

Sintezna biologija – novodobni izziv

V preteklosti je človek z raziskavami narave postopoma odkrival potek dogajanj v živem svetu, ugotavljal je, kateri so gradniki življenja in kaj se dogaja v živih bitjih od začetkov življenja do smrti. Sodobne naravoslovne vede, ki so del sodobne kulture, so spremenile vpogled v novodobni svet in človeku odprle nove tehnološke možnosti. V zadnjih desetletjih je prišlo do bistvenega, prelomnega napredka in znanstvenih dosežkov, ko je postalo mogoče manipuliranje z živimi organizmi. Leta 2001 so objavili zaporedje gradnikov v človekovem dednem zapisu, kasneje tudi pri nekaterih živalih, rastlinah in mikroorganizmih. Dedni zapis, dednina ali genom predstavlja celotno dedno zasnovo z vsemi podatki za sinteze vseh beljakovin in vsebuje pri človeku približno tri milijarde parov, ki jih sestavljajo štirje temeljni nukleotidi. Znani so primeri umetne oploditve s kloniranjem (primer ovce Dolly), gensko spremenjene rastline ter drugi posegi v življenjske procese, kot je t. i. onko-miš, ki so ji vgradili gen za raka, onkogen. Gensko spremenjena miš je postala poskusna žival za raziskave raka, postala je prva patentirana žival, njene potomce prodajajo po vsem svetu.

V osemdesetih letih preteklega stoletja so rekombinantne tehnike DNK (sestavljane s pomočjo genskega inženiringa) omogočile poljubno spreminjanje molekulskih struktur in za te namene so postale avtomatizirane sinteze dostopne širšemu krogu raziskovalcev. Sintezna biologija je začela ustvarjati umetne sisteme in s tem začela širiti znanje in razumevanje molekularnih temeljev genetike.

V zadnjem času je prišlo do velikega napredka na področju uporabe molekularne biologije za sinteze naravnih velemolekul, kot so kromosomi ali geni. Razvili so nove metode, ki temeljijo na umetnem ustvarjanju delov ali celotnih organizmov. Pojavila se je veda, ki je dobila ime sintezna biologija (tudi sistemska biologija, sintezna genomika). Pojem sintezna biologija je prvi uporabil poljski genetik Waclaw Szybalski leta 1974. Sintezna biologija ne predstavlja enotne vede, ampak je sestavljena iz različnih ved, je aplikacija sintezne kemije na biologijo ob uporabi računalnikov, gre za t. i. holistični pristop. Sintezna biologija se ne razlikuje bistveno od genetskega inženiringa. Seveda pa poznavanje celotnega dednega zapisa nekega živega bitja ne daje odgovora na vprašanje, kako programirati njegovo življenje, ki mora biti sposobno poustvarjanja, samoorganizacije in samovzdrževanja. Prišlo naj bi do ustvarjanja novih bioloških sistemov (programirani živi stroji?), ki jih ni v naravi, iz neživih gradnikov ali do spreminjanj obstoječih naravnih bioloških sistemov za uporabne namene. Tehnološke manipulacije genov so znane že nekaj časa, najbolj znan je primer izdelovanja človeškega inzulina.

Posledično so se že pojavila spoznanja o nevarnih vidikih določenih raziskav in dosežkov. Nekaj novejših rezultatov s področja sintezne biologije prikazuje razvoj raziskav v zadnjih letih.

Leta 2002 so raziskovalci na univerzi Stony Brook v New Yorku po dveh letih uspeli sintetizirati iz 7741 nukleotidov genom

poliovirusa (povzročitelja bolezni poliome-litis) na temelju njegovega predhodno ugo-tovljenega kemičnega zapisa. To je bil prvi primer sintetiziranega organizma.¹ Sintezni poliovirus je imel vse biokemijske in pato-gene značilnosti naravnega in spada med naj-bolj raziskane viruse. Ob tem se seveda ta-koj zastavlja vprašanje, ali lahko na temelju podatkov o kemičnem dednem zapisu pato-genih organizmov, tj. iz zaporedja nukleo-tidov, sintetiziramo umetne viruse (virus koz je večji z 185.000 nukleotidi) ali patogene or-ganizme, ker se s tem pojavlja možnost zlo-rabe. Po drugi strani pa nameravajo z ana-lizami zaporedja baz za človeka patogenih or-ganizmov ugotoviti bistvene gene, ki naj bi bili tarča antibiotikov.

