



# Structuur onthuld van het eiwit dat de ziekte van Huntington veroorzaakt

De structuur van het huntingtine-eiwit is nu duidelijk dankzij cryo-elektronenmicroscopie. En dat is heel bijzonder

Geschreven door Caroline Casey 18 april 2019 Bewerkt door Professor Ed Wild  
Vertaald door Gerda De Coster Origineel gepubliceerd op 3 april 2018

---

**D**e oorzaak van de ziekte van Huntington is al sinds 1993 bekend, maar de fysieke structuur van het gezonde huntingtine-eiwit was tot nu toe moeilijk te achterhalen. Duitse wetenschappers hebben nu voor het eerst de vorm van het huntingtine-eiwit blootgelegd. Hoewel de structuur van de mutante vorm van het eiwit niet werd onderzocht, biedt deze studie een uitstekend platform om op voort te bouwen en de ontwikkeling van geneesmiddelen te stimuleren.

## Ken je vijand

Een van de grootste problemen in het ZvH-onderzoek tot nu toe is dat we weten wat de oorzaak van de ziekte is maar nog onvoldoende kennis hebben over het schadelijk eiwit, mutant huntingtine, dat de ziekte veroorzaakt. We kennen zelfs enkele manieren waarop het gemuteerde eiwit schade aanricht in het menselijk brein. Maar tot nu toe hadden we geen idee hoe het eiwit er eigenlijk uitziet. Dat maakt voorkomen dat het schade toebrengt, erg moeilijk! Stel je voor dat je een boer bent wiens gewassen elke nacht door een dier worden beschadigd. Als je een foto had van het dier dat de schade veroorzaakte, zou het gemakkelijker zijn om erachter te komen hoe dit te voorkomen. Een dronken olifant vraagt een andere strategie dan een zwerm sprinkhanen. Dit geldt ook als we hersenaandoeningen willen bestrijden: weten hoe een eiwit eruit ziet, helpt om een beter inzicht te krijgen in hoe het eiwit werkt en hoe medicijnen de werking ervan kunnen veranderen.

## Coole wetenschap - letterlijk



*Dingen hebben de neiging om te vertragen als het koud wordt. Cryo-elektronenmicroscopie gebruikt lage temperaturen om eiwitmoleculen stil te houden, waarna een elektronenbundel honderden 'foto's' vangt.*

De techniek die in dit specifieke onderzoek wordt gebruikt, is de crème de la crème van microscopie, zodanig zelfs dat het vorig jaar de Nobelprijs voor Scheikunde ontving. Het wordt **cryo-elektronenmicroscopie genoemd**, ook bekend als **cryo-EM**. Het omvat het afschieten van een bundel elektronen op een staal dat bevroren is met een superkoude vloeistof. Als we hier het woord koud gebruiken, bedoelen we niet een fris biertje of smoothie. Deze techniek betekent dat eiwitten tot enkele honderden graden onder het vriespunt worden gekoeld.

Wanneer de elektronen het staal raken, worden ze enigszins verspreid voordat ze een elektronendetector treffen. Deze bouwt dan een afbeelding zoals de lichtdetector in een digitale camera. Maar één afbeelding is niet genoeg. Honderden 'foto's' moeten vanuit verschillende hoeken worden genomen en vervolgens worden gecombineerd met een computer om de 3D-vorm van het eiwit te onthullen.

De afbeeldingen door cryo-EM gegenereerd, zijn zo nauwkeurig dat de auteurs van deze studie, een team onder leiding van Stefan Kochanek van de Universiteit van Ulm, de structuur van huntingtine tot een miljardste centimeter konden documenteren! De studie vond dat het eiwit in wezen bestond uit twee delen verbonden door een bruggebied. Dit is een zeer belangrijke bevinding omdat het suggereert dat de functie van huntingtine zou kunnen zijn om op te treden als een soort eiwithub. Met andere woorden, het is een moederschap waar veel verschillende eiwit-ruimteschepen kunnen aanmeren.

