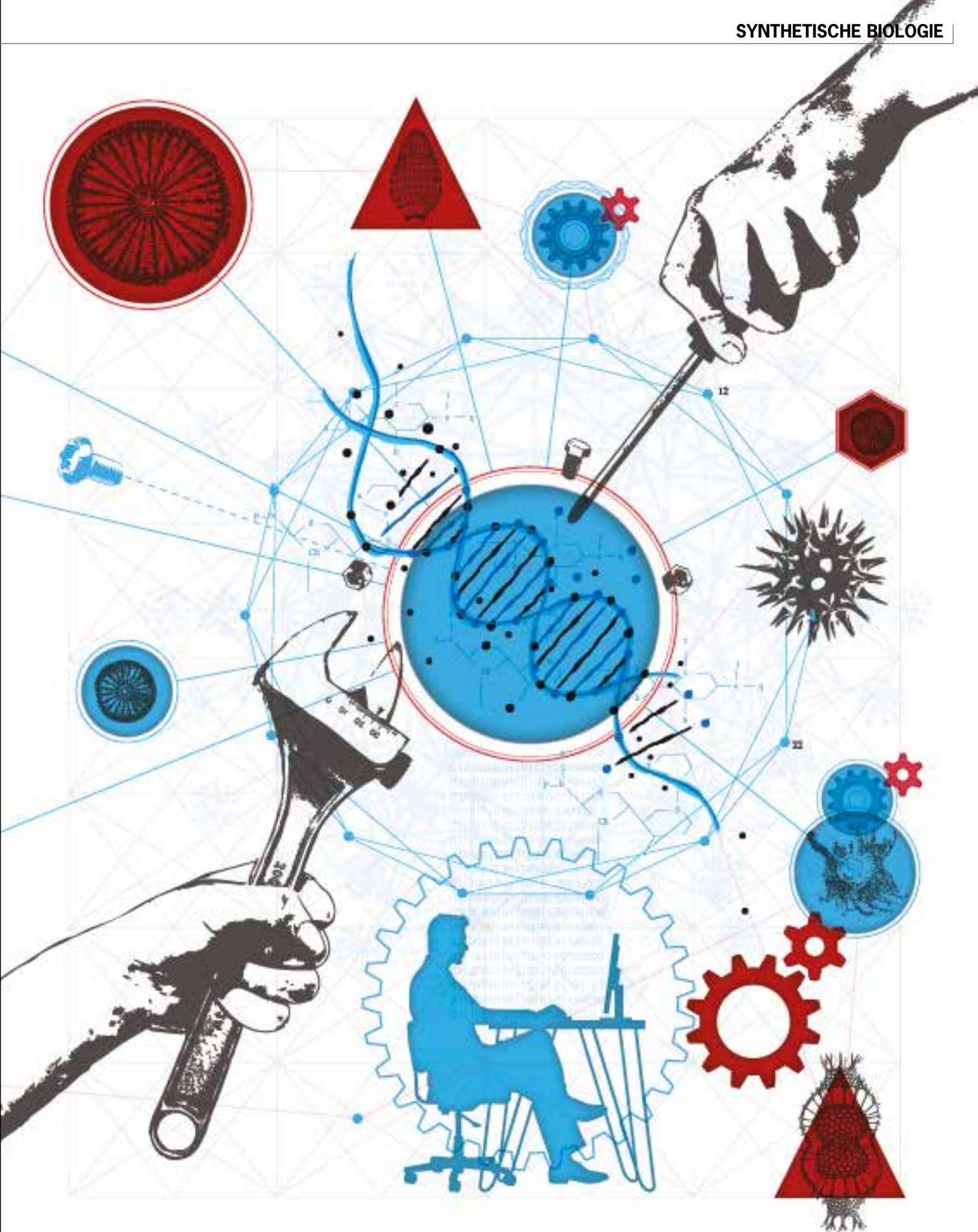




Organismen op de ontwerptafel

Gisten die kleurstoffen kunnen maken, gestripte bacteriën die pesticiden leveren; synthetisch biologen zetten het leven naar hun hand. Ze ontwerpen en fabriceren nuttige, levende systemen en snijden overbodige genen weg.

