

**Совещание государств – участников
Конвенции о запрещении разработки,
производства и накопления запасов
бактериологического (биологического)
и токсинного оружия и об их уничтожении**

2 June 2014
Russian
Original: English

Совещание 2014 года
Женева, 1–5 декабря 2014 года

Совещание экспертов
Женева, 4–8 августа 2014 года
Пункт 6 предварительной повестки дня
**Постоянный пункт повестки дня: обзор достижений в области науки
и технологии, имеющих отношение к Конвенции**

**Достижения в области науки и технологии,
имеющие отношение к Конвенции**

Резюме

Седьмая обзорная Конференция постановила, что межсессионная программа на 2012–2015 годы будет включать постоянный пункт повестки дня, посвященный обзору достижений в области науки и технологии, имеющих отношение к Конвенции. Настоящий документ дополняет и обновляет сведения, представленные в справочно-информационном документе о достижениях в области науки и технологии, подготовленном ГИП к Совещанию экспертов 2013 года (BWC/MSP/2013/MX/INF.1/Rev.1), в справочном документе о достижениях, несущих в себе потенциальные выгоды для Конвенции, который был подготовлен к Совещанию экспертов 2012 года (BWC/MSP/2012/MX/INF.3), и в обзоре достижений во вспомогательных технологиях, который был представлен Совещанию экспертов 2012 года (BWC/MSP/2012/MX/INF.1).

GE.14-03981 (R) 260614 260614



* 1 4 0 3 9 8 1 *

Просьба отправить на вторичную переработку



I. Достижения в области науки и технологии

A. Введение

1. Седьмая обзорная Конференция постановила, что в рамках постоянного пункта повестки дня, касающегося обзора достижений в области науки и технологии, имеющих отношение к Конвенции, государства-участники будут рассматривать:

"a) новые научно-технологические достижения с потенциалом использования в целях, противоречащих положениям Конвенции;

b) новые научно-технологические достижения, которые несут в себе потенциальные выгоды для Конвенции, в том числе такие, которые имеют особое значение для наблюдения, диагностики и смягчения заболеваний;

c) возможные меры для соответствующего укрепления национального потенциала управления рисками в сфере исследований и разработок, связанных с новыми научно-технологическими достижениями, имеющими отношение к Конвенции;

d) добровольные кодексы поведения и другие меры поощрения ответственного поведения ученых, академических кругов и промышленности;

e) просвещение и повышение осведомленности о рисках и выгодах, связанных с науками о жизни и биотехнологией;

f) достижения в научных и технологических аспектах, относящиеся к деятельности многосторонних организаций, таких как ВОЗ, МЭБ, ФАО, МКЗР и ОЗХО;

g) любые другие научно-технологические достижения, имеющие отношение к Конвенции"¹.

2. Седьмая обзорная Конференция также постановила, что "в указанные годы будут рассматриваться следующие тематические научные предметы:

"a) достижения во вспомогательных технологиях, включая высокопроизводительные системы для секвенирования, синтеза и анализа ДНК, биоинформатике и вычислительной технике, а также системной биологии (подлежит рассмотрению в 2012 году);

b) достижения в технологиях для наблюдения, выявления, диагностики и смягчения инфекционных заболеваний и аналогичных явлений, вызываемых токсинами, среди людей, животных и растений (подлежит рассмотрению в 2013 году);

c) достижения в понимании механизмов патогенности, вирулентности, токсикологии, иммунологии и связанных с этим вопросов (подлежит рассмотрению в 2014 году);

d) достижения в технологиях производства, распространения и доставки биологических агентов и токсинов (подлежит рассмотрению в 2015 году)"².

¹ BWC/CONF.VII/7, часть III, пункт 22.

3. В настоящем справочно-информационном документе проводится обзор:
- а) достижения в понимании механизмов патогенности, вирулентности, токсикологии, иммунологии и связанных с этим вопросов;
 - б) достижений, имеющих отношение к борьбе с болезнями, с обновлением представленной в 2013 году (BWC/MSP/2013/MX/Rev.1) и в 2012 году (BWC/MSP/2012/MX/INF.3) справочной информации о достижениях, которые несут в себе потенциальные выгоды для Конвенции;
 - с) достижений во вспомогательных технологиях с обновлением справочной информации, представленной в 2012 году (BWC/MSP/2012/MX/INF.1).

В. Общие тенденции

4. В справочном документе о научных и технологических достижениях, который был составлен ГИП к седьмой обзорной Конференции, выявлено шесть тенденций: конвергенция между дисциплинами; углубление понимания основополагающих принципов и механизмов наук о жизни; смещение фокуса приоритетных областей в коммерческой биотехнологии; расширение географического распределения потенциала; открытость науки; а также средства массовой информации, восприятия и взаимодействие с обществом. В подготовленном ГИП в 2013 году справочном документе по той же теме отмечена седьмая тенденция: расширение использования механизмов сотрудничества в сфере научных исследований³. Все эти тенденции сохраняются по сей день. В дополнение к этому можно отметить, в частности, дальнейший переход от низкомолекулярных препаратов к биотехнологическим продуктам в фармацевтической промышленности⁴; продолжающиеся исследовательские и экспериментальные работы над сотнями новых вакцин и лекарственных средств⁵; и текущие инициативы, нацеленные на обеспечение того, чтобы вакцины и лекарственные средства были доступными для всех, наглядным проявлением чего служит, например, рост рынка биоаналогов, объем которого к 2018 году, согласно оценкам, достигнет 1,95 млрд. долл. США, и дальнейшее расширение Сети производителей вакцин в развивающихся странах⁶.

² BWC/CONF.VII/7, часть III, пункт 23.

³ BWC/MSP/2013/MX/INF.1/Rev.1

⁴ Kevin Grogan, "Tufts report confirms domination of biotech products," PharmaTimes, 14 November 2013, http://www.pharmatimes.com/article/13-11-14/Tufts_report_confirms_domination_of_biotech_products.aspx.

