

doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-79-86

# Достижения синтетической биологии и регуляторная политика государства\*

А.А. Мохов<sup>1</sup>, д.ю.н., профессор, А.А. Чапленко<sup>2</sup>, А.Н. Яворский<sup>3</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup>Московский государственный юридический университет им. О.Е. Кутафина

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

<sup>3</sup>Пушкинский государственный естественно-научный институт

Синтетическая биология – новая междисциплинарная область, использующая принципы инженерного конструирования в генетических и биомедицинских исследованиях. Достигнутый прогресс в развитии инструментов, используемых для модификации существующих биологических систем (или создания новых), позволил развить подходы «традиционной» биомедицины и геномики. В данной статье мы рассмотрим ключевые успехи синтетической биологии за последние десять лет. Несмотря на то что ее вклад в фундаментальные исследования в области биологии, медицины, экологии и других наук о жизни бесспорен, внимания требуют и потенциальные риски, связанные с ее развитием. Особенно актуальной данная проблема стала в последние годы, поскольку технология становится менее дорогостоящей, более совершенной, доступной. В статье дана краткая оценка рисков для человечества и природы в целом, связанных с возможным неправильным использованием или злоупотреблением технологиями синтетической биологии. Для решения проблем, возникающих в связи с быстрым прогрессом синтетической биологии, в последние годы были разработаны и запланированы к введению отдельные технические, этические и правовые меры.

**Ключевые слова:** синтетическая биология, достижения, риски, научная этика, правовое регулирование

## Advances in synthetic biology and regulatory policy of the state \*

A.A. Mokhov<sup>1</sup>, A.A. Chaplenko<sup>2</sup>, A.N. Yavorskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kutafin Moscow State Law University (MSAL)

<sup>2</sup> National Research University Higher School of Economics (HSE)

<sup>3</sup> Pushchino State Institute of Natural Science

Synthetic biology is a new interdisciplinary area of research applies the principles of engineering design in genetic and biomedical research. Progress in the development of tools used to modify natural biological systems (or used for creation of new ones) has allowed the development of traditional biomedicine and genomics. At the beginning of this review article, we look at the key achievements of synthetic biology over the past ten years. Despite the fact that the contribution of synthetic biology to fundamental research in the field of biology, medicine, ecology and other life sciences is undeniable, the potential risks for biological safety and security associated with the further development synthetic biology also require attention. This problem has become particularly relevant in recent years, as the technology becomes less expensive, more advanced and affordable. A brief assessment of the risks associated with the possible misuse or abuse of synthetic biology technologies is given from the point of view of danger to humanity and nature as a whole. To solve the problems arising due to the rapid progress of synthetic biology, technical, ethical and legal measures have been developed and planned.

**Keyword:** synthetic biology, achievements, risks, scientific ethics, legal regulation

### ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Возможность создания живых систем, прежде всего клеток, путем химического синтеза – недостижимая мечта биоинженеров и биоинформатиков на протяжении многих десятилетий. Технологии рекомбинантной ДНК, разработанные в 1970-х гг., позволили ученым не только впервые модифицировать клеточные линии с целью придания им новых биологических свойств,

но и ускорить исследования физиологических и биохимических принципов функционирования живой материи. За последние десятилетия технологии, имеющие решающее значение для клеточной инженерии, такие как секвенирование или синтез нуклеотидных последовательностей, стали менее дорогими, а следовательно, более доступными для исследователей во многих странах мира.

Благодаря этим техническим достижениям появилась синтетическая биология, новая дисциплина,

в основе которой – использование инженерных принципов при производстве биологических исследований, для модификации существующих биологических систем или для создания новых.

Первый синтетический геном – геном полиовируса был успешно сконструирован в 2002 г. Эта работа показала возможность химического синтеза de novo геномов из существующих расшифрованных нуклеотидных последовательностей без использования природных матриц.

\* Статья подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (Проект №18-29-14063/19).

В 2008 г. был успешно синтезирован и собран минимальный прокариотический геном штамма *Mycoplasma genitalium* JCVI-1.0 [1]. Той же исследовательской группой в клетках дрожжей была проведена одностадийная сборка 25 химических фрагментов ДНК в цельный геном *M. genitalium*.

В 2010 г. была создана искусственная клетка *M. mycoides* с предсказанным заранее фенотипом и способностью к саморепликации, названная «Синтия» [2].

Данные достижения исторического значения стали основой для сдвига в фундаментальных биологических исследованиях от анализа природных систем к созданию искусственных организмов с желаемым фенотипом.

В 2009 г. был запущен первый проект по созданию синтетического эукариотического генома – генома дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

В 2011 г. в рамках проекта были успешно синтезированы правое плечо хромосомы 9 и левое плечо хромосомы 6.

