

door Liesbeth Koenen

Prof. dr. Jack Szostak, winnaar van de Dr. H.P. Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica 2008

Uit de klei getrokken leven

Dat je voor leven water nodig hebt, gelooft hij niet. Jack Szostak (1952) droomt van dingen bouwen die helemaal anders zijn, met een andere biochemie, niet in water. Maar voorlopig is hij nog bezig een cel te bouwen uit die gewoon hier op aarde had kunnen ontstaan. En hij is al een eind.

Hoe rustiek de tuin van het Palazzo degli Affari in hartje Florence er ook bijligt, de zachte stem van Jack Szostak, die hier een van de *keynote speakers* is op een internationaal congres over het ontstaan van leven op aarde, komt maar met moeite boven de herrie van een grasmaaier uit. We verkassen naar een ander schaduwrijk plekje, waar de Amerikaanse celbioloog – een vriendelijke, tengere

Met de scheikundedozen van toen kon je nog dingen opblazen

verschijning – rustig verder praat over zijn werk en drijfveren. ‘Nee,’ grinnikt hij, ‘ik dacht niet toen ik een klein jongetje was al dat ik later wou nabouwen hoe de evolutie begonnen is. Maar ik wist wel al heel vroeg dat ik wetenschapper wilde worden. Mijn vader had in de kelder een soort lab voor me gemaakt. Met de scheikundedozen van toen kon je nog gekke experimenten doen, dingen opblazen enzo.’

Szostaks opmerkelijk veelzijdige loopbaan in die wetenschap lijkt terug te voeren op twee overtuigingen. ‘Ik geloof in leren door het bouwen van dingen,’ zegt hij. En: ‘Sommige mensen blijven vanaf hun promotie-onderzoek bij hetzelfde onderwerp, maar ik doe een tijdje iets en dan wordt mijn aandacht door iets anders getrokken. Ik lees graag, en als ik op iets interessants stuit waarvan de experimenten niet meteen voor de hand liggen, dan stap ik daarop over.’

Hij wil maar zeggen: hij is anders dan Elizabeth Blackburn, met wie hij begin jaren tachtig zijn eerste belangrijke ‘bouwproject’ deed. Ze werkten aan de uiteinden van chromosomen, telomeren geheten. Die zouden een cruci-

ale rol blijken te spelen bij zowel veroudering als kanker. ‘Maar dat is allemaal pas later gebleken,’ zegt Szostak. ‘Wij werkten met tetrahymena, een eencellig wimperdiertje.’ Blackburn groeide uit tot ‘de Koningin van de Telomeren’, en ontving voor haar werk onder meer in 2004 de Heinekenprijs voor de Geneeskunde.

Het begon met een poging om een chromosoom te bouwen. Szostak: ‘Wij hadden dus stukjes DNA die funtioneerden als het eind van chromosomen. Andere mensen hadden stukjes die vertelden wat er naar de dochtercellen moest, weer andere labs hadden DNA-stukjes die de verdubbeling van het DNA vóór een deling reguleerden. Er waren inmiddels ook veel genen. We dachten: we hebben alles. We doen het bij elkaar, en dan kijken we of we iets kunnen maken dat zich gedraagt als een chromosoom. Alles werd in een gistcel gestopt, en het resultaat was geweldig! Het werkte niet.’ Hij lacht er vrolijk bij: ‘Dan weet je dus meteen dat er iets ontbreekt. Achteraf zijn er wel verklaringen voor, maar dit is dus de aanpak: zo test je hoe goed je iets begrepen hebt.’

kapotmaken

Eerder, als post-doc in zijn eerste lab, vond Szostak iets waar hij ook al zo bij grijnst: ‘Dat was behoorlijk cool, omdat het zo contra-intuïtief was.’ Niet zozeer bouwen als wel kapotmaken bleek daar kennis op te leveren. Dat onderzoek maakt Szostak tot een van de grondleggers van wat nu de *knock-out*-techniek heet: het uitschakelen van een gen om dan te kijken wat er gebeurt, dus om de functie van dat gen te achterhalen. Het wordt heel veel in muizen gedaan. Szostak legt uit: ‘Het ging om hoe DNA-moleculen met elkaar informatie uitwisselen, dus om recombina-

natie. De gedachte was eerst: alle DNA bestaat uit twee strengen, de bekende wenteltrap. Als je nu een van die strengen stuk maakt, dan kun je misschien informatie-uitwisseling tussen twee DNA-moleculen zien. Maar wat bleek: juist als je het hele DNA kapot maakte, dus alle twee de strengen, dan heb je een heel efficiënte stimulans voor recombinatie. Cellen hebben heel effectieve mechanismen om die kapotte strengen weer in elkaar te zetten. Maar dat doen ze door informatie uit te wisselen met een andere *niet*-kapotte DNA-molecuul. En die reparatie-route

kun je gebruiken om nieuwe stukjes DNA te introduceren in cellen, en er stukjes uit te halen. En uiteindelijk om recombinatie te sturen, maar dit was echt het begin pas. Wij ontwikkelden het in gist, en daarna zijn mensen er heel hard aan gaan werken om dat aan te passen aan de recombinatie in muizencellen. En nu kan het ook met menselijke cellen.'

