

НАУКОВІ ПРОРИВИ 2015 РОКУ ЗА ВЕРСІЄЮ ЖУРНАЛУ SCIENCE

18 грудня 2015 р. у спеціальному випуску журналу *Science* за традицією було оприлюднено список з десяти найважливіших, на думку експертів і читачів журналу, наукових досягнень минулого року.

За традицією наприкінці року редакція одного з найавторитетніших наукових видань світу — журналу *Science* підбиває підсумки року, що минає, і пропонує своїм читачам десятку найвидатніших наукових досягнень. Цього року думки редакції *Science* і читачів журналу, які голосували на сайті видання, щодо вибору найголовнішого наукового прориву 2015 року розійшлися: експерти обрали систему редагування геному CRISPR, а читачі — проліт зонда *New Horizons* повз Плутона.

Прорив у редагуванні геному

Усе почалося з того, що в 2007 р. у журналі *Science* було опубліковано статтю співробітників компанії *Danone*, яка виробляє йогурти, та стоматологів з канадського Університету Лавала (*Université Laval*) [1]. Автори статті з'ясували, що термофільний стрептокок, який міститься в кисломолочних продуктах, має особливий генетичний механізм захисту від вірусів — систему CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). Через кілька років інша група дослідників із Каліфорнійського університету в Берклі [2] повідомили, що знайшли спосіб, як перетворити цю своєрідну імунну систему бактерій на інструмент для редагування генів, використовуючи як «генні ножиці» CRISPR-асоційований білок Cas9. Метод CRISPR/Cas9 дозволяє редагувати геном живого організму, вирізаючи «неправильні» ділянки ДНК і замінюючи їх на нормальні потрібні послідовності.

CRISPR-механізм уже фігурував у списках найважливіших наукових досягнень 2012 і 2013 років, але тоді про нього говорили лише як про один із методів генної інженерії (див. *Вісник НАН України*. 2013. № 2. С. 84 та 2014. № 2. С. 110). Чому ж саме цього року CRISPR було визнано експертами головним науковим проривом? Насамперед тому, що завдяки дивовиж-



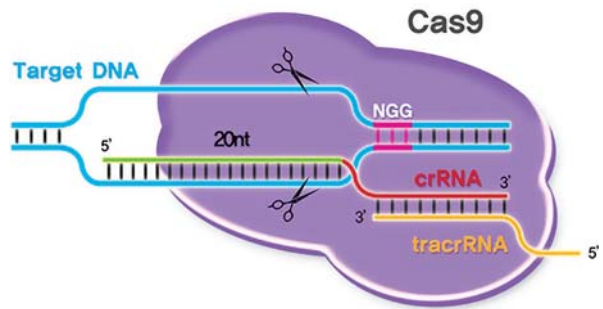
ній ефективності та простоті, і що найголовніше, дешевизні у використанні технологія редагування ДНК CRISPR/Cas9 ознаменувала справжню революцію в генній інженерії, залишивши позаду такі відомі методи, як технологія TALEN, метод «цинкових пальців» та ін.

В одному з інтерв'ю професор Стенфордського університету Хенк Грілі (Hank T. Greely) порівняв CRISPR з автомобілем Ford моделі Т, який на початку ХХ ст. буквально «посадив Америку на колеса» — це був далеко не перший автомобіль, але простота його виробництва, надійність і доступність змінили суспільство. «Будь-яка лабораторія з молекулярної біології у світі, якщо має бажання, може використовувати методику CRISPR», — вважає відомий генетик професор Гарвардського університету Джордж Черч (George M. Church).

Крім того, у 2015 р. визнанню CRISPR сприяла ціла низка досліджень, які привернули до себе увагу світової наукової спільноти. Так, група американських генетиків під керівництвом професора Ентоні Джеймса (Anthony James) повідомили, що за допомогою CRISPR/Cas9 їм вдалося вивести комарів, чиї гени містять антитіла, які пригнічують розвиток малярійних паразитів [3]. Укус такого комара вже не спричинятиме захворювання на малярію. Інша команда дослідників, використовуючи CRISPR/Cas9, повністю видалили віруси з нирки свині [4]. Якщо вдасться, використовуючи цю технологію, навчитися видаляти саме ті гени, які змушують імунну систему людини відторгати трансплантовані органи тварини, то пересадка людині органів свиней перетвориться на буденну реальність.

