

Wyprawa na ryby: badanie przesiewowe sieci białek identyfikuje nowy cel terapeutyczny w chorobie Huntingtona

Badanie przesiewowe inspirowane odkryciem ujawnia nowe sieci białek w chorobie Huntingtona oraz nowe cele dla leków

Napisany przez Carly Desmond | czerwiec 02, 2013 | Zredagowany przez Dr Ed Wild

Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany styczeń 18, 2013

Zmutowane białko huntingtyny nie robi szkody w izolacji - wszystkie białka pracują w połączonych sieciach. Naukowcy z California Buck Institute for Research on Aging przeprowadzili zakrojone na szeroką skalę badanie przesiewowe, aby zidentyfikować sieci białek, które mogą łagodzić lub nasilać szkodliwe skutki mutacji choroby Huntingtona. Czy manipulacja sieciami jest nową możliwością terapeutyczną w HD?

Huntingtyna: sedno sprawy

Na rok 2013 przypada 20. rocznica odkrycia genetycznej przyczyny choroby Huntingtona. Naukowcy dowiedzieli się, że powtórzenie sekwencji DNA pojedynczego genu było nienormalnie długie u osób, u których rozwijało się HD. Każdy z genów zawiera instrukcje, których potrzebują komórki do produkcji określonych białek, w przypadku genu HD jest to białko nazywane **huntingtyną**. Mutacja zestawu genetycznych instrukcji powoduje, że huntingtyna budowana jest w sposób nieprawidłowy, co prowadzi do subtelnych zmian komórkowego zachowania (aktywności) białka. W miarę starzenia się osoby z HD, zmiany te mają poważne konsekwencje, szczególnie w neuronach mózgu.



Duża sieć złapie wiele ryb, ale ciężko je obrobić i możemy złapać niechciane ryby. Badania inspirowane odkryciem działają podobnie - generują wiele danych, które muszą być starannie analizowane, żeby uniknąć błędnych wniosków.

To przełomowe odkrycie pozwoliło naukowcom skupić wysiłki na bardzo szczególnym zadaniu; aby w pełni zrozumieć chorobę musieli dowiedzieć się wszystkiego, co tylko możliwe, o samym białku huntingtyny. Nie tylko wiedzieć co białko huntingtyny robi w organizmie zdrowego człowieka, ale także co się dzieje w przebiegu choroby.

Co tak ważnego jest w tym białku?

O białkach często mówi się, że pełnią określone 'funkcje' w komórce. Aby zrozumieć, co to znaczy, wyobraźmy sobie każdą komórkę naszego ciała jako pracującą fabrykę. Aby zapewnić płynny przebieg prac w fabryce potrzeba wielu różnych ludzi wykonujących wiele różnych zadań. Każdy z pracowników ma określony zestaw umiejętności i jeśli jedna osoba nie wykonuje swojej pracy właściwie, zagrożona jest produktywność całej fabryki.

Gdyby nasze komórki były jak fabryki, to białka byłyby ich pracownikami. Podobnie jak poszczególni pracownicy, każde białko ma do wykonania zestaw zadań lub 'funkcji'. Gdy w HD białko huntingtyny jest zmutowane, to wpływa to na sposób, w jaki huntingtyna wykonuje swoje funkcje.

Tak jak żaden pracownik nie może wykonać wszystkich prac w całej fabryce, tak żadne białko nie działa samodzielnie. Przeciwnie, jest częścią sieci białek, które współdziałają ze sobą, aby działać skutecznie jako zespół. Zatem aby zrozumieć funkcję białka naukowcy muszą również określić jego relacje z innymi białkami w komórce.

Szacuje się, że nasze DNA zawiera instrukcje do budowy ponad 30.000 różnych białek. Zrozumienie, jak wszystkie te białka są ze sobą połączone i w jaki sposób mogą być narażone w HD, staje się niemal przytłaczającym wyzwaniem.

Hipotezy i odkrycia

Niektórzy badacze, by radzić sobie ze złożonością współczesnej biologii, porzucili tradycyjne badania 'sterowane hipotezami' na rzecz podejścia zwanego badaniami '**sterowanymi odkryciami**'.

