नवी दिशा दाखवली आहे.



श्रेय: TLECOATL ZYANYA, [CC BY-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) via [Wikimedia Commons](https://commons.wikimedia.org/) (resized)

शरीरातील चरबीसाठी यकृत वाहतूक नियंत्रकाचे काम करते. किती साठवायची, रक्तामध्ये किती सोडायची हे शरीराच्या गरजेनुसार ते ठरवते. यकृताच्या पेशींतील 'लिपिड ड्रॉपलेट्स' म्हणजेच मेदबिंदू म्हणून ओळखल्या जाणाऱ्या सूक्ष्म कण्यांमध्ये ट्रायग्लिसराईड्स आणि कोलेस्टेरॉल ह्या प्रकारची चरबी तात्पुरती साठवली जाते. यकृत यातील काही चरबी 'व्हेरी लो-डेन्सिटी लिपोप्रोटीन्स' (व्हीएलडीएल) म्हणजे 'अति-कमी-घनतेचे मेदप्रथिन' नावाच्या अत्यंत लहान कणांमध्ये रूपांतरित करते व हे कण रक्तप्रवाहात सोडते. मात्र सतत अती चरबीयुक्त आहार घेतल्यास या यंत्रणेवर जास्त ताण येऊन, ही नैसर्गिक प्रक्रिया विस्कळीत होते. यामुळे शरीरातील चरबी धोकादायक प्रमाणात वाढू लागते आणि पुढे यातून लठ्ठपणा, मधुमेह आणि हृदयविकाराचा धोका संभवतो.

आता, भारतीय तंत्रज्ञान संस्था (आयआयटी) मुंबई येथील संशोधकांनी, भारतीय विज्ञान शिक्षण आणि संशोधन संस्था (आयसर) पुणे आणि आयसर कोलकाता येथील आपल्या सहकाऱ्यांच्या मदतीने यकृतातून बाहेर पडणारा व्हीएलडीएलचा प्रवाह रोखू शकणारी एक महत्वाची पेशीस्तरीय प्रक्रिया शोधून काढली आहे. रक्तातील चरबीचे, म्हणजेच मेदाचे (लिपिड) प्रमाण कमी करण्यासाठी पारंपरिकपणे वापरल्या जाणाऱ्या एन्झाईम्स (विकर), रिसेप्टर्स किंवा जनुकांवर अवलंबून न राहता या संशोधनात थेट मेद बिंदूंच्या हालचालीलाच लक्ष्य करण्यात आले आहे. महत्वाचे म्हणजे, या पेशीस्तरीय प्रक्रियेत अडथळा आणला तरीही यकृतामध्ये चरबी साचत नाही. ह्या प्रक्रियेवर आधारित भविष्यातील सुरक्षित औषधाच्या निर्मितीसाठी हा

अत्यंत महत्त्वाचा फायदा ठरणार आहे. या शोधामुळे उच्च कोलेस्टेरॉल आणि उच्च ट्रायग्लिसराईड्स यांसारख्या विकारांवर, तसेच ‘फॅटी लिव्हर’ सारख्या आजारांवर उपचार करण्यासाठी एक नवी दिशा मिळू शकते.

मेदबिंदूंना पेशीच्या आत एका ठिकाणाहून दुसऱ्या ठिकाणी पोहोचवण्याचे काम ‘कायनेसिन’ नावाचे प्रथिन करते. आयआयटी मुंबई येथील जैवविज्ञान आणि जैवअभियांत्रिकी विभागातील प्राध्यापक रूप मल्लिक यांच्या प्रयोगशाळेत एका दशकाहून अधिक काळापासून या मेद-वहन प्रक्रियेवर संशोधन केले जात आहे. “आमच्या संशोधन गटाच्या आधीच्या संशोधनातून असे दिसून आले आहे की ‘कायनेसिन-१’ हे वाहक प्रथिन (मोटर प्रोटीन) मेदबिंदूंना विशेषतः पेशीच्या सीमेपाशी घेऊन जाते, जिथे व्हीएलडीएल संयोजित करून रक्तप्रवाहात सोडले जातात,” सदर संशोधनाचे नेतृत्व करणाऱ्या प्रा. मल्लिक यांनी स्पष्ट केले.

