

‘We zochten iets anders’

Cellen bouwen in een reageerbuisje

Vinden wat je niet zoekt. Onderzoekers van Physical Chemistry and Soft Matter ontdekten per toeval een nieuwe en simpele manier om containers te maken zo klein als cellen. Het kan de basis zijn om ooit een levende cel na te maken.

Tekst Stijn Schreven

Zoiets hadden ze nog nooit gezien. Fysisch-chemici Ketan Ganar en Siddharth Deshpande onderzochten de eigenschappen van druppels in water, maar werden tijdens het onderzoek totaal verrast: door toevoeging van het eiwit actine aan de druppels ontstonden plotseling containers van cel-formaat, waarin de onderzoekers celprocessen konden uitvoeren. Ze ontdekten daarmee bij toeval een simpele methode om een complexe structuur te bouwen. Een voorbeeld van serendipiteit.

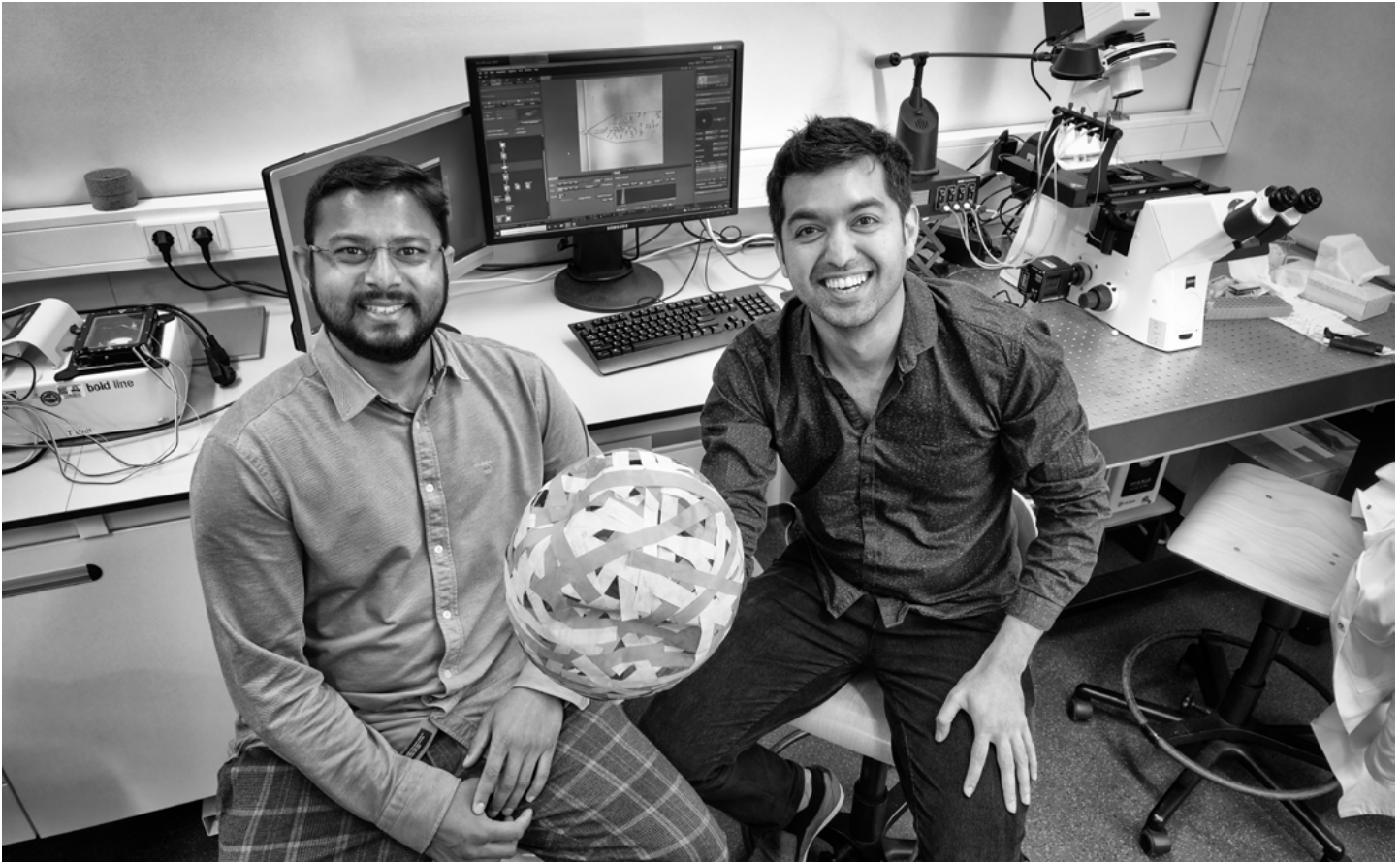
Promovendus Ganar onderzocht in eerste instantie condensaten, druppels die rondzweven in water. De druppels mengen niet met het water eromheen omdat ze een hoge concentratie hebben van bepaalde stoffen. Zulke druppels komen ook voor in levende cellen. ‘De condensaten – de druppels – in de cel spelen een rol in neurodegeneratieve ziekten zoals Alzheimer en Parkinson’, legt universitair docent Deshpande uit. Een defect in eiwitten in het condensaat kan de fysische eigenschappen van het condensaat veranderen, waardoor de celstructuur ineenstort. Ganar maakte in een reageerbuisje vergelijkbare druppels als in de cellen om het gedrag ervan te bestuderen. Hij voegde aan water het positief geladen eiwit polylysine

toe en een negatief geladen energiedrager (ATP). Positief en negatief trekken elkaar aan en vormen zo druppels.

