

Huntingtin snupper en hammer: DNA-reparation i HS

Nyt studie antyder, at Huntingtin hjælper med at reparere DNA efter anvisninger af gen-reparations-proteinet ATM.

Skrevet af Dr Leora Fox 17. marts 2017 Redigeret af Dr Jeff Carroll

Oversat af Mette Gilling Nielsen Oprindelig offentliggjort 22. februar 2017

DNA-skade ved HS er et populært forskningsfelt - og nu løfter ny forskning sløret for ny viden. Canadiske forskere har fundet ud af, at huntingtin-proteinet potentielt spiller en rolle for reparationen af DNA. De foreslår, at det normale huntingtin-protein rekrutteres til cellekernen, hvor det fungerer som et understøttende stillads for en gruppe DNA-reparations-proteiner. Mutant huntingtin derimod kan bevæge sig til arbejdspladsen, men kan ikke længere udføre arbejdet.

Funktionen af huntingtinproteinet indkredses

Årsagen til Huntingtons Sygdom er et forlænget CAG-repeat i huntingtingenet. Det store mysterium er, hvordan denne lille ændring i et enkelt gen kan medføre ødelæggelse af specifikke hjerneregioner, der kontrollerer humør, bevægelse, og evnen til at tænke. Meget HS-forskning fokuserer på det mutante huntingtinprotein for at beskrive den dysfunktion, det forårsager i celler og mus. Denne fremgangsmåde fremmer fortsat vores forståelse af HS, men det er lige så vigtigt at undersøge huntingtins normale funktion. Præcis hvad er det meningen, at proteinet skal gøre, og hvordan er denne aktivitet ændret ved HS?



DNA kan ødelægges eller blive slidt ned lidt efter lidt - med farlige konsekvenser til følge

Huntingtin er et stort, multifunktionelt protein, og vi ved, at det er afgørende for udviklingen af hjernen. Tidligere forskning har defineret det som en mediator for transport og kommunikation i nerveceller. Vigtigt er det, at huntingtin også kan bevæge sig ind og ud af kernen, cellens kontrolcenter, hvor DNAet er opbevaret. Vi ved ikke præcis, hvorfor huntingtin har brug for adgang til kernen, men en nylig undersøgelse giver en mulig forklaring, der indikerer, at huntingtin spiller en væsentlig rolle for reparationen af beskadiget DNA.

Fører tilsyn med reparation af DNA-skader

DNAet bliver konstant og intensivt benyttet til at konstruere cellens byggesten og til at ændre de molekylære budbringere. DNAet udsættes ofte for skader, der kræver øjeblikkelig reparation - op til en million gange om dagen - og der er en hel gruppe af proteiner involveret i vedligeholdelsen.

I 2015 rapporterede vi om et protein, der befinder sig i cellekernen, hvor det rapporterer DNA-skader og rekrutterer reparationsproteiner, der kan ordne det. Denne skade-detektor kaldes "ataxia telangiectasia mutated", eller ATM, og mængden af den var forhøjet i HS-mus.

Selvom ATM instruerede andre proteiner i at reparere DNA-skaderne, rekrutterede det også proteiner, der ville dræbe cellen, hvis skaden var for stor. Med andre ord, i HS-mus opførte ATM sig som en alt for ivrig byggeformand, der oprustedede reparationsholdet og samtidig indkaldte nedrivningsholdet. Derfor blev adfærden forbedret og hjernecellerne beskyttede i HS-mus, når mængden af ATM blev halveret.

Mens ATM førte tilsyn med den kaotiske reovering af beskadiget DNA, kom mutant huntingtin ind i kernen. Dette fik den canadiske forsker, Ray Truant ved "McMaster University", til at overveje, om ATM tilkaldte huntingtinproteinet til kernen som en del af reparationsmandskabet. Laboratoriets tidligere undersøgelser understøttede denne idé: når der opstod DNA-stress i celler, fik huntingtin et midlertidigt kemisk mærke, der kaldes en post-translational modifikation, der gav det tilladelse til at komme ind i kernen. Da de kiggede nærmere efter, dukkede huntingtin og ATM op de samme steder inde i kernen. Kunne det være, at huntingtin reagerede på ATMs signaler og derved bevægede sig ind i kernen for at hjælpe med DNA-reparationen?

