

**ШЕСТАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ГОСУДАРСТВ -
УЧАСТНИКОВ КОНВЕНЦИИ О ЗАПРЕЩЕНИИ
РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА И НАКОПЛЕНИЯ
ЗАПАСОВ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО
(БИОЛОГИЧЕСКОГО) И ТОКСИННОГО ОРУЖИЯ
И ОБ ИХ УНИЧТОЖЕНИИ ПО РАССМОТРЕНИЮ
ДЕЙСТВИЯ КОНВЕНЦИИ**

BWC/CONF.VI/INF.4

28 September 2006

RUSSIAN

Original: ENGLISH

Женева, 20 ноября - 8 декабря 2006 года

Пункт 10 предварительной повестки дня

**Рассмотрение действия Конвенции,
как это предусмотрено в ее статье XII**

**СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ ДОКУМЕНТ О НОВЫХ
НАУЧНЫХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ДОСТИЖЕНИЯХ,
ИМЕЮЩИХ ОТНОШЕНИЕ К КОНВЕНЦИИ**

Подготовлено секретариатом

Введение

1. В пункте 22 своего доклада (BWC/CONF.VI/PC/2) Подготовительный комитет шестой обзорной Конференции решил просить секретариат подготовить справочно-информационный документ о новых научных и технологических достижениях, имеющих отношение к Конвенции, подлежащий компиляции за счет информации, представленной государствами-участниками, а также информации, представленной соответствующими международными организациями. В соответствии с этой просьбой секретариат подготовил настоящий документ.

2. Участники второй, третьей и четвертой обзорных конференций¹, *сознавая опасность, возникающую в связи с соответствующими научно-техническими достижениями, в частности, в таких областях, как микробиология, генная инженерия и биотехнология, и возможности их использования в целях, несовместимых с целями и положениями Конвенции, вновь подтвердили, что обязательство, взятое государствами-участниками в статье I, касается всех таких достижений.* На четвертой обзорной Конференции в этот перечень научно-технических достижений были дополнительно включены *молекулярная биология... и любы[e] прикладны[e] результат[ы] от исследований генома.*

¹ BWC/CONF.II/13, BWC/CONF.III/23 и BWC/CONF.IV/9.

3. В настоящем документе освещаются значительные достижения в этих областях, имевшие место в период после пятой обзорной Конференции, а также процесс эволюции новых дисциплин. Документ охватывает биотехнологию, геномику, протеомику, биоинформатику и вычислительную биологию, системную биологию, исследования, разработку и доставку лекарственных препаратов, синтетическую биологию и биологическую инженерию, а также соответствующие достижения в ряде других областей. К настоящему документу прилагается обзор попыток определения экспериментов, вызывающих озабоченность (приложение I), а также перечень реальных экспериментов, нередко расцениваемых в качестве имеющих особо актуальное значение в контексте Конвенции (приложение II).

4. Для целей подготовки настоящего документа в секретариат представили информацию следующие государства-участники: Австралия, Нидерланды, Португалия, Соединенное Королевство, Соединенные Штаты Америки, Чешская Республика и Швеция. Полные тексты материалов, полученных от этих государств-участников, а также любых последующих материалов, полученных слишком поздно, чтобы их можно было включить в настоящий документ, имеются в Интернете по адресу: <http://www.unog.ch/bwc> в разделе, посвященном шестой обзорной Конференции. Информация, изложенная в настоящем документе, была также почерпнута из различных документов, представленных межправительственными, международными и профессиональными научными организациями.

5. При определении того, какие достижения могут иметь отношение к Конвенции, был использован расширительный подход. Хотя достижения, рассмотренные в настоящем документе, явно имеют прикладное значение для профилактических, защитных или других мирных целей, потенциально они могут применяться и в нарушение целей и положений Конвенции. Включение того или иного достижения в настоящий документ не предполагает какой-либо оценки секретариата в отношении его позволительности или непозволительности по Конвенции.

Биотехнология

6. Биотехнология приносит выгоды в сфере здравоохранения, сельского хозяйства и экономики, а также в свою очередь стимулирует развитие биологических наук. Выявлен целый ряд направлений коммерческого применения, и в последние несколько лет имел место стремительный рост масштабов использования этой технологии. Выгоды, связанные с биотехнологией, все более ощутимы в развивающихся странах. В документе, представленном на Симпозиуме глобальных партнеров под эгидой Организации Объединенных Наций по промышленному развитию, состоявшемся в Австрии в марте

2005 года, было отмечено, что с 1991 по 2002 год в различных развивающихся странах резко увеличилось число публикуемых материалов и выдаваемых патентов, связанных с достижениями в области медицинской биотехнологии².

7. Высокая мобильность кадров в небольших биотехнологических компаниях, особенно при академических институтах, способствует более оперативному распространению достижений между институтами. Зачастую эти компании зависят от небольшого числа потенциальных продуктов. Если их усилия оказываются успешными, то они (и их интеллектуальная собственность) чаще всего скупаются более крупными компаниями. В случае неудачи они, как правило, ликвидируются. Эти динамичные условия работы способствуют распространению знаний (неосязаемая биотехнология).

8. Налицо явные признаки истинного роста масштабов биотехнологии - как осязаемой, так и неосязаемой. Одним из примеров технологии, которая способствует этому распространению, служат утилизируемые биореакторы. Это самоизолированные производственные агрегаты, поставляемые со всем необходимым оснащением и оборудованием, т.е. готовые к эксплуатации. Они имеют объем от 1 до 500 л и после использования могут быть утилизированы без необходимости очистки, стерилизации и валидации.

Биоразведка

9. *Биоразведка* представляет собой поиск ранее нераспознанных естественных факторов биологического разнообразия, которые могли бы служить источником материала для медицины, сельского хозяйства и промышленности. Материал, собираемый в ходе биоразведки, может включать генетические последовательности, белки, сложные биологические соединения или целые организмы. Биоразведка также привела к выявлению множества новых живых видов, особенно различных микробов. В последние годы биоразведка позволила выявить потенциальные новые антибиотики, противовирусные соединения, противораковые агенты, антиоксиданты, противодиабетические агенты, иммунодепрессивные соединения, инсектициды, а также генетические последовательности, кодирующие высокую или низкую термостабильность, высокую или низкую рН-толерантность и высокую или низкую солестойкость. Ведется также поиск микробных агентов, которые могли бы выступать в качестве патогенов в будущем. На предмет присутствия ранее неизвестных патогенов или микробов, связанных с известными патогенами, подвергаются изучению переносчики и природные

² *Health Biotechnology Innovation in Developing Countries*, UNIDO, Global Partners Symposium, Vienna, Austria, 3-4 March 2005. Дополнительную информацию см. по адресу: http://www.unido.org/file-storage/download/?file_id=35240.

очаги. Это позволяет совершенствовать программы управления рисками, обеспечивать известную степень раннего предупреждения о будущих вспышках заболеваний и улучшать понимание микробного разнообразия и предположительной микробной функции.

10. Развитию биоразведки способствовал ряд достижений. Нынешние усилия в сфере биоразведки были бы невозможны без достижений в области культивирования микроорганизмов, сериологических анализов, методов экстракции и очистки, способностей амплифицировать свойства генетического материала, методов геномики и исследований, разработки и доставки лекарственных препаратов.

Высокопроизводительный скрининг

11. С пятой обзорной Конференции был достигнут существенный прогресс в автоматизации и миниатюризации повторяющихся лабораторных операций, связанных с изучением интересующих свойств биологически активных соединений. Применение этих достижений привело к значительному повышению эффективности и скорости обработки проб. Технологии *высокопроизводительного скрининга* позволяют проводить скрининг большого числа соединений (библиотек - см. *комбинаторная биохимия*) на предмет конкретных функций, например осуществлять поиск определенного соединения с целью его увязки с конкретным рецептором или инактивации конкретного фермента. Они также позволяют тестировать отдельные соединения на предмет различных возможных функций. Такая возможность была разработана для чипов ДНК (олигонуклеотидные микрочипы), которые обычно используются в фундаментальных и прикладных исследованиях, для мониторинга уровней экспрессии генов, выявления их функций, оценки генетической вариации и выявления новых мишеней для лекарственных средств. Таким образом, они обладают потенциалом для применения в других областях научно-технической деятельности.

12. Сдвиги в развитии высокопроизводительных технологий стали возможными благодаря сочетанию достижений в целом ряде областей, включая миниатюризированные форматы скрининга, обращение с жидкостями, обнаружение сигналов, робототехнику, *биоинформатику* и проведение биологических экспериментов. Сегодня эти сдвиги позволяют пользователю подвергать скринингу на предмет определенной функции более 100 000 соединений в день. В результате в рамках исследовательских проектов сегодня регулярно обследуется свыше 1 млн. соединений, на что, если это производить вручную, требовались бы миллионы лабораторных часов.

