

# GENEN mond dood maken

Bacteriën verweren zich op een zelfde manier tegen virusinfecties als planten en dieren, vermoedt John van der Oost, hoogleraar microbiologie. Van NWO krijgt hij de kans om dit te bewijzen.

tekst: Astrid Smit / foto's: Guy Ackermans

**J**ohn van der Oost tekent een grote blauwe cirkel op het bord in zijn werkkamer. 'Dit is de bacterie.' In het midden markeert hij een rood blokje. 'En dit is het eiwit waar het onderzoeksproject om draait. Meer kan ik eigenlijk niet in beeld brengen want we weten er nog weinig van. We vermoeden dat het bacteriën beschermt

tegen virussen. De komende vier jaar willen we uitzoeken of dat ook werkelijk het geval is.' Daarvoor heeft de hoogleraar microbiologie onlangs een flinke zak met geld gekregen van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk onderzoek (NWO). Een zogenoemde TOP-subsidie van 720 duizend euro. Voldoende om een promovendus, een postdoc en een technisch medewerker tot 2014 aan het werk te zetten. 'Het is een gok, maar ik hoop dat we een nieuw afweersysteem bij bacteriën vinden', zegt Van der Oost opgetogen.

## VIRUSSEN IN DE VAL

RNA is net als DNA een nucleïnezuur. Het vervult een onmisbare rol in de vertaling van genen naar eiwitten. Zo leest messenger RNA (mRNA) de code van het gen af, gaat met deze boodschap naar een plek waar eiwitten worden aangemaakt en laat daar vervolgens het eiwit waarvoor het gen codeert, produceren.

Vijftien jaar geleden werd ontdekt dat RNA ook een rol speelt bij het onschadelijk maken van virussen die schimmels, planten en dieren bedreigen. Zodra dubbelstrengs RNA van een virus hun cellen binnendringt, gaat een dicer – een eiwit – eropaf en hakt dit virale RNA in stuk-

ken. Die brengt de dicer naar een argonaut (Ago) – ook een eiwit – die het dubbelstrengs RNA splitst in enkelstrengs. De ene helft gaat de prullenbak in, de andere helft houdt de argonaut vast. Dit RNA dient als een val: zodra er complementaire stukjes van dit RNA in de cel aanwezig zijn, bijvoorbeeld mRNA van virussen, blijven die aan deze stukjes RNA vastplakken. Daarmee krijgt het vreemde RNA niet de kans het eiwit waarvoor het codeert in de cel aan te laten maken en zich te vermenigvuldigen. Deze ontdekking, in 2006 gelauwerd met de Nobelprijs, heeft de genetica enorm vooruit geholpen.

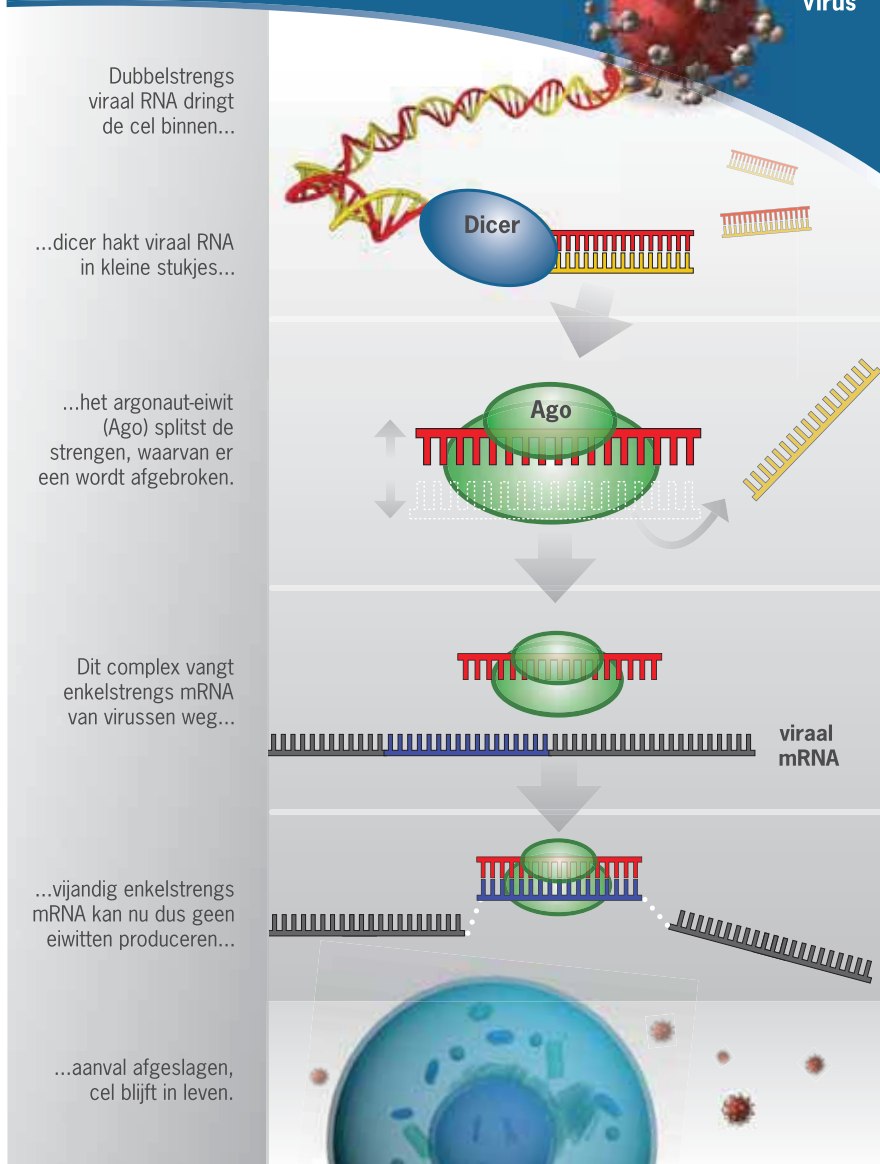
Genetici kunnen RNA-interferentie namelijk ook gebruiken om de genen van de planten en dieren zelf te blokkeren. En wel zonder aan hun DNA te sleutelen. Een injectie van dubbelstrengs RNA gelijk aan de code van de genen die zij tot zwijgen willen brengen, is in principe voldoende. Het mRNA afkomstig van deze genen vangt de argonaut weg met het complementaire RNA, waardoor de boodschap van het gen niet wordt uitgevoerd. Sinds de ontdekking is RNA-interferentie hot, duizenden onderzoekers houden zich ermee bezig. Om genen uit te schakelen, maar ook om nieuwe medicijnen te maken.

