

# 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

**B**iochemiestudent Benjamin Moeyaert van de Katholieke Universiteit Leuven kwam toevallig in contact met het concept 'synthetische biologie', en belandde bij zijn opzoekingswerk 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.

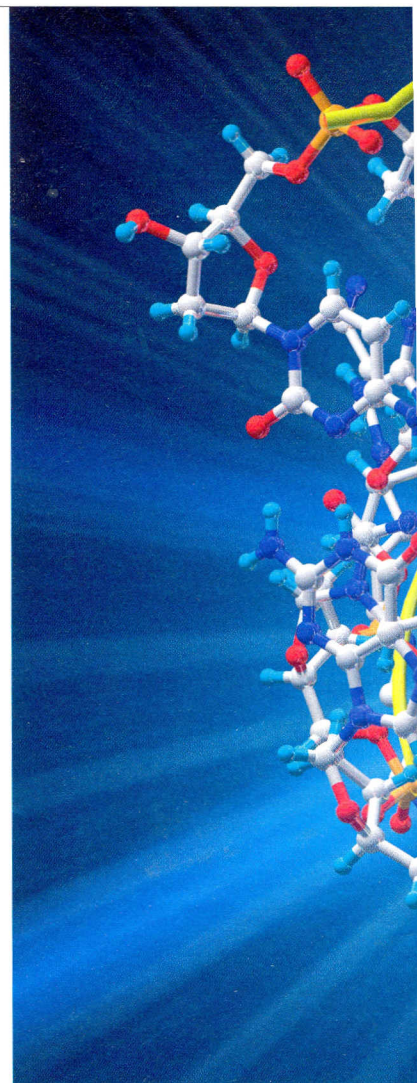
Genetische bouwstenen worden onderzocht als 'biobouwblokken' aangeboden, en de catalogus van wat beschikbaar is, groeit gestaag. Ze zijn een soort 'DNA-legoblokjes' die op een gestandaardiseerde manier aan elkaar gehangen kunnen worden, zodat almaar meer combinaties

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, begeleiden de twaalf studenten bio-ingenieur, burgerlijk ingenieur en wetenschappen die finaal drie maanden aan hun synthetische bacterie zouden sleutelen.

'In combinatie met systeembioologie, 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.



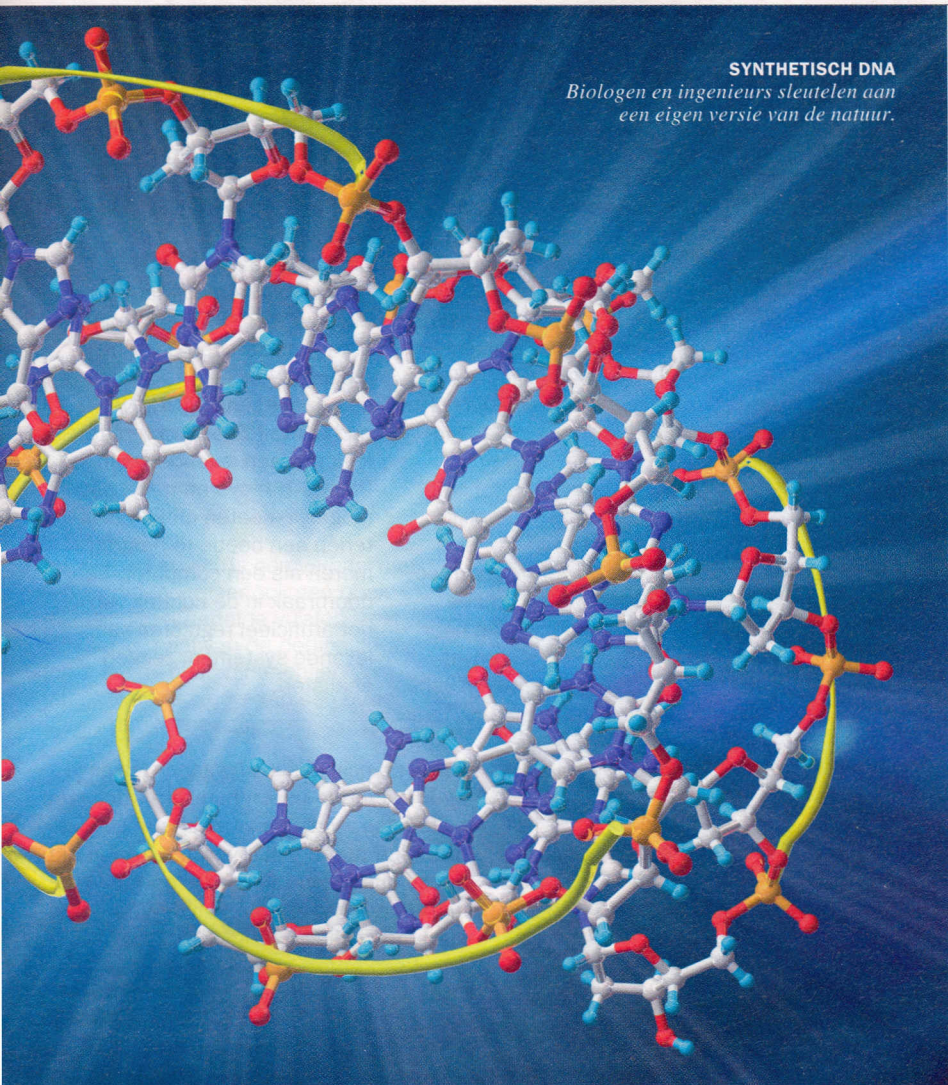
In plaats van te focussen op de complexiteit en uniciteit van elk levend wezen, richten we ons op wat universeel is: combinaties van biobouwblokken met een welbepaalde functie.'

