

Stille muis gooit dogma omver

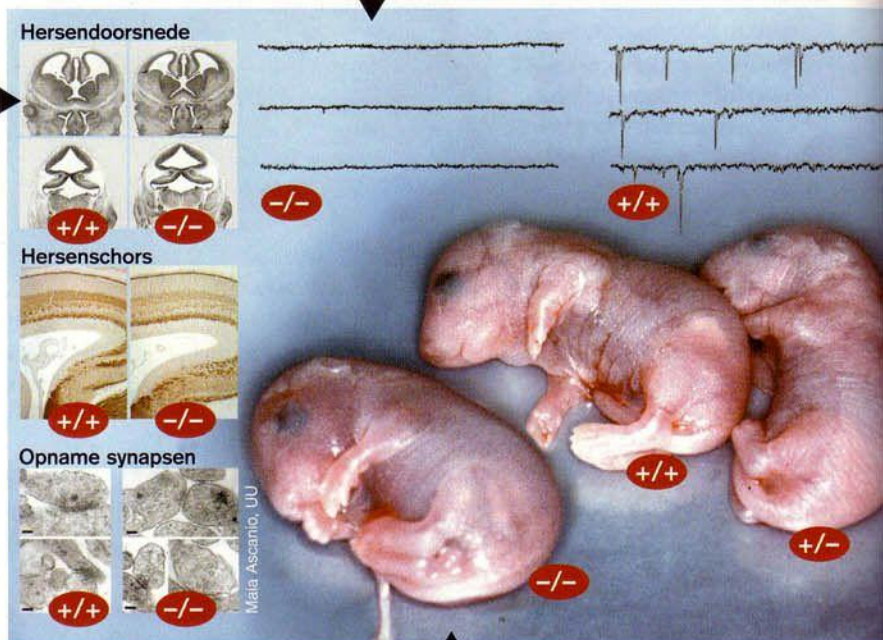
Biologie

Utrecht (NL) - De heersende theorie dat voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel communicerende zenuwcellen nodig zijn, is weerlegd. Blijven de zenuwcellen echter contactarm, dan sterven ze af.

Pas bij het vijfde gen dat we uitschakelden was het echt raak", vertelt de Utrechtse biochemicus Matthijs Verhage (36), die al zes jaar de communicatie tussen zenuwcellen onderzoekt. Met elf collega's uit Utrecht, Leiden, Amsterdam, Dallas en Göttingen beschrijft hij in het tijdschrift *Science* (4 februari) een nieuwe theorie over ontwikkeling van het zenuwstelsel. Pas na veel ingewikkeld wetenschappelijk puzzelwerk kon Verhage het communicatiegen in het muizen-DNA uitschakelen.

"Toen we het Munc-18-gen uitschakelden, hadden we nog geen vastomlijnd idee van het resultaat", aldus Verhage. Door een stukje onzin-informatie in het gen te stoppen, kon het niet meer worden afgelezen. Het resultaat was verrassend: de communicatie tussen zenuwcellen in de muizen is algemeen, volledig en permanent geblokkeerd. De zenuwcellen zwijgen in alle talen, vandaar ook de term 'stille muis'. Daarnaast blijven de zenuwcellen al vanaf het eerste begin doodstil. Normaal communiceren zenuwcellen in muizenembryo's met elkaar vanaf

Ondanks de afwezigheid van zenuwactiviteit zijn de hersenen van de knock-outmuis (-/-) normaal gevormd.



De afwezigheid van elektrische activiteit bewijst dat in de knock-outmuis (-/-) geen neurotransmitters in de synapsen vrijkomen.

Vlak voor de geboorte strekken de normale (+/+) en de heterozygote (+/-) muis hun ledematen, maar de Munc-18-knock-outmuis (-/-) behoudt de foetale houding.

de twaalfde dag na de bevruchting van de eicel.

De muizen met uitgeschakeld Munc-18-gen ontwikkelden toch anatomisch gezien een volledig normaal zenuwstelsel. Dit botst met het heersende denkbild dat voor de vorming van zenuwcelnetwerken prikkeloverdracht absoluut noodzakelijk is. "Wij gooien met onze bevindingen het beeld over de ontwikkeling van het zenuwstelsel radicaal omver. Eigenlijk is onze ontdekking een klassiek voorbeeld van hoe wetenschap zich ontwikkelt", vertelt Verhage enthousiast.

Contactarm

Use it or lose it. Zo valt de nieuwe hypothese van de onderzoekers samen te vatten. Volgens hun selectietheorie ligt de vorming van contactpunten tussen zenuwcellen niet gedetailleerd in de genen

vast. Pas na de vorming van zenuwverbindingen treedt er selectie op. Ongebruikte verbindingen tussen zenuwcellen sterven af. In zenuwcellen die vervolgens bijna geen verbindingen met andere cellen overhouden, treedt geprogrammeerde celdood op. Binnen een dag schrompelt zo'n contactarme zenuwcel volledig in elkaar. Deze sterfte is een natuurlijk proces dat al meer dan dertig jaar bekend is.

De stille muizen komen dood ter wereld. De hersenstam, die onder andere de ademhaling regelt, is dan al afgebroken. "De muizen hebben eigenlijk nooit geleefd, omdat hersenactiviteit de geldende voorwaarde voor leven is, en dat hebben ze nooit gehad", licht Verhage toe. In

normale muizen verdwijnen alleen de ongebruikte zenuwcellen, in de muizen die het Munc-18-gen missen, verdwijnen echter alle zenuwcellen. Dat bij de geboorte nog niet alle zenuwcellen zijn afgebroken, komt omdat voor sommige cellen de selectie pas later in het muizenleven plaatsvindt.

Ondanks het feit dat onderzoekers uit de hele wereld Verhage bedelven met vragen, werkt hij gewoon door aan zijn muizenonderzoek: "Ik heb zojuist besloten om een uitnodiging af te slaan om in Japan uitleg te geven, om tijd over te houden voor nieuw onderzoek."

Stefan Verhaegh