

Nowe przeciwciało ujawnia niebezpieczne części białka huntingtyny



Nowe przeciwciało pozwala naukowcom zidentyfikować neurony, które umrą po produkcji zmutowanej huntingtyny

Napisany przez Dr Jeff Carroll listopad 24, 2011

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany listopad 17, 2011

Przeciwciała, produkowane przez układ immunologiczny w celu zwalczania infekcji, mogą również posłużyć naukowcom do badania białek. Nowe przeciwciało rzuca nowe światło na przyczynę obumierania neuronów w chorobie Huntingtona.

Od mutacji do choroby

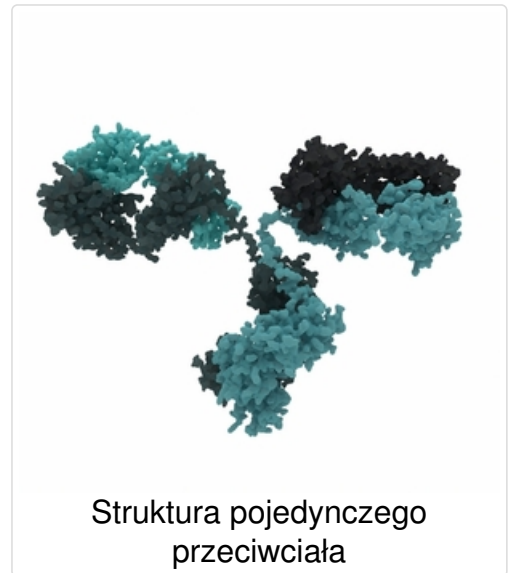
Choroba Huntingtona jest spowodowana mutacją - genetycznym zająknięciem - w genie huntingtyny. Mutacja to powtarzający się ciąg trzech pojedynczych 'liter' kodu genetycznego. W normalnych kopiach genu Huntingtona, występuje około 17 C-A-G z rzędu. U osób z chorobą istnieje 36, lub więcej, powtórzeń C-A-G.

Ale gen huntingtyny nie powoduje choroby bezpośrednio. Uszkodzenie występuje wyłącznie wtedy, gdy komórki ciała odczytują gen i tworzą białka huntingtyny. Więc, aby zrozumieć HD, musimy dokładnie zrozumieć działanie białka huntingtyny.

Białka to duże, skomplikowane molekuły. Zbudowane są z bloków konstrukcyjnych, jak sznury koralu. Bloki konstrukcyjne są nazywane aminokwasami, i jest ich do wyboru 21.

Rozszerzenie C-A-G, które powoduje HD, zmienia strukturę białka huntingtyny. Ilekroć komórka czyta C-A-G w DNA, dodaje aminokwas o nazwie **glutamina** do białka, które tworzy. Im więcej C-A-G w genie huntingtyny, tym więcej glutaminy będzie w białku huntingtyny.

Te dodatkowe glutaminy zmieniają białko huntingtyny w coś, co szkodzi neuronom, prawdopodobnie na wiele różnych sposobów. Dowiedzenie się, jak następuje uszkodzenie i znalezienie sposobów, aby je zatrzymać, jest wyzwaniem badaczy HD.



W porównaniu do większości białek, ludzkie białko huntingtyny jest ogromne - ma 3144 aminokwasów, wszystkie oddziałują na siebie w skomplikowany sposób, i tworzą masywną strukturę. Huntingtyna jest tak duża i skomplikowana, że nie wiemy nawet, jaki jest jej kształt.

Przeciwciała

Do badania białek naukowcy najczęściej używają narzędzia o nazwie **przeciwciała**. Przeciwciała same są białkami. Są produkowane przez układ immunologiczny w celu wykrywania i zwalczania mikroorganizmów obcego pochodzenia.

To, co czyni przeciwciała wyjątkowymi, to ich zdolność do rozpoznawania i przyklejania się do innych substancji chemicznych. Każde przeciwciało posiada własny, bardzo określony cel, do którego będzie się przyklejać.

Białko tak duże jak huntingtyna potrafi rozpoznać wiele różnych przeciwciał, każde przykleja się do innego fragmentu.

Wstrzykując białko zwierzęciu (np. myszy), 'oszukując' system odpornościowy zwierzaka i pobudzając go do produkcji przeciwciał, które będą przyklejały się do białka, naukowcy mogą 'wytworzyć' przeciwciała, które będą przyklejały się do poszczególnych białek.

Użycie przeciwciał do badania huntingtyny

Zespół naukowców kierowany przez Jason Miller i Steve Finkbeiner z University of California (San Francisco) wykorzystał przeciwciała, aby zrozumieć, które fragmenty białka huntingtyny są toksyczne.

Zaczęli od wstrzyknięcia myszy oczyszczonego białka huntingtyny, zmuszając gryzonie do produkcji przeciwciał, które przykleją się do białka. Myszy produkują 480 różnych przeciwciał.

Następnie sprawdzili każde z przeciwciał, aby zobaczyć, które z nich wolą przyklejać się do 'zmutowanej' huntingtyny z dodatkowymi glutaminianami.

Większość przeciwciał przykleja się do huntingtyny, jednak zawiera wiele glutaminy. Ale zespół Finkbeiner interesowała mała liczba przeciwciał, które - jak się okazało - wykazują pewne preferencje w kierunku zmutowanej huntingtyny.

