

Mi a szintetikus biológia?

VENETIANER PÁL

A kérdésre a legtöbb olvasó azt válaszolná: az élet vagy az élőlények egyes fontos „részegységeinek”, makromolekuláinak mesterséges létrehozása kémiai szintézissel. Ez a válasz lényegében helyes, de a szintetikus biológia – vagyis a huszonegyedik század jellemző és fontos új tudományos diszciplínája – ennél lényegesen többet jelent. Noha pontos definíciót nehéz adni, a legjobb körülírás az, hogy ez az új tudományág a konstruktív műszaki tudományok szemléletét és módszereit viszi be a biológiába. Vagyis az élő sejtek egyes „részegységeit” (makromolekulákat, sejtstruktúrákat, önálló funkciójú molekulakomplexeket) gépalkatrészként kezelve próbál meg új „gépeket”, működési egységeket létrehozni, ahogy a gyerek a Lego előre gyártott elemeiből épít különböző konstrukciókat. Ez a műszaki megközelítésmód azt is jelentheti, hogy élőlényeket „programoznak át” egy emberi szempontból hasznos cél érdekében.

A „szintetikus biológia” kifejezést először Leduc francia biológus használta 1910-ben, de a tudományág valódi születési dátuma inkább a mostani ezredforduló. 2000-ben jelent meg a vezető tudományos folyóiratban, a *Nature*-ben két közlemény, amelyek ilyen konstrukciókról számoltak be. Az egyik például azt írta le, hogy a molekuláris biológusok által legjobban ismert, legtöbbet vizsgált baktériumban, az *Escherichia coli*-ban létrehozta három jól ismert génműködést szabályozó egység mesterséges összekapcsolásával egy olyan új szabályozó rendszert, amely meghatározott ritmusban oscillált két állapot között, amit egy fluoreszkáló fehérje megjelenése, illetve eltűnése jellemez. Ma már emberi sejtek szövetkultúrájában is konstruálhatók ilyen típusú mesterségesen összekapcsolt szabályozó rendszerek, amelyek szinte a számítógépek bizonyos logikai funkcióit képesek imitálni.

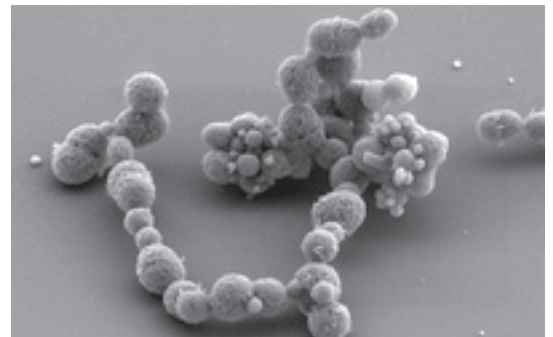
Az első szintetikus biológiával foglalkozó és ezt nevében is feltüntető részletet 2003-ban hozták létre az amerikai Lawrence Berkeley National Laboratoryban. Azóta persze hihetetlen fejlődés volt ezen a téren, elsősorban az Egyesült Államokban. Az interneten hozzáférhető egy

több mint húszezer tételből álló biológiai „alkatrészlista”, ami tartalmazza a legkülönbözőbb élőlényekből származó jól jellemzett részegységeket, amelyekből a szintetikus biológusok építhetnek. És építkeznek is. Egy iGEM (International Genetically Engineered Machine) nevű verseny középiskolás és egyetemista diákok csapatait hívja meg, hogy építsenek biológiai „gépeket”. Tavaly októberben, Bostonban 3000 diák vett részt ezen a négynapos versenyen a világ minden részéből. A verseny persze nem a kísérleti munka, az építkezés terepe, itt csak előadásokban és posztterekben számolnak be az eredményekről. Az egyik díjnyertes csapat például arról, hogy egy oxigénszegény környezetet kedvelő baktériumba beültettek egy toxintermelő gént, amely csak akkor működik, ha a baktériumpopuláció létszáma eléri egy bizonyos határértéket (az ilyen szabályozás ismert a biológiában, neve „quorum sensing”, azaz létszám-érzékelés). Ez a baktérium rákos daganatba injektálva képes ott szaporodni, majd az adott sűrűség elérésekor elpusztul, és az ekkor felszabaduló toxin megöli a tumorsejteket. (Ez a rendszer persze még csak állatmodellekben működik, az esetleges klinikai felhasználástól még igen messze van). Léteznek azonban ténylegesen felhasználható orvosi alkalmazások is. Két svájci kutató, Weber és Fussenegger erről szóló összefoglalóját idézem: „A szintetikus biológia által tervezett eszközök ma hozzájárulhatnak betegségek mechanizmusának megértéséhez, új diagnosztikai eszközöket hoznak létre, lehetővé teszik gyógyhatású vegyületek gazdaságos termelését, valamint új stratégiák tervezését a rák, az immunológiai betegségek, anyagcsere-betegségek (például a cukorbetegség és a köszvény) és számos fertőző betegség kezelésére.”

