

Bacterie maakt rare eiwitten

BIOTECHNOLOGIE

- donderdag 25 februari 2010
-
- Auteur: Marianne Heselmans

BRUSSEL - Biotechnologen hebben bacteriën gemaakt met een nieuwe machinerie voor het aflezen van genen. Daarmee is het mogelijk om exotische eiwitten te maken en misschien straks nieuwe medicijnen.

Van onze medewerkster

Van nature bestaan eiwitten uit maar twintig verschillende bouwstenen — aminozuren genoemd. Aan elkaar geregen tot lange eiwitkettingen kunnen die zichzelf maar in een beperkt aantal driedimensionale slingers vouwen, wat de efficiëntie van eiwitten als medicijnen of industriële enzymen beperkt.

Al jaren proberen biotechnologen gisten en bacteriën genetisch zo te veranderen dat ze in een bepaald eiwit eens andere aminozuren inbouwen. Zo kan zo'n eiwit bijvoorbeeld stabiel of effectiever worden gemaakt. Maar tot nog toe lukte het niet meer dan één zo'n eiwitvreemd aminozuur te laten inbouwen. Met vaak maar een lage opbrengst, omdat de bacterie al van dat ene eiwitvreemde aminozuur in de war raakte.

Synthetisch biologen van de universiteit van Cambridge in het Verenigd Koninkrijk publiceren nu in *Nature* een palet van genetische aanpassingen waarmee bacteriën ineens meerdere onnatuurlijke aminozuren in een eiwit kunnen inbouwen, met ook nog eens een hoge opbrengst van zo'n tachtig procent.

Die eiwitvreemde aminozuren hebben dezelfde basisstructuur als de natuurlijke bouwstenen, maar verschillen bijvoorbeeld in een ketongroep, een stikstofgroep of een zuurstofgroep, wat ook hun chemische eigenschappen verandert.

Omdat de normale transportmoleculen (tRNAs) die in de cel de eiwitbouwstenen oppikken de vreemde aminozuren niet herkennen, hebben de bacteriën er aangepaste transportmoleculen bij gekregen.

Ook hun ribosomen zijn aangepast. Ribosomen zijn de celonderdelen waar de tRNA-moleculen hun aminozuren naar toe brengen. Daar worden ze aan elkaar geregen tot eiwitten. De gewone ribosomen herkennen de aangepaste tRNAs niet, omdat ook die net even een andere vorm hebben. Dus er moesten ook extra ribosomen komen, met net even een andere vorm.

'Enorm knap wat ze hebben gedaan', zegt Bert Poolman, hoogleraar biochemie aan de Universiteit Groningen.

'Al die verschillende stappen die ze op elkaar hebben weten af te stemmen. Wij bouwen in Groningen ook wel vreemde aminozuren in, maar alleen in eiwitten die we op structuur of

chemische werking willen onderzoeken en waar je er dus niet veel van nodig hebt. Wij doen dat op de ouderwetse manier, zonder een gemodificeerd ribosoom. Nu zal het ook voor medische eiwitten gebruikelijker worden om er vreemde aminozuren in te bouwen.'

Om de bacteriën al die aangepaste moleculen en celonderdelen te laten maken, zetten de Britse biotechnologen 'eenvoudigweg' een paar heel precies ontworpen, synthetische stukjes DNA in het bacterie-DNA. Dat DNA 'maakt' de extra celonderdelen en de moleculen die de vreemde aminozuren herkennen en in een eiwit bouwen.

Daartoe — en dat is echt nieuw — hebben de biotechnologen de natuurlijke afleescode weten te veranderen. Normaal bepaalt een rijtje van drie DNA-bouwstenen (één van de vier basen C, T, G of A) welk aminozuur wordt ingebouwd; in de nieuwe genetische machinerie is er een rijtje van vier DNA-bouwstenen voor een aminozuur. Dus achter elkaar een van de vier basen — A, T, G of C — geeft bijvoorbeeld afleescode ATT voor isoleucine (een gewoon aminozuur).

In de nieuwe genetische machinerie kan er echter in een code voor een eiwit ook ineens een rijtje van vier basen worden ingebouwd, passend bij het vreemde aminozuur.

De aangepaste ribosomen zijn dus ook zo gemaakt dat ze duizenden aminozuren lang de gewone afleescode kunnen volgen. Maar als er dan, volgens de door biotechnologen ingebouwde afleescode, ineens een aangepast tRNA komt met vier basen erop, herkennen ze dat en bouwen ze het vreemde aminozuur moeiteloos in.

De Britten hebben hun bijzondere bacterie al één, op de tekentafel ontworpen, eiwit laten maken: het calciumbindende enzym *calmoduline* met twee vreemde aminozuren erin. Hiertoe hebben ze ook nog eens twee stukken DNA in het bacterie-DNA ingebouwd voor twee aangepaste enzymen. Deze enzymen zetten aminozuren op het tRNA.

Het nieuwe calciumbindende eiwit is compacter en daardoor stabiel. Dit dankzij de binding van die twee eiwitvreemde aminozuren, waardoor ook twee losse stukken eiwitketting aan elkaar gingen zitten — zoals tevoren op de computer was gepland. Zoals ook was voorzien dat de werking van het enzym niet door die vreemde aminozuren zou worden verstoord.

Inmiddels heeft de groep al 'afleesenzymen' gemaakt voor zo'n honderd verschillende eiwitvreemde aminozuren met een bijbehorende vierlettercode. Maar volgens Bert Poolman zullen biotechnologen voorlopig niet verder gaan dan het inbouwen van een paar vreemde aminozuren in een eiwit.

'We kunnen op de computer nu nog niet overzien wat er gebeurt als er te veel vreemde aminozuren worden ingebouwd.'