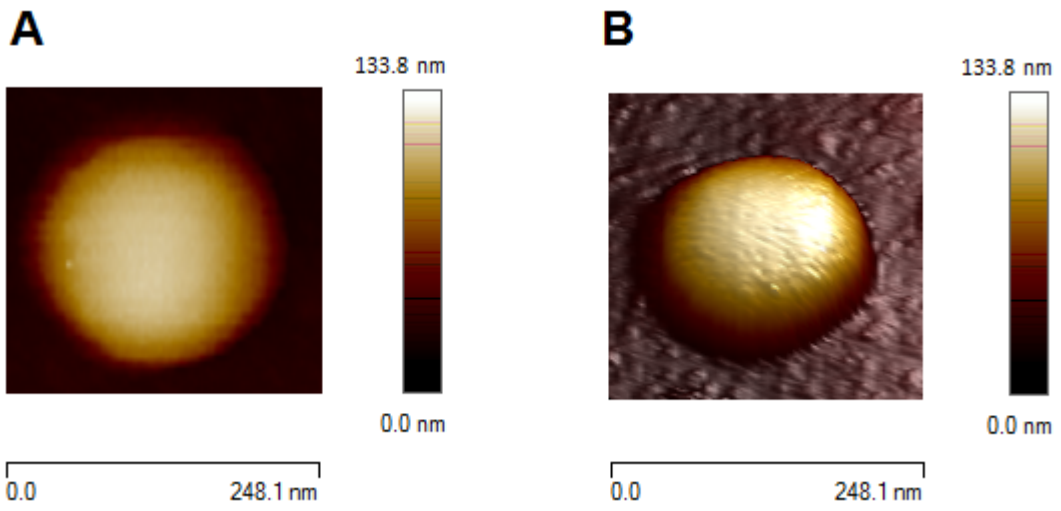
Buigzaamheid in de menselijke cel

Bachelorstudenten natuurkunde aan de Universiteit van Amsterdam doen in hun laatste jaar een onderzoeksproject dat wordt afgesloten met een scriptie. The Quantum Universe schreef een wedstrijd uit: schrijf een korte populariserende samenvatting van je scriptie waarin je voor een breed publiek uitlegt welk onderzoek je gedaan hebt. Vorige maand plaatsten we de samenvatting van de winnaar; vandaag publiceren we de samenvatting van Bart Auée, die een eervolle vermelding in de wacht sleepte.

Buigzaamheid in de menselijke cel

Cellen zijn de bouwstenen van het leven. Ze bevatten de complete genetische informatie van een levend wezen op de kleinste schaal. Om vervoer van informatie tussen en binnen cellen mogelijk te maken, scheiden cellen zogenoemde *vesikels* af – zie afbeelding 1. Deze vesikels zijn ongeveer een miljoen keer kleiner in volume dan een cel en bestaan uit celmembraan. Buiten de cel kunnen vesikels worden aangetroffen in de meeste lichaamsvloeistoffen. Zulke vesikels worden ook wel *extracellulaire vesikels* genoemd.



Afbeelding 1. Vesikels.Met behulp van atoomkrachtmicroscopie zijn in dit onderzoek respectievelijk twee- en driedimensionale afbeeldingen van vesikels verkregen.

Tot aan het eind van de 20e eeuw was relatief weinig bekend over extracellulaire vesikels. Met de enorme toename in het onderzoek naar dit type vesikel is echter ontdekt dat tumoren vesikels afscheiden die het verspreiden en groeien van de tumor bevorderen. Door zulke vesikels waar te nemen in bloed of urine, kan men kanker vroegtijdig diagnosticeren. In potentie zouden extracellulaire vesikels ook kunnen worden gebruikt voor het vervoeren van medicatie naar cellen. Kunstmatige vesikels – beter bekend als *liposomen* – worden tegenwoordig gebruikt voor het vervullen van deze functie, maar natuurlijke, extracellulaire vesikels zouden hierop wellicht een meer biocompatibele variant zijn. De mogelijkheden om bijwerkingen te minimaliseren en doelgerichtere medicatie te realiseren zijn veelbelovend.