Virus španske gripe, ki je v času prve sve-tovne vojne povzročil smrt več deset milijo-nov ljudi in ki ni več obstajal na svetu, so re-konstruirali. Iz pljučnega tkiva umrlega za po-sledicami te gripe in pokopanega v permafro-stu na Aljaski leta 1918 so pridobili dele virusne RNK in leta 2005 so objavili uspelo ponovno vzpostavitev smrtonosnega virusa.² Sestavili so osem genov in beljakovino, sintezni virus gripe je povzročil smrt pri živalih.

Leta 2003 so v dveh tednih sestavili 5386 parov nukleotidov bakteriofaga ΦX174.³ Sin-tezni bakteriofag je imel iste lastnosti kot na-ravni, povzročal je infekcije.

Leta 2006 so iz kromosoma *Mycobacterium genitalium* odstranili petino genov, ki naj ne bi bili nujno potrebni in tako priredili kro-mosom ter patentirali minimalne gene, po-trebne za življenje nove enocelične bakterije.⁴ Dve leti kasneje so uspeli v celoti sintetizi-rati in sestaviti dedni zapis bakterije *Mycoplasma genitalium*.⁵ Enocelična bakterija ima med živimi organizmi, ki jih lahko gojimo v kulturah, najmanjšo DNK s približno 582.970 parov nukleotidov.

Leta 2007 so eno vrsto bakterij spreme-nili v drugo s prenosom dednega zapisa.⁶ Po-

stopek je v bistvu presaditev dednega zapi-sa ene vrste v celico druge vrste bakterije, priš-lo je do prenosa genetskih informacij. Posto-pek naj bi omogočal gradnjo sintetičnih celic mikroorganizmov, ki bi jih uporabili za raz-lične namene. Sam, umetno sintetiziran ded-ni zapis nekega živega bitja je brez vredno-sti. Šele ko je vključen v živo celico, lahko svoje informacije prenese v ustrezne kemične procese, ki so del življenja.

Zaradi omenjenih dosežkov so se priče-li zavedati nevarnosti, ki jih taki posegi lahko predstavljajo, če pridejo s sintezo pridobljeni dedni zapisi nevarnih mikroorganizmov v ne-prave roke (npr. črne koze), po drugi stra-ni pričakujejo rezultate za boljše zdravljenje (npr. malarija).

Dandanes so gradniki DNK, nukleotidi ali oligonukleotidi (slednji so sestavljeni iz do 20 nukleotidov) zlahka dostopni, hitro jih sestavljajo z veliko natančnostjo, sintezni postopki so postali poceni.⁷ V laboratorijih Genearta v ZDA izdelajo mesečno približ-no 3000 umetnih dednih zapisov. Sintetizirali so vseh 21 genov, ki kodirajo beljakovine v mali ribosomski podenoti bakterije *Escherichia coli*, in jih pravilno sestavili v majhno ri-bosomsko enoto. Kje so meje? Trenutno po-skušajo sestaviti od 95.000 do 382.000 oli-gonukleotidov, da bi dobili "minigenome", manjše dedne zapise z 2 do 18 milijonov pa-rov nukleotidov.⁷

Vedno bolj se soočamo s hitrim porastom števila podatkov o sestavnih delih dednih za-pisov živih bitij, ki lahko služijo kot infoma-cija za njihove sinteze iz neživih gradnikov. Sama sintezna biologija kot taka ni škodljiva kot večina človekovih aktivnosti, a rizične in etično sporne raziskave ter uporaba novih do-sežkov so lahko neprimerni, vprašljivi s teo-loškega, moralnega, socialnega ali ekološkega vidika, zaradi varnosti in možnih zlorab.

Po podatkih iz leta 2007 je na svetu 66 komercialnih ustanov, ki se ukvarjajo s sin-

tezami jedrskih kislin, DNK in RNK.⁸ S pomočjo računalnikov vodeni postopki sintez omogočajo hitro sestavljanje, zato napovedujejo, da bo v bližnji prihodnosti mogoče sintetizirati različne viruse in dedne zapise bakterij. Nastale naj bi žive, samopodvojevalne bakterije, tudi take, ki trenutno ne obstajajo. Ali to pomeni bodoče ustvarjanje živih bitij iz neživih gradnikov in trženje, ali bo življenje postalo tržno blago?

