

Synthetische biologie komende jaren in het vizier

Wageningen UR gaat de komende jaren investeren in synthetische biologie. Het is benoemd als een van de investeringsthema's in het strategisch plan. Een jong vakgebied, waarbij onderzoekers bacteriën verbouwen en ontwerpen voor industriële toepassingen. Hoogleraar Martins dos Santos, die onlangs twee grote EU-projecten binnenhaalde, gaat een actieplan schrijven.

tekst: Albert Sikkema

Vorig jaar bedacht een groepje Wageningse studenten een wapen tegen de gevreesde Panama-ziekte die wereldwijd bananenplantages aantast. Voor iGem, een studentencompetitie in synthetische biologie, pasten ze een bodembacterie zodanig aan dat deze exclusief de bodemschimmel *Fusarium oxysporum* uitschakelde. Deze schimmel is de veroorzaker van de Panama-ziekte, die bananen infecteert en jaarlijks miljoenen euro schade veroorzaakt. Om deze schimmel uit te schakelen, haalden de studenten een sensor uit een andere bodembacterie die immuun is voor *Fusarium*. Als deze sensor de bananenplaaggeest opmerkte, schakelden enkele genen aan in de bodembacterie die schimmelgif produceerden. Daardoor werd de groei van de ziekteverwekker geremd.

Vitor Martins dos Santos, hoogleraar Sys-

teem en Synthetische Biologie, wil vaker dit soort projecten in Wageningen. Hij is, samen met Dirk Bosch van de Plant Sciences Group, de trekker van het investeringsthema Synthetische Biologie, waarvoor de raad van bestuur de komende jaren extra geld uittrekt. Martins dos Santos gaat een actieplan schrijven hoe hij dit jonge vakgebied wil inbedden in het Wageningse onderwijs en onderzoek.

De Portugees praat over bacteriën zoals hij over auto's praat. Hij neemt een bacterie, bijvoorbeeld de *Pseudomonas putida* die de iGem-studenten gebruikten, en wil deze strippen tot dat het chassis van de bacterie resteert. Daarna

wil hij de bacterie opnieuw opbouwen met onderdelen (in dit geval DNA), zodat hij als het ware een sport-, vracht- of gezinswagen krijgt. Om dit voor elkaar te krijgen, moet hij precies weten hoe de bacterie werkt (de systeembio-logie) en hoe hij dat systeem zo kan (her)ontwerpen en beïnvloeden dat de bacterie precies doet wat hij wil – de synthetische biologie.

Deze nieuwe tak van sport rust op verschillende disciplines, licht hij toe. 'Vroeger lieten we nuttige bacteriën, die bijvoorbeeld bio-ethanol maakten, gewoon groeien. De kunst was om de optimale omstandigheden voor de bacterie te creëren. Toen kwam de genetica, waardoor we genen aan functies van het organisme konden koppelen. Maar dat is een versnipperd beeld, met heel veel genen en veel functies, waardoor je door de bomen het bos niet meer ziet. Dus gaan we met disciplines als genomics, proteomics en metabolomics en wiskundige

Met synthetische biologie wil je een nieuwe bacterie ontwerpen die precies doet wat jij wilt.

modellering relaties leggen tussen de bomen. Door onderdelen te koppelen en de interacties daartussen te begrijpen, vinden we in feite het bouwpakket van een organisme. Dat is de systeembio: hoe werkt een biologische eenheid?' De Portugees werkte tien jaar bij een Duits instituut aan dit vakgebied van de systeembio.

De synthetische biologie bouwt voort op de systeembio. 'Als je het biologische systeem begrijpt, dan kun je de bouwvoorschriften opstellen, het systeem modelleren en beïnvloeden. Dat is wat anders dan genetische modificatie, waarbij je met knippen en plakken enkele genen in het DNA aanpast voor de gewenste eigenschap. Met synthetische biologie wil je een nieuwe bacterie ontwerpen die precies doet wat jij wilt. Dit is *engineering*.'

