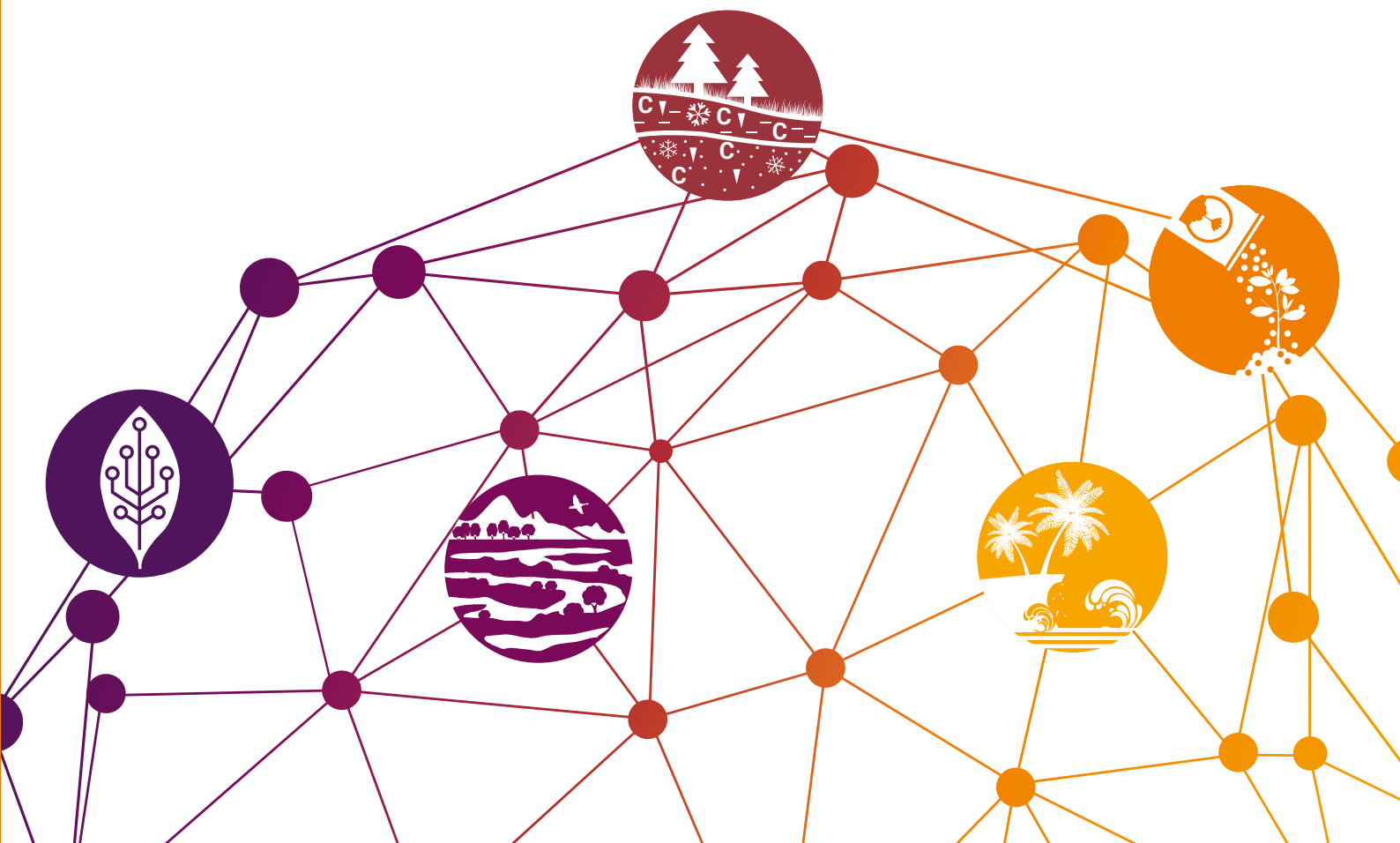


ПЕРЕДОВЫЕ РУБЕЖИ 2018/2019 ГОДА

Намечающиеся проблемы, имеющие экологическое измерение



© Программа Организации Объединенных Наций по окружающей среде, 2019 г.
ISBN: 978-92-807-3739-4
Номер задания: DEW/2223/NA

Правовая оговорка

Настоящее издание может воспроизводиться полностью или частично и в любой форме для образовательных и некоммерческих целей без отдельного разрешения владельца авторских прав при условии обязательной ссылки на первоисточник. Программа ООН по окружающей среде будет признательна за направление ей одной копии каждой публикации, в которой настоящее издание используется в качестве источника.

Данная публикация не подлежит перепродаже или любому иному использованию в коммерческих целях без предварительного письменного разрешения Программы ООН по окружающей среде. Заявки о предоставлении такого разрешения, содержащие сведения о цели и тираже воспроизведения, следует направлять Директору Отдела коммуникации по адресу: Director, Communication Division, UN Environment, P.O. Box 30552 Nairobi, 00100 Kenya

Употребляемые обозначения и изложение материала в данной публикации не подразумевают выражения какого бы то ни было мнения со стороны Программы ООН по окружающей среде относительно правового статуса той или иной страны, территории или города, или их полномочных органов, или же относительно делимитации их границ или установления их пределов. С общими руководящими указаниями по вопросам, связанным с использованием приводимых в публикациях географических карт, можно ознакомиться по адресу: <http://www.un.org/Depts/Cartographic/english/htmain.htm>

Упоминание какой-либо коммерческой компании или продукции в настоящей публикации не подразумевает их одобрения со стороны Программы ООН по окружающей среде. Запрещается использовать информацию из этой публикации, касающуюся запатентованных продуктов, для популяризации или рекламы.

© Авторские права на географические карты, фотографии и иллюстрации указываются в подписях к ним.

Предлагаемое название для цитирования:

ЮНЕП (2019). Передовые рубежи 2018/2019 года: намечающиеся проблемы, имеющие экологическое измерение. Программа Организации Объединенных Наций по окружающей среде, Найроби.

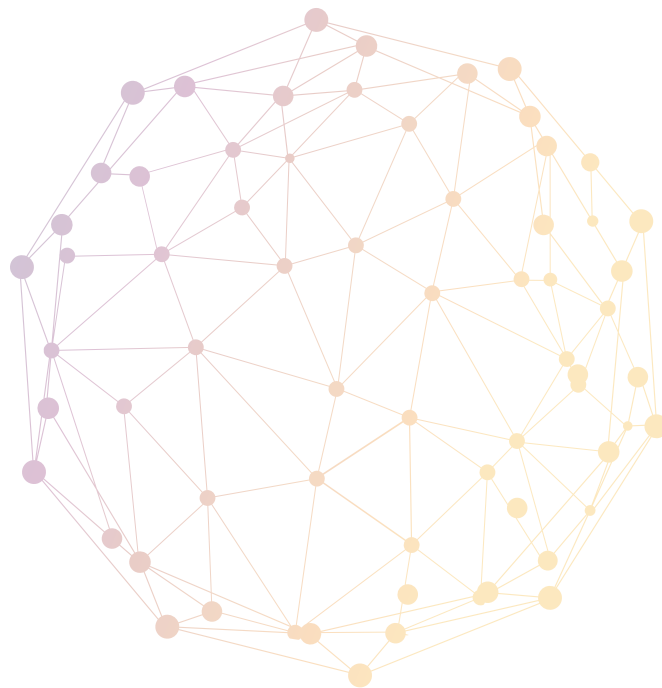
Производство

Отдел естественных наук
Программа ООН по окружающей среде
P.O. Box 30552
Nairobi, 00100, Kenya
Тел.: (+254) 20 7621234
Эл. почта: publications@unenvironment.org
Веб-сайт: www.unenvironment.org

Программа ООН
по окружающей среде
поощряет применение
экологически безопасных технологий
во всем мире и в своей деятельности.
Наши правила распространения печатных
изданий направлены на уменьшение
углеродного следа Программы ООН
по окружающей среде.

ПЕРЕДОВЫЕ РУБЕЖИ 2018/2019 ГОДА

Намечающиеся проблемы, имеющие экологическое измерение





Содержание

	Вступительное слово	7
	Выражение признательности	8
	Синтетическая биология: реконструирование окружающей среды	10
	Возможности и проблемы	10
	Переписывание кода жизни	12
	Новое использование прикладных технологий: от лаборатории к экосистеме	16
	Инновации требуют проявления мудрости	18
	Список использованной литературы	20
	Экологическая связность: мост к сохранению биоразнообразия	24
	Восстановление связности фрагментированных экосистем	24
	Движущие силы фрагментации	26
	Содействие внедрению решений, обеспечивающих связность	30
	Постановка целевых задач по обеспечению связности в будущем	32
	Список использованной литературы	34
	Вечномерзлые торфяники: теряя почву под ногами в теплеющем мире	38
	Ускорение изменений в Арктике	38
	Оттаивание вечной мерзлоты, разлагающийся торф и сложные взаимодействия	40
	Повышение осведомленности о вечномерзлых торфяниках	44
	Первоочередные задачи в области накопления знаний и расширения сетей взаимодействия	46
	Список использованной литературы	48
	Фиксация азота: от циклического загрязнения азотом к экономике, обеспечивающей рециркуляцию азота	52
	Глобальная проблема азота	52
	Общеизвестные и предполагаемые свойства азота	54
	Раздробленность политики и решения, направленные на формирование многооборотной экономики	58
	На пути к целостному международному подходу в отношении азота	60
	Список использованной литературы	62
	Плохая адаптация к изменению климата: как не попасть в западню на пути сохранения способности к эволюционному развитию	66
	Определение адаптации и плохой адаптации в контексте изменения климата	66
	Нарастание проблем плохой адаптации	68
	Предотвращение плохой адаптации в условиях ограничения глобального потепления не более чем на 1,5°C	73
	Список использованной литературы	74



Вступительное слово



В первом десятилетии XX-го века два немецких химика — Фриц Габер и Карл Бош — разработали способ недорогого и крупномасштабного производства синтетического азота. Благодаря этому изобретению началось массовое производство удобрений на основе азота, которое преобразовало сельское хозяйство по всему миру. Наряду с этим оно ознаменовало собой начало нашего долгосрочного вмешательства в баланс азота на Земле. В настоящее время ежегодные потери химически активного азота в окружающую среду оцениваются в 200 млрд долл. США, и это приводит к деградации наших земель, загрязняет воздух, которым мы дышим, и служит спусковым крючком распространения «мертвых зон» и токсичного цветения водорослей в наших водотоках.

Поэтому неудивительно, что многие ученые утверждают, что нынешнюю геологическую эру следует официально именовать эпохой «антропоцена». Всего за несколько десятилетий деятельность человека стала причиной ускорения темпов роста среднемировой температуры, которая повышается в 170 раз быстрее, чем в природных условиях. Более 75 процентов всей поверхности суши на нашей планете подверглось планомерному

изменению, а более 93 процентов всех рек навсегда изменили свое течение. Мы не только стали причиной кардинальных перемен в биосфере, но и обрели способность переписывать код структурных элементов, из которых состоят живые организмы, более того, научились создавать их практически с нуля.

