

door Marian Tjaden

Descartes-Huygensprijs voor biomedisch onderzoeker Albert Heck

De grote eiwitjacht

Het effect van een ons drop per dag, de werking van Viagra, de kweek van hart- of hersencellen. Alles heeft te maken met eiwitten. De wereld draait erop, en het zijn er ongelooflijk veel. Maar hun samenstelling en hun doen en laten in kaart brengen, begint aardig te vorderen. Waarom niet DNA, maar eiwitten het verschil maken volgens Albert Heck, door de Franse academie van wetenschappen tot winnaar van de Descartes-Hygenprijs verkozen.

‘We kennen nu het hele menselijke genoom. Prachtig, maar je hebt er niet veel aan als je niet weet wanneer die genen daadwerkelijk eiwitten produceren en wanneer niet. Als je echt wilt weten wat er in een cel gebeurt, moet je dus alle eiwitten in een cel onderzoeken,’ vertelt Albert Heck, wetenschappelijk directeur van het Nederlandse Proteomics Centrum en hoogleraar Scheikunde en Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit

kunnen we niet alleen de hoeveelheid en de soort eiwitten in een cel in kaart brengen, maar we kunnen ook onderzoeken hoe eiwitten samenwerken. Eiwitten vormen vaak kortstondige verbindingen met andere eiwitten, waardoor hun functie verandert en ze opeens actief of juist inactief worden.’ Als bijvoorbeeld een spiercel in het hart samen-trekt, worden de eiwitsamenstelling en de interacties tussen de eiwitten anders dan wanneer de spiercel weer ontspant. Veranderingen in de eiwitsamenstelling en interacties zeggen iets over het functioneren van de cel. Een gezonde hartcel heeft een ander eiwitpatroon dan een hartcel na een hartinfarct.

Zijn geheime wapen is de massaspectrometer

Utrecht, met veel enthousiasme. Het is maar waar je blij van wordt. Het lijkt een onmogelijke opdracht. Er zitten veel meer eiwitten in een cel dan genen. En die eiwitten werken ook nog op allerlei manieren samen. Kortom: er gebeuren miljoenen dingen tegelijk in zo’n cel.

Toch is Heck (1964) een aardig eind op weg. Zijn geheime wapen is de massaspectrometer. Hij heeft er een stuk of tien staan in zijn lab. Op het eerste gezicht geen toppunt van *hi-tech*. Ze lijken nog het meest op reusachtige, ouderwetse metalen archiefkasten van het soort dat je op Marktplaats gratis kunt komen afhalen. In werkelijkheid kosten ze al gauw een miljoen per stuk. Maar dan heb je ook wat.

Met de huidige massaspectrometers is het mogelijk om alle eiwitten uit een cel heel snel te identificeren, aan de hand van brokstukken waarvan het molecuulgewicht zo nauwkeurig bepaald wordt dat zelfs één extra koolstofatoom niet onopgemerkt blijft. Dat is de basis van Hecks proteomics-onderzoek. Hij legt uit: ‘Met proteomics

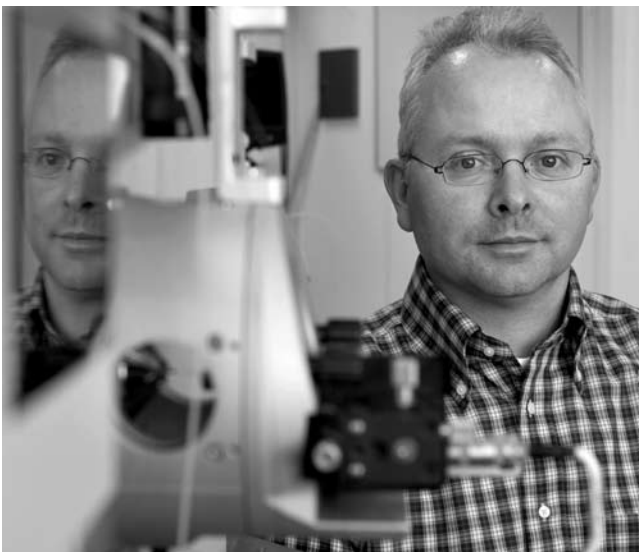
Sequoia en grassprietten

De massaspectrometer was bij medische onderzoekers niet altijd zo populair. De echte technische doorbraak kwam in 1988. Het waren *hardcore* fysici John Fenn en Koichi Tanaka die de techniek verbeterden, waardoor de methode veel gevoeliger werd en je voortaan ook grote eiwitmoleculen kon meten. Ze kregen er in 2002 de Nobelprijs voor. Heck: ‘Het duurde na de doorbraak van 1988 nog een jaar of zes voordat het doordrong tot de biologen dat je hiermee de eiwitsamenstelling van een cel zou kunnen bekijken. Tot die tijd werkten sommige mensen hun hele leven aan één eiwit. Dat soort onderzoek is overigens nog steeds van onschatbare waarde, maar wij hebben daar vaak de tijd niet voor.’

