

Life goes live

Synthetische biology

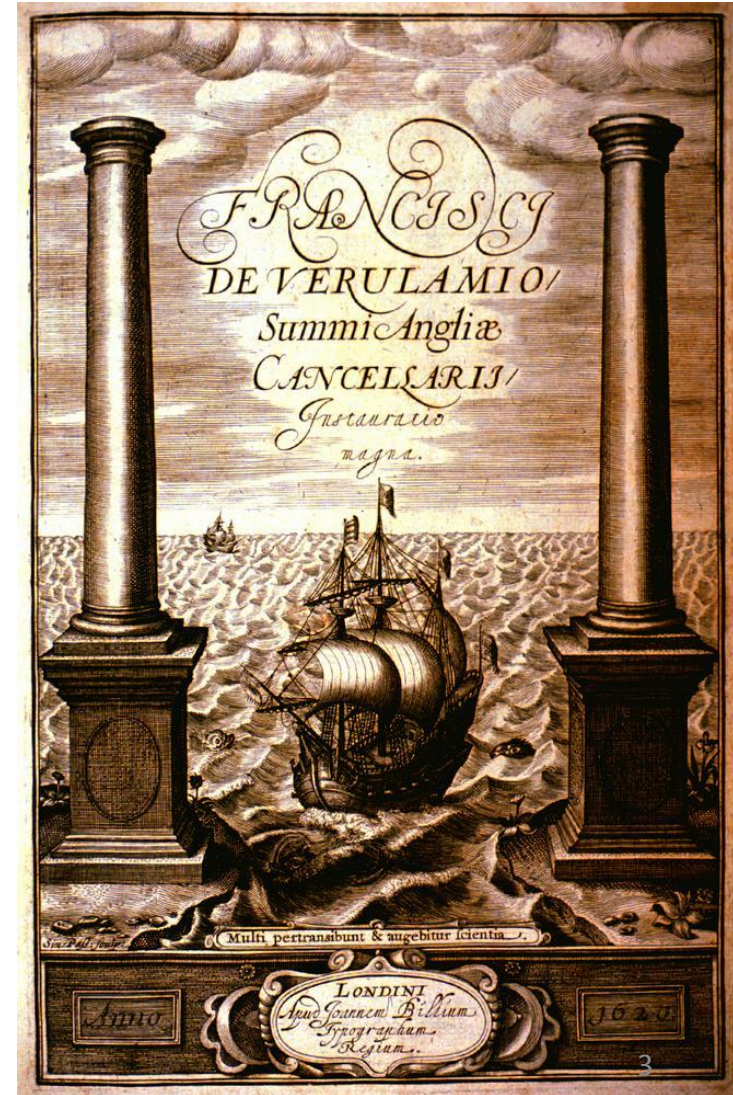
Prof. Dr. Bart De Moor
ESAT-STADIUS, KU Leuven
iMinds departement Medical IT

<http://www.esat.kuleuven.be/stadius/>
<http://www.kuleuven.be/samenwerking/iminds/medicalit>

	WETENSCHAP Denken, analyseren, verstaan voorspellen	TECHNOLOGIE Doen, ontwerpen, gebruiken Observeren (=data)
Mechanica	Wetten van Newton Relativiteitstheorie Einstein	Auto's, treinen, vliegtuigen Satellieten, gps
Electro- magnetisme	Wetten van Maxwell Kwantummechanica	Nanotechnologie, chips Computers, Internet Sociale netwerken
Biologie	Wetten van Mendel Dubbele helix	Assistieve technologieën Synthetische biologie

Wat is wetenschap ?

- De wereld beschrijven en begrijpen
- Verhalen, mythes, verifieerbare feiten
- Religie en wetenschap
 - De Schepper buiten de Schepping
 - *Galileo Galilei en de Kerk*
 - *Napoleon: Où est Dieu dans votre système ?*
Laplace: Dieu ?
Je n'ai pas besoin de cette hypothèse !
- Descartes: 'Je pense donc je suis' 'Cogito ergo sum'
- Francis Bacon (1561 – 1626)
 - De experimentale methode
 - Vooruitgangdenken
 - Nec plus ultra; The limit is the sky !



Wat is technologie ?

- Technologie = techne logos
= de 'kunst' om te weten hoe je iets moet maken
- Technologie = de trans-biologische evolutie bovenop de natuurlijke biologische evolutie

Wat is 'engineering' ?

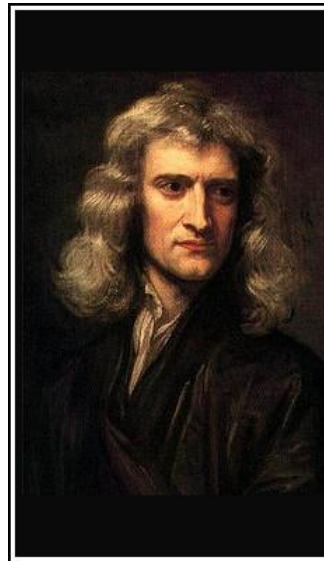
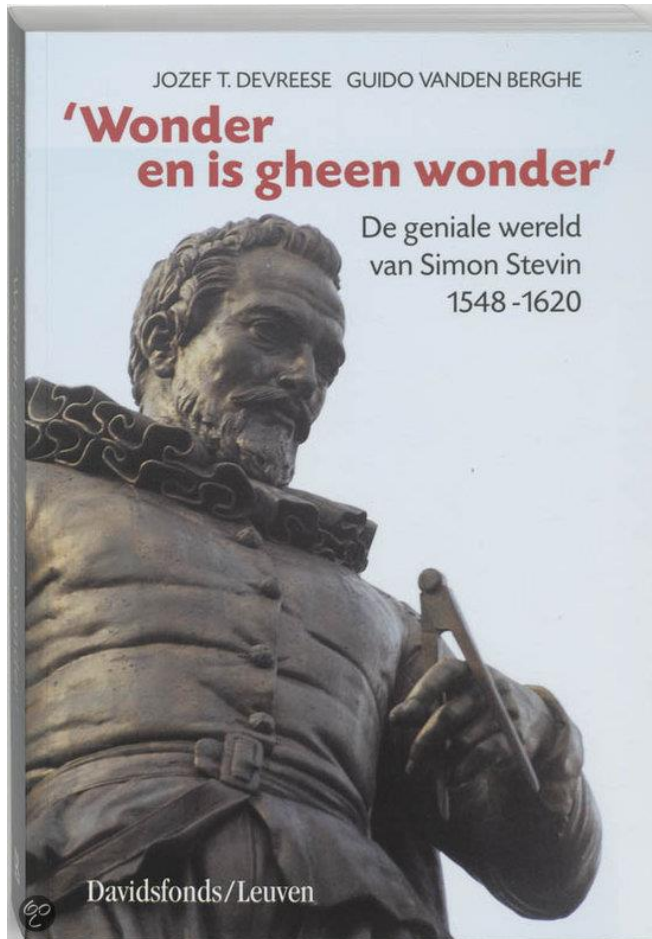
Engineering = technologie ontwerpen (= 'design') en gebruiken om 'problemen' op te lossen

Wikipedia:

***Engineering** (from Latin ingenium, meaning "cleverness" and ingeniare, meaning "to contrive, devise") is the application of scientific, economic, social, and practical knowledge in order to invent, design, build, maintain, and improve structures, machines, devices, systems, materials and processes.*

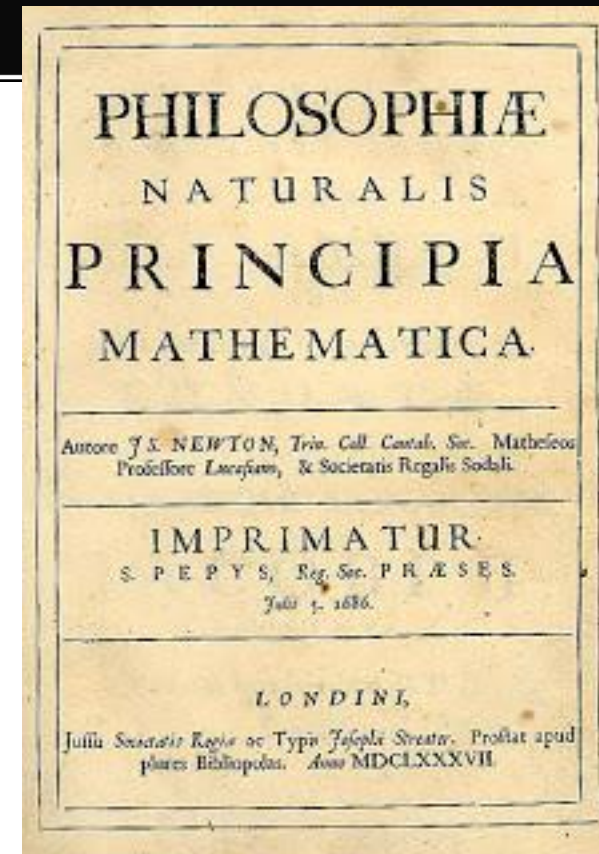
The discipline of engineering is extremely broad, and encompasses a range of more specialized fields of engineering, each with a more specific emphasis on particular areas of applied science, technology and types of application.

	WETENSCHAP Denken, analyseren, verstaan voorspellen	TECHNOLOGIE Doen, ontwerpen, gebruiken Observeren (=data)
Mechanica	Wetten van Newton Relativiteitstheorie Einstein	Auto's, treinen, vliegtuigen Satellieten, gps
Electro- magnetisme	Wetten van Maxwell Kwantummechanica	Nanotechnologie, chips Computers, Internet Sociale netwerken
Biologie	Wetten van Mendel Dubbele helix	Assistieve technologieen Synthetische biologie



Hypotheses non fingo.' I feign no hypotheses.

(Isaac Newton)



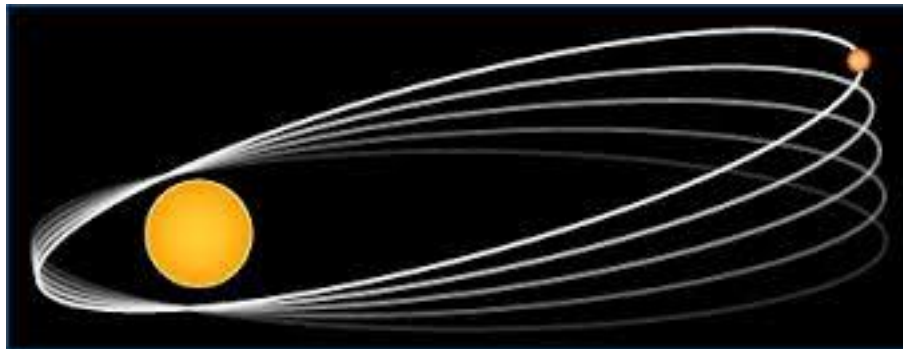
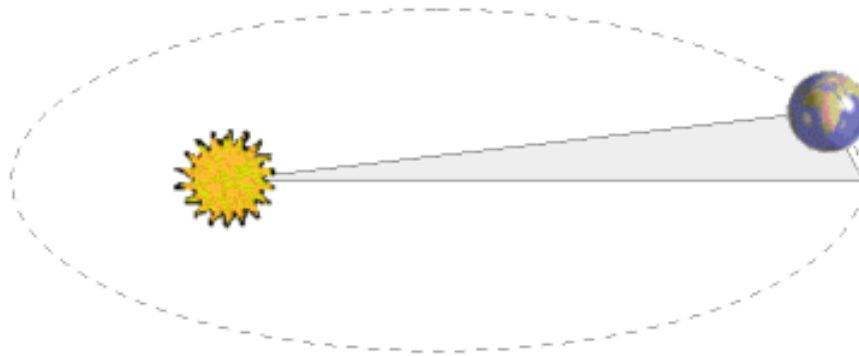
De wetenschap (analyse)

Wet 1: Orbit = ellips; Zon = brandpunt

Wet 2: 'Straal' bestrijkt gelijke oppervlakken in gelijke tijdsintervallen

Wet 3:

$$\frac{T_1^2}{T_2^2} = \frac{a_1^3}{a_2^3}$$



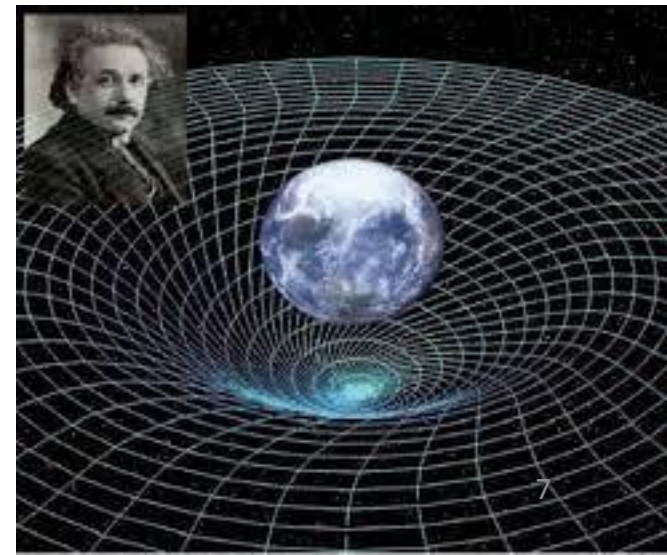
Kepler



Newton

$$F = m \cdot a$$

$$F = G \frac{m \cdot M}{r^2}$$



The unreasonable effectiveness of mathematics

COMMUNICATIONS ON PURE AND APPLIED MATHEMATICS, VOL. XIII, 001-14 (1960)

The Unreasonable Effectiveness of Mathematics in the Natural Sciences

Richard Courant Lecture in Mathematical Sciences delivered at New York University,
May 11, 1959

EUGENE P. WIGNER

Princeton University

*"and it is probable that there is some secret here
which remains to be discovered." (C. S. Peirce)*

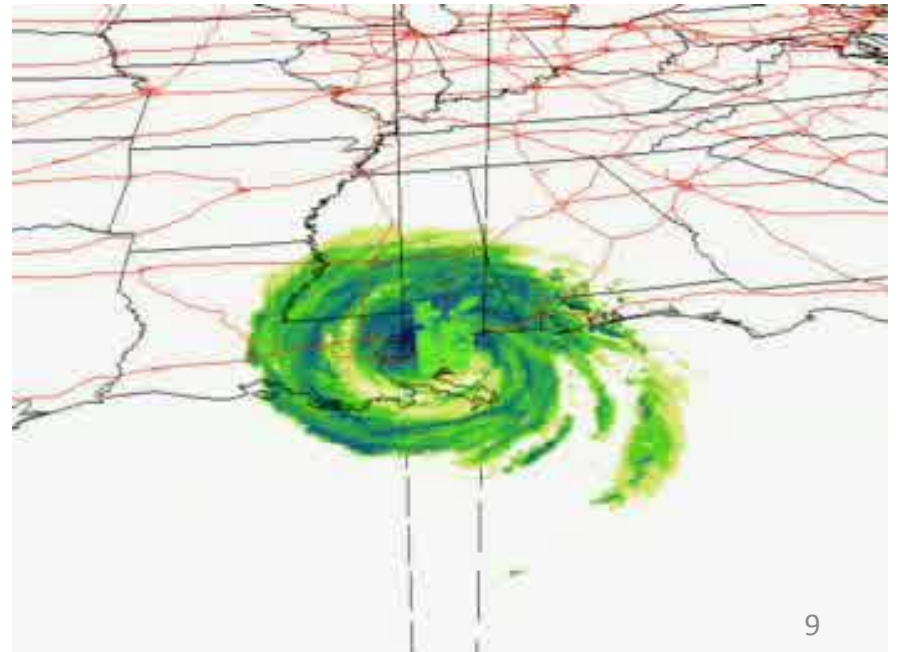
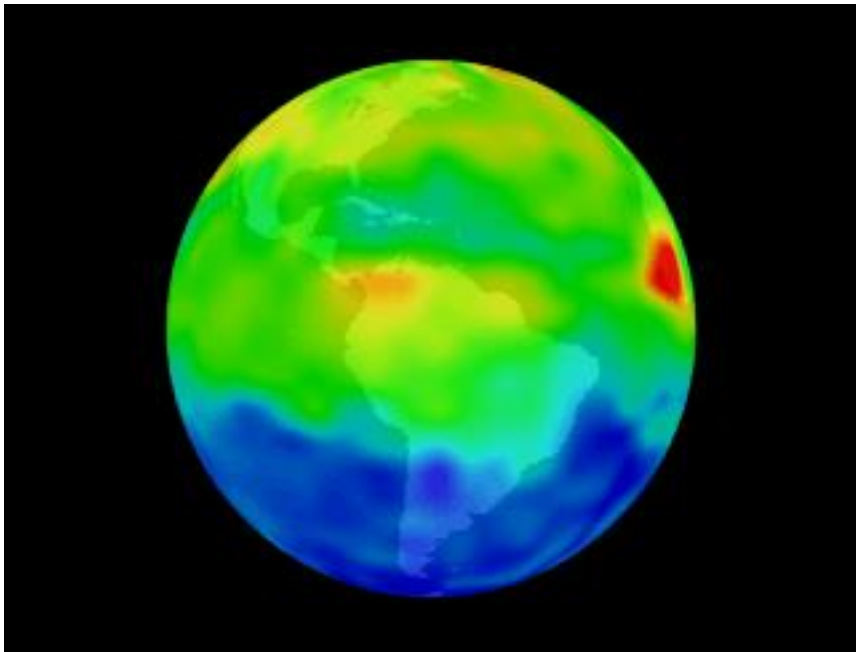
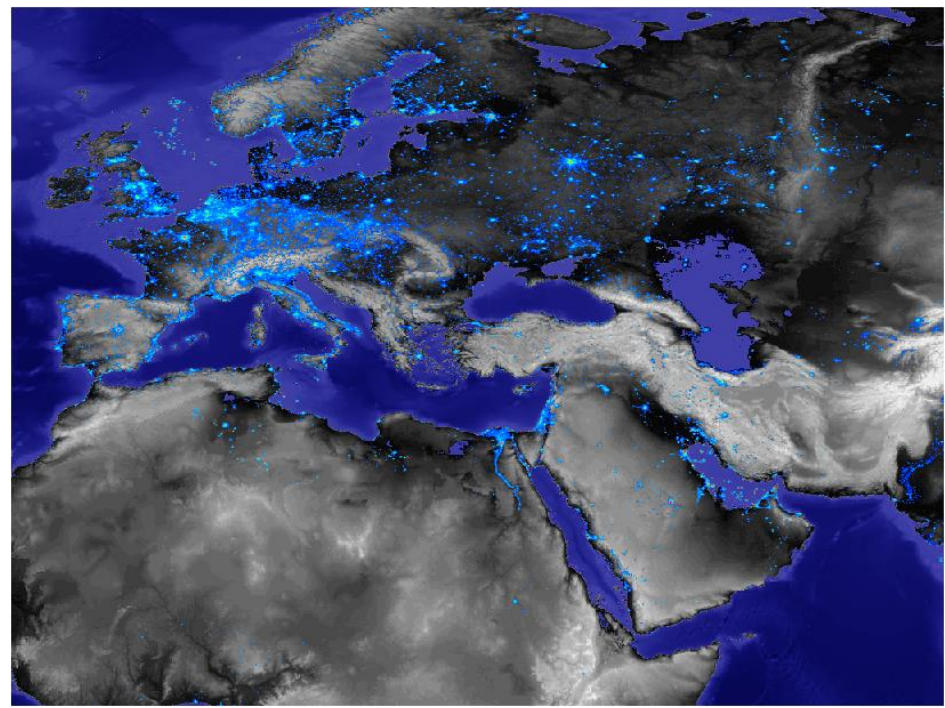
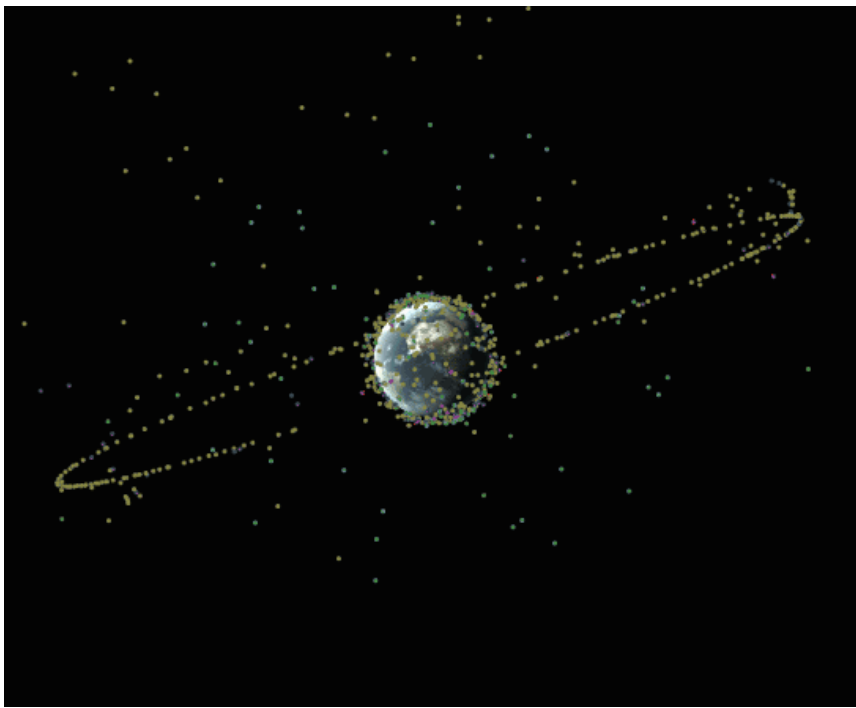
There is a story about two friends, who were classmates in high school, talking about their jobs. One of them became a statistician and was working on population trends. He showed a reprint to his former classmate. The reprint started, as usual, with the Gaussian distribution and the statistician explained to his former classmate the meaning of the symbols for the actual population, for the average population, and so on. His classmate was a bit incredulous and was not quite sure whether the statistician was pulling his leg. "How can you know that?" was his query. "And what is this symbol here?" "Oh," said the statistician, "this is π ." "What is that?" "The ratio of the circumference of the circle to its diameter." "Well, now you are pushing your joke too far," said the classmate, "surely the population has nothing to do with the circumference of the circle."