Биологическая микрообработка

13. Достижения в сфере миниатюризации и автоматизации также применяются для изготовления компактных функциональных устройств, способных выполнять полный цикл биологических тестов, для которых ранее требовалась лаборатория. Эти устройства именуются "чип-лабораториями". Достижения в области микрофлюидики и микротехнологий позволили изготавливать устройства размером от микроскопного слайд-стекла до компакт-диска. Сейчас уже нет необходимости работать в макромасштабе, т.е. на лабораторном столе, оперируя колбами с материалом. Те же самые процессы можно воспроизводить на пиколитрах (10^{-12} л) изначальной пробы и столь же малых объемах реагентов. Эти устройства, как правило, производятся для выполнения одной конкретной операции, такой как анализ ДНК, иммуноанализ, клеточный анализ, или для измерения степени ферментной активности. Они могут быть полностью автоматизированными и в дополнение к своей основной функции выполнять ряд различных процедур, таких как разделение пробы, ее растворение, добавление реагентов, смешивание и обнаружение реакций.

14. Передовые формы "чип-лабораторий" могут носить полностью интегрированный характер и выполнять все этапы процесса от введения пробы до интерпретации результатов. Чаще всего они могут быть соединены со стандартным лабораторным оборудованием, таким как внешние датчики. Уменьшение объема специализированного оборудования и подготовки, требуемой для проведения этих тестов, позволяет разрабатывать устройства для использования в новых средах. Такие устройства открывают большие возможности для эпидемиологии, а следовательно и для обнаружения, диагностики и определения параметров вспышек заболеваний, а также принятия мер реагирования (см. *технология обнаружения*).

Геномика

15. Если ген представляет собой рабочую субъединицу ДНК, которая кодирует конкретный продукт, такой как белок, то геном являет собой целый набор генов в организме. Технологические достижения резко повысили скорость, с которой можно идентифицировать гены, характеризовать их свойства и манипулировать ими. Сдвиги в области секвенирования генов лежат в основе многих научных и технологических достижений, имеющих отношение к Конвенции. Благодаря тому, что накоплен большой объем генетической информации, сегодня уже можно говорить не об отдельных генах, а о геномах. Прогрессу в области *геномики* (изучение геномов) способствовали согласованные усилия с целью обеспечить открытость источника геномной информации.

Секвенирование ДНК

16. Секвенирование представляет собой определение последовательности нуклеотидов, которые несут генную информацию. Иначе говоря, речь идет о трансформации физического материала в абстрактную информацию. Эта технология отнюдь не нова. Опытные ученые занимаются секвенированием уже не первый год. До пятой обзорной Конференции были достигнуты значительные сдвиги в русле автоматизации и эффективности. Это позволило секвенировать целые геномы: первый эукариотический геном (дрожжи) - в 1997 году, первый животный геном - в 1998 году и геном человека - в 2001 году. Достижения в области секвенирования генома человека иллюстрирует воздействие этой динамики в плане роста автоматизации. Проект "Геном человека" (международные совместные усилия по выяснению последовательности генома) имеет целью выполнить задачу в течение 15 лет за счет использования сравнительно большого числа высокоспециализированных объектов, укомплектованных опытными учеными. По мере совершенствования технологии в качестве сдерживающего фактора стали выступать сопутствующие кадровые расходы. Автоматизация и миниатюризация позволили заменить исследователей - постдокторантов студентами со степенью магистра, студентов со степенью магистра - студентами-бакалаврами, а студентов-бакалавров - техниками, имеющими лишь минимальный объем вузовской подготовки. В результате использования достижений в области секвенирования коммерческому конкуренту удалось опубликовать проект генома человека одновременно с международной коалицией, хотя он приступил к проекту почти на десять лет позже.

17. С последней обзорной Конференции продолжала эволюционировать технология секвенирования ДНК, повышая возможность идентификации и характеристики ранее неизвестных организмов. В прошедшие четыре года продолжался рост эффективности и автоматизации. Каждые 12-18 месяцев сокращаются вдвое сопутствующие расходы. Нынешние достижения, такие как аппараты капиллярного секвенирования и чипы ДНК, позволяют изучать вариацию последовательностей у различных организмов посредством параллельного секвенирования большого числа штаммов, включая патогены. Нынешние работы также сосредоточены на создании аппаратов, способных считывать единственный экземпляр последовательности. Это значительно сократит число ошибок, присущих последовательности (по сравнению с нынешним подходом в плане амплификации многочисленных экземпляров), позволяя точнее считывать геном отдельной клетки и открывая возможность для новых достижений в функциональной геномике и *протеомике*.

Синтез ДНК

18. *Синтез ДНК* представляет собой процесс, обратный секвенированию ДНК. Он состоит в обратной трансформации результатов секвенирования в физический материал. Способность генерировать физическую ДНК, соответствующую определенной последовательности информации, также не нова. Вместе с тем достигнуты значительные сдвиги в уровне эффективности и автоматизации этого процесса. В 1970-е годы было возможно генерировать последовательности ДНК вручную. В 1980-е годы были разработаны передовые методы, позволяющие гораздо легче синтезировать короткие нити ДНК. В 1990-е годы стали появляться автоматизированные аппараты, которые позволяли технику вводить необработанные данные о последовательности и получать на выходе короткие фрагменты ДНК. Достижения за минувший период позволили увеличить длину цепей, которые могут быть произведены, приблизительно до 40 000 пар оснований, сократить время, требуемое для компоновки цепей, снизить число ошибок, присутствующих в готовых цепях, и соединять цепи для составления целых геномов. В 2002 и 2003 годах эксперименты показали, что можно с нуля собирать целые геномы вирусов и что эти вирусы могут потом функционировать так же, как и их природные аналоги (см., например, эксперимент с вирусом полиомиелита, указанный в приложении II).

19. Полуавтономные аппараты для синтеза ДНК сегодня способны составлять длинные цепи последовательности ДНК, причем степень их ошибок сокращена до 1 на 10 000 пар оснований. Более старые модификации этих аппаратов уже выставляются на продажу на аукционных сайтах в Интернете по цене от 5 000 до 10 000 долл. США. Простые ДНК-секвенаторы можно собрать из общедоступных компонентов с использованием инструкций, имеющихся в Интернете по цене порядка 10 000 долл. США. Сдерживающими факторами для синтеза ДНК являются сегодня стоимость и время, требуемое для составления цепей ДНК. Проведенные недавно статистические анализы динамики стоимости/времени показывают, что эти факторы сокращаются наполовину каждые 12-18 месяцев. Сегодня стоимость фрагментов ДНК составляет около 0,10 долл. США за пару оснований. В целом, если составлять всю структуру вируса оспы (в множественных сегментах), то это обошлось бы около 18 600 долл. США. Этому прогрессу отчасти способствовала коммерциализация технологии. В разных странах мира появились компании, занимающиеся секвенированием генов, у которых можно приобрести через Интернет и получить через системы экспресс-доставки фрагменты ДНК. Процедура, на которую во времена второй обзорной Конференции требовалось немало человеко-лет работы специализированной лаборатории, сегодня может быть проделана по умеренной цене почти моментально.

Сайленсинг ДНК

20. И растения, и грибы, и животные (включая человека) имеют общую древнюю систему защиты от определенных типов вирусов. Присутствующая в клетке определенная вирусная генетическая информация (известная как dsРНК) приводит в действие механизм (известный как РНК-интерференция, или РНКi), останавливающий репликацию dsРНК, вмешиваясь в процесс считки генного материала и его преобразования в продукт. Этот процесс был описан лишь в 2001 году, и исследователи вскоре поняли, что его можно адаптировать для использования в качестве лабораторного инструмента. Создав dsРНК, которая соответствует конкретной последовательности ДНК, они смогли заставить защитный механизм прекратить преобразование последовательности в продукт. Иными словами, есть возможность произвольно выключать действие определенной последовательности. Эта возможность стала приобретать все более важное значение в условиях стремительного роста объема информации о генетических последовательностях с неизвестными функциями благодаря достижениям в области *секвенирования ДНК*. Возможность произвольного отключения последовательности или гена позволила ученым увидеть влияние ее отсутствия на биологическую систему. Это дает им возможность определять ее функцию. В порядке иллюстрации эффективности этого инструмента можно отметить, что к маю 2003 года исследователи использовали этот подход для определения функций 1722 генов, многие из которых ранее были неизвестны. Уже осуществляется проект, в котором эта технология используется для определения функции каждого гена в геноме человека.

