

Способна ли генная инженерия модифицировать современную наркополитику?

Колгашкин А.Ю.¹ научный сотрудник

Надеждин А.В.^{1,2} к.м.н., руководитель отделения коммуникационных технологий в наркологии¹
доцент кафедры наркологии²

1 — ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы»
109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

2 — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Автор для корреспонденции: Колгашкин Алексей Юрьевич; e-mail: krambol15@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.07.2017.

Рассматривается вопрос возможных социальных рисков, связанных с новыми способами получения наркотических веществ. Анализируются появившиеся в последнее время научные публикации, посвященные синтезу с помощью генетически модифицированных дрожжей и бактерий различных видов наркотиков. Рассматриваются вопросы контроля за несанкционированным распространением потенциально опасных биологических культур. Делаются выводы о возможности появления общедоступных способов изготовления наркотиков из широко распространенных пищевых продуктов, что поставит под угрозу существующую систему противодействия незаконному производству и обороту наркотиков.

Ключевые слова: наркотики, генетически модифицированные организмы, дрожжи, сахар, кодеин, морфин, тропановые алкалоиды, тетрагидроканнабинол, прогибиционизм.

«...в наше время буквально ежемесячно появляется масса технических новинок самого мирного назначения и с самыми неожиданными побочными свойствами, и свойства эти часто бывают таковы, что нарушения закона о запрещении производства оружия и боеприпасов становятся просто бессмысленными...»

(А. Стругацкий, Б. Стругацкий. «Хищные вещи века»)

Как известно, в Советском Союзе проблема незаконного потребления наркотиков находилась на периферии общественного дискурса. Тем не менее, еще в 1965 году писатели Аркадий и Борис Стругацкие опубликовали научно-фантастическую повесть «Хищные вещи века». Главный герой — сотрудник спецслужб — приезжает в город, где недавно появился новый наркотик, о котором практически ничего неизвестно. В ходе расследования он приходит к выводу, что наркотик распространяется стихийно, массово используется местным населением, его невозможно ни запретить, ни изъять, ни уничтожить, так как способ изготовления общеизвестен и несложен. Борьбаться с ним можно только изменением мировоззрения, но это неприемлемо для руководителей агента, стремящихся принять быстрые и решительные меры по ликвидации угрозы.

Прошло полвека, и то, что раньше казалось всего лишь плодом воображения талантливых художников,

похоже, становится новой реальностью. В 2015 году по страницам различных изданий — от крупных газет до видных научно-популярных журналов прошла серия публикаций о том, что современные успехи генной инженерии позволили создать вид дрожжей, преобразующих обычный сахар в морфин, и недалек тот день, когда любой человек, имеющий элементарные навыки домашнего винокурения или варки пива, сможет без особых сложностей изготавливать намного более сильные психоактивные вещества.

Отдавая себе отчет в том, что современная журналистика в погоне за сенсацией склонна прибегать к необоснованным аргументам, а зачастую и просто непрофессиональна, авторы настоящей работы приняли попытку на основе имеющихся источников описать настоящее состояние проблемы.

18 мая 2015 года в журнале *Chemistry World* была опубликована статья S. Hadlington «Вырабатывающие опиаты дрожжи могут привести к производству героина в домашних условиях» [9]. В ней сообщалось, что

уже в течение нескольких лет различные группы исследователей занимались встраиванием в микроорганизмы генов растений, с тем, чтобы сделать возможным синтез соединений, относящихся к классу бензилизохинолиновых алкалоидов. К нему относятся приблизительно 2500 веществ, многие из которых обладают фармакологической активностью, в том числе кодеин и морфин. Возможность экономически эффективного производства этих соединений путем ферментации могла бы открыть путь к более надежному получению важных лекарств, а также позволила бы ученым исследовать существующие и создавать новые образцы указанного класса химических веществ.

