

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

Gemeinsamer HDBuzz-Preisträger: Hefe-Studien legen einen neuen Weg nahe, um Zellen vor „oxidativen Schäden“ zu schützen



Forscher finden GPX1-Protein als schützend bei der HK. Vorhandenes Medikament imitiert seine antioxidative Wirkung.

Von Leora Fox am 9. Februar 2014

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

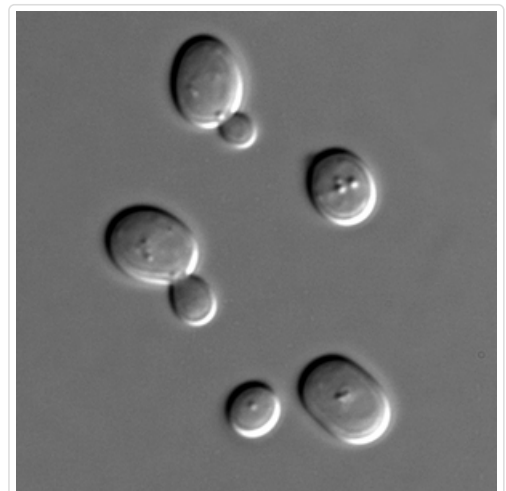
Ursprünglich veröffentlicht am 5. Februar 2014

Viele Arten von Belastungen treten in den Zellen auf, die das Huntington-Gen haben, und zu untersuchen, wie einfache Organismen damit umgehen, kann Wissenschaftlern helfen, neue Ziele für Huntington-Medikamente zu definieren. Eine neue Studie untersucht Hefe, um zu bestimmen, welche Proteine diese Zellen vor den Schäden und dem Absterben schützen können, und deckte einen schützenden Antioxidans und ein zugehöriges Medikament auf.

Mutiertes Huntingtin: Verlangsamung der Maschinerie

Unsere Gene stellen eine Blaupause für den Bau der Proteine zur Verfügung, die Baustoffe, die jedes Lebewesen ausmachen. Jedes Protein hat eine einzigartige Rolle in der gut geölten Maschinerie, die eine einzelne Zellfunktion ist. Wenn eine Vorrichtung klebrig wird, kann es langsam aber sicher die ganze Operation zu Fall zu bringen.

Das Gen, das die Huntington-Krankheit verursacht, liefert fehlerhafte Anweisungen für den Zusammenbau eines Proteins namens Huntingtin, was zu einem extra langen, fehlerhaften Produkt führt. Wir haben kein genaues Verständnis von der normalen Rolle des Huntingtin, oder genau, warum die mutierte Form so schlecht funktioniert, aber seine Präsenz ist letztlich giftig für die Gehirnzellen. Wie die Zerstörung eines Motors durch Rost oder eine lockere Schraube kann es Jahre dauern bis sich der Schaden offenbart: die meisten Menschen mit der Huntington-Krankheit beginnen bis ins mittlere Alter nicht an Veränderungen in der Bewegung, der Stimmung und des Denkens zu leiden.



Winzige Hefezellen halfen Giorgini und Kollegen Proteine zu finden, die die Zellen vor dem mutierten Huntingtin-Protein schützen.

Was hält die Gehirnzellen gesund?

Das Auftreten der Huntington-Krankheit im Erwachsenenalter und andere neurologische Erkrankungen treten in Teilen auf, weil Gehirnzellen viele Möglichkeiten haben, um die

schädlichen Wirkungen der fehlerhaften Proteine zu bekämpfen. In der Tat ist einiges unserer molekularen Maschinerie speziell geschaffen, um den Zellen zu helfen den Verschleiß zu bewältigen, um den Körper am Laufen zu halten, und gegen genetische Fehler zu schützen, die die Krankheiten verursachen.

Welche Teile sind also die effektivste Rüstung gegen die giftige Umgebung, die durch das mutierte Huntingtin geschaffen wird? Wenn Forscher erkennen können, welche Proteine unseren Zellen helfen, um sich selbst vor dem Absterben zu verteidigen, werden wir besser ausgestattet sein, um wirksame Medikamente zu entwickeln, die funktionieren, um den Schutz zu verstärken.

Aber selbst die einfachsten Zellen bestehen aus Tausenden von Proteinen - es ist eine Herausforderung, Wege zu finden jedes einzelnen zu testen. Vor kurzem hat ein Team von Genetikern unter der Leitung von Dr. Flaviano Giorgini an der Universität von Leicester genau das getan, durch das Studium der Huntington-Krankheit in einem sehr einfachen System: der Hefe. Der einzellige Organismus, der das Bierbrauen und das Brotbacken antreibt, half ihnen, einige Proteine mit schützenden Rollen aufzudecken.