## 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 ontrafelt 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 systeembioïologie 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 bioïologie 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 bioïologie probeer je de biobouw-blokken los te koppelen van de genen en processen die erachter liggen.’

‘Synthetische bioïologie is ook een uitvinding van ingenieurs die de biotechnologie even voorspelbaar willen maken als het knutselen met weerstanden en schakelingen in een elektrisch circuit’, vult Thijs aan. ‘Biotechnologen merken dikwijls dat een gen dat ze ergens inbrachten, héél anders reageert dan verwacht, precies omdat er zoveel interferentie kan zijn van allerlei op het eerste gezicht minder betrokken routes.’

Het Leuvense team mikte vanaf het begin op een bacterie met een rol in de medische sfeer, die bijvoorbeeld een geneesmiddel zou afleveren op de plaats in een lichaam waar het zijn effect moet uitoefenen. ‘We zijn dan in de catalogus van bestaande biobouwstenen gaan kijken’, legt Moeyaert uit. ‘De bedoeling is dat je ook nieuwe bouwstenen maakt die dingen doen die nog niet in de catalogus zitten, zodat het aanbod voortdurend wordt uitgebreid. Zo stelden wij onze *Dr. Coli* samen: een bacterie die een geneesmiddel aan een zieke patiënt kan afleveren, en die zichzelf uitschakelt als de patiënt genezen is. We bouwden de optie in dat ze zichzelf heractiveert, mocht de ziekte weer opdaken. Gebruik van de bacterie moet uiteraard veilig zijn voor de patiënt en voor de omgeving waarin ze eventueel terecht zou komen. We hadden een dertigtal biobouwblokken nodig om de darm- en veelgebruikte laboratoriumbacterie *Escherichia coli* om te vormen tot onze *Dr. Coli*. Voorlopig levert ze wel een fluorescerend eiwit af in de plaats van een eiwit met geneeskraft.’

In principe moet de methode bruikbaar zijn voor de behandeling van eender welke ziekte. Onderzoekers van de Universiteit Gent werken al aan het inzetten van *Lactococcus*-bacteriën in de strijd tegen de ziekte van Crohn: een kwalijke en moeilijk behandelbare darmaandoening.

#### Bacteriële nier

Het concept *Dr. Coli* bestaat uit een combinatie van proeven in het laboratorium met doorgedreven computersimulaties. Het is een samenwerking over wetenschappelijke grenzen heen. Onder impuls van hoogleraar De Moor creëerde de Groep Wetenschap & Technologie van de K.U.Leuven het BioSCENTER (wat staat voor Bio-Science, Bio-Engineering en Bio-Technology): een van de tien onder- ▶



## Kunstmatig mensengenoom

Voortrekkers sleutelen aan de eerste echte synthetische organismen.

Er zijn altijd pioniers, in alle disciplines. De voorlopers wat synthetische genomen betreft, zijn waarschijnlijk de wetenschappers die het virus namaakten dat in het begin van de twintigste eeuw een ravage veroorzaakte onder de menspopulatie: dat van de Spaanse griep. Ze onderzochten waarom het virus zo'n verwoestend effect had. Nuttig om een eventueel nieuw virus met vergelijkbare kracht efficiënt te counteren voor het te laat is.

De baanbrekers zijn dezelfde mensen die begonnen met het in kaart brengen van het

genetisch materiaal van de mens en andere soorten, met op kop de Amerikaanse ondernemer Craig Venter. Die is er al in geslaagd een klein genoom van een bacterie met een half miljoen basiselementen uit de genetische code te maken, gebaseerd op dat van een eenvoudige parasiet die menselijke geslachtsorganen aanvalt (de makers hebben er wel voor gezorgd dat de schadeberokkende genen niet mee opgenomen worden in hun genoom).

Het is Venters doel de eerste synthetische bacterie te maken: een wezentje dat niet

als dusdanig in de natuur bestaat, hoewel het gemaakt wordt uit een samenraapsel van bouwstenen die wel natuurlijk zijn. Stukjes natuur worden in elkaar gepuzzeld om iets nieuws te creëren. Het ding is er nog niet, maar het heeft al een naam: SYNTHIA. De ultieme bedoeling is dat de bacterie op uiterst efficiënte wijze energie produceert. De techniek moet op termijn ook de productie van geneesmiddelen vergemakkelijken.

