

At splejse med fare: en ny måde at tænke på det skadelige HS-protein på

Forskere opdager en ny måde, hvorpå skadelige fragmenter af huntingtin-proteinet bliver lavet i neuroner

Skrevet af [Dr Tamara Maiuri](#) 28. maj 2013 Redigeret af [Dr Ed Wild](#)
Oversat af [Rasmus Siersbæk](#) Oprindelig offentliggjort 6. maj 2013

Forskere arbejder hårdt på at finde ud af præcis, hvordan det forlængede gen for Huntingtons Sygdom forårsager skade. Ny forskning fra en gruppe i Storbritannien har afdækket en ny ledetråd, der kan hjælpe med at løse mysteriet. Det viser sig, at den forkerte bearbejdning af huntingtin-‘opskriften’ producerer et kort skadeligt fragment af huntingtin-proteinet.

Kogebogen, opskriften og kirsebærtærten

Huntingtons Sygdom er forårsaget af en uønsket forlængelse af **huntingtin**-genet. Men gener er lavet af DNA, og det er det forlængede huntingtin-**protein**, der forårsager problemet. Hvordan kommer vi fra DNA til protein? Via et molekyle kaldet **RNA**, der fungerer som budbringer.



Små stykker af huntingtin-proteinet menes at være mest skadelige. Men er de skåret af fra det primære protein eller kommer de fra en anden opskrift - eller begge dele?

Det kan måske hjælpe at forestille sig en emsig opskrift-vogtende bedstemor, der har sin kogebog låst inde i en boks, så den ikke bliver beskadiget i køkkenet. Enhver der vil lave hendes berømte kirsebærtærte bliver nødt til at gå ind i boksen, lave en fotokopi af opskriften og gå ud i køkkenet og blande ingredienserne sammen.

På samme måde vogter vores celler over vores DNA i cellekernen. RNA-kopier af gener bliver lavet i kernen og transporteret ud, hvor de bliver "oversat" til protein. RNA-beskeder virker ligesom opskrifter, der fortæller cellen præcis hvilke ingredienser den skal bruge til at lave proteinet.

I tilfældet med det forlængede huntingtin-gen er RNA-kopien af opskriften også forlænget. Det endelige protein har for mange "ingredienser" og bliver ikke lavet ordentligt. Selvom vi ved, at denne forlængelse forårsager Huntingtons Sygdom er det stadig ikke helt klart, hvordan det forlængede protein forårsager problemer i neuroner.

Det korte af det lange

Huntingtin-genet er meget langt - et af de længste gener vi har - og indeholder opskriften på et meget stort protein. Men den unormale forlængede region er helt i starten af genet: den første linje i opskriften om man vil.

En ting som forskere har bemærket er, at hjerneceller fra HS-patienter og musemodeller indeholder meget korte versioner af huntingtin-proteinet - kun de første fem procent eller deromkring.

Så hvordan opstår disse fragmenter? Indtil nu har man troet, at specielle 'klippe'-proteiner klipper huntingtin-proteinet i stykker, hvorved disse fragmenter dannes.

Fragmenter, der indeholder den unormale forlængelse, er skadelige for hjerneceller. Forskere ledet af Professor Gill Bates fra King's College London foreslog, at der kunne være en anden måde hvorpå disse fragmenter kunne opstå, og det er på stadiet, hvor RNA-kopien af opskriften bliver lavet.

Fraklip

Husk at gener er lavet af DNA, der bliver kopieret til RNA, som derefter bliver oversat til protein. Simpelt, ikke? Men som med de fleste ting i naturen er der yderligere et lag af kompleksitet at tage højde for.

»Splejsning, hvor ikke-kodende volapyk bliver fjernet fra RNA-beskeden, fungerer ikke i Huntingtons Sygdom. «

Gener indeholder faktisk **kodende** og **ikke-kodende** regioner, der sidder efter hinanden ligesom en zebras striber. Kun de kodende regioner af genet ender op som protein, mens de ikke-kodende regioner bliver sprunget over.

Så i den proces, hvor DNA kopieres til RNA bliver der først lavet en kopi af hele genet og efterfølgende fjernes ikke-kodende regioner fra RNA'et i en proces, der kaldes **splejsning**.

Hvis vi bruger vores bedstemor kagebogs-analogi, kan vi forestille os, at kagebogen har linjer med volapyk imellem instruktionerne. Hele opskriften, med volapyk inkluderet, bliver fotokopieret inde i boksen, men kopien bliver klippet i stykker og sat sammen igen uden volapyk, inden den tages i brug i køkkenet.

Så hvad er nyt?

Ved at studere mus har Bates' hold fundet ud af, at splejsnings-trinnet, hvor det ikke-kodende volapyk bliver fjernet fra RNA-besked, går galt, hvis huntingtin RNA'et er forlænget som det er ved Huntingtons Sygdom.