Het was pure nieuwsgierigheid die hem indertijd dreef, zegt Szostak. Pas later werd de volle betekenis duidelijk. Toen hij begon, wist ook nog niemand dat zoveel



Jack Szostak
foto Jussi Puikkonen

van wat er gebeurt in wimperdiertjes of gist in principe net zo gaat in de rest van de natuur. Szostak: 'Daaraan zie je hoeveel biochemie er bewaard is in de evolutie. Dit is hoe de evolutie werkt: gecompliceerdere organismen krijg je niet door de onderliggende biochemie te veranderen, maar door er lagen op te bouwen, die reguleren en controleren.'

RNA-wereld

Tegenwoordig is die evolutie, en wel het allereerste begin daarvan, Szostaks terrein. Hij probeert te begrijpen hoe de eerste protocellen ontstaan zijn. En alweer: door ze te bouwen. Daarvoor wandelt hij rond in wat de RNA-wereld heet. Een veronderstelde wereld: de aarde zoals die eruit

Een geweldig resultaat! Het werkte niet.

gezien zou hebben voordat er DNA bestond. RNA zou een sleutelfunctie hebben gehad. Szostak legt uit: 'De eerste voorstellen daarover dateren al uit de jaren zestig: dat RNA misschien meer dan alleen een bemiddelaar, een tussenliggend iets zou kunnen zijn, maar ook zelf dingen doet. Een katalysator voor reacties kan zijn. En dat het leven daarmee begonnen is.'

Het aantal rollen dat RNA – oorspronkelijk alleen gezien als de boodschappenjongen die de informatie levert aan DNA – blijkt te kunnen spelen, is de afgelopen periode in elk geval spectaculair gegroeid. 'Ja, dat is

Jack Szostak studeerde celbiologie aan de McGill University in Montreal, en deed zijn PhD in biochemie aan Cornell University in New York. Hij bleef hier als onderzoeksassistent tot 1979 en vertrok daarna naar de Harvard Medical School. Sinds 1988 is hij daar hoogleraar aan het Department of Genetics. Sinds die tijd is hij ook werkzaam als moleculair bioloog bij het Department of Molecular Biology van Massachusetts General Hospital, waar hij in 2000 werd benoemd als 'Alex Rich Distinguished Investigator'. Daarnaast is Szostak al vanaf 1998 'Investigator' bij het Howard Hughes Medical Institute dat bij hetzelfde ziekenhuis in Boston hoort. Tot Szostaks eerdere prijzen behoort de Albert Lasker Award for Basic Medical Research.

nogal verbazingwekkend,' vindt Szostak. 'We dachten dat proteïnen al het werk in cellen deden, maar dat is niet zo. RNA kan structuren maken, controleren en reguleren. Het aantal soorten RNA is erg gegroeid. En weten al een jaar of tien dat het ook kan katalyseren. Die katalytische rollen zijn tamelijk beperkt. De belangrijkste is natuurlijk het synthetiseren van proteïnen, in het ribosoom van de cel. Dat heeft waarschijnlijk zijn origine in de RNA-wereld. Andere dingen zijn waarschijnlijk iets recenter, het is moeilijk te zeggen. Proteïnen hebben een aantal functies overgenomen die RNA's vervulden.'

Het gegeven dat RNA een katalysator kan zijn, trok Szostak zijn huidige onderzoeksveld in. 'Toen leek een simpele cel mogelijk, met simpele chemie, gedaan door RNA-moleculen, die makkelijker te assembleren zijn dan proteïnen. Dus dat leek een eenvoudige manier om te beginnen.' Die gedachte én doodgewone klei vormen basisingrediënten voor Szostaks pogingen een protocol te bouwen. Hij relateert overigens het idee dat hij het begin van alle leven nabouwt. 'Daar komt de chemie in de hele kosmos bij kijken,' zegt hij, 'en de planetaire nevelwolk, de vorming van de planeten, alles wat er aan de oppervlakte gebeurt. De geologie, het ontstaan van mineralen. Pas dan kom je langzamerhand bij de organische scheikunde, met moleculen die op de juiste manier bij elkaar komen, zodat ze iets als een cel kunnen gaan vormen. Daar werk ik aan. Het is maar een klein uitsnede. Maar voor mij is die het interessantste omdat daar de evolutie begon.'

