

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Lijm. Iedereen gebruikt het wel, en waarschijnlijk is het je ook al eens overkomen dat het plakken niet geheel vlekkeloos verliep. Dingen plakken aan elkaar die niet aan elkaar horen te zitten of dingen hangen hopeloos scheef. Op zulke momenten zou het handig zijn als het plakproces niet onomkeerbaar zou zijn. Of nog beter, dat de lijm zou weten wat er geplakt dient te worden en wat niet.

Als ik je nu eens vertelde dat die lijm al lang bestaat?

Op veel gebieden ligt de natuur ver voor op onze wetenschap. In tegenstelling tot de keus te beperken tot de synthetische materialen die we nu als lijm gebruiken, kan het antwoord gevonden worden in een van de meest belangrijke moleculen in de natuur. Dit molecuul ligt aan de basis van al het leven op aarde, maar als we het puur alleen als een “plakmiddel” zouden gebruiken, is het de slimste lijm ooit. De naam van dit molecuul: DNA.

### **De DNA-ritssluiting**

DNA is niet alleen de drager van de genetische code - het blijkt ook een prachtig bouw-materiaal te zijn. DNA bestaat uit twee lineaire ketens van suiker-fosfaat groepen, die samen een dubbele helix vormen. Deze structuur ontstaat doordat zich tussen de organische basen (Adenine, Cytosine, Guanine en Thymine) van de twee afzonderlijke ketens waterstofbruggen vormen. Deze bruggen zijn echter alleen tussen de complementaire basen (C met G, A met T) mogelijk. Dit proces - ook wel hybridisatie genoemd - is heel selectief: een keten van basen bindt zich sterk aan een complementair segment, maar niet (of nauwelijks) aan een willekeurig ander segment.

Waterstofbruggen zijn geen covalente bindingen. Dit betekent dat de binding tussen twee DNA ketens ongedaan gemaakt kan worden door de temperatuur te verhogen. Bij een hoge temperatuur zijn de bindingen niet sterk genoeg om bij elkaar te blijven. Het aantal waterstofbruggen tussen de DNA ketens bepaalt bij welke temperatuur de dubbele DNA keten enkelstrengs wordt.

### **DNA als bouw materiaal**

De hybridisatie-eigenschap van DNA kan worden toegepast bij het ontwerpen van complexe nanostructuren. Door verschillende bouwstenen te bekleden met stukjes enkelstrengs DNA kun je ervoor zorgen dat bouwsteen A alleen bindt (hybridiseert) met bouwsteen B, maar niet met C etc. Op deze manier kun je dus heel gericht bouwstenen aan elkaar koppelen door de stukjes DNA als het ware als lijm tussen de bouwstenen te gebruiken.

Als bouwsteen worden vaak colloïde deeltjes gebruikt. Dit zijn zeer kleine bolletjes. Door een oplossing van bolletjes met een bepaald stukje DNA te mixen met een oplossing

van bolletjes met het complementaire stukje DNA eraan, zal DNA hybridisatie voor clustering zorgen. Dit proces wordt ook wel “self-assembly” genoemd. Mocht je niet tevreden zijn met het ontstane resultaat, dan is het mogelijk het hybridisatie proces terug te brengen naar de begin situatie door de clusters te verwarmen. Afkoelen leidt tot een nieuw hybridisatie proces, wat een ander (beter) cluster tot gevolg kan hebben.

### **Toepassingen**

Dit onderzoeksgebied staat nog in de kinderschoenen. Het streven is om met deze techniek eenheden te bouwen, die zichzelf kunnen vermenigvuldigen en zo zelfstandig de gewenste structuren te vormen. Daarbij kun je denken aan mogelijke toepassingen als nano-machines of zelfgenererende computerchips. Ook zijn er computersimulaties die de mogelijkheid tot het maken van (fotonische) kristallen voorspellen. Dit ligt echter nog allemaal in de toekomst. Op dit moment wordt de selectiviteit van DNA binding wel al toegepast in bio-sensoren. Hiermee worden bijvoorbeeld bepaalde ziektes vastgesteld bij patiënten. Deze techniek werkt erg goed, een aantal sensoren is zo gevoelig is dat ze een stof kunnen detecteren bij een concentratie van slechts enkele moleculen.