Az élő sejtek lényeges összetevőinek kémiai szintézise terén a leglátványosabb eredmény 2010-ben született, erről e lapban már írtam (Mesterséges élet? Természet Világa, 141, 2010, 338-340). Craig Venter és csapata az

egyik legkisebb genommal rendelkező sejt élőlény (*Mycoplasma mycoides*) teljes DNS-ét állította elő kémiai szintézissel, majd azt egy másik rokonfajba (*Mycoplasma capricolum*) vitték be úgy, hogy a további osztódások során csak ez a donor-DNS maradjon meg, és az akceptorfaj saját DNS-e vesszen el a sejtekből. Így elmondható, hogy a szintetikus DNS-el más fajtá válogattak át egy baktériumot.

További munkájukban azt a kérdést tették fel, hogy a *Mycoplasma mycoides* aránylag kicsi genomja (azaz 1 079 000 nukleotid-hosszúságú DNS-lánca)



A minimális genomú *Mycoplasma mycoides* baktérium elektronmikroszkópos képe

valóban a legkisebb genom-e, amely szükséges az önálló sejt életéhez. Ezért az általuk előállított szintetikus DNS minden egyes génjére nézve megvizsgálták, hogy megbénítása halálos hatású-e, és ha nemleges volt a válasz, akkor azt a gént eltávolították. Ezzel az eljárással eljutottak egy közel felére csökkent (531 000 nukleotid-hosszúságú, 471 gént tartalmazó) „minimális” genomhoz. Az ezzel a genommal rendelkező sejtek életképesek voltak, normálisan osztódtak és külsőleg hasonlítottak az eredeti baktériumhoz. A további redukció azonban már életképtelenné tette őket. E mesterségesen konstruált élőlény „minimális” genomja tartalmazta az összes ismert anyagcsere-funkcióhoz szükséges gént, de tartalmazott 149 olyan gént is, amelynek szerepe és feladata eddig ismeretlen volt. A csapat jelenleg azon dolgozik, hogy ezeknek a géneknek a funkcióját megismerje.

E számunk szerzői

DR. BABINSZKI EDIT geológus, PhD, tudományos főmunkatárs, Magyar Földtani és Geofizikai Intézet, Budapest; BARANYI TÜNDE tudományos főmunkatárs, Napfizikai Observatórium, Debrecen; DR. BATTÁ GYULA fizikus, az MTA doktora, Debreceni Egyetem, Kémiai és Biológiai-Ökológiai Intézetek, Szerkezeti Biológiai Kutatócsoport, Debrecen; DÜRR JÁNOS BÉLA kommunikációs főtanácsadó, Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala, Budapest; FEKETE RÉKA biológia szakos egyetemi hallgató, Debreceni Egyetem; FIZIL ÁDÁM biológus, PhD, Debreceni Egyetem, Kémiai Intézet, Debrecen; GÁSPÁR ANITA informatikus könyvtáros, Magyar Földtani és Geofizikai Intézet, Budapest; DR. GÁSPÁRI ZOLTÁN biológus, Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar, Budapest; DR. GULYÁS SÁNDOR geológus, paleontológus, egyetemi adjunktus, PhD, Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Földtani és Őslénytani Tanszék, Szeged; HERCZEG JÁNOS Rátz Tanár Úr Életműdíjas matematika-tanár, az Élet és Tudomány ny. főszerkesztője, Budapest; KAPUI ZSUZSANNA csillagász, PhD, MTA Csillagászati és Földtudományi Kutatóközpont, Földtani és Geokémiai Intézet, Budapest; KÓBÁNYAI PÉTER geográfus, Magyar Földtani és Geofizikai Intézet, Budapest; LADÁNYI LÁSZLÓ geográfus, Budapest; LANDY-GYEBNÁR MÓNKA, a Magyar Csillagászati Egyesület tagja, Veszprém; DR. MERKL OTTÓ főmuzeológus, Magyar Természettudományi Múzeum, Budapest; DR. MOLNÁR V. ATTILA botanikus, egyetemi docens, az MTA doktora, Debreceni Egyetem TTK Növénytani Tanszék, Debrecen; PÁTKAI ZSOLT meteorológus, Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest; SÜMEGI BALÁZS PÁL környezetmérnök, intézeti mérnök, Szegedi Tudományegyetem Földtudományi Intézet, Szeged; DR. SÜMEGI PÁL az MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár, a Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Földtani és Őslénytani Tanszék, Szeged; DR. SZABAD JÁNOS genetikus, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Biológiai Intézet, Szeged; DR. VENETIANER PÁL akadémikus, MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged.

