

# Reageerbuiswezens

## Kunstmatig leven scheppen in het lab

Werkelijk elk molecuul is te maken in het lab: van methaan tot volledige DNA-strengen. De volgende stap is het scheppen van leven zelf. Hoe willen wetenschappers dat gaan doen? Wat kunnen we met zo'n kunstmatige cel? En willen we eigenlijk wel zelf leven kunnen scheppen?

Tekst: Marysa van den Berg

**D**e mensheid kan al ontzettend veel. Door aan DNA te sleutelen, kunnen we lichtgevende varkens maken, vliegen zonder vleugels en menselijke organen kweken in dieren (KIJK 8/2017). Planten veranderen we voor efficiëntere landbouw, gentherapie helpt ernstig zieke patiënten en genetische gemodificeerde bacteriën produceren medicijnen en voedsel. Veel moleculen hebben we al eens gemaakt in het laboratorium. Waarom dan niet leven?

Door al die moleculen als een puzzel in elkaar te zetten, kun je misschien tot iets komen wat je leven zouden kunnen noemen. Dit zou je op twee manieren kunnen doen: je kunt van oorsprong biologische bouwstenen nemen – we noemen dit voor het gemak semisynthetisch leven – of je kunt leven brouwen uit puur synthetische moleculen. Verschillende Nederlandse onderzoeksgroepen zijn die aanpakken aan het uitproberen. Hoe ver staan zij nu af van het scheppen van leven in een reageerbuis?

### Toch weer DNA

Om die vraag te kunnen beantwoorden, is het handig eerst na te gaan wanneer je überhaupt iets levend kunt noemen. “Wij hebben als mensen een intuïtief idee over wat leven is: dit konijn huppelt dus het leeft, maar de laptop die voor me staat niet. Dat is ons van kinds af aan bijgebracht”, zegt biofysicus Cees Dekker van de TU Delft. Voor wetenschappers blijkt het echter lastig om leven precies te definiëren. Dekker: “Een bacterie in een reageerbuis leeft. Maar als je hem flink door elkaar schudt, gaat hij dood. Toch zitten er nog precies dezelfde moleculen in dat buisje. Wat maakt dat die moleculen eerst iets levends vormden en na het schudden ineens niet meer?”

Om duidelijkheid te scheppen, hanteren wetenschappers een lijst van eigenschappen die horen bij een levend wezen. Zo moet er een informatiesysteem, een soort harde schijf, zijn dat beschrijft welke elementen er allemaal in zo'n levende cel zitten. Deze harde schijf is in een echt organisme het DNA. Dit moet worden omsloten door een celmembraan, zodat het een cel wordt. Een andere belangrijke eigenschap is dat de cel moet kunnen groeien en delen. Ten slotte moet de cel energie tot zich kunnen nemen en verbruiken. “Dit is de tweede hoofdwet van de thermodynamica: als er geen energie wordt toegevoegd en omgezet, bijvoorbeeld in de vorm van licht (fotosynthese) of voedsel, zou de cel vervallen naar chaos en doodgaan”, zegt Dekker.

“Ook belangrijk is de mogelijkheid om Darwiniaanse evolutie te ondergaan”, voegt chemicus Sijbren Otto van de Rijksuniversiteit Groningen toe. Bij het kopiëren van zichzelf moeten er foutjes (mutaties) kunnen insluipen, die in een bepaalde omgeving kunnen leiden tot evolutie.

Als je een synthetische cel wilt maken, moet je dus allereerst iets hebben wat dienst doet als informatiedrager. De beste keuze hiervoor is DNA, net als in de natuur, want DNA bouwen, kunnen we al als de beste. En niet alleen maar met de basen adenine, thymine, guanine en cytosine (afgekort A, T, G en C), die standaard het framework van DNA vormen, maar ook met basen die beginnen met andere letters van het alfabet. Tot wel tien soorten basen zijn al getest.

### Zeepbelcel

De tweede stap om leven te bouwen, is het maken van een afscheiding om de cel heen, een celmembraan, en de cel tot delen aan te zetten. Dit is waar Dekker nu aan werkt. “Wij maken op een chip liposomen, een soort zeepbellen. De buitenkant van die zeepbellen bestaat uit fosfolipiden: vetachtige moleculen met aan de ene kant

een waterafstotende groep en aan de andere kant een waterliefhebbende groep. De waterafstotende kanten van de moleculen gaan dicht op elkaar zitten, net als de waterliefhebbende groepen. Uiteindelijk krijg je dan een dubbele laag.”

