

## Nowe spojrzenie na tworzenie białka choroby Huntingtona

Produkcja huntingtyny różnej długości jest zarządzana w inny sposób. Nowy sposób na zdrowie komórek w HD?

Napisany przez Melissa Christianson sierpień 21, 2013 Zredagowany przez Dr Ed Wild

Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany kwiecień 01, 2013

---

**K**ażdy człowiek ma dwie kopie genu huntingtyny ale chorobę Huntingtona powoduje ta bardzo długa kopia. Nowe badania pokazują, że komórki mają różne mechanizmy sterujące tym, jak normalne i bardzo długie instrukcje są wykorzystywane do wytwarzania białka. Mechanizmy sterowania procesem wytwarzania białek mogą być celem leków na HD.

### Ziemniak, tak?

Już od dwudziestu lat wiemy, że przyczyną choroby Huntingtona jest mutacja w genie **huntingtyny**. U osób chorych jedna z dwóch kopii genu zawiera powtarzający się fragment, co czyni gen bardzo długim.



*Aktywność kompleksów pomocniczych, które zachowują się jak pomocnicy kucharzy kiedy komórki robią białka, zależy od długości genu Huntingtona.*

Analogicznie, jeśli mieliśmy zapisywać normalny gen huntingtyny jako słowo 'ziemniak', to pacjenci z HD mieliby jedną kopię huntingtyny zapisywaną z błędem: 'ziemniniak' albo nawet 'ziemnininiak'.

To bardzo długa kopia genu huntingtyny sprawia, że neurony chorują, ponieważ to przez nią produkują bardzo długą, szkodliwą wersję białka huntingtyny.

Problemem naukowców jest opracowanie terapii, która zmniejszy szkody powodowane przez bardzo długie białko, przy zachowaniu użytecznych funkcji białka normalnej długości. To niełatwe, ponieważ białka różnią się tylko sekcją powtórzeń, poza tym są identyczne. Jednak nowe badania niemieckiego zespołu, opublikowane w czasopiśmie Nature Communications, rzucają nowe światło na ten problem.

## Wytwarzanie białka

Aby zrozumieć nowe badania, najpierw musimy dowiedzieć się, jak komórki robią białka.

Życie wszystkich białek zaczyna się w taki sam sposób, od zestawu instrukcji zapisanych w kodzie genetycznym komórki - DNA. Najpierw komórka tworzy kopię roboczą DNA z substancji chemicznej o nazwie RNA. Proces kopiowania nazywa się **transkrypcją**.

Instrukcje RNA pływają wokół komórki, póki nie natrafią na strukturę nazywaną **rybosomem**. Gdy instrukcje połączą się z rybosomem, rybosom wykorzystuje je do montażu białka. Proces ten nazywany jest **translacją** (przeniesieniem, oryg.: translation, przyp. tłum.).

Można kojarzyć translację z szefem kuchni przygotowującym swoje słynne chili: szef kuchni (rybosom) wykorzystuje swój ulubiony przepis (instrukcje RNA) do zrobienia chili (białka).

Tak jak szef kuchni korzysta czasami z pomocy asystenta, tak rybosomy czasami korzystają z pomocy przy tworzeniu białek. W takich przypadkach rybosomy dołączają do specjalnych **kompleksów pomocniczych** w komórce. Z pomocą kompleksu pomocniczego rybosom szybciej przekształca genetyczne wiadomości w białka.

## Z niewielką pomocą przyjaciół

„W wyniku współpracy z kompleksem pomocniczym komórki wytwarzają więcej długiego białka, w porównaniu do ilości wytwarzanego białka o normalnej długości. ”

Świadomy istoty translacji, zespół badaczy choroby Huntingtona prowadzony przez Susann Schweiger z Max Planck Institute for Molecular Genetics w Berlinie, postanowił zbadać, jak z genów o różnych długościach wytwarzane są białka huntingtyny.

Zgodnie z oczekiwaniami okazało się, że normalne i bardzo długie instrukcje genetyczne były przekładane na białka huntingtyny kiedy napotykały rybosomy (szefów kuchni z wcześniejszej analogii).

Jednakże, instrukcje RNA **bardzo długiej** huntingtyny podczas translacji mogą również wchodzić w interakcje z kompleksem pomocniczym (pomocnikiem kucharza według analogii). Takich interakcji nie obserwowano w przypadku RNA huntingtyny normalnej długości.

