

GELATINE

Uitgekookt ingrediënt

We gebruiken al heel lang gelatine. De oude Egyptenaren kenden het al duizenden jaren geleden. Het uitkoken van huiden en botten leverde een gelatinerijke, plakkerige substantie die men toepaste als houtlijm en bindmiddel in verf.

Zo'n tweehonderd jaar geleden startte de industriële productie van gelatine uit restproducten van slachthuizen en de leerwerking. Het uitkoken en zuiveren daarvan leverde gelatinebladen en korrels die hun weg vonden in snoep, soep en toetjes. Ook zou gelatine zorgen voor een revolutie in de fotografie. Tijdens het koken van bindweefselrijke huid en botten worden geordende collageenvezels omgezet in losse eiwitketens, die bij afkoeling in elkaar haken tot een netwerk. Die gelvorming is omkeerbaar en dat maakt gelatine tot een makkelijk te verwerken product.

Tegenwoordig eten we zonder dat we het weten dagelijks meerdere keren gelatine. Het geeft allerlei producten een steviger structuur en stabiliseert mengsels van vetten en

water. Ook heeft gelatine zijn weg gevonden in de geneeskunde: veel geneesmiddelen zitten in een capsule van gelatine. En er bestaat ook een bloedplasmavervanger op basis van gelatine.

Nieuwe medische toepassingen vragen eigenlijk om gecontroleerde productie van menselijke gelatine. Dat lukt inmiddels met genetisch gemodificeerde gisten. Gelatine kan zo een rol gaan spelen in weefselreparatie en vaccins.

In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Waarvan maak je gelatine? Sinds wanneer produceren we gelatine op industriële schaal?
- De Basis: Welke bewerkingen zijn er nodig om uit huid en botten gelatine te maken? Wat is daarbij bepalend voor de eigenschappen van het eindproduct?
- De Diepte: Waarom proberen bedrijven gelatine te maken in gisten en bacteriën? En welke nieuwe medische toepassingen liggen in het verschiet?

We maken gelatine van collageen. Slachtafval is de belangrijkste bron hiervoor. De toepassing van deze **eiwitgel** loopt van snoepfabriek tot papierindustrie.

Het plakt en *drilt*

Wie zelf bouillon maakt van kippenpoten merkt dat na een nachtje in de koelkast de soep verandert in zoute drilpudding. Door het koken is het eiwit collageen losgekomen uit de huid, de botten en het bindweefsel. Tijdens het afkoelen vormen die eiwitvezels een sponsachtig netwerk, met een stevige gel als gevolg. Het is een omkeerbaar proces: verwarm je de soep boven de 35 graden valt de gel weer uiteen. Die bereiding illustreert in een notendop de productietechnologie en belangrijkste eigenschappen van gelatine.

Gelatine is gezuiverd en deels afgebroken collageen: lange, vezelige eiwitten die weefsels structurele stevigheid geven. Collageen komt in gewervelden erg veel voor: zo'n 30 procent van het totale eiwit in ons lichaam bestaat uit collageen. Dat komt overeen met zo'n 4 kilogram collageen bij iemand met een normaal postuur van 75 kilogram. Het eiwit levert stevigheid aan botten, pezen en huid. Het geeft vorm aan bloedvaten en organen en zorgt dat slijmvlies op hun plek blijven.

Het gebruik van collageen en gelatine kent een lange geschiedenis. Al 4.000 jaar geleden gebruikten de Egyptenaren het en kwam de kennis via de Grieken in



Gelatine is een oeroud bindmiddel. Ruim de helft van al het geproduceerde gelatine eten we op.

het oude Rome terecht. Het woord collageen is afgeleid van het Griekse woord voor lijm: kolla. En de Romein Plinius beschreef dat je de beste lijm krijgt door runderhuiden te koken. Gelatinerijke beenderlijm en vislijm gebruikte men onder andere om houtverbindingen te maken, maar ook als bindmiddel in verf en vernis, bijvoorbeeld voor muurschilderingen of het vergulden van hout met bladgoud. Nog steeds gebruikt men beenderlijm bij restauraties.

BITTERE PIL

An het begin van de negentiende eeuw ontstond er meer industriële belangstelling voor de productie en toepassing van gelatine. Tijdens de Napoleontische oorlogen (1804-1815) zocht Frankrijk naar een aanvullende eiwitbron om de gevolgen van voedseltekorten te verlichten. Niet voor niets was het eerste bedrijf dat gelatine industrieel ging produceren Frans: Coignet & Cie uit Lyon startte in 1818 en het bedrijf ontwikkelde het idee om gelatine in bladvorm te produceren.

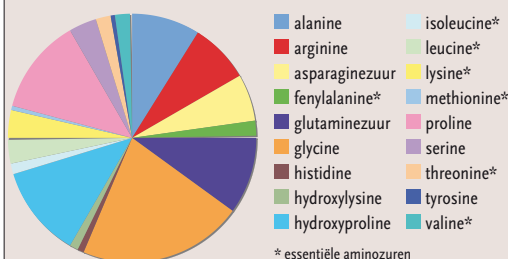
In 1833 kreeg de Franse apotheker Mothes een patent toegekend voor de productie van harde gelatinecapsules voor de verpakking van medicijnen. Door die omhulling is de spreekwoordelijke bittere pil vrijwel verdwenen. In 1845 kende men in de VS een patent toe voor *portable* poedergelatine om pudding te maken. In het puddingpoeder zaten alle ingrediënten al verwerkt; je hoefde alleen nog warm water toe te voegen.