The Unreasonable Effectiveness of Mathematics in
the Natural Sciences

(Eugene Wigner)

izquotes.com

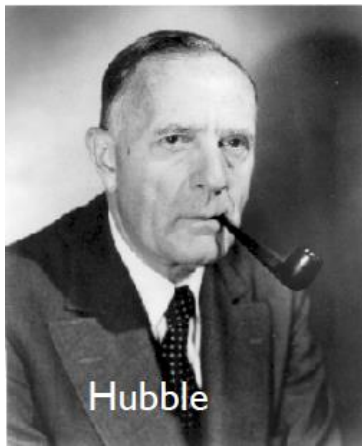


EVOLUTION OF THE EXPANDING UNIVERSE

BY G. LEMAITRE

UNIVERSITY OF LOUVAIN

Read before the Academy, Monday, November 20, 1933



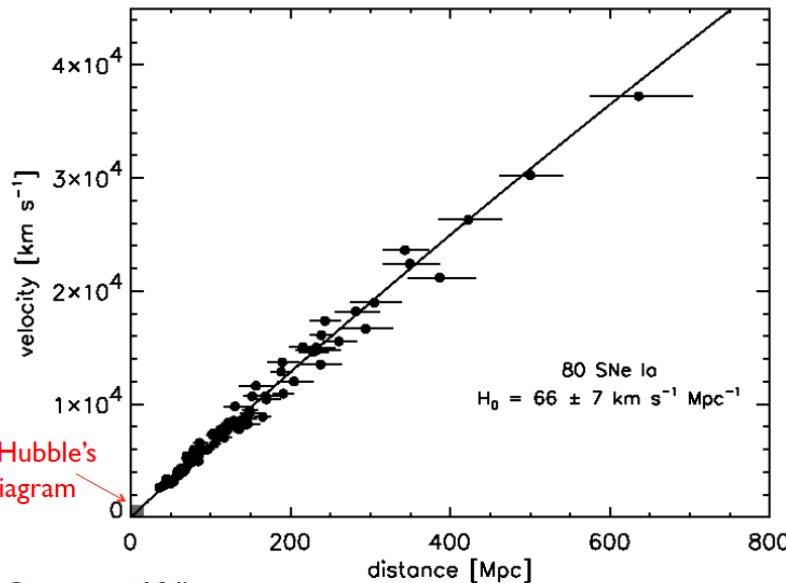
Hubble



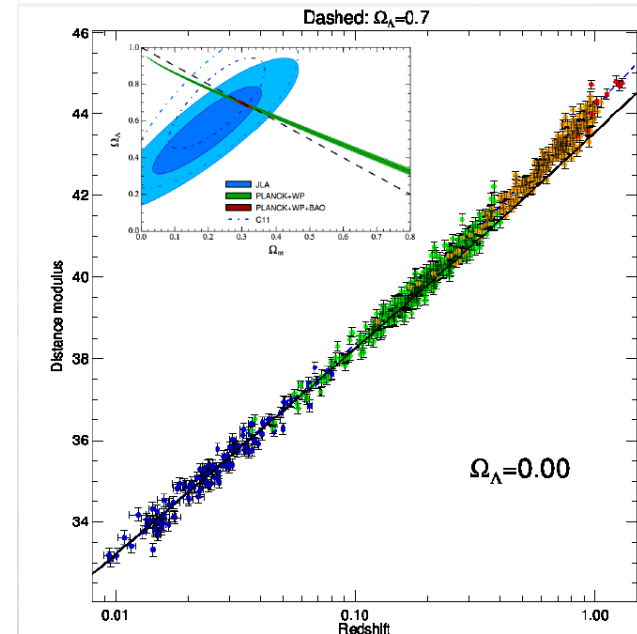
The problem of the universe is essentially an application of the law of gravitation to a region of extremely low density. The mean density of matter up to a distance of some ten millions of light years from us is of the order of 10^{-30} gr./cm.³; if all the atoms of the stars were equally distributed through space there would be about one atom per cubic yard, or the total energy would be that of an equilibrium radiation at the temperature of liquid hydrogen. The theory of relativity points out the possibility of a modification of the law of gravitation under such extreme conditions. It suggests that, when we identify gravitational mass and energy, we have to introduce a constant. Everything happens as though the energy *in vacuo* would be different from zero. In order that absolute motion, i.e., motion relative to vacuum, may not be detected, we must associate a pressure $p = -\rho c^2$ to the density of energy ρc^2 of vacuum. This is essentially the meaning of the cosmical constant λ which corresponds to a negative density of vacuum ρ_0 according to

$$\rho_0 = \frac{\lambda c^2}{4\pi G} \cong 10^{-27} \text{ gr./cm.}^3$$

(1)

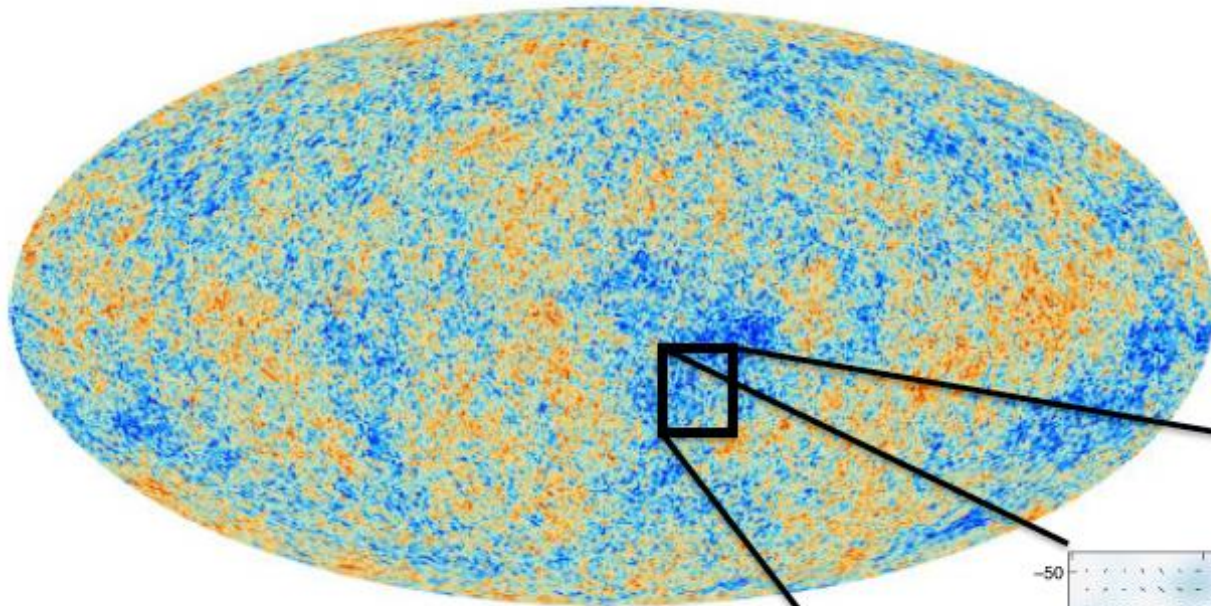


Lemaitre's/Hubble's original diagram

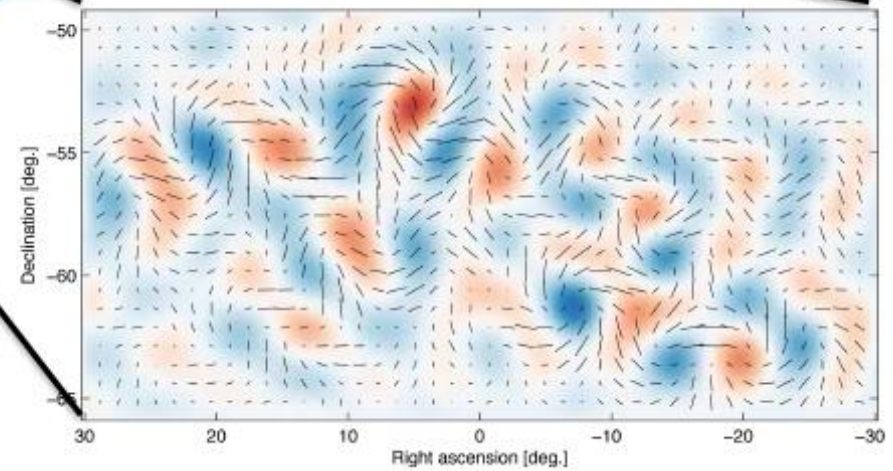


Kijken in het verleden

Temperature variations

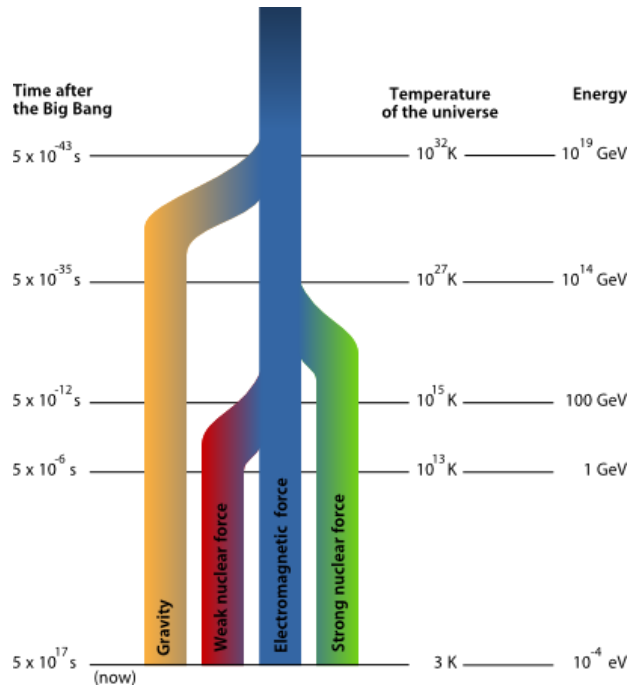
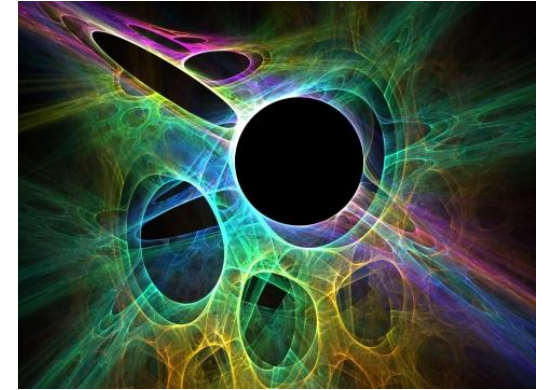
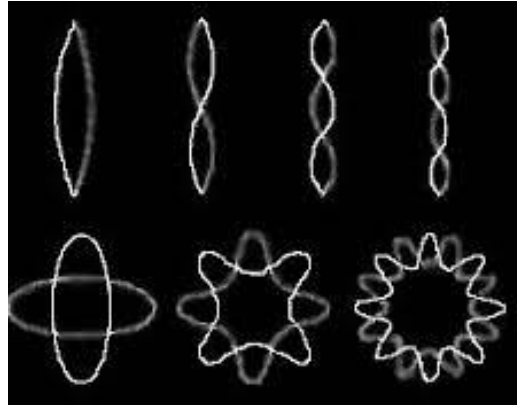


Polarization pattern



BICEP telescope, 2014

Kijken in de toekomst



Hoe gravitatie en quantummechanica unificeren ?

Zwarte gaten, string theorie,

Wiskundige consistentie \rightarrow 11 dimensies !

	WETENSCHAP Denken, analyseren, verstaan voorspellen	TECHNOLOGIE Doen, ontwerpen, gebruiken Observeren (=data)
Mechanica	Wetten van Newton Relativiteitstheorie Einstein	Auto's, treinen, vliegtuigen Satellieten, gps
Electro- magnetisme	Wetten van Maxwell Kwantummechanica	Nanotechnologie, chips Computers, Internet Sociale netwerken
Biologie	Wetten van Mendel Dubbele helix	Assistieve technologieën Synthetische biologie

De wetenschap (analyse)

1880: Maxwell's wetten (electro-magnetisme)

1905: Quanta: Planck en Einstein

1910: Atoom model Bohr

1930: Quantummechanica van Heisenberg, Schrödinger,...

1940: Computer-principe van Turing en von Neumann

1948: Information theorie van Shannon

1950: Transistor



$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho$$

(1) Gauss' Law

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$$

(2) Gauss' Law for magnetism

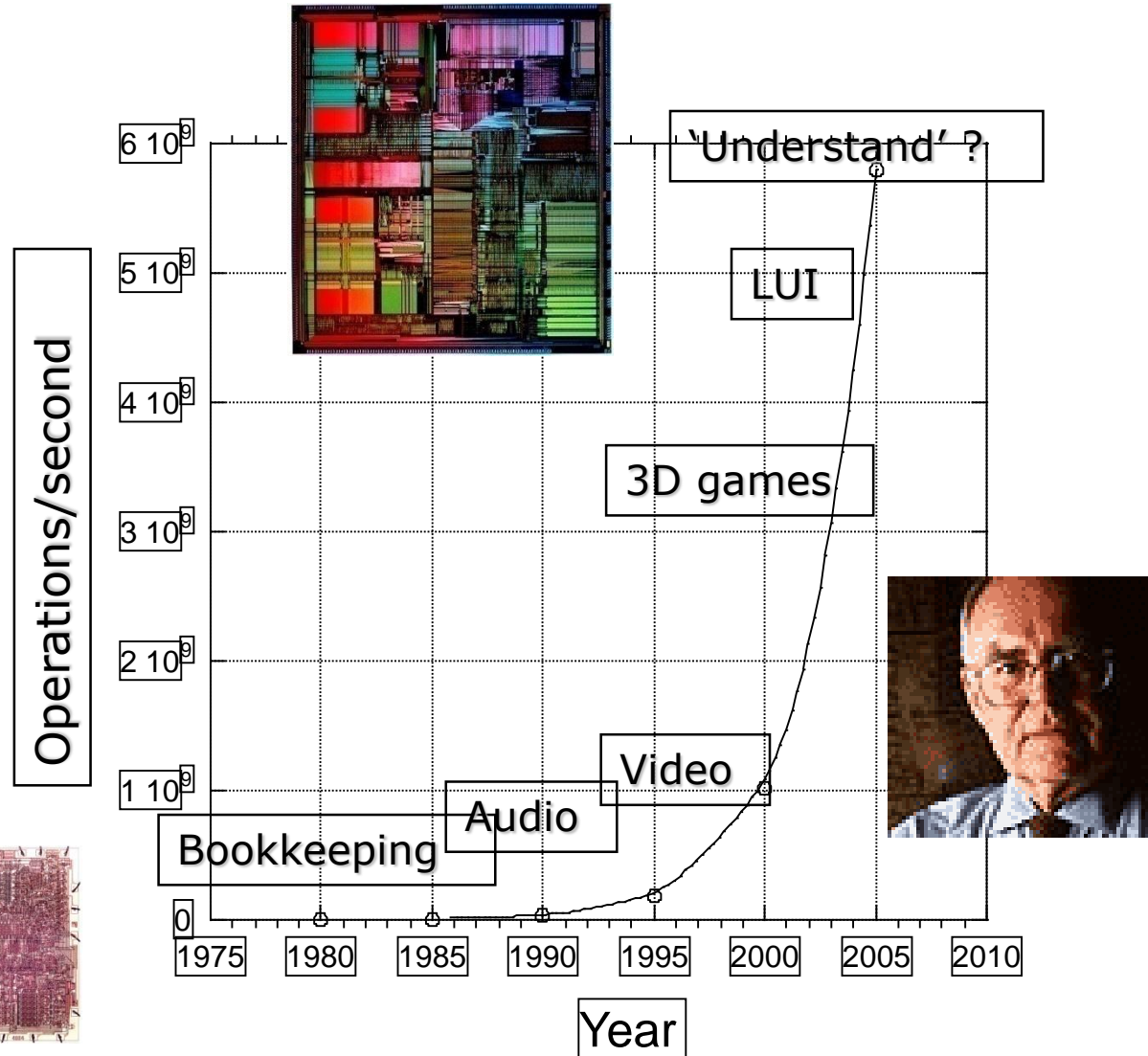
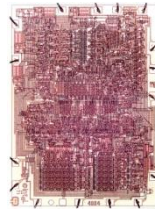
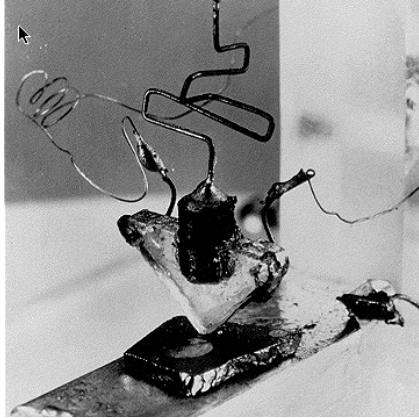
$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t}$$

(3) Faraday's Law

$$\nabla \times \mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} + \mathbf{J}$$

(4) Ampère-Maxwell Law

Technologie en ontwerp: Derde industriële revolutie (1945...)



Rekenkracht x 2 elke 18 maand

Ontwerp van een computer-chip: modulair !

Huis

Living
Keuken
Slaapkamer
Badkamer
Garage

....

water, electriciteit, ...
Bakstenen (klei)

.....

