

Fra syntetisk liv til levende teknologi

Hvad er liv? Hvordan kan liv skabes fra ikke-levende materialer?

Hvilken teknologisk betydning kan kunstige levende processer få?

På Center for Fundamental Living Technology (FLinT) søger vi svarene på disse spørgsmål bl.a. ved at skabe syntetisk liv fra grunden.

Af Carsten Svaneborg, Anders N. Albertsen, Harold Fellermann og Steen Rasmussen.

■ I dag er der bred enighed om, at liv er en fysisk proces. Siden oldtiden har man imidlertid troet på vitalisme, dvs. at det levende ikke kan beskrives af naturlove på samme måde som det ikke-levende. Vitalismen dage var imidlertid talte i 1828, da de første organiske molekyler blev syntetiseret ud fra uorganiske molekyler af Friedrich Wöhler. Biologien har siden opbygget en dyb forståelse af livets mangfoldighed, som sandsynligvis har udviklet sig fra et primitivt stadie over de sidste ca. 4 milliarder år. På trods af alt denne detaljerede biologiske viden, diskuterer vi stadig den dag i dag, hvad det på et fundamentalt niveau betyder at være levende.

Von Neumann, faderen til den moderne computer, var i 1950'erne en af de første til indse, at hvis liv er en fysisk proces, bør det også være muligt at realisere

levende processer i andre materialer, for eksempel ved hjælp af en helt anden kemi end moderne biokemi, eller i robotter eller i computere. Dette perspektiv vinder i disse år indpas i mange videnskabelige kredse, selvom der forståeligt nok, og specielt fra nogle biologers side, er en sund skepsis til denne temmelig radikale ide.

En essentiel egenskab ved liv er dets evne til at skabe kopier af sig selv og til at undergå evolution. Men hvordan kan liv f.eks. defineres for en robot, en computer algoritme eller et biokemisk system, der er radikalt forskelligt fra en moderne celle? Hvad skal der konkret til, for at vi kan konstruere et minimalt levende system?

Svært at definere liv

Selvom det fleste mener, at de ved hvad liv er, når vi ser det, så er det svært at lave en generel

definition af liv. Spørger man forskellige videnskabsfolk om definitioner på liv, får man forskellige svar. Biologen peger ofte på organismer, der formerer sig, om genotyper og fænotyper og mekanismerne bag selektion og evolution. Kemikeren fokuserer på et netværk af komplekse kemiske processer, hvor de tilsammen danner et organisatorisk netværk, der kan lave kopier af sig selv. Fysikeren taler om liv som en ny (emergent) egenskab, der kan fremkomme gennem vekselvirkningen mellem forskellige komponenter i et system, som er ude af termodynamisk ligevægt. Datalogen peger ofte på selvreplikerende algoritmer, der kan undergå evolution, mens robotingeniøren typisk peger på en kropslig implementering af disse processer. Det er ikke helt klart hvilke egenskaber, vi bør gribe fat i og benytte i en generel definition af liv.

Hvad skal vi fokusere på, når vi leder efter liv? Skal vi forvente at strukturerne bevæger sig? Næppe. Vi ved jo f.eks., at små partikler i væsker udfører Brownske bevægelser, uden at vi dermed opfatter dem som levende. Skal strukturerne vokse og dele sig? Det er bedre, men ikke nok. Krystaller vokser ved, at opløst materiale udkrystalliseres på krystallens overflade, og hele krystaller kan gendanne sig fra et kim, der falder af.

Et praktisk kriterium

Levende strukturer må ikke være passive. De skal aktivt vedligeholde deres struktur vha. et stofskifte. Dette forudsætter, at vi i termodynamisk forstand observerer et åbent system, hvor energi og ressourcer strømmer ind i systemer mens affald eksporteres. Men det betyder f.eks., at flammen på et stearinly opfylder kravene til en aktivt

vedligeholdt struktur, idet den er stabil, så længe der er stearin eller andet brandbart materiale, som kan omsættes til flamme og affaldsmolekyler. Desuden kan en flamme vokse, formere sig og blive til et stort bål. Men en flamme er ikke kontrolleret af nedarvelig information og kan ikke undergå evolution.

