



Alireza Mashaghi: „Met onze 'barcode' willen we proberen te begrijpen welke verkeerde vorm de eiwitten aannemen, welke vorm ervoor zorgt dat iemand gezond is en welke vorm leidt tot ziekte.”

FOTO HIELCO KUIPERS

Ontdekking Leidse onderzoekers

'Vingerafdruk' van eiwitten

Tessa de Wekker

Leiden ■ We hebben pakweg 30.000 eiwitten in ons lichaam. Dat zijn lange strengen van moleculen. Die eiwitten hebben allemaal een andere functie. Toch is de chemische samenstelling van bijna alle eiwitten hetzelfde. Niet de 'bouwblokken' bepalen de functie en functionering van de eiwitten, maar de manier waarop ze gevouwen zijn. Een team van Leidse onderzoekers heeft een manier gevonden om van elk eiwit te bepalen hoe het gevouwen is. „Je kunt het de vingerafdruk of barcode van eiwitten noemen”, vertelt hoofdonderzoeker Alireza Mashaghi.

Al sinds 1974 proberen onderzoekers een manier te vinden om erachter te komen hoe eiwitten gevouwen zijn. Toen voorspelde de Nobelprijswinnaar Linus Pauling, een Amerikaanse scheikundige, dat men in de toekomst dit mysterie zou ontrafelen en als dat zou gebeuren, dit grote vooruitgang voor de geneeskunde en de biologie zou

betekenen. Mashaghi is al tien jaar bezig met de zogenaamde topologie (de manier waarop voorwerpen geknoopt en gevouwen zijn) van eiwitten. Eerst in Amsterdam, later aan Harvard en nu in Leiden.

„Sinds 1974 hebben veel wiskundigen en ook biologen zich hiermee bezig gehouden. Wiskundigen raakten echter zo in de ban van het

theoretische wiskundige probleem, dat ze het grote plaatje uit het oog verloren. En biologen wisten te weinig van topologie”, vertelt de geboren Iraniër.

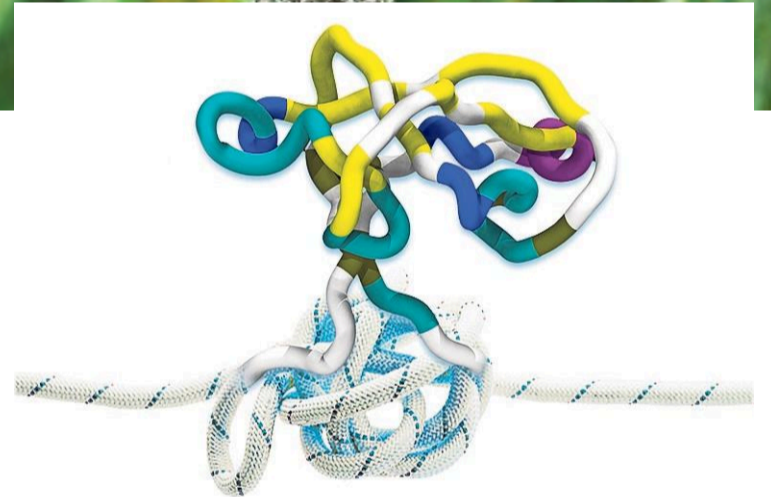
Mashaghi is zowel afgestudeerd arts als biofysicus en kan dus van meerdere kanten naar het probleem kijken. „Ons onderzoeksteam aan het LACDR (Leiden Aca-

Ook belangrijk voor DNA-onderzoek

De barcode die Alireza Mashaghi en zijn team hebben ontdekt, is niet alleen belangrijk voor onderzoek naar de vorm van eiwitten. Ook onderzoek naar het menselijke genoom kan profiteren. „Ons genoom bestaat uit een heel lange keten van DNA. Ook DNA is heel erg gevouwen.”

Cellen bestaan uit DNA. Net als eiwitten is ook DNA opgebouwd uit steeds dezelfde bouwblokken. Tot nu toe is er vooral onderzoek gedaan naar de lineaire volgorde van verschillende stukjes DNA, die samen een code vormen. Soms

ontbreekt er een stukje in die lineaire code, of heeft iemand juist een stukje te veel. Dat veroorzaakt genetische afwijkingen. „Wij denken dat niet alleen de volgorde van de DNA-code van belang is, maar ook de manier waarop de verschillende stukjes gevouwen zijn, de 3D-vorm dus. Er zijn aanwijzingen dat kankercellen ontstaan door een verandering in de manier waarop DNA gevouwen is. Dit moet in de toekomst verder worden onderzocht en dat kan met behulp van onze barcode.”



„Wij denken dat niet alleen de volgorde van de DNA-code van belang is, maar ook de manier waarop de verschillende stukjes gevouwen zijn, de 3D-vorm dus.”

BEELD ALIREZA MASHAGHI

demic Centre for Drug Research, TdW) bestaat uit natuurkundigen, wiskundigen, biochemici en medische onderzoekers. Sommige vraagstukken zijn vakoverstijgend en kun je alleen onderzoeken door samen te werken met mensen uit verschillende disciplines.”

Plakkerig

Het vouwvraagstuk van eiwitten is zo'n complex probleem. „Eiwitten zijn niet alleen gevouwen strengen moleculen, ze zijn ook nog eens plakkerig. Bovendien zijn de meeste eiwitten geen vaste structuren, maar ze bewegen. Dat maakt het extra lastig om hun vorm te definiëren.”

Met de ontdekking van de 'barcode' van eiwitten wordt dat een stuk eenvoudiger. Dat is goed nieuws, want veel ziekten en aandoeningen worden veroorzaakt door verkeerd gevouwen eiwitten. Verschillende vormen van kanker bijvoorbeeld, en neuromusculaire ziektes.

Mashaghi en zijn team doen onderzoek naar de ziekte van Kennedy. Dat is een neuromusculaire aandoening. Deze en andere ernstige spierziekten worden veroorzaakt

door verkeerd gevouwen eiwitten. „Op dit moment is er geen manier om deze ziektes te behandelen. Met onze 'barcode' willen we proberen te begrijpen welke verkeerde vorm de eiwitten aannemen, welke vorm ervoor zorgt dat iemand gezond is en welke vorm leidt tot ziekte. Wat gebeurt er met het eiwit zodat het verandert van gezonde vorm naar zieke vorm? Als we dat weten, dan weten we ook waarom de ene persoon ziek wordt en de ander niet.”

Een volgende stap zou kunnen zijn om een soort 'chaperonmolecuul' te ontwikkelen, dat ervoor kan zorgen dat een verkeerd gevouwen eiwit weer goed vouwt. Het team van Mashaghi is al bezig met experimenteel onderzoek naar chaperonmoleculen. Een andere mogelijkheid in de toekomst zou wellicht zijn om kunstmatige eiwitten met de juiste vorm te bouwen en die in te brengen in het lichaam van patiënten. „Maar voor we überhaupt aan deze mogelijke toepassingen kunnen denken, moeten we eerst begrijpen wat de vorm is van de eiwitten en hoe dit kan veranderen. Daar gaat de vingerafdruk ons bij helpen.”