AMINOZUUR

Gelatine speelde in dezelfde periode ook een belangrijke rol bij de ontwikkeling van wetenschappelijke theorieën over de opbouw van eiwitten uit aminozuren. Afbraak van gelatine in het laboratorium van chemicus Henri Braconnot leidde begin 1820 tot de beschrijving van een zoet smakende 'gelatinesuiker'. Later werd deze stof glycine gedoopt, veruit het belangrijkste aminozuur in gelatine.

Gelatine bestaat voor meer dan een derde uit glycine. De basisstructuur van collageen en gelatine bestaat namelijk uit drie lange, om elkaar heen gedraaide eiwitketens. In deze helix is de aanwezigheid van glycine onmisbaar wanneer je een compacte draadstructuur wilt krijgen.

AMINOZUREN IN GELATINE



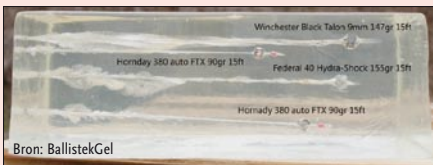
Gelatine bevat relatief weinig essentiële aminozuren.

PUDDING OF SNOEP?



STEVIGE GELS

Heb je je ooit afgevraagd hoe schoonzwemsters in het zwembad hun haar zo strak in de plooi houden? Het geheim heet gelatine. De zwemsters werken een lauwe oplossing van gelatine door het haar, die na afkoeling niet zoals andere haargel oplost in het zwemwater. Op internet kun je overigens meer recepten voor gelatinehaargel vinden, die je zo uit een potje kan toepassen. Het zou een milieuvriendelijk alternatief zijn voor gewone gel, maar wel bederfelijk. De algemene aanbeveling luidt dan ook dat je het in de koelkast moet bewaren en na 2 weken beter weg kan gooien.



Met gelatine onderzoekt men ook de effecten van vuurwapens. Een stevig blok ballistische gelatine geeft een goede nabootsing van de samenstelling van het menselijk lichaam. Bovendien kun je de baan en de aangerichte schade van het projectiel van buitenaf goed waarnemen en is dat eenvoudiger dan schietproeven op kadavers.

De oorspronkelijke vezelstructuur van collageen gaat bij de productie van gelatine deels verloren, maar is ondanks dat toch bepalend voor de gelvormende eigenschappen. Gelatine kan 100 à 200 keer zijn oorspronkelijke gewicht aan water vastleggen. Die netwerkeigenschap maakt het interessant voor talloze toepassingen in voedselproducten, zoals in soepen, pudding, vleesproducten en allerlei soorten snoep. Vooral gummibeertjes en winegums bevatten veel gelatine.

BOTTEN EN HUIDEN

Wereldwijd produceren we jaarlijks ruim 330 miljoen kilo gelatine. Daarvan komt 40 procent uit West-Europa en 20 procent uit Noord-Amerika. In die regio's is de grondstof voor gelatineproductie het ruimst voor handen, door een goed ontwikkelde veehouderij en vleesindustrie. Gelatine wordt namelijk gemaakt van de belangrijkste restproducten van de vlees- en leerindustrie: varkenshuid, koeienhuid en beenderen. Een veel kleiner deel wordt gemaakt uit huid en graten van vissen of afval van kippen.

De verschillende productieroutes voor

gelatine hebben met elkaar gemeen dat ze eerst het aanwezige collageen zoveel mogelijk scheiden van andere stoffen zoals vetten en mineralen. Vooral bij botten betekent dat dat een langdurige behandeling met zuren nodig is om het harde calciumfosfaat te verwijderen. Bij runderhuid is een langdurig alkalisch bad nodig.

Door een aantal behandelingen met heet water zet men het tot dan nog onopgeloste collageen om in gelatine. De grote collageenvezels vallen uiteen in kleinere stukken en verliezen een deel van hun structuur, waardoor ze in het water kunnen oplossen. De gelatineoplossing die hieruit komt ondergaat nog een aantal andere zuiveringen.

FOTO'S

Hoewel we ruim de helft van de geproduceerde gelatine uiteindelijk opeten, zijn er talloze andere toepassingen ontstaan, zoals in de papierindustrie, de fotografie en de geneeskunde. Fotografie werd eind negentiende eeuw sterk vereenvoudigd, toen gelatine voor het eerst werd toegepast voor het coaten van glasplaten en films met fotografische emulsies. Gelatine bleek allerlei ideale eigenschappen te hebben voor het stabiliseren van de lichtgevoelige zilverdeeltjes. George Eastman kwam in 1888 met zijn camera Kodak No. 1 met een gelatine gecoat filmrol. Fotografie werd zo voor een breed publiek bereikbaar. Bedrijven als Kodak en Agfa waren tot de opkomst van digitale fotografie belangrijke producenten en verbruikers van gelatine.