V preteklih desetletjih so se pojavile in uveljavile številne nove tehnologije: biotehnologije, informacijske in digitalne tehnologije, dobili smo "kognitivne stroje", nanotehnologije, in vse so bile medijsko podprte kot dobičkonosne. Danes pričakujejo od sintezne biologije, da bo uspela pridobivati poceni t. i. biogoriva, da bo koristila v zdravstvu, agrotehniki itd. Ob tem izstopajo tudi številna vprašanja o potencialnih nevarnostih, temna, rizična stran bi lahko bila biološka orožja, razširjanje smrtonosnih patogenih organizmov, strupenih beljakovin, kačjih ali rastlinskih strupov, povzročiteljev antraksa, kolere, tetanusa, vplivi na okolje ipd. Nekateri poimenujejo tovrstne aktivnosti in biotehnološke manipulacije z zloženko "biokapitalizem" zaradi posledic iz preteklosti, ko je industrija pričela uporabljati umetni kavčuk namesto naravnega, pridelanega v Maleziji, in sintezno barvilo indigo namesto barvila iz surovine, ki so jo pridelovali v Indiji, in ko je v obeh primerih izgubilo delo na tisoče delavcev.

Obstaja določena vzporednica z računalniki, ko digitalne tehnologije širijo človekov pogled na svet zaradi omejitev ki nam jih postavlja biološki spomin. Pri sintezni biologiji, kjer raziskave niso možne brez računalnikov, naj bi šlo za tudi za častihlepnost nadomestiti živo s stroji, ki naj bi izvajali iste funkcije kot živa bitja.

Ljudje vedo malo ali nič o sintezni biologiji, če pa se kje pojavi kakšen zapis, se v

njem hvalijo predvsem bodoči novi dosežki, ki naj bi vplivali na blagostanje človeštva, o potencialnih nevarnostih pa ni ničesar.

Širitev genetskega zapisa

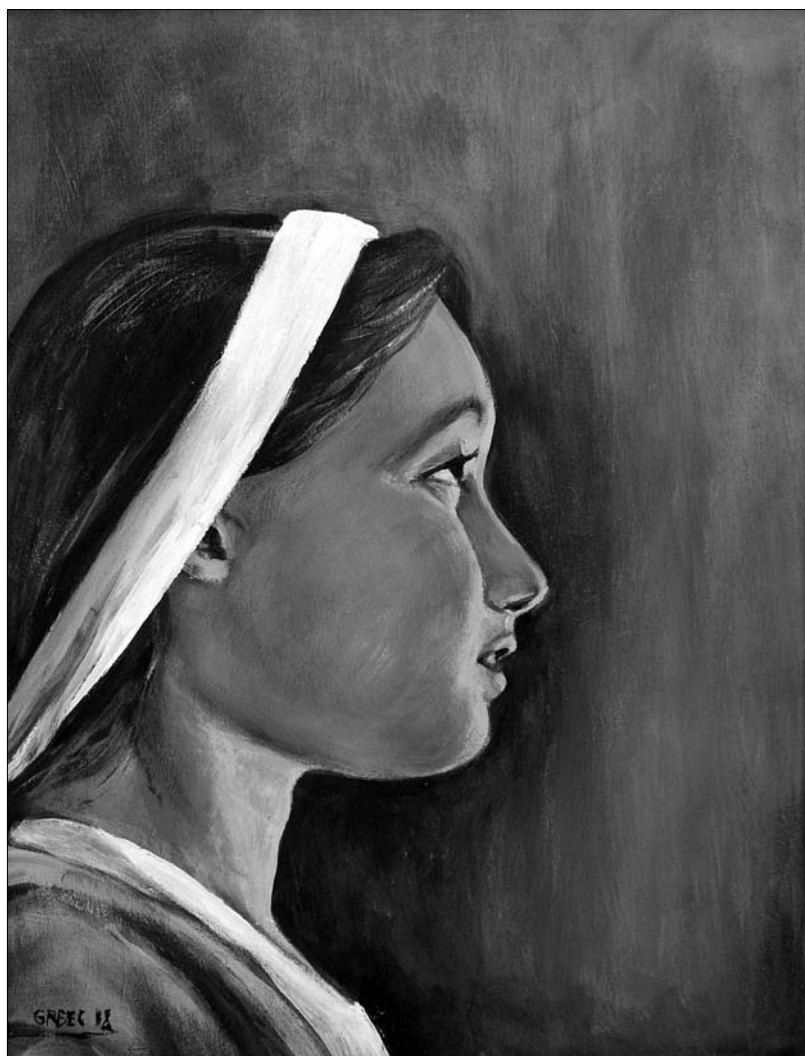
V zadnjih desetletjih potekajo raziskave z namenom razširiti človekov genetski informacijski sistem. Ob koncu preteklega stoletja so ugotovili, da lahko zgradbo naravne DNK, ki je omejena samo na štiri temeljne nukleotide, heterociklične spojine iz vrste pirimidinov in purinov, sintezno razširimo z dodatnimi umetnimi nukleotidi, npr. na 12 nukleotidov. S tem nastane umetno razširjeni genetski informacijski sistem, t. i. "ksenojedrska kislina", na ta način naj bi povečali kemične in fizikalne funkcije. Oligonukleotide z novim nenaravnim parom nukleotidov že uporabljajo za ugotavljanje prisotnosti imunske pomanjkljivosti in virusov hepatitisa C v krvi.⁹

