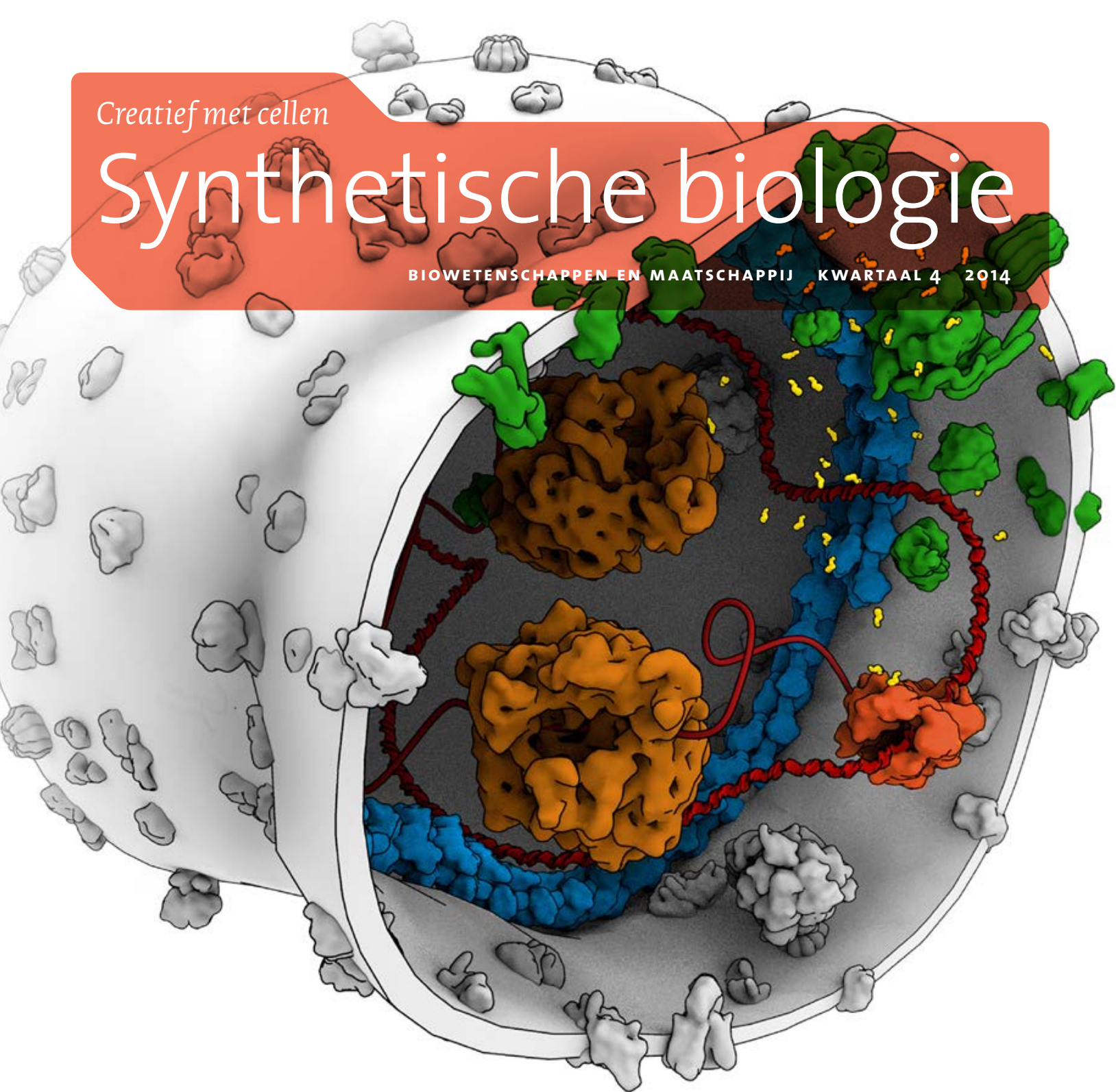


Creatief met cellen

Synthetische biologie

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ KWARTAAL 4 2014



Synthetische biologie

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR

Dr. J.J.E. van Everdingen
(voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra
(penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Prof. dr. N.M. van Straalen

RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. D. van Bakkum
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIE

Prof. dr. Wiel Hoekstra
Dr. ir. Ton van Maris
Prof. dr. Bert Poolman
Prof. dr. Jack Pronk
Ir. Rob Buijter (eindredactie)

BUREAU

Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE

B en U international picture
service, Diemen

VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE,

ABONNEMENTEN EN

BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Stichting
Biowetenschappen en
Maatschappij
Postbus 93402
2509 AK Den Haag
telefoon: 070-34 40 781
e-mail: info@
biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM

ISBN 978 90 73 1967 66
Stichting BWM heeft zich
ingespannen om alle
rechthebbenden van de
illustraties in deze uitgave
te achterhalen. Mocht u
desondanks menen rechten
te kunnen laten gelden, dan
verzoeken wij u vriendelijk
om contact met ons op te
nemen.



**Biowetenschappen
en Maatschappij**

Inhoud

Voorwoord 2

Inleiding: Synthetische biologie in perspectief 4

1 Van lezen naar schrijven 7

Schrijven, lezen en vertalen in genetisch schrift 10

Zelf kopiëren, knippen en plakken 14

Nu écht synthetisch: hoe bouw je een nieuwe cel? 17

Genetische modificatie in sneltreinvaart 20

2 Industriële biotechnologie 23

De blauwdruk van microbiële celfabrieken 26

Nieuwe mogelijkheden in de industriële biotechnologie 30

Het eerste synthetische genoom 34

3 Synthetische biologie in de geneeskunde 37

Synthetische biologie tegen malaria 42

Gist als proefkonijn bij medicijnontwikkeling 44

Van food naar farma 48

4 Van de bodem af een cel opbouwen 51

Niet natuurlijk? 56

5 Verantwoord verder 59

Ethische aspecten van synthetische biologie 62

Maatschappelijk verantwoord onderzoek en innoveren 65

Epiloog: Waar gaat dat heen? 68

Nadere informatie 71

Auteursinformatie 72

Illustratieverantwoording 73

*50% korting
op de
normale
verkoopprijs*

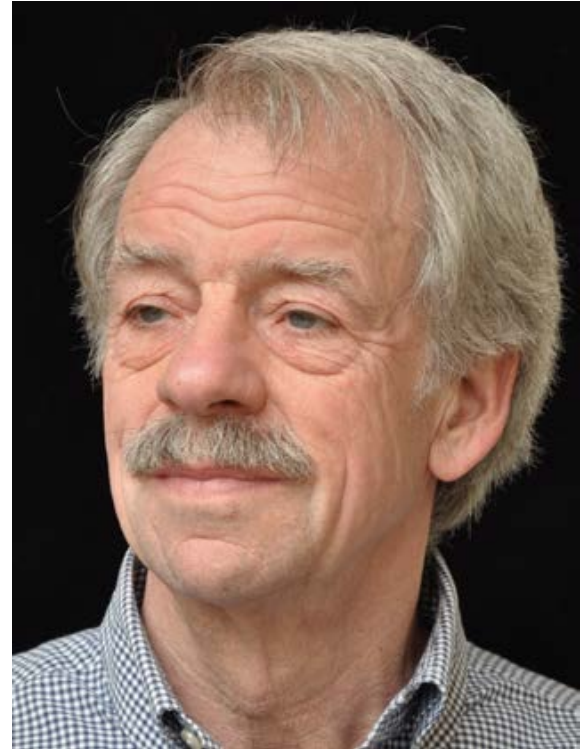
Bezoek onze website voor
andere publicaties over
bijvoorbeeld geneesmiddelen,
biodiversiteit en gezond
ouder worden. En met een
abonnement op de cahiers
van Biowetenschappen en
Maatschappij bespaar je bijna
50%!

Meer informatie op pagina 76

Voorwoord

SYNTHETISCHE BIOLOGIE is, denk ik, de meest spannende vorm van biologie: het sleutelen aan levende cellen van micro-organismen, planten, dieren en mensen, om deze naar onze hand te zetten. Om ze iets te laten doen, wat ze van nature niet deden. We willen dat bijvoorbeeld om ons door die levende cellen op een handige manier te laten helpen bij het maken van medicijnen, brandstoffen, vezels en andere producten. In welke omvang dit gaat lukken en hoe snel de ontwikkelingen zullen gaan is nog niet helemaal te overzien. Het is echter waarschijnlijk dat de ontwikkelingen veel sneller zullen gaan dan we ons nu kunnen voorstellen.

Synthetische biologie is een breed terrein, breder nog dan de biologie zelf. Door te sleutelen aan het DNA van cellen kunnen we die cellen bepaalde stoffen laten maken. Dit gebeurt bijvoorbeeld al in de productie van insuline en van groeihormoon, heel belangrijke geneesmiddelen. Een ultieme wetenschappelijke uitdaging is te proberen zelf een levende cel te maken, wellicht zelfs een cel die in de natuur niet voorkomt. Een aantal praktische toepassingen van deze vorm van synthetische biologie is al wel te bedenken. Vanuit mijn wetenschappelijke achtergrond en ook als internist-infectioloog met grote zorg over de ontwikkeling van bacteriële resistentie, hoop ik erg dat de synthetische biologie het mogelijk maakt wezenlijk nieuwe antibiotica te ontwikkelen. Onze fantasie schiet grotendeels tekort om te overzien waarvoor we synthetische cellen nuttig kunnen gebruiken.



Wanneer leken horen dat wetenschappers sleutelen aan cellen, of zelfs geheel nieuwe synthetische cellen willen maken, voelen ze zich daar vaak onbehagelijk bij. Vragen als 'Kan dat wel veilig?' en 'Mag dat wel?' doemen op. De wetenschap moet hierop tezamen met de maatschappij antwoorden zoeken, waarbij wederzijds respect hoog nodig is. Van de kant van de wetenschap wordt er soms lichtvaardig een onvoldoende onderbouwde geruststelling gegeven. Daarbij komen leken, en

ook actievoerders niet zelden met emotionele argumenten, waardoor vervolgens heftige discussies kunnen ontstaan. Het heeft mij altijd verbaasd hoe gemakkelijk - aan de ene kant - de invoering van geneesmiddelen geproduceerd door genetisch gemodificeerde cellen (insuline, groeihormoon en andere 'recombinante producten') is gegaan en hoe heftig de discussie over genetische modificatie in de landbouw werd en wordt gevoerd. Wat betreft dit laatste is er thans een immense controverse en een patstelling. Deze controverse wordt verder gecompliceerd door de discussie over industriële monopolies. Ook in de synthetische biologie zouden patenten en monopolies een rol kunnen gaan spelen.

Het zou goed zijn als we dergelijke controversen zouden kunnen vermijden. Een eerste stap daartoe is dat het publiek goed wordt geïnformeerd over synthetische biologie. Dit is nog weinig gebeurd en dat is ongewenst. Het cahier dat u nu in handen heeft kan hier een belangrijke rol spelen.

Op een zeer begrijpelijke en leerzame manier legt dit cahier de principes en de ontwikkeling van de synthetische biologie uit. Ook gaat het in op de ethische vragen die over synthetische biologie kunnen en moeten worden gesteld. Dit cahier is ook voor politici van belang, want ook zij zijn nog onvoldoende geïnformeerd.

De afgelopen jaren heb ik als vice-president en thans president van EASAC, de *European Academies Science Advisory Council*, bijgedragen aan het informeren van politici over synthetische biologie, en

aan het agenderen van dit onderwerp in de Europese politiek. EASAC is een organisatie waarin de academies van wetenschappen van de EU-landen zijn vertegenwoordigd. EASAC brengt regelmatig rapporten uit waarin op onafhankelijke wijze en door excellente wetenschappers de stand van de wetenschap ten behoeve van de Europese politiek wordt uitgelegd. In 2010/2011 brachten wij als EASAC een rapport uit over synthetische biologie. Ik heb me er destijds voor beijverd dat hiervan ook een samenvatting voor leken werd uitgegeven. Via www.EASAC.eu is die ook in Nederlandse vertaling te downloaden. Dat rapport over synthetische biologie was overigens deels gebaseerd op een al wat ouder rapport van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen en de Gezondheidsraad, uit 2008.

Een zeer actuele beschrijving van de synthetische biologie vindt de lezer nu in dit cahier van Biowetenschappen en Maatschappij. Ik kan dit cahier dan ook van harte aanbevelen.

Professor Jos W.M. van der Meer
Emeritus hoogleraar interne geneeskunde
RadboudUMC Nijmegen
President van EASAC

Inleiding: Synthetische biologie in perspectief

TOT HET einde van de negentiende eeuw was biologie het domein van de naturalisten die planten en dieren, liefst in hun natuurlijke omgeving, bestudeerden door ze te observeren en te beschrijven. Daarna ging de biologie, vooral door de opkomst van de celbiologie, gaandeweg van waarneming en beschrijving in het veld naar het laboratorium en het experiment. Toch ging het schoolvak biologie tot rond 1950 op de middelbare school nog steeds onder de vlag 'natuurlijke historie'. Het bleef daardoor een buitenbeentje in de exacte wetenschappen.

De weg van beschrijvende biologie naar experimentele biologie ging gepaard met een verbreding van de disciplines die zich met de biologie inlaten. Niet alleen klassieke biologen, ook chemici, fysici en technologen richtten zich vanaf het midden van de twintigste eeuw op de biologie. Dit leidde tot de bloei van de biochemie, de biofysica en de biotechnologie. Tegelijkertijd was er in die brede bloeiperiode ook sprake van nieuwe ambities. Zouden we een antwoord kunnen vinden op die ene intrigerende vraag: 'Wat is leven?' Zouden we het leven vervolgens met de verworven inzichten experimenteel naar onze hand kunnen zetten?

In 1944 publiceerde de theoretisch fysicus Erwin Schrödinger zijn boek *What is Life*. Daarin stelt hij dat ook de levende natuur ooit begrepen zal worden vanuit de wetten van de fysica, en dat de chemie de rode draad vormt. Relatief kort daarna, in 1953, gloorde er in dat opzicht al licht, toen het macromolecuul DNA als drager van de erfelijke eigenschappen werd geïdentificeerd.

In het jaar 2000 schetsen de toenmalige wereldleiders Clinton en Blair de ontrafeling van het humane genoom euforisch als hét moment waarop de mens de taal leerde kennen waarin het leven is geschreven. Of dat in 2000 nou echt al zo ver was, daarover valt natuurlijk te twisten, maar de ontrafeling van het humaan genoom was ontegenzeggelijk een hoogtepunt van de tak van biologie die tegenwoordig als moleculaire biologie wordt aangeduid.

Nieuwe tak in de levenswetenschappen

De zich snel ontwikkelende kennis over DNA had al rond 1976, via de recombinant-DNA technologie, geleid tot het modifieren van bestaande organismen. Eerst ging dat alleen nog om bacteriën en andere micro-organismen, later waren ook planten en dieren aan de beurt. Dat gebeurde door het knippen van DNA-moleculen uit cellen van het ene organisme die daarna werden ingebracht in andere cellen. Hier was sprake van synthetische biologie 'avant la lettre'.

Sinds een tiental jaren wordt expliciet melding gemaakt van synthetische biologie als een nieuwe tak van de levenswetenschappen. Op basis van de geavanceerde DNA-technologie en de inzichten in de dynamica van moleculaire bouwstenen worden nieuwe cellen of nieuwe subcellulaire structuren gesynthetiseerd en geëxploiteerd. Sommige onderzoekers hebben zelfs de uitgesproken ambitie om vanuit de bouwstenen voor het leven een compleet nieuwe levende cel te synthetiseren.

De verschillende bijdragen in dit cahier brengen deze nieuwe tak van wetenschap, die voortbouwt



Bill Clinton en Tony Blair meenden dat ze in 2000 niets minder presenteerden dan de code voor het 'boek van het leven'.

op de moleculaire biologie, in beeld als een ambitieuze tak van wetenschap waarin fundamentele biologische vragen vanuit allerlei disciplines worden benaderd. Ze hebben nadrukkelijk ook de bedoeling om nieuwe toepassingen van de biologie mogelijk te maken. De synthetische biologie met haar uitgesproken technisch karakter roept uiteraard ook maatschappelijke en ethische vragen op. Ook daaraan wordt, hoe kan het anders in een cahier van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, aandacht geschonken.

Namens de redactie
Wiel Hoekstra

Al vele jaren wordt er gesproken van 'genetische modificatie', maar pas sinds de opkomst van de synthetische biologie mag je met recht zeggen dat er serieus wordt gemodificeerd in de genetica. Welke sprongen in kennis hebben dit mogelijk gemaakt? Een technisch en historisch overzicht.



1 Van lezen naar schrijven

■ MARIJKE JANSMA, FRISO S. AALBERS EN BERT POOLMAN

IN PLAATS van 'slechts' het DNA te bestuderen, is het ook mogelijk om met behulp van vreemd of nieuw DNA cellen allerlei nieuwe dingen te laten doen. Het introduceren van vreemd DNA in andere organismen, ofwel genetische modificatie, wordt al langere tijd gedaan. Het bouwen van complete nieuwe biologische systemen en volledige reactiepaden of het maken van nieuwe levende cellen met behulp van kunstmatige stukken DNA is evenwel een nieuw gebied: de synthetische biologie.



Friedrich Miescher (1844-1895), de ontdekker van de stof 'nucleïne'.

De ontdekking van erfelijk materiaal

In de negentiende eeuw bestudeerde de Zwitserse biochemicus Friedrich Miescher het pus in operatieverbanden. Dat pus was een even onsmakelijke als makkelijk toegankelijke bron van cellen waarvan hij de chemische samenstelling wilde bestuderen. Zo ontdekte hij een stof die andere kenmerken vertoonde dan eiwit of andere bekende stoffen in de cel. Omdat hij de onbekende stof uit de celkern – de *nucleus* – had geïsoleerd, noemde hij het nucleïne.

De functie van dit nucleïne was lange tijd onduidelijk. Het was al wel bekend dat de celkern betrokken was bij de celdeling, dus men vermoedde dat nucleïne, of nucleïnezuur, de drager zou kunnen

zijn van erfelijke informatie. Toen wetenschappers rond 1880 ontdekten dat nucleïnezuur uit slechts vier bouwstenen bestaat, raakte het idee dat het de drager zou kunnen zijn van erfelijke informatie weer uit de mode. Eiwitten, die uit wel twintig verschillende bouwstenen konden bestaan, leken een veel geschiktere kandidaat vanwege de grotere diversiteit. Bovendien was al bekend dat eiwitten bij veel processen in de cel een hoofdrol spelen.

Dubbele helix als drager van genetische informatie

In de tweede helft van de twintigste eeuw ging het snel de goede kant op. Met behulp van bacteriën toonden de Canadees-Amerikaanse arts Oswald Avery en collega's aan dat genetische informatie is opgeslagen in DNA, en dus niet in eiwitten. Meer puzzelstukken vielen op hun plaats toen Watson en Crick in 1953 de structuur van het DNA ontdekten: een dubbele helix, waarin vier verschillende nucleotiden altijd vaste paren vormen. Die structuur verklaarde meteen de functie. Door de vaste paren is elke streng van de helix het sjabloon van de andere streng. Dit verklaarde hoe genetische informatie kan worden doorgegeven. De informatie zelf moest zijn vastgelegd in de volgorde van de basen in een streng DNA. Het duurde vervolgens

nog wel een paar jaar voordat de details van de genetische code waren opgehelderd en men kon verklaren hoe de cel eiwit produceert aan de hand van het DNA.

Inmiddels is de volgorde van de nucleotiden in het genoom van de mens en talloze andere organismen bekend. Met behulp van deze kennis kunnen we bijvoorbeeld afwijkingen in cellen, de oorzaken van sommige ziekten of de evolutionaire verwantschap tussen levende wezens bepalen.

De levende cel als chemische fabriek

De verschillen tussen een mens, een paddenstoel en een ziekteverwekkende bacterie zijn op het eerste gezicht enorm. Toch zijn er ook bijzonder veel overeenkomsten. Van een 'multicellulair'

In 1953 ontdekt: de dubbele helix van het DNA-molecuul.



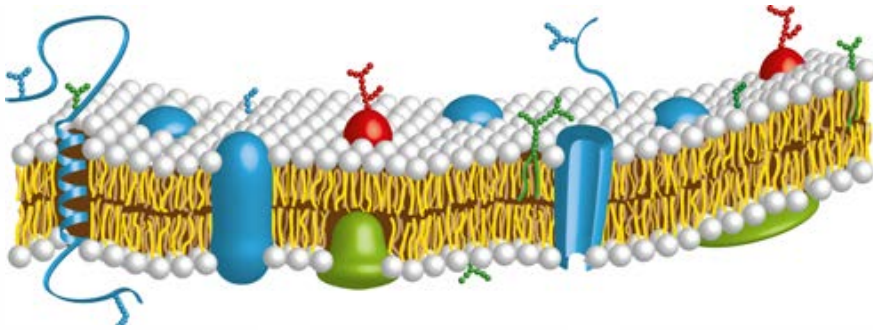
organisme tot een eenvoudige eencellige amoëbe of bacterie, de chemie die de levende cel drijft is in grote lijnen hetzelfde.

Cellen zijn er in twee categorieën: prokaryoot en eukaryoot. Schimmels, planten en dieren zijn eukaryoten. In eukaryote cellen ligt het DNA opgeslagen in een celkern, een speciaal compartiment in de cel. De cellen hebben nog meer onderdelen, zoals de mitochondriën, die voor de energieproductie in de cel zorgen, en het endoplasmatische reticulum, dat een belangrijke rol speelt bij de productie en uitscheiding van eiwitten. Prokaryote cellen, zoals bacteriën en archaee (ééncelligen die in extreme klimaten, zoals vulkanische bronnen, leven) hebben een eenvoudiger opbouw. Hun cellen bestaan niet uit allerlei compartimenten, waardoor het DNA niet is afgeschermd van de rest van de cel.

Alle cellen zijn omringd door een membraan. Dit membraan, een dun, dubbel laagje van vetmoleculen en eiwitten, schermt de binnenkant van de cel af van de buitenwereld. Dit zorgt ervoor dat in de cel, het cytoplasma, allerlei chemische reacties kunnen plaatsvinden. Dat membraan is overigens niet helemaal gesloten: het is semipermeabel. Allerelei stoffen die de cel nodig heeft om te overleven kunnen er doorheen. Sommige van deze stoffen worden door speciale eiwitten in het membraan actief naar binnen getransporteerd. Andere stoffen kunnen op eigen houtje door het membraan komen. Hierdoor ontstaat er in de cel een optimale omgeving waarin alle stoffen die nodig zijn voor de biochemische reacties altijd bij elkaar in de buurt zijn.

Hoofdról voor eiwitten

Eiwitten zijn verantwoordelijk voor verreweg de meeste functies die een cel nodig heeft om te kunnen leven. Eiwitten zijn lange ketens van aminozuren. In de natuur komen twintig verschillende aminozuren voor die worden gebruikt om een



Een membraan bestaat uit een dubbele laag van vetmoleculen, waardoor de inhoud van de cel is afgeschermd van de omgeving.

eiwitketen te vormen. Deze keten wordt in de cel op een specifieke manier opgevouwen, zodat het eiwit een ingewikkelde driedimensionale structuur krijgt en daarmee ook een specifieke functie.

Een cel als de bacterie *E. coli* bevat zeer veel eiwitten die allerlei verschillende functies vervullen. Zo zijn er enzymen, die de chemische reacties in de cel versnellen en daarmee zorgen voor de stofwisseling in de cel. In het membraan zitten de eerder genoemde transporteiwitten, die stoffen de cellen in- of uitpompen. Ook zijn er 'antennes' waarmee signalen van buiten kunnen worden opgevangen: de receptoren. Verder zijn er eiwitten die ervoor zorgen dat de cel een bepaalde vorm aanneemt, die

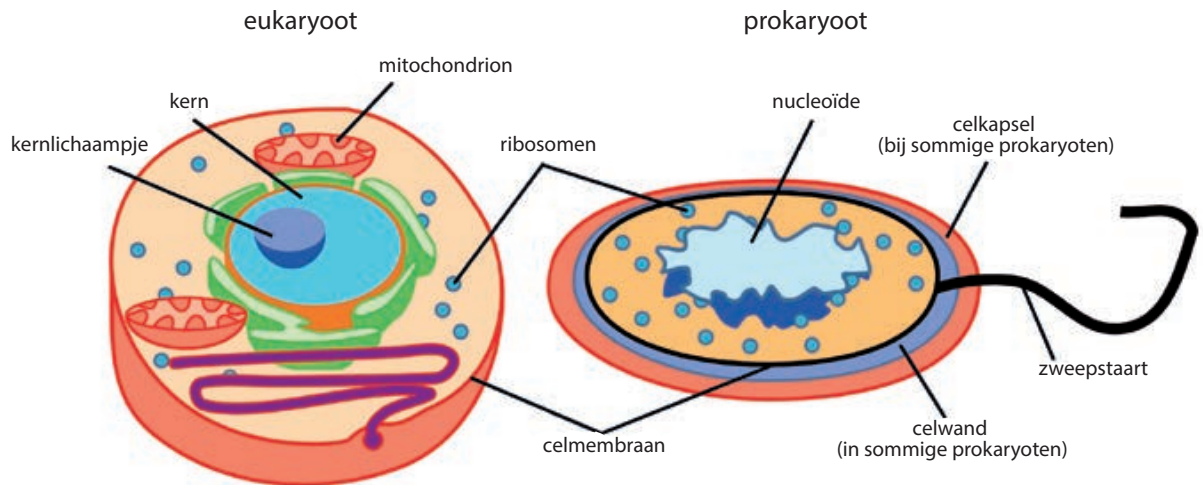
de cel helpen met delen, en die zelfs voor beweging kunnen zorgen.

Een bacterie met een volume van slechts 1 femtoliter (10^{-15} liter) bevat al enkele miljoenen eiwitten en daarnaast nog een veelvoud aan kleinere moleculen. Dit maakt de vloeistof in de cel (het cytosol) tot een stroperige omgeving waar moleculen opeen gepakt zitten en zich relatief langzaam verplaatsen. Hierdoor zijn de reactiecondities in een cel anders dan in de meer waterige oplossing waar in laboratoria meestal mee wordt gewerkt. Recente ontwikkelingen in de microscopie en spectroscopie maken het mogelijk om reacties in individuele cellen te meten en zelfs individuele moleculen te volgen (zie ook hoofdstuk 4). Hierdoor ontstaat een steeds beter en meer compleet beeld van het leven, wat belangrijk is bij het (her)ontwerpen van levende cellen.

Brand- en bouwstof voor de celfabriek

Naast 'macromoleculen' als eiwitten en DNA zitten er nog talloze kleinere stoffen in de cel, zoals suikers, lipiden en andere organische moleculen die de cel nodig heeft als brand- of bouwstof.

De belangrijkste verschillen tussen een eukaryote en een prokaryote cel.



Deze zogeheten metabolieten vervullen allerlei functies: ze vormen bijvoorbeeld de grondstoffen voor de bouwstenen waaruit de macromoleculen bestaan. Andere metabolieten, vooral suikers en vetten, worden afgebroken om de cel te voorzien van energie. Planten en schimmels maken ook nog veel metabolieten die heel andere functies hebben. Bekende voorbeelden zijn giftige stoffen die planteneters moeten afstoten. Veel metabolieten zijn ook interessant voor de mens. Sommige kunnen gebruikt worden als geneesmiddel. Antibiotica bijvoorbeeld, zijn bijna altijd varianten van metabolieten uit de natuur. Het mag duidelijk zijn dat het ombouwen van cellen om nieuwe geneesmiddelen of andere bruikbare stoffen te maken een van de doelstellingen is van de synthetische biologie.

