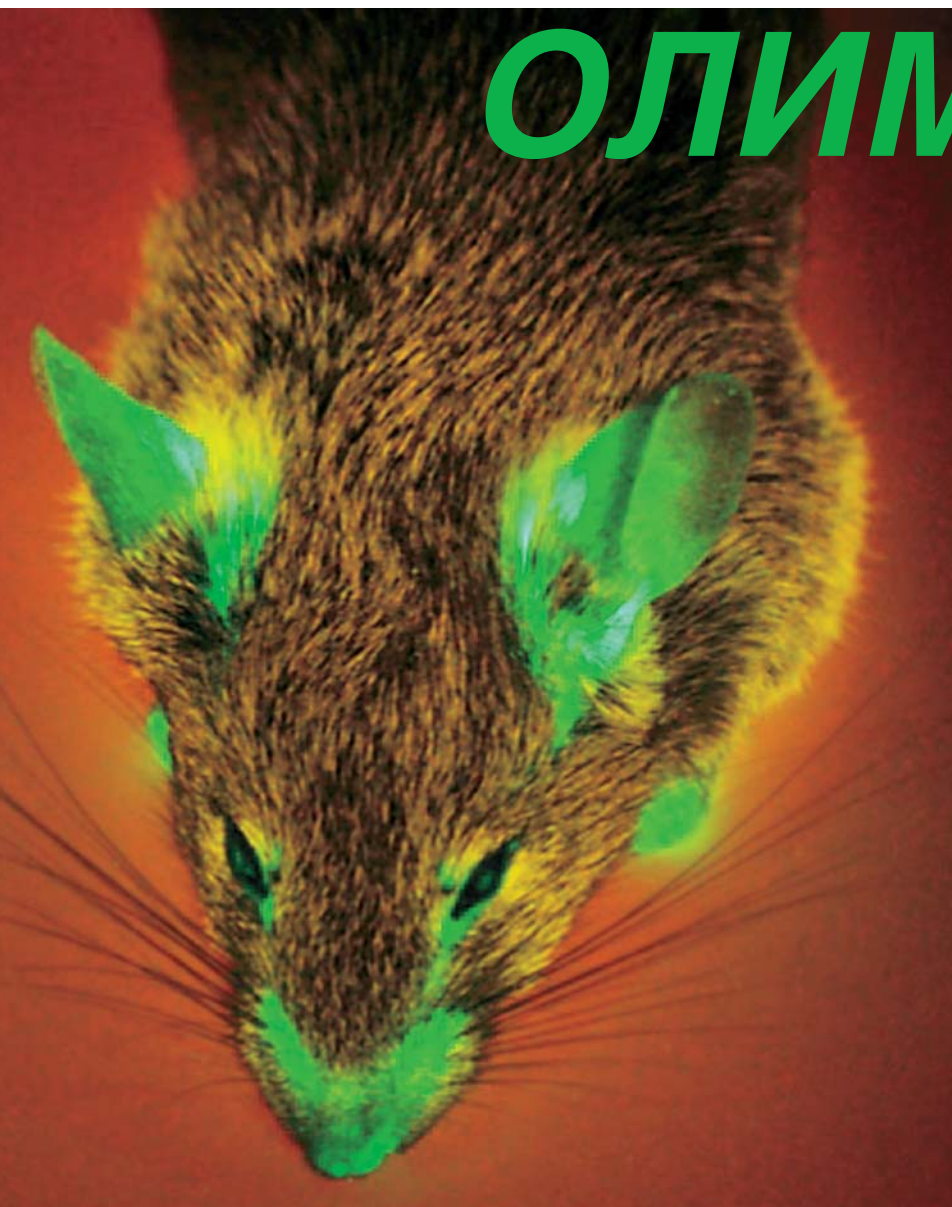


БИОЛОГИ НА НОБЕЛЕВСКОМ ОЛИМПЕ



В геном этой «мыши Баскервилей» введена конструкция, индуцирующая синтез зеленого флуоресцентного белка в клетках ушных раковин и морды.
© Кнут Хаугланд, 2006 г., <uk.wikipedia.org>

10 декабря 2008 г. в Стокгольме пройдет ежегодная церемония вручения Нобелевских премий. В этот раз особенно отличились биологи: они получают награду не только по физиологии и медицине, но и по химии

GFP — универсальный биологический маркер

Лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине 2008 г. стали французские ученые Люк Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси, открывшие вирус иммунодефицита человека, а также немецкий ученый Харальд цур Хаузен, выявивший связь между вирусом папилломы и раком шейки матки.