⁵ "Medicines in Development for Vaccines 2013," PhRMA, <http://www.phrma.org/medicines-in-development-for-vaccines-2013>.

Lynne Taylor, "US Biopharma: 452 drugs for rare diseases now in R&D," PharmaTimes, 9 October 2013, http://www.pharmatimes.com/article/13-10-09/US_biopharma_452_drugs_for_rare_diseases_now_in_R_D.aspx.

⁶ Alaric Daerment, "Biosimilars Market to reach \$1.95 billion by 2018, study finds," MedTech, November 25, 2013, <https://www.medtech.org/news/global.aspx?recid=4207>; Sonia Pagliusi et al., "Developing Countries Vaccines Manufacturers Network: Doing good by making high-quality vaccines available to all," Vaccine (18 April 2013), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598479>.

5. Сейчас можно добавить восьмую тенденцию: растущую потребность в неявных знаниях для работы в сфере наук о жизни⁷. Исследователи, пытающиеся реплицировать эксперименты, выражают озабоченность по поводу растущей сложности воспроизведения исследований; эта проблема стала настолько серьезной, что тем, кто желает воспроизвести результаты, полученные в другой лаборатории, сегодня рекомендуется делать это посредством совместной работы⁸. Эта тенденция отчасти подпитывает седьмую тенденцию: формирование механизмов сотрудничества в области исследований в целях составления "комплекса передового оборудования, которого никто не может позволить себе"⁹, а также объединения неявных знаний, требующихся для эффективного использования этих предметов чувствительного оборудования. Влияние неявных знаний в плане безопасности рассматривалось также в контексте синтетической биологии¹⁰ и применительно к режиму, призванному противодействовать угрозе, создаваемой биологическим оружием¹¹.

II. Достижения в понимании механизмов болезни, включая механизмы патогенности, вирулентности, токсикологии и иммунологии

A. Трансмиссивность

6. Получено более четкое представление о характере мутаций, необходимых для того, чтобы некоторые возбудители болезней обрели способность распространяться по воздуху, иногда без потери патогенности. Это достигнуто отчасти за счет спорных исследований, связанных с получением новых функций. Внимания заслуживают:

- два исследования, проведенные в 2013 году, в ходе которых была получена серия гибридов вирусов птичьего гриппа H5N1 и H1N1, способных распространяться воздушно-капельным путем. Исследовательские группы использовали методику, аналогичную той, которая была указана в опубликованных в 2013 году документах, посвященных H5N1, но применяли высокопроизводительные подходы, такие как направленная эволюция¹²;

⁷ В настоящем документе термин "неявные знания" используется для обозначения знаний, полученных на основе собственного опыта, в отличие от знаний, почерпнутых из письменных источников и в рамках других форм пассивного обучения.

⁸ Mina Bissell, "Reproducibility: The Risks of the Replication Drive," *Nature*, Vol. 503 (20 November 2013): 333-334, <http://www.nature.com/news/reproducibility-the-risks-of-the-replication-drive-1.14184>.

⁹ Ewen Callaway, "Structural biologists share their toys," *Nature*, Vol. 483 (1 March 2012): 15-16, <http://www.nature.com/news/structural-biologists-share-their-toys-1.10122>.

¹⁰ Catherine Jefferson et al, "Synthetic Biology and Biosecurity: How scared should we be?", Kings College London, May 2014, [http://www.kcl.ac.uk/sspp/departments/sshm/research/Research-Labs/CSynBI@KCL-PDFs/Jefferson-et-al-\(2014\)-Synthetic-Biology-and-Biosecurity.pdf](http://www.kcl.ac.uk/sspp/departments/sshm/research/Research-Labs/CSynBI@KCL-PDFs/Jefferson-et-al-(2014)-Synthetic-Biology-and-Biosecurity.pdf)

¹¹ James Revill and Catherine Jefferson, "Tacit knowledge and the biological weapons regime", *Science and Public Policy*, 2013, pp1-14, <http://spp.oxfordjournals.org/content/early/2013/12/11/scipol.sct090.abstract>

¹² Robert Roos, "Study: Lab-made H5N1-H1N1 viruses spread in guinea pigs," University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, 2 May 2013,

- объявление коллектива ведущих исследователей о намерении предпринять исследование, связанное с получением новых функций, по вирусам птичьего гриппа H7N9. Авторы выявили и обсудили этические вопросы, возникающие в связи с их планируемыми работами, до проведения исследования; и¹³
- работа, проделанная в 2014 году, в ходе которой исследовательская группа провела исследование, связанное с получением новых функций, в отношении вируса птичьего гриппа H7N1 и смогли показать, что это вирус способен распространяться среди хорьков (млекопитающих) без потери вирулентности¹⁴.

В. Патогенность и вирулентность

7. Имеются новые данные и аналитические материалы по ингаляционным формам болезней, вызываемых патогенами, которые могут иметь отношение к Конвенции, в том числе: новая гипотеза относительно причин высокой летальности ингаляционной формы сибирской язвы¹⁵; и более подробное представление о первичной легочной чуме¹⁶.

8. Расширяется объем знаний о вирулентности и патогенности возбудителей болезней, присущей конкретным штаммам, в том числе: почему некоторые штаммы вирусов гриппа обладают большей, чем другие, способностью к размножению в легочной ткани человека¹⁷; обнаружение плазмид, определяющих вирулентность, в некоторых штаммах нетифоидных сальмонелл¹⁸; и как разли-

<http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2013/05/study-lab-made-h5n1-h1n1-viruses-spread-guinea-pigs>;

Ying Zhang et al., "H5N1 Hybrid Viruses Bearing 2009/H1N1 Virus Genes Transmit in Guinea Pigs by Respiratory Droplet," *Science*, Vol. 340, no. 6139 (21 June 2013): 1459-1463, <http://www.sciencemag.org/content/340/6139/1459.abstract>;

Wei Zhang et al., "An Airborne Transmissible Avian Influenza H5 Hemagglutinin Seen at the Atomic Level," *Science*, Vol. 340, no. 6139 (21 June 2013): 1463-1467, <http://www.sciencemag.org/content/340/6139/1463.abstract>.

