

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 30 (2)
26 мая 2015 года

Ученые СПбГУ: Матротрофия существует у представителей 21 типа животного царства из 34 известных

стр. 11

Российские ученые создали «сердце» квантового компьютера

стр. 8

Ученые создали полупроводник толщиной в три атома

стр. 51

Вулканическая история Луны

стр. 18

Физики создали квантовую «молекулу» из трех атомов гелия

стр. 20



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» № 30 (2)

26 мая 2015 года

Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»

Свидетельство о регистрации СМИ:

Эл № ФС77-59570 от 10 октября 2014 года



РАСЧН

Российская ассоциация
содействия науке

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА РАСЧН

Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,

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

ПЛЕНУМ РАСЧН

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 РАСЧН, почетный
председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых

Надежда Дмитриевна ВАВИЛИНА,

член Президиума РАСЧН, 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 РАСЧН, 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 РАСЧН, 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 РАСЧН, 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 РАСЧН

Административный директор

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ

Старший научный редактор

Владислав Владимирович СТРЕКОПЫТОВ

Редактор

Ирина Александровна БАННОВА

Редакторы-референты

Братцева А. Л., Ваганова А. Н., Дедков Г. В.,
Зворыкина С. В., Карпов Н. В., Колесникова Н. Ю.,
Лещанский И. Ю., Мохосоев И. М., Низин Д. Р.,
Сварник О. Е., Сидоров Р. П., Стрекопытов В. В.,
Степанова Е. М., Тиунова А. А., Ходосевич А. Э.,
Шайхулин В. Ф.

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.

Россия живет скоростями

Наши мечты неудержимы — мы стремимся вперед со скоростью мысли. Мы способны быть в любом месте, двигаться в любом направлении, преодолевать огромные расстояния. Это энергия, которая движет жизнью, это то, чем живет каждый из нас.

ОАО «РЖД» Россия живет дорогами

Читайте в этом номере:

Информационное поле

5 От редакции

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

8 Новости • В России

Российские ученые превратили озеро Байкал
в огромный детектор частиц нейтрино

Россия на пути к квантовым компьютерам

9 Российские ученые создают единую платформу для производства противовирусных вакцин

10 Новости • За рубежом

Планктон вырабатывает половину кислорода,
которым мы дышим

Болезнь Альцгеймера появилась у человека
с развитием интеллекта

11 Комментарий эксперта

Матротрофия существует у представителей
21 типа животного царства из 34 известных

13 In Advance

Наблюдение редкого распада $B_s^0 \rightarrow \mu^+\mu^-$
по данным совместных анализов групп CMS и LHCb

14 Ген GIRK3 активирует мезолимбический дофаминовый путь под воздействием этанола

Искусственное удлинение светового дня
способствует ожирению вследствие ослабления
активности бурой жировой ткани

15 Отношение к идеологически отличным новостям и мнениям в Facebook

Nature • PNAS • Science: рефераты статей

18 Астрономия

39 Медицина

19 Физика

46 Нейронауки и психология

22 Науки о Земле и экология

50 Социальные науки

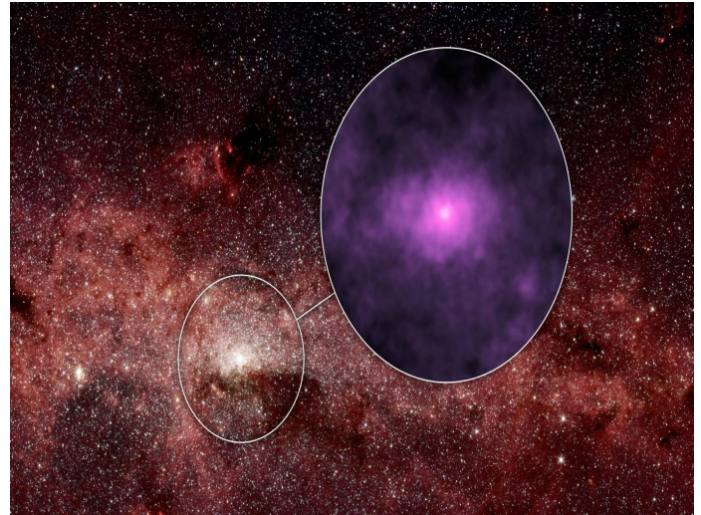
26 Биология

51 Технологии и материалы

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

1. Астрофизики обнаружили в центре Галактики область жесткого рентгеновского излучения. Изучая эмиссии пучков высокой энергии из центра Млечного пути с помощью рентгеновского телескопа NuSTAR и орбитального телескопа XMM-Newton, астрономы из Колумбийского университета США обнаружили рентгеновское пятно восточнее сверхмассивной черной дыры Sgr A* (Стрелец A*). Им удалось увидеть тысячи ярких точек, испускавших рентгеновское излучение. По мнению ученых, вероятнее всего, это белые карлики, остатки некогда сияющих звезд. Столь большое количество потухших звезд в окрестностях черной дыры поразило ученых. Наличие области жесткого рентгеновского излучения в центре Галактики может говорить, например, о большом количестве аккреционных систем, или плотных потоках частиц, взаимодействующих с окружающими их излучением. Но любая из теорий, объясняющих новые наблюдения, поменяет текущее представление астрофизиков о строении нашей Галактики и эволюции звезд. *Реферат на с. 18.*



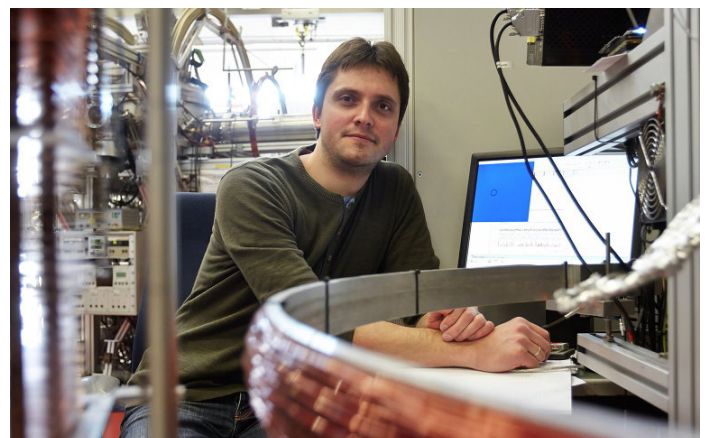
Свечение в высокоэнергетической рентгеновской области спектра в области Sgr A East / NuSTAR



Фрагмент лунной панорамы с луноходом «Юйту» / CNSA, Chinanews

2. Китайский луноход получил новые данные о лунной коре. Анализ результатов работы китайского лунохода «Юйту» позволил обнаружить три слоя базальтовых пород в глубине лунной коры, о существовании которых ранее было неизвестно. Кроме того, ученые выяснили, что толщина слоя лунного грунта (реголита) больше, чем считалось ранее. Радарные измерения выявили мощный поверхностный слой базальтов, образовавшихся в результате последних извержений. Оценочный возраст этих базальтов составляет 3,5–2,0 млрд лет. В ходе работы лунохода также обнаружилось, что на глубинах 195, 215 и 345 метров залегают другие слои базальта. Авторы утверждают, что более детальное изучение этих базальтовых слоев позволит им получить новые данные об извержениях лунных вулканов. *С. 18.*

3. Физики создали квантовую «молекулу» из трех атомов гелия. Группа немецких и российских физиков под руководством Максима Куницкого из университета Гете во Франкфурте впервые смогла собрать стабильную молекулу из трех атомов гелия, которые связаны друг с другом и удерживаются на невозможно далеком расстоянии друг от друга квантовыми силами, чье существование было предсказано советским физиком Виталием Ефимовым в 70 годах прошлого века. Над созданием «ефимовского тримера» физики бились на протяжении более чем 38 лет. Дальнейшее изучение подобных структур, надеются ученые, поможет понять, какую роль такие квантовые молекулы могут играть в природе и в жизни Вселенной, и как их можно применить в промышленности и науке. *С. 20.*



Максим Куницкий, руководитель исследования / Maksim Kunitski

4. Под самым сухим местом на Земле найдена вода. Расположенные в Антарктиде сухие долины Мак-Мердо настолько сухи и морозны, что NASA выбрало именно их для испытаний своих марсоходов. Тем не менее, международной группе ученых во главе с Джилл Микукки из Университета Теннесси удалось найти под поверхностью сухих долин ряд подземных озер, потенциально способных быть прибежищем для живых организмов. Геологи при помощи воздушного электромагнитного зондирования определяли электрическое сопротивление поверхностных слоев почвы в разных точках долины. Как выяснилось, на глубине до 350 метров под долиной существует множество областей пониженного сопротивления, где оно настолько мало, что может быть объяснено только большим количеством соленой жидкой воды. Если в подземных соленых озерах есть бактериальная жизнь, она может отличаться от гипотетического бактериального населения пресных подледных озер, таких как озеро Восток. С. 23.



Вертолет с системой дистанционного электромагнитного зондирования над окраиной долины Тейлора / L. Jansan

5. Химическая «пушка» жуков-бомбардиров подчиняется простым физико-химическим законам. Американские ученые изучили детали морфологии анальных желез жука-бомбардира, известного своим изощренным способом защиты от врагов — способностью выстреливать в них струей кипящей ядовитой жидкости. Более того, ученым удалось заснять с помощью скоростной камеры работу желез во время защитного выстрела. Все это позволило разобраться в самой механике пульсирующего выстрела. Как выяснилось, в данном случае срабатывает относительно простой механизм, основанный на эластичных свойствах тканей анальных желез. Регуляция выстрелов осуществляется за счет разницы давлений внутри и снаружи реакционной емкости. Исследование помогает понять, как даже столь сложный признак мог сложиться в ходе постепенных эволюционных преобразований. С. 26.



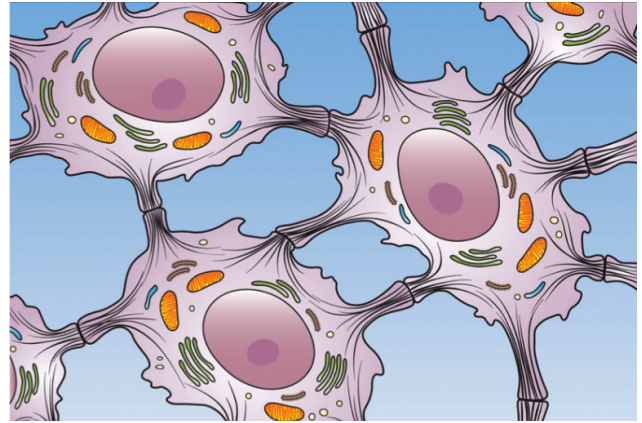
Жук-бомбардир *Brachinus crepitans* / Brian Eversham/Flickr.com

6. Разработана быстродействующая вакцина против лихорадки Эбола. Междисциплинарная команда специалистов из Медицинского отделения Техасского университета в Галвестоне и Центра биологических исследований Profectus BioSciences сообщила о разработке быстродействующей вакцины против штамма вируса Эбола Заир, унесшего жизни тысяч людей в Западной Африке. По сообщению ученых, новая вакцина является одновременно безопасной и эффективной даже после введения одной дозы. В создании вакцины использован рекомбинантный вирус везикулярного стоматита (VHS), который не опасен для человека. Вирус VHS изменен таким образом, что ген, кодирующий поверхностный гликопротеин этого вируса, заменен геном, кодирующим гликопротеин вируса Эбола. С. 37.

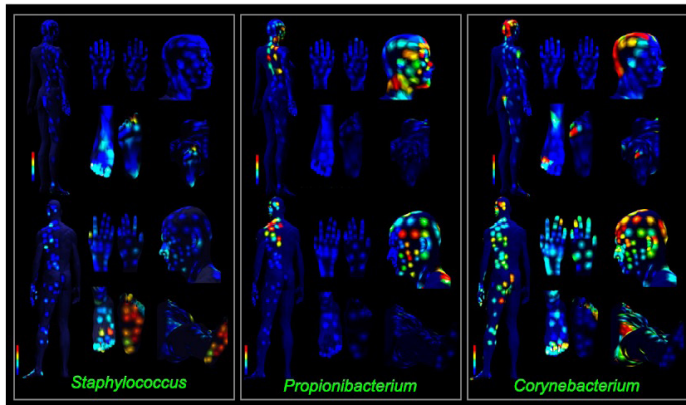


Иллюстрация: newsfiber.com

7. Десмосомы обеспечивают прочность кожи. Десмосомы, которые также называют пятнами слипания, дают возможность группам клеток функционировать, как структурным единицам. Именно они обеспечивают прочность кожи, а их ослабление может приводить к кожным и сердечным заболеваниям. Поэтому ученых всегда интересовало, каким образом десмосомы делают ткани тела такими прочными. Раньше считалось, что десмосомы более жесткие, чем другие клетки. Теперь же исследование микробиологов из Манчестерского университета показало, что десмосомы, наоборот, более гибкие, чем другие клетки. В десмосомах содержатся особые белки группы кадгеринов, которые и помогают им соединять ткани. С. 33.



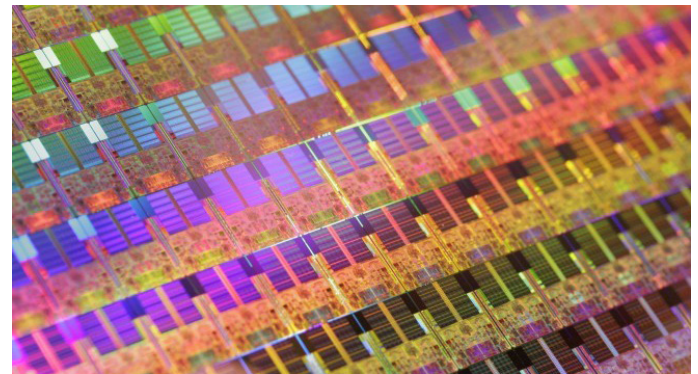
Десмосомы, соединяющие клетки эпидермиса / Holly Fischer/ Wikimedia Commons



Трехмерная модель, показывающая распределение бактерий. Слева направо: стафилококки, пропионовокислые бактерии, коринебактерии / Pieter Dorrestein et al.

8. Составлена 3D-карта химических веществ и бактерий на коже человека. Исследователи заставили двух добровольцев не мыться три дня, а затем взяли у них 400 соскобов с поверхности кожи, чтобы определить ее бактериальный и химический состав. Это первое исследование, которое соединило описание поверхностного распределения химических веществ на коже и данные по микробному разнообразию. Предыдущие исследования были ограничены определенными областями на коже, в них не рассматривалось тело целиком, и они были посвящены отдельно химическим веществам и отдельно микробам, живущим на коже. С. 37.

9. Ученые создали полупроводник толщиной в три атома. Двумерные полупроводники, такие как графен или дихалькогениды металлов, уже доказали свою эффективность при создании электронных устройств. Если графен представляет собой модификацию углерода, образованную слоем его атомов толщиной в один атом, то дихалькогениды металлов могут образовывать пленки толщиной в три атома. Исследователи сумели создать пленку из дисульфида молибдена и сульфида вольфрама. Полученная полупроводниковая пленка может использоваться в производстве высокочувствительных детекторов света или светоизлучающих диодов. С. 51.



Кремниевая пластина толщиной в 45 нанометров, созданная компанией Intel Japan / YOSHIKAZU TSUNO/AFP/Getty Images

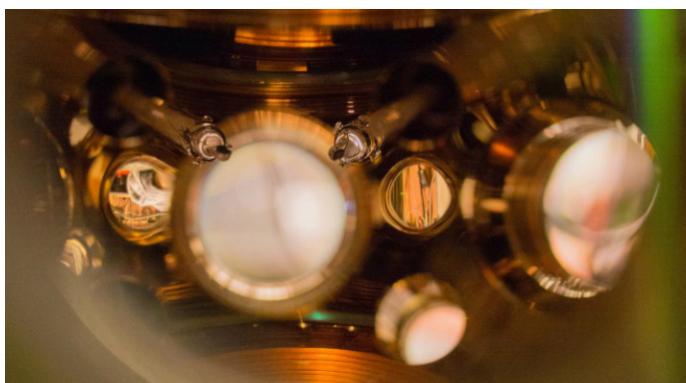


Иллюстрация: Marti/JILA

10. Физики создали самые точные в мире атомные часы. Физики из США и Сингапура создали самые точные на сегодняшний день атомные часы в мире. Новые часы могут ошибиться на одну секунду за 15 млрд лет. Для сравнения, возраст Вселенной равен 13,8 млрд лет. Созданное устройство способно работать при комнатных температурах и не нуждается в криогенном охлаждении, в отличие от его предыдущих версий. Столь высокая точность и чувствительность этих стронциевых часов позволяет использовать их для крайне необычных исследований, вроде наблюдений за тем, как гравитация влияет на течение времени на разных высотах. С. 51.

Новости • В России

Российские ученые превратили озеро Байкал в огромный детектор частиц нейтрино

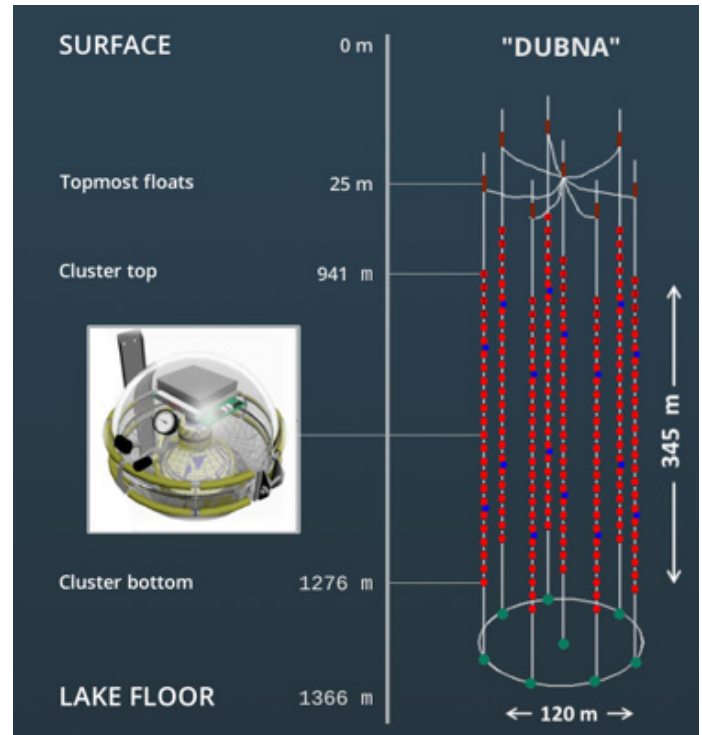
В глубинах озера Байкал начала работу первая группа датчиков нейтрино нового глубоководного телескопа «Дубна»

Данный проект реализуется совместными усилиями ученых Института ядерных исследований РАН, Объединенного института ядерных исследований, а также ряда российских научных организаций, входящих в коллаборацию «Байкал».

Группа датчиков Дубна состоит из 192 оптических модулей. Из них сформированы «гирлянды», опущенные на глубину 1,3 км. Эти модули стали первой группой будущего большого нейтрино-телескопа Baikal-GVD (Gigaton Volume Detector) — крупнейшего детектора нейтрино в мире. Как надеются ученые, телескоп позволит разрешить загадки природы таинственной темной материи и ответить на некоторые фундаментальные вопросы, касающиеся происхождения Вселенной.

Как и все существующие нейтрино-телескопы, Baikal-GVD будет служить для изучения потока высокоэнергетических нейтрино, элементарных частиц, которые беспрепятственно пронизывают любую материю. Эти частицы взаимодействуют с атомами обычной материи крайне редко. Собственно, эти редкие случаи, порождающие вспышки света (известные под названием излучения Черенкова) и будут регистрировать высокочувствительные оптические датчики.

«Новый нейтрино-телескоп строится по принципу модульной структуры, сформированной несколькими независимыми установками. Каждая из них представляет собой множество вертикальных гирлянд из оптических модулей» — отметил Григорий Домогацкий, член-корреспондент РАН и координатор данного проекта.



Первый кластер Baikal-GVD / ИЯИ РАН

«Поток нейтрино, прибывающий в район Земли, в буквальном смысле насыщен информацией о нашем мире, — пояснил руководитель секции ядерной физики Отделения физических наук РАН, академик Валерий Рубаков. — Исследования, проводимые при помощи телескопа Baikal-GVD, будут ключом к пониманию самых ранних стадий развития Вселенной, они дадут нам возможность изучить тонкости процессов развития звезд, формирования различных химических элементов и, конечно, прольют свет на природу загадочной темной материи».

По материалам ИЯИ РАН, RT

Россия на пути к квантовым компьютерам

Впервые в России создан кубит — базовый элемент, необходимый для разработки квантовых компьютеров

Ученые из Лаборатории искусственных квантовых систем МФТИ, Российского квантового центра, МИСиС и ИФТТ РАН создали первый в России сверхпроводящий кубит — основной элемент будущих квантовых компьютеров, которые смогут превзойти самые мощные современные суперкомпьютеры. Основная часть работ по созданию устройства бы-

ла выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования МФТИ.

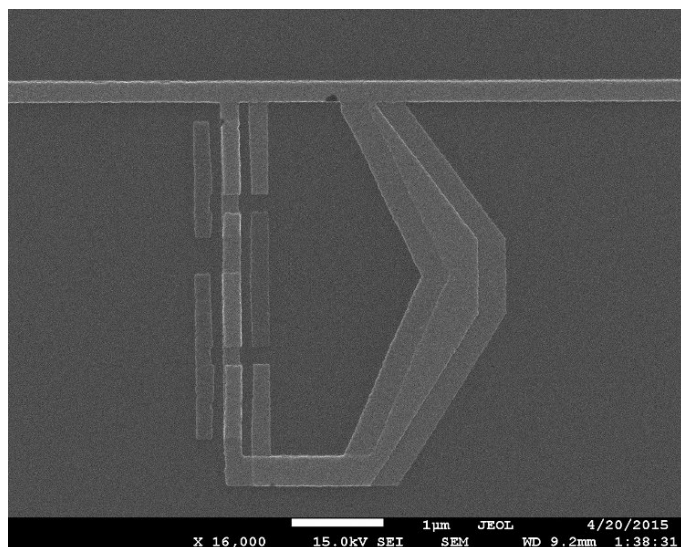
Квантовые биты или кубиты — главный составной элемент будущих квантовых компьютеров, которые работают с учетом эффектов квантовой физики. Они смогут выполнять вычисления, которые недоступны даже самым мощным современным компьютерам. Как считают ученые, квантовые компьютеры позволят совершить прорыв в области вычислений.

В начале 2000-х годов ученые обнаружили, что можно создавать «искусственные атомы», которые ведут себя в соответствии с законами квантовой физики, но значительно проще в использовании. Одни из таких объектов — джозеф-

соновские контакты, состоящие из двух сверхпроводников, разделенных тонким слоем диэлектрика. Электроны благодаря квантовым эффектам могут «просачиваться» (туннелировать) сквозь диэлектрик.

Кубиты, построенные из нескольких джозефсоновских контактов, ведут себя как атомы. Они способны находиться в основном и возбужденном состоянии, излучать и поглощать фотоны. Такие кубиты могут быть созданы с помощью существующих методов литографии, на которых основано современное производство микросхем. Теперь такой кубит впервые создан в России. Это удалось сделать сотрудникам Лаборатории искусственных квантовых систем (ИКС) Междисциплинарного центра фундаментальных исследований МФТИ под руководством профессора Олега Астафьева совместно с Центром коллективного пользования МФТИ. В эксперименте также участвовали сотрудники Лаборатории сверхпроводящих квантовых цепей Российского квантового центра (РКЦ) под руководством профессора Алексея Устинова и Лаборатории сверхпроводимости Института физики твердого тела (ИФТТ) РАН под руководством профессора Валерия Рязанова.

Благодаря новейшему литографическому оборудованию, установленному в МФТИ, ученым удалось создать шесть кубитов микронного размера. Каждый из них состоит из четырех джозефсоновских контактов на «петле» размером в один микрон. Сами контакты состоят из алюминиевых полосок, разделенных слоем диэлектрика (оксида алюминия) толщиной около 2 нанометров. Созданный специалистами МФТИ



Кубит под электронным микроскопом с увеличением в 16 тысяч раз © Ivan Khrapach / RQC, MIPT, MIS&S, Institute of Solid State Physics

кубит был затем перевезен в лабораторию РКЦ, где работа была завершена, после чего были проведены измерения: ученые прозондировали устройство микроволновым излучением и определили, что его свойства соответствуют заданным параметрам.

По материалам пресс-службы РКЦ

Российские ученые создают единую платформу для производства противовирусных вакцин

Исследователи из Томска разработали вакцину против клещевого энцефалита с репродукцией вируса на линии перевиваемых клеток

Сегодня технологии, основанные на перевиваемых клеточных линиях, получают широкое распространение во всем мире. Перевиваемые клетки стабильно сохраняют свои основные свойства на протяжении длительного времени. Вероятность заражения клеточной культуры какими-либо посторонними микроорганизмами гораздо ниже, чем при использовании традиционных клеток куриных эмбрионов.

Томским специалистам отделения разработки и экспериментального производства препаратов НПО «Вирион» удалось достичь более точного дозирования вирусного антигена, формирующего специфический иммунитет. Полученная вакцина относится к новейшему поколению и наделена целым рядом преимуществ, в числе которых долгосрочная эффективность и безопасность для лиц с аллергией на куриный белок. «Разработанная технология позволяет достичь стабильности качества новой вакцины и повысить экономическую эффективность производства», — отметил директор томского филиала НПО «Микроген» Александр Колтунов.

В настоящий момент проводится масштабирование до пилотного уровня, после чего специалисты приступят к доклиническим исследованиям новой вакцины. Новая технология в дальнейшем позволит создать в НПО «Микроген» единую платформу для производства ряда других противовирусных



вакцин (против оспы, гриппа, гепатита А, полиомиелита, кори, краснухи).

Важно отметить, что с начала клещевого сезона 2015 года, по информации Роспотребнадзора, в нашей стране за медицинской помощью обратились более 39 тысяч пострадавших от укусов клещей, в том числе более 11 тысяч детей. Единственной эффективной мерой защиты детей и взрослых от клещевого энцефалита на сегодняшний момент является вакцинация. Вакциной «ЭнцеВир» в год в России прививается до пятисот тысяч взрослых. В январе этого года на российский рынок была выпущена новая вакцина для профилактики клещевого энцефалита у детей «ЭнцеВирНЕО».

По материалам пресс-службы НПО «Микроген»

Новости • За рубежом

Планктон вырабатывает половину кислорода, которым мы дышим

Биологи и океанологи опубликовали в журнале *Science* результаты самого масштабного и скрупулёзного исследования миниатюрной морской жизни за всю научную историю

Миссия длиной в 3,5 года проходила на судне «Тара». За это время исследователи прошли 140 000 километров и взяли 35 000 проб планктона в 210 различных местах Мирового океана. В ходе своей работы они определили ареал распространения организмов, выяснили, каким образом они взаимодействуют друг с другом и провели ряд генетических анализов. Одним из интересных результатов исследования была названа роль планктона в снабжении планеты кислородом.

«Эти крошечные организмы являются жизненно важной и неотъемлемой частью земной биомассы. Ежегодно они вырабатывают половину кислорода нашей планеты благодаря процессу фотосинтеза. Более того, они находятся во главе пищевой цепочки Мирового океана», — рассказал руководитель исследования Крис Боулер (Chris Bowler). Кроме того,

благодаря этим крошечным организмам из атмосферы удаляется углекислый газ. Ученые провели уникальное и единственное по своей сути исследование ДНК-цепочки планктона, определив приблизительно 40 млн генов. Оказалось, что генетическое разнообразие планктона гораздо шире, чем считалось ранее.

Как отмечается в статье, большинство связей между разными организмами планктона носит паразитический характер. Более того, именно благодаря планктону вирусы так широко распространены в океане.

«Поскольку наиболее многочисленным представителем планктона являются бактерии, большинство вирусов в океане заражают именно их», — рассказала океанограф Университета Аризоны Дженнифер Брум (Jennifer R. Brum), также участвовавшая в исследовании. «Проще говоря, в стакане морской воды содержится примерно 200 млн вирусов, и большинство из них заражают примерно 20 млн бактерий, содержащихся в этом же стакане», — пояснила она. Планктон представляет собой совокупность всех растительных и животных организмов, живущих в морях и озерах, не обладающих свободой неограниченного передвижения в воде и не связанных со дном моря.

По материалам *Science*, 22 May 2015. Vol. 348. No. 6237. DOI: 10.1126/science.1261498

Болезнь Альцгеймера появилась у человека с развитием интеллекта

Китайские генетики доказали, что между 50 и 200 тыс. лет назад у наших предков произошли изменения активности шести генов, связанных с развитием мозга

Эти нововведения повысили связность между нейронами и, в конечном итоге, создали наш разум, однако эти же гены связаны и с развитием знаменитого нейродегенеративного синдрома — болезни Альцгеймера.

В работе, отчет о которой исследователи из группы Кунь Тана (Kun Tang) опубликовали в журнале *Nature*, ученые проанализировали последовательности ДНК 90 современных жителей Азии, Африки и Европы, стараясь отыскать в них ранее незамеченные свидетельства эволюции нашего мозга. Им удалось отделить эффекты, связанные с демографическими изменениями популяций, от тех, что возникли в результате непосредственного влияния естественного отбора. Кроме того, в анализ были включены и данные секвенирования ДНК трех останков древних людей, а также неандертальцев.

В итоге авторы провели поиск значимых изменений за последние почти полмиллиона лет — в том числе, и в период около 200 тыс. лет назад, когда анатомический облик людей стал современным. Основное их внимание привлекла серия изменений в шести генах, активность которых резко



Современные люди появились приблизительно 200 000 лет назад / Mahmoud Zayat/AFP/Getty

изменилась в ту эпоху под действием естественного отбора, повысив связность между нейронами головного мозга и тем самым способствуя росту высших когнитивных способностей.

Однако, как заметили ученые в статье, эти же гены известны в качестве важных участников нейродегенеративных процессов, развивающихся иногда в старости и ведущих к болезни Альцгеймера. Возможно, эти данные позволят поставить точку в давней дискуссии о том, не является ли это заболевание уникальным для человека: видимо, является.

По материалам *Nature*, *Naked Science*

Матротрофия существует у представителей 21 типа животного царства из 34 известных

Ученые Санкт-Петербургского государственного университета выяснили, что переход к матротрофии — питанию зародыша за счет материнского организма — в ходе эволюции неоднократно осуществлялся в разных группах животных. Проведенные исследования прокомментировал журналу «Наука в мире» доктор биологических наук, доцент кафедры зоологии беспозвоночных СПбГУ Андрей Николаевич Островский, руководившей данной работой

В течение 150 лет научное понимание феномена матротрофии основывалось на фактах, полученных при изучении позвоночных, в основном плацентарных млекопитающих. В других группах он считался редким: у большинства животных все необходимые для развития эмбриона запасные питательные вещества заключены в желтке яйца, которое после оплодотворения развивается во внешней среде.

Однако, проанализировав филогенетические связи матротрофных животных, исследователи обнаружили, что этот феномен независимо возникал более 140 раз у живородящих и вынашивающих животных. Хотя примеры матротрофии у представителей различных групп беспозвоночных не раз были описаны ранее, никто не мог и представить, как широко она распространена и как часто возникала в эволюции. Так, матротрофных плоских червей оказалось больше, чем млекопитающих. В ходе проведенного анализа было установлено, что матротрофия, частным случаем

которой является плацентотрофия — питание эмбриона через плаценту, существует у представителей 21 типа животного царства из 34 известных.

Результаты многолетних исследований, в которые были вовлечены представители нескольких университетов и научных институтов России, Франции, Австрии, Новой Зеландии и США и которые были поддержаны сразу несколькими грантами, включая грант СПбГУ, нашли отражение в журнале *Biological Reviews*. Статья под названием «Matrotrophy and placentation in invertebrates: a new paradigm» была опубликована в конце апреля.

Значимость исследования состоит в обнаружении столь большого количества примеров конвергентного (независимого) возникновения матротрофии (называемой также экстраэмбриональным питанием), которая появилась в разное время в самых разных группах позвоночных и беспозвоночных животных — водных и наземных, свободноживущих и паразитических, одиночных и

колониальных, травоядных и хищных, живородящих и вынашивающих, подвижных и прикрепленных.

Чрезвычайно интересным и важным является также то, что конвергентная эволюция матротрофии у позвоночных и беспозвоночных шла на трех уровнях — структурном, позиционном и физиологическом. Плацентарные аналоги некоторых насекомых и онихофор, по сути, в упрощенном виде имитируют настоящие плаценты млекопитающих.

