

MENS:
een indringende
en educatieve
visie op het
leefmilieu

Dossiers en rubrieken
didactisch gewikt
en gewogen door
eminente specialisten

78

Jan-Feb-Maa 11

MENS

Driemaandelijks populairwetenschappelijk tijdschrift

Systeembioologie

Milieu-
Educatie,
Natuur &
Samenleving



Nationale Loterij
samen creëren we kansen



Universiteit
Antwerpen

Inhoud

Systeembioologie	3
Systeembioologie gedefinieerd	4
Van DNA tot gen - de moleculaire biologie groeit op	4
Van lijstje-met-genen tot systeem: systeembioologie neemt over van moleculaire biologie	5
Werk op de plank voor de systeembiooloog	6
Overzicht van enkele genomen	8
DNA, bouwplan en geheime code	9
Een genoompje per dag houdt Dr Venter aan de slag	9
Duik in de wereld van de microben	12
RNA en eiwitten: de werkpaarden van de cel	13
Transcriptomics: RNA bekijken op een microscoopglasje	13
Proteomics: want uiteindelijk komt het aan op de eiwitten in de cel	13
Het proteoom laat zich niet gemakkelijk vangen !	15
Omics als paddenstoelen uit de grond	15

Voorwoord

Beste lezer,

Heb je zin om mee te puzzelen? Niet aan een kartonnen berglandschap, maar aan een puzzel in vele dimensies. Eentje waarvan nog grote stukken in de schaduw liggen, maar die tegelijk ook verder groeit bij elk stukje dat er wordt aangelegd. Een puzzel die een beroep doet op verschillende capaciteiten onder je hersenpan en je stimuleert om samen te werken met de talrijke mensen die een eindje verderop een stukje proberen in te passen. Dan heten we je hartelijk welkom in de intrigerende wereld van de systeembioologie.

Als wetenschapstak in volle ontwikkeling verenigt de systeembioologie alle uitdagingen van een avontuurlijke zoektocht. Ontrafelen, doorgronden, verbanden leggen en voorstellen: de studie van de complexe werking van onze cellen boeit wereldwijd talloze biologen. Zij combineren inzichten uit de biologie (zoals biochemie, fysiologie en ecologie) met technieken en principes uit de wiskunde en de informatica, en maken dagelijks gebruik van hoogtechnologische apparatuur en geavanceerde instrumenten. Veelzijdige kennis en veelvuldige vaardigheden – dat vat de competenties van een systeembiooloog mooi samen.

Maar misschien nog het meest kenmerkend is de onblusbare nieuwsgierigheid die hen drijft. Waarom reageert een cel zo en niet anders? Kunnen we dit beïnvloeden en zo ja, wat verandert er dan? Hoe wordt een cel beschadigd en hoe kunnen we dit stoppen, herstellen, voorkomen? Wat betekent dit voor het onderzoek naar kanker, naar medicijnen, naar betere voeding, ...?

Een puzzel is iets van lange adem, zeg je? Het gaat allemaal wat te traag, het mag wat flitsender zijn? Het klopt inderdaad dat wetenschap soms maar met kleine stapjes vordert. Wetenschappelijk onderzoek stelt nu eenmaal zijn eisen. Ieder stukje van de puzzel draagt bij tot een beter en dieper inzicht, maar roept tegelijk ook nieuwe vragen op. De kennis staat hier – letterlijk – niet stil. Elke puzzelstukje dat wordt toegevoegd brengt nieuwe vragen met zich mee, met daarachter – wie weet – weer andere vraagstukken. Niet voor niets geldt de systeembioologie als een van de meest dynamische disciplines in onze tijd.

Vanuit de Universiteit Antwerpen hopen wij alleszins dat jongeren deze nieuwe dynamiek aangrijpen om hun talenten te tonen. We hopen van harte dat de schoonheid en de complexiteit van het leven, de grenzen die wachten om verlegd te worden, de kick die je krijgt van een opgelost raadsel vele jonge mensen kan begeistern. Met deze editie van MENS kan je je tanden alvast wat scherp, hopelijk blij je binnenkort samen met ons vast in een van de spannendste puzzels van onze tijd.



Johan Meeusen
Vice-rector Universiteit Antwerpen



Bio-
MENS

© 2011 Bio-MENS - voor duiding van het copyright-concept, zie www.biomens.eu

MENS is een uitgave van Bio-MENS vzw. In het licht van het huidige maatschappijmodel ziet zij objectieve wetenschappelijke voorlichting als één van de basisdoelstellingen.

www.biomens.eu

Academische begeleiding:

Prof. Dr. Roland Caubergs, Universiteit Antwerpen
roland.caubergs@ua.ac.be

Hoofredactie:

Dr. Ing. Joeri Horvath, Universiteit Antwerpen
joeri.horvath@ua.ac.be

Eindredactie:

Jan T'Sas, Klasse

Kernredactie:

Lic. Karel Bruggemans, VRT
Prof. Dr. Roland Caubergs, Universiteit Antwerpen
Dr. Guido François, Universiteit Antwerpen
Dr. Geert Potters, Universiteit Antwerpen
Lic. Liesbeth Hens, Ministerie van Onderwijs en Vorming
Dr. Lieve Maesele, Hogeschool Gent
Lic. Els Grieten, Universiteit Antwerpen
Lic. Chris Thoen, middelbaar onderwijs
Dr. vet. Mark Lauwers
Dr. Sonja De Nollin, Universiteit Antwerpen

Abonnementen en info:

Corry De Buysscher
Herrystraat 8b, 2140 Antwerpen
Tel.: +32 (0)486 93 57 97 - Fax: +32 (0)3 309 95 59
corry.mens@telenet.be

Abonnement:

22 € op nr. 777-5921345-56

Educatief abonnement: 14 €

of losse nummers: 4 €
(mits vermelding installationsnummer)

Communicatiecoördinator Bio-MENS:

Kaat Vervoort
Herrystraat 8b, 2140 Antwerpen
Tel.: +32 (0)3 609 52 30 - Fax +32 (0)3 609 52 37
contact@biomens.eu

Algemene coördinatie:

Dr. Sonja De Nollin
Tel.: +32 (0)495 23 99 45
e-mail: sonja.denollin@ua.ac.be

Verantwoordelijke uitgever:

Prof. Dr. Roland Valcke, Universiteit Hasselt
Reimenhof 30, 3530 Houthalen
roland.valcke@uhasselt.be

ISSN 0778-1547

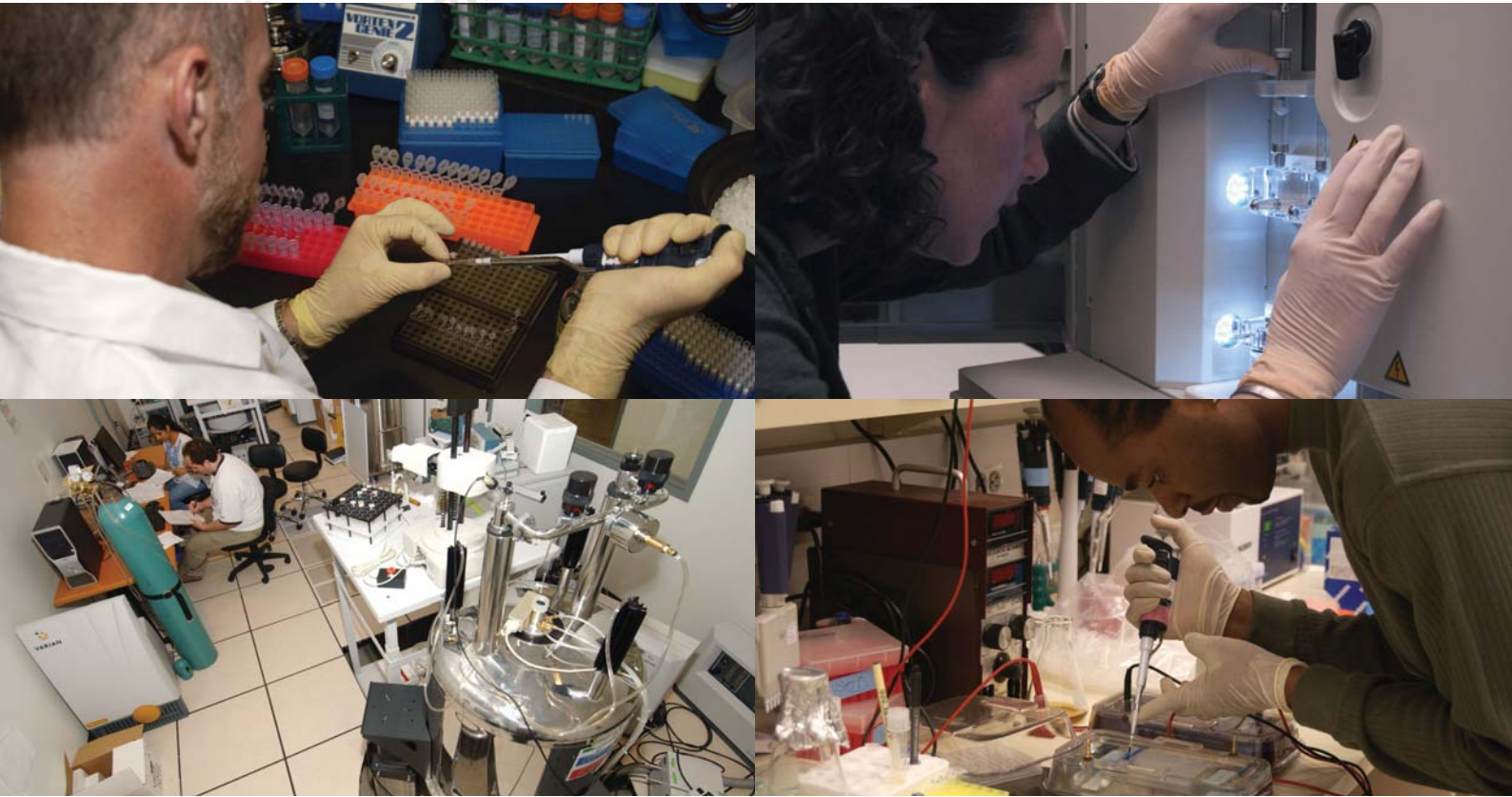
Op de cover een fragment van een microarray. In één klap worden hiermee duizenden genen gemeten. Elke "spot" (probe) staat voor één gen en toont kwantitatief of een gen tot expressie komt. Op pagina 13 is er een volledige beschrijving van het principe.

Systeembioologie

Samengesteld door Dr. Geert Potters (UA)

met medewerking van

Prof. Dr. Yves Guisez (Centrum voor ProteoomAnalyse, UA) en Ir. Katrien M. Michiels (UA)



Met de niet vanzelfsprekende zin van onderaan begint het artikel van J. Craig Venter en zijn medewerkers, dat in 2001 werd gepubliceerd in het vakblad Science. In het artikel beschrijven de onderzoekers voor het eerst de structuur van het hele menselijke genoom – de opeenvolging van de basen in het DNA, en de groepering van deze basen in verschillende genen.

Meteen zet deze zin de toon voor dit MENS-dossier. Het is geen makkelijk nummer om te lezen maar de beloning mag er zijn: je krijgt niets minder dan een beeld van de toekomst van de moleculaire biologie. Volgens vele specialisten staan we namelijk op de drempel van de Gouden Eeuw van de Biologie.

De ontrafeling van de DNA-structuur van de mens (het zogenaamde Human Genome Project), waar het artikel van Venter over gaat, is een van de eerste mijlpalen op weg naar die Gouden Eeuw. 'We zijn aanbeland op het punt in de menselijke geschiedenis waarop we voor het eerst de set instructies in handen hebben om een

mens te maken,' zegt Dr John Sulston van het UK Sanger Centre. Dat is een van de instituten die dit huzarenstukje hebben mogelijk gemaakt. Dr. James Watson, samen met Francis Crick de ontdekker van de structuur van het DNA, noemde deze kennis een enorme hulp voor de mensheid. Je kunt het vergelijken met de ontwikkeling van de drukpers.

Toch vinden anderen dat de loutere kennis van het menselijk genoom nog niet opweegt tegen de hoge kosten die het Human Genome Project tot nu toe heeft gemaakt. Volgens hen zullen fundamentele medische doorbraken in het kanker- en Alzheimeronderzoek wellicht nog enkele decennia' op zich moeten laten wachten.

Nog anderen geven aan dat bij die nieuwe kennis ook een belangrijke verantwoordelijkheid hoort: wie gaat al die kennis beheren? De privésector of openbare instellingen? En, zoals we verder nog bespreken, als binnenkort iedereen tegen een spotprijs over zijn persoonlijke

sequentie zal kunnen beschikken, willen we dan wel weten wat er ons allemaal te wachten staat...? Willen we wel weten dat we een hoog risico lopen op Alzheimer, kanker of suikerziekte? En mag onze verzekeringsmaatschappij dat ook weten (en de prijs voor zijn polissen eraan aanpassen)? En onze potentiële werkgever? Werk genoeg voor de ethici, die moeten uitmaken wat voor onze samenleving aanvaardbaar is.

