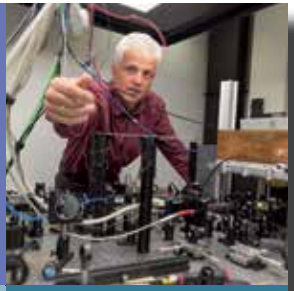
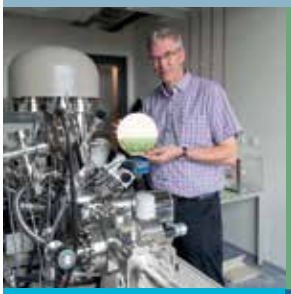


Het bionano-avontuur

Bouwen aan de levende cel



Het bionano-avontuur

Bouwen aan de levende cel

Colofon

Tekst en coördinatie: Astrid Smit
Eindredactie: Gaston Dorren
Wetenschappelijk advies: Marileen Dogterom
Fotografie: Patricia Nauta
Infographics: Sebastiaan Donders
Ontwerp: Hanneke Verheijke, Avant La Lettre
Druk: Damen Drukkers

ISBN nummer: 978-90-809753-5-4

COMMISSIE COGEM GENETISCHE MODIFICATIE

© COGEM, 2017
Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Commissie Genetische Modificatie (COGEM), 2017. Het bionano-avontuur - Bouwen aan de levende cel.

Inhoudsopgave

4 **Voorwoord**
Een inkijk in de Nederlandse bionanotechnologie

6 **Inleiding**

8 **De opbouw van een cel**

9 **De machinerie van de eiwitproductie**

10 **Nanoscopie**

12 **Gijsje Koenderink**
‘We zoeken naar een generiek principe van celdeling’

18 **Bert Meijer**
‘Elk molecuul op aarde kunnen we nabouwen’

24 **Cees Dekker**
‘Binnen tien jaar een kunstmatige cel die zich autonoom deelt’

30 **Daniela Wilson**
‘Nanoraketjes door het lichaam laten navigeren’

36 **Alberg van den Berg**
‘We kunnen de evolutionaire selectie nabootsen’

42 **Gijs Wuite**
‘In de biologie is nog veel slecht begrepen’

48 **Han Zuilhof**
‘DNA is heel betrouwbaar bouwmateriaal’

54 **Mireille Claessens**
‘We hopen op termijn parkinson af te remmen’

60 **Sijbren Otto**
‘Naar een geheel nieuwe vorm van leven’

66 **Wilhelm Huck**
‘Een cel is geen machine’

72 **Tien interviews in vogelvlucht**

Een inkijk in de Nederlandse bionanotechnologie

Voorwoord

Wat hopen de onderzoekers te bereiken op het grensvlak van biologie en nanotechnologie?

Sinds de Groningse chemicus Ben Feringa in 2016 de Nobelprijs voor scheikunde heeft gewonnen, weet bijna heel Nederland ongeveer wat nanotechnologie is: wetenschap en techniek op de miljoenste millimeter. Een motor bijvoorbeeld, maar dan gebouwd op deze minuscule schaal. Feringa deed dat, en werd er wereldberoemd mee.

Wat kunnen de nanotechnologen nog meer? Wat hopen ze met hun onderzoek te bereiken? En vooral: wat hopen ze te bereiken in de bionanotechnologie, het grensvlak van biologie en nanotechnologie? Dat is wat de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), die de overheid adviseert over de ontwikkelingen in de biotechnologie, graag wil weten. In 2004 verkende ze de horizon van het nieuwe vakgebied al eens, en nu, meer dan tien jaar later, doet de COGEM dat opnieuw, ditmaal in de vorm van tien interviews met Nederlandse nanotechnologen.

De COGEM volgt de bionanotechnologische ontwikkelingen in den brede, maar haar bijzondere belangstelling gaat uit naar autonome, zichzelf delende nano-eenheden. Zal het in de nabije toekomst mogelijk zijn die te maken? En zo ja, zijn daar risico's aan verbonden voor de omgeving dan wel voor de maatschappij als geheel? Overigens zijn de milieu- en gezondheidsrisico's van nanodeeltjes eerder al verkend door de Gezondheidsraad en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, dus die aspecten komen hier niet opnieuw aan bod.

De geïnterviewde wetenschappers zijn geselecteerd in samenspraak met Marileen Dogterom, hoogleraar bionanowetenschappen aan de TU Delft en Medical Delta-hoogleraar aan de Universiteit Leiden. Daarbij hebben we geprobeerd de belangrijkste onderzoeksrichtingen in beeld te brengen. Dit boek beoogt een zo representatief mogelijk beeld van het vakgebied in Nederland te geven, maar een compleet overzicht is het dus niet. Het biedt een inkijk in een stormachtig wetenschapsveld: de doelen die enkele hoofdrolspelers voor ogen hebben en de mogelijkheden die ze zien op een termijn van tien jaar.

Het biedt een inkijk in een stormachtig wetenschapsveld

Inleiding

Een haar is 80.000 nanometer dik, een bloedcel is 10.000 nanometer groot en een gemiddelde bacterie zo'n 1000 tot 5000. Neem daar dan weer een duizendste van en je belandt in de nanokosmos: de omgeving van de moleculen en de atomen, de bouwstenen dus van al het dode én levende materiaal op aarde. Dankzij geavanceerde microscopen (zie kader Nanoscopie) kunnen wetenschappers in die omgeving nu uitgebreid rondkijken en onderzoek doen.

De Amerikaanse natuurkundige Richard Feynman voorspelde in 1959 al de ontdekking van deze verborgen wereld. In zijn lezing 'There is plenty of room at the bottom', die hij hield voor de American Physical Society, kondigde hij de ongekende mogelijkheden aan. Eens zullen we zelfs met atomen kunnen schrijven, zei hij. Dertig jaar later kwam de voorspelling al uit: zijn land- en vakgenoot Don Eigler slaagde erin om de naam van zijn toenmalige werkgever IBM met 35 xenonatomen op een stukje metaal te schrijven.

Het bestuderen van de nanokosmos levert de wetenschap elke dag nieuwe ontdekkingen op

Het bestuderen van de nanokosmos levert de wetenschap inderdaad elke dag nieuwe ontdekkingen op. Nanotechnologen zien niet alleen hoe moleculen en atomen werkelijk in elkaar zitten en functioneren, ze weten die moleculen ook te veranderen en er totaal nieuwe materialen mee te bouwen. Inmiddels bekende voorbeeld zijn de buckyballen, grafeen en de opgerolde variant daarvan, nanobuisjes. Nanotechnologen ordenen de koolstofatomen op een andere manier dan de natuur doet, waardoor de nieuwe koolstofmoleculen bijzondere eigenschappen hebben. Nanobuizen bijvoorbeeld, waarmee Cees Dekker van de Technische Universiteit Delft in de jaren negentig furore maakte, geleiden warmte en elektriciteit, zijn superlicht, soepel en honderd keer zo sterk als staal. En grafeen is dan nóg weer dubbel zo sterk.

Ben Feringa *foto: Pi Frisk, RUG*

De nanomachine van de Groningse scheikundige en Nobelprijswinnaar Ben Feringa is een recenter bekend voorbeeld van de bouwkunde die dankzij nanotechnologie mogelijk is geworden. Hij maakte in 1999 van kool-, water-, zuur- en stikstofatomen een molecuul met roterende elementen die reageren op ultraviolet licht. In 2011 bouwde hij zelfs een nanokar van vier nanometer lang. Vier atomaire groepen vormen de wielen, die met koofstofbindingen vast zitten aan het chassis van het molecuul. Inmiddels bestaan er tientallen soorten nanokarren, en dit voorjaar werd er een race mee gehouden in Toulouse. De nanomachines van nu doen denken aan de elektromotoren rond 1830, aldus het Nobelcomité vorig jaar december. Toentertijd had men nog geen idee dat die motoren ooit wasmachines, ventilators en elektrische treinen zou aandrijven; nu is nog niet te voorspellen wat de nanomachines ooit gaan doen. Feringa hoopt er ooit gericht medicijnen mee af te leveren in het lichaam.

Met de nieuwste microscopen kunnen nanotechnologen ook het leven beter bestuderen. Dat is het terrein van de bionanotechnologie. Hoe zitten de moleculen van een cel, zoals DNA en RNA, nu precies in elkaar? Hoe de eiwitten? Hoe functioneren ze? Waarom werken ze zoals ze werken? Hoe werken ze samen? Als we de eigenschappen van de moleculen beter begrijpen, kunnen we die dan ook andere functies laten vervullen, zoals het zuiveren van water? Of kunnen we met de nieuwe kennis het leven nabouwen, al dan niet met dezelfde moleculen, al dan niet gebruikmakend van de principes van de biologie?

In Nederland hebben sinds 2000 overheid en bedrijfsleven samen flink in nanotechnologie geïnvesteerd. Dat gaat via programma's als Nanoned (235 miljoen), Nanonext (251 miljoen), Nanofront (51 miljoen), Functionele Moleculaire Systemen (27 miljoen) en Building a Synthetic Cell (19 miljoen). Ook gaat de 2,5 miljoen euro van de Spinozaprijs, toegekend door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), geregeld naar nanotechnologen. Vier van de geïnterviewde onderzoekers wonnen die in eerdere jaren; in 2017 ging het bedrag naar Michel Orrit, hoogleraar spectroscopie aan de Universiteit Leiden.

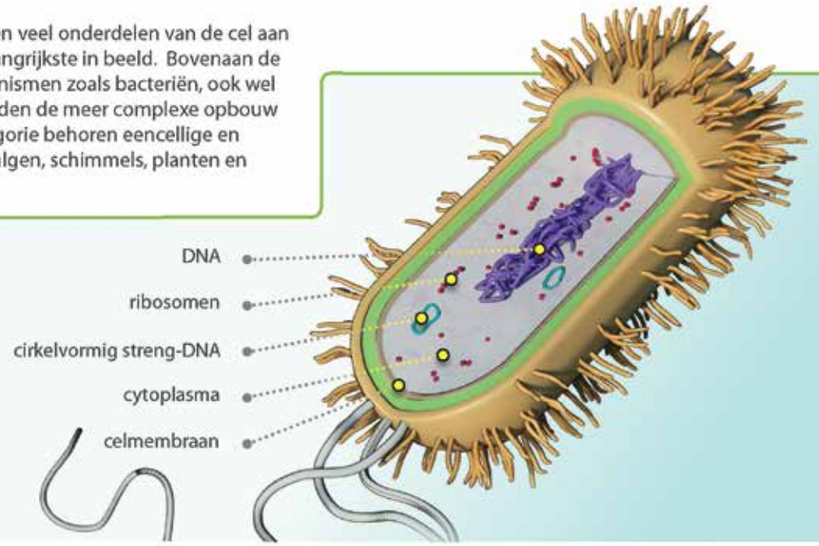
Als gevolg daarvan is op de Nederlandse universiteiten een flinke nanotechnologie-gemeenschap ontstaan. Die haalt de ene na de andere Europese subsidie binnen en publiceert zeer geregeld in vooraanstaande wetenschappelijke bladen als *Nature, Science* en *Cell*. Het functioneren van de cel – het begrijpen van het leven – krijgt daarin steeds meer aandacht. De tien interviews in dit boek laten zien in welke richting de bionanotechnologie zich momenteel beweegt.

Het functioneren van de cel – het begrijpen van het leven – krijgt daarin steeds meer aandacht

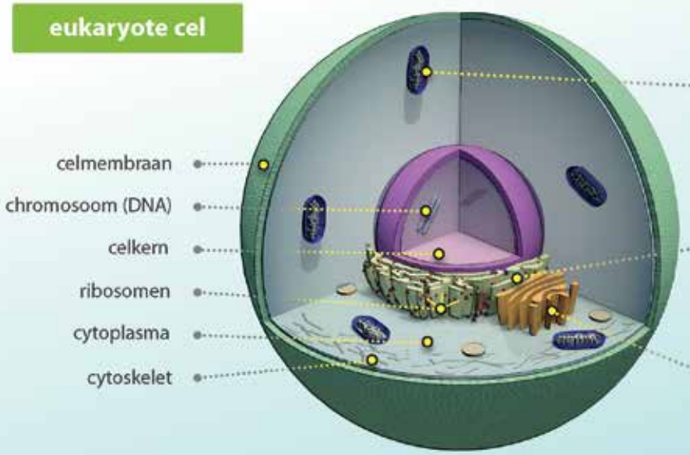
De opbouw van een cel

In de interviews hierna komen veel onderdelen van de cel aan de orde. Daarom hier de belangrijkste in beeld. Bovenaan de opbouw van eencellige organismen zoals bacteriën, ook wel prokaryoten genaamd. Beneden de meer complexe opbouw van eukaryoten. Tot die categorie behoren eencellige en meercellige organismen als algen, schimmels, planten en dieren, inclusief de mens.

prokaryote cel

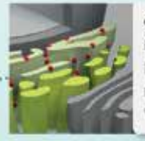


eukaryote cel



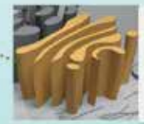
mitochondriën

Energiecentrale van de cel, met eigen DNA.



endoplasmatisch reticulum met ruw en glad deel

In het ruwe deel zitten de ribosomen waar de eiwitten worden gemaakt.

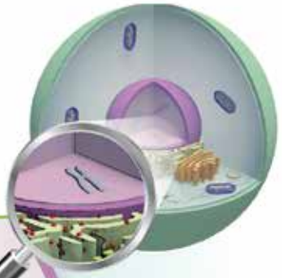


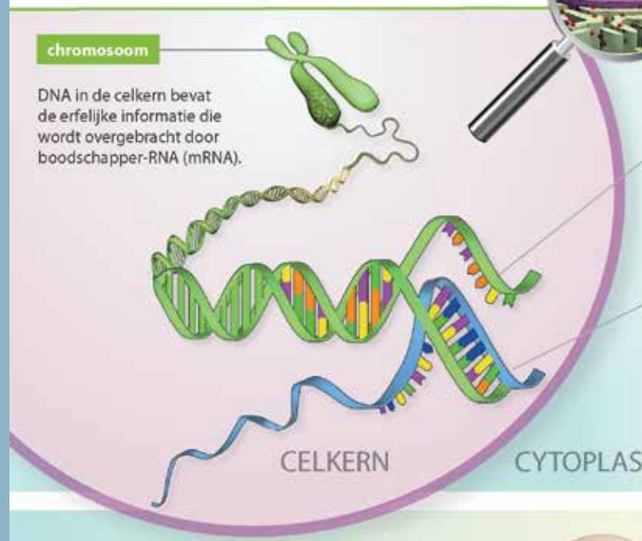
golgi-apparaat

Eiwitten worden hier opgeslagen, omgebouwd en op transport gezet.

De machinerie van de eiwitproductie

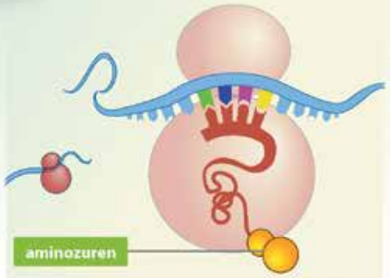
Cellen maken voortdurend eiwitten. Die productie begint in de celkern bij het DNA en eindigt bij de ribosomen. Booschapper-RNA brengt de boodschap van het DNA over naar de ribosomen, waar de eiwitten in elkaar worden gezet.



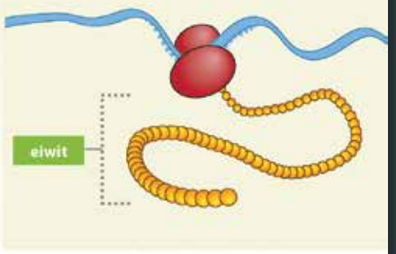


DNA en RNA bevatten beide vier soorten nucleïnebasen: adenine, guanine, cytosine en thymine (in DNA) of uracil (in RNA).

Het mRNA wordt van de kern naar het cytoplasma (celvloeistof) getransporteerd.



Ribosomen binden aan het mRNA en gebruiken dat als 'leesraam'. Complementair RNA met bijbehorend aminozuur bindt aan mRNA.



Ribosomen koppelen de aminozuren aan elkaar waardoor er eiwitten worden gevormd.

Nanoscopie

Met een traditionele lichtmicroscoop kun je geen details van minder dan 250 nanometer zien. Lange tijd werd dan ook aangenomen dat het onmogelijk zou blijven atomen en losse moleculen waar te nemen, aangezien die 10 tot zelfs 0,1 nanometer klein zijn. Maar de elektronen-, rastertunnel-, tast- en superresolutiemicroscoop hebben daar verandering in gebracht. Hoe werkt microscopie op de nanometer, oftewel nanoscopie?

De elektronenmicroscoop

De *elektronenmicroscoop* werd in de jaren dertig uitgevonden door de Duitse natuurkundige Ernst Ruska. Dit type microscoop richt een bundel elektronen op een object. Het patroon dat elektronen daarna volgen, vertelt iets over de vorm van het object. De eerste modellen toonden alleen details van minstens 200 nanometer, nu reiken ze tot één enkele nanometer. Het nadeel van een elektronenmicroscoop is dat het preparaat zich in een vacuüm bevindt. Gevoelig biologisch materiaal kon je er tot voor enkele jaren niet mee onderzoeken, omdat dat niet bestand was tegen de noodzakelijke behandelingen, zoals drogen, kleuren of plastificeren. Maar nu is cryo-elektronenmicroscopie sterk in opmars. Daarbij wordt biologisch materiaal snel diep ingevroren en in de microscoop gelegd. Dat legt een nieuwe wereld bloot: de inrichting van de cel.

Dat legt een nieuwe wereld bloot: de inrichting van de cel

De rastertunnelmicroscoop

De *rastertunnelmicroscoop* (STM: *Scanning Tunneling* Microscope) werkt heel anders. Hij tast het oppervlak van het te onderzoeken monster af met een heel dunne naald die elektriciteit geleidt. De naald komt zo dicht bij het oppervlak dat er elektronen van de atomen aan het oppervlak naar de naald kunnen vloeien, zodat er een stroompje ontstaat. De sterkte daarvan zegt iets over de hoogte van het oppervlak van het monster. De naald scant het hele oppervlak af en brengt daarmee de buitenkant van het monster in beeld. De monsters moeten wel min of meer plat en geleidend zijn. Daarnaast kun je met de STM ook losse, niet al te sterk gebonden atomen manipuleren, en wel door met de punt van de naald tegen de atomen aan te duwen. Dat was de techniek waarmee Don Eigler in 1989 de naam IBM met 35 xenon-atomen op nikkel wist te schrijven. Twee van zijn collega's bij IBM, Gerard Binnig en Heinrich Rohrer, hadden de STM begin jaren tachtig ontwikkeld en daar in 1986 de Nobelprijs voor natuurkunde voor gekregen, samen met de eerdergenoemde Ruska.

De (atomische) tastmicroscoop

De *(atomische) tastmicroscoop (AFM: Atomic Force Microscope)*, eveneens ontwikkeld door Binnig, kan ook niet-geleidend materiaal in beeld brengen. Dit type microscoop tast eveneens het oppervlak af met een ultrafijne naald, maar in plaats van de elektronenstroom meet het de kracht die de naald uitoefent op de atomen of moleculen. Bijna alles kan onder een atomische tastmicroscoop worden gelegd. Hij maakt zelfs de interacties zichtbaar, bijvoorbeeld de binding van een eiwit aan DNA, door meerdere opnames vlak na elkaar te maken.

De superresolutiemicroscoop

Om processen in levende cellen te volgen is de AFM weinig geschikt. Dat gaat dan weer beter met de *superresolutiemicroscoop* (voluit: superresolutie-fluorescentiemicroscoop), ontwikkeld in de beginjaren van deze eeuw. Dit microscooptype schijnt laserlicht op moleculen die gelabeld zijn met fluorescerende deeltjes. Hoe korter de golflengte van het laserlicht, des te meer detail wordt er zichtbaar, maar des te giftiger is het ook voor de cel. Om processen in een levende cel toch waar te kunnen nemen, moet dat laserlicht dus heel beperkt en zorgvuldig worden toegepast.

De Amerikanen Eric Betzig en William Moerner slaagden erin om met deze techniek de individuele moleculen (of eigenlijk hun fluorescerende labeltjes) aan en uit te zetten. Door moleculen in bijvoorbeeld een cel stuk voor stuk aan en uit te zetten, krijg je uiteindelijk een beeld van de hele cel. De Duitse natuurkundige Stefan Hell zette twee laserstralen in: één om fluorescerende moleculen te laten oplichten en één om een deel ervan weer te laten doven. Door een nanogebiedje zorgvuldig te scannen, ontstaat er een beeld van de moleculen die zich daar bevinden. De Amerikaanse en Duitse ontdekkers kregen in 2014 de Nobelprijs voor scheikunde, maar ook de Nederlandse natuurkundige en Spinozaprijswinnaar Michel Orrit heeft een belangrijke bijdrage aan deze vorm van nanoscopie geleverd. De methode is inmiddels wijdverbreid in biologisch en medisch onderzoek.

Door moleculen in een cel stuk voor stuk aan en uit te zetten, krijg je uiteindelijk een beeld van de hele cel

Gijsje Koenderink

Bijzonder hoogleraar fysica van biologische zachte materie (Vrije Universiteit) en verbonden aan het AMOLF

‘We zoeken naar een generiek principe van celdeling’

Samen met haar groep maakt Gijsje Koenderink kunstmatige cellen, voorlopig nog zonder DNA, maar al met celmembraan en -skelet. Ze probeert te achterhalen welke mechanische machinerie er nodig is voor celdeling. ‘We zijn al redelijk ver, maar nog niet bij de werkelijke celsplitsing.’

Wat is de rode draad in jullie onderzoek?

We willen begrijpen hoe levende cellen werken. We richten ons met name op de fysische aspecten, zoals deling, beweging en communicatie. Dat doen we door minimale cellen te maken: we halen onderdelen eruit en zetten die op een gecontroleerde manier weer bij elkaar. Daar doen we dan metingen aan. We kijken ook naar de biofysica van echte cellen, samen met onderzoekers van andere universiteiten. Zo werken we samen met een groep van de Universiteit Utrecht, die gespecialiseerd is in het celskelet, en met een Franse groep van het Institut Fresnel in Marseille. Die bestudeert hoe een organisme, de fruitvlieg, zich vanuit één cel ontwikkelt tot het hele insect van wel honderdduizend cellen.

We halen onderdelen eruit en zetten die op een gecontroleerde manier weer bij elkaar

Jullie bouwen de cel van onderaf aan op. Hoe doen jullie dat?

De machinerie in de cel bestaat uit eiwitten. Het skelet, waar we ons met name op richten, bestaat uit lange eiwitdraden. De bouwstenen daarvan kweken we op in genetisch gemodificeerde bacteriën. We hangen er ook nog een fluorescerend label aan, waardoor we ze met een microscoop makkelijk kunnen waarnemen. We hebben natuurlijk ook een celmembraan nodig. Dat maken we van lipiden, vetachtige stoffen dus. Daarvoor gebruiken we microflu-

idische technieken: we kunnen druppels maken door vloeistof in hele kleine kanaaltjes te laten stromen. Het mooie van lipiden is dat ze zichzelf organiseren. Ze maken spontaan een gesloten membraan. Met die techniek kunnen we de grootte van het membraanzakje bepalen en de eiwitten van het celskelet inbrengen.

We kijken hoe de levende cel dat doet. Hoe weet de cel waar het midden is?

Brengen jullie ook nog DNA in de minimale cel?

Er is wel een plan om dat te doen, samen met andere Nederlandse bionanotechnologen. Dat wordt de volgende stap in het onderzoek. We richten ons nu voorlopig nog op het membraan en het skelet, en kijken naar de mechanische machinerie die ervoor nodig is om de cel te laten splitsen.

Hoe onderzoeken jullie de machinerie van de celsplitsing?

