

## Region 'N17' białka huntingtyny: etykieta adresowa choroby Huntingtona?



Nowe badania rzucają nowe światło na to gdzie i dlaczego trafia huntingtyna wewnątrz komórek

Napisany przez Joseph Ochaba sierpień 21, 2013

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany luty 26, 2013

*Nowe badanie pomaga zrozumieć, jak zmutowane białko huntingtyny porusza się wewnątrz komórki. Odkrycie gdzie i dlaczego trafia huntingtyna może pomóc zrozumieć HD. Kanadyjscy naukowcy wykazali, że mały kawałek białka huntingtyny zachowuje się jak 'etykieta adresowa' całego białka. Studiując tę etykietę i jej wpływ na objawy choroby Huntingtona, być może będziemy mogli lepiej zrozumieć co złego dzieje się w HD i miejmy nadzieję stworzyć kuracje zmieniające przebieg choroby.*

### Wielkie rzeczy z małych elementów

Wiemy, że wszystkie problemy w chorobie Huntingtona są wynikiem mutacji lub błędu w genetycznych planach produkcji białka nazywanego **huntingtyną**. U osób chorych i zagrożonych HD 'literówka' na początku genetycznych instrukcji powoduje, że pewien fragment białka jest dłuższy niż zazwyczaj. Ale funkcje normalnego białka oraz to, w jaki sposób zmutowane białko powoduje szkody, wciąż nie zostały poznane.

Podczas tworzenia białka małe cegiełki są łączone ze sobą jak paciorki na sznurku. U osoby z mutacją choroby Huntingtona na początku huntingtyny dokładanych jest zbyt wiele cegiełek zwanych 'glutaminą'.

Fragment huntingtyny zawierający dodatkowe glutaminy naukowcy nazywają **regionem N-końcowym** (oryg.: N-terminal region). Krótco po odkryciu genu choroby Huntingtona w 1993 roku naukowcy uznali, że N-końcowy region jest najszkodliwszą częścią białka huntingtyny.

W ostatniej dekadzie, naukowcy zidentyfikowali kluczową rolę jeszcze mniejszego kawałka huntingtyny - pierwszych siedemnastu cegiełek - znanego jako **region N17**. Ten region wydaje się instruować białko huntingtyny gdzie iść i z czym wchodzić w interakcje.



Etykieta adresowa huntingtyny zwykle utrzymuje ją poza jądrem. Inne tagi działają jak kody kreskowe, po ich przeczytaniu komórka wie gdzie wysłać białko.

Badanie takich cech huntingtyny jest ważne, ponieważ gdy raz zrozumiemy jak działa region N17, być może będziemy w stanie opracować leki, które zmieniają jego zachowanie i uczynią go mniej toksycznym dla naszych cennych neuronów.

## Lokalizacja, Lokalizacja, Lokalizacja!

Ostatnie publikacje prof Ray'a Truant'a z McMaster University w Kanadzie i Marc'a Diamond'a z Washington University w St Louis (USA) dotyczyły tego szczególnego fragmentu białka huntingtyny i jego ewentualnego wpływu na przebieg choroby.

Naukowcy ujawnili, że fragment N17 huntingtyny wydaje się funkcjonować jak 'etykieta adresowa', która informuje komórkę, w jakie miejsce huntingtyna powinna zostać dostarczona.

Docelowa lokalizacja huntingtyny w komórce odgrywa ważną rolę w rozwoju choroby Huntingtona. Huntingtyna robi różne rzeczy w różnych miejscach. W niektórych miejscach może być mniej groźna niż w innych. To, gdzie wewnątrz komórek znajduje się huntingtyna, może mieć istotny wpływ na jej aktywność oraz na to czy komórki uporażą się ze zmutowanym białkiem.

Z wcześniejszych badań wiemy, że huntingtyna może przemieszczać się między różnymi regionami komórki przy pomocy 'etykiety adresowej'.

## Adres huntingtyny

Nowe badania obydwu grup poszły o krok dalej, by ustalić czy fragment N17 huntingtyny przypomina coś, co nazywa się **sygnałem eksportu jądrowego**.

Sygnał eksportu jądrowego to fragment białka działający jak 'etykieta adresowa', mówi komórce, gdzie należy dostarczyć pakunek - w tym przypadku białko huntingtyny. Sygnał eksportu jądrowego mówi komórce aby przeniosła białko poza **jądro komórkowe**, w którym przechowuje wszystkie ważne instrukcje DNA. Białko z sygnałem eksportu jądrowego kończy w **cytoplazmie**, części komórki, która otacza, amortyzuje i chroni całą wewnętrzną maszynę komórki.

Jeśli pomyślisz o komórce jak o mieście, to sygnał eksportu jądrowego utrzymuje pakunek poza Ratuszem, w zamian pozwalając mu unosić się po otwartej przestrzeni miasta, na przykład po parkach publicznych.

To dotyczy normalnego białka huntingtyny. Co ze zmutowanym?

Cóż, w chorobie Huntingtona w 'etykiecie adresowej' wydaje się występować błąd, który powoduje, że etykieta jest nieprawidłowo odczytywana. W tym przypadku, zmutowana forma huntingtyny nie jest przenoszona do cytoplazmy - publicznego parku - lecz nadal zostaje w jądrze – czyli w Ratuszu.

