

# SYNTHETISCHE BIOLOGIE



## Knutselen met DNA

De levende natuur herbergt minstens 60 miljoen verschillende genen. Dat is veel meer dan onderzoekers ooit voor mogelijk hielden. Net als met legoblokjes kun je met deze stukken DNA een oneindig aantal bouwwerken maken, althans in theorie. Dat is het idee achter synthetische biologie.

Met deze biobouwstenen of *biobricks* proberen synthetisch biologen levende cellen en organismen te voorzien van speciale eigenschappen. Sommige van hun experimenten zijn al gelukt. Met een speciale gist is nu bijvoorbeeld een malariamedicijn te maken dat vroeger met heel veel moeite uit planten moest worden gewonnen. Maar synthetische gist kan ook helpen bij de groeiende behoefte aan grondstoffen, bijvoorbeeld door suikers om te zetten in barnsteenzuur. En tijdens ontwerpwedstrijden puzzelen studenten met *biobricks* allerlei micro-organismen in elkaar die nog veel futuristischer zijn, bijvoorbeeld alkaantvretende bacteriën die olie opruimen bij rampen op zee.

Steeds meer nieuwe technieken dienen zich aan. Nu gaat het nog om het inbouwen van nieuwe genen in bestaande organismen. Maar wetenschappers zouden het liefst com-

plete, nieuwe organismen van de grond af opbouwen, inclusief chemisch nagemaakt DNA. De vraag is of dat echt gaat lukken en zo ja, welke ontwerpregels je daarvoor moet kiezen. Zijn levende cellen die het resultaat zijn van miljarden jaren evolutie en een eindeloos proces van *trial and error*, wel een-twee-drie op de tekentafel te ontwerpen?

Tegelijkertijd is er discussie over de grenzen van deze synthetische biologie. Zien de ontwerpers niet snel iets over het hoofd, waardoor er dingen heel erg fout kunnen gaan? Zijn er bijvoorbeeld gevaarlijke biowapens mee te maken? En mag dat zomaar, nieuwe vormen van leven creëren? Kortom: deze nieuwe biologie biedt ongekende mogelijkheden, maar brengt tegelijkertijd nog flink wat hoofdbrekens met zich mee.

### In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Imiteren of creëren? Welke routes zijn er te bedenken voor het ontwerpen van synthetisch leven?
- De Basis: Wat kan er al en wat willen synthetisch biologen bereiken? De grenzen van de 'maakbare' biologie.
- De Diepte: Ontwerpen met *biobricks*: originele ideeën genoeg, maar kunnen we er ooit iets mee in de praktijk?

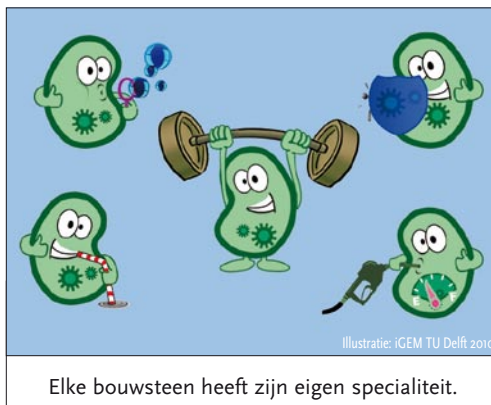
De complexiteit van een levende cel gaat ons begrip nog altijd ver te boven. Toch doen wetenschappers hard hun best om **synthetisch leven** te maken met stukken DNA. De een wil slechts de natuur imiteren, de ander sleutelt aan iets compleet nieuws.

# Levende cellen ontwerpen

Zin in een Elfstedentocht of zomaar een schaatstocht? Dan ontwerp je gewoon een paar bacteriën die ervoor zorgen dat het ijs in de sloten en vaarten op tijd bevriest. Raakt de aardolie op? Dan sleutel je een stel algen in elkaar die biodiesel produceren. Moet de prijs van medicijnen omlaag? Dan bouw je nieuwe gistcellen die de ingrediënten een stuk goedkoper fabriceren. Of wil je gewoon precies weten hoe een bacterie of gistcel in elkaar zit? Dan bouw je hem stukje bij beetje na. Zomaar een paar gedachte-experimenten uit een nieuwe discipline binnen de biologie, de synthetische biologie. Deze nieuwe stroming wil levende cellen ontwerpen met stukken erfelijk materiaal (DNA), zogeheten *biobricks*. Synthetisch biologen willen een flinke stap verder gaan dan genetische modificatie. Ze willen grote wijzigingen doorvoeren in een levende cel door een hele serie genen te ontwerpen en in de cel in te bouwen. Ze willen zelfs van de grond af geheel kunstmatige genomen bouwen: complete sets genen voor organismen die niet in de vrije natuur voorkomt.

