

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 26 (2)
14 апреля 2015 года

Дмитрий Стеценко:
Нам повезло открыть свой Серендип
в безбрежном океане науки

стр. 9

Американские ученые: Луна действительно
родилась в ходе столкновения прото-Земли с Тейей

стр. 13

О нетипичном положении
Юпитера и Сатурна
в Солнечной системе

стр. 17

Биохимики из МГУ выяснили,
как клетка подает сигнал
о повреждении ДНК

стр. 33

Открыт эпигенетический
механизм передачи
наследственной
информации

стр. 30



Стратегический партнер

МИКРОХГЕН

ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» № 26 (2)

14 апреля 2015 года

Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»

Свидетельство о регистрации СМИ:

Эл № ФС77-59570 от 10 октября 2014 года



ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА РАСЧ

Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,

академик РАН, Почетный секретарь
Общественной палаты РФ,
президент НИЦ «Курчатовский институт»

ПЛЕНУМ РАСЧ

Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,

директор Петербургского института
ядерной физики им. Б.П. Константинова

Жорес Иванович АЛФЕРОВ,

академик РАН, вице-президент РАН,
член Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям

Лев Яковлевич БОРКИН,

член Президиума РАСЧ, почетный
председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых

Надежда Дмитриевна ВАВИЛИНА,

член Президиума РАСЧ, доктор социологических
наук, ректор Нового Сибирского университета

Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,

первый заместитель председателя
Президиума Российской ассоциации
содействия науке, председатель
Совета Фонда инвестиционных программ

Олег Васильевич ИНШАКОВ,

президент Волгоградского государственного
университета

Александр Николаевич КАНЬШИН,

председатель Совета Национальной ассоциации
объединений офицеров запаса
Вооруженных Сил РФ

Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,

член Президиума РАСЧ, член-корреспондент РАН,
директор НИЦ «Курчатовский институт»

Николай Александрович КОЛЧАНОВ,

академик РАН, директор Института
цитологии и генетики СО РАН

Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,

академик РАН, директор Института автоматизации
и процессов управления ДВО РАН

Андрей Викторович ЛОГИНОВ,

заместитель руководителя Аппарата Правительства РФ

Георгий Владимирович МАЙЕР,

Президент Национального исследовательского
Томского государственного университета,
член Совета Российского союза ректоров

Вера Александровна МЫСИНА,

старший научный сотрудник
Института общей генетики РАН

Валерий Александрович ТИШКОВ,

академик РАН, директор Института этнологии
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН

Владимир Михайлович ФИЛИППОВ

член Президиума РАСЧ, доктор физико-математических
наук, академик РАО, ректор Российского университета
дружбы народов

Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,

академик РАН, академик РАН,
председатель Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям,
член Консультативного совета Фонда «Сколково»

Татьяна Владимировна ЧЕРНИГОВСКАЯ

член Президиума РАСЧ, доктор филологических наук,
доктор биологических наук, профессор

ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Медиагруппа «Вся Россия» (ООО «ВР Медиа Групп»)

Генеральный директор, и. о. главного редактора

Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной политике РАСЧ

Административный директор

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ

Старший научный редактор

Владислав Владимирович СТРЕКОПЫТОВ

Редакторы

Ирина Александровна БАННОВА

Редакторы-референты

Братцева А. Л., Ваганова А. Н. Галимова Д. Р.,
Дедков Г. В., Завалишина С. А., Зворыкина С. В.,
Карпов Н. В., Лещанский И. Ю., Мохосоев И. М.,
Сварник О. Е., Стрекопытов В. В., Степанова Е. М.,
Тиунова А. А., Ходосевич А. Э., Якименко А. В.,

Дизайнер-верстальщик

Галина Олеговна НЕФЕДОВА

Адрес редакции (для переписки):

105066, г. Москва, ул. Спартаковская, 11-1.

e-mail: info@naukavmire.ru

сайт: www.naukavmire.ru

Информационная продукция для детей,
достигших возраста двенадцати лет.

© ООО «ВР Медиа Групп». Все права защищены.
Любое использование материалов допускается
только с письменного разрешения редакции.

Читайте в этом номере:

Информационное поле

4 От редакции

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

7 Новости • В России

Российские ученые делают шаг к невидимости

Комплекс для слежения за астероидами
разработан в Томске

8 Новости • За рубежом

Минэнерго США выделит \$200 млн на создание
самого быстрого суперкомпьютера в мире

9 От первого лица

Дмитрий Стеценко:

Нам повезло открыть свой Серендип
в безбрежном океане науки

13 In Advance

Изотопный состав вольфрама свидетельствует
о диспропорциональности поздней
аккреции Земли и Луны

14 Кооперация и напряженность в мультиэтнических сообществах на примере Теотиуакана (Центральная Мексика)

15 Опасный для жизни грипп и недостаточность амплификации интерферона при дефектности IRF7

Nature • PNAS • Science: рефераты статей

17 Астрономия

39 Медицина

20 Физика

42 Нейронауки и психология

25 Науки о Земле и экология

47 Социальные науки

28 Антропология и история

48 Технологии и материалы

29 Биология

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

1. **Планетологи выяснили, почему Юпитер и Сатурн находятся во внешней зоне Солнечной системы.** Применяв компьютерное моделирование, авторам удалось объяснить, почему в первые несколько миллионов лет существования Солнечной системы — в период миграции планет — газовые гиганты Юпитер и Сатурн сначала приблизились к Солнцу, а затем удалились во внешнюю зону планетной системы. Была открыта еще одна сила, порождающая так называемый эффект «разогревающего крутящего момента», препятствующий миграции «планетных эмбрионов» планет-гигантов во внутреннюю часть планетной системы и позволяющий объяснить, почему Юпитер и Сатурн находятся там, где они находятся сейчас, а не на месте Земли и Марса, как могло бы быть. *Реферат на с. 17.*

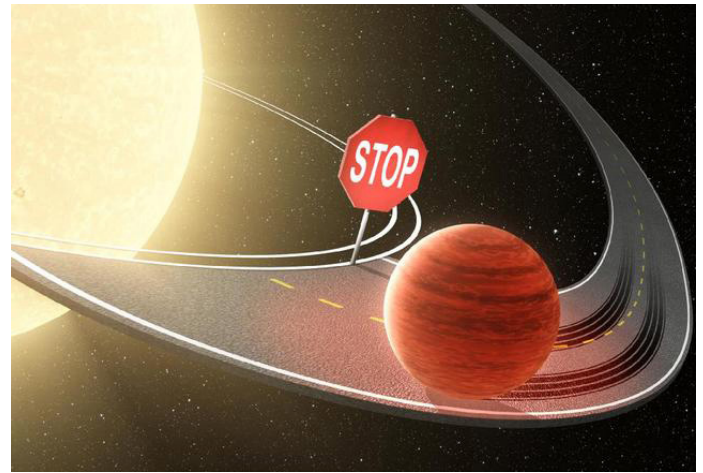


Иллюстрация: wiki.ru

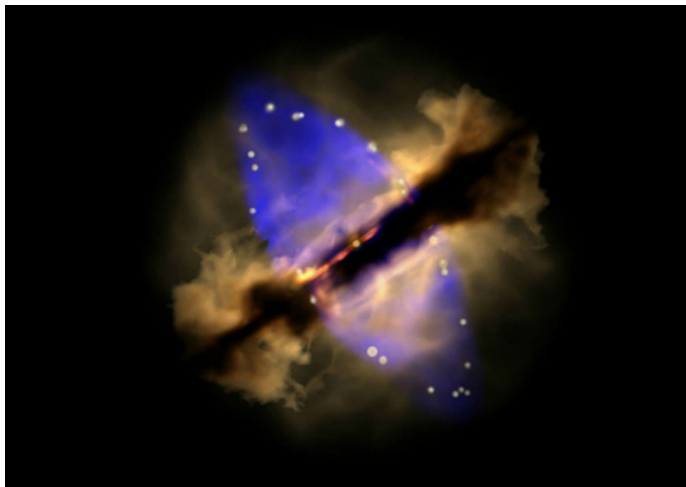


Фото массивной протозвезды W75N (B)-VLA 2 / Wolfgang Steffen/ Instituto de Astronomia/UNAM

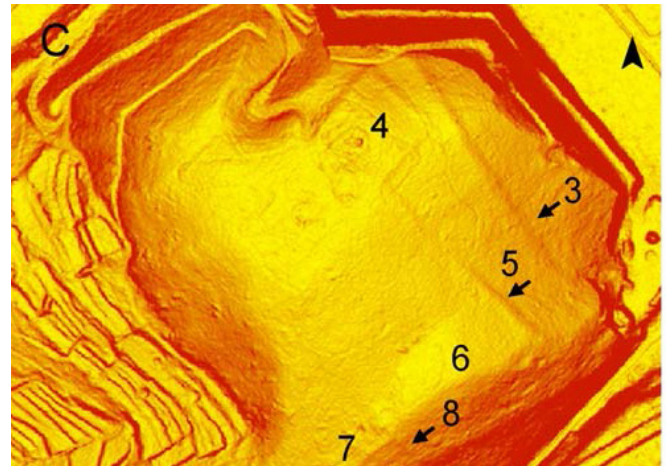
2. **Ученые впервые проследили за процессом формирования звезды в режиме реального времени.** Два снимка молодой звезды, сделанные с разницей в 18 лет, помогли астрономам в режиме реального времени проследить за тем, как массивные звезды развиваются на самых ранних стадиях формирования. Массивные звезды, по массе превышающие как минимум в 8 раз Солнце, встречаются во Вселенной относительно редко. При этом процесс их эволюции оставался долгое время загадкой. Когда звезда W75N(B)-VLA2 была только открыта, от нее во всех направлениях шел солнечный ветер, состоящий из потоков заряженных частиц, а магнитное поле звезды было хаотичным. Через 18 лет наблюдений у звезды появилось хорошо структурированное магнитное поле, так что потоки солнечного ветра выстроились вдоль линии, соединяющей его полюса. Как отмечают ученые, изменения, произошедшие со звездой, были предсказаны теорией, но дальнейшие наблюдения могут еще преподнести сюрпризы. *С. 18.*

3. **Древний скелет кита свидетельствует о поднятии Восточно-Африканской равнины.** Благодаря находке фрагментов скелета древнего клюворылого кита (Ziphiidae), случайно заплывшего по реке вглубь континента, ученые из университета Потсдама (Германия) смогли точно датировать тектонические сдвиги, из-за которых 17 млн лет назад изменился климат в Восточной Африке, а предки людей были вынуждены спуститься с деревьев и встать на ноги. Находка была сделана в 1964 г. в Кении на расстоянии 740 км от береговой линии и на высоте 620 м над уровнем моря. Ученые подчеркивают, что шансы найти на континенте останки заплывшего из океана кита ничтожно малы. Однако именно они оказались едва ли не единственным очевидным свидетельством важнейшего геологического процесса. *С. 26.*



Фрагмент скелета клюворылого кита / Henry Wichura, et al.

4. **Город Триест изначально был военным лагерем древних римлян.** Расположенный около словенской границы итальянский город Триест был основан не при Октавиане Августе, как считалось, а примерно на 150 лет раньше. Как показали археологические раскопки, город уже существовал в 177-178 годах до н.э. Он являлся военным лагерем и имел два хорошо укрепленных форта. Задачей крепости была защита портового города Аквилея, построенного римлянами в 183-181 годах до н. э., от нападений истрийских племен. Это первый римский военный лагерь, открытый на территории современной Италии. Древние источники наводят на мысль о том, что римляне могли использовать лагерь до тех пор, пока не был основан город Тергест (Триест). С. 28.



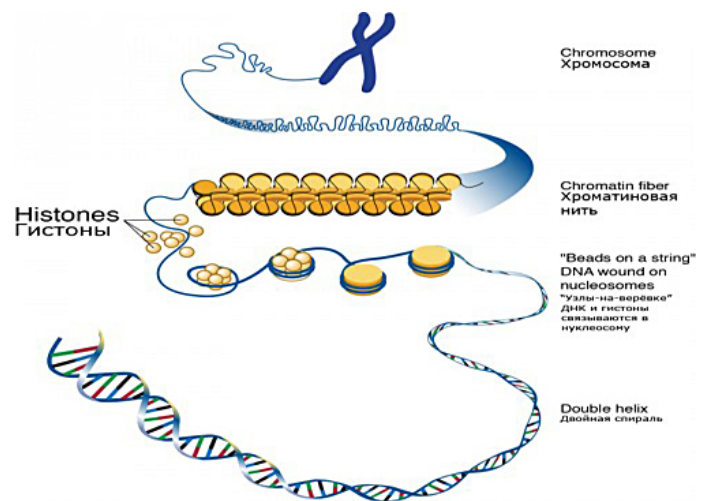
Контур древнеримского форта на изображении, полученном при помощи метода LiDAR / Federico Bernardini, et. al.



Пурпурный морской еж (*Strongylocentrotus purpuratus*) / en.wikipedia.org

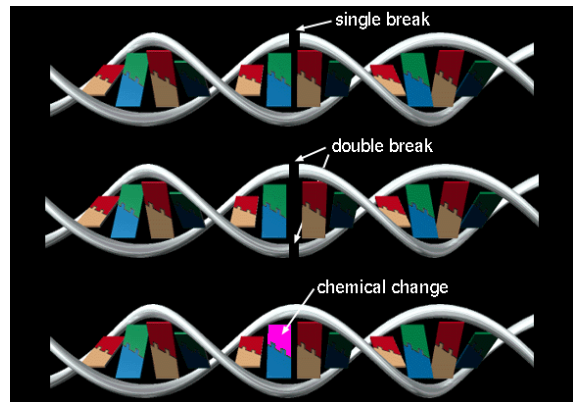
5. **Первый признак неблагополучия организма — перераспределение АТФ.** Американские ученые выяснили, как начинает проявляться адаптация организма к неоптимальным условиям окружающей среды на молекулярном уровне. Еще до того, как будут заметны изменения экспрессии генов и, тем более, изменения внешнего вида, приспособление к неблагоприятной обстановке становится заметно на уровне распределения АТФ. Так, у морских ежей, которые жили в воде с парциальным давлением углекислого газа в два раза больше обычного, 84% АТФ уходило на поддержание гомеостаза клеток. В норме на это уходит 55% АТФ. Животные, которые тратят так много энергии на простое поддержание гомеостаза, становятся более уязвимыми к действию других неблагоприятных факторов. Тем не менее, за счет перераспределения АТФ организму поначалу удается «отделаться малой кровью», не меняя экспрессии генов и ничего не перестраивая в своем внешнем облике. С. 31.

6. **Наследственная информация передается не только через ДНК.** Группа исследователей из университета Эдинбурга изучила один из белков — гистон, который хотя и не содержит генетической информации, отвечает за то, какие гены включатся и, соответственно, окажут влияние на следующее поколение, а какие нет. При этом сама структура гистона отчасти зависит от того, какой образ жизни ведет человек, то есть диета или стресс могут повлиять на то, какую часть ДНК включит или выключит гистон и, соответственно, какая информация передается потомству. Опыты были проведены на дрожжевой культуре, в клетках которой изменяли гистоновые белки, и это приводило к отключению соответствующих генов. Показано, что эпигенетический механизм передачи информации между поколениями является не случайностью, а столь же важным для эволюции и жизнедеятельности фактором, как и мутации в генах. С. 30.



Роль гистонов в формировании двойной спирали ДНК. Гистоны обеспечивают структурную поддержку хромосом / Darry Leja/National Human Genome Research Institute

7. Биохимики из МГУ выяснили, как клетка подает сигнал о повреждении ДНК. Как ДНК «чинит» сама себя и как связаны разрывы ДНК с генетическими заболеваниями, уточнили Светлана Хороненкова и ее коллеги. Молекула ДНК в клетках человека химически нестабильна, что вызывает ее повреждения различной природы. Существует целый механизм, обеспечивающий ответ на повреждение ДНК, который включает в себя процессы обнаружения повреждения ДНК, генерацию сигнала о повреждении и «починку» молекулы ДНК — так называемую репарацию. Ответ на повреждение ДНК чрезвычайно важен, например, для того, чтобы обеспечить как можно более высокое качество ДНК перед репликацией — дубликацией предыдущей ДНК на клеточном уровне. С. 33.



Однонитевой разрыв ДНК, двунитевой разрыв ДНК и механизм репарации / www.windows2universe.org



Иллюстрация: feramo.ru

8. Возраст родителей влияет на фертильность детей. Удалось доказать, что возраст родителей и количество детей у их потомков связаны между собой. Авторы в течение 10 лет отслеживали структуру островной популяции диких домовых воробьев (*Passer domesticus*). Потомство пожилых родителей ежегодно производило на свет меньше птенцов, чем потомство более молодых птиц. Авторы пришли к заключению, что данный эффект связан исключительно с возрастом родителей и не зависит от условий среды обитания. Исследование доказало эпигенетический характер последствий поздней репродукции, отражающихся на потомстве. С. 38.



Иллюстрация: scientificrussia.ru

9. Удивление помогает обучению. Психологи из университета Джона Хопкинса в Балтиморе провели эксперимент, выясняя, как удивление влияет на отношение младенцев к окружающему миру. В эксперименте принимали участие 110 одиннадцатимесячных детей. На их глазах происходили разные вещи — иногда самые обычные, а иногда удивительные. В обычной для детей ситуации мячик катился по полу, ударялся о стену и отлетал обратно, но иногда ученые устраивали так, что мячик как будто исчезал, проходя сквозь стену. Или же мяч лежал на платформе, а порой детям казалось, что он висит в воздухе. Как выяснилось, каждый раз, когда дети видели нечто неожиданное, то, что их удивляло, они с куда большим энтузиазмом начинали изучать окружающий мир. С. 42.



Иллюстрация: baby.ru

10. Ученые выяснили соотношение полов от зачатия до рождения. Исследователи опровергли господствующее в демографии мнение о том, что в момент зачатия формируется больше мужских эмбрионов, а также о том, что смертность мальчиков в утробе матери гораздо выше, чем смертность девочек. Ученые проанализировали информацию, касающуюся детей, зачатых в США с 1995 по 2004 гг. Учитывались данные об эмбрионах в возрасте от 3 до 6 дней, а также об эмбрионах, матери которых прервали беременность на ранних сроках. Результаты показали, что никакого преимущества мальчики при зачатии не имеют и что во время беременности их погибает не больше, как считалось ранее, а меньше. С. 47.

Новости • В России

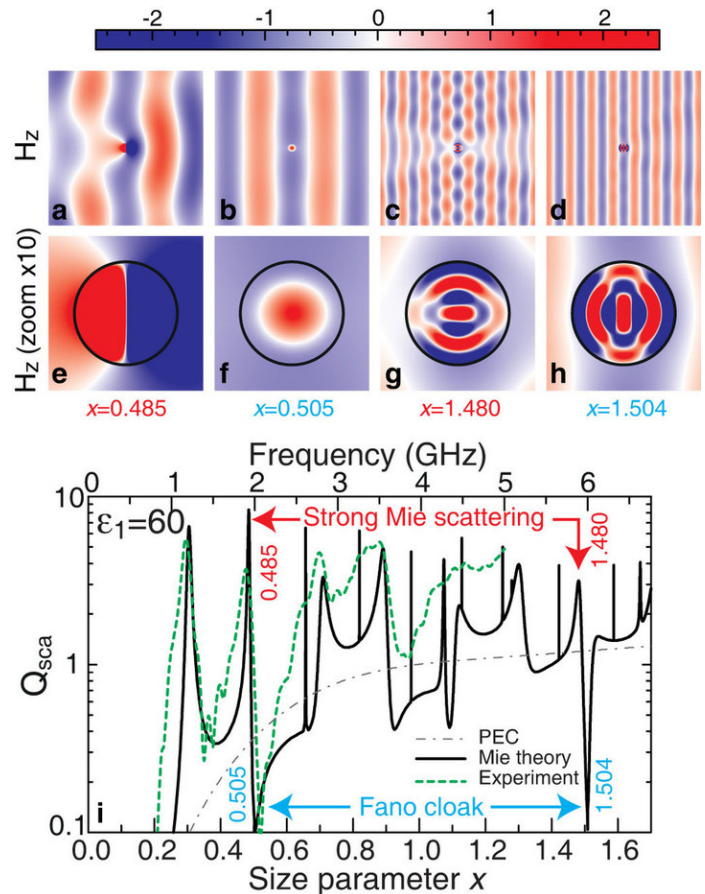
Российские ученые делают шаг к невидимости

Ученые из ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Университета ИТМО и Австралийского национального университета под руководством Михаила Рыбина из лаборатории «Метаматериалы» Университета ИТМО разработали способ, с помощью которого им удалось сделать невидимым в микроволновом диапазоне цилиндрический объект — без использования каких-либо специальных маскирующих покрытий

В ходе эксперимента физики изучали рассеивание света на стеклянном цилиндре с водой, изменяя коэффициент преломления путем повышения и снижения температуры жидкости. Им удалось обнаружить, что при больших значениях этого коэффициента возможны два варианта механизма рассеивания. При резонансном свет локализуется внутри цилиндра, в случае нерезонансного механизма существует плавная зависимость от частоты волны. Оказалось, что при определенных частотах волны, рассеянные при помощи этих двух механизмов, имеют противоположные фазы, а значит, гасят друг друга. Именно это и делает объект невидимым.

Таким образом, ученые смогли включать и выключать режим невидимости на одной и той же частоте (1,9 ГГц), лишь меняя температуру воды в цилиндре с 90 до 50 градусов.

Физики уверены, что хотя текущий эксперимент проводился в микроволновом диапазоне, результаты можно будет распространить и на другие диапазоны, в том числе оптический. Этот принцип создания невидимости превосходит наиболее популярный, основанный на использовании метаматериалов, по своей эффективности и простоте реализации.



Расчеты рассеяния излучения от однородного цилиндра. Показаны режимы видимости (a,e) $x = 0.485$, (c,g) $x = 1.48$ и режимы невидимости (b,f) $x_{cloak} = 0.505$, (d,h) $x_{cloak} = 1.504$ / Scientific Reports

Источники: Пресс-служба Университета ИТМО, Scientific Reports, 5, номер статьи 8774, doi:10.1038/srep08774

Комплекс для слежения за астероидами разработан в Томске

Аппаратный комплекс, позволяющий следить за космическим мусором и астероидами, которые приблизились к Земле на опасное расстояние, разработали специалисты Института оптики атмосферы СО РАН

Этот комплекс может стать частью станций мониторинга ближнего космического пространства на территории Бразилии и ЮАР.

«Это некий модуль, который встроен в станцию мониторинга космического пространства. В модуле два блока: первый — операторский, второй — смотрит в небо. Условно, это «всевидящее око», которое дает информацию обо всей атмосфере. И помимо этого, с его помощью можно регистрировать пролетающие крупные космические объекты. С помощью станции можно уточнить, что это за объект: спутники, отработанные фрагменты ракет, «утерянные» блоки», — рассказал старший научный сотрудник института Виктор Галилейский.

Ученый пояснил, что комплекс аппаратуры оперативного контроля оптико-физического состояния атмосферы создавался для определения ряда атмосферных явлений — скорости движения облаков, яркости фона и других. Он необходим для работы астрономических обсерваторий, составления точного прогноза погоды, обеспечения безопасности взлетов и посадок самолетов. В ходе испытания стало ясно, что устройство «видит» не только атмосферные объекты и явления, но и крупные космические объекты.

Комплексы успешно прошли государственные испытания и приняты к эксплуатации. Недавно были подписаны протоколы о намерении создать на территории Бразилии и ЮАР станции мониторинга ближнего космического пространства

с томской разработкой. Галилейский также сказал, что в настоящее время наметилась тенденция располагать подобные станции по всей планете, что во многом связано с необходимостью контроля отходов деятельности в космическом пространстве.

«Космический мусор перемещается вокруг нашей планеты со скоростью около 8 км/с. Это серьезная опасность для космонавтов и аппаратуры, находящихся в Космосе. Это как нерегулируемое движение уличное: чтобы предотвратить аварию, нужно знать, кто по какой трассе движется», — сказал ученый.

По материалам Института оптики атмосферы имени В.Е. Зуева СО РАН, ТАСС.

Новости • За рубежом

Минэнерго США выделит \$200 млн на создание самого быстрого суперкомпьютера в мире

Планируется, что по скорости операций Aurora будет в 5-7 раз превосходить самые быстродействующие на сегодняшний день аналоги

Разработка суперкомпьютера Aurora поручена принадлежащей министерству Аргоннской национальной лаборатории (*Argonne National Laboratory*), располагающейся в штате Иллинойс, где и будет находиться будущий самый мощный «электронный мозг» на планете.

«Суперкомпьютер Aurora будет способствовать дальнейшему развитию низкоуглеродной энергетики и расширит наши фундаментальные представления о вселенной», — говорится в обнародованном заявлении заместителя министра энергетики Линн Орр.

Целью создания суперкомпьютера, пояснили в министерстве, является предоставление Соединенным Штатам возможностей для успешной конкуренции в этой сфере с другими государствами и обеспечение гарантий поддержания экономической и национальной безопасности страны.

Aurora, как было заявлено, сможет, в частности, оказывать содействие в разработке материалов, которые позволят создать более мощные и эффективные аккумуляторы и панели солнечных батарей.

Компьютер также предполагается использовать в биологических исследованиях и в изысканиях по освоению возобновляемых источников энергии.

По материалам Argonne National Laboratory



Суперкомпьютер должен быть готов к работе в 2019 году / Argonne National Laboratory

Дмитрий Стеценко: Нам повезло открыть свой Серендип в безбрежном океане науки

*Ученые новосибирского Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского Отделения Российской Академии Наук (ИХБФМ СО РАН) открыли новый класс химических аналогов РНК и ДНК. Синтезированные вещества могут стать основой для создания эффективных ген-направленных терапевтических средств нового поколения. Сегодня мы попросили подробнее рассказать о разработке и внедрении фосфорилгуанидинов **Дмитрия Александровича Стеценко** — кандидата химических наук, заведующего лабораторией химии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН.*

— Дмитрий Александрович, расскажите нашим читателям в чем состоит ценность открытого класса соединений и в чем их отличие от нуклеиновых кислот, аналогами которых они являются?

Главная ценность открытого нами класса соединений состоит в том, что это в буквальном смысле класс, объединяющий десятки, сотни, тысячи представителей, каждый из которых вписывается в общую формулу, но вместе с тем хоть чуть-чуть, но отличается от других. Те из химиков, кто занимается поиском или разработкой новых лекарственных препаратов, знают, как это

важно — получить новый класс соединений, чтобы иметь возможность выбирать производные с нужным типом биологической активности. Но основная специфика наших соединений в том, что они «выросли» из природных нуклеиновых кислот.

Нуклеиновые кислоты ДНК и РНК — основные биомолекулы, участвующие в хранении и передаче генетической информации. С точки зрения химика они представляют собой цепочки из повторяющихся звеньев. Каждое звено цепочки состоит из трех основных «деталей». Во-первых, это азотистое основание, ответственное за правильную подгонку друг к

другу обеих цепей двойной спирали ДНК. Во-вторых, это сахар пентоза, к которому присоединяются все прочие «детали» звена. И, в-третьих, это фосфатная группа, которая служит мостиком, объединяющим звенья в цепь. Именно фосфатная группа, как производное фосфорной кислоты, делает нуклеиновую кислоту кислотой. Звено цепи наших соединений несет все те же части, что и в природных нуклеиновых кислотах — азотистое основание, сахар и фосфат. Есть лишь единственное отличие: один из двух атомов кислорода фосфатной группы, не участвующих в образовании мостика между звеньями, заменен атомом азота из состава гуани-

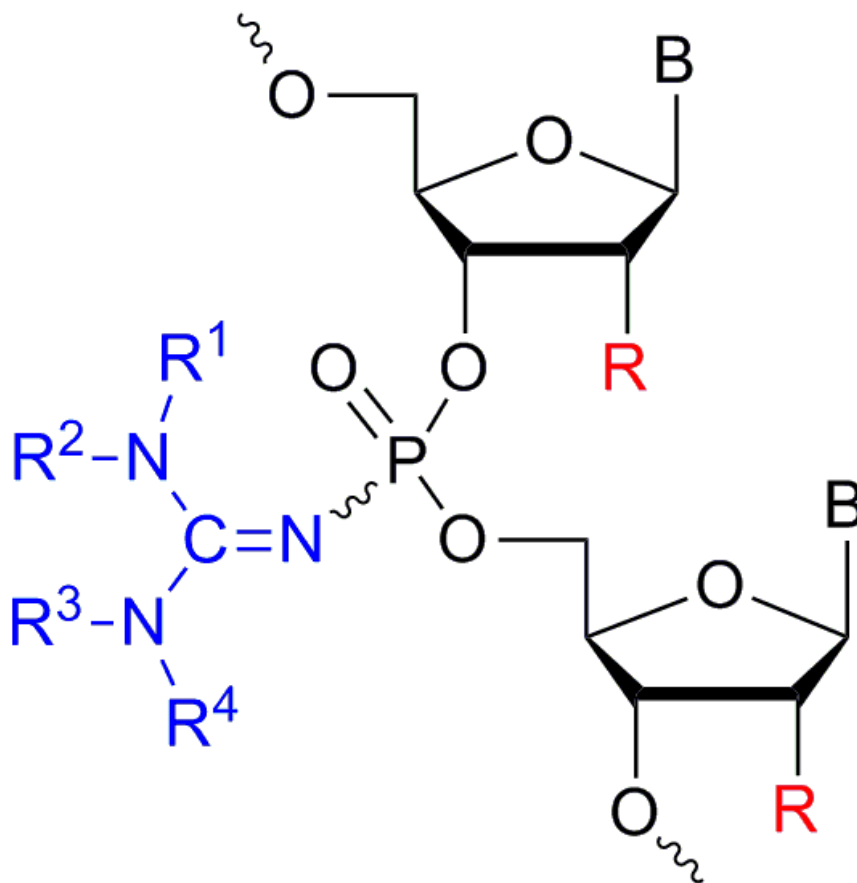
диновой группы (выделено на рисунке синим цветом). Поэтому мы назвали новые соединения фосфорилгуанидинами. Важным следствием этой замены атомов является потеря фосфорилгуанидинами кислотных свойств, поскольку, в отличие от фосфатной группы, фосфорилгуанидиновая группа не имеет отрицательного заряда.

