

БЕЗОПАСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2022 г. М. П. Кирпичников^{а,*}, А. М. Кудрявцев^{б,**}

^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

^бИнститут общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*E-mail: kirpichnikov@inbox.ru

**E-mail: kudryav@vigg.ru

Поступила в редакцию 24.01.2022 г.

После доработки 27.01.2022 г.

Принята к публикации 05.02.2022 г.

В статье, подготовленной по материалам докладов на заседании Президиума РАН 7 декабря 2021 г., анализируются перспективы и проблемы развития современных генетических технологий, ставятся острые вопросы актуализации нормативной базы безопасного использования их продукции. В конце 2018 г. Указом Президента РФ № 680 “О развитии генетических технологий в Российской Федерации” это направление исследований и прикладных разработок было заявлено в качестве приоритетного. По мнению авторов, распространение генетических технологий в России нуждается в смене концепции их правового регулирования, в приведении законодательных норм в соответствие с современным уровнем развития науки в этой области, в том числе в корректировке понятийного аппарата генно-инженерной деятельности.

Ключевые слова: биобезопасность, генная инженерия, геномное редактирование, ГМО, правовое регулирование, Россия.

DOI: 10.31857/S0869587322050048

Формирование нового технологического уклада, в котором ведущая роль отведена инновационным генетическим технологиям (ГТ), стало основой мирового социально-экономического развития. Безусловно, наряду с информационными технологиями и атомной энергетикой, ГТ явля-

ются системообразующими и служат важнейшим инструментом в продвижении вперед науки, медицины, промышленности, сельского хозяйства, в решении проблем устойчивого развития, национальной безопасности и улучшения качества жизни в целом. В России неоднократно отмечалась приоритетность генетических технологий, в частности в Указах Президента РФ от 28 ноября 2018 г. № 680 (“О развитии генетических технологий в Российской Федерации” [1]) и от 21 июля 2016 г. № 350 (“О мерах по реализации государственной научно-технической политики в интересах развития сельского хозяйства” [2]). Применение ГТ в фармацевтике предусмотрено Федеральным законом № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (2010). Порядок обращения биомедицинских клеточных продуктов закреплён Федеральным законом № 180-ФЗ “О биомедицинских клеточных продуктах” (2016). Государственный интерес к генетическим технологиям был также проявлен при формировании Государственной программы РФ на 2019–2030 гг. “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (Постановление Правительства РФ № 377 от 29 марта 2019 г.).



КИРПИЧНИКОВ Михаил Петрович – академик РАН, академик-секретарь Отделения биологических наук РАН, декан биологического факультета МГУ. КУДРЯВЦЕВ Александр Михайлович – член-корреспондент РАН, директор ИОГен РАН.

Состояние и проблемы развития генетических технологий в России. Генетические технологии во всём мире востребованы в разных сферах практической деятельности и занимают верхние позиции в рейтинге фундаментальных исследований. В российском здравоохранении и фармацевтике уже широко и успешно применяются эффективные генно-инженерные лекарственные средства. С использованием ГТ получен ряд препаратов белковой природы, включая интерфероны, факторы свёртывания крови и гормоны (например, инсулин), а также вакцинные препараты и антибиотики. Нельзя не отметить успехи в лечении ряда социально-значимых заболеваний (онкологических и инфекционных) с применением терапевтических антител, получаемых с помощью генетических технологий.

К новым генно-терапевтическим подходам следует отнести и перспективные системы редактирования генома человека, которые, очевидно, в ближайшее время будут использоваться в клинической практике. Имеется в виду геномное редактирование соматических клеток, не затрагивающее геном половых клеток человека. Огромным достижением российской геномной инженерии и ГТ стали рекомбинантные вакцины от лихорадки Эбола и новой коронавирусной инфекции SARS-COVID-19 в период пандемии. Такие препараты являются одновременно иммунобиологическими и генно-терапевтическими.