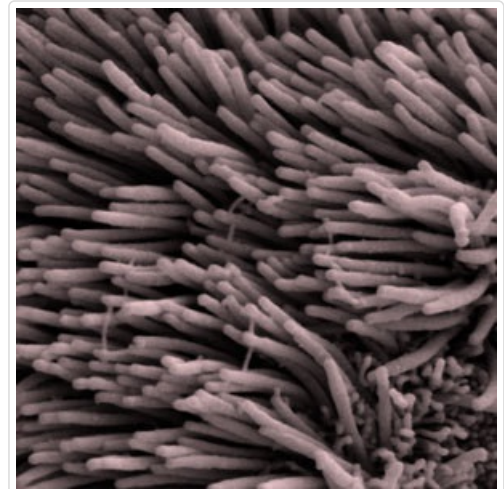
Właśnie ten błąd – umożliwienie białku 'nieuprawnionemu' przebywania w jądrze, może przyczynić się do śmierci neuronów i postępu choroby. Jądro jest bardzo ważną częścią komórki - działa jak centrum sterowania komórki i przechowuje materiał genetyczny.

Wiele badań sugeruje, że huntingtyna jest bardziej toksyczna kiedy znajduje się w jądrze komórkowym. Ale może również szkodzić będąc poza jądrem, dlatego wiedza gdzie i jak pakiet jest dostarczany jest istotna.

## Jak naukowcy badają coś tak małego?

Aby zbadać, jak huntingtyna jest przemieszczana, naukowcy wykorzystali żywe komórki hodowane w naczyniach w laboratorium. Zmodyfikowali komórki genetycznie tak, że wytwarzały wyłącznie fragment N17 huntingtyny. Ten fragment został dołączony do białka meduzy, które pod mikroskopem świeci na żółto.

Dołączenie świecącego białka pozwala naukowcom obserwować przemieszczanie fragmentu N17 wewnątrz komórek. Co ważne, pozwala obserwować gdzie jest przenoszony jeśli naukowcy zmieniają lub celowo wprowadzają błędną 'etykietę adresową'.



Rzeszki to włosowate wypustki na komórkach. Znaczniki huntingtyny zmieniają sposób oddziaływania na rzeszki.

## Kto nosi pakunki?

W oparciu o wiedzę zdobytą na innych białkach z sygnałami lokalizacji jądrowej badacze sądzili, że etykieta huntingtyny może być rozpoznawana przez białka typu 'listonosze' zwane CRM1. Studiując oba białka razem – listonosza CRM1 i pakiet huntingtyny – odkryli, że CRM1 oddziałuje na etykietę adresową N17 w oparciu o jego unikalną strukturę i kształt.

Dzięki drobnym zmianom etykiety adresowej okazało się, że sygnał lokalizacji jądrowej jest bardzo precyzyjny. Aby paczka mogła być dostarczona do właściwej lokalizacji w komórce musi posiadać prawidłowe informacje, kształt i inne właściwości. Jeżeli z jakiegoś powodu etykieta jest inna niż zwykle, paczka jest dostarczana do nieodpowiedniej lokalizacji. To wydaje się dziać w chorobie Huntingtona.

## Ah, rzeszki...

Truant z zespołem wykazali, że region N17 kontroluje także, czy huntingtyna trafia do **rzeszek** komórki – małych, włoskowatych wypustek na zewnątrz komórki.

W zależności od tego, co dzieje się w komórce, etykieta adresowa białka może być zmieniana przy pomocy małych chemicznych znaczników, dołączanych lub usuwanych tagów. Maszyna transportowa komórki może następnie odczytać takie tagi jak kod kreskowy i określić co zrobić z huntingtyną.

Naukowcy odkryli, że kiedy fragment N17 huntingtyny nie miał znacznika - pozostał wewnątrz rzeszek. Kiedy umieszczali znacznik na huntingtynie – ta lokowała się u podstawy rzeszek.

## Co dalej?

Nowe badanie wygląda na drobne wydarzenie, które pomoże nam zrozumieć większy obraz. Takie badania pomagają zrozumieć, jakie sygnały przenoszą zmutowane białko huntingtyny wewnątrz komórki i jak ten proces może przebiegać w HD.

Prace na komórkach są dalekie od generowania kuracji, z których mogliby korzystać pacjenci. Jednakże te badania pomogą wyjaśnić wcześniejsze, czasem mylące, ustalenia różnych grupy odnośnie regionu N17 huntingtyny.

Uzyskane wyniki są ważnym krokiem naprzód, który pomoże zrozumieć, jak w chorobie Huntingtona następuje uszkodzenie komórek. Otwierają naukowcom nowe drzwi, drzwi do prac nad terapią przywracającą normalny transport huntingtyny.

Choć te siedemnaście cegiełek to tylko niewielka część całej huntingtyny, mogą one mieć ogromny wpływ na lokalizację i funkcje białka - oraz nasze rozumienie choroby Huntingtona.

---

*Autor i redaktor nie deklarują konfliktu interesów. Prof Ray Truant, autor opisywanego badania, jest nieopłacanym doradcą naukowym HDBuzz ale nie uczestniczył w powstaniu artykułu. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...*

---

### Słownik

**rzęski** włosowate wypustki na powierzchni komórek

**jądro** część komórki zawierająca geny (DNA)

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Wygenerowano styczeń 19, 2018 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/116>