

## Oblast "N17" proteinu huntingtin: u Huntingtonovy choroby štítek s adresou?

Nový výzkum osvětluje, kam putuje protein huntingtin v našich buňkách a proč

Autor Joseph Ochaba 19. Srpen 2013 Editor Dr Ed Wild Přeložil Monika Baxa

Poprvé publikováno 26. Únor 2013

**Č**lánek přeložila Zuzana Maurová

Nový výzkum pomáhá porozumět pohybu mutovaného proteinu (bílkoviny) huntingtin v buňce. Objev mechanismu, kam je huntingtin dodán a proč, může pomoci pochopit HCH. Kanadští vědci ukázali, že se malá část proteinu huntingtin chová jako „štítek s adresou“ pro celý protein. Studium tohoto štítku a toho, jak ovlivňuje HCH symptomy, by nám mohlo umožnit lépe pochopit, co u HCH funguje špatně, a snad i vyvinout nemoc modifikující léčbu.

### Z malých balíčků mohou vzejít velké věci



*Adresní štítek huntingtinu zůstává obvykle mimo jádro. Jiné štítky-tagy fungují jako čárové kódy, které buňka přečte a podle nichž se rozhoduje, kam je poslat.*

Víme, že všechny problémy u HCH vznikají kvůli mutaci nebo chybě v souboru genetických informací pro výrobu proteinu zvaného **huntingtin**. U těch, kdo už byli diagnostikováni, nebo těch, kdo nemoc zdědili a u nichž se HCH vyvine, způsobila tato „pravopisná chyba“ na začátku genetických instrukcí, že mají určitou část této bílkoviny delší než je normální. Ale funkce normální bílkoviny a způsob, jakým defektní bílkovina škodí, jsou stále poměrně dost zahaleny tajemstvím.

Když se tvoří protein, jednotlivé stavební prvky se řetězí jako korálky na šňůrce. Lidem s HCH mutací je na začátek proteinu huntingtin přidáno příliš mnoho prvků zvaných „glutamin“.

Vědci nazývají tuto část huntingtinu, obsahující glutaminy navíc, **N-terminální oblastí**. Krátce potom, co byl v roce 1993 objeven gen pro Huntingtonovu chorobu, vědci určili, že N-terminální oblast je nejničivější částí proteinu huntingtin.

Během minulého desetiletí vědci identifikovali klíčovou úlohu dokonce ještě menší části huntingtinu, prvních sedmnácti stavebních prvků známých pod označením **oblast N17**. Tato oblast se zdá důležitá pro nasměrování huntingtinu – kam má jít a s čím vzájemně reagovat.

Studium těchto vlastností huntingtinu je důležité, protože ve chvíli, kdy pochopíme, jak oblast N17 funguje, budeme snad schopni vyvinout léky, které jeho chování změní a budou méně toxické pro naše neurony.

## Poloha, poloha, poloha!

Nedávno zveřejnili profesor Ray Truant z McMaster University v Kanadě a Marc Diamond z Washington University v St. Louis, USA, výzkum této konkrétní části huntingtinu a jejího možného vlivu na nemoc.

Vědci zjistili, že část huntingtinu N17 se chová jako „štítek s adresou“, který buňce říká, kam by měl být huntingtin doručen.

To, kde nakonec huntingtin skončí, hraje klíčovou roli ve vývoji nemoci. Huntingtin dělá na různých místech různé věci. Na některých místech může být méně nebezpečný než na jiných. Kde přesně se huntingtin v buňce nalézá, má velký vliv na jeho normální činnost i na to, zda si buňka s mutovanou bílkovinou poradí, nebo ne.

Již předcházející studie nám ukázaly, že se huntingtin může přesunovat mezi různými oblastmi buňky prostřednictvím své „adresy“.

## Adresa pro huntingtin

Nový výzkum těchto dvou skupin šel ještě hlouběji a ukázal, že část huntingtinu N17 připomíná to, co se nazývá **jaderný exportní signál**.

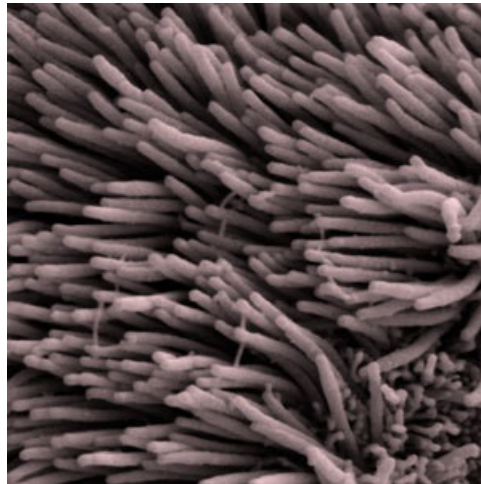
Jaderný exportní signál je část proteinu, která se chová jako „štítek s adresou“, jenž sděluje buňce, kam doručit balíček – v tomto případě protein huntingtin. Jaderný exportní signál říká buňce, aby držela bílkovinu mimo buněčná **jádra**, kde se nachází nejdůležitější DNA. Místo toho bílkovina s jaderným exportním signálem skončí v **cytoplazmě**, houbovitě části buňky, která obklopuje a vystylá buňku a chrání veškerý její vnitřní mechanismus.

Pokud si představíte buňku jako město, jaderný exportní signál udržuje balíček mimo radnici a místo toho mu dovolí putovat po volných prostranstvích města jako jsou třeba jeho veřejné parky.

