

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 31 (2)
2 июня 2015 года

Новая российская система навигации
будет работать без спутников

стр. 8

Ученые восстановили утраченные
воспоминания с помощью света

стр. 10

Гейзеры Энцелада
могут оказаться
оптической иллюзией

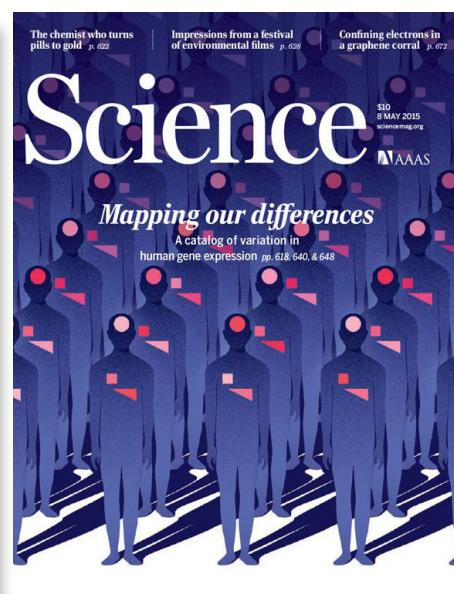
стр. 16

Агробактерии
могут создавать ГМО
без участия людей

стр. 29

Создается комплексный
атлас экспрессии генов
человека

стр. 25



Стратегические партнеры



ОАО «РЖД»



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» № 31 (2)

2 июня 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 РАНН,
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., Завалишина С. А.,
Зворыкина С. В., Карпов Н. В., Колесникова Н. Ю.,
Лещанский И. Ю., Мохосоев И. М., Низин Д. Р.,
Стрекопытов В. В., Степанова Е. М., Тиунова А. А.,
Ходосевич А. Э.

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

**Новая российская система навигации
будет работать без спутников**

**Ярославские ученые приступили
к изучению антиматерии**

9 В эпидсезоне 2015–2016 НПО «Микроген»

выпустит вакцины с новыми штаммами гриппа

9 Новости • За рубежом

**Ученые создали первый в мире
фермионный микроскоп**

10 Утраченные воспоминания восстановили

с помощью света

11 In Advance

Половой отбор защищает от вымирания

12 Определение и выявление «спящих красавиц» в науке

13 Моделирование стволовых клеток при синдроме Вернера выявило, что старение человека связано с изменениями гетерохроматина

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

15 **Астрономия**

17 **Физика**

18 **Науки о Земле и экология**

23 **Антропология и история**

25 **Биология**

38 **Медицина**

44 **Нейронауки**

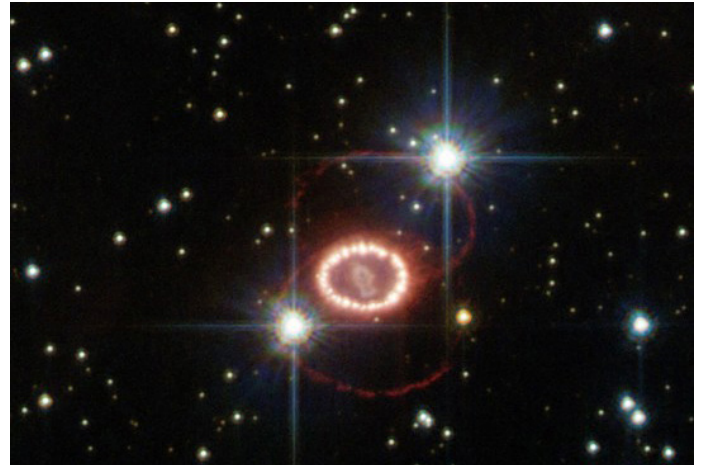
и психология

46 **Социальные науки**

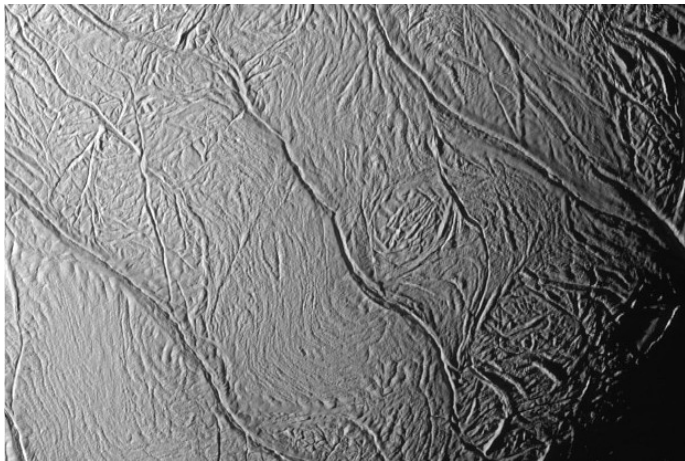
48 **Технологии и материалы**

Самое интересное в рефератах Топ-10 статей текущего номера

1. Найдены доказательства асимметричности взрыва сверхновой. Ученые из Калифорнийского технологического института (США) наблюдали остатки сверхновой SN1987A с помощью ядерного спектроскопического телескопа НАСА NuSTAR и подтвердили результат моделирования, предсказавшего несимметричную смерть звездных гигантов, когда оболочки и звездные ядра разлетаются в разных направлениях с разной скоростью. Ранее авторами уже были обнаружены свидетельства асимметричности взрыва сверхновой Cassiopeia A, однако направленность ее взрыва была не столь выраженной. Дальнейшее исследование остатков звезды может прояснить вопрос, является ли SN1987A исключением, или же асимметричность характерна для всех взрывов сверхновых. *Реферат на с. 15.*



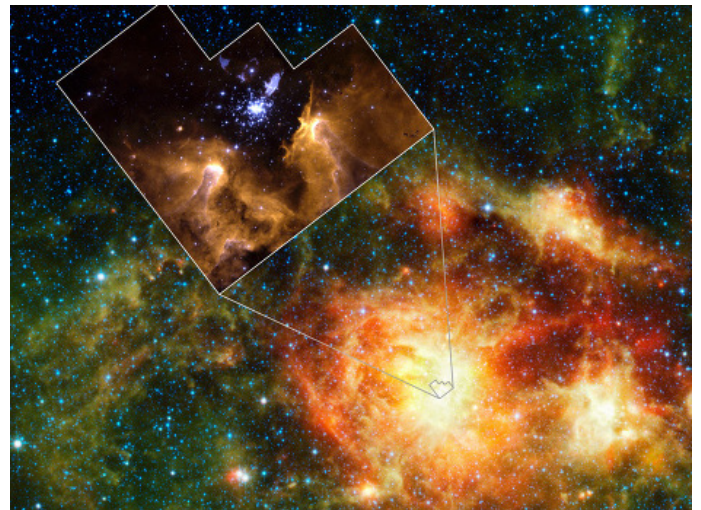
SN1987A — одна из ярчайших сверхновых со времен изобретения телескопа / ESA/Hubble & NASA



«Тигровые полосы» на Энцеладе / NASA/JPL/Space Science Institute

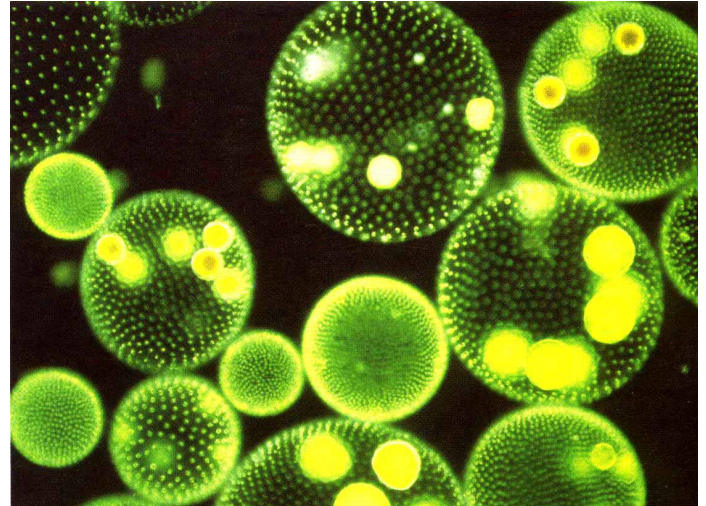
2. Гейзеры Энцелада могут оказаться оптической иллюзией. Ученые NASA показали, что наблюдаемые на спутнике Сатурна — Энцеладе — гейзеры могут быть трещинными криовулканами. По мнению авторов, большинство наблюдаемых в районе южного полюса Энцелада гейзеров являются оптическими иллюзиями, возникающими в местах, где параллельные поверхностные трещины (так называемые «тигровые полосы») резко меняют свое направление. Выводы ученых подтверждаются тем, что наличие «гейзеров» оказывается связанным с выбором точки наблюдения, при смене которой миражи струй то исчезают, то появляются снова. Астрономы продолжают изучать этот спутник Сатурна и считают, что наличие криовулканической активности, а также обнаруженный под ледяной коркой океан, делают Энцелад пригодным для потенциального обитания живых организмов. *С. 16.*

3. Обнаружено звездообразующее облако, находящееся на раннем этапе эволюции. Наблюдая за скоплением галактик в созвездии Волопаса при помощи телескопа HST (Hubble Space Telescope), авторы обнаружили в одной из древних галактик формирующийся гигантский звездный кластер, содержащий в себе 2,5 млрд солнечных масс материи. Это первый опыт наблюдения самых ранних этапов формирования звездных скоплений. Размеры и масса зарождающейся галактики позволяют предположить, что за ближайшие несколько десятков миллионов лет в ней должно родиться несколько тысяч звезд общей массой в 300 миллионов Солнц. Уже сейчас звезды здесь формируются с очень высокой скоростью, превышающей норму для галактик в юной Вселенной в 20-30 раз, и в будущем это значение увеличится еще в 3-5 раз. Наблюдаемая исследователями галактика, согласно расчетам, появилась на свет примерно через 3 млрд лет после Большого взрыва *С. 16.*



Скопление галактик CL J144910856 / NASA/JPL-Caltech/UCLA

4. **Фитопланктон ускоряет потепление океана.** Известно, что фитопланктон поглощает избыточную энергию, поступающую в океан в связи с таянием льдов, вызванным глобальным потеплением. Затем он отдает накопленную энергию обратно, тем самым еще больше повышая температуру океана. Используя результаты 15-летних наблюдений, полученные в рамках проекта CARIACO, авторы показывают, что большинство доминирующих видов фитопланктонных сообществ в краткосрочном периоде успешно адаптируются к повышению температуры воды и освещенности, сохраняя свои экологические ниши. Пока до конца не понятны границы этой адаптивной способности микроорганизмов, и сделанные выводы нельзя распространять дальше конца текущего столетия. Тем не менее, климатические прогнозные модели должны учитывать факт наличия адаптивной способности фитопланктона к глобальному потеплению. С. 20.



Фитопланктон / IHMC Public Staps

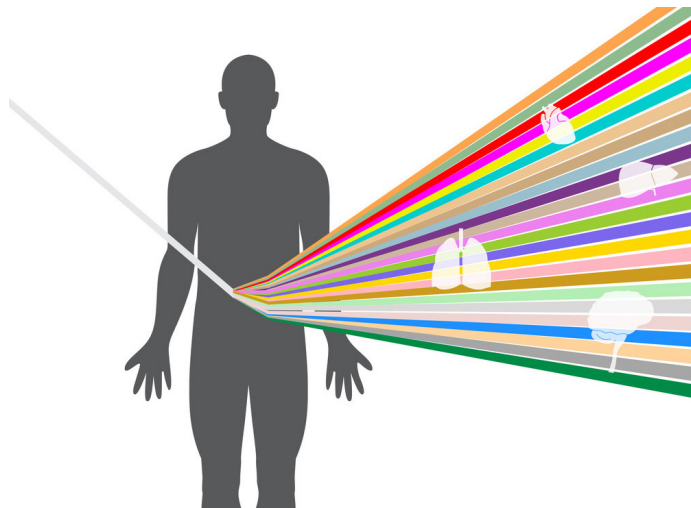


Иллюстрация: Leslie Gaffney

5. **Создается комплексный атлас экспрессии генов человека.** Исследователи, принимающие участие в проекте GTEx Project (The Genotype-Tissue Expression Project), в рамках которого они занимаются созданием комплексного атласа экспрессии генов человека, опубликовали первые результаты своих исследований. В статье рассказывается о том, как меняется экспрессия генов в зависимости от органов и тканей. При этом у отдельных людей большинство генов экспрессируется схожим образом, а различия наблюдаются лишь в 5% случаев в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности человека. Кроме того, ученые изучили порядка 2 тыс. генов, наличие или отсутствие которых обусловлено возрастом. В целом они представляют порядка 10% всех генов человека. Среди них имеются и гены, которые связаны с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезни Альцгеймера и Паркинсона. С. 25.

6. **Агробактерии могут создавать ГМО без участия людей.** Ученые выяснили, что агробактерии могут осуществлять горизонтальный перенос генов и создавать генно-модифицированные растения без участия человека. Исследователи проанализировали ДНК 291 образца культивируемого сладкого картофеля (батата), 9 образцов дикорастущего батата и 4 образца родственных батату растений из рода *Ipomoea* и выяснили, что агробактерии — граммотрицательные почвенные бактерии, использующиеся в генной инженерии для трансформации растений, — могут осуществлять горизонтальный перенос генов самостоятельно, без участия человека. Генетики предполагают, что результаты их работы способны значительно изменить представления людей о ГМО: если организмы с измененной ДНК могут появляться без помощи человека, значит, нельзя говорить о них как о вредной для организма людей аномалии. С. 29.



Сладкий картофель (батат) / Julie Woodhouse/ImageBROKER/Corbis

7. В Китае найден динозавр, похожий на летучую мышь. Палеонтологи Китайской академии наук обнаружили на северо-востоке страны в провинции Хэбэй останки небольшого манирапторовидного динозавра. Судя по всему, он обладал не оперенными, а кожистыми крыльями, похожими на крылья летучей мыши или перепонки белки-летяги. Исследователи назвали новый вид *Yi qi*, что переводится с китайского как «странное крыло». Слабые запястья и пальцы свидетельствуют о том, что он умел лишь парить на потоках воздуха, не взмахивая активно крыльями. Позднеюрский возраст этого теропода делает его одним из первых крупных летающих существ своего времени и, предположительно, — начальным звеном эволюционного маршрута, по которому динозавры двинулись на пути к превращению в птиц. С. 34.



Реконструкция облика *Yi qi* / Dinostar Co. Ltd



Иллюстрация: medicalinsider.ru

8. Прививка от кори спасает и от других смертельных болезней. Новое эпидемиологическое исследование подтвердило, что у детей, которые получили вакцину от кори, снижена заболеваемость другими болезнями, тогда как дети, переболевшие корью, в течение 2,5 лет сохраняют повышенную уязвимость к другим инфекциям. Медики уже давно заметили, что корь подавляет иммунную систему, однако они считали, что этот эффект смягчается по прошествии нескольких месяцев. Результаты исследования соотносятся с гипотезой, согласно которой вирус кори разрушает «память» иммунной системы, и указывают на то, что вакцина против кори способна защитить организм и от других смертельных заболеваний, в частности, от пневмонии, менингита или дифтерии. С. 38.

9. Употребление мяса животных, выращенных с использованием антибиотиков, развивает у людей невосприимчивость к действию лекарств. Производители мяса продолжают увеличивать объемы применения антибиотиков, чтобы подстроиться под растущий спрос на мясо в мировом масштабе. Новое исследование показывает, что умеренные дозы антибиотиков способствуют снижению смертности скота и делает его более здоровым, но ряд ферм превышает допустимые уровни в несколько раз. Это увеличивает риск возникновения супербактерий с устойчивостью к лекарствам. Данная угроза может привести к тому, что даже распространенные типы инфекций станут смертельно опасными. С. 47.

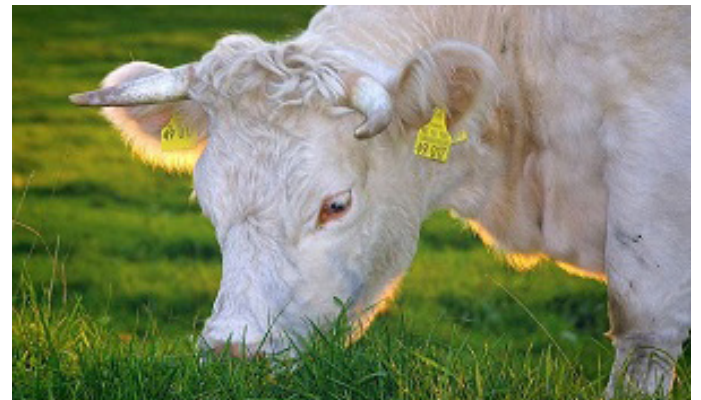


Иллюстрация: AmericaRU.com

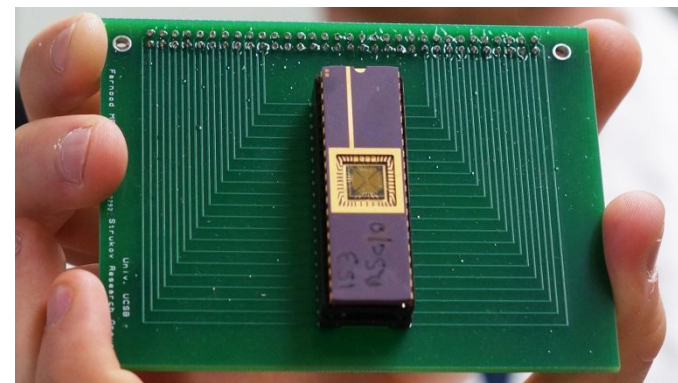


Иллюстрация: Peter Allen

10. Инженеры научили мозг из искусственных нейронов распознавать символы. Группе российских и зарубежных компьютерных инженеров удалось собрать примитивную нейроморфическую сеть из 100 искусственных нейронов на базе мемристоров — своего рода «искусственный мозг», и научить его различать буквы и распознавать изображения. Мемристор — особый наноприбор, который сочетает в себе свойства ячейки памяти и резистора. Он «помнит» о том, в каком направлении и с какой силой через него протекал ток, что позволяет использовать мемристоров в качестве ячеек аналоговой памяти, в которых информация хранится примерно так же, как в нервных клетках. С. 49.

Новости • В России

Новая российская система навигации будет работать без спутников

Ученые и инженеры московского научно-исследовательского института микроэлектронной аппаратуры «Прогресс» анонсировали, что ведут разработку современной локальной системы навигации, не зависящей от сигналов навигационных спутников

Точность позиционирования подобной системы составит от 1 до 10 сантиметров по горизонтали и в пределах 15 сантиметров по вертикали. По словам первого заместителя генерального директора «Прогресса» Игоря Корнеева, одна из основных целей разработки — это обеспечение полетов беспилотников. Работу над новой системой ученые ведут совместно с коллегами из ФГУП «ГосНИИАС».

Глобальные навигационные спутниковые системы (ГНСС) давно и широко используются (американская система GPS, российская ГЛОНАСС, европейская Galileo, китайская Beidou). Однако эти системы имеют определенные недостатки, главным из которых является низкая помехоустойчивость.

Для того чтобы устранить недостатки системы спутниковой навигации, создаются локальные наземные системы позиционирования (ЛСН). В таких системах навигационные сигналы передаются с наземных вышек, покрывающих сеть заданный район. Помехоустойчивость такой системы в

десять тысяч раз выше, чем у спутниковых систем навигации. В качестве примера можно привести следующий расчет: для того, чтобы полностью исключить прием сигнала от передатчика ЛСН мощностью 2 Вт, находящегося на расстоянии 20 км, потребуется генератор помех мощностью более 20 кВт. Кроме этого, важное преимущество локальной системы навигации — широкий диапазон потенциальных частот передатчика. Это еще больше затрудняет постановку помех.

В настоящее время, используя достижения микроэлектроники, удалось реализовать основную аппаратуру ЛСН всего на двух микросхемах (радиочастотной и цифровой). Система очень компактна: может быть встроена в сотовый телефон, планшетник, скрытно размещена на теле человека или на корпусе объекта, может выполнять и навигационные, и охранные функции. Скрытность работы системы обеспечивается использованием специальных генераторов случайных последовательностей, меняющихся по сложному закону, что не позволяет третьей стороне войти через эфир в систему, чтобы нарушить ее функционирование и, вообще, узнать, что она работает.

По словам Игоря Корнеева, сначала предполагается развернуть разрабатываемую систему на полигоне, для чего необходимо установить как минимум 4 вышки, находящиеся друг от друга на расстоянии 20 км. После отладки рабочих режимов предполагается развернуть ЛСН в опытном районе в Московской области. В дальнейшем такая система может быть использована в различных целях: в качестве противугонной системы, системы точной посадки беспилотных летательных аппаратов. В применении предлагаемой системы заинтересованы органы МВД и МЧС.

По материалам НИИМА «Прогресс», ТАСС

Ярославские ученые приступили к изучению антиматерии

Физики и математики Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова совместно с исследователями из Национального исследовательский ядерный университет «МИФИ» приступили к изучению «антиматерии»

Состав космического излучения «падающего» на Землю достаточно разнообразен. Основная часть — это протоны, альфа-частицы, гамма-кванты и электроны, но есть также позитроны и антипротоны, которые относятся к антиматерии. «Уловить их удалось с помощью российско-итальянского детектора «Памела», который находится на российском спутнике «Ресурс ДК-1», запущенном в 2006 году», — рассказал руководитель проекта профессор кафедры теоретической физики физического факультета ЯрГУ Александр Кузнецов.

«Обнаружилось, что поток позитронов при больших энергиях очень существенно превышает расчетный. Однознач-

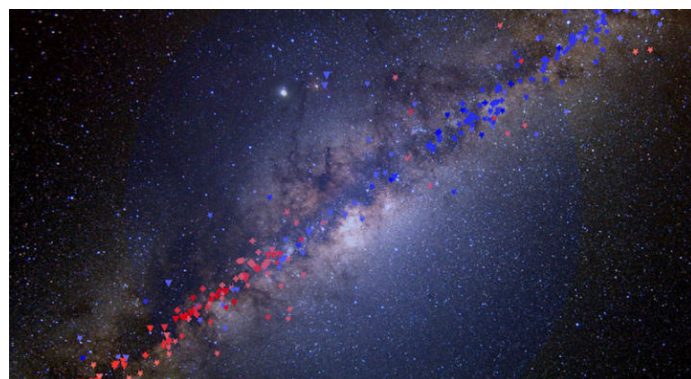


Иллюстрация Serge Brunier/NASA

ного объяснения этому до сих пор нет, — отметил Кузнецов. — Одна из идей, что это, возможно, следы распада так называемой «темной материи». Наш проект поможет улучшить процесс обработки данных, поступающих уже несколько лет с «Памелы», и немного приблизиться к пониманию эволюции Вселенной».

В конце апреля проект по изучению «антиматерии» получил финансовую поддержку Российского научного фонда.

По материалам ЯрГУ

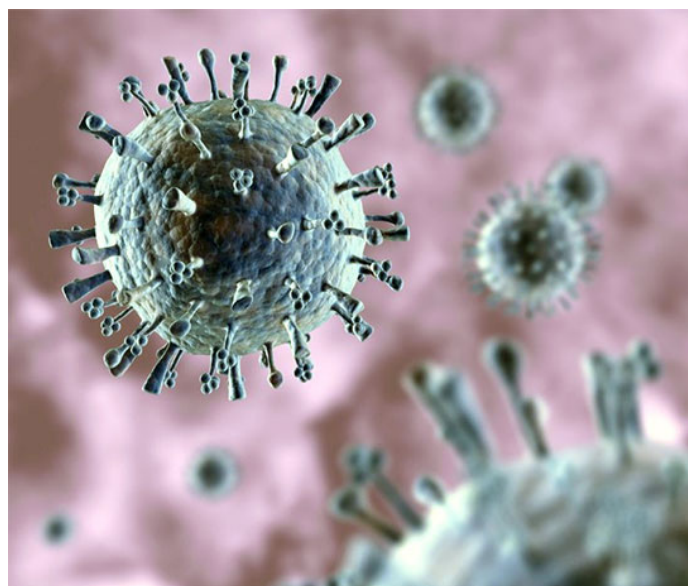
В эпидсезоне 2015–2016 НПО «Микроген» выпустит вакцины с новыми штаммами гриппа

В новом эпидемиологическом сезоне сменились штаммы вируса для производства гриппозной вакцины

Согласно рекомендациям ВОЗ по штаммовому составу вакцин на сезон 2015-2016 годов для Северного полушария, Комиссия по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава России рекомендовала включить в состав противогриппозной вакцины следующие штаммы: 1) А/Боливия/559/2013 (H1N1) pdm09, который подобен штамму А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09; 2) А/Швейцария/9715293/2013 (H3N2); 3) В/Пхукет/3073/2013.

Напомним, что в эпидсезоне 2014-2015 годов использовались штаммы А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09; А/Техас/50/2012 (H3N2); В/Массачусетс/2/2012.

НПО «Микроген» планирует уже в ближайшее время запустить в производство вакцину с тремя актуальными штаммами. К началу сезона вакцинации каждый россиянин сможет провести иммунизацию против гриппа, в том числе и новой инактивированной субъединичной вакциной «Совигрипп», которая стала одной из последних разработок специалистов НПО «Микроген». Особенностью новой вакцины «Со-



вигрипп» является полный цикл производства препарата и применение адъюванта, обладающего иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантными свойствами, что обусловлено его полимерной природой. Исследования доказали, что новая вакцина «Совигрипп» нетоксична, после ее применения отсутствует повышение температуры тела, препарат обладает способностью формировать специфический иммунитет против вируса гриппа.

По материалам пресс-службы НПО «Микроген»

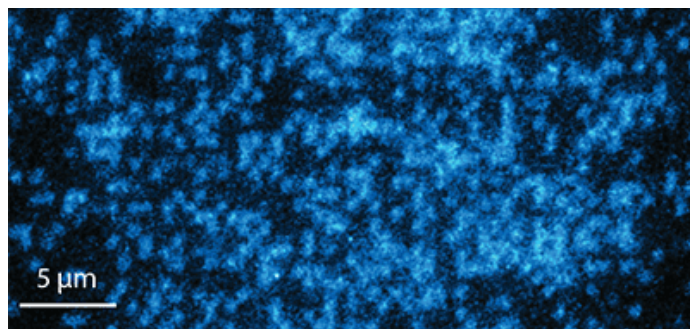
Новости • За рубежом

Ученые создали первый в мире фермионный микроскоп

Исследователи из Массачусетского технологического института (MIT) создали первый в мире микроскоп, который способен различать отдельные фермионы — частицы с полуцелыми значениями спина

Ученым MIT удалось совершить прорыв в производстве высокоточных микроскопов — новый прибор позволяет достаточно подробно разглядывать скопление из тысяч фермионов. Микроскоп использует магнитную ловушку и систему лазеров для того, чтобы охладить и в итоге заморозить скопление субатомных частиц в одном положении. Процесс фотографирования частиц достаточно необычен: атомы калия помещаются в магнитную ловушку, где их остужают лазером. Атом поглощает фотон из лазерного луча, при этом охлаждается и переходит на один энергетический уровень ниже, испуская свой собственный фотон. Этот самый фотон и улавливает линза микроскопа, постепенно составляя из полученных данных общую картину расположения частиц.

В 2010 году физики Гарвардского университета создали микроскоп, способный различать отдельные бозоны. В этом



Фермионы в оптической решетке / *Physics.aps.org*

же году был создан второй такой микроскоп в немецком Институте квантовой оптики общества Макса Планка. Но до сегодняшнего дня в мире не было прибора, который бы смог различить отдельные фермионы.

«Мы пытались сделать для науки то же самое, что сделали ученые до нас, разработав бозонный микроскоп. Наша задача оказалась куда сложнее, так как атомы, с которыми пришлось работать, не так-то просто остудить. Так что нам пришлось придумать совершенно новый способ как остудить их, при этом наблюдая за ними со стороны», — отметил один из руководителей проекта американский профессор Мартин Цвирлейн.

По материалам MIT

Утраченные воспоминания восстановили с помощью света

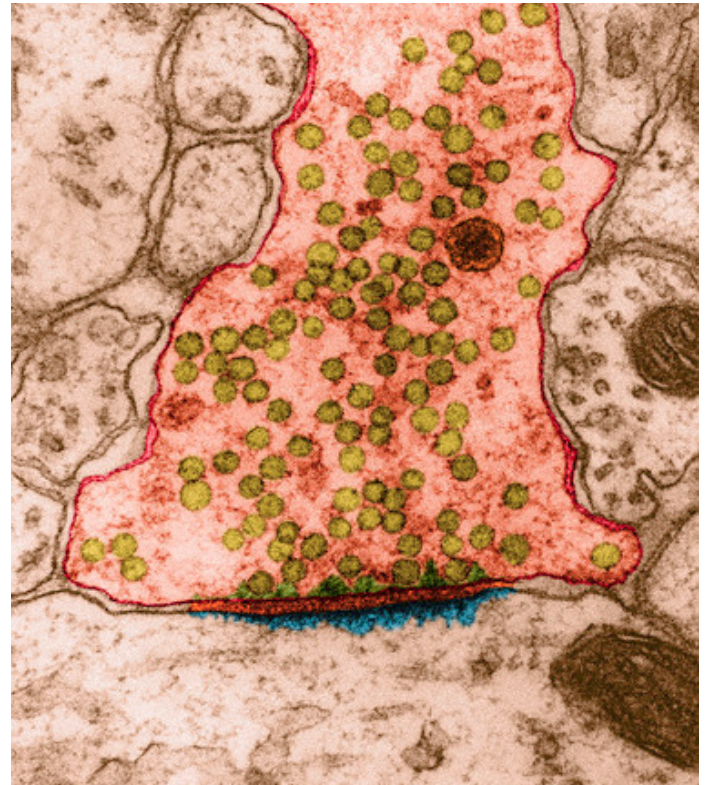
Амнезия может быть обращена вспять, если правильно использовать оптогенетические инструменты. О результатах эксперимента ученые Массачусетского технологического института рассказали в статье журнала Science

Неврологи в течение многих лет дискутируют о возможности лечения ретроградной амнезии. У людей с таким диагнозом повреждаются клетки головного мозга, в результате чего пациенты теряют возможность запоминать информацию или извлекать из своей памяти имеющиеся воспоминания.

