

door Marian Tjaden

Franz-Ulrich Hartl wint Dr. H.P. Heinekenprijs voor de Biochemie en de Biofysica

Eiwitklonten en spaghettislierten

Niet netjes opgevouwen eiwitten kunnen levensgevaarlijk zijn. Niemand wilde hem geloven toen de Duitse biochemicus Franz-Ulrich Hartl vond dat ‘chaperonnes’ het vouwwerk moeten begeleiden.

Eiwitten zijn de werkpaarden van de cel. Maar ze werken alleen als ze zijn opgevouwen in de juiste driedimensionale structuur, anders heb je er niks aan. Of zijn ze schadelijk, en veroorzaken ziekten als die van Alzheimer en Huntington. Vanaf halverwege de vorige eeuw dacht iedereen dat eiwitvouwing spontaan verloopt.

Franz-Ulrich Hartl vertelt hoe dat kwam: ‘In 1950 voerde de Amerikaanse biochemicus Christian Anfinsen een beroemd experiment uit. Hij nam een eiwit van 149 aminozuren, maakte de structuur kapot, en stopte de uitgevouwen moleculen in een reageerbuis. Binnen een paar seconden hadden de eiwitten hun oorspronkelijke, biologisch actieve vorm weer terug.’

spontaan

Het experiment van Anfinsen liet dus zien dat eiwitvouwing spontaan verloopt en dat alle informatie voor de juiste structuur al aanwezig is in de volgorde van de aminozuren. Anfinsen ontving er in 1972 de Nobelprijs voor de Scheikunde voor. Hartl: ‘Gedurende vele jaren meenden onderzoekers dat daarmee het primaire probleem van eiwitvouwing was opgelost. Niemand wilde eiwitvorming in de cel bestuderen. Je kon net zo goed een geïsoleerd eiwit in een reageerbuis doen, dan zijn biochemische metingen veel makkelijker. Een cel was veel te ingewikkeld en niet interessant.’

Toen Hartl begin jaren negentig een serie experimenten publiceerde waaruit bleek dat in cellen eiwitvouwing helemaal niet spontaan verliep, geloofde bijna niemand hem. Logisch, het gebeurt ook niet elke dag dat iemand een biologisch dogma onderuit haalt. Maar tegenwoordig staat Hartls model van eiwitvouwing in elk studieboek.

Hartl raakte op de middelbare school al gefascineerd door biochemie, na het lezen van James Watsons boek over de ontdekking van de helixstructuur van DNA. Hij besloot medicijnen te studeren, met als specialisatie

biochemie. ‘Dat was toen een gangbare route. En voordeel was dat ik altijd nog arts kon worden, als bleek dat ik toch niet geschikt was voor het onderzoek.’

Hartl bleek echter wel een goede onderzoeker, en promoveerde in Heidelberg op de rol van hormonen in de rattenlever. Vervolgens kwam hij min of meer toevallig bij

Het gebeurt niet elke dag dat iemand een biologisch dogma onderuit haalt

eiwitvouwing terecht. Een van zijn promotoren was Walter Neupert, hoofd van de afdeling biochemie van de universiteit van München. Neupert was onder de indruk van zijn proefschrift en wilde Hartl graag binnenhalen.

Hartl: ‘Neupert deed onderzoek naar mitochondria, de energiefabriekjes in dierlijke cellen. Om energie te produceren hebben ze eiwitten nodig. Die eiwitten gaan ongevouwen, als een lange sliert, door de wand van de mitochondria heen. Eenmaal binnen, nemen ze hun gevouwen structuur weer aan. Maar soms gebeurde dat niet, en ik wilde weten waarom.’

verhitting

Het voordeel van mitochondria, vervolgt Hartl, is dat je ze kunt isoleren uit cellen zonder dat ze hun structuur verliezen. ‘Ik kon dus in een reageerbuis de vouwing van eiwitten onderzoeken in een tamelijk natuurlijke omgeving.’

Hartl ontdekte dat de eiwitten in de mitochondria zich alleen opnieuw konden vouwen als er ook een ander eiwit aanwezig was. Een eiwit dat uit heel ander onderzoek bekend stond onder de naam HSP60. ‘HSP staat voor *Heat Shock Protein*. Cellen produceren die eiwitten als ze gestrest worden door verhitting. We wisten dat er een hele groep van die eiwitten was, en dat ze in alle soorten

levende cellen voorkwamen. Maar destijds wist niemand wat ze deden.’