¹³ Ron A. M. Fouchier, Yoshihiro Kawaoka, et al., "Avian Flu: Gain-of-function experiments on H7N9," *Nature* Vol. 500 (8 August 2013): 150-151, <http://www.nature.com/nature/journal/v500/n7461/full/500150a.html>.

¹⁴ Troy C. Sutton et al., "Airborne Transmission of Highly Pathogenic H7N1 Influenza in Ferrets," *Journal of Virology* (2 April 2014), <http://jvi.asm.org/content/early/2014/03/27/JVI.02765-13.abstract>

¹⁵ Kenneth Mark Coggeshall et al., "The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalation anthrax," *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Vol 17, no. 7 (17 July 2013): 914-920, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742651>.

¹⁶ Roger D. Pechous et al., "Early Host Cell Targets of *Yersinia pestis* during Primary Pneumonic Plague" *PLOS Pathogens* (3 October 2013), <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003679>.

¹⁷ Jessica Knepper et al., "The Novel Human Influenza A(H7N9) Virus is Naturally Adapted to Efficient Growth in Human Lung Tissue," *mBio*, Vol. 4, no. 5 (8 October 2013), <http://mbio.asm.org/content/4/5/e00601-13.abstract>.

¹⁸ Christina Bronowski et al., "Genomic Characterisation of Invasive Non-Typhoidal *Salmonella enterica* Subspecies *enterica* Serovar *Bovismorbificans* Isolates from Malawi," *PLOS Neglected Tropical Diseases* (14 November 2013), <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002557>.

чия между штаммами приводят к различным природным иммунным реакциям, что в свою очередь влияет на показатели летальности¹⁹.

9. Имеются достижения в понимании механизмов взаимодействия между растениями и патогенами, включая структуру и функции белков, определяющих вирулентность²⁰.

10. Достигнуто более четкое понимание роли некоторых цитокинов, которые представляют собой небольшие белки, участвующие в межклеточной передаче сигнала в ходе заболеваний; например, обнаружена цитокинная ответная реакция у пациентов, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09²¹.

11. Достигнут определенный прогресс в уяснении того, как бактерии и вирусы обманывают или блокируют механизмы организма-хозяина для регулирования своего собственного распространения²², например по бактериям *Streptococcus pyogenes*²³.

С. Токсикология

12. В 2013 году, более чем через 40 лет после открытия последнего серотипа ботулинического токсина, был обнаружен его новый серотип – тип H²⁴. На сегодняшний день известно восемь серотипов этого токсина. Генетическая после-

¹⁹ Jian Wu et al., “Strain-specific innate immune signaling pathways determine malaria parasitemia dynamics and host mortality,” *PNAS*, Vol. 111, no. 4 (28 January 2014): E511-20, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474800>.

²⁰ Lennart Wirthmueller et al., “On the front line: structural insights into plant-pathogen interactions,” *Nature Reviews Microbiology*, Vol.11, no.11 (November 2013): 761-776, <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v11/n11/full/nrmicro3118.html>.

²¹ A. Bradley-Steward et al., “Cytokine responses in patients with mild or severe influenza A(H1N1) pdm09,” *The Journal of Clinical Virology*, Vol. 58, no. 1 (September 2013): 100-107, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790455>.

²² Vanderbilt University Medical Center, Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, “Microbial Pathogenesis and Host Interactions Journal Club,” 2 May 2014, <http://www.mc.vanderbilt.edu/root/vumc.php?site=vmcpathology&doc=35941> ;

²³ Moshe Baruch et al., “An Extracellular Bacterial Pathogen Modulates Host Metabolism to Regulate Its Own Sensing and Proliferation,” *Cell*, Vol. 156, no. 1-2 (19 January 2014): 97-108, <http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674%2813%2901539-0>.

²⁴ Два изначальных документа:

Jason R. Barash, Stephen S. Arnon, “A Novel Strain of *Clostridium botulinum* That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins,” *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 209, no. 2 (7 October 2013): 183-191, <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/07/infdis.jit449.short>.

Nir Dover et al., “Molecular Characterization of a Novel Botulinum Neurotoxin Type H Gene,” *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 209, no. 2 (7 October 2013): 192-202, <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/2/192>.

Опубликовано также несколько дискуссионных документов:

David C. Hooper, Martin S. Hirsch, “Novel *Clostridium botulinum* Toxin and Dual Use Research of Concern Issues,” *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 209, no. 2 (7 October 2013): 167, <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/2/167>;

Michel R. Popoff, “Botulinum Neurotoxins: More and More Diverse and Fascinating Toxic Proteins,” *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 209, no. 2 (7 October 2013): 168-169, <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/2/168>;

David A. Relman, “Inconvenient Truths” in the Pursuit of Scientific Knowledge and Public Health,” *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 209, No. 2 (7 October 2013): 170-172, http://cisac.stanford.edu/publications/inconvenient_truths_in_the_pursuit_of_scientific_knowledge_and_public_health/.

довательность была добровольно засекречена исследователями, по крайней мере, до тех пор, пока не будет разработан антитоксин.

13. Расширен объем знаний по рицину, в том числе: имеется работа по нейтрализующим моноклональным антителам для рицина с потенциалом использования в вакцинах²⁵; и составлена карта генетического взаимодействия рицина с потенциалом использования в терапевтических целях²⁶.

14. Благодаря геномному секвенированию токсинов получены новые сведения об их эволюции; например, посредством этого метода была проанализирована динамическая эволюция токсина яда кобры с учетом взаимодействия хищник–жертва²⁷.

