

*Anna Akhmanova*

**Cellulaire dynamica –  
beweging van begin tot het eind**

**Universiteit Utrecht**



**Faculteit Bètawetenschappen  
Departement Biologie**

## *Oratie*

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de 'Cellulaire Dynamica' bij het Departement Biologie van de Faculteit Bètawetenschappen aan de Universiteit Utrecht op woensdag 1 februari 2012.

Mijnheer de Rector Magnificus,  
Decaan van de Faculteit Bètawetenschappen,  
Dames en heren,

Veel mensen gaan biologie studeren gemotiveerd door de fascinatie voor de natuur om ons heen. Dit was voor mij niet anders – van kleins af aan was ik zeer geboeid door de diversiteit van vormen bij planten en dieren, en wilde ik graag begrijpen hoe deze diversiteit tot stand komt. Toen ik biologie ging studeren ontdekte ik een andere, even fascinerende wereld – de enorme collectie van moleculen, zoals eiwitten, nucleïnezuuren en vetten, die samen een levende cel maken. De afgelopen 20 jaar heb ik als bioloog grote ontwikkelingen meegemaakt. Als PhD studente bepaalde ik met veel moeite de structuur (sequentie) van één gen, maar tegenwoordig is de sequentie van ons hele genoom bekend. Als een beginnende postdoc probeerde ik de partners van één eiwit te vinden, tegenwoordig staan er grote netwerken van duizenden aan elkaar bindenden eiwitten op het internet. We krijgen dus een steeds beter overzicht van de moleculen waaruit het leven is opgebouwd. Maar betekent dit dat we echt begrijpen hoe een cel, de eenheid van alle levende wezens, in elkaar zit?

Als antwoord op deze vraag wil ik graag citeren uit een artikel van Roger Tsien, die schreef dat:

“genome sequences alone lack spatial and temporal information and are therefore as dynamic and informative as census lists or telephone directories. The challenge for the 21st century is to figure out how these casts of molecular characters work together to make living cells and organisms and how such understanding can be harnessed to improve health and wellbeing.” [1]

### **Microscopie**

Een van de technieken die een belangrijke rol speelt in het vinden van het antwoord op deze uitdaging is microscopie. In 2008 heeft Roger Tsien samen met Osamu Shimomura en Martin Chalfie een Nobelprijs gekregen voor een ontdekking die microscopie ingrijpend heeft veranderd: de uit een zeekwal afkomstig groen fluorescent eiwit, GFP. Biologen kunnen dit eiwit als een soort “lampje” aan verschillende biologische moleculen vastmaken en daarmee de locatie en bewegingen van deze moleculen “in actie” volgen. Tegenwoordig hebben wij vele varianten van GFP, met verschillende kleuren, van blauw tot rood, om meerdere “spelers” binnen de cel tegelijk zichtbaar te maken.

Om binnen een cel te kunnen kijken hebben wij, naast de gekleurde “lampjes” voor moleculen ook een krachtige microscoop nodig. Microscopie heeft in de afgelopen eeuwen grote ontwikkelingen doorgemaakt. Nederland heeft een zeer speciale plaats in microscopiegeschiedenis - het is het land waar microscopie ooit begon. Het uitvinden van de microscoop wordt vaak toegeschreven aan Zacharias Jansen, een brillenslijper uit Middelburg. Antoni van Leeuwenhoek was de eerste mens die met een simpele

microscopie bewegende cellen zag. Ook in de 20<sup>ste</sup> eeuw heeft Nederland belangrijke bijdragen geleverd aan de ontwikkeling van de microscopie – Fritz Zernike heeft fasecontrastmicroscopie uitgevonden, en Johan Sebastiaan Ploem en Fred Brakenhoff hebben sterk gecontribueerd aan het ontwikkelen van de fluorescente microscopie.

