

Э. М. Муртазина, Р. В. Батыршина, В. П. Гатинская

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ФОРМ ЖИЗНИ

Ключевые слова: генетически модифицированные организмы, самовоспроизводящиеся, синтетическая биология, бактерии Микоплазмы, продолжительность жизни, не относящиеся к человеку, гормон вазопрессин, цитоплазматические гибриды.

Данная статья представляет собой обзор зарубежных публикаций, посвященных исследованиям новых форм жизни, которые возникают в лабораториях биологов, использующих достижения и инструменты нанонауки и нанотехнологии. В анализируемых работах исследователи оценивают то, как революционные изменения в технологии могут повлиять на эволюцию природы и человека. В статье предпринята попытка выявления будущих тенденций, возможностей, неопределенности и потенциальных направлений прорыва для того, чтобы нанонаука и нанотехнологии могли обеспечить максимальную пользу человечеству. Авторы использовали зарубежные англоязычные материалы, представленные в открытой печати в журналах Science, Nature, J.Nanobiotechnology, J.Biomaterials&Nanobiotechnology, а также статьи, выложенные в открытом доступе в Интернет.

Keywords: genetically modified organisms, self-replicating, synthetic biology, Mycoplasma bacteria, longevity, non-human, hormone vasopressin, cytoplasmic hybrids.

This article is a review of foreign publications, devoted to the research of new forms of life created in the biological laboratories by scientists working in the field of nanoscience and nanotechnology and using the tools and methods of this emerging scientific trend. In the works under consideration the researchers appreciate how revolutionary changes in technology may affect the evolution of nature and human beings. The article attempts to identify future trends, opportunities, uncertainties and potential breakthrough directions, so that Nano science and nanotechnology would provide maximum benefit to mankind. The authors used the materials presented in the journals Science, Nature, J.Nanobiotechnology, J.Biomaterials&Nanobiotechnology, as well as the articles from the Internet.

По мере развития методов и инструментов наноразмерной науки и техники исследования с участием искусственных и генетически модифицированных организмов, химер (гибридов человек-животное), исследований по синтетической биологии развиваются с все большим ускорением. Осознания обществом реальности проводимых исследований и их возможных последствий приводит к тому, что появляются группы людей, которые заинтересованы в расширении границ биологии и предлагают себя в качестве носителей синтетических форм жизни.

В средствах массовой информации появляются сообщения о том, что солдатам вводят генетически модифицированные бактерии для того, чтобы повысить сопротивляемость болезням при дислокации войск. Кроме того, журналисты узнали, что университетские исследователи, при поддержке государственного финансирования, синтезировали новые штаммы вируса полиомиелита. Возникли политические и общественные группы, которые выступают против почти полностью нерегулируемых исследований по «вмешательству в жизнь». Они утверждают, что такого рода исследования нельзя проводить, особенно вблизи населенных пунктов, используя людей с их согласия или без.

В то же время исследователям приходится держать оборону, так как их усилия встречают сопротивление не только при реализации научно-исследовательских программ, но и всех программ, но и всех программ, использующих инструменты и методы, которые делают выполнение этих программ возможным. Политическая и нормативная неопределенность влияет на финансирование, а

также решения исследователей о том, где сосредоточить свою работу, тем более что значительные ресурсы (исследователи, студенты, частное финансирование) в таких неблагоприятных условиях переносятся в другие страны. В результате существенно замедляются передовые исследования в этих областях, таким образом уменьшаются конкурентные преимущества развивающейся науки и техники в отдельных странах. Тем не менее, исследования искусственных организмов, химер и генетических модификаций, каждое из которых уже использует наноразмерную науку, технологии и технические средства, успешно развиваются.

Исследователи Лос-Аламосской Национальной Лаборатории сообщили о создании "самовоспроизводящейся клетки, собранной из неживых органических и неорганических веществ". Эти искусственные организмы размером примерно в 1 миллиона раз меньше, чем бактерии, не содержат никаких био-молекул живых клеток.