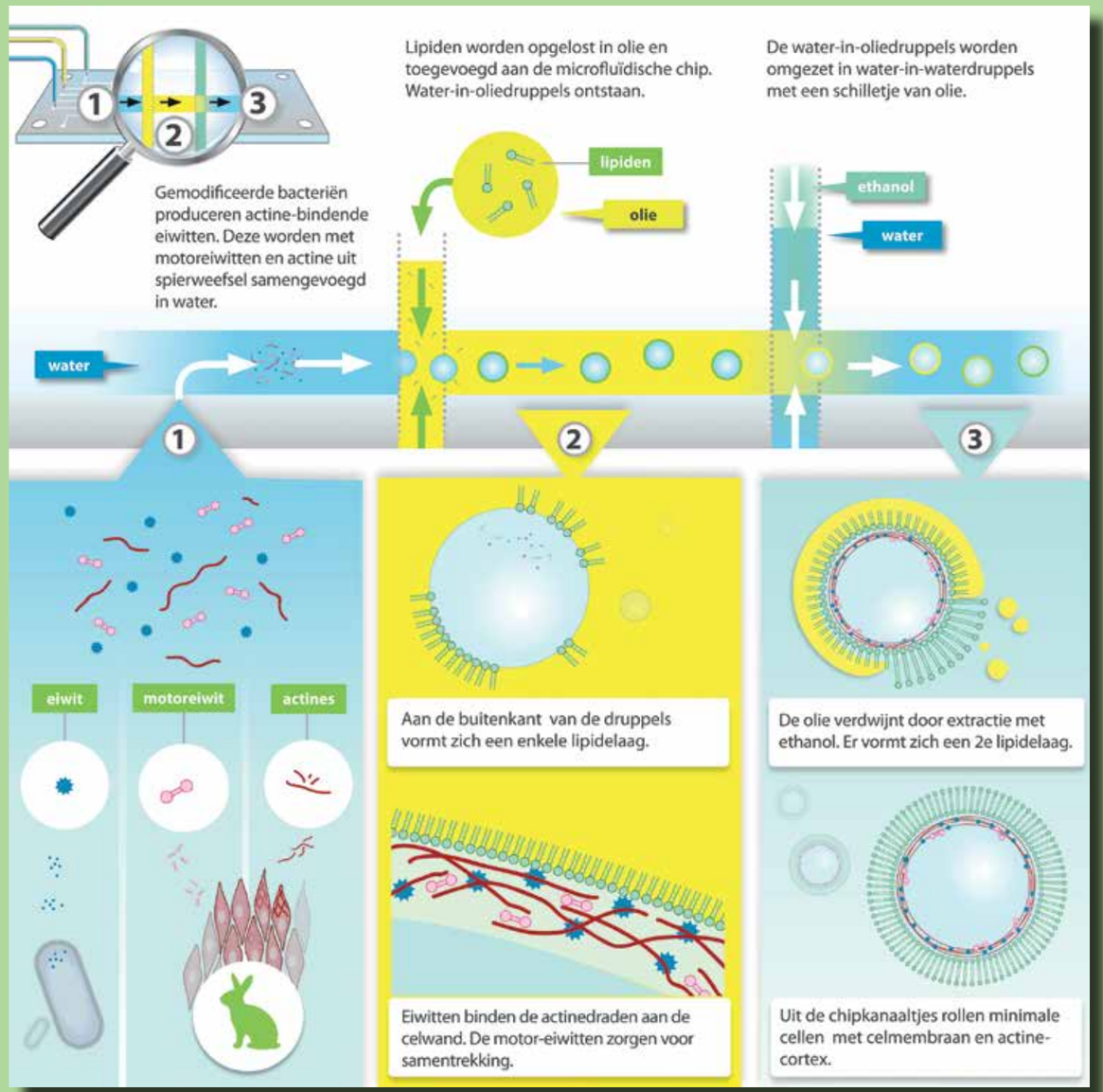
We kijken hoe de levende cel dat doet. Hoe weet de cel waar het midden is? Hoe snoert hij zichzelf op die plek in? We weten nu wat de voornaamste moleculaire spelers zijn, namelijk actine en het motoreiwit myosine. Maar hoe ze precies samenwerken, dat is de grote vraag. Hoe organiseren ze zich, hoe oefenen ze de juiste krachten uit op het membraan? Dat proberen we nu te achterhalen. We zijn al redelijk ver. We begrijpen hoe de twee eiwitten samen actieve netwerken vormen en hoe we die netwerken moeten vastkoppelen aan het membraan. Maar bij de werkelijke splitsing zijn we nog niet.

Jullie onderzoeken ook de machinerie van de celbeweging?

Ja, daar spelen dezelfde moleculen een rol in. Als de cel een symmetrisch bolletje is, oefenen de netwerken van actines dezelfde krachten uit op de celwand. Maar als de cel een bepaalde kant uit wil, doorbreekt de cel die symmetrie. Aan één kant wordt ofwel harder getrokken ofwel het netwerk wordt lokaal verzwakt. Daardoor gaat de inhoud van de cel stromen en beweegt de cel zich één kant op. De cel kan op de een of andere manier de symmetriebreking reguleren. Dat willen we begrijpen.

Van welke technieken maken jullie gebruik om dat te bestuderen?

Ons voornaamste instrument is de fluorescentiemicroscoop in combinatie met automatische beeldanalyse. Daarnaast gebruiken we mechanische meettechnieken; die zijn meestal geïntegreerd in de microscoop. Een micropipet bijvoorbeeld, waarmee je kunt meten hoe stijf de cel is. Je zuigt de cel op met een gecontroleerde druk en meet hoeveel hij vervormt. We gebruiken ook de optische pincetten die VU-collega Gijs Wuite heeft ontwikkeld. In de minimale cel brengen we bijvoorbeeld kleine plastic bolletjes, die we dan met de optische pincet-



ten in beweging proberen te krijgen. De plastic bolletjes zijn een soort spionnen die vertellen hoe stijf de cel aan de binnenkant is. Je duwt ze bijvoorbeeld tegen de wand of tegen het celskelet aan, en meet dan de weerstand.

Wat hopen jullie met het onderzoek te ontdekken?
Door te kijken naar de minimale fysische machinerie hopen we in één klap heel veel verschillende biologische vragen over deling en beweging te kunnen beantwoorden. We hopen een generiek geldend principe te vinden. We beginnen langzamerhand te ontdekken dat fysische krachten een belangrijkere rol spelen dan tot nu toe werd aangenomen. Het traditionele idee dat enkel de biochemie alle processen in de cel regelt, blijkt niet te kloppen.

Soms reageren cellen zelfs sterker op de mechanische impulsen dan op de chemische signalen

Hoezo klopt dat beeld niet langer meer?
De ontwikkeling van een stamcel bijvoorbeeld wordt niet alleen gestuurd door chemische signalen, maar ook door mechanische. Cellen trekken met hun actine- en myosineskelet aan hun omgeving. Daarmee meten ze hoe stijf hun omgeving is. Die informatie wordt omgezet in chemische signalen die vervolgens weer invloed hebben op de genexpressie. Soms reageren cellen zelfs sterker op de mechanische impulsen dan op de chemische signalen. Een mooi voorbeeld is dat stamcellen die op een zacht substraat groeien, differentiëren tot zenuwcellen, maar stamcellen op een hard oppervlak uitgroeien tot botcellen. De cel voelt als het ware dat hij in de omgeving van bot zit en besluit om ook een botcel te worden. De ontwikkeling van cellen kun je dus niet alleen sturen met chemische signalen, maar ook met grondstoffelijke signalen. In de bionanotechnologie is dat onderzoeksveld sterk in opkomst; het wordt mechanobiologie genoemd. Voor ons fysici is dat een hele mooie ingang tot de biologie, en een gebied waar wij een waardevolle bijdrage aan kunnen leveren. En die kennis kun je natuurlijk ook heel goed gebruiken in de geneeskunde. Je krijgt zo geweldige kansen om bijvoorbeeld nieuwe weefsels te maken: de regeneratieve geneeskunde.

Waar hopen jullie over tien jaar te zijn?
Ik hoop dat we dan synthetische cellen hebben gemaakt die levend gedrag vertonen. Dat zou fantastisch zijn. Als we een kunstmatige cel hebben gemaakt die complex gedrag vertoont, hebben we een belangrijke bijdrage geleverd aan het fundamentele begrip van leven. We werken nu nog met biologische componenten. Misschien kunnen we straks ook synthetische componenten in zo'n kunstmatige cel stoppen, zoals synthetisch DNA. Dat idee vind ik heel fascinerend. Ik merk dat ook chemici steeds meer geïnteresseerd raken in die route.

Welke toepassingen zullen er mogelijk zijn met de resultaten van zo'n kunstmatige cel?
We krijgen vooral meer inzicht. Als je zo'n cel echt producten wilt laten maken, zoals bioplastics of biobrandstof, dan kun je waarschijnlijk beter levende bacteriën of gisten gebruiken, of een uitgeklede cel zoals Craig Venter in de VS heeft gemaakt. De bottom-upcel die wij voor ogen hebben, is daarvoor te kwetsbaar. Wij maken gebruik van eiwitten buiten hun complexe cellulaire context. Ze gaan misschien verkeerde interacties aan. Als je een hybride cel – half synthetisch, half biologisch – of een volledig synthetische cel zou kunnen maken, heb je misschien wel een stabiel en rendabel platform voor de productie van grondstoffen. Ik denk dat we binnen tien jaar wel weten of dat technisch haalbaar is.

Gijsje Koenderink (1974)

Opleiding:
Master scheikunde, Universiteit Utrecht.
PhD scheikunde, Universiteit Utrecht.

Huidige functie:
Bijzonder hoogleraar fysica van de biologische zachte materie, VU Amsterdam. Hoofd van de afdeling Systeembiofysica en leider van de groep Biological Soft Matter bij het NWO-instituut AMOLF.

Bijzonderheden:
Alumnus van De Jonge Akademie (platform van de KNAW), ontving een Vidi van NWO en een ERC-beurs van de Europese Unie.

Bert Meijer

Hoogleraar organische chemie, Technische Universiteit Eindhoven

‘Elk molecuul op aarde kunnen we nabouwen’

Bert Meijer is onder meer gespecialiseerd in het maken van kunstmatige nanofibrillen. Die worden gebruikt in de geneeskunde en elektronica, maar kunnen ook dienen als bouwstenen voor een kunstmatige cel.

Wat is de rode draad van uw onderzoeksgroep?
Het assembleren en bestuderen van kleine en grote synthetische moleculen. We maken bijvoorbeeld kunstmatige fibrillen, die sterk lijken op actines en collagenen. Maar ook andere op de biologie geïnspireerde moleculen bouwen we na. De fibrillen die we maken worden gebruikt voor allerlei doeleinden: elektronica, hydrogels, cosmetica, bioactieve componenten, medicatie, stamceltherapie en extracellulaire matrixen voor de regeneratieve geneeskunde. En dan probeer ik nu samen met collega Ben Feringa nog een nanomotortje over een fibril te laten lopen.

Ook andere op de biologie geïnspireerde moleculen bouwen we na

Daarin zijn jullie uniek?
Inmiddels niet meer, maar wij waren een van de eersten, zo niet de allereersten, die zulke synthetische fibrillen (zie kader op blz. 22) hebben geïntroduceerd. Het maken van kunstmatige fibrillen die lijken op natuurlijke fibrillen, is inmiddels wijdverbreid. Opmerkelijk is dat de natuurkundige wetten voor de dynamica ervan, voor het vormen en uiteenvallen, heel algemeen zijn en zelfs vergelijkbaar met die van natuurlijke fibrillen. Daardoor kun je hun stabiliteit heel goed voorspellen.

Waar zijn de fibrillen van gemaakt?
Van allerlei verschillende supramoleculaire zelfassemblerende polymeren. Dat zijn polymeren gemaakt van organische moleculen die zichzelf automatisch vormen, maar met relatief zwakke onderlinge verbindingen.

Fibrillen zijn heel belangrijke componenten in de biologie, maar ook in de nanotechnologie

Waarom maken jullie vooral fibrillen?

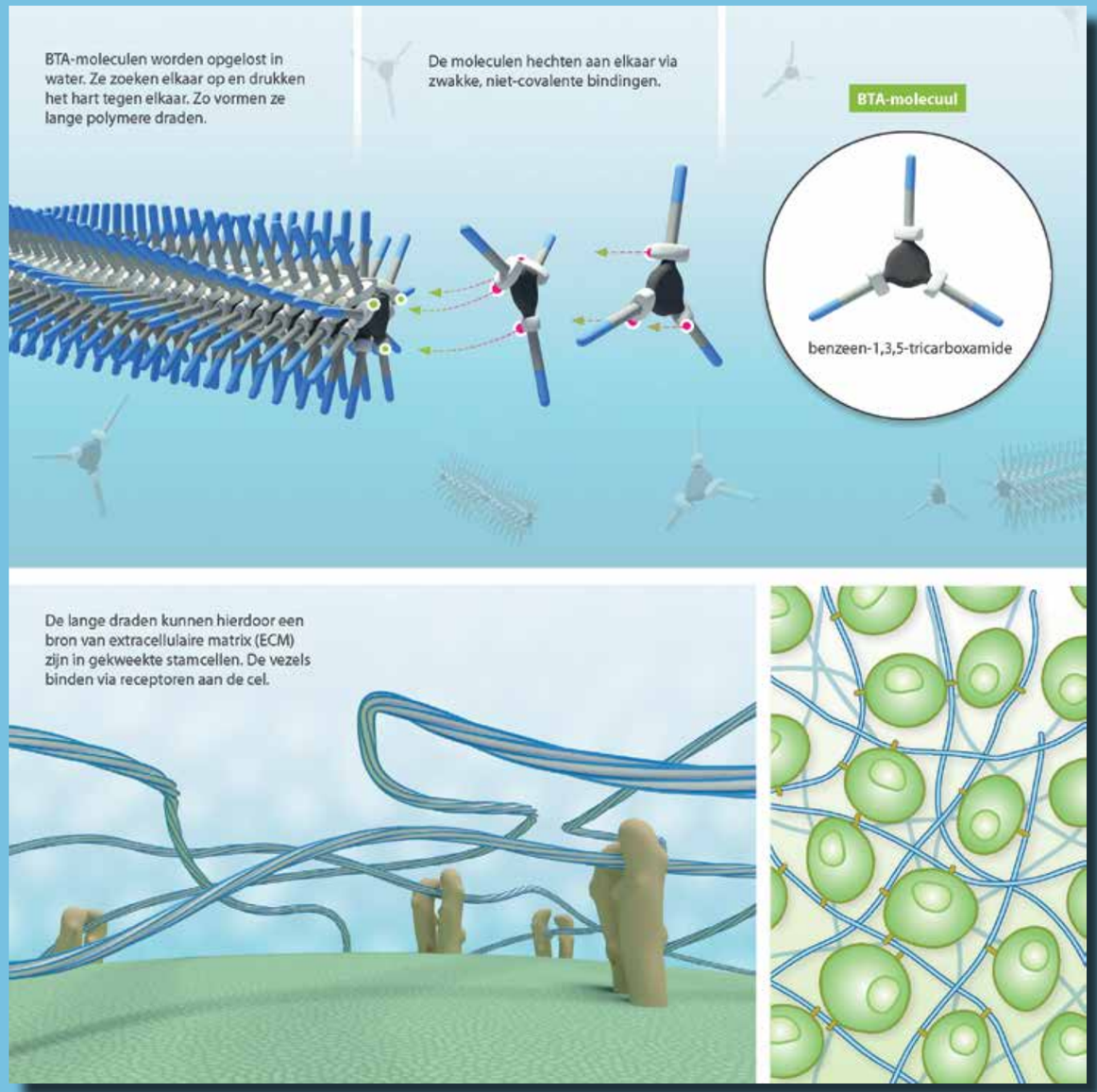
De rol van fibrillen in de natuur is enorm groot. In de cel vervullen ze heel belangrijke functies. Ze vormen het skelet van de cel, maar spelen bijvoorbeeld ook een rol bij de signaaloverdracht en ze zorgen dat er na celdeling in iedere cel evenveel DNA terechtkomt. Dat laatste is overigens een recent inzicht. Fibrillen zijn dus heel belangrijke componenten in de biologie, maar ook in de nanotechnologie. Wij proberen nu samen met Israëlische en Engelse onderzoekers het proces van watersplitsing te vergemakkelijken met helixvormige fibrillen. We zorgen ervoor dat er alleen rechtsdraaiende of linksdraaiende helices worden gevormd. Door een van beide te gebruiken, krijgen we controle over de splitsing van water in waterstof en zuurstof. We kijken dat proces af van de natuur, en passen het dan toe met onze kunstmatige nanofibrillen.

Wat is jullie doel met de fabricage van fibrillen?

We willen verkennen hoe je kunstmatige fibrillen maakt. De mogelijkheden zijn schier eindeloos. De moleculen waaruit ze zijn opgebouwd vormen in een oplossing vanzelf een fibril. Als je een ander molecuul toevoegt, bouwt de fibril daarmee verder. Je kunt er ook allerlei functionaliteiten aan koppelen. Zo hebben we een molecuul met een haakje erop. Dat haakje kan zich bijvoorbeeld aan een oogje van het celmembraan vastmaken. Daarmee proberen we een regulatiesysteem op te zetten. De natuur heeft een grote tolerantie voor fluctuaties, totdat er een grens wordt overschreden – dan houdt het leven op. Dat is een heel algemene regel. Maar zo werkt de wereld van kunstmatige moleculen niet. We proberen nu toch een regulatiesysteem te bedenken. Dat zou hiermee kunnen. Je zorgt ervoor dat de haakjes alleen meerdere oogjes kunnen pakken, niet één. Als een gezonde cel weinig oogjes heeft en een zieke cel bijvoorbeeld veel oogjes, dan kun je hiermee bepalen dat de fibrillen alleen zieke cellen aanpakken om te doden.

Het biedt dus mogelijkheden om heel precies in te grijpen in de cel?

Ja, we maken bijvoorbeeld ook kunstmatige enzymen. Die kunnen reacties uitvoeren die niet natuurlijk zijn en die geen enkel enzym in het lichaam kan uitvoeren. Ons enzym kan een bepaalde stof omzetten in een medicijn. Stel dat een medicijn iets moet doen in hartcellen, dan kun je het enzym daar inspuiten. De patiënt slikt die stof, die komt aan in de hartcellen, en dan zorgt het enzym dat die stof wordt omgezet in het medicijn. Zo'n stof noem je een prodrug: een voorloper van een medicijn, die pas in het lichaam in een echt medicijn wordt omgezet. Je zorgt met die methode dat het middel heel lokaal zijn werk doet, want het enzym is daar continu aanwezig. We hebben helaas nog geen enzym



gevonden dat lang genoeg actief is. Maar dit soort mogelijkheden hebben we voor ogen met kunstmatige enzymen.

Jullie maken ook vezels voor stamcelonderzoek. Waarom?
Ja, veel celonderzoek wordt gedaan in een vezelige gel die afkomstig is uit cellen van muizen met kanker, de zogenoemde Matrigel. De kwaliteit is vaak wisselend; bovendien wil je niet het risico lopen dat er gevaarlijke stoffen uit het Matrigel in de cellen voor patiënten terechtkomen. Daarom zoeken wij naar een kunstmatige extracellulaire gel, die voor een groot deel is opgebouwd uit kunstmatige vezels. Dat doen we samen met Hans Clevers en Ton Rabelink (respectievelijk hoogleraar moleculaire genetica in Utrecht en hoogleraar inwendige geneeskunde in Leiden, red.).

In welke richting beweegt de bionanotechnologie zich binnen uw veld?
De kennis van moleculen gaat op dit moment zo hard vooruit dat het heel moeilijk is te voorspellen waar het heen gaat. Wij kunnen met zo'n grote precisie natuurlijke moleculen synthetiseren dat we complexe functionele systemen kunnen bouwen. In principe is bijna alles mogelijk. Ik durf de boude stelling wel aan dat wij chemici elk molecuul dat op aarde bestaat, straks na kunnen bouwen. Er is eigenlijk geen wetenschappelijke barrière meer om delen van de natuur en dus het leven na te bouwen in een laboratorium.

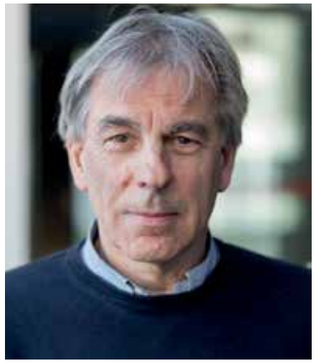
Denkt u dat er complete kunstmatige cellen mee gebouwd kunnen worden?
Het zou mij verbazen als dat niet binnen vijftig jaar lukt. Het onderzoeksgebied blijft maar groeien, heel veel mensen in de wereld werken eraan. Wij zijn er in Nederland ook mee bezig met een grote groep onderzoekers. Als je al die moleculen in principe kunt maken, dan is de volgende logische stap om een niveau hoger in te zetten en een cel na te bouwen, of in ieder geval iets te maken dat op leven lijkt.

Waarom zou je dat willen?
Dat is de zelfde vraag als: waarom wil je moleculen kunstmatig maken, je vindt ze toch ook in de natuur? De vraag hoe er uit dode materie leven ontstaat, vind ik de meest relevante fundamenteel-wetenschappelijke vraag. Een vraag die zelfs uitstijgt boven vragen zoals waar zwaartekrachtgolven vandaan komen of in hoeverre er water op Mars is. Het is toch waanzinnig dat uit een klein zaadje een hele boom groeit. Stel dat je dat proces helemaal begrijpt, dan kun je dat leven misschien zelf ook maken.

Is dat uw droom?
Nou, niet echt een droom. Maar ik voorspel dat de natuurlijke biologie niet in staat zal zijn om te zorgen voor een duurzame toekomst voor alle mensen op aarde. Dus we hebben een soort synthetisch leven nodig, gemaakt van natuurlijke bouwstenen en kunstmatige systemen. Ik hoop dat we straks in chemische fabrieken een hybride kunnen maken tussen de gewone chemische processen en de biologische productieprocessen. We bouwen die laatste na, maar dan hopelijk veel efficiënter.

Zelfassemblerende supramoleculaire polymeren

Gewone polymeren zijn macromoleculen, opgebouwd uit kleine moleculen, monomeren, die met een sterke chemische verbinding aan elkaar zitten. De kleine moleculen zijn met elkaar verbonden door middel van atoombinding oftewel covalente binding. Bij supramoleculaire polymeren – halverwege de jaren negentig ontdekt – bestaan de monomeren uit moleculen die aan elkaar zitten op andere manieren dan met atoombinding. Zulke niet-covalente bindingen omvatten bijvoorbeeld waterstofbruggen, elektrostatische krachten en vanderwaalskrachten. Ze zijn zwakker dan atoombinding. Ze kunnen gemakkelijk worden verbroken, maar ook weer gemakkelijk hersteld, waardoor de polymeren flexibel zijn. Niet-covalente bindingen komen in de natuur veel voor. Zo worden delen van DNA via waterstofbruggen bijeengehouden. De gebruikte bouwstenen vormen spontaan grote structuren, zoals ook vaak in levende organismen gebeurt, vandaar dat ze zelfassemblerend worden genoemd. Van supramoleculaire polymeren kunnen allerlei materialen met nieuwe eigenschappen worden vervaardigd, zoals zelfhelende structuren of de kunstmatige fibrillen die de groep van Bert Meijer maakt.