В 2017-м было сконструировано *de novo* пять дрожжевых хромосом, что составляет более трети всего генома [3]. В ходе реализации этого проекта ученые постепенно установили основные принципы и методологию проектирования и синтеза искусственных хромосом дрожжей. Был опубликован исходный код BioStudio, программного обеспечения для проектирования полного генома дрожжей.

В 2017 г. природные хромосомы *S. cerevisiae* были успешно сконструированы в одну молекулу (нуклеоид), подобную той, что присутствует в прокариотических клетках; полученная таким образом искусственная клетка *S. cerevisiae* сохранила значительную часть нормальных клеточных функций [4].

Данные работы позволили предположить, что границы между естественной и искусственной жизнью могут быть стерты, а живые системы могут быть упрощены с помощью подходов синтетической биологии.

В июне 2016 г. ученые объявили о запуске проекта «Human genome project – write» (HGP – write) с целью создания полного синтетического генома человека в течение 10 лет [5]. Помимо синтеза природных геномов, рассматривается возможность конструирования альтернативных форм жизни с использованием искусственных генетических алфавитов [6]. Группа исследователей успешно сконструировали синтетическую бактерию, содержащую шесть типов нуклеотидов, два из которых в природе не встречаются [7].

Сегодня существует несколько определений синтетической биологии. Общая точка зрения ученых сводится к тому, что синтетическая биология является междисциплинарной областью исследований, которая сочетает в себе биологию с химией, математикой, информатикой и инженерией и фокусируется на разработке биологических систем путем модификации, проектирования и конструирования *de novo*.

Быстрый прогресс в развитии соответствующих технологий дает надежду, что синтетическая биология сможет преодолеть ограничения естественной эволюции и создать синтетические организмы с любыми желаемыми свойствами.

Разработка и применение этого подхода не только принесут пользу фундаментальной науке, но и обеспечат человечество новыми инструментами для решения практических задач в таких областях, как экология, энергетика и фармакология [8].

### **ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОСТИЖЕНИЙ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ**

Наиболее очевидный вариант применения разработок синтетической биологии – совершенствование и оптимизация биотехнологических производств. Транскрипционные инструменты, такие как синтетические промоторы или регуляторы транскрипции на основе рекомбинантной РНК, широко используются для точного контроля экспрессии

генов [9]. Путем расширения фланкирующих последовательностей выше и ниже ключевых промоторов и посредством увеличения числа копий промотора можно в разы повысить эффективность транскрипции. Биосинтетические исследования показали, что область инициации трансляции мРНК, включая сайт связывания рибосомы (RBS) и нетранслируемый регион 5' (5' – UTR), играет важную роль в определении эффективности трансляции конкретной мРНК [10]. Во время разработки синтетического RBS и 5' – UTR были предложены инструменты для посттранскрипционной регуляции с целью балансировки уровня экспрессии отдельных генов и точечного контроля метаболизма клетки. Для улучшения функциональной экспрессии белка был разработан алгоритм «гармонизации кодонов» [11].

Таким образом, развитие синтетической биологии обеспечивает внедрение новых инструментов для повышения эффективности и возможностей «биологических фабрик» на основе рекомбинантных микроорганизмов. Одним из успешных примеров является разработанная схема производства агликона артемизинина – сильнодействующего противомалярийного средства – в клетках дрожжей [12].

В 2006 г. исследователи сконструировали искусственную клетку *S. cerevisiae* путем модификации природного гена фарнезилпирофосфата с целью повышения его экспрессии и внедрения генов аморфадии-синтазы и цитохрома P450 из *Artemisiaannua* в дрожжевую клетку для эффективного преобразования простых сахаров в артеминовую кислоту; эта технология была коммерциализирована биотехнологической компанией Amyris в 2013 г.

Технологии разработки вакцин на основе ослабленных возбудителей также серьезно продвинулись за счет достижений синтетической биологии. Например, репликация и инфекционность вируса

полиомиелита могут быть снижены посредством изменений в наборах кодонов в геноме; такой подход делает полиовирусные вакцины более безопасными [13]. Кроме того, вакцины на основе синтетических клеток микробов могут быть более безопасными, чем природные ослабленные вакцины, если в их геноме используются искусственные нуклеотиды, поскольку такие бактерии и вирусы не могут размножаться в организме человека из-за отсутствия соответствующих азотистых оснований.

Достижения синтетической биологии используют и в разработке новых подходов в терапии некоторых заболеваний. Синтетическая клетка на основе бактерии *Yersinia pseudotuberculosis* была модифицирована таким образом, чтобы в присутствии раковых клеток вырабатывать инвазин – белок, позволяющий лимфоцитам проникать сквозь плотную оболочку злокачественной опухоли [14]. Введение перепрограммированных бактерий позволило успешно подавить развитие онкологических заболеваний у мышей [15]. Данное исследование открывает широкие горизонты для разработки новых методов клеточной терапии рака.

