

Japan neemt leidende rol in eiwitonderzoek

Philip Wijers – 2-11-2006

Samenvatting

Japan speelt een belangrijke en vaak leidende rol in R&D in een groot aantal wetenschapsgebieden. De rol die Japan heeft bij biotechnologieonderzoek is echter relatief beperkt. Het Japanse bedrijfsleven kent geen echte wereldspelers in omvang in de bio- of farmacologie. In het internationale menselijk genoomproject (Human Genome Project of HGP) heeft Japan, dat partner was naast China, Duitsland, Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten, met slechts 6% van de sequentieanalyse maar een kleine bijdrage geleverd, ondanks hun aanvankelijke voorsprong in sequentietechnologie.

In het internationale rijstgenoomproject, met tien deelnemende landen, heeft Japan wel 60% van de analyse voor zijn rekening genomen. Op het gebied van bio-informatica, de combinatie van biotechnologie en informatica, heeft Japan een vooraanstaande positie, mede door de kracht van het Japanse bedrijfsleven in elektronica, informatica en instrumentenbouw. Japan is vastbesloten om de relatieve achterstand in biotechnologie in te halen, en kan het zich niet veroorloven om in strategische vervolprojecten nu weer achter te blijven.

In het begrotingsjaar 2002 werd onder de naam Protein 3000 een ambitieus nationaal programma gestart om de driedimensionale structuren van duizenden eiwitten te bepalen (1). Het gaat om een logisch vervolg op het menselijk genoomproject. Het lichaam maakt eiwitten op basis van de instructies die liggen opgeslagen in genen. Nu de genen in kaart gebracht zijn gaat het erom te weten welk gen welk eiwit maakt, en met welk doel dit eiwit geproduceerd wordt.

Het Genomic Sciences Centre (GSC) (2) van het Riken (3) onderzoeksinstituut in Yokohama, dat gefinancierd wordt door het Japanse ministerie van Onderwijs, Cultuur, Sport en Wetenschap en Technologie (MEXT) (4) speelt de hoofdrol bij dit nationale project. Naast Riken doen ook andere onderzoeksinstituten en universiteiten aan het programma mee. Het vijf jaar durende project met een budget van een kleine € 400 miljoen (!) loopt tot maart 2007.

Details

Protein 3000-project

Het Genomic Sciences Centre (GSC) van het onderzoeksinstituut Riken heeft met het Protein 3000-project het doel om de structuur van 2500 van de 3000 voor het project gedefinieerde aantal eiwitten te bepalen. GSC gebruikt hiervoor 50% van het toegekende budget van € 400 miljoen. De andere helft van de MEXT-financiering

gaat naar acht andere Japanse onderzoeksgroepen, die de overige 500 eiwitten analyseren. Dit deel van onderzoek is specifiek omdat er een keuze gemaakt is bij de te analyseren eiwitten

Er bestaan meer eiwitten dan genen omdat één enkel gen meer dan één eiwitvariant kan maken. Verder kunnen eiwitten van vorm veranderen door hun werking.

Onderzoekers geloven dat er meer dan 100 duizend menselijke eiwitten zijn. Men schat dat er ongeveer 10 duizend fundamentele eiwitstructuren zijn. Bij aanvang van het project werd als streefcijfer 3.000 vastgesteld, omdat men vond dat Japan 30% van de basisstructuren zou moeten bepalen. Verschillende partijen vonden de doelstelling van 3000 veel te ambitieus.

Het vaststellen van de structuur van een eiwit vereist een combinatie van verschillende technologieën. Een groot aantal van deze technologieën was nog niet gesystematiseerd. Hierdoor was het maximale aantal driedimensionale eiwitstructuren dat per jaar verwerkt kon worden beperkt tot 100. De te analyseren eiwitten werden bovendien door de onderzoekende teams stuk voor stuk gesynthetiseerd. Om het tempo te verhogen zocht Riken samenwerking met een instrumentbouwer om een apparaat te ontwikkelen dat automatisch eiwitten uit genen kan produceren en onderzoeken.

Riken heeft inmiddels meer dan 2.000 eiwitten in kaart gebracht, en hoopt het project in de lente van 2007 af te ronden. Samen met de acht andere onderzoeksgroepen had men in de lente van 2006 al meer dan 3.300 eiwitten geanalyseerd, dus ver boven de projectdoelstelling. Shigeyuki Yokoyama, de projectdirecteur van het Riken GSC, is van mening dat Japan, na de teleurstellende resultaten met het HGP, door deze prestatie weer goed mee kan draaien in de biotechnologie top. Geen enkel ander land heeft zoveel eiwitten in kaart gebracht.

De snelle eiwitstructuuranalyse van het GSC was onmogelijk geweest zonder de hulp van een groot aantal kernspinresonantieinstrumenten (nuclear magnetic resonance, NMR) (5), die de posities van individuele atomen in een molecuul zichtbaar met gebruikmaking van magnetische eigenschappen van atoomkernen te analyseren. Zo beschikt het Riken GSC in Yokohama over 40 NMR-apparaten. Bruker, JEOL en Varian, de bekendste leveranciers van NMR-apparatuur, hebben deze megaorder aan Riken geleverd. Volgens Yokoyama is dit aantal uniek in de wereld. Een mooie beschrijving en afbeelding van de NMR apparatuuropstelling is te vinden in (6).

