

НАУКА ЗА РУБЕЖОМ

ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ РАЗВИТИЯ НАУКИ РАН

СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ: ПРИМЕНЕНИЕ И УГРОЗЫ



Наука за рубежом

№ 36, ноябрь 2014

Ежемесячное обозрение

Электронное издание:

www.issras.ru/global_science_review

Рубрика «Биотехнологии и генетика. Сельское хозяйство, пищевая и химическая промышленность»

Обзор выполнил **Н. А. Трофимов**

Выпускающее подразделение: **Сектор анализа зарубежной науки**

Руководитель проекта **Л. К. Пипия**

Редактор **О. Е. Осипова**

Верстка: **Н. В. Шашкова**

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Современная стадия развития синтетической биологии	6
2. Перспективные направления исследований в области синтетической биологии и вопросы этики	10
ПРИЛОЖЕНИЕ	13
Рис. 1. Прогресс в синтезировании ДНК	13
Рис. 2. Области возможного применения синтетической биологии по секторам экономики	14
Рис. 3. Страны, наиболее активно участвующие в исследованиях в области синтетической биологии	15
Рис. 4. Традиционные и биологические вычислительные системы	16
Табл. Первичное размещение акций на американском рынке некоторых венчурных компаний, работающих в области синтетической биологии	17

Синтетическая биология пока еще только зарождается, и при условии стимулирования исследований и разработок в этой области, а также подготовки высококвалифицированных инженеров и изобретателей ее потенциал огромен. Революция в химической промышленности и технологиях производства подавляющего большинства химических и биологических соединений, появление технологии микроскопических роботов, способных синтезировать действующие вещества в заданной окружающей среде, – лишь некоторые возможные области применения синтетической биологии. Вместе с тем это новое направление в науке неизбежно поднимает много этических вопросов. Игра ученых в Бога не просто метафора, а приближающаяся действительность, последствия которой во многом непредсказуемы.

Введение

В 2014 г. Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) опубликовала доклад, посвященный вопросам регулирования научно-технологической политики в области синтетической биологии [1]. Синтетическая биология – зарождающаяся технология, которая обещает прорывные достижения в науке о живых системах. В частности, ее потенциал может быть направлен на решение многих задач, стоящих перед современным обществом, включая изменение климата и энергетическую безопасность, совершенствование сельского хозяйства и медицины. В настоящее время всего лишь в нескольких странах разработаны программы исследований в этой области. Безоговорочным лидером здесь являются США, где успешно выполняется исследовательская программа iGEM¹, стартовавшая в 2003 г. Благодаря этой программе к решению прикладных задач синтетической биологии удалось привлечь многих талантливых ученых из разных стран. Участие в программе молодых ученых и информирование молодежи, студентов и школьников о достижениях синтетической биологии крайне важно для корректировки восприятия обществом этой технологии. О значении синтетической биологии свидетельствует тот факт, что регулярные международные конференции SynBio проходят в ведущих

¹ От англ. international Genetically Engineered Machine – международная программа, направленная на поощрение прикладных исследований в области генной инженерии живых машин.

исследовательских институтах развитых стран при поддержке международного предпринимательства и оборонных агентств США.

Очевидно, что для развития синтетической биологии потребуется преодолеть недостатки существующих систем образования и обеспечить дополнительную подготовку высококвалифицированных кадров, в одинаковой степени владеющих смежными знаниями в таких полярных областях, как науки о жизни и инженерное дело. В ракурсе технологического прогресса будущее синтетической биологии во многом зависит от того, насколько быстро удастся снизить себестоимость синтеза ДНК-последовательностей (рис. 1). Кроме того, еще не решены серьезные проблемы биоинформатики. Скорее всего, программное обеспечение станет доступным для массового пользования намного раньше, чем появятся недорогие технологии ДНК-синтеза. С одной стороны, это может привлечь интерес к данному направлению у студентов университетов и школьников, но, с другой стороны, потребуется уделить особое внимание информационной безопасности. Развитым странам придется отслеживать, чтобы ДНК-последовательности, необходимые для генного конструирования, не переправлялись в третьи страны и не использовались в промышленном производстве без соответствующего контроля.