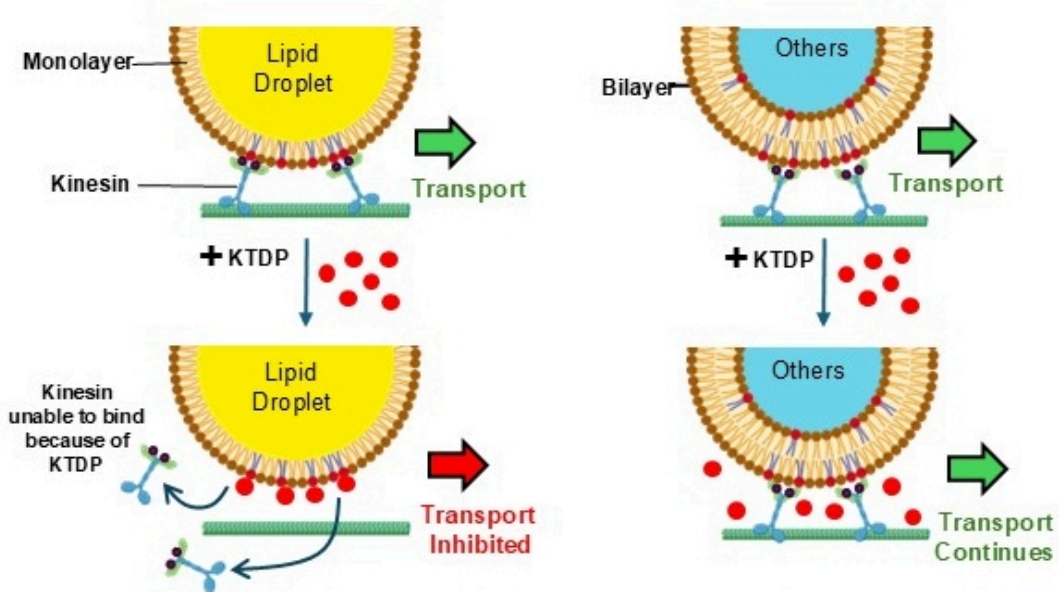
या निरीक्षणामुळे एक कुतूहल निर्माण झाले : मेदाच्या या वहन प्रक्रियेत बाधा आणल्यास यकृतातून बाहेर पाठवल्या जाणाऱ्या मेदाचे प्रमाण कमी करता येऊ शकेल का?

कायनेसिन-१ चे कार्य पूर्णपणे बंद पाडल्यास कायनेसिनवर अवलंबून असलेल्या पेशींमधील इतर आवश्यक प्रक्रियांमध्ये देखील अडथळा येईल आणि ती पेशी अस्थिर होईल. त्यामुळे, “फक्त मेदबिंदू आणि कायनेसिन यांच्यातील परस्परसंबंधांनाच निवडकपणे रोखणे आणि अतिरिक्त मेदाचे वहन नियंत्रित करून ते रक्तप्रवाहात सोडले जाण्यापासून थांबवणे हे आमचे उद्दिष्ट होते,” असे या अभ्यासाचे प्रमुख सह-लेखक डॉ. शुभम कुमार त्रिपाठी यांनी सांगितले.

कायनेसिन-१ प्रथिनाचा शेपटीचा भाग (प्रथिन मालिकेतील शेवटच्या भागातील अॅमिनो आम्ले) पेशीतील इतर अंगकांवर कोणताही परिणाम न करता केवळ यकृताच्या पेशींमधील मेदबिंदूंना त्यांच्या स्थानावरून हलवू शकतो असे प्रा. मल्लिक यांच्या गटाने यापूर्वीच [शोधून काढले](#) होते. अंगकांच्या रचनात्मक वैशिष्ट्यांमुळे इतर अंगकांना धक्का न लावता मेदबिंदू हलवणे कायनेसिन-१ प्रथिनाच्या शेपटीच्या भागाला शक्य असते. “पेशींच्या आतील बहुतेक (अंगकांच्या) पटलांची संरचना द्विपदरीय असते, ज्याला बायलेअर म्हणतात. पण मेदबिंदू हे वैशिष्ट्यपूर्ण आहेत कारण त्यांच्याभोवतीचे पटल एकाच थराचे असते, ज्याला मोनोलेअर म्हणतात,” असे या अभ्यासाचे प्रमुख सह-लेखक डॉ. अर्चिस्मान महापात्रा यांनी स्पष्ट केले.

सध्याच्या [संशोधनात](#) प्रा. मल्लिक यांच्या संघाने वरील संशोधन कार्य पुढे नेत कायनेसिन-१ च्या शेपटीकडील भागापासून मिळवलेले ‘केटीडीपी’ (KTDP) नावाचे एक लहान पेप्टाइड (अॅमिनो आम्लांची एक लहान साखळी) शोधून काढले आहे, जे कायनेसिन-१ ला फक्त मेदबिंदूंशी जोडले जाण्यापासून रोखते.

