Odwzorowywanie otoczenia: nowi partnerzy huntingtyny

Badanie ‘sąsiedztwa’ huntingtyny odkrywa dziesiątki nowych celów dla leków

Napisany przez Dr Jeff Carroll | **wrzesień 26, 2012**

Zredagowany przez Professor Ed Wild | **Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski**

Po raz pierwszy opublikowany sierpień 13, 2012

Dlaczego jeszcze nie wyleczyliśmy choroby Huntingtona? Jednym z powodów jest to, że po dwudziestu latach badań, naukowcy nadal nie rozumieją, co robi ogromna huntingtyna – zmutowana u chorych HD. Aby nieco rozjaśnić tą kwestię, grupa Williama Yanga z UCLA zbadała ‘sąsiedztwo’ huntingtyny. Odkryła wiele nowych kierunków rozwoju leków.

Geny, białka i ich funkcje

Wszyscy pacjenci z chorobą Huntingtona mają mutację w tym samym genie, naukowcy nazywają go 'huntingtyną’. Gen, zmutowany czy nie, zanim będzie mógł robić w komórce różne rzeczy, musi zostać przekształcony w białko. Białko, które powstaje ze zmutowanego genu huntingtyny, uszkadza komórki.

Badanie, jakie inne białka są powiązane z huntingtyną, może powiedzieć nam wiele o niej samej.

Geny służą komórkom za schematy działania, instruują komórki, jak tworzyć specyficzne białka. Białka to molekularne maszyny, które wykonują większość prac, dzięki czemu komórki działają.

Kiedy pytamy “co robi gen?”, zwykle mamy na myśli funkcje (zadania) białka, dla którego gen jest wzorcem. Gen huntingtyna mówi komórkom, jak zrobić białko, również nazwane ‘huntingtyna’.

Białko huntingtyna jest nieco tajemnicze; po pierwsze, jest ogromne, prawie 6 razy większe od przeciętnego. Po drugie, występuje u wielu zwierząt - nawet tak odmienne od ludzi jeżowce i śluzowce mają gen HD. Kiedy białko występuje u wielu różnych gatunków, naukowcy nazywają je ‘konserwatywnym’.

Cokolwiek robi huntingtyna, musi być ważne, skoro potrzebuje jej tak wiele różnych gatunków. Wreszcie, białko bardzo różni się do innych białek występujących w ludzkiej komórce. Większość białek ma rozróżnialne **domeny**, krótkie obszary, podobne do innych białek, które pomagają nam zrozumieć, co właściwie robią. Huntingtyna nie ma żadnej z tych cech - wydaje się całkowicie unikatowa.

Pomimo 20 lat badań, od czasu odkrycia genu powodującego HD sytuacja niewiele się zmieniła. Wiemy, że białko jest naprawdę ważne - myszy genetycznie pozbawione genu huntingtyny obumierały jeszcze przed urodzeniem. Gwałtowne obniżenie poziomu huntingtyny również wydaje się bardzo złe, wiele badań wykazało niekorzystne skutki w komórkach i tkankach pozbawionych huntingtyny - zwłaszcza tkankach mózgowych.

Zrozumieć funkcje przez związki

Białka to na ogół nieizolowane małe maszynki, które krążą w naszych komórkach wykonując swoje zadania. W rzeczywistości, wnętrze komórki bardziej przypomina gęsty, lepki żel niż roztwór wodny - białka i inne elementy komórek są ściśnięte w gęstej mazi, w której białka muszą jakoś funkcjonować.

Zazwyczaj białka współpracują z innymi białkami - czasami dziesiątki lub nawet setki pojedynczych białek pracują razem nad wykonaniem określonego zadania. Dobrym tego przykładem jest ‘synapsa’ - miejsce połączenia między dwoma komórkami mózgu. Setki białek łączą się ze sobą w ściśle określony sposób aby jeden neuron mógł komunikować się z innym.

Ponieważ białko huntingtyna jest tak wyjątkowa, i w dodatku tak ważna, naukowcy przekonują, że mogliby lepiej poznać działanie huntingtyny poznając z kim współpracuje. Jakie inne białka w komórce towarzyszą huntingtynie podczas działania? Gdyby na przykład okazało się, że wszystkie białka trzymające się huntingtyny mają związek z synapsami, ograniczyłoby to poszukiwania problemu w komórkach z HD do danej części komórki.