Daarnaast vond gelatine z'n weg in de productie van synthetische kledingvezels en de papierindustrie. Gelatine gebruikt men soms om papier van bankbiljetten extra stevigheid te geven. Men bindt de gelatine daarbij chemisch aan het papier waardoor het niet meer oplost in water. Ook vind je het eiwit terug in luciferkopen en sommige soorten schuurpapier, waar het als bindmiddel dient.

MEDISCHE TOEPASSINGEN

Ook de geneeskunde toont belangstelling voor gelatine. Tijdens operaties gebruikt men gemodificeerd gelatine als bloedplasmavervanger. Daarnaast onderzoekt men of gelatine als oplosbaar implantaat de groei van kraakbeen en zachte weefsels kan bevorderen. Medische ontwikkelingen stimuleren nieuwe, biotechnologische methoden voor de productie van gelatine. Zo produceert men

HALALSNOEP



Gelatine, afkomstig van slachtafval van koeien en varkens, zit in ongelooflijk veel producten verwerkt. Die herkomst levert een probleem op voor bijvoorbeeld islamitische culturen, die principieel geen varkensproducten eten, maar ook geen niet-halal geslachte runderproducten. Snoepfabrikant Haribo, bekend van de gelatinerijke gummibeertjes, heeft ingezien dat er nog een flink marktsegment te winnen valt. Sinds 2009 produceert het bedrijf in Turkije Halal Haribo: snoep gemaakt met halal gecertificeerde rundergelatine. Ook andere snoepfabrikanten gebruiken deze grondstof om gegarandeerd varkensvrij snoep te kunnen leveren.

inmiddels gelatine door middel van genetische modificatie. De productie van deze gelatine is beter controleerbaar, wat vooral voor medische toepassingen interessant is. Het gebruik van gelatine kan daardoor in de toekomst waarschijnlijk nog verder uitgebreid worden.

DRILKUNST



De Amerikaanse kunstenaar Liz Hickok noemt zichzelf architect in gelatine. Ze bouwt er in miniatuur hele steden mee na, waaronder haar woonplaats San Francisco of de skyline van Manhattan in New York. Het bouwmaterial is Jell-O, een traditioneel Amerikaans toetjesmerk. De stadsbeelden zijn daardoor erg kleurrijk en bovendien flexibel: flatgebouwen buigen voorover, grote gebouwen krijgen de bolling van een drilpuding. De foto's die ze maakt van haar Madurodam in gelatine, zoals Jelly NYC, zijn voor kunstliefhebbers te koop.

De bijzondere moleculaire eigenschappen van collageen bepalen de spontane assemblage tot dikke, stevige **collageenvezels**. Bij de productie van gelatine worden die vezels voorzichtig ontrafeld.

Een uitgekookt vlechtwerk

Gelatine maakt men uit collageen. Inmiddels zijn er bij zoogdieren zo'n 28 verschillende soorten collageen beschreven, die in vorm en aminozuurvolgorde van elkaar verschillen. Sommige collageensoorten vormen geen vezels, maar een dicht netwerk, anderen collageenvezels zorgen voor verbindingen tussen cellen.

Gelatine bevat voornamelijk collageen type I. Dit zijn de lange, vezelige eiwitstrengen die voorkomen in huid, pezen en botweefsel. Het is het prototype collageen: een lange helix waarin drie parallelle eiwitketens strak om elkaar heen gedraaid zitten. Elk van die drie afzonderlijke ketens bestaat uit zo'n

duizend aminozuren en ze heeft een zeer regelmatig repeterend aminozuurmotief: Gly-X-Y.

Elk derde aminozuur is dus een glycine (Gly), in de twee tussenliggende posities X en Y komen proline (Pro) en het daarvan afgeleide ongewone aminozuur hydroxyproline (Hyp) het meeste voor. Glycine gaat door z'n kleine formaat binnenin de helix zitten. Hydroxyproline speelt een belangrijke rol bij het bij elkaar houden van de drie ketens in de helix.

Zo'n stabiele helix is de basisbouwsteen voor het vormen van collageenvezels. Meerdere helices kunnen namelijk stapelen tot zogenaamde microfibrillen. Deze microfibrillen kunnen vervolgens via spontane assemblage met vele honderden tot duizenden soortgenoten aggregeren in nog grotere collageebundels. De helices worden daarbij af en toe onderling met crosslinks covalent aan elkaar gekoppeld.

VOORBEHANDELING

Tijdens de productie van gelatine moeten deze moleculaire assemblages niet al te hardhandig worden afgebroken om ervoor te zorgen dat de losse eiwitketens van collageen intact kunnen oplossen. Want intacte eiwitketens vormen bij afkoeling de beste gelatine. Collageen lost niet of slechts gedeeltelijk op, ook in warm water. Er is een voorbehandeling nodig om de oplosbaarheid te vergroten.

De voorbehandeling verschilt afhankelijk van de diersoort, leeftijd en het soort weefsel: runderhuid, varkenshuid en bot. Collageen van oude dieren bevat namelijk meer crosslinks. Die chemische verbindingen koppelen collageeneiwitten met elkaar, waardoor de ketens minder snel kunnen oplossen. Dat is vooral het geval bij huiden

van koeien, dieren die over het algemeen vrij oud zijn bij de slacht.