## HET PRILLE BEGIN

Genetische modificatie bestaat nog niet zo lang. Ooit kon je planten en dieren alleen voorzien van nieuwe erfelijke trekjes door verschillende exemplaren van dezelfde soort op een slimme manier onderling te kruisen. Pas rond 1930 begon langzaam duidelijk te worden dat DNA het molecuul is dat verantwoordelijk is voor doorgeven van erfelijke eigenschappen. In 1953 hielden Francis Crick en James Watson de structuur van dat DNA op. In 1958 formuleerde Crick het centrale dogma van de moleculaire



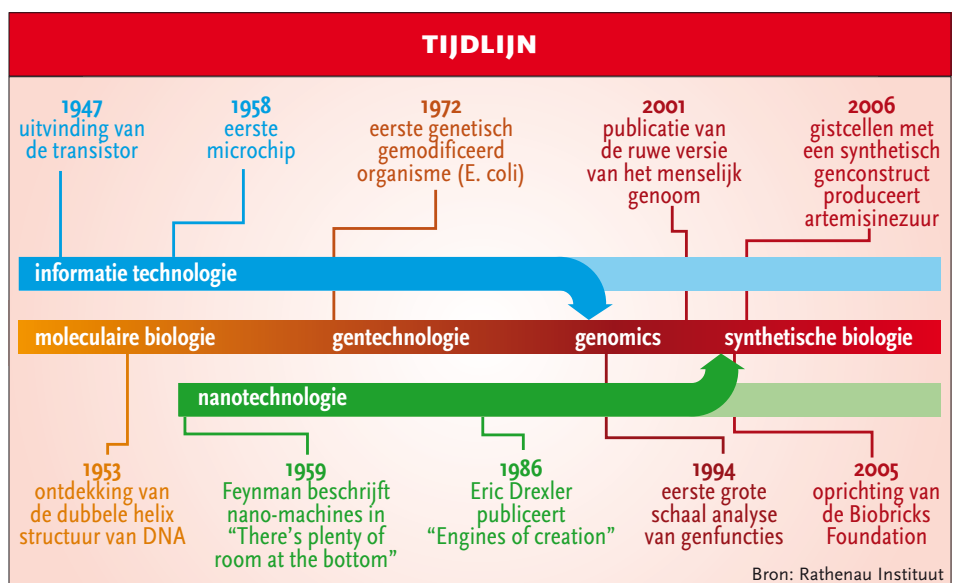
biologie, dat stelt dat DNA via RNA naar eiwitten wordt vertaald. Enkele jaren later werd duidelijk welke code van 'drieletterwoorden' daar precies achter steekt.

Intussen ontdekten microbiologen restrictie-enzymen: een soort 'knip-eiwitten' die DNA letterlijk in stukken kunnen knippen. Voor wetenschappers zijn dit uiterst nuttige stukken gereedschap,

zowel bij het analyseren van DNA als bij het opnieuw samenstellen daarvan.

Vanaf ongeveer 1970 konden wetenschappers soortgrenzen doorbreken: ze konden één of meer genen van de ene soort toevoegen aan cellen van een andere soort. Een bekend voorbeeld is het GFP-gen voor groen fluorescerend eiwit, dat oorspronkelijk uit een kwal komt en nu in allerlei andere organismen wordt ingebouwd om nuttige lichteffecten te genereren. Biotechnologen voegen extra genen toe aan planten om ze bijvoorbeeld toleranter te maken tegen zout, waardoor teelt op brakke grond mogelijk wordt ('groene' biotechnologie). En de farmaceutische industrie ('rode' biotechnologie) kan bacteriën zo ver krijgen dat ze medicijnen gaan produceren.

De volgende stap was om die ingebrachte genen te gaan verbeteren. Dat gebeurde bijvoorbeeld bij het gen voor de productie van menselijk insuline. In 1982 is dat

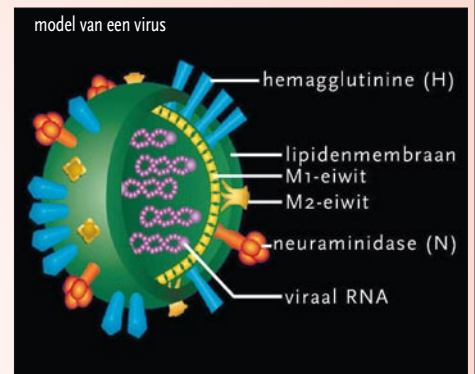


## VIRUSSEN MAKEN IN DE SCHUUR

De Rotterdamse viroloog Ron Fouchier heeft paniek veroorzaakt onder terreurbestrijders door uit te vinden hoe gemakkelijk het is om het beruchte H5N1-vogelgriepvirus ook voor mensen uiterst besmettelijk te maken. Een paar kleine genetische ingrepen blijken voldoende. Zolang die kennis binnen de zwaar beveiligde muren van het laboratorium blijft, kan ze geen kwaad. Maar als goede wetenschapper wil Fouchier zijn ontdekking publiceren. En ook terroristen lezen tijdschriften. Als ze zelf niet in staat zijn om DNA volgens dit recept te modificeren, kunnen ze de sequentie eventueel kant en klaar bestellen bij gespecialiseerde bedrijven. De vrees bestaat al langer dat ergens achterin een schuur wordt geknutseld aan biowapens. Met een beetje fantasie zou je met biobricks synthetische 'hyperpathogenen', of superziekteverwekkers, kunnen bouwen. Die zouden nog gevaarlijker zijn dan natuurlijke virussen. Niet iedereen meent dat

