

# Open source biologie

Maak met standaard stukjes DNA een bacterie die **iets geks of iets nuttigs** doet. En ontwerp nieuwe handige biobouwstenen. Die uitdaging gaan twee Nederlandse en een Vlaams studententeam komende maanden aan. 'Natuurlijk is de cel complex, maar laten we kijken hoever we komen met gestandaardiseerde *biobricks*.'



## MARIANNE HESELMANS

Een kleurige multomap uit Boston, met op elk van de elf bladzijden 192 stippen met vastgeplakt DNA – samen 2.112 gele rondjes. Die kreeg Delftse biotechdocent Janine Kiers afgelopen maand opgestuurd. Er zat een perforator bij, en een handleiding hoe je het DNA uit het papier haalt en in een bacterie zet.

De stukjes DNA zijn zogenoemde *biobricks* voor een Amerikaanse bacterie-ontwerpwedstrijd voor studenten, de International Genetically Engineered Machines (iGEM)-competitie in Boston.

Tijdens eerdere afleveringen van deze wedstrijd maakten studententeams onder meer bacteriën die van kleur veranderen onder invloed van licht, waardoor je er een soort foto mee kunt maken. Ook ontwierpen ze bacteriën met eigenschappen van rode bloedcellen en met de geur van banaan.

De teams, die vaak niet alleen bestaan uit biotechnologen maar ook uit bio-informatici, natuurkundigen en elektrotechneuten, moeten zelf verzinnen wat ze gaan maken. Op de openbare iGEM-website brainstormen de Delftenaren over van alles, van magnetische bacteriën tot bacteriën die styreen produceren als

grondstof voor de chemische industrie.

Begin november gaan niet alleen een Delfts, maar ook een Gronings en een Leuvens studententeam voor het eerst naar de jamboree van de iGEM-competitie in het mekka van de synthetische biologie: het Massachusetts Institute of Technology (MIT). Daar presenteren ze de bacteriën die ze nu aan het bouwen zijn en waarover ze alleen kwijt willen dat die iets nuttigs kunnen.

Op het MIT is de synthetische biologie ontstaan toen rond 2003 een aantal jonge hoogleraren, tevens oprichters van bedrijven die synthetisch DNA verkopen, het gebruik van gestandaardiseerde



Elke bladzijde bevat 192 DNA-stippen, de zogenaamde biobricks.

synthetische 'biobouwstenen' en 'genetische circuits' gingen promoten. Onder hen zijn werktuigbouwkundige Drew Endy, de biotechnoloog Randy Rettberg en Jay Keasling (Universiteit van Berkeley).

Hun devies: ga niet meer uit van de complexe, natuurlijke organismen, maar ontwerp cellen op de tekentafel en bouw ze met 'minimale' gastgenomen waar alle onnodige stukken DNA zijn uitgehaald. En werk ook niet met de enorme variatie aan genetische schakelaars en andere genetische componenten die de natuur biedt, maar streef naar gestandaardiseerde, goed gedefinieerde circuits uit het DNA-syntheseapparaat. Daarbij vergelijk je de biobouwstenen met elektronica-componenten als transistors en weerstandjes die je op allerlei manieren aan elkaar kunt knutselen om de ene keer een cd-speler te maken en de andere keer een tv.

Om hun ideeën te verspreiden, startten de Amerikaanse hoogleraren de jaarlijkse iGEM-competitie met een open bibliotheek van biobouwstenen. Wie meedoet moet zijn stenen in die bank deponeren. Hierdoor komt elke nieuwe biobouwsteen meteen voor iedereen beschikbaar.

Deden er in 2004 nog maar dertien, voornamelijk Amerikaanse studententeams mee aan de bacterieontwerpwedstrijd, vorig jaar waren het er 54, en dit jaar zijn het er tachtig, waaronder teams uit Shanghai, Sofia, Madras en Lima. Om de teams te helpen (en de ideeën verder te verspreiden) verzorgden de organisatoren in juni docentenworkshops in Kyoto, Parijs en Boston.