— Было ли открытие фосфорилгуанидинов случайным или произошло в результате целенаправленных исследований?

И да, и нет. Мы занимались вполне целенаправленными исследованиями в области получения и изучения различных производных ДНК, не предполагая, конечно, что натолкнемся в результате на новый класс соединений. Так что в этом смысле открытие фосфорилгуанидинов было неожиданным для нас. Но было ли оно случайным? Уместно вспомнить слова Блеза Паскаля: «Случайные открытия делают только подготовленные умы». В английском языке в подобных случаях используется слово «serendipity». Словарь переводит его как «счастливая способность к открытиям», а попросту говоря — научная удача, везение. В старину Серендипом арабы, а за ними и европейцы называли остров Цейлон — нынешнюю Шри-Ланку, доплыть к берегам которого считалось сказочной удачей. Я думаю, что в ходе исследований нам повезло открыть свой Серендип в безбрежном океане науки.

— Насколько мы понимаем, открыт не только новый класс химических соединений, но и способ их получения. Планирует ли Институт запатентовать разработку?

Позволю себе немного уточнить — мы говорим не о новом классе химических соединений вообще, вроде кислот или спиртов. Речь идет о новом обширном классе аналогов нуклеиновых кислот, первые представители которого были получены нами с использованием, в общем-то, известной, хотя и слегка подзабытой химической реакции. Но для эффективного химического синтеза соединений из этого нового класса — фосфорилгуанидинов — пришлось изобрести новый метод и разработать особую



Структура фосфорилгуанидиновых аналогов нуклеиновых кислот. В - азотистое основание, R - H, OCH₃ и пр., R¹, R², R³, R⁴ - H или органический радикал / Д.А. Стеценко

реакцию. Поскольку и соединения, и способ их получения были новыми, мы подали в Роспатент заявку на патент Российской Федерации и одновременно заявку на международный патент в соответствии с Договором о патентной кооперации. Так что мы рассчитываем защитить наш приоритет на международном уровне. Для возможного коммерческого использования этих соединений нашим Институтом химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН была создана компания-стартап «НооГен», которая

является правообладателем интеллектуальной собственности.

— Какие еще научные учреждения в России и за рубежом занимаются разработкой фосфорилгуанидинов? Являются ли эти ученые партнерами или составляют конкуренцию?

В настоящее время фосфорилгуанидины синтезируются только в ИХБФМ СО РАН для научных целей и компанией «НооГен» для коммерческого использования. Мы выступали с докладами о нашей разработке на научных конференциях и опубликовали первую статью в отечественном журнале Acta Naturae (Курдюшкин М.С., Пышный Д.В., Стеценко Д.А. Фосфорилгуанидины. Новый класс аналогов нуклеиновых кислот. Acta Naturae. 2014. Т. 6. № 4(23). С. 123-125). Таким образом, информация о нашей разработке доступна для научного сообщества. То, как научное сообщество отреагирует на эту информацию, будет зависеть от результатов практического использования фосфорилгуанидинов, прежде всего —

Справка «Науки в мире»

Компания-стартап «НооГен» создана в 2014 г. по 217-ФЗ при долевом участии ИХБФМ СО РАН, является призером совместного конкурса инновационных бизнес-проектов «Сколково-ФАНО» 2014 г., а в 2015 г. завоевала право на резидентство в бизнес-инкубаторе Технопарка новосибирского Академгородка.



в медицине. С уверенностью могу сказать, что немалый интерес к фосфорилгуанидинам уже возник. В первую очередь у тех ученых, которые ищут новые пути борьбы с генетическими заболеваниями. В области медицинского применения наших соединений мы сотрудничаем с коллегами из Оксфорда и Кембриджа в Великобритании, Каролинского Института в Швеции и с отечественными учеными из Москвы. За рубежом — прежде всего, в США, Швейцарии, Дании — многие отлично оснащенные и финансируемые лаборатории занимаются поиском новых аналогов ДНК. Ряд этих аналогов в настоящее время активно продвигается в клинику крупными фармацевтическими корпорациями. В известном смысле, эти существующие аналоги ДНК можно считать конкурентами нашим фосфорилгуанидинам, но мы верим в свои силы и считаем, что соединения, полученные в Новосибирске, могут оказаться лучше зарубежных аналогов.

— *Какие конкретно лекарственные препараты могут быть разработаны на базе фосфорилгуанидинов, для лечения каких заболеваний они могут применяться?*

Речь идет о лекарственных препаратах ген-направленного действия, которые способны контролировать функцию мутантных генов производить «неправильные» белки. Такие препараты связываются с молекулами РНК, переносящими генетическую информацию с ДНК на белок, и препятствуют биосинтезу «неправильного» белка. Лекарствами ген-направленного действия можно лечить различные генетические болезни, в частности, онкологические заболевания. Если же нацелить эти препараты на гены возбудителей инфекций, то можно бороться с вирусами вроде ВИЧ или гриппа, или бактериями. Первым объектом наших исследований стала мышечная дистрофия Дюшена, над новым подходом к лечению которой мы работаем в сотрудничестве с нашими британскими коллегами. Мышечная дистрофия Дюшена — это относительно редкое генетическое заболевание, которое встречается приблизительно у одного мальчика из 2500 и вызывает прогрессирующее ослабление мышц опорно-двигатель-

ного аппарата, диафрагмы и сердца, приводящее к преждевременной смерти больного. Болезнь вызывается мутацией в гене белка дистрофина — жизненно важного «кирпичика» здоровых мышечных клеток. Мутация обрывает биосинтез дистрофина и нарушает образование полноценной мышечной ткани. Еще недавно лечение этой болезни было невозможно. Однако несколько лет назад ученые выяснили, что воздействие мутации можно значительно ослабить путем использования аналогов нуклеиновых кислот, нацеленных на мутантную РНК дистрофина. При этом восстанавливается биосинтез частично функционального белка, и болезнь переходит в гораздо более мягкую, нелетальную форму. Представьте себе нашу радость, когда коллеги из Кембриджа обнаружили, что фосфорилгуанидины в культуре мышечных клеток проявляют биологическую активность вполне сопоставимую с лучшими зарубежными аналогами! Сейчас мы приступили к следующему этапу исследований — опытам на лабораторных мышках и уже получили первые обнадеживающие результаты.

В наши дни весьма остро стоит проблема борьбы со штаммами болезнетворных микроорганизмов, устойчивыми к традиционным антибиотикам. Решению этой задачи могут помочь новые аналоги ДНК, нацеленные на подавление жизненно-важных генов возбудителей инфекций. Недавно мы начали новый проект по разработке новых противотуберкулезных препаратов на основе фосфорилгуанидинов. Наши коллеги — биологи из Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова и Института биохимии им. А. Н. Баха обнаружили, что фосфорилгуанидины способны подавлять рост и размножение лабораторного штамма микобактерий, близкородственного возбудителю туберкулеза. Этот результат означает, что наши соединения, скорее всего, будут эффективны и против палочки Коха. Туберкулез остается главной причиной смертности от инфекционных заболеваний в России, поэтому разработка новых противотуберкулезных препаратов, способных успешно бороться с лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя,

« В наши дни весьма остро стоит проблема борьбы со штаммами болезнетворных микроорганизмов, устойчивыми к традиционным антибиотикам. Решению этой задачи могут помочь новые аналоги ДНК, нацеленные на подавление жизненно-важных генов возбудителей инфекций.

является приоритетной задачей отечественного здравоохранения. Мы вместе с московскими партнерами подали в Российский научный фонд заявку на финансирование нашего совместного проекта по туберкулезу и сейчас ждем результатов конкурса.

— *Через какое время можно говорить о практическом внедрении технологии и изготовлении лекарств?*

Если судить по опыту внедрения в клиническую практику других аналогов ДНК, то этот процесс может занять в среднем от 5 до 10 лет. Судите сами — первый препарат на основе ДНК был выпущен на рынок в 1998 году, второй — в 2004 году, а в 2013 году вышли сразу два. В случае морфолинов — наиболее близких аналогов наших фосфорилгуанидинов — с момента открытия до успешного прохождения последней фазы клинических испытаний прошло почти 20 лет! Требуется непременно пройти весь путь исследований: вначале в культуре клеток, а потом на лабораторных животных показать эффективность потенциального лекарственного препарата против конкретной мишени, затем в ходе предклинических испытаний на животных доказать безопасность их применения (отсутствие токсичности, мутагенности, способности вызывать раковые или наследственные заболевания). Лишь потом можно перейти к собственно клиническим испытаниям: проверке безопасности препарата на здоровых добровольцах и его эффективности на пациентах, страдающих от заболевания, на лечение которого нацелен новый препарат. Эта регламентированная процедура нарушается в исключительных случаях. Так, в 2014 году в разгар эпидемии лихорадки Эбола бы-

ло принято решение ввести больному не прошедший клинические испытания препарат на основе аналога РНК. Больной выздоровел, но какую роль в успехе комбинированного лечения сыграл экспериментальный препарат, осталось невыясненным.

Ближе всего к практическому внедрению наших соединений мы подошли в случае с мышечной дистрофией Дюшенна, так как нам удалось быстро отыскать заинтересованных партнеров, обладающих как соответствующим опытом, так и необходимой базой для экспериментов на лабораторных животных. Если в экспериментах «in vivo» мы добьемся успеха, а результаты предварительных исследований как раз позволяют нам с оптимизмом смотреть в будущее, то отрезок времени, необходимый для перехода к клиническим испытаниям, нам удастся преодолеть быстрее.

Еще один фактор, который является определяющим для внедрения изобретения в практику — это наличие и объем финансирования. Эксперименты на животных, доклинические и клинические испытания требуют значительных расходов. На текущий момент мы располагаем всего одним грантом, выданным непосредственно под новые соединения. На стадии экспертизы находится еще несколько наших заявок на бюджетное финансирование. Мы надеемся, что ситуация с грантами будет постепенно развиваться в лучшую сторону. Компания «НooГен» для своего дальнейшего развития и даже просто для защиты прав

интеллектуальной собственности нуждается в инвесторах. Но инвесторы, помимо длительного и затратного пути любых новых химических соединений из лаборатории в клинику, не горят желанием вкладывать деньги до получения результатов, однозначно гарантирующих выгоду новых соединений. Для привлечения инвесторов положительную роль может сыграть тот факт, что наши новые соединения выглядят перспективными не только для терапии различных заболеваний, но и для их диагностики. Все же начальную фазу проведения ключевых экспериментов нам придется обеспечивать за счет бюджетного финансирования.

— Готовы ли производители к промышленному изготовлению препаратов, не останется ли исследование теоретическим?

В настоящее время имеющиеся мощности обеспечивают потребность в относительно небольших количествах новых соединений для наших лабораторных исследований и работы наших коллег, с которыми мы ведем совместные проекты. Однако для продолжения опытов на культурах клеток и животных потребуются сотни миллиграммов соединений на один эксперимент «in vivo», что для производных ДНК является большим количеством. Понятно, что предклинические и, в особенности, клинические испытания вызовут еще больший расход соединений-кандидатов. Наши планы

« С моей точки зрения, важно помнить, что новый класс соединений был открыт российскими учеными, работающими в России, и с использованием оборудования, разработанного и произведенного в России. »

на ближайшее будущее включают масштабный синтез фосфорилгуанидинов. Для обеспечения необходимых исследований планируется в скором времени развернуть производственную базу компании «НooГен».

С моей точки зрения, важно помнить, что новый класс соединений был открыт российскими учеными, работающими в России, и с использованием оборудования, разработанного и произведенного в России. Автоматические синтезаторы ДНК, на которых мы работаем сейчас и которые планируем задействовать для крупномасштабного производства фосфорилгуанидинов, выпускаются новосибирской компанией «Биоссет». Мы верим в свои силы и надеемся пройти с нашими соединениями весь путь создания новых лекарственных препаратов от лабораторных исследований до реальной клинической практики. Одновременно мы продолжаем начатый ранее поиск новых аналогов ДНК, перспективных для применения в медицине. В этой области фосфорилгуанидины могут оказаться только первой ласточкой.

Беседовала Ирина Баннова



Дмитрий Александрович Стеценко — кандидат химических наук, возглавляет Лабораторию химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). В 1992 году закончил с отличием Московский химико-технологический институт им. Д. И. Менделеева (ныне РХТУ). Работал в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, где в 1997 году защитил кандидатскую диссертацию по биоорганической химии (руководитель В. К. Потапов). Несколько лет работал за рубежом в Лаборатории молекулярной биологии в Кембридже и Имперском колледже Лондона (Великобритания). Область научных интересов — химия нуклеиновых кислот и пептидов. Имеет 5 патентов и более 70 публикаций в научных журналах.

In Advance

Nature Advance • Планетология

Изотопный состав вольфрама свидетельствует о диспропорциональности поздней аккреции Земли и Луны

Tungsten isotopic evidence for disproportional late accretion to the Earth and Moon. Mathieu Touboul, Igor S. Puchtel, Richard J. Walker. Nature (2015) doi:10.1038/nature14355. Published online 08 April 2015.

Последние 30 лет было принято считать, что Луна образовалась в результате столкновения протопланетного тела Тейя с «зародышем» Земли. Столкновение привело к выбросу материи Тейи и прото-Земли в космос, и из этой материи сформировалась Луна. Теория столкновения прото-Земли с крупным небесным телом хорошо объясняет массу Луны, малое содержание в ее недрах железа и прочие параметры спутника Земли. Однако при подобном столкновении значительная часть материала, из которого состоит современная Луна, первично должна была содержаться в теле гипотетической Тейи. По своему составу эта протопланета должна была отличаться от Земли, как отличаются от нее большинство небесных тел внутренней области Солнечной системы, которая включает планеты земной группы и астероиды. Но на самом деле состав Земли и Луны очень похож, вплоть до одинаковых долей изотопов многих металлов и прочих элементов. Авторы выяснили, что различия в изотопном составе лунных и земных пород все же есть, обратив внимание на одну из геохимических особенностей ранней Солнечной системы. Небольшие различия в долях ^{182}W в земных и лунных породах показали, что Луна действительно образовалась в результате столкновения юной Земли с каким-то протопланетным телом и постепенного накопления переплавленных следов этого столкновения и вещества астероидов на его поверхности. Протопланетный диск, породивший Землю и другие планеты, был наполнен короткоживущими изотопами, чей период полураспада составляет короткие по космическим меркам единицы или десятки миллионов лет. К моменту формирования первых планет эти изотопы исчезли, оставив следы в виде продуктов распада, по долям которых можно узнать, где и как сформировалось то или иное небесное те-

ло. Авторы сфокусировали свое внимание на ^{182}W — относительно редком изотопе, который образовался в ранней Солнечной системе в результате распада атомов ^{182}Hf . Если Луна действительно родилась после столкновения Тейи с прото-Землей, то доля ^{182}W в ее породах должна быть выше по разным геохимическим причинам. Авторы изучили изотопный состав вольфрама в образцах пород, доставленных на Землю экспедицией «Аполлон-16». Как показали замеры, в лунных породах содержится ^{182}W на 27 ppm больше, чем в недрах Земли. Это свидетельствует о том, что Луна действительно родилась в ходе столкновения прото-Земли с Тейей, выброшенная материя которых основательно перемешалась, судя по отсутствию различий в долях других изотопов. Ричард Уолкер (Richard J. Walker) из университета Мэриленда в Колледж-Парке (США) и его коллеги считают, что им удалось найти первое вещественное доказательство существования протопланетного тела Тейя и одновременно объяснить то, почему Луна и Земля по большей части состоят из одного и того же материала.



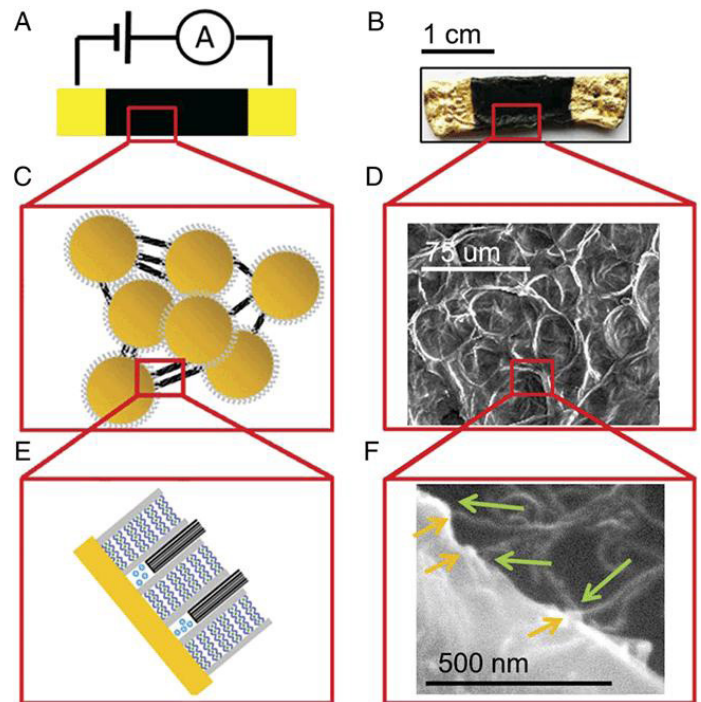
Столкновение Тейи с прото-Землей в представлении художника / Ron Miller

PNAS Early Edition • Нанотехнологии

Рекордная температурная чувствительность растительного нанобионического материала на основе пектина-Ca²⁺

Plant nanobionic materials with a giant temperature response mediated by pectin-Ca²⁺. Raffaele Di Giacomo, Chiara Daraio, Bruno Maresca. PNAS 2015 ; published ahead of print March 30, 2015, doi:10.1073/pnas.1421020112.

Швейцарские специалисты из ETH Zurich разработали термометр рекордной чувствительности. Новый термодатчик в 100 раз точнее всех существующих. Например, он позволяет определить расстояние до руки человека, измеряя тепловое излучение тела. Сеть таких датчиков может распознавать жесты. Секрет заключается в применении биосинтетического гибридного материала, составленного из клеток табака (пектина), и углеродных нанотрубок. Эффективный температурный коэффициент электрического сопротивления для нового материала составил 17,26 К⁻¹, то есть примерно на два порядка выше, чем в лучших из существующих сенсоров и в 300 раз выше, чем у любых электролитов. В работе термодатчика ETH Zurich используется эффект ионной проводимости в упорядоченной структуре, которую естественным образом создают пектины, соединяя между собой микроволокна целлюлозы в оболочке клеток растения. Пектиновая структура содержит катионы металлов, в том числе Ca²⁺. Они отвечают за связь пектиновых цепочек, и эта связь резко ухудшается при повышении температуры. В результате, количество свободных катионов сильно увеличивается, что сказывается на проводимости. Сопротивление увеличивается примерно на три порядка при изменении температуры на 40 °С. Внедре-



Структура «кибердревесины»: пектины (голубым) соединяют между собой микроволокна целлюлозы (серым) / Raffaele Di Giacomo et al.

ние углеродных нанотрубок позволяет сохранить естественные биоэлектрические свойства растения после смерти клеток, а также сохраняет материал при высоких температурах. Для нового материала характерны рекордные показатели температурного коэффициента электрического сопротивления при разной влажности, вплоть до полной его дегидрации (влажность 0%). Полученное вещество исследователи назвали «кибердревесиной» (cyberwood).

PNAS Early Edition • Антропология

Кооперация и напряженность в мультиэтнических сообществах на примере Теотиуакана (Центральная Мексика)

Cooperation and tensions in multiethnic corporate societies using Teotihuacan, Central Mexico, as a case study. Linda R. Manzanilla. PNAS 2015; published ahead of print March 16, 2015, doi:10.1073/pnas.1419881112.

Крупнейший город доколумбовой Америки — Теотиуакан, погиб не от рук захватчиков и не из-за природных катастроф, а из-за столкновений между группами жителей, имеющих разные экономические интересы. Такую гипотезу выдвинула Линда Мансанилья (Linda Manzanilla), антрополог из Национального автономного университета Мексики. Руины Тео-



Теотиуакан сегодня / chudolike.ru

теотиуакана находятся примерно в 30 милях к северо-востоку от современного города Мехико. Теотиуакан возник, по всей видимости, во II в. до н. э. Площадь этого города достигала 26-28 км², а население — от 100 до 200 тыс. человек. Город был построен по единому плану, имел правильную планировку. В эпоху своего расцвета культура Теотиуакана оказала большое влияние на другие народы, жившие на территории современной Мексики и Гватемалы. В VII в. н. э. город был разрушен и оставлен жителями. Дискуссии о причинах гибели древнего города длятся годами. Линда Мансанилья отмечает, что до сих пор археологи не нашли никаких свидетельств иностранного вторжения или опустошительной засухи. По мнению антрополога, причиной гибели Теотиуакана стала борьба разных групп его жителей. Основываясь на результатах раскопок и анализе человеческих останков и артефактов, автор делает вывод, что из-за извержений вулканов, разрушивших в I и IV веках города Куикуилько и Теопанкасско, в

Теотиуакан стали стекаться люди из уничтоженных извержениями вулкана городов. Анализ древней ДНК, изотопные исследования, изучение структуры питания и экономики города показали, что мигранты поселились в предместьях Теотиуакана и его окрестностях. Местная элита активно использовала приезжих для выполнения самой сложной и требующей физических усилий работы. С течением времени некоторым рабочим удавалось разбогатеть, и они перестали подчиняться местной власти. Возникла напряженность между богатыми заказчиками, вождями иммигрантов и представителями власти. Напряжение росло из-за того, что власти настаивали на сохранении за ними контроля над всеми природными ресурсами и, в конечном итоге, вылилось в беспорядки. Как считает антрополог, «рассерженные горожане» сожгли дотла административные здания и ритуальные сооружения, разгромили скульптуры и другие знаковые постройки. После этого город так и не смог восстановиться.

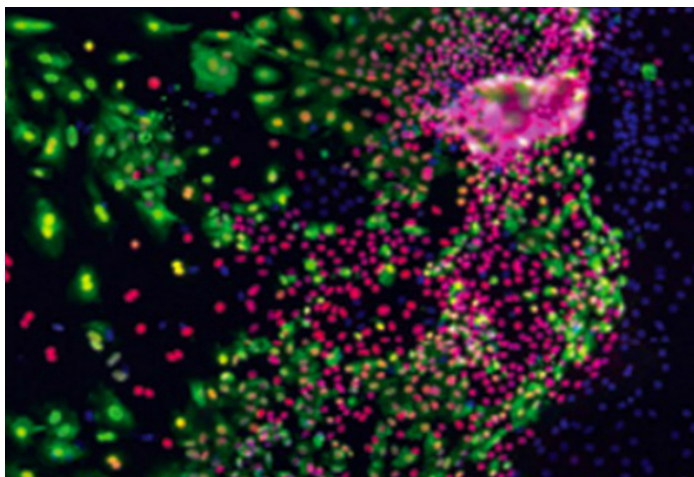
Science Advances • Медицина

Опасный для жизни грипп и недостаточность амплификации интерферона при дефектности IRF7

Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. Michael J. Ciancanelli, Sarah X. L. Huang, Priya Luthra, et al. Science Advances. Published Online 26 March 2015. DOI:10.1126/science.aaa1578.

Французские медики были озадачены одним случаем, произошедшим в 2011 г. Двухлетняя девочка была госпитализирована из-за проблем с дыханием. После обследования врачи диагностировали у нее тяжелую форму гриппа и начали лечение препаратом «Тамифлю». Ребенок выжил, однако ему пришлось провести 20 дней в больнице, причем большую часть времени — на искусственной вентиляции легких. Теперь исследователи выяснили, почему девочка чуть не умерла от гриппа, который миллионы людей переносят ежегодно, и большинство из них — без последствий. Они определили мутантный ген, который изменил ответ ее иммунитета, и показали, что дефектностью генов можно объяснить и другие летальные случаи гриппа. В своих предыдущих исследованиях Жан-Лоран Казанова (Jean-Laurent Casanova) из Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке и его коллеги выявили ряд мутаций, нарушающих способность иммунной системы бороться с определенными инфекциями, среди которых — герпетический энцефалит. Чтобы определить, могла ли французская девочка страдать от подобного рода мутаций, исследователи расшифровали часть ее ДНК, кодирующую белки, и обнаружили мутации в обеих копиях гена IRF7. У родителей девочки также были обнаружены различные мутации в этом гене. Однако у них была выявлена и нормальная копия IRF7, поэтому не наблюдалось столь серьезных проблем со здоровьем. Девочка унаследовала дефектный вариант гена от каждого родителя, и у нее нет ни одной нормальной копии.

Ген IRF7 является одним из «переключателей» иммунной системы. Когда вирусы поражают клетки, высвобождаются противовирусные белки — интерфероны I и III типов. Однако мутантный ген не выполняет свою работу. Авторы обнаружили, что активность интерферонов в дендритных клетках маленькой пациентки аномально низкая. Получить клетки легких, пораженные в результате заболевания, было достаточно сложно. Поэтому исследователи использовали клетки кожи девочки, превратив их в стволовые клетки, а затем уже в клетки легких. Оказалось, что вирус нанес клеткам девочки примерно в два раза больше повреждений, чем контрольным клеткам, полученным от обычных людей. Таким образом, некоторые формы тяжелого гриппа — это не просто вирусная болезнь, это генетическое заболевание, хотя выявленные мутации крайне редки. Мутация лишь в одной копии IRF7 наблюдается примерно у 8 человек из 10 тысяч. Так что, вероятно, не все тяжелые случаи гриппа у детей можно объяснить именно ими. Авторы планируют провести поиск мутаций и в других смежных генах.



Из-за мутаций ключевого гена иммунной системы многие из этих клеток поражены вирусом гриппа / M. J. Ciancanelli et al.

Vol. 520. No 7545
2 апреля 2015 года



Vol. 112. No 13
31 марта 2015 года



Vol. 348. No 6230
3 апреля 2015 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

17 **Астрономия**

20 **Физика**

25 **Науки о Земле и экология**

28 **Антропология и история**

29 **Биология**

39 **Медицина**

42 **Нейронауки и психология**

47 **Социальные науки**

48 **Технологии и материалы**

Астрономия

Разогрев планет предотвращает миграцию ядер планет во внутреннюю часть системы

Planet heating prevents inward migration of planetary cores. Pablo Benítez-Llambay, Frédéric Masset, Gloria Koenigsberger, Judit Szulágyi. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 63–65.