Overigens heeft Heck de gegevens van het menselijke genoom wel nodig om zijn eiwitten te identificeren. ‘We stoppen kleine stukken van onbekende eiwitten in de massaspectrometer. Die bepaalt het gewicht. Vervolgens berekent een computer door een vergelijking met de

humane genomesequentie de precieze samenstelling – de zogeheten aminozuursequentie – van die stukjes eiwit. Daarna gaan we die eiwitsequentie zoeken in een eiwitdatabase, daar zitten honderdduizenden bekende eiwitten in. Je kunt het vergelijken met vingerafdrukken van mensen. Dat is ook genoeg om een mens te identificeren, mits zijn vingerafdruk in een database zit. Dus dan komt er bijvoorbeeld uit dat zo'n klein stukje eiwit een onderdeel vormt van een bekend enzym. En dat doen we dan dus gelijktijdig met alle duizenden eiwitten die er in een cel zitten.'

Er zitten nog wel wat haken en ogen aan. Het grootste probleem is het gelijktijdig meten van alle eiwitten uit een cel. Plasma bestaat voor tachtig procent uit het eiwit albumine. Maar misschien zitten er nog wel 30.000 verschillende andere eiwitten in. Die vallen alleen niet meer op door de grote hoeveelheid albumine. 'Je moet het zien alsof je grassprietjes wilt detecteren die onder een sequoiaboom staan,' verklaart Heck. 'We kunnen die grassprietjes alleen zien als we eerst die enorm hoge sequoiaboom omkappen. En dat is wel een nadeel, want veel biologen zijn bijvoorbeeld geïnteresseerd in transcriptiefactoren, die komen in hele lage concentraties voor in de kern van een cel. Dus dan moet je misschien eerst die kernen isoleren, en nog een paar trucs uitvoeren, voordat je die sequoia hebt omgezaagd. Wat dat betreft moet de massaspectrometrie nog verder technologisch ontwikkeld worden. We kunnen nog niet alles zien wat we willen zien.'



Albert Heck (foto Christiaan Krouwels)

Netwerken

Het proteomics-onderzoek tot nu toe laat zien dat verschillende organismen nog veel meer op elkaar lijken dan men al dacht. Het DNA van een mens en een muis is voor een groot deel hetzelfde. Maar nu blijkt dat ook de catalogus van de eiwitten bijna gelijk is. Dus wat maakt nou het verschil? Waarschijnlijk zijn dat niet de losse eiwitten, zegt Heck, maar de manier waarop de eiwitten – tijdelijk – met elkaar binden en netwerken vormen.

Hij laat een eenvoudig grafisch plaatje zien van een aantal zwarte bolletjes die door een groot aantal strepen met elkaar zijn verbonden. Sommige bolletjes hebben veel contacten, anderen maar een paar. Heck: 'Dit zijn eiwitten die interacties met elkaar aangaan, van dit bolletje weet ik bijvoorbeeld dat het een ribosomaal eiwit is, dat heeft veel hechte contacten. Maar je ziet dat ook normale eiwitten contact hebben met andere eiwitten. Dus al die bolletjes zijn eiwitten.' De volgende stap is veranderingen in die verbindingen tussen eiwitbolletjes in kaart brengen. Want het gaat om dynamische netwerken. Het klinkt ingewikkelder dan het is. 'Je ziet ook dat dit soort netwerkanalyses worden gedaan voor sociale netwerken van menselijke interacties.'

'Ik zag bij NWO een studie over contacten tussen jeugdige delinquenten van verschillende scholen in Gelderland en daar hadden ze iets wat hier volledig op leek. Je zag dat één jeugdige zware delinquent met zijn bolletje in het centrum van zo'n netwerk zat en wel contact had met twintig andere jongeren. Terwijl andere minder zware delinquenten maar heel sporadisch in een netwerk zaten. Op dat gebied gebeurt dus precies hetzelfde, en de dynamiek is ook in dat soort onderzoek van veel factoren afhankelijk, net als bij deze eiwitten.'