## Cellulaire Dynamica

Tegenwoordig kan men met moderne microscopische technieken in groot detail de celcomponenten in levende cellen bekijken. In mijn onderzoek heb ik me gefocusseerd op één aspect van de celstructuur, namelijk de “celinfrastructuur”. Een cel kan vergeleken worden met een stad. In het midden van de cel ligt de celkern – daarin bevindt zich, in de vorm van DNA, alle informatie over de moleculen die een cel moet produceren. Buiten de kern liggen de wegen en spoorwegen, waarover auto’s en treinen rijden die zowel informatie als bouwstoffen vervoeren. Als onderzoeker houd ik mij bezig met twee vragen: hoe worden deze transportwegen gebouwd en hoe wordt het transport geregeld?

Een van de belangrijkste en meest voorkomende soorten spoorwegen zijn microtubuli. Het zijn lange buisjes opgebouwd uit ronde bouwsteentjes en ze komen in elk celtype voor. Deze buisjes zijn niet alleen wegen voor vervoer, maar ook een onderdeel van het celskelet. Net als botten in ons lichaam helpen ze de cellen om hun vorm en stevigheid te behouden. Maar er is een belangrijk verschil – onze botten kunnen maar langzaam groeien en veranderen, microtubuli daarentegen worden in elke cel continu opgebouwd en afgebroken [2-3]. Hier ziet u een menselijke longcel in een kweekschachtje; microtubuli zijn hier met een fluorescerend eiwit zichtbaar gemaakt maar in het zwart weergegeven. Hier is nog een voorbeeld waar dit proces nog beter zichtbaar is.

Deze filmpjes illustreren een van de meest verrassende inzichten uit de microscopie van de levende cellen: terwijl de cel zelf op één bepaalde plaats blijft, is er van binnen continue beweging. Deze gedachte is natuurlijk verre van nieuw – het komt overeen met het beroemde axioma van Heraclitus, de Griekse filosoof die 500 jaar voor Christus leefde: “Panta Rhei”, of “alles stroomt”. Toch is het indrukwekkend om deze onophoudelijke beweging binnen levende cellen vast te stellen. Deze continue beweging vindt nu in elke cel van uw lichaam plaats.

Microtubuli worden opgebouwd van kleine bolletjes, en dit kan alleen aan de uiteinden van microtubuli gebeuren. Dit maakt de uiteinden van microtubuli zeer belangrijk – hier wordt bepaald of microtubuli blijven groeien, gaan krimpen of worden vastgeplakt aan een andere celstructuur. Door te groeien en te krimpen kunnen microtubuli ook werk verrichten. Tijdens de celdeling trekken krimpemde microtubuli ons erfelijk materiaal, de chromosomen, uit elkaar en zorgen zo dat beide dochtercellen er even veel van krijgen.

Omdat opbouwen en afbreken van het celskelet zo belangrijk is, is er in elke cel een verrassend grote collectie van eiwitten aanwezig die zeer specifiek aan de uiteinden van microtubuli binden. In het voorbeeld dat u hier ziet, is zo’n eiwit, genaamd End Binding Protein 3 (EB3), gekoppeld aan groen fluorescerend eiwit [4]. EB3 vormt een soort van

komeetjes aan de uiteinden van groeiende microtubuli die hier rood zijn gemaakt. Toen wij veertien jaar geleden aan dit onderzoek begonnen, waren maar een paar eiwitten bekend die dit gedrag vertoonden. Tegenwoordig kennen we er tientallen [5]. Van sommige van deze diverse club van moleculen weten we nu ook hoe ze aan de microtubuli uiteinden binden. Deze informatie is erg nuttig wanneer we deze binding willen remmen om de biologische betekenis ervan te begrijpen.

