

## **Szintetikus biológia**

**Pósfai György**

### **Összefoglalás**

A szintetikus biológia a genomikából, biotechnológiából, rendszerbiológiából kinövő új tudományterület.

Definíciója: természetben adott formájukban nem létező biológiai rendszerek (gének, modulok, genetikai hálózatok, akár egész sejtek, szervezetek) racionális tervezése és létrehozása.

Exponenciális fejlődés mutatkozik néhány területen, mind a rendelkezésre álló információban (pl. megismert genomok, génhálózatok), mind a molekuláris technológiákban (pl. kémiai DNS-szintézis), ez teszi lehetővé, hogy az eddigi, nagyrészt „szétszedős”, analízis biológia az „összeszerelés”, mérnöki módszereket alkalmazó konstruálás felé forduljon.

A cél kettős: tudományos megismerés (Richard Feynman fizikust idézve: „csak azt értem, amit meg is tudok csinálni”), illetve hasznos alkalmazások.

Ami a megismerést illeti, a mesterségesen létrehozott rendszerek lehetőséget adnak arra, hogy egy-egy tudományos probléma megoldásához célzottan készítsünk élő kísérleti rendszert. Az egyszerű, szintetikus rendszerek elvezethetnek az élő sejt teljes megismeréséhez (minden komponens, interakció ismert és tervezhető lesz), egzakt biológiai nyelv kialakításához.

Az alkalmazásokat illetően pedig már ma is számtalan példája van átalakított, élő rendszerek felhasználásának; ami új, az a rendszerek tervezésének tudatossági foka, illetve az élő szervezetek átalakításának léptéke. Különösen a szintetikus biológiai úton előállított energiahordozók, a gyógyszerek és számos kémiai ipari alapanyag létrehozásának területén várható jelentős haszon a következő években.

### **A szintetikus biológiát művelők víziója**

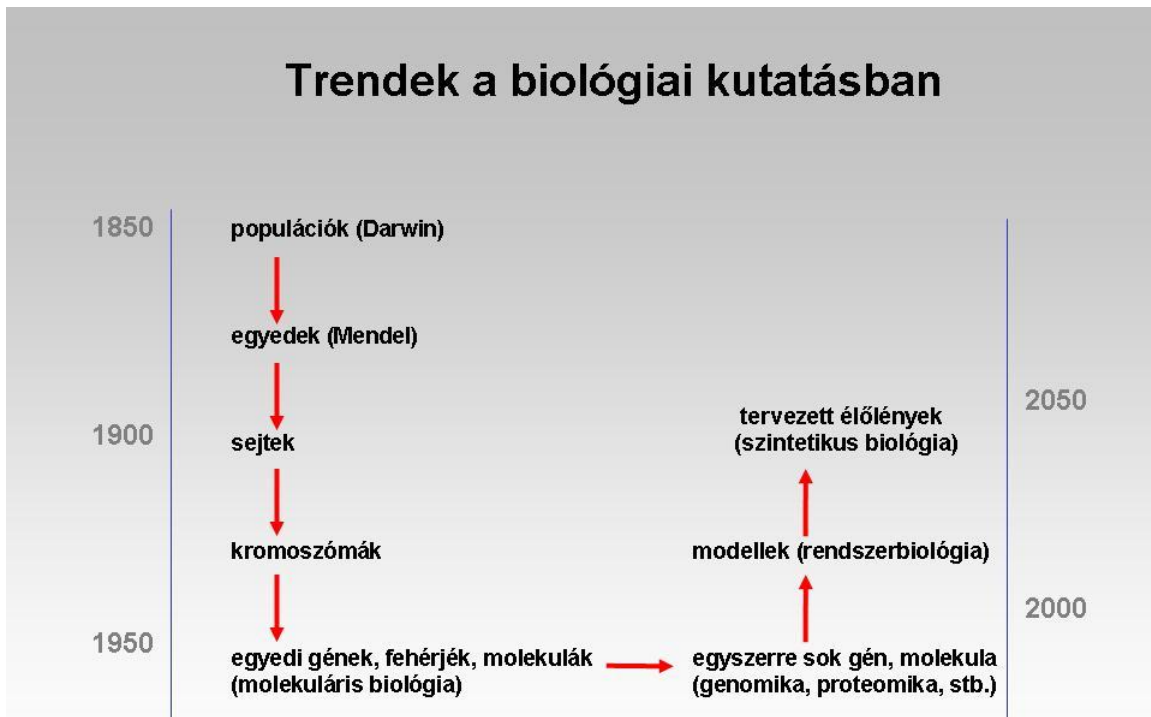
A szintetikus biológia kifejezés már egy évszázada is felbukkant, mai értelemben az ezredforduló táján kezdték el használni. Az első, nevében is szintetikus biológiai kutatórészleget 2003-ban hozták létre az amerikai Lawrence Berkeley National Laboratory-ban. A formálódó tudományterület köztudatba kerülésének nagy lökést adott a bostoni MIT egyetem kezdeményezése: évente nagy, szintetikus biológiai tudományos versenyt rendeznek egyetemi hallgatókból álló csapatoknak. Ma már számos egyetemen létezik szintetikus biológiai részleg, illetve sok helyen oktatják már a szintetikus biológiai alapjait.

