

Innehåll

Dublin 1943–2012 * 7
Kemisk syntes som belägg * 15
Den digitala biologins tidevarv * 33
Digitalisera liv * 55
Syntetisk phi X 174 * 71
Det första syntetiska genomet * 91
Förvandla en art till en annan * 105
Syntetisering av <i>M. mycoides</i> -genomet * 121
Inuti en syntetisk cell * 137
Designat liv * 149
Biologisk teleportering * 169
Liv i ljusets hastighet * 189
NOTER * 199
REGISTER * 225

Dublin 1943–2012

Hur kan händelser i rum och tid, som utspelas inom en levande organisms gränser, förklaras av fysik och kemi? ... Att dagens fysiker och kemister uppenbarligen inte förmår förklara sådana händelser är verkligen inget skäl att tvivla på att dessa med tiden kommer att klarläggas av just fysiken och kemin.

Erwin Schrödinger, *What Is Life?* (1944)¹

» **V**AD ÄR LIV?« Tre små ord ur vilka ett helt universum av frågor strömmar. Det är en stor utmaning för oss. Exakt vad är det som skiljer livlösa ting från levande? Vilka är egentligen livets grundläggande ingredienser? Var uppstod liv för första gången? Hur utvecklades de första organismerna? Existerar liv överallt? I hur stor omfattning är livet spritt i världsalltet? Om det finns andra varelser på exoplaneterna, är de i så fall lika intelligenta som vi, eller kanske ännu intelligentare?

Dessa frågor om livets natur och ursprung är än i dag de mest omdebatterade inom biologin. Hela denna vetenskapsgren är beroende av dem, och även om vi fortfarande inte har alla svar, har vi gjort enorma framsteg under de senaste årtiondena. Vi har faktiskt kommit längre i vårt sökande den senaste mansåldern än under alla de cirka tiotusen generationer som den moderna människan har funnits på jorden.² Nu har vi kommit in i något som jag kallar »biologins digitala tidsålder«, där de tidigare separata domänen datakodning och programmering av liv börjar smälta samman, och där nya synergieffekter uppstår som kommer att driva evolutionen i en radikalt annorlunda riktning.

Om jag tvingades välja ett enda ögonblick då den moderna biovetenskapen föddes, skulle jag säga att det var i februari 1943 i Dublin.

- 8 Det var då den österrikiske fysikern Erwin Schrödinger (1887–1961) satsade stor möda på den centrala frågan inom hela biovetenskapen. År 1939 hade Dublin blivit Schrödingers hemort, delvis för att han flydde undan nazisterna, delvis på grund av att det där fanns en viss tolerans för hans okonventionella levnadssätt (han levde i ett så kallat *ménage à trois* och ägnade sig åt diverse »stormiga sexuella äventyr« för att få inspiration³) och delvis för att Irlands dåvarande premiärminister Éamon de Valera hade bjudit dit honom.

Schrödinger fick nobelpriset 1933 för sitt arbete med att ställa upp en ekvation för kvantvågor, vilket skulle kunna förklara subatomära partiklars beteende, universum självt och allt däremellan. Nu, tio år senare, när han talade som representant för Dublin Institute for Advanced Studies, en institution som han hade grundat tillsammans med de Valera, höll han tre föreläsningar på Trinity College i Dublin som fortfarande citeras flitigt. Under rubriken »Vad är liv? Fysiska aspekter på den levande cellen« inspirerades Schrödinger delvis till sina föreläsningar av faderns intresse för biologi, men också av en artikel från 1935,⁴ ett resultat av ett betydelsefullt möte mellan fysik och biologi i förkrigstidens Tyskland. De tyska fysikerna Karl Zimmer och Max Delbrück hade i samarbete med den ryske genetikern Nikolaj Timofejev-Resovskij gjort en uppskattning av storleken på en gen (»cirka 1 000 atomer«), ett mått som baserades på röntgenstrålars kapacitet att förstöra gener och framkalla mutationer hos bananflugor.