«Большинство ученых полагают, что проблема заключается в невозможности запоминания новой информации. Но в рамках нашего исследования удалось доказать, что ретроградная амнезия — это результат «блокировки» имеющихся воспоминаний. И если эту блокировку снять, то память можно восстановить», — рассказывает ведущий автор работы Сусуму Тонегава (Susumu Tonegawa) из отдела биологических исследований Массачусетского технологического института.

Ранее ученые предполагали, что в нейронной сети головного мозга имеется группа клеток, которые активируются в процессе обретения новых воспоминаний, что сопровождается физическими и химическими изменениями. Если эта группа нейронов впоследствии реактивируется, к примеру, знакомыми запахами или звуками, то картина воспоминаний восстанавливается. Эти нейроны получили название «клетки энграммы памяти».

В 2012 году Тонегава и его коллеги использовали методику оптогенетики, чтобы продемонстрировать, что клетки энграммы памяти действительно существуют. В нейроны гиппокампа ввели особые белки, которые позволили активировать их при помощи света. Но до сих пор ученым не удавалось продемонстрировать экспериментально химические изменения, которые претерпевают нейроны энграммы памяти в процессе так называемой консолидации памяти, то есть запоминания. Одним из таких изменений, известным как долговременная потенция, считается укрепление синапсов — структур, обеспечивающих сообщение нейронов друг с другом за счет мозговых импульсов. В результате возникают новые воспоминания и приобретается опыт. Для



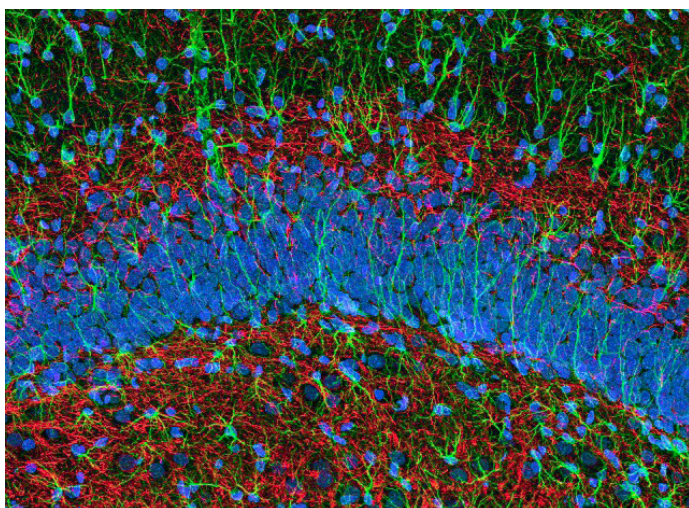
Синапс — проводящий контакт между нейронами; видны мембранные сферы с нейромедиатором, который необходим для передачи сигнала с нейрона на нейрон. (Фото Dennis Kunkel Microscopy, Inc. / Visuals Unlimited / Corbis.)

изучения описанных в теории изменений клеток мозга, исследователи вычислили группу клеток энграммы памяти в гиппокампе, которые при активации оптогенетическими инструментами запускают воспоминания. Запись активности этих клеток позволила увидеть напрямую, что синапсы, соединяющие нейроны в группе, укрепляются.

Затем Тонегава и его команда решили выяснить, что происходит с воспоминаниями без процесса консолидации. Подопытных мышей научили новым навыкам, и сразу после обретения грызунами воспоминаний ввели им соединение под названием анизомицин, которое заблокировало синтез белков внутри нейронов и тем самым предотвратило укрепление синапсов. На следующий день мышам вновь предложили выполнить задачу, которой они обучались накануне, но они этого сделать уже не смогли. Не помог даже «эмоциональный триггер», который должен был активировать нейроны энграммы памяти. «Это означает, что, несмотря на то, что клетки энграммы памяти присутствуют у мышей в мозге, они совершенно бесполезны, если нет синтеза белка, который укрепляет синапсы», — приводит слова Тонегавы в пресс-релизе университета.

Позднее синтез белка у мышей в мозге восстановили при помощи оптогенетических инструментов. Тогда исследователи обнаружили, что подопытные вновь обрели свои воспоминания в полном объеме. Дальнейшие исследования, проведенные группой Тонегавы, продемонстрировали, что воспоминания хранятся не в самих синапсах, укрепленных белковым синтезом, в отдельных клетках энграммы памяти, но в «цепи», или сигнальном пути, идущем от одних групп нейронов к другим. Ученые надеются, что их открытия приведут к разработке оптимального метода лечения ретроградной амнезии.

Источник: *Engram cells retain memory under retrograde amnesia* Tomás J. Ryan, Dheeraj S. Roy, Michele Pignatelli, Autumn Arons, Susumu Tonegawa. *Science* 29 May 2015; Vol. 348. No. 6238. P. 1007-1013. DOI: 10.1126/science.aaa5542



Срез через гиппокамп мыши. (Фото Dr. Thomas Deerinck / Visuals Unlimited / Corbis.)

In Advance

Nature Advance • Биология

Половой отбор защищает от вымирания

Sexual selection protects against extinction. Alyson J. Lumley, Łukasz Michalczyk, James J. N. Kitson, et al. Nature (2015) doi:10.1038/nature14419. Published online 18 May 2015.

Половое размножение широко распространено в природе, хотя бесполое, казалось бы, и проще, и эффективнее. Одно из преимуществ полового размножения предположительно состоит в том, что оно вводит в действие особую форму отбора — половой отбор, помогающий «обычному» естественному отбору очищать генофонд от вредных мутаций. Результаты 7-летнего эволюционного эксперимента на жуках (малых булавоусых хрущаках) *Tribolium castaneum* показали, что половой отбор действительно способствует уменьшению генетического груза и предохраняет популяцию от вымирания. Те из подопытных популяций, в которых на каждую самку приходилось по несколько самцов (а значит, была возможность выбора и мог работать половой отбор), накопили меньше рецессивных вредных мутаций, чем популяции с такой же численностью, но без избытка самцов. Эксперимент проводился в двух вариантах (А и В). В каждом варианте участвовало по шесть популяций. В трех из них были созданы благоприятные условия для полового отбора, в трех других половой отбор был затруднен или вовсе невозможен. Интенсивность полового отбора определялась соотношением самцов и самок. Все прочие условия, включая эффективную численность популяции, были одинаковыми в пределах каждого варианта. В варианте А в каждом поколении в размножении участвовали либо 10 самок и 90 самцов (сильный половой отбор), либо наоборот, — 90 самок и 10 самцов (слабый половой отбор). В варианте В каждая популяция на стадии размножающихся взрослых жуков состояла либо из 20 моногамных пар (случайно выбранные самка и самец), либо из 12 групп, включавших одну самку и пять самцов. В первом случае возможность полового отбора была полностью исключена. По окончании основной фазы эволюционного эксперимента, которая продолжалась 7 лет, авторы потратили еще 3 года, чтобы оценить накопленный подопытными популяциями генетический груз. Делалось это путем измерения инбредной депрессии — снижения приспособленности потомства при близкородственных скрещиваниях. Существует две основные причины инбредной депрессии. Обе они связаны с

тем, что инбридинг повышает уровень гомозиготности потомства. При этом, чем больше поколений продолжается инбридинг, тем выше гомозиготность. Авторы произвели от каждой подопытной популяции моногамные семьи, состоящие из случайно выбранных братьев и сестер. В общей сложности было протестировано по 108 таких семей из популяций с половым отбором и столько же — из популяций без полового отбора. Из потомства каждой пары опять выбирали случайным образом брата и сестру, скрещивали их друг с другом, и так далее — в течение 20 поколений. Инбридинг вел к неуклонному снижению плодовитости, и в конце концов наступал момент, когда семья вообще не могла произвести потомства. Такая семья считалась «вымершей». Оказалось, что популяции жуков, подвергавшиеся в основной фазе эксперимента усиленному половому отбору, намного устойчивее к инбридингу, чем те, у которых половой отбор был ослаблен или исключен. Полученные результаты — веский аргумент в пользу того, что половой отбор действительно является эффективным средством очистки генофонда от вредных мутаций, что в долгосрочной перспективе снижает вероятность вымирания популяции. Это может быть одной из причин того, что половое размножение и раздельнополое упорно сохраняются в ходе эволюции, несмотря на то, что переход к бесполому размножению или партеногенезу дает раздельнополом организмам двойной выигрыш в скорости размножения.



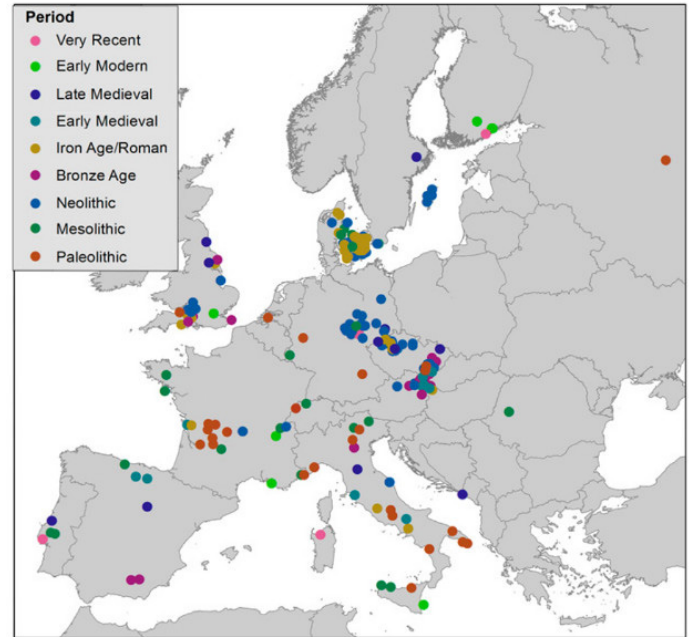
Жук *Tribolium castaneum* / Peggy Greb/USDA,ARS

PNAS Early Edition • Антропология

Постепенное снижение подвижности после начала производства продуктов питания в Европе

Gradual decline in mobility with the adoption of food production in Europe. Christopher B. Ruff, Brigitte Holt, Markku Niskanen, et al. PNAS Early Edition. 2015. Published ahead of print May 18, 2015, doi: 10.1073/pnas.1502932112.

Специалистам уже давно известно, что наши предки, охотники и собиратели, имели более сильные и мощные кости, чем современные люди, но до последнего времени было неизвестно, когда произошли эти изменения. В ходе нового исследования авторы изучили образцы костей древних жителей Европы и установили, что снижение прочности костей связано с началом производства продуктов питания в период неолита. Команда антропологов из США и Европы проанализировала 1842 человеческих останков возрастом от 33 тыс. до 100 лет, проследив, как прочность костей человека изменялась с развитием цивилизации. Оказалось, что прочность на изгиб крупных костей ног существенно снизилась в период с начала неолита до окончания железного века, после чего почти две тысячи лет оставалась неизменной. При этом прочность костей рук в этот же период не изменялась совсем. Ученые объясняют такие результаты снижением общей подвижности человека при переходе к оседлому образу жизни. Авторы исследовали образцы костей, найденные при раскопках по всей Европе. В выборку вошли 1052 мужских скелета и 790 — женских. Измерялась толщина бедренных, больших берцовых и плечевых костей. Ученые показали, что начиная с эпохи неолита прочность бедренной и берцовой костей уменьшалась у обоих полов, при этом плечевая кость не испытывала никаких изменений. Авторы высказывают гипотезу о том, что такое селективное изменение могло быть вызвано только снижением общей подвижности человека, что привело к ослаблению костей ног. Если бы такие изменения были вызваны другими факторами (например, диетой), они бы коснулись всего



Места раскопок, в которых были найдены кости, использованные в работе / Christopher B. Ruff et al.

скелета. Тот факт, что кости рук практически не изменились, говорит о том, что смена образа жизни повлияла именно на прочность нижних конечностей, отвечающих за подвижность. В качестве второго важного вывода авторы отмечают то, что с позднего железного века и вплоть до наших дней не наблюдалось никакого значительного изменения в прочности костей как ног, так и рук. Эти результаты ставят под сомнение распространенную версию, согласно которой ключевым фактором, вызвавшим ослабление скелета у современного человека были механизация и промышленная революция. По мнению авторов, именно переход от собирательства к фермерству и оседлому образу жизни стал ключевым фактором в изменении строения человеческого скелета. Ученые надеются, что их масштабное исследование, длившееся с 2008 года, станет важным аргументом в спорах об эволюции человеческой цивилизации на протяжении последних 30 тыс. лет.

PNAS Early Edition • Междисциплинарные исследования

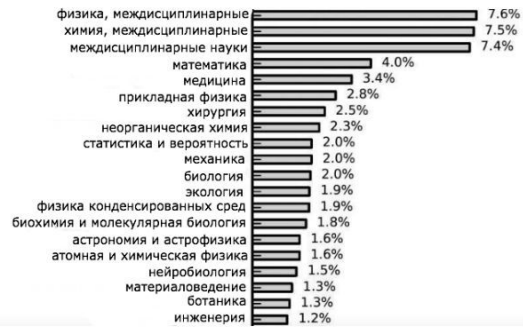
Определение и выявление «спящих красавиц» в науке

Defining and identifying Sleeping Beauties in science. Qing Ke, Emilio Ferrara, Filippo Radicchi, Alessandro Flammini. PNAS Early Edition. 2015. Published ahead of print May 26, 2015, doi: 10.1073/pnas.1424329112.

Команда исследователей из вычислительного центра университета Индианы (США) изучила феномен научных работ, которые становятся популярными, цитируемыми и обсуждаемыми лишь спустя 30-50 лет после публикации в журналах. Это явление ученые назвали «эффектом Спящей красавицы». Исследование дает эмпирическое доказательство того, что научные статьи действительно могут опережать время. Пре-

ждевременно изученная тема может не привлечь внимания научного сообщества, даже если ее авторами являются ученые, заслуживающие доверия и уважения. Но, по прошествии нескольких месяцев, лет, а иногда и десятилетий, интерес к таким публикациям вдруг резко возрастает. Ярким примером «эффекта Спящей красавицы» может служить знаменитая совместная статья Альберта Эйнштейна, Бориса Подольского и Натана Розена, которые описали квантово-механический парадокс. Согласно ему, частицы, взаимодействовавшие в прошлом, остаются связанными, даже если их разделяют миллионы световых лет, однако они не поддаются измерениям по законам классической механики. Эта революционная статья, опубликованная в 1935 г., не имела широкого цитирования вплоть до 1994 г. В ходе исследования авторы изучили 380 тысяч публикаций, предоставленных Американским физиче-

ским сообществом (American Physical Society) и 22,4 миллиона из источника Web of Science. По результатам анализа этой базы данных ученые определили «коэффициент Спящей красавицы», сравнив дату публикации и индекс цитируемости в разные годы с момента этой публикации. Максимальным коэффициентом отличились междисциплинарные работы, области исследования которых оказывались на стыке различных наук. Именно к таким публикациям научное сообщество относится с наибольшим скепсисом до тех пор, пока гипотезы не будут подкреплены максимальным количеством экспериментов. Рейтинг «спящих красавиц» возглавил английский математик и статистик Карл Пирсон (Karl Pearson), чья статья вышла в 1901 г., а обратили на нее внимание лишь в 2002 г. В топ-15 этого рейтинга вошли публикации, популярные и цитируемые сегодня, но опубликованные век назад. Кроме того, выяснилось, что статьи из разных научных дисциплин демонстрируют различную скорость признания. Так, публикации по физике, химии, математике и медицине могут опережать



Дисциплины и процент от общего числа публикаций за последние 100 лет, обладающие максимальным «коэффициентом Спящей красавицы» / Indiana University

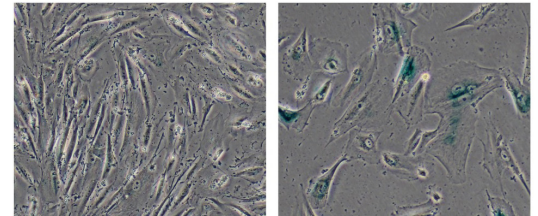
свое время почти на 70 лет. Журналами-рекордсменами по публикациям «спящих красавиц» стали издания PNAS, Nature и Science.

Science Advances • Медицина

Моделирование стволовых клеток при синдроме Вернера выявило, что старение человека связано с изменениями гетерохроматина

A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. Weiqi Zhang, Jingyi Li, Keiichiro Suzuki, et al. Science Advances. Published Online 30 April 2015. DOI:10.1126/science.aaa1356.

Чем больше хромосомной ДНК находится в распакованном, активном виде, тем раньше и быстрее клетка начинает стареть. Все люди стареют по-разному, кто-то быстрее, кто-то медленнее, но, если брать в целом, признаки старости появляются у всех примерно в одном возрасте. За одним исключением: в том случае, если человек болен прогерией, стареть он начинает исключительно рано. У этой болезни есть два варианта, детский и взрослый, детский называется синдромом Хатчинсона-Гилфорда, взрослый — синдромом Вернера. У детей с прогерией отмечаются признаки, характерные для преклонного возраста: истончение и морщинистость кожи, облысение, сердечно-сосудистые болезни, нарушения жирового обмена, атеросклероз, проблемы с суставами и т. п. У них резко замедляется рост и развивается характерный внешний вид: большая голова, маленькое заостренное лицо, недоразвитая нижняя челюсть. В среднем больные детской формой прогерии живут не дольше 12–13 лет. Люди со взрослым вариантом прогерии живут дольше, однако и у них возрастные изменения случаются намного раньше обычного — в 20 лет начинают седеть и выпадать волосы, к 30 годам развиваются катаракта, остеопороз, и другие заболевания, например, диабет, и обычно человек с синдромом Вернера не доживает до 60 лет. Известно, что, по крайней мере, в случае тяжелой формы прогерии в клетках происходят те же молекулярные изменения, что и при обычном старении. Авторы изучали механизмы старения, наблюдая за стволовыми клетками, которые получили от людей, больных прогерией. Ученые смогли превратить кожные клетки детей с синдромом Хатчинсона-Гилфорда в аналог эмбриональных стволовых клеток, так называемые индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.



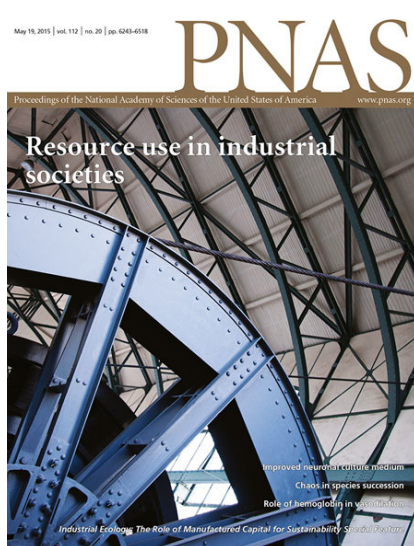
Нормальные стволовые клетки (слева) и клетки с синдромом преждевременного старения (справа), одним из характерных признаков которых является увеличение размера / Salk Institute for Biological Studies

Но когда то же самое попытались сделать с клетками больных синдромом Вернера, ничего не вышло — их клетки оказались слишком поврежденными болезнью, чтобы вернуться в стволовое, недифференцированное состояние. Известно, что синдром Вернера сопровождается мутациями в гене WRN, который задействован в процессах копирования и репарации ДНК. Чтобы создать модель болезни, исследователи нарушили этот ген в стволовых клетках. Когда стволовые клетки с неработающим геном WRN превращались в мезенхимальные, они тут же начинали резко стареть: в их ДНК накапливалось много повреждений, они переставали делиться, и, наконец, у них сильно укорачивались теломеры. Однако у клеток больных синдромом Вернера была еще одна особенность. Известно, что ДНК в клеточном ядре находится в комплексе с белками. Некоторые из них выполняют текущие работы на тех или иных генах (например, синтезируют РНК), другие же играют структурную роль, поддерживая в упакованном состоянии довольно обширные фрагменты хромосом. Упакованная, структурированная часть ДНК называется гетерохроматином. Оказалось, что у больных клеток гетерохроматина очень мало — иными словами, их ДНК находится в неупакованном состоянии. То же самое наблюдается и при обычном старении — чем старше человек, тем хуже у него упакована ДНК в ядрах. Действительно ли общая распаковка ДНК влечет за собой изменения, характерные для стареющих клеток, и происходит ли так во всех случаях прогерии, как детской, так и взрослой, — покажут дальнейшие эксперименты. Но, если это так, биологи смогут сосредоточиться на упаковке ДНК как потенциальной мишени для лекарств, которые помогли бы задержать старение, как преждевременное, так и обычное.

Vol. 521. № 7550
7 мая 2015 года



Vol. 112. No 18
5 мая 2015 года



Vol. 348. No 6235
8 мая 2015 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

15 **Астрономия**

17 **Физика**

18 **Науки о Земле и экология**

23 **Антропология и история**

25 **Биология**

38 **Медицина**

44 **Нейронауки и психология**

46 **Социальные науки**

48 **Технологии и материалы**

Астрономия

Линии гамма-излучения ^{44}Ti от сверхновой SN1987A свидетельствуют об асимметричности ее взрыва

^{44}Ti gamma-ray emission lines from SN1987A reveal an asymmetric explosion. S. E. Boggs, F. A. Harrison, H. Miyasaka, et al. Science. 2015. Vol. 348. № 6235. P. 670–671.

Телескоп НАСА NuSTAR (Nuclear Spectroscopic Telescope Array) сфотографировал сверхновую звезду SN1987A. Взрыв был несимметричным — во время взрыва звезда выбросила свою оболочку в одну сторону, а нейтронная звезда, которая могла образоваться в результате, была выброшена в противоположном направлении. Свет вспышки SN1987A достиг Земли 23 февраля 1987 г., и на данный момент эта сверхновая — самая близкая из всех наблюдавшихся со времен изобретения телескопа и первый известный несолнечный источник нейтрино. Вспышка SN1987A произошла в Большом Магеллановом Облаке — галактике-спутнике Млечного Пути, находящимся на расстоянии около 160 тыс. световых лет от Земли. Долгое время считалось, что облака, образовавшиеся в результате взрыва, располагаются симметрично вокруг остатка звезды, поскольку и сама звезда является симметричным объектом. В 2012 г. в выброшенном объекте вещество по характерному излучению в рентгеновском диапазоне были обнаружены изотопы ^{44}Ti . Радиоактивный изотоп ^{44}Ti образуется на ранней стадии взрыва звезд типа Type II — особого класса коллапсирующих сверхновых, к которому относится и SN1987A. ^{44}Ti , распадаясь до кальция, излучает гамма-лучи на специфических энергиях. Это излучение и зафиксировал телескоп NuSTAR. Авторы использовали излучение этого изотопа в качестве метки, позволяющей определить скорость

и направление распространения вещества, выброшенного сверхновой. Сложность детектирования рентгеновского излучения состоит в отсутствии привычной оптики, способной его фокусировать. Вместо преломления, рентгеновское излучение в телескопе несколько раз отражается и за счет этого собирается и анализируется в детекторе. Орбитальная обсерватория NuSTAR располагает первым телескопом, работающим в жестком рентгеновском диапазоне. Авторы исследовали красное смещение характерных линий, излучаемых ^{44}Ti . Оказалось, что вещество, выброшенное звездой, движется в направлении от Земли со скоростью 700 км/сек. Такую высокую скорость сложно объяснить чем-либо кроме асимметричности взрыва. Согласно модели такого взрыва, остаток звезды (например, нейтронная звезда или черная дыра), предположительно движется сейчас в противоположном направлении. Ранее авторами были обнаружены свидетельства асимметричности взрыва сверхновой Cassiopeia A, однако направленность ее взрыва была не столь выраженной. Причины асимметрии авторы объясняют сложными процессами, идущими в верхних слоях звезды перед взрывом, — в них возникает сильнейшая турбулентность. Дальнейшее исследование остатков звезды может прояснить вопрос, является ли SN1987A исключением, или же асимметричность характерна для всех взрывов сверхновых. Следует отметить, что наблюдения с помощью телескопа NuSTAR подтвердили предсказание компьютерной модели, созданной авторами ранее. 3D-модель взрыва SN1987A была разработана для получения ответа на вопрос, почему одни сверхновые коллапсируют в нейтронные звезды, а другие — в черные дыры. Моделирование показало асимметричность взрыва, и теперь это подтверждено эмпирическими наблюдениями.

В.В. Стрекопытов

Трещинные извержения в районе южного полюса Энцелада

Curtain eruptions from Enceladus' south-polar terrain. Joseph N. Spitale, Terry A. Hurford, Alyssa R. Rhoden, Emily E. Berkson, Symeon S. Platts. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 57–60.

Шестой по размеру спутник Сатурна — Энцелад — был открыт в 1789 г. Уильямом Гершелем. Радиус Энцелада примерно в 2,5, а масса — в 200 тыс. раз меньше, чем у Земли. На нем имеется разреженная атмосфера, а под водяной мантией — твердое силикатное ядро. В 2005 г. межпланетный зонд Cassini зафиксировал в южной полярной области Энцелада богатый водой и частицами льда фонтанирующий шлейф. Струи, состоящие из частиц водяного льда и пара, в зоне шлейфа выбрасывались в космическое пространство из параллельных рифтовых трещин в ледяном щите планеты — так называемых «тигровых полос», которым были присвоены имена Александрия, Багдад, Каир и Дамаск. Авторы детально изучили снимки, полученные космическим аппаратом Cassini, и обнаружили, что на каждой фотографии потоки извергающейся жидкости окружены светящимся ореолом, который накладывается на самые яркие гейзеры. Авторы утверждают, что наблюдаемые извержения могут быть связаны с трещинными криовулканами, а большинство наблюдаемых в районе южного полюса Энцелада «гейзеров» являются оптическими иллюзиями, возникающими в местах, где поверхностные трещины резко меняют свое направление. Выводы авторов, к которым они пришли на основе компьютерного моделирования, подтверждаются тем, что наличие «гейзеров» оказывается связанным с выбором точки наблюдения, при смене которой миражи струй то исчезают, то

появляются снова. На Земле трещинные вулканы встречаются в Исландии, а также на Гавайских и Галапагосских островах. Однако, в отличие от этих вулканов, извергающих магму, трещины Энцелада извергают главным образом воду, азот, углекислый газ и метан. Модель трещинных извержений не только хорошо согласуется с имеющимися снимками, но и позволяет объяснить разного рода эффекты на изображениях, например, фоновое свечение. Оно создается мельчайшими кристаллами льда, вылетающими из трещин. Если бы извержения были локализованы в джетах (жерлах струйных гейзеров), такую равномерную дымку наблюдать было бы невозможно. На основании своего предположения ученые составили подробную пространственную и временную карту извержений на Энцеладе за период 2009–2010 гг., включающую 5 эпизодов наблюдений. Ранее ученые при помощи компьютерного моделирования показали наличие на Энцеладе под слоем льда на глубине 30–40 км океана. В недрах этого водоема располагаются термальные источники, которые нагревают воду до температуры 90 °С. Также удалось проследить, как вода из «гейзеров» Энцелада попадает в кольца Сатурна, а затем — в атмосферу газового гиганта. Астрономы продолжают изучать этот спутник Сатурна и считают, что наличие криовулканической активности, а также обнаруженный под ледяной коркой океан делают его пригодным для потенциального обитания живых организмов. Данное открытие ни в коем случае не опровергает того, что в недрах Энцелада есть горячий океан, — наоборот, оно говорит о его более активном характере, чем считалось ранее. Раскрытие природы извержений поможет лучше понять то, что происходит в недрах Энцелада и подготовить к отправке зонд для дальнейшего изучения этого спутника Сатурна.

В.В. Стрекопытов

Сверхмолодое массивное скопление, формирующееся в результате гравитационного коллапса зарождающейся галактики

An extremely young massive clump forming by gravitational collapse in a primordial galaxy. A. Zanella, E. Daddi, E. Le Floch, F. Bournaud, R. Gobat, F. Valentino, V. Strazzullo, A. Cibinel, M. Onodera, V. Perret, F. Renaud, C. Vignali. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 54–56.

Наблюдая за скоплением галактик в созвездии Волопаса при помощи телескопа HST (Hubble Space Telescope), авторы обнаружили в одной из древних галактик формирующийся гигантский звездный кластер, содержащий в себе 2,5 млрд солнечных масс материи. Это первый опыт наблюдения самых ранних этапов формирования звездных скоплений. Первые звезды Вселенной были совершенно не похожи на современные светила, так как их недра не содержали в себе астрономических «металлов» — элементов тяжелее водорода и гелия. Из-за этого размеры таких светил были практически ничем не ограничены и их масса могла превышать солнечную в 300–400 раз и более. Столь массивные светила вряд ли могли формироваться в тех же условиях и по тем же законам, что и современные звезды. По этой причине астрофизиков давно интересуют древнейшие звездообразующие кластеры, изучение и наблюдение за формированием которых может помочь понять, как возникали первые звезды Вселенной и в каких условиях они рождались. В статье описывается потенциально первый пример таких зарождающихся скоплений — сверхмолодая галактика из скопления галактик CLJ1449+0856 в созвездии Волопаса, удаленном от нас на 10,3 млрд световых лет. Сегодня мы видим галактики в этом скоплении в том состоянии, в котором они существовали примерно через 3 млрд лет после Большого Взрыва, то есть — на самых ранних этапах формирования Вселенной. Описываемая галактика име-

ет размеры по длинной оси в несколько тысяч световых лет, а ее газ только начал объединяться в относительно плотный комок материи. Размеры и масса зарождающейся галактики позволяют предположить, что за ближайшие несколько десятков миллионов лет в ней должно родиться несколько тысяч звезд общей массой в 300 миллионов Солнц. Звезды здесь уже сейчас формируются с очень высокой скоростью, превышающей норму для галактик в юной Вселенной в 20–30 раз, и в будущем это значение увеличится еще в 3–5 раз. В этом отношении данное скопление газа не похоже на менее крупные звездообразующие кластеры в современных галактиках, где частота звездообразования растет заметно медленнее по мере уплотнения газа. Подобные гигантские облака газа, вероятно, являются главной причиной того, почему звезды рождались значительно чаще в юной Вселенной, чем они появляются на свет сейчас. Как полагают авторы, единственными следами существования таких ранних кластеров сегодня являются балджи — плотные скопления из нескольких миллиардов звезд в центре Млечного Пути и многих других галактик. Звездообразующие сгустки формируются внутри плотных облаков из газа и пыли, называемых «темными туманностями», в наиболее плотных частях которых происходит дальнейшее уплотнение материи под действием гравитации. Затем в образовавшемся в результате этого процесса облаке формируются протозвезды, и, в конце концов, — звезды. В работе подробно описывается, как проводился анализ изображений и спектрограмм, полученных при помощи космического телескопа Hubble, с целью идентификации сгустка материи, который, как считают исследователи, однажды станет «колыбелью» для новорожденных звезд. На сегодняшний день исследователи изучили 68 галактик скопления CLJ1449+0856 на предмет наличия в них признаков активного звездообразования.

