

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

Video voorproefje: ziekte van Huntington onderzoek... in de ruimte!



De ruimte is de grens niet voor het onderzoek naar de ZvH. Gwen Owens die het huntingtine eiwit de ruimte in stuurt.

Geschreven door Dr Ed Wild op 27 november 2013

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 27 september 2013

Het huntingtine eiwit, dat in zijn gemuteerde vorm de ZvH veroorzaakt, valt moeilijk te bestuderen omdat het klonteringen vormt en geen mooie kristallen. Gwen Owens, een jonge onderzoekster van het California Institute of Technology, grijpt wel zeer hoog in haar poging om dit probleem te ontwijken. In een speciaal video interview uitgezonden tijdens het recente ZvH wereldcongres sprak HDBuzz met Gwen over haar 'buitenaardse' plannen.

ED: Waarom is het bestuderen van huntingtine zo belangrijk voor personen die zoeken naar behandelingen voor de ziekte van Huntington?

GWEN: Het is ongelooflijk belangrijk voor de ziekte... dat we weten dat één eiwit de oorzaak schijnt te zijn van de ziekte en helaas hebben wij geen enkel idee hoe het er uit ziet.

ED: Wat redelijk belangrijk lijkt. Als je iets gaat bestrijden, dan wil je weten hoe het er uit ziet.

GWEN: Ja, inderdaad.

ED: Wij hebben echt een precies beeld van de structuur van sommige eiwitten, zoals insuline, of hemoglobine, of sommige van de meer bekende eiwitten, dus waarom weten wij het niet ... het is 2013; 20 jaar geleden werd het gen ontdekt. Wat hebben jullie ondertussen gedaan? Waarom hebben wij geen idee hoe huntingtine er uit ziet?

GWEN: Huntingtine heeft twee eigenschappen die het echt moeilijk maken om de structuur ervan te bestuderen. Eén, het is enorm groot, het is een van de grootste eiwitten in ons lichaam. Het is meer dan zes maal groter dan de meeste andere eiwitten. Dat maakt het moeilijk om er mee te werken. Het tweede is dat het aggregaten vormt. We weten dat een deel van het probleem met de ziekte van Huntington is dat dit eiwit, huntingtine, aggregaten vormt in de hersencellen en ook dat maakt het zeer moeilijk om het te bestuderen.

ED: Als je 'aggregaten' zegt, bedoel je dat het samen klit om klontering te vormen?

GWEN: Juist, ja

ED: Waarom maakt het samenklitten van het eiwit het bestuderen ervan zo moeilijk?

GWEN: Wel, ons lab gebruikt een techniek die men röntgen kristallografie noemt om exact uit te zoeken waar elk koolstof, elk stikstof en elk zuurstof is in het eiwit. Daarvoor hebben we losse eiwitten nodig, die niet kunnen samenklitten, om zo een eiwitkristal te vormen.

ED: OK, dus je kijkt naar een eiwitkristal en je kan daaruit de structuur van het eiwit afleiden?

GWEN: Ja, wanneer een kristal wordt gevormd kan je er met een laser doorheen schieten, en op basis van hoe het licht wordt weerkaatst door het kristal, kan je eigenlijk reconstrueren waar alles is.

ED: Van wat ik weet van uw gepland experiment lijkt het dat je ongeveer aan de limiet bent van wat mogelijk is in 2013, op aarde, om kristallen te maken van dit eiwit, juist?

GWEN: Voor zover we kunnen zeggen, ja. Wij hebben meer dan 100.000 verschillende individuele experimenten uitgevoerd op de aarde, en het lukt ons niet te kristalliseren zodat we de structuur kunnen achterhalen.

ED: Ik zou zeggen dat het klinkt alsof je jouw achtergrondwerk grondig hebt uitgevoerd. OK, laat ons naar de toekomst kijken. Wat ben je van plan te doen om te trachten huntingtine-kristallen te laten groeien zodat je hun structuur kan bestuderen?