Синтетическая биология также предоставляет возможность для производства биоматериалов или биотоплива с помощью высокоэффективных синтетических микроорганизмов. Как правило, исходным сырьем являются доступные и недорогие материалы, которые могут быть преобразованы в широкий спектр ценных химических продуктов. Биоинженерные бактерии, потребляющие кукурузный крахмал, были запрограммированы для создания высокотехнологичных тканей [16]. Синтетические микроводоросли, производящие нефтеподобные вещества, используя только солнечный свет, углекислый газ и воду, являются многообещающей альтернативой ископаемому топливу. Рост эффективности хлоропластов – природных фотосинтетических энергетических станций – является ключом

к повышению содержания топлива в клетках таких водорослей. Перепрограммированный геном хлоропластов *Chlamydomonas reinhardtii* был успешно введен в дрожжевые клетки для наработки значительной массы хлоропластов и повышения эффективности фотосинтеза [17].

Технологии синтетической биологии могут быть использованы при разработке диагностических тестов. Надежность и долговременная стабильность биосенсоров могут быть достигнуты путем конструирования инженерных биологических систем [18]. Бесклеточный синтетический транскрипционно-трансляционный комплекс может быть лиофилизирован и заключен в стерильную бумагу. В таком виде тест-система может храниться в течение нескольких лет, а ее активность в любой момент может быть восстановлена путем добавления воды. Быстрое и недорогое обнаружение вирусов Эбола и Зика было достигнуто благодаря внедрению бумажных генно-инженерных биосенсоров [19, 20].

### **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ**

Синтетическая биология открывает новые возможности для модификации или создания живых систем, что ставит на повестку дня вопрос о возможности двойного применения одной и той же технологии – она может быть использована как во благо, так и во вред отдельным индивидам или всему человечеству. Технологии двойного применения известны человечеству, с целью их нераспространения принимается комплекс мер на уровне государств и международном уровне.

Возможность злоупотребления методами синтетической биологии не может быть полностью устранена. Однако это не обуславливает запрета на работы в данной области, а требует на самых ранних этапах развития науки определения основных рисков и разработки мер по сведению их к допустимому, приемлемому (исходя из достигнутого

консенсуса, баланса интересов различных субъектов) минимуму. В связи с этим, помимо технологических, технических и иных специальных вопросов синтетической биологии, необходимо заниматься вопросами правового и этического обеспечения этого вида научной, инновационной деятельности.

Биологическая безопасность включает в себя принципы организации работы с патогенными агентами (вирусами или микробами), соблюдение которых необходимо для предотвращения заражения персонала лаборатории или попадания таких агентов в окружающую среду [21]. Эксперты утверждают, что на сегодняшний день оценка рисков биологической безопасности в области синтетической биологии проведена в недостаточном объеме [21]. Во многом это связано с тем, что сравнительный подход, являющийся распространенным методом оценки рисков, мало применим в данной научной области. Традиционные подходы к модификации генов обычно включают манипуляции с известными генами, поэтому достаточно легко найти подходящий объект сравнения. Напротив, конструкции и процедуры в синтетической биологии, как правило, более сложны и обычно включают конструирование нового метаболического пути, состоящего из множества генов, или включают ген с неизвестной ранее функцией. Кроме того, важный раздел синтетической биологии – ксенобиология – занимается конструированием генов и пептидов с помощью искусственных (неканонических) пар оснований или аминокислот [22]. Данные соединения не существуют в природе, поэтому для них невозможно подобрать адекватный объект сравнения. Одной из важных проблем биобезопасности в синтетической биологии является преднамеренное или непреднамеренное высвобождение синтетических организмов в окружающую среду во время исследований и применения, хотя исследователи утверждают,

что опасность такого события минимальна вследствие уязвимости синтетических организмов и невозможности их длительного существования в естественной среде [23]. Показано, что синтетические микробы могут получить временное преимущество в популяции, но им трудно выжить в долгосрочной перспективе; этот вывод согласуется с тем фактом, что большинство попыток генной инженерии создать микроорганизмы для применения в окружающей среде на сегодняшний день малоэффективны. Другая важная проблема биобезопасности, связанная с перемещением синтетической биологии из области лабораторных исследований в реальный мир, – горизонтальный перенос генов, распространенное в природе явление. Установлено, что вследствие естественного лизиса микробов на 1 г почвы приходится до 1 мкг нуклеиновых кислот, а также до 80 мкг генетического материала на 1 л морской воды [24]. Внеклеточная ДНК может стабильно существовать в течение нескольких месяцев, прежде чем ее ассимилируют прокариотические или эукариотические клетки. Хотя естественная частота трансформации микробов составляет приблизительно всего  $1 \times 10^{-7}$  на бактериальную клетку, введение синтетической ДНК, состоящей из модифицированных (с целью стимуляции трансдукции) генов, может приводить к более высокой частоте горизонтального переноса, что, в свою очередь, может привести к изменению естественной генетической среды [25].

