

THEO WOBBS

Synthetische biologie: sleutelen aan het leven Een vraaggesprek met Bert Poolman

In een boek over nanotechnologie is een bijdrage over synthetische biologie goed op zijn plaats. Er zijn ondanks duidelijke verschillen, overeenkomsten te noemen en er zijn zelfs raakvlakken tussen beide wetenschapsgebieden. Bert Poolman, die van huis uit biochemicus is, maar zich vooral bezig houdt met de moleculaire en cellulaire biologie, laat in een informatieprospectus over zijn afdeling zien dat synthetische biologie een snel opkomende discipline is op het scheidingsvlak tussen ingenieurswetenschappen en biologische, chemische en fysische wetenschappen. Het prospectus laat zien dat het in de synthetische biologie niet alleen om fundamentele wetenschap gaat maar ook om praktische toepassingen van de vruchten van die wetenschap. Het uiteindelijke doel is het opnieuw ontwerpen van een cellulair systeem of van nieuwe functionele mogelijkheden ervan en van op biomoleculen geïnspireerde apparaten. Dan gaat men er dus vanuit dat de synthetische biologie mogelijkheden ziet in het ontwerpen van structuren, die op basis van biologische eigenschappen een activiteit vertonen die ingezet kan worden voor een nog nader te bepalen doel.

De definitie van synthetische biologie die in Nederland door deskundigen op dit gebied wordt gehanteerd, is afkomstig van een Europese expertgroep. De omschrijving in het Engels is als volgt: *'Synthetic biology is the engineering of biology: the synthesis of complex, biologically based (or inspired) systems, which display functions that do not exist in nature. This engineering perspective may be added at all levels of the hierarchy of biological structures – from individual molecules to whole cells, tissues and organisms. In essence, syn-*

thetic biology will enable the design of "biological systems" in a rational and systematic way'.¹ Daarbij zij aangetekend dat 'engineering' hier de betekenis van ontwerpen en creëren van nieuwe functies heeft. Op dit moment zijn er nog niet veel toepassingen van dit nieuwe wetenschapsgebied, anders dan het grootschalig 'verbouwen' van micro-organismen, waarbij de cellen worden aangezet tot het maken van ingewikkelde moleculen die op andere wijze niet of moeilijk zijn te verkrijgen. Het bekendste voorbeeld is de synthese in een 'verbouwde' gist van een voorloper van het antimalariamedicijn artemisinine, onderzoek dat is uitgevoerd door de groep van Jay Keasling en onder andere gefinancierd door de Gates Foundation.² De verwachting is dat het op deze wijze geproduceerde artemisinine een factor tien goedkoper is dan wanneer het moet worden gewonnen uit de plant *Artemisia annua*. De theoretische mogelijkheden van de synthetische biologie zijn zo groot, dat ingewijden van oordeel zijn dat binnen een vijftal jaren andere toepassingen beschikbaar kunnen zijn.³

De synthetische biologie is dus een nieuwe wetenschap waarvan de benaming overigens al dateert uit het jaar 1974 en toen werd geïntroduceerd door de Poolse geneticus Waclaw Szybalski.⁴ De mogelijkheden voor het uitwerken van de gedachte waren echter op dat moment niet aanwezig. In de loop van het laatste decennium van de vorige eeuw slaagde men er echter in genoomsequenties van organismen vast te stellen, wat in 2003 leidde tot de opheldering van het genoom van de mens. Door de ontwikkeling van de technologie om dit mogelijk te maken, zoals de moleculaire biologie en bio-informatica, kwamen er zoveel kennis en analytische 'tools' beschikbaar dat het ook reëel was de gedachte van de synthetische biologie verder te ontwikkelen. De term synthetische biologie is pas gemeengoed geworden vanaf het jaar 2000. De aanzet ertoe werd min of meer gegeven door een publicatie in 1999 van Leland Hartwell en medewerkers in *Nature*, waarin de auteurs het idee van modulaire opbouw van cellen ontwikkelden, dat wil

