

Fibryle pod lupą: naukowcy rzucają światło na grudki tworzące się na powierzchni białka huntingtyny

Naukowcy użyli silnych mikroskopów, aby dokładnie przyjrzeć się lepkiemu fragmentowi białka huntingtyny uważanemu za przyczynę powstawania HD



Napisany przez [Dr Rachel Harding](#) | październik 13, 2022

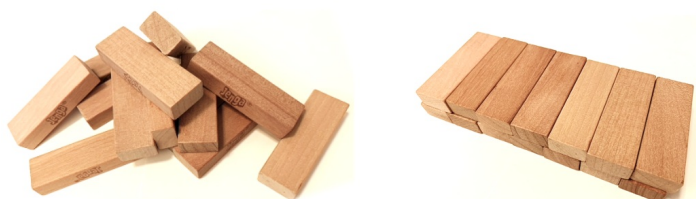
Zredagowany przez [Dr Leora Fox](#) | Przetłumaczony przez [Agata Kopinska](#)

Po raz pierwszy opublikowany wrzesień 08, 2022

Grupa naukowców ze szwajcarskiej Politechniki Federalnej w Lozannie opublikowała artykuł w czasopiśmie naukowym Amerykańskiego Stowarzyszenia Chemicznego, w którym opisała grudki powstające z fragmentów białka huntingtyny. Skupiska te często nazywane są „agregatami”. Badacze byli w stanie dokładnie przyjrzeć się trójwymiarowym strukturom próbek dzięki użyciu bardzo silnych mikroskopów. Nawarstwianie się agregatów na powierzchni białka huntingtyny uważane jest za znaczącą cechę HD i przyczynia się do progresji choroby. Jeszcze do niedawna nie było wiadomo, jak dokładnie wyglądają agregaty. Jednak po ich obserwacji przy użyciu mikroskopów naukowcy mają nadzieję, że uda im się stworzyć narzędzia pozwalające na wizualizację tych tworów w mózgach osób chorych na HD, a nawet sprawić, żeby zostały potraktowane przez komórki mózgowe jako szkodliwe odpady i wydalone.

Agregaty, amyloidy i włókna – co to wszystko znaczy?

Przy wielu chorobach wpływających na funkcjonowanie mózgu, w tym chorobach neurodegeneracyjnych (takie jak choroba Parkinsona, Alzheimerera i Huntingtona), dochodzi do tworzenia się agregatów na powierzchni molekuł białkowych w komórkach mózgowych. W przypadku HD grudki te powstają z małego i lepkiego fragmentu białka huntingtyny. Naukowcy często nazywają je agregatami białka huntingtyny.



Czasami agregaty wyglądają jak stos porzrzucanych w nieładzie klocków do Jengi, tak jak

po lewej stronie. Ale w innych przypadkach molekuly te są o wiele bardziej zorganizowane i tworzą powtarzające się struktury przypominające starannie ułożone klocki widoczne po prawej stronie zdjęcia.

„Agregat” to dość wymyślna nazwa określająca efekt sklejanie się licznych kopii tej samej molekuly białkowej, które następnie tworzą trójwymiarowe struktury. Czasami agregaty wyglądają jak zbiorowisko porzrzucanych w nieładzie molekuł białkowych. Ale w innych przypadkach molekuly te są o wiele bardziej zorganizowane i układają się w konstrukcje o powtarzającej się strukturze. Niektóre z tych bardziej regularnych tworów wyglądają jak włókna i nazywane są amyloidami lub fibrylami.

Struktury molekuł białkowych mogą przypominać wieżę zbudowaną z klocków do Jengi. Każdy klocek odpowiada jednej molekułce białkowej. Klocki ułożone ściśle i równo, tworzące wieżę, są jak amyloidy białkowe lub fibryle. Natomiast kiedy wieża rozpadnie się i zastąpi ją stos porzrzucanych klocków, obraz ten będzie przypominać zdeorganizowany agregat białkowy.

Naukowcy zazwyczaj (i niestety) uwielbiają żargon medyczny. Dlatego często używają wszystkich tych określeń wymiennie. Mimo tego, na potrzeby artykułu, skupimy się na fibrylach huntingtyny: zorganizowanych, trójwymiarowych włóknach stworzonych z wielu kopii małego i lepkiego fragmentu białka huntingtyny.