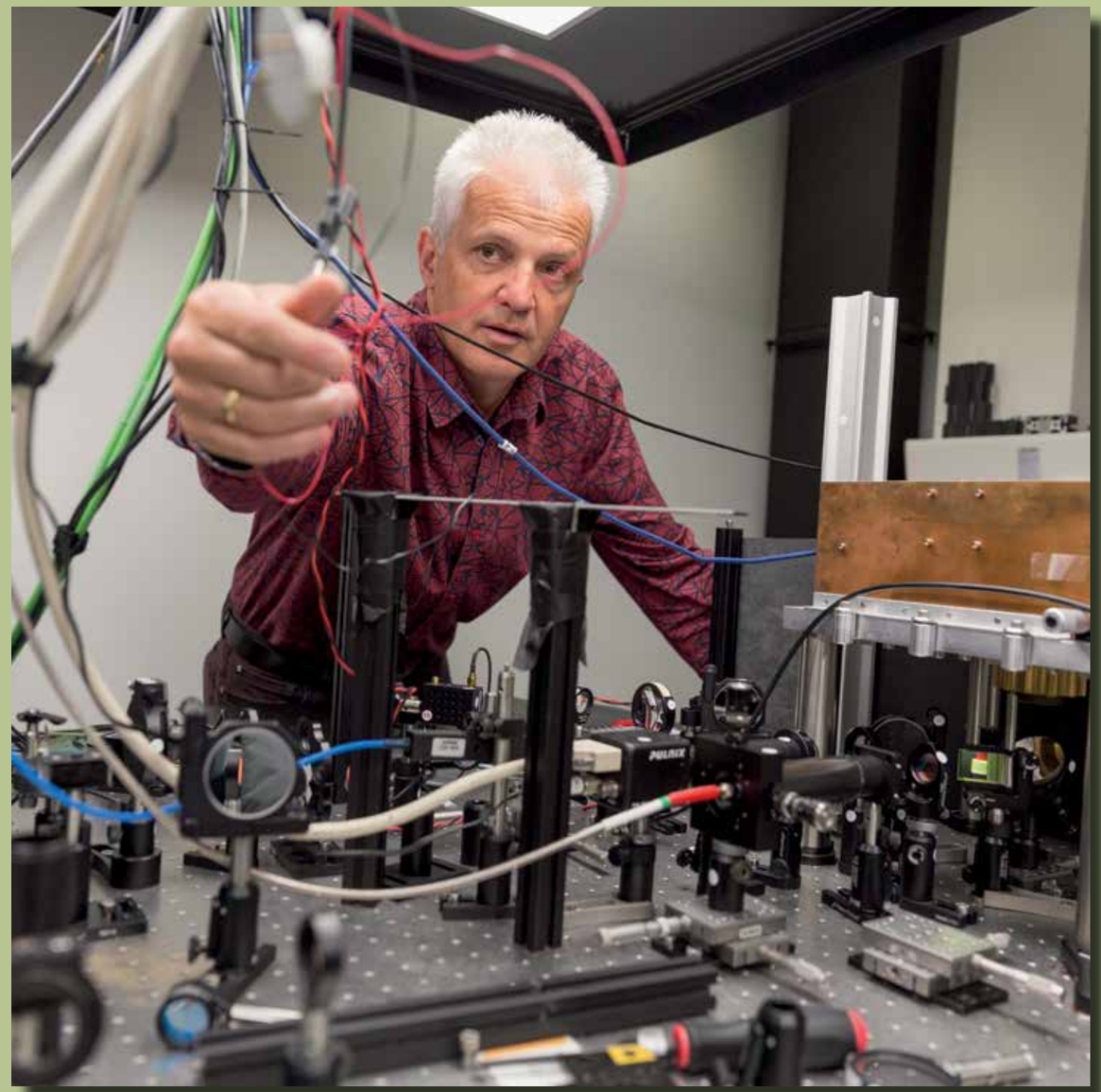


Bert Meijer (1955)

Opleiding:
Master en PhD (summa cum laude) Organische Chemie, Universiteit Groningen

Huidige functies:
Universiteitshoogleraar, hoogleraar organische chemie en wetenschappelijk directeur van het Instituut voor Complexe Moleculaire Systemen, Technische Universiteit Eindhoven. Bijzonder hoogleraar Radboud Universiteit en Universiteit van Californië, Santa Barbara. Wetenschappelijk directeur Functionele Moleculaire Systemen.

Bijzonderheden:
Lid KNAW, ontving ERC-beurzen van de EU en diverse prijzen zoals de Spinozapremie, de Polymer Chemistry Award van de American Chemical Society en de Japanse Nagoya Gold Medal of Organic Chemistry. Zijn lab leverde een aantal spin-offs op, zoals Suprapolix.



Cees Dekker

Hoogleraar moleculaire biofysica en universiteitshoogleraar,
Technische Universiteit Delft

‘Binnen tien jaar een kunstmatige cel die zich autonoom deelt’

Cees Dekker richt het nanotechnologisch onderzoek van zijn groep sinds 2000 volledig op het functioneren van de cel. Hij wil weten hoe DNA zich ruimtelijk in de cel organiseert en hoe cellen zich delen. Het uiteindelijke doel is de creatie van een kunstmatige cel uit moleculaire componenten.

Wat is de focus van uw onderzoek?
De ultieme vraag van ons onderzoek is: wat is leven? Hoe zijn moleculen waaruit leven ontstaat, in ruimte en tijd geordend? Hoe zit een levende cel in elkaar, wat zorgt ervoor dat hij groeit en deelt?

U kreeg vijftien jaar geleden vooral bekendheid door uw onderzoek aan nanobuisjes gemaakt van koolstof. Dit is wel heel ander onderwerp in de nanotechnologie.
Ja, die koolstofnanobuisjes waren een gigantisch succes. Maar toen ik in 2000 hoogleraar werd in Delft, vroeg ik me af: wil ik hier nog een paar decennia mee door of ga ik nu een switch maken? Eind jaren negentig nam ik deel aan een club van wetenschappers die nadachten over de verre toekomst van ons veld. We vroegen ons onder andere af hoe levende systemen nu precies in elkaar zitten. Ik vond dat zo interessant dat ik besloot mijn koers te wijzigen en op nanoniveau naar biofysische processen in de cel te gaan kijken. De tijd was er ook rijp voor. We begonnen een instrumentarium te ontwikkelen waarmee we op dat nanoniveau de componenten van de cel konden bestuderen.

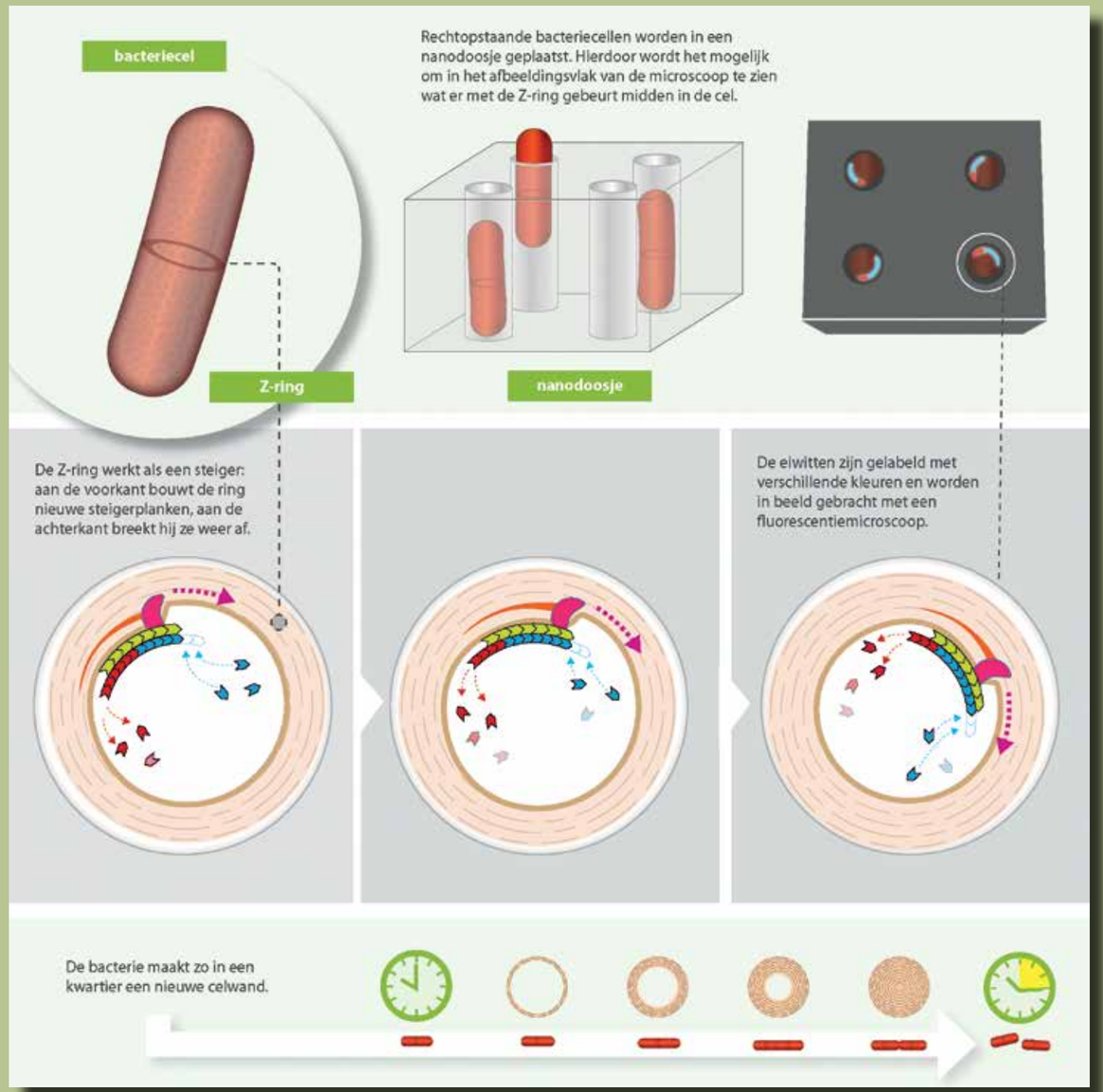
We vroegen ons onder andere af hoe levende systemen nu precies in elkaar zitten

Welk instrumentarium ontwikkelden jullie daarvoor?
Een heel palet van gereedschappen. We zijn toen onder andere begonnen met het maken van heel kleine gaatjes waar alleen moleculen doorheen kunnen (zie kader 'Nanogaatjes'). Die ontwikkeling begon tien, vijftien jaar geleden als een soort spielerei, maar nu kunnen we er de code van DNA mee ontrafelen. Wij hebben net een subsidie van NWO gekregen om te onderzoeken of we er ook eiwitten mee kunnen identificeren. Met de huidige techniek – massaspectrometrie - is dat tot nu toe niet mogelijk. Die techniek meet de massa van de aanwezige eiwitten en signaleert vooral de grotere eiwitten die in de cel volop aanwezig zijn. Je mist daarmee gemakkelijk de kleinere en minder talrijke eiwitten, terwijl die vaak wel essentieel zijn voor het functioneren van de cel. Soms zijn ze ook nog een biomarker voor de vroege detectie van ziektes. We concentreren ons in dit nieuwe onderzoek vooral op het ontwikkelen van de methode, zodat anderen – onderzoekers, laboratoria van ziekenhuizen, artsen - die straks kunnen toepassen.

Wat voor gereedschap zat er nog meer in dat palet?
We hebben ook magnetische pincetten gemaakt. Waar collega Gijs Wuite van de VU (zie interview op blz. 42, red.) laserlicht gebruikt om mechanische krachten van moleculen te meten, gebruiken wij magnetisme. Aan de uiteinden van een molecuul bevestigen wij een magnetisch balletje dat we met externe magneten kunnen vastpakken. Zo kunnen we het molecuul bewegen: trekken of draaien bijvoorbeeld. Die magnetische pincetten gebruiken we onuitgerekt. Dat kan bijvoorbeeld met specifieke andere eiwitten. Als ze gestrekt door het nanogaatje gaan, kunnen de bouwstenen waaruit ze zijn opgebouwd – twintig aminozuren in het geval van eiwitten, vier basen in het geval van DNA – stuk voor stuk worden geïdentificeerd. Samen met Groningse en Wageningse onderzoekers wil de groep van Dekker deze methode gebruiken om eiwitten in de cel te identificeren. In Engeland en de VS gebruiken onderzoekers nanogaatjes om de code van DNA te ontrafelen. 'Het is the new kid on the block', aldus Dekker. 'Het zou wel eens de nieuwe manier van DNA-sequencen kunnen worden.' Een bedrijf als Oxford Nanopores Technology probeert de technologie nu in de markt te zetten.

Nanogaatjes

Nanogaatjes of nanoporiën zijn heel kleine gaatjes waar alleen moleculen doorheen kunnen. In cellen fungeren ze vaak als poortwachter: in de celwand bijvoorbeeld bepalen ze welke moleculen de cel in en uit gaan. Natuurkundigen kunnen nu ook nanogaatjes maken: in vaste materialen zoals grafeen of siliciumnitride, of van eiwitten. Als zulke nanogaatjes worden ingebed in een membraan waarover elektrische spanning wordt gezet, blijken ze een uitstekend middel om individuele moleculen te identificeren. Zodra een molecuul door het gaatje wordt getrokken, verandert de ionenstroom en kan worden gemeten wat voor molecuul dat is. Eiwitten en DNA moeten, voordat ze erdoorheen kunnen, eerst worden



der andere om te bestuderen hoe DNA-strengen in elkaar draaien en oprollen. DNA-strengen zijn meters lang (de totale lengte van het menselijk genoom is twee meter, red.) maar vormen compacte pakketjes – de chromosomen - in de celkern. We willen weten hoe DNA in elkaar draait, welke eiwitten daarbij een rol spelen en of de volgorde van de bouwstenen, de DNA-basen dus, daar iets mee te maken heeft. We hebben nu net ontdekt – de publicatie komt eraan – dat de draaikrullen zich vooral concentreren rondom bepaalde basenvolgordes.

Welke inzichten proberen jullie te krijgen?

Ik wil onder andere weten hoe DNA zich organiseert in de cel. Hoe regelt het dat het in een kleine ruimte past? Als natuurkundige richt ik me vooral op de krachten en mechanismen die daarbij een rol spelen. Een promovendus van mij is net begonnen met onderzoek waarbij DNA in kleine nanodoosjes – waterdruppels in olie - wordt gestopt. Maakt de vorm van het doosje uit? Daarnaast bestuderen we – net als collega Gijsje Koenderink van het AMOLF – de celdeling. Zij doet dat bij eukaryote cellen, de cellen van hogere organismen dus; wij bij bacteriën. Zo heeft mijn groep samen met Engelse en Amerikaanse onderzoekers onlangs ontdekt hoe een bacterie in een kwartiertje een nieuwe celwand opbouwt en zich uiteindelijk opsplitst in dochtercellen (zie kader 'Celdeling').
We kijken ook naar de rol van zogenoemde min-eiwitten. Die bewegen zich continu heen en weer tussen de twee polen van een cel op het moment dat de cel wil gaan delen. Daarmee drukken ze de hele delingsmachinerie naar het midden van de cel. Hoe doen ze dat? Hoe robuust is dat systeem en wat doen de min-eiwitten als je de cel van vorm verandert? Als je de cel breder maakt, gaan ze heen en weer over de korte zijde van de cel, weten we inmiddels. Zo beginnen we stapje voor stapje de onderliggende patronen van celdeling te begrijpen.

Celdeling

Bacteriën delen zich in tweeën door in het midden van de cel een zogenoemde Z-ring aan te leggen. Dat is al 25 jaar bekend, maar hoe die Z-ring de celdeling samen met andere eiwitten vervolgens organiseert, wist men niet. Met behulp van geavanceerde microscopen hebben Delftse, Amerikaanse en Engelse onderzoekers nu gezien hoe de Z-ring werkt, zo maakten ze begin dit jaar bekend in Science. De ring blijkt te functioneren als een steiger die voortdurend zelf wordt verbouwd. Aan de voorkant bouwt hij als het ware nieuwe steigerplanken bij, aan de achterkant breekt hij steigerplanken af. Vanaf de steiger wordt een bouwmachine – een ploegje van 'moleculaire metselaars' – aangestuurd die de nieuwe celwand aanmaakt. Zo wordt in vijftien minuten een nieuwe celwand opgebouwd, waarna splitsing kan plaatsvinden en de cel in twee dochtercellen verdergaat.

Wat is jullie droom?

De komende tien tot vijftien jaar willen we – onder meer met andere Nederlandse onderzoekers in het zwaartekrachtprogramma BaSyC - kunstmatige cellen assembleren. We gaan blaasjes maken van lipiden met water erin, en die vullen we dan met componenten waarvan we denken dat ze essentieel zijn voor een cel: DNA en eiwitten. En we proberen ervoor te zorgen dat die kunstmatige cel zich gaat delen. We zijn al begonnen met het maken van kunstmatige cellen, maar zitten nog heel erg in het beginstadium. We kunnen blaasjes maken op een chip, we kunnen ze vullen met eiwitten en zien de eerste processen die een rol spelen bij celdeling.

Waar denken jullie over tien jaar te zijn?

O, dan kunnen we het. Ik verwacht dat we dan minimalistische cellen kunnen bouwen die zich gecontroleerd en autonoom delen. De vraag is: wat heb je dan precies? Is het nuttig om dat te kunnen en blijven die systemen over meerdere generaties hetzelfde? Maar we kunnen het dan wel.

Cees Dekker (1959)

Opleiding:
Experimentele fysica, Universiteit Utrecht.
PhD fysica, Universiteit Utrecht.

Huidige functies:
Hoogleraar moleculaire biofysica en universiteitshoogleraar aan de Technische Universiteit Delft. Directeur van het Kavli Instituut voor Nanowetenschappen aan dezelfde universiteit.

Bijzonderheden:
Lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen en de New York Academy of Sciences, ontving twee ERC-beurzen van de EU en diverse prijzen zoals de Spinozapremie 2003, de Nanoscience Prize van de International Society for Nanoscale Science, Computation and Engineering en de Prijs Akademiehoogleraren.

Daniela Wilson

Hoogleraar systeemchemie, Radboud Universiteit Nijmegen

‘Nanoraketjes door het lichaam laten navigeren’

De groep van Daniela Wilson doet onderzoek naar zelfassemblerende nanoraketjes. Als die zich op eigen kracht kunnen verplaatsen – nu nog in vloeistoffen of gels, op termijn in ons lichaam – zouden ze medicijnen kunnen afleveren in tumoren of andere zieke weefsels.

Wat is de focus van jullie project?
We ontwerpen nanostructuren die zichzelf kunnen voortbewegen, maar we streven naar andere nanostructuren dan die van Nobelprijswinner Ben Feringa. Hij doet het met één molecuul, wij met meerdere moleculen. We maken gebruik van de principes van de supramoleculaire scheikunde (zie interview Bert Meijer op pagina 19, red.). We hopen dat we straks medicijnen op de juiste plek in het lichaam kunnen afleveren: in een tumor of bij een ontsteking. We streven naar autonome nanostructuren die op hun doel kunnen afgaan, hun omgeving kunnen waarnemen en hun energie uit die omgeving halen.

Hij doet het met één molecuul, wij met meerdere moleculen

Dat klinkt futuristisch. Hoe ver zijn jullie daarmee?
Eigenlijk al best ver. We hebben nanoraketjes ontworpen van zelfassemblerende polymeren die zichzelf kunnen voortbewegen in water of een gel. Het zijn eigenlijk bolletjes met een kleine opening aan de bovenkant en een katalysator van platinadeeltjes binnenin. Als we waterstofperoxide aan het water toevoegen, zet de katalysator dat om. Bij die reactie komt onder andere zuurstof vrij. Dat ontsnapt uit de opening van het bolletje en duwt het vooruit, net zoals ontsnappende lucht dat met een ballon doet. Zo beweegt de nanoraket zich dus door de oplossing. We hebben ook nanoraketjes gemaakt met enzymen als kata-

Bij 2,5 millimol gaan ze al als een speer – dat is wat je in je bloed hebt na een kop koffie met suiker

lysator. Die gebruiken suiker als brandstof en zetten die uiteindelijk ook om in zuurstof. Dat gaat goed. De nanoraketjes bewegen zich al bij heel lage concentraties suiker. Bij 2,5 millimol gaan ze al als een speer – dat is wat je in je bloed hebt na een kop koffie met suiker.

Hoe uniek is jullie onderzoek?

Er wordt wereldwijd, in Europa, de VS en Japan, volop gewerkt aan nanostructuren die zich autonoom kunnen voortbewegen. De toekenning van die Nobelprijs heeft ons veld een enorme push gegeven. Wij waren een van de eersten die nanoraketjes maakten van zachte zelfassemblerende polymeren; nu zijn er meerdere groepen die de techniek gebruiken.

Hoe zorgen jullie ervoor dat de nanoraketjes de goede kant uit gaan?

In de natuur nemen micro-organismen een oplopende concentratie van een signalerend stofje waar en bewegen zich dan in de richting van de hogere concentratie. Chemotaxis heet dat. Wij proberen dat systeem te imiteren. Niet door het precies na te maken, maar door het werkingsprincipe na te bootsen, namelijk de toenemende concentratie van een stof over een bepaald traject. We hebben getest of onze nanoraketten één kant op gestuurd kunnen worden door een gradiënt van waterstofperoxide te creëren. Dat bleek inderdaad te kunnen.

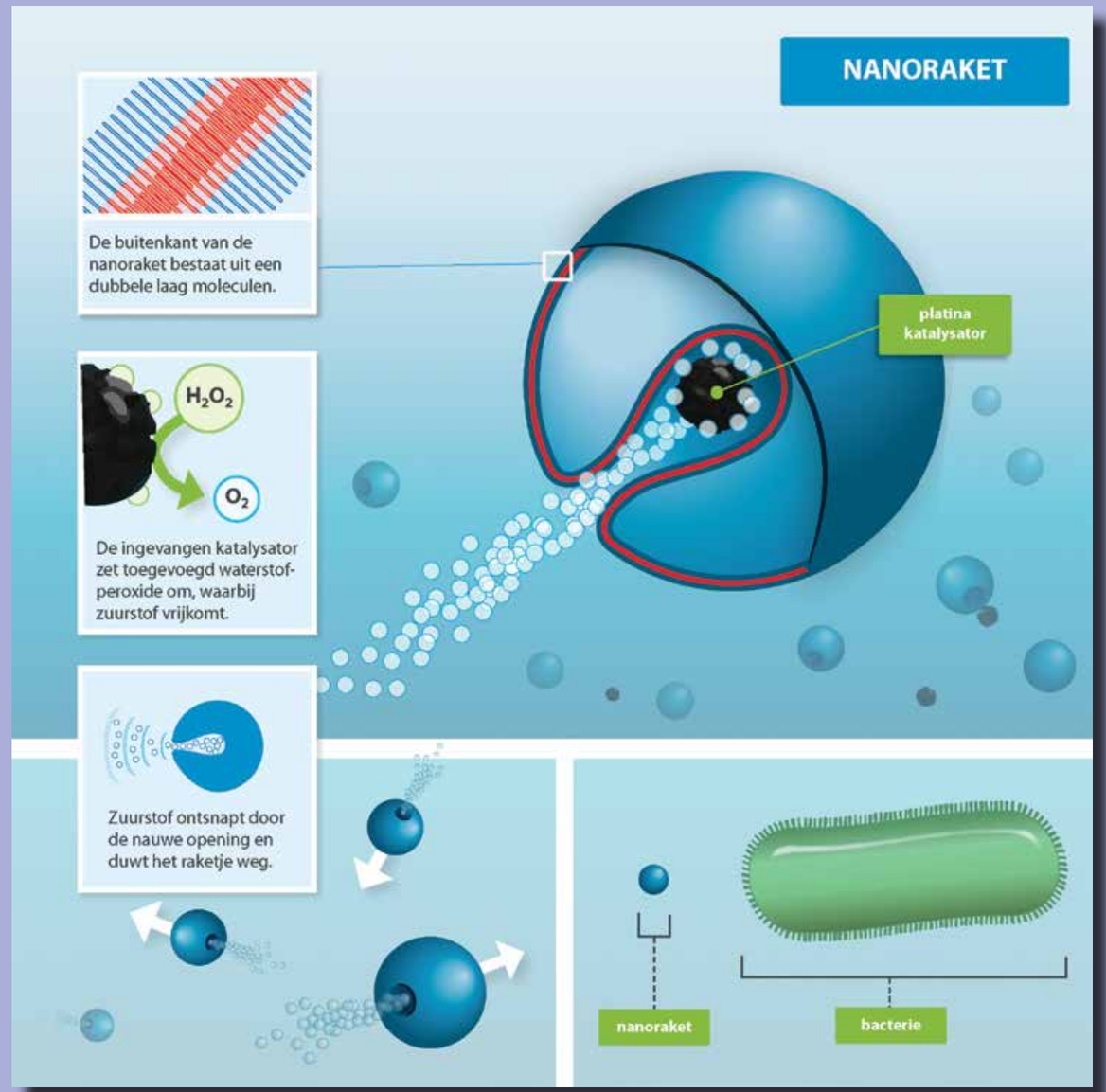
Op nanoschaal gelden er andere natuurkundige wetten dan op macroschaal

Hoe werkt dat dan?