dit een groot gevaar is. Sommigen stellen dat het voor een terrorist veel eenvoudiger is om een vrachtwagen vol kunstmest te laten ontploffen, dan om biologische ontwerpen te maken. Toch heeft de Amerikaanse opsporingsdienst FBI al extra biologen in dienst genomen om de ontwikkelingen op gebied van synthetische biologie beter in het oog te houden. Daarnaast neemt de druk toe op DNA-leveranciers om de bestelde biobricks goed in de gaten te houden. Via speciale software kunnen ze controleren of er geen fragmenten worden aangevraagd die exact overeenkomen met DNA van bekende, gevaarlijke ziekteverwekkers.

Zelfs als het lukt om dit systeem waterdicht te krijgen, blijft de mogelijkheid bestaan dat bioterroristen zelf syntheseparaat aanschaffen om hun eigen DNA te maken. Met de voortschrijding van de technologie wordt die immers ook steeds goedkoper en gebruikersvriendelijker. Dan zijn terroristen er



overigens nog niet. Op zich is het genoom van een virus niet gevaarlijk. Je zou het bij wijze van spreken door je muesli kunnen mengen zonder dat je er iets van merkt. Gevaarlijk – want werkzaam – wordt het pas wanneer de rest van het virus er omheen zit. Om dat te bouwen, moet je het DNA in een delende gastheercel zien te krijgen. En dat is voorlopig geen sinecure.

voor het eerst ingebouwd in de bacterie *E. coli*. Tegenwoordig maakt die speciale bacterie insuline die beter werkt dan de natuurlijke variant.

Het was uiteindelijk de Amerikaanse moleculair bioloog Craig Venter die in 2010 als eerste al het erfelijk materiaal van een bacterie over wist te zetten naar de leeggehaalde behuizing van een andere bacteriesoort. Deze inmiddels wereldberoemde wetenschapper gelooft er heilig in dat synthetische biologie de oplossing is voor veel van onze klimaat- en voedselvraagstukken. Verschillende groeperingen zien dat anders en vinden zijn geknutsel met genetische materiaal misdadig.

### 'TRIAL AND ERROR'

De complexiteit van een levende cel blijft verrassen. DNA-fragmenten die eerst het stempel 'junk' meekregen omdat ze nergens voor leken te dienen, bleken later wel degelijk belangrijk werk te doen. En eiwitten hebben vaak verschillende functies in de cel. Hun werking hangt af van hun plaats, het moment en allerlei chemische wijzigingen in de cel. De werking van levende organismen is nog steeds zo onbekend dat je zelden weet wat de uitkomst van een ingreep is. Dat stelt de Amerikaan Jay Keasling, medeoprichter van het Amerikaanse synthetische biologiebedrijf Amyris. Maar hoewel er een rationeel ontwerp schuilt achter het werk van Amyris, voldoet het nog niet helemaal aan het ideaal van het kun-

nen programmeren van leven. In 2006 bekende Keasling dat hij het grootste deel van zijn tijd besteedt aan zogenoemd *pathway balancing*: het optimaliseren van de verschillende stappen en routes die samen het gewenste eindproduct moeten opleveren. En dat is vooral een kwestie van uitproberen.

### LICHTSCHAKELAAR

Daarbij zijn verschillende routes te volgen. In cyanobacteriën zijn bijvoorbeeld drie eiwitten essentieel voor de werking van de 'biologische klok'. Dit systeem, dat met grote precisie wordt aange- en uitgeschakeld, zorgt voor het dag- en nachtritme van het organisme. De drie eiwitten werken nog steeds als een klok wanneer je ze in een reageerbuis doet, samen met de energiedrager ATP. De Nederlander Alexander van Oudenaarden van het Amerikaanse Massachusetts Institute of Technology (MIT) heeft echter geconstateerd dat kunstmatig ontworpen schakelsystemen voor dergelijke klokken al na zo'n drie aan- en uitschakelingen hun werking verliezen. En dat terwijl de natuurlijke klok in cyanobacteriën zijn werk zelfs nog doet als je het licht al maanden geleden hebt uitgedaan. Hij pleit er daarom voor om liever maar natuurlijke systemen na te maken.

En dat terwijl andere synthetisch biologen hun systemen juist helemaal vanaf de grond af proberen op te bouwen. De Israëlisch onderzoeker Uri Alon denkt dat je niet alle details van de cel hoeft

te kennen, en dat je veel onderdelen uit cellen kunt weglaten. In zijn ogen kent de natuur ook maar een beperkt aantal regelsystemen. Regelcircuits in een cel moeten immers uiterst robuust zijn om bestand te zijn tegen sterke fluctuaties van de omgevingstemperatuur en andere externe factoren. Dat kan maar op een beperkt aantal manieren.