Runderhuiden komen vooral als restafval van de leerindustrie af: gezouten of gedroogde afsnijdsels en de onbruikbare, diepere weefsellagen van de huid, de zogenaamde 'split'. Deze worden in de gelatinefabriek gewassen en indien nodig nog onthaard. Daarna volgt onderdompeling van de huidstukken in water met calciumhydroxide of natriumhydroxide, een alkalisch bad dat één tot meerdere weken kan duren.

CROSSLINKS

Bij een pH van 12 worden crosslinks in het collageen verbroken en het basisch milieu laat de weefsels ook sterk opzwellen. Bovendien worden allerlei ongewenste eiwitten en suikermoleculen afgebroken. Vretresten verzeep men. Na afloop verdwijnt de onoplosbare calciumzeep als men het materiaal uitgebreid met water wast. Nadat men de pH bijstelt met verdund zwavel- of fosforzuur is het klaar voor extractie.

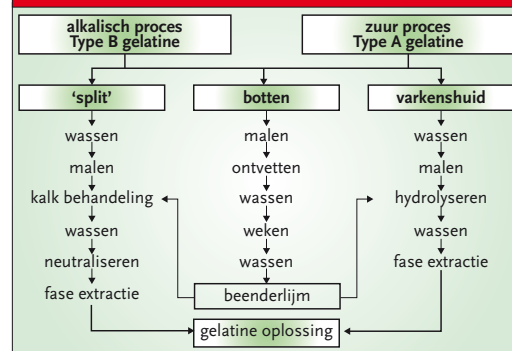
Gelatine uit botten en schedels vergt een heel andere aanpak. Bot uit het slacht-

KOUD OPLOSBAAR

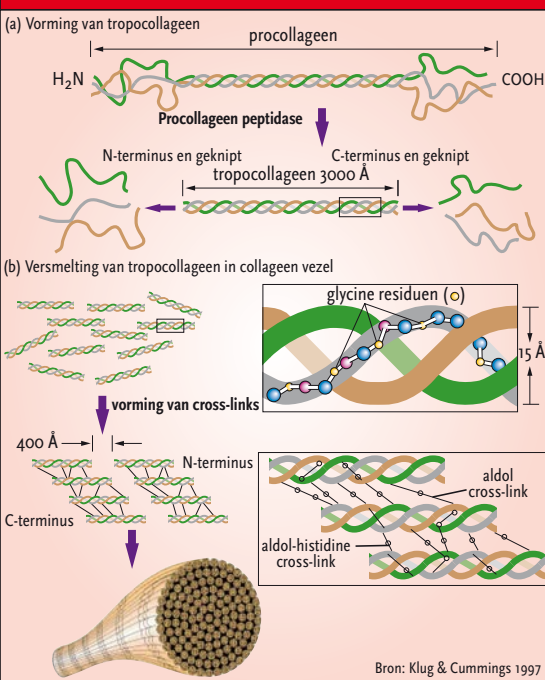
Wil je gelatine volledig oplossen, dan moet je het meestal verhitten. In koud water ontstaan snel klonten. Met de juiste droogtechnieken kun je tegenwoordig echter zeer fijn gelatinepoeder maken, dat snel oplost in koude vloeistoffen. Vooral bij gerechten die geen verhitting verdragen en poedervormige instanttoetjes is dat handig. Deze gelatines vormen binnen 30 minuten een gel, die echter minder stevig is dan normaal bereide gelatine.



OPWERKING EN RAFFINAGE



SYNTHESE EN STRUCTUUR



huis bevat zo'n 50 procent mineralen, heeft een hoog vetgehalte plus vlees- en peesresten. De beenderen vermaalt men daarom in een aparte installatie tot brokjes om ze daarna met heet water te ontvetten, reinigen, en tot slot te drogen en naar dichtheid te sorteren.

De botstukjes zijn nu klaar voor demineralisatie met zoutzuur, waarbij het onoplosbare tricalciumfosfaat en calciumcarbonaat verdwijnt. Dat proces duurt 2 tot 10 dagen, waarbij men de zuurconcentratie en temperatuur in de installatie nauwkeurig controleert. Door de exotherme reactie op het grensvlak van botmineraal en zuur kan de temperatuur hoog oplopen, waardoor het eiwit beschadigt. Het resultaat na demineralisatie is sponzige collageenbrokjes: osseïne. Het ondergaat nog een alkalische behandeling van enkele dagen tot weken, om de structuur net als de koeienhuid opener voor extractie te maken en crosslinks te verbreken.

VARKENSHUIDEN

Voor varkenshuiden - veruit de belangrijkste bron van gelatine - is een andere aanpak nodig. Er zit veel vet in varkenshuid en dat verzeep onder alkalische omstandigheden, wat verdere opwerking tot gelatine bemoeilijkt. Onthaarde varkenshuiden komen meestal in diepgevroren toestand bij de gelatinefabriek. Na het ophakken en grondig wassen dompelt men de huiden 1 à 2 dagen in verdund zwavel- of fosforzuur om de weefsels te

laten zwellen. Na afloop wast men de zuurresten weg. Tijdens de behandeling met zuur verbreken geen crosslinks in het collageen. Omdat varkens in de huidige veehouderij zelden ouder dan 8 maanden worden en hun weefsels dus weinig crosslinks bevatten, is dit geen probleem.