В.В. Стрекопытов

Физика

Зондирование спин-спиновых взаимодействий пар заряженных частиц в сопряженном полимере

Probing long-range carrier-pair spin-spin interactions in a conjugated polymer by detuning of electrically detected spin beating. Kipp J. van Schooten, Douglas L. Baird, Mark E. Limes, John M. Lupton, Christoph Boehme. Nature Communications. 2015. No 6:6688 | DOI: 10.1038/ncomms7688.

Слабо связанные электронные спиновые пары, которые испытывают слабое спин-орбитальное взаимодействие, могут управлять переходами электронов в молекулах и равновесных системах. Обычно они определяют реакции пар радикалов, с их помощью объясняется явления в диапазоне от магнитной восприимчивости до рекомбинации носителей заряда. Спиновые пары демонстрируют устойчивую когерентность спина, позволяющую магнитным полям влиять на прецессию спина и, следовательно, на скорость рекомбинации и фотореакции, что порождает множество магнитооптоэлектронных эффектов в веществе. Однако о магнитном взаимодействии между частицами в таких парах мало известно. Здесь представлены эксперименты с резонан-

сом спинов, обнаруживаемых электрическими измерениями в поли(3,4-этилендиокситиофене), легированным поли(стирен-сульфонатом). Эксперименты показывают, как происходит магнитно-дипольное и спин-обменное взаимодействия между парами частиц, несущих электрический заряд. Внутри доменов, образованных молекулами полимера, наблюдается эффект блокады спина носителей заряда из-за ионного взаимодействия между полимером и легирующей добавкой. При низких температурах подвижность пары электрон-дырка существенно снижается, что указывает на переход пары носителей заряда непосредственно в цепочку молекул полимера. Поскольку явление когерентности спинов зависит от амплитуды и типа спин-спиновых взаимодействий, то можно использовать резонанс колебаний спиновой пары как метод спектроскопии, пригодный для количественных измерений энергии спинового взаимодействия. Взаимодействие обнаруживается расстройкой резонанса колебаний по методу Раби. Отклонения от частот прецессии несвязанных частиц дают энергию взаимодействия <30 нэВ (для спин-обменного) и $23,5 \pm 1,5$ нэВ (для дипольного). Эта энергия взаимодействия определяет нулевое поле расщепления пар, что подразумевает квантово-механическое зацепление спинов носителей заряда на расстояниях более $2,1 \pm 0,1$ нм.

И. Ю. Лещанский

Вращательные дефекты третьего порядка в двумерных структурах дихалькогенидов переходных металлов

Three-fold rotational defects in two-dimensional transition metal dichalcogenides. Yung-Chang Lin, Torbjörn Björkman, Hannu-Pekka Komsa, Po-Yuan Teng, Chao-Hui Yeh, Fei-Sheng Huang, Kuan-Hung Lin, Joanna Jadczak, Ying-Sheng Huang, Po-Wen Chiu, Arkady V. Krasheninnikov, Kazu Suenaga. Nature Communications. 2015. No 6:6736 | DOI: 10.1038/ncomms7736.

Поскольку свойства кристаллических твердых веществ часто определяются дефектами их структуры, важное значение имеет подробное исследование молекулярной структуры дефектов. Точечные и линейные дефекты сильно влияют на электронные, оптические, температурные и механические свойства твердых материалов. Просвечивающая электронная микроскопия с коррекцией искажений позволяет исследовать структуру и поведение дефектов в масштабе атомов в реальном времени. Обнаружен новый класс точечных дефектов в одномолекулярных тонких пленках дихалькогенидов переходных металлов. В двумерных материалах, обладающих симметрией третьего порядка, например в дихалько-

генидах переходных металлов, хорошо исследованы точечные и линейные дефекты, но поворотные дефекты не ожидалось из-за полярной природы химических связей в подобных системах. Поворот на 60° трех связей атома металла возможен благодаря гетероатомной природе связей и молекулярной решетке, имеющей симметрию третьего порядка. Такой поворот создает дефект в форме трилистника. Последовательный поворот связей металл-халькоген распространяет этот дефект по молекулярной решетке, либо создает ограниченные домены. Появление и распространение таких дефектов определяется атомом халькогена, теряющим электрон на излучение, что существенно меняет свойства вещества. Микроскопическими исследованиями переходов электронов в молекуле доказано, что местный поворотный дефект создает крупные линейные дефекты, состоящие из прилегающих друг к другу кольцевых молекулярных структур вида 8-5-5-8. Размножение таких поворотных дефектов увеличивает уровень легирования р-типа и магнитные моменты в местах дефектов, но слабо влияет на механические свойства вещества. Следовательно, контролируемое внесение поворотных дефектов можно использовать для получения новых свойств дихалькогенидов переходных металлов.

И. Ю. Лещанский

Науки о Земле и экология

Зарождение и исчезновение внутренних волн в Южно-Китайском море

The formation and fate of internal waves in the South China Sea. Matthew H. Alford, Thomas Peacock, Jennifer A. MacKinnon, et al. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 65–69.

Внутренние гравитационные волны, распространяющиеся в толще воды, представляют собой аналог хорошо известных поверхностных гравитационных волн, которые можно наблюдать у берегов и которые повсеместно распространены в океане. Из-за их сильных вертикальных и горизонтальных смещений, а также турбулентного перемешивания, они оказывают влияние на целый комплекс океанических процессов, таких как поставка питательных веществ в зону фотосинтеза, перенос осадочного материала, передача акустических колебаний. Они также представляют значительную опасность для искусственных сооружений, возведенных в океане. Внутренние волны, сгенерированные в первую очередь за счет ветра, а также приливов и отливов, могут распространяться на тысячи километров от своих источников до места их разрушения. Это делает их крайне сложными для наблюдения.

Тем не менее, внутренние гравитационные волны необходимо учитывать в цифровых моделях климата. Уже более 10 лет проводятся исследования в бассейне Южно-Китайского моря, где в проливе Лусон формируются наиболее мощные из всех известных внутренних волн. При распространении в западном направлении амплитуда этих волн увеличивается. Тем не менее, из-за недостатка данных прямых наблюдений в проливе Лусон до конца не ясны: механизм генерации подобных волн, их изменчивость и энергетический баланс. Новые наблюдения и численные модели, которые авторы используют в данном исследовании, позволили установить, что волны начинаются как синусоидальные возмущения, а не являются следствием гидравлических процессов. Также выявлено существование разрушительных внутренних волн высотой более 200 м, приводящих к уровням турбулентности, в 10 тыс. раз превышающим уровень турбулентности в открытом океане. Полученные результаты дают достаточно полное представление о внутренних волнах в масштабе бассейна, а на их основании возможно дальнейшее усовершенствование численного прогнозирования климата.

В.В. Стрекопытов

Покрытие семян неоникотиноидными инсектицидами отрицательно влияет на диких пчел

Seed coating with a neonicotinoid insecticide negatively affects wild bees. Maj Rundlöf, Georg K. S. Andersson, Riccardo Bommarco, Ingemar Fries, Veronica Hederström, Lina Herbertsson, Ove Jonsson, Björn K. Klatt, Thorsten R. Pedersen, Johanna Yourstone, Henrik G. Smith. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 77–80.

Нейроактивные неоникотиноиды широко используются для покрытия семян различных сельскохозяйственных культур, таких как кукуруза, зерновые и рапс, чтобы уменьшить вред от растительноядных насекомых. Неоникотиноиды составляют более чем одну пятую часть мирового инсектицидного рынка, поэтому важно изучить воздействие этих препаратов на другие, нецелевые организмы. Исследование воздействия неоникотиноидных инсектицидов на пчел имеет большое значение, учитывая имеющиеся данные о снижении разнообразия и распространенности пчел, а также — решающую роль пчел как опылителей в природных и сельскохозяйственных экосистемах. Предполагается, что неоникотиноиды представляют высокую опасность для пчел из-за их системного усвоения растениями, и поэтому Европейский Союз ввел мораторий на использование некоторых неоникотиноидов в качестве покрытия семян у цветковых культур. Мораторий подвергается критике за то, что он был принят на основе слабых доказательств, в частности потому, что в экспериментах использовали пчел, которые были искусственно вскормлены неоникотиноидами. Авторы отмечают, что исследования, в которых преимущественно оценивали краткосрочные и летальные эффекты на модельных организмах в лабораторных условиях, вряд ли могут быть использованы, чтобы предсказать реальные

последствия использования пестицидов для популяций, сообществ и экосистем. В данной статье был поставлен ключевой вопрос: как влияют неоникотиноиды на пчел, и на диких пчел в частности, в реальных сельскохозяйственных условиях. Авторы показали, что широкое использование инсектицидного покрытия семян цветущих культур может иметь серьезные последствия для диких пчел. Обнаружено, что покрытие семян препаратом Elado (Байер), который содержит системный неоникотиноид клотианидин и несистемный пиретроид б-цифлутрин в качестве активных ингредиентов, применяемых для масличного рапса, уменьшает плотность диких пчел, одиночно гнездящихся пчел и колоний шмелей, рост и размножение которых происходит в условиях сельскохозяйственных ландшафтов Южной Швеции. Проведенное исследование позволило сделать два главных вывода. Во-первых, показано, что покрытие семян рапса клотианидином имеет негативные последствия для диких пчел, с потенциально негативными последствиями для их популяции. Этот вывод важен для понимания того, что использование неоникотиноидных инсектицидов представляет неприемлемо высокий риск для пчел. Во-вторых, клотианидин по-разному влияет на диких пчел и на медоносных пчел. Это означает, что использование медоносных пчел в качестве модельного организма для оценки рисков применения неоникотиноидов не допускает распространения полученных результатов на другие виды пчел. Таким образом, авторы убедительно показали, что использование неоникотиноидных инсектицидов может представлять серьезную опасность для диких пчел в сельскохозяйственных ландшафтах, и поскольку воздействие на пчел было изучено в полевых условиях, эти результаты имеют важные последствия для политики регулирования использования неоникотиноидов, а также для оценки риска от пестицидов.

С.В. Зворыкина

Механизмы низкочастотной variability распространения летних морских льдов в Арктике

Mechanisms for low-frequency variability of summer Arctic sea ice extent. Rong Zhang. PNAS. 2015. Vol. 112. № 15. P. 4570–4575.

Ежегодные оценки площадей распространения арктических льдов, производимые на основе спутниковых наблюдений, показывают, что начиная с 1979 г. площадь морских льдов, сохраняющихся в Арктике до сентября, постоянно сокращается. Особенно сильно эта тенденция проявляется в последние годы. Причиной такого сокращения считается рост поверхностных температур, связанных с глобальным потеплением, вызванным парниковым эффектом. Все предыдущие исследования фокусировались лишь на этом единственно возможном механизме и охватывали короткие периоды наблюдений. Однако интересно, как текущее потепление в Арктике укладывается в общую периодичность климатических изменений,

происходящих на уровне десятилетий и столетий. Автором впервые была разработана множественная регрессионная модель, основанная на климатических данных за последние 3600 лет. Данная модель дает возможность оценить вклад всех трех ключевых факторов региональных климатических осцилляций (перенос тепловой энергии из бассейнов Атлантики и Пацифики в Арктику, а также роль Арктического диполя) во внутреннюю низкочастотную variability распространения летних морских льдов в Арктике. Результаты моделирования показали, что наблюдаемое в настоящее время сокращение летних арктических льдов находится в соответствии с цикличностью трех основных климатических факторов. Более того, внутренняя variability этих факторов указывает на то, что в ближайшем будущем тепловой поток в Арктику может начать снижаться и тогда, возможно, тенденция ежегодного потепления в регионе сменится, и сокращение летних морских льдов приостановится. По крайней мере, такой сценарий нельзя исключать.

В.В. Стрекопытов

Изотопно-урановые свидетельства биогенного восстановительного процесса

Uranium isotopes fingerprint biotic reduction. Malgorzata Stylo, Nadja Neubert, Yuheng Wang, Nikhil Monga, Stephen J. Romaniello, Stefan Weyer, Rizlan Bernier-Latmani. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5619–5624.

Знание характера смены окислительно-восстановительных условий на поверхности Земли в ходе геологической истории могло бы стать ключевым фактором понимания эволюции жизни на нашей планете. Однако оценить роль микробиотической активности в палеоистории земной среды крайне проблематично из-за практической невозможности разделения биогенных и абиогенных трансформаций горных пород. Если бы были найдены способы разделения продуктов этих процессов, удалось бы определить биогеохимические условия экологических ниш, в которых была сосредоточена микробиотическая активность в каждый конкретный период палеоистории, что позволило бы также провести корреляцию между биогеохимическими событиями и микробным ме-

таболизмом. Авторы показывают, что существуют изотопные признаки микробиогенного процесса восстановления (осаждения) 6-валентного урана U(VI), то есть накопления тяжелого изотопа в фазе U(IV), позволяющие отличить этот процесс от абиогенного восстановления урана в лабораторных условиях. Так как уран является достаточно распространенным в земной коре элементом и многие метаболические группы микроорганизмов выступают в роли катализаторов биологического восстановления U(VI), предложенный метод может быть с успехом применен для самых разных условий среды и различных геологических эпох. Результаты исследования показывают, что с биологической активностью было связано образование многих аутигенных месторождений U, в том числе урановых отложений в песчаниках разного возраста, как современных, кайнозойских, так и — архейских черных сланцев. Таким образом, изотопный состав урана может служить маркером биологической активности во многих осадочных породах, указывая на низкотемпературные восстановительные условия наземной или морской среды.

В.В. Стрекопытов

Исключительная ливневая активность в тропической зоне Австралии является отражением изменений фаз Эль-Ниньо Южная осцилляция за последние два тысячелетия

Extreme rainfall activity in the Australian tropics reflects changes in the El Niño/Southern Oscillation over the last two millennia. Rhawn F. Denniston, Gabriele Villarini, Angelique N. Gonzales, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. № 15. P. 4576–4581.

Оценка временной изменчивости ливневой активности в доисторическое время крайне осложнена из-за отсутствия долгосрочных прокси-данных. Основываясь на детальной датировке осадочных отложений в пещерах северо-западной Австралии, формировавшихся в результате затопления пещер в периоды активизации тропических ливней, а также, привлекая интегрированные метеорологические данные и анализ осадочных слоев сталагмитов в качестве надежных прокси-данных, авторы работы восстановили историю ре-

гиональных тропических циклонов и летних муссонов. Анализ изменчивости осадков показал, что повышенная по сравнению с XX столетием интенсивность тропических дождей наблюдалась в 850–1450 и 50–400 гг. н. э., а пониженная — в 1450–1650 и 500–850 гг. н. э. Эти результаты в целом согласуются с реконструкциями периодичности тропических циклонов, выполненными ранее для Северной Атлантики и Карибского бассейна, пространственно-временной характер которых наилучшим образом объясняется вековыми вариациями основной фазы Эль-Ниньо Южная осцилляция (ENSO) — главного фактора, определяющего рисунок современных тропических циклонов. Авторы делают вывод о том, что по крайней мере в течение последних двух тысячелетий циклические вариации режима осадков как в Центральной Австралии так и в Северной Атлантике определяются сменой фаз ENSO (Эль-Ниньо/Ла-Нинья) в тропической зоне Тихоокеанского бассейна. Что касается осадков муссонного генезиса, то для региона северо-западной Австралии влияние ENSO выражено заметно слабее, хотя тропическая и муссонная ливневые активности, несомненно, связаны между собой.

В.В. Стрекопытов

Биологическое разнообразие оказывает влияние на продуктивность растений за счет нишевой эффективности

Biodiversity influences plant productivity through niche–efficiency. Jingjing Liang, Mo Zhou, Patrick C. Tobin, A. David McGuire, Peter B. Reich. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5738–5743.

Потеря биологического разнообразия ставит под угрозу производительность и услуги экосистем по всему миру, стимулируя усилия по количественной оценке его влияния на функционирование природных экосистем. Проведенное ранее исследование было сосредоточено на позитивной роли биологического разнообразия в процессе получения ресурсов, однако нехватка данных касательно эффективности использования ресурсов, привела к существенно повышению сложности количественной оценки биоразнообразия. В данном исследовании на основании теоретических, эмпирических данных и данных моделирования авторы показывают, что потеря биоразнообразия снижает продуктивность растений, при том, что другие показатели остаются неизменными. Разработанная теоретическая модель интегрирует комплементарность

ниш и до настоящего времени игнорируемый механизм убывающей предельной производительности в количественную оценку влияния потери биологического разнообразия на продуктивность растений. На основании предложенной модели, авторы создали относительную метрику продуктивности и индекс влияния продуктивности (PII) для содействия биологическому сохранению и рациональному использованию ресурсов. Относительная продуктивность обеспечивает стандартизованную меру влияния биоразнообразия на индивидуальную продуктивность, а PII представляет собой таксономический индекс на основе функциональности для оценки внутренней ценности отдельных видов в поддержании текущей продуктивности экосистем. Эмпирические данные, полученные в бореальных лесах Аляски позволяют предположить, что снижение общего растительного разнообразия на 1% может привести к снижению индивидуальной производительности деревьев в среднем на 0,23%. По мнению авторов, данная теоретическая модель будет способствовать интеграции биологического сохранения в международную кампанию по борьбе с глобальными проблемами, связанными с использованием энергии, изменениями климата и бедностью.

Д.Р. Низин

Фитопланктон адаптируется к изменяющимся условиям среды океана

Phytoplankton adapt to changing ocean environments. Andrew J. Irwin, Zoe V. Finkel, Frank E. Müller-Karger, Luis Troccoli Ghinaglia. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5762–5766.

Фитопланктон – это одноклеточные водоросли и цианобактерии, которые могут осуществлять процесс фотосинтеза. Известно, что фитопланктон поглощает избыточную энергию, поступающую в океан в связи с таянием льдов, вызванным глобальным потеплением. Затем он отдает накопленную энергию обратно, тем самым еще больше повышая температуру океана. Таким образом, обитающий в океанской воде фитопланктон ускоряет повышение температуры вод Мирового океана, вызванное глобальным потеплением. В частности, авторы утверждают, что деятельность фитопланктона способна ускорить потепление в Арктике примерно на 20%. Результаты экологического моделирования показывают, что климатические изменения могут привести к реструктуризации фито-

планктонных сообществ, что спровоцирует каскад последующих изменений во всех трофических сетях океана. Такие выводы основываются на заложенном в основе всех экологических моделей убеждении, что при быстрых изменениях глобального климата (масштаб столетий) фитопланктон не успевает адаптироваться к новым условиям среды. Используя результаты 15-летних наблюдений, полученные в рамках проекта CARIACO (Carbon Retention in a Colored Ocean), авторы показывают, что большинство доминирующих видов фитопланктонных сообществ в краткосрочном периоде успешно адаптируются к повышению температуры воды и освещенности, сохраняя свои экологические ниши. Несколько хуже дело обстоит с адаптацией к изменению содержания в воде нитратов. Однако до конца не понятны границы этой адаптивной способности микроорганизмов, и сделанные выводы нельзя распространять дальше конца текущего столетия. Тем не менее, краткосрочные экологические и климатические прогнозные модели должны учитывать факт наличия адаптивной способности к глобальному потеплению у фитопланктона.

В.В. Стрекопытов

Распространение в масштабах континента бактерий и грибов, связанных с пылью

Continental-scale distributions of dust-associated bacteria and fungi. Albert Barberán, Joshua Ladau, Jonathan W. Leff, Katherine S. Pollard, Holly L. Menninger, Robert R. Dunn, Noah Fierer. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5756–5761.

Известно, что микроорганизмы широко распространены в атмосфере и могут переноситься вместе с воздушными массами на большие расстояния. Также известно, что воздушные бактерии и грибы оказывают серьезное влияние на здоровье людей, растений и домашнего скота. Однако до последнего времени отсутствовало представление о картине географического распространения разных атмосферных микробных сообществ и факторах, определяющих характер распределения приповерхностных микробиот в масштабе всего североамериканского континента. Авторы собрали около 1200 проб на внешних поверхностях зданий по всей тер-

ритории США и составили карту распределения бактерий и грибов в приповерхностных слоях атмосферы страны. Выяснилось, что, несмотря на крайнее разнообразие микробиот, географический характер их распределения обусловлен в первую очередь климатическим и почвенным факторами, а для всех прибрежных районов США характерно присутствие близких по составу микробных сообществ. Что касается крупных городов, то для их атмосферы характерна большая гомогенизация микробных видов по сравнению с сельскими районами тех же географических областей. При этом никаких особых видов бактерий и грибов, характерных только для зон городских поселений, выявлено не было. Данное исследование является первым опытом пространственного картирования атмосферной микробиоты в масштабах целого континента, а составленная по его результатам карта может стать основой для исследований, выявляющих зависимость между воздушными микробами и случаями заболеваемости среди людей, растений и животных.

В.В. Стрекопытов

Предсказывание уязвимости растений к засухе в биологически разнообразных регионах с использованием функциональных черт

Predicting plant vulnerability to drought in biodiverse regions using functional traits. Robert Paul Skelton, Adam G. West, Todd E. Dawson. PNAS. 2015. Vol 112. № 18. P. 5744–5749.

Попытки понять механизмы, лежащие в основе гибели растений во время засухи привели к возникновению гидравлической концепции, описывающей различные гидравлические стратегии среди сосуществующих видов. Согласно данной концепции, различают виды, которые быстро снижают устьичную проводимость (g_s), тем самым поддерживая высокий водный потенциал (P_x) (изогидрические), а также виды, которые поддерживают относительно высокую g_s при низком P_x , тем самым поддерживая ассимиляцию углерода, хотя и ценой потери гидравлической проводимости (анизогидрические). Данную концепцию еще предстоит проверить в биологически разнообразных сообществах, в связи с отсутствием стандартизированных контрольных значений, на основании

которых может быть выявлена та или иная гидравлическая стратегия. В рамках данного исследования авторы разработали систему количественной оценки гидравлической стратегии с использованием индексов кривых уязвимости и кривых реагирования на устьичное обезвоживание. Проверка данной системы была проведена в богатом видами сообществе, расположенном в Капской области Южной Африки. Степень устьичного регулирования определялась как разница между значениями P_x при закрытии устьица (P_{g12}) и потери проводимости на 50%. Для определения связи между гидравлической стратегией и механизмами гибели растений, авторы использовали прокси-данные для ограничения углерода и гидравлического отказа, определив время закрытия устьица и момент потери проводимости при минимальной сезонной P_x . Предложенный подход зафиксировал непрерывное изменение вдоль оси изогидричность/анизогидричность и показал, что оно линейно связано с запасом прочности ксилемы. Степень изогидричности/анизогидричности была связана с контрастным прогнозированием смертности растений во время засухи. Полученная стратегия позволяет охарактеризовать реакцию растений на засуху в разнообразных биосообществах.

Д.Р. Низин

Пчелы предпочитают пищу, содержащую неоникотиноидные пестициды

Bees prefer foods containing neonicotinoid pesticides. Serbastien C. Kessler, Erin Jo Tiedeken, Kerry L. Simcock, Sophie Derveau, Jessica Mitchell, Samantha Softley, Jane C. Stout, Geraldine A. Wright. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 74–76.

Исследовать воздействие пестицидов на насекомых-опылителей важно для обеспечения будущего мировой продовольственной безопасности. Насекомые-опылители, и в том числе пчелы, повышают урожаи сельскохозяйственных культур, но при этом непреднамеренно подвергаются воздействию пестицидов, которые содержатся в цветочном нектаре и пыльце растений. Воздействие неоникотиноидных инсектицидов на насекомых-опылителей является весьма неоднозначным. В литературе имеются данные о том, что пчелы при воздействии сублетальных доз неоникотиноидных пестицидов в пище испытывают трудности в заучивании отличительных особенностей цветов, в питании, навигации, фуражировании, у них нарушена двигательная функция. Эти изменения в поведении пчел нередко приводят к гибели всей колонии. Однако, по другим представлениям, негативные последствия, описанные в литературе, возникают только от неоникотиноидов в концентрациях, превышающих допустимые в нектаре и пыльце растений, обработанных пестицидами. Кроме того, было высказано предположение, что пчелы могут сами добывать корм на других доступных цветах и, следовательно, устранить или снизить поступление неоникотиноидов в организм. Авторы поставили ряд поведенческих экспериментов, в которых показали, что медоносные пчелы (*Apis mellifera*) и земляные шмели (*Bombus terrestris*) не избегают употреблять в пищу нектар

с растений, обработанных тремя наиболее часто используемыми неоникотиноидами (имidakлопридом (IMD), тиаметоксамом (TMX), и клотианидином (CLO)) в соответствующих концентрациях. Более того, насекомые обоих видов чистому раствору сахарозы предпочитают растворы сахарозы с добавлением IMD или TMX. Обнаружено, что стимуляция сенсилл (органов чувств, выполняющих роль органов осязания, вкуса, обоняния) с использованием IMD, TMX и CLO не вызывает импульсных ответов от вкусовых нейронов в ротовом аппарате пчелы, и не ингибирует ответы нейронов, чувствительных к сахарозе. Эти результаты означают, что пчелы не ощущают вкус неоникотиноидов и не избегают их. Из этих данных также можно сделать вывод, что пчелы не могут контролировать поступление в организм неоникотиноидов с пищей, поэтому авторы высказывают предположение, что обработка цветущих культур неоникотиноидами представляет значительную опасность для пчел-фуражиров. По мнению авторов, неоникотиноиды имеют большее влияние на одиночные виды пчел и на дикие пчелиные семьи с относительно небольшим количеством фуражиров, чем на колонии медоносных пчел. Если фуражиры предпочитают собирать нектар, содержащий IMD и TMX, они будут приносить больше неоникотиноидов с пищей в колонию. По этим причинам, целые колонии могут подвергаться воздействию более высоких уровней этих пестицидов в полевых условиях, чем было предсказано ранее. Стратегии смягчения негативных последствий путем посадок альтернативных источников нектара и пыльцы вряд ли способны в достаточной степени уменьшить риск отравления насекомых-опылителей пестицидами. Следовательно, необходимы долгосрочные изменения в политике, которые включают в себя сокращение использования пестицидов.

С.В. Зворыкина

Почва и безопасность человека в XXI столетии

Soil and human security in the 21st century. Ronald Amundson, Asmeret Asefaw Berhe, Jan W. Hopmans, Carolyn Olson, A. Ester Szein, and Donald L. Sparks. Science. 2015. Vol. 348. № 6235. P. 642–643.

Человеческая деятельность истощает почву быстрее, чем та успевает восстанавливать свои ресурсы. О связанных с этим экологических угрозах вспоминают часто, но масштаб опасности оценивается по-разному. Авторы обращают внимание на то, что темпы эрозии почвы в результате человеческой деятельности значительно увеличились после промышленной революции, и на сегодняшний день «живой эпидермис планеты» все хуже справляется с задачей обеспечения людей питанием. В первую очередь беспокойство вызывают запасы в почве питательных веществ, служащих удобрениями – азота, калия и фосфора. В начале XX века азот научились производить искусственно, что позволило сельскому хозяйству «угнаться» за ростом населения. Однако процесс искусственного создания азота является достаточно

энергоёмким и зависит от объемов добычи ископаемого топлива. Что же касается калия и фосфора, уже через несколько десятилетий многие страны, включая США, могут исчерпать ресурсы этих элементов на своей территории. Авторы также обращают внимание на опасность высвобождения углерода из почвы в ходе сельскохозяйственных работ, что ведет к глобальному потеплению. По их подсчетам, в верхних трех метрах почвы Земли содержится около 2,3 трлн т углерода – больше, чем в атмосфере и всех земных растениях вместе взятых. За время существования человечества из почвы в атмосферу попало от 50 до 70 млрд т углерода. Процесс переноса в атмосферу почвенного углерода (особенно в арктических регионах) представляет собой в некоторой степени замкнутый круг – глобальное потепление приводит к таянию зоны вечной мерзлоты, что, в свою очередь, провоцирует дальнейшее высвобождение углерода. В качестве одного из методов борьбы со сложившейся ситуацией авторы предлагают развивать вторичное использование фосфора и калия в противовес утилизации, которой эти вещества подвергаются сейчас.

В.В. Стрекопытов



Антропология и история

Засуха, сельскохозяйственная адаптация и социально-политический коллапс цивилизации майя

Drought, agricultural adaptation, and sociopolitical collapse in the Maya Lowlands. Peter M. J. Douglas, Mark Pagani, Marcello A. Canuto, Mark Brenner, David A. Hodell, Timothy I. Eglinton, Jason H. Curtis. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5607–5612.

В качестве одной из возможных причин заката цивилизации майя в 800-950 гг. н. э. называют изменение климата и, в частности, засуху, которая привела к нехватке питьевой воды. Однако ее масштабы и продолжительность оцениваются по-разному. В начале 2012 г. ряд археологов и климатологов смогли раскрыть масштабы этих засух благодаря сталагмитам, сформировавшимся в пещерах на западе Юкатана в то время, когда на территории полуострова обитали племена майя. Как оказалось, засухи были не настолько сильными, как ожидали ученые – уровень осадков во время таких эпизодов снижался всего на 20-40%. Данный факт заставил многих историков сомневаться в том, что засухи могли сыграть решающую роль в исчезновении цивилизации майя. Подобные мысли нашли подкрепление и в части палеоклиматических данных, которые указывали на несоответствие паттерна распространения наиболее сильных засух и того, какие регионы Юкатана быстрее всего покинули майя. Авторы изучили отложения на дне озер Чичанканаб и Салпетен, расположенных на территории современной Мексики и Гватемалы и когда-то находившихся в южных районах расселения племен майя. На дне этих озер сохранились частички пыльцы и останки растений, видовой и химический состав которых указывает на то, какой климат господствовал в регионе в те

времена, когда формировались эти слои ила. А доля тяжелого водорода в восковом покрытии растений говорит о том, как много осадков выпадало в том месте, где они росли, и о том, как много воды испарялось с поверхности их листьев. В частности, изотопный состав дейтерия в n-алкановых кислотах (δD_{wax}) обусловлен первичным изотопным составом осадков и последующим изотопным фракционированием, связанным с испарением и транспирацией. Используя подобные прокси-данные, исследователи восстановили историю климатических изменений на территории юга Юкатана и выяснили, что уровень осадков упал здесь заметно сильнее, чем на севере территорий Майя. Это в целом соответствует тому, как изначально историки представляли себе исчезновение цивилизации майя, которое, как указывают археологические памятники, началось именно с юга. Неожиданным открытием стало то, что Юкатан пережил не один, а два периода засух, первый из которых был несколько слабее, чем второй. Первый из них начался в раннюю классическую эру майя, примерно в 200 г. и продолжался несколько столетий, а пик второго пришелся примерно на рубеж тысячелетий, на конец классической эры. Как показали недавние раскопки в городе Тикаль, столицы майанского Мутульского царства, жители полуострова смогли приспособиться к первой серии засух, создав систему водохранилищ и перейдя на возделывание маиса, требовавшее меньше воды, чем другие сельскохозяйственные культуры. Через некоторое время после создания ирригационных сооружений и переходу к интенсивному земледелию, климат вернулся в норму, что породило излишки пищи и привело к резкому росту численности населения. В дальнейшем, этот бум сыграл злую шутку с королевствами майя, сделав их крайне уязвимыми для ударов новой волны засух, что и привело к исчезновению их цивилизации.