Dat gaan we nu verder onderzoeken, want we weten het nog niet zo goed. We denken dat ze sneller gaan bewegen bij hogere concentraties en dat ze daardoor samendrommen in de gebieden waar de concentratie het hoogst is. Op nanoschaal gelden er andere natuurkundige wetten dan op macroschaal. De stroperigheid van de vloeistof waarin ze zich bewegen is bijvoorbeeld veel hoger, waardoor ze zich anders gedragen.

Dus je hoeft eigenlijk niet veel te doen om ze een bepaalde kant op te krijgen? Ze hoeven geen 'neus' mee te krijgen om een bepaalde stof waar te nemen?

Nee, inderdaad, dat probleem is opgelost. En in het lichaam komen overal gradiënten van stoffen voor. Zo is er een groot verschil tussen zieke weefsels en gezonde weefsels. In kankerweefsel is het zuurstofgehalte bijvoorbeeld laag maar het suikergehalte hoog, en er komen stoffen voor die je in gezonde cellen niet of nauwelijks aantreft, zoals waterstofperoxide, de brandstof voor onze nanoraketjes.



We hebben inmiddels al aangetoond dat de nanoraketjes zich ook kunnen bewegen in bloed

Jullie willen de nanoraketjes medicijnen laten afleveren bij het zieke weefsel. Hoe stellen jullie je dat voor?

We zouden de nanoraketjes kunnen injecteren in de bloedbaan. Dan zijn ze binnen een paar minuten in de buurt van het zieke orgaan en kunnen ze het zieke weefsel binnendringen door te bewegen over de gradiënt van de signalerende stof die het zieke orgaan uitscheidt. Vervolgens moet de nanoraket zijn lading – het medicijn – loslaten als hij op de plaats van bestemming is. Daarvoor zijn verschillende technieken in de literatuur beschreven, die we verder gaan onderzoeken. We weten inmiddels dat cellen geneigd zijn om bewegende elementen sneller op te nemen dan niet bewegende, waarschijnlijk doordat er meer interactie is met de celwand. We hebben inmiddels al aangetoond dat de nanoraketjes zich ook kunnen bewegen in bloed, met behulp van een suikergradiënt. Op die basis gaan we binnenkort uittesten of de nanoraketjes in vivo - in de bloedbaan van proefdieren - ook gevoelig zijn voor een concentratiegradiënt en zich in een bepaalde richting kunnen bewegen.

Waar dromen jullie van?

We willen onze nanoraketjes net zo door het lichaam kunnen laten navigeren als in de beroemde sciencefictionfilm 'Fantastic voyage' uit de jaren zestig.

Hebben jullie dat over tien jaar voor elkaar?

Ja, dat denk ik wel. We hebben een goed en opwindend jaar achter de rug, met een aantal mooie artikelen, zoals onlangs in *Nature Chemistry*. Daarin laten we zien dat we de nanoraketjes ook kunnen voorzien van een rem. Ze kunnen stoppen op het moment dat de temperatuur boven de 37 graden uitkomt. Op de buitenkant van de raketjes hebben we borstelharen gezet die temperatuurgevoelig zijn en bij een verhoogde temperatuur samenklonteren, waardoor ze de opening van het raketje verstoppen. Bijzonder handig, want veel zieke weefsels, zoals tumoren, hebben een snellere stofwisseling en daardoor een hogere temperatuur dan 37 graden. Daarnaast experimenten we ook met de vorm. Bij welke vorm bewegen de raketjes zich het meest efficiënt naar het doel? Welke zelfassemblerende polymeren zijn het meest geschikt? En kunnen we de nanoraketjes ook van vorm laten veranderen wanneer dat nodig is, bijvoorbeeld als ze het medicijn los moeten laten?

Ze zouden ook de communicatie tussen cellen of organismen kunnen versterken of verstoren

Denken jullie ook aan andere toepassingen van de nanoraketjes dan het afleveren van medicijnen?

Ja, ze zouden ook de communicatie tussen cellen of organismen kunnen versterken of verstoren. Bacteriën bijvoorbeeld geven boodschappen aan elkaar door met behulp van stofjes. Door die boodschappen te onderscheppen breng je de bacteriën in verwarring en rem je hopelijk de infectie. Misschien kan dat een alternatief zijn voor antibiotica nu steeds meer bacteriën daar resistent tegen worden. Aan dat soort oplossingen werken we nu. En misschien, maar dat is verre toekomstmuziek, kun je de nanoraketjes ook inzetten voor het opruimen van gif in zee. Je stuurt ze op het gif af, en met hun enzymen zetten ze de toxische stof om in mildere varianten.

Zou het ooit mogelijk zijn om de nanoraketjes te laten delen, zodat ze op de plek van bestemming zich vermenigvuldigen en dan hun taak verrichten?

Dat is natuurlijk de heilige graal. Het zou fantastisch zijn als de nanoraketjes zich net zo kunnen gedragen als een cel en zich kunnen reproduceren. Ik denk niet dat het onmogelijk is, maar dan moeten ze wel eerst een stuk dynamischer worden. Ze moeten zich net als cellen kunnen delen, op de omgeving kunnen reageren en met elkaar communiceren. Wat dat laatste betreft: deze zomer starten we met een conferentie over 'collectief gedrag'. We proberen nanoraketjes te ontwerpen die met elkaar kunnen praten en samen een richting op kunnen bewegen, net zoals vogels of vissen dat kunnen. Die bewegen niet willekeurig; daar zit een systematiek achter. Van hen gaan we het afkijken.

Als ze ooit zichzelf kunnen delen, heb je ze dan nog wel onder controle?

Nou, niet met een druk op de knop. De nanoraketjes zijn autonoom. Maar als het goed is, kunnen we ze onder controle krijgen door in te grijpen in hun omgeving. Je maakt die bijvoorbeeld minder geschikt voor hun voortbeweging. Dan stoppen ze vanzelf.

Daniela Wilson (1978)

Opleiding:
Master milieuchemie, universiteit van Iași, Roemenië.
PhD organische chemie, summa cum laude, universiteit van Iași.

Huidige functie:
Hoogleraar systeemchemie, Instituut voor Moleculen en Materialen (IMM), Radboud Universiteit. Hoofd systeemchemie, Radboud Universiteit.

Bijzonderheden:
Ontving een Nanoscience Award van de American Chemical Society, de Athena-prijs voor excellente vrouwelijke chemici, een ERC-beurs van de EU en twee beurzen van NWO: een Vidi en een Aspasia.

Albert van den Berg

Hoogleraar sensorsystemen voor biomedische en milieutoepassingen,
Technische Universiteit Twente

‘We kunnen de evolutionaire selectie nabootsen’

Albert van den Berg ontwikkelt, samen met zijn groep, chips waarmee ze eiwitten, DNA, cellen of weefsels kunnen meten en veranderen. Hun evolution-on-a-chip opent perspectieven uiteenlopend van een hulpmiddel tegen klimaatverandering tot een wapen voor bioterroristen.

Wat is de focus van jullie onderzoek?
Het ontwikkelen van nieuwe technologie in ons veld. En dat betreft vooral gereedschap om in vloeistoffen op de milli-, micro- en nanometer te analyseren, te meten en te veranderen. We bieden daarmee nieuwe mogelijkheden voor biologisch en biomedisch onderzoek. Ons werk is technologie-gedreven en terwijl we bezig zijn, komen we vaak interessante nieuwe verschijnselen tegen die we verder onderzoeken.

Wat is jullie belangrijkste technologie?
Onze specialiteit is *labs-on-a-chip*. Dat zijn chips met daarop heel kleine kanaaltjes waar je vloeistoffen doorheen leidt. Op de chip kun je ook sensoren aanbrengen. Daardoor kun je metingen op micro- of nanoschaal verrichten aan de stoffen of cellen die zich in de vloeistoffen bevinden. Je kunt er eiwitten of DNA in detecteren of er de kwaliteit van spermacellen mee meten. Daarnaast hebben we gewerkt aan een nanopil en ontwikkelen we een organ-on-a-chip en evolution-on-a-chip.

Je kunt er eiwitten of DNA in detecteren of er de kwaliteit van spermacellen mee meten

Hoe werkt een organ-on-a-chip?
Op de chip zetten we stukjes functioneel weefsel – zoals een bloedvat of hersenweefsel – die model staan voor een ziekte. Dat onderzoek doen we samen met

onder meer stamcelexpert Christine Mummery van de Universiteit Leiden. We hebben nu een bloedvat gemaakt om artherosclerose in te meten. We kunnen een vernauwing nabootsen en dan onderzoeken wat er precies gebeurt. Welke medicijnen werken? Bij welke stroomsnelheid? We hebben samen met de Universiteit Maastricht onder andere gevonden dat op de plek van de vernauwing een verhoogde kans is op trombose. Groot voordeel van dat onderzoek is dat je geen proefdieren nodig hebt en dat je gebruik kunt maken van lichaamseigen weefsel. Heel simpel gezegd: je haalt een cel uit de urine van een patiënt, maakt er een stamcel van, dirigeert die richting een bepaald weefsel, zoals een bloedvat, en gaat daar dan onderzoek naar doen.

Wat onderzoeken jullie bij de chip met hersenweefsel?

Er zitten cellen op die de bloed-hersenbarrière nabootsen, de overgang tussen bloedvaten en hersencellen. De bloed-hersenbarrière is een soort poortwachter. Hij beschermt de hersenen tegen kwalijke stoffen en ziekteverwekkers. De vaatwandcellen die de hersencellen van zuurstof en voedsel voorzien, zitten daar heel strak tegen elkaar aan met zogenoemde *tight junctions*. Met een chemisch stofje kun je die verbindingen tijdelijk wat losser maken. We onderzoeken op nanoschaal wat er dan gebeurt en in hoeverre er bepaalde medicijnen doorheen kunnen.

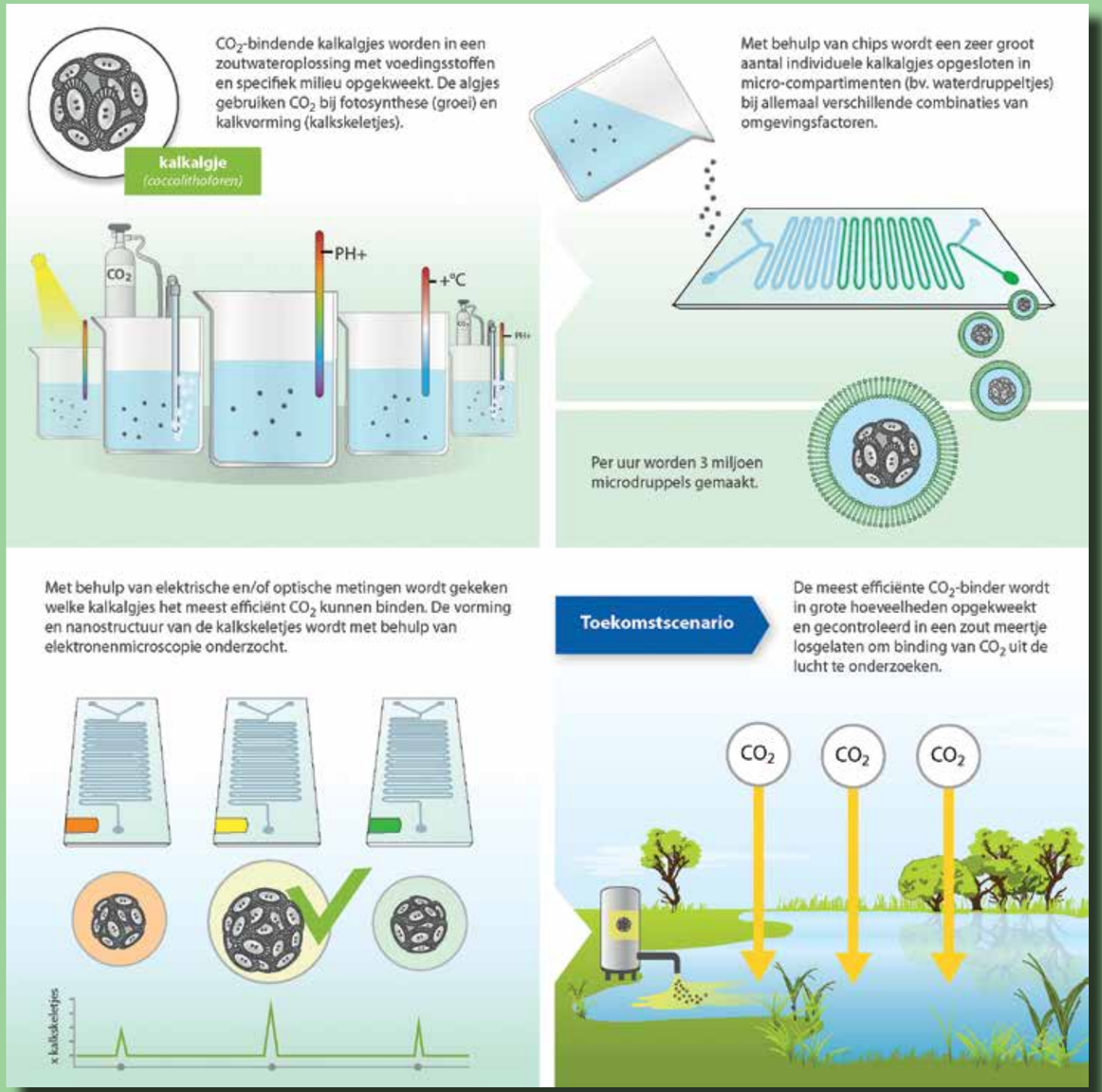
Jullie hebben ook gewerkt aan een nanopil?

Ja, het onderzoek aan de nanopil deden we samen met de Amsterdamse emeritus hoogleraar Bob Pinedo. We wilden er darmkanker mee detecteren. We zijn heel ver gekomen, maar uiteindelijk bleek het te ingewikkeld om de biomarker van darmkanker – hypergemethyleerd DNA – in de darmen goed genoeg te meten. Maar het onderzoek heeft wel iets anders opgeleverd: we hebben gekeken of we dezelfde biomarkers voor darmkanker ook in urine konden traceren, en dat bleek inderdaad het geval. Tot onze grote verrassing vonden we toen ook nog DNA-sporen van lóngkanker in de urine. Afgebroken cellen worden blijkbaar niet alleen via de darmen, maar ook via de urine afgevoerd. We hebben aanwijzingen dat het DNA van verschillende kankers in de urine te detecteren is. Dat zijn we nu samen met het VUMC verder aan het uitzoeken.

Afgebroken cellen worden blijkbaar niet alleen via de darmen, maar ook via de urine afgevoerd

En dat meten jullie met behulp van een lab-on-a-chip?

Ja, met een nanofilter kunnen we het DNA uit de urine vissen, en we ontwikkelen nanosensoren waarmee we de biomarkers kunnen detecteren. Dat kan dus een geweldig, niet-invasief middel zijn om kanker in een vroeg stadium te meten. Samen met Bob Pinedo werken we nu aan een spin-off om dat product verder te ontwikkelen en op de markt te brengen.



Elk druppeltje kun je een eigen unieke omgeving meegeven

U noemde ook nog evolution-on-a-chip – een intrigerend begrip. Hoe zit dat?
We ontwikkelen systemen waarin we cellen in een microdruppeltje kunnen opsluiten. Zo'n kanaaltje vul je dan met olie en daar laat je microdruppeltjes water met de cellen in los. Elk druppeltje kun je een eigen unieke omgeving meegeven – zoals meer of minder calcium, een hogere of lagere zuurgraad – en dan kijk je welke mutanten er van de cellen ontstaan. Met een chip kun je makkelijk duizenden of miljoenen van dat soort microdruppeltjes maken. En snel, want in zo'n kanaaltje kun je duizend microdruppels per seconde generen, dus in een uur tijd heb je zo meer dan 3 miljoen druppels gemaakt. We willen het uitproberen bij kalkalgjes uit de zee die kooldioxide uit de lucht binden. Het idee is om op die manier de efficiëntste kooldioxide-binder eruit te pikken en daar dan grote hoeveelheden van op te kweken. Met die kalkalgjes zou je dan kooldioxide uit de atmosfeer kunnen halen. Een naïeve gedachte, want de werkelijkheid is oneindig veel complexer natuurlijk, maar het is zeker interessant om de evolutie van kalkalgjes op zo'n manier te bestuderen. We zijn erover in overleg met onderzoekers zoals Marten Scheffer, hoogleraar ecologie en waterkwaliteit in Wageningen.

Maar hoe weet je nu welk algje in die druppel gemuteerd is tot een superefficiënte CO_2-binder?
Je moet dan op zoek gaan naar een marker. Stel dat zo'n algje meer kalkskeletjes aan de buitenkant maakt, bijvoorbeeld tien in plaats van drie. Dan zou je dat kunnen detecteren in een lab-on-a-chip, door de elektrische weerstand te meten, bijvoorbeeld, of met optische technieken. Daar zijn we nu mee bezig. Met die techniek kun je de evolutionaire selectie als het ware nabootsen.

Dat is een heel interessant instrument voor kwaadwillenden: ze kunnen zo heel gemakkelijk selecteren op verkeerde bacteriën of virussen.
Ja, daar moeten we natuurlijk wel goed over nadenken. Als je kwaad zou willen, kun je bij wijze van spreken met zo'n chip eerst zorgen dat bacteriën resistent worden tegen maagsappen, daarna zorg je ervoor dat ze hechten aan darmcellen en dan laat je ze kanker induceren. Je zorgt er ook nog eens voor dat ze resistent worden tegen chloor zodat je bacteriën via het drinkwater kan verspreiden. Dan zijn we klaar!

Met die kalkalgjes zou je dan kooldioxide uit de atmosfeer kunnen halen

Dat klinkt niet heel prettig.
Tja, dat is absoluut een goed punt om naar te kijken. We moeten het zeker meenemen in onze beoordeling van die nieuwe technologieën. Hoe gaan we ermee om?

Denken jullie dat je een organisme of een cel naar je hand kunt zetten?
Ja, dat kunnen we voor bepaalde zaken. Dat heeft electroporatie. Het is eigenlijk biotechnologie op een enkele cel in een chip, oftewel *single cell manipulation*. We kunnen gaatjes in de celwand maken met elektrische pulsjes en vervolgens eiwitten of DNA inbrengen. Een promovenda van ons is daar een paar jaar geleden op gepromoveerd. Ze heeft op die chip ook mengcellen gemaakt, door twee cellen – een kankercel en een immuuncel – met elkaar te laten fuseren. Het ging minder efficiënt dan gedacht, maar toch, in principe kan het.

Waar hopen jullie over tien jaar te zijn?
Ik hoop dat onderzoekers in de biologie en geneeskunde onze 'toolbox' heel gemakkelijk kunnen toepassen om cellen, weefsels en ziekteprocessen te bestuderen. Voor de ontwikkeling van medicijnen biedt de organ-on-a-chip natuurlijk heel veel kansen. En uiteindelijk kun je er – hoop ik – ook heel veel proefdieren mee besparen. Medicijnen kun je idealiter direct testen op patiënteigen weefsel. Als je continu kunt aantonen dat je net zo goed een chip kunt gebruiken, dan wordt de behoefte aan proefdieren steeds kleiner. Ik hoop dat we ook organs-on-a-chip kunnen maken voor ziektes waar geen proefdiermodel voor is. En we hopen een bijdrage te leveren aan vroege detectie van ziektes, zoals de chip die biomarkers van tumoren in de urine meet. Zo kun je ook denken aan nanosensoren in textiel die bepaalde stoffen meten in het zweet en aan slimme tatoeages of chips onder de huid die continu bloedwaarden in de gaten houden. Ik denk dat vroegdetectie heel belangrijk wordt in de geneeskunde.

Albert van den Berg (1957)

Opleiding:
Technische natuurkunde, Universiteit Twente (UT)
Promotie natuurkunde, UT

Huidige functie:
Hoogleraar sensorsystemen voor biomedische en milieutoepassingen bij MESA+, het instituut voor nanotechnologie van de UT. Hoofd van de afdeling BIOS Lab-on-a-chip. Wetenschappelijk directeur MIRA, het onderzoeksinstituut voor biomedische technologie en technische geneeskunde van de UT.

Bijzonderheden:
Spinozaprijs 2009, lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Simon Stevin Meester, meerdere ERC-beurzen van de EU. Betrokken bij de oprichting van zes spin-offbedrijven, zoals Micronit en Medimate.

Gijs Wuite

Hoogleraar fysica van levende systemen, Vrije Universiteit Amsterdam

‘In de biologie is nog veel slecht begrepen’

Samen met zijn groep onderzoekt Gijs Wuite de krachten binnen DNA, eiwitten en andere moleculen. ‘Van een stuk DNA kennen we nu de chemische componenten. Maar om het hele functioneren te begrijpen, moet je ook de natuurkundige componenten kennen.’

Wat is de rode draad in jullie onderzoek?
We proberen biologie kwantitatief te maken. We willen modellen van levende materie opstellen die voorspellende waarde hebben. Ik ben van huis uit natuurkundige, en de natuurkunde heeft veel modellen van materie gemaakt. Daarmee kun je goed voorspellen. Levende materie bestaat ook gewoon uit materialen, en ook daar kun je modellen voor opstellen.

Is de biologische wetenschap niet kwantitatief genoeg?
Eigenlijk niet, nee. In de natuurkunde kun je elektriciteit en magnetisme voorspellen. Als ik hier een elektrisch veld aanleg, gebeurt er daar x, y en z. In de biologie is nog heel veel slecht begrepen. We weten nog steeds niet precies waarom mensen kanker krijgen en hoe het genezingsproces gaat. Je kunt als arts niet even in de computer een formuletje intikken en dan zien wat je moet doen om de patiënt te helpen.

Zoiets proberen jullie werkelijk voor elkaar te krijgen?
Ja, natuurlijk! Dan zijn we wel een halve eeuw verder, maar toch: natuurlijk.

Dit klinkt nogal hoogmoedig.
Maar we zijn als mens gewoon opgebouwd uit materialen die zich voorspelbaar gedragen. We bestaan uit moleculen en atomen die met elkaar reageren.

Levende materie bestaat ook gewoon uit materialen, en ook daar kun je modellen voor opstellen

Wij hebben in het lab nu een formule kunnen maken van dat mechanische gedrag van DNA

In een heel complex samenspel.

Absoluut. Súpercomplex. Maar het weer voorspellen is ook supercomplex. Twintig jaar geleden konden meteorologen drie dagen vooruit kijken, tegenwoordig twee weken. Hun modellen zijn nu bijzonder goed. Het is gewoon een kwestie van langzaam beginnen te begrijpen welke factoren het complexe gedrag bepalen.

Hoe willen jullie dat aanpakken?

