

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 5 (1)
21 октября 2014 г.

Владимир Гаврилов:
«Эпопея с поисками бозона Хиггса была
важным этапом, однако теперь мы можем
взглянуть на более полную картину
Стандартной модели»

стр. 8

Российские ученые создали белковый
компьютер, способный выполнять
все базовые логические операции

стр. 7

Искусственные
сахарозаменители
нарушают обмен веществ

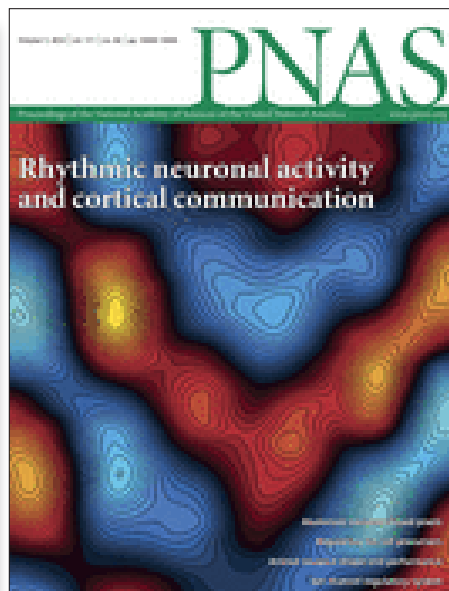
стр. 40

Цветные дисплеи
с пикселями из алюминия —
эффект «крыла бабочки»

стр. 57

Старение населения может
оказаться не проблемой,
а благом для экономики

стр. 61



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №5 (1)

21 октября 2014 года
Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»



RASCN
Российская ассоциация
содействия науке

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА RASCN

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

ПЛЕНУМ RASCN

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,

почетный председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых

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-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

Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,

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

ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА

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

Генеральный директор

Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной
политике RASCN

Административный директор

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ**Главный редактор**

Денис Сергеевич АНДРЕЮК,
руководитель Аналитической группы RASCN

Заместитель главного редактора

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

Старший научный редактор редакционной части

Роман Александрович ФИШМАН

Старший научный редактор реферативной части

Владимир Энгельсович СКВОРЦОВ

Редакторы-референты

Барыкин Е.П., Беляев А.В., Братцева А.Л., Герасимова О.В.,
Дедков Г.В., Дронова А.М., Ельхимов С.А.,
Жармухамедов С.К., Касацкая С.А., Колядко В.М.,
Корепанов А.П., Кутукова Е.А., Марыгин Р.А., Моисеев А.,
Молдогазиева Н.Т., Мохосоев И.М., Ольховик А.Ю.,
Панова Т.В., Петрова Н.С., Пожарский В.В., Сварник О.Е.,
Скворцов В.Э., Созинов А.А., Стрекопытов В.В., Суязова П.А.,
Ташкеев А.И., Черданцев В.Г., Шандарин И.Н.,
Шустикова Л.А., Якименко А.В., Ястребов С.А.

Адрес редакции (для переписки):

105066, г. Москва, ул. Спартаковская, 11-1.
e-mail: naukavmire@allrussia.ru
сайт RASCN: russian-science.com

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

Читайте в этом номере:**Информационное поле****4** **От редакции**

Самое интересное
в рефератах

5 **Новости**

Платформы полезны
для экологии

Нефтедобывающие платформы
названы одними из самых
продуктивных экосистем моря

**Нанопремия
за наномикроскопию**

Создатели микроскопии
с разрешением наноуровня
стали победителями
RUSNANOPRIZE 2014

6**Солнечная система в Москве**

Пока европейцы планируют
высаживаться на комету, Россия
готовит возвращение на Луну

Неуценный ресурс

Растения поглощают избытки
углекислого газа быстрее, чем
считалось

6**Журнальная революция**

Распространение бесплатных
интернет-сервисов
подрывает позиции ведущих
академических изданий

7**Комментарий
эксперта****Белковый компьютер**

Российские ученые
продемонстрировали первый
белковый «биокомпьютер»,
способный выполнять все
базовые логические функции

8**От первого лица****Физика частиц после
бозона Хиггса**

Рассказывает Владимир Гаврилов,
руководитель группы эксперимента
CMS (Compact Muon Solenoid)
в Институте теоретической
и экспериментальной физики
им. А.И. Алиханова

**Nature · PNAS · Science:
рефераты статей****12** **Естественные
и точные науки****37** **Медицинские
науки
и общественное
здравоохранение****52** **Техника
и технологии****61** **Социальные
науки****62** **Меж-
дисциплинарные
исследования**

Самое интересное в рефератах

ТОП-10 статей текущего номера

1. **«Опасный сахарин».** Оказалось, что искусственные заменители сахара опасны для здоровья – даже у здоровых людей они нарушают естественный обмен сахаров уже за семь дней. Эффект связан с воздействием на микрофлору кишечника: в организме человека сахарозаменители, действительно, не усваиваются, а вот бактерии их переваривают. При этом преимущество получают те штаммы, которые лучше усваивают сахарозаменители, а не те, которые населяют кишечник в норме. Возникающий дисбаланс в микрофлоре немедленно отражается на обмене веществ в организме-хозяине. *Реферат на стр. 40.*
2. **«Древняя живопись».** До сих пор считалось, что самые ранние образцы наскальной живописи находятся в Европе и имеют возраст от 10 до 34 тысяч лет. В работе определили точный возраст наскальных рисунков в пещерах острова Сулавеси (Индонезия) и обнаружили, что им почти 40 тысяч лет. Это означает, что древнее искусство могло зародиться независимо в Европе и Азии. *Реферат на стр. 50.*
3. **«Цветной аллюминий».** Предложена технология изготовления из алюминия цветных пикселей для дисплеев современных электронных устройств. Пиксель представляет собой массив вертикально ориентированных алюминиевых наноразмерных стержней, выстроенных в периодическую структуру. Цвет создается за счет плазмонного резонанса, возникающего в данной периодической структуре. *Реферат на стр. 57.*
4. **«Микроскоп-комбайн».** Разработан прибор для измерения колебательных спектров молекул в сочетании с электронной микроскопией. Благодаря усовершенствованию конструкции электронного микроскопа удалось добиться возможности измерять характеристические потери энергии электронами, соответствующие колебательным переходам в молекулах образца. *Реферат на стр. 55.*
5. **«Старение наций».** Анализ проблемы увеличения среднего возраста с точки зрения экономики государств показал, что ситуация не такая простая, как кажется. Высокий уровень рождаемости обеспечивает воспроизводство рабочей силы, что важно для экономического роста. С другой стороны, низкая рождаемость, как выяснилось, вызывает существенный рост уровня потребления, что также благоприятно для экономики. *Реферат на стр. 61.*
6. **«Изображение в мозге».** Авторам удалось доказать, что быстрые и медленные ритмы мозговой активности у мартышек участвуют в разнонаправленных потоках обработки зрительной информации. Теперь понятно не только где (в каких анатомических структурах мозга) обрабатывается зрительный образ, но и как осуществляется обмен данными между этими структурами. *Реферат на стр. 19.*
7. **«Юность Вселенной».** Эпоха реионизации – это один из ранних периодов истории формирования Вселенной. Для понимания физики процессов, имевших место тогда, авторы предложили исследовать галактики, в которых локально происходят аналогичные явления. *Реферат на стр. 13.*
8. **«Эволюция белков».** В работе исследовали влияние точечных аминокислотных замен на каталитическую активность матриксных металлопротеиназ. Оказалось, что степень специфичности ферментов по отношению к некоторому субстрату зеркально отражает степень их филогенетического родства. *Реферат на стр. 62.*
9. **«Самосборка в нанопорах».** Разработана технология молекулярной самосборки жидких кристаллов в двумерной организующей структуре – нанопорах оксида алюминия. Варьируя размер пор, авторам удалось добиться контролируемых оптических параметров у собираемых молекулярных ансамблей. *Реферат на стр. 55.*
10. **«Разговоры у костра».** Анализ разговоров бушменов показал, что днем они обсуждают бытовые и экономические темы, а ночью, у костра, говорят о вечном. Авторы предполагают, что именно так, у костра, формировались зачатки абстрактного мышления у древних людей. *Реферат на стр. 51.*

Платформы полезны для экологии

Опубликованы данные о пользе нефтедобывающих платформ для экосистем морских акваторий.

Морские платформы для нефте- и газодобычи считаются едва ли не главной опасностью для окружающей среды. Эта проблема особенно активно обсуждалась после печально известной аварии на скважине Deepwater Horizon в Мексиканском заливе. Однако новое исследование американских биологов заставляет взглянуть на морскую нефтедобычу совершенно иначе. Согласно публикации, которая выйдет в одном из ближайших номеров журнала PNAS, для многих видов рыб такие платформы могут оказаться одними из самых продуктивных мест обитания.

В течение многих лет авторы исследования следили за состоянием биосферы в окрестностях шестнадцати нефтедобывающих платформ, а также у семи естественных рифов близ побережья Калифорнии. Уже первые результаты визуальных наблюдений показали, что стаи рыб охотно собираются близ искусственных конструкций. Однако необходимо было установить, насколько животные готовы использовать такие платформы в качестве места постоянного обитания. В некоторых случаях эта работа продолжалась от пяти до пятнадцати лет.

Проводя мониторинг численности, размеров и местоположения рыбных стай, авторы работы составили рейтинг продуктивности различных областей океана. Оказалось, что в окрестностях буровых платформ она достигает 105–887 г рыбы в год из расчета на квадратный метр океанской поверхности. Эта величина в 27 раз больше, чем даже у известных своим биоразнообразием естественных



Морская ледостойкая стационарная платформа (МЛСП) «Приразломная». Фотография Российской ассоциации содействия науке.

рифов, для которых были проведены аналогичные измерения. Ученые считают, что источником такой поразительной «урожайности» платформ служит сама их конструкция: от поверхности они уходят вертикально до самого дна, на всю глубину, поэтому на ту же площадь моря приходится большая площадь поверхности, удобной для жизни.

В связи с этим предлагается рассмотреть вопрос о сохранении добывающих платформ в море даже после того, как ресурсы, с которыми они работают, будут исчерпаны. Тем самым можно будет сохранить подходящие для жизни рыб места обитания. Возможно, особенно полезным этот подход окажется в российской Арктике, где добыча углеводородных ресурсов ведется достаточно активно, а местные экосистемы особенно хрупки.

Препринт: Oil platforms off California are among the most productive marine fish habitats globally. Jeremy Claisse, et al. PNAS. 2014.

Нанопремия за наномикроскопию

Премия RUSNANOPRIZE 2014 вручена за разработку микроскопии сверхвысокого разрешения.

15 октября в рамках форума «Открытые инновации» состоялась церемония награждения лауреатов международной премии в области нанотехнологий RUSNANOPRIZE 2014. Из более чем двадцати заявок участников конкурса экспертная группа отобрала финалистов. Победителя определил комитет, включающий крупнейших российских и зарубежных ученых и бизнесменов, работающих в области нанoeлектроники и оптики.

В тройку номинантов вошел принстонский профессор Стивен Чоу, разработчик технологий нанопечатной литографии. Кроме того, отмечена группа создателей уникального нового материала — нанокристаллических квантовых точек: Алексей Екимов из компании Nanocrystals Technology, научный сотрудник Naval Research Laboratory Александр Эфрос и профессор Колумбийского университета Луис Брюс.

Лауреатами премии стали Виктор Быков и Павел Дорожкин из российской компании «НТ-МДТ», а также швейцарский профессор Ренато Зеноби. Ключевой заслугой этой международной команды названо создание и успешное выведение



Председатель правления ОАО «РОСНАНО» Анатолий Чубайс, вице-президент «НОМОС-банка» Илья Абрисов, руководители ЗАО «НТ-МДТ» Виктор Быков и Павел Дорожкин, управляющий директор корпорации Shimadzu Йошида Йошикадзу.

Фото: Нанотехнологическое общество России

на рынок оборудования и методов, позволяющих совмещать техники сканирующей зондовой микроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния. Новый подход позволил реализовать принцип гигантского усиления сигнала (TERS) и добиться измерений с разрешением до 15 нм.

Источник: RUSNANOPRIZE.

Солнечная система в Москве

С 13 по 18 октября 2014 года в Институте космических исследований РАН прошел пятый Международный московский симпозиум по исследованиям Солнечной системы.

На форуме обсуждались состояние и перспективы проектов по изучению близких планет и спутников, космической пыли и плазмы. Специальная сессия была посвящена реализации европейской миссии Rosetta, в ходе которой на ноябрь запланирована первая в истории посадка спускаемого аппарата на поверхность кометы.

В частности, работающий по программе Rosetta профессор Петер Вурц (Германия) представил результаты недавних измерений плотности и состава частиц в облаке пыли и газа, окружающем ядро кометы 67P/Чурюмова — Герасименко. Профессор Джеймс Хед (США) рассказал о работе зонда Messenger, ведущего геологические исследования Меркурия и поиски следов вулканизма на этой небольшой планете. Прозвучали также доклады о результатах миссии «лунного» зонда LADEE, закончившейся в апреле 2014 года. Российские планы изучения и освоения Луны озвучил на симпозиуме академик РАН Лев Зеленый. По его словам, первая часть «лунных» проектов нашей страны должна быть реализована до 2020 года. В 2018 году запланирована посадка на поверхность спутника аппарата «Луна-25», с помощью которого должны быть отработаны необходимые технологии. На 2019 год намечен запуск на низкую полярную орбиту зонда «Луна-26», а на 2020 год — миссия спускаемого аппарата «Луна-27», который проведет исследования окрестностей Южного полюса Луны.

2020-е годы должны стать этапом реализации более масштабных задач, включая доставку на Землю образцов лунного грунта и высадку на спутник лунохода. Присутствовавшие на симпозиуме партнеры из Европейского космического агентства (ESA) озвучили предложения по помощи России на разных этапах этой программы. Впрочем, само решение об участии Европы в лунной программе должно быть принято в конце 2014 года, когда состоится совещание министров стран-участниц ESA.

Источник: ИКИ РАН

Неучтенный ресурс

Опубликованы данные, заставляющие существенно пересмотреть модели динамики углекислого газа в атмосфере.

Любые попытки смоделировать климат, а тем более, предсказать его будущие изменения, невозможны без точного учета динамики состава атмосферы. Температура на планете во многом определяется поступлением в воздух парниковых газов и их удалением в ходе химических, физических и биологических процессов. Так, огромную роль в круговороте углекислого газа играют растения, не только выделяющие его в ходе клеточного дыхания, но и поглощающие при фотосинтезе. Американские исследователи из Техасского университета в Остине и Национальной лаборатории Ок-Ридж считают, что это поглощение сильно недооценивается всеми общепринятыми моделями изменений климата. В работе, результаты которой будут опубликованы в ближайшем выпуске журнала PNAS, они показывают, что продуктивность C3-

Журнальная революция

Стремительно растет доля высокоцитируемых статей, которые были опубликованы в «непрестижных» журналах.

«Мир научных изданий — это олигархия», — с такого резкого заявления начинается заметка Джона Бохэннона, опубликованная 14 октября на сайте журнала Science. В доказательство этому он приводит данные, согласно которым на 1% ученых, «элиту», приходится подавляющее большинство высоко цитируемых работ, причем львиная доля этих публикаций выходит всего в нескольких ключевых журналах. Однако в последние годы ситуация стала стремительно меняться в сторону большей «демократии».

В качестве примера Бохэннон ссылается на цифры, опубликованные к 10-летию службы онлайн-публикаций Google Scholar (см. Публикация: Rise of the Rest: The Growing Impact of Non-Elite Journals. Anurag Acharya, Alex Verstak, Helder Suzuki, Sean Henderson, Mikhail Iakhiaev, Cliff Chiung Yu Lin, Namit Shetty, arXiv:1410.2217v1, 8 Oct 2014). Сегодня в ее базе данных насчитывается около 160 млн документов, включая книги, патенты, диссертации, множество журнальных публикаций и даже постеров для конференций. Материалы группируются по более чем 250 тематическим направлениям в девяти ключевых областях знаний. Их статистика показывает: за последние десятилетия позиции «элитных» журналов, занимающих первые строчки рейтинга цитируемости, существенно снизились.

Так, если в 1995 году на такие журналы приходилось до 73% ссылок, в 2013 году это количество упало до 53%. При этом доля самых цитируемых публикаций, выходящих в «непрестижных» журналах, за то же время выросла с 14 до 24%. Особенности ярко эта смена вектора проявляется в области физики и математики (прирост 204%), а также компьютерных наук (133%). Хадас Шема, ученый из Университета Бар-Илан, слова которого приводятся в заметке, считает, что такая ситуация стала результатом развития онлайн-службы ArXiv, предназначенной для размещения научных статей. «Возможность выложить бесплатную копию в ArXiv до «официальной» публикации сделала саму публикацию почти формальностью», — говорит Шема.

Источник: Uprising: Less prestigious journals publishing greater share of high-impact papers. John Bohannon. Science Insider. 2014. Oct 14.

растений в значительно большей мере чувствительна к концентрации CO₂, чем считали раньше. Расхождения связаны с неверной оценкой скорости диффузии газа в тканях листа. Предполагалось, что газ диффундирует к центрам связывания относительно легко и лимитирующим фактором является скорость работы этих центров. Новые данные показывают, что диффузия осуществляется относительно медленно и насыщения центров связывания не происходит. Таким образом, лимитирующим звеном всей цепи фиксации CO₂ в растениях оказывается его диффузия, скорость которой, в свою очередь, напрямую зависит от концентрации газа в атмосфере.

Интересно, что за последнее столетие, с 1901 по 2010 год, продуктивность C3-растений увеличилась на 16%. Скорее всего, так растения реагируют на заметный рост концентрации углекислого газа в атмосфере, который произошел за это время. Очевидно, теперь придется внести поправку в климатические модели, описывающие круговорот CO₂ в атмосфере и используемые для прогноза динамики парникового эффекта.

Препринт: Impact of mesophyll diffusion on estimated global land CO₂ fertilization. YingSun, et al. PNAS. 2014.

Белковый компьютер

Российские ученые продемонстрировали первый белковый «биокомпьютер», способный выполнять все базовые логические функции.

В начале сентября обложку престижного журнала Nature Nanotechnology украсила работа российских ученых. Это случай, пожалуй, уникальный: все авторы публикации живут и работают в России. Примечательно, что наши коллеги сумели получить результаты, впечатлившие экспертов из куда более «продвинутых» лабораторий.

Работая на стыке физики, химии и биологии, ученые по-новому взглянули на задачи наномедицины и предложили интересное решение, которое в будущем может лечь в основу фармакологических разработок и диагностики. О том, как простой «наноконструктор» становится миниатюрным «биологическим компьютером» и какое применение ждет такие системы, нам рассказал один из авторов публикации, кандидат физико-математических наук, сотрудник Института общей физики РАН и Института биоорганической химии РАН Максим Никитин.

— Адресная доставка является одним из основных направлений поиска в области нанобиотехнологий и медицины. Идет разработка агентов, способных целенаправленно связываться с мишенью, не накапливаясь в других органах и тканях организма. Есть надежда, что это позволит оказывать на клетки точное, даже точечное воздействие. Результатом такой работы может стать, например, создание для химиотерапии препаратов, влияющих только на опухолевые клетки и не затрагивающих организм в целом.

Классический, знакомый многим, подход заключается в том, чтобы помещать на поверхность частицы анти-тело или другой нацеливающий агент, который способен избирательно связываться со своей мишенью — например, с белком на мембране опухолевой клетки. Наше решение и сложнее и гибче: помимо таких нацеливающих агентов, мы покрываем частицу еще и своего рода «умным» слоем, способным по-разному реагировать на разные сигналы, присутствующие в среде, обрабатывать эту информацию подобно компьютеру, выполняющему базовые логические операции: «ДА», «НЕТ», «И», «ИЛИ» и т.д.

В отличие от обычного компьютера, входящим сигналом для нашей системы является не электричество, а концентрация биологических молекул в среде. Если есть молекула — это 1, если нет — это 0. «Умный» слой, покрывающий поверхность наночастицы, мо-

жет обрабатывать эти входные данные в соответствии с заложенным в его структуре алгоритмом.

Поясним как это работает на примере системы, реализующей логическую операцию «И», то есть выполняющей действие только в ответ на одновременное присутствие в среде веществ А и Б. «Ядро» — основная частица, несущая нужную нам функцию, — покрывается внешним блокирующим слоем более мелких наночастиц, которые удерживаются на поверхности с помощью белковых молекул. «Сигнальные» молекулы А и Б избирательно связываются именно с этими белками, внешний слой трансформируется и открывает для дальнейшего взаимодействия основную частицу, «ядро», позволяя ей проявлять свою активность — допустим, связываться с клеткой. Без этих первых шагов антитела на поверхности «ядра» остаются заблокированными внешним слоем и не могут взаимодействовать со своими специфическими антигенами.

И В отличие от обычного компьютера, входящим сигналом для нашей системы является не электричество, а концентрация биологических молекул в среде.

Комбинируя различные схемы, мы можем реализовывать практически любую логическую функцию. Нам удалось предложить схемы для полного базиса логических функций: «ДА»,

«НЕТ», «И», «ИЛИ». Однако комбинируя эти функции, можно получить и остальные, более сложные системы — такие как «AND» («И А, и Б»), «NOR» («Не А и не Б»), «INHIBIT» («А, но не Б») и «IF-TNEN» («Не А или Б»). Ну, а создавая каскады таких логических функций с участием последовательно «активирующихся» молекул и наночастиц, можно добиваться выполнения еще более комплексных операций.

Важная особенность такого подхода состоит в том, что система не обязательно должна быть реализована на базе белков. Внешний слой, «анализирующий» среду и реагирующий на нее, может быть создан на основе ДНК, РНК или углеводов. Мы выбрали белки именно для того, чтобы показать наличие других вариантов решения. На данный момент львиная доля работ по «биокомпьютерам», способным прodelывать логические операции с помощью биомолекул, проводится с использованием ДНК или РНК. Нам же первым удалось сделать полный базис логических функций с помощью белков.

Нуклеиновые кислоты — это разумный и ясный подход. Кажется естественным использовать для обработки информации молекулы, которые созданы для этого самой природой. В некоторых лабораториях на этой основе научились создавать системы с довольно сложным каскадированием логических операций, способные к достаточно интересным «вычислениям». Однако, если вернуться к реальной медицинской практике, то необходимости проводить такие сложные комбинации, скорее всего, не будет — по крайней мере, на первом этапе. Зато гибкость конструкции, возможность использовать различные схемы и молекулы для обработки входящего сигнала может открыть для «адресной» медицины замечательные перспективы уже в ближайшем будущем.

Публикация: Biocomputing based on particle disassembly. Maxim Nikitin, et al. Nature Nanotechnology. 2014. Vol. 9 No 9. P. 657–724.

Физика частиц после бозона Хиггса

Суперсимметрия, темная материя и ранняя Вселенная. С открытием знаменитого бозона Хиггса проблем у физики элементарных частиц не убавилось.

После триумфального обнаружения бозона Хиггса интерес публики к исследованиям, ведущимся на Большом адронном коллайдере (БАК), несколько поутих. Однако с открытием «частицы Бога», последней в великой мозаике Стандартной модели, работы экспериментаторам лишь прибавилось. О том, к чему приковано их внимание — и о «русском следе» в коллайдере — журналу «Наука в мире» рассказал *Владимир Гаврилов*, руководитель группы эксперимента CMS (Compact Muon Solenoid, «Компактный мюонный соленоид») в Институте теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова.

— Как выглядит сегодняшний «пейзаж» экспериментальной физики элементарных частиц?

— Прежде всего, стоит заметить, что термин «элементарные частицы» в настоящее время практически потерял актуальность, поскольку оказался неточен. Выяснилось, что частицы эти не так уж и «элементарны», и имеют собственное внутреннее строение.

Сегодня у нас есть Стандартная модель квантовых полей, теория, которая описывает рождение, жизнь и распад фундаментальных частиц. Речь, прежде всего, идет о кварках, из которых состоят нейтроны и протоны, а значит — и основная масса обычного вещества. Известны также лептоны, особый класс частиц, самым известным представителем которого является электрон, но куда еще входят мюон, тау-лептон и три вида нейтрино. Все эти частицы-фермионы составляют материю, исследованную нами.

Кроме них, в Стандартной модели описаны частицы, ответственные за взаимодействие. Это, например, всем известные фотоны, отвечающие за электромагнитные силы, или глюоны, посредством которых происходит сильное взаимодействие, «склеивающее» кварки друг с другом, например, с образованием тех же протонов и нейтронов. Наконец, есть W- и Z-бозоны, отвечающие за слабое взаимодей-

ствие, которое проявляется в ходе распада других частиц.

Некоторые из этих частиц, давно предсказанных теорией, были экспериментально зарегистрированы лишь в конце XX века. Например, последний из кварков, верхний, был обнаружен в ходе экспериментов на коллайдере Tevatron в США только в 1995 г. В целом, Стандартная модель прекрасно объясняет явления, наблюдаемые в опытах и обладает большим прогностическим

“Термин «элементарные частицы» в настоящее время практически потерял актуальность... Выяснилось, что частицы эти не так уж и «элементарны», и имеют собственное внутреннее строение.

потенциалом. Однако существуют некоторые аспекты, требующие дополнительного экспериментального подтверждения, без чего модель нельзя назвать действительно всеобъемлющей.

Главной проблемой Стандартной модели до недавнего времени остава-

лась частица, существование которой было необходимо, чтобы в рамках этой теории обосновать наличие массы у остальных частиц. Не вдаваясь в детали, можно сказать, что если бы ее не было, массы частиц пришлось вводить в теорию искусственно, что неизбежно приводило бы к дальнейшим трудностям.

В связи с этим еще в 1960-х годах в работах Питера Хиггса и некоторых других теоретиков, не столь известных широкой общественности, было предложено ввести в состав фундаментальных частиц новый бозон, свойства которого помогли разрешить целый ряд математических противоречий Стандартной модели.

Однако предположение о существовании бозона Хиггса было только началом, эту частицу предстояло еще экспериментально зарегистрировать. Так что строительство БАК велось, прежде всего, именно с этой целью. От успеха эксперимента во многом зависела судьба Стандартной модели, ключевой для физики фундаментальных частиц начала XXI века.

Создание БАК — действительно грандиозный проект. Новый коллайдер должен был разгонять до релятивистских скоростей и сталкивать пучки протонов с энергией до 7 ТэВ — это на несколько порядков больше энергии массы протона, которая составляет около 0,9 ГэВ. И хотя по техническим причинам на максимум мощности БАК выйти пока не удалось, столкновения с энергией 4 ТэВ уже ведутся.

Чем больше энергия столкновения, тем больше в результате рождается частиц; если энергии недостаточно,

НАЧАЛО. Продолжение на стр. 9

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 8

целый ряд тяжелых частиц просто не может образоваться. Из расчетов следовало, что для регистрации бозона Хиггса даже не требуется всей мощности БАК, поэтому он и был открыт сравнительно быстро после запуска ускорителя, несмотря на технические трудности. Как вы помните, официальное сообщение об обнаружении долгожданной частицы обнародовали чуть больше двух лет назад, а после этого появились и новые данные, которые еще надежнее подтверждают это открытие.

“Из расчетов следовало, что для регистрации бозона Хиггса даже не требуется всей мощности Большого адронного коллайдера, поэтому он и был открыт сравнительно быстро.

— Итак, коллайдер оправдал надежды ученых, бозон Хиггса найден, — какова же теперь дальнейшая судьба всего проекта?

— Действительно, на первый взгляд картина мироздания сформирована, а физика фундаментальных частиц дошла до своего логического предела. Но это, разумеется, не так. Поиски бозона Хиггса были необходимым, но не последним этапом развития нашей науки. Полученный результат позволяет увидеть новые противоречия Стандартной модели.

На очереди стоит вывод уравнений, описывающих то, что происходит с частицами на самых больших энергиях, доступных нам в эксперименте. Пока что теория и наблюдаемая картина не совсем совпадают. Но еще интереснее другая проблема, стоящая перед физикой фундаментальных частиц, так как она напрямую связана с сложнейшей загадкой, которую задает Вселенная современной науке.

Астрономические наблюдения приводят ученых к выводу, что, помимо обычной материи, из которой

состоят звезды, планеты и другие небесные тела, а также межзвездный газ, во Вселенной должна существовать и так называемая «темная» материя. Ее не видно ни в один телескоп, так как она прозрачна для фотонов электромагнитного излучения, отчего и называется темной, однако она обнаруживает себя по создаваемой ею гравитации.

Из каких частиц состоит темная материя — пока неясно. Тем не менее, помочь решению этой проблемы может одно из расширений Стандартной модели, называемое гипотезой суперсимметрии. Эта гипотеза предполагает, что с помощью некоторых математических преобразований можно связать между собой бозоны и фермионы, то есть «частицы вещества» и «частицы взаимодействий». Существование частиц темной материи вытекает из уравнений суперсимметрии совершенно естественным образом. Кроме того, этот подход позволяет решить проблему расхождения между теорией и экспериментом при больших энергиях. Так что подтвердить (или опровергнуть) гипотезу суперсимметрии — одна из основных задач, стимулирующих развитие физики фундаментальных частиц сегодня.

К сожалению, пока эксперименты на БАК не позволяют получить однозначного ответа — ни положительного, ни отрицательного. В отличие от бозона Хиггса, для которого теория довольно точно описывала все необходимые параметры наблюдений, свойства гипотетических частиц темной материи предсказаны далеко не так хорошо. Не исключено, что их масса просто слишком велика для того, чтобы такие частицы можно было зарегистрировать на БАКе, даже после того, как в будущем году он выйдет на расчетный уровень энергии в 6,5—7 ТэВ. Если так, то вопрос о справедливости гипотезы суперсимметрии останется открытым еще неопределенно долгое время.

Другая интригующая задача, которую решает современная физика фундаментальных частиц, — экспериментальное воссоздание условий, существовавших во Вселенной в первые мгновения после Большого взрыва, от которого мы отсчитываем историю нашего мира.

Считается, что вещество тогда находилось в очень горячем и плотном состоянии кварк-глюонной плазмы. Возможность столкновения на коллайдере

“Подтвердить (или опровергнуть) гипотезу суперсимметрии — одна из основных задач, стимулирующих развитие физики фундаментальных частиц сегодня.

не протонов, а гораздо более тяжелых частиц, таких как ядра свинца, уже позволяет достичь нужной плотности вещества и энергии, то есть близкой к тому, какой она была во Вселенной в эпоху, предшествовавшую образованию исследованных нами частиц. Подобные эксперименты позволят изучать поведение материи в этом необычном состоянии, исследовать фазовые переходы и другие параметры.

К сожалению, и в этом направлении четких указаний теория не дает, так что пока мы заняты больше сбором базовой информации, которая могла бы помочь правильно спланировать и поставить следующие эксперименты. Например, выяснилось, что сталкивая два ядра, мы не воссоздаем условия самой ранней Вселенной на сто процентов. Да, отдельные нуклоны — нейтроны и протоны — перестают существовать, ненадолго переходя в фазу горячей кварк-глюонной плазмы. Но при этом появляется и немало отличий от условий, предсказываемых для ранней Вселенной. Так что здесь для нас еще очень много работы.

— В какой части этой работы задействована Ваша группа?

Экспериментальными исследованиями на БАКе наша группа занимается уже много лет. В частности, мы используем несколько чувствительных детекторов частиц, которые регистрируют результаты столкновения протонов. Два самых мощных детектора — Atlas и CMS — решают сходные задачи, но расположены в разных точках пересечения протонных пучков. Это позволяет не только регистрировать новые явления на одном детекторе, но и подтверждать их на другом. Тот же бозон

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 10

ОКОНЧАНИЕ. Начало на стр. 9

Хиггса, например, был независимо обнаружен и на CMS, и на Atlas.

Оба детектора имеют примерно одинаковые характеристики и возможности, но различаются по конструкции. CMS, например, вдвое меньше Atlas, зато почти в два раза тяжелее. Электромагнитные калориметры CMS сделаны на основе кристаллов вольфрамата свинца, а в Atlas используется жидкий аргон, ионизирующийся при пролете частиц сквозь него...

Однако базовая схема устройства обоих детекторов одинакова: в их центральной области происходит столкновение протонов, а на периферии регистрируются частицы, образующиеся в результате столкновения. На самых близких расстояниях фиксируются заряженные частицы, траектории которых искривляются в мощном внешнем магнитном поле. Далее расположены электромагнитные калориметры, измеряющие энергию фотонов: не несущие заряда, эти частицы не отклоняются магнитным полем во внутренней части детектора и в ней не обнаруживаются. Затем идут адронные калориметры, позволяющие наблюдать «адронные ливни», которые образуются в результате взаимодействия кварков. Наконец, в самом внешнем слое происходит регистрация мюонов — родственных электронам частиц-лептонов. Эти четыре типа устройств есть и в детекторе Atlas, и в

CMS, с которым уже много лет работает наша группа.

— **Насколько заметно технологическое участие России в создании коллайдера и в экспериментах на нем?**

“ В России была произведена часть аппаратуры, финансовые затраты нашей страны на БАК можно оценить в несколько десятков миллионов швейцарских франков... Кроме этого, мы внесли огромный интеллектуальный вклад.

Вообще, вклад российских специалистов в этот проект довольно велик — и в создание самого ускорителя, и в детекторы, и в последующую работу с ними. В России была произведена часть аппаратуры, финансовые затраты нашей страны на БАК можно оценить в несколько десятков миллионов швейцарских франков... Кроме этого, мы внесли огромный интеллектуальный вклад. Например, кристаллы вольфрамата свинца для электромагнитных калориметров CMS изготовлены именно в России — подобных технологий больше нигде в мире нет.

Необходимые для этого методы были разработаны еще во времена

СССР, когда готовилась программа создания лазерного оружия для космических спутников. В стране было построено несколько заводов, производящих кристаллы для таких лазеров, и после того, как российские ученые вместе с коллегами из Украины и Белоруссии предложили использовать вольфраматы свинца в составе детекторов частиц, один из этих заводов, расположенный в Богородицке Тульской области, сумел быстро освоить нужное производство.

Кристаллы вольфрамата свинца — далеко не единственный пример нашего вклада в CMS и в БАК. В России были изготовлены многие элементы адронного калориметра и камеры мюонной системы. Важно отметить наше участие и в проекте «Высокоточный спектрометр» (High Momentum Spectrometer — HMS), который еще более расширяет возможности детекторов.

Используемые сейчас детекторы регистрируют только частицы, вылетающие из места столкновения под некоторым углом, а те из них, которые продолжают двигаться в том же направлении, что и столкнувшиеся протоны, они обнаружить не могут. Между тем, для решения некоторых научных задач особенно важны именно такие частицы. Поэтому мы прорабатываем возможность установки дополнительных детекторов, которые будут расположены на расстоянии в несколько сотен метров от CMS и Atlas. В этом случае само кольцо БАКа будет выполнять роль магнита: пролетев эту дистанцию, частицы отклонятся хотя бы на несколько миллиметров — тогда мы и сможем их обнаружить. Вероятно, мы закончим подготовку к такому эксперименту в течение нескольких ближайших лет.

Беседовал Роман Фишман

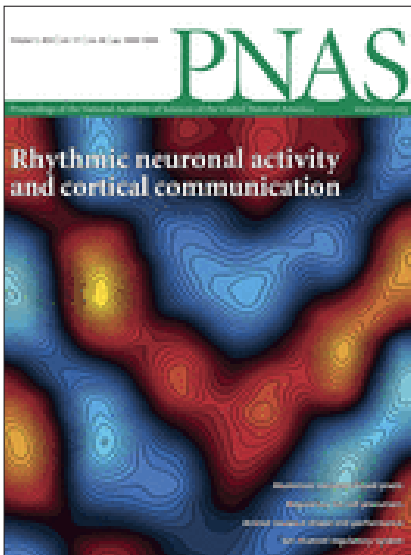
**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

Владимир Борисович Гаврилов — доктор физико-математических наук, руководитель группы эксперимента CMS в ИТЭФ им. А.И. Алиханова. Специалист в области экспериментальной физики высоких энергий, автор более 400 научных работ. Руководитель проекта и сооружения «Безмагнитного адронного спектрометра», на котором был проведен цикл работ по исследованию глубоконеупругих ядерных реакций. Один из разработчиков передних калориметров детектора CMS на Большом адронном коллайдере.

Nature. Vol. 514. No 7521
9 октября 2014 года



PNAS. Vol. 111. No 40
7 октября 2014 года



Science. Vol. 346. No 6206
10 октября 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные и точные науки

- 12** Физика и астрономия
- 14** Химические науки
- 15** Биологические науки
- 33** Науки о Земле и смежные экологические науки

Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 37** Фундаментальная медицина
- 47** Клиническая медицина

Гуманитарные науки

- 50** История и археология

Техника и технологии

- 52** Электротехника, электронная техника, информационные технологии
- 53** Медицинские технологии
- 54** Механика и машиностроение
- 55** Нанотехнологии
- 56** Промышленные биотехнологии
- 57** Технологии материалов
- 59** Химические технологии
- 60** Экологические технологии

Социальные науки

- 61** Социологические науки

Междисциплинарные исследования

- 62**

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Физика и астрономия

Бегущие фононы, связанные с искусственным атомом

Propagating phonons coupled to an artificial atom. Martin V. Gustafsson, Thomas Aref, Anton Frisk Kockum, Maria K. Ekström, Göran Johansson, Per Delsing. Science. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 207–211.

