

Raadsels in de cel beter begrepen

Afgelopen juni werden de winnaars van de jaarlijkse [NWO-Spinozapremie 2018](#) bekend gemaakt. Onder de winnaars van de belangrijkste wetenschappelijke prijs in Nederland was natuurkundige Marileen Dogterom van de TU Delft. Zij werd geroemd vanwege haar pionierend werk aan het krachtenspel in het cytoskelet in levende cellen, met name vanwege haar onderzoek naar de zogenaamde microtubuli. Dankzij haar onderzoek hebben wij nu een beter begrip van hoe deze celonderdelen ondanks hun grote dynamiek toch veel stabiliteit aan een cel kunnen verlenen.

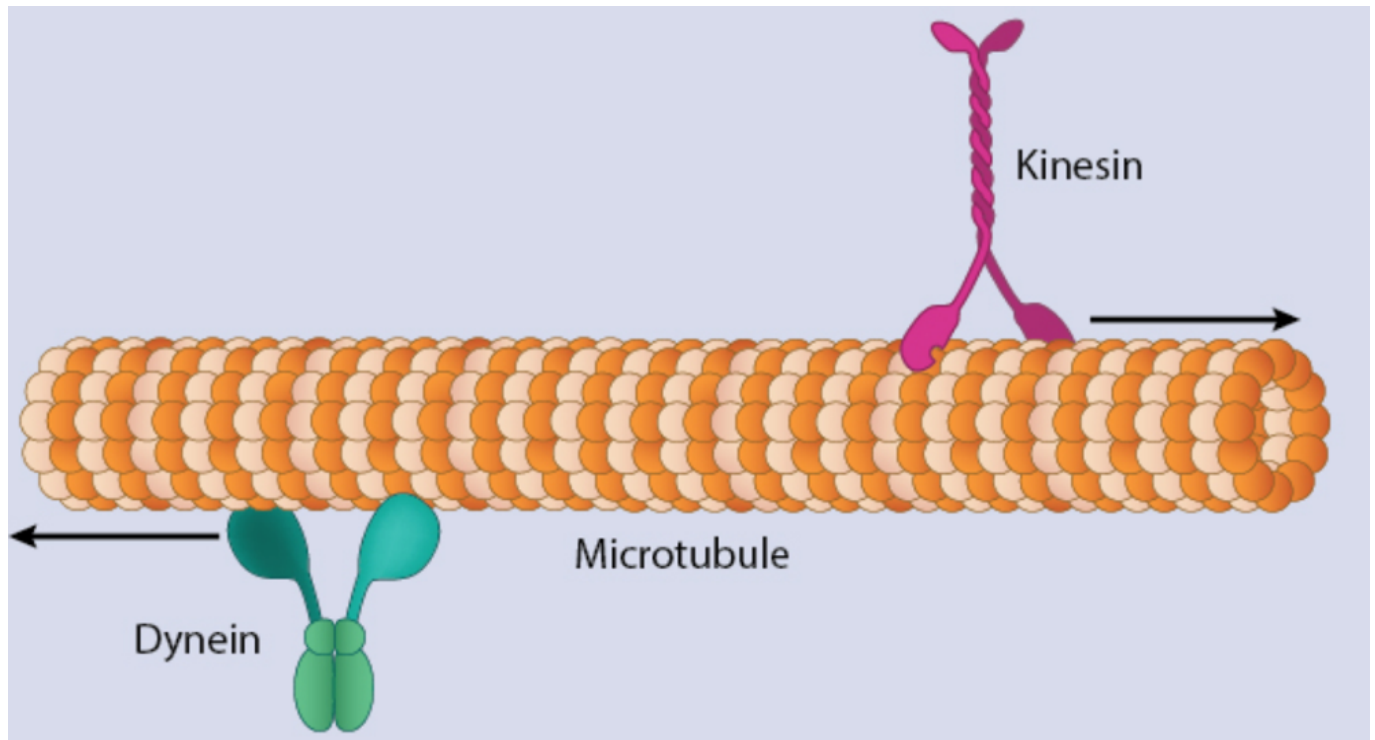


Afbeelding 1. Marileen Dogterom. Foto van [Dogteroms website](#) bij de TU Delft.

Allereerst is het van belang om te weten wat het cytoskelet van een cel precies is. Een cel is, ondanks haar kleine formaat, zeer complex. Zij bestaat uit tal van onderdelen zoals *mitochondriën* die energie omzetten, een *celkern* die het DNA beschermt en een *celmembraan* waarlangs de uitwisseling met de omgeving plaatsvindt. Om te zorgen dat zo'n cel niet als een pudding in elkaar zakt, is er een cytoskelet. Dit verleent stevigheid aan een cel maar zorgt er bijvoorbeeld ook voor dat de cel van vorm kan veranderen. Het cytoskelet kan zichzelf opbouwen en weer afbreken, waardoor een cel zich bijvoorbeeld kan verplaatsen of delen.