Планетные системы формируются из вещества протопланетного диска, окружающего молодые звезды, в состав которого входят газы, пыль и каменные обломки. Твердые вещества протопланетного диска слипаются между собой, образуя «планетные эмбрионы». Последние продолжают расти за счет аккреции остаточного материала диска. Одновременно с этим приливно-отливный эффект внутри диска порождает радиальный дрейф орбит «планетных эмбрионов». Этот процесс известен под названием миграции планет. Такой взгляд на первичный процесс планетообразования господствует в планетологии вот уже 30 лет, несмотря на то, что содержит в себе очевидную фатальную ошибку. Дело в том, что растущие «планетные эмбрионы» неизбежно должны были породить гравитационные взаимодействия в протопланетном диске, что привело бы к возникновению приливно-отливного крутящего момента, из-за которого имело бы место быстрое приближение растущих планет по спиралеобразной траектории к родительской звезде. Когда речь идет о газовых гигантах, таких как Юпитер и Сатурн, обладающих массами в десятки и сотни раз превышающими массу Земли, это противоречие становится особенно очевидным. При высокой скорости роста (от 1 до 10 млн лет) эти планеты должны были достаточно быстро достигать критической массы (около 10 масс Земли), позволяющей им за-

хватить большое количество газа из протопланетного диска до того, как тот рассеется. Однако после этого газовые гиганты не перешли на спиралеобразную, приближающуюся к Солнцу, орбиту. Так же, как в Солнечной системе, в 10–20% экзопланетных систем присутствуют газовые гиганты, расположенные на расстоянии более 1 а.е. (расстояние от Земли до Солнца) от родительской звезды. Применив компьютерное моделирование, авторам удалось раскрыть механизм, препятствующий спиралеобразному сближению гигантских планет со звездой и позволяющий объяснить, почему Юпитер и Сатурн находятся там, где они находятся. Была открыта еще одна сила, порождающая так называемый эффект «разогревающего крутящего момента» (положительный угловой момент), препятствующий миграции «планетных эмбрионов» планет-гигантов во внутреннюю часть планетной системы. Эта сила возникает из-за асимметрии температурного прогрева, связанного с падением аккрецирующего материала. Реализуемая в ходе этого процесса ударно-аккреционная энергия приводит к постепенному разогреву газа в коротационной зоне вблизи протопланеты, обеспечивая формирование зоны разряжения как перед движущимся по орбите «планетным эмбрионом», так и позади него. Из-за разности в степени разряжения создается тот самый «разогревающий крутящий момент», выталкивающий планету-гиганта во внешнюю зону планетной системы. Такой механизм объясняет возможность существования газовых гигантов на значительном удалении от родительской звезды, а также объясняет строгую корреляцию между углами падения орбит планет-гигантов и относительным содержанием тяжелых элементов в родительской звезде.

В.В. Стрекопытов

Удаленное обнаружение внеземной жизни по поверхностным биоиндикаторам на экзопланетах

Surface biosignatures of exo-Earths: Remote detection of extraterrestrial life. Siddharth Hegde, Ivan G. Paulino-Lima, Ryan Kent, Lisa Kaltenecker, Lynn Rothschild. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3886–3891.

За последние годы достигнут существенный прогресс в изучении экзопланет. Обнаружены первые каменные планеты, расположенные в так называемой обитаемой зоне других звездных систем, где возможно существование жидкой воды. При этом остается непонятным, есть ли на них жизнь. Техники удаленного определения признаков жизни на экзопланетах основываются исключительно на знаниях ученых о закономерностях развития жизни на Земле. С середины 1960-х годов основная стратегия поиска жизни на других планетах заключалась в отслеживании специфической комбинации окисленных и восстановленных газов, таких как O_2 и CH_4 , в атмосфере экзопланет. Считалось, что нестабильная термодинамическая ситуация предполагает наличие активного агента (растений), отвечающего за нарушение химического равновесия. Однако растения появились на Земле только 460 млн лет назад. Значительно дольше продолжался период господства микроорганизмов. Следовательно, вероятность обнаружения спектральными методами микроорганизмов на экзопланетах значительно выше по сравнению с растениями. К тому же, разнообразные прокариоты и эукариоты обладают характеристической пигментацией. Авторы разработали базу данных световых спектров микроорганизмов, которая, как они надеются, сможет помочь найти жизнь на других плане-

тах. В ходе работы была составлена картотека из 137 видов бактерий, где для каждого вида указаны его основные биологические особенности, а также приведены фотографии и данные спектрального анализа в видимой и коротковолновой инфракрасной (до 2,5 мкм) частях спектра. В работе были проанализированы как широко распространенные земные микроорганизмы, так и те, что живут в экстремальных условиях, например, на Крайнем Севере. Оказалось, что каждый микроорганизм имеет свой собственный спектр и цвет, поэтому по этим данным можно определить, какой микроорганизм обитает в той или иной среде. Ученые попытались представить, как выглядели бы земные микробы из космоса на расстоянии, соответствующем нескольким сотням световых лет. В случае если поверхность планеты покрыта слоем бактерий, то при помощи спектрального анализа излучения планеты и разработанного каталога можно понять, на какие земные микроорганизмы больше всего похожи обитатели той или иной экзопланеты. Из-за разнообразия форм земной жизни данная теория не работает в отношении Земли. Однако вполне вероятно, что в других мирах доминирует какая-то одна форма жизни, а новая база позволит по цвету планеты определить, какая именно. Следует отметить, что на сегодняшний день не найдено ни одной планеты с излучением, напоминающим излучение земных бактерий. Однако авторы не теряют надежды и говорят, что, если жизнь и существует за пределами Земли, то она, скорее всего, представляет собой не гигантские разумные существа, а колонии микроорганизмов. Следующее поколение телескопов, опираясь на составленный атлас, сможет находить их следы. Новая база данных дает больше шансов приблизиться к ответу на вопрос о присутствии жизни за пределами нашей планеты.

В.В. Стрекопытов

Наблюдение начала коллимированного выброса в массивной протозвезде

Observing the onset of outflow collimation in a massive protostar.
C. Carrasco-González, J. M. Torrelles, J. Cantó, et al. Science. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 114–117.

В областях интенсивного звездообразования часто обнаруживают мазерные источники излучения на частоте 22 ГГц, соответствующей излучению молекул водяного пара из областей формирования протозвезд, а наблюдения этих источников с помощью радиоинтерферометров со сверхдлинной базой (VLBI) показывают, что при эволюции протозвезд возможны кратковременные случаи (порядка десятков лет) образования слабо коллимированных выбросов газа. Это противоречит существующей парадигме звездообразования в рамках модели дисковой аккреции с формированием газовых выбросов, инициируемых магнито-гидродинамическими механизмами, в которой более вероятно образование коллимированных выбросов, а не расширение газовых масс без выделенного направления. Уникальным случаем короткоживущего слабо коллимированного выброса газа является выброс, обнаруженный у массивной протозвезды W75N(B)–VLA 2. В работе сообщается о результатах радионаблюдений этого источника в сантиметровом диапазоне длин волн. Область W75N(B) состоит из двух массивных звезд VLA 1 и VLA 2, находящихся на расстоянии < 0,7 угловых секунд (проективное расстояние < 910 AU). Расстояние от Земли равно 1,3 ксп. Обе звезды характеризуются сильным мазерным излучением на частоте 22 ГГц и имеют различную геометрию выбросов. В 1996 г. источник VLA 1 демонстрировал радиоизлучение с непрерывным

спектром, согласующееся с моделью теплового излучения вытянутого радиовыброса, а также мазерное излучение воды в направлении этого выброса (вдоль длинной оси источника). В отличие от этого, мазерное излучение источника VLA 1 исходило из расширяющейся сферической оболочки с диаметром 185 AU, а радиоизлучение формировалось в центральном источнике радиоизлучения неизвестного происхождения с непрерывным спектром. Мониторинг мазерного излучения этих объектов с 1996 по 2012 гг. показал, что распределение мазерного излучения источника VLA 1 все время сохраняло вытянутую форму вдоль длинной оси источника непрерывного радиоизлучения. В случае VLA 2 сферическое распределение мазерного излучения сохранялось в течение 16 лет (средняя скорость расширения составляла ~ 30 км/с), а затем источник приобрел эллиптический вид с размерами 354×190 AU, причем длинная ось этого эллипса ориентирована в направлении источника VLA 1. В этой же области было обнаружено упорядоченное магнитное поле. Кинематический возраст расширяющейся оболочки составляет 25 лет, показывая, что она образовалась в результате эпизодического выброса. Поляризационные измерения излучения источника VLA 1 показывают, что направление его магнитного поля не изменялось, в то время как магнитное поле вокруг VLB 2 изменяло структуру. В целом наблюдения показывают, что имеет место переход от неколлимированного выброса к коллимированному в «реальной» шкале времени, соответствующей эволюции протозвезды. Наблюдения в 2014 г. на радиоинтерферометре Jansky Very Large Array в более широкой полосе от 4 до 48 ГГц подтверждают эту картину. Полученные результаты углубляют понимание начальной фазы эволюции массивных протозвезд.

Г. В. Дедков

К эталонной минерально-физической модели ядра Луны

Toward a mineral physics reference model for the Moon's core. Daniele Antonangeli, Guillaume Morard, Nicholas C. Schmerr, Tetsuya Komabayashi, Michael Krisch, Guillaume Fiquet, Yingwei Fei. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3916–3919.

Железо (Fe) является главным элементом ядра планет земной группы. Знание того, как ведет себя Fe при высоких давлениях и температурах, является ключевым фактором для понимания химического состава, эволюции и динамики глубоких недр планет. Все планеты земной группы имеют сходную слоистую структуру: в центре располагается металлическое ядро, сложенное главным образом железом, которое окружено силикатной мантией, покрытой снаружи тонкой дифференцированной корой. На сегодняшний день все исследования поведения Fe в ядре сконцентрированы на ϵ -фазе Fe, обладающей гексагональной плотноупакованной структурой (Fe_{hcp}), так как, скорее всего, именно в этой, стабильной при высоких давлениях и температурах форме, Fe присутствует в ядре Земли. Но для ядер малых планет (Луна, Меркурий, Марс) характерны меньшие значения давлений и температур в ядре, и Fe там находится в γ -фазе с гранецентрированной кубической структурой (Fe_{fcc}). Для корректного построения сейсмических моделей внутренних частей малых планет необходимо знать параметры скоростей поперечных упругих звуковых волн и плотности γ -Fe в их ядре. Однако для γ -Fe до сих пор отсутствовали экспериментально полученные параметры звуковых волн как функции давления и температуры. Получив экспериментальным путем Fe с гранецентрированной кубической структурой, авторы измерили скорость прохождения продольных и поперечных волн в металле (V_p и V_s),

а также плотность Fe_{fcc} в условиях, характерных для глубинных зон малых планет (давление от 0 до 19 ГПа, температура от 300 до 1150 K). Измерения производились в ячейках с алмазными наковальнями с помощью неэластичного рентгеновского рассеяния (IXS) в сочетании с методом рентгеновской дифракции (XRD). При одной и той же плотности скорость звуковых волн в Fe_{fcc} была на 400 м/с ниже, чем в Fe_{hcp} . Проведя ревизию данных лунной миссии Apollo, и сравнив их с данными эксперимента, авторы показали, что скорости сейсмических волн, замеренные в свое время для внутреннего ядра Луны, существенно ниже полученных экспериментальным путем для Fe_{fcc} или вероятных сплавов железа с Ni или другими более легкими металлами. Добавление Ni в количествах до 22 атомных % действительно повышало плотность металла при тех же давлениях, но никак не влияло на скорость продольных волн. С помощью включения в сплав легких элементов, таких как кремний, сера или углерод, удавалось снизить плотность вещества, но, при равных плотностях, скорость волн сжатия была только выше. Что касается ильменита ($FeTiO_3$), который назывался в качестве возможного минерала, составляющего основу лунного ядра, то по результатам моделирования (особенно для ядра больших размеров) ильменитовое ядро оказалось еще плотнее металлического железного и скорости звуковых волн в нем также были выше, чем в железном. Авторы предполагают, что внутреннее ядро Луны радиусом 245–250 км полностью состоит из γ -Fe, а в оболочке внешнего ядра толщиной 80–85 км присутствует S в объеме 3–6%. Результаты исследования могут быть положены в основу сейсмических моделей внутреннего строения Луны и планет земной группы, а также позволяют построить минерально-физическую модель ядра Луны.

В. В. Стрекопытов

Как полеты к астероидам помогают ученым решить загадку происхождения Солнечной системы

How asteroid missions may help scientists piece together the puzzle of the early solar system. Stephen Ornes. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3849–3851.

6 марта 2015 г., после 7,5 лет путешествия, автоматическая межпланетная станция НАСА Dawn («Рассвет») достигла места назначения — Цереры, карликовой планеты в поясе астероидов между орбитами Марса и Юпитера. Церера является единственной карликовой планетой во внутренней части Солнечной системы. Ее масса составляет примерно одну треть от массы всего пояса астероидов. В кратерах древних астероидов, таких как Церера, в пыли и льде на ее поверхности, в ее породах скрыта история ранних этапов формирования Солнечной системы. Еще предстоит выяснить, как образовался пояс астероидов, какой была его первоначальная масса и потерял ли он часть своей массы со временем. Возможно, наблюдения за Церерой помогут ответить и на другие вопросы: почему Марс меньше Земли и почему именно на Земле возникла жизнь. Планеты Солнечной системы формировались из сгустков вещества в протопланетном облаке, вращающемся вокруг Солнца. Эти сгустки стали зародышами планет, притягивая к себе обломки и пыль. На протяжении миллионов лет Юпитер, Сатурн, Уран и Нептун поглотили огромные количества газа и превратились в гигантов, а ближайшие к Солнцу сгустки за миллионы лет образовали Меркурий, Венеру, Землю и Марс. На пути к Церере аппарат Dawn провел 14 месяцев на орбите Весты — второго по величине астероида в поясе астероидов, самого плотного объек-

та Солнечной системы и самого яркого из астероидов, наблюдаемых с Земли. Считается, что около 5% метеоритов, падающих на Землю, являются именно обломками Весты. Скорее всего, Церера и Веста сформировались в разных условиях, а возможно, — и в разных местах протопланетного облака, несмотря на то, что их орбиты расположены на одинаковом расстоянии от Солнца. Такой вывод делается потому, что под поверхностным пылевым слоем Цереры находится ледяная корка, а вся поверхность Весты покрыта импактными кратерами. Предполагается, что образование трех самых крупных кратеров на поверхности Весты связано с эпизодами миграции планет. Минеральный состав поверхности астероида соответствует составу метеоритов, найденных на Земле. Возможно, эти метеориты являются осколками, образовавшимися при миграционных столкновениях. Измерения массы, плотности и гравитационного поля Весты показывают, что внутри Веста состоит из каменной мантии, окружающей железное ядро. И метеориты, и Веста сформировались, когда возраст Солнечной системы составлял всего несколько миллионов лет. Церера, скорее всего, образовалась позднее, но когда именно — неизвестно, так как обломки этой планеты в виде метеоритов на Земле отсутствуют. Космический аппарат Dawn проведет несколько месяцев на высокой орбите Цереры, затем спустится ниже. Исследование астероида с помощью волн разных диапазонов позволит понять внутреннюю структуру карликовой планеты, состав минералов на ее поверхности, а также измерить параметры гравитационного поля. Все эти данные помогут уточнить модели формирования Солнечной системы. Когда Dawn израсходует все топливо, он останется на орбите Цереры новым маленьким спутником гигантского астероида.

В. В. Стрекопытов

.....

Физика

Эксперимент Хонга-Оу-Манделя с атомами ^4He

Atomic Hong-Ou-Mandel experiment. R. Lopes, A. Imanaliev, A. Aspect, M. Cheneau, D. Boiron, and C. I. Westbrook. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 66–68.

Двухчастичная интерференция (ДИ) квантовых частиц является более интригующей особенностью квантовой физики, чем корпускулярно-волновой дуализм, поскольку имеет место в математическом пространстве, не имеющем классического аналога. Основой этого явления является перепутывание (корреляция) квантовых состояний отдельных частиц. Вектор состояния такой системы не сводится к произведению векторов состояния отдельных частиц. Хотя квантовая корреляция не требует идентичности обеих частиц, в системе неразличимых частиц она возникает естественным образом из-за симметризации состояния. Иллюстрацией ДИ является эксперимент Хонга-Оу-Манделя (ХОМ), в котором наблюдалась корреляция двух фотонов, прошедших через два различных входных канала, расщепляющего световой пучок. В настоящей работе наблюдалась ДИ с пучком, состоящим из пар атомов ^4He в эксперименте, аналогичном ХОМ. Как и фотоны, атомы ^4He являются бозонами. Наблюдался провал в корреляционной функции атомов в тот момент, когда они одновременно проходили через РП (аналогично провалу в эксперименте ХОМ). Если атомы коррелированы и входы неразличимы, они возникают вместе в одном выходном канале. Техническая новизна данного эксперимента по сравнению с работами других авторов состоит в улучшенной конструкции двухатомного пучка. Для этого создавался бозе-эйнштейновский конденсат (БЭК) метастабильных атомов ^4He в состоянии $1s2s^3S_1$ с проекцией орбитального момента электронов, соответствующей квантовому числу $m = 1$. БЭК состоял из 50–60 тыс. атомов, удерживаемых в эллиптической оптической ловушке с длинной осью в направлении z . Радиус облака атомов в продольном и поперечном направлении был равен 58 и 5 мкм. Движущаяся оптическая решетка, создаваемая лазерными пучками, совмещалась с БЭК на время 300 мс, индуцируя рассеяние атомных пар (АП) в продольном направлении. Один из получаемых при этом пучков (пучок (а)), имел скорость 12,1 см/с (в направлении z), второй пучок (б) имел скорость 7,0 см/с. После выключения оптической решетки пучки АП двигались в оптической ловушке в течение 200 мс и в момент выключения последней (t_1) переводились в состояние $m = 0$ при двухфотонном Рамановском рассеянии. В момент $t_2 = t_1 + 500$ мс пучки отражались и сходились после брэгговской дифракции на второй оптической решетке. В системе центра масс это отражение соответствует зеркальному отражению. В момент $t_3 = 2t_2 - t_1$ включалась та же дифракционная решетка (на время, равное половине интервала первого включения) для расщепления сходящихся пучков. Степень временного перекрытия АП регулировалась, изменяя t_3 . Затем пучки направлялись на микроканальный детектор, находящийся на расстоянии 46 см от БЭК. Время и поперечная координата атомных столкновений измерялись с эффективностью 25%. Значительное падение корреляционной функции наблюдалось в момент $t = t_3 - t_2$, соответствующий прохождению расстояния между зеркалом и РП. Работа открывает новый путь создания неклассических атомных пучков и представляет высокий интерес для обработки квантовой информации и квантовых вычислений.

Г. В. Дедков

Гигантская холловская теплопроводность нейтральных спиновых возбуждений во фрустрированном квантовом магните

Large thermal Hall conductivity of neutral spin excitations in a frustrated quantum magnet. Max Hirschberger, Jason W. Krizan, R. J. Cava, N. P. Ong. Science. 2015. V. 348. No 6230. P. 106–109.

Во фрустрированных квантовых магнитах дальний магнитный порядок не развивается даже при температурах порядка милликельвинов, несмотря на большую величину спинового обменного взаимодействия. В отличие от магнонов в обычных магнитах, эти спиновые возбуждения плохо понятны. Очень мало известно об их транспортных свойствах. Показано, что холловская теплопроводность K_{xy} дает мощный метод измерения спиновых возбуждений в «квантовом спиновом льду» пирохлора $\text{Tb}_2\text{Ti}_2\text{O}_7$. Холловский тепловой отклик является большим, в том числе в контринтуитив-

ном случае, когда материал является прозрачным, что говорит об отсутствии носителей заряда. Холловский характер отклика был верифицирован проверкой его независимой антисимметричности по магнитному полю и плотности теплового потока. Холловский отклик возникает из-за спиновых возбуждений со специфическими характеристиками, которые отличают их от магнонов. В частности, при температурах ниже 15 К отношение $[K_{xy}/T]_0$ близко к константе, тогда как магнонная модель предсказывает степенную зависимость, таким образом, отвечающие за теплопроводность K_{xy} спиновые возбуждения не могут быть обычными магнонами. Также был исключен сценарий, при котором холловский отклик имеет фононную природу. При низких температурах (менее 1 К), поведение теплопроводности квантового спинового льда напоминает поведение теплопроводности загрязненного металла. С использованием угла Холла была построена фазовая диаграмма, показывающая, как именно возбуждения подавляются магнитным полем.

А. В. Якименко

Трилобитные ридберговские молекулярные димеры с постоянными электрическими дипольными моментами порядка 1000 D

Production of trilobite Rydberg molecule dimers with kilo-Debye permanent electric dipole moments. D. Booth, S. T. Rittenhouse, J. Yang, H. R. Sadeghpour, J. P. Shaffer. Science. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 99–102.

Постоянный электрический дипольный момент (ЭДП) у обычных гетероядерных молекул невелик и составляет всего 1 D ($3,33 \times 10^{-30}$ Кл м). Молекулы с большой величиной ЭДП представляют большой интерес, но их трудно получить. Между тем ЭДП имеют фундаментальное значение для понимания нарушения симметрии в молекулярных системах, контроля химических реакций и прецизионной спектроскопии, исследования сильно-коррелированных многокомпонентных газовых систем и обработки квантовой информации. В работе сообщается о создании сверхдлинных ридберговских молекулярных димеров с длиной связи порядка 100 нм и величиной ЭДП порядка 1000 D, состоящих из ультрахолодных атомов Cs (в основном состоянии), связанных в протяженном электронном облаке ридберговских атомов Cs. Эти молекулы получили название трилобитных вследствие сходства картины пространственного распределения плотности электронов с отпечатками вымерших трилобитов. Ридберговские молекулы (PM) трилобитного вида на основе Cs обозначаются в виде $Cs(nS + 6S) \ ^3\Sigma^+$, где n – главное квантовое число, S имеет обычный смысл квантового состояния атома с нулевым угловым моментом (точно так же Σ обозначает соответствующее состояние молекулы), индекс «3» характеризует спиновое расщепление, а «+» – наличие сим-

метрии отражения в плоскости, проходящей через ось молекулы. Кроме атомов Cs такие молекулы образуют также атомы Rb, но с меньшей величиной ЭДП. Атомы Cs предпочтительнее из-за почти целочисленной величины квантового дефекта ($\mu_l = n - n^* = 4,05$), где n^* – главное квантовое число щелочного атома с учетом поправки на экранировку кулоновского поля. Существенно, что квантовый дефект μ_l зависит от орбитального квантового числа l . Из теории следует, что PM с ЭДП порядка 1000 D образуются при возбуждении l – кратно вырожденного многообразия ридберговских атомных состояний. Эксперимент выполнялся в атомной ловушке с отстройкой от резонанса (FORT). Ловушка загружалась с пиковой плотностью атомов $5 \times 10^{13} \text{ см}^{-3}$ при температуре 40 мК. PM создавались путем двухфотонного лазерного возбуждения (с длиной волны 852 и 511 нм). Нейтральные молекулы ионизировались лазерными пучками ловушки, а ионы Cs^+ и Cs_2^+ детектировались микроканальным детектором. Молекулярные спектры получали поглощением лазерного излучения с отстройкой в красную сторону из состояний $n = 37, 39$ и $40S_{1/2}$. Для определения штарковского расщепления использовались три линии поглощения: возбужденный колебательный уровень с квантовым числом $v = 4$ (с частотой возбуждения 277 МГц), коррелирующий с состояниями $(37S + 6S)$ PM, и уровни основного состояния $v = 0$, коррелирующие с состояниями $(39S + 6S)$ и $(40S + 6S)$. Штарковское расщепление создавалось внешним электрическим полем с величиной 15–30 мВ/см. Величина максимально измеренного дипольного момента достигала 2310 ± 250 D. Результаты работы должны способствовать прогрессу «ультрахолодной» химии и физики многочастичных сильно-коррелированных систем.

Г. В. Дедков

Квантовые технологии с гибридными системами

Quantum technologies with hybrid systems. Gershon Kurizki, Patrice Bertet, Yuimaru Kubo, Klaus Mølmer, David Petrosyan, Peter Rabl, and Jörg Schmiedmayer. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3866–3873.

В последние несколько десятилетий квантовая физика превратилась из теоретической дисциплины, описывающей, главным образом, микроскопические явления, в науку с многочисленными технологическими приложениями, в которых сочетаются квантовые и классические системы, – в науку о гибридных системах (ГС). К числу ГС относятся, например, устройства для обработки квантовой информации и квантовых вычислений, устройства связи и прецизионных измерений. В статье, наряду с обзором современных теоретических идей и экспериментальных реализаций ГС, обсуждаются краткосрочные и долгосрочные перспективы развития этой увлекательной, мультидисциплинарной и быстро прогрессирующей науки. Многие ранние идеи ГС были связаны с устройствами обработки квантовой информации и связи, и мотивировались созданием архитектуры, в которой сверхпроводящие кубиты (СК) совмещались с микроволновыми резонаторами высокого качества. Предлагалось сочетание СК с атомно-ионными и молекулярными системами, системами электронов над пленками жидкого гелия и спин-легированными кристаллами путем связи через микроволновые резонаторы. Последние достижения в разработке микро- и наномеханических систем положили начало развитию альтернативного направления в технологии ГС. Необходимым условием реализации ГС является возможность обеспечения свя-

зи (взаимодействия) квантовых состояний и свойств различных компонентов системы с высокой степенью надежности. В общем случае взаимодействие физических систем А и В описывается гамильтонианом взаимодействия H_{AB} , который описывает временную эволюцию подсистем и коррелированные переходы между ними. В большинстве примеров, обсуждаемых в работе, этот гамильтониан приближенно записывается в виде $H_{AB} = h g_{\text{eff}} (a^+ b + b^+ a)$, где a (a^+) и b (b^+) – операторы уничтожения и рождения, произведения типа $a^+ b$ описывают процессы уничтожения возбуждений в одной системе и рождения в другой. В порядке убывания частоты возбуждения ГС можно подразделить на три основных уровня: 1) оптические полости и фотонные структуры, атомы, радиационные фотоны (10^{15} Гц); 2) СК, микроволновые резонаторы и ансамбли электронных спинов (10^9 Гц); 3) механические резонаторы и системы ядерных спинов (10^6 Гц). Возможна параллельная связь подсистем в пределах одного уровня и вертикальная связь между уровнями, обеспечиваемая микроволновым лазерным излучением, через ридберговские состояния или оптомеханическим методом. Основные трудности на пути создания ГС обусловлены сильно различающимися энергиями возбуждения подсистем (даже при большой константе связи между ними) при необходимом условии выполнения закона сохранения энергии. В качестве примеров ГС рассмотрены системы, включающие СК и долгоживущие системы спиновой памяти, атомные ансамбли и оптические интерфейсы, механические квантовые и универсальные оптомеханические преобразователи. Отмечается также фундаментальное значение новейших разработок ГС при моделировании и изучении сложных явлений в квантовых многочастичных системах.

Г. В. Дедков

Подвижность цепочек молекул воды зависит от числа водородных связей, которые они могут образовать с примесями на стенках канала

The mobility of single-file water molecules is governed by the number of H-bonds they may form with channel-lining residues. Andreas Horner, Florian Zocher, Johannes Preiner, Nicole Ollinger, Christine Siligan, Sergey A. Akimov, Peter Pohl. *Science Advances* 2015;1:e1400083 20 March 2015.

Движение молекул воды сквозь очень узкие каналы мембран отличается от протекания воды сквозь макроскопические каналы. Согласно классической гидродинамике, осмотическая проницаемость r_f канала зависит от его геометрических размеров и может меняться в весьма узких пределах, которые определяются текучестью воды и диффузионным взаимодействием молекул воды со стенками каналов. В то же время величина r_f изменяется на несколько порядков, если каналы мембран имеют ширину, размером в одну молекулу воды, а длину — от 4 до 8 молекул.

Экспериментальные наблюдения показывают, что величина r_f может меняться более чем на три порядка от теоретически рассчитанной величины. У молекул воды, расположенных в линию внутри канала, доступны только две из четырех водородных связей, которые могут взаимодействовать с молекулами стенок канала. На стенках канала могут присутствовать примеси, образующие водородные связи с молекулами воды. Движение цепочки молекул воды по такому каналу разрывает водородные связи, переориентирует молекулы воды и повторно создает водородные связи с молекулами примесей. Самый быстрый поток может получиться, когда взаимодействие цепочки молекул воды со стенками канала ограничивается взаимодействием Ван-дер-Ваальса и никакие водородные связи не успевают образоваться, как это и происходит в углеродных нанотрубках. Подвижность воды в таких нанотрубках и в каналах мембраны лучше всего описывается диффузионной постоянной молекул воды. Способность молекул воды формировать водородные связи с примесями, находящимися на стенках канала, является причиной наблюдаемого разброса значений осмотической проницаемости r_f на два порядка.

И. Ю. Лещанский

Плотные массивы дислокаций, включенные в границы зерен для получения высокоэффективных объемных термоэлектриков

Dense dislocation arrays embedded in grain boundaries for high-performance bulk thermoelectrics. Sang Il Kim, Kyu Hyoung Lee, Hyeon A Mun, Hyun Sik Kim, Sung Woo Hwang, Jong Wook Roh, Dae Jin Yang, Weon Ho Shin, Xiang Shu Li, Young Hee Lee, G. Jeffrey Snyder, Sung Wng Kim. *Science*. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 109–114.