Нобелевскую премию по химии разделили между собой ученые из США Осаму Симомура, Мартин Чалфи и Роджер Тсиен. Ученые награждены за открытие и разработку методов использования зеленого флуоресцентного белка GFP (*Green Fluorescent Protein*), который уже более 10 лет активно применяется в биологии и медицине.

Зеленый и светится

Нобелевскую премию 2008 г. по химии можно назвать премией по генетике и молекулярной биологии, настолько широко сейчас используется зеленый флуоресцентный белок в этих областях. Каждый из награжденных ученых внес свой вклад в открытие и развитие методов применения GFP.

Осаму Симомура впервые получил GFP в 1962 г. из морских медуз *Aequorea victoria*. Края мантии этих беспозвоночных флуоресцируют зеленым светом, разгадкой природы которого и занялся биолог. Ученый провел ряд исследований и выделил белок, светящийся под воздействием ультрафиолетовых лучей.

С тех пор прошло тридцать лет, и другой ученый — Мартин Чалфи

решил использовать GFP в качестве генетического маркера. На хорошо изученном биологами объекте — почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans* (круглый червь) — Чалфи продемонстрировал всему миру, как можно применять GFP.

Ученый создал конструкцию на основе гена нематоды, отвечающего за производство одного из белков. При этом на место участка гена, непосредственно кодирующего белок червя, в конструкции Чалфи была «подшита» часть, кодирующая GFP. Таким образом промотор («включатель») гена *C. elegans* стал запускать производство уже не собственного, а зеленого флуоресцентного белка морской медузы.

Такой видоизмененный ген исследователь ввел в геном нематоды, где он начал нормально функциони-



ЖИМУЛЕВ Игорь Федорович — действительный член РАН, доктор биологических наук, заведующий отделом молекулярной и клеточной биологии Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск)

Тот факт, что биологи стали нобелевскими лауреатами по химии, не удивителен. На Западе биология давно стала наукой номер один, и мест для всех открытий на биологическом Нобелевском олимпе уже просто не хватает.

Секрет популярности зеленого белка достаточно прост. GFP не токсичен и никогда не светится сам по себе, для этого его надо облучить. При этом светится он настолько мощно, что «пробивает» ткань даже большой толщины.

GFP — абсолютно необходимый компонент в современной биологии. С его помощью можно проследить за работой любого гена; посмотреть, как действует ген на клетку до и после ее превращения в раковую; определить, какие изменения происходят при дифференцировке разных тканей. Зеленый белок хорош еще и тем,

рывать и нарабатывать GFP, флуоресцирующий при облучении ультрафиолетом. Подобные гены, кодирующие белки-маркеры, называются сегодня генами-репортерами.

Через год после публикации работы Чалфи GFP-конструкции начали использовать практически на всех объектах исследований. Примерно в то же время, Роджер Тсиен занялся поиском и изучением различных мутантных форм GFP.

Исследования Тсиена привели к появлению красного, желтого и других цветных GFP-белков. В результате стало возможным создавать разные конструкции и одновременно использовать их для изучения взаимодействия работы различных генов.

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

что позволяет работать с живой клеткой. С его помощью можно пометить клетки определенного типа, например стволовые, чтобы проанализировать происходящие с ними изменения в процессе онтогенеза.