21. *Сайленсинг ДНК* может применяться и в терапевтических целях. Гены можно ассоциировать с заболеваниями. Сайленсинг ДНК позволяет "отключать" соответствующие гены и тем самым смягчать симптомы, предотвращать обострение заболевания или лечить его. Уже прилагаются усилия по использованию сайленсинга ДНК для борьбы с ВИЧ, гепатитом и раком. В 2004 году эти методы использовались и в ходе эксперимента по снижению уровня холестерина в организме мышей. Проблемой остается клиническая доставка. Исследования, проводившиеся в последнее время, позволяют говорить о том, что ученые вплотную подошли к ее решению. Один из подходов предполагает использование вируса для доставки РНКi.

Перетасовка ДНК

22. Для создания последовательности с усиленными свойствами традиционная генная инженерия опиралась на способность вырезать последовательность ДНК с одного участка и вставлять ее на другой участок. Это представляло собой целенаправленную попытку объединения свойств двух отдельных последовательностей с целью создания третьей,

имеющей более сильные свойства, чем у двух предшествующих. Этот процесс был известен как направленная эволюция. Используя методы генной инженерии требовали поочередного составления каждой новой последовательности, ручного комбинирования последовательностей, а затем - поиска комбинаций с желаемыми характеристиками. Для получения оптимальных результатов процесс повторялся несколько раз на очередных наборах производного материала. *Перетасовка ДНК*, с другой стороны, предполагает использование библиотеки смежных вариантов одной и той же последовательности (например, генов родственных живых видов), их разбивку, а затем - их рекомбинацию в новые варианты базовой последовательности. Это реально позволяет одновременно объединять многочисленные живые виды. Это методика дает больший объем производного материала, чем это может быть получено при помощи прежнего подхода. Перетасовка ДНК повышает эффективность, с которой можно получать широкое разнообразие генетических последовательностей.

23. Перетасовка ДНК использовалась в 2002 году для объединения последовательностей из четырех микробов с целью составления новой последовательности, активность которой в 270-540 раз превышает активность наилучшей исходной последовательности. Результаты работ по перетасовке ДНК также показывают, что оптимальным для комбинирования может оказаться отнюдь не тот материал, который больше всего сходен с производным. (Вопреки тому, что подсказывает интуиция, если вы хотите получить последовательность с хорошим элементом А и хорошим элементом В, то один исходный материал с хорошим элементом А, а другой - с хорошим элементом В могут оказаться не лучшими для этой цели.) Это затрудняет попытки воспроизведения процесса при использовании метода направленной эволюции. Хотя старые методы позволяют получить оптимизированные последовательности, перетасовка ДНК позволяет получать те же самые результаты, но значительно быстрее.

24. Развитие метода перетасовки ДНК достигло сегодня такого уровня, когда можно перетасовывать целые геномы. Уже завершены эксперименты с использованием родственных бактерий. Одна-единственная перетасовка дает результаты, сходные с результатами 20 поколений направленной эволюции. Проводится работа по совершенствованию молекул организма человека. В 2003 году исследователям удалось произвести цитокин человека (группа молекул, обеспечивающих передачу сигналов и участвующих в функционировании иммунной системы) с активностью, в десять раз превышающей естественный уровень. Сдерживающим фактором при осуществлении перетасовки ДНК остается возможность скрининга и выявления производного материала с наиболее усиленными желаемыми свойствами. Эти проблемы постепенно решаются благодаря достижениям в области *высокопроизводительного скрининга*.

Геномная медицина

25. Достижения в области геномики показали, что генные последовательности играют важную роль в заболевании - как для патогена, так и для инфицированного организма. Геном патогена дает информацию о его инфективности, вирулентности и других факторах, определяющих картину заболевания. Это позволяет разрабатывать новые методы обнаружения, механизмы диагностики и меры профилактики и лечения. Генная последовательность инфицированного организма определяет предрасположенность к определенным заболеваниям, а также объясняет, почему у некоторых индивидов определенные меры лечения оказываются менее эффективными и почему у некоторых пациентов проявляются необычные или крайне выраженные побочные эффекты. Это дает возможность разрабатывать индивидуальные режимы профилактики и лечения, соответствующие генетическим особенностям пациентов. Необходимые исследования уже проводятся. Предварительным условием для эффективного развития *геномной медицины* является составление каталога генетического разнообразия человека. Такая задача решается в рамках проекта HapMap³. Информация, накапливаемая в контексте этих международных усилий, открыта для широкого доступа. Достижения в области геномной медицины уже показали, что некоторые лекарственные средства более эффективны в определенных географических районах, и это дает возможность для разработки препаратов с конкретной этнической или географической направленностью.

26. Потенциал геномной медицины не будет раскрыт в полной мере до тех пор, пока не будут существенно сокращены расходы и время, требуемые для определения последовательности генома. Исследования, связанные с общими этническими или географическими особенностями, могут дать некоторые выгоды в более краткосрочной перспективе. Это позволило бы оптимизировать лекарственные средства применительно к определенным подгруппам населения. Геномная медицина уже находит существенное применение в сфере обнаружения, диагностики, предупреждения и лечения заболеваний.

Протеомика

27. Если *геномика* представляет собой изучение всех генов в организме, то *протеомика* является изучением всех белков, кодируемых этими генами. Она охватывает элементы их структуры и функционирования, а также механизмы их взаимодействия, регулирующие их биологические системы. Протеомика связана с функциональной геномикой, поскольку она изучает функционирование генов, особенно тех, которые кодируют белки. Белки лежат в основе большинства биологических функций. Они тесно связаны с заболеваниями - либо в силу того, что они вызывают их (например,

³ См. www.hapmap.org.

сибиреязвенный токсин состоит из трех белков), либо потому, что они являются мишенью в организме хозяина (рецептором, с которым соединяются сибиреязвенные токсины в клетках организма человека, также является белок). Выдвинут также постулат, что некоторые белки могут действовать в качестве самореплицирующихся, инфекционных патогенов, больше известных как прионы. Считается, что прионы вызывают у животных и человека ряд нейродегенеративных расстройств.

28. Одним из стремительно развивающихся направлений протеомики являются компаративные исследования. Имеется возможность маркировать и обнаруживать белки, выросшие в различных условиях, штаммах или организмах. Этот подход позволяет идентифицировать белки, играющие роль в вирулентности, взаимодействии с хозяином или окружающей средой и в антибиотикоустойчивости. Протеомика также дает информацию, которая может использоваться для повышения эффективности систем обнаружения, диагностики, вакцин и методов лечения. Исследования уже привели к выявлению новых объектов для лекарственных средств и вакцин, включая малярийных паразитов. Они также способствуют определению параметров патогенности, изучению механизмов взаимодействия между хозяином и патогеном, включая гуморальный иммунный ответ, и оценке механизмов реагирования на противомикробные средства.

29. В протеомике используется традиционное комбинирование гелевого электрофореза и масс-спектрометрии. Достижения в этих и других областях, включая секвенирование нуклеиновой кислоты, комплексный анализ смесей, подходы, основанные на использовании чипов, и алгоритмы, расширяют возможности протеомики. Появились новые инструменты для изучения механизмов функционирования и взаимодействия белков, и в частности *высокоспецифичные связывающие реагенты*. Достигнуты также значительные успехи в процедурах изоляции малых молекул из сложных сред, даже если они присутствуют в очень малых количествах. Имеет место также прогресс в обработке белков, экстрагированных из опасных организмов. Сегодня возможно химически синтезировать соответствующий ген, а также экспрессировать и очистить его от клетки хозяина, что устраняет необходимость присутствия самого организма и, возможно, снижает уровень мер безопасности и сохранности, требуемых при проведении работ. К числу других достижений относится прогресс в развитии негелевых методов создания, разделения и анализа белковых смесей, причем даже тех, которые ранее с трудом поддавались экспрессии. Сегодня имеется возможность маркировать белки столь малыми метками, что их не требуется удалять после производства, и извлекать секретированные белки прямо из сырьевого материала без использования центрифуг.

Высокоспецифичные связывающие реагенты

30. Недавние достижения дают возможность ингибировать или модулировать экспрессию конкретных белковых мишеней. В настоящее время используется два класса таких высокоспецифичных связывающих реагентов: аптамеры и тедпоулы. Аптамеры представляют собой короткие одноцепьевые нуклеиновые кислоты или пептидные лиганды. Они используются в реагентах, применяемых для подтверждения и обнаружения мишеней, а также в качестве инструментов функциональной протеомики. Изучаются также возможности их использования в лечебных целях. Они опробовались на животных моделях для ингибирования процесса свертывания крови и для лечения возрастных изменений, ведущих к ухудшению качества зрения. Тедпоулы состоят из белкового ядра и ДНК-(олигонуклеотидного) "хвоста". Их способность фиксироваться на определенных мишенях (таких как один из трех белков, входящих в состав сибиреязвенного токсина) в сочетании с простотой их количественной оценки (благодаря наличию ДНК-"хвостов") способствует их разработке для использования в целях диагностики заболеваний, наблюдения и экологического обнаружения (см. *технология обнаружения*).