Schrödinger inledde sin föreläsningsserie klockan 16.30 fredagen den 5 februari, med premiärministern på hedersplats i publiken. En reporter från *Time* beskrev hur man tvingades »mota bort massor av människor från en fullsatt vetenskaplig föreläsningssal. Ministrar, diplomater, forskare och den tidens kändisar applåderade entusiastiskt den småväxte Wienfödde fysikprofessorn [som] hade mer vittgående ambitioner än någon annan matematiker.« Nästa dag publicerades en artikel i *The Irish Times* om »Den levande cellen och atomen«. Inledningen beskrev Schrödingers försök att enbart med ledning av kemi och fysik redogöra för vad som händer inuti en levande cell. Hans föreläsningar blev så populära att han måste upprepa hela serien under de efterföljande måndagarna.

Schrödinger presenterade också sina föreläsningar i en liten bok som kom ut året därpå, två år innan jag själv föddes. *What Is Life?* har påverkat generationer av biologer sedan dess. (Femtio år efter att Schrödinger hade hållit sina uppmärksammade föreläsningar firade Michael P. Murphy och Luke A. J. O'Neill vid Trinity College jubileet genom att bjuda in framstående forskare från en hel rad olika discipliner – en prestigefylld gästlista med namn som Jared Diamond, Stephen Jay Gould, Stuart Kauffman, John Maynard Smith, Roger Penrose, Lewis Wolpert samt nobelpristagarna Christian de Duve och Manfred Eigen – för att spekulera om vad det kommande halvsekleet kunde tänkas föra med sig.) Jag har läst *What Is Life?* minst fem gånger. Varje gång har dess budskap fått en ny innebörd, tyngdpunkt och mening för mig, beroende på var jag har befunnit mig i min karriär.

Orsaken till att Schrödingers tunna skrift har visat sig vara så betydelsefull är att den i grund och botten är så enkel. Den tog itu med biologins centrala problem – ärftlighet och hur organismer utnyttjar energi för att upprätthålla ordning – ur ett nytt, djärvt perspektiv. Med skärpa och klarsyn argumenterade Schrödinger för att allt liv måste lyda fysikens lagar. Följden av detta var att man kunde använda fysikens lagar för att dra viktiga slutsatser om hur livet är beskaffat. Schrödinger påpekade att kromosomer måste innehålla »någon form av kod som styr hela mönstret för individens framtida utveckling«. Han antog att detta kodspråk innehöll »en välordnad association mellan atomer som har tillräcklig motståndskraft för att permanent kunna vidmakthålla sin egen ordning« och förklarade att antalet atomer i en »aperiodisk kristall« kunde bära så mycket information att det räckte för all ärftlighet. Han använde termen »kristall« för att markera stabilitet och beteckningen »aperiodisk« för att den kunde innehålla sådana mängder information, till skillnad från ett periodiskt, upprepande mönster (som, förklarade *The Irish Times*, är som »en bit vanlig tapet jämfört med en invecklad gobeläng«). Schrödinger hävdade att kristallen inte behövde vara extremt komplex för att innefatta ett enormt antal permutationer; den kunde vara lika okomplicerad som binär kod, exempelvis morsealfabetet. Såvitt

10 jag vet var detta första gången som någon nämnt det faktum att den genetiska koden kan vara lika enkel som binär kod.

En av de mest påfallande egenskaperna hos liv är förmågan att skapa ordning – att finslipa vår kemiskt kaotiska omgivning till en organiserad fysisk struktur. Den förmågan kan vid första anblicken tyckas vara ett mirakel som strider mot termodynamikens andra huvudsats, som säger att allting tenderar att röra sig från ordning mot oordning. Men satsen går bara att tillämpa på ett »slutet system«, exempelvis ett stängt provrör. Levande objekt är däremot öppna (eller ingår i ett större slutet system) och genomsläppliga för omgivningens energi och massa. De använder stora mängder energi för att skapa ordning och komplexitet i form av celler.

