

Nyt antistof afslører farlige dele af huntingtinproteinet



Et nyt antistof gør forskere i stand til at identificere neuroner, som vil dø, efter de har fået mutant huntingtin

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 6. december 2011

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 17. november 2011

Antistoffer, produceret af kroppens immunforsvar for at bekæmpe infektioner, kan også bruges af forskere til at studere proteiner. Et nyt antistof har givet ny indsigt i, hvad der får neuroner til at dø i Huntington's chorea.

Fra mutationer til sygdom

Huntington's chorea er forårsaget af en mutation - en genetisk 'stavefejl' - i huntingtingenet. Mutationen er en række gentagelser af tre individuelle "bogstaver" af den genetiske kode. I normale kopier af huntingtingenet er der omkring 17 C-A-G'er i træk. Hos mennesker med sygdommen er der 36 eller flere CAG-gentagelser.

Men huntingtingenet forårsager ikke sygdommen direkte. Skader opstår først, når cellerne i din krop læser genet og fremstiller huntingtinprotein. Så for at forstå HD, er vi nødt til at forstå alt, hvad vi kan om huntingtinproteinet.

Proteiner er store, komplicerede molekyler. De starter ud som kæder af byggeklodser, lidt ligesom perlekæder. Byggestenene kaldes aminosyrer, og der er 21 af dem at vælge imellem.

CAG-udvidelsen der forårsager HD, ændrer strukturen af huntingtinproteinet. Når en celle læser koden 'CAG' i DNA'et, tilføjer den en aminosyre kaldet **glutamin** til det protein det er ved at blive fremstillet. Jo flere C-A-G'er, der er i huntingtingenet, jo flere glutaminer vil der være i huntingtinproteinet.

Disse ekstra glutaminer ændrer huntingtinproteinet til noget, der forårsager skade på neuroner, sandsynligvis på mange forskellige måder. At finde ud af præcis, hvordan skaden er indtrådt, og finde måder at stoppe det på, er en udfordring for HD-forskere.

Sammenlignet med de fleste proteiner er det menneskelige huntingtinprotein enormt - det indeholder 3.144 aminosyrer, der alle interagerer med hinanden på komplekse måder, og sammen udgør en kæmpe struktur. Huntingtin er så stort og kompliceret, at vi ikke engang ved,



hvilken form det har.

Antistoffer

Når forskere skal studere proteiner, bruger de ofte et værktøj kaldet et **antistof**. Antistoffer er selv proteiner. De er lavet af immunsystemet til at opdage og bekæmpe invaderende mikroorganismer.

Det der gør antistoffer specielle, er deres evne til at genkende andre kemikalier, og binde til dem. Hvert antistof har sit eget meget specifikke mål, som det binder sig til.

Med et protein så stort som huntingtin, kan masser af forskellige antistoffer genkende det, fordi hver af dem binder til hver sin lille del.

Forskere kan 'fremstille' antistoffer, der klæber til et bestemt protein, ved at indsprøjte målprotein i dyr såsom mus, og 'snyde' deres immunsystem til at lave antistoffer, der klæber til det.

Brug af antistoffer til at studere huntingtin

Et hold forskere under ledelse af Jason Miller og Steve Finkbeiner fra University of California, San Francisco, har brugt antistoffer til at prøve at forstå, hvilke dele af huntingtinproteinet der er giftige.

De begyndte at injicere rensede huntingtinproteiner i mus, hvilket får dem til at producere antistoffer, der klæber til proteinet. Faktisk fik de genereret 480 forskellige antistoffer.

Derefter kontrollerede de hvert antistof efter tur, for at se hvem af dem der foretrak at holde sig til "mutant" huntingtin med sine ekstra glutaminer.

De fleste af antistofferne holdt sig til huntingtin, uanset hvor mange glutaminer det indeholdt. Men Finkbeiners hold var interesseret i det lille antal antistoffer, som de fandt udviste en vis forkærlighed for mutant huntingtin.

Antistoffer kan modificeres, så de lyser. Det gør forskerne i stand til at bruge dem til at 'mærke' celler, der indeholder et bestemt protein. Celler med det protein, du er interesseret i, lyser op, når det lysende antistof bliver tilføjet.

Robotmikroskopet

Forskerholdet har bygget et robotmikroskop, der kan tage tusindvis af billeder af neuroner i løbet af dage eller uger. Vi har for nylig diskuteret dette med Finkbeiner i vores 'OzBuzz'-interview på verdenskongressen om HD.