En virus undergår som regel evolution, som vi f.eks. oplever for influenzavirus. Virus anses normalt ikke for at være levende, fordi den ikke har et selvstændigt stofskifte. Ligeledes falder et muldyr og de fleste myrer uden for en normal definition af liv, fordi de ikke kan formere sig. Dog vil de fleste af os mene, at de er levende.

For at opsummere: der eksisterer ikke en klar videnskabelig definition på liv. Vores praktiske kriterium er: vi observerer liv, når vi møder en proces, der skaber afgrænsede strukturer, som vha. et stofskifte omdanner ressourcer fra miljøet til at drive sin egen vækst og deling, og hvor disse processer til dels er styret af information. Denne delvis styrende information skal kunne nedarves og ændres fra generation til generation, således at de bedst egnede strukturer kan undergå selektion i miljøet. Resultatet er evolution af strukturerne – og vi mener at have observeret liv.

Syntesebiologi

Fysiker og Nobelpristager Richard Feynman er bl.a. kendt for citatet: »What I cannot create, I do not understand«. Dette passer godt på det nye forskningsområde, *syntesebiologi* (engelsk: synthetic biology), hvor man ser på levende systemer gennem en ingeniørs briller og spørger: hvad kan vi lære ved at designe og konstruere nye levende systemer, og hvad for nyttig teknologi kommer der ud af det? I en top-down tilgang tager man udgangspunkt i eksisterende levende organismer og ombygger dem, så de får nye funktioner. I en bottom-up tilgang bygger man et levende system helt fra grunden. Desuden findes der en mellemtilgang, hvor man bygger helt nye

Foto: Bakterie (*Helicobacter pylori*); Yutaka Tsutsumi

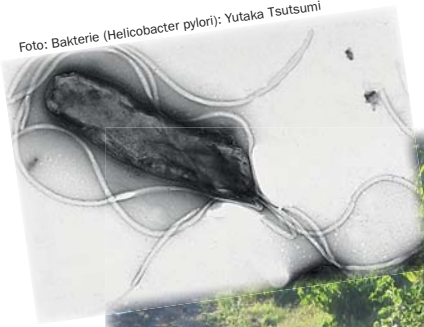


Foto: Steve Jurvetson



Foto: Colourbox



Foto: Juan R. Lascorz

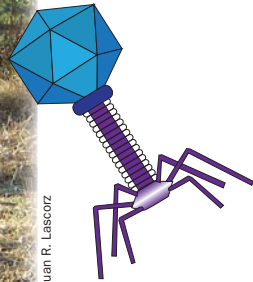
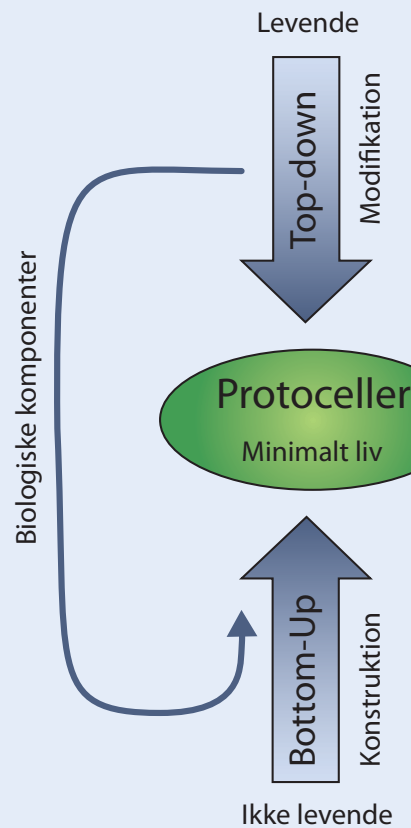


