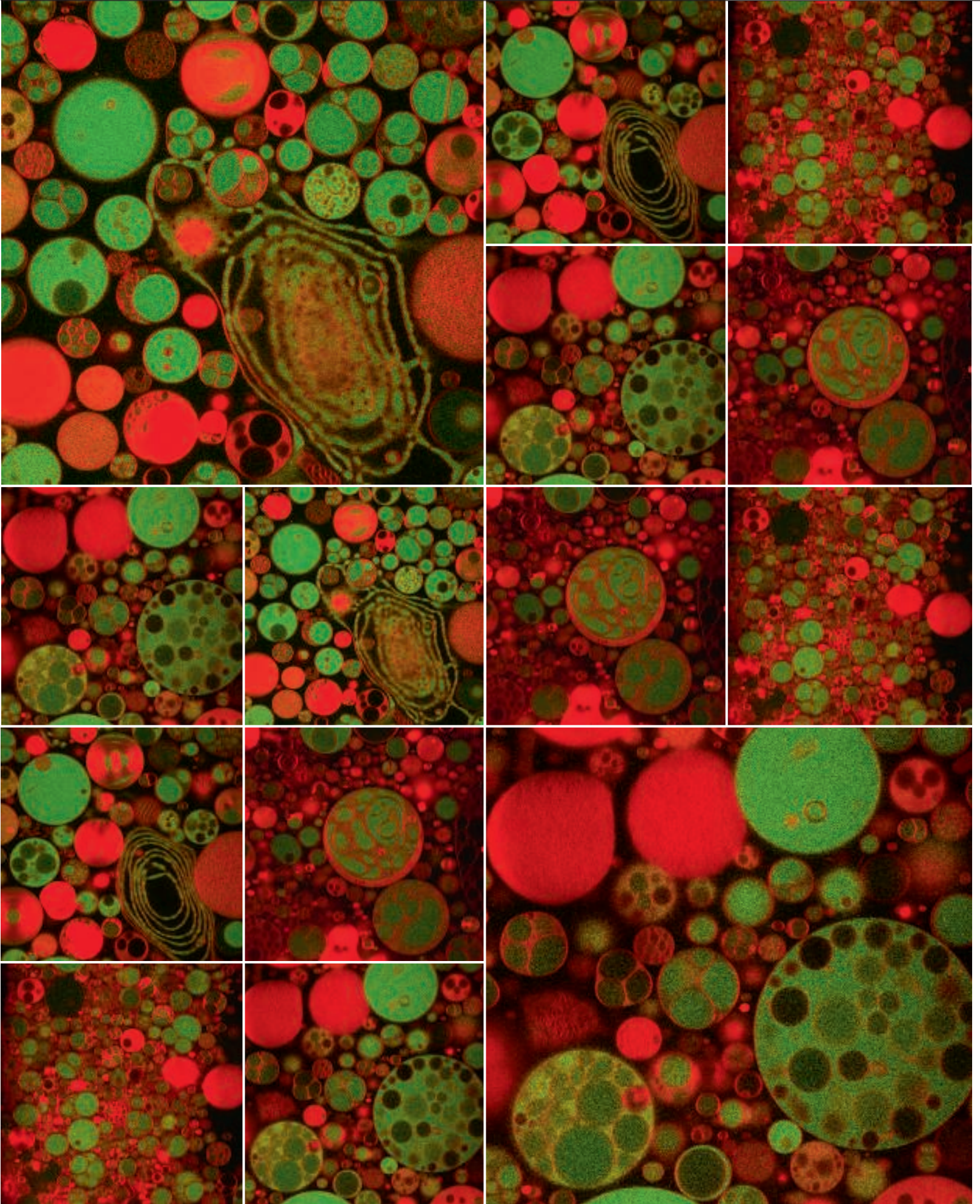