Термоэлектрические охлаждающие устройства, основанные на эффекте Пельтье, позволяют заменить сложные охлаждающие устройства с испарителями, но широкое применение термоэлектрической технологии сдерживается низкой эффективностью преобразования для объемных сплавов, которая оценивается в терминах безразмерного показателя качества (zT). Значение zT сплавов в объеме может быть улучшено за счет снижения решеточной теплопроводности через границы зерен и рассеяния на точечных

дефектах, что затрагивает в основном фононы низких и высоких частот. Показано, что плотные массивы дислокаций, образованные на низкоэнергетических границах зерен путем жидкофазного уплотнения в $\text{Bi}_{0.5}\text{Sb}_{1.5}\text{Te}_3$ (теллуриде висмута-сурьмы — наиболее распространенном объемном термоэлектрике) эффективно рассеивают фононы среднего частотного диапазона, что приводит к значительному снижению решеточной теплопроводности. С помощью просвечивающей электронной микроскопии показаны различия в структуре границ зерен в зависимости от способа получения образца. Примененная техника отличалась от обычного жидкофазного спекания приложением давления и неустановившимся потоком жидкой фазы. Полноспектральное рассеяние фононов и минимальное рассеяние носителей заряда резко улучшили zT до $1,86 \pm 0,15$ при 320 K по результатам измерения нескольких десятков образцов. Кроме того, построенное термоэлектрическое охлаждающее устройство показало максимальную разность температур 81 K, что значительно выше, чем у имеющихся в настоящее время коммерческих охлаждающих устройств на эффекте Пельтье.

А. В. Якименко

Слабая лазерная генерация в одномерных поляритонных суперрешетках

Weak lasing in one-dimensional polariton superlattices. Long Zhang, Wei Xie, Jian Wang, Alexander Poddubny, Jian Lu, Yinglei Wang, Jie Gu, Wenhui Liu, Dan Xu, Xuechu Shen, Yuri G. Rubo, Boris L. Altshuler, Alexey V. Kavokin, Zhanghai Chen. *PNAS*. 2015. Vol. 112. No 13. E1516–E1519.

Бозоны с конечным временем жизни демонстрируют конденсацию и лазерную генерацию, когда их приток превышает порог генерации, определяемый диссипативными потерями. В общем, различные одночастичные состояния распадаются по-разному, и, как правило, предполагается, что бозоны конденсируются в состоянии с наибольшей длиной жизни. Взаимодействие между бозонами, частично пренебрегаемое в этом допущении, может размазать порог генерации. Стабильное многочастичное состояние с лазерной генерацией существует в определенных интервалах притока бозонов. Этот недавно описанный слабый режим гене-

рации формируется спонтанным нарушением симметрии и основан на фазовой синхронизации самоорганизации бозонных мод, что приводит, по существу, к многочастичному состоянию со стабильным балансом между потерями и усилением. Сообщается, насколько известно авторам, о первом наблюдении слабо генерирующей фазы в одномерном экситон-поляритонном конденсате, под действием периодического потенциала. Фотолюминесцентные изображения в вещественном и обратном пространствах показывают, что пространственный период конденсата в два раза больше периода периодического потенциала, на котором он основан. Эксперименты реализованы при комнатной температуре на микрорешетке гексагональных микростержней ZnO, полученной осаждением на кремниевую пластину, что позволило избежать внутренней структурной диффракции. Удвоение периода происходит при критической мощности накачки, тогда как при более низкой мощности поляритонные эмиссионные изображения имеют ту же периодичность, что и у решетки.

А. В. Якименко

Выбор аллюра и скорости тонкими инерционными плавающими организмами

Gait and speed selection in slender inertial swimmers. Mattia Gazzola, Médéric Argentina, and L. Mahadevan. PNAS. 2015. Vol. 112. No. 13. P. 3874-3879.

Для правильного понимания плавания необходимо учитывать нервный контроль мышечной динамики, механику тела во взаимодействии с окружающей средой, а также обратную связь от окружающей среды через органы чувств и от ощущения организмом формы собственного тела. Был математически смоделирован динамический процесс плавания при помощи изгибающихся движений, характерный для рыб. Построенная связанная упруго-гидродинамическая модель принимает форму нелинейной задачи на собственные значения для скорости плавания и аллюра движения. Эффекты трехмерности были приняты пренебрежимо малы и решалась двумерная задача. Рыба описывалась как тонкий (длина много больше толщины) упругий лист с нейтральной плавучестью, заданными значениями поверхностной плотности, длины и толщины. Деформации изгибающегося листа в направлении перпендикулярно движению рыбы была принята малой. Локальная жесткость на изгиб была получена из известных экспериментальных данных. Были смоделированы и проанализированы два разных варианта управляющей обратной связи: управление с помощью центрального генератора упорядоченной активности без участия проприоцепции, а также проприоцепция в качестве обратной связи. Полученная модель учитывает пассивную упругость, гидродинамическое сопротивление и тягу, а также координированную мышечную активность и проприоцептивную обратную связь.

Таким образом, оказывается возможным разделить роли физической и биологической подсистем. Для контроля результатов численного моделирования использовались ранее опубликованные экспериментальные данные (размер, скорость движения, частота биений) для голавля, радужной форели и золотой рыбки. Решение этой задачи показывает, что пловцы используют дискретные резонансные взаимодействия с окружающей жидкой средой для повышения скорости и эффективности. Для заданной бегущей волны мышечного вращающего момента дискретные резонансные пики скорости и эффективности могут быть объяснены модами деформации изгиба упругого тела, таким образом связывая резонансное плавание с механизмом неустойчивости для трепещущего флага. Полученные результаты дают широкий сравнительный взгляд на плавание рыб и обеспечивают механистическое основание для эмпирического соотношения, связывающего скорость U пловца, его длину L , и частоту биений хвоста f вида $U/L \sim f$. Кроме того, показано, что простая форма проприоцептивной сенсорной обратной связи, в которой локальная активация мышц является функцией изгиба тела и присутствует временная задержка, является достаточной, чтобы вызвать упругие неустойчивости, связанные с производством тяги и ведет к спонтанному выбору аллюра, не требуя центрального генератора упорядоченной активности. Взятые вместе, полученные результаты обеспечивают простой механистический взгляд на плавание, находящийся в соответствии с экспериментальными и наблюдательными данными, являются очередным шагом по объединению нервной динамики, механики и динамики жидкости в контексте двигательного поведения рыб, а также предлагают пути создания оптимизированных искусственных аппаратов, имитирующих плавающие живые существа.

А. В. Якименко

Магнитные сенсоры с изменяющейся формой как высокочувствительные ЯМР нанозонды

Shape-changing magnetic assemblies as high-sensitivity NMR-readable nanoprobcs. G. Zabow, S.J. Dodd, A.P. Koretsky. Science. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 73-77.

Флуоресцентные и плазмонные метки и сенсоры произвели революционные изменения в молекулярной биологии, позволяя визуализировать клеточные и биомолекулярные процессы. Эти зонды чувствительны к ближней инфракрасной области, в которой воздействие на ткани невелико, поэтому возможно проводить изучение живых организмов. Но даже в этом случае оптическое разрешение и чувствительность быстро уменьшаются с глубиной. В данной работе предложена конструкция сенсорного ансамбля для измерения ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в радиочастотном диапазоне с кодируемой геометрией (КГ). В этом случае разрушающее воздействие на биологические структуры вообще пренебрежимо мало, отсутствуют фоновые эффекты, и сенсоры могут быть пространственно размещены таким образом, что оказывается возможным использовать стандартное для ЯМР оборудование. Конструкция магнитного сенсора с КГ состоит из намагничивающихся пар дисков с чувствительным гидрогелем (на основе полиэтиленгликоля) в промежутке между ними, которые автоматически выстраиваются во внешнем магнитном поле. При магнитном насыщении в случае резонанса в пространстве между дисками генерируется однородное компенсационное поле, сдвигающее частоту ЯМР резонанса в зависимости от геометрии дисков. Частота компенсирующего поля равна $\omega_0 = -4\gamma_j h r^2 / (4r^2 + d^2)^{3/2}$, где

h, r, d – толщина, радиус и расстояние между парами дисков, γ – гиромагнитное отношение для протонов и J_s – плотность намагниченности насыщения материала диска, достигающая величины 2 Т для железа. Относительное изменение частотного сдвига при изменении толщины гидрогеля равно $\Delta\omega_0/\omega_0 = -0,5\Delta d/d$. Таким образом, $\Delta\omega_0/\omega_0$ изменяется пропорционально толщине гидрогеля. Получаемые частотные сдвиги сигнала ЯМР в 10^6 раз выше, чем при использовании стандартной методики ЯМР, применяемой для биологических исследований. Опытный образец сенсора (ACID/BASE) был изготовлен с помощью методов фотолитографии. Магнитные диски из никеля или железа имеют толщину 10–60 нм и радиус 0–1 мкм. Между ними зажаты прокладки гидрогеля с высотой 0,8–1 мкм и шириной 0,3–0,4 мкм. Гель чувствителен к величине водородного показателя pH. Существенно, что сенсор может изготавливаться из биологически совместимых материалов и включать диски с разными геометрическими и материальными параметрами (разными частотами ω_0). Благодаря этому сигнал ЯМР содержит спектрально разделенные компоненты, а сенсор может одновременно реагировать на различные характеристики окружающей среды. Опытный образец состоял из 75000 пар дисков, размещенных на квадратной решетке со стороной 14 мм, утопленной в объеме воды 15мм×15мм×0,1мм. Состав гидрогеля включает полиэтиленгликоль и диметакрилат полиэтиленгликоля в соотношении 1:1, а также метакриловую кислоту. Сенсор позволяет измерять величину pH, пространственно-временные изменения концентрации ионов и исследовать клеточный метаболизм в реальной шкале времени. Применение таких сенсоров открывает широкие перспективы для субнанометровой диагностики с применением ЯМР.

Г.В. Дедков

Монослойные полупроводниковые лазеры в нанорезонаторе с ультранизким порогом возбуждения

Monolayer semiconductor nanocavity lasers with ultralow thresholds. Sanfeng Wu, Sonia Buckley, John R. Schaibley, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 69–72.

Скорость спонтанной эмиссии наноразмерных источников света можно значительно увеличить, помещая их в специально спроектированные резонаторы. Соответствующее усиление объясняется эффектом Парселла. В режиме Парселла значительно уменьшается порог лазерного возбуждения эмиттера, в результате размер лазерной системы также можно значительно уменьшить. Соответственно, снижается потребляемая энергия, и обеспечивается ультрабыстрая модуляция излучения. Однако практическая реализация лазерных источников на основе квантовых точек, помещенных в резонаторных полостях, затрудняется случайным расположением источников, флуктуациями композиционного характера и отсутствием совместимости с электронными цепями. В работе сообщается о разработке новой лазерной стратегии, основанной на применении атомарно тонкого кристаллического полупроводника (монослоя диселенида вольфрама) в качестве усиливающей среды на поверхности фотонного кристалла. Полученный таким путем лазер непрерывного действия в видимом диапазоне имеет порог оптической накачки 27 нВт при температуре 130 К. Ключевым моментом усиленной лазерной генерации является структура монослойной пленки, благодаря которой экситоны удерживаются на ее поверхности в на-

нометровых полостях. Монослои дихалькогенидов переходных металлов типа MX_2 ($\text{M} = \text{W}, \text{Mo}, \text{X} = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$) представляют первые двумерные полупроводники с прямой щелью в оптическом диапазоне спектра. Именно в этих оптически активных материалах были обнаружены сильно связанные экситоны на соответствующих частотах. Благодаря этому структуры MX_2 привлекли большое внимание в разработках полевых транзисторов, светодиодов, солнечных ячеек и фотодетекторов. В данной работе активный монослой WSe_2 с толщиной 0,7 нм создавался на поверхности тонкой мембраны из GaP с толщиной 125 нм, прозрачной для излучения WSe_2 . Мембрана GaP формировалась с помощью молекулярно-пучковой эпитаксии из газового источника поверх жертвенного слоя из $\text{Al}_{0,8}\text{Ga}_{0,2}\text{P}$ с толщиной 1 мкм на поверхности пластины GaP. Резонансная мода имеет длину волны $l_c = 740$ нм, попадающую в полосу фотолюминесценции монослоя. Добротность резонатора равнялась $Q = 10^4$. Структура имеет оптимальное соотношение толщины и размера и улучшенную вертикальность стенок резонаторных отверстий, сформированных при травлении. В соответствии с теорией, максимальный фактор Парселла, характеризующий усиление скорости спонтанной генерации, определяется формулой $F_{\text{max}} = (3/4\rho^2)(Q/V)(l_c/n)^3$, где V – оптимальный объем, приходящийся на одну моду, $\rho = 3,1$ – показатель преломления GaP. В оптимальной конструкции резонатора $V = (l_c/n)^3$. Представленная в работе лазерная структура характеризуется беспрецедентно простой технологией изготовления, совместимой с технологией устройств оптической связи, и возможностью регулировки коэффициента усиления путем инъекции тока и применения электростатических затворов.

Г. В. Дедков

Науки о Земле и экология

Подводные грунтовые воды – главный источник питательных веществ Средиземного моря

Submarine groundwater discharge as a major source of nutrients to the Mediterranean Sea. Valentí Rodellas, Jordi Garcia-Orellana, Pere Masqué, Mor Feldman, Yishai Weinstein. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3926–3930.

Средиземное море, в силу своей практически полной замкнутости, является одним из самых олиготрофных морей мира. Известно, что в олиготрофной среде для поддержания первичной продуктивности природной экосистемы особенно важно поступление аллохтонного питания и микрокомпонентов. Всегда считалось, что главными процессами поступления питательных веществ в Средиземное море являются атмосферное осаждение и речной сток. При этом не принималась во внимание роль подводных источников грунтовых вод, которые, учитывая огромную протяженность

береговой линии по отношению к общей площади поверхности, могут оказаться ведущим поставщиком питательных веществ, металлов и углерода в морскую систему. Подводные грунтовые воды, разгружающиеся в акваторию Средиземного моря, состоят из пресных континентальных грунтовых вод и участвующих в грунтовой циркуляции первично морских вод. С помощью изотопного анализа массового баланса ²²⁸Ra авторы оценили ежегодное поступление подводных грунтовых вод в бассейн Средиземного моря на уровне $(0,3–4,8) \times 10^{12}$ м³, что значительно превышает объем годового речного стока. Ежегодное поступление растворенных неорганических веществ в составе грунтовых вод оценивается в 190×10^9 моль N, $0,7 \times 10^9$ моль P и 110×10^9 моль Si, что сопоставимо с двумя другими источниками (атмосферным осаждением и речным стоком). Значительными являются и объемы поступления прочих растворенных веществ (Fe, C и др.). Делается вывод о важной роли подводных грунтовых вод в геохимическом цикле Средиземного моря.

В. В. Стрекопытов

Тепловое «пятно» в Тихом океане привело в замешательство климатологов

'The Blob' invades Pacific, flummoxing climate experts. Eli Kintisch. Science. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 17–18.

В 2013 г. морские биологи зафиксировали стаю карликовых косаток близ побережья Калифорнии. Дело в том, что эти редкие представители семейства дельфиновых обитают примерно в 2,5 тыс. км южнее Калифорнии. Причиной переселения редких морских животных стал огромный массив теплой воды, обнаруженный у западного побережья США. Одни ученые считают, что причиной образования огромного «пятна» квадратной формы с размером стороны почти 2 тыс. км и глубиной 100 м, является глобальное потепление. По мнению других, в образовании таких «пятен» виновата Тихоокеанская декадная осцилляция (PDO), климатическое явление продолжительностью 20–30 лет, наблюдаемое в основном в северной части Тихого океана. Его суть заключается в постоянной смене холодной (отрицательной) и теплой (положительной) фаз температур воды в океане. В 1997 г. началась теплая фаза PDO. Первое тепловое «пятно» с температурой воды на 1–4 °C выше средней температуры на этой широте было обнаружено осенью 2013 г. у южного побережья Аляски. Через 8 мес. оно исчезло так же таинственно, как появилось. Второе «пятно», которое и привело к переселению карликовых косаток, появилось на юге Калифорнии и тоже продержалось несколько месяцев. Ему на смену пришло третье «пятно», протянувшееся от штата Вашингтон до юга Калифорнии. Теплая вода в таких «пятнах» бьет температурные рекорды, разрушает экосистемы и угрожает миллиардными убытками рыбной ловле, а также влияет на погоду. Считается, что на редкость богатое на грозы лето 2014 г. в Калифорнии во многом связано со вторым

«пятном». Сейчас ученых больше тревожит негативное влияние, которое оказывают «пятна» на морских животных. Воздействие это многообразно. Массивы теплой воды ослабляют течения, которые доставляют питательные вещества из субарктического Тихого океана в тропики. Эти питательные вещества являются кормом планктона, обилие которого является непременным условием нормального существования морской фауны. Вода в «пятне» теплее и, естественно, обладает более низкой плотностью. У поверхности она образует защитный экран, который вместе с изменившимися ветрами не позволяет более холодной и богатой питательными веществами воде достичь поверхности, где и обитает планктон. Морские биологи только начали изучение влияния «пятен» на климат и морскую жизнь, но уже замечено, что с появлением «пятен» у берегов шт. Орегон резко уменьшилось поголовье рачков, питающихся планктоном. С другой стороны, там же наблюдался невиданный скачок поголовья крошечных морских ракообразных, ареалом обитания которых являются тропики. Биологи обвиняют «пятна» в гибели тысяч морских птиц, и в особенности алеутских пыхиков, вдоль всего тихоокеанского побережья США, а также в многочисленных случаях голодной смерти морских львов в Калифорнии. Национальная Служба контроля над рыбными и морскими ресурсами США говорит о том, что ситуация на Западном побережье довольно сложная. Был проведен обзор 207 популяций различных видов рыбы. По данным исследований, многие популяции рыб сократились настолько, что не в состоянии будут восстановиться в ближайшее время. Около 7 видов рыб вдоль Западного побережья оказались на грани исчезновения, а 207 популяций находятся в плачевном состоянии. Значительно сократились популяции таких ценных пород рыб, как большеглазый тунец и голубой тунец. Особенно сильно как ученых, так и рыбаков тревожит судьба лосося.

В. В. Стрекопытов

Антропогенное потепление увеличивает риск засухи в Калифорнии

Anthropogenic warming has increased drought risk in California. Noah S. Diffenbaugh, Daniel L. Swain, Danielle Touma. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3931–3936.

Калифорния – самый населенный штат США и важнейший в стране с точки зрения сельскохозяйственного производства – переживает в настоящее время рекордную засуху, которая началась еще в 2012 г. Зафиксированы как среднегодовые, так и сезонные минимумы осадков, а также – температурные максимумы за весь период наблюдений с 1895 г. Экстремально жаркие и сухие условия вызвали нехватку воды, истощение подземных водоносных горизонтов, сокращение поверхностного стока рек и ручьев. Резко возрос риск возникновения стихийных пожаров. Первичной причиной сокращения сезонных осадков считается отклонение к северу траектории зимних штормов, связанное с

разрастанием устойчивой области повышенного атмосферного давления над континентом. С одной стороны, рост атмосферного давления в регионе является долгосрочным трендом всего последнего столетия. С другой стороны, этот тренд еще больше усиливается в связи с глобальным потеплением, связанным с антропогенными выбросами парниковых газов. Используя данные метеорологических наблюдений в Калифорнии с января 1895 г. по сегодняшний день, авторы построили вероятностную модель, с помощью которой они оценили вероятность возникновения засух в ближайшие десятилетия. Понятно, что потенциально засушливый период фиксируется по совпадению минимума осадков с температурным максимумом. Результаты вероятностного анализа показывают, что в ближайшие десятилетия риск возникновения засух только возрастет. Это связано с наложением трех главных провоцирующих засуху факторов: сокращения осадков, увеличения среднегодовых температур и роста антропогенных выбросов.

В. В. Стрекопытов

Находка кита возрастом 17 млн лет свидетельствует о начале поднятия и климатических изменений в Восточной Африке

A 17-My-old whale constrains onset of uplift and climate change in east Africa. Henry Wichura, Louis L. Jacobs, Andrew Lin, Michael J. Polcyn, Fredrick K. Manthi, Dale A. Winkler, Manfred R. Strecker, Matthew Clemens. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3910–3915.

В 1964 году на территории Кении были найдены останки клюворылого кита (семейство Ziphiidae). Удивительным было то, что череп семиметрового кита, жившего 17 млн лет назад, был найден в 740 км от береговой линии. Обнаруженные в таком месте скелетные останки морского животного, могут свидетельствовать только о последующем резком поднятии Восточно-Африканского плоскогорья над уровнем моря. Авторы считают, что до момента тектонических подвижек, вызвавших поднятие, климат в этой местности был жаркий и влажный, растительный мир был представлен тропическими лесами, а среди животных было не так много млекопитающих. После подъема плоскогорья над уровнем моря климатические условия изменились: климат стал более сухим и, соответственно, более пригодным для зарождения и развития древних людей. Таким образом, найденный в глубинах африканского континента череп древнего кита помог прояснить климатические подробности зарождения человечества в Восточной Африке. Считается, что в какой-то момент лесистые районы Восточной Африки начали превращаться в засушливые саванны: поднятие земной коры закрыло их от поступающих с Индийского океана потоков влажного воздуха. Однако точная

дата этих процессов оставалась неизвестной. Благодаря окаменелости морского животного, ученые смогли точно датировать тектонические сдвиги, из-за которых предки людей были вынуждены спуститься с деревьев и встать на ноги. Авторы предположили, что в те времена существовали крупные реки, по одной из которых кит и попал вглубь континента. Они рассмотрели другие известные случаи попадания морских гигантов в пресноводные реки и рассчитали, каким должен был быть угол уклона древней реки. Отсюда была получена максимальная высота Восточно-Африканского плоскогорья в то время – 24–37 м над уровнем моря. Сейчас эта высота составляет 620 м. Таким образом, в раннем миоцене еще можно было доплыть из Индийского океана к окрестностям озера Виктория, и подъем коры только начинался. 17 млн лет – это самая нижняя его граница. Вторую отметку – 13,5 млн лет – дает возраст перекрывающих речные отложения потоков вулканической лавы. 12–11 млн лет назад процесс подъема уже активно развивался, влияя на почвы и растительность региона. Новые условия среды благоприятствовали приматам, способным бегать на двух ногах по жарким саваннам, среди которых были и предки человека. В истории с черепом клюворылого кита из Кении много загадок. Сам череп нашли еще в 1964 г., описали в 1975 г., а потом он пропал. Искали его с 1980 г., но случайно нашли рабочие во время ремонта в Гарвардском университете. Ученые подчеркивают, что шансы обнаружить череп заплывшего из океана кита были ничтожно малы. Это настолько странное явление, что интуитивно проще посчитать, что окаменелость является подделкой. Однако именно она оказалась едва ли не единственным очевидным свидетельством важнейшего геологического процесса, возможно, давшего толчок к эволюции человека, – антропогенезу.

В. В. Стрекопытов

Влияние глобального землепользования на биоразнообразие локальных наземных сообществ

Global effects of land use on local terrestrial biodiversity. Tim Newbold, Lawrence N. Hudson, Samantha L. L. Hill, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 45–50.

Активная деятельность человека по преобразованию окружающей среды представляет серьезную угрозу для экосистем и является причиной глобального упадка биоразнообразия. Однако до конца не понятно, как на антропогенные изменения реагируют локальные биосообщества и насколько велика их способность адаптироваться к этим изменениям. От такого понимания зависит, каким образом будут строиться стратегии экосистемного сервиса. Для того чтобы количественно оценить реакцию локальных наземных биосообществ на изменения среды, авторы провели беспрецедентный по своему таксонометрическому и территориальному охвату (все географические зоны всех континентов, кроме Антарктиды) анализ современного состояния биосообществ по сравнению с 1500 годом, условно принятым в качестве точки отсчета начала активного

землепользования. Первичные данные были получены из 285 литературных источников, в которых давалось описание 11525 локальных участков (сообществ). Анализ проводился по 26953 видам, что составляет пример 1,4% от всего количества описанных видов. При оценке последствий антропогенных изменений для каждого участка принимались во внимание такие параметры как размер освоенной территории, интенсивность землепользования и его история, плотность населения, расстояния до крупных дорог и ближайших городов. Результаты анализа показали, что в наиболее нарушенных человеческой деятельностью природных зонах видовое разнообразие за изученный период понизилось на 75,5%, общая численность популяций – на 39,5%, а в глобальном масштабе эти цифры составили соответственно 13,6 и 10,7%. При существующих трендах видовое разнообразие к 2100 г. сократится еще на 3,4%, причем большая часть сокращения придется на самые бедные страны третьего мира, в которых и находятся наиболее диверсифицированные биомы. При проведении же рациональной экологической политики, которую уже приняли для себя многие развитые страны, за тот же период можно даже увеличить видовое разнообразие в глобальном масштабе на 1,9%.

В. В. Стрекопытов



Антропология и история

Раннеримские военные укрепления и происхождение Триеста

Early Roman military fortifications and the origin of Trieste, Italy. Federico Bernardini, Giacomo Vinci, Jana Horvat, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1520–E1529.

Римская армия была одной из самых успешных в мировой истории. С ее помощью правители Рима создали империю, простиравшуюся на три континента. Ключевым фактором мощи римской армии было искусство строительства военных лагерей. Происхождение римских военных лагерей до сих пор остается неясным. До недавнего времени старейшими из известных римских лагерей считались испанские — в Нуманции и в Педросильо. Они датируются примерно 154 и 155 гг. до н.э. соответственно. Удивительно то, что до последнего времени не было находок древнеримских военных укреплений на территории Италии. Авторы сообщают об открытии военного лагеря в бухте Муджа, во внутренней части залива Триеста, расположенной рядом с границей со Словенией. Это одна из самых защищенных природных гаваней на северном Адриатическом побережье — идеальное место для строительства поселения. Лагерь в Сан-Рокко мог быть построен около 178 г. до н.э., то есть на два десятилетия раньше испанских лагерей. Таким образом, это древнейшее из известных на сегодняшний день римских военных укреплений и первое, обнаруженное на территории Италии. Исследования скрытых под землей сооружений велись с помощью технологии LiDAR и проникающего георадара GPR, а также частично — с использованием полевых археологических исследований. Технология светового обнаружения и определения дальности (light detection and ranging, LiDAR) да-

ет неожиданные результаты даже на сравнительно изученных и давно заселенных территориях, позволяя в течение нескольких месяцев исследовать такие площади, на которые раньше, при использовании традиционных археологических методов, уходило столетие. При раскопках были найдены явные признаки римского периода, такие как характерные гвозди, которые использовались для обуви римских солдат, а также фрагменты римских амфор, которые широко использовались для хранения масла, вина и других пищевых продуктов. Военный лагерь был сравнительно большим — площадью более 13 га. Его защищали впечатляющие укрепления, в частности, вал, ширина которого достигала около 25 м. Лагерь находился на холме, занимая стратегическое положение, примерно в двух километрах от современного берега бухты Муджа. Два меньших форта прикрывали главный лагерь с флангов. Один находился на большой террасе на хребте Монтедуро, господствуя над рекой Розандра. Второй форт, на горе Грочана, контролировал как бухту Муджа, так и дороги, которые вели из залива Триеста. Укрепления, вероятно, были построены во время римских войн против народа, известного как истры. В древности они контролировали Истрийский полуостров. Задачей фортов также была защита от набегов истров соседнего города Аквилея. Он был важным пунктом в торговле вином, оливковым маслом и рабами. Позже этот город стал одним из крупнейших городов Римской империи. Фрагменты керамики в Сан-Рокко датируют памятник периодом между концом III в. до н.э. и первыми десятилетиями II в. до н.э. Возраст, размер и расположение памятника в Сан-Рокко соответствуют военному лагерю, о котором Ливий пишет, что он был построен в 178 г. до н.э. Древние источники наводят на мысль о том, что римляне могли использовать лагерь до тех пор, пока не был основан Тергест (Триест).

В. В. Стрекопытов

Биология

Первичные транскрипты микроРНК кодируют регуляторные пептиды

Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides. Dominique Laressergues, Jean-Malo Couzigou, Helene San Clemente, Yves Martinez, Christophe Dunand, Guillaume Becard, Jean-Philippe Combier. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 90–93.