Квантовая природа света проявляется при взаимодействии с атомами элементов или с «искусственными» атомами (ИА). ИА имеют типичные частоты переходов в микроволновом диапазоне и могут создаваться на микрочипах. В электромагнитных резонаторах ИА применяются в виде сверхпроводящих кубитов, где они имеют достаточно времени для взаимодействия с модами электромагнитного излучения. В работе представлен акустический эквивалент подобной системы — одномерной линии передачи на основе микромеханического резонатора (МР), в которой используются свойства фононов вместо квантовых свойств фотонов электромагнитного излучения. Спектр фононов определяется характеристиками резонатора, и они взаимодействуют с ИА аналогично взаимодействию атомов с фотонами, поэтому квантовая информация может записываться и сохраняться в МР в форме фононов. В системе, описанной в работе, фононы представляют кванты поверхностных акустических волн (ПАВ) на поверхности твердого тела, распространяющихся на большое расстояние. Основным компонентом микроэлектрической ПАВ системы является «межпальцевый преобразователь» (МП), конвертирующий электрический сигнал в ПАВ и наоборот. Простейший МП состоит из двух электродов, на которые нанесена периодическая островковая структура пленок алюминия (длинных «пальцев»), осажденных на пьезоэлектрической подложке GaAs. Переменное напряжение на электродах создает осциллирующую волну напряжений на поверхности подложки. Каждый «палец» является источником ПАВ, и в силу их периодичности возникает акустический резонанс с частотой V/l , где V и l скорость ПАВ и период структуры. Если частота электрического сигнала совпадает с резонансной частотой, ПАВ от каждого «пальца» конструктивно интерферируют, создавая интенсивные пучки фононов в двух противоположных направлениях с шириной фронта 25 мкм. Структура, использованная в работе, состояла из 125 пар «пальцев» (одна пара на два электрода) с периодом 600 нм. Скорость ПАВ и частота резонанса были равны 2900 м/с и 4.8066 ГГц. В качестве ИА использовался сверхпроводящий кубит трансмонного (transmon) типа на основе скивда, шунтированного большой геометрической емкостью, расположенный на расстоянии 100 мкм от МП. Трансмон идеально подходит для связи с ПАВ, так как шунтирующая емкость также может быть изготовлена в виде «пальцевой» структуры. В эксперименте авторов структура кубита включала 20 периодов с резонансной частотой, совпадающей с резонансной частотой МП. Заряд кубита контролировался механическим напряжением, создаваемым на подложке под действием ПАВ. Разработка МР фононов позволит реализовать новые схемы обработки квантовой информации, неосуществимые в резонаторах света.

Г.В. Дедков

Черная дыра с массой менее 15 солнечных масс в рентгеновском источнике с ультравысокой светимостью

A mass of less than 15 solar masses for the black hole in an ultraluminous X-ray source. C. Motch, M. W. Pakull, R. Soria, F. Grise, and G. Pietrzyński. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 198–201.

Большинство рентгеновских источников с ультравысокой светимостью (УС) имеет типичные свойства, не характерные для черных дыр (ЧД) звездной массы в Галактике (т.е. с массой в несколько десятков масс Солнца (МС)). Их светимость превышает 10^{39} эрг/с, а спектры имеют мягкие компоненты рентгеновского излучения (РИ) с типичной энергией около и менее 0,3 кэВ, а также характерные провалы интенсивности при энергии выше 5 кэВ. Такие необычные свойства объяснялись тем, что ЧД, генерирующие РИ, имеют значительно более высокую массу, либо излучение генерируется ЧД звездной массы, аккреция на которую происходит выше предела Эддингтона, аналогично некоторым галактическим ЧД с максимальной рентгеновской светимостью. Предел Эддингтона равен светимости звезды, при которой давление излучения, исходящего из ее недр, компенсируется силой гравитации. В работе сообщается о результатах исследования рентгеновского источника P13 в галактике NGC 7793, находящегося в двойной системе с периодом вращения около 64 суток, и имеющем характерные свойства, присутствующие в рентгеновских источниках с УС. Программа мониторинга излучения P13 включала наблюдения в рентгеновской, УФ и оптической области спектра с конца 2009 г. до конца 2013 г. с помощью спутников Swift, Chandra (НАСА), XMM-Newton (European Cosmic Agency), телескопа VLT (European Southern Observatory), а также более ранние фотометрические данные, полученные на телескопе обсерватории Las Campanas в 2004–2005 гг., и архивные данные Chandra (2003). Для изучения геометрии и динамики системы проводилось одновременное моделирование оптического и УФ излучения с использованием компьютерной программы ELC, моделирующей затменную кривую блеска при орбитальном движении компаньонов двойной системы. Модель ELC учитывала темный аккреционный диск, затеняющий полусферу звезды-донора от нагрева рентгеновским излучением ЧД. Анализировался диапазон масс ЧД от 0,1 до 10 МС, углов наклона от 0 до 90, эффективных температур звезды-донора от 10 000 до 12 000 К и значений массы, равных 18 и 23 МС. Результаты работы показывают, что мощность и спектральные характеристики источника P13 в мягком рентгеновском диапазоне объясняются сверхкритической аккрецией на ЧД звездной массы, при которой сила давления излучения превышает силу гравитации. В результате моделирования интенсивности оптического и УФ излучения, возникающих при нагреве донорной звезды V91a рентгеновским излучением, установлено, что верхний предел массы ЧД не превышает 15 МС, поэтому гипотеза о наличии ЧД промежуточной массы (несколько сотен МС) в данном случае несостоятельна.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Гипотеза о механизме реионизации Вселенной, основанная на локальном примере

A local clue to the reionization of the universe. Sanchayeeta Borthakur, Timothy M. Heckman, Claus Leitherer, Roderik A. Overzier. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 216–219.

Реионизация Вселенной является ключевым событием в истории космоса. Идентификация источников реионизации может приблизить нас к пониманию физики этого процесса. Наиболее вероятными кандидатами на эту роль выглядят звездообразующие галактики. Определение природы и внутренней структуры этих галактик является одним из постоянных предметов поиска в астрономии. Однако неясно, какой процесс позволил излучению континуума Лимана, способному ионизировать атомы водорода, выйти за пределы области плотного холодного газа, где происходило формирование массивных горячих звезд. Сложность изучения заключается в крайней ограниченности данных о таких объектах. Так, из 198 звездообразующих галактик только в 17 зафиксированы «утечки». И это неудивительно, ведь образование горячих массивных звезд происходит в газонасыщенных областях с массовой плотностью от 10^{21} до 10^{24} на см^2 , что на 4–7 порядков выше, чем массовая плотность

H_α , необходимая для начала процесса. Таким образом, чтобы произошло вещественное отделение ионизирующего потока и выход его за пределы галактики, требуются действительно экстремальные условия. Обнаруженный локальный пример такой «протекающей» галактики с долей отделяющейся фракции ионизирующего потока порядка 21% позволил изучить детали процесса, приводящего к утечке излучения континуума Лимана. Этот локальный пример можно также использовать для оценки косвенных признаков утечки ионизирующего потока на основе анализа спектра с длиной волны больше, чем λ -линии Лимана. Это особенно важно, учитывая то, что спектральная зона коротких волн абсолютно недоступна для эпохи переформирования Вселенной. Проведенные наблюдения выявили наличие разрывов в нейтральных газах, обволакивающих область звездообразования. Эти разрывы, скорее всего, были созданы необыкновенно сильными ветрами и интенсивным ионизирующим излучением, продуцируемыми этим экстремальным объектом. Для выявления таких «протекающих» галактик предложена косвенная техника, использующая остаточный поток в ненасыщенных низкоионизированных линиях межзвездного поглощения. Поскольку прямое изучение ионизирующего потока эпохи реионизации Вселенной невозможно, предложенная техника изучения локальных аналогов имеет большое научное значение.

В.В. Стрекопытов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Химические науки

Преобладание неправильно свернутых интермедиатов в динамике формирования белковой альфа-спирали

Dominance of misfolded intermediates in the dynamics of α -helix folding. Milo M. Lin, Dmitry Shorokhov, Ahmed H. Zewail. PNAS. 2014. No 40. Vol. 111. P. E14424–E14429.

Сворачивание, или фолдинг белков — задача, с трудом поддающаяся моделированию и расчету *in silico*. Для предсказания структуры белка прежде всего необходимо установить общие принципы и законы внутримолекулярных взаимодействий при сворачивании альфа-спирали белка — элементарной единицы вторичной структуры, присущей большинству белков. Известно, что даже в несвернутом состоянии белок сохраняет не полностью денатурированные структуры, формирующиеся неслучайным образом. Авторы представили модель, основанную на симуляциях молекулярной динамики, которая наилучшим образом соответствует экспериментальным данным о кинетике сворачивания альфа-спирали пептидной цепочки из 25 аланинов. Коллапсированные белковые структуры можно стабилизировать введением дополнительных водородных связей, и в нативном формировании альфа-спирали критическую роль играет образование водородных связей с регулярным шагом по времени и длине цепочки пептида. Энтропия на внутримолекулярном уровне способствует формированию водородных связей, нарушающих регулярность спирали; это связано с образованием стабилизированных бета-структур. Преобладание интермедиатов с концевыми бета-структурными «шпильками» имеет решающее влияние на скорость полного фолдинга спирали. Разработанная модель KIS (структура и кинетика интермедиатов) эффективно воспроизводит кинетические характеристики фолдинга аланинового гомополимера из 25 аминокислот в водных растворах. Каждое состояние молекулы характеризуется количеством водородных связей на определенном расстоянии от N-и C-концов. Две координаты таким образом задают микросостояние, совокупность которых формирует кинетический ландшафт системы с характерными величинами энергии перехода между микросостояниями. Благодаря модели получилоась выявить главные факторы, из-за которых предсказанные в других моделях скорость и зависимость скорости фолдинга от температуры отличаются двукратно. Известная и принятая еще с 1990-х годов модель сворачивания альфа-спирали как последовательность элементарных шагов нуклеации и элонгации приводит к расчетной величине пороговой энтальпии фолдинга в 4 ккал/моль, тогда как экспериментальное значение равняется 8 ккал/моль. Вместо этого авторы предлагают новую трехступенчатую модель: этап нуклеации, этап прохождения системы через «бутылочное горлышко» при накоплении интермедиатов с жесткими бета-структурами, этап удлинения спирали по принципу застёжки-«молнии». Пептиды с бета-структуро-подобной «шпилькой» на одном конце стабилизированы сильнее, чем имеющие шпильки на обоих концах. Данный факт релевантен для синтеза белка на рибосоме в клетке и может служить предметом дальнейшего изучения в моделях клеточной и бесклеточной трансляции и котрансляционного фолдинга. Механизмы критического накопления интермедиатов сворачивания белков с преобладанием бета-структур находятся среди центральных вопросов изучения белковых агрегатов, амилоидов и сопутствующих заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера.

С.А. Касацкая

Динамические ловушки приводят к замедлению внутримолекулярного колебательного потока энергии

Dynamical traps lead to the slowing down of intramolecular vibrational energy flow. Paranjothy Manikandan, Srihari Keshavamurthy. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14354–14359.

Явление внутримолекулярного перераспределения колебательной энергии (ПКЭ) во многом определяет динамику химических реакций. Появляется все больше доказательств, что процесс ПКЭ не согласуется с временными рамками реакции. Это проявляется в отклонении от геометрической прогрессии и не может быть проигнорировано в процессе изучения механизмов реакций. До сих пор нерешенными оставались многие вопросы: может ли эффективная размерность ПКЭ меняться со временем и является ли механизм перераспределения чисто квантовым или классическим. Данная работа сфокусирована на одном из новейших теоретических подходов, основанном на аналогии между ПКЭ и явлением локализации Андерсона, предложенном в оригинальной работе Логана и Волинеса. Модель пространства состояний описывает ПКЭ как диффузионный процесс в пространстве нулевого колебательного квантового уровня (также известном как пространство состояний), вызванный различными ангармоническими резонансами, связывающими нулевые состояния. В так называемом режиме Нехорошева могут осуществляться переходы, замедляющие динамику, и, следовательно, выступающие в качестве своего рода локальной ловушки. В своем исследовании, взяв в качестве примера хорошо изученные молекулы тиофосгена, авторы установили анизотропный и аномальный характер квантовой динамики ПКЭ, а также показали, что в системе действует несколько степенных законов распределения. Что еще более важно, наблюдаемые многочисленные степенные законы распределения возникают из-за одновременного заманивания в ловушку околорезонансных переходов в сети классических нелинейных резонансов в коротком и среднем временных интервалах, а также из-за влияния слабых резонансов высшего порядка в более протяженных промежутках времени. Оценивая важность квантовых эффектов, таких как когерентность и туннелирование в процессе внутримолекулярного течения энергии, необходим какой-то фактор, связывающий классические пути, определяющиеся сетью нелинейных резонансов, известных как паутина Арнольда, с квантовыми путями. Очень мало известно о том, каким образом особенности паутины могут повлиять на квантовую динамику. В этой работе авторы делают первый важный шаг в данном направлении, установив, что резонансные переходы могут способствовать замедлению потока квантовой энергии. В результате, получено детальное квантовое соответствие, путем демонстрации особенностей таких переходов в паутине Арнольда, в первую очередь отвечающих за замедление ПКЭ в квантовом пространстве состояний. Захват вблизи резонансных переходов, как предполагается, дает определенные возможности контролировать ход химических реакций. Тем не менее, для дальнейшего продвижения нужно решить еще несколько вопросов, и ответы на часть из них приведены в данной работе. Хотя влияние резонансов высших порядков в паутине Арнольда и было упомянуто в этой работе, значение таких редких областей в паутине для квантового предела эргодичности в большей степени не исследовано и требует дальнейшего изучения с позиций скорости диффузии различных резонансных переходов. К тому же, захват вблизи резонансных переходов является одним из многих возможных динамических барьеров, которые могут возникнуть в изучаемых системах.

А.В. Моисеев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

В первом делении мейоза дрожжей сестринские кинетохоры механически сливаются друг с другом

Sister kinetochores are mechanically fused during meiosis I in yeast. Krishna K. Sarangapani, Eris Duro, Yi Deng Flavia de Lima Alves Qiaozhen Ye, Kwaku N. Opoku, Steven Ceto, Juri Rappsilber, Kevin D. Corbett, Sue Biggins, Adèle L. Marston, Charles L. Asbury. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 248–250.

Конъюгация гомологичных (отцовской и материнской) хромосом в первом делении мейоза может быть связана как со слиянием двух кинетохоров в единый кинетохор, так и с выключением (инактивацией) одного из них, и до сих пор «гипотеза слияния» и «гипотеза выключения» считались равновероятными. Результаты, полученные при изучении изолированных живых кинетохоров с помощью лазерной ловушки и количественной флуоресцентной микроскопии, свидетельствуют в пользу первой гипотезы. Кинетохоры выделяли из клеток дрожжей, находившихся в метафазе первого деления мейоза, причем их очищенный от примесей материал содержал все основные белки кинетохора и по своему составу был очень близок кинетохорам, выделенным из клеток дрожжей, находящихся в метафазе митоза. Изолированные кинетохоры продолжали нормально функционировать, прикрепляясь к концам микротрубочек с силой порядка 15 пН, причем область прикрепления выдерживала нагрузки, возникавшие при сборке или разборке участков микротрубочек. При механическом напряжении около 7 пН время жизни областей прикрепления варьировало от 29 до 75 мин, что примерно в два раза больше времени жизни аналогичных областей прикрепления кинетохоров, выделенных из клеток в метафазе митоза. В опытах с приложением внешней силы разрыв митотических областей прикрепления происходил при $9,4 \pm 0,4$ пН, а разрыв мейотических областей выдерживал нагрузку до 22 пН (средняя нагрузка — $13,1 \pm 0,3$ пН). Области прикрепления к микротрубочкам кинетохоров, выделенных из клеток в метафазе второго деления мейоза, разрываются при их растяжении со средней силой, равной $9,3 \pm 0,7$ пН, как в митотических клетках. Опыты с двойным мечением разными флуоресцентными метками внутренних субъединиц кинетохоров и субъединиц, контактирующих с микротрубочками, показали, что для кинетохоров, выделенных из клеток в метафазе первого деления мейоза, количество «контактных» субъединиц достоверно выше, чем для кинетохоров, выделенных из клеток в метафазе митоза. В сконструированных клетках, в которых первое деление мейоза проходит без репликации ДНК, а значит, отсутствуют сестринские хроматиды, силы притяжения гомологичных хромосом друг к другу резко падают. Таким образом, конъюгация гомологичных хромосом в первом делении мейоза является следствием механического слияния сестринских кинетохоров, автоматически ведущего к росту механических напряжений в зоне их контакта с микротрубочками веретена. Необходимым и достаточным звеном этого процесса является специфический для первого деления мейоза эволюционно консервативный монополиновый комплекс, который, фактически, отвечает за соблюдение законов Менделя.

В.Г. Черданцев

Механизм распознавания субстрата нуклеазой Dis312 в Lin28—let-7 пути

Mechanism of Dis312 substrate recognition in the Lin28—let-7 pathway. Christopher R. Faehnle, Jack Walleshauser, Leemor Joshua-Tor. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 252–256.

Одним из суперсемейств рибонуклеаз являются экзонуклеазы R 3'–5' или РНКазы II типа, к которому принадлежит эффекторная нуклеаза Dis312 и в которую также входят каталитическая субъединица РНК-содержащей экзосомы у дрожжей (Rrp44) и человека (Dis3 и Dis311). В эмбриональных стволовых клетках эта нуклеаза ответственна за деградацию уридилированных микроРНК, обозначаемых pre-let-7. Ее эффекты осуществляются по так называемому Lin28—let-7 сигнальному пути. Lin28 является фактором плюрипотентности, ингибирующим биогенез микроРНК семейства let-7 у млекопитающих. Этот фактор отличается высоким уровнем экспрессии в эмбриональных стволовых клетках, имеет фундаментальное значение регуляции процессов развития организма, метаболизма глюкозы и регенерации тканей. В то время как гиперэкспрессия Lin28 коррелирует с возникновением большого количества опухолей, let-7 является опухолевым супрессором и вызывает сайленсинг ряда онкогенов у человека. Показано, что Lin28 связывается с предшественником let-7 (так называемым pre-let-7) посредством взаимодействия с мотивами вторичной структуры типа «шпилька», запуская тем самым процесс 3'-олигоуридилирования с участием TUT4 и TUT7. В результате этого образуется олигоU-хвост, прикрепленный к pre-let-7 и служащий в качестве сигнала для инициации деградации уридилированной pre-let-7 экзонуклеазой Dis312. Однако в настоящее время молекулярные механизмы, лежащие в основе опосредованной Lin28 и протекающей с участием TUT4 и TUT7 деградации pre-let-7 под воздействием экзонуклеазы Dis312 остаются малоизученными. В данной работе авторами с целью изучения механизмов распознавания субстрата экзонуклеазой Dis312 было проведено исследование структуры комплекса Dis312 с олигоU-РНК у мышей для моделирования уридилированного хвоста pre-let-7. Авторам не удалось кристаллизовать полноцепочечную молекулу Dis312, поэтому они кристаллизовали усеченную форму этого белка, содержащую аминокислотные остатки (а.о.) с 37 по 857, удалив при этом из молекулы две гибкие петли (а.о. 148–169 и 194–221). Усеченная таким образом форма Dis312 сохраняла активный центр, характерный для интактной молекулы, и обладала сходной с ней субстратной специфичностью и активностью. Авторами показано, что три РНК-связывающих домена фермента образуют открытую воронку на одной стороне каталитического домена, что позволяет молекуле РНК продвигаться в направлении активного центра фермента. Авторы выявили в каталитическом домене Dis312 обширную сеть взаимодействий, специфичных к первым 12 остаткам урацила в олигоU-хвосте микроРНК. В составе фермента Dis312 выявлены три зоны, специфичные к остаткам урацила, что, по мнению авторов, дает ключ к пониманию того, каким образом Dis312 распознает, связывает и процессирует уридилированную молекулу предшественника let-7 микроРНК на конечной стадии Lin28—let-7 пути.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Взаимодействия с участием *matrin-3* являются необходимым условием функционирования программы гомеодоменной транскрипции

Required enhancer-*matrin-3* network interactions for a homeodomain transcription program. Dorota Skowronska-Krawczyk, Qi Ma, Michal Schwartz, Kathleen Scully, Wenbo Li, Zhijie Liu, Havilah Taylor, Jessica Tollkuhn, Kenneth A. Ohgi, Dimple Notani, Yoshinori Kohwi, Terumi Kohwi-Shigematsu, Michael G. Rosenfeld. *Nature*. Vol. 514. No 7521. P. 257–261.

Гомеодоменные белки, описанные около 30 лет назад, оказывают существенное влияние на развитие организма, выступая в качестве основных регуляторов экспрессии генов. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе функционирования гомеодоменных белков, остаются недостаточно изученными. В качестве объекта изучения был выбран гомеодомен *POU*, являющийся фактором транскрипции гормона роста, также известный как *Pit1*. Во время индивидуального развития организма данный домен необходим для дифференциации тиреотропных, лактотропных и соматотропных клеток мыши и человека. При помощи LC-MS-MS анализа молекулярных данных, после иммунопреципитации было выявлено, что связывание энхансера участка *Pit1* ядерным *matrin-3*, обогащенным молекулярным комплексом, является ключевым событием в эффективной активации энхансера участка *Pit1*, что приводит к успешному запуску генетической транскрипционной программы. Помимо этого, для успешной инициации считывания генетической информации необходима ассоциация *Pit1* с фактором *Satb1* и бета-катенином. Встречаются доминантные мутации участка *Pit1* (мутация *R271W* у человека), коррелирующие с уменьшением продукции гормонов шишковидной железы и приводящие к снижению ассоциаций *Pit1* с бета-катенином, что является причиной непрочной связи с ядерным *matrin-3* обогащенным молекулярным комплексом. В результате этого, блокируется *Pit1*-зависимый энхансер, нарушая процессы считывания генетической информации в правильном порядке. Такая дефектная активация может быть скорректирована посредством искусственного связывания мутантной *R271W* с комплексом, обогащенным *matrin-3*, что помогает обойти необходимую в норме предшествующую ассоциацию с бета-катенином и фактором *Satb1*. Искусственное связывание сети *matrin-3* с *R271W* геном, но не с его производным белком, восстанавливает *Pit1*-зависимую активацию энхансеров и вовлечение кофакторов, например, *p300*, опосредующих активацию генов. Таким образом, данное исследование демонстрирует важность формирования комплексов из гомеодоменных факторов, бета-катенина и фактора *Satb1*, как необходимого условия для эффективного связывания энхансеров. Данные комплексы поддерживают необходимую конформацию благодаря особой архитектуре кариоплазмы, определяющей их высокую эффективность при работе с участками ДНК. Продемонстрированные молекулярные механизмы расширяют представления о развитии организмов, что важно для формирования целостных представлений о событиях, лежащих в основе индивидуального развития.

А.Ю. Ольховик

Конкуренция между белками меняет функцию комплекса *COP9* с самообновления на дифференцировку

Protein competition switches the function of *COP9* from self-renewal to differentiation. Lei Pan, SuWang, Tinglin Lu, Changjiang Weng, Xiaoping Song, Joseph K. Park, Jin Sun, Zhi-Hao Yang, Junjing Yu, Hong Tang, Dennis M. McKearin, Daniel A. Chamovitz, Jianquan Ni, Ting Xie. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 233–236.

В различных организмах баланс между самообновлением стволовых клеток и дифференцировкой контролируется специальными факторами и сигналами. В яичниках *Drosophila melanogaster* внутренний фактор *Vam*, образуя комплекс с *Bgcn*, способствует дифференцировке зародышевых стволовых клеток (*GSC*). В свою очередь *Vmp* (*Bone Morphogenetic Protein*) подавляет экспрессию гена *Vam* в *GSC*, что обеспечивает их самообновление. Внутриклеточный комплекс *COP9*, состоящий из восьми субъединиц (*Csn1–8*), также способствует самообновлению *GSC*, удаляя фактор *Nedd8*, контролирующего клеточный цикл, с белков-мишеней. Несмотря на то, что *Vam* является главным регулятором дифференцировки стволовых клеток, механизм его действия до сих пор оставался неизученным. В данной работе выяснили, что *Vam* взаимодействует с *COP9* комплексом, и конкурентно замещает одну из субъединиц, белок *Csn4*. Замещение *Csn4* приводит к тому, что другие компоненты *COP9* комплекса стимулируют дифференцировку стволовых клеток. На моделях дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) и *Drosophila melanogaster* генетический скрининг и эксперименты «loss of function» позволили установить, что *Csn4* способствует самообновлению клеток, так как имеет *Vam*-связывающий участок и является конкурентным антагонистом *Vam*. Гены *Csn4* и *Csn5* независимо от *Vmp* контролируют пролиферацию и самообновление *GSC*. Повышение внутриклеточной концентрации *Csn4* препятствовало образованию *Vam-Bgcn* комплекса. В свою очередь гиперэкспрессия *Vam* в цистобластах (дифференцирующихся потомках стволовых клеток) подавляла *Csn4* и способствовала формированию комплекса *Vam* с *Bgcn*, что ускоряло дифференцировку. Конкурентная модель *Csn4-Vam-Bgcn* объясняет, как стволовая клетка выбирает программу дифференцировки/самообновления. Иммунофлуоресцентные методы, а также различные способы нокаута генов, в том числе *FLP-FRT*-рекомбинация, позволили выяснить, что внутриклеточный комплекс *COP9* обеспечивает поддержание самообновления стволовых клеток. Однако при конкурентном замещении *Csn4*, другие компоненты комплекса способствуют дифференцировке *GSC*. Таким образом, в дифференцирующихся потомках *GSC* происходит повышение концентрации *Vam*, благодаря чему *Vam* конкурентно замещает белок *Csn4* в *COP9* комплексе, позволяя другим *Csn* белкам активировать клеточную дифференцировку. *Vam* формирует комплексы с *Bgcn*, что также способствует дифференцировке цистобластов. Авторы отмечают, что механизм белковой конкуренции в регуляции самообновления/дифференцировки стволовых клеток может быть общим для различных клеточных систем, в том числе для человеческих клеток.

И.Н. Шандарин

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Экологическое и эволюционное значение различий в содержании ГЦ-пар в геноме однодольных

Ecological and evolutionary significance of genomic GC content diversity in monocots. Petr Šmarda, Petr Bureš, Lucie Horová, Ilia J. Leitch, Ladislav Mucinac, Ettore Pacini, Lubomír Tichý, Vít Grulich, Olga Rotreklová. PNAS. 2014. Vol. 111. P. E4096–E4102.

Для микроорганизмов и позвоночных животных существуют многочисленные данные, касающиеся общего состава геномной ДНК, и уже выдвинуты гипотезы, связывающие различия в содержании ГЦ пар с функционированием генома и особенностями экологии. Для сосудистых растений надежных данных о составе геномной ДНК далеко не достаточно, и биологический смысл различий в ее составе до сих пор остается не ясным. Изложенные в настоящей работе данные о содержании ГЦ пар в геномной ДНК получены методом проточной цитометрии для 239 видов, представляющих 70 из 78 известных семейств однодольных. Полученные данные сопоставлены с другими особенностями геномов, а также особенностями жизненного цикла растений и климатическими различиями местобитаний на основе статистического анализа филогенетических данных. Доля ГЦ пар у однодольных варьирует от 33,6% до 48,9%, причем в нескольких группах она значительно превышает величины, известные для других сосудистых растений, подчеркивая необычность архитектуры и общей организации генома. По общему составу ДНК однодольные гораздо ближе к папоротникам, чем к двудольным покрытосеменным растениям. У однодольных зависимость доли ГЦ пар от размера генома оказывается не линейной (как можно было бы ожидать), а параболической. Восходящая ветвь параболы соответствует тенденции, общей для всех геномов, от бактерий до млекопитающих, и может быть связана просто с увеличением доли ретротранспозонов. Наличие же нисходящей ветви, т. е., уменьшение доли ГЦ пар при очень большом размере генома объясняется, по-видимому, большими энергетическими затратами на синтез гуанина и цитозина, по сравнению аденином и тиминном. Доля ГЦ пар резко падает у видов с голоцентрическими хромосомами (центромеры отсутствуют, а кинетохоры распределены по всей длине хромосомы), что объясняется, скорее всего, укорочением таких хромосом и, как следствие, уменьшением частоты рекомбинации. Рост доли ГЦ пар отмечен у видов, обитающих в резко континентальном климате с сезонными колебаниями температуры и влажности. Возможно, что обилие ГЦ пар делает хромосомы более устойчивыми к пересыханию или переохлаждению растений. Адаптации генома, связанные с увеличением доли ГЦ пар могли играть важную роль в эволюции современной биоты, например, в увеличении доли травянистых растений и степных сообществ в середине третичного периода. У травянистых растений гены с повышенным содержанием ГЦ пар характеризуются небольшим числом (часто отсутствием) интронов и более высокой частотой ТАТА боксов в области промотора. Предполагается, что эти особенности делают растение более устойчивым к средовым воздействиям, связанным с дегидратацией клеток при высыхании или понижении температуры. Предположительно, одним из основных селективных преимуществ увеличения доли ГЦ пар в геномной ДНК является пластичность регуляции активности генов, связанная, в частности, с конформационной гибкостью фрагментов ДНК с повышенным содержанием ГЦ пар.

В.Г. Черданцев

Удлинение последовательности Шайна-Дальгарно у мРНК функционально компенсирует жизненно важный дефект в инициаторной тРНК

An extended Shine–Dalgarno sequence in mRNA functionally bypasses a vital defect in initiator tRNA. Sunil Shetty, HimaPriyanka Nadimpalli, Riyaz Ahmad Shah, Smriti Arora, Gautam Das, Umesh Varshney. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4224–E4233.

У эубактерий процесс трансляции начинается со связывания инициаторной тРНК (tRNA^{fMet}) и мРНК с малой субъединицей рибосомы 30S и приводит к формированию 30S преинициаторного комплекса. В этом процессе также участвуют три фактора инициации трансляции (initiation factors, IF) IF1, IF2, IF3. Далее происходит соединение с большой субъединицей рибосомы (50S), что приводит к образованию 70S комплекса элонгации и отсоединению факторов инициации трансляции. Связывание мРНК с 30S субъединицей облегчается наличием у нее последовательности, богатой пуринами (последовательность Шайна-Дальгарно, Shine-Dalgarno sequence, SD), которая расположена выше старт-кодона и связывается с комплементарной анти-SD последовательностью на 3'-конце 16S рРНК. Во время начала трансляции инициаторная тРНК специфически связывается с Р-сайтом рибосомы благодаря наличию в ее антикодоне отличительной последовательности из трех пар оснований G-C (3GC). Авторы статьи попытались понять, как именно функционируют 3GC пары в этой роли. В качестве биологической модели использовались супрессорные штаммы *Escherichia coli*. Был изолирован штамм *E. coli* B21 с мутацией в одном из генов рРНК (rrsC), отвечающей за замену основания С на U в позиции 1536 у 16S рРНК, которая проявляется в удлинении взаимодействия с последовательностью Шайна-Дальгарно в мРНК. При этом у данного штамма инициация трансляции возможна с участием тРНК, мутантной по GC парам в антикодоне. Авторы провели направленную мутацию в SD последовательности репортерной мРНК, чтобы удлинить ее взаимодействие с анти-SD последовательностью у 16S рРНК дикого типа. Такое увеличение взаимодействия SD-антиSD не было оптимальным для инициации трансляции с помощью тРНК дикого типа, что может быть следствием снижения эффективности отсоединения рибосомы из участка начала трансляции на мРНК. Дальнейший анализ показал, что 3GC пары, по-видимому, играют важную роль в стабилизации тРНК^{fMet} во время перехода 30S преинициаторного комплекса в 70S комплекс. Взаимодействие между SD-антиSD стабилизирует 70S комплекс, что требует больших затрат энергии при распаде комплекса на субъединицы. Наличие удлиненной SD-последовательности позволяет большему количеству 3GC тРНК присоединиться к 70S комплексу. Видимо, более стабильный 70S комплекс компенсирует недостаток энергии за счет связывания большего числа 3GC пар. Было также показано, что обработка клеток антибиотиком касугамицином уменьшала активность фактора освобождения рибосомы (RRF, ribosome recycling factor) или увеличивала уровень фактора инициации трансляции 2 (IF2), что приводило к усилению инициации трансляции с 3GC мутантной тРНК^{fMet}. По-видимому, 70S комплекс менее зависим от наличия 3GC пар в инициаторной тРНК. Таким образом, отсутствие 3GC пар в инициаторной тРНК или удлиненной SD-последовательности приводит к распаду 70S комплекса и невозможности перехода на стадию элонгации.

Л.А. Шустикова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Хроматин-связывающему белку L(3)mbt для связывания с хроматином необходим белковый комплекс регуляции транскрипции Myb–MuvB/DREAM

Chromatin reader L(3)mbt requires the Myb–MuvB/DREAM transcriptional regulatory complex for chromosomal recruitment. Daniel P. Blanchard, Daphne Georlettea, Lisa Antoszewski, Michael R. Botchan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4234–E4243.

У плодовой мушки *Drosophila melanogaster* опухоль головного мозга (lethal malignant brain tumors, Lmbt) является следствием потери функции консервативным супрессором опухоли L(3)mbt, который в норме связывается с метилированным лизином гистонов нуклеосомы, тем самым репрессируя транскрипцию генов. Однако механизм связывания L(3)mbt с хроматином остается недостаточно ясным. Авторы статьи попытались более детально изучить этот вопрос. L(3)mbt содержит три повторяющиеся последовательности, названные МВТ-повторами, наличие которых является отличительной чертой большого семейства белков. Последовательность МВТ повторов гомологична таковой у хроматин связывающего семейства белков, члены которого выборочно связываются с гистонами или их модификациями (chromatin «readers»). Авторы статьи составили паттерн моно- и диметилированных гистонов всего генома *D. melanogaster* и сравнили его с L(3)mbt паттерном. Результат показал, что чувствительность L(3)mbt к моно- или диметилированным гистонам, по-видимому, не играет важной роли в прямом связывании с конкретным локусом хромосомы. Биохимическими методами авторы статьи идентифицировали L(3)mbt как один из членов большого комплекса репрессора/активатора транскрипции и репликации Myb–MuvB или MMB (также называемый DREAM или LINC), который высоко консервативен у самых различных эукариот — от нематод до человека. Такая двойственная функциональность комплекса требует присутствия в его составе, кроме коровых белков, факторов репрессии E2f2 и RbfsC, а также белков-активаторов транскрипции Myb и Lin52. С помощью комбинации флуоресцентных методов определения цитолокализации и генетическо-молекулярных экспериментов, авторы статьи выяснили, что функционирование и локализация L(3)mbt на специфическом участке хромосомы зависит от MMB комплекса. L(3)mbt очень близко локализован с репрессором E2f2. Потеря функции MMB и L(3)mbt в клетках слюнной железы личинок *D. melanogaster* приводит к ложной экспрессии гена-регулятора *riwi*. Авторы также показали, что связывание L(3)mbt с хромосомой не является достаточным для репрессии генов. Также было обнаружено, что член комплекса Myb–MuvB (MMB)/DREAM белок Mip (Myb interacting protein, 120 KD) непосредственно связывается с L(3)mbt и необходим для его правильного функционирования и связывания с хромосомой. Эксперименты по колокализации, проведенные на политенных хромосомах слюнных желез *D. melanogaster*, обнаружили несколько подвидов MMB комплекса: один с участием репрессоров E2f2 и L(3)mbt, и второй с белком-активатором Myb, а также ситуацию, где Myb и E2f2 присутствовали одновременно в отдельной клетке. Таким образом, авторы статьи показали, что подавление транскрипции с помощью белка L(3)mbt имеет сложный механизм и только связывания с хроматином для этого не достаточно, и требуется присутствия других корепрессорных белков.

Л.А. Шустикова

Исследование конформаций G-квадруплексов теломерной последовательности у человека в нанополости белка на уровне одной молекулы

Single-molecule investigation of G-quadruplex folds of the human telomere sequence in a protein nanocavity. Na An et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14325–14331.

У большинства эукариот концевые участки хромосом — теломеры, содержат короткие последовательности. Последовательность 5'-TTAGGG-3' в теломерном участке ДНК человека способна сворачиваться с образованием высокоорганизованной наноструктуры, имеющей форму G-квадруплекса, в котором два катиона калия или натрия скоординированы между тремя слоями гуаниновых тетраэд, образующих ансамбли за счет водородных взаимодействий. Изучены разные типы возможных конформаций G-квадруплексов, такие как гибриды, корзина и пропеллер, образуемые в различных физико-химических условиях. В настоящей работе авторами с использованием обширной библиотеки разновидностей G-квадруплексов был осуществлен анализ тонких топологических различий между их типами на наномасштабном уровне путем изучения их взаимодействий с ионным каналом, образуемым бактериальным белком альфа-гемолизином. У бактерий ионный канал альфа-гемолизина имеет форму гриба и самоорганизуется в липидном бислое мембраны. Авторы в качестве объекта исследований использовали теломерные повторы, имеющие последовательность 5'-TAGGG(TTAGGG)3TT-3' и образующие выступы на 3' и 5' концах. Формирование разных конформационных типов G-квадруплексов в растворе с высокой ионной силой было изучено методами кругового дихроизма и измерения температуры плавления. Показано, что под воздействием электрического потенциала происходит разворачивание и транслокация G-квадруплексов через пору с цис- на транс- поверхность белка. Взаимодействие между молекулой ДНК и белковой нанополостью приводит к генерации характерного электрического сигнала, анализ которого позволил получить информацию о структуре белка. Исследование взаимодействия разных типов G-квадруплексов с белком способствовало изучению кинетики их разворачивания. Показано, что важными факторами, определяющими профиль разворачивания полинуклеотидной цепи являются как локализация самого процесса, так и молекулярные размеры разных конформационных типов G-квадруплексов. Авторам удалось выявить, что размеры одних конформационных типов, таких как гибриды и корзина, позволяют им проникать в вестибуль поры, образуемой белком, в то время размеры других (пропеллер) превышают поперечные размеры входного отверстия, и это создает препятствия для их проникновения в пору. Для ускорения процесса разворачивания авторы использовали 25-членную нуклеотидную цепь поли-2'-дезоксиаденозина (поли-А хвост), которую присоединяли к 5'-концу олигонуклеотидной теломерной последовательности. Ускорение достигалось за счет увеличения приложенного напряжения электрического поля. Таким образом, авторами показано, что ионные поры, формируемые альфа-гемолизином могут рассматриваться и использоваться в качестве молекулярного сита для разделения различных наноструктур. Авторами предложен способ использования ионного канала, образуемого трансмембранным белком, для изучения на наномасштабном уровне процессов взаимодействия между ДНК и белком и потенциальных препятствий, возникающих при транслокации ДНК через поры.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Альфа- и гамма-ритмы участвуют в прямой и обратной обработке информации в зрительной коре обезьян

Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. Timo van Kerkoerle, Matthew W. Self, Bruno Dagnino, Marie-Alice Gariel-Mathis, Jasper Poort, Chris van der Togt, Pieter R. Roelfsema. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14332–14341.