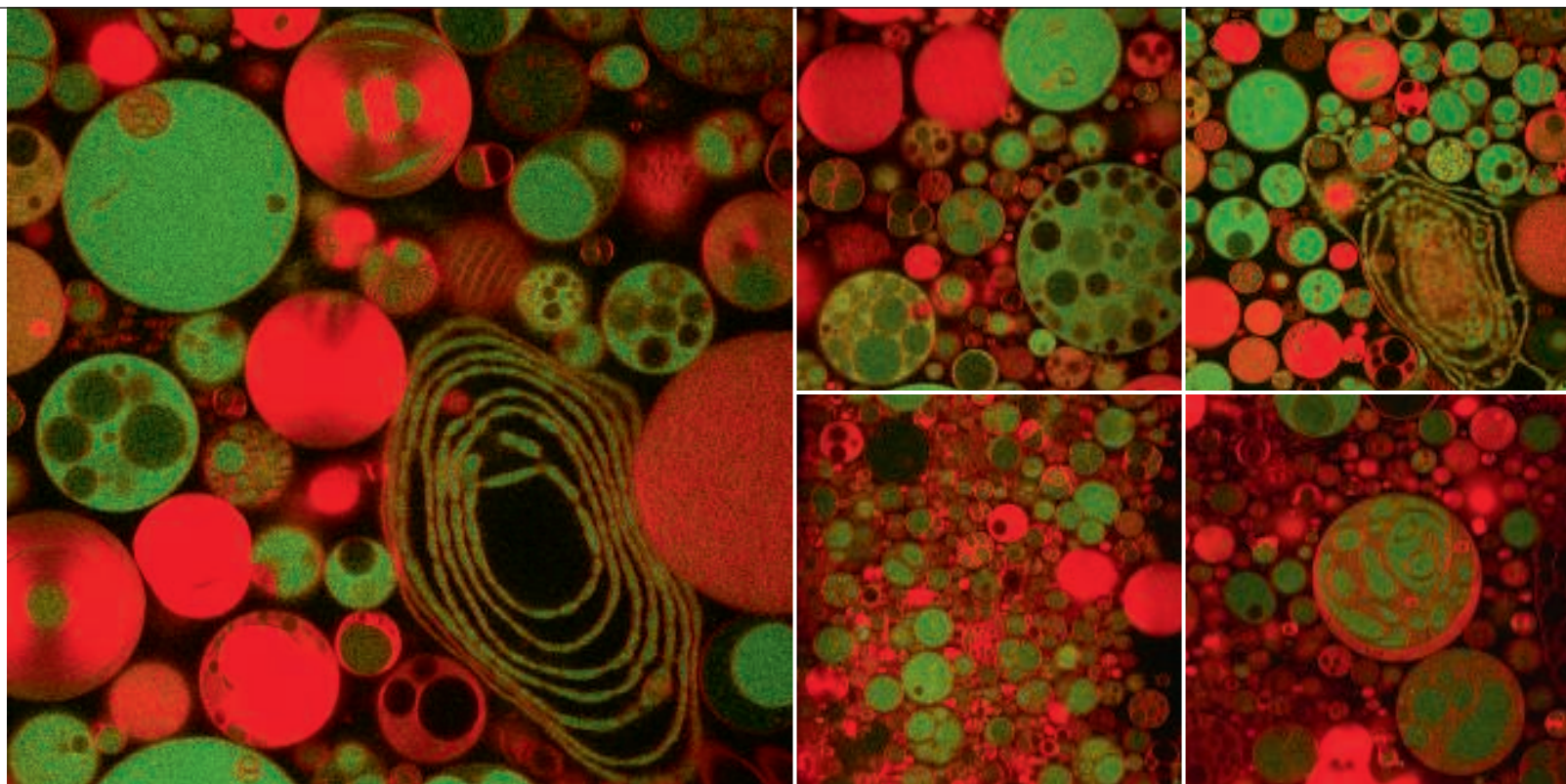