Фінальним акордом, який надав упевненості у виборі наукового прориву року, стало повідомлення, яке з'явилося на початку грудня, про те, що групі американських дослідників вдалося радикально вдосконалити CRISPR/Cas9, завдяки чому ймовірність помилок у роботі системи знизилася практично до нуля [5].

Цікавих публікацій про використання методу CRISPR в 2015 р. було багато, однак найбільший резонанс викликала робота команди китайських учених під керівництвом Цзюньцзю Хуана



Механізм дії CRISPR/Cas9. Зображення: PNA BIO INC

(Junjiu Huang) з Університету Сунь Ятсена (Sun Yat-sen University) в Гуанчжоу, які вперше модифікували геном людських ембріонів [6]. У місцевих клініках планування сім'ї дослідники брали нежиттєздатні ембріони і за допомогою системи CRISPR/Cas9 видаляли з ДНК мутантний ген, що спричинює тяжке генетичне захворювання крові — бета-таласемію. Однак лише 20% експериментів виявилися вдалими.

Це повідомлення здійняло хвилю гарячих дискусій. На думку одних, редагувати гени ембріонів небезпечно, оскільки вони передають змінену ДНК наступним поколінням і непомітні, на перший погляд, наслідки можуть завдати шкоди в майбутньому. Крім того, система модифікації генів може потрапити в руки тих, хто використовує її у свідомо негуманних цілях. Інші вважають, що ця технологія має величезний потенціал для боротьби з багатьма невиліковними сьогодні хворобами людини, здатна забезпечити людство продуктами харчування.

На початку грудня 2015 р. у Вашингтоні відбувся триденний саміт, на якому провідні генетики з Великої Британії, США і Китаю палко обговорювали проблеми, пов'язані зі швидким розвитком системи редагування геному людини [7]. У підсумку вчені погодилися зосередитися на розвитку медичних технологій генетичної інженерії, результати якої не передаються наступним поколінням. Йдеться, наприклад, про виправлення мутацій, що спричинюють серпоподібноклітинну анемію, або про модифікацію імунних клітин для боротьби з раком. Однак редагування так званої ембріональної лінії — зміна



Зображення Плутона, отримане космічним зондом New Horizons

гена дитини до її народження з метою лікування від спадкових захворювань із запобіганням передачі хвороб наступному поколінню — оголошено поки що небажаним. Оргкомітет вирішив не забороняти редагування генів ембріонів людини і стовбурових клітин у фундаментальних наукових дослідженнях, тобто не в медичній практиці. Така заборона є нереалістичною: завжди знайдуться і окремі вчені, і цілі країни, які її порушать, а стежити за виконанням і карати за порушення у наукового співтовариства немає можливості.

Отже, саме цього року наукова спільнота усвідомила істину, що тепер учені не просто мріють про генетичні маніпуляції, вони можуть їх робити. Добре це чи погано, але ми вже живемо у новому CRISPR-світі.

Нові горизонти

За результатами голосування на сайті журналу Science технологія CRISPR набрала 20% голосів, а 35% читачів обрали успішну місію NASA — проліт навколо Плутона автоматичної міжпланетної станції New Horizons. Апарат було виведено в космос 19 січня 2006 р. з космодрому на мисі Канаверал на ракетноносії Atlas V. 28 лютого 2007 р. New Horizons пролетів повз Юпітер, 28 січня 2008 р. перетнув орбіту Сатурна і 14 липня 2015 р., подолавши понад 5,5 млрд км, пройшов на мінімальній від-

стані 12,5 тис. км від поверхні Плутона. Упродовж 9 днів спостережень було зібрано близько 50 ГБ інформації, але на передачу всього масиву даних на Землю знадобиться 16 місяців. Також було детально вивчено поверхню Харона — найбільшого супутника Плутона.

Уже за першою інформацією, яка надійшла від космічного зонда за кілька місяців минулого року, астрономи дізналися, що на Плутоні є крижані рівнини і вулкани, що викидають замерзлу суміш з льоду, азоту, аміаку, метану. З'ясувалося, що небо над Плутоном має блакитний колір, а в атмосфері наявні суміші органічних речовин — так звані толіни. Тиск біля поверхні Плутона виявився в 100 тис. разів меншим за тиск земної атмосфери і вдвічі меншим, ніж вважалося раніше. Вдалося також встановити, що розмір Плутона більший, ніж передбачалося раніше, а густина — трохи менша.