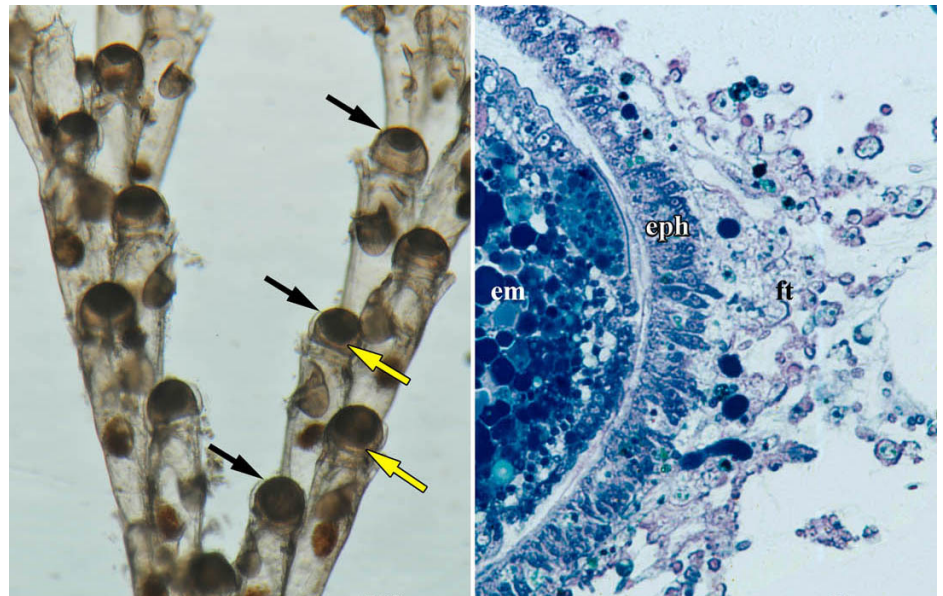
При этом неоднократные эволюционные переходы от развития, основанного на запасных ресурсах яйца, к прямому транспорту питательных веществ к эмбриону от матери, который либо дополняет, либо полностью замещает «желточное питание», — это только часть истории. У беспозвоночных возник целый спектр механизмов и структур, обеспечивающих этот процесс: от прямого транспорта питательных веществ посредством плацентарных контактов (у широкого спектра организмов: от насекомых, моллюсков и плоских червей до

скорпионов, пиявок и улиток) до их абсорбции через эмбриональные покровы из околоплодной жидкости (у ряда ракообразных и двустворчатых моллюсков), питания выделениями внутриматочных «молочных желез» (у некоторых мух и скорпионов) и эмбрионального каннибализма, когда более зрелые зародыши поедают менее зрелых прямо в утробе матери (у некоторых морских звезд и брюхоногих моллюсков). Иногда зародыши даже питаются тканями матери (у некоторых круглых червей).

Также ученые установили, что структуры, обеспечивающие транспорт веществ от матери к эмбриону у беспозвоночных, хотя и проще по строению, тем не менее намного разнообразнее, чем у позвоночных. Многие представители матротрофных беспозвоночных — это водные прикрепленные организмы (губки, мшанки и некоторые кораллы), другие ведут паразитический образ жизни (дигенетические сосальщики и некоторые ленточные черви). Среди позвоночных такие примеры не известны.

О конвергентном возникновении крыльев — у насекомых, птиц и летучих мышей — слышали многие. Несомненно, что эта инновация стала «спусковым крючком» для последующей бурной эволюционной радиации (быстрого увеличения количества видов) в этих группах животных. Обнаружение широкого распространения питания зародышей за счет ресурсов матери во время вынашивания (в том числе при помощи плацентарных аналогов) указывает на то, что данное эволюционное приобретение также могло стать ключевым и значительно повлиять на судьбу многих групп животных.

Вопросов, которые поставило данное исследование, куда больше, чем ответов. Если матротрофия много раз возникала



Слева — общий вид участка колонии *Bryozoa* с эмбрионами (обозначены черными стрелками) и плацентарными аналогами (желтые стрелки) в выводковых камерах. Справа — гистологический срез через выводковую камеру с эмбрионом (em) и плацентарным аналогом (eph) / Пресс-служба СПбГУ

у неродственных групп животных, то какие особенности физиологии, жизненных циклов и условий существования могли обеспечить ее появление? Какие преимущества имеет матротрофия перед «желтковым» способом питания зародыша, почему мать стала «кормить» своего еще нерожденного ребенка?

Перспективы данного исследования связаны с тремя основными направлениями работы. Первое ориентировано на изучение анатомических и гистологических основ строения и функционирования плацентарных аналогов. Второе — на выяснение ультраструктурных механизмов, обеспечивающих питание зародыша, т.е. на то, как именно клетки матери выводят, а клетки зародыша получают питательные вещества. Третье направ-

ление связано с исследованиями молекулярных основ формирования и функционирования плацентарных аналогов. В последнем случае встает крайне важный вопрос о роли молекулярной конвергенции в матротрофии — насколько схожи (или наоборот, отличаются) молекулярные механизмы, задействованные в процессах экстраэмбрионального питания у позвоночных и беспозвоночных животных.

Оригинал статьи: *Matrotrophy and placentation in invertebrates: a new paradigm*. Andrew N. Ostrovsky, Scott Lidgard, Dennis P. Gordon, Thomas Schwaha, Grigory Genikhovich, Alexander V. Ereskovsky. *Biological Reviews*. Article first published online: 29 April 2015. DOI: 10.1111/brv.12189

Материал подготовлен И.А. Банновой при участии пресс-службы СПбГУ



Андрей Николаевич Островский — зоолог, морской биолог и палеонтолог, доктор биологических наук, доцент кафедры зоологии беспозвоночных Санкт-Петербургского государственного университета. Работал в более чем 25 странах мира. Участник 36-ой Советской антарктической экспедиции. Подводник. Область научных интересов: поведение, строение, размножение, экология, эволюция и история исследований морских колониальных организмов, а также современное вымирание коралловых рифов. Автор трех монографий и свыше 70 научных статей.

In Advance

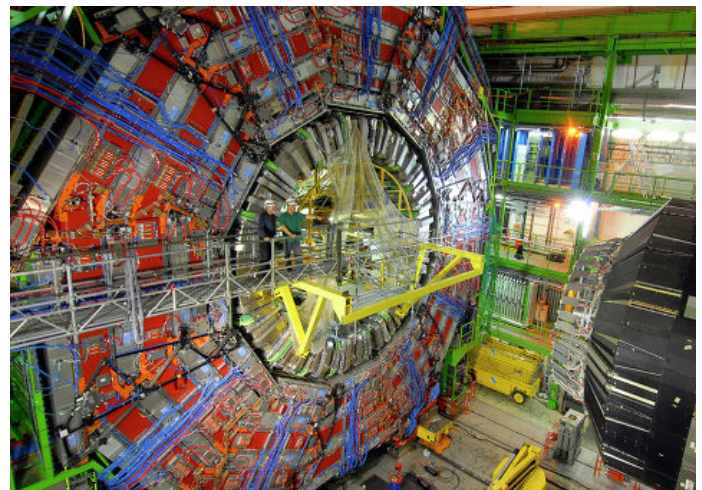
Nature Advance • Физика

Наблюдение редкого распада $B_s^0 \rightarrow \mu^+\mu^-$ по данным совместных анализов групп CMS и LHCb

Observation of the rare $B_s^0 \rightarrow \mu^+\mu^-$ decay from the combined analysis of CMS and LHCb data. CMS Collaboration & LHCb Collaboration. Nature (2015) doi:10.1038/nature14474. Published online 13 May 2015.

Физики ЦЕРН из коллабораций CMS и LHCb обнаружили в данных, собранных Большим адронным коллайдером за первый этап его работы, следы распадов так называемых «странных» нейтральных В-мезонов, частота и соотношение которых указали на справедливость стандартной модели физики. Поиск новых частиц, а также новых явлений, выходящих за границы существующей общепринятой теории, так называемой стандартной модели физики, можно вести напрямую, пытаясь зафиксировать следы рождения новых частиц при столкновении других частиц, разогнанных до высоких энергий. Таким образом был открыт три года назад бозон Хиггса. Если энергии гипотетических частиц слишком высоки и недоступны для их получения на коллайдере, есть и другой способ — искать присутствие новых частиц непрямым способом, через их взаимодействия с кварками при распаде частиц. Именно для этого был создан детектор LHCb. Работающие на нем физики изучают поведение частиц, в состав которых входит b-кварк (от английского «beauty»). Нейтральный «странный» В-мезон состоит из s-кварка («странного», strange) и b-кварка. Стандартная модель предсказывает, что распад этой частицы на два мюона должен быть крайне редким событием. Его вероятность составляет 3×10^{-9} степени — это означает, что так распадутся лишь 3 частицы из 10 миллиардов. Подобный распад «обычного» нейтрального В-мезона происходит еще реже — один раз на 10 миллиардов. Первые следы подобных распадов ученые, работающие с детектором LHCb, стали замечать еще в декабре 2012 г. Предварительный анализ данных, с одной стороны, показал, что частота распадов «странных» В-мезонов и соотношение между

распадами «странных» и «обычных» нейтральных частиц в точности соответствовал предсказаниям стандартной модели, а с другой — раскрыл странности в характере продуктов распада нейтральных В-мезонов, несовместимыми с ней. Изначально ученые ЦЕРН не могли заявить о совершении открытия, так как его статистическая значимость была ниже «волшебной» для физики частиц отметки в 5Δ . Для преодоления этого барьера представители LHCb объединили усилия с коллаборацией CMS, на детекторах которой тоже были найдены следы распадов В-мезонов. Объединение результатов работы LHCb и CMS прошло успешно: частота распадов и их соотношение не изменилось, а статистическая значимость выросла до показателя в $6,2\Delta$ для «странных» В-мезонов и до $3,2\Delta$ — для «обычных» нейтральных. В общей сложности за первый период работы БАК ученые зафиксировали около 100 распадов «странных» нейтральных В-мезонов, и около 10 распадов нейтральных В-мезонов. Полученные результаты, как констатируют физики, подтверждают то, что стандартная модель корректно описывает этот редчайший вид распада элементарных частиц. Данное открытие, как уже отмечалось в 2012 г., почти полностью исключает вероятность того, что теории суперсимметрии, расширяющие стандартную физику, могут быть верными.



Большой адронный коллайдер / CERN

PNAS Early Edition • Биология

Ген GIRK3 активирует мезолимбический дофаминовый путь под воздействием этанола

GIRK3 gates activation of the mesolimbic dopaminergic pathway by ethanol. Melissa A. Herman, Harpreet Sidhu, David G. Stouffer, Max Kreifeldt, David Le, Chelsea Cates-Gatto, Michaelanne B. Munoz, Amanda J. Roberts, Loren H. Parsons, Marisa Roberto, Kevin Wickman, Paul A. Slesinger, Candice Contet. PNAS Early Edition. 2015. Published ahead of print May 11, 2015, doi:10.1073/pnas.1416146112.

Генетики нашли в ДНК человека особый ген GIRK3, отвечающий за синтез белка, нарушение работы которого в организме мышей превращало их в запойных алкоголиков. Наблюдая за изменениями в работе мозга мышей при появлении в нем больших количеств молекул этилового спирта, авторы нашли потенциальное объяснение тому, почему некоторые люди более склонны к запойному алкоголизму. Экспериментируя на отдельных нервных клетках в предыдущие годы, авторы статьи уже заметили, что алкоголь сильно влияет на работу особых каналов на поверхности нейронов, которые кодируются генами из семейства GIRK. Эти каналы играют важную роль в жизни клеток, управляя силой вырабатываемого ими сигнала. В рамках данного исследования ученые сконцентрировали свое внимание на гене GIRK3 и белке, через который действует кокаин и оксибутират натрия (популярный уличный стимулятор). Они проверили, связан ли он с формированием зависимости или другими проявлениями алкоголизма, повредив данный ген в ДНК нейронов мозга мыши. Изначально ученые не видели сильных изменений — генномодифицированные мыши столь же охотно употребляли алкоголь и он столь же быстро выводился из крови подопытных мышей, как и у их нормальных сородичей. Од-



Иллюстрация: miloserdie.ru

нако когда авторы перешли к экспериментам, имитирующим длительное потребление алкоголя, они раскрыли неожиданный эффект. Когда мыши имели доступ к алкоголю только на протяжении 2 часов в сутки, грызуны с отключенным геном GIRK3 приходили в состояние сильного опьянения, выпивая намного больше спирта, чем их нормальные сородичи. Данный эффект связан с тем, что в организме нормальных мышей алкоголь усиливает частоту и силу импульсов в центре удовольствия, действуя на каналы GIRK3 и заставляя их пропускать больше ионов внутрь нейронов, чем этого требуется. Поэтому, вероятно, мыши с удаленным геном GIRK3 «уходят в запой» по той причине, что алкоголь начинает действовать на них слабее, чем на их нормальных сородичей. Что интересно, добавление дополнительных копий этого гена в центр удовольствия в мозге мышей приводило к обратному эффекту — такие грызуны пили значительно меньше, чем особи из контрольной группы. Это, как считают авторы, дает надежду на то, что проблему запойного пьянства можно решить медицинским путем, если ученым удастся синтезировать такое вещество, которое бы усиливало работу GIRK3-каналов в организме хронических алкоголиков и помогало бы им выходить из запоев.

PNAS Early Edition • Медицина

Искусственное удлинение светового дня способствует ожирению вследствие ослабления активности бурой жировой ткани

Prolonged daily light exposure increases body fat mass through attenuation of brown adipose tissue activity. Sander Kooijman, Rosa van den Berg, Ashna Ramkisoensing, et al. PNAS Early Edition. 2015. Published ahead of print May 11, 2015, doi:10.1073/pnas.1504239112.

Благодаря изобретению электричества мы можем сами выбирать свой режим и не зависеть от смены светлых и темных периодов дня. Многие люди бодрствуют по ночам — либо

потому, что таковы условия их работы, либо потому, что им больше нравится такой режим. Результаты проведенного ранее исследования с участием 100 000 женщин показали, что у женщин, предпочитающих такой образ жизни, чаще наблюдается ожирение. Авторы решили провести эксперимент на мышах, чтобы проверить, не вызывает ли искусственное удлинение светового дня какие-то сдвиги в метаболизме, из-за которых появляется предрасположенность к ожирению. Известно, что супрахиазматическое ядро в нашем мозге следит за световым циклом и рассылает сигналы на периферию, чтобы все клетки организма могли подстроить свои внутренние часы. В соответствии с показаниями этих часов меняется интенсивность многих важных процессов — например, поглощения глюкозы, которое зависит от чувствительности к инсулину, которая, в свою очередь, изменяется с ходом биологических часов (днем чувствительность к инсулину ниже, чем ночью). Зависят от времени суток и количества синтези-

руемых белков, фосфолипидов и ДНК — параметры, важные для всех клеток организма без исключения (днем процессы синтеза этих молекул идут активнее, чем ночью). Выводы о том, в каком режиме надлежит работать организму, супрахиазматическое ядро делает на основании сигналов об освещенности, приходящих от клеток сетчатки. Естественно было бы предположить, что из-за искусственного освещения супрахиазматическое ядро впадает в заблуждение и шлет клеткам сигналы работать в «дневном» режиме, хотя организму в это время полагается спать. Причем такие сигналы человек, ведущий ночной образ жизни, получает и днем, и ночью, и из-за этого у него может нарушиться регуляция многих процессов. В эксперименте мышей поделили на три группы: у первой группы темное и светлое время суток были равными по продолжительности, у второй световой день был удлиненным и продолжался 16 часов, а у третьей — день длился круглые сутки. Чем дольше был световой день, тем больше жира у мышей откладывалось. Спустя 5 недель мыши, жившие при постоянном освещении, были в 1,5 раза толще, чем мыши, у которых световой день был равен ночи. Мыши могли есть, сколько хотели, но оказалось, что мыши с 16-часовым световым днем ели не больше мышей с 12-часовым, а мыши, которые жили при постоянном освещении, ели вообще меньше всех. Получается, ожирение у них возникало не из-за перекармливания. Общее время активности у мышей при удлиненном световом дне не уменьшалось, так что и недостаток движения не был причиной увеличения веса. Примечательно, что супрахиазматическое ядро напрямую связано нервными путями с бурым жиром — тканью, которая сжигает липиды для того, чтобы получать тепло и согревать организм. В отличие от клеток белого жира, который запасает липиды, клетки бурого жира активно сжигают эти молекулы в своих многочисленных митохондриях. Авторы предположили, что при удлинении светового дня супрахиазматическое ядро неправильно регулирует работу бурого жира, и он сжигает не так много липидов, как мог бы. Чтобы проверить свою догадку, ученые проследили за мечеными молекулами липидов в организмах подопытных животных. Оказалось, что при удлинении светового дня бурый жир поглощает из крови меньше липидов. Чтобы проверить роль супрахиазматического ядра в этом процессе, ученые перерезали у подопытных животных нервные пути от этой части мозга к бурому

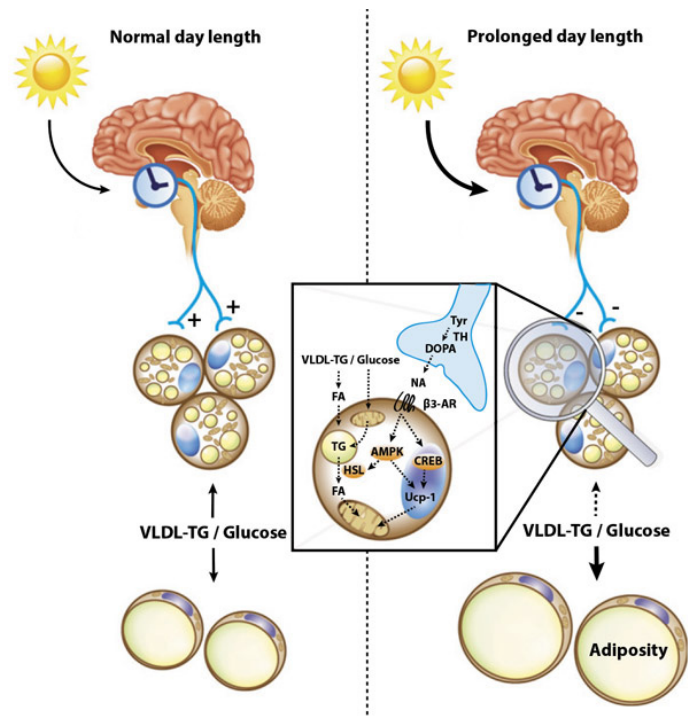


Схема влияния освещения на отложение жира / Sander Kooijman et al.

му жиру. После такой операции бурый жир стал поглощать в 5 раз меньше липидов из крови. Сигналы от супрахиазматического ядра стимулируют бурый жир поглощать липиды. Днем таких сигналов поступает меньше (в норме бурый жир должен сжигать липиды ночью, когда холоднее). А если бурый жир поглощает меньше липидов, то большие их количества отложатся в обычном, белом жире. Кроме того, в светлое время суток в буром жире уменьшалась экспрессия термогенина, а также уменьшалась активация фермента гормончувствительной липазы. Получается, что днем бурый жир не только поглощает меньше липидов, но и сжигает их менее активно. То есть, чем длиннее световой день, тем меньше липидов сжигает бурый жир и тем больше их запасает белый жир. Таким образом, длина светового дня влияет на темпы накопления жировых запасов.

Science Advances • Социологические науки

Отношение к идеологически отличным новостям и мнениям в Facebook

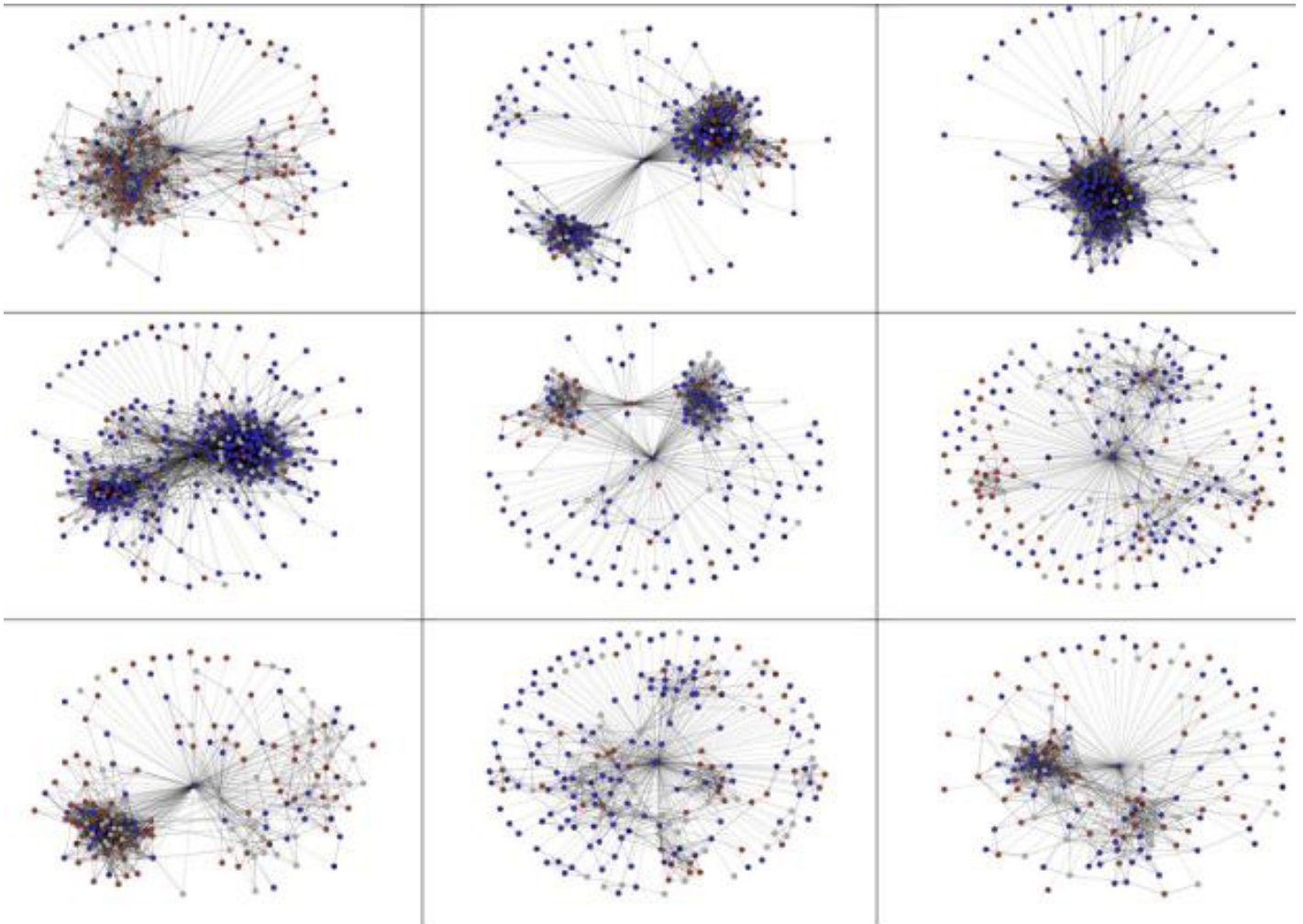
Exposure to ideologically diverse news and opinion on Facebook. Eytan Bakshy, Solomon Messing, Lada Adamic. Science Advances. Published Online 7 May 2015. DOI: 10.1126/science.aaa1160.

В течение многих лет политологи исследовали вопрос о влиянии социальных сетей на политические воззрения в обществе. Специалисты замечали, что регулярное чтение новостной ленты, к примеру, в Facebook, формируют такие взгляды у пользователей, что они становятся менее терпимыми к иным политическим течениям. Известно, что со-

циальные сети формируют так называемый «фильтрующий пузырь»: новостная лента устроена таким образом, что она подбирает посты, согласующиеся с интересами пользователя, и отфильтровывает все остальные. К примеру, новостные ленты либералов и консерваторов будут сильно отличаться друг от друга, в результате чего им будет сложнее понять взгляды друг друга. «Фильтрующим пузырем» специалисты называют персонализированное пользование Интернетом, которое создается благодаря работе различных алгоритмов, созданных технологическими компаниями. По большей части такая фильтрация довольно полезна (например, музыкант и химик получают разную информацию по запросу «тяжелый металл»). Однако в некоторых случаях, к примеру, при проведении покупок в Сети, пользователи также получают разную информацию, которую им выдадут по результатам

анализа их предыдущих запросов — данных, часто собранных без их ведома и согласия. Авторы исследования сосредоточились на проблеме политической поляризации и решили выяснить, какой вклад в это явление привнесли новостные ленты в социальных сетях. Просмотр «новостей» сегодня — не просто чтение новостей друзей и сообществ, изложенных в хронологическом порядке. Так, компания Facebook использует определенный алгоритм фильтрации, чтобы ранжировать эти сообщения, и чем больше человек пользуется социальной сетью, тем сильнее подстраивается под него этот персонализированный алгоритм. Данный алгоритм не только влияет на то, насколько интересно будет человеку листать новости в Facebook. Исследователи утверждают, что представители различных политических воззрений — к примеру, либералы и консерваторы — редко узнают о проблемах, касающихся «противоположного лагеря», поскольку их запросы не указывают на заинтересованность в этом вопросе. Из-за этого политически ангажированные люди не узнают о темах и идеях друг друга, если не придерживаются схожих взглядов. Это приводит к политической поляризации. Авто-

ры проводили свой эксперимент на взрослых американцах, которые заходят в Facebook, по крайней мере, четыре раза в неделю. В итоге ученые получили данные о 10 миллионах испытуемых, чьи политические взгляды разнесли по шкале от минус двух (крайне консервативные) до плюс двух (крайне либеральные). Политическая направленность каждого поста в ленте новостей определялась политическими взглядами каждого пользователя, который разместил этот пост на своей странице. Сравнивая две группы постов — одобренные и не одобренные алгоритмом релевантности — исследователи обнаружили, что Facebook действительно создает эффект эхо-камеры. Однако этот эффект далеко не столь существенный. Авторы утверждают, что «фильтрующий пузырь» понижает лишь на 1% вероятность попадания универсальных статей к пользователям тех или других политических взглядов. Наибольшее влияние на получаемую информацию имеют сами пользователи. Исследование показало, что люди сами склонны к замыканию в собственном информационном поле, а алгоритмы формирования ленты новостей Facebook лишь помогают им в этом.



Примеры графов друзей пользователей Facebook / E. Bakshy et al.

Vol. 520. No 7549
30 апреля 2015 года



Vol. 112. No 17
28 апреля 2015 года



Vol. 348. No 6234
1 мая 2015 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

18 Астрономия

19 Физика

22 Науки о Земле и экология

26 Биология

39 Медицина

46 Нейронауки и психология

50 Социальные науки

51 Технологии и материалы

Астрономия

Протяженная область жесткого рентгеновского излучения в нескольких парсеках от центра Галактики

Extended hard X-ray emission in the inner few parsecs of the Galaxy. Kerstin Perez, Charles J. Hailey, Franz E. Bauer, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 646–649.

Центр Галактики богат объектами, интенсивно излучающими в рентгеновском диапазоне. В этой области находится остаток сверхновой (Sgr A East) с окружающей его зоной горячей плазмы, десятками магнитных волокон и тысячами разрешенных и неразрешенных точечных рентгеновских источников, формирующих рентгеновское излучение так называемого «галактического хребта» (Galactic ridge) — внутренней области Галактики, находящейся в ее плоскости. В этой области преобладают молодые, относительно массивные звезды, гравитационно-связанные полем сверхмассивной черной дыры Стрелец-А. Из данных ранее проведенных наблюдений следует, что в звездном населении объектов, ответственных за генерацию мягкого рентгеновского излучения (с энергией квантов менее 10 кэВ) в области с размером порядка ста парсек доминируют аккрецирующие системы белых карликов. Однако наблюдения диффузной компоненты жесткого рентгеновского излучения (РИ) с энергией более 10 кэВ из внутренней области с размером ~10 пс до сих пор были затруднены из-за ограниченного пространственного разрешения. В работе сообщается об обнаружении отчетливой области жесткого РИ с размерами 4×8 пс и с энергией 20–40 кэВ, выявленной на изображениях с субминутным угловым разрешением. Это излучение сильнее концентрируется к центру Галактики, чем излучение мягкой рентгеновской компоненты, что

может указывать на значительно большую концентрацию аккрецирующих белых карликов, двойных рентгеновских источников с небольшой массой (пульсаров с миллисекундным периодом), или выбросов частиц, взаимодействующих с радиационным полем, плотными молекулярными облаками или с магнитными полями. Для анализа использовались данные наблюдений космической обсерватории NuSTAR, полученные в июле, августе и октябре 2012 г, а также космической обсерватории Chandra. Обработка выполнялась с применением программного модуля NuSTARDAS. Для улучшения позиционной точности, вычислялись астрометрические поправки для каждой серии наблюдений с помощью регистрации известных рентгеновских источников. Спектральный анализ выполнялся в двух областях с угловым радиусом 1-2' к юго-западу и к северо-востоку от источника Стрелец-А. Поскольку спектральное разрешение NuSTAR недостаточно для отождествления водородоподобных и гелий-подобных эмиссионных линий железа, использовались также данные космического телескопа XMM-Newton из той же области неба в диапазоне энергий 2-10 кэВ для нахождения температуры излучающей плазмы с энергией менее 20 кэВ. В мягком спектре юго-западной области преобладают точечные источники и чисто диффузная компонента излучения, интенсивность которой удавалось интерпретировать и раньше. Спектр жесткого РИ выше 20 кэВ получен впервые и не может быть интерпретирован генерацией РИ при аккреции магнитных белых карликов. Жесткий спектр РИ в северо-западной области имеет примерно те же особенности. Полученные результаты вносят полезный вклад в изучение физики аккреции и эволюции экзотических двойных систем вблизи центра Галактики.

Г. В. Дедков

Вулканическая история бассейна Моря Дождей при ближайшем рассмотрении с помощью лунохода Юйту

Volcanic history of the Imbrium basin: A close-up view from the lunar rover Yutu. Jinhai Zhang, Wei Yang, Sen Hu, Yangting Lin, Guangyou Fang, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5342–5347.

Китайский луноход «Юйту» начал свою работу на спутнике Земли 14 декабря 2013 года. Местом его посадки стало Море Дождей — самое крупное лунное море, расположенное в северо-западной части видимой с нашей планеты стороны Луны. Море Дождей сформировалось в результате заполнения лавой кратера, образовавшегося от удара крупного метеорита или ядра кометы около 3,85 млрд лет назад. В работе приводится анализ данных по строению бассейна Моря Дождей, полученных в результате работы лунохода «Юйту». При помощи георадара аппарат проанализировал слой реголита — лунной почвы — и выяснил, что его толщина со-

ставляет примерно 5 м. Реголит состоит из обломков лунных пород и минералов, размеры которых варьируются от нескольких миллиметров до нескольких метров. Ранее предполагалось, что слой реголита на дне Моря Дождей гораздо тоньше. Радарные измерения выявили мощный поверхностный слой базальтов, образовавшихся в результате последних извержений. Оценочный возраст этих базальтов составляет 3,5–2,0 млрд лет. *In situ* спектральные замеры отражательной способности и элементный анализ лунной почвы в месте посадки позволяют предположить, что молодые базальты были производными богатого ильменитом мантийного резервуара, позднее ассимилировавшими до 10-20% остаточного расплава последнего лунного магматического океана. В ходе работы луноход «Юйту» также обнаружил, что на глубинах 195, 215 и 345 метров залегают другие слои базальта. Авторы утверждают, что более детальное изучение этих базальтовых слоев позволит им получить новые данные об извержениях лунных вулканов.

В.В. Стрекопытов

Физика

Наблюдение изолированных монополей в квантовой области

Observation of isolated monopoles in a quantum field. M. W. Ray, E. Ruokokoski, K. Tiurev, M. Mottonen, D. S. Hall. Science. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 544–547.