EXTRACTIE

De eigenlijke extractie van alle materialen gebeurt met warm water. Verhitting verbreekt de waterstofbruggen en interacties tussen de collageenmoleculen, die vervolgens denatureren tot losse eiwitketens, die in het water kunnen oplossen. Een partij voorbereekte huid of osseïne extraheert men meerdere keren in een ketel met warm water. Bij elke stap verhoogt men de temperatuur 10 graden, tot een laatste extractie tegen het kookpunt. De eerste stap, bij 50 à 60 °C, levert de beste kwaliteit gelatine.

Het vet wordt van de gelatine gescheiden. Daarna volgt filtering over filters met cellulose of diatomeeënaarde om allerlei onoplosbare verontreinigingen kwijt te raken. Vervolgens worden met ionenwisselaars zouten verwijderd. Met ultrafiltratie of vacuümverdamping wordt de vloeistof geconcentreerd tot een oplossing met twintig à vijfentwintig procent gelatine. Daarna volgt een sterilisatie door enkele seconden verhitting tot 138 °C. Hierna wordt de oplossing afgekoeld. De gel die ontstaat kan nu door een extruder tot slierten worden geperst, om in een tunnel met warme lucht te drogen. De gelatine is nu klaar voor verscheping.

De voorbehandeling met zuren of basen beïnvloedt de moleculaire eigenschappen van gelatine, zoals het isoëlektrisch punt en oxidatie en deaminering van sommige aminozuren. Gelatine afkomstig van een zure voorbehandeling noemt men A-gelatine. Dit heeft een iets lagere viscositeit dan B-gelatine uit een alkalisch proces.

CHAOS

Hydrolyse en denaturatie met heet water is weinig verfijnd. De extractie levert naast intacte collageen-eiwitketens ook heel veel grote en kleine brokstukken op. Doordat in de voorbehandeling niet alle crosslinks zijn verdwenen, ontstaan er ook vertakte eiwitmoleculen. De gelatine is op moleculair niveau verre van homogeen. Bij afkoeling lukt het de losse eiwitketens niet meer om spontaan een perfecte collageenhelix te vormen. De structuur van collageeneiwitten in gelatine is veel chaotischer. De losse eiwit-

BSE

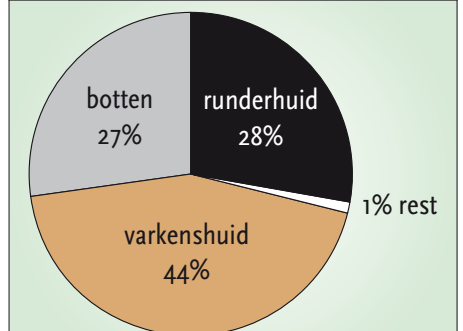
Eind jaren tachtig ontstond er onrust over de uitbraak van een nieuwe veeziekte: boviene spongiforme encefalopathie (BSE) ofwel gekkekoeienziekte. Door het eten van runderproducten liepen enkele honderden Europeanen de dodelijke, menselijke variant van deze ziekte op, waarvan de veroorzaker een eiwitdeeltje (prion) is. De besmettingskans via gelatine wordt door de chemisch-fysische procedures tijdens de gelatinefabricage (zoals gebruik van sterke zuren en basen) ingeschat op uiterst klein. Bovendien is door intensieve screening van geslachte runderen en een verbod op verwerking van slachtafval in veevoer BSE sinds een aantal jaren vrijwel uitgebannen.



ketens kunnen alleen op beperkte schaal helices vormen, waarbij ze niet perfect parallel liggen. De uitstekende uiteinden van de eiwitketens worden weer in andere helices opgenomen. Door die overlap wordt een driedimensionaal moleculair netwerk geknoopt.

Gelatine lijkt dus weinig op de geordende assemblage van collageen, maar het krijgt daardoor wel de gewenste gelvormende eigenschappen. In het netwerk kun je allerlei ingrediënten vangen, zoals room of lucht. Het stabiliseert op die manier emulsies die willen ontmengen, zoals ijs, mousse en vruchtenyoghurt. Daarnaast geeft het gelatinenetwerk elasticiteit aan snoep en de illusie van romigheid in dieetproducten.

BRONNEN



De samenstelling van gelatine is moeilijk exact te controleren en wisselt per partij. Voor **medisch gebruik** werkt men daarom aan biotechnologische alternatieven.

Menselijk medisch gelatine

Gelatine heeft veel interessante eigenschappen, en dat geldt niet alleen voor toepassing in voeding of medicijnverpakkingen. Ook in de operatiekamer gebruikt men gelatine. Bijvoorbeeld in de vorm van gelatinesponsjes. Je maakt ze door hoge kwaliteit gelatine schuimend te laten geleren. Tijdens operaties gebruikt men blokjes en lapjes van het luchtige materiaal om bloedingen te stelpen. De sponsjes zuigen zich vol en binden bloedplaatjes, waardoor de bloedstolling binnen enkele minuten op gang komt. Het volgezogen gelatineschuim blijft na de operatie achter; het lost binnen enkele weken op in het lichaam.