Toch zijn ook de sceptici het erover eens dat het ontsluiten van de genetische code van de mens een mijlpaal is in de geschiedenis van de wetenschap. De grote voorstanders zijn zich er terdege van bewust dat deze kennis enkel meer werk en nieuwe vragen met zich heeft meegebracht. Immers, van de ruwweg 26 000 stukjes menselijk DNA die we hebben kunnen aanduiden als een functioneel gen, moeten we eerst de functie van dit gen en haar betekenis in onze cellen achterhalen. Daarvoor moeten we begrijpen waar die genen van belang zijn in ons lichaam, hoe ze hun werkpaarden (eiwit-

"A 2.91-billion base pair (bp) consensus sequence of the euchromatic portion of the human genome was generated by the whole-genome shotgun sequencing method."

ten) gecontroleerd uitsluiten, welke biochemische functie deze eiwitten opnemen en eventueel welke biochemische stoffen (metabolieten) ze aanmaken. Bovendien hebben we vaak vergelijkingspunten nodig: hoe gedraagt dit soort gen zich in andere organismen en hoe is het in de loop van de evolutie gemuteerd? Wat we vinden bij de mens, toetsen we vaak ook in muizen, ratten, honden, runderen... maar ook wormen, fruitvliegen, gisten en bloemplanten! En dan komen we tot de vragen waarom sommige stukjes genetisch materiaal al in talloze soorten dezelfde gebleven zijn - miljoenen, soms zelfs miljarden jaren lang - en waarom andere plaatsen in het DNA doorheen de evolutie zo sterk zijn gewijzigd.

Al deze vragen vormen momenteel de leidraad in die takken van de biologie die zich bezighouden met de organisatie van het leven op cellulaire en moleculaire schaal. Hoe we kijken naar die schaal, is de jongste jaren sterk veranderd - zo sterk zelfs, dat we er een nieuwe naam voor bedacht hebben. Vroeger spraken we over moleculaire biologie en genetica, tegenwoordig hebben we het veeleer over genomics en systeembioogie. Systeembioogie wil de verschillende componenten in een cel (genen, eiwitten en metabolieten) aan elkaar binden als één geheel, één systeem; het 'systeem van het leven' op moleculaire schaal. Dit nummer van MENS wil je een inleiding bieden in de manier waarop de wetenschap al die veranderingen in de cel opmeet en bestudeert, en welke toekomst de systeembioogie in zich draagt.



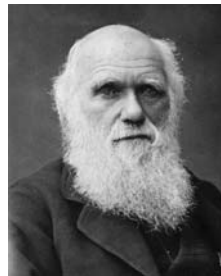
Gregor Mendel



Thomas Hunt Morgan



Hugo De Vries



Charles Darwin

Systeembioogie gedefinieerd

Van DNA tot gen - de moleculaire biologie groeit op

Elke wetenschappelijke discipline heeft een officieel geboortekaartje, met name een wetenschappelijke publicatie. Ook voor de moleculaire biologie geldt dat. In 1953 publiceerden James Watson en Francis Crick hun visie op de structuur van het DNA (zie www.nature.com/nature/dna50/watsoncrick.pdf). Deze structuur gaf antwoord op een belangrijke biologische basisvraag: hoe wordt overerfbare informatie (bijna) van generatie op generatie foutloos gekopieerd en overge-

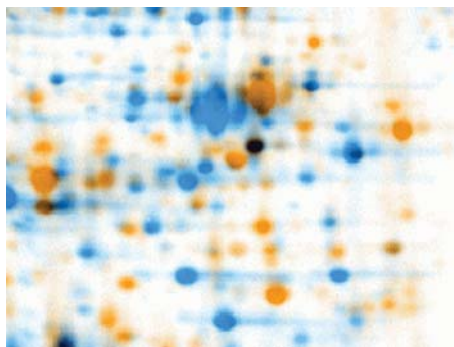
dragen? Op die manier leverden Watson en Crick een fysische, materiële basis voor de theorieën van Gregor Mendel, Hugo De Vries, Thomas Hunt Morgan en Charles Darwin (foto's).

Gregor Mendel (1822-1884) is het meest gekend door zijn kruisingsexperimenten op erwtenplanten halverwege de negentiende eeuw. Nochtans waren de bevindingen van deze stamvader van de genetica snel onder het stof gesukkeld. Het duurde tot het begin van de 20ste eeuw voor Hugo De Vries (1848-1935) en Thomas Hunt Morgan (1866-1945) ze opnieuw onder de aandacht brachten, via experimenten op de fruitvlieg *Drosophila melanogaster*. Dr. Morgan kwam ook op de proppen met het begrip 'gen' (een overerfbaar kenmerk) en toonde de rol van de chromosomen (de structuren waarop de genen te vinden zijn) aan in de celdeling. De Vries onderzocht het bestaan van 'mutaties' (niet via klassieke overerving verkregen veranderingen aan een organisme).

Via de structuur van het DNA hebben we langzamerhand begrepen dat chromosomen sterk opgerolde DNA-strengen zijn, dat een gen een stukje DNA is, en dat mutaties wijzigingen zijn in de basenpaarvolgorde van dat stukje DNA. Vervolgens zijn we erin geslaagd de evolutietheorie van Charles Darwin (1809-1882) te herinterpreteren als voortdurende wijzigingen in het DNA van een organisme, die al of niet voordelig zijn voor het overleven van dat organisme met zijn typische eigenschappen - maar daarover kun je alles lezen in MENS 68.

EVEN OPGELET !

Deze tekst gaat over de nieuwste ontwikkelingen in de moleculaire biologie. We gaan ervan uit dat jij, de lezer, vertrouwd bent met de structuur en de functie van DNA, RNA en eiwitten, en dat transcriptie, splicing en translatie geen onbekende termen voor je zijn. Als dat toch zo is, check dan onze website www.biomens.eu, waar je een korte samenvatting vindt van al deze begrippen...



Close-up van een proteoomexperiment. Elke gekleurde vlek is een apart eiwit

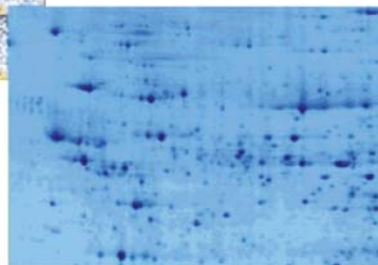
Genoom, Transcriptoom, Proteoom



← Genoom - alle genen

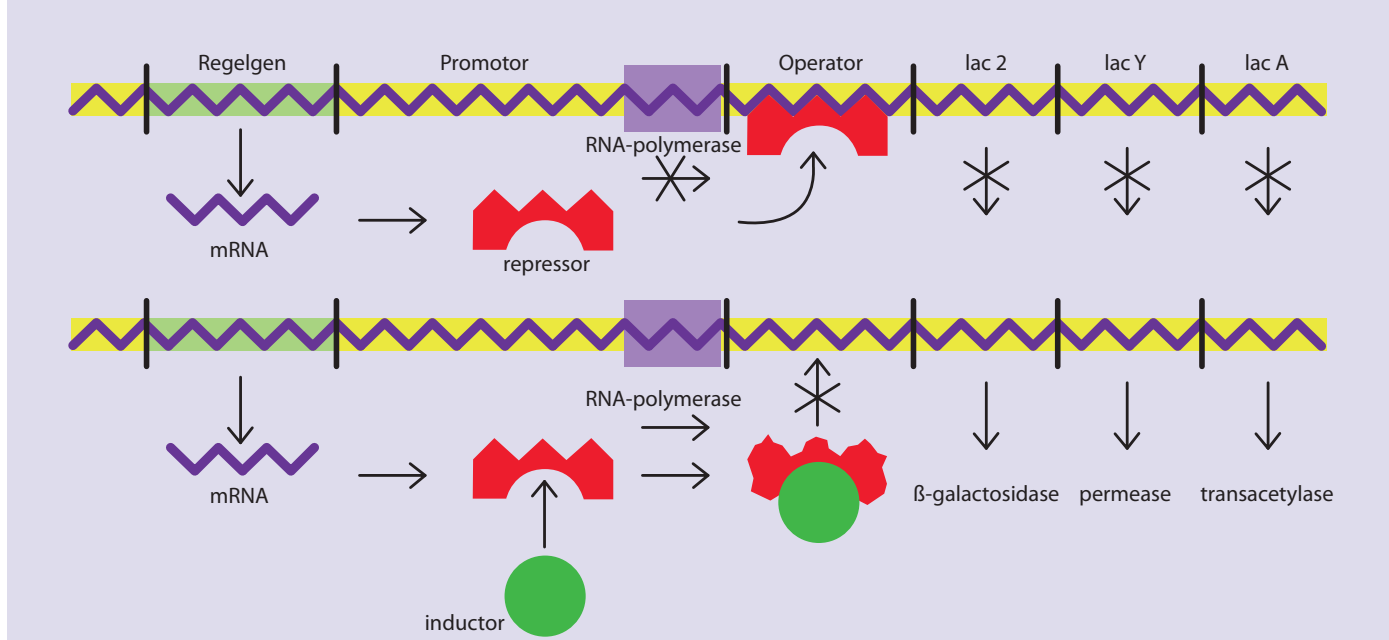


← Transcriptoom - alle mRNA



Proteoom - alle eiwitten →

Het hele bouwplan van ons lichaam, waarin onze vorm, ons uitzicht en - veel belangrijker - de werking van onze cellen in beschreven staat, is ons **DNA**. We spreken ook van ons **genoom**. Dat is de specifieke DNA-samenstelling voor een soort, zoals de mens. Het genoom is in essentie de verzameling van alle genen die bij een soort horen. Het bevat de informatie die vertelt hoe allerlei processen in cellen en weefsels moeten verlopen: welke kleurstoffen de cellen in het oog moeten aanmaken, hoe cellen glucose moeten afbreken om er energie uit te winnen, hoe beenmergcellen zich moeten omvormen tot bloedcellen, en wanneer zaden beginnen te kiemen. Het DNA voert die activiteiten niet zelf uit. Dat doen de eiwitten of proteïnen, die verzameld zijn in het **proteoom**. De verbinding tussen genoom en proteoom wordt gevormd door het **transcriptoom**. Dit bestaat uit de mRNA-moleculen.



Een klassiek voorbeeld van de manier waarop genen worden aan- en uitgezet, is het lac-operon. Een operon is een geheel van genen die samen instaan voor eenzelfde biochemisch proces, in dit geval het in de cel opnemen en daar afbreken van melksuiker (lactose). Een klein eiwitje, de repressor, doet dienst als transcriptiefactor en reguleert de activiteit van

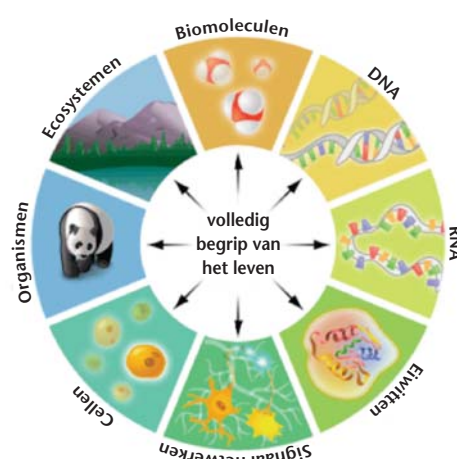
het operon. Als de repressor bindt op de juiste plaats op het DNA (namelijk vlak voor de genen op de zogenaamde operator), dan houdt hij het afschrijven van het gen tot mRNA tegen. Als een ander eiwit, de inducator, op de repressor gebonden zit, dan kan deze laatste niet meer op de operator binden, en dan kan het gen wel worden afgeschreven.

Langzamerhand hebben we geleerd hoe een gen opgebouwd is, hoe het tot expressie komt (actief wordt), en hoe mutaties precies ingrijpen op een gen en op het bijbehorende eiwit. We hebben methoden ontwikkeld om stukjes DNA heel precies uit te knippen met behulp van restrictie-enzymen en om vervolgens een stukje daarvan in een plasmide (een circulair stuk DNA) te passen en vast te lijmen. We hebben dit plasmide vervolgens in een bacterie gestopt of een gistcel die het voor ons vermenigvuldigt. Dit knippen en plakken hebben we het kloneren van een gen genoemd. We leerden de basenpaarvolgorde van korte stukjes DNA bepalen via de methode van Allan Maxam en Walter Gilbert (1977) of die van Frederick Sanger (1977). En halverwege de jaren tachtig van de twintigste eeuw leerde Kary Mullis ons om stukjes DNA snel en efficiënt miljardvoudig te kopiëren via de polymerase chain reaction-techniek (PCR).