Človekov dedni zapis je samo niz kemičnih molekul, je informacijski sistem. Pri razširjenem genetskem kodu gre za prevrednotenje in spreminjanje gradnikov življenja, za iskanje "naravnih meja" in "optimizacijo življenja". Zakaj spreminjati človekov dedni zapis? Ali je morda med drugim namen tega, da bi spremenili naravne biološke procese, kot sta staranje in smrt? Nekateri raziskovalci celo izjavljajo, da je prišel čas za nov človekov dedni zapis, ker je "stari" (naravni) star nekaj milijard let!

Ali gre pri razširjanju človekovega informacijskega sistema za ustvarjanje kiborga (zloženka iz kibernetiki organizem, angl. cyborg = cybernetic organism), ki predstavlja utopično mešano bitje, pol človek, pol stroj? Na področju robotike delajo na tem, da bi "optimirali" človekov organizem s tehničnimi nadomestki, povečali naj bi strojni (?) del! Vprašanje je, kakšni naj bi bili ti tehnični nadomestki. Gre seveda za drugačne, kot jih danes poznamo, tj. razne proteze, presaditve in druga umetna pomagala v medicini.

Danes obstaja večinsko mnenje, da so sodobne biotehnološke metode v primerih nekaterih posegov v človekovo življenje in stvarjenje prestopile uveljavljeno temeljno mejo dopustnega in etike. Verjetno so posredi samovšečnosti, neodgovornost, tveganje, megalomanija nekaterih raziskovalcev. Ali so mnogi navedeni primeri že etično vprašljivi, nesprejemljivi in ali se lahko tudi pri uporabi pojavijo nevarnosti in škodljivi vplivi? Gre za kritično zavzetost in s temi vprašanji se ukvarjajo različne skupine raziskovalcev.^{2,10, 11}

Ker poskušajo s sintezno biologijo ustvarjati oziroma spreminjati temelje življenja iz neživih gradnikov, naj bi s takšnimi posegi ustvarili možnosti za usmerjano evolucijo! Ob tem ne gre prezreti, da nameravajo nove dosežke ponuditi tudi za komercialne namene, za uporabo v medicini in farmaciji, v okolju, za pripravo bioloških goriv itd. Ali gre za novo ustvarjanje (*creatio a novo*) ali pous-tvarjanje življenja s strani človeka in se nekateri postavljajo v vlogo Stvarnika? Živa bitja, človek in živali, niso samo funkcionalno



Cecilija Erika Grbec: Dekla.

sestavljene skupek biokemičnih procesov, kot nekateri predpostavljajo, ampak predstavljajo celovita organska bitja s svobodo delovanja, niso stroji, ki delujejo vedno na enak način, ampak živijo zelo diferencirano, razvijajo socialne oblike vedenja, komuniciranja ipd.