Утверждённая Постановлением Правительства РФ (№ 479, 2019 г.) Федеральная научно-технологическая программа развития генетических технологий на 2019–2027 гг. предусматривает использование систем редактирования генома в агропромышленной сфере. Должны быть созданы не менее 30 линий сельскохозяйственных растений и животных с ускоренным выходом на сорт и породу, включая аквакультуру.

Ещё в начале 1990-х годов работы выдающихся советских (российских) генетиков и молекулярных биологов сформировали большой задел в геномной инженерии растений, животных, штаммов промышленных микроорганизмов, моделей растительных рекомбинантных вакцин для использования в реальном секторе экономики, в том числе в агропромышленном комплексе. Речь идёт о трудах академиков И.Г. Атабекова [3], К.Г. Скрябина [4, 5], В.Г. Дебабова [6], Л.К. Эрнста [7] и других. Однако в силу особенностей отечественного законодательства, регулирующего использование генно-инженерных организмов, эти работы так и остались в стенах лабораторий и не были использованы для повышения продуктивности сельскохозяйственных объектов, их устойчивости к природным и антропогенным факторам, тогда как генно-модифицированная сельхозпродукция зарубежных компаний оказа-

лась в обороте на российском рынке. Вместе с тем была упущена возможность в кратчайшие сроки, объединив усилия селекционеров и генетиков, перевести научную селекцию на новые генетические рельсы.

Безусловно, настороженное отношение общества к генно-модифицированным организмам способствовало запретительным мерам в законодательстве. Однако за многие годы использования ГМО в сельском хозяйстве зарубежных стран так и не установлено прямое отрицательное влияние этих организмов на здоровье человека. Более того, в последнее десятилетие российские генетики убедительно показали, что ГМО могут быть получены не только в лабораторных условиях, но и появляться спонтанно, в дикой природе. К природным ГМО относятся такие культуры, как арахис, хмель, клюква, батат, чай и др. [8]. Многие из природно-трансгенных видов используются в пищу и как лекарства на протяжении всей истории человечества без каких-либо негативных последствий. Процесс возникновения новых ГМО в природе непрерывен.

Сегодня в стране начались исследования с использованием в селекции новых ГТ, в том числе геномного редактирования, и уже получен ряд ярких результатов, в частности, в российских геномных центрах мирового уровня. Примерами целевого редактирования сельскохозяйственных культур служат следующие достижения:

- сдвиг времени колошения мягкой пшеницы (в соответствии с конкретными климатическими условиями) (ВНИИ сельскохозяйственной биотехнологии, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН) [9] и укороченный срок колошения и созревания сортов мягкой пшеницы (Институт цитологии и генетики СО РАН, Курчатowski геномный центр, <http://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=e327e268-7875-4046-bb4f-dbc940d270d&print=1>) [10];
- повышение устойчивости картофеля к осаживанию при холодовом воздействии и при длительном низкотемпературном хранении, достигнутое геномным редактированием (ИЦиГ СО РАН, Курчатowski геномный центр, ФИЦ Биотехнологии РАН) [11].

Не менее актуально использование генетических технологий в промышленной биотехнологии, имеющей в нашей стране непростую историю. Мощная в 1970-х годах отечественная индустрия – микробиологическая промышленность, выпускавшая незаменимые аминокислоты, витамины, ферменты, антибиотики, в 1990-е была практически разрушена. Страна столкнулась с необходимостью завозить эту продукцию из-за границы. Сейчас наметились хорошие перспективы роста в этой отрасли. Например, в Феде-

ральной научно-технической программе развития ГТ на 2019–2027 гг. заложена разработка не менее 25 штаммов и/или микробных консорциумов – продуцентов биологически активных веществ (незаменимых аминокислот, ферментов и витаминов). Уже запущен ряд комплексов по глубокой переработке зерна и производству аминокислот, в первую очередь лизина – кормовой добавки, которая обеспечивает высокую эффективность животноводства. Это “Завод Премиксов № 1” мощностью 80 тыс. т/год в Белгородской области (<https://www.lysine31.ru>) и “Аминосиб” мощностью 30 тыс. т/год в Тюменской области (<https://aminosib.ru/lizin/>). Стабильно работают два завода по производству ферментов для пищевой промышленности и сельского хозяйства – “Агрофермент” (Тамбов) и “Сиббиофарм” (Новосибирская область). Безусловно, для производства современной продукции нужны новые штаммы-продуценты и инновационные методы генетического конструирования, включая геномное редактирование.

