

En baglæns besked gemt i HD-genet?



Lyn dine gener op! En baglæns besked, gemt i 'backup-DNA'et' af Huntington's chorea-genet...hvad betyder det?

Skrevet af Dr Ed Wild den 28. august 2011

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 19. august 2011

Vores DNA-dobbelthelix indeholder en backup-kopi af hvert gen. Nogle gange indeholder backup-DNA'et gemte 'beskeder' som kan ændre på tingene i vores celler. Forskere har nu opdaget en besked i backup-kopien af Huntington's chorea-genet, som lader til at påvirke hvor meget huntingtin-protein der laves.

Lyn dine gener op!

Du har måske hørt udtrykket "dobbelt-helix", der bruges til at beskrive det DNA vores gener er lavet af. Men hvad betyder det helt præcist?

Hvert gen udgør et sæt instruktioner i, hvordan man laver et protein. Instruktionerne er 'skrevet' i en sekvens af 'bogstaver', som vi kalder **baser**. Hver base er et lille kemikalie, og baserne er føjet sammen i lange tråde. Basernes forkortede navne er A, C, G og T.

En enkelt streng lyder ikke rigtigt som en dobbelt-helix - og det er fordi den DNA, der indeholder vejledningen i fremstilling af proteiner, kun udgør halvdelen af historien. Baserne i vores DNA vil helst parres op som dansepartnere - A danner par med T, og C med G.

Det er denne parring, der giver DNA sin dobbelt-helixstruktur. Hver base på 'business'-strengen slår sig sammen med en partner, og alle partnerne danner tilsammen en anden streng. De to strenge snor sig rundt som en vindeltrappe - en dobbelt-helix. Det videnskabelige navn for business-strengen er **sense**-strengen, den anden kaldes **antisense**-strengen.

Vores DNA er indrettet sådan her af to grunde.

For det første gør det kopieringen af DNA lettere, når cellerne vil dele sig: det eneste cellen behøver at gøre, er at lyne DNA'et op i midten, så de to strenge er adskilte, og derefter kaste baser på de to tråde. Baserne holder sig til deres partnere, hvilket gør at der dannes to



nøjagtige kopier af den oprindelige dobbelt-helix!

Den anden grund er, at antisense-strengen kan bruges som sikkerhedskopi til at fortælle cellens DNA-reparationsudstyr hvordan sense-DNA'et skal repareres, hvis DNA'et bliver beskadiget.

Anti-sense-beskeder

Antisense-strengen har tydeligvis flere formål. Men indtil for nylig mente man, at alt det vigtige arbejde DNA'et gjorde, blev udført af sense-strengen. Det ændrede sig for et par år siden, da forskerne indså, at nogle gener har nyttigt DNA skjult i deres antisense-streng.

Det er muligt, fordi de to dele af vores DNA er kemisk meget ens. Den væsentligste forskel er, at de maskiner, der læser DNA'et kun kan køre i én retning langs hver streng, ligesom biler, der kører i modsatte retninger langs de to vejbaner på en vej. Sense- og antisense-strengen læses i forskellige retninger.

Hvad mener vi så med 'nyttigt DNA'? Når en celle læser et gen, er en enkeltstrenget kopi af genet den første ting, der bliver produceret. Denne kopi af genet er lavet af kemikalier der kaldes RNA, som er meget lig dem i det oprindelige DNA. RNA-kopien bruges af cellens protein-bygningsmaskiner. Ved at bruge disse kopier af gener, i stedet for hele tiden at bruge de oprindelige gener, bliver det vigtige DNA beskyttet mod konstant brug.

Historisk set troede forskerne, at RNA i cellerne for det meste var kopier af gener, eller 'meddelelser' som de kaldte dem. Men i de sidste par år har vi lært, at celler er fulde af RNA af alle typer - ikke kun kopier af gener, der bliver lavet til proteiner, men en vifte af RNA i forskellige størrelser og mønstre, med funktioner, som vi ikke forstår fuldt ud. Nogle af disse RNA-typer i cellen bliver faktisk lavet fra antisense-, snarere end fra sense-strengen. I nogle genetiske sygdomme forårsager et antisense-beskedmolekyle skade.

En antisense-meddelelse i HD-genet

Professor Russell Margolis forsker i Huntington's chorea ved Johns Hopkins University, og er specielt interesseret i antisense-beskeder, så han besluttede sig for at se på den antisense-streng i genet, der forårsager HD. Genet, kaldet HTT, er en opskrift på huntingtin-protein. I mennesker med HD, eller personer som senere vil udvikle HD, har en strækning i begyndelsen af genet med mere end det sædvanlige antal af gentagelser af sekvensen CAG.



For et par år siden indså forskerne, at nogle gene har brugbart DNA gemt i deres antisense-streng.



Det er ret nemt at regne antisense-sekvensen for HTT-genet ud, fordi vi allerede kender sekvensen af sense-strengen, og vi ved, at baser i DNA binder sig til deres faste partnere. For eksempel kan antisense-strengens sekvens læses ved at læse sensestrengen baglæns og bruge de tilsvarende 'partner'-baser, sådan så en sensestreng med sekvensen CAGCAGCAG svarer til antisense-sekvensen CTGCTGCTG.