Подобный эксперимент провели в лаборатории первооткрывателя структуры ДНК Дж. Уотсона: зеленым флуоресцентным белком маркировали стволовые клетки, чтобы определить их количество в мозгу новорожденной мыши. Выяснилось, что сразу после рождения весь мозг животного светится. Прошел год, и стволовых клеток в мозгу стало меньше, а еще через год (у мышей возраст 2 года — глубокая старость) стволовые клетки практически исчезли. Поскольку нервные клетки образуются из стволовых, исследователи сделали вывод, что старческая дегенерация, потеря памяти и жизненного тонуса связаны с уменьшением возобновления нервных клеток из-за отсутствия стволовых.

Почему важно использовать именно светящийся белок? В каждой клетке присутствуют тысячи белков, но тот единственный, который нужен ученому, может быть представлен всего несколькими молекулами. Эти несколько молекул очень трудно «увидеть» другими методами. Также можно создать GFP-конструкцию, работающую в усиленном режиме и производящую тысячу молекул светящегося белка вместо нескольких.

Сегодня зеленым флуоресцентным белком уже никого не удивишь. Он стал обычным инструментом для работы биологов. Когда же на основе GFP появилось множество других цветных флуоресцентных белков, этот метод стал особенно удобен. К сожалению, у нас в стране GFP практически не используется в медицине и гораздо реже, по сравнению с Западом, применяется в биологии.

Корень зла — вирусы

Рак шейки матки занимает второе место в мире среди онкологических заболеваний и уступает только раку молочной железы.

В 70-х гг. прошлого века Харальд цур Хаузен предположил, что *вирус папилломы человека* (HPV) может вызывать рак шейки матки. В то время многие исследователи возлагали ответственность за это заболевание на другие вирусы, в частности вирус герпеса, и отнеслись более чем скептически к идеям своего немецкого коллеги. Считалось, что заражение HPV грозит человеку всего лишь появлением бородавок.

Харальд цур Хаузен установил, что существует несколько десятков разновидностей папилломавирусов человека, но только некоторые из них приводят к развитию рака шейки матки. Потребовались десятилетия, чтобы подтвердить и проверить все данные и придти к пониманию работы механизма, индуцирующего раковое заболевание. Только после этого у ученых появилась возможность заняться разработкой вакцины. На сегодняшний день апробированы вакцины против ряда типов папилломавирусов, а в США и странах Европы развиваются массовые программы вакцинации населения против этого возбудителя.

Что касается второй группы награжденных, то, по мнению многих специалистов, Нобелевскую премию за открытие и исследования *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ) можно было вручить еще несколько лет назад.

Слухи о неизвестном смертельном заболевании, поражающем специфические группы населения — гомосексуалистов, проституток и наркоманов, начали появляться с начала 1980-х гг. Прошло совсем немного времени, и стало понятно, что от новой чумы никто не застрахован. К чести ученых, и медики, и биологи отреагировали на возникшую опасность быстро и оперативно. Уже в 1983 г. Люк Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси с коллегами выделили и описали вирус, обнаруженный в лимфатических узлах больных СПИДом.

Выяснилось, что новый вирус эволюционирует в организме и в первую очередь поражает клетки иммунной системы. С подобным явлением человечеству еще не приходилось сталкиваться. Ученые разных стран уже много лет занимаются разработкой вакцины и лекарств от СПИДа, но, несмотря на определенные успехи в этой нелегкой работе, до полной победы еще далеко.

СПИД и рак шейки матки — вирусные заболевания



В двадцати городах России уже появились центры, где желающие могут сделать прививки от вируса папилломы человека



НЕТЕСОВ Сергей Викторович — член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, проректор по научной работе Новосибирского государственного университета, заведующий лабораторией молекулярной биологии РНК-вирусов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»

Главная заслуга доктора Харальда цур Хаузена в том, что он установил связь между заражением вирусами папилломы и возникновением раком шейки матки у женщин, а также раком носоглотки у мужчин. Необходимость выявления и доказательства подобной взаимосвязи очевидна: зная причину заболевания, можно найти способ с ним бороться. В этом смысле вирусы являются далеко не худшей «причиной», поскольку методы профилактики и борьбы с большинством из них сейчас разработаны.