Schrödinger ägnade en stor del av sin föreläsning åt livets termodynamik, ett ämne som är relativt outforskat om man jämför med hans bidrag till genetiken och molekylärbiologin. Han beskrev livets »förmåga att styra en 'ström av ordning' mot sig självt och därmed undvika att förfalla till 'atomiskt kaos' – och dess kapacitet att 'insupa ordningsamhet' från en lämplig omgivning«. Han kom fram till att detta skapande hade ett intimt samband med en »aperiodisk fast kropp«. I koden fanns alla nödvändiga medel för att arrangera om intilliggande kemiska strukturer, tämja entropins väldiga strömvirvlar och göra dem till en levande cell eller kropp.

Schrödingers hypotes skulle inspirera många fysiker och kemister som riktade intresset mot biologin efter att ha blivit besvikna över att deras ursprungliga discipliner bidrog till Manhattanprojektet, andra världskrigets jättesatsning på atomvapen. Vid tiden för Schrödingers föreläsning menade många i forskarvärlden att proteiner, inte DNA, var basen i arvsmassan. År 1944 kom det första tydliga belägget för att det var DNA och inte protein som var informationsbärare. Schrödingers bok stimulerade amerikanen James Watson och britten Francis Crick att bege sig på jakt efter koden som slutligen ledde dem till DNA och upptäckten av biologins allra vackraste struktur, dubbelspiralen, vars slingrande struktur döljer hemligheten bakom all ärftlighet. Varje sträng i dubbelspiralen är komplementär till den andra, och därför löper strängarna i motsatta (antiparallella) riktningar.

Resultatet är att dubbelspiralen kan »häktas upp« längs mitten, och att varje sida tjänar som ett mönster eller en mall för den andra, så att DNA-informationen kan kopieras och överförs till avkomman. Den 12 augusti 1953 skickade Crick ett brev till Schrödinger där han antydde att det förhöll sig så. Han tillade att »ert begrepp 'aperiodisk kristall' kommer att visa sig vara synnerligen träffande«.

På 1960-talet upptäcktes och offentliggjordes fler detaljer om exakt hur koden fungerar. Det ledde till att Crick 1970 formulerade den »centrala dogmen« och definierade hur genetisk information flödar genom biologiska system. På 1990-talet ledde jag själv ett team som blev först med att läsa en levande cells genom (totala arvsmassa), och senare ledde jag ett av de båda team som skulle komma att tolka det mänskliga genomets kod. Det skedde i en medialt uppmärksammas kapplöpning med Watson och andra forskare, vilken ofta var hetsig, konfliktfylld och politiskt infekterad. Vid millennieskiftet fick vi det första helhetsperspektivet på de anmärkningsvärda detaljerna i den aperiodiska kristall som innehöll koden för mänskligt liv.

I Schrödingers tankevärld fanns en underförstådd idé om att kod-språket hade skickat ut signaler ända sedan livets allra första början, för ungefär fyra miljarder år sedan. Biologen och författaren Richard Dawkins utvecklade den idén och presenterade den fantasieggande bilden av en flod som strömmar ut från Edens lustgård.⁵ Den långsamt framflytande floden består av information, koder för att bygga levande objekt. DNA-kopieringen är inte perfekt och tillsammans med skador som orsakas av oxidation och ultraviolett strålning under generationer sker tillräckligt många DNA-förändringar för att nya arter ska uppstå. Resultatet blir att floden delar sig och förgrenar sig; den ger upphov till otaliga nya arter under loppet av många miljarder år.

För ett halvsekel sedan uppskattade den store evolutionsgenetikern Motoo Kimura att mängden genetisk information hade ökat med hundra miljoner bits under de senaste femhundra miljoner åren.⁶ DNA-koden har kommit att dominera biovetenskapen, så till den grad att biologi under 2000-talet har omdanats till en informationsvetenskap. Sydney Brenner, den sydafrikanske nobelpristagaren och

12 biologen, påpekade att koden »måste utgöra kärnan i den biologiska teorin«. ⁷ Taxonomer använder numera DNA-streckkoder för att lättare skilja arter från varandra. ⁸ Andra har börjat använda DNA i beräkningar ⁹ eller som medium för informationslagring. ¹⁰ Jag har inte bara lett flera försök att tolka livets digitala kod utan också experiment med att skriva koden, datorsimulera den och till och med skriva om den för att skapa nya levande celler.

