



Braun Tibor

■ ELTE, Kémiai Intézet, MTA Könyvtár és Információs Központ | dr.braun.tibor@gmail.com

A földi élet átprogramozása

A szintetikus biológia és kémiai vonatkozásai

Előszó

Nem könnyű a „szintetikus biológiát” definiálni, de még nehezebb, ha ahhoz a kémiát is csatlakoztatjuk, ugyanis a tárgyunkat képező közös szakterületnek még az elnevezését sem sikerült mindenki számára elfogadtatni. Nem tartjuk feleslegesnek már itt az elején rávilágítani a „szintetikus”, „szintézis” szavak eredetére. Ezek a görög nyelvből származnak, „szintetikus” – (συνθετικός)-ként, illetve „szinteszis” – (σύνθεσις)-ként, jelentésük „részekből összeállítani az egészet”. Ennek ellentéte az „analízis” (ανάλυσις), ami szintén a görög nyelvből származik, és jelentése „részeire bontani”. Azt is előre szeretnénk bocsátani, hogy a multidiszciplinaritás és az abban jelen lévő definiálási bizonytalanság, valamint a sokfélesége következtében hatalmas irodalom miatt a következőkben csak bevezetésszerű tájékoztatást tudunk adni.

Ami témánk mai helyzetét, jelentőségét és jellemzését illeti, kiemelnénk egy részletet *The Economist* – „Redesigning life” (Az élet újratervezése) – című vezércikkéből: [1]: „Az elmúlt, körülbelül 4 milliárd év során a Földön egyetlen úton keletkezhetett élet, éspedig egy DNS-szekvencia, egy gén előállításával egy már létező másik génszekvencia másolásával. Néha a gén hibás lehetett vagy összekeveredhetett, a másolás tökéletlen vagy megismétlődött. Ebből a nyersanyagból származik a természetes kiválasztódás dicsősége. De mindeddig gén hozott létre gént.

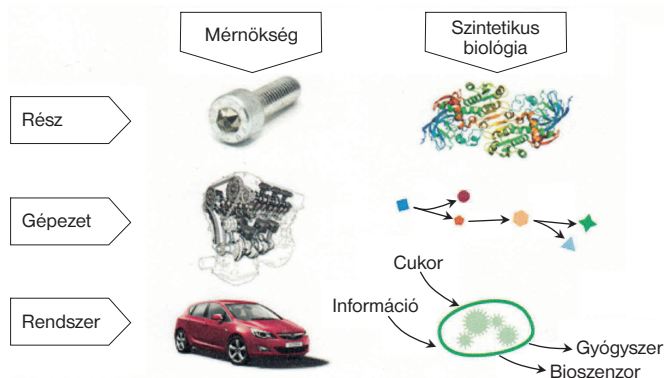
Ez ma már nem így van. Most a gének a semmiből jöhetnek létre, és többszörösen szerkeszthetők ugyanúgy, mint a szövegek egy szövegszerkesztőben. Az élőlények efféle mérnöki tervezésének képessége alapvetően megváltoztatja azt a módot, ahogyan az ember kölcsönhatásba lép a bolygó életével. Ez olyan dolgok előállítására nyújt lehetőséget, amelyek nehezen vagy egyáltalán nem jöttek volna létre. Gyógyszereket, üzemanyagokat, textíliákat, élelmiszereket, illatszereket készíthetünk molekuláról molekulára.”

Bevezetés

Ahogy a szintetikus szerves kémia egy sor tervezési szabály alapján forradalmasította egykor a kémia molekulák építésére szolgáló képességét (beleértve azokat a molekulákat is, amelyek nem léteztek a természetben), a sejtmentes szintetikus biológia nemcsak sikeresen használt egy fejlett eszköztárat, de gyorsabb műveleteket is létre tudott hozni az élet kémiájához. A kémia és a biológia határán a sejtmentes rendszerek kutatása két különböző irányban fejlődött. Az egyik a szintetikus biológiát alkalmazta a

szintetikus kémiában, a másik a szintetikus kémiát vette igénybe a biológia átprogramozására és utánzására. A vegyészek a 20. század első felében kezdtek vegyületeket tervezni és előállítani, ezáltal létrehozva a szintetikus kémia szakterületét. Hasonlóképpen a szintetikus biológia igyekszik új biológiai anyagokat tervezni és előállítani – például géneket, fehérjéket, szerveket vagy éppen teljes élő szervezeteket. Ennek következtében a szintetikus biológia szakterülete többek között a szintetikus kémia mintájára jött létre. [2]

