Lek na prawidłowe zwijanie się białek pomaga myszom HD... na chwilę

Lek który aktywuje antyczny system obronny w komórkach spowalnia HD u myszy - ale dlaczego efekt był krótkotrwały?

Napisany przez Professor Ed Wild **sierpień 26, 2011**

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll **Przetłumaczony przez Anna Bobrowska**
Po raz pierwszy opublikowany sierpień 23, 2011

Odpowiedź na szok cieplny to strategia obrona, pomagająca białkom utrzymać prawidłowy kształt podczas działania czynników stresowych. Naukowcy w Wielkiej Brytani pokazali, że aktywacja odpowiedzi na szok cieplny pomaga myszom z HD - ale pozytywny efekt był krótkotrwały z powodu innych efektów mutacji HD. Praca nad znalezieniem sposobu na utrzymanie efektu trwa.

Zwijanie się białek i białka opiekuńcze

Wyobraź sobie, że masz sto koszul, które chcesz porządnie poskładać. Jeżeli podrzucisz wszystkie w powietrze, można śmiało przypuścić, że żadna z tych koszul nie będzie złożona tak, jakbyś chciał. Jednak gdy złożysz koszulę sam i włożysz ją do szuflady pozostanie ładnie złożona.

Białka tak jak koszule same się nie składają. Białka opiekuńcze pomagają naszym komórkom utrzymać białka w odpowiednim kształcie

Podobnie wygląda składanie się białek - maszynek molekularnych, które wykonują wyspecjalizowane zadania w komórkach. Białko, kiedy jest świeżo wyprodukowane, wygląda jak sznurek koralików. Dopiero kiedy ten sznurek zacznie się gmatwać i złoży się w odpowiedni kształt, białko może zacząć poprawnie działać.

Kształt białka jest jego esencją. To właśnie kształt białka decyduje co ono może, a czego nie może robić. Nawet maleńkie zmiany w kształcie białka mogą przeszkodzić mu w wykonaniu zadania, do którego zostało wyprodukowane.

Jednak podobnie jak te koszule, białka nie układają sie automatycznie w poprawny kształt. Komórki mają sieć maszynek nazywanych białkami opiekuńczymi, których zadanie to właśnie pomoc i upewnienie się, że inne białka złożą się we właściwy dla nich kształt. Białka opiekuńcze mogą również zmienić kształt białek, które z jakiegokolwiek powodu złożyły się w niewłaściwy sposób.

Mniej więcej jak robot-matka, który krząta się po Twoim pokoju i uważnie składa wszystkie Twoje koszule.

Zwijanie się białek w chorobie Huntingtona

Jedną z najbardziej ewidentnych rzeczy, które zobaczysz, jeżeli spojrzysz przez mikroskop na mózg z chorobą Huntingtona, są zbitki białek nazywne agregatami. Te zbitki składają się z wielu białek, włączając w to zmutowaną huntingtynę, białko, które powoduje chorobę. Agregaty to dowód na to, że w HD istnieje poważny problem z prawidłowym zwijaniem się białek.

Problem zwijania się białek w HD nie jest jednak ograniczony tylko do zmutowanej huntingtyny. Zmutowana huntingtyna powoduje chaos na szeroką skalę, przeszkadzając w zwijaniu się innych białek i nawet organiczając działanie białek opiekuńczych, których zadanie polega na opiece nad innymi białkami.

W rezultacie komórki z mutacją HD mają szeroko zakrojone problemy z prawidłowym zwijaniem się białek, co pogarsza ich zdrowie.

Wzmacnianie armii białek opiekuńczych

Naturalnie naukowcy pracujący nad chorobą Huntingtona zastanawiali się, czy możliwe jest wzmocnienie armii białek opiekuńczych, która broni białka przed problemami ze zwijaniem się.

Praca na komórkach rosnących w probówkach oraz na muszkach owocowych sugeruje, że jest to możliwe. Zarówno manipulacje genetyczne jak i eksperymenty ze środkami farmakologicznymi, które aktywują białka opiekuńcze pokazały, że można poprawić zdrowie komórek w tych modelach.

> **„Mimo że efekt nie trwał długo, ten wczesny sukces jest jak noga w drzwiach,**

> **które wcześniej nie były otwarte ”**

Następny krok to spróbować zwiększyć funkcję białek opiekuńczych u ssaków z bardziej skomplikowanym mózgiem. To właśnie zrobiła Prof Gill Bates i jej współpracownicy w King’s College London i ich wyniki właśnie zostały opublikowane w Journal of Clinical Investigation.

Odpowiedź szoku cieplnego

Zamiast zwiększać funkcję jednego białka opiekuńczego, zespół Bates zdał sobie sprawę, że choroba Huntingtona powoduje problemy w całym systemie zwijania się białek, więc strategia zwiększenia wielu białek opiekuńczych naraz powinna być sukcesem.

Tak naprawdę nasze komórki mają wbudowany specjalny “tryb defensywny”, który przybierają w czasie stresu. Nazywa się on **odpowiedź szoku cieplnego**, ponieważ została odkryta kiedy komórki poddano wysokiej temperaturze. Jednakże różne stresy lub zagrożenia mogą aktywować odpowiedź szoku cieplnego. Aktywacja tej odpowiedzi powoduje włączenie genów, które mówią komórce aby wyprodukowała więcej białek opiekuńczych kilku typów, które z kolei pomagają ustabilizować i naprawić inne białka.