МикроРНК — малые РНК, регулирующие экспрессию своих мишеней путем связывания с мРНК, ведущего к ее разрушению или ингибированию трансляции. Они транскрибируются в виде более длинной первичной микроРНК. В ходе данного исследования в первичных микроРНК растений были обнаружены короткие рамки считывания, кодирующие регуляторные пептиды. В качестве модельного объекта был выбран *Medicago truncatula*. Структура его микроРНК miR171b консервативна, и немногочисленные выявленные полиморфизмы затрагивают участки, содержащиеся только в пре-микроРНК на промежуточной стадии созревания микроРНК. Промоторная область и 3' регион первичной микроРНК, напротив, вариабельны, полиморфизмы встречаются также и в 5' некодирующей области. В составе первичной микроРНК было выявлено две открытые рамки считывания, по 20 и 5 аминокислот. Чтобы оценить их трансляцию, репортерный ген β-глюкуронидазы был помещен под промоторную область первичной микроРНК, а также перед стартовыми кодонами выявленных рамок считывания. Экспрессия репортера наблюдалась только, когда он был расположен перед первой рамкой считывания. С использованием меченых антител к кодируемому ею пептиду, соответствующий продукт был выявлен в местах формирования боковых корней. При мутации, нарушающей синтез пептида, содержание miR171b снижалось, что

указывает на его регуляторную роль по отношению к микроРНК. Влияния синонимичных замен в участке РНК, кодирующей пептид, обнаружено не было, следовательно, для регуляции важен именно пептидный продукт, а не последовательность нуклеотидов. Воздействие синтетического пептида на проростки *M. truncatula* ведет к накоплению miR171b и остановке роста боковых корней, но не влияет на другие микроРНК, такой же эффект наблюдается при стимуляции экспрессии описанного пептида. Открытые рамки считывания были найдены в 50 первичных микроРНК *Arabidopsis thaliana*, длина кодируемых ими пептидов составляла 3–59 аминокислотных остатков. Никаких общих черт в их структуре обнаружено не было. Пептид, кодируемый первичной микроРНК miR165a, синтезирующейся в эндодерме корня, консервативен среди крестоцветных. Первичная микроРНК miR165a *A. thaliana* взаимодействует с рибосомами в проростках. Обработка синтетическим пептидом проростков стимулировала синтез miR165a, его влияние на фенотип зависело от дозы. Подобным образом протестировано еще пять пептидов, считываемых с первичных микроРНК *M. truncatula* и *A. thaliana*, и был выявлен аналогичный стимулирующий эффект пептида на накопление микроРНК. Кордицепин, ингибитор синтеза РНК, полностью блокирует эффект пептида, следовательно в основе действия пептида лежит активация транскрипции, а не стабилизация РНК. В мутантах с ослабленной работой РНК-полимеразы II, участвующей в синтезе первичных микроРНК, активирующего воздействия пептидов на продукцию микроРНК не наблюдалось, что также свидетельствует в пользу регуляции на транскрипционном уровне. Таким образом, экзогенные пептиды могут влиять на развитие растений, что может найти применение, в том числе и в сельскохозяйственной биотехнологии.

А. Н. Ваганова

Естественный и половой отбор действуют на разные оси изменчивости в окраске оперения птиц

Natural and sexual selection act on different axes of variation in avian plumage color. Peter O. Dunn, Jessica K. Armenta, Linda A. Whittingham. Science Adv. 2015;1:e1400155. 27 March 2015.

Яркая окраска птиц часто приписывается действию полового отбора на самцов. В частности, Дарвин полагал, что яркая окраска самцов закрепляется вследствие предпочтения таких самцов самками. С другой стороны, Уоллес отмечал, что у многих видов окрашены оба пола, и предположил, что половой дихроматизм возник под действием естественного отбора, обеспечивающего выживание менее заметных самок. Авторы измерили яркость и спектр окраски 977 видов птиц и провели анализ межполовых различий и различий между видами. Полученные данные были

сопоставлены с 10 факторами, имеющими отношение к окраске оперения или диморфизму. В качестве факторов, связанных с половым отбором, рассматривали социальную систему спаривания (моногамная, полигинная, промискуитетная и др.) и относительный размер семенников. Экологические факторы, связанные с действием естественного отбора, включали массу тела, зону обитания, открытость среды обитания, местоположение гнезда и др. Авторы показали, что тип окраски обоих полов (яркая или тусклая) связан с признаками естественного отбора (типом среды обитания). В то же время, межполовые различия преимущественно связаны с признаками полового отбора самцов (полигинией и размером семенников). Таким образом, спор о механизмах эволюции окраски птиц может быть разрешен признанием того, что оба вида отбора, естественный и половой, сыграли свою роль, но каждый из них действовал по своей оси: половой отбор по оси половых различий, в то время как естественный отбор действовал на оба пола, формируя общий тип окраски.

А. А. Тунова

Рецептор глюкокортикоидов взаимодействует с PNRC2 в лиганд-зависимой манере и рекрутирует UPF1 для осуществления быстрой деградации мРНК

Glucocorticoid receptor interacts with PNRC2 in a ligand-dependent manner to recruit UPF1 for rapid mRNA degradation. Hana Cho, Ok Hyun Park, Joori Park, Incheol Ryu, Jeonghan Kim, Jesang Ko, Yoon Ki Kim. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1540–E1549.

Рецептор глюкокортикоидов принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов и функционирует как фактор транскрипции. Показано, что он участвует в регуляции различных физиологических процессов, включая клеточную пролиферацию, гомеостаз энергии и воспаление. При наличии глюкокортикоида происходит диффузия этого лиганда через плазматическую мембрану в цитоплазму, где он связывается с глюкокортикоидным рецептором. Образовавшийся комплекс глюкокортикоида и рецептора подвергается активации и переносится в ядро. В ядре происходит образование димера глюкокортикоидного рецептора, который связывается со специфическими *cis*-действующими элементами и рекрутирует дополнительные ко-регуляторные белки для активации или репрессии процесса транскрипции. Большинство ко-регуляторных белков обычно содержат линейный мотив LXXLL, также известный как бокс ядерного рецептора, который имеет существенное значение для осуществления взаимодействий между ко-регуляторными белками и ядерными рецепторами. Белок PNRC (proline-rich nuclear receptor coregulatory protein), в этом плане является исключением, так как он взаимодействует с ядерными рецепторами через SH3-связывающий мотив [SD(E)PPSPS]. В клетках млекопитающих

было идентифицировано два паралога белка PNRC, PNRC1 и PNRC2, которые, по-видимому, играют аналогичную роль в опосредованном ядерным рецептором пути передачи сигнала, так как они взаимодействуют со схожими структурными мотивами ядерных рецепторов. Недавно также было показано, что рецептор глюкокортикоидов играет ключевую роль в быстрой деградации мРНК, выступая при этом в качестве РНК-связывающего белка. Однако механизм действия этого рецептора до сих пор остается невыясненным. В настоящей работе авторы представили молекулярные доказательства в пользу значительной роли глюкокортикоидного рецептора в регуляции стабильности мРНК. В ходе выполнения работы они показали, что рецептор глюкокортикоидов предварительно связывается с участком 5'UTR в мРНК, выступающей в качестве мишени, и затем в лиганд-зависимой манере рекрутирует UPF1 с помощью PNRC2, что приводит к быстрой деградации мРНК. Авторы обозначили этот процесс как глюкокортикоидный рецептор-опосредованный распад мРНК (GMD-GR-mediated mRNA decay). Авторы показали, что процесс GMD механистически отличается от похожих процессов, таких как NMD (nonsense-mediated mRNA decay) и SMD (staufen-mediated mRNA decay), несмотря на то, что во всех этих процессах деградации мРНК принимают участие белок UPF1 (upstream frameshift 1) и белок PNRC2. Авторы также идентифицировали *de novo* клеточные субстраты процесса GMD. Было также ими показано, что GMD функционирует при хемотаксисе моноцитов человека путем таргетирования мРНК CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2). Таким образом, результаты, полученные авторами в настоящей работе, свидетельствуют в пользу посттранскрипционной роли хорошо изученного рецептора гормонов, глюкокортикоидного рецептора, который традиционно рассматривается как фактор транскрипции.

И. М. Мохосоев

Ограниченное эпигенетическое наследование метилирования H3K9

Restricted epigenetic inheritance of H3K9 methylation. T. Pauline N. C. B. Audergon, Sandra Catania, Alexander Kagansky, Pin Tong, Manu Shukla, Alison L. Pidoux, Robin C. Allshire. Science. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 132–135.

Мелкие вариации и мутации в ДНК родителей обоих полов не способны объяснить весь тот набор черт, который наследует ребенок, что говорит о существенной роли внегенетического наследования в эволюции человека и животных. Наблюдая за размножением и развитием нескольких поколений пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), авторам удалось показать, что изменения в структуре гистонов — белковой обертке хромосом — могут копироваться и передаваться из поколения в поколение. Это открытие окончательно подтверждает то, что наследуемые черты могут обладать эпигенетическим характером, что означает, что они передаются не в результате изменений в ДНК, а в результате чего-то иного, то есть эпигенетика может быть одним из движущих факторов эволюции. Хромосомы дрожжей, как и генетический материал человека и всех других живых существ с обособленным клеточным ядром, упакованы в особые белки-гистоны, которые удерживают свернутую ДНК на месте и влияют на считываемость отдельных генов. В последние годы генетики находят все больше свидетельств того, что гистоны участвуют в передаче информации между поколениями, что позволяет животным и растениям быстрее приспосабливаться к новым условиям среды. Считается, что посттрансляционные модификации гистонов могут служить основанием для

эпигенетической трансмиссии состояния хроматина, независимо от связанной последовательности ДНК. Метилирование гистона H3 лизин 9 (H3K9) приводит к образованию гетерохроматина, однако, до сих пор не было доказательств влияния этого процесса на эпигенетическое наследование. В ходе исследования проверялось, как дрожжи будут реагировать на внесенные искусственным образом изменения в структуре гистонов, сохранятся ли они при следующем делении или клетка попытается их удалить. Как показал эксперимент, за подобными изменениями следит фермент *ere1*, который удаляет все не знакомые ему метки с поверхности гистонов. После отключения этого фермента удалось добиться практически 100% передачи эпигенетической информации от одного поколения дрожжей другому, как при бесполом делении, так и при половом размножении. Выяснилось, что хотя гистон H3K9 и не содержит генетической информации, он отвечает за то, какие гены будут включаться и оказывать влияние на последующее поколение, а какие нет. Делается вывод о том, что эпигенетический механизм передачи информации между поколениями — не случайность, а является столь же важным для эволюции и жизнедеятельности фактором, как и нефатальные или полезные мутации в отдельных генах. В результате данного исследования впервые удалось показать, что характеристики живых организмов, передаваемые из поколения в поколение, «прописаны» не только в ДНК, но и в других молекулах клеток. Дальнейшая работа по изучению этого механизма должна прояснить, каким образом этот способ наследования задействован в природе, и как он связан с конкретными особенностями характера, образа жизни или показателями здоровья человека.

В. В. Стрекопытов

Эксперимент по имитации закисления океана выявил перераспределение метаболической энергии

Experimental ocean acidification alters the allocation of metabolic energy. T.-C. Francis Pan, Scott L. Applebaum, Donal T. Manahan. PNAS Early Edition. 2015. Published online www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1416967112.

Условия на нашей планете иногда меняются довольно резко, и в последнее время человек вносит в это значительный вклад. К примеру, уровень углекислого газа в атмосфере сейчас далеко не самый высокий в истории Земли, но зато скорость его роста — беспрецедентно высокая: сейчас содержание CO₂ в атмосфере нашей планеты растет на 2,2% каждый год. Живым организмам приходится приспосабливаться к резким изменениям глобальных климатических условий. Важно понять, как действуют механизмы адаптации с ростом влияния фактора, к которому приходится приспосабливаться. В результате увеличения количества углекислого газа в атмосфере он более активно растворяется в воде, вследствие чего происходит закисление водоемов. Обитателям таких закисленных вод приходится вкладывать больше ресурсов в поддержание гомеостаза. Например, сейчас парциальное давление CO₂ составляет 400 мкат. При превышении определенного значения организмам начинает не хватать энергии для нормального роста и развития. Традиционно биологический эффект закисления океанических вод изучают на личинках морских позвоночных, обладающих известковыми структурами, к которым, в частности, относятся морские ежи. В ходе эксперимента парциальное давление увеличивали до 900 мкат. Личинки морских ежей *Strongylocentrotus purpuratus*, выращенные в таких условиях, оказались на 5% мельче обычного, а при давлениях от 1200 мкат и выше у них начинали проявляться задержки в развитии.

Авторы смогли подобрать такое парциальное давление CO₂, когда влияние на внешний вид организмов еще не было заметно, но на молекулярном уровне уже происходили серьезные изменения. В ходе эксперимента поддерживалось давление 800 мкат — таким оно будет, по прогнозам, к 2100 г. Выращенные при таких условиях морские ежи ничем внешне не отличались от своих сородичей, выращенных при обычном парциальном давлении (400 мкат). Они были такими же по размеру, их метаболизм (потребление кислорода) не отличался по интенсивности, у их клеток был такой же белковый состав, но вот скорость синтеза белков у ежей, живших в более закисленной воде, была выше. То есть им приходилось интенсивнее синтезировать новые копии своих обычных белков, чем в норме. Кроме того, было обнаружено усиление транспорта ионов через клеточную мембрану у ежей, которые жили в более кислой воде. Клеткам приходилось активнее заниматься транспортом ионов, чтобы поддерживать правильный pH в условиях закисления среды. Было подсчитано, что морским ежам, которые жили в закисленной воде, пришлось тратить на синтез белков и транспорт ионов 84% своих запасов АТФ. В норме на эти процессы уходит около 55% АТФ. Естественно, у животного, которое вынуждено тратить так много энергии просто на поддержание гомеостаза, остается меньше ресурсов на то, чтобы реагировать на другие неблагоприятные обстоятельства. Кроме того, морские ежи могли позволить себе тратить так много АТФ на поддержание гомеостаза, только если у них было достаточно пищи. А вот морские ежи, которых не кормили, использовали на белковый синтез и ионный транспорт только 62% АТФ. Делается вывод о том, что именно интенсивность работы белков, занимающихся поддержанием гомеостаза в клетке, модифицируется первой, когда условия меняются в неблагоприятную сторону.

В. В. Стрекопытов

Двух транскрипционных факторов — Pou4f2 и Isl1 — достаточно для специализации ганглиозных клеток сетчатки

Two transcription factors, Pou4f2 and Isl1, are sufficient to specify the retinal ganglion cell fate. Fuguo Wu, Tadeusz J. Kaczynski, Santhosh Sethuramanujam, Renzhong Li, Varsha Jain, Malcolm Slaughter, Xiuqian Mu. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1559–E1568.

Нейральная сетчатка, из-за ее четкой структуры и стереотипного клеточного состава, является отличной системой для решения центрального вопроса в развитии нейронов: как из мультипотентных клеток-предшественников возникает чрезвычайное клеточное разнообразие. Как и другие типы клеток сетчатки, ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) возникают из мультипотентных клеток-предшественников сетчатки (КПС), и их формирование регулируется иерархической ген-регуляторной сетью (ГРС). В такой ГРС три транскрипционных фактора — атональный гомолог 7 (Atoh7), POU-доменинный транскрипционный фактор 2 класса 4 (Pou4f2) и белок-

энхансер 1 гена инсулина (Isl1) — занимают ключевые позиции на двух разных стадиях развития ГКС. Atoh7 является ап-регулятором и требуется КПС, чтобы стать ГКС, в то время как Pou4f2 и Isl1 являются даун-регуляторами и обеспечивают дифференциацию ГКС. Однако генетические и молекулярные основы для специализации ГКС, ключевого шага в развитии ГКС, остаются неясными. Авторы, используя бинарную нокаутную трансгенную систему, показали, как ГКС формируются, выживают на постнатальных этапах, и становятся физиологически функциональными. Авторы полагают, что в ходе развития группа транскрипционных факторов Pou4f2, Isl1 и Atoh7 составляет минимально достаточное регуляторное ядро, которое определяет судьбу ГКС и инициирует дифференциацию ГКС. В данном исследовании впервые определен набор значимых факторов для любого типа клеток сетчатки, что позволяет лучше понимать, как достигается клеточное разнообразие в центральной нервной системе. Кроме того, статья содержит методические рекомендации для получения RGCs *in vitro* для терапевтических целей.

С. В. Зворыкина

Структурная основа повышения вирулентности веретенообразными структурами вирусного происхождения и их кристаллизация *in vivo*

Structural basis for the enhancement of virulence by viral spindles and their *in vivo* crystallization. Elaine Chiu, Marcel Hijnen, Richard D. Bunker, Marion Boudes, Chitra Rajendran, Kaheina Aizel, Vincent Oliéric, Clemens Schulze-Briese, Wataru Mitsuhashi, Vivienne Young, Vernon K. Ward, Max Bergoin, Peter Metcalf, Fasséli Coulibaly. PNAS. 2015. Vol. 112. No13. P. 3973–3978.

Большинство энтомопоксвирусов образуют два типа внутриклеточных кристаллов. Вирус-содержащие сфероиды представляют собой основную инфекционную форму энтомопоксвирусов. В то же время, функция второго типа кристаллов до сих пор не выяснена. Эти кристаллы вирусного белка фузолина, называемые «веретеном» из-за их характерной формы, образуются в эндоплазматическом ретикулуме инфицированных клеток. Белки фузолины с помощью их сигнальной последовательности нацеливаются на мембраны эндоплазматического ретикулума. Зрелые белки имеют молекулярный вес, равный 36–44 кДа. N-концевой домен этих белков представляет собой хитин-связывающий домен, который также обнаруживается в более чем 500 белках бактерий и грибов. Именно хитин-связывающая активность N-концевого домена лежит в основе усиления вирулентности фузолином. Очищенные веретенообразные структуры не обладают инфекционными свойствами, однако значительно усиливают инфекционные свойства энтомопоксвирусов с помощью механизма, включающего разрушение перитрофного матрикса, который представляет собой физический барьер, защищающий эпителий мягкой кишки насекомых от оральных патогенов. Кроме того, было показано, что кристаллы фузолина также усиливают на три порядка ин-

сектицидную активность различных оральных патогенов, таких как бакуловирус и токсин *Bacillus thuringiensis*. Этот эффект привел к их использованию в качестве синергетических добавок к широко используемым инсектицидам, например, в трансгенной экспрессии фузолина в растениях для улучшения эффективности бакуловирусных инсектицидов. В настоящее время инсектициды микробного происхождения рассматриваются в качестве безопасной и высокоспецифичной альтернативы химическим пестицидам для применения в сельском хозяйстве. В то же время, механизмы, с помощью которых белок фузолин образует стабильные кристаллы и усиливают вирулентность, остаются невыясненными. В настоящей работе авторы с помощью рентгеновской микрокристаллографии определили структуру вирусных веретенообразных структур из образованных в условиях *in vivo* кристаллов, выделенных из инфицированных насекомых. Авторы обнаружили, что C-концевая молекулярная «рука» белка фузолина принимает участие в сборке глобулярного домена, который обладает монооксигеназной активностью. Было показано, что трехмерная сеть дисульфидных связей, образованных между димерами фузолина, ковалентно сшивают целый кристаллический матрикс веретенообразных структур и обеспечивают их повышенную прочность. В то же время, при их переваривании новым хозяином удаление молекулярной «руки» приводит к дестабилизации этой сети дисульфидных связей и растворению кристаллов фузолина. Высвободившийся монооксигеназный домен затем может разрушать перитрофный матрикс, который защищает насекомых от оральных инфекций. Механизм действия веретенообразных структур вирусного происхождения, выявленный в настоящей работе, может быть использован при дизайне сильнодействующих кристаллов фузолина для их применения в качестве синергетических добавок к биоинсектицидным препаратам.

И. М. Мохосоев

Яровизация холодом регистрируется в цифровом виде на FLC

Vernalizing cold is registered digitally at FLC. Andrew Angel, Jie Song, Hongchun Yang, Julia I. Questa, Caroline Dean, Martin Howard. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4146–4151.

Фундаментальным свойством многих организмов является способность воспринимать, оценивать и реагировать на сигналы окружающей среды. В некоторых ситуациях генерация соответствующего ответа требует длительного хранения информации. Классическим примером является яровизация, когда растения подвергаются воздействию холода и эпигенетически хранят информацию о сроках этой экспозиции для регулирования срока цветения. У ризуховидки Таля (*Arabidopsis thaliana*) стабильная эпигенетическая память о холоде является «цифровой»: вслед за долгосрочной экспозицией на холоде клетки реагируют автономно по принципу «все или ничего», при этом доля клеток, которые имеют стабильно «молчащий» репрессор локуса цветения FLC

(FLOWERING LOCUS C), возрастает с продолжительностью периода холодового воздействия. Однако, неизвестно, будет ли яровизация холодом зарегистрирована в FLC отдельных клеток «цифровым» способом по принципу «все или ничего» или в непрерывно изменяющейся (аналоговой) манере. С помощью математического моделирования авторы обнаружили, что аналоговая регистрация холодных температур является проблематичной вследствие нарушения аналого-цифрового преобразования в стабильной памяти. Этот недостаток особенно ощутим при ответе на короткий холодный период, но отсутствует, когда низкие температуры регистрируются в цифровом виде на FLC. Это было проверено экспериментально с помощью экспозиции растения в течение коротких периодов холода, прерываемого с еще более короткими периодами тепла. При оценке экспрессии FLC обнаружено, что система реагирует сходным образом как на прерванный, так и на непрерывный процесс охлаждения, подтверждая цифровой механизм интеграции долгосрочных температурных воздействий.

С. В. Зворыкина

АТМ предотвращает образование двунитевых разрывов ДНК за счет согласования репарации одностранных разрывов и прогрессии клеточного цикла

ATM prevents DSB formation by coordinating SSB repair and cell cycle progression. Svetlana V. Khoronenkova, Grigory L. Dianov. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3997–4002.

Молекула ДНК в клетках человека химически нестабильна, что вызывает ее повреждения различной природы. Существует целый механизм, обеспечивающий ответ на повреждение ДНК, который включает в себя процессы обнаружения повреждения ДНК, генерацию сигнала о повреждении и репарацию (починку) молекулы ДНК. Ответ на повреждение ДНК чрезвычайно важен для организма. Генетический материал постоянно копируется для передачи новым клеткам (соответственно, перед репликацией ДНК должна быть отремонтирована). Если поврежденная ДНК была реплицирована, то риск рака и других заболеваний значительно увеличивается (из-за возникновения мутаций). Все это может привести к смерти клетки, а то и целого организма. Система репарации включает в себя ферменты, которые отвечают за то, чтобы поврежденную ДНК каким-либо образом проверить на качество и спасти до того, как она перейдет дочерней клетке. Один из путей – распознавание поврежденных оснований и сигнализация другим ферментам, которые и участвуют в репарации. Среди этих ферментов – киназа АТМ, которая передает сигнал от поврежденной ДНК клеточной системе репарации. Ранее предполагалось, что АТМ распознает исключительно двунитевые разрывы ДНК. Эти разрывы очень опасны, потому что они могут привести к потере генетической информации. Сама

идея функционирования клетки заключается в том, чтобы не допустить образования двунитевых разрывов ДНК. Авторы выяснили, что АТМ активируется и начинает выполнять свою функцию не только в случае двунитевых разрывов, но и в ответ на одностранные разрывы. Эндогенные, внутренние, двунитевые разрывы ДНК в клетках в обычных условиях не возникают в больших количествах. Одностранные разрывы появляются в клетке чрезвычайно часто – по 10–20 тыс. в день. В отличие от них двунитевые разрывы возникают крайне редко – 10–20 штук в день. Это подчеркивает важность сигнализации присутствия неисправленных одностранных разрывов ДНК для системы репарации. В ответ на одностранные разрывы АТМ сама себя активирует и передает сигнал о повреждении. В результате репликация ДНК приостанавливается. Если репарация не произошла своевременно, то образуется двойной разрыв ДНК, что гораздо страшнее, так как повышается риск рака и других заболеваний. Мутация в гене АТМ связана с генетическим заболеванием атаксия-телеангиэктазия (или синдром Луи-Бар) – это редкая передающаяся по наследству болезнь, которая проявляется в основном у детей: они страдают от иммунодефицита, нейродегенерации, предрасположенности к раку и умирают в возрасте 14–15 лет. Кроме того, у таких детей наблюдаются задержки в развитии. Само по себе заболевание редкое и передается по наследству. Заболеваемость этим синдромом разная: в США он проявляется чуть чаще, чем в Европе. В целом, по статистике, регистрируется примерно один случай на 40–100 тыс. рождений, то есть мутация в гене АТМ есть у 1% населения. При этом высока вероятность, что медики диагностируют только небольшой процент заболевания, что и приводит к разнице в цифрах. В дальнейшем авторы хотят понять механизм, активирующий АТМ в ответ на одностранные разрывы.

В. В. Стрекопытов

Подавление репарации по негомологичным концам для эффективной сайт-специфичной вставки генов после мутагенеза на основе TALEN/CRISPR в *Aedes aegypti*

Silencing of end-joining repair for efficient site-specific gene insertion after TALEN/CRISPR mutagenesis in *Aedes aegypti*. Sanjay Basu, Azadeh Aryan, Justin M. Overcash, Gladys Hazitha Samuel, Michelle A. E. Anderson, Timothy J. Dahlem, Kevin M. Myles, Zach N. Adelman. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4038–4043.

Общепринятые стратегии контроля над передаваемыми комарами возбудителями, вызывающими такие заболевания, как малярия, лихорадка денге или чикунгунья, представляют собой использование инсектицидов, вакцин, лекарственных средств, создание условий, непригодных для развития комаров и применение надкратных сеток. Теперь виды борьбы дополнены созданием трансгенных линий комаров с такими фенотипами, как стерильность или устойчивость к тем или иным возбудителям болезней. В последнее время широкое развитие в исследовании модельных организмов получили сайт-специфические нуклеазы, относящиеся к двум семействам: эффекторных нуклеаз, подобных факторам транскрипции (TALEN) и нуклеаз, расщепляющих короткие палиндромные повторы, которые расположены кластерами, с одинаковым межкластерным расстоянием (CRISPR)/Cas9. Сайт-специфическое редактирование генома с такими нуклеазами можно использовать для изменения экспрессии генов у комаров, что впоследствии должно способствовать внедрению и распространению полезных фенотипов в диких популяциях насекомых. На примере вида *Aedes aegypti* было показано, что мутации в домене FokI, который используется в нуклеазах TALEN для образования необходимых гетеродимерных комплексов, су-

щественно понижают долю модифицированных генов. Редактирование с помощью CRISPR/Cas9 генома *Aedes aegypti* также высоко вариабельно, при этом большинство из исследованных направляющих РНК не могут активировать его модифицирование. Для быстрого определения высокоэффективных направляющих РНК был использован анализ экспрессии генов в эмбрионах. Сосредоточив усилия на таких РНК, авторам удалось добиться достаточной степени редактирования генов – 24–90%. Микроинъекции двуцепочечных РНК, направленные на подавление экспрессии *ku70* или *lig4* (кодирующих обязательные субъединицы комплекса репарации для соединения негомологичных концов), повышают уровень рекомбинационной репарации у ранних эмбрионов. Понижение экспрессии *Ku70* одновременно с микроинъекцией сайт-специфических нуклеаз приводит к постоянной частоте вставок генов в 2–3%, что, хотя и примерно равно частоте вставок при использовании транспозонов или рекомбинации с интегразой ФС31, но при этом не несет в себе необходимости начального этапа докинга. Несмотря на то, что мутагенез на основе как TALEN, так и CRISPR/Cas9 был достаточно эффективен, производительность системы CRISPR/Cas9 показала значительно более высокие результаты. Таким образом, в экспериментах с достаточно сложными для манипуляций организмами (например, комарами), предлагается использовать двухступенчатый подход, в соответствии с которым среди направляющих РНК, для экспериментов в клетках зародышевой линии, рекомендуется использовать лишь те, которые показывают самый высокий уровень активности. В комбинации с подавлением экспрессии субъединиц комплекса репарации для соединения негомологичных концов (таких как *Ku70*), данный подход может участвовать в развитии исследований в области биологии комаров, а также в создании трансгенных линий комаров для использования в дикой природе.

А.Э. Ходосевич

Гены семейства Bcl-2, стимулирующие выживаемость, определяют различия в подверженности апоптозу между обыкновенными и плазмациитоидными дендритными клетками

Prosurvival Bcl-2 family members reveal a distinct apoptotic identity between conventional and plasmacytoid dendritic cells. Emma M. Carrington, Jian-Guo Zhang, Robyn M. Sutherland, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4044–4049.