En dat is niet het enige. Dekker en collega's hopen dat ze deze zeepbelcellen kunnen aanzetten tot delen.

“Daarvoor gebruiken we zogeheten FtsZ-eiwitten. Deze moleculen maken draadjes, filamenten genoemd, die een ring vormen aan de binnenkant rondom de evenaar van zo'n zeepbelcel. De truc is nu om de ringen steeds kleiner te laten worden, om zo te cel te laten splitsen in twee dochterzeepbellen. We zijn nu de eerste ringetjes aan het maken.”

Hoewel het project van Dekker nog maar in het beginstadium is, heeft hij al nagedacht over de inhoud van zijn delende zeepbelcellen. Ten eerste heeft de cel energie nodig om ringen te bouwen. Denk aan de motor van een auto: je kunt hem wel bouwen, maar je hebt ook nog brandstof nodig om hem te laten draaien. Daar heeft biochemicus Bert Poolman van de Rijksuniversiteit Groningen een idee voor, dat hij samen met Dekker ten uitvoer wil brengen. Hij zegt: “Levende cellen gebruiken het molecuul adenosinetrifosfaat (ATP) als belangrijkste energiebron. Dit wordt gecreëerd in mitochondriën, de energiecentrales van de cel, als gevolg van de verbranding van voedingsstoffen, zoals glucose. Hier zijn talloze ingewikkelde processen bij betrokken en veel eiwitten voor nodig.”

Dat kan volgens Poolman in een synthetische cel veel eenvoudiger worden gerealiseerd. “Wij maken gebruik van drie enzymen die het aminozuur arginine omzetten in ornithine (ook een aminozuur), ammonia en kooldioxide. Het bijzondere van deze omzettingroute is, dat wanneer deze reacties plaatsvinden in een afgesloten compartiment (de synthetische cel), er ATP wordt aangemaakt.”

Een voorwaarde voor dit proces is wel dat het afvalproduct ornithine wordt uitgescheiden. En dus bouwt Poolman in de celmembraan van zijn synthetische cel ook een zogenoemd transporteiwit in. Dit eiwit pompt ornithine naar buiten. “Het mooie is dat het transporteiwit tegelijkertijd arginine naar binnen pompt. Dat is handig, want dan blijft er ATP gevormd worden, zolang er voedsel (arginine) buiten de cel voor handen is.”

## Zelfreplicerende slierten

Een semisynthetische cel is dus te maken. Maar het gebruik van aminozuren, complexe onderdelen uit de natuur, is eigenlijk een beetje spieken. Kunnen we ook helemaal *from scratch* beginnen, door alleen kleine synthetische moleculen te gebruiken? Ja, denkt chemicus Sijbren Otto. Zijn onderzoek draait om zichzelf kopiërende slierten. Het begint allemaal met een bekersglas met simpele moleculen met een ring en een staart. Die staarten passen perfect op elkaar, zodat ze kunnen koppelen. De moleculen haken vanzelf in elkaar als ringen met zes, zeven of acht bouwstenen. En omdat de staarten zo mooi op elkaar passen, doen de ringen dat ook: zesring op zesring, zevenring op zevenring. De stapels worden torens, torens worden slierten. Als je roert, breken ze, maar al gauw gaan ze weer bouwen. Uiteindelijk krioelt het in de bekersglazen van de zelfreplicerende slierten. En het bijzondere is: door meerdere soorten bouwstenen toe te voegen, ontstaan er mutaties. Die zorgen er bijvoorbeeld voor dat slierten extra goed of juist niet kunnen groeien, of dat het bouwsel heel ingewikkelde vormen krijgt.

Otto is nu aan het kijken of het muteren van de slierten ook kan worden gestuurd door selectiedruk toe te voegen, een van de drijfveren achter evolutie. “We hopen te zien dat onder bepaalde omstandigheden de slierten sommige bouwstenen vaker zelf inbouwen, omdat ze voordeel bieden in die omgeving. Een voorbeeld is het oplosmiddel. Als je aan water trifluorethanol toevoegt, krijg je een overgang van achtringen naar zesringen. Het omgekeerde gebeurt als je weer terug gaat naar puur water.”