Schrijven, lezen en vertalen in genetisch schrift

Alle genetische informatie – het genoom – van een eukaryote cel is verdeeld over verschillende chromosomen. De mens heeft er bijvoorbeeld 46 (23 van vader en 23 van moeder). Deze chromosomen bestaan uit chromatine: DNA plus eiwitten. De eiwitten helpen om de enorm dunne en lange DNA-keten (gemiddeld 100 miljoen baseparen lang) samen te vouwen in de kern. Verder spelen de eiwitten een rol bij het onderhoud aan het DNA en ook bij de regulatie van de genexpressie (de vertaling van specifieke genen naar eiwit). In bacteriën bestaat het genoom meestal uit één chromosoom in de vorm van een gesloten cirkel.

Het DNA in de chromosomen bestaat uit twee complementaire ketens. Elke keten is opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden die bestaan uit suikerfosfaten die verschillen in de daaraan gekoppelde basen: adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymidine (T). Deze nucleotidebasen vormen in een bepaalde volgorde een lange streng. In een dubbele helix ligt adenine altijd tegenover thymidine, en cytosine altijd tegenover guanine. Doordat elke streng complementair is aan de andere, is het erg makkelijk om deze te kopiëren: elke streng is een sjabloon voor de andere. Zo kan bij celdeling een kopie van het chromosoom worden doorgegeven aan de dochtercel.

Genen lezen en vertalen

Op de chromosomen liggen genen: afgebakende stukjes DNA die genetische informatie bevatten. Meestal coderen ze voor eiwitten. Een aanzienlijk deel van de chromosomen bestaat overigens niet uit genen. Die niet-coderende stukjes DNA spelen vaak een rol bij het reguleren van de expressie van genen.

Veel genen zijn georganiseerd in een zogenoemd operon. In een operon liggen genen die

Eén cluster van genen voor één type klus

Organismen groeperen de genen die coderen voor samenwerkende eiwitten doorgaans in een operon. Dit is wel zo efficiënt omdat een cel moeilijk permanent al zijn duizenden verschillende genen 'aan' kan zetten om eiwitten te maken. Dat kost veel energie en bouwstoffen. Bovendien hebben veel

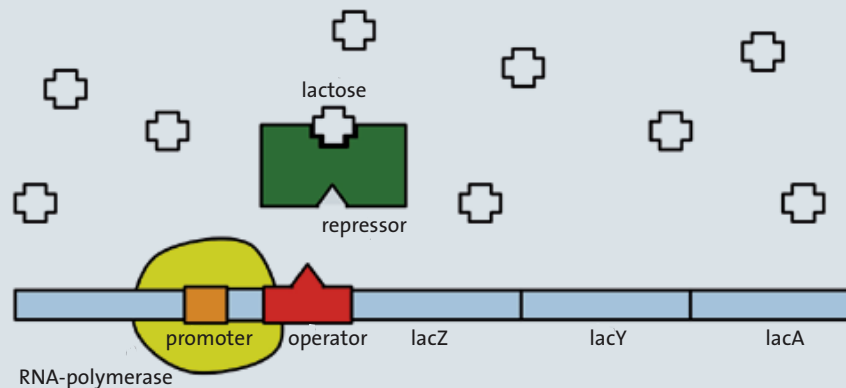
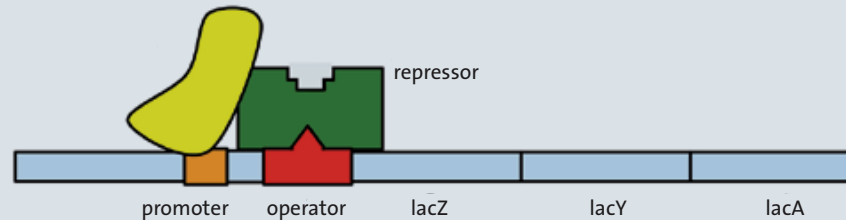
eiwitten heel specifieke functies, die slechts in bepaalde situaties nodig zijn. Een van de bekendste en best bestudeerde clusters van genen is het zogenoemde *lac*-operon in de bacterie *Escherichia coli*.

Met behulp van eiwitten in het membraan kan een cel stoffen in zijn omgeving waarnemen.

Wordt een bepaalde stof gevonden, dan kan dit het begin zijn van een complete estafette van signalen naar het DNA en vervolgens het maken van eiwitten op basis van informatie in genen. Het *lacZ*-gen codeert voor een enzym dat melksuiker (lactose) afbreekt, het *lacY*-gen voor een eiwit dat

lactose de cel in transporteert, en het *lacA*-gen voor een enzym dat lactose aanpast. De terminator tenslotte geeft aan waar de transcriptie van het *lac*-operon eindigt. Wanneer een cel een klein beetje lactose in het milieu signaleert wordt het *lac*-operon geactiveerd en worden veel *lacZ*, *lacY* en *lacA* eiwitten gemaakt. Dat stelt *E. coli* in staat om te groeien met lactose als brand- en bouwstof.

Het Lac-operon.



samen betrokken zijn bij hetzelfde proces, zoals voedselopname en vertering, dicht bij elkaar onder de controle van één promotor. Een promotor is een sequentie in het DNA waar de eerste stap van de genexpressie, de transcriptie begint (zie kader).

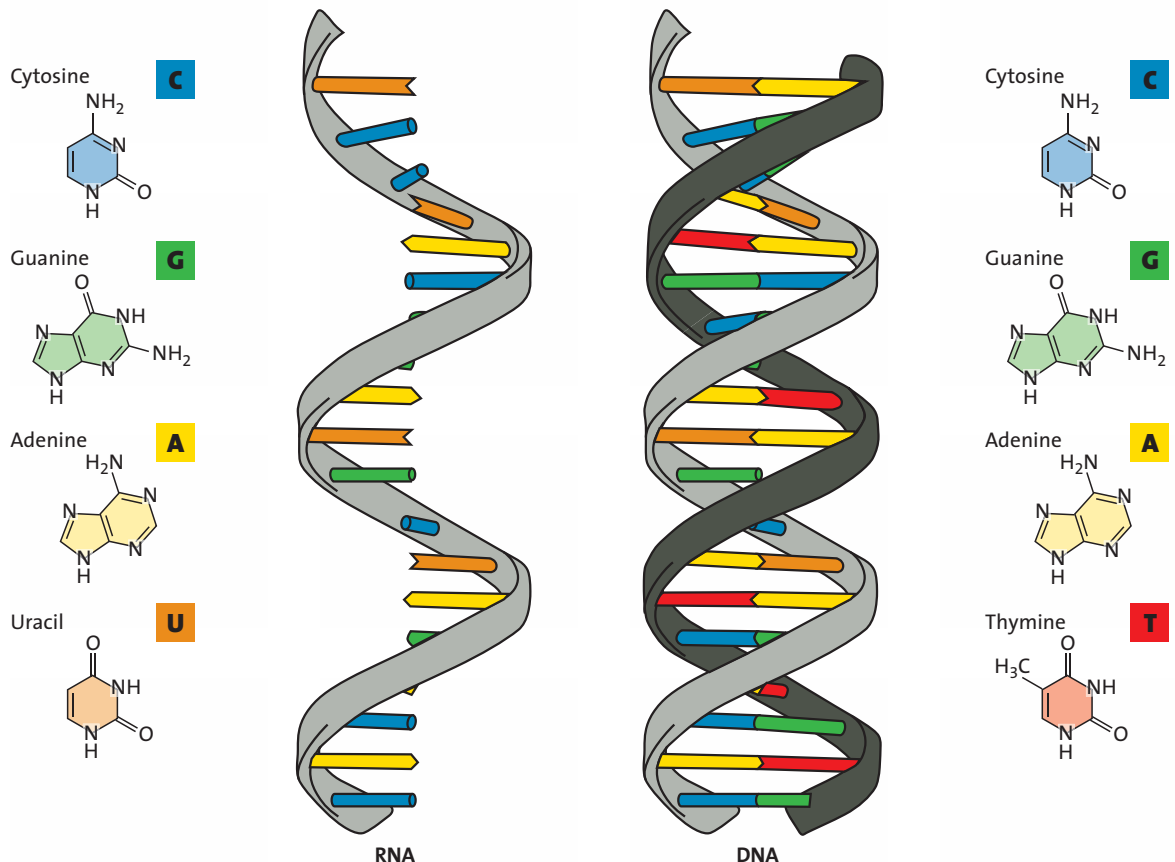
De expressie van genen is een proces waar veel verschillende eiwitten bij betrokken zijn. De eerste stap in de genexpressie is de transcriptie: het overschrijven. Hiervoor moet eerst een transcriptiefactor aan het DNA binden. Die geeft het signaal dat het gen afgelezen moet worden. Door dit signaal bindt een heel complex van verschillende eiwitten

aan het DNA. Een van deze eiwitten is helicase. Helicase duwt de strengen van het DNA uit elkaar, zodat de rest van het complex met de eigenlijke transcriptie kan beginnen.

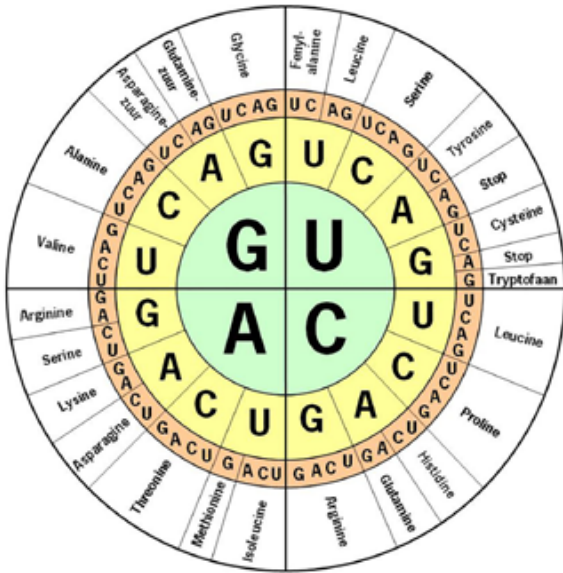
Overschrijven van DNA en vertalen naar RNA

Tijdens de transcriptie wordt aan de hand van het DNA als matrijs een streng RNA gevormd. RNA lijkt erg veel op DNA, maar er zijn een paar belangrijke verschillen. RNA vormt geen dubbele helix met een andere streng. Verder bevat RNA in plaats van thymine (T) de base uracil (U). RNA wordt geproduceerd door het enzym RNA-polymerase.

RNA versus DNA



Verschillende RNA-codes kunnen leiden naar hetzelfde aminozuur.



Zodra deze polymerase bijvoorbeeld de sequentie 'CGTA' leest in het DNA, zorgt het ervoor dat er GCAU wordt geschreven in RNA, de complementaire letters. Aan het einde van een gen zit een signaal dat aangeeft dat het RNA-polymerase niet meer verder hoeft te gaan met aflezen. Het eiwit-complex raakt los van het DNA en ook het RNA wordt losgekoppeld. De dubbele helix herstelt zich weer.

Het op deze manier gevormde RNA wordt messenger-RNA (mRNA) genoemd, een term die precies weergeeft wat het doet: het brengt de boodschap uit het DNA over naar het ribosoom, waar de eiwitketen wordt gevormd. Het ribosoom is een groot complex van eiwitten en RNA dat in de cel de chemische reacties versnelt.

Het ribosoom leest aan de hand van het mRNA af hoe het eiwit gevormd moet worden. Deze tweede stap in de genexpressie heet translatie. De genetische code bepaalt hoe de RNA-keten wordt vertaald naar aminozuren. Een combinatie van drie letters in het RNA, een 'codon', codeert voor één aminozuur. Omdat er 4 keer 4 keer 4, dus 64 mogelijke

combinaties zijn van letters voor het RNA, en 20 aminozuren, zijn er dus verschillende combinaties die voor hetzelfde aminozuur coderen. Verder zijn er nog drie tripletten van nucleotiden die een zogenaamd stopcodon vormen. Deze geven aan waar de translatie is afgelopen.

Om een eiwit te vormen is ook transfer-RNA (tRNA) nodig: stukken RNA die het passende aminozuur in het ribosoom brengen en het via een anticodon koppelen aan het passende codon in het messenger RNA.

Het ribosoom

Het ribosoom is de plek in een cel waar de aminozuren aaneen worden geregen tot eiwitmoleculen. Het bestaat uit een groot en een klein deel. Het mRNA bindt aan het kleine deel. De grote subeenheid heeft drie bindingsplaatsen voor tRNA. Stapje voor stapje schuift het ribosoom over de mRNA-keten, en worden de individuele aminozuren aangevoerd door de tRNA moleculen en tot een eiwitketen aaneen geregen. Nadat de eiwitketen het ribosoom verlaat neemt het zijn specifieke driedimensionale structuur aan en kan het eiwit zijn taak in de cel gaan vervullen. Overigens moeten sommige eiwitten die na de translatie vrijkomen ook nog specifieke chemische modificaties ondergaan, zoals het aanhechten van suikergroepen. Dat zijn de zogenaamde post-translationele modificaties.

Zelf kopiëren, knippen en plakken

Begrijpen hoe een cel zélf genen vertaalt in eiwitten is één ding, maar de moderne moleculaire biologie en synthetische biologie zouden niet mogelijk zijn geweest zonder de mogelijkheid om genen ook te manipuleren. Het helpt daarbij natuurlijk enorm dat de genetische ‘taal’ voor alle levende organismen in de basis dezelfde is. Het is anno nu dan ook mogelijk om een gen uit een zoogdier in te bouwen in een bacterie. Het bijbehorende zoogdiereiwit is hierdoor relatief eenvoudig op grote schaal te produceren, omdat bacteriën veel sneller groeien. Ook het bestuderen van het betreffende eiwit wordt hierdoor een stuk makkelijker.

Het is ook mogelijk om genen te veranderen, ofwel te muteren. Hierbij wordt een base, of zelfs grotere delen van het DNA aangepast, waardoor het eiwit een ander aminozuur zal bevatten. Het aanpassen van eiwitten maakt het niet alleen mogelijk om hun specifieke functie te bestuderen, het is ook mogelijk om ‘verbeterde’ varianten te maken. Zo kunnen we nu humaan insuline grootschalig produceren in micro-organismen, en zijn er ook verbeterde varianten van dit insuline op de markt.

Schaar en lijm: restrictie en ligatie

Begin jaren zeventig zijn enzymen ontdekt die dubbelstrengs DNA op specifieke plaatsen knippen. Deze zogenoemde restrictie-endonucleasen herkennen een sequentie in het DNA en knippen de binding tussen twee basen in beide strengen. De sequentie die wordt herkend door een restrictie-enzym varieert in lengte van 4 tot 8 baseparen. Vaak zijn de sequenties palindromen: andersom gelezen staat er hetzelfde. Met restrictie-enzymen kun je bijvoorbeeld een gen losknippen uit een chromosoom.

Na het ‘asymetrisch knippen’ door het enzym blijft er op de plek van de breuk een los stukje

enkelstrengs DNA over. In het jargon van de moleculair bioloog heet dit een ‘plakkerig eind’. Dat deel kan vervolgens hechten aan een complementair plakkerig eind van een ander stuk DNA, wat met hetzelfde restrictie-enzym is behandeld. Vervolgens kan het losgeknipte gen in een andere streng DNA worden ingebouwd. Speciale enzymen, de ligasen, kunnen de stukken DNA aan elkaar plakken, zodat weer een intact DNA-molecuul ontstaat.

De kopieermachine: PCR

De hoeveelheid DNA die uit een celcultuur gewonnen kan worden is relatief klein. Om toch met substantiële hoeveelheden DNA te kunnen werken zijn verschillende technieken beschikbaar. Een van deze methoden, de polymerase kettingreactie (PCR, zie figuur op p. 16) maakt gebruik van het enzym DNA-polymerase dat ook tijdens normale celdeling het DNA van de cel kopieert. Het DNA wordt in dat proces opengeritst door een helicase, waarna het DNA-polymerase een complementaire streng DNA produceert.

PCR werd in 1983 bedacht door de Amerikaanse biochemicus Kary Mulis, die daar tien jaar later de Nobelprijs voor scheikunde voor kreeg. Met recht, want de PCR heeft sinds de jaren tachtig voor een ware revolutie gezorgd in de moleculaire biologie. Met deze techniek kan een stukje DNA buiten de cel een enorm aantal keren gekopieerd worden, waardoor in principe één DNA-molecuul al voldoende is voor bijvoorbeeld de identificatie van een individu, het bepalen van evolutionaire verwantschap van soorten, of het verbouwen van een cel.

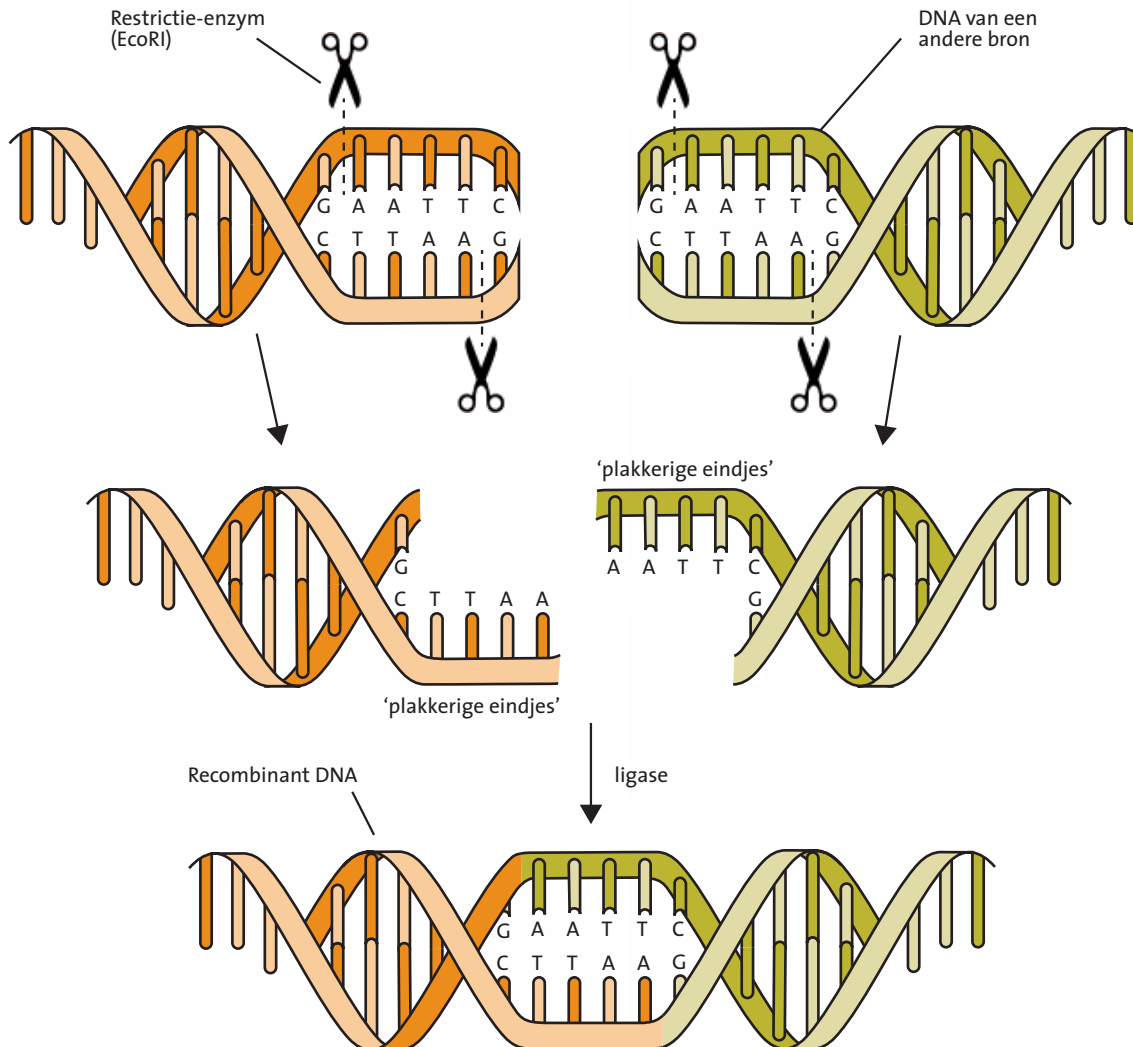
Tijdens de PCR-procedure wordt eerst het DNA met het interessante gen verwarmd. Daardoor treedt denaturatie op: de strengen laten elkaar los. Daarna wordt de temperatuur iets verlaagd, zodat zogenoemde primers kunnen binden. Primers zijn kleine, kunstmatige stukken DNA, die aan de weerszijden van het gewenste gen kunnen binden. Het DNA-polymerase in de PCR-methode

is meestal gewonnen uit een thermoresistente bacterie, waardoor het de warmtebehandeling in de PCR procedure probleemloos overleeft. Dat DNA-polymerase gaat vanaf de primer tegen het enkelstrengs DNA een complementaire streng bouwen. Na een eerste cyclus wordt het dubbelstradig DNA door verhitting weer enkelstrengs en start een nieuwe cyclus. Bij die nieuwe cyclus

wordt niet alleen het oorspronkelijke DNA, maar ook de kopie gekopieerd. Op die manier levert een beperkt aantal cycli al miljoenen kopieën van het betreffende gen op.

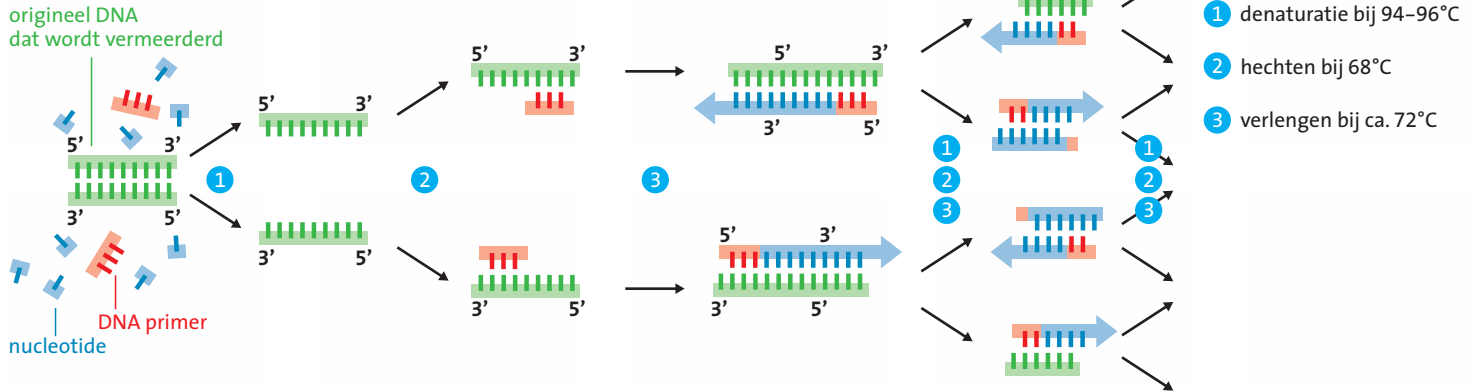
PCR kan ook worden gebruikt om een gemuteerd gen te maken. Door een beperkt aantal nucleotiden van de primer te veranderen bindt deze nog wel aan het gen, maar zal het in de volgende cyclus

Knippen en plakken



Met behulp van een restrictie-enzym en ligase kan een gen worden geknipt om het in een ander stuk DNA te plakken.

Polymerase kettingreactie (PCR)



Met de polymerase kettingreactie kan een stukje DNA buiten de cel een enorm aantal keren worden gekopieerd.

anders worden gecompenseerd. Dit gemuteerde gen wordt vervolgens vermeerderd. Ook kan er gebruik worden gemaakt van een DNA-polymerase dat vaker foutjes maakt bij het inbouwen van nucleotiden. Dit wordt 'fout-gevoelige PCR' genoemd. Het zorgt voor willekeurige mutaties, waardoor de evolutie van een gen of een compleet organisme kan worden versneld.

DNA uit de fabriek

Een andere manier om genen in handen te krijgen is chemische DNA-synthese. Toen deze methode net werd ontwikkeld was de lengte van de gesynthetiseerde stukken DNA erg beperkt. Er konden alleen kleine DNA-primers worden gemaakt. Inmiddels is deze methode behoorlijk verbeterd en goedkoper geworden. Nu kunnen stukken tot wel 10 kb (10.000 basen) worden gemaakt.

Van los DNA naar een functioneel gen

Aan een los gen in een reageerbuis heb je niet veel. De volgende stap is het inbrengen van het DNA in een functionerende cel. Dit heet transformatie. Inbrengen van een willekeurig stuk DNA kan in principe wel, maar zulk DNA bekijft niet in de getransformeerde cel. Daarom worden voor de transformatie zogenoemde plasmiden

gebruikt. Dit zijn circulaire stukken DNA, die van nature ook voorkomen in bacteriën.

Een plasmide heeft een *origin of replication* waardoor het op eigen kracht kan repliceren in de cel. Een andere belangrijke component voor een plasmide dat goed bruikbaar is voor een moleculair bioloog is de *multiple-cloning site*. Daar zitten verschillende korte sequenties achter elkaar, die herkend kunnen worden door restrictie-enzymen. Zo kan het plasmide eenvoudig op die plek worden opgeknipt om er vervolgens één of meerdere genen in te plakken. De genen die zo ingebouwd worden in het plasmide, zullen zich na transformatie als onderdeel van het zelfreplicerende plasmiden handhaven en doorgedeeld worden. Verder zit er ook een promotor en een terminator in het plasmide ter plekke van het ingebouwde gen. De promotor is een sequentie die de mate van expressie van het gen bepaalt. De plasmiden bevatten ook genen om te selecteren op cellen die deze plasmide bevatten. Meestal is dit een gen dat zorgt voor resistentie tegen een bepaald antibioticum. Wanneer het antibioticum wordt toegevoegd aan de celcultuur gaan alle cellen dood die de plasmide niet hebben. Zo worden alleen de cellen die het gewenste gen dragen geselecteerd.

Nu écht synthetisch: hoe bouw je een nieuwe cel?

De ontdekking van het knippen, plakken en kopiëren van DNA markeerde het begin van een revolutie in de moleculaire biologie. Het werd nu mogelijk om genen en eiwitten in detail te bestuderen. Deze recombinant-DNA technieken zijn ook onmisbaar als je biologische onderdelen, apparaten, modules of systemen wilt bouwen uit genetische onderdelen; als je synthetische biologie wilt bedrijven. Deze ontwikkeling wordt ook wel aangeduid met de term 'Recombinant DNA 2.0'.

De bouwstenen van de synthetische biologie

De uitdaging van de synthetische biologie is om verschillende onderdelen (bijvoorbeeld genen die coderen voor specifieke eiwitten) zó te combineren in een zogeheten 'module', dat de combinatie meer wordt dan slechts de som van de onderdelen. Een module waar in de synthetische biologie nu al veel mee wordt geëxperimenteerd is de biologische oscillator.

