

Microscop 'on ice' luidt nieuw tijdperk in moleculaire biologie in

VUB heeft nieuw hoogtechnologisch speeltje

Een gloednieuwe cryo-elektronenmicroscop op de VUB-campus onthult de atomaire structuur van eiwitten. Die kennis is broodnodig om doelgericht nieuwe medicijnen te ontwikkelen.

SENNE STARCKX

Eiwitmoleculen zijn de werkpaarden van de cel. Informatie over hun samenstelling is cruciaal om hun werking te begrijpen, of om haperingen te corrigeren. Maar ook hun ruimtelijke structuur – de schikking van de duizenden atomen, de manier waarop de moleculebladen zijn gevouwen – is bepalend.

Tegenwoordig kan die structuur haarfijn en in drie dimensies in beeld worden gebracht, zonder dat de eiwitten daarbij hun authenticiteit, 'levensechte' vorm verliezen (*zie inset*). Dit allemaal dankzij de cryo-elektronenmicroscopie, een nog prille waarnemingstechniek waarvan de uitvinders vorig jaar werden beloond met de Nobelprijs voor de scheikunde. 'Cryo-EM' is inmiddels zo hot dat elke onderzoeksinstituten een microscoop van dit type wil hebben.

Zo ook de (gedeelde) vakgroep structuurbiologie van de Vrije Universiteit Brussel (VUB) en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). Gisteren werd op de VUB-campus in Etterbeek een nieuwe cryo-elektronenmicroscop ingehuldigd. Met de aanschaf en plaatsing van het manshoge toestel is een subsidie gemoeid van een slordige vier miljoen euro. Daarmee behoort de Brusselse cryo-EM tot het duurste onderzoekstuig dat de voorbije jaren in Vlaanderen werd geïnstalleerd.

De microscoop, die is ondergebracht in de vroegere, iconische studentenkot op de campus, behoort tot de nieuwste generatie cryo-EM's. Hij zou het een tikkeltje beter moeten doen dan andere exemplaren (er zijn er wereldwijd een honderdtal). 'Ons toestel is ontworpen en gefabriceerd door JEOL, een Japanse firma die het huidige monopolie van het Amerikaanse FEI (*de hofleverancier van elektronenmicroscopen, red.*) wil doorbreken', zegt Jan Steyaert, hoofd van de VUB-VIB-vakgroep. 'De Japanners hebben elke component proberen te verbeteren. We merken dat dit rondgaat in onze onderzoeksgemeenschap. De waarnemingstijd is voor het komende half jaar volgeboekt.'

Of de Japanse microscoop inderdaad superieur is aan de toestellen van FEI, zal nog moeten blijken, nuanceert Peter Peters,

nanobioloog aan de Universiteit Maastricht en goed bekend met de technologie. 'Maar hij is in ieder geval goedkoper.'

Toch prijst Peters de durf van zijn Vlaamse vakgenoten, want JEOL is een relatieve nieuwkomer. 'Concurrentie ligt aan de basis van innovatie. In dat opzicht kan ik de keuze voor de Japanners alleen maar toejuichen.'

Weg met het giswerk

Kennis van eiwitstructuren is met name belangrijk in de farmacie, waar onderzoekers het giswerk – lees: het lukraak experimenteren met moleculen in de hoop dat ze 'pakken' op een eiwit – maar al te graag willen inruilen voor een meer doelgerichte aanpak. Met zo'n aanpak zou de kans op succes in de zoektocht naar nieuwe medicijnen stijgen, en hun ontwikkelingstijd krimpen. 'Eigenlijk weten we heel weinig van de medicijnen die we gebruiken', zegt Steyaert. 'Van diazepam (*de werkzame stof van het slaapen kalmeermiddel valium, red.*) weten we nog maar pas hoe het op de eiwitreceptoren ingrijpt.'