Об актуализации нормативной базы использования продукции генетических технологий. Широкому применению ГТ препятствует действующая в России нормативно-правовая система. До настоящего времени в сельскохозяйственном производстве всё ещё запрещено использовать генетическую инженерию для улучшения сортов растений и пород животных (Федеральный закон № 7-ФЗ “Об охране окружающей среды”, ст. 50). Отечественный сельскохозяйственный производитель фактически отстранён от наиболее эффективных и высокотехнологичных методов решения продовольственных проблем, которые уже широко используются за рубежом. Ярким примером такой востребованности может служить принятое Аргентиной в 2020 г. одобрение коммерческого использования засухоустойчивой генно-модифицированной пшеницы НВ4®. В засушливые годы она обеспечивает повышение урожая на 20%. Выход этой ГМ пшеницы на рынок может привести к принципиальному переделу в мировой торговле зерном.

Декларируемый Федеральным законом № 7-ФЗ запрет в дальнейшем грозит России не только проигрышем на мировом рынке сельскохозяйственной продукции, но и потерей контроля над оборотом генно-инженерной продукции на своей территории. Дело в том, что в силу совершенствования методов генных модификаций конечным продуктом геномного редактирования становятся организмы с приобретёнными ценными свойствами, в геноме которых отсутствует чужеродная ДНК. В этом случае принципиально невозможно установить факт использования геномного редактирования и осуществлять контроль и регулирование выпуска его продукции. Поэтому так важно уточнение фундаментальных основ регу-

лирования (с учётом модернизации технологий) и определение юридического статуса редактируемых конечных продуктов ГТ для формирования правовой среды в разных сферах их применения. В связи с этим необходимо перенести фокус правового контроля с генетических технологий на их конечный продукт.

Сегодня многие страны используют концепцию продукт-ориентированного регулирования в области ГТ. Такой подход основан на характеристиках нового продукта независимо от способа его получения. Этой концепции придерживаются страны-лидеры биотехнологического производства: Канада, США, страны БРИКС, Латинская Америка во главе с Аргентиной – пионером в правовом регулировании продукции ГТ, а также Япония и Корея. С акцентом на продукт-ориентированное регулирование пересматривается законодательство Великобритании.

В России несовершенство правового регулирования в области генно-инженерной деятельности (ГИД) во многом обусловлено “юридическим обветшанием” базового Федерального закона № 86-ФЗ “О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности” [12]. В 1990-х годах его положения легли в основу строгой системы обеспечения биобезопасности в стране в отношении классических трансгенных организмов (ГМО). Однако за 25 лет появились совершенно новые, прорывные технологии, не известные в 1996 г., что требует пересмотра подходов к регулированию использования их продукции.

Важным вызовом сегодня стало отсутствие в законе № 86-ФЗ современного понятийного аппарата, актуального для новых генетических технологий. Принципиальный концептуальный пробел в нём заключается в отсутствии научного определения для “генетически редактируемых” организмов, которые получены благодаря инновационным ГТ и не являются по своей биологической сути трансгенами. В этой связи в научной среде обсуждается вопрос: “Генетическое редактирование – это генная инженерия или нет?”, а вслед за ним: “Стоит ли вести работы по геномному редактированию сельскохозяйственных растений и животных?”. “Чистая наука”, заниматься которой не запрещено, мало кого сейчас интересует: реальной экономике нужны практически инновации и экономический эффект. Технологически геномное редактирование – это, без сомнения, генная инженерия, поскольку применяются её методы (а именно на методы опирается закон № 86-ФЗ). Так как в законе не предусмотрены иные организмы, кроме трансгенных, то и все редактируемые организмы автоматически становятся трансгенными. С биологической точки зрения, это не всегда так. Класси-