Эксперты полагают, что в случае успешного развития синтетической биологии уже в ближайшие десятилетия можно рассчитывать на сокращение инновационных циклов. Таким образом, для многих областей науки данная технология может послужить катализатором для прорывных изобретений и инноваций. Влияние синтетической биологии на общество, вероятно, будет огромным, и даже чрезмерным, что предсказывалось или упоминалось в трудах футурологов, писателей-фантастов, философов и непосредственно ученых-биологов.

Разумеется, о конкретных областях ее применения говорить еще рано (рис. 2). Однако существует вероятность того, что с помощью синтетической биологии можно будет, например, управлять не только отдельными индивидами, но и обществом в целом. В настоящее время зафиксировано немало фактов, подтверждающих прямое или косвенное влияние различных биологических агентов не только на физическое самочувствие человека, но и на его психоэмоциональный фон, настроение, «избранную» им

модель и тактику поведения в обществе и даже его политическую активность [2]. Вместе с традициями бихевиоризма синтетическая биология может стать дополнительным инструментом власти и контроля. К тому же развитие генной инженерии, составляющей ядро синтетической биологии, продолжает ставить перед обществом все новые этические вопросы.

1. Современная стадия развития синтетической биологии

Самое простое и в то же время всеобъемлющее определение синтетической биологии – дизайн и инженерная разработка новых устройств и систем, в основе которых лежат производные биологических агентов, а также перепрограммирование существующих природных биологических систем. Первые синтетические вирусы появились в конце 1990-х гг., а редуцированные геномы одноклеточных – в начале 2000-х гг.

С момента первых успехов объем частного и государственного финансирования синтетической биологии возрастает. Уже в 2005 г. по всему миру насчитывалось около 40 компаний, занимающихся синтезом генов. Их офисы располагались во многих городах, включая Бостон, Москву, Сан-Франциско, Сиэтл, Шанхай и Тегеран. В период с 2005 по 2010 г. правительство США потратило более 400 млн долл. США на исследования в синтетической биологии. Самым крупным примером государственно-частного партнерства стал проект по изучению биоэнергетики общей стоимостью 500 млн долл. США с участием компании ВР, университетов Беркли и Иллинойса и департамента энергетики США. В целом именно ученые из США и Великобритании наиболее активно вовлечены в гражданские исследования в этой области, о чем свидетельствует статистика Web of Science (рис. 3). Самые успешные венчурные компании, специализирующиеся в синтетической биологии, сумели привлечь более 100 млн долл. США на стадии первичного размещения акций (таблица).

Синтетическая биология в патентовании сталкивается почти с теми же трудностями, что и науки о жизни в целом. Прежде всего это касается патентования генетического кода. Однако эксперты предполагают, что многие из существующих проблем могут быть решены при использовании соответствующего опыта патентования в полупроводниковой промышленности. Действительно, по уровню сложности и процедуре оформления

патент в области синтетической биологии аналогичен патенту в микроэлектронике.

Многие открытия синтетической биологии и генетики являются кодифицированным «прочтением», иногда с погрешностями, имманентно присущих природным организмам генетических последовательностей и способов их экспрессии. Полученные на основе этих открытий патенты в некоторых случаях могут представлять опасность для фундаментальной науки. Например, патент Института К. Вентера на минимальный геном бактерии теоретически может стать препятствием для альтернативных или изначально основывающихся на уже запатентованном геноме фундаментальных исследований.

