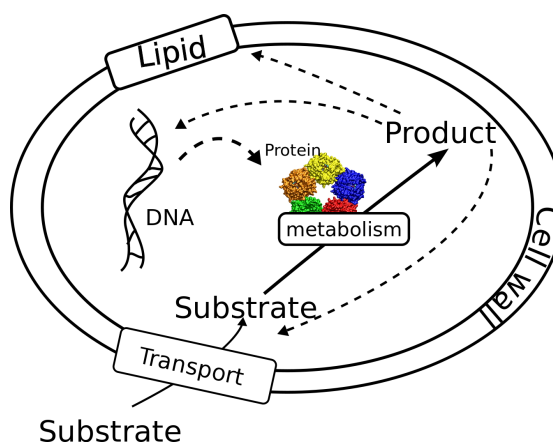


Achtergrond

Biotechnologie heeft als doel micro-organismen zoals schimmels en bacteriën te gebruiken voor de productie van chemische stoffen en biomoleculen. Deze stoffen worden gebruikt als energie (biobrandstoffen), in producten (bioplastics), in voedsel en als medicijnen. Omgekeerd kunnen micro-organismen ook gebruikt worden om chemische stoffen af te breken, bijvoorbeeld in afvalwaterzuivering. Om micro-organismen beter te laten werken of nieuwe functies te laten vervullen kunnen ze genetisch gemanipuleerd worden, d.w.z. dat het DNA aangepast wordt door nieuwe genen toe te voegen of bestaande genen uit te schakelen¹. Recente ontwikkelingen in technologie om willekeurige stukken DNA te synthetiseren ("schrijven") maken het mogelijk om het genoom van micro-organismen snel en goedkoop aan te passen om zo nieuwe genetische circuits te introduceren.

Een belangrijke uitdaging in deze "synthetische biologie" is om het effect te begrijpen van de introductie van zulke genetische circuits (op nano-niveau) op eigenschappen van de cel die met het blote oog kunnen worden waargenomen (het *fenotype*). Het vinden van een verband tussen het DNA en het fenotype is niet alleen belangrijk om micro-organismen op een snelle en slimme manier te kunnen herontwerpen, maar ook voor fundamentele wetenschap, om de vraag te beantwoorden hoe cellen precies werken. Een manier om dat verband inzichtelijk te maken is om de cel op een heel hoog niveau te modelleren, zoals geïllustreerd in Figuur 1, met alleen interacties tussen één of twee substraten ("voedsel") en producten, vetten die de celwand opbouwen, DNA en één of twee eiwitten. Daarmee kunnen vragen worden beantwoord als: hoe snel groeit de cel nog als we iets meer van het substraat gebruiken om ons product te maken in plaats van eiwit?



Figuur 1: Een eenvoudig model van de cel.

Opdrachtschrijving

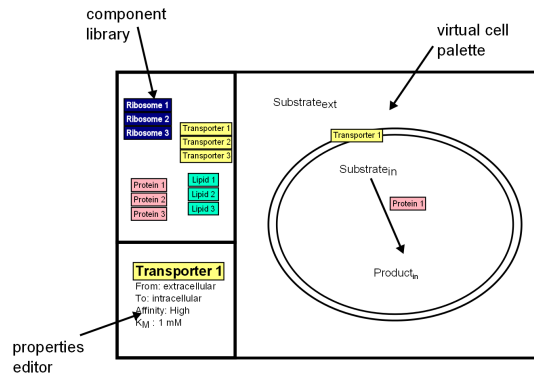
Het doel van dit project is een *visuele ontwerpomgeving voor cellen te ontwerpen*, waarmee biotechnologen eenvoudige modellen voor cellen kunnen ontwerpen, simuleren en valideren. Figuur 2 geeft een indruk van hoe zo'n omgeving er uit zou kunnen zien.

Specifiek moeten daarvoor de volgende deelproblemen worden opgelost:

- Onderdelen van de cel moeten gesimuleerd kunnen worden:
 - DNA, met genen, die coderen voor eiwitten
 - ribosomen, die eiwitten produceren gebaseerd op genen
 - eiwitten, die metabole reacties beïnvloeden
 - metabolisme, reacties die kleine moleculen produceren
 - lipiden, die gebruikt worden voor de celwand

¹ <http://ditisbiotechnologie.nl/>

- Het moet mogelijk zijn om via een GUI een cel samen te stellen (Figuur 2). Sommige onderdelen kunnen meer dan één keer gebruikt worden. Voor elk van de onderdelen moet het mogelijk zijn parameters in te stellen van de reacties waarmee ze gepaard gaan, in het bijzonder hoe de substraten worden verdeeld over de verschillende taken van de cel (productie van eiwitten, lipiden, transport etc.).



Figuur 2: Een voorbeeld van de celontwerp GUI.

- De ontworpen cel komt overeen met een model van interacties tussen allerlei moleculen, op basis van differentiaalvergelijkingen. Gegeven een substraatconcentratie moet de cel gesimuleerd kunnen worden en zo groei, productie, substraatgebruik etc. te voorspellen.
- Tenslotte dient een (eenvoudig) algoritme te worden ontworpen om parameters zo te kiezen dat groei, productie etc. geoptimaliseerd worden (de cel wordt geacht door evolutie optimaal te zijn georganiseerd om bepaalde doelen te bereiken).

Literatuur en seminar

Ter voorbereiding op dit project zal in het contextseminar een aantal inleidende stukken over moleculaire biologie^{2,3} en synthetische biologie^{4,5,6} worden gelezen. Aan de hand van deze stukken worden vier colloquia verzorgd:

- Inleiding moleculaire biologie en celbiologie (Dick de Ridder)
- Modelleren en simuleren van biochemische reacties (Dick de Ridder)
- Inleiding synthetische biologie (Emrah Nikerel)
- Toepassingen van bioinformatica (Marcel Reinders)

Als afsluiting van het seminar dient een kort verslag te worden geschreven met een visie op de rol van de informatica in de (moleculaire) biologie.

Team

- Docenten: Dick de Ridder, Marcel Reinders
- TAs: Alexey Gritsenko
- Externe adviseur: Emrah Nikerel (DSM Biotechnology Center, Delft)

² Lawrence Hunter, "Molecular biology for computer scientists". In: *Artificial intelligence and molecular biology*, Lawrence Hunter (ed.). AAAI Press, 1993. ISBN 0-262-58115-9.

³ Masaharu Takemura, *The manga guide to molecular biology*. No Starch Press, 2009. ISBN 1-593-27202-2.

⁴ Drew Endy, "Foundations for engineering biology". *Nature* 438:449-453, 2005.

⁵ Drew Endy, Isadora Deese and Chuck Wadey, "Adventures in synthetic biology". *Nature* 438, 2005.

⁶ Ernesto Andrianantoandro, Subhayu Basu, David K. Karig and Ron Weiss, "Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline". *Molecular Systems Biology* 2:2006.0028, 2006.