

Kortlægning af nabolaget: huntingtins nye proteinpartnere



Undersøgelse af huntingtinproteinets 'naboer' afslører mange nye muligheder for at udvikle medicin mod HS

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 15. august 2012

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 13. august 2012

Hvorfor har vi ikke kureret Huntingtons Sygdom endnu? Én årsag er, at forskerne selv efter 20 års studier stadigvæk ikke forstår, hvad funktionen af det store huntingtinprotein - der er muteret i HS-patienter - er.

Gener, proteiner og funktioner

Alle patienter med Huntingtons Sygdom har en mutation i det samme gen, som forskere kalder 'huntingtin'. Dette gen, muteret eller ej, skal omdannes til et **protein** for at kunne udføre opgaver i en celle. Når der er tale om det muterede huntingtingen, er det altså det producerede protein der forårsager skade i cellerne.

I cellerne fungerer generne som instruktioner/skabeloner for hvordan specifikke proteiner skal laves. Disse proteiner er det molekylære maskineri, der udfører de fleste af de arbejdsopgaver, der er nødvendige for at cellerne fungerer.

Så når vi spørger "hvad er funktionen af dette gen?" så spørger vi faktisk normalt til funktionen af det protein, som genet er en skabelon for. Huntingtingenet fortæller celler, hvordan de skal lave et protein, der også kaldes 'huntingtin'.

Huntingtinproteinet er noget af et mysterium: for det første er det kæmpestort, næsten 6 gange så stort som et gennemsnitligt protein i en human celle. For det andet findes det i mange dyr - selv så fjernt beslægtede dyr som søpindsvin og slimdyr har et huntingtingen. Når proteiner som her findes i mange forskellige arter, kalder forskerne dem 'konserverede' (bevarede).



Hvad end huntingtins funktion er, så må den være vigtig, siden genet er nødvendigt i så mange forskellige arter. Slutteligt ligner proteinet slet ikke andre proteiner, der normalt findes i en human celle. De fleste proteiner har genkendelige **domæner** eller små områder, der ligner andre proteiner, hvilket hjælper os med at regne ud, hvad proteinernes funktion er. Huntingtin har ikke sådanne genkendelige områder - proteinet ser ud til at være helt unikt.

Trods 20 års studier er situationen ikke meget bedre nu, end da vi opdagede genet, der forårsager HS. Vi ved dog, at proteinet er virkelig vigtigt - mus, der er blevet genetisk modificerede, så de mangler huntingtingenet, dør, før de bliver født. At sænke mængden af huntingtin markant ser også ud til at være rigtig skidt, idet flere studier har vist, at der opstår uønskede effekter i celler eller væv, der mangler huntingtin - især hjernevæv.

At forstå funktion via forbindelser

Proteiner er generelt ikke isolerede små maskiner, der flyder rundt i vores celler, og gør hvad de nu skal gøre. Faktisk er det indre af en celle mere som en tyk gelé end en vandig masse - proteiner og andre dele af cellen er presset sammen i et tæt klister, hvori proteinerne på en eller anden måde skal fungere.

Proteiner fungerer normalt sammen med andre proteiner - nogen gange arbejder snesevis eller endda hundredevis af proteiner sammen om at udføre en bestemt opgave. Et godt eksempel er 'synapsen' - stedet hvor to hjerneceller forbindes. Synapser er afhængige af, at hundredevis af proteiner samles på en bestemt måde, for at én neuron (hjernecelle) kan tale med den næste.

Fordi huntingtinproteinet er så unikt, og samtidig så vigtigt, har nogle forskere foreslået, at man bedre ville kunne forstå proteinets funktion ved først at forstå, hvilke andre proteiner det interagerer med. Hvilke andre proteiner holder huntingtin sig til når det arbejder i cellen? Hvis vi for eksempel fandt ud af, at de proteiner som huntingtin arbejder sammen med, alle har en funktion i synapsen, så ville vores søgning efter en forklaring på hvad der går galt i cellerne ved HS kunne begrænses til denne del af cellen.

Tidligere undersøgelser af denne art er blevet hæmmet af den kendsgerning, at huntingtinproteinet er så kæmpestort. Forskernes bestræbelser indtil nu har været afhængige af at benytte små stykker af hele huntingtinproteinet - at skære proteinet i små stykker og undersøge hvilke proteiner disse små stykker interagerer med.