TEKST MARIANNE HESELMANS ILLUSTRATIES KAY COENEN





In een diepvries van Wageningen UR zit een gist die een beetje lijkt op grapefruit. Hij kan namelijk uit suiker naringenin maken. Dat is een van de stoffen die grapefruit en pomelmoes hun bittere smaak geven.

In een diepvries van de TU Delft zit diezelfde gist. De Wageningse plantwetenschappers hebben hem namelijk samen met Delftse microbiologen gemaakt. De Wageningers ontwierpen het DNA voor naringenin op basis van plantengenen, de microbiologen hielpen het gist-DNA zo aan te passen dat de gist die plantenstof ook efficiënt ging produceren. Zo'n plantenstofmakende gist kan handig zijn. Smaak- en kleurstofproducenten kunnen er hun afhankelijkheid van grillige oogsten mee verminderen. Dirk Bosch, onderzoeksleider Synthetic Biology bij Wageningen UR, noemt dit stuk planten-DNA voor naringenin een gestandaardiseerde 'biomodule'. Een bedrijf kan deze module combineren met andere modules, bijvoorbeeld eentje die ervoor

zorgt dat de gist extra hard groeit, of bij een bepaald signaal suiker gaat omzetten. 'Zoals je de onderdelen van een auto ontwerpt en aan elkaar koppelt tot de gewenste auto', aldus Bosch. Hij heeft het ook over het 'chassis' waar biomodules in worden gezet – in dit geval de gist uit Delft.

Termen als 'biomodules' en 'chassis' zijn gemeengoed in de zogenoemde synthetische biologie. Synthetisch biologen vergelijken zich graag met ingenieurs die auto's, bruggen of boten bouwen. Ze ontwerpen

en fabriceren geen stalen of kunststof producten, maar nuttige, levende systemen. Die kunnen uiteenlopen van bacteriën die plantenstoffen maken tot gezondere darmen en glasplaatjes met cellen die oplichten bij bepaalde smaakstoffen.

MILJOEN KEER MEER

Typisch voor synthetische biologie is het ontwerpen van modules en organismen op de computer, voordat ze echt worden gemaakt. Dat maakproces verloopt zo systematischer dan de biotechnologie van vroeger, die meer *trial and error* was. Daarom zijn de verwachtingen hooggespannen. Bijvoorbeeld van de prestaties van bacteriën en schimmels die enzymen produceren om bioplastic te maken uit maïsafval of bietenloof. Met de nieuwe aanpak zouden die straks wel duizend of een miljoen keer meer enzym per reactortank kunnen leveren, waardoor de enzymen goedkoper worden. Voor bedrijven wordt het dan aantrekkelijker af te stappen van plastic op basis van aardolie.

Omdat deze ingenieursaanpak zoveel belooft, heeft Wageningen UR synthetische biologie als een van de speerpunten opgenomen in het strategisch plan. 'Synthetische biologie is echt iets anders dan genetische modificatie', benadrukt Vitor Martins dos Santos, hoogleraar Systeem en Synthetische Biologie aan Wageningen University. Samen met Dirk Bosch is hij trekker van dit investeringsthema. 'Genetische modificatie is een paar genen inbrengen, kijken of het werkt, en dan weer iets beters proberen. Wij werken vanuit de systeembio, vanuit geana-

'Twaalf van mijn promovendi staan niet in het lab, maar modelleren alleen'

