

# Knutselen met eiwitten

Tom van den Bergh begrijpt eiwitten. Het mede door hem ontwikkelde 3DM-systeem brengt nauwkeurig in beeld hoe eiwitten werken en hoe je die werking kunt manipuleren.



Tekst Roelof Kleis

**H**et leven op aarde is onmogelijk zonder eiwitten. Eiwitten spelen een sleutelrol in alle processen in levende cellen. Hun aantal en verscheidenheid is dan ook duizelingwekkend groot. Door mutaties zijn bovendien geen twee eiwitten exact hetzelfde. Geen mens kan daar overzicht over houden, maar een computer wel. Tom van den Bergh promoveerde er onlangs op.

Centraal in zijn studie staat het programma 3DM, dat eiwitdata verzamelt, ordent en analyseert. Eigenlijk was-ie er tijdens zijn studie Bio-informatica in Leiden al volop mee bezig. Zowel zijn bachelor- als masterthesis besteedde hij aan onderzoek dat uitmondde in 3DM, het levenswerk van zijn huidige baas Henk-Jan Joosten. Van den Bergh werkte aanvankelijk in de kelder van Microbiologie op de Dreijen, waar Joosten in 2008 het bedrijf Bio-Product startte. 'Daar heb ik mijn master gedaan, waarna ik bij het bedrijf ben gaan werken,' vertelt Van den Bergh. Maar de kelder

werd al snel te klein. Het bedrijf zit inmiddels al ruim tien jaar in Nijmegen. 'Mijn PhD deed ik naast mijn werk bij Bio-Product. Daarom heeft het ook wat langer geduurd. Ik denk dat ik er al met al zo'n acht jaar mee bezig ben geweest.' Zijn proefschrift was overigens twee jaar geleden al af. Maar door corona werd de verdediging uitgesteld.

## Opgevouwen

'3DM is de 3D-versie van een systeem dat alle beschikbare informatie aan elkaar knoopt van eiwitfamilies', legt Van den Bergh uit. 'En zo'n eiwitfamilie bestaat uit alle eiwitten die in 3D op dezelfde manier zijn opgevouwen. Een eiwit is een keten aminozuren die zichzelf als gevolg van allerlei fysische en chemische krachten opvouwt tot een werkzame 3D-structuur. Door het vouwen ontstaan holtes, kieren en plekken waar reacties mogelijk zijn.'

Maar eiwitten muteren gedurende de evolutie. 'Er zijn dus heel veel eiwitten die onderling iets verschillen in hun volgorde van aminozuren, maar desondanks nog wel op dezelfde manier opvouwen', gaat Van den Bergh verder. 'Online zijn heel veel data te vinden over aminozuursequenties. Met 3DM leggen we de structuren van die vergelijkbare eiwitten over elkaar.' Dat over elkaar leggen (een *alignment*) van 3D-structuren gebeurt op het computerscherm letterlijk. Zo'n *alignment* kan wel honderdduizenden eiwitten omvatten. Uit die plaatjes volgt welke delen van het eiwit, en dus welke ami-

**'Twee weken werk aan zo'n 3DM-systeem kan je een half jaar werk in het lab besparen'**

nozuursequenties, essentieel zijn voor de werking van het molecuul.

‘Als je een eiwit hebt waarover nog weinig bekend is, kun je dankzij dit systeem een heel stuk onderzoek overslaan. Op basis van de structuur en de gelijkenis met bekende eiwitten kun je allerlei informatie afleiden over het onbekende eiwit’, licht van den Bergh het nut toe. ‘Ook enkel de vergelijking van aminozuurvolgorde levert al een hoop informatie op. ‘Posities in het eiwit die altijd hetzelfde blijven, zijn kennelijk belangrijk voor de werking van het eiwit. Die posities zijn natuurlijk ook onderhevig aan mutaties, maar door de evolutionaire druk, verdwijnen die omdat het organisme het niet overleeft.’