Топологические дефекты играют важную роль в природе и фигурируют в контексте разнообразных научных дисциплин, таких как космология, физика элементарных частиц, сверхтекучести, жидких кристаллов, а также в металлургии. Точечные дефекты могут возникнуть естественно, как магнитные монополи в результате нарушения симметрии в Теории Великого объединения. Такие дефекты могут распадаться или исчезнуть только в результате глобально нетривиальных преобразований, что делает их долговечными и повсеместными во Вселенной. Авторы настоящей работы разработали экспериментальную методику, позволяющую создать и обнаружить квантовые механические аналоги таких монопо-

лей в спин-1 конденсате Бозе-Эйнштейна (БЭК). Ученые создали точечный топологический дефект в спин-1 параметра 87Rb БЭК, используя для этого монополи Дирака в ферромагнитном БЭК. Ключевое различие по сравнению с предыдущими методами заключается в том, что конденсат инициализировался в полярной фазе. Это, казалось бы, незначительное изменение приводит к топологическому возбуждению со свойствами, которые принципиально отличаются от наблюдаемых ранее для монополя Дирака. Дефекты, стабильные в течение всего времени проведения эксперимента, были идентифицированы при помощи изображений профиля плотности конденсата, полученных с использованием фотоэлектронной спектроскопии с угловым и спиновым разрешением. Дефекты продемонстрировали характерную зависимость от выбора оси квантования. Данные наблюдения должны заложить основу для экспериментальных исследований динамики и устойчивости топологических точечных дефектов в квантовых системах.

Р. П. Сидоров

Самонастраивающаяся детерминированная связь одиночного квантового излучателя с нанофокусировкой плазмонных мод

Self-aligned deterministic coupling of single quantum emitter to nanofocused plasmonic modes. Su-Hyun Gong, Je-Hyung Kima, Young-Ho Ko, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5280–5285.

Твердотельные квантовые фотонные излучатели на основе полупроводниковых квантовых точек (КТ) являются перспективной платформой для реализации масштабируемой квантовой технологии. Однако из-за очень малого размера КТ (несколько десятков нм) по сравнению с длиной волны света (несколько сотен нм) взаимодействие КТ с электромагнитными фотонами очень слабое. Этим обусловлена низкая скорость спонтанного излучения, ограничивающая оптические характеристики одиночных КТ, низкая скорость повторения импульсов, а также избыточная чувствительность к термически-активированным нерадикационным процессам и дефазировке, вызванной влиянием окружающей среды. В настоящее время пространственное перекрытие между металлической структурой и одиночным излучателем является делом случая или должно основываться на продвинутом методе нанопозиционирования. В работе продемонстрирована детерминированная связь между сфокусированными трехмерными плазмонными модами и одиночными квантовыми точками без их позиционирования. Это достигнуто путем нанесения тонкой пленки серебра с толщиной 40 нм на грани пирамид с КТ у апекса, благодаря которой происходит геометрическая нанофокусировка плазмонов на каждой КТ. Латеральная пространственная фокусировка в этом случае

имеет погрешность менее 5 нм. Массив одиночных квантовых точек InGaN (с диаметром 10–20 нм и высотой 5–7 нм) на вершинах гексагональной пирамидальной структуры GaN формировался на маске Si_3N_4 с помощью технологии позиционно-селективного металл-органического химического осаждения из паровой фазы (MOCVD). Диаметр пирамид у основания составлял 260 нм, а общая площадь массива пирамид – 1 μm^2 . В работе также проводилось численное моделирование электромагнитного поля пирамидальных структур путем решения уравнений Максвелла в рамках метода конечных временных интервалов в 3D-геометрии. Для анализа влияния плазмонных мод на скорость спонтанной эмиссии КТ вычислялась локальная плотность оптических электромагнитных мод, пропорциональная этой скорости. Расчеты подтвердили значительное усиление локальных полей на границах раздела металла и диэлектрика в широком спектральном интервале. Образцы с серебряным покрытием пирамид и без него исследовались методом микрофотолюминесценции при температуре 7 К. Применялось непрерывное и импульсное лазерное возбуждение структур на длине волны 405 нм, соответствующей полосе генерации КТ. Результаты экспериментальных измерений показывают, что в случае пирамид с серебряным покрытием время радиационного затухания экситонов в каждой КТ снизилось до $0,2 \pm 0,1$ нс вместо $4,4 \pm 2,2$ нс в случае обычных КТ, а скорость спонтанной генерации электромагнитного излучения возросла в 22 ± 16 раз в спектральном интервале энергии фотонов ~ 150 мэВ. Разработанный подход может найти широкое применение при создании высокоэффективных квантовых источников света и в обработке квантовой информации.

Г. В. Дедков

Наблюдение состояния Ефимова у гелиевого тримера

Observation of the Efimov state of the helium trimer. Maksim Kunitski, Stefan Zeller, Jörg Voigtsberger, Anton Kalinin, Lothar Ph. H. Schmidt, et al. Science. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 551–555.

Авторам впервые удалось создать стабильную экзотическую молекулу из трех атомов гелия (гелиевый тример), атомы в которой находятся на невозможно большом расстоянии благодаря связывающим их квантовым силам. Существование такой молекулы было предсказано советским физиком Виталием Ефимовым еще в 1970-х годах. В состоянии Ефимова вещество сложено тремя частицами, связанными между собой на квантовом уровне. Для того чтобы между ними возникла такая связь, нужно, чтобы они находились на строго определенном удалении друг от друга. Когда дистанция между частицами увеличивается в 22,7 раза, состояние Ефимова возникает снова, а дальнейшее увеличение расстояния приводит к бесконечной череде состояний Ефимова. На протяжении последних 40 лет физики спорили, пытаясь подтвердить или опровергнуть выкладки Ефимова, и только в 2005 г. австрийские исследователи сумели объединить три атома цезия в подобную структуру и доказать, что физика Ефимова существует. Авторам удалось собрать подобную тройную молекулу из атомов гелия, над созданием которой физики бились на протяжении более чем 38 лет. Гелиевые тримеры отделяли от обычных «двойных» молекул этого газа при помощи сверхкоротких лазерных импульсов, которыми физики облучали атомы гелия (кулоновский взрыв). Подобное облучение приводит к тому, что молекула гелия

распадается на индивидуальные ионы, которые разлетаются в стороны с определенной скоростью и в определенном направлении. Восстановив первичное положение ионов, можно выяснить была ли уничтожена молекула ефимовским тримером или обычным «двойным» гелием. Используя этот прием, авторы смогли создать два типа трехатомных молекул в облаке атомов гелия, охлажденных до температур, близких к абсолютному нулю. В первом из них атомы были расположены на минимальном расстоянии друг от друга, которое, тем не менее, было в 100 раз больше типичной химической связи между атомами, а во втором – на рекордно далеком. Вопреки предсказаниям, «треугольник» молекулы второго типа не был равносторонним или равнобедренным – он был сильно вытянутым, и один из трех атомов всегда находился дальше от двух других частиц, чем последние друг от друга. То есть, два атома располагались близко друг от друга, а третий – на значительном удалении от них. Такая молекула была нестабильной, хотя гелиевые «тройки» первого типа могли существовать бесконечно долго без внешнего воздействия. Как полагают авторы, эту же технику можно использовать для создания и изучения иных видов ефимовских тримеров, состоящих из атомов других элементов. Дальнейшее их изучение, надеются ученые, поможет понять, какую роль такие квантовые молекулы могут играть в природе и в жизни Вселенной, и как их можно применить в промышленности и науке. Результатом исследования явилось создание первой в истории физики стабильной ефимовской системы. В новой экзотической молекуле гелиевого тримера атомы гелия находятся на большом расстоянии друг от друга, взаимодействуя между собой при помощи квантовых сил.

В. В. Стрекопытов

Топологический долинный транспорт в бислойных доменных стенках графена

Topological valley transport at bilayer graphene domain walls. Long Ju, Zhiwen Shi, Nityan Nair, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 650–655.

Гексагональные двумерные кристаллы, подобные графену и диалкогоенидам переходных металлов, имеют пару вырожденных энергетических зон, соответствующих долинам К и К' пространства волновых векторов. Причиной образования долин К и К' у графена является наличие треугольных подрешеток типа А и В. Принадлежность электрона к определенной долине характеризуется квантовым числом (проекцией изоспина). Долинные электроны имеют нетривиальную фазу Берри, благодаря которой появляются аномальные квантовые состояния Холла, а также долинный эффект Холла (аналогичный спиновому эффекту Холла). Фаза Берри приобретает квантовую систему при прохождении замкнутой траектории в параметрическом пространстве в случае, когда система подвергается циклическому адиабатическому возмущению. Наличие электронных долин приводит к появлению новых топологических фаз у бислойного графена. Так, приложение внешнего электрического поля, перпендикулярного плоскости слоев, приводит к образованию щели в энергетическом спектре долин, нарушая их симметрию. Бислойный графен с наличием щели должен становиться топологическим изолятором, в котором существуют хиральные краевые состояния на границах. В таких состояниях электроны, движущиеся в противоположные стороны, имеют разную проекцию долинного изоспина. В недавних теоретических работах было показано, что двухслойные доменные стенки между графе-

новыми слоями типа АВ и ВА топологически защищают киральные краевые состояния изолятора с квантовым долинным эффектом Холла. В работе сообщается об экспериментальных наблюдениях баллистического электронного транспорта в доменных стенках АВ–ВА графена с применением ближнепольной микроскопии в ближнем ИК диапазоне для изображения порядка упаковки графеновых слоев на подложках. Основываясь на этом, авторы сконструировали полевые транзисторы с двойным затвором. В отличие от двухслойного графена с одной доменной стенкой, который является щелевым диэлектриком, в бислойных доменных стенках графена появляются одномерные долинно-поляризованные проводящие каналы баллистического транспорта с длиной пробега электронов около 400 нм при температуре 4 К. Для проведения экспериментов графен с несколькими слоями механически отслаивался на подложки SiO₂/Si с толщиной 280 нм. Инфракрасное излучение с длиной волны 6,1 мкм фокусировалось на апексе зонда АСМ с металлическим покрытием, имеющем радиус кривизны 25 нм, а рассеянное излучение собиралось в дальней зоне с помощью детектора HgCdTe. Усиленное зондом рассеяние ИК излучения обеспечивает локальное пространственное разрешение ~ 40 нм. Различный порядок упаковки слоев приводит к разному световому контрасту. Поперек доменных стенок, идентифицированных с помощью микроскопа, формировались двухзатворные биполярные транзисторы. Пленочные электроды истока и стока формировались с помощью электронно-лучевой литографии. Топологически-защищенные одномерные киральные состояния двухслойных доменных стенок графена дают возможность практического применения уникальных топологических фаз и долинной физики графена.

Г. В. Дедков

Самосборка наночастиц на межфазной границе жидкокристаллических капель

Nanoparticle self-assembly at the interface of liquid crystal droplets. Mohammad Rahimi, Tyler F. Roberts, Julio C. Armas-Pérez, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5297–5302.

Известно, что наночастицы, адсорбированные на интерфейсах нематических жидких кристаллов (ЖК), образуют упорядоченные структуры, морфология которых зависит от ориентации поля упругих напряжений в объеме ЖК. Формирование этих структур зависит также от ориентации молекул ЖК на границе с частицами и с воздухом. В частности, на искривленных поверхностях ЖК частицы собираются на полюсах биполярных капель, образуя гексагональные структуры. В настоящей работе показано, что агрегация наночастиц и условия ее возникновения на искривленных интерфейсах ЖК резко отличаются от таковых для плоских поверхностей: в последнем случае и при тех же условиях агрегация мала. Эксперименты проводились с каплями ЖК типа 5СВ (с химической формулой $C_{18}H_{19}N$) и сферическими частицами полистирена. Радиус капель составлял около 1 мкм, а радиус наночастиц — 0,1 мкм. Интерпретация экспериментальных данных основывалась на расчетах свободной энергии ЖК капель с наночастицами на поверхности, с использованием выражения для свободной энергии в формализме Ландау-де Жена. Нематические ЖК обладают ориентационным порядком, характеризующимся нематическим директором — единичным вектором в направлении выстраивания молекул. В ЖК присутствуют также области низкого порядка, морфология и положение которых зависят от баланса между различными вкладками в свобод-

ную энергию, связанными с упругой деформационной составляющей, энтальпией и межфазным взаимодействием. Симметрия и структура поля директора вокруг частицы зависят также от ее взаимодействия с ЖК, характеризующегося величиной силы прикрепления к поверхности. Величина этой силы при моделировании составляла $10^{-5} - 10^{-6}$ Дж/м². Частицы, прикрепляющиеся перпендикулярно к направлению директора ЖК, индуцируют дипольную или квадрупольную симметрию, приводя к образованию точечных или кольцевых дефектов (дефектов типа «колец Сатурна»). Частицы, прикрепляющиеся в плоскости поля директора, индуцируют квадрупольную симметрию, которая нарушается двумя поверхностными дефектами — буджумами (boojums). Локализация частиц в буджумах уменьшает свободную энергию системы. Весьма интересно, что захват наночастиц в буджумы не зависит от типа их прикрепления к поверхности. Искажения поля директора вызывают появление упругих напряжений в объеме ЖК и приводят к анизотропным дальнедействующим взаимодействиям между наночастицами. Этим обусловлено сильное влияние кривизны капель ЖК на структуру адсорбируемых наночастиц. Диполь-дипольные взаимодействия между ними приводят к образованию линейных цепочек вдоль направления директора, которые, «встречаясь» с буджумами, собираются в «звезды». Соотношение упругой и межфазной энергии, соответствующей разным типам упорядочения наночастиц, объясняет наблюдаемую в экспериментах морфологию агрегации на поверхности капель ЖК. Результаты экспериментальных наблюдений хорошо согласуются с результатами теоретического моделирования и могут лечь в основу уникального метода самосборки наноструктурированных материалов.

Г. В. Дедков



Науки о Земле и экология

Точное определение продолжительности интерполярных фаз резких климатических изменений в течение последнего ледникового периода

Precise inter-polar phasing of abrupt climate change during the last ice age. Christo Buizert, Betty Adrian, Jinho Ahn, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 661–665.

В течение последнего ледникового периода в Северном полушарии отмечались резкие фазовые климатические осцилляции – так называемые события Дансгора-Эшгера. Результаты изучения ледяных кернов показывают, что в периоды, соответствующие теплым фазам гренландского цикла Дансгора-Эшгера, в Антарктике отмечалось похолодание, и наоборот. Это позволяет предполагать наличие определенного механизма межполушарного перераспределения тепла, названного «биполярные качели». Традиционно считалось, что ведущую роль в этом процессе играют силы Атлантической меридиональной циркуляции (АМОС), однако динамика и запускной механизм событий Дансгора-Эшгера остаются

неизвестны. Ключевым моментом в этом вопросе является точность определения временных границ фаз межполушарных климатических вариаций. Главными препятствиями для хронологических определений с точностью до столетий являются: низкое разрешение датировок по метану из ледяных кернов и сложность синхронизации «газовых» и «ледяных» возрастов. Используя последние данные ледникового бурения в Антарктиде, авторы вычислили, что в среднем продолжительность теплой фазы в Гренландии и соответствующей ей холодной фазы в Антарктике в рамках событий Дансгора-Эшгера (включая событие Боллинга) составляет 218 ± 92 года, а противоположной фазы – 208 ± 96 лет. Было также показано, что климатический сигнал при резких изменениях распространяется с севера на юг и главным переносчиком тепловой энергии является океан, а не атмосфера. Близкая продолжительность интерполярных фаз говорит о независимости процесса от АМОС. Авторы указывают на центральную роль океанской циркуляции в реализации механизма «биполярные качели», а также предлагают четкие и прозрачные критерии для оценки и моделирования событий Дансгора-Эшгера.

В. В. Стрекопытов

Проверка климатической гипотезы «Земля-снежок» с помощью изотопно-кислородной ($\Delta^{17}\text{O}$) систематики гидротермальных пород

Revealing the climate of snowball Earth from $\Delta^{17}\text{O}$ systematics of hydrothermal rocks. Daniel Herwartz, Andreas Pack, Dmitri Krylov, Yilin Xiao, Karlis Muehlenbachs, Sukanya Sengupta, Tommaso Di Rocco. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5337–5341.

Гипотеза «Земля-снежок» (snowball Earth) существует с 1990-х годов. Суть ее сводится к тому, что в течение криогенийского и эдиакарского периодов неопротерозойской эры вся поверхность Земли была покрыта льдом и снегом, а весь мировой океан замерзал. Гипотеза была создана чтобы объяснить отложения ледниковых осадков в тропических широтах в криогении (850–630 млн лет назад) и другие загадочные черты геологической летописи этого периода неопротерозоя. Существуют свидетельства, подтверждающие данную гипотезу, например палеомагнитные данные или соотношения изотопов $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ в морской воде. Однако причины возникновения криогенийского оледенения не совсем понятны. Возможно, произошло изменение орбиты Земли или наклона земной оси. Может быть, подобное похолодание связано с существованием в то время единого материка, который принято называть Родиния. Сосредоточение огромных материковых масс в районе экватора могло стать причиной того, что поверхность материка отражала больше солнечного света, чем океан, и поэтому похолодание охватило экваториальные области тоже. Эту теорию, однако, доказать нелегко. Никаких крупных живых существ на Земле в то время еще не было, и ученые не могут исследовать окаменелые

останки, которые позволили бы судить о климате той эпохи. Авторы изучили изотопный состав кислорода, содержащегося в скальных породах и таким образом получили новые сведения о климате Земли в период древнейшего ледникового периода. Классический изотопно-кислородный палеотермометр ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ в морских карбонатных отложениях) не подходит для периода неопротерозойского оледенения. Поэтому предлагается новый метод реконструкции значения $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ в протерозойских метеорных водах древних ледников – на основе тройного соотношения изотопов кислорода ($^{17}\text{O}/^{16}\text{O}$ и $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$). Так для неопалеозойской эпохи глобального оледенения (0,6–0,7 млрд лет назад) значения $\delta^{18}\text{O}$ для древних метеорных вод, выпадавших в низких палеоширотах ($\leq 35^\circ\text{N}$) составляет $-21 \pm 3\%$, что говорит о холодном климате на планете. Однако для палеопротерозойской эпохи глобального оледенения (2,3–2,4 млрд лет) это значение существенно ниже и не превышает $-43 \pm 3\%$. Сейчас такие низкие значения $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ отмечаются лишь в Центральной Антарктике, где длительная дистилляция на фоне низких температур конденсации приводит к экстремальному обеднению метеорных вод изотопом ^{18}O . Результаты исследования в целом подтверждают гипотезу «Земля-снежок», однако максимум оледенения при этом смещается почти на 1,5 млрд лет вглубь геологической истории, то есть Земля была полностью покрыта льдом 2,4 млрд лет назад. Основываясь на результатах анализа, авторы утверждают, что климат палеопротерозойской эры в тропических и субтропических широтах соответствовал климату современной Антарктики, средняя температура атмосферы Земли составляла примерно -40°C , а во время пика оледенения могла быть еще ниже. Авторы отмечают, что в это время на Земле могли существовать регионы не только с твердой, но и с жидкой водой, в которых могла быть жизнь, получившая толчок к развитию после активизации вулканов.

В. В. Стрекопытов

Ограничения, накладываемые метеоритным цирконом на валовый изотопный состав Lu-Hf и раннюю дифференциацию Земли

Meteorite zircon constraints on the bulk Lu-Hf isotope composition and early differentiation of the Earth. Tsuyoshi Iizuka, Takao Yamaguchi, Yuki Hibiya, Yuri Amelin. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5331–5336.

Радиоактивный распад лютеция (^{176}Lu) с образованием гафния (^{176}Hf) фиксирует ранний этап химической и термальной эволюции силикатной Земли — ее дифференциацию на кору и мантию. Но для интерпретации Lu-Hf данных нужна откалиброванная кривая роста изотопа ^{176}Hf , которую достаточно сложно получить, основываясь на вариациях изотопного состава хондритовых метеоритов. Казалось бы, благодаря тому, что и лютеций, и гафний являются тугоплавкими литофильными элементами, их изотопную эволюцию можно легко экстраполировать, отталкиваясь от современных соотношений $^{176}\text{Hf}/^{177}\text{Hf}$ и $^{176}\text{Lu}/^{177}\text{Hf}$ в недифференцированных хондритах. Однако их вариации в хондритах, даже в их неравновесных разновидностях, весьма значительны из-за метаморфического перераспределения Lu и Hf, что существенно осложняет получение корректных референтных значений для валового состава Земли. К тому же, существует предположение, что хондриты содержат избыточный ^{176}Hf , образовавшийся при ускоренном распаде ^{176}Lu на поверхности планетезималей вследствие фотовозбуждения под воздействием облучения гамма- или космическими лучами долгоживущего изотопа ^{176}Lu и перехода его в состояние короткоживущего изомера. Если это так, то парадигма «хондритовой Земли» вообще не подходит для интерпретации

Lu-Hf системы, так как Земля образовалась в результате аккреции преимущественно необлученного протопланетного материала. Авторы использовали Lu-Hf систематику кристаллов циркона из метеоритов Солнечной системы для идентификации первичных хондритов, Lu/Hf соотношение в которых наилучшим образом отражает валовый состав Земли. В ходе исследования был впервые произведен высокоточный Lu/Hf изотопный анализ метеоритного циркона — минерала, крайне устойчивого к метаморфизму и характеризующегося достаточно низкими соотношениями Lu/Hf, чтобы не принимать в расчет *in situ* радиогенный рост ^{176}Hf в нем. Содержание Hf в цирконах обычно составляет около 1 вес.%. Возраст цирконов довольно легко определяется U-Pb методом. Измерения производились методом высокочувствительной мультиколлекторной масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Основные сложности аналитики были связаны с крайней мелкозернистостью кристаллов циркона (< 20 мкм) в метеоритах. Судя по результатам исследования, начальное соотношение $^{176}\text{Hf}/^{177}\text{Hf}$ в Солнечной системе составляло $0,279781 \pm 0,000018$. Для первичных хондритов, не содержащих избыточного ^{176}Hf и, таким образом, отражающих соотношение Lu/Hf в валовом составе Земли, были получены следующие значения: $^{176}\text{Hf}/^{177}\text{Hf} = 0,282793 \pm 0,000011$; $^{176}\text{Lu}/^{177}\text{Hf} = 0,0338 \pm 0,0001$. Авторы уверены, что первичный состав Hf в земных цирконах отражает эволюционное состояние обогащенного силикатами резервуара Земли в самом начале этапа его дифференциации 4,5 млрд лет назад. То, что именно в это время началась мантийно-коровая дифференциация Земли, подтверждает и кривая роста ^{176}Hf , построенная на основе Lu-Hf систематики метеоритных цирконов.

В. В. Стрекопытов

Глубокие грунтовые воды и потенциальная субповерхностная среда обитания в районе сухих долин Антарктики

Deep groundwater and potential subsurface habitats beneath an Antarctic dry valley. J.A. Mikucki, E. Auken, S. Tulaczyk, R.A. Virginia, C. Schamper, K.I. Sørensen, P.T. Doran, H. Dugan, N. Foley. Nature Communications. 2015. No 6:6831 | DOI: 10.1038/ncomms7831.

До сих пор не удается объяснить присутствие грунтовых вод в свободных ото льда внутренних областях Антарктиды, а также — вдоль прибрежных окраин ледового континента. Так называемые сухие долины Мак-Мердо в восточной части Антарктиды считаются сегодня одним из самых безжизненных и «инопланетных» мест на Земле, чьи условия близко напоминают те, которые господствуют на Марсе. Здесь почти нет воды, уровень осадков близок к нулю, и над долинами дуют ветра, скорость которых превышает 200 км/час. Из-за сильнейших кatabатических ветров и полного отсутствия осадков вода здесь быстро испаряется и поверхность свободна от снега и льда. Считалось, что единственными обитателями этих мест являются микробы-экстремофилы, живущие в укрытых от ветра расщелинах, а также микробы, обитающие в знаменитом Кровавом водопаде у подножия ледника Тейлора. С помощью электромагнитного датчика SkyTEM, установленного на борту вертолета, авторам удалось обнаружить в прибрежной почве Антарктиды и в ее безжизненных сухих долинах большое количество подземных озер, в которых могут существовать и другие организмы. SkyTEM представляет собой особый электромагнитный датчик, который способен находить пустоты и жидкую воду в толще льда или вечной мерзлоты по тому, как меняется сопротивление. Используя этот прибор, авторы смогли обнаружить в долинах Мак-Мердо на глубинах

200–500 м десятки крупных подземных и подледных озер, которые простираются от берегов Антарктиды на 10–12 км в глубь континента. Вода в эти пустоты могла попасть еще в миоценовое время, когда уровень мирового океана был заметно выше, чем сегодня. Тогда долины Мак-Мердо представляли собой систему фьордов, и постепенное охлаждение планеты и снижение уровня моря могли привести к появлению ряда изолированных соленых озер. Другие подземные озера, как и существующие ныне подледные озера в леднике Тейлора, могут представлять собой остатки частично высохшего или испарившегося гигантского наземного водоема. Эти озера, судя по местным температурам и условиям, заполнены сегодня рассолом, который остается жидким даже при температуре $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, и в них должны быть все условия для существования микробов. Озера соединены между собой обширной системой каналов, что заметно повышает шансы на выживание микробов в них, если одно из озер пересохнет или запасы питательных веществ в нем иссякнут. В пользу существования жизни в этих озерах говорят и то, что в подледном озере Вида в том же регионе сухих долин в ноябре 2012 г. были обнаружены бактерии, просуществовавшие в изоляции несколько десятков тысяч лет. Если в подземных озерах Мак-Мердо присутствует жизнь, то шансы на обнаружение жизни на Марсе заметно повышаются. Как считают планетологи, в почве экваториальных широт Марса могут тоже находиться соленые озера и тонкие слои воды, где при достаточно высоких температурах недр могут существовать микробы. Метод дистанционного электромагнитного зондирования был разработан специально для целей данного исследования. Авторы предполагают, что он может оказаться полезным для обнаружения субповерхностных водоемов и в ряде других районов, где обычное бурение по каким-либо причинам затруднено.

В. В. Стрекопытов

400 миллионов лет кремнеземной биоминерализации в наземных растениях

Four hundred million years of silica biomineralization in land plants. Elizabeth Trembath-Reichert, Jonathan Paul Wilson, Shawn E. McGlynn, Woodward W. Fischer. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5449–5454.

Аморфная кремнекислотная фаза (SiO₂), продуцируемая наземными растениями, является главным источником кремния в глобальном биогеохимическом цикле этого элемента. Растительный кремнезем выступает также в роли соединительного звена между наземным и морским циклами углерода, так как он является важным питательным веществом для морских первичных продуцентов SiO₂-биоминерализации, например, для диатомовых водорослей. На сегодняшний день среди наземных растений доминируют злаковые, и именно они мобилизуют значительное количество кремнезема в форме биоминералов (фитолитов или «кремнеземистых тел»). Однако злаковые появились относительно недавно в геологической истории, а господствующее таксономическое и экологическое положение они заняли только в кайнозойскую эру. Обычно изучение кремнеземной биоминерализации фокусируется только на представителях покрытосеменных (*Angiospermae*) и, таким образом, вопрос ранней эволюции цикла кремния остается открытым. К сожалению, невозможно изучать «кремнеземистые тела» по ископаемым остаткам растений, так как в фоссилиях крайне сложно отличить первичную биоминерализацию от продуктов вторичных диагенетических процессов. Чтобы оценить роль докайнозойских растений в глобальном цикле Si, авторы изучили содержания этого элемента в дошедших до наших дней представителях ранне-дивергентных клад с характерной высокой кремнеземной био-

минерализацией. Были изучены 88 различных видов растений из 23 семейств Южной Калифорнии. Выяснилось, что многие древние растения, принадлежащие ранним диверсифицированным линиям (*Sellaginellaceae*, *Equisetaceae*, *Marattiaceae*, *Osmundaceae* и др.), накапливали значительные количества кремнекислоты — существенно большие, чем современные злаковые или осоковые. Особенно высокие содержания SiO₂ отмечены у плауновидных (*Lycophyta*) и раннедивергентных папоротников. В то же время, кремнеземная биоминерализация практически не отмечается у поздно эволюционировавших голосеменных (*Gymnospermae*) и саговниковидных (*Cycadophyta*). С применением методов сканирующей электронной микроскопии и рентгеновской спектроскопии удалось обнаружить, что чаще всего SiO₂-минерализованными тканями оказываются: сосудистая система, эпидермальные клетки и устьица. Это вполне согласуется с существующей гипотезой о том, что биоминерализация у растений связана с процессом транспирации. Предполагаемая конвергентную эволюцию использования кремния растениями, авторы сравнили свои наблюдения с распределением и эволюцией растительных белков, транспортирующих кремнезем. Данные филогенетического и структурного анализа, а также анализа последовательности белков типа нодулина 26 из генома различных растений указывают на то, что накопление окиси кремния наземными растениями имеет долгую эволюционную историю, охватывающую более 400 млн лет. Главными группами растений, активно накапливающими SiO₂, были (в порядке появления): некоторые мхи (печеночники), плауновидные, ранние сосудистые растения (хвощи, эуспорангиатные папоротники), а позднее — гнетовидные и злаковые. Авторы отмечают, что исследование стало возможным благодаря интеграции двух разных подходов сравнительной биологии.

В. В. Стрекопытов

Транскрипционные сети микробных сообществ сохраняются в трех областях в масштабах океанического бассейна

Microbial community transcriptional networks are conserved in three domains at ocean basin scales. Frank O. Aylward, John M. Eppley, Jason M. Smith, Francisco P. Chavez, Christopher A. Scholin, Edward F. DeLong. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5443–5448.

В планктонных микробных сообществах в океане, как правило, существует несколько космополитных клад бактерий, археев и эукариотов, различающихся на основании филогений генов рибосомальных РНК и геномных особенностей. Хотя среда обитания этих сообществ может располагаться как в прибрежных, так и в открытых океанских водах, по-прежнему неясно, как варьируется биологическая динамика между столь разнородными местообитаниями. Для получения представления о дифференциальной активности микробных популяций, населяющих различные океанические провинции, авторы сравнили ежедневные метатранскрипционные профили связанных микробных популяций, обитающих в поверхностных водах области апвеллинга у побережья

Калифорнии (CC) и олиготрофном субтропическом круговороте северной части Тихого океана (NPSG). Анализ транскрипционных сетей позволил установить, что доминирующие фотоавтотрофные микробы в обоих случаях — *Ostreococcus* в CC и *Prochlorococcus* в NPSG, являются центральными детерминантами динамики транскриптома всего сообщества. Кроме того, клады гетеротрофных бактерий, общие для обеих экосистем (*SAR11*, *SAR116*, *SAR86*, *SAR406* и *Roseobacter*) демонстрируют постоянные полногеномные транскрипционные закономерности и суточные циклы. В частности, популяции клад *SAR11* и *SAR86* показывают тесно согласованные транскрипционные закономерности, как в прибрежных, так и в пелагических экосистемах, в предположении, что специфические биологические взаимодействия между этими группами широко распространены в природе. В совокупности, полученные данные свидетельствуют о взаимосвязанности периодов активности в масштабах сообщества океана. Авторы полагают, что глобальные закономерности различных биогеохимических превращений можно не только предсказать во времени, но и управлять ими посредством структурированных экологических детерминант.

Д. Р. Низин

Метатранскриптомный анализ указывает на распределение ресурсов между диатомовыми водорослями в естественных условиях

Metatranscriptome analyses indicate resource partitioning between diatoms in the field. Harriet Alexander, Bethany D. Jenkins, Tatiana A. Rynearson, Sonya T. Dyhrman. PNAS. 2015. Vol. 112. No 12. E2182–E2190.

Различные сообщества морского фитопланктона производят примерно половину мировой первичной продукции. Подавляющее доминирование фитопланктона уже долгое время вызывает недоумение у экологов, в связи с тем, что эти микроорганизмы существуют в изотропной среде, конкурируя за одни и те же базовые ресурсы. Данный «парадокс планктона» принято объяснять дифференциальным распределением ресурсов, однако, это крайне сложно оценить количественно и отследить изменения в метаболизме фитопланктона *in situ*. В данном исследовании авторы используют количественный метатранскриптомный анализ для изучения метаболических путей азота (N) и фосфора (P) в диатомовых водорослях на примере устьев рек восточного побережья США. Экспрессия генов известных метаболических путей N и P

варьируется в зависимости от вида диатомовых водорослей. Это указывает на очевидные различия в способности использования ресурсов, что может препятствовать прямой конкуренции. Изменение инкубации нутриентов приводит к искажению соотношения N/P, что объясняется паттернами экспрессии, реагирующими на нутриенты, а также содействует количественному сравнению показателей диатомовых водорослей. Наборы генов, реагирующих на ресурсы (RR), отклоняются в составе метаболических профилей организма за счет обогащения в генах, связанных с метаболизмом N и P. Экспрессия набора генов RR изменяется с течением времени и значительно варьируется в зависимости от вида диатомовых водорослей. В результате, были зафиксированы противоположные транскрипционные ответы в одинаковых условиях. Имеющиеся различия в метаболической мощности свидетельствуют о том, что в заливе Наррагансетт имеет место распределение ресурсов в зависимости от вида диатомовых водорослей. Таким образом, предложенный подход не только подчеркивает молекулярные основы использования ресурсов диатомовыми водорослями, но и демонстрирует, как сосуществующие диатомовые водоросли корректируют собственную клеточную физиологию в процессе освоения экологической ниши.

