Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

De ‘N17’ regio van het huntingtine eiwit: een adreslabel voor de ziekte van Huntington?

Nieuw onderzoek verduidelijkt waar het huntingtine eiwit uiteindelijk terecht komt in onze cellen, en waarom.

Geschreven door Joseph Ochaba op 14 maart 2013
Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx
Origineel gepubliceerd op 26 februari 2013

Nieuw onderzoek helpt te begrijpen hoe het gemuteerde huntingtine eiwit zich verplaatst in de cel. Ontdekken waar het eiwit uiteindelijk terecht komt en waarom, kan ons helpen om de ziekte van Huntington (ZvH) beter te begrijpen. Canadese onderzoekers hebben nu aangetoond dat een klein stukje van het huntingtine eiwit optreedt als ‘adreslabel’ voor het hele eiwit. Door de impact van dit label op de symptomen van de ziekte te bestuderen, zullen we misschien beter in staat zijn het ziekteproces te begrijpen. Hopelijk kan dit helpen bij het ontwikkelen van therapieën die het ziekteverloop kunnen beïnvloeden.

Kleine pakketten, grote gevolgen

Wij weten dat alle problemen bij de ziekte van Huntington (ZvH) veroorzaakt worden door een mutatie, dit is een fout in de genetische blauwdruk voor het maken van een eiwit dat **huntingtine** genoemd wordt. Bij personen met de diagnose of personen die weten dat ze de ziekte gaan ontwikkelen, veroorzaakt deze schrijffout - gelegen aan het begin van de genetische instructies - ervoor dat een bepaald deel van het eiwit langer

wordt dan normaal. De functie van het normale eiwit en de manier waarop het gemuteerde eiwit schade veroorzaakt, blijft echter nog steeds een mysterie.

Tijdens het vormen van een eiwit worden kleine bouwstenen samengevoegd zoals parels aan een snoer. Bij iemand met de ZvH-mutatie wordt een teveel aan bouwstenen die men ‘glutamine’ noemt toegevoegd aan het begin van het huntingtine eiwit. Wetenschappers noemen het stukje eiwit dat de extra glutamines bevat, de **N-terminale regio**. Kort na de ontdekking van het ZvH-gen in 1993, stelden wetenschappers vast dat de N-terminale regio het schadelijkste deel is van het huntingtine eiwit.

Het huntingtine adreslabel houdt het eiwit over het algemeen uit de celkern. Andere labels fungeren als barcodes die de cel leest om te bepalen waar het huntingtine naar toe gestuurd moet worden.

In het afgelopen decennium hebben onderzoekers de cruciale rol geïdentificeerd van een nog kleiner stukje van het huntingtine eiwit, namelijk de eerste zeventien bouwblokken, bekend als de **N17 regio**. Deze regio lijkt een belangrijke rol te spelen in het vertellen van huntingtine waar het moet zijn en waar het mee om moet gaan.

Het bestuderen van deze kenmerken van huntingtine is belangrijk, want als we begrijpen hoe de N17 regio functioneert, zijn we misschien in staat geneesmiddelen te ontwikkelen die de werking van het eiwit kunnen veranderen, waardoor het minder giftig wordt voor onze waardevolle hersencellen.

Locatie, Locatie, Locatie!

Recente publicaties van Prof. Ray Truant van de McMaster Universiteit in Canada, en Marc Diamond van de Washington Universiteit in St. Louis, VS, hebben dit speciale stukje van het huntingtine eiwit en de mogelijke impact ervan op de ziekte onderzocht.

De wetenschappers toonden aan dat het N17 deel op een adreslabel lijkt, doordat het de cel vertelt waar het huntingtine eiwit afgeleverd moet worden.

De juiste eindbestemming van het huntingtine in de cel speelt een belangrijke rol bij de voortgang van de ziekte. Huntingtine doet verschillende dingen afhankelijk van de plaats waar het terecht komt. Op sommige plaatsen kan het eiwit minder schadelijk zijn, op andere plaatsen meer. Waar huntintine precies wordt aangetroffen in een cel kan een belangrijke impact hebben op de normale cel activiteit, en of cellen al of niet kunnen omgaan met het gemuteerde eiwit.