ческий трансгенный организм всегда содержит в геноме вставки чужеродной, рекомбинантной ДНК и потому может быть идентифицирован лабораторными методами. Организм, полученный методами геномного редактирования, либо содержит чужеродную ДНК, и тогда он будет трансгенным, либо имеет только целенаправленные точечные изменения в геноме (заменены отдельные нуклеотиды). Совершенно очевидно, что такие изменения никак не отличаются от природных мутаций. Однако даже небольшие мутации могут иметь огромное значение для человека.

Интересен пример, когда всего одна мутация в одном нуклеотиде перевернула всю историю агрономии. Это была мутация в гене *Q*, локализованном в хромосоме 5А генома дикой пшеницы, приведшая к изменению одной аминокислоты в кодируемом белке. В результате колос пшеницы перестал быть ломким, а зерно плёнчатым. Такая пшеница изменила весь уклад сельского хозяйства, пищевой промышленности и цивилизации в целом.

Большинство ценных форм сельскохозяйственных культур возникло аналогично, в результате мутаций, нокаутирующих тот или иной ген, полезный для организма в природных условиях и одновременно нежелательный для человека в условиях сельскохозяйственного возделывания. Ранее такие природные мутации человек искал и вводил в земледельческие культуры столетиями. Теперь подобные мутации могут быть направленно и достаточно быстро получены методом геномного редактирования, но в данном случае никто, кроме самого производителя, не сможет утверждать, была ли при этом использована генная инженерия или это классический мутагенез.

В условиях модернизации технологий становится очевидным, что пришло время пересмотра закона № 86-ФЗ — базового закона о генетической инженерии. Такая ревизия прежде всего касается принципиально важных изменений в составе понятийного аппарата. При этом видятся следующие основные цели новой редакции закона:

- разделение понятий “трансгенный организм” и “генетически отредактированный организм”;
- замена объекта регулирования закона — технологического процесса (генно-инженерная деятельность), на научно и экономически обоснованный новый объект — продукт генетической модификации (ГМ-продукция), независимо от способа получения, с оценкой безопасности продукта.

В редактировании нуждается и само определение генной инженерии, данное в 1996 г.: *генная инженерия* — совокупность методов и технологий, в том числе технологий получения рекомбинантных рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот, по выделению генов из организма,

осуществлению манипуляций с генами и введению их в другие организмы. Причина в том, что “осуществление манипуляций с генами и введение их в другие организмы” может быть выполнено не только методами генной инженерии, но и методами классической генетики. Новая формулировка переносит акцент определения на *цель деятельности* (генной инженерии) — получение организмов с различными видами модификации генома. В этом случае “*генетическая инженерия / генная инженерия* — совокупность методов и технологий получения рекомбинантных рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот, в том числе используемых для получения генно-инженерно-модифицированных организмов и генно-инженерно-отредактированных организмов”.

Дополнительно впервые предлагается введение не закреплённого ранее в Федеральном законе № 86-ФЗ понятия “рекомбинантная ДНК/РНК”, ключевого для современной генной инженерии, полностью основанной на манипуляциях с рекомбинантными молекулами. Оно устойчиво сложилось как биологический термин, но не было определено как критерий для целей правового регулирования. “*Рекомбинантная рибонуклеиновая или дезоксирибонуклеиновая кислота* — молекулы ДНК или РНК, полученные лабораторными методами (молекулярное клонирование, синтез) и имеющие нуклеотидные последовательности, которые не обнаруживаются в геномах объектов генно-инженерной деятельности и геномах близкородственных природных видов”.