TEN EERSTE

REPORTAGE
LEVEN MAKEN IN NEDERLANDSE LABORATORIA

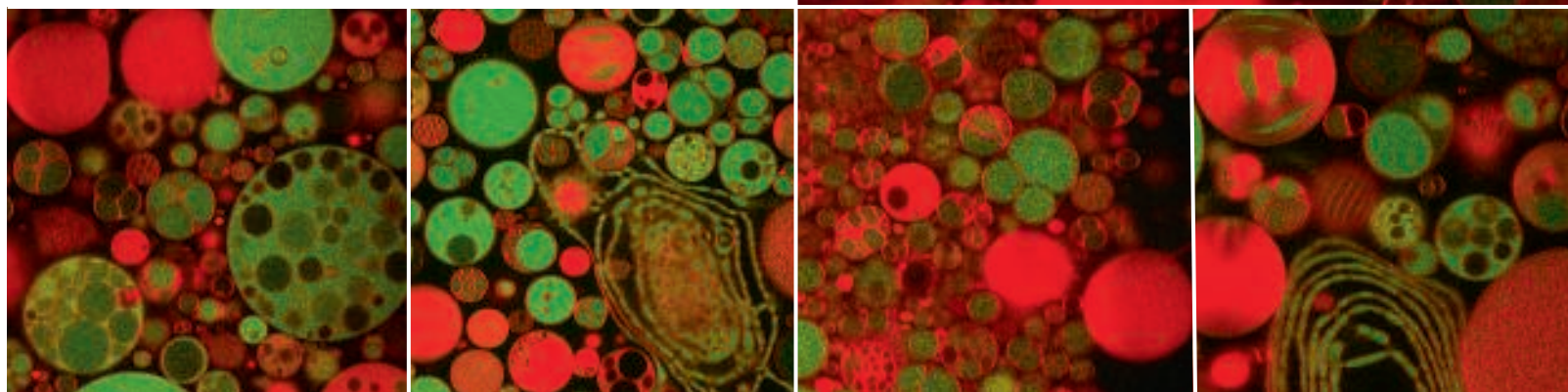
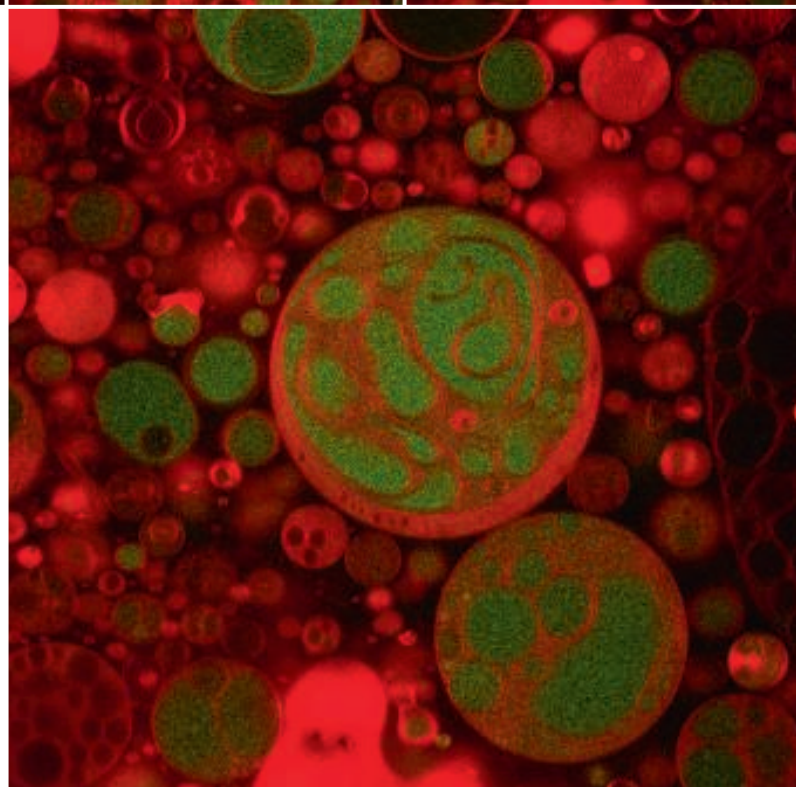




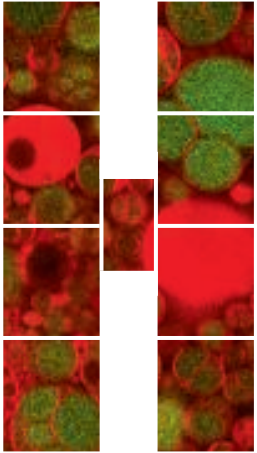
Een aantal Nederlandse laboratoria heeft een bijzondere missie omarmd: leven maken uit het niets. Zijn we straks niet meer de enige levensvorm op aarde?