Główny regulator odpowiedzi szoku cieplnego nazywa się **HSF1**. HSF1 to **czynnik transkrypcyjny** - czyli białko, które kontroluje jak bardzo inne geny są zaktywowane. Gen to instrukcja na budowę białka i im bardziej gen jest zaktywowany, tym więcej białka jest produkowane.

Zadziałało ... na początku

Zespół Bates użył specyfiku nazwanego HSP990 aby zaktywować HSF1, który z kolei miał zaktywować odpowiedź szoku cieplnego w mysim modelu HD.

Na początku wyniki były bardzo obiecujące. Kontrola ruchu u myszy HD stopniowo się pogarsza, w porównaniu z myszami, które nie maja zmutowanego genu HD. Po czterech tygodniach podawania im specyfiku, myszy HD były nadal w gorszym stanie niż zdrowe myszy, ale poruszały się lepiej niż myszy HD, którym nie podano specyfiku.

Zmierzenie poziomu huntyngtyny i białek opiekuńczych w mózgach myszy poddanym specyfikowi pokazało to, czego oczekiwano - białka opiekuńcze zostały zaktywowane i w komórkach było mniej zbitek zmutowanej huntingtyny.

Jednakże efekty specyfiku wydawały się maleć z czasem, mimo że myszy nadal go otrzymywały. Po ośmiu tygodniach kuracji, myszy, którym podawano specyfik nie były już w lepszym stanie od tych, którym specyfiku nie podano. Poziom zmutowanego białka również wzrósł.

Dlaczego specyfik przestał działać?

Szok cieplny to mechnism pomagający komórkom obronić się przed szkodami wyrządzonymi przez czynniki stresowe, jak toksyny lub ciepło

Odkrycie, że po pewnym czasie efekty specyfiku zanikły było dużym zawodem - ale fakt, że specyfik spowolnił progresję symptomów w ogóle było oczywiście lepsze niż nic.

Nauka się nie poddaje - każde niepowodzenie lub nieoczekiwany wynik odkrywa nieoczekiwane informacje, które naukowcy mogą użyć aby dowiedzieć się więcej i zbudować nowe strategie.

Więc zespół Bates postanowił spróbować wyjaśnić dlaczego specyfik przestał działać. To, co odkryli dało nam nowe informacje na temat sposobu, w jaki choroba Huntingtona powoduje zniszczenia w komórkach.

Badacze szczegółowo spojrzeli na związek pomiędzy specyfikiem (HSP990), regulatorem odpowiedzi szoku cieplnego (HSF1), poziomem białek opiekuńczych i DNA w komórkach.

Okazało się, że w komórkach z mutacją HD, miały miejsce modyfikacje chemiczne, które utrudniły powiązywanie się HSF1 z DNA aby aktywować odpowiedź szoku cieplnego.

Innymi słowy, mutacja HD powoduje nie tylko problemy z białkami opiekuńczymi i zwijaniem się białek - sprawia ona również, że komórkom ciężej jest aktywować swoje tryby awaryjne, takie jak odpowiedź szoku cieplnego. Wyjaśnia to dlaczego specyfik - który miał aktywować odpowiedź szoku cieplnego - stopniowo był coraz mniej zdolny aby pomóc myszom.

Co teraz?

Bates określiła początkowe pozytywne wyniki działania specykifu, który powoduje aktywację białek opiekuńczych jako “potwierdzenie zasady”, że aktywacja odpowiedzi szoku cieplnego jest dobroczynna w HD - i my składamy się z tym zgodzić. Mimo że nie było to trwałe, ten początkowy sukces jest nogą w drzwiach, które wcześniej nie były nawet otwarte.

Jeden wniosek, który wypływa z tej pracy jest taki: efekty mutacji choroby Huntingtona so tak szeroko zakrojone, że jeżeli leczenie pozostawi się na zbyt poźno, może być już za dużo szkód aby jeden poszczególny lek wystarczył aby pomóc.

Prawdopodobnie nie mamy wystarczająco dużo informacji aby definitywnie to potwierdzić - jednakże wiekszość naukowców HD zgodziłoby się, że wczesna terapia byłaby najlepsza, kiedy będziemy mieć odpowiednie leki.

Do tego czasu wiele zespołów naukowców pracuje wspólnie aby odkryć sposoby w jaki mutacja HD powoduje problemy w zwijaniu się białek i z białkami opiekuńczymi - jak również nad rozwijaniem i testowaniem lepszych specyfików aby pomóc komórkom pozostać zdrowym na dłużej.

Dr Wild współpracował z Prof Bates nad projektami badawczymi nad chorobą Huntingtona. Nie miał on żadnego wpływu na badania opisane tutaj, a Bates nie miała wpływu na ten artykuł. Dr Carroll, który zredagował ten artukuł nie ma żadnych związków z autorami opisanych badań. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

SŁOWNIK

agregaty grudki białka tworzące się wewnątrz komórek; występują w chorobie Huntingtona i innych chorobach degeneracyjnych

---

© HDBuzz 2011-2024. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólna Licencja Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .
HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net
Wygenerowano styczeń 16, 2024 — Pobrany z https://pl.hdbuzz.net/043