In vloeibare vorm gebruikt men gelatine als plasmasubstituut om bloedverlies tijdens operaties of na een ongeluk te compenseren. Daarnaast wordt gelatine in sommige vaccins toegepast als stabiliserend eiwit, om het vaccin langer houdbaar te maken, bijvoorbeeld in vaccins tegen waterpokken. Verder worden experimenten gedaan waarbij patiënten met de ziekte van Parkinson gelatinedeel-



Gelatinesponsjes worden tijdens operaties gebruikt om bloed te stelpen.

tjes met dopamineproducerende cellen in hun hersenen krijgen geïmplant. De gelatinebolletjes geven de cellen houvast en zorgen dat ze makkelijk te transplanteren zijn. Tot slot onderzoeken diverse groepen de implantatie van gelatinegels met groeifactoren om weefselherstel in bijvoorbeeld kraakbeen te bevorderen.

AFWEERREACTIES

Voor medische doeleinden gebruikt te gelatine moet aan allerlei extra eisen en specificaties voldoen en wordt door gespecialiseerde fabrikanten geproduceerd. Maar toch blijft het een matig gedefinieerd product. Gelatine is een variabele mix van eiwitketens en afbraakproducten met gemodificeerde aminozuren en secundaire structuren. Het is nooit helemaal duidelijk wat er precies in zit, en geen batch is helemaal identiek aan een andere batch.

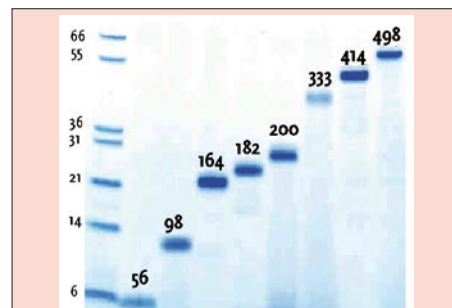
Het gebruik van gelatine in medische producten leidde de voorbije jaren tot meldingen van ernstige allergische reacties na een vaccinatie, gebruik van gelatinespons of toediening van een bloedvervanger. Hoewel gelatine niet als sterk immunogeen bekend staat, kan het dus wel in zeldzame gevallen een afweerreactie oproepen. Bij sommige mensen circuleren

antilichamen tegen varkens- en rundergelatine in hun bloed, mogelijk door gelatineconsumptie of door inenting met door gelatine gestabiliseerde vaccins.

Afweerreacties vormen een van de redenen waarom gebruik van menselijke gelatine de moeite waard is. Bovendien neemt het de laatste zorgen over overdracht van dierlijke ziektes weg. Maar zuiver menselijk collageen – gewonnen uit placenta – is alleen in zeer kleine hoeveelheden beschikbaar voor onderzoek. En menselijk gelatine produceert men om uiteenlopende ethische en praktische redenen al helemaal niet.

MENSELIJKE GELATINE

Vandaar dat meerdere onderzoeksgroepen en biotechnologiebedrijven onderzoek doen naar productie van collageen en gelatine met een humane aminozuurvolgorde in genetisch gemodificeerde gist en bacteriën. Dat zou de mogelijkheid bieden om een gelatine te maken met een veel beter te voorspellen samenstelling. Bovendien kan men de aminozuurvolgorde van de eiwitketens naar wens aanpassen.



Homogeen, zuiver humaan gelatine in beeld.

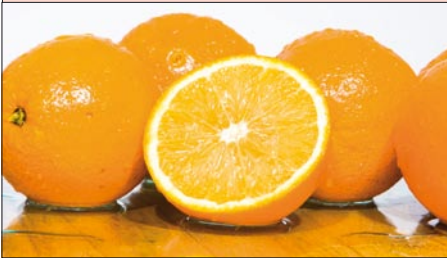
Deze eiwitgel van fibrogen toont verschillende formaten gelatine, geproduceerd in de gist *Pichia pastoris*. Het getal boven elke band geeft het aantal aminozuren weer. De linker band is een referentie met standaard molecuulgewichten ter vergelijking.

DIERVRIJE CELKWEEK

Gelatine speelt een belangrijke rol bij de kweek van menselijke en dierlijke cellen. Veel cellen groeien pas goed als ze zich kunnen hechten op een ondergrond, en glas of plastic blijkt daarvoor meestal niet geschikt. Eerst moet men een dunne laag gelatine aanbrengen. Dat geldt ook voor sommige celcultures waarmee men recombinant humane eiwitten produceert, die men als geneesmiddel gebruikt. Omdat steeds meer geneesmiddelenproducenten streven naar een kweekstelsel dat helemaal vrij is van dierlijke grondstoffen, kan recombinant humaan gelatine ook hier een rol gaan spelen. |

SCHEURBUIK

Collageen en gelatine ontleen hun sterkte en stabiliteit voor een belangrijk deel aan hydroxyproline, net zoals in ons lichaam. Bij de omzetting van het aminozuur proline in hydroxyproline is vitamine C de cofactor voor het enzym prolyl hydroxylase. Een gebrek aan vitamine C remt zo de vorming van hydroxyproline en dus van gezond, stabiel collageen. Dat leidt uiteindelijk tot verzwakt bindweefsel, slechte wondgenezing en ongewone bloedingen, bijvoorbeeld van haarvaatjes in het tandvlees. Zie daar de symptomen van scheurbuik, de ziekte die zeelieden vroeger konden oplopen als ze op lange reizen te weinig vitamine C binnen kregen.



