



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Interactions from lipid membrane deformations

Azadbakht, A.

Citation

Azadbakht, A. (2024, January 11). *Interactions from lipid membrane deformations*. *Casimir PhD Series*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3677414>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3677414>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Alle levensvormen bestaan uit fundamentele bouwstenen, de biologische cellen. Elke cel wordt omringd door een lipide membraan dat fungeert als een beschermende barrière. Het membraan speelt ook een beslissende rol in het functioneren van de cel door de talrijke eiwitten die zich aan de rand van of in het vloeibare binnenste van membraan bevinden. De juiste organisatie van deze eiwitten is essentieel voor het effectief functioneren van de cel, aangezien onregelmatigheden tot ziekten kunnen leiden. Naast bekende krachten zoals elektrostatistische en hydrofobe interacties die de eiwitorganisatie beïnvloeden, bestaat er een andere onderscheidende interactie die voortkomt uit eiwitdeformatie op het membraan, welk ongeacht is van de chemische samenstelling van de eiwitten de vervorming van de membrane. Het bestuderen van membraanvervorming door eiwitten is bijzonder uitdagend, maar toch van groot belang. Vervorming voegt een unieke dimensie toe aan de ingewikkelde organisatie van eiwitten, wat de algehele functionaliteit van het celmembraan beïnvloedt. Ondanks inspanningen van natuurkundigen die analytische benaderingen, experimentele methoden en computersimulaties gebruiken, zijn er tal van onbeantwoorde vragen over de organisatie van de celmembraan.

Omdat biologische cellen zeer complex zijn, is het bijna onmogelijk om één enkele kracht te identificeren te midden van de vele interacties. In plaats daarvan gebruiken we eenvoudigere modellen om de interacties waarin we geïnteresseerd zijn te selecteren. In ons onderzoek gebruikten we grote enkellaagse lipidenblaasjes, of giant unilamellar vesicles (GUV's), die celmembranen nabootsen, en voegden we colloïdale deeltjes toe die als eiwitten fungeren.

In ons werk onderzoeken we de verschillende interacties tussen colloïdale deeltjes en lipidenmembranen met een nadruk op de vorm, van de deeltjes. We gebruiken een mix van experimenten, computersimulaties en theoretische analyses om de verschillende aspecten van de complexe interactie te begrijpen.

In **Hoofdstuk 2** gebruikten we GUV's en colloïdale haltervormige deeltjes bestaande uit twee onderling verbonden bollen als een model om ligand-receptor gemedieerde endocytose te bestuderen. We toonden aan dat de smalle verbinding tussen de twee bollen een aanzienlijk vertragende invloed heeft op het inpakken van de halters door een GUV. We identificeerden twee verschillende eindtoestanden na het inpakken, namelijk één deel of beide delen van de halter zijn volledig ingesloten door het membraan. Bovendien ontdekten we dat factoren zoals membraanspanning en de oorspronkelijke positie van het deeltje het inpaktraject beïnvloeden. Met behulp van moleculaire dynamica simulaties konden we kwantitatief de tijdsduur van de belangrijkste tussenstappen in dit proces bepalen. Belangrijk is

dat we hebben waargenomen dat de inpakduur toeneemt bij een toename van de membraanspanning, wat waardevolle inzichten oplevert over de microviscositeit van het membraan. Deze resultaten verbeterden het begrip van de effecten van de deeltjesvorm op endocytose, wat potentiële implicaties heeft op terreinen variërend van voedingswetenschap tot medicijnafgifte.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de interacties tussen drie lichamen gemedieerd door deformatie. Deze deformatie-gemedieerde interactie is niet additief, d.w.z. de interactie van drie membraan deformerende objecten kan niet eenvoudig worden voorspeld door enkel de interacties tussen twee objecten te kennen. Met behulp van een modelsysteem bestaande uit plakkerige colloïdale bollen en GUV's hebben we een aantrekkende interactie gevonden tussen drie membraan deformerende colloïdale deeltjes die leiden tot twee verschillende configuraties. Deze configuraties bleken een lineaire configuratie en een gelijkzijdige driehoek configuratie te zijn voor drie deeltjes met dezelfde interactie-energie als voor twee deeltjes. We hebben aangetoond dat de aanwezigheid van een derde deeltje de interactie door deformatie niet versterkt, maar enkel de afstand tussen de deeltjes enigszins vergroot. Ons werk heeft opnieuw de complexiteit en niet-additieve aard van membraan-gemedieerde krachten benadrukt en draagt bij aan een beter begrip van de rangschikking van eiwitten op een celmembraan.