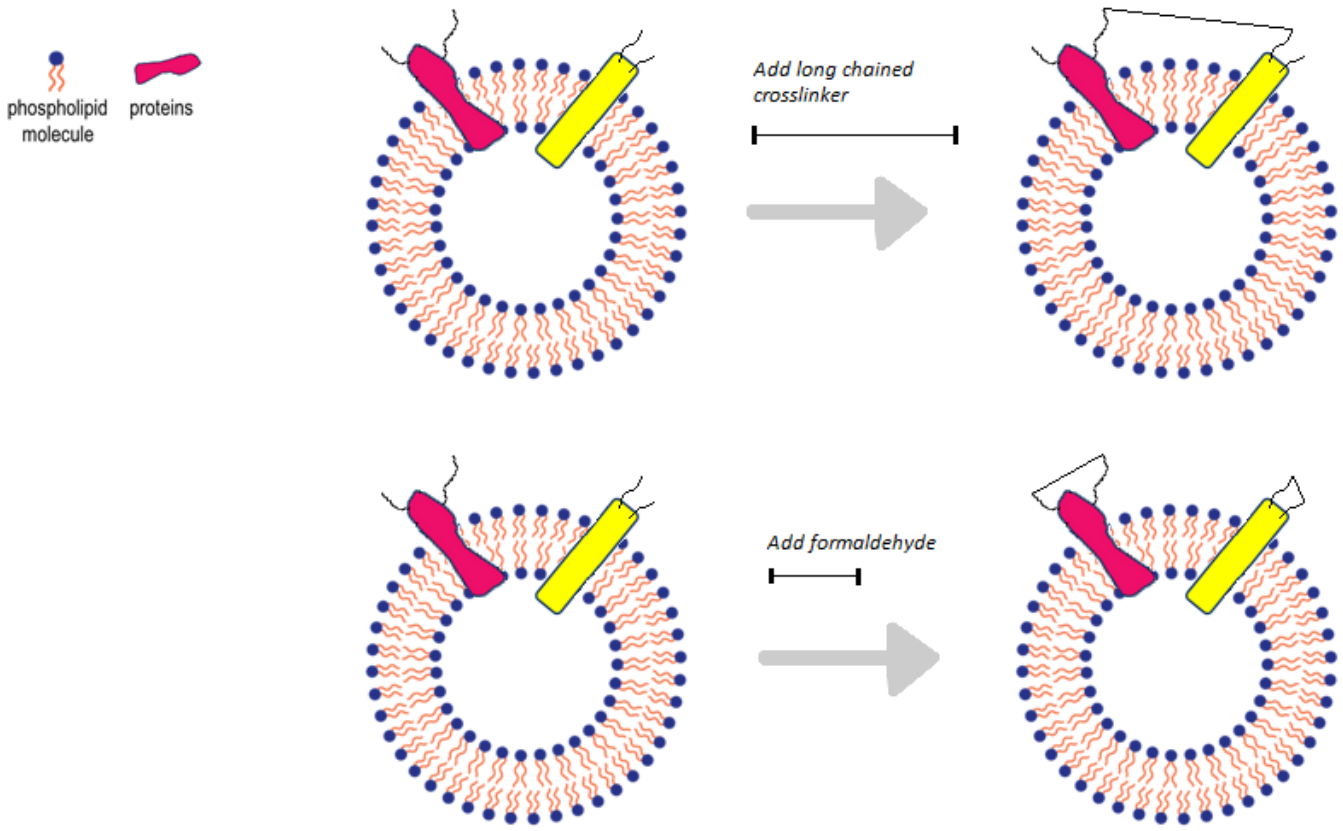
Verschillende mechanische eigenschappen zoals grootte en vorm beïnvloeden de opname van extracellulaire vesikels door cellen. Vesikels die worden opgenomen door cellen zijn meestal kleiner dan 200 nanometer. Verder is met recent onderzoek aangetoond dat vesikels makkelijker door cellen worden opgenomen wanneer ze stijver zijn. Stijfheid is een natuurkundige grootheid is die afhangt van grootte en vorm. Bedenk bijvoorbeeld dat een kort stuk karton moeilijker te buigen is dan een lang stuk van hetzelfde karton. Om over de buigbaarheid van vesikels in het algemeen een uitspraak te doen, heb ik in mijn bacheloronderzoek gekeken naar de *buigmodulus*. De buigmodulus is een natuurkundige grootheid die *niet* van grootte en vorm afhangt en dus kan worden gebruikt om verschillende groepen vesikels te vergelijken. Voor het bepalen van de buigmodulus is in de onderzoeksgroep waar ik mijn project deed een theoretisch model ontwikkeld waarin slechts de grootte en stijfheid van de vesikels en de druk erin benodigd zijn.