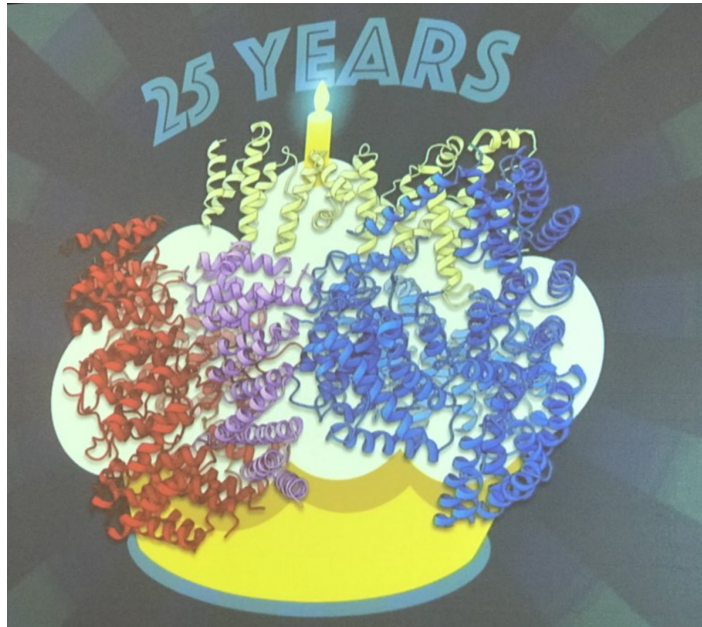
## **Wat is het probleem?**

Je denkt misschien, waarom heeft het zo lang geduurd voordat dit ontdekt werd? Dat is vooral te wijten aan hoe ingewikkeld en flexibel het huntingtine-eiwit is. Om een 3D-beeld van een eiwit te maken, moet het vanuit verschillende hoeken worden gefotografeerd. Maar om de stukjes van de puzzel perfect op elkaar te laten aansluiten, moet het eiwit voor het hele proces in dezelfde positie blijven. Helaas voor ons gebeurt dit niet met het huntingtine-eiwit alleen. Om dit te omzeilen, gebruikten de onderzoekers van dit onderzoek een ander

eiwit genaamd 'huntingtine-geassocieerd eiwit 40' of **HAP40**. Dit eiwit is in staat om zich te binden aan beide segmenten van HTT en het bruggebied, zodat het in wezen in één positie gefixeerd wordt en niet meer beweegt. Dit stabiliseerde het eiwit lang genoeg om de 'fotoshoot' te doen.

## Wat met het mutante eiwit?

De structuur die werd bekend gemaakt was die van het normale, gezonde huntingtine-eiwit dat wetenschappers 'wildtype' noemen. Maar hoe zit het met de structuur van mutant huntingtine? Moeten we weten hoe dat eruit ziet, om daadwerkelijk te helpen bij de ZvH?



*Dr. Kochanek onthulde de structuur van huntingtine (de kronkelige linten) in februari tijdens de conferentie over therapieën, als een verjaardagscadeau aan de ZvH-gemeenschap die de 25-jarige ontdekking van het gen vierde.*

Aan de ene kant, ja. Er is nog steeds een dringende behoefte aan het identificeren van de structuur van de schadelijke versie van huntingtine. Dat zou super nuttig zijn voor het ontwerpen van therapieën om de schadelijke effecten van het mutante eiwit te bestrijden. Dat vormt echter een hele reeks aan andere potentiële uitdagingen voor onderzoekers.

Helaas verandert de aanwezigheid van de mutatie de manier waarop het eiwit interacteert met andere eiwitten. Dat is waarschijnlijk een van de dingen die het eiwit schadelijk maakt. Vergeet niet dat het succes van de fotoshoot afhing van de aanwezigheid van een ander eiwit, HAP40 dat plakt aan het huntingtine. Maar de aanwezigheid van de mutatie kan betekenen dat huntingtine en HAP40 niet langer goed aan elkaar plakken, wat betekent dat de cryo-EM fotografie dan niet zo goed werkt. De auteurs zinspeelden al op dit probleem in hun artikel.

## Hoe kan dit helpen?

De structuur van het mutante eiwit zal hopelijk nog komen, nu het gezonde een gezicht heeft gekregen. Alleen al het kennen van de structuur van het gezonde huntingtine-eiwit stelt heel wat voor! Ondanks decennia van onderzoek, begrijpen we nog steeds niet alle functies die huntingtine in onze cellen uitvoert, niet alleen in de hersenen, maar in het hele lichaam. Maar omdat de structuur van een eiwit feitelijk bepaalt hoe het inwerkt op andere moleculen, kunnen we deze resultaten nu gebruiken om uit te zoeken welke verschillende functies het huntingtine kan hebben en hoe het deze vervult. In wezen is deze bevinding een gloeilamp waardoor we niet langer in het donker fotograferen om de huntingtinefunctie te begrijpen en bloot te leggen.

Tot slot zal deze bevinding een grote stimulans zijn voor de inspanningen om nieuwe medicijnen te ontwikkelen om de ziekte van Huntington te bestrijden, vooral als dit leidt tot het blootleggen van de structuur van het mutante eiwit. Het zou het ontwerp van gerichte geneesmiddelen die het huntingtine-eiwit minder toxisch maken, bevorderen en tegelijkertijd de nuttige functies van het gezonde eiwit beschermen. Hopelijk zal deze ontdekking een nieuw tijdperk inluiden voor gerichte medicijnontwikkeling bij de ziekte van Huntington, gericht op de bekende structuur van het huntingtine-eiwit .

---

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

---

## **GLOSSARIUM**

**huntingtine-eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen  
**therapieën** behandelingen

**HTT** afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH-gen of IT-15 genoemd.

---

© HDBuzz 2011-2020. 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://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 27 november 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/256>