Dette svarer lidt til at skære et stykke af en stor, kompleks puslespilsbrik og derefter finde ud af hvor de små stykker passer. Noget af det, der er blevet fundet ved denne metode vil være korrekt, men en god del vil være hvad forskere kalder "falsk positive" - steder hvor de små stykker passer, men hvor det komplette, intakte huntingtinprotein ikke ville passe.



Takket være disse forskere har vi nu et mere præcist kort over hvilke proteiner, huntingtin interagerer med i hjernen



Et nyt forsøg på at danne et kort

Den teknologi, der benyttes til at undersøge proteiner, er blevet mere og mere følsom. Faktisk er teknologien blevet så følsom, at forskere ledet af William Yang på UCLA (University of California Los Angeles) i Californien i USA besluttede at prøve at danne et nyt kort over huntingtinproteinets cellulære naboer.

Deres fremgangsmåde var lidt utraditionel. I stedet for at klippe proteinet op i små stykker og putte dem ind i gærceller (som man normalt har gjort), så besluttede de sig for at gå til kilden. De isolerede huntingtinprotein fra musehjerner - faktisk fra tre forskellige hjerneområder - og på flere forskellige alderstrin.

Deres satsning gav pote - de identificerede 747 proteiner, der interagerer med huntingtinproteinet i musehjernen. 139 af disse proteiner var tidligere beskrevet at interagere med huntingtin. Det er godt, fordi det betyder, at disse resultater genfinder det, man allerede vidste, hvilket gør dem mere troværdige.

Tilbage er 608 nye proteiner, som huntingtinproteinet interagerer med, når det udfører sit arbejde i cellen. Idet forskningsgruppen kiggede på protein fra forskellige hjerneområder, kunne de også identificere interaktioner, der kun foregår i de områder af hjernen, der er særligt sårbare ved HS.

En anden interessant kategori af interaktioner er dem, der kun foregår i relativt gamle hjerner og ikke i unge hjerner. Fordi HS normalt først påvirker hjernen efter nogle år, kan disse interaktioner måske give et fingerpeg om hvilke processer, der går galt med tiden.

Netværksanalyse

Forestil dig, at en eller anden giver dig en liste over 608 bildele. Det er temmelig svært at gennemskue, hvilken funktion de alle har uden at vide noget om alle de forskellige systemer i en bil, og hvordan de interagerer. I modsætning til en bil er der desværre ingen, der har en komplet skabelon/instruktionsbog for en hjernecelle.

For at løse problemet med at klassificere denne lange liste over proteinpartnere til huntingtin henvendte Yangs gruppe sig til en anden gruppe på UCLA, der ledes af Steve Horvath. Horvaths gruppe er eksperter i at klassificere lister som denne, for dermed at prøve at forstå hvad der går galt i biologiske systemer.

Så reelt har Horvaths gruppe specialiseret sig i noget meget svært - ud fra en liste over bildele forsøger de at gennemskue hvordan bilens skabelon/instruktionsbog må se ud.

De to grupper identificerede en række systemer i hjernecellerne som de mener bliver ramt i HS-hjerner. De var i stand til at komme med nogle meget specifikke forudsigelser om, hvilke proteiner huntingtin arbejder sammen med inden i cellerne. Alle de forudsigelser, der efterfølgende blev testet, var korrekte - det giver os tillid til, at dette nye kort er korrekt.

Har det nogen betydning for HS-patienter?

Takket være disse forskere har vi nu et meget mere detaljeret billede af, hvilke proteiner huntingtin interagerer med i hjernen, hvilke af disse interaktioner, der er specifikke for visse



Enhver ny interaktionspartner med huntingtinproteinet er et potentielt mål for lægemiddeludvikling

hjerneområder, og hvilke, der kun finder sted i ældre hjerner.

På HDBuzz er vi altid begejstrede over de nyeste terapeutiske fremskridt - men fundamentale undersøgelser som denne er stadigvæk meget vigtige. Udvikling af den næste generation af behandlinger er afhængig af en meget bedre forståelse af, hvad præcis huntingtingproteinet gør i cellen, og hvad der går galt når den mutation, der giver HS opstår. Dette studie bringer os tættere på en sådan forståelse og synliggør nye mål for fremtidig udvikling af behandlinger for HS.

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

Ordliste

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

© 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/090>