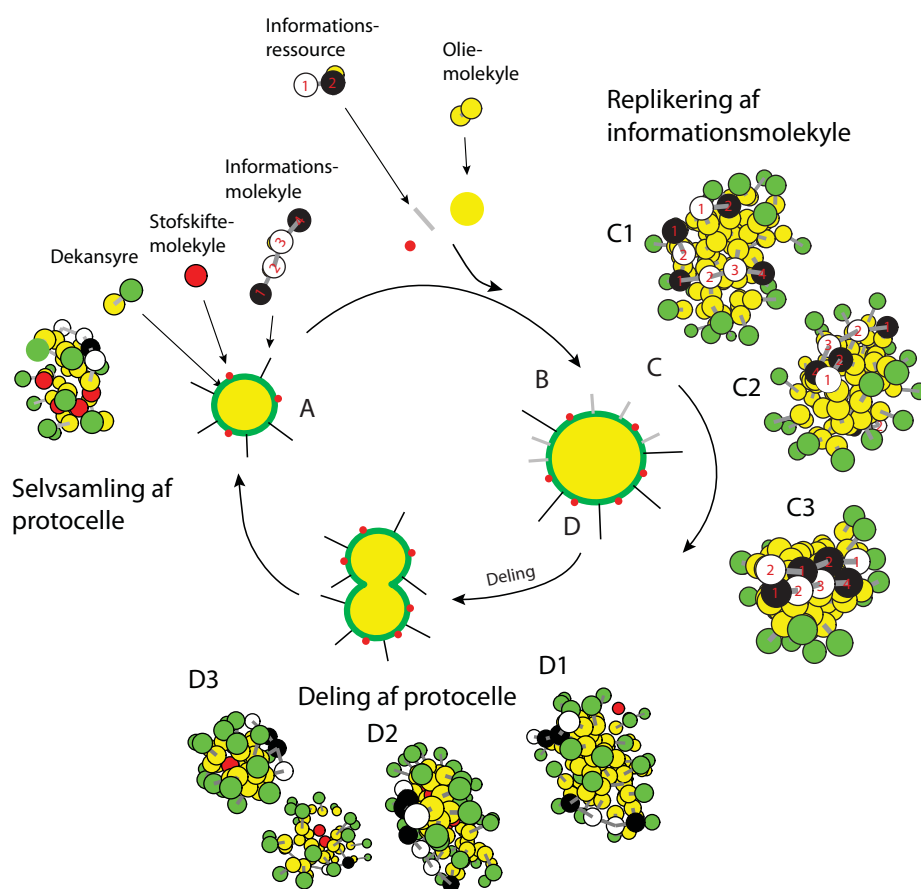
Foto: Wikimedia Commons

Der findes ingen præcis videnskabelige definition på liv. Billederne viser eksempler på både levende og ikke-levende "fænomener" – nemlig muldyr, myre, virus, bakterie, en flamme og krystaller. Alle falder dog igennem på mindst et af de kriterier, vi normalt opfatter som karakteristisk for liv, ligesom selv de "døde" ting som flammen og krystallerne opfylder nogle kriterier for liv.



Figur 1. Der er grundlæggende to tilgange til at "bygge liv" i laboratoriet: Enten tager man udgangspunkt i eksisterende organismer, der manipuleres, så de danner helt nye organismer (top-down) eller også bygger man det op fra grunden molekyle for molekyle (bottom-up). En mellemtilgang er at sammensætte eksisterende biologiske komponenter til nye organismer.

Simulering af protocellens livscyklus (boks 1)

Simuleringsillustrationer fra: Fellemann et al., *Artificial Life* 13 (2007) 319.

Illustrationerne viser computer simuleringer af fire faser i en protocelles "livscyklus": selvsamling af protocellen, ressourceoptag, replikering af informationsmolekyle og deling af protocellen (svarende til processerne A-D på figuren i boks 2). I simuleringerne bruger vi af praktiske årsager en oliedråbe som protocelle-beholder og alle molekylegrupper er repræsenteret som kugler. Protocellebe-

holderen består af oliemolekyle, der på overfladen er dækket af dekansyremolekyle. Protocellen har to korte informationsressourcemolekyle hver med oliehaale-anker, så de kan sidde fast på dråben, og et langt informationsmolekyle.

I replikeringsfasen (C1-C3) finder det lange og de to korte informationsmolekyle sammen, og der skabes endnu et langt informationsmolekyle ved at "lime" de to korte

informationsmolekyle sammen.

I delingsprocessen (D1 - D3) styrer informationsmolekyle de to korte informationsmolekyle, der omdanner olie fra dråben til dekansyre. Billederne viser, hvordan dråben ved denne proces bliver ustabil og deler sig spontant. I dette tilfælde får hver datterprotocelle et informationsmolekyle og efter et nyt ressourceindtag kan processen starte forfra.