Когнитивные функции зависят от согласованной активности нейронов многих областей мозга, но взаимодействия различных зон коры между собой еще не до конца ясны. Одним из важнейших вопросов является связь между низко- и высокочастотными колебаниями (α и γ соответственно) и направлениями информационного потока в зрительной коре. Области зрительной коры имеют свою иерархию. Нижний уровень осуществляют простые функции, верхний отображает более сложные аспекты видимого мира. Предполагалось, что низкочастотные ритмы характеризуют спонтанную активность, так как α -ритм растет при закрытых глазах. Более поздние исследования обнаружили α -ритм и при активном подавлении поступления неактуальной информации. Высокочастотные же колебания, такие как γ -ритм, возрастают при актуальном зрительном стимуле. Существовала гипотеза, что γ -колебания играют роль при связывании между собой элементов одного и того же образа, но дальнейшие исследования поставили это под сомнение. Более поздняя версия заключается в том, что γ -колебания облегчают связь между зонами коры, при этом были представлены свидетельства как за, так и против. Нейроны многих областей работают сообща при восприятии зрительного стимула, и разделение взаимного вклада нижних и верхних является довольно сложной задачей, решение которой заключается в обнаружении маркеров разнонаправленной активности коры. Одним из таких маркеров может являться колебательная активность коры, так как колебания различных частот могут проводить сигнал как прямо, так и обратно. Для проверки этой гипотезы провели эксперимент на обезьянах, в котором наблюдали сигнал от первичной зрительной коры (V1) при выполнении задачи по текстурной сегрегации, которая требует взаимодействия между нижними и верхними зонами зрительной коры. Использовали два подхода — стимуляцию одной зоны с помощью хронически имплантированных микроципов с одновременной записью колебаний в другой и локальную блокировку AMPA- и NMDA-рецепторов, по-разному вовлеченных в обработку прямых и обратных сигналов. Обнаружили, что γ -волны начинаются в слое 4 и распространяются далее в глубокие и поверхностные слои коры, в то время как α -волны начинаются в слоях 1,2 и 5 и идут в обратном направлении с сторону слоя 4. Одновременные записи с V1 и нижележащей области V4 подтвердили, что α - и γ -волны распространяются в противоположных направлениях. Малые стимулы в V1 вызывали γ -волны в V4, в то время как такие же стимулы в V4 вызывали α -волны в V1. Блокировка AMPA-рецепторов уменьшала общий ответ на зрительное раздражение, в случае же блока NMDA-рецепторов, которые участвуют в обратном проведении сигнала, подавлялись α -волны и усиливались γ -волны. В итоге был сделан вывод о том, что γ -колебания в зрительной коре являются прямонаправленными, а α -колебания — обратнаправленными. Полученные в статье результаты помогают лучше понять взаимосвязи между ритмами мозга и работой сознания.

А.И. Ташкеев

Механохимический привод сократимости эмбрионального эпителия

Mechanochemical actuators of embryonic epithelial contractility. YongTae Kim, Melis Hazar, Deepthi S. Vijayraghavan, Jiho Song, Timothy R. Jackson, Sagar D. Joshi, William C. Messner, Lance A. Davidson, Philip R. LeDuc. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14366–14371.

Многолетние исследования доказывают, что путь развития отдельных клеток и тканей в эмбриогенезе определяется различными химическими стимулами, по-разному распределяющимися в пространстве и времени. Передача сигналов и химических стимулов осуществляется при помощи специальных межклеточных соединений — щелевых контактов. Однако согласно недавним исследованиям, механический сигнал может быть так же действенен для определения клеточной дифференциации и поведения, как и химический стимул, и часто играет заметную роль в передаче сигнала внутри многоклеточной ткани. Одним из химических стимулов, воздействующих на клетки эмбрионального эпителия у шпорцевой лягушки *Xenopus*, является АТФ. Авторы установили, что добавление 50мМ АТФ приводит к сокращению отдельных клеток, а также к появлению четкой картины локального сокращения ткани. Пороговый уровень концентрации АТФ не зависит от продолжительности стимуляции до тех пор, пока она не больше, чем 20 с. Период в 20 с соответствует задержке между добавлением АТФ и сократительным ответом клеток. Поскольку АТФ не способна значительно диффундировать, полученные данные означают, что сокращающиеся клетки, находящиеся вне зоны прямой стимуляции АТФ, получают сигнал от соседних клеток. То есть клетки, обеспечившие локальное изменение ткани, не получают прямого химического сигнала, а сокращаются под действием соседних деформировавшихся клеток. Тканевой сократительный ответ в проведенных экспериментах всегда выходит за рамки региона, прямо обработанного АТФ, причем вторичный сигнал передается всегда медленнее, чем исходный — клетки, стимулированные АТФ, начинают сокращаться с задержкой в 20 с, в то время как соседние клетки начинают сокращаться с задержкой до 50 с после стимуляции. Подобная закономерность ранее была выявлена для биохимической передачи сигнала. Были получены данные о том, что сократительный ответ полностью блокируется ингибитором немышечного миозина II, блебистатином (BBS). В ходе дальнейших исследований удалось установить, что передача сигнала, вызывающего сократительный ответ, строго зависит от сокращения BBS-чувствительного актомиозина. Щелевые контакты также участвуют в передаче исследуемого сигнала, но расстояние, на которое передается сигнал, при блокировании щелевых контактов больше, чем при блокировании актомиозина. При этом оба ингибитора значительно уменьшают общее сокращение соседней ткани, что говорит о том, что передача сигнала, вызванного АТФ, осуществляется при помощи как механического, так и химического процессов. Авторы также исследовали динамический ответ тканевой сократимости на периодическую стимуляцию и обнаружили, что периодическое стимулирование при помощи АТФ приводит к волноподобным сокращениям. Однако это происходит только в том случае, если стимуляция проводится много раз с интервалами меньше 60 с, при которых ткани не могут полностью релаксировать. Полученные данные позволяют лучше понять природу морфогенетических движений тканей, вызванных клеточным сокращением, а также пути межклеточных взаимодействий, которые очень важны во время развития, синтетического морфогенеза и механической передачи сигнала в тканях.

Е.А. Кутукова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

Индукцируемое рибосомой ускорение гидролиза ГТФ трансляционной ГТФазой

Ribosome-induced tuning of GTP hydrolysis by a translational GTPase. Cristina Maracci, Frank Peske, Ev Dannies, Corinna Pohl, Marina V. Rodnina. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14418–14423.

Все ГТФазы содержат высоко консервативные линейные мотивы, ответственные за распознавание и связывание ГТФ и ГДФ. Фосфатные группы, расположенные в α - и β -положении в составе ГТФ и ГДФ связываются с фосфат-связывающим мотивом, называемым Р-петлей, в составе ГТФаз. Показано, что Р-петля в составе малых ГТФаз семейства Ras играет важную роль в электростатической стабилизации переходного состояния. С помощью точечных замен аминокислотных остатков показано, что остаток аспарагиновой кислоты в составе Р-петли участвует в образовании водородных связей с атомом кислорода β - γ -фосфатных групп в ГТФ. Домен, связывающий ГТФ (G-домен) в составе ГТФазы содержит два гибких участка, которые взаимодействуют с фосфатной группой в γ -положении и со связанным с нуклеотидом ионом магния и подвергаются значительным конформационным изменениям во время гидролиза ГТФ. Несмотря на исследования, осуществляемые в течение нескольких десятилетий, механизм гидролиза ГТФ до сих пор полностью не выяснен. В настоящей работе авторы исследовали молекулярный механизм действия бактериального фактора элонгации EF-Tu (относящегося к трансляционным ГТФазам) с использованием мутационного анализа в сочетании с изучением зависимости скорости реакции гидролиза ГТФ от pH среды, от присутствия моновалентных ионов, и от влияния растворителя на кинетический изотопный эффект. Известно, что ГТФазная активность факторов элонгации трансляции усиливается при их присоединении к рибосоме, что позволило сделать предположение о том, что рибосомальные белки выполняют функцию активаторов ГТФаз. Авторами изучено влияние замены аминокислотных остатков гистидина в положении 84 и аспарагиновой кислоты в положении 21 на собственную и стимулированную рибосомальными белками ГТФазную активность фактора элонгации EF-Tu. Авторами получены данные, противоречащие современным представлениям о роли остатка гистидина H84 в гидролизе ГТФ. Показано, что остаток H84 не участвует в гидролизе ГТФ, протекающем с участием свободного, не связанного с рибосомой фактора элонгации EF-Tu. Для изучения степени активации ГТФазы после связывания антикодона на аминоксил-тРНК кодона на мРНК авторы измеряли скорость гидролиза ГТФ после взаимодействия тройного комплекса EF-Tu[γ -P³²]ГТФ-Фен-тРНК с рибосомой. Показано, что замены H84R и H84A, а также замены остатка аспарагиновой кислоты в положении 21 заметно снижают скорость реакции гидролиза ГТФ, катализируемой фактором EF-Tu, связанным с рибосомой. В то же время показано, что ионы K⁺ не влияют на скорость реакции. Авторами сделано предположение о том, что взаимодействия, обеспечиваемые остатком Asp21 стабилизируют положение γ -фосфатной группы, в то время как молекулы воды взаимодействуют с остатком His84 по нуклеофильному механизму. Авторы делают вывод о том, что рибосома вносит свой значительный вклад в процесс гидролиза ГТФ путем индукции конформационных изменений, обеспечивающих стабилизацию переходного состояния в результате электростатических взаимодействий.

И.М. Мохосоев

Ebf2 является селективным маркером клеток-предшественниц бурой и бежевой жировой ткани

Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. Wenshan Wang, Megan Kissig, Sona Rajakumari, Li Huang, Hee-woong Lima, Kyoung-Jae Won, Patrick Seale. PNAS. 2014. Vol. 11. No 40. P. 14466–14471.

Бурая жировая ткань (BAT) у мышей начинает созревать еще на эмбриональной стадии развития. У человека основные депо BAT находятся в районе шеи, почек, вдоль верхней части спины, на плечах, причем выражена BAT только у новорожденных, редуцируясь по мере развития. Как бы то ни было, бурые адипоциты имеются в некотором количестве и у взрослых людей, в частности в надключичной области, шее и вдоль позвоночного столба. BAT осуществляет несократительный термогенез и расходует тепловую энергию в ответ на различные стимулы, например — воздействие низких температур. Термогенная активность BAT регулируется находящимся в мембране митохондрий адипоцитов расщепляющим белком 1 (Ucp1). Производство тепла при помощи Ucp1 в бурой жировой ткани происходит с разобщением клеточного дыхания и фосфорилирования, т.е. быстрое окисление питательных веществ идет с низкой интенсивностью производства АТФ. В белой жировой ткани (WAT) в некоторых адипоцитах, называемых бежевыми, в ответ на холод также экспрессируется Ucp1. Термогенез, опосредованный BAT, компенсирует нарушения метаболизма, вызванные высоколипидной диетой. У людей также видна корреляция между уровнем активности BAT и степенью ожирения, из чего следует, что влияние на активность BAT может быть новым путем лечения нарушения метаболизма. Бурые адипоциты, мышцы и спинная дерма образуются из клеток-предшественниц (находящихся в центральном дермомитоме), которые экспрессируют миогенный фактор 5 (Myf5) и белки Pax7 и En1. Но специфические генные маркеры BAT не были известны. Для решения этой задачи были выделены популяции бурых преадипоцитов из эмбрионов мыши. Так как отличить преадипоцит от предшественника мышечной клетки и спинной дермы возможно только после его дифференцировки в экспрессирующий Ucp1 адипоцит, то для этого использовали специфические маркеры на поверхности клеток на разных стадиях эмбрионального развития. Полный анализ транскриптома выделенных клеток обнаружил селективный генный маркер адипоцитов — фактор 2 ранних В-клеток (Ebf2). Экспрессирующие Ebf2 клетки BAT не имели маркеры миобластов или дермальных клеток и одинаково дифференцировались в бурые адипоциты. Такие же клетки в WAT у взрослых особей образовывали в итоге бежевые адипоциты. Для определения того, является ли наличие Ebf2 обязательным для развития бурых преадипоцитов, было проведено сравнение экспрессии ключевых их генов в клетках WAT и нокаутных по Ebf2 клетках WAT. Потеря Ebf2 преадипоцитами снижала экспрессию большей части генов. В то же время эктопическая экспрессия Ebf2 в WAT или миобластах меняла их молекулярный профиль на схожий с бурыми адипоцитами. Таким образом, Ebf2 является специфическим маркером бурых и бежевых преадипоцитов, а так же их важнейшим транскрипционным регулятором. Это открывает возможности для изучения молекулярных путей, опосредующих дифференцировку и функции BAT. Понимание этих аспектов имеет решающее значение для лечения некоторых нарушений обмена веществ, таких как ожирение, сахарный диабет II типа и других.

А.И. Ташкеев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Ритмическая синхронизация определяет нейронное кодирование речи и готовность к чтению у дошкольников

Beat synchronization predicts neural speech encoding and reading readiness in preschoolers. Kali Woodruff Carr, Travis White-Schwoch, Adam T. Tierney, Dana L. Strait, Nina Kraus. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14559–14564.

В популяции 5–10% людей страдают расстройствами чтения. Временные сигналы важны для распознавания границ слов и звуковых сегментов речи. Ритм речи — один из наиболее ранних сигналов, использующихся детьми для сегментирования речи и различения фонем. Цель данной работы — исследование взаимосвязи между ритмической синхронизацией моторного акта и звукового стимула и восприятием речи у дошкольников, которые еще не умеют читать. В экспериментах приняли участие дети в возрасте 3–4 года с нормальным слухом. Испытуемые проходили тест на измерение объема слуховой кратковременной памяти (повторение предложений), тест на музыкальный слух (предъявлялся музыкальный мотив, потом следующий — ребенок должен был ответить одинаковы они или нет, 10 проб) и тест на знание фонем, тест на скорость называния объектов и цветов. Тест на синхронизацию с внешним ритмом требовал слаженной взаимосвязи обработки слуховой информации и генерации моторного акта: ритмический паттерн подавался в наушники, задача ребенка была имитировать данный ритм на барабанах. Тест включал в себя четыре пробы (длительность каждой 20 с): две пробы — ритм с частотой 2,5 Гц (50 ударов), две пробы — ритм с частотой 1,67 Гц (33 удара). Были исследованы вызванные слуховые ответы ствола мозга в ответ на предъявление консонантных слогов [ба], [да], [га] (80 дБ, частота предъявления 4,35 Гц). Слог [да] также предъявлялся в «шумных» условиях — со звуком радиопомех на фоне. Регистрация производилась в условиях пассивного прослушивания. Испытуемые смотрели мультфильм (на свой выбор), стимулы предъявлялись моноаурально через правый наушник, через левый — предъявлялся саундтрек к мультфильму (<40 дБ). Активный электрод для регистрации располагался в Cz, референтные — на мочках ушей, заземляющие в положениях Fp1, Fp2. Анализировался сигнал Cz-правая мочка уха, строилась огибающая по амплитуде. Испытуемые в зависимости от способности к синхронизации с внешним ритмом были поделены на две группы — «синхронисты» и «несинхронисты». Гендерный состав групп отличался: больший процент испытуемых мужского пола не были способны к синхронизации. Дошкольники, неспособные синхронизировать собственный моторный ритм с внешним слуховым ритмом, обладают меньшими способностями, предшествующими чтению (обработка фонем, слуховая кратковременная память, быстрое называние), и музыкальным слухом по сравнению с детьми, которые могут синхронизировать моторный ритм. Обнаружена достоверная взаимосвязь между четкостью временного кодирования, моторной синхронизации и способностями, предшествующими чтению: «синхронисты» демонстрируют большую корреляцию между вызванными ответами ствола мозга и стимулами как в «шумных», так и в «тихих» условиях по сравнению с «несинхронистами». Таким образом, способность к синхронизации внешнего ритма и нейронная обработка слуховой информации могут служить ранними маркерами для распознавания готовности к чтению и могут помочь клиницистам выявлять проблемы с обучением языку. Можно предположить, что нейронное кодирование временных модуляций — ключевой механизм овладения навыком чтения.

М.В. Константинова

Два типа приспособлений к засушливому климату у голосемянных

Conifer species adapt to low-rainfall climates by following one of two divergent pathways. Timothy J. Brodribb, Scott A.M. McAdam, Gregory J. Jordan, and Samuel C.V. Martins. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14489–14493.

Высшие растения — принципиально наземная группа организмов, и поэтому они постоянно вынуждены поддерживать компромисс между фотосинтезом и ростом с одной стороны, и неизбежными при этом расходами воды на транспирацию — с другой стороны. В связи с этим, приспособления к эффективному регулированию водного баланса в условиях недостатка воды часто считаются ведущим и самым распространенным фактором, определяющим морфологическую и физиологическую эволюцию растений. Однако механизмы, связывающие засухоустойчивость у растений с их морфологией и физиологией, изучены до сих пор крайне поверхностно. Авторы статьи исследовали адаптации к сухому климату у голосемянных — обширной и древней группы, состоящей ныне только из древесных растений, распространенных в различных климатических зонах — от холодного до тропического, в том числе и в аридных регионах. На примере 42 видов из 38 родов, относящихся ко всем современным семействам (кроме гнетовых, но с включением *Ginkgo biloba*), была экспериментально изучена физиологическая реакция голосемянных на стресс, вызванный недостатком воды. Изучались, в частности, такие эффекты, как повреждение ксилемы в листьях, плотность и длительность закрывания устьиц, и изменение концентрации в листьях абсцизовой кислоты (АК), ответственной за закрывание устьиц. Повреждение ксилемы при дефиците воды быстрее всего происходило в семействе араукариевых, и позднее всего — в семействе кипарисовых. Однако выяснилось, что между устойчивостью ксилемы и распространением в сухом климате у голосемянных не выявляется никаких корреляций. Зато, во всей этой группе тесные корреляции обнаруживаются между сухостью климата и эффективностью зарывания устьиц, и это, по мнению авторов, первый в науке случай обнаружения столь четких связей между функциональными признаками растений и типом климата. Закрывание устьиц у голосемянных вызывается двумя основными причинами — снижением водного потенциала (ВП) и повышением концентрации в листьях АК (и то, и другое понижает тургор в замыкающих клетках устьиц). Однако при этом разные виды голосемянных ведут себя неодинаково. У одних (Р-тип: тисовые и более современные из кипарисовых) концентрация АК быстро достигает пика, и потом остается неизменной или даже понижается, несмотря на отсутствие воды. У вторых (R-тип: сосновые, ногоплодные, араукариевые и более древние кипарисовые) концентрация АК при отсутствии воды постоянно растет и достигает больших величин, чем у Р-типа. Голосемянные R-типа быстро реагируют на водный стресс даже при сравнительно незначительном снижении ВП и полностью закрывают устьица до прекращения засухи. Виды Р-типа закрывают устьица далеко не сразу после наступления засухи, в основном под действием низкого ВП и независимо от уровня АК. Кроме того, они способны отрывать устьица при некотором (временном) снижении сухости. Это подтверждается и наличием у ряда таких видов, растущих в аридных областях, ксилемы, крайне устойчивой к недостатку воды. Авторы статьи считают Р-тип более прогрессивным и способным полнее использовать особенности периодически сухого климата.

В.Э. Скворцов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Синергические взаимодействия нескольких симбионтов в процессе потребления первичного органического материала на примере термитов-фермеров (Macrotermitinae)

Complementary symbiont contributions to plant decomposition in a fungus-farming termite. Michael Poulsen et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14500–14505.

Тесные трофические симбиозы, как правило, позволяют участвующим в них организмам более полно использовать различные пищевые ресурсы, в том числе, труднодоступные. Термиты (отряд Isoptera) известны как группа, питающаяся в основном трудно разлагаемыми полисахаридами за счет симбиоза с кишечными бактериями, разлагающими эти вещества. Однако представители подсемейства Macrotermitinae, обитающие в тропических регионах Старого света, научились выращивать в своих термитниках на листовом субстрате гриб *Termitomyces*, которым, в конечном счете, они и питаются. Такая смена экологии отразилась и на составе их кишечных симбионтов, хотя известно, что микрофлора кишечника этих термитов остается весьма богатой. В связи с этим, возникает вопрос, каким образом различные участники тройного симбиоза дополняют друг друга при переработке исходного органического материала. В поисках ответа на этот вопрос, авторы статьи проанализировали геном одного из видов этой группы — *Macrotermes natalensis* (отдельно рабочих особей, солдат и царицу), метагеном его кишечной микрофлоры и геном его грибного симбионта. Это позволило им определить какие из ферментов, разлагающих углеводы, поставляются тем или иным участником симбиоза, в котором суммарно представлены 111 из 128 известных семейств гликозид-гидролаз. Сами термиты (рабочие и солдаты) обладают энзимами, способными разлагать полисахариды, а их кишечный микробиом в основном выделяет ферменты, необходимые для окончательного переваривания олигосахаридов, содержащихся в поедаемом грибе. Таким образом, усвоение растительного материала в термитнике происходит в три этапа. Сначала органический субстрат (листья и пр.) собирают и приносят в гнедо (но не поедают!) более взрослые рабочие. Затем, более молодые рабочие («фермеры»), пропускают этот материал первый раз через свой кишечник, где происходит разложение полисахаридов и смешивание этого материала с вегетативными спорами (конидиями) гриба. После этого гриб, растущий, на этих, так называемых первичных фекалиях, уже может эффективно и с высокой скоростью завершить разложение полисахаридов до олигосахаридов, которые он, однако, уже разлагать не умеет. Поэтому в дальнейшем гриб поедается старыми рабочими и в их кишечнике олигосахариды окончательно разлагаются симбионтами до моносахаридов, которыми эти рабочие кормят всех остальных обитателей гнезда. У взрослой царицы микробная фауна крайне бедна. Это, по-видимому, означает, что ее питание состоит исключительно из готовых к усвоению веществ, что способствует ее высокой плодовитости. Впрочем, не исключено что при закладке гнезда молодая самка (и сопутствующий ей на первых этапах самец) могут быть источниками кишечной микрофлоры для первых рабочих и солдат. Интересно, что грибной симбионт обладает широким спектром ферментов и не зависит от условий, создаваемых для него термитами (он способен расти даже на чистой целлюлозе). Тем не менее, описанный симбиоз предположительно существует уже около 30 млн лет, позволяя всем его участникам получить выгоду внутри единой цепочки разложения органического материала.

В.Э. Скворцов

Точно регулируемое подавление транскрипции поздних генов фага островком патогенности стафилококков

Precisely modulated pathogenicity island interference with late phage gene transcription. Geeta Ram, John Chen, Hope F. Ross, Richard P. Novick. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14536–14541.

Островки патогенности стафилококков (SaPI) — это мобильные участки хромосом, длиной 15 тыс. п.н., которые индуцируются при заражении хелперным фагом и могут упаковываться в фаго-подобные частицы. Эти островки несут ген токсина-1, вызывающего токсический шок. Известны два механизма, по которым развивается SaPI и препятствует репродукции фага: гены *сртА* и *В* отвечают за морфогенез капсида для ДНК SaPI, а продукт гена *ррi* ингибирует малую субъединицу терминазы TerS_p фага. При этом SaPI кодирует собственную TerSS, гомолог фаговой терминазы, который распознает сайт упаковки (*pac*) SaPI. Для SaPI2, причины менструального токсического шока, предложен третий механизм ингибирования фага 80. Авторы показали, что гены *ррi*, *сртА* и *В*, которые входят в оперон 1 SaPI2, при клонировании в плазмиду pCN51 под кадмий-индуцируемый промотор *Pcad* в штамме RN4220 подавляли образование бляшек фагом 80α, но не фагом 80. Клонирование других открытых рамок считывания (ORF) оперона 1 показало, что ORF17, кодирующая ингибитор А транскрипции фага (*PtiA*), подавляет фаг 80 и не влияет на фаг 80α. Резистентность к ORF17 проявляли фаги, для которых общей являлась мутация в гене 32, который кодирует поздний регулятор транскрипции С (*LtrC*) и активирует транскрипцию позднего оперона морфогенетических и лизисных генов. Фаг 52А с делецией *LtrC* не приводил к образованию вирусных частиц и лизису клеток. После клонирования гена β-лактамазы под поздний промотор фага было показано в тесте с субстратом нитроцефином, что при делеции *LtrC* промотор не активируется и β-лактамаза не экспрессируется. Бактериальный двугибридный анализ, в котором взаимодействие белков оценивается по восстановлению активности *lacZ*, показал прямое взаимодействие *PtiA* с нативным *LtrC* (но не с резистентным к ингибированию мутантом). Избыточная экспрессия *PtiA* подавляла активацию *LtrC*, лизис клеток и образование бляшек, однако нативный SaPI2 не подавлял лизис. Подтверждено наличие в SaPI2 белка *PtiM*, который напрямую не влиял на развитие фага, но связывался с *PtiA* и модулировал его активность. При инфекции клона pCN51-*ptiM-ptiA*, экспрессирующего два белка, умеренно подавлялось образование бляшек, а влияние на активацию позднего промотора и лизис клеток было слабым. При делеции *ptiM* бляшки отсутствовали, и *LtrC* был полностью подавлен. Найден белок *PtiB*, также блокировавший *LtrC*. Делеция *ptiA* или *ptiB* приводила к образованию маленьких бляшек, а делеция двух генов приводила к полному восстановлению бляшко-образующей активности фага и активации *LtrC*. Таким образом, в работе доказано существование нового механизма подавления фага островками SaPI2, по которому *PtiA* и *PtiB* связывают и ингибируют активатор позднего промотора фага 80. Регулятор транскрипции *LtrC* необходим для распространения SaPI2, поэтому его ингибирование ограничивается модулятором *PtiM*. В отличие от CRISPR системы, которая деградирует фаговую ДНК, данный механизм не блокирует полностью распространение фага и не препятствует горизонтальному переносу генов.

В.Н. Колядко

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Возможность трансляции выявлена у ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК размером в 220 нуклеотидов

Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt. Mounir Georges AbouHaidar, Srividhya Venkataraman, Ashkan Golshani, Bolin Liu, Tauqeer Ahmad. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14542–14547.

Вироиды — патогенные факторы, состоящие из ковалентно замкнутой кольцевой одноцепочечной РНК длиной всего в несколько сотен нуклеотидов. Как правило, вириды бывают сателлитами полноценных РНК-содержащих вирусов, от которых зависит их репликация. Самый маленький известный вириод имеет длину всего в 220 нуклеотидов и является сателлитом вируса желтой крапчатости табака (rice yellow mottle virus, RYMV). Его точное название — малый кольцевой сателлит вируса желтой крапчатости табака (small circular satellite of RYMV, сокращенно scRYMV). До последнего времени считалось, что РНК виридов не кодирует никакой генетической информации. Однако недавняя проверка, проведенная вначале *in silico*, показала, что РНК scRYMV способна к трансляции. Выделен кодон AUG в составе последовательности UGAUGA, с которого трансляция может начаться. Тот факт, что число 220 не делится на 3, обуславливает возможность сдвига рамки считывания, тем более что последовательность из 220 нуклеотидов — кольцевая. Показано, что трансляция РНК scRYMV идет в два этапа, и в результате получается белок размером в 16 килодальтон, два отрезка аминокислотной цепочки которого закодированы одной и той же нуклеотидной последовательностью, но со сдвигом рамки. Пока что scRYMV является единственным известным вириодом, кодирующим белок. Синтез этого белка удалось реализовать как *in vivo* (в клетке *E. coli*), так и *in vitro* (в бесклеточной системе). При этом подтверждено, что кодон, инициирующий трансляцию scRYMV, определен правильно: при его искусственном изменении трансляция блокируется. Механизм трансляции scRYMV довольно сложен не только потому, что эта РНК кольцевая, но и потому, что она обладает довольно высокой степенью комплементарности, создающей вторичную структуру. Кроме того, взаимодействие scRYMV с эукариотическими рибосомами, по-видимому, требует участия особых последовательностей линейных вирусных РНК, обеспечивающих кэп-независимую трансляцию. В целом эти процессы представляют интерес как модель для изучения механизмов поведения ковалентно замкнутых кольцевых РНК (covalently closed circular RNA, CCC RNA) в живых клетках. Что касается белка, кодируемого scRYMV, то он уникален: для него не найдено гомологов ни в каких базах аминокислотных последовательностей. Он состоит из 73 аминокислот и проявляет основные свойства, т.е. содержит относительно много аминокислот, заряженных в растворе положительно (особенно аргинина). Предположительно он способен связываться с РНК (аналогично тому, как гистоны связываются с ДНК) и как-то участвовать в контроле трансляции. Кольцевая РНК, кодирующая этот белок, является уникальным примером сверхкомпактного природного «наногенома».

С.А. Ястребов

Индивидуальная семантическая репрезентация в мозге определяет воспринимаемое сходство между объектами

Unique semantic space in the brain of each beholder predicts perceived similarity. Ian Charesta, Rogier A. Kievit, Taylor W. Schmitz, Diana Deca, Nikolaus Kriegeskorte. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14565–14570.

Понимание уникального способа восприятия мира индивидом является важнейшей задачей как психологии, так и науки о мозге. Индивидуальность восприятия, очевидно, основана на уникальных ментальных репрезентациях опыта в мозге каждого человека. Получив возможность сканировать мозг так, чтобы увидеть конкретные ментальные репрезентации индивида, мы сможем лучше понять биологический субстрат личного опыта, и в норме и при патологии. Сейчас, однако, исследования восприятия объектов (как правило, зрительного), с использованием сканирования мозга, сосредоточены выявлении сходства в восприятии, а не на индивидуальных различиях. К тому же, при этом чаще всего используется некие усредненные категории, а не репрезентации отдельных объектов. Напротив, в данной работе исследовались именно индивидуальные компоненты мозговых репрезентаций отдельных объектов с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. Испытуемым попарно предъявлялись изображения объектов — незнакомых и лично значимых. Испытуемые устанавливали субъективное сходство этих объектов, размещая их на шкале компьютерного экрана. Чем дальше друг от друга помещались объекты, тем более несходными они, очевидно представлялись. При этом проводилось две сессии регистрации активности мозга в течение двух разных дней. Для каждой пары объектов сопоставлялись паттерны активности мозга в регионах интереса. В качестве таких областей были выбраны «ранние» зрительные области (V1, V2, V3) и нижняя височная область, включающая переднюю и заднюю часть височной коры, «зона распознавания лиц» веретеновидной извилины (fusiform face area FFA), латеральный затылочный комплекс (lateral occipital complex LOC), парагиппокампальные области клеток места (parahippocampal place area PPA). Таким образом, для каждого испытуемого была создана «геометрия репрезентации». Последняя характеризовалась матрицей несходства паттернов активности при просмотре пары изображений отдельных объектов. «Геометрия репрезентации» оставалась стабильной в течение двух дней сканирования и являлась уникальной для каждого индивидуума в «ранних» зрительных областях и нижней височной области. Так же, как и в более ранних исследованиях, паттерны активности нижней височной области образовывали кластеры в соответствии с категориями (тела, лица, места, объекты). Большее сходство репрезентаций наблюдалось среди объектов одной и той же категории. Репрезентация в нижней височной области давала возможность предсказывать воспринимаемое сходство, отраженное в ответах испытуемых. Нижняя височная область определяла индивидуальный уникальный компонент суждений, когда объекты имели личное значение для испытуемых. Точность предсказания индивидуальных восприятий, при использовании доступных на сегодня технологий, была средней. Полученные данные говорят, однако, что индивидуальные особенности восприятия, обусловленные активностью нижней височной области мозга, доступны для регистрации при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии.

О.Е. Сварник

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Структурная основа антагонистического действия цАМФ и белка TRIP8b на катионный канал HCN

Structural basis for the mutual antagonism of cAMP and TRIP8b in regulating HCN channel function. Andrea Saponaro, Sofia R. Pauleta, Francesca Cantini, Manolis Matzapetakis, Christian Hammann, Chiara Donadoni, Lei Hu, Gerhard Thiel, Lucia Banci, Bina Santoro, Anna Moroni. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14577–14582.

Гиперполяризационно-активируемые управляемые циклическими нуклеотидами каналы (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, HCN) — это катионные каналы в плазматической мембране нервных клеток, участвующие в регуляции их возбудимости. Работа самих HCN-каналов зависит, во-первых, от напряжения на мембране, и во-вторых, от действия молекул цАМФ, которые могут связываться с белком канала в С-концевой области на цитоплазматической стороне. Там находится домен связывания циклических нуклеотидов (cyclic nucleotide binding domain, CNBD), активация которого вызывает конформационные изменения, приводящие к открытию канала. Иными словами, домен CNBD служит аллостерическим центром, связывание которого с лигандом (цАМФ) переводит канал из «закрытого» в «открытое» состояние. В нейронах головного мозга человека есть еще один регулятор активности HCN-каналов: цитоплазматический белок TRIP8b. Он в данном случае служит антагонистом цАМФ, препятствуя переходу канала в «открытое» состояние. Показано, что для полного предотвращения активирующего действия цАМФ на HCN-каналов не нужен весь белок TRIP8b целиком: достаточно его определенного фрагмента, имеющего размер в 80 аминокислот. В новом исследовании сделана попытка выявить структурную основу антагонизма цАМФ и TRIP8b. Модель трехмерной структуры HCN-канала, построенная при поддержке данных ЯМР-спектроскопии, позволила реконструировать набор разных конформаций белка канала и описать переходы между ними. Полученные данные были подтверждены экспериментами с белками *in vitro*. В результате, окончательно отвергнута гипотеза, согласно которой цАМФ и TRIP8b конкурируют за один и тот же аллостерический центр. Они связываются с разными сайтами, причем если сайт связывания цАМФ действительно расположен в С-концевой области белка HCN, то сайт связывания TRIP8b устроен гораздо более сложно: в его пространственную структуру включены как С-концевая, так и N-концевая части молекулы HCN. Через эти сайты молекулы цАМФ и TRIP8b действуют на конформацию белка HCN-канала, мешая связыванию с ним друг друга; последнее подтверждается еще и электрофизиологическими данными. В целом биофизический подход позволил установить механизм взаимодействия HCN — цАМФ — TRIP8b, детализируя его буквально до уровня отдельных атомов. HCN-каналы есть не только в нервной системе, но и в клетках сердца, однако их взаимодействие с TRIP8b уникально для мозга. Там эти каналы участвуют в регуляции ряда крупномасштабных нейрофизиологических процессов, включая переход от сна к бодрствованию и формирование памяти. Поэтому раскрытие механизма модуляции активности HCN-каналов имеет прикладное и клиническое значение — вероятно, оно поможет лучше понять основы некоторых нервных заболеваний.

С.А. Ястребов

Белок-антифриз, обеспечивающий таяние льда в крови антарктических нототеноидных рыб, ингибирует его таяние в летний период

Antifreeze protein-induced superheating of ice inside Antarctic notothenioid fishes inhibits melting during summer warming. Paul A. Cziko, Arthur L. DeVries, Clive W. Evans, Chi-Hing Christina Cheng. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14583–14588.

Белки-антифризы (AFPs) крови полярных костистых рыб имеют огромное адаптивное значение для существования пойкилотермных животных в условиях высоких широт. Их действие направлено на абсорбцию и предотвращение дальнейшего роста образующихся микрокристаллов льда в крови и тканях рыб, которые могут повреждать мембраны клеток и мелкие кровеносные сосуды, приводя к гибели организма. Однако даже такие аккумулированные на белках-антифризах кристаллы льда могут быть опасны для животного при накоплении их критического количества, а системы элиминации таких кристаллов до сих пор остаются неизвестными. Авторы данного исследования предполагают, что аккумулированный лед внутри тела антарктических нототеноидных рыб тает сезонно. Для подтверждения данной гипотезы произвели измерения уровня элиминации кристаллов льда мелких придонных рыб, обитающих в Мак-Мердо (Антарктида), в зависимости от изменения температуры окружающей воды. Стабилизированный на AFPs лед не таял при ожидаемой температуре ($1,05 \pm 0,03$ °C), которая была получена из усреднения данных о кристаллизации молекул воды в жидкостях различных северных рыб, включая кровь, лимфу и тканевые жидкости и соответствовала границе перехода агрегатного состояния кристаллов в жидкое. Экспериментальные данные изменения агрегатного состояния, полученные при исследованиях *in vitro* и *in vivo*, составили $-0,02$ °C для кристаллизации и $+0,15$ °C для плавления. Растаявший лед был непосредственно обнаружен только в образцах сыворотки крови и очищенных от примесей образцах тканевого белка-антифриза. При этом в живой рыбе лед не таял в течение 24 часов даже при температуре, на 1 °C превосходящей расчетную, а при повышении менее чем на градус мог не таять в течении нескольких дней, т.е. чем меньше повышение температуры отличалось от расчетной точки плавления, тем большее время кристаллы сохраняли свою структуру. Таким образом, эффект белка-антифриза носит плейотропный характер: с одной стороны, их присутствие сдвигает точку дальнейшей кристаллизации льда, что препятствует новообразованию кристаллов, но с другой стороны это приводит к повышению точки плавления льда, способствуя накоплению кристаллизованной воды в организме животного, что может быть опасным для животного. Тем не менее, авторы исследования предполагают, что такой феномен несет защитную адаптацию: благодаря ему резкое кратковременное изменение температуры окружающей среды не приведет к фатальным последствиям для организма. Результаты работы, таким образом, имеют большое значение для понимания механизмов адаптации животных к экстремальным температурам и показывают множественность функций у систем защиты организма от неблагоприятных факторов.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

FBH1 влияет на процесс реагирования циркадных часов у *Arabidopsis* в ответ на тепло-температурные сигналы

FBH1 affects warm temperature responses in the *Arabidopsis* circadian clock. Dawn H. Nagel, Jose L. Pruneda-Paz, Steve A. Kay. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14595–14600.