Daarnaast zou Otto een stofwisseling willen inbouwen, zodat de replicerende moleculen (de replicatoren) de bouwstenen die ze niet rechtstreeks kunnen gebruiken, omzetten in bruikbare bouwstenen. “We zijn nu zo ver dat deze replicatoren bepaalde moleculen in andere moleculen kunnen omzetten, maar met die moleculen kunnen ze nog geen nieuwe slierten bouwen. Daar moeten we nog verder aan sleutelen.”

## Sliertmembranen

De slierten kopiëren zichzelf nu nog vrolijk in een reageerbuis, maar zou je ze ook in een afgesloten compartiment kunnen stoppen? Jazeker, Otto onderzoekt zelfs de optie om dezelfde ringmoleculen een primitief celmembraan te laten vormen. “We kunnen de moleculen zo aanpassen dat ze geen slierten, maar membranen

maken. Je verandert de omstandigheden dan zo, dat de moleculen het fijn vinden om een ronde cel te bouwen.” Het zou zelfs geen probleem zijn om DNA in zo’n cel te stoppen. “Een gecontroleerde celdeling zal daarentegen wel een grote uitdaging zijn. Hoe krijg je het voor elkaar dat de inhoud zich netjes verdeelt, en niet bijvoorbeeld het DNA in de ene en de eiwitten in de andere dochtercel terecht komen? Dat is een vraag voor de toekomst”, vertelt Otto.

Op de vraag wat we kunnen met deze kunstmatige cellen, antwoordt Otto dat we zo kunnen zien hoe de ingewikkelde machinerie van het leven zich heeft kunnen vormen. Hoe je van niet-levende moleculen naar leven komt. “En dat is misschien wel de grootste vraag die er is.”

Als je leven in het lab kunt maken, weet je dus iets meer over het ontstaan van leven. Maar kun je met de kunstmatige cel zelf nog iets? Jazeker, vertelt Dekker. “Je zou synthetische cellen medicijnen kunnen laten afleveren op de juiste plekken in het lichaam. Dat gebeurt nu ook met genetisch gemodificeerde cellen, maar met cellen die je zelf hebt gebouwd kan dit waarschijnlijk veel gecontroleerder en efficiënter gebeuren. Ook kun je denken aan synthetische cellen die broeikasgassen uit de lucht vissen en omzetten in iets nuttig. Of je bouwt een levende zonnecel. Noem maar op. Je kunt wel zeggen: *the sky is the limit*.”

## De planeet overnemen?

Kunstmatige cellen gaan dus een gouden toekomst tegemoet. Toch zijn genoeg mensen huiverig voor het scheppen van leven in het lab. Wat zijn hun bezwaren? De kritiek komt volgens Dekker van twee kanten: de groene en de religieuze hoek. “Vanuit de groene hoek denken mensen: natuurlijk is goed en synthetisch niet. Zij maken zich al zorgen over genetische modificatie van graan. Diezelfde sentimenten kunnen opspelen als je leven gaat maken. Religieuze mensen willen dat je niet voor God speelt. Maar ik denk dat het onze taak als mens is de mogelijkheden die in de natuur liggen, te onderzoeken en te gebruiken.”

Verder speelt angst ook een rol bij sommige mensen. “Je zou iets kunnen maken dat de planeet overneemt en de mens onderwerpt, is dan het idee”, zegt Otto. “Zelf maak ik me er niet druk om. De levende dingen die wij willen maken, zijn erg primitief en ontberen onderdelen die levende organismen wel hebben, waardoor de overlevingskansen buiten het lab nihil zijn.” Dekker voegt daar nog aan toe: “We maken de cellen van grond af aan zelf, dus we kunnen het goed in de hand houden. We kunnen ook allerlei veiligheidsklepjes inbouwen.”

De onderzoekers zijn het erover eens dat de synthetische cel er hoe dan ook gaat komen. Maar wanneer precies is onduidelijk. Dekker: “De bottleneck is het met elkaar samenhangen van al die verschillende processen. Iedere onderzoeksgroep doet zijn ding, maar om te zorgen dat dit allemaal tegelijkertijd bij elkaar gebeurt, waarbij de processen elkaar beïnvloeden, vormt een complexiteit die ons op dit moment nog te boven gaat. Maar stapje voor stapje gaan we vooruit.”