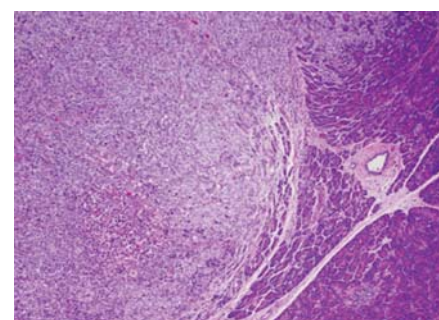
Op deze manier hebben we een massa gegevens vergaard over individuele genen: op welk chromosoom liggen ze, wat is hun rol in de cel, wanneer zijn ze actief, en welke factoren zetten hen aan om actiever of minder actief te worden?

Van lijstje-met-genen tot systeem: systeembioologie neemt over van moleculaire biologie

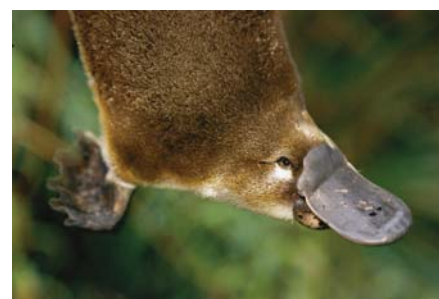
Langzamerhand begon het wetenschappers te dagen dat een cel te ingewikkeld in mekaar zit om te worden begrepen door de genen afzonderlijk te bestuderen. Genen worden aangestuurd door kleine eiwitten, de zogenaamde transcriptiefactoren (zie de figuur voor het voorbeeld van het lac operon). Maar voor die eiwitten zijn er op zich weer genen nodig die voor die eiwitten coderen. Genen kunnen mekaar op die manier dus aan- of uitzetten. Bovendien zijn er transcriptiefactoren die pas actief worden als er een kleine molecule op gebonden zit – een product van het metabolisme van de cel, van een of meerdere eiwitten dus, en ook die zijn weer geproduceerd op commando van verschillende genen... Alles hangt dus uiteindelijk aan elkaar vast en het is onbegonnen werk om uit de studie van onderdelen het hele systeem van de cel te leren begrijpen. Vergelijk het met een auto: je zou niet kunnen begrijpen hoe hij werkt als je enkel de onderdelen apart zou bestuderen.



Van molecuul tot ecosysteem: systeembioologie streeft naar begrip van de dynamiek van een levend systeem in relatie met zijn omgeving. (bron: www.bioinformatics.ubc.ca)



Zenuwcel



Vogelbekdier (zie p.8)

Wie meer wil weten over deze technieken kan terecht op Youtube

Restrict enzymes - <http://www.youtube.com/watch?v=sl5vy-cD2g>.

Plasmid Cloning - <http://www.youtube.com/watch?v=ackWdNj936o>.

Foundations in DNA Sequencing - <http://www.youtube.com/watch?v=9sPy5bYM888>.

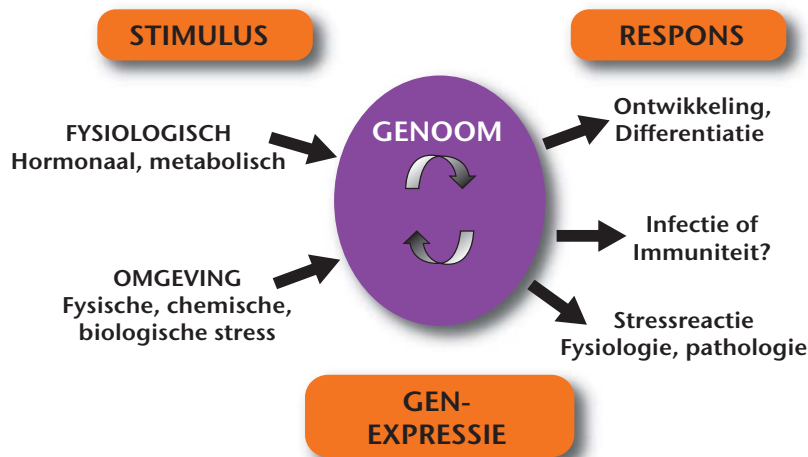
DNA Test Methods - DNA Sanger Sequencing, <http://www.youtube.com/watch?v=oYpIbI0qF8>.

Polymerase Chain Reaction (PCR), http://www.youtube.com/watch?v=eEcy9k_KsDI.

polymerase chain reaction Animated, <http://www.youtube.com/watch?v=HMC7c2T8fVk>

Je kan ook terecht in MENS 26, 31, 32 en 34.

CENTRAAL VRAAGSTUK VAN DE GENOMICS



Systeembioologie benadert de cel vanuit die complexiteit. In de woorden van Marc Kirschner (in een artikel in het vakblad *Cell* uit 2005) klinkt het zo: 'Systeembioologie is de studie van het gedrag van complexe biologische organisatie en processen, in functie van de moleculaire onderdelen. Ze steunt op de moleculaire biologie voor haar interesse in informatie-overdracht, op fysiologie voor haar interesse in de manieren waarop cellen en organismen zich aanpassen aan hun omstandigheden, op ontwikkelingsbiologie omwille van het belang om een opeenvolging van fysiologische toestanden te definiëren, en op evolutiebiologie en ecologie om te kunnen begrijpen dat alle aspecten van een organisme het product zijn van selectie – een selectie die we zelden goed begrijpen op het moleculaire niveau.' Een hele boterham, die je goed moet kauwen voor je hem kunt smaken. Eenvoudiger gezegd wil de systeembioologie bestuderen hoe cellen in hun geheel (dat wil zeggen, alle genen en eiwitten samen) reageren op prikkels uit hun

omgeving of op prikkels van andere cellen, en dat tijdens hun ontwikkeling en hun groei of tijdens hun afsterven. Dat betekent dat zelfs een klein experiment rekening moet houden met tienduizenden variabelen (elk individueel eiwit of gen).

Werk op de plank voor de systeembiooloog

In de vorige paragraaf kreeg je heel wat definities te slikken. Maar wat doen systeembioologen in de praktijk? Welke technieken hanteren ze? Daarover gaat deze paragraaf.

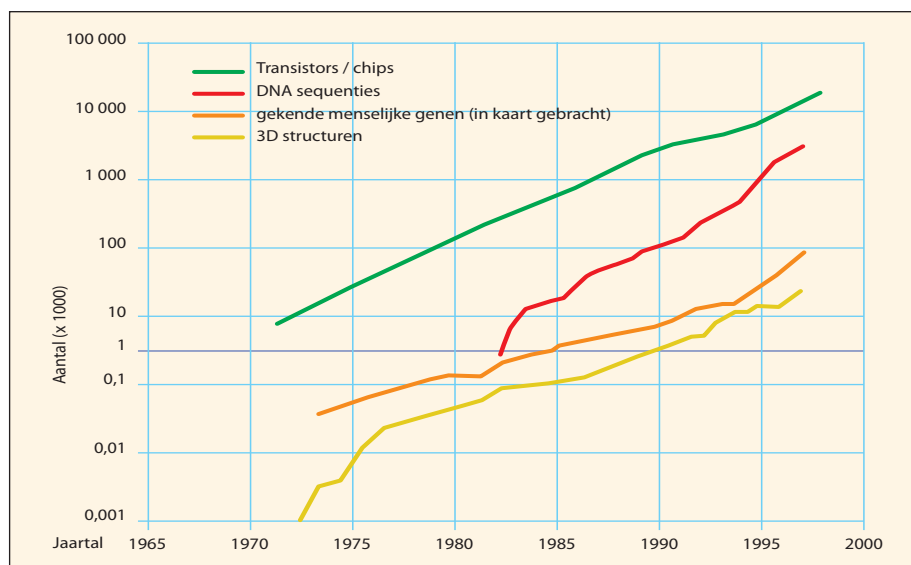
Systeembioologen willen de werking van de cel begrijpen door alle genen, eiwitten en metabolieten tezamen te bestuderen. Wat ze daarvoor vooral nodig hebben, zijn technieken om op een efficiënte manier alle mRNA, eiwitten en metabolieten op te meten. Niet enkel de aanwezigheid van een bepaalde RNA-molecule of een zeker eiwit, maar ook de aantallen ervan. Met harde getallen.

Daarvoor hebben ze in de eerste plaats **high-throughput analytische technologie** nodig: technieken die snel en efficiënt een grote verscheidenheid aan moleculen in cijfers kunnen vatten. Een concreet voorbeeld: als elk gen in een menselijke cel een of meerdere mRNA-moleculen produceert, dan gaat het over 26 000 verschillende types mRNA (het hele transcriptoom). Systeembioologen die dit willen bestuderen, moeten dus 26 000 individuele metingen tegelijk doen – een voor elk type mRNA. Vermits uit één gen via splicing meerdere types mRNA en vooral meerdere types eiwitten kunnen ontstaan, is die 26 000 slechts een ondergrens. In werkelijkheid bestuderen systeembioologen vaak tot honderdduizend eiwitten tegelijk.

Dergelijke grote verzamelingen van gegevens moeten ook op een efficiënte manier worden beheerd. Daarvoor heeft de systeembioologie zich met de informatica verenigd in de nieuwe tak van de wetenschap, de bioinformatica. Een bioinformaticus ontwikkelt en beheert databanken met DNA- en eiwitsequenties. Zo is er de NCBI Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) en de eiwitdatabank SWISS-PROT (<http://expasy.org/sprot/>). Die databanken zijn tijdens de laatste decennia exponentieel gegroeid. Ter vergelijking: in 1977 werd de eerste mRNA-sequentie van een zoogdier ontrafeld (van een beta-globine van konijn); rond de eeuwwisseling bevatte Genbank al meer dan 2,5 miljoen sequenties.

Toeval of niet – de kracht van computers en het aantal sequenties in GenBank verdubbelen al jarenlang parallel elke 18-24 maanden (figuur).

Naast grote databanken samenstellen, ontwikkelt de bioinformatica ook goede softwaretoepassingen om de data uit de



Het aantal beschikbare sequenties in de databanken (rood: het aantal DNA-sequenties, oranje: het aantal gekende en benoemde genen van de mens) loopt even snel op als het aantal transistors per chip in de computerwereld. Maar waar er op dat aantal transistors een bovengrens zichtbaar is, is die nog lang niet bereikt in de genomics.



Pioniers uit eigen land

'Cutting edge' genomics een ver-van-ons-bed-show? Niets is minder waar! Vlamingen hebben een pioniersrol vervuld in de ontwikkeling van deze tak van de wetenschap! Het allereerste genoom dat gesequeneerd is (tussen 1972 en 1976), was dat van de bacteriophage MS2. Dit huzarenstukje (voor die tijd) vond plaats in de laboratoria van Prof. Dr. Walter Fiers van de Universiteit Gent.

systeembioologische experimenten te analyseren. Zo zijn er programmaatjes die DNA-sequenties vertalen naar de bijbehorende eiwitsequenties, of die zoeken naar de plaatsen waar de cel suikergroepen of fosfaatgroepen bindt op de eiwitten. De kaskraker is echter een stukje software (de Basic Local Alignment Search Tool, kortweg BLAST), dat in een databank zoekt naar gelijkaardige sequenties als diegene die je in handen hebt. Zo kun je op enkele minuten tijd te weten komen of je een compleet nieuw gen in handen hebt (nooit eerder teruggevonden in eender welke soort), dan wel of er al andere varianten van hetzelfde gen zijn opgedoken in andere organismen of zelfs in het organisme dat jij aan het bestuderen bent. Eenmaal je die sequenties hebt verzameld, kun je (met weer andere softwarepakketjes) op zoek gaan naar evolutief verband...

Voor wie nog meer wil weten: op volgende links vind je een heel pakket van dit soort software. Heel veel van die programma's zijn gratis ter beschikking, voor iedereen met een gewone internet verbinding.

<http://www.ebi.ac.uk/Tools/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/data-software/>

<http://expasy.org/tools/>

<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

<http://evolution.genetics.washington.edu/phylip.html>

Daar eindigt het verhaal echter niet. Meer dan andere takken van de biologie zoekt de systeembioologie naar allianties met de wiskunde. Systeembioologen streven er immers naar om hun bevindingen samen te vatten in modellen: reeksen vergelijkin-

gen die steunen op differentiaalvergelijkingen en matrixrekening. Bovendien gaat de systeembioologie ervan uit dat dergelijke modellen moeten steunen op de eigenschappen van en de interactie tussen de samenstellende delen binnen – hoe kan het ook anders – de grenzen van de fysica en chemie (bijvoorbeeld de thermodynamica). Dit noemen we de biologische zelf-organisatie. Echt nieuw zijn deze ideeën niet. De Belgische Nobelprijswinnaar Ilya Prigogine had al eerder

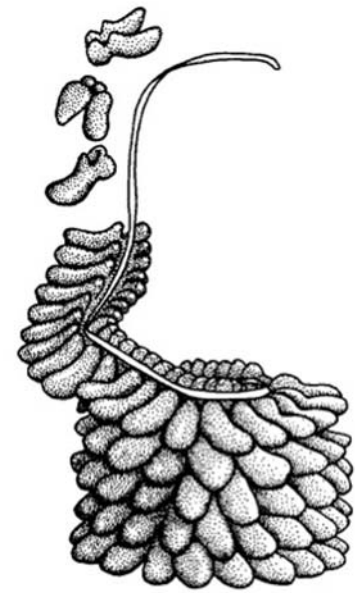


Ilya Prigogine
(Moskou, 1917 -
Brussel, 2003)

Alan Turing
(Londen, 1912 -
Wilmslow, 1954)

gezocht naar sluitende manieren om de thermodynamica te integreren met biologische systemen. De Brit Alan Turing, een van de vaders van de computer, had al een heel verdienstelijke poging gedaan om biologische ontwikkelingsprocessen te beschrijven met een stel eenvoudige vergelijkingen die teruggrepen naar elementaire chemische kennis.