Циркадные часы представляют собой самоподдерживающуюся биологическую систему, которая позволяет организмам заранее приспосабливаться к изменениям условий внешней среды и так настраивать значимые физиологические процессы и процессы развития, чтобы они происходили в оптимальные сроки в течение дня, способствуя максимальной адаптации организма. У растения *Arabidopsis* эти часы состоят из многих компонентов, объединенных в блоки регуляторных контуров обратной связи. Синхронизация этих компонентов с внешними сигналами позволяет циркадным часам координировать эффективность регулирования многочисленных биологических процессов. Ключевыми факторами в этой взаимосвязанной сети являются транскрипционные компоненты: CIRCADIAN CLOCK-ASSOCIATED 1 (CCA1) и LATE ELONGATED HYPOCOTYL (LHY), два Myb-доменных транскрипционных фактора, и TIMING OF CAB EXPRESSION 1 (TOC1). Эти три компонента, CCA1, LHY и TOC1, образуют основу регуляторного ядра циркадных часов *Arabidopsis*. Их активность состоит из транскрипционной репрессии друг друга и прямой временной регуляции большинства других компонентов часов в течение дня. У *Arabidopsis*, циркадные часы позволяют растению координировать внутренние процессы в соответствии с суточными внешними сигналами. Это улучшает адаптацию и повышает эффективность роста растения. Несмотря на то, что внешние сигналы, такие как температура могут влиять на регуляторные ответы циркадных часов, их важной особенностью является способность поддерживать относительно постоянный период, в диапазоне физиологических температур. Эта способность обозначается как «температурная компенсация». Однако вопрос о том, как температура на самом деле воспринимается и интегрируется в молекулярную схему часов остается в значительной степени невыясненным. Ранее авторы проводили поиск транскрипционного фактора, который взаимодействует с промотором ключевого гена часов и регулирует их активность. В данной статье, используя данные крупномасштабного исследования функциональной геномики, авторы определили основной транскрипционный фактор спираль-петля-спираль, который изменяет ответ часов на тепло-температурные сигналы. Они функционально охарактеризовали регулирующее действие этого транскрипционного фактора на центральный компонент циркадных часов в *Arabidopsis*. Было показано, что этот фактор транскрипции, FLOWERING BASIC HELIX-LOOP-HELIX 1 (FBH1) (FBH1), связывается *in vivo* с промотором ключевого гена часов: CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1) и регулирует его экспрессию. Кроме того, выяснилось, что при изменениях температуры, избыточная экспрессия FBH1 изменяет скорость и период экспрессии CCA1. Этот эффект проявляется даже с короткими импульсами высокой температуры. В организме CCA1 связывается с промотором FBH1 и регулирует его экспрессию. Определена роль FBH1 в качестве транскрипционного модулятора температурных сигналов и ответов на них циркадных часов у *Arabidopsis*. Результаты этого исследования способствуют пониманию того, как этот сложный регуляторный механизм взаимодействует с сигналами окружающей среды.

С.К. Жармухамедов

Механистическая основа неклеточной автономной индукции стволовых клеток у *Arabidopsis*

A mechanistic framework for noncell autonomous stem cell induction in *Arabidopsis*. Gabor Daum, Anna Medzihradzsky, Takuya Suzuki, Jan U. Lohmann. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14619–14624.

Клеточная коммуникация (обмен различными сигнальными веществами) имеет важное значение для развития многоклеточного организма. Это обусловлено тем, что функциональная активность отдельных клеток должна быть согласована с таковой у их ближайших соседей, а также с развитием и физиологической программой всего организма. В ходе эволюции выработались разные механизмы, служащие данной цели. Управление формированием и поддержанием пула стволовых клеток внеклеточными автономными сигналами характерно для большинства организмов и может зависеть от типа секретируемых факторов, прямого межклеточного контакта, матричных взаимодействий, или комбинации этих механизмов. Развитие многоклеточных организмов начинается с одной стволовой клетки. Стволовые клетки способны образовывать новые стволовые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться в специализированные клетки разных тканей и органов. Стволовые клетки располагаются в нишах, состоящих из внеклеточного матрикса и других неклеточных составляющих, которые должны регулировать их контроль. У растений нишами стволовых клеток служат меристемы, где и обеспечивается поддержание их популяции путем сохранения равновесия между процессами деления клеток и их дифференциацией. Многие клеточные процессы, происходящие в животных и растительных клетках, практически идентичны, однако значительные различия наблюдаются как раз в области передачи информации. Одним из самых важных различий является наличие у растений плазмодесм. Оболочка растительной клетки пронизана отверстиями, заполненными тяжами цитоплазмы, плазмодесмами, посредством которых цитоплазма каждой клетки растений соединяется с цитоплазмой других клеток. Плазмодесмы облегчают обмен молекулами между соседними клетками растения и обеспечивают уникальное средство для межклеточного общения. Существует ряд транскрипционных регуляторов, проявляющих внеклеточную автономную активность (в том числе WUSCHEL (WUS)), которые могут двигаться с их сайта экспрессии РНК в соседние клетки. WUS поддерживает пул стволовых клеток путем передачи сигнала через слои клеток. В статье показано, что плазмодесмы служат связующим звеном, обеспечивающим движение WUS от клетки к клетке в апикальной меристеме *Arabidopsis*. Показано, что WUS перемещается из организационного центра к стволовым клеткам по сети плазмодесм, и что нарушения функции плазмодесм приводит к истощению стволовых клеток. Внеклеточная автономная мобильность WUS закодирована в его последовательности. Мобильность WUS не ограничивается организационным центром и стволовыми клетками. WUS может перемещаться на расстояние не менее пяти клеток даже в другие поддомены апикальной меристемы. Мобильность WUS регулируется несколькими независимыми доменами белка. Эти участки WUS значимы для ограничения движения белка WUS *in vivo*, необходимы для формирования гомодимеров WUS и, таким образом, вносят вклад в регуляцию активности стволовых клеток апикальной меристемы. Результаты поддерживают идею, что мобильный подвижный белок WUS является одним из важных белковых компонентов передачи сигналов, исходящих из организационного центра.

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Структурный анализ роли разрыва связи между гистидином и ионом железа в индуцированной оксидом азота активации сенсорных белков H-NOX

Structural insights into the role of iron-histidine bond cleavage in nitric oxide-induced activation of H-NOX gas sensor proteins. Mark A. Herzik, Jr., Rohan Jonnalagadda, John Kuriyan, Michael A. Marletta. PNAS. 2014. Vol.111. No 40. E4156–4164.

Оксид азота (NO) является легко диффундирующим газом, принимающим участие в регуляции многих процессов в организме. У млекопитающих инициирование сигнальных путей с участием оксида азота осуществляется через его связывание с первичным рецептором, функцию которого выполняет растворимая гуанилатциклаза (sGC — soluble guanylate cyclase). Последняя является гемопротеином, в котором двухвалентный ион железа входит в состав гема, выполняющего функцию кофактора, и связан шестой координационной связью с остатком гистидина в белковой части. Взаимодействие с оксидом азота вызывает разрыв координационной связи между гемом и остатком гистидина с образованием пяти-координационного нитрозильного комплекса, что приводит к активации гуанилатциклазы. У бактерий функцию первичных рецепторов, связывающих оксид азота, выполняет семейство гемсодержащих белков H-NOX (heme-nitric oxide/oxygen-binding proteins). Аминокислотная последовательность белковой части бактериальных белков H-NOX обладает высокой степенью гомологии (18-40%) с такой же последовательностью у растворимой гуанилатциклазы млекопитающих (с сохранением высококонсервативных аминокислотных остатков в составе гемсвязывающего кармана). В настоящей работе авторами осуществлен рентгеноструктурный анализ высокого разрешения структуры белка H-NOX у бактерии *Shewanella oneidensis* в свободной от лиганда форме, а также в промежуточной шести-координационной и активированной пяти-координационной, связанных с лигандом формах. Показано, что белок в форме, свободной от оксида азота, обладает рядом структурных характеристик проксимального гемсвязывающего кармана (таких как положение α F- β 1 альфа-спирали и остатка пролина, образующего с ней водородные связи), создающих стерические ограничения. Такое взаиморасположение α F- β 1 альфа-спирали и остатка пролина обеспечивает поддержание искривленного, непланарного строения гема. Индуцированный оксидом азота разрыв связи между двухвалентным ионом железа в составе гема и остатком гистидина белковой части приводит к структурным изменениям проксимального гемсвязывающего кармана. Эти изменения обусловлены нарушением водородных связей, что способствует устранению стерических ограничений у остатка пролина и, как следствие, релаксации структуры гема, приобретающего планарное строение. Это приводит к изменению взаиморасположения аминокислотных остатков, формирующих дистальный карман и контактирующих с гемом со стороны, противоположной остатку пролина, что инициирует вращение дистального субдомена относительно проксимального. Результатом этих конформационных изменений является инициация передачи сигнала. Авторами также осуществлена характеристика негемовых способов координации оксида азота, например, с участием двухвалентного иона цинка. Таким образом, в настоящей работе осуществлен подробный анализ разных этапов структурных изменений в молекуле бактериального гемсодержащего белка H-NOX, приводящих к его активации под воздействием оксида азота.

Н.Т. Молдогазиева

Влияние структуры внеклеточных доменов и энергии связывания на специфичность адгезии кадгеринов типа I

Structural and energetic determinants of adhesive binding specificity in type I cadherins. J. Vendome et al. PNAS. 2014. No 40. P. E4175–E4184.

Молекулы клеточной адгезии на поверхности клетки, такие, как кадгерин, представляют собой крупные семейства сходных по структуре и функциям белков. Фактически, именно совокупность экспрессируемых специализированных типов кадгеринов определяет конечную адгезивность клетки и влияет на закрепление клетки *in vivo* и на образование агрегатов при рутинной для клеточной биологии процедуры сортировки клеток *ex vivo*. Классические кадгерин I типа способствуют организации ткани в онтогенезе: так, клетки, экспрессирующие одинаковые кадгерин соединяются по гомофильному механизму в эпителиальную или подобную структуру, а клетки, экспрессирующие разные типы кадгеринов, расходятся и формируют разные клеточные пласты. Аффинность взаимодействия разных типов внутри группы кадгеринов I класса может различаться на два порядка. Авторы описали структурные, генные особенности и динамические характеристики, приводящие к крупным различиям адгезивности. При изучении молекулярной филогении генов выявили, что N- и R-кадгерин, с одной стороны, и E- и C-кадгерин с другой формируют две ветви белкового семейства, а P-кадгерин (найден в геноме лягушки *Xenopus*, но не в геноме мыши) имеют мало структурных сходств с двумя другими ветвями белков, и стоят особняком. Механизмы структурных различий определяли на внеклеточных доменах (EC) кадгеринов позвоночных, экспрессированных в бактериальных системах, при помощи методов электронного парамагнитного резонанса, двойного электрон-электронного резонанса, поверхностного плазмонного резонанса. С помощью рентгеноструктурной кристаллографии была получена структура EC1/EC2 внеклеточного домена кадгерина P с разрешением в 3,2 ангстрема. Общие черты структуры хорошо совпадают со структурами C-/N-/E-кадгеринов. В целом аффинность в гомофильных взаимодействиях сильнее выражена для E-/C-типов кадгеринов, и на сходном уровне для P-кадгеринов. Специфичность группы N-/R- кадгеринов определяется более высокой аффинностью гетерофильных взаимодействий, и в то же время большим размером гидрофобного кармана в структуре внеклеточного домена белка. Авторы показали критическую важность электростатических взаимодействий остатков аминокислот для гомо- или гетеро-димеризации кадгеринов. Для этого были проведены точечные замены в ключевых позициях аминокислот: замены 27 и 90 позиций D27N N90D для N-кадгерина мыши привели к снижению константы диссоциации на два порядка по сравнению с белком дикого типа (от KD 25,8 μ M до 0,64 μ M). Особенности 27 и 90 позиций N-кадгерина дикого типа приводят к меньшей аффинности связывания, по сравнению с E-кадгерином. Авторы представили полное качественное описание механизмов формирования аффинности связывания молекул кадгеринов друг с другом, но количественные характеристики требуют дальнейших расчетов энергетических состояний конформаций мономеров и димеров. Эволюция специализированных кадгеринов является прекрасной иллюстрацией механизма, с помощью которого природа тестирует подстройку взаимодействия молекул путем точечных изменений в небольшом участке белковой молекулы.

С.А. Касацкая

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Фермент E3-убиквитинлигаза *Shigella* IpaH7.8 действует на гломулин и активирует инфламмосомы для уничтожения макрофагов

Shigella IpaH7.8 E3 ubiquitin ligase targets glomulin and activates inflammasomes to demolish macrophages. Shiho Suzuki et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4254–4263.

Когда нуклеотидсвязывающие NLR-рецепторы распознают проникающие в цитозоль бактерии, они индуцируют образование инфламмосом и, следовательно, врожденный иммунный ответ. В покоящихся клетках выработка инфламмосом жестко регулируется для предотвращения избыточного воспалительного процесса и клеточной смерти. Многие бактериальные патогены активируют инфламмосомы, секретируя активные вещества по типу III, а также с помощью палочкового флагеллина и токсинов. В данном исследовании было показано, что бактерии *Shigella* индуцируют быструю гибель макрофагов путем секреции плазмидного антигена инвазии IpaH7.8 через секреторную систему типа III, что приводит к активации инфламмосом, образованных посредством NLR-рецепторов 3 и 4, и каспазы-1. Известно, что IpaH7.8 обладает функцией E3-лигазы, однако биологическое значение этой ее активности для распространения инфекции долго оставалось неизвестным. В организмах мышей, инфицированных сублетальными дозами *Shigella* с нормальным IpaH7.8, бактерии размножались быстрее и в легких наблюдался более интенсивный воспалительный процесс, чем в случае мутантной *Shigella*, с IpaH7.8, лишенной E3-лигазной активности. Таким образом, E3-лигазная активность IpaH7.8, вероятно, является ключевым фактором распространения бактериальной инфекции. Секреция IpaH7.8 бактериями вызывает набухание и лизис макрофагов, однако в других клетках этих эффектов не наблюдается. С помощью дрожжевой двугибридной системы и РНК-интерференции была обнаружена мишень IpaH7.8 — белок GLMN, ранее охарактеризованный как необходимый фактор роста сосудов. С применением мутантных усеченных форм GLMN на его N-конце было найдено 55 остатков, взаимодействующих с IpaH7.8. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал колокализацию этих белков в цитоплазме макрофагов. В присутствии IpaH7.8 с E3-лигазной активностью *in vitro* GLMN полиубиквитинилировался и деградировал, так как при формировании IpaH7.8-связанных фокусов сигнал GLMN в цитоплазме постепенно снижается. Изменения уровня экспрессии GLMN путем нокадауна или оверэкспрессии соответственно способствовали или препятствовали активации инфламмосом и выработке интерлейкина 1 β . Активация макрофагов липополисахаридами или АТФ приводила к агрегации диффузно распределенного в ядрах и цитоплазме GLMN в фокусы, колокализующиеся с активной формой каспазы-1. Примечательно, что GLMN, вероятно, участвует в защите макрофагов: у мышей с делецией GLMN в гетерозиготе они проявляли большую чувствительность к активации инфламмосом бактериями *Shigella*, чем у мышей с оверэкспрессией GLMN, следовательно, GLMN участвует в подавлении активации инфламмосом. Итак, авторами статьи была обнаружена уникальная система адаптации бактерий, регулирующая активацию инфламмосом через взаимодействия IpaH7.8 и GLMN, который способен напрямую или косвенно регулировать активацию инфламмосом. Если эта его неизвестная ранее функция GLMN присутствует и у человека, воздействие на него представляется перспективным методом лечения заболеваний, связанных с инфламмосомами.

А.Л. Братцева

Память об объектах и их местоположении обеспечивается латеральной и медиальной зонами энторинальной коры мозга человека

Object and spatial mnemonic interference differently engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. Zachariah M. Reagh, Michael A. Yassa. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4264–E4273.

Считается, что сложные и целостные воспоминания людей о том, где и когда произошло (об эпизодах жизни) относятся к «эпизодической» памяти. Согласно современным представлениям об эпизодической памяти и её мозговых механизмах, обязанности по обработке информации, составляющей эпизод, разделены между зонами медиальной части височной доли, расположенными в пределах парагиппокампальной извилины и формирующими входной сигнал в гиппокамп. В исследованиях на животных выявлено, что периринальная и латеральная энторинальная зоны коры обеспечивают обработку информации о конкретных объектах (продолжая вентральный поток, несущий информацию «Что»), а парагиппокампальная кора и медиальная энторинальная кора — обработку пространственной и контекстной информации (дорзальный поток, информация «Где»). Иными словами, информация об объекте обрабатывается отдельно от информации о том, где он расположен. Функциональные отличия периринальной и парагиппокампальной зон уже были продемонстрированы в нескольких исследованиях на человеке, однако подобное разделение между медиальной и латеральной частями энторинальной коры до сих пор было лишь гипотетическим. В рамках другой линии исследований обосновано, что характер обработки сигнала в гиппокампе позволяет отличать между собой сходные события или объекты за счет сепарации паттернов входного сигнала (pattern separation). Сепарация паттернов позволяет трансформировать отчасти совпадающие входные сигналы в полностью несовпадающие выходные сигналы. Предполагается, что зубчатая фасция и область СА3 гиппокампа выполняют обработку такого типа и позволяют различать сходные воспоминания, то есть предотвращают интерференцию. Однако роль различных функциональных зон парагиппокампальной извилины в формировании сигнала на входе гиппокампа почти не изучалась. В данном исследовании для этой цели использовали метод функциональной МРТ с высоким разрешением. Испытуемым предъявляли изображения разных объектов, располагавшиеся в разных частях монитора и не предназначенные для запоминания. Затем неожиданно давали второе задание, в котором предъявляли изображения и просили оценить, чем они отличаются от ранее предъявленных. Для выполнения задания было необходимо вспомнить либо идентификацию объекта, либо его положение на мониторе. Задача была построена так, чтобы по отдельности вызвать активацию путей обработки информации в медиальной лобной доле. В соответствии с данными, полученными ранее на животных, активность латеральной и медиальной зон энторинальной коры, а также периринальной и парагиппокампальной зон характеризовалась селективностью в отношении содержания поступающей информации — эти зоны образуют две параллельные сети, взаимодействующие между собой. В то же время, зубчатая фасция и зона СА3 гиппокампа активировались в соответствии с представлением о сепарации паттернов совпадающих входных сигналов. Авторы делают вывод, что предотвращение интерференции воспоминаний в гиппокампе может быть основано на предварительной обработке различных аспектов входной информации разными зонами парагиппокампальной извилины.

А.А. Созинов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

В процессе связывании с мембраной, α -синуклеин собирается в мультимеры более высокого порядка и формирует комплекс SNARE

α -Synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation. Jacqueline Burré, Manu Sharma, Thomas C. Südhof. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4274–E4283.

Белок α -синуклеин — это широко распространенный пресинаптический протеин, который функционирует *in vitro* и *in vivo* как неклассический шаперон образования комплекса белкового рецептора, сцепленного с NSF (SNARE-комплекса). Точечные мутации в α -синуклеине, а также удвоение и утроение гена, кодирующего этот белок, приводят к болезни Паркинсона. Концентрация α -синуклеина очень высока в пресинаптической зоне, где он присутствует частью в растворенном виде, а частью ассоциирован с мембраной. Связанный с мембраной α -синуклеин находится в α -спиральной конформации, в то время как в растворенном виде он развернут. Растворенный α -синуклеин всегда присутствует в цитозоле в виде мономера. До сих пор оставалось неизвестным влияние связывание белка α -синуклеина с мембраной на его физиологическую активность. В представленной статье авторы стремились ответить на три вопроса. Во-первых, с какой формой α -синуклеина, растворенной или ассоциированной с мембраной, связана его физиологическая активность как шаперона комплекса SNARE? Во-вторых, связывается ли α -синуклеин с мембраной как мономер, или он формирует перед связыванием мультимерную структуру? И, наконец, ассоциирован ли α -синуклеин со всеми везикулами, или только с теми, в которых формируется комплекс SNARE? Используя методы химических кросс-сшивок и флуоресцентного резонансного переноса энергии, авторы показали, что α -синуклеин функционирует как шаперон образования комплекса SNARE только будучи связан с мембраной. α -синуклеин в этом случае образует высокомолекулярную структуру, в которую входят восемь и более мономеров этого белка в антипараллельной ориентации. При помощи метода фракционирования везикул авторы нашли, что α -синуклеин присутствует только во фракции, содержащей плазматические, связанные с мембраной синаптические везикулы, в которых происходит образование комплекса SNARE. α -синуклеин отсутствует в остальных фракциях, в частности, не ассоциирован со свободными синаптическими везикулами. При исследовании связывания α -синуклеина с мембраной, авторы подтвердили, что в цитозоле α -синуклеин присутствует только как мономер. В то же время были получены данные о том, что после связывания α -синуклеина с мембраной происходит его полимеризация, в результате чего образуются структуры, содержащие восемь и более субъединиц α -синуклеина. Авторы предложили модель, согласно которой развернутые мономеры α -синуклеина, присутствующие в цитозоле, связываются с мембраной, образуя при этом α -спиральную структуру. Затем уже эти структурированные и связанные с мембраной мономеры объединяются в полимеры. Происходит это только на поверхности везикул, в которых идет образование комплекса SNARE. Более того, согласно полученным данным, для формирования комплекса SNARE необходимы именно полимеры α -синуклеина, мономеры α -синуклеина не обладают физиологической активностью. Согласно этой модели, конформационное состояние α -синуклеина подвергается динамическим колебаниям, которые обеспечивают правильное функционирование нервного окончания.

Е.А. Кутукова

Вирусная инфекция запускает масштабное подавление экспрессии генов у растения-хозяина (*Arabidopsis*) при помощи одного из классов эндогенных малых интерферирующих РНК

Virus infection triggers widespread silencing of host genes by a distinct class of endogenous siRNAs in *Arabidopsis*. Mengji Cao, Peng Du, Xianbing Wang, Yun-Qi Yu, Yan-Hong Qiu, Wanxiang Li, Amit Gal-On, Changyong Zhou, Yi Li, Shou-Wei Ding. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14613–14618.

Считается, что за противовирусный иммунитет, опосредованный РНК-интерференцией (RNAi) у растений и животных, отвечают только малые интерферирующие РНК (siRNA) — производные вирусной РНК (и, таким образом, специфичные к ней). В то же время, неизвестно, какой эффект оказывает активный антивирусный сайленсинг на глобальную экспрессию хозяйских генов. Авторы проанализировали спектр siRNA, индуцированных в клетках растения *Arabidopsis thaliana* мутированным вирусом огуречной мозаики, неспособным подавлять противовирусную RNAi (CMV- 2b). Оказалось, что в ответ на инфекцию в клетках происходит накопление эндогенных siRNA длиной 21 нуклеотид (нт). Количество 21-нт siRNA, специфичных к зрелым мРНК белковых генов, увеличивалось в 10 раз. В 4 раза увеличилось содержание рРНК-специфичных siRNA. В общей сложности потенциальными мишенями этих siRNA являются более 1000 генов. Данные 21-нт siRNA, индуцированные вирусом и относящиеся к генам белков и рРНК, объединили в особый класс — vasiRNAs. Для изучения биогенеза vasiRNA были использованы мутанты растения *Arabidopsis*, дефектные по различным РНК-зависимым РНК полимеразам (RDR) и dicer-подобным белкам (DCL). Оказалось, что за синтез vasiRNA отвечает RDR1, для которой, хотя она и была открыта первой, до сих пор не показано участие в синтезе эндогенных siRNA. Было также установлено, что для генерации vasiRNA необходим белок DCL4. Таким образом, vasiRNA являются обособленным классом эндогенных siRNA, так как по механизму биогенеза они ближе к вирусным siRNA, для синтеза которых также требуются RDR1 и DCL4. Из десятка белков Argonaut (AGO) в клетках *Arabidopsis* дикого типа vasiRNA связываются с белками AGO1 и (главным образом) AGO2. Причем, именно AGO2 участвует в vasiRNA-опосредованном сайленсинге. На основании анализа содержания в клетках мРНК 6 генов-мишеней vasiRNA было предположено, что продукция в инфицированных клетках vasiRNA вызывает масштабный сайленсинг хозяйских генов. Кроме того, показано, что уровень vasiRNA (и сайленсинг хозяйских генов) коррелирует с угнетением амплификации CMV в клетках. Оказалось также, что клетки реагируют аналогичным образом на инфицирование другими вирусами. Примечательно, что синтез vasiRNA является мишенью для вирусного супрессора RNAi — белка 2b. Таким образом, выработка vasiRNA и масштабный сайленсинг хозяйских генов могут являться консервативным ответом на инфицирование разными вирусами. Данный механизм реализуется параллельно со специфическим ответом (синтезом вирусных siRNA).

А.П. Корепанов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Клеточная память при хемотаксисе у эукариот

Cellular memory in eukaryotic chemotaxis. M. Skoge, H. Yue, M. Erickstad, Albert Ba, H. Levine, A. Groisman, William F. Loomis, W.J. Rappel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14448–14453.

Хемотаксис у эукариот — это направленное движение клеток по градиенту химических веществ. Он является неотъемлемой частью таких биологических процессов, как эмбриогенез, структурирование нейронов, заживление ран и распространение опухолей. Хемотаксис хорошо изучен на примере клеточного слизевика *Dictyostelium*: при отсутствии питательных веществ в процессе агрегации (самоорганизации) ее клетки мигрируют по направлению динамического градиента хемоаттрактанта. Волны распространяются от центров агрегации и обеспечивают стабильные сигналы дальнего действия, чтобы направить миграцию клеток. Однако в симметрично распространяющейся волне пространственные градиенты в передних и задних половинах волны равны по силе, но противоположны по направлению. Вопрос состоит в том, как клетки перемещаются к источнику волн при изменении направления пространственного в задней части волны. Клетки бактерий способны реагировать на изменение концентраций хемоаттрактанта в передней и задней части волны за определенный промежуток времени — это называется «временным градиентом», что влечет за собой формирование краткосрочной памяти системами адаптации клетки. Краткосрочная память при хемотаксисе эукариот также обнаружена у нейтрофилов: при постоянной концентрации хемокинов в среде полярность клеток сохраняется, а при изменении концентрации меняется, тем самым демонстрируя ответ на временные колебания концентрации хемоаттрактанта (полярность проявляется в удлиненной форме клеток с определенным переднезадним распределением сигнальных молекул). Однако механизмы, лежащие в основе этого поведения, не до конца понятны. Продолжение миграции, скорее всего, связано с поддержанием полярности, и свидетельствует о существовании долговременной памяти. Такая память может позволять клеткам «вспомнить» направление градиента, экспрессировавшегося в передней части волны, когда волна проходит мимо клетки. В работе эта проблема исследовалась при взаимодействии клеток *Dictyostelium* с волнами хемоаттрактанта цАМФ с различными периодами распространения: клетки показывали хемотаксис при прохождении передней части волны, где градиент хемоаттрактанта был направлен к его источнику, и в задней части волны, где направление градиента менялось на противоположное, и миграция клеток поддерживалась. При увеличении периода распространяемой волны (путем снижения ее скорости) направление перемещения клеток менялось на противоположное, при этом средняя скорость миграции снижалась — так было показано, что клетки *Dictyostelium* обладают клеточной памятью. Затем была установлена связь между поведением клеток с известными сигнальными молекулами: при замене градиента хемотаксиса его равномерной концентрацией происходили изменения в пространственно-временной динамике активации Ras и PIP₃ (фосфатидил-инозитол-3,4,5-трифосфата). При исследовании связи памяти с полярностью клеток было установлено, что циклы с участием полимеризации актина не являются существенными для клеточной памяти. Следовательно, пространственно-временные сигналы химических веществ могут направлять миграцию клеток на значительные расстояния.

П.А. Суязова

Белок NODULE INCEPTION создает дальнюю петлю отрицательной обратной связи, которая вовлечена в регуляцию гомеостаза при образовании клубеньков у бобовых растений

NODULE INCEPTION creates a long-distance negative feedback loop involved in homeostatic regulation of nodule organ production. Takashi Soyano, Hideki Hirakawa, Shusei Sato, Makoto Hayashi, Masayoshi Kawaguchi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14607–14612.

Взаимодействия между органами на дальних расстояниях важны для координированного развития многоклеточных организмов и их адаптации к внешней среде. Бобовые растения используют дальние системы отрицательной обратной связи корня с побегом для авторегуляции образования клубеньков (AON). У бобового растения *Lotus japonicus* начальным этапом AON является активация бактериями рода *Rhizobium* генов CLE, кодирующих пептиды CLE ROOT SIGNAL1 (CLE-RS1) и CLE-RS2. Механизм активации генов CLE не изучен, однако, судя по имеющимся данным, за это может отвечать фактор транскрипции, необходимый для формирования клубенькового примордия. Авторы постулировали, что активация CLE-RS1 и CLE-RS2 может быть связана с фактором транскрипции NIN (NODULE INCEPTION) и исследовали роль NIN в супрессии нодуляции, вызванной ризобияльной инфекцией, через активацию AON. Оказалось, что экспрессия NIN и CLE индуцируется в одно и то же время в ответ на ризобияльную инфекцию, либо обработке цитокинином. Индукция NIN является необходимым условием для индукции CLE. Дальнейшая проверка показала, что индукция CLE является следствием активности непосредственно белка NIN. Фактор NIN специфически связывается *in vivo* с определенными участками промоторов CLE-RS1 и CLE-RS2. Суперэкспрессия NIN в отдельных трансформированных корнях подавляет формирование клубеньков во всей корневой системе. Так как данный эффект носит системный характер, можно ожидать, что в этот процесс вовлечена система AON. Для ингибирования нодуляции при помощи AON необходимы рецепторная протеинкиназа HAR1 (побеговый белок, являющийся мишенью для пептидов CLE) и ее посредник в корне — TML (TOO MUCH LOVE). Таким образом, CLE-RS1 и CLE-RS2 супрессируют нодуляцию HAR1- и TML-зависимым образом. Мутанты *har1* и *tml* формируют избыточное количество клубеньков, так как система AON не функционирует. Оказалось, что в мутантах *har1-7* и *tml-1* системная репрессия нодуляции не происходит. Это означает, что NIN активирует AON за счет регуляции экспрессии CLE-RS1 и CLE-RS2. В дальнейшем оказалось, что активация AON негативно регулирует экспрессию NIN на уровне транскрипции. Такая отрицательная обратная связь, приводит к репрессии генов-мишеней NIN и предотвращает деление клеток кортекса. В отсутствие AON (в мутантах *har1-1* и *tml-4*) суперэкспрессия NIN индуцирует деление клеток кортекса в трансформированных корнях. Полученные данные впервые показывают молекулярный механизм дальнейшей петли отрицательной обратной связи, которая регулирует формирование клубеньков.

А.П. Корепанов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Филогенетический анализ вирусного заболевания клюва и перьев среди комплекса подвидов попугая *Platycercus elegans*, имеющего циклический ареал

Phylogenetic analysis of beak and feather disease virus across a host ring-species complex. Justin R. Eastwood, Mathew L. Berg, Raoul F.H. Ribot, Shane R. Raidal, Katherine L. Buchanan, Ken R. Walder, Andrew T. D. Bennett. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14153–14158.

Роль гибридизации в поддержании биоразнообразия представляет собой большой интерес для исследования. Особенно важными с эволюционной точки зрения представляются те случаи, когда гибридизация сопровождается участием в видообразовании патогенов. Известно, что патогены могут играть важную роль в поддержании разнообразия признаков и в процессах диверсификации у вида-хозяина. Повышенная устойчивость у гибридных подвидов хозяина к патогенам считается распространенным явлением и может способствовать дивергенции популяции и последующему образованию нового вида. Однако изучению уровня заболеваемости среди гибридных подвидов посвящено очень ограниченное число работ. На протяжении 8 лет авторы исследовали данную проблему на примере быстро развивающегося одноцепочечного ДНК-вируса (вирусная инфекция клюва и перьев, beak and feather diseases virus, BFDV), который поражает попугаев вида *Platycercus elegans* в Австралии. Географическая область исследования составляла более 1200 км и включала три основных подвида *P. elegans*: *P.e. elegans*, *P.e. flaveolus*, *P.e. adelaidae*, а также зону гибридизации (Western Slopes или WS-гибриды), в которой перекрывались наиболее фенотипически различные подвиды. Авторы работы изучали географические различия в распространенности, уровне заболеваемости и генетической изменчивости вируса BFDV. Вирус был выделен и секвенирован у особей различных подвидов, чтобы определить его изменчивость в ответ на дивергенцию и гибридизацию вида-хозяина и выявить филогенетические отличия вируса BFDV у разных подвидов хозяина. Построение филогенетического дерева по методу Байеса на основе всех известных эндемических последовательностей ДНК BFDV выявило четкое структурное соответствие вируса, как виду-хозяину, так и его подвидам. Полученные авторами данные показали, что распространенность вируса и уровень заболеваемости среди представителей WS-гибридов и фенотипически промежуточного подвида *P.e. adelaidae* были гораздо на более низком уровне, чем у подвидов *P.e. elegans* и *P.e. flaveolus*. Видимо, WS-гибриды более устойчивы к данному заболеванию. Филогенетический анализ вируса, географическое расположение, плотность или внутривидовое разнообразие сообщества *P. elegans* не смогли объяснить эти четкие различия. Таким образом, данное исследование показывает, что в популяциях диких животных генетическое разнообразие может обеспечивать сама система хозяин-паразит. Авторы полагают, что BFDV может способствовать поддержанию разнообразия среди подвидов *P. elegans*. Дальнейшее исследование подобных систем обеспечит лучшее понимание того, как происходит дивергенция и коэволюция хозяина и его паразита.

Л.А. Шустикова

Малые РНК, относящиеся к классам эндо-миРНК и тРНК, регулируют жизненный цикл примитивной эукариоты *Giardia lamblia*

Both endo-siRNAs and tRNA-derived small RNAs are involved in the differentiation of primitive eukaryote *Giardia lamblia*. Jian-You Liao, Yan-Hua Guo, Ling-Ling Zheng, Yan Li, Wen-Li Xu, Yu-Chan Zhang, Hui Zhou, Zhao-Rong Lun, Francisco J. Ayala, Liang-Hu Qu. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14159–14164.

Малые РНК (small RNAs, sRNAs) регулируют такие важные биологические процессы у эукариот, как деление клетки и дифференцировка. Хотя различные виды малых РНК довольно хорошо изучены у высших эукариот, их роль у примитивных эукариот остается не до конца понятной. Чтобы пролить свет на данную проблему, авторы статьи провели глубокое секвенирование транскриптома малых РНК на различных стадиях жизненного цикла примитивной одно-клеточной эукариоты *Giardia lamblia*. Жизненный цикл этого организма состоит из двух стадий — трофозоит и циста, и его легко воспроизвести *in vitro*. В процессе преобразования трофозоида в цисту, клетка претерпевает значительные изменения в морфологии, характере репликация ДНК и деления ядра. Поэтому данный организм является удобной эукариотической моделью, дающей возможность изучать ключевые пути развития эукариот в процессе эволюции. В результате анализа данных глубокого секвенирования, авторы обнаружили два типа ранее неизвестных эндо-миРНК (эндогенные малые интерферирующие РНК—small interfering RNA, siRNA) и пять новых видов тРНК (транспортные РНК—transfer RNA, tRNA). По происхождению эндо-миРНК делятся на два основных типа: ретротранспозонные и транскрибируемые с трех участков генома eSGR (endo-sRNA generating region). Постепенное апрегулирование эндо-миРНК на протяжении жизненного цикла *G. lamblia* дает основание предположить, что они играют важную роль в переходе у данного организма от вегетативной формы к покоящейся. Чтобы проверить эту гипотезу, авторы провели нокдаун белка DICER (GLDICER), ответственного за биогенез эндо-миРНК. Было обнаружено, что транскрипционная активность гена, кодирующего белок 1 клеточной стенки цисты (cyst wall protein 1, CWP1), который обычно используется как маркер перехода из одной жизненной стадии в другую у *Giardia*, намного ниже на цепи с GLDICER нокдауном, чем у контрольной цепи, и способность к формированию цисты значительно нарушена. Данные глубокого секвенирования показали, что малые тРНК также претерпевают изменения в экспрессии во время преобразования *Giardia* из трофозоида в цисту. Среди шести типов обнаруженных тРНК, пять являются новыми некодирующими РНК (non-coding RNA, ncRNA) и впервые идентифицированы в данном исследовании. Биогенез некоторых из них может коррелировать со стресс-индуцированной тРНК (stress-induced tRNA, sitRNA), которая была обнаружена в предыдущей работе авторов. Однако на данном этапе трудно сказать, как именно происходит регуляция жизненного цикла организма этими малыми РНК. Тем не менее, данная работа демонстрирует, что эндо-миРНК и/или т-РНК могут быть одними из главных регуляторов среди малых РНК в ранней эволюции эукариот или в случае отсутствия канонического пути экспрессии микроРНК.

Л.А. Шустикова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Моделирование пространственной организации цитокинеза в бесклеточной системе

Spatial organization of cytokinesis signaling reconstituted in a cell-free system. Phuong A. Nguyen, Aaron C. Groen, Martin Loose, Keisuke Ishihara, Martin Wühr, Christine M. Field, Timothy J. Mitchison. *Science*. Vol. 346. No 6206. P. 244–247.

