

СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАПРАВЛЕНИЯ

© 2023 г. М. В. Патрушев¹, А. А. Борисова^{1,*}, З. Б. Намсараев¹

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: annalexborisova@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.04.2023 г.

После доработки 21.04.2023 г.

Принята к публикации 24.04.2023 г.

Синтетическая биология – это междисциплинарная область науки и технологий, направленная на разработку методов и подходов проектирования и конструирования живых систем на разных уровнях их организации на основе инженерных принципов. Описаны основные характеристики синтетической биологии, одного из наиболее перспективных и интересных направлений в биологических науках. Подробно рассмотрены современные методы и подходы, используемые для создания новых видов биологических систем, их функциональных блоков и компонентов. Особое внимание уделяется действиям по стимулированию развития синтетической биологии в России. Для этого необходимо более широкое применение процессного подхода и инженерных принципов, формирование централизованного депозитария функциональных генетических элементов, стандартизация используемых компонентов и процедур, более глубокий анализ геномов живых объектов из фондов биоресурсных коллекций с депонированием информации в Национальную базу генетической информации, интенсификация разработок оборудования для высокопроизводительного синтеза нуклеотидных последовательностей.

DOI: 10.56304/S1992722323030081

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Абстракция – необходимое условие для понимания сложных систем
2. Ортогональность компонентов синтетической биологии
3. Автоматизация и информатизация – путь к стандартизации
4. Сетевые взаимодействия с централизованной инфраструктурой – необходимое условие для развития синтетической биологии
5. Синтетическая биология – это направление двойного назначения
6. Необходимость трансформации биотехнологических исследований и разработок

ВВЕДЕНИЕ

Впервые понятие “Синтетическая биология” мир узнал в начале XX века. Французский ученый Стефан Ледук (Stephane Leduc) опубликовал труд, который назвал *La Biologie Synthétique*. В нем автор сравнивал морфогенез объектов живой и неживой природы, делая осторожные выводы об общих законах, которые на это влияют, однако большинство из них доказательной наукой

не подтвердились. Очевидно, что труд Ледука не имеет никакого отношения к современной синтетической биологии [1].

Современная синтетическая биология (СБ) как отдельное направление наук о жизни сформировалась в начале 2000-х гг. [2], но до сих пор можно встретить различные его определения. Часто происходит отождествление терминов “синтетическая биология” и, к примеру, “генная инженерия” или “геномное редактирование”. Это в корне ошибочно, так как геномное редактирование – это один из множества инструментов, применяемых в СБ, а генная инженерия представляет собой набор методов для СБ. В целом интерпретация СБ как суммы методов модификации живых систем имеет массовый характер.

Такая неоднозначная интерпретация связана с тем, что СБ является не столько набором методик, сколько направлением, формулирующим основные принципы проектирования и конструирования живых систем [3]. Естественно, говоря о проектировании и конструировании, невозможно не затрагивать методологию, так как в СБ применяются те же подходы, что и в генной, клеточной, белковой инженерии и др. При этом СБ стремится к формулированию жестких требований к используемому инструментарию и подхо-

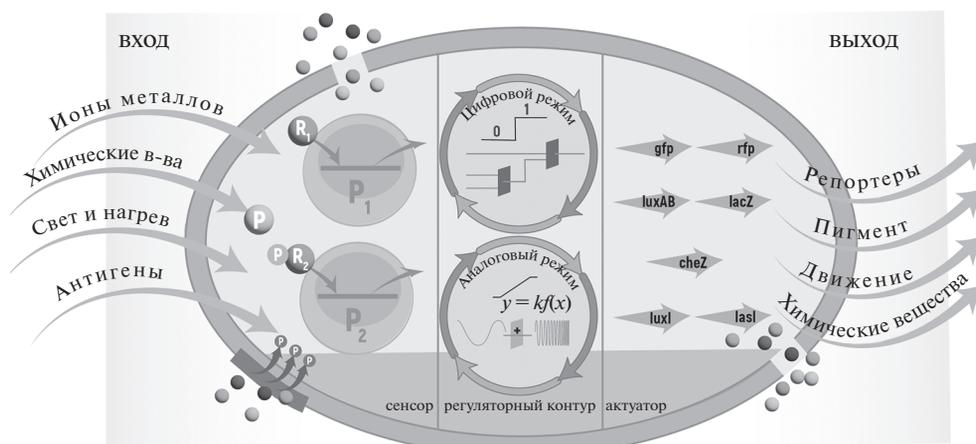


Рис. 1. Клетка как абстракция. Представление о клетке как о “технической” системе положило основу иерархии абстракции для описания как отдельных ее частей, так и о динамических процессах.