Wat betekent het eigenlijk, “begrijpen”? Wanneer mag je zeggen dat je een biologisch systeem hebt doorgrond? Er zijn natuurlijk verschillende criteria, maar een ervan die mij meest aanspreekt is het volgende – als je echt weet hoe iets in elkaar zit, kan je het dan ook zelf in elkaar zetten. In de biologie betekent het dat je het proces in een testbuisje uit gezuiverde moleculen kan nabootsen. Voor groei van microtubuli is dit nu mogelijk – je kunt microtubuli op een glaasje buiten een cel laten groeien. Voeg je daar een gezuiverd EB3 eiwit met een fluorescerend “labeltje” aan toe, dan bindt het niet alleen langs de microtubuli maar maakt het, net als in cellen, ook komeetjes aan de groeiende uiteinden [6-7]. In dit systeem hebben we alle componenten onder controle. Hierdoor kunnen we goed bestuderen hoe de groei van microtubuli gereguleerd wordt.

### **Transport**

Zoals ik al eerder heb gezegd, houden we ons niet alleen bezig met hoe het celskelet wordt gebouwd, maar ook met het intracellulaire transport. Microtubuli dienen als een soort “monorail” waarover kleine cellulaire pakketjes heen en weer worden getransporteerd. In het filmpje dat u hier ziet, zijn de microtubuli rood gemaakt. In het groen ziet u twee soorten membraanstructuren: buisjes die redelijk stabiel zijn en kleine blaasjes die langs de microtubuli bewegen. Deze blaasjes vervoeren stoffen die de cel gaat uitscheiden. Dit kan bijvoorbeeld maagsap of speeksel zijn. De blaasjes bewegen voornamelijk vanuit het midden van de cel naar buiten, maar wisselen soms van richting of van microtubulus spoor. Vaak bewegen ze vanaf het begin tot het eind van de microtubuli, naar “het eind van de snelweg”, daar komen ze tot stilstand, leveren hun inhoud af en verdwijnen.

Als je dit soort filmpjes bekijkt, lijken de intracellulaire blaasjes op autootjes die langs de weg rijden. Net als autootjes worden deze blaasjes bewogen door een motor – een machine die de chemische energie van een brandstof in de mechanische energie van beweging omzet. Een verassend aspect aan het cellulaire transport is dat deze motoren echter veel meer op tweevoetige wezens lijken dan op een echte motor. In deze animatie ziet u een model van zo’n motor, genaamd kinesine, die zich stapje voor stapje over een microtubulus verplaatst en tegelijk een membraanblaasje meedraagt.

Een ander interessant aspect van het cellulaire transport is dat de rails, de microtubuli, zijn opgebouwd uit asymmetrische bouwsteentjes. Elke microtubulus heeft daarom twee verschillende uiteinden, het zogenaamde plus uiteinde, dat vaak naar de buitenkant van de cel wijst, en het min uiteinde, dat vaak in het midden van de cel vastzit [2]. Voor de

motoren die over microtubuli heen lopen is deze polariteit zeer belangrijk. Elke motor kan eigenlijk alleen maar één kant op – of naar het plus uiteinde, zoals de kinesine motor die ik net heb laten zien, of naar het min uiteinde – deze motor heet dyneine.

Navigeren door een drukke stad met een auto die enkel vooruit kan, is niet makkelijk. Wat doe je als je terug moet naar de plaats van herkomst? Zoals u in dit filmpje kunt zien, veranderen de membraanblaasjes van richting. Dit kan omdat zowel plus als min-uiteinde gerichte motors, kinesines en dyneines, tegelijk op één blaasje zitten [8-9]. Maar wie bepaalt welke van de twee motoren op een gegeven moment aan staat? Is het een soort touwtrekspel, waarbij de sterkste wint, of staat er een verkeersleider bij die zegt: “Kinesine aan, dyneine uit”? Dit is één van de belangrijke vragen waar we nog geen antwoord op hebben.