De uitzonderlijk grootmoedige financiering van € 385 miljoen door MEXT van het Proteïn 3000 project is te verklaren door de al genoemde tegenvallende prestatie van Japan in het HGP. Omdat Japan de automatische gensequentietechnologie als eerste ontwikkeld had, waren de verwachtingen ten aanzien van de Japanse resultaten hooggespannen. Maar Japan, vertegenwoordigd door Riken en de Keio Universiteit, leverde uiteindelijk maar 6% van de ontrafelde gensequenties, en werd echter ruimschoots ingehaald door vijf instituten uit de VS en het VK met 82%.

Naast NMR kan ook röntgenkristallografie (7) de 3D-structuur van een eiwit bepalen. Bij deze methode worden zeer krachtige röntgenstralen gebruikt die door een zogeheten synchrotron worden gegenereerd, een ringvormige deeltjesversneller voor elektronen. Het gekristalliseerde eiwit wordt gebombardeerd met deze intense, coherente straling, en op basis van de gemeten verstrooide straling worden de posities de atomen bepaald. Riken heeft voor deze methode in het Harima Instituut de SPring-8 ter beschikking. Dit synchrotron, in grootte de derde van de wereld, staat in de Hyogo-prefectuur ten westen van de stad Kobe (8).

Het Protein 3000-project heeft al geleid tot een aantal belangrijke medische ontdekkingen. Riken heeft het belangrijke eiwit van het SARS (9)-virus ontdekt (10), en een groep onderzoekers onder leiding van Yoshifumi Nishimura van de Yokohama City University heeft de structuur bepaald van een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van reuma (11), en de onderzoeksgroep van Masaru Tanokura van Tokyo University heeft een deel van het verouderingsproces in kaart gebracht (12). In Japan, met een sinds dit jaar voor het eerst dalende bevolking, kan dat wellicht relevant zijn.

Kritische geluiden

Ondanks het feit dat het streefcijfer 3.000 van het aantal in kaart gebrachte eiwitten reeds gehaald is, is er ook kritiek op het project. De verzamelde gegevens zouden weinig relevant zijn, de te analyseren eiwitten zijn niet goed geprioriteerd op basis van functie omdat er te veel nadruk op het aantal en de structuur van geanalyseerde eiwitten lag, en de ontwikkeling van dure infrastructuur aan instrumenten zou de ontwikkeling van nieuwe, subtiele analysetechnieken overschaduwen. Grote complexe eiwitten kunnen met de gekozen methodes (röntgenkristallografie en NMR) niet altijd goed geanalyseerd worden. Een groot aantal eiwitten laat zich niet of moeilijk kristalliseren. Veel van de geanalyseerde eiwitten hebben een bovendien een vergelijkbare structuur of waren eenvoudig in kaart te brengen.

In plaats van 10 duizend basisstructuren, blijken er nu 16 duizend of volgens sommigen zelfs 30 duizend wezenlijk verschillende eiwitstructuren te bestaan. De nieuwe en gereduceerde budgetten van MEXT voor de analyse van eiwitten geven al aan dat men vanaf nu zoekt naar andere, innovatievere analysemethodes. Men gaat zich meer richten op eiwitten die een relatie hebben tot specifieke ziektes of aandoeningen. De bruikbaarheid van de batterij van 40 kostbare NMR-instrumenten wordt nu ook in twijfel getrokken. Projectdirecteur Shigeyuki Yokoyama, die het in het nieuwe budgetjaar waarschijnlijk met de helft minder moet doen, zoekt nu verdere internationale samenwerking om de onderbezette NMR-apparatuur beter te benutten (13).

TWA Tokio verzorgt in het verlengde hiervan graag introducties voor samenwerking

met het Riken GSC, waarbij de onderbenutte NMR apparatuur gebruikt kan worden.

Bronnen en meer informatie

1. Protein 3000 project: <http://www.gsc.riken.go.jp/eng/gsc/project/protein.html>
2. GSC: <http://www.gsc.riken.go.jp/indexE.html>
3. Riken: <http://www.riken.jp/engn/>
4. MEXT: <http://www.mext.go.jp/english/index.htm> ,
<http://www.mext.go.jp/english/news/2005/12/05121301/part3/003-2.pdf>
5. NMR/kernspinresonantie: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Kernspinresonantie> ,
http://www.wooster.edu/chemistry/is/brubaker/nmr/nmr_works_modern.html
6. NMR instrumentopstelling bij
Riken:<http://protein.gsc.riken.jp/Facilities/NMR/index.html#photo5>
7. röntgenkristallografie: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Röntgendiffractie>
8. Riken Harima Institute: <http://www.harima.riken.go.jp/eng/index.html>
9. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS):
<http://www.kennisnet.nl/special/sars/sarsinfo.html>
10. SARS-eiwit:<http://www.gsc.riken.go.jp/eng/press/press/040908-2.html>
11. Rheumatoïde artritis-eiwit: <http://pfwww.kek.jp/hyoka05/cont/5-7.pdf>
12. Nikkei Weekly: 2 oktober 2006
13. 'Big Science Project under fire', Nature, 25 September 2006