Биоинформатика и вычислительная биология

31. Достижения в области *геномики* и *протеомики* дают колоссальный объем информации. Например, на август 2005 года в трех крупнейших хранилищах информации о генных последовательностях содержались данные о 100 млрд. оснований последовательностей по 165 000 организмов. Объем одного из этих хранилищ - "Ген-банка" - удваивается каждые 18 месяцев. Синергизм, обеспечиваемый ростом объема знаний и открытым характером обменов идеями и информацией, способствует ускорению темпов прогресса в области медицины, промышленности и сельского хозяйства.

32. Объем имеющихся данных и сложность механизмов биологического взаимодействия уже не позволяют вручную манипулировать наличной информацией. Снижение стоимости и повышение мощности компьютеров, а также разработка специальных платформ для осуществления анализа и управления данными способствовали формированию особой системы для обработки этой информации. Применение методов широкомасштабного анализа данных в этой области стало известно как *биоинформатика*. Биоинформатика открывает новые научные и коммерческие возможности. Возможность сочетания биоинформатики с технологиями *высокопроизводительного скрининга* позволяет сократить время, требуемое для проведения исследования, а также время, требуемое для воплощения открытия в жизнеспособный коммерческий продукт.

33. *Вычислительная биология* выходит за рамки анализа данных и охватывает более обширную зону взаимодействия между компьютерной техникой и биологией. Выявлены четыре ключевых аспекта этого взаимодействия. Во-первых, есть вычислительные средства (программное обеспечение и аппаратура), которые позволяют биологам получать, хранить, обрабатывать, запрашивать и анализировать биологические данные для решения очень конкретных и четко определенных задач. Во-вторых, существуют вычислительные модели, которые могут использоваться для проверки аналитических заключений, составления количественных прогнозов и содействия интерпретации экспериментальных данных. В-третьих, вычислительная перспектива или абстракция позволяют составить четкие логические структуры, которые могут использоваться для определения характера интересующей биологической функции. В-четвертых, ученые все шире используют передовые вычислительные центры общего профиля, хорошо организованные и доступные хранилища данных, цифровые библиотеки, высокоскоростные сети и технологии приобретения данных, например геномные секвенаторы.

34. Типы и форматы наличествующей информации отличаются широким разнообразием и включают последовательности, графические схемы, геометрическую информацию, скалярные и векторные поля, блок-схемы, ограничения, изображения и текстовой материал. Их использование стало возможным благодаря таким достижениям в области биоинформатики и вычислительной биологии, как:

- i) расширение возможностей хранения и анализа больших объемов информации на дешевых платформах;
- ii) повышение эффективности технологии распределения данных и связей, обеспечивающих возможность для совместного использования и эксплуатации крупных комплексных источников данных с широким географическим охватом;
- iii) наличие в Интернете поисковых систем, обеспечивающих беспрепятственный всемирный доступ к биологической информации;
- iv) наличие общих форматов данных, которые позволяют интегрировать многочисленные потоки данных; и
- v) появление усовершенствованных методов поиска, способных охватывать широкий спектр различных типов информации, хранимой в разных географических точках.

Системная биология

35. *Системную биологию* называют физиологией, выведенной на беспрецедентный уровень сложности. Она изучает функционирование организма не в видимом масштабе, а на молекулярном уровне. Она основана на тезисе о том, что видимые биологические процессы обусловлены действием комплексной системы динамически взаимодействующих молекулярных явлений. Эти взаимодействия составляют еще один уровень сложности в биологической системе. Так, число генов у людей (например, у делегатов на обзорной Конференции) не намного больше, чем у более простых организмов (например, у червей). Как можно объяснить очевидную разницу в сложности строения организма между делегатом на Конференции и червем, если они имеют сходное число генов, а следовательно, и сходное число составляющих элементов? Все дело в разнице между сложностью регулирования и сложностью структуры. Установлено, что взаимодействия между различными составными элементами в организме человека носят более сложный характер, чем в организме червя. Системная биология есть изучение комплексных взаимодействий между сетями молекул в отдельной биологической системе.

36. Ранее ученые могли изучать единичный аспект биологической реакции, например характер клеточного ответа на инфекцию. Системная биология позволяет им шире взглянуть на влияние конкретного раздражителя на ряд различных реакций, например на другие каскады, инициированные клеточным ответом на инфекцию, которые в свою очередь оказывают дерегулирующее влияние на реакцию, обнаруженную первой. Эти исследования показывают, что существует множество каналов молекулярного взаимодействия, которые ранее оставались неизвестными, и что существуют совершенно новые механизмы регуляции, использующие новые сигнальные реакции.

37. В системной биологии применяется четырехэтапный метод. Во-первых, осуществляется сбор информации о системе за счет использования различных инструментов, включая технологию *высокопроизводительного скрининга*, достижений *геномики*, средств *протеомики* и системы поиска данных по базам данных *биоинформатики*. Во-вторых, объем соответствующей информации слишком велик, чтобы ею можно было манипулировать вручную, и поэтому манипулирование осуществляется с использованием методов *вычислительной биологии*, и при этом предпринимаются попытки количественной оценки всех молекулярных элементов, составляющих систему, и их отображения в единой графической комплексной модели. В-третьих, эта модель может использоваться для определения характера влияния манипулирования системой на ее функционирование. Наконец, вычислительные прогнозы могут сличаться с результатами эмпирических экспериментов, а затем

полученные данные могут быть использованы для усовершенствования модели. Конечная цель состояла бы в составлении такой модели системы, которая точно отражала бы всю систему и позволяла точно моделировать эксперименты.

38. Таким образом, системная биология способствует прогрессу в области *исследований, разработки и доставки лекарственных препаратов*, особенно за счет *рационального составления лекарственных форм*, помогая моделировать влияние молекул, взаимодействующих с системой. Развитие системной биологии также имеет более широкое значение в области медицины, поскольку почти все болезни можно представить как реакцию биологических систем на генетические, молекулярные или экологические факторы. Компаративное изучение больной и здоровой систем позволяет получить информацию о характере взаимодействия и изменений процессов, связанных с заболеванием. Это открывает возможности для разработки новых подходов в сфере диагностики и лечения, а также для дальнейшего развития *геномной медицины*.

39. Полностью интегрированная системная биология все еще находится в младенческом состоянии. Вычислительные средства пока не в состоянии эффективно обрабатывать имеющийся объем разнообразной информации. Вместе с тем достигнут значительный прогресс в изучении взаимодействий комплексных механизмов *биорегуляции*, особенно в области нейробиологии и иммунологии.

Биорегуляция (нейробиология и иммунология)

40. Согласно материалам научных публикаций, биологически активные биохимические вещества и биорегулирующие пептиды способны с высокой точностью модулировать физиологические системы и процессы, например деятельность мозга и иммунной системы. Такие биорегулирующие соединения представляют значительный коммерческий интерес, поскольку их применение открывает новые возможности в области анестезиологии и болеутоления, лечения депрессии, а также целого ряда психических расстройств. Имеются указания, что за счет их использования можно воздействовать на восприятия, ощущения, познавательную способность, эмоции, настроение, волевые акты, реакцию организма и умственную деятельность. В прошлом область применения биорегуляторов считалась ограниченной, поскольку соответствующие соединения, как правило, отличались экологической нестабильностью. Достижения же в сфере *микрoкапсулирования* позволяют приступить к коммерциализации этих агентов.