Het produceren van menselijk collageen en gelatine met gisten en bacteriën is inmiddels mogelijk. De gist *Pichia pastoris* maakt afzonderlijke menselijke collageen-eiwitten en scheidt deze uit. Hoge concentraties van 15 gram collageen-eiwit per liter bereikt men makkelijk. Maar doordat de ketens geen hydroxyproline bevatten, zijn deze eiwitten niet geneigd tot het vormen van helices. En dat laatste verhindert het vormen van gels. Dit kan men oplossen door menselijke genen voor de aanmaak van het enzym prolylhydroxylase in te bouwen. Op die manier kunnen gisten als *P. pastoris* collageenmoleculen synthetiseren die in staat zijn om correcte triple helices te vormen en zelfs collageenfibrillen met een natuurgetrouwe conformatie. Naast onderzoek met gist bracht men menselijk collageen ook met wisselend succes tot expressie in celkweek, tabaksplanten en melk van genetisch gemodificeerde dieren.

Inmiddels produceren verschillende bedrijven recombinant humaan collageen en gelatine. Een daarvan is het Amerikaanse bedrijf Fibrogen, dat humaan gelatine levert als stabilisator voor vaccins of voor de productie van harde capsules voor toediening van geneesmiddelen. Het bedrijf levert collageenpreparaten die vrijwel geheel uit dezelfde collageenketens bestaan. De samenstelling is vrijwel homogeen en

goed reproduceerbaar. Een wereld van verschil met dierlijk gelatine.

Ook fotografiebedrijven als Fujifilm en het inmiddels sterk afgeslankte Eastman Kodak, die van oudsher met dierlijk gelatine werken, sloegen het afgelopen decennium het biotechnologische pad in. Ze ontwikkelden technologie om recombinant gelatine te maken. Fujifilm Europe gebruikt hiervoor gist in een fabriek in Engeland. Deze nieuwe bron van gelatine zal waarschijnlijk niet voor een enorme revolutie in de fotografie gaan zorgen, gezien de enorme daling van het verbruik van filmrolletjes door de opkomst van digitale fotografie.

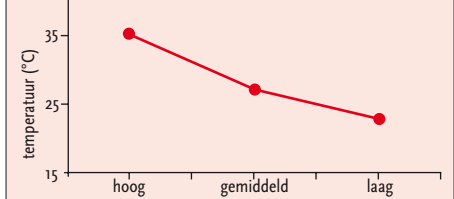
Fuji en Kodak bieden hun biotechnologische kennis van deze nieuwe gelatine-technologie met nadruk aan bij externe partijen, zoals farmaceutische bedrijven. Het Japanse Fujifilm heeft bijvoorbeeld een samenwerkingsovereenkomst gesloten met Cangen Biotechnologies in de Verenigde Staten, om met recombinant gelatine een nieuw toedieningssysteem te ontwikkelen tegen hoofd- en nekanker. Anti-kankermedicijnen verpakt men daarbij in gelatine en implanteert deze vervolgens op de plaats van de tumor, zodat ze gedurende langere tijd geleidelijk worden afgegeven.

DRUG DELIVERY

Wetenschappers doen ook onderzoek naar gelatine als medicijn-drager. Humaan gelatine als middel om medicijnen af te geven heeft zo z'n voordelen. Het is lichaamseigen en in allerlei vormen te kneden: microscopisch kleine bolletjes, plakjes of injecteerbare gels. Bovendien kun je allerlei eiwitten, mineralen en enzymen in het netwerk vangen, die vervolgens langzaam vrijkomen. Tot slot breekt het lichaam het gelatine geleidelijk af, een proces dat je door het aanbrengen van crosslinks kan vertragen.

De voorbije jaren deed men in proefdieren allerlei experimenten met gelatinenodeeltjes met daaraan gekoppelde therapeutische eiwitten. Andere onderzoekers bekijken mogelijkheden om gelatine te voorzien van groeifac-

SMELTPUNTBEPALING



Het smeltpunt van gelatine is afhankelijk van de concentratie en kwaliteit van de gebruikte gelatine, uitgedrukt in Bloom-waarde. Deze grafiek vergelijkt smeltpunten van verschillende gelatines bij gelijke concentraties, maar verschillende Bloom-waarden. De Bloom-test bepaalt de gelsterkte door onder gecontroleerde omstandigheden te meten hoe diep een testgewichtje het gelatine kan indeuken zonder het te scheuren. Gelatine met een hoge Bloom-waarde heeft langere eiwitketens en wordt bijvoorbeeld gebruikt in snoep, dat in de mond moet smelten, maar niet daarbuiten.

ren, die na injectie weefselgroei stimuleren. Schuimvormig gelatine lijkt onder sommige omstandigheden botgroei te kunnen stimuleren.

