



‘Je functie kan een paar uur later al niet meer bestaan’

gen, kunnen ze, in theorie, cellen gaan maken die naast een natuurlijk replicatiemechanisme ook een kunstmatige alternatief aan boord hebben. ‘Dat kan dan nieuwe, nog onbekende, proteïnen of enzymen produceren die een biochemische reactie voeden of aandrijven op een geheel andere manier’, speculeert Herdewyn. ‘Bijvoorbeeld door vanuit andere voedingsstoffen te kunnen starten dan in de natuur of door minder energie op te souperen.’

Medicinale chemie 2.0

Stel je cellen voor voorzien van XNA's die volop kunstmatige eiwitten produceren, stoffen die bijvoorbeeld onontbeerlijk zijn voor patiënten met een stofwisselingsziekte – waarvoor vooralsnog weinig behandelingen bestaan. Daarmee zou Herdewyns vakgebied een grote stimulans geven aan de huidige medicinale chemie, die met haar agonisten en antagonist niet meer kan doen dan welbepaalde receptoren (de activeren of enzymen stimuleren).

Een van de grootste uitdagingen van zulk toekomstig onderzoek wordt de cellen stabiliseren die voorzien zijn van XNA's. Herdewyn: ‘We merken nu al dat dit zeer moeilijk is. Evolutie in bacteriën gaat razendsnel. Dat je een nieuwe functionaliteit in je cellen hebt gecreëerd, garandeert niet dat die zelfs een paar uur later nog bestaat of dezelfde inhoud heeft.’

Herdewyn probeert dat probleem momenteel te tackelen door de evolutie op celniveau heel grondig te bestuderen. Dat doet hij door Darwins geesteskind – natuurlijke selectie – te versnellen, bijvoorbeeld door een grote nood aan een voedingsstof te creëren. ‘Je staat versted hoe krachtig de natuurlijke selectie werkt. Bacteriën gaan als gekken delen en muteren om maar op de een of andere manier te kunnen overleven.’ Uiteindelijk hoopt Herdewyn, een beetje op goed geluk, XNA's te vinden die de evolutionaire ratrace kunnen weerstaan. ●

Kunstmatig DNA vraagt stabiliteit

Leuvense onderzoekers gebruiken kunstmatig DNA in een poging cellen nieuwe functionaliteit mee te geven. Zij kijken er zowel in vitro als in vivo naar.

‘De Krebs-cyclus, waaruit biologische cellen hun energie halen, bestaat uit een aaneenschakeling van acht processen’, zegt Piet Herdewyn, hoogleraar medicinale chemie aan het Rega-instituut in Leuven. ‘Maar waarom zijn het precies die processen? En zijn er ook alternatieve processen mogelijk? Niemand die het weet.’

Om op die vragen een antwoord te vinden, experimenteren Herdewyn en zijn collega's met zelf ontworpen en gebouwde biomoleculen, zoals artificiële nucleïnezuuren (zeg maar kunstmatig DNA, of XNA). Dat doen ze zowel in vitro als in vivo op bacteriën, zoals *E. coli*.

Evenwicht

E. coli is volgens Herdewyn de grote kracht van de systeemchemie, waarmee ze resulta-

ten kan boeken die in de gewone biochemie niet mogelijk zijn. ‘In die gewone chemie draait veel, zo niet alles, om thermodynamisch evenwicht. Maar als je één ding over levende processen kunt zeggen, is het wel dat ze voortdurend uit evenwicht zijn. Evenwicht staat daar gelijk aan de dood. Tot voor kort onderzochten we alle biochemische processen, dus ook de Krebs-cyclus, in vitro, dus buiten de context van het levende organisme. Je moet er niet aan denken hoeveel cruciale eigenschappen we daardoor mogelijk over het hoofd hebben gezien.’

De uitdaging voor Herdewyn ligt nu in het op poten krijgen van een informatiestructuur met een andere ruggengraat dan die van het natuurlijk DNA, eentje die de cel aanvaardt. Zijn XNA's gebruiken in plaats van de bekende suikerstructuren andere organische moleculen, zoals cyclohexeen. Als de onderzoekers dit onder de knie krij-