

НОВОСТИ НАУКИ

СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ: ИНЖЕНЕРИЯ *ESCHERICHIA COLI*, СОЗДАНИЕ НОВОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.

Группа калифорнийских ученых (Levskaia A., Chevalier A.A., Tabor J.J., Simpson Z.B., Lavery L.A., Levy M., Davidson E.A., Scouras A., Ellington A.D., Marcotte E.M., Voigt C.A.) разработала бактериальную систему, функциональные состояния которой переключаются с помощью красной лампочки. Система состоит из синтетического сенсора-киназы, позволяющего бактериям функционировать как биологическая фотопленка, таким образом, что проекция источника света на бактерии приводит к двумерному химическому изображению высокого разрешения (приблизительно 100 мегапиксель на квадратный дюйм). Такая пространственная регуляция экспрессии генов бактерий может быть использована, например, для "печати" сложных биологических материалов и с целью исследования сигнальных проводящих путей посредством точного пространственного и временного поэтапного фосфорилирования.

Растения и некоторые бактерии используют тип белковых фоторецепторов, называемых фитохромами, для управления такими процессами, как фототаксис, фотосинтез и выработка защитных пигментов. Фоторецепторы в таких энтеробактериях, как, например, *Escherichia coli*, не обнаружены, поэтому ученые разработали световой датчик, который способен функционировать в *E. coli* с помощью химеры, использующей фитохром из сине-зеленой водоросли.

Фитохром представляет собой двухкомпонентную систему, состоящую из мембраносвязанного, внеклеточного сенсора, реагирующего на свет, и внутриклеточного регулятора ответа. Регуляторы ответа большинства фитохромов не имеют ДНК-связывающих доменов и не могут регулировать экспрессию генов, поэтому ученые скомбинировали цианобактериальный фоторецептор с внутриклеточным доменом гистидинкиназы. В основе этой конструкции - хорошо изученная двухкомпонентная система EnvZ-OmpR *E. coli*, обычно регулирующая экспрессию гена в ответ на осмотический шок. Домен EnvZ гистидинкиназы использовался для создания функциональных химер, а еще ранее растительный фитохром - для создания двухгибридной системы экспрессии генов в дрожжах.

Для создания химеры ученые осуществили выравнивание представителей фитохромного семейства и EnvZ и идентифицировали потенциальные функциональные точки пересечения между фитохромом Sph1 *Synechocystis* и EnvZ. Длина и структура пептида, связывающего фоторецептор с его регулятором ответа, может повлиять на передачу самого сигнала, и поэтому ученые создали целый ряд химер с линкерами различной длины. Эти варианты были трансформированы в штамм *E. coli* Δ EnvZ, содержащий хромосомное слияние OmpR-зависимого *ompC* промотора и *lacZ* репортера, который и определяет ферментативную наработку чёрного вещества.

Часть фоторецептора, реагирующая на свет, фикоцианобилин, непосредственно в *E. coli* не образуется. Поэтому ученые ввели еще два ответственных за биосинтез фикоцианобилина гена (*ho1* и *psuA*) из *Synechocystis*, которые преобразуют гем в фикоцианобилин. Затем отдельные Sph1-EnvZ химеры были активированы при температуре 37°C при помощи света, ученые проанализировали экспрессию *lacZ* репортера. Химера Sph8 особенно сильно реагировала на свет.

Для "бактериальной фотографии" ученые вырастили слой бактерий на агар-агаре. *LacZ* репортер визуализировали при добавлении S-gal

(3,4-циклогексеноэскулетин- β -D-галактопиранозид). В такой системе *LacZ* катализирует образование стабильного, нерастворимого, черного осадка. Свет подавляет экспрессию генов в бактериях, оставляя высоко контрастный след нанесенного изображения на биологической пленке, на которой светлые участки остались светлыми, а темные участки - темными. *LacZ* активность продемонстрировала "дозированную" ответную реакцию на возрастающую интенсивность света и была минимальной при самом ярком свете.