A mérnöki gondolkodás, mérnökség (engineering) bevezetése a biológiába valószínűleg a legnyilvánvalóbb példája az arra irányuló erőfeszítéseknek, hogy a szabványosítás, absztrakció és dekompozíció mérnöki fogalmait alkalmazzák a biológiában annak érdekében, hogy új szervezeteket építsenek szabványosított, hierarchikus részekből, gépezetkből és rendszerekből (1. ábra). Az egyik legintenzívebb mérnöki megközelítés a biológiában határozottan vallja, hogy a szabványosításban a részeknek egyformá-



1. ábra. A részek és az egész

nak és egymással cserélhetőeknek kell lenniük, mint például a csavarok, vagy a Lego-kockák esetében. [3] Feltételezik, hogy a „biológiai részek” szabványosítása lehetőséget teremt részek ki-cserélésére és kombinálására új biológiai szervezetek építésének érdekében. Az absztrahálás, ami a mérnöki gondolkodás alapja, a számítástechnikából adódott, ahol elfogadják bizonyos részletek kihagyhatóságát és elhanyagolhatóságát a nagy és bonyolult szoftverrendszer felhasználásakor annak érdekében, hogy egyidejű, néhány kevés, de fontos feladatra lehessen összpontosítani. A szintetikus biológiában feltételezik, hogy az absztrakció módot ad a meglévő biológiai háttér bizonyos elhanyagolására, lehetőséget nyújtva a szintetikus biológusoknak, hogy figyelmüket és erőfeszítéseiket új biológiai „részek”, „gépezetek” és „rendsze-



rek” előállítására fordíthatassák anélkül, hogy bajlódniuk kellene a meglévő DNS-sel és annak nukleotidszekvenciáival. Végül a dekompozíció a tervezési és gyártási műveletek elválasztását jelenti. Előbb számítógépes modellezéssel felépítik a modelleket, majd ezeket a modelleket biológiai egységekké változtatják. A mérnöki megközelítés elfogadásán túl a szintetikus biológusok azt remélik, hogy megvalósulhat az élő rendszerek előre látható tervezése és építése, jól definiált, szabványosított, egymással cserélhető részek felhasználásával. [3] Ezen az úton járva a szintetikus biológusok majd „tanulnak az élettől, miközben azt építik”, a génszerkesztést „névéhez méltóvá teszik” és „az élet és gépek kereteit addig nyújtják, míg e kettő átfedésbe kerül és valós, programozható szerveket hozhat létre”. [4]

A biológia új szakterületének elnevezése

A fentiekben vázolt, potenciálisan forradalmi fejlődés szükségelt egy elnevezést, ami egyaránt utalt biológiai és mérnöki származására. *Drew Endy* és *Robert Carlson* biológusok igyekeztek az új szakterület megfelelő elnevezését megtalálni. [5] Endy már 1999-ben felvetette a „nyílt forrású biológia” (open source biology) fogalmát egy Carlsonnal és Roger Brenttel való beszélgetés során, [6] de ez az „építő biológia (constructive biology)” elnevezés nem talált elfogadásra. A „szándékos biológia (intentional biology)” egy másik, Endy által felvetett lehetőség nagyon rossz fogadtatást kapott, mert feltételezhető lett volna, hogy az összes többi biológiai megközelítés, amivel ellentétben volt, egyértelműen és következetesen „szándéktalan” (unintentional). *Carlos Bustamante* biofizikus javasolta Endynek és Carlsonnak, hogy valami olyat használjanak, mint a „szintetikus kémia” (synthetic chemistry). Endy a „természetes mérnökség” (natural engineering) elnevezést részesítette előnyben egy ideig, de utólag a „szintetikus biológia” (synthetic biology) előtérbe került, és a vitázók elfogadták. Később kiderült, hogy nem Endy és Carlson javasolták először a „szintetikus biológia” elnevezést. Ugyanis *Barbara Hobom* német biológust tekintették az elnevezés megalkotójának (1980). [6] Ugyanakkor *Balmer* és *Martin* a bevezetését még távolabbi múltra helyezi, [7] pontosabban 1974-re, és a lengyel genetikusnak, *Wacław Szybalskinak* tulajdonítja. [8] Az az elgondolás, hogy a biológia ez utóbbiban érte el a (szintetikus) létét, úgy tűnik, hogy szintén nem volt új, lévén, hogy körülbelül egy évszázaddal azelőtt az elnevezést már 1912-ben használta *Stéphane Leduc* francia biológus (2. ábra).