Місія New Horizons завершує загальний моніторинг Сонячної системи, і надалі NASA збирається зосередитися на детальнішому дослідженні об'єктів, уже відвідуваних автоматичними міжпланетними апаратами. Зараз космічний зонд New Horizons прямує до поясу Койпера. Очікується, що в 2019 р. він досягне планетоїда 2014 MU69, а остаточне завершення місії заплановано на 2026 р.

Лімфатична система мозку

Лімфатичною системою в організмі поширюються клітини імунної системи, які знешкоджують бактерії і токсини, а також позбавляють організм від різного «сміття». Колись вважали, що мозок настільки відокремлений від усього тіла, що до нього не проникають антитіла та імунні клітини, а з'являються вони лише тоді, коли в них виникає потреба, наприклад під час хвороби.

Влітку 2015 р. у журналі Nature було опубліковано статтю, автори якої — Джонатан Кіпніс (Jonathan Kipnis) з Університету Вірджинії з колегами — знайшли в головному мозку людини раніше не помічену лімфатичну систему [8]. Як відомо, головний мозок має три оболонки: м'яку, павутинну і верхню тверду. У деяких

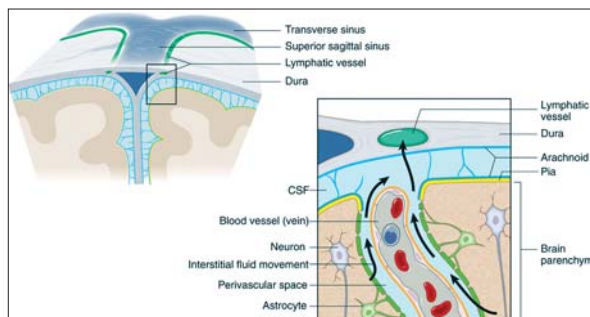
місцях тверда оболонка входить у щілини головного мозку, утворюючи канали — синуси, в яких збирається венозна кров із судин мозку, твердої оболонки і кісток черепа, а потім надходить у яремні вени. З'ясувалося, що в синусах є імунні клітини і молекулярні маркери, характерні для лімфатичних судин. Вводячи мишам контрастну речовину, дослідники показали, що спинномозкова рідина проходить через синуси, а далі барвник було виявлено в шийних лімфатичних вузлах. Крім того, виявилось, що рідина з лімфатичних вузлів може переходити в мозкові синуси.

Це відкриття дасть змогу по-новому подивитися на функціонування лімфатичної системи і краще зрозуміти, як саме взаємодіють між собою головний мозок та імунна система. До того ж ці дослідження відкривають новий шлях до лікування таких захворювань, як менінгіт, хвороба Альцгеймера, множинний склероз.

Вакцина проти Еболи

Як зазначають редактори журналу *Science*, беспрецедентна кампанія з розроблення ліків і вакцин проти лихоманки Ебола принесла розчарування — так мало було отримано відчутних результатів. Проте один потенційний гравець, який зможе змінити ситуацію на краще, в 2015 р. все ж з'явився. У липні журнал *The Lancet* опублікував статтю [9], в якій повідомляється про вакцину, здатну захистити від вірусу Ебола в 75—100% випадків.

Вакцину VSV-EBOV було розроблено Агентством охорони громадського здоров'я Канади. Згідно з виданою ліцензією, компанія Merck & Co., Inc бере на себе відповідальність за наукові дослідження, розроблення, виробництво і розподілення досліджуваної вакцини. Для випробувань було обрано протокол кільцевої вакцинації, і на сьогодні вже понад 4 тис. осіб у Гвінеї стали добровільними учасниками експерименту. Незважаючи на досить успішні результати випробувань, для офіційного схвалення вакцини знадобиться ще чимало часу. Проте лікарі сподіваються, що створені канадськими вченими ліки допоможуть запобігти



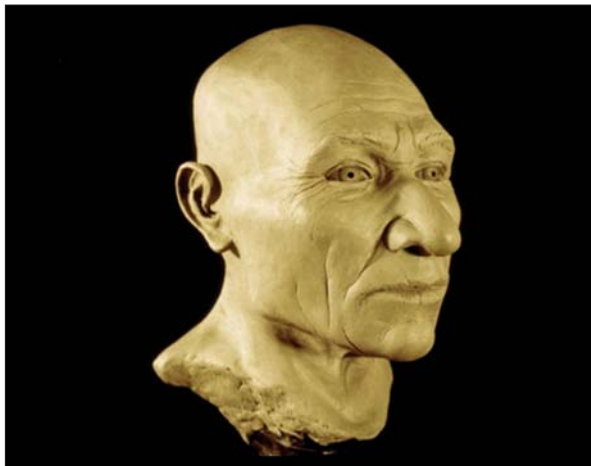
Схематичне зображення зв'язку між лімфатичною системою і синусами головного мозку [8]

повторенню трагедії, що сталася нещодавно в Західній Африці через вірус Ебола.