Het is echter pas met de ontwikkeling van de high-throughputmethoden dat de datasets groot én verfijnd genoeg worden, zodat deze modellen zich niet langer op een enkel deelproces, maar op het gedrag van de hele cel kunnen richten. Zo zal het in de toekomst wellicht mogelijk zijn om te begrijpen wat de rol is van een enkel eiwit of gen in de context van een hele cel. Dergelijke kennis zal ons in staat stellen om heel gericht in te grijpen als dit eiwit of gen slecht functioneert. We kunnen daardoor veel fijnere resultaten



Een goed voorbeeld van biologische zelf-organisatie is de manier hoe virussen zich spontaan opbouwen uit hun samenstellende eiwitten. Thermodynamisch zijn de volledige structuren stabiel dan wanneer de onderdelen uit elkaar blijven.

bekomen via genetische engineering (zie ook MENS 26, 31, 32, en 34 voor meer info over genetische modificatie of engineering).

Systeembioologie wordt op die manier wel een van de 'hardere' takken van de wetenschap. Tot nu toe behandelden moleculaire biologie en biochemie vooral kwalitatieve vragen: is eiwit zus of zo aanwezig? Hebben we het juiste gen gekloneerd? In welke cellen zit dat mRNA? ... Nu kan de studie van het cellulaire, moleculaire niveau veel kwantitatiever worden benaderd. De toekomstige moleculaire bioloog zal zich wel veel meer dan vroeger moeten bekwamen in het gebruik van wiskunde en statistiek. De beloning voor dit harde werk is echter groot, want de systeembioologie laat ontdekkingen en ontwikkelingen toe die tot nu toe onbereikbaar waren. Maar dat is iets voor de volgende paragrafen...



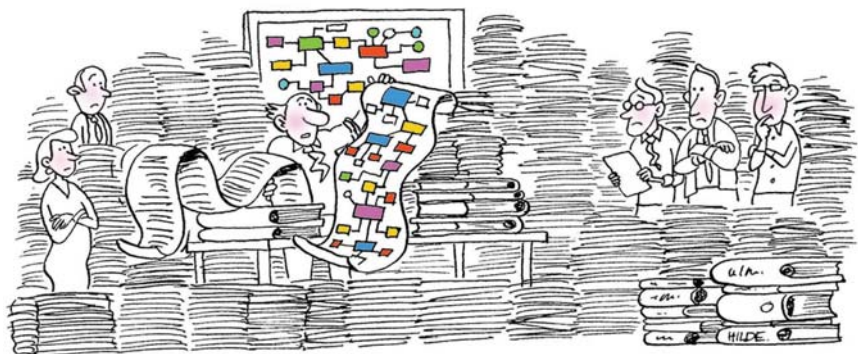
Kreeft



Schistosoma manzoni

"De uitdaging voor de biologie is om niet ontsteld te staan in het aanschijn van haar complexiteit, maar deze juist te overwinnen."

Sidney Brenner, Nobelprijswinnaar voor Fysiologie of Geneeskunde 2002

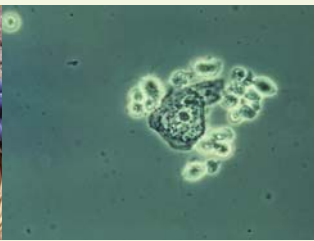


... en juist daarom hebben we een computer nodig!

Vitis vinifera



Trichomonas



Drosophila melanogaster



Mus musculus



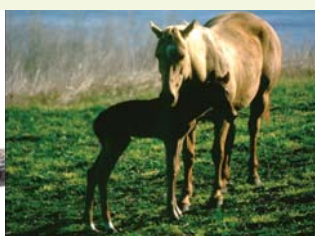
Danio rerio



OVERZICHT VAN ENKELE GENOMEN

kb = duizend basenparen, Mb = miljoen basenparen, Gb = miljard basenparen

Soort	Jaar	Grootte van het genoom	Aantal genen	Belang?
PLANTEN				
<i>Arabidopsis thaliana</i> (zandraket)	2000	120 Mb	25 498	Modelplant in de moleculaire biologie van planten
<i>Oryza sativa</i> (rijst)	2002	420-466 Mb	32 000 -55 000	Landbouwgewas
<i>Populus trichocarpa</i> (populier)	2006	550 Mb	45 555	Belangrijke houtproducent, modelboom in de moleculaire biologie
<i>Vitis vinifera</i> (druif)	2007	490 Mb	30 434	Landbouwgewas
EENCELLIGEN				
<i>Thalassiosira pseudonana</i> (een diatomee)	2001	551 kb	464	Modelsoort voor moleculair onderzoek van diatomeeën
<i>Plasmodium falciparum</i>	2002	22,9 Mb	5268	Ziekteverwekker bij de mens (malaria)
<i>Theileria parva</i>	2005	8,3 Mb	4035	Ziekteverwekker bij runderen (Afrikaanse Oostkustkoorts of rundermalaria)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	2005	34 Mb	22 570	Ziekteverwekker bij de mens (ziekte van Chagas)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2007	160 Mb	59 681	Ziekteverwekker bij de mens (trichomoniasis)
SCHIMMELS				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1996	12,1 Mb	6 294	Bakkersgist
<i>Aspergillus niger</i>	2007	33,9 Mb	14 165	Veelgebruikt organisme in biotechnologische fermentatie
ONGEWERVELDEN				
<i>Drosophila melanogaster</i>	2000	165 Mb	13 600	Fruitvlieg, modelorganisme in genetica
<i>Anopheles gambiae</i>	2002	278 Mb	13 683	Mug, verspreider van malaria
<i>Apis mellifera</i>	2006	236 Mb	10 157	Honingbij
<i>Aedes aegypti</i>	2007	1376 Mb	15 419	Mug, verspreider van knokkelkoorts en gele koorts
GEWERVELDEN				
<i>Gallus gallus</i> (kip)	2004	1 Gb	20 – 23 000	
<i>Xenopus tropicalis</i>	2005	1,7 Gb	28 000	Kikker, modeldier
<i>Danio rerio</i>	2007	1,4 Gb	24 200	Zebrafis (modelvis)
<i>Taeniopygia guttata</i> (zebravink)	2010	1,2 Gb	18 447	
GEWERVELDEN - ZOOGDIEREN				
<i>Mus musculus</i> (muis)	2002	2,5 Gb	24 174	
<i>Homo sapiens</i> (mens)	2004	3,2 Gb	20 - 25 000	
<i>Rattus norvegicus</i> (rat)	2004	2,8 Gb	21 166	
<i>Canis familiaris</i> (hond)	2005	2,4 Gb	19 300	
<i>Equus caballus</i> (paard)	2007	2,1 Gb		
<i>Felis catus</i> (kat)	2007	3 Gb	20 285	
<i>Bos taurus</i> (rund)	2009	3 Gb	22 000	
<i>Homo neanderthalensis</i> (neanderthalsmens)	2010	3,2 Gb	25 000	(nog niet afgewerkt)



Xenopus tropicalis

Taeniopygia guttata

Equus caballus

Felis catus

Bos taurus

500 genomen per jaar, dat moet je verdienen, ook in Beijing

Ook de Chinezen doen mee in de verzamelwoede naar genoom-sequenties. Zo werd (onder andere) het pandagenoom in China gesequeneerd, en hebben ze het genoom van 40 individuele zijde-wormen afgelezen. Het Beijing Genomic Institute heeft zich tot doel gesteld om met behulp van de nieuwste technologieën binnen de twee jaar duizend nieuwe genomen te analyseren. Het instituut heeft daar niet minder dan 100 miljoen dollar voor veil en plaatste een van de grootste bestellingen ooit voor de allernieuwste generatie sequencing-apparatuur (128 Illumina HiSeq 200 Sequencers). Daarmee hoopt het vanaf 2011 1.2 x 10¹⁵ basenparen per jaar te kunnen bepalen. Dat is de grootte van 10 000 menselijke genomen!

Het instituut heeft zich verder als doel gesteld om de genomen van alle grote katachtigen te bepalen, zoals: de Amoertijger, de Bengaalse tijger, het sneeuwluipaard en de Afrikaanse en Aziatische leeuw, maar ook de hybride nakomelingen van leeuw en tijger, de zogenaamde lijger en de tigon. Met die informatie hoopt men een bijdrage te kunnen leveren aan het behoud van



deze grote roofdieren. Daarbovenop wil men het genoom van drie diersoorten uit extreem koude omgevingen bestuderen: de keizerspinguin, de ijsbeer en de Tibetaanse antilope. Voortswil men 10 000 (!) genomen van bacteriën toevoegen aan de genomencollectie van de mensheid. Ten slotte wil het instituut een bijdrage leveren aan het 1000 Genomes-project, dat door de vergelijking van 1000 verschillende individuele genomen de variatie van de mensheid in kaart wil brengen. Over ambitie gesproken!

DNA, bouwplan en geheime code

Een genoompje per dag houdt Dr Venter aan de slag

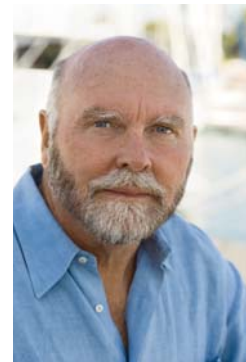
Een van de grote verwezenlijkingen in het genomics-veld tot nu toe is het ontcijferen van de genetische code van de mens (het Human Genome Project). Via deze kaart van onze chromosomen (tot op basen-paarniveau) hebben we ongeveer 1800 tot dan toe onbekende genen op te sporen die betrokken zijn bij een of andere ziekte. Ironisch genoeg heeft die kennis ons meteen een lesje in bescheidenheid geleerd. Decennia lang hebben wetenschappers het aantal genen van de mens proberen te schatten. Sommigen meenden dat de mens, als een van de meest complexe wezens op aarde, toch minstens 120 000 genen zou bezitten! Niets was minder waar. De teller is blijven steken tussen 20 000 en 25 000 ... De tabel op pagina 8 geeft een overzicht van verschillende genomen die tot op de dag van vandaag volledig afgewerkt zijn. Je ziet in een oogopslag dat een aantal 'simpele' planten ons met gemak voorbijsteken.

De kennis over de organisatie van het genoom is, zoals je ziet in de tabel, niet beperkt gebleven tot de mens alleen. Jaarlijks worden er steeds meer sequenties gepubliceerd en er zitten er nog veel meer in de pijplijn. In de toekomst mogen we dan ook nog heel wat verwachten: de champignon (*Agaricus bisporus*), de zoetwaterpoliep (*Hydra magnipapillata*), de builenbrand (*Ustilago maydis*, een schimmelziekte van de maïs), 21 soorten fruitvlieg (*Drosophila* sp.), de zeeslak *Aplysia californica* (een modelorganisme in het onderzoek naar kennisverwerving), enkele cichliden (*Astatotilapia burtoni*, *Metriacrima zebra*, *Paralibidichromis chilotes*), de alpaca

(*Vicugna pacos*), de fret (*Mustela putorius furo*), de wallabie (*Macropus eugenii*), het vogelbekdier (*Ornithorhynchus anatinus*), de baviaan (*Papio hamadryas*) en de verschillende mensapen. De meeste van die genomen worden snel gemeengoed in de wetenschappelijke gemeenschap; slechts enkele blijven in beheer van het bedrijf dat betaald heeft voor de sequentiebepaling (en daar alle winstgevende informatie eerst zelf wil uit puren).

Dat brengt ons meteen bij een tweede vaststelling en bij een belangrijke nieuwe trend. Wetenschappelijk onderzoek naar deze verschillende genomen is niet langer een zaak van de universiteiten alleen, ook (grote) bedrijven doen mee. Meer nog, de ontrafeling van het menselijk genoom is er mede gekomen omdat het privébedrijf Celera, geleid door Dr. J. Craig Venter, mee in de race naar de finale sequentie is gestapt. Het bedrijf baseerde zich weliswaar op de ondertussen reeds verkregen sequenties (uit de labs die door verschillende nationale overheden werden gesponsord), maar het verwierf de sequentie tegen een tiende van de prijs van deze labs (300 miljoen dollar versus 3 miljard dollar, betaald door overheden). Betekent dit nu dat die overheidsinstanties (universiteiten en onderzoeksinstituten) het geld door ramen en deuren gooiden? Nee, dat ook weer niet. En dat brengt ons bij de derde vaststelling in deze paragraaf.

