

# Onderzoek op het snijvlak van biologie, natuur- en scheikunde naar netwerkvorming neuron

Als eerste PhD-student van het in 2018 opgezette Quantitative Neurobiology lab is Kasper Spoelstra ongeveer halverwege zijn promotie-onderzoek. Dat moet fundamentele inzichten opleveren over de manier waarop neuronen met elkaar communiceren en hoe dat leidt tot de organisatie van ons brein. **Voor het cellulaire werk is Kasper veel te vinden in een ML-I lab, dat voor zijn onderzoek binnenkort wordt aangepast tot een ML-II lab.**

**O**p de homepage van de afdeling Bionanoscience van de faculteit Technische Natuurwetenschappen van de TU Delft kijken negentien onderzoekers je vriendelijk glimlachend aan. Rechtsonderaan is nog een plekje open voor nummer twintig. Hopelijk wordt die snel aangesteld, want dan zou de vergelijking met de reisversie van het iconische kinderspel 'Wie is het?' helemaal kloppend zijn. Maar met negentien komen we ook een heel eind en kan je met de geijkte selectievragen als 'is het een man?', 'is het een vrouw?', 'heeft hij of zij een bril?', 'heeft hij een baard?' en 'heeft hij of zij donkerbruin haar?' uiteindelijk uitkomen op het kaartje dat alleen zichtbaar voor je tegenstander op het speelbord is vastgeklemd. Met vragen over oorbellen (eentje) en hoofddek-sels (niemand) zal je met deze Delftse wie-is-het-variant weinig opschieten. Achter elk van die foto's, die staan voor een onderzoeksgroep, is echter nog een aantal variabelen te vinden, die

het spel niet alleen meer diepgang geven, maar ook een goed beeld geven van het multidisciplinaire karakter van het onderzoek dat bij Bionanoscience plaatsvindt. Dat onderzoek speelt zich namelijk af op het snijvlak van biologie en nanofysica, met onderzoeksgebieden als single-molecule biofysica, synthetische biologie en (kwantitatieve) celbiologie. Waar de ene groep met nanofysische technieken het DNA induikt, kijkt een andere met een microscoop naar interacties op celniveau en zal een derde vooral achter de computer te vinden zijn om uiterste complexe processen en interacties in mathematische modellen te beschrijven. Gemene deler in dit alles is het fundamentele begrip van biologische processen, van het niveau van afzonderlijke moleculen tot de complexiteit van levende cellen. Dat moet leiden tot een beter begrip van de moleculaire mechanismen die leiden tot cellulaire functies. Vanuit de in vitro bottom-up constructie van de cellulaire machinerie zijn dan weer

allerlei vertaalslagen mogelijk naar biomoleculaire diagnostiek, nieuwe geneesmiddelen en doelgerichte nanogeneeskunde.

## Diep het brein in

Het kaartje, dat voor dit artikel uit de bus is gekomen, is dat van Dimphna Meijer, die sinds 2018 als assistant professor bij Bionanoscience aan het hoofd staat van het Quantitative Neurobiology lab, met momenteel twee PhD-studenten, twee analisten en een zestal BSc/MSc-studenten die er stage lopen. Verreweg de meerderheid van de PhD's en studenten komt van 'Nanobiologie', de studie op het snijvlak tussen fysica, biologie, scheikunde en wiskunde die in 2012 is vormgegeven om meer de connectie te



PhD-student Kasper Spoelstra onderzoekt bij het Quantitative Neurobiology lab de netwerkvorming van neuronen.

maken tussen biologisch en fysisch onderzoek. Deze studie is een joint degree, gegeven aan de Faculteit Technische Natuurwetenschappen (TU Delft) & Erasmus School of Medicine (Erasmus Universiteit Rotterdam).