дам с целью стандартизации процессов для обеспечения прогнозирования поведения создаваемых или модифицируемых живых систем. Таким образом, формирование стандартных подходов, инструментов и компонентов, а также самой системы стандартизации можно считать одной из целей СБ. Это позволит конструировать живые системы, а их поведение в заданных условиях можно будет прогнозировать с высокой точностью.

Есть у СБ и более “материальная” цель, которая заключается в создании полностью синтетического живого организма, что обозначается как квинтэссенция развития направления. Современный этап характеризуется созданием инструментов для достижения основной цели, а также их применением для модификации естественных форм жизни [4]. В то же время бурный рост работ в области синтетической геномики (поднаправления СБ), результатами которых уже являются функциональные синтетические вирусы, служит основанием полагать, что создание синтетической клетки – это среднесрочная перспектива [5].

Учитывая это, сегодня можно дать определение СБ как междисциплинарной области науки и технологий, направленной на разработку методов и подходов проектирования и конструирования живых систем на разных уровнях их организации на основе инженерных принципов. Под термином “инженерные принципы” подразумеваются стандартизация инструментов и процессов, применяемых для проектирования и конструирования; ортогональность (функциональная изолированность от естественных компонентов клеток и организмов); прогнозируемость функциональных характеристик создаваемых регуляторных контуров; повторяемость в заданных условиях; транслируемость; масштабируемость [6].

1. АБСТРАКЦИЯ – НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

Любой живой организм представляет собой сложную многомерную систему, в которой тысячи взаимодействий между молекулами различного типа обеспечивают промежуточные сбалансированные состояния, переходы между которыми приводят либо к развитию, либо к смерти организма. Попытки понять такую систему как единое целое предпринимались неоднократно, однако все они заканчивались неудачей [7]. Поэтому даже сегодня, обладая большим количеством инструментов для исследований, ученые фокусируются лишь на отдельных частях живых систем (клеток, организмов, экосистем). Одним из основных условий целостного понимания живой системы является разработка соответствующего языка для ее описания. Вероятно, именно разработка понятийного аппарата, позволяющего описывать как составляющие, так и сложные регуляторные контуры клетки, стало главным стимулом развития СБ. В 1996 г. МакАдамс и Шапиро предложили рассматривать клетку как техническую систему, схожую с таковой для электронных устройств [8]. Абстракция в виде “простой” вычислительной схемы, включающей в себя “устройства” для ввода внешних сигналов (рецепторы), “процессоры” для “вычислений” (метаболические и сигнальные каскады клеток), “актуаторы” (транскрипционный и трансляционный аппараты клетки), позволила перейти к абстрактному конструированию живых систем с последующей реализацией “чертежей” на биологических объектах (рис. 1).

Представленная на этом рисунке абстракция является верхнеуровневой и в целом описательной. Для конструирования регуляторных контуров жи-

вых систем потребовалось углубление абстракций до отдельных функциональных компонентов живой клетки. Так, появляются “физические основы”, “части”, “устройства” или “модули” и “системы”, которые репрезентуют различные уровни организации функций отдельных компонентов. Под абстракцией “физическая основа” чаще всего понимается ДНК (РНК), реже белок, модификация которых или влияние на которые имеет первостепенное значение для функций абстракций более высоких порядков. “Частью” можно называть, например, открытую рамку считывания с промотором, а несколько генов, связанных в единую функциональную сеть, можем принимать за “устройство” или “модуль”. “Системой” можно считать клетку целиком.

При этом функционирование на любом уровне регулируется посредством внешних стимулов, рассматриваемых как “входы” в определенный функциональный (регуляторный) контур. Комбинация внешних стимулов и зависимый от нее ответ регуляторного контура описываются языком булевой логики с применением абстракции логического вентиля (logic gate) [9]. Использование логического вентиля для описания биологических систем требует соблюдения условия дискретизации. Иначе говоря, регуляторный контур, конструируемый с использованием логических вентилях, должен быть цифровым, а не аналоговым. В биологических системах этого можно добиться, используя, к примеру, определенное количество внешнего стимула на “входе” (при меньших количествах “вход” не срабатывает). При этом регуляторные контуры, функционирующие как аналоговые системы, тоже имеют место, однако используются они редко в виду сложности прогнозирования поведения такой системы в условиях живой клетки.

