

Mutant gær afslører vigtigt CAG-læsende protein



En ny opgave for det DNA-læsende protein STP4 - at kontrollere balancen mellem mutant og normalt huntingtinprotein

Skrevet af Dr Ed Wild den 19. marts 2012

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

Oprindelig offentliggjort 14. marts 2012

Et studie i gær har sat fokus på et DNA-læsende protein kaldet SPT4 som muligvis regulerer hvilke af de gener, der indeholder CAG-gentagelser, der er aktive. Eftersom Huntingtons Sygdom (HS) forårsages af et gen med mange CAG-gentagelser, kan dette være vigtigt for at forstå hvordan HS-genet fungerer.

CAG og HS

Den genetiske abnormalitet, der forårsager HS er en usædvanlig lang række af gentagelser af de kemiske bogstaver C, A og G i starten af huntingtingenet. HS opstår, når et af en persons to kopier af genet har 36 eller flere gentagelser.

Det usædvanligt store antal CAG'er fortæller celler, at de skal producere et protein med flere 'glutamin'-byggesten end normalt. For mange glutaminer gør proteinet defekt og skadeligt for neuroner. En af HS-forskernes vigtigste opgaver er at finde ud af, hvorfor dette er tilfældet.

Biologer bruger bogstavet Q som kode for glutamin-byggesten - så proteiner med masser af glutaminer i en række kaldes **polyQ**-proteiner.

Nu har resultaterne fra en international gruppe af forskere, offentliggjort i tidsskriftet Cell, understreget betydningen af et protein kaldet SPT4 for den måde, celler læser CAG-holdige gener, såsom huntingtin. Arbejdet har forbedret vores forståelse af, hvordan HS-genet opfører sig, men der mangler endnu meget arbejde, før dette kan føre til en behandling for HS.



Gær kan bruges til at bage med, at brygge øl...og gøre videnskabelige opdagelser.

Der er noget i gære

Gær er alsidigt. Det er velkendt, at det bruges til at lave brød og øl, men ikke alle ved, at gær også er nyttigt til at studere genetiske sygdomme. Det er lettere at studere den genetiske variation, når du kan dyrke tusinder eller millioner af varianter i gær, snarere end at studere et meget mindre antal af mus eller mennesker.

Forskerne, ledet af Tzu-Hao Cheng ved National Yang-Ming University i Taiwan, besluttede sig for at se om der var nogen gærstammer, der var bedre til at beskytte sig mod virkningerne af store CAG-gentagelser i deres DNA.

Så de tilføjede et nyt gen til gærcellerne - et gen med masser af CAG-gentagelser i. Ved hjælp af en kemisk reaktion som gav en farveændring, var de i stand til at se meget hurtigt, hvilke celler der var i stand til at klare den store mængde CAG-gentagelser.

De testede 180.000 forskellige gærstammer. I én stamme viste farveændringen, at cellerne havde gjort noget for at overvinde virkningerne af det unormale polyQ-protein. De fandt, at denne stamme havde en ny mutation i et andet gen - det, som indeholder opskriften på et protein kaldet **SPT4**.

Transkriptionsfaktorer

SPT4 er et såkaldt **transskriptionfaktor**-protein - en molekylær maskine, der direkte styrer, hvilke gener der er tændte eller slukkede i en celle. Så det giver mening, at en mutation i SPT4's eget gen påvirkede, hvor meget polyQ-protein der blev produceret.



Når Supt4h-genet blev slukket, så forskerne at produktionen af mutant huntingtin faldt - men produktionen af 'normalt' huntingtin var upåvirket.

SPT4 og CAG

Forskerne fremdyrkede derefter en gærstamme uden SPT4-genet, for at se hvad der ville ske, hvis cellen helt manglede SPT4. De fandt, at disse celler producerede mindre polyQ-protein.



Forskerne overvejede, om det betød, at SPT4 hjalp cellerne med at producere polyQ-protein, og kiggede derfor nøje på, hvordan DNA-aflæsningsmaskineriet interagerede med cellernes DNA. De fandt, at når SPT4 manglede, var genlæsnings-maskinerne mindre tilbøjelige til at binde sig til DNA ved områder med CAG-gentagelser.

Ud fra dette konkluderede forskerne, at SPT4 kan være ansvarlig for at styre DNA-aflæsningsmaskiner hen til de gener, der indeholder masser af CAG-gentagelser.

Hvad med HS?

Hvis SPT4 er involveret i læsningen af CAG-gentagelser i gær, betyder det så, at det er involveret i HS?

Først begyndte Chengs team at dyrke neuroner fra en HS-musemodel i en petriskål. Disse neuroner producerer det mutante huntingtinprotein. De brugte en genhæmningsteknik kaldet RNAi til at 'slukke' for SPT4-genet. Hos mus og mennesker kaldes genet 'Supt4h'. Det er ikke særligt iørefaldende, men sådan er det tit med genetik.

Når Supt4h-genet blev slukket, så forskerne at produktionen af mutant huntingtin faldt - men produktionen af 'normalt' huntingtin var upåvirket.

Hvad betyder det for lægemidler?

Hvis SPT4 (eller Supt4h) er involveret i at styre, hvor meget mutant huntingtin neuroner producerer, kan dets evner så udnyttes til at bekæmpe HS?

Som vi tidligere har rapporteret, er **hæmning** af huntingtingenet en vigtig angrebsvinkel for HS-forskere. Det vil sige at bruge lægemidler til at fortælle celler, at de skal producere mindre huntingtinprotein. Ideelt set skulle der kun slukkes for det mutante protein, mens det normale ville forblive urørt. Det er svært at fremstille og afprøve genhæmnings-lægemidler, der kan det.

Så alt hvad der kan hjælpe os med at forstå, hvordan HS-genet virker, er nyttigt for arbejdet med at hæmme genet.

Hvis vi kunne efterligne virkningerne af at slukke for Supt4h-genet, vil det på længere sigt kunne være en mulig måde at reducere niveauet af mutant protein på.

I øjeblikket er det en mindre attraktiv tilgang end at hæmme HS-genet direkte, fordi Supt4h også kontrollerer andre gener end huntingtingenet, og har andre opgaver i cellen end blot at styre hvilke gener der er aktive - derfor kan en påvirkning af Supt4h forårsage uønskede bivirkninger. Desuden har vi på nuværende tidspunkt endnu ikke medicin som gør det muligt at kontrollere Supt4h.

Så i øjeblikket skal denne forskning nok mest ses som en interessant ny indsigt i hvordan HS-genet fungerer - og yderligere studier af denne nye vinkel kan vise sig nyttige på lang sigt, måske som en måde at 'justere' eller direkte styrke de kendte genhæmningsteknikker.

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

Ordliste

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



SPT4 (Supt4h i mus og mennesker) ser ud til at 'vejlede' det DNA-læsende maskineri ved store CAG-områder.

© 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 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/078>