Uit eerdere studies weet men dat huntingtine zich met behulp van de ‘adreslabels’ kan verplaatsen tussen verschillende delen van de cel.

Een adres voor huntingtine

Nieuw grondig onderzoek door deze twee groepen werd uitgevoerd om te bepalen of het N17 deel van huntingtine lijkt op iets dat men het **celkern export signaal** noemt.

Een celkern export signaal is een stukje eiwit dat fungeert als een ‘adreslabel’ om de cel te vertellen waar een pakje - in dit geval het huntingtine eiwit - afgeleverd moet worden. Dit signaal geeft aan de cel de opdracht om het eiwit te verwijderen uit de **celkern**, waar het uiterst belangrijke DNA zich bevindt. Een eiwit met een celkern export signaal wordt verplaatst naar het **cytoplasma** - een sponsachtig gedeelte wat de interne machinerie van de cel omringt en beschermt.

Als je de cel vergelijkt met een stad, houdt het celkern export signaal het pakje buiten het stadhuis, maar laat het toe dat het zich vrij verplaatst in de open ruimten van de stad, bijvoorbeeld in de openbare parken.

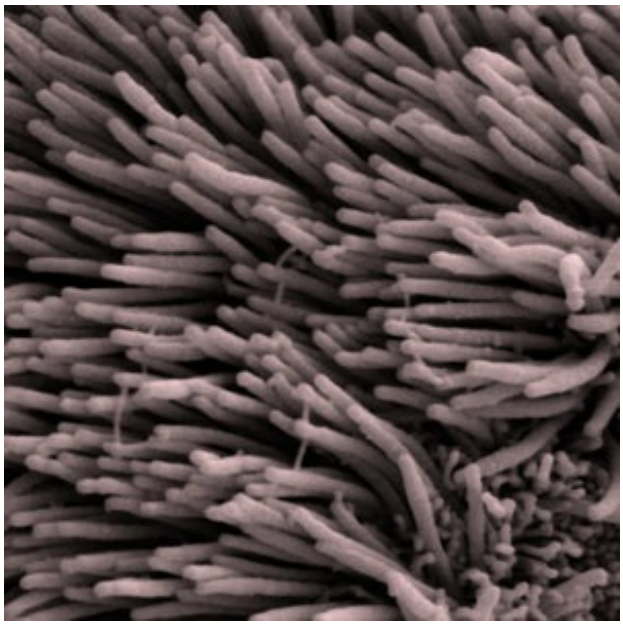
Dat is het verhaal van het normale huntingtine eiwit. Maar hoe zit het met de gemuteerde vorm? Bij de ZvH lijkt er een fout te staan in het ‘adreslabel’, waardoor het niet correct wordt gelezen. De gemuteerde vorm van het huntingtine eiwit wordt dan niet naar het cytoplasma - het publieke park - gestuurd, maar blijft in de celkern - het stadhuis.

Deze fout - een ‘onbevoegd’ eiwit toelaten in de celkern - kan bijdragen aan het afsterven van hersencellen en het versnellen van de ziekte. De celkern is een zeer belangrijk deel van de cel - het fungeert als een controlecentrum en bevat het genetisch materiaal.

Veel onderzoek suggereert dat huntingtine giftig is voor cellen wanneer het in de celkern is. Het kan echter ook schade aanrichten als het zich buiten de kern bevindt. Daarom is het zo belangrijk om te onderzoeken waar en hoe het pakket wordt afgeleverd.

Hoe kunnen onderzoekers zoiets klein onderzoeken?

Om te onderzoeken hoe huntingtine zich verplaatst binnen de cel, gebruikt men levende cellen die groeien in kleine schaaltjes in het lab. De cellen worden dusdanig genetisch gewijzigd, zodat ze enkel het N17 deel van het huntingtine eiwit produceren. Dit fragment wordt vervolgens verbonden aan een eiwit van kwallen wat geel opgloeit onder de microscoop.