В виду того что основные модификации происходят именно на физическом уровне, для обозначения функциональных элементов ДНК (геномов), транс-регуляторов, а также их взаимодействий, потребовалось создание стандарта их описания. Он получил название SBOL (synthetic biology open language) (рис. 2) [10].

2. ОРТОГОНАЛЬНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ

Модификация клеток неизбежно приводит к сдвигу их метаболического профиля. В большинстве случаев направления такого сдвига и вовлеченные в него пути невозможно изначально спрогнозировать, что противоречит ряду принципов инженеризации: прогнозируемости, транслируемости и масштабируемости. Избежать или по меньшей мере снизить непредсказуемость поведения клеток после модификаций помогают так называемые ортогональные компоненты. Требование ор-

тогональности – важнейшее для СБ. Оно предполагает, что те компоненты, которыми будет модифицирована клетка (и их продукты), должны быть функционально изолированы от естественных метаболических путей, тем самым оказывая ограниченное влияние на них или не влияя совсем [11]. Очевидно, что соблюсти это требование крайне сложно. При этом замкнутые функциональные контуры, включающие в себя регуляторы и эффекторы для них, более ортогональны, чем единичные компоненты. Это объясняется наличием высокоспецифичных мишеней для регуляторов внутри самого контура, что снижает вероятность их взаимодействия с естественными компонентами клетки.

Требование ортогональности послужило мощным стимулом для создания таких компонентов и систем, которое идет по двум направлениям: поиск природных макромолекул и комплексов с последующей их модификацией для снижения неспецифической активности; создание синтетических систем. Поиск природных компонентов фокусируется на высокопроизводительных подходах метагеномики (биопроспектинга) с последующим получением рекомбинантного аналога природного компонента, доведением его до функционального оптимума с использованием методов направленной модификации или лабораторной эволюции и последующей валидации [12].

Для системного поиска природных компонентов, которые могут применяться при конструировании регуляторных контуров, важное значение имеют работы, направленные на общий анализ биоресурсов, секвенирование их геномов с последующим выявлением в них потенциальных ортогональных компонентов. Развитие технологий и методов метагеномного анализа, как наиболее эффективного с точки зрения охвата широкого круга геномов, приобретает ключевое значение. Таким образом, благодаря СБ возникла еще одна цель глубокого исследования биоразнообразия нашей планеты, развития сети биоресурсных коллекций и масштабной цифровизации и стандартизации описательных биологических данных [13].

Создание синтетических компонентов и систем представляет собой новую, весьма впечатляющую по полученным результатам группу подходов [14]. Особый интерес такие системы представляют по причине высокого потенциала создания на их основе “параллельного метаболизма” в естественных клетках, а в перспективе и полностью синтетической живой клетки. В качестве примеров можно привести достигнутые значительные успехи в создании рибосом, использующих для синтеза белков неканонические аминокислоты и “нетрадиционный” генетический код; получен ряд ферментов, активность которых ранее не встречалась в природе [15]. В работах по созданию ортого-

 аптамер	= шов от сборки	 “тупые” концы после разрезания	 кодирующая последовательность	 кодирующая последовательность	 хромосомный локус
 кольцевая плазмида	 сайт разрезания	 сайт разрезания	 сайт разрезания	 составной элемент	 сконструированный участок
 ДНК спейсер	 интрон	 расположение	 расположение	 расположение	 расположение
 расположение	 расположение	 некодирующая ДНК	 некодирующая ДНК	 необозначенный параметр	 оператор
 точка начала репликации	 сайт перестановки	 выступающие концы	 выступающие концы	 сайт полиаде- нирования	 полипептидный регион
 сайт связывания праймера	 промотор	 сайт посадки рибосомы	 подпись	 сайт специфической рекомбинации	 элемент стабильности
 элемент стабильности	 элемент стабильности	 “липкие” концы после разрезания	 “липкие” концы после разрезания	 стоп-сайт	 стоп-сайт
 терминатор	 неспецифический	 неспецифический			

логический вентиль	СИМВОЛ	описание
AND		сигнал на выходе есть, в случае подачи одновременно всех сигналов на вход, в противном случае выходного сигнала не будет
OR		выходной сигнал есть, в случае подачи хотя бы одного сигнала на вход, в противном случае сигнала не будет
NAND		выходного сигнала не будет в случае одновременной подачи всех сигналов на вход, в противном случае выходной сигнал будет присутствовать
NOR		выходного сигнала не будет в случае подачи хотя бы одного сигнала на вход, в противном случае выходной сигнал будет присутствовать
XOR		выходной сигнал есть в случае подачи только одного сигнала на вход, в противном случае сигнала не будет
XNOR		выходной сигнал отсутствует в случае подачи только одного сигнала на вход, в противном случае выходной сигнал будет присутствовать аналогично XOR, но инвертирован
NOT		выходной сигнал будет отсутствовать только в случае подачи единственного входного сигнала, выходной сигнал присутствует, если единственный входной сигнал отсутствует

Рис. 2. Символы SBOL и их значения.