A számos gondolat és erőfeszítés ellenére a „szintetikus biológia” elnevezés nem mentes a többértelműségtől. Például a „szintetikus” melléknév, mint a fenti kontextusokban elképzelték, arra is utalhat, hogy a szóban forgó biológia mesterséges, természetellenes, ember által létrehozott. Vagy azt vonhatja magával, hogy felépített, összerakott, összehozott? Vagy ugyanabban az értelemben mit jelent lényegében maga a szó, hogy „biológia”? Vajon a szó-

ban forgó biológiát „szintetikusnak” jelölve feltételezi-e, hogy a biológia más szakterületei ezzel ellentétben nem szintetikusak? És ha ez így van, jelenti-e ez, hogy az ilyen biológia összetétele szerint „természetes” vagy „szerves” (organic) képződésű? Vagy azt, hogy a „normális biológia” szakterülete, amiből a szintetikus biológia indult, inkább analízisre összpontosít a szintézis helyett?

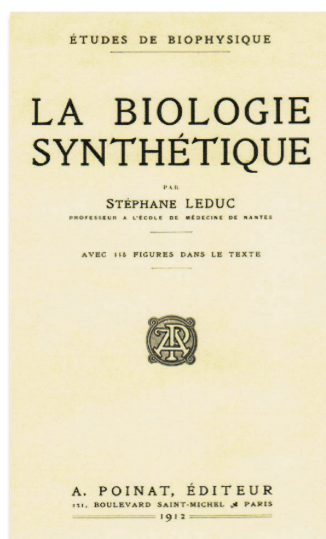
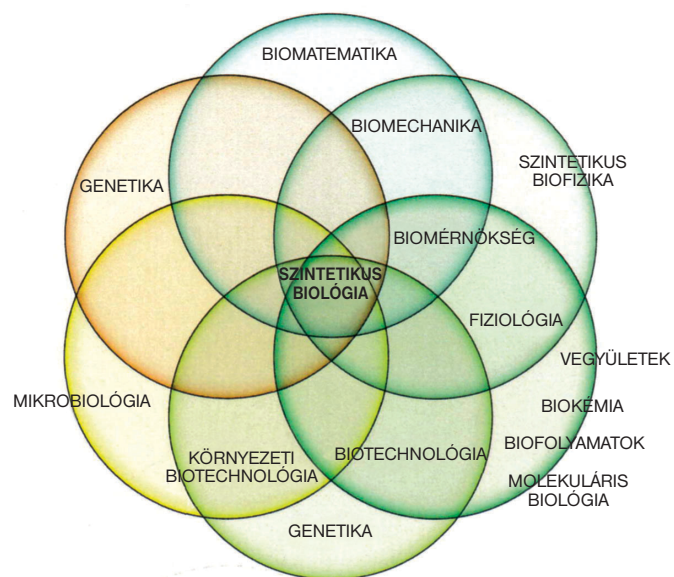
Úgy tűnik, hogy a biológia jelenleg eltávolodik az analízistől a szintézis, azaz a tervezés, a szervezetek tervezése és építése felé. Ezért jelenleg a szakterület pontos definíciója valószínűleg nagyon időszerű lenne.

Hasznos itt bemutatni azt a definíciót, amelyet az Európai Bizottság Új és Megjelenő Tudomány és Technológia Magas Színvonalú Szakértő Csoportja (European Commission's, New and Emerging Science and Technology, High Level Expert Group) javasolt: „The engineering of biology: the synthesis of complex, biologically based (or inspired) systems, which display functions, that do not exist in nature.” [9] Annak ellenére, hogy ez utóbbit egy hivatalosan elismert szerv javasolta, még nem vált általánosan elfogadottá.

A szintetikus biológiai kutatás megközelítései

A szintetikus biológiai kutatás területén világszerte nagyon intenzív tevékenység folyik, három fő megközelítés mentén. Az első a részek (parts) és útvonalak (pathways), a második a genomok (genoms) és a harmadik a rendszerek (systems) megközelítésben nyilvánulnak meg. A valós probléma jelenleg valószínűleg nem az elnevezésből adódik, hanem abból, hogy a „szintetikus biológiát” hogyan definiálják. Ugyanis nem ritka, hogy 10 szintetikus biológustól 10 definíciót kapunk. Ez a terület multidiszciplinaritásából adódik, mint az a 3. ábrán jól látható. Például a szintetikus biológiai kutatással foglalkozó víruskutató valószínűleg nem ugyanazt a definíciót adja meg, mint egy hasonló témát kutató szerves kémikus. A definíciók különbözősége és az ezzel kapcsolatos viták indokoltaknak tekinthetők. Nem szabad és nem is tudjuk eltitkolni, hogy az, amit ma „szintetikus biológiának” nevezünk, számos multidiszciplináris szemléleti és kutatási szálból és alkotóelemből áll össze.