A szintetikus biológiát proponálók víziója szerint a molekuláris biológiai tudomány technikai (DNS-szintézis, DNS-darabolás, összekapcsolás, PCR-módszerek, sejtekbe juttatás, stb.) megérték arra, hogy a mérnöki tudományokban bevált módszerek segítségével, standardizált biológiai alkatrészekből

kívánság szerint, “a la carte” szereljük össze egyszerű biológiai gépezeteket, sejteket. (Az összeszerelés elsősorban úgy értendő, hogy a szervezet működését meghatározó DNS-molekulát gyakorlatilag tetszés szerint módosíthatjuk, majd ezt egy élő sejtben működtethetjük.)

A szkeptikusok szerint azonban a biológiai rendszerek túlságosan bonyolultak, a sejtben zajló folyamatok sokszor véletlenszerűek, az egyes genetikai modulok egymástól nem izoláltak, a biológiai rendszerek mutálnak, fejlődnek, ezért a biológiai tervezés soha nem lesz olyan kiszámítható, mint pl. az elektronikai készülékeké.

Mindenesetre a fejlődés kézzelfogható: a próba-szerencse alapú biológiai tervezés-kísérletezés helyét fokozódó mértékben veszi át a tudatos számításon alapuló konstruálás (1. ábra).



**1. ábra.** Az analizáló, “szétszedős” biológiától a szintetizáló, “összerakós” biológiáig. A biológiai tudomány fejlődésével a kutatók az élő szervezeteket egyre kisebb részletekben, egészen a molekuláris szintig tudták vizsgálni, analizálni. A múlt század utolsó évtizedében a technikák fejlődésével lehetővé vált a molekuláris vizsgálatok kiterjesztése egyidejűleg sok komponensre. Az így keletkezett sok új adatból a rendszerbiológia állít össze modelleket. A szintetikus biológia új tulajdonságokkal rendelkező, tervezett élőlényeket próbál összeállítani fizikai valójukban.

### A szintetikus biológia fókuszai

Három terület kutatói adják a zömét a formálódó szintetikus biológiai közösségnek. Az egyik csoport a számítástechnika és a mérnöki tudományok oldaláról a standardizálást, a mérnöki módszerek alkalmazását, a tudatos tervezést helyezi előtérbe (mérnöki megközelítés). A másik csoport a “metabolic engineering” területet képviseli, azaz az anyagcserehálózatok célzott módosításait végzi, a biotechnológiai

hasznosítást szem előtt tartva (biotechnológiai megközelítés). A harmadik terület kutatóit az foglalkoztatja, hogyan lehet egy minél egyszerűbb élőlényt készíteni, illetve hogyan alakult ki a legegyszerűbb élőlény, vagy hogyan lehet alternatív módon életet alkotni (minimál genom megközelítés).