Plan



Chip

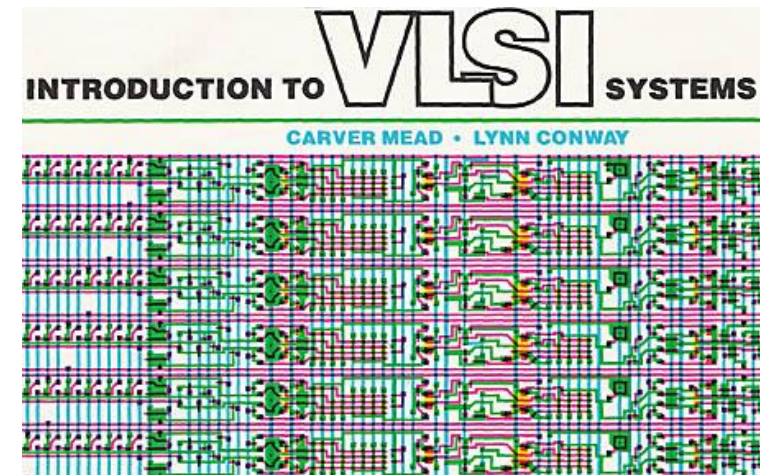
Geheugen
Klok
Controle eenheid
Rekeneenheid
Communicatie

....

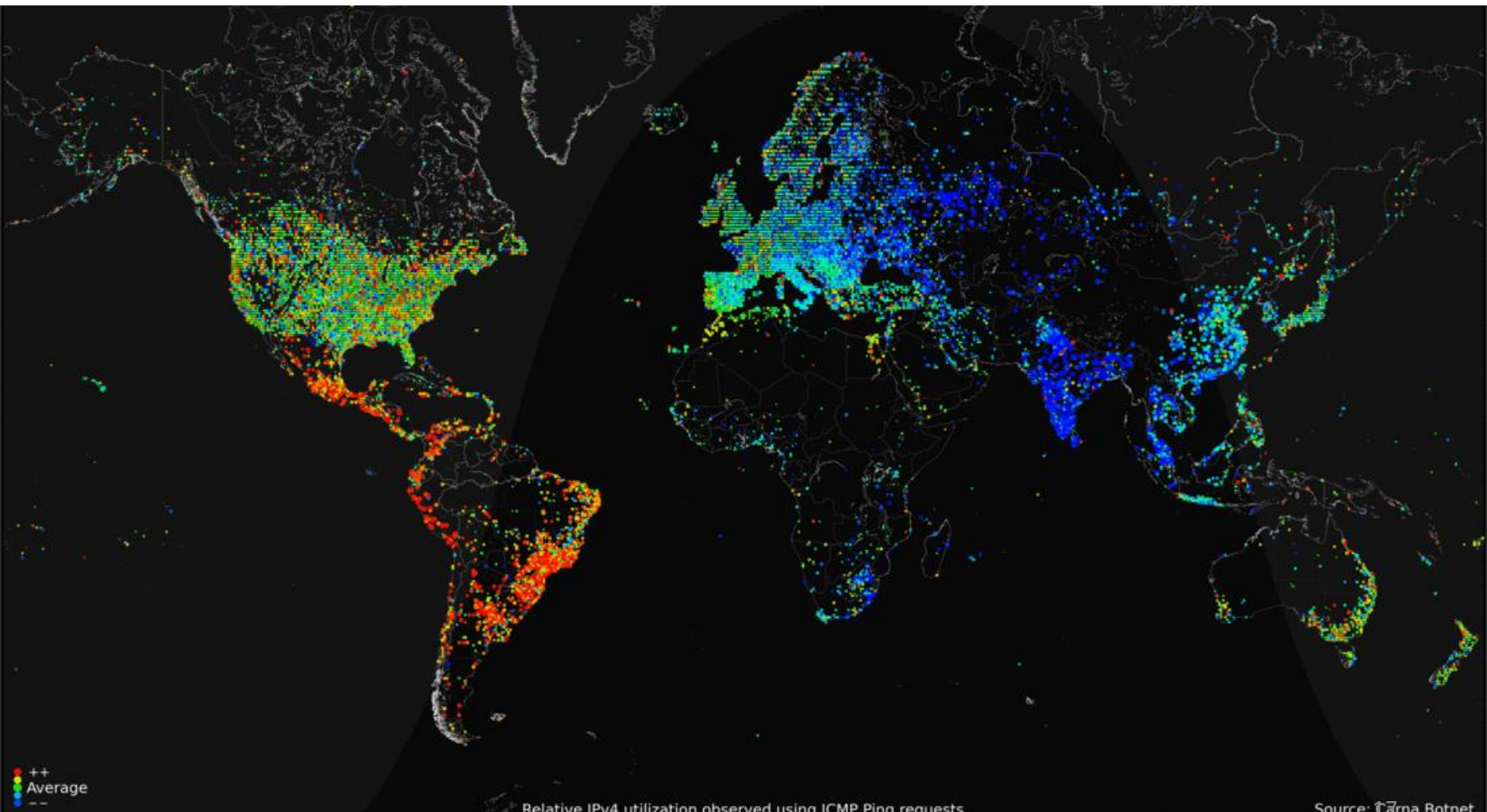
Energie, communicatie, ...
Transistors (silicium)

.....

Plan



www: max 19 clicks !





Grains of rice the world consumes annually: **27.5 quadrillion**



Amount of data the world consumes every 30 minutes: **40.4 petabytes**

We consume more bytes on the internet in 30 minutes than grains of rice in a year.

1 million = 1 000 000
1 billion = 1 000 000 000
1 trillion = 1 000 000 000 000
1 quadrillion =
1 000 000 000 000 000

1 kB = 1 000
1 MB = 1 000 000
1 GB = 1 000 000 000
1 TB = 1 000 000 000 000
1 PB = 1 000 000 000 000 000

1 TB
= large university library
= 212 DVD discs
= 1430 CDs
= 3 year music in CD quality

	WETENSCHAP Denken, analyseren, verstaan voorspellen	TECHNOLOGIE Doen, ontwerpen, gebruiken Observeren (=data)
Mechanica	Wetten van Newton Relativiteitstheorie Einstein	Auto's, treinen, vliegtuigen Satellieten, gps
Electro- magnetisme	Wetten van Maxwell Kwantummechanica	Nanotechnologie, chips Computers, Internet Sociale netwerken
Biologie	Wetten van Mendel Dubbele helix	Assistieve technologieen Synthetische biologie

De wetenschap

1865: Mendel: Erfelijkheidswetten

1944: Avery/MacLeod/McCarty: DNA = drager erfelijk materiaal

1953: Watson/Crick: DNA dubbele helix

1965: Restriction enzymen: DNA 'scharen'

1966: Nirenberg/Khorana/Holley: Genetische code ontrafeld

1972: Cohen/Boyer: Recombinant DNA, transfer van gene naar bacteria

1977: Sanger/Maxam/Gilbert: DNA sequenceer methodes

1982: Insuline door transgene bacteria

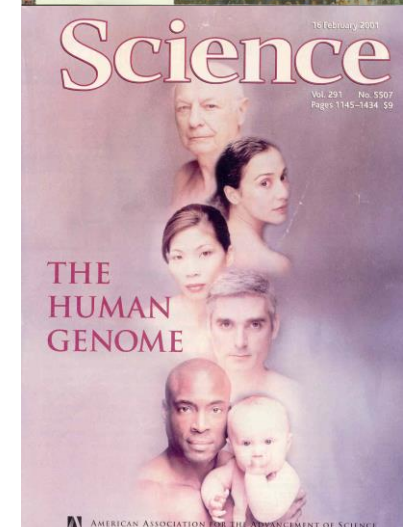
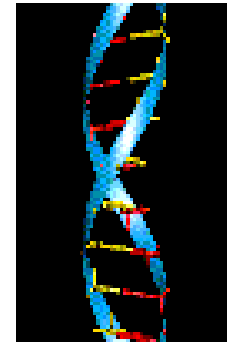
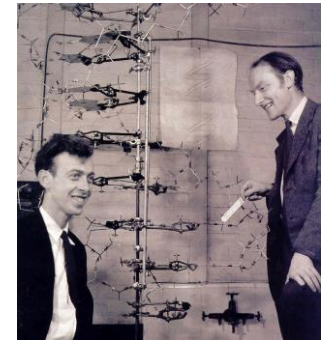
1985: Polymerase Chain Reaction (PCR)

1991: Eerste transgeen dier: Herman de stier

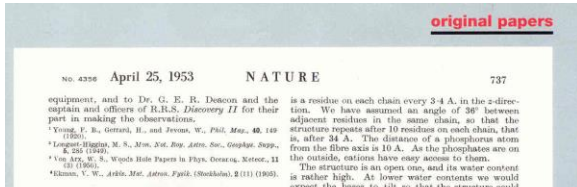
1994: Genetisch Gemodificeerde Tomaten

1997: Eerste gekloond dier: Dolly

2001: Menselijk Genoom Project



Dubbele helix



MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

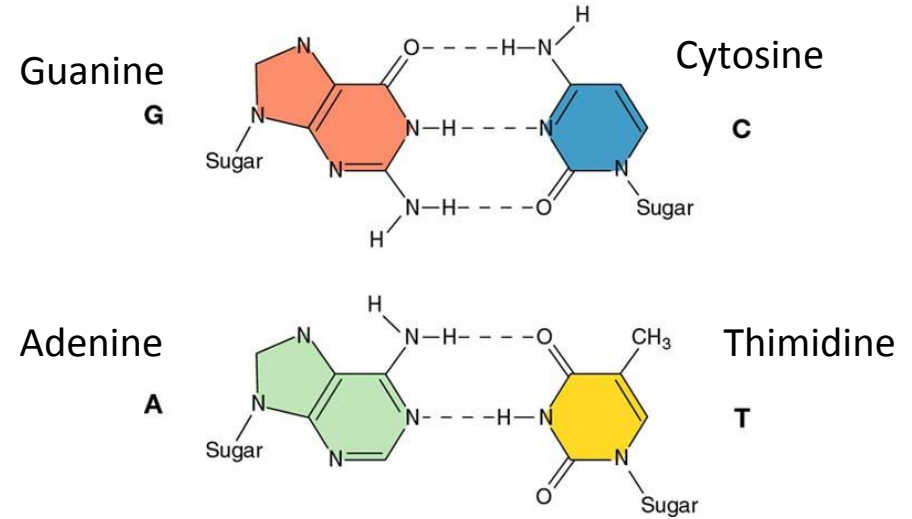
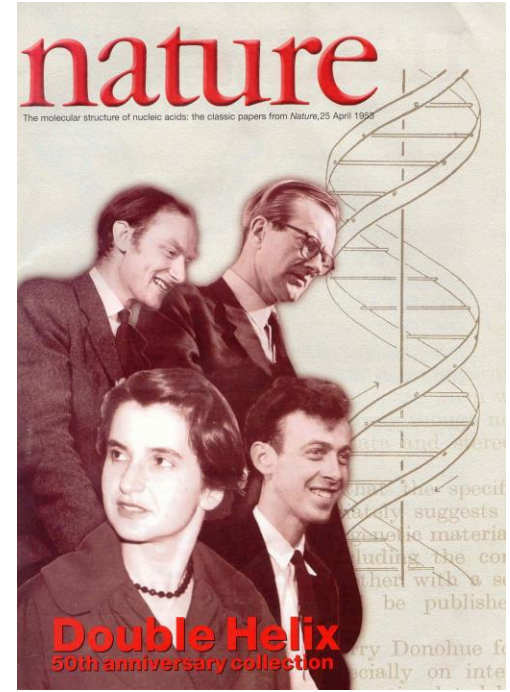
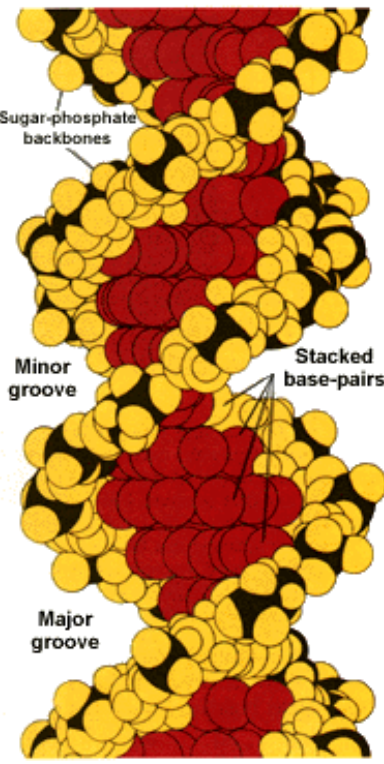
WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey*. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibres axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for

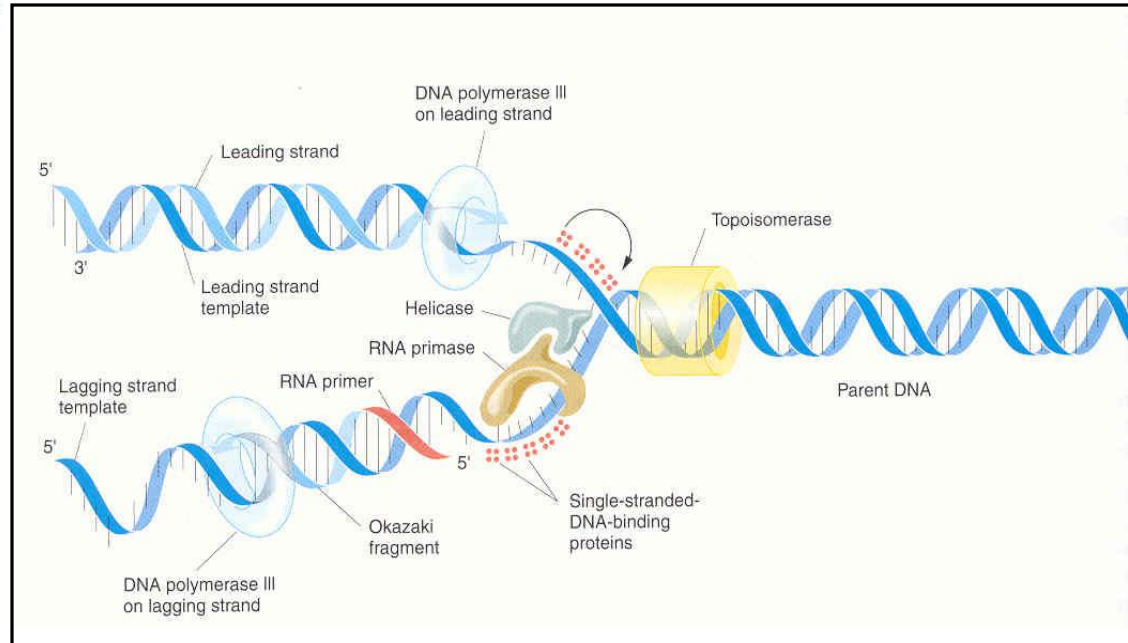
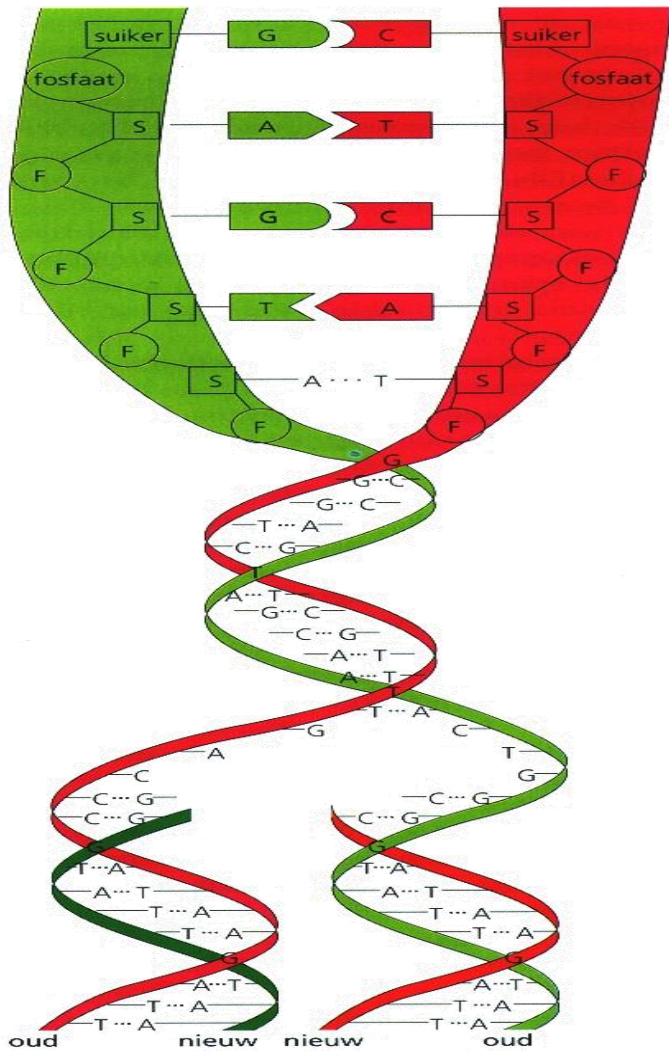
(1) We believe that the material in X-ray diagrams is the salt, not the free the acidic hydrogen atoms it is not of would hold the structure together, or negatively charged phosphates near repel each other. (2) Some of the distances appear to be too small.

Another three-chain structure has been suggested by Fresser (in the press). In phosphates are on the outside and thymine, linked together by hydrogen structure as described is rather ill-considered. This reason we are on it.

We wish to radically differ the salt of deoxy acid. This structure consists of two intertwined chains on the same axis (see have made the assumptions, use chain consists of ester groups join ribofuranose residues. The t not their bases) a dyad perpendicular axis. Both chain handed helices, the dyad the atoms in the t in opposite dir chain loosely a berg's model N the bases are on the outside. Th the vertical line marks the three axis



Complementariteit



Complementariteit cruciaal voor erfelijkheid

Het genoom

.....ACACATTAATCTTATATGCTAAAACCTAGGTCTCGTTTTAGGGATGTTTATAAC
CATCTTTGAGATTATTGATGCATGGTTATTGGTTAGAAAAATATACGCTTGTTTTCTTTCCTAG
GTTGATTGACTCATAACATGTGTTTCATTGAGGAAGGAACCTAACAAAACCTGCACTTTTTTCAACGT
CACAGCTACTTTAAAAGTGATCAAAGTATATCAAGAAAGCTTAATATAAAGACATTTGTTTCAAGG
TTTTCGTAAGTGCACAATATCAAGAAGACAAAAATGACTAATTTTGTTCAGGAAGCATATATATT
ACACGAACACAAATCTATTTTTGTAATCAACACCGACCATGGTTCGATTACACACATTAATCTTA
TATGCTAAAACCTAGGTCTCGTTTTAGGGATGTTTATAACCATCTTTGAGATTATTGATGCATGGTT
ATTGGTTAGAAAAATATACGCTTGTTTTCTTTCCTAGGTTGATTGACTCATAACATGTGTTTCAT
TGAGGAAGGAACCTAACAAAACCTGCACTTTTTTCAACGTCACAGCTACTTTAAAAGTGATCAAAG
TATATCAAGAAAGCTTAATATAAAGACATTTGTTTCAAGGTTTCGTAAGTGCACAATATCAAGAAG
ACAAAAATGACTAATTTTGTTCAGGAAGCATATATATTACACGAACACAAATCTATTTTTGTAAT
CAACACCGACCATGGTTCGATTACACACATTAATCTTATATGCTAAAACCTAGGTCTCGTTTTAG
GGATGTTTATAACCATCTTTGAGATTATTGATGCATGGTTATTGGTTAGAAAAATATACGCTTGTT
TTTTCTTTCCTAGGTTGATTGACTCATAACATGTGTTTCATTGAGGAAGGAACCTAACAAAACCTGCA
CTTTTTTCAACGTCACAGCTACTTTAAAAGTGATCAAAGTATATCAAGAAAGCTTAATATAAAGAC
ATTTGTTTCAAGGTTTCGTAAGTGCACAATATCAAGAAGACAAAAATGACTAATTTTGTTCAGG
AAGCATATATATTACACGAACACAAATCTATTTTTGTAATCAACACCGACCATGGTTCGATTAACA
CATTAAATCTTATATGCTAAAACCTAGGTCTCGTTTTAGGGATGTTTATAACCATCTTTGAGATTAT
TGATGCATGGTTATTGGTTAGAAAAATATACGCTTGTTTTCTTTCCTAGGTTGATTGACTCATA
CATGTGTTTCATTGAGGAAGGAACCTAACAAAACCTGCACTTTTTTCAACGTCACAGCTACTTTAAA
AGTGATCAAAGTATATCAAGAAAGCTTAATATAAAGACATTTGTTTCAAGGTTTCGTAAGTGCACA
ATATCAAGAAG.....