нальных регуляторов также наблюдается некая стандартизация подходов. Так, при конструировании замкнутых регуляторных контуров целесообразно создавать ортогональные пары регулятор—эффектор для обеспечения максимальной специфичности и снижения неспецифической активности. В этом направлении есть удачные работы по созданию пар промотор—транскрипционный фактор, РНК-переключатель—лиганд и др. [16, 17].

С момента появления первых синтетических генетических сетей происходило создание все более ортогональных регуляторов, что позволило усложнять как регуляторные контуры, так и генетические сети, из которых они состоят. Для формирования заданного поведения клеток все больше используются так называемые многослойные генетические сети, в которых вариации поведения одного контура являются условиями (входами) для другого и т.д. При этом количество внешних условий, регулирующих работу первого и последующих контуров, может быть неограниченно [18].

3. АВТОМАТИЗАЦИЯ И ИНФОРМАТИЗАЦИЯ — ПУТЬ К СТАНДАРТИЗАЦИИ

Безусловно, такое усложнение регуляторных контуров требует не только высокоспецифических ортогональных регуляторов, но и формирования различных информационных инструментов, специализированных баз данных с депонированными в них функциональными составляющими генетических и регуляторных сетей, описанных по определенному, “понимаемому” алгоритмами стандарту. К настоящему времени создано большое количество программных инструментов, реализуемых как на коммерческой основе, так и бесплатно [19].

С другой стороны, усложнение конструируемых регуляторных контуров требует от специалистов все большего погружения в системную биологию, понимания принципов взаимодействий между метаболическими каскадами и отдельными их элементами. По этой причине происходит естественная сепарация таких специалистов в отдельную категорию с выделением отдельного направления внутри СБ, которое сфокусировано на проектировании регуляторных контуров и генетических сетей. Это явление получило название “декаплинг” и, по мнению многих специалистов, представляет собой неизбежный этап в становлении СБ как инженерной дисциплины [20].

На пути развития СБ стоит ряд технологических барьеров, большинство из которых так или иначе связаны с масштабированием и автоматизацией отдельных процессов проектирования и конструирования. Если процесс создания ортогональных регуляторов все еще остается творческим,

то проектирование и конструирование регуляторных контуров требуют уже стандартизированных инструментов и валидированных компонентов. Следовательно, эти процессы могут и должны быть автоматизированы [21]. В настоящий момент системы автоматизации процессов конструирования генетических сетей существуют в единичных экземплярах. С другой стороны, преодолена важнейший технологический барьер: создана технология микроматричного синтеза олигонуклеотидов на CMOS-чипах, сопряженная с системой автоматической сборки геномов, которая позволяет значительно удешевить и ускорить создание сложных генетических конструкций, а также, что главное, автоматизировать процесс сборки протяженных участков ДНК [22].

Автоматизация процессов представляет собой краеугольный камень становления СБ как инженерного направления. Она определяет скорость и стоимость процессов, которые могут быть увеличены и уменьшены соответственно, даже не в разы, а на порядки. Примеры полной автоматизации (Multiplex Automated Genome Engineering, MAGE) демонстрируют колоссальное увеличение производительности разработок прежде всего за счет возможности конструировать множество вариантов последовательностей ДНК одновременно [23, 24]. Отметим, что потенциал одновременного синтеза минимально необходимого для синтеза генов количества ДНК различных последовательностей (олигонуклеотидов) имеет критическое значение для технологического развития биотехнологий в целом [25, 26]. Олигонуклеотиды, по сути, представляют собой сырье для синтеза генов и генетических сетей. Иначе говоря, технология параллельного синтеза олигонуклеотидов определяет сегодня, насколько эффективно будут создаваться новые штаммы-продуценты и ферменты для научных исследований и промышленности.

Использование стандартизованных процессов и компонентов требует отслеживания на соответствие заложенным к ним требованиям, что формирует необходимость имплементации систем качества биологического конструирования [27]. Это, в свою очередь, неизбежно приводит к комплексной автоматизации лабораторий инженерии живых систем, где все процессы проектирования и конструирования фиксируются и анализируются соответствующими информационными системами, а логистика данных направлена, в том числе, на анализ отклонений от заданных параметров.

4. СЕТЕВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ ИНФРАСТРУКТУРОЙ – НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ДЛЯ РАЗВИТИЯ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ

Еще раз следует подчеркнуть, что отличие СБ от других направлений биоинженерии заключается в использовании стандартизованных подходов как на этапе проектирования, так и в процессах конструирования живых систем. Важнейшим этапом стандартизации является валидация. Это предполагает, что развитие СБ невозможно без постоянного взаимодействия большого числа участников процесса, централизации как физического хранения основных компонентов конструирования живых систем, так и их информационного сопровождения.

Сегодня в мире существуют различные объединения и организации, деятельность которых направлена на развитие СБ. Наиболее известно сообщество SynBioBeta, объединяющее биоинженеров, инвесторов, инноваторов, философов и т.д. Сообщество, в том числе, проводит конференции и симпозиумы по СБ, где принимаются знаковые решения, определяющие стандарты компонентов и процессов СБ [28].

Мощнейшим стимулом развития СБ стала олимпиада iGEM [29]. Возникшая как соревнование среди студентов в рамках одной из дисциплин Массачусетского технологического университета, она переросла в глобальное мероприятие, которое фактически представляет собой главный инструмент распространения влияния идеологии и принципов СБ по миру. Кроме того, так как сам формат олимпиады предполагает создание новых решений для СБ, которые должны быть предложены как стандартное решение, iGEM представляет собой крупнейший в мире банк компонентов синтетических генетических сетей, распространяемых среди участников на свободной основе. Важно отметить, что СБ развивалась в первую очередь благодаря активности сообществ специалистов и лишь в последнее время стала объектом ряда государственных программ.

5. СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ – ЭТО НАПРАВЛЕНИЕ ДВОЙНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Несмотря на то что большая часть разработок направлена на развитие таких отраслей, как промышленная микробиология, медицина, сельское хозяйство, фармацевтика, пищевая промышленность, очевидно, что она может применяться для создания патогенных биологических агентов (ПБА). Наибольший вклад в возможности создания ПБА вносит одно из ответвлений СБ – синтетическая геномика. Возникшая как “обратная генетика” вирусов с целью производства вакцин в

конце 90-х гг. прошлого века [30], синтетическая геномика сегодня достигла успехов в конструировании искусственных хромосом дрожжей (проект “Дрожжи 2.0”) и высших эукариот [31]. К настоящему времени существует бактерия *E. coli* с полностью синтетическим геномом [32], для создания которой уже применялась автоматизированная система сборки геномов MAGE [33]. Синтетических вирусов создано большое количество, что говорит о постоянном совершенствовании процессов [5].

Особый интерес к СБ вообще и синтетической геномики в частности возникает в свете обсуждения происхождения SARS-CoV-2. Одной из предпосылок ко мнению о синтетической природе вируса стали работы группы Марка Денисона (Mark Denison) и Ральфа Барика (Ralph Baric), которая еще 2008 г. представляла синтезированный SARS-подобный вирус с размером генома более 30 тысяч пар нуклеотидов [34]. Отметим, что современные знания не позволяют с высокой точностью прогнозировать эпидемиологический потенциал синтетических ПБА, однако возможности их синтеза достаточно широки. Так, развитие метода сборки, предложенного Гибсоном, совмещенного с микроматричным синтезом олигонуклеотидов, позволяет с высочайшей эффективностью синтезировать геномы различной протяженности [22, 35].

Вероятно, некоторые работы могут быть направлены на создание ПБА. Осознавая этот факт, компания Codex DNA, производящая роботизированные системы для сборки больших геномов, зарегистрировала свою продукцию в номенклатуре двойного назначения и ограничила возможность синтеза геномов известных патогенов на программном уровне [36].

Опыт SARS-CoV-2 наглядно демонстрирует, что наши возможности по выявлению новых ПБА и определению природы их происхождения еще крайне ограничены. Это формирует необходимость разработки подходов, которые позволили выявлять ПБА неприродного происхождения. Учитывая, что фундаментальные принципы строения геномов естественных, синтетических организмов и вирусов не отличаются друг от друга, сегодня видится ограниченное количество возможных подходов для их дифференцировки. Наиболее перспективными представляются подходы, основанные на анализе больших данных (метагеномов естественных экосистем), для выявления общих закономерностей “метагеномной динамики экосистем”, что теоретически может помочь выявлять интродукцию синтетических форм.