Kasper Spoelstra, van de tweede lichting nanobiologen, was er ook bij het Quantitative Neurobiology lab snel bij. Een klein jaar na de oprichting van het lab is hij als eerste

PhD met zijn promotie-onderzoek begonnen, dat past binnen het algemene onderzoeksgebied binnen deze groep: de principes waarmee hersencellen connecties maken. “Het brein is een combinatie van miljarden specifieke cellen, de neuronen. Die maken connecties met elkaar en wisselen signalen met elkaar uit. Wij willen weten op welke wijze dat gaat en wat daarvan de invloed is op de ordening van het brein. Hoe ziet die structuur precies in elkaar? Dat onderzoeken we op verschillende schaalgroottes. Op een heel kleine schaal door de eiwitten te bestuderen

die daarbij betrokken zijn. En ook iets grotere schaal: wat gebeurt er als we die cellen onder een microscoop leggen; kunnen we dan zien wat de onderliggende principes zijn waarmee die cellen connecties maken? En op nog grotere schaal kijken we naar meer omvangrijke samenstellingen van cellen, die zich op een bepaalde manier ten opzichte van elkaar gedragen en zich organiseren”, legt hij uit.

### Neuronen onder de loep

Neuronen krijgen als input chemische signalen. →



Ook in de laboratoria van Bionanoscience is het in verband met corona minder druk dan normaal. Bij de ingang van ieder lab staat aangeven hoeveel personen er maximaal aanwezig mogen zijn.

Afhankelijk van de moleculen die een neuron opvangt wordt vervolgens bepaald of die wel of niet een elektrisch signaal genereert. Binnen een neuron wordt zo'n signaal naar het einde van een lange uitloper geleid (de axon). Aan het einde van de axon wordt dat weer omgezet in een chemisch signaal die het volgende neuron ofwel stimuleert om ook zo'n elektrisch signaal te maken (excitatie) ofwel zorgt dat dat juist niet gebeurt (inhibitie).

Dat mechanisme kan op verschillende manieren worden bestudeerd. "Een relatief eenvoudig experiment is neuronen op een microtiterplaat leggen, er medium overheen doen en dan onder de microscoop kijken wat er in de tijd gebeurt: worden er axonen gevormd en hoeveel zijn dat er dan; komen de neuronen met elkaar in contact? Vervolgens kan je de samenstelling van het medium aanpassen, door er bijvoorbeeld een specifiek eiwit aan toe te voegen, en dan kijken wat voor effect dat heeft. Dergelijke observaties probeer je uiteindelijk te vertalen naar een puzzelstukje van het onderliggende principe waarmee het brein zich vormt", vertelt Kasper.

Neuronen hebben de voor onderzoekers best wel vervelende eigenschap dat ze niet delen; je kunt ze dus niet aan de hand van standaard celweek vermeerderen. Om op een andere manier dan

isoleren aan levende neuronen te komen is in Delft een systeem opgezet om vanuit stamcellen van muizen neuronen te kweken. "Dat is best wel een langdurig proces, maar door de samenstelling van het groeimedum hiervoor te optimaliseren zijn we er inmiddels in geslaagd om hele neuronen te kweken die zich ook gedragen als neuronen. We zijn nog niet zover dat we al naar de netwerkactiviteit hebben gekeken, of ze ook daadwerkelijk elektrische signalen met elkaar uitwisselen. Dat werk staat wel op de planning."

### In het genoom of in de cel

Het is ook mogelijk om de rol van specifieke eiwitten in het proces van neuronale netwerkformatie te bestuderen. Het tot expressie brengen van het eiwit kan op verschillende manieren. De eerste, waarvoor een ML-I laboratorium volstaat, is met behulp van plasmides, kleine stukjes circulair DNA. Daarin stop je met wat moleculair knip- en plakwerk het DNA van het eiwit dat je tot expressie wil brengen. Je zorgt dat dat stukje in de cel komt (transfectie) en dan gaat de cel dat eiwit maken.

Een andere techniek is met behulp van virussen. Die virussen zorgen er voor dat datzelfde eiwit-DNA niet alleen in de cel komt, maar ook in het genoom van de cel belandt. Omdat je met virus-

sen werkt, is een grotere kans op infectie. Deze techniek moet derhalve in een ML-II lab worden uitgevoerd, dat een onderdruk heeft zodat er geen virusdeeltjes de ruimte kunnen verlaten. Ook moet je bijkomende voorzorgsmaatregelen nemen, zoals extra handschoentjes.