41. Усилия по выявлению молекулярных цепей и систем регулирования, отвечающих за функционирование организма, а также исследования с целью продемонстрировать, какие именно нарушения являются причиной различных отклонений и болезненных состояний, позволили выявить широкий круг объектов применения биорегуляторов. Были приложены значительные усилия с целью выяснить, какие продукты вырабатываются при том или ином болезненном состоянии (транскрипционный анализ профиля). Такие исследования также затрагивают вопрос об установлении механизма патогенного подавления различных иммунных ответов или лечебного воздействия (например, от введения антибиотиков). Накопление соответствующих знаний и более глубокое уяснение того, каким образом структурный состав биологически активных соединений влияет на их аффинность конкретным молекулярным мишеням и на их реакционную способность с последними, позволяют оптимизировать процесс разработки таких соединений. Например, все более очевидным становится то обстоятельство, что трехмерная конформация биологически активных соединений играет ключевую роль в задании их функции. Подвижки в продуцировании таких молекул способствуют созданию более сложных структурных комплексов. Наличие же обширных библиотек биологически активных соединений позволяет проводить высокопроизводительный скрининг. Как следствие, расширяются практические возможности для выявления соединений, отвечающих за нарушение того или иного конкретного биологического процесса. На сегодняшний день отраслевыми структурами накоплен значительный объем соответствующих данных, которые рассматриваются в качестве коммерческой фирменной информации. В настоящее время предпринимаются усилия по обеспечению бóльшей открытости такой информации в качестве подспорья для исследователей во всем мире в их работе по созданию новых лекарственных препаратов.

Исследования, разработка и системы подачи лекарственных препаратов

42. В последние пять лет произошла масса изменений в сфере выявления, создания и применения биологически активных веществ (лекарственные препараты). Это повлекло за собой появление новых средств профилактики (например, вакцин) и лечения (например, противомикробные средства). Весьма значительные финансовые средства выделялись на работы в сфере биозащиты. В последнее время активизировались и усилия по созданию субъединичных и ДНК-вакцин.

Комбинаторная биохимия

43. Благодаря разработке и совершенствованию методов *высокопроизводительного скрининга* стало возможным в сжатые сроки оценить потенциал использования широкого спектра биохимических структур в качестве лекарственных препаратов. И поэтому

весьма желательно и целесообразно предпринять параллельно анализ потенциальных возможностей производства самых разных биохимикатов. Традиционная биохимия позволяет выстраивать последовательную аминокислотную белковую цепочку за счет процесса, известного как твердофазный синтез. При использовании же новых подходов отдельные конструкторы помещаются в т.н. "приемники", содержимое которых после каждого этапа может давать различные комбинации, значительно повышая тем самым разнообразие результирующих аминокислотных последовательностей (параллельный гомогенный синтез). Появилась также возможность метить каждый конструктор, с тем чтобы можно было без труда "считывать" аминокислотные последовательности и распознавать их структуру. Кроме того, параллельный гомогенный синтез расширяет номенклатуру возможных химических реакций, существенно увеличивая тем самым вариации создаваемых структур. Благодаря последним разработкам также удалось добиться более высокой чистоты конечной продукции. Эти достижения, в сочетании с автоматизацией, миниатюризацией и *биоинформатикой*, способствуют ускоренному созданию большого числа синтетических соединений (банки или библиотеки).

44. Применительно к разработке лекарственных препаратов опыт показывает, что при наличии достаточно крупного массива базовых данных вполне возможно выявить биохимическую структуру, отвечающую заданным требованиям. Достижения же в области *комбинаторной биохимии* привели к беспрецедентному наращиванию "библиотечного" потенциала. Вместе с тем отдача от такого подхода не оправдала ожиданий, и, как явствует из практики последних лет, наблюдается тенденция к отходу от использования крупных общепрофильных библиотек в пользу более специализированных и целевых банков данных, позволяющих оптимально задавать корректив на конкретную характеристику. Такой подход представляется особенно целесообразным с точки зрения будущей разработки перспективных (или "базовых") соединений для использования в лекарственных препаратах. Он позволяет оценивать эффективность различных комбинаций базового соединения и выделять их прочие желаемые характеристики. Информация, получаемая при помощи *комбинаторной биохимии*, позволяет составить четкое представление о том, каким образом химическое модулирование соединений влияет на биологическую активность. Следовательно, она также обеспечивает наличие данных, представляющих значимость для *системной биологии* и *рациональной разработки лекарственных препаратов*.

Рациональная разработка лекарственных препаратов

45. Результатом более глубокого уяснения механизма функционирования биологических систем, особенно в ракурсе взаимодействия различных компонентов, стало осознание того, что ряд молекул имеют важное значение для поддержания организма в

здоровом состоянии или же играют определенную роль в наступлении болезни (см. *биорегуляция*). Крупные достижения в таких областях, как рентгеновская кристаллография и ядерно-магнитно-резонансная (ЯМР) визуализация, также позволили произвести картирование структуры молекул-мишеней и взаимодействующих с ними структур. Понимание механизма таких взаимодействий позволяет конструировать молекулы, которые будут вступать во взаимодействие с конкретными мишенями для получения желаемого эффекта. Если известна структура молекулы-мишени, то, опираясь на известные комбинаторные связи, можно спрогнозировать, каким будет лекарственный препарат, с которым она вступает во взаимодействие. Чем больше имеющийся массив исходных справочных данных, тем выше точность прогнозирования.

46. Достижения в области *биоинформатики* и *вычислительной биологии* позволили создать аппаратные средства и разработать программное обеспечение для моделирования таких взаимодействий. Благодаря подобным компьютерам сегодня можно производить эффективный скрининг обширнейших библиотек, причем делать это быстрее, чем с использованием самых современных биохимических методов. Производным продуктом является рационально просчитанная молекула, которая после ее конструирования может быть использована в рамках традиционной программы разработки лекарственных препаратов. На практике такой компьютеризованный подход к рациональной разработке лекарственных препаратов используется в сочетании с *комбинаторной биохимией* и *высокопроизводительным скринингом*. Традиционные подходы могут служить для выявления ключевого компонента с его последующей оптимизацией за счет методов рациональной доводки.

Направленная доставка лекарственных препаратов

47. Эффективность лекарственного препарата зависит от его способности проникать в ту область организма, на которую он должен воздействовать. Кроме того, повысить эффективность лекарственного препарата можно за счет обеспечения его направленного воздействия только на конкретную мишень. Тем самым полнее реализуется его лечебный потенциал, поскольку не происходит побочного взаимодействия препарата с молекулами, не являющимися мишенями. Это также сводит к минимуму риск возникновения нежелательных реакций или негативных эффектов.

48. Хотя создание поистине эффективной системы направленной доставки препарата к ткани или органу-мишени пока еще остается нерешенной задачей, в этой области был достигнут значительный прогресс. Происходит постоянное пополнение библиотеки "адресных" систем применительно к различным мишеням. Основу нынешних усилий по совершенствованию механизма направленной доставки препарата составляют три

подхода. Во-первых, для повышения точности "прицеливания" лекарственные препараты помещаются в капсулы особого структурного состава (см. *микрокапсулирование*). Во-вторых, проводятся манипуляции с многочисленными вирусами и бактериями на предмет их использования в качестве векторов с учетом их естественной способности к избирательной инвазии конкретных клеток (см., например, *генотерапия*). В-третьих, лекарственные вещества сопрягаются с молекулоносителями, запрограммированными на распознавание конкретных мишеней. Все эти системы построены на принципе молекулярного распознавания. Они избирательно распознают и фиксируют свои мишени до высвобождения лекарственного вещества. Имеется возможность дальнейшего усовершенствования таких систем доставки, с тем чтобы обеспечить более полное поглощение лекарственного вещества мишенью.

Микрокапсулирование

49. Покрытие биологически активных веществ оболочкой позволяет защитить их от воздействия таких внешних факторов, как испарение, окисление и загрязнение. При этом также повышается эффективность функции распознавания мишени, а следовательно, и специфичность. Для оболочки могут быть использованы самые разные материалы, включая органические полимеры, гидроколлоиды, сахара, воски, жиры, металлы или неорганические окиси. Покрытие оболочкой призвано сохранить функциональные свойства содержимого до его доставки к мишени. Это требует наличия разнообразных механизмов высвобождения, инициируемых при достижении капсулой нужного участка организма. К числу разработанных на сегодняшний день механизмов высвобождения относятся контролируемое высвобождение, отсроченное или замедленное высвобождение, направленное высвобождение (см. *направленная доставка лекарственных препаратов*), биодеструктивное высвобождение и сальтационное высвобождение. Имеются два общих подхода к микрокапсулированию: физический и химический. Физическое микрокапсулирование может включать сушку распылением, псевдооживленное покрытие, коэкструзию и центрифужную атомизацию; при химическом микрокапсулировании, как правило, используются полимеризация, фазовое разделение, испарение растворителя и коацервация.

50. Данная технология не нова, однако с пятой обзорной Конференции по Конвенции она нашла применение во многих других областях. Как следствие, она становится все более доступной на коммерческой основе. В настоящее время микрокапсулирование широко используется в таких сферах, как водоочистка, пищевое производство, сельское хозяйство и парфюмерная промышленность, а также биовосстановление и переработка опасных отходов. Кроме того, оно является перспективным направлением разработок, применяемых для лечения рака и поражений кожного покрова.