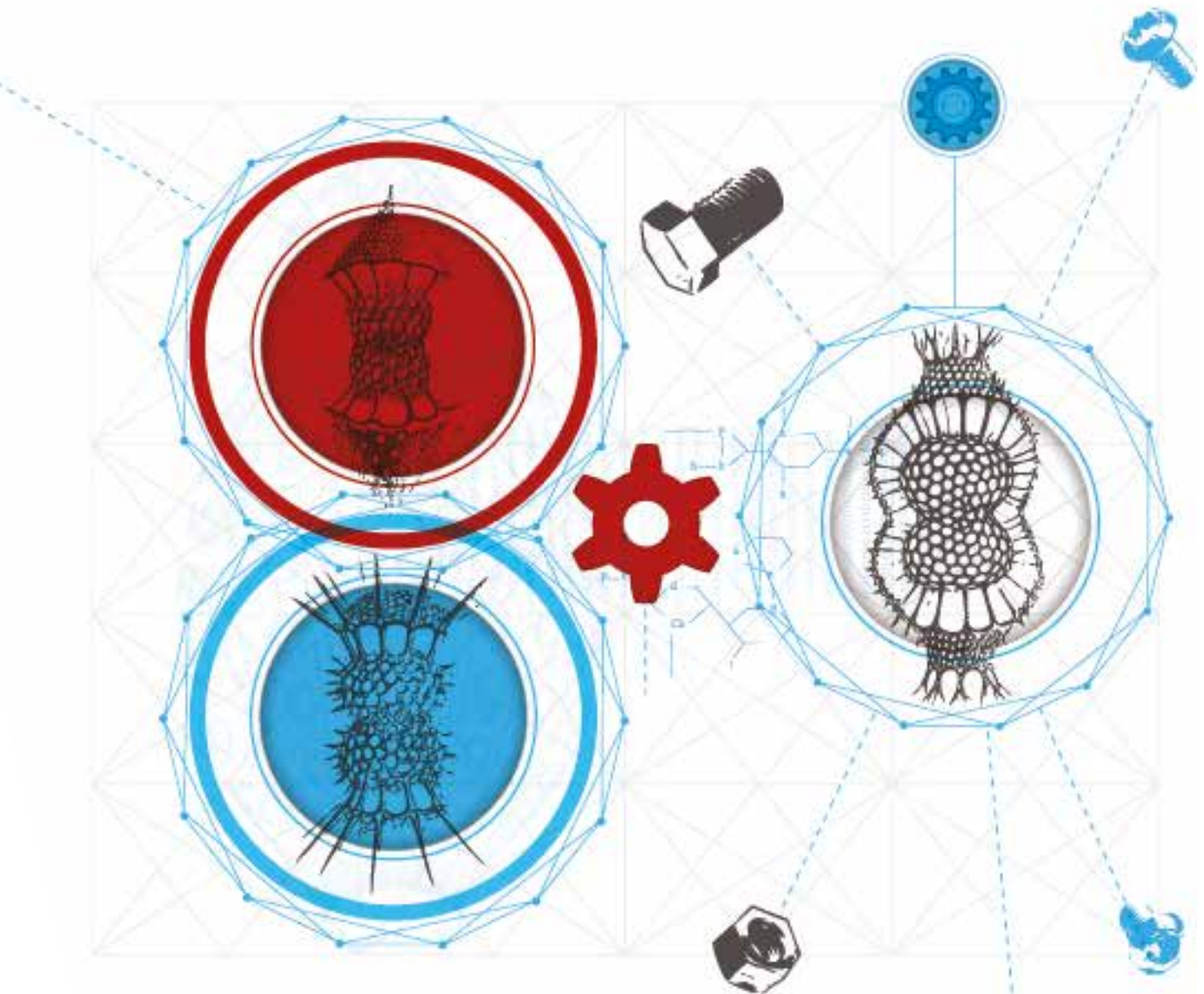
OPLICHTENDE TONG DOET SMAAKTEST

Vaak zijn de cellen of organismen waar synthetisch biologen aan sleutelen bedoeld voor in een reactor. Maar er zijn tal van andere mogelijkheden. Dirk Bosch van Plant Research International laat in zijn laboratorium een eenvoudig, rechthoekig glasplaatje zien. 'Hiervan is een oplichtende tong te maken', vertelt de onderzoeker.

Samen met Micronit Microfluidics uit Enschede ontwikkelde hij een prototype om snel bepaalde smaakstoffen te detecteren in bijvoorbeeld een nieuw veredelde tomaat of paprika. Voor zo'n bepaling kunnen laboratoria sap door piepkleine kanaaltjes op het plaatje laten lopen. Waarna oplichtende zoogdiercellen de smaakstoffen verraden. Op het glasplaatje

zijn daartoe cellen aangebracht die twee genen hebben meegekregen. De eerste is voor een receptor uit de tong of neus van de mens (in de neus zitten 350 geurreceptoren). Die herkent smaakstof X, Y of Z, afhankelijk van het type receptor. Het tweede gen zorgt bij herkenning voor een gekleurd fluorescentielicht. Dit biologische systeem met zijn verschillende receptoren is eerst op de computer ontworpen.