Разумеется, поскольку этот вирус передается половым путем, самый простой способ защиты — превентивные средства (презервативы). Однако не все ими пользуются, а кроме того, эти вирусы можно по-

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

лучить от другого человека даже и с использованием презервативов. В ходе исследований выяснилось, что уже к 30 годам у половины женщин и еще большего числа мужчин имеются маркеры инфекции вирусами папилломы. Это означало, что пришла пора разрабатывать вакцину, чем и занялись коммерческие компании при участии Харальда цур Хаузена.

В результате было создано профилактическое средство, резко снижающее заболеваемость. Существующая сейчас в странах Северной Америки и Западной Европы вакцина — продукт многолетней работы ученых. К сожалению, в нашей стране практически не занимались папилломавирусами, и соответственно — своей вакцины в России пока нет. Причина, как всегда, банальна: в послеперестроечные времена финансирование биотехнологий резко снизилось.

Сейчас нет никаких сомнений в том, что созданная зарубежными коллегами вакцина эффективно работает, и что ее необходимо применять. Этот препарат уже включен в план клинических испытаний 2009 г. в России. Скорее всего, у нас опять будет реализован многократно повторенный сценарий: государство закупит вакцину, соответствующие учреждения проверят ее качество, и мы станем вакцинировать население. В лучшем случае мы будем покупать вакцину оптом, а фасовать в России.

Прививать необходимо в первую очередь подростков — мальчиков и девочек, еще не достигших половой зрелости. Вакцинировать более старший возраст при такой частоте встречаемости маркеров вируса практически не имеет смысла.

Что касается присуждения Нобелевской премии за открытие и работы в области ВИЧ, то заслуги Люка Монтанье и Франсуаза Барре-

Синусси, открывших вирус иммунодефицита, не вызывают никаких сомнений. Однако требовалось еще доказать связь вируса ВИЧ со СПИДом. Этим доказательством в основном занимался американский ученый Роберт Галло, к сожалению, не попавший в список награжденных. Сам Люк Монтанье, узнав о присуждении ему Нобелевской премии, отметил вклад Р. Галло и заявил, что премию надо было вручить и его американскому коллеге.

В конце XX в. СПИД был горячей темой. Газеты, телевидение, социальная реклама — все предупреждали о новой чуме. Сегодня о нем упоминают редко: люди привыкли к этой угрозе и не представляют себе реальной картины ее размаха. А ведь только по официальным данным у нас в стране уже больше полумиллиона ВИЧ-инфицированных. Наиболее зараженными регионами сейчас являются: Москва и Московская область, Санкт-Петербург и Ленинградская область, Калининград, поскольку первые заносы вируса происходили через туристов, студентов и моряков. Сейчас в этот печальный список добавились и сибирские города: Иркутск, где зарегистрировано около 30 тыс. ВИЧ-инфицированных, и Бийск (более 3 тыс. человек).

Эпидемия СПИДа продолжает распространяться по миру. Число ВИЧ-инфицированных в России увеличивается, причем передача инфекции происходит чаще всего половым путем (вовлекается основное население, а не только его специфические группы риска).

В последнее время растет число случаев заражения СПИДом и в Новосибирске. Надо сказать, что столица Сибири — удивительный город. Несмотря на то что через него проходит очень много транспортных путей, до недавнего времени у нас было меньше тысячи



ВИЧ-инфицированных. Это очень небольшая цифра для полутора-миллионного города. Причина, вероятно, кроется в достаточно высокой культуре медицинского обслуживания — в Новосибирске не зарегистрировано «заносов» через медицинские процедуры. Что касается внутривенной наркомании и связанным с ней заражением через многоразовые шприцы, то и в этом случае новосибирцы оказались вполне «культурны». Видимо, даже представители этой группы риска старались обезопасить себя от заражения ВИЧ.