Каждый год сеть ученых, специалистов и учреждений со всего мира ведет работу под эгидой Программы ООН по окружающей среде в целях выявления и анализа назревающих проблем, которые окажут глубокое воздействие на наше общество, экономику и окружающую среду. Одни из этих проблем неразрывно связаны с новыми удивительными технологиями, которые находят прикладное применение и несут непредсказуемые риски, тогда как другие являются вечными вопросами, как, например, фрагментация девственных ландшафтов и оттаивание вечномёрзлой почвы. Загрязнение окружающей среды азотом является еще одной проблемой, ставшей непредвиденным последствием десятилетий деятельности человека в биосфере. Наконец, плохая адаптация к изменению климата — последняя из проблем, проанализированных в настоящем докладе, подчеркивает нашу неспособность адекватно и надлежащим образом приспособиться к меняющемуся вокруг нас миру.

Однако есть и хорошие новости, о которых следует рассказать. На следующих страницах читатель может узнать о том, что в решении глобальной проблемы регулирования круговорота азота в природе начинает формироваться целостный подход. В Китае, Индии и Европейском союзе предпринимаются новые многообещающие шаги, направленные на сокращение потерь и повышение эффективности азотных удобрений. В конечном итоге рекуперация и рециклирование азота, равно как и других ценных питательных веществ и материалов, может способствовать переводу сельского хозяйства на принципы экологически безопасного и устойчивого развития — отличительной черты подлинно многооборотной экономики.

Проблемы, исследованные в докладе «Передовые рубежи», должны служить напоминанием о том, что где бы мы ни вмешивались в природные процессы — будь то в мировом масштабе или на молекулярном уровне — мы рискуем создать долгосрочные факторы воздействия на наш общепланетарный дом. Но действуя предусмотрительно и работая вместе, мы можем упредить возникновение этих проблем и разработать такие решения, которые будут служить нам всем на благо будущих поколений.

Джойс Мсуйя

И. о. Директора-исполнителя

Программа Организации Объединенных Наций по окружающей среде

Выражение признательности

Синтетическая биология: реконструирование окружающей среды

Ведущие авторы

Бартоломей Колодзейчик, компания «H2SG Energy Pte. Ltd.», Сингапур

Натали Кофлер, Йельский институт биосферных исследований, Йельский университет, штат Коннектикут, Соединенные Штаты Америки

Соавторы и рецензенты

Марианела Арайя, Секретариат Конвенции о биологическом разнообразии, Монреаль, Канада

Джеймс Булл, Факультет естественных наук, Техасский университет в Остине, штат Техас, Соединенные Штаты Америки

Джексон Чемпер, Департамент биологической статистики и вычислительной биологии, Корнеллский университет, штат Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки

Чэнь Лю, Департамент биологической статистики и вычислительной биологии, Корнеллский университет, штат Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки

Ёнгют Ютавон, Национальное агентство по научно-техническому развитию Таиланда, Патхумтхани, Таиланд

Экологическая связность: мост к сохранению биоразнообразия

Ведущий автор

Гэри Табор, Центр по сохранению крупных ландшафтов, штат Монтана, Соединенные Штаты Америки

Соавторы и рецензенты

Майя Банкова-Тодорова, Фонд сохранения видов Мохаммеда bin Зайеда, Абу-Даби, Объединенные Арабские Эмираты

Камило Андрес Корреа Айрам, Научно-исследовательский институт биологических ресурсов им. Александра фон Гумбольдта, Богота, Колумбия

Летисия Коуту Гарсия, Федеральный университет Мату-Гросуду-Сул, Кампу-Гранди, Бразилия

Валери Капос, Программа ООН по окружающей среде — Всемирный центр мониторинга охраны природы, Кембридж, Великобритания

Эндрю Олдз, Факультет естественных наук и инженерного дела, Университет Солнечного берега, Маручидор, Австралия

Илеана Ступариу, Географический факультет, Бухарестский университет, Румыния

Вечномерзлые торфяники: теряя почву под ногами в теплеющем мире

Ведущий автор

Ханс Юстен, Грайфсвальдский университет / Грайфсвальдский центр по изучению болот, Грайфсвальд, Германия

Соавторы и рецензенты

Дианна Копански, Программа ООН по окружающей среде, Найроби, Кения

Дэвид Олефельдт, Факультет сельскохозяйственных, биологических и экологических наук, Альбертский университет, Эдмонтон, Канада

Дмитрий Стрелецкий, Географический факультет, Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, округ Колумбия, Соединенные Штаты Америки

Фиксация азота: от циклического загрязнения азотом к экономике, обеспечивающей рециркуляцию азота

Ведущие авторы

Марк Саттон, Центр по экологии и гидрологии, Эдинбург, Великобритания

Нандула Рагхурам, Университет Индрапрастха Гуру Гобинд Сингха, Нью-Дели, Индия

Тапан Кумар Адхья, Калингский институт промышленных технологий, Бхубанешвар, штат Одisha, Индия

Соавторы и рецензенты

Джилл Бэрн, Геологическая служба США, штат Колорадо, Соединенные Штаты Америки

Кристофер Кокс, Программа ООН по окружающей среде, Найроби, Кения

Вим де Врис, Вагенингенский университет и научно-исследовательский центр, Вагенинген, Нидерланды

Кевин Хикс, Стокгольмский институт окружающей среды, Йорк, Великобритания

Клэр Ховард, Центр по экологии и гидрологии, Эдинбург, Великобритания

Сяотан Цзюй, Факультет сельскохозяйственных ресурсов и экологических наук, Китайский сельскохозяйственный университет, Пекин, Китай

Дэвид Кантер, Колледж искусств и наук, Нью-Йоркский университет, штат Нью-Йорк, США

Карджел Массо, Международный институт тропического сельского хозяйства, Ибадан, Нигерия
Жан Пьер Ометто, Национальный институт космических исследований, Сан-Жозе-дус-Кампус, Бразилия
Рамеш Рамачандран, Национальный центр по устойчивому управлению прибрежной зоной, Министерство окружающей среды, леса и изменения климата, Ченнаи, Индия
Ханс Ван Гринсвен, Нидерландское агентство экологических оценок (PBL), Гаага, Нидерланды
Вилфрид Винивартер, Международный институт прикладного системного анализа, Лаксенбург, Австрия

Плохая адаптация к изменению климата: как не попасть в западню на пути сохранения способности к эволюционному развитию

Ведущий автор

Кэтрин МакМюллен, Стокгольмский институт окружающей среды, Бангкок, Таиланд

Соавторы и рецензенты

Томас Даунинг, Глобальное партнерство по адаптации к изменению климата, Оксфорд, Великобритания
Энтони Патт, Институт экологических решений, Швейцарская высшая техническая школа Цюриха, Цюрих, Швейцария
Бернадетт Ресуррексьон, Стокгольмский институт окружающей среды, Бангкок, Таиланд
Джессика Трони, Программа ООН по окружающей среде, Найроби, Кения

Особой благодарности заслуживают:

Александра Бартельмес и Косима Тебетмейер, Грайфсвальдский центр по изучению болот, Германия; Марин Клиндер, Национальный центр данных по исследованию снега и льда, штат Колорадо, Соединенные Штаты Америки; Саломея Чаманджи, Дэвид Коул, Никольен Деланж, Анджелина Джампу, Филип Дрост, Вирджиния Гитари, Цзянь Лю, Ариана Маджини, Нада Матта, Полин Муго, Сюзан Мутеби-Ричардс, Шари Ниджман, Андреас Обрехт, Сэмюэл Опийо, Мозес Осани, Роксанна Самий, Раджиндер Сиан, Нандита Сурендран и Жозефина Вамбуа, Программа ООН по окружающей среде.

Консультанты по производству

Маартен Каппелле и Эдоардо Дзандри, Программа ООН по окружающей среде.

Производственная группа

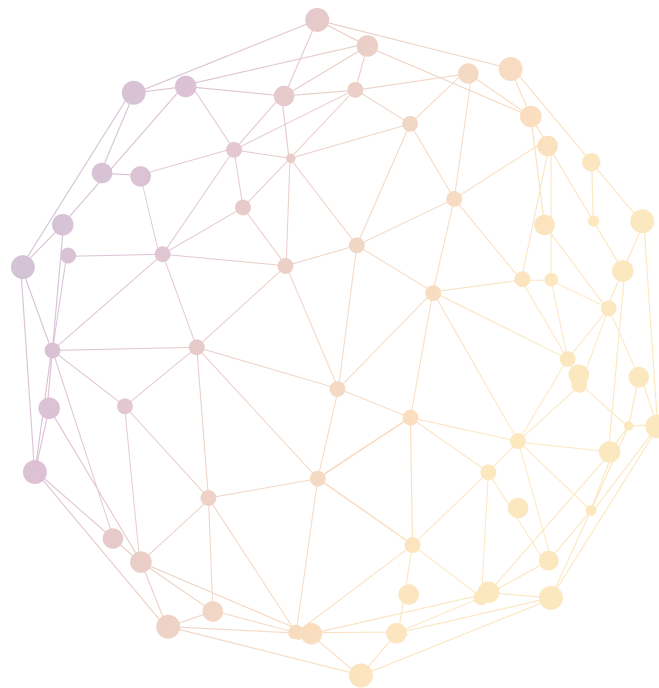
Главный редактор: Пинья Сарасас, Программа ООН по окружающей среде
Техническая поддержка: Аллан Лелей, Программа ООН по окружающей среде
Выпускающий редактор: Александра Хортон, Великобритания

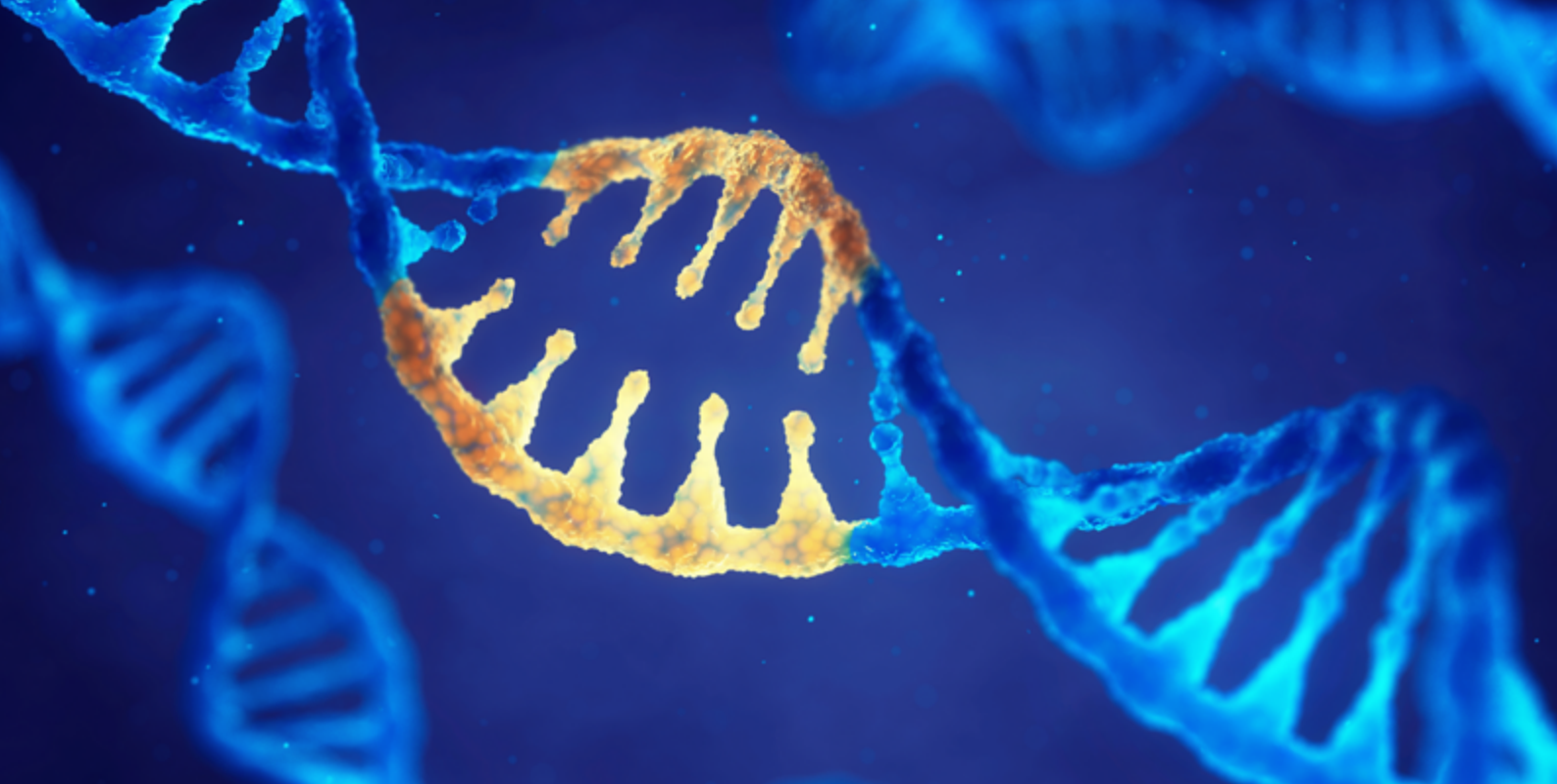
Художественно-графическое оформление и верстка