Согласно современным научным представлениям, живые организмы являются необычайно сложными генетическими системами, которые строят, поддерживают и сами себя исправляют в комплексных средах. Фундаментальной биологической проблемой остается недостаточное понимание того, как именно работают эти системы. Иначе говоря, по-прежнему неизвестны базовые принципы работы и дизайна регуляторных систем генов. В этом контексте надежды, возлагаемые на синтетическую биологию, вполне оправданны. Если не удастся понять какой-то механизм в целом, можно применить принцип обратной разработки² и на базе исходных деталей попытаться сконструировать что-то похожее. Проблема заключается в том, что современная генетика, во многом основанная на эмпирическом методе проб и ошибок, не располагает интегральным знанием о принципах работы генов. Такое знание предлагается «синтезировать» *de novo* с помощью арсенала синтетической биологии. Образно говоря, если некое неформализованное произведение искусства, музыкальное или художественное, в его первоизданном виде недоступно, то можно попытаться его разложить на составные мазки или ноты. Остается открытым вопрос: удастся ли таким способом создать что-то аналогичное произведению Творца, или же это путь к созданию химер?

² От англ. *reverse engineering* – исследование какого-либо устройства с целью понять принцип его работы и воспроизвести устройство с аналогичными функциями, но без копирования как такового. Данный подход применялся, например, в аэрокосмической отрасли, для того чтобы воссоздать аналоги летательных аппаратов, техническая документация на которые и принцип их работы были недоступны разработчикам по причине секретности.

Отношение общества к генной инженерии остается отрицательным во многих развитых странах. Негативное общественное мнение может сдерживать развитие технологий синтетической биологии и ингибировать ее экономический потенциал. Таким образом, в интересах развития синтетической биологии предстоит серьезная работа по информированию широкой общественности, которая в настоящее время ведется с привлечением политических деятелей, ученых и представителей частного бизнеса. Основной задачей такой работы является разъяснение позиций и налаживание диалога во избежание недопонимания между сторонами.

В то время как регулирование вопросов биобезопасности генной инженерии находится на достаточно зрелой стадии развития, многие аспекты безопасности синтетической биологии до сих пор не изучены. Прежде всего это касается синтеза новых последовательностей генетического кода. Например, дизайн ДНК можно осуществить в одной стране, синтез – в другой, а использовать конечный продукт, полученный на базе ДНК, – в третьей. Таким образом, контроль за конечным применением разработанной последовательности может быть утрачен. Аналогично синтез ДНК может применяться для разработки различного рода патогенных организмов.

Типичным примером успешной разработки в области синтетической биологии является процесс химического производства 1,3-Пропандиола на основе генетически модифицированной линейки *E.coli*, в настоящее время применяемый компанией DuPont. Эффективность производства химиката удалось повысить примерно на 40%, однако на исследования и разработку было потрачено 15 лет работы коллектива ученых и инженеров, состоящего из 40 человек.

Во всем мире складывается тяжелая ситуация с распространением устойчивых к антибиотикам возбудителей болезней. Широкое применение антибиотиков, в свое время существенно снизившее смертность, сейчас на фоне процессов глобализации ведет к появлению новых инфекций и вспышкам старых, казалось бы излеченных, заболеваний, например туберкулеза. Синтетическая биология может помочь в решении этой назревающей проблемы, способствуя ускоренному синтезу совершенно новых препаратов, антибиотиков и вакцин нового поколения. На сегодняшний

день в мире производится около 30 медикаментов с использованием арсенала синтетической биологии и метаболической инженерии, в основном это антибиотики, противоопухолевые препараты, гормоны, гамма-интерферон, интерлейкин-3 и антитела IgG.

Синтетическая биология в основном оперирует редуцированными геномами таких бактерий, как, например, *E.coli* и *M.genitalium*³. Род *Bacillus* также очень перспективен для синтетической биологии. На сегодняшний день около 60% всех коммерчески производимых энзимов выращиваются с помощью различных бацилл. Для посттрансляционной модификации протеинов нашли широкое применение микроорганизмы из группы дрожжей, например *Saccharomyces cerevisiae*. По мере освоения технологий синтеза ДНК в перспективе возможно искусственное конструирование сложных геномов модельных организмов *de novo*.