zeggen modules met elk een speciale opbouw en functie, maar waarvan de moleculaire opbouw niet direct de functie voorspelt.⁵ Als voorbeelden daarvan zijn modules voor eiwitsynthese, of die voor glucoseafbraak (glycolyse) of de ‘cellulaire machinerie’, zoals ze het aanduiden, die ervoor zorgt dat een celdeling netjes verloopt. Deze modules zijn ook al in het laboratorium *in vitro* geproduceerd. Wat het artikel, zeker in die tijd, een prikkelende dimensie geeft is de opmerking: ‘*Finally, the notion of function and functional properties separates biology from other natural sciences and links it to synthetic disciplines such as computer science and engineering*’.⁶ Ook het gebruik van de term ‘machinerie’ als metafoor laat zien dat er afstand wordt genomen van de biologie zoals die bij de leek bekend staat. Sindsdien zijn er vele ontwikkelingen geweest en heeft de synthetische biologie vaste grond onder de voeten gekregen en zich ontpopt als een veelbelovende wetenschap. Met recht kan zij op dit moment een technowetenschap genoemd worden, omdat het wetenschap is in dienst van technologie, met het doel ‘producten’ te ontwikkelen die uiteindelijk maatschappelijk bruikbaar zijn. Hier is de wetenschap niet meer alleen op zoek naar de waarheid, wat altijd haar doel is geweest, maar wordt zij in dienst gesteld van een toepassing. Hiermee is tegelijkertijd aangegeven dat de synthetische biologie de klassieke biologie is ontstegen en dat zij inderdaad eerder bij de computerwetenschappen en ingenieurwetenschappen ondergebracht kan worden. Als een convergerende wetenschap past zij daarom zeker in een boek over nanotechnologie.

Om een beter inzicht te krijgen in dit veelbelovende kennisgebied is Bert Poolman een aantal vragen gesteld. Hierna volgt een weergave van het gesprek.

Hoe is de relatie van de synthetische biologie met de nanotechnologie te omschrijven?

Er zijn duidelijke verschillen te noemen maar ook raakvlakken. Nanotechnologie is een wetenschap die zich bezig

houdt met materie op de nanometer schaal (0,1-100 nanometer; een nanometer is een miljardste meter). Het gaat daar om de bestudering van de eigenschappen van afzonderlijke moleculen en productie ervan zodat ze toepasbaar gemaakt kunnen worden. Er worden dan moleculen samengebracht in een structuur met nieuwe eigenschappen. In de synthetische biologie gaat het om het *engineeren* van levende cellen of daarvan afgeleide complexe systemen met moleculaire structuren op de nanometer schaal als eiwitten, lipiden en nucleïnezuren of combinaties ervan.⁷ Er wordt gebruik gemaakt van eigenschappen die biologische systemen al hebben, en die al dan niet aangepast kunnen worden. De structuren worden veelal niet *de novo* gemaakt, maar er wordt gebruik gemaakt van de unieke eigenschappen van al bestaande werkzame cellulaire componenten van bijvoorbeeld een bacterie of een schimmel of plant. Met deze technologie zouden bijvoorbeeld nieuwe diagnostische modaliteiten (biosensoren) kunnen worden gemaakt. Dit vakgebied waarbij onderdelen van levende cellen worden gecombineerd met niet-natuurlijke materialen wordt vaak aangeduid als de bionanotechnologie, een wetenschap die de toepassingen bestudeert van biomoleculen. Het gaat om biologische moleculen die op heel kleine schaal kunnen functioneren, bijvoorbeeld voor het ontdekken van een andere stof waarmee zij van nature een biochemische affiniteit hebben of waarmee die affiniteit kunstmatig wordt gecreëerd. Ze zouden onder andere *in vitro* als biosensoren gebruikt kunnen worden. Bijvoorbeeld een apparaat dat de glucosespiegel bij diabetespatiënten kan bepalen of de aanwezigheid van drugs in speeksel.³ Maar ook *in vivo* zijn toepassingen te bedenken als het geschikt maken van biologische moleculen of cellen of delen ervan om contact te maken met de anorganische wereld, bijvoorbeeld met nanotechnologisch geproduceerde structuren.