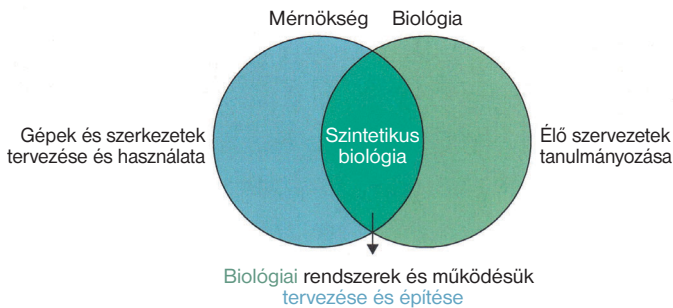
3. ábra. A szintetikus biológia és a mérnökség (engineering) kapcsolata



2. ábra. Az 1912-ben publikált Leduc-könyv borítója



A *részek és útvonalak* szerinti megközelítésben van a szintetikus biológia a legvilágosabban összehangolva azokkal a próbálkozásokkal, amelyek ezt a mérnöki szakterület irányába kívánják téríteni (4. ábra). Ezeket a megközelítéseket alátámasztja az a feltételezés, hogy az egyszerűség kívánata a szintetikus biológia



4. ábra. A szintetikus biológia multidiszciplináris megközelítése

giai kívánalmak kulcsa, és hogy az ilyen egyszerűség a szabványosításon, szétbontáson és absztrakción keresztül érhető el. Lényegében azok a szintetikus biológusok, akik ezekhez a megközelítésekhez csatlakoznak, a biológiai rendszerek és szervezetek építését hasonló módon kísérlik meg elérni, mint ahogy szabványosított, ellenőrizhető, jól jellemzett részekből egy mérnöki gépezet felépíthető. [10–11]

A szintetikus genom megközelítés a teljes genomszinten operál abból a célból, hogy meghatározza a „minimum számú genomot” az úgynevezett „nem lényeges” gének törlésével, azaz azokat, amelyek nem okozzák a szervezet halálát. Ezt úgy valósítják meg, hogy egyszerű, szabványosított „vázat” (chassis) építenek. A vázat a szintetikus biológia arra az együttesre használja, amin belül egy szintetikus biológiai rendszer elhelyezhető és „működtethető”. Jelenleg a leghasználtabb prokariotikus váz az *escherichia coli*, és a legköznapi eukariotikus váz az élesztőgomba, a *saccharomyces cerevisiae*. Remélik, hogy egy ilyen váz leválasztott keretként használható, amiben össze lehet gyűjteni a kívánt szintetikus genomokat. [10–11] Ennek a megközelítésnek a legkiemelkedőbb példája Craig Venter amerikai kutató és csoportja, akik 1999-ben leírták az 517 génből álló, autonóm replikálódásra képes *mycoplasma genitalium*-ot, [12] amit a csoport *mikoplazma-laboratórium*-nak nevezett el. 2016-ban figyelmük a *mycoplasma mycoides*-re irányult, amiben sikeresen állítottak elő egy „minimális” mesterséges sejtet, amit *syn3.0*-nak neveztek el. A minimális sejtgenom a „kis genom méret és az előállítási növekedési sebesség” közötti kompromisszum. A csak 473 gént tartalmazó *syn3.0*-nak a legkisebb a genomszáma az összes autonóm replikálódásra képes szervezet közül. [13] Összehasonlításként említjük, hogy az emberi genom több mint 200 ezer gént tartalmaz.

Végül a harmadik ismert út a szintetikus biológiában a *rendszer* megközelítés. Ez a megközelítés minimális celluláris rendszereket kíván építeni, és „új vagy megváltoztatott természetes rendszereket” kíván igénybe venni biológiai elméleti modellek tesztelésére és javítására. [10] Azt is remélik az ilyen rendszerektől, hogy választ tudnak adni arra a kérdésre, hogy mi képezi az életet, és hol történik az átmenet az élet és a nem-élet között. Míközben mindhárom említett megközelítés kimagaslóan jelen van a szintetikus biológiai kutatás világszerte fejlődő területén, és mindegyiket befolyásolják a mérnökségből eredő elképzelések és megvalósítások, különösképpen az első, azaz a *részek* megközelítés kapta eddig a legtöbb figyelmet (4. ábra). Ugyancsak ez a

megközelítés a legelterjedtebb, és itt a legvilágosabb a szakterület mérnöki megközelítése.