В.В. Стрекопытов

Раннее свидетельство использования пшеницы и ячменя в качестве основных культур на окраинах Тибетского плато

Early evidence for the use of wheat and barley as staple crops on the margins of the Tibetan Plateau. Jade A. d'Alpoim Guedes, Hongliang Lu, Anke M. Hein, Amanda H. Schmidt. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5625–5630.

В последние годы антропологами широко обсуждается вопрос о том, когда западноевразийские растения-доместикаты появились в Восточной Азии и какова была модель их адаптации в новом регионе. Традиционно считалось, что освоение высокогорных районов Тибета было одной из сложнейших сельскохозяйственных задач раннего земледельческого общества, а также то, что распространение пшеницы и ячменя здесь происходило очень медленно из-за короткого вегетативного периода этих растений. В работе сообщается о достоверно датированном факте раннего

(1400 г. до н. э.) использования пшеницы, ячменя и льна в качестве основных культур на восточной окраине Тибетского плато. Ранее уже было получено множество свидетельств, указывающих на то, что во II тысячелетии до н. э. в регионе произошли смена основных сельскохозяйственных культур – место проса заняли пшеница и ячмень. Используя температурное нишевое моделирование, авторы опровергают существовавшее до сих пор мнение о том, что распространению этих двух культур в Восточной Азии препятствовали холодные климатические условия. Наоборот, низкая градусодневная норма, необходимая пшенице и ячменю для роста, служила фактором, облегчающим распространение этих культур в высокогорных областях Западного Китая. Начав свою экспансию с окраин Тибетского плато, пшеница и ячмень очень быстро заняли положение основных злаковых культур региона, вытеснив со всей территории современного Китая просо, которое так и не смогло адаптироваться к прохладным температурам постголоценового климатического оптимума в Восточной Азии.

В.В. Стрекопытов

Ковариация между формой таза, ростом и размером головы человека смягчает акушерскую дилемму

Covariation between human pelvis shape, stature, and head size alleviates the obstetric dilemma. Barbara Fischer, Philipp Mitteroecker. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5655–5660.

Согласно данным литературы, в настоящее время 3-6% родов происходят с осложнениями и, в целом, эти осложнения ответственны за 8% всех случаев материнской смертности. Кроме того, многие женщины получают острые или хронические заболевания или даже инвалидность вследствие осложненных родов. У людей процесс родов происходит сложнее, чем у других приматов, потому что у человека голова новорожденного велика относительно размеров материнского таза. Кажется странным то, что, несмотря на высокие риски, связанные с родами, в эволюции у человека не развивался более широкий таз. Эта «акушерская дилемма» считается следствием противоречивых эволюционных требований к человеческому тазу, обусловленных прямохождением, и к большому размеру мозга. Прямохождение в эволюции человека возникло минимум 4-5 млн. лет назад и потребовало капитальной корректировки строения скелета. Значительное увеличение размера мозга произошло значительно позднее, только 150–600 тыс. лет назад. Таким образом, новорожденные с большой головой должны были рождаться через таз, который ранее был приспособлен для прямохождения. Форма таза у современного человека является компромиссом: он приспособлен к вертикальной ориентации тела и хождению на двух ногах, но, в то же время, стал достаточно широкими для рождения детей с большой

головой. «Акушерская дилемма» может еще больше усугубляться эволюционными требованиями к выживаемости младенцев, поскольку более высокая масса тела при рождении является предпочтительной при отборе. Авторы впервые показали, что у людей присутствует комплексная связь между формой таза, ростом, и окружностью головы. Выявленные ковариационные паттерны смягчают «акушерскую дилемму». Обнаружено, что вероятность рождения ребенка с большой головой выше у женщин с большой головой и родовыми путями, форма которых лучше приспособлена к большой голове у новорожденного. Невысокие женщины с повышенным риском несоответствия головки плода и материнского таза, обладают более круглым входом в малый таз, что облегчает роды. Авторы предположили, что эти ковариации развились под влиянием сильного корреляционного отбора по результату родов. Хотя мужчины не подлежат «акушерскому эволюционному отбору», у них также обнаружена часть этих объединенных паттернов, что указывает на генетическое происхождение этой интеграции. Авторы показали, что размеры головы, рост и форма таза в человеческом организме взаимосвязаны сложным образом. Обнаружено, что женщины с большой головой обладают родовыми путями, которые хорошо приспособлены к прохождению через них крупноголового новорожденного. Поскольку матери с большой головой обычно рожают новорожденных с большими головами, обнаруженный паттерн ковариации способствует легкости родов и, вероятно, эволюционировал под сильным давлением естественного отбора. Эволюционное изменение формы таза и обнаруженные закономерности актуальны для акушерства, поскольку именно они, по-видимому, привели к сокращению показателей материнской смертности у человека.

С.В. Зворыкина



Биология

Транскриптом человека в различных тканях и у разных индивидуумов

The human transcriptome across tissues and individuals. Marta Mele, Pedro G. Ferreira, Ferran Reverter, et al. Science. 2015. Vol. 348. № 6235. P. 660–665.

Для различных тканей характерны специфические профили экспрессии и сплайсинга РНК, в которых, как правило, превалирует небольшое количество высоко экспрессирующихся генов, а уровень экспрессии ряда других генов может меняться от индивида к индивиду. Чтобы выявить закономерности изменчивости экспрессионных профилей, было проведено транскриптомное секвенирование РНК 1641 образца 43 тканей, полученных от 175 доноров, на основании которого было установлено, что транскриптом крови значительно отличается от транскриптома солидных органов. Также глубокими отличиями от остальных тканей характеризуются ткани мозга, причем в мозжечке выявлен собственный, специфический и отличающийся от других отделов мозга экспрессионный профиль. До 50% транскриптома большинства тканей формируется РНК нескольких сотен генов. В некоторых случаях значительную долю составляют гены, участвующие в работе митохондрий, например, в почках на их долю приходится в среднем 51% транскриптома. 60% транскриптома крови – гены гемоглобина. Гены, продукты которых задействованы в метаболизме липидов преимущественно экспрессируются в поджелудочной железе, актин – в мышцах, тироглобулин – в щитовидной железе. Лишь порядка 200 генов, специфически экспрессируются только в какой-либо одной ткани. 95% из них специфичны для яичек и их продуктами являются длинные

некодирующие РНК. Большая же часть генов экспрессируется в различных тканях организма. Экспрессия 92 генов, кодирующих белки, и 43 генов длинных некодирующих РНК зависит от пола донора на уровне организма и еще 753 – на уровне отдельных тканей. Различия на уровне тканей затрагивают, прежде всего, ткани молочной железы, а также сердца, что, возможно, является одной из причин различий между мужчинами и женщинами по частоте сердечнососудистых заболеваний. В тканях женщин выше экспрессия ряда генов хромосомы X, в том числе белков XIST и JPX и длинных некодирующих РНК RP11-309M23.1 и RP13-216E22.4, участвующих в инактивации хромосомы X. Аутосомный ген, кодирующий металлопротеазу MMP3, ассоциированную с заболеваниями коронарных артерий, более активно экспрессируется у мужчин. Путем анализа взаимосвязей уровней экспрессии генов было найдено 42 модуля коэкспрессии у мужчин и 46 – у женщин. 374 гена, в том числе 153 гена, продуктами которых являются длинные некодирующие РНК, по-разному экспрессируются в организме представителей различных рас. Для 31 гена были показаны различия экспрессии на уровне тканей, связанные с расовой принадлежностью донора, эти гены экспрессировались, прежде всего, в коже. Было выявлено 1993 гена, экспрессия которых изменяется с возрастом. Варианты РНК, образующиеся путем сплайсинга, в отличие от экспрессионных профилей, мало различаются между тканями и индивидами. Наиболее вариабельными при сравнении профилей сплайсинга между донорами являются варианты рибосомных белков и белков, задействованных в трансляции и синтезе белка. В богатых тканях мозга присутствуют специфические варианты сплайсинга ряда РНК, не характерные для других тканей.

А.Н. Ваганова

Деление клеток по продольной оси обеспечивает гомеостаз эпителия и распределение нагрузки

Emergence of homeostatic epithelial packing and stress dissipation through divisions oriented along the long cell axis. Tom P. J. Wyatt, Andrew R. Harris, Maxine Lam, Qian Cheng, Julien Bellis, Andrea Dimitracopoulos, Alexandre J. Kabla, Guillaume T. Charras, Buzz Baum. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5726–5731.

Деление клеток играет важнейшую роль в зависимом от ориентации делений морфогенезе тканей животных. В изолированных прикрепленных клетках ориентация веретена митотического деления зависит от формы клетки в интерфазе и направления внешних механических сил. В данном исследовании для оценки важности каждого из этих факторов для формирования эпителия были использованы растянутые монослои клеток, лишенные внеклеточного матрикса. Веретена деления этих клеток располагались вдоль линии растяжения определенным образом, позволяющим охарактеризовать регуляцию ориентации деления эпителия в ус-

ловиях растяжения и расслабления. Использование данной системы позволило установить, что деления ориентированы преимущественно по продольной оси интерфазной клетки, а не по оси напряжения монослоя. Тем не менее, выравнивание клеток по линии обуславливает ориентацию продольной оси клеток в интерфазе по направлению растяжения. Этого достаточно для сдвига ориентации делений в направлении линии растяжения. Каждое деление обеспечивает перераспределение массы материнской клетки по оси деления. Таким образом, общий сдвиг ориентации деления позволяет клеткам скоординированно распределять массу вдоль линии растяжения, что способствует возвращению монослоя в состояние покоя. Подобное поведение клеток воспроизводится с помощью компьютерной модели, учитывающей вклад изменений механики клеток в митозе в структуру растянутого монослоя. Полученные результаты показывают, что деление клеток преимущественно по продольной оси поддерживает гомеостаз эпителия, способствуя расслаблению и изотропному росту. При этом прочтение и передача клетками механических сигналов не являются необходимыми.

А.Л. Братцева

Влияние на транскриптом человека генетических вариантов, потенциально связанных с укорочением белковых молекул

Effect of predicted protein-truncating genetic variants on the human transcriptome Manuel A. Rivas, Matti Pirinen, Donald F. Conrad, et al. Science. 2015. Vol. 348. № 6235. P. 666–669.

Генетические полиморфизмы, ведущие к уменьшению длины последовательности гена, как правило, связаны с нарушениями его функционирования. Подобные изменения структуры гена часто бывают причиной наследственных заболеваний. Тем не менее, такие варианты широко представлены в геноме здоровой популяции, и среди них есть обладающие эффектом, защищающим носителя от развития заболеваний. Влияние полиморфизмов, ведущих к обрыву гена, на транскриптом было оценено у 462 здоровых участников исследования, путем сопоставления данных высокопроизводительного секвенирования ДНК и мРНК лимфоцитов. Также были проанализированы данные, полученные ранее в рамках проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) при исследовании транскриптома 1634 образцов различных тканей. Оценивалось влияние однонуклеотидных замен, ведущих к формированию стоп-кодонов или нарушению сплайсинга, коротких инсерций и делеций, следствиями которых являлись нарушения рамок считывания, и более крупных делеций, приводящих к потере последовательностей, кодирующих белок. При анализе геномов, секвенированных в рамках проекта 1000 Genomes Project было установлено, что 421 изученных геномов содержат 13 182 мутаций, соответствующих данным условиям. Еще 4584 вариантов было обнаружено при анализе данных GTEx. Транскрипты укороченного вари-

анта характеризовались пониженной экспрессией. Такие аллели являются рецессивными и становятся причиной заболеваний только при нарушениях структуры и функционирования второй аллели гена. Пониженная экспрессия поврежденной аллели являлась более выраженной в тех случаях, когда нарушения, происходящие в гене, влекли за собой нонсенс-опосредованное разрушение транскрипта. Это наблюдалось как при нонсенс-мутациях, так и при инсерциях и делециях, приводивших к сдвигу рамок считывания. Было также установлено, что аллель-специфическое понижение экспрессии гена может быть в разной степени выражено в различных тканях организма. С другой стороны, компенсации пониженного содержания нормального варианта гена в организме за счет повышения экспрессии полноценной аллели в большинстве случаев не наблюдалось. Вероятно, в клетке присутствуют некие, пока не выявленные, механизмы гомеостаза, поддерживающие ее нормальное функционирование при подобной некомпенсируемой аллельной недостаточности. При анализе мутаций, влияющих на сплайсинг, было установлено, что они могут затрагивать не только нуклеотиды, непосредственно задействованные в осуществлении перестройки транскрипта, но и соседние с ними нуклеотиды, вплоть до замен, удаленных на 24 основания от сайта сплайсинга. Таким образом, существующие алгоритмы предсказания влияния мутации на сплайсинг не охватывают все возможные варианты, которые, однако, можно обнаружить при секвенировании транскриптома, и транскриптомное секвенирование РНК тканей пациента или клеток, выделенных в культуру, может дать дополнительную, уточняющую информацию о патогенетическом значении выявленного полиморфизма, связанного с укорочением последовательности гена.

А.Н. Ваганова

Дополнительная субъединица NUMM (NDUFS6) содержит связывающий сайт и необходима для биогенеза митохондриального комплекса I

Accessory NUMM (NDUFS6) subunit harbors an-binding site and is essential for biogenesis of mitochondrial complex I. Katarzyna Kmita, Christophe Wirth, Judith Warnau, Sergio Guerrero-Castillo, Carola Hunte, Gerhard Hummer, Ville R. I. Kaila, Klaus Zwicker, Ulrich Brandt, Volker Zickermann. PNAS. 2015. Vol. 112. No8. P. 5685–5690.

Протонный насос НАДН:убихинон оксидоредуктаза (дыхательный комплекс I) представляет собой крупный мультисубъединичный комплекс, расположенный в мембране митохондрий и играет основную роль в превращении энергии в аэробных условиях. Четырнадцать основных субъединиц, в которых сосредоточены основные биоэнергетические функции, демонстрируют консерватизм структуры от бактерий до человека. В то же время, эукариотический комплекс I содержит примерно 30 дополнительных субъединиц, функции которых пока не установлены. Основные субъединицы комплекса являются структурными компонентами функциональных модулей, вовлеченных в окисление НАДН (модуль N), восстановление убихинона (модуль Q) и перекачивание протонов (модуль P). При этом субъединицы, образующие модули N и Q, содержат цепь FeS-кластеров, поддерживающих связь сайта окисления НАДН с сайтом восстановления убихинона, на котором происходит высвобождение энергии, направленной на осуществление переноса протонов. Сборка комплекса I представляет многоэтапный процесс, протекающий с образованием промежуточных продуктов и внедрения FeS-кластеров в некоторые субъединицы модулей N и Q. В то же время, было показано, что нарушение функционирования комплекса I является

наиболее частой причиной заболеваний, связанных с митохондриями. К настоящему моменту мутации, приводящие к возникновению заболеваний, были выявлены не только в центральных субъединицах, кодируемых ядерной или митохондриальной ДНК, но и в ряде дополнительных субъединиц и факторах, способствующих сборке комплекса. В настоящей работе авторы с помощью сочетания рентгеноструктурного анализа кристаллов комплекса I и квантового химического моделирования, протеомного и спектрометрического анализа очищенного промежуточного продукта процесса образования комплекса I показали, что дополнительная субъединица NUMM у аэробных дрожжей *Yarrowia lipolytica* (ортолог у человека NDUFS6) связывает Zn на интерфейсе двух функциональных модулей ферментативного комплекса. Авторами было показано, что хромосомные делеции гена NUMM или замены аминокислотных остатков, участвующих в связывании ионов Zn, приводят к блокировке последней стадии сборки комплекса I. Показано, что накапливающийся промежуточный продукт образования комплекса не содержал дополнительной субъединицы N7BM (NDUFA12), в о время как паралог этой субъединицы, фактор сборки комплекса N7BML (NDUF42) прочно связывался с образующимся комплексом. Авторы также показали, что субъединица NUMM необходима для внедрения или стабилизации FeS кластера N4. В целом, в настоящей работе авторы получили результаты, касающиеся молекулярной основы тяжелых последствий, которые испытывают пациенты, являющиеся носителями мутаций в NDUFS6, являющемся ортологом субъединицы NUMM у человека. Авторы показали, что субъединица NUMM содержит функциональный Zn-связывающий участок, обеспечивающий стабильное встраивание в комплекс I FeS-кластера N4 и правильную сборку и функционирование этого митохондриального комплекса.

И.М. Мохосев

Двустороннее блокирование F⁻-канала, обладающего двойной топологией

Two-sided block of a dual-topology F⁻ channel. Daniel L. Turman, Jacob T. Nathanson, Randy B. Stockbridge, Timothy O. Street, Christopher Miller. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5697–5701.

Относительно недавно было обнаружено, что в мембранах многих микроорганизмов находятся белки, способные выводить из клетки различные анионы, в том числе ионы фтора. В этом случае было показано, что определенные мембраносвязанные белки обеспечивают содержание ионов фтора в цитоплазме ниже уровня токсичных для данной клетки значений концентрации, что позволяет бактериям выживать при их нахождении в слабокислой внешней среде. Новизна этой ранее неизвестной стороны физиологии микроорганизмов отразилась в необычной молекулярной архитектуре одного класса этих белков-экспортеров, а именно представителей семейства белков Fluc. В результате проведенных структурных исследований было установлено, что белки Fluc являются ионными каналами, представляющими собой гомодимеры с двойной топологией, где спаренные субъединицы функционально активного канала собираются в антипараллельной трансмембранной топологии. В соответствии с требованиями этой архитектуры, в случае принятия обеими субъединицами-близнецами идентичной конформации, образовавшийся ионный канал должен предоставить на обеих противоположных сторонах мембраны два структурно идентичных пункта входа ионов. Такое расположение ярко контрастирует с параллельной сборкой обычных мультисубъединичных мембранных белков. Антипараллельная сборка белков Fluc была

установлена с помощью так называемых «монотел» — небольших белков, содержащих фибронектиновый домен и обладающих заданной известной структурой. Создание монотел происходит в результате случайной вариации аминокислотных последовательностей и отбора в качестве специфичных связывающих молекул со сродством на нанолярном уровне в процессе скрининга с использованием комбинаторных библиотек. В экспериментах с двойной перфузией было показано, что одиночные каналы Fluc блокируются с одинаковой кинетикой монотелами, добавленными по отдельности в водные растворы, расположенные с внутренней или внешней стороны мембраны. Таким образом, было показано, что данный канал представляет на каждой стороне мембраны идентичные эпитопы для действия блокатора в соответствии с симметричной антипараллельной архитектурой канала. Однако при этом неясно, происходит ли одновременное связывание монотел с эпитопами независимо или же это процесс является кооперативным. В настоящей работе авторы использовали методы прямого определения связывания монотел и регистрации гомолога канала Fluc с целью выявления дважды оккупированного блокированного состояния. По мнению авторов, представленные ими результаты являются первым сообщением, посвященным изучению недавно обнаруженного F⁻-канала Fluc. Впервые ими было обнаружено блокирование ионного канала с двух сторон, которое обусловлено необычной топологией каналов Fluc. Авторы впервые продемонстрировали, что два конца поры, образованной этим каналом, могут быть одновременно оккупированы блокирующими соединениями. Однако сам процесс связывания блокаторов носит негативный кооперативный характер.

И.М. Мохосоев

Роль RNA:DNA гибридизации в запуске независимой от происхождения репликации в эукариотической системе

Role for RNA:DNA hybrids in origin-independent replication priming in a eukaryotic system. Ruth Stuckey, Nestor García-Rodríguez, Andres Aguilera, Ralf Erik Wellinger. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5779–5784.

Отрицательная суперспирализация ДНК позволяет РНК встраиваться в дуплекс позади функционирующей РНК-полимеразы и формировать R-петли. Контроль формирования R-петель в эукариотических клетках необходим для предотвращения нарушений репликации и геномной нестабильности. Механизмом, обеспечивающим этот процесс, является релаксация ДНК с участием ДНК-топоизомеразы I. Рибонуклеаза H, ДНК-РНК хеликазы, Sen1/сенатаксин и Pbp1 также участвуют в контроле формирования R-петель. Было установлено, что у прокариот, при нарушении инициации репликации на ориджинах, удвоение ДНК может полностью осуществляться за счет инициации репликации в области R-петель, но частота мутаций при этом возрастает. Целью данного исследования было выяснение значимости R-петель в инициации репликации у эукариот. R-петли часто формируются в регионах рРНК при дефиците РНКазы H и Top1. У мутантов, утративших гены РНКаз H1 и H2, повышается количество мутаций и генетических aberrаций при подавлении Top1 камптотехином (CPT) и стрессовом воздействии мочевины или метансульфоната на репликацию. Эффект наблюдается только у двойных мутантов, что говорит о взаимозаменяемости РНКаз H. При этом, с помощью репортерной системы, основанной на экспрессии флуоресцентного химерного белка Rad52-YFP, у двойных мутантов выявля-

ется активация репарации ДНК в ядрышках. Различия, возникающие у мутантов и дрожжей дикого типа в поздней S/G2 фазе, связанные с остановкой репликации на некодирующих спейсерных последовательностях у мутантов в присутствии CPT выявляются при электрофоретическом разделении ДНК. Остановка репликации происходит в сайтах связывания Top1, являющихся участками формирования R-петель, а том числе в 3' участке генов 35S и 5S, а также в сайтах белковых барьеров, автономно реплицирующейся последовательности и промотора 35S. При ингибировании Top1 количество формирующихся у двойных мутантов R-петель возрастает, а также активируются процессы репарации ДНК, что свидетельствует о повышении частоты ее двуцепочечных разрывов. Обрыв репликации и в этом случае наблюдается в 3' регионе гена 35S, где также обнаруживаются репликаноподобные структуры, сформировавшиеся независимо от ориджинов. Мутации субъединиц РНК-полимеразы I ослабляют чувствительность дрожжей с инактивированными генами РНКаз H1 и H2 к, при этом снижается количество клеток с остановкой клеточного цикла в фазе S/G2. Следовательно, вызванные CPT повреждения ДНК связаны с транскрипцией рРНК. Возникающие при транскрипции R-петли иницируют репликацию в поздней S/G2 фазе в локусе 35S рДНК, останавливая движение репликативной вилки. После двуцепочечного разрыва в области R-петли, репликация иницируется вновь с участием неканоничных реплисом, что повышает риск мутаций. Таким образом, было установлено, что процесс инициации репликации на R-петлях, который также называют репликацией ДНК, индуцированной транскрипцией, функционирует не только в прокариотических, но и в эукариотических клетках.

А.Н. Ваганова

Антисмысловое считывание «голова к голове» и формирование R-петли обеспечивают активацию транскрипции

Head-to-head antisense transcription and R-loop formation promotes transcriptional activation. Raquel Boque-Sastre, Marta Soler, Cristina Oliveira-Mateos, Anna Portela, Catia Moutinho, Sergi Sayols, Alberto Villanueva, Manel Esteller, Sonia Guil. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5785–5790.

Антисмысловые длинные некодирующие РНК (lncRNA) регулируют экспрессию генов на различных уровнях. В данном исследовании описывается механизм положительной регуляции виментина (VIM) антисмысловым транскриптом. Эта антисмысловая РНК кодируется последовательностью между промотором и сайтом старта транскрипции VIM и считывается в направлении, противоположном последовательности гена. Как мРНК VIM, так и антисмысловая РНК были выявлены в образцах кишечника человека. Оба транскрипта были полиаденилированы. Содержание мРНК в несколько раз превышало содержание антисмыслового транскрипта. Гиперметилирование промотора VIM, наблюдающееся при злокачественном перерождении тканей кишечника, вело к снижению экспрессии мРНК и антисмыслового транскрипта. Уровни экспрессии мРНК и антисмыслового транскрипта коррелировали как в здоровой, так и в опухолевой ткани, вне зависимости от метилирования. РНК-интерференция антисмыслового транскрипта подавляла экспрессию мРНК VIM. Исследование участка ДНК между последовательностями мРНК и антисмыслового транскрипта показало, что он насыщен цитозином, что характерно для участков формирования R-петель, трехцепочечных структур, включающих цепь РНК, встраивающуюся в дуплекс ДНК, вытесняя из него од-

ну из цепей. Отмеченное изменение конформации плазмиды, содержащей данную последовательность, в присутствии антисмысловой РНК подтверждает возможность формирования R-петли в данном участке. Взаимодействие ДНК и РНК в выявленном локусе также было подтверждено с помощью радиоактивных меток. Полученный комплекс был чувствителен к РНКазам. Обработка формирующихся структур бисульфитом, модифицирующим только несвязанный цитозин, показала, что R-петля формируется с участием плюс-цепи ДНК. Устранение антисмыслового транскрипта путем РНК-интерференции изменяло наблюдаемый профиль модификации бисульфитом, что также указывает на участие данной РНК в конформационных изменениях ДНК. При ингибировании антисмыслового транскрипта с помощью РНК-интерференции в клеточной культуре, а также при повышенной экспрессии РНКазы, частота формирования R-петель падала. Участки связывания энхансера транскрипции р65/RelA находятся в области обогащенной цитозином, и с помощью иммунопреципитации было показано, что формирование R-петель в области промотора VIM стимулирует его связывание, а нокаут антисмыслового транскрипта и повышенное содержание РНКазы снижают сродство энхансера к последовательности. В то же время R-петли приводят к освобождению ДНК от нуклосом, что было подтверждено путем иммунопреципитации хроматина с антителами к гистону H3. Сродство гистона к ДНК возрастает при нокауте антисмыслового транскрипта и повышенной экспрессии РНКазы. Сходный механизм может быть задействован и в регуляции других генов, в частности HMG2. Описанный регуляторный процесс является примером ранее неизвестного пути регуляции транскрипции с участием R-петель, формирующихся за счет антисмысловых РНК.

А.Н. Ваганова

Незаменимая роль депо-управляемых кальциевых каналов в лактации

Essential role of Orai1 store-operated calcium channels in lactation. Felicity M. Davis, Agnes Janoshazi, Kyathanahalli S. Janardhan, Natacha Steinckwich, Diane M. D'Agostin, John G. Petranka, Pooja N. Desai, Sarah J. Roberts-Thomson, Gary S. Bird, Deirdre K. Tucker, Suzanne E. Fenton, Stefan Feske, Gregory R. Monteith, James W. Putney Jr. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5827–5832.

Вскармливание новорожденных молоком является определяющей характеристикой млекопитающих. Тем не менее, несмотря на значительное количество исследований по нервной регуляции лактации, сигнальные механизмы, которые лежат в основе выработки и выделения молока эпителиальными клетками млекопитающих до сих пор не ясны. Альвеолы молочных желез состоят из двух различных типов эпителиальных клеток — внутреннего слоя просвета альвеолы, которые селективно извлекают питательные вещества из материнского кровотока для дальнейшей секреции в молоко, и сети эпителиально-мышечных клеток поверхности, которые ответственны за возникновение сократительной способности, необходимой для выделения молока. Регулируемый переход Ca^{2+} в молоко через эпителиальные клетки просвета альвеолы в течение лактации предполагает координированное участие различных Ca^{2+} каналов, насосов и чувствительных к Ca^{2+} белков. Предыдущие исследования показывают, что субъединица депо-управляемого Ca^{2+} канала Orai1 необходима как для оптимального переноса Ca^{2+} в молоко, так и для молокоотдачи. Уровень экспрессии гена Orai1 повышается в молочных железах в процессе лактации. Другие исследования на млекопитающих *in vitro* позволяют пред-

положить, что Orai1 может играть роль в обогащении молока Ca^{2+} . Используя новый метод получения трехмерных изображений, в режиме реального времени были визуализированы работа альвеол молочной железы, вызванная окситоцином, и было показано, что молоко выталкивается за счет их пульсирующих сокращений. У нокаутных по гену Orai1 мышей, которые сохраняли фертильность, сокращения альвеол в молочных железах редки и слабо скоординированы. Было выяснено, что окситоцин вызывает временное крупное высвобождение Ca^{2+} из депо в эпителиально-мышечных клетках грудной железы с последующими медленными и нерегулярными колебаниями его концентрации. Именно эти колебания, а не первичный одиночный выброс Ca^{2+} , регулируются исключительно Orai1 и совершенно необходимы для выделения молока и выживания детеныша. Ca^{2+} — основной регулятор пространственно-временного каскада событий в клетке, который лежит в основе сокращения альвеол в молочных железах. Эти наблюдения заставляют пересмотреть мнение о сигнальных процессах, которые отвечают за выделение молока. Таким образом, используя генетически модифицированных мышей как модель, авторы смогли пролить свет на фундаментальные процессы в клетке при лактации, определив две важные роли субъединицы депо-управляемого Ca^{2+} канала Orai1. Каналы Orai1 являются основным местом прохода Ca^{2+} в молоко, также они участвуют в консервативном способе передачи информации в эпителиально-мышечных клетках железистого эпителия за счет колебания концентраций Ca^{2+} . Этот путь передачи сигнала может быть использован и в клетках железистого эпителия в других местах, например в потовых железах. Это могло бы объяснить другие каналопатии, связанные с Orai1, включая ангидроз — нарушение потоотделения.