Den 12 juli 2012, nästan sju decennier efter Schrödingers banbrytande föreläsningar, befann jag mig i Dublin som gäst vid Trinity College. Jag ombads återvända till Schrödingers stora tema och försöka ge nya insikter i och svar på den djupgående frågan om hur liv ska definieras, med utgångspunkt i modern vetenskap. Alla är av uppenbara skäl fortfarande mycket intresserade av svaret, och för min del är jag det av starkt personliga skäl. Som ung sjukvårdare i Vietnam lärde jag mig att skillnaden mellan liv och död kan vara hårfin. En minimal bit vävnad kan skilja en levande människa från ett lik; även med god medicinsk omvårdnad kan överlevnad delvis vara beroende av patientens positiva tänkande, av en fortsatt vital och optimistisk sinnesstämning, vilket är ett belägg för den komplexitet som kombinationer av levande celler kan åstadkomma.

Klockan 19.30 en torsdagskväll steg jag, stärkt av flera decenniers molekylärbiologiska framsteg, upp på samma podium där Schrödinger framträtt. Även jag talade inför premiärministern i det som numera kallas Examination Hall vid Trinity College, en oförliknelig omgivning. Under en väldig kristallkrona och bland porträtt av storheter som William Molyneux och Jonathan Swift blickade jag ut över publiken: fyrahundra uppmärksamma ansikten i stark belysning och bland kameror av alla sorter. När jag nu tog mig an samma fråga som min föregångare hade gjort så mycket för att besvara, visste jag att min föreläsning, till skillnad från Schrödingers, skulle spelas in, livestreamas och bloggats och twittras om.

Under de följande sextio minuterna förklarade jag att livet i grunden består av DNA-drivna biologiska maskinerier. Alla levande celler innehåller DNA-mjukvara som styr hundratals till tusentals proteinrobotar. Vi har ägnat årtionden åt att digitalisera livet, ända sedan

vi först kom på hur man skulle tolka mjukvaran för liv med hjälp av DNA-sekvenser. Nu kan vi gå åt andra hållet och utgå från datoriserad digital kod, skapa en ny livsform, syntetisera dess DNA kemiskt och därefter slå på den så att en äkta organism produceras. Eftersom information numera är digital kan vi också skicka den vart som helst med ljusets hastighet och återskapa DNA och liv i den ände där budskapet tas emot. Strax bredvid premiärministern Enda Kenny satt min gamle självutnämnde rival James Watson. När jag talat färdigt kom han upp på scenen, skakade hand med mig och gratulerade mig välvilligt för »en mycket vacker föreläsning«.¹¹

Liv i ljusets hastighet, som delvis baseras på min föreläsning på Trinity College, är ett försök att beskriva de osannolika framsteg vi har gjort. Under en mansålder har vi avancerat från Schrödingers »aperiodiska kristall« till att kunna förstå den genetiska koden och visa att DNA är mjukvaran för liv. Vi kan konstruera en syntetisk kromosom och därmed en artificiell cell. Detta storverk bygger på häpnadsväckande framsteg under de senaste femtio åren, ett verk av ett antal extremt begåvade individer i laboratorier över hela världen. Jag kommer att gå igenom utvecklingen inom molekylärbiologin och den syntetiska biologin, delvis som en hyllning till de historiska genombrotten, delvis för att lyfta fram ledande forskares insatser. Syftet är inte att skriva en utförlig historik över den syntetiska biologin, utan att belysa vilken genomslagskraft det enastående samarbetsprojekt som kallas naturvetenskap har.

DNA som digitaliserad information ackumuleras inte bara i databaser. Numera kan den överföras som en elektromagnetisk våg i eller nära ljusets hastighet, via en biologisk teleporter, för att återskapa proteiner, virus och levande celler på avlägsna platser, vilket kan komma att permanent förändra vår syn på livet. Med den nya förståelsen för livet, och med de senaste genombrotten i vår kapacitet att manipulera det, öppnas en dörr mot nya spännande möjligheter. Medan den industriella epoken går mot sitt slut bevittnar vi början på en ny era av biologisk design. Mänskligheten är på väg in i en ny fas av evolutionen.