Д. Р. Низин



Биология

Механистическая природа выброса защитной пульсирующей струи жуком-бомбардиром (*Brachinini*)

Mechanistic origins of bombardier beetle (*Brachinini*) explosion-induced defensive spray pulsation. Eric M. Arndt, Wendy Moore, Wah-Keat Lee, Christine Ortiz. *Science*. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 563–567.

Жуки-бомбардиры используют весьма эффективный способ защиты — в минуту опасности они выстреливают в противника из заднего конца брюшка горячей струей ядовитой жидкости. Залп длится доли секунды и состоит из нескольких выстрелов, следующих очень быстро один за другим (пульсирующая струя). Подвижность брюшка обеспечивает прицельность «стрельбы». Энтомологам давно известно, как устроено брюшко бомбардиров: в нем есть две камеры, в которых хранятся реагенты, необходимые для химической атаки. В момент, непосредственно предшествующий выбросу, реагенты смешиваются, реакционная смесь разогревается до 100 °С, и жидкость под давлением выбрасывается наружу. Химические реакции, которые происходят при выбросе струи, также хорошо известны, их расшифровали еще в середине XX века. Однако сама механика пульсирующего выброса оставалась до последнего времени непонятна. Авторы использовали рентгеновское синхротронное излучение и скоростную камеру, делающую 2000 кадров в секунду, что позволило в подробностях рассмотреть, как происходит выброс горячего пара из тела жука. У жука имеются специальные железы, которые вырабатывают гидрохинон, накапливая его в резервуарах вместе с перекисью водорода. Реагенты содержатся в двух соседних камерах: в одной — гидрохинон, в другой — перекись водорода. Камеры соединены каналом, по которому гидрохинон перетекает

к перекиси. Между ними происходит бурная эндотермическая реакция. Вслед за температурой растет и давление. Канал между камерами закрывает специальная мембрана. Вскипевшая жидкость вылетает наружу, давление падает, и мембрана съеживается, позволяя сделать еще один выстрел. Хотя время, проходящее между выстрелами, ничтожно, тем не менее, по словам авторов работы, «химический реактор» бомбардиров успевает немного охладиться, так что перегрев жукам не грозит. У *Brachinini* есть и другие анатомические и физиологические приемы, повышающие эффективность оружия и защищающие тело насекомого от возможного вреда. В опасный момент открывается клапан в специальную реакционную камеру, укрепленную толстым слоем армированного белками хитина. Стенки реакционной камеры не растягиваются, так что вся энергия уходит в выстрел. В камере имеются ферменты, расщепляющие перекись и переводящие гидрохинон в бензохинон. Авторы обнаружили систему клапанов и эластичных элементов, встроенных в реакционную камеру. Эти элементы хорошо видны: они отличаются по цвету и строению от толстых и жестких стенок камеры. Так, особый гибкий клапан открывает вход в камеру из резервуаров, а при увеличении давления в камере очень надежно прилегает к стенке входа, не позволяя нагретой смеси устремиться обратно в резервуар. Другие гибкие части встроены в верхнюю область реакционной камеры. При увеличении давления изнутри эта область раздувается, образуя эллипсоидные поверхности. Система эластичных поверхностей служит своеобразным предохранителем, не позволяя смеси реагентов взрываться внутри тела жука. Исследование показало, что ключевым этапом в формировании описываемой особенности жуков-бомбардиров было образование эластичных элементов в реакционных камерах.

В. В. Стрекопытов

Распространение накопленных механических дефектов приводит к сверхбыстрому делению клеток *Staphylococcus aureus*

Mechanical crack propagation drives millisecond daughter cell separation in *Staphylococcus aureus*. Xiaoxue Zhou, David K. Halladin, Enrique R. Rojas, Elena F. Koslover, Timothy K. Lee, Kerwyn Casey Huang, Julie A. Theriot. *Science*. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 574–577.

В процессе цитокинеза золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), строит перегородку, создавая две полусферические дочерние клетки, стенки которых соединены только узким периферическим кольцом. Предыдущие исследования кольца *S. aureus*, основанные на результатах оптической микроскопии, описывают деление клетки на дочерние, как внезапное «выскакивание» («*rodding*»), происходящее без каких-либо установленных промежуточных стадий. Используя модель эластостатического прес-

сования, авторы настоящей работы обнаружили, что прежде, чем происходит «выскакивание» в периферическом кольце наблюдаются большие внутренние напряжения. Для решения проблемы, связанной с временным масштабом механизма «выскакивания», применялась фазово-контрастная микроскопия с временным разрешением 1 мс. Благодаря этому подходу, ученые установили, что «выскакивание» кольца происходит в течение всего нескольких миллисекунд, без зафиксированных изменений в объеме клетки. «Выскакивание» определяется нагрузкой на клеточную стенку, клетка делится ассиметрично, оставляя дочернюю пару, соединенную своеобразным шарнирным механизмом. Кроме того, обнаруженные небольшие перфорации в кольце, вероятно, являются начальными точками для механических повреждений, приводящим к разрушению стенки. Результаты, полученные на разработанной модели, свидетельствуют, что сверхбыстрое разделение на дочерние клетки в *S. aureus*, может быть вызвано накоплением внутренних напряжений в периферическом кольце и распространением механических дефектов.

Р. П. Сидоров

Протеомика показывает динамическую сборку репарационных комплексов, окружающих ДНК поперечных сшивок

Proteomics reveals dynamic assembly of repair complexes during bypass of DNA cross-links. Markus Räschle, Godelieve Smeenk, Rebecca K. Hansen, Tikira Temu, Yasuyoshi Oka, Marco Y. Hein, Nagarjuna Nagaraj, David T. Long, Johannes C. Walter, Kay Hofmann, Zuzana Storchova, Jürgen Cox, Simon Bekker-Jensen, Niels Mailand, Matthias Mann. *Science*. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 1253671-1-8.

Повреждения ДНК, возникшие в ходе репликации, представляют собой серьезную проблему сохранения целостности генома. ДНК-полимеразы не способны синтезировать поврежденную ДНК, что может привести к продолжительной задержке репликации в реплисоме. Репликационная вилка повреждается, и это вызывает грубые геномные изменения. Для преодоления подобных препятствий клетки развили сложную систему сигналов, которые управляют реорганизацией вилки репликации, однако полный набор факторов, участвующих в этом процессе не были

определены. Авторы настоящей работы провели беспристрастный протеомический анализ динамично меняющегося белкового пейзажа на поврежденном участке хроматина во время репликации ДНК. Количественные данные с CHROMASS (хроматин масс-спектрометрия) позволили оценить динамику хроматина, а использование бифункциональных сшивающих агентов, обычно применяемых в химиотерапии, систематически контролировать сборку и разборку белковых комплексов на репликацию ICL-содержащих хроматиновых доменов. Ученые показали, что репликация ICL-хроматина образует набор из более чем 90 репараций ДНК и геном обслуживающих факторов. Добавление ингибиторов репликации привело к образованию подмножества белков, которые накапливаются в строгой зависимости от способов репликации. CHROMASS может быть применена к другим ассоциированным с хроматином белкам, а также позволит пролить свет на динамику посттрансляционных модификаций, управляющих регуляцией этих процессов. Исследователи предполагают, что это откроет новые пути для обеспечения стабильности репликации геномной ДНК.

Р. П. Сидоров

Предсказание полноатомной 3D структуры бета-баррель трансмембранных белков по последовательности аминокислот

All-atom 3D structure prediction of transmembrane β -barrel proteins from sequences. Sikander Hayat, Chris Sander, Debora S. Marks, Arne Elofsson. *PNAS*. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5413-5418.

Трансмембранные бета-баррели (ТМБс) выполняют основные функции в процессах транспорта субстрата и биогенеза белка, однако экспериментальное определение их 3D структуры представляет собой сложную задачу. В связи с тем, что ранее авторам удалось успешно предсказать 3D структуру глобулярных и альфа-спиральных трансмембранных белков *de novo* с использованием только выравнивания последовательностей, в данном исследовании был разработан подход для предсказания 3D структуры ТМБс. Предложенный подход сочетает в себе эволюционный метод максимальной энтропии для предсказания контактов остатков (EVfold) и метод машинного обучения (boctopus2) для предсказания бета-тяжей в барреле.

В слепом испытании 19 ТМБс белков известной структуры, имеющих значительное число различных доступных гомологичных последовательностей, разработанный комбинированный метод (EVfold_bb) позволил предсказать пары остатков водородных связей между смежными бета-тяжами с точностью порядка 70%. Данной точности достаточно для генерации полноатомных 3D моделей. Хотя участки, не содержащие бета-баррели, были предсказаны менее точно, в целом, удалось идентифицировать некоторые весьма ограниченные остатки петель, а для белка FecA – в том числе и структуру plug-домена с достаточно высокой точностью. Пониженная точность предсказания при этом почти всегда связана с недостатком информации о последовательности. Авторы полагают, что увеличение числа семейств бета-баррелей приведет не только к росту количества известных последовательностей, но и к существенному повышению доступности точного прогнозирования 3D структуры. Предложенный метод позволит проводить биологические исследования функций и применимости в качестве лекарственных средств белков наружной клеточной мембраны.

Д. Р. Низин

Микроканавки и ток жидкостей определяют предпочтительный проход сперматозоидов, а не патогена *Tritrichomonas foetus*

Microgrooves and fluid flows provide preferential passageways for sperm over pathogen *Tritrichomonas foetus*. Chih-kuan Tung, Lian Hu, Alyssa G. Fiore, Florencia Ardon, Dillon G. Hickman, Robert O. Gilbert, Susan S. Suarez, Mingming Wu. *PNAS*. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5431-5436.

Успешное размножение у млекопитающих зависит от способности сперматозоидов проходить длинные и извитые половые пути, перед тем как достичь ооцитов. Многие годы исследования репродуктивной функции были сфокусированы на биохимических и физиологических свойствах спермы. В данной работе авторы показывают, что некоторые биофизические характеристики среды репродуктивной системы самки критичны для миграции сперматозоидов, а также для защиты от патогенов, передающихся половым путем. С помощью микрожидкостной модели было показано, что плавный ток жидкости и микроканавки, типичные для половых путей женских

особей, синергически способствуют миграции спермы быка к месту оплодотворения. В свою очередь, относящийся к классу жгутиковых патоген крупного рогатого скота *Tritrichomonas foetus*, передающийся половым путем, при тех же условиях вымывается из репродуктивного тракта. Такие разные способности сперматозоидов и *T. foetus* в движении против тока можно объяснить несхожестью видов их подвижности. Сперматозоиды для передвижения используют задний жгутик и плывут прямо над поверхностью путей, тогда как *T. foetus* перемещается в основном за счет трех передних жгутиков и менее связан с поверхностью. Таким образом, показано, что биофизические свойства среды репродуктивного тракта самок очень важны для успешного оплодотворения. Полученные данные также помогают пролить свет на коэволюцию мужских и женских особей, которая привела к развитию оптимальных условий оплодотворения и понижению опасности передачи инфекций, распространяющихся половым путем. Более того, эти результаты могут быть использованы для развития ранее не освоенных направлений в контрацепции и оплодотворении *in vitro*.

А. Э. Ходосевич

Визуализация механизма присоединения убиквитина к разупорядоченному белковому субстрату с участием анафаза-промотирующего комплекса человека

RING E3 mechanism for ubiquitin ligation to a disordered substrate visualized for human anaphase-promoting complex. Nicholas G. Brown, Ryan Van der Linden, Edmond R. Watson, Renping Qiao, Christy R. R. Grace, Masaya Yamaguchi, Florian Weissmann, Jeremiah J. Frye, Prakash Dube, Shein Ei Cho, Marcelo L. Actis, Patrick Rodriguesh, Naoaki Fujii, Jan-Michael Peters, Holger Stark, Brenda A. Schulman. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 15272–5279.

Модификация убиквитином (Ub) и убиквитин-подобными белками представляет собой механизм контроля активности эукариотических белков, в том числе, времени их полужизни, внутриклеточного расположения, конформации и взаимодействия с другими белками. Процесс убиквитинирования осуществляется каскадами трех ферментов E1–E2–E3, в которых лигазы E3 принимают участие в окончательном отборе белков для модификации убиквитином. В большинстве случаев ферменты E3 являются членами семейства так называемого «действительно интересного нового гена» (RING – Really Interesting New Gene). Показано, что домены E3 RING рекрутируют и активируют специфические интермедиаты E2~Ub, в которых C-конец молекулы убиквитина связан через тиоэфирную связь с каталитическим остатком цистеина в E2. Известно, что ферменты RING E3 стимулируют перенос молекулы убиквитина из активного центра фермента E2 на остаток лизина в разупорядоченной молекуле субстрата, расположенной на расстоянии от места связывания. Одним представителем таких лигаз E3 является мультисубъединичный анафаза-промотирующий комплекс/циклосома (APC), который регулирует

процессы митоза и мейоза и контролирует деление клеток путем убиквитинирования ключевых белков, регулирующих протекание клеточного цикла и контролирующих время деградации этих белков. Было установлено, что APC и его коактиватор, CDH1, связывают внутренне разупорядоченные белковые субстраты через мотивы последовательности, такие как KEN-бокс, D-бокс и др. В тоже время, на противоположной стороне циклосома расположено подвижное каталитическое ядро, содержащее куллин-подобную субъединицу APC2 и партнерский белок APC11, которые совместно с E2 UBCH10 (UBE2C) осуществляют убиквитинирование субстратов. Однако, до сих пор неясно, каким образом подвижные каталитические модули RING–E2~Ub, такие как APC11–UBCH10~Ub, вступают во взаимодействие с находящимися на расстоянии разупорядоченными субстратами. В настоящей работе авторы представили структурные механизмы связывания UBCH10 с APC-CDH1 и убиквитинирования белкового субстрата. Авторами было показано, что помимо связывания с APC11, UBCH10 также взаимодействует с APC2 и таким образом вовлекается в процесс убиквитинирования. Используя метод криоэлектронной микроскопии, авторы впервые осуществили визуализацию этого процесса в промежуточном комплексе APCCDH1–UBCH10~Ub–субстрат. Ими также был продемонстрирован механизм обеспечения специфичности APC в отношении UBCH10. На основании полученных результатов авторы предположили, что мультисайтовые взаимодействия приводят к снижению степени свободы подвижных каталитических модулей E3–E2~Ub, сужают радиус поиска целевых остатков лизина и увеличивают вероятность столкновения активного центра фермента с конформационно флуктуирующими молекулами субстратов и тем самым обеспечивают регуляцию всего процесса убиквитинирования.

И. М. Мохосоев

Изучение кинетики денатурации белка, катализируемой AAA⁺-протеазами

Assaying the kinetics of protein denaturation catalyzed by AAA⁺ unfolding machines and proteases. Vladimir Baytshtok, Tania A. Baker, Robert T. Sauer. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 5377–5382.

Для осуществления процесса обновления макромолекулярных внутриклеточных комплексов и деградации белков AAA⁺-протеазами необходимо предварительно развернуть подлежащие деградации белки с помощью внутриклеточных ферментов. Показано, что AAA⁺-протеазы участвуют в различных процессах, включая деградацию компонентов клеточного цикла и факторов транскрипции, а также поврежденных, неправильным образом свернутых белков и продуктов преждевременной терминации трансляции. Установлено, что эти протеолитические комплексы используют циклы связывания и гидролиза молекулы АТФ гексамерной формой AAA⁺ АТФазы для обеспечения разворачивания белкового субстрата и последующего переноса денатурированного полипептида в протеолитическую камеру, расположенную в партнерской пептидазе. Показано, что в некоторых случаях одна и та же пептидаза может действовать совместно с несколькими различными AAA⁺-протеазами. Например, пептидаза ClpP может совместно функционировать с AAA⁺ ферментами ClpX, ClpA или ClpC в составе протеазных комплексов ClpXP, ClpAP или ClpCP, в то время как 20S пептидаза архей может взаимодействовать как с PAN или Cdc48. Также было показано, что некоторые AAA⁺ ферменты в отсутствие их пептидазных партнеров также выполняют функцию шаперонов. Несмотря на то, что методы определения скорости деградации белков достаточ-

но хорошо развиты, до сих пор не разработаны методы определения кинетики катализируемого ферментом разворачивания белков в отсутствие протеолиза. В настоящей работе авторы разработали и протестировали новый простой метод определения скорости разворачивания белковых субстратов с помощью ферментов. Этот метод основан на измерении скорости разворачивания фузионного белка, содержащего репрессор Arg и участок спирализованной спирали Gsp4. Оба домена принимают нативную конформацию только в димерном состоянии. Поэтому, процесс разворачивания белка представляет скорость-лимитирующую реакцию для обмена субъединиц. Принцип действия использованного авторами подхода заключается в том, что ферментативное разворачивание смеси двух гомодимеров, один из которых помечен донором-флуорофором, а другой- акцептором-флуорофором, приводит к образованию гетеродимеров и Форстеровскому резонансному переносу энергии, которое регистрируется приборами. Используя этот метод, авторы показали, что ClpX более эффективен в разворачивании белкового субстрата, чем ClpA, как с точки зрения кинетики процесса, так и по количеству потребляемой при этом АТФ. В то же время было показано, что ClpP значительно усиливает активность ClpA, и ClpAP деградирует димерный субстрат быстрее, чем ClpXP. Также показано, что когда ClpXP или ClpAP связывает димерную субъединицу, то одна субъединица подвергается активному разворачиванию и затем деградации, в то время как другая субъединица пассивно разворачивается из-за потери ее партнера и затем высвобождается из комплекса. Предложенный в настоящей работе подход также может быть успешно применен для изучения механизма действия AAA⁺-протеаз и шапероновых белков.

И. М. Мохосоев

Рибопереключатели GEMM-I из *Geobacter* распознают вторичный мессенджер бактерий-циклический АМФ-ГМФ

GEMM-I riboswitches from *Geobacter* sense the bacterial second messenger cyclic AMP-GMP. Colleen A. Kellenberger, Stephen C. Wilson, 1, Scott F. Hickey, Tania L. Gonzalez, Yichi Su, Zachary F. Hallberg, Thomas F. Brewer, Anthony T. Iavarone, Hans K. Carlson, Yu-Fang Hsieh, and Ming C. Hammond. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 5383–5388.

Бактерии представляют собой скрытые природные источники энергии. Так, бактерия *Geobacter* играет важную роль в геохимических процессах, способствуя снижению содержания ионов металлов в окружающей среде. Ученые предпринимают попытки использовать потенциал этих бактерий для очистки природных объектов от токсичных металлов. Кроме того, рассматривается возможность практического применения этих бактерий в качестве «живых батарейек», способных генерировать электричество из органических загрязнений. Однако в настоящее время недостаточно данных, касающихся сигнальных путей, задействованных в регуляции активности ферментов, способных понижать уровень металлов, расположенных вне клетки. В то же время, известно, что циклические динуклеотиды представляют собой структурно родственный класс сигнальных молекул, которые образуются в ответ на внеклеточные стимулы и участвуют в контроле многих аспектов физиологии бактерий. Так, показано, что циклический диГМФ играет важную роль в регуляции критической стадии перехода бактериальных клеток из подвижных в сидячие с последующим образованием биопленки. DncV-фермент, осуществляющий синтез циклической молекулы

АМФ-ГМФ, ассоциируется с повышенными инфекционными свойствами возбудителя холеры *Vibrio cholera*. Однако, этот фермент не был обнаружен в других бактериях, что вызвало вопросы о роли cAG-сигнального пути в функционировании бактерий. Ранее авторы настоящей работы обнаружили, что расположенная в окружающей среде бактерия *Geobacter sulfurreducens* продуцирует cAG и использует некоторые рибопереключатели класса GEMM-I (Genes for the Environment, Membranes, and Motility) в качестве специфических рецепторов для cAG. Было показано, что рибопереключатели GEMM-Ib регулируют гены, ассоциированные с внеклеточным переносом электронов. В связи с этим обстоятельством авторы высказали предположение, что cAG-сигнальный путь может быть задействован в осуществлении контроля электрофизиологии бактерий. По мнению авторов, они обнаружили новую функцию cAG, так как ранее было принято считать, что этот циклический динуклеотид связан с патогенными свойствами бактерий. Полученные авторами результаты свидетельствуют в пользу возможной роли циклического АМФ-ГМФ не только в микроорганизмах, содержащих белок DncV, но и в других бактериях. Это качество может быть использовано в биотехнологических разработках для восстановления окружающей среды и разработки микробных клеток, способных продуцировать топливо. Также в настоящей работе авторы разработали флуоресцентный биосенсор, основанный на использовании РНК, который позволяет визуализировать молекулы циклического АМФ-ГМФ в живых клетках. Этот высокоспецифичный генетически контролируемый биосенсор может быть успешно использован для изучения биохимических процессов внутри клетки, протекающих с участием cAG-зависимого сигнального пути у различных бактерий.

И. М. Мохосоев

Кэпирование образованного белком FtsZ филамента ингибитором клеточного деления MciZ

FtsZ filament capping by MciZ, a developmental regulator of bacterial division. Alexandre W. Bisson-Filho, Karen F. Discola, Patrícia Castellen, Valdir Blasios, Alexandre Martins, Maurício L. Sforça, Wanius Garcia, Ana Carolina M. Zeri, Harold P. Erickson, Andréa Dessen, Frederico J. Gueiros-Filho. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2130–E2138.

Обнаружение у бактерий белков, подобных актину, тубулину и белкам промежуточных филаментов, привело к формированию мнения, заключающегося в признании цитоскелета древней биологической структурой, создание которой предшествовало дивергенции прокариот и эукариот. ГТФаза FtsZ (filamentation temperature-sensitive Z) является первым прокариотическим белком, признанным в качестве элемента цитоскелета. FtsZ является консервативным тубулин-подобным белком, который широко распространен среди бактерий. Этот белок является основным компонентом машины цитокинеза или «дивисомы» у бактерий. FtsZ осуществляет самосборку в одноцепочечные протофиламенты, которые далее ассоциируются в клетке с образованием суперструктуры, известной как Z-кольцо. Эта структура фактически обеспечивает молекулярный каркас, к которому прикрепляются и затем ориентируются определенным образом некоторые компоненты дивисомы (в основном, это – ферменты биосинтеза клеточной стенки), образуя поперечную стенку, разделяющую исходную клетку на две изогенные дочерние клетки. Показано, что FtsZ и тубулин обладают некоторым сходными свойствами: их сборка является кооперативным процессом, стимулируемым ГТФ и

приводит к ее гидролизу; они образуют подвижные полимеры, чей оборот зависит от гидролиза нуклеотидов; они используют одну и ту же связь для образования полимера; они подвергаются сходным аллостерическим переходам во время полимеризации. Однако, ввиду функциональной специализации этих белков, наблюдаются значительные различия, наиболее важное из которых заключается в том, что FtsZ существует в виде одиночных протофиламентов, в то время как тубулин всегда находится в форме мультифиламентной трубчатой структуры. Подобно актиновым филаментам, сборка протофиламентов FtsZ в Z-кольцо регулируется множеством белков, которые непосредственно связываются с FtsZ и модулируют его полимеризацию. В то же время, в настоящее время мало данных о молекулярных деталях влияния модуляторов на сборку FtsZ. В настоящей работе авторы исследовали механизм, с помощью которого ингибитор клеточного деления белок MciZ (mother cell inhibitor of FtsZ) из *Bacillus subtilis* блокирует процесс сборки FtsZ. Этот белок (MciZ) является относительно слабо изученным пептидом, состоящим из 40 аминокислотных остатков, который был обнаружен с помощью двухгибридной дрожжевой системы при проведении скрининга взаимодействующих партнеров FtsZ. По мнению авторов, MciZ является ярким примером регулируемого по мере развития бактериальной клетки ингибитора клеточного деления. В результате рентгеноструктурного анализа было показано, что MciZ связывается с C-концевым интерфейсом полимеризации FtsZ, который эквивалентен «минус» концу тубулина. С помощью методов микроскопии и определения в условиях *in vivo* и *in vitro*, авторы показали, что MciZ, на субстехиометрических уровнях по отношению к FtsZ, вызывает укорачивание протофиламентов и блокирует сборку структур FtsZ более высокого порядка.

И. М. Мохосоев

Запуск иммунитета растений с помощью модифицированного *in vivo* высвобождения олигогалактуронидов, ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов

Plant immunity triggered by engineered *in vivo* release of oligogalacturonides, damage-associated molecular patterns. Manuel Benedetti, Daniela Pontiggia, Sara Raggi, Zhenyu Cheng, Flavio Scaloni, Simone Ferrari, Frederick M. Ausubel, Felice Cervone, Giulia De Lorenzo. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5533–5538.

Олигогалактурониды (OGs) представляют собой пектиновые фрагменты, которые активируют врожденный иммунитет растений и функционируют в качестве ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs). В рамках данного исследования авторы проверяют гипотезу, что OGs генерируются *in planta* за счет частичного ингибирования полигалактуроназы (PGs). Ген, кодирующий грибковую PG, был подвергнут сплавлению с геном, кодирующим белковый ингибитор полигалактуроназы растений

(PGIP), а его экспрессия была достигнута в трансгенных растениях *Arabidopsis*. Авторы показывают, что результатом экспрессии химер PG–PGIP *in vivo* является продукция OGs, которые могут быть обнаружены с помощью масс-спектрометрического анализа. Трансгенные растения, экспрессирующие химерный ген под управлением патоген-индуцируемого промотора, оказались более устойчивы к фитопатогенам *Botrytis cinerea*, *Pectobacterium carotovorum* и *Pseudomonas syringae*. Эти данные представляют собой убедительные доказательства гипотезы, что OGs, высвобождаемые *in vivo*, выступают в качестве сигнала DAMP для запуска иммунитета растений. Авторы считают, что управляемое высвобождение этих молекул при инфекции может стать ценным инструментом для защиты растений от инфекционных заболеваний. С другой стороны, повышенные уровни экспрессии химерного гена вызывают накопление салициловой кислоты, снижение роста и, в конечном счете, приводят к смерти растений, что свидетельствует о необходимости нахождения компромисса между ростом и защитой растений.

Д. Р. Низин

Межклеточная сигнализация посредством диффузии цГМФ через щелевые контакты перезапускает процесс мейоза в фолликулах яичников мышей

Intercellular signaling via cyclic GMP diffusion through gap junctions restarts meiosis in mouse ovarian follicles. Leia C. Shuhaibar, Jeremy R. Egbert, Rachael P. Norris, Paul D. Lampe, Viacheslav O. Nikolaev, Martin Thunemann, Lai Wen, Robert Feil, Laurinda A. Jaffe. PNAS. 2015. Vol. 112. No 12. P. 5527–5532.

Мейоз в ооцитах млекопитающих находится в приостановленном состоянии вплоть до активации лютеинизирующим гормоном (ЛГ) рецепторов в пристеночных гранулезных клетках фолликул яичников. В проведенных ранее исследованиях, была установлена центральная роль циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гранулезных клеток в поддержании процесса ареста мейоза, однако, неясно, как связывание ЛГ с рецепторами, расположенными на расстоянии до 10 клеточных слоев от ооцита, приводит к снижению содержания цГМФ в ооцитах и перезапуску мейоза.

В данном исследовании авторы показывают, что диффузия цГМФ через щелевые контакты отвечает не только за поддержание процесса ареста мейоза, но также используется для быстрой передачи сигнала с поверхности фолликула к ооциту с последующей повторной инициацией мейоза. Перед воздействием ЛГ, концентрация цГМФ во всем объеме фолликула находилась на одинаково высоком уровне — порядка 2–4 мкмоль. Затем, в течение 1 мин воздействия ЛГ, начинается постепенное снижение количества цГМФ в периферических гранулезных клетках. Вследствие этого, цГМФ из ооцита диффундирует в большой объем гранулезных клеток, а через 20 мин концентрация цГМФ в фолликуле достигает равномерно низкого уровня около 100 нмоль. В результате, уменьшение концентрации цГМФ в ооците устраняет ингибирование клеточного цикла. Полученные данные представляют собой прямое доказательство того, что физиологический сигнал, инициированный раздражителем в одной области интактной ткани, может проходить сквозь множество слоев клеток за счет диффузии циклических нуклеотидов через щелевые контакты, обеспечивая общий механизм для различных клеточных процессов.

Д. Р. Низин

Слияние мембран в процессе фаголизиса

Membrane fusion during phage lysis. Manoj Rajaure, Joel Berry, Rohit Kongari, Jesse Cahill, Ry Young. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5497–5502.

Фаголизис осуществляет высвобождение вирионов из клетки-хозяина. До недавнего времени считалось, что снижение пептидогликанов в клеточной стенке является необходимым и достаточным условием для осмотического разрыва. По последним данным стало известно, что для фаголизиса грамотрицательных бактерий требуется разрушение внешней мембраны, которое достигается благодаря действию особых фаго-кодированных sraPin-гликопептидов. Слияние мембран является неотъемлемым этапом гибели прокариотических клеток и представляет собой беспрецедентный топологический механизм удаления последнего барьера к вирусному высвобождению. Слияние мембран рассматривается в данном контексте, как опосредованное sraPin-гликопептидами, ответственными за лизис. Исследование было направлено, на выявление литических механизмов sraPin-гликопептидов. Чтобы понять, как sraPin-комплекс осуществляет разрушение внешней мем-

браны, под электронно-микроскопическим наблюдением ученые стимулировали sraPin-опосредованный лизис в отсутствие холина. При этом активность эндолизина направлялась непосредственно на периплазматическое пространство, оставляя цитоплазматическую мембрану нетронутой, т.е. в отсутствие активности sraPin-гликопептидов эндолизин-опосредованная потеря пептидогликанов не приводит к лизису, вместо этого образуются сферические клетки, связанные внешней мембраной. Для проверки этой модели, были проведены испытания слияния сферопластов, путем конструирования плазмид и маркирования цитоплазмы флуоресцентным белком. Данные исследований подтверждают, что при условии регуляции ячеистой структуры пептидогликанов sraPin-опосредованным слиянием, становится ясна связь процесса слияния мембран с потерей муреина за счет фагового эндолизина: поскольку эндолизин формирует нанометровые отверстия только при участии холина, лизис набирает обороты, разрушая пептидогликаны. Таким образом, механизмы слияния цитоплазматической и внешней мембран являются последней стадией лизиса и могут быть использованы в дальнейшем изучении генетики фагов.

Е. М. Степанова

Индукция транскрипции и стабильность мРНК CELF2 обуславливают альтернативный сплайсинг при Т-клеточном ответе

Induced transcription and stability of CELF2 mRNA drives widespread alternative splicing during T-cell signaling. Michael J. Mallory, Samuel J. Allon, Jinsong Qiu, Matthew R. Gazzara, Iulia Tapescu, Nicole M. Martinez, Xiang-Dong Fu, Kristen W. Lynch. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2139–E2148.

