Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona. Prostym językiem.
Napisane przez naukowców. Dla globalnej społeczności HD.

Ryzykowne splatanie: nowe spojrzenie na szkodliwe białko choroby Huntingtona

Badacze odkrywają w neuronach nowy sposób powstawania szkodliwych fragmentów białka huntingtyny.

Napisany przez Dr Tamara Maiuri styczeń 07, 2014
Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski
Po raz pierwszy opublikowany maj 06, 2013

Naukowcy ciężko pracują nad odkryciem, w jaki sposób rozszerzony gen Huntingtona powoduje szkody. Ostatnie prace z Wielkiej Brytanii ujawniły kolejną wskazówkę, która pomoże rozwiązać zagadkę. Okazuje się, że nieprawidłowe przetwarzanie 'receptury' huntingtyny skutkuje tworzeniem krótkich, szkodliwych fragmentów białka huntingtyny.

Książka kucharska, przepis i ciasto z wiśniami

Chorobę Huntingtona powoduje niechciana ekspansja genu **huntingtyny**. Ale geny są wykonane z DNA a problem powoduje rozszerzone **białko** huntingtyny. Jak z DNA przejść do białka? Przez pośrednią cząsteczkę wiadomości zwaną **RNA**.

Pomóc może wyobrażenie sobie nadgorliwej, strzegącej receptury babci, która trzyma swoją książkę kucharską zamkniętą w skarbcu, żeby nie została uszkodzona w kuchni. Każdy, kto chce zrobić słynne ciasto z wiśniami babci, musi iść do skarbca, zrobić kserokopię receptury i wrócić do kuchni.

W taki sam sposób komórki pilnują DNA w jądrze komórkowym. Kopie RNA genów są wykonywane w jądrze, transportowane na zewnątrz, gdzie wykonywana jest ‘translacja’ na białko. Wiadomości RNA działają jak receptury mówiące komórce z jakich składników produkować białko.

W przypadku rozszerzonego genu huntingtyny kopia RNA receptury także jest rozszerzona. Wytworzone białko ma zbyt wiele “składników” i jest nieprawidłowo założone. Chociaż wiemy, że ta ekspansja powoduje chorobę Huntingtona, to nadal nie do końca rozumiemy w jaki sposób rozszerzone białko powoduje problemy w neuronach.

Niewielkie fragmenty białka huntingtyny uważane są za najbardziej szkodliwe. Czy są odcinane od właściwego białka, czy też pochodzą ze zmienionej receptury - a może i jedno i drugie?

Długie i krótkie

Gen huntingtyny jest bardzo długi - to jeden z najdłuższych genów - i przechowuje przepis na bardzo duże białko. Ale nieprawidłowy rozszerzony obszar znajduje się na samym początku genu, lub jeśli wolisz - już w pierwszej linii receptury.

Naukowcy zauważyli, że komórki mózgów pacjentów HD i myszy zawierają bardzo krótkie wersje białka huntingtyny - tylko około 5% normalnej długości.

Jak więc powstały te fragmenty? Dotychczas wdzieliśmy, że specjalne ‘białka-topory’ dzielą białko huntingtyny.

Fragmenty, które zawierają nieprawidłową ekspansję, są szkodliwe dla komórek mózgu. Zespół naukowców profesor Gill Bates z Kings College w Londynie sugeruje, że istnieje inna możliwość powstawania tych fragmentów i ma miejsce w fazie wykonywania kopii RNA receptury.

Poziom rozcinania

Przypomnijmy, geny są zrobione z DNA, DNA jest kopiowane do RNA, które jest następnie przekształcane w białko. Proste, prawda? Ale, jak to z większością rzeczy w naturze bywa, należy rozważyć kolejną warstwę złożoności.

W rzeczywistości, geny zawierają regiony **kodujące** i **niekodujące**, poukładane naprzemiennie jak paski zebry. Tylko regiony kodujące genu trafiają do białka, regiony niekodujące są pomijane.

> Etap splatania, w którym niekodujący bełkot jest usuwany z wiadomości RNA, przebiega nieprawidłowo w chorobie Huntingtona.

Zatem podczas kopiowania DNA do RNA, jako pierwsza wykonywana jest kopia całego genu, a następnie – w procesie zwanym **splataniem** – z RNA usuwane są niekodujące regiony.

Jeśli odnieść się do analogii książki kucharskiej babci, możemy wyobrazić sobie książkę kucharską, zawierającą bełkot pomiędzy instrukcjami. Cały przepis, wraz z bełkotem, jest kopiowany w skarbcu, a przed powrotem do kuchni kopia jest cięta i ponownie sklejana w całość ale już bez bełkotu.

Zatem co nowego?

Badając myszy zespół Bates odkrył, że jeśli RNA huntingtyny jest rozszerzone (jak to ma miejsce w chorobie Huntingtona) to etap splatania, w którym niekodujący bełkot jest usuwany z wiadomości RNA, przebiega nieprawidłowo.