Еще одна проблема биобезопасности – образование устойчивых к антибиотикам и другим средствам синтетических микробов. Плазмиды, используемые в синтетической биологии, обычно содержат гены устойчивости к антибиотикам в качестве селективных маркеров. В условиях, когда давление отбора отсутствует, такие плазмиды могут выходить из клеток-хозяев и попадать в окружающую среду. Они могут проникать и выживать в других бактериях и, следовательно, генерировать устойчивые

к антибиотикам и подобным им веществам природные штаммы [21].

С развитием синтетической биологии расширяется и возможность биотерроризма с использованием технологий двойного назначения. Методы синтетической биологии позволяют в лабораторных условиях из непатогенных микробов получить штаммы особо опасных бактерий или вирусов. В свободном доступе представлены генетические последовательности высокопатогенных бактерий и вирусов, такую информацию можно свободно загружать с веб-сайтов, таких как GenBank, EMBL и DDBJ. С другой стороны, коммерческие фирмы предлагают за относительно небольшую плату синтезировать практически любые вирусные, прокариотические и эукариотические геномы [26]. Методы улучшения патогенности и передачи опасных вирусов или бактерий в свое время свободно публиковались во многих научных журналах, архивы которых также находятся в практически свободном доступе. Технические барьеры для проектирования и создания опасных бактерий или вирусного генома почти исчезли. Технологии синтетической биологии сейчас более доступны, чем когда-либо. Коммерциализация технологий синтетической биологии привела к созданию множества технических сервисных компаний, которые могут обеспечить поддержку создания искусственных микробов. Для специалистов очевидно, что традиционное регулирование, сложившееся в «доцифровую эпоху», связанное с обеспечением недоступности патогена, его нераспространением на «физическом уровне», является уже недостаточным для решения проблем, возникающих в синтетической биологии. Учитывая, что особо опасные микробы могут быть синтезированы с использованием информации об их геноме, необходимость получения непосредственно таких бактерий или вирусов, которые обычно находятся под строгим надзором, уменьшается. С целью избежания

существующих в отдельных странах в отношении биообъектов мер контроля при пересечении границ отдельные участки последовательности генома микробов могут быть синтезированы в разных местах и собраны в целую функциональную единицу ДНК уже в неконтролируемых юрисдикциях.

В 2017 г. было сообщено, что вирус лошадиной оспы был успешно сконструирован из перекрывающихся фрагментов ДНК, заказанных по почте [27]. Вирус лошадиной оспы имеет тесную эволюционную связь с вирусом натуральной оспы. Вышеуказанные действия вызвали обеспокоенность у многих вирусологов, которые заявили о необходимости усиления надзора за биологическими исследованиями двойного назначения, особенно в отношении исследований, проводимых в коммерческом секторе. Некоторые европейские эксперты по борьбе с терроризмом предупреждают, что террористические группы могут создавать биологическое оружие «в гараже или на кухне». Риски, связанные с синтетической биологией, могут возрасти, если террористы смогут использовать дроны для распространения таких вирусов [28]. Появление CRISPR/Cas9 – широко применяемой в настоящее время технологии редактирования генома – не только оказало огромное влияние на область синтетической биологии, но и привело к возникновению новых рисков. Данная технология может быть использована для усиления патогенности бактерий или для внесения мутаций в важнейшие гены у людей, животных и растений [29]. Технически простое применение технологии повышает риск преднамеренного злоупотребления ею [30].

В недавнем отчете, представленном Сенату США, технология редактирования генома CRISPR/Cas9 была рассмотрена как возможное средство массового уничтожения [31]. Первые глобальные дебаты по этике, связанные с синтетической биологией, начались, когда была создана



первая искусственная клетка – «Синтия». Оппоненты подвергли критике эту работу, аргументируя это разрушением основных представлений людей о жизни и обвинив ее разработчиков в том, что распространение искусственных организмов в природе может вызвать экологические и медицинские бедствия [32]. Доклад, озаглавленный «Этика синтетической биологии», был опубликован в 2010 г. В этом докладе эксперты пришли к выводу, что исследования на данном этапе все еще основаны на существующем природном организме, а не на создании жизни только из неорганических химических веществ. Конструирование клетки с нуля остается лишь отдаленной возможностью, которая реализуется в обозримом будущем.

В докладе были представлены пять этических принципов, обеспечивающих развитие синтетической биологии: действия во благо общества, ответственное управление, интеллектуальная свобода и ответственность, демократическое обсуждение, справедливость и равенство.

В июне 2016 г. группа ведущих биологов-синтетиков объявила о создании проекта HGP-Write, в ходе которого будет разработана технология, необходимая для лабораторного синтеза человеческого генома. Рано или поздно такая технология будет применена для решения проблем человека: посредством создания органов, производства клеток и тканей, изначально устойчивых к природным вирусам и возможным новообразованиям.