Cilia zijn kleine, haarachtige

Het aangehechte, opgloeiende eiwit stelt wetenschappers in staat het N17 stukje te bestuderen terwijl het beweegt in de cel. Belangrijk is dat onderzoekers ook kunnen vaststellen waar het stukje wordt afgeleverd. Ze doen dit door het ‘adreslabel’ te wijzigingen, of door er opzettelijk fouten in aan te brengen.

uitsteeksels op onze cellen. Verschillende tags zorgen ervoor dat huntingtine en cilia op verschillende manieren met elkaar omgaan.

Wie levert deze pakketten?

Uitgaande van hun kennis van andere eiwitten met celkern lokalisatiesignalen vermoedden de onderzoekers dat het label op het huntingtine herkend zou kunnen worden door een ‘postbode’ eiwit, dat CRM1 wordt genoemd. Door beide eiwitten - de CRM1 postbode en het huntingtine pakket - tegelijkertijd te onderzoeken, ontdekten ze dat er sprake is van een interactie tussen CRM1 en het adreslabel van N17, op basis van de unieke structuur en vorm van N17.

Door kleine wijzigingen aan te brengen in het adreslabel, ontdekten ze dat het celkern lokalisatie signaal zeer nauwkeurig is. Het moet beschikken over de juiste informatie, vorm en andere eigenschappen om geleverd te kunnen worden op de goede plaats in de cel. Indien het label anders is dan normaal, wordt het pakket op een verkeerde plaats geleverd. Dit schijnt het geval te zijn bij de ZvH.

Oh Cilia…

Truant en zijn team toonden aan dat de N17 regio ook bepaalt of het huntingtine zich uiteindelijk hecht aan de **cilia** van de cel - kleine, haarachtige propellers aan de buitenkant van de cel.

Afhankelijk van wat gebeurt met een cel, kan een adreslabel van een eiwit gewijzigd worden door er kleine chemische tags aan vast te hechten of ervan te verwijderen. Het transportsysteem van een cel kan deze tags

lezen zoals een barcode, en zo bepalen wat met het huntingtine moet gebeuren.

De onderzoekers ontdekten dat als het N17 stukje van huntingtine geen tag had, het in de cilia bleef. Als ze wel een tag aanbrachten ontdekten ze dat het huntingtine opgebouwd werd aan de basis van de cilia.

En het vervolg?

Dit nieuwe onderzoek bestudeert zeer kleine gebeurtenissen om zo het grotere geheel beter te begrijpen. Dit soort onderzoek draagt bij aan ons begrip van de signalen die de beweging van het gemuteerde huntingtine eiwit binnen de cel aanstuurt, en hoe dit proces verkeerd kan lopen bij de ZvH.

Dit soort werk staat ver van de ontwikkeling van behandelingen voor patiënten. Nochtans draagt dit bij aan het verduidelijken van eerder onderzoek uitgevoerd door verschillende onderzoeksgroepen, die soms verwarrende resultaten met betrekking tot de N17 regio van huntingtine lieten zien.

Deze resultaten leveren een belangrijke bijdrage tot het begrijpen van de celschade veroorzaakt door de ZvH. Aan onderzoekers tonen ze nieuwe wegen gericht op het herstellen van het normale transport van het huntingtine eiwit.

Hoewel deze zeventien bouwblokken slechts een klein deel zijn van het totale huntingtine eiwit, kunnen ze een enorme impact hebben op de locatie en functie van het eiwit - en op onze kennis over de ZvH.

De auteur en de uitgever melden geen belangenconflicten. Prof. Ray Truant, de auteur van het beschreven onderzoek, is een onbetaald wetenschappelijk adviseur van HDBuzz, maar was niet betrokken bij dit artikel. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangensconflicten, zie FAQ…

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington gen.

glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwitt

cilia Haar-achtige uitsteeksels (wimpers) op het oppervlak van cellen

---

© HDBuzz 2011-2015. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegenereerd op 1 oktober 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/116