Takto se chová normální huntingtin. A co protein mutovaný?

U Huntingtonovy choroby se zdá, že existuje chyba ve „štítku s adresou“, která způsobuje, že není správně přečten. V tomto případě defektní huntingtin není odtransportován do cytoplazmy – do veřejného parku – ale místo toho zůstává v jádru – v radnici.

Tato chyba – umožňující „neautorizovanému“ proteinu zůstat neoprávněně v buněčném jádru – se může podílet na smrti neuronů a progresi nemoci. Buněčné jádro je velmi důležitou částí buňky – chová se jako řídicí centrum buňky a poskytuje domov genetickému materiálu.



*Řasinky jsou mrňavé vlasovité výčnělky na našich buňkách. Různé tagy způsobují, že huntingtin s nimi interaguje různými způsoby.*

Mnoho výzkumů nasvědčuje, že huntingtin je pro buňky mnohem toxičtější, když je v buněčném jádru. Ale škodit může také, je-li mimo jádro, proto je důležité zjistit, kam a jak je balíček dodáván.

## **Jak mohou vědci studovat něco tak malého?**

Ke studiu pohybu huntingtinu po buňce použili vědci živé buňky vypěstované na laboratorních miskách. Buňky upravili geneticky, takže vytvářely jen část huntingtinu N17. Tento fragment spojili s proteinem z medúzy, který pod mikroskopem svítí žlutě.

Připojený svítící protein umožnila vědcům sledovat, jak se částičky N17 pohybují uvnitř buněk. Důležité je, že tato úprava dovolila vědcům sledovat, kam je protein dodán, pokud něco na „štítku s adresou“ změnili nebo pokud do něj úmyslně vložili chyby.

## **Kdo doručuje tyto balíčky?**

Vzhledem k tomu, co už vědci vědí o jaderných lokalizačních signálech jiných bílkovin, domnívají se, že štítek na huntingtinu může být rozpoznán proteinem „listonošem“ zvaným CRM1. Studium obou bílkovin zároveň – listonoše CRM1 a balíčku huntingtinu – vědci objevili, že mezi CRM1 a adresním štítkem N17, založeným na jeho jedinečné struktuře a tvaru, dochází k interakci.

Vědci udělali ve štítku s adresou malé změny a zjistili, že jaderný lokalizační signál je velice přesný. Aby mohl být balíček doručen na správné místo v buňce, musí mít správné veškeré informace, tvar a další vlastnosti. Pokud se štítek z nějakého důvodu liší od normálu, balíček je dodán na špatné místo. Zdá se, že právě to se děje u Huntingtonovy choroby.

# Ach, řasinky...

Profesor Truant a jeho tým ukázali, že oblast N17 také řídí, zda huntingtin skončí připojením k **řasinkám** - vlasovitým výčnělkům na vnější straně buňky.

V závislosti na tom, co se děje v buňce, adresní štítek bílkoviny může být změněn použitím malých chemických štítků-tagů, které jsou připojeny nebo naopak odstraněny. Buněčný transportní mechanismus pak může přečíst tyto tagy jako čárové kódy a určit, co s huntingtinem udělat.

Vědci zjistili, že když úsek huntingtinu N17 neměl tag, zůstal uvnitř řasinky. Když na huntingtin umístili tag, shledali, že byl vestavěn do bazální oblasti výběžku řasinky.

## Co dál?

Tento výzkum se zabýval velmi nepatrnou částí a pomáhá s pochopením důležitého většího celku. Pomáhá porozumět signálům, které určují pohyb defektního proteinu huntingtin v buňce a jak se může stát, že tento proces u HCH probíhá špatně.

Výzkumy na buňkách, jako byl tento, jsou daleko od generování léčby, která může být použita u pacientů. Takové studie ale pomáhají ujasnit primární výzkum prováděný různými skupinami, které někdy docházejí ohledně oblasti N17 huntingtinu k matoucím závěrům.

Jeho výsledky jsou důležitým krokem vpřed, který nám pomáhá pochopit, jak se u Huntingtonovy choroby objeví poškozené buňky. Otvírá nové dveře vědcům, kteří budou pracovat na příští léčbě znovunastolením normálního pohybu huntingtinu.

Přestože těchto sedmnáct stavebních prvků je pouze malým kouskem celé bílkoviny huntingtin, mohou obrovsky ovlivnit jeho umístění v buňce, jeho funkci – a naše porozumění Huntingtonově chorobě.

---

*Autor a editor prohlašují, že zde nedošlo k žádnému střetu zájmů. Prof. Ray Truant, autor popsaného výzkumu, je neplaceným vědeckým poradcem HDBuzz, ale nijak se na tomto článku nepodílel. Pro více informací o našich zásadách pro zpřístupnění informací nahlédněte na FAQ...*

---

## SLOVNÍK

**glutamin** aminokyselinový stavební blok, který se na začátku mutovaného huntingtinu mnohokrát opakuje

**neurony** buňky mozku, které ukládají a přenášejí informace

**řasinky** vlásenkové výčnělky na povrchu buněk

**jádro** část buňky obsahující geny (DNA)

---

© HDBuzz 2011-2018. Obsah HDBuzz je sdílen zdarma, v rámci Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz má informační charakter, nenahrazuje odbornou péči. Pro více informací navštivte [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Vytvořeno dne 27. Červen 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/116>

Některý text na této straně ještě nebyl přeložen. Níže je zobrazen v původním jazyce. Pracujeme na tom, abychom jej přeložili co nejdříve.