Daar sluit Otto zich bij aan, al voegt hij eraan toe: “Het leven heeft er miljoenen jaren over gedaan om te komen tot wat het nu is. Zelfs de simpelste bacterie is enorm geavanceerd. Die maken we niet zomaar even na. Maar ik denk dat er met veel simpelere molecuulmengsels iets valt te maken dat wel degelijk de essentie van leven bevat”

En als we eenmaal leven hebben gemaakt, kunnen we echt zeggen dat we alles kunnen maken in het lab.

## Bottomline

- 1) Je kunt een levende cel namaken door biologische bouwstenen te gebruiken (semisynthetisch) of door alle onderdelen volledig synthetisch te maken.
- 2) Semisynthetische cellen kunnen bestaan uit een klein stukje DNA, een manier om energie te produceren en een vorm van celdeling.
- 3) Wetenschappers willen door het scheppen van kunstmatig leven te weten komen hoe het leven ooit is ontstaan. Ook zijn er praktische toepassingen, zoals in de geneeskunde en energieproductie.

**Marysa van den Berg** is wetenschapsjournalist met een biofarmaceutische achtergrond. Voor dit artikel sprak zij met biofysicus prof. dr. Cees Dekker (TU Delft), chemicus prof. dr. Sijbren Otto (RUG), biochemicus prof. dr. Bert Poolman (RUG), organisch-chemicus prof. dr. Ben Feringa (RUG) en geneticus prof. dr. Jack Szostak (Harvard University).

Ga voor links met meer informatie naar [www.kijkmagazine.nl/artikel/xxx](http://www.kijkmagazine.nl/artikel/xxx)

[Weetjesbalk](#)

## **Leven op aarde**

### **4 miljard jaar geleden**

Het leven op aarde ontstaat uit levenloze materie, iets wat de mens nog altijd niet heeft kunnen nabootsen.

### **1897**

Eerste bewijs dat biochemische reacties ook buiten de cel kunnen plaatsvinden. Dit vormt een opstap naar de bouw van zulke processen in een synthetische cel.

### **Midden 20e eeuw**

Synthetische membranen worden voor het eerst succesvol gebruikt in industriële processen.

### **1972**

De synthese van het eerste complete gen, een gist-RNA-molecuul, door de Indiaas-Amerikaanse biochemicus en Nobelprijswinnaar Har Gobind Khorana.

### **1991**

Deense biochemici ontwikkelen het eerste DNA-molecuul met een ruggengraat die uit een eiwit bestaat: PNA.

### **2002**

Het eerste synthetische virus wordt gecreëerd, een kopie van het poliovirus, met negen genen. Omdat het een virus is, geldt het niet als 'leven'.

### **2003**

Met de oprichting van het bedrijf DNA 2.0 komt de commerciële DNA-synthese op. Stuur je genetische code op en het wordt voor je gemaakt.

### **2004**

De eerste duurzame eiwitsynthese in een synthetische cel, met een groen fluorescerend eiwit en een eiwit dat voedingsstoffen naar binnen pompt. De cel kan zichzelf vier dagen onderhouden.

### **2010**

De eerste synthetische bacterie, Synthia, ziet het levenslicht. Het is een kopie van *Mycoplasma genitalium*, een van de organismen met het minste DNA.

### **2014**

Het eerste leven met onnatuurlijke DNA-bouwstenen wordt gemaakt. Wetenschappers bouwen twee alternatieve basen in het DNA van een E. coli-bacterie.

### **2016**

De eerste minimale synthetische bacterie is een feit: JCVI-syn3.0. Hij is gebouwd met *Mycoplasma mycoides* en heeft 473 genen.

### **2016**

Onderzoekers ontwikkelen een route om in een synthetische cel koolstofdioxide om te zetten in suikers. Zo zou CO<sub>2</sub> uit de lucht kunnen worden gehaald.