Дендритные клетки – гетерогенная популяция клеток, выполняющих различные функции в иммунных и иммунопатологических процессах. В данном исследовании были изучены молекулярные механизмы выживаемости основных типов дендритных клеток – обыкновенных и плазмациитоидных – и их зависимости от отдельных антиапоптотических белков семейства BCL-2. Методами вестерн-блоттинга и количественной ПЦР в плазмациитоидных клетках была обнаружена усиленная по сравнению с обык-

новенными клетками экспрессия BCL-2. Уровень экспрессии A1 был снижен, MCL-1 и BCL-XL экспрессировались в этих двух субпопуляциях в равной мере. Чрезмерная экспрессия BCL-2 у трансгенных животных привела к увеличению численности плазмациитоидных клеток и лишь незначительно повлияла на численность обыкновенных клеток. ABT-199, специфический ингибитор BCL-2, в концентрации от 10 нМ селективно вызывал гибель более 80% изолированных плазмациитоидных клеток после суток инкубации, что подтверждается результатами экспериментов *in vivo*. Нокаун A1, напротив, значительно снизил численность обыкновенных дендритных клеток, но не повлиял на популяцию плазмациитоидных. Условный нокаут гена MCL-1 привел к резкому уменьшению численности обеих субпопуляций дендритных клеток и нарушениям выработки цитокинов и презентации антигенов. Таким образом, для выживания дендритных клеток этих двух типов требуются различные условия. Молекулярный механизм этого выживания подтверждает антагонизм селективно действующих факторов семейства BCL-2 в борьбе с заболеваниями, связанными с различными типами дендритных клеток.

А. Л. Братцева

Рост и взаимодействие с хозяином сегментированных нитчатых бактерий мыши *in vitro*

Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria *in vitro*. Pamela Schnupf, Valerie Gaboriau-Routhiau, Marine Gros, Robin Friedman, Maryse Moya-Nilges, Giulia Nigro, Nadine Cerf-Bensussan, Philippe J. Sansonetti. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 99–103.

Сегментированные нитчатые бактерии – родственные кластридиям спорообразующие микроорганизмы, заселяющие кишечник млекопитающих, в том числе мышей и, возможно, человека. Они способствуют созреванию лимфоидной ткани кишечника, индуцируя иммунный ответ, опосредованный IgA, сопровождающийся стимуляцией Т-клеток и врожденного иммунитета, их присутствие в микробиоте кишечника защищает мышей от развития диабета I типа при наличии предрасположенности к нему. С другой стороны, при системном воспалении они способствуют более тяжелому течению заболевания в моделях на мышах. При взаимодействии с клетками хозяина сегментированные нитчатые бактерии, аукотрофные по ряду соединений, получают необходимые им вещества. Эти бактерии не выделены в чистую культуру, но в данном исследовании их удалось культивировать совместно с клетками. Накопление бактерий в культуре подтверждалось на четвертый день ПЦР и электронной микроскопией. Клетки мыши линии m1Ccl2/CMТ93 поддерживали рост бактерий, однако более активным был рост бактерий при культивировании с клетками человека ТС7/HeLa. Время удвоения бактерий составляло 5 часов. Более выраженное накопление бактерий наблюдалось при большем количестве клеток в культуре и в присутствии небольших количеств кислорода в атмосфере. Лизированные и убитые клетки не поддерживали роста бактерий.

При культивировании в условиях, когда непосредственный контакт бактерий и клеток затруднен, было установлено, что прямое взаимодействие с клетками стимулирует рост бактерий. Сложный жизненный цикл сегментированных нитчатых бактерий был воспроизведен в культуре. Бактерии образовывали нити, сегментировались и формировали внутриклеточное потомство путем асимметричного деления и поглощения формирующихся клеток материнскими. Более выраженной была дифференцировка при росте в атмосфере содержащей 1–2,5% кислорода, по сравнению с анаэробными условиями. Внутриклеточное потомство, покидая материнские клетки, встраивалось в состав нити. Дочерние клетки, отделенные от материнских и посеянные на клеточную культуру, были способны вновь формировать нити и давать внутриклеточное потомство. При заселении в организм стерильных мышей, как внутриклеточного потомства, так и нитчатых форм в течение пяти дней происходило заселение кишечника. При этом микроорганизмы, выделенные из кала, заселяли подвздошную кишку, а микроорганизмы, культивировавшиеся *in vitro* – слепую кишку. Более выраженная стимуляция иммунной системы наблюдалась при заселении подвздошной кишки, однако полученные из культуры микроорганизмы также вызывали иммунный ответ. Экспрессия генов в клетках m1Ccl2 в присутствии нитчатых сегментированных бактерий отражала процессы, происходящие в организме при взаимодействии с симбиотом: синтез медиаторов воспаления, индукцию врожденного иммунитета, привлечение нейтрофилов, дендритных клеток, моноцитов, В-клеток и Т-клеток. Результаты, полученные на линии ТС7 были менее сходны с наблюдаемыми в организме. Полученная система *in vitro* отражает процессы взаимодействия млекопитающих и симбиотических нитчатых сегментированных бактерий и подходит для их изучения.

А. Н. Ваганова

Участие сообщества в сборке и функционировании внеклеточного матрикса

Community participation in biofilm matrix assembly and function. Kaitlin F. Mitchell, Robert Zarnowski, Hiram Sanchez, Jessica A. Edwards, Emily L. Reinicke, Jeniel E. Nett, Aaron P. Mitchell, David R. Andes. PNAS. 2015. No 13. P. 4092–4097.

Candida albicans — наиболее распространенный возбудитель нозокомиальных грибковых инфекций, формирующий биопленки на имплантируемых медицинских устройствах. Биопленки *C. albicans* продуцируют клеточный матрикс, обеспечивающий адгезию и устойчивость к лекарственным препаратам. Основными полисахаридами матрикса являются α -маннан, β -1,6 глюкан и β -1,3 глюкан. Чтобы оценить вклад каждого из полисахаридов в функционирование матрикса и выяснить, на каком уровне, единичной клетки или сообщества, регулируется их синтез, было проведено исследование формирования биопленок микроорганизмами с нарушениями синтеза этих полисахаридов. Было обнаружено семь генов, отвечающих за синтез маннана, ALG11, MNN9, MNN11, VAN1, MNN4-4, PMR1 и VRG4, и два гена, продукты которых важны для синтеза β -1,6 глюкана, BIG1 и KRE5. При мутации в этих генах штамм не мог формировать полноценный внеклеточный матрикс, что было показано методом электронной микроскопии. Было протестировано влияние веществ, воздействующих на продукцию отдельных компонентов клеточного матрикса, туникамицина, ингибирующего синтез маннана, брэфелдина А, который нарушает поступление в матрикс как маннана, так и β -1,6 глюкана и α -маннозидазы. Во всех случаях изменялось содержание в матриксе всех трех соединений. Для исследования структуры внекле-

точного матрикса была применена просвечивающая электронная микроскопия. Наблюдавшийся у штаммов дикого типа фибриллярный слой маннопротеинов отсутствовал у мутантов, неспособных к синтезу маннана, однако форма клетки и структура клеточной стенки у мутантных штаммов сохранялась за счет компенсаторных механизмов. Присутствие β -1,3 глюкана определяет устойчивость к флуконазолу за счет его секвестрации. Штаммы с нарушением формирования внеклеточного матрикса, даже если они не были напрямую связаны с повреждением синтеза β -1,3 глюкана, теряли устойчивость к флуконазолу, которая восстанавливалась при трансформации штамма соответствующим геном дикого типа. При повреждении внеклеточного матрикса туникамицином, брэфелдином А или α -маннозидазой восприимчивость штамма к противогрибковому агенту также возрастала. Мутанты, не способные к синтезу одного из компонентов матрикса, культивировались совместно по два в различных сочетаниях, или по три. Во всех случаях наблюдалось восстановление структуры внеклеточного матрикса биопленки и устойчивости к противогрибковым препаратам, характерной для штаммов дикого типа. Эффект был воспроизведен *in vivo* при заражении крыс двумя штаммами, у одного из которых был нарушен синтез маннана, а у другого — β -1,6 глюкана. На основании анализа структуры биопленок данной серии экспериментов был сделан вывод о том, что, за исключением некоторых связей между β -1,6 глюканом и β -1,3 глюканом, молекулярные комплексы матрикса биопленок формируются вне клетки. В смешанных биопленках мутантов выработка компонентов внеклеточного матрикса существенно повышена по сравнению с диким типом. Синтез компонентов матрикса активируется при повышении плотности популяции и может рассматриваться как явление, регулируемое чувством кворума.

A. H. Ваганова

Электрическая активность инвертирует влияние Shh на его канонический путь

Inversion of Sonic hedgehog action on its canonical pathway by electrical activity. Yesser H. Belgacem, Laura N. Borodinsky. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4140–4145.

Морфогенные протеины участвуют в формировании и структурировании тканей в период эмбрионального развития. Точное пространственно-временное регулирование сигнальных путей имеет первостепенное значение для нормального развития и физиологии нервной системы. Sonic hedgehog (Shh) — морфогенный протеин, действующий через транскрипционные факторы Gli (glioma-associated). Аномальные уровни Gli-активности могут привести к широкому спектру болезней: от дефектов нервной системы до некоторых форм рака, включая такую разновидность детской опухоли головного мозга, как медуллобластома. Развитие нервной системы сопровождается прогрессивным накоплением электрической активности, растущей с усложнением дифференциации нейронов. Еще до образования синапсов, спонтанная Ca^{2+} -опосредованная электрическая активность принимает участие в процессах развития, таких как пролиферация, миграция, аксональное наведение и спецификация нейротрансмиттеров. На ранних стадиях развития спинного мозга, Shh производит специализацию нервных клеток-предшественников путем канонической передачи сигналов. После образования тканей организма, их клетки постепенно дифференцируются для выполнения специализированных функций созревающих тканей. Сопровождается ли этот переход изменениями в сигнализации морфогена остается неясно. Для оценки транскрипционной активности Gli в процессе развития спинного мозга, учеными был

экспрессирован репортер Gli-люциферазы из эмбрионов гладкой шпорцевой лягушки (*Xenopus laevis*). Установлено, что угнетение активности Gli в развивающемся спинном мозге совпадает с появлением спонтанной Ca^{2+} -опосредованной электрической активности, которая модулируется Shh. Выявленные инверсии влияния Shh на его канонический Gli-зависимый путь обусловлены возникающей электрической активностью в дифференцирующихся нейронах спинного мозга. Shh уменьшает Gli-сигналинг в спинном мозге эмбриона, благодаря электрически активному, опосредованному цАМФ-зависимой протеинкиназой, пути передачи. Результаты исследований показывают, что «шипы» Ca^{2+} , вытягивающиеся благодаря Shh на поверхности нейронов спинного мозга, ингибируют активность Gli. Такое ингибирование происходит на множестве уровней: Shh индуцирует формирование Gli2 и Gli3, а также активирует цАМФ-реактивный компонент, который репрессирует транскрипцию Gli1. Результаты Shh-индуцированной активации CREB-фактора (основного транскрипционного фактора нейронной регуляции экспрессии генов) позволяют прогнозировать участие Shh в нейронных функциях созревающей и взрослой нервной системы. Пространственно-временное регулирование, как предполагается, связано с механизмами, угнетающими регуляцию канонического сигналинга Shh. Регулируемая интеркаляция электрической активности в сигнальном пути Shh открывает возможности для переключения канонической и неканонической роли сигналов в течение нейронального дифференцирования и созревания. Этот механизм может быть использован для выключения пролиферативного действия Shh, тем самым предотвращая формирование опухолей мозга и возникновение дефектов нервной системы.

E. M. Степанова

Нейропептид Y стимулирует аутофагию в гипоталамических нейронах

Neuropeptide Y stimulates autophagy in hypothalamic neurons. Céilia A. Aveleira, Mariana Botelho, Sara Carmo-Silva, Jorge F. Pascoal, Marisa Ferreira-Marques, Clévio Nóbrega, Luísa Cortes, Jorge Valero, Lígia Sousa-Ferreira, Ana R. Álvaro, Magda Santana, Sebastian Kügler, Luís Pereira de Almeida, Cláudia Cavadas. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1642–E1651.

Нарушение аутофагии неразрывно связано с процессом старения организма и вносит значительный вклад в усугубление болезней, связанных с возрастом. Ранее было показано, что гипоталамус является той важной зоной мозга, которая играет большую роль в старении всего организма и влияет на продолжительность жизни. Один из основных нейропептидов гипоталамуса – нейропептид Y (NPY), его уровень понижается с увеличением возраста животных. Известно, что ограничение калорий (CR) в питании за-

медляет старение, частично из-за стимуляции аутофагии, а также повышает уровень NPY в гипоталамусе. Это дает основания предполагать активное участие нейропептида Y в процессе аутофагии. Проведенное исследование было сосредоточено на выяснении роли NPY. Для этого использовались как мыши с повышенной экспрессией нейропептида в соответствующей зоне мозга, так и модели гипоталамических нейронов *in vitro*. Исследования показали, что NPY стимулирует аутофагию в гипоталамусе. В гипоталамических нейронах грызунов нейропептид Y участвует в повышении уровня процесса за счет активации рецепторов Y1 и Y5 белка. Эффект также неразрывно связан с согласованной активацией сигнальных путей PI3K, MEK/ERK и PKA. Таким образом, регуляция уровня нейропептида Y в гипоталамусе может быть рассмотрена как потенциальная стратегия положительного влияния на гипоталамическую недостаточность, связанную с возрастом, а также может использоваться для замедления старения.

А.Э. Ходосевич

Движимый белком STAT3 процесс транскрипции зависит от диметилирования остатка лизина K49 с помощью метилтрансферазы EZH2

STAT3-driven transcription depends upon the dimethylation of K49 by EZH2. Maupali Dasgupta, Josephine Kam Tai Dermawan, Belinda Willard, George R. Stark. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3985–3990.

Сравнительно недавно было показано, что метилтрансферазы и деметилазы, обычно осуществляющие остатки лизина в гистоновых белках, также могут модифицировать некоторые негистоновые белки. Нарушение регуляции этих ферментов приводит к развитию и прогрессированию различных заболеваний, включая рак. По этой причине в последнее время эти ферменты превратились в привлекательные объекты для разработки новых лекарств. Некоторые факторы транскрипции, включая белок p53, NF-κB и STAT3, подвергаются модификации ферментами, которые также участвуют в модификации гистоновых белков. Модификация факторов транскрипции приводит к важным последствиям внутри клетки. Фактор транскрипции STAT3 активируется в 70% всех солидных опухолей и опухолевых клеток кровеносной системы. Показано, что этот онкоген стимулирует процесс пролиферации, выживания, ангиогенеза, инвазии опухолевых клеток и связанные с канцерогенезом воспалительные процессы. Недавно, также было показано, что STAT3 играет важную роль в поддержании раковых стволовых клеток как *in vitro*, так и на мышиных моделях опухолей, что указывает на полное вовлечение этого фактора транскрипции в процесс инициации, прогрессии и поддержания опухолей. Ранее авторы настоящей работы показали, что STAT3 может подвергаться метилированию с помо-

щью метилтрансфераз гистоновых белков. Так было показано, что остаток лизина K140 диметилировался метилтрансферазой гистоновых белков SET9 и подвергался деметилированию белком LSD1, в то время как остаток лизина K180 подвергался триметилированию с помощью EZH2 (enhancer of zeste homolog 2). Кроме того, авторы выявили в STAT3 третий сайт метилирования, а именно, остаток лизина K49, который дважды метилировался с помощью EZH2 в ответ на интерлейкин-6. В настоящей работе авторы исследовали посттрансляционную модификацию остатка лизина K49 в факторе транскрипции STAT3 с помощью метилтрансферазы гистоновых белков, белка EZH2. В результате авторы выявили ранее неизвестный процесс диметилирования остатка лизина K49 в факторе транскрипции STAT3, который является ключевым этапом в регуляции экспрессии многих интерлейкин-6-зависимых генов, катализируемой гистон-модифицирующим ферментом EZH2. Потеря белка EZH2 является событием, приводящим к развитию канцерогенеза при различных лейкемиях, в то время как его повышенная экспрессия является причиной канцерогенеза некоторых солидных опухолей. В связи с тем, что фактор транскрипции STAT3 является одним из основных известных онкогенов и функция белка EZH2 подвергается изменениям во многих случаях канцерогенеза, выявленная авторами функциональная связь между этими двумя белками может быть использована для регулируемой модуляции активности гистон-модифицирующего белка EZH2, направленной на ингибирование онкогенной активности фактора транскрипции STAT3. В целом, полученные авторами результаты могут быть использованы для выявления молекулярной основы, определяющей взаимно противоположную роль белка EZH2, которую он выполняет в жидких и солидных опухолях, а также при идентификации новых молекулярных мишеней для лекарств.

И. М. Мохосеев

Независимая связь меланокортиновых рецепторов и калиевых каналов, опосредованная G-белком, в нейронах гипоталамуса

G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7.1 in hypothalamic neurons. Masoud Ghamari-Langroudi, Gregory J. Digby, Julien A. Sebag, Glenn L. Millhauser, Rafael Palomino, Robert Matthews, Taneisha Gillyard, Brandon L. Panaro, Iain R. Tough, Helen M. Cox, Jerod S. Denton, Roger D. Cone. Nature. 2015. Vol. 520. No 7545. P. 94–98.

Регулируемое высвобождение анорексигенного α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH) и орексигенного агути-связанного пептида (AgRP) из отдельных нейронов дугообразного ядра гипоталамуса на общие мишени в центральной нервной системе играет основополагающую роль в регуляции энергетического гомеостаза. Оба вещества имеют высокое сродство к связыванию с меланокортиновым рецептором 4-го типа (MC4R). Существующие данные показывают, что α -MSH является агонистом рецептора, который запускает G_{α_s} -сигнальный путь (сигнальный путь α -субъединицы G-белка, G-белки – совокупность регуляторных и связывающих гуаниновые нуклеотиды белков, активирующих аденилатциклазу). В то же время, AgRP, также являясь агонистом, вызывает гиперполяризацию нейронов путем избирательного связывания с рецептором, чтобы не допустить его соединение с α -MSH, и блокирует конститутивную активность, опосредованную аминокислотным доменом, принимающим участие в связывании лиганда или миметика. В работе также показано, что у мышей регуляция импульсной активности нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN) веществами α -MSH и AgRP может быть опосредована независимо от G_{α_s} -сигналинга путем соединения лиганда с MC4R, приводящего к закрытию кали-

евых каналов входящего выпрямления (Kir) типа 7.1. Связанный с G-белком сигналинг MC4R обладает β -аррестин-опосредованным снижением чувствительности. Предварительная обработка эмбриональных клеток, экспрессирующих MC4R и Kir7.1, веществом α -MSH привела к уменьшению в этих клетках количественного содержания G-белок-опосредованного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Дополнительные данные *in vivo* подтверждают роль Kir7.1 в регуляции потребления пищи посредством MC4R. Параллельно с потерей орексигенной активности G-белок утрачивает свою способность связывать MC4R с Kir7.1, зато эффективно сдерживает потребление пищи в дозах, эквивалентных аналогам α -MSH, которые также способны проявлять *in vivo* активность по отношению к MC4R. Как показывают данные, MC4R может приводить к деполяризации или гиперполяризации нейронов PVN гипоталамуса в ответ на α -MSH или AgRP соответственно через неизученный ранее независимый сигнальный путь G-белка, включающий в себя регуляцию активности Kir7.1. Таким образом, в то время как Kir7.1-сигналинг, видимо, необходим для деполяризации нейронов PVN, содержащих MC4R, G_{α_s} -сигналинг и повышение цАМФ способны привести к деполяризации или гиперполяризации в зависимости от соответствующих условий. Следовательно, Kir7.1-сигналинг, как полагают авторы, имеет центральное значение для меланокортинопосредованной регуляции энергетического гомеостаза в PVN. Взаимодействие MC4R с Kir7.1 может объяснить необычные аспекты контроля энергетического гомеостаза меланокортиновым сигналингом, включая влияние количества копий генов MC4R и устойчивые воздействия AgRP на прием пищи. В целом, в данной работе авторы стремились выявить механизмы, с помощью которых α -MSH и AgRP контролируют импульсную активность нейронов гипоталамуса, где MC4R регулируют потребление пищи.

H. B. Карпов

Разработка вектора ВПГ для эффективной нетоксичной трансдукции ненейрональных клеток

Herpes simplex viral-vector design for efficient transduction of nonneuronal cells without cytotoxicity. Yoshitaka Miyagawa, Pietro Marino, Gianluca Verlengia, Hiroaki Uchida, William F. Goins, Shinichiro Yokota, David A. Geller, Osamu Yoshida, Joseph Mester, Justus B. Cohen, Joseph C. Glorioso. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1632–E1641.

Генная терапия добилась значительных успехов в исследовании и лечении моногенных дефектов. Однако по-прежнему недостает тонких механизмов клеточно-селективной передачи крупной генетически-полезной нагрузки, способной восстановить или улучшить клеточную функциональность. Например, одним из ограничений векторной передачи вирусных генов лентивирусов, аденоассоциированных и аденовирусов, является их ограниченная упаковочная емкость, чего нельзя сказать о большой двунитевой ДНК вируса простого герпеса (ВПГ), содержащей как основные инфекционные, так и дополнительные участки генома. Нейротропность ВПГ и свойство установления естественной латентности нейронов представляет интерес для широкого применения его в качестве вектора генной терапии. Высокопроизводительные векторы ВПГ обладают высоким исследовательским потенциалом, но ограничены необходимостью сохранять для поддержания транскрипционной активности трансгенов один особенно цитотоксический вирусный продукт – полипептид инфицированной клетки (infected cell polypeptide 0, ICPO). Ученые поставили целью создание такого вектора, который будет способен на длительную персистенцию и протяжную трансгенную экспрессию в неделящихся и ненейрональных клетках, а также не будет токсичен для трансдуцированной клетки и сохранит потенциал репликации виру-

са. Исследователи пришли к мнению, что элементы локусов латентности защищают невирусные промоторы от сайленсинга (снижения или прекращения синтеза целевого белка) в первичных клетках человека при отсутствии какой-либо экспрессии вирусного гена. В ходе работы был идентифицирован мотив (последовательность связывания белка) CTCF кластера 5' с латентным промотором и регуляторным участком трансгенной экспрессии. Полная элиминация токсичности вектора для ненейрональных клеток была достигнута путем сайленсинга предранних генов. Покоящиеся внутриядерные эписомные геномы ослабевают с течением времени в делящихся клетках, но сохраняются в неделящихся. Однако покой, обусловленный глобальным сайленсингом вирусного генома, может быть отменен эктопической экспрессией ICPO. В исследовании применялось рекомбинирование бактериальной искусственной хромосомы ВПГ (bacterial artificial chromosome, BAC). Вектор-опосредованная экспрессия дистрофина *in vitro* в мышечных клетках мышей показала, что удаление участка BAC элиминирует остаточную цитотоксичность. Также была исследована возможность использования локуса латентности для защиты встроенного клеточного промотора от глобального сайленсинга вирусного генома в ненейрональных клетках. Выяснилось, что сохранение транскрипционной активности гетерологичного промотора-репортера в локусе латентно-ассоциированного транскрипта происходит не только в кожных фибробластах человека, а распространяется и на другие ненейрональные первичные клетки человека. С учетом широкого клеточного тропизма ВПГ, предложенная разработка нетоксичного вектора, способна вместить большие трансгенные конструкторы для трансдукции широкого спектра клеток без векторной интеграции. Эти исследования должны занять важную нишу в современном арсенале векторной генной терапии.

E. M. Степанова

Быстрые сенсорно-моторные реакции эхолоцирующих летучих мышей на внезапные изменения во время терминального жужжания и перехвата добычи

Fast sensory-motor reactions in echolocating bats to sudden changes during the final buzz and prey intercept. Cornelia Geberl, Signe Brinklov, Lutz Wiegrebe, Annemarie Surlykke. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4122-4127.

Эхолокация — активно изучаемая способность летучих мышей и зубатых китов ориентироваться в темноте посредством эха, которое отражается от издаваемых ими ультразвуковых сигналов. Непосредственно перед захватом добычи как летучие мыши, так и зубатые киты испускают так называемое «пищевое жужжание» с такой высокой частотой (≥ 180 Гц), что его функциональная значимость до сих пор остается загадкой. В статье исследованы сенсорно-моторные реакции во время жужжания насекомоядной летучей мыши *Myotis daubentonii* на внезапное устранение добычи, подвешенной в воздухе или в воде, перед ожидаемым захватом, во время терминальной стадии преследования. Мыши реагировали на такое устранение постепенным укорочением продолжительности их эхолоцирующего жужжания. Сначала добычу устраняли приблизительно за 100 мс (30 см) до ожидаемого захвата, после чего и в воздухе, и под водой была зарегистрирована полная (неукороченная) «жужжащая» последовательность. Интересно, что поведение по захвату добычи значительно отличалось в воде и воздухе. При очень поздних устранениях добычи (< 20 мс (6 см) до ожидаемого контакта) движения по захвату добычи в воздухе были прекращены: летучие мыши не получали обратную

связь от хвостовых мембранных механорецепторов. В то же время мыши, тралящие под водой, продемонстрировали неизменное поведение, вероятно, потому что их тело в воде находится ниже ног и механорецепторное раздражение имеет место даже в отсутствие добычи. Среднее значение времени поведения захвата в воздухе составило 82 мс (что близко к времени голосовой реакции) и было всегда короче при позднем устранении добычи. Во время тралинга время реакции было больше (178 мс). Таким образом, жужжание и движения захвата не стереотипны, а динамически адаптивны, основаны на сенсорном отклике. Однако если добыча устранена слишком поздно, летучие мыши достигают этого места и испускают полную эхолокационную последовательность. Результаты указывают, что эхолокация контролируется главным образом акустическим откликом, тогда как движения захвата добычи регулируются в соответствии и с акустическим, и с соматосенсорным откликом, предполагая отдельный (но в тоже время координированный) моторный контроль центральной нервной системой обеих поведенческих линий, основанный на мультимодальном восприятии. Эхолокация летучих мышей, особенно в последние миллисекунды преследования (терминальное жужжание), открывает уникальную перспективу для изучения чрезвычайно быстрых процессов принятия решения в ответ на сенсорный отклик и модуляцию посредством внимания у животных в естественной среде обитания. Это превосходная модель для изучения активного восприятия, разрешающая общие умозаключения о моторных реакциях на перцептивный сенсорный отклик. Среднее время акустических и поведенческих реакций (около 80–90 мс) намного дольше реакции на испуг (около 20 мс), но реакции на испуг значимы только для рефлексоподобного поведения, тогда как реакция на устранение добычи вовлекает внимание, обработку информации, принятие решения и сложный поведенческий акт.

Н. В. Карпов

Пониженная фертильность потомков пожилых родителей в природной популяции

Reduced fitness in progeny from old parents in a natural population. Julia Schroeder, Shinichi Nakagawa, Mark Rees, Maria-Elena Mannarelli, Terry Burke. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4021-4025.

Известно, что с возрастом качество гамет снижается. Вопросу о том, какое влияние оказывает возраст родителей на фертильность потомства, было посвящено множество лабораторных исследований, в результате которых было показано, что внешнегенетический трансгенерационный фактор возраста репродукции влияет на динамику развития популяций, их возрастную структуру и среднюю продолжительность жизни. Но еще ни разу эффект негативного влияния возраста родителей на фертильность потомства не удавалось наблюдать в природных популяциях. Авторы в течение 10 лет отсле-

живали структуру островной популяции диких домовых воробьев (*Passer domesticus*). При этом кровь птиц время от времени подвергалась тщательному генетическому анализу. Потомство пожилых родителей ежегодно производило на свет меньше птенцов, чем потомки более молодых птиц. В результате долгосрочного эксперимента перекрестного скрещивания авторы пришли к заключению, что данный эффект связан исключительно с возрастом родителей и не зависит от условий среды обитания. Исследование доказало эпигенетический характер последствий поздней репродукции, отражающихся на потомстве. Взаимосвязь между возрастом родителей и числом детей у их отпрысков прослеживается и в человеческом обществе. Однако в этом случае специалисты традиционно объясняли закономерность тем, что дети, видя пример собственной семьи, не спешат рано заводить своих детей. Теперь же доказано, что возраст родителей и количество детей у их потомков связаны эпигенетическими факторами.

В. В. Стрекопытов

Медицина

Инфламмосомы, содержащие AIM2 и NLRC4, способствуют острым повреждениям мозга совместно с ASC и независимо от NLRP3

AIM2 and NLRC4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury independently of NLRP3. Adam Denes, Graham Coutts, Nikolett Lénárt, Sheena M. Cruickshank, Pablo Pelegrin, Joanne Skinner, Nancy Rothwell, Stuart M. Allan, David Brough. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4050–4055.