Veel biologische processen kennen terugkoppelingsmechanismen. Wanneer een cel bijvoorbeeld een bepaalde stof produceert zal die productie worden geremd of zelfs stoppen wanneer er teveel van het eindproduct aanwezig is in de cel. In sommige gevallen kan dat eindproduct in overmatige hoeveelheden zelfs giftig zijn voor de cel. Wanneer de hoeveelheid eindproduct weer beneden een bepaalde drempel is gekomen zal de productie opnieuw aanvangen. Die terugkoppeling proberen synthetisch biologen te vangen in een oscillator: een module met een 'oscillerend ritme'. In zo'n module zit bijvoorbeeld een promotor die reageert op de aanwezigheid van een bepaalde stof, en daarmee genen aan of uit kan zetten. Net als in een natuurlijk terugkoppelingsmechanisme ontstaat met zo'n module een gecontroleerde productie van

de gewenste stof. Zo'n oscillerende module is een cruciaal onderdeel in synthetisch biologische systemen die ontworpen zijn (of worden) om medicijnen of andere nuttige stoffen te produceren. Bouw je een synthetische cel die alleen maar produceert, dan zal zo'n cel zichzelf binnen de kortste keren vergiftigen.

Er zijn allerlei regelsystemen, niet alleen oscillatoren, die de chemie in de cel sturen. In grote

lijnen is dit te vergelijken met de procedures en processen in een fabriek of een ziekenhuis die zorgen dat bijvoorbeeld een auto wordt geproduceerd en een patiënt goed en tijdig wordt behandeld. Loopt een onder-

deel van een machine vast dan kan dit de gehele productie lamleggen. Synthetisch biologen zijn nu vooral nog druk doende om de procedures in een cel te doorgronden en met het maken van een blauwdruk van de cel.

Er zijn onnoemelijk veel nuttige en interessante trucs in de natuur

Mogelijkheden en moeilijkheden

Er zijn onnoemelijk veel nuttige en interessante trucs uit de natuur die kunnen worden gebruikt voor allerlei toepassingen met behulp van de synthetische biologie. Het begon met kleine apparaten en modules, inmiddels is er een gist die een medicijn produceert tegen malaria. Ook zijn zoogdiercellen zó geprogrammeerd dat zij essentiële eigenschappen van bepaalde ziektes hebben. Op die manier kun je met die cellen medicijnen screenen. Er bestaan ook al bacteriële biosensoren om zware metalen mee te detecteren. De mogelijkheden zijn eindeloos, maar daarmee niet per se makkelijk bereikbaar.

Meer dan andere technologische vakgebieden heeft de synthetische biologie duidelijke

praktische obstakels. Vanuit de technologische principes is het gebruikelijk dat onderdelen gemakkelijk te combineren zijn. Maar laboratoria die zich bezighouden met synthetische biologie kunnen onderling van compleet verschillende organismen, vectoren, en methoden gebruik maken, elk met eigen voor- en nadelen. Daardoor is het vaak lastig om onderdelen uit te wisselen. Zo maken verschillende laboratoria vaak gebruik van verschillende restrictie-sequenties om genen te knippen.

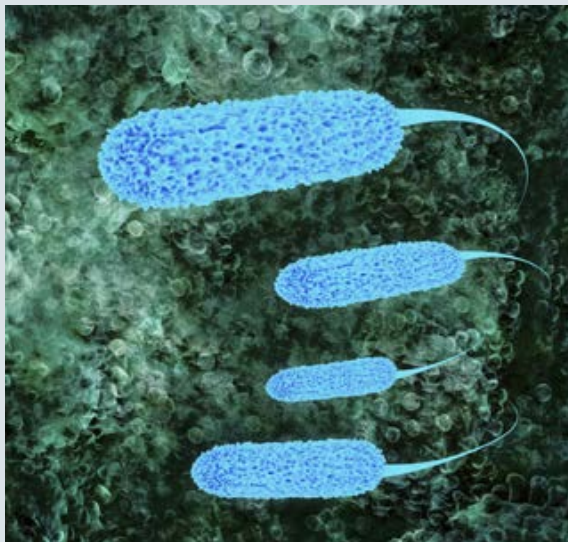
De individuele onderdelen van levende organismen, zeker wanneer ze worden gebruikt in een

groter levend systeem, zijn nog erg onvoorspelbaar. Zo kunnen eiwitten die in de ene cel prima functioneren, voor een ander type cel heel toxisch zijn. Maar de synthetische biologie leert snel. Het standaardiseren en abstraheren van het bouwproces wordt ook in de (synthetische) biologie gemeengoed.

De levende systemen waaraan nu wordt gesleuteld zijn zeer complex. Het proces om op een niveau van een functionerend systeem te komen is er dan ook een van vallen en opstaan. Het ontwerpen en bouwen van biologische systemen is vaak specifiek voor een systeem, waardoor het lastig is

Als ze maar te eten krijgen

Geef de bacterie *E. coli* onbeperkt eten en 44 uur de tijd, en je hebt een aardmassa aan bacteriën.



Micro-organismen als bacteriën en gisten zijn bij uitstek geschikte objecten voor synthetische biologen. Maar waaróm is dat eigenlijk zo? Een bacterie als *E. coli*

doet er twintig minuten over om te delen. Een cel weegt 10^{-15} kilogram. Dat betekent dat, als je de celweek maar genoeg te eten geeft, je na 44 uur 10^{-15} keer 2^{132} ,



dus 6 keer 10^{24} kilo *E. coli* kunt hebben. Dat is de massa van de hele aarde! Met andere woorden: zolang je ze maar te eten geeft groeien micro-organismen wel door; en

produceren ze wellicht ook de stoffen die je ze als synthetisch bioloog wilt laten produceren.

om algemene regels op te stellen. Inmiddels is veel standaardisering geïntroduceerd. Nieuwe systemen worden opgebouwd met onderdelen die een duidelijke werkzaamheid hebben. Maar optimalisatie van die synthetisch biologische systemen, bijvoorbeeld het verhogen van de productie van een gewenste stof, is nog vaak afhankelijk van de wetten van de 'oude' biologie van Darwin: evolutie op basis van natuurlijke selectie.

Plug-and-play DNA

Wanneer het genoom van een nieuw organisme wordt ontrafeld, staan in principe ook nieuwe natuurlijke onderdelen tot onze beschikking. Toch is het in de praktijk moeilijk te voorspellen hoe die systemen zich in een ander biologisch systeem zullen gedragen. De onderdelen moeten eerst worden vertaald naar een algemener toepasbare vorm. In de synthetische biologie is daarom een standaard opgesteld voor een biologisch onderdeel: een genetisch object met een biologische functie dat aan bepaalde voorwaarden voor ontwerp en prestatie moet voldoen, met name op het gebied van de uitwisselbaarheid tussen systemen. Een voorbeeld hiervan is de standaard die BioBrick wordt genoemd. Met BioBricks is het in de synthetisch biologische praktijk makkelijk om onderdelen te combineren en nieuwe functies te creëren. Om die reden worden de BioBricks wel 'plug-and-play DNA' genoemd.

Losse biologische onderdelen die ieder een bepaald gedrag hebben, moeten gecombineerd voorspelbaar gedrag opleveren. Daarom is het belangrijk dat biologische functies eerst goed gekarakteriseerd worden. Een promotor stimuleert bijvoorbeeld pas vorming van een eiwit (output) wanneer een drempelwaarde voor een bepaald signaal (input) is bereikt. Daarnaast zal bij toename van de input een punt van maximale output worden bereikt. Andere belangrijke eigenschappen van een systeem zijn reactietijd (tijd input tot output),

populatie gemiddelde (output van onafhankelijke celculturen), of stabiliteit (na hoeveel celdelingen is het onderdeel nog functioneel?). Het karakteriseren en het ontwikkelen van nieuwe biologische onderdelen die betrouwbaar zijn in gebruik en werking, hebben zeer grote invloed op de vooruitgang van de synthetische biologie.

Voorbij al deze obstakels en de onzekerheden liggen grote mogelijkheden. Nu al worden complexe systemen samengesteld voor geavanceerde toepassingen. Recombinant-DNA technologieën en standaardisering van biologische onderdelen hebben ons in staat gesteld grootschalige, levende systemen te bouwen met compleet nieuwe functies. Met de synthetische biologie kunnen we vele nieuwe uitdagingen aangaan. Dat begint bij een beter begrip van bestaande biologische fenomenen, en loopt door tot de productie van hoogwaardige stoffen zoals geneesmiddelen en brandstoffen, of de detectie en recycling van afvalstoffen. We kunnen de taal van de natuur nu niet alleen lezen, maar ook zelf nieuwe levensvormen ontwerpen door te schrijven.

Genetische modificatie in sneltrein

HET MAKEN van goed functionerende synthetische (micro-)organismen verloopt via drie stappen: ontwerp, constructie en karakterisering. En dat niet één keer, maar heel veel keren achtereen (iteratief). Het is namelijk lastig in één ronde te voorspellen welke genetische aanpassingen precies nodig zijn om een organisme met bepaalde praktische eigenschappen te maken. Daarom moet de cyclus van ontwerp-constructie-karakterisering vaak meerdere keren worden doorlopen en moet het ontwerp na iedere ronde worden getest op gedrag en uiterlijke kenmerken. Om tijd te winnen en meer ideeën parallel te testen, wordt genetische modificatie dan ook steeds vaker geautomatiseerd.

Stap 1: Ontwerp

Voor het maken van een genetisch gemodificeerd organisme is DNA nodig dat bestaat uit verschillende fragmenten. Voorbeelden van DNA-fragmenten zijn een coderend gen, een genetische selectiemarker waar je de modificatie makkelijk mee kunt herkennen en selecteren, en een promotor die de expressie van het gemodificeerde gen reguleert. Deze DNA-fragmenten kun je maken met behulp van de polymerasekettingreactie (PCR, zie p. 16) en vervolgens samenvoegen tot 'DNA-constructen'. Voor een bruikbare PCR-procedure moet je eerst zogenoemde 'primers' ontwikkelen. Dat zijn stukjes enkelstrengs DNA die op een specifieke locatie binden en dienen als startpunt voor het vermenigvuldigen van DNA. Het ontwerpen van een enkele DNA-primer die een heel specifiek stukje DNA kan laten kopiëren duurt hooguit een paar minuten.

Voor een volledig DNA-construct kan het ontwerpen van primers en DNA-fragmenten tot wel een half uur duren. Als je dat keer op keer op keer moet doen gaan de uren tellen. Daarom is er speciale software ontwikkeld die volgens de standaard regels voor ontwerp van primers in seconden in plaats van minuten primers, DNA-fragmenten en DNA-constructen kan ontwerpen.

Stap 2: Constructie door robots

De eigenlijke constructie van een genetisch gemodificeerd stuk DNA verloopt ook in meerdere stappen. De DNA-fragmenten die in de PCR-procedure zijn vermenigvuldigd moeten eerst worden gezuiverd. Daarna worden de DNA-constructen samengevoegd en – na een aantal tussenstappen – in een micro-organisme gebracht. Een DNA-construct bevat altijd een genetische selectiemarker, die de cel bijvoorbeeld resistent maakt tegen een bepaald antibioticum. Door de cellen na transformatie te kweken in een groeimedium met dit antibioticum, kunnen alleen cellen die het DNA-construct hebben opgenomen overleven. Via deze selectie worden de genetisch gemodificeerde micro-organismen verkregen. Tijdens dit hele proces wordt de kwaliteit van de DNA-fragmenten, de constructen en ook de verkregen micro-organismen continu gecheckt, bijvoorbeeld door het DNA te 'sequencen': bevat het DNA nog steeds de code zoals je die hebt ontworpen?

Deze procedures zijn inmiddels zo 'standaard' geworden dat je ze door een robot kunt laten uitvoeren in plaatjes met 96 reactievaatjes tegelijk, in plaats van door een laborant met een paar reageerbuisjes. Op die manier kan je tegenwoordig



honderden tot duizenden genetische modificaties per maand maken waar je vroeger – dat wil zeggen: nog maar een jaar of vijf terug – flink moest doorwerken om hooguit een tiental modificaties per maand met de hand te doen.

Tijdens de procedure moeten letterlijk vele duizenden materialen op het juiste moment op de juiste plaats worden gebracht. Om deze logistiek in goede banen te leiden zijn de robots voorzien van goede software en zijn alle platen en buisjes van barcodes voorzien, om menselijke fouten zoveel mogelijk uit te sluiten.

Stap 3: Gelukt?

De derde stap in de cyclus voor ontwikkeling en optimalisatie is het karakteriseren van het ver-

cregen organisme. Maken ze het product dat je zocht? Daarmee is ook in de 'klassieke' genetische modificatie al de nodige ervaring opgedaan. Zo is de penicillineproductie door micro-organismen in de laatste vijftig jaar al meer dan duizendvoudig opgeschroefd via willekeurige mutagenese gecombineerd met een snelle screening. Tijdens die zogenoemde *high-throughput screening* worden micro-organismen ook weer in die platen met 96 kleine reactievaatjes gekweekt en vervolgens heel snel beoordeeld op celgroei of productvorming. Gespecialiseerde laboratoria kunnen wel tienduizenden stammen per week karakteriseren.

Via deze *high-throughput screening* kun je uiteraard alleen heel simpele en snelle metingen doen. Als je meer gedetailleerd wilt kijken naar de expressie van genen of de activiteit van eiwitten, dan heb je nog een probleem. Het onderzoek richt zich nu dan ook op nieuwe methoden waarmee je op eenzelfde snelle 'high-throughput manier' DNA, mRNA, eiwitten en metabolieten kunt analyseren.

Stefan de Kok

A large industrial oil refinery tower with a complex network of yellow and white pipes and green machinery. The tower is made of metal and has a spiral staircase. The background shows a green hillside.

Een van de eerste praktische toepassingen van de synthetische biologie raakt aan de petrochemie. Kunnen we micro-organismen zó ombouwen dat ze alternatieven gaan produceren voor de eindige olievoorraden?

Industriële biotechnologie

■ TON VAN MARIS EN JACK PRONK

WE LEVEN op het toppunt van een merkwaardig tijdperk in de menselijke geschiedenis. Niet eerder werden levensstijl en welvaart van de mensheid zo eenzijdig bepaald door één enkele grondstof. Plastics, geneesmiddelen, de brandstoffen van de auto's waarin we rijden en het asfalt waarop ze rijden: ze zijn allemaal gemaakt uit olie. Het is bepaald niet vanzelfsprekend dat deze levensstijl ook voor toekomstige generaties haalbaar is. Aardolie is, op een menselijke tijdschaal, een eindige grondstof.

Het heeft miljoenen jaren geduurd om de geologische voorraden van aardolie uit organische resten te vormen. De mens gebruikt deze voorraden nu in een relatieve oogwenk van enkele eeuwen op. Een tweede probleem: bij het verbruiken van olie wordt in een geologisch gezien zeer kort tijdsbestek een enorme hoeveelheid kooldioxide in de atmosfeer gebracht. Die leidt zoals inmiddels bekend tot verhoging van de gemiddelde temperatuur op aarde. Een derde probleem is dat aardolie niet gelijk over de planeet is verdeeld. De landen die rijk zijn aan olie en aardgas zijn helaas niet altijd het toonbeeld van democratie of politieke stabiliteit. Tezamen vormen deze drie problemen de maatschappelijke basis voor een zoektocht naar alternatieven voor aardolie.

Chemicaliën uit micro-organismen

De mensheid gebruikt micro-organismen als schimmels, gisten en bacteriën al vele duizenden jaren voor het maken van nuttige producten. Processen zoals het fermenteren van levensmiddelen om ze beter houdbaar en smakelijker te maken, de productie van alcoholische dranken en ook het zogenoemde roten van vlas voor de linnenproductie gaan terug tot ver voor het begin van onze jaartelling.

In de industriële biotechnologie zorgen micro-organismen er voor dat een grondstof, meestal een suiker die wordt geleverd door de landbouw, wordt omgezet in een product. Bij deze omzetting spelen de stofwisselingsroutes in de micro-organismen een sleutelrol. Micro-organismen die op deze manier in de industrie worden gebruikt, worden dan ook wel aangeduid als 'celfabriekjes'. Vele miljarden van deze micro-organismen worden in de industrie gekweekt in gesloten kweekvaten. In die zogenoemde bioreactoren kunnen omstandigheden als zuurstofconcentratie, temperatuur en zuurgraad nauwkeurig worden afgestemd op de eisen van de micro-organismen.

Het idee om op industriële schaal chemicaliën en brandstoffen te maken met micro-organismen is geen uitvinding van de laatste tien jaar. Producten



Linksboven: Over niet al te lange tijd gaat de zon ook figuurlijk onder voor de aardolieproductie ...

Rechtsboven: Biotechnologie avant la lettre: het roten van vlas in de ochtenddauw.



zoals de alternatieve brandstof bio-ethanol, aminozuren voor veevoer en menselijke voeding of citroenzuur (een natuurlijke smaakstof en conserveermiddel in levensmiddelen) worden al tientallen jaren op grote schaal met hulp van micro-organismen geproduceerd. Er zijn al diverse producten uit de industriële biotechnologie waarvoor een wereldmarkt bestaat van meer dan een miljard kilo per jaar (zie de tabel op de volgende pagina).

Micro-organismen chemicaliën laten produceren

Bij het verbranden van olie komt koolstof, die miljoenen jaren diep in de aarde opgeslagen was, vrij als CO_2 . Ook bij het 'verbranden' van suikers komt koolstof vrij. Maar de koolstof in de suikers en andere grondstoffen voor de industriële biotechnologie is daar pas in het voorgaande groeiseizoen in terechtgekomen via de fotosynthese door de planten. Als het product aan het einde van zijn levenscyclus is gekomen, omdat het wordt opgegeten of wordt verbrand, komt deze CO_2 weer vrij in de atmosfeer. In tegenstelling tot de CO_2 die wordt gevormd in de petrochemie, wordt de CO_2

uit een biotechnologisch proces al in een volgend groeiseizoen weer vastgelegd in een nieuwe oogst van het betreffende landbouwgewas. Mits er bij de productie geen intensief gebruik hoeft te worden gemaakt van fossiele energiebronnen, biedt dit het perspectief van een CO_2 -neutrale productie van brandstoffen en chemicaliën.

Sommige chemicaliën die van nature door micro-organismen worden gemaakt, kunnen worden gebruikt als vervanging van producten die we nu uit aardolie maken. Dit idee is bepaald niet nieuw. Ethanol, dezelfde alcohol die in wijn en bier voorkomt, werd al in de vorige eeuw gemaakt door suikers, bijvoorbeeld uit maïszetmeel, te laten vergisten door bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*). De ethanol werd vervolgens uit de gekweekte vloeistof gedestilleerd. Ethanol is een uitstekende autobrandstof gebleken. De eerste modellen van de T-Ford reden aan het begin van de twintigste eeuw dan ook op de biobrandstof ethanol.

Ook twee andere vroege biotechnologische productieprocessen werden aan het begin van de twintigste eeuw ontdekt. De Duitse biochemi-

Enkele voorbeelden van chemische verbindingen die in de industrie op grote schaal worden gemaakt met micro-organismen. Bij de productie wordt gebruik gemaakt van suikers als grondstof.

Chemische verbinding	Formule	Belangrijkste toepassing	Belangrijkste micro-organisme	Geschatte jaarproductie wereldwijd (ton)
Ethanol	C ₂ H ₆ O	Autobrandstof	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (gist)	80 miljoen
Lysine	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ingrediënt van veevoer	<i>Corynebacterium glutamicum</i> (bacterie)	2 miljoen
Citroenzuur	C ₆ H ₈ O ₇	O.a. voedingszuur	<i>Aspergillus niger</i> (schimmel)	2 miljoen
Glutamaat (MSG)	C ₅ H ₈ NNaO ₄	Smaakversterker	<i>Corynebacterium glutamicum</i> (bacterie)	1,5 miljoen
Melkzuur	C ₃ H ₆ O ₃	O.a. polylactaat (bioplastic)	Melkzuurbacteriën	0,3 miljoen

cus Carl Neuberg ontdekte hoe toevoeging van sulfiet aan een cultuur van bakkersgist leidde tot de productie van glycerol. Met dit proces werd tijdens de Eerste Wereldoorlog glycerol gemaakt als grondstof voor de springstof nitroglycerine. Vrijwel tegelijkertijd ontdekte Chaim Weizmann, de latere Israëlsische president die toen als chemicus in Engeland werkte, hoe de bacterie *Clostridium* kon worden gebruikt voor het maken van aceton. Ook dit proces werd tijdens de Eerste Wereldoor-

log ingezet voor de productie van springstof, in het geval van aceton als grondstof voor de productie van cordiet.

Tijdens de twintigste eeuw daalde aanvankelijk de prijs van aardolie, door grootschalige olie-winning en steeds betere raffinagetechnieken. Hierdoor werd de productie van chemicaliën steeds meer gedomineerd door de petrochemie. Micro-organismen werden nog wel op grote schaal toegepast in de industrie, maar dan vooral voor het maken van voedingsingrediënten zoals aminozuren en voedingszuren als azijnzuur, melkzuur en citroenzuur. Ook voor de productie van antibiotica zoals penicilline werden micro-organismen gebruikt. Pas toen aan het einde van de twintigste eeuw de prijzen van aardolie flink begonnen op te lopen, leefde ook de interesse in de grootschalige productie van chemicaliën met micro-organismen weer sterk op.

Een eeuw terug reden T-fordjes al op biobrandstoffen.



De blauwdruk van microbiële celfabrieken

Voor we kunnen ingaan op de rol van synthetische biologie in de industriële biotechnologie, is het nodig om nog even te kijken naar de stofwisseling van micro-organismen en de rol van DNA in dit proces, zoals dat uitgebreider in het eerste hoofdstuk van dit cahier wordt beschreven. Als een gist, schimmel of bacterie groeit op bijvoorbeeld een suiker, dan wordt dit in de cellen omgezet in honderden andere moleculen. Deze moleculen worden gebruikt voor de opbouw van nieuwe cellen en voor het leveren van de energie die nodig is voor groei en overleving. De chemische reacties die nodig zijn voor het maken van nieuwe moleculen, worden mogelijk gemaakt door enzymen: eiwitmoleculen die specifieke reacties katalyseren (vergemakkelijken).

De informatie voor het maken van enzymen ligt opgeslagen in het DNA. Het afgebakende pakketje genetische informatie dat zorgt voor de aanmaak van een enkel eiwitmolecuul noemen we een gen. Als het DNA van een micro-organisme niet het gen voor een bepaald enzym bevat, kan dat micro-organisme dus ook niet de betreffende chemische reactie katalyseren.

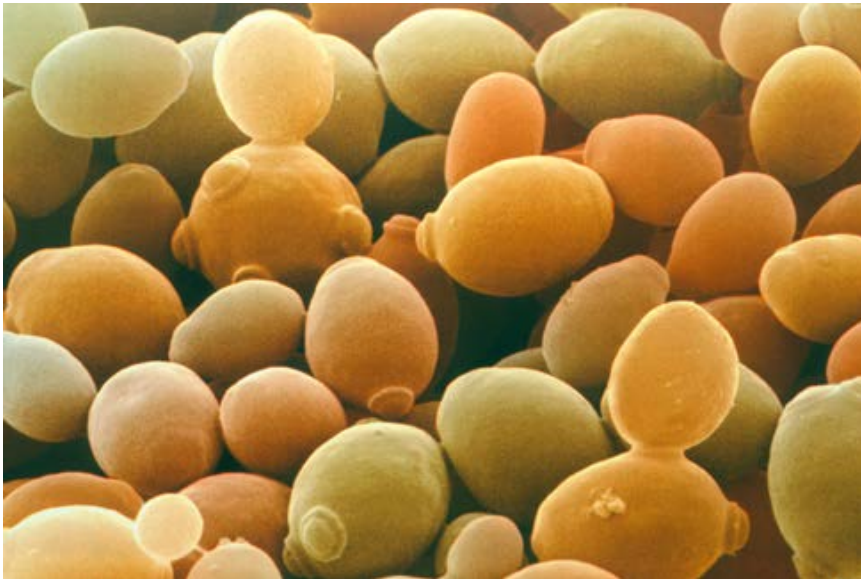
Naast honderden tot duizenden genen die zorgen voor de aanmaak van enzymen, bevat het DNA van een micro-organisme ook genen die de code bevatten voor het maken van transporteiwitten. Deze transporteiwitten worden ingebouwd in het membraan dat de cellen omgeeft. Ze zorgen ervoor dat grondstoffen, zoals de eerder genoemde suikers, de cellen in getransporteerd kunnen worden en dat producten worden afgevoerd. Een derde belangrijke groep van eiwitten is niet direct bij chemische reacties of transport betrokken, maar regelt de aanmaak, afbraak en activiteit van andere eiwitten.



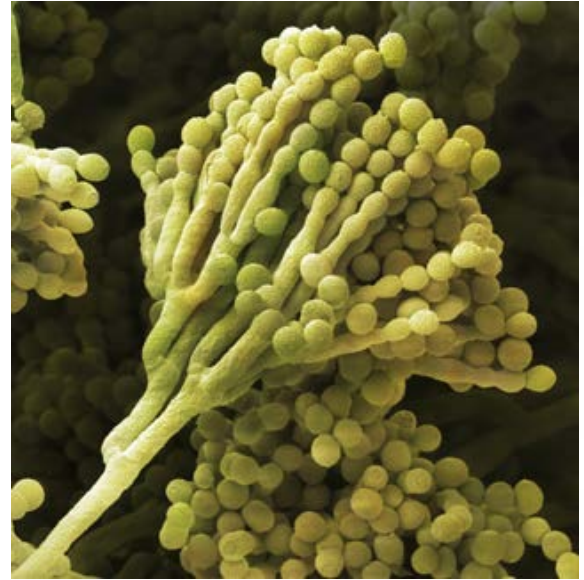
Het functioneren van een micro-organisme als een 'celfabriek' waarin een brandstof, een geneesmiddel of een bioplastic wordt gefabriceerd is dus het netto resultaat van de gezamenlijke arbeid van honderden verschillende genen en eiwitten.

Om een economisch haalbaar en duurzaam alternatief te bieden voor de productie van chemicaliën en transportbrandstoffen uit aardolie, moet de omzetting van plantaardige grondstoffen uiterst efficiënt gebeuren. Met andere woorden: er moet per ton grondstof zoveel mogelijk product worden gevormd en zo min mogelijk bijproducten of afval. Als teveel grondstof wordt omgezet in nieuwe micro-organismen of in andere producten, worden zowel de kostprijs als de afvalberg te hoog.

Micro-organismen zoals ze in de natuur voorkomen, de zogenoemde wildtype gisten, schimmels en bacteriën, zijn het resultaat van vele miljoenen jaren evolutie. Hierbij is de stofwisseling van de micro-organismen volledig geoptimaliseerd om de overlevingskansen in hun natuurlijke milieus zo groot mogelijk te maken. In de industrie stellen we



De wildtypen van een bacterie (links), een gist (midden) en een schimmel (rechts).



heel andere eisen aan micro-organismen dan in de natuur. Het is daarom slechts zelden mogelijk om natuurlijke micro-organismen op een efficiënte manier in te zetten voor de productie van chemicaliën. Voordat dit mogelijk is, moeten we hun eigenschappen, soms ingrijpend, veranderen. Dit kan alleen door veranderingen aan te brengen in hun DNA.

Ongerichte ingrepen in het DNA: mutagenese

Er bestaat een methode voor het veranderen van DNA, die al tientallen jaren wordt ingezet voor het verbeteren van de prestaties van industriële micro-organismen. Door micro-organismen bloot te stellen aan ultraviolet licht of ze te behandelen met chemicaliën die schade aanrichten in het DNA, treden allerlei toevallige mutaties op in het DNA. Deze behandelingen noemen we mutagenese. De code van een gen kan bijvoorbeeld worden veranderd, waardoor een enzym andere eigenschappen krijgt. Andere mutaties kunnen er weer voor zorgen dat bepaalde eiwitten meer, minder of helemaal niet meer worden aangemaakt.