Na nedopustno poseganje v življenje je opozoril tudi papež med križevim potom leta 2006 na sedmi postaji: "Gotovo Boga zelo boli napad na družino. Videti je, da smo danes priče neke vrste anti-Geneze, nekega protinačrta, diabolične ošabnosti, ki naj odpravi družino. Človek bi rad na novo izumil človeštvo, da bi modificiral pravo slovnico življenja, kot jo je želel in načrtoval Bog [Gen. 1:27; 2,24]. Vendar je postaviti se na mesto Boga, ne da bi bili Bog, bolna aroganca, rizična in nevarna pustolovščina."¹²

Številne kritike znanstvenikov obsojajo umetne posege v živa bitja, v človeka in naravo, vendar temu nekateri ne prisluhnejo, ker stremijo za uveljavljanjem in dobičkom. Bo postal svet samo tehnična ureditev? Pustimo življenje na Zemlji spoštljivo tako, kot je, in ga poskušajmo izboljšati vrednostno, ne pa z umetnim manipuliranjem njegovih dednih zapisov. Ne dovolimo ogrožati svetosti življenja, ki je globoko zasidrana v naši civilizaciji. Vzpostaviti je treba nova etična pravila z mejami dopustnosti, da ne pride do nevarnosti precejevanja raziskovalnih sposobnosti in zanikanja vrednot, upoštevajoč, da smo del realnega naravnega sveta.

1. Jeronimo Cello, Aniko V. Paul, Eckard Wimmer: *Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template*. Science, 297, 1016-1018 (2002).
2. Terrence M. Tumpey, Christopher F. Basler, Patricia V. Aguilar, Hui Zeng, Alicia Solórzano, David E. Swayne, Nancy J. Cox, Jacqueline M. Katz, Jeffrey K. Taubenberger, Peter Palese, Adolfo Garcia-Sastre: *Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus*. Science, 310, 77-80 (2005).
3. Hamilton O. Smith, Clyde A. Hutchison III, Cynthia Pfannkoch, J. Craig Venter: *Generating a synthetic genome by whole genome assembly: ϕ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 15440-15445 (2003).
4. John I. Glass, Nacyra Assad-Garcia, Nina Alperovich, Shibu Yooseph, Matthew R. Lewis, Mahir Maruf, Clyde A. Hutchison III, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter: *Essential genes of a minimal bacterium*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 625-630 (2006).
5. Daniel G. Gibson, Gwynedd A. Benders, Cynthia Andrews-Pfannkoch, Evgeniya A. Denisova, Holly Baden-Tillson, Jaysree Zaveri, Timothy B. Stockwell, Anushka Brownley, David W. Thomas, Mikkel A. Algire, Chuck Merryman, Lei Young, Vladimir N. Noskov, John I. Glass, J. Craig Venter, Clyde A. Hutchison III, Hamilton O. Smith: *Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of Mycoplasma genitalium Genome*. Science, 319, 1215-1220 (2008).
6. Carole Lartigue, John I. Glas, Nina Alperovich, Rembert Pieper, Prashanth P. Parmar, Clyde A. Hutchison, III, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter: *Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another*. Science, 317, 632-638 (2007).
7. Jingdong Tian Hui Gong, Nijing Sheng, Xiaochuan Zhou, Erdogan Gulari, Xiaolian Gao, George Church: *Accurate multiplex gene synthesis from programmable DNA microchips*. Nature, 432, 1050-1054 (2004).
8. ETC Group 2007: *Extreme genetic engineering*. <http://www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf>.
9. Zunyi Yang, Daniel Hutter, Pinpin Sheng, A. Michael Sismour, Steven A. Benner: *Artificially expanded genetic information system: a new base pair with an alternative hydrogen bonding pattern*. Nucleic Acids Res., 34, 6095-6101 (2006).
10. Peter Dabrock: *Playing God? Synthetic biology as a theological and ethical challenge*. Syst. Synth. Biol., 3, 47-54 (2009).
11. Safety and Ethical Aspects of Synthetic Biology. <http://www.synbiosafe.eu>.
12. http://www.vatican.va/news_services/liturgy/2006/via_crucis/en/station_07.html.