

Chemisch fysicus Christopher Dobson

Pionier in de eiwitvouwing



Chemisch fysicus en structuurbioloog Christopher Dobson ontrafelde hoe eiwitten kunnen samenklonteren in het lichaam – het proces achter uiteenlopende aandoeningen, van alzheimer en parkinson tot type II diabetes.

door Jop de Vrieze

Bij de ziekte van Alzheimer raken de hersenen langzaam verschrompeld. Verschrompeld door de samenklontering van eiwitten, die in plaats van bouwstenen van het leven verwoestende moleculen worden. Ze tasten hersencellen aan en verstoren zo hun activiteit. Deze eiwitklontvorming was lange tijd een raadsel, maar is dat dankzij het werk van chemicus Christopher Dobson (1949) niet meer. Samen met zijn collega's aan de universiteiten van Oxford en Cambridge ontrafelde hij de stappen die een eiwit in ons lichaam kan doorlopen, van normaal functionerend naar destructief en giftig. Dankzij dit werk is er nu eindelijk een startpunt voor de zoektocht naar een medicijn tegen alzheimer en tegen een hele reeks andere ziektes, waaronder parkinson en type II diabetes. Het proces blijkt namelijk universeel.

Het begon allemaal met een experiment dat Dobson en zijn collega's halverwege de jaren negentig uitvoerden – en dat nota bene in eerste instantie mislukte leek. Ze wilden bestuderen hoe het bacterie dodende speeksel eiwit lysozym stap voor stap in de juiste vorm vouwt. Daarvoor brachten ze het eerst in de uitgevouwen staat. Maar toen ze hun experiment wilden starten bleek de NMR-spectrometer waarmee ze wilden meten geen signaal te geven. Het eiwit was waarschijnlijk onbruikbaar geworden. Deze keer echter gooiden Dobson en zijn collega's de eiwitten niet weg, maar bestudeerden ze onder een elektronenmicroscop, en wat bleek? Het uitgevouwen eiwit was spontaan gaan klonteren tot een gelachtige structuur vol met vezels. Vezels waarvan pas nog door collega's was aangetoond dat ze een rol speelden bij een zeldzame ziekte waarbij het eiwit zich ophoopt in niercellen. Dobson wordt het meest enthousiast van mislukte experimenten. 'Dat betekent namelijk dat er iets met de onderzoeksvraag aan de hand

was wat je niet snapte. Dan ga je sleutelen en rekenen.' Een manier van denken die een heel nieuw vakgebied opende.

Tot op die dag was Dobson nog een fundamenteel wetenschapper, louter geïnteresseerd in de normale vouwing van eiwitten in het lichaam. Normaal gesproken vouwen eiwitten zich nadat ze zijn gebouwd in de cel automatisch in de juiste vorm, op basis van informatie die in het molecuul zit opgeslagen. Ze zijn dan oplosbaar in water, kunnen zich daardoor door het lichaam verplaatsen en functies uitvoeren. Maar nu bleek dus dat ze spontaan uitvouwden en samenklonterden, zonder dat daar bijzondere prikkels voor nodig waren. Was dat ook in het lichaam het geval, dan zou dat ingaan tegen de bestaande ideeën over misvouwing, als uitzonderlijk proces.

JUSSIPUIKONEN

Dobson verzette zijn bakens. Niet langer bestudeerde hij de normale vouwing van eiwitten, maar de verkeerde vouwing ervan. Zijn team ging andere eiwitten bestuderen om de vorming van amyloids, die een rol spelen bij het ontstaan van alzheimer, te begrijpen. Ze werkten oorspronkelijk met *nuclear magnetic resonance*, waarmee ze *in real time* de vouwing in kaart konden brengen, maar Dobson beseftte dat een breder palet van technieken nodig was om de eiwitvouwing te begrijpen. Technieken om onder meer precies massa en lading van gevouwen en uitgevouwen eiwitten te bepalen en om hun uiterlijk te kunnen bestuderen. 'Ik geloof dat wanneer je verschillende methoden en disciplines bij elkaar brengt dat de beste manier is om ingewikkelde problemen op te lossen.'