Huntingtin oplyser og ATM bestemmer

Truants gruppe, ledet af Post.doc-forskeren Tam Maiuri, brugte en innovativ metode til at undersøge deres hypotese ved hjælp af molekyler kaldet "chromobodies". Disse kan binde til specifikke proteiner og udsende fluorescerende lys, således at arbejdende proteiner oplyses og kan følges i et mikroskop. I dette tilfælde var det som at fastgøre en lille forlygte

til hvert eneste huntingtinprotein inde i kernen. En ulempe ved denne nye teknik er, at den til tider kan være lidt giftigt, men det er en helt ny måde at visualisere huntingtin på i levende celler.

Forskerne tænkte, at hvis huntingtinproteinet selv var en del af DNA-reparationsholdet, ville det lysende protein flytte sig til de steder, hvor DNAet var blevet beskadiget, under ledelse af ATM. For at teste dette benyttede de en ekstremt præcis laserstråle til at bestråle hver eneste kerne, hvorved et stykke DNA blev beskadiget. Kort efter observerede de lysende huntingtin-proteiner langs det beskadigede DNA. ATM-proteiner samlede de samme steder. Når ATM blev fjernet, ved hjælp af et kemisk stof, navigerede huntingtin-proteinerne ikke længere til områderne med skadet DNA, hvilket tydede på, at det var ATM, der beordrede huntingtin til at slutte sig til reparationsholdet. ATM var ikke direkte ansvarlig for at anbringe det mærke på huntingtin, der gav det adgang til kernen, så hvervningen af huntingtin skete sandsynligvis gennem en mellemmand. Den nøjagtige kommandovej skal undersøges i fremtidige eksperimenter.

Huntingtins reparationsspeciale

»DNA-skader vedblev i længere tid i HS-celler end i normale celler, hvilket tyder på, at mutant huntingtin ikke udfører DNA-reparationer lige så effektivt som det normale huntingtin-protein. «

DNA-skader kommer i mange varianter - forestil dig dens dobbelt-helix som en trætrappe, der benyttes af en flok grove, bølleanagtige børn. Noget vil blive ødelagt, vil splintres eller blive slidt ned inden for ganske kort tid i små, men uophørlige skridt - med potentielt farlige konsekvenser til følge. I cellen kan fejlagtig reparation af DNA-brud, strukturelle ændringer eller forkerte tilføjelser i ekstreme tilfælde føre til kræft eller endda celledød. Huntingtin ankom til DNA, der indeholdt mange forskellige typer DNA-skader efter brug af laserstrålen - men hvilken type reparation skulle huntingtin deltage i? De fleste DNA-reparationsproteiner har et speciale og Truants gruppe ville finde ud af, hvad huntingtins speciale var.

Andre nylige resultater fra Truants laboratorium tydede på, at huntingtin kom ind i kernen som reaktion på stressfaktorer, der kunne forårsage enkelt-base DNA-ødelæggelser. Disse ødelæggelser påvirkede kun det ene "bogstav" i et par i den genetiske kode, hvilket måske lyder minimalt, men forestil dig nu et skarpt søm, der rager frem fra et trin på en trætrappe. Enkeltbase-ødelæggelser repareres bestemte steder via en proces kaldet "base excision repair" eller BER. For at vise, at huntingtin spiller en rolle i BER, udsatte forskerne cellerne for et kemikalie, der forårsager enkelt-base-ødelæggelse af DNAet. Huntingtin flyttede sig ikke kun til steder, hvor BER forekom, men samlede også en hel gruppe af DNA-reparationsproteiner. Kun proteiner i BER reparationsholdet blev kemisk fastgjort til huntingtin. Dette tydede på, at huntingtin virkede som et stillads, der hjalp andre BER-proteiner med at nå

frem til de steder på DNA'et, der skulle repareres. Igen kom huntingtin først til reparationsstederne, når ATM var aktivt, hvilket indikerer, at huntingtin blev rekrutteret af ATM.