Биофарминг и биопроизводство

51. Под биофармингом понимается использование генетически измененных растений, которые могут выращиваться в больших количествах, для продуцирования сложных биологически активных молекул, не прибегая к привлечению промышленных мощностей. Он представляет собой низкотехнологичный и затратноэффективный способ массового производства биологических соединений. В растение осуществляется вставка генного материала с заданными свойствами, а затем это растение выращивается естественным способом и может служить либо в качестве средства доставки (в случае пищевых растений), либо поступать на переработку для сбора "молекулярного урожая". Такое использование растений позволяет сократить производственные затраты, снизить технический порог производства (на этапе после генного инжиниринга растения) и конструировать биологически активные комплексы (например, вакцины и антитела), продуцирование которых невозможно с использованием традиционных подходов или же является невероятно дорогостоящим.

52. Были выведены трансгенные (генно-инженерные) растения, включая рис, картофель, кукурузу, плодовые культуры, овощные культуры и табак, используемые для получения: бета-каротина; человеческого лактопротеина; антигенов холерного вибриона; антигенов возбудителей диарейных заболеваний; вакцины от гепатита В; антигенов вируса СПИДа; субъединичных вакцин от бешенства; человеческих гликопротеинов; человеческого гемоглобина; и антигенов вируса гепатита В. Ведется также работа по выведению растений для продуцирования антител, предназначенных для использования в целях защиты от биологического оружия. Ввиду довольно длительного периода внедрения и освоения этой новой технологии, а также высоких издержек по регламентационному оформлению, лицензирование различных видов применения не является повсеместной практикой, и поэтому в ближайшей перспективе биофарминг, как представляется, не станет стандартным подходом. Кроме того, на базе бактерий, дрожжей, мелилиальных грибов, насекомых и тканей млекопитающих были разработаны системы экспрессии белков для выстраивания искусственных генетических последовательностей.

Доставка лекарственных препаратов

53. Существуют три общепринятых способа введения лекарственного препарата в организм: ингаляционный, пероральный и перкутанный. К преимуществам первого относятся, в частности, быстрота действия, более равномерное распространение и возможность охвата обширных участков. В основе ингаляционного метода лежат наработки в области аэриобиологии и распыления аэрозолей, и он был разработан для целей введения профилактических и лечебных средств человеку, животным и растениям.

Крупные подвижки произошли в двух важных областях: кондиционирование биологических структур для целей их подачи аэрозольным способом и повышение эффективности функционирования самих средств доставки. Серьезные достижения отмечены в сфере порошковой технологии и корпускулярной инженерии, позволившие добиться улучшения корпускулярной дисперсности, более четкого контроля за морфологией макрочастиц, а также повышения физической и химической стабильности. Так, например, с разработкой метода сверхкритических флюидов (СКФ) появилась возможность получать соединения, обладающие свойствами как жидкостей, так и газов, что, помимо прочего, позволяет преодолевать трудности, связанные с очисткой активного агента. Кроме того, прогресс в конструировании крупных макрочастиц с пористой структурой позволяет оптимизировать аэрозольную доставку субстанций с размером, превышающим тот, который традиционно считался подходящим для эффективного ингаляционного введения. В настоящее время используются три различные системы введения аэрозолей: дозиметрические ингаляторы, аридные порошковые ингаляторы и инжекторные распылители. На пути практического применения каждой из этих трех систем вставали определенные трудности. Многие из имеющихся проблем были устранены благодаря достижениям, реализованным с пятой обзорной Конференции.

54. Аэрозольные технологии все шире применяются для лечения различных заболеваний. Они повсеместно используются для лечения астмы и хронической легочной обструкции. Ведется разработка аналогичных методик лечения диабета, гормонального дефицита гормона роста человека, рака простаты и эндометриоза. Сфера практического применения не ограничивается человеческим организмом. Достижения в этой области также стимулировали широкое распространение пестицидных агентов; в частности, для защиты хвойных лесов от листовёртки используется воздушное распыление *Bacillus turingiensis* (см. *биологическая дезинсекция*). Кроме того, для оценки степени биологического воздействия от аспирации токсичных макрочастиц были проведены эксперименты на животных. Проводились также исследования в области аэролизации, связанные с рассеиванием бактерий над обширными водными площадями в рамках мероприятий по водоочистке. Аэробиология служит и для оценки характеристик биологических аэрозольных шлейфов с целью использования таких аэрозолей в земледелии и сельском хозяйстве. Таким образом, с пятой обзорной Конференции по Конвенции указанные технологии приобрели гораздо более доступный характер.

55. Был отмечен прогресс и в области пероральных способов введения. Проблемы с пероральной (связанной с приемом внутрь) доставкой лекарственного препарата обусловлены способностью желудка и кишечника разлагать биологические структуры. Как правило, биологически активные соединения поглощаются, а то и усваиваются еще до того, как они могут быть задействованы и доставлены к участкам организма, на которые

они должны воздействовать. Достижения в области *микрокапсулирования* в значительной мере способствовали преодолению этих проблем. Исследования последних лет доказали возможность покрытия белковых молекул оболочкой, позволяющей им беспрепятственно проходить через желудок и попадать в слизистую кишечника, откуда они могут проникать в кровеносную систему.

56. До недавних пор перкутанное проникновение не рассматривалось в качестве надежного механизма доставки. Для прокола кожного покрова и введения биологически активного соединения в кровеносную систему требуется наличие вектора, например насекомого. Данный подход стал особенно проблематичным в условиях как выведения трансгенных (генетически модифицированных) насекомых, так и накопления знаний о способности определенных векторов, например комаров, являющихся переносчиками малярии и вируса лихорадки Западного Нила, сохранять иммунитет к инсектицидам. Произошли также существенные подвижки в совершенствовании диффундирующих через кожу химических растворов. Определенные технологии уже разработаны и получили коммерческое применение, как, например, никотиновые пластыри, помогающие курильщикам покончить с этой вредной привычкой. Эксперименты с химическими активаторами проникновения позволили 100-кратно повысить способность трансдермального введения в организм сравнительно крупных белков.

Синтетическая биология и биологическая инженерия

57. Многие из рассматриваемых в настоящем документе достижений сопряжены с разработкой новаторских технологий и применением принципов инженерии применительно к биологии, что, в частности, требует повышения автоматизации и позволяет сократить время и затраты, связанные с выполнением итеративных операций. Такая все большая смычка между биологией и инженерией способствовала формированию нового подхода к наукам о жизни - *синтетической биологии*, в рамках которой основной акцент делается на использовании знания биологических систем для их конструирования с нуля. Для целей синтетической биологии ключевым требованием является наличие биологических компонентов, комбинирование которых позволяет продуцировать ту или иную биологическую систему, подобно тому, как монтажная плата паяется из готовых компонентов электронной схемы.

58. Синтетическая биология привлекает большое внимание как биологов, так и инженеров, которые, однако, подходят к ней под двумя весьма разными углами зрения. Инженеры рассматривают синтетическую биологию в качестве способа изготовления биологических устройств, получить которые за счет нынешней технологии не представляется возможным. Биологи же рассматривают ее как новый мощный

инструмент познания принципов, лежащих в основе биологического функционирования. Первые и вторые объединили свои усилия для моделирования биологических систем с заданными свойствами, создания таких систем на практике, апробирования их на предмет функциональной пригодности и их корректировочной доводки до требуемой кондиции. В настоящее время требуется проведение большого объема эмпирической работы по усовершенствованию методики, однако в перспективе необходимость в такой работе будет уменьшаться. По мере накопления знаний происходит процесс отдачи, находящий конкретное воплощение в разработке и конструировании нужных продуктов. Как следствие, быстрыми темпами идет уяснение принципов функционирования и построения биологических систем.

59. Синтетическая биология вобрала в себя концепции таких прикладных наук, как стандартизация и построение абстракций. Данные концепции лежат в основе любых попыток по налаживанию процесса конструирования структур с заданными функциями и имеют важное значение для разработки биологических компонентов. В случае других инженерных дисциплин имеется возможность взять уже готовый компонент, заранее зная, что он совместим с прочими компонентами устройства. Если же говорить о синтетической биологии, то в настоящее время прилагаются усилия по обеспечению взаимной функциональной совместимости различных биологических конструкторов, полученных по всему миру, и их единому использованию в соответствии со стандартными параметрами⁴. Построение абстракций также имеет важное значение для блочного конструирования биологических систем. Чтобы содействовать налаживанию того или иного процесса, вовсе не обязательно знать все его стадии. Сложную задачу можно разбить на различные составляющие, причем для того, чтобы стать экспертом в какой-то узкой области, не требуется глубокого знания всей цепочки. Например, сконструировать электрическую схемную плату можно и не будучи знакомым с методикой изготовления каждого отдельного компонента. Это делает процесс более доступным, способствуя его коммерческому внедрению.