Американская Ассоциация Продвижения Науки (AAAS), одна из самых крупных и авторитетных всемирных организаций, целями которой является развитие сотрудничества между учеными, защита свободы научной деятельности, поощрение научной ответственности и поддержка научного образования, видит путь развития бионанотехнологии в том, чтобы проектировать живые технологии, которые будут надежными, автономными, адаптивными и даже самовоспроизводящимися, в случае необходимости [American Association for the Advancement of Science 2008].

Синтетическая биология использует генетические (и другие) материалы, полученные из

современных биологических форм жизни, чтобы создавать новые организмы. Широко распространено представление о том, что целью синтетической биологии является разработка постоянно расширяющегося набора стандартных деталей и геномных процедур, чтобы био-инженеры могли использовать их для построения форм жизни с нужной функциональностью.

Среди последних громких событий в этой области необходимо отметить геномную (или хромосомную) реконструкцию Микоплазмы лабораторной, осуществленную Дж. Крейгом Вентером и его сотрудниками в возглавляемом им институте. Разработанный Вентером метод синтеза живого организма используется для создания живых организмов, содержащих в своем геноме минимально возможный набор генов. В 2010 году Дж. Крейг Вентер представил миру простейший биосинтетический организм, способный к размножению. Первый в мире искусственный организм получил имя Синтия [Gibson, 2008]. В 2002 году в Нью-Йоркском университете был создан первый синтетический вирус (вирус полиомиелита) [Cello, 2002].

Как и с искусственными организмами, фундаментальные исследования в области синтетической биологии представляют не только научный интерес. Целью является создание организмов, которые могут выполнять полезные функции, такие как "производство" вакцин, синтез химических веществ и производство энергии (например, водорода, биотоплива или масла), кодирование информации, или укрепление нашей иммунной системы.

Американские и южно-корейские ученые с помощью генной инженерии создали генетически модифицированных мышей, обладающих возможностями, далеко выходящими за пределы обычных мышей в отношении физических возможностей, например, по силе [Lee, 2007] и выносливости [Clapham, 2000], познавательным способностям (памяти, обучаемости, решению проблем), по продолжительности жизни (их продолжительность жизни на 65% выше, чем у обычных мышей). Последнее достигалось путем замены одного гена мыши на человеческий ген, который кодирует тип фоторецептора, отсутствующий у обычной мыши (мыши обычно бихроматичны).

Генетические изменения животных, не относящихся к человеческому типу, не ограничиваются мышами и включают поведенческие черты. Например, поведение мышей полевков (образование семейных пар, хотя в природе это никогда не происходит) изменялось с помощью генной инженерии путем введения соответствующего гена (ген кодирует рецептор гормона вазопрессина). Миранда Лим и ее коллеги из университета Эмрой в Атланте изучают эволюцию социального поведения мышей-полевков [Lim et al. 2004].

Что касается исследования химер, в Великобритании эти исследования были разрешены после продолжительных дебатов с общественностью. В 2007 году, в разгар дебатов в Парламенте, Управление по оплодотворению и эмбриологии человека (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA), которое выдает лицензии на работы с эмбриональными стволовыми клетками, заявило, что создание гибридов для медицинских целей принципиально разрешено, но эмбрионы должны быть разрушены не позже, чем через 14 дней. Химеры, или гибриды делятся на несколько типов, один из которых носит название цитоплазматических гибридов. Такие эмбрионы получают при удалении из яйцеклетки млекопитающего ее собственного ядра и помещении на "вакантное" место ядра клетки человека. Причем не стволовой, а любой другой. Свойства стволовых клеток определяются не их ДНК (так как ее последовательность не отличается от последовательности ДНК всех остальных клеток этого организма), а цитоплазмой (внутренней средой клетки, окружающей ядро). Поэтому ядро "обычной" клетки, попав в "необычную" среду начинает вести себя как ядро стволовой клетки.