Door **Maarten Keulemans**

Leven uit de brouwerij



De rode en groene bellen die de onderzoekers op microscoopbeelden zien. In feite zijn we hier bellen aan het blazen', grapt een onderzoeker.



Het is Kennismakings-tijd, op de campus van de TU Delft schuifelen plukjes eerstejaarsstudenten onwennig van gebouw naar gebouw, maar hierbinnen, in de kelder van het Kavli Instituut voor Nanotechnologie, is Alicia Soler Canton in de weer met een heel ander soort nieuwkomers. Een nieuwe levensvorm. Niet alleen in Delft - maar waar-

schijnlijk nieuw voor de hele planeet.

'Met de studenten probeer ik er soms dieren in te herkennen', zegt de uit Spanje afkomstige promovenda. 'Kijk: net een kameleon. En hier, een smiley.' Op het beeldscherm van de microscoop is een wonderlijk landschap te zien van rode en groene bellen, in allerlei vormen en maten. De meeste zijn mislukkingen, gewoon grappig om te zien, vertelt Soler Canton. Maar tussen de bubbels zitten ook exemplaren die in een niet al te verre toekomst wel eens aan de basis kunnen staan van een heel nieuw hoofdstuk van het leven op aarde: synthetische cellen.

Leven uit het niets. Christophe Danelon (38) is er altijd bezeten van geweest. 'Ik weet ook niet waarom', vertelt de Delftse groepsleider in Engels met een accent waarin je zijn Zuid-Franse afkomst nog goed kunt horen. 'Het heeft me altijd geïntrigeerd hoe je zo'n enorm niveau van complexiteit kunt krijgen als in de levende cel.'

Want de cel, de belangrijkste eenheid van leven, is mer eentje. Een dikke soep van miljoenen eiwitten en andere ingewikkelde biomoleculen, oepengepakt in een soort blaasje, die onophoudelijk en in een uitzinnig tempo op elkaar inwerken, ieder moment weer. Toen Danelon de kans kreeg om in Delft een onderzoeksgroep op te zetten, aarzelde hij dan ook geen moment. 'Eindelijk kon ik mijn wetenschappelijke loopbaan wijden aan onderzoek naar het ontstaan van het leven.'

Danelon is de enige niet in Nederland. Surfend op de tsunami van inzichten over dna, cellen en eiwitten van de laatste decennia, bundelde ook een

aantal andere Delftse, Groningse en Nijmeegse onderzoeksgroepen de krachten. 'Zo onderhand snappen we van de meeste onderdelen van de levende cel wel zo'n beetje de functie', zegt Bert Poolman, hoogleraar biochemie in Groningen. 'Dus is de tijd rijp voor iets nieuws: kunnen we met al die componenten ook iets in elkaar zetten? Kunnen we zelf leven maken?'

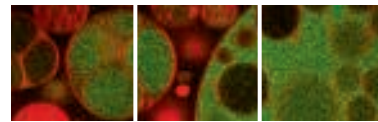
Daar: leven maken, de woorden zijn gevallen. Zou je een levende cel kunnen bouwen uit het niets, met wat chemicaliën en een goed uitgerust lab? 'Bottom-up biology', heet dat in het jargon: een biologie opgebouwd van onderaf. 'Om het leven te begrijpen, willen we het nabouwen', zegt hoogleraar fysische organische chemie Wilhelm Huck (Radboud Universiteit Nijmegen). 'Want als je het niet kunt nabouwen, begrijp je het niet.'

Er lonkt meer dan kennis alleen. Geen rondstropelende monsters of uitwaaiende zwermen onaardse wezens - onderzoekers als Danelon en Poolman fantaseren over sciencefictionachtige toepassingen zoals levende geneesmiddelen, kunstmatige bacteriën die in het lichaam medicijnen aanmaken en afleveren bij de ziektehaard. 'De nieuwsgierigheid staat voorop', zegt hoogleraar moleculaire biofysica Cees Dekker (TU Delft, geen teamgenoot van Danelon). 'Maar als we het begrijpen, laten toepassingen nooit lang op zich wachten.'