С другой стороны, развитие подходов проектирования и конструирования регуляторных контуров позволяет создавать системы с включением так называемых “спящих модификаторов”, индукция которых происходит определенными эк-

зогенными или эндогенными стимулами. Так, большие дебаты, в том числе в этическом контексте, вызвала разработка, получившая название генный драйв (Gene drive), которая распространяет определенный набор генов в популяции, увеличивая вероятность их наследования с вероятностью свыше 50% [37].

6. НЕОБХОДИМОСТЬ ТРАНСФОРМАЦИИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

Для биотехнологических разработок с высокой долей высококвалифицированного труда ускорение работ за счет их стандартизации и использования инженерных подходов является критически важным условием повышения эффективности. Так, например, компании DuPont и Genencor потратили примерно 15 лет и около 575 человеко-лет для получения продуцента 1,3-пропандиола, а компания Amyris Biotechnologies потратила 4 года и от 130 до 575 человеко-лет для получения продуцента фарнезена [38]. Использование подходов СБ позволяет радикально повысить скорость разработки новых типов живых систем. Например, изменение стратегии при разработке C_4 -риса, обладающего большей эффективностью фотосинтеза по сравнению с обычным C_3 рисом, позволило сократить время на выполнение работ, требующих шести лет при традиционном подходе, до шести месяцев с использованием подходов СБ [39].

В Российской Федерации становление СБ идет недостаточными для удовлетворения запросов экономики темпами. Среди основных причин следует отметить медленное внедрение процессного подхода в разработках. Так, с начала возникновения биотехнологической отрасли в СССР преобладал научно-исследовательский подход в разработках новых решений, где объект разработки подвергался глубокому научному исследованию, на основе его результатов строилась стратегия технологической разработки. В основе индустриального уклада, во главу которого ставится экономическая эффективность, лежит принцип “минимальной достаточности”. Иначе говоря, научно-исследовательский подход, где объект разработки подвергается глубокому изучению, является крайне затратным как по времени, так и по ресурсам. Он может сохранять свою конкурентоспособность только при отсутствии более эффективных подходов, что и наблюдалось во второй половине XX века, когда биотехнологическая промышленность СССР успешно делила мировой рынок с США [40]. С момента распада советского государства произошел значительный рывок в технологическом обеспечении разработок в области биотехнологий. При этом отечественные разработчики по большей части остались рабо-

тать в старой парадигме научно-исследовательского подхода. В процессном подходе, который опирается на принцип минимальной достаточности, результат достигается посредством массового параллельного перебора вариантов, а глубокому изучению подвергается не объект разработки, а его результат. Очевидно, что для процессного подхода требуются значительные вложения в инфраструктуру, прежде всего в комплексы автоматизации лабораторных манипуляций, включая стадии конструирования и анализа. Однако, как показывает опыт западных стран, Японии и Китая, такие вложения окупаются уже в среднесрочной перспективе [41].

Российские ученые вносят существенный вклад в развитие СБ в части поиска ортогональных компонентов, разработки ферментов и протоколов для модификации геномов, создания технологий направленной модификации живых систем. Так, специалистами Курчатковского геномного центра НИЦ “Курчатовский институт” был получен и охарактеризован ряд CAS-нуклеаз, в том числе для таргетного расщепления, как ДНК, так и РНК. Особо стоит отметить, что помимо получения самих ферментов ведется создание стандартизированных протоколов их применения для редактирования микроорганизмов, животных и растений [42, 43]. Однако вызывает беспокойство отсутствие системного подхода в таких важнейших аспектах, как стандартизация компонентов и процессов, решений по автоматизации процессов конструирования, разработок программного обеспечения для СБ [44–46]. Без применения системного подхода невозможно формирование целостной экосистемы развития СБ в России. При этом разрыв между отечественной наукой и биотехнологической отраслью будет только увеличиваться, а сама отрасль будет все больше зависеть от импортируемых технологий.

Для интенсивного развития СБ необходимы более глубокий анализ фондов, депонированных в биоресурсных коллекциях, и прежде всего глубокая характеристика геномов объектов хранения с целью выявления новых функциональных частей регуляторных контуров и депонирование информации о них по единому стандарту в Национальной базе генетической информации (НБГИ). Повышение эффективности работы научных групп, ведущих свои разработки в области СБ, также зависит от быстрого доступа к функциональным генетическим элементам как естественного происхождения, так и синтетического. Обеспечение такого доступа возможно только при наличии централизованного депозитария, пополняемого представителями научного сообщества, сопряженного с реестром депонируемых элементов на базе НБГИ или любой другой информационной системы. Одновременно с этим необходимо усиление государственной поддержки разработок

специализированного программного обеспечения, включая решения для проектирования регуляторных контуров, дизайна генно-инженерных процессов разработок и др.

