

Celonderzoek Mars-missie heeft Aardse relevantie

Testen onder micro-zwaartekracht is hot

Voor het slagen van een toekomstige, bemande missie naar Mars is jaren van onderzoek nodig. Het European Space Research and Technology Centre bestudeert nu de effecten van microzwaartekracht op de celgroei, ook de Universiteit Leiden is erbij betrokken. Geavanceerde apparatuur maakt biowetenschappelijk onderzoek op 0,4g mogelijk, onder Mars-condities dus.

Redactie LABinsights | fotografie: FOODnote

Voor ruimtevaartmissies moet alles wat mee aan boord gaat veilig zijn en werken. Alle benodigdheden tijdens de vlucht en voor na de landing moeten daarom uitvoerig getest zijn. Voor een Mars-missie betekent dat sowieso het simuleren van processen onder gewichtloosheid en Mars-zwaartekracht die 40% bedraagt van de Aardse.

Dit onderzoek is niet alleen cruciaal voor het welslagen van een eventuele, bemande Mars-missie, bleek bij een bezoek aan het European Space Research and Technology Centre (ESTEC) in Noordwijk. De studies bieden ook nieuwe inzichten in bijvoor-



beeld de celbiologie die op Aarde voor wetenschappelijke doorbraken kunnen zorgen.

Fascinatie

Onderzoek bij gesimuleerde, gewichtsloze condities (sim- μ g) is vrij eenvoudig te realiseren met clinostaten. Hierin bevindt het monster zich op een arm die in 2D rondjes draait. Er bestaan tekeningen uit de 18e eeuw van planten op ronddraaiende plankjes, dus de fascinatie van het effect van

Onderzoeker Jack van Loon demonstreert micro-zwaartekrachtonderzoek met de RPM 2.0.



Universitair hoofddocent Dennis Claessen bestudeert *Streptomyces viridifaciens*-koloniën op een plaat.

de zwaartekracht op de ontwikkeling van flora bestaat al lang. Voor studies naar celontwikkeling op Mars moet dit onderzoek op 0,4g plaatsvinden. Reproduceerbaar testen onder condities van micro-zwaartekracht vraagt om complexere 3D apparatuur dan een clinostaat. Voor dit doel beschikt celbioloog Jack van Loon, onderzoeker van VUmc en werkzaam bij ESTEC, over drie opstellingen van Airbus Defence and Space Netherlands. De nieuwste aanwinst is de 'Random Positioning Machine' (RPM) 2.0. Dit toestel van 38 x 31 x 35 cm heeft twee frames die volledig vrij in de ruimte kunnen bewegen met daarop een monsterplateau. Met een geavanceerd bewegingsalgoritme is de zwaartekracht traploos instelbaar tussen 0 en 0,9g. Hoe meer het plateau tegen de zwaartekracht in beweegt, hoe minder

het monster de effecten van de richting van de zwaartekracht ondervindt. Omdat de beweging 'random' is, kunnen levende cellen zich in hun ontwikkeling niet aanpassen aan deze kunstmatig opgewekte micro-zwaartekracht.

0 tot 20g

Het toestel van 1,5 kg is gemakkelijk te verplaatsen en kan bijvoorbeeld in een incubator draaien. Via een laptop of pc is hij op afstand bedienbaar. ESA-onderzoeker en celbioloog Jack van Loon zet dit instrument in voor allerhande vragen die vanuit de European Space Agency (ESA), vaak na een review, in dit supportlab binnenkomen. "We kunnen hier onderzoek doen bij lage en hoge g's tot wel 20g in de ESA Large Diameter Centrifuge

'Uiteindelijk moet je de experimenten echt in de ruimte doen'

(LDC). De RPM zetten we in voor onderzoeksvragen die in Europa leven en waar 'micro gravity' een rol speelt. Er zit veel software-intelligentie achter. We kunnen hem 24/7 laten draaien en bijvoorbeeld gebruiken met een robot die vloeistof toevoert."

Uit vergelijkingen met onderzoeksresultaten in de ruimte, zoals het internationale ruimtevaartstation (ISS), blijkt dat dit toestel de effecten van microzwaartekracht op de celontwikkeling dicht benadert. Daarmee kan op het lab bestudeerd worden hoe cellen zich ontwikkelen op Mars en wat dit betekent voor het kweken van planten of de productie van cellen in bioreactoren in een (tijdelijke) marskolonie. "Je kunt op Aarde dus al heel veel onderzoeken, maar uiteindelijk moet je de experimenten wél echt in de ruimte gaan doen."

Verklaring

Veel cellen ontwikkelen zich anders onder micro-zwaartekracht. Dat is best opmerkelijk, stelt Van Loon. "Het is op zich vreemd dat zwaartekracht wat doet met een cel, omdat hij eigenlijk te klein is qua massa. Veel cellen krijgen een ander cytoskelet, waardoor hun morfologie verandert. Er treden ook veranderingen op in interne celprocessen. We proberen daar een verklaring voor te vinden." Pathogene bacteriën worden agressiever op een lage g. Een Salmonella-uitbraak in een ruimteschip kan zo heftiger uitpakken dan op Aarde. "Onder gewichtsloosheid lijken bacteriën virulenter en antibiotica minder werkzaam. Een gevaarlijke combinatie."

