

Wageningen vinden sterk geconserveerd systeem voor celpolariteit

Oeroud celkompas ontdekt

Voor een gezonde celdeling dienen cellen hun boven- of onderkant te herkennen. De eiwitten die bijdragen aan die zogeheten polariteit blijken vrijwel identiek in planten en dieren. ‘Als het flink misgaat, wordt een embryo niet eens geboren.’

Een plant zonder blad of een menselijk embryo dat zich helemaal verkeerd ontwikkelt. Als cellen hun polariteit – waarbij ze een boven- en onderkant onderscheiden – verliezen, kunnen er vreemde dingen gebeuren. ‘Voor een normale celdeling moeten cellen weten wat hun boven- of onderkant is, én waar ze zich bevinden in het organisme’, zegt hoogleraar biochemie Dolf Weijers van Wageningen University & Research. ‘Een cel moet zijn handelingen afstemmen op de precieze coördinaten van waar hij zich in het organisme bevindt. Dat is cruciaal voor de groei en ontwikkeling van planten en dieren.’ Weijers onderzoekt hoe plantencellen hun plaats bepalen. Dit jaar ontdekte hij een groep oeroude eiwitten die functioneren als celkompas.

In een hoekje

Van dierlijke cellen is in vergelijking met de plantenvariant al vrij veel bekend over hun richtingsgevoel. ‘Epitheel bij dieren is bijna altijd één cellaag. Dat komt omdat iedere cel weet wat de boven- en de onderkant is en omdat de deling altijd dwars daarop plaatsvindt. Als dat niet zo is, ontstaan er twee cellagen en dat kan tot kanker leiden’, zegt Weijers. Hoewel bij planten geen kanker ontstaat, geldt ook voor die organismes dat als ze willen uitgroeien tot een driedimensionale structuur, cellen moeten weten wat hun coördinaten zijn.

Bij toeval ontdekte de groep van Weijers vorig jaar een groep eiwitten die een belangrijke rol spelen bij de polariteit. ‘We

doen al jaren onderzoek naar plantenembryo’s, omdat die vroege ontwikkeling een miniatuurversie is van de verdere plantenontwikkeling. Tijdens de embryogenese worden stamcellen gemaakt en verschillende celtypen aangelegd. Die moeten allemaal op de juiste plek komen en de juiste polariteit krijgen.’ Tijdens dat onderzoek ontdekten ze een nieuwe familie polariteits-eiwitten die in de hoeken van de cel zitten. Die kregen de naam SOSEKI, Japans voor hoeksteen. De resultaten verschenen in februari 2019 in *Nature Plants*. Weijers vermoedt dat SOSEKI een belangrijke rol spelen bij de celdeling, maar hoe ze die precies aansturen, moet hij nog ontrafelen. Dat wil hij doen met een ERC Advanced Grant, die hij vorig jaar ontving. Inmiddels heeft de groep al wel ontdekt dat de SOSEKI-eiwitten een domein hebben, DIX, waarmee ze een polymer kunnen vormen. De ontdekking verscheen in februari van dit jaar in *Cell*. ‘Door een mechanisme dat we nog niet begrijpen, worden de eiwitten de hoeken van de cel ingestuurd. Hoeken geven een beperking aan de diffusie, waardoor de eiwitten er langer blijven hangen en de