Júliusi számunkból

Szabó Sándor–Filakovszky János–Tóth János: Selye munkássága sokkal több, mint a stressz
Besenyei Ádám–Csomós Petra: Kalandok az alkalmazott matematikában
Csaba György: Az ember neme

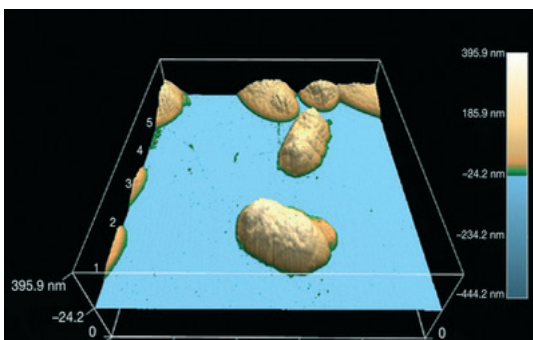
Genomredukciós kísérletek nemcsak szintetikus DNS-ű sejtekkel, hanem jóval nagyobb méretű, természetes genomokkal is folytak és folynak. Pósfai György (a Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetének jelenlegi igazgatója) a molekuláris biológusok kedvenc baktériuma, az *Escherichia coli* genomját redukálta az általa kidolgozott módszerrel, együttműködve azzal a *Frederick Blattnerrel*, aki korábban meghatározta a 4,7 millió nukleotidból álló genom teljes nukleotidszámát (DNS-szekvenciáját). E munka célja nem a minimális genom létrehozása volt, hanem olyan, gyakorlati célokra (ipari fermentáció) alkalmasabb törzs előállítása, amely az ugráló gének és rejtett vírusgenomok (profágok) eltávolítása révén stabilabban tenyészhető, kevésbé van kitéve káros mutációknak vagy fágfertőzésnek. Ilyen típusú kísérleteket más csoportok is végeznek egy hasonlóan jól ismert, ipari fermentációkban is használt másik baktériumfajjal, a *Bacillus subtilis*szel. Ezekben a kísérletekben a genomok 15–30%-át sikerült eltávolítani az életképesség károsítása nélkül, és e baktériumtörzsek némelyike sokkal hatékonyabban működik az ipari alkalmazásokban.

A szintetikus biológia legújabb jelentős eredménye – a baktériumoknál lényegesen bonyolultabb, ha úgy tetszik magasabb rendű organizmus – az élesztő (*Saccharomyces cerevisiae*) genomjának részleges szintézise. Az élesztőnek nem egy kromoszómája van, mint a baktériumoknak, hanem 16. Ebből a 16-ból eddig hatot sikerült mesterségesen előállítani és beépítésükkel életképes, normá-

nem kódoló része) többségét, áthelyeztek bizonyos géneket, és mindenütt kicserélték az egyik úgynevezett „stop” kodont egy másikra (ez jelzi a kódszótárban a fehérjeláncok végét, mint a mondatban a pont). A felszintetizált élesztő külsőleg, és megfigyelhető működésében teljesen megegyezett a természetesével. Noha erről a tudományos közleményben nem esett szó, nyilvánvalóan ugyanúgy megkelesztette a kenyeret.

A kémiai szintetizált DNS-molekula esetében természetesen nem jelenthet problémát az említett univerzális kodon kicserélése egy másikra. Ennél sokkal érdekesebb, hogy ugyanezt meg lehet csinálni természetes DNS-el is. A molekuláris biológia egyik „nagy öreg”-je, *George Church* laboratóriumában dolgozták ki azt a MAGE (multiplex automated genome engineering) nevű eljárást, amely alkalmas arra, hogy élő sejtek genomjában igen rövid idő alatt (lényegében egy ciklikusan ismétlődő reakcióval) nagyszámú változtatást hajtsanak végre, például egy stop kodon kicserélését a genom minden pontján. Church-ról egyébként érdemes megjegyezni, hogy noha valóban nagy tudós, hajlamos néha bulvár ízü kijelentéseket tenni, így ő mondta azt, hogy nemsokára megvalósulhat a teljes emberi genom kémiai szintézise, vagy, hogy lehetséges lesz a mamut feltámasztása a DNS-szekvencia ismeretében.

Természetesen még számos példát lehetne felsorolni a szintetikus biológia eddigi eredményeiről, illetve ígéretes próbálkozásairól, de talán ennyi is elég arra, hogy tájékozottan: mi is ez az új tudományág. Befezésként mindenképpen érdemes elmondani, hogy az európai tudományos akadémiák kollektív tanácsadó testülete, az EASAC létrehozott egy új szakmai bizottságot a szintetikus biológia problémáinak, perspektíváinak, európai jövőjének vizsgálatára. Ez a bizottság (amelyben Pósfai György képviselte a Magyar Tudományos Akadémiát), körülhatárolta, meghatározta a tudományág területét, elemezte a kutatások helyzetét Európában, kijelölte a jövő legfontosabb kutatási irányait, rámutatott az ilyen természetű kutatások által felvetett etikai problémákra, és állásfoglalást fogalmazott meg ezekkel kapcsolatban. Az EASAC bizottság jelentésének összefoglalója magyarul is elolvasható az interneten (http://www.easac.eu/fileadmin/Reports/Hugarian_Version_szintetikus_biologia_bevezetes.pdf). ☞



A Pósfaiék által 15%-kal kisebbített genom *Escherichia coli* atomerő-mikroszkópos képe

lisan szaporodó, „felszintetikus” élesztőt létrehozni. A mesterséges kromoszómák nem azonosak a természetesekkel, tervezésüknél felhasználták a genomredukciós kísérletek tapasztalatait és egyéb a génműködésről szóló ismereteket is, így eltávolították az ismétlődő szakaszokat, az úgynevezett „intronok” (a gén fehérjé-