Проблема лекарства от СПИДа пока решена лишь частично. Для лечения используют коктейль из противовирусных препаратов, ингибирующих ВИЧ на разных стадиях

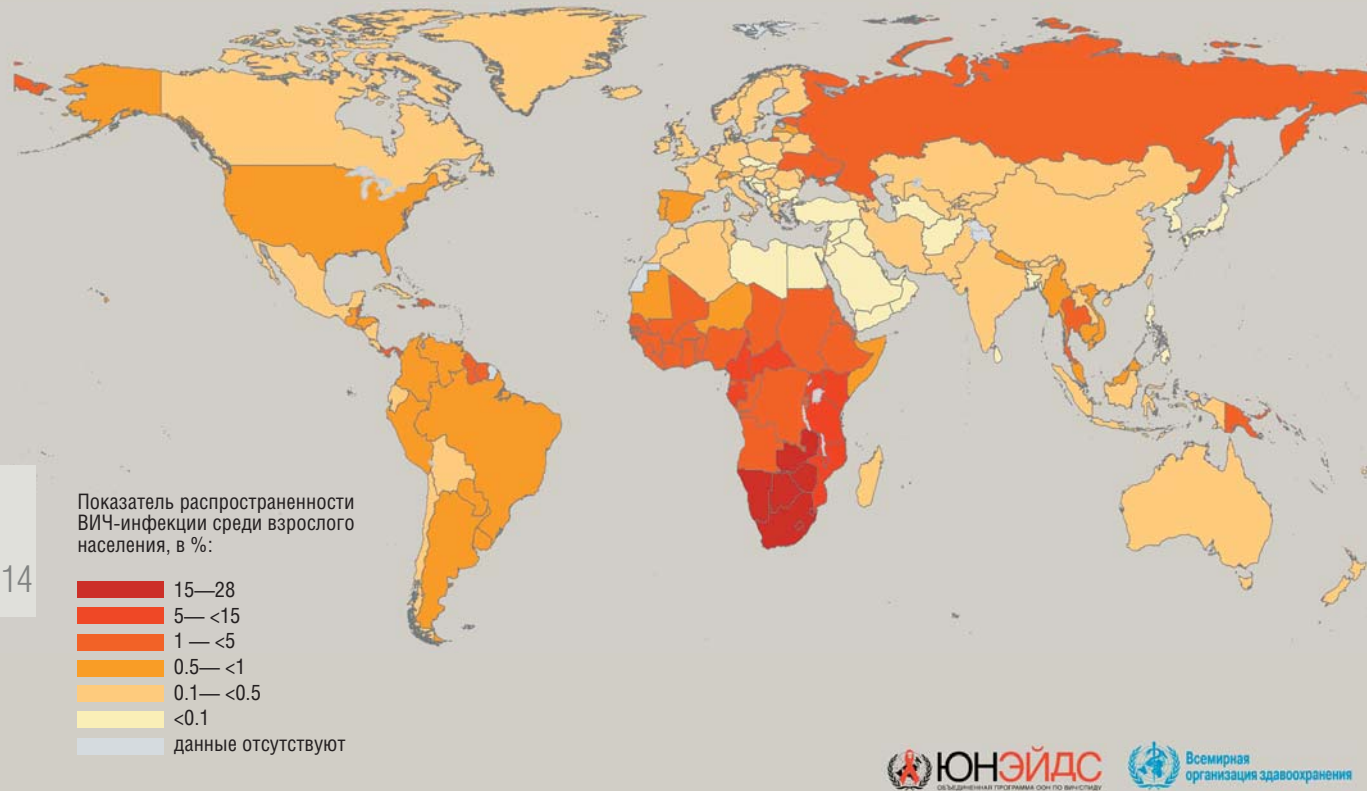
развития. Прием такого лекарства может продлить жизнь ВИЧ-инфицированному на 10–15 лет. Однако используемые противовирусные препараты далеко не безвредны, а само лечение обходится в суммы от 5 до 15 тыс. долларов в год.