'Zo'n optische tong helpt ook te begrijpen welke smaak- en geurstoffen mensen het meest waarderen', aldus Bosch. 'Hij is namelijk even gevoelig als een smaakpaneel. De proefpersonen en de optische tong bleken Tabasco bij dezelfde verdunning niet meer te proeven.'



lyseerde data en computermodellen. Als je het systeem begrijpt, kun je de bouwvoor-schriften opstellen. Dan kun je het systeem zo modelleren en beïnvloeden dat het doet wat jij wilt.'

VREEMDE CREATIES

Ongeveer twaalf jaar geleden kwam de term synthetische biologie overwaaien vanuit de VS. Daar begon een groep jonge hoogleraren, waaronder werktuigbouwkundige Drew Endy en microbioloog Jay Keasling, met de inmiddels populaire iGEM-competitie. Het

studententeam dat met zelf ontworpen 'bio-bouwstenen' het nuttigste, origineelste of best werkende organisme bouwt, krijgt een prijs. Studententeams hebben hiervoor al de vreemdste creaties gemaakt. Zoals cellen die oplichten bij een ziekteverwekker op het aanrecht, en bacteriën die zich vol kunnen eten met ijzer. Een Wageningse team werd vorig jaar tweede van de 245 teams met zijn Bananenwacht, een bacterie die in de bodem gericht de schadelijke bananenschimmel *Fusarium oxysporum* aanvalt.

Synthetische biologie betekent veel >

achter de computer zitten. Martins dos Santos laat een schema zien dat het koolstofmetabolisme van een bacterie weergeeft. Dat wordt door onderzoekers gebruikt om te modelleren. Het schema bevat zo'n duizend genen en enzymen die via pijlen met elkaar zijn verbonden. Bij zo'n schema hoort dan een rekenmodel, gebouwd door modellers en bio-informatici. 'Twaalf van mijn promovendi en drie post-docs staan niet meer in het laboratorium maar modelleren alleen', zegt de hoogleraar. Zij kijken wat er 'in silico', in een computersimulatie, gebeurt als gen A vijf keer zo hard gaat werken, of als gen B wordt uitgeschakeld. Komt er meer product uit? Worden er niet te veel bijproducten gemaakt? De uitkomsten geven ideeën voor een beter ontwerp.

Martins dos Santos heeft net twee EU-projecten binnengehaald voor samen zestien miljoen euro – 2,2 miljoen daarvan gaat naar Wageningen. In een van deze twee, *Empower Putida*, gaat zijn team de bacterie *Pseudomonas putida* veranderen. In enorme reactoren moet deze aangepaste bacterie suiker gaan omzetten in basisstoffen voor bio-plastic en bio-energie. Onder meer isobutanol en 1-buteen, verbindingen die nu nog goedkoper van aardolie worden gemaakt. *P. putida*'s met andere ingebouwde modules zullen met behulp van suiker nieuwe bestrijdingsmiddelen gaan produceren, bijvoorbeeld het potentieel krachtige herbicide tabtoxin. Wageningen UR werkt eraan met vier andere Europese kennisinstellingen en vier bedrijven, waaronder het Duitse BASF en de Spaanse multinational Abengoa.

BIOFABRIEKEN

Het verhaal van de hoogleraar is doorspekt met ingenieurstermen als 'omprogrammeren', 'biofabrieken' en 'modelgedreven designconstructies'. 'Biomodules aan elkaar koppelen, is natuurlijk niet hetzelfde als met Lego-blokjes bouwen', zegt Martins dos Santos. 'Het gaat om biologie, dus vaak werken de modules in het ene systeem anders dan in het andere. Maar tegelijkertijd zijn bacteriën of gisten ook wel een beetje vergelijkbaar met fabrieken.'