Hipoteza to prognoza, którą naukowcy stawiają w oparciu o to, co już wiedzą. Dobrze sformułowana hipoteza łatwo może zostać sprawdzona. Oto prosty przykład: postawmy hipotezę, że koty wolą jeść kurczaka, a nie tuńczyka. Sposobem na sprawdzenie tezy jest np. wystawienie jednej miseczki z kurczakiem i drugiej z tuńczykiem. Zliczając wybory kolejnych kotów zbierzemy dowody, które wesprą lub obalą hipotezę.

Badania inspirowane hipotezą działają naprawdę dobrze, pod warunkiem, że sporo już wiadomo o tym, co się bada. Jednak, gdy celem jest dowiedzieć się, co białko robi w sieci tysięcy innych białek, stawianie pojedynczych pytań może wydłużyć cały proces. Wyobraź sobie, że chcesz dowiedzieć się, co koty lubią najbardziej spośród 30.000 pokarmów - ale możesz przetestować tylko dwa na raz!

Badania inspirowane odkryciami to sposób na podkreślenie procesów biologicznych, które mogą

być zaangażowane w choroby. Można powiedzieć, że to podejście nie generuje odpowiedzi, ale stawia **lepsze pytania**. Mówi naukowcom na czym skupić uwagę w przyszłych badaniach.

Eksperymenty napędzane odkryciami, zwane badaniami **przesiewowymi** (albo skringowymi, z ang. screening, przyp. tłum.), obejmują tysiące różnych mini-eksperymentów przeprowadzanych równocześnie.

„Niektóre sieci zidentyfikowano w poprzednich badaniach, ale niektórych dotąd nie łączono z HD. ”

W pewnym sensie, biologiczne badania przesiewowe są trochę jak różnica pomiędzy łowieniem ryb przy pomocy sieci i na wędkę. To technika o ogromnych możliwościach, ale potrzeba więcej wysiłku, aby przejrzeć to, co udało się złapać.

Wyciszanie pojedynczych genów przy pomocy RNAi

Nowe badanie, opublikowane w czasopiśmie PLoS Genetics, kierowane przez dr Roberta Hughesa z California Buck Institute for Research on Aging, opisuje badanie przesiewowe inspirowane odkryciem, w którym szukano sieci białek, zmienionych przez zmutowaną huntingtynę. Korzystając z technologii o nazwie **RNAi**, zespół Hughesa pracował nad identyfikacją poszczególnych białek, które mogą przyczyniać się do szkodliwych skutków zmutowanego białka.

RNAi oznacza **interferencję RNA**, jest formą ‘wyciszania genów’. RNAi jest stosowane w celu zmniejszenia poziomu pojedynczego białka w komórce. Pomaga ustalić, co to białko może robić i jego znaczenie w innych aktywnościach komórkowych.

RNAi przechwytuje wiadomość chemiczną uwalnianą, gdy białko jest tworzone i niszczy ją - zapobiegając tym samym budowie białka. Praktycznie każdy gen i jego odpowiednie białko mogą zostać namierzone przez RNAi.

Badanie przesiewowe RNAi i toksyczne fragmenty

Po pierwsze, zespół Hughes`a wyhodował w laboratorium komórki, które zmodyfikowano genetycznie tak, by produkowały najbardziej szkodliwą część zmutowanego białka huntingtyny. Ten zmutowany ‘fragment’ huntingtyny powoduje, że komórki obumierają szybciej, jeżeli nie są dostępne odpowiednie składniki odżywcze. Zdrowie komórek można określić przez pomiar zmian zachodzących, gdy komórka obumiera.

Aby zidentyfikować białka zaangażowane w szkodliwe efekty zmutowanej huntingtyny, dr Hughes i jego koledzy wykorzystali ‘bibliotekę’ ponad 7.000 substancji chemicznych RNAi, każde skierowane na inne białko.

7000 RNAi przetestowano na oddzielnych partiach komórek. W ten sposób, naukowcy mogli

analizować wpływ każdego 'wyłączonego' białka. Jeśli wyciszenie genu przyspiesza obumieranie komórek, sugeruje to, że odpowiednie białko może zwyczajnie chronić komórki. A jeśli komórki obumierają wolniej to znaczy, że białko może pogarszać sprawy w HD.

