

НОВОСТИ НАУКИ

Синтетические биологи пытаются развеять опасения

В мае 2006 года в Berkeley (SyntheticBiology 2.0, May 20-22, 2006, University of California, Berkeley) состоялась конференция, на которой ученые и инженеры обсуждали недавние достижения в области разработки и создания так называемых биологических систем “с нуля”. Один день был посвящен обсуждению проблем интеллектуальной собственности, биологической безопасности, возможным рискам, а также нормам и требованиям к стандартам. Ряд важных заявлений, сделанных по итогам конференции, опубликован в режиме on-line (<http://pbd.lbl.gov/sbconf>).

Одно из предложений, обсуждаемых на конференции, касалось возможного обязательства покупать синтезированную ДНК только у компаний, скрининг которых отвечает всем требованиям безопасности, например, включает проверку на наличие ряда опасных патогенов. Есть надежда, что такие меры вынудят другие компании принять эту методику, осложняя путь для тех, кто преднамеренно пытается получить смертоносную ДНК.

Синтетические биологи надеются, что путем саморегулирования можно предотвратить попытки установления контроля или каких-либо ограничений в этой области. Наука стремительно развивается: по словам Chris Voigt (University of California, San Francisco), его лаборатория спроектировала бактерии *Salmonella*, чтобы создавать и выделять компоненты белка - трудную задачу удалось облегчить путем намеренного лабораторного упрощения генетического кода белков. Jeff Boeke (Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland) выстроил “с нуля” ретротранспозон – подвижный генетический элемент, способный “прыгать” по геному. Ретротранспозон, изобретенный Boeke, должен стать гораздо более эффективным “прыгуном” по геному, чем естественные ретротранспозоны, и включаться в гораздо большее количество мест в геноме.

Такие ранние успехи позволяют синтетическим биологам мечтать о более грандиозных проектах. Boeke, например, заручился поддержкой для разработки синтетических дрожжевых организмов, конкурирующих друг против друга, в результате чего развивается штамм. Лаборатория, руководимая George Church (Massachusetts Institute of Technology (MIT), Boston), создает синтетические участки ДНК *Escherichia coli* с целью “оптимизации” бактериального генома и его воссоздания “с нуля”. Drew Endy (биолог из Massachusetts Institute of Technology) уже продемонстрировал такого рода возможности на примере бактериофага T7. И в то время, как другие ученые выстраивали целые вирусы из синтетической ДНК, просто заказывая вирусную ДНК у компании, занимающейся генетическим синтезом, синтетические биологи предложили совсем другое. Их цель состоит в том, чтобы разобрать геном по основным частям и попытаться узнать как можно больше о принципах “строительства” живого организма.

По мнению Jeff Boeke, сейчас самое подходящее время для такого исследования. Это позволит ученым найти ответ на многие нерешенные вопросы.

Привлекательность этой идеи одновременно вызывает опасения о надлежащем использовании такой технологии. Коалиция организаций, традиционно занимающаяся биотехнологиями, включая ETC Group, Greenpeace, GeneWatch UK, перед началом конференции направила синтетическим биологам и средствам массовой информации открытое письмо-протест против

саморегулирования в области синтетической биологии. Могущественная и многообещающая технология развивается без каких-либо общественных разногласий, касающихся экономической жизни общества, здравоохранения, проблем окружающей среды и прав человека.

Компании уже столкнулись с проблемой биологической безопасности. Jeremy Minshull (президент и соучредитель компании DNA 2.0) и Hans Bugl (Geneart, Regensburg, Germany) оба отклонили заказы на потенциально опасную ДНК. В случае Geneart индийский покупатель заказал участок ДНК, запрещенный для экспорта правительством Германии. В случае Minshull клиент заказал патоген из списка организмов, опубликованного Центром по контролю и предупреждению заболеваний США (CDC). Никто не смог посоветовать Minshull, как поступить с этим щекотливым заказом, и он отменил его. В обоих случаях компании доверяли своим заказчикам. По мнению Gerald Epstein (Центр стратегических и международных исследований, Washington), случай в компании DNA 2.0 особенно настораживает: CDC только публикует список отобранных агентов, однако не отвечает за взаимные подозрения между компанией и заказчиком.