Heel het Human Genome Project maakte duidelijk dat er niet alleen behoefte was aan meer kennis over de structuur van ons DNA, maar ook aan snelle en betrouwbare technologie om het onderzoek mee te voeren. Bij de start van het project, in 1990, werd alle sequencer nog gedaan via de methode van Frederick Sanger. Dat verliep tegen een heel



J. Craig Venter, een van de pioniers van de systeembioologie.

Als CEO van Celera Inc. stapte hij resoluut mee in de zoektocht naar de sequentie van het menselijke genoom. Hij maakte er een race van, die naast de wetenschap ook de vraag naar nieuwe technologie ten goede kwam. Hij was de eerste mens die zijn eigen genoom te weten kwam; het eerste synthetische organisme (met minimaal genoom) is gemaakt in het naar hem genoemde en door hem opgerichte instituut, en hij heeft ondertussen ook de metagenomics (zie p. 10) een behoorlijke duw in de rug gegeven met zijn Sorcerer II-expeditie.

traag tempo en een kost van één dollar per base. Doordat de procedure steeds meer geautomatiseerd werd, is die prijs gaan dalen en het tempo gestegen. Zodra het menselijk genoom gepubliceerd was (in 2004), werd in enkele jaren tijd (tegen 2006) een volledig diploïd genoom van één enkel individu geproduceerd, tegen een kostprijs die vele malen lager lag (maar toch nog steeds 100 miljoen dollar bedroeg). Dit was overigens het genoom van Dr. Venter zelf. In 2008 werd een tweede individueel genoom gesequeneerd, ditmaal dat van DNA-pionier Dr. James Watson. De prijs? Nog 'slechts' 1,5 miljoen dollar. Deze scherpe prijsdaling en de ongelooflijke korte tijdsspanne van 4 maanden waarin de klus geklaard werd, waren te danken aan een volledig nieuwe manier van sequencen.

Sindsdien domineren namen als 454 pyrosequencing, Illumina Solexa en Polony het veld. En met de 'next-next-generatie' of derde-generatie-apparatuur, met ronkende namen als Helicos, fluorescence resonance energy transfer (FRET)-gebaseerde single-molecule sequencing, of nanoknife edge probes mikken we voor de toekomst op een kostprijs van slechts 1000 dollar voor een volledige genomsequentie van een individuele mens. Er wordt zelfs al hardop gedroomd van een prijs van slechts 100 dollar.

Een aantal toepassingen

Hoe beter en sneller de technologie, hoe meer genomen kunnen (en zullen) worden gesequeneerd. Al deze informatie

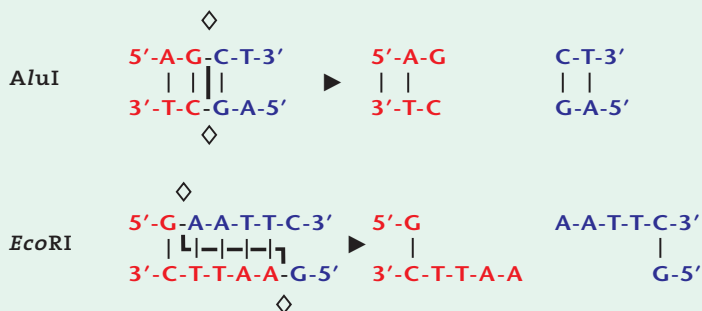
wordt dan verder gebruikt om verschillende vergelijkingen te maken. Om te beginnen willen wetenschappers de genomen van verschillende individuen van eenzelfde soort met elkaar vergelijken om te kijken hoe de verschillen in de DNA-sequentie zich uiten in het uiteindelijke organisme. Een van de soorten die we zo bestuderen, is de mens. Geneeskundigen hopen op die manier beter te begrijpen hoe medicijnen inwerken op individuen, om zo betere behandelingen op maat te kunnen aanbieden.

Daarnaast willen wetenschappers ook zoeken naar gemeenschappelijke elementen in de genomen van soms heel uiteenlopende organismen. Zo komen varianten van bepaalde genen bij zoogdieren ook voor bij planten en bij

bacteriën. Ook de manieren waarop genen worden aan- en uitgezet zijn vaak heel vergelijkbaar. Bovendien hopen we ook meer te weten te komen over het zogenaamde niet-coderende DNA in ons eigen genoom: DNA dat op het eerste gezicht geen functie heeft en dat zeker niet afgeschreven en vertaald wordt tot eiwitten. Meer dan 98% van ons eigen genoom codeert niet voor enig eiwit. Daar horen alle regulerende DNA-sequenties (zoals de promotoren van de genen) bij en alle genen die coderen voor de RNA's waaruit de ribosomen zijn opgebouwd. Daarnaast is echter nog een groot deel 'junk DNA', waarvan we de betekenis niet kennen. Toch moeten deze stukken DNA overduidelijk een rol spelen, zo vertelt ons de comparatieve systeem-

Sequencen met licht !

Om al die nieuwe technologie goed te begrijpen, is dit dossier te beperkt. Om een beetje inzicht te geven, bespreken we hier enkel 454 pyrosequencing. Je zult merken dat dit ingewikkelde materie is. De dappere geïnteresseerde lezer die deze kadertekst doorworstelt en meer wilt weten, kan verder snuffelen via de links onderaan...



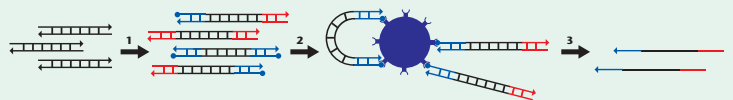
Figuur A: Blunt vs. sticky ends

Sommige enzymen kunnen DNA in stukken knippen op heel specifieke plaatsen: de opvolging van basenparen moet helemaal juist zijn. Dergelijke enzymen noemen we restrictie-enzymen. Soms knippen ze een DNA-stuk dwars in twee zoals enzyme AluI, dan spreken we van blunt ends of stompe eindjes. Soms blijft aan beide zijden nog een eindje enkelstrengig DNA bengelen zoals wanneer enzyme EcoRI knipt. Dat noemen we sticky ends (kleverige eindjes).

Stap 1: Het DNA wordt gebroken in stukken van 300-800 basenparen met "blunt ends" (zie figuur A). Elk stuk wordt gebonden aan twee adaptors. Dit zijn stukken dubbelstrengig DNA met een "sticky end". Een van beide (adaptor A) dient als sequencing primer (zie stap 5), op de andere adaptor (B), zit op het 5'-einde een biotinmolecule gebonden. Via adaptor B kan het geheel gebonden worden op een kleine parel. Welke adaptor aan welk einde bindt, is geheel toevallig. Volgens de kansberekening zal 25% van de dubbelstrengen aan elk eind adaptor A dragen. Nog eens 25% draagt tweemaal adaptor B. De rest beschikt over een verschillende adaptor aan elk uiteinde (Figuur B). Deze laatste zijn de dubbelstrengen die we nu willen isoleren van de rest.

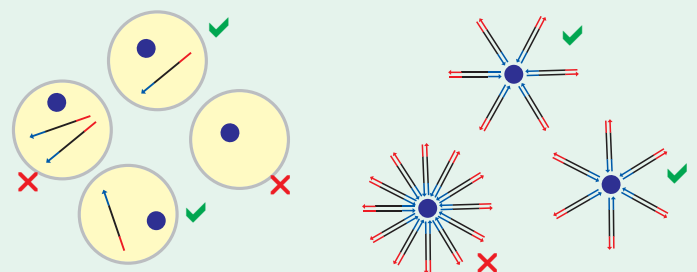
Stap 2: Om de dubbelstrengen te isoleren, scheiden we eerst de parels met daarop de gebonden strengen van de overschotten aan DNA en adaptor, volgens het schema in Figuur B. De (enkele) streng waarop het biotine NIET gebonden zit, wordt daarna losgemaakt van de gebonden streng. Zo selecteren we de dubbelstrengen waar aan beide zijden een andere adapter op

gebonden zit: strengen waar aan beide zijden een adaptor A gebonden zat, hebben nooit op de parel kunnen binden; strengen waarop aan beide zijden adaptor B gebonden zat, hangen zodanig vast op de parel, dat er geen losse enkele streng kan loskomen. Enkel die strengen met aan beide zijden een andere adaptor kunnen ontwarren; deze stukken enkelstrengig DNA scheiden we nu van de parels (die we mogen weggooien).



Figuur B: productie van enkelstrengig DNA voor de verdere sequentie bepaling

Stap 3: We brengen nu deze enkelstrengige stukken DNA in een schuimatrix. In elke schuimbel (van enkele tientallen micrometer in diameter!) mag slechts één stuk DNA zitten, samen met een nieuwe soort parel en met de nodige enzymen en bouwstenen om deze streng te vermenigvuldigen (via de PCR-methode). Hoe meer kopieën er immers voorkomen, hoe sterker straks het signaal is in de eigenlijke sequentie bepaling (stappen 5 en 6). Op de parel zitten stukjes DNA die binden met de B-adaptors. Zo worden de stukjes DNA uit de PCR-reactie gebonden aan deze nieuwe parels (Figuur C).



FIGUUR C: Vermenigvuldigen van het aantal kopieën van een streng per parel

Stap 4: Die parels worden verdeeld in een klein rooster, te vergelijken met een bijenraat vol cellen. Elke cel van het rooster is weer enkele tientallen micrometer groot (zodat slechts één parel in een gaatje past) (Figuur D). Hier gaat de eigenlijke sequentie bepaling door.

biologie: vele van deze stukken zijn sterk geconserveerd (ze zijn al honderden miljoenen jaren nauwelijks veranderd) en dus moeten ze een evolutief voordeel opleveren.

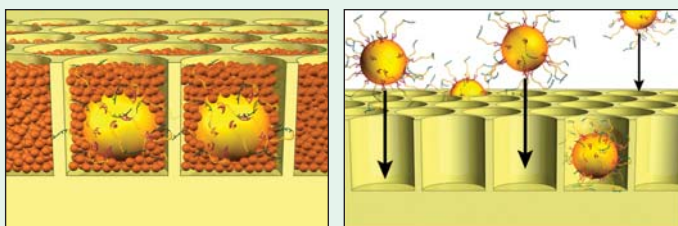
Op basis van de genomen die we ter beschikking hebben zijn ondertussen talrijke vergelijkingen gemaakt:

- Er is de reconstructie van het genoom van de mammoet; hiervoor vergeleken de onderzoekers stukken origineel mammoet-DNA (dat ze gehaald hadden uit de mammoetlichamen die in de Russische ondergrond bevroren zitten) met het DNA van verwanten van de mammoet die de dag van vandaag nog rondloopt, zoals de Afrikaanse olifant.

- We weten beter hoe de Neanderthaler verschildte van de moderne mens.
- We zijn in staat om genen en regulerende factoren te identificeren die planten beter vorst en droogte laten verdragen. Door dergelijke genen in te brengen in landbouwgewassen, kunnen we wellicht de oppervlakte vergroten die op onze planeet voor landbouw beschikbaar is.
- We begrijpen de evolutie van de grote primaten steeds beter door ons eigen genoom te vergelijken met dat van de gorilla, de orang-oetang, de chimpansee en de bonobo. Zo kunnen we hypothesen formuleren over plaats, tijd en omstandigheden waarin de mens als soort is ontstaan.

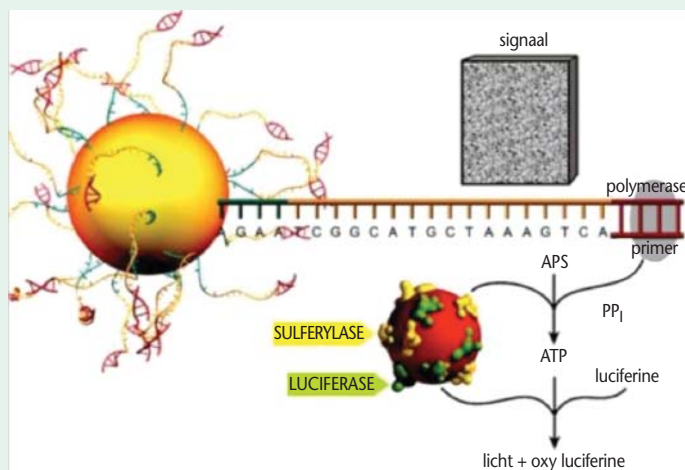


Isolatie van het DNA uit de resten van een Neanderthaler



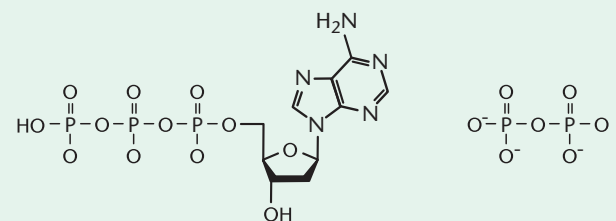
FIGUUR D: Rooster voor pyrosequencing, met bijenraatstructuur

In elke cel zitten ook verschillende enzymen en moleculen: DNA polymerase, ATP sulfurylase, luciferase, en apyrase, plus de substraten adenosine-5'-fosfosulfaat (APS) en luciferine (Figuur E).