Важнейшим шагом, наиболее вероятно, будет создание многосторонних консорциумов, объединенных общими целями и задачами по конкретным направлениям развития СБ, среди которых особое место должны занимать работы, направленные на создание оборудования для высокопроизводительного синтеза генов; целенаправленный поиск новых функциональных генетических элементов в метагеномах естественных биотопов; совершенствование технологий направленной эволюции и др. Для этого необходимо формирование тематик по созданию синтетических или глубоко модифицированных организмов.

В аспекте обеспечения устойчивости развития СБ в Российской Федерации видится целесообразным создание практической профессиональной олимпиады, в которой обучающиеся разных уровней смогут реализовывать свои проекты и предлагать идеи в различных направлениях СБ.

Таким образом, для более активного развития СБ в России необходимо формирование целостной экосистемы проведения исследований и разработок в области СБ. Для этого необходимы создание централизованного депозитария функциональных генетических элементов для СБ, глубокий анализ геномов организмов биоресурсных коллекций с депонированием данных в НБГИ, интенсификация разработок оборудования для высокопроизводительного синтеза нуклеотидных последовательностей, адаптация и использование методических подходов, используемых в инженерных областях деятельности, таких как использование цикла Design-Build-Test-Learn, комбинаторных подходов с параллельным тестированием получившихся вариантов, стандартизация используемых компонентов и процедур, разработка автоматизированных пайплайнов и специализированного программного обеспечения.

Работа выполнена при поддержке НИЦ “Курчатowski институт” (приказ № 91 от 20 января 2023 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tirard S.* // Cahiers François Viète. Nantes Université. 2015. II-6/7. P. 137.
<https://doi.org/10.4000/cahierscfv.2968>
2. *Cameron D.E., Bashor C.J., Collins J.J.* // Nat. Rev. Microbiol. 2014. V. 12. № 5. P. 381.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3239>
3. *Meng F., Ellis T.* // Nat. Commun. 2020. V. 11. № 1. P. 5174.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19092-2>
4. *Guindani C., da Silva L.C., Cao S. et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2022. V. 61. № 16. P. e202110855.
<https://doi.org/10.1002/anie.202110855>
5. *Venter J.C., Glass J.I., Hutchison C.A., Vashee S.* // Cell. 2022. V. 185. № 15. P. 2708.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.046>
6. *Garner K.L.* // Essays Biochem. 2021. V. 65. № 5. P. 791.
<https://doi.org/10.1042/ebc20200059>
7. *Marucci L., Barberis M., Karr J. et al.* // Front. Bioeng. Biotechnol. 2020. V. 8.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00942>
8. *McAdams H.H., Shapiro L.* // Science. 1995. V. 269. № 5224. P. 650.
<https://doi.org/10.1126/science.7624793>
9. *Singh V.* // Syst. Synth. Biol. 2014. V. 8. № 4. P. 271.
<https://doi.org/10.1007/s11693-014-9154-6>
10. *Buecherl L., Mitchell T., Scott-Brown J. et al.* // J. Integr. Bioinform. 2023. V. 20. № 1.
<https://doi.org/10.1515/jib-2022-0058>
11. *Costello A., Badran A.H.* // Trends Biotechnol. 2021. V. 39. № 1. P. 59.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.05.013>
12. *Guazzaroni M.-E., Silva-Rocha R., Ward R.J.* // Microbial Biotechnology. 2015. V. 8. № 1. P. 52.
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.12146>
13. *Macfarlane N.B.W., Adams J., Bennett E.L. et al.* // iScience. 2022. V. 25. № 11. P. 105423.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105423>
14. *Zhang Y., Ding W., Wang Z. et al.* // Adv. Biol. 2021. V. 5. № 3. P. 2000252.
<https://doi.org/10.1002/adbi.202000252>
15. *Fredens J., Wang K., de la Torre D. et al.* // Nature. 2019. V. 569. № 7757. P. 514.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1192-5>
16. *Machens F., Balazadeh S., Mueller-Roeber B., Messerschmidt K.* // Front. Bioeng. Biotechnol. 2017. V. 5. P. 63.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00063>
17. *Schmidt C.M., Smolke C.D.* // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019. V. 11. № 1. P. a032532.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032532>
18. *Cui S., Lv X., Xu X. et al.* // ACS Synth. Biol. 2021. V. 10. № 7. P. 1587.
<https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00073>
19. *Lv X., Hueso-Gil A., Bi X. et al.* // Curr. Opin. Biotechnol. 2022. V. 76. P. 102724
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102724>
20. *Endy D.* // Nature. 2005. V. 438. № 7067. P. 449.
<https://doi.org/10.1038/nature04342>
21. *Gurdo N., Volke D.C., Nikel P.I.* // Trends Biotechnol. 2022. V. 40. № 10. P. 1148.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.03.004>
22. *Hall D.A., Manabhan N.A., Choi C. et al.* // 2022 IEEE International Solid-State Circuits Conference (ISSCC). 2022. V. 65. P. 1.
<https://doi.org/10.1109/ISSCC42614.2022.9731770>
23. *Gallagher R.R., Li Z., Lewis A.O., Isaacs F.J.* // Nat Protoc. 2014. V. 9. № 10. P. 2301.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2014.082>