Sommige mutaties die via deze ongerichte methode in het DNA optreden kunnen een gunstig effect hebben op de prestaties van een micro-organisme in de industrie. Ze leiden bijvoorbeeld tot een verhoogde snelheid van productvorming, meer product per kilo suiker, of een hogere tolerantie tegen de hoge concentraties van het product in het reactorvat, waardoor in een industrieel proces sneller en meer product gemaakt kan worden.

Tegelijk zijn er veel meer mutaties denkbaar die geen enkel effect hebben op de productvorming (neutrale mutaties) of die zelfs leiden tot verminderde prestaties (negatieve mutaties). De uitdaging voor de biotechnoloog is om uit de tienduizenden of zelfs honderdduizenden verschillende mutanten uit een mutagenesebehandeling, alleen die mutanten te selecteren die interessant zijn voor de industrie. Vroeger was dit een arbeidsintensief proces. Tegenwoordig is de combinatie van mutagenese en selectie van de juiste mutanten verregaand geautomatiseerd. Robots kunnen per week tienduizenden verschillende mutanten testen op, bijvoorbeeld, de verbeterde productie van een

Mensen met diabetes zijn vandaag de dag niet meer afhankelijk van 'slachthuisinsuline', maar gebruiken medicijnen die uit de biotechnologie afkomstig zijn.



biobrandstof of een antibioticum (zie ook de box op p. 20).

Deze klassieke, ongerichte methode van mutagenese en selectie, dus via *trial and error*, is ook in de moderne industrie nog van groot belang. De methode is krachtig en er is geen gedetailleerde

kennis van de celstofwisseling voor nodig om toch belangrijke verbeteringen van productvorming te realiseren. Hoewel bij deze benadering allerlei veranderingen in het DNA optreden, worden micro-organismen die

uitsluitend via deze route worden gemaakt voor de wet niet beschouwd als 'genetisch gemodificeerde micro-organismen' (GMO's). Micro-organismen die door mutagenese verbeterd zijn worden dan ook op grote schaal toegepast in de levensmid-

delenindustrie. Toch heeft deze methode voor de biotechnologen zijn beperkingen: het is niet mogelijk om geheel nieuwe producten te maken, verbeteringen gaan vaak via veel kleine stappen en de vooruitgang is daardoor relatief langzaam.

Gerichte veranderingen: metabolic engineering

De manier waarop de informatie voor het maken van eiwitten is gecodeerd in het DNA, is zoals beschreven in het eerste hoofdstuk vrijwel hetzelfde in alle levende micro-organismen. Dit maakt het mogelijk om genen van het ene naar het andere organisme over te brengen, inclusief het vermogen om de bijbehorende eiwitten te maken. Het eerste experiment met deze 'recombinant-DNA' technologie werd gepubliceerd in 1973. In de jaren tachtig werd deze technologie bijvoorbeeld door het pionierende biotechnologiebedrijf Genentech ingezet om menselijke eiwitten die een belangrijke rol hebben als medicijn, in micro-organismen te maken. Veel gebruikte geneesmiddelen als

Het aanpassen van organismen via *trial and error* is voor de wet geen genetische modificatie

insuline en menselijk groeihormoon worden sindsdien op grote schaal met genetisch gemodificeerde gisten en bacteriën gemaakt. Het is aan deze technologie te danken dat diabetes-patiënten nu onafhankelijk zijn van varkensinsuline uit slachthuis materiaal en dat kinderen met groeistoornissen, die behandeld worden met menselijk groeihormoon, niet hoeven te vrezen voor besmetting met de dodelijke ziekte van Creutzfeld-Jacob door gebruik van hersenen van overleden, besmette donoren.

Nadat genetische modificatie met succes was ingezet voor de productie van farmaceutische eiwitten, richtte de aandacht zich ook op het maken van chemicaliën en brandstoffen. Voor het maken van een eenvoudige chemische verbinding als ethanol (C_2H_6O) uit glucose ($C_6H_{12}O_6$) zijn, afhankelijk van het organisme, al zo'n twaalf tot vijftien eiwitten nodig. Toch lukte het vanaf de jaren negentig steeds beter om micro-organismen aan te zetten tot het maken van nieuwe moleculen en het gebruik van nieuwe grondstoffen. De toegenomen slagkracht van het vakgebied

Maïs voor de maag en het loof voor de tank; de betere biobrandstoffen maken gebruik van het afval dat overblijft bij de productie van voedsel.



dat wordt aangeduid als *metabolic engineering* is te danken aan een aantal ontwikkelingen in de wetenschap. Wellicht de belangrijkste hiervan is het, vanaf de jaren negentig, beschikbaar komen van de volledige DNA-volgorde van alle industrieel relevante micro-organismen. Wetenschappers hebben hierdoor een veel beter beeld van de (on)mogelijkheden die de genetische blauwdruk van een micro-organisme biedt. Het is ook mogelijk om hier zeer nauwkeurig op in te grijpen. Een andere belangrijke ontwikkeling schuilt in de wiskundige modellen die van de stofwisseling kunnen worden gemaakt op grond van de DNA-volgorde van micro-organismen. Deze wiskundige modellen worden steeds vaker met succes ingezet om het effect van genetische ingrepen in de stofwisseling op de opbrengst van producten te voorspellen.

Biobrandstof versus voedsel?

Een goed voorbeeld van *metabolic engineering* uit Nederlands onderzoek richt zich op de productie van bio-ethanol. Deze alcohol staat sterk in de belangstelling als duurzame autobrandstof. Er wordt nu wereldwijd al zo'n tachtig miljard liter per jaar van geproduceerd. Al deze bio-ethanol wordt gemaakt door suikers, zoals glucose en sacharose, te laten vergisten door bakkersgist. Deze suikers komen uit gewassen zoals maïs en suikerriet of -biet.

Maïs kan natuurlijk ook worden gebruikt worden voor de productie van voer (voor vee) of voeding (voor de mens). Er bestaat dan ook zorg dat een toenemende vraag naar maïs en suikerriet voor productie van brandstof er uiteindelijk toe zou kunnen leiden dat er niet genoeg grond beschikbaar blijft voor voedselproductie. Om zulke concurrentie om grondstoffen tussen voedsel- en biobrandstofproductie (*food versus fuel*) tegen te gaan, is het belangrijk om relatief waardeloze reststromen uit de landbouw, zoals stro, maïsloof of suikerbietenpulp om te zetten in ethanol. In die



reststromen bevinden zich echter suikers zoals xylose en arabinose, die niet door bakkersgist kunnen worden omgezet. Door het inbouwen van genen uit een schimmel en een melkzuurbacterie, en door het verhogen van de activiteit van een aantal gistgenen, ontwikkelden onderzoekers aan de TU Delft gistvarianten die zowel xylose als arabinose efficiënt kunnen omzetten in ethanol. Het Nederlandse bedrijf DSM heeft deze technologie verder ontwikkeld en, samen met een Amerikaanse partner, een grote fabriek in Iowa gebouwd waarin deze gistvariant wordt gebruikt om ethanol te maken uit reststromen van maïs. Deze fabriek is in september 2014 geopend door Koning Willem-Alexander en zal zo'n 80 miljoen liter ethanol per jaar gaan produceren.

In een Delfts lab zijn schimmels ontwikkeld die waardeloze suikers kunnen omzetten in biobrandstof.

Nieuwe mogelijkheden in de industriële biotechnologie

Het inzetten van recombinant-DNA technologie komt in grote lijnen neer op het opnieuw 'schikken' (recombineren) van natuurlijke stukken DNA. Hierdoor kan de activiteit van genen binnen een micro-organisme worden veranderd of kunnen genen worden overgedragen van het ene naar het andere organisme. Hoewel deze aanpak kan leiden tot indrukwekkende verbeteringen in de productie van chemicaliën die van nature door levende organismen worden gemaakt, kent deze methode toch ook veel beperkingen.

Sinds 2010 is er sprake van een razendsnelle ontwikkeling in de manier waarop micro-organismen genetisch worden gemodificeerd. Die ontwikkeling rust voor een belangrijk deel op de synthetische biologie. In de industriële biotechnologie is er, bij de inzet van synthetische biologie, sprake van een voortgaande ontwikkeling van het vakgebied dat we kennen als *metabolic engineering*. De hierdoor veroorzaakte versnelling en verbreding van het onderzoek is zo groot, dat de term revolutie echt niet overdreven is.

Aanpassen aan de voorkeur van het organisme

Terwijl in het laatste decennium van de twintigste eeuw in steeds hoger tempo de volledige DNA-volgordes van allerlei micro-organismen werden gelezen, werd de basis gelegd voor een nieuwe ontwikkeling: het door machines fabriceren ('schrijven') van DNA-moleculen. Doordat het mogelijk werd om steeds langere stukken DNA (van honderden tot uiteindelijk duizenden 'letters') nauwkeurig te laten vervaardigen door machines, viel een van de belangrijkste beperkingen van de klassieke recombinant-DNA-technologie weg. In plaats van het simpelweg herschikken van bestaande DNA-volgorden, werd het nu mogelijk om, min of meer

op bestelling, nieuwe DNA-volgordes te maken en in micro-organismen in te bouwen.

Een eerste, nu wijdverbreide toepassing van DNA-synthese heeft te maken met de code waarin het DNA van verschillende levende organismen is geschreven. Bij het vertalen van de DNA-volgorde naar een aminozuurvolgorde gebruiken vrijwel alle levende organismen de zelfde vertaalsleutel. Maar binnen die vertaalsleutel zijn er verschillende DNA-volgorden die tot hetzelfde eiwit kunnen leiden; er is als het ware sprake van veel verschillende synoniemen. (Zie de figuur op p 13.) Binnen een bepaald organisme bestaat er vaak een voorkeur voor een bepaalde manier om een eiwitvolgorde in een DNA-volgorde vast te leggen. Om een eiwit uit bijvoorbeeld een plant op een efficiënte manier in een industrieel micro-organisme zoals bakkersgist te produceren, kan het nuttig zijn om de DNA-volgorde precies af te stemmen op de voorkeur voor bepaalde 'synoniemen' in bakkersgist. Hoewel het proces leidt tot precies hetzelfde eiwitmolecuul, kan zo'n kleine aanpassing toch ook leiden tot een veel hogere productie van het betreffende eiwit.

Een andere ontwikkeling die direct uit de synthetische biologie afkomstig is, betreft het gelijktijdig assembleren (aan elkaar plakken) van grote aantallen DNA-fragmenten (zie ook hoofdstuk 1). Vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw was de recombinant-DNA technologie zo'n dertig jaar lang vrijwel geheel afhankelijk van het gebruik van restrictie-enzymen. Restrictie-enzymen zijn eiwitmoleculen die een specifieke volgorde van 'letters' op het DNA herkennen, bijvoorbeeld de code ATTAAT. Op de plekken waar deze code voorkomt knipt het enzym het DNA-molecuul doormidden. DNA-moleculen die met hetzelfde restrictie-enzym geknipt zijn, kunnen vervolgens met een ander enzym (ligase) weer aan elkaar worden geplakt. Door gebruik te maken van verschillende restrictie-enzymen, konden DNA-moleculen op



Het aloude bakkersgist is nu ook een hoofdrolspeler in de moderne biotechnologie.

een nauwkeurige wijze, stap voor stap, aan elkaar geplakt worden.

In 2010 verscheen een historische publicatie in het Amerikaanse wetenschappelijke tijdschrift Science (zie ook de box op p. 34). In deze publicatie lieten onderzoekers uit het laboratorium van de Amerikaanse wetenschapper Craig Venter zien hoe het gehele erfelijke materiaal van een bacterie door machines kon worden gesynthetiseerd en vervolgens kon worden geassembleerd. Het bleek zelfs mogelijk om het natuurlijke DNA van een bacterie te vervangen door dit synthetische genoom. Deze studie betekende een mijlpaal in de synthetische biologie omdat de vervanging van alle genetische informatie van een levende cel niet eerder was aangetoond. Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een nieuwe methode om DNA-fragmenten aan elkaar te koppelen. In plaats van alle fragmenten te knippen met restrictie-enzymen, werden door een machine DNA-fragmenten gemaakt die aan de uiteinden een kleine overlap van zo'n veertig letters hadden. Vervolgens werden deze fragmenten door een proces dat in alle levende cellen voorkomt,

homologe recombinatie, aan elkaar geplakt. Deze methode, die zowel in een reageerbuis kan worden uitgevoerd als in een levende bakkersgistcel, maakt het mogelijk om in één keer tientallen DNA-fragmenten in een vooraf bepaalde volgorde aan elkaar te plakken.

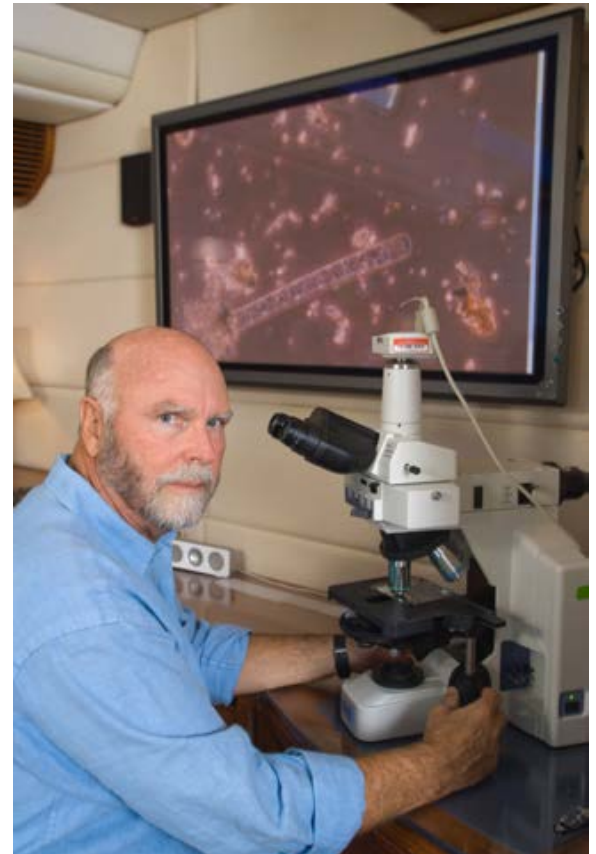
Met name deze twee technieken hebben geleid tot een gigantische versnelling van het onderzoek. Gespecialiseerde bedrijven leveren op bestelling DNA-fragmenten, die vervolgens razendsnel gecombineerd kunnen worden en ingebracht in industriële micro-organismen. Inmiddels hebben met name grote bedrijven dit proces ook geautomatiseerd (zie de box op p. 20). Synthetisch biologen maken achter de computer een ontwerp voor een genetisch gemodificeerd organisme, waarna robots zorgen voor het synthetiseren, assembleren en inbouwen van de bijbehorende DNA-fragmenten. Andere robots testen daarna automatisch het effect van de aangebrachte genetische modificaties.

Bedrijven als Amyris (producent van o.a. grondstoffen voor malariamedicijnen, zie ook verderop in hoofdstuk 3) kunnen op deze manier duizenden genetisch gemodificeerde micro-organismen in een maand construeren en testen. Amyris zet deze technologie onder andere in voor het maken van farneseen uit suikers. Farneseen is een chemische verbinding die als grondstof kan dienen voor dieselbrandstoffen, maar ook verder omgezet kan worden in geur- en smaakstoffen, ingrediënten voor cosmetica of medicijnen. Inmiddels is het al gelukt om deze verbinding in reactoren van honderden kubieke meters te maken uit rietsuiker.

Compleet nieuwe chemicaliën ontwerpen

Tot voor kort haalde de industriële biotechnologie wetenschappelijke inspiratie uitsluitend uit bestaande kennis in de biologie en de biochemie. Uit wetenschappelijke publicaties en databases werd informatie gehaald over de chemische omzettingen door enzymen. Door het combineren

In het lab van Craig Venter werd het eerste complete synthetische genoom vervaardigd.



van genen – en dus enzymen – uit verschillende organismen konden syntheseroutes voor natuurlijk voorkomende verbindingen in industriële micro-organismen zoals bakkersgist of de bacterie *E. coli* worden ingebouwd. Dit zorgde wel voor een belangrijke beperking: op deze manier kunnen alleen chemische verbindingen worden gemaakt die ook in de natuur door levende organismen worden gemaakt.

Veel van de chemicaliën die we nu op zeer grote schaal uit aardolie maken, zoals bijvoorbeeld de bouwstenen van nylon en andere plastics, worden niet in de natuur door levende organismen gemaakt. De genen die we nu in het laboratorium kunnen synthetiseren, maken het ook mogelijk

om stofwisselingsroutes te ontwerpen en te bouwen die niet van de natuur zijn afgekeken. Steeds meer academische groepen en bedrijven richten zich nu op deze benadering, met als doel om belangrijke bouwstenen voor de chemische industrie op duurzame wijze te maken uit hernieuwbare grondstoffen.

Nieuwe enzymen verzinnen

Bij het ontwerpen van een compleet synthetische stofwisselingsroute maken synthetisch biologen vaak eerst gebruik van gespecialiseerde software, die alle theoretisch denkbare stofwisselingsroutes naar een bepaald product doorrekent. Bij het simuleren van stofwisselingsroutes wordt, naast de beschikbare kennis van de biochemie van levende cellen, ook gebruik gemaakt van reacties die niet in de natuur zijn aangetoond, maar die wel lijken op andere door enzymen gekatalyseerde reacties. Nadat met de computer een aantal scenario's is uitgerekend voor routes die, in principe, een hoge opbrengst van het gewenste proces kunnen opleveren, richt het onderzoek zich op de missende enzymen. Door een combinatie van gedetailleerde studies naar de structuur en de werking van bestaande enzymen, maken de synthetisch biologen vervolgens genen die zorgen voor de aanmaak van enzymen die de missende reactie kunnen katalyseren. Bij dit ontwerpen van nieuwe enzymen (*protein engineering*) wordt, naast biologische kennis, ook gebruik gemaakt van robots om met grote snelheid duizenden verschillende varianten van een enzym te kunnen synthetiseren en te testen. Als een synthetisch enzym is gevonden dat de missende reactie katalyseert, kan het betreffende gen, samen met andere modificaties, in een micro-organisme worden ingebouwd.

Deze benadering is door het bedrijf Genomatica uit San Diego gebruikt voor het maken van 1,4-butaandiol met behulp van een genetisch gemodificeerde *E. coli* bacterie. Dat 1,4-butaandiol

is een belangrijke bouwsteen voor het maken van verschillende kunststoffen, maar wordt in de natuur niet als product van micro-organismen aangetroffen. Inmiddels is het gelukt om uit de grondstof suiker honderden grammen butaandiol per liter te maken. Dit wordt nu door het Duitse bedrijf BASF op industriële schaal geïmplementeerd.

Schadelijk voor het milieu?

Bij de inzet van synthetische biologie in de industriële biotechnologie worden micro-organismen soms voorzien van 'trucs' in hun stofwisseling die nog niet bekend waren uit de natuur. In verreweg de meeste gevallen bieden deze nieuwe trucs geen enkel voordeel voor het overleven van het betreffende micro-organisme in de natuur. Integendeel, het is doorgaans erg moeilijk om te zorgen dat een micro-organisme dat grote hoeveelheden van een industrieel relevant product maakt, niet razend-snel dit vermogen verliest tijdens de productie. De zorg dat zo'n genetisch gemodificeerd micro-organisme kan leiden tot ecologische problemen bij vrijkomen in de natuur is dan ook vrijwel altijd verwaarloosbaar. Desalniettemin is onderzoek aan en toepassing van genetisch gemodificeerde micro-organismen gebonden aan strenge regels. Twee belangrijke uitgangspunten hierbij zijn dat er geen levende cellen van het micro-organismen in de natuur terecht mogen komen en dat, als dat toch per ongeluk zou gebeuren, het genetisch gemodificeerde micro-organisme zo is ontworpen dat het niet in staat is zich in de natuur te handhaven.

Het eerste synthetische genoom

M*ycoplasma genitalium* is een onder primaten vrij algemeen voorkomende bacterie. Zoals de soortnaam al suggereert is het een bacterie die via onbeschermd geslachtsverkeer tussen mensen kan worden overgedragen. Een infectie met *M. genitalium* kan wat vervelende effecten hebben, zoals urineweginfecties, maar die zijn vrij eenvoudig met antibiotica te bestrijden. Die 'geslachtsziekten' zijn dan ook niet de reden dat *M. genitalium* wereldberoemd is geworden. Die faam dankt de bacterie vooral aan het Amerikaanse J. Craig Venter Institute.

In 2008 publiceerde de groep van DNA-onderzoeker Venter hoe zij als eerste het complete genoom van *M. genitalium* wisten te synthetiseren in het lab. Dat zij daarvoor juist deze bacterie kozen was geen toeval: hij staat bekend als een van de organismen met het kleinste genoom van alle levende organismen: 'slechts' een kleine 600 duizend baseparen groot.

De publicatie door het instituut van Venter in het tijdschrift *Science* was met recht een doorbraak in de synthetische biologie. Niet alleen omdat nooit eerder DNA moleculen van deze omvang waren geconstrueerd, maar zeker ook vanwege de snelheid waarmee dit was gedaan. En het was ook geen gelukstreffer. Dezelfde onderzoeksgroep wist in 2010 een soortgelijk synthetisch genoom te construeren en te kloneren in de bacterie *M. capricolum*. Deze bacterie met enkel synthetisch DNA groeide gewoon op de voedingsbodems in het lab zonder verdere uiterlijke bijzonderheden. De verschillende technieken die voortvloeiden uit dit

werk gelden nu als standaard onderdelen van de gereedschapskist van synthetisch biologen.

Begrip

Het werk van Venter en collega's is veel meer dan *toys for the boys* in het genetica-lab. Het heeft de onderzoekers allereerst een stap dichterbij gebracht bij het begrijpen van de informatie die is opgeslagen in het DNA en het beantwoorden van de vraag welke genen essentieel zijn voor leven. Het stelt onderzoekers in staat het originele genoom van cellen te vervangen door een 'gereduceerd' synthetisch genoom, met daarin de minimale set van genen die nodig zijn voor zelfstandig leven.

Naast deze fundamenteel wetenschappelijke toepassing worden de ontwikkelde technieken nu ook gebruikt voor de genetische optimalisatie van micro-organismen die worden gebruikt in industriële processen, bijvoorbeeld bij de productie van biobrandstoffen of malariamedicijnen, zoals eerder beschreven in dit hoofdstuk.

Kleine stukjes

Doordat chemische synthese van grote DNA fragmenten niet nauwkeurig is, konden bestaande DNA-synthesebedrijven het genoom van 582.970 baseparen van *M. genitalium* niet zomaar synthetiseren. De onderzoekers lieten daarom het genoom in 101 kleine, losse fragmenten synthetiseren, elk ongeveer 6.000 baseparen lang. Tot zo ver niets revolutionairs aan het begin van de eenentwintigste eeuw. Veel belangrijker en uitdagender was het aan elkaar plakken van deze fragmenten tot een compleet genoom.



In 2009 ontving Craig Venter de National Medal of Science van president Obama voor zijn bijdrage aan de moleculaire en de synthetische biologie.

Hiervoor ontwikkelde onderzoeker Dan Gibson van het Instituut een speciale knip-en-plak-methode op basis van drie enzymen: een exonuclease, een polymerase en een ligase. In de gecreëerde fragmentjes werd ook een speciaal stukje DNA voor *E. coli* gebouwd, waardoor het DNA naar deze bacterie getransformeerd kon worden voor opslag en vermeerdering. Deze techniek staat nu bekend als de Gibson Assembly en wordt inmiddels over de hele wereld gebruikt (Er is zelfs een liedje aan gewijd, te vinden via youtube onder de zoekterm 'Gibson Assembly').

De fragmenten uit de Gibson Assembly werden aaneengesmeed tot steeds grotere fragmenten die uiteindelijk niet meer stabiel bleven in *E. coli*.

Voor opslag en vermeerdering van de laatste, grote stukken DNA werd dan ook gezocht naar een alternatief. Dat werd gevonden in bakkersgist. Om uiteindelijk het hele genoom van *M. genitalium* in elkaar te zetten werden vier fragmenten van 144 kb getransformeerd naar gistcellen die er één 576 kb fragment van maakten. Het zo gesynthetiseerde genoom werd vervolgens in het lab 'gelezen' (gesequenced). Het bleek precies zo te zijn zoals men het had ontworpen.

Dezelfde onderzoekers wisten deze aanpak te reproduceren met het genoom van *Mycoplasma mycoides*. Dit gesynthetiseerde genoom transplanteerden zij naar *Mycoplasma capricolum*, een bacterie uit dezelfde familie. Een analyse van dit getransformeerde organisme liet zien dat het volledig aangestuurd werd door het kunstmatig gefabriceerde genoom, zonder dat basale eigenschappen zoals morfologie of vitaliteit waren veranderd. Sindsdien vormen de in dit werk ontwikkelde stappen de basis voor nieuwe technieken in synthetische biologie.

Harmen van Rossum en Tim Vos

De medische wetenschap staat voor diverse grote uitdagingen. Aan problemen als resistente bacteriën, te dure malariamedicijnen of slecht begrip van de biologie achter ziekten kan synthetische biologie mogelijk een belangrijke bijdrage leveren.



Synthetische biologie in de geneeskunde

■ STEFAN DE KOK

MICRO-ORGANISMEN SPELEN een cruciale rol in onze gezondheid, vaker positief dan negatief. Een goede darmflora is bijvoorbeeld essentieel voor de vertering van voedsel en voor de algehele gezondheid. Vooral de dikke darm zit vol met verschillende bacteriën; tot wel duizend soorten. Een volwassen persoon draagt normaliter tussen de één en drie kilo bacteriën met zich mee. Een bacterie is veel kleiner dan een menselijke cel en daardoor bevat ons lichaam ongeveer tien keer meer bacteriële cellen (10^{14}) dan menselijke cellen (10^{13}). Deze bacteriën vervullen een aantal essentiële functies, waaronder productie van foliumzuur (vitamine B9) en biotine (vitamine H).

Tegelijk kunnen micro-organismen ook een bedreiging vormen voor de gezondheid door het veroorzaken van kleine en grote problemen; van lokale ontstekingen tot tuberculose, tetanus, pest, voedselvergiftiging of longontsteking. Een aantal bacteriën scheidt ook gifstoffen (toxinen) uit die een directe impact hebben op het menselijk lichaam. Zo scheidt *Vibrio cholerae* het choleratoxine uit. Dit toxine zorgt voor diarree en ernstig uitdroging.

Een van de meest dodelijke toxines voor mensen wordt uitgescheiden door *Clostridium botulinum*.

Dit botulinetoxine, tegenwoordig bekend als 'botox', breekt een eiwit af dat essentieel is voor de communicatie tussen zenuwcellen. Het zorgt daarmee voor een vorm van verlamming: botulisme. Interessant genoeg wordt die verlamming tegenwoordig plaatselijk bewust opgewekt door botox in lage doses in te spuiten in de rimpels van een verouderende huid.

Productie van het eerste antibioticum

Wanneer het menselijk afweersysteem niet voldoende effectief is bij het bestrijden van schadelijke bacteriële infecties kan sinds 1928 de hulp worden ingeroepen van antibiotica. In dat jaar werd het eerste antibioticum, penicilline, ontdekt door de Britse arts en microbioloog Alexander Fleming. Het viel hem – bij toeval – op dat op een petrischaal met *Staphylococcus* bacteriën, die per ongeluk open was blijven staan, een schimmel was gaan groeien. Rondom deze schimmel, later geïdentificeerd als *Penicillium chrysogenum*, was een kring ontstaan waarin geen bacteriën groeiden. Fleming concludeerde hieruit dat de schimmel een stof uitscheidt die de bacteriegroei remt. Het onbekende molecuul werd penicilline genoemd. Later bleek dat dit penicilline een enzym remt dat betrokken is bij de aanmaak van de celwand van

veel bacteriën. Omdat dierlijke cellen geen celwand hebben, heeft penicilline ook geen negatief effect op menselijke cellen.