При делении клеток животных положение борозды деления первоначально намечается микротрубочками. Они передают сигнал микрофиламентам, сократительная активность которых и приводит непосредственно к разделению возникающих новых клеток (цитокинезу). Особый интерес представляет устройство этого механизма в дробящихся зиготах, которые, как правило, велики по размеру и обладают сложным актино-миозиновым кортексом. Чтобы изучить взаимодействие микротрубочек и микрофиламентов при делении, американские биологи создали на основе экстракта цитоплазмы яйца шпорцевой лягушки (*Xenopus*) бесклеточную систему, в которой происходила самосборка цитоскелета. В этой системе наблюдался звездообразный рост микротрубочек из искусственных клеточных центров и возникновение зоны антипараллельного перекрытия там, где микротрубочки встречаются. В этой зоне блокируется взаимное проникновение микротрубочек, растущих из разных центров, и активируются белки цитокинеза, в том числе образующие сложные моторные комплексы — хромосомный пассажирский (chromosomal passenger complex, CPC) и спиндлинный (centralspindlin). Применение меченых антител позволило визуализировать все эти структуры. Перенос компонентов хромосомного пассажирского комплекса в зону перекрытия, в свою очередь, требует участия двух моторных белков — Kif4A и Kif20A. Последний белок, по-видимому, является специфичным для эмбрионального развития паралоном первого. Вводя в систему искусственный липидный бислой, моделирующий клеточную мембрану, исследователи смогли пронаблюдать также и действие маркеров борозды деления; к ним относится ГТФ-аза Rho, которая активируется при перекрытии микротрубочек. В «кортикальном слое» под искусственной мембраной при этом сформировалась примерно такая же сеть волокон фибриллярного актина (F-актина), как и в нормальной живой клетке. Иммунохимическая визуализация подтвердила зависимость формирования этой сети от расположения микротрубочек (microtubule-dependent). Кроме того, в области борозды деления показана колокализация микрофиламентов со связывающим актин белком анилином (это название является производным от названия гена *ANLN* и не имеет никакого отношения к органическому соединению анилину). Таким образом, в бесклеточной системе было получено достаточно полное воспроизведение событий, характерных для клеточного деления, причем это касается не только химического взаимодействия белков, но и становления пространственной организации. Создание такой экспериментальной модели открывает новые возможности по изучению биофизики митоза и, в частности, цитокинеза.

С.А. Ястребов

Устойчивость к антигрибковому препарату у *Mucor* вызвана РНК-зависимыми эпимутациями

Antifungal drug resistance evoked via RNAi-dependent epimutations. Silvia Calo, Cecelia Shertz-Wall, Soo Chan Lee, Robert J. Bastidas, Francisco E. Nicolás, Joshua A. Granek, Piotr Mieczkowski, Santiago Torres-Martínez, Rosa M. Ruiz-Vázquez, María E. Cardenas, Joseph Heitman. *Nature*. Vol. 513. No 7520 P. 555–558.

Микроорганизмы используют множество путей эволюции, включающие половое и бесполое размножение, гены-мутаторы, анеуплоидию и даже прионы. Механизмы, на первый взгляд кажущиеся вредными для отдельной особи, на деле могут многократно увеличивать биологическое разнообразие вида. В работе показано, что грибковый патоген человека *Mucor circinelloides* может развивать устойчивость к антигрибковому препарату FK506 (такролимус) двумя путями. Первый опосредуется менделевскими мутациями и ведет к стабильной устойчивости, второй осуществляется через эпигенетическую интерференцию РНК (РНКи) и дает временную устойчивость. Пептидилпролил-изомераза FKBP12 вместе с рапамицином или с FK506 формирует комплексы, ингибирующие Тог-киназу или кальциневрин (серин-треониновая фосфатаза) соответственно. Ингибирование последнего блокирует переход *M. circinelloides* в гифовую форму и обеспечивает дрожжевой рост. Мутации гена *fkbA*, кодирующего FKBP12 или же генов кальциневриновых субъединиц А и В (*cnbA* и *spaR* соответственно) образуют стабильную устойчивость к такролимусу и восстанавливают рост гифов. Эпигенетическое же выключение *fkbA* РНКи-путем опосредует обратимую устойчивость. Эти организмы быстро восстанавливают свою чувствительность к FK506, если какое-то время будут расти в его отсутствие. Устойчивые колонии при добавлении FK506 показывали гифовый рост по краям дрожжевой колонии в соотношении примерно 1:1000000. Около 70% устойчивых колоний содержали мутации в *fkbA*, *cnbA* и *spaR*. Оставшаяся треть, не имеющая мутаций в перечисленных генах, проявляла устойчивость к FK506 и рапамицину, но не к препаратам, схожим с FK506. Эти специфичные колонии меняли фенотип на неустойчивый после нескольких делений в отсутствие препарата. Анализ экспрессии генов после культивирования таких колоний в среде, содержащей FK506, показал полную потерю мРНК *fkbA* или белка FKBP12. Кроме того в них были найдены малые РНК, комплементарные к *fkbA*, т.е. обратимость устойчивости к лекарству связана с РНКи. Сигнал от малых РНК был очень мощным при росте на среде без лекарства и исчезал при изменении фенотипа обратно на устойчивый. Оказалось, что антисмысловые малые РНК *fkbA* синтезируются на матричной основе зрелой мРНК этого гена. Колонии, поменявшие фенотип на чувствительный к препарату, далее опять растили с FK506, чтобы доказать эпигенетичность механизма. Соотношение устойчивых и неустойчивых колоний после этого было таким же, как и в родительских колониях дикого типа. Из этого следует, что механизм этого перехода не включает в себя изменения в геноме. Таким образом, *M. circinelloides* может адаптироваться к окружающей среде не только стабильно — с помощью мутаций, но и временно — эпигенетически. Такая пластичность опосредует множественность вариаций фенотипа и дает возможность обратной эпимутации при исчезновении давления среды.

А.И. Ташкеев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Кристаллическая структура лассо эукариотического интрона II группы

Crystal structure of a eukaryotic group II intron lariat. Aaron R. Robart, Russell T. Chan, Jessica K. Peters, Kanagalaghatta R. Rajashankar & Navtej Toor. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7521. pp. 193–197.

Лассо — круговой участок интрона с 2'–5' фосфодиэфирной связью, который возникает при сплайсинге (вырезании) интронов в РНК. Сплайсинг ядерных интронов эукариот катализируется сплайсосомой, родственной интронам II группы – самосплайсирующимся рибозимам. Интроны II группы имеют 6 доменов и вырезаются в 2 этапа: 1) 2'-ОН группа аденозина на 3'-конце интрона атакует 5'-конец с образованием лассо; 2) освободившаяся 3'-ОН группа 5'-экзона сшивается с 5'-концом 3'-экзона, и лассо высвобождается. Консервативный домен V (DV) образует активный центр интрона, а домен DVI содержит 3'-концевой аденозин, участвующий в первом этапе. В работе была впервые разрешена кристаллическая структура лассо и 2'–5' связи во втором интроне большой субъединицы рибосомы (LSUI2) из митохондрии бурой водоросли *Pylaiella littoralis*, который используется как модель для изучения интронов II группы. Синтезированная последовательность ДНК, соответствующая P.li.LSUI2 и крайним участкам 5'- и 3'-экзонов, была клонирована в pUC57 и транскрибирована *in vitro*. Кристаллическая структура (PDB ID: 4ROD) была получена с разрешением 3.7 Å с помощью многоволнового аномального рассеяния итербием Yb³⁺ в игольчатых кристаллах интрона. На первом этапе 5'-конец интрона ориентирован в активном центре DV ρ–ρ' взаимодействием с линкерами доменов DI и DII (J1/2), линкером J2/3 и доменом DIII.

5'-конец также связан с DI ε–ε' взаимодействием в стеке оснований A573, U2, G5, C4 и G3 (нумерация с начала интрона). При этом DI окружает активный центр за счет κ–κ' взаимодействия в стеке из 5 оснований аденозина доменов DI и DIII, помещенных в малой бороздке DV. ε–ε' и соседнее ι–ι' взаимодействия необходимы для координирования двух ионов Mg²⁺ и структурирования 5'-конца. При замене G79A в участке ι–ι' эти ионы Mg²⁺ отсутствовали в структуре мутанта, и скорость первого этапа сплайсинга была понижена в 2–3 раза. Константы скорости само-сплайсирования P.li.LSUI2 *in vitro* были получены после оценки количества радиоактивно-меченых продуктов, разделенных денатурирующим электрофорезом. Следовательно, DIII является каталитическим эффектором. Образую τ–τ' связь с основанием ствола DII и μ–μ' связь с DV, DIII действует как внешняя стержневая, стабилизирующая структуру интрона. После образования 2'–5' связи между A615 3'-конца и 5'-концом, она отходит от активного центра на 20 Å из-за 4-нуклеотидных взаимодействий η–η' и π–π' домена DVI с Y-образным доменом DII. Делеция участков, участвующих в η–η' и π–π' взаимодействиях, приводила к нарушению второго этапа сплайсинга и накоплению промежуточного продукта лассо-3'-экзон при само-сплайсинге *in vitro*. Вероятно, связь π–π' является динамической, позволяя освободить активный центр и поместить в него 5'-конец 3'-экзона для второго этапа сплайсинга; при этом необходимо образование неканонической пары G1–A620 между 5'- и 3'-концами интрона. Лассо с 2'–5' фосфодиэфирной связью, предположительно, позволяет организовать структуру интрона и облегчить протекание обратимого сплайсинга, который ответственен за распространение интронов в геноме эукариот.

В.Н. Колядко

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Науки о Земле и смежные экологические науки

Промежуточный анализ достижений в области глобальной охраны биоразнообразия за период 2010–2015 гг.

A mid-term analysis of progress toward international biodiversity targets. Derek P. Tittensor, Matt Walpole, Samantha L. L. Hill et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 241–244.

Охрана биоразнообразия (БР) на глобальном, национальном и региональном уровнях получила международное признание как одна из приоритетных миссий современного человечества. Однако это признание совершенно не исключает существования противоположных тенденций, обусловленных как объективными, так и субъективными факторами. Несмотря на принятый Всемирной конвенцией по биоразнообразию (CBD) план на 2002–2010 гг. по снижению потерь БР, успехи в этой области остаются более чем скромными. Охрана БР — крайне сложная комплексная задача, в которой выделяется ряд частных направлений; кроме того, стратегию этой работы приходится регулярно менять из-за непостоянства тенденций мирового развития. В 2010 г. под руководством CBD был принят новый план по охране БР до 2020 г. Он включает 20 конкретных задач, соответствующих 4 направлениям: (1) снижение опасностей для БР; (2) улучшение состояния БР; (3) усиление положительных эффектов на БР; и (4) создание позитивного отношения в обществе к проблемам БР. Этот план получил название «Программа Айти» (по названию места проведения встречи CBD в Японии). Авторы статьи провели анализ достижений и выявили слабые места в осуществлении этого плана в преддверье наступающего 2015 г. (половинного срока реализации проекта). Для этого было выбрано 55 индикаторов, различным образом характеризующих 16 из 20 задач по всем 4 направлениям, и дана оценка их изменения с 2010 по 2015 гг. Затем авторы экстраполировали выявленные тенденции на период до 2020 г., чтобы поставить мировое сообщество в известность о том, какие усилия необходимы для полноценной реализации проекта. Основным методом анализа было построение линейных динамических моделей. Общая оценка достижений проекта оказалась скорее пессимистической. Главная закономерность, выявленная авторами, такова, что реакция общества на проблемы БР, выглядит положительной и выражается в ускоренном принятии мер по охране БР и лучшему их финансированию. В частности, заметно увеличилась площадь охраняемых природных территорий, доля органического земледелия и устойчивого использования видовых ресурсов (ограничение рыбного лова, сертификация лесов и т.п.). Но несмотря на это, по трем остальным направлениям наблюдаются явные негативные тенденции. Происходит усиление человеческого пресса на экосистемы, что ярче всего выражается в ускорении темпов утраты естественных местообитаний. Кроме того, ухудшается состояние водных ресурсов, повышается загрязненность среды, растут темпы вымирания аборигенной флоры и фауны и внедрения инвазивных видов. Общий вывод из анализа таков, что принятые и планируемые мероприятия по охране БР едва ли снизят нагрузку на среду и остановят потери БР к 2020 г. Авторы также подчеркивают, что их модель не учитывает возможные кумулятивные эффекты от потери БР, и предупреждают, что в соответствии с самыми общими законами экологии, положительные сдвиги от любых природоохранных мероприятий могут начать проявляться только через длительное время, в течение которого они могут быть сведены на нет глобальным ухудшением экологической обстановки.

В.Э. Скворцов

Глобальная связь климата и продолжительности углеродного цикла в наземных экосистемах

Global covariation of carbon turnover times with climate in terrestrial ecosystems. Nuno Carvalhais, Matthias Forkel, Myroslava Khomik, Jessica Bellarby, Martin Jung, Mirco Migliavacca, Mingquan Mu, Sassan Saatchi, Maurizio Santoro, Martin Thurner, Ulrich Weber, Bernhard Ahrens, Christian Beer, Alessandro Cescatti, James T. Randerson, Markus Reichstein. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 213–217.

Реакция скорости круговорота углерода в наземных экосистемах в ответ на изменение климата является одним из крупнейших факторов неопределенности в прогнозах. В качестве параметра, характеризующего связь между климатом и углеродным циклом в наземных экосистемах, можно взять время оборота углерода, которое, в свою очередь, есть функция от взаимодействия климата, почв и растительности данной экосистемы. В настоящей работе представлены глобальные оценки времени оборота углерода с учетом новых данных о его потоках и ресурсах в почве и растительности. Допустив, что ассимиляция и расход углерода в экосистемах полностью сбалансированы, время оборота (τ , лет) можно оценить как отношение запаса углерода в почве (C_{soil} , кг см⁻²) и растительности (C_{veg} , кг см⁻²) к общей первичной продукции (GPP). Параметр τ — среднее время присутствия атома углерода в экосистеме, с момента его фиксации в процессе фотосинтеза до высвобождения при дыхании, пожаре, сборе урожая и пр. Оценки запасов органического углерода в почве и растениях экосистем планеты основаны на современных глобальных базах данных, таких как HWSD и BIOMASAR GSV. Климатические характеристики получены в Европейском центре прогнозов погоды (ECMWF). Установлено, около 25% общего запаса органического углерода планеты сосредоточено в тропических лесах; за ними следуют бореальные леса (18%). Средняя продолжительность углеродного цикла составляет 23 +7–4 года (доверительный интервал 95%). Время оборота углерода в экосистемах планеты изменяется в широких пределах — от 255 лет в высоких широтах (севернее 75° с.ш.) до 15 лет в экваториальных тропиках. Эти данные хорошо соотносятся с известными фактами влияния температуры на динамику процессов в экосистеме. Однако выполненный в настоящем исследовании анализ выявил, что время оборота углерода в значительной мере зависит и от количества осадков. В лесных экосистемах и в теплых засушливых регионах влияние количества осадков на скорость оборота углерода даже выше, чем влияние температуры. В широтном отношении наиболее быстрые изменения скорости оборота углерода наблюдаются в субарктических и умеренных зонах, а также рядом с тропиками (между 20° и 40° с.ш.). В пределах тропиков (между 20° с.ш. и 20° ю.ш.) изменения τ незначительны. В Северном полушарии, между 50 и 65° с.ш., отмечается четкая связь τ с температурой; южнее доминирующим фактором, определяющим скорость оборота углерода, становятся осадки. Современные климатические модели включают в себя устойчивую зависимость скорости оборота углерода от температуры, но не учитывают ее стойкую связь с количеством осадков. Проведенные исследования показали, что зависимость круговорота углерода от климата в значительной степени определяется еще и гидрологическим циклом, что необходимо учитывать при создании климатических моделей.

О.В. Герасимова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Науки о Земле и смежные экологические науки

Роль вторичных аэрозолей в загрязнении воздуха мелкими твердыми примесями при появлении плотного смога в Китае

High secondary aerosol contribution to particulate pollution during haze events in China. Ru-Jin Huang, Yanlin Zhang, Carlo Bozzetti, Kin-Fai Ho, Jun-Ji Cao, Yongming Han, Kaspar R. Daellenbach, Jay G. Slowik, Stephen M. Platt, Francesco Canonaco, Peter Zotter, Robert Wolf, Simone M. Pieber, Emily A. Brunns, Monica Crippa, Giancarlo Ciarelli, Andrea Piazzalunga, Margit Schwikowski, Gülcin Abbaszade, Jürgen Schnelle-Kreis, Ralf Zimmermann, Zhisheng An, Sönke Szidat, Urs Baltensperger, Imad El Haddad, André S. H. Prévôt. *Nature*. Vol. 514. No 7521. P. 218–222.

Быстрая индустриализация и урбанизация в развивающихся странах привела к росту загрязнения воздуха, проблеме, с которой раньше уже сталкивались развитые страны. В Китае атмосферное загрязнение мелкими твердыми примесями, известными как $PM_{2.5}$, является серьезной экологической проблемой, влияющей не только на качество воздуха, но и на эволюцию регионального и глобального климата, и на здоровье людей. В первом квартале 2013 г. продолжительный период сильного загрязнения атмосферы охватил территорию в 1,3 млн кв. км, на которой проживает около 800 млн человек. Измерения, проводившиеся в 74 городах, зафиксировали рекордно высокие показатели загрязненности атмосферы частицами $PM_{2.5}$ (мелкими твердыми примесями с аэродинамическим диаметром менее 2,5 мкм) — до 772 мкг/м^3 при норме в 75 мкг/м^3 , принятой в Китае (для сравнения, в США стандарт составляет 35 мкг/м^3). Сильнейшее загрязнение сопровождалось смогом, очень плохой видимостью, и вызвало массовое развитие респираторных заболеваний. После этого Государственный совет КНР поставил задачу сократить к 2017 году уровень загрязнения воздуха $PM_{2.5}$ до 25% по отношению к уровню 2012 года. Была принята общегосударственная программа общей стоимостью 227 млрд долларов. Однако сначала требуется выяснить причины распространенности, а также состав частиц $PM_{2.5}$, выброс которых пока еще плохо регулируется в Китае. Для исследования химической природы и источников мелких твердых примесей, загрязнявших воздух городов Пекин, Шанхай, Гуанчжоу и Сиань в январе 2013 г., авторами был применен комплекс аналитических методов в сочетании с статистической обработкой данных. Было обнаружено, что широкое распространение мощного атмосферного загрязнения, проявившегося в виде смога, было обусловлено образованием в атмосфере вторичных аэрозолей. Именно с ними было связано 30–77% $PM_{2.5}$ и 44–71% органических аэрозолей (цифры разнятся для каждого из 4-х городов). Соотношение вторичных органических и неорганических аэрозолей в атмосферных взвешках колеблется от 0,6 до 1,4, т.е. примерно равное. Отсюда делается вывод, что для снижения уровня $PM_{2.5}$ в атмосфере Китая важно контролировать не только первичные выбросы твердых примесей, но и источники образования вторичных аэрозолей (NO_x , SO_2 , NH_3), образующихся главным образом при сгорании ископаемого топлива и сжигании органической биомассы. Если не принять оперативные меры, в ближайшей перспективе угроза атмосферного загрязнения, исходящая от Китая, грозит Северной Америке, всему тихоокеанскому бассейну и даже Арктике. По заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только в 2012 г. загрязнение воздуха послужило причиной преждевременной смерти ~7 млн человек, а загрязнение атмосферы мелкими примесями представляет для жизни и здоровья человека значительно большую опасность, чем считалось ранее.

В.В. Стрекопытов

Влияние атмосферных процессов на колебания и долгосрочные изменения температур в северо-восточной части Тихого океана в период 1900–2012 гг.

Atmospheric controls on northeast Pacific temperature variability and change, 1900–2012. James A. Johnstone, Nathan J. Mantua. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14360–14365.

На протяжении прошедшего столетия в северо-восточной части Тихого океана, наряду с общим потеплением на $0,5–1^\circ\text{C}$, наблюдались колебания температур продолжительностью в десятки лет. Эти колебания фиксируются как для температур прибрежных поверхностных вод, так и для температур воздуха на побережье. Общее повышение температур в течение всего периода наблюдений с 1900 г. часто связывают с антропогенным воздействием, вызывающим так называемый парниковый эффект, а десятилетние температурные изменения объясняют явлением Тихоокеанской декадной осцилляции (PDO), отвечающим за динамику атмосферы в регионе. С использованием полученных из независимых источников данные измерений атмосферного давления на уровне моря, температур приповерхностных вод и воздуха в северо-восточной части Тихого океана и побережья Северной Америки за период с 1900 г. по 2012 г., был проведен анализ колебаний этих взаимосвязанных параметров. Применена линейная стохастическая модель временных рядов, которая показывает, что характер эволюции температуры прибрежных поверхностных вод обусловлен комбинацией региональных атмосферных воздействий и инерционностью океана. Внезапная среднемесячная дисперсия этих температур составляет 63% ($r = 0,79$), а среднегодовая — 73% ($r = 0,86$). Общее снижение атмосферного давления и связанные с этим атмосферные воздействия привели к общему долгосрочному потеплению в регионе. Особенно заметным этот тренд был в период 1910–1940 гг. и менее заметным в период 1958–1970 гг. Периоды же 1945–1957 гг. и 1971–1976 гг., наоборот, характеризовались общим фоном повышенного давления на уровне моря и понижением береговых температур. Повышение температур, имевшее место с конца 1970-х и до начала 2000-х, было обусловлено постоянно присутствовавшей в это время в Северо-Восточной части Тихого океана отрицательной аномалии атмосферного давления, следствиями которой были: снижение скорости ветров, образование многочисленных нисходящих турбулентных тепловых потоков и направленная к полюсу адвекция. В период 2003–2012 гг. общее похолодание сопровождалось высоким фоновым давлением, сильными ветрами, значительными тепловыми потерями в турбулентных системах и прохладной, направленной в сторону экватора, адвекцией. Изменения в циркуляции воздуха над Северо-Восточной частью Тихого океана были причиной более чем 80% зафиксированных линейных потеплений в береговой части штатов Вашингтон, Орегон и в Северной Калифорнии. Делается вывод, что именно природные внутрисистемные изменения в атмосферной циркуляции, а не антропогенное воздействие или природная радиация, были главной причиной потепления в прибрежных районах Северо-Восточной части тихоокеанского бассейна в период 1900–2012 гг., определяя механизм не только годичных и десятилетних циклов изменения температур, но и циклов еще большей продолжительности (масштаба столетий).

В.В. Стрекопытов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Науки о Земле и смежные экологические науки

Некогерентность ответной реакции на потери биоразнообразия почвенной биоты у индивидуальных экосистемных процессов и показателей общей многофункциональности экосистемы

Discontinuity in the responses of ecosystem processes and multifunctionality to altered soil community composition. Mark A. Bradford et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14478–14483.

Современные стратегии управления экосистемами делают все больший акцент на множественность экосистемных сервисов, поддерживаемых одними и теми же биогеоценозами. Это вызывает интерес к вопросу, от чего зависит многофункциональность экосистем и их возможности обеспечивать сразу несколько различных сервисов. Представляется интуитивно очевидным, что более высокое биоразнообразие (БР) влечет за собой существование и большего числа экосистемных сервисов, а потери БР будут негативно сказываться на способности экосистемы обеспечивать несколько сервисов одновременно. Это положение поддерживается данными о том, что БР создает большее число функциональных связей сообщества организмов со средой и их дублирование (обеспечивающее надежность функций). Тем не менее, подобные гипотезы нуждаются в строгой количественной проверке. В данной статье такая проверка выполнена на примере разнообразия почвенной биоты в травяной экосистеме. Организмы, обитающие в почве, условно разделены на три размерные группы: (1) микроорганизмы (грибы и прокариоты); (2) микрофауна (протисты и нематоды); и (3) макрофауна (клещи, коллемболы, дождевые черви). Авторы моделировали три уровня БР — присутствие всех групп, присутствие групп (1) и (2) и только группа (3). Каждый случай моделировался также в условиях внесения минеральных азотных удобрений, чтобы получить сведения о реакции экосистемы на типичные сельскохозяйственные мероприятия. В качестве выходных выступали параметры первичной продукции, дыхания почвы и разложения опада. Суммарная многофункциональность системы оценивалась тремя независимыми методами, и всякий раз оказывалось, что она явно понижается при уменьшении почвенного БР. Однако при исследовании корреляций между разнообразием почвенной биоты и выходными параметрами по отдельности оказалось, что только два параметра положительно коррелируют с почвенным БР, тогда как остальные выглядят независимыми от него или коррелируют с ним отрицательно. Более того, даже первые два параметра связаны с БР статистически иными образом, чем многофункциональность. Из этого авторы заключают, что наблюдаемая в моделях положительная связь между БР (в особенности, с таксономическим составом сообщества) и многофункциональностью может быть статистическим артефактом, сходным с парадоксом Симпсона, в котором агрегация данных затмевает собой причинно-следственные связи. Причину этого авторы видят в том, что почвенное БР воздействует на функции экосистемы через совокупность сложно организованных взаимоотношений между надземным и наземным сообществом, где и следует искать реальные причинно-следственные связи. Таким образом, далеко не все модели, прямо оперирующие видовым составом экосистем, могут адекватно предсказывать наличие или утрату функций экосистемы или экосистемных сервисов для практических нужд. Одновременно, теоретическая экология должна более подробно изучать связи между различными компонентами экосистем, чтобы обеспечить возможности более точного моделирования.

В.Э. Скворцов

Влияние оксидов железа на анаэробное окисление метана в морских осадках

Iron oxides stimulate sulfate-driven anaerobic methane oxidation in seeps. Orit Sivan, Gilad Antler, Alexandra V. Turchyn, Jeffrey J. Marlow, Victoria J. Orphan. PNAS. 2014. P. E4139–E4147.

Анаэробное окисление метана (АОМ) — биохимический процесс, составляющий основу энергетического обмена метанотрофных бактерий. С экологической точки зрения важна связь этого процесса с восстановлением сульфатов. В донных осадках, где свободного кислорода очень мало, многие микроорганизмы используют сульфаты в качестве окислителя углеводов, а одним из продуктом такого окисления оказывается метан. Бактерии-метанотрофы, в свою очередь, используют метан в собственном метаболизме, препятствуя его проникновению в атмосферу и накоплению в ней. В пресноводных условиях они обычно окисляют метан до неорганического углерода, а в морских — до карбоната, используя в качестве окислителя опять же сульфат (морская вода богата им). Для современной Земли эти процессы особенно важны, так как метан является вторым по значимости после двуокси углерода парниковым газом. Известно, что в анаэробное окисление метана при помощи сульфатов (sulfate-driven anaerobic methane oxidation, sulfate-driven AOM) вовлечены целые сообщества, включающие как бактерий, так и архей с разной биохимической «специализацией». Однако химия этого процесса до сих пор изучена далеко не во всех деталях. В последнее время появились данные, что на анаэробное окисление метана, сопряженное с восстановлением сульфатов, могут оказывать влияние оксиды железа, служащие добавочными акцепторами электронов. Группа геохимиков провела опыты с донными осадками, собранными в Тихом океане на Гидратном хребте (Hydrate Ridge), находящемся на глубине в сотни метров недалеко от Орегона; в этих опытах функционирование сообщества бактерий, окисляющих метан, изучалось в лабораторном «микроскоме». В качестве источника оксида железа использовался в основном гематит. Выяснилось, что при добавлении в среду гематита микробное сообщество частично переключается с окисления метана с помощью сульфатов (sulfate-driven AOM) на окисление с помощью соединений железа (iron-driven AOM). Причем окисление с помощью сульфатов при этом тоже ускоряется: по-видимому, железо оказывает дополнительный непрямой эффект такого рода, воздействуя на промежуточные продукты окислительно-восстановительной реакции. Таким образом, присутствие в среде железа (главным образом трехвалентного) оказывает существенное ускоряющее действие на анаэробное окисление метана в целом. Такое окислительно-восстановительное сопряжение расширяет адаптивные возможности микробного сообщества и может иметь значение для глобального обмена метана в биосфере Земли.

С. А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Науки о Земле и смежные экологические науки

Засуха в западных штатах США как причина подъема земной поверхности

Ongoing drought-induced uplift in the western United States. Adrian Antal Borsa, Duncan Carr Agnew, Daniel R. Cayan. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1587–1589.

Западные штаты США переживают сильнейшую засуху, продолжающуюся с начала 2013 г. Как следствие, в регионе наблюдается резкое сокращение осадков и объемов речного стока. Тем не менее, до сих пор не проводилась количественная оценка вызванного засухой дефицита объема континентальных вод (TWS) — комплексного показателя, включающего в себя объем воды, содержащейся в растительности и почве, многолетнем снежном и ледниковом покрове, подземных и поверхностных водах. Используемые ранее для оценки TWS гравиметрические данные спутников GRACE позволяют фиксировать изменение этого показателя лишь с разрешением в несколько сотен километров. Для оценки воздействия засухи на TWS в региональном масштабе необходимы измерения более высокой точностью. Снятие нагрузки с земной поверхности, связанное с уменьшением объема континентальных вод (TWS), как и любое уменьшение нагрузки, вызывает ответные вертикальные и горизонтальные смещения земной коры как следствие упругих деформаций. С помощью спутниковых GPS-наблюдений можно зафиксировать смещения с миллиметровой точностью. Метод GPS-наблюдений уже успешно применялись для измерения сезонных изменений снежных покровов и уровня воды в гидрологических системах (озерах и бассейнах рек). Авторами проанализированы ежедневные данные GPS-альтиметрии западных штатов США за

последние 11 лет (2003–2014 гг.). В течение всего этого периода отмечаются значительные колебания вертикальных перемещений земной поверхности и смены восходящих движений нисходящими. Однако начиная с марта 2013 г. наметился устойчивый тренд подъема земной поверхности, особенно сильно проявившегося в Калифорнии к марту 2014 г. В среднем для региона подъем составил около 5 мм. Подъем рассматривается как реакция земной коры на уменьшение TWS. Максимум был зафиксирован в центральной части хребта Сьерра-Невада, где подъем составил 15 мм, что соответствует разгрузке, сопоставимой с удалением слоя воды толщиной 50 см. Именно с засухой, продолжающейся долгое время на территории западных штатов США, связывается тектоническая разгрузка территории как результат снижения TWS. Сильнее всего этот процесс проявился в прибрежных и горных областях, в меньшей степени — в центральных засушливых областях. Авторы оценивают общее уменьшение массы воды в регионе к марту 2014 г. в 240 гигатонн, что равноценно весу слоя воды толщиной в 10 см, равномерно распределенному по площади всего региона, и примерно равно годовому уменьшению массы ледникового щита Гренландии. Изменения TWS и связанные с ними вертикальные смещения земной поверхности хорошо согласуются в пространстве и времени с изменениями количества осадков и объемов речного стока, что подтверждает ключевую роль засухи как причины этих процессов. Исследование показало, что используя GPS-данные достаточно большого количества станций, расположенных в западных штатах США, можно наблюдать за водной нагрузкой территории, оценивая таким образом последствия засухи, а также проводить мониторинг долгосрочных климатических изменений в регионе.

В.В. Стрекопытов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Латентная нейрогенетическая программа в астроцитах мышей регулируется белком Notch сигнальным путем

A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse. Jens P. Magnusson, Christian Göritz, Jemal Tatarishvili, David O. Dias, Emma M. K. Smith, Olle Lindvall, Zaal Kokaia, Jonas Frisén. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 237–240.

Во взрослом мозге млекопитающих нейрогенез ограничен. В течение нормальной жизни большинство нейронов не обновляется, и не происходит их замены при патологических процессах. Однако известно, что астроциты (клетки глии) могут превращаться в другие типы клеток или способствовать образованию нейронов, если их перепрограммировать экспрессией транскрипционных факторов в условиях *in vivo*. С этой целью была создана специальная линия *Connexin30-CreER* (*Cx30-CreER*) трансгенных мышей с репортерным аллелем желтого флуоресцентного белка, что позволило проследить судьбу паренхимальных астроцитов в мозге. У мутантных животных моделировали инсульт, пережимая среднюю мозговую артерию, что приводило к возникновению зоны ишемии преимущественно в районе стриатума (полосатого тела). Оказалось, что после инсульта, у этих мышей возникало большое количество даблкортин-положительных (*doublecortin-positive*, *DCX⁺* — маркер нейробластов) рекомбинантных нейробластов в зоне стриатума. Более того, уже через два дня после инсульта астроциты медиальной части стриатума начали экспрессировать транскрипционный фактор клеток-предшественников нейронов — *Ascl1*. Это говорит о том, что после инсульта астроциты стриатума дали начало нейробластам. Через 7 недель после инсульта количество *DCX⁺*- и *Ascl1*-клеток стремительно увеличилось, причем часть из них развилась в зрелые нейроны. Следует отметить, что нейробласты образовались именно из астроцитов в зоне стриатума, а не из астроцит-подобных нейрональных стволовых клеток из перивентрикулярной области мозга. Известно, что покоящееся состояние стволовых клеток мозга регулируется сигналами через трансмембранный рецепторный белок *Notch1*. Было показано, что после инсульта происходит снижение уровня белков *Notch*, внутриклеточного домена рецептора *Notch1* (*NICD*), а также снижение экспрессия мРНК β -галактозидазы (при активации *Notch*-пути её экспрессия повышается). Все это говорит о том, что происходит снижение активности *Notch1* сигнального пути после инсульта. Было также установлено, что искусственное блокирование *Notch* сигнального пути, а именно, делеция гена, кодирующего транскрипционный фактор канонического *Notch*-пути *RBP-Jk*, воспроизводит эффекты, происходящие после инсульта: повышается количество новых нейронов в зоне стриатума. Другими словами, и инсульт, и блокирование *Notch*-сигналинга активируют скрытую нейрогенетическую программу в астроцитах стриатума у мышей, направленную на нейрогенез. Таким образом, *Notch* регуляция контролирует астроциты, потенциально способные замещать нейральные ткани. Открытый механизм может быть использован для лечения нейродегенеративных заболеваний.

И.Н. Шандарин

Набор пространственных и временных процессов, ведущих к нестабильности генома, определяет эволюцию рака легких

Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. Elza C. de Bruin, Nicholas McGranahan, Richard Mitter, Max Salm, David C. Wedge, Lucy Yates, Mariam Jamal-Hanjani, Seema Shafi, Nirupa Murugaesu, Andrew J. Rowan, Eva Grönroos, Madiha A. Muhammad, Stuart Horswell, Marco Gerlinger, Ignacio Varela, David Jones, John Marshall, Thierry Voet, Peter Van Loo, Doris M. Rassl, Robert C. Rintoul, Sam M. Janes, Siow-Ming Lee, Martin Forster, Tanya Ahmad, David Lawrence, Mary Falzon, Arrigo Capitanio, Timothy T. Harkins, Clarence C. Lee, Warren Tom, Enock Teeffe, Shann-Ching Chen, Sharmin Begum, Adam Rabinowitz, Benjamin Phillimore, Bradley Spencer-Dene, Gordon Stamp, Zoltan Szallasi, Nik Matthews, Aengus Stewart, Peter Campbell, Charles Swanton. *Science*. Vol. 346. No 6206. P. 251–256.

Возможность разделения пространственных и временных факторов изменения генома в процессе эволюции позволяет детальнее прогнозировать вероятность образования злокачественных новообразований и своевременно их удалять. В рамках данной работы изучалось развитие крупных опухолевых клеток, извлеченных из легких человека при клинических операциях. Был проведен мониторинг 25 отдельных областей ДНК клеток 7 различных опухолей. Результаты анализа позволили выявить гены, ответственные за формирование карциномы, которые дивергировали в процессе эволюции и сформировали новые генетические семьи. Такое разделение было возможно благодаря драйвер-мутациям, возникавшим до и после субклональной дифференциации клеток по функциям. Было показано, что чем дальше друг от друга на молекуле ДНК находятся гены, определяющие сходные функции, тем больше вероятность их разделения в процессе эволюции на независимые семейства генов. Извлеченные из опухоли клетки были культивированы в питательных средах, содержащих канцерогены, в ходе чего родительские клетки дали начало дочерним, продолжая делиться по типу опухолевых клеток. Была отмечена внутригрупповая клеточная неоднородность, характеризующаяся большим количеством перестроек внутри гена, транслокаций и рядом мутаций, ассоциированных с АРОВЕС-цитидиновой деаминазной активностью. Несмотря на действие канцерогенных веществ, данные опухоли, выращенные из клеток легких курильщиков, демонстрировали относительно невысокий уровень мутаций, часто встречающихся у курильщиков — например, АРОВЕС-ассоциированных мутаций. Однако, в образцах клеток из легких бывших курильщиков, бросивших табакокурение несколько лет назад, уровень подобного рода мутаций был в два раза выше на стадии субклональной диверсификации, если такой курильщик выкуривал сигарету перед началом исследования. При этом у бывших курильщиков, которые не выкуривали сигарету по просьбе исследователей, уровень данных мутаций оставался на невысоком уровне, что не имеет научного объяснения на данный момент. Таким образом, продемонстрировано, что известный уровень независимых региональных драйвер-мутаций, совместно с постоянно происходящими процессами перестройки генома, могут играть большую роль в развитии рака легких. Данная работа позволяет расширить современное представление о процессах, ведущих к образованию и развитию раковых опухолей, что имеет большое значение для разработки превентивных терапевтических мер.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

В отсутствие комплекса PRC2 усиливается Ras-зависимая транскрипция и повышается чувствительность опухолей к терапии, направленной на домен BRD4

PRC2 loss amplifies Ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies. Thomas De Raedt et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 247–258.

