



De groep van Alexandre Bonvin ontwikkelt modellersoftware om de **3D-structuur** van eiwitten en eiwitcomplexen te voorspellen, en zo hun sociale leven in kaart te brengen. 'Eiwitten zijn alles behalve monogaam.'

ASTRID VAN DE GRAAF

Het zijn gouden tijden voor biochemici. "In deze periode komen heel veel gegevens beschikbaar over aminozuursequenties en het geheel aan moleculaire interacties in een cel, het interactoom", zegt Alexandre Bonvin, hoogleraar computationele structuurbiologie aan de Universiteit Utrecht. Hij ontwikkelt computermodellen om de 3D-structuur van eiwit-eiwitinteracties aan de hand van de aminozuursequenties te kunnen voorspellen.

Hiervoor gebruikt hij allerlei experimentele informatie, zoals structuurinformatie verkregen met kristallografie, gegevens over de onderlinge afstand van atomen afkomstig van NMR-metingen en informatie over het bindingsoppervlak bepaald met biofysische methodes. Maar ook gegevens over de co-evolutie van eiwit-eiwitinteracties kunnen helpen de 3D-puzzel van een eiwitcomplex op te lossen. "Wanneer aan het oppervlak van een eiwit een aminozuur verandert, dan zullen de eiwitten die op die plek willen binden ook mee moeten evolueren", legt Bonvin uit. "Dit geeft ons extra informatie over de afstand tussen deze aminozuren."

SOCIAAL NETWERK

Voorspellen hoe twee eiwitmoleculen met elkaar 'omgaan' hebben biochemici redelijk onder de knie. Een veel grotere uitdaging is volgens Bonvin hoe meerdere

eiwitmoleculen tegelijk met elkaar interacteren. Veel eiwitcomplexen bestaan uit drie of meerdere componenten. "Bovendien zijn eiwitten niet monogaam, een eiwit gaat met meerdere moleculen interacties aan. Om met computermodellering het sociale netwerk van eiwitmoleculen te voorspellen, is pas echt een lastige klus. Alsof iemand zou vragen: hier heb je een lijst met mensen en vertel me

Gegevens over co-evolutie helpen de puzzel op te lossen

wie met wie omgaat", illustreert Bonvin. "Maar met onze voorspellingen kunnen we wel helpen die communicatienetwerken driedimensionaal in beeld te brengen om zo beter te begrijpen hoe ze functioneren. Ziektes zijn vaak het resultaat van miscommunicatie in deze netwerken."

Een andere uitdaging vormen de membraaneiwitten. Die zijn lastig experimenteel te bestuderen; kristallisatie van membraaneiwitten is lang niet altijd mogelijk en voor klassieke NMR-studies in oplossing zijn deze systemen vaak te groot. De meeste methodes zijn dan ook ontwikkeld voor oplosbare eiwitten. Bonvin werkt samen met een groep aan Harvard die een computermethode heeft ontwikkeld om ook voor membraaneiwitten de structuur te kunnen voorspellen met hulp van het co-evolutieprincipe.

Bovendien kregen Bonvin en zijn Utrechtse collega Marc Baldus, expert in *solid-state*-NMR, afgelopen maand een TOP-PUNT-financiering van NWO van € 2 miljoen voor onderzoek aan membraaneiwitten. Hiermee gaat Bonvins groep de computermodellen verfijnen door ook de invloed van het lipidenmembraan op de structuur mee te nemen in de berekeningen. Baldus genereert hiervoor de benodigde experimentele NMR-data.

KAPITEIN

Hoe nauwkeurig de voorspellingen zijn die Bonvin met zijn modellersoftware HADDOCK (*High Ambiguity Driven protein-protein DOCKing*) doet, is lastig te zeggen. "Het is onderdeel van een proces. Wij gebruiken experimenten om ons model te ontwikkelen, de voorspelling geeft weer nieuwe hypotheses die vervolgens met experimenten zijn te toetsen. Dan pas heeft de voorspelling waarde."

Dat de methode alom gewaardeerd wordt, blijkt wel uit de meer dan vijftienduizend onderzoeksgroepen die het wereldwijd gebruiken, waaronder een aantal grote farmaceutische bedrijven. "Wij zitten aan de onderkant van de piramide. We leveren de methodologie om nieuwe kennis te generen. Bovenaan bevindt zich de *magic bullet*, het medicijn", zegt Bonvin. "Om die moleculen te ontwikkelen, moet je weten waar de interactiesite zit, hoe die eruitziet en waar het misgaat in het communicatienetwerk." |