Как было подчёркнуто выше, переход к продукт-ориентированному правовому регулированию диктуется самой жизнью (развитием технологий и запросами экономики). Для решения этой задачи предлагается введение в закон № 86-ФЗ нового понятия — “продукт генно-инженерной деятельности”. “*Продукт генно-инженерной деятельности* — рекомбинантные нуклеиновые и дезоксирибонуклеиновые кислоты, генно-инженерно-модифицированные и генно-инженерно-отредактированные организмы, а также продукция, полученная с использованием таких организмов”.

Ключевой новацией в обновляемом понятийном аппарате является введение понятия, необходимого для определения организмов, полученных новыми технологиями, в частности, методами геномного редактирования. По своему конечному статусу они не генно-инженерно-модифицированные организмы. “*Генно-инженерно-отредактированный организм* (ГИРО) — организм, генотип которого был направленно изменён при помощи методов генной инженерии и в генетическом материале которого не содержатся вставки рекомбинантных ДНК или РНК”.



Рис. 1. Структурированная законодательная база регулирования продукции генетических технологий

Понятие “трансгенный организм” принципиально сохраняется, но в актуализированном определении. “Генно-инженерно-модифицированный организм (ГМО), трансгенный организм – организм, генотип которого был целенаправленно изменён при помощи методов генной инженерии, в результате чего в генетическом материале организма содержатся вставки рекомбинантных рибонуклеиновых и/или дезоксирибонуклеиновых кислот”. Новое определение трансгенного организма выражено через понятие “рекомбинантная ДНК/РНК”, что связывает его с понятием “генная инженерия” как в старой, так и в новой редакции.

В Федеральном законе № 86-ФЗ имеются и другие юридические несоответствия современным научным знаниям и реалиям. Действующая норма закона (п. 8, ст. 7) блокирует развитие и функционирование предприятий российского промбиотеха, тогда как во всём мире промышленная микробиология – базовое растущее направление с существенным вкладом в реализацию климатической стратегии и низкоуглеродной экономики.

Для выполнения поставленной руководством страны задачи развития и использования ГТ необходимо формирование комплексного, научно обоснованного, правового регулирования в этой сфере, которое одновременно должно обеспечить их биобезопасность для здоровья человека и окружающей среды и юридическую определённость продукции ГТ и её применения.

Концепция правового регулирования использования продукции генетических технологий в России. По итогам проведённого анализа законода-

тельных норм в области ГИД разработана концепция правового регулирования использования продукции генетических технологий в России (рис. 1). Она предусматривает два этапа реализации: во-первых, создание консолидирующего рамочного федерального закона, включающего обновлённый понятийный аппарат, вопросы безопасности, стимулирования инноваций и развития генетических технологий; во-вторых, разработку специальной нормативной базы использования продукции ГИД с учётом особенностей конкретной отрасли экономики и социальной сферы.

На рисунке приведены только несколько основных направлений:

- биомедицина и фармацевтика;
- агrobiотехнологии с их объектами: растениями, животными и микроорганизмами сельскохозяйственного назначения; необходимы научно обоснованные решения, направленные на оптимальное практическое использование продукции ГТ в реальном секторе экономики; в формируемых нормативных актах должна быть учтена специфика российских агrobiотехнологических разработок;
- промышленные и экологические биотехнологии – растущий тренд;
- оптимизация контроля и надзора; новые технологии в области ГИД, безусловно, потребуют существенной настройки и развития правовой системы, обеспечивающей безопасность использования разнонаправленной продукции генетических технологий.

Важная составляющая предлагаемой концепции – гармонизация правовой регламентации производства и оборота продукции генетических технологий, прежде всего внутри нашей страны, с учётом интересов отечественных производителей. Для решения этой задачи целесообразно определить единый межведомственный центр, ответственный за реализацию концепции развития генетических технологий и правового регулирования использования их продукции. Его деятельность должна обеспечить отсутствующее сегодня единство фундаментальных принципов регулирования в различных сферах использования достижений современных ГТ. Такие полномочия могут быть делегированы одному из действующих органов исполнительной власти.