Het kenmerkt de manier van denken en werken van Dobson, die zichzelf vooral gelukkig prijst dat hij al die jaren zulke briljante jonge

'Als het niet evident gevaarlijk is', zegt Dobson tegen zijn onderzoekers, 'mag je het uitvoeren'

onderzoekers om zich heen heeft gehad. Vlamming Nico van Nuland, nu hoogleraar aan het Vlaams Instituut voor Biotechnologie in Brussel, werkte halverwege de jaren negentig als postdoc in Oxford bij Dobson: 'Gezien het grote aantal mensen in zijn onderzoeksgroep was het niet altijd even makkelijk om Dobson te spreken, maar als je eenmaal bij hem aan zijn bureau zat, was er aandacht en interesse voor zowel je onderzoek als hoe het privé met je ging.'

Met name jonge onderzoekers stimuleert hij om meer uit zichzelf te halen dan ze zelf denken te kunnen, zegt Tuomas Knowles, die ooit als student bij Dobson begon en nu al tien jaar in Cambridge met hem samenwerkt.

In de samenwerkingen heeft hij meer dan alle andere onderzoekers een open houding, zegt Michele Vendruscolo, hoogleraar chemie in Cambridge die al jaren met Dobson samenwerkt. 'Hij is gefocust op de wetenschappelijke problemen, waar anderen zich meer druk maken om hun reputatie.' De credits komen vanzelf achteraf wel, redeneert Dobson – iets waar hij met de toekenning van de Heinekenprijs gelijk in krijgt. Zijn naam wordt ook al genoemd als toekomstige Nobelprijswinnaar. De verdienste van Dobson is dan ook niet alleen die van een wetenschapper die de juiste vragen weet te stellen, hij prikkelt onderzoekers om hun eigen ideeën te ontwikkelen en uit te voeren. 'Als het

niet evident gevaarlijk is', zegt Dobson tegen zijn onderzoekers, 'mag je het uitvoeren.'

Stapje voor stapje ontrafelde het multidisciplinaire team van Dobson met behulp van uiteenlopende chemische technieken het mechanisme van eiwitmisvouwing. Aan het begin van deze eeuw kwamen ze daarbij tot een verbazingwekkende ontdekking: bij alle aan eiwitmisvouwing gerelateerde ziektes is eenzelfde proces gaande. De eiwitten zijn verschillend, maar wat er fout gaat is hetzelfde. Dit proces hadden Dobson en zijn collega's halverwege de jaren negentig waargenomen in de MRI-scanner. Die ontdekking maakte Dobson tot een medische generalist, iemand die een brede blik had langs al die ziekten waar medici zich tot dan toe in hokjes mee bezig hadden gehouden. Plotseling was Dobson intermediair geworden tussen de structuurbiologie en fysische chemie aan de ene kant en de medische wereld aan de andere kant.

Vanaf het moment dat ze de potentie zagen van 'ontvormende' eiwitten kwamen er heel wat ideeën op. In eerste instantie waren dat nog hypothesen, in de loop der jaren kwam er steeds meer bewijs. Een volgende belangrijke ontdekking deed het team van Dobson rond 2000, samen met Franse onderzoekers: niet de beruchte 'plaques', dikke samenklonteringen van eiwitten, richten schade aan in het lichaam, maar een tussenproduct dat tijdelijk ontstaat in de overgang van functionele eiwitten naar plaques. Deze oligomeren zijn het meest giftig van allemaal. Ze zijn klein, reactief en kunnen zich makkelijk verplaatsen. Dat de plaques in eerste instantie als de boosdoener werden aangewezen, komt doordat ze wel een rol spelen bij het ziekteproces: rond plaques ontstaan meer oligomeren. De plaques katalyseren het ontstaan en vermenigvuldigen van misvormde eiwitten, en daardoor ontstaan ziektesymptomen.