GWEN: Wij zijn van plan sommige experimenten op te sturen naar het International Ruimtestation.

ED: Huntingtine in de ruimte!

GWEN: Ja, juist. Ons lab ontving een subsidie van CASIS, het centrum voor de promotie van de wetenschap in de ruimte, een dochteronderneming van NASA. Ze waren op zoek naar kristallisatie experimenten die in het International Space Station uitgevoerd kunnen worden, en ik denk dat we goede argumenten hebben gebruikt waarom huntingtine een echt interessant eiwit is om te kristalliseren in het ISS. Ze realiseerden zich dat de fysica van kristalgroei echt anders is wanneer er geen zwaartekracht aanwezig is. Ze vonden dat voor sommige van deze

eiwitten waarvan we weten dat ze goed kristalliseren, dat de kristallen veel, veel groter worden en veel, veel beter presteren. Ze worden 10 tot 20 maal groter in sommige gevallen diffracteren ze, dus als je er met een laser doorheen schiet geeft het je een beter inzicht in de structuur.

ED: Veel groter en veel zuiverder, zo klinkt het.

GWEN: Dikwijls. Maar zeker niet altijd en in sommige gevallen maakte het de dingen ook erger. Wij dachten dat huntingtine heel erg interessant zou zijn in deze situatie. Omdat we geen extra dunne, kleine kristallen kunnen krijgen hebben we geen kristallen die voldoende groot zijn om onze studies te doen op aarde.

ED: Hoe ver boven de aarde is het Internationaal Ruimtestation?

GWEN: Dat is ongeveer 400 kilometer.

ED: We kunnen het zien, soms, het vliegt over onze hoofden en we kunnen het zien als een klein lichtje aan de hemel, juist?

GWEN: ja, eigenlijk bijna elke nacht. Je kan online opzoeken wanneer precies het ISS jouw locatie passeert.

ED: Dat is cool. Het is dus een zwaartekrachtloze omgeving daar?

GWEN: Neen, technisch is het microzwaartekracht. Er blijft nog een kleine aantrekking van de aarde, zelfs nog zo hoog.

ED: Laat ons hier een fundamentele vraag stellen. Wat gebeurt er als een kristal wordt gevormd?

GWEN: Om een kristal te maken gebruik je een zeer hoge concentratie van eiwitten, zodanig dat nucleatie plaats vindt, dus dat er zich een centrale kern vormt. Vervolgens vormen er zich meer en meer eiwitten aan de buitenkant totdat er iets ontstaat dat je met het blote oog kan onderscheiden als een kristal

ED: dus, in een oplossing heb je al deze eiwitmoleculen die allemaal gewoon zweven, ver uit elkaar.

GWEN: In essentie, ja.

ED: Vervolgens, wanneer je een kristal laat groeien, plakken de eiwitten één voor één aan elkaar, op een gestructureerde manier. Is dat juist?

GWEN: Ja, inderdaad

ED: Het is de gestructureerde aanpak die zorgt voor kristalvorm, en geen klontering?

GWEN: Ja.

ED: Hoe helpt het ontbreken van zwaartekracht de kristallen te groeien? Waarom worden kristallen groter als er geen zwaartekracht is?

GWEN: Dus, wanneer een kristal groeit is er zoals ik al zegde, een hoge concentratie eiwit die traag het kristal vormt. Je eindigt met een erg hoge eiwitconcentratie in de algemene oplossing. Meteen naast waar het kristal groeit heb je een zeer lage concentratie omdat het net werd opgezogen in het kristal, het vormt een rooster. Dus, je hebt een zeer hoge en een zeer lage concentratie juist naast elkaar. Wij weten dat, als je in oceanen zeer hoge en lage zoutconcentratie hebt, deze zich mengen. Er ontstaat wat men noemt een convectie stroming. Hetzelfde gebeurt in een kristal, waar deze stroming langs het oppervlak plaats vindt. Blijkbaar verhindert deze stroming de kristalgroei en dus, als deze stroming optreedt stopt in wezen de kristalgroei.