Druppel met gat

Het doel van de onderzoekers was om de interactie tussen condensaten en het celskelet te bestuderen. Het celskelet is onder meer gemaakt van actinefilamenten, snoeren van het eiwit actine. Ze zorgen voor stevigheid van de cel en zijn de snelwegen waarlangs in de cel veel stoffen vervoerd worden. ‘Voor de vorming van die eiwitsnoeren heeft actine energie nodig,’ vertelt Ganar, ‘en wij wilden weten of die energie uit het condensaat gehaald wordt.’ Actine bleek na toevoeging de buitenkant van de druppel te bedekken. Het haalde vervolgens de energie – (ATP) uit de druppel, waardoor die kromp. ‘In onze experimenten namen we een controleproef op met een andere energiedrager, (GTP),’ legt Ganar uit. ‘Daar kan actine niets mee.’ De druppel verschrompelde daarom niet. ‘Maar we testten ook een condensaat met de helft GTP en de helft ATP. Gek genoeg zagen we vervolgens een klein gaatje in de druppel.’ Die ontdekking werd gedaan door bachelorstudent Liza Leijten, medeauteur van het artikel in *ACS Synthetic Biology*. In eerste instantie negeerden de onderzoekers het gat

‘Gek genoeg zagen we een klein gaatje in de druppel ontstaan’



Ketan Ganar (links) en Siddharth Deshpande met een papier-maché-model van hun actinosoom. Foto Guy Ackermans

in de druppel. ‘We begrepen het niet en waren naar iets anders op zoek’, vertelt Deshpande. Tot ze vastliepen. Ganar: ‘We wilden de krimp van de druppel beheersen, maar er waren zoveel factoren die je kon veranderen. Toen keken we naar die gekke tussensituatie en probeerde ik de resultaten van de bachelorstudent te reproduceren.’ Dat lukte, telkens ontstond een gat in de druppel als zowel ATP als GTP aanwezig waren. Een ratio van 70 procent GTP en 30 procent ATP was optimaal om gaten te vormen.

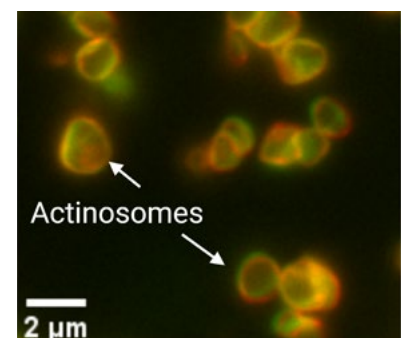
Met die ratio van de energiedragers ATP en GTP vormde de actine in korte tijd snoeren rondom de druppel, ten koste van het ATP. Als gevolg verplaatsten de polylysine-eiwitten zich ook naar de rand van de druppel en verstregelden zich met de actinesnoeren. De binnenkant van de cel was leeg geraakt en de buitenkant was een stugge laag van eiwit geworden. De druppel was veranderd in een holle container zo groot als een cel, zo’n twee tot vijf micrometer.

Eiwitten maken

‘Zoiets had ik nog nooit gezien’, vertelt Deshpande enthousiast. ‘Het was een microcontainer die we in grote aantallen konden maken door stoffen bij elkaar te pipetteren.’ De actinosomen – zoals de onderzoekers de containers noemen – vormen zich in 5 tot 10 minuten. ‘We hebben gewerkt met microfluidics om hetzelfde doel te bereiken, maar dat is enorm tijdrovend. Plotseling was

daar een simpele methode om hetzelfde te doen.’

Voor Ganar kwam de euforie later. ‘Toen we erin slaagden om biologische reacties uit te voeren in de holle ruimte van de container, werd ik enthousiast.’ De chemici testten het ‘centrale dogma in biologie’, aldus Ganar: de eiwitsynthese uit RNA. ‘Het is een complexe reactie, zeker in vitro is het moeilijk te bereiken. Maar het lukte.’ Daarmee vormt de container een stukje in de puzzel van een grotere ambitie: een synthetische cel maken. Een cel door mensen gebouwd uit allerlei onderdelen, als lego-stenen. De onderzoekers zien verschillende toepassingen voor de containers, bijvoorbeeld in medische wetenschap. ‘Het interactieve membraan van de actinosoom maakt het interessant om dingen in te kapselen,’ aldus Deshpande. ‘Als we nog kleinere containers kunnen maken, zouden we er medicijnen in kunnen verpakken en ze gericht kunnen afgeven in het lichaam.’ ■



Microscopische weergave van actinosomen die zijn samengesteld uit polylysine (groen) en actine (rood). • Foto Ketan Ganar