

## **ONDERZOEKSGROEP EUKARYOTE MICROBIOLOGIE**

Leiding van de groep: Prof. Dr. Ida J. van der Klei

### **Korte omschrijving van het werkterrein van de groep.**

Het centrale onderzoeksthema van de groep omvat studies naar de moleculaire mechanismen betrokken bij de vorming en afbraak van peroxisomen. Peroxisomen zijn celorganellen, die essentiële functies vervullen in bijna alle eukaryote cellen. Het belang van peroxisomen wordt benadrukt door het feit dat het niet goed functioneren van peroxisomen in de mens (b.v. bij bepaalde erfelijke ziekten) leidt tot ernstige ziektebeelden en zelfs de dood tot gevolg kan hebben. De moleculaire processen die betrokken zijn bij de vorming en afbraak van peroxisomen zijn sterk geconserveerd in eukaryoten (planten, dieren, schimmels, gisten). Gisten zijn daardoor uitstekende model organismen om te begrijpen hoe deze processen verlopen. Intussen is op basis van de informatie verkregen uit onderzoek aan peroxisomen in gisten de oorzaak van een groot aantal humane peroxisomale ziekten tot op moleculair niveau opgehelderd.

De functies van peroxisomen zijn erg divers en variëren van het oxidatie van vetzuren in de mens tot penicilline synthese in schimmels. In gist zijn peroxisomen vooral betrokken bij het metabolisme een aantal ongewone groeisubstraten (b.v. methanol of oliezuur). Gist mutanten die gestoord zijn in de vorming van peroxisomen zijn wel levensvatbaar (in tegenstelling tot hogere eukaryoten) en groeien normaal op glucose. Hierdoor kunnen gist mutanten met defecten in de vorming van peroxisomen in detail worden bestudeerd.

Naast peroxisoom vorming wordt ook het omgekeerde proces, peroxisoom afbraak, bestudeerd. Peroxisomen worden selectief afgebroken als de omstandigheden zodanig wijzigen dat de functie van de aanwezige peroxisomen overbodig is geworden. Tevens worden peroxisomen die niet meer goed functioneren of beschadigd zijn (b.v. door veroudering) afgebroken. De organellen worden omsnoerd door een aantal membraan lagen, die vervolgens fuseren met de vacuole, waardoor het organel in z'n geheel wordt afgebroken. Dit proces wordt autofagie genoemd.

### **Hoofdpijnen van het onderzoek**

1. welke mechanismen zijn betrokken bij de vorming van peroxisomen?
2. hoe werkt het proces van peroxisoom deling?
3. hoe wordt de overerving van peroxisomen gereguleerd?
4. welke moleculaire mechanismen spelen een rol bij selectieve afbraak van peroxisomen?
5. Wat is de rol van peroxisomen in de biosynthese van penicilline in schimmels.

### **Onderzoeksmethoden**

Het onderzoek is multidisciplinair van aard en omvat een geïntegreerde aanpak van moleculaire, biochemische, biofysische en (ultra)structurele technieken (elektronenmicroscopie en fluorescentiemicroscopie).

## **De groep**

De groep bestaat uit 20-25 personen en is sterk internationaal georiënteerd. De groep werkt samen met verschillende universitaire en industriële onderzoeksgroepen in binnen- en buitenland. In de laatste drie VNSU evaluaties (1994, 1999, 2005) werd de basiseenheid Eukaryote Microbiologie als zeer goed tot excellent beoordeeld. Voor meer informatie kun je mailen naar [I.J.van.der.Klei@rug.nl](mailto:I.J.van.der.Klei@rug.nl). Zie ook onze website: <http://www.rug.nl/gbb/research/researchgroups/eukaryoticMicrobiology/>

### *Onderwerp 3. Peroxisoom veroudering en afbraak.*

Werkleiders: Prof. Dr. Ida J. van der Klei, Drs. Eda Bener, Drs. Bart de Vries, Drs. Virginia Todde, Drs. Tim van Zutphen

In methylotrufe gisten wordt peroxisoom-biogenese sterk geïnduceerd tijdens groei van de cellen op methanol. Deze peroxisomen worden actief en selectief afgebroken na een overschakeling van geïnduceerde cellen naar media die glucose bevatten. Het onderzoek is erop gericht de moleculaire mechanismen van selectieve afbraak te ontrafelen. Een belangrijke vraag is hoe het organel dat wordt afgebroken wordt herkend.

Onlangs hebben we laten zien dat selectieve peroxisoom afbraak belangrijk is om veroudering van cellen tegen te gaan. Veroudering van een cel/organisme wordt bepaald door erfelijke en fysiologische factoren. Tijdens veroudering accumuleren beschadigde componenten (lipiden, eiwitten, DNA) in de cellen. Deze schade wordt voor een groot deel veroorzaakt door reactieve zuurstof moleculen. Naast mitochondriën spelen peroxisomen een belangrijke rol in de productie van schadelijke, reactieve zuurstof moleculen. Een peroxisoom veroudert zelf ook doordat er in de tijd een toename is van beschadigde componenten. Hierdoor gaat het organel slechter functioneren. Het niet goed functionerende peroxisoom produceert meer reactieve zuurstof moleculen, die andere onderdelen van de cel kunnen beschadigen (en dus leiden tot veroudering van de gehele cel). Onlangs hebben we aangetoond dat beschadigde peroxisomen worden verwijderd door autofagie, een proces dat veroudering tegengaat. Een belangrijke vraag in dit project is hoe een beschadigd peroxisoom door de cel wordt herkend.

In dit project wordt naast de moleculair genetische en microscopische technieken, ook gebruik gemaakt van proteomics (i.s.m. Prof. Dr. B. Poolman).