Okazuje się, że im dłuższe są instrukcje RNA, tym chętniej korzystają z kompleksu pomocniczego. Ponieważ kompleks pomocniczy czyni translację wydajniejszą to wynikiem takiej współpracy jest to, że komórki wytwarzają więcej długiego białka, w porównaniu do wytwarzanej ilości białka o

normalnej długości.

## Utrata w translacji: zmniejszanie ilości bardzo długiej huntingtyny

Naukowcy zastanawiali się, czy oddziałując wyłącznie na kompleks pomocniczy mogą wpływać na ilość bardzo długiego i normalnej długości białka. Ponieważ kompleks pomocniczy współpracuje głównie z bardzo długimi instrukcjami huntingtyny, zakłócenie jego działania powinno zmniejszyć translację bardzo długiej odmiany.

Kiedy naukowcy farmakologicznie wyłączyli kompleks pomocniczy (zapobiegli tworzeniu przez komórki kompleksu pomocniczego) uzyskali spodziewany rezultat – powstawało mniej długiej wersji huntingtyny.

Zmniejszanie ilości długiej huntingtyny w taki sposób jest atrakcyjne, ponieważ zapobiega jej powstawaniu. Gdybyśmy mogli zrobić coś takiego u pacjentów, oznaczałoby to, że bardzo długa, zmutowana huntingtyna nie miałaby szansy szkodzić neuronom.

## Czy to ma wpływ na poszukiwania kuracji na HD?

To badanie pokazuje skuteczny sposób na wybiórczą zmianę produkcji normalnej i bardzo długiej huntingtyny. Byłaby to forma 'obniżania ilości huntingtyny' lub 'wyciszania genów', ale niepodobna do opracowywanych kuracji, które trudno dostarczyć do mózgu.



*Jednym z celów badanych kuracji 'obniżających ilość huntingtyny' jest zmniejszenie produkcji szkodliwej wersji białka, pozwalając jednocześnie komórkom na produkcję wersji pożytecznej.*

Poza kompleksem pomocniczym naukowcy szukają również celów na późniejszych etapach produkcji białka.

Przykładem takiego celu jest **mTOR** - białko, które jest już potencjalnym celem terapii na chorobę Huntingtona.

Dotychczas wiedzieliśmy, że leki działające na mTOR zmniejszają ilość zmutowanej huntingtyny, pomagają komórkom niszczyć zmutowaną huntingtynę po jej utworzeniu. Nowe badania pokazują, że leki te mogą zadawać także drugi cios – w pierwszej kolejności zmniejszając produkcję długiej huntingtyny.

mTOR jest szczególnie interesujący jako cel dla leków ponieważ FDA, która decyduje o tym, które leki mogą być stosowane u ludzi, już dopuściła do stosowania inhibitorów mTOR w leczeniu raka i transplantologii. Jeśli działanie na mTOR rzeczywiście jest skuteczną strategią terapeutyczną, to już istniejące leki mogłyby zostać wykorzystane w chorobie Huntingtona.

## Możemy otwierać szampana?

Jeszcze nie! Po pierwsze, wszystkie nowe badania roli kompleksu pomocniczego i mTOR w produkcji bardzo długiego białka huntingtyny prowadzono na komórkach albo myszach. Te modele laboratoryjne są tylko pierwszym krokiem zrozumienia choroby u ludzi, więc potrzeba jeszcze wiele pracy nim będziemy wiedzieć, czy te ścieżki rzeczywiście są istotne dla pacjentów z chorobą Huntingtona.

Po drugie, nawet jeśli te ścieżki są istotne, pozostałe skutki leków ukierunkowanych na te cele mogą utrudnić wykorzystanie ich w chorobie Huntingtona.

Na przykład FDA dopuściła do stosowania wspomniane wcześniej inhibitory mTOR ponieważ są toksyczne i tłumią układ odpornościowy. Dzięki temu leki działają na nowotwory i zapobiegają odrzuceniu przeszczepu. Ale ponieważ pacjenci z chorobą Huntingtona musieliby przyjmować inhibitory mTOR przez wiele lat, takie działania mogą sprawić, że będą nieprzydatne w leczeniu HD.

## Najważniejsze

Ta praca to fascynujące nowe podejście, które posuwa badania choroby Huntingtona w dobrym kierunku. Im lepiej zrozumiemy, jak normalne i bardzo długie białka huntingtyny są wytwarzane i działają w komórkach mózgu, tym lepiej będziemy przygotowani do poszukiwania metod leczenia HD.

---

*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

**rybosom** Molekularna maszyna wytwarzająca białka przy pomocy genetycznych instrukcjami z cząsteczek wiadomości RNA

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

---

© 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 lipiec 04, 2018 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/121>

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.