15. Предпринимались усилия для повышения эффективности тестирования токсичности химических веществ, в том числе на основе использования живых человеческих тканей, полученных посредством трехмерного биопринтинга²⁸.

D. Резистентность

16. Имеются подвижки в идентификации генов устойчивости, в идентификации мутаций, которые приводят к появлению этих генов устойчивости, и в уяснении того, влияют ли мутации, ведущие к развитию резистентности, на репликацию и патогенность. К числу примеров относятся: идентификация генов устойчивости к малярии у одного из видов комаров²⁹; частичная идентификация мутаций вируса H1N1, порождающих резистентность к "Тамифлю"³⁰; и выявление того, что усиление резистентности вируса H7N9 к осельтамивиру возможно без существенного изменения его вирулентности и патогенности³¹.

²⁵ Anastasiya Yermakova, David J. Vance, Nicholas J. Mantis, "Sub-Domains of Ricin's B Subunit as Targets of Toxin Neutralizing and Non-Neutralizing Monoclonal Antibodies," *PLoS One*, Vol. 7, no. 9 (September 11, 2012), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984492>.

²⁶ Bassick MC et al., "A systematic mammalian genetic interaction map reveals pathways underlying ricin susceptibility," *Cell*, Vol. 152, no. 4 (8 February 2013): 909-922, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394947>.

²⁷ Freek J. Vonk et al., "The king cobra genome reveals dynamic gene evolution and adaptation in the snake venom system," *PNAS* (22 October 2013) <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/27/1314702110.abstract>.

²⁸ Signe Brewster, "NIH partners with Organovo to test new drugs on 3D printed living tissue," GIGAOM, January 14, 2014, <https://gigaom.com/2014/01/14/nih-partners-with-organovo-to-test-new-drugs-on-3d-printed-living-tissue/>; Matthew D. Segall, Chris Barber, "Addressing Toxicity Risk when Designing and Selecting Compounds in Early Drug Discovery," *Drug Discovery Today* (19 January 2014), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451294>.

²⁹ Jun Li et al., "Genome-block expression-assisted association studies discover malaria resistance genes in *Anopheles gambiae*," *PNAS* (11 November 2013), <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/27/1321024110.short?rss=1>.

³⁰ Nicholas Renzette, "Evolution of the Influenza A Virus Genome during Development of Oseltamivir Resistance *In Vitro*," *Journal of Virology*, Vol. 88, no. 1 (October 2013): 272-281, <http://jvi.asm.org/content/88/1/272>.

³¹ Rong Hai et al., "Influenza A(H7N9) virus gains neuramidinase inhibitor resistance without loss of in vivo virulence or transmissibility," *Nature Communications*, Vol. 4 (June 23, 2013), <http://www.nature.com/ncomms/2013/131210/ncomms3854/full/ncomms3854.html>.

Е. Иммунология и обход ответной реакции организма-хозяина

17. Достигнут прогресс в выявлении механизмов обхода реакции иммунной системы, используемых рядом патогенов, включая: механизмы, которые используют структурные мотивы РНК³²; роль, которую играют в обходе ответной реакции поверхностные структуры флавивирусов³³; и новая гипотеза, согласно которой в ингаляционных формах сибирской язвы токсин *B. anthracis* в основном помогает обходить ответную реакцию организма-хозяина³⁴.

18. Имеется прогресс и в понимании динамики патоген-реакция организма-хозяина, в том числе: уяснение взаимодействия между *Mycobacterium tuberculosis* и макрофагом хозяина³⁵; лучшее понимание природы микроРНК и их роли в противомикробной защите организма-хозяина³⁶; и все большее признание важной роли микроРНК в регулировании противомикробной защиты³⁷.

19. Продолжается изучение устойчивости иммунной реакции человека на возбудителя болезни, включая изучение устойчивых иммунных реакций после инфицирования вирусом Эбола³⁸.

20. Найден "общий" белок, связывающий антитела, который может использоваться определенными бактериями для обхода иммунной реакции организма-хозяина³⁹. Белок способен связываться с широким набором антител, блокируя их функционирование. Ранее белки, связывающие антитела, отличались высокой специфичностью для одного определенного антитела. Исследования по вопросам потенциального применения, в том числе в новых методах антибактериальной терапии, продолжаются.

³² Jennifer L. Hyde et al., "A Viral RNA Structural Element Alters Host Recognition of Nonself RNA," *Science*, Vol. 343, no. 6172 (February 14, 2014): 783-787, <http://www.sciencemag.org/content/343/6172/783.abstract>.

³³ David L. Akey, "Flavivirus NS1 Structures Reveal Surfaces for Associations with Membranes and the Immune System," *Science*, Vol. 343, no. 6173 (21 February 2014): 881-885, <http://www.sciencemag.org/content/343/6173/881.abstract>.

³⁴ Kenneth Mark Coggeshall et al., "The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalation anthrax," *The Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Vol. 17, no. 7 (July 2013): 914-920, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742651>.

³⁵ Manikuntala Kundu, Joyoti Basu, "Mycobacterium tuberculosis and the host macrophage: maintaining homeostasis or battling for survival?" *Current Science*, Vol. 105, no. 5 (September 2013): 617, <http://connection.ebscohost.com/c/articles/90546356/mycobacterium-tuberculosis-host-macrophage-maintaining-homeostasis-battling-survival>.

³⁶ Katherine J. Siddle et al., "A Genomic Portrait of the Genetic Architecture and Regulatory Impact of microRNA expression in response to infection," *Genome Research* (2014), <http://genome.cshlp.org/content/early/2014/01/30/gr.161471.113>.

³⁷ Cristel Archambaud et al., "The Intestinal Microbiota Interferes with the microRNA Response upon Oral *Listeria* Infection," *mBio*, Vol. 4, no. 6 (10 December 2013), <http://mbio.asm.org/content/4/6/e00707-13>.