Для того чтобы выжить и осуществлять свои физиологические функции, клеткам человека необходимо в ответ на происходящие изменения экспрессировать на должном уровне тысячи генов. Показано, что вклад в изменения уровня экспрессии индивидуальных генов и, в конечном итоге, в осуществление функции клетки вносят различные факторы, такие как транскрипция, сплайсинг пре-мРНК, стабильность мРНК, трансляция и стабильность белкового продукта. При этом все эти процессы происходят не в отдельности, скорее один механизм может изменить экспрессию белка, регулирующего многие другие события, связанные с экспрессией генов через дополнительные механизмы. Подобные каскады регуляции генов служат для усиления функциональных последствий одного исходного пускового механизма. Одним из важных примеров таких каскадов реакций является координированный альтернативный сплайсинг функционально родственных генов через изменение активности общего регуляторного белка. Ранее, авторы настоящей работы показали, что РНК-связывающий белок CELF2 (CUGBP, Elav-like family member 2) контролирует сплайсинг продуктов гена, кодирующего фактор транскрипции LEF1 (lymphoid enhancer binding factor 1) в линии Т-клеток Jurkat. В настоящей работе авторы показали, что экспрессия фактора сплайсинга CELF2 в

ответ на Т-клеточный сигналинг выражается в сочетанном увеличении уровня транскрипции и повышении стабильности образующейся мРНК. Авторы показали, что индукция транскрипции имеет место в течение 6 часов после стимуляции Т-клеток и зависит от активации NF-κB, который необходим для индукции транскрипции CELF2 сразу после исходной стимуляции Т-клеток. При этом было показано, что микроРНК не участвуют в процессе контроля экспрессии CELF2 в клетках Jurkat. Далее происходит повышение стабильности мРНК CELF2, что коррелирует с изменением длины 3'UTR мРНК CELF2 и приводит к генерации общего сигнала, вызывающего усиление экспрессии гена CELF2. Кроме того, авторы идентифицировали в LEF1 около 70 альтернативных экзонов, в дополнение к известному альтернативному экзону, которые продемонстрировали значительные CELF2-зависимые изменения при сплайсинге после стимуляции клеток Jurkat фторболмиристатацетатом (PMA-phorbol myristate acetate). В целом, в настоящей работе авторы выявили большое количество событий сплайсинга в культивируемых Т-клетках, чьи изменения после стимуляции происходят в зависимости от экспрессии CELF2. Также авторы показали, что CELF2 контролирует сходное число событий сплайсинга во время развития Т-клеток тимуса человека. Результаты, полученные в настоящей работе, свидетельствуют в пользу того, что фактор сплайсинга CELF2 оказывает влияние не только на развивающиеся нейроны и мышечные клетки, но также определяет развитие и функционирование Т-клеток. Авторы пришли к заключению, что индукция экспрессии CELF2 в Т-клетках вносит вклад в изменения альтернативного сплайсинга широкого набора генов, которые осуществляют процессинг мРНК, гибель клеток, транскрипцию и фосфорилирование белков в ответ на воздействие антигена.

И. М. Мохосов

Т-супрессоры ранней генерации играют особую роль в поддержании ауто толерантности

Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance. Siyoung Yang, Noriyuki Fujikado, Dmitriy Kolodin, Christophe Benoist, Diane Mathis. Science. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 589–594.

У людей с хроническим кандидозом на фоне аутоиммунной полиэндокринопатии имеется мутация в гене, кодирующем аутоиммунный регулятор (Aire), который необходим для иммунологической толерантности. Было проведено сравнительное исследование эффективности клональной делеции в тимусе дикого типа (Aire-WT) и с нокаутом Aire (Aire-KO) у мышей перинатального периода развития и взрослых мышей. При сравнении компарментов Т-супрессоров была изучена гистология клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор Foxp3 (регулятор развития и функционирования регуляторных Т-клеток) и содержащих на своей поверхности дифференцировочный антигенный маркер CD4 (трансмембранный гликопротеин надсемейства иммуноглобулинов, участвует в распознавании молекул антигена). Чтобы показать относительную важность Т-супрессоров для поддержания иммунологической толерантности, с помощью специальной системы они были подвергнуты истощению в течение дня у мышей в возрасте от 0 до 10 дней или от 35 до 45 дней, а затем исследованы у животных до 15-недельного возраста. Функциональные и фенотипические свойства воспроизводимых в перинатальный период Т-супрессоров позволила изучить индуцибельная система исследования их происхождения. Отмечена постоянная функциональность воспроизводимых

в перинатальный период меченых популяций Т-супрессоров. С помощью желтого флуоресцентного белка были классифицированы 2 разновидности Т-клеток, содержащих CD4, и проанализированы их транскрипты у мышей в возрасте от 8 до 10 недель, чьи Т-супрессоры были помечены между 0 и 10 или 35 и 45 днями после рождения. Для облегчения сравнения эпитопных карт Aire-зависимые транскрипты антигенов периферических тканей в перинатальных и зрелых эпителиальных клетках тимуса, были получены специальные трансгенные мыши (Adig), которые экспрессируют зеленый флуоресцентный белок, управляемый промоторными и энхансерными элементами Aire, на фоне Aire-WT или Aire-KO. Aire-зависимые антигены периферических тканей могут быть перекрестно представлены клонами миелоидных клеток вблизи, прежде всего, дендритных клеток — антигенпредставляющих клеток, на поверхности которых находятся молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II. Различия в обработке антигенов и механизме презентации эпителиальных клеток тимуса от мышей в перинатальный период и взрослых мышей предполагают, что их Т-супрессорные эпитопные карты антигенов Т-клеточных рецепторов могут расходиться. Таким образом, полученные данные подчеркивают способность Aire повышать воспроизводство отдельных компарментов Т-супрессоров, экспрессирующих Foxp3 и содержащих маркер CD4, и объясняют его важность в перинатальном периоде. Следует отметить, что есть заметные сходства в аутоиммунных заболеваниях, спровоцированных конструктивным генетическим удалением Aire, тимэктомией в возрасте 3 дней и перинатальным истощением Foxp3-экспрессирующих клеток — особенно в структуре тканей-мишеней на разном генетическом фоне.

Н. В. Карпов

Молекулярный механизм устойчивости к артемизининам при малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum*

A molecular mechanism of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. Alassane Mbengue, Souvik Bhattacharjee, Trupti Pandharkar, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 683–687.

На сегодняшний день основу борьбы с малярией составляют артемизининовые препараты. Развитие и распространение устойчивости возбудителей к этим средствам представляют угрозу для контроля над заболеванием. Методом полногеномного поиска ассоциаций у паразитов удалось выделить генетические локусы, обеспечивающие устойчивость к артемизининам, однако не существует единого мнения насчет биохимических мишеней этих препаратов. Остается неизвестным, каким образом эти мишени взаимодействуют с обнаруженными генами. В данном исследовании было показано на мо-

лекулярном и клеточном уровнях, что артемизинины эффективно ингибируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) *Plasmodium falciparum*. У устойчивых клинических штаммов повышенная активность PfPI3K содействовала замене C580Y в маркере устойчивости к артемизининам Kelch13. Мутация в Kelch13 препятствовала полиубиквитинированию PI3K и ее связыванию с Kelch13: она ограничивала протеолиз PI3K, что повышало уровень киназы и ее продукта – фосфатидилинозитол-3-фосфата (PI3P). Данные наблюдения позволяют рассматривать уровень PI3P как фактор прогноза устойчивости к артемизининам. Повышенное содержание PI3P обеспечивало развитие устойчивости даже в отсутствие мутаций Kelch13, но также была показана зависимость уровня PI3P от Kelch13. Повышение содержания PI3P в 2,5 раза более чем на порядок повышало устойчивость паразитов. Полученные результаты позволяют отнести PI3P к основным факторам устойчивости к артемизининам и рассматривать PI3K как перспективную терапевтическую мишень.

А. Л. Братцева

Гликолитический поток контролирует синтез D-серина в астроцитах с помощью глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы

Glycolytic flux controls D-serine synthesis through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in astrocytes. Masataka Suzuki, Jumpei Sasabe, Yurika Miyoshi, Kanako Kuwasako, Yutaka Muto, Kenji Hamase, Masaaki Matsuoka, Nobuaki Imanishi, Sadakazu Aiso. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2217–E2224.

D-серин необходим глутамату в качестве коагониста для стимуляции его ионотропного рецептора, селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDA). Известно, что астроциты участвуют в регуляции уровня глутамата в синапсах. Тем не менее, механизмы, которые регулируют уровень D-серина, до сих пор не понятны. В настоящем исследовании показано, что продукция D-серина в астроцитах регулируется за счет взаимодействия между искусственно синтезированной серин-рацемазой (SRR) и гликолитическим ферментом глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой (GAPDH). В первичных культурах астроцитов активность гликолиза отрицательно корре-

лировала с уровнем D-серина. Было показано, что серин-рацемазы напрямую реагирует с глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой и что активация гликолиза усиливает это взаимодействие. Биохимический анализ с использованием мутантных форм GAPDH либо с пониженной активностью, либо с низким сродством к серин-рацемазе показал, что глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа подавляет активность SRR за счет прямого связывания с GAPDH через никотинамидадениндинуклеотид (NADH), его продукт. NADH аллостерически ингибирует активность серин-рацемазы, стимулируя при этом высвобождение АТФ. Таким образом, выработка D-серина астроцитами регулируется гликолитической активностью путем взаимодействия между глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой и серин-рацемазой. Было показано, что SRR экспрессируется в астроцитах основания гиппокампа человека, где, как известно, нейроны особенно чувствительны к потере энергии. Таким образом, энергетический обмен астроцитов ответственен за контроль выработки D-серина, что влияет на глутаматэргическую систему при передаче нервных импульсов в гиппокампе.

А.Э. Ходосевич

Отсутствие митофузина 2 стимулирует взаимодействие эндоплазматического ретикула и митохондрий

Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum-mitochondria coupling. Riccardo Filadi, Elisa Greotti, Gabriele Turacchio, Alberto Luini, Tullio Pozzan, Paola Pizzo. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2174–E2181.

Взаимодействия эндоплазматического ретикула (ЭПР) и митохондрий влияют на ключевые аспекты патофизиологии клетки. Известны белки, необходимые для поддержания оптимального расстояния между ЭПР и митохондриями, например, белок млекопитающих митофузин 2 (Mfn2), локализующийся на внешней мембране митохондрий и поверхности ЭПР. Предположительно, он физически связывает эти две органеллы за счет взаимодействий со своим гомологом Mfn1. Однако в данном исследовании было показано, что нокаут гена *Mfn2* способствует функциональным и структурным взаимодействиям митохондрий и ЭПР в различных

типах клеток. В частности, в эмбриональных фибробластах мыши и клетках человека SH-SY5Y нокаут *Mfn2* и его сайленсинг с помощью малой интерферирующей РНК повышают эффективность индуцируемого инозитол-3-фосфатом переноса ионов кальция из ЭПР в митохондрии. Это повышает предрасположенность клеток к гибели, обусловленной накоплением ионов кальция в митохондриях. С использованием конфокальной микроскопии и особых методов обработки данных флуоресцентной микроскопии, с учетом изменения морфологии митохондрий в отсутствие Mfn2 (фрагментации, удлинения поперечной оси), было показано сближение органелл. По данным электронной микроскопии в эмбриональных фибробластах мыши с нокаутом *Mfn2* митохондрии и ЭПР чаще, чем в диком типе, сближались на расстояние до 15 нм. При этом протяженность этих контактов при нокауте увеличилась лишь незначительно. Полученные данные позволяют предположить, что функция Mfn2 заключается в поддержании достаточно большого безопасного расстояния между митохондриями и ЭПР.

А.Л. Братцева

Различия десмосом и адгезионных контактов обусловлены гибкостью молекулы кадгерина

Cadherin flexibility provides a key difference between desmosomes and adherens junctions. Humera Tariq, Jordi Bella, Thomas A. Jowitt, David F. Holmes, Mansour Rouhi, Zhuxiang Nie1, Clair Baldock, David Garrod, Lydia Tabernero. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 5395–5400.

Ткани позвоночных содержат два основных типа адгезивных межклеточных контактов: адгезионные контакты (AJs) и десмосомы. AJs вовлечены в динамичные взаимодействия клеток во время развития и при заболеваниях, в то время как десмосомы отвечают за сильную адгезию в эпителии и сердечной мышце. Оба типа межклеточного контакта необходимы для развития и нормального гомеостаза ткани. Фундаментальным различием является то, что десмосомы обладают высоко организованной структурой их внеклеточного участка и демонстрируют кальций-независимую гиперадгезию. В то же время, адгезионные контакты, по-видимому, не обладают такой упорядоченной структурой, а их адгезия всегда зависит от ионов кальция. Адгезия клеток обеспечивается особыми белками кадгеринами: кадгеринами 1 типа в случае AJs и кадгеринами десмосом (десмоглеины и десмоколлины). Десмоглеины 1–4 (Dsg1–Dsg4) и десмоколлины 1–3 (Dsc1–Dsc3) являются трансмембранными белками с эктодоменами, образованными пятью внеклеточными кадгериновыми доменами (EC1–EC5). Нарушение функционирования этих белков приводит к различным патологиям. Dsg2 является наиболее распространенным кадгерином десмосом, экспрессируемым в эпителии, миокарде и лимфатических узлах. Показано, что повышение синтеза Dsg2 имеет место в клетках меланомы и мутации в гене *Dsg2* являются ле-

тальными при семейной аритмогенной дисплазии правого желудочка. Сравнение аминокислотной последовательности выявило сходство структуры доменов кадгеринов десмосом и кадгеринов 1 типа. Однако до сих пор отсутствует информация, касающаяся трехмерной структуры различных Dsg и десмоколлинов, что ограничивает понимание их специфической роли в десмосомальной адгезии и динамике. В настоящей работе авторы представили первую структурную и биофизическую характеристику целого эктодомена десмосомального кадгерина Dsg2, полученную с помощью сочетания метода низкоуглового рентгеновского отражения, электронной микроскопии и биофизических методов. На полученной авторами структуре эктодомена Dsg2 является гибким даже в связанном с кальцием состоянии и, в среднем, он короче, чем аналогичная структура в кристаллических структурах кадгерина 1 типа. Полученная структура Dsg2 прекрасно совпадала с реконструкциями результатов электронной томографии десмосом человека. По мнению авторов, гибкость молекулы кадгерина может объяснить пластичность десмосом, которая способствует поддержанию целостности тканей в гиперадгезивной форме и, в то же время, может обеспечить более слабую кальций-зависимую адгезию во время затягивания раны и на ранних стадиях развития. В целом, в настоящей работе авторы представили новую концепцию в области межклеточного взаимодействия, в которой гибкость внеклеточных доменов молекул кадгеринов определяет характеристики и поведение межклеточных контактов. Гибкость эктодоменов десмосомальных кадгеринов может быть определяющим фактором в проявлении уникального свойства десмосом: их способности переключаться от сильной кальций-независимой гиперадгезии в взрослых тканях на более слабую кальций-зависимую адгезию в местах их повреждения.

И. М. Мохосев

Структура обеспечивающего устойчивость к тетрациклину белка TetM в комплексе с транслирующей рибосомой при разрешении 3.9 Å

Cryo-EM structure of the tetracycline resistance protein TetM in complex with a translating ribosome at 3.9-Å resolution. Stefan Arenz, Fabian Nguyen, Roland Beckmann, Daniel N. Wilson. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 5401–5406.

Рибосома, представляющая собой белок-синтезирующую молекулярную машину в живой клетке, является основной мишенью для действия антибиотиков, в особенности, тетрациклинов. Тетрациклины являются хорошо охарактеризованным классом антибиотиков широкого действия, применяемыми в клинической практике. Их действие основано на связывании с элонгирующими рибосомами и препятствовании доставке на А-сайт тройного комплекса, образованного фактором элонгации EF-Tu, ГТФ и аминокислота-тРНК. Рентгеноструктурный анализ рибосом в комплексе с тетрациклином показал, что первичное место связывания лекарства располагается на спирали 34 (h34) в структуре 16S рРНК, перекрываясь с расположением сайта связывания шпилечной структуры антикодона А-сайта тРНК. Было показано, что замещение лекарства и защита рибосомы определенными белками представляют наиболее общие механизмы устойчивости к тетрациклину, выработанные бактериями. В настоящее время известно 12 различных классов белков, защищающих рибосому (RPP – ribosome protection protein), которые обеспечивают устойчивость бактерии к действию тетрациклина, из которых наиболее известны белки TetO и TetM. Показано, что различные классы RPP обладают значительной гомоло-

гией последовательности. Кроме того, в их структуре присутствует консервативные нуклеотид-связывающие мотивы, благодаря которым эти белки вместе входят в суперсемейство факторов трансляции, обладающих ГТФазной активностью. Показано, что белки TetO и TetM катализируют высвобождение тетрациклина из рибосомы в ГТФ-зависимой манере. В настоящей работе авторы представили выполненную при разрешении 3.9 Å с помощью метода криоэлектронной микроскопии реконструкцию белка структуру надмолекулярного комплекса, в котором белок TetM связан с транслирующей рибосомой. Это позволило им получить сведения о контактах белка TetM с рибосомой, включающее взаимодействие между консервативным и функционально критичным С-концевым участком TetM с уникальной конформацией нуклеотидов A1492 и A1493 в декодирующем центре малой субъединицы. Авторы смоделировали боковые цепи аминокислотных остатков, входящих в петлю III домена IV в TetM, что позволило заключить, что остатки тирозина Y506 и Y507 не участвуют в процессе высвобождения тетрациклина, а скорее ответственны за контакты, которые, по-видимому, стабилизируют конформацию петли III. Вместо этого авторы показали, что остаток пролина Pro509 на конце петли III располагается непосредственно внутри тетрациклин-связывающего сайта, где он взаимодействует с нуклеотидом C1054 на 16S рРНК. На основании полученных данных авторы предположили, что защита рибосомы заключается в участии Pro509, а не остатков тирозина Y506/Y507, в непосредственном смещении и высвобождении тетрациклина из рибосомы. Полученные авторами результаты также могут быть использованы для разработки новых производных тетрациклинового ряда, которые будут способны преодолеть выработанную бактериями устойчивость к подобным антибиотикам.

И. М. Мохосев

Активация циклического потока электронов *in vivo* с помощью пероксида водорода

Activation of cyclic electron flow by hydrogen peroxide *in vivo*. Deserah D. Strand, Aaron K. Livingston, Mio Satoh-Cruz, John E. Froehlich, Veronica G. Maurino, David M. Kramer. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5539–5544.

Циклический поток электронов (ЦПЭ) вокруг фотосистемы I имеет решающее значение для уравнивания энергетического баланса фотосинтеза, однако процесс его регуляции по-прежнему не совсем ясен. В рамках данного исследования, авторы отметили, что мутанты, которые демонстрировали конститутивно высокий уровень ЦПЭ, также показывали повышенную продукцию H_2O_2 . Таким образом, учеными проверялась гипотеза, согласно которой возможна активация ЦПЭ *in vivo* с помощью H_2O_2 . Выявлено, что сильное увеличение ЦПЭ происходит как при инфильтрации H_2O_2 , так и в случае его продукции за счет локализованной в хлоропла-

сте гликолат-оксидазы. Авторы полагают, что пероксид водорода может активировать ЦПЭ либо напрямую через редокс-модуляцию ключевых ферментов, либо косвенно — путем воздействия на другие фотосинтетические процессы. Значительное увеличение ЦПЭ было зарегистрировано примерно через 20 минут после начала воздействия H_2O_2 , в предположении, что активацию происходит по одному из предложенных ранее механизмов. Авторами также установлено, что H_2O_2 -зависимый ЦПЭ не чувствителен к антимycinу А или потере гена PGR5; это свидетельствует о том, что увеличение ЦПЭ, вероятно, не включает путь, связанный с PGR5-PDRL1. При этом увеличение ЦПЭ не наблюдалось в мутантах с дефицитом НАДФН:ПХ редуктазы (NDH) в хлоропласте, что подтверждает вовлеченность данного комплекса в активируемый H_2O_2 ЦПЭ. Авторы считают, что именно H_2O_2 является тем самым недостающим связующим звеном между экологическим стрессом, метаболизмом и редокс-регуляцией ЦПЭ у высших растений.

Д. Р. Низин

Противоположное действие белков MOZ и BMI1 при активации генов семейства *Hox* в линиях эмбриональных стволовых клеток и при спецификации сегментов тела *in vivo*

MOZ and BMI1 play opposing roles during *Hox* gene activation in ES cells and in body segment identity specification *in vivo*. Bilal N. Sheikh, Natalie L. Downer, Belinda Phipson, Hannah K. Vanyai, Andrew J. Kueh, Davis J. McCarthy, Gordon K. Smyth, Tim Thomas, Anne K. Voss. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5437–5442.

Гены семейства *Hox* контролируют появление различий в эмбриональных сегментах тела в сагиттальной плоскости. *Hox* начинают экспрессироваться на стадии гастрюляции и переходят из транскрипционно репрессированных в состояние активированных в последовательности, соответствующей их положению на хромосоме. Тем не менее, точное значение модифицирующих хроматин комплексов в этом процессе до сих пор не ясно. В данном исследовании рассматривается роль регуляторов структуры хроматина в активации экспрессии генов семейства *Hox*. Используя линии эмбриональных стволовых клеток, у которых отсутствуют

активатор транскрипции гистонацетилтрансфераза MOZ семейства MYST и белок-репрессор BMI1, относящийся к группе поликомб, было показано, что MOZ и BMI1 соответственно активируют и угнетают экспрессию генов семейства *Hox* в процессе перехода от транскрипционно подавленного к активированному состоянию. При этом белок MOZ, но не BMI1, оказался необходим для дальнейшей регуляции экспрессии мРНК *Hox* после первичной стадии активации. Для того чтобы понять взаимодействия MOZ и BMI1 *in vivo*, а также их роль в регуляции генов семейства *Hox* и спецификации эмбриональных сегментов, использовались мыши, дефектные по обоим генам, *Moz* и *Bmi1*. Было показано, что гомеозис и изменение рамок экспрессии *Hox*, наблюдаемые у мышей, мутантных либо по *Moz*, либо по *Bmi1*, вернулись к норме у животных, дефектных по обоим генам. Полученные результаты дают основания предполагать, что белки MOZ и BMI1 играют противоположные роли на начальной стадии экспрессии генов *Hox* в эмбриональных стволовых клетках, а также в процессе сегментирования зародышей *in vivo*. Авторы считают, что участие комплексов, участвующих в модификации хроматина, недооценено при рассмотрении первичной стадии активации генов *Hox*.

А.Э. Ходосевич

Прямое наблюдение иерархии динамики белков

Direct observation of hierarchical protein dynamics. Jozef R. Lewandowski, Meghan E. Halse, Martin Blackledge, Lyndon Emsley. Science. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 578–581.

Одной из фундаментальных проблем физической биологии, является отсутствие досконального понимания связей между динамикой белков и их функциями. При нормальной температуре тела, функциональные движения возникают из комплексного взаимодействия теплового движения белков с окружающей средой. Это достигается за счет термически активируемых флуктуаций, однако, когда при низких температурах конкретные молекулярные движения прекращаются, выполняемые белками функции также останавливаются или замедляются. Детальное рассмотрение иерархии подобных движений дает ключ к пониманию того, как белки функционируют на молекулярном уровне при физиологических температурах. Наблюдение и понимание динамических переходов белков находилось в центре многих научных

исследований на протяжении последних 40 лет. Исследования проводились в том числе методами мессбауэровской спектроскопии, терагерцовой спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии и др. Однако, полученный набор данных не привел к созданию объемной информационной базы, а наоборот, вызвал ряд противоречий в описании различных белковых процессов. Причиной этого могло стать проведение экспериментов разными методами в различных временных масштабах. Авторы настоящей работы получили данные для набора из 13 различных спиновых релаксаций с помощью метода ядерного магнитного резонанса, чувствительного к динамике в различных временных масштабах, в разных частях системы, а также в пределах температур от 105 до 280 К. Исследование проводилось на полностью гидратированном кристаллическом белке GB1 — небольшом шаровидном белке, специфически связывающимся с антителами. В результате ученые установили, что низкая энергия активации, малоамплитудные локальные движения доминировали при низких температурах, а высокая амплитуда и анизотропия соответствовали температурам выше 220 К.

Р.П. Сидоров

Молекулярное распознавание рецептора клеточной поверхности эфрина B2 человека недавно открытым африканским генипавирусом

Molecular recognition of human ephrinB2 cell surface receptor by an emergent African henipavirus. Benhur Lee, Olivier Pernet, Asim A. Ahmed, Antra Zeltina, Shannon M. Beaty, Thomas A. Bowden. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2156–E2165.

Вирусы, относящиеся к роду генипавирусов (HNV) и семейству парамиксовирусов, чей геном представляет собой одноцепочечную антисмысловую РНК, могут вызывать возникновение зоонозных инфекций и представлять угрозу здоровью человека. С момента открытия патогенных Хендра (HeV) и Нипах (NiV) вирусов, более 20 различных представителей рода HNV было найдено в Африке, Азии, Австралии и Центральной Америке. NiV является классическим представителем группы генипавирусов и присутствует в популяциях крыланов Старого Света в Австралии. Перенос вируса Нипах от животных человеку, иногда через таких посредников, как свиньи, может приводить к вспышкам энцефалита с уровнем смертности более 90%. Уже были зафиксированы отдельные случаи переноса инфекции от человека к человеку. Крайне высокая степень патогенности дает возможность предполагать, что существование NiV и HeV может нести неограниченный риск здоровью человека. Для оценки потенциального распространения инфекции в человеческих популяциях, следует обратить внимание на такой ключевой фактор, как способность клеточных рецепторов связывать вирус и участвовать в его проникновении внутрь клетки. У гликопротеина G вируса, родственного HNV и обнаруженного у летучих мышей в Гане (GhV-G), около 30% последова-

тельности сходно с участвующими в связывании с клеткой гликопротеинами G азиатских вирусов NiV-G и HeV-G. С помощью структурного и функционального анализа GhV-G было показано, как африканский вариант генипавируса связывается с тем же рецептором клеточной поверхности эфрином B2 (ephrinB2), что и его азиатский родственник. С помощью кристаллографии исследователи продемонстрировали взаимодействие вируса и его рецептора. По сравнению с уже известными HNV-G-ephrinB2 структурами, в случае GhV-G можно наблюдать заметное отличие в устройстве шестиплостного β-пропеллера рецептор-связывающего домена. При этом мотив «греческий ключ» у ephrinB2 неизменен. Анализ показал, что способ связывания эфрина B2 очень консервативен. Это указывает на существующее эволюционное сдерживание у географически разделенных и филогенетически различных HNV для поддержания способности взаимодействовать с ephrinB2 в процессе проникновения вируса в клетку. Интересно, что гликопротеин G GhV не связывается с эфрином B3, в отличие от родственного ему NiV-G и HeV-G. Сравнительный структурно-функциональный анализ HNV-G показал, что один из сайтов взаимодействия с ephrinB2, который отвечает за повышение эффективности проникновения вируса, у NiV-G сходен с GhV-G и содержит похожие остатки на C-конце GhV-G (отсутствующие у гликопротеинов азиатских HNV), которые необходимы для эффективного слияния, но не для самого связывания с рецептором. Полученные данные показывают общую для генетически и географически различных генипавирусов стратегию проникновения в клетку хозяина. Исследование не только расширяет знания о типах структур вирусов, способных связывать эфрины, но и может помочь оценить вероятность распространения африканских вариантов генипавирусов в популяциях человека.

А. Э. Ходосевич

Контроль бактериального экзоэлектрогенеза циклическим АМФ-ГМФ

Control of bacterial exoelectrogenesis by c-AMP-GMP. James W. Nelson, Narasimhan Sudarsan, Grace E. Phillips, Shira Stav, Christina E. Lünse, Phillip J. McCown, Ronald R. Breaker. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 5389–5394.

Основные изменения физиологии бактериальных клеток, включая образование биопленки и спор, связаны с функционированием сигнальных путей, опосредованных циклическими динуклеотидами- ц-ди-ГМФ (c-di-GMP) и ц-ди-АМФ (c-di-AMP). Было показано, что эти циклические динуклеотиды ответственны за осуществление контроля над изменением фенотипов различных бактериальных клеток в процессе протекания клеточного цикла. На настоящий момент в биологических системах было обнаружено три основных типа циклических динуклеотидных вторичных мессенджерных молекул. Циклический ди-ГМФ был обнаружен первым, и для него была показана роль в регуляции различных физиологических изменений у большинства бактерий. Для обнаруженного впоследствии циклического ди-АМФ была показана важная роль во время процесса споруляции и размножения различных бактерий и регуляции ответа на осмотический шок у грамположительных бактерий. В случае третьего представителя циклических динуклеотидов, циклического АМФ-ГМФ (с-AMP-GMP), недавно было показано его участие в хемотаксисе, образовании колоний и проявлении вирулентных свойств холерного вибриона *Vibrio cholera*. В настоящей работе авторы использовали особый подход для раскрытия химических структур и биологических функций циклических динуклеотидов, выступающих в качестве сигнальных моле-

кул, заключающийся в выявлении их РНК-рецепторов. Ранее были идентифицированы три различных класса рецепторов-рибопереключателей, которые распознают c-di-GMP и c-di-AMP. Эти рибопереключатели представляют собой структурно организованные домены некодирующих РНК, которые избирательно связывают небольшие молекулы или ионы и тем самым влияют на экспрессию многих ассоциированных генов. В результате выполнения работы авторы идентифицировали суперрегулон генов, контролируемый циклическим АМФ-ГМФ у различных представителей *Deltaproteobacteria*, включая *Geobacter*, который использует в качестве конечных акцепторов электронов нерастворимые оксиды металлов, расположенные в окружающей среде. Авторами было показано, что набор консервативных доменов некодирующих РНК, ранее аннотированных как рибопереключатели циклического ди-ГМФ- I (с-di-GMP-I), также связывают с-AMP-GMP в клетках *Deltaproteobacteria*. Показано, что эти РНК обладают вторичной структурой, сходной с ранее выявленным классом c-di-GMP-I. Эти рибопереключатели контролируют многие гены, вовлеченные в процессы утилизации внеклеточного оксида железа (III) различными видами *Geobacter*. Также показано, что многие гены, которые вовлечены в процессы адгезии, образования пилина и другие процессы, необходимые для экзоэлектрогенеза, контролируются членами класса рибопереключателей, которые избирательно связывают циклический АМФ-ГМФ. Эти РНК составляют, по мнению авторов настоящей работы, первый известный тип рецепторов для с-AMP-GMP и могут свидетельствовать в пользу использования этой молекулы различными бактериями для осуществления контроля специализированных физиологических процессов.

И. М. Мохосев

Stat1 стимулирует кэп-независимую трансляцию мРНК в процессе ингибирования клеточной пролиферации и выживания клеток при воздействии противораковых лекарств

Stat1 stimulates cap-independent mRNA translation to inhibit cell proliferation and promote survival in response to antitumor drugs. Shuo Wang, Christos Patsis, Antonis E. Koromilas. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2149–E2155.

Переносчик сигнала и активатор транскрипции белок Stat1 (signal transducer and activator of transcription 1) функционирует в клетке в качестве опухолевого супрессора через свое участие в путях регуляции иммунного ответа и автономного развития клеток. Stat1 принимает активное участие в работе системы врожденного иммунитета, защищая организм хозяина от вирусов и других патогенов. Показано, что Stat1 опосредует индукцию транскрипции генов, индуцируемых интерферонами, действуя в сигнальной цепи ниже рецепторов интерферонов I (α/β) и II типа (γ), что приводит к синтезу белков, обладающих антимикробными свойствами и способностью регулировать иммунную систему. Интерфероны индуцируют фосфорилирование Stat1 по остатку тирозина Y701, которое проходит с участием киназ, ассоциированных с рецептором Janus (Jaks), что является необходимым условием для гомодимеризации Stat1 и его гетеродимеризации с другими членами семейства белков Stat. Противораковые свойства белка были наглядно продемонстрированы в случае рака молочной железы, где было показано, что Stat1 подавляет развитие опухоли, ассоциированное с ErbB2/HER2 или рецептором эстрогенов α (ER α). В целом, Stat1 рассматривается как удобная молекулярная мишень для раз-

работки эффективных противораковых средств. В то же время, было показано, что Stat1 может участвовать в возникновении устойчивости к противораковым лекарствам, однако, механизмы этого действия неясны. В настоящей работе авторы выявили ранее неизвестную функцию Stat1, которая заключается в его способности осуществлять как антипролиферативную функцию, так и способствовать выживанию клеток путем облегчения трансляции мРНК, кодирующих ингибитор циклин-зависимой киназы p27Kip1 и антиапоптотических белков (X-linked inhibitor of apoptosis и B-cell lymphoma xl). Трансляция избранных мРНК происходит за счет осуществления транскрипционной функции Stat1, приводящей к повышению активности субъединицы p110 γ фосфоинозитид 3-киназы (PI3K–phosphoinositide 3-kinase), класс IB, и повышенной экспрессии репрессора трансляции белка 4EBP1. Повышенная активность PI3K γ -зависимого сигнального пути способствует деградации определенного белка (eIF4A inhibitor programmed cell death protein 4), который облегчает кэп-независимую трансляцию избранных мРНК в условиях общего ингибирования биосинтеза белка, благодаря повышенной активности eIF4E-связывающего белка 1. Таким образом, Stat1 ингибирует пролиферацию клеток, на также наделяет клетки повышенной устойчивостью к антипролиферативному действию фармакологических средств, вызывающих ингибирование PI3K-пути. Авторы также показали, что Stat1 защищает трансформированные Ras клетки иммунодефицитных мышей от генотоксических эффектов доксорубина. Результаты, представленные авторами в настоящей работе, свидетельствуют в пользу важной роли трансляции мРНК в автономной внутриклеточной функции Stat1 и могут быть использованы для дизайна лекарств, способных нарушить функцию этого белка, направленную на повышение выживаемости опухолевых клеток.