Ингибиторный поликомб-комплекс 2 PRC2 обладает онкогенным действием в опухолях многих типов. Однако мутации, блокирующие функции его компонентов, присутствуют в ряде злокачественных опухолей системы гематопоэза. В данной работе показана роль гена *SUZ12*, компонента комплекса PRC2, как супрессора ряда опухолей. Были использованы злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, часть из них — с микроделецией гена *NF1*, кодирующего белок RasGAP — активатор Ras-ГТФазы. По данным сравнительной геномной гибридизации, при этих микроделециях наблюдалась гомо- или гетерозиготная делеция *SUZ12*. В этих опухолях присутствовали также делеции гена другого компонента PRC2 — *EED* — и мутации, нарушающие функции обоих генов. Делеции *SUZ12* стимулировали рост глиобластом U251 с делециями *NF1* (но не дикого типа). Короткие шпилечные РНК к *SUZ12* нарушали метилирование гистонов в клетках U251 и способствовали росту опухоли, однако менее эффективно. В меланомах делеции *SUZ12* производили аналогичный эффект. Таким образом, инактивация компонентов PRC2 может играть решающую роль в развитии опухолей. Эти наблюдения подтвердились в эксперименте на мышах с цис-мутациями *Nf1* и *Suz12* (в одной хромосоме). У мышей с цис-мутациями *Nf1/p53/Suz12* опухоли оболочки периферических нервов развивались в среднем на 2,3 месяца раньше, чем при мутациях *Nf1* и *p53*. Однако эти опухоли при мутации трех генов возникали реже, чем в случае двух генов, возможно, из-за усиленного образования опухолей других типов. Латентный период высоко злокачественных глиом при тройной мутации в 54% случаев сократился до 3 месяцев. Кроме того, было показано, что инактивация *SUZ12* вызывает переключение эпигенетических механизмов — блокирует метилирование и усиливает ацетилирование гистонов, что обуславливает чувствительность опухолей к ингибиторам бромодомена. Анализ профилей транскрипции показал, что гены, супрессируемые *SUZ12*, также супрессируются ингибитором бромодомена JQ1. Таким образом, JQ1 частично ослабляет эффекты инактивации *SUZ12*. В частности, *SUZ12* и JQ1 супрессируют гены, связанные с онкогенной Ras-зависимой транскрипцией. При делеции *SUZ12* в мутантных по *NF1* клетках глиобластомы эти гены, напротив, экспрессировались более интенсивно. Однако делеция *SUZ12* не повлияла на фосфорилирование ERK — компонента пути Ras — что позволяет предположить прямое действие делеции *SUZ12* на хроматин. С использованием метода хроматиновой иммунопреципитации было показано, что JQ1 и PD-901 — ингибитор сигнального пути MEK, а также делеция гена бромодомена-4 (BRD4), действуя совместно, супрессируют Ras-зависимую транскрипцию. Совместное использование JQ1 и PD-901 привело к уменьшению объема опухолей до 67% у мышей с цис-мутациями *Nf1/p53/Suz12*. Результаты исследования говорят о связи комплекса PRC2, *NF1* и Ras и позволяют разработать перспективный метод лечения многих форм рака, основанный на эпигенетических взаимодействиях.

А.Л. Братцева

Интерлейкин-22 снижает нарушения обмена веществ и восстанавливает иммунитет слизистых оболочек при диабете

Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. Xiaoting Wang, Naruhisa Ota, Paolo Manzanillo, Lance Kates, Jose Zavala-Solorio, Celine Eidenschenk, Juan Zhang, Justin Lesch, Wyne P. Lee, Jed Ross, Lauri Diehl, Nicholas van Bruggen, Ganesh Kolumam, Wenjun Ouyang. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 237–241.

Интерлейкин-22 (IL-22) принадлежит к семейству цитокинов IL-10, экспрессируемых в основном врожденными лимфоидными клетками (ILCs) и Т-хелперами. IL-22 регулирует врожденный иммунитет, способствует сохранению целостности кишечного эпителия и гомеостаза комменсальных бактерий. Нарушение экспрессии IL-22 у мышей приводит к системному распространению бактерий из кишечника и развитию хронического воспаления. Известно, что у мышей ожирение связано с хроническим воспалением и нарушением иммунитета слизистой кишечника. В то же время, мыши с дефицитом кишечного иммунитета также страдают от расстройств обмена веществ. Чтобы изучить роль IL-22 в данных процессах, определяли уровень экспрессии IL-22 в различных моделях ожирения мышей: тучной (ob/ob), диабетической (db/db) и алиментарной. Показали, что у мышей этих линий присутствует дефект индукции IL-22 при бактериальных инфекциях. Известно, что IL-22 необходим для способности слизистой мышей противостоять инфекции *Citrobacter rodentium*. Установили, что db/db и ob/ob мыши неспособны справиться с инфекцией *C. rodentium*, что сопровождается признаками поражения слизистой кишечника. Кроме того, продукция антител, необходимых для элиминации возбудителя на поздних стадиях инфекции, в db/db также была нарушена. Интересно, что способность ILC и Т-клеток к синтезу IL-22 не снижалась, но уменьшалась экспрессия дендритными клетками IL-23, который регулирует образование IL-22. Для определения роли IL-22 сигналинга в патогенезе метаболического синдрома, мышей подвергали действию экзогенного IL-22. Обнаружили, что IL-22 при действии на страдающих ожирением мышей эффективно снижает вес тела, уровень глюкозы, увеличивает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Известно, что IL-22 участвует в формировании антимикробного и кишечного иммунитета. При изучении влияния экзогенного IL-22 на микробиоту кишечника было показано, что он способен нормализовать состав микрофлоры, но данный эффект не проявлялся на мышах дикого типа. Вероятно, изменение видового состава бактерий может быть связано с общим действием IL-22 на метаболический синдром. Так, обнаружили, что IL-22 снижает уровень хронического воспаления у страдающих ожирением мышей и уменьшает количество потребляемой ими пищи. Исследования прямого влияния IL-22 на метаболизм показали его способность индуцировать активацию Stat3 в гепатоцитах и облегчать стеатоз печени. IL-22 также действует как сильный модулятор липидного обмена, снижая уровень триглицеридов и холестерина печени, активируя липолиз и -окисление в адипоцитах. Важно, что имеющие сходное влияние на липидный обмен IL-20 и IL-24 не обладали терапевтическим действием на метаболический синдром, что свидетельствует о важности комплексного эффекта IL-22. Таким образом, было показано влияние IL-22 на различные пути, приводящее к снижению хронического воспаления и облегчению метаболического синдрома. Дальнейшие исследования могут способствовать разработке новых подходов к терапии расстройств обмена веществ человека.

Е.П. Барыкин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Несвоевременная активация p53 во время индивидуального развития провоцирует синдром CHARGE

Inappropriate p53 activation during development induces features of CHARGE syndrome. Jeanine L. Van Nostrand, Colleen A. Brady, Heiyoun Jung, Daniel R. Fuentes, Margaret M. Kozak, Thomas M. Johnson, Chieh-Yu Lin, Chien-Jung Lin, Donald L. Swiderski, Hannes Vogel, Jonathan A. Bernstein, Tania Attie-Bitach, Ching-Pin Chang, Joanna Wysocka, Donna M. Martin, Laura D. Attardi. Nature. Vol. 514. No 7521. P. 228–232.

Синдром CHARGE — это комплексное заболевание, проявляющееся в широком наборе симптомов, включающих глазную колобому, пороки сердца, атрезию хоан, замедленное физическое и умственное развитие организма, дефекты органов слуха. В 70–90% случаев синдром CHARGE провоцируется мутацией гена CHD7, который кодирует АТФ-зависимый хроматиновый перестройщик, при этом молекулярные пути, лежащие в основе фенотипических проявлений заболевания, остаются недостаточно изученными. Линии мышей, содержащие мутантный ген CHD7, экспрессировали особый вариант фактора-супрессора опухолей — белок p53, кодируемый аллелью дикого типа p53. Данный супрессор обнаружил в себе поздний гестационный эффект, характеризующийся повышенной летальностью эмбрионов, причем до летального исхода эмбрионы демонстрировали широкий набор фенотипических признаков, характерных для CHARGE синдрома — например, колобому, пороки развития внутреннего и наружного уха, пороки выносящего тракта сердца, а также многочисленные черепно-лицевые дефекты. Для исследования патологий эмбрионов вскрывали под препаративным микроскопом и делали гистохимические срезы тканей в гематоксилин-эозине. Молекулярные и биохимические аспекты изучались методами ПЦР, вестерн-блоттинг анализа и иммунопреципитаций. Было установлено, что мутантный белок p53 устойчивее и активнее своего нативного аналога, что объясняет задержку дифференциации клеток эмбриона и их апоптоз при его несвоевременной активации посредством воздействия на апоптоз-индуцирующие гены, и нарушения основных биохимических циклов клетки. Синдром CHARGE возникает при сочетании в генотипе аллеля, кодирующего нативный белок p53, и мутантный ген CHD7, видоизменяющего нативную форму белка p53. Однако, при сочетании мутантного аллеля p53 и мутантного аллеля CHD7 эмбрионы развивались абсолютно жизнеспособными, что является следствием связывания геном CHD7 промоторного участка p53, негативно влияющим на регуляцию экспрессии p53. В свою очередь уменьшение экспрессии генов CHD7 в клетках нервного гребня у особей с синдромом CHARGE приводит к активации p53. Были обнаружены особи, гетерозиготные по гену p53, фенотипически проявляющие признаки немутантного гена CHD7, при мутантном гене CHD7. Данная работа демонстрирует непосредственную роль белка p53 в формировании синдрома CHARGE, что расширяет наши знания о механизмах данного заболевания и позволяет выработать способы молекулярного воздействия на причины, вызывающие фенотипическое проявление заболевания, нивелируя воздействие мутации на организм.

А.Ю. Ольховик

Секвестрация HSP70 свободным альфа-глобином снижает эффективность эритропоэза при бета-талассемии

HSP70 sequestration by free α -globin promotes ineffective erythropoiesis in β -thalassaemia. Jean-Benoit Arlet, Jean-Antoine Ribeil, Flavia Guillem, Olivier Negre, Adonis Hazoume, Guillaume Marcion, Yves Beuzard, Michael Dussiot, Ivan Cruz Moura, Samuel Demarest, Isaure Chauvot de Beauchene, Zakia Belaid-Choucair, Margaux Sevin, Thiago Trovati Maciel, Christian Auclair, Philippe Leboulch, Stany Chretien, Luba Tchertanov, Veronique Baudin-Creuz, Renaud Seigneuric, Michaela Fontenay, Carmen Garrido, Olivier Hermine, Genevieve Courtois. Nature. Vol. 514. No 7521. P. 242–246.

Бета-талассемия является видом наследственной гемоглобинопатии, вызванной многочисленными дефектами синтеза бета-глобиновой цепи за счет аккумуляции свободных цепей альфа-глобина в форме токсических объединений. При наличии сведений о молекулярных основах возникновения и причинах заболевания, остаются неизвестными механизмы, ответственные за недостаточную эффективность эритропоэзиса. В частности, практически неисследованными являются области эритропоэтических состояний, характеризующихся увеличенной эритроцитарной дифференциацией, остановками созревания клеток и апоптозом на стадии полихроматофилов. В норме у человека для созревания эритроцитов необходима временная активация каспазы-3 на завершающих стадиях дифференцировки. Эритроидный транскрипционный фактор GATA-1, как основной транскрипционный фактор эритропоэза, является мишенью каспазы-3, но не расщепляется под ее влиянием во время эритроцитарной дифференцировки. В человеческих эритроблестах шапероны белков теплового шока HSP70 экспрессируются конститутивно, и на последних стадиях созревания перемещаются в ядро клетки для защиты GATA-1 от расщепления каспазой-3. Основная функция HSP70 заключается в восстановлении исходной конформации белков, денатурировавших в результате цитоплазматического стресса, что имеет большое значение для защиты клетки от опасных скоплений денатурировавших белков. При исследовании *in vitro* было показано, что во время созревания человеческих бета-талассемических эритроблестов, HSP70 секвестрируется в цитоплазме, в результате чего происходит расщепление незащищенной GATA-1 каспазой-3, что приводит к остановке заключительной стадии дифференцировки клетки и запуску программы апоптоза. Трансдукция мутантных генов HSP70 и GATA-1, которые в норме не расщепляются каспазой-3, помогает восстановить заключительную стадию созревания эритроблестов с бета-талассемией. Таким образом, наличие небольшого количества вещества, разрушающего HSP70–альфа-глобинового комплекса в цитоплазме, или снижение экспорта HSP70 из ядра может увеличивать защитные свойства GATA-1, функционирующей в ядре, что способствует преодолению задержек созревания и увеличению количества фетальных клеток. Несмотря на то, что модель *in vitro* не может полноценно реконструировать все детали развития бета-талассемии, например, оскудение микроокружения эритроблестов в красном костном мозге, включая малое количество макрофагов. Результаты исследования, вероятно, помогут в будущем способы целенаправленной терапии болезней, связанных с недостаточным эритропоэзом.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Воспалительные каспазы выполняют роль рецепторов врожденного иммунитета для внутриклеточных липополисахаридов

Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. Jianjin Shi, Yue Zhao, Yupeng Wang, Wenqing Gao, Jingjin Ding, Peng Li, Liyan Hu, Feng Shao. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 187–204.

Неканонические инфламмосомы, зависящие от каспазы-11, осуществляют ответ на бактериальную инфекцию. Активация каспазы-11 под действием липополисахаридов, представляющих собой основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вызывает клеточную смерть — пироптоз. Однако механизм распознавания липополисахаридов в цитозоле не известен. В данной работе было показано, что введение очищенных липополисахаридов *Escherichia coli* и других грамотрицательных бактерий методом электропорации в моноциты, эпителиальные клетки и кератиноциты человека приводит к их массовой гибели. Методом РНК-интерференции удалось установить, что эти цитотоксические эффекты обеспечивались каспазой-4 — гомологом каспазы-11 мыши. Эктопическая экспрессия гена каспазы-4 в клетках 293Т эмбриональных почек повысила их чувствительность к обработке липополисахаридами, тогда как клетки с мутантной каспазой-4 были устойчивы к их воздействию. При нокауте гена каспазы-11 и стабильной экспрессии каспазы-4 пироптоз сохранялся, что говорит о сходстве функций этих ферментов. Каспаза-5 также способна заменить каспазы-4 и -11. При иммунопреципитации лизатов клеток 293Т липополисахариды и липид А (но не другие липиды) стабильно выделялись совместно с каспазой-4; каспазой-11 в полной форме и с обеими существующими изоформами каспазы-5, что говорит об их специфичном и эффективном связывании. Каспазы-4/11 насекомых также выделялись совместно с липополисахаридами и липидом А. Их связывание подтверждалось методом стандартного поверхностного плазмонного резонанса. Константы диссоциации между липополисахаридами и каспазами-4 и 11 составили $8,35 \cdot 10^{-8}$ и $3,78 \cdot 10^{-8}$ соответственно. Хроматографический анализ показал, что каспаза-11 насекомых связывается с липополисахаридами также только в полной форме, что говорит о необходимости N-концевого CARD-домена для этого связывания. Каспазы-4 и 11 из клеток насекомых олигомеризовались при связывании с липополисахаридами, что привело к повышению их активности в 20 и несколько сотен раз соответственно. На олигомеризацию каспазы-4 повлиял детергент Tween-20: повышение его концентрации с 0,005% до 1% постепенно ингибировало олигомеризацию и снизило ее каталитическую активность. Липид IVa с недостаточным ацилированием и липополисахарид *Rhodobacter sphaeroides* также связывались с каспазами-4/11, но не вызывали их олигомеризацию и активацию. При точечных мутациях в CARD-доме, нарушающих связывание с липополисахаридами, каспазы не активировались, не образовывали олигомер и не индуцировали пироптоз при электропорации липополисахаридов и бактериальной инфекции. При этом контрольный мутант с нормальным связыванием успешно олигомеризовался и индуцировал пироптоз. Химерный белок — каспаза-1 с CARD-доменом, замененным на CARD-домен каспазы-11 — связывался с липополисахаридами и олигомеризовался, что говорит об определяющем значении CARD-домена в этом процессе. Таким образом, в данной работе изучены неизвестный ранее способ иммунологического распознавания и особый механизм активации каспаз.

А.Л. Братцева

Сахарозаменители провоцируют нарушение толерантности к глюкозе посредством изменения микрофлоры кишечника

Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Jotham Suez, Tal Korem, David Zeevi et al. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 181–186.

За свою столетнюю историю бескалорийные сахарозаменители стали весьма популярны благодаря низкой стоимости, снижению потребления калорий, приписываемым им снижению массы тела и нормализации концентрации глюкозы в крови. Несмотря на распространенные рекомендации по их употреблению, результаты исследований воздействия сахарозаменителей на обмен глюкозы противоречивы, а их интерпретация затрудняется тем, что сахарозаменители употребляются, как правило, лица, уже страдающие от проявлений метаболического синдрома. Сахарозаменители не подвергаются перевариванию в ЖКТ и утилизируются микрофлорой кишечника, играющей центральную роль в регуляции множества физиологических процессов. Состав и функции микрофлоры регулируются не только у здоровых людей с нормальной массой тела, но и страдающих ожирением и сахарным диабетом, а качественные изменения микрофлоры влияют на предрасположенность к метаболическому синдрому. Описываемое исследование посвящено регуляции сахарозаменителями состава и функций микрофлоры и влиянию на метаболизм глюкозы в организме хозяина. В ходе поэтапного исследования были установлены следующие факты. У мышей на фоне употребления сахарозаменителей развивались нарушения толерантности к глюкозе. Сахарин приводил к наиболее выраженным нарушениям. У мышей, получавших корм с высоким содержанием жиров, на фоне приема сахараина отмечались выраженные нарушения толерантности к глюкозе. Подавление микрофлоры кишечника приводило к устранению эффектов сахарозаменителей в отношении метаболизма глюкозы у мышей с нормальной массой тела и с ожирением. Это позволило сделать вывод, что вызванные сахарозаменителями нарушения толерантности к глюкозе опосредованы изменениями симбиотической микрофлоры при участии различных таксонов бактерий. Потребление сахараина приводило к различным функциональным изменениям микрофлоры, а также к дисбиозу с преобладанием предрасполагающих к нарушениям обмена глюкозы таксонов бактерий. В ходе исследования потребления сахарозаменителей у человека, проведенного с помощью опроса пациентов не диабетиков, обнаружена выраженная положительная связь между употреблением сахарозаменителей и ряда связанных с метаболическим синдромом показателей. В эксперименте с семью здоровыми добровольцами обнаружено ухудшение толерантности к глюкозе уже через 7 дней употребления сахарозаменителей. Полученные в ходе исследования результаты указывают на то, что сахарозаменители могут напрямую усиливать нарушения обмена глюкозы, то есть способствовать тому, чему призваны противостоять. Такой эффект опосредован изменениями микрофлоры кишечника, что указывает на необходимость разработки новых диетических стратегий, увязанных с индивидуальными различиями в составе и функциональных свойствах микрофлоры.

В.В. Пожарский

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Резолвин D1 ограничивает ядерную локализацию 5-липоксигеназы и синтез лейкотриена B₄ посредством ингибирования кальций-активируемого киназного пути

Resolvin D1 limits 5-lipoxygenase nuclear localization and leukotriene B₄ synthesis by inhibiting a calcium-activated kinase pathway. Gabrielle Fredman et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14530–14535.

Хроническое воспаление сопровождается различными патофизиологические процессы, включая рак, диабет и атеросклероз. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных медиаторов играет ключевую роль в регуляции воспаления. Внутриклеточная 5-липоксигеназа (5-LOX), производное арахидоновой кислоты, регулирует этот баланс: при воспалении 5-LOX фосфорилируется и перемещается к ядерной мембране, что способствует биосинтезу провоспалительного лейкотриена B₄ (LTB₄), в то время как цитоплазматическая 5-LOX стимулирует биосинтез противовоспалительного липоксина A₄ (LXA₄). В свою очередь, эндогенный резолвин D1 (RvD1) разрешает воспаление, снижая LTB₄ и повышая LXA₄, однако полностью механизм его действия до сих пор оставался неизвестным. В данной работе открыт новый кальциевый киназный сигнальный путь, посредством которого RvD1 сдвигает соотношение между ядерной и цитоплазматической 5-LOX в сторону цитоплазматической, способствуя тем самым усилению синтеза LXA₄, что в итоге приводит к противовоспалительному эффекту. С помощью жидкостной хроматографии было показано, что RvD1 увеличивает вызванную арахидоновой кислотой генерацию LXA₄ и блокирует образование LTB₄ как в макрофагах костного мозга, так и перитонеальных макрофагах. Было установлено, что RvD1 оказывает свои эффекты, воздействуя на FRR2/ALX рецептор, т.к. специфичные антагонисты данного рецептора подавляли эффекты RvD1. Известно, что фосфорилирование 5-LOX в положении Ser271 с помощью активированных киназ P38 и MK2 приводит к ядерной локализации 5-LOX, что способствует синтезу LTB₄. Установили, что RvD1 ограничивает синтез LTB₄, блокируя активацию P38-MK2 и последующее фосфорилирование 5-LOX и ее ядерную локализацию. Ранее было показано, что кальций-калмодулин-зависимая протеинкиназа (CaMKII) активирует P38 и MK2. Стимулирование макрофагов арахидоновой кислотой приводило к повышению цитозольного кальция и увеличению количества фосфо-CaMKII, активной формы фермента, в то время как воздействие RvD1 через FRR2/ALX рецепторы снижало цитозольный кальций и фосфо-CaMKII. Чтобы доказать участие CaMKII в фосфорилировании P38 и MK2, методом Cre-Lox — рекомбинации были получены макрофаги с недостатком CaMKII. Это подавляло активацию P38 и MK2 и снижало уровень фосфорилированной в положении Ser271 5-LOX. Более того, в CaMKII-дефицитных клетках RvD1 был неспособен снижать фосфорилирование MK2, что может говорить о том, что RvD1 действует по тому же пути, что и CaMKII. 5-LOX ядерная локализация и синтез LTB₄ были снижены в CaMKII-дефицитных макрофагах. Далее макрофагам был введен аденовирус конститутивно экспрессирующий активную CaMKII. В таких макрофагах RvD1 не подавлял активацию MK2 и ядерную локализацию 5-LOX, что свидетельствует о том, что RvD1 действует, блокируя активацию CaMKII. Также механизмы действия RvD1 были доказаны *in vivo* на модели острого перитонеального воспаления на мышах. Таким образом, RvD1 снижает фосфорилирование и ядерную локализацию 5-LOX, подавляя активацию CaMKII, и тем самым снижает биосинтез LTB₄ и оказывает противовоспалительные эффекты.

И.Н. Шандарин

Недостаток беклина-1 в яичниках мышей приводит к снижению продукции прогестерона и способствует преждевременным родам

Beclin-1 deficiency in the murine ovary results in the reduction of progesterone production to promote preterm labor. Thomas R. Gawriluk, CheMyong Ko, Xiaoman Hong, Lane K. Christenson, Edmund B. Rucker III. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4194–E4203.

Аутофагия — клеточный процесс имеющий высокий эволюционный консерватизм у самых различных эукариот, от дрожжей до млекопитающих. Благодаря аутофагии, перерабатываются долго живущие белки и органеллы для поддержания энергетического гомеостаза клеток. Аутофагия необходима не только для нормального развития, но и связана с рядом заболеваний, включая нейродегенеративные заболевания, заболевания печени, воспаление и рак. Беклин-1 (Becn1) — гаплонедостачный опухолевый супрессор, который также управляет аутофагальными процессами. Клетки желтого тела (ЖТ) продуцируют прогестерон, гормон, играющий важную роль в процессе беременности. Значение аутофагии в прогестероном синтезе ранее не изучалось. Чтобы проанализировать роль аутофагии в клетках желтого тела, методом Cre-рекомбинации были созданы мутантные мыши с нокаутом Becn1. Количество имплантированных зародышей на восьмой день беременности и размер яичников в контрольной и опытной группах мышей был одинаков. Это означает, что отсутствие Becn1 не влияет на имплантацию и овуляцию. Однако мутантные самки не вынашивали потомство и у них наблюдались преждевременные роды. Было установлено, что Becn1 необходим для повышения уровня прогестерона на промежуточных и поздних стадиях беременности, при этом не влияет на уровень прогестерона на начальных этапах беременности. Чтобы выяснить, является ли снижение уровня прогестерона причиной преждевременных родов и смерти помета, мышам произвели экзогенное введение прогестерона. В контрольной группе экзогенный прогестерон не оказывал эффекта, в то время как у опытных мышей прогестерон увеличивал время беременности и способствовал нормальному вынашиванию помета. Авторы предположили, что снижение прогестерона в крови может быть вызвано снижением его синтеза в лютеальных клетках. Липидные капли являются источником свободного холестерина, необходимого для синтеза прогестерона в лютеальных клетках. Содержание липидов было определено в лютеальных клетках мышей контрольной и опытной групп после специфического окрашивания срезов яичников. Электронная микроскопия показала, что в клетках мутантных мышей снижены липидные запасы, а также наблюдается аккумуляция аутофагосом, и другие дефекты, которых нет в контрольных образцах. Было также установлено, что делеция Becn1 вызывает снижение экспрессии генов, участвующих в синтезе прогестерона. Чтобы проследить аутофагальную активность, использовались GPF-LC3 трансгенные мыши (LC3 — маркер аутофагосом). В Becn1 дефицитных клетках наблюдалось повышенное содержание аутофагосом. Таким образом, показано, что Becn1 необходим для нормального протекания беременности и функционирования желтого тела во время этого процесса. Отсутствие Becn1 снижает формированию липидных капель, нарушает аутофагию и снижает синтез прогестерона в ЖТ. Авторы полагают, что аутофагия играет важную роль в стероидогенезе и, следовательно, в протекании беременности.

И.Н. Шандарин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Специфичный для сердечной мышцы N-концевой участок тропонина I определяет положение регуляторного домена тропонина C

The cardiac-specific N-terminal region of troponin I positions the regulatory domain of troponin C. Peter M. Hwang, Fangze Cai, Sandra E. Pineda-Sanabri, David C. Corson, Brian D. Sykes. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14412–14417.

Функционирование сердечной мышцы зависит от баланса между процессами сокращения и расслабления, которое требует наличие тонких механизмов, регулирующих концентрацию ионов кальция в саркоплазме. Важную роль в этих механизмах играют реакции фосфорилирования белков саркомеры, таких как специфичная для сердечной мышцы изоформа тропонина I (сТпI), миозин-связывающий белок C и титин. В составе сТпI человека фосфорилированию, в основном, подвергаются остатки Ser22 и Ser23. Связывание N-концевого участка сТпI, состоящего из 31-ого аминокислотного остатка, с тропонином C (сТпC) приводит к повышению чувствительности саркомеры к ионам кальция. Фосфорилирование Ser22 и Ser23 приводит к нарушению этого взаимодействия и снижению чувствительности саркомеры к ионам кальция. сТпC содержит два домена: N-концевой домен (сNTпC) и C-концевой домен (сСТпC), связанные друг с другом гибким линкерным участком. Связывание ионов кальция с любым из этих двух доменов способствует формированию «открытой» конформации белка, что приводит к экспонированию на поверхности большого гидрофобного участка, стабилизируемого связыванием лиганда. Аминокислотные остатки (а.о.) с 148-ого по 158-ой в составе сТпI связываются с сNTпC, в то время как его аминокислотные остатки с 39-ого по 60-ый связываются с сСТпC. В настоящей работе авторами был изучен комплекс сТпI (а.о. 1–73) с сТпC с использованием метода многоядерной мультимерной ЯМР-спектроскопии в растворе. Показано, что сТпI (а.о. 39–60) связывается с гидрофобной поверхностью сСТпC, что приводит к стабилизации альфа-спирального участка (а.о. 41–67) и поворота VIII типа (38–41) в молекуле сТпI. В то же время участок сТпI, охватывающий а.о. 1–37, остается неупорядоченным, хотя участок, охватывающий а.о. 19–37, образует электростатические взаимодействия с отрицательно заряженной поверхностью сNTпC. Это взаимодействие не оказывает прямого влияния на способность сNTпC связывать ионы кальция. Однако, оно фиксирует положение сNTпC относительно остальной части тропонинового комплекса. Эти данные согласуются с теми, которые были ранее получены с использованием рентгеноструктурного анализа. Такое взаиморасположение доменов оказывает влияние на эффективную концентрацию фрагмента сТпI (а.о. 148–158), взаимодействующего с сNTпC. Это объясняет, каким образом участок сТпI (а.о. 19–37) косвенно определяет сродство сNTпC к ионам кальция в тонких филаментах сердечной мышцы. Фосфорилирование остатков Ser22 и Ser23 в составе сТпI нарушает такое взаиморасположение доменов, что объясняет его влияние на другие регуляторные механизмы сердечной мышцы, такие как закон Франка-Старлинга. Таким образом, в настоящей работе авторами было показано влияние частично разупорядоченного участка тропонина I сердечной мышцы на общую конформацию этого белка. Кроме того, было показано влияние этого участка на функционирование тропонина C, являющегося взаимодействующим партнером тропонина I. Тропонин I является важным примером регуляции электростатических взаимодействий в частично разупорядоченных участках через фосфорилирование, что представляет собой новую концепцию передачи сигнала внутрь клеток.

И.М. Мохосоев

Дефицит RIPK1 в гематопозитических клетках приводит к отказу костного мозга, вызванному апоптозом и RIPK3-опосредованным некроптозом

Hematopoietic RIPK1 deficiency results in bone marrow failure caused by apoptosis and RIPK3-mediated necroptosis. Justine E. Roderick, Nicole Hermance, Matija Zelic, Matthew J. Simmons, Apostolos Polykratis, Manolis Pasparakis, Michelle A. Kelliher. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14436–14441.

Фактор некроза опухоли (TNF) является цитокином, который индуцирует апоптоз или некроптоз. Рецептор 1 TNF регулируется взаимодействующей с рецепторами серин/треонин-протеин киназой 1 (RIPK1). Убиквитинирование RIPK1 стимулирует экспрессию анти-апоптотических и про-воспалительных генов, а деубиквитинирование приводит к его инактивации каспазой-8, дефицит которой приводит к RIPK1-опосредованному некроптозу. Дефицит RIPK1 или RIPK3 предотвращает летальный исход при дефиците каспазы-8. Перинатальная смертность *Ripk1^{-/-}* мышей вызывается TNF-индуцированным апоптозом и RIPK3-опосредованным некроптозом. Оставалось неясным, выживаемость какого типа клеток организма зависит от RIPK1. На мышах *RosaCre26ER² Ripk1^{fl/fl}*, у которых инъекция тамоксифена вызывала дефицит RIPK1, диарею и потерю веса, было показано, что дефицит RIPK1 вызывает зависимый от каспаз апоптоз. Гистологическое исследование и проточная цитометрия показала обширный апоптоз в подвздошной и толстой кишке, в тимусе, селезенке и костном мозге, по сравнению с контрольными мышами. Количество гематопозитических стволовых и прогениторных клеток (HSPC) было уменьшено в 9 раз, и наблюдалось уменьшение более чем на 75% способности образовывать колонии *in vitro* тесте. Делеция *Ripk1* в гематопозитических клетках мышей *Vav-iCre Ripk1^{fl/fl}* вызывала острый отказ костного мозга. В отличие от контрольных мышей *Vav-iCre Ripk1^{fl/+}*, они имели меньший вес и погибали к 40-му дню жизни; причем наблюдалось 38-кратное уменьшение количества клеток костного мозга и падение гематокрита. Гистология показывала массивный апоптоз в костном мозге. Острый недостаток HSPC наблюдался к 5 недели жизни, а способность образовывать колонии падала при индукции клеточной смерти интерферонами и TNF. Через 8 недель после трансплантации RIPK1-дефицитных эмбриональных клеток печени мышам-реципиентам, получившим летальную дозу облучения, клетки трансплантата не детектировались. Подтверждена гипотеза о том, что клеточная смерть HSPC вызвана RIPK3-зависимым некроптозом. У мышей *Vav-iCre Ripk1^{fl/fl} Ripk3^{-/-}* наблюдались нормальные значения веса тела, количества клеток крови и способности образовывать колонии, а также нормальная морфология костного мозга. Был снижен уровень цитокинов и хемокинов в сыворотке, по сравнению с *Vav-iCre Ripk1^{fl/fl}* мышами. Однако выживаемость реципиентов с летальной дозой облучения после трансплантации была снижена по сравнению с трансплантацией *Vav-iCre Ripk1^{fl/+} Ripk3^{-/-}* клеток. Генетические данные показывают, что RIPK1 регулирует гематопоз и предотвращает воспаление путем подавления активации RIPK3. В отсутствие RIPK1 гематопозитические клетки подвергаются апоптозу и RIPK3-опосредованному некроптозу, который вызывает воспаление и летальный отказ костного мозга.

В.Н. Колядко

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Дисрегуляция генной экспрессии как причина неврологических нарушений при синдроме Коккейна

Disregulation of gene expression as a cause of Cockayne syndrome neurological disease. Yuming Wang et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14454–14459.

Синдром Коккейна (CS) — это аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к поражению множества систем организма: неврологическим нарушениям, нарушениям роста, развития, фоточувствительности и дегенеративным процессам в органах зрения и слуха. Известно, что к развитию заболевания приводят мутации в генах белков Cockayne syndrome A и B (CSA и CSB). Эти белки играют важную роль в котранскрипционной эксцизионной репарации нуклеотидов (NER). Недавно было показано участие CSB в регуляции активности генов, однако не было установлено взаимосвязи между нарушениями экспрессии и возникающими у пациентов симптомами CS. Чтобы исследовать CSB-зависимые изменения экспрессии, проводили микроэрей-анализ фибробластов с дефицитом CSB и двух клеточных линий фибробластов с восстановленной экспрессией CSB. Авторы показали, что экспрессия более чем 1200 генов была подавлена в CSB-дефицитных клетках. Было установлено, что три из пяти классов генов, наиболее подверженных даунрегуляции, участвуют в регуляции функции нервных клеток. С помощью метода ChIP-Seq было также показано, что CSB влияет на экспрессию большого набора генов на уровне транскрипции РНК-полимеразой II. В норме нейрональные гены не экспрессируются в фибробластах, поэтому для исследования физиологических эффектов снижения экспрессии нейрональных генов была произведена форсированная дифференцировка фибробластов в нейроны с помощью микроРНК. Клетки с дефицитом CSB были неспособны превращаться в нейроны, в отличие от клеток с нормальной экспрессией, что свидетельствует о важности CSB для трансдифференциации фибробластов в нейроны. Физиологические последствия потери CSB были исследованы также на модели клеток нейробластомы SH-SY5Y, в которых добавлением ретиноевой кислоты индуцировали нейрональную дифференцировку. При подавлении экспрессии CSB клетки SH-SY5Y утрачивали способность к превращению в нервные клетки. Важно, что подавление CSB в уже дифференцировавшихся клетках приводило к их гибели и утрате аксонов и дендритов. Следовательно, экспрессия CSB важна не только для дифференцировки, но и для выживания нейронов. Чтобы подтвердить наблюдаемые эффекты на пациентах CS, измерения экспрессии проводились на РНК, выделенной из постмортальной ткани мозжечка. С помощью статистического анализа удалось подтвердить значимость различий в паттернах экспрессии здоровых людей и пациентов CS — в частности, наблюдали двукратную разницу уровня экспрессии 171 гена, связанного с функционированием нейронов. Интересно, что к генам с наибольшим подавлением экспрессии у пациентов CS относятся гены, контролирующие регулируемый эндоцитоз. Нарушения эндоцитоза, вероятно, и являются причиной проблем дифференциации и выживания нейронов, наряду с обнаруженным снижением экспрессии генов, контролирующих образование миелиновых оболочек Шванновских клеток. Таким образом, как на клеточных линиях, так и на тканях мозга человека было показано, что участие CSB в регуляции экспрессии генов может объяснить ряд особенностей CS, а неврологические нарушения при CS скорее обусловлены дисрегуляцией экспрессии, чем дефектами репарации ДНК.

Е.П. Барыкин

Усиление NK- и Т-клеточных ответов на вирус гриппа А во время беременности

Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. Alexander W. Kay et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14506–14511.

Известно, что процент смертности при гриппе особенно высок среди беременных, однако причины этой закономерности до сих пор не известны. По некоторым данным NK- и Т-клеточные ответы при беременности подавлены; однако специфичные для гриппа ответы еще не изучены. В данном исследовании были проанализированы NK- и Т-клеточные ответы у 21 беременной женщины и у 29 небеременных, сразу же после вакцинации их инактивированным возбудителем гриппа, через 7 дней после вакцинации, и через 6 недель после синтеза интерферона- γ и макрофагального белка воспаления MIP-1 β оценивались методом поточной цитометрии. Так, у беременных женщин было обнаружено повышенное число NK-клеток, вырабатывающих MIP-1 β в ответ на инфекцию вирусом гриппа pH 1N1, по сравнению с небеременными перед вакцинацией и через неделю после нее. Эти результаты указывают на более интенсивный хемокиновый ответ у беременных женщин, усиливаемый вакцинацией. У беременных при инфицировании pH 1N1 до и после вакцинации также наблюдался более интенсивный синтез MIP-1 β Т-клетками; Т- и NK-клетки проявляли многофункциональность. Однако на 7 день после вакцинации уровень интерферона- и цитолитической активности стабилизировался. Примечательно, что NK- и CD4⁺Т-клетки более активно вырабатывали интерферон- на 7 день при вакцинации во втором триместре беременности по сравнению с третьим триместром, тогда как в отсутствие вакцинации наблюдаемые показатели не различались во втором и третьем триместре. Таким образом, триместр беременности вносит вклад только в Т- и NK-клеточный ответ при вакцинации. Предположительно, в третьем триместре снижается способность к адаптивному иммунному ответу. После родов число NK-клеток, продуцирующих интерферон- γ , CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, вырабатывающих MIP-1 β , значительно снизилось. Цитолитическая активность и выработка цитокинов в послеродовом периоде достигли уровня, наблюдаемого в отсутствие вакцинации. Многофункциональности Т- и NK-клеток у беременных способствовала инфекция вирусом гриппа H3N2, однако ни вакцинация, ни беременность не оказали заметного влияния на Т- и NK-клеточный ответ на этот возбудитель. При инфицировании H3N2 по сравнению с pH 1N1 число интерферон- γ -продуцирующих клеток было повышено, а число MIP-1 β -продуцирующих Т-клеток — понижено. Однако Т- и NK-клеточный ответ на действие форбол-12-мириостат-13-ацетата и иономицина, напротив, был ослаблен. Т- и NK-клетки многофункциональности не проявляли. При подобной стимуляции в послеродовом периоде повышался уровень синтеза интерферона- γ , MIP-1 β , экспрессии CD107a в NK-, CD8⁺ и CD4⁺Т-клетках. Полученные данные позволяют предположить, что наблюдаемый у беременных усиленный ответ на инфекцию вирусом гриппа приводит к осложнениям, в частности, воспалению легких, и, таким образом, к повышенной смертности. Таким образом, весьма перспективными представляются методы лечения тяжелых форм гриппа, направленные на ингибирование хемокинов и цитокинов. Результаты исследования говорят также о перестройке иммунной системы при беременности, с усилением одних типов ответов и подавлением других.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Участие рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста в регуляции экспрессии генов, подверженных геномному импринтингу

Insulin and insulin-like growth factor 1 receptors are required for normal expression of imprinted genes. Jeremie Boucher, Marika Charalambous, Kim Zarse, Marcelo A. Mori, Andre Kleinriders, Michael Ristow, Anne C. Ferguson-Smith, C. Ronald Kahn. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14512–14517.