Результатом развития генной инженерии стало получение заданных (желаемых) качеств изменяемых или генетически модифицированных организмов, или так называемых «трансгенных» растений и животных. Генно-инженерные методы направлены на конструирование новых, не существующих в природе сочетаний генов. В результате применения генно-инженерных методов исследователи получают рекомбинантные (модифицированные) молекулы РНК и ДНК, для чего производится выделение отдельных генов (кодирующих нужный продукт), из клеток какого-либо организма [Sasaki, 2009]. После проведения определенных манипуляций с этими генами они вводятся в другие организмы (бактерии, дрожжи и млекопитающие), которые, получив новый ген (гены), способны синтезировать конечные продукты со свойствами, измененными в нужном для человека направлении. Исторически, выделяют «три волны» в создании генно-модифицированных растений: первая волна – конец 1980-х годов – создание растений с новыми свойствами устойчивости к вирусам, паразитам или гербицидам [Johnston, 1994]. В растениях «первой волны» дополнительно вводили всего один ген, заставляя его «работать», то есть синтезировать один дополнительный белок. «Полезные» гены «брали» либо у вирусов растений (для формирования устойчивости к данному вирусу), либо у почвенных бактерий (для формирования устойчивости к насекомым, гербицидам). Вторая волна – начало 2000-х годов – создание растений с новыми потребительскими свойствами: масличные культуры с повышенным содержанием и измененным составом масел, более питательные зерновые, фрукты и овощи с большим содержанием витаминов.

Растения «третьей волны», которые создаются в наши дни и будут разрабатываться в ближайшей перспективе, в ближайшие 10 лет это наиболее интересные для человека продукты: растения-вакцины, растения-биореакторы для производства промышленных продуктов (компонентов для различных видов пластика, красителей, технических масел и т.д.), растения - фабрики лекарств и т.д.

В конце 90-х годов XX в. учёные США вплотную подошли к получению сельскохозяйственных животных методом клонирования клеток эмбрионов, хотя это направление нуждается еще в дальнейших серьезных исследованиях. А вот в ксенотрансплантации – пересадке органов от одного вида живых организмов другому, - достигнуты несомненные результаты [Baker, 2011]. Наибольшие успехи получены при использовании свиней, имеющих в геноме перенесенные гены человека, в качестве доноров различных органов. В этом случае наблюдается минимальный риск отторжения органа. Учёные также предполагают, что перенос генов поможет снизить аллергию человека к коровьему молоку. Целенаправленные изменения в ДНК коров должны привести также к уменьшению содержания в молоке насыщенных жирных кислот и холестерина, что сделает его еще более полезным для здоровья. Однако существует потенциальная опасность применения генетически модифицированных организмов, которая характеризуется двумя моментами, такими как безопасность продовольствия для здоровья людей и экологические последствия. Поэтому всесторонняя экспертиза является важнейшим этапом при создании генно-модифицированного продукта во избежание опасности того, что продукт содержит протеины, вызывающие аллергию, токсичные вещества или какие-то новые опасные компоненты.

Термин «клонирование» происходит от английского слова *clone, cloning* (веточка, побег, отпрыск) и обозначает группу растений (например, фруктовых деревьев), полученных от одного растения-производителя вегетативным (не семенным) способом. Позже название «клонирование» было перенесено на разработанную технологию получения идентичных организмов путем «замещения клеточного ядра». Организмы, полученные по такой технологии, стали называться клонами. Еще в конце 1990-х годов XX века стало очевидным, что с помощью этой технологии возможно в принципе получение генетически идентичных человеческих индивидов, то есть стало реальным клонирование человека.

Первым искусственно клонированным многоклеточным организмом стала овца Долли. Эксперимент был поставлен Яном Вилмутом (англ. *Ian Wilmut*) и Кейтом Кэмпбеллом (англ. *Keith Campbell*) в Рослинском институте (англ. *Roslin Institute*), в Шотландии, близ Эдинбурга в 1996 году [Wilmut, 1997]. Эксперимент считается прорывом в технологиях, сравнимым с расщеплением атома. В

2007 году Яна Уилмута, одного из создателей клонированной овцы Елизавета II наградила за это научное достижение рыцарским званием.