Als er over synthetische biologie gesproken wordt, ontdekken we dat we gebruik maken van eigenschappen van biologische systemen die onderdeel uitmaken van bijvoorbeeld een cel. De cel is heel lang beschouwd als de kleinste eenheid die leven bezit. Maar als we kijken naar de samenstellende eenheden van de cel, die we modules kunnen noemen zoals dat door Hartwell werd gedaan, dan komt de vraag op ons af: waar ligt de grens tussen levende en dode materie? Hoeveel passende modules moeten we bij elkaar doen om van leven te kunnen spreken? Hoe ver kun je een auto demonteren totdat je niet meer van een auto kunt spreken of omgekeerd, hoeveel onderdelen moet je bij elkaar doen om een auto te hebben?

Het is nog niet zo lang geleden (de jaren dertig van de vorige eeuw) dat wetenschappers van naam van oordeel waren dat het leven niet viel te verklaren. De bekende atoomfysicus Niels Bohr bijvoorbeeld behoorde daartoe. Erwin Schrödinger echter postuleerde in 1944 dat biologische eigenschappen herleid kunnen worden tot op fysica gebaseerde eigenschappen. Een beperkt aantal atomen kon een zo groot aantal biologische mogelijkheden geven, dat het daarmee mogelijk zou moeten zijn de informatie van leven vast te leggen. Schrödinger dacht destijds dat die informatie gelegen was in de structuur van eiwitten. We weten intussen dat in biologische organismen nucleïnezuren (DNA en RNA) als informatiedrager worden gebruikt; met een combinatie van vier nucleotiden is het mogelijk een genoom te vormen dat een organisme levend doet zijn.⁸

Theoretisch zou een samenstel van afzonderlijke eenheden een zodanige functie kunnen krijgen, dat we van leven spreken. Net zoals je van een auto kunt spreken als je een aantal wezenlijke onderdelen in goede volgorde in elkaar zet. Maar leven zoals we dat in de natuur aantreffen, moet aan een reeks eisen voldoen willen we het zo noemen. Daar behoort bijvoorbeeld ook reproductie door genduplicatie bij en de eigenschap te kunnen muteren of de weerstand tegen entropie. Dus een reeks van eigenschappen die niet zo gemakkelijk zijn te ‘produceren’ op dit moment. Maar

we kunnen al wel zodanig ‘knutselen’ dat celmembranen ontstaan met tal van transport en signaaloverdracht functies of structuren die energie maken. Toch is dat bij elkaar nog geen leven. De complexiteit van leven is zo groot dat wij daar op dit moment nog geen verklaring voor hebben. Hoe worden bijvoorbeeld de talloze eigenschappen in een cel georchestreerd? Maar misschien is het in de toekomst mogelijk inderdaad een systeem te ontwikkelen, op te bouwen uit ‘zelf gefabriceerde’ elementen, dat de basiseigenschappen van leven wel heeft. De vraag is dan natuurlijk: wat willen we ermee bereiken? De synthetische biologie heeft tot doel kennis te ontwikkelen door het (her)ontwerpen, modelleren en (ver)bouwen van biologische systemen en ‘producten’ te fabriceren die toepasbaar kunnen zijn in de samenleving.

Dus men probeert organismen te ontwikkelen die inderdaad, om de metafoor van de auto te gebruiken, ‘uitgeklede auto’s zijn’ maar wel als zodanig kunnen functioneren, in de zin dat ze een product leveren dat van te voren was gepland?

Ja, men probeert levende ‘minimale cellen’ te maken met een minimaal gesynthetiseerd genoom dat in staat is te groeien maar verder niet veel extra functies heeft en dus alleen onder specifieke omstandigheden in het laboratorium kan overleven. Dat kan op twee manieren gebeuren: ‘top-down’ of ‘bottom-up’. Met de ‘top-down’ benadering ontdoet men bestaande cellen van niet-essentiële elementen, totdat men bij het beoogde minimale organisme uit komt, waarin vervolgens bijgebouwd kan worden. Bij de ‘bottom-up’ benadering gebruikt men elementen uit de cel maar ook synthetische componenten en probeert in de reactorbuis meer en meer complexe systemen te maken, uiteindelijk mogelijk resulterend in leven. Hoewel de ‘top-down’ benadering voortbouwt op de beperkingen van het bestaande leven (dus een beperkt aantal bouwstenen waaruit eiwitten en membranen zijn opgebouwd), is deze benadering eenvoudiger en liggen toepassingen eerder in het

verschiet. Bij de ‘top-down’ benadering zijn de mogelijkheden in principe onbeperkt, maar vooralsnog is het een lange weg te gaan voor het maken van een levende cel.