Huck hoopt dat synthetische levende wezens ooit de weg wijzen naar niets meer of minder dan een heel nieuwe vorm van scheikunde, met kunstmatige microben die stoffen afscheiden die ver buiten het bereik liggen van huidige levende wezens, zoals plastics, geneesmiddelen of kerosine.

Neem het kankermedicijn Taxol, vertelt hij. 'Dat kun je met veel moeite synthetiseren in de fabriek, stap voor stap. Maar intussen staat buiten de taxusboom: die synthetiseert dezelfde stof bij steeds veranderende temperatuur, in regen en wind, en met als enige input water, CO₂ en wat zonlicht. Zou zoiets in een synthetische cel ook kunnen? We willen een systeem met een voortdurende aanvoer van bouwstenen en energie, net als bij levende systemen. Er komt steeds meer bij, het reageert, in een dikke, stroperige soep met tienduizenden moleculen en reacties tegelijk, en op een gegeven moment kookt het over. En wat overkookt, vang je op.'

Leven maken, ga er maar aan staan. Waar moet je beginnen? De betrokken onderzoekers beginnen daarvan een aardig idee te krijgen.



1 MAAK EEN CEL

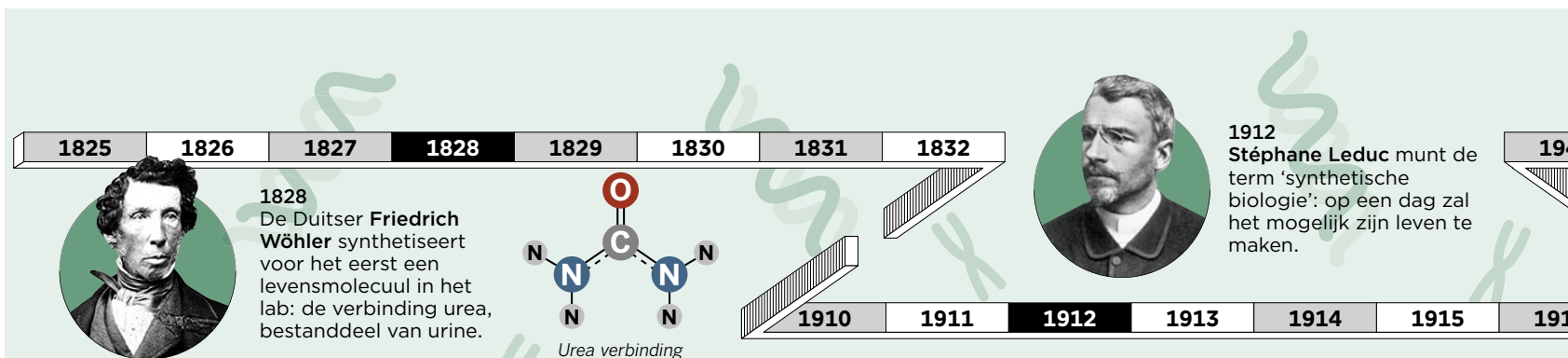
Een paar synthetische cellen maken? Geen probleem. Siddarth Deshpande, een goedlachse Indiër uit de groep van Cees Dekker, doet het zó. Zonder Frankenstein-achtige toestanden met reusachtige apparaten of inslaande bliksemschichten - een blokje doorzichtig kunststof zo groot als een dobbelsteen is alles wat hij nodig heeft.

Deshpande houdt het blokje omhoog in het licht en wijst. Kijk: er zitten kanaaltjes in het blokje, vaak dunner dan een mensenhaar. Daardoorheen pompt hij vetzuren, en water. Waar die twee samenkomen, rollen de vetzuren zich vanzelf op tot kleine blaasjes, net als wanneer je olie druppelt in een pan water. 'In feite zijn we

Onderzoekers als **Christophe Danelon** fantaseren over **sf-achtige toepassingen als levende geneesmiddelen**



Foto Adrie Mouthaan



hier bellen aan het blazen', zegt hij en hij licht onbedaarlijk.