³⁸ Ariel Sobarzo et al., "Persistent Immune Responses after Ebola Virus Infection," *The New England Journal of Medicine*, Vol. 369 (2013): 492-493, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1300266>.

³⁹ The Scripps Research Institute, "The Ultimate Decoy: Scientist Find Unique Protein that Misdirects Immune System," *News & Views*, Vol. 14, Issue 7 (3 March 2014), www.scripps.edu/newsandviews/e_20140303/lerner.html; Rajesh K. Grover et al., "A Structurally Distinct Human *Mycoplasma* Protein that Generically Blocks Antigen-Antibody Union," *Science*, 343, no. 6171 (7 February 2014): 656-661, <http://www.sciencemag.org/content/343/6171/656/suppl/DC1>.

Е. Пути эволюции и распространения патогенов

21. Достижения в области вспомогательных технологий, таких как секвенирование генома, продолжают давать ценную информацию по ряду патогенов. К числу примеров новых результатов относится разработка гипотезы, объясняющей эволюцию вируса Эбола на основе анализа 27 штаммов вируса Эбола от его 5 видов⁴⁰; дополнительные свидетельства того, что летучие мыши являются естественным резервуаром для вирусов Эбола и Марбург, которые получены на основе исследований полных последовательностей вирусного генома по четырем вспышкам вирусных геморрагических лихорадок⁴¹; и сделанное на основе геномного анализа заключение о том, что штамм *Y. pestis*, ответственный за первую известную пандемию чумы человека, открывает новый раздел в филогенезе *Y. pestis*⁴².

22. Достигнут дальнейший прогресс в углублении понимания природы гриппа, в частности его способности к мутации, включая: сведения о рекомбинациях между штаммами H7N9 и H9N2⁴³; и определение фактических позиций замещения в штаммах H3N2, что говорит о том, что мутации H3N2 более предсказуемы, чем это предполагалось⁴⁴.

III. Достижения во вспомогательных технологиях

А. Определение характеристик биологических систем и сетей

23. Продолжает снижаться стоимость секвенирования ДНК: если в октябре 2013 года цена секвенирования генома составляла чуть более 5 000 долл. США, то в январе 2014 года она упала до уровня 4 000 долл. США⁴⁵. Неуклонно снижается и стоимость картирования генов человека⁴⁶.

⁴⁰ Y. H. Li, S. P. Chen, "Evolutionary History of Ebola Virus," *Epidemiology and Infection*, Vol. 142, no. 6 (June 2014): 1138-1145, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040779>.

⁴¹ C.G. Albarino, "Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012," *Virology*, Vol. 442, no. 2 (1 August 2013): 97-100, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213002237>.

⁴² David M. Wagner et al., "Yersinia pestis and the Plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis," *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 14, no. 4 (April 2014): 319-326, <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2813%2970323-2/abstract>.

⁴³ Z. Meng et al., "Possible Pandemic Threat From New Reassortment of Influenza A(H7N9) Virus in China," *Eurosurveillance* 19, no. 6 (February 2014).

⁴⁴ Björn F. Koel et al., "Substitutions Near the Receptor Binding Site Determine Major Antigenic Change During Influenza Virus Evolution", *Science*, Vol. 342, no. 6161 (22 November 2013): 976-979, <https://www.sciencemag.org/content/342/6161/976.abstract>.

⁴⁵ National Human Genome Research Institute, "DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)," 8 April 2014, <http://www.genome.gov/27541954>.

⁴⁶ Ashlee Vance, "Human Gene Mapping Price to Drop to \$1,000, Illumina Says," *Bloomberg*, 15 January 2014, <http://www.bloomberg.com/news/2014-01-15/human-gene-mapping-price-to-drop-to-1-000-illumina-says.html>.

24. Достижения в секвенировании генов также говорят о важности некодирующего регулирующего контроля; например, достигнут прогресс в картировании эпигенетической основы сложных признаков⁴⁷.

25. Продолжается развитие технологий и новых методов в сфере протеомики (изучение всех белков в организме). Например, имеется прогресс в ускоренном определении биологических функций протеома на основе применения технологии расширенного протеомного анализа – Proteomics Expansion Pipeline (PEP)⁴⁸; и новый метод, именуемый жидкостная хроматография – масс-спектрометрия (ЖХ-МС) на основе изоэлектрического фокусирования с высоким разрешением (ИЭФВР), обеспечивает более глубокий охват протеома и объективность протеомного анализа, что позволяет идентифицировать ранее неизвестные локусы, кодирующие белки⁴⁹.

26. Достижения в метаболомике (изучение всех биохимических процессов или метаболизма в организме) потенциально могут применяться в следственной микробиологической экспертизе. Например, уникальные метаболические процессы, присущие конкретным штаммам, все чаще могут быть соотнесены с конкретными экологическими нишами, что позволяет точнее определять происхождение патогена⁵⁰.

27. Создана система картирования генетических взаимодействий среди млекопитающих. Методика основана на комбинаторной РНК-интерференции и позволяет проследивать пути генетической эволюции различных фенотипов⁵¹.

28. Продолжают совершенствоваться экспериментально-вычислительные методы составления сетевых моделей ответной реакции клеток на раздражения⁵². Эти модели могут использоваться, например, для оценки воздействия лекарств на конкретные клеточные линии.

⁴⁷ Sandra Cortijo et al., “Mapping the Epigenetic Basis of Complex Traits,” *Science*, Vol. 343, no. 6175 (7 March 2014): 1145-1148, <https://www.sciencemag.org/content/343/6175/1145.abstract>.

⁴⁸ Xing Wang, Michael Davies, David Wang, “New Tool Facilitates Functional Proteomics: PEP Technology Can Also Be Used to Speed Protein Purification,” *Genetic Engineering & Biotechnology News*, Vol. 34, no. 3 (1 February 2014), <http://www.genengnews.com/gen-articles/new-tool-facilitates-functional-proteomics/5126/>.