Mutant huntingtin kommer på at arbejde, men forkludrer det hele

I HS-mus var det gavnligt at sænke ATM-niveauet, måske fordi det hæmmede ATM-proteinets fejladresserede DNA-reparationer og ivrige nedrivninger. Men hvis huntingtin selv hjælper med at reparere DNA-ødelæggelser, er der måske forskel på hvordan normalt versus mutant huntingtin bevæger sig til kernen, eller hvordan det deltager i reparationen. Maiuri tænkte, at mutant huntingtin kunne være mindre mobilt eller mindre effektivt. For at undersøge dette, arbejdede hun både med hudceller, der havde HS-mutationen og med normale hudceller doneret af HS-patienter og deres ægtefæller.

Det viste sig, at mobiliteten ikke var problemet - mutant huntingtin navigerede til steder med DNA-ødelæggelser ligesom normalt huntingtin. Men DNA-skaderne var værre og eksisterede i længere tid i HS-celler end i normale celler, hvilket tydede på, at mutant huntingtin var mindre effektivt til at reparere DNA end normalt huntingtin. Vi ved ikke rigtig hvorfor, men det er muligt, at mutant huntingtin danner et mindre stabilt stillads, der derved forhindrer en effektiv reparation af det ødelagte DNA. Det kan også være, at det voluminøse huntingtin på en eller anden måde kommer i vejen for andre vigtige processer i kernen. Akkurat som ved længerevarende forsinkelser i byggeriet, hvor man ser en dysfunktionel struktur og ekstra trafik. Uanset om mutant huntingtin er dårlig til at udføre sit job som DNA-reparatør, eller bare skaber problemer omkring byggepladsen, ender det som en "lose-lose situation", når ATM hidkalder det til kernen. Dette kunne forklare, hvorfor det var gavnligt at sænke ATM-niveauet i HS-mus.

Fremadrettet: at studere DNA-skader i HS

Samlet set tyder de videnskabelige data på, at normalt huntingtin spiller en rolle for DNA-reparation, og forfatterne foreslog, hvordan HS-mutationen muligvis kunne forstyrre denne funktion. Det er nødvendigt at udføre flere forsøg for at få en bedre forståelse for hvordan ATM og huntingtin er forbundede og for at forstå, hvordan de kommunikerer om DNA-reparation i tider med stress. Selvom "chromobody"-teknikken er ny og en nyttig måde at observere bevægelsen af huntingtin på, kan to overlappende, lysende proteiner ikke fuldt ud informere os om, hvordan og hvorfor de interagerer. Huntingtin har mange funktioner, og det er muligt, at dets tilstedeværelse i kernen samtidig med ATM og andre DNA-reparationsproteiner er tilfældig, eller påvirket af "chromobody"-teknikken.

Ikke desto mindre er det interessant, at der er en direkte sammenhæng mellem huntingtin og de proteiner, der er involveret i reparation af DNA-skader. Jo bedre vi forstår hvordan det normale huntingtinprotein fungerer og med hvilke cellulære partnere, jo før kan vi

designer lægemidler, der blokerer eller omdirigerer den mutante version. Desuden kommer disse resultater på et rigtig godt tidspunkt: flere og flere resultater fra forskning i human genetik tyder på, at DNA-skader kunne spille en rolle for tidligere debut af HS-symptomer. Kort sagt, DNA-reparation er et populært emne inden for HS-forskningen med spændende terapeutisk potentiale, og det er helt sikkert, at vi kan vente os flere detaljerede eksperimenter i nær fremtid.

Dr. Tamara Maiuri og Ray Truant er begge involverede i HDBuzz. Dr. Maiuri er redaktør og Dr Truant fungerer som ekstern videnskabelig rådgiver. Ingen af dem har været involveret i beslutningen om at skrive denne artikel, dens udarbejdelse eller redigering. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

ORDLISTE

Post-translational modifikation Påsætning af små kemiske mærker på et protein efter det er blevet dannet. Disse mærker ændrer ofte lokaliseringen eller funktionen af proteinet.

Huntingtin-protein proteinet, der dannes af HS-genet.

Kerne en del af cellen, der indeholder gener (DNA)

© HDBuzz 2011-2020. 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 6. november 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/233>

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.