Мир уже давно ждет вакцину, способную защитить нашу жизнь от СПИДа. Основная трудность ее создания заключается в способности вируса уходить от иммунного ответа организма и поражать клетки самой иммунной системы, в буквальном смысле слова лишая человека возможности сопротивляться.

Тем не менее работы над созданием вакцины ведутся во всем мире. Актуальность таких работ вызвала сомнения только в России, где было прекращено финанси-

ние соответствующих проектов. К счастью, с 2008 г. финансирование части программ возобновилось и, вероятнее всего, будет увеличено в следующем году.

Однако даже когда вакцина от СПИДа будет создана, это не излечит уже заболевших, поскольку любая вакцина — только превентивная мера. К тому же, как предполагается, будущая вакцина останется действенной только в течение 3–5 лет, а затем организм снова станет чувствителен к вирусу.



Глобальная картина ВИЧ-инфекции. По данным на 2007 г., около 35 млн человек в мире живет с ВИЧ. Данные ЮНЭЙДС «Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу» и Всемирной организации здравоохранения, <<http://www.unaids.ru/>>



Аэродинамические качества летящего аппарата определяются состоянием *пограничного слоя* — течения вблизи его поверхности, где за счет вязкости скорость потока тормозится до нуля. Обычно при полете самолета на начальном участке обтекания вблизи передней кромки крыла течение находится в ламинарном режиме. И если бы удалось добиться, чтобы обтекание всего самолета происходило в подобном режиме, это бы значительно уменьшило силу сопротивления трению и принесло большой энергетический выигрыш.

Ю. С. Качанов и его коллеги занимаются проблемой возникновения турбулентности в пограничных слоях. В большинстве случаев она возникает, когда ламинарное течение теряет устойчивость и в нем появляются возмущения, которые, усиливаясь, начинают взаимодействовать между собой. В итоге возникают мощные вихревые структуры со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями.

Возбуждать турбулентность могут некоторые внешние возмущения (например, вибрация, акустические

ХРУСТАЛЬНЫЕ КРЫЛЬЯ

На торжественном открытии ежегодного Конгресса по авиации и аэронавтике в г. Дармштадте в сентябре 2008 г. состоялось вручение Кольца Людвиг Прандтля — высшей награды Немецкого общества авиации и аэронавтики им. Лилиентала-Оберта. Золотым перстнем с горным хрусталем, на котором выгравирована летящая птица, награжден новосибирский физик Ю. С. Качанов

Людвиг Прандтль — всемирно известный исследователь в области механики сплошных сред, создатель теории пограничного слоя и одной из первых в мире аэродинамических труб. Награду его имени вручают ежегодно, начиная с 1957 г., за «выдающийся личный вклад в области аэродинамики».

Новосибирец оказался первым российским ученым, удостоенным этой награды. Золотое кольцо с «хрустальными крыльями» вручено Юрию Семеновичу, как указано в аттестате, «в признание его заслуг в исследованиях восприимчивости, перехода и турбулентности в пограничных слоях и сдвиговых течениях, включая экспериментальные исследования».

Нужно отметить, что существует две основные формы течений жидкости и газа: *ламинарная* (или струйная) и *турбулентная*. Яркий пример ламинарного (струйного) течения — очень тонкая струя воды из крана, напоминающая стеклянную палочку. Турбулентная форма — завихренная, интенсивно перемешивающаяся, как в горной речке. Оба этих режима могут существовать, например, при обтекании воздухом летательных аппаратов или внутри различных технических устройств.

волны, неровности поверхности и т. д.). Есть много механизмов возникновения турбулентного режима, который в своем развитии проходит ряд стадий. Именно в этой области и лежат важнейшие задачи, которыми занимается новосибирец в тесном содружестве со своими коллегами, экспериментаторами и теоретиками.

Базовой установкой для исследований является уникальная аэродинамическая труба малых дозвуковых скоростей Т324, созданная в ИТПМ СО РАН еще в конце 1960-х гг. Благодаря предпринятым мерам по снижению уровня возмущений всех типов (акустических, вихревых, вибрационных) эта труба — одна из лучших в мире.