Стандартизация является ключевым требованием для промышленной синтетической биологии. Только наличие общих стандартов и единого перечня исходных биологических компонентов позволит академической науке и разработчикам перейти к электронному проектированию так называемых микросхем синтетической биологии. Возможность комбинировать эти компоненты для дизайна более сложных биологических систем означает, что они должны соответствовать требованиям модулярности и интероперабельности. В настоящее время работы по стандартизации активно ведутся в Массачусетском институте⁴. Как правило, те биологические системы, которые разрабатываются сегодня, недолговечны: либо синтезированные гены не работают, либо они очень быстро деградируют вследствие мутаций и энтропии. Определение начального перечня робастных синтетических генов – еще одна важная приоритетная задача на ближайшую перспективу.

³ В частности, из 482 известных генов *M.genitalium* около сотни были признаны не критичными по итогам изучения методом транспозонного мутагенеза.

⁴ Положено начало единому регистру биологических частей (от англ. Registry of Standard Biological Parts).

2. Перспективные направления исследований в области синтетической биологии и вопросы этики

Методы синтетической биологии могут быть применены для революционного преобразования сельского хозяйства. Прежде всего это касается инженерии культурных растений, способных самостоятельно фиксировать азот, и разработки устойчивых к заболеваниям монокультур. Производство азотосодержащих удобрений по-прежнему остается одной из важных экологических проблем, ведущих к эвтрофикации и выбросу углерода в атмосферу. К тому же эта отрасль химической промышленности в значительной степени зависит от цен на нефть⁵. Первые прототипы растений с встроенными генами, позволяющими фиксировать азот, получены синтетическими биологами из Университета Вашингтона.

Сравнительно недавно получены первые прототипы томатов с генами микроводорослей, позволяющие получать урожай с высоким содержанием астаксантина. Интерес ученых к трансгенным растениям возрастает прежде всего потому, что их использование в качестве биореакторов может расширяться благодаря методам синтетической биологии. Прототипы таких биореакторов уже сегодня применяются для производства биологически активных пептидов, антител, антигенов, энзимов и биоразлагаемых пластиков.

Исследования в области синтетической биологии тесно связаны с нанотехнологией. В частности, различные фуллерены можно использовать как дополнительные строительные блоки синтетических живых систем. Например, разные виды соединений на базе фуллеренов могут обладать антибактериальными свойствами, быть антиоксидантами или, например, ингибировать апоптоз клеток кожи, происходящий под воздействием ультрафиолетового излучения [3].

Технологии биологических компьютеров могут получить дальнейшее развитие в случае использования возможных достижений синтетической биологии (рис. 4). Все живые системы являются в том или ином смысле

⁵ Повышение цен на нефть с 50 до 110 долл. США за баррель привело к почти троекратному удорожанию удобрений.

вычислительными. Они собирают и обрабатывают информацию и предсказуемо реагируют на ситуацию неопределенности в окружающей среде. «Микросхемы», состоящие из инжиниринговых консорциев клеточных организмов, включая гены вирусов и млекопитающих, на базе все того же модельного организма *E.coli* уже сегодня могут выполнять простейшие логические операции и некоторые распределенные вычисления. ДНК-компьютеры также постепенно приближаются по своему функционалу к нейронным системам [4].

Существующие технологии направленной, или управляемой, эволюции (directed evolution) также ожидает бурное развитие, в случае если синтетическая биология предоставит им дополнительные возможности дизайна с использованием библиотек синтезированных биоагентов и эволюционных тестов *in vivo*. На современном этапе синтезирование целого генома *de novo* является чрезвычайно сложной задачей. Направленная эволюция может быть одним из решений для инженерии геномов. Методы направленной эволюции *in vivo* сегодня считаются наиболее перспективными, что продемонстрировал, например, эксперимент PACE⁶, в ходе которого функциональность заданного гена выявлялась путем повторяющегося инфицирования модельного *E.coli* фагом M13 [5].

Развитие методов синтетической биологии *in silico* основано в первую очередь на FBA-анализе⁷. Уже сегодня компьютерное моделирование биологических систем обладает в ряде случаев поразительной способностью предсказывать. Однако очевидно, что в дальнейшем потребуются стандартизация методов *in silico* и существенное расширение вычислительной инфраструктуры с одновременной организацией активной подготовки специалистов в области биоинформатики.