Художник-оформитель: Одри Ринглер, Программа ООН по окружающей среде
Картограф: Джейн Муриити, Программа ООН по окружающей среде

Печать

ЮНОН / Секция типографских услуг / Найроби, сертифицировано по стандарту ISO14001:2004





Фотография предоставлена: nobeastsofierce/Shutterstock.com

Синтетическая биология: реконструирование окружающей среды

Возможности и проблемы

На пути построения здорового и устойчивого будущего мир сталкивается с беспрецедентными проблемами. Разрушение среды обитания, инвазивные виды и чрезмерная эксплуатация способствуют значительному ускорению процессов утраты биоразнообразия.¹ Нерациональная практика ведения работ в добывающих отраслях накладывает дополнительное бремя на окружающую среду и тем самым подрывает благосостояние человека. Трансмиссивные инфекционные заболевания создают серьезную угрозу для глобального здравоохранения.² Стремительное изменение климата, вероятно, расширит географический диапазон тропических болезней и еще больше усилит нагрузку на уже подавляемые биологические виды и экосистемы.³

Ряд предлагаемых и уже реализованных подходов, призванных обеспечить решение этих проблем, основываются на общей стратегии. А именно: они предполагают проведение генетических манипуляций с живыми организмами, чтобы те обрели новые, еще

не существующие в природе признаки, с тем чтобы способствовать удовлетворению потребностей человека. Ученые могут модифицировать микроорганизмы, такие как *E. coli*, переписывая их генетический код, с тем чтобы превратить их в крошечные живые фабрики, производящие биотопливо.⁴ Как пекарские дрожжи, так и *E. coli* можно переработать под выработку адипиновой кислоты — химического вещества, получаемого из нефти, которое играет ключевую роль в изготовлении нейлона, — и таким образом создать альтернативу производственным процессам, основанным на переработке нефти.^{5,6} Пекарские дрожжи можно также перепрограммировать для целей получения артемизинина — противомаларийного лекарственного средства, обычно получаемого из полыни однолетней.⁷ Все вышеперечисленное является примером продуктов, которые можно получить, применяя методы передовой гено-инженерной технологии, получившей название «синтетическая биология».

Большинство имеющихся в свободной продаже биосинтетических продуктов были разработаны в целях создания альтернатив дорогостоящим сырьевым товарам, присутствующим на



Фотография предоставлена: BASF

Янтарная кислота представляет собой ценное химическое вещество, которое используется в пищевой, фармацевтической и химической промышленности. Как показано выше, бактерия *Bacillus pasteurii*, обитающая в рубце крупного рогатого скота, является природной бактерией, вырабатывающей янтарную кислоту. Для обеспечения промышленного производства янтарной кислоты в эту бактерию при помощи методов геномной инженерии внесены изменения, повышающие ее продуктивность. Увеличение 4000x.

рынке, особенно тем, которые зависят от цепочки поставок нефтепродуктов и невозобновляемых ресурсов.⁸ Наряду с этим все большее распространение в научных исследованиях и на рынках получают синтетические альтернативы и заменители веществ, традиционно добываемых из природных источников.⁹⁻¹² Компания «Модерн Мэдоу», стоящая за изобретением вырабатывающих коллагены дрожжей, преследует цель стать поставщиком экологически устойчивого альтернативного материала для кожевенной промышленности, который будет обладать свойствами и текстурой, аналогичными выделанной коже животных.¹¹ Кроме того, синтетическая биология открывает новые перспективы в области создания передовых материалов с неизвестными ранее функциональными возможностями и эксплуатационными качествами, таких как самособирающиеся или саморемонтируемые материалы.¹³

Недавнее появление метода CRISPR (произносится как «криспер» и является акронимом от «clustered regularly interspaced short palindromic repeats» — «короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами») как одного из инструментов геномного редактирования открыло путь к реализации еще более точных и недорогостоящих способов конструирования отдельно взятых организмов, биологических систем и целых геномов.^{14,15} Применение достижений синтетической биологии выходит за рамки лабораторных манипуляций с микробами и ведет к разработке методов распространения биологических видов вне контролируемых условий для достижения конкретных целей. В качестве средства искоренения переносчиков болезней, ликвидации инвазивных видов и повышения жизнестойкости растений и животных, находящихся под угрозой исчезновения,

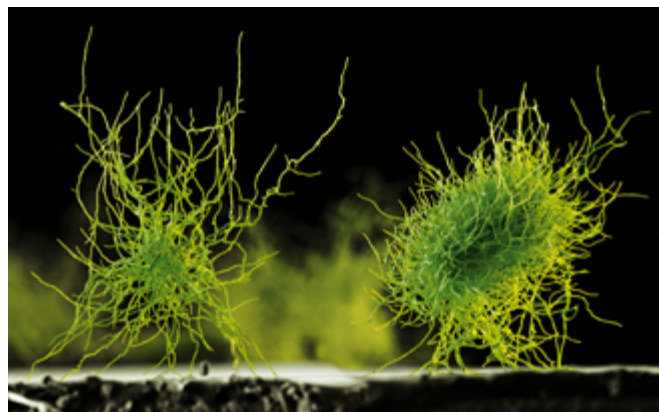


Участники Конвенции о биологическом разнообразии считают нижеприведенное рабочее определение полезным в качестве отправной точки в целях оказания содействия научно-техническим обсуждениям в рамках Конвенции и протоколов к ней.

«**Синтетическая биология** определяется как дальнейшее развитие и новое направление современной биотехнологии, которое объединяет науку, технологию и инженерию, чтобы облегчать и ускорять понимание, разработку, реконструкцию, производство и/или модификацию генетических материалов, живых организмов и биологических систем».²⁰

предлагаются стратегии высвобождения генно-инженерных организмов в окружающую среду с целью внесения необратимых изменений в целые популяции целевых видов.¹⁶

Преднамеренное или случайное высвобождение генно-инженерных организмов в окружающую среду могло бы оказать значительное негативное воздействие как на здоровье человека, так и на состояние окружающей среды. Ненадлежащее использование этих технологий и неспособность учесть непреднамеренные последствия могут нанести необратимый экологический ущерб и создать значительные геополитические угрозы.¹⁷ Имеющиеся у синтетической биологии возможности оказания значительного долгосрочного воздействия требуют разработки методов государственного управления и руководящих принципов научных исследований, которые способствуют ее ответственному использованию с соблюдением всех этических норм.^{18,19}



Фотография предоставлена: BASF

В естественных условиях плесневый грибок *Aspergillus niger* способен вырабатывать ферменты, которые имеют коммерческую ценность и используются в промышленном производстве продуктов питания и кормов для животных. Этот микроорганизм был генетически модифицирован для обеспечения промышленного производства ферментов. Увеличение 180x.

Переписывание кода жизни

Развитие технологии рекомбинирования ДНК в 1970-х годах ознаменовало собой крупный сдвиг в том, как люди осуществляют контроль над геномами.²¹ Технологии генетического секвенирования позволяют считать и расшифровывать участки ДНК, намечая план реконструирования геномов в целях экспрессии новых генов. Последовательности ДНК могут быть полностью переписаны путем удаления, добавления или замены ее сегментов. Целевые участки ДНК теперь могут быть химически синтезированы и собраны воедино, что приводит к созданию синтетической жизни.²²

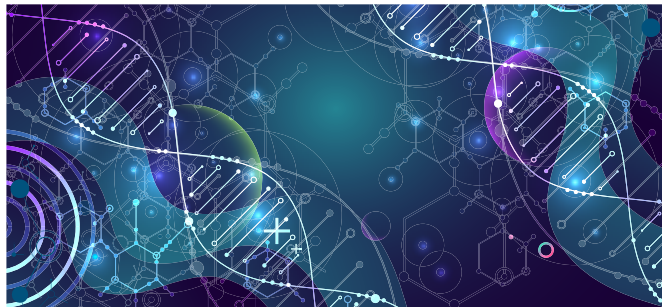
Новейший инструмент геномного редактирования CRISPR-Cas9 вызвал значительный ажиотаж как в научном сообществе, так и среди широкой общественности. Впервые описанный в 2012 году, механизм CRISPR позволяет редактировать геномы быстрее, дешевле, точнее и эффективнее, чем любой из его предшественников.^{23,24} Этот метод ускоряет процесс редактирования с нескольких месяцев до всего нескольких дней.^{25,26}

В основу методики геномного редактирования CRISPR-Cas9 была положена природная система иммунного ответа определенных видов бактерий на вторжение вирусов.^{27,28} В природе бактерия может использовать фермент Cas9 для того, чтобы отрезать инвазивный генетический материал, введенный вирусом, тем самым эффективно нейтрализуя нападение. Исследователи адаптировали этот механизм, с тем чтобы получить возможность разрезать ДНК в любом конкретном месте. При редактировании генов на основе методики CRISPR-Cas9 ученые используют направляющую РНК, которая обеспечивает попадание фермента Cas9 на точно заданный участок ДНК.

Затем фермент Cas9 действует как молекулярные ножницы, вырезая или удаляя целевой сегмент. Используя естественный процесс репарации ДНК, исследователи также могут вставлять специально сконструированный сегмент ДНК в разорванную нить.²⁹

Этот процесс редактирования можно сравнить с определением местонахождения и точным вырезанием конкретного слова или

Видеоматериал:
Что такое синтетическая биология?



