

## Leer de vijand kennen: Neutronenstraling onthult de bouw van het huntingtine eiwit

Wetenschappers gebruiken neutronenbundels om de structuur te ontcijferen van aggregaten van gemuteerd huntingtine eiw



Geschreven door Dr Jeff Carroll 6 september 2011

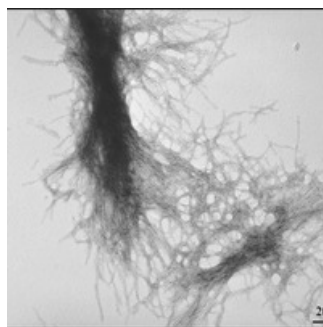
Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Dirk Bakker

Origineel gepubliceerd op 26 mei 2011

**D**e gemuteerde (afwijkende) vorm van het huntingtine eiwit vormt aggregaten (opeenhoping van eiwitten) in de hersencellen. Veel wetenschappers denken dat deze aggregaten bijdragen aan het ontstaan van de symptomen van de Ziekte van Huntington (ZvH) en het afsterven van deze hersencellen. Wetenschappers hebben nu voor het eerst een neutronenbundel gebruikt om de allereerste structuren die in deze aggregaten ontstaan, te bestuderen.

### De Ziekte van Huntington, huntingtine...

De termen die gebruikt worden om de ZvH te beschrijven kunnen verwarrend zijn. De ZvH wordt veroorzaakt door een mutatie ('afwijking') in een gen, dit gen heeft de verwarrende naam 'huntingtine'. Genen in cellen worden gebruikt als 'een recept' om eiwitten te produceren. Eiwitten kunnen worden gebruikt als bouwstenen in je lichaamscellen, maar ze werken ook als kleine machines die het meeste werk in de cellen uitvoeren.



*Huntingtine eiwit aggregaten, weergegeven met behulp van elektronenmicroscopie.*

In het geval van de ZvH is het huntingtine gen dus het 'recept' voor de productie van het huntingtine eiwit. Het is dus niet het gen zelf dat zorgt voor symptomen van de ZvH, maar het zijn de huntingtine eiwitten die de ZvH veroorzaken. Een belangrijke taak van de

wetenschappers, die vandaag de dag werken aan de ZvH, is om uit te vinden hoe deze gemuteerde huntingtine eiwitten symptomen van de ZvH veroorzaken.

## Aggregaten in de hersenen

In 1997 zijn er twee groepen van wetenschappers die bewijs vonden dat huntingtine eiwit de neiging heeft om aan elkaar te plakken en zo opeenhopingen van eiwitten te vormen. Een team onder leiding van dr. Erich Wanker in Berlijn ontdekte dat gezuiverd huntingtine eiwit in reageerbuisjes aggregaten vormden. Het interessante was dat dit alleen gebeurde bij de gemuteerde huntingtine-eiwitten, dus de afwijkende eiwitten die de ZvH veroorzaken.

Tegelijkertijd werden, door een onderzoeksgroep van Drs. Marian DiFiglia en Neil Aronin van het Massachusetts General Hospital in Boston, praktisch dezelfde aggregaten gevonden in de hersenen van mensen die waren overleden aan de ZvH - dit zou er op kunnen wijzen dat deze opeenhoping van eiwitten van belang is bij het ontstaan van de ZvH.

De afgelopen 14 jaar na deze belangrijke ontdekkingen is er veel gediscussieerd door de wetenschappers over de rol van deze aggregaten bij de ZvH. Overigens niet alleen over de rol bij de ZvH - aggregaten worden ook gevonden bij patiënten met andere neurodegeneratieve ziektes, zoals de Ziekte van Alzheimer en de Ziekte van Parkinson.

Sommige wetenschappers denken dat de aggregaten alleen maar een bijproduct zijn van afstervende hersencellen. Anderen denken dat de aggregaten de hersencellen laten afsterven en zo dus de ZvH juist veroorzaken - in dat geval zou deze aggregatie dus heel goed bestudeerd moeten worden. Deze wetenschappers denken dat het begrijpen van de eerste stappen die tot de aggregaten leiden, ons kunnen leren hoe het gemuteerde huntingtine eiwit de cellen laat afsterven.

## Een bundel neutronen? Serieus?

“Dit soort experimenten zijn uitstekend geschikt voor het oplossen van wetenschappelijke discussies over de aard van huntingtine aggregatie, maar het is nog een lange weg van deze fundamentele wetenschappelijke waarnemingen naar nieuwe therapieën voor de ZvH. ”

Het aggregeren van eiwitten is echter heel moeilijk te bestuderen, omdat de afzonderlijke eiwitmoleculen erg klein zijn. Ze zijn zo klein dat een normale microscoop ze niet kan laten zien.