Om het effect van ingrepen in die levende fabrieken beter te voorspellen, streven de synthetisch biologen naar eenvoudige organismen. Het genoom van *Putida* bestaat van nature uit 5500 genen. Maar een hoop stukken DNA zitten voor productiedoelinden in de weg, zoals 'springende' stukjes DNA die zich willekeurig door het genoom bewegen, en genen voor flagella's, de haren waarmee bacteriën zich voortbewegen. In een eerder EU-project heeft de groep daarom al 15 procent van het genoom weggehaald. Vervolgens worden in de 'gestripte' bacterie de modules gebouwd. Het EU-team wil onder meer een module ontwerpen die de bacterie in staat stelt te groeien zonder zuurstof. Want zuurstof verstoort de werking van sommige, voor de productie essentiële enzymen. Een tweede module-in-de-maak laat de bacterie eerst razendsnel groeien, en zich dan monomaan richten op de aanmaak van het gewenste molecuul. Het signaal hiervoor kan licht zijn.

Onderzoekers onder leiding van microbioloog Willem de Vos maken darmbacteriën met lichtreceptoren voor verschillende golflengtes, bijvoorbeeld rood en blauw. Een bedrijf kan dan straks een module voor 'reageer op blauw licht' koppelen aan eentje voor 'stop met groeien'. En eentje voor 'reageer op groen licht' aan 'nu uit suiker isobutanol maken'. Zo zijn microbiële processen eenvoudig te sturen. 'Je bouwt modules met vele onderzoeksgroepen samen', vertelt Martins dos Santos. 'Dat is ook een interessant aspect van synthetische biologie.' De Wageningse groepen die hiermee bezig zijn,


hebben zich verenigd in het Wageningen Centrum voor Systeem- en Synthetische Biologie (WCSB).

ETHISCHE VRAGEN


Die doen meer dan alleen maar hardcore wetenschap bedrijven. Ze gaan zich ook vragen stellen als: is een nieuwe bacterie wel veilig; mag de industrie smaakstoffen uit gisten 'natuurlijk' noemen; hoe voorkom je dat arme boeren de dupe worden van de nieuwe productiewijze? Ook wordt gekeken naar de maatschappelijke acceptatie van de nieuwe technologie.

Henk van den Belt, universitair docent bij Toegepaste Filosofie, is betrokken bij dergelijke maatschappelijke en ethische vragen. Hij vindt de kwestie wie toegang heeft tot de onderzoeksresultaten van synthetisch biologen, een van de belangrijkste onderwerpen. Patentering kan de machtsconcentratie in het bedrijfsleven versterken, en machtsconcentratie is een reden waarom genetische modificatie bij veel ngo's niet populair is. Van den Belt volgt daarom hoe synthetisch biologen wereldwijd hun producten patenteren.

'Je ziet twee bewegingen', zegt de filosoof. 'De groep hoogleraren achter de studentencompetitie iGEM voert nadrukkelijk een strategie om basismodules toegankelijk te houden in een zogenoemde *Registry of Standard Biological Parts*. Maar daarnaast zie je dat de meeste groepen biomodules wel patenteren.' Dat kan tot ondoorzichtige 'patentkluwens' leiden, merkt hij. Zo zijn bijvoorbeeld op de fluorescerende reporter-



'Als je het systeem begrijpt, kun je de bouwvoorschriften opstellen'



eiwitten die veel worden gebruikt, honderden tot duizenden patenten verleend. Academische onderzoekers en studententeams hebben daar geen last van, want patenthouders vinden het niet de moeite die groepen aan te pakken als ze die eiwitten toch gebruiken. Maar kleine bedrijven worden er door gehinderd, ziet Van den Belt. Zij hebben bijvoorbeeld niet het geld om te achterhalen wie welke patenten bezit, of de patenthouder wil geen licentie geven, wat machtsconcentratie in de hand kan werken. De Wageningse synthetisch biologen patenteren sommige vondsten wel, andere niet. Een patent vasthouden en zo nodig verdedigen is duur, legt Dirk Bosch uit. Dus de beslissing hangt af van vragen als: is het nodig om de investering terug te verdienen, hoeveel licentie-aanvragen worden verwacht en hoe makkelijk is het om het patent te omzeilen?