Hoewel men successen boekt met de productie van recombinant gelatine, en het tal van voordelen kan bieden, is het nog wachten op alledaagse medische toepassingen. Dat heeft veel te maken met de ontwikkeling van medische technologie. Een nieuwe therapie of ingrediënt moet z'n toegevoegde waarde en veiligheid eerst bewijzen in preklinisch en klinisch onderzoek. Dat geldt zelfs voor het vervangen van de minieme hoeveelheid dierlijk gelatine door humaan gelatine in sommige vaccins. Zulke veranderingen kosten daarom jaren, als men er al aan begint. Toch lijken de medische mogelijkheden van gelatine nog verre van uitgeput.

GELATINETRANSFUSIE



Gelatineoplossingen past men toe als plasmavervangend middel bij operaties, soms in combinatie met bloedtransfusie. Een voorbeeld daarvan is Gelofusine, een 4 procent oplossing van gesuccinylerde gelatine. Succinylering geeft de gelatinemoleculen een negatieve lading, waardoor ze een lineaire vorm krijgen en elkaar afstoten. Zo ontstaan de juiste osmotische waarde en viscositeit, die lijken op de waarden die normale bloedeiwitten verzorgen. Dat de gelatinemoleculen door de modificatie geen helix meer kunnen vormen en niet meer samenklonteren is prettig; het is uiteraard niet de bedoeling om het bloed van de patiënt te laten geleren.

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

- Schrieber, R. en Gareis, H. (2007) *Gelatine Handbook – Theory and industrial practice*. Wiley-VCH. ISBN-13: 978-3527315482.
- De Wolf, FA. (2003) *Collagen and gelatin*. In: *Industrial Proteins in Perspective, Progress in Biotechnology*, volume 23: 133–218.
- Brodsky, B. et al. (2005) *Collagens and Gelatins*. *Biopolymers Online*: 119-147.
- Olsen D. et al (2003) Recombinant collagen and gelatin for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 55 (12): 1547-67.
- Duan, H. et al. (2011) New strategy for expression of recombinant hydroxylated human-derived gelatin in *Pichia pastoris* KM71. *J. Agric. Food Chem.* 59 (13): 7127–7134.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.gelatin-gmia.com/images/GMIA_Gelatin_Manual_2012.pdf: Gelatin Handbook, door Gelatin Manufacturers Institute of America.
- www.pbgelatins.com/binaries/Gelatin%20ouk_tcm11-12472.pdf: technische informatie over gebruik van gelatine in voedingsmiddelen.
- www.geafiltration.com/library/gelatin_processing_aid.asp: kort overzicht van productietechnologie.
- www.docstoc.com/docs/127313062/Halal-Gelatin-by-Mohamad-Yakob-bin-Munshi-Deen: achtergronden van halal gelatine
- www.rcsb.org/pdb/education_discussion/molecule_of_the_month/download/Collagen.pdf: introductie tot collageen

VOOR OP SCHOOL

1. Wat is het onderscheid tussen dierlijk en menselijk gelatine?
2. Wat is de betekenisovereenkomst tussen collageen, collage?
3. Waarom is het aminozuur glycine belangrijk voor een compacte eiwitstructuur?

SCHIETEN MAAR



Bij paintball zit de verf, net als bij medicijnen, verpakt in een harde gelatinecapsule.

4. Waarom kunnen de eiwitketens veel water vastleggen?
5. Collageen, bindweefsel, wordt deels afgebroken in kortere ketens door behandeling met natronloog. Geef de reactievergelijking.
6. Geef de reacties bij de demineralisatie met zoutzuur van onoplosbaar tricalciumfosfaat en calciumcarbonaat.
7. Wat betekenen: iso-elektrisch punt, oxidatieve deaminering van aminozuren?
8. Zijketens van aminozuren kunnen crosslinks vormen. Welke crosslinks zijn mogelijk tussen de eiwitketens?
9. Een plantaardige gelatinevervanger is agar agar. Wat is het chemische onderscheid tussen gelatine en agar agar?
10. Welke overeenkomsten zijn er tussen collageen en tempera schilderijen?

COLOFON

Chemische Feitelikheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Corry van Driel (C2W), Kevin Kosterman (C2W), Gerard Stout (NHL Hogeschool), Nienke Beintema

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:
Bèta Publishers, tel. 070-262 91 00
info@betapublishers.nl

Opmaak:
F.Koeman DTP Services
f.koeman@casema.nl

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.dreamstime.com

Uitgever:
Sijmen Philips, Bèta Publishers
Postbus 19949, 2500 CX Den Haag
tel. 070-26 29 100, info@betapublishers.nl

Abonnementen:
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822
1910 VB Uitgeest
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)
klantenservice@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk gewenst moment ingaan. Wij hanteren de opzegregels uit het verbintenissenrecht. Wij gaan ervan uit dat Chemische Feitelikheden altijd wordt ontvangen uit hoofde van het beroep.

Hierdoor wordt het abonnement automatisch met een jaar verlengd tenzij 2 maanden vóór de einddatum een opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelikheden geeft via de website toegang tot tien nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

Tarieven vanaf 2013
Voor particulieren:
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 81,95.
Leden van KNCV, KVCV en NVON krijgen € 10,- korting.

Voor bedrijven en (onderwijs)instellingen:
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 246,-.

GELATINE

editie 71
nummer 295
juli 2013

Met dank aan:

- Dr. Frits de Wolf, Wageningen UR Food & Biobased Research
frits.dewolf@wur.nl