Создание такой генетической схемы с функцией обработки изображения подтверждает мощь и доступность методов и инструментов, использующихся в новой зарождающейся области синтетической биологии. Принцип программируемой регуляции света даст возможность контролировать экспрессию гена в пространстве и времени в индивидуальных клетках и популяциях, что потенциально применимо в бактериальной микролитографии, производстве сложных биологических материалов и в изучении мультиклеточных сигнальных сетей.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

Нанотехнологию с уверенностью можно считать "трансформационной" технологией, учитывая переворот в науке, который она совершила. Достижения нанотехнологии можно поставить в один ряд с изобретением парового двигателя в XVIII веке, использованием электричества в XX веке и Интернета в современном обществе. Ученые уже разрабатывают пути широкого применения нанотехнологий, которые в корне изменят ряд продуктов и услуг, таких как, например, увеличение мощности аккумуляторной батареи, минимизация компьютерных чипов, более точная доставка лекарственных средств в организме, создание косметических средств нового поколения, совершенствование технологий производства пищевых продуктов, широкое использование солнечной энергии, решение проблемы очистки воды.

В период с 2006 по 2008 год США израсходуют на нанонауку и нанотехнологии 3,7 миллиардов долларов, Япония в тот же период времени собирает инвестировать в нанонауку более 3 миллиардов долларов. В рамках шестой программы развития исследований и технологий в 2002-2006 гг. Еврокомиссией было выделено 1,7 миллиардов долларов. Вероятно, эта сумма будет увеличена до 7,5 миллиардов долларов в рамках седьмой программы развития исследований и технологий в 2007-2013 гг. Ведущие страны мира делают ставку на это новое направление современной науки.

Приведут ли эти огромные инвестиции к такому же наноразделению Севера и Юга, как в свое время биотехнология и глобальные информационные технологии? Вероятно, нет.

Фактически, нанонаука и нанотехнологии - это передовые области науки, отражающие новые реалии мировой науки 21 столетия. Произошло это по двум причинам. Во-первых, благодаря последним научным достижениям ученые всего мира получили возможность продолжать работать у себя на родине. Во-вторых, правительства ряда южных стран разрабатывают более совершенную и эффективную научно-техническую политику. С другой стороны, ученых беспокоит увеличивающийся разрыв между прогрессирующими странами (например, Бразилия, Китай, Индия, Мексика) и отстающими странами Африки и Исламского мира.

Правительство Китая в 2003-2007 гг. инвестирует 240 миллионов долларов в нанонауку и нанотехнологии, а местные органы самоуправления, по предварительным подсчетам, выделяют еще около 360 миллионов долларов. Бразилия намеревается инвестировать более 25 миллионов долларов в 2004-2007 гг., а Индия - 23 миллиона долларов в 2004-2009 гг. В 2004 году Южная Америка инвестировала 6 миллионов долларов в это же направление науки, а в 2005 году

Аргентина объявила о намерении инвестировать 10 миллионов долларов в течение следующих пяти лет. Чили и Мексика ограничены в средствах, однако пытаются создать дополнительные программы финансирования.

Правительства бедных развивающихся стран приняли решение о разработке стратегии финансирования нанонауки, что в дальнейшем будет способствовать развитию экономики и улучшению материального благосостояния наций. Например, Таиланд и Филиппины направили часть средств своего небольшого бюджета, предназначенных на развитие науки и технологий, на финансирование нанонауки и нанотехнологий.

Такие инвестиции окупятся наверняка. В 2004 г. китайские ученые опубликовали в международных рецензируемых журналах гораздо больше статей по нанонауке и нанотехнологиям, чем их коллеги из США. В прошлом году Китай находился на третьем месте после США и Японии по выпуску нанотехнологий. В 2004 Китай и Индия вошли в десятку стран по количеству издаваемой литературы на тему нанотехнологий и нанонауки, а также опубликованных рецензий на научные статьи. То, что развивающиеся страны выходят на первые места, вызвано 100-процентной окупаемостью инвестиций в эту область. По оценкам Национального научного фонда США, к концу 2010 года расходы на нанотехнологии в США составят 1 триллион долларов на мировом рынке. Вероятно, господство на мировом рынке по-прежнему сохранят развитые страны, однако некоторые факты свидетельствуют о том, что привычное положение вещей может измениться.

