

# Scharen slijpen voor CRISPR-Cas

Met CRISPR-Cas zijn gericht veranderingen aan te brengen in DNA. Het complex van eiwit en RNA zoekt precies het opgedragen stukje DNA en maakt daar een knip. Ander DNA kan daarna op die plek worden ingevoerd om het stuk te repareren. Promovendus Thomas Swartjes bedacht een elegante methode om die knip-eiwitten (nucleases) te verbeteren.

CRISPR-Cas is een verdedigingssysteem van bacteriën. Maar wat op één plek op het DNA werkt, hoeft dat elders nog niet te doen. Sommige toepassingen vergen een op maat gemaakt schaar-tje. Swartjes bedacht een manier om door evolutie de natuur zelf te gebruiken om bestaande nucleases (de schaar-tjes) te ontwikkelen. Met bacteriële seks als instrument van die evolutie.

Bacteriën hebben geen seks. Toch wordt het proces van conjugatie door genetici er wel mee vergeleken. 'Conjugatie is het aan elkaar plakken van bacteriën, waarbij genetische materiaal wordt overgedragen', zegt Swartjes. 'De bacterie maakt uitstulpingen aan de buitenkant, die als een soort lasso werken. Ze vangen een andere

bacterie en trekken die naar zich toe, waarna overdracht plaatsvindt van een plasmide.'

Zo'n plasmide, een los stukje cirkelvormig DNA, kan zich via conjugatie (en replicatie) door een populatie bacteriën verspreiden. Swartjes is erdoor gefascineerd. *Horizontal Dancing for Bacteria* is de titel van zijn proefschrift.

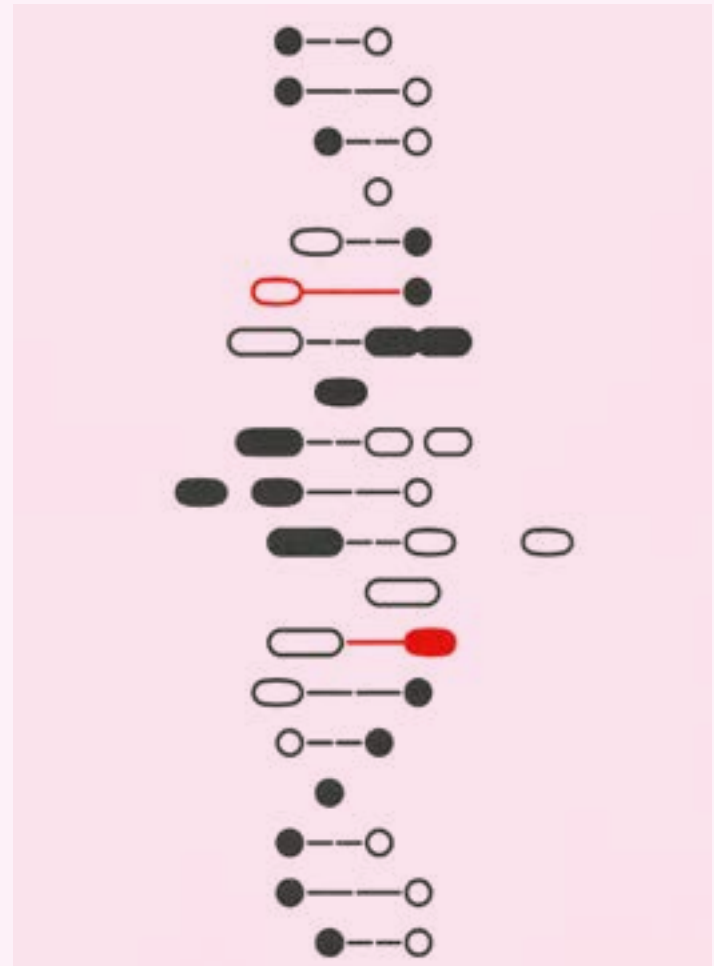
'Horizontaal dansen als een eufe-

misme voor seks; een parallel voor horizontale gen-overdracht tussen burens. Dit in tegenstelling tot verticale gen-overdracht door deling.'

## Verhinderen

Het idee van Swartjes is om door evolutie en conjugatie nucleases te ontwikkelen die telkens net ietsje beter zijn dan de voorganger. Daarvoor gebruikt hij bacteriecellen (*E.coli*) met twee plasmides: eentje met het gen voor knipeiwit Cas-9 en eentje met genen die conjugatie verhinderen. 'De uitdaging voor het Cas-9-eiwit is om – door mutatie – het hinder-plasmide te knippen. Lukt dat, dan is de rem op conjugatie weg en wordt het Cas-9-gen overgezet.' Door opeenvolgende conjugaties (seks) verspreidt het telkens ietsje verbeterde Cas-9 zich zo door de bacteriecultuur. In elke nieuwe cel wacht een nieuwe uitdaging met intact rem-plasmide, dat overwonnen moet worden. Evolutie helpt daarbij en zorgt voor een steeds beter, sneller en efficiënter schaar-tje. Zonder dat er verder veel labwerk aan te pas komt. De natuur moet het werk doen.

Maar zover is het nog niet. Het principe van conjugatie en verspreiding van een plasmide door een populatie werkt, zegt Swart-



Coverafbeelding van het proefschrift *Horizontal Dancing for Bacteria* van Thomas Swartjes.

jes. 'Maar ik wil een plasmide dat alleen het gen voor Cas-9 overzet en niet ook alle genen die nodig zijn voor dat proces. Ik heb geprobeerd die benodigde genen op het chromosoom van de bacterie te zetten. Maar dan werkt het opeens niet meer.'

Het proefschrift eindigt op dat punt. Maar het onderzoek niet. 'Zolang het nog hoopvol lijkt, kijken we of iemand ermee door kan', zegt Swartjes. 'Het is een mooi en elegant systeem, maar als het te veel tegen gaat zitten, stoppen we ermee. Dat moment is nog niet gekomen.' <sup>RK</sup>