In onderzoek naar microtubuli dynamiek en transport, gaat het natuurlijk niet alleen om observatie. Zoals Lord Kelvin ooit heeft gezegd:

“When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meager and unsatisfactory kind.” [10]

Het ware begrip van onze cellen ligt dus niet in verzamelingen van mooie plaatjes of filmpjes – we moeten het aantal moleculen, de richtingen en snelheid waarmee ze bewegen kunnen meten. Om deze metingen mogelijk te maken, om ze te kunnen verrichten, analyseren en verwerken hebben we scheikunde, natuurkunde en wiskunde nodig. Dit verklaart ook de acute noodzaak voor een brede opleiding voor bètastudenten. Er zijn niet zo veel plekken in Nederland waar deze breedte mogelijk is. Utrecht is daar één van, wat voor mij ook een van de belangrijkste redenen was om hier te komen werken. Helaas zien wij tegenwoordig een steeds toenemende druk op de universiteiten om op een beperkt aantal thema's te focussen. We moeten zorgen dat onder deze druk de uiterst belangrijke breedte van onze opleidingen niet verloren gaat maar juist opgebouwd wordt. Anders gaan wij onze goede positie in de wereldwijde competitie in niet enkel de levenswetenschappen, maar in alle bètawetenschappen, ongetwijfeld verliezen.

### **Toepassingen**

Het onderzoek dat wij uitvoeren is sterk gemotiveerd door nieuwsgierigheid. Maar het onderzoek aan het celskelet is ook van medisch belang. Denk bijvoorbeeld aan de celdeling: elke keer als cellen delen, wordt een spoel van microtubuli, die chromosomen uit elkaar trekt, opgebouwd en weer afgebroken. Dit gebeurt zowel bij normale groei als bij tumoren. Daarom worden medicijnen die de groei en krimp van microtubuli blokkeren veel gebruikt als een geneesmiddel in chemotherapie bij kanker.

Transport langs microtubuli is ook een belangrijk doelwit voor ontwikkelen van geneesmiddelen. Goed georganiseerd transport wordt van groter belang naarmate de afstand groter wordt. Zo is in zenuwcellen transport zeer belangrijk. In een volwassen

mens kan een zenuwcel die de spieren aanstuurt uitlopers hebben van wel een meter. Transportroutes in deze lange cellen lijken op snelwegen – en net als op een snelweg, kan een gat in het wegdek, een kapotte vrachtwagen of een ongeluk leiden tot een file. Files vinden wij erg vervelend. Zenuwcellen echter kunnen ziek worden van deze files of zelfs afsterven. Dit kan leiden tot zeer ingrijpende ziektes, zoals ALS – amyotrofische laterale sclerose, waarbij mensen geleidelijk de controle over hun spieren verliezen.

Daar waar voor vele kankerpatiënten tegenwoordig hoop is op genezing, kan de moderne geneeskunde nog steeds erg weinig doen voor patiënten met ALS of andere neurologische aandoeningen. Het behandelen van deze ziektes is daarom een van de belangrijkste uitdagingen voor de biomedische wetenschap. In eerste instantie lijkt het het meest logisch om deze uitdaging aan te gaan door gericht te zoeken naar medicijnen die bij deze ziektes kunnen helpen. Regeringen, en ook veel grote farmaceutische bedrijven hebben inderdaad miljarden gespendeerd aan het doelgericht zoeken en testen van medicijnen voor neurologische ziektes – maar met zeer weinig succes tot nu toe. Een paar weken geleden las ik in Nature [11] dat drie van de grootste spelers op deze markt, Novartis, GSK en AstraZeneca zijn gestopt met deze zoektocht. Novartis, bijvoorbeeld, gaat terug naar de basis – het zoeken naar genen die verantwoordelijk zijn voor psychiatrische en cognitieve aandoeningen. Hoe snel de fundamentele wetenschap hier een oplossing gaat bieden is een vraag, maar blijkbaar is het de enige weg die overblijft. Deze ontwikkelingen onderstrepen het belang van wat wij als fundamentele wetenschappers proberen te doen – het begrijpen van de natuur om ons heen.

