



Verslag van de vierde lezing van het programma 2018- 2019 op dinsdag 8 Januari 2019

Stapje voor stapje leven creëren

Bert Poolman

Universiteit Groningen, Biochemie, Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology
Instituut & Centrum voor Synthetische Biologie

Het is misschien wel de meest fundamentele vraag die de wetenschap zich kan stellen: hoe is het leven ontstaan? De aarde zelf is zo'n 4,5 miljard jaar geleden gevormd, en het leven zoals we dat nu kennen heeft een evolutie van miljarden jaren doorgemaakt. Eerst was er geen leven op aarde, nu wel. Maar hoe en wanneer het precies ontstaan is, is nog altijd een open vraag. Ooit moet er een soort 'oersoep' geweest zijn waarin alles begonnen is. Prof. Bert Poolman van de Rijksuniversiteit Groningen ging in zijn indrukwekkende lezing van 8 januari jl. voor het Wageningse Natuurwetenschappelijk Gezelschap in op de vraag of wij zelf, op een synthetische manier, leven zouden kunnen maken. Met andere woorden: kunnen wij uit niet-levende materie iets 'levends' in elkaar zetten? Kunnen wij 4 miljard jaar evolutie overslaan en bijvoorbeeld zelf, om te beginnen, levende cellen maken uit moleculaire componenten?

Al in de eerste zin van zijn verhaal gaf hij het antwoord: nee. Althans, nog niet. "We weten nog niet hoe dat moet, al komen we wel stapje voor stapje verder." Maar het gaat langzaam, want de vragen zijn legio: wat is 'leven' precies, hoe complex is het, ook in zijn allereenvoudigste vorm, welke bouwstenen zijn er nodig, hoe zet je die in elkaar en vooral: hoe zorg je ervoor dat ze samen ook als een echt organisme functioneren, dus in ieder geval groeien en zich vermenigvuldigen? Lachend vertelde hij dat zijn schoonvader ooit een interview met hem las waarin hij dat uitlegde, en dat die vervolgens verzuchtte: "Het schiet niet echt op hè?"

Er is veel onderzoek gedaan naar de oorsprong van het leven. Poolman haalde het beroemde experiment van Stanley Miller en Harold Urey aan, dat aantoonde dat organische verbindingen kunnen ontstaan door eenvoudige fysische processen met anorganische bouwstenen. Het experiment bootste de omstandigheden na die op aarde heersten voordat er leven ontstond. Denk hierbij bijvoorbeeld aan vulkaanuitbarstingen waarbij via scheikundige reacties organische bouwstoffen ontstonden die leven mogelijk maken. Miller en Urey stelden een mengsel van toen al aanwezige stoffen als CO₂, N₂, H₂S en SO₂ bloot aan elektrische ontladingen, die de blikseminslagen van de vroege aarde voorstelden. Daarbij ontstonden onder andere aminozuren. Daarmee was een

begin gemaakt met het in een laboratorium creëren van een van de componenten van leven, of in ieder geval: van het ontrafelen van wat er nodig is om ooit uit niet-levende componenten 'leven' te kunnen maken. Immers, eiwitten, scheikundige ketens van aminozuren, zijn belangrijke bestanddelen van levende wezens. Een cel maakt eiwitten door aminozuren aan elkaar te klikken, in een volgorde die afgelezen wordt van het DNA.

Maar voor het maken van levende cellen is meer nodig. Om zichzelf te kunnen vermenigvuldigen gebruiken organismen DNA- en RNA-moleculen. De bouwstenen daarvan zijn nucleotiden, bio-organische verbindingen die een belangrijke regulerende functie in het metabolisme van de cel hebben. Zo speelt het nucleotide ATP een belangrijke rol bij de leverantie van de energie die een cel nodig heeft om te groeien en zich te delen. Wat dat vermogen tot vermenigvuldigen betreft, gaf Poolman een wel erg opvallend voorbeeld van zomaar een bacterie. Stel dat die bacterie zich iedere 20 minuten verdubbelt, en dat die bacterie een gewicht heeft van 10^{-15} kg (het is een reëel voorbeeld). Dan zou die bacteriekolonie, bij ongeremde groei, na 44 uur, dus binnen twee dagen, een gewicht hebben van 6×10^{24} kg. Op Poolmans vraag aan de zaal waar dat getal aan deed denken, bleef het stil. Maar het antwoord was verrassend: dat is precies het gewicht van de aarde.