आयसर कोलकाता येथील प्रा. नीलांजना सेनगुप्ता यांच्या सहकार्याने संशोधकांनी संगणकीय सिम्युलेशनचा वापर केला आणि शोधून काढले की केटीडीपी नेहमीच्या द्विपदरीय पेशी पटलांच्या तुलनेत मेदबिंदूंच्या वैशिष्ट्यपूर्ण एकपदरीय पृष्ठभागाशी लक्षणीयरीत्या जास्त मजबूत आणि स्थिर बंध तयार करते. पटलांशी बंध तयार करण्यामधील याच फरकामुळे केटीडीपी कायनेसिन-१ ला मेदबिंदूंच्या पृष्ठभागावरून बाजूला सारते आणि मेदबिंदू पेशीच्या कडेला (जिथे व्हीएलडीएल कण एकत्र केले जातात आणि पुढे रक्तप्रवाहात सोडले जातात) वाहिले जाणे टळू शकते.



वर: केटीडीपी उपचाराविना (डावीकडे): कायनेसिन एकपदरीय (monolayer) मेदबिंदूला (लिपिड ड्रॉपलेट) जोडले जाते. (उजवीकडे): कायनेसिन द्विपदरीय (bilayer) असलेल्या इतर अंगकांना जोडले जाते.

खाली: केटीडीपी उपचारानंतर (डावीकडे): मेदबिंदूच्या वहन प्रक्रियेवर परिणाम होतो कारण केटीडीपी कायनेसिनला तिथून बाजूला सारते. (उजवीकडे): द्विपदरीय असलेल्या अंगकांची वहन प्रक्रिया सुरूच राहते कारण केटीडीपी त्यांच्यावर कोणताही परिणाम करत नाही.

श्रेय: पीएनएस मध्ये प्रकाशित अभ्यासातील चित्रावर आधारित (<https://doi.org/10.1073/pnas.2528332123>)

यानंतर संशोधकांनी प्रयोगशाळेत संवर्धित केलेल्या, उंदराच्या यकृताच्या पेशींवर केटीडीपीच्या प्रभावाची चाचणी घेतली. या पेशींमधून नैसर्गिकपणे व्हीएलडीएलचे कण स्रवत असल्यामुळे मेदाच्या चयापचय प्रक्रियेचा अभ्यास करण्यासाठी त्या उपयुक्त नमुना आहेत. जैवरासायनिक चाचण्या आणि फ्लोरोसेन्स इमेजिंग प्रयोगांचा वापर करून संशोधकांनी केटीडीपी पेप्टाइड थेट मेदबिंदूच्या एकपदरीय पटलाला जोडले जात असल्याची खात्री केली. “या पेप्टाइडमुळे पेशीच्या आतील इतर मुख्य वहन प्रक्रिया बऱ्याच अंदापर्यंत अडथळा राहून केवळ मेदबिंदूच्या वहन प्रक्रियेत बाधा आली,” असे डॉ. त्रिपाठी यांनी नमूद केले.

आयसर पुणे येथील प्रा. सिद्धेश कामत यांच्या सहाय्याने संशोधकांनी मेदबिंदूची वहन प्रक्रिया रोखल्यानंतर उंदराच्या पेशींनी बाहेर सोडलेल्या चरबीच्या प्रमाणाचे मोजमाप केले. लिपिडोमिक्स (जैविक प्रणालींमधील सर्व मेदांचा व्यापक अभ्यास) आणि जैवरासायनिक चाचण्यांचा वापर करून संशोधकांना असे आढळून आले की पेशींमध्ये केटीडीपी समाविष्ट केल्यानंतर ट्रायग्लिसराईड आणि कोलेस्टेरॉलच्या उत्सर्जनात साधारणपणे ५० टक्क्यांनी घट झाली.

आता यकृतातून बाहेर पडणाऱ्या चरबीचा मार्ग रोखल्यामुळे यकृताच्या आतच चरबी धोकादायक प्रमाणात साठून राहून, फॅटी लिव्हरसारख्या आजारांना खतपाणी तर मिळणार नाही ना ही चिंता संशोधकांना होती. परंतु असे काहीही घडलेले त्यांना आढळले नाही. उलट, प्रा. मल्लिक यांच्या गटाने केलेल्या प्रयोगाच्या थेट चित्रणातून (लाईव्ह इमेजिंग) असे दिसून आले की हे मेदाम्ल (फॅटी ॲसिड) मेदबिंदूऐवजी पेशींच्या तंतुकणिकेकडे (मायटोकॉन्ड्रिया) वळवले जात होते (मायटोकॉन्ड्रिया पेशीचे ऊर्जा निर्माण करणारे अंगक आहे जिथे या मेदाम्लांचे विघटन होऊन त्यापासून ऊर्जा तयार होते).