Фотография предоставлена: Omelchenko / Shutterstock.com
 Видеоматериал доступен по адресу:
<https://www.youtube.com/watch?v=rDSuNAMbDaQ>

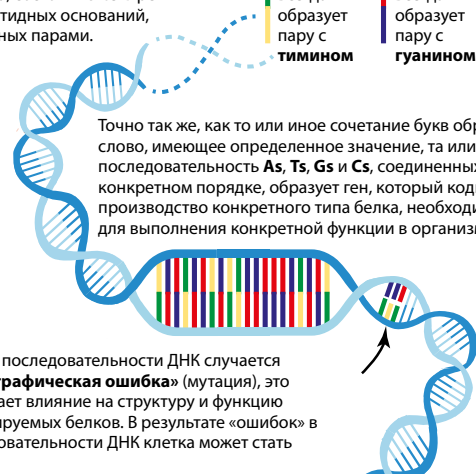
© techNyouvids

Программа развития любого живого организма записана в его ДНК. Эта программа управляет производством белков, без которых функционирование организма невозможно.

ДНК, или дезоксирибонуклеиновая кислота, состоит из четырех нуклеотидных оснований, связанных парами.

Аденин всегда образует пару с **тиминном**

Цитозин всегда образует пару с **гуанином**



Точно так же, как то или иное сочетание букв образует слово, имеющее определенное значение, та или иная последовательность **As, Ts, Gs и Cs**, соединенных в конкретном порядке, образует ген, который кодирует производство конкретного типа белка, необходимого для выполнения конкретной функции в организме.

Когда в последовательности ДНК случается **«орфографическая ошибка»** (мутация), это оказывает влияние на структуру и функцию синтезируемых белков. В результате «ошибок» в последовательности ДНК клетка может стать

Ученые могут определить точный порядок этих букв посредством **секвенирования ДНК**. Полный набор человеческой ДНК, или генома человека, содержит 3 миллиарда комбинаций или пар оснований.



На протяжении десятилетий методы генной инженерии использовались для модификации организмов путем изменения местоположения генетических материалов, например в генетически модифицированных организмах (ГМО), когда ген одного вида изолируется и переносится в неродственный вид с целью достижения желаемой характеристики в организме-мишени.

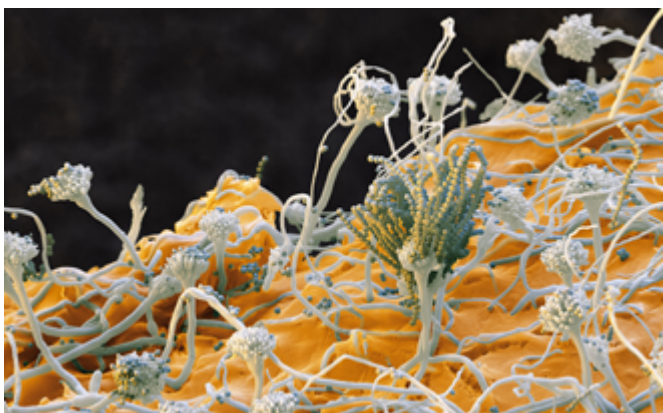


Синтетическая биология — это следующий уровень генной инженерии: исследования уже не ограничиваются манипуляциями с естественными генетическими материалами, а предполагают программирование и построение новых биологических систем с использованием искусственно синтезированной ДНК.

В 2010 году, после десятилетнего освоения методов проектирования, синтеза и сборки последовательности ДНК практически с нуля, ученые объявили о своем успехе в создании первой в мире синтетической бактериальной клетки.



Используя естественный геном пекарских дрожжей в качестве образца, консорциум ученых в настоящее время ведет работу по созданию дрожжевой клетки на основе полностью синтетической ДНК.



Фотография предоставлена: BASF

Сферические споры, которые образует грибок *Emericella nidulans*, покрыты слоем водоотталкивающего белка, который известен под названием гидрофобин. Ген, отвечающий за выработку гидрофобина, был введен в бактерии *E. coli* для массового производства этого белка в коммерческих целях. Увеличение 400х.

предложения из документа и, при желании, его заменой новой фразой. В настоящее время метод CRISPR используется для того, чтобы исправлять вызывающие заболевания мутации у людей, придавать сельскохозяйственным культурам новые признаки и синтезировать ранее не существовавшие микроорганизмы.¹⁴ Среди последних разработок можно отметить использование методики CRISPR-Cas13 для редактирования РНК вместо ДНК.³⁰

Редактирование генов с помощью метода CRISPR используется в научных исследованиях, направленных на изменение организмов, которые живут в естественных условиях за пределами контролируемой человеком среды. Создание *генных драйвов* представляет собой одно из прикладных направлений синтетической биологии, основанных на геномном редактировании методом CRISPR в целях обеспечения экспрессии желаемых изменений в генах будущих поколений биологических видов, живущих в дикой природе.³¹ Этот процесс включает в себя создание организма в лабораторных условиях в целях кодирования генного драйва на основе CRISPR и искомого редактирования геномов. Затем этот организм высвобождается для спаривания с особями нормальной популяции в условиях дикой природы, вынуждая их потомство наследовать целевой отредактированный ген вместе с системой генного драйва. Передача генного драйва — это самовоспроизводящийся процесс, который повторяется всякий раз, когда потомство спаривается с особями из дикой популяции. И со временем вся популяция этого биологического вида станет носителем как желаемого гена, так и системы генного драйва. Наряду с этим генный драйв на основе CRISPR может обеспечить наследование признаков, нарушающих процесс размножения, например стерильности, которая может распространяться в популяции и потенциально привести к ее исчезновению. Применение генных драйвов на основе CRISPR в наибольшей степени подходит для биологических видов с половым размножением и непродолжительным временем жизни одного поколения, к которым относится большинство насекомых, а также некоторые грызуны.³²

Методика геномного редактирования CRISPR-Cas9

В естественных условиях CRISPR-Cas9 — это стратегия самозащиты бактерий и их иммунитет от вирусных атак, основанные на системном решении, которое обеспечивает точное определение и вырезание ДНК вторгающегося вируса, тем самым нейтрализуя его нападение. Ученые адаптировали механизм CRISPR-Cas9 для редактирования генома, поскольку он представляет собой более точный, относительно дешевый и быстрый способ модификации генома.

1
Ученые идентифицируют участок ДНК, который они хотят модифицировать.



2
Затем они создают генетическую последовательность, так называемую РНК-проводник, которая соответствует целевому участку ДНК, и связывают РНК-проводник с ферментом Cas9, который действует как «молекулярные ножницы».



3
РНК-проводник определяет местонахождение целевого участка и дает указания Cas9 о том, где именно следует произвести разрез.

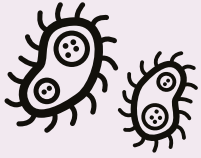


4
В этом месте может быть вставлен новый фрагмент ДНК, заменяющий вырезанный участок.



Синтетическая биология

Прикладные технологии, обеспечивающие экологическую устойчивость



Достижения синтетической биологии используются во многих отраслях: различные виды микроорганизмов — от бактерий до дрожжей — генетически реконструируются, чтобы стать крошечными фабриками, вырабатывающими более экологичные ингредиенты для лекарств, вакцин, биотоплива, экологически безопасных химикатов и новых материалов.

Лекарственные средства



Для производства **вакцины** против хламидий, которые становятся все более устойчивыми к обычным антибиотикам, модифицируется *E. coli*.



Экологичные химикаты и химические вещества, полученные из биологического сырья

Большое количество химических веществ, используемых в продуктах повседневного спроса, получены из нефти. Синтетическая биология позволяет производить вещества, которые могут заменить химикаты, получаемые из нефти.

Молочная кислота, янтарная кислота и пропандиол имеются в свободной продаже на мировом рынке и входят в число химических веществ, вырабатываемых генетически реконструированными микробами.

Альтернативы химикатам, полученным из неэкологичных источников

Кровь меча является основным биомедицинским средством, используемым в фармацевтике для тестирования препаратов на бактериальное загрязнение. Ее биосинтетический заменитель может уменьшить потребность в промышленном ловле в океанах почти исчезнувшего вида или даже позволить полностью отказаться от этой практики.



Методика геномного редактирования CRISPR-Cas9



Открытие CRISPR-Cas9 в корне изменило перспективы развития научных исследований в области синтетической биологии. Эта методика позволяет ученым вырезать определенный сегмент ДНК нужной последовательности или заменять его новой нитью ДНК. Такая точность редактирования необходима для проведения целого ряда медицинских исследований, что даст возможность совершить революцию в методах лечения.

Вместе с тем эта методика стала объектом пристального внимания на предмет ее безопасности, поскольку в результате непреднамеренного вырезания ДНК с последовательностью, аналогичной целевой нити, существует возможность того, что будут затронуты участки за пределами мишени, а это может вызвать злокачественное перерождение отредактированных клеток.

Рынок и инвестиции

13,9 млрд долл. США

Прогнозируемая глобальная рыночная стоимость прикладных биосинтетических технологий в 2022 году



1,9 млрд долл. США

2018 год
Глобальные инвестиции в создание новых компаний в области синтетической биологии



Биология «сделай сам» или «любительская биология»

Движение так называемых «гражданских ученых», заинтересованных в проведении экспериментов по синтетической биологии, получило значительное распространение во всем мире. Биологи-энтузиасты, многие из которых не имеют никакого опыта научной работы, собираются вместе в домашних лабораториях, оборудованных в гаражах, для проведения экспериментов с использованием специализированных наборов «Сделай сам» и простых протоколов, которые можно найти в интернете.

Отдельные члены этой группы располагают специализированным оборудованием и нанимают профессиональный персонал, чтобы оказать помощь гражданским ученым, биохакерам и биологам-энтузиастам в реализации их проектов.

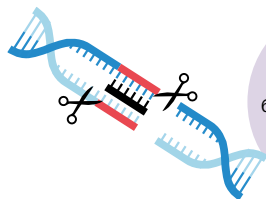
Риски и политические соображения

Существует обеспокоенность в отношении того, что синтетическая биология может быть использована для генно-инженерного реконструирования существующих болезнетворных вирусов, что приведет к повышению уровня их опасности, или для производства биохимикатов при наличии весьма скромных ресурсов и организационных возможностей.

Синтетическая биология создает новые проблемы, требующие своего решения на основе совместных действий государственных органов и международных организаций. Разработка более эффективных методов управления возникающими рисками имеет крайне важное значение с точки зрения обеспечения технической безопасности.

Прикладные технологии в области охраны окружающей среды и здравоохранения

Генные драйвы на основе CRISPR могут стать ключом к решению ряда глобальных проблем, таких как борьба с трансмиссивными болезнями или инвазивными видами, но их способность модифицировать, подавлять или вытеснять всю популяцию вида-мишени в обход фундаментальных принципов эволюции является вопросом, по которому требуется проведение широкой общественной дискуссии.



Применение генных драйвов стало возможным благодаря развитию технологии CRISPR-Cas9.



Американские каштаны близки к исчезновению по причине эндотиевого рака коры — грибкового заболевания, занесенного из Азии. При условии получения одобрения со стороны регулирующих органов, американский каштан может быть видоизменен таким образом, чтобы обрести устойчивость к эндотиюзу и начать распространяться в дикой природе.

Генные драйвы, созданные с целью подавления определенных признаков, могут привести к принудительному наследованию губительных генетических изменений, таких как стерильность, потенциально сводя популяцию-мишень к нулю. Драйв подавления предназначен для борьбы с популяциями комаров-переносчиков малярии в естественной среде.



Высвобождение в окружающую среду нескольких организмов-носителей генного драйва может трансформировать всю популяцию того или иного биологического вида, а потенциально — всю экосистему.