Безусловно, крайне перспективной сферой применения синтетической биологии может стать и по логике развития науки в XX в., вероятно, станет изготовление новых устройств и биороботов для военного применения. По мере глобализации и в случае отсутствия масштабных противостояний этот тренд может быть скорректирован. Тем не менее такая вероятность

⁶ От англ. phage-assisted continuous evolution – направленная эволюция с использованием бактериофагов.

⁷ От англ. flux balance analysis – метод анализа стационарных потоков, применяемый для вычислительной симуляции метаболических сетей.

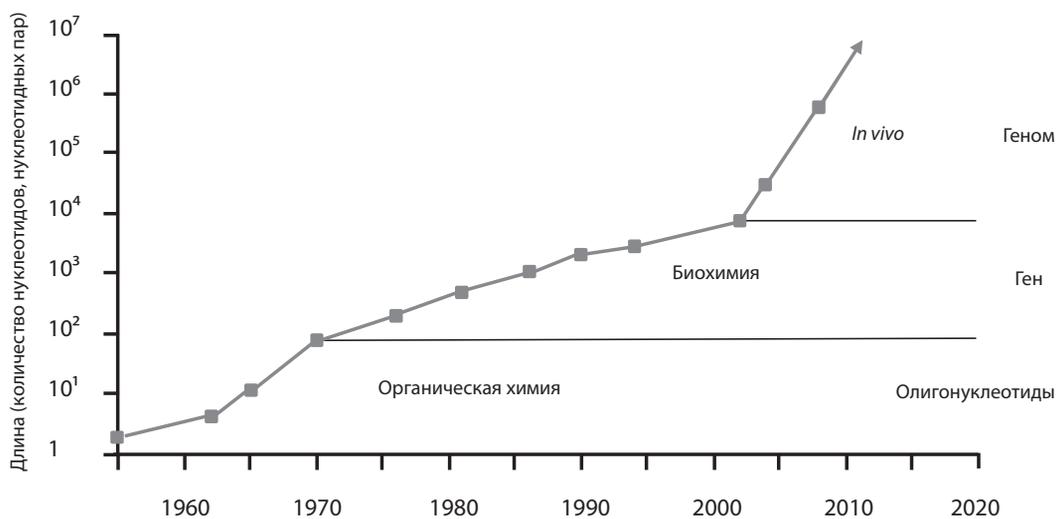
очень значима. Несмотря на то что вероятность «возрождения из пепла» исчезнувших патогенов и вирусов или проявления новых инфекций невелика, последствия преднамеренной или случайной утечки синтезированных форм жизни могут быть опаснее ядерного или химического оружия. Поскольку их создание будет недорогим, они смогут быстро распространяться по всей планете и самостоятельно эволюционировать [6].

Переход от генной инженерии к синтетической биологии определяет собой веху, после которой становится возможным создание новых форм жизни. Если рассматривать представления о роботах в трудах писателей-фантастов как некое этическое руководство в вопросах сосуществования людей и искусственно синтезированных видов с искусственным интеллектом, остается непонятным, возможно ли внутреннее – душевное и духовное – совершенствование человека вне его тела. Например, синтетическая биология вместе с медицинскими технологиями искусственного оплодотворения и клонирования и искусственного интеллекта теоретически могут дать жизнь новой расе людей или подобных человеку роботов. Перспектива трансгуманизма со всеми присущими ей морально-этическими дилеммами становится как никогда актуальной [7].

Согласно кантианской этике, человеку надлежит остерегаться жестокого обращения с животными и необдуманных экспериментов с живой природой, поскольку такая практика способна подорвать нравственность и, как следствие, повлечь за собой распространение в обществе моделей разрушительного поведения и деградацию людей до состояния дикарей-полузверей [8]. Игра в Бога с использованием арсенала синтетической биологии, в случае сравнительно быстрого научного прорыва и последующего технологического успеха, может послужить тем самым необдуманным экспериментом над жизнью. Природа нуждается в нашей защите не только и не столько потому, что она, будучи творением Бога, обладает внутренне присущей ей ценностью, сколько потому, что от ее сохранности зависит наше благосостояние и возможность внутреннего совершенствования человека.