FIGUUR E : De eigenlijke sequentiebepaling.

Stap 5: Adaptor A zit aan het eind van de te sequencen DNA-streng, weg van de parel. Via een extra primer wordt dit de startplaats voor de sequencering (deze primer maakt adaptor A weer dubbelstrengig, wat nodig is om het DNA polymerase te laten binden). Nu laat men een eerste deoxynucleotidtrifosfaat over het hele rooster vloeien, bijvoorbeeld deoxyadenosinetrifosfaat (dATP). Indien dit dATP niet complementair is aan het eerste nucleotide in de rij, zal het DNA polymerase dit niet inbouwen. Het aanwezige enzyme apyrase breekt het nucleotide dan af, zodat er een ander kan worden geprobeerd (deoxyguanosine-, deoxycytidine of deoxythymidinetrifosfaat). Zodra een deoxynucleotidtrifosfaat wordt toegevoegd dat wel complementair is (zoals op het voorbeeld A-T in de figuur), bouwt het DNA polymerase een extra deoxyadenosine in. Hierbij splitst het een pyrofosfaatgroep af.

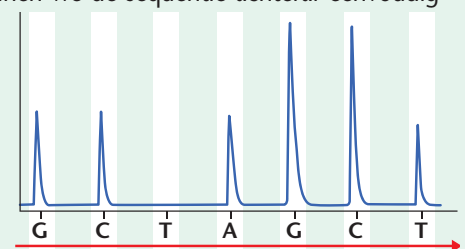


FIGUUR F: deoxyadenosinetrifosfaat - pyrofosfaat

Het enzyme ATP sulfurylase zet met behulp van het APS het pyrofosfaat om tot de bekende biochemische energieboom ATP. Dit ATP wordt op zich dan weer gebruikt door het luciferase om luciferine om te zetten tot oxyluciferine, wat een lichtflits produceert.

Stap 6: Die lichtflits kunnen we waarnemen met een gevoelige camera. Hoe meer ATP er gevormd wordt, hoe feller de lichtflits. Als er bijvoorbeeld drie C's naast elkaar worden ingebouwd, dan is de lichtflits drie keer intenser dan wanneer het er maar een is. De sterkte van de lichtflitsen wordt uitgezet tegenover het nucleotide dat is toegevoegd. Deze grafiek noemt men een pyrogram. Daaruit kunnen we de sequentie achteraf eenvoudig aflezen (Figuur G).

FIGUUR G: Weergave van de lichtflitsen - Pyrogram van een DNA-stukje met sequentie GCAGGCCT



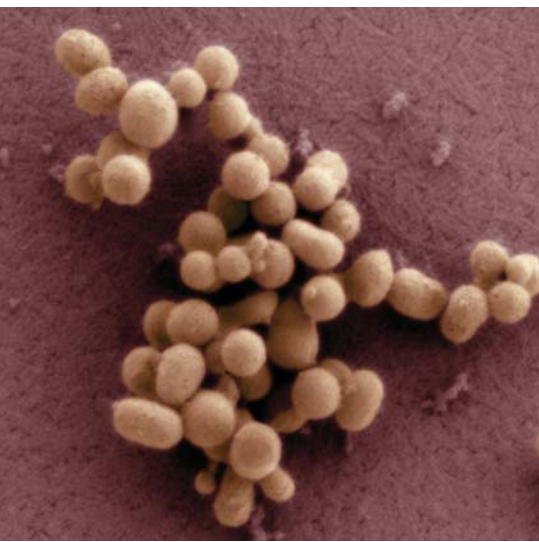
Stap 7: Al die kleine stukjes moeten nu via computerprogramma's in de juiste volgorde gezet worden, om de hele genomesequentie te verkrijgen.

FIGUUR H : Sequencer

Pyrosequencing - <http://www.youtube.com/watch?v=kYAGFrBGl6E>

Illumina Solexa Sequencing - <http://www.youtube.com/watch?v=77r5p8lBwJk>

Helicos High Speed Gene Sequencing - <http://www.youtube.com/watch?v=TboL7wODbj4>



Synthetisch organisme

• Een aparte vraag is hoeveel genen er minimaal nodig zijn om een organisme onafhankelijk te doen overleven. Door grote groepen genen uit te schakelen (door ze gericht te laten muteren) zijn wetenschappers er ondertussen achter gekomen dat overleven tussen de 250 en 300 genen vereist, meer niet. Dit lijkt een puur wetenschappelijke vraag, maar niets is minder waar aan zo een 'minimale cel' kunnen we naar believen zelf gekozen genen toevoegen, zodat het uiteindelijk organisme enkel doet wat wij ervan verlangen, en niets meer. Een dergelijke cel zou heel efficiënt kunnen worden ingezet in allerlei biotechnologische processen. Het is ons (in 2010) al gelukt om een dergelijk organisme te maken. Het valt dus te verwachten dat designer-organismen snel zullen worden gebruikt in de industrie.

Duik in de wereld van de microben

Via de genomics kunnen we een oud zeer in de bacteriologie aanpakken: de studie van bacteriën in complexe ecosystemen. Tot voor kort konden we bacteriën enkel identificeren door de cellen eerst in een reïncultuur te brengen (een cultuur waarin enkel die bacterie voorkwam). Vanuit die kweek konden we met allerlei biochemische tests achterhalen welke soort we juist op onze petrischalen aan het opkweken waren. Sinds pakweg de jaren negentig van de twintigste eeuw bestaat er een moleculair biologisch alternatief: via PCR werd het gen voor het 16S ribosomaal RNA (een van de samenstellende delen van het bacterieel ribosoom) vermenigvuldigd en geïsoleerd; dit werd dan gesequeneerd, en met die sequentie in de hand kon je in de databank op zoek naar de nauwste verwanten van je bacterie.

Het grote probleem bleef echter dat niet elke bacterie zich zo maar in een reïncultuur laat opkweken. Sommige bacteriën

hebben heel speciale voedingsstoffen nodig, andere hangen van andere bacteriesoorten af om te overleven, en van de meeste hadden we zelfs geen idee hoe we eraan moesten beginnen. Dat is verleden tijd. Nu neemt de onderzoeker een schep grond of een liter water, haalt er al het DNA uit, en onderwerpt dit aan een van de nieuwe sequeneermethoden (zoals 454 pyrosequencing). Achteraf moet de onderzoeker dan wel een (bijzonder ingewikkelde) puzzel oplossen, om alle stukjes gesequeneerd DNA toe te wijzen aan de juiste soort, maar daar snelt de bioinformatica haar of hem wel ter hulp. Goed, een staaltje analyseren kost al gauw enkele tienduizenden euro, maar verder is er geen probleem meer. We kunnen grenzeloos op zoek naar nieuwe bacteriesoorten. De methode zelf hebben we 'metagenomics' gedoopt.

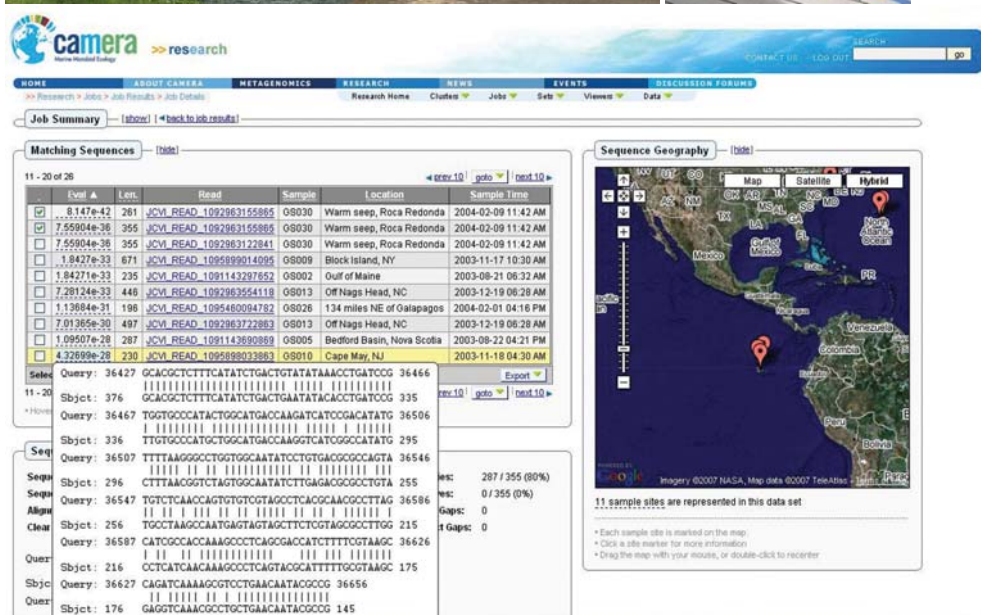
Wie dat zeer ter harte heeft genomen, is – alweer – Dr. Craig Venter. Samen met zijn team heeft hij de Global Ocean Sampling expeditie op poten gezet: aan boord van een zeilschip, de Sorcerer II, zeilde hij de wereld rond op zoek naar... emmertjes water met potentieel nieuwe bacteriesoorten. Uit elk staal werd het DNA gehaald en volledig gesequeneerd. Resultaat? Wel, laten we Dr. Venter zelf aan het woord: 'Een totaal van 1,045 miljard unieke basenparen werd gegenereerd,

benoemd en geanalyseerd op geninhoud, diversiteit en relatief voorkomen van de organismen in de onderzochte stalen uit de vrije natuur. Deze data, schatten we, zijn afkomstige van minstens 1800 soorten. We hebben meer dan 1,2 miljoen voordien onbekende genen teruggevonden...' En tussen die onbekende genen zitten er garandeerd een aantal waarvoor we een industriële toepassing kunnen vinden

Een ander spectaculair voorbeeld van het gebruik van metagenomics is het onderzoek naar het menselijke microbiom. Dat is de gemeenschap van bacteriën die thuishoren in en op het menselijk lichaam. Het onderzoek leidde tot spectaculaire nieuwe inzichten in de symbioses tussen mens en bacteriën: zo blijken er in en op ons lichaam tienmaal meer bacteriële cellen voor te komen dan ons lichaam zelf menselijke cellen bevat. Via dit microbiom zouden we aandoeningen als zwaarlijvigheid kunnen aanpakken.



Bacterie uit de menselijke darmen



SORCERER II : schip – staalname - software

Systeembioologie pakt slaapziekte aan

Afrikaanse slaapziekte is een dodelijke ziekte die te wijten is aan de eencellige parasiet *Trypanosoma brucei*. Onderzoekers aan de Vrije Universiteit van Amsterdam hebben via systeembioologie een model opgesteld dat uitlegt hoe deze parasiet energie haalt uit de suikers die hij opgenomen heeft. Dit model bestaat uit 20 differentiaalvergelijkingen en wordt gebruikt om het metabolisme van het organisme te simuleren. Met dit model kunnen de onderzoekers stoffen vinden die de groei van de parasiet kunnen vertragen of zelfs volledig kunnen afbreken.