В конечном счете, на встрече в Berkley биологи пришли к единому мнению, что лучший способ справиться с этими проблемами – поддерживать проекты, которые принесут пользу обществу. По словам Jonathan Eisen (University of California, Davis), сообщество может внести неоценимый вклад в биологическую оборону, разрабатывая различные способы исследования фрагментов ДНК. По мнению David Baltimore (California Institute of Technology, Pasadena), этот аспект мог бы во многом повлиять на общественное мнение и стать решающим для будущего синтетической биологии.

Синтетические биологи столкнулись с проблемой безопасности

С каждым днем в области синтетической биологии появляется много новых проблем. Одна из них – вопрос безопасности. Сегодня ученые способны создавать полные геномы “с нуля” и придавать новые свойства вирусам и бактериям. Есть опасения, что случайно, или даже намеренно могут появиться опасные биологические организмы.

Прежде, чем эти опасения станут неизбежной реальностью, научные и правительственные круги США, частные компании решили объединить усилия в решении возможных проблем

Синтетическая биология - один из приоритетов для недавно созданного Научно-консультационного совета Агентства национальной безопасности США (NSABB). Создана специальная группа по решению первостепенных задач в области синтетической биологии. Состоялись консультации с синтетическими биологами, которые предложили собственный проект, финансируемый Alfred P. Sloan Foundation в Нью-Йорке.

В августе 2005 года в Сан-Франциско состоялась конференция, на которой были рассмотрены возможности синтетической биологии в области разработки новых лекарственных препаратов, клеточного перепрограммирования и биологической робототехники, впервые затронуты этические и законодательные вопросы.

Обсуждение в Сан-Франциско повторяет события 1975 года, когда пионеры геномной инженерии обратились в Asilomar Conference Center (California) для решения вопросов безопасности и установления этических принципов в своей области науки. Модифицированные микроорганизмы могли проникнуть в окружающую среду, что привело бы к непредсказуемым последствиям, например, вспышке того или иного заболевания или возникновению конкуренции диким штаммам.

На сегодняшний день в распоряжении синтетических биологов гораздо более мощные методы и технологии. “Улучшенный” синтез ДНК означает, что микробные геномы можно выстраивать “с нуля”, совсем необязательно при этом фактическое наличие организма. В июле 2002 года исследователи из University of New York (Stony Brook) продемонстрировали инфекционный полиовирус, синтезированный при помощи ДНК, заказанной по почте (см. “Nature” (2005) 418, 265; 2005). “Синтезатор” генома Craig Venter поддержал эти исследования, объявив о намерении выстроить бактерию из синтезированной в лаборатории ДНК и за три недели синтезировать вирус, инфицирующий бактерии.

Другие ученые используют нестандартные компоненты для “перепроектирования” геномов бактерий и вирусов – тем самым пытаются понять, как они устроены, и наделить их способностями, которыми они не обладают от природы, например: создавать лекарственные молекулы или производить водород для использования в качестве источника энергии. В теории, такие технологии могли бы использоваться для создания в лаборатории смертельно опасных организмов, таких как возбудители лихорадки Ebola или сибирской язвы, или же более опасных бактерий со свойствами антибиотиков или способностью выделять дополнительные токсины.

Означают ли подобные изыскания, что синтетической биологии нужны радикально новые правила? По словам Drew Endy, биолога из Massachusetts Institute of Technology и одного из руководителей Sloan Foundation project, вопрос о возможной опасности применения нового синтеза пока не обсуждался. По мнению Wendell Lim (University of California, San Francisco), который применяет знания синтетической биологии для изучения основных процессов о росте и движении клеток, необходимые общие ограничения и степень риска для каждого исследования должны рассматриваться отдельно. Прежде всего следует провести четкое различие между отдельными областями синтетической биологии и определенными биологическими компонентами, которые могут представлять реальную угрозу, и регулировать их.