Het Rathenau Instituut omschrijft de synthetische biologie als 'een nieuwe vorm van biotechnologie, waarbij het modificeren van bestaande, natuurlijke levensvormen geleidelijk overgaat in het gericht ontwerpen van nieuwe, kunstmatige levensvormen.' Omdat het een jong vakgebied is, zijn er nog geen producten van synthetische biologie op de markt. Wel zijn er al wetenschappelijke resultaten. Zo heeft DSM de schimmel *Penicillium notatum* zodanig verbouwd dat deze een bepaalde groep antibiotica kan maken. Ook Martins dos Santos richt zich op het herontwerp van bestaande biologische systemen om gerichte taken uit te voeren.


Wageningen is in een goede positie om dit fundamentele vakgebied toe te passen in een industriële setting, vindt Martins dos Santos. Zelf heeft hij net twee EU-projecten binnengehaald om te werken aan de toepassing van twee bacteriën. In het project MycoSynVac gaat hij aan de slag met de pathogene bacterie *Mycoplasma pneumoniae*. Van deze bacterie is al heel veel bekend, met name bij zijn Spaanse partner in dit project, het *Centre for Genomic Regulation* in Barcelona. Verschillende varianten van deze bacterie maken kippen, koeien, paarden en mensen ziek. De onderzoekers willen de bacterie zo strippen dat alle specifieke genen en eiwitten die betrokken zijn bij de infectie van de slachtoffers worden verwijderd. Dan houden ze een 'chassis' over, een organisme dat als basis kan dienen voor meerdere vaccins tegen Mycoplasma. 'Onze bijdrage in Wageningen is dat we een concept maken van zo'n chassis en dat met behulp van bouwblokken modelleren. We hebben modellen nodig om de processen in de bacterie te begrijpen.' Het prettige van de Mycoplasma is dat ie maar

500 genen en eiwitten groot is. 'We beginnen met een klein organisme.'

De bacterie in het tweede EU-project, de *Pseudomonas putida*, heeft een genoom dat twaalf keer zo groot is maar minder goed is onderzocht dan de Mycoplasma. De kwaliteit van de *P. putida* is dat hij goed tegen stress kan – een belangrijke eigenschap in de procesindustrie. Het is bovendien een breed werkende katalysator van chemische processen om bijvoorbeeld brandstof en chemicaliën uit biomassa te maken. Maar die productie is niet efficiënt en selectief genoeg en daarom is de productie met deze *Pseudomonas* economisch niet haalbaar. Door de bodembacterie te strippen en op te voeren, wil Martins dos Santos de productie verbeteren. Ook wil hij, met behulp van wiskundige modellen, producten van *P. putida* op maat laten produceren. 'Dit beestje kan bijvoorbeeld acht keer efficiënter werken bij het maken van

Martins dos Santos praat over bacteriën alsof het over auto's gaat: strippen tot het chassis overblijft.

een tussenproduct voor nylon. Dat hebben we al laten zien.' Hij verwacht toepassingen bij de productie van biologische gewasbeschermingsmiddelen, geneesmiddelen en biobrandstoffen.

Martins dos Santos werkt al samen met de leerstoelgroepen Microbiologie, Toegepaste Wiskunde en Bioprocesstechnologie, de DLO-groepen Applied Metabolic Systems, Biometris en Bioscience, en Rikilt. Zij werken samen in het Wageningen Centrum voor Systeem Biologie (WCSB). Hij wil voortaan met veel meer biologische groepen samenwerken, maar ook met sociale wetenschappers werken aan de ethische aspecten van deze technologie. Voor extern gefinancierd onderzoek wil hij een industrieplatform oprichten. Bovendien hoopt hij zijn conceptuele kijk op de biologie in meer onderwijsprogramma's kwijt te kunnen. 'In alle biologie moet je het concept van netwerken begrijpen, van onderdelen die op een nieuwe manier samenwerking en samenhang tonen, zoals sociale media en levende organismen. Die conceptuele denkwijze, waarbij je wiskunde nodig hebt, is een kenmerk van de nieuwe biologie. Die willen wij graag in het onderwijs introduceren.' De voorlopers zijn al bezig, bijvoorbeeld in de iGem competitie voor synthetische biologie. 



Meer Martins dos Santos
In een filmpje op resource-online.nl vertelt hij nog veel meer over zijn vakgebied.