Со своей стороны, авторы настоящей статьи хотели бы отметить, что, по оценкам ВОЗ, приблизительно 5,5 млрд людей в мире (83% населения) проживает в странах, где не обеспечен или крайне ограничен доступ к лечению сильных или умеренных болей [17]. Примерно две трети всех опиатов, производимых в мире, потребляется в четырех странах — США, Канаде, Австралии и Великобритании, что диктует необходимость более широкого распространения болеутоляющих и повышения их доступности для лиц, в них нуждающихся, при сохранении мер эффективного контроля за их надлежащим использованием [7].

Возвращаясь к анализируемой публикации S. Hadlington, хотелось бы подчеркнуть, что ее автор отмечает крайнюю сложность процесса превращения исходного вещества в конечный продукт, состоящего из 16 стадий, некоторые из которых удалось пройти только с большим трудом и элементом везения. Сразу же после достигнутого успеха руководитель проекта J. Dueber из Калифорнийского университета в Беркли заявил: «Мы поняли, что развитие в этой области происходит намного быстрее, чем мы ожидали. Сулящая большие потенциальные выгоды технология может использоваться и незаконно. Нам следует предвидеть подобные проблемы». Не ограничившись подобным заявлением, он обратился за консультацией к экспертам в области научно-технической политики К. Оуе и С. Lawson из Массачусетского технологического института и Т. Vubela из Университета Альберты в Канаде. Ознакомившись с результатами исследования, они призвали как научное сообщество, так и общество в целом к быстрой и гибкой реакции в создавшейся ситуации, опубликовав соответствующую статью в журнале Nature [13]. По их мнению, сегодня необходима срочная оценка затрат и выгод подобной «технологии двойного назначения». Они полагают, что, теоретически любой человек, обладающий начальными знаниями в организации процесса ферментации и получивший в свое распоряжение штамм генетически модифицированных дрожжей, сможет выращивать производящие морфин культуры с помощью простой установки для приготовления пива в домашних условиях.

Эксперты полагают, что наличие теоретической возможности синтеза морфина с помощью дрожжей не означает ее мгновенной практической реализации. В первую очередь, она должна продемонстрировать свою большую экономическую эффективность в сравнении с уже используемыми методиками, быть более безопасной и лучше регулируемой, предлагать продукты с меньшим аддиктивным потенциалом. При этом, они отмечают, что применяемые сегодня технологии производства опиатов достаточно дешевы, а процесс их поставки на легальный рынок строго регулируется с тем, чтобы ограничить потенциальную возможность их использования в немедицинских целях.

В данной ситуации этим специалистам непонятна и возможная реакция Международного комитета по контролю за наркотиками (МККН) на появление новой системы производства опиатов. Маловероятно, что эта организация пойдет на пересмотр действующих квот и нарушит сложившуюся систему торговли с целью допустить на рынок производителей, использующих в своей работе дрожжи.

По их мнению, совершенно отдельным вопросом является влияние синтеза опиатов на их незаконный оборот. В настоящее время он происходит двумя основными путями: в результате злоупотребления аптечными препаратами рецептурного отпуска вследствие нарушения правил их назначения или перепродажи лекарств третьим лицам самими пациентами; и через уличную продажу незаконно произведенного героина преступными группировками. Таким образом, производство опиатов с помощью дрожжей может стать альтернативой для преступных сетей, особенно действующих в Северной Америке и Европе, где высок спрос на наркотики. Поскольку дрожжи просто скрывать, выращивать и перевозить, это несомненно создаст дополнительные сложности для правоохранительных органов. Очевидно, что децентрализация и локализация производства нелегальных опиатов неизбежно снизит их цену и повысит доступность, усугубив уже существующую проблему, носящую глобальный характер.