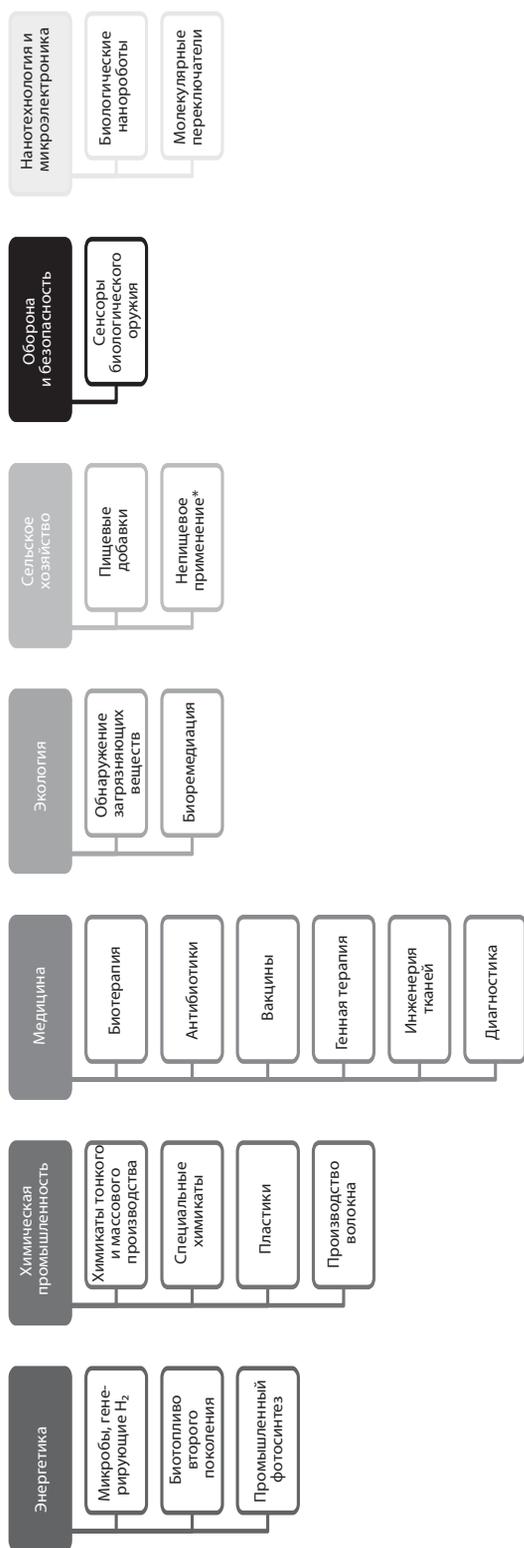
Приложение

Рисунок 1. Прогресс в синтезировании ДНК



Примечание. Длина указана в нуклеотидах (до 1970 г.) и в нуклеотидных парах для двойной цепочки ДНК (после 1970 г.). В настоящее время для моделирования множественных стадий клонирования, секвенирования и сборки ДНК-последовательностей применяются тесты *in vivo*.

Рисунок 2. Области возможного применения синтетической биологии по секторам экономики



* Например, производство на базе сельскохозяйственных культур биоразлагаемых пластиков или биотоплива.

Рисунок 3. Страны, наиболее активно участвующие в исследованиях в области синтетической биологии