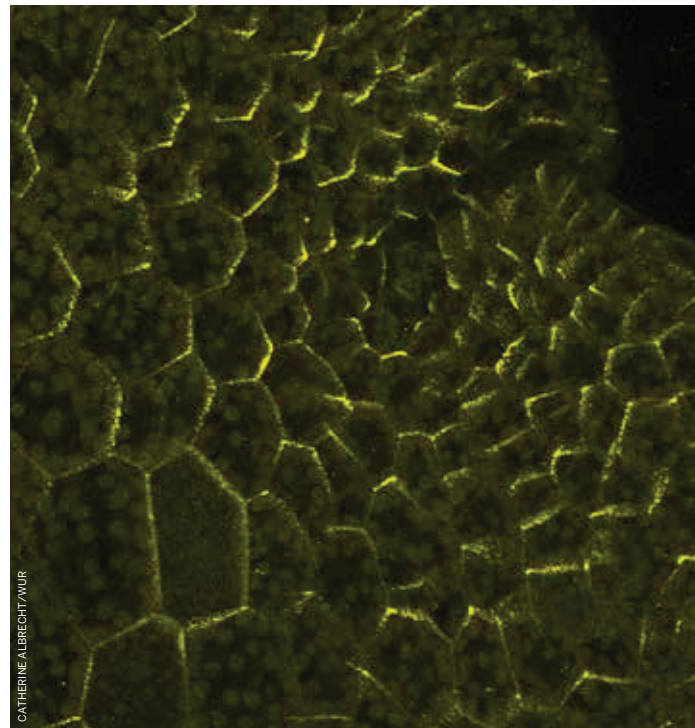
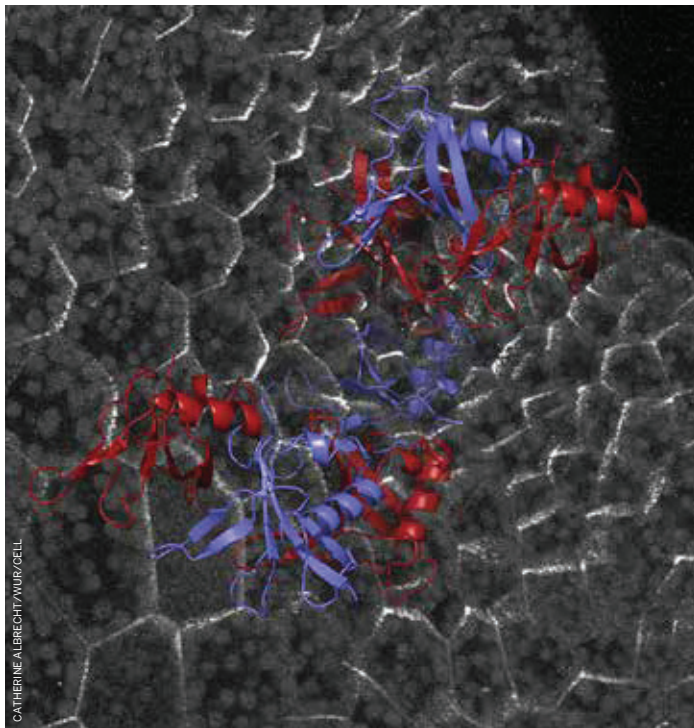
‘Plantencellen doen veel om simpelweg rechttop te kunnen blijven staan’

kans groter is dat ze elkaar vinden’, legt Weijers uit. Op die manier vormen de eiwitten makkelijker polymeren. En die polymeren in vier gedefinieerde hoeken van de cel vormen op hun beurt een bakken voor de cel. Een kompaspunt.

Miniscule krachten

Weijers denkt dat de eiwitten in hoeken belanden omdat daar andere, nog onbekende, krachten spelen. ‘Samen met de groep van Joris Sprakel, ook van de WUR, willen wij uitzoeken of de krachten op celmembranen en celwanden bepalend zijn voor de vorming van polymeren en het ontstaan van polariteit.’ Tot nu toe was het onmogelijk om de krachten die in plantencellen spelen in kaart te brengen, omdat die cellen minuscuul zijn. Maar met behulp van zelfgebouwde moleculen die van kleur veranderen als er druk op komt te staan, lukt dat nu wel, blijkt uit een recente gezamenlijke publicatie in *PNAS*. Weijers: ‘De volgende stap is om in groeiende en delende cellen in kaart te brengen wat er met die krachten gebeurt. Ik ben heel benieuwd. Om simpelweg rechttop te blijven staan, moeten plantencellen al heel veel doen.’

De ontdekking van de SOSEKI-eiwitten bracht nog iets anders aan het licht. Tot nu toe is altijd gedacht dat celpolariteit onafhankelijk in planten en dieren is ontstaan. Maar de Wageningse onderzoekers ontdekten dat alle landplanten, zelfs de alleroudeste levermossen, ditzelfde systeem met SOSEKI-eiwitten gebruiken. En de SOSE-



Cellen van levermos. Rechts een kale opname van SOSEKI-eiwitten, een nieuwe familie polariteitseiwwitten, in de hoeken van de cel. Links hetzelfde beeld met daaroverheen de structuur van een DIX-domein, waarmee ze een polymeer vormen.