Zo is het echte leven op aarde miljarden jaren geleden ook begonnen, neemt Danelon aan: met kleine olie-bubbeltjes in water. 'Simpel vetzuren vind je overal. Op aarde. Op meteorieten. Er zijn deze zomer zelfs sterke aanwijzingen gevonden voor vetzuren op Mars. En als ze in een waterige oplossing komen, vormen ze vanzelf kleine blaasjes, omdat de moleculen een waterafstotende voorkant en een wateraantrekkende achterkant hebben.' De vetzuurmoleculen trekken dan samen, als Romeinse soldaten die een pantser vormen tegen de vijand.

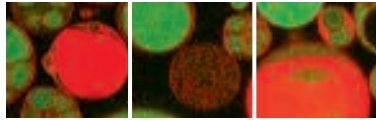
Wil je een cel bouwen, dan lijkt dit een goed begin. Een bolletje. Het leven doet zijn duizelingwekkende ding namelijk in de regel opgesloten in een hokje. Volgens onderzoekers als Poolman en Huck is dat zelfs noodzaak. De moleculen zitten dan zo op elkaars lip dat ze wel met elkaar móeten reageren.

Van gewone vetzuren maken onderzoekers als Deshpande en Danelon hun kunstcellen allang niet meer. Te broos, te breekbaar: een beetje kunstmatig levend wezen heeft een jasje van zogeheten fosfolipiden, ook vandaag de dag nog een belangrijke bouwsteen van de celwand. Natuurlijk, dat is een compromis, erkent Danelon. 'Het is niet oerleven zoals dat ooit op aarde is ontstaan. Maar ons doel is: hoe maak je een simpele cel, met al het gereedschap dat we vandaag ter beschikking hebben?'

Zo'n 0,2 tot 100 micron (duizenden van een millimeter) klein, zijn de synthetische cellen. Dat is ruim voldoende om wat interieur in te sluiten als de blaasjes zich samentrekken: een handvol biologische moleculen, en wat dna desnoods, zodat het synthetische leven ook echt wat kan

gaan dóén. Want daar gaat het uiteindelijk om, natuurlijk.

De groep van Danelon maakte de afgelopen jaren grote vorderingen met wat de volgende fase kan zijn: een synthetische cel die zelf nieuwe fosfolipiden aanmaakt, zodat hij van binnenuit zijn eigen celwand kan metselen. 'Dat is echt een enorme stap vooruit,' zegt Danelon, zichtbaar opgewonden.



2 ZORG VOOR VOORTPLANTING

Leuk, zo'n vetblaasje met biomolecuultjes erin. Maar leven, dat is een groot woord. Misschien moeten de belletjes zich eerst maar eens gaan voortplanten, meent onder meer Wilhelm Huck. Zoals alle microben en cellen dat doen: door zichzelf te delen. Een wordt twee, twee wordt vier, en in een mum van tijd heb je een hele kolonie.

'Eigenlijk zitten alle eigenschappen van het leven in dat proces', vindt Huck. 'Voortplanting vereist dat je al je onderdelen kopieert, en ze van elkaar scheidt. Daarvoor heb je energie nodig - een stofwisseling, dus. En je moet ergens informatie kunnen opslaan.' Ook Dekker mikt erop 'om binnen vijf jaar kunstmatige celdeling te realiseren', zo staat in een onderzoeksvorstel waarmee hij kort voor de zomer 2,5 miljoen euro Europees onderzoeksgeld binnenhaalde.

Binnen vijf jaar, een ambitieus plan nog. Want hoe je een cel het beste kunt aanzetten tot deling, daarover lopen de meningen wat uiteen. Ja, de celwand moet groeien, zodat de cel groter en groter wordt totdat je er twee van kunt maken. Maar dán.

Dekkers groep richt zich op de

HOE HET LEVEN ONTSTOND (GEEN IDEE)

Sinds Charles Darwin opperde dat het leven wellicht is ontstaan in een 'warm vijvertje', vragen chemici zich af welke verbindingen in dat vijvertje kunnen hebben gezeten.