Ved at bruge hjernevæv doneret af patienter med Huntington's chorea, undersøgte Margolis, om der fandtes en antisense-besked fra HTT-genet. Det gør der - og han har også fundet den i hjerner doneret af personer uden HD.

Margolis kaldte anti-sense HTT-beskedden **HTTAS** - en forkortelse for huntingtin anti-sense.

Ved at gennemgå databaser indeholdende alle kendte proteiner, fandt Margolis ud af, at HTTAS ikke var en opskrift på et kendt protein. Selvom vi ikke kan være sikre på det, betyder det sandsynligvis, at HTTAS-meddelelsen findes i cellerne, men aldrig kommer langt nok til at få cellen til at lave et protein. Men som vi ved nu, kan antisense-beskedene nogle gange gøre ting på egen hånd. Så Margolis satte sig for at finde ud af, hvad det er, HTTAS-beskedmolekylet foretager sig i celler.

Hvad laver molekylet så?

Overraskende nok var niveauerne af HTTAS-molekylet lavere i HD-hjerner, selv om det blev fundet i alle hjernerne, hvilket tyder på at noget ved HD-hjerner reducerer mængden af HTTAS-beskedmolekyle. Og jo længere CAG-sekvensen er, jo mindre antisense-molekyle var der.

Men hvad med den anden vej rundt? Kan antisense-beskedmolekylet påvirke det fremadrettet læste HTT-gen? Det ser det ud til. Ved at arbejde med celler i laboratoriet, brugte Margolis' team en kemisk afbryder for at forhindre cellerne i at fremstille HTTAS-molekyle. Disse celler producerede **mere** af den fremadrettet læste huntingtin-besked.

Det så alt sammen ud til at give mening - i celler med en udvidet CAG-gentagelse, er der mindre HTTAS (anti-sense-meddelelse). Fordi HTTAS sænker niveauet af HTT, vil en nedsættelse af mængden af HTTAS øge niveauet af HTT.

En kæp i hjulet

Denne forklaring virker i sig selv, men hvis det er sandt, ville vi forvente, at hjernerne hos mennesker har mere HTT-besked overordnet set. Men det er ikke det vi ser - alle hjerner har omtrent samme mængde HTT-meddelelse, uanset om dens ejer havde HD.

Det er klart - som det ofte er tilfældet - at der sker noget andet i patienternes hjerner end hvad der blev set i laboratoriet.

Gennem flere eksperimenter udført med celler med forskellige CAG-sekvenslængder, var Margolis i stand til at vise, at udover at HTTAS har en effekt på HTT-niveauet, så påvirker HTT-genet også sig selv - og disse virkninger var de stik modsatte af virkningerne af HTTAS.

Så i en person med en udvidet CAG-sekvens i HTT-genet er der mindre HTTAS-besked, så niveauet af HTT-besked **øges**. Men på samme tid **sænker** det udvidede HTT-gen niveauet af sit eget budskab.



Samlet set udligner de to effekter hinanden, og niveauet af HTT-besked ender med at være det samme!

i DNA'et læses i hver sin retning af cellen. 'Sense'-strengen indeholder flest instruktioner i at lave proteiner.

Kan anti-sense-beskedene være nyttige alligevel?

Det lyder som en kompliceret vej tilbage til hvor vi startede. Så har disse opdagelser fortalt os noget, der kunne være nyttige?

Selv om de to effekter, Margolis har vist, ophæver hinanden normalt, er det stadig teoretisk muligt, at de kunne blive manipuleret separat.

Siden HTTAS-meddelelsen sænker niveauet af HTT-besked, kunne en stigning i HTTAS-niveauet teoretisk set reducere produktionen af det skadelige huntingtin-protein. Det kunne give gavnlige virkninger svarende til hvad der er blevet set med 'gen hævning'-behandlinger i Huntington's chorea-dyremodeller.

Så hvad dette arbejde har vist, er endnu en mulighed: Vi kan tilføje 'øgning af huntingtin antisense-budskab' til vores liste over mulige måder at forbedre sundhedstilstanden af celler i Huntington's chorea.

Dette arbejde er stadig i en meget tidlig fase, og det er usandsynligt, at det fører til behandlinger indenfor den allernærmeste fremtid. De mere direkte tilgange til genhævning, som vi har beskrevet tidligere, vil helt sikkert blive afprøvet i humane patienter først.

Men når det kommer til at udvikle behandlinger til HD, hjælper alle muligheder, og nu er der et nyt potentielt mål: en skjult besked, skrevet baglæns i vores DNA.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Huntingtin-protein proteinet, der dannes af HS-genet

CAG-gentagelse Den del af DNA'et ved begyndelsen af HS-genet, der indeholder den CAG-sekvens, der er gentaget mange gange, og som er abnorm lang hos personer, der vil udvikle HS

Genhævning en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

Chorea Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

HTT en forkortelse for genet, som forårsager Huntingtons Sygdom. Genet kaldes også HS eller IT-15

© HDBuzz 2011-2018. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 20. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/042>