Новость вызвала общественный резонанс, дебаты по этическим проблемам передовых биологических исследований и биотехнологий.

Было поставлено несколько вопросов этического плана. Будут ли исследования включать имплантацию ДНК в эмбриональные клетки человека? Как будет достигнута справедливость в связи с высокой стоимостью технологии? Станут ли такие технологии привилегией для богатых?

Неправильное использование результатов проекта HGP-Write может повысить страх общества перед технологическим прогрессом. Хотя этот проект и является некоммерческим, в него могут быть влиты частные инвестиции, что, в свою очередь, может привести к монополизации результатов одной или несколькими биотехнологическими корпорациями. Кроме того, часть наиболее важных результатов может быть засекречена в режиме коммерческой тайны.

Позже исследователи дали ответы на все эти вопросы, отметив, что проект направлен на поиск новых возможностей для промышленной биотехнологии или сельского хозяйства – на синтез геномов животных, растений и микробов, а не на создание идеальных людей или вступление в новую эру евгеники [33].

#### **ТЕХНИЧЕСКИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ КАК СПОСОБ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ**

Для решения проблем биобезопасности, связанных с синтетическими микробами (угрозы горизонтального переноса генов и появления супербактерий), были предприняты шаги по разработке на лабораторном уровне технических мер для ограничения выживания синтетических микроорганизмов в окружающей среде. Эффективные стратегии биологического сдерживания, снижающие риски случайного выброса генно-инженерных микробов в окружающую среду, включают в себя технологии генетической защиты, например, ограничение роста клеток определенным составом среды, содержащей не встречающиеся в природе соединения.

Так, был создан синтетический аутокотрофный штамм *E. coli*, зависящий от не встречающейся в природе аминокислоты 3-йод-L-тирозина, в котором аминокислота 3-йод-L-тирозин необходима для производства

антидотного белка против токсического фермента колицина E3, постоянно синтезируемого клеткой-хозяином. Когда 3-йод-L-тирозин отсутствует в окружающей среде (например, при случайном попадании бактерии во внешний мир), антидотный белок не продуцируется и токсический фермент колицин E3 убивает бактерию. Несмотря на то что такая система убьет синтетический микроб, если он случайно попадет в окружающую среду, недостатки подхода также очевидны: например, любая мутация гена приведет к потере эффективности системы.

Поэтому более поздние подходы предусматривают построение многофакторных защитных механизмов с помощью комбинации различных механизмов. В качестве примера исследователи недавно представили полигенный регулятор, частота несрабатывания которого ниже  $1,3 \times 10^{-12}$  на одну бактерию [34].

Использование подходов ксенобиологии также может помочь уменьшить риски, связанные с созданием искусственных клеток. Химически синтезированные компоненты организма, такие как ксенонуклеотиды или неканонические аминокислоты, не существуют в природе, следовательно, синтетические клетки, зависящие от таких искусственных молекул, не выживут вне их проектной среды. Данная стратегия может эффективно устранить риски, связанные с обменом генетической информацией, и предотвратить горизонтальный перенос генов между синтетическими и существующими природными организмами. Кроме того, генетические материалы, высвобождаемые мертвыми синтетическими клетками, не могут быть включены в естественные организмы, потому что они не могут быть распознаны природной ДНК-полимеразой [6].

Не менее важно раннее обнаружение и идентификация синтетической ДНК или организмов, если они преднамеренно или случайно попали в окружающую среду.

В этом отношении водяные знаки или штрихкоды ДНК, т.е. уникальные синтетические последовательности ДНК, встроенные во множество локусов синтетических геномов, являются эффективным средством для выделения, идентификации и отслеживания синтетических организмов.

Эффективная система штрихкодов обладает следующими характеристиками: штрихкод не влияет на фенотип синтетического организма; водяной знак устойчив к мутации; штрихкод может быть идентифицирован и восстановлен частными или государственными уполномоченными органами; каждая лаборатория имеет свой уникальный штрихкод ДНК; штрихкод устойчив к злонамеренной атаке [35].

Водяные знаки или штрихкоды помогут не только отслеживать и идентифицировать синтетические организмы, но и обеспечивать защиту биоинженерных штаммов как интеллектуальной собственности [36].

### НОРМАТИВНАЯ ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ

Хотя об инцидентах в области биобезопасности, связанных с синтетической биологией, до последнего времени в общедоступной литературе не сообщалось, есть мнение, что обнаруженный в Китае коронавирус 2019-нCoV, вызвавший в 2020 г. мировую пандемию, имеет искусственное происхождение и получен в лаборатории с применением достижений синтетической биологии<sup>1</sup>.

В связи с этим следует ускорить разработку необходимого правового регулирования, а также обеспечить государственное и общественное управление развитием синтетической биологии (например, на уровне профессиональных сообществ).