### ***A mérnöki megközelítés***

A főleg USA-beli kutatók (Tom Knight, Drew Endy; MIT) által képviselt irányzat a szabványosítást, a matematikai alapú tervezést helyezi előtérbe. Az évente megrendezett bostoni IGEM (International Genetically Engineered Machine) verseny nagy népszerűségnek örvend az egyetemisták között. Itt multidiszciplináris csapatok mutatják be, milyen biológiai rendszert sikerült tervezniük és konstruálniuk (pl. banánillatú baktérium, elektronikus áramkörre emlékeztető működésű genetikai rendszer, DNS-origami) előregyártott, standardizált biológiai alkatrészekből (a csapatok rendelkezésére álló, meghatározott funkciójú DNS-darabok sokaságából). A versenyen bármelyik egyetem csapata részt vehet, s a túljelentkezés miatt már kontinens-válogatókat is rendeznek.

A kezdeményezők víziója szerint elegendő tudás halmozódott fel a biológiában, hogy mérnöki módszereket alkalmazzunk: precíz, szakértői szintekre bontott tervezést, standardizált alkatrészek alkalmazását, matematikai modellezést. Továbbá úgy gondolják, a számítástechnika fejlődésében nagy szerepet játszó “garázsvállalkozások” a biológiában is kialakulhatnak: eljuthatunk oda, hogy olcsó, előre kapható alkatrészekből (megrendelhető DNS-darabokból, gazdasejtekből) bárki összeszerelheti az általa megálmodott új rendszert.

### ***A biotechnológiai megközelítés***

Élő szervezetek hasznos célra történő módosításainak nagy hagyománya van, számtalan vegyipari alapanyag, élelmiszerkiegészítő vagy éppen gyógyszer készül biotechnológiai úton. Négy évtizede arra is van mód, hogy ezek a módosítások többé-kevésbé kiszámíthatóan, a DNS-molekula szintjén megtervezve történjenek. Gyógyászati célra az emberi növekedési hormon vagy az inzulin termeltetése régóta baktériumokkal történik. Kiemelkedő példája az élő szervezet összetett módosítására a műanyag alapanyag 1,3-propándiol Escherichia coli baktériummal történő előállítás. Mintegy 40 helyen módosították a baktérium eredeti genetikai tervrajzát a DuPont kutatói: többek között más bakteriális illetve élesztő géneket is beleültettek. Ma már gyári méretben is termeltetik a műanyagot a baktériummal. Egy másik gyakran említett példa a maláriaellenes gyógyszer-alapanyag, az artemisin termeltetése szintén E. coli baktériummal. Jay Keasling kutató csapata megfelelő növényi génekkel is ellátta a baktériumot, így sikerült az eredetileg egy gyomnövényből kivont, nehézkesen, drágán beszerezhető alapanyagot olcsón megtermeltetni.

### ***A minimál genom megközelítés***

Az élet eredetét kutató vizsgálatokból ill. a biotechnológiai törekvésekből alakult ki az a kutatási irány, amely az élő szervezetek rendkívüli bonyolultságát akarja mesterségesen csökkenteni ahhoz, hogy minél jobban megértsük a működés minden részletét.