> **„Dzięki wysiłkom naukowców mamy dużo bardziej dokładną mapę białek, z którymi huntingtyna współdziała w mózgu ”**

Wcześniejsze tego rodzaju badania były utrudnione przez fakt, że białko huntingtyna jest tak ogromna. Wszelkie dotychczasowe wysiłki naukowców opierały się na wykorzystaniu małych kawałków genu huntingtyny - dzieleniu go na kawałki i badaniu, które białka trzymają się tych małych fragmentów.

To trochę jak cięcie dużego, skomplikowanego, kawałka układanki i szukanie miejsc, do których pasują małe fragmenty. Niektóre miejsca zidentyfikowane tą metodą będą poprawne, ale będzie też wiele takich, które naukowcy nazywają “fałszywie pozytywnymi” - to miejsca, do których pasuje mały kawałek, ale całe nienaruszone białko huntingtyna już nie.

Nowa próba stworzenia mapy

Z czasem technologia badania białek stawała się coraz bardziej dokładna. Stała się tak czuła, że grupa naukowców pod kierownictwem Williama Yanga z UCLA w Kalifornii (USA) postanowiła spróbować zbudować nową mapę sąsiadów komórkowych huntingtyny.

Ich podejście było nieco zuchwałe. Zamiast rozdrabiać gen huntingtyny na drobne kawałki i trzymać je w komórkach drożdży, postanowili udać się do źródła. Wyizolowali białko huntingtyny z mózgów myszy - w rzeczywistości z trzech różnych obszarów mózgu, od kilku różnych grup wiekowych myszy.

Opłaciło się - udało się im zidentyfikować 747 białek, które w mózgu myszy współdziałają z białkiem huntingtyny. 139 z tych białek już wcześniej opisano jako współdziałające z huntingtyną. To dobrze, bo oznacza, że wyniki bazują na tym, co wiedzieliśmy wcześniej i są przez to bardziej wiarygodne.

Pozostaje 608 nowych białek, z którymi huntingtyna współdziała podczas wykonywania swoich zadań wewnątrz komórki. Ponieważ zespół przyglądał się białkom z różnych obszarów mózgu, mógł również zidentyfikować interakcje które zachodzą wyłącznie w obszarach mózgu szczególnie podatnych na uszkodzenia w HD.

Kolejną ciekawą kategorią oddziaływań są te zachodzące wyłącznie w mózgach stosunkowo starych. Ponieważ HD zwykle uszkadza mózg po kilku latach, interakcje te mogą dostarczyć wskazówek na temat procesów, które przebiegają nieprawidłowo.

Analiza sieciowa

Każda kolejna interakcja z huntingtyną jest potecjalnym celem terapeutycznym

Wyobraź sobie, że ktoś wręcza Ci listę 608 części samochodowych. Trudno domyślić się co robią poszczególne elementy, nie znając wszystkich układów w samochodzie i ich wzajemnych powiązań. Niestety, w przeciwieństwie do samochodów, nikt nie dysponuje kompletnym planem komórek mózgu.

Aby rozwiązać problem zespół Yanga zwrócił się do zespołu innego badacza UCLA - Steve a Horvatha. Zespół Horvatha to eksperci w klasyfikowaniu tego typu list.

Grupa Horvath`a specjalizuje się w bardzo trudnej robocie - mając listę części samochodowych, próbuje stworzyć schemat samochodu.

Zespoły zidentyfikowały szereg układów w komórkach mózgowych, które w mózgach HD mogą nie funkcjonować prawidłowo. Byli w stanie postawić kilka bardzo konkretnych hipotez na temat białek współpracujących w komórkach z huntingtyną. Podczas testów wszystkie prognozy zostały uznane za poprawne - dają nam pewność, że nowa mapa jest dokładna.

Znaczenie dla pacjentów HD?

Dzięki wysiłkom naukowców mamy dużo bardziej dokładną mapę białek, z którymi huntingtyna współdziała w mózgu, wiemy które interakcje są specyficzne dla pewnych obszarów mózgu oraz które zachodzą wyłącznie w mózgach starszych.

W HDBuzz zawsze jesteśmy podekscytowani najnowszymi osiągnięciami terapeutycznymi - ale fundamentalne badania, takie jak to, są nadal bardzo ważne. Rozwój terapii nowej generacji opiera się na lepszym zrozumieniu tego, co właściwie robi białko huntingtyna. Niniejsze opracowanie przybliża nas do takiego rozumienia i dodaje nowe cele wykrywania leków.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

SŁOWNIK

białko huntingtyna białko wytwarzane przez gen HD
synapsa miejsce połączenia między dwoma neuronami w mózgu

© 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 07, 2024 — Pobrany z https://pl.hdbuzz.net/090