Большинство синтетических биологов поддерживают предложения о контроле продуктов, изготавливаемых компаниями, генерирующими синтетические гены на заказ (например, Codon Devices, Cambridge, Massachusetts, и Blue Heron Biotechnology, Bothell, Washington).

По мнению George Church, одного из основателей Codon Devices, строгое регулирование и контроль позволит предотвратить общественные разногласия, которые уже затронули и другие области биотехнологии. Заказы на синтетические гены будут строго контролироваться, правительство должно тщательно отбирать сырьевые материалы, которые могут быть использованы учеными для создания своей собственной ДНК.

Многие ученые полагают, что синтетическая биология уже содержит в себе так называемый механизм безопасности против непредумышленного создания опасных организмов. Например, лаборатория Drew Endy имеет собственную online-библиотеку частей, встраиваемых в геном. Библиотека - открытый источник, и все ученые могут пользоваться ее данными. По мнению Christopher Voigt, синтетического биолога из University of California (San Francisco), использование в работе хорошо охарактеризованных компонентов уже гарантирует некоторую безопасность.

Успешными стали и мероприятия, проводимые среди молодых ученых. Их призывают больше заботиться о безопасности и этических вопросах в своих исследованиях. По мнению Christina Smolke (California Institute of Technology, Pasadena), необходимо подготовить ответственных специалистов, чтобы свести риск к минимуму. Пока наблюдатели дают синтетическим биологам отсрочку для решения накопившихся проблем. Однако некоторые, в их числе Paul Rabinow, антрополог из University of California (Berkeley), считают, что необходимо уделять больше внимания проблемам биотерроризма и возможным злоупотреблениям в

области синтетической биологии. Говорить о безопасности недостаточно, необходимо найти конструктивное решение этой проблемы.

По мнению Venter, правительство должно использовать достижения синтетической биологии в целях предотвращения биотеррористических актов, создавая препараты и вакцины, средства обнаружения модифицированных организмов в окружающей среде.

Синтетическая биология: перспективы на будущее

Эта стремительно развивающаяся наука становится все более популярной и привлекательной для специалистов в области создания новых биологических систем.

Синтетическая биология объединяет в себе две культуры. Первая культура представлена теми, кто заинтересован в том, чтобы разобрать биологические системы в поиске упрощенных и минимальных форм, которые помогут лучше понять адаптацию и эволюцию естественных процессов (так называемый *deconstructing life approach*). Этот подход включает исследования, направленные на получение информации об отдельных частях биологических систем, их моделировании и прогнозировании определенных свойств. Среди известных примеров – работа о таких метаболических путях, как гликолиз (Hans Westerhoff, Free University of Amsterdam) и моделирование клеточных систем при использовании стохастического подхода (Luis Serrano, EMBL, Heidelberg). Упрощенные системы, основанные на фосфолипидах (Doron Lancet, Weizmann Institute, Rehovot) или полимерах (Steen Rasmussen, Los Alamos National Laboratory), используются для исследования возможных добиологических форм. Непосредственно связано с этой деятельностью исследование минимальных форм жизни и минимальных геномов (Tom Knight, MIT Artificial Intelligence Laboratory). Важнейшая часть этого подхода – определение биологических систем, которые позволяют осуществить моделирование: сети биологического распада (Alfonso Valencia, National Center of Biotechnology, Madrid), минимальные геномы (Andres Moya, Instituto Cavanilles, Valencia) и др. Разработка компьютерных вирусов (Chris Adami, Santa Fe Institute) с целью изучения свойств биологической эволюции также может быть включена в этот вид исследования. Таким образом, данный научный подход заключается в определении материальных или виртуальных систем, с помощью которых можно изучать сложные биологические проблемы.

