



K O N I N K L I J K E N E D E R L A N D S E  
A K A D E M I E V A N W E T E N S C H A P P E N

**Dr. H.P. Heinekenprijs voor de Biochemie en Biofysica 2010 voor prof. Franz-Ulrich Hartl van het Max Planck Instituut voor Biochemie in Martinsried, Duitsland**

Koninklijke Hoogheid, leden van het bestuur van de Dr. H.P. Heineken Foundation en de Stichting Alfred Heineken Fondsen, en in het bijzonder haar voorzitter mevr. De Carvalho, geachte laureaten en andere aanwezigen.

De jury voor de toekenning van de Dr. H.P. Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica 2010 is van mening dat prof. Franz-Ulrich Hartl de Heinekenprijs heeft verdiend vanwege zijn uitmuntende bijdragen op het gebied van eiwitvouwing. De wijze waarop eiwitten hun ruimtelijke structuur krijgen, die bepalend is voor hun activiteit en functie, is een van de grootste uitdagingen in de levenswetenschappen. Prof. Hartl heeft aangetoond dat voor de vouwing van eiwitten zogenoemde chaperonnes nodig zijn en heeft het werkingsmechanisme van chaperonne-geassisteerde eiwitvouwing tot in groot detail opgehelderd.

Franz-Ulrich Hartl werd geboren op 10 maart 1957 en heeft de Duitse nationaliteit. Hij studeerde in Heidelberg, waar hij ook gepromoveerd is. In 1990 rondde hij zijn studie af met een habilitatie in de medische wetenschappen. Na als postdoc te hebben gewerkt bij de groep van prof. Walter Neupert aan de Universiteit van München en de groep van prof. William Wickner aan de UCLA (Universiteit van Californië - Los Angeles), kreeg hij in 1991 een aanstelling bij het Sloan-Kettering Instituut van Cornell University. Van 1994 tot 1997 was hij daarnaast onderzoeker aan het prestigieuze Howard Hughes Medical Institute. Sinds 1997 is hij directeur van Max Planck Instituut voor Biochemie in Martinsried, Duitsland.

Het pionierswerk van Hartl is essentieel geweest voor de ontwikkeling van het vakgebied van eiwit-chaperonnes en nog steeds is hij onbetwist een van de belangrijkste onderzoekers in dit veld. Op grond van onderzoek aan kleine relatief eenvoudige eiwitten werd lang verondersteld dat eiwitvouwing in het algemeen een spontaan proces is. De ontdekking van de rol van chaperonnes bij eiwitvouwing heeft de kijk op eiwitbiogenese drastisch gewijzigd. Het was bekend dat HSP's (heat shock proteins of stress-eiwitten) een rol spelen bij de assemblage van door hittestress gedatureerde eiwitten, maar het exacte werkingsmechanisme was onbekend. Hartl ontrafelde aan de hand van een serie ingenieuze experimenten de rol van het chaperonne-eiwit Hsp60, GroEL in bacteriën, bij de vouwing van een mitochondrieel enzym. Hij liet zien dat het enzym bindt in een centrale holte van het kooivormige Hsp60-complex en dat deze beschermde omgeving de vouwing van het enzym bespoedigt in een reactie die afhankelijk is van ATP. Feitelijk ondergaat een eiwit meerdere rondes van gedeeltelijke vouwing en ontvouwing totdat uiteindelijk de gewenste conformatie is verkregen. Dit leverde een serie in *Nature* gepubliceerde artikelen op, die het begin vormden van een breed onderzoeksterrein.

Aanvankelijk werden de meeste experimenten *in vitro* gedaan, waarbij gebruik werd gemaakt van gezuiverde eiwitten of kunstmatige eiwitten die waren geassembleerd tot een functioneel systeem. Vervolgens was het opnieuw Hartl die in staat was door middel van een aantal doeltreffende experimenten de werking van Hsp60 *in vivo* aan te tonen. Dit briljante werk gaf een enorme impuls aan het onderzoeksveld. Ook leidde het pionierswerk van Hartl tot de



opheldering van een systeem van samenwerkende chaperonne-eiwitten, te weten Hsp70/Hsp60. Hij ontdekte dat de vouwing van nieuwgevormde eiwitten verloopt van chaperonne Hsp70 naar Hsp60. Chaperonne Hsp70 voorkomt vouwing en aggregatie van nieuwgevormde eiwitten en houdt ze in de vouwingscompetente staat. Vervolgens wordt het eiwit aan Hsp60 overgedragen, waar de uiteindelijke vouwing in een afgeschermd omgeving plaatsvindt. Hartl heeft daarnaast de werkingsmechanismen van een reeks andere chaperonne-eiwitten opgehelderd die veelal specifieke functies vervullen in de eiwitbiogenese. Ook identificeerde hij een groot aantal categorieën eiwitten die voor hun vouwing afhankelijk zijn van chaperonne-eiwitten.

Omdat de meeste eiwitten voor hun ruimtelijke structuur - en dus hun fysiologische activiteit- afhankelijk zijn van chaperonne-eiwitten, heeft een goed begrip en kennis van eiwitvouwing enorme implicaties voor de geneeskunde en de biotechnologie. Zo kan een verstoorde werking van dit vouwingsmechanisme leiden tot ziekten als Parkinson en Huntington. Hartl en collega's toonden aan dat chaperonne-eiwitten de vorming en aggregatie van fibrillen van Huntington fragmenten (een van de oorzaken van de ziekte van Huntington) kunnen voorkomen. Dit originele en baanbrekende werk van Hartl en zijn collega's helpt niet alleen de mechanistische aspecten van deze neurodegeneratieve ziekten op te lossen, maar speelt ook een rol bij het ontwikkelen van nieuwe therapeutische strategieën. Het belang van eiwitvouwing voor de moleculaire geneeskunde wordt verder onderstreept door het gegeven dat tal van andere ziekten, zoals Alzheimer, Parkinson en Prion-aandoeningen, een gevolg zijn van eiwitaggregatie. Prof. Hartl is een eminent geleerde, en de jury spreekt de verwachting uit dat hij ook in de toekomst vooraanstaande bijdragen zal blijven leveren, in een vakgebied waarin veel van zijn ontdekkingen al gelden als tekstboekkennis.