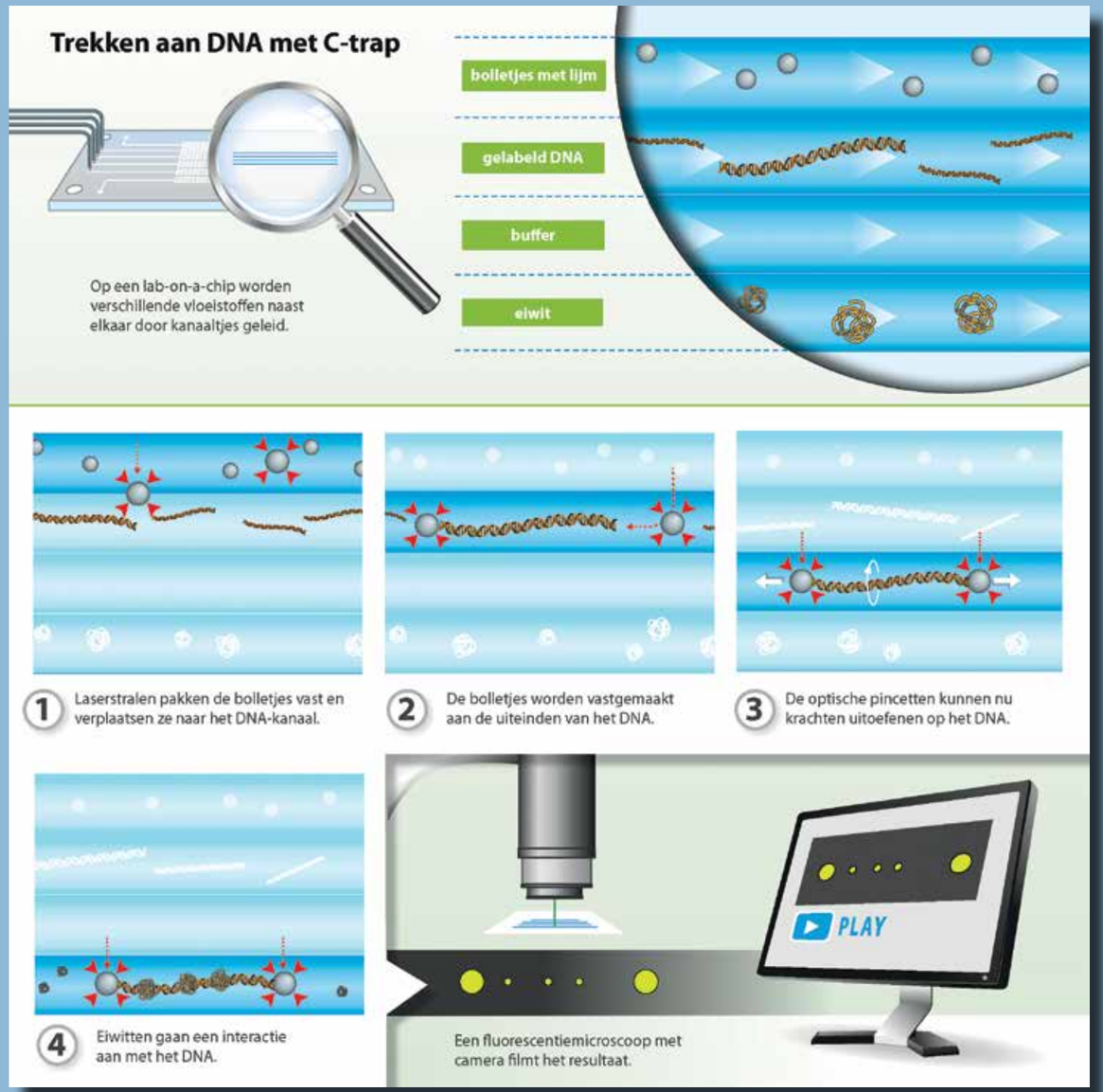
De biologie is een top-downwetenschap. De natuurkunde brengt een stuk bottom-upkennis en -technologie. Van een stuk DNA kennen we nu de chemische componenten. Maar om het hele functioneren te begrijpen, moet je ook de natuurkundige componenten kennen. In de cel wordt DNA gebogen, gedraaid en geopend. Welke krachten spelen daar een rol bij, hoe sterk zijn die krachten? Wij hebben in het lab nu een formule kunnen maken van dat mechanische gedrag van DNA. Voeg dat bij de chemische kennis en je kunt in ieder geval begrijpen waarom DNA zich gedraagt zoals het zich gedraagt.

Hoe hebben jullie die mechanische krachten kunnen meten?

Met optische pincetten en diverse microscopische technieken. Met die pincetten (zie kader 'De C-trap') kun je materialen hanteren en manipuleren. Je pakt letterlijk een DNA-molecuul beet, trekt eraan en meet dan de weerstand. Vervolgens doen we er een eiwit bij dat zich aan het DNA hecht en meten dan wat er verandert in die weerstand. Zo ontdek je hoe voorspelbaar DNA zich gedraagt ten opzichte van bepaalde eiwitten, en daar probeer je bepaalde principes uit te extraheren. Bijvoorbeeld: ik heb een eiwitstructuur en ik kan precies berekenen hoe dat eiwit zich gedraagt als het in aanraking komt met DNA. We zijn de toepassing nu aan het uitbouwen. We kijken ook hoe eiwitten interacteren met bijvoorbeeld celmembranen of het skelet van de cel. Eigenlijk alles wat je maar kunt vasthouden met die twee pincetten, onderzoeken we. Dat gaat van klein naar groot: van atoom, molecuul, eiwit en chromosoom tot de hele cel. Je hebt alle niveaus nodig voor een kwantitatief model.

Jullie hebben ook een instrument ontwikkeld dat fysieke krachten meet met behulp van geluid, de akoestische-krachtspectroscoop.

Ja, met ultrasoon geluid kunnen we ook kracht zetten op allerlei soorten moleculen, zoals DNA, RNA en eiwitten (zie kader 'AFS'). De grote belofte van dat instrument is dat je er heel veel eiwitten of DNA-strengen tegelijk mee kunt screenen. Op het glasplaatje zet je bijvoorbeeld een antilichaam vast dat alleen een sterke binding aangaat met het eiwit dat je wilt screenen, pakweg een biomarker voor hartfalen. Vervolgens leg je een druppel bloed op het glasplaatje



en zet je met ultrasoon geluid kracht op je monstertje. Alleen de eiwitten die een specifieke binding aangaan met het antilichaam, blijven vastzitten; de andere eiwitten niet. Zo kun je heel snel en met grote precisie meten of je biomarker in je bloeddruppel zit.

Is jullie natuurkundige benadering van de biologie uniek?
De benadering is begonnen aan Amerikaanse universiteiten, zoals die van Stanford, San Francisco en Berkeley. In Berkeley heb ik zelf mijn promotie- en postdoconderzoek gedaan. Hun gedeelde idee is dat je naar de dynamiek van de individuele moleculen moet kijken om biologische processen beter te begrijpen. Mede dankzij flinke investeringen van de toenmalige Stichting voor Fundamenteel Onderzoek der Materie, tien jaar geleden, heeft Nederland nu ook een interessante kritische massa. We zijn nu een van de meest vooraanstaande landen op dit terrein, na de VS.

De VU-onderzoeksgroep Fysica van Levende Systemen waar Gijs Wuite hoogleraar is, heeft twee instrumenten ontwikkeld die de krachten van moleculen als DNA, RNA en eiwitten meten en in beeld brengen. Het ene maakt gebruik van laserlicht, het andere van ultrasoon geluid. Beide zijn ondergebracht in een spin-off, Lumicks.

De C-trap (C-val)

Dit instrument bestaat uit een *lab-on-a-chip*, optische pincetten en een confocale fluorescentiemicroscoop met camera, die de interactie tussen DNA en eiwitten filmt. Tot nu toe was het niet mogelijk om die live te volgen. De chip bestaat uit meerdere kanaaltjes met vloeistoffen. In het eerste kanaaltjes zitten bijvoorbeeld plastic bolletjes met lijm die vastplakken aan het DNA. Het tweede kanaaltje bevat de DNA-moleculen, het derde een buffervloeistof en het vierde de eiwitten. Met laserstralen – de optische pincetten – kunnen we twee bolletjes vastpakken en verplaatsen naar het DNA-kanaaltje. Twee pincetten hechten elk een bolletje aan beide uiteindes van het DNA. Vervolgens kunnen de pincetten krachten op het DNA uitoefenen: trekken, duwen, draaien. Voor de interactie met een eiwit wordt het DNA met de optische pincetten verplaatst naar het vierde kanaal, waar de eiwitten rondzweven, en kan de interactie met het eiwit worden gefilmd met de confocale fluorescentiemicroscoop.

AFS

De akoestische-krachtspectroscoop (AFS) bestaat uit twee glasplaatjes, een kanaaltje met vloeistof waarin de te meten moleculen zich bevinden, en piëzo-elementen die onhoorbaar hoge geluiden produceren. De te meten moleculen, zoals DNA, RNA of eiwitten, worden gehecht aan het bodemglasplaatje. Vervolgens worden er, net als in de C-val, plastic bolletjes aan de te meten moleculen geplakt. De ultrasone trillingen duwen die bolletjes weg. Hoe luider de toon, des te harder er tegen de bolletjes wordt geduwd. Het instrument kan een DNA-molecuul uitrekken, een eiwit ontvouwen, de interactie tussen DNA en eiwit meten of de sterkte van de binding tussen een antilichaam en een eiwit in beeld brengen. AFS kan ook grote hoeveelheden DNA of eiwitten tegelijk meten.

Wat voor toepassingen zal een meer kwantitatieve biologie mogelijk maken?
Ik denk dat die onder andere heel interessant kan zijn voor de farmacie. Zo zijn er antibiotica die een reactie aangaan met het ribosoom (celorganel dat de eiwitten maakt, red.), waardoor de cel sterft. Zo'n ribosoom kunnen we met een optisch pincet vastpakken, en dan kijken: Hoe interacteert het antibioticum daarmee? Waar bindt het? Hoe remt het de eiwitproductie van het ribosoom? Als je dat weet, kun je op de tekentafel een geneesmiddel ontwerpen dat op dat specifieke aangrijpingspunt mikt. Dat is wat ik met die voorspellende waarde bedoel. Als je eenmaal precies begrijpt hoe het zit, kun je bijvoorbeeld zeggen: het molecuul van het geneesmiddel moet linksom draaien, want dan stopt het ribosoom en gaat de cel dood. Het voorbeeld is overigens hypothetisch; daar wordt momenteel niet aan gewerkt.

Wat is jullie droom voor de langere termijn?
Wij hopen een kunstmatige cel te kunnen maken. In Nederland, maar ook elders in de wereld, is het begrip van levensprocessen zo ver ontwikkeld, dat we het gevoel hebben die levensprocessen zelf te kunnen genereren vanuit de losse onderdelen. Je kunt DNA ontwerpen met daarop een aantal essentiële genen, die in een soepje gooien met ribosomen en dan worden de eiwitten gegenereerd. Als je dat combineert met een liposoom en een membraan, dan heb je een eenvoudige cel. Door de juiste genen in het DNA te zetten, hopen we er ook voor te zorgen dat het geheel zichzelf dan gaat kopiëren en delen.

En wat heb je dan precies: nieuw leven?
Een scheikundig systeem dat zichzelf kan opdelen, en een heel mooi studieobject. Dan kunnen we misschien begrijpen hoe een cel precies werkt. In Amerika is het Craig Venter al gelukt een minimale cel te creëren, door het genoom van een bacterie helemaal uit te kleden. Er blijft een klein pakketje van 473 genen over dat nodig is om te blijven functioneren. Tegenover zijn top-downbenadering willen wij onze bottom-upbenadering zetten.

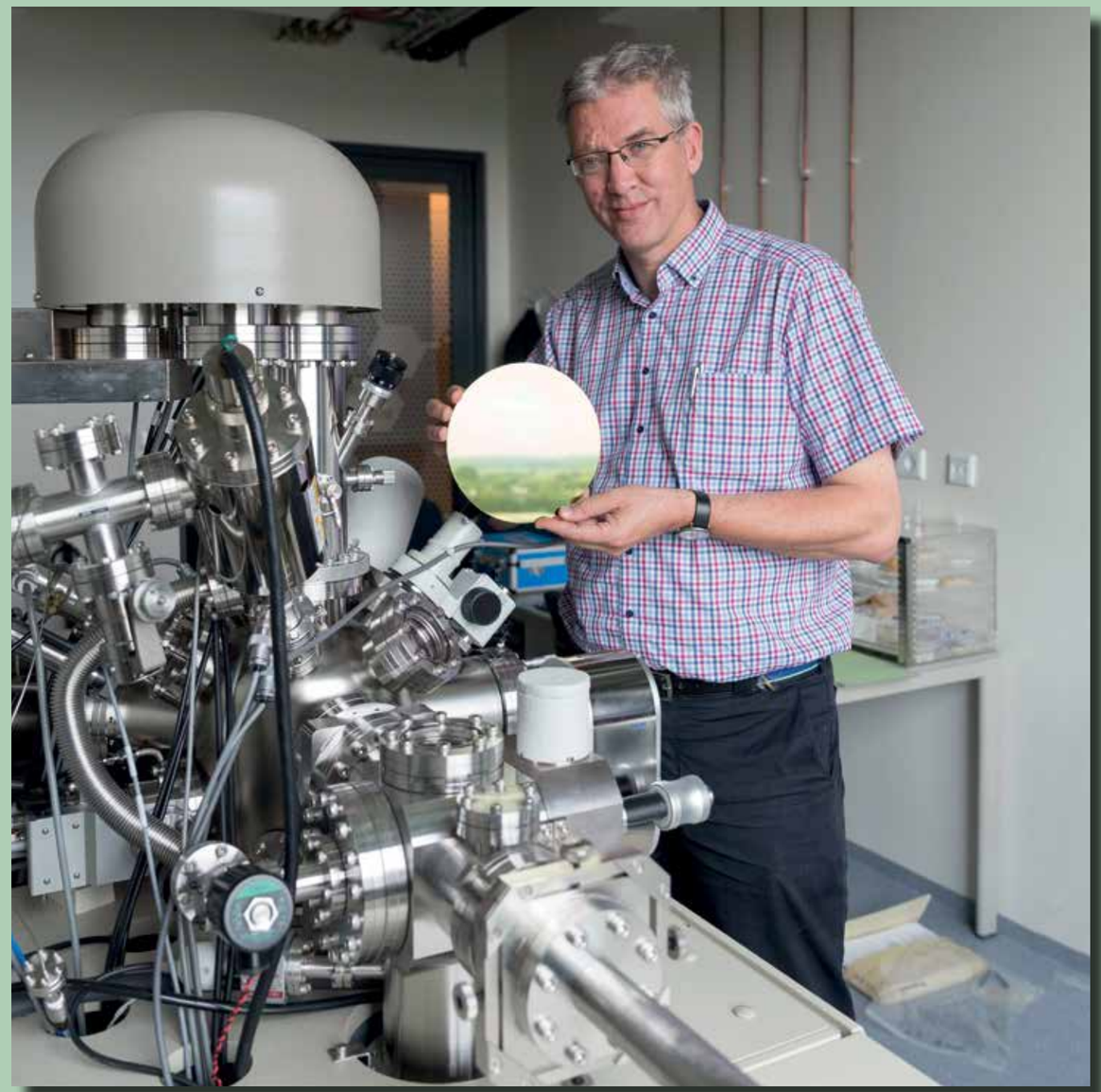
Is dat de voornaamste focus van de bionanotechnologie in Nederland?
Er zijn meer lijnen, maar dit is een hele zichtbare die ook erg tot de verbeelding spreekt. Hij roept ook angsten op, maar dat is niet nodig: wat wij willen maken is kansloos ten opzichte van een bacterie die 3,5 miljard jaar evolutie heeft doorgemaakt. Zo'n kunstmatig, zichzelf replicerend liposoomzakje is helemaal niet robuust. Je hebt ongeveer het allersimpelste en fragielste systeem wat er is. Een bacterie kan onder heel veel verschillende omstandigheden leven, zo'n zakje niet. Ik denk dat wij mensen echt niet in staat zijn om iets beters te bedenken dan wat er al is.

Gijs Wuite (1972)

Opleiding:
Master technische fysica, Technische Universiteit Twente.
PhD biofysica, TU Twente; experimenten uitgevoerd aan universiteiten in Californië en Oregon.

Huidige functie:
Hoogleraar fysica van levende systemen, Vrije Universiteit Amsterdam.
Hoofd van de afdeling fysica, Vrije Universiteit Amsterdam.

Bijzonderheden:
Alumnus van De Jonge Akademie (platform van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen) en de Global Young Academy, ontving ERC-beurs, oprichter van spin-off Lumicks.



Han Zuilhof

Hoogleraar organische chemie, Wageningen University & Research

‘DNA is heel betrouwbaar bouwmateriaal’

In hoeverre kun je met polymeren zelfhelende materialen maken en heel nauwkeurig andere moleculen binden? Dat onderzoekt de groep van Han Zuilhof in Wageningen. Nieuwste loot aan de stam is het gebruik van DNA om eiwitten of andere moleculen te vangen.

Wat is de focus van uw onderzoeksgroep?

Wij maken slimme materialen. Daarmee bedoelen we materialen die nieuwe functies kunnen vervullen en reageren op externe invloeden, zoals licht, temperatuur of zuurgraad. We bouwen die materialen van onderaf aan op: we creëren complexen van moleculen, zogenaamde supramoleculaire polymeren (zie ook het interview met Bert Meijer, red.) en kijken dan hoe die zich gedragen. Als oppervlaktechemicus richt ik me op eigenschappen aan de buitenkant van een materiaal, zoals het zelfhelend vermogen van de coatings en het vermogen om heel precies andere moleculen te binden. Wij noemen dat romantische oppervlakken.

Wij noemen dat romantische oppervlakken

Hoe werkt dat zelfhelend vermogen van supramoleculaire polymeren?

We hebben een materiaal gemaakt dat onder invloed van water zichzelf kan herstellen. Komt er een krasje op het oppervlak, dan kan dat door langsglijdend water worden gerepareerd. Het materiaal is gemaakt van polymeren met bepaalde molecuulgroepen die een grote affiniteit tot elkaar hebben. Zodra die elkaar beginnen te ‘voelen’ door het water, of anders gezegd: als ze dicht bij elkaar in de buurt komen, dan gaan ze een verbinding met elkaar aan. Het krasje trekt dicht, zoals een rits, en verdwijnt grotendeels. Het materiaal lijkt min of meer vloeibaar, maar dat is het niet. Vergelijk het met zeewier: dat is aan

de onderkant gehecht aan een substraat, maar aan de bovenkant wappert het heen en weer, flexibel meebewegend met de invloeden van buitenaf. In dit geval zorgt water voor de zelfheling, maar je kunt er ook voor zorgen dat andere factoren daartoe aanzetten. Temperatuur bijvoorbeeld, of licht. Het is heel belangrijk dat je kunt regelen wanneer en hoe die zelfheling tot stand komt. Dat bouw je met bepaalde moleculen in. In principe is alles regelbaar.

Wat bedoelt u met romantische oppervlakken?

Dat zijn oppervlakken die 'nee' zeggen tegen alles behalve dat ene speciale molecuul. Alleen daarmee gaan ze een specifieke verbinding aan. Dat kan met microzeefjes van siliciumnitride waar specifieke antilichamen op zitten die zich aan eiwitten kunnen binden, of het kan met supramoleculaire polymeren.

Waar we waarschijnlijk naartoe gaan is dat we nanobolletjes in het lichaam brengen die hun medicijn pas op de plek des onheils loslaten

Welke toepassingen zullen er met deze onderzoeksresultaten mogelijk zijn?

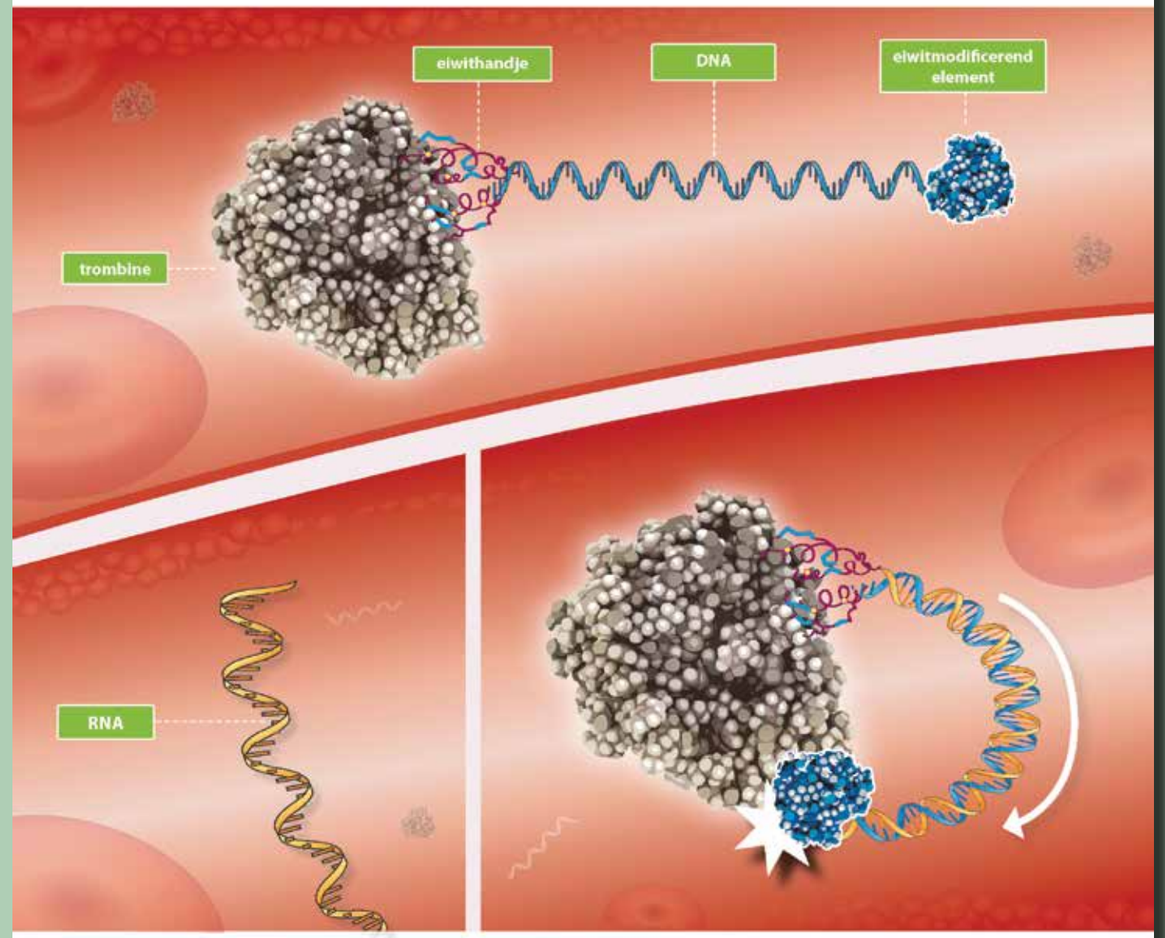
Beide eigenschappen zijn heel interessant voor de diagnostiek. Met de romantische oppervlakken kun je heel snel en makkelijk bepaalde eiwitten, biomarkers of bacteriën signaleren in bijvoorbeeld bloed of urine. Een arts kan idealiter à la minute zeggen of je bijvoorbeeld een bepaalde infectie hebt. En ook de zelfhelende eigenschappen zijn nuttig in de diagnostiek. Het is fijn als heel kleine beschadigingen van een coating zich vanzelf weer herstellen. En als ik wat verder vooruitkijk, dan kunnen die eigenschappen heel goed helpen om medicijnen op de juiste plek in het lichaam af te leveren. Waar we waarschijnlijk naartoe gaan is dat we nanobolletjes in het lichaam brengen die hun medicijn pas op de plek des onheils loslaten. Dan is het heel prettig als de buitenkant van zo'n nanobolletje zelfhelend is, want het ondergaat nogal wat tijdens zijn reis door het lichaam. Eerst in de mond, dan in de zure maag, dan in de darm, dan wellicht in de bloedbaan. Ook zo'n romantisch oppervlak is dan interessant: je kunt zorgen dat het nanobolletje alleen hecht op, laten we zeggen, een bepaalde receptor in de darmwand en dán pas opengaat. Zo werkt de cholerabacterie ook. Die krijg je binnen met vies water, die passeert de maag en wordt pas actief als de bacterie zich hecht aan een eiwit in de darmwand. Pas dan maakt hij de gifstof aan waar je zo ziek van wordt.

Uw groep heeft onderzoek gedaan aan een elektronische neus en een elektronische tong. Hoe ver zijn jullie daarmee?

Daar werken we nog aan, maar niet meer zo intensief. Voor de elektronische neus hebben we een coating gemaakt van rechtopstaande nanodraadjes, een moleculair grasveld zeg maar. Die nanograsprietjes werken als receptoren en

Het doeleiwit trombine - betrokken bij bloedstolling - wordt gebonden aan een DNA-streng met aan één uiteinde een handje en aan de andere kant een eiwitmodificerend element.