⁴⁹ Rui M M Branca et al., “HiRIEF LC-MS enables deep proteome coverage and unbiased proteogenomics,” *Nature Methods*, Vol. 11 (2014): 59-62, <http://www.nature.com/nmeth/journal/v11/n1/full/nmeth.2732.html>.

⁵⁰ Jonathan M. Monk et al., “Genome-scale metabolic reconstructions of multiple *Escherichia coli* strains highlight strain-specific adaptations to nutritional environments,” *PNAS*, (25 November 2013), <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/20/1307797110.abstract>.

⁵¹ Bassick MC et al., “A systematic mammalian genetic interaction map reveals pathways underlying ricin susceptibility,” *Cell*, Vol. 154, no. 4 (14 February 2013): 909-922, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394947>.

⁵² Evan J. Molinelli et al., “Perturbation Biology: Inferring Signaling Networks in Cellular Systems,” *PLOS Computational Biology* (19 December 2013), <http://www.ploscompbiol.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pcbi.1003290>.

В. Инженерия биологических систем и сетей

29. Сейчас можно создавать организмы с расширенным генетическим алфавитом⁵³, т.е. имеется возможность добавлять новые искусственные пары оснований, расширяющие стандартный двухпарный генетический алфавит (А-Т и G-С) в ДНК.

30. Сегодня появляется все больше возможностей для использования манипуляции ДНК и модификации генных цепей в клетках млекопитающих, в частности посредством использования системы CRISPER-Cas9. Например, на основе этого метода были выведены генетически модифицированные обезьяны⁵⁴.

31. Все шире используется возможность генетической модификации насекомых; например, в попытке борьбы с лихорадкой денге в Бразилии было санкционировано использование генетически модифицированных комаров⁵⁵.

32. Удалось синтезировать эукариотическую хромосому⁵⁶. Продолжаются работы по синтезированию полного генома дрожжей, которые ведутся межконтинентальной исследовательской группой.

33. Расширены возможности для разработки и применения биологических каркасов. Например, имеется новое понимание схем роста бактерий, которое может использоваться в создании синтетических генных цепей для биологических каркасов⁵⁷.

34. В настоящее время имеется возможность "писать" мембраны на графеновых поверхностях посредством липидной перьевой нанолитографии, что может применяться в создании биосенсоров⁵⁸.

35. Сегодня хорошо известна возможность "перепрограммировать" цитотоксические Т-лимфоциты, например, конкретно на раковые клетки или ВИЧ⁵⁹. Соответствующие исследования открывают новые пути для лечения болезней⁶⁰.

⁵³ Denis A. Malyshev et al., "A Semi-synthetic Organism with an Expanded Genetic Alphabet," *Nature*, Vol. 509 (15 May 2014): 385-388, <http://www.nature.com/nature/journal/v509/n7500/full/nature13314.html>.

⁵⁴ Yuyu Niu et al., "Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated gene Targeting in One-Cell Embryos," *Cell*, Vol. 156, no. 4 (13 February 2014): 836-843, <http://www.cell.com/abstract/S0092-8674%2814%2900079-8>.

⁵⁵ "Brazil approves use of genetically modified mosquitoes," *New Scientist*, 23 April 2014, <http://www.newscientist.com/article/dn25457-brazil-approves-use-of-genetically-modified-mosquitoes.html#.U3Cgclfokak..>

⁵⁶ Narayana Annaluru et al., "Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome," *Science*, Vol. 344, no. 6179 (April 4, 2014): 55-58, <http://www.sciencemag.org/content/344/6179/55.abstract> ; Elizabeth Pennisi, "Building the Ultimate Yeast Genome," *Science*, Vol. 343, no. 6178 (28 March 2014): 1426-1429, <https://www.sciencemag.org/content/343/6178/1426.summary>.

⁵⁷ Stephen Payne et al., "Temporal control of self-organized pattern formation without morphogen gradients in bacteria," *Molecular System Biology*, (8 October 2013), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104480>.

⁵⁸ Michael Hirtz et al., "Multiplexed biomimetic lipid membranes on graphene by dip-pen nanolithography," *Nature Communications*, Vol. 4, (10 September 2013), <http://www.nature.com/ncomms/2013/131010/ncomms3591/full/ncomms3591.html>.

⁵⁹ Raul Vizcardo et al., "Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPS cells derived from mature CD8+ T cells," *Cell Stem Cell*, Vol. 12, no. 1 (3 January 2013): 31-36, <http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909%2812%2900711-4> ; Nishimura T. et al., "Generation of rejuvenated antigen-specific T cells by reprogramming

36. Имеется прогресс в достижении большей эффективности в управлении процессами производства. Например, достигнуто лучшее понимание характера распространения шума, что может вызывать значительные вариации в экспрессии генов и фенотипе в генетически идентичных клетках, подвергнутых воздействию одних и тех же факторов внешней среды⁶¹. Это может найти применение в работе над вопросами шума в синтетических цепях.

37. Помимо достижений в лабораторной исследовательской деятельности, имеются также достижения в развитии программного обеспечения, используемого для целей прогнозирования и планирования, в том числе: составление эффективных схем молекул РНК в рамках успешного проекта с массовым участием и экспертным сопровождением⁶²; и прогресс в применении вычислительных методов составления ферментов⁶³.

С. Сбор и обработка биологической информации

38. Все большее значение приобретает разработка усовершенствованных вспомогательных алгоритмов для сбора и обработки биологической информации и метаданных. Например, скорость секвенирования зачастую ограничивают алгоритмы секвенирования ДНК, а не само устройство⁶⁴. Анализ метаданных, построенный на использовании соответствующего программного обеспечения для сканирования научной литературы и составления прогнозов на ее основе, успешно позволяет обрабатывать все более обширный мировой объем научных материалов биологического профиля⁶⁵.