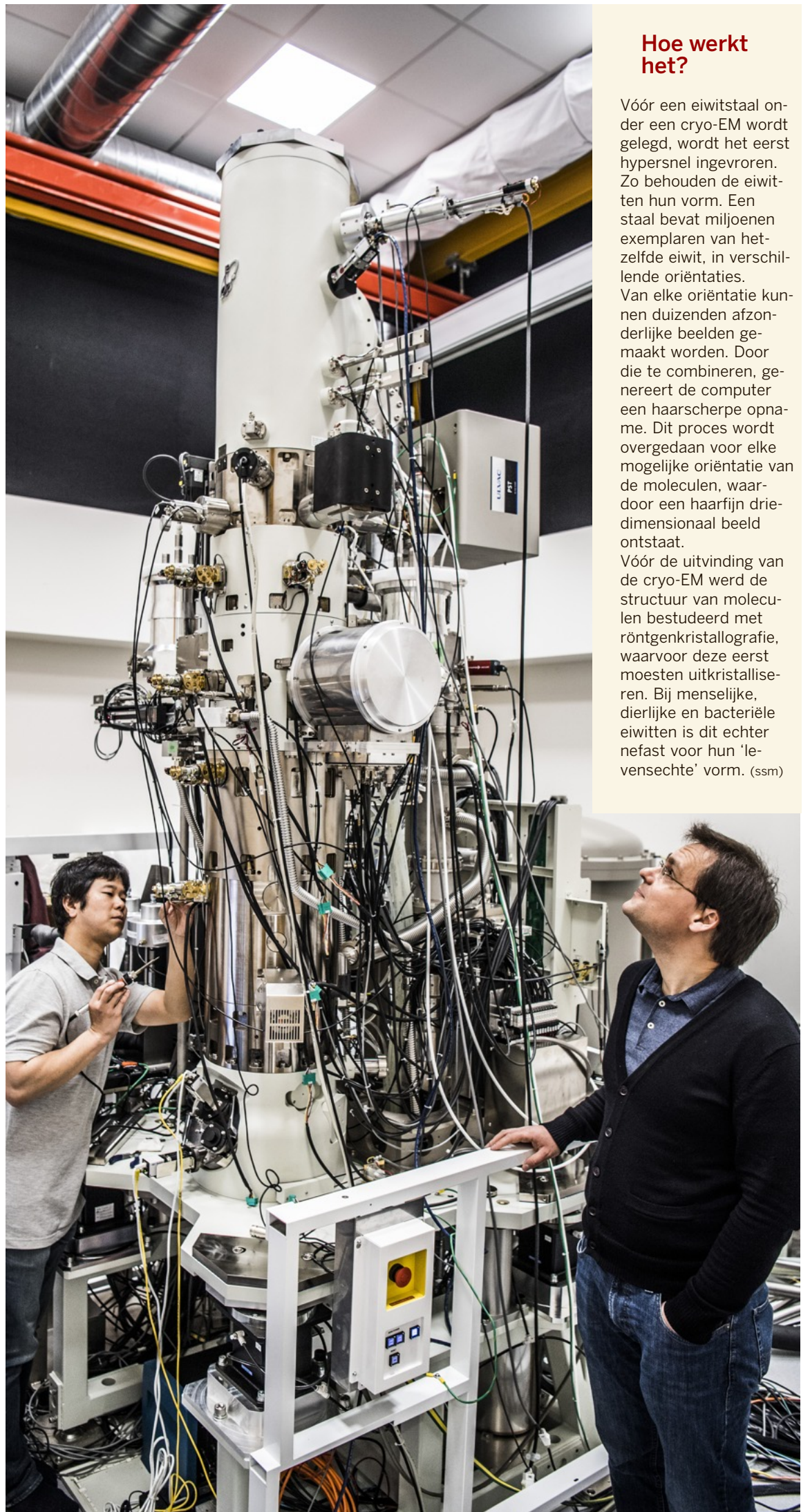
Het 'valiumvraagstuk' werd eerder dit jaar opgehelderd door

Met de aanschaf is een subsidie gemoeid van een slordige vier miljoen euro

Britse wetenschappers, met behulp van een cryo-EM. Volgens biologen als Steyaert luidt de techniek een nieuw tijdperk in de moleculaire biologie in. 'We zien eiwitstructuren die nog nooit eerder in kaart zijn gebracht. Dat is best spannend, er gaat een nieuwe wereld voor ons open.'

De Brusselse cryo-EM werkt 24 uur op 24, zeven dagen op zeven. 70 procent van de waarnemingstijd is gereserveerd voor VUB-VIB-onderzoekers. De rest gaat naar andere Vlaamse en Europese wetenschappers, en naar de industrie. 'Enkel van de bedrijfsweld vragen we een faire vergoeding', zegt Steyaert. 'Het is niet de bedoeling dat we met belastinggeld hun R&D (*Research and Development, red.*) financieren.'

Zijn de beelden van de microscoop vrij toegankelijk, gezien de overheidssubsidie? Steyaert: 'De beelden mogen maximaal zes maanden geheim worden gehouden. Daarna zijn ze publiekelijk beschikbaar.' Alle eiwitstructuren worden trouwens verzameld in de immense Protein Data Bank. Daarin liggen de gegevens (de coördinaten van de individuele atomen) van honderdduizenden eiwitten opgeslagen. 'Ook deze databank is vrij toegankelijk, ook voor leken.'



Hoe werkt het?

Vóór een eiwitstaal onder een cryo-EM wordt gelegd, wordt het eerst hypersnel ingevroren. Zo behouden de eiwitten hun vorm. Een staal bevat miljoenen exemplaren van hetzelfde eiwit, in verschillende oriëntaties. Van elke oriëntatie kunnen duizenden afzonderlijke beelden gemaakt worden. Door die te combineren, genereert de computer een haarscherpe opname. Dit proces wordt overgedaan voor elke mogelijke oriëntatie van de moleculen, waardoor een haarfijn driedimensionaal beeld ontstaat.

Vóór de uitvinding van de cryo-EM werd de structuur van moleculen bestudeerd met röntgenkristallografie, waarvoor deze eerst moesten uitkristalliseren. Bij menselijke, dierlijke en bacteriële eiwitten is dit echter nefast voor hun 'levensechte' vorm. (ssm)

De Brusselse cryo-EM behoort tot het duurste onderzoekstuig dat de voorbije jaren in Vlaanderen werd geïnstalleerd. © Saskia Vanderstichelen