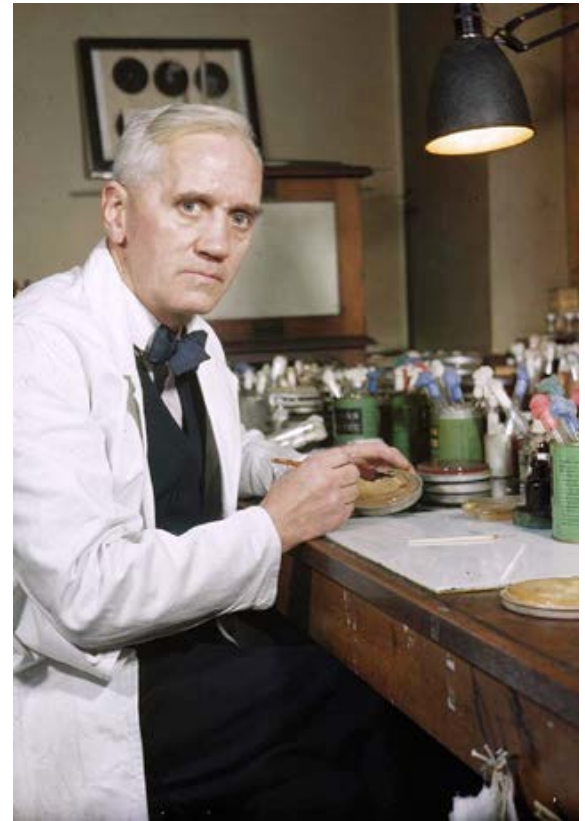
Niet lang na de ontdekking van de antibacteriële werking van penicilline, werd het middel ingezet als medicijn om bacteriële infecties te bestrijden. Een probleem daarbij was dat een kweek van *Penicillium chrysogenum* slecht zeer kleine hoeveelheden penicilline produceert, soms nauwelijks genoeg voor behandeling van één enkele patiënt. Door optimalisatie van het productieproces lukte het toch om miljoenen doses te produceren, op tijd voor de behandeling van de gewonden die vielen bij de invasie van Normandië tijdens de Tweede Wereldoorlog.

Optimalisatie door middel van klassieke biotechnologie

De schimmel *Penicillium chrysogenum* produceert van nature slechts kleine hoeveelheden penicilline. Verhoging van de productie van penicilline werd in eerste instantie bereikt door willekeurige veranderingen aan te brengen in het DNA van de schimmel, bijvoorbeeld door blootstelling aan ultraviolet licht of chemicaliën. De meeste veranderingen op DNA-niveau hebben geen effect op de productie van penicilline, maar een klein deel van de mutaties zal de productie verhogen. Door zeer grote aantallen van zulke mutanten te testen, werden verbeterde stammen geïdentificeerd en gebruikt voor de volgende ronden van mutaties en testen.

In een periode van meer dan vijftig jaar is, onder andere door de Nederlandse bedrijven Gist Brocades en DSM, op deze manier de productie van penicilline meer dan duizendvoudig verhoogd. Daarnaast werd ook de vorm van de cellen veranderd, waardoor ze makkelijker in een vloeibaar groeimedium werden te kweken. Tot op de dag van vandaag worden deze stammen gebruikt voor industriële productie van penicilline. Deze aanpak

Alexander Fleming (1881 - 1955), de ontdekker van het eerste antibioticum.



In deze petrischaal groeien geen bacteriën rond de stipjes met schimmel/antibiotica.

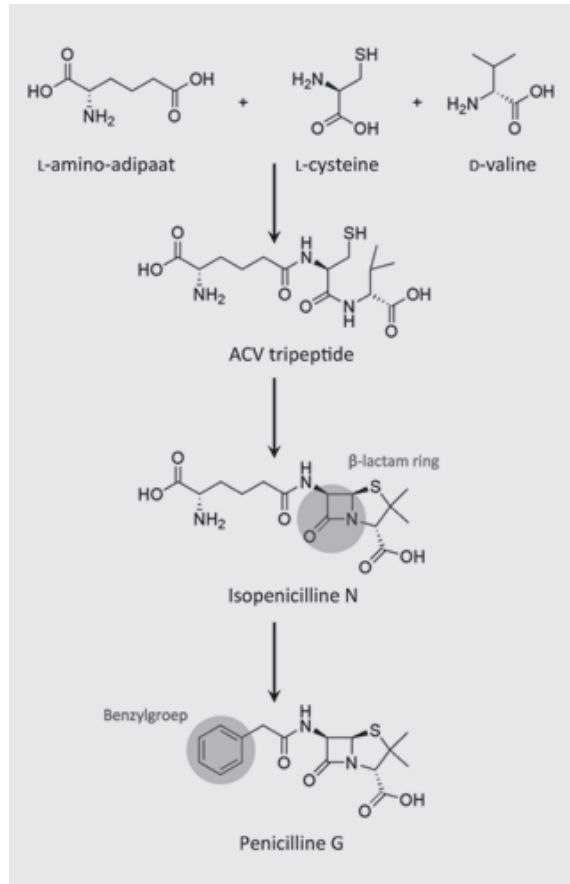


van zogenoemde mutagenese en vervolgens testen, en de bijbehorende gestage vooruitgang is karakteristiek voor de 'klassieke' biotechnologie.

Met behulp van nieuwe biologische analysetechnieken, zoals het snel en goedkoop kunnen 'lezen' van de DNA-volgorde van micro-organismen, weten we nu welke veranderingen in het DNA van *Penicillium chrysogenum* hebben plaatsgevonden tijdens de klassieke stamverbetering. Uit deze analyses blijkt dat in de geselecteerde stammen meerdere kopieën, tot wel vijftig, van de genen voor penicillinevorming aanwezig zijn. Daarnaast blijkt de regulatie van deze genen veranderd, wat resulteert in een nog hogere expressie van alle

Penicilline kwam voor de soldaten in WOII als een zegen.

De vorming van penicilline.



genen en eiwitten voor penicillinevorming, dus meer productie per gen. Ook blijkt de centrale stofwisseling van *P. chrysogenum* veranderd, waardoor er meer toevoer is van de bouwstoffen voor penicillinevorming.

Resistente bacteriën

De effectiviteit van antibiotica wordt doorgaans snel verminderd door resistentie van de te bestrijden bacteriën. Bacteriën wisselen onderling regelmatig stukken DNA uit via zogenoemde 'horizontale genentransfer'. Zo ook de genen die coderen voor antibioticumresistentie. In het geval van penicillineresistentie hebben bacteriën een stuk DNA opgenomen dat codeert voor een enzym



De productie van penicilline in een vergistingstank van DSM in Delft.

dat de karakteristieke β -lactamring van penicilline openbreekt. Daardoor is penicilline niet meer effectief in het remmen van bacteriële groei en dus ook niet in het behandelen van infecties.

Bij penicillineresistentie kunnen alternatieve antibiotica met een ander werkingsmechanisme worden gebruikt, zoals het remmen van de bacteriële eiwitsynthese (door aminoglycosiden en macroliden), het remmen van bacteriële DNA-synthese (door chinolonen) of het destabiliseren van de bacteriële celwand (door bijvoorbeeld vancomycine). Maar ook tegen deze alternatieve antibiotica kan weer resistentie optreden. Nu eens verandert de bacterie het aangrijpingspunt van het antibioticum, dan weer gebruikt de bacterie ineens een ander type stofwisseling dat niet gevoelig is voor het antibioticum. Soms wordt het antibioticum ook actief door de bacterie de cel uitgewerkt.

De laatste jaren worden er steeds meer gevallen beschreven van micro-organismen die resistent zijn tegen alle bekende antibiotica. De multi-

resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacterie is zo'n gevreesde bacterie. Multiresistente bacteriën vormen een grote bedreiging voor de gezondheidszorg omdat infecties van deze bacteriën nauwelijks nog kunnen worden bestreden.

Synthetische oplossingen voor resistentie

Het subtiel veranderen van de moleculaire structuur van antibiotica kan hun effectiviteit tegen (resistente) bacteriën soms weer verhogen. Vervanging van de benzyl-groep van penicilline-G door andere zijketens resulteert bijvoorbeeld in andere antibiotica, zoals ampicilline en amoxycilline. Die hebben weer een eigen effectiviteit. En vervolgens weer eigen resistentieproblemen.

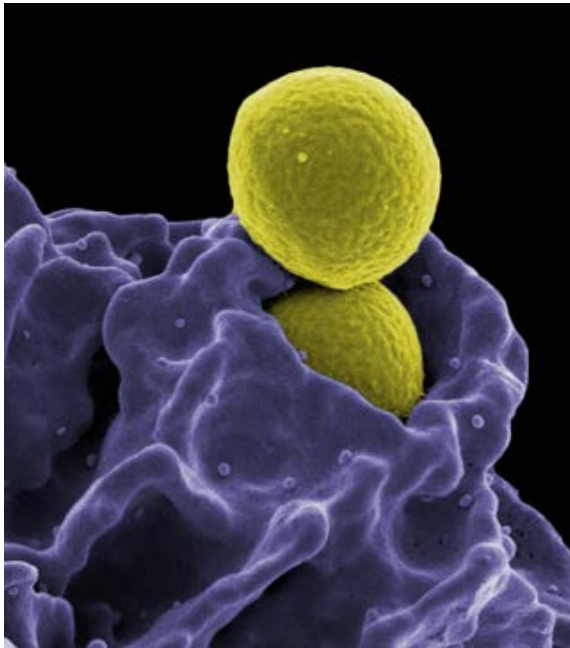
De zijketens van antibiotica kunnen onder andere met behulp van chemische reacties worden gewijzigd. Die methode is relatief duur en resulteert ook in 'chemisch afval'. Veel eleganter lijkt het dan ook om het micro-organisme dat antibiotica produceert te modificeren met behulp van synthetische biologie. Zo is al een penicillineproducerende *Penicillium chrysogenum* stam 'omgebouwd' tot een cephalosporineproducent. Daarvoor werden twee genen geïntroduceerd uit de bacterie

die verantwoordelijk is voor de productie van cephalosporine. Op deze manier wordt gebruik gemaakt van de bekende capaciteit van *Penicillium chrysogenum* om op grote schaal antibiotica te produceren, in plaats van het ontwikkelen van een

compleet nieuw productieproces gebaseerd op andere micro-organismen.

Voor de ontwikkeling en optimalisatie van producerende micro-organismen zijn doorgaans meerdere ronden van genetische modificatie

Het subtiel veranderen van een molecuul kan een antibioticum weer effectief maken



Als geen antibioticum meer werkt, zoals tegen deze (gele) MRSA-bacterie, dan kun je alleen nog maar hopen dat de eigen afweer, zoals deze (paarse) neutrofiële bloedcel de bacteriën verzwelgt.

nodig. Het is immers moeilijk te voorspellen welke ingrepen nodig zijn om optimale productie te bereiken. Schimmels zoals *Penicillium chrysogenum* zijn echter niet eenvoudig genetisch te modificeren, wat de snelheid van vooruitgang beperkt. De introductie van de genen die verantwoordelijk zijn voor antibioticavorming in een genetisch eenvoudig toegankelijke bacterie of gist biedt dan ook een eenvoudig en aantrekkelijk alternatief.

In 2009 is het Groningse wetenschappers gelukt om de gist *Hansenula polymorpha* via synthetische biologie te 'herprogrammeren' om penicilline te produceren. Ze introduceerden daarvoor de genen uit *Penicillium chrysogenum* in de gist. Het werd een belangrijk *proof of principle*. De vorming van penicilline bleek vergelijkbaar met de originele geïsoleerde *Penicillium chrysogenum*. Verdere optimalisatie is nog vereist voordat allerlei alternatieve antibiotica op grote schaal kunnen worden geproduceerd.

Sneller en gericht antibiotica ontwerpen

Terwijl de 'klassieke' optimalisatie van penicillineproductie, via mutagenese en testen, vele tientallen jaren duurde, biedt synthetische biologie nu de mogelijkheid om in enkele jaren de productie tot een veelvoud te verhogen via gerichte genetische modificatie. Gebaseerd op de kennis van verbeterde penicillineproductie in *P. chrysogenum*, kunnen we gisten en bacteriën nu relatief eenvoudig 'herprogrammeren' tot penicillineproductenten, bijvoorbeeld door introductie van meerdere kopieën van de genen voor penicillinevorming, uitschakeling van reacties die leiden tot bijproducten, en aanpassing van de centrale stofwisseling om meer aanvoer van bouwstenen te ondersteunen.

Voor al de mogelijkheid om meerdere genen via automatisering tegelijk en in verschillende combinaties aan te passen heeft de ontwikkeling en optimalisatie van zulke gemodificeerde micro-organismen aanzienlijk versneld. Daarnaast kunnen deze micro-organismen steeds eenvoudiger worden 'omgebouwd' voor de productie van alternatieve antibiotica, door de genen voor penicillineproductie te verwijderen en genen voor productie van een ander antibioticum te introduceren. Op deze manier draagt synthetische biologie bij aan versnelde ontwikkeling van alternatieve antibiotica die zeer belangrijk zijn om de bacteriën vóór te blijven in de wedloop.

Synthetische biologie tegen malaria

Een belangrijke categorie medicijnen, zoals de pijnstillers aspirine en morfine en de stimulantia cafeïne, nicotine en cocaïne, is gebaseerd op extracten uit planten. In veel gevallen worden deze extracten al eeuwen gebruikt in de kruidengeneeskunde. Zo ook extracten van de zomeralsem (*Artemisia annua*) die worden gebruikt bij de behandelingen tegen de malariaparasiet *Plasmodium falciparum*. In 1972 werd ontdekt dat artemisinine de actieve stof is tegen de malariaparasiet. Artemisinine werd traditioneel gewonnen via extractie uit de plant, maar de opbrengst varieert daarmee van jaar tot jaar. Dat heeft niet alleen prijsfluctuaties tot gevolg maar maakt het ook lastig om op grote schaal artemisinine te winnen.

Artemisinine kan ook via een chemisch proces worden gemaakt. Dat proces is erg duur en resulteert in allerlei chemisch afval. Omdat malaria vooral op grote schaal voorkomt in arme regio's, is

het belangrijk dat malariabehandelingen in grote hoeveelheden en voor een lage prijs beschikbaar zijn.

Malariamedicijn uit gist

Sinds 2005 werken wetenschappers van het Californische biotechnologiebedrijf Amyris aan de microbiële productie van artemisinine. Ze doen dat op basis van eerder onderzoek van de Berkeley Universiteit en ze worden in hun werk financieel gesteund door een beurs van het Bill & Melinda Gates fonds.

Artemisinezuur is gerelateerd aan artemisinine en kan via een chemische reactie, met behulp van licht, worden omgezet in de stof die effectief is tegen de malariaparasiet. Microbiële productie van artemisinezuur in grote reactorvaten, in plaats van de plantaardige productie van artemisinine via zomeralsem op een akker, biedt de mogelijkheid tot continue productie van grote hoeveelheden malariamedicijnen. Omdat er geen micro-organismen bekend zijn die artemisinezuur produceren, is eerst een micro-organisme 'omgebouwd' met behulp van synthetische biologie. Hiertoe zijn de genen die in de zomeralsem plant verantwoordelijk zijn voor de vorming van artemisinezuur, geïntroduceerd in *Saccharomyces cerevisiae*. Dit bakkersgist staat sinds het begin van de genetische modificatie bekend als een organisme dat eenvoudig is te modificeren.

Optimaliseren van een gen

Binnen een gen coderen zogenaemde codons (combinaties van drie van de vier mogelijke DNA-letters C, T, A of G,) voor de verschillende aminozuren die uiteindelijk een eiwit vormen. Er zijn meer verschillende codons ($4^3 = 64$) mogelijk dan het totaal aantal aminozuren (20). In de genetische praktijk blijken de meeste aminozuren dan ook gecodeerd te kunnen worden door meerdere codons. Daarmee kunnen verschillende DNA-volg-

Zomeralsem op een akker ...





... en in het laboratorium.
De cruciale genen van
de plant zijn uiteindelijk
overgezet in gist.

ordes ook coderen voor exact hetzelfde eiwit.

Verscheidende organismen hebben hun eigen voorkeur voor het gebruik van codons en daarom kan het lastig zijn om plantengenen functioneel in gist tot expressie te brengen. Synthetisch biologen analyseren daarom routinematig met behulp van computermodellen wat de optimale DNA-volgorde is om een bepaald eiwit tot expressie te brengen in een bepaald micro-organisme. Vervolgens wordt deze DNA-volgorde (met behulp van zogenoemde gensynthese) chemisch geproduceerd en tot expressie gebracht. Het gebruik van synthetische genen kan de expressie van eiwitten aanzienlijk verbeteren. Daarnaast biedt synthetisch DNA bijvoorbeeld de mogelijkheid om specifieke mutaties te introduceren, en om verschillende eiwitten aan elkaar te plakken.

Introdutie van deze geoptimaliseerde plantengenen heeft inmiddels geresulteerd in de productie van artemisinezuur door bakkersgist. Met behulp van synthetische biologie is het dus mogelijk om een stof die normaliter alleen door planten wordt gemaakt, te produceren in een bioreactor vol genetisch gemodificeerde gistcellen met voornamelijk suiker als bouwstof.

Om de productie van artemisinezuur verder te verhogen was nog een aantal aanpassingen nodig. Ten eerste bleek dat de aanvoer van een 'half-fabriek' van artemisinezuur (farnesyl-pyro-fosfaat, wat via amorfadieen wordt omgezet in artemisinezuur), beperkend was. Daarom moest een deel van de centrale stofwisseling van bakkersgist opnieuw worden geprogrammeerd, zodat een groter deel van de suikers die de gistcellen consumeren wordt

omgezet in farnesyl-pyro-fosfaat in plaats van in het natuurlijke vergistingproduct ethanol.

Dat herprogrammeren van de centrale stofwisseling van bakkersgist bleek nog een lastige uitdaging. Er moesten meer dan tien verschillende enzymatische reacties op elkaar worden afgestemd. Elke individuele enzymatische omzetting kan op vele manieren worden aangepast. Zo kan een gen uit bakkersgist of een ander organisme meer of minder tot expressie worden gebracht, via een of meerdere kopieën en met behulp van meerdere DNA-volgorden. Zelfs als er per enzymatische reactie slechts 4 genetische modificaties worden getest, dan resulteert dit in meer dan een miljoen (4^{10}) mogelijkheden. Om sneller goede varianten te genereren, ontwikkelen synthetisch biologen voorspellende computermodellen, methoden om sneller meer varianten te construeren, en methoden en software om varianten beter te karakteriseren en analyseren. Om de capaciteit van genetische modificatie verder uit te breiden, wordt dit proces steeds meer geautomatiseerd, met behulp van software en robots (zie box op p. 20).

Nieuw malariamedicijn van lab naar praktijk

Uiteindelijk is het Amyris gelukt om in slechts enkele jaren een micro-organisme en een proces te ontwikkelen voor productie van meer dan 25 gram artemisinezuur per liter eindproduct, en dat op basis van gewoon suiker! Het volledige proces voor microbiële productie van artemisinezuur en de chemische omzetting naar artemisinine wordt door het farmaceutische bedrijf Sanofi-Aventis opgeschaald en levert nu al jaarlijks 100 miljoen behandelingen tegen malaria op. Dit ontwikkelingstraject illustreert de mogelijkheden die synthetische biologie biedt in de ontwikkeling van processen voor goedkope en stabiele productie van bestaande en nieuwe medicijnen.

Gist als proefkonijn bij medicijnontwikkeling

Het begrijpen van de biologische processen achter ziekten is cruciaal om behandelingen en medicijnen te ontwikkelen. Omdat zulke processen soms lastig te bestuderen zijn in mensen, worden hiervoor modelorganismen gebruikt. Dat kunnen hogere dieren zijn, zoals proefkonijnen of laboratoriumratten, maar ook lagere dieren als fruitvliegjes, rondwormpjes en zelfs gistcellen.

Gisten behoren, net als de mens, tot de klasse van 'eukaryoten' (organismen met cellen met een kern). Al zijn gisten eencellige organismen, ze hebben wel een vergelijkbare celstructuur als mensen. Gisten vormen daarmee een goed modelsysteem voor het bestuderen van allerlei cellulaire processen, waaronder DNA-replicatie, celdeling en eiwitafbraak. Opheldering van de volledige DNA-volgorde van mensen (ongeveer 25.000 genen) en gisten (6.000 genen) liet al zien dat bijna de helft van de gistgenen in vergelijkbare vorm bij de mens voorkomt. Ongeveer een kwart van de genen die gerelateerd zijn aan menselijke ziekten komt ook voor in gist. Bovendien zijn gisten makkelijk te kweken in een laboratorium en zijn ze eenvoudig genetisch te manipuleren en te analyseren. Ze vormen daarmee een goed modelorganisme. Vooral de hoge groeisnelheid - gisten delen elke 2 tot 3 uur - maakt het mogelijk om bijvoorbeeld verouderingsprocessen te bestuderen over vele generaties.

De mogelijkheid om in gist eenvoudig enkele of meerdere genen te verwijderen of manipuleren met behulp van synthetisch biologische technieken, heeft veel bijgedragen aan het begrijpen van cellulaire processen. Zo is er een collectie beschikbaar van ongeveer 5000 bakkersgiststammen, waarin alle niet-essentiële genen zijn verwijderd. Door de kenmerken van deze zogenoemde deletiestammen te analyseren, kan de functie van

Collecties van gemodificeerde giststammen leren veel over de functies van individuele genen.



het verwijderde gen worden opgehelderd. Zo zal een stam waarin een gen voor DNA-reparatie is verwijderd gevoelig zijn voor bestraling met UV-licht. DNA-reparatie speelt een belangrijke rol in de voorkoming van kanker. Met behulp van deze deletiestammen kan dus ook belangrijke kennis worden verworven over de cellulaire processen die tot kanker kunnen leiden.

Niet alleen de functie van individuele genen kan op deze manier worden bestudeerd. Met behulp van zogenoemde *synthetic genetic arrays* kan de interactie tussen een bepaald gen en alle andere gistgenen worden bestudeerd.

Omdat gisten makkelijk te kweken zijn, kunnen er grote aantallen experimenten tegelijk worden uitgevoerd. Dergelijke *high-throughput screening* wordt routinematig gebruikt om het effect van

(mogelijke) medicijnen en andere kleine moleculen op bepaalde cellulaire processen te bestuderen, bijvoorbeeld in stammen waarin een bepaalde functie is uitgeschakeld of veranderd. Op deze manier hopen wetenschappers nieuwe medicijnen te identificeren. Er zit ook een nadeel aan deze methode. Van nature werkt gist veel medicijnen actief de cel uit, waardoor ze weinig effect hebben op de gistcel. Om dit te omzeilen zijn giststammen gemaakt waarin de twee belangrijkste eiwitten verantwoordelijk voor export van medicijnen (Pdr5 en Snq2) zijn uitgeschakeld. Daarnaast zijn stammen geconstrueerd zonder het gen ERG6, waardoor hun membraan beter doorlaatbaar is geworden voor medicijnen. Deze synthetische giststammen blijken beter geschikt voor *high-throughput screening*.

Gist bevat niet altijd de genen die in mensen

tot een bepaalde ziekte leiden. Toch kan je ook deze ziekten in gist bestuderen. Je kunt de ziekte bijvoorbeeld ‘nabootsen’ door een of meerdere menselijk eiwitten in gist tot expressie te brengen. Als zo’n eiwit in gist tot zeg, een bepaald groeidefect leidt, kan vervolgens een groot aantal chemische stoffen worden getest om te zien of zij dit groeidefect misschien opheffen. Dat zou ze tot een potentieel medicijn maken voor de betreffende ziekten. Op deze manier zijn onder andere al modelsystemen gemaakt voor de ziekten van Huntington, Parkinson en Alzheimer. Synthetische biologie draagt op deze manier bij aan het begrijpen van deze ziekten en het ontwikkelen van nieuwe medicijnen.

Menselijke eiwitten uit gist en bacteriën

Insuline is een eiwithormoon dat door cellen in de alvleesklier wordt geproduceerd. Insuline speelt een belangrijke rol in het reguleren van suikerstofwisseling in het menselijk lichaam. Bij patiënten met type 1 diabetes wordt te weinig insuline aangemaakt, waardoor de suikerconcentratie in het bloed te hoog wordt. Toediening van insuline kan de bloedsuikerspiegel herstellen en zo de gevolgen van type 1 diabetes compenseren.

De effectiviteit van insuline werd ontdekt in de jaren twintig door de stof te extraheren uit de alvleesklier van honden en vervolgens toe te dienen aan diabetespatiënten. Later werden hiervoor ook alvleesklieren van paarden en varkens gebruikt. Dit insuline was echter niet erg zuiver en zorgde ook voor allergische reacties. Bovendien was het lastig om grote hoeveelheden insuline te verkrijgen. Ondanks alle praktische en ook ethische bezwaren duurde het nog lang voor de stof geproduceerd kon worden zonder gebruik te maken van dieren. Pas in 1978 slaagden wetenschappers bij het Amerikaanse bedrijf Genentech erin om het menselijk gen voor insulineproductie in de *E. coli* bacterie tot expressie te brengen en

Productie van medicinale eiwitten kan ook met behulp van cellen uit de eierstokken van Chinese hamsters.



op deze manier insuline te produceren via een fermentatieproces in een bioreactor. Deze technologische doorbraak markeerde het begin van de ‘moderne biotechnologie’. Insuline kon vanaf dat moment op grote schaal en in hoge zuiverheid worden geproduceerd.

De eerste ‘biotech insuline’ kwam in 1982 op de markt. Sindsdien wordt alle insuline geproduceerd met behulp van genetisch gemodificeerde *Escherichia coli* of met hulp van de gist *Saccharomyces cerevisiae*.

Eiwitten bestaan uit een keten van aminozuren. Daar worden op specifieke plekken eventueel suikergroepen aan vastgemaakt. Dat zogenoemde glycosyleringspatroon van eiwitten is nog een grote uitdaging in het produceren van medicinale eiwitten met behulp van microbiële productieprocessen. Micro-organismen, zoals bakkersgist, verschillen van menselijke cellen in het type suikers dat wordt toegevoegd en de structuur van de uiteindelijke suikergroepen op het eiwit. Eiwitten met een afwijkend glycosyleringspatroon kunnen in het menselijk lichaam minder effectief of stabiel zijn. Veel medicinale eiwitten worden tegenwoordig dan ook geproduceerd met behulp van menselijke of dierlijke cellijnen, bijvoorbeeld

uit de eierstokken van Chinese hamsters. Zulke cellijnen groeien echter langzaam en zijn lastig om mee te werken.

Recent biotechnologisch onderzoek richt zich op het 'herprogrammeren' van micro-organismen, zodat ze eiwitten glycosyleren op een manier die meer lijkt op menselijke cellen. Zo is in de gist *Pichia pastoris*, die veel wordt gebruikt voor de productie van menselijke eiwitten, geanalyseerd welke genen verantwoordelijk zijn voor het toevoegen van teveel of verkeerde suikergroepen. Vervolgens zijn deze genen uitgeschakeld en zijn genen vanuit een schimmel en een andere gist geïntroduceerd, die zorgen voor het juiste glycosyleringspatroon. Op deze manier draagt synthetische biologie bij aan eenvoudigere productie van medicinale eiwitten met goede effectiviteit en stabiliteit.