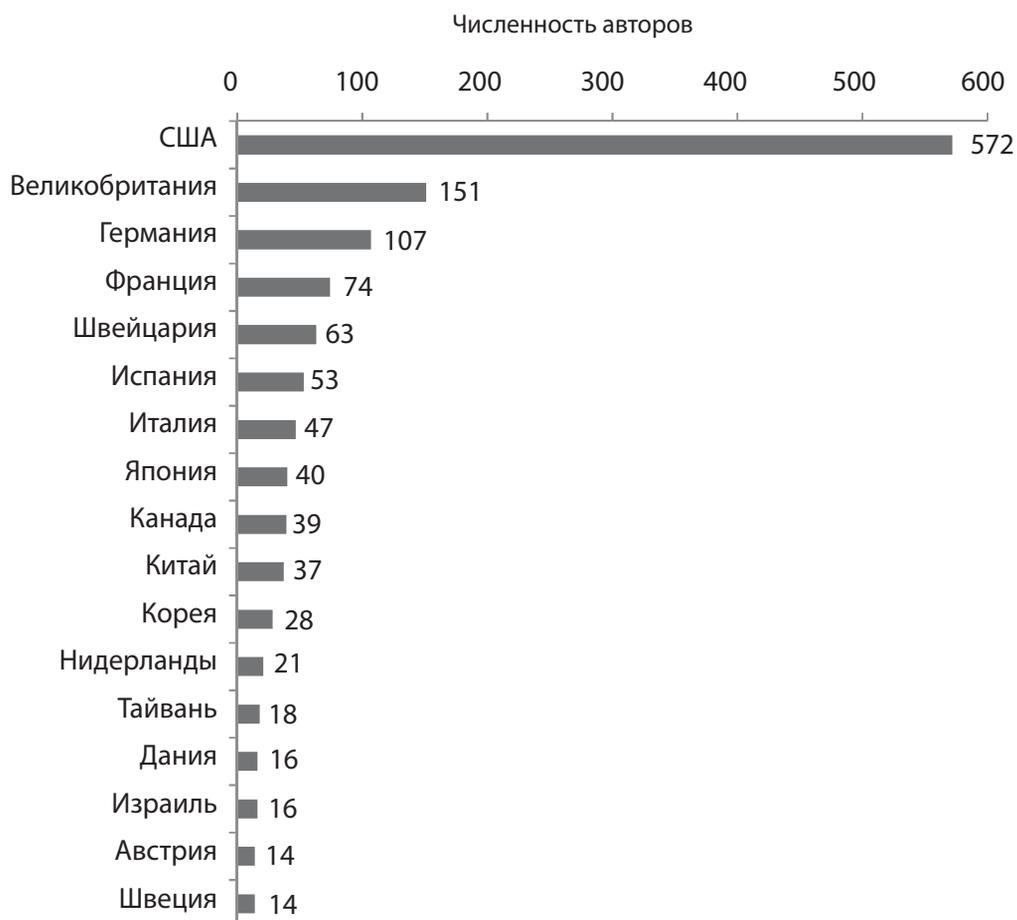
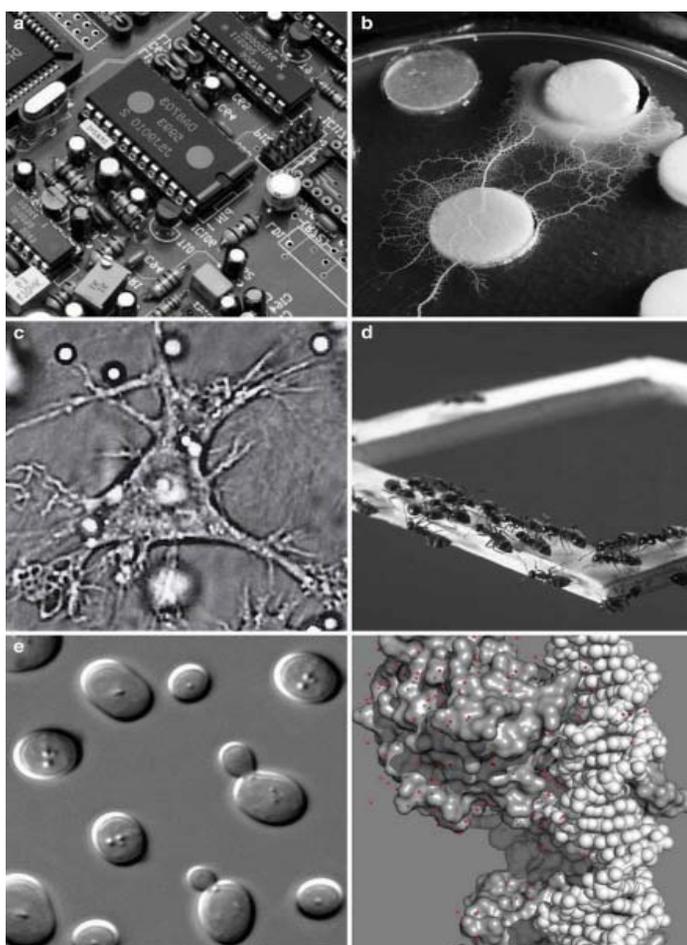