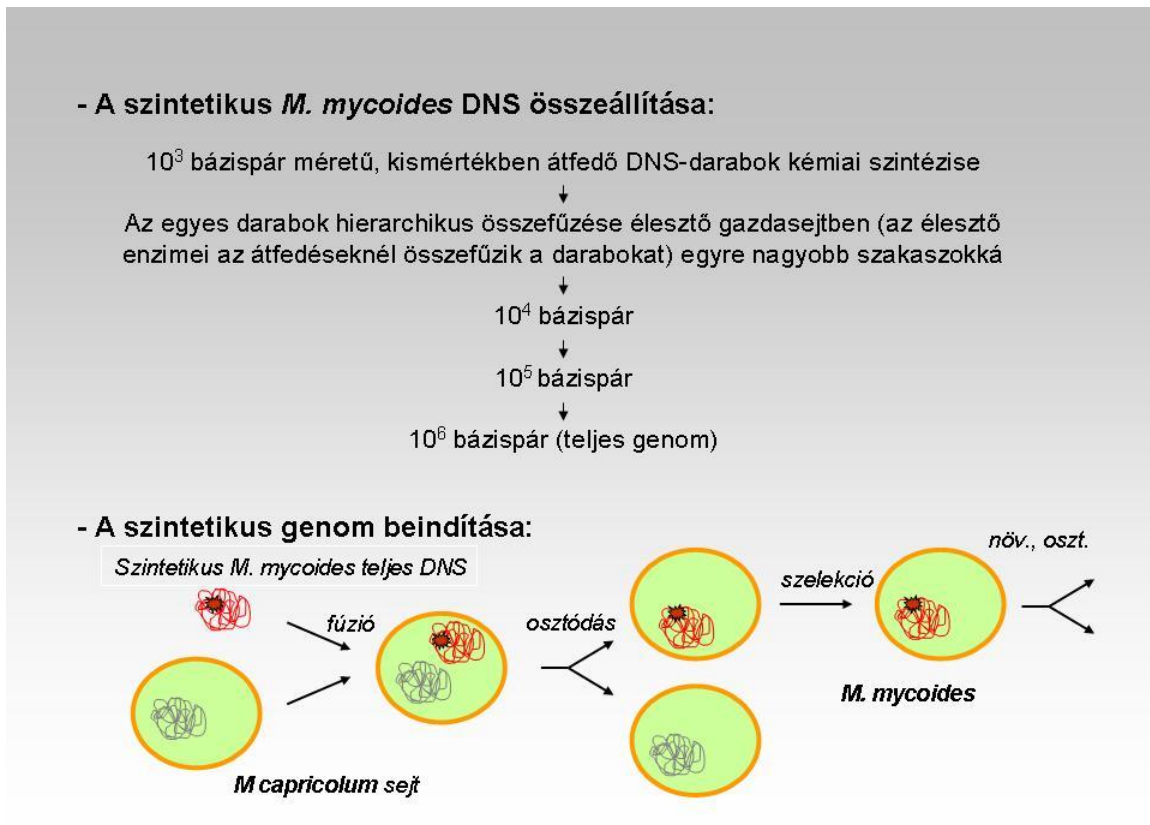
Egyrészt próbálkozások történnek olyan primitív, mesterséges rendszerek létrehozására, amelyek az élet minimális kritériumainak megfelelnek, azaz darwini evolúcióra képesek (a környezettől elhatárolódnak, anyagcseréjük van, replikálódnak). Ilyen rendszereket nemcsak a jól ismert biológiai építőkövekből (RNS, DNS, fehérjék, lipidek) próbálnak létrehozni, hanem alternatív kémiai anyagokkal is próbálkoznak. Részsikerek vannak, de élő, fejlődő rendszert még nem sikerült létrehozni.

A konzervatívabb megközelítés a mai, több milliárd év evolúcióval kifejlődött élővilág egyszerűbb tagjait, a baktériumokat veszi mintának, és ezek egyszerűsített változatait próbálja előállítani. Kiemelkedő a Craig Venter és Hamilton O. Smith által vezetett kutatócsoport munkája: egy viszonylag egyszerű, mintegy 1000 gént hordozó baktérium (*Mycoplasma mycoides*) teljes genetikai anyagát mesterségesen előállították, majd egy rokon baktérium sejtjébe juttatva működésre bírták (2. ábra). Gyakran feltett kérdés: élettelen anyagokból mesterségesen életet hoztak létre? Nem, hiszen a mesterséges genetikai anyagot egy élő sejtbe kellett juttatni, hogy az megfelelő környezetet (DNS-másoló és transzkripciót végző enzimeket, fehérjeszintézist végző riboszómákat, stb.) biztosítson a működéshez. De nem is feltétlenül cél, hogy szó szerint élettelen anyagokból élő hozunk létre. A lényeg az, hogy a szervezetet irányító, meghatározó DNS-molekula információtartalma tetszés szerint alakítható legyen. Venterék munkája ebben az irányban jelent nagy lépést. Attól azonban még messze vagyunk, hogy „a la carte” baktériumokat (pl. hatékony hidrogéntermelésre szakosodott sejteket) hozunk létre mesterségesen. Venterék is „csak” lemásolták egy létező baktérium genetikai anyagát, ahhoz még hiányosak az ismeretek, hogy egy komplett, célszerűen tervezett, összehangoltan működő genetikai tervrajzot készítsünk és működtessünk.