Во-первых, растущий интерес в мире к нанонауке и нанотехнологиям идет параллельно с тенденцией в мировой науке, которая разворачивалась последние 20 лет. При разработке глобальных экономических стратегий наука и технология обозначаются как критические элементы. Китай, например, выделяет 1,1% внутреннего валового продукта на науку и технологии (он на третьем месте среди мировых держав, инвестирующих исследования и развитие абсолютных термов). Тем не менее, бюджет Китайского Национального научного фонда (созданного по принципу NSF США) вырос с 10 миллионов долларов в 1986 г. до 300 миллионов долларов в 2003 г. Индия также инвестирует 1,2% внутреннего валового продукта в науку и технологию и стала одной из лидирующих стран в использовании информационных технологий и их дальнейшей разработке. Бразилия сейчас тратит 1,1% внутреннего валового продукта на науку и технологии и ежегодно выпускает около 7000 специалистов в различных областях науки.

Во-вторых, инвестирование нанонауки и нанотехнологий влечет за собой изменение всей стратегии развития науки. По замечанию Turner T. Isoun, министра по науке и технологиям Нигерии, инвестируя существующие технологии в одиночку, развивающиеся страны не смогут достичь уровня развитых стран. Для успешного соперничества в мировой науке необходимо, чтобы определенная часть бюджета каждой страны была направлена на финансирование передовых технологий и науки.

Такая перемена стратегии частично объясняет растущие инвестиции Китая в биотехнологию и информационные технологии, а также объясняет недавнее решение бразильского парламента о разрешении проведения исследований в области стволовых клеток. Это объясняет запуск Нигерией зондирующего спутника в 2003 г., что бесспорно помогло усовершенствовать методы управления источниками информации. И это же объясняет решение ЮАР стать главным спонсором при создании большого космического телескопа, который стал самым большим из таких инструментов в южном полушарии, и открытие которого состоялось осенью 2005 года.

Участие ученых из развивающихся стран в исследованиях на самом высоком уровне, вероятно, будет способствовать ускорению темпов мирового прогресса. Это поможет избежать повторных заблуждений, тормозящих развитие генетически модифицированных зерновых (монополизация исследований и корпорационное

развитие в США способствовало защите интересов предпринимателей вопреки интересам стран всего мира).

Если развитие нанонауки и нанотехнологий станет действительно мировым феноменом, и ученые будут вести открытый диалог со своими согражданами о пользе и возможностях таких исследований, то, возможно, новаторские идеи найдут более широкую поддержку.

Представители многих неправительственных организаций (NGOs) на Севере, руководимых ETC Group, утверждают, что нанотехнологии, увеличивая возможности более эффективного использования сырья и заменяя его, могут уничтожить экономику развивающихся стран, специализирующихся на поставках такого сырья. Вследствие этого в скором времени могут появиться проблемы: за короткий период времени развивающимся странам будет необходимо внедрить нанотехнологии и развить нанонауку, поскольку это единственный путь, ведущий к созданию успешной модели экономики.