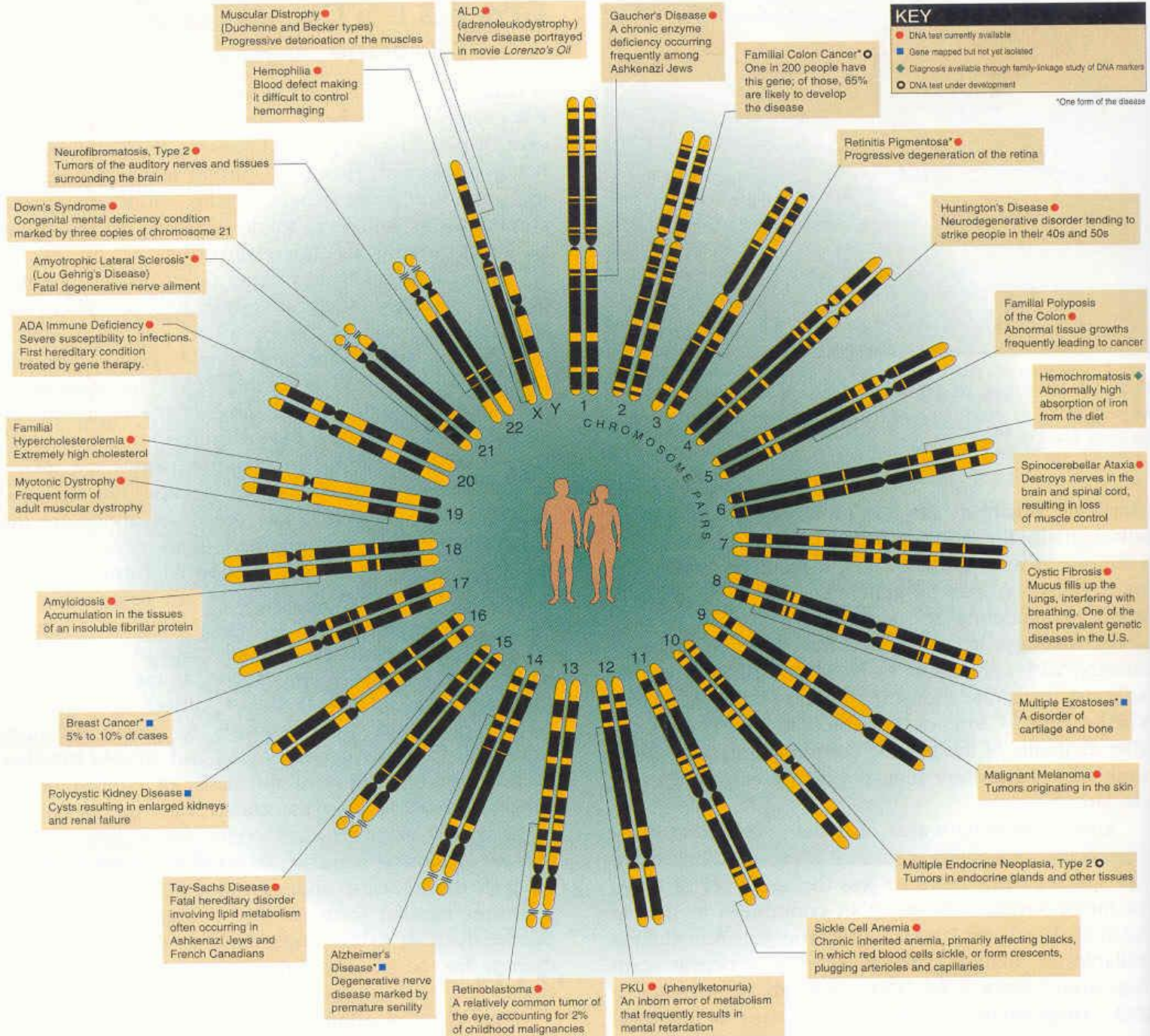


Humane Genome

- +/- 25 000 genes of 60 – 120 kB;
- only 3 % DNA = gene (exon: codes for protein);
- rest = intergenic (introns, regulatory elements, see later);
- Each person's genome is 99.8 % identical to everyone else's;

Group	Species	Genes	Genome (Mbase)
Phages	Bacteriophage MS2	4	0.003560
Viruses	HIV Type 2	9	0.009671
Bacteria	Haemophilus influenzae (1995)	1 760	1.83
Archaea	Methanococcus jannaschii	1 735	1.74
Fungi	Saccaromyces cerevisiae (yeast) (1996)	5 800	12.1
Protoctista	Oxytricha similis	12 000	600
Arthropoda	Drosophila melanogaster (fruit fly) (2000)	12 000	165
Nematoda	Caenorhabdiis elegans (Round worm)(1998)	14 000	100
Mollusca	Loligo Pealii	35 000	2700
Plantae	Arabidopsis thaliana (Mustard cress)(2000)	25 000	70-145
Chordata	Homo Sapiens	25 000	3000

Schatting: 265-350 genen vereist voor 'leven'



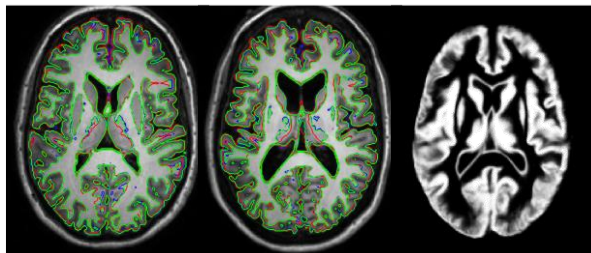
Tsunami van data door technologische vooruitgang



Computer Tomography



Magnetic resonance

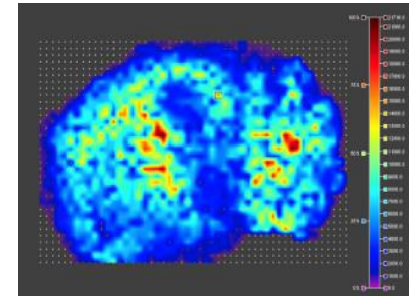
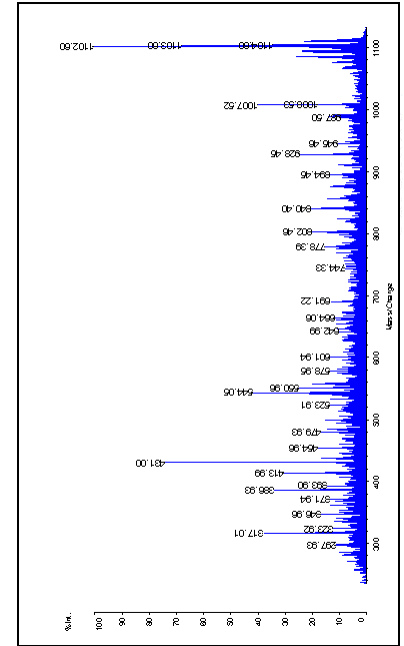


GS-FLX Roche
Applied Science 454

Sequencers

```

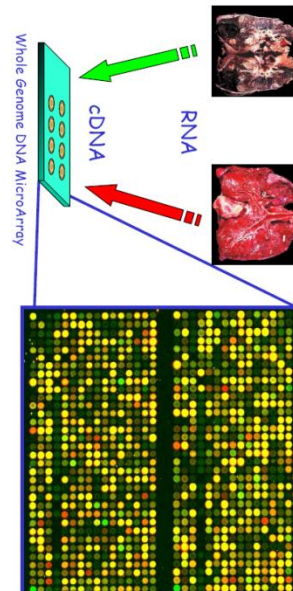
ACACATTAATCTTATATGC
TAAACTAGGTCTCGTTTTA
GGGATGTTTATAACCATCTT
TGAGATTATTGATGCATGGT
TATTGGTTAGAAAAAATATA
CGCTTGTTTTCTTTCTAG
GTTGATTGACTCATACATGT
GTTTCATTGAGGAAGGAAC
TTAACAAAACACTGCACTTTT
TCAACGTCACAGCTACTTTA
AAAGTGATCAAAGTATATCA
AGAAAGCTTAATATAAAGAC
ATTTGTTTCAAGGTTTCGTA
AGTGCACAATATCAAGAAG
ACAAAAATGACTAATTTTTGT
TTTCAGGAAGCATATATATT
ACACGAACACAAATCTATTT
TTGTAATCAACACCGACCAT
GGTTCGATTACACACATTA
ATCTTATATGCTAAAACTAG
GTCTCGTTTTAGGGATGTTT
ATAACCATCTTTGAGATTAT
TGATGCATGGTTATTGGTTA
GAAAAAATATACGCTTGTTT
TTCTTCTAGGTTGATTGA
    
```



Mass spectrometry

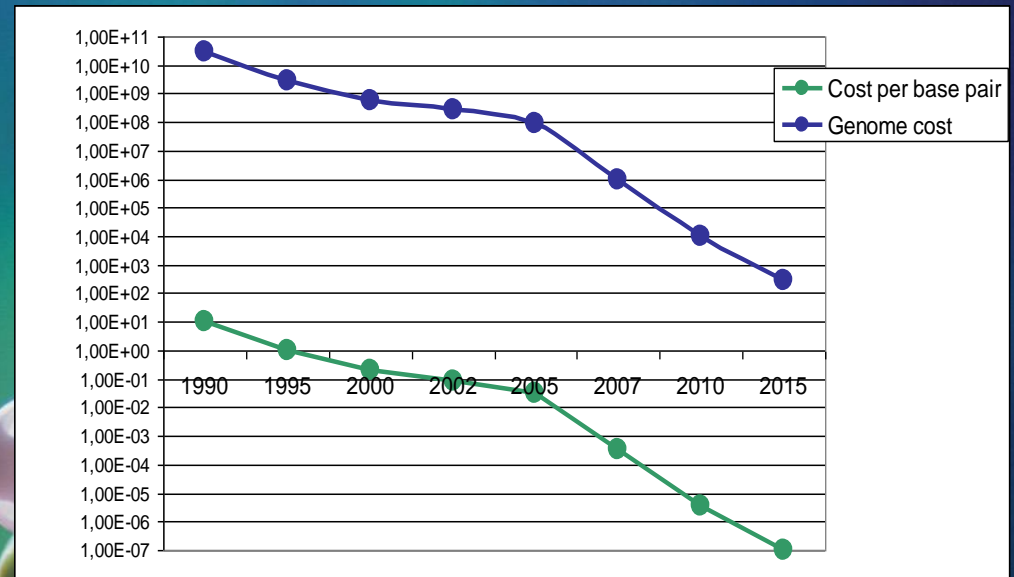


Microarrays
(DNA chips)



Genome data

- **Human genome project**
 - Initial draft: June 2000
 - Final draft: April 2003
 - 13 year project
 - \$300 million value with 2002 technology
- **Personal genome**
 - June 1, 2007
 - Genome of James Watson, co-discoverer of DNA double helix, is sequenced
 - \$1.000.000
 - Two months
- **€1000-genome**
 - Expected 2012-2020



Year	Cost per base pair	Genome cost
1990	10	3E+10
1995	1	3.000.000.000
2000	0.2	600.000.000
2002	0.09	270.000.000
2005	0.03	90.000.000
2007	0.000333333	1.000.000
2010	3.33333E-06	10000
2015	0.0000001	300

Tsunami of medical data

sequencing all newborns
by 2020 (125k births /
year)

125 PetaByte / year

index of 20
million
Biomedical
PubMed
records

23 GigaByte

raw NGS data
of 1 full genome

1 TeraByte

PACS
UZ Leuven

1,6 PetaByte

Genomics core
HiSeq 2000 full
speed exome
sequencing

1 TeraByte / week

1 small
animal
image

1
GigaByte

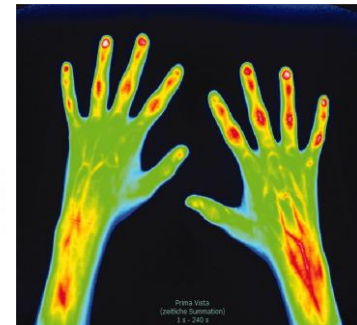
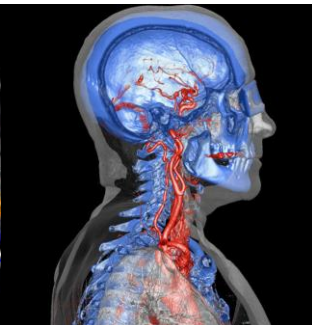
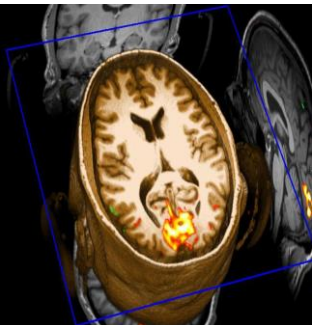
1 slice mouse
brain MSI at
10 μ m
resolution