Рисунок 4. Традиционные и биологические вычислительные системы



Как правило, биокомпьютеры основаны на способности коллективного принятия решений объединениями (колониями или сетями) различного рода биологических агентов, каждый из которых обладает ограниченной информацией о своих соседях:

a – электронные микросхемы олицетворяют традиционные компьютеры;

b – иллюстрация коллективного решения колонией миксомицетов *Physarum* задачи о выборе источника пищи;

c – параллельные вычисления производятся жидкостными системами нейронного типа, например такими, как сети дендритных клеток;

d – решение задачи поиска кратчайшего маршрута колониями муравьев;

e – многие одноклеточные организмы, например клетки дрожжей, под воздействием внешних импульсов способны реагировать коллективно и образовывать сетевые структуры;

f – сложные вычисления осуществляются различными генетическими «машинами», включая «прочтение» генетических последовательностей ДНК-полимеразой. Вычислительные процессы с очень высокой степенью сложности протекают в хроматине.

Таблица. Первичное размещение акций на американском рынке некоторых венчурных компаний, работающих в области синтетической биологии

Компания	Объем привлеченных средств, млн долл. США	Описание продукции
Codexis	78	Биокатализаторы
Amyris	84	Изопреноиды
Gevo	107	Изобутанол
Solazyme	227	Растительные масла
KiOR	138	Биотопливо на основе проса (switchgrass) и древесных опилок
Myriant	150	Янтарная кислота
Elevance	100	Специальные химикаты на основе биомассы
BioAmber	150	Янтарная кислота

Обзор выполнен на основе следующих публикаций:

1. OECD (2014), *Emerging Policy Issues in Synthetic Biology*, OECD Publishing.
<http://dx.doi.org/10.1787/9789264208421-en>
2. Олескин А.В. Биополитика. Политический потенциал современной биологии: философские, политологические и практические аспекты. М.: Научный мир, 2007.
3. Tzirakis M.D., Orfanopoulos M. Radical Reactions of Fullerenes: From Synthetic Organic Chemistry to Materials Science and Biology // *Chem. Rev.* 2013. V. 113 (7). P. 5262–5321.
4. Solé R.V., Macia J. Expanding the landscape of biological computation with synthetic multicellular consortia // *Nat. Comput.* 2013. V. 12. P. 485–497.
5. Cobb R.E, Tong Si, Huimin Zhao. Directed evolution: an evolving and enabling synthetic biology tool // *Current Opinion in Chemical Biology.* 2012. V. 16. P. 285–291.
6. Kelle A. Beyond Patchwork Precaution in the Dual-Use Governance of Synthetic Biology // *Sci. Eng. Ethics.* 2013. V. 19. P. 1121–1139.
7. Sandu A., Caras A. (Christian) bioethical dilemmas in using synthetic biology and nanotechnologies // *Journal for the Study of Religions and Ideologies.* 2013. V. 12. № 5. P. 158–177.
8. Link H.-J. Playing God and the Intrinsic Value of Life: Moral Problems for Synthetic Biology? // *Sci. Eng. Ethics.* 2013. V. 19 (2). P. 435-48.

Тематические рубрики ежемесячного обзора

Аэронавтика и космос

Биотехнологии и генетика. Сельское хозяйство, пищевая и химическая промышленность

Информационные и телекоммуникационные технологии и вычислительная техника

Исследования в области ядерной и квантовой физики

Медицинские технологии и оборудование

Нанотехнологии и новые материалы, микроэлектроника

Социальные и экономические науки и статистика

Энергетика и транспорт