### Voorspellen

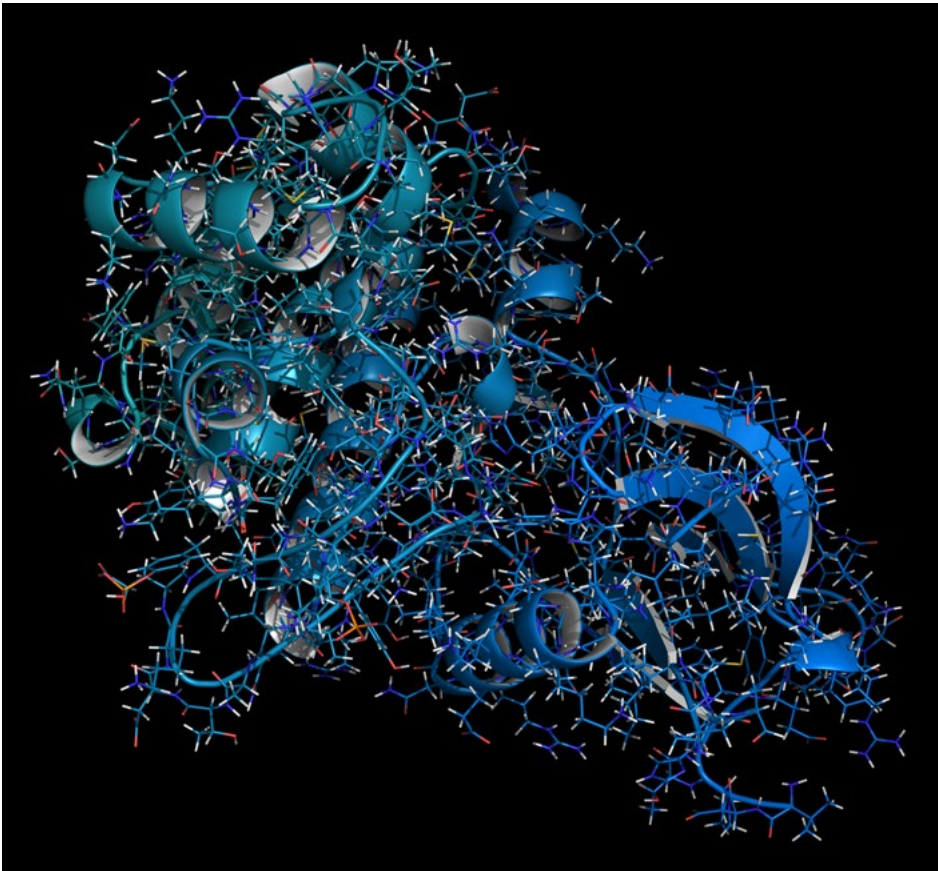
De toepassingen van 3DM zijn legio. Biotechnologen bijvoorbeeld maken er

gretig gebruik van om nieuwe of verbeterde enzymen te maken. Van den Bergh: ‘Doordat je al die mutaties in kaart brengt, kun je de simpele vraag stellen: welke heeft een effect op de specificiteit van het eiwit? Waar moet je het enzym zo veranderen dat-ie het met een net iets ander stofje ook doet? Dat-ie het sneller doet, stabiel is of ook op een hogere temperatuur werkt? Twee weken werk aan zo’n 3DM-systeem kan je een half jaar werk in het lab besparen.’ Minstens zo interessant zijn de medische toepassingen. Van den Bergh ontwikkelde met behulp van *machine learning* een programma dat voorspelt hoe groot de kans is dat een mutatie op een bepaalde plek in het menselijk genoom tot ziekte zal leiden. ‘Als je kunt voorspellen welke mutatie een eiwit verandert in een gewenste richting, kun je andersom ook voorspellen welke mutatie de werking van een eiwit teniet

doet. Ik heb dat voor drie eiwitten gedaan die betrokken zijn bij het LQT-syndroom. Die aandoening kan leiden tot hartrit-mestoornissen en een verhoogde kans op hartstilstand. Een afwijkend eiwit wil niet meteen zeggen dat je LQT hebt. Door natuurlijke variatie is elk genoom net iets anders. Een arts wil niet iemand behandelen die eigenlijk gezond is. De voorspeller zegt of een verandering in het eiwit waarschijnlijk wel of niet ziekmakend is.’

### Exoom

Dat was de stand van zaken twee jaar geleden. Van den Bergh: ‘Die voorspeller hebben we inmiddels voor het hele menselijke exoom gemaakt, dus voor alle eiwitten van de mens. We kunnen het effect voorspellen van elke mutatie in een eiwit.’ Dat heeft wel even geduurd overigens. De mens heeft 20.000 genen die voor eiwitten coderen. Eén gen kan bovendien voor meerdere eiwit-varianten coderen, die zijn te herleiden tot een kleine 6.000 eiwitfamilies. Het klinkt als science fiction: de kans op ziekte voorspellen op basis van je genoom. ‘Maar er blijven ook nog heel veel vragen open staan’, stelt Van den Bergh gerust. ‘Onze voorspeller zegt enkel of een mutatie tot ziekte kan leiden of niet. Het zegt niet hoe ziek je wordt of welke ziekte je precies krijgt. Maar de ontwikkelingen gaan inderdaad heel erg hard.’ ■



Een eiwitstructuur ruimtelijk gemodelleerd door de computer. Werkzame delen van soortgelijke eiwitten lijken op elkaar. Door de ruimtelijke structuren van die eiwitten over elkaar te leggen, worden deze delen zichtbaar. • Illustration Shutterstock