Мембранные рецепторы инсулина (insulin receptors, IRs) и инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1 receptors, IGF1Rs) передают сигнал внутрь клетки через хорошо изученные сигнальные пути, включающие фермент тирозинкиназу. Однако в последнее время появились данные о том, что сигналы от этих рецепторов могут распространяться и по другим путям, «неканоническим» и пока не установленным. В новом исследовании показано, что клетки, искусственно лишённые обоих типов рецепторов (как IRs, так и IGF1Rs), характеризуются падением экспрессии значительного набора генов и микроРНК, подвергаемых генетическому импринтингу. Последний является важным регулятором работы генома во время развития млекопитающих, особенно внутриутробного; его проявления обычно зависят от метилирования определенных участков ДНК. Теперь выясняется, что одним из факторов, регулирующих сам геномный импринтинг, служат рецепторы к инсулину и инсулиноподобному фактору роста. От состояния этих рецепторов зависит степень метилирования ДНК в импринтированных областях генома: при потере рецепторов IRs и IGF1Rs она значительно увеличивается, и экспрессия генов тормозится. Это касается как обычных генов, продуктами которых являются иРНК, так и локусов, кодирующих микроРНК. Примечательно, что влияние рецепторов IRs и IGF1Rs на экспрессию импринтированных генов не требует связывания этих рецепторов с лигандами, т. е. соответствующими гормонами. Они могут оставаться свободными, но должны быть в наличии. Изучение профилей экспрессии иРНК и микроРНК в клетках дикого типа (с наличием рецепторов IRs и IGF1Rs) и в клетках, искусственно лишённых этих рецепторов (double-knockout cells, DKO cells), показало существенные отличия в экспрессии, касающиеся, в частности, больше чем трети зафиксированных в клетках микроРНК (объектом исследования были клетки-преадипоциты бурого жира). Выключение рецепторов чаще всего приводило к снижению экспрессии микроРНК, иногда к очень сильному — в 100 раз и больше. Показано, что это снижение связано не с процессингом микроРНК, а именно с уменьшением частоты образования первичных транскриптов. Геномный анализ подтвердил, что большинство тех микроРНК, экспрессия которых в ДКО-клетках значительно снижена, располагается в областях генома, подверженных импринтингу; у мыши это два кластера — в 12-й и 2-й хромосомах. И наконец, подтверждено, что выключение рецепторов IRs и IGF1Rs влияет на активность ферментов метилирования ДНК, а также некоторых факторов транскрипции. Это еще одно звено многоуровневой регуляции генетического импринтинга, важной для развития млекопитающих и ответственной за ряд генетических болезней.

С.А. Ястребов

МикроРНК-223 координирует гомеостаз холестерина

MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. Kasey C. Vickers, Stuart R. Landstreet, Michael G. Levin, Bassem M. Shoucri, Cynthia L. Toth, Robert C. Taylor, Brian T. Palmisano, Fatiha Tabet, Huanhuan L. Cui, Kerry-Anne Rye, Praveen Sethupathy, Alan T. Remaley. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14518–14523.

Поддержание гомеостаза холестерина — один из ключевых процессов, происходящих в живой клетке. Важными регуляторными компонентами сложной сети метаболизма холестерина являются микро-РНК (миРНК). Среди них выделяется миРНК-223 (миР-223), повышенная экспрессия которой наблюдается в клетках печени, например, при ишемии, тогда как при карциноме печени ее уровень снижен. Роль миР-223 в циркуляции холестерина и его гомеостазе до конца не ясна. Известно, что холестерин может синтезироваться внутри клетки, а также проникать в нее в комплексе с липопротеинами. При исследовании влияния холестерина на уровень миР-223 *in vitro*, в клетках с заведомо низким уровнем холестерина, в отсутствие липопротеинов, показано существенное снижение уровня этой микроРНК, хотя доставка холестерина с помощью липопротеинов приводила к восстановлению ее уровня. Кроме того, активность промотора миР-223 в клетках, растущих в среде без липопротеинов, была существенно ниже по сравнению с контролем. Результаты, полученные *in vivo*, на мышах, предрасположенных к гиперхолестеринемии, подтвердили прямую зависимость уровня миР-223 от холестерина в печени. Кроме того было установлено, что одной из мишеней миР-223 является мРНК рецептора, ответственного за попадание холестерина в клетку в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В экспериментах *in vitro* показано, что гиперэкспрессия миР-223 на 60 % снижает эффективность попадания ЛПВП с холестерином в клетки. При этом эффективность их проникновения значительно увеличивалась при ингибировании миР-223. Также *in vitro* было установлено, что гиперэкспрессия миР-223 приводит к специфическому подавлению уровня мРНК двух ключевых ферментов биосинтеза холестерина. С помощью радиоактивного мечения показано, что повышенный уровень миР-223 способствует подавлению биосинтеза холестерина на 90 %; при этом уровень экспрессии мРНК белка-транспортера холестерина из клетки, увеличивался в 2,3 раза. Уровень самого белка также возрастал. Показано, что регуляция синтеза белка-транспортера с помощью миР-223 происходит опосредованно, через транскрипционные факторы. Проведены исследования влияния миР-223 на метаболизм холестерина *in vivo*. У мышей, делетированных по гену *миР-223*, уровень плазматического холестерина значительно увеличен, что связано с увеличением почти на 70 % уровня комплексов ЛПВП с холестерином. Уровни общего и свободного холестерина в печени мышей были также значительно увеличены. Таким образом, миР-223 напрямую или косвенно регулирует три основных процесса, определяющих внутриклеточный и системный уровни холестерина: его биосинтез, проникновение в клетку и транспорт из клетки и является перспективной терапевтической мишенью для контроля уровня системного холестерина и предотвращения развития сердечнососудистых заболеваний.

Н.С. Петрова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Патология дендритных шипиков у трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный белок UBQLN2, участвующий в развитии бокового амиотрофического склероза и деменции

Dendritic spinopathy in transgenic mice expressing ALS/dementia-linked mutant UBQLN2. George H. Gorrie et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14524–14529.

Известно, что мутации гена UBQLN2, кодирующего убиквитин-подобный белок убиквилин-2 (ubiquilin2, UBQLN2) вызывают боковой амиотрофический склероз, лобно-височную деменцию или же и то, и другое. Убиквилин-2 обуславливает как наследственную, так и спорадическую формы заболевания. Как в одном, так и в другом случае этот белок обнаруживается в белковых включениях в клетках — в нейронах спинного мозга (во всех случаях заболеваний боковым амиотрофическим склерозом) и в нейронах головного мозга (во всех случаях заболевания боковым амиотрофическим склерозом и деменцией одновременно). При этом данная патология наблюдается как в случаях, когда в гене, кодирующем UBQLN2, есть мутации, так и когда их нет. Молекулярные механизмы развития данных заболеваний в настоящее время не известны. В данной работе описывается трансгенная линия мышей, являющаяся моделью деменции (с мутантным геном UBQLN2). У трансгенных мышей с положительными белковыми включениями, содержащими убиквилин-2/убиквитин/p62 в мозге, и в особенности, в гиппокампе, развивалась патология нейронов. Наблюдаемые изменения воспроизводили несколько ключевых патологических характеристик деменции, наблюдаемых у пациентов с мутациями гена UBQLN2. Основная характеристика развивающейся болезни, связанной с убиквилин-2, заключалась в патологии дендритных шипиков. Похожая картина наблюдается и при развитии болезни у людей. Белковые включения в дендритных шипиках состоят из нескольких компонентов протеосомного механизма. Исследования на данной линии мышей показали, что эта патология проявляется в агрегации белков в дендритных шипиках, в уменьшении их плотности, а также в синаптической дисфункции. На срезах мозга трансгенных мышей было показано, что долговременная потенциация заметно снижена, но увеличена долговременная депрессия, и это предполагает, что у трансгенных мышей нарушена эффективная передача сигналов в постсинаптических дендритах. У трансгенных мышей не обнаруживалось нейронов, подверженных дегенерации, более того, не наблюдалось также изменений в числе гранулярных клеток в зубчатой фасции гиппокампа. У исследованных трансгенных мышей обнаруживались некоторые когнитивные проблемы. Известно, что у людей мутация гена UBQLN2 вызывает две разные большие категории симптомов: расстройство моторных функций и когнитивное расстройство. У мышей в данных экспериментах выраженной моторной дисфункции не наблюдалось в течение всего наблюдаемого периода (более 600 дней). Однако трансгенные мыши хуже справлялись, чем контрольные мыши, в тесте Y-образного лабиринта: выбор рукава был практически случаен. Таким образом, полученные данные напрямую связывают белковую деградацию с формированием включений, которые обуславливают синаптическую дисфункцию и когнитивные сложности. Полученные данные указывают на конвергентный молекулярный каскад, включающий утилизацию синаптических белков.

О.Е. Сварник

Влияние IА-участка белка титина на работу сердца

Deleting titin's I-band/A-band junction reveals critical roles for titin in biomechanical sensing and cardiac function. Henk L. Granzier, Kirk R. Hutchinson, Paola Tonino, Mei Methawasin, Frank W. Li, Rebecca E. Slater, Mathew M. Bull, Chandra Saripalli, Christopher T. Pappas, Carol C. Gregorio, and John E. Smith III. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14589–14594.

Титин — самый крупный из всех белков, известных современной науке. Он входит в состав поперечнополосатых мышц, а также сердечной мышцы. В мышечных клетках титин образует гигантские филаменты, тянущиеся на половину длины саркомера (от Z-диска до M-линии). Конструкция этого огромного белка — преимущественно модульная. Он состоит из двух типов повторяющихся доменов: подобных иммуноглобулину (Ig) и подобным фибронектину типа 3 (FnIII), с относительно небольшими нерегулярными участками. Доменов Ig и FnIII в белке много, и они образуют сложную третичную структуру, формируя плотную нить. Группа американских биологов провела исследование функций титина с применением генной инженерии, избирательно удаляя из его гена разные экзоны (genetic targeting). В качестве объектов использовались лабораторные мыши, и в результате получилась жизнеспособная модель, на которой можно изучать функции титина прямо в живом организме. При этом исследуемый белок настолько велик, что расположение его филаментов в клетках можно было потом контролировать не только с помощью электронной микроскопии, но и с помощью сверхразрешающей световой (structured illumination microscopy, SIM). Исследователи предположили, что особое значение для функций титина имеет участок соединения между A-диском и I-диском (I-band/A-band junction, IA), в котором расположено несколько доменов типа FnIII. Важность этого участка подтверждается его эволюционной консервативностью. В эксперименте была получена линия мышей, у которых участок IA нарушен в результате удаления из гена соответствующих экзонов, и изучены последствия как на уровне отдельных мышечных клеток, так и на уровне физиологии целого организма. Вызванное нарушение не меняет общую длину титинового филамента, но смещает точку его прикрепления к мышечному миозину. Было детально описано изменение физических свойств саркомеров, приводящее к изменению биомеханики сердечной мышцы (в центре внимания исследователей было именно сердце, т. к. титин может иметь значение в патогенезе сердечных заболеваний). Выяснилось, что у кардиомиоцитов, имеющих дефектный титин, значительно уменьшается эластичность (это показано прямыми биомеханическими экспериментальными измерениями). Потеря эластичности кардиомиоцитов мало влияет на сердечный ритм и сердечный выброс, но приводит к диастолической дисфункции, вызывающей гипертрофию левого желудочка. Последняя, в свою очередь, вызывает ряд вторичных эффектов. Возникает специфическая кардиомиопатия, патогенез которой, таким образом, теперь проанализирован с помощью экспериментальной модели. Вероятно, титин может быть важной терапевтической мишенью при лечении заболеваний сердца.

С.А. Ястребов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Трансформация покоящихся предшественников олигодендроцитов у взрослого организма в злокачественную глиому путем многоэтапной реактивации

Transformation of quiescent adult oligodendrocyte precursor cells into malignant glioma through a multistep reactivation process. Rui Pedro Galvao et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4214–4223.

Механизм возникновения неизлечимых злокачественных глиом в зрелом мозге неизвестен, и это затрудняет разработку методов их профилактики и лечения. Ранее было показано, что при мутациях вскоре после рождения предшественники олигодендроцитов способны трансформироваться в глиому. Однако у взрослых предшественники олигодендроцитов пролиферируют реже, чем у новорожденных. Трансформационный потенциал этих относительно неактивных клеток, лежащий в основе развития глиомы, не определен. Малоизучены также события, происходящие после иницирующей мутации и приводящие к образованию полноценной глиомы. В данном исследовании был использован временный контролируемый условный нокаут наиболее часто мутирующего гена опухолевого супрессора p53 и гена нейрофиброматоза 1 NF1 в предшественниках олигодендроцитов у взрослых мышей. Через 120–200 дней, судя по активной пролиферации, инвазивности, клеточной и ядерной атипичности, из этих клеток развивались злокачественные глиомы, еще через 30–50 дней образующие вторичные и третичные узлы. Наиболее часто эти опухоли располагались в обонятельной луковице и в дорсальной части таламуса; судя по наличию угловатых ядер разнообразных форм, они поражали астроциты, а не олигодендроциты. Сравнение профилей транскрипции этих глиом и глиобластом человека выявило общие группы предшественников нейронов в этих опухолях. Наблюдение за клетками с условным нокаутом вплоть до появления различных опухолей выявило интенсивный многостадийный трансформационный процесс, начинающийся с быстрой гиперпролиферативной реактивации. Через 12 дней после условного нокаута покоившиеся клетки начинают пролиферировать с интенсивностью, свойственной перинатальному периоду. Вскоре наступает длительный период покоя, сменяющийся злокачественной трансформацией: клетки пролиферируют очень слабо вплоть до 90 дня после нокаута, а еще через 30 дней образуется глиома. Примечательно, что сходные изменения характера пролиферации наблюдались и в участках, где глиомы не образовывались. Следовательно, для злокачественной трансформации необходимы дополнительные факторы. Анализ экспрессии маркеров зрелых олигодендроцитов и их предшественников показал, что введенный нокаут также нарушает дифференцировку клеток, что также вносит вклад в развитие глиом. По данным иммуноблоттинга, ингибирование сигнального пути mTOR в течение 12 дней после нокаута темсиrolимусом предотвратило ожидаемый скачок пролиферации. Повышенное содержание mTOR-зависимых белков в злокачественных клетках говорит о гиперактивации этого сигнального пути после трансформации. Рост клеток в них резко замедлялся под действием темсиrolимуса. По данным поточной цитометрии, этот эффект обусловлен остановкой клеточного цикла в фазе G1. Аналогичные результаты были получены с использованием другого ингибитора пути mTOR — рапамицина. Таким образом, эти препараты представляются перспективными для лечения и профилактики глиомы.

А.Л. Братцева

Роль фермента системы репарации ДНК TDP2 у организма-хозяина в образовании устойчивого резервуара замкнутой кольцевой ДНК вируса гепатита В

Involvement of the host DNA-repair enzyme TDP2 in formation of the covalently closed circular DNA persistence reservoir of hepatitis B viruses. Christian Königler et al. PNAS. Vol. 111. No 40. P. E4244–E4253.

Множество людей инфицированы вирусом гепатита В (HBV) и находятся в группе риска по заболеваниям печени. Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству гепадновирусов. Его геном представлен небольшой двухцепочечной ДНК. ДНК вируса находится в кольцевой, но не замкнутой конформации (ДНК-RC). Одна из цепей ДНК-RC связана с вирусным белком Р через фосфодиэфирную связь с тирозином. При инфицировании некоторые ДНК-RC спирали преобразуются в замкнутую кольцевую ДНК (сссДНК), создавая резервуар вирусных генов, свободно плавающих в клетке и устойчивых к повреждению. Современные методы лечения с помощью ИФН- и аналогов нуклеозидов (НАС) не влияют на вирусный резервуар замкнутых сссДНК, так как всего нескольких кольцевых транскриптов в печени достаточно для полной реактивации вирусной репликации. Очевидно, что для полного устранения инфекции необходимо устранение сссДНК. Геном самого вируса не вмещает в себя гены всех белков, участвующих в процессах его жизненного цикла, поэтому часть этих процессов осуществляется за счет клетки-хозяина. Увеличение генетического материала HBV осуществляется за счет обратной транскрипции. мРНК генов белка капсида и белка Р, полученная с ДНК-RC одновременно выступает и в качестве прегеномной РНК (pgРНК). Для образования вирусной частицы pgРНК сворачивается в нуклеокапсид с помощью взаимодействия Р-белка с 5'-проксимальным концом цепи и служит праймером для обратной транскрипции ДНК-RC. Остаток тирозина в терминальной области белка-Р действует как акцептор для первого дНТФ олигонуклеотида. В результате образуется RC-ДНК, связанная через 5'-фосфотирозильную связь с белком Р. Для дальнейшего преобразования RC-ДНК в конформацию сссДНК необходимо освобождение спирали ДНК от белка Р, РНК праймера, а также достраивание обеих нитей и лигирование концов. ДНК-белковые комплексы являются результатом сохранения комплекса спирали с топоизомеразой (ТОР). Комплексы ТОР — это ферменты, снижающие суперспирализацию ДНК путем разрыва одной (ТОР1) или обеих (ТОР2) цепей спирали с временным образованием комплексов ТОР-ДНК. В случаях ошибок или действия топоизомеразных ядов расхождение комплексов может нарушаться, и фермент остается ковалентно связанным с разорванной ДНК. Чтобы избежать последствий повреждения ДНК, все клетки снабжены сложной системой ДНК репарации. Для восстановления целостности ДНК после сбоя работы топоизомераз существуют специальные ферменты — тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы (Tdp). Авторы предположили, что Tdp переводит ДНК из конформации ДНК-RC в сссДНК путем освобождения спирали от белка Р и замыкания ее концов. Выяснилось, что дрожжевой аналог человеческого и куриного фермента TDP2, специфично расщепляющий тирозиновую связь в адаптированных под вирусы ДНК, способен освобождать белок Р от подлинной ДНК-RC HBV утки *in vitro*, без дополнительного предварительного протеолиза крупного белка Р.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Мультилокусное секвенирование позволяет обозначить границы внутриопухолевой неоднородности при аденокарциноме легких

Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. Jianjun Zhang, Junya Fujimoto, Jianhua Zhang, David C. Wedge, Xingzhi Song, Jiexin Zhang, Sahil Seth, Chi-Wan Chow, Yu Cao, Curtis Gumbs, Kathryn A. Gold, Neda Kalhor, Latasha Little, Harshad Mahadeshwar, Cesar Moran, Alexei Protopopov, Huandong Sun, Jiabin Tang, Xifeng Wu, Yuanqing Ye, William N. William, J. Jack Lee, John V. Heymach, Waun Ki Hong, Stephen Swisher, Ignacio I. Wistuba, P. Andrew Futreal. *Science*. V. 346. No 6206. P. 256–259.

В составе одного злокачественного новообразования при развитии карциномы может насчитываться множество популяций клеток, имеющих ряд различных фенотипических и молекулярных признаков, что является следствием внутриопухолевой неоднородности (ИТН). На настоящий момент феноменология внутриопухолевой неоднородности при развитии рака легких исследована недостаточно. В ходе опубликованного в статье эксперимента проводился мониторинг состояния пациентов с диагнозом аденокарциномы легких в течение 21 месяца после проведения операции по удалению первичной опухоли. Клетки удаленных опухолей после операции культивировались на питательных средах в течение времени наблюдения за состоянием пациента. Примерно в середине этого срока у трех пациентов случился рецидив. По времени, рецидив совпал со моментом, когда в тканях образцов вырезанных из опухолей этих пациентов, резко увеличилось число субклональных мутаций. При этом в клеточных образцах пациентов, у которых не было отмечено случаев рецидива, число мутаций не увеличилось. Было произведено мультилокусное секвенирование экзонной части полной последовательности ДНК, содержащейся в клетках 11 отдельных легочных аденокарцином, характеризовавшихся наличием внутриопухолевой неоднородности. В среднем, около 76% всех мутаций были обнаружены во всех локусах 20 генов (из 21 известного на данный момент) исследуемых молекул ДНК, мутации которых приводят к развитию рака. Эти результаты показывают, что для выявления мутаций можно применять секвенирование не всей ДНК, а отдельных ее участков, что существенно облегчает процедуру обнаружения карциномы на ранних стадиях развития. Для объяснения полученных данных, был применен анализ, комбинирующий секвенированные последовательности областей ДНК, характеризующихся внутриопухолевой неоднородностью. Это показало схожесть вероятности возникновения обнаруженных мутаций с филогенетическим разделением данных генов: чем ранее в эволюции обособились гены, тем меньше вероятность возникновения связанных спонтанных мутаций в них обоих. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень субклональных мутаций коррелирует с высокой вероятностью постхирургического рецидива у пациентов с легочной аденокарциномой. Авторы подчеркивают, что для нахождения методов эффективной борьбы с раком необходимо развивать знания о влиянии эпигенетических и фенотипических факторов на состояния генома, связанных с региональным метилированием ДНК и последствиях такого воздействия на общее состояние хроматина, экспрессию РНК и ДНК. Результаты исследования имеет большое прикладное значение для мониторинга состояния постоперационного здоровья пациентов, что может выиграть позитивную роль лечения при аденокарциноме.

А.Ю. Ольховик

Фармакологические способы коррекции нарушения транспорта ферментов при первичной гипероксалурии

Pharmacologic rescue of an enzyme-trafficking defect in primary hyperoxaluria. Non-Miyata, Janos Steffen, Meghan E. Johnson, Sonia Fargue, Christopher J. Danpure, Carla M. Koehler. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14406–14411.

Первичная гипероксалурия (PH1 — primary hyperoxaluria) является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, возникающим в результате мутации в гене, кодирующем синтез фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы (AGT^{P11LG170R}). Этот фермент является пиридоксальфосфат-зависимым и катализирует трансаминирование глиоксиловой кислоты с образованием глицина в пероксисомах клеток печени. При генетическом дефекте синтеза аланин-глиоксилат аминотрансферазы нарушается нормальный метаболизм глиоксиловой кислоты, что приводит к её накоплению и диффузии через пероксисомальную мембрану в цитоплазму клетки, где она превращается в щавелевоуксусную кислоту под действием лактатдегидрогеназы. В результате этого наблюдается повышение концентрации оксалоацетата в сыворотке крови и моче, образование и отложение в почках и мочевыводящих путях кальциевых солей щавелевоуксусной кислоты, — т.е. так называемых оксалатных камней. Принятым в настоящее время терапевтическим способом лечения этого заболевания является назначение пиридоксина с последующим хирургическим лечением: трансплантацией печени или одновременной трансплантацией печени и почек. Настоящая работа посвящена разработке новых способов лечения этого наследственного заболевания путем поиска низкомолекулярных веществ, ингибирующих транспорт фермента в митохондрии. Эволюция и транспорт аланин-глиоксилат аминотрансферазы является уникальным явлением. В норме фермент содержит С-концевую аминокислотную последовательность, которая определяет его локализацию в пероксисомах, а при мутации — С-концевую последовательность, определяющую локализацию в митохондриях. Таким образом, мутация приводит к нарушению локализации фермента: вместо пероксисом, он обнаруживается в митохондриях. Авторам удалось показать, что деквалиния хлорид (DECA — dequalinium chloride) ингибирует транслокацию мутантной формы фермента AGT^{P11LG170R} в митохондрии и восстанавливает нормальный транспорт в пероксисомы. Деквалиния хлорид является препаратом, одобренным Американской организацией по контролю продовольствия и медикаментов (FDA — Food and Drug Administration), чем и был обусловлен его выбор. Под воздействием разобщителя окислительного фосфорилирования карбонил-цианида м-хлорофенил-гидразона также наблюдалось блокирование транслокации AGT^{P11LG170R} в митохондрии, однако нормальный транспорт в пероксисомы не восстанавливался. В то же время наблюдалась агрегация молекул фермента AGT^{P11LG170R} в цитоплазме, что приводило к гибели клеток. Авторами была также создана клеточная модель накопления оксалоацетата для изучения влияния DECA на этот процесс. Показано, что деквалиния хлорид, подобно пиридоксину, снижает накопление оксалоацетата. Более того, снижение концентрации оксалоацетата являлось результатом совокупного эффекта DECA и пиридоксина. Авторами сделан вывод о том, что, в связи с малоэффективностью существующих терапевтических подходов в лечении первичной гипероксалурии, использования деквалиния хлорида является перспективным способом лечения этого наследственного заболевания.

Н.Т. Молдогазиева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Возможные пути клинического применения обмена экзосом между опухолевыми и иммунными клетками

Modeling putative therapeutic implications of exosome exchange between tumor and immune cells. Mingyang Lu, Bin Huang, Samir M. Hanash, José N. Onuchic, Eshel Ben-Jacob. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4165–E4174.

Для разработки эффективных стратегий мобилизации иммунной системы при раке необходимо определить вклад опухолевого микроокружения в сложное взаимодействие опухолевых клеток и иммунной системы. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на функциях экзосом и их роли посредников в этом взаимодействии. Известно, что дендритные клетки убивают опухолевые, выделяя экзосомы — везикулы размером 30–200, содержащие факторы супрессии опухолей, и путем активации клеток-натуральных киллеров, Т-киллеров и Т-хелперов. В данной работе предложена теоретическая модель для исследования этих взаимодействий опухолевых и иммунных клеток. Модель состоит из трех взаимодействующих с иммунной системой раковые клетки, дендритные клетки (предшественники, незрелые и зрелые, презентующие опухолевые антигены) и «клетки-киллеры» (цитотоксические Т-клетки, Т-хелперы, эффекторные В-клетки и натуральные киллеры), воздействующие на опухоль при активации дендритными клетками. Для характеристики иммунного распознавания опухоли был введен параметр ρ . Значение $\rho = 0$ соответствует отсутствию распознавания и действия дендритных клеток и «киллеров» на опухоль; $\rho = 1$ — полному распознаванию, $\rho > 1$ — усиленному иммунному ответу, например, вследствие иммунотерапии. При прогрессировании опухоли ρ постепенно возрастает благодаря усилению иммунного распознавания. Таким образом удалось выделить три возможных состояния опухоли, переходы между которыми обеспечиваются взаимодействиями посредством экзосом. Это L-состояние — малая масса опухоли в сочетании со средней активностью иммунной системы; H-состояние — большая масса опухоли при низкой иммунной активности, недостаточной для препятствования опухолевому росту; I-состояние — средняя масса опухоли при высокой активности иммунной системы. При низкой эффективности распознавания ($\rho=0,2$) возможно только H-состояние, при высокой эффективности ($\rho=1$) наблюдаются все три состояния в квазистабильном равновесии. Эффект радиотерапии в этой модели выражается в повышении интенсивности апоптоза как раковых, так и дендритных клеток, и «киллеров». На примере курса 30 ежедневных было показано, что численность дендритных клеток при радиотерапии снижается, но по окончании курса возрастает и на 90 день достигает максимума, затем постепенно снижается до исходного уровня. При этом опухолевая масса, согласно расчетам, постепенно возрастает до прежнего уровня. При гипотетической иммунотерапии численность раковых клеток снижается только на 15%, но численность дендритных клеток заметно возрастает, что обуславливает переход из H-состояния в I-состояние. При этом, радиотерапия не вызывает ни перехода I-L, ни перехода H-I. I-L-переход не достигается и комбинированным методом, однако, согласно расчетам, его можно достичь после курса иммунотерапии (5 частей по 10 дней с 10-дневными перерывами между частями). Разработанная модель может быть применена в разработке и оценке комбинированных методов лечения, а также для прогнозирования течения заболевания. Результаты исследования подчеркивают преимущества иммунологических методов терапии.

А.Л. Братцева

Механизм действия препарата, получаемого из растения *Hoodia gordonii*, на рецептор GPR119, являющийся потенциальной мишенью лекарственных средств для лечения нарушения обмена веществ

Molecular matchmaking between the popular weight-loss herb *Hoodia gordonii* and GPR119, a potential drug target for metabolic disorder. Shuyong Zhang, Yuyong Ma, Jing Li, Junjun Ma, Biao Yu, Xin Xie. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14571–14576.

Ожирение представляет серьезную угрозу для здоровья человека и может приводить к возникновению сердечно-сосудистых болезней, диабета, остеоартрита и других заболеваний, которые нередко можно предотвратить, контролируя массу тела. Произрастающее в Африке суккулентное растение *Hoodia gordonii* (семейство Asclepiadaceae) на протяжении веков известно своей способностью подавлять аппетит. Пищевые добавки на основе этого растения являются популярным средством для нормализации массы тела и лечения ожирения, при этом такие добавки не имеют побочных эффектов. Считается, что основным биологически активным действующим веществом, содержащимся в *H. gordonii*, является гликозид P57. Однако это до сих пор надежно не доказано, равно как не известны и молекулярные мишени действующего компонента. Данные о связывании P57 с известными рецепторами или белками, а также об изменении их активности под действием P57 на данный момент отсутствуют. Обнаружено, что сопряженный с G-белком рецептор GPR119, экспрессируемый на поверхности β -клеток поджелудочной железы, модулирует высвобождение инсулина при изменении уровня глюкозы в плазме крови и представляет собой потенциальную мишень для лекарственных средств, предназначенных для лечения нарушений обмена веществ. Активация рецептора GPR119 стимулирует выработку инсулина в поджелудочной железе и глюканоподобного пептида-1 в кишечнике. В настоящей работе показано, что стероидный гликозид, Gordonoside F, ранее выделенный из *H. gordonii*, активирует рецептор GPR119 и вызывает стимулируемую глюкозой секрецию инсулина как *in vitro*, так и *in vivo*. Gordonoside F был синтезирован авторами в лабораторных условиях с использованием последовательности реакций из 26 стадий с общим выходом 10%. Получение граммовых количеств соединения позволило изучить его действие *in vivo*. Показано, что Gordonoside F вызывает десенсibilизацию и интернализацию рецептора GPR119. При проведении тестирования на животных обнаружено, что как химически синтезированный, так и выделенный из *H. gordonii* Gordonoside F снижают аппетит и количество потребляемой пищи у исследованных мышей. Таким образом, впервые было показано, что активация рецептора GPR119 является важным механизмом, обеспечивающим регулирование обменных процессов с использованием экстрактов *H. gordonii*. Не исключено, однако, что в составе этого растения содержатся помимо Gordonoside F и другие активаторы рецептора GPR119. Представленные в работе данные по изучению свойств стероидного гликозида Gordonoside F, а также его синтеза в лабораторных условиях, открывают возможности для создания новых лекарственных средств, предназначенных для лечения нарушения обмена веществ.

Т.В. Панова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Регуляция развития клеток в гинекологических опухолях с участием гелсолина (GSN)

Cell fate regulation by gelsolin in human gynecologic cancers. M. R. Abedini, P.-W. Wang, Y.-F. Huang, M. Cao, C.-Y. Chou, D.-B. Shieh, B K. Tsang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14442–14447.

Цис-диамин дихлороплатина (CDDP) — широко распространенный химиотерапевтический агент, использующийся для лечения различных видов рака, но его клиническое применение часто ограничивается приобретенной или существующей химиорезистентности. Неспособность клеток к апоптозу имеет решающее значение при устойчивости к CDDP — это связано с нарушением регуляции соответствующих сигнальных путей. Устойчивость к химиотерапии может быть частичной или полной, в зависимости от продолжительности интервалов без прогрессирования опухоли. Регуляторный фактор Gelsolin (GSN) известен тем, что он играет роль многофункционального регулятора клеточного метаболизма и выживания клеток, участвует в клеточной сигнализации и является эффектором и ингибитором апоптоза. На сегодняшний день еще не было проведено клинического исследования, изучающего связи между GSN и развитием рака яичников. Известно, что CDDP стимулирует деградацию белкового комплекса FLIP в клетках, чувствительных к химиотерапии, индуцируя апоптоз. Этот процесс включает в себя взаимодействие FLIP-p53-Itch с последующей тарнслокацией через клеточную мембрану для Itch-опосредованного убиквитинирования FLIP и деградации протеасом. Показано, что экспрессия GSN связана с прогрессированием опухоли, и продолжительность интервалов без прогрессирования оказалась не больше 6 месяцев у пациентов на поздних стадиях развития заболевания. При

этом общая выживаемость пациентов и сохранение опухоли без прогрессирования были сравнительно ниже в группах с высоким уровнем GSN. Затем исследователи выяснили влияние уровня CDDP на уровень GSN в культурах устойчивых и чувствительных к химиотерапии клеток рака яичников и цервикальной карциномы: при культивировании в среде, содержащей CDDP, хеморезистентные культуры экспрессировали более высокий уровень интактного (I-GSN) в сравнении с хемочувствительными, но в последних, в зависимости от дозы CDDP, индуцировался апоптоз. При этом уровень мРНК GSN в клетках не изменялся, из чего следует, что изменения в GSN происходят не на уровне трансляции. Далее было показано, что CDDP способствует превращению I-GSN в GSN (C-GSN) с чувствительными С-концевыми участками в хемочувствительных клетках, но не хеморезистентных. Известно, что CDDP активирует каспазы в хемочувствительных клетках. Каспаза-3 расщепляет GSN между остатками Asp352 и Gly353 с образованием фрагментов с N-концевым участком и (N-GSN) и С-концевым (C-GSN), в результате чего приобретает чувствительность к химическим агентам. Показано, что уровень CDDP-индуцированного апоптоза в хемочувствительных клетках усиливается в присутствии C-GSN. Также показано, что взаимодействие GSN-FLIP в околоядерной области цитоплазмы может быть важным фактором при формировании устойчивости к CDDP в опухолевых клетках. CDDP ослабляет FLIP-GSN взаимодействие в хемочувствительных опухолевых клеточных линиях, вызывая диссоциацию, убиквитинирование и деградацию FLIP, а затем и апоптоз. В резистентных клетках наблюдалась выраженная экспрессия GSN, и CDDP не удается ослабить взаимодействие GSN-FLIP-Itch, что приводит к соответствующим нарушениям регуляции. Таким образом, показано, что высокая экспрессия GSN в раковых клетках обеспечивает устойчивость к химиотерапии.

П.А. Суязова

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

Плейстоценовая пещерная живопись на острове Сулавеси в Индонезии

Pleistocene cave art from Sulawesi, Indonesia. M. Aubert, A. Brumm, M. Ramlı, T. Sutikna, E. W. Saptomo, B. Hakim, M.J. Morwood, G.D. van den Bergh, L. Kinsley, A. Dosseto. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 223–226.

В археологии палеолита существует давно известное противоречие между присутствием в Европе многочисленных образцов совершенного изобразительного искусства и скульптуры, датированных временем 10–34 тыс. лет назад, и их отсутствием (или очень малой представленностью) в других частях мира, в том числе вдоль предполагаемых путей миграции древних людей в каменном веке — в Юго-Восточной Азии, в Австралии, и вдоль разделяющей их линии Уоллеса. Эти образцы искусства выключают в себя изображения людей и животных, статуэтки из камня, а также настенные трафареты в виде отпечатков руки на окрашенной поверхности скал (делаются путем нанесения краски вокруг ладони, плотно прижатой к скале). Опубликованная работа проливает свет на эту загадку, доказывая, что не менее развитое искусство существовало в плейстоцене уже 40 тыс. лет назад на территории современной Индонезии. Авторы описывают находки, сделанные в семи пещерах карстовой системы Марос (Maros) на острове Сулавеси, географически принадлежащем к Уоллесии (Wallacea) — системе океанических островов, лежащих между Австралией и континентальной Азией. Считается, что *Homo sapiens* заселил эту территорию около 50 тыс. лет назад, но хорошо датированных данных об этом чрезвычайно мало. Археологический материал представлен 12 трафаретами в виде отпечатков ладоней и двумя изображениями животных, в одном из которых можно опознать самку эндемичного для острова Сулавеси рода бабируссы (*Babyrousa*) из семейства свиней. Определение возраста изображений делалось методом датировки по распаду урана в кораллоподобных известковых наростах, появившихся на рисунках после их создания. Авторы уделили особое внимание проверке внутренней согласованности данных. В сумме было отобрано 55 образцов, причем определение возраста в каждом образце делалось по 3–6 аликвотам. Авторы также перепроверяли метод, беря образцы из двух различных наростов на одном изображении и из разных частей одного и того же нароста. В ряде случаев рисунки были сделаны поверх наростов, которые продолжали расти сквозь рисунок, что давало возможность определить не только минимальный, но и максимальный возраст изображения. Убавившись во внутренней непротиворечивости датировок, исследовали ранжировали рисунки по возрасту и показали, что самый древний из них (трафарет) имеет минимальный возраст 39,9 тыс. лет. Итак, древнейшие рисунки в Индонезии как минимум сопоставимы по возрасту с самыми древними европейскими образцами. Они же являются самыми ранними свидетельствами присутствия *Homo sapiens* в Уоллесии. Более того, упомянутый трафарет — это самый ранний образец такого рода искусства во всем мире. Изображение самки бабируссы имеет минимальный возраст 35,4 тыс. лет и также принадлежит к самым древним образцам анималистики, известным у палеолитического человека. Важно, что в Австралии найдены аналогичные (но плохо датированные) рисунки, изображающие представителей вымершей эндемичной мегафауны. Таким образом, есть основания предполагать, что искусство наскальной живописи имеет одинаково древнее и, возможно, независимое происхождение в разных частях мира, и у различных популяций древнего человека.

В.Э. Скворцов

Первое поселение современного человека в Европе возрастом 43,5 тыс. лет обнаружено на территории Альп

Early modern human settlement of Europe north of the Alps occurred 43,500 years ago in a cold steppe-type environment. Philip R. Nigst, Paul Haesaerts, Freddy Damblon, Christa Frank-Fellner, Carolina Mallol, Bence Viola, Michael Göttinger, Laura Niven, Gerhard Trnka, Jean-Jacques Hublin. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14394–14399.