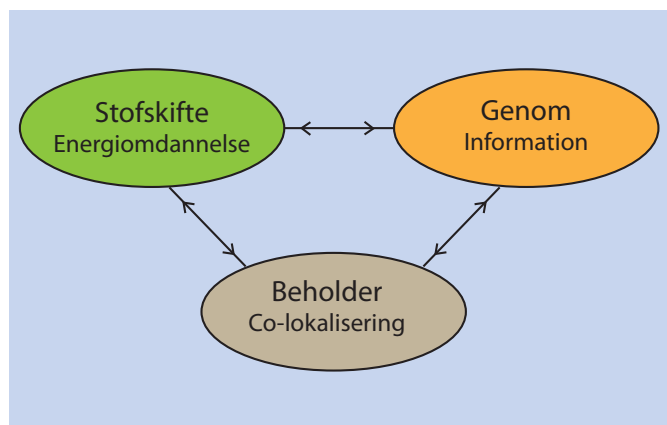
ken ved at opfatte genomet som en slags "software" eller et program og cellen som "hardware" eller computeren. Det er imidlertid klart, at gruppen ikke har skabt liv ud fra ikke-levende materialer, idet genomet kun udgør en lille del af en bakterie. Hardwaren var der i forvejen, og den var skabt af en levende bakterie.

I den mere radikale bottom-up tilgang behøves ingen biologiske byggesten. Alle molekyler kan være forskellige fra, hvad man finder i moderne biokemi. Det er denne tilgang, vi benytter på FLinT-Centeret ved Syddansk Universitet. Vi mener at kunne få en dybere forståelse af hvad liv er, ved at skabe liv helt fra grunden. Desuden mener vi, at det langsigtede teknologiske anvendelsespotentiale er større, fordi vores systemer ikke er begrænset af biokemiske processer eller den meget smalle ramme af fysisk-kemiske betingelser som liv normalt forudsætter.

Minimalt liv: protoceller

I designet af vores minimale protocelle er vi ikke begrænset til at bruge de meget komplekse biokemiske reaktioner eller strukturer som eksisterende organismer benytter. Vi kan frit vælge, hvilke reaktioner og materialer, der er lettest og mest praktisk at arbejde med. Ligesom de meget tidlige organismer på jorden kan vores protoceller ikke være afhængige af det komplekse informationsmaskineri som moderne celler er udstyret med. Det videnskabelige spørgsmål bliver derfor: hvor simpelt et system kan vi lave, så det stadig opfylder definitionen på liv? De fleste grupper, der arbejder med dette problem, mener at liv kan skabes ved at få tre molekylære funktioner til at spille sammen: informationssystem, stofskifte og beholder.

Protocellen skal have en lokaliseret identitet, som stofskiftet og informationssystemet er tilknyttet. Dette kræver en beholder af en slags. Vi arbejder med flere forskellige typer af beholdere. F.eks. bruger vi en vesikel (en lille "blære"),



Figur 2. Minimalt liv består af en vekselvirkning mellem tre grundlæggende komponenter.

levende organismer vha. eksisterende biologiske byggesten.

