

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

## Karte der Nachbarschaft: Huntingtin's neue Protein Partner



Studie der 'Nachbarn' des Huntingtin Protein deckt Dutzende neuer Ziele für die Medikamentenentwicklung auf

Von Dr Jeff Carroll am 11. Oktober 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Christiane Reick

Ursprünglich veröffentlicht am 13. August 2012

*Warum haben wir die Huntington Erkrankung noch nicht geheilt? Ein Grund, nach zwanzig Jahren des Untersuchens verstehen Wissenschaftler immer noch nicht was dieses große Huntingtin-Protein - das HK Patienten mutiert ist - tut. Die Gruppe von William Yang an der UCLA hat in einer großen Studie die 'Nachbarschaft' des Huntingtin kartiert und versucht etwas Klarheit in dieser Frage zu bringen. Bei diesem Vorgang haben sie Dutzende neuer Ansatzpunkte für die Entwicklung von Medikamenten aufgedeckt.*

### Gene, Proteine und Aufgaben

Jeder Huntington Patient hat eine Mutation im gleichen Gen, welches von Wissenschaftlern 'Huntingtin' genannt wird. Dieses Gen, mutiert oder nicht, muss in ein **Protein** umgewandelt werden, ehe es Dinge in einer Zelle tun kann. Im Fall des mutierten Huntingtin Gen verursacht das Protein, welches von ihm produziert wird, Schaden in den Zellen.

Gene dienen als Baupläne für Zellen, leiten diese an spezifische Proteine herzustellen. Diese Proteine sind die molekularen Maschinen, die die meiste Arbeit verrichten damit eine Zelle funktionieren kann.

Wenn wir uns also fragen "Was macht dieses Gen?" sprechen wir für gewöhnlich über die Funktion des Proteins, für welches das Gen den Bauplan liefert. Das Huntingtin Gen sagt den Zellen wie sie ein Protein, das auch 'Huntingtin' genannt wird, machen können.

Das Huntingtin Gen ist etwas seltsam; Zuerst einmal ist es riesig, beinahe 6-mal so groß, wie ein durchschnittliches Protein in einer menschlichen Zelle. Zweitens, ist es in vielen Tieren zu finden - selbst diejenigen, die entfernt mit uns verwandt sind, wie Seeigel oder Schleimpilze besitzen ein Huntingtin Gen. Wenn Proteine, wie dieses in vielen verschiedenen (Tier-)Arten gefunden werden bezeichnen Wissenschaftler diese als 'konserviert'.



Zu Untersuchen, womit andere Proteine verbunden sind, kann uns etwas über das Huntingtin Protein an sich sagen

Was auch immer das Huntingtin macht es muss sehr wichtig sein, wenn es von so vielen verschiedenen Arten benötigt wird. Schlussendlich ist das Protein anders als andere Proteine die normalerweise in einer menschlichen Zelle gefunden werden. Die meisten Proteine haben erkennbare **Domänen** oder kurze Bereiche, die wie andere Proteine aussehen und uns so helfen herauszufinden was sie machen. Huntingtin hat keine dieser Eigenschaften - es scheint völlig einzigartig zu sein.

Trotz 20 Jahre Forschung seit wir das Gen entdeckt haben das die Huntington Krankheit verursacht, hat sich die Situation heute nicht sonderlich verbessert. Wir wissen, dass dieses Protein wirklich sehr wichtig ist - genetisch veränderte Mäuse denen das Huntingtin Gen fehlt, sterben bevor sie geboren werden. Ein starker Abfall des Huntingtin Levels scheint ebenfalls schlecht zu sein; mehrere Studien konnten schlechte Effekte an Zellen oder Gewebe zeigen - vor allem Gehirngewebe - denen es an Huntingtin mangelt.

## Die Funktion durch Verbindungen verstehen

Proteine sind im Allgemeinen keine isolierten, kleinen Maschinen, die in unseren Zellen umher schwimmen und ihre Arbeit tun. Tatsächlich ist das Innere einer Zelle eher ein dickes, klebriges Gel, als eine wässrige Ansammlung - Proteine und andere Bestandteile der Zellen sind in einem dichten, klebrigen Zeug zusammengepresst und müssen irgendwie funktionieren.

Normalerweise arbeiten Proteine partnerschaftlich mit anderen Proteinen zusammen - manchmal arbeiten Dutzende oder sogar hunderte Proteine zusammen, um eine bestimmte Aufgabe auszuführen. Ein gutes Beispiel ist die 'Synapse' - die Verbindungsstelle zwischen zwei Gehirnzellen. Um ein Neuron mit einem anderen kommunizieren zu lassen, sind Synapsen von einer genauen Zusammensetzung hunderte Proteine abhängig.

Da das Huntingtin Protein so einzigartig und auch wichtig ist, haben sich Wissenschaftler überlegt, dass sie seine Funktionsweise besser verstehen können wenn sie verstehen mit Wem es interagiert. An welchen anderen Proteinen hängt Huntingtin wenn es seine Arbeit in der Zelle macht? Wenn wir zum Beispiel herausfinden würden, dass alle Proteine um das Huntingtin herum Aufgaben an der Synapse erfüllen, würde dass die Suche was in Zellen mit HK schief geht auf diesen bestimmten Teil der Zelle einschränken.