* * *

Сформулируем предложения по первоочередным мерам актуализации российской нормативной базы создания и использования продукции ГТ:

- приведение норм устаревшего закона № 86-ФЗ в соответствие с современным уровнем развития науки в области генетических технологий, включая корректировку понятийного аппарата генно-инженерной деятельности, как ключевой подход к актуализации нормативного регулирования использования продукции генетических технологий;
- разграничение терминов “трансгенный организм” и “организм с направленными изменениями генома без внесения в него чужеродной ДНК”;
- реформирование концепции российского законодательства с ориентацией его на контроль безопасности продукта генетических технологий;
- совершенствование контроля и надзора за использованием продукции генетических технологий;
- корректировка российского законодательства в части норм, направленных на регулирование промышленного использования ГМ-микрорганов в замкнутых системах.

Эти предложения были рассмотрены и поддержаны большинством респондентов в ходе анкетирования членов Вавиловского общества генетиков и селекционеров, объединяющего около 3 тыс. специалистов в области генетики и селекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента РФ от 28 ноября 2018 г. № 680 “О развитии генетических технологий в Российской Федерации”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201811280061?rangeSize=1>
2. Указ Президента РФ от 21 июля 2016 г. № 350 “О мерах по реализации государственной научно-технологической политики в интересах развития сельского хозяйства” // Собрание законодательства РФ от 2016 г. № 30. С. 4904. <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=102404049>
3. *Атабеков И.Г.* Реализация генетической информации. М.: Наука, 1972.
4. *Задорин А.С., Сухачёва М.В., Кузнецов Б.Б. и др.* Идентификация уникального трансформационного события у картофеля сорта Елизавета плюс, устойчивого к колорадскому жуку // Биотехнология. 2008. № 3. С. 34–39.
5. *Kamionskaya A.M., Kuznetsov B.B., Ismailov V.Y. et al.* Genetically Transforming Russian Potato Cultivars for Resistance to Colorado Beetle // Clon. Transgen. 2012. V. 1. Iss. 1. P. 101.
6. *Торин С.А., Мешков Ю.И., Яковлева И.Н. и др.* Основные подходы для конструирования штаммов-продуцентов средств защиты растений. II. Штамм бактерий *Bacillus thuringiensis ssp. kurstaki* с инсектицидной активностью против представителей отрядов *Lepidoptera*, *Coleoptera* и *Homoptera* // Биотехнология. 2006. Т. 3. С. 33–40.
7. *Эрнст Л.К., Зиновьева Н.А., Брем Г.* Трансгенные животные и возможности их использования. Молекулярно-генетические аспекты трансгенеза в животноводстве. М.: ВИЖ, 2001.
8. *Matveeva T.V., Otten L.* Widespread occurrence of natural genetic transformation of plants by *Agrobacterium* // Plant. Mol. Biol. 2019. V. 101. P. 415–437.
9. *Bazhenov M.S., Chernook A.G., Besspalova L.A. et al.* Alleles of the GRF3-2A Gene in Wheat and Their Agronomic Value // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22. № 22. P. 12376.
10. *Berezhnaya A., Kiseleva A., Leonova I., Salina E.* Allelic Variation Analysis at the Vernalization Response and Photoperiod Genes in Russian Wheat Varieties Identified Two Novel Alleles of *Vrn-B3* // Biomolecules. 2021. V. 11. Iss. 12. P. 1897.
11. *Слугина М.А., Филюшин М.А., Мелешин А.А. и др.* Различия в экспрессии гена ингибитора амилазы *SbAI* при длительном низкотемпературном хранении клубней и кратковременном холодовом стрессе у картофеля // Генетика. 2020. № 3. С. 361–365.
12. *Korobko I.V., Georgiev P.G., Skryabin K.G., Kirpichnikov M.P.* GMOs in Russia: Research, Society and Legislation // Acta Naturae (англоязычная версия). 2016. V. 8. № 4. P. 6–13.