A másik konzervatív megközelítés praktikusabb: egy a természetből vett, sok mindenre használható baktériumból próbálja molekuláris genetikai technikákkal fokozatosan kiiktatni a fölösleges géneket, ezzel egyre hatékonyabbá, átláthatóbb működésűvé, „áramvonalasabbá” téve a sejtet. Ebben a munkában élen jár a Szegedi Biológiai Kutatóközpont Szintetikus és Rendszerbiológiai Részlege: a sokoldalú *Escherichia coli* baktérium génjeinek jelentős hányadát törölték a baktériumból, ezáltal a baktérium hatékonyabb és kiszámíthatóbb működésű lett.

Megemlítendő még, hogy vannak olyan kutatások is, amelyek az élő sejteken belül próbálnak elkülönített, a sejt komplex hatásaitól viszonylag függetlenül működő (ortogonális) rendszereket létrehozni, hogy aztán ezeket tetszés szerinti célokra használják. Átalakított genetikai kód, alternatív, nem

természetes DNS-bázisok segítségével próbálják kitágítani a természetes repertoárt pl. újfajta fehérjék kódolására, kipróbálására.



2. ábra. Szintetikus genomot hordozó baktériumsejt előállítása Craig Venter laboratóriumában.

### A szintetikus biológia eszközei

A hagyományos, negyven éve művelt molekuláris biológiai technikák (DNS-hasítás, összekapcsolás, sejtbe juttatás, DNS-szintézis) az utóbbi években hatalmas fejlődésen mentek át. A bonyolult klónozási lépésekkel összeállított DNS-szakaszokat a kutatók mindinkább az erre szakosodott DNS-szintetizáló cégektől rendelik. Az egyedi, sok manuális munkával járó kísérleteket ma egy jól felszerelt laboratóriumban robotizált munkaállomások végzik. Az automatizálás lehetőséget ad multiplex (sok párhuzamos csatornán folyó), gyors és nagy léptékű kísérletek elvégzésére. A kísérletek tervezéséhez, a genetikai modulok kialakításához, az anyagcserehálózatok optimalizálásához számítógépes programok állnak rendelkezésre.

### A szintetikus biológia potenciális veszélyei

A laikusokat is foglalkoztató kérdés: nem veszélyes-e eddig nem létező élőlényeket létrehozni? Nem szabadulhatnak ezek el, károkat okozva? A válasz: a természetben is állandóan kialakulnak új genetikai

kombinációk, új élőlények, ezek egy komplex ökoszisztémában „méretnek meg”. A mesterségesen tervezett, egyszerűsített sejtek nem versenyképesek a természetben (pl. az amúgy is ártalmatlan E. coli törzs az egyszerűsítés után még ártalmatlanabb, kevésbé alkalmazkodó lesz), s mesterséges „fékeket” is beépítenek a kutatók (pl. csak bizonyos speciális tápanyag jelenlétében legyen képes szaporodni a módosított organizmus). Szándékosan lehet-e veszélyes organizmusokat készíteni? Elvileg igen, de a bioterrorizmus veszélye csekély, mert sokkal nagyobb tudást, befektetést igényelne, mint a hagyományos fegyverek és módszerek. (A szintetikus DNS-szakaszokat megrendelésre gyártó cégek szűrik is a megrendelőket, veszélyesnek tartott DNS-szekvenciákat – pl. egy toxin gént – nem szállítanak le megfelelő engedélyek nélkül.)

### **A szintetikus biológia hasznossága**

Miért foglalkoznak a kutatók az élő sejtek átalakításával? A tudományos megismerésben betöltött nyilvánvaló szerepen túl sokféle hasznos feladatra foghatók az élő sejtek: rendkívül bonyolult kémiai lépéseket képesek elvégezni, olcsók, másolják és szaporítják magukat, környezetbarát módon működnek, fejlődni is képesek. Ma is számtalan feladatra használják őket a gyógyszeriparban, élelmiszeriparban, vegyiparban. Tudatos tervezéssel még hatékonyabbá lehet tenni ezeket a szervezeteket. Intenzív kutatások folynak az olyan területeken, mint a hidrogén és egyéb üzemanyagok előállítása biológiai úton, mesterséges fotoszintézis végzésére alkalmas mikrobák létrehozása, gyógyszerek, oltóanyagok, diagnosztikai szerek, emberi szövetek előállítása, finomvegyszerek és egyéb vegyi anyagok – pl. olyan fehérjék, amelyek a természetes rostok vagy műszálak alternatívái – előállítása, élelmiszer-adalékanyagok termeltetése.