Названные выше эксперты сформулировали четыре наиболее насущных вопроса противодействия незаконному распространению новых технологий производства наркотиков:

1. Штаммы дрожжей должны создаваться таким образом, чтобы не представлять большого интереса для преступников, например, производить вещества с низкой потребительской ценностью, такие как тебаин. Также возможен вариант использования штаммов, с трудом поддающихся выращиванию вне лабораторных условий, например требующих специфических питательных сред. Подобные методы «биологического сдерживания» уже применялись в работе с *Escherichia coli*. Производящие опиаты дрожжи могут также снабжаться специальным ДНК-маркером, облегчающим их идентификацию правоохранительными органами;

2. Поскольку нельзя полностью исключить возможность того, что преступные сообщества смогут синтезировать необходимый вид дрожжей, опираясь на уже опубликованные в литературе последовательности ДНК, следует выпустить соответствующее оповещение для коммерческих фирм, производящих фрагменты ДНК по заказам, включив эти последовательности в скрининговые критерии. До настоящего времени эта сфера регулируется двумя консорциумами с добровольным членством: Международной ассоциацией синтетической биологии (International Association of Synthetic Biology) и Международным консорциумом по синтезу генов (International Gene Synthesis Consortium), однако их критерии касаются исключительно патогенов;

3. Необходимо приложить все усилия к тому, чтобы производящие опиаты дрожжи содержались в особо контролируемых помещениях, лицензированных соответствующими регуляторными органами. Соответствующие меры ответственности и наказания могут удержать исследователей от предоставления дрожжей лицам, не имеющим допуска к работе с ними;

4. Действующее национальное законодательство по контролю за наркотиками должно быть распространено и на производящие опиаты дрожжи. Правильные подходы к регулированию подобных «технологий двойного назначения» послужат примером и для других возникающих сегодня биотехнологий [13].

Аналогичные опасения, связанные с возможным выходом из-под контроля ситуации с производством генетически модифицированных дрожжей, были высказаны и исследователем из Висконсинского университета S. Hackenmueller в статье, опубликованной ей в 2015 году в журнале *Clinical Chemistry* [8].

Как уже указывалось выше, группа под руководством J. Dueber была не единственным научным коллективом, добившимся успеха в своих экспериментах с генетически модифицированными дрожжами. Ученые из Стэнфордского университета K. Thodey, S. Galanie и C. Smolke в опубликованной в 2014 году в журнале *Nature. Chemical Biology* статье заявили, что им удалось модифицировать хлебопекарные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* таким образом, что они преобразуют тебаин в кодеин, морфин, гидроморфон, гидрокодон и оксикодон. По мнению авторов работы, ими сделан важный шаг на пути к полному биосинтезу ценных молекул бензилизохинолиновых алкалоидов, демонстрирующий потенциал разработки надежной и безопасной платформы для биосинтеза опиоидов [18]. Эта же группа исследователей сообщила, что им также удалось создать дрожжи, способные перерабатывать в тебаин сахар [6]. Следует отметить, что C. Smolke вместе с группой исследователей уже получила патент US 9534241 B2 на метод создания и использования микробов, производящих бензилизохинолиновые алкалоиды [16]. Сама C. Smolke отмечает, что на сегодняшний день разработанный

процесс еще не готов к полномасштабному использованию. Для того, чтобы быть коммерчески эффективной, нынешняя производительность дрожжей должна быть увеличена в 100 000 раз. В то же время, она считает, что достичь таких показателей удастся достаточно быстро. «Конечно нам необходимо сделать ряд последующих шагов, но мы хорошо понимаем, в каком направлении следует двигаться. Нам требуется не десять и даже не пять лет» [10].

Касааясь опасений, связанных с использованием генетически модифицированных дрожжей в производстве опиатов в домашних условиях, C. Smolke заявила, что в своей нынешней форме разработанные ими дрожжи безопасны. В непрофессиональных ферментационных установках они не способны производить тебаин, а вырабатывают лишь крайне незначительные объемы ретикулина [4].

Подобное оптимистическое отношение к проблеме невозможности выхода технологии за пределы лабораторий не разделяет еще один исследователь, также работающий над проблемой производства опиатов с помощью дрожжей — V. Martin из монреальского Concordia University. Он заявил: «Чтобы быть коммерчески эффективными, модифицированные сорта дрожжей должны будут производить молекулы в больших количествах, а учитывая то, с какой скоростью современные ученые способны производить новые штаммы, не следует недооценивать возможные темпы прогресса в этой области». В то же время, он подчеркнул необходимость тесного взаимодействия научных работников и регулирующих органов, так как неготовность правительств и регуляторов не должна стать тормозом развития технологий [10]. Успешные результаты по синтезу алкалоидов морфина с помощью модифицированного одноклеточного гриба *Saccharomyces cerevisiae*, проводимые группой ученых, куда входит и V. Martin, были опубликованы в журнале *Plos One* [5].