Квантова заплутаність

Учені вже давно створили математичні моделі одного з найекзотичніших понять квантової фізики — квантової заплутаності, спостерігали і деякі прояви цього явища. Однак факт існування квантової заплутаності, у строгому розумінні, так і не було доведено. Згідно з теорією, заплутані на квантовому рівні частинки постійно «відчувають» одна одну, незважаючи на будь-яку відстань, що розділяє їх.

Наприкінці жовтня 2015 р. в журналі *Nature* з'явилося повідомлення групи дослідників з Технологічного університету Делфта про те, що, на їхню думку, достатні докази знайдено [10]. Фізики виконали близько 250 експериментів, у яких використовували два кристали алмазу, розміщені на відстані 1,3 км один від одного. Кристали синхронно опромінювали спалахами лазерів мікрохвильового випромінювання, енергія яких змушувала електрони всередині алмазів випускати фотони. Ці фотони проходили оптоволоконним кабелем і потрапляли в реєструвальний прилад. Коли вони починали взаємодіяти один з одним, це призводило до виникнення стану квантової заплутаності між електронами, які були їх джерелом. Квантову заплутаність електронів фіксували через зміну напрямку їх власного обертання (спіну). Вимірювання всіх параметрів електронів відбувалося настільки швидко, що електрони не встигли б



Реконструкція вигляду Кенневікської людини.
Зображення: Smithsonian Institution

обмінятися інформацією, передаючи її зі швидкістю світла, однак учені спостерігали синхронізовані спіни електронів. Розраховані хвильові функції електронів виявилися абсолютно однаковими, що й стало більш ґрунтовним доказом існування квантової заплутаності, ніж просто збіг спінів цих електронів.

«Учені виконали вже багато експериментів у галузі квантової фізики, але наш експеримент від початку було задумано так, щоб уникнути навіть можливості виникнення різного роду «лазівок», — наголошує керівник групи професор Рональд Хенсон (Ronald Hanson).

Відтворюваність наукових результатів

Редакція журналу Science звернула також увагу на проект Брайана Нозека (Brian A. Nosek) з перевірки результатів наукових досліджень на відтворюваність [11].

Коли психолог Брайан Нозек був студентом, його зацікавили тести на підсвідомі асоціації, спрямовані на виявлення забобонів і упереджень людей. Пізніше Б. Нозек зацікавився питанням: якщо упередженість властива учасникам його експериментів, чи не властива вона самим ученим? Чи не можуть упередження дослідників впливати на результати їхньої роботи? У 2011 р. Брайан Нозек з колегами започаткували проект з перевірки відтворю-

ваності (Reproducibility Project), метою якого було перевірити результати психологічних досліджень. Виявилось, що зі 100 перевірених досліджень лише 36% повторних експериментів показали статистично значущий результат.

Брайан Нозек не зупинився лише на психології. Він започаткував другий проект з перевірки результатів досліджень, пов'язаних з вивченням раку. Перші результати він обіцяє опублікувати вже у 2016 р.

Кенневікська людина

Відзначено також розшифрування ДНК Кенневікської людини (Kennewick Man) — однієї з найбільш суперечливих знахідок американської археології [12]. Як з'ясувалося, цей чоловік, скелет якого було знайдено в американському штаті Вашингтон, жив 9300 років тому і є близьким родичем сучасних індіанців. Виявилось, що подібність його черепа до айнів або полінезійців, що спочатку спантеличило фахівців, — це не більш ніж випадковість. ДНК-аналіз поставив крапку в тривалому протистоянні вчених і корінних жителів цієї місцевості, які давно вимагали перепоховання Кенневікської людини відповідно до їхніх традицій.