А.Э. Ходосевич

Отмена эндосимбиоза за счет ступенчатой элиминации пластид в паразитических динофлагеллятах

Endosymbiosis undone by stepwise elimination of the plastid in a parasitic dinoflagellate. Sebastian G. Gornik, Febrimarsa, Andrew M. Cassin, James I. MacRae, Abhinay Ramaprasad, Zineb Rchiad, Malcolm J. McConville, Antony Bacic, Geoffrey I. McFadden, Arnab Pain, Ross F. Waller. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5767–5772.

Увеличение количества органелл в клетке посредством эндосимбиоза является неотъемлемой частью происхождения и диверсификации эукариот. При этом для них практически не наблюдается потеря пластид и митохондрий. Действительно, открытие нефотосинтезирующих пластид во многих эукариотах, особенно апикопластов у паразитов апикомплексного типа, таких как возбудитель малярии *Plasmodium*, подчеркивает важность метаболических функций, осуществляемых пластидами помимо фотосинтеза. После того как клетка становится зависимой от этих вспомогательных

функций, зависимость от органелл становится крайне труднопреодолимой. Предыдущие примеры потери эндосимбиотических органелл — митохондрий или пластид, использовались для объяснения возникновения разнообразия эукариотических клеток, однако, впоследствии они были описаны в качестве процесса образования криптических форм органелл, таких как митосомы и апикосомы. В данном исследовании авторы предоставляют доказательства того, что динофлагелляты *Hematodinium* sp. — морские паразиты ракообразных — представляют собой редкий случай потери эндосимбиотических органелл путем элиминации пластид. Имеющиеся обширные данные по РНК и геномным секвенциям не дают никаких доказательств потери пластид, однако, они свидетельствуют о метаболическом разделении известных функций пластид, которые обычно препятствуют потере органелл. Эта независимость была достигнута за счет сохранения исходных анаболических путей, перемещения ферментов из пластиды в цитозоль и метаболической очистки от хозяина паразитов. Таким образом, *Hematodinium* sp. представляет собой следующее измерение эндосимбиоза — жизнь после органелл.

Д.Р. Низин

Геном культивируемого батата содержит Т-ДНК *Agrobacterium* с экспрессированными генами: пример природной трансгенной культуры

The genome of cultivated sweet potato contains *Agrobacterium* T-DNAs with expressed genes: An example of a naturally transgenic food crop. Tina Kyndt, Dora Quispe, Hong Zhai, Robert Jarret, Marc Ghislain, Qingchang Liu, Godelieve Gheysen, Jan F. Kreuze. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5844–5849.

Agrobacterium rhizogenes и *Agrobacterium tumefaciens* являются патогенными для растений бактериями, способными переносить в геном растения-хозяина фрагменты своей ДНК (Т-ДНК), несущие функциональные гены. Этот природный механизм используется в настоящее время биотехнологами для создания генно-модифицированных сельскохозяйственных культур, занимающих на сегодняшний день более 10% всех пахотных земель в мире. Изучая культуру сладкого картофеля (батата), распространенного в качестве одного из основных продуктов питания в Южной Африке и Азиатской Океании, авторы обнаружили модифицированную цепочку генов, однако, согласно международным каталогам, никто и никогда сладкий картофель модифицировать не пытался. Речь идет о так называемом

горизонтальном переносе генов — природном процессе, который выражается в обмене генным материалом между разными видами, в отличие от процесса наследственной передачи генов в процессе размножения. Присутствие генов агробактерий в геноме батата наглядно демонстрирует возможность естественного обмена ДНК между видами, не происходящими один от другого. Авторы изучили ДНК сладкого картофеля из разных частей света — Африки, Америки, Азии и Океании, и обнаружили присутствие генов *Agrobacterium* практически во всех. Данное открытие позволяет по-новому взглянуть на вопрос безопасности генно-модифицированных продуктов. Природные процессы оказались еще сложнее, чем кажется, и, возможно, человечество потребляет генно-модифицированные продукты уже не одну сотню лет — с тех пор, как человек начал культивировать съедобные растения. Природный механизм переноса генов аналогичен тому, что воспроизводят специалисты в лабораториях, но происходит он бесконтрольно. Авторы считают, что ГМО, созданные людьми даже безопаснее, так как их новые свойства можно предсказать. Ранее уже было доказано, что горизонтальный перенос генов сыграл существенную роль на ранних этапах формирования жизни на Земле, особенно в процессе эволюции одноклеточных организмов.

В.В. Стрекопытов

Эффекторы *Phytophthora* нацеливаются на новый компонент пути малых РНК в растениях для распространения инфекции

Phytophthora effector targets a novel component of small RNA pathway in plants to promote infection. Yongli Qiao, Jinxia Shi, Yi Zhai, Yingnan Hou, Wenbo Ma. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5850–5855.

В настоящее время множество различных паразитов использует функции эффекторных белков для подрыва иммунного ответа и дальнейшего развития заболеваний. Эволюция эффекторов печально известных патогенов *Phytophthora* в совокупности с активностью супрессоров РНК-сайленсинга оказала содействие распространению и развитию инфекции в растении-хозяине. В данном исследовании авторы сообщают, что *Phytophthora* супрессор РНК-сайленсинга 1 (pSR1) может связываться с эволюционно-консервативными белками ядра, содержащими РНК-геликазные домены в растениях. Этот белок, обозначенный pSR1-взаимодействующий

белок 1 (PINP1), регулирует накопление как микроРНК, так и эндогенные малые интерферирующие РНК у *Arabidopsis*. Нулевая мутация PINP1 вызывает эмбриональную летальность, а сайленсинг PINP1 приводит к дефектам развития и повышенной чувствительности к инфекции *Phytophthora*. Данные фенотипы напоминают собой трансгенные растения, экспрессирующие PSR1 и поддерживающие PINP1 в качестве непосредственной вирулентной цели PSR1. Авторы также демонстрируют, что локализация Dicer-подобного белкового комплекса 1 приводит к нарушениям в ядре PINP1-подавляющих и PSR1-экспрессирующих клеток; это свидетельствует о том, что PINP1 способен облегчить процессинг малых РНК, оказывая воздействие на сборку комплексов. Подобные функции гомологичных PINP1 генов, связанные с развитием и иммунитетом, также наблюдались в *Nicotiana benthamiana*. Полученные данные выделяют PINP1 в качестве ранее неопознанного компонента РНК-сайленсинга, который регулирует отдельные классы малых РНК в растениях.

Д.Р. Низин

Sec17 может запускать слияние транс-SNARE спаренных мембран без участия Sec18

Sec17 can trigger fusion of trans-SNARE paired membranes without Sec18. Michael Zick, Amy Orr, Matthew L. Schwartz, Alexey J. Merz, William T. Wickner. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2290–E2297.

Внутриклеточный везикулярный трафик между различными органеллами обеспечивает рост клеток, секрецию гормонов и передачу нервного сигнала. На каждой стадии экзоцитозного и эндоцитозного трафика происходит взаимодействие и слияние мембран. При этом имеет место смешивание мембранных липидов и содержимого отсеков друг с другом без контакта с цитозолем. Слияние везикул происходит при участии ГТФаз семейства Rab и «эффекторных» белков, включая белки SNARE и их шапероны. Белки SNARE отличаются тем, что могут связываться друг с другом в цис- (когда белок связан с той же самой мембраной) или транс-форме (когда белок связывается с другими, привязываемыми мембранами). Показано, что белки SNARE имеют консервативный «SNARE-домен» с характерным гептадным повтором. Принято классифицировать различные белки SNARE по присутствию центрального аминокислотного остатка. Так, в белках R-SNARE центральным остатком является остаток аргинина, в то время как Qa-, Qb- или Qc-SNARE белки содержат остаток глутамина. Установлено, что белки SNARE образуют RQaQbQc четвертичные цис- или транс-SNARE комплексы при связывании с соответствующими шаперонами, среди которых выделяются белки Sec17 [soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment protein; α -SNAP] и Sec18 (NSF). В настоящей работе авторы использовали

протеолипосомы, несущие асимметрично расположенные белки SNARE, для изучения процесса слияния мембран в условиях, при которых четыре белка SNARE были предварительно разделены и поэтому не было необходимости в использовании белка Sec18 для разделения этих белков. Добавление белка Sec17 не влияло на уровень комплекса транс-SNARE, но приводило к неожиданному слиянию транс-SNARE спаренных протеолипосом. В этих условиях, белок Sec18 был неспособен заменить Sec17 в запуске слияния мембран, однако АДФ- или АТФ γ S-связанный белок Sec18 усиливал эту функцию Sec17. Было показано, что степень воздействия Sec17 зависит от головки липида и жирнокислотного состава протеолипосом. Для выявления механизма действия белка Sec17 авторы использовали две мутантных формы этого белка. Было показано, что белок Sec17 с аминокислотными заменами L291A и L292A не стимулирует белок Sec18 для разборки комплекса цис-SNARE, но при этом запускает слияние транс-SNARE спаренных мембран. В то же время, белок Sec17 с заменами F21S и M22S, вызывающими снижение неполярного характера его гидрофобной петли, полностью поддерживал опосредованную белком Sec18 разборку комплекса SNARE, но не стимулировал слияние транс-SNARE спаренных мембран. Показано, что белок Sec17, в отличие от его мутантной формы Sec17F21S,M22S, взаимодействует с растворимыми SNARE-доменами и обеспечивает их стабильное связывание с липосомами. Авторы предложили модель, согласно которой белок Sec17 олигомеризуется на комплексах транс-SNARE и вставляет неполярные петли в близлежащие мембраны, нарушая липидный бислой. В результате понижается энергетический барьер, который препятствует слиянию мембран.

И.М. Мохосоев

Высокая поляризация в направлении С-конца переходного состояния лейцин-богатого повтора белка PP32 определяется локальной стабильностью его структуры

Highly polarized C-terminal transition state of the leucine-rich repeat domain of PP32 is governed by local stability. Thuy Phuong Dao, Ananya Majumdar, Doug Barrick. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2298–E2306.

Примерно 50 лет назад было высказано предположение, что сворачивание (фолдинг) белковой молекулы является управляемым процессом. Затем было предположено, что быстрое сворачивание белковой молекулы может быть осуществлено по определенному предпочтительному пути. Однако в настоящее время неясно, до какой степени может доминировать отдельный путь и какие факторы определяют этот путь. В случае отдельных глобулярных белков были идентифицированы специфические кинетические интермедиаты, для которых были характерны признаки термодинамически стабильных субструктур нативного состояния. В то же время, тестирование термодинамического контроля процесса выбора способа сворачивания белка может проходить только при картировании локальной стабильности белковой молекулы. Для глобулярных белков это тестирование наталкивается на некоторые ограничения, в то время как в случае белков, содержащих повторы, вклад различных участков белковой молекулы в термодинамику и кинетику процесса фолдинга относительно легко разделяется и сравнивается. В этом случае действует определенный принцип: если локальная стабильность определяет фолдинг, то должен наблюдаться один предпочтительный путь, так как повторы различаются по последовательности. В то же время, если фолдинг

определяется топологией белка, тогда должны наблюдаться многочисленные параллельные пути из-за сходства структур повторов. В общем, белки сворачиваются в нативные структуры значительно быстрее, чем это могло бы происходить в случае сворачивания белков случайным способом. Быстрый фолдинг, который позволяет избежать неправильного сворачивания и образования белковых агрегатов, скорее всего происходит в результате сворачивания по специфическому определенному пути. Однако, картирование таких путей и понимание принципов, согласно которым эти пути отбираются, до сих пор являются основными проблемами в области исследования белков. В настоящей работе авторы исследовали линейную архитектуру белка PP32, содержащего β -структуру белка с богатыми остатками лейцина повторами последовательности и обнаружили, что процесс фолдинга этого белка крайне поляризован в направлении С-конца. С помощью регистрации кинетики сворачивания белка PP32, авторы выявили скорость-лимитирующую стадию процесса, связанную с образованием промежуточного состояния. Было показано с использованием дестабилизирующих аминокислотных замен, что это переходное состояние высоко поляризовано в направлении С-концевого повтора и кэп-структуры. С помощью регистрации скорости обмена атома водорода амидной группы методом ЯМР-спектроскопии авторы обнаружили, что ядро процесса фолдинга располагается в наиболее стабильном участке PP32 и наивысшая защита наблюдается на С-конце. С помощью аминокислотных замен, дестабилизирующих С-концевой участок белка, было показано, что переходное состояние сдвигается в сторону средней части белковой молекулы. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что локальная стабильность определяет пути сворачивания белков.

И.М. Мохосоев

Разработка светочувствительного калиевого канала

Engineering of a light-gated potassium channel. Cristian Cosentino, Laura Alberio, Sabrina Gazzarrini, Marco Aquila, Edoardo Romano, Solei Cermenati, Paolo Zuccolini, Jan Petersen, Monica Beltrame, James L. Van Etten, John M. Christie, Gerhard Thiel, Anna Moroni. *Science*. 2015. Vol. 348. № 6235. P. 707–710.

Мембранные калиевые каналы (K⁺) состоят из сенсорных доменов и связанной с ними центральной ион-проводящей поры. Пора интегрирует сигналы от сенсоров, что приводит к открытию или закрытию канала и регуляции мембранного потенциала клетки в ответ на физиологические стимулы. Создание искусственных каналов, содержащих экзогенные сенсоры, позволяет расширить спектр стимулов, регулирующих каналы, и дает новые методы манипуляции биологическими функциями. Среди существующего набора оптогенетических методов, основанных на внедрении в структуру канала светочувствительного белка опсина, до настоящего времени отсутствовали K⁺ каналы. Авторы разработали и

описали конструкцию K⁺ канала, чувствительного к синему свету (blue-light-induced K⁺ channel 1, BLINK1). Канал образован слиянием светочувствительного модуля LOV2-Ja растительного рецептора синего света с вирусным K⁺ каналом Kcv. Синтетический канал BLINK1 воспроизводит биофизические характеристики Kcv, включая избирательную чувствительность к калию и высокую проводимость, но способен обратимо активироваться синим светом. Открытие BLINK1 гиперполяризует клетку до выравнивания K⁺ потенциала. Для проверки активности BLINK1 *in vivo* авторы ввели конструктор в 2-дневные эмбрионы рыбки *Danio rerio* и исследовали влияние стимуляции синим светом на их поведение. Авторы показали, что такая стимуляция эмбрионов с эктопической экспрессией BLINK1 обратимо ингибирует поведение избегания вследствие гиперполяризации нейронов и/или миоцитов. Таким образом, BLINK1 представляет собой однокомпонентный оптогенетический инструмент, позволяющий вызывать длительную физиологическую гиперполяризацию клеток при низкой интенсивности стимулирующего света.

А.А. Тунова

Рецептор интерлейкина IL-28 необходим для нормального функционирования NK-клеток *in vivo*

NK cells require IL-28R for optimal *in vivo* activity. Fernando Souza-Fonseca-Guimaraes, Arabella Young, Deepak Mittal, Ludovic Martinet, Claudia Bruedigam, Kazuyoshi Takeda, Christopher E. Andoniou, Mariapia A. Degli-Esposti, Geoffrey R. Hill, Mark J. Smyth. *PNAS*. 2015. Vol. 112. № 18. E2376–E2384.

Натуральные киллеры (NK-клетки) – лимфоидные клетки системы врожденного иммунитета, осуществляющие защиту против опухолей и метастазирования, а также участвующие в иммунопатологических процессах при воспалении. Сигналы, активирующие NK-клетки на сегодняшний день изучены недостаточно, и хотя установлена важная роль интерферонов I типа в их активации, получено недостаточно данных о действии интерферона-λ III типа. В данном исследовании было показано, что мыши, лишённые рецептора интерлейкина IL-28, легче переносят сепсис, вызываемый липополисахаридами или перевязкой и пункцией слепой киш-

ки. В отсутствие рецептора IL-28 баланс цитокинов, характерных для этих видов сепсиса, отличался от контрольного: наблюдался избыток факторов благоприятного прогноза (G-CSF и KC) и пониженный уровень цитокинов неблагоприятного прогноза (IL-17A, MIP1α). Однако мутантные мыши обладали повышенной предрасположенностью к развитию опухолей при экспериментальном канцерогенезе и метастазированию при пересадке им меланомы B16F10. Метастазированию и формированию опухолей также способствовала блокировка рецептора интерферонов-α и -β, но не рецептора интерферона-γ. В отсутствие рецептора IL-28 у мышей также повышалась предрасположенность к NK-чувствительным лимфомам, RMAs. Пересадка мышам с дефицитом лимфоцитов NK-клеток, лишённых рецептора IL-28, приводила к усиленному метастазированию опухолей и пониженному уровню интерферона-γ, индуцируемого липополисахаридами. Так как у мышей, лишённых рецептора IL-28, нарушена передача сигнала через интерферон-λ, полученные результаты говорят о способности этого интерферона напрямую регулировать эффекторные функции NK-клеток *in vivo*.

А.Л. Братцева

Регуляция сперматогенеза через взаимодействие сигнального пути ретиноевой кислоты и STRA8 и периодической компетентности клеток эмбриона

Periodic retinoic acid–STRA8 signaling intersects with periodic germ-cell competencies to regulate spermatogenesis. Tsutomu Endo, Katherine A. Romer, Ericka L. Anderson, Andrew E. Baltus, Dirk G. de Rooij, David C. Page. *PNAS*. 2015. Vol. 112. № 18. E2347–E2356.

Сперматогенез – преобразование стволовых клеток в гаплоидные сперматозоиды – строго регулируется во времени и пространстве. В данном исследовании механизмы этой регуляции были изучены путем генетических и химических вмешательств в сперматогенез *in vivo*, в частности, в дифференцировку сперматогониев, начинающуюся с активного деления клеток, и инициацию мейоза, прекращающую эти деления. Было показано, что в отсутствие гена *Stras8*, стимулируемого ретиноевой кислотой, недифференцированные сперматогонии накапливаются у мышей в больших количествах уже на 10 день жизни. При этом наблюдался недостаток дифферен-

цированных сперматогониев. Это позволяет заключить, что *Stras8*, считающийся необходимым для инициации мейоза, также способствует дифференцировке сперматогониев, хотя не является необходимым в этом процессе. Также было показано, что инъекции ретиноевой кислоты запускают преждевременную дифференцировку сперматогониев и преждевременную инициацию мейоза (независимо друг от друга). Кроме того, удалось установить, что способность клеток эмбриона к сперматогониальной дифференцировке и инициации мейоза в ответ на воздействие ретиноевой кислоты периодически изменялась и зависела от стадии цикла семеносного эпителия. Способность к обоим переходам возникает при низких уровнях ретиноевой кислоты, что позволяет клеткам эмбриона моментально отреагировать на повышение ее уровня. Полученные результаты говорят о взаимосвязи сигнального пути ретиноевой кислоты и ее мишени – белка STRA8 – и периодически изменяющейся способности клеток эмбриона и необходимости этих взаимодействий для регуляции двух различных процессов: дифференцировки сперматогониев и инициации мейоза. Этот механизм, запускающий и прекращающий деление клеток, вносит весомый вклад в образование сперматозоидов.

А.Л. Братцева

МикроРНК семейства *let-7 Caenorhabditis elegans* являются частью системы врожденного иммунного ответа и обеспечивают устойчивый временной паттерн развития при воздействии патогенов

Caenorhabditis elegans microRNAs of the *let-7* family act in innate immune response circuits and confer robust developmental timing against pathogen stress. Zhiji Ren, Victor R. Ambros. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2366–E2375.

Способность животных поддерживать устойчивость к естественным стрессам в процессе развития может достигаться за счет многочисленных регуляторных механизмов, включая постраскрипционную регуляцию экспрессии генов с помощью микроРНК (miRNA). МикроРНК *Caenorhabditis elegans* семейства *let-7 (let-7-Fam)* действуют полуизбыточно, чтобы обеспечить устойчивый временной паттерн развития определенных типов клеток в валиках гиподермы нематод. В статье показаны реципрокные регуляторные взаимодей-

ствия между микроРНК *let-7-Fam* и каскадом реакций врожденного иммунного ответа у *C. elegans*. В результате инфекции личинки *C. elegans* условно патогенным для человека *Pseudomonas aeruginosa*, усилились дефекты темпов развития особей, мутантных по некоторым микроРНК семейства *let-7-Fam*. Такое усиление опосредовано сигнальным путем митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK) иммунной системы, который действует противоположно микроРНК *let-7-Fam*, возможно, с помощью фактора активации транскрипции *-7*, регулирующие последующие звенья пути. Более того, микроРНК семейства *let-7-Fam* оказывают негативное воздействие на устойчивость нематод к инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Результаты показывают, что в ингибировании устойчивости к патогенному организму с помощью miRNA *let-7* участвуют и гетерохронные гены, а также сигнальный путь p38 MAPK. Полученные данные говорят о том, что микроРНК семейства *let-7-Fam* являются частью регуляторной системы врожденного иммунитета и снижают интенсивность ответа, одновременно обеспечивая полноценный темп развития при воздействии патогенов.

А.Э. Ходосевич

Конвергенция, дивергенция и параллелизм в развитии морского биоразнообразия: интеграция современных и ископаемых данных

Convergence, divergence, and parallelism in marine biodiversity trends: Integrating present-day and fossil data. Shan Huang, Kaustuv Roy, James W. Valentine, David Jablonski. PNAS. 2015. Vol. 112. № 16. P. 4903–4908.

Изучение палеонтологических свидетельств дает ключ к пониманию современного пространственного распределения биологических видов на нашей планете. На основе интегрированного рассмотрения современных биогеографических данных и ископаемых свидетельств авторы рассматривают роль процессов параллелизма (когда общие черты различных видов являются следствием общих корней), конвергенции (когда сходные черты обнаруживаются у неродственных видов) и дивергенции в широтном распределении современных морских двустворчатых моллюсков по обоим побережьям Северной Америки. Хотя оба фаунистических сообщества демонстрируют явное снижение видового разнообразия в северном направлении, по мере приближения к полюсу, эта тенденция по-разному проявлена на

западном и восточном побережьях. Несовпадение тренда нельзя объяснить лишь сегодняшними температурными различиями. Палеонтологические данные показывают, что снижение биоразнообразия наблюдалось на протяжении последних 3 млн лет. При этом фауна западной Атлантики, с одной стороны, значительно больше пострадала на рубеже плиоцена–плейстоцена по сравнению с восточной Пацификой, а с другой, — значительно быстрее восстановилась после наступившего потепления. Не ясно, произошло это благодаря широтной миграции или в результате развития видов *in situ*. Авторы обнаружили, что принадлежащие к одним и тем же кладам, но обитавшие на разных берегах, семейства *Bivalvia*, эволюционировали разными путями. Причины этих различий на линейном уровне остаются непонятными, однако ясно, что более широко распространенные в географическом плане еще до плиоцен-плейстоценового вымирания виды лучше сохранились в умеренных зонах и обнаруживают большее сходство между двумя побережьями, чем представители тропических зон. Именно сохранением общего видового разнообразия 2-3 млн лет назад в умеренных широтах и разделением ветвей эволюции в тропических широтах объясняется сегодняшняя картина биоразнообразия двустворчатых по двум побережьям североамериканского континента.

В.В. Стрекопытов

Структурные основы механизма переноса Na⁺ с помощью управляемого светом натриевого насоса

Structural basis for Na⁺ transport mechanism by a light-driven Na⁺ pump. Hideaki E. Kato, Keiichi Inoue, Rei Abe-Yoshizumi, et al. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 48–53.

Многие организмы улавливают энергию света и информацию при помощи белков семейства родопсина, которые включают в себя гептаспиральные трансмембранные (7ТМ) белки, называемые опсинами и ковалентно связанные с сетчаткой. Родопсин-2 *krokinobacter eikastus* (KR2) представляет собой первый обнаруженный натриевый ионный насос, управляемый светом, который также рассматривается в качестве потенциального инструмента оптогенетики следующего поколения. Ранее считалось, что положительно заряженный протон Шиффова основания, размещенный в

ион-проводящих путях управляемых светов ионных насосов используется для запрещения транспорта протонного катиона. Открытие KR2 поставило вопрос о том, как все-таки осуществляется перенос Na⁺. В данном исследовании авторы демонстрируют кристаллическую структуру KR2 в нейтральных и кислотных условиях, которые представляют собой состояние покоя и М-подобное промежуточное состояние, соответственно. Структурный и спектроскопический анализы позволили выявить стробирующий механизм, благодаря которому переворот Asp116 приводит к изоляции протона основания Шиффа из проводящего пути для содействия транспорту Na⁺. В сочетании с инженерией на основе структуры первых управляемых светом калиевых насосов, электрофизиологическими тестами нейронов млекопитающих и поведенческими тестами нематодов, данное исследование выявляет молекулярные базисы управляемых светом протонных катионных насосов и таким образом обеспечивает основу, которая может способствовать развитию оптогенетики следующего поколения.

Д.Р. Низин

Обнаружение с помощью компьютерных методов и описание сесквитерпенсазы из *Streptomyces clavuligerus*

Computational-guided discovery and characterization of a sesquiterpene synthase from *Streptomyces clavuligerus*. Jeng-Yeong Chow, Bo-Xue Tian, Gurusankar Ramamoorthy, Brandan S. Hillerich, Ronald D. Seidel, Steven C. Almo, Matthew P. Jacobson, C. Dale Poulter. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5661–5666.

Терпеноидные соединения составляют большую группу природных веществ, синтезируемых различными растениями, грибами и бактериями. На настоящий момент всего идентифицировано более 70 тысяч подобных соединений, что составляет ~25% от всех известных природных веществ. Терпеноиды и молекулы, содержащие терпеноидные фрагменты, образуются из двух основных пятиуглеродных строительных блоков: изопентилдифосфата (IPP) и диметилаллилдифосфата (DMAPP). IPP и DMAPP превращаются в серию эфиров терпеноиддифосфата с увеличением длины цепи с помощью избирательных по отношению к длине цепи ферментов полипренилдифосфатсинтаз. В результате образуются геранилдифосфат (GPP, C10), фарнезилдифосфат (FPP, C15), геранилгеранилдифосфат (GGPP, C20) и др. Эти молекулы являются субстратами для различных терпенсинтаз, катализирующих реакции гидроксирования, элиминации, циклизации и перестройки молекул с образованием огромного числа разнообразных терпеноидных молекул, обнаруживаемых в природе. *Streptomyces clavuligerus* является грамположительной бактерией, которые продуцируют различные природные вещества, включая пенициллин, клавулановую кислоту и голомицин. В геноме *S. clavuligerus* ATCC 27604 закоди-

ровано 20 предполагаемых терпенсинтаз и некоторые из них уже охарактеризованы, однако функции большинства терпенсинтаз из *S. clavuligerus* до сих пор не установлены. Поэтому, предсказание функции какой-либо терпенсинтазы является предметом исследования в области компьютерной биологии. Недавно авторы настоящей работы описали подход, основанный на докинге карбокатиона, для предсказания функций тритерпенсинтаз. В настоящей работе авторы разработали алгоритм для перечисления всех возможных карбокатионов, образующихся из общего предшественника- катиона фарнезила, и произвели оценку их стерической и электростатической совместимости с активным центром фермента. Для автоматического компьютерного предсказания структуры продукта авторы использовали построенную на основании гомологии последовательности модель возможной пенталенсинтазы B5GLM7 из *Streptomyces clavuligerus*. В результате выполнения работы авторы предсказали фермент, который может синтезировать линейную молекулу трихинана. Авторы подтвердили это предсказание, получив биохимические доказательства того, что этот фермент способен превращать фарнезилдифосфат в линейный трихин сесквитерпен: (5S,7S,10R,11S)-кукумен. По мнению авторов, полученные ими результаты свидетельствуют в пользу существования терпенсинтазы, осуществляющей синтез линейного трихинана. В целом, в настоящей работе авторами были продемонстрированы возможности использования компьютерных подходов для обнаружения и характеристики новых терпенсинтаз. Возможно, что этот подход также может быть полезен для идентификации кластеров генов бактерий, которые контролируют биосинтез структурно интересных метаболитов терпеноидов.

И.М. Мохосоев

Исследование процесса ионизации остатка тирозина и образования водородной связи методами кристаллографии с использованием нейтронов и ядерного магнитного резонанса в растворе: механизм переноса протона с помощью фермента

Joint neutron crystallographic and NMR solution studies of Tyr residue ionization and hydrogen bonding: Implications for enzyme-mediated proton transfer. Ryszard Michalczyk, Clifford J. Unkefer, John-Paul Bacik, Tobias E. Schrader, Andreas Ostermann, Andrey Y. Kovalevsky, Robert McKenna, Suzanne Zoë Fisher. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5673–5678.

Карбоангидразы (CA) являются широко распространенными ферментами, катализирующими реакции взаимопревращения CO₂ и HCO₃⁻. У человека карбоангидразы вовлечены в большое количество различных физиологических процессов, включая дыхание, глюконеогенез, процессы образования мочевины и спинномозговой жидкости и кислотно-щелочного гомеостаза. Наиболее известной формой карбоангидразы человека является карбоангидраза II (HCA II), для которой показано максимальное значение k_{cat}, равное 10⁶ в секунду при pH 7,2. Показано, что HCA II использует механизм связанного с ионом Zn OH⁻/H₂O для катализа обратимого гидрирования молекулы CO₂. Также было показано, что при осуществлении гидрирования первым этапом процесса является опосредуемая Zn-OH⁻ нуклеофильная атака на CO₂ с образованием HCO₃⁻ и одного протона H⁺. При этом одна молекула воды остается связанной с цинком. Следующая, скорость-лимитирующая стадия заключается в переносе протона, который приводит к удалению одного H⁺ из связанной с металлом молекулы воды для регенерации каталитического Zn-OH⁻. Ранее было показано на нейтронной кристаллической структуре, что при pH 10 один из остатков тирозина

(Tyr7) находится в депротонированном состоянии, что указывало на нарушение значения pK_a для этого остатка тирозина в сравнении со свободным тирозином. В то же время известно, что в карбоангидразе HCA II всего имеется восемь остатков тирозина (7, 40, 51, 88, 114, 128, 191 и 194). В этой связи было показано, что остаток тирозина 7 располагается на краю активного центра и экспонируется в растворитель, как и остатки тирозина 40, 114 и 128. В то же время, остатки 51, 88 и 191 погружены внутрь белковой структуры и принимают участие в образовании водородных связей с другими частями белка. В настоящей работе авторы исследовали состояние протонирования всех остатков тирозина в HCA II и измерили значения их pK_a в растворе. Они также проанализировали нейтронные кристаллические структуры белка, чтобы выявить эффект значения pH на аминокислотные остатки в активном центре фермента (такие как Tyr7 и His64) и оценили биофизический эффект присутствия дивалентного катиона (Zn). В качестве объектов исследования авторы использовали [¹³C]Tyr-меченный холоHCA II (с присутствующим ионом Zn активного сайта) в условиях титрования всех остатков тирозина в диапазоне значений pH 5,4–11,0 и апоHCA II (при этом ион Zn был удален из активного центра) при pH 7.5 и холоHCA II при pH 6,0 при использовании нейтронов. В результате этого детального изучения всех остатков тирозина в карбоангидразе HCA II с помощью ЯМР и нейтронной кристаллографии авторами было установлено, что остаток тирозина Tyr7 демонстрирует значительно пониженное значение pK_a. Также авторы выяснили влияние значения pH и близости остатка тирозина к цинку на образование водородных связей. По мнению авторов, их работа является первым сообщением о совместном использовании нейтронной кристаллографии и ЯМР-спектроскопии для картирования состояния протонирования остатков тирозина в зависимости от pH и дивалентного катиона.