Zo'n 3,8 miljard jaar geleden was het er, opeens, in de vorm van primitieve microben - en niemand die snapt hoe dat zo is gekomen. 'Eerlijk gezegd denk ik dat we het nooit te weten zullen komen ook', zegt Bert Poolman. 'We waren er nu eenmaal niet bij.' Sinds Charles Darwin in 1871 in een beroemde brief opperde dat het aardse leven wellicht is ontstaan in een 'warm vijvertje', vragen chemici zich af welke verbindingen in dat vijvertje kunnen hebben gezeten. In 1953 mondde dat uit in een van de beroemdste scheikunde-experimenten aller tijden, toen Stanley Miller en Harold Urey met een opstelling van glazen kolven en buizen een oerdampkring nabootsten, en daarin organische verbindingen als aminozuren, suikers en lipiden zagen ontstaan. Stuk voor stuk stoffen die zich tot een echt levend wezen verhouden als bakstenen tot een huis, maar toch. Inmiddels is duidelijk dat Miller en Urey hun oerdampkring verkeerd hadden, maar ook dat veel van de organische verbindingen die ze vonden inderdaad gemakkelijk ontstaan, op aarde maar ook in het heelal. 'Het is zo

goed als zeker dat er ook een forse hoeveelheid organische materie is neergeregend op de jonge aarde', aldus synthetisch bioloog en Nobelprijswinnaar Jack Szostak, onlangs op bezoek in Nederland.

Vanaf dat moment is de wetenschap het spoor echter bijster. Szostak denkt dat er zoiets moet zijn ontstaan als een ruw informatiehoudend molecuul, 'waarschijnlijk een rna-molecuul maar dan veel slordiger', en een systeem van vetzuurblaasjes waarin chemicaliën werden samengepropt. Anderen denken dat bepaalde steenoppervlakken, kleikristallen, zwavelbubbels of zelfs belletjes in ijs of oneffenheden op meteorieten een cruciale rol hebben gespeeld in het verdere aaneen rijgen van biomoleculen. 'Dit is gewoon echt een enigma in de wetenschap', zegt Cees Dekker. 'Ik hoop dat ons onderzoek er wat nieuw inzicht in geeft.' Onderzoekers als Dekker volgen nadrukkelijk een andere koers dan Miller en Urey. 'Het is natuurlijk fantastisch als je kunt uitvinden hoe het leven 4 miljard jaar geleden is ontstaan', zegt Wilhelm Huck. 'Maar de relevantere vraag is: hoe zou leven kunnen ontstaan, het maakt niet uit onder welke omstandigheden?'

Daarna kun je je gaan afvragen: kan dit ook zijn gebeurd op de vroege aarde, of bijvoorbeeld op Mars?'

Charles Darwin

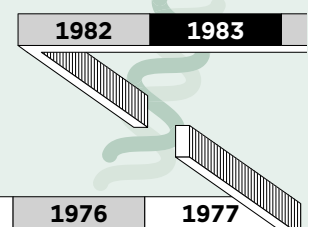
Foto HH



1972
Eerste 'recombinatie' dna: Paul Berg (VS) last het dna van twee virussen aaneen tot een nieuwe dna-streng.



1983
Jack Szostak (VS) maakt eerste kunstmatige chromosoom (in gist).



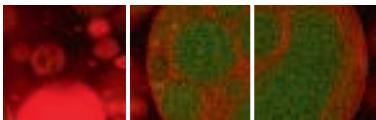


Christophe Danelon en Alicia Soler Canton in hun lab in Delft.

Foto Adrie Mouthaan

tevreden blik op het met pijlen, afkortingen en vormen bedekte schoolbord.

Leven maken is niet heel anders dan een huis bouwen: Dekker metselt de muren, Poolman legt de stroom aan, en Huck staat intussen in de keuken en roert in de soep.



4 EN DAN: EVOLUEREN MAAR

Een olifant. Een marsmannetje. Een giraf, maar dan met twee koppen.

Hoeveel beestjes je ook herkent in de belletjes van Alicia Soler Canton; feit blijft dat het nieuwe leven vooralsnog niet veel meer is dan een verzameling onzichtbaar kleine oliebubbelletjes onder de microscoop. Ver-

wacht geen harig beestje dat weghopt uit het lab of een stram lopend monster met schroeven in de nek – laat het experiment een uurtje staan, en wég is je leven; verdamp, afgebroken, verdwenen. 'Ik weet dat veel mensen het een griezelig idee vinden dat we hier werken aan nieuwe levensvormen', zegt Danelon. 'Maar de werkelijkheid is dat ons synthetisch leven hooguit in een reageerbuisje kan bestaan. Daarbuiten kan het echt niet overleven.'