39. Достигнуты успехи в моделировании и прогнозировании последствий избыточной экспрессии генов. Этот подход используется как в исследованиях для определения функций генов, так и в биотехнологии для повышения производительности⁶⁶.

to pluripotency and redifferentiation," *Cell Stem Cell*, Vol. 12, no. 1 (3 January 2013): 114-126, <http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909%2812%2900636-4>.

⁶⁰ "Revolutionary techniques Could help harness patients' own immune cells to fight disease," *ScienceNewsline*, 3 January 2013, <http://www.sciencenewsline.com/articles/2013010320520009.html>.

⁶¹ Tsukasa Kouno et al., "Temporal dynamics and transcriptional control using single-cell gene expression analysis," *Genome Biology*, Vol. 14, no. 10 (24 October 2013), <http://genomebiology.com/2013/14/10/R118>.

⁶² Jeehyung Lee et al., "RNA design rules from a massive open laboratory," *PNAS* (27 January 2014), <<http://www.pnas.org/content/early/2014/01/23/1313039111.abstract>>.

⁶³ Gert Kiss et al., "Computational enzyme design," *Angewandte Chemie*, Vol. 52, no. 22 (25 March 2013): 5700-5725, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201204077/abstract>.

⁶⁴ Michael C. Schatz, Ben Langmead, "The DNA Data Deluge," *IEEE Spectrum*, 27 June 2013, <http://spectrum.ieee.org/biomedical/devices/the-dna-data-deluge>.

⁶⁵ Tom Simonite, "Software Mines Science Papers to Make New Discoveries," *MIT Technology Review*, 25 November 2013, <http://www.technologyreview.com/news/520461/software-mines-science-papers-to-make-new-discoveries/>.

⁶⁶ Allon Wagner et al., "Computational evaluation of cellular metabolic costs successfully predicts genes whose expression is deleterious," *PNAS* (29 June 2013), <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/05/1312361110>.

40. Сохраняется интерес к улучшению возможностей преобразования биологического материала в данные и обратно⁶⁷. Идея заключается в следующем: организм (или часть организма) секвенируется в одном месте, данные секвенирования передаются в электронном виде в другое место, и затем эти данные используются для воссоздания организма. Недавно опубликована работа с описанием платформы, которая может быть использована таким образом для составления вакцин⁶⁸.

D. Общие вспомогательные технологии

41. Достигнуто более четкое понимание динамики генома в ходе эволюции, в частности в вопросе о том, каким образом скорость и характер генотипических изменений соотносятся с фенотипическими изменениями⁶⁹.

42. Имеются достижения в возможностях разделения микробных ДНК и ДНК организма-хозяина, что позволит усовершенствовать базы данных по микробным геномам и добиться лучшего понимания того, как они связаны с функциями организма⁷⁰.

43. Продолжает совершенствоваться система CRISPER-Cas9, что ведет к расширению возможностей редактирования генома на основе: лучшего понимания свойств семейства ферментов Cas9⁷¹; и использования новых направляющих РНК для системы⁷².

IV. Борьба с болезнями и токсинами

A. Обнаружение

44. Достигнут дальнейший прогресс в области обнаружения токсинов, включая: повышение гарантий качества для обнаружения биологических токсинов⁷³;

⁶⁷ Andrew Pollack, "Developing a Fax Machine to Copy Life on Mars," *The New York Times*, 17 November 2013, http://www.nytimes.com/2013/11/18/science/developing-a-fax-machine-to-copy-life-on-mars.html?_r=0.

⁶⁸ Philip Dormitzer et al., "Synthetic generation of influenza vaccine virus for rapid response to pandemics," *Science Translational Medicine*, Vol.5 iss.185 (15 May 2013): 1-12, <http://stm.sciencemag.org/content/5/185/185ra68.full.pdf>

⁶⁹ Jeffrey E. Barrick, Richard E. Lenski, "Genome Dynamics during Experimental Evolution," *Nature Reviews Genetics*, Vol. 14 (29 October 2013): 827-839, <http://www.nature.com/nrg/journal/v14/n12/full/nrg3564.html>.

⁷⁰ Fiona Stewart et al., "Selective Enrichment of Microbial DNA: Separation by Differential Methylation Density Reduces Whole Microbiome DNA Sequencing Cost," *Genetic Engineering & Biotechnology News*, Vol. 34, no. 3 (1 February 2014), <http://www.genengnews.com/keywordsandtools/print/1/33754/>.

⁷¹ Martin Jinek, "Structures of Cas9 Endonucleases Reveal RNA-Mediated Conformational Activation," *Science*, Vol. 343, no. 6176 (14 March 2014), <http://www.sciencemag.org/content/343/6176/1247997.abstract>.

⁷² Yanfang Fu et al., "Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs," *Nature Biotechnology*, Vol. 32 (2014): 279-284, <http://www.nature.com/nbt/journal/v32/n3/full/nbt.2808.html>.

⁷³ Establishment of Quality Assurance for the Detection of Biological Toxins of Potential Bioterrorism Risk, <http://equatox.net/>

создание биочипов, способных обнаруживать несколько различных токсинов⁷⁴; прогресс в разработке средств обнаружения рицина⁷⁵; прогресс в разработке методики обнаружения сакситоксина без использования антител или животных⁷⁶; и получение биосенсора для обнаружения паралитических токсинов моллюсков в морских водорослях⁷⁷.

45. Достигнут прогресс в развитии технологии одновременного фингерпринтинга нескольких бактерий, частично за счет применения нанотехнологий и фотоники. Например, разработана система для обнаружения возбудителей менингита, которая построена на том, что в пробу вводятся наночастицы серебра, затем она подвергается воздействию лазерного луча, и по изменению длины волны производится идентификация бактерий⁷⁸.

46. Продолжает набирать темпы анализ проб ДНК, открывающий многочисленные возможности применения в области обнаружения⁷⁹.