В мировом сообществе на фоне развития одних стран другие государства начинают сильно отставать в своем развитии. Увеличивающиеся инвестиции в нанонауку развивающихся стран, с одной стороны, способствуют экономическому подъему одних, а с другой стороны, тормозят развитие других. Так, например, уровень проводимой исследовательской работы и развитие нанонауки и нанотехнологий в Бразилии, Китае, Индии и Южной Африке очень напоминает существующий уровень в Европе, Японии и США и сильно отличается от Доминиканской Республики, Лаоса и Руанды. На эти факты стоит обратить внимание. Во-первых, по мере того, как ученые Северных и Южных стран станут сотрудничать более тесно, план проводимых исследований и направление развития науки будет диктоваться более развитыми северными странами. С научной точки зрения, нанонаука и нанотехнологии поднимают ряд важнейших научных вопросов, в то же время, они предлагают решить ряд острых проблем, с которыми сталкиваются в основном беднейшие страны: это, прежде всего, создание более эффективных систем фильтрации воды для производства чистой питьевой воды (вплоть до установки фильтров, предотвращающих попадание вирусов и токсинов в систему водоснабжения) и снабжение дешевой и экологически чистой энергией (вплоть до использования солнечных элементов). Однако существует вероятность того, что большая часть имеющихся ресурсов и результаты проводимых исследований могут быть использованы при создании продуктов и услуг, которые будут с успехом продаваться в северных районах, в странах с наибольшим уровнем доходов населения. Избежать этого можно при одном условии: правительствам развивающихся стран необходимо четко расставить приоритеты в национальной политике и сформулировать национальные цели и интересы своих стран.

Правительствам развивающихся стран, направляющих огромные инвестиции в нанотехнологии, необходимо разработать план по максимально эффективному развитию исследований. В целях недопущения изолирования по географическому принципу, отстающим странам придется разработать широкомасштабную стратегию, предусматривающую вложение крупных инвестиций в международное сотрудничество. В долгосрочном плане - использование нанотехнологий во всем мире, а также осуществление технических разработок нового тысячелетия. Мировая научная общественность должна неотступно следовать следующим принципам для успешного продвижения нанонауки и нанотехнологий:

- учредить центры по нанотехнологиям в странах Африки и других слабо развитых регионах на базе существующих организаций, ответственных за осуществление международных проектов в рамках международного сотрудничества;
- организовать взаимовыгодное сотрудничество между университетами и исследовательскими центрами развитых стран и университетами и исследовательскими центрами развивающихся стран, в особенности слаборазвитых регионов;

- развивать национальную политику с установкой на разработку стратегии по финансированию научно-исследовательских работ чрезвычайной важности в современном мире, например, производство чистой питьевой воды, детальная разработка получения низкзатратных энергоресурсов на основе передовых технологий; и создание медицинских препаратов, снижающих риск передачи ВИЧ.

Сторонники развития нанонауки и нанотехнологий заявляют, что эта новая область науки способна радикально изменить устои мирового сообщества. Максимально эффективно организованная исследовательская деятельность будет способствовать достижению глобальных целей нового тысячелетия, и предоставит возможность обретения новых возможностей нациям, до сих пор лишенным такой привилегии. Самым важным достижением нанонауки и нанотехнологий может стать выход мировой науки и технологий на абсолютно новый уровень.

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ: ПРИШЛО ЛИ ВРЕМЯ ПЕРЕСМОТРЕТЬ СИСТЕМУ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ В НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ?

Согласно данным John P.A. Ioannidis, профессора эпидемиологии из Tufts University School of Medicine, приведенным в журнале "PloS Medicine", большинство статей, публикуемых по результатам медицинских исследований, несостоятельны. По его мнению, в настоящее время растет озабоченность о том, что в современных исследованиях большинство или даже подавляющее большинство опубликованных научных открытий ложны.

Ioannidis исследовал 49 научных работ, опубликованных с 1990 по 2003 гг. в трех крупных клинических с высоким импакт-фактором журналах. Его обзор был опубликован в "Journal of the American Medical Association" (JAMA) (2005, 294, 218). Ioannidis анализировал только те статьи, которые были неоднократно цитированы в медицинской литературе. По его данным, 16% опубликованных в престижных изданиях результатов исследований противоречили результатам последующих исследований, еще 16% - впоследствии были признаны серьезно преувеличенными.