Синтез опиатов с помощью дрожжей является не единственным исследуемым сегодня перспективным путем их получения в искусственных условиях. Коллектив японских ученых из университета Киото, работающих под руководством F. Sato, сообщил об успешном эксперименте по выработке тебаина из сахара с помощью генетически модифицированной бактерии *Escherichia coli*. В течение нескольких дней приблизительно 20 г сахара были преобразованы в 2,1 г тебаина. Для этого потребовалось последовательное использование четырех различных штаммов бактерии [12]. Говоря об описанных выше результатах работы ученых из Стэнфордского университета, F. Sato отметил, что испытывает опасения ввиду возможности простого и дешевого производства опиатов в случае, если к культуре дрожжей получат доступ посторонние. В то же время, предложенный им способ намного безопаснее, так как для работы с *Escherichia coli* требуется опытный и квалифицированный персонал, что ставит барьер на пути бескон-

трольного производства наркотических средств указанным образом [2].

Исходя из логики развития событий, авторы настоящей статьи предположили, что научный поиск не ограничится исключительно синтезом опиатов, но затронет и другие наркотики. Действительно, в издании *Biotechnology Letters* в мае 2015 года появилась статья В. Zirpel, F. Stehle и O. Kayser, работающих в лаборатории технической биохимии Дортмундского университета. В ней описывались успешные опыты по синтезу Δ^9 -тетрагидроканнабинола с помощью дрожжевого гриба *Pichia pastoris* [19]. Пока что в качестве исходного продукта был использован не сахар, а так называемые молекулы-прекурсоры, однако исследователи полагают, что им удастся воспроизвести полный цикл производства соединения. Следует отметить, что американской биоинженерной компанией Librede уже получен патент US 20160010126 A1 на производство каннабиноидов с помощью дрожжей [15]. Ряд ученых считает, что процесс изучения уникальных составляющих компонентов марихуаны могут значительно облегчить генетически модифицированные дрожжи. Это имеет особенное значение потому, что, несмотря на ее расширяющееся применение в медицинских целях, до сих пор существуют весьма ограниченные свидетельства, эффективна ли она в терапии ряда патологических состояний, при которых ее применяют [11].

Также имеются данные о том, что ряд научных коллективов работает над способами производства тропановых алкалоидов — семейства соединений, включающих такие наркотики, как кокаин. Это более сложный процесс, так как на сегодняшний день неизвестно, как растение коки производит ряд принципиально важных химических трансформаций с тем, чтобы получить итоговое соединение [14].

Уже упоминавшийся выше эксперт К. Оуе из Массачусетского технологического института отмечает необходимость более широкого взгляда на сам факт синтеза опиатов с помощью дрожжей. Во первых, следует отдавать себе отчет в том, что сегодняшняя биоинженерия — это стремительно развивающаяся отрасль знаний. Технология генного редактирования (CRISPR) позволила сделать реальностью то, что еще недавно представлялось абстрактной возможностью — генный драйв, модификацию зародышевых клеток человека, синтез опиатов — и это только несколько примеров. Во-вторых, во всех трех перечисленных выше случаях видные ученые уже на раннем этапе выступили с заявлениями о необходимости предварительного обсуждения как возможных благоприятных последствий таких научных исследований, так и связанных с ними рисков. Целью подобных шагов было в том числе и раннее выявление пробелов в законодательстве, как национальном, так и международном [3].