Het DNA is niet gebogen en het eiwitmodificerend element kan nog niet bij trombine.



Boodschapper-RNA (mRNA), gerelateerd aan de overproductie van trombine, bevindt zich in de bloedbaan.

Het mRNA hecht zich aan het DNA: de rechte streng buigt en het eiwitmodificerend element komt op de juiste plek bij het trombine om het te deactiveren.

De elektronische ademtest zou je kunnen gebruiken voor de vroegtijdige detectie van ziektes

binden zich aan vluchtige stoffen in de adem, zoals aceton, alcoholen en amines. Als ze zich binden, verandert de elektrische lading op de coating die is aangebracht op een chip. De elektronische ademtest zou je kunnen gebruiken voor de vroegtijdige detectie van ziektes. Mensen met diabetes of bepaalde vormen van kanker ademen vaak andere vluchtige stoffen uit dan gezonde mensen. De nanocoating is klaar, nu moet met bigdata-analyse verder worden uitgezocht welke reactiepatronen kenmerkend zijn voor welke ziektes. Dat doet een Israëlische onderzoeksgroep nu.

Sleutelen jullie ook aan cellen of celsystemen?

Nee, maar we maken wel gebruik van bouwstenen uit de natuur. De nieuwste loot aan de stam is het gebruik van DNA daarbij. Je kunt namelijk allerlei constructen van DNA maken, DNA-origami heet dat. Het voordeel van DNA is dat het heel betrouwbaar, stabiel materiaal is waarvan je precies kunt bepalen hoe het moet worden gebouwd. Ik kan een bedrijf bellen en een bepaalde DNA-sequentie bestellen. Dan krijg ik altijd hetzelfde. En je kunt ook heel goed bepalen welke vorm het krijgt, dus je maakt als het ware een object gebouwd uit moleculair lego, waarbij stukjes DNA de blokjes zijn. Het kan een heel goed alternatief zijn voor het gebruik van antilichamen bij de bestrijding van ziektes. Antilichamen zijn heel grote eiwitten die niet zo stabiel zijn en telkens weer net iets anders in elkaar zitten, zelfs bij dezelfde leverancier.

Wat voor onderzoek doen jullie aan die DNA-constructen?

Je kunt precies bepalen hoe en wanneer de streng DNA zich bijvoorbeeld gaat buigen

Wij kijken in hoeverre je er bepaalde ziektegerelateerde eiwitten heel gericht en lokaal mee kunt veranderen. Trombine bijvoorbeeld, dat betrokken is bij bloedstolling. Mijn collega Bauke Albada heeft een DNA-construct gemaakt met aan de ene kant een ‘handje’ en aan de andere kant een eiwitmodificerend element. Het mooie is dat je ook de vorm van het DNA kunt regisseren. Je kunt daarmee precies bepalen hoe en wanneer de streng DNA zich bijvoorbeeld gaat buigen, zodat één kant met dat handje het eiwit vastpakt en een andere kant het eiwit precies op de gewenste locatie modificeert.

Hoe regisseer je dat DNA dan?

De truc die wij willen toepassen is dat het DNA alleen buigt als er een bepaald boodschapper-RNA in de cel aanwezig is. (Het boodschapper-RNA draagt de code voor de aanmaak van een specifiek eiwit bij zich, red.) Als iemand ziek wordt, kan dát specifieke RNA in grote hoeveelheden worden aangemaakt in de cel. Het RNA hecht zich dan aan onze DNA-streng en zorgt dat het aanvankelijk nog wapperende DNA gaat buigen en met het eiwitmodificerend element bij het deel van het eiwit komt dat je wilt veranderen. Op deze manier kun je dus heel gericht en specifiek sturen, en heb je in principe veel minder medicijn nodig dan normaal.

Op welke termijn gaat dat lukken?

Het is nu nog toekomstmuziek. Maar de eerste beurs die dat onderzoek mogelijk gaat maken, is binnen. We beginnen voor die specifieke medicatie al de eerste klanken van de toekomstmuziek te horen. We zullen de activiteit van bepaalde eiwitten die betrokken zijn bij een ziekte, veel gerichter kunnen afremmen of beïnvloeden.

Krijgen bionanotechnologen steeds meer controle over de cel?

Ja, dat denk ik wel. We krijgen steeds meer inzicht in de systemen die in een cel functioneren. En daarmee kunnen we kleine stapjes zetten in de controle over de cel. Maar we moeten uitkijken dat we niet te veel claimen. Daarmee lopen we onszelf voorbij.

Denkt u dat de bionanotechnologen een kunstmatige cel kunnen maken?

Dat gaat de komende vijftig jaar niet lukken. Dat is veel en veel te complex, tenzij je het begrip ‘cel’ heel erg reduceert tot een bolletje waar wat reacties in plaatsvinden. De wetenschap moet geen visioenen oproepen.

Han Zuilhof (1965)

Opleiding:
Master chemie, cum laude, Universiteit Leiden en Universiteit van East Anglia (Engeland).
Master filosofie, cum laude, Universiteit Leiden.
PhD chemie, cum laude, Universiteit Leiden.

Huidige functie:
Hoogleraar organische chemie, Wageningen University & Research; adjunct hoogleraar chemie aan de Koning Abdulaziz Universiteit in Saoedi-Arabië, deeltijdhoogleraar moleculaire chemie en geneeskundige chemie aan de Tianjin Universiteit in China.

Bijzonderheden:
Oprichter van het spin-off bedrijf Surfix.

Mireille Claessens

Hoogleraar nanobiofysica, Technische Universiteit Twente

‘We hopen op termijn parkinson af te remmen’

Nanofibrillen – letterlijk ‘dwergvezeltjes’ – worden verdacht van betrokkenheid bij de ziektes van Parkinson en Alzheimer. Maar ze zijn ook potentieel bruikbaar als bouwstenen voor kunstmatige cellen, lichaamsweefsels en niet-biologische materialen zoals nanodraden. Samen met haar groep doet Mireille Claessens er onderzoek naar.

Wat is de rode draad in jullie onderzoeksproject?

We onderzoeken op nanoschaal wat voor structuren eiwitten aannemen onder verschillende omstandigheden. Eiwitaggregatie heet dat. We concentreren ons op eiwitten die een rol spelen bij alzheimer en parkinson. Voor alzheimer zijn dat amyloïde-bèta en -tau, voor parkinson is het alfasynucleïne. Mijn groep bestudeert alfasynucleïne. Dat is een eiwit van ongeveer 3 nanometer groot dat draden vormt, zogenoemde fibrillen, van 6 nanometer dik en enkele micrometers lang. Wij willen achterhalen wannéér het die fibrillen precies vormt.

We concentreren ons op eiwitten die een rol spelen bij alzheimer en parkinson

Wat maakt nanofibrillen zo interessant?

De hypothese is dat sommige fibrillen schadelijk zijn voor hersencellen. Tussenvormen maken gaten in membranen, waardoor die hersencellen niet meer goed functioneren. En de fibrillen kunnen plaques vormen, waardoor die cellen verstopt raken. Maar de fibrillen zijn ook heel interessant als bouwstenen. Ze zijn plakkerig en hechten aan allerlei materialen, zowel hydrofoob als hydrofiel. In de natuur komen ze veel voor. Bacteriën gebruiken fibrillen van alfasynucleïne om zich aan allerlei materialen te hechten, de schil van visseneieren wordt met fibrillen versterkt, in pigmentcellen van onze huid vangen ze vermoedelijk de schadelijke zuurstofradicalen weg, en zo kan ik nog wel tien functies opnoe-

men. Ze worden ook al technisch toegepast: waterzuiveraars vangen er zware metalen mee weg uit het water, bijvoorbeeld.

Waarin is jullie onderzoek uniek?

Vooral in de manier waarop we naar de eiwitaggregaten kijken. Wij zijn sterk in de biofysica en beschikken over uitstekende biochemische en moleculair-biologische labs. We gebruiken nanotechnieken zoals atomaire-krachtmicroscopie en fluorescentiemicroscopie om naar de eiwitten en fibrilvorming te kijken. Ik ken wereldwijd maar weinig onderzoekers die dat soort technieken gebruiken om het eiwit te bestuderen.

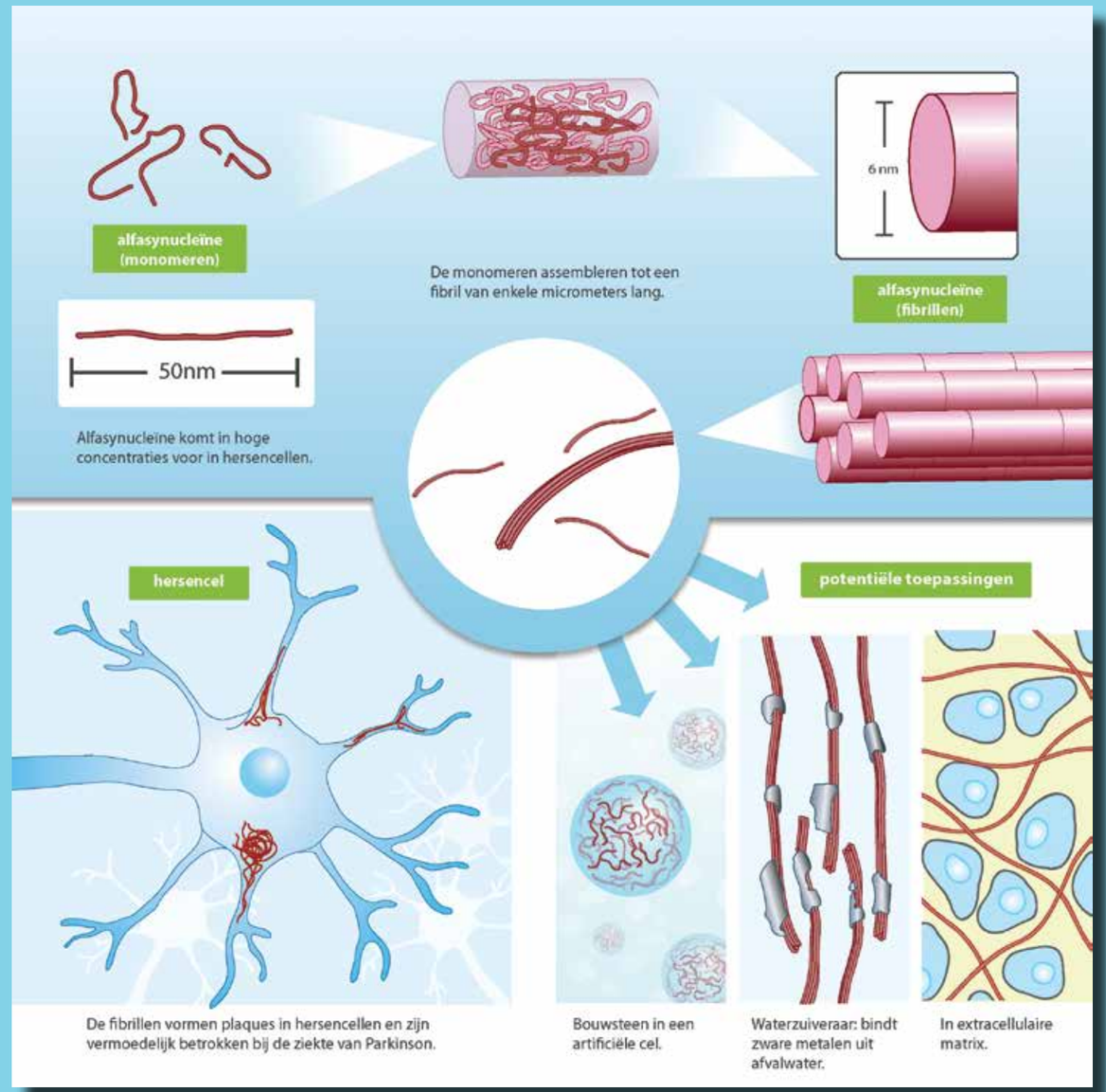
Wat hopen jullie te ontdekken?

We hopen eigenlijk fundamenteel inzicht te krijgen in de werking van alfasynucleïne en de vorming van fibrillen. Van alfasynucleïne weten we niet eens wat zijn functie in de hersencellen is, terwijl het in vrij hoge concentraties voorkomt. Een van de problemen voor ons is dat het eiwit pas een driedimensionale structuur aanneemt als het een interactie aangaat met andere moleculen. En in de organische chemie geldt: je kunt de functie van een molecuul of eiwit pas achterhalen als je zijn vorm en structuur kent. Het eiwit gaat tal van interacties aan: met het membraan, met calcium, met fosfaat en met het celskelet. We proberen te achterhalen hoe het eiwit van de ene vorm naar de andere kan veranderen en wat voor invloed de ene vorm weer op de andere vorm heeft. We willen weten waar ingegrepen kan worden; waar liggen de gevoelige switches? Wanneer gaan ze in de hersencellen over tot de vorming van fibrillen en zijn die altijd schadelijk? Dat weten we niet. De fibrillen kunnen verschillende soorten plaques vormen, de ene schadelijker dan de andere. Sommige blokkeren het afvalverwerkingssysteem van de hersencel, waardoor er geen afvalstoffen meer uit kunnen en zo'n cel verstopt raakt. Met name die plaques lijken voor te komen bij parkinsonpatiënten.

We willen weten waar ingegrepen kan worden; waar liggen de gevoelige switches?

Er blijken ook risico's te zitten aan de productie van fibrillen.

Ja, tot voor kort dacht men dat de vorming van de fibrillen in de hersenen een autonoom proces was en dat ze ontstonden als gevolg van veroudering, genetica en blootstelling aan toxische stoffen. Maar recent is ontdekt dat één eiwit andere eiwitten kan aanzetten tot fibrilvorming. Muizen met parkinson kregen nieuwe stukken hersenen van een jonge muis zonder parkinson. Die nieuwe hersenen van de parkinsonmuis zaten op een gegeven moment ook vol met plaques. Die fibrillen lijken besmettelijk of zelfreplicerend te zijn, net als prionen (oorzaak van de gekkekoeienziekte, red.).



Misschien kun je de eiwitten gebruiken om medicinale nanodeeltjes of eiwitten gefaseerd los te laten

Dus blootstelling aan fibrillen kun je beter vermijden?
Dat is de vraag, en die willen we gaan onderzoeken. Er zijn veel onderzoeksgroepen die werken met fibrillen. Wij maken ze bijvoorbeeld met behulp van genetisch veranderde bacteriën. Maar ook in de voedselindustrie worden ze onderzocht en toegepast, vanwege hun interessante eigenschappen. Waar staan werknemers aan bloot als ze ermee werken? En consumenten? Kunnen de fibrillen het neusslijmvlies passeren, het darmslijmvlies, de bloed-hersenbarrière? Overigens komen fibrillen ook gewoon voor in moedermelk en gebakken eitjes. Ik kan me goed voorstellen dat het risico laag is, maar dat moeten we eerst onderzoeken. In laboratoria zijn nu in ieder geval voorzorgsmaatregelen getroffen.

Welke toepassingen zullen er op termijn met de resultaten uit jullie onderzoek mogelijk zijn?
We hopen dat we evenwichten in de zenuwcellen kunnen herstellen of aanpassen, zodat er minder schadelijke plaques gevormd worden. Dat zou parkinson afremmen. Maar we hopen met fibrillen ook nieuwe dingen te kunnen bouwen. Als het eiwit door de interactie met andere moleculen zo veel verschillende functies kan hebben, kun je er misschien ook wel meerdere dingen mee doen. Ik wil graag weten hoe je met die functies kunt spelen. Misschien kun je de eiwitten gebruiken om medicinale nanodeeltjes of eiwitten gefaseerd los te laten. Laten we zeggen, je brengt ze in op een plek in het lichaam waar ze een eiwit moeten verzamelen, en je zorgt dat ze dat weer loslaten op een plek met andere omstandigheden, zoals een hogere pH of calciumconcentratie. Fibrillen zijn door hun veelzijdigheid misschien ook interessant om kunstmatige cellen te maken of weefsels of organen op te bouwen. Onze buurgroep Developmental Biotechnology probeert met nanofibrillen een matrix te maken waarop kraakbeencellen kunnen groeien.

Kun je ook niet-biologisch nanomateriaal maken met de eiwitten?
Ja, in principe wel. Je kunt gebruik maken van het zelfassemblerend vermogen van de eiwitten. Een aio van ons heeft geprobeerd er nanogouddraden mee te maken. Je bindt dan één gouddeeltje aan één alfasynucleïne en laat vervolgens de eiwitten fibrillen vormen. Je brengt de gouddeeltjes dan heel dicht bij elkaar, zodat ze uiteindelijk met elkaar kunnen versmelten. De productie van zulke dunne gouddraden voor de elektronica is nu heel duur, dit zou een alternatieve methode kunnen zijn. Helaas lukte het niet zo goed als we hadden gehoopt. We kregen de gouddeeltjes niet dicht genoeg opeen gepakt. Dezelfde methode is ook al gebruikt om 'lichtdraden' te maken door fluoroforen – moleculen die licht kunnen geven – met fibrillen aan elkaar te binden.

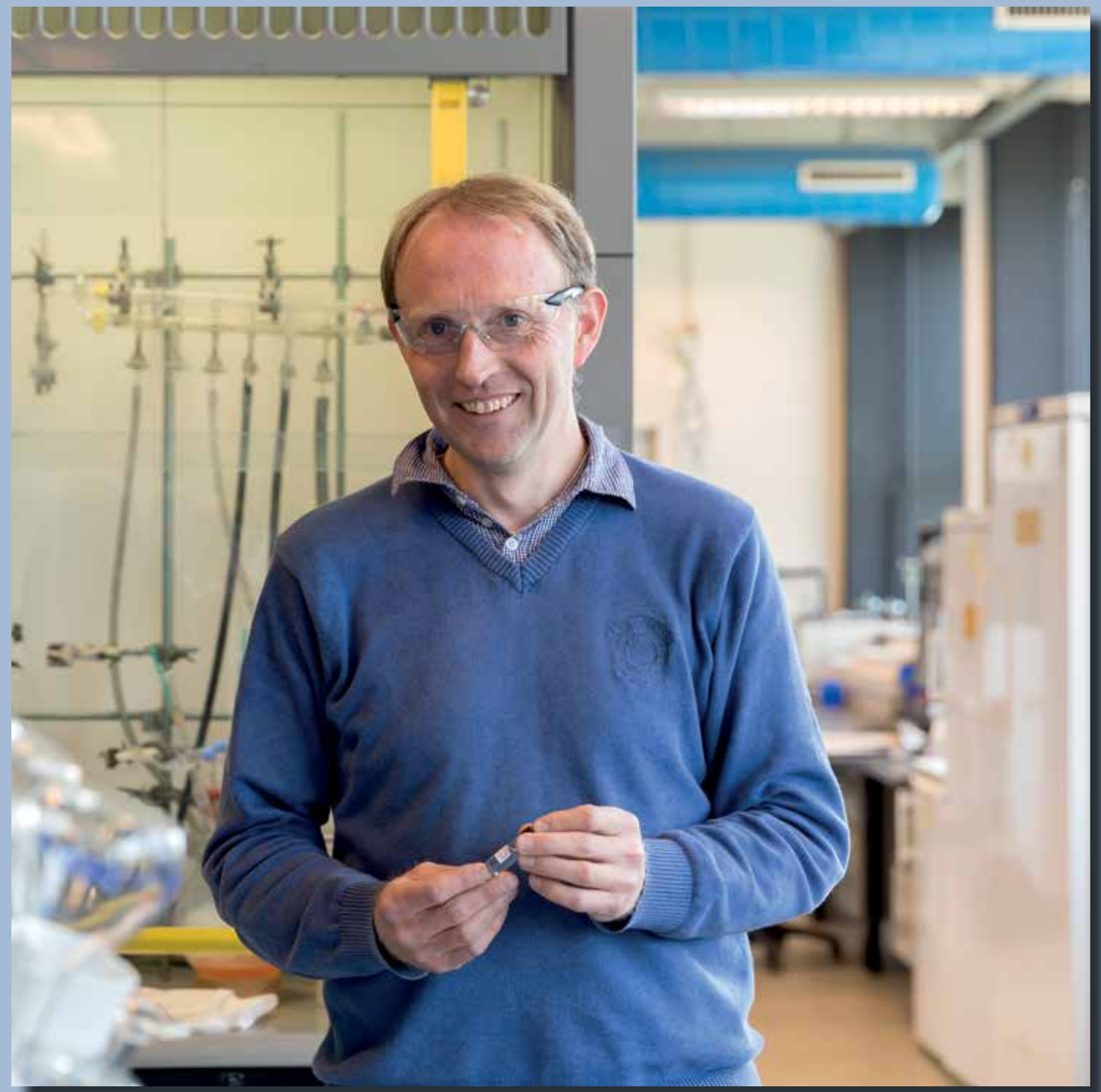
Groeien de natuurkunde, chemie en biologie naar elkaar toe?
Jazeker, biochemie en nanotechnologie vinden elkaar beter dan voorheen – ze beginnen bijna met elkaar te versmelten. Er is een jaarlijks congres Dutch Biophysics, georganiseerd door NWO, de Nederlandse Vereniging van Microscopie en de Nederlandse Vereniging voor Biofysica en Biomedische Technologie. Dat is inmiddels echt een gemeenschap geworden, een levendig gebeuren. En je ziet dat ook bij MESA+, ons Instituut voor Nanotechnologie: de groepen die eerst alleen met de natuurkundige kant van nanotechnologie bezig waren, doen nu ook iets met DNA of eiwitdetectie. Dat komt vooral doordat technieken makkelijk beschikbaar en toepasbaar zijn. Je hoeft geen biochemisch expert meer te zijn om een eiwit te isoleren. En misschien begrijpen de fysici nu eindelijk dat de uitdaging in de biochemie ligt – haha!

Mireille Claessens (1975)

Opleiding:
Master moleculaire wetenschappen, Wageningen University & Research. PhD fysische chemie, aan dezelfde universiteit.

Huidige functie:
Hoogleraar nanobiofysica, Technische Universiteit Twente.
Hoofd onderzoeksgroep Biofysica van MESA+ , het instituut voor Nanotechnologie van de TU Twente en MIRA, het onderzoeksinstituut voor biomedische technologie en technische geneeskunde van de Universiteit Twente.

Bijzonderheden:
Ontving Vidi-beurs van NWO.



Sijbren Otto

Hoogleraar systeemchemie, Rijksuniversiteit Groningen

‘Naar een geheel nieuwe vorm van leven’

De groep van Sijbren Otto onderzoekt of je leven kunt maken met synthetische bouwstenen. Bij toeval stuitte hij in het lab op zelfreplicerende moleculen. Daarmee bouwt hij nu verder aan nieuw leven.

Wat is de focus van uw onderzoek?

Onze vraag is: kunnen we leven maken op basis van volledig synthetische moleculen? Kunnen we begrijpen hoe je van chemie naar biologie komt? Hoe is leven tot stand gekomen, en kunnen we dat nog een keer creëren? Het is geen synthetische biologie, want daarin wordt gebruik gemaakt van bestaande biologische moleculen. We noemen het *de novo*-leven: we willen nieuw, nog niet bestaand leven creëren op basis van andere moleculen dan waaruit het huidige leven is opgebouwd.

We willen nieuw, nog niet bestaand leven creëren op basis van andere moleculen dan waaruit het huidige leven is opgebouwd

Waarom willen jullie dat?

Puur voor het fundamentele begrip. Wat zijn de belangrijkste factoren die dode moleculen tot leven wekken? Welke essentiële stappen zijn daarvoor nodig? Dat willen we begrijpen.

Hoe onderzoeken jullie dat?

Zeven jaar geleden hebben we bij toeval moleculen ontdekt die zichzelf kunnen vermenigvuldigen. We wilden er eigenlijk synthetische receptoren mee maken: moleculen die andere moleculen kunnen binden. Toen zagen we dat die moleculen, ringstructuren met stukjes mini-eiwit, iets anders deden. Na drie weken in een flesje te zijn geschud, maakten ze kopieën van zichzelf. Ze produceerden als het ware nakomelingen – een van de eigenschappen van leven.