## VERBONDEN

In Nederland en België lijken de ideeën nu ook aan te slaan. Groningen stampt met 10 miljoen euro een instituut voor synthetische biologie uit de grond. En de universiteiten in Groningen, Delft en Leuven betalen 1.000 dollar deelnemersgeld, plus reis- en verblijfkosten in Boston, om mee te doen aan de iGEM-competitie. Dat wil echter niet zeggen dat de deelnemers er ook bij voorbaat van uitgaan dat de genomen echt op de tekentafel zijn te ontwerpen. "De molecuul biologen in ons team zijn hier misschien sceptischer over dan de ontwerpengineers", zegt Inge Thijs, postdoc op het BioSCENter van de K.U.Leuven. "Wij merken immers in de praktijk als biotechnologen steeds weer dat als je genen inbrengt in een cel, deze vaak anders reageren dan je verwacht. Dat komt omdat allerlei biochemische routes met elkaar zijn verbonden. Maar we vinden het wel heel interessant om te kijken in hoeverre het concept van de gestandaardiseerde biobricks kan werken."

### 'Synthetische biologie is nu hip, iedereen wil eraan meedoen'

Tot nu toe richtten de Leuvenaren zich vooral op de systeembio. "Die benadering gaat juist uit van de complexiteit van een cel. De synthetische biologie kan hier complementair aan zijn; de stromingen kunnen van elkaar leren."

Ook Kiers gaat er niet bij voorbaat van uit dat het zal lukken hele cellen te bouwen met biobouwstenen. "Dat moet in de toekomst blijken. We kunnen nu wel al kleine stukjes metabool netwerk onder controle krijgen." De Delftse docent ziet synthetische biologie als een logische volgende stap op gebied van *metabolic engineering*, waarin de biotechnologen processen sowieso steeds beter weten te controleren. "Voor een belangrijk deel is synthetische biologie een nieuwe benaming voor wat al jaren mogelijk is: cellulaire processen aanpassen via gerichte genetische ingrepen. Maar synthetische biologie is nu hip, iedereen wil eraan meedoen."

## PETROLEUM

Niet alleen studenten boeken resultaten met de biobricks. Jay Keasling, die in maart *keynote speaker* was op het twaalfde Nederlandse Biotechnologie Congres in Ede, is het inmiddels gelukt een voorloper van een anti-malaria medicijn, artemisinine, biotechnologisch te produceren. Daarvoor heeft hij in *E. coli* twaalf genen gezet uit de alsem, het plantje waar artemisinine nu uit wordt gewonnen, en heeft hij nog zo'n twintig andere stukken DNA om de 'alsemgenen' heen laten werken. Farmaceut Sanofi gaat het medicijn nu opschalen.

Intussen is Keasling directeur geworden van het spiksplinternieuwe Joint BioEnergy Institute (JBEI) in Berkeley, dat gaat proberen om *E. coli* petroleum te laten produceren. Voor petroleum, vertelde Keasling in Ede, gebruikt het instituut hetzelfde genetische circuit als voor de artemisinine, maar dan met wat minder 'biobouwstenen' erin – in beide gevallen gaat het namelijk om koolwaterstoffen. Vervolgens wil zijn instituut genetische circuits ontwerpen om de olie snel kwijt te raken, en om landbouwafval om te kunnen zetten.

Roel Bovenberg, onderzoeksleider bij het Nederlandse DSM en deeltijdhoogleraar *synthetic biology and cell engineering* in Groningen, spreekt Keasling, Endy en Rettberg regelmatig. "Hun ideeën hebben DSM en de Rijksuniversiteit Groningen geïnspireerd", vertelt hij. "De synthetische biologie gaat de komende tien, twintig jaar de aanpak bepalen in de metabolic engineering."

DSM ontwerpt nu al de genen: het bedrijf optimaliseert bijvoorbeeld een sequentie zodat die beter wordt afgelezen, of het verandert een restrictiesite (plaats waar het DNA kan worden geknipt). Ook bestelt het bedrijf al steeds vaker sequenties bij een DNA-synthesebedrijf. Bovenberg: "In het begin deed niemand dat, nu is dat een redelijk gangbare praktijk."

Of DSM straks ook organismen gaat gebruiken met een geheel synthetisch gemaakt genoom, vindt Bovenberg moeilijk in te schatten. "Het is een enorme uitdaging om met gestandaardiseerde componenten te gaan werken en een compleet design te maken dat onmiddellijk doet wat je zegt. Maar ook als dat technisch lukt, is het nog niet zeker dat we die organismen gaan gebruiken. Dat hangt ook af van de acceptatie ervan door het publiek."