In de jaren die volgden bracht het team deze stappen systematisch in kaart, wat eind 2013 een overzicht opleverde van de stappen bij het ontstaan van alzheimer, stappen die ook worden doorlopen bij alle andere ziektes die ontstaan door misvouwing van eiwitten. Eiwitmoleculen worden gebouwd in de cel en vormen lange ketens, die normaal gesproken vanzelf in de juiste vorm vouwen. Mislukt dat, dan ontstaan misgevouwen eiwitten die erg reactief zijn en daardoor gewone eiwitten 'besmetten' – ook die ontvouwen zich. Deze eiwitten klonteren samen en vormen vezels die steeds groter groeien. Deze vezels kunnen plaques vormen die een rol spelen bij alzheimer, maar zoals gezegd zijn dat niet de belangrijkste: dat zijn oligomeren, kleine moleculen die zich ontwikkelen bij de vorming van de vezels.

De toekenning van de Heinekenprijs vormt zeker geen afsluiting van het levenswerk van Dobson, al heeft hij inmiddels wel het gevoel dat hij de basisprincipes van vouwing en misvouwing nu wel snapt, zowel in labsituaties als in biologische systemen. En inmiddels is het vermoeden bevestigd dat hij na dat experiment halverwege de jaren negentig kreeg: het misvouwen van eiwitten is geen exotische omstandigheid. Het is iets wat alle eiwitten overkomt, tenzij het lichaam dit voorkomt. Samengeklonterde eiwitten zijn zelfs veel stabielier dan normaal functionerende. Het zijn andere krachten die de eiwitten in vorm houden.

'Deze fundamentele gedachte deed heel het vakgebied kantelen', zegt Tuomas Knowles. Niet langer hield men zich bezig met een paar mysterieuze eiwitten, maar met algemene eigenschappen van alle eiwitten en het vermogen van het lichaam om ze te onderhouden. Dit inzicht baant de weg voor een gerichte zoektocht naar medicijnen om het ontvouwen en met name de ontwikkeling van de schadelijke oligomeren te remmen of voorkomen. Die zoektocht is tot nu toe vruchteloos geweest, wegens gebrek aan begrip van het mechanisme. Dat er een fundamenteel proces gaande lijkt te zijn bij allerlei verouderingsziektes, biedt kansen voor breed inzetbare medicijnen. Wat statines voor de cholesterolverlaging zijn, kunnen deze moleculen dan worden voor veroudering in het algemeen. Levenselixirs noemt Dobson ze in een van zijn overzichtartikelen.

Toch zijn er ook nog dingen niet begrepen, geeft Dobson toe: bijvoorbeeld hoe die giftige oligomeren de verschillende ziektes veroorzaken. En hoe het lichaam het voor elkaar krijgt zichzelf te beschermen, en in het verlengde daarvan, wat er precies misgaat waardoor die bescherming faalt. 'Veroudering is de oorzaak, weten we, maar wat aan die veroudering is het? Een gebrek aan zuurstof in de cellen, of toch iets specifiekers? Dat moeten we nog uitzoeken.'

Wat Dobson betreft wordt die zoektocht dus voortgezet door multidisciplinaire teams als het zijne. Chemie zal daarbij centraal blijven staan, onderstreept Knowles, want dat is de kern van het succes van zijn mentor: het toepassen van bestaande technieken uit dat andere vakgebied, waar niemand eerder aan gedacht had. 'Het misvouwen van eiwitten werd gezien als een medisch probleem, maar hij heeft laten zien dat het vooral een kwestie van chemie is.' Zoals hij het zelf verwoordt in een van zijn artikelen: 'In de voetstappen van de alchemisten.'

Lezing 30 september, TU Eindhoven, knaw.nl/dobson