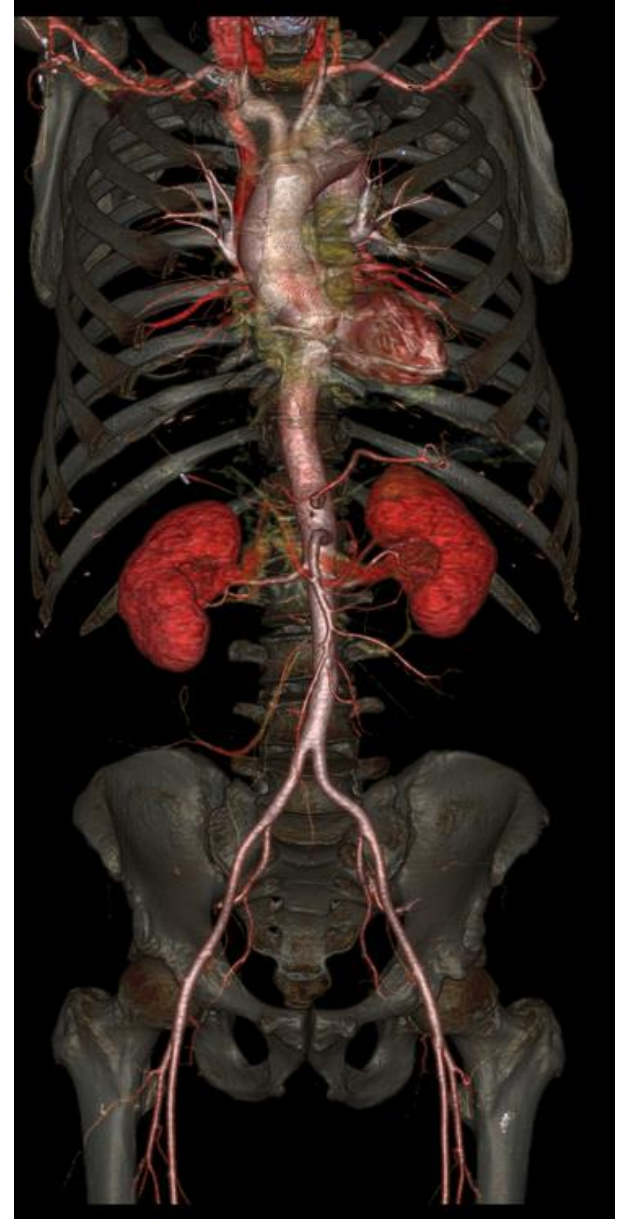
81 GigaByte

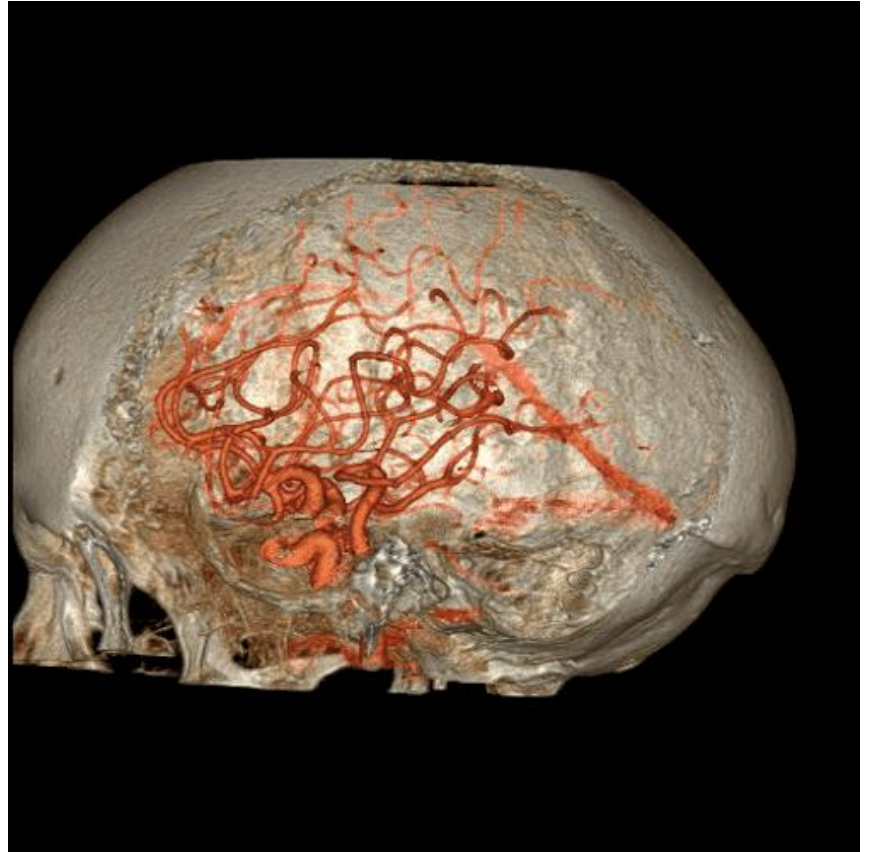
1 CD-ROM

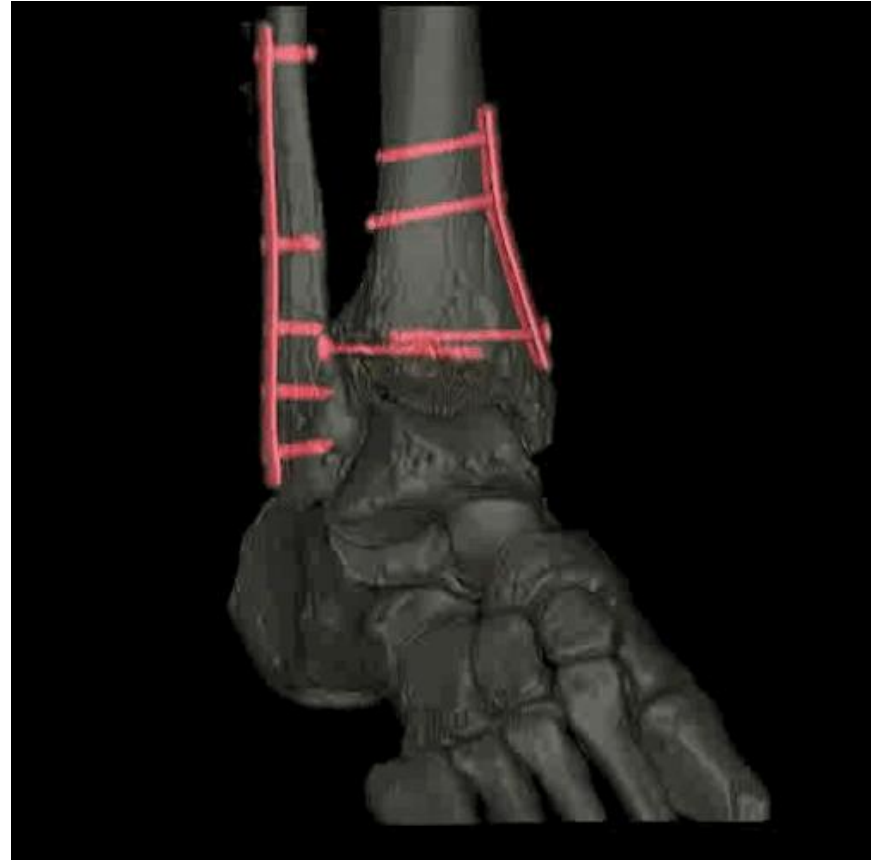
750
MegaByte

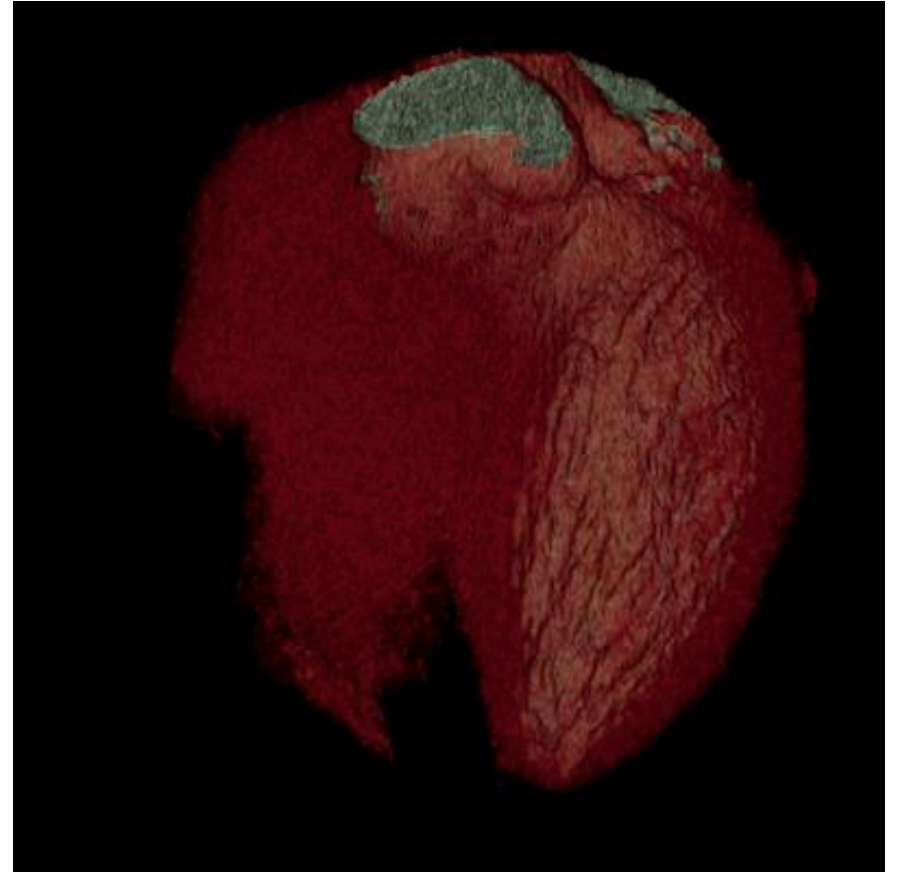
Medische beeldverwerking













The Unreasonable Effectiveness of Mathematics in Molecular Biology*

My title is an emulation of that of the well-known paper by E.P. Wigner, "The unreasonable effectiveness of mathematics in the natural sciences [1]." Of course the irony cuts in opposite ways in physics and molecular biology. In physics, mathematics is obviously effective—

many of the giants on whose shoulders physicists stand are mathematicians—and the surprise is Wigner's suggestion that this is unreasonable. In molecular biology, the proper role of mathematics is not obvious, and there is fear, far more credible than for physics, that it may be unreasonable to expect mathematics to be effective. Of course, many common *tools* of computational molecular biology—for instance, searching in databases for sequences similar to a probe sequence—are certainly based on mathematics and computer science. But whether our ultimate understanding of living processes will be expressed in the language of

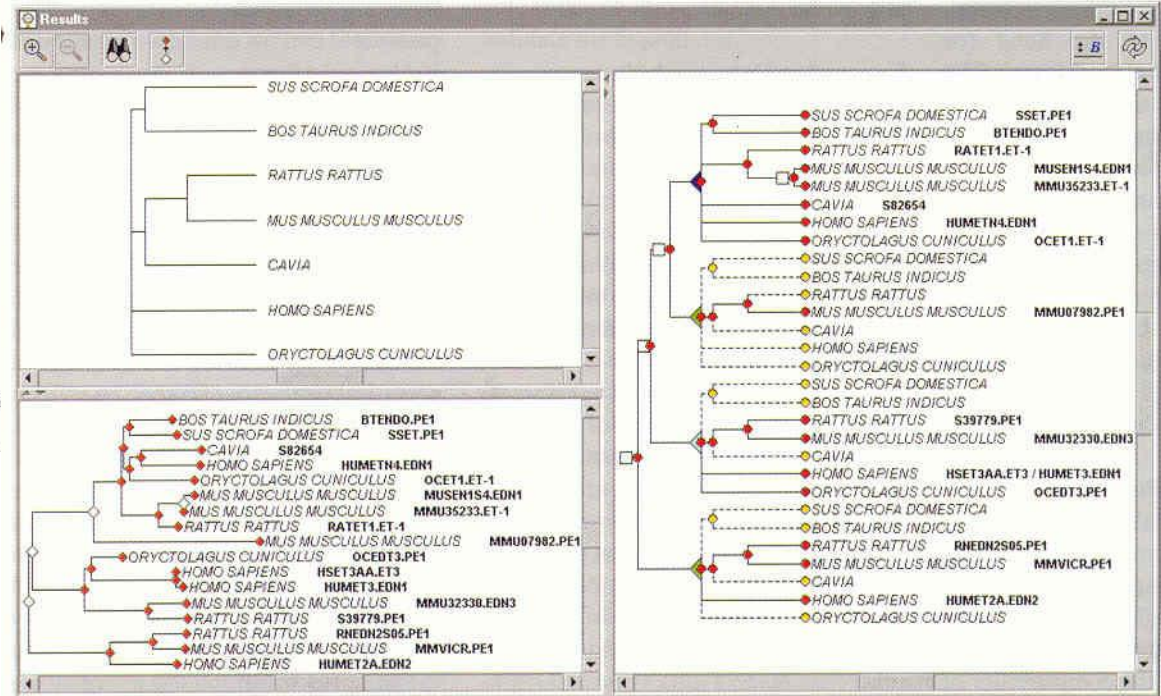
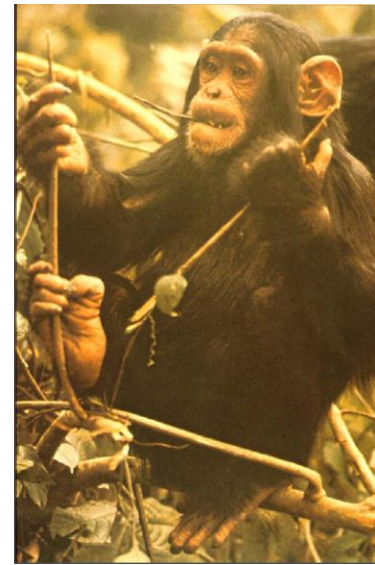
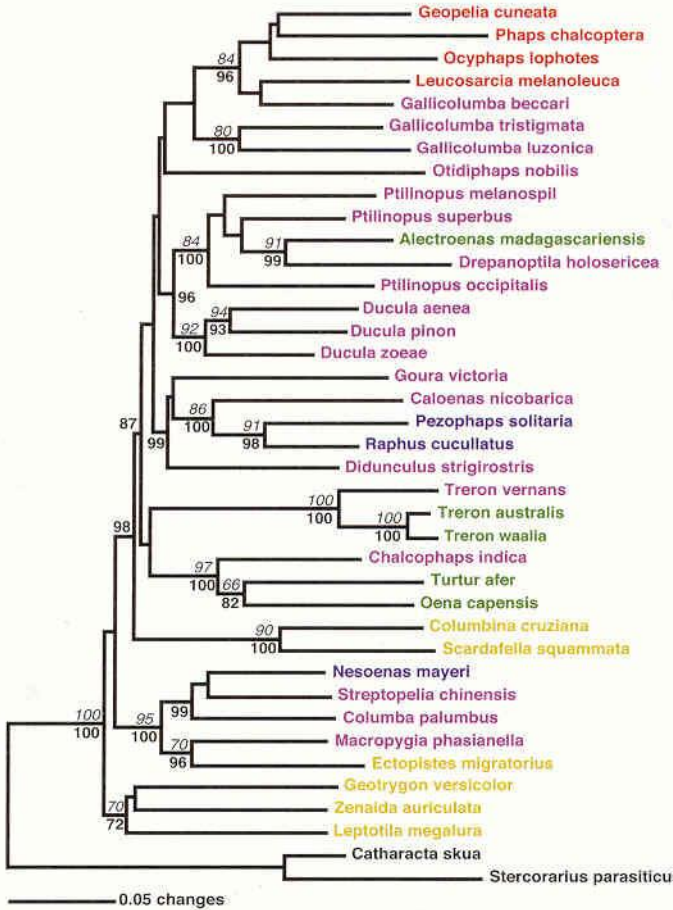
mathematics—in the way, for example, that concepts of symmetry underlie the statement of laws of physics—or in the traditional descriptive "anecdotal" language of biology, is still moot.

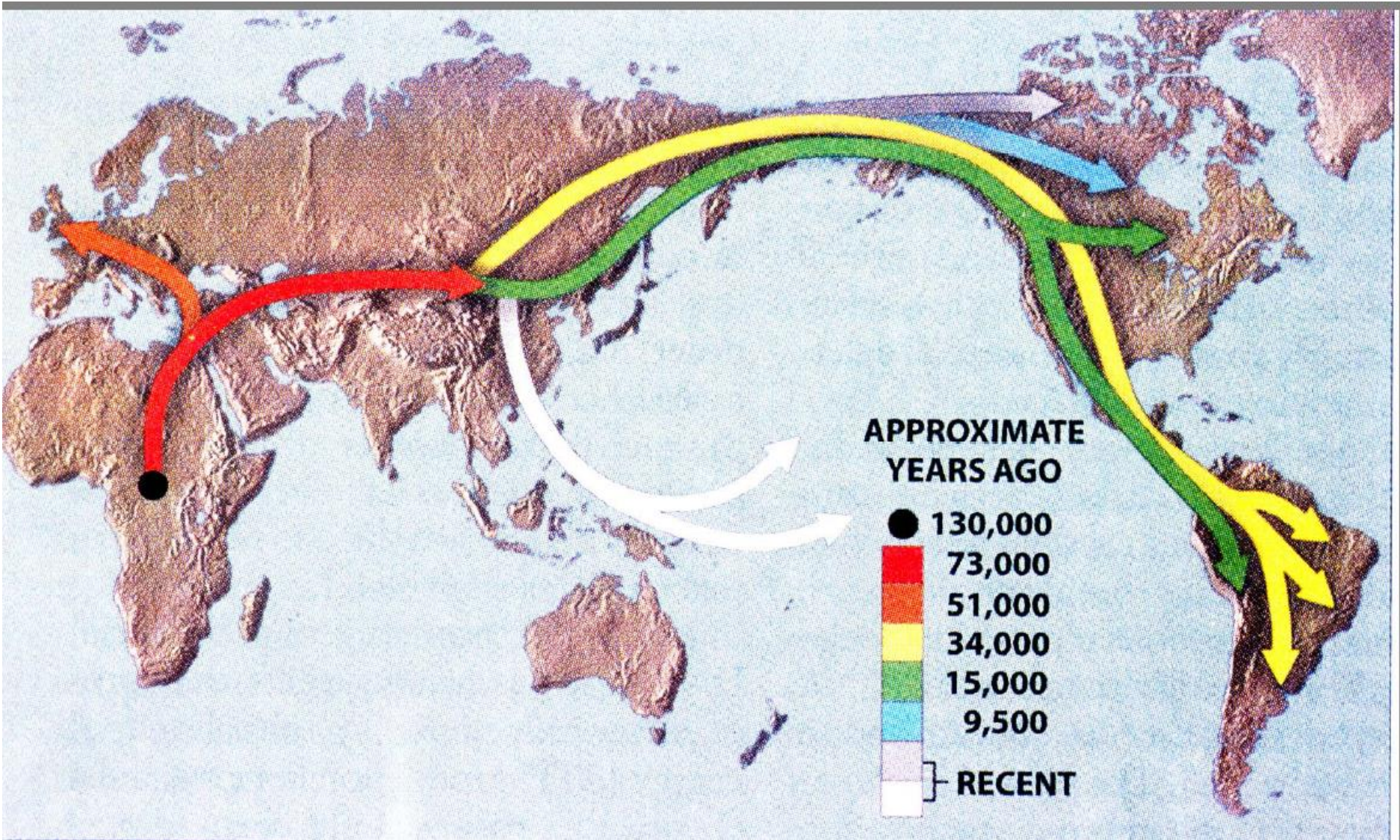
Why might it be reasonable to doubt the effectiveness of mathematics in biology? Observed properties of living systems are determined by a combination of

- The laws of physics and chemistry
- The mechanism of evolution
- Historical accident

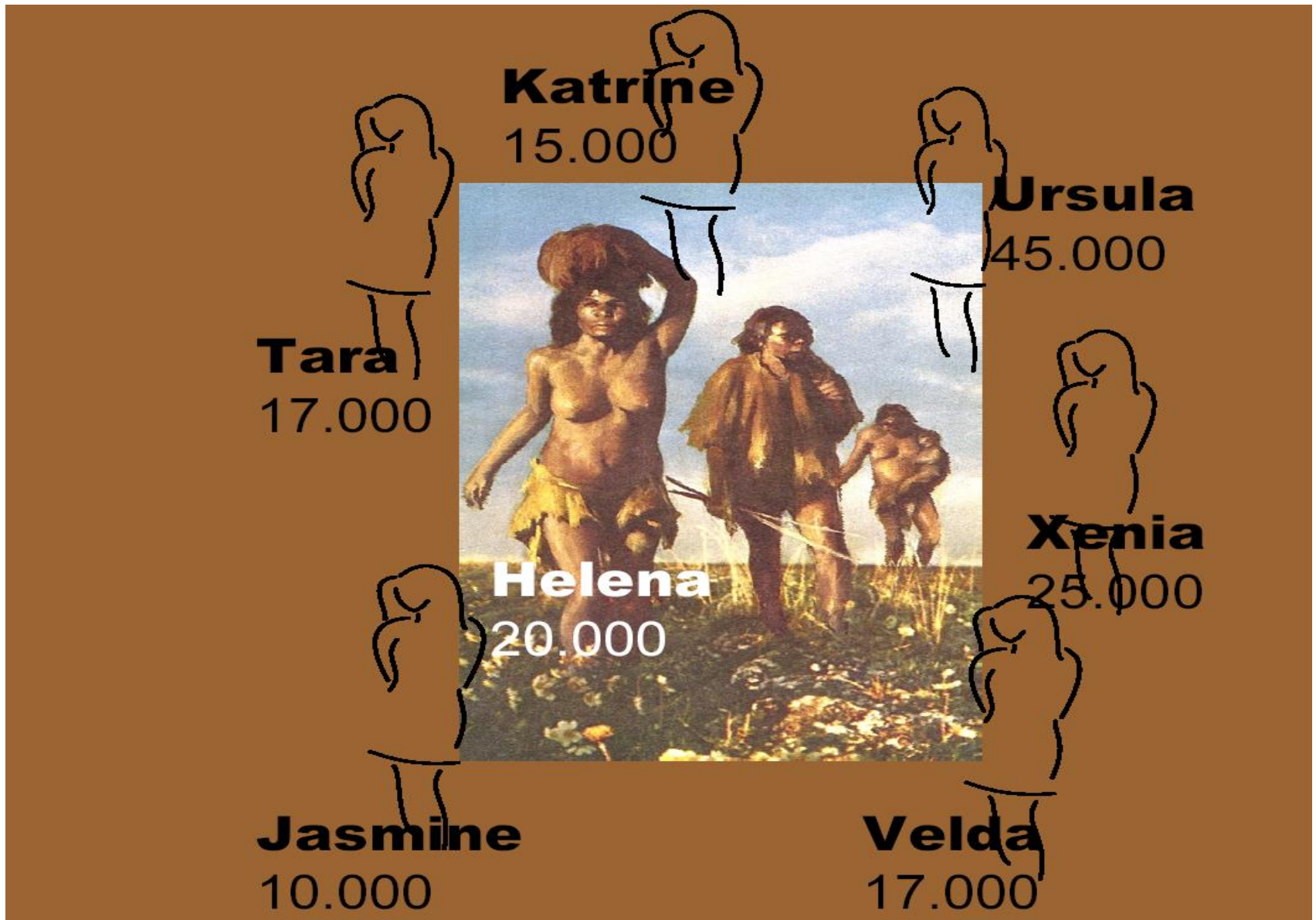
It is difficult to sort out their effects, and a creative tension among them pervades our investigations. Many of the laws of physics describe the natural world—including living systems—by specifying relations between initial and fi-

*Based on a talk delivered at the final symposium of the program, "Biomolecular Function and Evolution in the Context of the Genome Project," at The Isaac Newton Institute for the Mathematical Sciences, Cambridge, U.K., 20 Dec. 1998.