Het opbouwen van cellen vanuit het niets, lijkt het minst complex. Deze manier van ontwerpen gebruikt immers alleen die eigenschappen die minimaal nodig zijn. Celprocessen en -systemen die het doel niet dienen, en die dat doel juist kunnen verstoren, blijven buiten beeld. Maar toch kan het handig zijn om een bestaande cel te gebruiken als chassis. Dus niet het DNA zelf, maar wel de behuizing – want die hoeft je dan in elk geval niet meer te bouwen. Dat liet Craig Venter zien door het genoom van de ene bacterie in dat van een ander te plaatsen.

Kortom: synthetisch biologen zijn er nog lang niet uit hoe je het beste een levende cel naar je hand kunt zetten. En de spannende vraag daarbij blijft natuurlijk altijd wat de evolutie met je rationeel ontworpen organisme gaat doen. Kunstmatig gebouwde genen kunnen immers ook muteren, en wat gebeurt er dan met de zorgvuldige onderlinge afstemming van je biobricks? Voorlopig heeft niemand daarop een antwoord. Talloze (inter)nationale commissies en spelregels moeten er voor zorgen dat de resultaten van de synthetische biologie binnen ethische grenzen blijven.

Het roer in een cel rigoureus omgooien en de genetische eigenschappen van micro-organismen bij voorkeur ontwerpen op de **tekentafel**. Dat is waar synthetisch biologen van dromen. Blijft het bij dromen of toch niet?

# Legobiologie

In 2012 komt er een complex chemisch malariamedicijn op de markt, gemaakt met gistcellen waarvan het DNA flink is aangepast. Dit malariamedicijn, artemisinine, wordt van oudsher gewonnen uit alsempianten. Maar gistcellen zijn een stuk makkelijker op grote schaal te kweken in een laboratorium dan planten. Daarom voegden wetenschappers twaalf genen uit de alsempiant toe aan 'gewone' gistcellen, plus nog eens twintig andere genen die de medicijnproductie ondersteunen. Deze gistcellen

kunnen druivensuiker (dextrose) omzetten in artemisinezuur, de grondstof voor het medicijn artemisinine. Dat maakt de productie van artemisinine zo'n tien keer goedkoper. En daarmee wordt het medicijn ook voor mensen in ontwikkelingslanden betaalbaar.

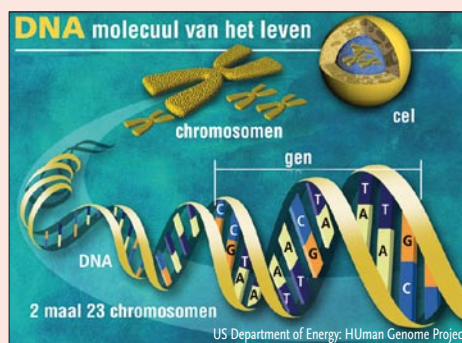
Deze aanpak – synthetische biologie – gaat een flinke stap verder dan kleine aanpassingen in het DNA door genetische modificatie. Daarbij geven wetenschappers organismen gewenste eigenschappen mee door genen toe te voegen of

juist weg te halen. Synthetisch biologen voeren grote wijzigingen door in een levende cel door een hele serie genen te ontwerpen en in de cel in te bouwen. Of ze maken nieuwe genen uit chemisch gesynthetiseerd DNA, en bouwen daarmee van de grond af aan complete genomen (zie kader DNA). De Bill and Melinda Gates Foundation schonk 42,6 miljoen dollar aan de universiteit van Berkeley (Californië) en het biotechnologiebedrijf Amyris voor de ontwikkeling van het nieuwe productieproces voor het malariamedicijn.

## DNA, GENEN, CHROMOSOMEN, GENOMEN: DE FEITEN

DNA is het erfelijk materiaal van vrijwel alle organismen<sup>1</sup>. De afkorting staat voor *Deoxyribo Nucleic Acid* (desoxyribonucleïnezuur). DNA is een langgerekt molecuul waarvan de chemische structuur de code (het 'recept') vormt voor alle erfelijke eigenschappen van dat organisme. Bij planten, dieren en schimmels bestaat het DNA uit lange strengen, die we chromosomen noemen. Verschillende soorten hebben verschillende aantallen chromosomen. Bij mensen heeft elke lichaamscel er 46, namelijk 23 afkomstig van de vader en 23 van de moeder. Op die chromosomen liggen genen. Een gen is een stukje DNA dat codeert voor één of meerdere specifieke eiwitten, en dus voor een bepaalde eigenschap. In totaal hebben we zo'n 20 tot 40 duizend verschillende genen; hoeveel precies is nog niet bekend. In elk geval hebben we nauwelijks meer genen dan een fruitvlieg – en zelfs minder dan sommige planten. Al die genen samen noemen we het genoom.

Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange ketens, die elk zijn opgebouwd uit miljoenen stikstofbasen. Van die basen bestaan vier verschillende varianten: adenine (A), thymine (T), cytosine (C) en guanine



(G). De volgorde waarin ze worden ingebouwd, vormt de code van de erfelijke eigenschappen.

Beide strengen zijn om elkaar heen gedraaid en passen precies in elkaar, waarbij A altijd tegenover T ligt en C tegenover G. Deze vorm noemen we een dubbele helix. De binding tussen de tegenover elkaar liggende basen is niet heel sterk en werkt als een soort ritssluiting: wanneer de basenvolgorde moet worden 'afgelezen' om een eiwit te kunnen produceren, gaat hij eventjes open en komen de afzonderlijke strengen vrij. Hetzelfde gebeurt wanneer de cel zich wil delen en al het DNA moet worden gekopieerd.

## BANKEN VOOR BIOBOUWSTENEN

Synthetisch biologen zien DNA eigenlijk als een verzameling bouwstenen die je naar believen kunt combineren. Net zoals je een tv, telefoon of computer kunt bouwen uit weerstandjes, transistors en andere elektrische basisonderdelen, zo kun je volgens hen ook met al dan niet gestandaardiseerde biobouwstenen, of biobricks, aan de slag om bacteriën en andere cellen naar je hand te zetten. Deze cellen of bacteriën maken vervolgens medicijnen, chemicaliën of biobrandstoffen of halen vervuilende stoffen uit het milieu.

Als je wilt gaan knutselen met genen, hoeft je ze niet stuk voor stuk te isoleren uit levend materiaal. Dankzij moderne labtechnologie kunnen wetenschappers nu ook zelf DNA maken. Het enige wat ze hoeven te weten, is de juiste 'code': de volgorde van de basen A, C, T en G (zie kader). Die code kunnen ze dan vervolgens met de juiste ingrediënten precies namaken, of er naar hartelust mee variëren.

Ideaal gesproken hoeft je weinig tot niets van DNA af te weten om met de

<sup>1</sup> Sommige virussen hebben geen DNA, maar RNA. Dat is de 'tegenvariant' van DNA, die andere organismen gebruiken als afschrift van hun DNA tijdens het maken van eiwitten.



Kun je plannen voor 'omgebouwde' bacteriën binnen een paar maanden realiseren? Terwijl wetenschappers en bedrijven liever dure apparaten aan het werk zetten, zoeken studenten die **uitdaging** in een internationale 'biobrickcompetitie'.

# Futuristische bacteriën

**R**ettberg en Knight, de elektrotechnen die met hun originele ideeën een frisse wind lieten waaien door de synthetische biologie, maakten de synthetische biologie mateloos populair onder studenten over de hele wereld. Ze zetten in 2004 een internationale studentencompetitie op: *International Genetically Engineered Machine Competition* (iGEM). Anno 2011 doen er wereldwijd meer dan 150 studententeams aan mee. Ze ontwerpen en bouwen hun eigen bacteriën, die allerlei wonderlijke eigenschappen hebben. De bedoeling is om de bacteriën zo origineel en futuristisch mogelijk te maken. Ze gebruiken bestaande biobricks of ontwikkelen nieuwe. De biobouwstenen worden sinds 2004 verzameld in een 'bibliotheek', de zogenoemde *Registry of Standard Biological Parts*.

De competitie heeft al flink wat bijzondere bacteriën opgeleverd, in elk geval op de tekentafel. Zo ontwierpen studenten

bacteriën die arseen kunnen wegvangen uit water, die olie op zee kunnen opruimen, of die van kleur veranderen zodra er licht van bepaalde golflengte op valt.

## WIT POEDER

**M**en neme wat wit poeder waar DNA in zit, doet er water bij en stopt het bij een bacterie en. Als alles goed gaat doet die bacterie ineens iets anders zoals olie opruimen. In essentie is dat wat er gebeurt als je werkt met in de VS ontwikkelde biobricks. Dit idee slaat enorm aan bij studenten en in de VS ook bij middelbare scholieren. Succesvolle teams maken organismen die nieuw kunstjes beheersen doordat ze een aantal nieuwe genen hebben gekregen, samen met de stukken DNA die deze genen reguleren. Die regulerende stukken DNA schakelen de bewuste genen bijvoorbeeld op het juiste moment aan of uit, of ze bepalen hoeveel eiwitten de genen produceren.



Olie-opruimbacteriën: jammer dat ze nog niet gebruikt kunnen worden.