### **Mijn proefschrift**

Het onderwerp van mijn proefschrift is DNA-gestuurde zelforganisatie van micron-grote colloïden. Hierboven heb ik al aangegeven dat colloïden niets meer en niets minder zijn dan zeer kleine bolletjes. In mijn geval zijn ze doorgaans een duizendste van een millimeter (micron) groot en gemaakt van plastic (polystyreen). Met het oog zijn deze bolletjes niet individueel te onderscheiden, maar met behulp van een microscoop zijn ze prima te zien. Ik gebruik deze deeltjes om mijn DNA-lijm te testen. Door colloïden te gebruiken met een speciale eiwit-coating (neutravidin) kan ik DNA gemakkelijk aan de bolletjes vastzetten. Hiervoor hoef ik alleen één uiteinde van het DNA te bevestigen aan een molecuul (biotin) dat sterk bindt aan de eiwitten op de bolletjes. In mijn geval gebruik ik een neutravidin-biotin binding, die hetzelfde werkt als een drukknoop. Dit is beschreven in hoofdstuk 1.

In hoofdstuk 2 beschrijf ik de literatuur over DNA-gestuurde zelforganisatie van zowel nano- als micron-grote colloïden. Ik leg uit hoe verschillende soorten bolletjes aan DNA gebonden kunnen worden en hoe de plak-kracht van de lijm kan worden gevarieerd. Ook komen enkele toepassingen aan het bod, welke ik hierboven al kort beschreven heb.

Vanaf hoofdstuk 3 beschrijf ik de experimenten die ik heb uitgevoerd. Ik ben mijn onderzoek begonnen met een zeer lange DNA keten, waarbij alleen het allerlaatste stukje enkelstrengs is. De gedachte hierachter was dat een zeer lange keten niet alleen als linker (lijm) kan worden gebruikt, maar ook als afstandhouder om de bolletjes niet te dicht bijeen te krijgen. De resultaten uit hoofdstuk 3 laten zien dat deze aanname niet juist was. Het DNA bleef niet tussen de bolletjes zitten, maar werd als het ware naar buiten geduwd. Hierdoor ontstonden kleine klompjes van bolletjes. Deze waren geheel omringd door DNA, wat verdere groei uitsloot.

Net zoals in het dagelijks leven, kan een teveel aan lijm het eindproces beïnvloeden. In hoofdstuk 4 laat ik zien dat kortere DNA ketens tot grotere structuren leidt. Doordat het overschot aan DNA nu niet meer in de weg zit, kunnen alle colloïden met elkaar binden. Een goed voorbeeld hiervan kan gevonden worden in figuur 4.3.

In hoofdstuk 5 gebruik ik de DNA-lijm op een iets andere manier. In plaats van bolletjes aan elkaar te plakken, is het doel hier om bolletjes aan een oppervlakte te binden. Hiervoor breng ik eerst een laagje DNA-lijm aan op een glasplaatje. Daarna druppel ik de bolletjes vloeistof er boven op. Deze manier van self-assembly levert platte kristal structuren op. Een kristal structuur wil zeggen dat de bolletjes geordend aan elkaar binden in plaats van willekeurig als in een druiventros. Omdat de DNA ervoor zorgt dat deze twee-dimensionale vlakken niet op het oppervlak liggen, maar erboven zweven, heb ik ze vliegende tapijten genoemd.

Naast de meest bekende structuur van DNA (de dubbele helix), kan DNA ook met vier strengen tegelijk binden. Het vormt dan als het ware een kruispunt, waarbij alle vier de strengen rechts afbuigen. Deze speciale manier van binden wil ik graag gaan gebruiken om telkens vier colloïden aan een te binden (tetrameer). In hoofdstuk 6 beschrijf ik welke stappen ik al ondernomen heb om dit voor elkaar te krijgen. Op dit moment ben ik in staat om een DNA-kruispunt te genereren. Hoewel de eerste experimenten met dit type DNA en bolletjes er hoopvol uitziet is de opbrengst van tetrameren op dit moment nog zeer laag.

Tenslotte heb ik nog een appendix toegevoegd. Hierin heb ik de resultaten samengevoegd die niet gepubliceerd zullen worden. In de eerste paragraaf heb ik verteld over een lijm die super slim is, omdat deze zeer selectief plakt en de binding reversibel is. Dit is niet in alle gevallen zo. Het blijkt dat zeer lange DNA ketens het plak-proces dusdanig verstoren dat structuren die eenmaal gevormd zijn, niet meer ongedaan gemaakt kunnen worden. Oplossingen om dit probleem te omzeilen zijn beschreven in de appendix, al blijkt dat in sommige gevallen er geen oplossingen zijn.

Al het werk beschreven in dit proefschrift is deel van fundamenteel onderzoek en draagt bij aan de kennis van DNA als slimme lijm. Self-assembly heeft de toekomst in een wereld waar een constante vraag is naar steeds kleinere machines en onderdelen. Om DNA optimaal te kunnen benutten in dit proces moet het molecuul en al zijn kwaliteiten volledig worden begrepen.