## NOBELPRIJS

Vijftien jaar geleden ontdekten de Amerikaanse wetenschappers Andrew Fire en Craig Mello een nieuw afweersysteem bij schimmels, planten en dieren (eukaryoten), de zogenoemde RNA-interferentie. Hierbij pareert RNA, het neefje van DNA, ziekteverwekkende virussen door het erfelijk materiaal van deze binnendringers op ingenieuze wijze het zwijgen op te leggen (zie kader). De Amerikanen wonnen er in 2006 de Nobelprijs mee want deze ontdekking betekende voor genetici een geweldige vooruitgang. RNA-interferentie kan namelijk ook worden gebruikt om de genen van planten en dieren zelf het zwijgen op te leggen.

Van der Oost wil weten of bacteriën eveneens over een dergelijk afweersysteem beschikken. Daarvoor heeft hij goede aanwijzingen. Uit analyse van erfelijk materiaal blijkt dat 10 procent van de prokaryoten (bacteriën en archaea) in het bezit is van een eiwit dat lijkt op de argonaut (Ago), het eiwit dat bij de RNA-interferentie van eukaryoten uiteindelijk afrekenet met de ongewenste indringers. De argonaut van prokaryoten (pAgo) heeft vermoedelijk een zelfde functie. Want de genen die coderen voor pAgo liggen in de buurt van genen die betrokken zijn bij de afbraak van genetisch materiaal. Een sterke indicatie dat de

## RNA-interferentie maakt virussen onschadelijk



**‘Er zijn nog heel veel bacteriënsoorten die wetenschappers niet naar hun hand kunnen zetten**

[E]

### SILENCING GENES

‘It’s a gamble’, says professor of Microbiology John van der Oost. But the NWO is backing it, to the tune of a ‘TOP grant’ of 720 thousand euros. This funding will enable Van der Oost to form a team to test his hunch that bacteria defend themselves against viruses in the same way plants and animals do. The role of RNA in trapping and silencing genes of viruses was discovered by American scientists Fire and Mello, and won them the Nobel Prize in 2006. There are indications that bacteria may have a comparable system that works with DNA instead of with RNA. This is what Van der Oost’s team will explore, and they will be charting new territory, which makes it very exciting. Although the project is basic research, Van der Oost hopes it will have practical applications: ‘We might be able to silence the genes of bacteria’.

**The full story?**  
[resource.wur.nl/en](http://resource.wur.nl/en)

pAgo daar eveneens een rol in speelt, aldus Van der Oost.

Maar waar planten en dieren de indringers het zwijgen opleggen met RNA, doen bacteriën dat waarschijnlijk met DNA. Ofwel: ze maken gebruik van DNA-interferentie. De eiwitstructuur van pAgo, in beeld gebracht door een Amerikaanse collega van Van der Oost, bevat namelijk fragmenten DNA en geen RNA. ‘Logisch als we ons realiseren dat de meeste virussen die bacteriën aanvallen, bestaan uit DNA en niet uit RNA zoals bij eukaryoten’, aldus Van der Oost.

### SPANNEND

Aanwijzingen genoeg voor een afweersysteem bij bacteriën dat vergelijkbaar is met RNA-interferentie bij planten en dieren, nu nog de bewijzen. ‘Er is tot nu toe één artikel over pAgo gepubliceerd, en dat is afkomstig van onze groep. We begeben ons op een nog onontgonnen terrein.’

Dat maakt het project volgens Van der Oost ook zo spannend. ‘Alles wat je aan dit afweersysteem ontdekt, is nieuw.’

Hij verwacht dat zijn onderzoeksteam in ieder geval weet te achterhalen hoe pAgo functioneert. Stel dat bacteriën inderdaad een afweer bezitten die lijkt op de RNA-interferentie dan schijnt dit nieuw licht op de evolutie van dit afweersysteem, aldus de hoogleraar microbiologie. ‘Hoogstwaarschijnlijk is het dan in prokaryoten ontstaan.’

Hoewel zijn onderzoek fundamenteel van aard is, hoopt Van der Oost ook op toepassingen. ‘Misschien kunnen we met dit afweersysteem de genen van bacteriën zelf tot zwijgen brengen, net als bij eukaryoten. Het zou een welkome aanvulling zijn op bestaande methoden. Want er zijn nog heel veel bacteriënsoorten die wetenschappers niet naar hun hand kunnen zetten.’