U normalnych myszy, niekodujący obszar był splatany prawidłowo i pierwsze dwa regiony kodujące były prawidłowo łączone ze sobą, tworząc sensowną, pełnometrażową wiadomość.

Ale u myszy z rozszerzonym genem huntingtyny pierwszy niekodujących obszar nie został usunięty prawidłowo. Ten region zawiera sygnał mówiący komórce “utnij to krótkie RNA”. W rezultacie, mysz z rozszerzonym genem HD wytwarza dodatkową, krótką wiadomość RNA, składającą się wyłącznie z pierwszego regionu kodującego i części regionu niekodującego.

Kiedy taka krótka wiadomość RNA jest przekładana na białko mysz zyskuje krótki fragment białka huntingtyny, zawierający rozszerzony obszar: ten sam krótki fragment, który jest uważany za szkodliwy w HD.

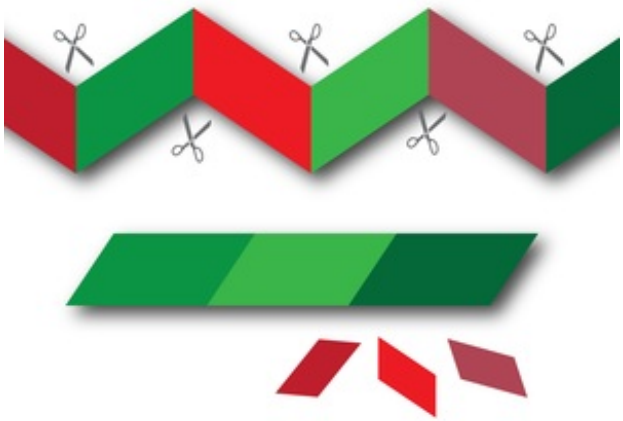
Zespół przyglądał się próbkom pochodzącym od pacjentów z chorobą Huntingtona. W niektórych, ale nie we wszystkich, stwierdzono nienormalnie krótkie wiadomości RNA i białka. Może tak być dlatego, że produkcja małych fragmentów białka wygląda inaczej w różnych częściach ciała i kolejnych pacjentów.

Jak ekspansja w kopii RNA psuje proces splatania? Zespół Bates wykazał, że białko odpowiedzialne za montaż cząsteczek RNA przykleja się do RNA rozszerzonej huntingtyny a do RNA normalnej huntingtyny nie. Możliwe, że to nieodpowiednie przyklejanie zakłóca prawidłowe splatanie, dając w wyniku wadliwie krótką kopię RNA huntingtyny.

Co z tym zrobimy?

Badanie pomaga nam zrozumieć ewentualny sposób powstawania szkodliwych fragmentów białka huntingtyny.

Mózgi i neurony to rzeczy skomplikowane, zidentyfikowany mechanizm może nie być jedynym mechanizmem pojawiania się szkodliwych fragmentów huntingtyny.



Wiadomości RNA zawierają ‘kodujące’ i ‘niekodujące’ części. Kopiowana jest cała wiadomość, niekodujące fragmenty są wycinane a fragmenty kodujące

Nowe ustalenia nie wykluczają tradycyjnego mechanizmu ‘toporowego’, w rzeczywistości oba mechanizmy mogą działać jednocześnie.

łączone ze sobą. Wygląda na to, że kiedy gen HD jest nieprawidłowy proces ten przebiega niewłaściwie.

Co więcej, rozszerzone białko huntingtyny prawdopodobnie wyrządza szkody nie tylko poprzez szkodliwe fragmenty.

Ta informacja jest istotnym dodatkiem do naszej wiedzy o tym, jak rozszerzona huntingtyna zachowuje się w mózgu. A im więcej wiemy, tym lepiej jesteśmy przygotowani do rozwiązania problemu.

Wyniki tej pracy mają wpływ na terapie zwane ‘wyciszaniem genów’, mające na celu zmniejszenie produkcji białka huntingtyny, poprzez przyklejanie się cząsteczek RNA huntingtyny i nakazywanie komórkom pozbycia się tych RNA.

Do tej pory uważano, że wszystkie RNA huntingtyny w komórce były kompletne. Naukowcy będą musieli mieć na uwadze, że część szkodliwej huntingtyny może pochodzić z krótszych wiadomości RNA, które mogą być pomijane przez leki wyciszające gen.

Na szczęście, ponieważ widzieliśmy już działanie leków wyciszających gen w kilku zwierzęcych modelach HD, jasne jest, że to nowe badanie nie deprecjonuje tego podejścia. W rzeczywistości, poprzez zwiększenie naszej wiedzy, daje nam nowe sposoby rozumienia, jak gen HD powoduje chorobę Huntingtona i dodaje ‘nienormalne splatanie’ do listy możliwych rozwiązań problemu.

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

Słownik

neurony komórki mózgu, które przechowują i przekazują informacje

RNA substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.

© HDBuzz 2011-2015. 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 październik 01, 2015 — Pobrany z http://pl.hdbuzz.net/128