

Achtergrond

Biotechnologie heeft als doel micro-organismen zoals schimmels en bacteriën te gebruiken voor de productie van chemische stoffen en biomoleculen, en ze waar mogelijk te verbeteren¹. 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. In toenemende mate wordt daarbij gebruik gemaakt van synthetische biologie², waarmee biologische circuits kunnen worden ontworpen door eenvoudige genetische schakelingen, *biobricks*³, te combineren. Figuur 1 geeft een voorbeeld van zo'n biobrick. Aanwezigheid van eiwit C is een logische OR van de aanwezigheid van eiwitten A en B: het wordt geproduceerd als één van de twee aanwezig is.

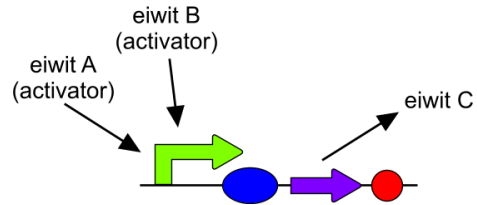


Figure 1: Een biobrick gate: $C = (A \text{ OR } B)$.

Biologie wordt hiermee dus in zekere zin programmeerbaar, en de mogelijkheden om micro-organismen aan te passen zijn legio⁴. In dit project wordt een ontwerp-omgeving gebouwd voor het koppelen van biobricks tot een logisch circuit. Zo'n circuit komt dus overeen met een groep moleculen (eiwitten, genen, RNA)⁵ die met elkaar reacties aangaan (Figuur 2). Deze reacties kunnen worden gesimuleerd, om gegeven een invoer-sigitaal de uitvoer van de schakeling als geheel te berekenen. Tenslotte is het mogelijk de parameters van de reacties te optimaliseren, om een bepaalde gewenste uitvoer zo goed mogelijk te benaderen.

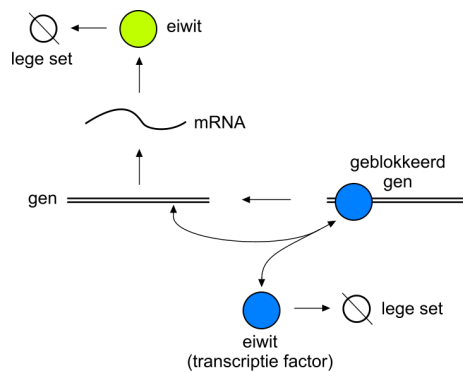


Figure 2: Een biobrick reactie-netwerk.

Opdrachtschrijving

Hoewel de biobricks individueel redelijk goed beschreven kunnen worden, hangt de werking van een circuit af van de dynamiek van de interacties tussen de biobricks en de omgeving. Het doel van dit project is een *visuele programmeeromgeving voor synthetische biologie te ontwerpen*, waarmee biotechnologen een logisch circuit op basis van biobricks kunnen ontwerpen, simuleren en valideren. Figuur 3 geeft een indruk van hoe zo'n omgeving er uit zou kunnen zien.

Specifiek moeten daarvoor de volgende deelp Problemen worden opgelost:

- Op basis van twee elementaire gegeven biobricks, overeenkomend met een NOR en een OR, moeten *gates* gedefinieerd worden: AND, NOT, NAND, XOR.
- Het moet mogelijk zijn om via een GUI een schakeling van deze gates te tekenen. Voor elk van de gates moet het mogelijk zijn de gebruikte eiwitten te kiezen uit een gegeven

¹ <http://ditisbiotechnologie.nl/>

² <http://ditisbiotechnologie.nl/dossiers/synthetische-biologie/>

³ <http://biobricks.org/>

⁴ <http://inpc55.et.tudelft.nl/knipsels.pdf>

⁵ <http://www.allesoverdna.nl/basisinfo/bouwstenen/wat-is-dna.html>

lijst eiwitten (de *bibliotheek*), waarbij er voor moet worden gezorgd dat elk eiwit maar één maal gebruikt kan worden.

- Het ontworpen circuit komt overeen met een model van interacties tussen moleculen, op basis van differentiaalvergelijkingen. Gegeven een invoer signaal moet dit model gesimuleerd kunnen worden om te berekenen hoe het uitvoersignaal er uit ziet.
- Optioneel: tenslotte kan een (eenvoudig) algoritme worden gebruikt om automatisch de benodigde eiwitten te kiezen voor elk biobrick, gegeven een uitvoersignaal dat zo goed mogelijk benaderd moet worden.

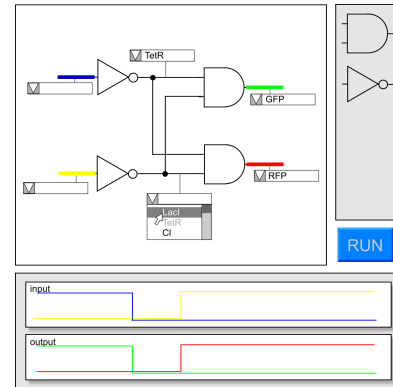


Figure 3: Een indruk van de gewenste programmeeromgeving.

Literatuur en seminar

Ter voorbereiding op dit project zal in het contextseminar een aantal inleidende stukken over moleculaire biologie^{6,7} en synthetische biologie^{8,9,10} 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)

⁶ Lawrence Hunter, "Molecular biology for computer scientists". In: *Artificial intelligence and molecular biology*, Lawrence Hunter (ed.). AAAI Press, 1993. ISBN 0-262-58115-9.

⁷ Masaharu Takemura, *The manga guide to molecular biology*. No Starch Press, 2009. ISBN 1-593-27202-2.

⁸ Drew Endy, "Foundations for engineering biology". *Nature* 438:449-453, 2005.

⁹ Drew Endy, Isadora Deese and Chuck Wadey, "Adventures in synthetic biology". *Nature* 438, 2005.

¹⁰ 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.