И.М. Мохосоев

Странный юрский манирапторовидный теропод с сохранившимися свидетельствами перепончатых крыльев

A bizarre Jurassic maniraptoran theropod with preserved evidence of membranous wings. Xing Xu, Xiaoting Zheng, Corwin Sullivan, Xiaoli Wang, Lida Xing, Yan Wang, Xiaomei Zhang, Jingmai K. O'Connor, Fucheng Zhang, Yanhong Pan. *Nature*. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 70–73.

Авторы завершили описание нового вида динозавров, обладавших перепончатыми крыльями и имевших скелет, сходный по строению со скелетом летучей мыши. Останки были найдены на севере китайской провинции Хэбэй в породах верхнеюрской формации Тяоцишань (156–153 млн лет). Здесь уже находили несколько скелетов необычных пернатых ящеров, что заставляло ученых пересматривать историю эволюции птиц и приобретения их предками способностей к полету. Найденного динозавра назвали *Yi qi* («и ци», что по-китайски означает «странное крыло»). Он принадлежит к пернатым динозаврам из семейства скансиоптериков (*Scansoriopterygidae*) — не летающих, но крылатых существ, которые являются близкими родственниками примитивных птиц, к которым относятся, в частности, археоптериксы. Вес животного составлял 360–380 граммов. Изначально авторы предполагали, что *Yi qi* не умел летать в полном смысле этого слова и передвигался по лесу, взбираясь верх по стволам деревьев и планируя с одной ветки на другую. Но крылья динозавра являются уникальными: они не похожи на крылья, которыми обладали родственники рептилии из семейства *Scansoriopterygidae*. Обычно строение передних конечностей динозавров из клады манирапторов

характеризуется необыкновенно длинным третьим пальцем, который служил основой крыла, а также наличием длинных, опущенных вниз перьев. Более детальное изучение строения передних конечностей *Yi qi* выявило, что для нового вида характерны необычно вытянутые пальцы и странные кости, прикрепленные к запястью и локтю, а также кожистые перепонки, которые развиты в районе запястья. Эти факты подтвердили гипотезу о том, данный динозавр умел летать или планировать как летучие мыши. Рядом со скелетом были обнаружены остатки нитевидных образований, похожих на перья. Эти длинные и тонкие костные отростки, исходящие от каждого из запястий динозавра, представляют часть ранее неизвестных палеонтологам крыльев. Некоторые современные животные, такие как летучие мыши и белки-летяги, имеют в структуре своего скелета подобные отростки из костной или хрящевой ткани, исходящие от суставов конечностей. Функция этих образований — поддерживать аэродинамическую мембрану. Мембрана в данном случае тоже сохранилась, но лишь фрагментарно. Судя по всему, *Yi qi* обладал не оперенными, а кожистыми крыльями, похожими на крылья летучей мыши или перепонки белки-летяги. Слабые запястья и пальцы свидетельствуют о том, что он умел лишь парить на потоках воздуха, не взмахивая активно крыльями. Более конкретные оценки летательных способностей «странного крыла» пока невозможны, так как большая часть скелета ниже грудной клетки, а также хвост, отсутствуют. Позднеюрский возраст этого манирапторовидного теропода делает его одним из первых крупных летающих существ своего времени и, предположительно, — начальным звеном эволюционного маршрута, по которому динозавры двигались на пути к превращению в птиц.

В.В. Стрекопытов

Фосфорилирование пролиферирующего клеточного ядерного антигена рецептором ЭФР вызывает ингибирование репарации ошибок комплементарного спаривания нуклеотидов и способствует неправильному включению нуклеотидов во время синтеза ДНК

Phosphorylation of PCNA by EGFR inhibits mismatch repair and promotes misincorporation during DNA synthesis. Janice Ortega, Jessie Y. Li, Sanghee Lee, Dan Tong, Liya Gu, Guo-Min Li. *PNAS*. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5667–5672.

Точность процесса репликации ДНК является критическим моментом для обеспечения стабильности генетического материала. Она обеспечивается функционированием в клетке высоконадежных ДНК-полимераз, осуществляющих процесс репликации ДНК, и системой исправления ошибок репликации (MMR). Было показано, что функционирование ДНК-полимераз и системы MMR регулируется так называемым ядерным антигеном пролиферирующих клеток (PCNA). Дисфункция какой-либо из этих молекулярных систем приводит к нестабильности генома и развитию рака. В то же время. Известно, что многие формы рака не отличаются какими-либо отклонениями в функционировании этих систем, однако, для них характерна повышенная частота мутаций. PCNA играет важную роль в эукариотических клетках во время репликации ДНК, процессе MMR и других событиях, происходящих в репликативной вилке. Показано, что роль PCNA в этих процессах регулируется через посттрансляционные модификации, такие как убиквитинирование, сумоилирование и фосфорилирование. На настоящий момент роль убиквитинирования и сумоилирования PCNA относительно хорошо изучена, в то же время мало что известно насчет функциональной

значимости процесса его фосфорилирования. Ранее авторами настоящей работы было показано, что PCNA подвергается регуляции путем посттрансляционных модификаций, в том числе, через фосфорилирование остатка тирозина Tyr211 (Y211) рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Однако, функциональное значение PCNA, фосфорилированного по остатку Y211 до настоящего момента не было выяснено. В настоящей работе авторы провели сравнение активности в процессе MMR нативного PCNA и PCNA, фосфорилированного по остатку тирозина Y211 (PCNA-Y211p). Кроме того, авторы изучили корреляцию между экспрессией EGFR и количеством PCNA-Y211p и активностью MMR на различных линиях опухолевых клеток человека. Было показано, что высокий уровень PCNA-Y211p приводит к ингибированию стадии инициации процесса MMR и что этот ингибирование можно отменить путем добавления избытка экзогенного нефосфорилированного PCNA. Также показано, что клетки с высоким уровнем PCNA-Y211p обладали значительно пониженной надежностью синтеза ДНК из-за повышенной скорости неправильного включения нуклеотидов в цепь ДНК. Авторы получили доказательства того, что фосфорилирование PCNA с помощью EGFR приводит к изменению взаимодействия этого ядерного антигена с белками, распознающими ошибки спаривания нуклеотидов, а именно с белками Mut α и Mut β и нарушает процесс PCNA-зависимой активации эндонуклеазы Mut α , что, в конечном итоге, приводит к ингибированию MMR на стадии ее инициации. Также авторами были получены свидетельства о том, что PCNA-Y211p индуцирует неправильное включение нуклеотидов во время синтеза ДНК. В целом, результаты настоящей работы, свидетельствуют в пользу существования особого механизма с участием тирозиновых киназ семейства рецептора эпидермального фактора роста и PCNA, фосфорилированного по остатку тирозина 211, приводящего к развитию рака.

И.М. Мохосев

Дизайн мультивалентных проб для настраиваемого процесса суперселективного нацеливания

Designing multivalent probes for tunable superselective targeting. Galina V. Dubacheva, Tine Curk, Rachel Auzély-Velty, Daan Frenkel, Ralf P. Richter. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5579–5584.

Мультивалентное связывание с различными поверхностями играет ключевую роль в материаловедении и науках о жизни, в том числе в наномедицине. Уникальным свойством процесса мультивалентного связывания является его потенциал суперизбирательности (суперселективности). Это свойство подразумевает, что число мультивалентных проб, связывающихся на единицу площади поверхности, увеличивается со скоростью, превышающей значение линейной скорости, по мере увеличения плотности связывающих мест на поверхности. Такая строгая зависимость позволяет производить нацеливание на поверхности, исходя из плотности связывающих мест, т.е. производить различия между поверхностями, обладающими связывающими местами в количествах, превышающих или не достигающих значения пороговой концентрации. Эта концепция является весьма перспективной с точки зрения разработки новых диагностических и терапевтических проб, направленных на целевые биологические структуры (например, клетки или ткани) на основе использования их поверхностных свойств. Выявление факторов, которые определяют мультивалентные взаимодействия, также является жизненно необходимой задачей, решение которой важно для понимания природы взаимодействия с клеточной поверхностью. Одной из целевых структур для таких исследований являются гиалуронаны, полисахариды внеклеточ-

ного матрикса, играющие большую роль в различных биологических системах, биоматериалах и биомедицине. Так, было обнаружено, что связывание гиалуронана с поверхностью клеток зависит от плотности основного рецептора на клеточной поверхности, а именно, CD44. Показано, что связывание гиалуронана с поверхностью клетки зависит от плотности рецептора на поверхности клетки, сродства, длины цепи гиалоуронана, числа доступных мест связывания гиалуронана. Выявление механизма тонкой регуляции связывания гиалуронана с клеточной поверхностью в различных биологических процессах, включая воспаление и опухолевую трансформацию клеток, может существенно облегчить разработку синтетических мультивалентных молекулярных проб для лечения заболеваний. В настоящей работе авторы показали, используя сочетание экспериментальных подходов и молекулярного моделирования на мультивалентных полимерах, как такое суперселективное связывание может подвергаться тонкому регулированию через создание молекулярных проб, нацеленных на определенный рецептор, экспрессируемый на поверхности клеток в определенной концентрации. Авторы разработали аналитическую модель, позволяющую предсказывать настройку суперселективных связывающих свойств полимера с помощью использования молекулярных характеристик полимера, таких как размер, валентность и аффинность. Авторы продемонстрировали возможность использования своего подхода на суперселективном связывании полисахарида внеклеточного матрикса гиалоуронана с его основным рецептором на поверхности клеток CD44. Полученные авторами результаты могут быть использованы для рационального дизайна нового поколения аналитических, диагностических и терапевтических проб.

И.М. Мохосоев

Исследование динамики эпигенетических изменений в родственных клетках

Inferring epigenetic dynamics from kin correlations. Sahand Hormoz, Nicolas Desprat, Boris I. Shraiman. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2281–E2289.

Группы номинально изогенных клеток, будь то колония клонов бактерий или развивающийся многоклеточный организм, демонстрируют большое фенотипическое разнообразие зависимых от времени физиологических различий. Если чаще всего эти различия бывают кратковременными и обратимыми, то в ряде случаев фенотипические состояния клеток могут сохраняться на всем протяжении клеточного цикла и даже быть переданы дочерним клеткам. Эти случаи эпигенетической наследственности стали в последнее время приоритетными объектами исследований и было показано, что они обусловлены различными молекулярными механизмами от передачи факторов транскрипции до метилирования ДНК. Стабильность эпигенетической дифференциации является одним из основных положений программ развития животных и растений. В то же время, роль и степень вариабельности фенотипа в популяциях микроорганизмов известны в меньшей степени, хотя в последнее время стало технически возможным наблюдать за отдельной клеткой. В настоящей работе авторы рассматривают *Pseudomonas aeruginosa*, обычную бактерию, которая испытывает, как и многие другие микроорганизмы, потребность в ионах железа для синтеза ДНК и других ферментативных активностей. Чтобы адсорбировать железо из его естественной минеральной фазы, *P. aeruginosa* продуцирует и выделяет железо-хелатирующие молекулы, называемые сайдерофорами. Пиовердин

(Pvd) является представителем сайдерофоров, который особенно удобен для использования в экспериментах благодаря его естественной флуоресценции. Концентрация Pvd от клетки к клетке значительно различается в связи с его трафиком между клетками. В настоящей работе авторы апробировали и отработали разработанный ими подход на примере динамики пиовердина в колониях *Pseudomonas aeruginosa*. В своей работе они использовали идеи статистической физики, предполагающие, что существует возможность для определения простой стохастической динамики среди линий клеток на основе мгновенного измерения фенотипических корреляций в клеточной популяции в определенной генеалогией. Основной целью исследования являлось разработка подхода для изучения эпигенетической динамики пролиферирующих коллективов клеток. Авторы сосредоточили свое внимание на автономной динамике отдельной клетки и передаче возникших изменений от материнской клетки дочерней. Кроме того, они сопоставили статистические описания динамики фенотипов внутри отдельной линии клеток с наблюдаемой корреляцией между фенотипическими состояниями в наборе (снимке) клеток в любой конкретный момент времени, что прямо зависит от степени сродства клеток. Они использовали модель динамики фенотипов в генеалогическом дереве для определения метода, который позволил бы им извлечь приблизительное основание на вероятности описание динамики из наблюдаемых корреляций фенотипа как функции степени родства. Авторы высказали мнение, что полученные ими результаты могут быть использованы для понимания программ развития и динамики эпигенетических состояний стволовых клеток, а также для анализа переключения фенотипов в опухолевых клетках.

И.М. Мохосоев

Усиление антиракового воздействия лиганда рецептора смерти за счет его ковалентного присоединения к мембране

Enhancing the antitumor efficacy of a cell-surface death ligand by covalent membrane display. Pradeep M. Nair, Heather Flores, Alvin Gogineni, Scot Marsters, David A. Lawrence, Robert F. Kelley, Hai Ngu, Meredith Sagolla, Laszlo Komuves, Richard Bourgon, Jeffrey Settleman, Avi Ashkenazi. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5679–5684.

Лиганды рецепторов смерти, принадлежащие надсемейству факторов некроза опухоли (TNF) экспрессируются на поверхности иммунных клеток и могут вызывать апоптоз чувствительных раковых клеток, вовлекая сопряженные рецепторы. Рекombинантный растворимый белок, включающий в себя эктодомен лиганда мембранного белка Аро2 и лиганд, вызывающий апоптоз — цитокин семейства факторов некроза опухоли — (Аро2L/TRAIL), показал значительное противораковое действие в доклинических исследованиях. При этом достаточного по силе эффекта после введении

белка пациентам обнаружено не было, возможно, из-за его недостаточной активности. Перекрестное связывание антител значительно увеличило цитотоксичность растворимого Аро2L/TRAIL по отношению к различным клеточным линиям рака. Представление лиганда в липидном бислое на поверхности стекла повысила его способность вызывать образование микроагрегатов рецепторов и активацию апоптоза. Более того, ковалентное соединение Аро2L/TRAIL с поверхностью липосом — искусственных липидных бислоев в виде наносфер — также увеличила его активность. Представленный на поверхности липосом белок Аро2L/TRAIL показал *in vivo* значительно более выраженный антираковый эффект. Таким образом, ковалентное соединение лиганда с искусственной моделью мембраны повышает эффективность его работы, также повышая лечебные возможности. Полученные данные позволяют задуматься об использовании подобных подходов с использованием липосом в трансляционных исследованиях как с участием Аро2L/TRAIL, так и с другими клинически значимыми TNF лигандами.

А.Э. Ходосевич

Повышение активности у линий плюрипотентных стволовых клеток человека за счет временного воздействия белка BMP4

Heightened potency of human pluripotent stem cell lines created by transient BMP4 exposure. Ying Yang, Katsuyuki Adachi, Megan A. Sheridan, Andrei P. Alexenko, Danny J. Schust, Laura C. Schulz, Toshihiko Ezashi, R. Michael Roberts. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2337–E2346.

В поддержание эпибласт-подобной плюрипотентности стволовых клеток человека (PSC) вносит вклад сигнальный путь с участием активина и фактора роста фибробластов 2 (ACTIVIN/FGF2). Был проведен кратковременный контакт эмбриональных стволовых клеток человека (hESC) и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) с костным морфогенетическим белком 4 (BMP4), а также осуществлено воздействие на сигнальные пути ACTIVIN и FGF2 с помощью селективных ингибиторов A83-01 и PD173074, соответственно. До этого были отобраны колонии, способные расти на желатиновом субстрате в обычной питательной среде для PSC человека при низких концентрациях FGF2. В результате, как hESC, так и iPSC приобрели уникальный фенотип. Самоподдерживающиеся клеточные линии слабо и сильно окрашивающиеся по

транскрипционным факторам CDX2 и NANOG, соответственно, могут размножаться на субстрате Matrigel или на желатине и морфологически отличны от предшественников PSC человека, но все еще удовлетворяют стандартным критериям плюрипотентности *in vitro*. У мышей с подавленным иммунитетом такие клетки формируют высокодифференцированные тератомы, опухоли секреторируют хорионический гонадотропин человека и содержат включения клеток, подобных трофобластам. Профиль транскриптома этих клеток отличается от такового PSC человека, из которых они были получены, в них наблюдается повышенная экспрессия NANOG и факторов роста LEFTY1 и LEFTY2. В питательной среде с отсутствием FGF2 дифференцировка колоний спонтанно принимала различные направления. При отсутствии в среде FGF2 и BMP4 и добавлении к клеткам PD173074, клетки модифицировались в трофобласты, а в результате воздействия комбинации ингибиторов A83-01 и PD173074 повышалась экспрессия человеческого лейкоцитарного антигена А, маркера вневорсинчатых трофобластов. Данные показывают, что клеточные линии проявляют тотипотентные возможности развития, а BMP4 направляют PSC человека к переходу в самоподдерживающееся состояние, перmissive для развития трофобластов.

А.Э. Ходосевич

CDF1 играет важную роль в процессе пластидного импорта НАДФ: протохлорофиллид-оксидоредуктазы А в *Arabidopsis thaliana*

Cell growth defect factor 1 is crucial for the plastid import of NADPH:protochlorophyllide oxidoreductase A in *Arabidopsis thaliana*. Steffen Reinbothe, John Gray, Sachin Rustgi, Dieter von Wettstein, Christiane Reinbothe. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5838–5843.

Тетрапирролы, такие как хлорофилл, гем и бактериохлорофилл играют фундаментальную роль в процессе поглощения энергии и трансдукции всех фотосинтезирующих организмов. Их синтез представляет собой сложный процесс, происходящий в хлоропластах. Биосинтез хлорофилла у покрытосеменных включает в себя 16 ступеней, из которых лишь одна является светолюбивой и управляется фотоферментом НАДФ: протохлорофиллид-оксидоредуктаза (ПОР). Три изоформы ПОР, обозначенные как PORA, PORB и PORC, были идентифицированы в *Arabidopsis thaliana*; все они дифференциально экспрессируются в этилированных, светозксони-

рованных и светоадаптированных растениях. Кроме того, все три изоформы кодируются ядерными генами, синтезируются из более крупных прекурсоров в цитозоле (pPORs) и впоследствии посттрансляционно импортируются в пластидный компартмент. Импорт прекурсора изоформы PORA (pPORA) является протохлорофиллид (ПХЛД)-зависимым вследствие работы уникального транслокационного комплекса, называемого РТС (протохлорофиллид-зависимый транслокационный комплекс), в оболочке пластид. В приведенном исследовании авторы идентифицировали белок с молекулярной массой ~ 30 кДа, который принимает участие в процессе импорта pPORA. Данный белок идентичен обнаруженному ранее в *Arabidopsis* белку CDF1 (CELL GROWTH DEFECT FACTOR 1), который сохраняется в высших растениях и *Synechocystis*. CDF1 принимает участие в импорте и стабилизации pPORA и, следовательно, выступает в роли шаперона в процессе транслокации белка PORA. В совокупности, полученные данные свидетельствуют об обнаружении древнего механизма, восходящего к эндосимбиотическому происхождению хлоропластов в качестве ключевых элементов ПХЛД-зависимого импорта pPORA.

Д.Р. Низин

Гены обонятельных рецепторов, которые экспрессируются в различных группах сенсорных нейронов, расположены в разных ядерных компартментах

Olfactory receptor genes expressed in distinct lineages are sequestered in different nuclear compartments. Kyoung-hye Yoon, Tobias Ragoczy, Zhonghua Lu, Kunio Kondoh, Donghui Kuang, Mark Groudine, Linda B. Buck. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2403–E2409.

Обонятельный анализатор отвечает за восприятие многочисленных летучих химических соединений и формирование ощущения запаха, а также его анализ. Образование таких ощущений приводит к запуску различных врожденных реакций. В носовой полости мыши за распознавание запахов отвечают рецепторы обонятельного эпителия, сопряженные с G-белком, из них порядка 1000 относится к классу обонятельных рецепторов (OR) и 14 – к рецепторам, связывающихся с летучими аминами (TAAR). Различные комбинации OR используются для того, чтобы определять отличительные особенности бесчисленного множества запахов. Тем не менее, некоторые TAAR могут быть связаны с врожденными реакциями на запахи, что заставляет задуматься о регуляторных ме-

ханизмах, которые могут разделять экспрессию OR и TAAR в соответствующих группах обонятельных сенсорных нейронов (OSN). В статье показано, что OSN, которые экспрессируют TAAR, включают в себя, по крайней мере, две субпопуляции, которые скорее склонны экспрессировать TAAR, чем OR. Эти субпопуляции, в свою очередь, предрасположены к такому размещению в сенсорном эпителии, что каждая из них экспрессирует отдельную подгруппу *Taar* в его определенной пространственной области. Одним из механизмов, который регулирует разделение экспрессии генов *Olf* (относится к классу OR) и *Taar* в различных группах OSN, может быть изоляция генов *Olf* и *Taar* в отдельных ядерных компартментах. Несмотря на то, что большинство генов *Olf* локализованы около больших скоплений гетерохроматина в ядре обонятельных сенсорных нейронов, гены *Taar* в основном находятся на периферии ядра, совпадающей с ободком гетерохроматина. В OSN, экспрессирующих *Taar*, можно наблюдать сдвиг одной из *Taar* аллелей от периферии ядра. Более того, наблюдение за гемизиготной мышью, несущей лишь одну аллель гена *Taar*, позволило заключить, что его активация связана с переходом из периферийного гетерохроматина, где экспрессия подавлена, в более центральную его часть, где она возможна.

А.Э. Ходосевич

Восстанавливающий геном *Boea hygrometrica*: основа выживания при обезвоживании

The resurrection genome of *Boea hygrometrica*: A blueprint for survival of dehydration. Lihong Xiao, Ge Yang, Liechi Zhang, Xinhua Yang, Shuang Zhao, Zhongzhong Ji, Qing Zhou, Min Hub, Yu Wang, Ming Chen, Yu Xu, Haijing Jin, Xuan Xiao, Guipeng Hu, Fang Bao, Yong Hu, Ping Wan, Legong Li, Xin Deng, Tingyun Kuang, Chengbin Xiang, Jian-Kang Zhu, Melvin J. Oliver, Yikun He. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5833–5837.

Некоторые покрытосеменные растения, относящиеся к различным систематическим группам, при засухе способны переживать практически полное обезвоживание корней и листьев. Эта способность определяется скоординированной экспрессией множества генов. В качестве модельного объекта для исследования высокой засухоустойчивости была выбрана *Boea hygrometrica*, геном которой был полностью секвенирован. Объем черновой сборки генома составил порядка 1,69 млрд п.н. Большой объем генома объясняется несколькими архаичными дубликациями, высоким содержанием повторов (до трех четвертей генома) и многокопийностью генов. Обнаружено 196 генов микроРНК, 538 – тРНК, 1512 – рРНК и 151 – малых некодирующих РНК. 1119 генов рРНК кодируют 5S рРНК и распределены в составе генома. Выявлено 49 374 генов, кодирующих белки, транскрипты 40,68% из которых были найдены путем секвенирования РНК. Для 9888 генов было установлено выраженное изменение экспрессии при высыхании растения. Из них 58,18% участвовали в ответе на умеренное обезвоживание, а 87,47% – на сильное обезвоживание, сопровождающееся потерей более 90% воды. Для некоторых генов была выявлена специфическая реакция только на одно из этих состояний: экспрессия 769 генов возрастала и 470 убывала только при умерен-

ном обезвоживании, а 2188 возрастала и 1947 снижалась только при засыхании. В первую очередь, выживание растения при обезвоживании определяется генами, вовлеченными в метаболизм и сигнальный путь абсцизовой кислоты, фосфолипидный сигналинг, генами, участвующими в позднем эмбриогенезе LEA, генами, продукты которых защищают клетки от активных форм кислорода, осуществляя их детоксикацию и репарацию ДНК, и генами семейства ELIP. Белки семейства LEA, Bhs4_093 и Bhs4_094, стабилизируют фотосинтетические системы при дегидратации и восстановлении содержания воды в тканях. РНК 4491 (45,42%) генов, экспрессия которых изменяется при высыхании, характеризуются изменением паттерна сплайсинга, связанным с обезвоживанием. Прежде всего, это гены, ассоциированные с эндоцитозом, метаболизмом жирных кислот и работой пероксидазы, что говорит о необходимости удалять или рециклировать белки и компоненты мембран, с которой сталкивается растение при ограниченной доступности воды, а также потребности в инактивации активных форм кислорода и восстановлении поврежденных. Белки ELIP защищают системы фотосинтеза от окислительного стресса, связывая хлорофилл и стабилизируя комплексы белков и пигментов. Риск окислительного стресса повышается при засухе, когда высушенное растение подвергается повышенной инсоляции. Потребность в усиленной защите фотосинтетических систем объясняет экспансию генов ELIP и повышенную экспрессию 13 из 17 выявленных генов семейства при высыхании. Клетки также защищают экспрессирующиеся в высоких количествах белки семейства GST, и пероксидазы. До 10% генов, важных для переживания условий обезвоживания – офранные, не входящие в какие-либо семейства. Исследование механизмов стрессоустойчивости растений, в частности, устойчивости к засухе, может выявить новые возможности для работы по улучшению сортов сельскохозяйственных растений.

А.Н. Ваганова

Медицина

Аналоги полиненасыщенных жирных кислот действуют анти-аритмически на калиевые I_{Ks} каналы сердца

Polyunsaturated fatty acid analogs act antiarrhythmically on the cardiac I_{Ks} channel. Sara I. Liin, Malin Silverå Ejneby, Rene Barro-Soria, Mark Alexander Skarsfeldt, Johan E. Larsson, Frida Starck Härlin, Teija Parkkari, Bo Hjorth Bentzen, Nicole Schmitt, H. Peter Larsson, Fredrik Elinder. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5714–5719.

Потенциал действия сердечной мышцы инициируется и поддерживается токами ионов натрия и кальция в клетку и прекращается выходом из клетки ионов калия (K^+). Основным компонентом реполяризирующего калиевого тока в кардиомиоцитах является K^+ канал I_{Ks} , состоящий из 4 потенциал-зависимых α -субъединиц Kv7.1 и 2–4 вспомогательных β -субъединиц KCNE1. У пациентов с сердечной аритмией обнаружено более 300 мутаций в генах, кодирующих Kv7.1 и KCNE1. В статье рассматривается возможность регуляции I_{Ks} каналов полиненасыщенными жирными

кислотами (ПНЖК), которые, как было ранее показано, влияют на сердечную возбудимость. Авторы показали, что ПНЖК открывают каналы Kv7.1 через электростатический механизм, причем для этого процесса необходим как полиненасыщенный ацильный остаток, так и отрицательно заряженная карбоксильная концевая группа. Кроме того, обнаружено, что коэкспрессия субъединицы KCNE1 нивелирует эффект ПНЖК на Kv7.1 путем присоединения протона к ПНЖК. Соответственно, у аналогов ПНЖК с пониженной константой ионизации (pK_a), позволяющей сохранять отрицательный заряд при нейтральном pH, восстанавливается способность открывать I_{Ks} каналы, в то время как аналоги ПНЖК с положительной заряженной концевой группой ингибируют I_{Ks} каналы. Такое противоположное действие аналогов ПНЖК могло бы послужить основой для создания препаратов для лечения сердечной аритмии. В подтверждение такой возможности авторы показали, что аналоги ПНЖК действуют анти-аритмически на кардиомиоциты крысиных эмбрионов и на изолированное сердце морской свинки.

А.А. Туунова

Вызванная корью долгосрочная иммуномодуляция повышает детскую смертность от прочих инфекций

Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. Michael J. Mina, C. Jessica E. Metcalf, Rik L. de Swart, A. D. M. E. Osterhaus, Bryan T. Grenfell. Science. 2015. Vol. 348. № 6235. P. 694–699.

Корь убивает около 140 тыс. человек по всему миру ежегодно. Но и после выздоровления от кори у детей в течение 2–3 лет иммунитет остается ослабленным, а значит, повышается риск заражения другими инфекционными заболеваниями. В 2012 г. было обнаружено, что вирус кори убивает большое количество белых кровяных клеток — своего рода ячеек памяти, которые предотвращают последующее инфицирование патогеном, уже известным организму. Таким образом, вирус кори может вызывать то, что называют иммунологической амнезией, а именно — нарушение способности иммунной системы помнить и быстро устранять уже выявленные ранее патогены. В результате человек становится уязвимым к таким болезням, которые, по идее, уже не должны были его коснуться. Считалось, что эффект иммунологической амнезии проходит спустя несколько месяцев после перенесенного недуга. При этом исследование детей в развивающихся странах, где наиболее часто регистрируются случаи кори, показало: вакцинация против этой болезни снижает общую смертность от прочих инфекций на срок до 5 лет. Внедрение вакцины против кори в развитых странах позволило снизить детскую смертность от прочих инфекционных заболеваний на 50%. Сначала думали, что вакцина стимулирует иммунную систему. Однако эксперименты на обезьянах, выздоравливающих от кори, по-

родили альтернативную гипотезу. Авторы изучили данные детской смертности в США, Дании и Великобритании и выяснили: супрессия иммунитета продолжается значительно дольше известного до сих пор срока (4–8 недель). Вакцинация против кори началась в 1960-х годах в Великобритании и США и в 1980-х — в Дании, так что исследователи имели возможность оценить статистические данные до и после введения такого рода профилактики. Авторы использовали математический анализ, чтобы определить, существует ли связь между количеством случаев заболевания корью и количеством детских смертей от других болезней. Если вирус подавляет иммунитет лишь на короткое время, то количество смертей от инфекций за определенный год будет коррелировать с количеством случаев заболевания корью в этом же году. Однако, если вирус вызывает долгосрочную иммунную амнезию, то число смертей в определенном году, вероятно, коррелирует с количеством случаев перенесенной кори не только за текущий год, но и за предыдущие год или даже два. Используя этот подход, исследователи подсчитали, что дети, перенесшие корь, остаются уязвимыми для других заболеваний в среднем в течение 2,5–3 лет, причем значения почти одинаковы для всех трех стран. Чтобы проверить, действительно ли иммунная недостаточность является результатом перенесенной кори, исследователи проанализировали статистику заболеваемости коклюшем, который не подавляет иммунную систему. Обнаружить связь между количеством случаев заболевания коклюшем и смертностью от других инфекций не удалось. Результаты исследования соотносятся с гипотезой, согласно которой вирус кори разрушает «память» иммунной системы, и указывают на то, что вакцина против кори способна защитить организм и от других смертельных заболеваний, в частности, от пневмонии, менингита или дифтерии.