Het doel van dit onderzoek was om de buigmodulus van extracellulaire vesikels te vergroten. De gebruikte extracellulaire vesikels zijn afgescheiden van bloedcellen van gezonde donoren. In het celmembraan van natuurlijke vesikels bevinden zich eiwitten. Door deze eiwitten te koppelen met covalente bindingen, is geprobeerd een netwerk tussen deze eiwitten te maken. Hierbij is gebruik gemaakt van chemische reacties die *crosslink-reacties* worden genoemd.

Aangezien de onderzochte vesikels kleiner zijn dan de golflengtes in het zichtbare spectrum,

zijn ze niet in kaart gebracht met een lichtmicroscoop maar met een atoomkrachtmicroscoop. Een dergelijke microscoop is in staat een oppervlakte af te tasten met een scherpe naald. Doordat deze naald vast zit aan een hefboompje waarop continu een laser wordt gericht, kunnen veranderingen in de hoogte in kaart worden gebracht met behulp van variaties in het opgevangen lasersignaal. Naast het in beeld brengen van vesikels (waarmee de straal bepaald kan worden), kan een atoomkrachtmicroscoop heel kleine krachten uitoefenen, op de nanonewtonschaal (een miljoenste van een miljoenste van de kracht die nodig is om een appel op te tillen).

Door de effecten van deze krachten op de vesikels te analyseren, kan men de stijfheid en druk binnen de vesikels bepalen. Na het berekenen van de buigmodulus van de vesikels voor en na de crosslink-reacties, is beoordeeld of de chemische reacties het beoogde effect hebben gehad. Uit dit project is gebleken dat de onderzochte vesikels waarschijnlijk veerkrachtiger zijn geworden. Eerder onderzoek heeft namelijk aangetoond dat vesikels bij blootstelling aan relatief grote krachten van 10 nanonewton een ineenstorting vertonen in grofweg 40% van de gevallen. Daarentegen is voor de vesikels die de crosslink-reacties ondergingen een ineenstorting van het membraan gevonden voor slechts ongeveer 18% van de gevallen.



Afbeelding 2. Verschillende crosslink-reacties.Schematische weergave van mogelijk vervolgonderzoek. Bij de nieuwe (bovenste) crosslink-reactie is te zien hoe met het gebruik van een langere keten, de kans op het ontstaan van een netwerk tussen de eiwitten toeneemt.

Dit resultaat was echter niet terug te vinden in een toename van de buigmodulus. Wel zijn er nieuwe ideeën ontstaan om dit doel mogelijk in vervolgonderzoeken te bereiken. Het vermoeden dat tijdens ons onderzoek is ontstaan, is dat de crosslink-reacties hebben gezorgd voor covalente bindingen in *individuele* eiwitten van de vesikels. Om in plaats daarvan een *netwerk* van covalente bindingen te creëren tussen verschillende eiwitten van een vesikel, zouden in de toekomst crosslink-reacties kunnen worden gebruikt waarbij de covalente binding wordt gevormd door een langere keten. Als ons vermoeden klopt, zou met deze aanpak een toename van de buigmodulus gerealiseerd kunnen worden. De toepassingen hiervan zijn veelbelovend!