## Dankwoord

Ik wil graag mijn oratie afsluiten met een woord van dank. Ten eerste wil ik het College van Bestuur, de leden van de benoemingsadviescommissie en bestuur van het Departement Biologie bedanken voor het gestelde vertrouwen. Dankzij jullie steun heb ik mijn lab naar Utrecht kunnen verhuizen en een brede onderzoekslijn kunnen opzetten. Ik wil ook alle collega's van de Faculteit Bètawetenschappen, het Utrecht Medisch Centrum en het Hubrecht Instituut bedanken voor alle steun, contacten en samenwerking, die het onderzoeksklimaat hier in Utrecht zo geweldig maken.

Van de mensen die mij als wetenschapper hebben gevormd wil ik als eersten mijn vader en moeder noemen. Ze waren beide wetenschappers, en ik heb aan hen mijn interesse voor natuurwetenschappen te danken. Ik vind het jammer dat ze vandaag hier niet bij kunnen zijn.

Van mijn mentors wil ik allereerst twee briljante Russische wetenschappers noemen, Alexander Mankin en Alexander Neyfakh, die mij de magie en schoonheid van moleculaire biologie hebben laten zien. Mijn promotor aan de Universiteit van Nijmegen, Wolfgang Hennig, wil ik bedanken voor de kans om een PhD in Nederland te doen en om in volledige onafhankelijkheid te leren werken. Johannes Hackstein, de mentor uit mijn eerste postdoc, ook in Nijmegen: bedankt voor het aan mij laten zien hoe creatief omgaan met de kennis van biodiversiteit belangrijke vragen kan oplossen. Ons onderzoek naar de waterstof productie in de eencellige trilhaardiertjes die in de achterdarm van een kakkerlak leven vind ik nog steeds een van de spannendste punten uit mijn carrière.

Een van de belangrijkste personen in mijn wetenschappelijke loopbaan was Frank Grosveld. Frank, bedankt voor de mogelijkheid om mij bij Celbiologie in Rotterdam van een postdoc tot een groepsleider te ontwikkelen, de vrijheid om mijn eigen onderzoekslijn te bepalen, en voor de steun, wanneer die nodig was. Niels Galjart wil ik graag bedanken voor de mogelijkheid om in zijn groep te kunnen werken, en voor de leuke en inspirerende samenwerking in de tijden toen het "plus eind onderzoek" nog in kinderschoenen stond. Ook wil ik graag Chris de Zeeuw bedanken voor alle steun – een neurobioloog ben ik nog steeds niet geworden, maar ik blijf bewegen in de juiste richting. Ook alle andere collega's uit Rotterdam (er zijn er te veel om bij naam te noemen) wil ik graag bedanken voor alle hulp, de leuke discussies en de gezellige tijd op het Erasmus MC.

Veel collega's buiten het Erasmus MC hebben ook een zeer belangrijke rol voor mij gespeeld. Een van de mooiste aspecten van de wetenschap is dat je met zo veel interessante mensen over de hele wereld kunt communiceren en samenwerken. Dit maakt je wereld groter, en vaak groeien de samenwerkingen uit tot vriendschappen die vele jaren je leven verrijken. Bij gebrek aan tijd zal ik maar een paar collega's noemen: Yulia Komarova uit Chicago, voor de eerste blik in de wereld van microtubul-dynamiek, Yuko Mimori-Kiyosue uit Kobe, Japan, voor de intense samenwerking aan de CLASPs, Alpha Yap uit Brisbane, Australia, voor de introductie in de complexiteit van celadhesie en de schoonheid van het Great Barrier Reef. Michel Steinmetz uit Zwitserland wil ik bedanken



voor de intense samenwerking en het voor mij openen van de wereld van structuurbiologie. Ik wil ook mijn Nederlandse collega's bedanken: Marileen Dogterom, die voor ons de taaie in vitro reconstituties toegankelijk heeft gemaakt, en René Medema en Marvin Tanenbaum voor de spannende samenwerking in de zeer competitieve wereld van de celdeling.