Ключевой задачей является создание эффективного государственного и негосударственного

регулирования, существенно не ограничивающего быстрое развитие синтетической биологии, но и не допускающего чрезмерных рисков.

Ученые находятся на переднем крае инноваций в области синтетической биологии и должны быть первой линией защиты от неправильного использования или злоупотребления ее технологиями. Нельзя допустить дискредитации нового направления деятельности в связи с появлением неконтролируемых исследований, отдельных ученых и групп, находящихся вне профессионального сообщества.

Органы власти и научное сообщество единодушны в вопросе необходимости самодисциплины и ответственности ученых, проводящих исследования в области синтетической биологии [30].

Большое значение могут иметь обязательные к соблюдению этические нормы. Так, учеными Китая и Пакистана был предложен «Модельный кодекс поведения для ученых-биологов», содержащий несколько рекомендаций и принципов, некоторые из них прямо касаются синтетической биологии [37]:

- ученые-биологи должны глубоко осознать противоречия данного направления исследований и оценить возможные этические и моральные риски биотехнологии, стремясь принести пользу всем людям с помощью научных исследований и свести к минимуму возможный вред;
  - ученые, занимающиеся исследованиями в области наук о жизни, должны провести полную оценку риска и технико-экономическое обоснование возможных медицинских и социальных угроз, вызванных процессом и достижениями биологических исследований;
  - для эффективного надзора за научными исследованиями необходимы планы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, а также планы контроля и управления рисками.
- Россия находится на начальном этапе разработки этических норм

и правил, а также правовых механизмов контроля за их соблюдением в сфере науки.

Федеральный закон от 23 августа 1996 г. №127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике» вообще не содержит слова «этика» и производных от него. В обсуждаемых законопроектах, которые предлагались к обсуждению в связи с моральным устареванием указанного закона, в самом общем виде указывается на соблюдение учеными норм этики. На наш взгляд, необходимо осуществить следующее: закрепить порядок принятия Этического кодекса (кодексов) научного работника (работников), создать средства и механизмы контроля его соблюдения, а также разрешения конфликтов. Отдельного обсуждения требует вопрос о санкциях за нарушение научным работником этических норм. Кроме того, возможно, потребуется принятие, наряду с общими этическими нормами, специальных норм, обеспечивающих должное этическое регулирование в наиболее чувствительных сферах науки, в т.ч. в области синтетической биологии.

В дополнение к этому следует рассмотреть вопрос о разработке нормативных актов на национальном и международном уровне.

В отличие от норм этики, соблюдение правовых норм обеспечивается не только научным сообществом, но и государством с присущим ему инструментарием (включая меры принуждения и др.).

Специального законодательства, регулирующего научную и иную деятельность в области биологии, не говоря уже о синтетической биологии, в России нет. Имеется массив федеральных законов и принимаемых на их основе подзаконных актов, посредством которых фрагментарно или точно регулируются отдельные этапы жизненного цикла некоторых биотехнологий.

В качестве примеров можно привести: Федеральный закон от 5 июля 1996 г. №86-ФЗ «О государственном регулировании в области

<sup>1</sup> См., например, «Непризнанный геном: мог ли коронавирус быть создан искусственно». Режим доступа: <https://iz.ru/971588/anna-urmantseva-mariia-nediuk/nepriznanniy-genom-mog-li-koronavirus-byt-sozdan-iskusstvenno>.

генно-инженерной деятельности», который регулирует ряд отношений, возникающих при осуществлении генно-инженерной деятельности; Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который выделяет высокотехнологичную медицинскую помощь, включающую в себя применение новых сложных методов лечения, разработанных на основе достижений медицинской науки и смежных отраслей науки и техники. Этот список можно продолжить. Анализ имеющихся актов свидетельствует об их явно недостаточном потенциале для правового обеспечения исследований в сфере синтетической биологии и возникающих в связи с проводимыми исследованиями рисков, угроз.

Косвенно об этом свидетельствует начатая работа по подготовке проекта Федерального закона «О биологической безопасности Российской Федерации». Она осуществляется в связи с принятием Указа Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». Этим актом проектирование и создание патогенов с помощью технологий синтетической биологии отнесено к основным биологическим угрозам.

В пояснительной записке к соответствующему законопроекту, внесенному в Государственную думу

Федеральным Собранием Российской Федерации в конце 2019 г., подчеркивается, что на законодательном уровне отсутствует комплексное регулирование вопросов обеспечения биологической безопасности в стране как системы мер, обеспечивающих организацию защиты населения от биологических угроз, противодействие их возникновению, а также ликвидацию последствий воздействия опасных биологических факторов.