Ved hjælp af deres robotmikroskop kunne teamet studere enkelte neuroner igennem lang tid.



Antistoffet binder sig ikke til huntingtin, når det findes i klumper. Faktisk opløser det klumper af mutant huntingtin, hvis man blander dem sammen!



Holdet brugte mikroskopet og antistofferne sammen, for at se om de kunne forudsige, hvilke celler der ville dø.

Ideen er, at hvis et bestemt antistof mod huntingtin får celler, som er mere tilbøjelige til at dø, til at lyse op, så kan den del af huntingtinproteinet, som antistoffet binder sig til, vise sig at være meget vigtigt.

At gøre alt dette er endnu sværere, end det lyder. Finkbeiners hold var nødt til at anvende sofistikeret matematik, for at forstå sammenhængen mellem proteinproduktion og celledød. Men de havde held med projektet, og fik interessante resultater med et antistof med det charmerende navn **3B5H10**.

Når neuroner der producerede mutant huntingtin, lyste op med dette antistof, var de meget mere tilbøjelige til at dø. Det fortæller os, at den struktur antistoffet genkender, er dårlige nyheder for cellerne.

Hvad binder antistoffet til?

Bevæbnet med denne viden, prøvede Finkbeiners hold at finde ud af, hvad det helt præcist var, deres antistof bandt sig til. De opdagede, at det formentlig genkender en enkelt del af mutant huntingtin.

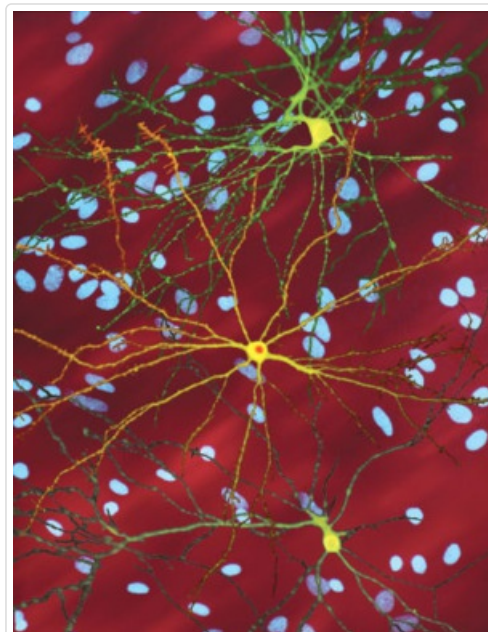
Mange forskere er interesserede i protein-‘aggregater’ i celler, der udtrykker mutant huntingtin. Disse aggregater er klumper af protein, der ikke burde være der - ligesom bunker af uafhængt skrald. Disse aggregater findes i hjernen hos patienter, der døde af HD - så mange mennesker har spekuleret på, om de er ansvarlige for at dræbe neuroner.

Men overraskende nok binder 3B5H10-antistoffet sig ikke til huntingtin når det findes i disse klumper. Faktisk opløser det klumper af mutant huntingtinprotein! Dette understøtter ideen om, at cellerne bliver beskadiget af enkelte stykker af mutant huntingtin, der svæver frit rundt, fremfor af store klumper af det.

Hvad betyder det?

3B5H10-antistoffet er et godt redskab for forskere, som undersøger, hvordan det muterede huntingtinprotein dræber neuroner. Men det er også vigtigt for arbejdet med at udvikle lægemidler til HD.

Tidligere er en række undersøgelser blevet gennemført for at forsøge at finde medicin, der opløser de proteinklumper, som mutant huntingtin danner i celler.



Billeder af neuroner i kultur fra Finkbeiner-laboratoriet. De grønne og gule celler er blevet ‘mærket’ så de lyser, hvilket viser cellernes form.

Foto af: Dr S. Finkbeiner

Finkbeiners forskning fortæller os, at det måske ikke er den bedste måde at finde effektive lægemidler på. Antistoffet fortæller os, at neuroner med store klumper af protein ikke er dem, der kommer til at dø.

Denne forskning er vigtig, fordi den viser, hvordan vi kan opdage vigtige og uventede resultater i celler, og bruge den information til at sørge for, at kun de bedste og sikreste lægemidler bliver anvendt i patienter.

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

Ordliste

Aminosyrer byggestenene som proteiner er lavet af

Glutamin Aminosyrebyggestenen som er gentaget for mange gange i starten af det mutante huntingtinprotein

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

© HDBuzz 2011-2017. 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 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/059>