## Specs

Vergelijking tussen een biologische cel en de toekomstige semisynthetische en volledig synthetische cel

	<b>Biologische cel</b>	<b>Semisynthetische cel</b>	<b>Volledig synthetische cel</b>
<b>Opslagmedium</b>	DNA simple moleculen	DNA, DNA met alternatieve basen, PNA of RNA	Zelfreplicerende
<b>Productie functionele moleculen (zoals eiwitten)</b>	Met RNA- en eiwitmachinerie hoeveelheden RNA en eiwitten	Zelfreplicerende moleculen vervullen zelf de functies	Met minimale
<b>Replicatie opslagmedium</b>	Zelfreplificatie	Met eiwitmachinerie	Met minimale hoeveelheden eiwitten
<b>Celdeling</b>	Met eiwitmachinerie membraan	Met ringen van bijvoorbeeld FtsZ-eiwitten	Zelfreplicerend
<b>Energievoorziening</b>	ATP-productie met eiwitmachinerie arginine uit onithine te maken	?	ATP-productie door bijvoorbeeld

Met van elk type cel een mooi plaatje dat de onderdelen aangeeft.

In tabel:

	<u>Biologische cel</u>	<u>Semisynthetische cel</u>	<u>Volledig synthetische cel</u>
<u>Opslagmedium</u>	<u>DNA</u>	<u>DNA, DNA met alternatieve basen, PNA of RNA</u>	<u>Zelfreplicerende simple moleculen</u>
<u>Productie functionele moleculen (zoals eiwitten)</u>	<u>Middels RNA- en eiwitmachinerie</u>	<u>Middels minimale hoeveelheden RNA en eiwitten</u>	<u>Zelfreplicerende moleculen vervullen zelf de functies</u>
<u>Replicatie opslagmedium</u>	<u>Middels eiwitmachinerie</u>	<u>Middels minimale hoeveelheden eiwitten</u>	<u>Zelfreplificatie</u>
<u>Celdeling</u>	<u>Middels eiwitmachinerie</u>	<u>Middels ringen van bijv. FtsZ-eiwitten</u>	<u>Zelfreplicerende membraan</u>
<u>Energievoorziening</u>	<u>ATP-productie middels eiwitmachinerie</u>	<u>ATP-productie door bijv. arginine uit onithine te maken</u>	<u>?</u>

## Expert opinion

### Organisch chemicus en Nobelprijswinnaar Ben Feringa (RUG)

“Het maken van echt leven is de grootste uitdaging die je maar kunt bedenken. We zijn perfect in staat een Boeiing te bouwen met drie miljoen onderdelen en hij kan goed vliegen. Maar een Boeiing is geen duif die continu zijn vliegpatroon haarscherp aanpast en daarnaast ademt, zichzelf repareert, voortplant en evolueert. Een eeuw na het bouwen van de eerste Boeiing zijn we nog altijd niet in staat om zelfs maar een onderdeel van een duif na te bouwen. Toch denk ik dat de chemische potentie er is. Ik denk dat het maken van een echte synthetische cel binnen vijftig jaar mogelijk is.”

## Drie vragen

## **Aan geneticus en Nobelprijswinnaar Jack Szostak (Harvard University)**

### **1. U werkt aan het bouwen van een protocel, een primitieve cel zoals die voorkwam op de jonge aarde. Wat gebruikt u als 'harde schrijf' van zo'n cel?**

“Onze groep werkt voornamelijk met RNA, een neefje van DNA dat alle informatie bevat die de cel nodig heeft om een eiwit aan te maken. We geloven dat RNA een mogelijke voorloper kan zijn geweest van DNA. Momenteel zijn we bezig het chemische proces uit te werken dat maakt dat RNA zich zonder hulp kan kopiëren. Het belangrijkste obstakel is de bron van chemische energie die nodig is voor RNA-replicatie, maar ik ben optimistisch dat het binnen enkele jaren gaat lukken.”

### **2. Heeft de protocel die u wilt maken ook een celmembraan?**

“Jazeker, we maken die van vetzuren. Blaasjes gemaakt van deze vetzuren kunnen door verandering in de omgeving of onderlinge competitie vrij simpel worden aangezet tot groeien en delen. De moeilijkheidsgraad van het maken van een primitieve cel zit hem dan ook voornamelijk in de genetische component, RNA, en diens replicatie.”

### **3. Wat is het uiteindelijke doel van uw onderzoek?**

“Een simpele protocel bestaande uit zelfreplicerende RNA-moleculen binnen zelfreplicerende blaasjes van vetzuren zou in de juiste omgeving van voedingsstoffen en energie moeten gaan evolueren. Dat is wat wij willen zien: het allereerste begin van Darwiniaanse evolutie.”