



De lift tussen leven en dood

De celmembraan is de grens van het leven. Dit dunne vettige omhulsel houdt de inhoud van de cel bij elkaar. De transporteiwitten in die membraan zijn van levensbelang. Ze zorgen voor contact en uitwisseling met de buitenwereld. RUG-hoogleraar biochemie [Dirk Jan Slotboom](#) onderzoekt ze. Deze zomer publiceerde hij weer twee nieuwe ontdekkingen.

✍ RENÉ FRANSEN

ONDERZOEK

🌐 WWW.RUG.NL/STAFF/D.J.SLOTBOOM

Onderzoek en onderwijs horen bij elkaar op een universiteit. Dus vertelt Dirk Slotboom in de tijd tussen twee colleges over zijn onderzoek. 'Kan het in een half uurtje, dan heb ik nog wat extra tijd om mij voor te bereiden.' Dat kan, want bevlogen wetenschapper als hij is weet hij in korte tijd de essentie van zijn werk over te brengen.

Al sinds 1995, toen zijn promotieonderzoek aan de RUG startte, is hij bezig met transporteiwitten. Die zijn onmisbaar voor het leven. 'Ik ben chemicus van opleiding, dus ik kijk naar het leven met een reductionistische bril: Een van de dingen die kenmerkend is voor leven is dat het alleen in afgescheiden compartimenten kan bestaan. Je kunt geen leven hebben als moleculen niet dicht bij elkaar zitten in de beslotenheid van een cel. En, leven bevindt zich altijd uit evenwicht. Een systeem dat in evenwicht is met zijn omgeving, is dood.'

De celmembraan is nodig als grens met de buitenwereld en de transporteiwitten in die membraan spelen een belangrijke rol bij het uit evenwicht – en dus in leven – blijven. Zulke eiwitten nemen bijvoorbeeld bouwstenen op. En ze scheiden afval of signaalstoffen uit. Het transporteiwit dat Slotboom voor zijn promotie bestudeerde, zorgt er bij bacteriën voor dat die het aminozuur glutamaat kunnen opnemen. 'Dat stofje is een onmisbare bouwsteen voor eiwitten', vertelt Slotboom.

Tijdens zijn promotieonderzoek bleek dat vergelijkbare transporteiwitten ook bij de mens aanwezig zijn. 'Glutamaat is bij ons een signaalstof in de hersenen. Zenuwcellen scheiden het uit om een prikkel door te geven aan een naburige cel. Vervolgens moet het ook weer snel worden opgenomen, want als de prikkel te lang blijft doorgaan, kan de cel beschadigd raken.' Problemen met het opruimen van

glutamaat spelen dan ook een rol bij verschillende neurologische aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington en van Parkinson.

Kanker

Toch is die rol bij ziekten niet ten diepste wat Slotboom motiveert, zegt hij erbij: 'Aan de universiteit doen we fundamenteel onderzoek.' Dat het op den duur tot toepassingen kan leiden staat buiten kijf en is belangrijk, maar nieuwsgierigheid naar hoe het leven werkt, is wat de wetenschapper echt drijft. Deze zomer publiceerde Slotboom maar liefst twee artikelen met fundamentele inzichten, al hadden ze beide ook een toegepast staartje.

Het eerste artikel beschreef de structuur van een transporteiwit dat vooral in kankercellen actief is. Slotboom en zijn collega's wisten met behulp van een nieuwe techniek, cryo-elektronenmicroscopie, de structuur van het eiwit op te helderen en kregen zo meer begrip over hoe het werkt. Dit eiwit, ASCT2, neemt het aminozuur glutamine op uit de omgeving en transporteert dit als een lift door de membraan heen. Deze kennis kan helpen stoffen te ontwikkelen die de lift blokkeren. Zo'n blokkade zou namelijk kankercellen, die veel glutamine nodig hebben, kunnen doden.

Vitamine B12

Het tweede artikel beschreef een heel ander transporteiwit, eentje dat bacteriën gebruiken om vitamine B12 op te nemen. 'Bijzonder daarbij is dat we ontdekten dat het transporteiwit tijdens het opnemen deze vitamine ook nog eens activeert.' Aan vitamine B12 zit doorgaans cyanide vast, wat de werking blokkeert. Het menselijk lichaam heeft daarom enzymen die de cyanide eraf halen. 'Bij de bacterie blijkt het transporteiwit de cyanide al meteen te verwijderen.' Ook hier zijn op termijn toepassingen mogelijk: de combinatie van transport en activatie is uniek voor bacteriën, dus een stofje dat dit proces blokkeert zou bijvoorbeeld als antibioticum kunnen werken. Ook de industriële productie van de vitamine B12 die je bij de drogist koopt gebeurt met bacteriën. 'Wanneer we de uitscheiding kunnen verbeteren is dat handig voor het oogsten van de vitamine.'