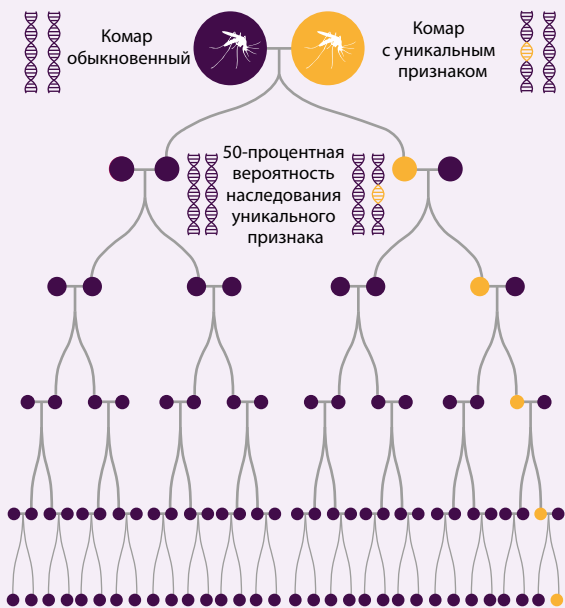


Межвидовое перекрестное генетическое загрязнение и непреднамеренный экологический ущерб являются лишь некоторыми из вполне обоснованных, но пока что не устраненных факторов обеспокоенности.

Генные драйвы на основе CRISPR: манипулирование популяциями растений и животных в дикой природе

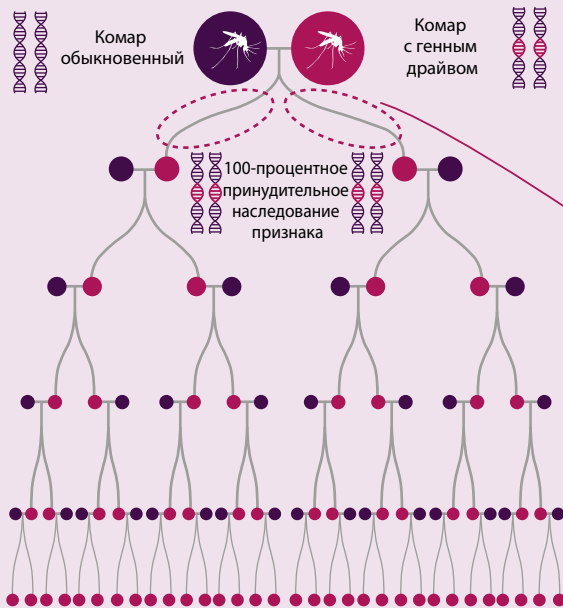
Обычный тип наследования

При половом размножении каждый родитель передает своему потомству половину своей ДНК. Уникальная генетическая особенность родителя может быть унаследованной следующим поколением с вероятностью 50%. Уникальный генотип сохраняется в популяции на протяжении жизни многих поколений, но регулярность его появления является низкой. Обычный тип наследования также относится к потомству, произведенному обычным родителем и классическим ГМО-родителем.



Наследование под воздействием генного драйва

Синтетический генный драйв позволяет обойти обычный порядок наследования генов. Этот самовоспроизводящийся механизм призван обеспечить будущим поколениям преимущественное наследование модифицированного генетического признака. Со временем вся популяция наследует предпочтительный генно-инженерный признак.



Во время оплодотворения потомство наследует один набор ДНК от обычного родителя и другой набор ДНК с генным драйвом на основе CRISPR от генно-инженерного родителя. CRISPR-Cas9 ищет участок-мишень в обычной ДНК и разрезает его.

Когда разрезанная ДНК пытается устранить повреждение, она копирует специально сконструированную нить, содержащую генный драйв.

В итоге потомство получает две копии генно-инженерной ДНК с генным драйвом, способным передаваться будущим поколениям.

Новое использование прикладных технологий: от лаборатории к экосистеме

Синтетическая биология может косвенно способствовать природоохранным усилиям, позволяя разрабатывать искусственные альтернативы реализуемой на рынке продукции, обычно производимой из естественных компонентов. Например, кровь мечехвоста является основным биомедицинским средством, используемым в фармацевтике для тестирования препаратов на бактериальное загрязнение. Истощительный промысел ведет к исчезновению этого вида по всему миру.³³ Был разработан синтетический заменитель, который мог бы уменьшить потребность в промышленном лове этого краба, находящегося под угрозой исчезновения.^{34,35} Аналогичным образом генно-инженерные микробы и микроводоросли, способные вырабатывать альтернативы маслам, содержащим жирные кислоты «омега-3», могут ослабить нагрузку на сокращающиеся запасы рыбы в дикой природе.³⁶

В последнее время появились природоохранные меры, которые предполагают более непосредственное применение технологических достижений в отношении целевых видов. Высвобождение генетически модифицированных организмов в окружающую среду может восстановить здоровье или повысить жизнестойкость пострадавших популяций. Например, используя подход, который предшествовал CRISPR, ученые синтезировали ген оксидата оксидазы, обычно экспрессируемый пшеницей, и обеспечили его экспрессию в американском каштане. Этот ген способен нейтрализовать токсин, выделяемый грибом-возбудителем, который привел к фактическому исчезновению этого вида деревьев.^{37,38} При условии получения одобрения со стороны регулирующих органов, американские каштаны, устойчивые к эндотиозу, могут быть высажены в природе, с тем чтобы восстановить этот некогда доминантный вид в лесах на востоке США. В отличие от генетически модифицированных сельскохозяйственных культур, в отношении которых обеспокоенность с точки зрения безопасности в основном сосредоточена на вопросах предотвращения их бесконтрольного распространения, генно-инженерный американский каштан как раз и создан для того, чтобы он мог распространяться и быть широко представлен в более широкой окружающей среде.

Поскольку, согласно прогнозам, изменение климата приведет к нарастанию темпов исчезновения биологических видов во всем мире, наличие метода CRISPR, вероятно, ускорит его прикладное применение в целях восстановления экосистем.³⁹ Ученые предлагают использовать CRISPR для сохранения таких находящихся под угрозой исчезновения видов, как кораллы, которые испытывают колоссальную нагрузку по причине повышения температуры, закисления и загрязнения океана. В настоящее время ведутся исследования по концептуальному обоснованию возможности применения метода CRISPR в целях переписывания генома кораллов для обеспечения экспрессии мутаций, способствующих повышению их жизнестойкости.^{40,41} Однако рамочные основы проведения этих исследований в полевых условиях все еще предстоит разработать.

▶ Видеоматериал:
Генетически модифицированные комары



Фотография предоставлена: Ajintai / Shutterstock.com

© biointeractive

Видеоматериал доступен по адресу:
<https://www.youtube.com/watch?v=z1STGkDyEfM>

Стратегии, основанные на CRISPR, могут также обеспечить удаление инвазивных видов из находящихся под угрозой экосистем. Например, на многих тихоокеанских островах инвазивные грызуны уничтожают местные популяции птиц.⁴² Посредством международного сотрудничества в рамках программы генетического биоконтроля инвазивных грызунов разрабатываются генные драйвы на основе CRISPR, которые будут распространять признак стерильности.^{43,44} Полагают, что в Новой Зеландии генные драйвы на основе CRISPR помогут добиться ликвидации всех инвазивных хищников к 2050 году.⁴⁵ На Гавайях было предложено использовать генные драйвы для сокращения масштабов передачи домашними комарами птичьей малярии, которая привела к серьезному уменьшению популяций редких птиц.^{46,47} Тем не менее недавние исследования живучести и резистентности к тому, что генные драйвы могут столкнуться с резистентностью, и их эффективность в популяциях диких комаров будет ограниченной.^{48,49}

Было даже высказано предположение, что исчезнувшие биологические виды могут быть воссозданы по причине их экологической пользы. Например, шерстистое мамонтоподобное животное может быть возрождено методами геномной инженерии путем редактирования ДНК его ближайшего живущего в наши дни родственника — азиатского слона.^{50,51} Предложения о воссоздании исчезнувших видов не только являются весьма спорными, но и вновь подчеркивают важность устранения первопричины их исчезновения. Такие возможные генетические вмешательства, даже если они останутся нереализованными, становятся поводом для всестороннего обсуждения вопроса о том, каким образом биотехнология может способствовать достижению конечных целей природоохранной деятельности, сосуществовать параллельно с ними или оказывать на них негативное воздействие.⁵²



Воссоздание исчезнувших видов

На сегодняшний день попытки воссоздать недавно исчезнувшие или близкие к исчезновению биологические виды предпринимались путем использования методов обратной селекции и клонирования.⁵⁸⁻⁶⁰ Эти подходы зависят от наличия тканей вымерших животных, которых планируется клонировать, и существующих видов, которые подходят для скрещивания или могут использоваться в качестве суррогатных родителей.^{61,62} Ни одна из попыток воссоздания вымерших видов животных, предпринятых до настоящего времени, успехом не увенчалась. Возможность возвращения тех видов, которые давно исчезли с лица нашей планеты, оставив лишь небольшой след в виде своей ДНК, представляется крайне маловероятной. Это потребует реконструкции всего генома и существования близкородственного вида для жизнеспособного суррогатного материнства. Даже если технические трудности будут со временем преодолены, остаются значительные проблемы, связанные со способностью воссозданного вида функционировать в современной окружающей среде. К фундаментальным экологическим проблемам, вызывающим обеспокоенность, относятся: неопределенность в отношении межвидовой конкуренции и взаимодействия; предрасположенность воссозданных видов к болезням и их способность противостоять паразитам; возможность того, что они сами станут переносчиками болезней или превратятся в инвазивные виды; и возможность создания и сохранения здоровой популяции из особей с низким уровнем генетического разнообразия.⁶¹



Видеоматериал: Почему кровь мечехвоста стоит так дорого?



Фотография предоставлена: Lysogor Roman/ Shutterstock.com

© Business Insider

Видеоматериал доступен по адресу:

<https://www.youtube.com/watch?v=LgQZWSILBnA>

В целях уменьшения глобального бремени болезней целый ряд стратегий, основанных на применении синтетической биологии, предусматривает прямое подавление популяций переносчиков болезней. Компания под названием «Окситек» недавно вывела генно-инженерных комаров, экспрессирующих синтетический смертоносный ген, и выпустила их в окружающую среду в Южной Америке, Юго-Восточной Азии и нескольких странах Карибского бассейна с целью подавления переносчика лихорадки Денге, вируса Зика, желтой лихорадки и лихорадки чикунгунья.^{53,54} Эти так называемые «самоограничивающиеся» комары передают смертельный ген своему потомству, не давая ему дожить до половозрелого состояния. Однако без непрерывного выпуска генно-инженерных комаров в дикую природу для поддержания их популяции этот метод подавления остается обратимым. Чтобы обойти эту проблему, международный консорциум «Малярия под прицелом», финансируемый Фондом Билла и Мелинды Гейтс, разрабатывает генные драйвы на основе CRISPR для того, чтобы поставить переносчика малярии в Африке к югу от Сахары под постоянный контроль.⁵⁵ Генные драйвы на основе CRISPR являются высокоинвазивными, поскольку в теории одностороннее высвобождение в окружающую среду нескольких организмов-носителей генного драйва может полностью подавить всю дикую популяцию. Другая стратегия заключается в использовании генных драйвов, которые не подавляют популяцию, а вместо этого ограничивают способность комаров передавать болезнетворные микроорганизмы.⁵⁶ Генные драйвы на основе CRISPR были также разработаны для постоянной иммунизации белоногих хомячков против болезни Лайма на островах в штате Массачусетс, США.⁵⁷



Видеоматериал: Что такое «генный драйв»?