Toen Hartl zich realiseerde dat het om een *heat shock protein* ging, besloot hij de precieze werking verder in bacteriën te onderzoeken. Die waren veel handiger als model, want je kunt er snel grote hoeveelheden eiwit mee maken. De bacteriën hadden nog een voordeel. ‘Neupert was alleen geïnteresseerd in mitochondria. Zodra ik switchte naar het bacteriesysteem, lette hij verder eigenlijk niet zo op. Ik kreeg alle vrijheid en kon al op jonge leeftijd onafhankelijk publiceren. Daar ben ik hem nog steeds dankbaar voor. De experimenten die ik toen deed, vormen de basis voor deze Heinekenprijs.’

Hartl toonde met een reeks experimenten aan dat eiwitvouwing in cellen alleen kan plaatsvinden in aanwezigheid van bepaalde hulpeiwitten, die vaak al bekend waren als HSP-eiwitten. De groep van hulpeiwitten wordt nu chaperonne-eiwitten genoemd, omdat ze nieuwe, pasgevormde eiwitten beschermen tegen allerlei gevaren in de cel, net zoals jongedames vroeger alleen de straat op mochten onder begeleiding van een chaperonne.

binden

Wat zijn dan de gevaren voor een maagdelijk, pasgevormd eiwit? Alle eiwitten hebben bepaalde stukjes die niet van water houden, ‘hydrofoob’ zijn in jargon. De cel bevat een waterige oplossing, dus als die stukjes bloot liggen, proberen ze zo snel mogelijk te binden met een ander eiwit. Dan kan het op twee manieren misgaan. Ze kunnen aan een verderop gelegen gebied van zichzelf binden, dan raken ze verkeerd gevouwen. Het is nog erger als ze zich binden aan andere eiwitten in de cel. Dan ontstaan grote eiwitklonten. Hartl: ‘Het is net als het koken van spaghetti, als je het te lang kookt, plakt alles aan elkaar en krijg je een grote klont.’

Als het eiwit eenmaal de juiste structuur heeft, dan zitten de hydrofobe stukjes netjes binnenin en worden zo afgeschermd van de celoplossing. Maar tot die tijd zorgen

chaperonne-eiwitten er op allerlei manieren voor dat er niks mis gaat.

kamertje

Het eerste chaperonnesysteem dat Hartl ontrafelde kwam uit bacteriën. Bacteriën hebben een eiwit dat groEL heet. Het is bijna identiek aan HSP60 uit mitochondria en heeft de vorm van een holle cilinder, een klein kamertje. Er hoort een deksel bij – het eiwit GroES. Hartl: ‘Pasgevormde eiwitten worden naar dat kamertje gebracht, en dan gaat de deksel erop. Dan kan het eiwit zich ongestoord opvouwen. Het is vergelijkbaar met het

Wat zijn dan de gevaren voor een maagdelijk, pasgevormd eiwit?

koken van individuele spaghettislierten, het klonteringsprobleem is opgelost.’

Maar hoe te voorkomen dat hij in zijn eentje verkeerd vouwt? Ook daar is in voorzien. Het kamertje is zo klein dat het eiwit er nauwelijks in past. Het heeft weinig bewegingsvrijheid en vouwt zich automatisch in de meest compacte vorm, en dat is meestal ook de goede vorm.

‘Toen we begin jaren negentig dit bacteriemodel publiceerden, was het enorm controversieel. De reageerbuis mensen, de opvolgers van Anfinsen, meestal biofysici, waren er niet gelukkig mee. Ze voelden zich bedreigd omdat wij en andere celbiologen zouden suggereren dat hun werk niet relevant was’, zegt Hartl.

geluk

Hun angst was echter ongegrond. ‘Ze realiseerden zich niet dat het evolutionair gezien bijzonder onwaarschijnlijk was dat er voor een ingewikkeld proces als eiwitvouwing twee compleet verschillende mechanismen zouden bestaan.’

En dat is dus ook niet zo. De chaperonne-eiwitten zorgen voor de juiste omgeving, waarin de eiwitten zich spontaan kunnen vouwen. Dit gebeurt op basis van de informatie in de aminozuurvolgorde, precies zoals Anfinsen had gevonden. ‘Anfinsen had gewoon enorm geluk dat hij die spontane vouwing kon zien. Hij gebruikte een heel klein eiwit, waarbij er minder mis kan gaan. En in een reageerbuis heb je een heel erg verdunde oplossing, met weinig andere eiwitten. Onder andere omstandigheden was het nooit gebeurd.’

Franz-Ulrich Hartl

1957

Biochemicus

Hoogleraar fysiologische chemie en directeur van het Max Planck Instituut voor Biochemie in Martinsried, Duitsland

Ontvangt de prijs voor zijn werk op het gebied van de rol van ‘chaperonnes’ bij de vouwing van eiwitten in een cel

Hartl heeft nooit genoeg gekregen van de chaperonneiwitten. Tegenwoordig onderzoekt hij hun rol bij hersenziekten. 'We weten dat bepaalde ziektes worden veroorzaakt door mutaties. We dachten dat een eiwit daardoor niet goed kon vouwen en zijn werk niet kon doen. Maar nu is duidelijk dat verkeerd gevouwen eiwitten soms zelf de ziekte veroorzaken, omdat ze de cel als het ware vergif-tigen.'

