

Eiwitten krijgen fotoshoot

Een nieuwe elektronenmicroscopie 'on ice' zoomt in op levende eiwitten.

In september wordt aan de Vrije Universiteit Brussel een gloednieuwe 'cryo-elektronenmicroscopie' ingehuldigd. Met dat apparaat, dat zijn gelijke niet kent in Europa, zullen biologen haarfijne driedimensionale beelden kunnen schieten van actieve eiwitten in een biologische omgeving.

Met de cryo-elektronenmicroscopie, waaraan op de VUB-campus momenteel dag en nacht wordt gewerkt, breekt een nieuw tijdperk aan binnen het vakgebied van de structuurbiologie. In dat domein primeert niet de samenstelling van complexe biomoleculen zoals eiwitten. Die is vaak al wel bekend. De focus hier ligt op de manier waarop de duizenden eiwitatomen ruimtelijke structuren vormen. Het is immers deze driedimensionale structuur die bepaalt hoe een eiwit functioneert en hoe andere, veel kleinere moleculen zich eraan vasthechten.

VALIUM

'Je zou ervan verstuurd staan hoe weinig we weten van de medicijnen die we gebruiken', zegt Jan Steyaert van de vakgroep structuurbiologie, een samenwerkingsverband tussen de VUB en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). 'Neem bijvoorbeeld diazepam (de werkzame stof achter valium, red.). We weten al decennialang op welk eiwit dit slaap- en kalmeringsmiddel ingrijpt. Maar we wisten niet waar of hoe valium precies bindt aan de eiwitreceptor.'

Dat zegt veel over de manier waarop farmaceutische onderzoekers tot voor kort nieuwe medicijnen ontwikkelden. Die zoektocht had steeds een hoog *trial and error*-gehalte. Ze kreeg niet voor niets de term *drug discovery*. Met de fundamentele kennis die de structuurbiologie aanlevert, moet dat drastisch veranderen. Eiwitten zullen doelgericht kunnen worden benaderd. Steyaert: 'Hierdoor schiet de kans op succesvolle farmaceutische ontdekkingen de hoogte in. De ontwikkelingstijd van nieuwe medicijnen wordt heel wat korter.'

VAN 2D NAAR 3D

Tot voor kort konden biologen de structuur van eiwitten alleen bepalen met röntgenkristallografie. Daarvoor hadden ze moleculen in vaste vorm nodig. Ze moesten eerst worden 'gekristalliseerd'. Helaas is dat bij heel wat menselijke, dierlijke en bacteriële eiwitten niet mogelijk.

Bij cryo-elektronenmicroscopie (cryo-EM) wordt een gezuiverd eiwitmonster ingevroren in een dun laagje ijs en vervolgens onder een zeer gevoelige microscoop gelegd. Eén monster bevat miljoenen exemplaren van hetzelfde eiwit, elk in een andere oriëntatie ingevroren bij -180 graden Celsius.

Doordat de eiwitten een willekeurige oriëntatie hebben, kan de elektronenmicroscopie opnames maken van alle projecties. De microscoop hoeft zich niet rond te draaien; het zijn de eiwitten die zich van alle kanten tonen. 'De elektronen gaan dwars doorheen de moleculaire structuur, en stoppen alleen als ze op een atoom botsen', legt Steyaert uit. 'We detecteren individuele elektronen die niet worden geabsorbeerd. Op die manier komen we tot een 2D-projectie van de driedimensionale eiwitstructuur.'



De cryo-elektronenmicroscopie aan de VUB is van een jongere generatie dan die aan de Northwestern University in de VS (boven).

De resolutie van de afzonderlijke projecties valt tegen. 'Maar voor elke oriëntatie beschikken we wel over duizenden opnames', zegt Steyaert. 'Door die opnames met de computer te combineren, krijgen we 2D-beelden met een hogere resolutie. Vervolgens herhalen we dat proces voor elke oriëntatie, waarna we de haarfijne beelden die hieruit voortvloeien ook nog eens combineren in een driedimensionaal beeld. Zo leggen we de volledige structuur van het eiwit in 3D bloot.'

UNIEK IN EUROPA

De cryo-EM die op de VUB verrijst is nog maar de tweede van de nieuwste generatie – de andere staat in Japan. Daarmee worden Brussel en de VUB-campus straks een van de zenuwcentra voor cryo-EM in de wereld. 'Vanaf september is het de bedoeling dat de microscoop 24 uur op 24, zeven dagen op zeven draait', zegt Steyaert. 'Wij zullen hem voor 70 procent van de tijd gebruiken. De overige observatietijd gaat naar andere Vlaamse en Europese wetenschappers, en naar de industrie.'

De ingenieuze werking achter de cryo-EM ontging vorig jaar ook het Zweedse Nobelpryscomité niet. Toen kregen Jacques Dubochet, Joachim Frank en Richard Henderson de Nobelprijs Chemie voor hun werk, dat volgens het Nobelcomité 'een doorbraak betekende in de studie van levende, actieve eiwitten'. Henderson tekent in september present op de VUB tijdens de inhuldiging van de microscoop. – SST

Bron: Jan Steyaert, Vrije Universiteit Brussel