Microtubuli

Onderdeel van dat cytoskelet zijn de zogenaamde *microtubuli*. Microtubuli zijn opgebouwd uit ringen van eiwitten, die samen een holle buis vormen. Zij spelen een rol bij tal van processen in een cel.



Afbeelding 2. Een microtubulus.Schematische tekening van een microtubulus met twee motoreiwitten.

Afbeelding: mechanobio.info.

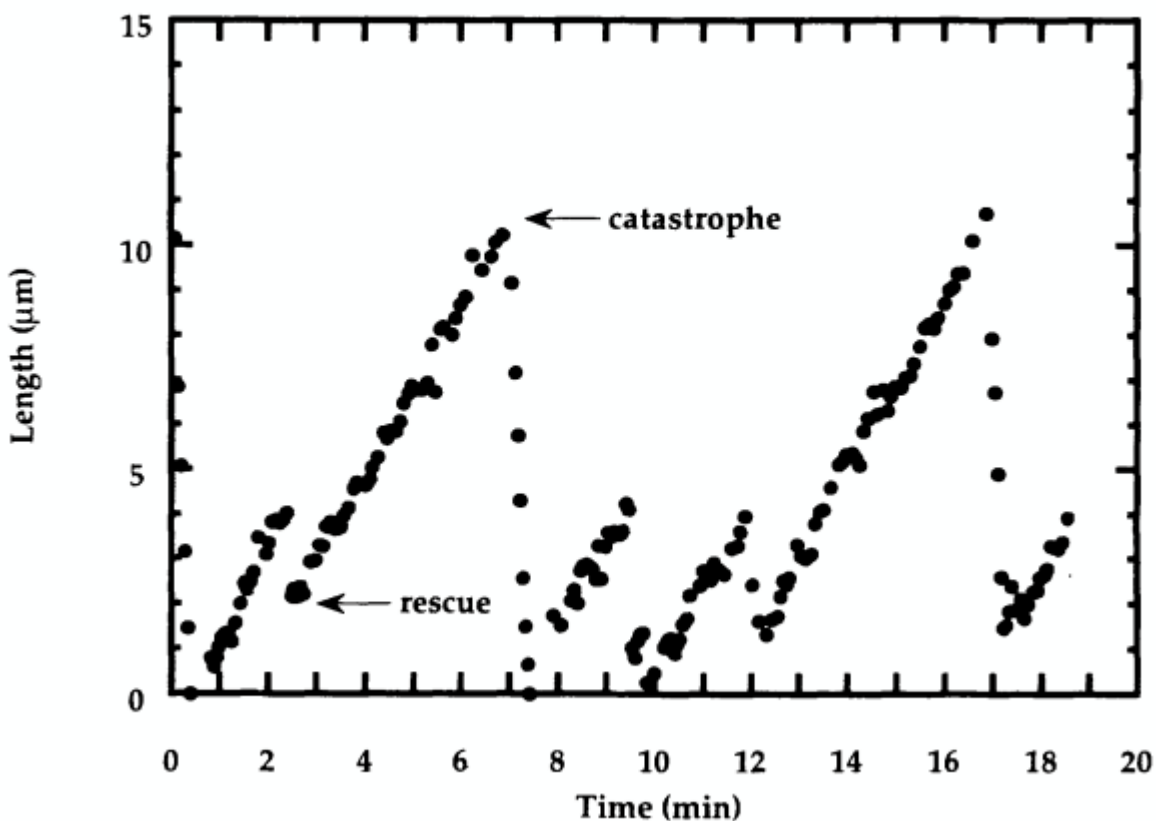
Zo is transport van verschillende stoffen van enorm belang voor cellen. Ja, cellen zijn zelf heel klein, maar de stoffen die erin voorkomen zijn nog veel kleiner, dus het kan heel lastig zijn om een stof van bijvoorbeeld het midden van de cel naar het uiteinde te krijgen. Er zijn eiwitten (de *motoreiwitten*) die stoffen kunnen dragen en transporteren, maar daarvoor moeten ze wel over een weg kunnen 'lopen'. Deze weg wordt gevormd door een microtubulus. Om een idee te krijgen van hoe dat eruitziet, kun je dit filmpje bekijken:

Daarnaast spelen microtubuli ook een grote rol bij celdeling. Bij een celdeling is het doel om een nieuwe cel te creëren, die een exacte kopie is van de vorige. Om dit te bereiken, wordt bij een celdeling eerst een kopie gemaakt van het DNA van de cel. De kopieën van het DNA en de originelen worden vervolgens vanuit het midden van de cel naar de zijkanten

getrokken. Dat uit elkaar trekken gebeurt weer door microtubuli, die zich aan het (gekopieerde) DNA hechten.