В рассматривавшейся выше статье М. Page, опубликованной в мае 2015 года в журнале *New Scientist*, также высказываются опасения о том, что появление на рынке генетически модифицированных дрожжей, способных производить опиоиды, не только «выведет из игры» международные наркосиндикаты, но и превратит деятельность правоохранительных органов по снижению предложения наркотиков в сизифов труд. Синтез таких наркотиков, как метамфетамин, проходящий в небольших нелегальных лабораториях, требует не только опыта, но и соответствующих химикатов. Одной из основных стратегий силовых структур является перекрытие каналов доступа к подобным веществам. В то же время, подобный подход будет бесполезен в случае с дрожжами — здесь единственным необходимым сырьем будет обыкновенный сахар. Кроме того, сам процесс брожения достаточно «незаметен», в отличие, например, от «грубоксов» для выращивания марихуаны, требующих значимых затрат электроэнергии, что позволяет сотрудникам правоохранительных органов устанавливать домохозяйства, где происходит незаконное выращивание растения. Он также не оставляет ядовитых отходов, как это, например, происходит при кустарном производстве метамфетамина — на выходе получается лишь слегка загрязненная вода и слабо агрессивные химикаты, такие как ацетаты.

Возможно ли воссоздание культуры дрожжей во внелабораторных условиях? По мнению экспертов, при наличии опубликованных инструкций модификация обычных хлебопекарных дрожжей в наркопроизводящие не будет представлять больших сложностей. Не следует забывать, что сегодня уже существуют группы самодельных «биохакеров», ведущих в домашних условиях эксперименты с ДНК. Эти люди не имеют преступных намерений, но само их существование демонстрирует сравнительную простоту «самодельной» геной инженерии [14].

Нельзя сказать, что информация о ведущихся исследованиях является абсолютно новой для отечественного профессионального сообщества. Краткие сведения об одном из них появилась еще в 2015 году на одном из научно-популярных медицинских интернет-ресурсов, а также на небольших новостных агрегаторах и, что примечательно, на сайтах наркопотребителей (курсив наш) и не вызвали сколько-нибудь заметного резонанса среди заинтересованных специалистов [1].

Многолетний опыт работы в сфере профилактики и лечения наркомании позволяет авторам предположить, что ситуация, скорее всего, будет развиваться по неблагоприятному варианту — различные виды наркопроизводящих дрожжей и бактерий будут созданы, а затем выйдут за стены лабораторий — или в результате преднамеренной или случайной утечки, или в результате самостоятельного синтеза «энтузиастами». Это даст возможность независимо ни от кого изготов-

ливать психоактивные вещества отдельным лицам или небольшим группам людей, «демократизировав» процесс и бросить серьезный вызов существующим принципам организации противодействия незаконному производству и обороту наркотиков.

Мы стоим на пороге научных достижений, способных поставить под вопрос саму идеологию прогибационизма в области контроля за оборотом наркотиков и психотропных веществ. Можно только предположить, каким станет это будущее, но предсказать это с точностью мы не можем. Возвращаясь к братьям Стругацким, можно вспомнить еще одно их высказывание — будущее точно наступит, но оно будет совершенно не таким, как мы его себе представляем.