Сутью техники «ядерного переноса», используемой при клонировании, является замена собственного клеточного ядра оплодотворенной яйцеклетки на ядро, извлеченное из клетки организма, точную генетическую копию которого планируется получить. К настоящему времени разработаны не только методы воспроизведения того организма, из которого клетка была взята, но и того, от которого был взят генетический материал. Появилась потенциальная возможность воспроизведения умершего организма, даже в том случае, когда от него остались минимальные части - необходимо только, чтобы из них можно было выделить генетический материал (ДНК).

Инструменты, техническое оборудование и применение наномасштабной науки и техники все шире используются во всех этих исследованиях, что вносит существенный вклад в их развитие. Без нанотехнологии большинство исследований не были бы возможны, и их перспективы на будущее были бы далеко не так радужны.

Все эти научно-исследовательские программы раздвигают границы форм жизни. Мало того, они меняют формы жизни в самой основе, то есть на генетическом уровне, создают такие формы, которые иначе не могли бы существовать, или соединяют разные формы в едином организме. С моральной точки зрения это спорная территория. Работы по созданию новой жизни сопряжены с изменением строения человеческого организма, намерениями, целями, контролем и свойствами в сфере, к которой многие исследователи не принадлежат. Возражения против такого положения вещей высказываются в таких терминах, как "неестественно", "неуважительно", "высокомерие", "господство", "изображая бога". Основания для этих возражений разные, некоторые из них религиозные, а некоторые нет.

Эти высказывания относятся, например, к концепциям форм жизни (в целом или инстанцированных в отдельных организмах), в которых они не рассматриваются как материалы, которыми манипулируют для блага человека, как концепции разумного управления жизнью. Такая практика, как считают некоторые ученые, разрушительна, она вызывает обеспокоенность из-за негативного воздействия на социальную сферу, здравоохранение и окружающую среду.

Современные биотехнологические методы обладают настолько мощным и не до конца изученным потенциалом, что их широкое применение возможно только при строгом соблюдении этических норм. Существующие в обществе моральные принципы обязывают искать компромисс между интересами общества и индивида. Более того, интересы личности ставятся в настоящее время выше интересов общества. Поэтому соблюдение и дальнейшее развитие этических норм в этой сфере должно быть

направлено, прежде всего, на всемерную защиту интересов человека.

Массовое внедрение в медицинскую практику и коммерциализация принципиально новых технологий в области генной инженерии и клонирования, привело также к необходимости создания соответствующей правовой базы, регулирующей все юридические аспекты деятельности в этих направлениях.

Новейшие биотехнологии создают огромные возможности вмешательства в жизнедеятельность живых организмов и неизбежно ставят человека перед нравственным вопросом: до какого предела допустимо вторжение в природные процессы? Любая дискуссия по биотехнологической проблематике не ограничивается научной стороной дела. В ходе этих дискуссий нередко высказываются диаметрально противоположные точки зрения по поводу применения и дальнейшего развития конкретных биотехнологических методов, прежде всего таких, как генная инженерия, пересадка органов и клеток в терапевтических целях, клонирование, использование препаратов, влияющих на физиологию нервной системы, для модификации поведения, эмоционального восприятия мира и т.д.