उंदराच्या संवर्धित पेशींमधील हे आशादायक परिणाम पाहता, संशोधकांना केटीडीपी जिवंत पृष्ठवंशीय प्राण्यांमध्येही असेच परिणाम देऊ शकते का हे तपासायचे होते. आयआयटी मुंबई येथील प्रा. श्रीलजा नायर यांच्या सहकार्याने त्यांच्या प्रयोगशाळेतील झेब्राफिशचा नमुना म्हणून वापर संशोधकांनी केला. झेब्राफिशची मेदप्रथिन (लिपोप्रोटीन) प्रणाली मानवासारखीच असते. सुरुवातीला झेब्राफिशला अती चरबीयुक्त आहार देण्यात आला आणि त्यानंतर त्यांना फ्लोरोसेंट आवरण असलेल्या अंड्याच्या बलकाच्या लिपोसोम्सद्वारे केटीडीपी देण्यात आले. लिपोसोम्स मेदासारखे अत्यंत लहान थेंब असतात जे जैविक रेणू शरीरात वाहून नेऊ शकतात.

“यकृतामध्ये उपचारात्मक पेप्टाइड पोहोचवण्यासाठी अंड्याच्या बलकापासून तयार केलेल्या लिपोसोम्सचा वापर करण्याची ही पद्धत आम्ही या संशोधनात विकसित केली आहे,” असे डॉ. महापात्रा म्हणाले. झेब्राफिशचे डिंभक (पिल्लू) जवळपास पारदर्शक असतात, त्यामुळे त्यांना कोणतीही इजा न करता संशोधकांना सूक्ष्मदर्शकाखाली थेट या मेदाचा शरीरातील प्रवास पाहणे शक्य झाले.

सूक्ष्मदर्शकाखाली केलेल्या फ्लोरोसेन्स इमेजिंगद्वारे हे पेप्टाइड यकृतापर्यंत पोहोचल्याचे स्पष्ट झाले. संशोधकांना असे आढळून आले की केटीडीपीच्या उपचारानंतर लहान डिंभक आणि पूर्ण वाढ झालेले प्रौढ मासे या दोघांच्याही रक्तातील ट्रायग्लिसराईड आणि कोलेस्टेरॉलच्या पातळीत साधारण ५० टक्क्यांची घट झाली. हे परिणाम उंदराच्या पेशींवर केलेल्या प्रयोगांमधील निरीक्षणांशी जुळणारे होते.

आपल्या कामाचे महत्त्व अधोरेखित करताना प्रा. नायर म्हणाल्या, “झेब्राफिशच्या रक्तातील चरबीचे प्रमाण यशस्वीपणे कमी करण्यासाठी अंड्यांपासून तयार केलेल्या लिपोसोम्समध्ये एका लहान पेप्टाइडला समाविष्ट करणे हा एक नवीन आणि महत्त्वपूर्ण टप्पा आहे. आमच्या माहितीनुसार, यापूर्वी असे कधीही केले गेले नाही.” संशोधकांनी अंड्याच्या लिपोसोम्सवर आधारित औषध पोहोचवण्याच्या या पद्धतीशी संबंधित पेटंटसाठी अर्ज केला आहे.

झेब्राफिशचे केटीडीपी उपचारानंतर अनेक दिवस निरीक्षण केले गेले आणि त्या दरम्यान झेब्राफिशमध्ये कोणतीही शारीरिक किंवा वाढीशी संबंधित विकृती, मृत्युदरात वाढ किंवा यकृतामध्ये चरबीची हानिकारक साठवणूक दिसून आले नाही. यामुळे संशोधकांची पद्धत प्रभावी व सुरक्षित असल्याचे सिद्ध झाले.

हे संशोधन सध्या क्लिनिकल-पूर्व (प्रिक्लिनिकल) टप्प्यावर आहे. याच्या दीर्घकालीन सुरक्षिततेची खात्री करण्यासाठी, शरीरात पेप्टाइड पोहोचवण्याची पद्धत अधिक सक्षम करण्यासाठी आणि सस्तन प्राण्यांवरील याच्या परिणामकारकतेचे मूल्यमापन करण्यासाठी भविष्यात आणखी अभ्यासाची गरज आहे. असे असले तरी, हा अभ्यास चयापचयाशी संबंधित (मेटाबॉलिक) आजारांच्या उपचाराच्या क्षेत्रात आतापर्यंत फारसे लक्ष न दिले गेलेल्या एका आशादायक दिशेकडे बोट दाखवतो.