24. *Deng A., Sun Z., Wang T. et al.* // *Front. Microbiol.* 2021. V. 12. P. 714449.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.714449>
25. *Song L.-F., Deng Z.-H., Gong Z.-Y. et al.* // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021. V. 9. P. 89797.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.689797>
26. *Hoose A., Vellacott R., Storch M. et al.* // *Nat. Rev. Chem.* 2023. V. 7. № 3. P. 144.
<https://doi.org/10.1038/s41570-022-00456-9>
27. *Mutalik V.K., Guimaraes J.C., Cambray G. et al.* // *Nat. Methods.* 2013. V. 10. № 4. P. 347.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.2403>
28. <https://www.synbiobeta.com>
29. <https://igem.org>
30. *Blight K.J., Kolykhalov A.A., Rice C.M.* // *Science.* 2000. V. 290. № 5498. P. 1972.
<https://doi.org/10.1126/science.290.5498.1972>
31. *Pretorius I.S., Boeke J.D.* // *FEMS Yeast Res.* 2018. V. 18. № 4. P. foy032.
<https://doi.org/10.1093/femsyr/foy032>
32. *Lajoie M.J., Rovner A.J., Goodman D.B. et al.* // *Science.* 2013. V. 342. № 6156. P. 357.
<https://doi.org/10.1126/science.1241459>
33. *Wang H.H., Isaacs F.J., Carr P.A. et al.* // *Nature.* 2009. V. 460. № 7257. P. 894.
<https://doi.org/10.1038/nature08187>
34. *Becker M.M., Graham R.L., Donaldson E.F. et al.* // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008. V. 105. № 50. P. 19944.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0808116105>
35. *Gibson D.G., Glass J.I., Lartigue C. et al.* // *Science.* 2010. V. 329. № 5987. P. 52.
<https://doi.org/10.1126/science.1190719>
36. *Boles K.S., Kannan K., Gill J. et al.* // *Nat. Biotechnol.* 2017. V. 35. № 7. P. 672.
<https://doi.org/10.1038/nbt.3859>
37. *Champer J., Buchman A., Akbari O.S.* // *Nat. Rev. Genet.* 2016. V. 17. № 3. P. 146.
<https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34>
38. *Hodgman C.E., Jewett M.C.* // *Metab. Eng.* 2012. V. 14. № 3. P. 261.
<https://doi.org/10.1016/j.ymben.2011.09.002>
39. *Ermakova M., Danila F.R., Furbank R.T., von Caemmerer S.* // *Plant J.* 2020. V. 101. № 4. P. 940.
<https://doi.org/10.1111/tpj.14562>
40. *Zilinskas R.* // *Nat Biotechnol.* 1984. V. 2. № 7. P. 610.
<https://doi.org/10.1038/nbt0784-610>
41. *Mao N., Aggarwal N., Poh C.L. et al.* // *Adv. Genet.* 2021. V. 2. № 1. P. e10038.
<https://doi.org/10.1002/ggn2.10038>
42. *Gunitseva N., Evteeva M., Borisova A. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 8. P. 6894.
<https://doi.org/10.3390/ijms24086894>
43. *Vasilev R., Gunitseva N., Shebanova R. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 16. P. 9289.
<https://doi.org/10.3390/ijms23169289>
44. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Biodefense in the Age of Synthetic Biology.* Washington, DC: The National Academies Press, 2018.
45. *Opgenorth P., Costello Z., Okada T. et al.* // *ACS Synth. Biol.* 2019. V. 8. № 6. P. 1337.
<https://doi.org/10.1021/acssynbio.9b00020>
46. *Carbonell P., Jervis A.J., Robinson C.J. et al.* // *Commun Biol.* 2018. V. 1. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1038/s42003-018-0076-9>