De studenten ontvangen over de post een 'starterskit' met 1.400 biobricks uit de iGEM-bibliotheek. Het witte poeder bevat cirkelvormige stukjes DNA, zogenoemde plasmiden. Met een standaard setje restrictie-enzymen (zie kader 'Knippen en plakken' Basis) kun je hier de eigenlijke biobricks uit knippen. Vervolgens kun je naar lieve lust stukjes DNA combineren door ze in de gewenste volgorde achter

## FINETUNEN IS EEN MUST

**W**at je op papier uittekent, is te maken met relatief eenvoudig toepasbare biobricks. In de praktijk werkt dat echter niet altijd meteen. Vaak wordt er te weinig of te veel van het gewenste eiwit aangemaakt; de zogeheten expressieniveaus zijn dan te laag of te hoog. Verder is het is altijd afwachten of de nieuwe genenset de cel niet te veel stress oplevert, en of eventuele intermediären of het eindproduct niet te toxisch zijn voor de cel. Oftewel, er is *finetuning* nodig. Wanneer de schakelaar van een gen, de zogenoemde promotor, 'te hoog' staat afgesteld, en

er dus te veel eiwit wordt geproduceerd, kun je zo'n promotor zwakker maken door een paar basen te veranderen. Hiermee zorg je ervoor dat het ribosoom, het molecuul dat het bewuste eiwit in de cel in elkaar gaat zetten, net iets minder goed aan het DNA bindt. Daardoor wordt dat ene eiwit net iets minder efficiënt geproduceerd. Ten slotte kun je ook veranderingen aanbrengen in het gen zelf: in het gedeelte dat codeert voor een bepaalde eigenschap. Door de basenvolgorde van het gen ietsje te veranderen, kun je bijvoorbeeld het bijbehorende enzym minder actief maken.



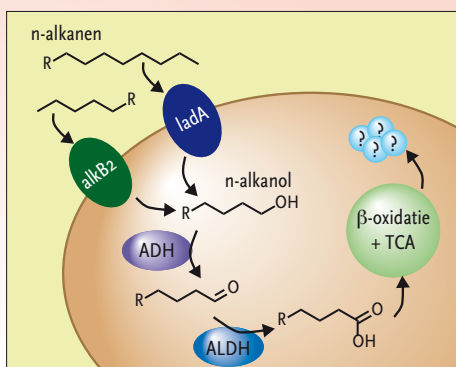
Net als bij een gestemde gitaar moeten alle onderdelen goed op elkaar afgestemd zijn.

Het omgekeerde kan ook, maar de effectiviteit van een enzym verbeteren is vaak een grotere klus, die veel denk- en testwerk vergt.

## OLIE-OPRUIMBACTERIE MOET VEEL KUNSTJES LEREN

Om olie op zee op te ruimen bouwde een Delfts studententeam verschillende genen in de bacterie *E. coli*. Deze 'alkanenvreter' is bestand tegen hoge zoutconcentraties, via een gen uit algen, en kan tegen in olie aanwezige oplosmiddelen, zoals hexaan. De Delftse ingenieurs in spe introduceerden hiervoor een gen dat waarschijnlijk codeert voor zogeheten chaperonnes: 'vouwhulpjes' die er voor zorgen dat essentiële eiwitten de juiste driedimensionele structuur aannemen, ook wanneer het oplosmiddel dat tegenwerkt.

Ook zou het handig zijn als de cel een eiwit afscheidt dat water en olie met elkaar laat mengen, zodat hij die olie gemakkelijker kan opnemen. En uiteraard moet de bacterie de olie in dit mengsel vervolgens kunnen afbreken. Daarvoor dook het team uit de wetenschappelijke literatuur vier genen op: een gen dat lange koolwaterstofketens afbreekt tot kortere, een gen dat de korte nog verder kan afbreken en twee die de overgebleven alkanolen afbreken tot carbonzuren die *E. coli* van nature verder kan verwerken. Het Delftse team wist al deze eigenschappen in verschillende bacteriën in te bouwen, waarmee in elk geval was aangetoond dat



het idee werkt, het zogenoemde *proof-of-principle*. Na verdere *finetuning*, om de hoeveelheden van de geproduceerde enzymen beter op elkaar af te stemmen, resteren er twee opties: de stappen allemaal in één bacterie proberen te zetten, of met een aantal verschillende bacteriën werken die samen in een bioreactor hun werk doen. Helaas is de olie-opruimbacterie nog niet inzetbaar. Niet alleen omdat hij nog niet 'af' is, maar ook vanwege de strenge Europese wetgeving rond genetisch gemodificeerde organismen. Die mag je namelijk niet zomaar in de natuur loslaten.

elkaar te plakken. Zo kun je ook zelf nieuwe biobricks maken. Met zo'n uitgebreide biobrick kun je dan een bacterie een nieuwe taak laten uitvoeren. En als ze een gen nodig hebben dat nog niet als biobrick beschikbaar is, kunnen studenten dat gen zelf laten synthetiseren om het daarna om te werken naar het gestandaardiseerde biobrickformaat. Bij dat standaardformaat hoort tevens een gen voor antibioticaresistentie, als prikkel om het biobrick-DNA ook daadwerkelijk 'binnen boord' te houden. Bacteriën die het DNA niet bevatten, zijn eenvoudig uit het kweekje te elimineren door ze het antibioticum in kwestie te voeren.