De effecten van microzwaartekracht op de botgroei zijn bekend, maar niet echt begrepen. Voor onderzoek naar ruimtelijke ordening van cellen gebruikt Van Loon een raamwerk. Hierop kunnen ze zich hechten en groeien. "Met hydrogels kunnen we met behulp van 'scaffolds' bekijken hoe structuren worden gevormd in 3D, in het bijzonder de polymerisatie van de gellen en het vormen van de ligamenten." Het valt hierbij op dat 3D- aggregaten van cellen zich verrassend snel en gemakkelijk ontwikkelen bij milde zwaartekracht. "Dat biedt perspectieven in tissue engineering."

Genexpressie

Hot onder biowetenschappers is het effect van micro-zwaartekracht op de ontwikkeling van stamcellen. "Daar zie je dat ze zich sneller vermeerderen, zonder zich te gaan specialiseren. Dat is handig voor stamcellen die beperkt zijn in aantal en je in grote hoeveelheden wilt gebruiken voor regeneratieve geneeskunde."

De veranderingen in genexpressie triggeren onderzoekers natuurlijk ook. "Recente studies wijzen op verschillen die onder invloed van de zwaartekracht optreden bij auto-immuunziekte gerelateerde genen, tumorcellen, diabetes, ontstekingsziekten en de biochemie van planten. Een hypothese zit niet achter dat soort onderzoek. In feite schiet je met hagel. Maar het kan interessante inzichten geven. Na het bepalen van de gen-array, kijkt men welke relevante eiwitten verantwoordelijk zijn voor de veranderingen. Zo ga je bepaalde celprocessen beter begrijpen."

iGEM-wedstrijd

Op het Sylvius Instituut in Leiden heeft universitair hoofddocent Dennis Claessen de RPM een periode gehuurd voor onderzoek naar gemodificeerde bacteriën die de Mars-bodem zouden kunnen ontgiften. Die bevat tot 0,5 à 1% perchloraat. Slecht voor groei, maar erger nog is ophoping in gewassen waardoor ze voor de mens giftig worden. Perchloraat verstoort de werking van de schildklier. Met enkele andere universiteiten participeert Leiden Universiteit in internationaal onderzoek naar een bemande missie naar Mars. Dit leeft enorm bij de biologen op de afdeling. Op de gangen van het instituut hangen oproepen om geld te doneren. De onderzoeksgroep van Claessen heeft genen van de perchloraat-afbrekende bacterie 'Dechloromonas aromatica' ingebouwd in de E. coli-bacterie. Het idee is dit modelorganisme op Mars in bioreactoren op te kweken en ze met hulp van de nieuwe genen perchloraat te laten opruimen. "Voordeel van E. coli is dat dit door de community is aangewezen als een van de modelsystemen en dat we er biologisch meer van weten dan van mensen. We hebben zeven van de acht eiwitten betrokken bij de afbraak van perchloraat over kunnen zetten. Daarna hebben we samen met Baseclear het RNA gesequenced om te zien welke transcriptieveranderingen

er optreden bij gesimuleerde 0g, 0,4g en 1g."

Bij lage g's was een toename te zien van het aantal stress-gerelateerde genen. "Omdat de diffusie limiterend wordt bij verminderde zwaartekracht, blijven bijvoorbeeld zuren hangen rond de cel. Dat geeft een stressrespons. We hebben nog niet kunnen onderzoeken hoe goed ze dan nog perchloraat afbreken." Het onderzoeksteam oogstte met deze bevindingen veel lof bij een presentatie tijdens de International Genetically Engineered Machine (iGEM)-wedstrijd in Boston. In hoeverre deze synthetische biologie echt gaat werken op Mars behoeft nader onderzoek. "De vraag is hoe effectief ze dat nog doen in een stress-situatie en in het licht van alle andere factoren daar, zoals een hoge straling."

Slapende clusters

Claessen popelt om de RPM in te gaan zetten voor onderzoek naar antibiotica-producerende bacteriën. Onder stress kunnen andere genen tot expressie komen. Zo zouden er wel eens nieuwe middelen 'ontdekt' kunnen worden. "We weten dat stress de antibioticaproductie triggert. Streptomyceten kunnen soms wel meer dan twintig verschillende soorten antibiotica maken. Dat doen ze normaal niet, maar als je gaat 'klieren' kun je een cascade aan processen opwekken. Je activeert de slapende clusters. Ik verwacht dat als je dit soort bacteriën op de RPM zet, ze allerlei andere antibiotica gaan maken." En dat is zeer relevant onderzoek. "De medische wereld zit te springen om nieuwe middelen, het laatste nieuwe antibioticum dateert al weer van 2010." **L**

Micro-gravity facts

- ▶ Sterke stijging micro-zwaartekracht gerelateerde patenten (ca. 800 in 2011)
- ▶ Vooral in biotechnologie, instrumentatie, materialen en ruimtevaartcomponenten
- ▶ Toepassingen in cel-, micro-, en astro-biologie en regeneratieve geneeskunde
- ▶ Pathogenen virulenter, gewijzigde genexpressie, stamcellen differentiëren niet en betere 3D-celgroei bij micro-zwaartekracht

Bron: Airbus Defence & Space NL