Myszy i ludzie... i bakterie

Agregacja białka huntingtyny to od dawna udokumentowana cecha choroby Huntingtona. Aby rozróżnić pod mikroskopem agregaty znajdujące się w różnych rodzajach komórek nerwowych, możemy użyć barwników lub innych niewyszukanych środków chemicznych podczas analizy mózgów osób, które zmarły z powodu HD. Naukowcy wykazali, że w zwierzęcych modelach HD, które są genetycznie zaprojektowane do wytwarzania małych i lepkich fragmentów białka huntingtyny, agregaty mnożą się wraz z upływem czasu. W wielu zwierzęcych modelach choroby ilość agregatów w różnych częściach mózgu powiązana jest z poziomem nasilenia objawów typowych dla HD.

„Naukowcy zmieniają strukturę genetyczną bakterii, aby te stały się swoistą fabryką białka huntingtyny i wytwarzały wielokrotne kopie tej molekuly ”

Jednym z problemów towarzyszących analizie agregatów w mózgu jest fakt, że w komórkach jest o wiele więcej molekuł, w których również mogą pojawić się agregaty. Dlatego też musimy używać specjalnych barwników, które wyodrębniają poszczególne agregaty, przez co są one bardziej dostrzegalne. Niestety ta metoda nie pozwala na dokładną obserwację różnych rodzajów agregatów ani ich trójwymiarowej budowy.

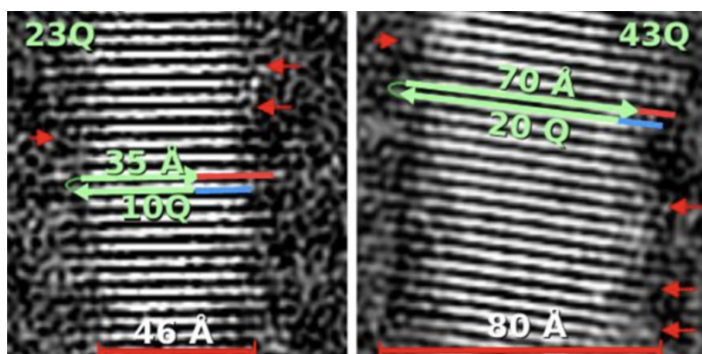
Aby pokonać tę przeszkodę, naukowcy analizują wysokiej czystości próbki agregatów, które sporządzane są syntetycznie w laboratorium. Tworzone są nieszkodliwe bakterie, które stają się swoistymi fabrykami białka huntingtyny, wytwarzając ogromne ilości kopii tej

molekuły. Następnie naukowcy mogą wydobyć huntingtynę z bakterii i użyć otrzymane w ten sposób próbki do wytworzenia w probówkach fibryli wyglądających podobnie do tych, które obecne są w ludzkim ciele. Fibryle mogą zostać stworzone z nierozwiniętym lub rozwiniętym białkiem huntingtyny, odpowiadającym białku z lub bez mutacji HD. Oznacza to, że naukowcy mogą zbadać skutki, jakie mutacja HD wywiera na fibrylach.

Co na temat agregatów mogą ujawnić silne mikroskopy?

Po sporządzeniu syntetycznych próbek fibryli białka huntingtyny zespół naukowców ze Szwajcarii przyjrzał się im przy pomocy urządzenia zwanego kriogenicznym mikroskopem elektronowym. Tego typu mikroskop pozwala powiększyć obraz na tyle, aby dokładnie przyjrzeć się fibrylom. Są one bardzo małe – ich długość wynosi zaledwie 3-10 nanometrów, czyli około 100 tys. razy mniej niż grubość ludzkiego paznokcia – ale dobrze widoczne pod mikroskopem.

Podczas prowadzenia badań mikroskopy pozwoliły naukowcom wykonać mnóstwo zdjęć fibryli. Następnie użyli oni specjalnego programu komputerowego i przeprowadzili proces uśredniania obrazu z podobnych do siebie zdjęć. Proces ten poprawia jakość obrazu, przez co poszczególne cechy fibryli są lepiej widoczne. Przypomina to zwiększanie kontrastu lub jasności ekranu telefonu, aby stał się wyraźniejszy.