KI-eiwitten in planten tonen overeenkomsten met de Dishevelled-eiwitten van meercellige dieren. Het vermoeden ontstond dat de eiwitten een vergelijkbare functie hebben in planten en dieren. Dat werd bevestigd doordat de onderzoekers delen van het planten- en diereneiwit konden omwisselen zonder dat de werking veranderde.

Beide polariteitseiwwitten bevatten het DIX-domein, dat daarnaast bij een derde groep organismes bleek voor te komen: de SAR-eukaryoten, waartoe bijvoorbeeld ook de malariaparasiert behoort. Weijers: ‘De DIX-domeinen van de SAR-groep zijn een soort mengvorm tussen de domeinen van de SOSEKI-eiwitten en Dishevelled-eiwitten. De voorkant lijkt op de dierlijke versie en de achterkant op die van planten. Dat doet ons vermoeden dat de gemeenschappelijke voorouder van planten en dieren, een eencellige, soortgelijke eiwitten had, misschien zelfs met een functie in celpolariteit.’

Coördinaatsystemen

Naast de Dishevelled-eiwitten, gebruiken dieren nog andere eiwitten om hun polariteit te regelen. Die eiwitten en domeinen zijn tijdens de dierlijke evolutie op ver-

‘Vrijwel alle tumoren ontstaan uit epitheelcellen die hun polariteit verloren hebben’

schillende momenten en onafhankelijk van elkaar ontstaan. ‘Dat vertelt volgens mij dat er niet zoveel oplossingen zijn voor het polariteitsprobleem’, zegt Weijers. Dat beaamt universitair hoofddocent biologie Mike Boxem van de Universiteit Utrecht. Boxem: ‘Dieren gebruiken twee verschillende coördinaatsystemen. Eentje om de boven- en onderkant en buiten- en binnenkant te bepalen: het apicale/basale polariteitssysteem. En een ander systeem om de haargroeirichting te bepalen: het planar-polariteitssysteem.’ De Dishevelled-eiwitten behoren tot dat tweede systeem. De Par-eiwitten, waarvan sommigen ook polymeriseren, vallen onder het eerste systeem. Boxem onderzoekt met behulp van de worm *C. elegans* welke moleculaire mechanismes de onder- en bovenkant van

de cel bepalen en wat er gebeurt als cellen hun polariteit verliezen.

‘Als het flink misgaat, wordt een embryo niet eens geboren’, zegt Boxem. ‘Zo belangrijk is polariteit.’ Ook bij sommige vormen van de netvliesziekte *retinitis pigmentosa* is er een polariteitsprobleem. Net als bij de darmziekte IBD (*inflammatory bowel disease*), waarbij de epitheelcellen niet meer goed aan elkaar vastzitten. ‘En vrijwel alle tumoren ontstaan uit epitheelcellen die hun polariteit verloren hebben. Ze hebben geen onder- en bovenkant meer en ronden af in plaats van dat ze vierkant zijn. Ze vormen meerdere cellagen of sluiten juist niet meer goed op elkaar aan.’ Het is de vraag of het polariteitsverlies kanker veroorzaakt of dat het een situatie creëert waarin tumoren makkelijker kunnen ontstaan.

Zelforganiserend

Boxem legt uit dat veel dieren hun polariteit regelen met groepen eiwitten aan de binnenkant van het celmembraan die elkaar aantrekken of afstoten. ‘Eiwitten uit groep A (Par-6 en Par-3, red.) trekken andere groep-A-eiwitten aan en stoten groep-B-eiwitten (aPKC en Lgl, red.) af. Op die manier verdelen die polariteitseiwwitten de cel

► in twee delen, wat als kompas dient voor de inrichting van de rest van de cel.’ Het is een zelforganiserend systeem. ‘Ik vind het mooi dat zoiets ingewikkelds als de celindeling ontstaat uit zulke simpele reacties.’

De bioloog is heel enthousiast over de ontdekking van de SOSEKI-eiwitten door Weijers en de overlap met het dierenrijk. Boxem: ‘Ons onderzoeksmodel heeft polariteitseiwitten aan twee kanten van de cel. Zijn planten hebben ze in vier hoeken zitten! Ik ben benieuwd of we nog meer overlap gaan vinden en wat ons dat leert over elkaars systemen. Mijn collega’s en ik bestuderen eiwitfuncties in verschillende dieren, maar het is mooi om te zien dat zelfs een uitstapje naar het plantenrijk interessante informatie kan opleveren.’