Mit Hefe herausfinden, wie die Zellen die Huntington-Krankheit bekämpfen

Um die Bedingungen innerhalb einer Zelle bei einem Huntington-Patienten zu simulieren, können Forscher ein kleines Fragment des menschlichen Huntington-Gens in eine Hefezelle einfügen. Dies gibt der Hefe die Blaupause, um das mutierte Huntingtin-Protein herzustellen. Wir können die Hefe-Zellen natürlich nicht fragen, wie sie sich fühlen, aber wir können studieren, wie ihre winzige und komplexe Maschinerie vom mutierten Huntingtin betroffen ist. Das Anbringen des menschlichen Huntington-Gens an die Hefe ist sehr giftig; es bewirkt, dass sie aufhört sich zu vermehren und innerhalb von ein paar Tagen abstirbt.

Um zu fragen, welche ihrer Maschinerien helfen könnten, um zu verhindern, dass die Hefe abstirbt, züchtete Georgini's Team viele kleine Pools von Huntington-Hefe, und gab jedem Pool eine genetische Blaupause, um sie in Massen ein einzelnes Protein produzieren zu lassen. Sie machten dies gleich tausendfach, testeten einfach jedes Protein, das die Hefe herstellen kann. Die meisten der Gruppen von Hefe starben ab, aber einige überlebten trotz des Huntington-Gens, denn sie wurden von einem zusätzlichen Protein geschützt, das sie am laufenden Band hatten.

” Wenn Forscher erkennen können, welche Proteine unseren Zellen helfen, um sich selbst vor dem Absterben zu verteidigen, werden wir besser ausgestattet sein, um wirksame Medikamente zu entwickeln, die funktionieren, um den Schutz zu verstärken.

“

Die Forscher fanden mehr als 300 „Suppressor“-Proteine, die, wenn sie in großen Mengen hergestellt werden, die Hefe vor dem Absterben durch das giftige mutierte Huntingtin schützen. Sie verwendeten genetische Datenbanken und Software zum Nachschlagen der Funktion jedes einzelnen schützenden Hefe-Proteins, um zu bestimmen, welches interagiert, und welche denen in unserem eigenen Körper ähnlich sind.

Eines der robustesten Suppressor-Proteine wird Glutathion-Peroxidase 1 oder GPX1 genannt. Von den 300 Proteinen, die der Huntington-Hefe halfen zu überleben, war GPX1 besonders spannend, weil ein bestehendes Medikament namens Ebselen seine antioxidative Wirkung imitieren kann. Während es also schwer sein würde, den menschlichen Huntington-Patienten zusätzliche Kopien des GPX1-Proteins bereitzustellen, gibt es Hoffnung, dass ein Medikament wie dieses einen ähnlichen Schutz bieten könnte.

Was ist ein Antioxidans?

Antioxidantien sind ein Weg, wie unsere Körper innere Schäden bekämpft. Im Inneren unserer Zellen wirken Kapseln namens Mitochondrien wie winzige Generatoren, die die Nährstoffe, die wir konsumieren und den Sauerstoff, den wir einatmen, in chemische Energie umzuwandeln, die die Zelle verwenden kann. Ein normales Nebenprodukt dieses Prozesses ist reaktive Sauerstoffspezies (englisch: reactive oxygen species; abgekürzt mit ROS), die veränderten Sauerstoff enthält, der chemische Schäden an vielen Teilen der Zelle ausrichten kann.

Um den durch ROS verursachten Schaden zu bekämpfen, benötigen die Zellen Antioxidantien, die sie von der Reaktion mit dem, was um sie herum ist, zu stoppen. Man kann sich Antioxidantien wie Rostschutz-Produkte für das Gehirn vorstellen. Einige von ihnen sind Proteine, die unsere Körper auf natürliche Weise produzieren (wie GPX1), einige kommen aus unserer Nahrung (wie Vitamin C), aber alle von ihnen funktionieren, um die Maschinerie in unseren Zellen unbeschädigt zu halten.

Es gibt starke Hinweise, dass ROS in den Gehirnzellen von Patienten mit der Huntington-Krankheit erhöht ist. Bisher haben sich antioxidative Strategien zur Behandlung der Huntington-Krankheit weitgehend als unwirksam erwiesen. Allerdings hat Ebselen, das das GPX1-Protein nachahmt, einige Versprechen in frühen klinischen Studien für Schlaganfall und bipolare Störung gezeigt, Erkrankungen, die auch die erhöhte Produktion von ROS beinhalten. Ebselen wurde in den frühen 1980er Jahren entwickelt, und es wurde seit Jahrzehnten in den Laboren verwendet, um Antioxidantien zu studieren.