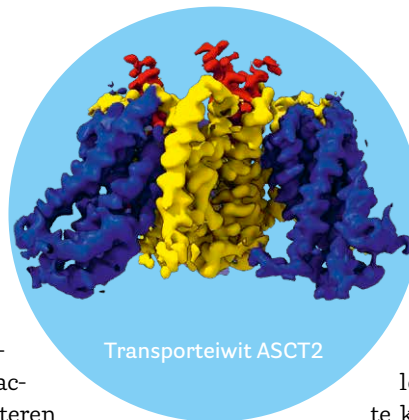
Het fundamentele werk dat Slotboom sinds zijn promotie deed, heeft echter vooral impact op zijn vakgenoten: 'Voor het grote publiek is dit misschien minder spannend, maar mijn onderzoek heeft



Dirk Slotboom (1971)

studeerde scheikunde aan de VU en promoveerde in 2001 aan de RUG. Na een periode aan de MRC-Dunn Human Nutrition Unit, Cambridge, VK, werd hij in 2004 aangesteld op een Tenure Track positie aan de RUG. Sinds 2014 is hij hier hoogleraar biochemie. Hij publiceerde tot nu toe 115 wetenschappelijke artikelen, waarvan 13 in prestigieuze tijdschriften uit de Nature-groep.

'Transporteiwitten kunnen grote sprongen maken. Daar krijg ik op congressen altijd enthousiaste reacties op.'



Transporteiwit ASCT2

bijvoorbeeld aangetoond dat membraaneiwwitten niet zo statisch zijn als werd aangenomen. Het beeld was toch dat zo'n eiwit stijfjes in de membraan zat, met weinig ruimte voor beweging. Maar transporteiwwitten kunnen grote sprongen maken, allerlei bewegingen. Daar krijg ik bij presentaties op congressen altijd enthousiaste reacties op.'

Slotboom bestudeert al zijn halve leven transporteiwwitten. Blijft dat dan leuk? 'Jazeker', zegt hij met een brede glimlach. 'Dit soort fundamenteel onderzoek wordt vaak beperkt door wat er technisch mogelijk is. Dus als er een technische doorbraak is, gaat er weer een nieuwe wereld voor je open.' De afgelopen twee decennia maakte hij grote verbeteringen mee in de mogelijkheid de structuur van transporteiwwitten te bestuderen. Daarnaast kwamen er technieken beschikbaar waarmee individuele moleculen zijn te volgen.

Cryo-elektronenmicroscopie

'Het artikel over het ASCT2 eiwit was mogelijk dankzij de aanschaf van een hypermoderne cryo-elektronenmicroscopie door de faculteit en de universiteit', vertelt Slotboom. Hij benadrukt dat dit werken aan de grenzen van de mogelijkheden belangrijk is. 'Dat is ook wat we in ons onderwijs doorgeven aan studenten op elk niveau.'

Er moet hem iets van het hart: 'We hebben toponderzoek nodig om goed onderwijs te kunnen geven. Maar voor het onderzoek heeft de RUG geen geld, dat moet ik binnenhalen van NWO, of van de Europese ERC. Dat is raar, want als ik geen subsidies binnenhaal, heeft mijn onderwijs daaronder te lijden.' Goed onderzoek zou eigenlijk uit de basisfinanciering van de universiteiten moeten worden betaald. 'Onderzoek en onderwijs horen bij elkaar.'

Ideeën genoeg

De hoogleraar heeft nog ideeën genoeg voor nieuw onderzoek: 'Wat ik uiteindelijk zou willen, is in levende cellen naar individuele transporteiwwitten te kunnen kijken. Nu doen we dat nog in geïsoleerde systemen, maar de cel is de omgeving waarin zo'n transporteiwit zijn werk doet.' Hij heeft er goede hoop op dat dit mogelijk wordt. 'Ik heb nu een paar aanvragen lopen voor experimenten in losse systemen, daarna wil ik de stap naar levende cellen zetten!'