We lezen tegenwoordig over ‘biobricks’. Dit is een term die de indruk wekt of de synthetische biologische structuren maakt door, net als bij de constructie van een bouwwerk, deze afzonderlijke biologische elementen bij elkaar te voegen.

Een biobrick is eigenlijk een mooi voorbeeld wat er in principe met synthetische biologie wordt bedoeld. Het is een standaard stukje DNA dat codeert voor een gen of bijvoorbeeld een stukje regel-DNA met een bekende nucleotidevolgorde dat nodig is om een ander stukje DNA (een gen) af te lezen en dus essentieel voor het produceren van een eiwit. Door dergelijke stukjes DNA te combineren wordt een soort regelsysteem gebouwd dat bepaalt waar en wanneer in de cel een eiwit wordt geproduceerd en hoeveel ervan wordt gemaakt. Dergelijke stukjes DNA kunnen in een reageerbuis worden gesynthetiseerd en vervolgens worden ingebouwd in een bacterie of ander type cel. Het idee is om met deze gestandaardiseerde en goed gekarakteriseerde biobricks eenvoudiger en sneller nieuwe toepassingen te kunnen realiseren, vergelijkbaar met in de bouw of elektronica waar standaarden, ontwerpprincipes, modulaire componenten gemeengoed zijn geworden. BioBricks™ is een handelsmerk en de stukjes DNA zijn in talloze variaties verkrijgbaar maar zijn ook met niet teveel moeite zelf te maken. Het principe is ontwikkeld door het Massachusetts Institute of Technology. Er bestaat een hele catalogus van reeds ontwikkelde ‘standard biological parts’ die gebruikt zouden kunnen worden in de synthetische biologie. Van al deze parts zijn de eigenschappen bekend zodat ze op maat voor iets bestemd kunnen worden.

Door deze afzonderlijke stukjes samen te voegen ontstaat een ‘device’, een biologische structuur die dus niet in de natuur voorkomt omdat zij is bedacht, en die ook weer, op basis van nieuwe eigenschappen een bepaalde functie

kan uitoefenen. Een combinatie van deze 'devices' noemt men een 'system' met nog weer andere complexere eigenschappen. Deze hiërarchische opbouw is te vergelijken met die in de industrie (een auto bestaat uit schroefjes en draadjes ('parts') die tesamen een onderdeel ('device') van een automotor kunnen vormen (een geheel van 'devices' zou je de motor kunnen noemen), maar ook met de opbouw van een menselijk of dierlijk lichaam: moleculaire bouwstenen, eiwitten, organellen, cellen, organen, lichaam. De complexiteit van het geheel wordt steeds groter en daarmee de mogelijkheden tot functioneren ook.

Wat zijn de instrumenten om synthetische biologie mogelijk te maken? We hebben te maken met een convergerende wetenschap en betekent dit dat de inbreng van andere vakgebieden cruciaal is?

Natuurlijk moet je over DNA kunnen beschikken dat de informatie heeft voor het product. Het gaat dan met name om synthetisch DNA. Dit kan tegenwoordig steeds gemakkelijker en zonder fouten worden gemaakt. Aanvankelijk waren de kosten van deze producten hoog maar gaandeweg is de prijs gedaald en het zal niet lang meer duren voordat hele lange DNA-sequenties voor redelijke prijzen aangeschaft kunnen worden. Daarnaast zijn BioBricks nodig die gestandaardiseerde informatie met zich dragen die bijvoorbeeld een productieproces kunnen aanzetten en kunnen stoppen. Hoewel meer en meer complexe systemen ontworpen en gebouwd kunnen worden, is verbetering of optimalisatie langs evolutionaire weg vooralsnog essentieel om nieuwe producten te maken. Deze ontwikkeling, die we 'directed evolution' noemen, heeft al belangrijke producten opgeleverd zoals het antikankergeneesmiddel taxol, de antibiotica cefalosporines en vitamine B₁₂, maar is ook toegepast bij het ontwikkelen van het al eerder genoemde antimariamedicijn artemisinine.