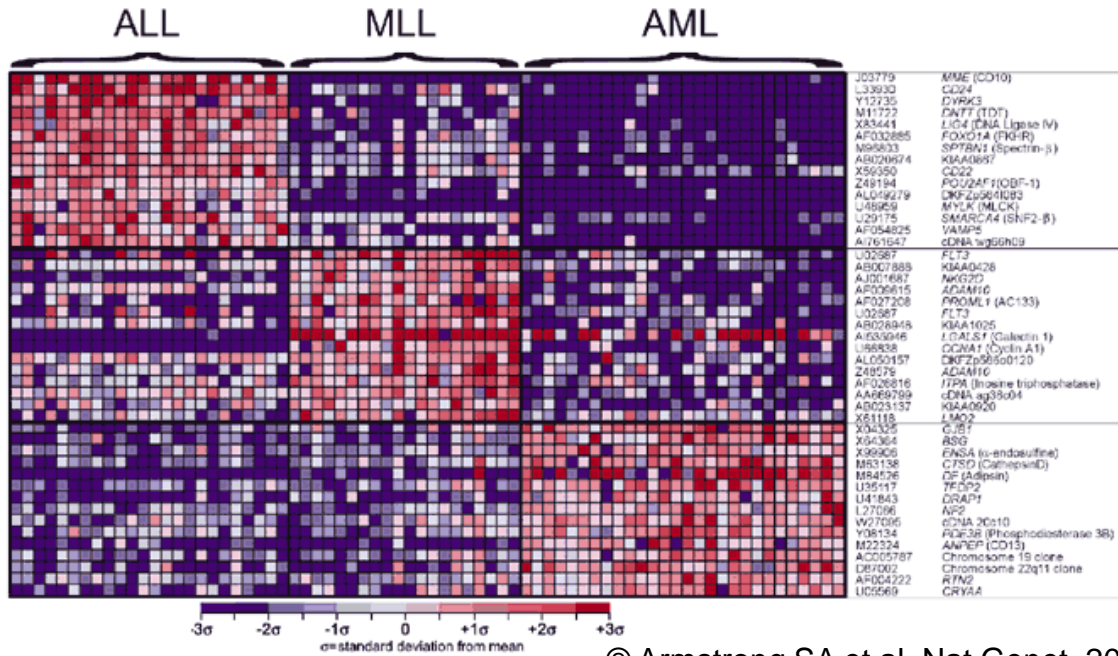


Mitochondrial DNA: Europa's mothers

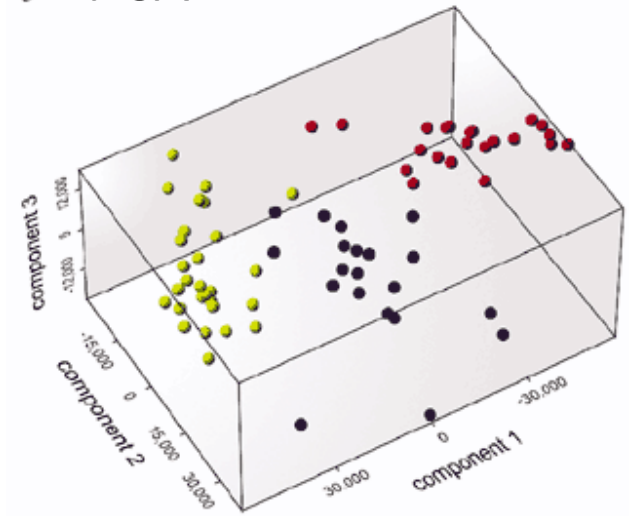




Diagnose van leukemie gebaseerd op genetische biomarkers



b PCA



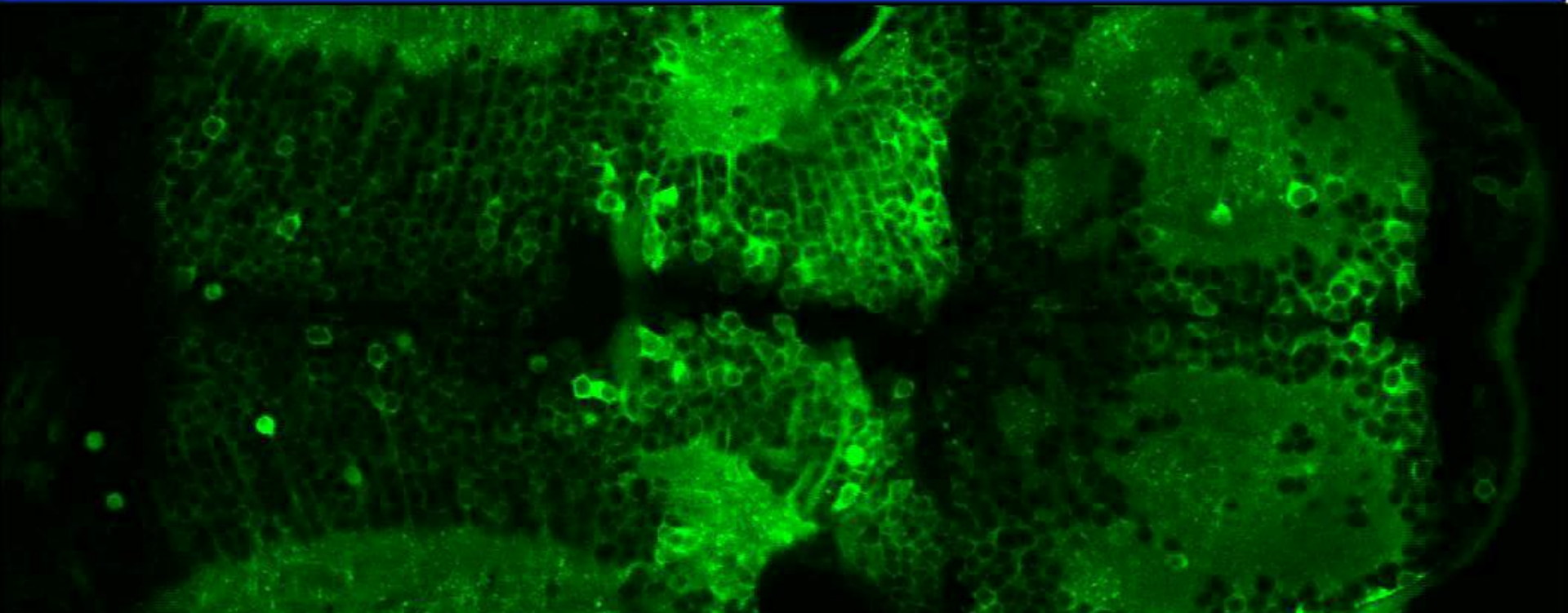
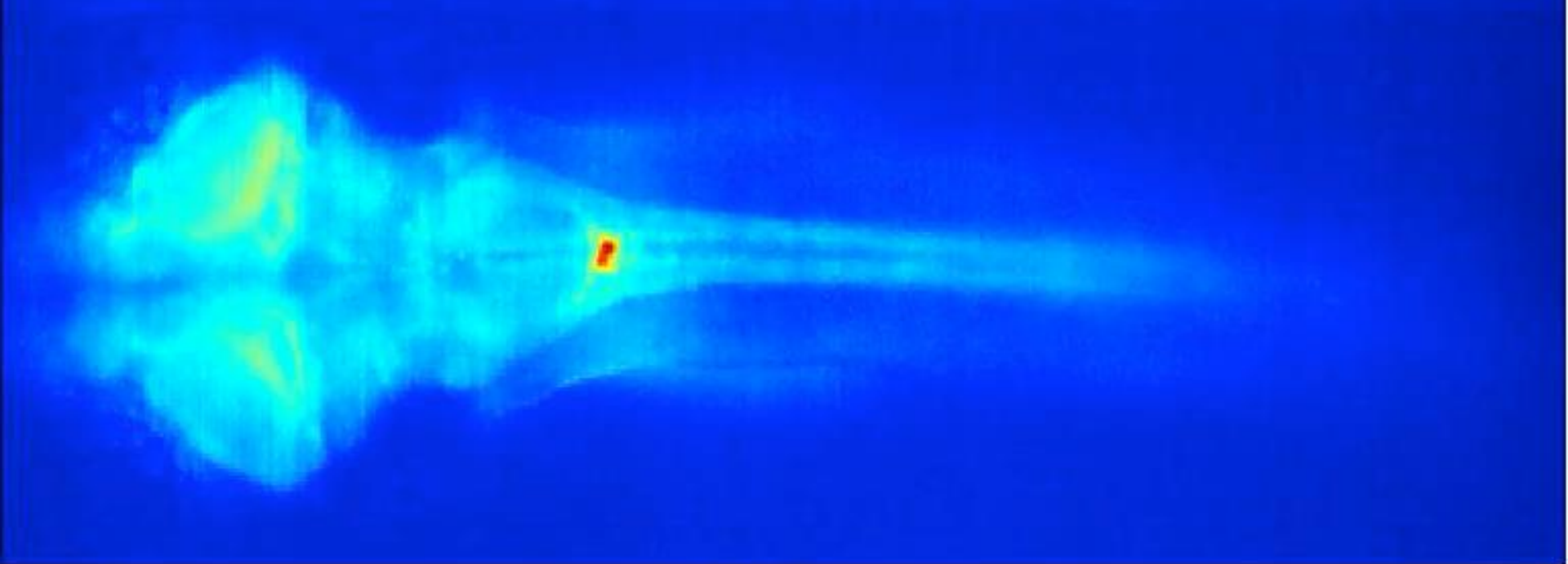
© Armstrong SA et al. Nat Genet. 2002 Jan;30(1):41-7.

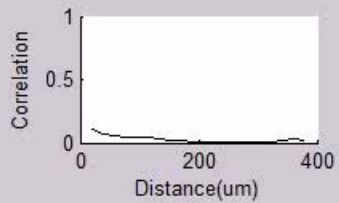
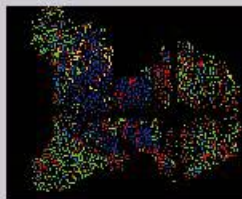
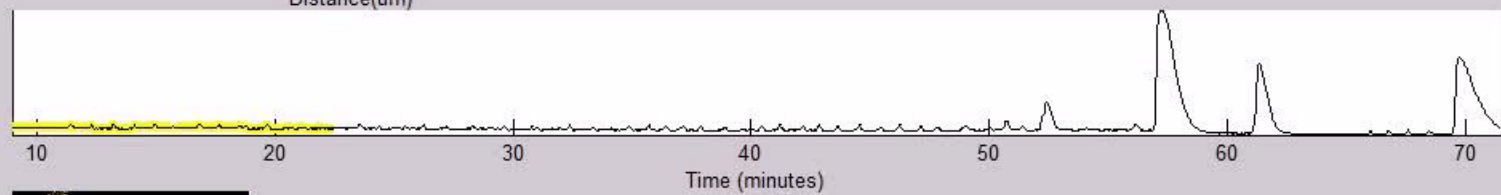
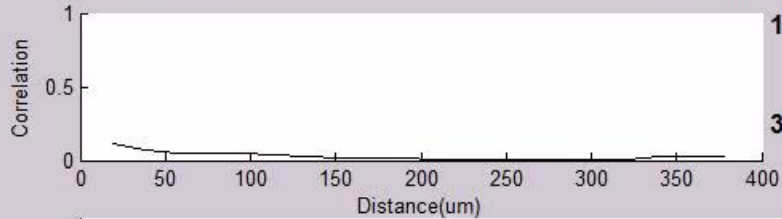
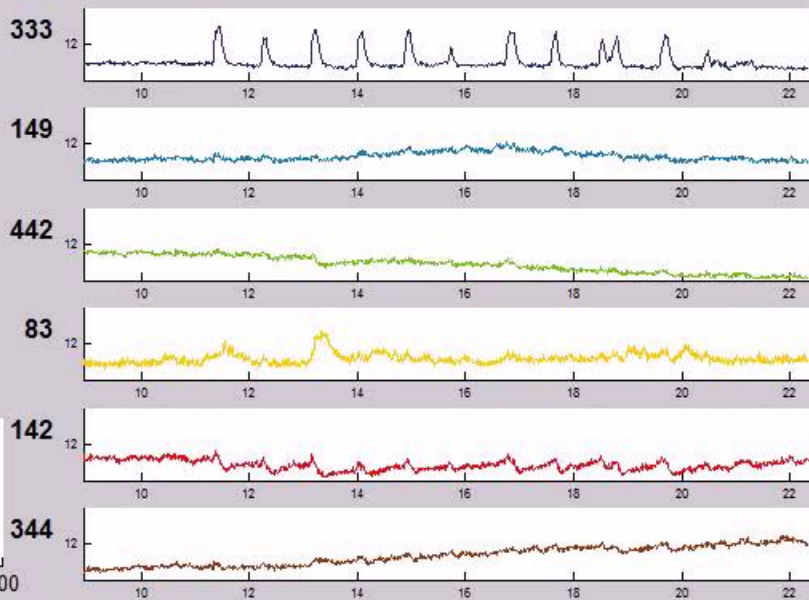
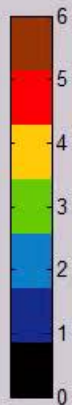
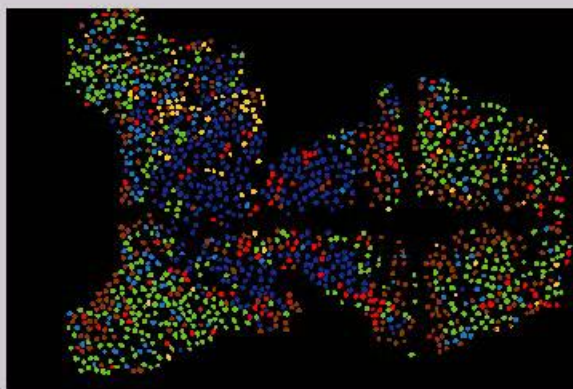
12 600 genes

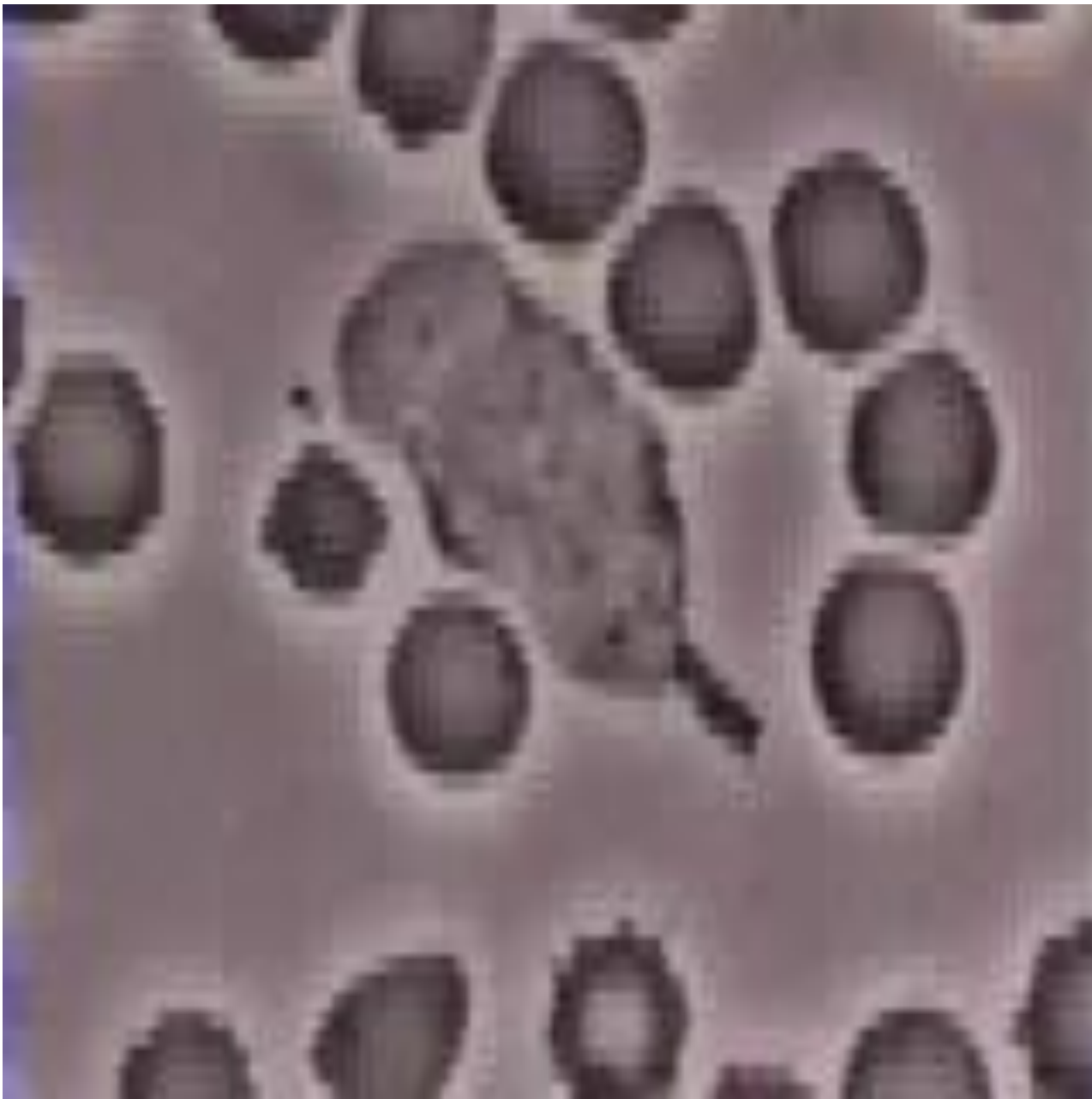
72 patienten

- 28 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 24 Acute Myeloid Leukemia (AML)
- 20 Mixed Linkage Leukemia (MLL)









'Chemotaxis' verstaan

WETENSCHAP

Denken, analyseren, verstaan
voorspellen

TECHNOLOGIE

Doen, ontwerpen, gebruiken
Observeren (=data)

Mechanica

Wetten van Newton
Relativiteitstheorie Einstein

Auto's, treinen, vliegtuigen
Satellieten, gps

**Electro-
magnetisme**

Wetten van Maxwell
Kwantummechanica

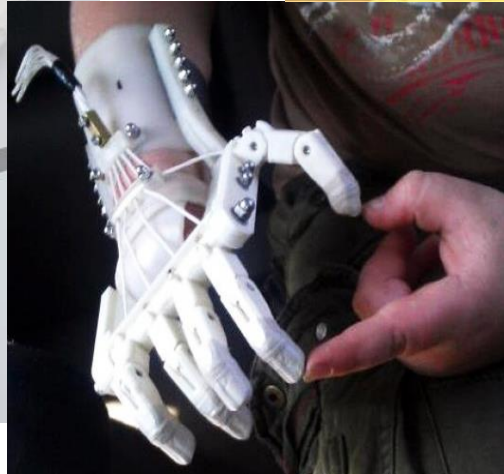
Nanotechnologie, chips
Computers, Internet
Sociale netwerken