Toekomst

De bijdrage van de synthetische biologie aan de medische wetenschap zal de komende jaren naar verwachting snel groeien. Zo wordt er gewerkt aan nieuwe, lokale behandelingen van bacteriële infecties. Veel medicijnen worden oraal toegediend, waardoor het hele lichaam wordt blootgesteld aan het medicijn, ook de plekken waar het medicijn helemaal niet actief hoeft te zijn. Met behulp van synthetische biologie wordt gekeken of er ook lokale bestrijding van *Pseudomonas aeruginosa* infecties mogelijk is. Hiervoor is in 2013 een *Escherichia coli* bacterie geprogrammeerd om, met behulp van een specifieke sensor, moleculen te herkennen die de *Pseudomonas* bacteriën uitscheiden. Daarnaast is die *E. coli* geprogrammeerd om, zodra zulke pseudomonasmoleculen worden gedetecteerd, in de richting van de *Pseudomonas* bacteriën te zwemmen. Vervolgens maakt de geprogrammeerde *E. coli* een gifstof die de *Pseudomonas* doodt. Dit concept is al zeer effectief gebleken in modelsystemen. De veiligheid en de werkzaamheid in mensen moet nu worden onderzocht.

Repareren van kapotte genen

Een andere potentiële ontwikkeling binnen de synthetische biologie is het aanpassen van DNA in menselijke cellen. Ziekten als cystische fibrose of sikkelcelanemie worden veroorzaakt door een enkele mutatie in het DNA van de patiënten. Wellicht kunnen deze mutaties in de toekomst worden gerepareerd? Daarnaast kunnen ernstige infecties met virussen als HIV in de toekomst misschien worden voorkomen door in te grijpen in het DNA van de mens. Het gen CCR5 bijvoorbeeld, heeft in de mens – voor zover bekend – geen essentiële functie. Het wordt wel gebruikt door HIV om menselijke afweercellen (T-helpercellen) te infecteren en deze vervolgens te vernietigen. Daarom is een persoon die geïnfecteerd is met HIV op een gegeven moment niet meer in staat om virussen en bacteriën onschadelijk te maken. Mensen met een specifieke mutatie in het CCR5-gen zijn resistent gebleken tegen de meeste HIV-varianten. Dat gegeven bracht synthetisch biologen op het idee om T-helpercellen uit het lichaam te halen, de bewuste CCR5-mutatie te introduceren met behulp van 'DNA-chirurgie', en de cellen uiteindelijk weer terug in het lichaam te brengen. De eerste resultaten van deze experimentele behandeling zijn veelbelovend.

Van food naar farma

NISINE IS een stof die van nature wordt uitgescheiden door melkzuurbacteriën. Nisine maakt dodelijke gaatjes in de celmembraan van andere bacteriën. Dit zogenoemde peptide – zeg maar: een kleine versie van een eiwit – wordt daarom gebruikt als een natuurlijk conserveermiddel in de voedingsmiddelenindustrie. In dat geval is de stof internationaal bekend onder het ‘E-nummer’ 234.

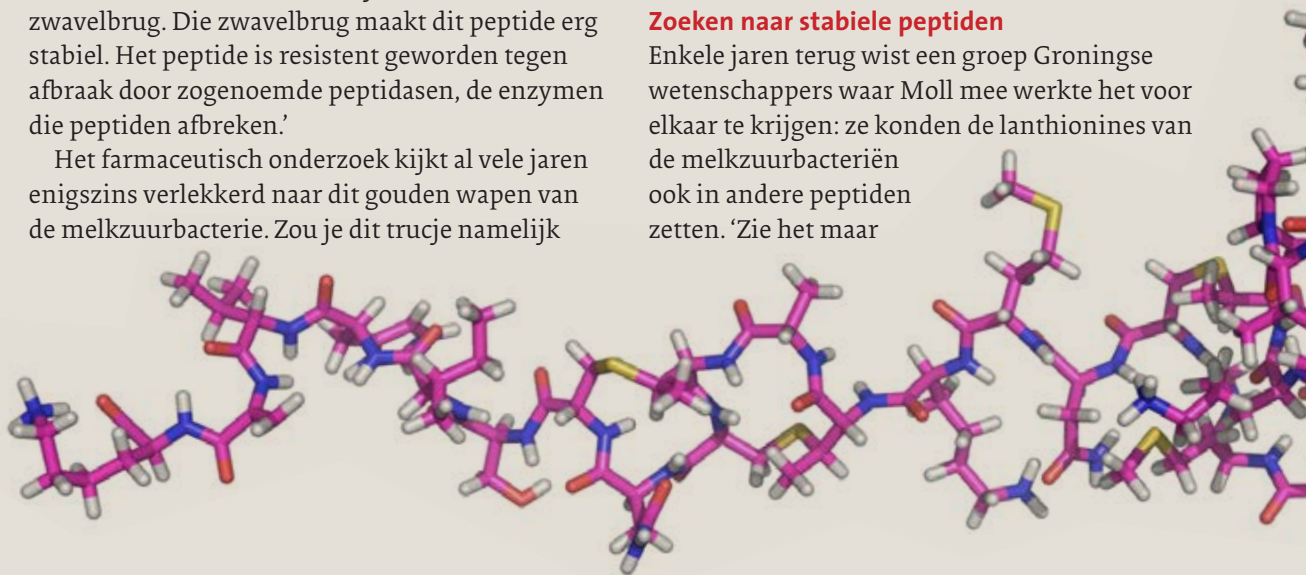
Behalve voor de voedingsmiddelenindustrie is nisine indirect ook heel interessant voor de geneesmiddelenindustrie, zegt dr. Gert Moll, wetenschappelijk directeur van het jonge farmaceutische bedrijf Lanthio Pharma. ‘Nisine is een zogenoemd lantibioticum’, legt Moll uit. ‘Dat betekent dat het een specifiek chemisch structuurelement heeft, dat wordt gevormd door een lanthionine. Dat bestaat weer uit twee alanine aminozuren die verbonden zijn door een mono-zwavelbrug. Die zwavelbrug maakt dit peptide erg stabiel. Het peptide is resistent geworden tegen afbraak door zogenoemde peptidasen, de enzymen die peptiden afbreken.’

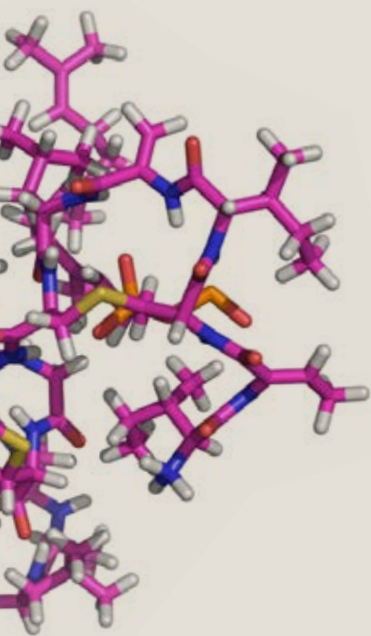
Het farmaceutisch onderzoek kijkt al vele jaren enigszins verlekkerd naar dit gouden wapen van de melkzuurbacterie. Zou je dit trucje namelijk

kunnen kopiëren, dan zou je ook andere peptiden heel stabiel kunnen maken. Moll: ‘Er zijn heel veel interessante receptoren in het lichaam die je zou willen stimuleren of juist remmen om ziekten te bestrijden. Tot op heden worden daarvoor vooral synthetische moleculen gebruikt, in het jargon van de farmaceuten: *small molecules*. Die hebben een groot nadeel. Ze zijn in veel gevallen niet erg specifiek, waardoor ze vaak ook andere receptoren beïnvloeden. Dat betekent in de praktijk dat ze als medicijn dus ook bijwerkingen kunnen hebben. Eigenlijk zou je dus lichaamseigen peptiden willen gebruiken die die bijwerkingen niet hebben. Maar die zijn weer instabiel. Op het moment dat je die lichaamseigen peptiden als medicijn toedient zijn ze soms al binnen enkele seconden afgebroken. Dat probleem zou je kunnen verhelpen door ze, net als nisine, stabiel te maken.’

Zoeken naar stabiele peptiden

Enkele jaren terug wist een groep Groningse wetenschappers waar Moll mee werkte het voor elkaar te krijgen: ze konden de lanthionines van de melkzuurbacteriën ook in andere peptiden zetten. ‘Zie het maar





als legoën', zegt Moll. 'Je neemt een zogenoemd plasmide met de genetische code voor een interessant peptide en brengt dat samen in de melkzuurbacterie *Lactococcus lactis* met een plasmide dat codeert voor het lanthionine-introductorisch enzymstelsel. Een volgende cruciale stap voor het *proof of principle* was dat we in staat waren om de geproduceerde stabiele peptiden ook in heel kleine hoeveelheden te detecteren. Daardoor konden we succesvolle combinaties snel herkennen en dit stelsel verder optimaliseren.'

De synthetisch biologische peptiden hebben enkele belangrijke voordelen, zegt Moll. 'Ze zijn niet alleen heel stabiel; door de chemische "knoop" die erin is gelegd zijn ze ook heel specifiek voor één receptor. Daardoor zullen ze niet ongewild aan andere receptoren binden, en dus minder kans geven op bijwerkingen. Bovendien is het inbouwen van de lanthionine ook een relatief kleine aanpassing aan het originele molecuul. Waar farmaceuten eerder peptiden probeerden te stabiliseren door er bijvoorbeeld grote polyethyleneglycol of suikergroepen aan te hangen, wordt het peptide door de lanthionine-verbinding feitelijk zelfs iets kleiner. De bereikbaarheid van de interessante receptoren in het lichaam komt daarmee niet in het geding.'

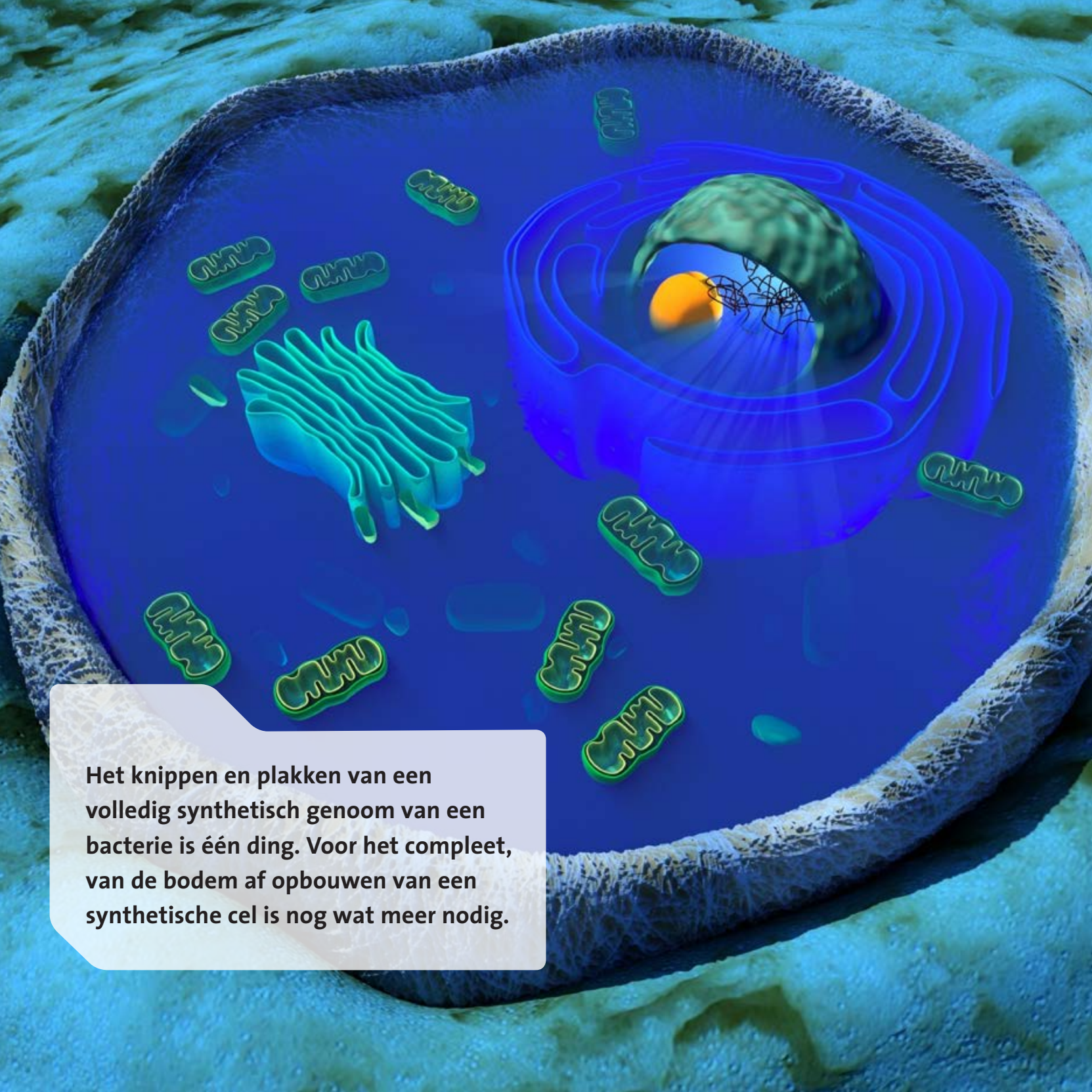
Inmiddels heeft het bedrijf Lanthio Pharma, dat rond de groep onderzoekers werd opgericht, enkele potentieel interessante stabiele peptiden geproduceerd. Moll: 'We hebben de zogeheten preklinische ontwikkeling bijna afgerond voor een peptide dat kan worden ingezet tegen orgaanfibrose, een ziekte die op dit moment niet goed

behandelbaar is. In 2015 zal de eerste klinische fase met dit peptide starten.'

Eerste stap in productie van medicijnen

Het potentieel voor deze synthetisch biologische techniek is groot, denkt Moll. 'Samen met het Duitse bedrijf MorphoSys willen we zogenoemde *libraries* van potentieel interessante lanthionine-peptiden screenen. Daarvoor gebruiken we nu een aangepaste versie van de melkzuurbacterie *Lactococcus*. Deze gemodificeerde bacterie draagt de door ons gesynthetiseerde peptiden aan de buitenkant van de celwand. Als we een grote groep van die Lactococci met allemaal verschillende peptiden op hun buitenkant mengen met een interessant target molecuul, dan zien we vanzelf aan welke *Lactococcus* met welk peptide dat molecuul bindt. En het mooie is dan: de genetische code voor dat betreffende bindende peptide zit gewoon nog in die bacterie, wat snelle identificatie van het geselecteerde peptide mogelijk maakt.'

Het heeft nog niet veel zin om morgen al naar de apotheek te lopen voor een medicijn op basis van synthetisch biologische peptiden, waarschuwt Moll. 'Het proces van ontwikkeling van medicijnen vergt een lange adem. Als je de fase van proefdieronderzoek hebt gehad volgt nog een lange fase van klinische proeven bij mensen. De tijd tussen een idee en een medicijn kan zomaar tien jaar zijn, en wij zijn nu sinds 2010 met dit concept bezig. Enorm spannend is het allemaal al wel!'



Het knippen en plakken van een volledig synthetisch genoom van een bacterie is één ding. Voor het compleet, van de bodem af opbouwen van een synthetische cel is nog wat meer nodig.

Van de bodem af een cel opbouwen

■ ROB BUITER

IN EEN donkere kamer in haar Delftse laboratorium laat professor Nynke Dekker een van haar technische paradepaardjes zien: een microscoop. Nou ja, het is in ieder geval een lens die op een soort objectglaasje kijkt, maar daarmee houdt iedere vergelijking met een gewone microscoop eigenlijk wel op. 'Dit instrument hebben we hier zelf gebouwd', vertelt Dekker. 'Het hart is dit magneetje dat we vlak boven het objectglaasje kunnen laten bewegen. Daarmee manipuleren we de vloeistof op het objectglaasje.' Op het computerscherm naast de microscoop is te zien wat er onder de magneet ligt: een serie minuscule bolletjes, elk slechts één micrometer groot. 'De bolletjes bewegen onder invloed van de magneet daarboven. Door die bewegingen te analyseren leren we van alles over de moleculen die we weer ónder die bolletjes hebben geplakt', vertelt Dekker.

De fysica van een enkel molecuul

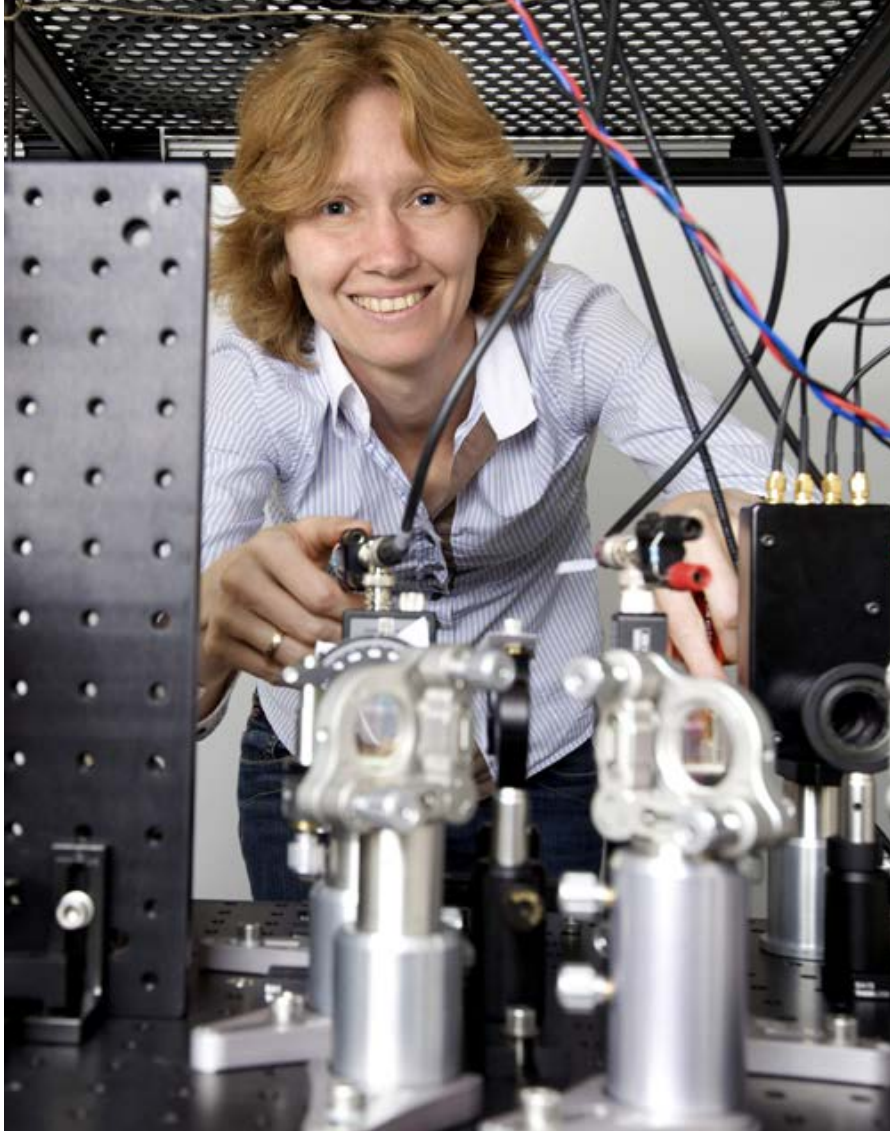
Het vakgebied van Dekker heet in het internationale jargon *single molecule biophysics*. Met haar collega's bestudeert zij dus de natuurkundige eigenschappen van individuele moleculen. 'Dat vakgebied is de jaren negentig ontstaan', vertelt Dekker. 'Om het bij het voorbeeld van de bolletjes onder de microscoop te houden: die hebben we op

een enkel molecuul geplakt dat aan de andere kant weer aan een oppervlak vastzit. Als je met die magneet aan dat bolletje trekt kun je meten hoe hard het bolletje terugtrekt, en dus hoeveel spanning er in het molecuul onder dat bolletje zit. Op dezelfde manier kun je de magneet ook draaien en zo de torsiekracht van het betreffende molecuul bepalen.'

In veel gevallen bestuderen Dekker en haar collega's het 'enkele molecuul' desoxyribonucleïnezuur, beter bekend als DNA. 'We plakken de bolletjes op een stukje enkelstrengs DNA en meten de krachten. Vervolgens laten we bijvoorbeeld een eiwit over de DNA-streng lopen waardoor die wordt gekopieerd. Tijdens dat proces kunnen we, *real time*, meten welke krachten het eiwit op het DNA moet kunnen uitoefenen om te kunnen kopiëren. Hierbij moet je denken aan krachten in piconewtons, oftewel 10^{-12} newton.'

Metten en begrijpen van moleculen

Dekker is van huis uit natuurkundige en staat daarmee op enige afstand van de eigenlijke synthetische biologie. 'Het spannende is wel dat we met ons onderzoek wat meer kwantitatieve analyse in de biologie kunnen brengen. Vanuit de natuurkunde zijn we gewend bijvoorbeeld in absolute krachten te denken, maar die kwantitatieve bena-



dering is in de biologie nog relatief jong. Toch is dat wel essentieel om bijvoorbeeld een levende cel écht te begrijpen.'

Dekker verduidelijkt die potentiële kwantitatieve analyse in de biologie aan de hand van metingen aan celdeling. 'Tijdens een celdeling is het zaak dat de nieuwe cellen ieder een exact gelijk aantal chromosomen erven. Hiervoor moeten ook precies de juiste krachten op de gedupliceerde chromosomen worden uitgeoefend. Wil je een cel

Professor Nynke Dekker:
'De echte uitdaging schuilt in het doorgronden van netwerken.'

fundamenteel begrijpen, dan zul je ook die krachten moeten kennen. Het kunnen ook de krachten zijn die worden uitgeoefend op eiwitten, DNA of RNA tijdens het proces van overschrijven, vertalen of kopiëren van de genetische informatie, of op de moleculen uit de membraan op het moment dat er stoffen in of uit de cel worden gewerkt. In principe kunnen wij als enkel-molecuul-fysici die kennis leveren.'

De echte uitdaging voor Dekker schuilt vandaag de dag niet meer in het meten van de activiteit van enkele eiwitten op DNA. 'Dat kunnen we wel. De uitdagingen liggen meer in het kunnen meten van de activiteit van eiwitcomplexen waarin veel eiwitten met elkaar samen werken.' Ook zijn er grote uitdagingen in de cellulaire biofysica en de systeembioologie. Bijvoorbeeld in het doorgronden van de vele netwerken en netwerkjes die het leven in een cel mogelijk maken.

Écht bouwen van cellen

Met de kennis die vele duizenden wetenschappers in de afgelopen decennia hebben vergaard over de werking van de cel en haar moleculaire componenten ontstaat nu langzaamaan de mogelijkheid om met verschillende moleculaire bouwstenen nieuw biologisch materiaal te bouwen. De heilige graal van synthetisch biologen is het van de grond af opbouwen van een levende cel. 'Daarvoor is het nodig dat je veel meer begrijpt dan alleen de DNA-volgorde uit het genoom', benadrukt de hoogleraar. 'Ik wil bijvoorbeeld niets afdoen aan de prestatie van de groep van Craig Venter, die in 2008 een compleet kunstmatig genoom in een cel plaatsten; een cel die vervolgens ook normaal functioneerde. Maar verschillende biologen plaatsten toen meteen al de kanttekening dat dit "slechts" het knippen en plakken van een kunstmatig genoom was. Om een complete cel van de bodem af op te bouwen heb je veel meer kennis en vaardigheden nodig. Het gaat om een veelvoud van biologische mole-

culen inclusief hun individuele dynamica en hun onderlinge wisselwerkingen.'

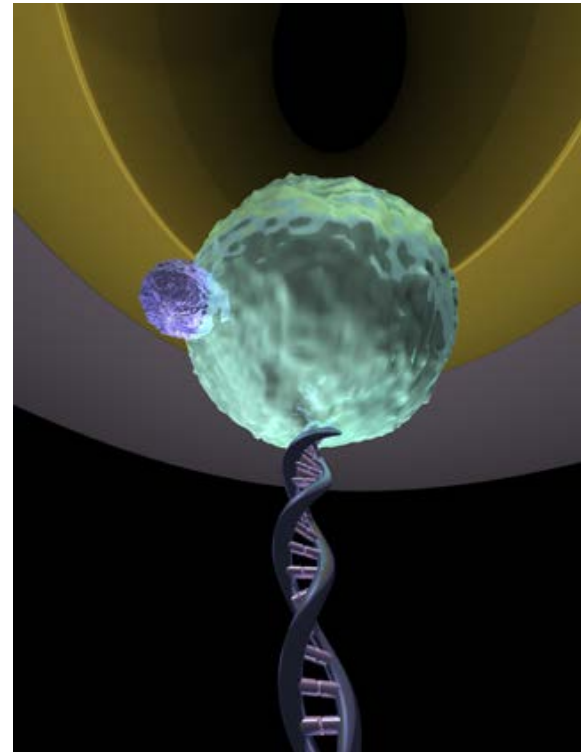
'In die zin is synthetische biologie per definitie een multidisciplinair vakgebied', benadrukt fysicus Dekker. 'Behalve biologen en dus natuurkundigen heb je ook zeker informatici nodig die je helpen om de complexe relaties tussen de vele moleculen en chemische stoffen in de cel te doorgronden. In het opbouwen van dit soort netwerken in nieuwe contexten schuilt de echte uitdaging van de synthetische biologie voor de komende tijd.'

Origami met DNA-moleculen

Een andere tak van de synthetische biologie behelst het maken van nieuwe vormen van biologisch materiaal. Een bekend voorbeeld hiervan wordt DNA-origami genoemd. Zoals de vouwblaadjes van de Japanse kunstenaars blijkt ook het DNA-molecuul, waarin de erfelijke informatie ligt opgeslagen, een uiterst handige stof om mee te knutselen, vertelt Dekker. 'Binnen onze afdeling zijn verschillende wetenschappers bezig met DNA-origami. Omdat de opbouw van DNA in wezen zo eenvoudig is - een G wil graag aan een C binden en een A graag aan een T - kun je allerlei fantasiecodes bedenken die bijna vanzelf tot nieuwe figuurtjes vouwen. Als je bijvoorbeeld met een lang stuk, cirkelvormig, enkelstrengs DNA begint en vervolgens een klein stukje enkelstrengs DNA toevoegt dat complementair is aan twee tegenoverliggende stukken van het cirkelvormige DNA, dan zal zo'n cirkel in principe eenvoudig tot een 'achtvorm' dubbelvouwen. Op die manier kun je eindeloos vouwen en ontwerpen en met DNA eigenlijk knutselen wat je wilt. Er zijn al onderzoekers die op deze manier doosjes hebben gebouwd met een soort sensor, waardoor je het doosje onder invloed van bijvoorbeeld licht open of dicht kunt laten klappen. Je kunt ook denken aan "DNA-origami-poortjes" die je in de membraan van een toekomstige synthetische cel

Een 'artist's impression' van een DNA-molecuul dat wordt gemanipuleerd onder de microscoop van Dekker.