И. М. Мохосоев

Цинк имитирует действие шаперона, задерживая формирование фибрилл амилоидного β -пептида

Zinc as chaperone-mimicking agent for retardation of amyloid β peptide fibril formation. Axel Abelein, Astrid Gräslund, Jens Danielsson. PNAS. 2015. Vol. 112. No17. P. 5407–5412.

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, возникают вследствие неправильного сворачивания белков и образования амилоидных агрегатов, которые опосредуют токсичные эффекты в отношении нейронов. Агрегация амилоидного β -пептида тесно связана с патогенезом болезни Альцгеймера и зависит от условий окружающей среды. Авторы предположили, что ионы металлов играют ключевую роль в патогенезе этого заболевания и они вовлечены в процесс генерации амилоида и модуляции цитотоксичности. Возможно, ионы цинка Zn²⁺ при низких концентрациях защищают клетки от токсичного действия амилоидного β -пептида, в то время как высокие концентрации ионов цинка могут усиливать токсичность этого пептида. На настоящий момент нет общего мнения насчет изменений уровня ионов цинка в клетках мозга. В то же время было показано, что ионы цинка и меди накапливаются в амилоидных бляшках, выделенных из тканей мозга пациентов, страдающих от болезни Альцгеймера. частности в условиях *in vitro*, Zn²⁺ вызывал ингибирование образования амилоидных фибрилл при соотношении металл:пептид, равным 2:1. Предположено, что при высоких концентрациях Zn²⁺ происходит образование аморфных агрегатов пептида. В настоящей работе авторы использовали сочетание методов дисперсии релаксации

ядерного магнитного резонанса и кинетики флуоресценции для количественного определения термодинамических характеристик связывания амилоидного β -пептида и ионов Zn²⁺ и оценки модулирующего эффекта Zn²⁺ в отношении механизма нуклеации в ходе процесса агрегации пептида. Показано, что в условиях, близких к физиологическим, субстехиометрические концентрации Zn²⁺ эффективно задерживают процесс образования амилоидных фибрилл. Анализ глобального кинетического профиля показал, что агрегация A β 40 в отсутствие ионов цинка происходит по механизму зависимой от мономера вторичной нуклеации в дополнение к удлинению концов фибрилл. В присутствии Zn²⁺, скорость элонгации концов фибрилл понижается, что приводит к снижению скорости процесса агрегации, но не вызывает полного прекращения образования амилоида. Авторы показали, что Zn²⁺ краткосрочно связывается с аминокислотными остатками, расположенными на N-конце мономерного пептида. Результаты проведенного авторами термодинамического анализа также свидетельствуют в пользу модели, в которой N-концевой участок сворачивается вокруг иона Zn²⁺, образуя крайне стабильные, короткоживущие формы A β 40. Эта конформация является высокоподвижной, однако только небольшой процент молекул пептида принимает эту конформацию в какой-либо момент времени. Полученные в настоящей работе данные позволили авторам предположить, что комплекс свернутого пептида A β 40 и ионов Zn²⁺ модулирует концы фибрилл, на которых происходит процесс элонгации, что эффективно задерживает образование фибрилл. В связи с этим, авторы высказали предположение о роли ионов цинка в качестве минимального анти-агрегационного шаперона для амилоидного пептида A β 40.

И. М. Мохосоев

Продукт гена, обуславливающего предрасположенность к детской астме, белок 3 семейства кадгерин-подобных белков, участвует в связывании и репликации риновируса С

Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. Yury A. Bochkov, Kelly Watters, Shamaila Ashraf, Theodor F. Griggs, Mark K. Devries, Daniel J. Jackson, Ann C. Palmenberg, James E. Gern. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5485–5490.

Риновирус С (RV-C) вызывает обострения бронхиальной астмы и обструктивные заболевания дыхательной системы чаще, чем другие риновирусы. До настоящего времени клеточные рецепторы этих вирусов были неизвестны. Экспрессия белка 3 семейства кадгерин-подобных белков (CDHR3) позволяет клетке, которая обычно не является восприимчивой к инфицированию RV-C, не только связывать вирус, но и способствовать его репликации.

Ранее однонуклеотидный полиморфизм (rs6967330, C₅₂₉Y) гена CDHR3 связывали с повышением уровня экспрессии соответствующего белка на клеточной поверхности и с увеличением риска обструктивных заболеваний дыхательной системы и госпитализаций при детской астме. Клетки, трансфицированные плазмидами, которые несли мутантный ген CDHR3-Y₅₂₉, связывали риновирус С и участвовали в его размножении с эффективностью в 10 раз большей чем клетки, содержащие дикий тип гена CDHR3. Исследователями была получена клеточная линия HeLa-E8, стабильно экспрессирующая мутантный ген CDHR3-Y₅₂₉, который помогает размножению вируса RV-C *in vitro*. Моделирование структуры белка CDHR3 позволило определить потенциальные сайты связывания, которые могут взаимодействовать с поверхностью вируса в участках с последовательностью, консервативной для всех типов RV-C. Проведенные исследования показывают, что продукт гена CDHR3, обуславливающего предрасположенность к астме, участвует в пропуске вируса RV-C в клетку хозяина, а мутация rs6967330 в этом гене может выступать фактором риска при обструктивных заболеваниях дыхательной системы, вызываемых риновирусами С.

А. Э. Ходосевич

Молекулярная 3D-картография кожи человека

Molecular cartography of the human skin surface in 3D. Amina Bouslimani, Carla Porto, Christopher M. Rath, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2120–E2129.

Кожа человека представляет собой особый орган общей площадью 1,5-2 м², состоящий из клеток-хозяев, микробиоты и слоя внешних образований, химический состав которых до сих пор никто детально не изучал. При этом, через кожу обеспечивается контакт тела человека с окружающей средой. Химический состав кожи влияет на состав бактерий, ее населяющих, а они, в свою очередь, — на ее защитные функции и здоровье. Исследователи заставили двух добровольцев не мыться три дня, а затем взяли у них 400 соскобов с поверхности кожи, чтобы определить ее бактериальный и химический состав. Это первое исследование, которое соединило описание поверхностного распределения химических веществ на коже и данные по микробному разнообразию. Предыдущие ис-

следования были ограничены изучением определенных областей на коже, в них не рассматривалось тело целиком, и они были посвящены отдельно химическим веществам и отдельно микробам, живущим на коже. Для определения химического состава соскобов использовались масс-спектрометрические методы. Также были расшифрованы ДНК микробов в образцах, чтобы определить, какие бактерии присутствуют на коже и как они распределяются по телу. Затем полученные данные были использованы для создания трехмерных моделей тела, на которых было показано распределение химических веществ и бактерий. Оказалось, что, несмотря на трехдневный запрет гигиенических процедур, больше всего на коже обнаружилось соединений, попавших на нее с гигиеническими средствами и косметикой. Кроме того, на химический состав кожи влияли материалы, из которых была сделана одежда, и питание. Подобный анализ позволяет восстанавливать, что происходило с кожей в течение нескольких дней: чем человек мылся, какими кремами пользовался и так далее.

В. В. Стрекопытов

Вакцины с ослабленным возбудителем везикулярного стоматита в одинарных дозах предупреждают заражение приматов вирусом Эбола Макона

Single-dose attenuated Vesiculovax vaccines protect primates against Ebola Makona virus. Chad E. Mire, Demetrius Matassov, Joan B. Geisbert, Theresa E. Latham, Krystle N. Agans, Rong Xu, Ayuko Ota-Setlik, Michael A. Egan, Karla A. Fenton, David K. Clarke, John H. Eldridge, Thomas W. Geisbert. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 688–691.

Многие вирусы рода Ebolavirus семейства *Filoviridae* вызывают смертельную геморрагическую лихорадку у человека. Вызванная в 2014 г. вспышкой вируса Zaire ebolavirus (ZEBOV) штамма Макона эпидемия лихорадки Эбола в западной Африке продолжается до сих пор. Для контроля ситуации необходима быстродействующая вакцина. На данный момент разработан ряд потенциально эффективных вакцин, успешно защищающих животных от заражения, однако остается неизвестным, насколько эффективно эти вакцины предупредят заражение людей в случае новой вспышки вируса штамма Макона. Некоторые из этих вакцин разработаны на основе реком-

бинантного вируса везикулярного стоматита первого поколения. Использованный вектор экспрессирует гликопротеин ZEBOV. В настоящем исследовании для оценки безопасности этого вирусного вектора было разработано две вакцины данного типа с использованием более ослабленного возбудителя: ген нуклеопротеина вируса везикулярного стоматита был перемещен с позиции 1 в геноме в позицию 4, а цитоплазматический домен G-белка вируса был сокращен до одной аминокислоты. При использовании обеих вакцин наблюдался уровень связанной с вакцинацией вирусемии, пониженный в 10 раз по сравнению с вакцинами первого поколения. После вакцинации болезненных симптомов у животных не наблюдалось. Обе вакцины в одинарных дозах эффективно защищали макаков от вируса штамма Макона. Методом ELISpot через 10 дней после вакцинации был выявлен интенсивный клеточный иммунный ответ против гликопротеина ZEBOV. Через 28 дней после вакцинации макаки заражались вирусом, но животные легко перенесли болезнь, тогда как контрольные макаки погибали на 7-8 день. Результаты исследования могут быть использованы для дальнейшей разработки безопасных надежных вакцин против вирусов семейства *Filoviridae*.

А.Л. Братцева

Полногеномное секвенирование является более мощным инструментом для обнаружения вариантов экзома по сравнению с полноэкзомным секвенированием

Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. Aziz Belkadi, Alexandre Bolze, Yuval Itan, Aurélie Cobat, Quentin B. Vincent, Alexander Antipenko, Lei Shang, Bertrand Boisson, Jean-Laurent Casanova, Laurent Abel. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5473–5478.

Несмотря на то, что в последнее время проводится постепенная оптимизация полноэкзомного секвенирования (WES) для выявления вредных мутаций, полногеномное секвенирование (WGS) становится все более привлекательной альтернативой. Сейчас WGS существенно дороже, чем WES, однако, потенциально, его стоимость будет снижаться значительно быстрее, по сравнению с WES. В рамках проведенного исследования авторы провели сравнение WES и WGS для шести неродственных индивидуумов. Для областей, выделенных с помощью WES, среднее количество однонуклеотидных вариаций (SNVs) и малых инселий и делеций (вставок), обнаруженных на один образец для WES составило 84 192

и 13 325 соответственно, а для WGS — 84 968 и 12 702 соответственно. Как для SNVs, так и для вставок, распределение глубины секвенирования и качество генотипа оказались более однородными для WGS по сравнению с WES. После фильтрации в обоих случаях было определено в среднем по 74 398 высококачественных (HQ) SNVs и 9033 HQ вставок. При этом только благодаря WES было идентифицировано 105 HQ SNVs и 32 вставки, в то время как исключительно с помощью WGS — 692 HQ SNVs и 105 вставок соответственно. Авторами также было проведено секвенирование по Сэнгеру случайной выборки из данных уникальных наборов. Для SNVs, доля ложноположительных вариаций была выше в случае WES — 78% против 17% для WGS. Согласно полученным оценкам, среднее число реальных SNVs кодирующих последовательностей, идентифицированных в случае WGS и пропущенных для WES (656 вариаций) оказалось выше, чем количество SNVs, идентифицированных в случае WES и пропущенных для WGS (26 вариаций). Для вставок количество ложноположительных вариаций в обоих случаях находилось примерно на одном уровне — 44% и 46% для WES и WGS соответственно. Таким образом, несмотря на достаточно высокую стоимость в настоящее время, WGS является более мощным способом для выявления потенциальных болезнетворных мутаций по сравнению с WES.

Д. Р. Низин

Прикрепление к клеткам хозяина и движение жидкости интегрированы в механический сигнал, регулирующий вирулентность в *Escherichia coli* O157:H7

Host attachment and fluid shear are integrated into a mechanical signal regulating virulence in *Escherichia coli* O157:H7. Ghadah Alsharif, Sadiya Ahmad, Md Shahidul Islam, Riddhi Shah, Stephen J. Busby, Anne Marie Krachler. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5503–5508.

Энтерогеморрагическая *Escherichia coli* (ЕНЕС) O157:H7 может персистировать во внешней среде и колонизировать желудочно-кишечный тракт жвачных и человека. Скоординированная экспрессия белков, ответственных за вирулентность патогена активируется при его проникновении с организм, и в этом процессе задействован транскрипционный регулятор *Leg*, кодируемый геномным регионом LEE. LEE1 — первая транскрипционная единица в составе данного региона. Чтобы выявить факторы, активирующие экспрессию *Leg*, были применены репортерные системы, в которых под промотор LEE1 был помещен ген бета-галактозидазы *lacZ* или зеленого флуоресцентного белка *gfp*. Для воспроизведения процессов, происходящих при заражении организма, были использованы культуры клеток HeLa и Caco-2. Через четыре часа после заражения наблюдалась адгезия патогена к клеткам и активация промотора LEE1. При этом у бактерий, адгезированных на стекле, активации промотора LEE1 не происходило. При делеции активатора LEE1, *grlA*, запуска транскрипции LEE1 также не происходило, снижалась способность патогена к адгезии и формированию актиновых пьедесталов. При этом делеция *grlA* не влияла на адгезию в первые часы после заражения культуры, но затем число бактерий, связанных с клетками, в культуре, зараженной мутантом, падало, по сравнению

с культурой, зараженной диким типом. Ингибирование синтеза белка и перестроек актина в клетках HeLa циклогексимидом не нарушало экспрессию LEE1. Таким образом, активация экспрессии LEE1 происходила при адгезии бактерий к клеткам, этот процесс зависел от *GrlA*, а также от белков, стабилизирующих адгезию, *Tir* и интимина, что было показано с использованием штаммов, мутантных по генам, кодирующим данные белки. Контроль экспрессии LEE1 полностью осуществлялся патогеном, без вовлечения белков клетки хозяина. Имобилизованные клетки ЕНЕС приводили во взаимодействие с различными твердыми субстратами, с целью воспроизведения отдельных условий, влияющих на патоген со стороны клетки хозяина. Положительно заряженный поли-L-лизин использовался для моделирования электростатических взаимодействий, также использовались носители, покрытые интимином или антителами к липополисахариду патогена. Во всех случаях активировалась экспрессия LEE1. При обработке растворами этих соединений активация экспрессии не происходила. Делеция *grlR*, гена, кодирующего регулятор *GrlA*, который блокирует его активность в отсутствие контактов с клетками хозяина, вела к индукции экспрессии LEE1, но это повышение не достигало уровня экспрессии при адгезии, следовательно, в активацию промотора LEE1 вовлечены другие механизмы, запускающиеся при связывании патогена на поверхности клетки. Кроме того, было показано, что более выражена активация промотора LEE происходит в условиях, когда среда культивирования подвижна. Для стимуляции полноценной экспрессии с промотора LEE необходим механический контакт с клетками, благодаря чему экспрессия факторов вирулентности запускается только когда патоген достигнет заселяемой им ниши. Жгуты, фимбрии и адгезины могут выступать в роли механорецепторов для активации этого процесса.

А. Н. Ваганова

Медицина

Ингибирование TLR2 сигналинга с помощью низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на карман в TIR домене TLR2

Inhibition of TLR2 signaling by small molecule inhibitors targeting a pocket within the TLR2 TIR domain. Pragnesh Mistry, Michelle H. W. Laird, Ryan S. Schwarz, Shannon Greene, Tristan Dyson, Greg A. Snyder, Tsan Sam Xiao, Jay Chauhan, Steven Fletcher, Vladimir Y. Toshchakov, Alexander D. MacKerell Jr., Stefanie N. Vogel. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5455–5460.

Сигналинг через толл-подобные рецепторы (TLR), как правило, инициируется посредством димеризации внутриклеточных Toll/IL-1 рецептор резистентных (TIR) доменов. Для всех TLR, за исключением TLR3, рекрутинг адаптерных белков гена миелоидной дифференцировки первичного ответа 88 (MyD88) для TIR доменов TLR приводит к нисходящему сигнальному пути и последующей продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, блокировка димеризации TIR доменов TLR может привести к улучшению опосредованных TLR2 гипервоспалительных состояний. BB петля, находящаяся в TIR домене TLR, играет решающую роль в процессе опосредования некоторых взаимодействий белок-белок. Изучение кристаллической структуры TIR доменов TLR2 человека позволило обнаружить кар-

ман, примыкающий к высоко консервативным остаткам BB петли — P681 и G682. В рамках проведенного исследования, авторами была предпринята попытка с помощью компьютерного проектирования лекарственных средств (CADD) идентифицировать низкомолекулярные ингибиторы, которые будут потенциально нарушать сигнализацию через TLR2. С помощью скрининга *in silico* на основании предсказанной способности связываться в кармане BB петли было выявлено 149 соединений и 20 препаратов, одобренных управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (USFDA). Помимо этого, в качестве потенциального ингибитора TLR2 был идентифицирован C₁₆H₁₅NO₄ (C29). C29, а также его производное — орто-ванилин, ингибируют сигнализацию через TLR2/1 и TLR2/6, индуцируемые посредством синтетических и бактериальных агонистов TLR2, в человеческих клетках HEK-TLR2 и TNP-1, а в мышинных макрофагах — только через TLR2/1. При этом мыши, обработанные орто-ванилином, демонстрировали снижение воспалительных процессов, индуцированных TLR2. Авторы считают, что представленные данные содержат достаточный объем доказательств, согласно которым нацеливание на карман BB петли представляет собой эффективный подход для идентификации ингибиторов сигналинга TLR2.

Д.Р. Низин

Высокоточное электрохимическое определение цитомегаловируса с помощью ультрамикродатчиков и якорения антителами

Electrochemical detection of a single cytomegalovirus at an ultramicroelectrode and its antibody anchoring. Jeffrey E. Dick, Adam T. Hilterbrand, Aliaksei Boika, Jason W. Upton, Allen J. Bard. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5303–5308.

За последнее десятилетие возрос интерес к пониманию стохастических явлений в электрохимии благодаря изучению дискретных событий столкновения частиц на ультрамикродатчиках (УМЭ). Электрохимические исследования единичных событий столкновения проводились на широком диапазоне органических наночастиц. Столкновения толуола и трипропиламина рассматривались одновременно путем электрохимического измерения и электрогенерированной хемилюминесценции. Успехи предыдущих исследований чувствительности электрокаталитической амплификации к обнаружению ДНК предварили исследования столкновений вирусных частиц. Цитомегаловирус (CMV), относящийся к семейству β-герпепервирусов — врожденная форма инфекции, являющаяся ведущей причиной врожденных дефектов и отклонений в развитии. Поэтому высокая чувствительность методик и быстрое обнаружение CMV является важной частью раннего выявления путей передачи и облегчения течения заболевания. Как и большинство герпепервирусов, цитомегаловирус человека (HCMV) имеет высокую видовую специфичность. Цитомегаловирус мышей (MCMV) служит модельной системой патогенеза HCMV, что связано со сходством генетических и биологических характери-

стик. Авторами разработана техника селективного обнаружения вирусных частиц на основе MCMV, CMV-специфических антител и гранул полистирола. Используя свойство вирусной мобильности, избирательность техники увеличена за счет специфических взаимодействий между MCMV, гликопротеин-специфическими первичными антителами и «якорными» гранулами полистирола, которые связываются с вторичными антителами, специфичными к Fc-участкам первичных антител. Агрегация вируса с полистиролом проявляется в уменьшении частоты столкновений, в результате чего происходит общее снижение коэффициента диффузии агрегатов. Величина агрегации была измерена с использованием электрохимических техник связывания. Сканирование с помощью электронной и оптической микроскопии в дальнейшем подтвердило форму и величину агрегатов в присутствии MCMV и без него. Таким образом, специфическая агрегация или «якорный» подход, заключается в том, что вирус взаимодействует с 750 нм гранулой полистирола, что замедляет подвижность частиц и эффективно удаляет их. Электрохимический метод столкновения частиц с добавлением гранул полистирола в систему позволяет точно обнаруживать β-герпепервирусы. При добавлении вирусных частиц к первичным антителам, наблюдается четкий сдвиг в распределении шагового напряжения, который может быть связан с изменением частоты столкновения, что подтверждает диагностическую природу этого подхода. Диагноз может быть поставлен на основе отслеживания изменений частоты и величины скачков тока. Наблюдение столкновений частиц MCMV с поверхностью УМЭ представляет электрохимический метод специфического обнаружения низких концентраций вируса, что открывает перспективу выявления любого биологически релевантного антигена.

Е. М. Степанова

Утрата TP53 обуславливает восприимчивость к терапии при колоректальном раке

TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer. Yunhua Liu, Xinna Zhang, Cecil Han, et al. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 697–701.

Ген *TP53*, кодирующий опухолевый супрессор p53, инактивирован в большинстве опухолей человека. Было предпринято множество попыток найти эффективный терапевтический метод восстановления функции p53, однако из-за сложности сигнальных путей с его участием, подобные терапевтические подходы не нашли применения в клинической практике. В данном исследовании было показано, что делеция *TP53* нередко затрагивает важнейшие соседние гены. В результате клетки с делецией *TP53* в гемизиготе становятся чувствительными к дальнейшей супрессии этих генов. Так, было установлено, что делеция *POLR2A* наиболее часто сопутствует делеции TP53 в злокачественных опухолях человека. Этот ген коди-

рует каталитическую, наиболее крупную субъединицу комплекса РНК-полимеразы II. Анализ баз данных опухолевых геномов (TCGA) и клеточных линий (CCLE) показал, что уровень экспрессии *POLR2A* сильно коррелирует с числом копий гена при колоректальном раке у человека. Ингибирование *POLR2A* α -аманитином или подавление его экспрессии малой интерферирующей РНК селективно снижает уровень пролиферации и выживаемости и онкогенного потенциала клеток линии колоректального рака с делецией *TP53* в гемизиготе, без участия p53. Ранее клиническое применение α -аманитина было ограничено из-за его токсичности для печени. В данном исследовании было установлено, что в низких дозах (менее 1 мкг/мл) α -аманитин обеспечивает полное рассасывание опухолей у мышей при пересадке колоректального рака человека с делецией *POLR2A* в гемизиготе. Результаты исследования позволяют рассматривать подавление *POLR2A* как перспективный метод лечения рака человека в случае подобных генетических изменений.

А. Л. Братцева

Аналгезия и побочные эффекты бензодиазепина у мутантных мышей, экспрессирующих только один подтип бензодиазепин-сенситивных ГАМК_A рецепторов

Analgesia and unwanted benzodiazepine effects in point-mutated mice expressing only one benzodiazepine-sensitive GABA_A receptor subtype. William T. Ralvenius, Dietmar Benke, Mario A. Acuna, Uwe Rudolph, Hanns Ulrich Zeilhofer. Nature Communications. 2015. 6:6803 | DOI: 10.1038/ncomms7803

Миллионы пациентов во всем мире страдают от хронической боли, основной причиной которой является сниженное торможение в связанных с болевой чувствительностью путях спинного мозга. Ранее на грызунах было показано, что локальное нанесение на спинной мозг агонистов бензодиазепин-связывающего сайта (BDZ сайт ГАМК рецепторов) усиливает функцию ГАМК_A рецепторов и облегчает нейропатические и воспалительные боли. Однако применение этого метода в медицине затруднено низкой эффективностью системного введения и наличием нежелательных побочных эффектов (седативный эффект, моторные нарушения, развитие толерантности). Авторы предположили, что отделение антигипералгезического

эффекта от нежелательного побочного действия может быть достигнуто воздействием на разные подтипы ГАМК_A рецепторов. В состав BDZ сайта ГАМК_A рецепторов входит 1 из 4 типов α -субъединиц (α 1, α 2, α 3, α 5). Авторы создали линии мышей с тремя точечными мутациями в α -субъединицах, так что в каждой линии функциональным (BDZ-связывающим) оставался только один тип α -субъединиц. Проведенные эксперименты показали, что направленное действие на α 2-подтип ГАМК_A рецепторов обеспечивает выраженную антигипералгезию, при этом вызывая минимальные побочные эффекты. Авторы предложили объяснение тому факту, что классические, неселективные BDZ не дают достаточного алгезического и антигипералгезического эффекта на больных. Исследуя действие диазепамы и мидазолама на мутантных мышей, авторы показали, что, вследствие разной чувствительности субъединиц ГАМК_A рецепторов, для достижения 50%-ного обезболивания необходима доза, подавляющая локомоторную активность на 95%. Авторы заключают, что именно седативный эффект устанавливает предел дозам, используемым для обезболивания пациентов, вследствие чего антигипералгезия не достигается. Для преодоления хронических болей требуется создание новых BDZ препаратов, избирательно действующих на отдельные субъединицы ГАМК_A рецепторов.

А. А. Тиунова

Многофункциональные биоскаффолды для 3D культуры клеток меланомы позволили выявить увеличение активности и миграции MMP при ингибировании BRAF киназы

Multifunctional bioscaffolds for 3D culture of melanoma cells reveal increased MMP activity and migration with BRAF kinase inhibition. Jennifer L. Leight, Emi Y. Tokuda, Caitlin E. Jones, Austin J. Lin, Kristi S. Anseth. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5366–5371.

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) крайне важны для различных процессов, связанных с раком, в том числе метастазирования. Понимание функционального влияния изменений активности MMP в процессе лечения раковых заболеваний является важным аспектом, который, как правило, не изучается в рамках доклинических исследований. Поскольку активность MMP является ключевым компонентом метастатического каскада, авторы разработали 3D гидрогелевую систему для исследования влияния фармакологического ингибирования протеолитической активности клеток меланомы человека; метастатическая меланома представляет собой крайне агрессивную и устойчивую к лечению форму рака кожи.

Для того, чтобы установить, как медикаментозное лечение влияет на активность MMP клеток меланомы в трех измерениях, использовался флуорогенный пептид *in situ*. С той же целью авторы инкапсулировали клетки меланомы, находящиеся на различных стадиях прогрессирования, в гидрогели на основе полиэтиленгликоля. Исследованию были подвергнуты клеточные линии метастатической меланомы (A375) и два ингибитора — PLX4032 и сорафениб. Клетки A375 демонстрировали рост активности MMP, несмотря на общее снижение метаболической активности в процессе лечения с помощью PLX4032. Изменения в протеолитической активности коррелируют с увеличением удлинения клеток и ростом моноклональной миграции. В противоположность этому, применение сорафениба не приводит к изменению активности MMP или клеточной подвижности. Это свидетельствует о том, что изменения, вызванные PLX4032, не являются универсальной реакцией на ингибирование низкомолекулярными веществами. По мнению авторов, изучение связи между активностью MMP и медикаментозным лечением крайне важно — прежде всего, это позволит избежать возможных последствий от нежелательных побочных эффектов.

Д. Р. Низин

Усиление радиационного воздействия на раковые клетки при использовании золотых наночастиц с пептидами pHILIP

Enhancement of radiation effect on cancer cells by gold-pHLIP. Michael P. Antosh, Dayanjali D. Wijesinghe, Samana Shrestha, Robert Lanou, Yun Hu Huang, Thomas Hasselbacher, David Fox, Nicola Neretti, Shouheng Sun, Natalia Katenka, Leon N Cooper, Oleg A. Andreev, Yana K. Reshetnyak. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5372–5376.

Недавние исследования показали, что использование наноразмерных частиц золота при радиотерапии раковых заболеваний усиливает повреждающее действие излучения на раковые клетки. Усиление эффективности радиационной терапии при использовании золота обусловлено двумя причинами. Во-первых, золото имеет свойство поглощать ионизирующее излучение в 100 раз сильнее, чем ткани организма. Во-вторых, наночастицы золота при взаимодействии с излучением выпускают дополнительные электроны благодаря так называемому «эффекту Оже». Электроны Оже имеют достаточно низкую энергию, поэтому их действие локализуется

непосредственно вблизи частиц золота. Таким образом, важно разместить золото на поверхности или внутри раковых клеток. Для этой цели авторы работы использовали pH-чувствительный пептид pHILIP (pH Low-Insertion Peptide), с помощью которого осуществлялась доставка частиц золота размером 1,4 нм к раковым клеткам, и показали, что pHILIP значительно увеличивает количество частиц золота в раковых клетках. Авторы обнаружили, что наночастицы золота, конъюгированные с pHILIP, распределены в основном на клеточных мембранах и увеличивают поглощение ионизирующего излучения клетками по сравнению с наночастицами золота без pHILIP. Показано, что наночастицы золота с pHILIP обеспечивают статистически значимое снижение выживаемости клеток после облучения по сравнению с клетками без золотых наночастиц и необлученными клетками с золотом. Таким образом, разработанная авторами методика усиления эффективности радиационной терапии, позволяет снизить дозы облучения пациентов и уменьшить побочные эффекты ионизирующего излучения. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших клинических исследований.

С. В. Зворыкина

Контроль после лечения ВИЧ-инфекции

Post-treatment control of HIV infection. Jessica M. Conway, Alan S. Perelson. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5467–5472.

Антиретровирусная терапия (АРТ) не лечит ВИЧ, но улучшает качество и продолжительность жизни пациентов. По последним исследованиям АРТ, инициированная в ранние сроки после заражения ВИЧ, повышает эффективность контроля после прекращения лечения, когда вирус становится невидим для обнаружения в плазме крови. Однако только небольшой части раннедиагностированных пациентов удается достигнуть стадии послелечебного контроля. Ученые разработали математическую модель ВИЧ-инфекции, проанализировав данные двух независимых исследований: Visconti Study Group и SPARTAC (короткая пульсовая АРТ ВИЧ-инфекции на стадии серо-конверсии). Модель позволяет делать предсказания о величине иммунного ответа и

скрытых резервуарах латентного вируса. Математическая модель в пределах динамики ВИЧ схватывает взаимодействия между клетками-мишенями, продуктивно инфицированными клетками, латентно инфицированными клетками, вирусом и цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL). Анализ модели показывает диапазон величины ответа CTL на стадии вирусной отдачи или послелечебного контроля. Величина иммунного ответа по окончании лечения зависит от латентных резервуаров. Адаптивный иммунный ответ препятствует вирусной отдаче и контролирует инфекцию. На основе данных измерения латентного резервуара при лечении пациентов в ранние сроки, ученые с помощью разработанной математической модели способны предсказывать потенциальную вирусную отдачу на уровне популяции. Понимание биологической основы послелечебного контроля значительно расширяется благодаря методу моделирования в сочетании с предстоящими клиническими исследованиями.

Е. М. Степанова

Гипераммониемия у мышей с направленным изменением генов выражается в нехватке функциональной печеночной глутаминсинтетазы

Hyper ammonemia in gene-targeted mice lacking functional hepatic glutamine synthetase. Natalia Qvartskhava, Philipp A. Lang, Boris Görg, Vitaly I. Pozdeev, Marina Pascual Ortiz, Karl S. Lang, Hans J. Bidmon, Elisabeth Lang, Christina B. Leibrock, Diran Herebian, Johannes G. Bode, Florian Lang, Dieter Häussinger. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5521–5526.

Печеночный метаболизм аммиака и глутамин являются неотъемлемой частью структурной и функциональной организации ациноса печени, что позволяет ей эффективно осуществлять детоксикацию аммиака. Печеночный цикл синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах зависит от активности карбамоилфосфатсинтетазы — фермента, регулирующего скорость синтеза мочевины, для которого требуется аммиак в качестве субстрата. Дефекты цикла мочевины и острый или хронический отказ печени связаны с системной

гипераммониемией и зачастую приводят к мозговой дисфункции и печеночной энцефалопатии (ПЭ). ПЭ рассматривается как клиническое проявление неспецифического отека головного мозга с оксидативным/нитрозативным стрессом и последующими расстройствами передачи сигналов, нейротрансмиссии, синаптической пластичности и осцилляторных сетей мозга. Несмотря на то, что важность роли печени в метаболизме аммиака несомненна, роль путей метаболизма аммиака в поддержании гомеостаза аммиака всего организма *in vivo* по-прежнему остается неясной. В данном исследовании авторы на примере поколения мышей, дефицитных по специфической для печени глутаминсинтетазе (GS), показывают, что GS в печени ключевым образом вовлечен в системный гомеостаз аммиака *in vivo*. Мыши, дефицитные по специфической для печени GS, показали повышенную локомоцию, ухудшенное запоминания страха и некоторое снижение продолжительности жизни. Полученные результаты подчеркивают важность GS печени для поддержания гомеостаза аммиака и установления популяции мышей с нокаутом гена GS в качестве модели для изучения влияния хронической гипераммониемии.