Plantenhormonen

Dat planten en dieren veel overeenkomsten hebben, toont ook Jenny Russinova, hoogleraar aan de Universiteit Gent en groepsleider bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). Haar groep doet onderzoek naar brassinosteroiden; een groep plantenhormonen die in alle plantenweefsels voorkomen. Ze zijn betrokken bij uiteenlopende fysiologische processen, zoals de groei, het oprollen van bladeren en de differentiatie van het vaatweefsel. Planten die geen brassinosteroiden aanmaken,

‘Verschillende plantendelen gebruiken verschillende polariteitseiwitten’

vertonen dwerggroei en hebben een slechte vruchtbaarheid. De brassinosteroiden komen sterk overeen met steroiden, waaronder geslachtshormonen en het stresshormoon cortisol, in zoogdieren.

De groep van Russinova kijkt onder meer naar de kinase GSK-3, een belangrijke negatieve regelaar in de signaaltransductie van brassinosteroiden. ‘In 2018 ontdekten we een eiwit dat een substraat is van die kinase’, vertelt Russinova. Dat eiwit was POLAR en de groep publiceerde erover in *Nature*. POLAR bleek een *scaffold protein*, dat meerdere componenten in de signaaltransductieroute bindt. ‘Het eiwit fosforyleert GSK-3 en dat is belangrijk voor de asymmetrische deling in huidmondjes van planten.’ POLAR bleek eveneens een polarisatie-eiwit en vormde voor Russinova het begin van haar onderzoek naar polariteit. POLAR blijkt specifiek actief in de huid-

mondjes die koolstofdioxide opnemen en zuurstof afgeven. ‘Het eiwit komt niet eens voor in de wortels, waar Dolf de SOSEKI-eiwitten vond’, zegt Russinova. ‘Verschillende plantendelen gebruiken verschillende polariteitseiwitten.’ Een ander belangrijk polariteitseiwit in de huidmondjes is BASL. ‘BASL bevindt zich altijd tegenovergesteld aan de delingsrichting van de cel. Het is een heel belangrijk baken.’ POLAR is afhankelijk van BASL. ‘Een mutatie in BASL zorgt ervoor dat POLAR overal terecht komt in de cel en niet op één specifieke plek.’ En dat resulteert weer in een verkeerde aanleg van huidmondjes of minder huidmondjes, waardoor de plant minder koolstofdioxide kan opnemen dan hij nodig heeft voor zijn groei.

Celinrichting

De komende jaren wil Russinova uitzoeken hoe de polarisatie van ‘haar’ eiwitten precies tot stand komt en of ze ook een rol spelen in andere weefsels. Je kunt dit vergelijken met de plannen van Weijers met de SOSEKI-eiwitten. Boxem gaat onderzoeken hoe de celinrichting verloopt nadat de polariteitseiwitten zich hebben verdeeld. ‘Er moet een eiwittransportsysteem komen, de membranen moeten zich specialiseren voor bijvoorbeeld voedselopname en organellen moeten op de juiste positie komen. En dit moet ook nog bij ieder celtype op een andere manier.’ Onlangs vond de groep dat Par-6 aan een regulator van microtubuli bindt en op die manier de organisatie van microtubuli regelt.

Alle drie de onderzoekers denken niet graag na over toepassingen van hun onderzoek, ze doen het puur omdat ze willen begrijpen hoe het zit. ‘Maar als ons onderzoek kan bijdragen aan de ontdekking hoe tumoren ontstaan, dan werk ik daaraan uiteraard graag mee’, zegt Boxem. Ook Weijers denkt dat er zeker toepassingen voor zijn onderzoek zijn. ‘Bij het ontstaan van plantestructuren, of het nou een stengel of wortel is, speelt polariteit een rol. Op het moment dat je meer grip krijgt op de onderliggende mechanismes, krijg je ook meer grip op groei en ontwikkeling. Die kennis kan op heel veel manieren van pas komen, maar onze kracht ligt toch meer in het bestuderen van de werkwijze.’ ●

► Yoshida, S. *et al.* (2019) *Nat Plants* 5(2)
Dop, M. van *et al.* (2020) *Cell* 180(427)
Michels, L. *et al.* (2020) *PNAS* 117(30)



Rechts *Arabidopsis wild type* en links de mutant die geen brassinosteroiden aanmaakt en daarom sterke dwerggroei vertoont.