В.В. Стрекопытов

Иммуносупрессорные плазматические клетки затрудняют зависимость от Т-клеток химиотерапию

Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy. Shabnam Shalapour, Joan Font-Burgada, Giuseppe Di Caro, et al. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 94–98.

В результате мутаций опухолевые клетки начинают экспрессировать неоантигены, активирующие цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, однако микроокружение опухоли противостоит этому процессу, оказывая иммуносупрессорный эффект. В модели метастазирующего рака простаты на мышах было исследовано участие лимфоцитов опухолевого микроокружения в ответе опухоли на оксалиплатин. Опухоли дикого типа в данной модели приобретали устойчивость к препарату по мере развития. У мышей с дефицитом В-лимфоцитов чувствительность опухоли к оксалиплатину сохранялась, а при дефиците CD8⁺ Т-клеток — снижалась даже на ранних стадиях. Сходная закономерность наблюдалась при трансплантации мышам клеток рака предстательной железы. Это указывает на зависимость ответа опухоли на оксалиплатин от В-клеток и цитотоксических Т-клеток. У пациентов содержание в опухолевой ткани CD8⁺-клеток падает по мере роста опухоли и развития резистентности, а содержание В-клеток — растет. IgA⁺ плазматические клетки группируются около экспрессирующих αSMA миофибробластов, и до 25% этой популяции экспрессирует IL-10. У модельных животных оксалиплатин увеличивал долю В-клеток, содержащих фосфорилированный STAT3 и SMAD2/3 и экспрессирующих IL-10 и IL-21. Более 50% IgA⁺ плазматических клеток под действием оксалиплатина продуцировали Fas-L и PD-L1, при этом большая часть экспрессирующих PD-L1

клеток содержала фосфорилированный SMAD2/3. Таким образом, под действием оксалиплатина опухолевые В-клетки превращались в плазматические клетки, экспрессирующие IgA. Потеря как TGFβR2, ведущая к снижению экспрессии IgA, так и собственно IgA, предотвращала индукцию PD-L1⁺ и IgA⁺IL-10⁺ В-клеток оксалиплатином, вела к повышению содержания в опухоли цитотоксических клеток, продукции IFNγ и экспрессии CD107a на CD8⁺ Т-клетках под действием оксалиплатина. Сочетание оксалиплатина и ингибирования PD-L1 останавливало рост опухоли, следовательно, В-клетки могут подавлять активацию Т-клеток с помощью PD-L1. Пересадка мышам с В-клеточным дефицитом В-лимфоцитов, лишенных PD-L1 или IL-10 не блокировала восприимчивость опухоли к оксалиплатину. Недостаточность PD-L1 не сказывалась на уровне экспрессии IL-10, как и недостаточность IL-10 не влияла на уровни PD-L1, поэтому для снижения эффекта плазматических клеток необходима блокировка обеих молекул. При пересадке мышам с иммунодефицитом Т- и В-клеток, эффект оксалиплатина был умеренным, но в случаях, когда пересаживались только Т-клетки или Т- и В-клетки, лишенные рецептора TGFβR2, наблюдался выраженный ответ на оксалиплатин. Обнаруженные изменения клеточных популяций и синтеза иммуноглобулинов опухолеспецифичны и не выявляются в селезенке и циркулирующей крови. На основании полученных данных можно заключить, что В-клетки микроокружения опухоли могут подавлять цитотоксические клетки. Эти супрессоры формируются из CD20⁺LT⁺ В-клеток, под действием TGFβ, выделяемого миофибробластами, и антигенов опухоли. Иммуносупрессорная активность IgA⁺ плазматических клеток опосредована PD-L1 и IL-10. Ингибирование IgA⁺ плазматических клеток в опухоли может существенно повысить эффективность терапии.

А.Н. Ваганова

Аллогенетические IgG в комбинации с дендритными клетками как побуждающие факторы противоопухолевого Т-клеточного иммунитета

Allogeneic IgG combined with dendritic cell stimuli induce antitumour T-cell immunity. Yaron Carmi, Matthew H. Spitzer, Ian L. Linde, Bryan M. Burt, Tyler R. Prestwood, Nicola Perlman, Matthew G. Davidson, Justin A. Kenkel, Ehud Segal, Ganesh V. Pusapati, Nupur Bhattacharya, Edgar G. Engleman. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 99–104.

Разрастаясь в тканях организма, рак уклоняется от иммунных механизмов защиты, благодаря «иммунному редактированию» и иммуносупрессии. Равно как и пересаженные аллогенные органы, аллогенные опухоли отвергаются Т-клетками хозяина, даже когда опухоль аутологична. Главный комплекс гистосовместимости аллелей — самая мощная детерминанта отторжения трансплантата. Как иницируется уничтожающий опухоль иммунитет, остается загадкой. Разрешение этой задачи могло бы лечь в основу индуцирования иммунного ответа против естественно возникающих опухолей. Для изучения основы аллогенного отторжения опухоли, ученые провели онкологические исследования подобранных по комплексу гистосовместимости аллогенных мышей. Было выяснено, что аллогенное отторжение иницируется у мышей естественным путем, благодаря связывающимся с опухолью IgG антителам, которые позволяют дендритным клеткам усваивать опухолевые антигены и впоследствии активировать опухолево-реактивные Т-клетки. Ученые успешно использовали этот механизм для лечения аутологичных и аутохтонных опухолей. Для проверки,

не несет ли IgG уникальных модификаций, обеспечивающих иммунный ответ, были ковалентно сшиты сингенные IgG на B16 мембранных протеинах. Эти иммунные комплексы также представляли терапевтический эффект после инкубации с дендритными клетками костного мозга, демонстрируя связывание IgG с поверхностью опухолевых клеток. Как выяснилось, защитный эффект аллогенного IgG зависит от связывания антитела с мембранными белками нормальных клеток. В ходе эксперимента сработал один из факторов: либо системное введение домена, включающего аллогенные покрытые IgG опухолевые клетки, либо внутриопухолевая инъекция аллогенных IgG в комбинации со стимуляторами дендритных клеток, индуцирующими сильный Т-клеточно опосредованный противоопухолевый иммунный ответ. В результате была ликвидирована меланома, рак поджелудочной железы, легких и молочной железы у мышей. Кроме того, эта стратегия привела к полному удалению не только опухолей, но и метастаз. Для оценки клинической значимости этих результатов были использованы антитела и клетки пациентов с раком легкого. Т-клетки этих пациентов дали решительный отпор аутологичным опухолевым антигенам после культивирования аллогенных IgG-комбинированных дендритных клеток. Эти результаты показывают, что связывающиеся с опухолью аллогенные IgG могут вызвать мощный противоопухолевый иммунитет, что может быть использовано для иммунотерапии рака. Данная работа представляет большой интерес для современной онкологии, т.к. позволяет взять на вооружение основной механизм иммунологического распознавания, что можно положить в основу эффективной терапевтической стратегии лечения рака.

Е.М. Степанова

Последовательные раковые мутации в культурах интестинальных стволовых клеток человека

Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells. Jarno Drost, Richard H. van Jaarsvel, Bas Ponsioen, Cheryl Kimberlin, Ruben van Boxtel, Arjan Buijs, Norman Sachs, Rene M. Overmeer, G. Johan Offerhaus, Harry Begthel, Jeroen Korving, Marc van de Wetering, Gerald Schwank, Meike Logtenberg, Edwin Cuppen, Hugo J. Snippert, Jan Paul Medema, Geert J. P. L. Kops, Hans Clevers. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 43–47.

Трансформация диады аденома-карцинома предполагает последовательные генетические изменения, запускающие прогрессирование колоректального рака. Активация сигнального пути WNT часто происходит за счет инактивирующих мутаций в APC, инициирующих образование доброкачественных полипов. Последние разработки по секвенированию продвинули изучение геномного ландшафта, лежащего в основе CRC3. Главным препятствием для выявления основных двигателей мутаций является то, что многие CRC приобретают либо микросателлитную нестабильность, либо хромосомную нестабильность, а опухолевый процесс, как правило, порождает сотни и тысячи мутаций. При использовании в экспериментах мышей, удалось идентифицировать Lgr51 интестинальные стволовые клетки как клетки-предшественники кишечной неоплазии. По последним исследованиям, деактивации APC, P53, KRAS, SMAD4 достаточно для преобразования культуры клеток толстой

кишки мышей в опухолевые клетки с гистологией эквивалентной аденокарциноме. Следует отметить, что зависимость от паракринных факторов роста обеспечивается мезенхимальными компонентами данной системы, что препятствует точной корреляции с отдельными онкогенными мутациями. Кишечная неоплазия происходит из стволовых клеток крипты. Интестинальные стволовые клетки человека и мышей могут быть культивированы в среде, содержащей факторы ниши стволовых клеток: WNT, R-spondin, эпидермальный фактор роста (ЭФР) – распространяющиеся с течением времени как эпителиальные органоиды, которые остаются генетически и фенотипически стабильны. Ученые использовали технологии CRISPR/Cas9 для направленной модификации четырех из наиболее часто мутирующих колоректальных раковых генов (APC, P53 (TP53), KRAS, SMAD4) в культурах интестинальных стволовых клеток человека. Мутирующие органоиды отобраны путем удаления отдельных факторов роста из среды культивирования. Мутации развиваются независимо от всех факторов ниши стволовых клеток и толерантны к присутствию P53, стабилизирующего *nutlin-3*. После ксенотрансплантации мышам, мутирующие клетки растут как опухоли с особенностями инвазивного рака. Комбинированная потеря APC и P53 является достаточной для появления экстенсивной анеуплоидии, отличительной черты прогрессирующей опухоли. По мнению ученых, такой алгоритм наиболее близко, чем любая другая *in vitro* модель CRC человека, отражает *in vivo* процессы.

Е.М. Степанова

Сферические нуклеиновые кислоты, основанные на малых интерферирующих РНК, восстанавливают ослабленное заживление ран у страдающих диабетом мышей за счет нокдауна моносиало-ганглиозид 3 синтазы

siRNA-based spherical nucleic acids reverse impaired wound healing in diabetic mice by ganglioside GM3 synthase knockdown. Pratik S. Randeria, Mark A. Seeger, Xiao-Qi Wang, Heather Wilson, Desmond Shipp, Chad A. Mirkin, Amy S. Paller. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5573–5578.

Из 27 миллионов американцев с диагностированным сахарным диабетом II типа, более чем у 6 миллионов появляются хронические незаживающие раны на коже, особенно на подошвах ног, что приводит к дополнительным бактериальным инфекциям, обходящимся системе здравоохранения в сумму порядка 25 млрд долларов. В США только в 2010 г. более 70 000 пациентов, страдающих диабетом II типа, перенесли ампутацию. Таким образом, крайне необходимо понимание патологических процессов, ведущих к развитию ран при диабете, а также разработка подходов к их заживлению. Сферические нуклеиновые кислоты (SNA) представляют собой расположенные на поверхности золотых наночастиц диаметром 13 нм плотно упакованные и строго ориентированные нуклеиновые кислоты. Диспергированные в мази Аквафор, SNA могут преодолевать эпидермальный барьер неповрежденной кожи мышей и человека, проникать в кератиноциты и эффективно подавлять экспрессию нужных генов. Известно, что моносиало-ганглиозид 3 синтаза (GM3S) сверхэкспрессируется у мышей, страдающих диабетом, отвечает за развитие устойчивости к инсулину и замедление заживления ран. GM3S SNA повышают

миграцию и пролиферацию кератиноцитов, также как и активацию рецепторов инсулина и инсулинподобного фактора роста-1, как при нормо-, так и при гипергликемических условиях. Было проведено местное нанесение GM3S SNA (50 нм) на полнослойные кожные раны диаметром 6 мм у страдающих диабетом мышей с алиментарным ожирением. Это привело к локальному понижению экспрессии GM3S по краям ран более чем на 80%, за счет воздействия на процессы с участием малых интерферирующих РНК. В течение 12 дней раны, подверженные воздействию GM3S SNA, полностью зажили, с клинической и гистологической точек зрения, тогда как раны, которые не подвергались обработке, затянулись лишь на 50%. Область грануляционной ткани, васкуляризация и фосфорилирование рецепторов эпидермального и инсулиноподобного факторов роста оказались повышены в ранах, которые были обработаны GM3S SNA. Полученные данные показывают, что сферические нуклеиновые кислоты обладают уникальной способностью проникать в кожу и поступать в кератиноциты без использования трансфекции, и что такой подход с использованием РНК-интерференции помогает затягиванию ран у мышей. Более того, результаты исследований подтверждают ключевую роль GM3 в устойчивости к инсулину и показывают, что местное элиминирование моносиало-ганглиозид 3 может выступать многообещающим направлением в терапии при замедленном заживлении ран при сахарном диабете II типа. Полученные данные позволяют задуматься о дальнейшем применении подобного подхода для лечения различных кожных заболеваний, в основе которых лежат генетические причины. Также проведенные исследования могут служить первым шагом в развитии способов терапии, основанных на использовании сферических нуклеиновых кислот и в оценке эффективности SNA в более сложных экспериментальных моделях животных.

А.Э. Ходосевич

Клеточные ингибиторы белков апоптоза препятствуют освобождению от вируса гепатита В

Cellular inhibitor of apoptosis proteins prevent clearance of hepatitis B virus. Gregor Ebert, Simon Preston, Cody Allison, James Cooney, Jesse G. Toe, Michael D. Stutz, Samar Ojaimi, Hamish W. Scott, Nikola Baschuk, Ueli Nachbur, Joseph Torresi, Ruth Chin, Danielle Colledge, Xin Li, Nadia Warner, Peter Revill, Scott Bowden, John Silke, C. Glenn Begley, Marc Pellegrini. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5797–5802.

В настоящее время около 2 миллиардов человек в мире инфицированы вирусом гепатита В (HBV), среди них около 360 миллионов – его хронические носители. HBV вызывает до 780 000 смертей каждый год и обуславливает 50% и 33% смертельных случаев, приписываемых раку печени и циррозу, соответственно. Молекулярные механизмы в организме хозяина, участвующие в развитии таких последствий инфекции вирусом гепатита В, все еще неизвестны. Возможно, что иммуносупрессоры используемые в терапии,

направленной против факторов некроза опухоли, могут приводить к сильным вспышкам болезней, обусловленных HBV, ведя к повышению заболеваемости и смертности. Используя иммунокомпетентных мышей как модель хронической инфекции HBV, были определены некоторые клеточные и молекулярные факторы организма хозяина, которые могут влиять на развитие последствий инфекции. Клеточные ингибиторы белков апоптоза (cIAP) в процессе инфекции вирусом гепатита В подавляют регуляцию TNF и сокращают гибель инфицированных гепатоцитов, способствуя тем самым сохранению вируса в организме. Животные, у которых отсутствует cIAP2 и экспрессируется печеночно-специфический белок cIAP1, способны эффективно контролировать HBV инфекцию, в отличие от мышей дикого типа. Такой фенотип был частично воспроизведен у тех мышей, которые не были способны экспрессировать cIAP2. Полученные результаты дают возможность предполагать, что противодействие функционированию клеточных ингибиторов белков апоптоза может приводить к излечению от инфекции вирусом гепатита В.

А.Э. Ходосевич

Динамическое регулирование врожденных иммунных ответов у *Drosophila* с помощью Senju-опосредованного гликозилирования

Dynamic regulation of innate immune responses in *Drosophila* by Senju-mediated glycosylation. Miki Yamamoto-Hino, Masatoshi Muraoka, Shu Kondo, Ryu Ueda, Hideyuki Okanod, Satoshi Goto. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5809–5814.

Врожденная иммунная система представляет собой первую линию обороны, с которой сталкиваются вторгающиеся патогенные микроорганизмы. Отложенные и/или неадекватные иммунные ответы могут привести к неудаче в борьбе с патогенами, а чрезмерные и/или неуместные иммунные ответы вызывают воспалительные процессы. Таким образом, иммунные ответы жестко регулируются от начала до конца и, кроме того, подавляются в стационарном состоянии организма. Хорошо известно, что гликаны играют важную роль в процессах распознавания патогенов и взаимодействия между молекулами хозяина и микроорганизмами, однако, функции гликанов, принадлежащих организму хозяина, во врожденных иммунных реакциях изучены достаточно слабо. В данном исследовании авторы показывают, что врожденная иммунная неподвижность и сила им-

мунного ответа контролируются посредством гликозилирования, в которое вовлечен новый транспортер УДФ-галактозы под названием Senju. В организмах, мутантных по *senju*, снижение экспрессии гликанов, содержащих галактозу, приводит к гиперактивации Толл-сигнального пути при отсутствии иммунных вызовов. На основании генетического эпистаза и биохимических анализов авторам удалось установить, что Senju регулирует Толл-сигнальный путь на этапе, когда происходит преобразование лиганда Spazle Толл-подобного рецептора в активную форму. Подавление дегалактозилирования посредством гиперэкспрессии *senju* в конечном счете приводит к снижению индукции Толл-зависимой экспрессии антимикробного пептида дрозомидина и повышению восприимчивости к инфицированию грамположительными бактериями. Полученные данные позволяют предположить, что Senju-опосредованное галактозилирование подавляет нежелательную активацию Толл-сигнального пути во время стационарного состояния организма. При этом активация Толл-сигнального пути в ответ на инфицирование приводит к дегалактозилированию, которое повышает иммунный ответ до адекватного уровня и способствует оперативной ликвидации патогенных организмов.

Д.Р. Низин

Элиминация вируса гепатита В с помощью антагонистических ингибиторов апоптоза клеток

Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis. Gregor Ebert, Cody Allison, Simon Preston, James Cooney, Jesse G. Toe, Michael D. Stutz, Samar Ojaimi, Nikola Baschuk, Ueli Nachbur, Joseph Torresi, John Silke, C. Glenn Begley, Marc Pellegrini. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5803–5808.

Современные методы лечения хронического вирусного гепатита В (ВГВ) крайне действенны при подавлении продукции вируса, однако они демонстрируют сравнительно низкую эффективность при содействии элиминации инфекции. Именно поэтому большинство пациентов с инфекцией ВГВ вынуждены подвергаться противовирусной терапии в течение неопределенного срока. При этом существует большой интерес в определении процедуры, которая способствует клиренсу инфицированных гепатоцитов, тем самым приводя к очистке резервуара ВГВ ДНК в печени. В данном исследовании авторы показывают, что белки, ингибирующие апоптоз клетки (cIAPs), ухудшают клиренс ВГВ за счет предотвращения ФНО-опосредованных

убийства или смерти инфицированных клеток. Ключевой вопрос обладает с глубокими терапевтическими последствиями и заключается в том, возможно ли применить полученный вывод при разработке лекарственных средств, которые способствуют элиминации инфицированных клеток. Лекарственные препараты ингибиторы cIAPs были разработаны для терапии раковых заболеваний с целью содействия ФНО-опосредованному уничтожению опухолей. Эти препараты также известны как миметики Smac, поскольку они имитируют действие эндогенного белка Smac/Diablo, который является антагонистом cIAP. На основании иммунокомпетентных мышиных моделей хронической инфекции ВГВ, авторы показывают, что бинапант и другие миметики Smac способны быстро снижать содержание ДНК и поверхностного антигена ВГВ в сыворотке крови. Также они способствуют элиминации гепатоцитов, содержащих коровый антиген ВГВ. Эффективность миметиков Smac при лечении инфекции ВГВ зависит от их химии, CD4+ Т-клеток хозяина и ФНО. Полученные результаты показывают, что бинапант и другие миметики Smac могут быть эффективны в процессе лечения инфекции ВГВ и, возможно, других внутриклеточных инфекций.

Д.Р. Низин

Понижение экспрессии TGFβ1 предотвращает, а повышение — увеличивает вероятность диабетической нефропатии у мышей

Low TGFβ1 expression prevents and high expression exacerbates diabetic nephropathy in mice. Catherine K. Hathaway, Adil M. H. Gasim, Ruriko Grant, Albert S. Chang, Hyung-Suk Kim, Victoria J. Madden, C. Robert Bagnell Jr., J. Charles Jennette, Oliver Smithies, Masao Kakoki. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5815–5820.

Диабет — главная причина развития абсолютной почечной недостаточности в США и многих других развитых странах. Тем не менее, несмотря на одинаковые уровни глюкозы в крови, лишь у 20–40% пациентов, в течение длительного времени страдающих сахарным диабетом I типа, развивается нефропатия. Самое опасное для жизни при диабетической нефропатии — понижение скорости клубочковой фильтрации, что может происходить у многих больных сахарным диабетом I типа в результате расширения мезангия и гломерулосклероза, наравне с повышением толщины клубочковой базальной мембраны и тубулоинтерстициальным фиброзом. Все вышеописанные признаки присутствуют у взрослых мышей страдающих сахарным диабетом I типа, вызванным спонтанной мутацией Акита в гене инсулина (*Ins2^{Akita}*). У животных также повышен уровень экспрессии гена *Tgfb1*. Ранее предпринимались усиленные попытки определить те генотипические различия, которые могли бы объяснить расхождение в подверженности нефропатии, но они не принесли заметных результатов. Авторами было показано, что экспрессия гена трансформирующего ростового фактора β1 (*Tgfb1*) влияет на развитие диабетической нефропатии у мышей. Для этого у мышей Акита был проведен фенотипический анализ различий при степени экспрессии гена в 10%, 60%,

100%, 150% и 300% от нормы. Несмотря на то, что уровень глюкозы в плазме крови не зависел от *Tgfb1* генотипа, проявление многих признаков диабетической нефропатии (расширение мезангия, повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, пониженный клиренс креатинина и протеинурия) уменьшалось с понижением уровня экспрессии *Tgfb1* и обострялось, когда уровень экспрессии гена возрастал. У животных, страдающих диабетом и несущих гипоморфные аллели гена, уровень экспрессии которого составляет 10% от нормы, клиренс креатинина и выделение белка с мочой сходны с таковыми у мышей дикого типа, также у них не замечено неблагоприятных изменений в структуре почек. У животных, уровень экспрессии гена которых достигает 300%, клиренс креатинина понижен почти на 2/3 по сравнению с контрольными мышами, выделение белка с мочой повышено более чем в 20 раз, а клубочковые базальные мембраны утолщены приблизительно в 3 раза. Значительное уменьшение количества подоцитов у таких животных полностью повторяет картину диабетической нефропатии человека. При изменении экспрессии гена *Tgfb1* в почечных канальцах от низкой в сторону повышения, выделение белка с мочой увеличилось более чем в 10 раз, но клиренс креатинина оставался высоким. При аналогичном изменении экспрессии гена *Tgfb1* в подоцитах клиренс креатинина значительно падал, а выделение белка с мочой слабо повышалось. Таким образом, было показано, что при уровне экспрессии *Tgfb1* слабее нормы увеличивается пониженный уровень GFR и наступает улучшение состояния при нефропатии, вызванной сахарным диабетом I типа, продолжающимся в течение длительного времени, тогда как повышенная экспрессия гена *Tgfb1* может приводить к обострению болезни. Полученные данные могут быть использованы в предотвращении потери функции почек при диабете.

А.Э. Ходосевич

Цифровой дифракционный анализ и дешевая молекулярная диагностика с использованием смартфона

Digital diffraction analysis enables low-cost molecular diagnostics on a smartphone. Hyungsoon Im, Cesar M. Castro, Huilin Shao, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5613–5618.

В биологии есть простые по своей сути методы, позволяющие получать очень важные данные. Один из таких методов — молекулярная диагностика с помощью антител, который удалось адаптировать для сверхбыстрой диагностики с помощью обычного смартфона. Устройство представляет собой пластиковую конструкцию, оснащенную источником света, миниатюрными линзами и местом, куда помещается образец тканевой пациента. Этот своеобразный сканер просвечивает исследуемый образец, получает его дифракционное изображение и загружает его на специальный сервер, который проводит дальнейшую обработку. Исследователи провели испытания своего изобретения и утверждают, что его чувствительность составляет 100%, а точность — 92%. Диагностика, в ходе которой выявляется наличие раковых клеток или следы папилломавируса человека в исследуемом образце, длится 45 минут, а ее стоимость составляет чуть меньше 2 долларов США. В ходе опытов прибор успешно подразделял представленные для анализа образцы на те, в которых патология находится на начальной стадии развития или уже развилась, а также на те, состояние которых не вызывает опасений. С помощью нового устройства можно проверять наличие определенных молекул на поверхности клеток образца (например, крови). К клеткам нужно добавить шарики с антителами к интересующим молекулам (такие шарики можно купить, как и

любые другие лабораторные реактивы). Для анализа можно одновременно использовать сразу несколько типов шариков, несущих разные антитела, и находить в таком эксперименте клетки с определенным набором маркеров. В этом случае надо использовать шарики разных размеров, или сделанные из разных материалов, чтобы шарики с разными типами антител можно было отличить друг от друга. Авторы убедились, что соотношения связывающихся с клетками шариков совпадают с соотношениями экспрессии генов целевых молекул. То есть с помощью смартфона можно будет проводить не только качественный, но и количественный молекулярный анализ. Чтобы проверить свою систему на практике, исследователи проанализировали с ее помощью образцы тканей 25 пациенток с раком шейки матки. Для контроля образцы исследовали и традиционными гистологическими методами. Пробы разделили на категории в зависимости от тяжести заболевания (высокий риск, низкий риск, доброкачественная опухоль), и для двух методов — классического и нового — характеристики образцов совпали. При этом анализ с использованием новой системы для смартфона не только не потребовал дорогого оборудования и сложных манипуляций, но и дал результаты очень быстро. Другое преимущество новой системы — это большой угол обзора. В одном зрительном поле камеры смартфона помещаются десятки тысяч клеток, и их можно проанализировать одновременно. При диагностике с помощью микроскопии можно одновременно изучать намного меньшие количества клеток. Ученые уверены, что изобретение окажет существенную помощь врачам в бедных странах, то есть там, где у специалистов нет возможности пользоваться дорогостоящим оборудованием. Авторы предлагают также модифицировать придуманную ими систему для анализа ДНК.

В.В. Стрекопытов

Продомен костного морфогенетического белка BMP4 необходим и достаточен для создания стабильных гетеродимеров BMP4/7 с повышенной биоактивностью *in vivo*

The prodomain of BMP4 is necessary and sufficient to generate stable BMP4/7 heterodimers with enhanced bioactivity *in vivo*. Judith M. Neugebauer, Sunjong Kwon, Hyung-Seok Kim, Nathan Donley, Anup Tilak, Shailaja Sopory, Jan L. Christian. PNAS. 2015. Vol. 112. № 8. E2307–E2316.

Костные морфогенетические белки (BMP), играющие центральную роль в эмбриогенезе и поддержании гомеостаза взрослого организма, важны также в терапии для восстановления кости после травмы, болезни или иссечения опухоли. В связи с тем, что терапевтическое использование BMP затрудняется их коротким временем жизни и низкой специфической активностью при имплантации, возникает необходимость понимания регуляции активности BMP в норме. Белки BMP4 и BMP7 представляют собой морфогены, образующие гомо- или гетеродимеры, регули-

рующие эмбриональное развитие и взрослый гомеостаз. Известно, что гетеродимеры BMP4/7 обладают заметно более высокой активностью по сравнению с каждым из гомодимеров, хотя механизм такого усиления активности неизвестен. BMP синтезируются в клетке как неактивные предшественники, которые объединяются в димеры и затем расщепляются с образованием биоактивного лиганда и продоменных фрагментов, не обладающих сигнальной активностью. Авторы впервые обнаружили, что продомен BMP4 необходим для стимулирования активности гетеродимера BMP4/7. Авторы также показали, что BMP4 и BMP7 образуют гетеродимеры преимущественно или даже исключительно при условии их ко-экспрессии *in vivo*. Далее, авторы установили, что продомен BMP4 одновременно необходим и достаточен для образования стабильных гетеродимерных лигандов с повышенной активностью, и, кроме того, способен стимулировать сигнальную активность неактивных в норме гомодимеров. Полученные результаты важны для клинического использования BMP в качестве регенерирующих агентов при лечении заболеваний и травм костей.

А.А. Тунова

Рецепторы FcR II типа необходимы для защитного противовоспалительного действия Fc-доменов иммуноглобулинов IgG при аутоиммунных заболеваниях, вызываемых активностью антител и Т-клеток

Protection in antibody- and T cell-mediated autoimmune diseases by anti-inflammatory IgG Fcs requires type II FcRs. Benjamin M. Fiebiger, Jad Maamary, Andrew Pincetic, Jeffrey V. Ravetch. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2385–E2394.