Set differentiaalvergelijkingen

$$\left\{ \begin{aligned} dV_m &= \frac{dt}{C_m} (I_{app} - G_{NaF} x_{NaF,a}^{pNaF} x_{NaF,i}^{qNaF} (V_m - E_{NaF}) - G_{KDr} x_{KDr,a}^{pKDr} (V_m - E_{KDr}) \\ &\quad - G_{KA} x_{KA,a}^{pKA} x_{KA,i}^{qKA} (V_m - E_{KA}) - G_{Kp} x_{Kp,a}^{pKp} (V_m - E_{Kp}) \\ &\quad - G_{CaHVA} x_{CaHVA,a}^{pCaHVA} x_{CaHVA,i}^{qCaHVA} (V_m - E_{CaHVA}) - G_{BKCa} x_{BKCa,a}^{pBKCa} x_{BKCa,i}^{qBKCa} (V_m - E_{BKCa}) - \frac{1}{R_m} (V_m - E_m)) \\ dx_{NaF,a} &= (x_{NaF,a} (V_m) (1 - x_{NaF,a}) - \beta_{NaF,a} (V_m) x_{NaF,a}) dt + \sigma_1 dW_1 \\ dx_{NaF,i} &= (x_{NaF,i} (V_m) (1 - x_{NaF,i}) - \beta_{NaF,i} (V_m) x_{NaF,i}) dt + \sigma_2 dW_2 \\ dx_{KDr,a} &= (x_{KDr,a} (V_m) (1 - x_{KDr,a}) - \beta_{KDr,a} (V_m) x_{KDr,a}) dt + \sigma_3 dW_3 \\ dx_{KA,a} &= (x_{KA,a} (V_m) (1 - x_{KA,a}) - \beta_{KA,a} (V_m) x_{KA,a}) dt + \sigma_4 dW_4 \\ dx_{KA,i} &= (x_{KA,i} (V_m) (1 - x_{KA,i}) - \beta_{KA,i} (V_m) x_{KA,i}) dt + \sigma_5 dW_5 \\ dx_{Kp,a} &= (x_{Kp,a} (V_m) (1 - x_{Kp,a}) - \beta_{Kp,a} (V_m) x_{Kp,a}) dt + \sigma_6 dW_6 \\ dx_{CaHVA,a} &= (x_{CaHVA,a} (V_m) (1 - x_{CaHVA,a}) - \beta_{CaHVA,a} (V_m) x_{CaHVA,a}) dt + \sigma_7 dW_7 \\ dx_{CaHVA,i} &= (x_{CaHVA,i} (V_m) (1 - x_{CaHVA,i}) - \beta_{CaHVA,i} (V_m) x_{CaHVA,i}) dt + \sigma_8 dW_8 \\ dx_{BKCa,a} &= (x_{BKCa,a} (V_m, (Ca^{2+})) (1 - x_{BKCa,a}) - \beta_{BKCa,a} (V_m, (Ca^{2+})) x_{BKCa,a}) dt + \sigma_9 dW_9 \\ d[Ca^{2+}] &= \left(\frac{BG_{CaHVA} x_{CaHVA,a}^{pCaHVA} x_{CaHVA,i}^{qCaHVA} (V_m - E_{CaHVA})}{\pi dcell^2 dshell} - \frac{[Ca^{2+}]}{\tau_{Ca}} - [Ca^{2+}]_{rest} \right) dt \end{aligned} \right. \quad (8)$$

RNA en eiwitten: de werkpaarden van de cel

Natuurlijk is het niet voldoende om de gensequenties te kennen om volledig te begrijpen wat de genen doen in de cel. We willen ook weten wat voor producten ze opleveren, wanneer ze actief zijn en wanneer veel minder, in welke cellen bepaalde genen belangrijk zijn, en hoe genen mekaar aansturen. Deze vragen pakken we aan door te kijken naar het RNA en naar de eiwitten waarvoor de genen coderen. De subdisciplines in de systeembioologie die we daarvoor aanspreken, heten respectievelijk transcriptomics (of functionele genomics), en proteomics.

Transcriptomics: RNA bekijken op een microscoopglasje

We willen dus weten in welke cellen er meer of minder van een bepaalde soort mRNA voorkomt. Met andere woorden, we willen het expressiepatroon van de genen in verschillende cellen of weefsels, of in hetzelfde celtype onder verschillende omstandigheden, vergelijken. De methode die daarvoor al twintig jaar zijn diensten bewijst, maakt gebruik van microarrays. Hoewel er meerdere types bestaan, behandelen we in het bestek van dit dossier enkel de cDNA oligonucleotide-microarrays (in de kader op pagina 14). De Affymetrix-chip, de grote tegenhanger, staat hiernaast afgebeeld, maar ook die bespreken zou ons weer te ver leiden.

De geïnteresseerde lezer kan weer terecht in een aantal filmpjes:

Affymetrix Microarrays
<http://www.youtube.com/watch?v=MuN54ecfHPw>.

DNA microarray
<http://www.youtube.com/watch?v=VNSThMnjKhM>

DNA Test Methods - DNA Microarrays
http://www.youtube.com/watch?v=3jX_08zdYCE.



Agilent cDNA chip – Affymetrix

Gewapend met deze krachtige techniek kunnen wetenschappers nu een hele reeks vragen beantwoorden. Bijvoorbeeld:

- Wat gebeurt er precies op het moment dat een cel zich omvormt tot een tumorcel en zich verspreidt doorheen het lichaam van een kankerpatiënt? Gelden de processen die we bij een bepaald type kanker vaststellen ook voor andere types? Dat laatste is bijvoorbeeld duidelijk niet het geval, want artsen gebruiken tegenwoordig microarrays om een betere diagnose te stellen: bepaalde vormen van leukemie zijn namelijk enkel van elkaar te onderscheiden via hun genexpressiepatroon. En een betere diagnose biedt kansen op een betere behandeling.
- Hoe reageert een plant op ongunstige omstandigheden om te groeien (te veel ozon in de lucht, een vervuilde bodem, insecten die aan de bladeren beginnen vreten ...)? En kunnen we planten daar beter tegen beschermen door extra genen in te bouwen waarmee de planten die omstandigheden beter verdragen? Merk op dat we dit thema al eerder hebben aangesneden: niet alleen door

de studie van de genexpressie, maar ook door vergelijking van genomen kun je antwoorden bieden op deze vraag.

- Kunnen we meten hoe giftig een stof is voor een bepaald organisme (en onder bepaalde omstandigheden) door de moleculaire responsen van bepaalde organismen op bepaalde giftige stoffen in hun omgeving te bepalen? En kunnen we die responsen gebruiken om nieuwe normen in te stellen voor de uitstoot van gifstoffen in het milieu? Ook hieraan wordt hard gewerkt. Er is zelfs een naam bedacht voor deze subdiscipline: ecotoxicogenomics! Snuggere lezers zullen nu opmerken dat het toch eenvoudiger is om gewoon de concentratie van een gifstof te bepalen, in plaats van de grote omweg via de expressie van duizenden genen te maken. Het bepalen van normen voor gifstoffen is echter een pak ingewikkelder. Afhankelijk van de omgeving en zijn specifieke kenmerken kan een gifstof namelijk een heel ander effect hebben op de dieren en planten die er voorkomen. Zo zal de hoeveelheid zware metalen die de planten uit de bodem opnemen, afhangen van de pH en de minerale samenstelling van die bodem. Dit noemen we de biobeschikbaarheid van de metalen. Over toxiciteit hadden we het onder andere al in MENS 56...

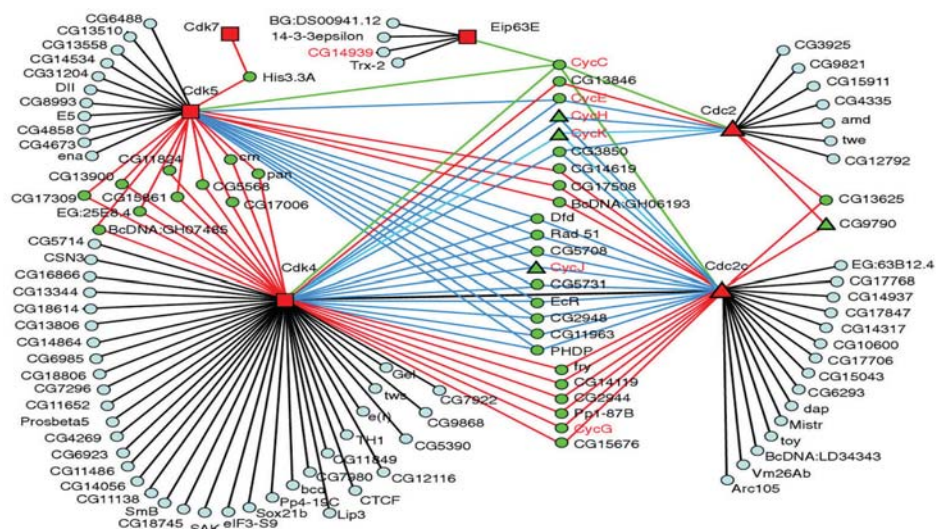
Proteomics: want uiteindelijk komt het aan op de eiwitten in de cel

Proteomics (proteoom: all proteins) is veel complexer dan geonomics (genoom: all genes). Proteomics is een verzamelnaam die alle functies en structuren van eiwitten of proteïnen bestudeert, ook de gemoedificeerde. Het genoom (genomics) van een organisme is vrij constant, maar dit is niet van toepassing voor het proteoom, de hele set van al of niet gewijzigde of gemoedificeerde eiwitten in een cel. Het proteoom verschilt daarbij nog van cel tot cel en van het celtype. Een analyse van het mRNA correleert niet altijd met het eiwitgehalte van een cel, omdat het

mRNA niet altijd vertaald wordt naar een eiwit. Alles hangt af van de fysiologische toestand van de cel. Proteomics bevestigt de aanwezigheid van het eiwit en geeft ook het exacte eiwitgehalte ervan aan.

Veel eiwitten zijn onderworpen aan een breed scala van chemische modificaties tijdens en na het translatieproces (mRNA naar eiwit). Zij bepalen voor een groot deel de activiteit (functie) van het vertaalde eiwit.

Een markant bewijs van zulke chemische modificatie is de fosforylering van een eiwit. Hierbij gaan bepaalde eiwitten, als enzymen, de activiteit van de vertaalde eiwitten al of niet stimuleren. Zulk enzym-complex is het Cyclin dependent Kinase complex (CdK complex) dat verantwoordelijk is voor het aanbrengen van een fosfaatgroep aan het specifieke eiwit. Daardoor wordt dit eiwit functioneel. Zo is het mitose-CdK van belang in het mitoseproces als onderdeel van de celdeling. Andere eiwitten kunnen dan weer geïnactiveerd worden door een defosforylering. Zo spelen CdK's ook een heel belangrijke rol in het ontstaan van tumorcellen. Naast fosfaten zijn er trouwens nog andere chemische structuren mogelijk die op eiwitten kunnen worden gebonden en die hun activiteit dan sturen: suikers, acetyl-, nitrosyl- of ribosylgroepen.



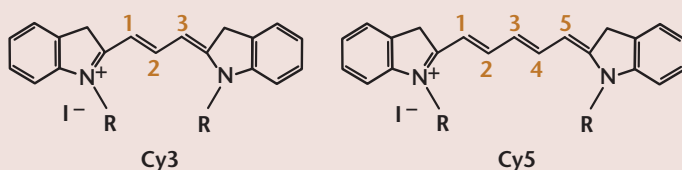
Nog een voorbeeld van de kracht van systeembio: alle interacties tussen cycline-afhankelijke kinasen en andere enzymen.

Daarnaast kan het ook gebeuren dat een enkel gen op verschillende manieren gespliced wordt. Variatie in splicing is zelfs een belangrijk proces in de cel: voor 40 tot 60% van de genen van de mens hebben onderzoekers al meer dan één splice variant gevonden. Alles bij elkaar kun je dus, door het proteoom te bestuderen, heel wat nieuwe inzichten krijgen over wat er zich in de cel afspeelt. Het is meteen mooi meegenomen dat eiwitten meestal stabiel zijn dan mRNA en dus makkelijker zijn om mee te werken.

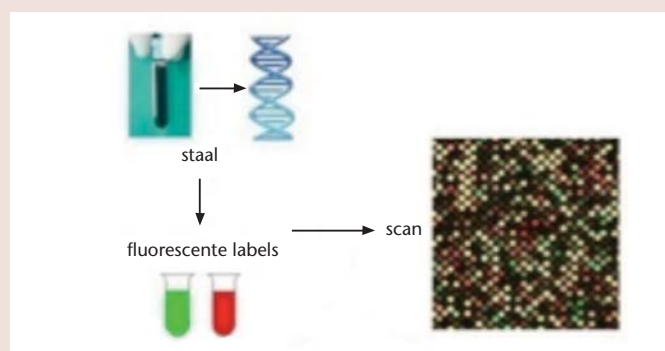
Toch is het proteoom veel complexer dan pakweg het genoom. Dat komt door deze talrijke modificaties en splice varianten. Proteoom-analyse (zie kader) is trouwens vrij hard laboer en kan (tot nu toe) minder gemakkelijk worden geautomatiseerd. De apparatuur (materiaal voor 2D-elektroforese en massaspectrometers, zie de figuren en de kader) is ook een pak duurder dan wat je nodig hebt om microarrays te gebruiken (een laserscanner is daar zo ongeveer het duurste op de boodschappenlijst). Proteoomanalyse gebeurt daarom enkel op gespecialiseerde plaatsen.

De array aan het werk

cDNA oligonucleotide-microarrays zijn in essentie kleine plaatjes (de chips) - in feite niet meer dan een draagglaasje, zoals je kent van de lichtmicroscop. Hierop heeft de fabrikant van de array kleine druppeltjes (spots) aangebracht van oligonucleotidestrenge (of kortweg oligo's). Deze oligo's zijn stukjes enkelstrengig DNA van ongeveer 60 basen lang. Ze zijn specifiek voor één enkel gen van het organisme dat we willen bestuderen. Op de array zitten ze georganiseerd in spotjes van ongeveer 100 micrometer doormeter.



FIGUUR: molecuulstructuren cyanine-3 en cyanine-5



In een typisch experiment vergelijken we de expressie van de genen in twee verschillende cellen (weefsels, organismen, ...). Hiervoor halen we al het mRNA uit elk van de cellen; aan de ene set mRNA's hangen we cyanine-3, een groene fluorescente kleurstof, aan de andere set hangen we het rode alternatief cyanine-5. Beide groepen worden nu samen gepipetteerd op de array. De mRNA's binden aan de complementaire oligo op het plaatje (we noemen dit ook wel hybridisatie). Hoe meer er van een bepaald type mRNA aanwezig is, hoe meer de spot met die oligo de fluorescente kleur krijgt van dat type mRNA. Achteraf scannen we met lasers het plaatje. We meten de intensiteit van de groene en de rode fluorescentie op elke positie van de array. In alle gevallen zijn er verschillende kleurschakeringen mogelijk: het gen staat namelijk niet louter op actief of op inactief maar kent vele schakeringen. Het gaat dus niet over een aan/uit-proces, nee, genactiviteit wordt kwantitatief opgemeten.