В связи с открытостью, транспарентностью многих достижений науки и техники, легкостью трансграничного перемещения большинства товаров и технологий остро стоит вопрос о международном контроле некоторых технологий синтетической биологии. С целью его обеспечения необходима разработка и принятие соответствующей Конвенции либо дополнение уже имеющихся, например, Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении (Москва – Лондон – Вашингтон, 10 апреля 1972 г.).

### ВЫВОДЫ

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в области синтетической биологии, которая внесла вклад как в фундаментальные исследования в сфере наук о жизни, так и в решение прикладных биотехнологических задач. Поскольку технологии синтетической биологии становятся дешевле, проще в использовании и доступнее,

любое непреднамеренное неправильное использование или преднамеренное злоупотребление методами синтетической биологии двойного назначения будет иметь серьезные последствия для экономики и безопасности как на национальном, так и на международном уровне. Поскольку большая часть работ в области синтетической биологии в настоящее время выполняется учеными или околонаучными биологическими группами, должны быть предложены и внедрены этические кодексы поведения для ученых. Существующие системы контроля (надзора), меры по обеспечению биобезопасности для синтетической биологии, технологий двойного назначения должны быть усилены.

Помимо этических и правовых мер, необходимо применение технологических подходов к решению конкретных проблем, связанных с прогрессом синтетической биологии. Поскольку вопросы биобезопасности, этики и права уже не могут быть ограничены национальными границами, следует стимулировать широкое обсуждение и обмен идеями на уровне глобального научного сообщества, международных организаций с целью выработки системы мер, предотвращающих возможные злоупотребления технологиями синтетической биологии. В связи с этим необходимо ставить вопрос о разработке этических и правовых актов на международном уровне.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gibson D.G., Benders G.A., Andrews-Pfannkoch C. et al. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science*. 2008;319(5867):1215–1220. doi: 10.1126/science.1151721.
2. Gibson D.G., Glass J.I., Lartigue C. et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. 2010;329(5987):52–56. doi: 10.1126/science.1190719.
3. Dymond J.S., Richardson S.M., Coombes C.E. et al. Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design. *Nature*. 2011;477(7365):471–476.

4. Shao Y., Lu N., Wu Z., Cai C. et al. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature*. 2018;560(7718):331–335. doi: 10.1038/s41586-018-0382-x.
5. Scientists Announce HGP-Write, Project to Synthesize the Human Genome - The New York Times. Available at: <https://www.nytimes.com/2016/06/03/science/human-genome-project-write-synthetic-dna.html>.
6. Hirao I., Kimoto M., Yamashige R. Natural versus artificial creation of base pairs in DNA: Origin of nucleobases from the perspectives of unnatural base pair studies. *Acc Chem Res*. 2012;45(12):2055–2065. doi: 10.1021/ar200257x.