ED: Juist. Maar als je de zwaartekracht weg neemt ...?

GWEN: verdwijnt het grootste deel van deze stroming. Een kleine stroming is goed voor het kristal, maar deze hoeveelheid stroming aan de oppervlakte, verhindert op aarde duidelijk de kristalvorming van snel groeiende kristallen.

ED: Wat is het grootste verschil dat men waarneemt bij kristalvorming in een microzwaartekracht omgeving?

GWEN: Voor lysozym, een kristalstandaard die we gebruiken om sommige straallijnen te testen, hebben experimenten een 20 maal grotere groei aangetoond. Voor onze kristallen zou een 20-maal grotere afmeting voldoende zijn om er interessant werk mee uit te voeren.

ED: Wow. als je er laserstralen doorheen zou vuren, kunnen er boeiende dingen gebeuren?

GWEN: Hopelijk ja.

ED: En hoe krijg je huntingtine in de ruimte? Doe je dat met de dagelijkse FedEx ronde naar de ruimte? Wat gebeurt er?

GWEN: We versturen onze stalen met Space X3, die volgens planning allerhande materialen naar het ISS zal versturen in januari volgend jaar (2014).

ED: Dus, heb je het huntingtine reeds gemaakt in het lab, of ben je daar mee bezig? Of maak je dat de dag van tevoren?

GWEN: Wij maken voortdurend huntingtine eiwit in ons lab.

ED: Hoe doe je dat?

GWEN: We laten het groeien in E. coli, dat is een bacterie, en we laten de E. coli het eiwit, het huntingtine, produceren met verschillende afmetingen. Soms gebruiken we er slechts een deel van, omdat het een groot eiwit is en E.coli het lastig heeft het gehele eiwit te maken.

ED: Je injecteert extra DNA in de E. coli om er een huntingtine fabriek van te maken?

GWEN: Juist, ja. nadat het echt heel erg zuiver is kunnen we deze kristallisatie experimenten starten.

ED: We weten dat er een gemuteerd eiwit is dat schade toebrengt aan cellen, en er is ook een zogenaamd 'wild type' of gezond eiwit dat geen schade toebrengt aan cellen. Versturen jullie enkel het wild type eiwit, of verzenden jullie ook het gemuteerde eiwit?

GWEN: Volgens planning zullen we ook gemuteerd huntingtine verzenden. Het gemuteerde huntingtine vormt meer aggregaten dan het wild type eiwit, en dat is mede de oorzaak van de ziekte van Huntington. Het is dus veel moeilijker te kristalliseren. We verwachten betere resultaten van het wild type, maar we hopen op structuren van delen van het gemuteerde eiwit en dat ook zou zeer interessant zijn.

ED: Dus het allerbeste resultaat is grote kristallen van het normale wild type eiwit en grote kristallen van het gemuteerde eiwit. Je schijnt met jouw laser en we kunnen de verschillen bekijken?

GWEN: Absoluut, ja.

ED: Misschien zelfs enige aanwijzingen waar we een medicijn moeten binden, of wat we kunnen doen om het gemuteerde kristal om te vormen tot iets dat meer op het wild type kristal lijkt?

GWEN: Dat hopen we, ja.

ED: Hoe fragiel is dit huntingtine exemplaar en hoe wordt het verpakt?

GWEN: Het wordt verpakt in ... Eigenlijk heb ik het hier. We hebben deze kleine apparaten. Het zijn zes verschillende kleine experimenten. Dus de reis er naar toe... ze zouden stabiel moeten zijn, want het experiment start niet voordat ze in de microzwaartekracht zijn. De astronauten moeten voor ons enige knoppen omschakelen om het experiment te starten. Anders kristalliseert het huntingtine eiwit niet voor het in de microzwaartekracht omgeving is.

