

Smeermiddel VAN DE CEL

Het menselijk lichaam bevat tienduizenden verschillende lipiden. Stapje voor stapje krijgen we steeds meer zicht op de diversiteit aan structuren en fysiologische functies, maar zijn de positieve effecten van onverzadigde vetzuren al bewezen?

ARNO VAN 'T HOOG

De tijd dat we lipiden uitsluitend zagen als bron van brandstof en bouwstenen voor biomembranen ligt alweer decennia achter ons. Het is inmiddels duidelijk dat lipiden en daarvan afgeleide signaalstoffen een cruciale rol spelen in auto-immunreacties, regulatie en infecties. Een aparte klasse van lipideachtige stoffen (endocannabinoiden) blijkt allerlei hersenprocessen te reguleren, van slaap tot hongergevoel.

LIPIDOMICS

Toch kennen we van veel lipiden de functie nog niet. De lipidenamenstelling van cellen en weefsels verandert ook voortdurend, onder andere door voeding en ziekten. Maar welke lipiden daarin een sleutelrol vervullen, moet nog worden opgehelderd, dat is het terrein van de *lipidomics*.

“Dat we nu zoveel meer verschillende lipiden zien, is vooral het gevolg van verdere verfijning van technieken als HPLC en massaspectrometrie”, vertelt Bernd Helms, professor biochemie aan de Universiteit Utrecht. Voorheen keken vorsers vooral naar klassen van lipiden, doordat de scheiding zich richtte op verschillen in de kopstructuur, zoals fosfaat in fosfolipiden. Variatie in de vetzuurstaart bleef daardoor meer buiten beeld. “We zien we nu dat er veel meer aan de

‘Het scheiden van een lipidenmengsel is niet eenvoudig’

hand is aan de vetzuurkant. Lengte van een vetzuur en de mate van verzadiging blijken belangrijk voor allerlei functies. Met *lipidomics* kunnen we die verschillende vetzuren nu onderscheiden en volgen in de tijd”, zegt Helms, die ook hoofd is van het *lipidomics* lab bij de faculteit diergeneeskunde in Utrecht. De groep van Helms onderzoekt de rol



van lipiden in dierlijke en menselijke ziekten, waaronder projecten die kijken naar bevruchting en infectieziekten. Andere projecten draaien om de vorming van lipiden bij ontstekingsprocessen in paardengewrichten of de veranderingen in lipidenmetabolisme bij regeneratie van de menselijke lever. Verder neemt zijn labo deel in het Europese onderzoeksproject *Lipidomicnet*.

UITDAGINGEN

“Er zijn nog uiteenlopende technische uitdagingen die we moeten overwinnen voordat we op grote schaal duizenden lipiden kunnen volgen”, zegt Helms. Dat

komt vooral door de spreiding in moleculaire massa, en daarmee de mogelijkheid om met massaspectrometrie verschillende lipiden van elkaar te onderscheiden. “Met proteomics kijk je naar eiwitten met een bandbreedte in massa van 5 tot een miljoen kilodalton. Met 25.000 verschillende eiwitten is de kans vrij groot dat elk eiwit een unieke massa heeft. Bij lipiden is dat niet zo.”

Lipiden zijn namelijk veel kleiner en de bandbreedte is dus geringer. Bovendien kunnen vetzuren met dezelfde massa afwijken, net zoals de positie van onverzadigde bindingen. Onder dezelfde molecuulmassa kunnen wel tientallen verschillende lipiden schuilgaan. “Met HPLC-scheiding en tandem-MS kun je zo’n mengsel wel ontrafelen, maar dat is niet eenvoudig”, zegt Helms.

“Bovendien wil je uiteindelijk naar een *unbiased approach*, waarbij je het monster zonder veel voorbewerkingen automatisch analyseert en de software je vertelt welke tien lipiden het sterkst variëren tussen diverse monsters. Dat laatste is tegelijkertijd een belangrijke bottleneck: de ontwikkeling van bio-informatica om de grote gegevensstroom te analyseren.”

FUNCTIE

Hoogleraar moleculaire voeding Sander Kersten van de Wageningen University is vooral geïnteresseerd in de effecten van verschillende vetzuren op genexpressie. Uit transcriptomicsonderzoek van zijn lab blijkt dat vetzuren in voeding de regulatie van een honderden genen beïnvloeden. In dat proces is de transcriptiefactor PPAR belangrijk die

door lipiden geactiveerd wordt. Cellen kunnen hierdoor de aanwezigheid van vetzuren ‘waarnemen’ en die vetzuren vervolgens omzetten in een cellulaire reactie.