Drop

Het is mooi als ziektes genetisch bepaald zijn. Dan kun je ze in het DNA opsporen, maar een ziekte kan ook ontstaan doordat een van de functionele eiwitten ineens niet meer in een bepaald complex past, bijvoorbeeld omdat er een aminozuur gemodificeerd is. Dat kan gebeuren buiten de kern, dus dan is er niks mis met het gen. Heck: 'Als je bijvoorbeeld elke dag een ons drop eet, dan heeft dat een effect op de eiwitsamenstelling. Het functioneren van je eiwitten wordt mede bepaald door wat je eet. Mensen denken vaak vooral aan DNA-schade. Maar het is logisch dat er ook veel eiwitschade ontstaat, je hebt tenslotte veel meer eiwit dan DNA.'

Vaak denken mensen ook dat eiwitschade onschuldig is, want dan kan het DNA toch gewoon nieuwe eiwitten maken en die oude eiwitten kunnen dan afgevoerd worden. Maar stel dat ze niet afgevoerd worden omdat het systeem denkt: goh, dit eiwit is nog best goed. Stel dat het systeem niet kan zien dat er iets mis is met zo'n eiwit. Heck vermoedt dat dat een belangrijke oorzaak is van een groot aantal ziektes. 'Zo'n eiwit zit een tijdje in zo'n cel, maar misschien doet hij zijn werk wel twee keer zo langzaam. Dat soort kleine veranderingen kunnen volgens mij net zo goed accumuleren in grote ziekteproblemen.'

Je hebt tenslotte veel meer eiwit dan DNA

Dat betekent overigens niet dat het nu mogelijk is de eiwitsamenstelling van het bloed of de urine te bekijken en dan te zeggen of iemand een kans loopt om ziek te worden. Dat kan alleen als je een test kunt ontwikkelen die specifiek naar die eiwitten kijkt waarvan bekend is dat zij een indicatie vormen voor het ontstaan van een bepaalde ziekte. Maar dat soort tests bestaat nog niet. Heck: 'Onlangs werden in het medische tijdschrift *The Lancet* een aantal artikelen hierover gepubliceerd. Het ging om een test die met honderd procent zekerheid de veranderingen in eiwitpatronen kon detecteren die voorafgaan aan het ontstaan van eierstokkanker. Veel mensen waren laaiend enthousiast, behalve de kenners. Die test is namelijk helemaal niet specifiek genoeg. Er zijn heel veel eiwitten die een zogeheten *biomarker* zijn voor kanker. Maar dan wel voor elke soort kanker, en vaak ook voor andere vormen van stress in een cel. De auteurs hebben de conclusies van dat artikel later grotendeels weer in moeten trekken. Ik zal echt de laatste zijn die zegt dat er morgen bij de drogist een proteomics-kit ligt om ziektes te detecteren, ook al zou ik graag willen dat het waar was.'

Biljarten met waterstof

Het ontwikkelen van proteomics-technieken is de kern van Hecks onderzoek. Hij is opgeleid als fysisch chemicus. 'Ik vond biologie eerst niet interessant. Ze werkten met modellen over chemische processen tussen eiwitten en andere moleculen, maar ze wisten eigenlijk niks,' aldus Heck. Hij bestudeerde liever de chemische reactie tussen een waterstofatoom en een waterstofmolecuul.

'Dat vond ik reuze interessant, een soort biljarten waarbij het ene deel met het andere botst en dan gebeurt er iets, en dat kun je precies bekijken en ook nog theoretisch berekenen.'

'Onze focus is dus technologie, maar het leuke van ons werk is dat wij zoveel te bieden hebben qua technologie en dat je daardoor als een spin in het web in allerlei projecten zit met moleculair biologen die in medische faculteiten zitten, of in *life sciences*. Nu kom ik erachter dat we nog steeds niks weten, maar we proberen die modellen met feiten te vullen, dus dat is interessant.'