Обычный тип наследования

Наследование под воздействием генного драйва

Видеоматериал доступен по адресу:
<https://www.youtube.com/watch?v=75iP50LEHrU>

© STAT

Инновации требуют проявления мудрости

Возможность случайного или преднамеренного высвобождения генно-инженерных организмов в окружающую среду вызывает обоснованную озабоченность в отношении поддержания биобезопасности и возникновения непредсказуемых последствий. В том, что касается организмов, создаваемых с помощью генной инженерии на закрытых исследовательских или промышленных объектах, процедуры их локализации и применяемые правила удаления отходов помогают избежать утечек, хотя нельзя полностью полагаться на то, что это никогда не случится.⁶³ В случае их преднамеренного высвобождения в окружающую среду причины для обеспокоенности в отношении возможного межвидового перекрестного генетического загрязнения, экологического взаимодействия и воздействия на экосистемы и экосистемные услуги остаются в значительной степени неустранимыми.⁶⁴ Генетическое видоизменение носителя заболевания потенциально может привести к эволюции безвредного микроорганизма и повышению его вирулентности или к тому, что его переносчиком станет другой организм.⁶⁵

На сегодняшний день генные драйвы на основе CRISPR испытывались только на малочисленных популяциях в контролируемых условиях, и в ходе одного из недавних лабораторных экспериментов вся популяция комаров-переносчиков малярии была успешно сведена на нет.⁶⁶ В качестве первого шага на пути к проведению более широких испытаний участники консорциума «Малярия под прицелом» недавно получили разрешение выпустить 10 000 модифицированных комаров в Буркина-Фасо. Эти пробные особи будут генетически реконструированы таким образом, чтобы быть стерильными, но не иметь генных драйвов, что позволит проверить, насколько хорошо они смогут конкурировать с самцами, живущими в дикой природе.⁶⁷ Однако такие полевые испытания, направленные на оценку эффективности системы генного драйва, могут создать определенные риски.^{68,69}

В силу необходимости придерживаться принципа предосторожности при разработке и использовании прикладных технологий и продуктов синтетической биологии, имеющих инновационный характер, следует проводить тщательную оценку рисков и учитывать различные точки зрения заинтересованных сторон.^{19,70,71} Принцип предосторожности гласит, что в тех случаях, когда деятельность человека может нанести неприемлемый вред, который с научной точки зрения является возможным, но вероятность такого исхода не определена, следует принимать меры для предотвращения или уменьшения такого вреда.⁷² В сочетании с принципом предосторожности нередко упоминается концепция существенной эквивалентности, согласно которой генетически модифицированный организм не менее безопасен, чем его предшественник.⁷³ В одних странах существует обширная политическая и нормативно-правовая база по вопросам генной инженерии и научных исследований, в то время как в других неработоспособные системы регулирования, пробелы в политике и отсутствие потенциала оценки рисков продолжают входить в число основных проблем, требующих своего решения.⁷⁴⁻⁷⁷

Предпринимаются попытки выявить, оценить и разрешить вызывающие обеспокоенность этические проблемы и факторы биобезопасности, связанные с синтетической биологией. В 2016 году Национальные академии наук, инженерного дела и медицины США опубликовали доклад о генных драйвах, в котором подчеркивается необходимость

проведения оценки экологических рисков на основе строгих критериев, а также организации обсуждений при самом активном участии широкой общественности, закрепляющих приоритет общечеловеческих ценностей.¹⁹

В декабре 2017 года специальная группа технических экспертов по вопросам синтетической биологии, учрежденная сторонами Конвенции о биологическом разнообразии, пришла к выводу о том, что организмы, разработанные или разрабатываемые с помощью современных методов синтетической биологии, включая те из них, которые содержат генные драйвы, подпадают под описание живых измененных организмов (ЖИО), обращение с которыми регулируется Картахенским протоколом, имеющим обязательную юридическую силу.⁷⁸ Этот Протокол, подписанный 171 страной-участницей, основан на принципе предосторожности и требует, чтобы каждая сторона приняла все необходимые меры для обеспечения безопасности при обращении с вновь созданными ЖИО, а также при их перевозке и использовании.⁷⁹

Исследовательский проект SYNBIOSAFE, финансируемый ЕС, был запущен в целях выявления ключевых вопросов, связанных с технической и физической безопасностью, этическими принципами управления рисками и, главное, взаимодействием между наукой и обществом, с выдвинутым на первый план задач просвещения общественности и налаживания диалога между учеными, деловыми кругами, правительством и специалистами по вопросам этики.^{80,81} Некоторые разработчики генных драйвов также предложили принять руководящие этические принципы научных исследований, в которых подчеркивается необходимость конструктивного взаимодействия с широкой общественностью.⁸² Тем не менее преднамеренное высвобождение модифицированных организмов в окружающую среду и заложенный в этом потенциал необратимой трансформации



Видеоматериал: Почему жители этой деревни в Африке не боятся комаров?



Фотография предоставлена: Dmitry Trashchenko
Видеоматериал доступен по адресу:
<https://www.youtube.com/watch?v=ooYShrGkUQ>

© BBC News

▶ **Видеоматериал: Могут ли генно-инженерные хомячки сократить заболеваемость болезнью Лайма?**



Фотография предоставлена: Szasz-Fabian Jozsef / Shutterstock.com © PBS NewsHour
Видеоматериал доступен по адресу:
<https://www.youtube.com/watch?v=FOCNixYPsf4>

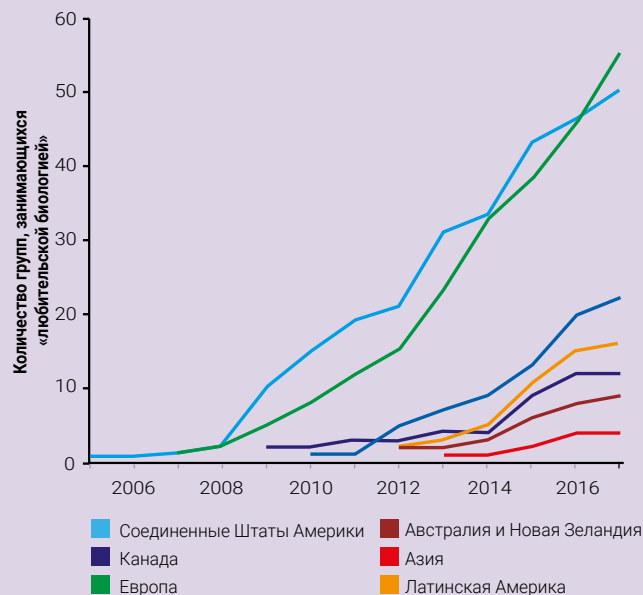
биологических видов, живущих в дикой природе, которые будут пересекать международные границы, скорее всего, станет проверкой действующих политических установок, в результате чего некоторые экологические группы будут призывать к объявлению моратория на все научные исследования в области генных драйвов.⁸³ Обеспокоенность в отношении нормативно-правового регулирования также связана с возможным использованием достижений синтетической биологии в военных наступательных целях.^{84,85}

Нынешние этические рамки, возможно, не поспевают за стремительным прогрессом в области синтетической биологии с присущей ей сложностью, особенно применительно к биологическим видам, живущим в дикой природе.⁸⁶ Решения о высвобождении генно-инженерных организмов в дикую природу будут формироваться в соответствии с экологической этикой, находящей все более широкое распространение, или тем, как большинство граждан относится к дикой природе, не затронутой деятельностью человека.⁸⁷ Изменение генетического кода объектов дикой природы рассматривается некоторыми как грубое нарушение установленных границ со стороны человека, подтверждающая наличие обеспокоенности в отношении генетически модифицированных сельскохозяйственных культур. Существует также мнение о том, что мы несем моральную ответственность и обязаны использовать любые технологии, которые могут спасти жизни людей или восстановить поврежденные экосистемы.⁸⁷ Наличие этих противоположных систем ценностей требует ответственного принятия решений, направленных на их регулирование.⁸⁹ В связи с применением достижений синтетической биологии на практике также возникает вопрос о том, кому именно принадлежит право собственности на тот или иной ЖИО и его геном, какие средства защиты доступны для уязвимых общин и как обеспечить, чтобы наиболее затронутые группы населения имели возможность выразить свое мнение. Крайне важно обеспечить, чтобы вопрос о векторе развития синтетической биологии задавался на дискуссионных форумах с широким представительством, а ее экологически значимые прикладные технологии использовались на благо всех, кто живет на нашей общей планете.



Гражданские ученые, биохакеры и «гаражные» лаборатории

Синтетическая биология и редактирование генома вызвали интерес не только у компаний, но и у обычных граждан. За последнее десятилетие биологические исследования в категории «сделай сам», также известные под названием «любительская биология» или движение «гражданских ученых», заинтересованных в проведении экспериментов в области синтетической биологии, стали явлением международного масштаба. Нередко обладая лишь небольшими предварительными знаниями в этой области, энтузиасты встречаются в импровизированных лабораториях, чтобы пройти ускоренный цикл подготовки в области биотехнологий и самостоятельно провести практические эксперименты.^{90,91} Простые протоколы, найденные в Интернете, и специализированные наборы стоимостью 150–1 600 долларов США привели к быстрому расширению этого движения. Биолaborатории «Сделай сам» можно встретить в большинстве крупных городов, и к 2017 году по всему миру было образовано примерно 168 групп таких исследователей.^{92,93} Регулирование использования легкодоступных и недорогих технологий, таких как CRISPR и комплекты для редактирования генов, вероятно, станут одной из проблем, требующих своего решения со стороны органов власти. Помимо этого, нарастает обеспокоенность в связи с тем, что эта технология может быть использована террористами для уничтожения сельскохозяйственных культур или превращения безвредных микробов в биологическое оружие.⁹⁴