Pożerając liczby

Tego rodzaju eksperymenty dają mnóstwo danych, więc do analizy i nadania im sensu wykorzystuje się komputery. Na szczęście, wiele sieci białkowych zostało już nakreślonych przy użyciu bardziej tradycyjnych metod naukowych.

Komputer tworzy nową mapę, umieszczając 'trafienia' z nowych danych na istniejącej mapie sieci. Dzięki tej technice, zespół Hughesa znalazł kilka sieci, które miały więcej trafień niż oczekiwano, co wskazuje, że mogą być istotne w rozwoju choroby Huntingtona.



Wszystkie białka, huntingtyna także, współpracują z innymi w sieciach. Koncentracja na sieci, a nie pojedynczym białku, to dobry sposób zamiany danych z ekranu w coś znaczącego.

Niektóre z tych sieci zidentyfikowano w poprzednich badaniach, co daje pewność, że odkrywcze podejście naukowców działało. Jednakże, badacze natknęli się również na sieci, których wcześniej nie łączono z HD. Badanie szczególnie wyróżniło jedną sieć, połączoną z huntingtyną poprzez białko zwane RRAS.

Z powodu ogromnego obszaru poszukiwań ważne jest wydzielenie eksperymentów uzupełniających, aby sprawdzić najbardziej uderzające wyniki. Zespół Hughes`a przeprowadził zatem eksperymenty na kilku różnych modelach komórkowych, jak również na modelu HD u muszki owocowej, i stwierdził, że RRAS chronił przed śmiercią komórek. Nawet lepiej, byli w stanie wskazać konkretne działania białek w sieci, w które najłatwiej wycelować lekami.

Znając ograniczenia

Najbardziej ekscytującym aspektem tego badania jest to, że naświetliło nowe sieci, które mogą być związane z chorobą Huntingtona. Niemniej, podobnie jak nie ma sieci rybackich wystarczająco dużych by łowić od razu w całym oceanie, tak pewnie w badaniu brakuje niektórych ważnych sieci białkowych.

Jednym z powodów tego jest model komórek stosowany w badaniu przesiewowym. Zamiast komórek wytwarzających zmutowany gen huntingtyny pełnej długości naukowcy zdecydowali się wykorzystać tylko jego niewielki fragment. To oznacza, że wszystkie białka lub sieci, które opierają się na pełnym białku huntingtyny zostaną pominięte.

Innym powodem jest typ komórek wykorzystanych w doświadczeniach. Prace prowadzono na dostępnych na rynku komórkach, zwanych HEK293. Komórki te łatwo hodować w dużych partiach na potrzeby eksperymentów prowadzonych na dużą skalę, jak ten opisywany. Ale po modyfikacji, nie zachowują się już tak samo jak normalne, zdrowe komórki organizmu - i oczywiście bardzo różnią się od neuronów.

W celu uzupełnienia potencjalnych słabości modelu eksperymentalnego wszystkie 'trafienia' RNAi zostały ponownie sprawdzone w liniach komórek, które produkują pełnowymiarową huntingtynę, jak również w bardziej złożonym modelu HD u much owocowych. Sieć RRAS zbadano w mysim modelu HD.

Co teraz?

Biologiczne przesiewy wymagają bardzo starannego planowania! Jednak z tym badaniem na koncie, zespół mógł kontynuować dzieło, wykonując podobny przesiew w komórkach zawierających pełnowymiarową huntingtynę.

Jeśli chodzi o wyniki przesiewu, wciąż jest wiele do zbadania. Jedną z dróg może być zbadanie sieci RRAS - lub nawet powtórzenie przesiewu - w 'dokładniejszym' modelu komórek, jak np. na komórkach macierzystych pozyskanych od pacjentów z HD.

Niezależnie od dalszych losów tego badania, jest ono dobrym przykładem tego, jak badanie inspirowane odkryciami może generować nowe cele i pomysły, pod warunkiem świadomości ograniczeń techniki. Czekamy z niecierpliwością na kolejne informacje o tym, jak nowe sieci białkowe wpływają na rozwój HD, jak również w jaki sposób manipulować nimi w poszukiwaniu metod leczenia.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

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

© HDBuzz 2011-2019. 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 23, 2019 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/113>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.