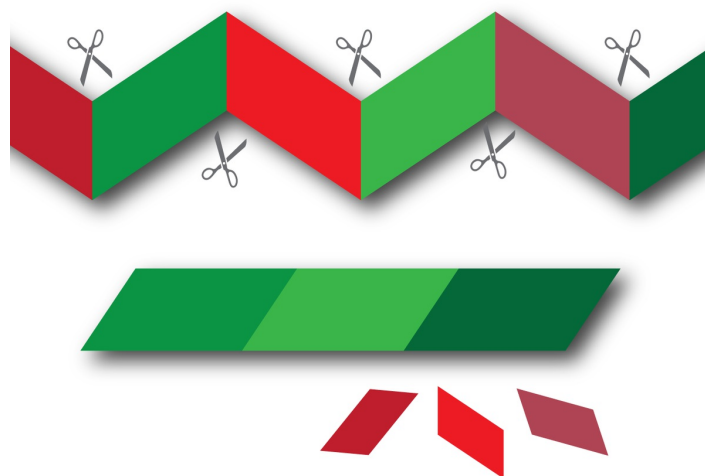
I normale mus bliver den ikke-kodende region klippet ud på den rigtige måde og de første to kodende regioner bliver sat korrekt sammen og giver en forståelig fuld-længde besked.

Men i mus, der bærer et forlænget huntingtin-gen bliver den første ikke-kodende region ikke fjernet korrekt. Inde i denne volapyk-region ligger et signal, der fortæller cellen, at den skal "klippe dette RNA i stykker". Resultatet bliver, at mus med et forlænget HS-gen producerer en ekstra kort RNA-besked, der kun består af den første kodende region og en del af den ikke-kodende region.

Når denne korte RNA-besked bliver oversat til protein ender musene med et kort fragment af huntingtin-proteinet indeholdende den forlængede region: den selv samme korte region, som man mener er skadelig i HS.

Holdet kiggede på prøver fra patienter med Huntingtons Sygdom. Den unormale korte RNA-besked og protein blev fundet i nogle men ikke alle patienter. Dette kan skyldes, at produktionen af det lille fragment varierer mellem forskellige dele af kroppen eller imellem patienter.

Hvordan ødelægger forlængelsen af RNA-kopien splejsnings-processen? Bates' hold viste, at et protein, der normalt er ansvarlig for at redigere RNA besked-molekyler, faktisk klistrer til forlænget huntingtin-RNA, men ikke til normalt huntingtin-RNA. Det kan være, at denne u hensigtsmæssige klistring forstyrrer normal splejsning, hvilket resulterer i en forkert kort RNA-besked af huntingtin.



RNA-besked indeholder både 'kodende' og 'ikke-kodende' dele. Hele beskeden bliver lavet, hvorefter de ikke-kodende dele bliver klippet ud og de kodende dele sættes sammen. Det tyder på,

at denne process går galt når HS-genet er unormalt.

Hvad gør vi med denne ledetråd?

Dette studie hjælper os med at forstå en ny mulig måde, hvorpå skadelige fragmenter af huntingtin-proteinet bliver dannet.

Vores hjerner og neuroner er komplekse, og denne mekanisme er måske ikke den eneste måde, hvorpå skadelige huntingtin-fragmenter dannes. Den traditionelle 'klippe'-mekanisme er ikke udelukket på grund af denne opdagelse og faktisk kan begge mekanismer foregå samtidig.

Desuden så er skadelige fragmenter nok ikke den eneste måde, hvorpå forlænget huntingtin-protein gør skade.

Men denne nye information er en vigtig tilføjelse til vores viden om, hvordan forlænget huntingtin opfører sig i hjernen. Og jo mere vi ved, des bedre er vi rustet til at tackle problemet.

Resultaterne af dette studie kan være særligt vigtige for de såkaldte 'gen-hæmmende' behandlinger for Huntingtons Sygdom, der har til formål at reducere produktionen af huntingtin-proteinet ved at klistre til dets RNA besked-molekyler og fortælle cellen, at den skal skille sig af med dem.

Indtil nu har man troet, at al huntingtin-RNA'et i cellen var af fuld længde. Forskere vil nu blive nødt til at tænke over, at noget af det ødelæggende huntingtin-protein måske kommer fra en kort RNA-besked, der måske bliver overset af nogle gen-dæmpende medikamenter.

Da vi allerede har set, at gen-dæmpende medikamenter virker i flere dyremodeller for HS, er det klart, at denne nye forskning gudskelov ikke modbeviser den tilgang. Ved at øge vores forståelse vil det derimod give os ny indsigt i, hvordan HS-genet forårsager Huntingtons Sygdom og tilføje 'unormal splejsning' til vores liste af potentielle mål for at løse problemet.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentlighedspraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

Huntingtin-protein proteinet, der dannes af HS-genet

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

© 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. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/128>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.