Tegen 2014 zou Venter ook een synthetisch menselijk genoom willen maken, al is niet duidelijk wat hij daarmee wil aanvangen. Het zou de eerste stap kunnen zijn naar een ontwikkeling die onvermijdbaar lijkt: het maken van

designerbaby's. Je zou dan uit een catalogus stukjes genetisch materiaal kunnen bestellen die je kind een gewenst kenmerk geven, om ze in een embryo te laten inbouwen.

Eind vorig jaar publiceerde het topvakblad *Science* een huzarenstukje: wetenschappers maakten een bacterie die vier logische basisoperaties aankant: AND, OR, NAND and NOR. Zo wordt computerlogica in een levende cel ingebouwd. Het systeem zou het mogelijk moeten maken bacteriën een beetje te programmeren als een computer. Een doorbraak in de richting van het artificieel reguleren van levende systemen, zeggen analisten.

► zoekscentra van de Groep die alle biologisch en biomedisch onderzoek bundelt. BioSCENTER zorgde voor de wetenschappelijke omkadering van het project en leverde financiële ondersteuning voor de deelname aan de competitie.

Er namen in 2008 tachtig groepen uit de hele wereld aan de iGEM-competitie deel. De concurrentie was groot. Een Duitse universiteit gebruikte DNA-origami, een mooie kunstmatige stelling van DNA, om van buitenaf signalen aan een cel te kunnen doorgeven. Ooit moet met een andere vorm van kunstmatig DNA een orthosoom gemaakt worden: een chromosoom dat zich niet gedraagt als een echt chromosoom, en dat met extra genetische informatie aan het genoom van een mens of een ander dier zou kunnen worden toegevoegd zonder met de klassieke informatie te interfereren. Er wordt ook al druk gespeculeerd over het maken van eiwitten met andere dan de klassieke bouwstenen die de natuur daarvoor gebruikt. Niet alleen synthetisch DNA dus, maar ook synthetische eiwitten. Een parallelle, door de mens gemaakte wereld.

Een universiteit uit Taiwan maakte iets dat een bacteriële nier moet worden, zodat nierpatiënten niet langer regelmatig aan een dialysemachine moeten hangen, maar gewoon op gezette tijden wat synthetische bacteriën kunnen innemen. Een Sloveense universiteit won de wedstrijd met een zelfgemaakt vaccin tegen maagzweerbacte-



CHRISTOPHE VANDERCKEN/REPORTERS

**SIGRID DE KEERSMAECKER, BENJAMIN MOEYAERT EN INGE THIJS**

*Een Leuvens team maakt een bacterie die geneesmiddelen in het lichaam van een patiënt moet afleveren.*

riën. Hier waren al dierproeven mee uitgevoerd – zover zijn de Leuvenaars nog niet. Toch behoorden ze tot de winnaars: ze kregen een gouden medaille voor hun *Dr. Coli*. En ze zijn extra trots omdat een softwarebedrijf het computermodel van *Dr. Coli* zelfs als uithangbord wil gebruiken.

Maar ze blijven nuchter. Het is evident dat er een heleboel ethische vragen over synthetische biologie rijzen, en dat er grondig moet worden nagedacht over eventuele implicaties.

'Bacteriën zijn geweldige wezentjes', zegt De Keersmaecker, 'maar het blijft nuttig er stil bij te staan dat het niet evi-

dent is zomaar al dan niet genetisch gewijzigde bacteriën in een menselijk lichaam los te laten, zelfs als ze er alleen geneesmiddelen moeten afleveren. Ook op dat niveau kunnen er interacties optreden die niet voorzien zijn. Een van de voordelen van synthetische biologie is echter net dat je met een minimale versie van zo'n bacterie kunt starten, zodat je een grotere vorm van controle houdt op wat je doet dan als je omgekeerd te werk gaat, vanaf complexe organismen met complexe interacties. We houden onze wezentjes bewust zo klein dat ze in de natuur niet normaal kunnen functioneren. Ze zullen alleen kunnen doen wat wij willen dat ze doen.'

'Mensen zullen zich ongetwijfeld zorgen maken over het feit dat iedereen op deze manier toegang kan krijgen tot de essentie van het leven', stelt Thijs. 'Wat als een terrorist de genetische informatie van het ebolavirus in handen zou krijgen en zou namaken? Kan dat, en kan dat zo nodig ook vermeden worden? Momenteel is het niet aan de orde, want de dag dat iedereen zomaar met DNA-legoblokken in zijn garage aan de slag kan is niet voor morgen. Het publiek maken van deze informatie is wel bevorderlijk voor een discipline vol beloftevolle toepassingen met een grote toekomst.'

HET VOLLEDIGE OVERZICHT VAN DR. COLI EN HET TEAM DAT HEM MAAKTE, IS TE VINDEN OP [WWW.KULEUVEN.BE/BIOSCENTER/IGEM](http://WWW.KULEUVEN.BE/BIOSCENTER/IGEM).