Szintetikus biológia a gyakorlatban

Végül röviden be szeretnénk mutatni két példát a szintetikus biológia és a mérnöki megközelítés kapcsolatára. Mindkettőnek a gyógyszerkutatás a használati területe. Dolgozatunkban már említett tettünk a legköznapi eukariotikus vázról, az élesztővázról.

A példák egyike a kortizol szintetikus biológiai előállítása. [14] A kortizol (vagy hidrokortizon) szteroid hormon, erős gyulladásgátló hatású. Eredetileg kémiai szintézissel állították elő 10 lépéses és szennyező lépésben. Jelenleg egylépéses biológiai szintézissel állítható elő élesztővázon. Ez utóbbi kevés cukorral és tápanyagok hozzáadásával előállítja a gyógyszert. Az idő és a pénz megtakarítása mellett különösen a szennyezőanyagok képződésének elmaradása jelentős. A kutatás 10 évet vett igénybe, mert át kellett alakítani az élesztőváz teljes genomikai kapcsolatrendszerét.

Másik példánk az artemizinin nevű maláriaelleni gyógyszer szintetikus biológiai előállítása. [15] Az artemizint eleinte az *Artemisia annua* (édes üröm) nevű gyógynövényből vonták ki, majd később kémiai szintézist is megvalósították. A szintetikus kémia után következett a biológiai szintézis. [16] Ebben is a közismert élesztővázat használták, amiből erjesztéssel sikerült előállítani a biotechnológiai mevalonát útvonal révén, amorfadién-szintázzal, az *artemisia annua* növényből származó citokróm P450 monooxigenázzal és amorfa-4,11-dién háromlépéses oxidálásával az artemizinsavat. A bioszintetizált artemizinsav kiválik a feldolgozott élesztő felületén, és tisztítás után kémiai szintézissel előállított artemizininhez vezet. Jelen szerző 2014-ben azt is hoztatta a történethez, hogy jelenleg ezt a területet (mármint a szintetikus biológiát) meglehetősen átfedőnek tartja a biotechnológiával, illetve annak létrehozója, a magyar mérnök, Ereky Károly által adott klasszikus definíció szerint: „biotechnológia minden munka, amelynek segítségével alapanyagokból termékeket állítanak elő élő organizmusok segítségével”. [17] Ez a véleménye a mai napig alig változott.

IRODALOM

- [1] The Economist (2019) April, 1.
- [2] <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804659-3.00004-X>
- [3] D. Endy, Nature (2005) 438, 449.
- [4] W. Gibbs, Scientific American (2004) 290, 78.
- [5] L. Campos, That was the synthetic biology, in: M. Schmidt, A. Kelle, A. Ganguli-Mitra, H. De Vriend (eds), Synthetic biology: the technoscience and its societal consequences, Springer, Dordrecht, 2009, 5–22.
- [6] B. Hobom, Medizinische Klinik (1980) 75, 834.
- [7] A. Balmer, P. Martin, Synthetic biology: social and ethical challenges, Commission by the Biotechnological Sciences Research Council, 2008.
- [8] W. Szybalski, In vivo and in vitro initiation of transcription and the panel discussion, in: A. Shatky, A. Kohn (eds), Control of Gene Expression (Proceeding), Plenum Press.
- [9] NEST, Synthetic Biology Applying and Engineering to Biology, NEST-High Level Expert Group, European Commission, 2005, 1–38.
- [10] O'Malley, V. Oday, A. Adler, A. Chukinsky, A. Bouch, in: W. Printz, Y. Jarke, K. Schmidt, W. Wulf (eds), European Conference on Computer-Supported Cooperative Work, Cluser Academic Publishers, Bonn, 2001.
- [11] P. Rabinow, G. Bennett, Ars Synthetica: Designs for Human Practice, Rice Univ. Press, Houston, 2008.
- [12] C. A. Hutchison, S. N. Peterson, S. R. Gill, R. T. Cline, R. T. Wite, C. M. Fraser, H. O. Smith, J. C. Ventel, Science (1999) 286, 2165.
- [13] C. A. Hutchison, R. Y. Chuang, V. N. Noskov et al., Science (2016) 351, 6253.
- [14] F. M. Szczepara, C. Chandelier, C. Villeret et al., Nat. Biotechnol. (2003) 21, 143.
- [15] D.-K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet, et al., Nature (2006) 449, 940.
- [16] Braun Tibor, A könyvek illata, Tipotex Kiadó, Budapest, 2018, 230.
- [17] <http://hu.wikipedia.org/wiki/Biotechnológia>