Het opvallende is dat je er alleen mechanische energie – schudden of roeren – in hoeft te stoppen om het voor elkaar te krijgen

Hoe doen ze dat?

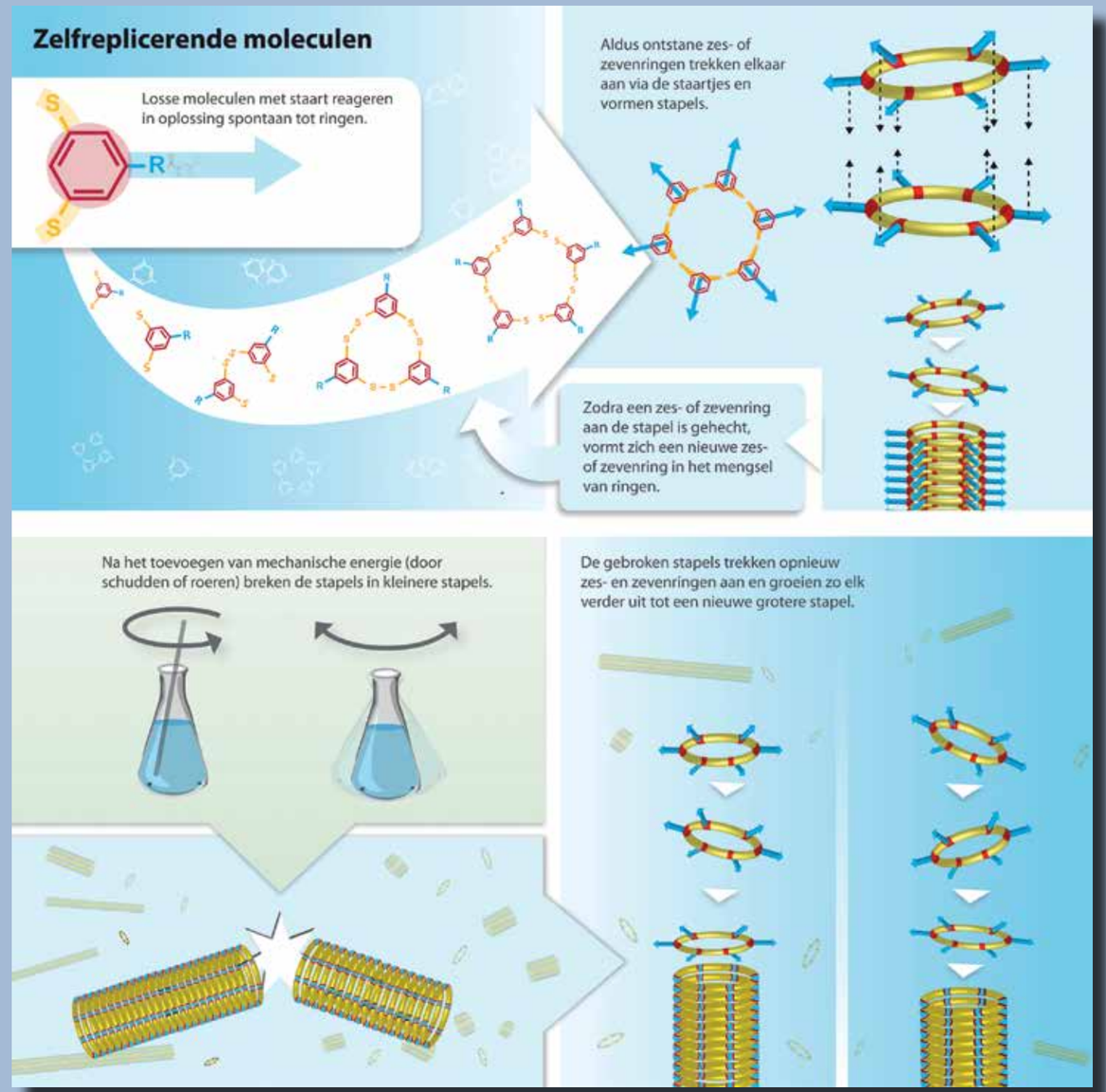
Het molecuul vormt in water spontaan ringvormige structuren van verschillende groottes die zichzelf op elkaar stapelen. Wanneer je het mengsel schudt of roert, breken die stapels in stukken. Die stukken groeien vanzelf weer aan, doordat ze uit het mengsel weer net zulke ringvormige structuren aantrekken. Je hebt er daarna dus twee keer zo veel. Hoe vaker je schudt of roert, des te meer stapels krijg je. Dat is dus een vorm van zelfreplicatie. Het aantal stapels neemt dan exponentieel toe. Het opvallende is dat je er alleen mechanische energie – schudden of roeren – in hoeft te stoppen om het voor elkaar te krijgen. En er ontstaan ook verschillende vormen. Na schudden ontstaat een zelfreplicerend molecuul met een kleinere ring dan wanneer je roert.

Hoe uniek is jullie ontdekking?

Het leidde tot een publicatie in Science in 2010. Er zijn meer onderzoekers die zelfreplicerende synthetische moleculen hebben gevonden, zoals Günter Kiedrowski in Duitsland, Douglas Philp in Schotland en Gonen Ashkenasy in Israël. Maar hun moleculen doen het minder efficiënt dan de onze. Het merendeel blijft te veel aan elkaar plakken. Verder zijn er groepen in de VS die onderzoeken in hoeverre RNA-moleculen zichzelf kunnen kopiëren, omdat het idee bestaat dat het leven op aarde is begonnen met RNA-moleculen. Vooralsnog komen zij niet veel verder dan lange RNA-moleculen die zichzelf vormen uit twee of drie kortere fragmenten. Hoe die fragmenten uit simpeler bouwstenen zouden kunnen worden gevormd, is nog niet duidelijk. Bovendien zijn dat moleculen die al in de natuur voorkomen, terwijl wij ons richten op nieuw leven gebaseerd op synthetische moleculen.

De ontdekking was in 2010. Hoe zijn jullie de afgelopen jaren verdergegaan?

We zijn gaan kijken wat er gebeurt als je andere, gelijksoortige moleculen aan de oplossing toevoegt. Worden die moleculen dan ook opgenomen in de ringstructuur en later in de stapels? Ontstaan er dan andere zelfreplicerende moleculen en zo ja, welke? Na een aantal dagen ontstaan er inderdaad andere zelfreplicerende moleculen waarin de nieuwe bouwsteen deels is opgenomen. En na tien dagen vormen zich nog weer andere zelfreplicerende moleculen, die vooral zijn gevormd uit de bouwstenen die tot dan toe het minst werden gebruikt. Ook vormen zich allerlei varianten die daartussenin zitten. Zo is er gelijk al een behoorlijke variatie van moleculen, een variatie die je ook bij soortvorming in de natuur ziet.



We willen zelf-reproducerende moleculen ontwikkelen die niet alleen in staat zijn zichzelf te bouwen, maar die ook andere chemische reacties in gang kunnen zetten

Wat wordt de volgende stap?
We willen nu gaan kijken hoe de zelfreplicerende moleculen evolueren in de loop van de tijd. Ontstaan er spontaan nieuwe functies en zo ja, welke? Wat is ervoor nodig om die te laten ontstaan, hoe kunnen we die evolutie stimuleren? Als we daarin slagen, hebben we waarschijnlijk de laatste grote horde genomen op weg naar een volledig nieuwe synthetische vorm van leven.

Is daar niet meer voor nodig?
Ja, er zijn drie essentiële kenmerken van leven. Ten eerste is er altijd sprake van reproductie of replicatie: het systeem is in staat zichzelf te kopiëren – zich voort te planten, anders gezegd. Daar hoort ook darwiniaanse evolutie bij: het systeem is gevoelig voor kopieerfouten, waardoor er mutanten kunnen ontstaan. Ten tweede is er sprake van metabolisme oftewel stofwisseling: het systeem kan materiaal en energie uit de omgeving omzetten in bouwstenen voor zichzelf. En ten derde speelt het leven zich altijd af in compartimenten waardoor het zich kan beschermen tegen de buitenwereld en controle heeft over zijn eigen micro-omgeving. Alle drie die kenmerken van leven willen we nu gaan creëren. Dat doen we in een EU-project waarvoor ik net financiering heb gekregen voor de komende vijf jaar.

Wat gaan jullie precies doen in dat project?
We hebben al een arsenaal van zelfreplicerende moleculen, maar we gaan daar nog verder onderzoek aan doen. We kijken onder meer of en hoe die moleculen zich aanpassen aan een veranderende omgeving. Daarnaast proberen we een stofwisseling op gang te helpen. We willen zelfreproducerende moleculen ontwikkelen die niet alleen in staat zijn zichzelf te bouwen, maar die ook andere chemische reacties in gang kunnen zetten. We mikken met name op reacties die leiden tot de creatie van hun eigen bouwstenen, waardoor ze weer verder kunnen groeien. Ze maken met die chemische reactie in feite hun eigen voedsel. Ook willen we onderzoeken hoe we ervoor kunnen zorgen dat er zelfreplicerende compartimenten ontstaan. We proberen bijvoorbeeld te bereiken dat zelfreplicerende moleculen geen stapels maken, maar blaasjes. Daar hebben we al hoopgevende resultaten mee bereikt. En we willen onderzoeken of we naast onze huidige zelfreplicerende moleculen die opgebouwd zijn uit mini-eiwitjes, ook zelfreplicerende moleculen kunnen maken die opgebouwd zijn uit nucleobasen, de bouwstenen van DNA en RNA. Eerdere experimenten leidden al tot verrassende resultaten. Er ontstond een ring van 15 nucleobasen die zichzelf weliswaar niet kan kopiëren, maar die wel telkens op dezelfde manier in elkaar vouwt. Uiteindelijk willen we mengsels maken van peptide- en nucleobasen, en onderzoeken of die zichzelf kunnen repliceren.

Waar denken jullie over tien jaar te staan met dit onderzoek?
Als je onderzoeksresultaten kunt voorspellen, is het werk per definitie niet vernieuwend. Wij zijn ambitieuzer dan dat, en daardoor is voorspellen eigenlijk niet verantwoord. Ik kan wel een doel voor over tien jaar formuleren: systemen ontwikkelen die zelfstandig nieuwe functies kunnen ontwikkelen, waardoor ze efficiënte replicatoren worden.

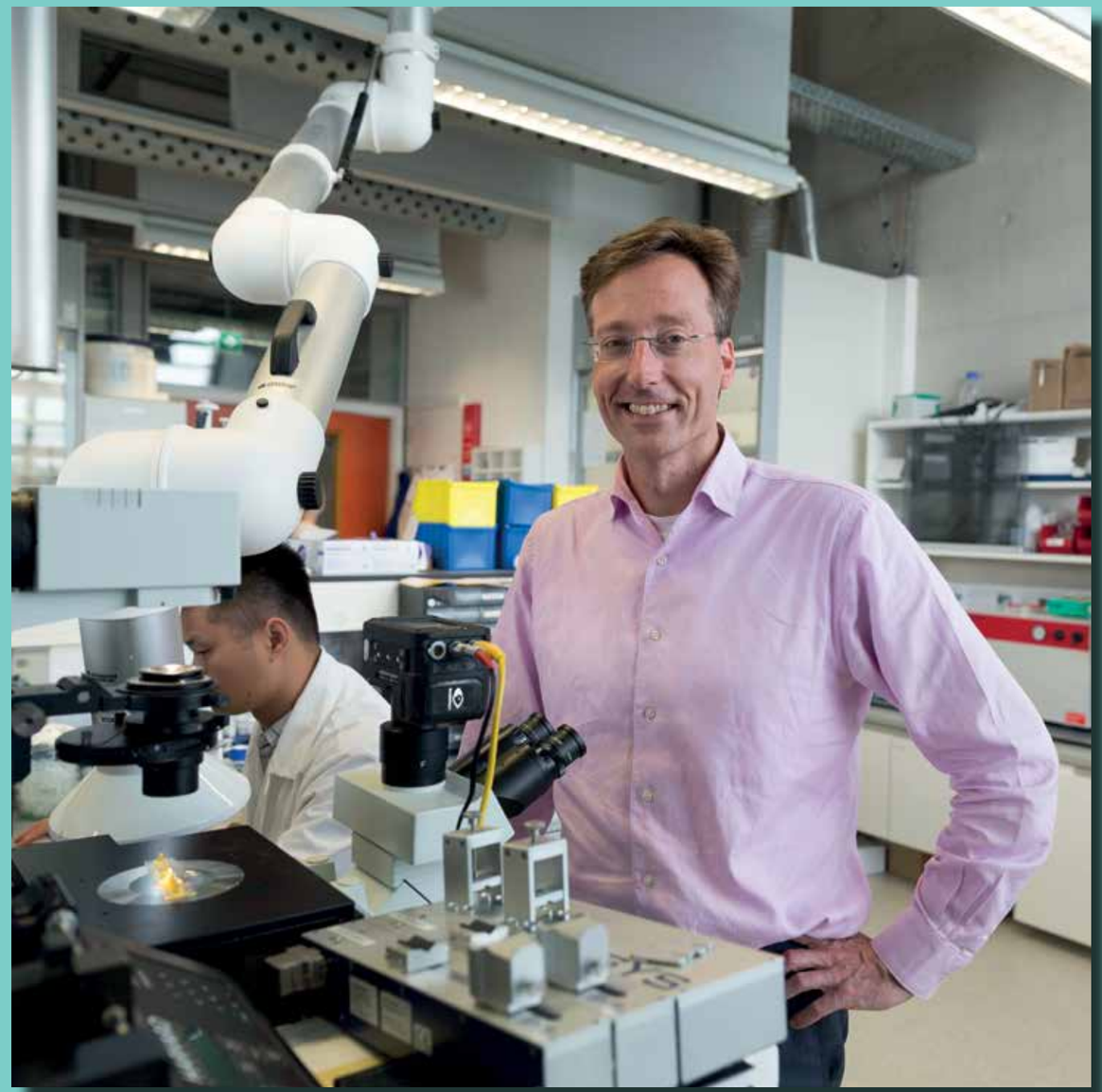
Stel dat het lukt, kun je dat nieuwe synthetische leven dan wel onder controle houden?
Ja. We doen de experimenten in het laboratorium onder gecontroleerde condities. Als het een kant uit zou gaan die we niet willen, gooien we er een beetje bleekwater bij en dan houdt dat nieuwe synthetische leven op. Bovendien zijn de bouwstenen die het nieuwe leven nodig heeft, in de buitenwereld niet zo makkelijk te vinden. En het huidige leven is zo competitief en zo geavanceerd, dat zo'n nieuw leven weinig kans maakt. Het delft zo het onderspit. Anders zou er toch wel vaker spontaan nieuw leven zijn ontstaan?

Sijbren Otto (1971)

Opleiding:
Master organische chemie, cum laude, Universiteit Groningen.
PhD organische chemie, cum laude, Universiteit Groningen.

Huidige functie:
Hoogleraar systeemchemie en directeur master chemie, Universiteit Groningen.

Bijzonderheden:
Ontving de Vici-beurs van NWO en twee keer de ERC-beurs van de EU (2010 en 2017).



Wilhelm Huck

Hoogleraar fysisch-organische chemie, Radboud Universiteit Nijmegen

‘Een cel is geen machine’

Wat is leven? Dat is de oeroude kwestie die Wilhelm Huck, winnaar van de Spinozaprijs 2016, probeert te begrijpen. Hij doet dat, samen met zijn onderzoeksgroep, door moleculaire netwerken van de cel te bestuderen en na te bouwen. ‘Leven is een bepaalde toestand en we weten nog niet hoe we die kunnen bereiken.’

Wat is de rode draad van jullie onderzoek?
Hoe kan een zakje met moleculen tot leven komen? Wat zijn de tekenen van leven? Welk minimaal systeem van reacties kun je leven noemen?

Op wat voor manier onderzoeken jullie dat?
Op moleculaire schaal. We bouwen netwerken van reacties die lijken op wat je ook in een cel kunt vinden. De cel kun je vergelijken met een computer: hij meet continu zijn omgeving, voert berekeningen uit en besluit dan te reageren. Als de omgeving van de cel stijf is, dan worden signaalnetwerken in de cel geactiveerd, gaan er genen aan de slag en wordt de cel zelf misschien ook stijver. Er is een bepaalde logica in de cel aanwezig, een soort software, die heel stabiel is. Hoe de moleculen daarin functioneren weten we niet. Hoe wordt voorkomen dat alles door elkaar gaat lopen, in een verkeerde volgorde? Waarom zitten er bepaalde moleculen wel in de cel en andere niet? Wij proberen processen in de cel te begrijpen die zich op nanoschaal afspelen. Je zou het nanosysteemwetenschap kunnen noemen.

De cel kun je vergelijken met een computer: hij meet continu zijn omgeving, voert berekeningen uit en besluit dan te reageren

Meestal wordt een cel met een chemisch vat vergeleken, niet met een computer.
Dat klopt. Maar een cel is wel een heel raar chemisch vat. Een normaal chemisch vat heeft een groot volume ten opzichte van het oppervlak, is continu geroerd en heeft een sterk verdunde oplossing. Maar in de cel is het volume heel klein, alle elementen zitten dicht op elkaar gepakt en hij bevat geen homogene oplossing. De cel heeft juist allerlei compartimenten of kamers waar uiteenlo-

pende reacties plaatsvinden. Er is geen enkel vrij leven dat plaatsvindt in een verdunde geroerde oplossing, dus ik denk dat die specifieke fysische aspecten van de cel cruciaal zijn voor leven.

Wat voor soort experimenten voeren jullie uit?

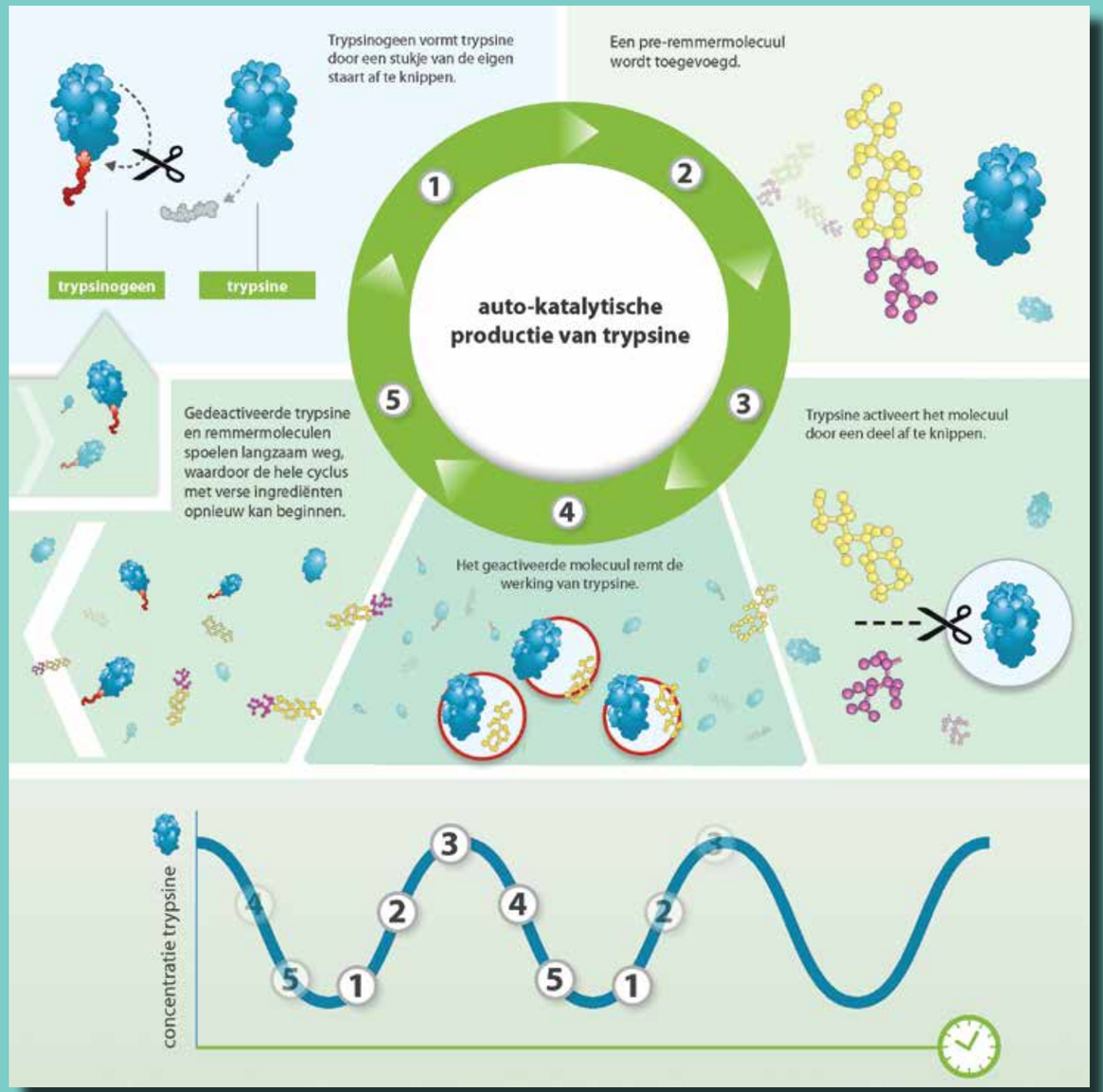
Wij bestuderen het gedrag van moleculen. We maken bijvoorbeeld heel kleine druppels van liposomen en bestuderen dan de natuurkundige aspecten van die druppels. En we kijken naar eiwitvorming: hoe kunnen we een netwerk van reacties creëren? Daarnaast bestuderen we – samen met een andere groep – het gedrag van levende cellen, stamcellen in dit geval. We willen vooral weten hoe een cel reageert op zijn omgeving. Wat gebeurt er in de cel als je die vanuit een oplossing laat groeien op een glasplaat? Welke prikkels ontvangt hij dan, welke gen- en eiwitexpressie ontstaat er? En welke veranderingen vinden er plaats in de loop van de tijd? Een complex systeem kun je alleen begrijpen als je zijn geschiedenis kent.

We willen vooral weten hoe een cel reageert op zijn omgeving

Jullie kijken dus op systeemniveau naar het ontstaan van leven?

We proberen te achterhalen hoe netwerken in de cellen in elkaar zitten. Daarvoor hebben we zelf een netwerk van de grond af aan opgebouwd, met het enzym trypsine. Dat was nog niet eerder zo gedaan. Trypsine kan zichzelf vormen uit de stof trypsinogeen. We doen er daarna een molecuul bij dat door trypsine wordt geactiveerd, maar dat vervolgens de trypsinevorming afremt. Daardoor krijg je een op- en neergaande lijn van trypsinevorming en -afbraak die almaar doorgaat. Het is eigenlijk een soort konijnen- en vossenverhaal: konijnen zorgen ervoor dat vossen wat te eten hebben, daardoor stijgt het aantal vossen tot er niet genoeg konijnen meer zijn, waardoor er vossen doodgaan en de konijnen weer de kans krijgen om zich te vermenigvuldigen. Die op- en neergaande beweging ontstaat alleen onder enkele voorwaarden: je moet beginnen met een bepaald aantal vossen en konijnen, en beide soorten moeten een bepaalde voortplantingssnelheid en een bepaalde levensduur hebben. Anders zou je gewoon een continue populatie hebben. Wij onderzoeken: wat is er nu zo specifiek aan de uitgangssituatie? Wanneer heb je een continue trypsinevorming en -afbraak, wanneer heb je een op- en neergaande? Tot nu toe konden we dat met een wiskundig model beschrijven, maar dan bekijk je het systeem alleen van de buitenkant. Nu kunnen we het herleiden tot de individuele atomen van een molecuul. In termen van vossen en konijnen: welke hoektanden hebben de vossen? Kunnen ze de konijnen met de juiste snelheid pakken, bijvoorbeeld? Dat geeft je dus een compleet nieuw inzicht in hoe het leven werkt.