Д. Р. Низин

Мутантные эпитопы, презентующиеся МНС класса II, запускают терапевтический иммунный ответ на опухоль

Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. Sebastian Kreiter, Mathias Vormehr, Niels van de Roemer, Mustafa Diken, Martin Lower, Jan Diekmann, Sebastian Boegel, Barbara Schrors, Fulvia Vascotto, John C. Castle, Arbel D. Tadmor, Stephen P. Schoenberger, Christoph Huber, Ozlem Tureci, Ugur Sahin. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 692–69.

Белки, содержащие опухолеспецифические мутации, являются мишенями для иммунотерапии рака, поскольку они отсутствуют в нормальных тканях и могут распознаваться зрелыми Т-клетками как антигены. Опухолевые клетки линии B16F10, были пересажены мышам, после чего животные были иммунизированы пептидами, соответствующими по структуре измененным фрагментам мутантных белков, характерных для данной линии. Было установлено, что 30% неоэпитопов, против которых проводилась иммунизация, вызвали иммунный ответ, как правило, с участием клеток CD4+, который способствовал остановке роста опухоли. Сходный эффект наблюдался при иммунизации мышей мРНК соответствующих пептидов. Большая часть эпитопов, вызывавших иммунный ответ, связывалась с МНС класса II как в случае клеточной линии B16F10, так и при воспроизведении эксперимента с клетками линий CT26 и 4T1. Чтобы установить, будут ли подобные РНК-препараты обеспечивать контроль роста опухоли, был исследован эффект вакцинной конструкции, включавшей мРНК эпитопа B16-M30, вызывающего выраженный ответ, опосредованный клетками CD4+, заключенной в липосому. При повторной вакцинации мышей с пересаженными опухолевыми клетками B16F10 данной вакциной рост опухоли замедлялся, происходило разру-

шение метастазов в легких, и продолжительность жизни животных возрастала. Содержание в строме Т-клеток CD4+ и CD8+ при вакцинации повышалось, а супрессорных клеток миелоидного ряда и FoxP3+ Т-клеток — падало. Вакцинация против нескольких эпитопов одновременно помогла бы избежать устойчивости к терапии, связанной с изменчивостью опухоли. Чтобы проверить это утверждение, последовательности эпитопов были воспроизведены в составе единой молекулы вакцинной РНК, по пять эпитопов на одну молекулу. В первом случае пентаопа включал 2 эпитопа, вызывающих CD8+ ответ и три — CD4+, а во втором — один, активирующий CD8+ и четыре, активирующих CD4+ клетки. Вакцинация мышей с пересаженными клетками CT26 приводила к остановке роста опухоли и увеличивала продолжительность жизни животных. Противоопухолевый эффект второго пентаопа был более выражен, чем первого. Среди мутантных эпитопов CT26 было выбрано 10 с наибольшим сродством к МНС II и высоким уровнем экспрессии. РНК, кодирующая пентаопа, составленные из этих эпитопов вызывала более выраженный иммунный ответ по сравнению с РНК, кодирующей пентаопа, составленные из эпитопов белков с максимальным уровнем экспрессии. Противоопухолевая активность вакцинной РНК утрачивалась при ингибировании CD40L и клеток CD8+. Вероятно, механизм действия вакцины связан со стимуляцией Т-хелперами цитотоксических Т-лимфоцитов через опосредованную лигандом CD40 активацию дендритных клеток. Проблема применения подобного подхода к иммунотерапии в клинической практике заключается в том, что ряд неоэпитопов являются специфическими для пациента, и подобные вакцины необходимо быстро разрабатывать и производить под конкретный случай. На основании полученных данных планируется клиническое исследование данного подхода к иммунотерапии среди больных меланомой, зарегистрированное под номером NCT02035956.

А. Н. Ваганова

Глюкокортикоидные рецепторы регулируют точную хромосомную сегрегацию и связаны с образованием опухолей

Glucocorticoid receptor regulates accurate chromosome segregation and is associated with malignancy. Laura C. Matthews, Andrew A. Berry, David J. Morgan, Toryn M. Poolman, Kerstin Bauer, Frederike Kramer, David G. Spiller, Rachel V. Richardson, Karen E. Chapman, Stuart N. Farrow, Michael R. Norman, Andrew J. K. Williamson, Anthony D. Whetton, Stephen S. Taylor, Jan P. Tuckermann, Michael R. H. White, David W. Ray. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5479–5484.

Глюкокортикоидный рецептор (GR) относится к суперсемейству ядерных рецепторов, которые контролируют процессы регулирования клеточной пролиферации, дифференциации и апоптоза. GR имеет ключевое значение для процессов иммунитета, энергетического обмена и клеточного цикла. В клеточном ядре GR соединяется непосредственно с ДНК для регуляции транскрипции или взаимодействия с другими ДНК-связанными транскрипционными факторами, такими как NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и AP1 (активирующий протеин 1). Путем иммунофлуоресцентного анализа ученые выявили неожиданную роль GR в процессе деления клеток. Специально модифицированные виды GR накапливаются в митотическом веретене в течение митоза, при распределении GR перекрывают Aurora-киназы, которые должны служить посредниками управляемого GR фосфорилирования. Митоз является динамическим процессом, управляемым активностью ряда киназ. GR фосфорилирование под влиянием

Aurora-киназ представляет собой механизм, объясняющий тесную связь лиганд-независимого GR фосфорилирования с фазами клеточного цикла, т.к. максимальная активность этих киназ происходит в митозе. Выявлена причастность GR к проявлению дефектов митоза, в том числе задержки анафазы, тройных наборов хромосом и распада клетки в процессе митоза. При этом с увеличением времени завершения митоза, частоты aberrаций и клеточной смерти, наблюдается снижение GR. Комплементационные исследования показали, что для выполнения митотической функции GR требуется лиганд-связывающий домен, но не связывание лиганда, что раскрывает нетранскрипционный и лиганд-независимый механизм действия. Результаты снижения экспрессии GR в фенотипе клеточного цикла изолированных мышинных и человеческих образцов показали изменения хромосомного набора в длительной перспективе. Анализ гаплонедостаточных клеток и тканей выявил рост анеуплоидии и повреждений ДНК. У подопытных мышей отмечается учащение случаев онкозаболеваний *in vivo*, с последующей потерей GR в процессе развития опухоли, как следствие трансформации клеток. Учеными также выявлено снижение экспрессии GR в клетках некоторых общих злокачественных опухолей человека (печени, легких, простаты, толстой кишки, молочной железы). Таким образом, неожиданная роль GR в стимуляции точной сегрегации хромосом во время митоза причинно связана с онкогенезом. Это открытие позволяет взглянуть на GR в качестве валидных генных супрессоров опухоли, что открывает новые терапевтические подходы к лечению распространенных форм рака.

Е. М. Степанова

Гиперхолестеринемия и дефицит ApoE ведут к тяжелому течению боррелиозов болезни Лайма и возвратного тифа

Hypercholesterolemia and ApoE deficiency result in severe infection with Lyme disease and relapsing-fever *Borrelia*. Alvaro Toledo, Javier D. Monzón, James L. Colemana, Juan C. Garcia-Monco, Jorge L. Benach. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5491–5496.

Borrelia burgdorferi и *Borrelia hispanica* вызывают заболевания, различающиеся по течению, однако оба вида нуждаются в холестерине. Несмотря на то, что холестерин необходим боррелиям для роста, они не способны к самостоятельному синтезу этого соединения. Чтобы установить, вызывает ли повышенное содержание холестерина в крови увеличение бактериальной нагрузки в органах при заражении *B. burgdorferi* и спирохетемии при заражении *B. hispanica*, мыши с дефицитом аполипопротеина E (apoE) и рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), характеризующиеся повышенным содержанием холестерина в сыворотке, были заражены спирохетами обоих видов. ApoE связывает холестерин в циркулирующей крови и формирует комплексы, которые взаимодействуют с рецепторами LDLR, участвующими в поглощении холестерина из кровотока. При дефицитах apoE и LDLR поражение суставов при заражении *B. burgdorferi* было более выраженным по сравнению с мышами дикого типа, и накопление патогена в тканях возрастало. Уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgM у мышей с дефицитом apoE был повышен. У мышей с дефицитом LDLR выработка IgG была сопоставима с диким типом, однако продукция IgM также значительно повышалась. Поскольку выраженное воспаление наблюдалось как при дефиците apoE, так и LDLR, оно связа-

но с гиперхолестеринемией. Напротив, более выраженной спирохетемии при заражении *B. hispanica* мышей с дефицитом LDLR не наблюдалось, и уровень выработки иммуноглобулинов у животных был сопоставим с диким типом. Тем не менее, недостаточность apoE вела к повышению продолжительности спирохетемии и смертности среди животных, однако этот эффект нельзя связывать с уровнем холестерина в сыворотке. Известно, что делеция apoE ведет также к иммунодефицитному состоянию, с которым можно связывать наблюдающийся рост тяжести заболевания. У мышей с недостаточностью apoE наблюдалась повышенная выработка IgG и IgM по сравнению с диким типом, что является характерной чертой дефицита apoE. Напротив, продукция провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-2, -4, -5, -10 и TNF- α при заражении *B. hispanica* сохранялась на уровне, характерном для дикого типа, таким образом, мыши с дефицитом apoE гибнут не из-за септического процесса. Таким образом, тяжесть инфекции *B. hispanica* у мышей с дефицитом apoE не объясняется дисфункцией метаболизма холестерина, гуморального иммунного ответа или секреции цитокинов и носит комплексную природу. После трех недель, в ходе которых мыши дикого типа получали атерогенную диету, содержание холестерина в их сыворотке повышалось относительно нормы, но было ниже, чем у мышей с недостаточностью apoE или LDLR. Повышение сывороточного холестерина в этом случае и не влияло на тяжесть инфекции при заражении боррелиями обоих видов, не смотря на пониженную выработку иммуноглобулинов. Гиперлипидемия — распространенное среди населения заболевание. Течение болезни Лайма у пациентов с подобными нарушениями может быть более тяжелым. Тяжесть течения возвратного тифа, вызываемого *B. hispanica*, напротив не зависит от содержания холестерина в сыворотке.

А. Н. Ваганова

Целенаправленное разрушение ФДЭ-3В, но не ФДЭ-3А, защищает сердца мышей от повреждений, связанных с ишемией-реперфузией

Targeted disruption of PDE3B, but not PDE3A, protects murine heart from ischemia/reperfusion injury. Youn Wook Chung, Claudia Lagranha, Yong Chen, Junhui Sun, Guang Tong, Steven C. Hockman, Faiyaz Ahmad, Shervin G. Esfahani, Dahae H. Bae, Nazari Polidovitch, Jian Wu, Dong Keun Rhee, Beom Seob Lee, Marjan Gucsek, Mathew P. Daniels, Christine A. Brantner, Peter H. Backx, Elizabeth Murphy, Vincent C. Manganiello. PNAS. 2015. E2253–E2262.

Несмотря на то, что ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов типа 3 (ФДЭ-3) позволяет защитить сердце грызунов от повреждений, связанных с ишемией-реперфузией (I/R), не были определены ни конкретная изоформа ФДЭ-3, ни лежащие в ее основе механизмы. Целенаправленное разрушение ФДЭ-3 подсемейства В (ФДЭ-3В), но не ФДЭ-3, подсемейства А (ФДЭ-3А), защищает сердце мышей от I/R повреждений как *in vivo*, так и *in vitro* в совокупности с уменьшением размера инфаркта и улучшением сердечной функции. Кардиопротекторный эффект в сердце ФДЭ-3В^{-/-}

был обращен вспять посредством блокирования цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА), а также за счет паксиллина — ингибитора митохондриальных кальций-активируемых калиевых каналов, открытие которых усиливается с помощью передачи сигналов цАМФ/ПКА. По сравнению с митохондриями дикого типа, митохондрии ФДЭ-3В^{-/-} были обогащены антиапоптозными белками Bcl-2, продуцировали менее активные формы кислорода, а также более часто связаны т-трубочками, в которых ФДЭ-3В локализован с кавеолином-3. Кроме того, митохондриальная фракция ФДЭ-3В^{-/-}, содержащая коннексин-43 и кавеолин-3, оказалась более устойчивой к Ca²⁺-индуцируемому открытию митохондриальных проницаемых временных пор. Протеомный анализ позволил установить, что митохондриальные фракции сердца ФДЭ-3В^{-/-} обогащены вызванными ишемией кавеолин-3-обогащенными фракциями (ICEFs), содержащими кардиопротекторные белки. Накопление белков внутри ICEFs является ПКА зависимым и достигается посредством ишемического preconditionирования или лечения сердца дикого типа с помощью ингибитора ФДЭ-3 циклостамида. Данное исследование представляет собой первую попытку определить роль ФДЭ-3В в процессе защиты от I/R повреждений и предлагает ФДЭ-3В в качестве мишени для сердечнососудистой терапии.

Д. Р. Низин

Эндогенная циркадная система и рассогласование циркадного ритма у человека влияют на толерантность к глюкозе через разные механизмы

Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. Christopher J. Morris, Jessica N. Yang, Joanna I. Garcia, Samantha Myers, Isadora Bozzi, Wei Wang, Orfeu M. Buxton, Steven A. Shea, Frank A. J. L. Scheer. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2225–E2234.

У здорового человека толерантность к глюкозе варьирует в течение суток, так что ее уровень максимален утром и снижен вечером и ночью. В регуляции этого процесса участвуют как эндогенные циркадные ритмы, так и поведенческий цикл (сон/бодрствование, голод/прием пищи), но точный вклад каждого из этих механизмов неизвестен. Хотя установлено, что сменный режим работы является фактором риска заболевания диабетом 2 типа, неизвестно, что именно влияет на суточные изменения толерантности к глюкозе — поведенческий цикл, фаза циркадного ритма или его нарушение

(т.е. рассогласование между центральным пейсмейкером циркадного ритма и поведенческим циклом). Авторы обследовали 14 здоровых взрослых испытуемых в течение 8 суток и обнаружили четкую зависимость толерантности к глюкозе от циркадной системы и от рассогласования в ней, независимо от влияния поведенческого цикла. Эффект циркадной фазы проявлялся в более высоком уровне глюкозы после приема пищи вечером (на 17%), чем после приема пищи утром, т.е. толерантность к глюкозе вечером была ниже, независимо от поведенческого цикла. При рассогласовании циркадного ритма (12-часовой инверсии поведенческого цикла) уровень глюкозы после приема пищи возрастал на 6%. Эти изменения толерантности к глюкозе объясняются, по крайней мере частично, разными механизмами: во время биологического вечера — сниженной функцией β -клеток поджелудочной железы, а при рассогласовании циркадного ритма — пониженной чувствительностью к инсулину. Таким образом, эндогенная циркадная система регулирует суточные колебания толерантности к глюкозе, в то время как рассогласование циркадной системы уменьшает толерантность к глюкозе, повышая риск развития диабета при сменном режиме работы.

А. А. Тунова

Индукированное малыми молекулами окисление протеиндисульфидизомеразы выполняет нейропротекторную функцию

Small molecule-induced oxidation of protein disulfide isomerase is neuroprotective. Anna Kaplan, Michael M. Gaschler, Denise E. Dunn, Ryan Colligan, Lewis M. Brown, Arthur G. Palmer III, Donald C. Lo, Brent R. Stockwell. PNAS. 2015. E2245–2252.

Протеиндисульфидизомераза (ПДИ) представляет собой белок-шаперон эндоплазматического ретикулума. Его повышающая регуляция наблюдается в мышечных моделях и клетках мозга пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, связанными с неправильным фолдингом белка. Однако роль ПДИ в этих заболеваниях по-прежнему недостаточно ясна. В приведенном исследовании авторы сообщают об открытии обратимого нейропротекторного свинцово-оптимизированного соединения (ЛОС)14, которое выступает в качестве модулятора ПДИ. ЛОС14 был идентифицирован посредством высокопроизводительного скрининга порядка 10 000 свинцово-оптимизированных соединений с целью существенного повышения жизнеспособности клеток PC12, экспрессирующих мутантный белок

хунтингин, с последующей оценкой активности ПДИ редуцтазы *in vitro*. Изотермическая титрационная калориметрия и флуоресцентные эксперименты показали, что связывание с ПДИ обратимо с константой диссоциации $K_d = 0,62$ нмоль. Это позволяет предположить, что ЛОС14 является самым мощным ингибитором ПДИ среди известных на сегодняшний день. Посредством двумерной гетероядерной одноквантовой корреляции результатов ЯМР-экспериментов, авторы установили, что сайт связывания ЛОС14 расположен рядом с активным сайтом, а также заметили, что связывание ЛОС14 вынуждает ПДИ принять окисленную конформацию. Кроме того, было обнаружено, что вызванное ЛОС14 окисление ПДИ обладает нейропротекторным действием не только в клеточной культуре, но и в срезах клеточных культур кортикостриатальных областей мозга. При этом ЛОС14 демонстрирует небольшой внутренний микросомный клиренс, крайне низкое связывание с белками плазмы, а также высокую стабильность в микросомах печени мышей и плазме крови. Согласно полученным результатам, ЛОС14 представляет собой перспективное соединение свинца, позволяющее оценить потенциальные терапевтические эффекты модуляции ПДИ в животных моделях человеческих заболеваний.

Д. Р. Низин

Метаболическое перепрограммирование клеток трижды негативного рака молочной железы за счет подавления геном Мус тиоредоксин-взаимодействующих белков (TXNIP)

Metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer through Myc suppression of TXNIP. Liangliang Shen, John M. O'Shea, Mohan R. Kaadige, Stéphanie Cunha, Blake R. Wilde, Adam L. Cohen, Alana L. Welm, Donald E. Ayer. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5425–5430.

Трижды негативный рак молочной железы (TNBCs) представляет собой агрессивный вид рака, характеризующийся нехваткой методов целевой терапии. Понимание того, как питательные вещества используются в TNBCs, позволит выявить новые мишени для терапевтического вмешательства. Авторами установлено, что транскрипционный фактор с-Мус управляет метаболизмом глюкозы в клетках TNBC, однако делает это посредством ранее недооцененного механизма, который включает репрессию синтеза TXNIP. Белки TXNIP представляют собой мощный негативный регулятор потребления глюкозы, аэробного гликолиза и гликолитической экспрессии генов, а репрессия его

синтеза с помощью с-Мус обеспечивает альтернативный маршрут к метаболизму глюкозы, управляемому с-Мус. с-Мус снижает экспрессию гена TXNIP за счет связывания области промотора TXNIP, содержащей E-бокс, и предположительно конкурируя с транскрипционным фактором MondoA. Подавление синтеза TXNIP повышает потребление глюкозы и вызывает зависимость от гликолиза. Эктопическая экспрессия TXNIP приводит к снижению потребления глюкозы, уменьшению клеточной пролиферации, а также увеличению апоптоза. В поддержку биологической значимости взаимной связи между с-Мус и TXNIP также свидетельствует генная сигнатура $Myc_{high}/TXNIP_{low}$, которая коррелирует со снижением общей выживаемости и выживаемости до формирования метастаз при раке молочной железы. Кроме того, мутация гена TP53, определяющего молекулярные признаки TNBC, повышает корреляцию между данной генной сигнатурой и смертностью от рака молочной железы. При этом корреляция между генной сигнатурой $Myc_{high}/TXNIP_{low}$ и плохими клиническими исходами очевидна только в случае TNBC. Авторы также полагают, что генная сигнатура $Myc_{high}/TXNIP_{low}$ координирует использование питательных веществ с их доступностью.

Д. Р. Низин

Связывание белка MeCP2 с метилированными не-CG участками ДНК в процессе созревания нейронов влияет на транскрипцию и время проявления синдрома Ретта

MeCP2 binds to non-CG methylated DNA as neurons mature, influencing transcription and the timing of onset for Rett syndrome. Lin Chen, Kaifu Chen, Laura A. Lavery, Steven Andrew Baker, Chad A. Shaw, Wei Li, Huda Y. Zoghbi. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P5509–5514.

Эпигенетические механизмы, в частности, метилирование ДНК, регулируют процессы транскрипции, обеспечивая гибкость ответов генома на требования условий развития и окружающей среды. Одним из ярких примеров дисфункции эпигенетического механизма является синдром Ретта (RTT) — постнатальное нейроразвитийное заболевание, возникающее вследствие мутации в гене, кодирующем метилцитозин-связывающий белок 2 (methyl-CpG binding protein 2, MeCP2). RTT характеризуется начальным периодом нормального развития, за которым следуют прогрессирующие неврологические нарушения и регрессия развития. Несмотря на многолетние исследования, остается неясным, каким образом MeCP2 регулирует транскрипцию и почему признаки RTT проявляются у детей только с 6-18 месяцев. Авторы предположили, что причиной этого может быть временная динамика связывания MeCP2. Ранее считалось, что MeCP2 связывается с метилированным цитозином в составе пары цитозин-гуанин (mCG); однако недавние исследования показали возможность его связывания и с другими участками ДНК. Связывание MeCP2 с разными участками ДНК, в дополнение к основному mCG-связыванию, может объясняться резким повышением уровня MeCP2 в нейронах млекопитающих вскоре после

рождения, но функциональное значение этого процесса ранее не исследовалось. В работе проведен комплексный анализ геномного связывания MeCP2, экспрессии генов и паттернов метилирования ДНК у трансгенных мышей, экспрессирующих MeCP2, меченный флуоресцентным белком EGFP. Как и ожидалось, обнаружено высокоаффинное связывание MeCP2 с метилированным цитозином в составе пары цитозин-гуанин (mCG); кроме этого, авторы выявили во взрослом мозге отчетливый эпигенетический паттерн значительного связывания MeCP2 с метилированным цитозином не в составе CG пар (mCH, где H представляет собой аденин, цитозин или тимин). Авторы обнаружили, что у мышей с моделью RTT с наибольшей вероятностью нарушается регуляция экспрессии именно тех генов, которые после рождения приобретали повышенный уровень mCH. Эти данные предполагают, что связывание MeCP2 в локусах mCH может быть ключевым процессом для регуляции нейрональной экспрессии генов *in vivo*. Такой паттерн уникален для созревающей и взрослой нервной системы, так как он требует высокого уровня недифференцированного связывания MeCP2 с mCH после рождения, с тем чтобы впоследствии направлять уже дифференцированное связывание MeCP2 с mCG, mCH и неметилированными участками ДНК. В частности, авторы исследовали связывание MeCP2 с геном *Bdnf*, экспрессия которого регулируется этим белком. Известно, что повышение уровня BDNF в мозге улучшает поведенческий фенотип и повышает выживание у мышей с моделью синдрома Ретта. Авторы обнаружили, что более высокая аффинность связывания MeCP2 с mCH, чем с неметилированными участками ДНК, необходима для регуляции экспрессии *Bdnf*. Таким образом, полученные данные описывают молекулярный механизм, направляющий связывание MeCP2, и объясняют отставленное проявление симптомов RTT в развитии.

А. А. Тунова

Увеличенный размер и клеточность прогрессивных атеросклеротических поражений у мышей с эндотелиальной сверхэкспрессией человеческого канального белка TRPC3

Increased size and cellularity of advanced atherosclerotic lesions in mice with endothelial overexpression of the human TRPC3 channel. Kathryn B. Smedlund, Lutz Birnbaumer, Guillermo Vazquez. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2201–E2206.

Атеросклероз — это хроническое заболевание стенок артерий с доминантой воспалительного компонента. Воспаление эндотелиальных клеток и привлечение циркулирующих моноцитов являются критически важными процессами при прогрессировании атеросклеротического поражения. В предыдущих исследованиях *in vitro* авторы показали, что белок TRPC3 (Transient Receptor Potential Canonical 3), формирующий кальций-проницаемый неселективный катионный канал, является обязательным компонентом воспалительной сигнализации, которая контролирует экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам коронарной артерии. Также было установлено, что экспрессия TRPC3 в этих клетках увеличивается проатерогенными факторами, которые усиливают воспаление и экспрессию VCAM-1. Несмотря на эти выводы, оставалось неизвестным, имеют ли эти факты, установленные *in vitro*, отношение к развитию атеросклеротического поражения в естественных условиях, *in vivo*. Следовательно, была очевидна необходимость создания мышиной модели атеросклероза (т. е. условно трансгенных

или нокаутных по TRPC3 животных), в которой экспрессией TRPC3 можно манипулировать. Авторы статьи создали мышей с эндотелиально-специфической сверхэкспрессией человеческого TRPC3 в АроеКО бекграунде (TgEST3AроеКО) и оценили поражения аортального синуса после 10 и 16 недель на диете с высоким содержанием жиров, чтобы ускорить развитие атеросклероза. Не обнаружено значимых различий исследованных показателей на ранних стадиях атеросклеротического поражения (через 10 недель). Однако позднее (через 16 недель) атеросклеротические бляшки от TgEST3AроеКО мышей были значительно большего размера, с заметно повышенной клеточностью и показали значительное увеличение содержания макрофагов по сравнению материалом, взятым от нетрансгенных контрольных однопометников. Показано, что это изменение было связано с повышенной VCAM-1 и фосфо-IkBa иммунореактивностью эндотелиальной выстилки, взятой от трансгенных животных по сравнению с контролем. Таким образом, авторы данной статьи создали мышиную модель атеросклероза со специфической для эндотелия сверхэкспрессией TRPC3 кальций-проницаемых каналов, и представили доказательства, что модифицированная экспрессия TRPC3 поддерживает, в условиях *in vivo* воспаление эндотелия и повышенную инфильтрацию макрофагов, что приводит к атеросклеротическим повреждениям большего размера и сложности. Полученные результаты подтвердили в условиях *in vivo* актуальность предыдущих, полученных *in vivo* выводов и являются, по мнению авторов, первым доказательством проатерогенной роли эндотелиальной TRPC3, полученным *in vivo*. Эти данные подтверждают предположение, что эндотелиальные TRPC3 каналы могут представлять собой привлекательные мишени для разработки новых терапевтических стратегий в лечении атеросклероза у человека.

С. В. Зворыкина

Нейронауки и психология

Различные механизмы синаптической пластичности в активных нейронных сетях, скоординированные для формирования и реактивации памяти

Diverse synaptic plasticity mechanisms orchestrated to form and retrieve memories in spiking neural networks. Friedemann Zenke, Everton J. Agnes, Wulfram Gerstner. Nature Communications. 2015. No 6:6922 | DOI: 10.1038/ncomms7922.

Синаптическая пластичность — предполагаемая основа обучения и формирования памяти — проявляется в различных формах и на различных временных масштабах. В то время как модели клеточных ансамблей с фиксированными заданными связями могут быть легко сконструированы, не ясно можно ли использовать правила хэббовской пластичности для формирования и реактивации стабильным образом клеточного ансамбля. В данной работе была создана модель сети, содержащая 4096 возбуждающих и 1024

тормозных нейронов, связанных случайным образом. Было показано, что в этой периодически активной сетевой модели взаимодействие хэббовской гомосинаптической пластичности с быстрой нехэббовской гетеросинаптической пластичностью является достаточным для формирования нейронного ансамбля и реактивации памяти. В предложенной модели нейронные ансамбли формировались во время повторяющейся сенсорной стимуляции и характеризовались сильными повторными возбуждающими связями. Даже спустя дни после формирования и вопреки продолжающейся сетевой активности и синаптической пластичности, память могла быть реактивирована посредством селективной активности с временной задержкой, следующей за короткой стимуляцией части нейронов ансамбля. Блокирование любого компонента пластичности предотвращало стабильное функционирование в качестве сети памяти. Результаты этого моделирования показывают, что разнообразные виды пластичности в мозге координируются для достижения общих функциональных целей организма.

О. Е. Сварник

Мультиуровневая мультимодальная нейронная сеть, активирующая выбор действия у плодовой мушки *Drosophila*

A multilevel multimodal circuit enhances action selection in *Drosophila*. Tomoko Ohyama, Casey M. Schneider-Mizell, Richard D. Fetter, Javier Valdes Aleman, Romain Franconville, Marta Rivera-Alba, Brett D. Mensh, Kristin M. Branson, Julie H. Simpson, James W. Truman, Albert Cardona, Marta Zlatić. Nature. 2015. V. 520. No 7549. P. 633–639.

События окружающего мира, такие, например, как атака хищника, представлены многочисленными типами сигналов, каждый из которых детектируется специализированной сенсорной модальностью, например, зрительной, обонятельной, тактильной и болевой. Различные сенсорные каналы, таким образом, обеспечивают независимые оценки одного и того же события, которые могут быть скомбинированы для повышения чувствительности к событию, а также снижения неопределенности. Действительно, у многих видов животных мультисигнальные события часто вызывают усиленные реакции по сравнению с односигнальными стимулами. Комбинирование информации из нескольких модальностей является существенным для выбора подходящих действий. Подход к пониманию процесса оценки событий, основанного на мультимодальных сигналах, заключается в определении структурных паттернов мультимодальной конвергенции и понимании того, как эти паттерны участвуют в поведении. Модальности могут конвергировать на разных уровнях иерархии обработки сенсорных сигналов, достаточно рано или совсем на поздних этапах обработки. Личинка плодовой мушки *Drosophila* является отличной модельной системой для изучения структурных и функциональных паттернов мультимодальных взаимодействий разного уровня. Отно-

сительно маленькие размеры нервной системы этого организма (10 000 нейронов) делают ее доступной для полномасштабной реконструкции с помощью электронной микроскопии, что позволяет картировать нейронные сети. В данной работе описывается мультисенсорная автоматическая стимуляция, активирующая у личинки нагреванием болевые нейроны (мультидендритные нейроны IV класса, MD IV нейроны) и активирующая механосенсорные хордотональные нейроны с помощью вибрации. Было показано, что комбинация механосенсорных и болевых сигналов синергетически усиливает выбор самого быстрого типа локомоции бегства у личинки, а именно — перекатывания. Для определения, на каких нейронах осуществляется конвергенция этих сигналов двух модальностей, был выполнен поведенческий скрининг нейронов, чья термическая активация вызывает перекатывание. Таким образом, были идентифицированы нейроны вентральной, сенсорной части нервной хорды, названные Basin. Активация этих нейронов вызывала перекатывание у значительной части личинок, а их ингибирование достоверно снижало вероятность реакции перекатывания в ответ на бимодальную стимуляцию. С помощью электронной микроскопии, охватывающей всю нервную систему насекомого, были реконструированы мультисенсорные нейронные сети, обеспечивающие эту синергию, охватывающую многие уровни иерархии обработки сенсорной информации. Построение диаграммы связей позволило выявить сложную многоуровневую мультимодальную архитектуру конвергенции. Можно предположить, что архитектура мультиуровневой мультимодальной конвергенции, возможно, является общей чертой мультисенсорных нейронных сетей, обеспечивающих сложные функции пар «входной сигнал–действие» и селективную настройку на экологически подходящие комбинации сигналов.

О. Е. Сварник

Белок IRBIT регулирует активность CaMKII α и участвует в гомеостазе катехоламинов через фосфорилирование тирозингидроксилазы

IRBIT regulates CaMKII α activity and contributes to catecholamine homeostasis through tyrosine hydroxylase phosphorylation. Katsuhiko Kawaai, Akihiro Mizutani, Hirotaka Shoji, Naoko Ogawa, Etsuko Ebisui, Yukiko Kuroda, Shigeharu Wakana, Tsuyoshi Miyakawa, Chihiro Hisatsune, Katsuhiko Mikoshiba. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5515–5520.