“कोलेस्टेरॉल कमी करण्यासाठी सध्याचे उपचार प्रभावी असले तरी, विशेषतः ट्रायग्लिसराईड्स कमी करण्यासाठी उपलब्ध असलेले पर्याय अजूनही मर्यादित आहेत,” प्रा. मल्लिक यांनी सांगितले. “आम्हाला विश्वास आहे की हे संशोधन भविष्यात या आव्हानाचा सामना करण्यासाठी नवीन धोरणे शोधण्यात महत्त्वपूर्ण योगदान देऊ शकेल.”

प्रा. मल्लिक यांच्यासाठी हा अभ्यास म्हणजे एका दीर्घ संशोधन प्रवासाचे फलित आहे. “पेशीच्या आतील वहन कसे होते या मूलभूत उत्सुकतेपोटी निर्माण झालेल्या प्रश्नापासून ज्याची सुरुवात झाली होती, त्या संशोधनाने हळूहळू चयापचयाशी संबंधित विकारांवर उपचाराची एक अत्यंत महत्त्वाची संभाव्य संधी समोर आणली,” असे त्यांनी शेवटी सांगितले.

VETTED / UNVETTED	Vetted
Title of Research Paper	Selective targeting of kinesin on lipid droplets in the liver reduces plasma lipids
DOI of the Research Paper as a link	https://doi.org/10.1073/pnas.2528332123
List of all researchers with affiliations	Subham Kumar Tripathy - Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay Archisman Mahapatra - Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay Ojal Saharan - Department of Biology, Indian Institute of Science Education and Research, Pune Hindol Chatterjee - Department of Biological Sciences, Indian Institute of Science Education and Research Kolkata Neelanjana Sengupta - Department of Biological Sciences, Indian Institute of Science Education and Research Kolkata Siddhesh Kamath - Department of Biology, Indian Institute of Science Education and Research, Pune Sreelaja Nair - Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay Roop Mallik - Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay
Email of researcher/s	rmallik@iitb.ac.in archisman6594@gmail.com subhamkt1995@gmail.com
Writer name	Manjeera Gowravaram

Transcreator name	Shilpa Inamdar-Joshi
Credits to Graphic:	Lead image: TLECOATL ZYANYA, CC BY-SA 4.0 via Wikimedia Commons (resized) Inline image: Adapted from the study published in PNAS https://doi.org/10.1073/pnas.2528332123
Subject [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED (Multiple allowed)	Science/Technology/Engineering/Ecology/Health/Society
Article to be Sectioned Under [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED	Deep Dive/Friday Features/Fiction Friday/Joy of Science/News+Views/News/Scitoons/Catching up/OpEd/Featured/Sci-Qs/Infographics/Events
Social Media TAGS separated by Comma	#cholesterol, #hearthealth, #fattyfoods, #metabolicehealth, #cellbiology, #lipids, #liverhealth, #drugdiscovery, #hyperlipidemia, #zebrafish, #Kinesin, #Lipiddroplet
Social Media Posts Suggestions/ Links to interesting relevant content [optional] [writer]	
Social Media Handles to be added	@iitbombay, @BsbeIitb, @India_Alliance, @nsreelaja, @NeelanjanaSeng1, @KamatLab_IISER, @Shubhamkt1,
Social Media handles of writer	https://www.linkedin.com/in/manjeera-gowravaram/
Social Media handles of researchers	https://www.linkedin.com/in/archisman-mahapatra-ph-d-9a3566121 www.linkedin.com/in/subhamkt
Funding information (Source: Research paper)	IIT Bombay, senior fellowships from the Department of Biotechnology—Wellcome Trust India Alliance, SwarnaJayanti Fellowship from ANRF, SwarnaJayanti Fellowship from SERB, ANRF, Prime Minister's Research Fellowship, MeitY and DST.
Conflict of Interest/Competing Interest information (Source: Research paper)	Indian Patent Applications made:- 1) Synthetic Peptide and Method for Modulating Lipid Metabolism (Application No. 202621036640). Inventor(s) Roop Mallik, Subham Kumar Tripathy, Archisman Mahapatra 2) Whole Egg Yolk-derived Liposomal Formulation for Ligand-

	free Hepatic Delivery of Therapeutic Peptides (Application Number 202621036641). Inventor(s) Roop Mallik, Archisman Mahapatra, Subham Kumar Tripathy.
Co-PI information (Source: Research paper)	None
Location:	Mumbai