Het is eigenlijk een soort konijnen- en vossenverhaal



Als het gewoon een kwestie is van DNA toevoegen aan een zakje met vetten, dan zijn we snel klaar

Bij NWO hebben jullie, samen met een aantal andere Nederlandse universiteiten, een zwaartekrachtsubsidie gekregen van 19 miljoen euro voor het bouwen van een synthetische cel. Is het niet erg moeilijk om simpel leven te bouwen?
Ik denk niet dat het simpel is inderdaad. Leven werkt niet als een machine waar je dingen aan elkaar knoopt. Het is een bepaalde toestand, en we weten niet hoe we die toestand kunnen bereiken. Er is ook geen enkele theorie over hoe een minimaal levend netwerk eruit zou moeten zien. Er is helemaal niets; alleen kwakzalvers denken het te weten. Er zijn wel talloze ideeën over hoe je systemen robuust kunt maken door netwerken te vormen. En er zijn veel ideeën over de energie en informatie die zo'n cel moet kunnen vasthouden, maar die zijn veel te abstract om ons houvast te geven. Daar kunnen we geen hypothese mee opstellen en verifiëren.

Hoe gaan jullie het dan aanpakken?
Ik denk dat we onszelf een voorsprong geven door onderdelen te gebruiken die we al kennen. We slaan bij wijze van spreken cellen van gisten of bacteriën stuk, nemen de onderdelen waarvan we denken dat ze essentieel zijn, zetten die dan bij elkaar en proberen de onderdelen op de juiste snelheid met elkaar te laten praten. Dat is misschien wel de lastigste stap, want het zijn geen statische onderdelen. Als het gewoon een kwestie is van DNA toevoegen aan een zakje met vetten, dan zijn we snel klaar. Ik denk dat we het zeker moeten proberen, maar ik denk niet dat het zo gaat. Die processen zijn allemaal extreem precies op elkaar afgestemd en kunnen zich snel aanpassen als er iets verandert. Leven is 3,5 miljard jaar geleden begonnen en het is extreem robuust, maar waar en hoe het precies is begonnen, is moeilijk te zeggen.

Waar denken jullie over tien jaar te zijn?
Over tien jaar moeten we wel een soort kunstmatige cel in elkaar gezet hebben. Of het echt leven is, weet ik niet, maar we hebben dan wel een systeem waaraan we kunnen gaan sleutelen. Een soort haperende, pruttelende motor die verder moet worden afgesteld.

Wat hopen jullie ermee te bereiken, naast begrip van leven?
Is begrip van leven niet genoeg? In mijn presentaties laat ik in antwoord op die vraag meestal een lege dia zien. De toepassingen liggen ver voorbij de horizon. Ik kan me voorstellen dat je – doordat je beter begrijpt hoe een cel functioneert – op een andere manier medicijnen gaat ontwerpen. Nu zeg je: er is iets stuk, dat gaan we repareren of vervangen, want de cel is een machine. Maar dat is de cel niet. Er spelen allerlei processen in en buiten de cel. Als je daar iets bij doet, verstoor je die. Dat noem je dan bijwerkingen. Misschien moet je meer het geheel beschouwen en kijken hoe het medicijn het hele systeem van het menselijk lichaam beïnvloedt. Bijvoorbeeld bij kanker: hoe kun je zo'n netwerk van honderden reacties zodanig veranderen dat het lichaam weer in een normaal regime komt?

Jullie streven naar een autonome, zichzelf replicerende vorm van leven. Wat zijn daarvan de risico's?
De cel die wij willen ontwerpen, is zo fragiel dat we blij mogen zijn als hij zich überhaupt kan delen. Dus daar heb je weinig van te vrezen. Maar goed: er kleven gevaren aan. Die onderkennen we. We zijn die gevaren eerder tegengekomen bij genetische manipulatie en synthetische biologie. Maar je kunt die gevaren beheersen, want je hebt de cel zelf gebouwd. We kunnen er bij het ontwerp voor zorgen dat hij alleen binnen een bepaalde bandbreedte kan bestaan. Alleen in laboratoriumomstandigheden bijvoorbeeld, en daarbuiten niet. Of je zet een lichtgevoelige schakelaar in de cel, zodat hij dood gaat als je er bepaald licht op schijnt.

In een worst-casescenario kunnen kwaadwillende wetenschappers ermee aan de slag gaan.
Dat is helemaal waar, maar met precies datzelfde probleem zitten synthetische biologen en microbiologen: anderen kunnen met jouw kennis iets doen waar jij niet blij mee bent. Is dat een reden om geen nieuwe kennis meer op te doen? Bovendien creëren we geen extra risico's. We kunnen niet meer dan wat onderzoekers nu al kunnen met organismen. Met de nieuwe DNA-techniek, CRISPR-Cas, kun je de cel al volledig naar je hand zetten. Je kunt nu ook al synthetische virussen maken. Dat is een stuk makkelijker dan het maken van een synthetische cel. Iemand die kwaad wil, kan al aan de slag.

Toch zal jullie 'synthetische cel' onderwerp van een maatschappelijke discussie worden.
Ja, mensen roepen onmiddellijk: 'Aha, jullie maken een Frankensteincel.' Voor een deel is dat luiheid. Ze verdiepen zich nauwelijks, het is een loze kreet. Wij proberen leven te begrijpen, we proberen niet om rare dingen te doen, om een monster te maken. Maar we moeten het debat zeker aangaan en we kunnen het een nieuwe richting geven. Kunstmatig menselijk leven creëren we tegenwoordig eigenlijk continu, zoals met ivf en icsi. Sinds kort bestaan er zelfs ook drie-ouderkinderen. Dat vinden we normaal. Maar als je de fundamentele eigenschappen van het leven wilt onderzoeken, moet je er opeens van afblijven. Het is tijd om de discussie op een andere manier te voeren. Wat is leven? Waar komt het vandaan? Is er ook ander leven mogelijk? Dat zijn vragen die mensen zich al eeuwen stellen. Nu kunnen we die praktisch benaderen door experimenten uit te voeren en veronderstellingen te testen.

Wilhelm Huck (1970)

Opleiding:
Master scheikunde, cum laude, Universiteit Leiden
PhD scheikunde, Universiteit Twente.

Huidige functie:
Hoogleraar fysisch-organische chemie, Radboud Universiteit.

Bijzonderheden:
Kreeg de Vici-beurs van NWO, de ERC-beurs van de EU en vorig jaar de Spinozapremie. Hij is lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen en medeoprichter van twee bedrijven: Cytofind Diagnostics en Sphere Fluidics in Cambridge.

Tien interviews in vogelvlucht

Nanotechnologen concentreren hun onderzoekswerk de laatste jaren steeds meer op de fundamenten van het leven. Ze willen begrijpen hoe een scheikundig 'zakje met moleculen' verandert in een biologisch verschijnsel – hoe het tot leven komt. Ook proberen ze op basis van de vergaarde inzichten een artificiële cel te bouwen. Sommige onderzoekers experimenteren zelfs met andere moleculen dan die waar het huidige leven van is gemaakt.

Lange tijd hielden nanotechnologen zich vooral met materialen bezig: hoe gedragen de atomen zich daarin, welke nieuwe materialen kun je met nanotechnologie bouwen? De laatste twintig jaar richten ze zich meer en meer op de kleinste dragers van het leven: op moleculen als DNA en eiwitten en op de atomen daarin.

Biochemie en nanotechnologie beginnen langzaam met elkaar te versmelten

De switch die de Delftse nanotechnoloog Cees Dekker in zijn onderzoeksloopbaan maakte is illustratief. Tot eind jaren negentig hield hij zich vooral bezig met grafeen en koolstofnanobuisjes, maar sinds de eeuwwisseling focust hij zijn onderzoek op de natuurkundige processen in de cel. 'Biochemie en nanotechnologie vinden elkaar beter dan voorheen. De vakgebieden beginnen langzaam met elkaar te versmelten', zegt Mireille Claessens, hoogleraar nanobiofysica van de Universiteit Twente.

Dat is mede te danken aan de steeds betere microscopische technieken. Met de elektronenmicroscoop, atoomkrachtmicroscoop en rastertunnelmicroscoop was het al mogelijk geworden om individuele atomen en moleculen van dode materie bekijken. Sinds de uitvinding van de superresolutiemicroscopie, begin deze eeuw, kunnen wetenschappers ook moleculen in levende cellen volgen.

Zo zijn er meer vernieuwingen die het werk vergemakkelijken. 'Het is ook niet meer zo moeilijk voor fysici om bijvoorbeeld eiwitten te isoleren', zegt Claessens. 'Door nieuwe technieken hoef je daar geen gespecialiseerde biochemicus meer voor te zijn.'

De nanotechnologische benadering van de biologie is reductionistisch. 'We willen modellen van levende materie maken die voorspellende waarde hebben. Levende materie bestaat ook gewoon uit materialen, en ook daar kun je modellen voor opstellen, net zoals voor elektriciteit en magnetisme', zegt Gijs Wuite, hoogleraar fysica van levende systemen aan de Vrije Universiteit van Amsterdam. 'In de biologie is nog veel slecht begrepen. Wij proberen de biologie kwantitatief te maken.' Zijn onderzoeksgroep bestudeert de natuurkundige componenten van bijvoorbeeld DNA, door krachten op dit molecuul uit te oefenen. 'De biologie is een top-downwetenschap. De natuurkunde brengt een stuk bottom-upkennis en -technologie.'

Wij proberen de biologie kwantitatief te maken

Kunstmatige cel

Een belangrijk doel van de bionanotechnologen in Nederland is het maken van een kunstmatige (artificiële, synthetische) cel. Een eerste gemeenschappelijke poging daartoe doet het project Building a Synthetic Cell (BaSyC), waarin de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek 19 miljoen euro investeert en waarvoor de deelnemende universiteiten en instituten nog eens 6 miljoen bijleggen. Vier van de nanotechnologen die in dit boek aan het woord komen, nemen daaraan deel.

Een van hen is Gijsje Koenderink, verbonden aan de VU als bijzonder hoogleraar fysica van biologische zachte materie en werkzaam bij het AMOLF. Zij bouwt minimale cellen. Daarin doen blaasjes van lipiden (vetachtige stoffen) dienst als celmembraan, terwijl eiwitten het celskelet binnenin vormen. Haar onderzoeksgroep onderzoekt de fysica en machinerie van de celdeling. 'We zijn al redelijk ver, maar bij de werkelijke splitsing zijn we nog niet.'

Ook Cees Dekker, hoogleraar moleculaire biofysica bij de Technische Universiteit Delft, bestudeert het mechanisme van de celdeling. Zijn groep ontdekte onlangs, samen met buitenlandse onderzoekers, hoe bacteriën in vijftien minuten een moleculair muurtje in het midden van de cel bouwen en zich daarna splitsen. Ook bestudeert zijn groep hoe DNA zich organiseert in de cel. Hoe krijgen die lange DNA-strengen – ons eigen menselijk genoom bijvoorbeeld meet zo'n twee meter – het voor elkaar dat ze in zo'n kleine cel passen?

Hoe krijgen die lange DNA-strengen het voor elkaar dat ze in zo'n kleine cel passen?

Nanotechnologen, of ze nou natuur- of scheikundigen zijn, willen begrijpen hoe leven werkt. 'Hoe kan een zakje met moleculen tot leven komen?' vraagt

Het leven is een bepaalde toestand, en we weten niet hoe we die toestand kunnen bereiken

Wilhelm Huck, hoogleraar fysisch-organische chemie aan de Radboud Universiteit. Om dat te achterhalen, slaan ze een cel als het ware stuk en bouwen hem weer op vanuit de onderdelen waarvan ze denken dat die essentieel zijn voor leven, zoals het membraan, het skelet en DNA. Dat is een enorm complexe exercitie, want er is geen enkele theorie die voorspelt hoe een minimaal levend systeem eruit zou moeten zien en hoe we de losse onderdelen met de juiste snelheid kunnen laten reageren. Huck: 'Het leven is een bepaalde toestand, en we weten niet hoe we die toestand kunnen bereiken.' Zelf probeert hij netwerken van reacties te bouwen die lijken op de reacties in een cel.

Ondanks het gebrek aan een theoretische richtsnoer verwachten de nanotechnologen van BaSyC dat ze binnen tien jaar een kunstmatige cel in elkaar zullen zetten die zichzelf kan delen. Dat is dan wel, in Hucks woorden, 'een soort haperende, pruttelende motor die nog verder moet worden afgesteld.' Anderen zien meer beren op de weg. De bouw van een artificiële cel kost minstens vijftig jaar, denkt Han Zuilhof, hoogleraar organische chemie aan de Wageningen Universiteit & Research, die niet betrokken is bij BaSyC. 'De wetenschap moet geen visioenen oproepen.'

Risico's

Ik denk dat wij mensen echt niet in staat zullen zijn iets beters te bedenken dan wat er al is

Maar aangenomen dat het inderdaad lukt, of het nou over tien of over vijftig jaar is, brengt dat succes dan niet ook grote risico's met zich mee? Nee, menen de betrokkenen: de risico's zijn gering. 'Die cel is zo fragiel dat we blij mogen zijn dat hij überhaupt kan delen', merkt Huck op. 'Wat wij willen maken, is kansloos ten opzichte van een bacterie die 3,5 miljard jaar evolutie heeft doorgemaakt', meent Wuite. 'Ik denk dat wij mensen echt niet in staat zullen zijn iets beters te bedenken dan wat er al is.'

Niet dat er géén risico's zouden zijn. Maar de potentiële gevaren 'zijn we eerder al tegengekomen bij genetische manipulatie en synthetische biologie', zegt Huck. Ze zijn te beheersen door bij het ontwerp te zorgen dat de synthetische cel alleen onder bepaalde omstandigheden kan overleven, denkt hij. 'Je kunt er bijvoorbeeld een lichtgevoelige schakelaar in zetten, zodat de cel doodgaat als je er bepaald licht op schijnt.' Wie kwaad in de zin heeft, zal zo'n beveiliging bewust achterwege laten, erkent hij. Maar dan nog levert de kunstmatige cel geen nieuw risico op. 'Met CRISPR-Cas, de nieuwe DNA-techniek, kun je een cel al volledig naar je hand zetten. En virussen kun je al synthetisch maken. Wie kwaad wil, kan zo aan de slag.'

Maatschappelijke discussie

Misschien kunnen we het debat een nieuwe richting geven en het hebben over wat leven nu precies is

De nanotechnologen van BaSyC houden er rekening mee dat de artificiële cel de komende jaren onderwerp van maatschappelijke discussie zal worden. Daarom hebben ze Hub Zwart, hoogleraar filosofie van de natuurwetenschappen aan de Radboud Universiteit, bij hun project betrokken. Hij zal de ethische en maatschappelijke aspecten van de synthetische cel tegen het licht houden. Huck: 'Misschien kunnen we het debat een nieuwe richting geven en het hebben over wat leven nu precies is.'

Het idee om een artificiële cel te bouwen vanuit de losse biologische onderdelen krijgt steeds meer voet aan de grond. In Europa zijn vooral Nederlandse, Duitse, Franse en Britse onderzoekers ermee bezig. Ook in de VS proberen wetenschappers te achterhalen wat er minimaal nodig is voor leven, maar dan door een bestaande cel volledig uit te kleden. Het team van de Amerikaanse celbioloog Craig Venter maakte vorig jaar een bacterie die slechts 473 genen nodig heeft om te kunnen functioneren.

De Nederlandse nanotechnologen zijn de Europese krachten aan het bundelen

De Nederlandse nanotechnologen zijn de Europese krachten aan het bundelen. Marileen Dogterom, hoogleraar bionanowetenschappen van de TU Delft, stelde eind vorig jaar voor om een Europese subsidie aan te vragen voor het bouwen van een Europese kunstmatige cel.

Synthetisch leven

Een andere aanpak om leven of elementen daarvan na te bouwen gaat uit van moleculen die in de natuur niet voorkomen – geheel synthetisch dus. Eén van de Nederlandse grondleggers daarvan is Bert Meijer, hoogleraar organische chemie aan de Technische Universiteit Eindhoven. Hij is als een van de eersten begonnen met het maken van zelfassemblerende supramoleculaire polymeren. Die bestaan uit monomeren die aan elkaar zitten met zwakke, niet-covalente bindingen zoals waterstofbruggen of elektrostatische krachten. De monomeren vormen zich automatisch tot polymeren; vandaar de term 'zelfassemblerend'.

Met die supramoleculaire polymeren maakt Meijer vooral kunstmatige fibrillen, zoals bijvoorbeeld actines (eiwitten van het celskelet) en collagenen. De mogelijkheden van kunstmatige fibrillen zijn schier eindeloos: ze zijn te ge-

Er is eigenlijk geen wetenschappelijke barrière meer om delen van de natuur en dus het leven na te bouwen in een laboratorium

bruiken in de geneeskunde en elektronica, maar ook als bouwstenen voor een kunstmatige cel. De kennis en technische ontwikkelingen op dit terrein gaan zo hard vooruit, dat Meijer de stelling wel aandurft dat scheikundigen op termijn elk molecuul dat op aarde bestaat, na zullen kunnen maken. 'Er is eigenlijk geen wetenschappelijke barrière meer om delen van de natuur en dus het leven na te bouwen in een laboratorium', aldus Meijer. Het zou hem verbazen als het niet lukt om binnen vijftig jaar geheel kunstmatige cellen te creëren.

Aan dat nabouwen van leven met synthetische moleculen wordt onder andere gewerkt aan de Rijksuniversiteit Groningen. Daar stuitte Sijbren Otto, hoogleraar organische chemie, in 2010 bij toeval op zelfassemblerende moleculen die zichzelf kunnen kopiëren – een van de essentiële kenmerken van leven. Met die moleculen bouwt hij nu verder aan synthetisch leven in een Europees gefinancierd project. Vergelijkbaar onderzoek vindt op het ogenblik enkel plaats in Schotland en Duitsland. 'We willen nieuw, nog niet bestaand leven creëren op basis van andere moleculen dan waaruit het huidige leven is opgebouwd', zegt Otto. Zijn onderzoeksgroep ontwikkelt moleculen die niet alleen zichzelf reproduceren, maar ook andere chemische reacties in gang zetten. Zo'n reactie kan bijvoorbeeld weer de bouwstenen voor diezelfde moleculen opleveren, waardoor die verder kunnen groeien. Daarnaast wil hij onderzoeken hoe de moleculen compartimenten of blaasjes kunnen maken, zodat ze zich kunnen beschermen tegen de buitenwereld en een eigen micromilieu kunnen creëren. Dat is een andere belangrijke eigenschap van leven.

Als de experimenten een kant uit gaan die we niet willen, dan gooien we er een beetje bleekwater bij

Mocht het lukken nieuw synthetisch leven te creëren, dan ziet Otto, net als zijn collega's van het BaSyC-project, weinig gevaren. 'We doen de experimenten onder gecontroleerde omstandigheden. Als die een kant uit gaan die we niet willen, dan gooien we er een beetje bleekwater bij en houdt dat nieuwe synthetische leven op. Bovendien zijn de bouwstenen die dat nieuwe leven nodig heeft in de buitenwereld niet zo makkelijk te vinden.'

Nanoraket

Met supramoleculaire chemie werken nanotechnologen ook aan structuren die zich zelf kunnen voortbewegen. Waar Nobelprijswinnaar Ben Feringa een motortje maakte met één molecuul, doen andere scheikundigen dat met meerdere zelfassemblerende moleculen. Zo maakt de groep van Daniela Wilson, hoogleraar systeemchemie aan de Radboud Universiteit, zelfassemblerende nanoraketjes. Net als Feringa hoopt ze daarmee medicijnen te kunnen afleveren op de juiste plek in het menselijk lichaam, zoals in een tumor of bij een ontsteking. Haar nanoraketjes gebruiken waterstofperoxide of glucose als brandstof en zetten die met behulp van een platinakatalysator of enzymen om in zuurstof. Dat gas ontsnapt uit het raketje – een bolletje met één opening – en duwt het vooruit. De gebruikte brandstoffen zijn van nature aanwezig in het menselijk lichaam: waterstofperoxide in tumoren, glucose in het bloed. Wilson hoopt de nanoraketjes de goede kant op te kunnen loodsen met chemotaxis, dat wil zeggen een beweging in de richting van een gradiënt (een op- of aflopende concentratie) van een bepaalde stof. Met waterstofperoxide is dat al gelukt. Ze verwacht dat de nanoraketjes zo over tien jaar door ons lichaam zullen navigeren, net als in de sciencefictionfilm 'Fantastic voyage'.

Niet alleen met minuscule motoren en raketten willen nanotechnologen gericht medicijnen in het lichaam afleveren, ook synthetisch DNA lijkt geknipt voor zo'n koeriersfunctie. Dat molecuul is namelijk niet alleen drager van genetische informatie, maar blijkt ook een interessant bouwmateriaal. Nanotechnologen kunnen er allerlei constructies van maken, een bezigheid die ze DNA-origami noemen. 'Het DNA-molecuul is betrouwbaar en stabiel en je kunt heel goed bepalen welke vorm het krijgt', zegt Han Zuilhof, hoogleraar organische chemie bij Wageningen University & Research. Zijn groep onderzoekt hoe je er ziektegerelateerde eiwitten gericht en lokaal mee kunt veranderen. In Nederland wordt slechts op kleine schaal onderzoek gedaan naar DNA als bouwstof, maar in onder meer Duitsland, de VS en Israël zetten nanotechnologen veel forser in op DNA-origami. Ze vouwen bijvoorbeeld nanocontainers van DNA die medicijnen kunnen vervoeren.

Nanotechnologen kunnen van DNA allerlei constructies maken, een bezigheid die ze DNA-origami noemen

Wetenschap-op-een-chip

Een totaal andere ontwikkeling zijn de *labs-on-a-chip* van Albert van den Berg, hoogleraar sensorsystemen voor biomedische toepassingen aan de TU Twente. Labs-on-a-chip bestaan uit chips met minuscule kanaaltjes waar vloeistoffen doorheen worden geleid. Met sensoren is dan tot op de nanometer precies te meten wat zich in de vloeistof bevindt. Ook is het met de chips heel makkelijk druppels of blaasjes te maken. De nanotechnologen van BaSyC maken er dankbaar gebruik van om celmembranen te fabriceren.

Het risico van selectie op gevaarlijke bacteriën of virussen is absoluut een punt om naar te kijken. We moeten het zeker meenemen in onze beoordeling van nieuwe technologieën

De nieuwste loot aan de stam is *evolution-on-a-chip*. Daarmee kun je cellen opsluiten in microdruppels. Elk druppeltje krijgt een unieke omgeving mee – bijvoorbeeld met meer of minder calcium, een hogere of lagere zuurgraad. Met één chip zijn gemakkelijk duizenden microdruppels per seconde te genereren. Vervolgens is na te gaan welke mutanten van cellen er ontstaan. De chip bootst dus evolutionaire selectie na. Van den Berg wil kalkalgjes selecteren op hun vermogen om superefficiënt het broeikasgas kooldioxide uit de atmosfeer te binden. Maar de chips zijn ook te gebruiken voor gevaarlijke doeleinden, erkent Van den Berg, zoals selectie op schadelijke bacteriën of virussen. 'Dat is absoluut een punt om naar te kijken. We moeten het zeker meenemen in onze beoordeling van nieuwe technologieën. Hoe gaan we hiermee om?'

De bionanotechnologie ontwikkelt zich in razend tempo. Toen de COGEM in 2004 een verkenning maakte van het opkomende vakgebied, werd nog ingeschat dat zichzelf voortbewegende nanostructuren er voorlopig niet zouden komen omdat volstrekt onduidelijk was hoe ze van energie en informatie moesten worden voorzien. Ook zelfreplicatie van anorganische moleculen werd in het rapport nog beschreven als 'heel verre toekomstmuziek, zo niet onmogelijk'. Aan het opbouwen van een cel vanuit de losse onderdelen of het maken van leven met synthetische moleculen werd toen niet eens gedacht, laat staan aan chips om de evolutionaire selectie te versnellen.

Het is niet gezegd dat al deze ontwikkelingen vruchten zullen afwerpen, maar soms is de verre toekomst dichterbij dan we denken.