MEDICIJN MAKEN

Dat synthetische biologie kan werken, leert de productiewijze van artemisinine, een medicijn tegen malaria. Artemisinine werd alleen gewonnen uit de plant zomeralsem, tot de eerder genoemde Amerikaan Jay Keasling en zijn groep er rond 2005 in slaagden bakkersgist een minuscuul beetje te laten maken. Dit deden ze door DNA voor artemisinineproductie, dat op de computer was ontworpen, in bakkersgist in te bouwen. Met die gist hoopte Keasling de productie van artemisinine goedkoper en stabiel te maken, minder afhankelijk van de soms grillige oogst van de alsem. De Bill & Melinda Gates Foundation stak 40 miljoen dollar in dit voorbeeldproject en biotechnologiebedrijf Amyris voerde de productie op. Na vele simulaties en nieuwe gisten uitproberen, lukte het Amyris 25 gram artemisininezuur per liter eindproduct te krijgen, zeker duizend keer meer dan de paar microgrammen die de gist aanvankelijk produceerde. Afgelopen jaar leverde farmaceutisch concern Sanofi-Aventis 16 miljoen behandelingen met artemisinine uit gist. Ook in Nederland is er al een succes geboekt, mede dankzij Wageningen UR. Tot

voor kort kwam sinaasappelsmaak (valenceen) alleen nog uit heel veel sinaasappelschillen. Sinds vorig jaar brengt het Nederlandse bedrijf Isobionics sinaasappelsmaak uit reactoren op de markt, gemaakt door de bacterie *Rhodobacter*. Het bedrijf wil dit jaar minimaal 1500 kilo valenceen produceren, genoeg om 90 miljard liter fris naar sinaasappel te laten smaken. Voor de commercialisering heeft Isobionics een patent aangevraagd op onderzoek van Wageningen UR naar valenceen. Het bedrijf hoopt zo minder afhankelijk te worden van sinaasappelschillen, die er niet altijd genoeg zijn. 'Met synthetische biologie zijn reactoren te maken die snel kunnen inspelen op een nieuwe vraag', verwacht Bosch. Bijvoorbeeld van een ijsjesfabrikant die in de zomer ineens extra sinaasappelsmaak nodig heeft. Een bedrijf als Isobionics wil dat dan snel kunnen leveren. Of een bedrijf dat vaccins maakt wil meteen kunnen reageren op de uitbraak van een epidemie. En een fabriek die gewasresten omzet in bioplastic heeft de ene week te maken met maïsstengels en de volgende met gras of bietenloof. Met al die verschillende vragen en seizoensinvloeden is het handig als biologische systemen flexibel kunnen worden aangezet om het gewenste product te leveren. Bosch: 'Daarom hebben we met de TU Delft die gist gemaakt die narigening levert, een basisstof voor kleurstoffen, smaakstoffen en anti-oxidanten. Aan de biomodule voor naringenin zijn modules voor de verschillende producten te koppelen.' Lichtreceptoren in de gist kunnen dan wellicht ook helpen. Groen licht op de reactor: sinaasappelsmaak; blauw licht erop: ook nog oranje kleurstof. Rood licht: grapefruitsmaak. Maar dat is nog toekomstmuziek. ■

www.wageningenur.nl/synthetic-biology



INVESTERINGSTHEMA SYNTHETISCHE BIOLOGIE

De kennis over hoe cellen, genen en enzymen werken neemt snel toe. Microscopen worden beter, chemische technieken nauwkeuriger en rekenmethodes sneller. Ook worden de onderzoeksconsortia groter en effectiever. Samen hebben die inmiddels van duizenden micro-organismen, honderden planten en tientallen dieren het DNA in kaart gebracht.

Al die kennis, opgeslagen in databanken, biedt steeds meer mogelijkheden voor synthetische biologie: het systematisch ontwerpen en fabriceren van levende systemen. Zoals algen of gisten die efficiënt producten maken als bestrijdingsmiddelen, vaccins, of vetten en eiwitten voor de voedingsindustrie. Of biosensoren die gevaarlijke stoffen in het water monitoren.

Omdat de synthetische biologie zoveel belooft, heeft Wageningen UR dit vakgebied tot een van de vijf speerpunten gemaakt. Door extra investeringen worden de kansen vergroot op samenwerking met buitenlandse groepen. Verder zullen bèta-wetenschappers en maatschappijwetenschappers zich samen gaan buigen over de ethische en maatschappelijke vragen die de nieuwe technologie oproept. Wat is leven? En: hoe kunnen wetenschap en maatschappij samen zorgen voor een verantwoorde innovatie? Coördinator Vitor Martins dos Santos: 'In elk project gaan we de dialoog met maatschappelijke groepen aan.'