Normaal gesproken worden deze verkeerd gevouwen eiwitten in de cel in stukjes gehakt en afgevoerd. Maar soms werkt de opruimingsdienst niet goed. Dan vormen

de eiwitten reusachtige, vezelachtige netwerken, die rondobberen in de cel. Dat gebeurt bijvoorbeeld bij de ziektes van Alzheimer, Parkinson en Huntington.

Soms werkt de opruimingsdienst niet goed

Hartl: 'Ik vermoed dat die vezels allerlei plakkerige uiteinden hebben, hydrofobe regio's. Ze worden kennelijk niet afgeschermd door chaperonnes en binden aan



Franz-Ulrich Hartl
foto Jussi Puikkonen

andere eiwitten in de cel. Zo raken belangrijke celprocessen verstoord. Als er één ding misgaat, is dat meestal geen probleem, maar hier gaat alles tegelijk mis. De opruimdiensten in de cel kunnen het niet meer aan.’

verkeerd gevouwen

Waarschijnlijk zijn juist hersencellen gevoelig voor het ontstaan van die vezelnetwerken omdat ze ontzettend veel verschillende soorten eiwitten maken. Daarbij komt dat ze zich niet kunnen delen. Ze moeten dus zo lang mogelijk blijven leven, want ze kunnen niet vervangen worden. ‘Ik bedacht dat die cellen misschien gewoon te weinig chaperonne-eiwitten hebben. En dat bleek inderdaad het geval’, vertelt Hartl. ‘Er bestaat een medicijn dat

Op zondagmiddag schrijven we samen review-artikelen

gebruikt wordt tegen kanker. Dat is een eiwit dat ervoor zorgt dat de cel extra veel chaperonnes aanmaakt. We hebben in vitro bewezen dat hetzelfde medicijn bij de ziekte van Huntington het ontstaan van die grote vezelnetwerken blokkeert.’

Hartl hoopt dat dit onderzoek uiteindelijk bijdraagt aan verbetering van de levenskwaliteit van ouderen. ‘In de toekomst kunnen ouderen misschien wekelijks een pil slikken, net als een aspirientje, dat de concentratie van hun chaperonnes verhoogt. Die chaperonnes zorgen dan dat verkeerd gevouwen eiwitten opnieuw worden gevouwen of afgevoerd, voordat ze schade berokkenen. Zo zou het verouderingsproces vertraagd worden.’

glas wijn

Het is overigens lang geleden dat Hartl eigenhandig een experiment uitvoerde. ‘Dat kunnen mijn medewerkers veel beter. Ik geef vooral advies bij het opzetten van experimenten, het interpreteren van resultaten en het schrijven van publicaties. Verder reis ik veel, om lezingen te geven en nieuwe ideeën op te doen.’ Hij is dus eigenlijk altijd met zijn werk bezig. ‘Ja, maar dat vind ik ook het leukste’, beaamt Hartl. ‘Gelukkig zit mijn vrouw ook in het vak. Anders zou het niet werken. Ze heeft haar eigen groep op het lab. Op zondagmiddag schrijven we samen review-artikelen, of we discussiëren over

wetenschappelijke problemen onder het genot van een glas rode wijn.’

Hartl besteedt vooral veel aandacht aan zijn jonge medewerkers, die als student of postdoc werken. ‘We hebben nu twaalf nationaliteiten in onze groep. Allemaal jonge

Soms moet je zeggen *what the hell*, we doen het gewoon

mensen die zich op een cruciaal moment in hun carrière bevinden. Ze werken hard om iets te ontdekken. Terwijl de meeste dingen die we doen, niet werken. Dat is volstrekt normaal. Dus ik probeer ze de beste omstandigheden te geven. Met advies, met geld en apparatuur, en analisten die hen ondersteunen. Mijn vrouw en ik hebben geen kinderen, maar ik beschouw mijn groep wel een beetje als mijn familie.’

Hartl vindt het het mooiste als zijn medewerkers met een volstrekt nieuw idee komen. Als het interessant is, mogen ze het uitvoeren. ‘Je krijgt een gevoel voor wat wel en niet gaat werken. Maar ik kan het natuurlijk mis hebben. Kennis kan ook hinderen. Dan denk je te veel na en zie je alleen waarom iets niet zou werken. Het is belangrijk om soms iets op een andere manier te doen, die misschien wel heel dom lijkt. Want het blijft experimenteel onderzoek. Soms moet je zeggen: *what the hell*, we doen het gewoon, en we zien wel wat er gebeurt.’