Воспаление, способствующее развитию острых цереброваскулярных заболеваний, запускается воспалительным интерлейкином IL-1, активность которого регулируется сложными белковыми комплексами — инфламмосомами. При различных заболеваниях активируются инфламмосомы различного состава, и устройство инфламмосом, действующих при повреждениях головного мозга до сих пор неизвестно. В данном исследовании состав этих инфламмосом был изучен на примере травмы, вызванной закупоркой средней мозговой артерии, у грызунов. Было установлено, что острая ишемия мозга регулируется механизмами с участием белка ASC, но NLRP3-содержащие инфламмосомы — основные сенсоры стерильного воспаления — не участвуют в этой регуляции: патологическое состояние развивалось сходным образом у мышей дикого типа и лишенных NLRP3, но удаление ASC в значительной степени предохраняло животных от неврологических последствий травмы. В отсутствие ASC также были подавлены активация микроглии, привлечение лейкоцитов и активация сосудов, однако число клеток микроглии, экспрессирующих IL-1 α и IL-1 β , у мышей дикого типа, лишенных NLRP3 и лишенных ASC, совпадало. Таким образом, инфламмосомы при этих патологических процессах, вероятно, формируются из других белков, не требующих присутствия микробов, например, AIM2. Известно, что AIM2-содержащие ин-

фламмосомы зависимы от ASC, привлекающего и активирующего каспазу-1. Также получены данные о том, что ASC стимулирует формирование инфламмосом, содержащих NLRC4 — сенсор патогенных бактерий. По сравнению с диким типом, у мышей, лишенных AIM2 и NLRC4, закупорка средней мозговой артерии привела к менее тяжелой травме и в меньшей степени повлияла на поведение. Как и в эксперименте с удалением ASC, этот эффект не зависел от изменений кровоснабжения мозга. При нокауте генов AIM2 и NLRC4 активация микроглии и привлечение лейкоцитов также были подавлены, но уровни выработки интерлейкинов, хемокинового лиганда CXCL1 и фактора некроза опухоли TNF α в печени и селезенке лишь незначительно отличались от уровней дикого типа. Таким образом, нокаут генов AIM2 и NLRC4 повлиял на системный иммунный ответ лишь незначительно. Эти данные позволяют предположить совместное действие ASC, AIM2 и NLRC4 в процессах, запускаемых ишемической травмой. Вероятно, NLRC4 выполняет функцию сенсора DAMP (молекулярных образцов опасности) в головном мозге. Известно, что NLRC4 распознает бактериальные лиганды с помощью корецепторов — NAIP-белков. Так как NAIP-белки напрямую и специфично связываются с белками бактерий, маловероятно, что они связываются и с различными DAMP. Это позволяет предположить существование в организме специфических белковых DAMP, гомологичных бактериальным лигандам NAIP-белков. Также описанные наблюдения могут объясняться тем, что определенные DAMP и клеточный или тканевый стресс активируют посттрансляционные модификации NLRC4, запускающие его активацию. Полученные результаты позволяют рассматривать NLRC4- и AIM2-содержащие инфламмосомы как основных регуляторов воспалительного ответа и перспективные терапевтические мишени при ишемической травме мозга.

А.Л. Братцева

Активация контактной системы плазмы фактором свертывания крови XII у пациентов с болезнью Альцгеймера и мышей с экспериментальной моделью болезни

Activation of the factor XII-driven contact system in Alzheimer's disease patient and mouse model plasma. Daria Zamolodchikov, Zu-Lin Chen, Brooke A. Conti, Thomas Renné, Sidney Strickland. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4068–4073.

Болезнь Альцгеймера (БА) — неизлечимое нейродегенеративное заболевание неясной этиологии, характеризуется накоплением в нейронах мозга β -амилоидного пептида ($A\beta$). К факторам, влияющим на возникновение и развитие БА, относятся периферические воспаления и нейровоспалительные процессы. Авторы проверяли гипотезу, согласно которой при БА циркулирующий $A\beta$ может инициировать воспалительный процесс через систему контактной активации протеолитических систем плазмы крови. Этот каскад на-

чинается с активации фактора XII (FXII) и приводит к расщеплению высокомолекулярного кининогена (ВМК) протеазой калликреином с образованием провоспалительного нонапептида брадикинина. $A\beta$ стимулирует этот процесс *in vitro*; усиленное расщепление ВМК наблюдается в спинномозговой жидкости больных БА. Авторы обнаружили повышение активации FXII, активности калликреина и расщепления ВМК в плазме пациентов с БА по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, повышенная активация контактной системы плазмы выявлена у трансгенных мышей с моделью БА (Tg6799). Эта линия, несущая 5 мутаций в генах, связанных с БА, характеризуется появлением амилоидных бляшек в возрасте 2 месяцев и когнитивными нарушениями в 4-5 месяцев. У мышей дикого типа после интравентрикулярного введения фрагмента $A\beta$ ($A\beta$ 42) наблюдалось дозозависимое повышение активности калликреина. Таким образом, авторы показали, что при БА может происходить активация контактной системы плазмы, вызванная $A\beta$ 42, что предполагает новые механизмы патогенеза, диагностики и терапии БА.

А. А. Тунова

Циклоспорин А селективно подавляет функции устойчивых к глюкокортикоидам Th17-клеток

Glucocorticoid-resistant Th17 cells are selectively attenuated by cyclosporine A. Lauren P. Schewitz-Bowers, Philippa J. P. Lait, David A. Copland, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4080–4085.

На сегодняшний день глюкокортикоиды составляют основу противовоспалительной терапии, однако их применение ограничено побочными действиями, поэтому одна из важнейших задач иммунотерапии — минимизировать их использование. Требуемая доза глюкокортикоидов определяется индивидуальными особенностями системы адаптивного иммунитета, и невосприимчивость к терапии (стероидная резистентность), вероятно, обусловлена активностью Th17-клеток, вырабатывающих интерлейкин IL-17. В данном исследовании методом анализа экспрессии генов был охарактеризован фенотип, связанный со стероидной резистентностью T-клеток. Было показано, что экспрессия генов Th17-клеток как восприимчивых, так и невосприимчивых к терапии больных менее чувствительна к воздействию синтетическим глюкокортикоидом дексаметазоном *in vitro*, чем у клеток, не вырабатывающих IL-17. Для определения роли рецептора глюкокортикоидов в реакции клеток на подобные препараты, методом конфокальной микроскопии и иммунофлуоресцентного окрашивания изучили его локализацию в клетке. Было показано, что этот белок локализуется в цитоплазме, но после обработки дексаметазоном перемещается в ядро, причем в Th17-клетках его миграция не нарушается. При экспрессии функционально неактивной изоформы рецептора Th17-клетки также не проявляли чувствительности к дексаметазону даже в повышенных

дозах. Таким образом, ответ Th17-клеток не зависит от перемещения рецептора глюкокортикоидов и экспрессии его изоформ. Кроме того, как на T-клетках трансгенных мышей *in vitro*, так и на мышках с экспериментальным аутоиммунным увеитом *in vivo* была показана чувствительность Th17-клеток к ингибитору кальциневрина циклоспорину А. Обработка циклоспорином А почти полностью прекратила экспрессию IL-17 *in vivo*, и привела к снижению численности вырабатывающих его клеток на 91%. Кроме того, по данным ПЦР, циклоспорин А снизил уровень экспрессии специфических для Th1- и Th17-клеток транскрипционных факторов — Rorc, Tbx21, и Ahr. Пролиферация Th17-клеток мышей *in vitro* сохранялась при обработке дексаметазоном в дозе, подавляющей пролиферацию вырабатывающих интерферон- γ Th1-клеток, однако подавлялась низкими дозами циклоспорина А, безопасными для Th1-клеток. Это наблюдение было подтверждено на клетках мышей с T-клеточными рецепторами другой специфичности при обработке другим ингибитором кальциневрина, а также на Th17-клетках человека *in vitro*: при воздействии циклоспорина А в течение суток характер экспрессии их генов значительно изменился. Экспрессия 210 из 246 генов, специфичных для Th17-клеток, была подавлена, тогда как в не вырабатывающих IL-17 клетках циклоспорин А повлиял на экспрессию лишь 2% специфичных генов. Описанные наблюдения позволяют предположить, что клиническая эффективность циклоспорина А при заболеваниях, связанных со стероидной резистентностью, объясняется его способностью селективно воздействовать на Th17-клетки. Результаты исследования говорят о перспективности использования препаратов, воздействующих непосредственно на Th17-клетки или на эффекторные T-клетки памяти, для лечения воспаления, связанного со стероидной резистентностью.

А.Л. Братцева

Необходимые компоненты генома *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте при муковисцидозе

Essential genome of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis sputum. Keith H. Turner, Aimee K. Wessel, Gregory C. Palmer, Justine L. Murray, Marvin Whiteley. PNAS. 2015. No 13. P. 4110–4115.

Опportunистический патоген *Pseudomonas aeruginosa* является причиной хронических инфекций легких при муковисцидозе. Он заселяет мокроту в воздухоносных путях и использует ее в качестве источника питательных веществ. Приспособление к такой среде обитания в ходе длительной инфекции приводит к развитию ряда особенностей: аукоотрофности по аминокислотам, потере активных факторов вирулентности и устойчивости к антибиотикам. С помощью высокопроизводительного секвенирования для определения вставок транспозонов и математического моделирования по Монте-Карло, на основании данных по двум штаммам *P. aeruginosa*, были определены гены, принципиальные для заселения этим патогеном легких больных муковисцидозом. Были изучены библиотеки штаммов PAO1 и PA14, включавшие большое количество мутантов с транспозоновыми вставками различной локализации. Отсутствие случаев встраивания транспозона в какую-либо последовательность указывает на ее важность для жизнедеятельности организма. Количество консервативных генов у штамма PAO1 составило 336 из 5606 выявленных, что совпало с результатами математического моделирования. Продукты этих генов участвуют в транскрипции, трансляции, биогенезе рибосом, формировании оболочки клеток, синтезе и репарации ДНК. После культивирования на среде, содержащей мокроту в качестве единственного ис-

точника питательных веществ, было выявлено еще 130 важных для роста микроорганизма в таких условиях генов, участвующих в синтетических процессах. Это говорит о том, что мокрота — не такой богатый питательными веществами субстрат, как обогащенные лабораторные среды. 434 и 5906 генов штамма PA14 были отнесены к важным для жизнедеятельности и еще 122 дополнительных гена требовались для роста на мокроте, причем, только 20 из них не имели ортологов у PAO1. Таким образом, выявленные жизненно важные гены преимущественно содержатся в коровом геноме. Чтобы установить, какие молекулы в мокроте доступны для патогена, была проведена оценка библиотек при росте на среде, обогащенной сукцинатом в качестве единственного источника углерода и энергии, и аналогичной среде, обогащенной мокротой. Установлено, что 46 генов важны именно при росте на мокроте, в том числе гены, связанные с биосинтезом биотина, пуринов, пиримидинов и пантотената. 12 аминокислот, НАД и глутатион доступны для патогена в мокроте, однако биотин, пантотенат и рибофлавин, а также переносчики электронов, флаavin моноуклеотид и флаavin-аденин динуклеотид в этой среде отсутствуют. Искусственная среда, приближенная по составу к мокроте, в целом пригодна для исследований селективного давления условий мокроты на *P. aeruginosa*, хотя ряд соединений в ней менее доступны для бактерий, чем в мокроте. Ингибиторы биосинтетических путей аминокислот и кофакторов могут применяться для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa* при муковисцидозе и травмах. Катаболические ферменты, напротив, нельзя рассматривать в качестве универсальных мишеней, поскольку при инфекции, ассоциированной с муковисцидозом, и раневой инфекции востребованы различные пути катаболизма.

А. Н. Ваганова

Фолликулин-связывающие белки *Fnip1* и *Fnip2* вместе с фолликулином играют ключевую роль в подавлении опухолевого роста при раке почки

Folliculin-interacting proteins *Fnip1* and *Fnip2* play critical roles in kidney tumor suppression in cooperation with *Fln*. Hisashi Hasumi, Masaya Baba, Yukiko Hasumi, Martin Lang, Ying Huang, HyoungBin F. Oh, Masayuki Matsuo, Maria J. Merino, Masahiro Yao, Yusuke Ito, Mitsuko Furuya, Yasuhiro Iribe, Tatsuhiko Kodama, Eileen Southon, Lino Tessarollo, Kunio Nagashima, Diana C. Haines, W. Marston Linehan, Laura S. Schmidt. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1624–E1631.

Нарушение экспрессии фолликулина (FLCN) в зародышевых клетках приводит к наследственному заболеванию, синдрому Бирта-Хогга-Дюба. Его признаками являются образование фолликулярных фибром кожи и кист легкого, он повышает риск развития рака почек. Исследования с мышами, нокаутными по гену *Fln*, позволили выяснить важную роль фолликулина в метаболизме. *Fln* может быть важным связывающим звеном мультимолекулярного сигнального комплекса mTORC1 и митохондриального биогенеза, регулируемого транскрипционным активатором Ppargc1a. Первый фолликулин-связывающий белок FNIP1 был определен при исследовании белок-белковых взаимодействий FLCN, тогда как второй белок — FNIP2, был открыт в результате биоинформатического анализа последовательностей, сходных с последовательностью FNIP1. Фолликулин-связывающие белки 1 и 2 идентичны на 49% и являются партнерами по связыванию FLCN, супрессора опухолевого роста при раке почки. Функции *Fnip1* и *Fnip2* в этом органе неизвестны, тогда как значение экспрессии *Fln* было описано. В данной статье показано, что *Fnip1* и *Fnip2*, вместе с *Fln*, играют ключевую роль

в подавлении опухолевого роста при раке почки. В нокаутных по гену *Fnip2* мышам не наблюдалось изменения фенотипа, тогда как у мышей, дефектных по *Fnip1*, реализовывался фенотип, похожий на таковой нокаутных по гену *Fln* мышей во всех органах, кроме почек. В большинстве органов животных, дефектных по *Fnip1*, количество копий мРНК *Fnip2* было ниже числа копий мРНК *Fnip1*, но при этом сравнимо по количеству с мРНК *Fnip1* в их почках. Так же, как и при ранее показанном подавлении экспрессии *Fln*, одновременная инактивация генов *Fnip1/Fnip2* в почках у мышей приводила к обширному поликистозу. На фоне лишения активности *Fnip1/Fnip2* дополнительное подавление экспрессии *Fln* не вызывало дальнейшего увеличения органа или развития поликистоза. Такой эффект дает повод думать о том, что пути регуляции, затронутые инактивацией *Fln*, *Fnip1* и *Fnip2*, сопряжены. У мышей, нокаутных по гетерозиготному *Fnip1* и гомозиготному *Fnip2* генам, рак почек развивался по достижении возраста 24 месяцев, так же, как и у нокаутных по гетерозиготному *Fln* особей. У последних тоже была повышена активность мультимолекулярных сигнальных комплексов mTORC1/2 и увеличен уровень экспрессии Ppargc1a, что сходно с профилем опухолей, развивающихся при синдроме Бирта-Хогга-Дюба. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что *Fnip1* и *Fnip2* необходимы для поддержания онкосупрессорной деятельности *Fln*, так же как и то, что онкогенез в почках при этом синдроме может быть запущен при нарушении взаимодействия между *Fln*, *Fnip1* и *Fnip2*. Это не только открывает завесу над ролью *Fnip1* и *Fnip2* в опухолеобразовании и показывает важность взаимодействий *Fln/Fnip1/Fnip2* в подавлении развития рака почек, но и помогает определить молекулярных участников FLCN-FNIP путей, которые могут быть использованы как объекты для развития новых методов лечения рака.

А.Э. Ходосевич

Перепрограммирование филадельфийской хромосомы человека превращает В-клетки острой лимфобластической лейкемии в нелейкемические макрофаги

Reprogramming of primary human Philadelphia chromosome-positive B cell acute lymphoblastic leukemia cells into nonleukemic macrophages. James Scott McClellan, Christopher Dove, Andrew J. Gentles, Christine E. Ryan, Ravindra Majeti. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4074–4079.

В работе рассматривается новый способ лечения В-клеточной лимфобластической лейкемии — одного из самых агрессивных видов рака крови. Авторам впервые удалось разработать метод превращения больных клеток-лимфоцитов в иммунные клетки-макрофаги. В норме лимфоциты являются незрелыми белыми кровяными клетками — лимфоцитами. Однако при острой лимфобластической лейкемии (ALL) эти клетки «застревают» в незрелом состоянии и снижают количество в крови красных кровяных телец — эритроцитов, что и приводит к лейкемии. Острая лимфобластическая лейкемия обычно развивается у детей в возрасте от 2 до 5 лет и в 20% случа-

ев в течение пяти лет приводит к летальному исходу. Открытие было сделано при тестовом выращивании культуры клеток В-ALL в лабораторных чашках Петри. Было замечено, что большие лимфоциты в культуре иногда изменяют свою форму и размер, становясь похожими на клетки иммунной системы — макрофаги (Т-клетки), которые как раз и отвечают в нашем организме за уничтожение больных клеток, включая раковые. Используя наработки, ранее полученные в экспериментах с клетками мышей, ученые научились управлять процессом такой трансформации. Для этого в среду, в которой содержатся В-ALL, добавляли специальные белки, которые «переключали» работу генов. Оказалось, что полученные таким образом макрофаги борются с большими лимфоцитами с удвоенной силой. Поскольку они сами возникли из раковых клеток, они разделяют с ними общие химические сигналы, что позволяет макрофагам легко идентифицировать раковые клетки и делает иммунную атаку эффективнее. В данном случае трансформировать удалось В-клетки лимфобластической лейкемии (В-ALL), ответственные за 85% всех случаев ALL. Авторы надеются, что дальнейшие исследования и успешные клинические испытания приведут к внедрению этого метода в терапию этого опасного заболевания.

В. В. Стрекопытов

Нейронауки и психология

Наблюдение за неожиданным проявлением характеристик предметов улучшает процесс обучения и познания у младенцев

Observing the unexpected enhances infants' learning and exploration. Aimee E. Stahl, Lisa Feigenson. Science. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 91–94.

Достижение человеком выдающихся результатов было бы невозможным без приобретения знаний. До сих пор остается не ясным вопрос относительно избирательности этого процесса: как определить чему и когда обучаться в перегруженной информацией среде? В то же время, некоторые аспекты мира знакомы индивиду еще до начала познания. Такие представления о свойствах предметов, иногда именуемые «ключевыми знаниями», можно наблюдать у детей с момента рождения вне зависимости от культурной среды. Обнаружение несоответствия характеристик объекта ожидания может благоприятно влиять на процесс обучения. Этот вопрос рассматривался авторами исследования в ходе 4 экспериментов. В 1-м эксперименте новорожденным, в возрасте 11 мес., были показаны эпизоды, содержащие в себе информацию, которая совпадает или противоречит знаниям о твердости объекта или пространственно-временной непрерывности (два основных физических принципа, к которым у младенцев была выявлена чувствительность). После демонстрации вышеупомянутых явлений, детям предлагали для изучения новые характеристики этих предметов — их звуковые особенности. Было обнаружено, что младенцы в большей степени склонны обучаться новому звуку, связанному с объектом, который ранее не оправдал их ожиданий, по сравнению с

объектом, показавшим предсказуемые свойства. Вторым экспериментом послужил доказательством достоверности результатов поведения детей в 1-м эксперименте, отражающих успешное изучение характеристик предмета с отклонением от ключевых знаний, а не просто повышенное зрительное предпочтение подобной вещи. Отмечено, что улучшение процесса познания происходит только при наблюдении за предметом, который не соответствует ожиданиям о нем. Обучения при показе новых для восприятия объектов, не нарушающих каких-либо представлений, выявлено не было. В последнем эксперименте подтвердилось, что новорожденные имеют большую склонность изучать вещи с отклоняющимися от имеющихся знаний особенностями. Причем они делают это в соответствии с видом отклонения. Так, они бьют объекты, которые не оправдали ожиданий относительно их твердости, и бросают вещи со свойствами, не совпавшими с их представлениями об опоре (не падают даже без видимой поддержки). Подобного разделения в действиях не обнаружено для предметов, не противоречащих знаниям детей. Данные, полученные в работе, свидетельствуют о том, что при наблюдении за объектом, выходящим за рамки ключевых знаний, младенцы лучше усваивают новую информацию о предмете, познают его и проверяют релевантные предположения об объекте в зависимости от его проявления. Отклонение от существующих ожиданий способствует повышению уровня обучения, а следовательно, ранние знания и раннее обучение взаимно усиливают друг друга. Ключевые представления об аспектах окружающего мира являются не столько вариантом его постижения, сколько основным элементом в развитии познавательной деятельности.

С. А. Завалишина

Нейронные модели генерации нервных импульсов в спокойном и активном состоянии прогнозируют энергетический обмен в коре головного мозга

Cortical network models of impulse firing in the resting and active states predict cortical energetics. Maxwell R. Bennett, Les Farnell, William G. Gibson, Jim Lagopoulos. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4134–4139.

Измерения скорости окисления глюкозы в коре головного мозга (CMRglc(ox)) представили ряд интересных, а в некоторых случаях удивительных, наблюдений количественной оценки коркового метаболизма, связанного с определенными физиологическими состояниями. Одним из них является снижение CMRglc(ox) во время анестезии и фазы медленного сна (NREM), другим — обратная связь между CMRglc(ox) в состоянии покоя и временным последующим входом от таламуса. Недавнее установление количественной взаимосвязи между синаптической активностью и активностью потенциала действия с одной стороны и CMRglc(ox) с другой позволяет моделям нейронных сетей подобной активности исследовать возможные механистические объяснения этих явлений. Авторы статьи провели такие исследования, используя корковые модели, состоящие из сетей модулей с возбуждающими и тормозными нейронами, каждый из которых получает возбуждающие входы от внешней сети в дополнение к межмодульным связям. Модули могут быть рассмотрены как участвующие области коры мозга — входы от внешней сети, возникающие от таламуса, а межмодульные связи — длинные ассоциативные волокна. Модель показывает, что частота импульсов в различных модулях может отличаться друг от друга меньше, чем на 10%, что согласуется

с относительно равномерной CMRglc(ox), наблюдаемой в различных регионах коры. Модель также показывает, что если корреляции средней скорости распространения импульсов между различными модулями уменьшаются, есть сопутствующее снижение в средней частоте импульсов, согласующееся с наблюдаемым падением CMRglc(ox) в фазу медленного сна и при анестезии. Учитывая, что во время сна многие корреляции теряются, указывая на ослабление функциональных ассоциативных связей, которое, как полагают некоторые ученые, происходит из-за потери эффективных ассоциативных связей, значительного снижения импульсной активности в отдельных модулях, сопровождаемого уменьшением CMRglc(ox), не происходит. Это наблюдается при общем падении CMRglc(ox) в фазе медленного сна по сравнению с бодрствованием (36%) с различиями в отдельных частях мозга (31–38%). Общее падение импульсной активности на 38% было отмечено для нейронной сети пассивного режима (DMN), варьирующей между модулями от 24 до 52%, когда корреляции между медиальной префронтальной корой и корой задней части поясной извилины и нижней теменной долькой были сведены к нулю. Во время спокойного бодрствования транскраниальная магнитная стимуляция премоторной области приводит к первоначальной электрической ответной реакции с последующей последовательностью волн, распространяющихся в другие зоны коры, с которыми премоторная область имеет длинные ассоциативные связи. Модель также объясняет, что временный таламический вход в сенсорную кору усиливает ответные реакции с амплитудами, обратно зависимыми от частоты в состоянии покоя, а, следовательно, и от CMRglc(ox) в состоянии покоя. Это происходит по причине короткого временного периода повышенной генерации импульсов в том или ином модуле.

Н. В. Карпов

Региональное инактивирование вентральной префронтальной коры приматов выявляет два отдельных механизма, лежащих в основе отрицательного смещения в процессе принятия решений

Regional inactivations of primate ventral prefrontal cortex reveal two distinct mechanisms underlying negative bias in decision making. Hannah F. Clarke, Nicole K. Horst, Angela C. Roberts. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4176–4181.

Предчувствие и соответствующая интерпретация потенциальной угрозы играет решающую роль в оценке окружающей обстановки и, как следствие, — выживании. Однако страх негативных последствий отрицательно сказывается на принятии решений при тревожных расстройствах. Например, переоценка угрозы и гиперчувствительность к негативной эмоциональной информации нецелесообразно влияет на решения о «затратах-выгодах», принимаемые людьми в тревожном состоянии и депрессии. Эта гиперчувствительность, как полагают, связана с нарушением регуляции в префронтальной коре. Учитывая частоту стрессовых воздействий в течение жизни и, соответственно, экономические потери от тревожности и депрессии, важно понимание физиологических процессов влияния эмоций на принятие решений. Хотя нейровизуализационные исследования пациентов с тревожными расстройствами обнаруживают дисрегуляцию в лобных долях мозга, включая области орбитофронтальной и вентролатеральной префронтальной коры, причинная связь этого нарушения неизвестна. С целью исследования этой проблемы, была разработана экспериментальная ситуация для обезьян, моделирующая конфликт «приближение-избегание», с использова-

нием анатомически-специфичных интрацеребральных инъекций и анксиолитического медикаментозного воздействия. На мартозетках (*Callithrix jacchus*) изучался эффект ГАМК-ергической инактивации отделов префронтальной коры. Осуществляя выбор на экране компьютера, обезьяны получали положительный (банановый коктейль Nestlé) или отрицательный стимул (громкий звук сирены). У здорового животного вентролатеральная префронтальная область обеспечивает вертикальный контроль внимания, позволяя взвешивать вероятность награды и наказания. Однако при ее инактивировании реакция на наказание становится ярче, преувеличивая отрицательный результат, т.е. животное концентрируется на наказании в ущерб вознаграждению. Эффект инактивации вентролатеральной префронтальной коры незамедлительно проявлялся в уклонении от наказания, в то время как реакция на инактивацию орбитофронтальной коры была заторможена. Предполагается, что негативное смещение является результатом дефицита контроля внимания и упреждения наказания. Дифференциация нейронных механизмов, лежащих в основе интерпретации наказания, важна для понимания природы аффективных и тревожных расстройств. Эксперименты показали, что инактивация передней орбитофронтальной или вентролатеральной префронтальной коры увеличивает отрицательное смещение в процессе принятия решений, что осуществляется двумя различными когнитивными механизмами — повышением неопределенности и расстройством внимания, соответственно. Это является первым прямым доказательством того, что нарушение регуляции нейрокогнитивных механизмов в префронтальной коре может лежать в основе смешанной этиологии тревожных расстройств. Такой поворот событий открывает путь для более точной диагностики и индивидуально ориентированных терапевтических подходов.

Е. М. Степанова

Вокальное обучение у социальных млекопитающих: Эксперименты на летучих мышах с изоляцией и проигрыванием звуков

Vocal learning in a social mammal: Demonstrated by isolation and playback experiments in bats. Yosef Prat, Mor Taub, Yossi Yovel. Science Adv. 2015;1:e1500019. 27 March 2015.

Освоение языка ребенком происходит спонтанно, благодаря способности корректировать собственную вокализацию на основе слуховой информации. Эта способность называется вокальным обучением (ВО), и, кроме человека, встречается очень редко, преимущественно у птиц. Механизмы ВО у птиц подробно изучены, но отсутствие адекватной модели затрудняет возможность исследовать на млекопитающих происхождение и эволюцию языка у человека. Авторы разработали такую экспериментальную модель на летучих мышах *Rousettus aegyptiacus* (египетская летучая собака). Этот вид живет колониями из тысяч особей, причем в их взаимодействиях вокальный компонент является основным. Вокализация строится из последовательностей коротких криков, составляющих богатый акустический репертуар. Авторы предположили, что для формирования этого репертуара в онтогенезе детенышам необходимо слышать вокализацию взрослых конспецификов, т.е. что вокализация формируется в результате ВО. В этом случае у детенышей, выращенных в изоляции от акустических сигналов, не сможет сформироваться нормальная взрослая вокализация. Для проверки этой гипотезы авторы выращивали детенышей в акустически изолированных камерах, так что каждый контактировал только с матерью, которая, в отсутствие конспецификов, также не вокализовала. В возрасте 80 дней детенышей отделяли от матерей и помещали всю группу в от-

дельную камеру. В качестве контроля использовали детенышей, которые содержались в общей камере вместе с матерями и взрослым самцом. В обеих группах детеныши начиная с 1 дня издавали врожденные базовые звуки — «изоляционные крики». К возрасту 100 дней в репертуаре контрольных животных уже преобладали звуки, похожие на взрослую вокализацию. У изолированных детенышей также появлялись сегменты «взрослой» вокализации, причем еще до объединения в группу, что свидетельствует о частичной врожденности этого процесса. Однако начиная с 3 месяцев вокализация у этой группы начинала заметно отличаться от нормальной, в особенности по значению основной частоты, которая у изолированных животных была достоверно повышена. Кроме того, в отличие от контрольной группы, у изолированных животных вокализация оставалась высоко вариабельной. Они были способны продуцировать «взрослые» звуки, но у них, по-видимому, отсутствует дискриминационный механизм, закрепляющий правильную вокализацию. В возрасте 5 месяцев группы были перемешаны, и через 1 месяц различия между ними нивелировались. Способность выросших в изоляции животных обучаться нормальной вокализации указывает на отсутствие критического периода для вокального обучения, характерного для певчих птиц и человека. Другой группе изолированных детенышей авторы постоянно проигрывали запись взрослой вокализации. Основная частота вокализации таких детенышей не отличалась от контроля, что указывает на необходимость и достаточность акустической стимуляции для формирования нормальной вокальной репертуара. Как и у человека, ВО у летучих мышей происходит в процессе повседневного социального взаимодействия. Описанное авторами ВО у социальных млекопитающих может служить экспериментальной моделью освоения языка человеком.