Maar nu komen de **neutronen** om de hoek kijken. Neutronen zijn minuscule onderdelen van een atoom, die zich meestal in het midden van een atoom bevinden - één van de kleinste bouwstenen van materie. Bundels van deze neutronen kunnen worden geproduceerd door

bepaalde nucleaire reacties, en deze bundels kunnen dan door een proefopstelling gestuurd worden. Het materiaal in deze proefopstelling zal dan de neutronenbundel verstrooien, een beetje wat er gebeurt als je met een zaklamp door een glas water schijnt.

Door de patronen van deze verstrooide neutronenbundels te bestuderen, kunnen wetenschappers berekenen hoe het materiaal in de proefopstelling er uitziet. Het werkt een beetje alsof je de vorm van een persoon probeert af te leiden uit zijn schaduw. Deze methode is nuttig, want de neutronenbundels kunnen hele gedetailleerde schaduwen maken van super kleine voorwerpen, zoals eiwitten.

Maar deze neutronenstraling, opgewekt door een nucleaire reactie, is niet bepaald gemakkelijk te vinden - hoe kan ze dan toch gebruikt worden voor onderzoek naar de ZvH? Daarvoor heeft een onderzoeksteam onder leiding van dr. Valerie Berthelier, toegang gekregen tot een apparaat dat neutronenbundels opwekt in het Oak Ridge National Laboratory in Tennessee. Dit is de krachtigste neutronenbundel in heel Amerika.

Om de aggregaten bij de ZvH gedetailleerd te kunnen onderzoeken heeft dit team heel veel kleine stukjes van het huntingtine eiwit gemaakt, precies het stukje van het eiwit waar de mutatie voor de ZvH in zit. Deze zuivere stukjes huntingtine eiwit werden in de neutronenbundel geplaatst en het proces van aggregeren van deze eiwitstukjes kon zo op de voet gevolgd worden.

## **Dus, hoe verloopt de aggregatie?**

Het team van Berthelier kon via deze techniek volgen hoe de zuivere stukjes huntingtine eiwit heel snel aan elkaar klonteren, net als eerder onderzoek al had laten zien. Binnen een paar uur waren alle stukjes eiwit opeengehoopt in aggregaten. Daarna gebruikte het team een andere techniek, elektronenmicroscopie, om de aggregaten te onderzoeken. Deze aggregaten zagen er, zoals verwacht werd, uit als vezelachtig materiaal, een beetje zoals de in elkaar gedraaide strengen van een touw.



*Wetenschappers denken dat afwijkende huntingtine eiwitten in elkaar draaien in een soort touwachtige structuur*

Het unieke aan de neutronentechniek is de mogelijkheid die het bood om de vorming van de aggregaten te volgen vanaf het allereerste begin. Daarmee kon het team inschatten dat in het begin van de aggregatie 2 of 3 afzonderlijke huntingtine eiwitten aan elkaar plakken in

een bolvorm. Deze bolvormen groeien daarna snel uit tot de lange vezelachtige strengen van in elkaar gedraaid huntingtine eiwit.

## Beperkingen en conclusies

Het huntingtine eiwit is een heel groot eiwit, het is meer dan zes keer zo groot als een gemiddeld eiwit. Grote eiwitten zijn in het laboratorium moeilijk te hanteren, dit maakt het onderzoeken ingewikkeld.

Om dit probleem te ontwijken kiezen veel wetenschappers ervoor om te werken met een klein stukje van het hele eiwit. In het onderzoek dat we hier beschrijven werd ook zo'n klein stukje gebruikt, met alleen maar de eerste 1% van het huntingtine eiwit. Als je werkt met zo'n klein deel van een eiwit sluit je dus allerlei complexe processen uit die in een echte cel plaatsvinden, tussen het huntingtine eiwit in zijn ware grootte en alle andere eiwitten in de cel.

Ook is in de proefopstelling, om te zorgen dat de neutronenbundels een goed beeld opleveren, in verhouding veel meer huntingtine eiwit bij elkaar gebracht, dan de concentratie die je in een normale cel zal aantreffen. Dus is het niet zeker of de dingen die dit onderzoek heeft laten zien, op dezelfde manier zullen gebeuren in echte cellen.

Dit soort experimenten zijn uitstekend voor het helpen om wetenschappelijke discussies op te lossen over de aard van huntingtine aggregatie, en het is fantastisch om te zien hoe deze geavanceerde technieken worden gebruikt om de ZvH te bestuderen. Door de beperkingen die we hier beschreven hebben, is het echter nog een lange weg van deze fundamentele wetenschappelijke waarnemingen naar nieuwe therapieën voor de ZvH.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflict te vermelden. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

### GLOSSARIUM

**ziekte van Parkinson** een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

**neurodegeneratieve** ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

**therapieën** behandelingen

---

© HDBuzz 2011-2022. 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](https://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 9 mei 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/031>