По утверждению Ioannidis, следующие обстоятельства увеличивают вероятность того, что научное открытие в итоге будет признано ошибочным: когда в работе рассматривается недостаточный объем данных; когда наблюдаемый эффект, например, такой как эффект лекарства, слаб; когда число исследуемых взаимосвязей слишком велико; когда исследователи преследуют свои финансовые интересы. По словам Ioannidis, исследования, к которым предъявлялись претензии, могут быть просто результатом широко распространенных предубеждений ученых.

Условно в "статистически значимом" открытии можно обнаружить как минимум одно противоречие в 20 случайно выбранных наблюдениях.

Ioannidis проанализировал результаты 7 крупномасштабных исследований с применением микрочипов и пришел к выводу, что в пяти из них ассоциации между изменениями изученных параметров и возникновением болезни не точнее, чем "подбрасывание монеты". По его словам, генетические факторы риска для сложных заболеваний должны быть оценены более внимательно, и, по возможности, используя гораздо больший объем данных.

Другим примером служит протеомика, которая используется для поиска связи между малейшими изменениями в белках крови и болезнью. Полученные данные могли бы поспособствовать диагностике рака на ранней стадии возникновения заболевания. Однако до настоящего времени исследователи только повторяют проводимые ранее эксперименты и публикуют данные, уже известные из выполненных ранее исследований.

Большой процент недостоверных научных исследований может быть объяснен самой природой науки. Некоторые из исследований, особенно недостаточно масштабные, проводимые с целью доказать гипотезу, впоследствии будут признаны ложными.

Некоторые проблемы могут возникать из-за несовершенной системы проведения экспертного анализа. Действительно ли при наличии другой усовершенствованной рецензионной системы, некоторые исследования, признанные ложными, никогда бы не были опубликованы? Эту проблему обсуждали научные редакторы медицинских журналов в JAMA и British Medical Journal. Государственные агентства, например, FDA, сталкиваются с похожими проблемами при разрешении вопроса о сертификации лекарств.

Вероятно, недостатки, обозначенные Ioannidis, существуют и в точных науках так же, как и в медицине, хотя и в меньшей степени.

В настоящее время практически невозможно выявить результат рецензирования, так как рецензенты пишут отзывы бесплатно, анонимно и без обязательств предоставления отчета о проделанной работе. Рецензии строго конфиденциальны. Никто, кроме редактора журнала и рецензента, не может знать о критериях рецензий - какие вопросы были поставлены, какие проблемы решены, что было оставлено без внимания. Рецензиям недостает четкой логики, и они не следуют определенной научной методике. Время, потраченное на рецензию и экспертизу рецензии, также сильно отличается. Обычно составляется две-три рецензии; следуют той, которая дает положительную оценку работе.

По мнению некоторых редакторов и профессоров, существующая система устарела. По словам Drummond Rennie, заместителя главного редактора JAMA, сложно доказать, что экспертная оценка завышает значимость исследования. Он высказался за установление правил, согласно которым и должна проводиться экспертная оценка.

J. Scott Armstrong, профессор маркетинга из University of Pennsylvania's Wharton School, написавший много научных статей по экспертной оценке, выступает за совершенно новую систему. Окончательное решение о том, будет ли статья опубликована, должно выноситься редакторами журнала. Краткая версия статьи должна появиться в печатном издании, а полная - публиковаться на сайте журнала. Затем статья должна постоянно рецензироваться читателями. В то же время автор статьи может обновить версию в Интернете в соответствии с критическими замечаниями.

Традиционная система экспертной оценки может оказаться лучшей из всех предложенных вариантов. Как и демократия, она может быть ошибочной, но трудно заменимой. С другой стороны, благодаря новым технологиям можно создать новую систему, которая бы способствовала устранению существующих недостатков. В настоящее время необходимо экспериментировать с новыми системами рецензирования, чтобы иметь возможность оценить их эффективность. Как следствие, научные разработки, признанные недействительными, - например, исследование препарата "Vioxx", а также многие другие проблематичные геномные и протеомные эксперименты, - могут быть раскритикованы гораздо быстрее.

