

Biochemica **Armagan Koçer** is zo'n jonge toponderzoeker waar de universiteit trots op is. Zij haalde niet alleen een Vidi-beurs van NWO binnen, maar ook een belangrijke Europese startersubsidie. Deze stellen haar in staat onderzoek te doen naar eiwitten die krachten kunnen 'voelen' en onder andere belangrijk zijn voor de werking van onze zintuigen. Koçer werkt op het niveau van de duizendste millimeter, de nanotechnologie.



## Onderhandelen met eiwitten

**Armagan Koçer (1970)** is geboren in Tunis als dochter van een Turkse diplomaat. Ze studeerde biochemie aan de Middle East Technical University in Ankara, waar zij ook promoveerde. Vanaf 2001 werkte ze als onderzoeker aan het Groningse nanotechnologie-instituut Biomade. In 2007 maakte zij de overstap naar de vakgroep enzymologie van de RUG. Als biochemisch toptalent ontving zij zowel een Vidi-beurs van NWO als een grote Europese subsidie, de ERC-Starting Grant.

**E**iwitten zijn overal. Menselijke cellen, bacteriën, algen, noem maar op: allemaal bestaan ze voor een groot deel uit eiwitten. Het zijn complexe moleculen die de bouwstenen van het leven vormen. Wat de baksteen is voor de bouwsector, is het eiwit voor het leven. Voor veel wetenschappers zijn eiwitten waarschijnlijk niet veel meer dan dat: moleculaire bakstenen. Soit. Maar voor Armagan Koçer ligt dat anders.

Weinig wetenschappers kunnen zo gepassioneerd vertellen over eiwitten als zij. Gedurende het interview gebruikt Koçer geregeld adjectieven als mooi en elegant als ze het heeft over de eiwitten die ze onderzoekt: 'Het zijn moleculen met een prachtig mechanisme. Het zijn niet zomaar objecten. Ze hebben elegante functies. Ik moet met ze onderhandelen om ze de dingen te laten doen die ik wil. We moeten allebei compromissen sluiten.'

### Voelende eiwitten

Koçer, die in Ankara biochemie studeerde en er ook promoveerde, is al sinds 2001 in Groningen werkzaam. Ze houdt zich bezig met het zogenaamde MscL. Dat is een afkorting voor een eiwit dat in bacteriën voorkomt en in staat is mechanische kracht te 'voelen'. Wat we ons daarbij moeten voorstellen? 'Bacteriën maken allerlei veranderingen door,' vertelt Koçer. 'Ze kunnen bijvoorbeeld in de grond zitten en plotseling geconfronteerd worden met een regenbui. De bacteriën – die je het beste voor kan stellen als een soort balletjes – komen dan opeens in een oceaan van water terecht. Het probleem daarbij is dat de wand van een bacterie doorlaatbaar is voor water. Het gevolg is dat ze vol water stromen en opzwellen. Als er vervolgens niets zou gebeuren, exploderen ze. In zo'n geval brengen de MscL-eiwitten, die in hun wand zitten, uitkomst. De moleculen vormen een soort kanaaltjes in de wand, die open gaan als ze voelen dat de wand van de bacterie uitgerekt wordt. Daardoor verlaten sommige moleculen de bacterie en neemt de druk af.'

Soortgelijke 'mechanogevoelige' eiwitten komen overal in de natuur voor. Wij mensen hebben ze ook. Bij ons zijn ze bijvoorbeeld betrokken bij de tastzin en het gehoor. Ze zitten bijvoorbeeld vast aan piepkleine haartjes in onze oren en zetten geluidsgolven om in elektrische signalen. Maar hoe deze eiwitten precies mechanische krachten kunnen voelen, is tot op heden een groot raadsel. Koçer: 'We weten hoe we proeven, ruiken en zien, maar het is nog steeds onbekend hoe we op moleculair niveau horen en voelen. Dat is verbazingwekkend.'

Daarom is Koçer bezig met het ontrafelen van de geheimen van dit 'voelende' eiwit. Wel

beperkt ze zich tot de bacteriële variant, het eerder genoemde MscL. De versies die bijvoorbeeld in mensen voorkomen, zijn zoveel complexer dat onderzoek het beste eerst gedaan kan worden aan de 'primitievere' variant.