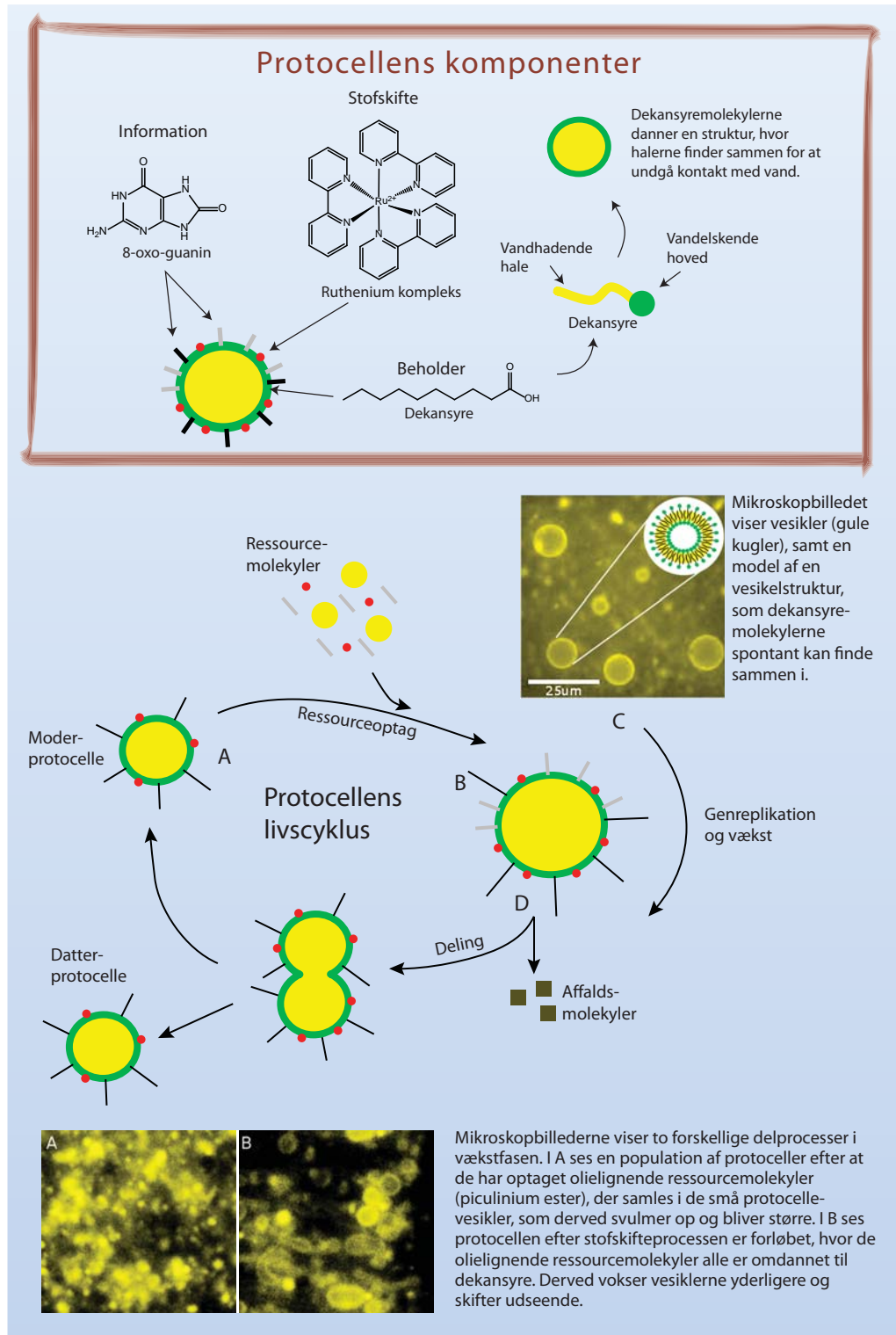
En milepæl for top-down syntesebiologi blev nået sidste år. Det lykkedes en stor forskergruppe ledt af J. Craig Venter at syntetisere og transplantere et nyt genom ind i en bakterie, hvor det oprindelige genom var fjernet. Det lykkes derefter at "reboote" denne nye bakterie, så den igen kan vokse, dele sig og leve videre. Det er første gang, at menneskeheden har skabt en organisme med et helt nyt syntetisk genom. Derved har Venters gruppe demonstreret styr-

hvor overfladen kan udgøre beholderen. Vi arbejder også med omvendte miceller hvor en vanddråbe er beskyttet af et lag sæbe i olie, og endelig med oliedråber opløst i vand. Udfordringen ligger i at integrere information og stofskifte i en og samme beholder. Vi ved ikke på forhånd, hvilken beholder og betingelser der giver den bedste integration. Når vi laver computersimulationer af protoceller foretrækker vi oliedråbe-modellen, idet disse strukturer er relativt små og derfor lettere at simulere. For at gøre protocellen så simpel som mulig, sidder både informations- og stofskiftemolekylerne fast på ydersiden af beholderen, således at udveksling af ressourcer og affaldsstoffer med omgivelserne er så enkel og effektiv som muligt.

Protocellens vækst og evolution

Protocellen skal kunne vokse og dele sig. Derfor skal den kunne omdanne ressourcer fra miljøet til sine egne byggesten, så den kan vokse. Dette kræver et stofskifte (metabolisme). I vores protocelle kontrollerer en bestemt DNA-base (oxoguanin) i et informationsmolekyle stofskifteomdannelsen af et olie-lignende ressource-molekyle (en piculinium-ester) til et overfladeaktivt molekyle (dekansyre), som er en byggesten for protocellebeholderen. Stofskiftet kan derved få beholderen til at blive ved med at vokse, indtil den under visse betingelser bliver ustabil og deler sig i to eller flere mindre beholdere. Protocelledeling kan også forgå kunstigt, idet den store protocellebeholder kan presses igennem et filter, som deler beholderne i to eller flere beholdere af en maksimal størrelse bestemt af filteret. Begge disse processer er allerede realiseret i laboratoriet.