DNA is
een prima
molecuul
om mee te
knutselen



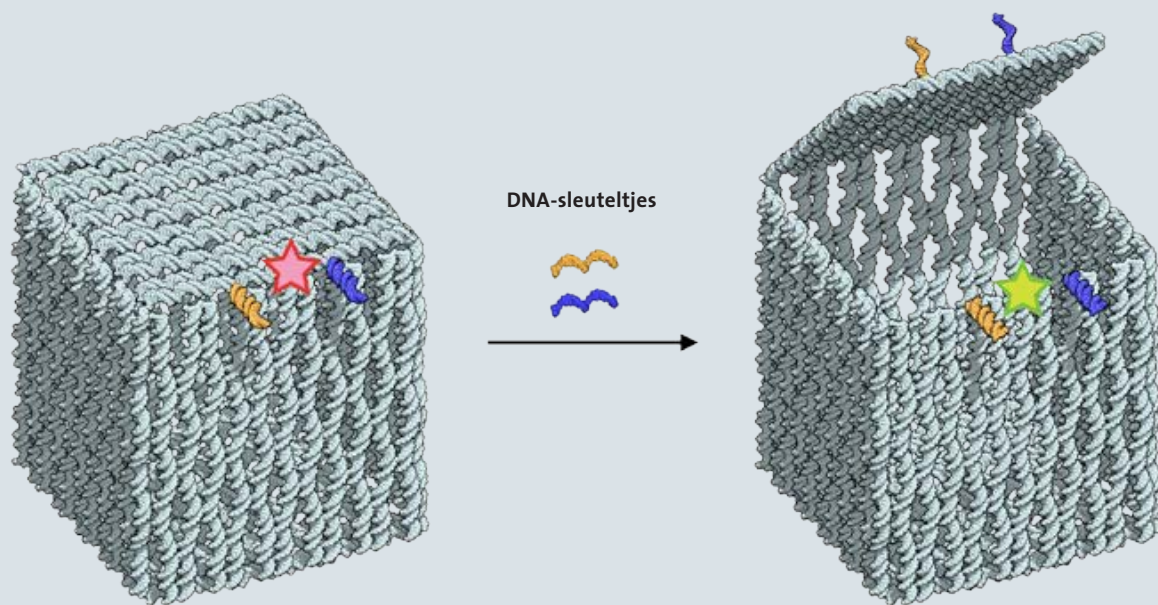
kunt knutselen, waardoor je stoffen in de cel kunt stoppen of eruit kunt halen.

Boodschappenlijstje voor het bouwen van een cel

De eigen fantasie mag dan de grootste beperking zijn in DNA-origami, de praktijk van de synthetische biologie is toch wel wat complexer. Ongeveer tien jaar geleden heeft de Harvard-onderzoeker George Church een soort boodschappenlijstje samengesteld van zo'n honderd essentiële onderdelen die je nodig hebt om een functionerende cel te bouwen. Alleen al het samenstellen van dat boodschappenlijstje was een prestatie van formaat.

Het is vooralsnog een mysterie hoe de verschillende boodschappen op dat lijstje, dus de biochemische componenten van een cel, samenwerken om langdurige reactieprocessen te onderhouden en de cel te kunnen laten groeien en delen. Synthe-

DNA-origami



Bij het knutselen met DNA is je eigen fantasie de enige beperking. De Amerikaanse onderzoeker Paul Rothemund laat dat op een elegante manier zien in een zogenoemde TED-talk. Via de verkorte URL <http://bit.ly/Rothemund> is te zien hoe hij zelf 'smiley's' knutselde uit stukjes DNA. Collega's van



Rothemund slaagden er ook in om landkaartjes te tekenen met DNA of er mee te 'schrijven'. Op dezelfde manier is het dus ook mogelijk om, zeg, een schakelaar te ontwerpen. Uiteindelijk, denkt Rothemund, moet het zelfs mogelijk zijn om via DNA-origami zelf-replicerende computers te bouwen. Uiteindelijk.

Dat het, naast speelse, tweedimensionale ontwerpen als smiley's of landkaartjes, nu al mogelijk is om ook func-

tionele, driedimensionale objecten te knutselen uit DNA, bewezen de Deense onderzoeker Ebbe Sloth Andersen en collega's van het Center for DNA Nanotechnology van de Universiteit van Aarhus. In 2009 publiceerden zij in Nature hun ontwerp van een doosje van 36 bij 36 bij 24 nanometer. Met een 'DNA-sleuteltje', ook zelf geknutseld, zou het doosje ook open en dicht kunnen worden gedaan. Bij dergelijke afmetingen kwam er uiteraard wel wat extra techniek aan

te pas om te bewijzen dat het ontwerp ook echt functioneel was, maar met behulp van de best beschikbare elektronenmicroscopie konden Andersen en collega's laten zien dat het dekseltje in aanwezigheid van de DNA-sleutel inderdaad open en dicht gaat. Een concrete toepassing? Die dient zich met de tijd vanzelf aan, aldus de onderzoekers in Nature.

tisch biologen denken dat het mogelijk is diverse componenten te assembleren in steeds grotere en complexere 'modules'. De drie hoofdgroepen van ingrediënten zullen uiteindelijk moeten samenwerken in één geïntegreerd systeem. Productie van stoffen zal tot in detail gecontroleerd moeten worden en voordat een synthetische cel teveel versleten is zal een interne 'wekker' moeten waarschuwen dat het tijd is om de cel te verversen via deling en nieuwe groei. Het is deze complexiteit die volgens de verschillende onderzoekers de achilleshiel vormt van de synthetische biologie. Wanneer het lukt een levende cel van de grond af op te bouwen dan zou dit enorm inzicht verschaffen in de principes die de basis vormen van het leven, en tevens biedt het ongekende mogelijkheden voor toepassingen in de gezondheid en biotechnologie.

Er bestaan grofweg drie hoofdgroepen van essentiële ingrediënten:

Van voedingstof naar brandstof

Een functionerende synthetische cel zal op een gecontroleerde manier energie en bouwstoffen naar binnen moeten halen en die op een al even gecontroleerde manier moeten verwerken. Daarvoor staat allereerst een membraan op de boodschappenlijst. Dat moet een membraan zijn die de cel afschermt van de buitenwereld, maar tegelijk wel de juiste stoffen naar binnen kan halen of naar buiten kan transporteren via speciale transporteiwitten. Ook binnen de cel zullen kleine, door een membraan afgesloten 'blaasjes' moeten komen die stoffen in de cel transporteren en ervoor zorgen dat er een stabiel milieu blijft bestaan met bijvoorbeeld de juiste zuurgraad.

Informatieverwerking en deling

Een tweede categorie boodschappen heeft te maken met de verwerking van genetische informatie tot eiwitten. Een synthetische cel moet syste-

men of modules bevatten die informatie uit de synthetische genen kunnen lezen en vertalen naar RNA, aminozuren en uiteindelijk eiwitten.

Verse synthetische cellen

Een derde groep ingrediënten heeft te maken met de groei en de deling van de synthetische cel zelf. Daarvoor moeten ingrediënten worden gemaakt die allereerst de genetische informatie kunnen kopiëren en die vervolgens de cel weer laten groeien tot een functionerende eenheid

Deze drie verschillende categorieën bevatten elk al gauw enkele tientallen eiwitten of enzymen. Toch denken synthetisch biologen dat dit nu al behapbaar moet zijn. De crux zit hem in de integratie van de drie ingrediënten.

Niet natuurlijk?

■ DIRK STEMERDING EN HENK JOCHEMSEN

SYNTHETISCHE BIOLOGIE is niet 'natuurlijk'. Dat zouden wij volgens een recente petitie op internet (<http://www.syntheticisnot-natural.com/nl/>) moeten vertellen aan de Belgische firma Ecover. Dit bedrijf staat bij trouwe klanten van Ecowinkels bekend als producent van (af)wasmiddelen die 'powered by nature' zijn. Het bedrijf kondigde in het voorjaar van 2014 aan dat het niet langer palmolie zal gebruiken voor zijn producten. De productie van palmolie gaat immers ten koste van enorme lappen regenwoud. In plaats daarvan wil Ecover voortaan olie van algen gebruiken, die daarvoor speciaal zijn toegerust met behulp van synthetische biologie. Daartegen kwamen maatschappelijke organisaties onmiddellijk in het geweer, want olie uit synthetische biologie, dat is verre van natuurlijk, vonden zij.

De campagne tegen de zogenaamd onnatuurlijke algenolie van Ecover zou je kunnen zien als één van de vele campagnes tegen het populaire *green washen*, of 'groene' misleiding. Toch is het meer dan dat. De meeste mensen hebben nog nooit van synthetische biologie gehoord, maar als ze er iets over te horen krijgen raakt het vaak een gevoelige snaar. Opinieonderzoeken in de Verenigde Staten laten zien dat 'synthetische biologie' voor sommigen wel iets opwindends heeft, maar heel vaak ook een gevoel van onbehagen oproept. Synthetisch biologen willen organismen van nieuwe eigenschappen voorzien, algen ombouwen tot fabriekjes die zoveel mogelijk olie produceren. Kunnen ze dat wel veilig doen? Weten synthetisch biologen wel genoeg van hoe 'leven' in

elkaar steekt om het te kunnen veranderen en de risico's daarvan te kunnen inschatten?

In opinieonderzoeken en maatschappelijke discussies over nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen komen deze vragen al gauw om de hoek kijken, zeker als het om verandering gaat van leven dat zichzelf kan voortplanten en verspreiden. Mensen maken zich zorgen over de controle die wetenschappers hebben over dit soort experimenten en vragen zich af of de natuur hier geen grenzen stelt die we maar beter niet kunnen overschrijden. Een nieuw wetenschapsgebied dat zichzelf afficheert als synthetische biologie, of als ingenieurswetenschap van het leven, roept het publieke onbehagen dus bijna als vanzelf over zich af.

Bij dit onbehagen gaat het om méér dan alleen risico's. Het gaat ook om het idee van maakbaarheid, dat juist in de synthetische biologie zo nadrukkelijk en enthousiast wordt uitgedragen. Het allereerste rapport waarin het Rathenau Instituut zich over synthetische biologie boog heette dan ook *'Leven maken'*. Het werd gevolgd door het rapport *'Biologische Machines'* van de Commissie Genetische Modificatie, waarin het de mogelijke risico's van synthetische biologie verkende.

Metaforen voor het maakbare leven

Synthetisch biologen zelf bedienen zich ook graag van metaforen die het beeld oproepen van leven als machine of bouwwerk. DNA is een 'software code' waarmee leven opnieuw kan worden ontworpen en met behulp van 'BioBricks' of 'plug-and-play DNA' op een efficiënte manier kan worden omgebouwd. De cel dient daarbij als 'chassis' waarop



synthetisch biologen nieuwe biologische systemen kunnen bouwen met nuttige functies voor de samenleving.

De kracht van deze metaforen schuilt in het idee van maakbaarheid van leven. Maar in datzelfde idee van maakbaarheid schuilt ook het onbehagen dat synthetische biologie oproept. Dat wordt gevoed door een intuïtie over 'leven' als iets eigens en waardevols dat niet tot instrument gemaakt kan worden en als ongrijpbaar mysterie ook niet volledig doorgrond kan worden. Dit onbehagen is verbonden met de diep gevoelde, en in onze taal en cultuur gewortelde, grens tussen leven en dood, mens en ding, natuurlijk en kunstmatig, organisme en machine. Het zijn onderscheidingen die deel uitmaken van een symbolische orde in termen waarvan we de wereld begrijpen en die we gebruiken om de werkelijkheid te ordenen en grenzen te trekken. Een wetenschapsgebied dat het synthetische en het biologische naadloos met elkaar wil verbinden tart deze symbolische orde. Sommigen zien dat als een spannende uitdaging, voor anderen is het een buitengewoon verontrustend idee.

Moeten we onbehagen dat wordt opgeroepen door een verstoring van de gangbare symbolische orde wel serieus nemen? Daar zijn wel degelijk

goede redenen voor. Achter de metaforen van maakbaarheid gaat ook in de synthetische biologie zélf een levendige discussie schuil over de ambities van het rationeel ontwerpen tegenover de weerbarstigheid van biologisch leven. Sommige synthetisch biologen zien deze weerbarstigheid vooral als 'ruis'. Die moet overwonnen worden door het ontwerp van zoveel mogelijk gestandaardiseerde, controleerbare en voorspelbaar werkende biologische componenten. Anderen hebben de neiging deze ruis juist te omarmen als kenmerk van veranderlijkheid, evolutie en veerkracht van leven, waar synthetisch biologen juist slim gebruik van moeten zien te maken.

De spanning die zichtbaar is in publieke reacties op synthetische biologie doet zich dus óók voor in de praktijk van het onderzoek zelf. Metaforen van maakbaarheid drukken voor de synthetische biologie onmiskenbaar een belangrijke ambitie uit, maar doen tegelijkertijd geen recht aan de diversiteit van opvattingen binnen het vakgebied. Het publieke debat is dan ook gediend met een rijker beeld van synthetische biologie. Synthetisch biologen moeten zich niet alleen beroepen op uitdagende metaforen als inspiratiebron, maar ook de discussie aangaan over hun ervaringen met de weerbarstigheid van biologisch leven en manieren om daarmee om te gaan. Op het spel staat uiteindelijk de maatschappelijke en politieke vraag naar de consequenties van deze weerbarstigheid voor de wijze waarop, en mate waarin, we biologisch leven kunnen en willen exploiteren voor onze eigen menselijke doeleinden.



Net als iedere andere technologie heeft ook de synthetische biologie zijn eigen risico's en ethische vragen. Zo lijkt de mens nu in staat om de natuur en zelfs 'het leven' op de eigen tekentafel te leggen.

5 Verantwoord verder

■ VIRGIL RERIMASSIE & DIRK STEMERDING

HET GEKLOONDE schaap Dolly, de eerste transgene stier Herman, ... in het verleden hebben wetenschappelijke doorbraken op het gebied van de genetica nogal eens voor maatschappelijke en politieke opschudding gezorgd. Om dit soort ontwikkelingen tijdig op het netvlies te krijgen, doen verschillende organisaties onderzoek naar opkomende technologieën en de potentiële ethische, maatschappelijke en juridische aspecten daarbij. Dit type onderzoek wordt veelal aangeduid met de noemer 'ELSI', wat staat voor *ethical, legal and societal impact*.

Synthetische biologie bevindt zich vooralsnog in de laboratoriumfase. Toch hebben verschillende adviesorganen en academische groepen dit vakgebied al vanuit dit 'ELSI-perspectief' verkend. Het Rathenau Instituut publiceerde bijvoorbeeld in 2006 de studie *'Constructing Life'*. Niet lang daarna volgden onder andere de Gezondheidsraad, de Koninklijke Academie van Wetenschappen en de Commissie Genetische Modificatie. Ook buiten de Nederlandse grenzen is er in dit opzicht aandacht voor synthetische biologie. De Europese Commissie verzocht de *European Group on Ethics* in 2008 om advies. President Obama volgde niet lang daarna met een adviesaanvraag voor zijn pas

geïnstalleerde *Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*.

Er zijn daarmee diverse organisaties die zowel de kansen en risico's als de ethische, maatschappelijke en juridische aspecten van synthetische biologie hebben verkend. Daarnaast zie je dat er internationaal ook meer maatschappelijke discussie over synthetische biologie op gang komt. Er zijn in ieder geval enkele internationale maatschappelijke organisaties die de synthetische biologie kritisch volgen. Zij stellen verschillende kwesties aan de orde.

Houd gevaarlijke organismen weg bij mensen

Van meet af aan is er belangstelling voor de potentiële risico's van synthetische biologie. Grofweg worden er twee typen risico's onderscheiden. De eerste heeft te maken met veiligheid in laboratoria en in de omgeving. Men spreekt dan van *biosafety* (*keeping the bad bugs from the people*). In het tweede geval gaat het om beveiliging tegen potentieel misbruik van biotechnologische kennis, ofwel *biosecurity* (*keeping bad people from the bugs*).

In de discussie over biosafety gaat het om de potentiële veiligheidsrisico's voor mens en milieu. Dit zijn vraagstukken die al langer aan de orde zijn in de discussie over genetisch gemodificeerde



Herman, de genetisch gemodificeerde stier, leeft voort als geprepareerd object in het Leidse museum Naturalis.

Het ontwikkelen van een ziekteverwekkend organisme is uitermate complex

organismen. In de eerste plaats moet je daarbij denken aan de veiligheid van de onderzoekers zelf. Zij werken immers met micro-organismen met nieuwe, mogelijk ziekteverwekkende eigenschappen. Verder bestaat het risico dat deze micro-organismen onbedoeld uit het laboratorium ontsnappen, met mogelijke gevolgen voor mens, dier en milieu.

Een belangrijke terugkerende vraag in de discussie over biosafety is of er wel voldoende kennis voorhanden is om risico's goed te kunnen inschatten en te beheersen. De organismen waarmee wordt gewerkt lijken immers steeds minder op de organismen die we uit de natuur kennen. Deze kwestie wordt des te pregnanter bij toepassingen van synthetische biologie die erop gericht zijn

om synthetische organismen buiten het laboratorium te gebruiken. Veel industriële toepassingen van synthetische biologie zijn weliswaar bedoeld voor de gesloten omgeving van een reactor of een laboratorium, andere toepassingen kunnen vragen om het opzettelijk loslaten van nieuwe organismen in de buitenwereld. Denk bijvoorbeeld aan micro-organismen die olie of plastic in de oceanen kunnen opruimen. Kunnen we in deze gevallen uitsluiten dat het middel erger is dan de kwaal?

Interessant genoeg zijn het juist de synthetisch biologen zelf die het voortouw hebben genomen in het aankaarten van de potentiële risico's. Verder hebben internationaal opererende maatschap-

pelijke organisaties zich ook in dit debat gestort. Velen van hen uiten grote zorgen over de risico's van synthetische biologie. In 2012 riepen 111 internationale organisaties, aangevoerd door organisaties als *The Erosion, Technology*

and Concentration Group (ETC) en *Friends of the Earth*, op tot streng toezicht en strikte toepassing van het voorzorgsbeginsel.

GMO-regelgeving ook bruikbaar voor synthetische biologie

Onder internationale wetenschappers is er echter een brede consensus dat bestaande regelgeving voor GMO's vooralsnog voldoende is om de risico's van synthetische biologie te beoordelen en te beheersen. Gezien de snelle ontwikkelingen, bepleiten zij wel waakzaamheid op dit terrein.

Het is goed om op te merken dat juist de synthetische biologie zelf mogelijkheden biedt om risico's te verminderen, bijvoorbeeld door bepaalde veiligheidsmechanismen in te bouwen bij nieuwe orga-

nismen. Daarbij kun je denken aan mechanismen die het ongecontroleerd delen van een organisme verminderen, of die voorkomen dat het DNA kan worden opgenomen door 'wilde' organismen.

Houd gevaarlijke mensen weg bij de organismen

Biologische oorlogsvoering bestaat al sinds de oudheid. Het eerste beschreven geval van 'bio-terrorisme' is alweer bijna zeven eeuwen oud. In 1346 katapulteerden Tartaren de lijken van pestslachtoffers over de muren van de – nu Oekraïense – stad Kaffa. Een andere, toen veel gebruikte tactiek was het vergiftigen van waterputten. Als methode hiervoor werden vaak rottende lijken of karkassen van dieren – bij voorkeur met besmettelijke ziekten – in de desbetreffende watervoorziening gegooid.

Met de huidige kennis van de biologie zijn in principe ook de mogelijkheden voor kwaadwillenden toegenomen. De ontwikkeling van biologische wapens is daarom al geruime tijd onderwerp van discussie. Sinds de aanslagen van 11 september 2001 en de daarmee samenhangende dreiging van bioterrorisme, is er – naast aandacht voor misbruik door staten – nadrukkelijk meer aandacht gekomen voor misbruik door kwaadwillende individuen en groeperingen. Als gevolg hiervan hebben onderzoekers in de biowetenschappen te maken gekregen met maatregelen en verantwoordelijkheden op het gebied van biosecurity.

De opkomst van synthetische biologie heeft de discussie over biosecurity nog verder aangezwengeld. Een van de wezenlijke kenmerken van de synthetische biologie is immers het streven om de constructie van biologische bouwstenen en systemen gemakkelijker te maken; simpel gezegd, om de biotechnologie te vereenvoudigen. Als gevolg hiervan wordt de biotechnologie wellicht ook toegankelijk voor minder wetenschappelijk geschoolden. Op die manier wordt de angst gevoed dat kwaadwillenden, bijvoorbeeld met behulp van



vrijelijk beschikbare informatie over virussen, in de toekomst zelf gevaarlijke ziekteverwekkers kunnen gaan maken.

Het is moeilijk te zeggen of deze angst volledig gerechtvaardigd is. Het daadwerkelijke ontwikkelen van een synthetische ziekteverwekker is uitermate ingewikkeld. Bovendien, zijn er veel andere, minder complexe middelen beschikbaar om kwaad te kunnen doen. Daarentegen kunnen we wél met zekerheid stellen dat biosecurity voor een lastig spanningsveld zorgt tussen de op overheidscontrole gerichte veiligheidsmaatregelen en de openheid in de wetenschappelijke gemeenschap. Denk bijvoorbeeld aan de intense internationale discussie over het onderzoek naar het influenza-virus H5N1, door de Rotterdamse viroloog Ron Fouchier. De publicatie van zijn werk werd lange tijd tegengehouden uit angst voor misbruik. Ook de ontwikkeling van synthetische biologie zal ook te maken krijgen met dit spanningsveld.

Biosafety: Hoe houd je de gevaarlijke organismen weg van de mensen?

De dreiging van bioterrorisme remt het noodzakelijke onderzoek

Steeds meer wetenschappers trekken aan de bel: terwijl bioterrorisme feitelijk nog nauwelijks slachtoffers heeft gemaakt, wordt het noodzakelijke onderzoek aan bijvoorbeeld levensgevaarlijke infectieziekten wél ernstig beperkt door alle veiligheidsmaatregelen. In een artikel in het tijdschrift *Clinical Microbiology and Infection* (juli 2014) zegt onder andere de Amsterdamse hoogleraar tropische geneeskunde Martin Grobusch dat het belangrijkste effect van bioterrorisme is dat alleen al de dreiging belangrijk onderzoek tegenhoudt. 'Sinds 1995 zijn er omgerekend 1.370 artikelen verschenen

per dodelijk slachtoffer van "bioterrorisme". Dat waren met name doden die vielen door miltvuur dat ontsnapte of werd verspreid vanuit Russische of Amerikaanse militaire onderzoekslaboratoria. In diezelfde periode zijn er tenminste 180 duizend mensen gestorven aan de nieuwe "Beijing-stam" van de tuberkelbacterie. Dat resulteerde in een magere 0,0047 publicaties per tbc-dode', aldus Grobusch. De hoogleraar wil maar zeggen: bioterrorisme is feitelijk een hype. Wat het effect van die hype zal zijn op de ontwikkeling van synthetische biologie zal de tijd moeten leren.

Biosecurity: Hoe zorg je dat gevaarlijke mensen geen riskante 'poederbrieven' gaan versturen?



Ethische aspecten van synthetische biologie

Potentiële risico's hebben een belangrijke rol gespeeld in het opkomende debat over synthetische biologie. Nieuwe technologieën raken echter ook vaak aan ethische kwesties die niet altijd gemakkelijk onder woorden te brengen zijn. Ontwikkelingen in de biotechnologie hebben in het verleden regelmatig tot verhitte ethische discussies geleid, bijvoorbeeld omdat er morele grenzen in het geding waren die volgens sommigen niet overschreden mogen worden. Zo bleek uit een enquête van Eurobarometer in 2010 dat 58% van de Nederlanders zich ongemakkelijk voelt met betrekking tot biotechnologie. Hoe zal de synthetische biologie in dit kader worden beoordeeld, gezien de mogelijkheden om 'de natuur' en 'het leven' drastisch te herontwerpen? In de ELSI-studies en de sporadische bijdragen van maatschappelijke organisaties aan het opkomende debat komen de volgende kwesties naar voren.

Rechtvaardige toepassing van synthetische biologie

Een van de terugkerende thema's in ELSI-debatten over opkomende technologieën is de vraag in hoeverre de voor- en nadelen rechtvaardig worden verdeeld. Dit gaat dan om zowel geografische spreiding als spreiding tussen generaties. In het opkomende debat over synthetische biologie is deze vraag ook aan de orde. Volgens de Amerikaanse *Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues* is synthetische biologie een wereldwijde aangelegenheid. Om die reden hebben overheden een grote verantwoordelijkheid om de voor- en nadelen vanuit een globaal rechtvaardigheidsperspectief te beoordelen.

Wat op wereldschaal wel en niet rechtvaardig is, is in de praktijk niet altijd gemakkelijk te

Productie van synthetisch biologische brandstoffen of medicijnen kan extra druk leggen op schaarse grond.



voorzien. Zo kan synthetische biologie van groot belang zijn voor ontwikkelingslanden, maar ook juist een bedreiging. Een veel genoemde en geroemde toepassing van synthetische biologie is de productie van artemisinezuur met behulp van omgebouwde gistcellen. Op basis van deze grondstof kan het malariamedicijn Artemisinine op grotere schaal toegankelijk worden gemaakt voor mensen die dit hard nodig hebben. Toch ziet de ETC Group daar juist een bedreiging in voor boeren in ontwikkelingslanden die nu de kost verdienen met de teelt van planten waar Artemisinine uit wordt gewonnen.

Maatschappelijke organisaties maken zich ook zorgen over toepassingen van synthetische biologie die zich richten op grootschalige productie van biobrandstof op basis van plantaardig materiaal. Dit kan gepaard gaan met het gebruik van veel (schaarse) landbouwgrond en water, waarmee

de voedselproductie in ontwikkelingslanden onder druk komt te staan, een kwestie die ook wel bekend staat als *land grabbing*.

Een andere kwestie die raakt aan rechtvaardigheid is intellectueel eigendom. Ook onder synthetisch biologen zelf woedt een discussie waarbij sommigen pleiten voor veelomvattende vormen van patentering. Intellectueel eigendom wordt gezien als een noodzakelijke voorwaarde om nieuwe kennis commercieel te kunnen exploiteren. Anderen bepleiten juist een *open source*-model, waarin kennis en technieken in de synthetische biologie zo veel mogelijk gedeeld kunnen worden. De aanhangers van dit model vrezen monopolisering van kennis door grote bedrijven en daarmee versterking van bestaande ongelijkheden in de wereld. Een *open source*-model zou de innovatie in de synthetische biologie juist kunnen versnellen.

Is synthetische biologie onnatuurlijk?

Er bestaan in de samenleving verschillende opvattingen over welk ingrijpen in 'de natuur' nog is geoorloofd en welke (morele) grenzen daarbij in de acht moeten worden genomen. Ontwikkelingen in de biotechnologie zijn in dit kader vaak gestuit op een gevoel van onbehagen, vanwege het 'onnatuurlijke' karakter ervan. Zo vindt volgens de eerdergenoemde Eurobarometer-enquête 68% van de Nederlandse bevolking genetisch gemodificeerd voedsel 'fundamenteel onnatuurlijk'.

De synthetische biologie stelt onderzoekers in staat om fundamenteeler in te grijpen in 'de natuur' dan ooit te voren. De kans is daarom groot dat synthetische biologie ook op gevoeligheden rondom (on)natuurlijkheid zal stuiten. Twee voorbeelden laten zien dat dit nu al het geval is.