I owe the biggest “thank you” to all past and present members of my lab. I have already spoken about the importance of microscopy for our research, and there is one person who has almost single-handedly made it possible in my lab – Ilya Grigoriev. Starting from the first TIRF setup at the Erasmus MC to the extended microscopy facility we now have in Utrecht – Ilya, it would not have been possible without you. Most importantly, a microscope is only as good as the person who sits behind it. Ilya, it is not only your skills with the microscope, but also your clear way of thinking, understanding of cell biology and the ability to extract the numbers out of the images that made much of our research possible.

My first four PhD students, Gideon, repeating microtubule pelleting assays to ultimate perfection, Daniel, with all the unexpected creativity in applying biochemical protocols, Susana, passionately fighting the untameable MCAK till early morning hours, Babet, every day with a new “to do” list and not a second to lose – you have formed me just as much or even more than I have ever tried to form you, thank you for the great time we had together and the science you produced! Also all the other past and present lab members, thank you for being part of my lab, and bringing your ideas and creativity, and for all the hard work!

Ik wil ook alle oude en nieuwe collega's van Celbiologie bedanken, in het bijzonder Paul van Bergen en Henegouwen, Jarno Voortman en Fons Cremers, Lukas Kapitein, Esther de Graaff en Phebe Wulf. Verhuizen naar Utrecht was geen makkelijke klus, bedankt voor alle hulp en geduld. Ik verheug mij op een voortzetting van onze vruchtbare samenwerking.

Er is nog een collega en vriend, die ik nog niet heb genoemd en die ook vandaag een zeer belangrijke rol speelt - Casper Hoogenraad. Het is ooit begonnen met een “yeast two-hybrid screen” om de partners van het toen nog weinig bekende eiwit CLIP-115 te zoeken. Technisch gezien was het niet zo'n goede proef – daar waar je honderden hits hoort te vinden vonden wij er maar drie. Aan twee van die drie werken wij veertien jaar later nog steeds, soms niet zonder succes, en veel van deze successen hebben wij samen gedeeld.

Rudyard Kipling schreef in zijn beroemde gedicht “IF” over de capaciteiten die je nodig hebt om jezelf een echt mens te mogen noemen [12]. Een daarvan was:

*“If you can meet with Triumph and Disaster  
And treat those two impostors just the same”*

Triomf en ramspoed zijn inherent aan het bedrijven van wetenschap, vooral de tweede, in de vorm van mislukte proeven, afgewezen artikelen en niet gehonoreerde grant aanvragen. Het is dan ook erg fijn om iemand te hebben waarmee je deze rampen kan delen, en iedereen doet dit ook graag. Paradoxaal genoeg, is het zeldzame en vaak zeer relatieve succes in de wetenschap datgene die de goede werkrelatie en vriendschap op de proef kan stellen – wetenschappers zijn nu eenmaal ambitieuze mensen en pakken graag de kans om alleen in het zonnetje te staan. Casper, van het begin af aan hadden we het enorme geluk om het belang van vriendschap en samenwerking als een veel groter goed te zien dan de waarde van het verdelen van de kleine succesjes. Casper, veel van wat ik heb gedaan was zonder jou niet mogelijk geweest en ik hoop dat wij nog vele jaren zo kunnen doorgaan. Als ik iets aan andere wetenschappers zou willen toewensen, is het dergelijke vriendschap.

Alles wat ik heb bereikt was onmogelijk geweest zonder mijn gezin. Ina, bedankt voor alle gezelligheid en onvoorwaardelijke steun. Koos, er zijn zo veel dingen waarvoor ik je zou willen bedanken: de kleinere dingen, zoals Nederlands aan mij leren zodat ik nu deze rede in het Nederlands kan uitspreken, en onze verdwaaftochtjes in de Europese natuur, maar natuurlijk vooral voor de grotere dingen, jouw liefde, volledige begrip, troost en warmte. Vanaf mijn aio-tijd tot waar ik nu sta ben jij altijd mijn steun en toeverlaat geweest. Anousha, jij bent altijd de meest bepalende en inspirerende factor in mijn volwassen leven geweest. Ik geniet altijd enorm van onze reizen, avonturen en discussies over van alles van wiskunde en carrière ontwikkeling tot *Desperate Housewives*. Met trots zie ik nu dat jij een intelligente mooie vrouw bent geworden met enorm brede interesse, die niet alleen veel wil bereiken, maar ook toevoegen.

