

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

## Die „N17“-Region des Huntingtin-Proteins: Ein Adressaufkleber bei der Huntington-Krankheit?



Neue Forschungsarbeit wirft Licht darauf, wo das Huntingtin-Protein in unsere Zellen gelangt und warum

Von Joseph Ochaba am 23. August 2013

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 26. Februar 2013

*Neue Forschungsarbeit hilft uns zu verstehen, wie sich das mutierte Huntingtin-Protein um die Zelle herumbewegt. Zu entdecken wo Huntingtin hineingelangt und warum, könnte uns helfen, die Huntington-Krankheit zu verstehen. Jetzt haben kanadische Forscher gezeigt, dass sich ein kleines Stück des Huntingtin-Proteins wie ein „Adressaufkleber“ für das ganze Protein benimmt. Indem wir dieses Kennzeichen und seinen Einfluss auf die Symptome der Huntington-Krankheit studieren, könnten wir in der Lage sein, besser zu verstehen, was bei der Huntington-Krankheit schiefgeht und hoffentlich eine krankheitsmodifizierende Therapie entwickeln.*

### Große Dinge können aus kleinen Paketen kommen

Wir wissen, dass alle Probleme der Huntington-Krankheit auf einer Mutation oder dem Fehler im genetischen Bauplan beruhen, um ein Protein namens Huntingtin herzustellen. Bei denjenigen, die diagnostiziert sind oder denen vorhergesagt wird, dass sie die Huntington-Krankheit entwickeln, veranlasst dieser „Rechtschreibfehler“ am Anfang der genetischen Anleitungen, dass ein besonderes Stück des Proteins länger als normal ist. Aber die Funktionen des normalen Proteins und die Art und Weise, wie das mutierte Protein den Schaden verursacht, sind noch ziemlich rätselhaft.

Wenn ein Protein hergestellt wird, reihen sich kleine Bausteine wie Perlen auf einer Schnur aneinander. Bei jemandem mit der Huntington-Mutation werden am Anfang des Huntingtin-Proteins zu viele Bausteine namens „Glutamin“ hinzugefügt.

Wissenschaftler nennen dieses Huntingtin-Stück, das das zusätzliche Glutamin enthält, die **N-Endregion**. Kurz nachdem das Huntington-Gen im Jahr 1993 entdeckt wurde, haben Wissenschaftler festgestellt, dass die N-Endregion das schädlichste Stück des Huntingtin-Proteins ist.



Der Huntingtin-Adressaufkleber hält es gewöhnlich vom Zellkern fern. Andere Kennzeichen handeln wie Strichcode, die die Zelle liest, um zu entscheiden, wohin sie es sendet.

Im Laufe des letzten Jahrzehnts haben Forscher eine kritische Rolle für ein noch kleineres Huntingtin-Stück identifiziert: die ersten siebzehn Bausteine, die als die **N17-Region** bekannt sind. Diese Region scheint wichtig zu sein, um dem Huntingtin zu sagen, wohin es gehen und worauf es einwirken soll.

Das Studieren dieser Huntingtin-Eigenschaften ist wichtig, denn sobald wir verstehen, wie die N17-Region funktioniert, könnten wir in der Lage sein, Medikamente zu entwickeln, die ihr Verhalten verändern und sie ungiftiger für unsere wertvollen Nervenzellen machen.

## Lage, Lage, Lage!

Neue Veröffentlichungen durch Prof. Ray Truant von der University in Canada und Marc Diamond von der Washington University in St. Louis, USA, haben dieses besondere Stück des Huntingtin-Proteins und seinen potentiellen Einfluss auf die Krankheit untersucht.

Die Wissenschaftler haben offengelegt, dass das N17-Stück von Huntingtin wie ein „Adressaufkleber“ zu funktionieren scheint, um den Zellen zu sagen, wohin das Huntingtin-Protein geliefert werden soll.

Wo genau der endgültige Bestimmungsort von Huntingtin in der Zelle ist, spielt beim Fortschritt der Huntington-Krankheit eine wichtige Rolle. Huntingtin macht unterschiedliche Dinge an verschiedenen Orten. An einigen Positionen kann es ungefährlicher sein als an anderen. Wo Huntingtin in den Zellen genau gefunden wird, kann einen bedeutenden Einfluss auf die normalen Tätigkeiten haben, und ob die Zellen mit dem mutierten Protein klarkommen oder nicht.