ED: Dus nemen ze deze kleine containers naar boven; draaien ze aan de hendels en het hele experiment loopt uit zichzelf?

GWEN: Juist, ja.

ED: Wow, dat klinkt goed, want astronauten zijn niet zozeer super wetenschappers, laat ons eerlijk zijn.

GWEN: (Lachend) Ja.

ED: Hoe lang gaan de kristallen dan groeien, wanneer er aan de hendels gedraaid is.

GWEN: Dat zal zowat vier maanden duren, het hangt ook af van wanneer de verschillende Space X shuttles kunnen op en af vliegen.

ED: En wanneer vertrekt Space X3?

GWEN: 15 januari

ED: 15 januari? Een schatting, wanneer komt het huntingtine terug naar de aarde?

GWEN: Ongeveer April, hopen wij.

ED: Groeit het de hele tijd?

GWEN: Ja, maar de astronauten zetten knopjes uit voor het terug komt, zodat het experiment eindigt voordat er weer zwaartekracht optreedt. Zeg, dat het kristalliseert, maar als het dan terug komt kunnen er wel wat schokken optreden. Dat is waarschijnlijk het moeilijkste deel, omdat we ons zorgen maken over een mogelijke breuk van de kristallen.

ED: Als iets terug komt naar de aarde, valt dat niet in de zee?

GWEN: Ja. (Gelach) Delicaat.

ED: Wat denk je daarvan?

GWEN: De containers met de kristallisatie experimenten zijn zeer goed geïsoleerd tegen schokken en temperatuursveranderingen. Het eiwit zou moeten neerkomen niet te ver van ons lab in Pasadena. Wij zouden in staat moeten zijn er naar toe te rijden wanneer het neer plonst. Dan het eiwit pakken en zo snel mogelijk terug naar ons lab. Dan met een röntgenstraal laser er doorheen schieten.

ED: Hoe snel na aankomst in het lab zal je weten of de kristallen groot genoeg zijn om van enig nut te zijn voor jullie?

GWEN: Na een aantal uren.

ED: Dat wordt dus echt wel opwindend

GWEN: Ja, ja, absoluut.

ED: Kan je me een idee geven tot welke inzichten de kennis van kristalstructuren in het verleden geleid heeft?

GWEN: Een voorbeeld is toen HIV voor het eerst ontdekt werd. Voor sommige HIV eiwitten, zoals het HIV protease, dat belangrijk is voor het functioneren van het eiwit, werd de kristalstructuur bepaald. Dan, door hier gebruik van te maken waren biochemische en synthetische scheikundigen in staat die structuur te gebruiken om iets te maken dat de veronderstelde functie afremde. Zij haakten iets vast aan de structuur en waren in staat een nieuw medicijn te ontwikkelen tegen HIV, uitgaande van de kristalstructuur.

ED: Tot slot, heb je nog iets te melden aan de mensen hier in Rio en aan de online kijkers?

GWEN: Zeker, als je wilt weten wanneer het ISS boven je hoofd passeert, ga dan naar spotthestation.nasa.gov en bedenk dat tussen januari en april dit jaar, huntingtine boven je hoofd voorbij vliegt.

ED: Goed Gwen, dit is absoluut geweldig. Ik bedoel dat het zo spannend is dat dit gebeurt. Ik waardeer erg dat je de tijd hebt genomen om met mij te praten. Ik weet dat iedereen hier in Rio in de wolken is dat dit zal gebeuren. Ik denk dat, zelfs als het niet zou werken, het meer dan waard is om het te proberen, het is fantastisch, dank dat je ons de tijd hebt genomen ons te woord te staan.

GWEN: Wel, ook hartelijk dank voor deze mogelijkheid.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

insuline Een hormoon dat in het lichaam het gebruik van suiker, vetten en vele andere aspecten van het metabolisme regelt

© HDBuzz 2011-2018. 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 17 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/142>