Groeien en krimpen

Microtubuli zijn dus zeer belangrijke celonderdelen, en het is daarom van belang om goed te begrijpen hoe zij in staat zijn hun functies te vervullen. Dat blijkt echter nog niet zo eenvoudig. Wat het lastig maakt, is dat je op grond van de functies van de microtubuli zou verwachten dat microtubuli redelijk stabiele objecten zijn. Het tegendeel is echter waar, want microtubuli blijken doorlopend bezig te zijn met groeien en krimpen (daarom worden ze ook *dynamisch* genoemd). Als je dus kijkt naar de ontwikkeling van een individuele microtubulus dan zal je zien dat de lengte ervan heel wisselend is. Dit zie je goed in afbeelding 3. Om echter te kunnen functioneren als 'weg' voor transport moet de lengte van de microtubuli stabiel zijn, en om chromosomen te kunnen scheiden moeten de microtubuli simpelweg korter worden. Hoe kan dit mogelijk zijn als een microtubulus door het constant wisselend krimpen en groeien zulk onstabiel gedrag laat zien?



Afbeelding 3. Groei en krimp. De ontwikkeling van de lengte een microtubulus in de loop van de tijd. Te zien is hoe een microtubulus stopt met groeien en begint te krimpen (catastrophe) en andersom (een rescue).

Afbeelding uit: D.K. Fygenson et al., Phys Rev E50: 1579, 1995.

Marileen Dogterom bedacht tijdens haar promotieonderzoek samen met haar promotor Stanislas Leibler daarvoor het volgende: je moet niet alleen kijken naar wat één microtubulus doet, maar ook naar wat het collectieve gedrag van microtubuli is. In dat geval kun je namelijk over gemiddeldes spreken: als microtubuli groeien, zullen ze dat met een gemiddelde snelheid v_+ doen, en als ze krimpen doen ze dat met een gemiddelde snelheid v_- .

Voor het collectief kun je ook bepalen hoe vaak een overgang van krimpen naar groeien plaatsvindt (de frequentie r_-). Omdat een microtubulus hierbij gered wordt van de teloorgang spreekt men van een *redding* (rescue). Het tegenovergestelde van redding wordt een *catastrofe* genoemd. Hierbij vindt er een overgang plaats van groeien naar krimpen. Bij zo'n overgang naar krimpen wordt een microtubulus afgebroken, vandaar deze naam. Ook bij deze overgang kan je voor het collectief bepalen hoe vaak het plaatsvindt (de frequentie r_+).

Dynamische stabiliteit

Je kunt je wel voorstellen dat de relatie tussen deze vier parameters doorslaggevend is voor het collectieve gedrag van de microtubuli. Als er veel reddingen plaatsvinden terwijl de groeisnelheid hoog is, verwacht je uiteindelijk dat het collectief van microtubuli groeit. Tegelijkertijd verwacht je dat dit juist niet gebeurt bij veel catastrofes en een hoge krimpsnelheid. Dogterom en Leibler lieten zien dat de doorslaggevende verhouding tussen deze parameters de volgende is:

$$V = (v_+ r_- - v_- r_+) / (r_+ + r_-)$$

Als $V > 0$ dan is een catastrofe zeldzaam, en zal er dus groei zijn van de microtubuli. Bij $V < 0$ is er echter geen collectieve krimp van de microtubuli! Als $V < 0$ vinden er namelijk zoveel catastrofes plaats dat er een evenwicht ontstaat tussen krimpen en groeien, waardoor de microtubuli een stabiele lengte krijgen. Als een microtubulus dan begint te krimpen, waardoor het transport op die microtubulus geblokkeerd wordt, is dat niet zo erg omdat er wel een andere microtubulus zal zijn die juist aan het groeien is en zo juist wel afgerond transport

mogelijk maakt. Zo wordt toch uiteindelijk getransporteerd wat nodig is.

Een dergelijk systeem dat tegelijkertijd dynamisch en constant is, wordt een 'dynamische stabiliteit' genoemd. Het model dat Leibler en Dogterom hiervoor in de jaren 90 ontwikkeld hebben wordt nog steeds gezien als het basismodel voor het gedrag van microtubuli. Dogterom heeft sindsdien natuurlijk niet stilgezeten en heeft ook op andere vlakken belangrijke bijdrages geleverd aan het onderzoek naar microtubuli. De Spinozajury sprak daarom van iemand die 'haar vakgebied naar een hoger plan tilt, zowel in Nederland als internationaal'. De 2,5 miljoen euro die verbonden is aan de prijs zal dan ook goed van pas komen, want inmiddels is Dogterom al een flink stappen verder: tegenwoordig houdt zij zich bijvoorbeeld bezig met het bouwen van een kunstmatige cel.