Badacze odkryli, że mutacja HD powoduje zmianę wymiarów fibryli białka huntingtyny – sprawia, że stają się one szersze, co widać po prawej stronie zdjęcia. Zdjęcie opublikowano za zgodą prof. Hilala Lashuela.

Analizując zdjęcia fibryli naukowcy byli w stanie je zmierzyć i określić, w jaki sposób zorganizowane są molekuły białka huntingtyny. Okazało się, że były rozmieszczone równo jedna na drugiej i przypominały wstążki, lub chociażby klocki do Jengi, gdyby zostały ułożone w jednym ciągu, tworząc długą, pojedynczą warstwę klocków. Wiele wstążek huntingtyny ułożonych jest jedna na drugiej w fibrylach, co wygląda trochę tak, jakby na jednej warstwie ułożonych obok siebie klocków do Jengi położył drugą.

Co ciekawe, badacze odkryli, że mutacja HD prowadziła do zmian wymiarów fibryli białka huntingtyny, jak również do zmiany liczby wstążek huntingtyny ułożonych jedna na drugiej. Ponadto naukowcy wykonali fibryle z jeszcze mniejszego fragmentu białka huntingtyny z

brakującym fragmentem na samym brzegu cząsteczki. Wykazali, że tego typu fibryle były znacznie bardziej zdeorganizowane i składały się z mieszaniny różnych struktur cząsteczek białka huntingtyny.

Są to znaczące odkrycia, ponieważ pokazują, że mutacja HD oraz inne obszary genu huntingtyny mają wpływ na trójwymiarową strukturę i ułożenie fibryli białka huntingtyny. Warto zauważyć, że istnienie fibryli mających jednakowo nieregularną strukturę może na różne sposoby spowolnić przebieg badań naukowych.

W jaki sposób te odkrycia pomogą osobom cierpiącym na chorobę Huntingtona?

Obecny stan nauki wciąż nie pozwala na dogłębne zrozumienie struktury agregatów w mózgu osoby chorej na HD. Ale poza generowaniem ciekawych obrazów przedstawiających fibryle możemy równie dobrze przyjrzeć się podobnym badaniom w dziedzinie innych chorób i dowiedzieć się, jakie potencjalne wyniki mogą one przynieść.

„Mutacja choroby Huntingtona wpływa na trójwymiarową strukturę i ułożenie fibryli białka huntingtyny ”

W dziedzinie badań nad chorobą Alzheimera tego typu podejście jest obecnie wykorzystywane do analizowania fibryli w mózgach zmarłych pacjentów. Badania te ujawniły zdumiewający poziom szczegółowości struktur fibryli i pozwoliły na określenie dokładnej lokalizacji każdego atomu. Porównując fibryle pochodzące od osób z różnymi postaciami choroby Alzheimera naukowcy mogli dostrzec niewielkie różnice w ich organizacji i wykazali, że istnieją różnice pomiędzy fibrylami występującymi u osób chorych, zwierzęcymi modelami choroby Alzheimera oraz syntetycznymi fibrylami generowanymi w laboratorium. W przypadku innych przeanalizowanych rodzajów fibryli zróżnicowanie w zależności od pacjenta jest znaczące, choć nie jest jeszcze jasne, jak odnosi się to do objawów lub nasilenia choroby.

Inne badania pokazują jak cząsteczki obrazowania mózgu zwane ligandami PET łączą się z fibrylami. Jeśli chodzi o chorobę Huntingtona, ligand PET również łączy się z fibrylami (pisaliśmy o tym niedawno na [HDBuzz](#)), ale nie wiemy jeszcze, w którym dokładnie miejscu zachodzi to w przypadku agregatów. Być może pewnego dnia naukowcy będą mogli użyć tej metody, aby lepiej zrozumieć funkcjonowanie ligandów PET.

Podsumowując, praca badaczy z Politechniki Federalnej w Lozannie to wyjątkowy krok do przodu w celu poszerzenia wiedzy o fibrylach huntingtyny. Stanowi również podstawę przyszłych badań, dzięki którym będziemy mogli uzyskać więcej informacji na temat tej znaczącej cechy choroby Huntingtona.

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

SŁOWNIK

choroba Parkinsona choroba neurodegeneracyjna obejmująca problemy koordynacji ruchowej

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

© HDBuzz 2011-2025. 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 maj 17, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/334>