



## Samenvatting van het proefschrift

Jeroen Stoof

*"Nickel homeostatis in Helicobacter species"*

**Promotiedatum:** 5 januari 2011

**Universiteit:** Erasmus Universiteit Rotterdam

**Promotor:**

Prof. Dr. E.J. Kuipers

**Co-promotor:**

Dr. A.H.M. van Vliet

Gastrische *Helicobacter* species koloniseren het meest zure orgaan van hun gastheer. Kolonisatie door *Helicobacter pylori* kan bij de mens leiden tot maagontsteking, maagzweren en maagkanker. Eén van de belangrijkste eiwitten die *Helicobacter pylori* in staat stelt het zure milieu van de maag te koloniseren is het enzym urease. Dit enzym zet ureum om in ammonia en CO<sub>2</sub> en zorgt voor neutralisatie van de directe omgeving van de bacterie. De activiteit van urease is net als het enzym hydrogenase, afhankelijk van de aanwezigheid van nikkel, dat als cofactor dient. Uitschakeling van urease of hydrogenase leidt er toe dat *Helicobacter* species de maag niet meer kunnen koloniseren.

In dit proefschrift is onderzocht welke eiwitten door *Helicobacter* species worden gebruikt om nikkel op te nemen en hoe de verschillende *Helicobacter* species reageren op nikkel beperking. Om de genen te kunnen identificeren die betrokken zijn in nikkel transport, hebben we aangenomen dat nikkel opname genen, uitgeschakeld moeten worden onder hoge nikkel concentraties om nikkel toxiciteit te voorkomen. De nikkel afhankelijke regulatie in *H. mustelae* en *H. pylori* is onderzocht en de nikkel gereguleerde genen, zijn gemuteerd voor een analyse van de functie.

Verschillende genen, die op basis van homologie, niet als nikkel transporters geannoteerd waren zoals *ceuE* en *fecDE*, bleken gerepresseerd te worden door nikkel en een functie te hebben in nikkel opname. Bijzonder hierbij is dat er ook verschillende buitenmembraan transporters geïdentificeerd zijn, die zeer waarschijnlijk een nikkel complex transporteren. Tevens werd ontdekt dat sommige carnivoor koloniserende *Helicobacter* species niet alleen hun nikkel opname genen represseren onder invloed van nikkel, maar ook een tweede urease (*UreA2B2*). Dit urease heeft unieke eigenschappen en bleek voor zijn functie onafhankelijk van de nikkel inbouw eiwitten. Daarom werd verondersteld dat dit tweede urease geen nikkel als cofactor gebruikt.

Aangezien nikkel voornamelijk voorkomt in plantaardige producten, zou het kunnen zijn dat carnivoor koloniserende Helicobacters species niet voldoende nikkel opkunnan nemen uit hun omgeving en daarom een ander urease hebben moeten ontwikkelen. Helicobacter pylori, die de maag van mensen koloniseerd heeft deze aanpassing niet en zou dus gevoeliger moeten worden voor zuur onder lage nikkel condities. ◀