Przeciwciała mogą być modyfikowane tak, by świeciły. To pozwala naukowcom wykorzystywać je do 'oznaczania' komórek, które zawierają określone białka. Komórki z białkami, które cię interesują, zapalają/rozświetlają się, po dodaniu świecącego przeciwciała.

Mikroskop-robot

” Przeciwciało 3B5H10 nie przykleja się do huntingtyny w grudkach. W rzeczywistości, jeśli wymieszać je z kępami zmutowanego białka huntingtyny - rozpuszcza je!

”

Zespół stworzył robota-mikroskop, który może wykonać neuronom tysiące zdjęć w ciągu dni czy tygodni. Niedawno dyskutowaliśmy o tym z Finkbeiner w wywiadzie 'Oz Buzz' podczas Światowego Kongresu HD.

Używanie robota-mikroskopu pozwala zespołowi badać poszczególne neurony przez długie okresy czasu.

Zespół wykorzystał mikroskop i przeciwciała razem, aby zobaczyć czy mogą przewidzieć, które komórki umrą.

Pomysł jest taki, że jeśli dane przeciwciało huntingtyny rozświetla komórki, które są bardziej narażone na śmierć, to część białka huntingtyny, do której przykleja się przeciwciało, musi być bardzo ważna.

Zrobienie tego wszystkiego jest jeszcze trudniejsze niż się wydaje. Zespół Finkbeiner musiał zrobić kilka skomplikowanych obliczeń matematycznych, aby zrozumieć związek między produkcją białka i śmiercią. Udało się, zdobyli interesujące wyniki uroczo nazwanego przeciwciała **3B5H10**.

Kiedy neurony produkujące zmutowaną huntingtynę rozbłyskały w kontakcie z tym przeciwciałem, były znacznie bardziej narażone na śmierć. To mówi nam, że struktura rozpoznawana przez to przeciwciało to zła wiadomość dla komórek.

Co rozpoznaje przeciwciało

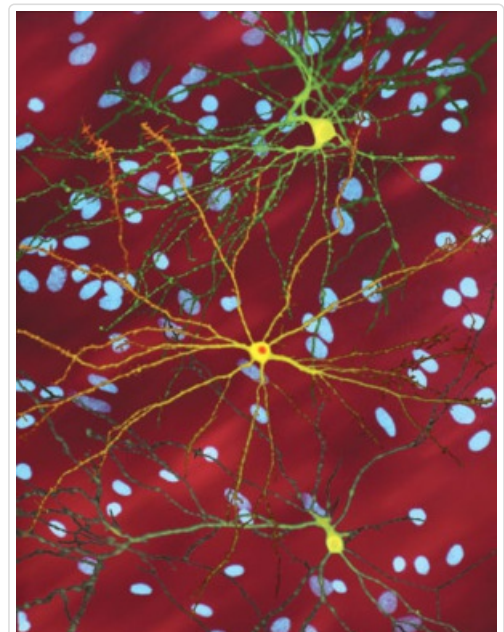
Uzbrojony w tę wiedzę, zespół Finkbeiner próbował dowiedzieć się, do czego dokładnie przykleja się ich przeciwciało. Odkryli, że prawdopodobnie przykleja się do pojedynczego fragmentu zmutowanej huntingtyny.

Wielu naukowców interesują 'agregaty' białek (zagregowane białka) w komórkach. Agregaty to grudki białek, których nie powinno być - jak stosów niewyniesionych śmieci. Agregaty znajdowano w mózgach pacjentów, którzy zmarli z HD - więc wiele osób zastanawiało się, czy są one odpowiedzialne za zabijanie neuronów.

Ale nieoczekiwanie, przeciwciało 3B5H10 nie przykleja się do huntingtyny w grudkach. Jeśli wymieszać je z kępami zmutowanego białka huntingtyny - 3B5H10 faktycznie rozpuszcza grudki!

To popiera tezę, że komórki są uszkodzane przez pojedyncze egzemplarze zmutowanej huntingtyny, pływające swobodnie, a nie duże jej kępy.

Co to oznacza?



Images of neurons in culture from the Finkbeiner lab. Cells in green and yellow have been 'tagged' so they glow, revealing the shape of the cells.

Foto: Dr S. Finkbeiner

Przeciwciało 3B5H10 jest dobrym narzędziem dla naukowców badających, jak zmutowane białko huntingtyny zabija neurony. Ale jest również ważne dla rozwoju leków na HD.

W poszukiwaniu leków, które rozpuszczą grudki zmutowanej huntingtyny w komórkach, przeprowadzono wcześniej wiele badań.

Badanie Finkbeiner mówi nam, że może nie być najlepszym sposobem na znalezienie skutecznych leków. Przeciwciało mówi nam, że neurony z dużymi grudkami białka, nie są tymi, które umrą.

To badanie jest ważne, ponieważ pokazuje, jak możemy odkrywać rzeczy ważne i nieoczekiwane, a następnie wykorzystywać zdobyte informacje, by mieć pewność, że tylko najlepsze i najbezpieczniejsze leki trafią do chorych.

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

Słownik

glutamina aminokwasowy blok budowlany, nadmiernie powtarzany na początku zmutowanego białka huntingtyny

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

neurony komórki mózgu, które przechowują i przekazują informacje

© HDBuzz 2011-2018. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji 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 19, 2018 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/059>