Источник: The Brookings Institute⁹³

Список использованной литературы

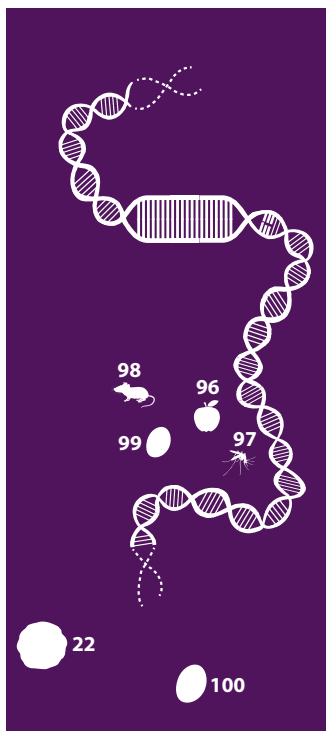
- International Union for Conservation of Nature (2018). The IUCN Red List of Threatened Species. <http://www.iucnredlist.org/>
- World Health Organization (2017). *Global vector control response 2017-2030*. Geneva. <http://www.who.int/vector-control/publications/global-control-response/en/>
- Scheffers, B.R., De Meester, L., Bridge, T.C., Hoffmann, A.A., Pandolfi, J.M., Corlett, R.T., et al. (2016). The broad footprint of climate change from genes to biomes to people. *Science* 354(6313), aaf7671. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7671>
- Heo, M.J., Jung, H.M., Um, J., Lee, S.W. and Oh, M.K. (2017). Controlling citrate synthase expression by CRISPR/Cas9 genome editing for n-butanol production in *Escherichia coli*. *ACS Synthetic Biology* 6(2), 182-189. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00134>
- Raj, K., Partow, S., Correia, K., Khusnutdinova, A.N., Yakunin, A.F. and Mahadevan, R. (2018). Biocatalytic production of adipic acid from glucose using engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering Communications* 6, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.meten.2018.02.001>
- Averesch, N.J.H., Martínez, V.S., Nielsen, L.K. and Krömer, J.O. (2018). Toward synthetic biology strategies for adipic acid production: An *in silico* tool for combined thermodynamics and stoichiometric analysis of metabolic networks. *ACS Synthetic Biology* 7(2), 490-509. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00304>
- Peplow, M. (2016). Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance. *Nature News*, 23 February. Doi: 10.1038/530390a. <https://www.nature.com/news/synthetic-biology-s-first-malaria-drug-meets-market-resistance-1.19426>
- Kelley, N.J., Whelan, D.J., Kerr, E., Apel, A., Beliveau, R. and Scanlon, R. (2014). Engineering biology to address global problems: Synthetic biology markets, needs, and applications. *Industrial Biotechnology* 10, 140-149. <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ind.2014.1515>
- McEachran, R. (2015). Creators defend vanilla flavour made using synthetic biology. *The Guardian*, 28 May 2015. <https://www.theguardian.com/sustainable-business/2015/may/28/creators-defend-vanilla-flavour-made-using-synthetic-biology>
- Bhanawase, S.L. and Yadav, G.D. (2017). Novel silica-encapsulated Cu-Al hydrotalcite catalyst: oxidative decarboxylation of vanillyl mandelic acid to vanillin in water at atmospheric pressure. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 56(45), 12899-12908. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.iecr.6b04982>
- Purcell, B.P., Williamson, D.T., Marga, F.S., Shofer, S.J. and Cassingham, D.M. (2016). Method for making a biofabricated material containing collagen fibrils. International Patent Application No. PCT/US2017/017889, filed 15 February 2017. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017142896&tab=PCTBIBLIO&maxRec=1000>
- Amyris (2018). *Amyris Aprinnova joint venture launches pharmaceutical grade Neosance Squalane USP — opens new market among FDA regulated products*. 8 February. <http://investors.amyris.com/news-releases/news-release-details/amyris-aprinnova-joint-venture-launches-pharmaceutical-grade>
- Le Feuvre, R.A. and Scrutton, N.S. (2018). A living foundry for synthetic biological materials: a synthetic biology roadmap to new advanced materials. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.04.002>
- Barrangou, R. and Doudna, J.A. (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nat Biotechnol* 34, 933-941. <https://doi.org/10.1038/nbt.3659>
- Piaggio, A.J., Segelbacher, G., Seddon, P.J., Alphey, L., Bennett, E.L., Carlson, R.H. et al. (2017). Is it time for synthetic biodiversity conservation? *Trends in Ecology & Evolution* 32, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.10.016>
- Redford, K.H., Adams, W., Carlson, R., Mace, G.M. and Ceccarelli, B. (2014). Synthetic biology and the conservation of biodiversity. *Oryx* 48, 330-336. <https://doi.org/10.1017/S0030605314000040>
- Esvelt, K.M. and Gemmell, N.J. (2017). Conservation demands safe gene drive. *PLOS Biology* 15, e2003850. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>
- Nuffield Council on Bioethics (2012). *Emerging biotechnologies: technology, choice and the public good*. London. http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Emerging_biotechnologies_full_report_web_0.pdf
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Gene drives on the horizon: Advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values*. Washington DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/23405>
- Convention on Biological Diversity (2016). Decision adopted by the Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity XIII/17 Synthetic biology. 16 December. CBD/COP/DEC/XIII/17. <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-13/cop-13-dec-17-en.pdf>
- Cohen, S.N., Chang, A.C.Y., Boyer, H.W. and Helling, R.B. (1973) *Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 70, 3240-3244
- Gibson, D.G., Glass, J.I., Lartigue, C., Noskov, V.N., Chuang, R.Y., Algire, M.A. et al. (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329(5987), 52-56. Doi: 10.1126/science.1190719. <http://science.sciencemag.org/content/329/5987/52>
- Sternberg, S.H. and Doudna, J.A. (2015). Expanding the biologist's toolkit with CRISPR-Cas9. *Molecular Cell* 58(4), 568-574. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.032>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A. and Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096), 816-821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Kim, Y.G., Cha, J. and Chandrasegaran, S. (1996). *Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to Fok I cleavage domain*. Proceedings of the National Academy of Sciences 93, 1156-1160. <http://www.pnas.org/content/93/3/1156>
- Wei, C., Liu, J., Yu, Z., Zhang, B., Gao, G. and Jiao, R. (2013). TALEN or Cas9 - rapid, efficient and specific choices for genomic modifications. *Journal of Genetics and Genomics* 40, 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2013.03.013>
- Horvath, P. and Barrangou, R. (2010). CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science* 327(5962), 167-170. <https://doi.org/10.1126/science.1179555>
- Rath, D., Amlinger, L., Rath, A. and Lundgren, M. (2015). The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications. *Biochimie* 117, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025>

29. Hsu, P.D., Lander, E.S. and Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell* 157(6), 1262-1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
30. Cox, D.B.T., Gootenberg, J.S., Abudayyeh, O.O., Franklin, B., Kellner, M.J., Joung, J. *et al.* (2017). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science* 358(6366), 1019-1027. <https://doi.org/10.1126/science.aaa0180>
31. Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F. and Church, G.M. (2014). Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *eLife* 3, e03401. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>
32. Champer, J., Buchman, A. and Akbari, O.S. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Reviews Genetics* 17(3), 146-159. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34>
33. Smith, D.R., Brockmann, H.J., Beekey, M.A., King, T.L., Millard, M.J. and Zaldivar-Rae, J. (2017). Conservation status of the American horseshoe crab (*Limulus polyphemus*): a regional assessment. *Reviews in Fish Biology and Fisheries* 27(1), 135-175. <https://doi.org/10.1007/s11160-016-9461-y>
34. Ding, J.L. and Ho, B. (2010). Endotoxin detection - from *Limulus* amoebocyte lysate to recombinant factor C. *Subcell Biochem* 53, 187-208. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2_9
35. Zhang, S. (2018). *The last days of the blue-blood harvest*. The Atlantic, May 9. <https://www.theatlantic.com/science/archive/2018/05/blood-in-the-water/559229/>
36. Sprague, M., Betancor, M.B. and Tocher, D.R. (2017). Microbial and genetically engineered oils as replacements for fish oil in aquaculture feeds. *Biotechnology Letters* 39(11), 1599-1609. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2402-6>
37. Newhouse, A.E., Polin-McGuigan, L.D., Baier, K.A., Valletta, K.E.R., Rottmann, W.H., Tschaplinski, T.J. *et al.* (2014). Transgenic American chestnuts show enhanced blight resistance and transmit the trait to T1 progeny. *Plant Science* 228, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2014.04.004>
38. Steiner, K.C., Westbrook, J.W., Hebard, F.V., Georgi, L.L., Powell, W.A. and Fitzsimmons, S.F. (2017). Rescue of American chestnut with extraspecific genes following its destruction by a naturalized pathogen. *New Forests* 48, 317-336. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016894521400079X>
39. Urban, M.C. (2015). Accelerating extinction risk from climate change. *Science* 348, 571-573. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4984>
40. Van Oppen, M.J.H., Oliver, J.K., Putnam, H.M. and Gates, R.D. (2015). *Building coral reef resilience through assisted evolution*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 2307-2313. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422301112>
41. Cleves, P.A., Strader, M.E., Bay, L.K., Pringle, J.R. and Matz, M.V. (2018). *CRISPR/Cas9-mediated genome editing in a reef-building coral*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722151115>
42. Harper, G.A. and Bunbury, N. (2015). Invasive rats on tropical islands: Their population biology and impacts on native species. *Global Ecology and Conservation*, 3, 607-6027. <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2015.02.010>
43. Leitschuh, C.M., Kanavy, D., Backus, G.A., Valdez, R.X., Serr, M., Pitts, E.A. *et al.* (2018). Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation* 5, 121-138. <https://doi.org/10.1080/232299460.2017.1365232>
44. The Genetic Biocontrol of Invasive Rodents (2018). GBIRD program. <http://www.geneticbiocontrol.org>
45. Predator free New Zealand (2018). Predator free NZ. <https://predatorfree.nz.org>
46. Paxton, E.H., Camp, R.J., Gorresen, P.M., Crampton, L.H., Leonard, D.L. Jr. and VanderWerf, E.A. (2016). Collapsing avian community on a Hawaiian island. *Science Advances* 2(9), e1600029. <http://advances.sciencemag.org/content/2/9/e1600029>
47. Regalado, A. (2016). The plan to rescue Hawaii's birds with genetic engineering. *MIT Technology Review*, 11 May. <https://www.technologyreview.com/s/601383/the-plan-to-rescue-hawaiis-birds-with-genetic-engineering/>
48. Hammond, A.M., Kyrou, K., Bruttini, M., North, A., Galizi, R., Karlsson, X. *et al.* (2017). The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito. *PLoS Genet* 13(10), e1007039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039>
49. Shaw, W.R. and Catteruccia, F. (2018). Vector biology meets disease control: using basic research to fight vector-borne diseases. *Nature Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0214-7>
50. Zimov, S.A., Zimov, N.S., Tikhonov, A.N. and Chapin, F.S. (2012). Mammoth steppe: a high-productivity phenomenon. *Quaternary Science Reviews* 57, 26-45. <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2012.10.005>
51. Shapiro, B. (2015). Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? *Genome Biology* 16, 228. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0800-4>
52. Kaebnick, G.E. and Jennings, G. (2017). De-extinction and conservation. *Hastings Center Report* 47(4), S2-S3. <https://doi.org/10.1002/hast.744>
53. Phuc, H.K., Andreasen, M.H., Burton, R.S., Vass, C., Epton, M.J., Pape, G. *et al.* (2007). Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-11>
54. Harris, A.F., McKemey, A.R., Nimmo, D., Curtis, Z., Black, I., Morgan, S.A. *et al.* (2012). Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol* 30, 828-830. <https://doi.org/10.1038/nbt.2350>
55. Target Malaria (2017). Our work. <http://targetmalaria.org/our-work/>
56. Hoffmann, A.A., Montgomery, B.L., Popovici, J., Iturbe-Ormaetxe, I., Johnson, P.H., Muzzi, F. *et al.* (2011). Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature* 476, 454-457. <https://doi.org/10.1038/nature10356>
57. MIT Media Lab (2017). Preventing tick-borne disease by permanently immunizing mice. <https://www.media.mit.edu/projects/preventing-tick-borne-disease-by-permanently-immunizing-mice/overview/>
58. Folch, J., Cocero, M.J., Chesné, P., Alabart, J.L., Domínguez, V., Cogliani, Y. *et al.* (2009). First birth of an animal from an extinct subspecies (*Capra pyrenaica pyrenaica*) by cloning. *Theriogenology*, 71(6), 1026-1034. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.11.005>
59. Shapiro, B. (2016). Pathways to de-extinction: how close can we get to resurrection of an extinct species? *Functional Ecology*. <http://dx.doi.org/10.1111/1365-2435.12705>
60. Stokstad, E. (2015). Bringing back the aurochs. *Science*, 350, 1144-1147. <https://doi.org/10.1126/science.350.6265.1144>
61. Richmond, D.J., Sinding, M.H.S. and Gilbert, M.T.P. (2016). The potential and pitfalls of de-extinction. *Zoologica Scripta*, 45, 22-36. <https://doi.org/10.1111/zsc.12212>