Vooralsnog is de wetenschap er nog niet in geslaagd op synthetische wijze een levende cel te maken, dus een cel die functioneert en zichzelf deelt en vermenigvuldigt. Reproductie van cellen gebeurt via DNA, maar hoe complex is dat DNA? Het eenvoudigste organisme, een bacterie, telt 186 genen. Het DNA van de mens telt 25.000 genen, maar er zijn planten, zoals de komkommer, die er nog meer hebben. De eenbes (*Paris japonica*) heeft zelfs vijftig keer zo veel DNA als de mens. Onderzoekers zijn al redelijk gevorderd bij de chemische synthese van DNA. Ze kunnen al kleine ketens van basenparen maken, aan elkaar plakken en in een levende cel van een bacterie brengen om zich daar te vermenigvuldigen. "Zo kunnen we hele chromosomen maken, ook van de mens," zei Poolman.

De Amerikaan Craig Venter (in 2007 op de cover van Newsweek afgebeeld met als tekst: *Playing God*) was de eerste onderzoeker die een genoomtransplantatie uitvoerde. Het lukte hem om het eigen DNA van een bacterie te vervangen door een volledig synthetische streng, in de vorm van een exacte kopie van het DNA van een nauw verwante bacteriesoort. In het laboratorium bouwde Venter het genoom na van de bacterie *Mycoplasma mycoides*. Dat bouwde hij in in een 'leeggehaalde' cel van *Mycoplasma capricolum*, die daarna niet alleen tot leven kwam en zichzelf vermenigvuldigde, maar ook alle eiwitten van de oorspronkelijke *mycoides*-bacterie ging produceren.

Een ander probleem dat menselijke 'celmakers' moeten overwinnen is de inwendige druk die een celwand aan moet kunnen. Die varieert bij veel soorten van 3 tot maar liefst 25 atmosfeer. In totaal bevat een cel van, bijvoorbeeld, de bacterie *Escherichia coli* zo'n 3 miljoen componenten. Poolman vergeleek dat met het aantal componenten

waaruit een Boeing 747 is opgebouwd: 6 miljoen. "Maar van een Boeing hebben de bouwers een blauwdruk die precies laat zien hoe hij in elkaar gezet moet worden. Van een cel hebben we dat niet. We kennen wel de moleculaire componenten waaruit een cel bestaat, maar weten nauwelijks iets van de interacties en de dynamiek van de duizenden reacties die in een cel plaatsvinden. Poolman: "De complexiteit van het leven zit dan ook niet zozeer in het aantal genen van een organisme, maar in het grote aantal interacties dat eiwitten en andere moleculen in de cel met elkaar kunnen aangaan."

Voor levende cellen is het essentieel dat ze hun volume goed kunnen regelen. Wanneer cellen uitdrogen of juist te veel vocht bevatten verandert dat de condities binnen de cel, zoals zuurgraad of de dichtheid aan grote moleculen zoals eiwitten en nucleïnezuren (de 'drukte' in de cel). Ook de studie van het celmembraan is een belangrijk onderdeel van het werk van Poolman, die onder andere onderzoek doet naar de dynamiek en structuur van biologische membranen. Membranen bestaan uit fosfolipiden en reguleren het in- en uitgaande transport van een cel, dus de wijze waarop bijvoorbeeld aminozuren de cel ingebracht worden, en afvalstoffen eruit gehaald. Dat gebeurt via tal van 'transporters' die met twee 'kaken' (als een soort pac-man) stoffen ophappen en door het membraan in of uit de cel transporteren, zoals Poolman op een animatie liet zien.

Het uiteindelijke doel van het onderzoek is om bottom-up nieuwe levende systemen op te bouwen, wat resulteert in een beter begrip van het leven en veelbelovende toepassingsmogelijkheden. Er moet nog veel gebeuren voordat het zo ver is. Poolman vergeleek het met het bouwen van een auto: "Het eerste exemplaar dat we bouwen zal een primitief soort auto zijn, zoals een T-Ford, met niet meer dan een motor en een stoel. Er moet nog heel wat gebeuren voordat we een moderne auto, met spiegels, stoelverwarming, een automatische versnellingsbak en andere toeters en bellen kunnen bouwen."

Voorlopig is de wetenschap nog druk bezig om te proberen te begrijpen hoe een cel met al die verschillende componenten in elkaar zit en functioneert. Maar hoe meer we te weten komen, hoe sneller het onderzoek verder verloopt. "De ontwikkelingen in de synthetische biologie zijn spectaculair," zei Poolman. "Het sequensen (uitlezen) van DNA gaat nu een miljard keer sneller dan 15 jaar geleden, tegen een fractie van de kosten. De ontwikkelingen gaan steeds sneller, en over een paar jaar zijn we - denk ik - veel verder dan we ooit hadden gedacht."

Dat neemt niet weg dat Poolman nog meer haast wil maken met zijn onderzoek. Is het niet om zijn financiers tevreden te stellen, dan toch om zijn schoonvader duidelijk te maken dat hij best wel opschiet.