Опійні дріжджі

Група вчених зі Стенфордського університету під керівництвом професора Кристини Смолк (Christina D. Smolke) зробили відкриття [13]. За допомогою генетичних модифікацій вони отримали тип дріжджів, які переробляють цукор на гідрокодон — напівсинтетичний опіат, одержуваний з природних опіатів — кодеїну або тебаїну. Це ефективні наркотичні знеболювальні. За даними ВООЗ, понад 5 млрд людей у світі не мають доступу до знеболювальних препаратів, а модифіковані дріжджі здатні виробляти гідрокодон за 3—5 днів. Теоретично це може зробити знеболювальні препарати дешевшими і доступнішими насамперед для бідних країн.

Перед цим група Христини Смолк створила генетично модифіковані дріжджі, які виробляли протималарійні ліки — артемізинін. Той

успішний досвід і дав можливість виготовити аналогічним способом інші препарати. «Коли ми починали роботу десять років тому, багато експертів вважали неможливим створення дріжджів, які замінюють весь процес від ферми до виробництва. Проте вдалося довести, що це цілком реально», — підкреслює професор К. Смолк.

Однак біологи попереджають, що відкриття уможливить синтез наркотиків навіть у домашніх умовах і закликають владу вжити відповідних заходів з контролю над новою технологією. Вони рекомендують виділяти лабораторіям генетично модифіковані штами дріжджів тільки за ліцензією.

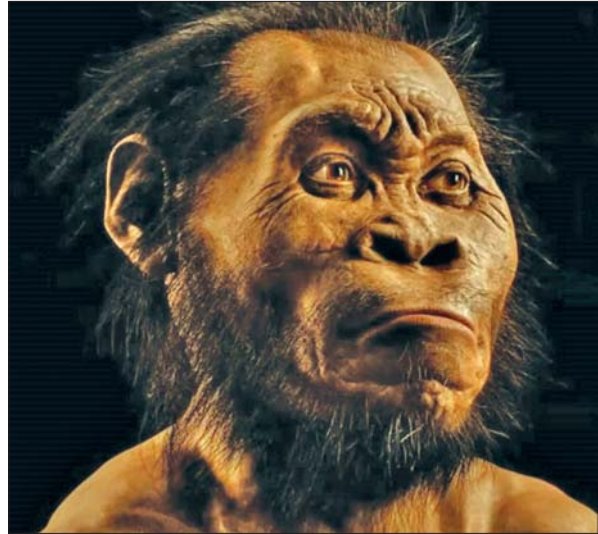
Рух магми

Сейсмологи з Каліфорнійського університету в Берклі за допомогою комп'ютерного моделювання розкрили нові деталі руху магми в земній корі. Як з'ясувалося, її потоки, піднімаючись від ядра майже до самої поверхні, з'єднуються з вулканами. Крім того, потоки магми виявилися втричі об'ємнішими, ніж очікувалося. Ці спостереження доповнили теорії про те, як працює охолодження земного ядра, всього було досліджено 28 таких потоків. Модель також показала, що на глибині 1000 км потоки магми викривляються, що може свідчити про невідомі поки що властивості мантії на цьому рівні. Попередні дослідження переважно ґрунтувалися на даних про землетруси, але враховували тільки початкові поштовхи. Тепер завдяки комп'ютерним технологіям усі дані вкладаються в загальну картину.

Новий предок

У Південній Африці виявлено новий вид предків людини, гомінідів, який назвали *Homo naledi*. На відміну від більшості древніх *Homo*, відомих лише за кількома скам'янілостями, антрополог Лі Бергер (Lee Berger) знайшов у печері поблизу Йоганнесбурга 1550 кісток, що належать як мінімум 15 особинам [14].

У процесі розвитку антропології сформувався уявлення, що еволюція людини від-



Реконструкція зовнішнього вигляду *Homo naledi*.
Фото: Mark Thiessen. National Geographic

бувалася в напрямі єдиного комплексу ознак: збільшення розмірів мозку, вміння використовувати знаряддя, збільшення загальних розмірів тіла і водночас зменшення зубів, перехід до ефективного прямоходіння. Однак окремі знахідки не відповідали цій ідеї, наприклад знайдені в Кенії знаряддя віком 3,3 млн років [15]. Представників роду *Homo* тоді ще не існувало, і це означає, що кам'яні знаряддя могли використовувати й австралопітеки.

Відкриття виду *Homo naledi* ставить перед антропологами безліч питань. Цій істоті властива дивовижна мішанина рис, характерних для різних видів, яких відділяють один від одного сотні тисяч років еволюції. Кістки таза і плечі за анатомічною будовою нагадують австралопітеків (~4 млн років), ступні та ноги свідчать про те, що *Homo naledi* добре ходив і бігав, але зігнуті фаланги пальців рук, типові для мавп, — про вміння лазити по деревах. При цьому передні зуби *Homo naledi* за розміром менші, ніж у *Homo erectus*, але об'єм мозку і розміри тіла близькі до австралопітеків.