Biologie

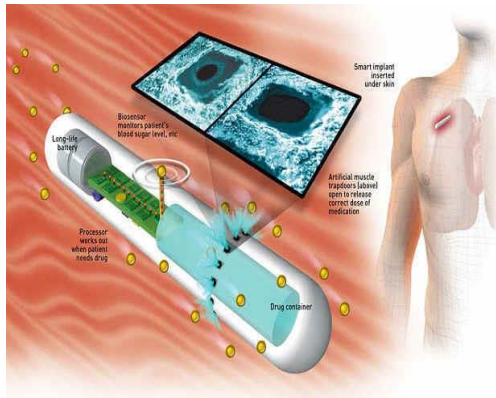
Wetten van Mendel
Dubbele helix

Assistieve technologieën
Synthetische biologie

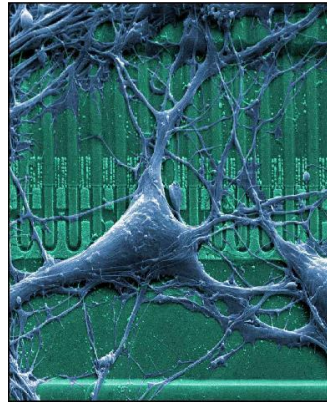
Robots & Exoskeletons



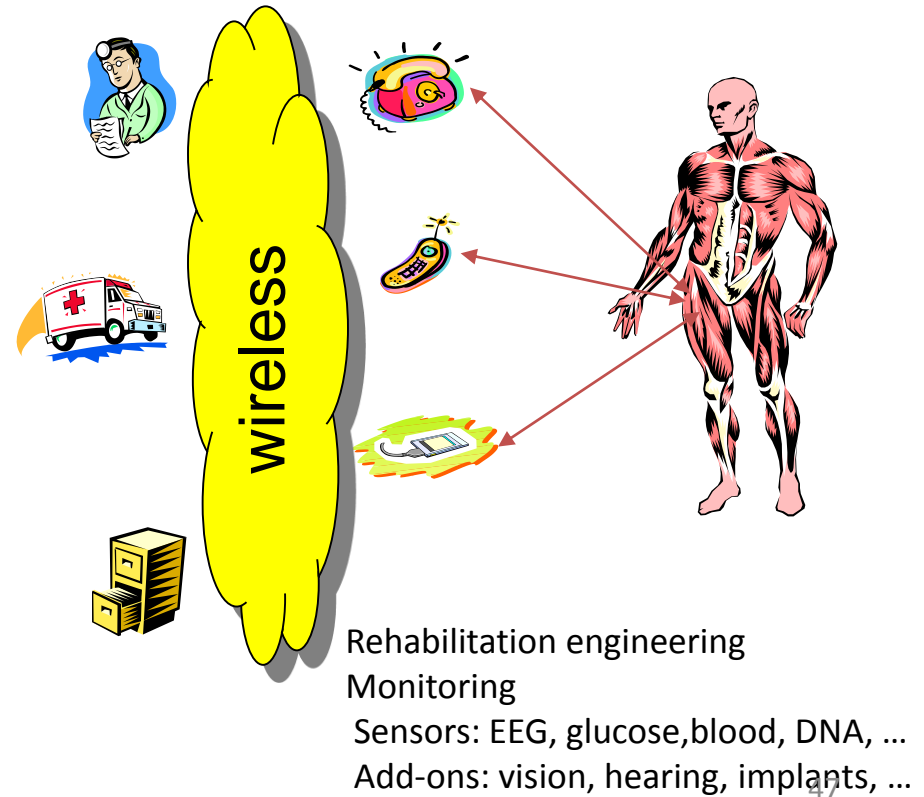
Implantaten en slimme pillen



Embedded intelligence
Smart pills

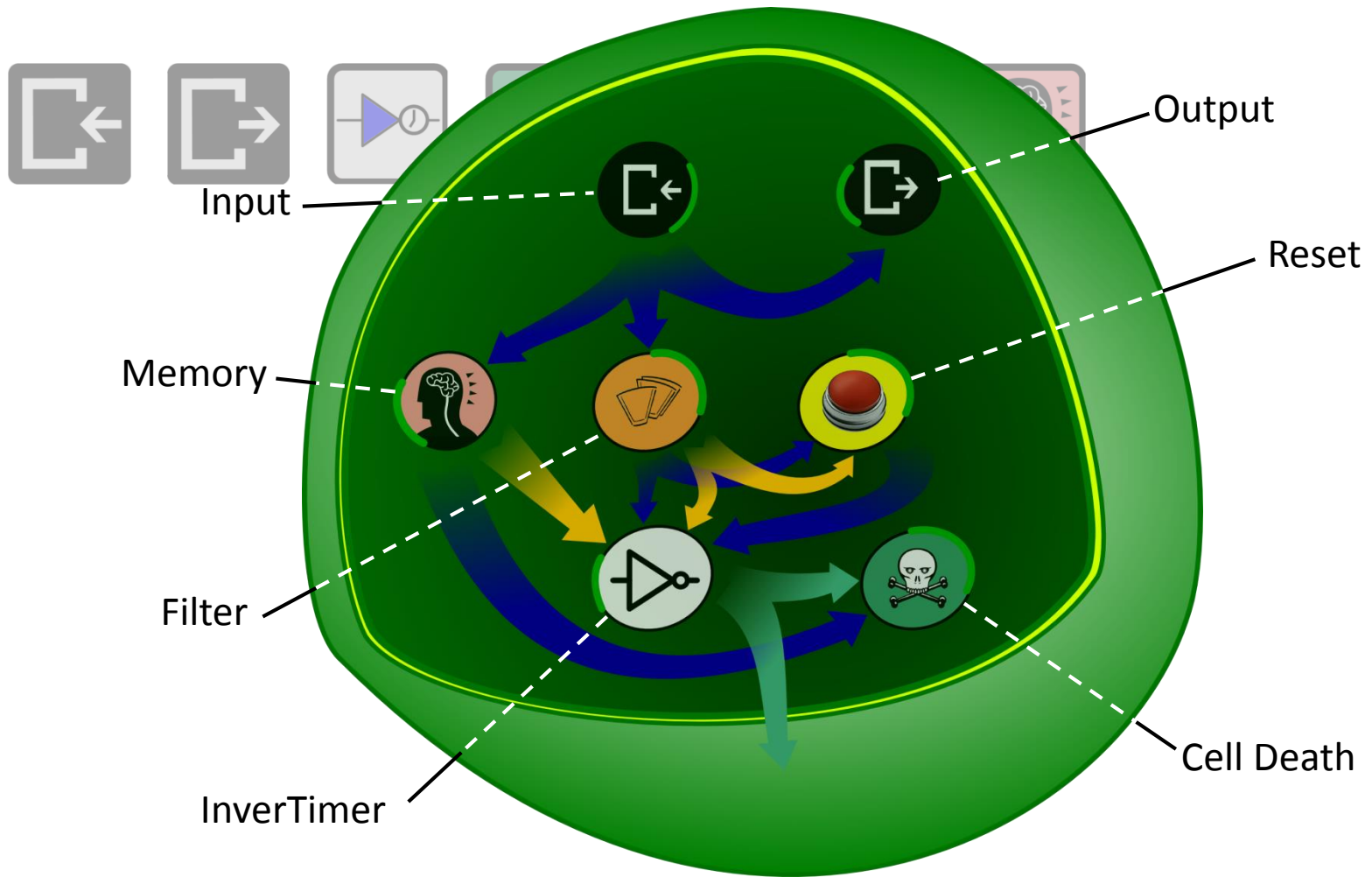


Neuron on chip

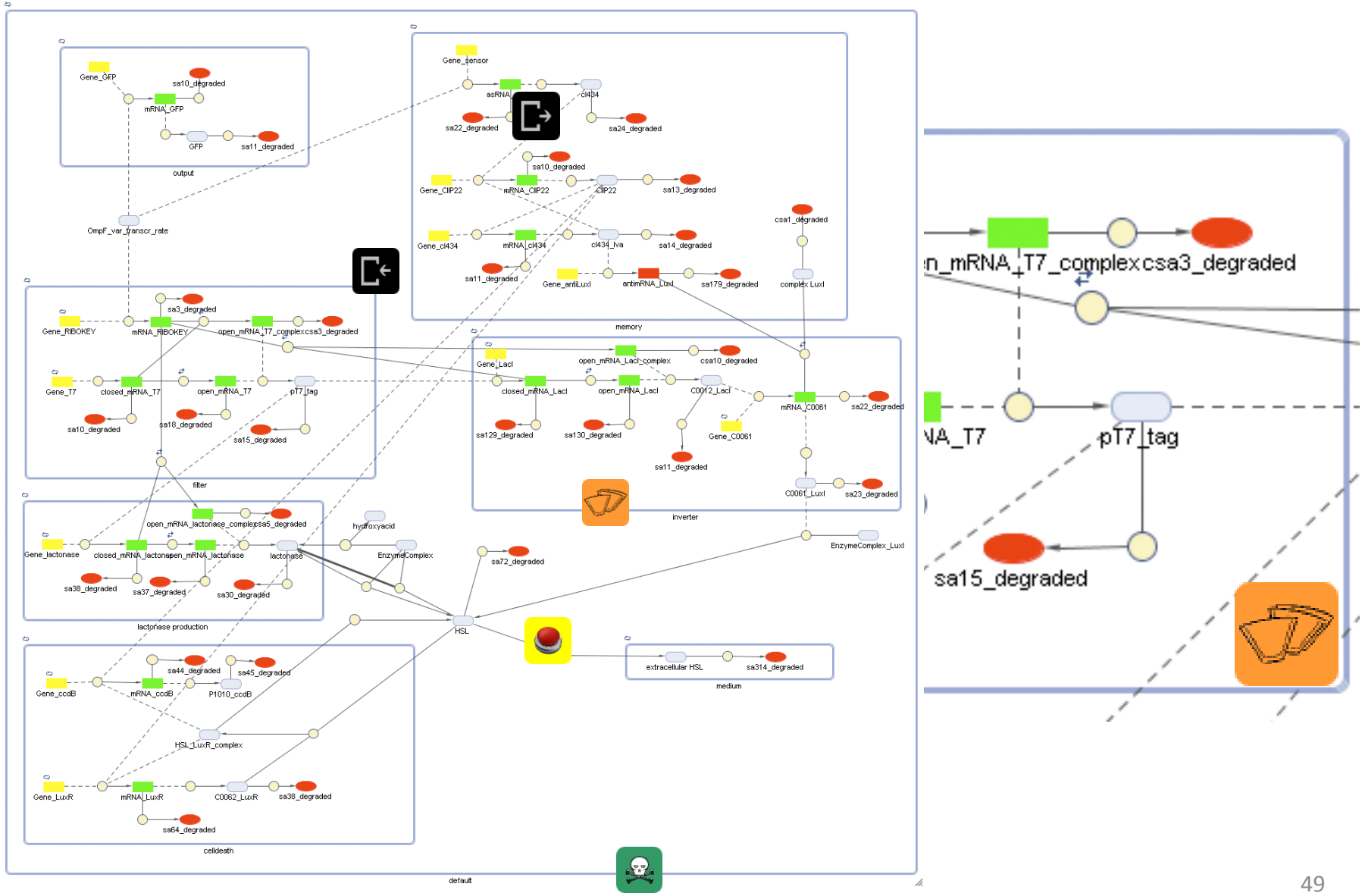


Rehabilitation engineering
Monitoring
Sensors: EEG, glucose, blood, DNA, ...
Add-ons: vision, hearing, implants, ...

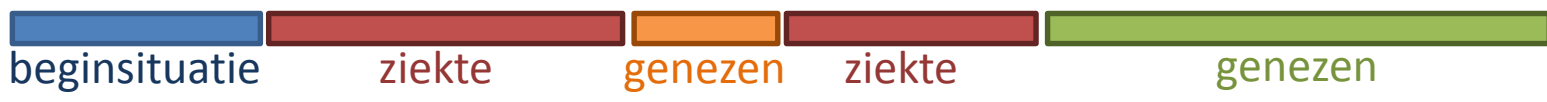
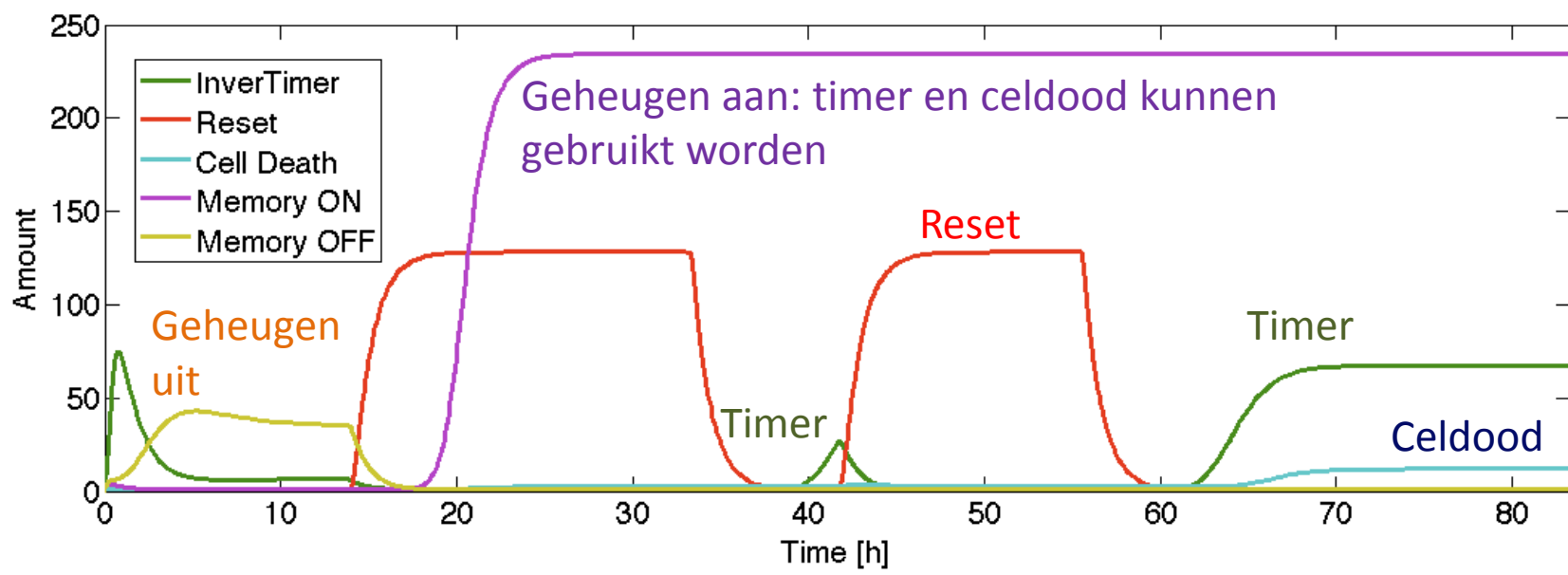
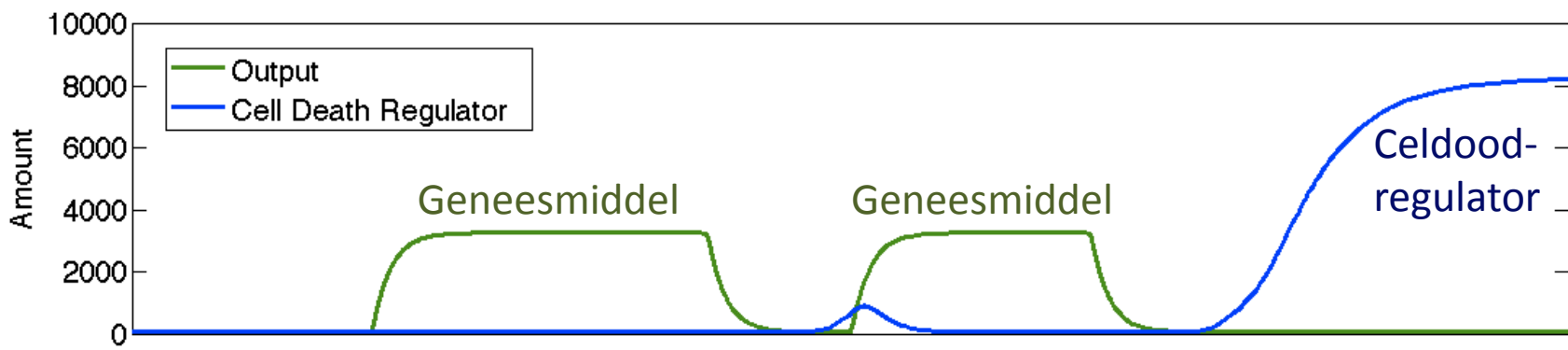
Synthetische biologie: Ontwerp een bacterie die kankercellen detecteert en vernietigt



in silico model Dr. Coli



Dr. Coli doet zijn job !



Legoën met de bouwblokken van het leven

Bacteriën die ziektes bestrijden, de Titanic ophijzen of als thermometer dienst doen; op de bacteriëntoernooiwedstrijd iGEM in Boston circuleren de wildste ideeën. Achthonderd studenten, waaronder een groep van de KU Leuven, doen mee aan deze internationale wedstrijd knutselen met bacterie-DNA.

VAN ONZE MEDISCHER

TOMAS VAN DIJK BRUSSEL | Dr. Coli is een heel aparte bacterie; een die de evolutie niet zo snel voortbrengt. Hij is namelijk geprogrammeerd om zelfmoord te plegen. Dr. Coli wordt in de vorm van een pilletje doorgeslikt en produceert medicijnen totdat een patiënt genezen is. Daarna ruimt hij zichzelf uit de weg. 'De bacterie zou allerlei ziektes kunnen bestrijden', vertelt burgerlijk-ingenieurstudent Maarten Breckpot van de KU Leuven. 'Maar in eerste instantie dachten we aan de ziekte van Crohn. Dat is een darmaandoening waar patiënten gedurende lange periodes medicatie voor moeten innemen. Dr. Coli kan hen het leven vergemakkelijken doordat hij de ideale dosis medicijnen produceert en afgeeft op exact de juiste plek.' Breckpot bedacht Dr. Coli samen met elf medestudenten. De bacterie is een van de ruim tachtig inzendingen voor de bacteriëntoernooiwedstrijd iGEM (International Genetically Engineered Machines) die dit weekend door de

vijfde maal gehouden wordt aan het Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston. Doel is om zo bizar mogelijke nieuwe bacteriën te ontwerpen en zo mogelijk ook daadwerkelijk te ontwikkelen met *biobricks*, gestandaardiseerde stukjes DNA waarvan bekend is welke functies ze kunnen vervullen in de cel.

Voorgaande teams wisten de bacteriën al op indrukwekkende wijze op te pimpen door nieuwe stukjes DNA aan een bacteriegenoom toe te voegen. Zo toonde een team vorig jaar aan dat je bacteriën kunt laten rijken naar mutant wanneer ze groeien en naar banaan wanneer ze uitgegroeid zijn.

Ook dit jaar zijn de studenten innovatief. De Technische Universiteit Delft heeft bijvoorbeeld 'thermometerbacteriën' gemaakt die van kleur verandert bij verschillende temperaturen. Een Japans team heeft bacteriën ontwikkeld die door een aanpassing in de stofwisseling veel gasparen produceren. Als je ze op de Titanic laat groeien stijgt het schip op een gegeven moment naar het op-



'Tweehonderdvijftig genen vormen het chassis van het leven'

pervakt, stellen de uitvinders in een filmpje op hun website met een overduidelijke knipoog.

De studenten dragen met hun werk bij aan de verdere ontwikkeling van de synthetische biologie, een onderzoekrichting die de afgelopen jaren aan populariteit wint. Niet in de laatste plaats bij het MIT. De wedstrijd die deze universiteit jaarlijks organiseert, dient als een soort platform voor het verder verbreiden van de kennis over synthetische biologie; het ontwikkelen en onderzoeken van *biobricks* en het in kaart brengen van alle biochemische processen die plaatsvinden in de cel als je bepaalde *biobrick* combinaties in bacteriën inbouwt.

Enkele maanden geleden kregen alle studententeams een multimap toegestuurd uit Boston met daarin honderden stippen op velletjes papier. Elke stip bestaat uit

van leven uit levenloze *biobricks* echt de toekomst? Zo moet je het niet helemaal zien, meent Bart De Moor, hoogleraar bio-informatica en leider van het Dr. Coli-project. 'Je hebt op voorhand een bacterie met een minimaal aantal genen nodig om aan te sleutelen. Het record staat nu op tweehonderdvijftig genen. Dat is het chassis van het leven. Geen een synthetisch bioloog dat chassis en een waslijst aan specificaties en hij bouwt de bacterie verder uit met *biobricks* zoals we elektronische schakels maken op een chip.'

Maar zo'n systematische aanpak is nog grotendeels een droom. Een van de organisatoren van de iGEM-wedstrijd, de synthetische biologiegoeroe Jay Keasling, heeft tot nu toe de meest gesyntheseerde vorm van leven op zijn naam staan. Hij maakte een bacterie die het anti malaria medicijn artemisinine produceert. Hij ging uit van een bestaand bacteriegenoom en voegde daar een twintigtal genen aan toe. Hij maakte dus absoluut niet een geheel nieuwe bacterie. Maar hij zette wel een stapje in die richting. Nu probeert hij bacteriën te maken die petroleum uitscheiden.

Dr. Coli is veel hoger gegrepen dan deze twee voorbeelden. Maar hij is dan ook nog lang niet ontwikkeld. Vooral nog bestaat hij alleen in de computer. De twaalf Leuvense studenten hebben een computermodel ontwikkeld om te onderzoeken of het mogelijk is om zo'n wonderbacterie te maken als je bepaalde DNA-fragmenten zo toevoegen aan het genoom van *Escherichia coli*, een veel voorkomende bacteriesoort in onze darmen. Het model laat zien hoe alle biochemische processen met elkaar zouden moeten wisselwerken. Het is een gigantisch web met tientallen el-



Legoën met de bouwblokken van het leven

kaar kruisende biochemische routes.

Het leven van Dr. Coli laat zich in een handvol stappen omschrijven. De bacterie produceert medicijnen als de concentratie ziektesignalen een drempel overschrijft; hij telt af vanaf het moment dat de ziekte is overwonnen en sterft als hij vervolgens binnen een bepaalde tijd geen nieuwe ziektesignalen tegenkomt. Als binnen dat tijdsbestek de ziekte toch opnieuw de kop opsteekt, drukt Dr. Coli op de resetknop en begint het proces van voren af aan.

'Het model toont dat het mogelijk moet zijn om Dr. Coli te bouwen', zegt Breckpot. 'Maar we hebben



© Lego

wel erg veel aannames moeten maken over hoe de genen in combinatie met elkaar werken.'

'Het ontwerp is bewust erg hoog gegrepen', zegt studentencoördinator Inge Thijs, postdoc op het onderzoeksinstituut BioSCENter van de KU Leuven. 'We wilden dat een interdisciplinair team van burgerlijk ingenieurs, bio-chemici en bio-ingenieurs ermee aan de slag kon.' Of de bacterie ooit het licht zal zien, betwijfelt Thijs. 'Het is te vroeg om daar een uitspraak over te doen. De bacterie bevat erg veel controlemechanismen, zoals receptoren en timers. Het is maar de vraag of het systeem wel sta-

biel is in een patiënt die zelf al heel wat verschillende bacteriën in zijn darmen heeft. Bacteriën evolueren bovendien erg snel en elkaar te kunnen beconcurreren. Je hebt kans dat als Dr. Coli hinder ondervindt van die extra genen, hij die genen zal saboteren door te muteren.'