scala aan chemie

Maar hoe begin je met bouwen? Szostak: 'We wilden in het lab laten zien dat RNA's meer kunnen, dat ze een scala aan chemie hebben. En ook dat ze zich heel nauw en specifiek kunnen binden aan allerlei moleculen, biologische of niet. Het blijkt dat als je de goede sequentie van RNA te pakken hebt, je daarmee bijna elke andere molecuul kunt herkennen. Je kunt ook allerlei katalyses doen. En als het kan dan dééd RNA dat misschien allemaal wel vroeg in de evolutie. Van daaruit kun je makkelijker snappen hoe de synthese van proteïnen zich begon te ontwikkelen. Daar begint dan de ontwikkeling tot het niveau van heel gecompliceerde cellen, en wordt de complexiteit van nu eenvoudiger te begrijpen. Het draait allemaal om proteïnen en DNA.'

Hoe ver is Szostak met zijn protocol? Hij doet er zowel heel enthousiast als wat geheimzinnig over. Maar om

echt te spreken van een protocol zou er 'iets van genetisch materiaal' in moeten zitten, vindt hij, en daar wordt wel aan gewerkt, er zijn vorderingen, maar zo ver is hij dus nog niet. Maar hij is wél ver gevorderd met het bouwen van een membraan. Szostaks ogen lichten op: 'We kunnen ze onder de microscoop zien groeien en delen. Behoorlijk spannend.' Ze voeden en delen zich nog op een wat kunstmatige manier, maar een nieuwe publicatie, waar hij niets over wil zeggen, zal dat bezwaar wegnemen.

Voor dit resultaat kwam Szostak terecht bij klei, een mineraal. 'We zijn eerst gaan kijken naar heel eenvoudige moleculen, bijvoorbeeld vetzuren, die zichzelf assembleren. Ze hebben een leuk membraan. We zijn gaan uitproberen: wat gebeurt er als ze er een kleine molecuul doorheen laten komen, hoe stabiel is dat membraan, wat doet

Ik zou graag een breder perspectief op leven zien.

het bij hoge temperaturen, hoe kun je ze laten groeien en delen? We hebben nu membraan-compartmenten in het lab. Nu was eerder elders al gesuggereerd dat klei RNA-moleculen zou kunnen helpen bij het katalyseren van stukjes tot grotere brokken. Een student zei: waarom proberen we die klei niet. En dat werkte! Die klei helpt membranen te vormen en brengt alle componenten bij elkaar.'

'Maakbare moleculen bedenken is niet moeilijk. Het probleem is er een te verzinnen die interessant is, bijvoorbeeld voor een medicijn, en in ons geval: een molecuul dat een genetisch molecuul zou kunnen zijn. We beginnen dingen vaak op een heel kunstmatige manier te maken. Reken er maar op dat als het ons lukt een echte protocol te bouwen er dan cruciale systemen in zitten die *niet* natuurlijk zijn. Van daaruit komen dan de ideeën hoe je het 'natuurlijker' kunt doen. Dan weet je nog niet of het zo gegaan is, maar je laat zien dat het mogelijk is.'

water of zout

'Kijk, wij denken dat alle leven op aarde één gemeenschappelijke oorsprong heeft, met één gemeenschappelijke biochemie. Maar we weten helemaal niet of dat een essentieel aspect is. Mensen zeggen ook vaak dat je voor leven water nodig hebt. Ik denk niet dat dat waar is. Het is het vooroordeel dat leven in één voorbeeld oplevert. Als wij

DNA synthetiseren dan doen we dat niet in water, maar in organisch zout. Dat gaat veel sneller en efficiënter. Ik zou graag een breder perspectief op leven zien. Dingen bouwen die helemaal anders zijn, met een andere biochemie, niet in water. Daar denken we over. We zijn er nog niet ver mee, maar het is voorstelbaar.'

voor God spelen

Krijgt hij niet te horen dat hij voor God wil spelen? Voelt hij het zich soms? Szostak reageert laconiek: 'Ach, we willen gewoon begrijpen hoe het op een natuurlijke manier kon gebeuren. En daar hoeft je niet meer bij te halen dan gewone scheikunde. Waar we naar op zoek zijn, kan je misschien het best omschrijven als de overgang van gecompliceerde scheikunde naar eenvoudige biologie. We proberen een aannemelijk pad te vinden waarlangs het gegaan kan zijn. Van de omstandigheden op aarde van vier miljard jaar geleden begrijpen we lang niet alles. Het is moeilijk je er een voorstelling van te maken, maar er is geen 'gat'. Je hebt echt geen magie nodig.'