Aan het eind van mijn rede wil ik graag teruggaan naar waar het voor mij allemaal begon, naar mijn grootmoeder Olga Akhmanova. Zij was de persoon die de sterkste invloed op mij heeft gehad. Geboren in het begin van de 20<sup>ste</sup> eeuw in een zeer rijke familie, heeft zij de Russische revolutie, het kwijtraken van al haar familie-eigendommen, twee oorlogen, Stalinistische repressies en het verlies van vele dierbare vrienden en familieleden overleefd. Vele jaren was zij hoogleraar linguïstiek aan de Universiteit van Moskou. Haar passie voor wetenschap en literatuur, twee onderwerpen die buiten haar persoonlijke sfeer lagen, was volgens haar datgene dat haar de kracht gaf om alle moeilijke tijden door te komen. Nu zien we dat in deze tijden van economische crisis er steeds minder ruimte voor kunst, cultuur en wetenschap is. De wetenschap dient zich steeds meer op haar valoriserende en winstgevende aspecten te focussen. Dat is begrijpelijk, maar laten we echter niet vergeten dat het ons idealisme, en niet onze capaciteit tot consumptie en voortplanting is, die ons menselijk maakt. De wetenschap, met haar intrinsieke waarde, schoonheid en intellectuele uitdaging, is daarom niet alleen de weg naar betere medicijnen en technologische vooruitgang, maar ook een bron van menselijke kracht en zingeving.

Ik heb gezegd.

## ***Referenties***

1. Tsien RY. Building and breeding molecules to spy on cells and tumors. *FEBS Lett*, **2005**. 579: 927-32.
2. Desai A and Mitchison TJ. Microtubule polymerization dynamics. *Annu Rev Cell Dev Biol*, **1997**. 13: 83-117.
3. Mitchison T and Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature*, **1984**. 312: 237-42.
4. Stepanova T, Slemmer J, Hoogenraad CC, Lansbergen G, Dortland B, De Zeeuw CI, Grosveld F, van Cappellen G, Akhmanova A, and Galjart N. Visualization of microtubule growth in cultured neurons via the use of EB3-GFP (end-binding protein 3-green fluorescent protein). *J Neurosci*, **2003**. 23: 2655-64.
5. Akhmanova A and Steinmetz MO. Tracking the ends: a dynamic protein network controls the fate of microtubule tips. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2008**. 9: 309-22.
6. Bieling P, Laan L, Schek H, Munteanu EL, Sandblad L, Dogterom M, Brunner D, and Surrey T. Reconstitution of a microtubule plus-end tracking system in vitro. *Nature*, **2007**. 450: 1100-5.
7. Komarova Y, De Groot CO, Grigoriev I, Gouveia SM, Munteanu EL, Schober JM, Honnappa S, Buey RM, Hoogenraad CC, Dogterom M, Borisy GG, Steinmetz MO, and Akhmanova A. Mammalian end binding proteins control persistent microtubule growth. *J Cell Biol*, **2009**. 184: 691-706.
8. Gross SP. Hither and yon: a review of bi-directional microtubule-based transport. *Phys Biol*, **2004**. 1: R1-11.
9. Welte MA. Bidirectional transport along microtubules. *Curr Biol*, **2004**. 14(3): R525-37.
10. Thomson W. Lecture on "Electrical Units of Measurement" (**1883**), published in *Popular Lectures Vol. I*, p. 73; quoted in *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety* (1998) by Jeanne Mager Stellman, p. 1992.
11. Abbott A. Novartis to shut brain research facility. *Nature*, **2011**. 480: 161-162.
12. Kipling R. "IF", *Rewards and Fairies*, **1910**.