En protocelle skal kunne udvide evolution. Derfor skal den være udstyret med informationsmolekyler, der kan kopieres og nedarves, når cellen deler sig. Ifølge definitionen på liv, skal informationsmole-



Boks 2. Illustrationen viser protocellens livscyklus og de molekyler den er lavet af. Figuren sammenfatter eksperimentelle resultater for selv-bygning af protoceller (A), fodring af protoceller (B) samt resultatet af et lysdrevet, informationskontrolleret stofskifte (C). Dette protocelledesign har som det første gjort det muligt at demonstrere, hvorledes primitiv information, stofskifte og beholder kan kobles og fungere samlet. Selvom de fleste af disse skridt i livscyklussen er realiseret i laboratoriet, så er hele livscyklussen endnu ikke realiseret.

kylerne også delvis kontrollere vækst- og delingsprocessen (jvf. tidligere afsnit). Ligesom biologiske organismer har vores protocelle en genotype, bestemt

ved DNA-sekvensen, og en fænotype, som er bestemt af protocellens stofskifteegenskaber (og som er bestemt af DNA-sekvensen).

Livscykler

Protocellen er ikke en statisk størrelse, men et komplekst fysisk-kemisk system, der er designet til at kunne udvide en

FLinT Centeret

FLinT Centeret er sponsoreret af Dansk Grundforskningsfond og Syddansk Universitet. Vores mission er at undersøge hvorledes ikkelevende byggesten kan organiseres og danne levende processer.

Centrets langsigtede vision er at skabe fundamentet for en ny levende teknologi karakteriseret ved energieffektivitet, bæredygtighed, robusthed, autonomi, lokal intelligens, evnen til at vokse og reparere sig selv samt udvikle nye egenskaber efter behov. Disse er egenskaber som eksisterende teknologi savner, men som er kendt fra biologiske organismer.

Den Europæiske Kommission har sponsoreret en række strategiske forskningsprojekter i denne retning. FLinT-centeret er i øjeblikket med til at lede tre europæiske projekter (ECCell, MATCHIT og COBRA), hvor forskningsarbejdet ligger i grænseområdet mellem nano-, bio- og informationsteknologi. Fælles for alle projekterne er, at vi undersøger hvorledes, vi kan skabe, og på længere sigt teknologisk udnytte, levende og livlignende processer i kemiske, computer- og robotsystemer.

livscyklus af gentagen vækst og deling ligesom biologiske organismer. Vores succeskriterium er at realisere en protocelle i laboratoriet, der kan udføre gentagne livscyklusser, hvor protocellen udviser evolution. En selektion kan foregå, hvis protoceller med lidt forskellige informationsmolekyler (genotype) vokser og deler sig en smule forskelligt (fænotype). Protocellerne med informationsmolekyler, der kontrollerer den mest effektive livscyklus, vil derved vokse bedst og efterhånden dominere populationen, som er et eksempel på evolution.

Det kan være meget vanskeligt at forudsige, hvad der sker, når flere komplicerede kemiske reaktioner og komponenter spiller sammen. Dette er imidlertid nødvendigt at forstå, for at få en protocelle til at fungere. Derfor benytter vi computersimulationer af de forskellige processer til at belyse mulige måder, hvorpå protocelle-komponenterne kan vekselvirke. Computersimulationer indgår dels i vores forsøgsplanlægning, og dels som et værktøj til at bedre forstå resultaterne af vores eksperimenter.

Levende teknologi

Den grundforskning, der nu er i gang, vil afdække om og hvorledes skabelsen af en levende protocelle er mulig. Dette arbejde vil også afstedkomme en række fundamentale erkendelsesmæssige landvindinger om hvad liv er, og hvor de fysisk-kemiske græn-

ser går for levende processer.