### Koffiekop

Dit werk kan Koçer doen dankzij een prestigieuze startersubsidie van de European Research Council ter waarde van anderhalf miljoen euro, die zij krijgt naast een Vidi-beurs van NWO. Met dat geld mag ze de komende jaren een eigen onderzoeksgroep opzetten. 'Ze hebben projecten in Europa uitgekozen die een hoog afbraakrisico met zich meebrengen, maar wel veel opleveren als ze slagen. Maar als onderzoeker stel je jezelf toch al elk jaar doelen, dus zelfs als je het einddoel niet bereikt, dan heb je onderweg toch leuke dingen gevonden die je aan de maatschappij kan geven. Het is niet alles of niets.'

Koçer legt uit welke strategie gevolgd wordt als je erachter wilt komen hoe de voeleiwitten precies werken. Ze wijst naar een koffiekop die op tafel staat. 'Stel je voor dat we willen weten hoe deze kop werkt, maar niet kunnen zien hoe hij is opgebouwd. Om dit te achterhalen breken we de kop beetje bij beetje in stukken. We breken het oor af. Hij werkt nog. Dat stuk is dus niet cruciaal. Maar breek je de bodem af, dan werkt het kopje niet meer. Dat stuk is dus cruciaal.' Precies dezelfde methode is toegepast bij verschillende voeleiwitten om te begrijpen hoe zij mechanische krachten gewaar worden. Jammer genoeg bleken de varianten geen gemeenschappelijke cruciale gedeeltes te hebben, terwijl ze wel allemaal dezelfde functie kunnen vervullen. De werking kan dus niet worden toegeschreven aan een specifiek gedeelte van het eiwit. Blijkbaar ligt het ingewikkelder.

### Foppen

Koçer denkt nu een methode gevonden te hebben om toch de werking te kunnen blootleggen. 'Op dit moment is het niet mogelijk om naar het eiwit te kijken in uitgerekte toestand. Eiwitketens zijn namelijk normaal gesproken ingenieus opgevouwen knoedeltjes. Ik heb stofjes ontwikkeld waarmee je het uitvouwen kan nabootsen. Wij foppen het eiwit, als het ware. Het is een methode die nog nooit gebruikt is.'

Koçer verwacht dat het bestuderen van het geactiveerde, uitgerekte eiwit nieuwe inzich-

‘Het is niet alles of niets.’

ten kan verschaffen in de precieze werking. Bovendien heeft ze een methode ontwikkeld om de afzonderlijke gedeeltes van het eiwit te 'labelen' met een zichtbaar merkteken, zodat ze beter gevolgd kunnen worden tijdens het voelproces. Als deze methodes blijken te werken, kunnen ze ook ingezet worden bij het onderzoek naar andere eiwitten. Koçer hoopt zelfs dat de kennis die ze verzamelt over haar eigen bacteriële eiwit uiteindelijk gebruikt kan worden voor de mens. 'Dit soort eiwitten komen overal voor in hogere organismen. In ons hart en oor; onze bloedvaten, lever, nieren, huid enzovoort. Als ze niet goed werken, kun je erg ziek worden. Wanneer we weten op welke manier ze voelen, kunnen we medicijnen ontwerpen die daar op inwerken.'

### Kanker

Wellicht kunnen Koçers eiwitten ook ingezet worden bij therapieën tegen kanker. Zo wordt er op dit moment gewerkt aan kleine, kunstmatige blaasjes (liposomen) die in hun binnenste kankermedicijnen naar tumoren kunnen vervoeren. Als ze hun doel, een tumorcel, bereikt hebben, moeten ze hun vrachtje daar lozen. Dat laatste werkt alleen nog niet goed. Koçer heeft daarom haar eiwit op een bepaalde manier aangepast en in deze liposomen gestopt. Het eiwit is zo geprogrammeerd dat het geactiveerd wordt als de zuurgraad lager wordt. Omdat de zuurgraad rond kankercellen lager is dan bij normale cellen, zullen de eiwitten ervoor zorgen dat de blaasjes, wanneer zij bij de tumor zijn aangekomen, de medicijnen op hun eindbestemming afleveren. Dat zou weer een stapje voorwaarts zijn in de kankertherapie.

Tussen alle bedrijven door houdt Koçer zich ook bezig met haar andere grote liefde: muziek. Ze speelt klassiek gitaar en leert bovendien cello te spelen. Daarvoor volgt ze lessen. 'Het is een instrument met een diep, warm geluid. Ik moet nog mijn rechterhand, waarmee ik de strijkstok bedien, beter leren gebruiken. Maar muziek is als wetenschap: het houdt nooit op. Dat vind ik mooi. Er komt nooit een moment dat we kunnen zeggen: oké, nu is alles klaar. Er zijn geen beperkingen. Dat geeft me een goed gevoel.'

TEKST >

EDWIN VAN LACUM

FOTO >

MICHEL DE GROOT