### Van ML-I naar ML-II

Bij Bionanoscience is al een ML-II lab, maar dat is speciaal opgezet voor het werken met pathogene bacteriën in combinatie met fagen. Om ook het viruswerk te kunnen doen wordt één van de ML-I labs aangepast tot ML-II. De voor deze experimenten geschikte bioveiligheidskasten zijn er al in de vorm van de door Salm en Kipp geleverde Esco klasse II bioveiligheidskasten. Deze type Airstream Plus kasten, die in verschillende maatvoeringen zijn geplaatst, bieden een nauwkeurige bewaking en regeling van de luchtstromen in de kast, zodat je steriel kunt werken en goed bent afgeschermd tegen eventuele





De Esco klasse II bioveiligheidskasten zijn geschikt voor het werken met virussen in ML-II laboratoria.

besmetting. Ze zijn uitgerust met hoogefficiënte ULPA-filters die zijn gespecificeerd voor >99,999% tegenhouden van deeltjes van 0,1 tot 0,3 micron.

### Grote netwerken

Naast de neuronale netwerken spelen er in het brein ook andere interacties tussen cellen. “Met een zogenaamde high-content microscoop hebben we een systeem opgezet waarmee we een enorme populatie cellen opnemen. Van al die cellen kunnen we bepalen hoeveel van welke soort burens ze hebben en dat kunnen we ook live bijhouden hoe ze een soort van sociaal netwerk vormen. Ze hebben burens waar ze aan vastzitten waarmee ze calciumionen kunnen uitwisselen, iets wat ook bekend is van agressieve hersentumorcellen, de zogenaamde glioblastoma. We kunnen live onder de microscoop zien of die cellen meer of minder calcium hebben, dus hoe ze met elkaar communiceren”, vertelt Kasper.

### Modelleren

Om de biologische relevantie van dergelijke observaties te vertalen naar systeemeffecten is het zaak om ze in een wiskundig model te gieten. Dat is voor biologische systemen een stuk complexer dan voor een goed gecontroleerd natuurkundig systeem. Je moet namelijk zowel wiskundige als biologische kennis kunnen gebruiken; los van statistische modellen moet je ook met systemen aan de slag waarin van nature uit heel veel ruis zit. Een voorbeeld van zo’n exercitie is het maken van een voorspelling van hoeveel contactmo-



Kasper Spoelstra aan het werk in een door Salm en Kipp geleverde bioveiligheidskast van Esco. Hiervan zijn er in de laboratoria van Bionanoscience een kleine twintig geplaatst.

menten er ontstaan tussen neuronen in bepaalde condities. Je begint dan met het maken van een simulatiemodel om die te tellen. Vervolgens pas je dat model iteratief aan totdat het overeenkomt met de (experimentele) werkelijkheid, met wat je observeert. Dan heb je zicht op een mogelijk mechanisme. Een volgende stap is het variëren van bepaalde parameters, zoals specifieke eiwitexpressie of calciumgevoeligheid. Als dat modelmatig overeenkomt met wat je in de werkelijkheid observeert, kan je met het model gaan voorspellen.

### Connectie maken

Als nanobioloog voelt Kasper bij zich bij Bionanoscience als een vis in het water. “Vanuit mijn opleiding Nanobiologie heb ik geleerd om een brug te slaan tussen specialisten uit de biologie en uit de wiskunde. Binnen Bionanoscience zijn wij de enige echte neurobiologie groep. Voor de

simulaties kunnen we samenwerken met de meer theoretisch georiënteerde groepen, die de hele dag bezig zijn met modelleren en daar veel meer ervaring in hebben. Het leuke is dat niet alleen wij daar baat bij hebben, maar de theoretici zelf ook. Want een model maken is leuk, maar het testen van je model is nog veel leuker. De connectie maken werkt, maar dat wisten we al van de neuronen.”

### INFORMATIE

**Salm en Kipp**

[www.salmenkipp.nl](http://www.salmenkipp.nl)

**Bionanoscience**

[www.tudelft.nl/tnw/over-faculteit/afdelingen/bionanoscience](http://www.tudelft.nl/tnw/over-faculteit/afdelingen/bionanoscience)