Toch hopen de onderzoekers dat het nieuwe leven zichzelf op een goed moment wel degelijk wat beter staande leert te houden. Evolutie, is daarbij de sleutel. Dat wonderlijke proces waarbij het leven zich geleidelijk aanpast aan de omstandigheden, doordat de best werkende cellen zich beter voortplan-

ten zodat hun gunstige eigenschappen de overhand krijgen.

Dekker en Deshpande mikken op een proefopstelling waarbij hun oliebubbelletjes een rondje draaien: groeien, voortplanten, afsterven en weer groeien. En dan maar zien hoe hun inhoud zich ontwikkelt. 'Een levenscyclus', zegt Deshpande. 'Niemand heeft dat nog gedaan.'

En dan? Dan zijn bomen, planten, microben, dieren, mensen en alles wat je maar aan leven kunt bedenken niet meer de enige vorm van leven op aarde.

'Ik zou zeggen dat we leven hebben gemaakt als we iets hebben dat in staat is te delen, zichzelf te onderhouden en dat kan evolueren', zegt Danelon. 'We zijn er nog niet. Maar langzamerhand beginnen er wel steeds meer stukjes op hun plaats te vallen.' ●

WAT ZOU GOD ER EIGENLIJK VAN VINDEN?

Wacht eens. Leven maken, was dat niet het werk van God? Die vraag leeft vooral in de VS. Het maken van levende wezens zou God naar de kroon steken. Het treft dat Cees Dekker, een van de betrokken Nederlandse onderzoekers, zelf actief christen is.

'Ik zou met gelovigen die hier moeite mee hebben het debat wel aan willen gaan', zegt hij. 'Mijn invalshoek is een heel andere. Ik lees in Genesis 1 een cultuuroopdracht voor de mens: de mens moet deze wereld beheren. Wetenschap is onderdeel van die opdracht. En als er mogelijkheden zijn om vanuit moleculen een levende cel te maken, dan is er volgens mij geen beletsel om dat te onderzoeken.'

Ook over het mysterie van het leven maakt Dekker zich weinig zorgen. 'De grote christelijke theoloog Dietrich Bonhoeffer zei: het weten heft het geheim niet op, maar verdiept het. Dat vind ik ook hier van toepassing.' Overigens zijn het niet alleen gelovigen die huiveren bij leven maken, denkt Dekker. 'Ik kom deze huivering ook tegen in de wetenschapscafés, bij een niet-gelovig publiek. Als deze techniek zo krachtig is, wat gaat het dan betekenen? Mensen extrapoleren al snel naar beestjes die de wereld overnemen. Maar laten we niet vergeten waarover we het hier hebben: de meest primitieve, simpele vorm van leven, iets dat zo fragiel is... als je ernaar blaast, is het al weg.'

2005

Amerikaanse wetenschappers maken 'Los Alamos Bug': een oliebelleetje dat zich met veel kunst- en vliegwerk voortplant. Het 'beestje' heeft een nieuw ontworpen genetisch systeem, pna.

2010

Craig Venter onthult 'Synthia': eerste 'synthetische bacterie' die zichzelf kan voortplanten. Het is een halffabriek: kunstmatig dna in een bestaand bacterieomhulsel.



2013 **Jack Szostak** maakt nagebootste oer cel, een zeepbelleetje, met daarin rna dat zich vermenigvuldigt.



2014

George Church 'herschrijft' genetische dna-code: kunstmatige bacteriën kunnen uit de voeten met een bouwsteen (aminozuur) die in de natuur niet voorkomt.

2015

In Delft krijgt **Cees Dekker** 2,5 miljoen euro Europese subsidie om 'binnen vijf jaar kunstmatige celdeling' aan de praat te krijgen. Jack Szostak spreekt van 'de dageraad van een nieuw tijdperk'.