Een niet weg te denken factor is de bio-informatietechnologie die de software levert voor allerlei programma's die

de biologisch verkregen informatie opslaat, verwerkt en interpreteert. Met dit soort programma's kan in de vorm van modellen van tevoren worden bepaald of een uitkomst te verwachten is. Het is natuurlijk belangrijk zich te realiseren, dat al dit soort ontwikkelingen niet mogelijk zijn zonder gedegen kennis van de systeembioïogie, de wetenschap die de werking van moleculaire processen in hun onderling verband bestudeert. Biologische systemen zijn complex en de werking is, zoals ik al eerder zei, nog lang niet in alle opzichten volledig opgehelderd. Kortom, een samengaan van intrinsieke elementen en externe ondersteuning is noodzakelijk, waarbij ook de nanotechnologie en neurowetenschappen niet vergeten moeten worden. Daarbij is het mogelijk geworden de apparatuur zodanig te ontwikkelen, dat we steeds gevoeliger en preciezer kunnen meten (tot op het niveau van één enkele cel of zelfs één molecuul).

Zijn we gebonden aan in de natuur voorkomende structuren en eigenschappen of zouden er ook andere mogelijkheden zijn?

Er zijn inderdaad onderzoeksgroepen bezig die experimenteren met niet in de natuur voorkomende moleculen op basis van kunstmatig gemaakt DNA waarmee in principe een nieuwe, alternatieve genetische code valt te ontwikkelen. Dat zou de basis kunnen zijn voor de ontwikkeling van complexe cellulaire systemen. Tot nu toe vonden deze experimenten eigenlijk alleen *in vitro* plaats, maar er zijn ontwikkelingen *in vivo* waarbij de bestaande genetische code en de enzymsystemen die het DNA decoderen worden aangepast, waardoor niet-natuurlijke aminozuren in eiwitten worden ingebouwd. Recent verscheen in *Nature* een artikel van Engelse onderzoekers die het gelukt was in een bacterie een synthetisch gemaakt stukje DNA in te bouwen met een gedeeltelijk nieuwe genetische code.^{9,10}

Normaal coderen drie basen voor een aminozuur, in het experiment werden voor het maken van een eiwit ook codes op basis van vier basen toegepast. Hiermee was het mogelijk een in de natuur voorkomend eiwit *calmodulin* te

maken met 22 in plaats van 20 aminozuren. Naast de 20 natuurlijk-voorkomende aminozuren bevat het eiwit twee 'vreemde' aminozuren, die onderling met elkaar konden reageren, waardoor een meer compact en stabiel eiwit werd verkregen. Het uiteindelijke doel van dit soort ontwikkelingen is dat er bijvoorbeeld (therapeutische) peptiden en eiwitten (enzymen, de katalysatoren van de cel) met nieuwe functies en hogere stabiliteit worden gemaakt. Het is duidelijk dat computersimulatie technieken hier een belangrijke rol hebben. Op dit moment echter kunnen we in computermodellen nog niet goed overzien wat er gebeurt als er teveel vreemde aminozuren worden ingebouwd.

Hoe zit het met de veiligheid van de gesynthetiseerde organismen? Creëren we geen frankensteinmonsters die we niet meer in de hand kunnen houden? En wie is uiteindelijk de eigenaar van de vindingen?

Het is vanzelfsprekend dat we ons van mogelijke gevaren bewust zijn. Er zijn allerlei kanten van een nieuw vakgebied die bij de ontwikkeling ervan aandacht moeten krijgen. Ethische aspecten zijn daarvan maar één, maar er zijn ook juridische en maatschappelijk kanten aan de zaak. Voor de synthetische biologie zijn er in dit opzicht geen verschillen met de gentechnologie en de nanotechnologie die al veel langer in ontwikkeling zijn.