Fundamental viden om liv kan imidlertid også få en meget stor teknologisk betydning. For at anskueliggøre dette, må vi forlade videnskaben et øjeblik og se på nogle af de teknologiske visioner, som vi deler med en række andre videnskabelige grupper rundt omkring i verden.

Lad os starte med et kort historisk perspektiv: den industrielle revolution resulterede i en automatisering af masseproduktionen i fabrikker med tilhørende transportinfrastruktur i det 19. århundrede. Derefter automatiserede informationsrevolutionen personlige informationsprocesser i computere og internettet i den sidste del af det 20. århundrede og den første del af det 21. århundrede. Vi mener, at den næste store teknologiske revolution vil være baseret på en integration af informationsbehandling og produktion. Levende organismer kombinerer uden problemer informationsbehandling og produktion som de eneste maskiner, vi i dag kender. Vi forstår dog stadigvæk ikke helt, hvordan de gør det, og derfor kan vi endnu ikke lave teknologi, der integrerer informationsbehandling og produktion på samme måde som liv gør det.

Hvorfor er det en fordel at have teknologi, der kan integrere informationsbehandling og produktion? Fordi en sådan ny teknologi kan have de samme egenskaber som levende systemer har: levende systemer

er robuste, de har evnen til at reparere sig selv samt vokse og formere sig efter behov, de kan tilpasse sig til nye omstændigheder og miljøer, de er ekstremt energieffektive, de kan udvikle nye egenskaber, de kan tage intelligente beslutninger, og alle deres byggesten kan direkte genbruges i et naturligt kredsløb, når de ikke længere er nødvendige. Alle disse glimrende egenskaber er desværre noget som vores moderne teknologi mangler, og det skaber en lang række problemer for samfundet.

En vision:

Den personlige fabrikator

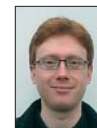
Som et ordsprog siger: "Det er svært at se - især om fremtiden". Så med alle forbehold taget, lad os alligevel spekulere lidt over, hvad levende teknologi måske kan bringe os i fremtiden. En af vores konkrete visioner er at skabe en *personlig fabrikator* (PF) i analogi til den personlige computer (PC). For at få en ide om, hvad en personlig fabrikator hjemme på skrivebordet måske kunne blive til om en generation eller så, kan man f.eks. tænke på en moderne 3D-printer, der også er i stand til at kontrollere en mikrobiologisk fabrikation, f.eks. som i en meget avanceret brødbagingsmaskine. PC- og internetrevolution har givet individet mulighed for at skabe og dele information. Levende teknologi har potentialet til at give individet mulighed for at designe og producere komplekse materielle objekter på en simpel og bæredygtig måde. Ideen om den personlige fabrikator er en vision, der næsten lyder som science fiction. Men vi må ikke glemme, at det, vi foreslår, er en fuldstændig triviel opgave for alle levende organismer, og det illustrerer hvor tilbagesående vores "døde" teknologi er. Udviklingen af grundlaget for en levende teknologi kræver imidlertid stadig en grundvidenskabelig indsats.

Helt grundlæggende skal vi finde ud af hvorledes levende materialer kan laves ud fra ikkelevende byggestene, hvorfor skabelsen af syntetisk liv fra grunden i øjeblikket er en af de helt centrale videnskabelige milepæle. ■

Om forfatterne



Carsten Svaneborg er lektor svaneborg@ifk.sdu.dk



Anders N. Albertsen er ph.d.-studerende albertsen@ifk.sdu.dk



Harold Fellermann er post-doc harold@ifk.sdu.dk



Steen Rasmussen er professor og centerleder steen@ifk.sdu.dk

Alle er ansat ved Center for Fundamental Levende Teknologi, Institut for fysik og kemi, Syddansk Universitet.

Videre læsning:

Bog: *Protocells, Briding Non-living and Living Matter*. Eds. S. Rasmussen, M.A. Bedau, L. Chen, D. Deamer, D.C. Krakauer, N.H. Packard and P.F. Stadler. (MIT press, 2009)

FLinT Centrets hjemmeside: www.flint.sdu.dk

Teknologirådets arbejdsgruppe om syntesebiologi: www.tekno.dk/subpage.php3?article=1691

Artikel om syntesebiologi: *Biologien på arbejde, Aktuel Naturvidenskab nr. 1/2011*

Diskussion af mulige samfundsmæssige konsekvenser: www.science-society-policy.org/living-technology/