А. А. Тиунова

Нравственными решениями можно управлять, отслеживая направление взгляда

Biasing moral decisions by exploiting the dynamics of eye gaze. Philip Pärnamets, Petter Johansson, Lars Hall, Christian Balkenius, Michael J. Spivey, Daniel C. Richardson. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4170–4175.

Люди часто думают, что их моральный выбор в конкретной ситуации задается абсолютно стабильными предпочтениями и установками, которые существуют в их сердцах и умах. Авторы исследования предположили, что многие моральные решения принимаются человеком, что называется, на лету, и являются продуктом того, как люди воспринимают и взаимодействуют со средой в текущий момент времени. На сегодняшний день одним из непознанных и потому интересных направлений является невербальное общение, а также возможность управления с его помощью волей людей. Положение глаз человека и его текущие мысли во многом определяют то, какой моральный выбор он готовится принять, размышляя о ситуации. Авторы провели эксперимент, который продемонстрировал, что по движению глаз человека можно определить, какой моральный выбор он готовится сделать. По их мнению, это можно использовать для манипуляций мнением и предсказания того, как человек поведет себя в будущем, а также в качестве базы для детектора лжи. В ходе психологического опыта добровольцам было предложено оценить моральную сторону того или иного поступка, историю которого им рассказывали через наушники. Дальнейшее поведение участников – движения их головы, глаз и рук – отслеживалось с помощью камер. Во время рассказа на дисплее монитора, перед которым сидели участники,

появлялись две фразы, противоположные друг другу по смыслу и моральному содержанию: например, «убийства иногда оправданы» и «убийства ничем нельзя оправдать». В этот момент камеры начинали неотрывно следить за положением глаз человека и отслеживать, задерживали ли они свой взгляд на одном из этих двух выражений. Когда респондент задерживал свой взгляд на одной из них достаточно долго, что улавливалось техникой, компьютер подавал сигнал и просил добровольца немедленно сделать свой выбор, несмотря на то, что изначально давалось время на раздумья. Как объясняют авторы, таким образом они пытались понять, влияет ли то, на что мы смотрим и о чем мы думаем, на наши моральные установки и выборы. Выяснилось, что наши моральные установки оказались необычайно подвержены тому, на что мы смотрим в момент принятия сложного решения. Так, участники делали выбор в пользу того варианта, на который они смотрели в 58% случаев. Кроме того, выяснилось, что если человек сомневается в ответе, его глаза постоянно поворачиваются направо. Другими словами, ученым удалось манипулировать мнением людей, заставляя их делать выбор в тот момент, когда те смотрели на «нужную» фразу. Не всегда решения принимаются взвешенно и обдумываются заранее, отмечают психологи. Часто моральный выбор совершается спонтанно и зависит от окружающей обстановки. На выбор человека влияет и то, на что он в данный момент смотрит. Повлиять на выбор другого человека можно, если заставить его смотреть на что-то, что подтолкнет его к «нужному» решению. Одним из наиболее подходящих приспособлений для этого являются мобильные устройства, в большинстве своем обладающие встроенными камерами.

В. В. Стрекопытов

Расширение рецептивных полей «клеток места» после локальной инактивации медиальной энторинальной коры согласуется с потерей компонентов Фурье и снижением усиления «интеграции пути»

Place field expansion after focal MEC inactivations is consistent with loss of Fourier components and path integrator gain reduction. Jake Ormond, Bruce L. McNaughton. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4116–4121.

В 1971 г. Джон О'Киф показал, что когда крыса исследует новую среду, клетки в ее гиппокампе, получившие название «клетки места» (place cells), настраиваются относительно физического местоположения животного. В дальнейших исследованиях была обнаружена физиологическая основа координатной системы, используемой мозгом при кодировании пространства: «клетки решетки» (grid cells) энторинальной коры – нейроны, разрядная активность которых увеличивается каждый раз, когда голова животного попадает в определенные точки, являющиеся узлами координатной сетки когнитивной карты исследуемого пространства. «Клетки решетки» демонстрируют ряд особенностей: они различаются между собой по положению решетки относительно границ пространства, метрическим размерам ячеек решетки (расстояние между точками-узлами) и углу поворота решетки относительно других решеток и границ пространства. Постоянное обновление информации о положении животного в пространстве происходит путем интеграции данных об угловой или линейной скорости движения головы с помощью вестибулярных, проприоцептивных и визуальных сигналов. Этот процесс получил название «интеграция пути» (path integration). Рецептивные поля как гиппокампальных «клеток места», так и «клеток решетки» медиальной энторинальной

коры (МЕС) увеличивают свой масштаб вдоль дорсовентральной оси. Поскольку связи между медиальной энторинальной корой и гиппокампом организованы топографически и разнонаправлены, существует гипотеза, что плейс-поля генерируются с помощью Фурье-преобразований при суммировании входов в диапазоне пространственных масштабов, и, таким образом, входы «клеток решетки» могут нести ответственность за генерацию дискретных плейс-полей вдоль оси гиппокампа. Если эта гипотеза верна, то инактивация дорсальной МЕС должна приводить к расширению рецептивного поля, тогда как инактивация вентральной МЭС должна вызывать его сжатие. В данном исследовании в экспериментах на крысах проводили инфузию мусцимола через калюли, имплантированные на разных участках вдоль дорсовентральной оси МЭС, во время записи нейронной активности из зон CA3 и CA1 в дорсальной части гиппокампа, что позволяло отслеживать свойства плейс-полей непосредственно перед временной инактивацией и после нее. Показано, что инактивация дорсальной МЕС вызывает расширение рецептивного поля, однако когда инактивация была сделана более вентрально, эффект уменьшился, но не перешел на сжатие. Расширение сопровождалось пропорциональным уменьшением мощности тета-ритма (характерной для гиппокампа частоты), углов фазы прецессии этого ритма и частоты клеточных разрядов. Полученные данные отклоняются от предсказанных в гипотезе, однако авторы предполагают, что, скорее всего, это явилось результатом сочетания предсказанных эффектов и ослабления сигналов в МЭС, вызванного мусцимолом. По мнению авторов, эти результаты в наибольшей степени согласуются с предсказанной потерей отдельных Фурье-компонентов в сочетании со снижением усиления «интеграции пути», что повышает в целом масштаб рецептивного поля и маскирует его сокращение, ожидаемое от инактивации вентральной МЕС.

С. В. Зворыкина

Стволовые нервные клетки и клетки-предшественники во взрослом гиппокампе регулируют нейрогенную нишу выделением ростового фактора VEGF

Adult hippocampal neural stem and progenitor cells regulate the neurogenic niche by secreting VEGF. Elizabeth D. Kirby, Akela A. Kuwahara, Reanna L. Messer, Tony Wyss-Coray. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 4128–4133.

В гиппокампе взрослого мозга млекопитающих существует 2 главных нейрогенных ниши: субвентрикулярная зона (SVZ) и субгранулярная зона (SGZ) гиппокампа. В этих зонах происходит пролиферация нервных стволовых клеток и клеток-предшественников, или прогениторных (НСПК), дающих начало новым нейронам на протяжении всей жизни организма. Нейроны, образовавшиеся в SVZ и SGZ, мигрируют и встраиваются в существующие сети обонятельной луковицы и зубчатой извилины соответственно, и играют важную роль в некоторых формах памяти. Считается, что именно в этом состоит главная функция взрослого нейрогенеза. В то же время, недавние исследования показали, что недифференцированные эмбриональные стволовые клетки, трансплантированные в поврежденный мозг, секретируют ростовые факторы и этим способствуют его восстановлению. Неонатальные гиппокампальные клетки-предшественники секретируют большое количество фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Во взрослом мозге VEGF функционирует как мощный ангиогенный и нейрогенный фактор, секретируемый разными клеточными источниками, в первую очередь зрелыми астроцитами и нейронами. Авторы исследовали вклад НСПК взрослого гиппокампа в продукцию VEGF и роль этого фактора в поддержании нейрогенной ниши. Значительное количество клеток

SGZ экспрессировали VEGF *in vivo*. НСПК взрослого гиппокампа синтезировали и секретируют VEGF также *in vitro*. Для того, чтобы исследовать вклад НСПК в общую продукцию VEGF в гиппокампе, авторы создали нокаутную линию мышей, у которых можно обратимо блокировать экспрессию VEGF в НСПК, не нарушая при этом продукцию этого фактора другими клетками. Несмотря на очень небольшую долю НСПК от всех клеток гиппокампа, продукция VEGF у нокаутных животных при блокаде экспрессии в НСПК снижалась в среднем на 30%, что указывает на неожиданно важную роль этих клеток в секреции VEGF. Известно, что введение экзогенного VEGF регулирует нейрогенез во взрослом гиппокампе, стимулируя пролиферацию НСПК. Авторы проверили, регулирует ли VEGF, секретируемый НСПК, их собственную пролиферацию. Для этого у нокаутных мышей блокировали экспрессию VEGF в НСПК и оценивали количество пролиферирующих клеток через 4, 21 и 60 дней после этого. Количество НСПК было повышено через 4 и 21 день, но снижено через 60 дней по сравнению с контролем. По мнению авторов, такая динамика отражает ускорение дифференциации и деления стволовых клеток (4 день), следующее за ней увеличение пролиферативной популяции в целом (21 день) и, наконец, коллапс пролиферации вследствие истощения популяции стволовых клеток (60 день). Эти данные показывают, что VEGF, продуцируемый в НСПК, необходим в частности для регуляции их собственной пролиферации. При этом VEGF действует непосредственно на НСПК, связываясь с рецептором VEGFR2, который экспрессируется в стволовых клетках и незрелых нейронах. Таким образом, секретируемый НСПК фактор VEGF необходим для поддержания нейрогенной ниши и регуляции взрослого нейрогенеза, что открывает новую функциональную роль НСПК взрослого мозга как секреторных клеток.

А. А. Тунова

Фасилитация угашения страха новизной зависит от действия дофамина на D1-подтип дофаминовых рецепторов в гиппокампе

Facilitation of fear extinction by novelty depends on dopamine acting on D1-subtype dopamine receptors in hippocampus. Jefferson Menezes, Niéga Alves, Sidnei Borges, Rafael Roehrs, Jociane de Carvalho Myskiw, Cristiane Regina Guerino Furini, Ivan Izquierdo, Pâmela B. Mello-Carpes. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. E1652–E1658.

Взаимное влияние двух параллельно протекающих в мозге процессов обучения объясняется теорией синаптических ярлыков, выдвинутой Фраем и Моррисом (Freu, Morris, 1997). В частности, известно, что попадание в незнакомую обстановку («новизна») влияет на формирование и угашение страха в моделях обучения грызунов. Так, помещение в новую обстановку во время ограниченного временного окна до или после сеанса облегчает угашение условно-рефлекторного страха (фасилитация угашения). Авторы проверяли универсальность этого механизма, исследуя влияние новизны на угашение другой формы обучения – пассивного избегания (inhibitory avoidance, IA). Известно, что исследование новой среды и обучение новой задаче у грызунов сопровождается усилением электрической активности дофаминэргических нейронов вентральной области покрышки, высвобождением дофамина в гиппокампе и транскрипцией гена Arc. Авторы исследовали роль синтеза белка в гиппокампе и рецепторов дофамина на фасилитацию угашения страха новизной. В первый день крысу помещали на приподнятую платформу в камере с электродным полом. Как только крыса спускалась на пол, она получала удар током (обучение IA). Во второй день крысу снова помещали на платформу, и после того, как она спускалась, позволяли обследовать камеру в течение

300 сек, без нанесения удара током (угашение). Сеансы угашения повторялись трижды с 90-мин интервалами, и через 24 ч после них животных тестировали. Для исследования влияния новизны на угашение крыс помещали в незнакомую обстановку на 5 мин за 30 мин до первого сеанса угашения. Авторы показали, что эта процедура облегчала формирование угашения: латентные периоды спуска с платформы у крыс группы «новизны» были достоверно ниже, чем у контрольных во всех сеансах угашения и при тестировании. Введение в гиппокамп ингибитора синтеза белка анизомицина (160 мкг) сразу после помещения крыс в новую обстановку не нарушало эффекта новизны в сеансах угашения, но при тестировании латентный период у этой группы был повышен, что показывает необходимость синтеза белка в гиппокампе для фасилитации угашения новизной. Авторы обнаружили повышение уровня дофамина в гиппокампе крыс после помещения на 5 мин в новую обстановку. Для исследования участия в этом процессе рецепторов дофамина авторы вводили в гиппокамп антагонисты рецепторов разных семейств. Фасилитация нарушалась блокатором семейства D1 (SCH23390), которое включает D1 рецепторы, модулирующие активность протеинкиназы А (PKA), и D5 рецепторы, регулирующие активность протеинкиназы С (PKC). Введение в гиппокамп ингибитора PKA (Rp-cAMP) или ингибитора PKC (Gö6976) показало, что эффект фасилитации угашения новизной обеспечивают D1 рецепторы. Таким образом, авторы показали, что 5-минутное помещение крыс в новую обстановку повышает уровень дофамина в гиппокампе и облегчает угашение страха после обучения пассивному избеганию. Этот процесс зависит от синтеза белка и активности D1 рецепторов в гиппокампе. Полученные результаты подтверждают универсальность эффекта новизны, основанного, по-видимому, на механизме синаптических ярлыков.

А. А. Тунова

Продемонстрированное с помощью кальциевого имиджинга изменение нейронной активности и реактивности в зависимости от цикла сон-бодрствование у плодовой мушки

Sleep- and wake-dependent changes in neuronal activity and reactivity demonstrated in fly neurons using in vivo calcium imaging. Daniel Bushey, Giulio Tononi, Chiara Cirelli. PNAS. Early Edition. 2015. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1419603112

Сон у плодовых мух *Drosophila* по многим параметрам напоминает сон у млекопитающих. Как у мух, так и у млекопитающих сон отличается от состояния простого отдыха (спокойного бодрствования) повышенным порогом возбуждения, т.е. сниженной способностью отвечать на внешнюю стимуляцию. Так же, как и у млекопитающих, средняя активность нейронов у мух во время бодрствования является более высокой по сравнению с состоянием сна. Однако остается неизвестным, изменяется ли в зависимости от цикла сон-бодрствование спонтанная и вызванная активность отдельных нейронов у мух так же, как и у млекопитающих. В данной работе у плодовых мух изучали активность клеток Кеньона грибовидных тел при помощи кальциевого имиджинга. Кальциевый имиджинг осуществлялся посредством генетически кодируемого кальциевого сенсора GCaMP5 в клетках Кеньона. Известно, что грибовидные тела вовлечены в обонятельное обучение, а также участвуют в регуляции сна. Изменения активности клеток данной структуры изучали в ответ на обонятельную стимуляцию во время периодов сна, бодрствования, а также после коротких и длинных периодов депривации сна. Состояние сна определялось как период неподвижности

длительностью более пяти минут, характеризующийся снижением поведенческой реакции на стимуляцию. Мухи закреплялись между двухфотонным микроскопом (для регистрации кальциевых сигналов в нейронах) и инфракрасным цифровым микроскопом (для регистрации поведения самих мух). Было обнаружено, что уровни свободного кальция в клетках Кеньона снижаются, когда мухи засыпают, и увеличиваются, когда мухи переходят в состояние бодрствования. Более того, кальциевые токи в этих клетках в ответ на два различных обонятельных стимула оказываются достоверно больше у бодрствующих мух, чем у спящих. Активность клеток Кеньона, как оказалось, также зависит от истории цикла сон-бодрствование: у бодрствующих мух больше клеток демонстрируют спонтанную активность и активность, вызванную обонятельной стимуляцией, если в течение последних нескольких часов (от пяти до восьми) до проведения кальциевого имиджинга мухи находились в состоянии бодрствования по сравнению с ситуацией, когда они находились в состоянии сна. И наоборот, длительные периоды без сна (более 29 часов) приводили к снижению как спонтанной, так и вызванной активности нейронов. При этом также снижалась способность нейронов стабильно отвечать на одни и те же повторяющиеся обонятельные стимулы. Такое снижение активности, возможно, лежит в основе некоторых негативных эффектов депривации сна, оказываемых на когнитивные процессы, а также в основе явления «локального сна» (отсутствие активности у некоторых нейронов) в периоды бодрствования, описанного для крыс. Таким образом, в данной работе при помощи кальциевого имиджинга были получены новые данные о сходстве между сном млекопитающих и сном у мух. Все это открывает новые возможности изучения на мухах молекулярных механизмов, лежащих в основе ухудшения когнитивных процессов при депривации сна.

О. Е. Сварник

.....

Социальные науки

Соотношение полов человека от зачатия до рождения

The human sex ratio from conception to birth. Steven Hecht Orzack, J. William Stubblefield, Viatcheslav R. Akmaev, Pere Colls, Santiago Munné, Thomas Scholl, David Steinsaltz, James E. Zuckerman. PNAS. 2015. Published online www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1416546112.

Во время зачатия ни один из полов не имеет преимуществ перед другим. Однако на этом гендерное равенство заканчивается. На сегодняшний день мировая статистика говорит о том, что на 100 девочек рождается в среднем 105 мальчиков (с отклонениями по разным странам от 104 до 107). Задачей исследования было определить соотношение между полами в момент зачатия и в момент появления на свет. Проанализировав большую базу данных по американским детям, которые были зачаты в 1995–2004 годах, авторы выяснили, что никакого преимущества мальчики при зачатии не имеют и что в период внутриутробного развития их погибает не больше, как считалось раньше, а меньше. Ученые проанализировали около 140 тыс. эмбрионов, зачатых как естественным путем, так и с помощью ЭКО или других вспомогательных репродуктивных технологий. В общей сложности собрана информация примерно о 31 млн зародышей, что является абсолютным рекордом в исследованиях такого рода. Пол ребенка определялся на 3–6-й день после зачатия при помощи амниоцентеза – анализа околоплодных вод. Также учитывались данные о выкидышах и искусственно прерванных беременностях. Определение пола ребенка на самых ранних стадиях показало, что на самом деле законы биологии не нарушаются: число эмбрионов мужского и женского пола при зачатии действительно оказалось одинаковым. Мнение о нежизнеспособности зародышей мужского

пола также было опровергнуто. На самом деле мальчики чаще гибнут лишь в течение первых одной-двух недель беременности и на 28–35-й неделе. В остальной период смертность женских эмбрионов значительно выше. Между 10 и 15 неделями среди выкидышей больше было женских эмбрионов. В третьем триместре ученые отмечали более низкую смертность девочек, чем мальчиков, но это никак не компенсирует общий дисбаланс. В целом, к моменту родов количество мальчиков немного, но все же стабильно превышает количество девочек. Ученые говорят, что женские эмбрионы могут подвергаться большему риску из-за способа инактивации X-хромосомы. У женского эмбриона две X-хромосомы, но одна выключается, оставляя только активные гены. Однако иногда этот процесс сбивается, и X-хромосома начинает доминировать во всех клетках организма. Если есть генетические изъяны в доминирующей хромосоме, это может привести к фатальным проблемам со здоровьем. Полученные данные свидетельствуют о том, что во время внутриутробного развития существуют разные периоды уязвимости для эмбрионов мальчиков и девочек. Эти данные в будущем могут помочь ученым лучше понять некоторые из причин невынашивания беременности и мертворождения. Таким образом, ученым удалось опровергнуть сразу два постулата современной демографии: о диспропорции полов при зачатии и о слабости здоровья мужских эмбрионов. В исследовании говорится, что полученные результаты нельзя применять для определения или программирования пола будущего ребенка. И то, что сейчас происходит в Китае и Индии, где до сих пор распространены так называемые селективные аборты, – прерывание беременности из-за пола ребенка, поскольку семьи стремятся иметь как можно больше сыновей – негативно скажется на человечестве, так как должно сохраняться естественное соотношение полов.

В. В. Стрекопытов

Технологии и материалы

Механизмы роста противоизносной смазочной пленки показанные *in situ* с помощью скользящих контактов с одним выступом.

Mechanisms of antiwear tribofilm growth revealed *in situ* by single-asperity sliding contacts. N. N. Gosvami, J. A. Bares, F. Mangolini, A. R. Konicek, D. G. Yablon, R. W. Carpick. Science. 2015. Vol. 348. No 6230. P. 102–106.

Диалкил-дитиофосфаты цинка (ZDDP) формируют противоизносные смазочные пленки в скользящих границах раздела и широко используются в качестве добавок в автомобильных смазках. Из макроскопических наблюдений известен состав смазочных пленок, сформированных при разрушении молекул ZDDP на трущихся поверхностях. В то же время, механизмы, регулирующие рост смазочной пленки не очень хорошо поняты, что ограничивает как возможность оценки эффективности применения ZDDP, так и развитие заменителей имеющимся основанным на ZDDP

смазкам, которые предложат более высокую производительность и с меньшей вероятностью ухудшат работу автомобильных каталитических нейтрализаторов с течением времени. С использованием атомной силовой микроскопии были исследованы содержащие ZDDP стандартные смазочные материалы при повышенных температурах. Был проведен мониторинг роста и изучены свойства смазочных пленок *in situ* в четко определенных скользящих наноконтактах с одним выступом. Наблюдалась нуклеация на поверхности, рост и насыщение толщины неоднородных смазочных пленок. Темпы роста увеличиваются экспоненциально как с приложенным напряжением сжатия, так и с температурой, что находится в соответствии с моделью термически активированной в присутствии нагрузки скорости роста реакции. Хотя некоторые модели основаны на присутствии железа, чтобы стимулировать рост смазочной пленки, пленки росли независимо от наличия железа как на выступе, так и на поверхности подложки, что подчеркивает решающую роль механической нагрузки и термической активации.

А. В. Якименко

Обратимое переключение поверхностной шерховатости в самоорганизованном полидоменном жидкокристаллическом покрытии

Reverse switching of surface roughness in a self-organized polydomain liquid crystal coating. Danqing Liu, Ling Liu, Patrick R. Onck, Dirk J. Broer. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3880–3885.

В живой природе известны как статические рельефы поверхности организма (поверхность листа лотоса, отталкивающая воду и загрязнения), так и динамические топографии (ставящий шерсть дыбом пилomotorный рефлекс). Хорошо разработаны методы искусственного формирования статических рельефов поверхности (морщина, тиснение, литография). В то же время, есть потребность в динамически формируемых топографиях, например для управления потоками газа и воды вдоль поверхностей в автономно настраиваемых линзах, для контроля смачиваемости поверхности в модуляционной оптике. Возможны применения в управлении поверхностными силами трения и адгезии. Были предложены случайным образом распределенные полимерные сети полидоменных нематических жидких кристаллов, способные обратимо генерировать зубчатые рельефные узоры на поверхности полимерного покрытия под воздействием света. Ориентация таких доменов варьируется во всем диапазоне от параллельной поверхности до близкой к гомеотропной. Размер доменов управляется добавлением следовых количеств частично нерастворимого фторированного акрилата. Фотоотклик покрытия индуцируется небольшим количеством сополимеризованных мономеров азобензола. Для измерения топографии поверхности была применена интерференционная микроскопия. Для контроля смачиваемости

измерялся профиль водяной капли на жидкокристаллической поверхности. Поверхностное трение измерялось при скольжении двух жидкокристаллических поверхностей в активированном и неактивированном состоянии. Под воздействием ультрафиолетового излучения азобензол проходит изомеризацию от транс- к цис-состоянию, что приводит к изменению в молекулярном порядке и упаковке в каждом домене. При переходе к цис-состоянию уменьшается параметр молекулярного порядка и плотность сети жидких кристаллов за счет образования свободного объема. Степень этого эффекта и его направление зависит от ориентации домена. Локализованное на уровне домена, это изменение морфологии формирует большие трехмерные пики на поверхности, меняющие поверхностные свойства. Процесс переключения поверхностных свойств обратим; активированную топографию можно стереть выключением света за 10 с. Для лучшего понимания процессов срабатывания механизма переключения поверхностных свойств трехмерные изменения топографии поверхности полидоменного покрытия были смоделированы методом конечных элементов. Затухание ультрафиолетового излучения и соответствующий процесс изомеризации молекул азобензола смоделированы с помощью модели нелинейного поглощения света как функции направления директора. Случайное распределение директора в модели дает поверхностные структуры, которые оказываются в хорошем согласии с измерениями интерференционной микроскопии. Влияние размера домена на шероховатость поверхности и глубину модуляции было проанализировано и связано с внутренними механическими ограничениями. Использование нематических жидкокристаллических полидоменов, заключенных в полимерную сетку в значительной степени упрощает изготовление смарт-покрытий с переключаемым топографическим откликом.

А. В. Якименко

Мягкие изогнутые электроды для записи ЭЭГ могут крепиться на ушной раковине

Soft, curved electrode systems capable of integration on the auricle as a persistent brain-computer interface. James J. S. Norton, Dong Sup Lee, Jung Woo Lee, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 13. P. 3920–3925.

Уже более 80 лет электроэнцефалография (ЭЭГ) является эффективным неинвазивным методом изучения активности человеческого мозга. ЭЭГ широко используется в различных клинических исследованиях: от диагностики эпилепсии до развития интерфейсов мозг-компьютер (ИМК). Однако обычные системы для записи ЭЭГ имеют ряд ограничений, которые сдерживают более широкое использование мониторинга ЭЭГ на практике. Электроды обычно представляют собой жесткие диски, которые крепятся к голове с использованием специальной шапочки и электропроводного геля, который может вызывать раздражение, а также достаточно быстро высыхает. В данной работе рассматривается инновационное устройство, которое состоит из записывающего, заземляющего и референтного устройства, состоящего из электродов, закрепленных на мягкой растягивающейся пленке толщиной 3 мкм. Физические свойства такой конструкции позволяют закреплять ее на поверхности кожи внутри и вокруг ушной раковины, делая возможной долгосрочную запись ЭЭГ. Электрически активная часть системы состоит из нитевидного изогнутого золотого микроэлемента (толщиной 300 нм и шириной 30 мкм), заключенного в оболочку из полиимида толщиной 1,2 мкм, и в пространственной конфигурации представляет собой фрактал, структурной единицей которого является кривая Пеано, что обеспечивает хорошую растяжимость по всем направлениям. Способность принимать сложную

форму поверхности разных областей ушной раковины является уникальным свойством этого сверхтонкого и гибкого устройства. Огромным преимуществом является тот факт, что использование электропроводного геля не требуется, достаточно лишь протереть участок кожи и рабочую поверхность электродов спиртовой салфеткой, а после установки устройства распылить на них небольшое количество воды для удаления защитного полимерного слоя во избежание шумов на записи. Благодаря своей гибкости и упругости электроды и соединяющие их элементы могут быть растянуты на 50%, в то время как средний уровень деформации кожи составляет не более 20%. Данная система может использоваться как для долговременной (до двух недель) записи ЭЭГ в различных функциональных состояниях: сон, активное бодрствование, занятия спортом, так и для биологической обратной связи в ИМК. Электроды изготовлены из гипоаллергенных материалов: силикона, золота и полиимида, биосовместимость которых была проверена на культуре клеток кератиноцитов. Результаты показали, что количество клеток, выращенных на данном устройстве и в чашке Петри (контроль) статистически не различалось, следовательно, долговременное ношение устройства не вызывает раздражения, в отличие от тех электродов, при работе с которыми необходимо применять гель. Тестирование данного устройства в эксперименте с использованием ИМК показало высокое соответствие полученных результатов и результатов, получаемых с использованием традиционных устройств. Таким образом, данная система полностью подходит для исследований электрической активности мозга в долгосрочном периоде (до 2 недель) и лишена недостатков, присущих шапочкам с электродами, где необходимо использование электропроводного геля.

Д. Р. Галимова

.....

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

www.naukavmire.ru