Vorherige Studien dieser Art wurden an der Tatsache, dass das Huntingtin Protein so riesig ist, gehindert. Bislang ist die größte Leistung der Wissenschaftler darauf gestützt, kleine Stücke des gesamten Huntingtin Gen zu verwenden - es in Stücke zu zerschneiden und zu untersuchen mit welchen Proteinen diese kleinen Stückchen zusammenkleben.

Das ist so ein bisschen wie wenn man von einem großen, komplexen Puzzle ein kleines Stückchen abschneidet und versucht die Stellen zu finden, wo dieses kleine Teil reinpasst. Einige der Stellen, die durch diese Methode

”

Dank dieser Wissenschaftler haben wir jetzt eine noch genauere Karte der Proteine, mit denen Huntingtin im Gehirn interagiert

ermittelt werden, werden richtig sein, aber eine große Anzahl werden das sein, was Forscher als "Falsch positiv" bezeichnen - Orte, wo die kleinen Stückchen passen, das ganze intakte Huntingtin Protein jedoch nicht.



## Ein neuer Versuch des Kartierens

Über die Zeit, wurde die Technologie um Proteine zu untersuchen immer spezifischer. Tatsächlich so spezifisch, dass eine Gruppe Forscher an der UCLA in Kalifornien, USA, angeleitet von William Yang, entschieden hat, eine neue Karte der zellulären Nachbarn des Huntingtin Proteins aufzubauen.

Ihre Vorgehensweise war ein bisschen waghalsig. Statt das Huntingtin Gen in kleine Stücke zu schneiden und in Hefezellen zu stecken, entschieden sie sich an die Quelle zu gehen. Sie isolierten das Huntingtin Protein aus Mausgehirnen - und zwar aus drei verschiedenen Gehirnregionen - und verschiedenem Alter.

Ihre Rechnung ging auf - sie waren in der Lage 747 Proteine, die mit dem Huntingtin Protein im Mausgehirn interagieren zu identifizieren. Von 139 dieser Proteine war schon vorher bekannt, dass sie mit Huntingtin interagieren. Das ist gut da es bedeutet, dass diese Ergebnisse auf schon Bekanntes aufbauen und sehr wahrscheinlich zuverlässig sind.

Es blieben 608 neue Proteine übrig, mit welchem das Huntingtin Protein interagiert, während es seine Arbeit in der Zelle verrichtet. Weil das Team sich das Protein von verschiedenen Gehirnregionen aus anschaute, konnten sie auch Wechselwirkungen identifizieren, die nur in den Teilen des Gehirns vonstatten gehen, die am gefährlichsten in der HK sind.

Eine weitere interessante Kategorie sind die Interaktionen, die in relativ alten Gehirnen stattfinden, aber nicht in jüngeren. Da die HK die Gehirne erst nach einigen Jahren beeinträchtigt, könnten diese Wechselwirkungen positive Hinweise über den Prozesse geben, die mit der Zeit falsch laufen.

## Netzwerk-Analysen

Stellen sie sich vor, jemand gibt Ihnen eine Liste mit 608 Autoteilen. Es ist ziemlich schwierig herauszufinden, was diese alles machen ohne über die ganzen verschiedenen Systeme in einem Auto Bescheid zu wissen und wie sie zusammenspielen. Unglücklicherweise gibt es für Gehirnzellen keinen Bauplan wie für ein Auto.

Um dieses Problem der langen Liste an Huntingtin Proteinpartnern anzugehen, hat sich Yang's Team an das Team eines anderen UCLA Forschers, Steve Horvath,



Jede neue Wechselwirkung des Huntingtin Proteins ist ein mögliches Ziel für die Medikamentenentwicklung

gewandt. Horvath's Team besteht aus Experten im Klassifizieren solcher Listen und im Verstehen, was in biologischen Systemen falsch läuft.

In der Tat, hat sich Horvath's Gruppe auf etwas sehr schwieriges spezialisiert - wenn sie eine Liste Autoteile bekommen, versuchen sie den Bauplan des Autos zu erarbeiten.

Die zwei Gruppen identifizierten eine Anzahl an Systemen in Gehirnzellen, von denen sie glauben, dass etwas in den Huntington Gehirnen falsch läuft. Sie waren in der Lage einige sehr präzise Vorhersagen zu machen, mit welchen Proteinen Huntingtin in der Zelle zusammenarbeiten würde. Alle diese Vorhersagen wurden anschließend getestet und stellten sich als korrekt heraus - was uns die Sicherheit gibt, dass diese Karte akkurat ist.

## Ist das für HK Patienten von Belang?

Dank der Anstrengungen dieser Wissenschaftler haben wir nun eine viel genauere Karte der Proteine die im Gehirn mit Huntingtin wechselwirken, welche dieser Wechselwirkungen spezifisch für bestimmte Gehirnbereiche sind und was nur in älteren Gehirnen passiert.

Bei HDBuzz sind wir immer sehr aufgeregt über die neuesten therapeutischen Vorteile - Aber auch Grundlagenforschung wie diese ist sehr wichtig. Die Entwicklung einer neuen Generation an Therapien beruht auf einem besseren Verständnis von dem, was genau das Huntingtin Protein macht und was aufgrund der HK Mutation mit diesem Protein schief läuft. Diese Studie bringt uns dieses Verständnis näher und fügt der Medikamentenentwicklungs-Pipeline neue Ziele hinzu.

---

*Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## Glossar

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

**Synapse** Die Stelle der Verbindung zwischen zwei Neuronen im Gehirn

**Neuron** Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

---

© HDBuzz 2011-2018. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

[hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 19. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/090>