In 2014 vonden de eerste producten met bestanddelen die met behulp van synthetische biologie zijn geproduceerd hun weg naar de schappen. Zo maakten Ecover en Unilever allebei bekend dat zij zeep hebben ontwikkeld met duurzame algenolie als alternatief voor palmolie. Palmolieplantages worden gezien als een van de belangrijke oorzaken van ontbossing in regenwouden. Het alternatief wordt geproduceerd door algen die door middel van synthetische biologie zijn aangepast. Een coalitie van internationale maatschappelijke organisaties bleek helemaal niet gelukkig met deze ontwikkeling. Om die reden startten zij de petitie *'Synthetische biologie is niet 'natuurlijk'. Houd extreme genetische manipulatie weg uit natuurlijke producten'* (zie ook de box op p. 56). De aangekondigde productie van vanilline, het hoofdbestanddeel van vanille, door middel van synthetische biologie stuitte eveneens op felle kritiek vanuit de *Friends of the Earth*.

Noties van leven

Wat is leven? Die vraag houdt de mensheid al eeuwen in de ban. Het doorgronden van de essentie van het leven, en het idee om wellicht ooit zelfs

nieuw leven te creëren, wordt door menig bioloog beschouwd als een heilige graal. Net zoals natuurlijkheid een kostbaar goed is dat volgens menig-een respect verdient, geldt dat ook voor leven. De ontwikkelingen in de synthetische biologie kunnen gemakkelijk de indruk wekken dat het leven niets meer is dan louter DNA en wat eiwitten. Het streven naar een vergaande maakbaarheid van biologisch leven zou dan ook op weerstand kunnen stuiten. Vooralsnog werken synthetisch biologen met micro-organismen waar de meeste mensen weinig warme gevoelens voor koesteren. Maar in de toekomst wordt synthetische biologie wellicht gebruikt met betrekking tot organismen met een hogere aaibaarheid.

Ook op andere manieren raakt de opkomst van de synthetische biologie aan de grens tussen 'levend' en 'niet-levend'. Denk bijvoorbeeld aan het onderzoek met betrekking tot zogenoemde protocellen, waarbij gepoogd wordt om een levende cel te maken uit niet-levende materie.

Voor God spelen

Het idee van 'leven maken' roept voor sommigen ook de vraag op of de mens door middel van de synthetische biologie niet te zeer 'voor God speelt'. De kans is groot dat deze kwestie ook in het opkomende debat over synthetische biologie een rol gaat spelen, al is het maar omdat dergelijke metaforen door de populaire media nu al vaak met synthetische biologie in verband worden gebracht. Dat betekent overigens niet dat wetenschappers deze vraag niet serieus nemen. Zo schreef de Groningse hoogleraar Bert Poolman een informatief boek over synthetische biologie met als subtitel *'De mens als schepper?'*.

Omdat het debat over synthetische biologie nog maar net op gang komt, is het moeilijk in te schatten hoe mensen met religieuze levensovertuigingen de synthetische biologie in dit opzicht zullen beoordelen. Volgens een studie afkomstig van het

Europese project SYNTH-ETHICS is de kwestie ‘voor God spelen’ op verschillende manieren te interpreteren. Een voor de hand liggende interpretatie is dat het scheppen van leven het prerogatief is van een hogere macht naar keuze. Maar het is ook te verdedigen dat in ieder geval het Christendom helemaal niet afwijzend staat tegenover vergaande interventie in de natuur. Volgens deze interpretatie is de natuur – levende wezens inclusief – niet noodzakelijkerwijs iets heiligs, maar juist een gift aan de mensheid om naar eigen eer en geweten te mogen gebruiken.

Het thema ‘voor God spelen’ duidt overigens niet altijd op religieus geïnspireerde zorgen. Het kan ook een culturele metafoor zijn die wordt gebruikt om een gevoel van onbehagen te uiten over de overmoedigheid die spreekt uit de wetenschappelijke droom van leven maken.

Maatschappelijk verantwoord onderzoek en innoveren

Ondanks dat de synthetische biologie zich nog voornamelijk in de laboratoriumfase bevindt, hebben verschillende organisaties de ethische, sociale en juridische aspecten ervan verkend. Langzamerhand begint het internationale debat over synthetische biologie dan ook serieuze vormen aan te nemen. Een belangrijk kenmerk van dit opkomende debat is dat juist de synthetisch biologen zelf een actieve rol spelen in het debat, vaak zelfs een rol als voortrekker.

Deze open houding sluit goed aan bij een bredere trend in de omgang met opkomende technologieën. In het verleden heeft juist in de biotechnologie innovatie nogal eens schipbreuk geleden door een gebrek aan maatschappelijk draagvlak. In reactie daarop is onder wetenschappers, technologieontwikkelaars, beleidsmakers en andere belanghebbenden in de afgelopen jaren steeds meer het besef gegroeid dat maatschappelijke en ethische aspecten van opkomende technologieën tijdig en in alle openheid aan de orde moeten worden gesteld.

Naast de organisaties die ethische, juridische en sociale verkenningen uitvoeren, nemen wetenschappers, technologieontwikkelaars en beleidsmakers ook zelf steeds vaker het initiatief in debatten over opkomende technologieën. Daarbij wordt ook steeds meer de dialoog met maatschappelijke organisaties en het publiek gezocht. Deze ‘inclusieve’ omgang met opkomende technologieën wordt vaak aangeduid met de term ‘maatschappelijk verantwoord innoveren’.

Leren van eerdere ervaringen

Tussen 2009 en 2011 werd in Nederland de ‘Maatschappelijke dialoog nanotechnologie’ gehouden. Tijdens verschillende activiteiten konden weten-



Het team uit Groningen won in 2012 de iGEM competitie.

schappers, technologieontwikkelaars, maatschappelijke organisaties, burgers en andere belanghebbers met elkaar in debat gaan over de opkomst van de nanotechnologie. Een van de belangrijkste bevindingen in het eindrapport 'Verantwoord verder met nanotechnologie' was dat juist openheid van wetenschappers en technologieontwikkelaars over de potentiële risico's – en informatievoorziening in het algemeen – vertrouwen schept onder burgers.

In schril contrast daarmee staat de 'stilte voor de storm' die kenmerkend was voor eerdere debatten over genetisch gemodificeerd voedsel. Die debatten onttaarden niet zelden in een loopgraven discussie die – nog altijd – beheerst wordt door wederzijds wantrouwen. Vertrouwen komt ook hier te voet en gaat te paard. 'Synthetische biologie is te belangrijk om enkel aan de synthetisch biologen c.s. over te laten, zonder daarmee meteen te twijfelen aan de eerzaamheid van hun doelstellingen', schreef synthetisch bioloog professor Bert

Poolman al. Dit citaat is tekenend voor de open houding van veel synthetisch biologen en hun bereidheid om de dialoog aan te gaan.

De WK voor synthetisch biologen

Deze open houding is ook kenmerkend voor deelnemers aan de *international Genetically Engineered Machines competitie* (iGEM). Dit is een internationale competitie voor studenten, gewijd aan synthetische biologie. Voor deze competitie ontwerpen studenten met behulp van gestandaardiseerde en uitwisselbare genetische bouwstenen (de zogenoemde BioBricks™) micro-organismen met nieuwe eigenschappen. Daarvoor maken ze gebruik van de *Registry of Standard Biological Parts*, een *open source*-databestand van deze genetische bouwstenen.

iGEM begon in 2003 als een zomercursus aan het Amerikaanse Massachusetts Institute of Technology. Inmiddels is iGEM uitgegroeid tot een wereldwijd fenomeen. De competitie wordt zelfs gezien als een belangrijke katalysator van de synthetische biologie. In 2014 doen maar liefst bijna 250 teams mee van over de hele wereld. Synthetische biologie blijkt inderdaad populair onder jonge wetenschappers.

Hoewel het gaat om projecten van slechts enkele maanden, zijn de resultaten van de iGEM-teams vaak indrukwekkend. In 2012 won het iGEM-team van de Rijksuniversiteit Groningen zelfs de hoofdprijs met een project dat was geïnspireerd op de grote hoeveelheden voedsel die consumenten jaarlijks weggooien vanwege de verstreken houdbaarheidsdatum. Het team had een sticker ontwikkeld met een bacterie die verkleurt op het moment dat vlees daadwerkelijk begint te rotten, ongeacht de houdbaarheidsdatum.

Ook uit het oogpunt van maatschappelijk verantwoord innoveren is de iGEM competitie interessant. De teams sleutelen niet alleen maar binnen de muren van het laboratorium aan hun project, ze

moeten ook nadrukkelijk aandacht besteden aan de maatschappelijke aspecten van hun werk. Ook zoeken zij actief de dialoog met belanghebbenden en het publiek. Vaak doen zij dat via gastlessen op scholen, workshops en publieksdiscussies. Zo leverden iGEM teams ook een belangrijke bijdrage aan de jongerendebatten die het Rathenau Instituut organiseerde over de toekomst van de synthetische biologie.

Wedstrijd als proeftuin

De iGEM competitie kunnen we zien als een interessante proeftuin voor maatschappelijk verantwoord innoveren. Samenwerking met iGEM is dan ook een belangrijk element in het EU-project Synenergine, dat zich richt op de bevordering van maatschappelijk verantwoord innoveren in de synthetische biologie. In het project, dat vier jaar zal lopen, werken 27 partners samen uit zestien verschillende landen, waaronder Nederland. Partners in het project zijn onder andere synthetisch biologen, instituten op het terrein van *technology assessment*, wetenschapsmusea en maatschappelijke organisaties, zoals de eerdergenoemde ETC Group. Gedurende het project zullen de betrokken partijen uiteenlopende activiteiten ondernemen om de bekendheid met synthetische biologie te vergroten en de dialoog erover op gang te brengen.

Een van de doelstellingen van het Synenergine project is om samen met iGEM en andere partners toekomstverkenningen over synthetische biologie uitvoeren. Aan de hand van veelbelovende iGEM projecten worden er zogenoemde techno-morele vignetten ontwikkeld. Deze vignetten zijn korte scenario's, gebaseerd op concrete toepassingen waar onderzoekers aan werken. Mogelijke ethische en maatschappelijke dilemma's rondom synthetische biologie als opkomende technologie zullen worden uitgelicht. Dergelijke vignetten zijn in de maatschappelijke dialoog over nanotechnologie een nuttig instrument gebleken om in gesprek te

gaan over de wenselijkheid van de ontwikkelingen. Ook in het Synenergine project zullen de ontwikkelde techno-morele vignetten worden gebruikt in interactieve workshops en publieksdebatten met als doel bij te dragen aan een evenwichtige dialoog over synthetische biologie en om tegelijkertijd de onderzoeksgemeenschap die actief is in de synthetische biologie informatie bieden over de potentiële gevoeligheden waarmee rekening gehouden kan worden bij het inrichten van het onderzoek en ontwerp.

Nú in gesprek

De ontwikkelingen in de synthetische biologie gaan razendsnel en bieden kansen op het gebied van duurzaamheid, het milieu en de volksgezondheid. Aan de andere kant kleven er ook risico's aan de ontwikkelingen en spelen er lastige ethische en maatschappelijke vraagstukken. In het verleden heeft de biotechnologie vaak tot controverses geleid. Dit soort controverses hebben enerzijds te maken met potentiële risico's, maar veelal met kwesties die raken aan waarden en morele grenzen die niet overschreden mogen worden. Hoe de synthetische biologie in dit licht beoordeeld zal worden moet de toekomst uitwijzen. Gelukkig is een groot aantal organisaties bezig met het inventariseren van de potentiële schaduwkanten van de synthetische biologie, terwijl de technologie zich nog in een vroeg stadium van ontwikkeling bevindt. Hierdoor hoeven de samenleving en de politiek in ieder geval niet overvallen te worden met een eventuele plotselinge controversiële doorbraak. Bovendien zijn de synthetisch biologen ook zelf bereid om het gesprek met de samenleving aan te gaan. De politiek, maatschappelijke organisaties en burgers zouden die uitgestoken hand van de wetenschap moeten aanpakken en de dialoog over richting en voorwaarden van de synthetische biologie aangaan. Juist nu de ontwikkelingen nog gestuurd kunnen worden.

Epiloog: Waar gaat dat heen?

IN DIT cahier hebben we getracht aan te geven wat de stand van de techniek is in de synthetische biologie. Wat weet, en wat kan de wetenschap nu? En welke toepassingen zijn er nu al? Wat is denkbaar op de kortere en de langere termijn?

Tegelijk is ook duidelijk geworden dat de maatschappij op sommige punten nog bepaald sceptisch is. Dat geldt zeker waar het toepassing in de voeding betreft. Wanneer een medicijn uit een synthetisch biologische bron komt, zoals het artemisinine uit hoofdstuk 3, dan hebben we daar als maatschappij aanzienlijk minder moeite mee dan wanneer we een hypothetische synthetisch biologische aardappel zouden moeten eten die ongevoelig is voor de belangrijke schimmelsiekte phytophthora. Hoewel, hypothetisch? In de huidige praktijk van genetische modificatie is het nu al heel goed mogelijk om aardappels te voorzien van genen die ze ongevoelig maken voor de schimmel die in de negentiende eeuw nog voor enorme hongersnood zorgde in Europa. Die hongersnoden komen vandaag de dag niet meer voor, maar dat is dan weer te danken aan werkelijk immense hoeveelheden gif die in de landbouw worden gebruikt om de schimmel eronder te houden. Dat gifgebruik zou drastisch kunnen worden beperkt door de genoemde genetische modificatie, maar toch willen we dat blijkbaar niet.

Eén van de consequenties van die maatschappelijke weerstand is dat bedrijven nu vaak niet bereid zijn om te investeren in technologie die genetische modificatie aan voeding verbindt. Die huiver treft ook de synthetische biologie.

Regelgeving voor veilige toepassing van synthetische biologie

Op dit moment valt synthetische biologie onder dezelfde regels als genetische modificatie. Wetenschappelijk en inhoudelijk gezien is daar wel het een en ander op af te dingen. Het hogere doel van de synthetische biologie is het ontwerpen van een systeem dat in de vrije natuur niet voorkomt. Dat is iets anders dan bijvoorbeeld het aanpassen van een ziekteverwekker als het influenzavirus ten behoeve van fundamenteel onderzoek. Van de laatste kun je in alle eerlijkheid meer risico's verwachten dan van de eerste.

Tegelijk werkt de klassieke plantenveredeling en ook de 'klassieke biotechnologie' met ongerichte mutaties, in respectievelijk planten en micro-organismen, waarvan de meeste ongewenst zijn door de onderzoeker of de veredelaar, en slechts in een enkel geval gunstig. Die gunstige mutaties worden er dan tussenuit gepikt om mee verder te werken. Hoe dan ook worden er in deze technologie veel mutaties gecreëerd waarvan de onderzoekers vooraf werkelijk geen idee hebben hoe die zullen uitpakken. Toch valt die ongerichte technologie niet onder hetzelfde strenge wettelijke regime als genetische modificatie en synthetische biologie.

Ondanks die zuiver rationele kanttekeningen valt er in de huidige praktijk van de synthetische biologie goed te werken met de regels voor genetisch gemodificeerde organismen. De rem op investeringen door grote bedrijven is nu beperkender dan de rem door de overheid.

Debat

Om daadwerkelijk verder te komen in de synthetische biologie is een debat nodig. Tot op heden wordt dat debat niet altijd even finzinnig gevoerd. Verklaarde voorstanders en verklaarde tegenstanders roepen dingen naar elkaar die de standpunten nou niet echt dichterbij brengen. Is dat erg? Ontzeggen we onszelf misschien ontwikkelingen die het dagelijks leven aanzienlijk zullen verbeteren?

In de westerse samenleving lijkt dat vooralsnog nogal mee te vallen. Wanneer een groot biotechnologisch bedrijf dankzij synthetische biologie in staat zal worden gesteld om een industriële grondstof veel voordeliger te produceren dan nu het geval is, dan is dat in eerste instantie vooral fijn voor dat bedrijf. De gemiddelde Nederlander zal er geen boterham meer of minder om eten.

Anders wordt het in het voorbeeld van het gifgebruik in de landbouw. Wat als je door toepassing van synthetisch biologische technologie een aanzienlijke verbetering kunt realiseren in de belasting van ons milieu?

Nog interessanter wordt het in het voorbeeld van het malariamedicijn artemisinine. Wat als je door toepassing van synthetische biologie het verschil kunt maken in de bestrijding van de nummer één infectieziekte op aarde?

Voor de meesten van ons is malaria nog steeds – gelukkig – een ver-van-het-bed-show. Toch is het niet ondenkbaar dat vergelijkbare problemen zich zullen gaan voordoen in de westerse wereld. Nu al zijn er verschillende infectieuze bacteriën bekend die niet meer reageren op de beschikbare antibiotica,



Phytophthora, veroorzaker van de 'Irish Potatoe Famine', kun je bestrijden met gif of genetische modificatie.

tica, de zogenoemde multiresistente bacteriën. Dat probleem zal de komende jaren zeker groter worden. Toepassing van synthetische biologie biedt op zijn minst goede mogelijkheden om nieuwe doelen te zoeken voor compleet nieuwe klassen van antibiotica die infecties zouden kunnen beteugelen.

Het probleem van multiresistente bacteriën kan wellicht ook via synthetische biologie worden aangepakt.



Ook op het gebied van de voeding zijn toepassingen denkbaar die een verschil kunnen maken; misschien niet zozeer in de rijke westerse samenlevingen, maar mogelijk wel in, bijvoorbeeld, gebieden die kampen met chronisch gebrek aan zoet water of met arme landbouwgronden.

Voorbij het pragmatisme

Los van de maatschappelijke discussies rond 'genetische technologie' heeft de synthetisch biologische wetenschap nog de handen vol aan zichzelf. Feitelijk werkt de wetenschap op dit gebied nog vrij 'ad hoc'. Er worden nog vrij pragmatisch systemen of celonderdelen gebouwd en vervolgens wordt gekeken hoe die het functioneren van een cel beïnvloeden. De werkelijke uitdaging voor de synthetische biologie ligt voorlopig in het écht begrijpen van het systeem cel. In plaats van het *random* laten muteren van cellen en vervolgens selecteren en zo laten evolueren van nieuwe systemen, wil de synthetisch bioloog tot op de bodem begrijpen hoe de verschillende onderdelen van cellen samenwerken als één systeem. In dat nu nog ontbrekende begrip schuilt de werkelijke uitdaging voor de komende jaren.

De vragen die de synthetisch biologen stellen en de benaderingen die ze kiezen voor het beantwoorden van die vragen, brengen beoefenaars van allerlei disciplines op een natuurlijke manier bij elkaar. De synthetische biologie biedt daardoor mogelijkheden om het onderwijs in de biowetenschappen nieuwe impulsen te geven. Het succes van de eerder genoemde iGEM competities als onderwijs-element spreekt in dat opzicht boekdelen.

Bert Poolman

Nadere informatie

Diverse media hebben infopagina's over genetische technologie gemaakt, zoals de BBC: (verkorte url: <http://tinyurl.com/cxw8atr>)

Op Youtube is onder andere een (Engelstalige) animatie te vinden over de plek van synthetische biologie binnen de genetische technologie: <https://www.youtube.com/watch?v=wmdK1uqxqqM> (of gebruik de zoekterm genetic engineering binnen youtube.com)

De universiteit in Wageningen heeft een mooie overzichtspagina gemaakt over genetische modificatie. Het debat daarover kent veel raakvlakken met het debat over synthetische biologie: <http://www.wageningenur.nl/nl/Dossiers/dossier/Genetische-modificatie-1.htm>

Het Voedingscentrum heeft dit debat uiteraard vooral toegespitst op voeding: <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/genetische-modificatie.aspx>

Speciaal voor de bovenbouw voor HAVO en VWO is de website <http://www.allesoverdna.nl/woordenboek/genetische-modificatie.html> ontwikkeld.

Via <http://www.rijksoverheid.nl> en de zoekterm 'synthetische biologie' dan wel de verkorte url <http://tinyurl.com/p6n3mpz> zijn de rapporten te downloaden van de Gezondheidsraad, de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) en de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen (KNAW): 'Synthetische Biologie: kansen creëren'

en de signalering van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM): 'Biologische Machines? Het anticiperen op ontwikkelingen in de synthetische biologie'.

De themapagina's van het Rathenau Instituut over synthetische biologie zijn te vinden via <http://www.rathenau.nl/themas/thema/project/synthetische-biologie.html>

Op www.EASAC.eu en de zoekterm 'synthetic biology' zijn diverse rapporten van de European Academies Science Advisory Council te vinden. Op de verkorte url <http://tinyurl.com/o379kyq> staat de Nederlandse samenvatting.

Informatie over de internationale 'wedstrijd voor synthetisch biologen' iGem, staat op <http://igem.org>

De site <http://www.synenergene.eu/> biedt onafhankelijke, zij het door de EU gesponsorde informatie over synthetische biologie, met diverse mooie infographics, rapporten en video's

Aanbevolen leesvoer bij het hoofdstuk 'Verantwoord verder' en de box 'Niet natuurlijk?'

Eleonore Pauwels (2013), Public understanding of synthetic biology, BioScience 63 (2): 79-89.

Huib de Vriend, Rinie van Est en Bart Walhout (2007), Leven Maken. Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie. Den Haag: Rathenau Instituut.

Tsjalling Swierstra, Marianne Boenink, Bart Walthout en Rinie van Est (red.) (2009), *Leven als Bouwpakket. Ethisch verkennen van een nieuwe technologische golf*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Emma Frow (2013), Making big promises come true? Articulating and realizing value in synthetic biology. *BioSocieties* 8 (4): 432-448.

Ook op Kennislink ten slotte (<http://www.kennislink.nl>) gaan achter de zoekterm *synthetische biologie* veel artikelen schuil. Maar pas dan wel op voor het ‘Droste-effect’.

Auteursinformatie

Prof. dr. Wiel Hoekstra (Redacteur en inleiding) is emeritus hoogleraar Algemene Microbiologie en bestuurslid van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Marijke Jansma en Friso S. Aalbers (Hoofdstuk 1: Van lezen naar schrijven) zijn masterstudenten Biomolecular Sciences aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Prof. dr. Bert Poolman (Redacteur en Hoofdstuk 1: Van lezen naar schrijven en epiloog: Waar gaat dat heen?) is hoogleraar Biochemie aan de de Rijksuniversiteit Groningen.

Dr. Stefan de Kok (Box: Genetische modificatie in sneltreinvaart en Hoofdstuk 3: Synthetische biologie in de geneeskunde) is Project Manager aan de vakgroep Industriële Microbiologie van de Technische Universiteit Delft.

Dr. Ton van Maris (Redacteur en Hoofdstuk 2: Industriële biotech) is Universitair hoofddocent aan de vakgroep Industriële Microbiologie van de Technische Universiteit Delft.

Prof. dr. Jack Pronk (Redacteur en Hoofdstuk 2: Industriële biotech) is hoogleraar Industriële Microbiologie aan de Technische Universiteit Delft.

Harmen van Rossum MSc en ir. Tim Vos (Box: Het eerste synthetische genoom) zijn promovendi aan de vakgroep Industriële Microbiologie van de Technische Universiteit Delft.

Ir. Rob Buiters (Eindredacteur en Box: van Food naar Farma en Hoofdstuk 4: Van de bodem af) is freelance wetenschapjournalist in Heemstede.

Dr. Dirk Stemmerding (Box: Niet natuurlijk? en Hoofdstuk 5: Verantwoord verder) is senioron-

derzoeker bij de afdeling Technology Assessment van het Rathenau Instituut in Den Haag.

Prof. dr. ir. Henk Jochemsen (Box: Niet natuurlijk?) is bijzonder hoogleraar Christelijke Filosofie aan Wageningen Universiteit en Researchcentrum.

Mr. drs. Virgil Rerimassie is junior onderzoeker bij de afdeling Technology Assessment van het Rathenau Instituut in Den Haag.

Illustratieverantwoording

Beeldresearch: B en U, Amsterdam
Omslag: Bert Poolman, Universiteit Groningen
M. Kever: p. 2
Associated Press/Reporters, Haarlem: p. 5, 35, 62
iStock: p. 6, 8, 24 l, 31, 61
Wikimedia Commons: p. 7, 9 o, 11, 13, 38 b, 39 l, r, 42, 48
Shutterstock: p. 9 b, 18 r, 24 r, 28, 29, 45, 46, 50, 58
Theo Pasveer BNO Cartographics, Deventer:
p. 12, 15, 16
Thinkstock: p. 18 l
Stefan de Kok, TU Delft: p. 21
POET-DSM Advanced Biofuels / Flickr: p. 22
Dreamstime: p. 25
Science Photo Library / ANP Photo, Rijswijk:
p. 26, 27 l, r
Ton van Maris/TU Delft: p. 30
Imageselect, Wassenaar: p. 32, 43
CDC/ James Gathany: p. 36
CDC / Don Stalon: p. 38 o
ANP Photo, Rijswijk: p. 40
National Institute of Allergy and Infectious
Diseases (NIAID): p. 41
Jacqueline de Haas: p. 52
TUDelft / Tremani: p. 53
Ebbe Sloth Andersen, Aarhus University Center
for DNA Nanotechnology: p. 54
Paul W. K. Rothmund, California Institute
of Technology: p. 54
Reporters, Haarlem: p. 57
Jos van den Broek: p. 60
Friends of the Earth International / Flickr: p. 63
Universiteit Groningen: p. 66
123RF: p. 69
CDC/ Melissa Dankel: p. 70

Cadeautje!

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3440792 of bestellingen@biomaatschappij.nl. Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.

50% korting
op de normale
verkoopprijs

4X BWM-cahiers
voor maar € 22,-



Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biograndstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

Met BWM weet je meer!

Cahiers in 2014

- > Genen en gezondheid
- > Oceanen
- > Nierdonatie
- > Synthetische biologie

Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers. Voor havo en vwo bovenbouw. U kunt dit gratis downloaden via www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:

kennislink.nl
maakt nieuwsgierig



In dit nummer:

- › **De geschiedenis van DNA lezen tot genen schrijven**
- › **Synthetische biologie alternatief voor petrochemie**
- › **Meer en goedkoper medicijnen tegen malaria**
- › **Hoe bouw je vanaf *scratch* je eigen cel?**
- › **Is synthetische biologie onnatuurlijk?**
- › **Wat kan straks wel en wat kan niet met deze nieuwe technologie?**

Redactie

Professor Wiel Hoekstra

Professor Bert Poolman

Professor Jack Pronk

Dr. Ton van Maris

Ir. Rob Buijter (eindredactie)

Met een voorwoord van professor Jos van der Meer,
voorzitter van de European Academies Science Advisory Council

**Biowetenschappen
en Maatschappij**

Nadat in het jaar 2000 het complete menselijk genoom in kaart was gebracht, brak definitief een nieuwe periode aan in de biotechnologie. Na het nodige leeswerk in de genen van micro-organismen, planten, dieren en ook mensen, en na het eerste knippen en plakken in erfelijk materiaal, zijn we voorzichtig begonnen met het zelf schrijven van genetische codes. En het gaat nog verder: er wordt al hard gewerkt aan het van de grond af opbouwen van 100% synthetische, maar desalniettemin levende cellen.

In dit cahier beschrijven de leidende Nederlandse wetenschappers van dit moment wat synthetische biologie allemaal vermag. Zo worden er nu al 'plantaardige' malariamedicijnen geproduceerd op een manier die veel goedkoper en efficiënter is dan Moeder Natuur het ooit deed. Ook kan de synthetische biologie aantrekkelijke alternatieven bieden voor de petrochemie die nu nog uit eindige oliebronnen moet tappen.

Tegelijk laat de maatschappij zien dat zij niet alles voor zoete koek slikt wat de ingenieurs voorschotelen. Is de scepsis die de synthetische biologie soms ten deel valt terecht? Waarom slikken we bijvoorbeeld zonder problemen synthetische medicijnen, maar blijven we geen dagelijks brood uit deze nieuwste loot van de biotechnologie?

