

Monitor voor eiwitmiljonairs

Onderzoekers kunnen met massaspectrometrie meten hoe een moleculaire chaperonne eiwitten helpt om goed te vouwen, zelfs al is die chaperonne een miljoen Dalton groot.

Door Els van den Brink, gepubliceerd in C2W, 17 september 2005.

Nederlandse onderzoekers hebben met massaspectrometrie een nieuw hoogtepunt bereikt. Door een speciale technische aanpassing konden ze de verschillende stappen van een eiwitvouwingsproces met behulp van moleculaire chaperonnes zichtbaar maken. Biochemici van de Universiteit Utrecht en de Vrije Universiteit Amsterdam onder leiding van Saskia van der Vies en Albert Heck publiceerden dit in *Nature Methods* van mei 2005.

Bevriezen

Eiwitten in een cel kunnen wel wat hulp gebruiken om goed te vouwen tot een biologisch actieve structuur. Daarvoor zijn in de cel verschillende moleculaire chaperonnes beschikbaar, waarvan het GroEL-GroES eiwitcomplex een van de grootste is. Dit complex bestaat uit 21 verschillende moleculen met een totale massa van ongeveer een miljoen Dalton. Twee ringen van zeven GroEL moleculen vormen samen een soort doosje waarin een ongevouwen eiwit terecht kan. Is het doosje gevuld, dan gaat het deksel, bestaande uit zeven GroES moleculen, er op. Hierdoor verandert de structuur van de GroEL ringen en wordt het eiwit geholpen om goed te vouwen.

Door selectief bepaalde stoffen weg te laten, zoals de energiedrager ATP, konden de onderzoekers het vouwingsproces in verschillende intermediaire toestanden 'bevriezen' en die vervolgens bestuderen met massaspectrometrie. Dat leverde verrassende resultaten op. Zo ontdekten ze dat het GroEL complex soms twee eiwitmoleculen tegelijk kan binden. Dat gaat helemaal tegen de huidige dogma's in. Het idee was altijd dat er hooguit één eiwitmolecuul kan binden aan een GroEL complex, omdat deze daarna direct een vormverandering ondergaat. In dit geval ging dat dogma niet op. Voor andere eiwitten was eerder wel gevonden dat hooguit één molecuul kan binden. Albert Heck is enthousiast: "De interacties zijn dus totaal afhankelijk van het eiwit dat gevouwen moet worden. Voor elk eiwit gaat het weer anders. Ik vind het heel intrigerend dat er zo veel fijnregulatie is."

Intuïtie

Technisch gezien waren deze metingen een enorme uitdaging. Albert Heck legt uit: "De techniek van electrospray ionisatie massaspectrometrie bestaat nu ongeveer tien jaar, maar er zijn maar vijf of zes groepen in de wereld die daarmee zulke grote moleculen kunnen meten. Het is heel lastig om die in de gasfase te krijgen en ze goed te detecteren."

Uiteindelijk lukte dat door te werken bij een hogere druk. "Dat gaat tegen de intuïtie in. Normaal gesproken geldt dat hoe lager de druk is, hoe beter het spectrum wordt. Hier is dat juist niet zo."

Albert Heck wil deze techniek verder gebruiken voor andere grote complexen, zoals ribosomen, exosomen en RNA polymerase. "Die complexen zijn moeilijker te meten omdat ze minder symmetrisch zijn dan GroEL-GroES. Maar met dit artikel laten we zien dat het technisch mogelijk is."