Клонирование человека в настоящее время официально нигде не осуществляется. Опасность его применения в репродуктивных целях состоит в том, что техника клонирования исключает естественное и свободное слияние генетического материала отца и матери, что воспринимается как вызов достоинству человека. Нередко говорится о проблемах самоидентификации клона: кого он должен считать родителями, почему он является генетической копией кого-то другого? Кроме того, клонирование сталкивается с некоторыми техническими препятствиями, которые подвергают опасности здоровье и благополучие клона. Есть факты, свидетельствующие о быстром старении клонов, возникновении у них многочисленных мутаций. В соответствии с техникой клонирования, клон вырастает из взрослой - не половой, а соматической клетки, в генетической структуре которой на протяжении многих лет происходили так называемые соматические мутации. Если при естественном оплодотворении мутировавшие гены одного родителя компенсируются нормальными аналогами другого родителя, то при клонировании такой компенсации не происходит, что значительно увеличивает для клона риск заболеваний, вызываемых соматическими мутациями, и многих тяжелых заболеваний (рака, артрита, иммунодефицитов). Помимо прочего, у некоторых людей возникает страх перед клонированным человеком, перед его возможным превосходством в физическом, моральном и духовном развитии.

Здесь были перечислены только некоторые из многочисленных проблем, которые возникают в связи с бурным развитием биотехнологий и вторжением их в жизнь человека. Безусловно,

прогресс науки остановить нельзя и вопросы, которые она ставит, возникают быстрее, чем общество может на них найти ответы. Справиться с этим положением дел можно лишь понимая, насколько важно широко обсуждать в обществе этические и правовые проблемы, которые появляются по мере развития и внедрения в практику биотехнологий.

Практика, существующая в современных демократических обществах, показывает, что эти дискуссии абсолютно необходимы не только для более полного понимания всех «плюсов» и «минусов» применения методов, вторгающихся в личную жизнь человека на уровне генетики. Они позволяют также обсудить морально-этические аспекты и определить отдаленные последствия применения биотехнологий, что в свою очередь, помогает законодателям создавать адекватную правовую базу, регулирующую данную сферу деятельности в интересах защиты прав личности.

В качестве контраргументов сторонников искусственного создания новых форм жизни приводятся перспективные преимущества этих технологий для человечества и, во многих случаях, для окружающей среды. Проводятся также аналогии с другими, уже хорошо зарекомендовавшими себя технологиями, такими как гибридизация, искусственное оплодотворение и вакцинация. Защитники исследований по созданию новых форм жизни апеллируют также ценностью, правами и индивидуальными свободами человека. Они считают, что люди имеют право заниматься любыми видами деятельности по своему выбору и усмотрению, если эта деятельность не вредит другим.

Возражения против подобных исследований выдвигаются на основании того, что многие исследователи не имеют необходимой научной базы для проведения исследований, что они не имеют нужных знаний в области технического оборудования и технологий, которые используют и что принципы, которыми они апеллируют, делают почти все технологические инновации в медицине и сельском хозяйстве неэтичными, таким образом, демонстрируя абсурдность этих принципов.

Проблема неприкосновенности форм жизни не является единственным оспариваемым моральным вопросом, касающимся развития нанотехнологии. Другие подвергающиеся критике исследования относятся к тем областям, в которых наномасштабная наука и технология сейчас играют и будут играть в будущем решающую роль - это создание биологического и химического оружия; изучение эмбриональных стволовых клеток человека (и связанная с ними терапия); совершенствование человека как вида; патентование генов и био-производство.

В качестве возражений можно привести следующие аргументы:

1. Эти вопросы не применимы ко всем нанотехнологиям. Они применяются к конкретным областям исследования, видам научно-

исследовательских программ и приложений. Они не применимы, например, при использовании наномасштабной науки и технологии в красках, чипсах памяти, текстильных материалах, теннисных ракетках, солнечных панелях и водяных фильтрах.

2. Эти вопросы имеют конкретный характер и требуют немедленного решения. В большинстве случаев это текущие исследования, в процессе которых используются вновь появляющиеся нанотехнологии, что зачастую ускоряет развитие самих этих технологий.

3. Возникающие проблемы часто связаны с различиями в мировоззрении, в убеждениях и ценностях, с тем, как люди воспринимают вызовы, связанные с ситуациями, неразрешимыми с помощью традиционных технологий. Это, как правило, не просто разногласия, которые решаются за счет повышения уровня образования.