Инозитол 1,4,5-трифосфатный рецептор (IP₃R) представляет собой внутриклеточный Ca²⁺-канал, активируемый инозитол 1,4,5-трифосфатом (IP₃). Высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных кальциевых депо через IP₃R регулируется рядом белков, в том числе белком IRBIT (IP₃R binding protein released with IP₃; IP₃-связывающий белок, выделяемый с IP₃). IRBIT связывается с IP₃R и подавляет его активность, блокируя доступ IP₃ к рецептору. Несмотря на то, что экспрессия IRBIT наиболее выражена в клетках мозга, о его функциях в мозге известно мало. Поскольку IRBIT обнаруживается в дендритах и шипиках нейронов, авторы предположили, что он может взаимодействовать с синаптическим молекулами. Методом иммунопреципитации была выявлена связь IRBIT с кальций/кальмодулин-зависимой киназой II альфа (CaMKII α). CaMKII α , экспрессирующаяся преимущественно в центральной нервной системе и вовлеченная в регуляцию синаптической передачи и пластичности, необходима для обучения и памяти. Дисрегуляция активности CaMKII α приводит к нарушению когнитивных функций и контроля настроения; она наблюдается при гиперактивности и социальных аномалиях. В экспериментах *in vitro* и на клеточной культуре авторы установили,

что IRBIT ингибирует активность CaMKII α , связываясь с ее регуляторным доменом и препятствуя связыванию кальмодулина. Кроме того, авторы сравнили уровни активации CaMKII α после стимуляции NMDA рецепторов в культурах гиппокампальных нейронов мышей дикого типа и мышей, нокаутных по IRBIT. Обнаружено, что отсутствие IRBIT приводит к более длительной активации CaMKII α , что подтверждает ингибирующее действие этого белка в нейронах дикого типа. Авторы также исследовали IRBIT-нокаутных мышей в тестах *in vivo* для выяснения роли IRBIT в функциях мозга. Хотя у таких животных несколько снижены размеры и вес тела, размер и гистологическая структура мозга у них не отличаются от дикого типа. Не обнаружено также различий в мышечной силе, моторных функциях, реакциях на боль и на страх. В то же время, у нокаутных животных повышена локомоторная активность, в том числе в домашней клетке, увеличено число контактов с другими животными и социальная активность в незнакомой обстановке. Авторы считают, что совокупность этих признаков указывает на гиперактивность и социальные аномалии у IRBIT-нокаутных мышей. Известно, что такой фенотип может коррелировать с дисрегуляцией гомеостаза моноаминов в мозге. Авторы обнаружили, что у нокаутных мышей значительно повышен уровень дофамина (DA), норэпинефрина (NE) и их метаболитов в префронтальной коре, гиппокампе, стриатуме и мозжечке, в то время как уровень серотонина не отличался от мышей дикого типа. Авторы также показали, что у нокаутных повышен уровень фосфорилирования тирозингидроксилазы (TH) — фермента, регулирующего синтез DA и NE. Поскольку фосфорилирование TH осуществляет CaMKII α , авторы считают, что в норме IRBIT участвует в поддержании гомеостаза катехоламинов через подавление активности CaMKII α и фосфорилирования TH.

A. A. Тиунова

Активируемые гиперполяризацией каналы усиливают фазовую синхронизацию потенциалов действия и локальных полевых потенциалов при тета-ритме

HCN channels enhance spike phase coherence and regulate the phase of spikes and LFPs in the theta-frequency range. Manisha Sinha, Rishikesh Narayanan. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2207–E2216.

Локальные полевые потенциалы (LFP) в значительной степени являются отражением синаптических сигналов, передающихся на нейроны. В последних экспериментальных и модельных исследованиях активно обсуждалась проблема источника и пространственных границ LFP. Большинство этих исследований использовали в своих моделях нейроны с пассивными дендритами и в значительной степени были сосредоточены на вкладе ионной проводимости в LFP. Несмотря на широко признанную в физиологии и патофизиологии синапсов и нейронов регуляторную роль активируемых подпороговыми раздражителями ионных каналов и соматодендритных градиентов, последствия их функционирования для LFP и фазы потенциалов действия до сих пор не исследовано. Это особенно интересно, потому что при некоторых физиологических и патологических состояниях наблюдается пластичность этих каналов, что предполагает их участие в кодировании информации, гомеостазе, этиологии заболеваний и методах их лечения, обучении и памяти. В данном исследовании авторы ориентируются на роль активируемых гиперполяризацией зависимых от циклических нуклеотидов каналов (HCN), которые опосредуют h-ток (ток, активируемый гиперполяризацией), в регуляции LFP и фазы потенциала действия при тета-ритме. С точки зрения отдельного

нейрона HCN-каналы играют важную роль в регуляции интеграции и возбудимости нейронов в CA1-пирамидных нейронах (нейронах первого поля согласно цитоархитектонике гиппокампа) и существенно влияют на индуктивную фазу, что приводит в реакции напряжения к тета-частотным колебаниям на входе, а это, в свою очередь, делает возможным внутриклеточную синхронизацию тета-частотных входов. Учитывая это и преимущественное функционирование каналов в дендритах, авторы предполагают, что HCN-каналы являются регуляторами LFP, способными оказывать влияние амплитуду и фазу внутриклеточного напряжения, изменяя, таким образом, некоторые соматодендритные трансмембранные токи, что способствует генерации LFP. CA1-область гиппокампа — это идеальная установка для проверки этой гипотезы, поскольку здесь имеется организация пирамидальных нейронов с хорошо созданными соматодендритными градиентами плотности ионных каналов. Поскольку эта организация позволяет послойно оценивать роль каналов для LFP в зависимости от локализации, авторы проверили свою гипотезу, используя вычислительную схему с участием морфологически и физиологически неестественных модельных нейронов, основываясь на их проводимости. Результаты подтвердили гипотезу и представили конкретные доказательства участия HCN-каналов и индуктивной составляющей в регуляции LFP и фаз потенциалов действия независимо от повышения фазовой синхронизации. Вышеизложенное устанавливает определенную роль HCN-каналов в кодирующей фазе сетей, в формировании и динамической реконфигурации групп нервных клеток, а также аргументирует интеграцию активируемых подпороговыми раздражителями ионных каналов, их градиентов и пластичности в оценке LFP.

H. B. Карпов

Выбор информационных путей вентрального гиппокампа CA1 передающими нейронами

Selective information routing by ventral hippocampal CA1 projection neurons. S. Ciocchi, J. Passecker, H. Malagon-Vina, N. Mikus, T. Klausberger. Science. 2015. Vol. 348. No 6234. P. 560–563.

Гиппокамп вычисляет разнообразную информацию, полученную из пространственной памяти, участвует в механизмах формирования эмоций, и непосредственно влияет на многие области мозга. Возникает вопрос, передаются ли сигналы на все описанные цели равномерно, или же гиппокамп формирует информационный путь в соответствии с содержанием и конечным целевым регионом. Изучив данные CA1 передающих нейронов из вентрального гиппокампа крыс в разных поведенческих ситуациях и, определив аксональные проекции методами оптогенетики, авторы настоящей работы пронаблюдали подмножества нейронов акцентирующихся на места повышенной тревожности или на других подходящие

области мозга. Ученые отмечают, что для целей, связанных с чувством тревоги, активность нейронов избирательно увеличилась в префронтальной коре головного мозга. Лучше всего целенаправленность «обстрела» была заметна в прилежащем ядре – нейронах в вентральной части полосатого тела, в передающих тройных нейронах, ориентированных в префронтальной коре и в миндалевидном теле. Во время решения крысами ряда поведенческих задач на ЭЭГ наблюдались острые волны и пики, что также подтвердилось активностью в прилежащем ядре. Кроме того, исследователи обнаружили два типа нейронных откликов среди vCA1 передающих нейронов, которые могут оказаться универсальными среди подмножеств vCA1. Данное исследование показывает, что более высокие зоны коры, такие как vCA1, связываются с другими областями мозга не путем передачи всех своих вычислений в равной степени, а за счет маршрутизации информационного пути в соответствии с содержанием и в особенности с получателем.

Р. П. Сидоров

Собственная внутренняя активность мозга организуется за счет программных последовательностей с ненулевыми задержками

Lag threads organize the brain's intrinsic activity. Anish Mitra, Abraham Z. Snyder, Tyler Blazey, Marcus E. Raichle. PNAS. 2015. E2235–E2244.

Во многих исследованиях, как на животных, так и на людях, было продемонстрировано, что активность мозга в покое имеет пространственно-временную структуру. В частности, на животных неоднократно обнаруживалась распространяющаяся медленная активность. В экспериментах с участием испытуемых для изучения собственной внутренней активности целого мозга чаще всего используется функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), оценивающая функционирование мозга в состоянии покоя. В этом случае спонтанная активность воспринимается, главным образом, как синхронизация широко распределенных по мозгу функциональных систем с нулевой временной задержкой (сетевая активность в покое). Изучение структуры временных задержек в состоянии покоя с помощью функционального магнитно-резонансного имиджинга имеет свои ограничения, поскольку наблюдаемые временные задержки могут отражать региональные различия в кинетике нейроваскулярных контактов, а не первичные процессы активности нейронов. В данной работе исследовали активность мозга в состоянии покоя у 1376 здоровых молодых испытуемых при помощи фМРТ. Было установлено, что в мозге наблюдаются многочисленные, высокопроизводимые, временные последовательности распространяющейся активности. В частно-

сти, оказалось, что можно выделить, по крайней мере, восемь ортогональных направлений распространения процессов временных задержек. Эти процессы были обозначены как «программные цепочки» по аналогии с практикой современного компьютерного программирования, в котором отдельные прикладные задачи содержат множественные независимые программные последовательности. В данной работе также изучались отношения между программными цепочками с временными ненулевыми задержками и корреляциями активности с нулевыми задержками, т.е. традиционными функциональными связностями областей мозга в состоянии покоя. Оказалось, что не смотря на сложные взаимные отношения между временными корреляциями с нулевой задержкой и с ненулевой задержкой по всем парам вокселей, видимое распространение активности, по большому счету, имело одно направление в сетях состояния покоя. Также было установлено, что структура временных корреляций с нулевой задержкой в состоянии покоя возникает вследствие временных ненулевых задержек, а не наоборот. Т.е. сетевая активность состояния покоя возникает естественным образом как следствие общих паттернов распространения активности. Полученные результаты позволяют предположить, что программные цепочки с ненулевыми задержками лежат в основе наблюдаемых паттернов временных синхронизаций с нулевыми задержками. Таким образом, сетевая активность мозга в состоянии покоя – это эмерджентное свойство структуры временных задержек. На основании полученных результатов можно прийти к выводу, что общие физиологические механизмы могут лежать в основе как спонтанной активности, наблюдаемой у человека с помощью фМРТ, так и медленно распространяющейся активности, изучаемой на животных.

О. Е. Сварник

МикроРНК miR-26a и miR-384-5p необходимы для поддержания долговременной потенциации и роста шипиков

miR-26a and miR-384-5p are required for LTP maintenance and spine enlargement. Qin-Hua Gu, Danni Yu, Zhonghua Hu, Xing Liu, Yanqin Yang, Yan Luo, Jun Zhu, Zheng Li. Nature Communications. 2015. Vol. 6. No 6:6789 | DOI: 10.1038/ncomms7789.

Долговременная потенциация (long-term potentiation, LTP) представляет собой одну из форм синаптической пластичности и считается адекватной клеточной моделью кодирования и хранения информации в мозге. LTP, как и долговременная память, требует синтеза новых белков, который усиливается на трансляционном и транскрипционном уровнях. В результате LTP происходят изменения, критически важные для развития и обучения, а также для патологических процессов в мозге — формирование и рост дендритных шипиков, содержащих возбуждающие синапсы. Используя методы секвенирования нового поколения, биоинформатики,

электрофизиологии и интервального имиджинга, авторы исследовали роль микроРНК в поддержании LTP на гиппокампальных срезах мозга взрослых мышей. МикроРНК, короткие некодирующие РНК, способные контролировать трансляцию путем связывания с 3'-нетранслируемым регионом мРНК, регулируют морфологию шипиков и синаптическую передачу, но их роль в LTP оставалась неясной. Авторы выявили несколько микроРНК (miR-26a, miR-384-5p и let-7a), экспрессия которых существенно снижалась при LTP, и показали, что это снижение необходимо для поддержания, но не индукции, LTP и для роста шипиков. Мишенью miR-26a и miR-384-5p является ген рибосомальной S6 киназы 3 (RSK3), которая регулирует трансляцию путем фосфорилирования белков — компонентов трансляционного каскада. Подавление экспрессии miR-26a и miR-384-5p обнаружено также *in vivo* в гиппокампе мышей через 30 и 90 мин после обучения в модели условно-рефлекторного страха. Таким образом, в работе выявлен новый, микроРНК-зависимый механизм ген-специфической регуляции трансляции при LTP и идентифицированы 2 микроРНК, вовлеченные в долговременную пластичность.

А. А. Тунова



Социальные науки

Классификация населения по степени незащищенности перед угрозой цунами на тихоокеанском побережье Северо-Запада США

Community clusters of tsunami vulnerability in the US Pacific Northwest. Nathan J. Wood, Jeanne Jones, Seth Spielman, and Mathew C. Schmidtlein. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5354–5359.

Многие прибрежные территории по всему миру подвержены угрозе цунами, которые могут затопить низменные районы в течение нескольких минут. Несмотря на то, что в литературе по борьбе со стихийными бедствиями такая уязвимость концептуально рассматривается как многогранная проблема, включающая незащищенность, чувствительность и устойчивость населения к опасности, оценки часто фокусируются на одном элементе и не рассматривают ситуацию в целом. Авторы предлагают аналитическую основу для описания различных степеней незащищенности населения перед цунами, которая интегрирует (i) геопространственные подходы к определению числа и характеристик людей в зоне стихийных бедствий, (ii) анизотропные модели длины пути, чтобы оценить время, необходимое для эвакуации в безопасное место и (iii) кластерный анализ для характеристики групп населения со сходной степенью риска. Данный подход демонстрируется путем классификации 49 городов, 7 племенных резерваций и 17 округов от Северной Калифорнии до северной части штата Вашингтон, которым напрямую угрожают цунами, вызванные землетрясениями в зоне движения плит в Каскадии. В результате исследования авторы выделяют 3 категории населения в зонах риска: (i) относительно небольшие группы незащищенных людей с различны-

ми демографическими характеристиками; (ii) большие группы незащищенных людей с достаточным временем для эвакуации; (iii) небольшие группы незащищенных людей с недостаточным временем для эвакуации. Большая часть территорий относится к первой группе, где, несмотря на большое число людей, находящихся в зоне риска цунами, степень опасности ниже, чем в других группах, и население может иметь достаточно времени для эвакуации перед вступлением волны. Успешная эвакуация также зависит от понимания опасности, умения опознать признаки приближающейся волны и принять меры для самозащиты. В этих регионах важна работа по обучению, которая должна принимать во внимание демографические различия (возраст, расу и национальность, отличие резидентов и туристов). Образовательная подготовка к цунами будет полезна и во второй группе населения, но важнее для них будут тренинги по эвакуации, чтобы знать, куда и как быстро им необходимо двигаться, чтобы достичь возвышенности. Населению группы 3 следует обдумать возможность вертикальных эвакуационных убежищ, так как времени для эвакуации даже быстрым шагом может быть недостаточно. Результаты исследования показали, как осознание различий в уровнях риска населения, демографических характеристиках и готовности к эвакуации обеспечивает преимущества перед существующими индексами опасности. Авторы надеются, что их исследование расширит дискуссию о различиях групп населения по степени их незащищенности перед внезапными стихийными бедствиями и о том, как результаты исследования могут быть использованы для развития эффективных мер по снижению данного риска. Дальнейшие исследования должны учесть вариативность эвакуационного поведения, возможности реагирования населения в зоне риска, надежность эвакуационных маршрутов и точность кластерного моделирования.

Н. Ю. Колесникова.

Понимание масштабирования с помощью зависимых от своей истории стохастических процессов с сокращающимся выборочным пространством

Understanding scaling through history-dependent processes with collapsing sample space. Bernat Corominas-Murtra, Rudolf Hanel, Stefan Thurner. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5348–5353.

Процессы, зависимые от своей истории, широко распространены в природных и социальных системах. Множество таких стохастических процессов, особенно связанных со сложными, комплексными системами, становятся более сжатыми по мере их развертывания, то есть их выборочное пространство, или множество возможных исходов, сокращается с «течением времени». Например, процесс старения, процесс карьерного роста: новорожденный может стать композитором, политиком, физиком, актером или еще кем-нибудь, в то время как шансы 65-летнего профессора физики стать концертным пианистом практически равны нулю. В работе показывается, что такие процессы с сокращающимся выборочным про-

странством (SSR processes) обязательно приводят к ранговому распределению их результатов. Установлено, что при добавлении шума в SSR процессы, соответствующие ранговые результаты описываются точными степенными законами, где показатель непосредственно соответствует пропорции смешивания SSR процесса и шума. Это позволяет проанализировать изменение показателя степени в частотных распределениях в диапазоне от 2 до бесконечности. Рассмотрены ряд приложений показывающих, как SSR процессы могут быть использованы для понимания закона Ципфа — эмпирической закономерности распределения частоты встречаемости слов в достаточно большом тексте. Также показано, как SSR процессы связаны с диффузионными процессами в направленных сетях, процессами фрагментации. Авторы считают, что SSR процессы обеспечивают новый альтернативный взгляд на возникновение масштабирования во многих природных, социальных и техногенных системах. Это автономная, независимая альтернатива мультипликативным процессам и теории самоорганизованной критичности, которые были предложены для понимания происхождения сил и законов природы.

В. Ф. Шайхулин

Технологии и материалы

Высокоподвижные полупроводниковые пленки толщиной в три атома с однородностью в масштабе целой пластины

High-mobility three-atom-thick semiconducting films with wafer-scale homogeneity. Kibum Kang, Saien Xie, Lujie Huang, Yimo Han, Pinshane Y. Huang, Kin Fai Mak, Cheol-Joo Kim, David Muller, Jiwoong Park. Nature. 2015. Vol. 520. No 7549. P. 656–660.

Крупномасштабное выращивание тонких полупроводниковых пленок лежит в основе современной электроники и оптоэлектроники. Уменьшение толщины пленок вплоть до субнанометрового масштаба представляет собой крайне сложную задачу, особенно в случае традиционных полупроводников — Si и GaAs, однако, это позволит получить значительную выгоду в процессе производства ультратонкой и гибкой электроники, солнечных батарей, а также технологий отображения. Дихалькогениды переходных металлов (TMDs) способны образовывать стабильные монослои толщиной в три атома, что делает их идеальными полупроводниковыми материалами с высокой подвижностью носителей электрического заряда, а их способность к быстрому росту на изолирующих подложках позволит изготавливать партии атомарно тонких

высокопроизводительных транзисторов и фотоприемников в технологически значимых масштабах без переноса пленки. Кроме того, их уникальные электронные зонные структуры способствуют формированию новых путей повышения функциональности подобных устройств, в том числе за счет большого экситонного эффекта, модуляции запрещенной зоны, пьезоэлектричества и валлейтроники. Тем не менее, крупномасштабное выращивание монослойных TMD пленок с пространственной однородностью и высокой электрической производительностью остается нерешенной задачей. В данном исследовании авторы сообщают о получении высокоподвижных четырехдюймовых пленок на основе дисульфида молибдена (MoS₂) и дисульфида вольфрама, выращиваемых непосредственно на изолирующих SiO₂ подложках. Для выращивания пленок использовалась недавно разработанная методика осаждения металлоорганических соединений из газовой фазы. С использованием данных пленок, авторам удалось успешно продемонстрировать изготовление приборов групповой технологией в масштабах целой пластины на примере полевых транзисторов с девяностодевятипроцентным выходом устройства. Авторы считают, что проведенное исследование является важным шагом в направлении реализации интегральных схем атомарной толщины.

Д. Р. Низин

Системная оценка атомных часов с общей погрешностью 2×10^{-18}

Systematic evaluation of an atomic clock at 2×10^{-18} total uncertainty. T.L. Nicholson, S.L. Campbell, R.B. Hutson, G.E. Marti, B.J. Bloom, R.L. McNally, W. Zhang, M.D. Barrett, M.S. Safronova, G.F. Strouse, W.L. Tew, J. Ye. Nature Communications. 2015. No 6:6896 | DOI: 10.1038/ncomms7896.

Авторами была создана новая модификация атомных часов на основе стронция — JILA (Национальный институт стандартов и технологий университета шт. Колорадо (США)). Она позволяет добиться рекордной стабильности и точности: погрешность составляет лишь 1 сек в 15 млрд лет. Такая высокая точность хронометража имеет большое значение для современных средств связи, технологий позиционирования (GPS) и многих других технологий. Атомные часы используются в системах спутниковой и наземной телекоммуникации, в базовых станциях мобильной связи, а также международными и национальными бюро стандартов и службами точного времени. Помимо этого, такие часы могут быть использованы для разработки чувствительного высотомера, ориентированного на изменения силы тяжести с высотой, и для экспериментов, которые исследуют квантовые корреляции между атомами. Новые часы более чем в 3 раза превосходят по точности версию, разработанную в 2014 г. Точность означает, насколько «ход» часов соответствует истинной резонансной частоте, при которой атомы Sr колеблются между двумя энергетическими уровнями. Стабильность часов, то есть разница во времени, на которое каждый последующий «тик» отличается от предыдущего, также была улучшена почти на 50%. В часах JILA несколько тысяч атомов Sr располагаются в оптической ловушке в виде колонны размером 30 на 30 мкм в

400 похожих на блины фигурах. Оптическая ловушка создается при помощи мощных лазерных лучей. Авторы обнаружили колебания атомов Sr (430 трлн/сек) при нахождении в очень стабильном свете красного лазера на тех частотах, которые приводят к «переклечениям» между энергетическими уровнями. Авторы провели усовершенствования предыдущей версии часов. Они смогли минимизировать ошибки измерения времени, связанные с тепловым воздействием окружающей среды. Дело в том, что электрическое поле, связанное с излучением абсолютно черного тела, изменяет реакцию атомов лазерного света, тем самым добавляя неконтролируемые неопределенности в измерения. Чтобы поддерживать необходимые температурные условия на одном уровне, физики откалибровали два платиновых термометра сопротивления, которые затем были установлены в вакуумной камере часов. Исследователи также сконструировали экран для защиты от радиации, который окружает атомную камеру. Он позволил часам работать при комнатной температуре, а не только в криогенных условиях, как это было раньше. Часы JILA достаточно хороши, чтобы измерять мельчайшие изменения в течение времени и силы тяжести на различных высотах. Эйнштейн предсказывал подобные эффекты в своей теории относительности, в частности то, что часы идут быстрее на более высоких отметках. Многие ученые уже продемонстрировали это, но с помощью менее чувствительных методов. Часы JILA позволяют измерять гравитационное смещение при изменении высоты всего на 2 см над поверхностью Земли. Авторы считают, что подобное устройство будет полезно и для релятивистской геодезии, основная идея которой — использование сети часов в качестве гравитационных датчиков для детального трехмерного измерения формы Земли.

В. В. Стрекопытов

Первичное исследование горячих электронов в GaAs

Ab initio study of hot electrons in GaAs. Marco Bernardi, Derek Vigil-Fowler, Chin Shen Ong, Jeffrey B. Neaton, Steven G. Louie. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5291-5296.

Во многих передовых технологиях используются горячие электроны, порождаемые поглощением света или переходом через энергетический барьер. На динамике горячих носителей построены высокочастотные электронные устройства, также переход горячих носителей через запрещенную зону полупроводника является основой работы транзисторов. Последние исследования в солнечной энергетике сосредоточены на использовании кинетической энергии горячих носителей. Экспериментальное изучение горячих носителей проблематично, поскольку процессы рассеяния электронов на фононах и электронов на электронах происходят за доли пикосекунды. Горячие электроны в арсениде галлия (GaAs) вызывают интерес, поскольку они очень подвижны и GaAs имеет множество энергетических уровней. Динамика горячих носителей совершенно раз-

рушает представление об электронных, оптоэлектронных, фотоэлектрических устройствах. Горячие носители теряют энергию за наносекунды при нанометровых пробегах, что трудно проверить экспериментально. Вычислительное моделирование такого эксперимента очень громоздко. Авторы представляют модель горячих электродов в GaAs с использованием расчетов методом функционала плотности и теории малых возмущений для множества тел. Вычисленные постоянные времени электрон-фононного взаимодействия отлично согласуются с экспериментальными данными и показывают, что экспериментально наблюдаемая сверхкороткая релаксация горячих электронов происходит из-за рассеяния электронов на фононах. Иначе говоря, основную роль в потере энергии горячими электронами играют акустические колебания атомной решетки. Причем основной вклад в рассеяние электронов на фононах вносят поперечные акустические моды. Такой результат — большой шаг вперед в разрешении спора об охлаждении горячих электронов в GaAs. Данная работа показывает новый подход к вопросу о горячих электронах в GaAs и дает точную вычислительную модель горячих носителей в перспективных материалах.

И. Ю. Лещанский

Проверка энергетики взаимодействия наночастиц с органикой на примере этанола на кальците

Probing the energetics of organic–nanoparticle interactions of ethanol on calcite. Di Wu, Alexandra Navrotsky. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5314–5318.

Взаимодействие органического связующего и неорганических наночастиц играет большую роль в природе и в технике. Можно сказать, что наночастицы объединяют между собой два мира — органический и неорганический. Большая поверхностная энергия наночастиц позволяет им легко взаимодействовать с органическими молекулами. Для понимания многих природных явлений и технических процессов важно знать природу взаимодействия поверхности наночастиц с небольшими органическими молекулами, например с этанолом. Этанол имеет полярные молекулы простой формы, содержащие гидроксильную группу. Экспериментально измерена энтальпия адсорбции этанола с нанокристаллами кальци-

та. Взаимодействие наночастиц с органической жидкостью имеет сильную энергетическую природу и происходит в несколько этапов. Сначала происходит сильное взаимодействие в активных точках поверхности кальцита, за ним следует химическая связь, формирующая мономолекулярный слой этанола, и, наконец, возникает очень слабая (почти с нулевой энергией) физическая абсорбция. Молекулы этанола, образующие монослой, взаимодействуют с кальцитом своими полярными гидроксильными группами, оставляя гидрофобные концы слабо взаимодействовать со следующим слоем неупорядоченных молекул этанола. Так образуется пространственная зона низкой плотности между монослоем и остальными ближайшими молекулами этанола. Как предсказывает молекулярная динамика и как показывает вычисление функции плотности, между упорядоченным слоем молекул этанола на поверхности кальцита и неупорядоченными молекулами жидкости образуется переходный слой, обладающий подвижностью. Такая структура на поверхности наночастиц влияет на химические реакции с их участием, а также на рост нанокристаллов.

И. Ю. Лещанский

Механические взаимодействия управляют фазой дисперсии в растущей бактериальной колонии

Mechanically-driven phase separation in a growing bacterial colony. Pushpita Ghosh, Jagannath Mondal, Eshel Ben-Jacob, Herbert Levine. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. E2166–E2173.

Микроорганизмы способны формировать плотные многоклеточные сообщества на поверхности субстрата, образуя биопленку. В процессе развития биопленки бактерии выделяют внеклеточные полимерные вещества (ВПВ). Механические взаимодействия между структурными компонентами биопленки могут осуществлять значительный вклад в ее морфологические свойства. Однако роль прямого механического взаимодействия ВПВ с бактериальными клетками оставалась неисследованной. В данной статье авторы описали компьютерную модель для исследования роли механических взаимодействий в развитии колонии неподвижных палочковидных бактериальных клеток в присутствии ВПВ.

В этой модельной среде все компоненты взаимодействуют механически посредством сил отталкивания, возникающих, когда бактериальные клетки растут, делятся и продуцируют ВПВ. Обнаружено, что механические взаимодействия контролируют коллективное поведение системы. В частности, присутствие неадсорбирующих ВПВ приводит к спонтанной агрегации бактериальных клеток посредством уменьшения притяжения и тем самым иницирует стадию дисперсии биопленки. Кроме того, авторы исследовали взаимосвязь механики с диффузией питательных веществ и потреблением их бактериальной клеткой и обнаружили, что подавление ветвления колонии происходит при участии ВПВ. Таким образом, отталкивающие взаимодействия между клетками и ВПВ, а также общая концентрация ВПВ — важные факторы самоорганизации растущей колонии микроорганизмов. Авторы полагают, что энтропия приводит к снижению взаимодействия между бактериями и ВПВ и способствует значительному фазовому разделению и пространственной неоднородности в биопленках.

С. В. Зворыкина

Поверхностная самосборка бактериального гидрофобина

Interfacial self-assembly of a bacterial hydrophobin. Keith M. Bromley, Ryan J. Morris, Laura Hobley, Giovanni Brandani, Rachel M. C. Gillespie, Matthew McCluskey, Ulrich Zachariae, Davide Marenduzzo, Nicola R. Stanley-Wall, Cait. E. MacPhee. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5419–5424.

В естественных условиях конгломераты бактерий живут в пределах структурированной общности, называемой биопленкой. Грамположительные бактерии сенной палочки (*Bacillus subtilis*) формируют биопленку с характерной морщинистой морфологией и высоко гидрофобной поверхностью. Стабильность биопленки поддерживается внеклеточным матриксом, состоящим из белков, полисахаридов и внеклеточной ДНК. Один из этих белков, BslA, располагается в отдельном слое на поверхности биопленки. Он достигает своей поверхностной гидрофобности благодаря амфифильной структуре, о которой стало известно при помощи рентгеновской кристаллографии. Изучая структуру BslA, ученые отметили наличие больших открытых гидрофобных участков, которые также структурно свойственны поверхностно-активным белкам, известным как гидрофобины. Гидрофобины являются консервативным семейством поверхностно-активных белков, которые, помимо других функций, снижают поверхностное натяжение среды роста, позволяя грибковым гифам пронизывать воздушно-водную границу. В составе гидрофобинов присутствует 8 канонических остатков цистеина, образующих высоко консервативную серию дисульфидных мостиков, обеспечивающих жесткую структуру, которая ограничивает подвижность полипептидной цепи. Наличие большого гидрофобного участка на поверхности BslA, в сочетании с его био-

логическими функциями, дает основания для классификации BslA как бактериального гидрофобина, что однако не обусловлено их последовательным структурным сходством. Результаты исследований показывают, что аминокислоты, отвечающие за поверхностные гидрофобные свойства кристаллических структур, защищены в водном растворе благодаря образованию произвольных кольцевых конформаций. Это свойство позволяет белку оставаться растворимым и мономерным. В интерфазе образуются формы, самостоятельно собирающиеся в хорошо упорядоченную 2D прямоугольную решетку. Путем замены гидрофобного лейцина на положительно заряженный лизин, ученые изменили энергетику адсорбции и нарушили формирование 2D решетчатой структуры. Эта ограниченная структурная метаморфоза представляет собой ранее не известный механизм, чувствительный к внешней среде, отвечающий за поверхностную стабилизацию белками. Ученым удалось раскрыть механизм функционирования белка BslA и его структурных метаморфоз: от формы, стабильной в воде, до структуры, самосвязывающейся с нанометровой точностью в устойчивую пленку. Амфифильный характер грибковых гидрофобинов натолкнул исследователей на размышления о практическом применении, в равной степени валидном в отношении BslA. Гидрофобины были предложены для использования в качестве модификаторов поверхности, эмульгаторов, стабилизаторов пены и поверхностно-активных веществ во многих прикладных областях, в том числе в пищевой промышленности. Медленная кинетика адсорбции будет учитываться при попытке прикладного использования BslA. Тем не менее, структурированная самосборка BslA открывает массу возможностей для модификации поверхностей с наноразмерной точностью.

Е. М. Степанова

Высокопроизводительный способ изготовления оптических структур с изменяемой периодичностью

High-throughput patterning of photonic structures with tunable periodicity. Thomas J. Kempa, D. Kwabena Bediako, Sun-Kyung Kim, Hong-Gyu Park, Daniel G. Nocera. PNAS. 2015. Vol. 112. No 17. P. 5309–5313.

Множество современных технологий нуждаются в простом и надежном способе изготовления оптических элементов в виде обширных поверхностей, с определенной периодичностью заполненных сложными субмикронными структурами. Разработан метод формирования субмикронных структур, расположенных через определенные промежутки, и покрытия ими больших площадей. Мы показываем возможность этого метода изобразить оптические элементы при изготовлении множества диэлектрических и металлических оптических элементов. Метод использует циклическую вольтамперометрию для изображения образов с помощью рабочего электрода в стандартной трехэлектродной электрохимической ячейке. Рабочий материал может быть полупроводником (например, Ge) или металлом (например, Cu), он переносит-

ся парофазным осаждением с помощью рабочего электрода на подложку. Затем поверх нанесенного слоя рабочего материала распыляется тонкий слой полимерного резиста в виде линий и точек. Подложка, подготовленная таким образом, становится рабочим электродом в стандартной двухкамерной электрохимической ячейке, заполненной раствором серной кислоты в качестве электролита. Между подложкой и платиновым электродом ячейки прикладывается изменяемый электрический потенциал 0,1–1,2 В. Металл, нанесенный на подложку и не защищенный резистом, растворяется в электролите, оставляя на подложке ранее изображенный резистом образ. В качестве демонстрации на субстрат из Si был нанесен тонкий слой Ge, поверх которого фотолитографией был нанесен массив линий шириной 2 мкм. После циклического приложения электрического потенциала и последующего удаления резиста атомно-силовая микроскопия показала хорошо различимые параллельные линии субмикронной ширины. Способ имеет точность около 1 мкм, использует дешевые и распространенные материалы и оборудование, пригоден для обработки больших поверхностей, что делает его пригодным для высокопроизводительного получения диэлектрических и металлических регулярных структур.

И. Ю. Лещанский

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

www.naukavmire.ru