“Het frappante is dat je vetzuren in elk systeem tegenkomt en ze in vrijwel alle celtypen een sterke reactie vertonen. Door al die functies is het heel aantrekkelijk onderzoek”, zegt Kersten.

Van een flink aantal genen is bekend

‘Vetzuren kom je in elk systeem tegen’

welke functie ze vervullen, vooral exemplaren die betrokken zijn bij de verwerking en verbranding van vetzuren. Zo halen hartspiercellen vrijwel alle energie exclusief uit vetzuren. Aan de andere kant staan verzadigde vetten en vetzuren ook bekend om hun nadelige effecten op hart- en vaatziekten. Kerstens groep ontdekte dat bepaalde genen een rol spelen bij de bescherming tegen de toxische eigenschappen van verzadigde vetzuren. Muizen die het gen *Angptl4* missen, ontwikkelen een ernstige, uiteindelijk dodelijke ontstekingsreactie bij een dieet dat rijk is aan verzadigde vetzuren. “Vetzuren zijn normaal gesproken een onmisbare brandstof, maar je kunt er ook te veel van binnenkrijgen”, zegt Kersten. “Het is dan ook voor lichaamcellen noodzakelijk dat ze de opname van vetzuren kunnen afremmen, via een terugkoppingsmechanisme. *Angptl4* is zo’n eiwit dat die opname remt.”

Bij knock-outmuizen zonder *Angptl4* gaat het mis met de witte bloedcellen in de lymfeklieren rond de darmen. Zoogdieren nemen namelijk vetten op via het lymfestelsel; pas later stroomt het vet via de lymfe in de bloedbaan.

“Dat verschijnsel is zelfs te zien”, vertelt Kersten. Korte tijd na het eten kleurt de lymfevloei stof wit van de vette deeltjes. “Die lipiderijke lymfe stroomt langs lymfeknopen waarin macrofagen zitten. Die immuuncellen worden dus blootgesteld aan

hoge concentraties vetten.” Macrofagen zonder *Angptl4* kunnen de opname daarvan niet remmen.” De macrofagen veranderen door de overmaat aan lipiden in zogenoemde schuimcellen, waardoor de lymfeklieren vervolgens grote ontstekingshaarden worden.

VOEDINGSRICHTLIJNEN

Opvallend genoeg doen dezelfde muizen het prima op een dieet met veel onverzadigd vet. “Dat is een bevestiging van voedingsonderzoek bij mensen”, zegt Kersten. “We weten al langer dat verzadigde vetzuren zoals palmitinezuur meer ontstekingsbevorderend werken dan onverzadigde vetten. Niet voor niets adviseren allerlei voedingsrichtlijnen om minder verzadigde vetten te eten.”

Volgens Kersten laat het onderzoek aan het muismodel in extreme mate zien hoe schadelijk verzadigde vetzuren kunnen zijn. “Waarom juist verzadigde vetten tot ontstekingsreacties leiden, is nog geen uitgemaakte zaak”, zegt Kersten. Een van de verklaringen is dat verzadigde vetten ons aangeboren immuunsysteem activeren – via zogenoemde *Toll-like* receptoren – dat normaal gesproken reageert op de lipiden in de celwand van bacteriën.

Ook bij andere organen en celtypen die aan sterk wisselende concentraties vetzuren worden blootgesteld spelen deze mechanismen volgens Kersten een rol. “Zo krijgt het vetzuurniveau in het bloed tijdens duursporten een boost, om spieren en hart van brandstof te voorzien. Om een overmaat te voorkomen, moeten spiercellen de opname via terugkoppeling kunnen afremmen.”

Kersten: “We willen uiteindelijk de moleculaire mechanismen in kaart brengen om de relatie tussen voeding en ziekten beter te begrijpen. Want de schadelijke effecten van vetten en vetzuren ontstaan niet doordat ons lichaam ze als brandstof gebruikt.”

STATINES EN INFECTIES

Artsen zetten statines vaak in om cholesterol- en lipidenspiegels in het bloed te verlagen. Deze middelen grijpen aan op het lipidenmetabolisme. Dat doen ze ook bij pathogenen. Statines blijken in labstudies de vermenigvuldiging van sommige virussen en bacteriën te remmen. Bovendien blijken mensen die statines slikken een lagere kans te hebben op bacteriële bloedvergiftiging (sepsis). Vermoedelijk onderdrukken statines via lipidenmetabolisme indirect de vermenigvuldiging van bacteriën in het menselijk lichaam. Toch zijn de bewijzen nog te zwak om het middel daarvoor doelgericht in te zetten.