ИМПАКТ-ФАКТОР - ИЗМЕНИВШИЙСЯ СТАТУС?

В конце июня каждого года взоры издателей всех научных журналов устремляются на Филадельфию, где находится Институт научной информации (ISI), который ежегодно публикует импакт-факторы для каждого журнала. После этого специалисты из научных агентств "подгоняют" эти цифры под свои показатели качества (того или иного издания), и заинтересованные ученые спокойно решат, статья в каком журнале принесет им наибольшую популярность.

Попытки "вычислить" качество науки всегда чреваты определенными трудностями, и импакт-факторы журнала не всегда устойчивы.

Чтобы получить самые последние импакт-факторы, "переработчики" чисел из ISI добавили общее количество ссылок из всех отслеженных журналов за 2004 год к статьям в интересующем журнале, которые были опубликованы в 2002 и 2003 году. Затем они разделили итог на количество "цитируемых статей", которые были опубликованы в журнале за время тех же самых двух лет.

Некоторые руководители принимают импакт-фактор за своеобразный типичный коэффициент уровня цитируемости материалов журнала. Однако для многих журналов это не совсем так. Последний импакт-фактор журнала "Nature" (32,2) за последний год вырос, чем редакция журнала очень гордится, однако этот вопрос заслуживает более пристального внимания.

Например, проанализировав литературные ссылки в отдельных сообщениях, опубликованных в "Nature", редакторы этого журнала пришли к выводу, что 89% прошлогодних цифр приходится всего на 25% (т.е. четверть) научных сообщений, опубликованных в "Nature".

Самой популярной из всех статей, цитируемых из "Nature" за 2002-2003 год, оказалась статья о мышинном геноме, опубликованная в декабре 2002 г. Эта статья описывает большое событие в науке и часто упоминается с точки зрения научного интереса вообще, а не по причине выражения глубокого внутреннего понимания ее смысла. Эта статья была процитирована более 1000 раз. В течение только 2004 года (отдельно взятого) ее процитировали 522 раза. Следующую наиболее часто цитируемую статью из "Nature" за 2002-2003 год (о дрожжевом протеоме) упоминали 351 раз в прошлом году. Только 50 из приблизительно 1,800 цитируемых статей, опубликованных за прошедшие два года, были цитированы более 100 раз в 2004 году. Огромное количество статей получило менее 20 ссылок.

Все эти цифры отражают только то, насколько сильно импакт-фактор подвержен влиянию меньшинства статей - в специализированных журналах, несомненно, в меньшей степени. Тем не менее, редакторы журнала "Nature" удовлетворены ценностью своих статей в качестве наиболее часто цитируемых работ.

Частота цитирования статей варьирует по областям науки. Многие статьи по иммунологии, опубликованные в 2003 году, были процитированы 50-200 раз, в области онкологии, молекулярной и клеточной биологии - 50-150 раз, а статьи по физике, палеонтологии и климатологии - менее 50 раз. Это, очевидно, отражает различный интерес, проявляемый к тем или иным дисциплинам, а не качество статей.

Импакт-фактор также смешивает ссылки по различным типам содержания: неудивительно, что наиболее часто цитируются обзоры, а комментарии и новости - в меньшей степени.

В заключение можно сказать, что импакт-факторы никогда не отражают истинное положение вещей. Например, то, о чем люди действительно думают, читая тот или иной журнал. Большинство ученых не станут судить журналы только лишь на основании такой статистики; они скорее составят собственную оценку прочитанного.

В общем, все выше сказанное касается скорее нездорового доверительного отношения к импакт-факторам администраторов и научных сотрудников, оценивающих таким образом качество науки. Прежде всего, к импакт-факторам следует относиться с осторожностью.

Подготовлено по материалам зарубежной прессы при участии
Рыженковой О.Н. и Лаптевой Е.С.