## ARSEENMAALTIJD

Een Groningse iGEM-team slaagde er in om een arseenetende bacterie te ontwerpen. Arseen is een giftige stof die bijvoorbeeld water kan vervuilen. De bedoeling van de Groningse bacteriën is dat ze na hun 'arsenenmaaltijd' naar de oppervlakte drijven, waar ze relatief makkelijk weg te scheppen zijn. Om dit te bereiken, plaatsten de studenten in het genoom van een bacterie allereerst een stukje DNA dat werkt als een arseensensor. Dat stukje werkt als een schakelaar die een systeem kan aanzetten dat ervoor zorgt dat arseen in de cel wordt opgenomen. Dat systeem activeert vervolgens

een schakelaar voor genen die de productie van kleine luchtbelletjes in gang kunnen zetten. Daardoor komen bacteriën die arseen hebben gevangen en luchtbelletjes hadden aangemaakt, vanzelf boven. Helaas bleek dit drijfvermogen in de praktijk tegen te vallen. De gewenste bacteriën schoten niet als een speer naar het oppervlak, maar bleven ergens in de waterkolom hangen.

Echt toepasbare bacteriën maken is in drie maanden ook nauwelijks te doen. Maar de projecten geven wel een mooi inkijkje in wat er in de toekomst misschien wel mogelijk is. Zo wekte het idee van een Gronings team om bacte-

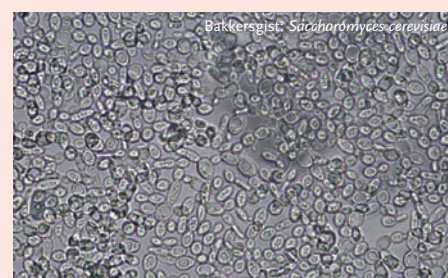
## LANTIBIOTICA

In Groningen ontwikkelden de onderzoeksgroepen van Oscar Kuipers en Gert Moll een productiesysteem voor zogeheten lantibiotica. Dat zijn eiwitten die worden geproduceerd door bacteriën om de groei van andere bacteriën te remmen. Zulke eiwitten zijn vaak geschikt voor gebruik als antibioticum en voorlopig lijken bacteriën er nog niet resistent tegen te worden. De Groningers gebruikten voor hun project een serie biobricks waarmee ze bacteriële cellen zo kunnen inrichten dat die alle ringstructuren van deze eiwitten kunnen maken. Pak een willekeurige bacteriële DNA-sequentie waarvan je vermoedt dat hij codeert voor een lantibioticum, en de bacterie kan checken of het vermoeden juist is.

riën een waterafstotende coating te laten maken en ze daarna automatisch zelfmoord te laten plegen via een *kill-switch*, de interesse van een verffabrikant en van een scheepsbouwer. Helaas vonden zij het plan nog wat te gewaagd. Het team slaagde er wel in om een bacterie *chaplins* te laten maken. Dat zijn eiwitmonomeren die makkelijk samenklonteren tot een tot een waterafstotende laag. De productie van de bacteriën bleek echter veel te laag voor een dekkende coating. Overigens hebben wetenschappers en bedrijven nog geen enkele biobrick uit de iGEM-competitie gebruikt. Zij gebruiken het liefst apparatuur voor DNA-synthese waarmee de gewenste basen gewoon in één keer aan elkaar te plakken zijn. Ook deze manier van DNA ontwerpen is nog niet voor iedereen weggelegd, omdat deze specialistische apparatuur om een zeer forse investering vraagt. Dat biedt weer kansen voor andere bedrijven die bepaalde biobricks op commerciële basis aanbieden.

## GIST MAAKT PUR-SCHUIM

Biotechnologieconcern DSM heeft acht nieuwe genen ingebouwd in het genoom van bakkergist. Daardoor kon de gist barnsteenzuur maken. De chemische industrie kan deze organische verbinding weer gebruiken als grondstof voor een groot aantal producten, waaronder de kunststof polyurethaan. Bakkergist maakt van nature geen barnsteenzuur, maar kan wel groeien bij een lage pH. En dat is een voordeel, want het betekent dat je je barnsteenzuur rechtstreeks uit het reactorvat kunt tappen. Concurrenten proberen om bacteriën barnsteenzuur te laten maken, maar die doen het alleen bij een hogere pH en dat levert



geen zuur, maar onoplosbaar barnsteenzout op. Het kost energie om daar weer een zuur van te maken. Bovendien krijg je dan gips (calciumsulfaat) als ongewenst bijproduct.

# Meer weten

## AANBEVOLEN LITERATUUR

- Special van *The Scientist* met een serie artikelen over synthetische biologie; <http://the-scientist.com/2011/10/01/synthetic-biology/>.
- U. Alon, Simplicity in biology, *Nature*, 2007, 447, 29.
- Rewiring cells: [www.technologyreview.com/article/37290/](http://www.technologyreview.com/article/37290/).
- M. Blikendaal, Gentechnologie, *Chemische Feitelikheden* 256, juni 2009.
- B. Wentzel, DNA Sequencing, *Chemische Feitelikheden* 233, maart 2007
- *Leven als bouw pakket*, uitgeverij Klement i.s.m. het Rathenau Instituut, 2009, isbn: 978-90-8687-049-3. Essaybundel, ook te downloaden: [www.rathenau.nl/publicaties/leven-als-bouw-pakket.html](http://www.rathenau.nl/publicaties/leven-als-bouw-pakket.html).
- *Geboren: JCVI-syn1.0*, artikel van Hester van Santen in NRC Handelsblad van 5 juni 2010
- *Synthetic pathogens might pose bioterror threat, scientists warn:* [www.globalsecuritynewswire.org/gsn/nw\\_20100910\\_5762.php](http://www.globalsecuritynewswire.org/gsn/nw_20100910_5762.php).