Як підкреслює Лі Бергер, залишаються нерозгаданими дві ключові проблеми. По-перше, вік кісток. За приблизними оцінками знахідки датовано від 2,5 до 2,8 млн років, але точне датування ускладнене, оскільки кістки знайдено

в ізоляції від інших видів тварин. Якщо *Homo naledi* жив близько 3 млн років тому, то його незвичайні риси відображають різноманітність шляхів, якими йшла еволюція в епоху виникнення роду *Homo*. Якщо кістки молодші, то *Homo naledi* – справжній релікт, унікальний приклад істоти, яка зберегла примітивні риси своїх предків. По-друге, незрозуміло, як кістки потрапили в печеру крізь такий вузький прохід (близько 20 см). Є припущення, що *Homo naledi* практикували поховання своїх померлих родичів, але похоронні обряди не властиві примітивним гомінідам.

Проте не всі фахівці згодні, що Лі Бергер взагалі відкрив новий вид *Homo*. Так, Джеффри Шварц (Jeffrey Schwartz) з Піттсбурзького університету вказує на те, що кістки можуть належати як мінімум двом різним видам, а Тім Уайт (Tim White) з Каліфорнійського університету в Берклі вважає, що ці останки належать, скоріш за все, звичайним *Homo erectus*.

Найбільшим розчаруванням 2015 року редакція журналу *Science* визнала сексизм у науці. Одним з антигероїв став відомий американський

астроном, рекордсмен за кількістю відкритих екзопланет і ймовірний кандидат на Нобелівську премію Джеффри Марсі (Geoffrey Marcy). Обурення наукового співтовариства викликало знищення Ісламською державою історичних пам'яток на території Сирії та Іраку, зокрема головного символу Пальміри – Триумфальної арки імператора Септимія Севера. Крім того, наукове співтовариство розчароване протистоянням провідних астрономів світу, які через давню ворожнечу будують три окремі, але подібні гігантські телескопи. Якби вони об'єднали зусилля і фінанси, проект можна було б уже завершити.

Насамкінець журнал *Science* поділився своїми прогнозами на майбутнє. Редакція сподівається, що в обсерваторії LIGO все ж таки буде виявлено гравітаційні хвилі космічного походження; завершиться робота генетиків з остаточного з'ясування, де і коли було одомашнено собак; французький міні-супутник *Microscope* повторить експеримент Галілея, але в більшому масштабі: супутник має скинути на Землю два циліндри з різних матеріалів – титану і платинородію, щоб перевірити, чи справді ці тіла падатимуть з однаковим прискоренням.

1. Barrangou R. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*. 2007. **315**(5819): 1709.
2. Jinek M. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012. **337**(6096): 816.
3. Gantz V.M. et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *PNAS*. 2015. **112**(49): E6736.
4. Yang L. et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses. *Science*. 2015. **350**(6264): 1101.
5. Slaymaker I.M. et al. Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. *Science*. 2016. **351**(6268): 84.
6. Liang P. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein Cell*. 2015. **6**(5): 363.
7. 3 big questions about human gene editing. <http://www.cbsnews.com/news/human-gene-editing-big-questions/>.
8. Louveau A. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015. **523**(7560): 337.
9. Hens A. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015. **386**(9996): 857.
10. Hensen B. et al. Loophole-free Bell inequality violation using electron spins separated by 1.3 kilometres. *Nature*. 2015. **526**(7575): 682.
11. Open Science Collaboration. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science*. 2015. **349**(6251).
12. Rasmussen M. et al. The ancestry and affiliations of Kennewick Man. *Nature*. 2015. doi:10.1038/nature14625.
13. Galanie S. et al. Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science*. 2015. **349**(6252): 1095.
14. Berger L.R. et al. *Homo naledi*, a new species of the genus *Homo* from the Dinaledi Chamber, South Africa. *eLife*. 2015. **4**: e09560.
15. Harmand S. et al. 3.3-million-year-old stone tools from Lomekwi 3, West Turkana, Kenya. *Nature*. 2015. **521**(7552): 310.

Джерело: <http://www.sciencemag.org/content/350/6267.toc>

Заступник головного редактора журналу О.О. МЕЛЕЖИК