Frühere Studien haben uns gesagt, dass Huntingtin mittels seines „Adressaufklebers“ zwischen den verschiedenen Regionen einer Zelle hin- und herpendeln kann.

## Eine Adresse für Huntingtin

Die neue Forschung dieser beiden Gruppen ist in größere Tiefe vorgedrungen, um festzustellen, dass das N17-Stück von Huntingtin etwas ähnelt, das **Kernexportsignal** genannt wird.

Ein Kernexportsignal ist so etwas wie ein Protein, das wie ein „Adressaufkleber“ handelt, um der Zelle zu sagen, wohin sie ein Paket liefert - in diesem Fall das Huntingtin-Protein. Das Kernexportsignal sagt der Zelle, das Protein außerhalb des **Zellkerns** zu lassen, wo die äußerst wichtige DNA untergebracht ist. Stattdessen gelangt ein Protein mit einem Kernexportsignal ins **Zytoplasma**, dem matschigen Etwas der Zelle, das die ganze innere Maschinerie der Zelle umgibt und schützt.

Wenn man sich die Zelle wie eine Stadt vorstellt, hält das Kernexportsignal das Paket vom Rathaus fern und erlaubt ihm stattdessen, sich auf den Grünflächen der Stadt zu bewegen, also in seinen öffentlichen Parks.

Das ist die Geschichte des normalen Huntingtin-Proteins. Wie sieht es mit dem mutierten Protein aus?

Nun scheint es in der Huntington-Krankheit einen Fehler im „Adressaufkleber“ zu geben, der veranlasst, dass er falsch gelesen wird. In diesem Fall wird die mutierte Form von Huntingtin nicht ins Zytoplasma bewegt - dem öffentlichen Park - sondern es bleibt im Kern - dem Rathaus.

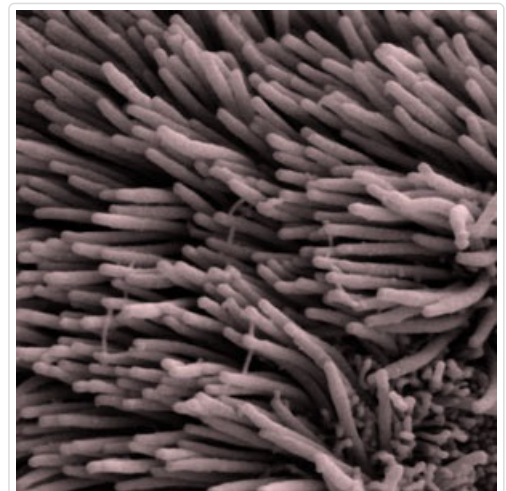
Dieser Fehler - dem „unberechtigten“ Protein zu erlauben, im Zellkern zu bleiben - kann zum Absterben der Nervenzellen und dem Krankheitsfortschritt beitragen. Der Zellkern ist ein wirklich wichtiger Teil der Zelle - er handelt als das Kontrollzentrum der Zelle und beherbergt das genetische Material.

Viel Forschung weist darauf hin, dass Huntingtin für Zellen giftiger ist, wenn es im Zellkern ist. Aber es kann auch Schaden anrichten, wenn es außerhalb des Zellkerns ist, somit ist es wichtig herauszufinden, wo und wie dieses Paket ausgeliefert wird.

## Wie studieren Forscher etwas so Kleines?

Um zu studieren, wie sich Huntingtin überall in der Zelle bewegt, haben Forscher lebende Zellen verwendet, die in kleinen Petrischalen im Labor gezüchtet wurden. Sie haben die Zellen genetisch verändert, so dass sie nur das N17-Stück von Huntingtin hergestellt haben. Dieses Teilstück wurde mit einem Protein der Qualle zusammengebracht, das unter einem Mikroskop gelb glüht.

Das hinzugefügte, glühende Protein erlaubt den Wissenschaftlern, das N17-Stück zu beobachten, wenn es sich im Zellinneren bewegt. Wichtig ist, es erlaubt den Forschern zu beobachten, wohin es ausgeliefert wird, wenn sie Veränderungen vornehmen oder absichtliche Fehler im „Adressaufkleber“ machen.