Противовоспалительная активность внутривенного иммуноглобулина зависит от присутствия сиаловых кислот в структуре гликана Fc-фрагмента входящего в его состав иммуноглобулина IgG. Сиаловые кислоты повышают конформационную гибкость C_H2-домена Fc-фрагментов и обуславливают их специфическое связывание с Fc-рецепторами II-типа (такими как SIGN-R1, CD23 или DC-SIGN человека). Сиалилирование Fc-фрагмента IgG повышает порог активации клеток-эффекторов системы врожденного иммунитета, стимулируя повышение уровня ингибирующего рецептора

FcγRIIB. В данном исследовании было показано, что структурные изменения, вызываемые сиалилированием, также достигаются заменой определенных аминокислот в C_H2-домене. Замена фенилаланина на аланин в позиции 241 Fc-фрагмента IgG обеспечивает противовоспалительное действие иммуноглобулина даже в отсутствие сиалилирования. Мутация и сиалилирование Fc-фрагмента обеспечивают защиту мышей от артрита, вызываемого сывороткой K/BxN, причем нокаут гена Fc-рецепторов II типа SIGN-R1 в отсутствие его человеческого ортолога DC-SIGN отменял этот эффект. При этих модификациях Fc-фрагментах также наблюдается подавление Т-клеточного экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита за счет активации регуляторных Т-клеток. Защитное противовоспалительное действие этих Fc-фрагментов обеспечивается Fc-рецепторами II типа и индукцией интерлейкина IL-33, частично предотвращающей последствия нокаута гена SIGN-R1. Полученные результаты объясняют механизм действия внутривенного иммуноглобулина при различных аутоиммунных процессах и говорят о перспективности использования мутантных форм Fc-фрагментов в лечении этих заболеваний.

А.Л. Братцева

Высокопроизводительный скрининг лекарств и генов клеточной трансформации: альтернатива культивированию на мягком агаре

Alternative to the soft-agar assay that permits high-throughput drug and genetic screens for cellular transformation. Asaf Rotem, Andreas Janzer, Benjamin Izar, Zhe Ji, John G. Doench, Levi A. Garraway, Kevin Struhl. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5708–5713.

Анализ формирования колоний клеток на мягком агаре — классический тест на трансформацию *in vitro*, однако этот метод не применим для высокопроизводительного скрининга. В данном исследовании описан метод выявления трансформации клеток, основанный на культивировании с непрочным прикреплением к субстрату. Принцип метода состоит в том, что только трансформированные клетки способны к росту в данных условиях. Для исследования были выбраны 13 клеточных линий, полученных из фибробластов, молочной железы, яичников и простаты. Через 5 дней культивирования выживаемость клеток оценивали по уров-

ню АТФ. Уровень АТФ в трансформированных клетках в 5–30 раз превышал уровень в нетрансформированных. Полученные таким образом данные сильно коррелировали с данными по тем же линиям, культивированным на мягком агаре, что говорит о надежности метода. Разработанный подход позволил провести высокопроизводительный скрининг лекарств и генов, влияющих на ход клеточной трансформации, но не затрагивающих пролиферацию. Принцип скрининга состоит в том, что агенты, влияющие на трансформацию, замедляют рост клеток в условиях непрочно-го прикрепления, но не обладают эффектом при плотном прикреплении. Обнаруженные в данном исследовании факторы, в том числе, ингибиторы киназ и препараты против неонкологических заболеваний, практически невозможно выявить методом обычного скрининга. Обнаруженные этим методом препараты против неонкологических заболеваний эффективно уничтожали клетки рака яичников больных, невосприимчивых к терапии. Полученные результаты говорят о возможности использования описанного метода для персонализированного лечения онкологических заболеваний.

А.Л. Братцева

Нейронауки и психология

Одорантные рецепторы регулируют объединение аксонов обонятельных рецепторных нейронов в гломерулы

Odorant receptors regulate the final glomerular coalescence of olfactory sensory neuron axons. Diego J. Rodriguez-Gil, Dianna L. Bartel, Austin W. Jaspers, Arie S. Mobley, Fumiaki Imamura, Charles A. Greer. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5821–5826.

В обонятельном анализаторе млекопитающих аксоны обонятельных рецепторных нейронов (OSN) идут от обонятельного эпителия (ОЕ) к обонятельной луковице (ОБ), где конвергируют, чтобы сформировать клубочки (гломерулы). В постнатальный период OSN образуются из самовосстанавливающихся предшественников, расположенных в ОЕ ближе к глубокой зоне базального слоя. Существует мнение, что в конвергенции аксонов OSN принимают участие т. н. одорантные рецепторы (OR), оказывая свое влияние после митоза шаровидных базальных (стволовых) клеток, приводящего к миграции OSN из ниши стволовых клеток на базальной мембране в направлении апикальной поверхности ОЕ. С целью оценки дифференциации и созревания OSN как функции деления базальных клеток авторы проанализировали пространственно-временное распределение маркеров OSN: нейромодулина (GAP-43, белка, связанного с ростом аксонов, массой 43 kDa) для незрелых OSN, обонятельного маркерного белка (OMP) для зрелых OSN и аденилатциклазы-3 (AC3), или сигнальной молекулы OR. Несмотря на убедительные литературные доказательства, что OR передают сигналы аксонам OSN, время их экспрессии по отношению к дифференциации и развитию аксонов OSN неизвестно. Поэтому авторы задались вопросом: когда OR экс-

прессируются в процессе созревания OSN? Полученные данные показали, что OSN экспрессируют OR после GAP-43 и минимум в течение 24 и 48 ч до обнаружения AC3 и OMP соответственно. Также были проведены эксперименты по определению того, является ли экспрессия зеленого флуоресцентного белка ZsGreen эквивалентным критерием оценки поведения клеток. Анализ рекомбинантных OSN показал, что ZsGreen-окрашенные клетки на первый день после инъекции были расположены в нижней части ОЕ в непосредственной близости от базальной мембраны. Прежде чем анализировать развитие аксонов OSN, было выполнено 2 контрольных эксперимента для оценки аксонального транспорта флуоресцентных белков в OSN, т. к. аксональный транспорт может влиять на интерпретацию данных. Наконец, авторы обратили внимание на поведение индуцированных 4-гидрокситамохсифеном и меченных ZsGreen аксонов OSN в то время, когда они направляются к ОБ. Наиболее важный вывод, вытекающий из проведенных исследований, заключается в позднем начале экспрессии OR в нейробластах OSN вследствие деления базальных клеток. На конвергенцию аксонов, образование гломерул и их расположение в ОБ могут влиять не только OR, но также циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и последующие члены каскада передачи сигнала. Изучение времени экспрессии OR, заставило пересмотреть методы, используемые для изучения выбора OR и роста аксонов OSN. Анализы OMP, AC3, GAP-43, и OR, используемые в гибридизации *in situ* и в иммуногистохимии, не пригодны в полном объеме для количественной оценки уровня экспрессии. В целом, результаты убедительно показывают, что аксоны OSN подходят к ОБ и объединяются во внешний слой обонятельных нервов слой независимо от экспрессии OR.

Н.В. Карпов

Прямой ГАМК-ергический выход из базальных ганглиев во фронтальную кору

A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. Arpiar Saunders, Ian A. Oldenburg, Vladimir K. Berezovskii, Caroline A. Johnson, Nathan D. Kingery, Hunter L. Elliott, Tiao Xie, Charles R. Gerfen, Bernardo L. Sabatini. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 85–89.

Ингибиторные стриарные проекционные нейроны (iSPNs) являются основными клетками в мозге, экспрессирующими дофаминовые D2-рецепторы (D2R) и дают проекции от дорсального стриатума к бледному шару. Предполагается, что терапевтический эффект антипсихотических лекарственных средств, целью которых являются дофаминовые D2-рецепторы, осуществляется с вовлечением замкнутого круга связей: стриатум–бледный шар–таламус–кора полушарий головного мозга. Базальные ганглии являются филогенетически консервативными подкорковыми структурами, которые участвуют в координации двигательных действий и вознаграждении при обучении. По существующим представлениям, базальные ганглии модулируют кору головного мозга косвенно через тормозный выход к таламусу, двунаправленно контролируемому по прямому (возбуждающему) и по непрямому (тормозному) пути, стриарными проекционными нейронами (dSPNs и iSPNs, соответственно). Таламический выход базальных ганглиев формирует корковую активность, взаимодействуя с сигналами сенсорной и моторной систем. Авторы данной статьи с помощью комплексных иммуногистохимических и электрофизиологических методов провели исследование на трансгенных мышах, экспрессирующих eGFP (усиленный зеленый флуоресцирующий

белок) под контролем локуса дофаминового D2-рецептора (Drd2-eGFP) с использованием конструкции на основе искусственной бактериальной хромосомы (bacterial artificial chromosome). В статье описаны прямые проекции от бледного шара (globus pallidus externus, GP), центрального ядра базальных ганглиев, во фронтальные области коры головного мозга (FC). Два типа клеток составляют GP–FC проекции, отличающиеся по их электрофизиологическим свойствам, корковым проекциям и экспрессии холин-ацетилтрансферазы (ChAT), синтетического энзима, расщепляющего и дезактивирующего нейротрансмиттер ацетилхолина (ACh). Несмотря на эти различия, клетки ChAT+, которые были выявлены исторически как продолжение базальных ядер, так же, как и клетки ChAT-, высвобождают ингибиторный нейротрансмиттер гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и подавляются нейронами iSPNs и dSPNs дорсального стриатума. Дополнительный эксперимент, поставленный на макаках-резусах, подтвердил, что подобные классы нейронов имеются и у приматов. Таким образом, GP–FC клетки составляют прямые ГАМК-ергические/холинергические проекции под контролем стриатума, что приводит к активации фронтальной коры *in vivo*. Существование GP–FC клеток предполагает, что потребуются серьезные изменения в моделях работы базальных ганглиев. Кроме того, показано, что iSPN ингибирование GP–FC клеток чувствительно к сигнализации дофаминового D2-рецептора. Это выявляет путь, по которому препараты для лечения невропсихических расстройств, целью которых являются дофаминовые рецепторы, могут действовать в базальных ганглиях и модулировать фронтальную кору.

С.В. Зворыкина

Среда, в которой обеспечивается уход за ребенком в раннем детстве, напрямую влияет на развитие реагирующих на стресс систем

Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. Katie A. McLaughlin, Margaret A. Sheridan, Florin Tibu, Nathan A. Fox, Charles H. Zeanah, Charles A. Nelson III. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E5637–E5642.

Считается, что неблагоприятная внешняя среда в раннем детстве оказывает негативное влияние на дальнейшее развитие человека. К таким последствиям относятся проблемы с психическим и физическим здоровьем, а также нарушения в проявлении общественной активности. Возможно, взаимосвязь между враждебной средой и возникновением отклонений в развитии человека определяется изменениями в работе систем, реагирующих на стрессовое воздействие. На грызунах было экспериментально выявлено, что неблагоприятные условия на ранних этапах жизни приводят к повышенной реактивности симпатической нервной системы (СНС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГПН оси). Однако, данные подобных работ о людях противоречивы. Авторы представляют информацию, полученную в ходе Бухарестского проекта по раннему вмешательству, в котором приняли участие 138 детей из Румынии в возрасте 12 лет: 48 – из приемных семей, 43 – воспитанники социальных учреждений, и 47 детей – из обычных румынских семей. Участникам было предложено выполнить задания, в процессе которых анализировались показатели реактивности автономной нервной системы (АНС) и ГПН оси (кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)). Исходный симпатический тонус был более высоким у детей, вос-

питывавшихся в домах ребенка, по сравнению с детьми из приемных и обычных семей. Выявлена значительная активация СНС у всех испытуемых во время решения социально направленных задач (подготовка к публичной речи, речь, математический блок и оценка сверстника) и менее заметная при не социально ориентированной задаче, вызывающей чувство разочарования. Уровень кортизола существенно менялся в процессе эксперимента в отличие от ДГЭА-С. Доказано, что среда, в которой происходит забота о ребенке, напрямую влияет на способность АНС реагировать на стрессовые воздействия. Так, у испытуемых из детских домов обнаружен заметно более низкий уровень активности АНС, чем у детей, которых взяли под опеку в семьи. Результаты показывают, что чем раньше новая семья берет под опеку оставшегося без родителей ребенка, тем выше у него реактивность кортизола и парасимпатической нервной системы (при усыновлении в возрасте до 2 лет и 1,5 лет соответственно). Эти показатели схожи с данными участников, воспитанных в обычных семьях. Тем не менее, у детей под опекой приемных семей отмечена пониженная активность СНС и ГПН оси в сравнении с испытуемыми, которые никогда не пребывали в социальных учреждениях для детей. Подобная гипореактивность может оказывать негативное влияние на физическое и психическое здоровье, особенно это касается воспитанников детских домов. Впервые экспериментально установлен возможный чувствительный период в жизни человека, который определяет развитие систем, реагирующих на стрессогенные факторы. Полученные данные указывают на способность АНС и ГПН оси к нормализации своей работы у детей, которые были взяты в семьи до 2 лет, даже после психосоциальной депривации. Необходимо дальнейшее изучение конкретных аспектов качественного ухода за детьми, которые могут исправить упомянутые последствия неблагоприятных условий раннего детства.

С.А. Завалишина

Социальные науки

Прогнозирование интенсивности движения и оценка последствий перебоев движения в транспортных системах крупных городов

Predicting traffic volumes and estimating the effects of shocks in massive transportation systems. Ricardo Silva, Soong Moon Kang, Edoardo M. Airoldi. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5643–5648.

Общественный транспорт является неотъемлемым компонентом крупных городов. Широко распространенная система использования кредитных карт для автоматизированной оплаты проезда дает уникальную возможность для понимания поведения пассажиров в крупном масштабе. Авторы исследования использовали сетевые данные, полученные с кредитных карт в железнодорожной системе Лондона, чтобы предсказать будущую интенсивность движения и оценить последствия перебоев движения, вызванных незапланированным закрытием станций или линий. Авторы показали, как можно надежно предсказать движение пассажиров из пункта отправления в пункт назначения (далее пункты ОН), комбинируя около 140000 непараметрических статистических моделей с сотнями миллионов событий данных по кредитным картам. Данные, полученные при изучении лондонской железнодорожной системы, подтверждают гипотезу авторов о том, что перебои транспортного движения можно проанализировать, рассмотрев данные и потоки, распределенные между более чем 100000 пар пунктов ОН. Достоверность анализа проверяется прогнозируемым функционированием в условиях с бесперебойным и перебойным движением и основывается на понимании общей структуры, которое можно получить из модели, представленной лишь малой долей возможностей. Проведенный анализ является самым крупным

общесистемным прогнозирующим исследованием реальной комплексной городской железнодорожной сети. Представленный анализ интегрирует информацию из нескольких источников, включая данные кредитных карт и опросов пассажиров. В частности, исследование представляет новые идеи по комбинации данных разных режимов транспортного движения. Предположения, связывающие различные режимы позволяют оценить последствия конкретных перебоев движения, используя лишь данные наблюдений и естественных экспериментов. Наряду с тем, что исследованные перебои являются нерегулярными и не должны интерпретироваться как неслучайные индикаторы режима транспортного движения, авторы считают, что данное исследование предлагает абсолютно новый способ моделирования комплексных транспортных сетей. Данный способ использует предположение универсальности, которое позволяет сделать вывод об общей структуре, основываясь на относительно небольшом объеме внеплановых перебоев движения. Данная информация может в дальнейшем использоваться для снижения негативных последствий перебоев. Транспортное управление может заранее подготовить альтернативные решения, такие как дополнительные автобусы рядом с большинством станций, подверженных перебоям. Авторская методика является уникальной в том, что прошлые нарушения движения используются для предсказания возможных будущих сценариев поведения, опираясь на простые предположения о направлении потока пассажиров и на общесистемную модель движения между пунктами ОН. Этот метод является масштабируемым и более точным, чем методы черного ящика. Кроме того, метод может распространяться на другие комплексные транспортные системы и предложить важные решения для городского транспорта.

Н.Ю. Колесникова

Мировые тенденции использования антимикробных средств в животноводстве

Global trends in antimicrobial use in food animals. Thomas P. Van Boeckel, Charles Brower, Marius Gilbert, Bryan T. Grenfell, Simon A. Levin, Timothy P. Robinson, Aude Teillant, Ramanan Laxminarayan. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5649–5654.

Спрос на животный белок растет с невероятной скоростью во всем мире. Современные животноводческие технологии связаны с регулярным использованием антибактериальных препаратов, потенциально увеличивающих селекционное давление на бактерии, приводя к их резистентности. Несмотря на серьезные последствия резистентности к антимикробным средствам (далее АС) количественных исследований глобального потребления АС домашним скотом не проводилось. Для отображения использования АС в мясомолочном производстве в 2010 и 2030 гг. авторы статьи используют байесовы статистические модели, комбинируя карты плотности распределения скота, проекцию экономического спроса на мясные продукты и текущие оценки потребления АС в странах с высоким уровнем дохода. Данные по использованию АС в животноводстве достаточно скудны, что объясняется нехваткой государственных систем наблюдения и нежеланием производителей мясомолочного скота, производителей кормов, а также ветеринарных фармацевтических компаний представлять подробные отчеты о потреблении или продажах АС. Поэтому, оценки потребления АС, полученные только в 32 странах с высокими уровнями доходов, были интерполированы на другие страны с высоким уровнем доходов и затем экстраполированы на оценки потребления АС в системах интенсивного производства

стран со средним и низким уровнем доходов. Авторы пришли к выводу, что глобальное ежегодное потребление АС составляет 45 мг/кг, 148 мг/кг и 172 мг/кг для крупного рогатого скота, птицы и свинины соответственно. Основываясь на этих исходных данных, авторы полагают, что между 2010 и 2030 гг. глобальное потребление АС возрастет на 67%, с 63151 ±1560 т до 105596 ±3605 т. До трети увеличения потребления АС объясняется за счет смены технологий производства в странах со средним уровнем дохода, где системы экстенсивного сельскохозяйственного производства будут заменены интенсивным крупномасштабным сельскохозяйственным производством, в котором традиционно используются АС в субтерапевтических дозах. Для Бразилии, России, Индии, Китая и Южной Африки увеличение потребления антимикробных средств составит 99%, что до 7 раз превышает предполагаемый рост населения в данных странах. Авторы исследования призывают страны к действиям, направленным на ограничение злоупотребления АС в мясомолочном животноводстве. Эти действия должны включать (i) применение финансируемых государством международных систем наблюдения за потреблением АС в странах, проходящих стадию быстрой интенсификации животноводческого сектора, (ii) сотрудничество производителей ветеринарных фармацевтических средств и животных кормов в сопоставлении оценок потребления с данными о продажах, (iii) применение интернациональных программ для урегулирования нормативно-правовой базы между странами и (iv) итоговый отказ от АС для стимуляции роста, используя успешный опыт Европейского Союза и новые биологические и экономические данные, ставящие под вопрос возможные преимущества использования АС в мясомолочном производстве.

Н.Ю. Колесникова.

Повышение уровня восприятия опасности в экспериментальных цепочках распространения информации

The amplification of risk in experimental diffusion chains. Mehdi Moussaïd, Henry Brighton, Wolfgang Gaissmaier. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E5631–E5636.

Для создания эффективных методов информирования общества об опасности необходимо понимать, как формируется и видоизменяется восприятие риска у людей. Такие методы направлены на повышение осведомленности об уровне угрозы и снижение излишнего волнения общественности. Однако вспышки инфекций, глобальное потепление, террористические угрозы и прочие события, несущие в себе опасность, влекут за собой реакцию, которую сложно прогнозировать. Важно понять, как сведения об опасности распространяются от одного человека к другому, и какое влияние оказывает подобная многократная передача социального опыта на население в целом. Авторы рассмотрели, как передается сообщение об угрожающем явлении в эксперименте с цепочками распространения информации (15 цепочек, не более 10 чел. каждая). Испытуемые последовательно сообщали друг другу полученные ими сведения о пользе или вреде широко применяемого, но вызывающего споры бактерицидного средства (триклозана). Производилась оценка субъективного уровня восприятия опасности триклозана как до, так и после эксперимента. Исследование показало, что по мере распространения информации значительная часть фактов из нее исчезает, а те, что остаются, обладают невысокой точностью и сильно искажаются. Выяснилось, что утверждения с негативно окрашенным содержанием распространяются проще, чем с положительным. Испытуемые

в целом склонны преувеличивать отрицательные оценки, отражаемые в сообщении, и недооценивать упомянутые полезные свойства. Несмотря на повышенную предрасположенность большинства испытуемых фокусироваться на вреде триклозана, некоторые участники все же демонстрируют противоположное мнение или занимают нейтральную позицию относительно этого вопроса. То или иное направление, в котором сдвигаются акценты в сообщении, связано с мнением говорящего: люди с повышенным уровнем ощущения риска в большей степени игнорируют положительные стороны предмета разговора и концентрируются на отрицательных. Индивиды с невысоким уровнем тревожности распознают противоположные эмоциональные сигналы, передаваемые в сообщении. При этом на восприятие участников влияет отношение человека, распространяющего информацию, к тому, о чем он говорит. На основе полученных наблюдений авторы проанализировали простую имитационную модель. Исходя из ее прогнозов, подтвердилось наблюдение о постепенном усилении сигнала об опасности по мере передачи сведений. Восприятие человеком информации об угрозе, формирующееся к концу услышанного сообщения, носит очень изменчивый характер из-за множества вариантов исходных суждений на эту тему. После 50 актов обмена информацией оценка темы разговора, заложенная в сообщении, становится либо резко положительной, либо резко отрицательной, причем, даже при нейтральной окраске сведений. Несмотря на постепенную потерю содержательной части сообщения в ходе неоднократных передач социального опыта, субъективное восприятие опасности распространяется и усиливается из-за социального влияния. Результаты исследования могут помочь политическим деятелям лучше прогнозировать и управлять общественной реакцией на возникающие угрозы.

С.А. Завалишина

Технологии и материалы

Кристаллизация коллоидных жидкостей, содержащих сферические частицы, зависящая от формы частиц

Shape-sensitive crystallization in colloidal superball fluids. Laura Rossi, Vishal Soni, Douglas J. Ashton, David J. Pine, Albert P. Philipse, Paul M. Chaikin, Marjolein Dijkstra, Stefano Sacanna, William T. M. Irvine. PNAS. 2015. Vol. 112. № 17. P. 5286–5290.

С античных времен было известно, что форма частиц вещества существенно образом влияет на его свойства. Простым примером структуры, определяющей свойства вещества, является гранецентрированная кубическая пространственная решетка, образованная малыми сферическими твердыми частицами. В случае коллоидных сферических частиц по мере уплотнения структуры наблюдается переход от гексагонального строения кристаллов к ромбическому. Фундаментальной проблемой физики твердого тела является соотношение макроскопической структуры материала и свойств его микроскопических составляющих. В частности интересно понять, как самоагрегация множества частиц зависит от их формы.

Поскольку новейшие технологии основаны на свойствах микроскопических частиц и наночастиц, то самоагрегация таких частиц в упорядоченные структуры создает ранее неизвестные возможности по созданию новых материалов. С практической точки зрения интересны неупорядоченные, кристаллические и квазикристаллические структуры, состоящие из плотных упаковок тетраэдральных частиц. Частицы могут плавно менять форму от сферы до куба. Молекулярные связи, которыми обладает каждая частица, определяют углы, под которыми слипаются между собой отдельные частицы. В целом наночастицы стремятся образовать наиболее плотные агрегаты. Сначала образуются кластеры из нескольких частиц, затем из них образуются монослои, которые могут взаимодействовать между собой, образуя пространственные решетки. Монослои из сферических наночастиц могут создать две наиболее плотные структуры, так называемые решетки Λ_0 и Λ_1 , а также и менее плотные структуры, обладающие различной симметрией, в зависимости от формы и размера частиц. Управление формой отдельных частиц, входящих в состав материала, является перспективным способом создания новых материалов с заданными свойствами.

И. Ю. Лещанский

Количественная ОКТ ангиография сосудистых аномалий глаза *in vivo*

Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. Yali Jia, Steven T. Bailey, Thomas S. Hwang, Scott M. McClintic, Simon S. Gao, Mark E. Pennesi, Christina J. Flaxel, Andreas K. Lauer, David J. Wilson, Joachim Hornegger, James G. Fujimoto, David Huang. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. E2395–E2402.

Сосудистые аномалии сетчатки часто приводят к слепоте, поэтому детальная оценка сосудистых патологий облегчает диагностику и своевременное лечение. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является наиболее распространенным методом визуализации в офтальмологии. Она обеспечивает поперечную и 3D-визуализацию сетчатки и зрительного нерва с микронным разрешением. Структурная ОКТ в клинических условиях повышает способность к обнаружению и контролю экссудации жидкости при сосудистых патологиях сетчатки. Флуоресцентная ангиография (ФАГ) по-прежнему применяется на начальном этапе оценки ишемии сетчатки и неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза, что невозможно увидеть при обычной структурной ОКТ. Однако, ФАГ имеет ряд ограничений, включая плохое проникновение флуоресценции через кровь и пигмент, невозможность определить глубину патологии в связи с двухмерным характером методики, а также некоторые редкие, но потенциально опасные осложнения. По этому, в качестве неинвазивной трехмерной методики, ОКТ ангиография может быть использована в текущем скрининге и мониторинге в условиях клинической диагностики и лечения. Оптическая когерентная томография с использованием

высокоэффективного алгоритма сплит-спектральной ангиографии с декорреляцией амплитуды (SSADA) представляет альтернативу традиционной контрастной ретинальной ангиографии. ОКТ ангиография имеет ряд преимуществ, включая 3D-визуализацию ретинальной и хориоидальной циркуляции и отсутствие осложнений, связанных с введением контраста. В доказательство эффективности технологии ученые привели 6 наглядных примеров. При диабетической ретинопатии ОКТ ангиография помогает выявлять неоваскуляризацию и количественно определять ишемию. При возрастных макулодистрофиях хориоидальная неоваскуляризация может быть рассмотрена без затемнения деталей, вызванного инфильтрацией контраста, как это бывает при конвенциональной ангиографии. Хориокапиллярная дисфункция может быть выявлена при отсутствии неоваскуляризации, что позволяет углубить понимание ее патогенеза. При хороидеремии способность ОКТ визуализировать хориоидальную и ретинальную сосудистую дисфункцию имеет особую ценность для прогнозирования и оценки эффективности лечения. Способность количественной оценки перфузии и локальной визуализации ретинальной и хориоидальной сосудистой сети делает этот метод универсальным для применения в различных исследованиях и клинической практике. В целом, ОКТ ангиография может обеспечить безопасную и воспроизводимую при высоком разрешении визуализацию ретинальной и хориоидальной циркуляции. Этот метод диагностики зарекомендовал себя как неинвазивная альтернатива контрастной ангиографии при 3D-*in vivo* детальном количественном исследовании сосудистых аномалий сетчатки.

Е.М. Степанова

Рентгеновская фазово-контрастная томография с компактным управляемым лазером источником синхротронного излучения

X-ray phase-contrast tomography with a compact laser-driven synchrotron source. Elena Eggl, Simone Schleede, Martin Bech, Klaus Achterhold, Roderick Loewen, Ronald D. Ruth, Franz Pfeiffer. PNAS. 2015. Vol. 112. № 18. P. 5567–5572.

Между рентгеновскими трубками и крупномасштабными источниками синхротронного излучения существует большой разрыв в производительности, связанный, прежде всего, с монохроматичностью и яркостью пучка рентгеновских лучей. Тем не менее, из-за своих размеров и значительной стоимости крупномасштабные источники синхротронного излучения не доступны для применения во многих малых и средних академических или промышленных лабораториях. Этот разрыв может быть устранен за счет применения компактных специализированных источников синхротрон-

ного излучения (CLS), в которых используется инфракрасный (ИК) лазерный резонатор в сочетании с небольшим кольцевым накопителем электронов. Жесткие рентгеновские лучи получаются посредством обратного комптоновского рассеяния на пересечении электронного пучка электронов и сфокусированного лазерного луча. В результате получается монохромный высококоллимированный пучок рентгеновских лучей. Это свидетельствует о том, что CLS хорошо подходит для применения в более развитых и сложных методах визуализации рентгеновского излучения, таких как рентгеновская мультимодальная томография. По мнению авторов, в данном исследовании представлены результаты первого успешного демонстрационного эксперимента, в котором монохромный пучок рентгеновских лучей, полученный с помощью CLS, использовался для мультимодальной рентгеновской томографии. Результаты данного исследования представлены авторами в виде мультимодальных КТ-сканов мелких животных *ex vivo*. Таким образом, установлено, что количественная мультимодальная компьютерная томография стала возможна благодаря CLS, а полученные результаты превосходят большинство традиционных подходов.

Д.Р. Низин

Настройка и использование интегральной нейроморфической сети на базе металлооксидных мемристоров

Training and operation of an integrated neuromorphic network based on metal-oxide memristors. M. Prezioso, F. Merrikh-Bayat, B. D. Hoskins, G. C. Adam, K. K. Likharev, D. B. Strukov. Nature. 2015. Vol. 521. № 7550. P. 61–64.

Авторам работы удалось собрать примитивную нейроморфическую сеть из 100 искусственных нейронов на базе мемристоров, своего рода «искусственный мозг», и научить его различать буквы и распознавать изображения. В свое время авторами был создан мемристор — особый наноприбор, который сочетает в себе свойства ячейки памяти и резистора. Мемристор «помнит» о том, в каком направлении и с какой силой ток протекал через него, что позволяет использовать его в качестве ячейки аналоговой памяти, в которой информация хранится примерно так же, как в нервных клетках. На базе мемристоров авторы уже создали ранее несколько моделей нервных клеток, примитивные цепочки из которых ученые использовали в простейших вычислительных устройствах. В своей новой работе инженеры из университета Ка-

лифорнии сделали, как они выражаются сами, маленький, но очень важный шаг — им удалось объединить 100 искусственных мемристорных нервных клеток в своеобразный «мозг на чипе», который они обучили распознавать буквы z, v и n на картинках размером в 3 x 3 пикселя. Данный успех важен сразу по нескольким причинам. Так, создание даже столь примитивного мозга из искусственных нейронов говорит о том, что мемристоры можно легко масштабировать. Ничто не мешает нарастить число нервных клеток со 100 до 100 миллиардов, причем мемристорный «мозг» будет занимать меньше места, чем его человеческий аналог, из-за более плотной упаковки нейронов, и будет работать в 500 раз быстрее. Кроме того, данная конструкция является не цифровым, а аналоговым компьютером, который может решать целый класс ранее неподъемных или крайне трудоемких вычислительных задач, в том числе и создание искусственного интеллекта. Как признают авторы, мемристорные аналоговые компьютеры не являются заменой для классических вычислительных устройств. Сейчас они работают над созданием систем, которые позволяли бы подключать мемристорный «мозг» к обычному компьютеру в качестве сопроцессора и обмениваться с ним информацией, а также систем, позволяющих объединить несколько таких аналоговых компьютеров.

В.В. Стрекопытов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

www.naukavmire.ru