4. Опасения, вызванные спорными в этическом плане исследованиями и их практическим применением, вполне могут оказаться оправданными. Это не тот случай, когда все дозволено при условии, что проводимые исследования способствуют продвижению науки и техники. Именно поэтому существует контроль и регулирование работ, в которых предметом исследования является человек. Некоторые научно-исследовательские программы действительно являются спорными в моральном плане, так как связаны с неоправданным и неприемлемым риском.

В США ограничения, накладываемые федеральным финансированием, могло бы замедлить научные исследования с эмбриональными стволовыми клетками, но этого не произошло (как и с регенеративной медициной в целом), иначе часть научно-исследовательского потенциала могла бы переместиться за рубеж, но Соединенные Штаты сохранили свое конкурентное преимущество.

Спорные моральные вопросы, в том числе связанные с новыми нанотехнологиями, не должны приводить к антагонизму, так это противоречит реализации нанотехнологий в качестве социального блага.

Литература

1. Gibson, D.; Glass, J.; Lartigue, C.; Noskov, V.; Chuang, R.; Algire, M.; Benders, G.; Montague, M. et al (2010). "Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome". *Science* **329** (5987): 52–56.
2. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Vaccines should be kept even if polio is wiped out. *Nature*. 2002 Aug 29;418(6901):915.

3. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*. 2002 Aug 9;297(5583):1016-8. Epub 2002 Jul 11.
4. Clapham JC, Arch JR, Chapman H, Haynes A, Lister C, et al. (2000) Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 406: 415–418.
5. Lee J.P., Jeyakumar M. et al. Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice. *J. Nat.Med.* 2007. Apr. 13(4): 439-47.
6. G.M Whitesides, M. Boncheva, Beyond molecules: Self-assembly of mesoscopic and microscopic components, *Proc.Nat.Acad.Sci.* – 2002. - V. 99 – P. 4769-4774 (2009).
7. M.C. Roco, The U.S. National Nanotechnology Initiative after 3 years (2001–2003). *J. Nanoparticle Res.* 61,10 116-162 (2004).
8. W. Patrick McCray, Will Small Be Beautiful? Making Policies for Our Nanotech Future, *History and Technology*, 21, 2: 177-203(2005)
9. Johnston SA, Tang DC (1994). "Gene gun transfection of animal cells and genetic immunization". *Methods in Cell Biology*. 43 Pt A: 353–365.
10. Chen, Mao; Shelton, Anthony; Ye, Gong-yin (2011). "Insect-Resistant Genetically Modified Rice in China: From Research to Commercialization". *Annual Review of Entomology* **56**: 81–101.
11. Sasaki, E.; Suemizu, H.; Shimada, A.; Hanazawa, K.; Oiwa, R.; Kamioka, M.; Tomioka, I.; Sotomaru, Y. et al (2009). "Generation of transgenic non-human primates with germline transmission". *Nature* **459** (7246): 523–527.
12. König A, Cockburn A, Crevel RW, et al. (October 2010). "Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops". *Food Chem. Toxicol.* **42** (7): 1047–88
13. Windbichler, N.; Menichelli, M.; Papathanos, P. A.; Thyme, S. B.; Li, H.; Ulge, U. Y.; Hovde, B. T.;
14. Baker, D. et al (2011). "A synthetic homing endonuclease-based gene drive system". *Nature* **473** (7346).
15. Invernizzi N, Foladori G and Maclurcan D "Nanotechnology's Controversial Role". *Science Technology and Society* 13, 1: 123–148 (2008).
16. Vivian Weil, "Ethics and Nanotechnology: A Survey," in *Societal Implications of Nanoscience and Technology* published by NSF in 2005.
17. Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., Campbell, K.H.S. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells PMID 9039911 *Nature*, 1997 issue 6619 pages 810—813.
18. Э.М. Муртазина, Наноконпози́ты в контексте зарубежных публикаций, *Вестник Казан. технол. ун-та.* - 2010. - № 9. – С. 728-731.