Die Zilien sind winzige, haarähnliche Verlängerungen an unseren Zellen. Verschiedene Kennzeichen veranlassen, dass das Huntingtin mit den Zilien unterschiedlich wirkt.

## Wer liefert diese Pakete aus?

Basierend darauf, was sie bereits von anderen Proteinen mit Kernlokalisierungssignalen wussten, dachten die Forscher, dass dieses Etikett am Huntingtin von einem „Briefträger“-Protein namens CRM1 erkannt werden könnte. Indem sie beide Proteine - den CRM1-Briefträger und das Huntingtin-Paket - auf einmal studierten, entdeckten sie, dass das CRM1 mit dem N17-Adressaufkleber bezogen auf seine einzigartige Struktur und Gestalt interagiert.

Durch das Vornehmen kleiner Veränderungen am Adressaufkleber haben sie herausgefunden, dass das Kernlokalisierungssignal sehr genau ist. Es muss die ganze, korrekte Information, Gestalt und andere Eigenschaften haben, um an die richtige Position in der Zelle ausgeliefert zu werden. Wenn aus irgendeinem Grund das Etikett anders als normal ist, wird das Paket an die falsche Position ausgeliefert. Das scheint es zu sein, was bei der Huntington-Krankheit geschieht.

## Oh Zilien ...

Truant und sein Team haben demonstriert, dass die N17-Region auch steuert, ob das Huntingtin den **Zilien** - winzigen, haarähnlichen Propellern an der Außenseite der Zelle - hinzugefügt wird.

Abhängig davon, was mit einer Zelle geschieht, kann ein Protein-Adressaufkleber durch die Verwendung von kleinen chemischen Kennzeichen verändert werden, die entweder hinzugefügt oder entfernt werden. Die Transportmaschinerie der Zelle kann dann diese Kennzeichen wie einen Strichcode lesen, um zu bestimmen, was es mit dem Huntingtin macht.

Die Forscher haben herausgefunden, dass das N17-Stück von Huntingtin, wenn es kein Kennzeichen hat, innerhalb der Zilien geblieben ist. Wenn sie dem Huntingtin ein Kennzeichen geben, haben sie herausgefunden, dass es sich stattdessen am Grund der Zilien angesammelt hat.

## Wie geht es weiter?

Diese neue Forschungsarbeit blickt auf sehr winzige Ereignisse, um uns dabei zu helfen, ein wichtiges, größeres Bild zu verstehen. Forschung wie diese hilft uns, die Signale zu verstehen, die das mutierte Huntingtin-Protein sich um die Zelle herumbewegen lassen, und wie dieser Prozess bei der Huntington-Krankheit schiefgehen kann.

Arbeit, die in Zellen wie diesen gemacht wird, ist ein weiter Weg davon entfernt, die Behandlungen zu entwickeln, die bei Patienten angewendet werden können. Jedoch helfen diese Studien, vorherige Forschung bezüglich der N17-Region von Huntingtin durch verschiedene Gruppen mit manchmal verwirrenden Ergebnissen zu klären.

Diese Ergebnisse sind ein wichtiger Schritt nach vorne, die uns helfen zu verstehen, wie der Zellschaden in der Huntington-Krankheit auftritt. Sie öffnen eine neue Tür für Forscher, um an den zukünftigen Behandlungen zu arbeiten, um auszuprobieren, das normale Herumbewegen des Huntingtin-Proteins wiederherzustellen.

Obwohl diese 17 Bausteine nur ein kleiner Teil des kompletten Huntingtin-Proteins sind, können sie einen riesigen Einfluss auf seine Lage und Funktion haben – und auf unser Verständnis der Huntington-Krankheit.

---

*Die Autoren und Bearbeiter haben keinen Interessenskonflikt offenzulegen. Prof. Ray Truant, der Autor der beschriebenen Forschungsarbeit, ist unbezahlter, wissenschaftlicher Ratgeber von HDBuzz und hatte keine Beteiligung an diesem Artikel. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## Glossar

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

**Zytoplasma** Ein Teil der Zelle, der alles Innere der Zelle aus den Zellkern enthält, in dem die

meisten Vorgänge einer Zelle stattfinden

**Glutamin** Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird

**Zellkern** Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

**Therapie** Behandlungen

**Zilien** Haar-ähnliche Vorsprünge an der Oberfläche der Zellen

---

© HDBuzz 2011-2017. 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 3. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/116>