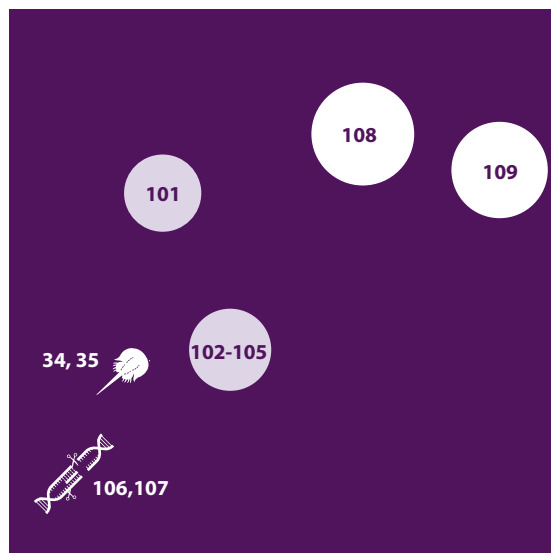
62. Sherkow, J.S. and Greely, H.T. (2013). What if extinction is not forever? *Science* 340(6128), 32-33. <https://doi.org/10.1126/science.1236965>
63. Moe-Behrens, G.H.G., Davis, R. and Haynes, K.A. (2013). Preparing synthetic biology for the world. *Front Microbiol* 4, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00005>
64. Hayes, K.R., Hosack, G.R., Dana, G.V., Foster, S.D., Ford, J.H., Thresher, R. et al. (2018). Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation* 5(S1), S139–S158. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1415585>
65. David, A.S., Kaser, J.M., Morey, A.C., Roth, A.M. and Andow, D.A. (2013). Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution* 3(11), 4000–4015. <https://doi.org/10.1002/ece3.737>
66. Kyrou, K., Hammond, A.M., Galizi, R., Kranjc, N., Burt, A., Beaghton, A.K. et al. (2018). A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, 36, 1062–1066. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.4245>
67. Alliance for Science (2018). African scientists confident GMO mosquitoes will be game changer in fight to control malaria, September 13. <https://alliancefor-science.cornell.edu/blog/2018/09/african-scientists-confident-gmo-mosquitoes-will-game-changer-fight-control-malaria/>
68. Akbari, O.S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S.L., Burt, A., Church, G.M. et al. (2015). Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 349(6251), 927. <https://doi.org/10.1126/science.aac7932>
69. James, S., Collins, F.H., Welkhoff, P.A., Emerson, C., Godfray, H.C.J., Gottlieb, M. et al. (2018). Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 98(6_Suppl), 1–49. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0083>
70. Kwok, R. (2010) Five hard truths for synthetic biology. *Nature* 463, 288–290. <https://doi.org/10.1038/463288a>
71. Kaebnick, G.E., Heitman, E., Collins, J.P., Delborne, J.A., Landis, W.G., Sawyer, K. et al. (2016) Precaution and governance of emerging technologies. *Science* 354, 710–711. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aah5125>
72. Kriebel, D., Tickner, J., Epstein, P., Lemons, J., Levins, R., Loechler, E.L. et al. (2001). The precautionary principle in environmental science. *Environmental Health Perspectives* 109, 871–876. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.01109871>
73. Organisation for Economic Co-operation and Development (1993) *Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles*. Paris: OECD.
74. Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T. et al. (2014) Regulating gene drives. *Science* 345, 626–628. <https://doi.org/10.1126/science.1254287>
75. Douglas, C.M.W. and Stemerding, D. (2014) Challenges for the European governance of synthetic biology for human health. *Life Sciences, Society and Policy* 10, 6. <https://doi.org/10.1186/s40504-014-0006-7>
76. Trump, B.D. (2017). Synthetic biology regulation and governance: Lessons from TAPIC for the United States, European Union, and Singapore. *Health Policy* 121, 1139–1146. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.07.010>
77. Glover, B., Akinbo, O., Savadogo, M., Timpo, S., Lemgo, G., Sinebo, W. et al. (2018). Strengthening regulatory capacity for gene drives in Africa: leveraging NEPAD's experience in establishing regulatory systems for medicines and GM crops in Africa. *BMC Proc.* 12(8). <https://doi.org/10.1186/s12919-018-0108-y>
78. Convention on Biological Diversity (2017). *Report of the ad hoc technical expert group on synthetic biology*. Montreal, Canada, 5–8 December 2017. CBD/SYN-BIO/AHTEG/2017/1/3. <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcded265d-bee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf>
79. Convention on Biological Diversity (2018). The Cartagena Protocol on Biosafety. Convention on Biological Diversity, Montreal. <http://bch.cbd.int/protocol>
80. Schmidt, M., Torgesen, H., Ganguli-Mitra, A., Kelle, A., Deplazes, A. and Biller-Andorno, N. (2008). SYNBIOSAFE e-conference: online community discussion on the societal aspects of synthetic biology. *Systems and Synthetic Biology* 2, 7–17. <https://doi.org/10.1007/s11693-008-9019-y>
81. Schmidt, M., Kelle, A., Ganguli-Mitra, A. and de Vriend, H. (2009). *Synthetic Biology: the technoscience and its societal consequences*. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-2678-1>
82. Emerson, C., James, S., Littler, K. and Randazzo, F. (2017). Principles for gene drive research. *Science*, 358, 1135–1136. <https://doi.org/10.1126/science.aap9026>
83. ETC Group. (2016). Reckless driving: gene drives and the end of nature, 1 September. <http://www.etcgroup.org/content/reckless-driving-gene-drives-and-end-nature>
84. Callaway, E. (2017). US defence agencies grapple with gene drives. *Nature News*, 21 July. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22345>
85. Defense Advanced Research Projects Agency (2018). Safe Genes program, DARPA. <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
86. Kaebnick, G.E., Gusmano, M.K. and Murray, T.H. (2014). The ethics of synthetic biology: next steps and prior questions. *Hastings Center Report* 44, S4–S26. <https://doi.org/10.1002/hast.392>
87. Batavia, C. and Nelson, M.P. (2017). For goodness sake! What is intrinsic value and why should we care? *Biological Conservation* 209, 366–376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocon.2017.03.003>
88. Kaebnick, G.E. (2017). The spectacular garden: where might de-extinction lead? *Hastings Center Report* 47, S60–S64. <https://doi.org/10.1002/hast.754>
89. Kofler, N., Collins, J.P., Kuzma, J., Marris, E., Esvelt, K., Nelson, M.P. et al. (2018). Editing nature: Local roots of global governance. *Science* 362(6414), 527–529. <https://doi.org/10.1126/science.aat4612>
90. Ledford, H. (2010). Garage biotech: Life hackers. *Nature* 467, 650–652. <https://doi.org/10.1038/467650a>
91. Regalado, A. (2017). One man's quest to hack his own genes. *MIT Technology Review*, January 10. <https://www.technologyreview.com/s/603217/one-mans-quest-to-hack-his-own-genes/>
92. Ochoa Cruz, E.A., de la Barrera Benavidez, O.J., Giménez, M., Chavez, M. and Van Sluys, M-A. (2016). The biohacking landscape in Latin America. *BioCoder* 10, 5–12. <https://www.oreilly.com/ideas/biohacking-latin-america>.
93. Kolodziejczyk, B. (2017). Do-it-yourself biology shows safety risks of an open innovation movement. Brookings Institution, October 9. <https://www.brookings.edu/blog/techtank/2017/10/09/do-it-yourself-biology-shows-safety-risks-of-an-open-innovation-movement>

94. United Nations (2018). Terrorists potentially target millions in makeshift biological weapons 'laboratories', UN forum hears. UN News, 17 August 2018. United Nations, New York. <https://news.un.org/en/story/2018/08/1017352>
95. National Human Genome Research Institute (NHGRI). (2002). International Team of Researchers Assembles Draft Sequence of Mouse Genome. <https://www.genome.gov/10002983/2002-release-draft-sequence-of-mouse-genome>

Список использованных графических материалов



96. Daccord, N., Celton, J., Linsmith, G., Becker, C., Choisine, N., Schijlen, E., van de Geest, H., et al. (2017). High-quality *de novo* assembly of the apple genome and methylome dynamics of early fruit development. *Nature Genetics*, 49(7), 1099-1106. <https://doi.org/10.1038/ng.3886>
97. Holt, R.A., Subramanian, G.M., Halpern, A., Sutton, G.G., Charlab, R., Nusskern, D.R., Wincker, P., et al. (2002). The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298(5591), 129-149. <https://doi.org/10.1126/science.1076181>
98. Cooper, G. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
99. Annaluru, N., Muller, H., Mitchell, L., Ramalingam, S., Stracquadanio, G., Richardson, S., Dymond, J., et al. (2014). Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome. *Science*, 344(6179), 55-58. <https://doi.org/10.1126/science.1249252>



100. SAVI (2019). Synthetic yeast 2.0. The Science Across Virtual Institutes program. <http://syntheticyeast.org>
101. He, W., Felderman, M., Evans, A., Geng, J., Homan, D., Bourguet, F., Fischer, N., et al. (2017). Cell-free production of a functional oligomeric form of a Chlamydia major outer-membrane protein (MOMP) for vaccine development. *Journal of Biological Chemistry*, 292(36), 15121-15132. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784561>
102. Woodrow Wilson Center (2019). Synthetic biology project. <http://www.synbio-project.org/cpi/applications/>
103. Reverdia (2019). Biosuccinium® sustainable succinic acid. <https://reverdia.com/biosuccinium-menu/biosuccinium/>
104. GC Innovation America (2019). Biotechnology Research & Development. <https://www.gcinnovationamerica.com/biocatalyst-rd/>
105. DuPont Tate & Lyle Bio Products Company (2019). Susterra® Propanediol. <http://duponttateandlyle.com/susterra>
106. Ihry, R.J., Worringer, K.A., Salick, M.R., Frias, E., Ho, D., Theriault, K., Kommineni, S., et al. (2018). p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nature Medicine*, 24, 939-946. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0050-6>
107. Haapaniemi, E., Botla, S., Persson, J., Schmierer, B. and Taipale, J. (2018). CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*, 24, 927-930. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0049-z>
108. BCC Research (2018). Synthetic Biology Global Markets to Reach \$13.9 Billion by 2022. [https://www.bccresearch.com/pressroom/bio/synthetic-biology-global-markets-to-reach-\\$139-billion-by-2022](https://www.bccresearch.com/pressroom/bio/synthetic-biology-global-markets-to-reach-$139-billion-by-2022)
109. Cumbers, J. and Bünger, M. (2019). Synthetic Biology Annual Investment Report (2018) - SynBioBeta. SynBioBeta.com. <https://synbiobeta.com/synthetic-biology-industry-strategy-reports/investment-report-2018>