Вторая культура включает так называемый подход “строительство жизни” (*constructing life approach*). Его цель состоит в том, чтобы строить системы по общим биологическим принципам, использовать биологические или химические компоненты для воспроизводства живых систем. Основными работами в этой области стали проекты Drew Endy (MIT Department of Biology) и Ron Weiss (Princeton University), которые первыми начали применять в этой области электротехнические разработки. Общее, лежащее в основе правило, – комбинирование автономных, модульных, устойчивых и многократно используемых компонентов. Характерными образцами этого вида стали входные компоненты, чувствительные к данной окружающей среде и служащие связующим звеном с биологическими сигналами, внутренние компоненты, обработка биологической “встроенной” информации внутри синтетической системы с целью минимизировать побочные эффекты, а также выходные компоненты, которые посылают сигнал, обработанный синтетической установкой, назад к эндогенной биологической системе.

Очень привлекательный “побочный продукт” и использование такого подхода – разработка реестра стандартных биологических частей (<http://parts.mit.edu>),

который включает списки форматированных компонентов, отвечающих требованиям международных стандартов, которые могут быть легко распределены. Второй этап включает объединение этих компонентов в рабочие устройства: необходимо прежде всего определить контейнеры для таких механизмов, которые могут классифицироваться от простых липидных везикул (Peter Walde, ETH; Albert Libchaber, Rockefeller University) до минимальных геномов (Hamilton Smith, Venter Institute).

Между интеллектуальными целями этих двух подходов есть чёткое различие. Сообщество, отстаивающее “деконструктивный” подход, стремится понять биологические системы и их эволюцию, а сторонники “строительства жизни” придерживаются общих принципов создания биологических систем независимо от их отношения к фактической биологии. Тем не менее, оба сообщества надеются, что исследование и создание таких биологических систем расширят наше понимание организационных принципов живых молекулярных систем, и оба подхода объединяют похожие теоретические, экспериментальные и компьютерные технологии.

Новая тенденция “конструктивного” и “деконструктивного” подхода открывает новое измерение и придает новую ценность традиционным исследованиям о происхождении жизни на земле. Подобные исследования, теперь под защитой синтетической биологии, на протяжении десятилетий ограничивались исследованиями добиологических систем в области химии. Теории и моделирование на примитивном, доклеточном метаболизме (Eric Smith, Santa Fe Institute), переходы между живыми и неживыми системами (Steen Rasmussen, Los Alamos National Laboratory; Norman Packard, Protolife Srl) обеспечивают множество концептуальных и материальных активов, на которых будет построена новая наука.

Новые подходы ставят чрезвычайно интересные научно-технические задачи, по крайней мере, две из них повлияют на будущее компьютерной биологии и биоинформатики. Первая задача - как синтезировать хромосомы, содержащие четкие функциональные области (гены), в условиях четко контролируемых репликации, транскрипции и трансляции. Такая привлекательная перспектива потребует всеобъемлющих знаний в области анализа, прогнозирования и проектирования геномных элементов, а также геномного анализа, сравнительной геномики и транскрипционной регуляции. Второй ключевой вопрос - модулирование функциональной специфики. Яркий пример – разработка транскрипционных факторов, способных вызвать активацию определенных генов, рационально, как это было продемонстрировано Homme Hellinga (Duke University), или путем направленного развития, как это сделал Victor de Lorenzo (National Center of Biotechnology). В данном случае необходим компьютерный анализ белковых семейств и структуры ДНК

Помимо инструментальной роли биоинформатики в синтетической биологии и создании синтетических хромосом и компонентов желательной специфики, также существуют интересные дополнительные возможности для разработки компьютерных моделей с целью анализа, воспроизводства и прогнозирования поведения искусственных и синтетических систем, чем и занимается новая область науки – синтетическая биология.

Подготовлено по материалам журналов “Nature” и “Bionformatics” при участии Рыженковой О.Н.