Список литературы/References

1. Biotechnologists create yeasts that make it possible to make heroin from wheat. MedPortal.ru (2015, 19 мая). Available at: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/05/19/743drugs/> (accessed: 01.06.2017)
2. Anson P. E-coli Bacteria Used to Produce Morphine. Available at: <https://www.painnewsnetwork.org/stories/2016/2/27/e-coli-bacteria-used-to-produce-morphine> (accessed: 01.06.2017)
3. Dizikes P. 3 Questions: Kenneth Oye on regulating drugs. News.MIT.edu. Available at: <http://news.mit.edu/2015/3-questions-kenneth-oye-regulating-drugs-0518>
4. Endy D., Galanie S., Smolke C.D. Complete absence of thebaine biosynthesis under home-brew fermentation conditions. doi: 10.1101/024299
5. Fossati E., Narcross L., Ekins A., Falguyret J.-P., Martin V.J.J. Synthesis of Morphinan Alkaloids in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124459. doi: 10.1371/journal.pone.0124459
6. Galanie S., Thodey K., Trenchard I.J., Interrante M.F., Smolke C.D. Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science* 2015; 349(6252): 1095-1100. doi: 10.1126/science.aac9373
7. Global Access to Pain Relief: Evidence for Action. The First Ever Global Survey on Availability and Barriers to Access of Opioid Analgesics for patients in pain. Available at: <https://www.esmo.org/content/download/14123/252826/file/Global-Access-to-Pain-Relief-Evidence-for-Action.pdf> (accessed: 01.06.2017)
8. Hackenmueller S.A. New Challenges Are «Brewing» for the Regulation of Opiates. *Clinical Chemistry* 2015; 61(10): 1310-1310. doi: 10.1373/clinchem.2015.245209
9. Hadlington S. Opiate-producing yeast raises spectre of «home-brewed heroin». *Chemistry World* 2015. Available at: <https://www.chemistryworld.com/news/opiate-producing-yeast-raises-spectre-of-home-brewed-heroin/8552.article> (accessed: 01.06.2017)
10. Keener A.B. Yeast-Based Opioid Production Completed. *The Scientist* 2015. Available at: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43739/title/Yeast-Based-Opioid-Production-Completed/> (accessed: 01.06.2017)
11. Khamsi R. Newly Risen from Yeast: THC. *The New York Times* 2015. Available at: <https://www.nytimes.com/2015/09/15/science/newly-risen-from-yeast-thc.html?partner=rss&emc=rss> (accessed: 01.06.2017)
12. Nakagawa A., Matsumura E., Koyanagi T., Katayama T., Kawano N., Yoshimatsu K. et al. Total biosynthesis of opiates by stepwise fermentation using engineered *Escherichia coli*. *Nature Communications* 2016; (7): 10390. doi: 10.1038/ncomms10390
13. Oye K.A., Lawson J.C., Bubela T. Drugs: Regulate home-brew opiates. *Nature* 2015; 521(7552): 281-283. doi: 10.1038/521281a
14. Page M.L. Just a sip could get you high. *New Scientist* 2015; 226(3022): 8-9. doi: 10.1016/s0262-4079(15)30390-0
15. Poulos J.L., Farnia A.N. U.S. Patent No. US 20160010126 A1. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, 2016.
16. Smolke C., Thodey C., Trenchard I., Galanie S. U.S. Patent No. US 9534241 B2. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, 2017.
17. The World Health Organization Briefing Note — April 2012. Access to Controlled Medications Programme. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/ACMP_Br_Note_Genrl_EN_Apr2012.pdf (accessed: 01.06.2017)
18. Thodey K., Galanie S., Smolke C. A microbial biomanufacturing platform for natural and semisynthetic opioids. *Nature Chemical Biology* 2014; (10): 837-844. doi: 10.1038/nchembio.1613
19. Zirpel B., Stehle F., Kayser O. Production of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid from cannabigerolic acid by whole cells of *Pichia* (*Komagataella*) *pastoris* expressing Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid synthase from *Cannabis sativa* L. *Biotechnology Letters* 2015; 37(9): 1869-1875. doi: 10.1007/s10529-015-1853-x

IS GENETIC ENGINEERING CAPABLE OF MODIFYING MODERN DRUG POLICY?

Kolgashkin A.Ju.¹, Nadezhdin A.V.^{1,2}

- 1 — Moscow Research and Practical Center on Addictions
Moscow, Russia
- 2 — Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Moscow, Russia

Corresponding author: *Kolgashkin Alexey*; e-mail: krambol15@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 25.07.2017.

The article deals with possible social risks associated with new methods of obtaining narcotic substances. Recent scientific publications on the synthesis of various types of drugs with the help of genetically modified yeast and bacteria are analyzed. The issues of control over the unauthorized proliferation of potentially dangerous biological cultures are considered. Conclusions are made about the possibility of forthcoming advent of generally available methods for manufacturing drugs from widespread food products, which will jeopardize the existing system of countering illicit drug production and trafficking.

Keywords: drugs, genetically modified organisms, yeast, sugar, codeine, morphine, tropane alkaloids, tetrahydrocannabinol, prohibitionism