Molekulare Maschinen, wie Proteine, werden durch oxidativen Stress beschädigt. Diese beschädigten Maschinen funktionieren nicht so gut, wie sie es sollen.

Hefe und darüber hinaus: GPX1 und Ebselen sind schützend

Die Hefe mit dem Huntington-Gen überlebt besser, wenn sie zusätzliches antioxidatives GPX1-

Protein herstellten. Was ist ein wenig näher dran am Menschen als eine Hefezelle? Fliegen mit dem Huntington-Gen haben Schlafprobleme und bewegen sich umher, und die lichtempfindlichen Nervenzellen in ihren Augen degenerieren.

Wenn GPX1 genetisch bei den kranken Fliegen eingesetzt wurde, erholten sich ihr Verhalten und ihre Nervenzellen. Mit Ebselen behandelte Fliegen zeigten auch Verbesserungen. Die Erhöhung der Menge an GPX1 oder das Hinzufügen von Ebselen schützte auch Rattenzellen vor einem Anstieg des ROS und anderen schädlichen Molekülen.

Dies sind aufregende Ergebnisse, aber wenn andere Antioxidantien bei Tiermodellen und klinischen Studien der Huntington-Krankheit unwirksam gewesen sind, warum sollte GPX1 oder Ebselen anders sein? Ein Grund für das Scheitern der antioxidativen Behandlungen ist, dass sie andere Möglichkeiten stören können, wie die Gehirnzellen die Huntington-Krankheit bekämpfen. Zum Beispiel verwenden Zellen ein Entsorgungssystem namens Autophagie (wörtlich Selbst Essen), um Klumpen von mutiertem Huntingtin-Protein zu zerkauen. Georgini's Team hat nachgewiesen, dass GPX1 und Ebselen den Prozess der Autophagie nicht störten, wie andere Antioxidantien dies machen.

Was kommt als nächstes?

Die Tatsache, dass GPX1 und Ebselen zu moderaten Verbesserungen bei Hefe, Rattenzellen und Fliegen führten, bedeutet nicht, dass Ebselen bereit ist für klinische Studien bei der Huntington-Krankheit. Diese Veröffentlichung zeigt nicht, ob die Verbindung direkte Verbesserungen bei den tatsächlichen Gehirnzellen hat, was ein Hauptanliegen der Behandlung einer neurologischen Erkrankung ist. Trotzdem ist es spannend, dass ein bestehendes Medikament die Schutzmaßnahmen eines Antioxidans-Proteins nachahmt. Künftige Schritte könnten genetisch den Anstieg von GPX1 bei Mäusen beinhalten, die das Huntington-Gen haben, oder deren Behandlung mit Ebselen, um mehr über seine Wirkungen zu erforschen.

Eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie mit der Verwendung eines sehr einfachen Organismus ist eine Liste von mehr als 300 Stücken von molekularer Maschinerie, die den Zellen helfen könnten, sich gegen die schlechte Blaupause zu verteidigen, die das Huntington-Gen ist. Georgini und Kollegen prüften jedes Protein, das bekannt ist, in Hefe hergestellt zu werden, eine gewaltige Aufgabe, und waren in der Lage einige zu identifizieren, die bei der Huntington-Krankheit schützend sein könnten - insbesondere der Antioxidans GPX1.

Eine andere Richtung für diese Forschung könnte sein, einige der anderen Proteine genauer zu untersuchen, die der Hefe helfen zu überleben. Darüber hinaus legt die Analyse der Gruppe nahe, dass viele dieser Proteine in einem gemeinsamen Netzwerk interagieren, um die

”

Eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie mit der Verwendung eines sehr einfachen Organismus ist eine Liste von mehr als 300 Stücken von molekularer Maschinerie, die den Zellen helfen könnten, sich gegen die schlechte Blaupause zu verteidigen, die das Huntington-Gen ist.

“

Maschinerie der Zelle trotz eines fehlerhaften Teils so lange wie möglich reibungslos am Laufen zu halten. Diese Studie legt den Grundstein für viele spannende neue Wissenschaft.

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.

Mitochondrien Winzige Maschinen in unseren Zellen, die Nährstoffe in Energie umwandeln und so die Arbeit der Zellen ermöglichen

Antioxidans eine Chemikalie, die schädliche Chemikalien „aufwischen“ kann, die produziert werden, wenn Zellen Energie aus der Nahrung freisetzen

© 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

Erstellt am 16. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/156>