Per spotje (dus per gen) kunnen we nu de volgende bedenking maken:

- als het gen in kwestie in geen van beide cellen actief is, blijft de spot zwart;
- is het gen in een van beide cellen actief, dan zal de groene of de rode kleur domineren;
- als het gen in beide cellen even actief is, zien we op de scan een gele spot. Dit is enkel een visueel effect: de lasers die de array afscannen zien nog steeds apart de groene en de rode kleuren.

De intensiteit van groen en rood wordt gemeten en vertaald naar een set getallen, die de sterkte van de kleur per spot aangeven. Op die manier kunnen we genexpressie omzetten in een reeks getallen. - waarmee we dus ook de statistiek aan het woord kunnen laten. Eerder vermeldden we al dat systeembio manieren nodig heeft om de toestand van mRNA en eiwitten in de cel om te zetten in grote hoeveelheden getallen, om er dan wiskundige modellen mee te bouwen. Door het gebruik van microarrays is dat nu gesneden koek.

Het proteoom laat zich niet gemakkelijk vangen !

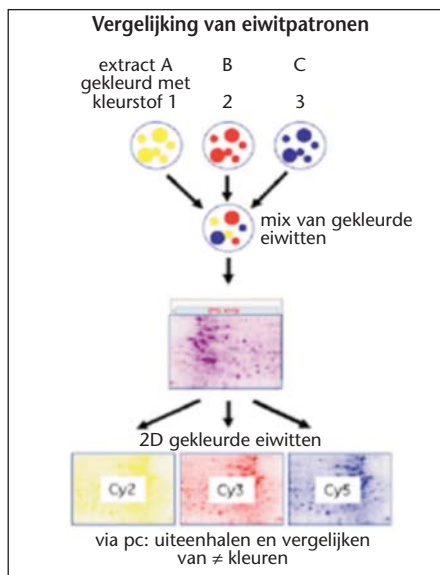
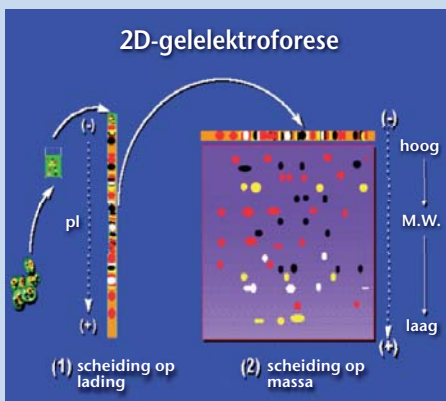
Met verschillende technieken kan men het proteoom analyseren. De meest gebruikte techniek is de tweedimensionale gel, gekoppeld aan massaspectrometers.

Hiervoor worden de eiwitten eerst gescheiden op basis van hun elektrische lading. Dit gebeurt door de eiwitten op een gelstrookje tussen de polen van een elektrisch veld te brengen; elk eiwit heeft dan een ideale positie temidden van beide polen waar het naartoe beweegt.

Daarna legt men het strookje op een gel uit polyacrylamide. Nu worden de eiwitten op basis van hun moleculair gewicht uit elkaar getrokken.

Bij proteoomanalyse willen onderzoekers vaak het proteoom van verschillende cellen vergelijken. Daarvoor merken ze de eiwitten uit hun verschillende cellen met verschillende fluorescente kleurstoffen. De verschillend gekleurde eiwitten passeren dan samen doorheen de 2D-gelelektroforese. In de finale gel kunnen de verschillen tussen de cellen dan worden opgemerkt. Overheerst er een kleur, dan is dat eiwit in die cel meer aanwezig dan in de andere (en omgekeerd). Is een spot verschoven ten opzichte van de spot van de controlecellen, dan zijn de eiwitten in die spot biochemisch gemodificeerd zoals hierboven al aangehaald.

Onderzoekers zijn op zoek naar dergelijke afwijkende spots, want die verraden dat er zich een of ander proces heeft afgespeeld. De volgende stap is daarom het identificeren van het eiwit (de eiwitten) op de spot in kwestie. Daarvoor wordt de spot uit de gel gesneden. Het eiwit wordt uit de gel gehaald en vervolgens met speciale protease-enzymen in stukken geknipt. De massa van die stukken wordt in een massaspectrometer gemeten. Elk eiwit vertoont in een massaspectrometer een karakteristiek patroon (een vingerafdruk). Door dergelijke patronen te vergelijken met andere in een databank kan men snel ontdekken welk eiwit er in de afwijkende spot te vinden was.



Genomics and proteomics,
http://www.youtube.com/watch?v=KGZHI5s_cel

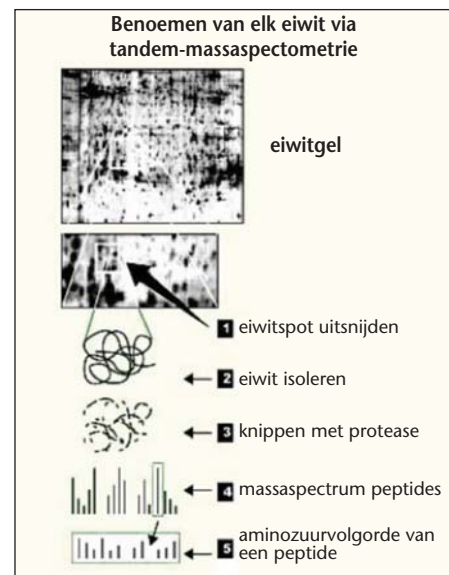
Introduction to 2D Gel Electrophoresis,
<http://www.youtube.com/watch?v=V3ArPwoRK5k>

2D Gel Electrophoresis Applications,
<http://www.youtube.com/watch?v=nVpZkfC0ezk>

Mass Spectrometry MS,
http://www.youtube.com/watch?v=j-wao0O0_qM

Omics als paddenstoelen uit de grond

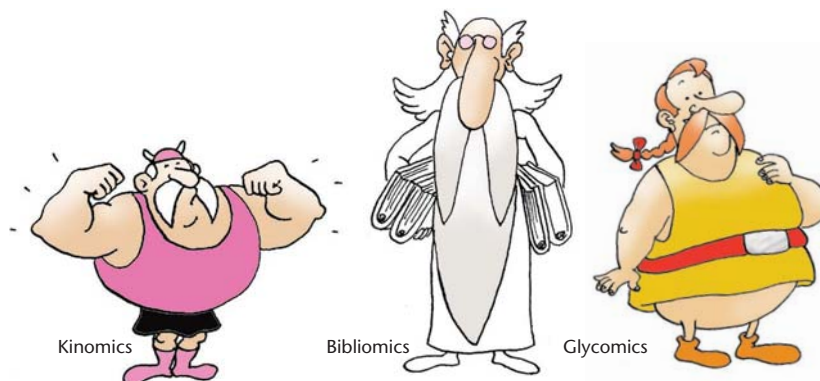
Ons overzicht van systeembioologie is verre van volledig. Dat is niet zo vreemd: het gaat hier tenslotte over een jong, snel uitdijend veld in de wetenschap. Systeembioologie is vertrokken vanuit de genomics, maar heeft snel heel wat nieuwe studieterrainen aangeboord. Telkens er zo een nieuwe loot ontspruit aan de boom van de systeembioologie, borrelt er ook wel een naam op die de nieuwe inzichten probeert te verenigen. Al deze namen eindigen trouwens in '-omics'. We bespreken in dit nummer van MENS genomics, transcriptomics en proteomics, maar er is ook nog metabolomics, de studie van alle verschillende metabole producten en processen in een cel. Deelgebieden binnen elk van deze vier grote subdisciplines zijn ook legio: binnen de metabolomics



Een eiwitspot wordt uitgesneden, geknipt met een enzym om vervolgens het massaspectrum te bepalen. Vergelijking met theoretische massa's uit databases levert een mogelijkheid om het onbekende eiwit te identificeren.

onderscheiden we onder andere de lipidomics, de antioxidomics, de glycomics (respectievelijk de studie van alle vetten, antioxidanten of suikers in een cel), en binnen de proteomics gaat het bijvoorbeeld over de phosphoproteomics en de kinomics (de studie van alle eiwitten die een fosfaatgroep dragen, respectievelijk van alle eiwitten die fosfaatgroepen op andere eiwitten zetten). En daar eindigt het niet: ook buiten de eigenlijke moleculaire biologie vinden de ideeën van de systeembioologie steeds meer ingang. We hebben het dan over mechanomics (de studie van de mechanische subsystemen van een organisme), speechomics (de studie van spraakpatronen en -systemen) en bibliomics (het systematisch verzamelen en klasseren van wetenschappelijke resultaten). Voor alle duidelijkheid - Tragicomix is voorlopig nog enkel een Galliër uit de strips van Asterix.

Alle -omics blijven wel verenigd in hun streven naar het begrijpen van biologische systemen - via het begrijpen van de mechanismen die cellen, weefsels, organen ... laten werken. Maar uit dit korte overzicht mag één ding duidelijk zijn: er is nog veel werk aan de winkel. Gelukkig belooft het af te leggen pad nog vele verrassingen en interessante kronkelingen.





De website van Bio-MENS steekt in een nieuw kledje! Ga naar **www.biomens.eu** voor meer informatie over tijdschrift MENS, De Jonge Baekeland en MENS komt naar je toe.

DE JONGE BAEKELAND Jongerenprijs 2011

Toekomst voor de zee... nachtmerrie of goudmijn?

Bio-MENS vzw organiseert de derde editie van De Jonge Baekeland. Zes laureaten verdedigen hun werk in de finale op vrijdag 13 mei. De winnaar gaat aan de haal met maar liefst 2500 euro, geschonken door de Nationale Loterij!

De Jonge Baekeland is een jaarlijkse wedstrijd voor leerlingen uit de derde graad secundair onderwijs (ASO, TSO, BSO, KSO). Meer info op www.jongebaekeland.eu.



MENS komt naar je toe!

Biooloog en co-auteur van MENS Christiaan Thoen komt naar je school of vereniging met twee lezingen.

De lezing 'Biodiversiteit in de knoei' geeft je een antwoord op vragen zoals "Waarom worden organismen plots agressief?" of "Waarom dreigen eilanden onder water te lopen?". Wil je meer weten over actuele voedingsadviezen, gezonde voedingspatronen en hoe vlees daarin past, schrijf dan in voor de lezing 'Eet je gezond!'

Meer info op www.biomens.eu

Dossier op komst: 79

Bijen



Dossiers nrs 1 - 77 nog verkrijgbaar zolang de voorraad strekt, zie www.biomens.eu

- | | |
|--|---|
| ... | 57 Brein |
| 37 Allergie in opmars! | 58 Illusies te koop |
| 38 Vrouwen in de wetenschap | 59 Je sigaret of je leven |
| 39 Gelabeld vlees, veilig vlees!? | 60 Luchtvervuiling |
| 40 Een tweede leven voor kunststoffen | 61 Griep, een doder op de loer? |
| 41 Stresssss | 62 Vaccinatie, reddingslijn of dwaallicht? |
| 42 Voedselveiligheid, een complex verhaal | 63 Boordevol energie |
| 43 Het klimaat in de knoei | 64 Een graadje warmer. Quo vadis, Aarde? |
| 44 Voorbij de grenzen van het ZIEN | 65 Energie in het zonnetje |
| 45 Biodiversiteit, de mens als onruststoker | 66 ADHD, als chaos overheerst |
| 46 Biomassa, de groene energie | 67 Duurzaam... met kunststoffen |
| 47 Het voedsel van de goden chocolade | 68 Aspecten van evolutie |
| 48 Nanotechnologie | 69 Seksueel overdraagbare aandoeningen |
| 49 Zuiver water, een mensenrecht? | 70 Groene Chemie |
| 50 Dierenwelzijn als werkwoord | 71 Invasieve soorten |
| 51 De waarheid over varkensvlees | 72 Jongeren durven innoveren |
| 52 Het ontstaan van de mens - deel 1 | 73 Op weg naar Mars |
| 53 Het ontstaan van de mens - deel 2 | 74 Waarheen leidt het spoor? |
| 54 Biologische oorlogsvoering in en om ons lichaam | 75 Als het bloed niet meer stroomt |
| 55 Muizenissen en knaagzangen | 76 PVC: harmonie van duurzaamheid en design |
| 56 Schoon verpakt, lekker gegeten | 77 Mariene biodiversiteit |



Leon...
De nieuwe
Da Vinci.



Infomomenten 2011

Openlesdagen 7 - 11 maart

Infodag zat. 19 maart & 30 april

doorlopend van 9.30 uur tot 16.30 uur

Infomarkt woe. 14 september

www.ua.ac.be/infomomenten | T +32 3 265 48 72