In **Hoofdstuk 4** hebben we op een gecontroleerde manier verandert over de deformaties van het membraan. Tot nu toe hebben alle andere experimentele studies zich gericht op deeltjes die van buitenaf aan het membraan waren bevestigd, waardoor het membraan naar binnen werd vervormd. In dit hoofdstuk gebruikten we een optisch pincet om een buis uit een GUV te trekken die het membraan naar buiten in de tegenovergestelde richting vervormt. We vonden een afstoting tussen de buis en een deeltje dat volledig was omhuld door het membraan. We hebben bovendien deeltjes zodanig aangepast om slechts gedeeltelijke hechting aan het membraan te hebben en ontdekten dat de aantrekkingskracht tussen deze deeltjes vier keer sterker was dan die tussen volledig omwikkelde deeltjes. Deze studie benadrukt de mogelijkheid van deformatieinteracties om zowel aantrekking als afstoting tussen deeltjes te veroorzaken, waarbij de omvang van de interacties afhangt van de mate van deformatie die ze veroorzaken. Door dit fenomeen op te helderen levert ons onderzoek een waardevolle bijdrage aan de grotere puzzel van membraan-gemedieerde krachten.

In **Hoofdstuk 5** hebben we een innovatief modelsysteem ontwikkeld waarin bolvormige colloïden werden gepositioneerd tussen zware, leeggelopen GUV's en een plat substraat. Deze aanpak vergemakkelijkte de experimenten aanzienlijk en stelde ons in staat om de interacties tussen veel bolvormige deeltjes die een membraan vervormen te kwantificeren. We vonden sterke aantrekkingskrachten op lange afstand tussen twee deeltjes onder het membraan. Deze groteafstand aantrekking was 30 keer sterker dan de interactie tussen twee volledig omwikkelde deeltjes in dichte nabijheid. Toen we tot 36 deeltjes onder de GUV stopten, ontdekten we dat ze snel de meest compacte configuratie vormden, een hexagonale pakking. Echter, de toevoeging van extra deeltjes toonde niet-additieve effecten en leidde tot een aanzienlijke afname van de aantrekkingskracht. Bovendien, naarmate het aantal deeltjes toeneemt gaat de stabiele hexagonale orde over in een vloeibare cluster in combinatie met een toename van de diffusiecoëfficiënt. Dit

hoofdstuk onderstreept de cruciale invloed van veel membraan-deformerende objecten in gesloten ruimtes.

In **Hoofdstuk 6**, hebben we de fascinerende wereld van interacties door anisotrope deformatie onderzocht. Door een aanhechtingsvrij experimental system benadering te gebruiken, zoals in hoofdstuk 5, onderzochten we de interacties tussen een divers scala aan colloïdale vormen, waaronder ellipsoïden, dumbbells, kubussen, schuine driehoeken, tetraëders en gebogen staven. Een aantrekkingskracht werd gevonden tussen al deze deeltjes, wat leidde tot hun zelfassemblage in specifieke structuren. De complementariteit van vormen bleek een sleutelfactor te zijn in de vorming van specifieke rangschikkingen, waarbij deeltjes zich uitlijnden, platte zijden elkaar raakten of lokaal stabiele toestanden vormden om de algehele kromming van het membraan te minimaliseren door clusters die zo compact mogelijk zijn. Dit hoofdstuk biedt waardevolle inzichten over de rol van vorm in de interacties tussen membraan-deformerende objecten.

Samengevat heeft dit werk ons begrip van de wisselwerking tussen colloïdale deeltjes en lipidenmembranen verbeterd. Het heeft licht geworpen op de invloed van vorm op membraanopname. Bovendien hebben we het effect van veel deeltjes en vormdeformatie op membraan-gemedieerde interactie onderzocht. Onze resultaten zouden kunnen bijdragen aan een beter begrip van eiwitorganisatie in de celmembraan en praktische toepassingen vinden in de ontwikkeling van voedsel of medicijnen om de opname-efficiëntie te vergroten.