Een voorbeeld van zo'n project is de samenwerking die Heck heeft met de groep van Christine Mummery van het Hubrecht lab. Zij onderzoekt stamcellen. Er zijn een paar basisvragen: wat maakt een stamcel een stamcel, en hoe kan die zich steeds maar blijven vernieuwen? En: hoe kan een stamcel differentiëren in een hartcel of vaatcel of hersencel? Heck: 'Het mooiste zou zijn als we dat zelf zouden kunnen aansturen. Dan kun je zeggen: eiwitten die alleen maar in een stamcel zitten en niet in een gedifferentieerde cel, die moeten iets te maken hebben met hoe een stamcel een stamcel blijft.'

Een ander project gaat over de ontwikkeling van stamcellen naar hartcellen. Ondanks allerlei sturingsmethoden lukt het maar bij twintig procent van de stamcellen om er hartcellen van te maken. Die andere tachtig procent ontwikkelen zich tot andere cellen. 'Dus dit is dus nog totaal onbruikbaar om die stamcellen bij iemand in te spuiten, dat is een veel te groot risico. We willen proberen de cellen selectiever te maken. We hopen aan



Detail van de massaspectrometer (foto Christiaan Krouwels)

de buitenkant van die cellen een eiwit te vinden dat al in een vroeg stadium kan zeggen of het een hart- of hersencel wordt. Dan kun je ze vroeg selecteren.'

Onenightstand

Nog een leuk project gaat over een het eiwit fosfodiesterase pde5. 'Dat is een heel beroemd eiwit', lacht Heck. 'Het geneesmiddel daartegen heet Viagra.' Het eiwit in kwestie zorgt via een paar tussenstappen voor aanspanning van de vaatwandspieren in de penis. Dat belemmert de bloedtoevoer, ook naar de zwellichamen die gevuld een erectie geven – daarvoor is juist een ontspannen vaatwand vereist. Viagra blokkeert fosfodiesterase pde5.

Heck: 'Bij dit type onderzoek spelen twee belangrijke kwesties. Je wilt weten of een geneesmiddel behalve het bedoelde eiwit misschien ook andere eiwitten blokkeert. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat Viagra ook een verwant eiwit blokkeert in de ogen, waardoor je tijdelijk wat minder zicht hebt. Dus de grap ligt voor de hand, als je een onenightstand hebt die eigenlijk niet zo knap is...'

Want Viagra is al tien jaar goedgekeurd

Dit soort onbedoelde effecten vormen volgens Heck de bron van veel bijeffecten van geneesmiddelen. Idealerweise blokkeert een geneesmiddel alleen het eiwit waar het voor bedoeld is. 'Wij doen niet veel contractonderzoek voor de industrie maar Pfizer zei: doe dat maar aan Viagra, want dan hebben jullie de vrijheid om te publiceren, en wij weten toch dat er niks uit gaat komen waardoor wij Viagra van de markt af moeten halen. Want Viagra is al tien jaar goedgekeurd en door miljoenen mensen gebruikt. Maar zij zijn geïnteresseerd in onze methoden voor andere geneesmiddelen waar ze niet zo zeker van zijn, om het daar ook op toe te passen. Dus financieren ze dit onderzoek, waarbij ze ons toch alle vrijheid geven.'

'Er zijn zo ontzettend veel mogelijkheden! Massaspectrometrie was vroeger een woord dat bijna niemand uit kon spreken, en iedereen vond het saai. Maar nu weet bijna elke biomedische student wat het is. Dat is natuurlijk heel goed voor ons. Het veld staat in brede belangstelling. Wij hoeven ook steeds minder vaak advertenties te zetten, mensen uit de hele wereld weten wat hier gedaan kan worden, die komen vanzelf naar ons toe.'

De Descartes-Huygensprijs die Heck krijgt, gaat elk jaar naar zowel een excellente Franse als een Nederlandse wetenschapper, met het doel de Frans-Nederlandse wetenschappelijke samenwerking te stimuleren. De Fransen kiezen de Nederlander en omgekeerd. Winnaars ontvangen 23.000 euro, te besteden aan onderzoek in het andere land. Heck: 'Ik werk samen met een aantal verschillende onderzoeksgroepen in Straatsburg. Ik ben door vijf of zes mensen voorgedragen voor deze Frans-Nederlandse prijs. Dat is een hele eer. Met sommigen heb ik samen artikelen gepubliceerd, maar van anderen ken ik alleen hun onderzoekswerk. Ik ga de prijs gebruiken om die samenwerking te intensiveren. In Parijs zijn natuurlijk veel uitstekende universiteiten, maar juist in dit soort onderzoek is Straatsburg heel erg goed.'



Albert Heck (foto Christiaan Krouwels)