В. Предупреждение и профилактика

47. Продолжает развиваться методика генной инженерии живых вакцин⁸⁰.

48. В настоящее время в стадии разработки находится широкий набор вакцин, основанных на ряде инновационных методов. Например, имеются: попытки создания бивалентных вакцин на основе антител, например вакцины двойно-

⁷⁴ Christopher Pöhlmann, Thomas Elßner, "Fully-Automated Electrochemical Biochip Platform for Rapid, Simultaneous and Sensitive Bioagent Detection," <http://www.foi.se/Global/V%C3%A5ra%20tj%C3%A4nster/Konferenser%20och%20seminarier/CBW%20symposium/Proceedings/Elssner.pdf>.

⁷⁵ Anderson GP et al., "Single domain antibody-quantum dot conjugates for ricin detection by both fluoroimmunoassay and surface plasmon resonance," *Analytica Chimica Acta*, Vol. 786 (5 July 2013): 132-138,

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267013006594> ;

Huebner M et al., "A Glyco-chip for the Detection of Ricin by an Automated Chemiluminescence Read-out System," *Analytical Sciences*, Vol. 29, no. 4 (2013): 461-466.

⁷⁶ Sara M. Handy et al., "First report of the use of a saxitoxin-protein conjugate to develop a DNA aptamer to a small molecule toxin," *Toxicon*, Vol. 61 (January 2013): 30-37.

⁷⁷ Julie P. Meneely et al., "Development and validation of an ultrasensitive fluorescence planar waveguide biosensor for the detection of paralytic shellfish toxins in marine algae," *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 41 (15 March 2013): 691-697.

⁷⁸ "Lasers used in Meningitis Tests by Strathclyde University Scientists," *BBC News*, 12 February 2014, <http://www.bbc.com/news/uk-scotland-glasgow-west-26146806>. Kirsten Gracie et al., "Simultaneous detection and quantification of three bacterial meningitis pathogens by SERs," *Chemical Science*, Vol.5 (2014): 1030-1040, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2014/SC/c3sc52875h#!divAbstract>

⁷⁹ DARPA \$1 million challenge: "Identify Organisms from a Stream of DNA Sequences," *Innocentive*, <https://www.innocentive.com/ar/challenge/9933138>; "DTRA-WMD Announces \$1 Million Algorithm Challenge," *PRWeb*, 13 December 2012, <http://www.prweb.com/releases/dtra/algorithm/prweb10233480.htm>.

⁸⁰ James E. Galen, Roy Curtiss 3rd, "The Delicate Balance in Genetically Engineering Live Vaccines," *Vaccine* (December 23, 2013), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370705>.

го действия против вируса Эбола и вируса бешенства⁸¹; и попытки создания общей вакцины против вирусов гриппа H1⁸².

49. Наконец, проведено инновационное исследование по вопросу о том, как архитектурные характеристики здания влияют на колонии бактерий⁸³. Помимо обширных возможностей практического использования в области общественного здравоохранения и биобезопасности, его результаты обладают потенциалом применения для целей обеспечения безопасности в проектировании зданий, с тем чтобы сделать их более стойкими к поражению и облегчить процедуры де-контаминации.

С. Лечение

50. Антитела также используются для целей терапии; например, имеется прогресс в разработке средств борьбы с вирусом Эбола на основе антител, которые могут быть эффективными после появления симптомов⁸⁴.

51. Имеется также прогресс в использовании биофарминга; например, вышеупомянутый экспериментальный препарат на основе антител против лихорадки Эбола получен из генетически модифицированного табака.

52. Появляются все новые лекарственные препараты на основе использования мРНК⁸⁵. Следует надеяться, что эта методика ускорит разработку и производство препаратов для лечения редких болезней⁸⁶.

53. Все чаще используются глубоководные морские экосистемы, способные давать новые источники химических веществ для терапевтических целей; например, разработан потенциальный антибиотик против сибирской язвы на основе продукта, вырабатываемого морским микроорганизмом⁸⁷.

⁸¹ Joseph E. Blaney, "Antibody Quality and Protection from Lethal Ebola Virus Challenge in Nonhuman Primates Immunized with Rabies Virus Based Bivalent Vaccine," *PLOS Pathogens* (May 30, 2013),

<http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003389>.

⁸² Florian Kramer et al., "Assessment of influenza virus hemagglutinin stalk-based immunity in ferrets," *Journal of Virology*, Vol. 88, no. 6 (January 8, 2014): 3432-3442, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403585>.

⁸³ Steven W. Kembel et al., "Architectural Design Derives the Biogeography of Indoor Bacterial Communities," *PLOS ONE* (January 29, 2014), <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0087093>.

⁸⁴ James Pettitt et al., "Therapeutic Intervention of Ebola Virus Infection in Rhesus Macaques with the MB-003 Monoclonal Antibody Cocktail," *Science Translational Medicine*, Vol. 5, no. 199 (21 August 2013): 199ra133, <http://stm.sciencemag.org/content/5/199/199ra133>.

⁸⁵ Дополнительную информацию по таким подходам см.: R. Scott McIvor, "Therapeutic Delivery of mRNA: The Medium Is the Message," *Molecular Therapy*, Vol. 19, no. 5 (2011): 822-823, <http://www.nature.com/mt/journal/v19/n5/full/mt201167a.html>.

⁸⁶ "Alexion, Moderna to Develop Rare Disease-Fighting mRNA Therapeutics," *GEN*, 13 January 2014, <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/alexion-moderna-to-develop-rare-disease-fighting-mrna-therapeutics/81249355/>.

⁸⁷ Kyoung Hwa Jang et al., "Anthracimycin, a Potent Anthrax Antibiotic from a Marine-Derived Actinomycete," *Angewandte Chemie*, Vol. 52, no. 30 (22 July 2013): 7822-7824, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201302749/abstract>.