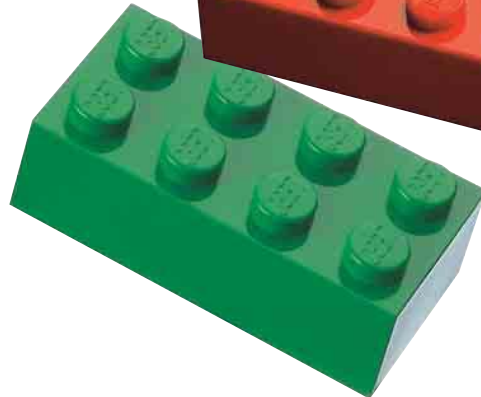
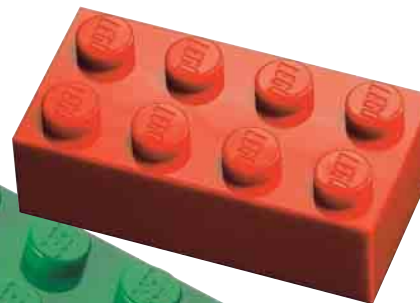
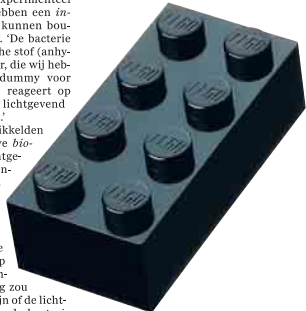
Wat wel al zeker is, is dat Dr. Coli signaalstoffen kan detecteren en daar ook op kan reageren. Dat heeft het team experimenteel vastgesteld. 'We hebben een *input* en een *output* kunnen bouwen', zegt De Moor. 'De bacterie neemt een chemische stof (anhydrotetracycline) waar, die wij hebben gebruikt als dummy voor ziektesignalen. Hij reageert op deze stof door een lichtgevend eiwit te produceren.'

De studenten ontwikkelden zelf ook een nieuwe *biobrick*. Aan het lichtgevend eiwit (GFP), lichten zij een stof vast die zorgt voor een versnelde afbraak van het eiwit. Door de versnelde ontmanteling kan de *output* de *input* op de voet volgen. Zonder deze aanpassing zou het niet duidelijk zijn of de lichtgevend eiwit in de bacterie aanwezig zijn vanwege een recent treffen van de bacterie met een



ziektekiem of vanwege een eerder ontmoeting. Deze bouwsteen zal volgens jaar ook een stipje zijn. Een van de honderden die dan opnieuw op velletjes papier in multimappen de wereld rond gestuurd worden.

ONLINE
<http://2008.igem.org/Team-KU-Leuven>



ZIJDELIJNGS

BEESTIG

Sexy knikkende knieën

Wat sexy gevonden wordt, verschilt nogal van soort tot soort. Een bontgekleurde pauwenstaart, een gepierd bovenlijf, een felrood achterste, fluiten bij zonsopgang, een Sarah Palin-brillette, niet alle dieren raken van dezelfde dingen opgewonden. Bij Kenyana's elandantilopen zijn het klikkende knieën die het 'm' doen. Dat stellen althans wetenschappers van de Zoological Society of Londen en van de universiteit van Kopenhagen. De elandantilopen maken klikgeluiden met hun knieën, en voor de vrouwtjes is dat gelijk een teken dat een mannetje fit en gezond is, volgens drie van de onderzoekers. Aan de toon van het klikgeluid kunnen vrouwtjes horen hoe groot het mannetje is: grote stieren brengen een lagere toon voort dan kleine. De stieren maken het geluid door een pees in hun pool langs een bot te laten slippen. De pees gedraagt zich dan een beetje zoals een vioolsnaar, zegt onderzoeker Jakob Bro-Jorgensen.



Mooi snoetje, maar hoe zit het met de knieën? © EPA

ZOGEZEGD

'Het plan was om ze maar drie maanden te bevoeren (...) Gelukkig ben ik er nooit toe gekomen om iets uit te wissen.'

Deeltijfsydcus Paul Ginsparg over het begin van Arxiv.org, de grote databank van wetenschappelijke preprints (nog niet in vakbladen gepubliceerde artikelen) die vooral door natuurkundigen wereldwijd veel gebruikt wordt. Ginsparg dacht oorspronkelijk dat hij een honderdtal artikelen per jaar in de databank zou stoppen, telkens voor drie maanden. In de praktijk is de gegevensbank permanent geworden, en telt ze nu al meer dan een half miljoen artikelen.

GETAL

2

Zo veel Amerikanen zijn er dinsdag in de ruimte gaan stemmen voor de presidentsverkiezingen. De astronauten Mike Finck en Greg Chamitoff, die in het internationale ruimtestation ISS verblijven, hebben daar elektronisch hun stem uitgebracht. Al in 1997 heeft de staat Texas bij wet een technische procedure vastgelegd waardoor astronauten op missie aan de verkiezingen kunnen deelnemen. De meeste Amerikaanse astronauten wonen in Texas, omdat het opleidings- en vluchtopleidingscentrum van Houston in die staat gelegen is. Het stemmen gebeurt met een met encryptie beveiligd 'stembiljet' dat per elektronische post naar het internationale ruimtestation wordt gestuurd, en door de astronauten ingevuld wordt teruggestuurd. Hoe Finck en Chamitoff gestemd hebben, is niet bekendgemaakt. Vóór de verkiezingen hadden zowel Barack Obama als John McCain ruimtevaartvriendelijke beleidsplannen aangekondigd, met onder meer extra geld voor de Nasa.

Samengesteld door Steven Stroeykens. Bronnen: Belga, BBC, Science.

BACTERIE OP MENSENMAAT

Een ploeg van de Katholieke Universiteit Leuven won in de Verenigde Staten een gouden medaille in een competitie om de beste synthetische bacterie. Of hoe wetenschappers klaarstaan om zelf soorten te maken.

DOOR DIRK DRAULANS

Biochemiestudent Benjamin Moeyaert van de Katholieke Universiteit Leuven kwam toevallig in contact met het concept 'synthetische biologie', en belandde bij zijn zoekwerk op de website van een initiatief van een gerenommeerde Amerikaanse universiteit: de International Genetically Engineered Machines Competition (iGEM) van het Massachusetts Institute of Technology (MIT).

MIT is het mekka van de synthetische biologie. De discipline heeft onder meer als doel biologische principes niet langer te bestuderen door moeizaam de activiteiten van echte, complexe organismen te analyseren, maar door omgekeerd te werken: synthetische organismen maken met een minimum aan genetische bouwstenen om te kijken wat er gebeurt. Een ander aspect is biologische elementen versmelten met ingenieursprincipes om biosystemen met nieuwe functies te maken.

Genetische bouwstenen worden onderzocht als 'biobouwblokken' aangeboden, en de catalogus van wat beschikbaar is, groeit gestaag. Ze zijn een soort 'DNA-legoblokjes' die op een gestandaardiseerde manier aan elkaar gehangen kunnen worden, zodat almaar meer combinaties

met nieuwe (hopelijk nuttige) functies gemaakt kunnen worden.

De ultieme bedoeling is niet langer te worstelen met de eindeloze variatie aan genetische mogelijkheden die de natuur biedt, maar een winkel van uniforme schakelaars en andere genetische componenten samen te stellen waarmee naar hartelust geknutseld kan worden. Zo kan de mens op eenvoudige wijze zijn eigen natuur maken.

Moeyaert had niet veel moeite om de K.U.Leuven warm te krijgen voor een eerste Belgische deelname aan iGEM. Hoogleraar ingenieurswetenschappen Bart De Moor trok mee aan de kar, en bio-ingenieurs Inge Thijs en Sigrid De Keersmaecker, beiden als postdoc verbonden aan het Centrum voor Microbiële en Plantengenetica, begeleidden de twaalf studenten bio-ingenieur, burgerlijk ingenieur en wetenschappen die finaal drie maanden aan hun synthetische bacterie zouden sleutelen.

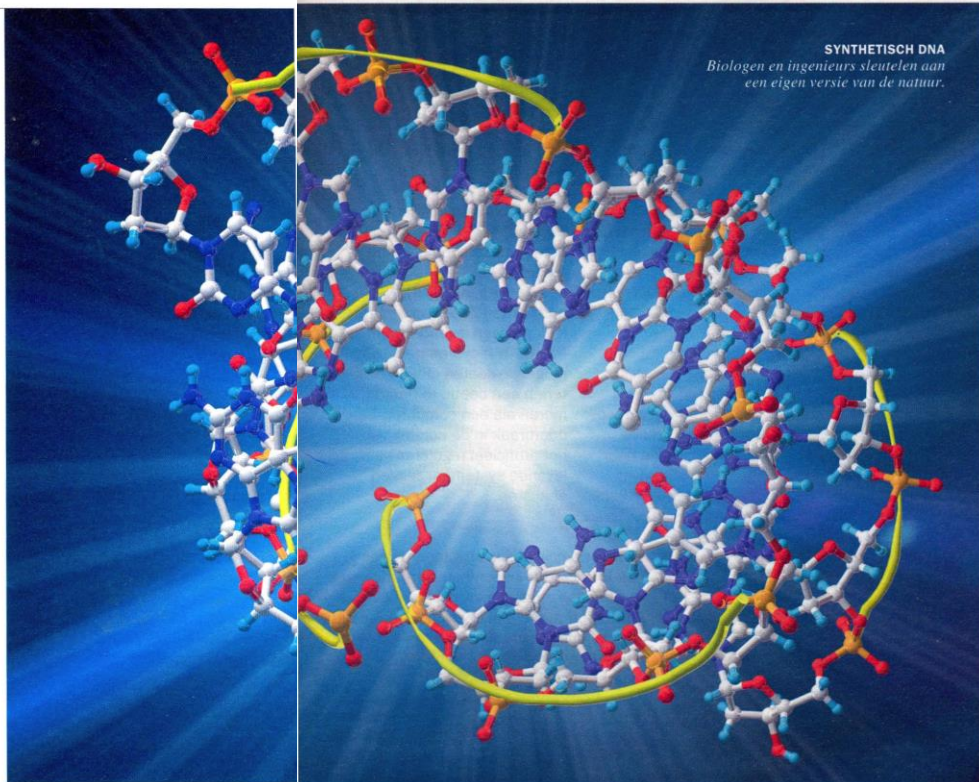
In combinatie met systeembio, die organismen in hun geheel bestudeert, en niet gen per gen zoals tot voor kort de regel was, kunnen we met synthetische biologie de kennis van het leven naar een nieuw niveau brengen', vatten beide dames de essentie samen. 'Synthetische biologie is een totaal nieuwe manier van denken.

In plaats van te focussen op de complexiteit en uniciteit van elk levend wezen, richten we ons op wat universeel is: combinaties van biobouwblokken met een welbepaalde functie.'

Ingewikkelde netwerken

De biologie wordt steeds meer een wetenschap van complexe netwerken, op alle niveaus, genen en eiwitten inbegrepen. Het is ondertussen duidelijk dat eiwitten op ingewikkelde wijze, via netwerken, met elkaar kunnen interageren om dingen te realiseren in een lichaam. Ook genen gaan via allerhande tussenstappen samenwerken. Het geheel van de interacties van genen en eiwitten in een cel heet ondertussen 'interactoom' in het wetenschappelijk jargon.

De complexiteit begint wetenschappers her en der parten te spelen. Telkens als



SYNTHETISCH DNA
Biologen en ingenieurs sleutelen aan een eigen versie van de natuur.

SCIENCE PHOTO LIBRARY

men een nieuw element ontfaamt in het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, wordt het verhaal ingewikkelder. Er komt geen overzicht, zodat de hoop om snel een efficiënte behandeling tegen deze vorm van dementie te vinden verkleint in plaats van vergroot. Toch begint er ook in deze context inzicht in de complexiteit te groeien.

'Alles blijkt altijd ingewikkelder dan op het eerste gezicht lijkt' zegt Thijs, wiens specialisatie de systeembio is: uit een grote hoeveelheid experimentele gegevens de netwerken van genen en eiwitten distilleren die een cel sturen. 'Als je een cel volledig in kaart kunt brengen, kun je ook voorspellen wat er zal gebeuren als je iets nieuws inbrengt. Maar het is evenzeer nuttig te trachten bacteriën te maken met zo weinig mogelijk genetische informatie, zodat er zo weinig mogelijk niet-gecon-

troleerde invloed is op de aspecten van het leven die je wilt bestuderen.'

De aanpak heeft al praktische resultaten opgeleverd. De productie van het antimalaria-middel artemisinine verloopt veel efficiënter als een stuk van het ontwikkelingsproces uit de plant die het middel op natuurlijke wijze aanmaakt, in het genetisch materiaal van gistcellen wordt gebracht. De prijs van het middel is zo met een factor twaalf gedaald. Er wordt ook gewerkt aan bacteriën die petroleum produceren of eventueel opruimen.

Synthetische biologie heeft op die manier natuurlijk wat weg van klassieke genetische manipulatie, waarbij vreemde genen voor een efficiëntere productie, of om fouten te herstellen, in het genoom (het genetisch materiaal) van een ander organisme worden gesmokkeld. 'Er zijn raakvlakken,' geeft De Keersmaecker toe, 'maar bij syn-

thetische biologische blokken los te koppelen processen die eraan vastzitten.

'Synthetische biologie is een vinding van ingenieurs die evenveel met de natuur te maken heeft als de natuur zelf. Het knutselen met bouwstenen is een kunst. Thijs aan. 'Bioteknik' wijst dat een gen een heel anders reageert omdat er zoveel is allerlei op het eerste en routes.'

Het Leuvense team begint op een basis van medische sfeer. Het geneesmiddel zou worden in een lichaam worden uitoefenen. 'We hebben van bestaande bacteriën', legt Moeyaert toe, 'dat je ook nieuwe dingen doen die zitten, zodat het niet te uitgebreid. Zo samen: een bacterie aan een zieke patiënt zichzelf uitschakelen. We bouwden heractiveert, moet uiteraard veilig zijn de omgeving waar zou komen. We bouwblokken nodig gebruikte laboratoria *Escherichia coli* om te v. Voorlopig levert het eiwit af in de productie geneeskraft.'

In principe moet zijn voor de behandeling van de ziekte. Onderzoekers van de Universiteit Gent werken aan *Lactococcus*-bacteriën die de ziekte van Crohn lijken te behandelen.

Bacteriële netwerken

Het concept van een combinatie van natuurlijke en met doorgevoerde functies. Het is een schappelijke grens van hoogleraar van de Groep Wetenschapen van de K.U.Leuven het voor Bio-Science en Bio-Technology

Studenten ontwikkelen vanillebacterie

Twaalf studenten van de K.U.Leuven hebben een bacterie ontwikkeld die continu een vanillegeur afscheidt. Ze haalden er zelfs een gouden medaille mee op een Jamboree in Amerika. Toch duidt de begeleidende prof erop dat de bacterie niet onmiddellijk wordt ingeschakeld om huiskamers te verluchten.

«Vorig jaar heeft een groepje studenten van de KUL ook al deelgenomen aan de iGEM wedstrijd in Boston in Amerika», zegt professor Bart De Moor. «En ook toen haalden ze een gouden medaille. De bacterie die ze toen hadden ontwikkeld, zat meer in de geneeskundige sfeer: het was een bacterie die kon losgelaten worden in het menselijke lichaam, daar kankercellen kon detecteren en vervolgens een lokaal medicijn kon produceren om de cellen te doden. Dit jaar kozen de studenten ervoor een bacterie te ontwikkelen die een constante vanillegeur verspreidt en ervoor zorgt dat de geurconcentratie in een ruimte altijd constant blijft. Ook dat sprak de jury in Amerika blijkbaar aan. Want ook nu volgde er een gouden medaille. Niet slecht als je weet dat er ongeveer 110 teams deelnamen.»



De studenten die deelnamen aan het

«Het verhaal van beide bacteriën lijkt erg science fictioh, maar eigenlijk is het dat niet. Als je er nog vier à vijf jaar werk tegenaan kan gooien, kan je die bacteriën écht maken. Op dit moment gaat het nog maar om simulaties. Want we moeten ons natuurlijk

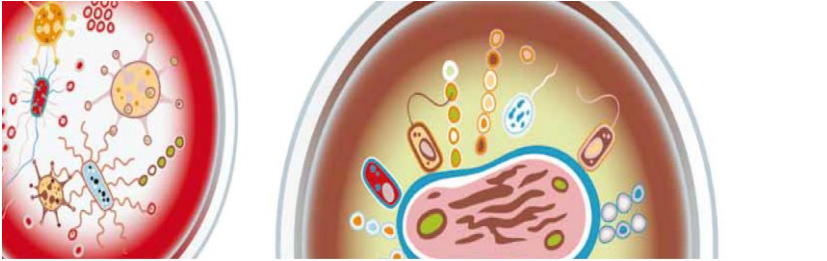
ethische vragen stellen. Bacteriën zijn menselijke v. kunnen we dat wel mal zijn ze veilig: gaan die l beeld niet muteren? Ma de bedoeling van deze he strijd is: aantonen wat synthetische biologie n

iGEM 2009
INTERNATIONAL GENETICALLY ENGINEERED MACHINE
COMPETITION

BART DE MOOR
KULEUVEN

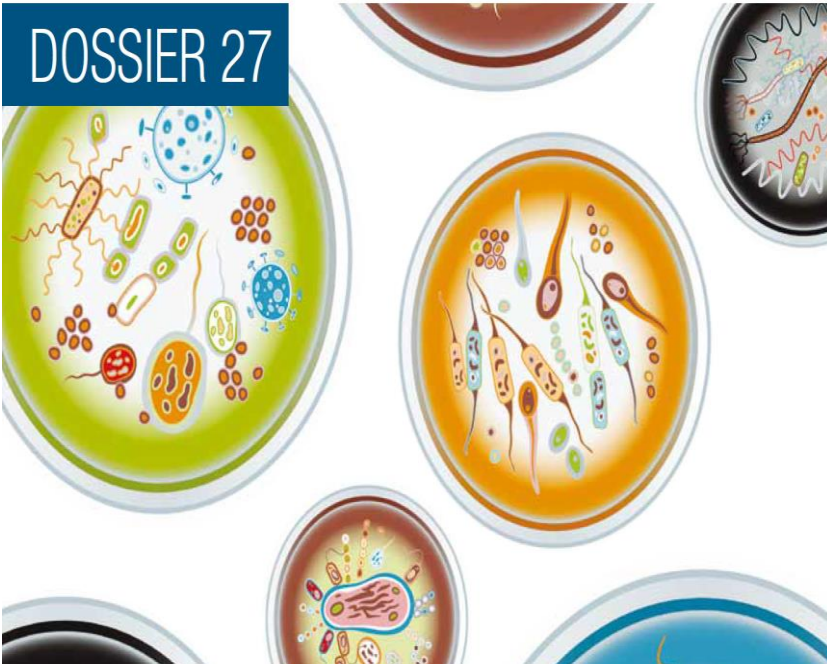
OCTOBER 31- NOVEMBER 2, 2009
CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS

53



DESIGN ONTMOET BIOLOGIE
SYNTHETISCHE BIOLOGIE IN VLAANDEREN

DOSSIER 27



ERASysBio
ERA-NET
for Systems Biology



Systems Biology in the European Research Area

Draft Strategy Paper
Published by the ERASysBio Partners
November 8th 2007
www.erasysbio.net

Life goes live ?

- Design life ?
- Design bacteria voor energie, clean tech, menselijke therapie
- Design artificiele organen
- **Three deficits**
 - Legaal (de wet loopt achter)
 - Democratisch (zijn beleids mensen voldoende geschoold ?)
 - Ethisch (niet hoe maar wat !) (GGO, stamcellen, in vitro fertilisatie,)

	WETENSCHAP Denken, analyseren, verstaan voorspellen	TECHNOLOGIE Doen, ontwerpen, gebruiken Observeren (=data)
Mechanica	Wetten van Newton Relativiteitstheorie Einstein	Auto's, treinen, vliegtuigen Satellieten, gps
Electro- magnetisme	Wetten van Maxwell Kwantummechanica	Nanotechnologie, chips Computers, Internet Sociale netwerken
Biologie	Wetten van Mendel Dubbele helix	Assistieve technologieën Synthetische biologie