60. Синтетическая биология как концепция претерпела развитие с пятой обзорной Конференции по Конвенции. Произошли заметные подвижки в ее использовании для построения биологических систем. Например, в 2003 году была ремодулирована бактерия, культура которой изменяет цвет при наличии взрывчатого вещества. Результаты данных разработок намечалось использовать для определения местонахождения неразорвавшихся боеприпасов или наземных мин. Препарат на базе ремодулированной бактерии распылялся бы над определенной территорией, и в местах присутствия ТНТ культура бактерий окрашивалась бы во флюоресцирующий зеленый

⁴ Например: Регистр стандартных биологических компонентов, Лаборатория Энди, Массачусетский технологический институт. См. <http://parts.mit.edu>.

цвет. Аналогичным образом в 2004 году исследователи разработали т.н. ДНК-компьютер для ранней диагностики рака простаты и саркомы, а также для дозирования вводимых биологически активных лекарственных препаратов.

Другие значимые достижения

Нанотехнология

61. Под *нанотехнологией* понимается "интеллектуальное средство получения изготовления невероятно малых изделий". Хотя многие из соответствующих достижений имеют отношение к манипулированию неорганическими субстанциями и, следовательно, не относятся к сфере наук о жизни, по своим размерам структурные элементы биологических структур также подпадают под требования, предъявляемые нанотехнологией. Поэтому манипулирование биологическими системами для конструирования комплексов, отвечающих конкретной цели, вполне может подпадать под понятие нанотехнологии.

62. Из всех свойств, присущих биологическим системам, особое внимание нанотехнологов привлекла способность первых к самосборке. ДНК и их синтетические аналоги служат ныне для создания структур, матриц и механизмов. Они используются как в качестве строительных блоков, так и в качестве связующего материала при конструировании комплексных структур. На сегодняшний день к числу нанотехнологичных областей, в которых находят применение биологические системы, относятся молекулярная визуализация и обнаружение, "репортеры" для определения степени эффективности лечения, многофункциональная терапия, профилактика заболеваний и борьба с болезнями, а также различные высокоэффективные технологии. В стадии разработки находятся методы управления и структурирования, наномеханические устройства и ауторепликационные наносистемы. К числу уже освоенных ныне практических средств относятся синтетические ДНК-структуры для молекулярного РНК-фореза и контактные линзы, выступающие в качестве высокоточных медикаментозных дозаторов и используемые для лечения глаукомы.

Генотерапия

63. Существует прямая связь между функционированием генного механизма и наступлением заболевания. Причиной многих заболеваний являются дефектные гены с нарушенной функцией. Генотерапия призвана попытаться заменить эти дефектные гены здоровой репликой. Она основана на способности определенных вирусов осуществлять обратную вставку ДНК-реплики в хозяйский геном. В генотерапии для доставки

здорового гена к клеткам-мишеням используется вектор. К разрабатываемым в настоящее время векторам относится целый ряд генно-инженерных вирусов, включая ретровирусы, аденовирусы, аденосателлитные вирусы и вирусы простого герпеса, из которых были изъяты их болезнетворные гены, а образовавшаяся брешь - оставлена для вставки здорового гена. Выбор вирусов для использования в качестве векторов часто объясняется их способностью к избирательной инвазии конкретных клеток (см. *направленная доставка лекарственных препаратов*). Была составлена обширная библиотека векторов, "нацеленных" на различные ткани. Были также разработаны многочисленные невирусные механизмы доставки. Последние требуют как осуществления прямого введения, так и наличия большого объема ДНК-материала и подходят для использования только с тканями определенных типов.

64. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в области генотерапии с пятой обзорной Конференции по Конвенции, особенно в разработке направленных векторов, она по-прежнему остается лишь перспективной технологией. Удалось добиться заметных успехов в экспериментировании над лабораторными животными, включая опыты с восстановлением слуха у глухих морских свинок. Вместе с тем немногие проведенные клинические испытания на человеке прошли не так успешно, как ожидалось. Имеются еще серьезные проблемы, касающиеся систем доставки и скорости экспрессии генов, которые надлежит преодолеть.

Генная инженерия вирусов

65. Многие из используемых в *генотерапии* вирусов содержат генетический материал, сходный с тем, какой встречается в других организмах, в том числе в человеческом (ДНК). Действие же других вирусов построено на использовании альтернативной формы генетического материала (РНК). Если получение рекомбинантных ДНК и манипулирование ими является устоявшимся и широко применяемым методом, то манипулирование вирусами на базе РНК сопряжено с более серьезными трудностями. РНК менее стабильна и в меньшей степени поддается генетической рекомбинации. Были разработаны альтернативные подходы к работе с вирусами со вставкой РНК. РНК могут реплицироваться посредством инвертированной рекомбинации с получением комплементарного ДНК-аналога (что в ряде случаев требует наличия определенных вирусных белков или вирусов-помощников), который затем вводится в бактерию, и с ним уже можно манипулировать с использованием традиционных методов. С пятой обзорной Конференции по Конвенции удалось добиться существенного прогресса в выстраивании соответствующих последовательностей достаточно крупного размера. В настоящее время имеется возможность производить инвертированную рекомбинацию вирусов с самыми крупными РНК, как, например, коронавируса-возбудитель тяжелого острого

респираторного синдрома (SARS). Такая модифицированная ДНК уже может быть изъята и вставлена в систему для ее обратной конверсии в РНК; затем может быть произведена ее вставка в перmissive клетку (опять же порой в присутствии определенных вирусных белков или вирусов-помощников), где заложенная в ней "информация" будет считана с последующим конструированием результирующих вирусов. Данная методика способствовала более четкому уяснению механизма репликации вирусов и открыла пути к разработке новых вакцин и векторов.

66. Недавно с использованием аналогичной технологии был реконструирован вирус гриппа, вызвавший пандемию 1918-1919 годов. Полученный путем манипуляции вирус содержал поверхностные структурные компоненты, искусственно перенесенные с исходного природного вируса. С добавлением этих структурных компонентов прежде непатогенные вирусы превратились в патогенный штамм. Кроме того, у инфицированных вирусом подопытных животных наблюдались симптомы, характерные для штамма 1918-1919 годов (см. пункт "Эксперименты с вирусом гриппа 1918 года" в приложении II).

Противовирусные препараты

67. Создание эффективных и безопасных противовирусных препаратов, идентичных по своим свойствам антибиотикам, пока еще остается неразрешенной задачей. Хотя с пятой обзорной Конференции по Конвенции был достигнут определенный прогресс, включая, например, разработку ряда лекарственных препаратов, являющихся, согласно сообщениям, эффективным средством против вирусной инфекции оспенного типа, их побочное действие пока не позволяет использовать такие медикаменты для целей профилактики заболевания. Наблюдались также подвижки в разработке альтернативных стратегий (предусматривающих, в частности, использование моноклональных или поликлональных антител) борьбы с вирусами, и, судя по сообщениям, они обеспечивают возможность для эффективного лечения как оспы, так и венесуэльского энцефалита лошадей. Кроме того, отмечен прогресс в разработке неспецифических иммуностимуляторов, мобилизующих общую защитную функцию за счет использования иммуномодуляторов или иммунорегуляторных цитокинов. Одним из наглядных примеров эффективности данного подхода является использование альфа-интерферона для лечения ВИЧ-СПИДа.

Технология обнаружения

68. Значительному совершенствованию технологии обнаружения и идентификации способствовали прогрессивные и высокоэффективные технологические разработки, почерпнутые из целого ряда областей. К числу соответствующих и значимых достижений

относятся, в частности, следующие: расширение библиотеки флюоресцирующих детекторных молекул; разработка бустерных методов ускорения полимеразно-цепевой реакции (ПЦР); усовершенствование систем генного зондирования с повышением специфичности; прогресс в развитии методов на базе микрочипов; сублимационная сушка или лиофилизация реагентов; получение более стойких антител; изобретение аптамеров, способных распознавать антигены; нанотехнологии, включая использование системы квантовых точек и наночастиц золота; технологии обнаружения проникающей волны; светорассеивающий поверхностный плазмонный резонанс; технология на базе биметаллического щелевого волновода; повышение порога обнаружения за счет использования ультразвуковых волн, электрофореза и диэлектрофореза; и разработка методов обнаружения самофлюоресцирующими антителами.