Een gevaar van het creëren van nieuwe organismen of levensvormen is natuurlijk dat ze ongewild uit het laboratorium ontsnappen en pathogeen zijn voor ander leven. Dit soort rampen wordt regelmatig dramatisch verbeeld in films. Maar er zijn ook scenario's mogelijk van opzettelijke verspreiding van ontworpen organismen door criminele organisaties of staten. Er wordt natuurlijk nagedacht over de slechte scenario's. Om aan dit soort problemen te ontkomen, worden op dit moment organismen zo geconstrueerd dat ze ophouden te bestaan indien ze buiten het milieu van het laboratorium terecht komen. We denken daarbij, om een voorbeeld te noemen, aan een lysisgen dat geacti-

veerd wordt bij lagere temperaturen. Komt een organisme, dat bij lichaamstemperatuur kan voortbestaan, in een milieu met kamertemperatuur dan zal het afsterven. In feite moeten we bedenken dat tal van pathogene organismen in de natuur voorkomen (en vrij voorhanden zijn), en dat de synthetische biologie zich bij uitstek leent voor het ontwerpen van systemen om dergelijke (micro)organismen te detecteren en verspreiding ervan in te perken. Maar het is duidelijk dat het veiligheidsprobleem vraagt om afspraken over beschikbaarheid van kennis, over veiligheidsrisico's, en misschien wel om het maken van nieuwe wetten.^{11, 12}

Wat moeten we met de claims van het intellectuele eigendom van een vinding? Wat zijn de gevolgen van patenten? We hebben gezien waar het toe heeft geleid in de elektronica-industrie: monopolies die alleen commerciële belangen nastreven. Daarom is er ook de catalogus van BioBricks opgericht als een onafhankelijke vrij toegankelijke informatiebron. Ongetwijfeld zullen we te maken krijgen met instituties die kennis op één of andere manier te gelde willen maken, vooral voor eigenbelang onder de dekmantel van het algemene belang. De bekende Amerikaanse bioloog Graig Venter heeft als wetenschapper en ondernemer bijvoorbeeld een patent op de Synthia, een minimale cel, maar ook op de synthetische genomen en het plaatsen ervan in cellen.³ Het is dus van groot belang dat de stappen in de ontwikkeling van een nieuw vakgebied worden begeleid door deskundigen die, vanuit een andere positie dan de wetenschapper zelf, kritische vragen kunnen stellen over de eventuele gevolgen van de gedane ontdekkingen.

Er zijn groepen die hun wenkbrauwen fronsen als ze geconfronteerd worden met technologieën die heel fundamenteel bezig zijn met het leven. Hoe kunnen we deze mensen tegemoet treden?

Het is in de loop der geschiedenis altijd zo geweest dat er groepen mensen of instituties waren die vaak op religieuze

gronden tegen een bepaalde ontwikkeling waren, of dat nu alleen in de vorm van gedachten was of als een daadwerkelijke ontwikkeling of vinding. Dat zal waarschijnlijk altijd zo blijven. Acceptatie treedt vaak pas op indien de nieuwe verworvenheden voor eigen voordeel kunnen worden aangewend, bijvoorbeeld als het gaat om eigen welzijn. Het is duidelijk dat het bezig zijn met het leven in haar fundamente het beeld oproept, dat de mens zich met dingen bezig houdt die eigenlijk verboden zijn. Immers, hier raken we de kern van het bestaan en dat heeft bij heel veel mensen een heilige connotatie. In Genesis werd Eva al gestraft door het eten van de vrucht van de 'boom der kennis van het goed en het kwaad', en bij de oude Grieken werd Prometheus gestraft voor het stelen van het vuur van de goden. In het menselijke denken is er blijkbaar een grens die het gebied afbakt tussen het menselijke en het bovennatuurlijke, het heilige. In de loop der eeuwen is die grens steeds verder opgeschoven ten gunste van het menselijke ten koste van het bovennatuurlijke. Steeds meer konden vroeger aan een Hogere Macht toegeschreven wetmatigheden verklaard worden door natuurwetten. Dat geldt natuurlijk ook voor het vakgebied van de synthetische biologie. Wij weten nog heel veel dingen niet, zoals de al verwoorde complexiteit van de intracellulaire reacties. Maar gaandeweg worden ook hier de stappen ontrafeld en gefundeerd op fysische wetmatigheden. Het gevaar bestaat dat uiteindelijk het leven wordt verklaard op grond van fysische wetten, een ultieme vorm van reductie en dat de mens op een bepaald moment niet meer wordt gezien. Toch draait het nog steeds om de mens, waarbij de technowetenschappelijke ontwikkelingen een belangrijke drijfveer zijn om zijn levensvoorwaarden, in de brede zin van het woord, te verbeteren. Dat wil zeggen: niet alleen de mens als individu maar ook zijn leefomgeving. Hoe dit te realiseren, daar moet eigenlijk de discussie over gaan.