## AANBEVOLEN WEBSITES

- [www.rathenau.nl/themas/project/synthetische-biologie.html](http://www.rathenau.nl/themas/project/synthetische-biologie.html): rapporten en verslagen van debatten over synthetische biologie.
- <http://ginkgobioworks.com>: bedrijf van pioniers op het gebied van *biobricks*.
- <http://2009.igem.org/Team:Groningen>: arseenwegvanger.
- [http://2010.igem.org/Team:TU\\_Delft#page=Project](http://2010.igem.org/Team:TU_Delft#page=Project): alkaantvreters.
- [www.molgenrug.nl](http://www.molgenrug.nl): onderzoek lantibiotica.

## VOOR OP SCHOOL

1. Wat zijn de drie belangrijkste bouwstenen van DNA?
2. De basen in DNA vormen paren van G-C en A-T. Geef aan waardoor de basen juist in deze combinatie goed passen?

## OLIEVERVUILING



Olievervuiling zou in de toekomst dankzij biobricks wel eens sneller opgeruimd kunnen worden dan nu.

3. Wat wordt bedoeld met kerngenoom?
4. Wat is het onderscheid tussen genetische modificatie en synthetische biologie?
5. Formuleer twee ethische vragen over synthetische biologie. Wat mag wel, wat mag niet met het knutselwerk met *biobricks*?
6. Om genen van verschillende organismen met elkaar te combineren is gebruik van eenzelfde restrictie-enzym nodig. Leg uit waarom dat zo is.
7. Op welke twee manieren kun je in het laboratorium *biobricks* verkrijgen?
8. Stel je hebt de beschikking over duizenden *biobricks*. Welk organisme (bacterie, plant, dier) zou je willen maken?
9. Hoe zorgt verandering van basenvolgorde in DNA voor verandering van volgorde van aminozuren in eiwitten?
10. Wat maakt barnsteenzuur geschikt voor biopolymeren?

## COLOFON

**Chemische Feitelikheden:** actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

**Redactie:**  
Corry van Driel en Arjen Dijkgraaf (C2W)  
Nienke Beintema  
Gerard Stout (NHL Hogeschool)

**Basisontwerp:** Menno Landstra

**Redactie en realisatie:**  
Bèta Publishers; tel. 070-262 91 00  
[info@betapublishers.nl](mailto:info@betapublishers.nl)

**Opmaak:**  
F.Koeman DTP Services  
[f.koeman@casema.nl](mailto:f.koeman@casema.nl)

**Fotoverantwoording:**  
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van [www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com)

**Uitgever:**  
Sijmen Philips, Bèta Publishers  
Postbus 19949, 2500 CX Den Haag  
tel. 070-26 29 100, [info@betapublishers.nl](mailto:info@betapublishers.nl)

**Abonnementen:**  
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822  
1910 VB Uitgeest  
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)  
[klantenservice@aboland.nl](mailto:klantenservice@aboland.nl)

Abonnementen kunnen elk gewenst moment ingaan. Wij hanteren de opzegregels uit het verbintenissenrecht. Wij gaan ervan uit dat Chemische Feitelikheden altijd wordt ontvangen uit hoofde van het beroep.

Hierdoor wordt het abonnement automatisch met een jaar verlengd tenzij 2 maanden vóór de einddatum een opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelikheden geeft via de website toegang tot tien nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

**Tarieven vanaf 2012**  
**Voor particulieren:**  
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 79,95. Leden van KNCV, KVCV en NVON krijgen € 10,- korting.

**Voor bedrijven en (onderwijs)instellingen:**  
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 255,-.

## BIOBRICKS

editie 66  
nummer 279  
december 2011

### Met dank aan:

- Aljoscha Wahl, TU Delft  
[S.A.Wahl@tudelft.nl](mailto:S.A.Wahl@tudelft.nl)
- Nadine Bongaerts en Eva Brinkman, Biotecture  
[info@biotecture.nl](mailto:info@biotecture.nl)
- Douwe Molenaar, VU Amsterdam  
[d.molenaar@vu.nl](mailto:d.molenaar@vu.nl)
- Oscar Kuipers, RU Groningen  
[o.p.kuipers@rug.nl](mailto:o.p.kuipers@rug.nl)
- Dirk Stermerding, Rathenau Instituut  
[d.sterderding@rathenau.nl](mailto:d.sterderding@rathenau.nl)

ISSN 0168-3349

**KNCV**