7. Malyshev D.A., Dhami K., Lavergne T. et al. A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature*. 2014;509(7500):385–388. doi: 10.1038/nature13314.
8. Si T., Zhao H. A brief overview of synthetic biology research programs and roadmap studies in the United States. *Synth Syst Biotechnol*. 2016;1(4):258–264. doi: 10.1016/j.synbio.2016.08.003.
9. Ajikumar P.K., Xiao W.H., Tyo K.E. et al. Isoprenoid pathway optimization for Taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*. *Science*. 2010;330(6000):70–74. doi: 10.1126/science.1191652.
10. Seo S.W., Yang J.S., Kim I. et al. Predictive design of mRNA translation initiation region to control prokaryotic translation efficiency. *Metab Eng*. 2013;15:67–74. doi: 10.1016/j.jymben.2012.10.006.
11. Angov E., Legler P.M., Mease R.M. Adjustment of codon usage frequencies by codon harmonization improves protein expression and folding. *Methods Mol Biol*. 2011;705:1–13. doi: 10.1007/978-1-61737-967-3\_1.
12. Ro D.K., Paradise E.M., Ouellet M. et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*. 2006;440(7086):940–943. doi: 10.1038/nature04640.
13. Coleman J.R., Papamichail D., Skiena S. et al. Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias. *Science*. 2008;320(5884):1784–1787. doi: 10.1126/science.1155761.
14. Anderson J.C., Clarke E.J., Arkin A.P., Voigt C.A. et al. Environmentally controlled invasion of cancer cells by engineered bacteria. *J Mol Biol*. 2006;355(4):619–627. doi: 10.1016/j.jmb.2005.10.076.
15. Royo J.L., Becker P.D., Camacho E.M. et al. In vivo gene regulation in *Salmonella* spp. by a salicylate-dependent control circuit. *Nat Methods*. 2007;4(11):937–942. doi: 10.1038/nmeth1107.
16. Georgianna D.R., Mayfield S.P. Exploiting diversity and synthetic biology for the production of algal biofuels. *Nature*. 2012;488(7411):329–335. doi: 10.1038/nature11479.
17. O'Neill B.M., Mikkelsen K.L., Gutierrez N.M. et al. An exogenous chloroplast genome for complex sequence manipulation in algae. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(6):2782–2792. doi: 10.1093/nar/gkr1008.
18. Scognamiglio V., Antonacci A., Lambrea M.D., Litescu S.C., Rea G. Synthetic biology and biomimetic chemistry as converging technologies fostering a new generation of smart biosensors. *Biosens Bioelectron*. 2015;74:1076–1086. doi: 10.1016/j.bios.2015.07.078.
19. Pardee K., Green A.A., Ferrante T. et al. Paper-based synthetic gene networks. *Cell*. 2014;159(4):940–954. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.004.
20. Pardee K., Green A.A., Takahashi M.K. et al. Rapid, Low-Cost Detection of Zika Virus Using Programmable Biomolecular Components. *Cell*. 2016;165(5):1255–1266. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.059.
21. Nordmann B.D. Issues in biosecurity and biosafety. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(Suppl 1):66–69. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.025.
22. Li L., Degardin M., Lavergne T. et al. Natural-like replication of an unnatural base pair for the expansion of the genetic alphabet and biotechnology applications. *J Am Chem Soc*. 2014;136(3):826–829. doi: 10.1021/ja408814g.
23. Acevedo-Rocha C.G., Budisa N. Xenomicrobiology: a roadmap for genetic code engineering. *Microb Biotechnol*. 2016;9(5):666–676. doi: 10.1111/1751-7915.12398.
24. Nielsen K.M., Johnsen P.J., Bensasson D., Daffonchio D. Release and persistence of extracellular DNA in the environment. *Environ Biosafety Res*. 2007;6(1–2):37–53. doi: 10.1051/ebr:2007031.
25. Hewett J.P., Wolfe A.K., Bergmann R.A., Stelling S.C. Human health and environmental risks posed by synthetic biology R&D for energy applications: A literature analysis. *Appl Biosaf*. 2016;21(4):177–184. doi: 10.1177/1535676016672377.
26. Gallagher R.R., Patel J.R., Interiano A.L., Rovner A.J., Isaacs F.J. Multilayered genetic safeguards limit growth of microorganisms to defined environments. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(3):1945–1954. doi: 10.1093/nar/gku1378.
27. Medaglia M.L.G., Moussatché N., Nitsche A. et al. Genomic Analysis, Phenotype, and Virulence of the Historical Brazilian Smallpox Vaccine Strain IOC: Implications for the Origins and Evolutionary Relationships of Vaccinia Virus. *J Virol*. 2015;89(23):11909–11925. doi: 10.1128/JVI.01833-15.
28. Lai H.E., Canavan C., Cameron L. et al. Synthetic Biology and the United Nations. *Trends in Biotechnology*. 2019;37(11):1146–1151. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.05.011.
29. Zhang Q., Xing H.L., Wang Z.P. et al. Potential high-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR/Cas9 in *Arabidopsis* and its prevention. *Plant Mol Biol*. 2018;96(4–5):445–456. doi: 10.1007/s11103-018-0709-x.
30. Kuhlau F., Eriksson S., Evers K., Höglund A.T. Taking due care: Moral obligations in dual use research. *Bioethics*. 2008;22(9):477–487. doi: 10.1111/j.1467-8519.2008.00695.x.
31. Top U.S. Intelligence Official Calls Gene Editing a WMD Threat – MIT Technology Review. Available at: <https://www.technologyreview.com/s/600774/top-us-intelligence-official-calls-gene-editing-a-wmd-threat/> (accessed: 06.02.2020).
32. Ehni H.J. Dual use and the ethical responsibility of scientists. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008;56(3):147–52. doi: 10.1007/s00005-008-0020-7.
33. Buhk H.J. Synthetic biology and its regulation in the European Union. *N Biotechnol*. 2014;31(6):528–531. doi: 10.1016/j.nbt.2014.02.007.
34. Moon T.S., Lou C., Tamsir A., Stanton B.C., Voigt C.A. Genetic programs constructed from layered logic gates in single cells. *Nature*. 2012;491(7423):249–253. doi: 10.1038/nature11516.
35. Heider D., Pyka M., Barnekow A. DNA watermarks in non-coding regulatory sequences. *BMC Res Notes*. 2009;2:125. doi: 10.1186/1756-0500-2-125.
36. Jupiter D.C., Ficht T.A., Samuel J., Qin Q.M., de Figueiredo P. DNA watermarking of infectious agents: Progress and prospects. *PLoS Pathog*. 2010;6(6):e1000950. doi: 10.1371/journal.ppat.1000950.
37. Proposal for the development of a model code of conduct for biological scientists under the Biological Weapons Convention. BWC / CONF.VIII / WP.30. Available at: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/9219B3032A7BAD73C12582EA00294C2B/\\$file/Yang+Xue.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/9219B3032A7BAD73C12582EA00294C2B/$file/Yang+Xue.pdf).