NOTEN

- 1 Europese Commissie, *Synthetic Biology. Applying Engineering to Biology*, Report of a NEST High-Level Expert Group. Luxemburg: 2005: EUR 21796. Het document is op internet te vinden: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf.
- 2 D.K. Ro, E.M. Paradise, M. Ouellet, K.J. Fisher, K.L. Newman, J.M. Ndungu, et al., 'Production of the anti-malarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast', in: *Nature*, 440(2006), p. 940-943.
- 3 Gezondheidsraad, Raad voor Gezondheidsonderzoek & Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen, *Synthetische biologie. Kansen creëren*, Gezondheidsraad 2008, Den Haag, p. 27. (publicatienummer 2008/19).
- 4 Waclaw Szybalski, 'In Vivo and in Vitro Initiation of Transcription', in: A. Kohn and A. Shatkay (Eds.), *Control of Gene Expression*, pp. 23-24, en 'Discussion', pp. 404-405 (Szybalski's concept of Synthetic Biology), 411-412, 415-417, Plenum Press, 1974, New York. De aanhaling is als volgt: 'A relatively new oxymoron is synthetic biology, coined by the geneticist Waclaw Szybalski in 1974. Synthetic biology (also called "synbio") uses engineering methods to produce something new by treating a living system not so much as a biological entity but as a kind of technology. Hence synthetic biology is also called biological engineering or just bioengineering'.
- 5 M. Morange, 'A critical perspective on synthetic biology', in: *HYLE -International Journal for Philosophy of Chemistry*, 15(2009), p. 21-30. Te downloaden van: <http://www/hyle.org>.
- 6 L.H. Hartwel, J.J. Hopfield, S. Leibler & A.W. Murray, 'From molecular to modular cell biology', in: *Nature*, 402(1999), p. C 47-52.
- 7 In de nanotechnologie wordt met structuren op de nanometerschaal 100 nm als bovengrens aangehouden. Dit is precies het groottegebied in de biologie. De kleinste eiwit-

- ten zijn een paar nanometer in diameter, de grootste complexen (het 'nuclear pore complex') zijn 100 nanometer.
- 8 Erwin Schrödinger, *What is life?*, Cambridge University Press. Voor het eerste gepubliceerd in 1944. Te downloaden van: http://whatislife.stanford.edu/Homepage/LoCo_files/What-is-Life.pdf.
 - 9 H. Neumann, K. Wang, L. Davis, M. Garcia-Alai & J.W. Chin, 'Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome', in: *Nature*, 464(2010), p. 441-444.
 - 10 M. Heselmans, 'Bacteriën maken rare eiwitten. Medicijnen met onnatuurlijke bouwstenen nu makkelijk te maken', in: *NRC-Handelsblad*, 16 februari 2010. Dit artikel is een reactie op het in *Nature* verschenen artikel over het maken van een gemodificeerd eiwit met behulp van synthetisch gemaakt DNA. Bert Poolman heeft dit *NRC*-artikel van commentaar voorzien.
 - 11 H. Bügl, J.P. Danner, R.J. Molinari, J.T. Mulligan, H.O. Park, B. Reichert, et al., 'DNA synthesis and biological security', in: *Nature Biology*, 25(2007), p. 627- 629.
 - 12 M. Schmidt, 'Diffusion of synthetic biology. A challenge to biosafety', in: *Systems and Synthetic Biology*, 2(2008), p. 1-6.