69. С пятой обзорной Конференции по Конвенции технические средства биологического обнаружения стали более чувствительными, более простыми в употреблении и менее дорогостоящими. Они становятся все более компактными и автономными. Расширяется число коммерчески доступных технологий, пригодных для использования в полевых условиях. Разработаны переносные устройства для быстрой диагностики и отбора экологических проб в квазиреальном масштабе времени. В настоящее время осваиваются многочисленные подходы к обнаружению, в том числе за счет использования антител; *высокоспецифичных связывающих реагентов*; оптического обнаружения; биолюминесценции; измерительных щупов; и *нанотехнологии*.

Биологическая дезинсекция

70. Достижения в ряде областей стимулировали исследования, посвященные разработке биологических средств борьбы с сельскохозяйственными вредителями (биопестициды). Маловероятно, что в обозримом будущем такие системы придут на смену химическим подходам, поскольку еще не до конца решены проблемы, связанные с рецептурой, быстродействием и эффективностью. Из ныне разработанных методик биологической дезинсекции чаще всего упоминается использование *Bacillus thuringiensis* для борьбы с вредителями растений. Изучается также возможность использования в качестве биопестицидов и других токсинов, в частности, вырабатываемых *Photorhabdus luminescens*, *Pseudomonas entomophila* и *Bacillus nematocida*. Были проведены исследования по выведению трансгенных культур со вставкой токсина пестицидного действия, обнаруженного в *Bacillus thuringiensis*. В настоящее время основной акцент в работе делается на выявлении более мощных токсинов и расширении круга потенциальных мишеней. Токсин, выделенный из *Bacillus thuringiensis*, был также введен в другие микроорганизмы, например бакуловирусы или иные бактерии, в целях их использования в качестве биоконтролирующих агентов.

Приложение I

Выявление экспериментов, вызывающих озабоченность

1. Предпринимались многочисленные попытки, в том числе со стороны профессиональных научных кругов и государств-участников, дать характеристику экспериментов, вызывающих озабоченность. Некоторые из таких экспериментов уже проведены и их результаты опубликованы в специальной научной литературе; другие же считаются теоретически возможными. Все они носят технически сложный характер и требуют прочной материальной базы при наличии скоординированных исследовательских программ.

2. Национальная академия наук Соединенных Штатов включила в свой доклад *Биотехнологические исследования в эпоху терроризма*, опубликованный в 2004 году, перечень из семи видов экспериментов, вызывающих озабоченность; речь идет об экспериментах следующего рода:

- i) демонстрация возможности блокировать действие вакцины;
- ii) обеспечение сопротивляемости антибиотикам или противовирусным агентам терапевтического назначения;
- iii) повышение вирулентности патогена или сообщение непатогену вирулентных свойств;
- iv) повышение трансмиссивности патогена;
- v) изменение круга хозяев патогена;
- vi) исключение возможности диагностики и обнаружения при помощи принятых методов;
- vii) обеспечение возможности военного применения биологического агента или токсина.

3. В виде вклада в подготовку настоящего документа Австралия представила следующий перечень экспериментов, вызывающих озабоченность:

- i) блокирование действия вакцин;
- ii) обеспечение сопротивляемости патогенных организмов антибиотикам или противовирусным средствам терапевтического назначения;
- iii) повышение вирулентности патогена или сообщение непатогену вирулентных свойств;
- iv) повышение трансмиссивности патогена;
- v) изменение круга хозяев патогена;
- vi) исключение возможности диагностики и/или обнаружения при помощи принятых методов;
- vii) проведение генетического секвенирования патогенов;
- viii) синтезирование патогенных микроорганизмов;
- ix) массовое продуцирование белковых соединений с использованием систем гетерологичной экспрессии (и смежных технологий продуцирования);
- x) оптимизация процессов производства живых аттенуированных вакцин;
- xi) обеспечение возможности военного применения биологического агента или токсина;
- xii) любые эксперименты с вирусом оспы.

Приложение II

Нынешняя экспериментальная деятельность, которая зачастую квалифицируется как представляющая особую значимость для целей Конвенции

1. При рассмотрении научных и технологических достижений, имеющих отношение к Конвенции, предметом обсуждения часто становятся четыре эксперимента:

- i) *Expression of Mouse Interleukin-4 by a Recombinant Ectromelia Virus Suppresses Cytolytic Lymphocyte Responses and Overcomes Genetic Resistance to Mousepox*, by Ronald J. Jackson, Alistair J. Ramsay, Carina D. Christensen, Sandra Beaton, Diana F. Hall, and Ian A. Ramshaw. Опубликовано в издании *Journal of Virology*, Vol. 75, No. 3, February 2001, pp.1205-1210;
- ii) *Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template*, by Jeronimo Cello, Aniko V. Paul, and Eckard Wimmer. Опубликовано в издании *Science*, Vol. 297. No. 5583, 9 August 2002: pp.1016-1018;
- iii) *Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus*, by Terrence M. Tumpey, Christopher F. Basler, Patricia V. Aguilar, Hui Zeng, Alicia Solórzano, David E. Swayne, Nancy J. Cox, Jacqueline M. Katz, Jeffery K. Taubenberger, Peter Palese, and Adolfo García-Sastre. Опубликовано в издании *Science*, Vol. 310, 7 October 2005, pp. 77-80; и
- iv) *Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes*, by Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid, Raina M. Lourens, Ruixue Wang, Guozhong Jin and Thomas G. Fanning. Опубликовано в издании *Nature*, Vol. 437, 6 October 2005, pp. 889-893.

Кроме того, в настоящее время проводятся эксперименты с вирусом птичьего гриппа.

Эксперимент с вирусом мышинной оспы

2. Исследователями предпринимались попытки создать вирус, который можно было бы использовать для борьбы с вышедшей из-под контроля популяцией мышей, наносящих серьезный ущерб производству зерна. Для достижения поставленной цели ученые попытались изменить свойства мышинного патогена - обычного вируса мышинной оспы - за счет инсерции в него белка, обнаруженного в яйцеклетках женской особи. Смысл этой операции заключался в том, чтобы стимулировать реакцию иммунной системы мышей в

целях контрацепции. Для получения более ярко выраженного гуморального иммунного ответа была также произведена вставка гена, отвечающего за продуцирование вещества, называемого интерлейкин-4 (ил-4). Созданный вирус вызвал гибель всех зараженных мышей, причем даже тех, которые имели генетический иммунитет к обычному вирусу мышинной оспы либо были привиты от него. Результаты эксперимента вызвали серьезные озабоченности по поводу возможности воспроизведения аналогичного эффекта на родственных вирусах, включая вирус оспы.

Эксперимент с вирусом полиомиелита

3. В 2002 году группе исследователей удалось - используя генетический код полиомиелита - синтезировать его жизнеспособный и патогенный вирус. Информация о генетической последовательности была почерпнута из банка данных, доступного в интерактивном режиме. Генокод был разложен на отдельные сегменты. Затем последовательности этих сегментов были направлены по сети Интернет коммерческим компаниям, занимающимся синтезом ДНК, которые воспроизвели их и препроводили ученым. После этого последние смогли произвести "сборку" разрозненных сегментов к конструированию генома патогена. Данный геном послужил для получения самого патогена. Начатые последующие эксперименты имели целью приспособить этот процесс для реконструкции более крупных вирусов, и вынашивались также планы произвести синтез бактерий. Несмотря на технологические достижения последних четырех лет, пока еще не представляется возможным использовать вышеуказанный метод для воспроизведения любых вирусов.

Эксперименты с вирусом гриппа 1918 года

4. Согласно публикациям 2005 года, двум группам исследователей удалось самостоятельно добиться реконструирования штамма вируса гриппа, вызвавшего пандемию 1918-1919 годов. Сборка данного конкретного патогена была произведена на основе его генетического кода, последовательно "считанного" с проб инфицированных тканей. Как явствует из результатов анализа кодирующей последовательности и различных структурных элементов, этот вирус представлял собой мутировавшую разновидность вируса птичьего гриппа. Были также проведены исследования на предмет установления и описания структурных свойств, определяющих инфекционность данного вируса для человека и его столь высокую смертоносность.

Эксперименты с вирусом птичьего гриппа

5. Накопление все более глубоких знаний относительно вирусов - возбудителей гриппа дало толчок к нынешним усилиям по скорейшему получению штамма вируса, не только являющегося причиной нынешней пандемии среди пернатых, но и способного инфицировать человеческий организм, а также приобрести трансмиссивный характер. Целью данной работы является более четкое уяснение механизма такого изменения природного хозяина среди диких видов и причин пандемического всплеска заболевания среди людей. Согласно сообщениям, рядом лабораторий предпринимаются попытки скрестить гены вируса птичьего гриппа с вирусом гриппа человека.