Специалисты давно предполагали, что появление современного человека в Европе произошло в промежутке между 50 тыс. и 40 тыс. лет назад. Однако на территории Европы останки ранних человеческих поселений представлены скудно, а многие из обнаруженных находок не несут существенной информации об их повседневной жизни и культуре, что является причиной недостаточной изученности образа жизни предков современных европейцев. Ориньянские комплексы — одно из ценнейших наследий культуры первых людей Европы. Они располагаются на территории современной Австрии (Виллендорф II) и представляют собой группу древних сооружений, датирующихся одним и тем же временем. Раскопки в них выявили слой, названный археологами АН 3, который содержит 23 образца останков животных и 32 каменных артефакта ориньянского периода. Выяснить, какому виду животных принадлежат найденные кости, не удалось. Однако они имели явные антропогенные повреждения, что было выяснено по характеру механических дефектов на их поверхности. Было отмечено также воздействие на кости огня, но имеет ли оно антропогенную природу или произошло в результате пожара, неизвестно. Найденные орудия были изготовлены из кремнистых сланцев и гальки, которая по химическому составу соответствует данубийскому гравия. По результатам стратиграфических, палеонтологических и хронологических измерений, слой АН 3 оказался частью гренландского слоя Interstadial 11, образовавшегося 43,5 тыс. лет назад, что делает этот материал самой ранней находкой ориньянского периода. Хроностратиграфическая позиция слоя АН 3 была определена путем комбинирования климатостратиграфических данных с результатами радиоуглеродного анализа. В верхнем 5-метровом слое присутствуют семь различных типов палеозойских отложений, состоящих из лесса — рыхлой пылевидной породы светло-жёлтого цвета, а также глеевых тундровых слоев, которые должны были сформироваться порядка 43,3 тыс. лет назад. Радиоуглеродный анализ раковин моллюсков, входящих в состав лесса, подтвердил эту цифру. Поскольку глеевые тундровые почвы могли образоваться только в холодном климате, специалисты полагают, что условия того времени приближались к таковым в современных тундрах. Более того, по данным радиоуглеродного анализа оказалось, что найденные артефакты перекрываются с находками, орудий, принадлежащих неандертальцев. Таким образом, получено еще одно доказательство того, что предки современных людей и неандертальцы жили в одно время на территории современной Европы. Важность данного открытия состоит в том, что это первый случай обнаружения артефактов такого возраста, позволяющих надежно судить о состоянии человеческого общества на территории Северной Европы около 43,5 тыс. лет тому назад.

А.Ю. Ольховик

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

Тлеющие угольки общества: разговоры у костра среди бушменов дзу/'хоанси

Embers of society: Firelight talk among the Ju/'hoansi Bushmen. Polly W. Wiessner. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14027–14035.

По данным археологии, предки современного человека начали применять огонь еще около миллиона лет назад. Начиная со времени 400 000 лет назад, огонь используется древними людьми уже постоянно. Антропологи считают, что это не только привело к серьезным изменениям в характере питания наших предков, но и повлекло за собой анатомические, физиологические и социальные перемены. Лучшая усваиваемость пищи, например, могла сказаться на размере мозга (хотя эта идея поддерживается далеко не всеми учеными). Огонь давал тепло, защиту от хищников и способствовал развитию более тесного общения в группах древних людей, которые совместно хранили огонь готовили пищу на общем костре, и, возможно, участвовали в ритуалах поклонения огню. Постоянное пользование огнем привело к изменению циркадных ритмов у первобытного человека и высвободило время для регулярного времяпровождения, не зависящего от светового дня. На основании этого авторы утверждают, что пользование огнем послужило фундаментом для становления пламенных традиций, давших современным общественным институтам. Ранние этапы этого процесса были изучены в племенах бушменов южной Африки (Ботсваны и Намибии), в частности, авторы изучали основные темы дневных и ночных бесед между соплеменниками. Оказалось, что в дневных разговорах основное внимание уделяется практическим сторонам жизни: планированию работ, разбору конфликтов, и т.п. К темам, обсуждае-

мым в дневное время, подходят критично, много спорят, подвергая обсуждаемые вопросы тщательному рассмотрению. Используемые при этом языковые обороты отличаются простотой и точностью формулировок. Ночных же беседы служат в основном для передачи культурных традиций, которые в дальнейшем будут часто определять поведение жителей племени. Обычно такие разговоры облекаются в форму историй, в которых существует всем понятная, хотя и не произносимая вслух, моральная подоплека. Язык этих историй образен, музыкален и зачастую вызывает у слушателей яркую эмоциональную реакцию. Как правило, рассказчиками выступают пожилые соплеменники или даже сам вождь, то есть люди, опыт которых другие уважают больше всего. Вечернее общение играет в жизни «примитивных» племен значительно большую роль, чем обычно считается — они фактически выполняют функцию культурных институтов, которые регламентируют жизнь племени. Кроме того, именно в ночных беседах у людей имеется больше возможности делиться мыслями, чувствами, переживаниями, что позволяет им лучше понять как друг друга, так и людей из соседних племен. Общество бушменов по своим характеристикам во многом соответствует современным представлениям о «первобытном» обществе, основанном на охоте и собирательстве. Размеры таких групп невелики (от 15 до 40 человек), а места их проживания обычно связаны с наличием поблизости тех или иных природных ресурсов. Благодаря этому, данные, полученные в таких социологических исследованиях, выступают как основные свидетельства процессов, происходивших в доисторическом обществе, в том числе и все то, что связано с культурной эволюцией древнего человека, развивавшуюся под влиянием использования им огня.

С.А. Ельхимов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Эпитаксиальный рост диэлектрика с квантовым эффектом Холла и с широкой энергетической щелью на поверхности полупроводника

Epitaxial growth of large-gap quantum spin Hall insulator on semiconductor surface. Miao Zhou, Wenmei Ming, Zheng Liu, Zhengfei Wang, Ping Li, Feng Liu. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14378–14381.

Формирование топологической квантовой фазы на поверхности обычного полупроводника представляет высокий научный и практический интерес. Диэлектрики с квантовым спиновым эффектом Холла (КСХ) представляют собой недавно открытые двумерные материалы, в которых имеются топологические поверхностные состояния, которые на шкале энергий находятся внутри энергетической щели диэлектрика. Поверхность имеет металлические свойства с квантованной проводимостью, а в объеме материал является обычным диэлектриком. Диэлектрики с такими свойствами называются топологическими. Для потенциальных применений в спинтронике и в квантовых компьютерах при комнатной температуре желательно иметь КСХ-диэлектрики с широкой запрещенной зоной. До сих пор возможность создания широкощелевых КСХ-диэлектриков предсказывалась только для автономных (freestanding) пленок, причем само их существование подвергалось сомнению вследствие плохой термической и химической стабильности. В данной работе авторы теоретически обосновали возможность образования широкощелевых КСХ-состояний (состояний 2D топологического диэлектрика) на полупроводниковой подложке с помощью эпитаксиального выращивания атомарной пленки висмута, обладающего сильной спин-орбитальной связью, на галогенизированной поверхности кремния. Энергетическая щель в этом случае составляет около

0,8 эВ, а рост металлической пленки Bi, как предлагают авторы, должен осуществляться на поверхности (111) кремния, покрытой $1/3$ монослоя галогена, вызывающего реконструкцию поверхности $Si(111) - \sqrt{3} \times \sqrt{3} - X$, где $X = Cl, Br, I$. Такая реконструкция наблюдалась в нескольких экспериментальных работах ранее. Реконструированная поверхность обеспечивает идеальный шаблон для эпитаксиального роста пленки Bi, которая затем самоупорядочивается в гексагональную структуру с высокой термодинамической стабильностью. Как далее показано, гексагональный слой Bi атомарно сильно связан с атомами Si подложки, в то время как электронная связь между ними отсутствует. Таким образом, получаются КСХ-состояния с широкой энергетической щелью, полностью изолированные от валентной зоны и зоны проводимости кремния. Это происходит вследствие интригующего эффекта фильтрации электронных орбиталей подложки $Si(111)$, в результате которого селективируются состояния вблизи уровня Ферми, превращая топологически тривиальную решетку Bi в нетривиальный КСХ-диэлектрик. Используя метод функционала электронной плотности (density functional method, DFT), авторы провели расчеты геометрии, зонной структуры и ее топологии для гексагональной решетки Bi на поверхности $Si(111) - \sqrt{3} \times \sqrt{3} - X$. Для лучшей иллюстрации эффекта фильтрации орбиталей подложки проводились также аналогичные расчеты с заменой атомов Bi на атомы Au, показавшие отсутствие эффекта в этом случае. В расчетах использовался базисный набор присоединенных плоских волн и градиентная аппроксимация обменно-корреляционного потенциала Perdew-Burke-Ernzerhof, реализованные в компьютерной программе Vienna ab initio (Kresse and Furthmuller, 1996). Полученные авторами результаты не только предсказывают новый механизм формирования топологических КСХ-диэлектриков с широкой энергетической щелью, но и указывают путь их экспериментального получения.

Г.В. Дедков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

Механочувствительность тромбоцитов по отношению к жесткости субстрата регулирует их адгезию и активацию при тромбообразовании

Platelet mechanosensing of substrate stiffness during clot formation mediates adhesion, spreading, and activation. Yongzhi Qiu, Ashley C. Brown, David R. Myers, Yumiko Sakurai, Robert G. Mannino, Reginald Tran, Byungwook Ahn, Elaiissa T. Hardy, Matthew F. Kee, Sanjay Kumar, Gang Bao, Thomas H. Barker, Wilbur A. Lam. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14430–14435.

Тромбоциты — безъядерные клеточные фрагменты в крови, способные останавливать кровотечение путем агрегации и образования сгустков (тромбов) в месте повреждения кровеносных сосудов и тканей, участвующие также в биохимической сигнализации, направленной на инициацию, регуляцию и остановку тромбообразования. Адгезия тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов происходит, в основном, по механизму лиганд-рецептор вследствие взаимодействия особых мембранных протеинов с адгезионным субстратом, в роли которого обычно выступает субэндотелий или фибриноген. В представленной работе впервые показано, что тромбоциты восприимчивы к жесткости поверхности, к которой они прикрепляются. Согласно полученным экспериментальным результатам, более жесткий субстрат способствует более прочной адгезии тромбоцитов, а также ускоряет их активацию и растекание по субстрату. В своих экспериментах авторы работы в качестве субстрата использовали фибриноген, нанесенный на гель из полиакриамида и ковалентно связанный с ним. Жесткость адгезионной поверхности регулировалась путем изменения плотности химических сшивок геля независимо от плотности молекул лиганда — фибриногена. Упругий модуль субстрата изменялся в диапазоне от

0.25 до 100 кПа. Измерение количества адгезированных тромбоцитов проводился методом флуоресцентной конфокальной микроскопии с помощью программы ImageJ для анализа изображений, для каждого субстрата проводилось усреднение результатов по трем изображениям. Во всех проведенных экспериментах тромбоциты инкубировались на субстрате в течение 2 часов, т.к. по мнению авторов, этого времени достаточно для их активации и растекания по поверхности. Оказалось, что количество адгезированных тромбоцитов в расчете на единицу площади поверхности субстрата растет с увеличением упругого модуля геля и достигает насыщения при 50 кПа. Путем изменения концентрации фибриногена и использования ингибиторов активации тромбоцитов было показано, что этот эффект определяется исключительно упругостью полиакриламидного геля. Восприимчивость тромбоцитов к упругим свойствам гидродинамических течений со скоростями сдвига порядка 100 с^{-1} . Исследуя механизм, лежащий в основе обнаруженного эффекта, авторы работы показали, что восприимчивость тромбоцитов к упругости субстрата обусловлена взаимодействием мембранных рецепторов — интегринов $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ и внутриклеточного белка Rac1, а также действием актомиозиновых комплексов, входящих в состав цитоскелета тромбоцитов. Более жесткий субстрат сильнее «растягивает» интегрин, переводя их в состояние с высоким сродством и большим временем жизни адгезионной связи, одновременно запуская механизм биохимической сигнализации снаружи внутрь клетки. Полученные данные расширяют существующие представления о механизмах гемостаза и тромбоза, а также имеют практическую значимость для биоинженерных приложений, в частности, могут быть использованы для разработки новых биосовместимых материалов.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Механика и машиностроение

Восхождение робота-змеи на крутые песчаные склоны

Sidewinding with minimal slip: Snake and robot ascent of sandy slopes. Hamidreza Marvi, Chaohui Gong, Nick Gravish, Henry Astley, Matthew Travers, Ross L. Hatton, Joseph R. Mendelson III, Howie Choset, David L. Hu, Daniel I. Goldman. Science. Vol. 346. No 6206. P. 224–229.

Роботы-змеи считаются машинами, перспективными для поисково-спасательных операций в пересеченной местности и среди обломков. Особый интерес представляет перемещение таких роботов по песку, это движение широко распространено среди животных, но принципы его трудны для понимания, поскольку песок во многом ведет себя как жидкость, хотя и состоит из твердых частиц. В последние годы ученые стремились систематизировать биологические принципы движения и применить их в роботах. Роботы-змеи, создававшиеся до последнего времени, не могли преодолеть песчаные бугры, так как падали с их склонов. Чтобы решить проблему жвизения вверх по песчаным склонам, исследователи изучили движение рогатых гремучников (*Crotalus cerastes*). Змеи использовали разную технику передвижения и при необходимости меняли ее. Один их приемов позволяет им успешно взбираться на песчаные холмы. Ученые заставляли змей взбираться на барханы с раз-

ным углом наклона, фиксируя их движение на высокоскоростные видеокамеры. Проанализировав отснятый материал, ученые заметили, что гремучие змеи, передвигающиеся боком, посылают горизонтальную волну вниз по собственному телу. В то же время, оно извивается как вниз, так и вверх. В результате части тела, находящиеся на земле, отталкиваются, а находящиеся в воздухе — опускаются. При движении по горизонтальной поверхности у гремучих змей только 25% тела находятся в контакте с землей. Но как только наклон земли увеличивается на 10 градусов, площадь контакта возрастает до 40%, а на 30-градусном склоне и достигает 45%. При этом соблюдается очень строгий баланс: если площадь контакта с землей мала, то змея увязнет в песке, а если слишком велика — то она не сможет оторвать от песка другие части тела и подняться по склону. Роботы двигающиеся по такому же принципу вполне успешно поднимались на песчаные склоны с углом наклона до 20 градусов. Авторы работы отмечают, что поскольку новый робот не ограничен законами биологии, он способен на некоторые вещи, недоступные его природному прототипу. Например, робот-змея умеет не только передвигаться по любым поверхностям и склонам извиваясь, но и способен таким образом разворачиваться на месте. Способности такого рода могут быть особенно полезны для исследования других планет или же проникновение труднодоступные места при археологических раскопках.

А.В. Моисеев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Колебательная спектроскопия в электронной микроскопии

Vibrational spectroscopy in the electron microscope. Ondrej L. Krivanek, Tracy C. Lovejoy, Niklas Dellby, Toshihiro Aoki, R. W. Carpenter, Peter Rez, Emmanuel Soignard, Jiangtao Zhu, Philip E. Batson, Maureen J. Lagos, Ray F. Egerton, Peter A. Crozier. Nature. Vol. 514. No 7521. P. 209–212.

Колебательная спектроскопия, использующая инфракрасное излучение, рамановское рассеяние, нейтроны, низкоэнергетические электроны и туннельный эффект неупругих рассеянных электронов — это комплекс мощных современных методов, позволяющих анализировать расположение связей в молекулах, определять химический состав вещества и изучать многие важные свойства материалов. Обычно, разрешающая способность (пространственное разрешение) используемых при этом спектрометров составляет от 1 мкм и более, хотя технически возможно добиться и значительно более высоких разрешений — до нескольких нанометров и даже нескольких ангстрем. Если бы было возможно совместить колебательную спектроскопию с возможностями электронной микроскопии (высокая разрешающая способность и гибкость передачи), это открыло бы путь к изучению колебательных состояний в различного типа наноструктурах. Такие технологии особенно важны сейчас, когда результативность электронной микроскопии значительно выросла за счет внедрения в последние годы технологии многополюсной коррекции абберации. В сканирующих электронных микроскопах (STEM) оптика с коррекцией аббераций позволяет в 10 и более раз увеличить электронный поток на пробах размером с атом. К сожалению, энергетическое разрешение спектроскопии характеристических потерь энергии электронами (EELS-спектроскопии) была слишком мала и не допускала подобной комбинации методов. Последние разработки в области EELS-спектроскопии позволили довести энергетическое разрешение этого метода до ~10 мэВ, что делает возможным использование колебательной спектроскопии в электронной микроскопии. В статье описано практическое применение прогрессивной инновации на примере анализа органических и неорганических материалов, включая определение водорода. Показано, что колебательный сигнал содержит обе компоненты — как высокого, так и низкого пространственного разрешения. Первая компонента может быть использована для картирования колебательных свойств на нанометровом уровне разрешения, а вторая — для анализов с помощью пучка электронов, помещенного за пределами образца (разновидность метода EELS-спектроскопии), что предотвращает повреждение пробы. Итак, основными факторами, благодаря которым стало возможно совмещение колебательной спектроскопии и электронной микроскопии являются: 1) повышение энергетического разрешения в EELS-спектроскопии до 10 мэВ; 2) изготовление оптимизированного комбинированного EELS-STEM инструмента, создающего достаточный для проведения EELS-спектроскопии электронный поток даже при энергии образца около 10 мэВ и его размерах <1 нм; 3) шлеф пика нулевых потерь (ZLP) в EELS спектре был сокращен настолько, что позволило без помех увидеть характеристические колебания. В практическом отношении новая технология позволит проводить анализы высокого пространственного разрешения для различных поверхностей, контактов, границ частиц, нанотрубок и квантовых точек.

В.В. Стрекопытов

Многоступенчатая иерархическая самосборка хиральных массивов нанопор

Multistep hierarchical self-assembly of chiral nanopore arrays. Hanim Kim, Sunhee Lee, Tae Joo Shin, Eva Korblova, David M. Walba, Noel A. Clark, Sang Bok Lee, Dong Ki Yoon. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14366–14371.

Мезогенные молекулы с закрученным ядром формируют смектическую фазу жидкого кристалла (ЖК), в которой молекулярные слои локально полярны и хиральны, имеют тенденцию к седловидному изгибу. Это приводит к заполнению объема чистого смектика с закрученным ядром пучками закрученных слоев самособранных спиральных нановолокон. Спиральные нановолокна могут представлять практический интерес, но контроль макроскопической организации и выравнивания массивов таких волокон представляет проблему, т.к. принятые методы выравнивания жидких кристаллов для этих молекул не работают. Был исследован рост спиральных нановолокон в топологически ограниченных одномерных условиях массива нанопор. Исследовался фазовый переход 1,3-фениленбис-4-(4-нонил-оксифенилиминометил)бензоата. В качестве пористой матрицы использовалась пленка анодного оксида алюминия, глубина пор была фиксированной. Были синтезированы пленки с разным размером пор. Исходный материал наносился на поверхность пленки, поверхность разогревалась до температуры, соответствующей изотропной фазы, в результате чего материал затекал в поры. Затем температура образца медленно опускалась до температуры смектической фазы, при этом материал оставался в жидком состоянии, но сцепление со стенками пор было сильным. Излишек материала удалялся с поверхности пленки, после чего образец с заполненными порами снова нагревался до изотропного состояния, после чего охлаждался до кристаллической фазы. Слом пленки оксида алюминия со сформированными спиральными нановолокнами и изолированные нановолокна исследовались с помощью электронной микроскопии. Процесс фазового перехода при охлаждении исследовался с помощью рентгеновской дифракции. Результаты позволяют предположить, что в одномерной модели при охлаждении материала в поре формируется однородно закрученное нановолокно. Данные растровой микроскопии показывают, что закрученность волокна не меняется на всей его длине. В объеме остывающего материала спиральные волокна образуются из редко распределенных ядер кристаллизации, порождающих пучки спиральных волокон с одинаковой закрученностью. В то же время, зафиксированы случаи разной закрученности в соседних порах, что говорит о независимом зарождении ядер кристаллизации в порах, а не выростании спирали в поре из остающегося на поверхности пористой матрицы объема материала. Показано также, что в поре при росте диаметра от 30 до 80 нм формируется только одна спираль, диаметр которой растет с ростом размера пор, при диаметре пор 80 нм более чем вдвое превышая диаметр спирального волокна, сформированного в объеме. При росте диаметра поры до 200 нм формируются множественные спирали, эффект одномерной топологии полностью пропадает. Спиральные нановолокна описанного типа, самособирающиеся в каналах заданного диаметра, могут найти применения в химических процессах и в фотонике.

А.В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

Ряд изменений клеточной стенки у мутантных особей злака *Brachypodium distachyon* облегчает гидролиз растительных полисахаров в моносахара

Range of cell-wall alterations enhance saccharification in *Brachypodium distachyon* mutants. Poppy E. Marriott, Richard Sibout, Catherine Lapierre, Jonatan U. Fangel, William G. T. Willats, Herman Hofte, Leonardo D. Gomez, Simon J. McQueen-Mason. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14601–14606.

Лигноцеллюлозная растительная биомасса является привлекательным сырьем для производства биотоплива. Обеспокоенность по поводу выбросов парниковых газов и истощения ископаемых видов топлива привели к быстрому расширению мирового производства биотоплива. Однако преобладающие сейчас виды биотоплива, биоэтанол и биодизель производятся из веществ, массово используемых в пищевой промышленности. Так, биоэтанол путем ферментации крахмала или сахарозы из продовольственных культур, а биодизель путем переэтерификации растительных или животных масел. Дальнейшее расширение существующих способов производства этих видов биотоплива может привести к глобальному обострению проблем, связанных со снабжением населения продовольствием. Хорошей альтернативой этому было бы использование непищевой лигноцеллюлозной растительной биомассы, доступной в виде отходов продовольственных культур или выращивание высокопроизводительных непродуктивных растений, таких как многолетние травы. Однако высокая стоимость переработки лигноцеллюлозы в поддающиеся сбраживанию сахара (осахаривание) ограничивает ее коммерческое использование. Лигноцеллюлозная биомасса состоит главным образом из растительных вторичных клеточных стенок и включает около 70%

полисахаридов, которые могут быть преобразованы в простые сахара пригодные для последующего брожения. Одним из подходов к снижению затрат стало бы культивирование растений, у которых полисахаридные компоненты клеточной стенки легче гидролизуются до моносахаров. Это уменьшит стоимость предварительной обработки и расход ферментов. Для понимания основ устойчивости лигноцеллюлозы авторы провели скрининг существующих в природе мутантов злака *Brachypodium distachyon*. Растения выращивались до полной зрелости. Далее они обрабатывались стандартным комплексом используемых в промышленности ферментов, разлагающих полисахариды. Растения сравнивали между собой по количеству, полученных в результате гидролиза растительной массы моносахаридов. Так оценивали процент осахаривания — доступность существующих в клеточной стенке полисахаров действию гидролизующих ферментов. Выявляли зависимость осахаривания от состава клеточной стенки. В результате первичного скрининга 2400 растений были выбраны 12 линий, в которых были выявлены наследуемые признаки, улучшающее осахаривание без существенного уменьшения размера растений и силы стебля. В них обнаружены разные изменения в компонентах клеточной стенки. Методом глубокого секвенирования выявлены изменения генов данных мутантов, ответственные за более легкое осахаривание сырой массы. Сообщается об обнаружении одной из значимых для осахаривания мутации в узкой области хромосомы 2. Предполагается, что ответственным за это может быть ген расположенный в этой области, кодирующий GT61 гликозилтрансферазу. Этот фермент участвует в реакции замещения арабиноксилана. Авторы считают, что предварительный генетический скрининг обеспечивает основу для последующего глубокого анализа и может быть использован в аналогичных исследованиях.

С.К. Жармухамедов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Яркие полноцветные алюминиевые плазмонные пиксели

Vivid, full-color aluminum plasmonic pixels. Jana Olson, Alejandro Manjavacas, Lifei Liu, Wei-Shun Chang, Benjamin Foerster, Nicholas S. King, Mark W. Knight, Peter Nordlander, Naomi J. Halas, Stephan Link. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14348–14353.

Алюминий доступен, недорог, совместим со способами производства КМОП-структур и может быть основой для настраиваемых структур на плазмонном резонансе, перекрывающих всю видимую часть спектра. Однако использование алюминия для цветных дисплеев было ограничено слишком широкими линиями в красной части видимого диапазона. Показано, что яркие, высоко поляризованные, настраиваемые в широком диапазоне цветные пиксели могут быть получены на основе периодических структур ориентированных алюминиевых наностержней. Поскольку продольный плазмонный резонанс наностержней в большой степени определяет цвет пикселя, с помощью дифракционного взаимодействия в дальней зоне плазмонная ширина линии была уменьшена, что позволило получить монохромную окраску пикселя и существенно улучшило интенсивность рассеяния в дальней зоне на индивидуальных наностержнях. Исследовались пиксели, полученные с помощью электронно-лучевой литографии на стеклянной подложке покрытой оксидом индия-олова. Алюминиевые стержни были покрыты слоем полиимида для предотвращения роста оксидной пленки. Высота и ширина стержней была одинаковой, тогда как расстояние между стержнями и их длина варьировались. Размер пикселей в эксперименте был 5х5 мкм, что на два порядка меньше размера пикселя в большинстве технологий дисплеев. Пиксели освещались белым р-поляризованным светом со стороны подложки через равностороннюю треугольную призму. Это создавало нераспространяющуюся волну на границе воздуха и полиимида, где наблюдалось полное внутреннее отражение, что уменьшало фоновое рассеяние. Результаты регистрировались с помощью оптической (фотофиксация и спектрометрия) и растровой электронной микроскопии. Для контроля эффектов дифракционного спаривания были добавлены пиксели с нерегулярным расположением, но с той же средней поверхностной плотностью стержней. Была также проведена фотофиксация периодических массивов при прямом освещении, когда дифракционное спаривание подавлено. Яркое окрашивание может наблюдаться на регулярных массивах наностержней при возбуждении р-поляризованным белым светом, что совместно с используемой в отображающих устройствах технологией. Электронно-лучевая литография, применявшаяся в исследовании для получения наностержней, к сожалению не может быть адаптирована для массового промышленного производства, но наностержни сравнимого размера уже были получены с помощью экстремальной ультрафиолетовой литографии. Сигнал такого дисплея сильно поляризован, что негативно сказывается на угле обзора. Этот эффект может быть преодолен установкой рассеивающего слоя поверх слоя пикселей. Полученные цветные пиксели просты, совместимы с масштабируемыми способами производства и обеспечивают контраст более 100:1. Таким образом, матрица на алюминиевых плазмонных пикселях может оказаться многообещающей платформой в недалеком будущем.

А.В. Якименко

Масштабно-инвариантное описание перехода к текучести в аморфных материалах, состоящих из «мягких» частиц, при нулевой температуре

Scaling description of the yielding transition in soft amorphous solids at zero temperature. Jie Lin et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14382–14387.

При внешних механических воздействиях аморфные конденсированные материалы обнаруживают одновременно упругие свойства, подобно кристаллическим твердым телам, и текучесть, подобно жидкости. С точки зрения механики сплошных сред, такая реология описывается, в основном, с помощью феноменологических моделей вязкоупругости. Рассматривая предельный случай нулевой температуры, авторы представленной работы проводят аналогию между переходом к текучести в аморфных материалах и хорошо известным переходом депиннинга — динамическим явлением, характеризующим потерю контакта между атомами двух скользящих друг относительно друга упругих поверхностей. Оба явления представляют собой динамический фазовый переход, имеют лавинообразный характер и могут быть описаны наборами критических индексов вблизи точки перехода. Отличие, как утверждается в статье, заключается в характере взаимодействия между локальными деформациями в материале. Используя соображения о масштабной инвариантности критических явлений («скейлинг»), авторы устанавливают взаимосвязь между статистикой локальных флуктуаций — лавин пластичности — и реологическими свойствами аморфных материалов вблизи порога их текучести. В частности, показано, что микроскопическое описание системы вблизи перехода возможно с помощью трех линейно независимых критических индексов d_f и z , которые характеризуют, соответственно, объемную плотность локальных сдвиговых деформаций в материале, фрактальную размерность флуктуаций (лавин пластичности) и их характерные временные масштабы вблизи перехода. В частности, показано, что степенной показатель в реологической модели Гершеля-Балкли может быть выражен через d_f и z . Полученные в работе скейлинговые соотношения подкрепляются хорошим согласием с результатами моделирования вязко-упругих свойств аморфного материала с помощью метода подвижных клеточных автоматов. В статье также проводится сравнение численных значений критических индексов с полученными ранее другими авторами экспериментальными и теоретическими данными. Так, индекс θ и корреляционная длина перехода, вычисленные в данной работе, оказались довольно точными, в то время как расхождения в значениях d_f и z авторы связывают с неточностью описания упругих взаимодействий между локальными пластическими деформациями в их модели. Авторы отмечают, что их подход достаточно универсален, чтобы описывать переход к текучести не только в аморфных, но и в кристаллических твердых телах. Однако структуры, характерные для кристаллов, такие как границы зерен и дислокационные стенки, могут оказывать существенное влияние на характеристики перехода. Несмотря на то, что материалы с порогом текучести имеют широкое практическое применение, до сих пор нет единого подхода к их микроскопическому описанию. Предложенные в работе масштабные инвариантные соотношения связывают реологические свойства таких материалов с их микроструктурой и локальными деформациями, делая очередной шаг к теоретическому пониманию и математическому описанию механики аморфных конденсированных сред.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Большой магниторезистивный эффект без насыщения обнаружен у дихалькогенида вольфрама

Large, non-saturating magnetoresistance in WTe_2 , Mazhar N. Ali, Jun Xiong, Steven Flynn, Jing Tao, Quinn D. Gibson, Leslie M. Schoop, Tian Liang, Neel Haldolaarachchige, Max Hirschberger, N. P. Ong, and R. J. Cava. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 205–208.

Магниторезистивный эффект связан с изменением электрического сопротивления материала под действием внешнего магнитного поля. Величина магнитосопротивления (МС) определяется как $((r(H)-r(0))/r(0))$, где $r(H)$ и $r(0)$ удельные сопротивления при наличии и отсутствии магнитного поля H . Большое и гигантское МС является необычным свойством для большинства магнитных соединений и характерно, в частности, для тонкопленочных металлических образцов и перовскитов на основе марганца. Магнитные материалы обычно имеют отрицательную величину МС. Положительная величина МС наблюдается в металлах, полупроводниках и полуметаллах, и составляет несколько процентов. Очень большое положительное значение МС имеют висмут и графит, являющиеся полуметаллами. В полуметаллах большие МС объясняются сбалансированным условием электрон-дырочного резонанса. В работе авторов исследовалось МС дихалькогенида вольфрама (WTe_2) и было установлено, что резонанс МС является почти идеальным. При температуре 4,5 К и величине магнитного поля 14,7

Т величина МС составила 452 000 %, а при 0,53 К и 60 Т достигала 13 млн % без насыщения даже в очень больших полях. WTe_2 является слоистым материалом, кристаллизующимся в искаженной структуре MoS_2 . В слоистых дихалькогенидах переходных металлов, к числу которых относится вольфрам, металлические слои зажаты между прилегающими слоями халькогенидов и упакованы так, что нормаль к слоям направлена по оси с гексагональной структуры со слабой ван-дер-Ваальсовой связью между слоями. Электроны слоев образуют двумерный газ. Структура WTe_2 имеет дополнительное искажение: внутри слоев дихалькогенида образуются цепочки атомов вольфрама в направлении оси a орторомбической ячейки, так что структура приобретает одномерный характер. Монокристаллические образцы WTe_2 выращивались в потоке газообразного Bi_2 . Кристалл рос в форме тонкой ленты с продольным направлением, совпадающим с направлением цепочки W-W, и направлением нормали к плоской поверхности ленты вдоль оси с слоистой структуры. Магнитосопротивление измерялось четырехточечным методом в National High Magnetic Field Laboratory. Расчеты электронной структуры, проведенные методом функционала плотности по компьютерной программе WIEN2K, показали, что WTe_2 является полуметаллом, в котором валентная зона и зона проводимости почти пересекают уровень Ферми. Даже небольшие изменения концентрации электронов и дырок вызывают изменение поверхности Ферми, поэтому ожидается, что WTe_2 идеально подходит для создания электронных затворов. Возможно также изготовление нанотрубок из WTe_2 и приборов на этой основе.

Г.В. Дедков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Химические технологии

Возникновение дальнего порядка в листах магнитных димеров

Emergence of long-range order in sheets of magnetic dimers. S. Haravifard, A. Banerjee, J. van Wezel, D. M. Silevitch, A. M. dos Santos, J. C. Lang, E. Kermarrec, G. Srajer, B. D. Gaulin, J. J. Molaison, H. A. Dabkowska, T. F. Rosenbaum. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14372–14377.

Борат стронция-меди — $\text{SrCu}_2(\text{BO}_3)_2$ — первая известная экспериментальная реализация двумерной решетки Шастри-Сазерленда. В этой модели половинные спины в узлах квадратной решетки взаимодействуют через упорядоченные диагональные связи. Такая двумерная сетка является фрустрированной, что усиливает влияние квантовых флуктуаций. Для модели Шастри-Сазерленда есть строгое решение, что делает борат стронция-меди особенно интересным для исследования. Основное состояние такой системы зависит от соотношения $x = J/J'$ между антиферромагнитным внутримерным взаимодействием J и взаимодействием между димерами J' , переходя от синглетов при $x < 0,7$ к глобальному ферромагнитному состоянию при $x > 0,9$. При промежуточных значениях x теория предсказывает набор локально упорядоченных состояний. Можно изменять значение x с помощью приложения гидростатического давления. Ранее полученные данные показывают, что при нормальных условиях борат стронция-меди демонстрирует немагнитное, синглетное основное состояние. При приложении высокого давления и низких температур происходят фазовые переходы. Промежуточные фазовые переходы наблюдались при давлении

в 2 ГПа (синглет-триплетный переход) и 4,5 ГПа (смена тетрагональной решетки на моноклинную). В настоящей работе показано, что при давлении выше 5 ГПа в борате стронция-меди возникают структурные и магнитные конфигурации, дающие дальний порядок, подтверждая тем самым теоретически предсказанное антиферромагнитное состояние при высоких значениях x . Для каждого из типов измерений, монокристаллы $\text{SrCu}_2(\text{BO}_3)_2$ были выращены с использованием изотопа бора ^{11}B , чтобы избежать высокого эффективного сечения поглощения природного бора. Измерения при давлении в 5,5 ГПа и нескольких значениях температуры производились методом времяпролетной нейтронной дифракции, с помощью высокоточной порошковой нейтронографии и путем рентгеновской дифракции. Измерения методом нейтронной дифракции на монокристалле при давлениях выше 5 ГПа прямо указывают на антиферромагнитное упорядоченное состояние, тогда как высокоточная порошковая нейтронография и измерение рентгеновской дифракции при сопоставимых давлениях обнаруживают наклон спинов атомов меди относительно плоскости с характерной для трехмерных переходов критической экспонентой. Таким образом, хотя переход в модели Шастри-Сазерленда теоретически является строго двумерным, для реальных материалов нужен учет третьего измерения, чтобы получить стабилизацию дальнего порядка. Трехмерный характер перехода к антиферромагнитному состоянию учитывает добавление в гамильтониан Шастри-Сазерленда членов, соответствующих прямому антиферромагнитному взаимодействию димеров на соседних слоях и анизотропным взаимодействиям Дзялошинского-Мории.

А.В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Экологические технологии

Восстановление лесов как новое средство для снижения уровня загрязнения воздуха тропосферным озоном

Reforestation as a novel abatement and compliance measure for ground-level ozone. Timm Kroeger, Francisco J. Escobedo, Jos L. Hernandez, Sebastian Varela, Sonia Delphin, Jonathan R. B. Fisher, Janice Waldron. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4204–E4213.

Тропосферный озон (O_3), накапливающийся близ поверхности земли — один из вторичных загрязнителей воздуха, образующийся при взаимодействии оксидов азота NO и NO_2 с летучими органическими соединениями при летних температурах в присутствии солнечной радиации. Загрязнение озоном имеет глобальное распространение и часто намного превышает допустимые нормы, принятые Всемирной организацией здравоохранения. Особенно сильное загрязнение наблюдается в городах и на их окраинах. Оценка влияния озонного загрязнения на здоровье человека сопряжена со значительными методологическими трудностями, однако медики сходятся на том, что оно повсеместно приводит к повышению смертности населения, возникновению ряда легочных заболеваний и снижению производительности труда. Борьба с загрязнением воздуха озоном ведется уже несколько десятилетий, но имеет пока лишь слабый эффект, в частности из-за продолжающегося интенсивного землепользования и быстрого потепления климата. Основным методом снижения концентрации O_3 является уменьшение эмиссии недоокисленных соединений при сжигании горючих ископаемых, что требует дорогостоящих вложений в инженерные разработки и обновления заводского оборудования. Известно, что лесная растительность способствует снижению концентрации озона, а также одного из его прекурсоров — NO_2 . Происходит это как

за счет прямого поглощения обоих газов, так и путем их рассеивания, снижающего скорости образования O_3 и вредное воздействие последнего. Однако до сих пор не существует ни количественных оценок воздействия лесов на уровень тропосферного озона, ни расчетов затрат и выгод при лесовосстановлении, направленном на снижение загрязненности воздуха. Авторы реферируемой работы провели именно такое исследование на модельной территории Houston–Galveston–Brazoria в штате Техас, где санитарные нормы по озону сильно превышены и не снижаются промышленными методами. Для оценок использовалась упрощенная модель роста и отмирания деревьев и уже известные данные по поглощению деревьями загрязняющих газов. Были определены затраты на посадку и уход за деревьями и рассмотрено два сценария: (1) без затрат на выкуп земли под посадки; (2) в случае покупки земли (\$ 4940 за 1 га). По результатам расчетов, за 30 лет пригородные лесопосадки площадью в 405 га удаляют из атмосферы 310 тонн O_3 , и 58 тонн NO_2 . В более дешевом сценарии (1), восстановление леса более выгодно для очистки воздуха, чем индустриальные методы. При покупке земли (2), лесовосстановление менее выгодно, чем инженерные решения. Однако если принять в расчет выгоды от связывания углерода и других экосистемных сервисов, паритет опять восстанавливается; кроме того, при сроках более 30 лет, леса функционируют практически без дополнительных затрат. Возможны также комбинированные лесопосадки, дающие прибыль от древесной продукции. Наконец, при доленой покупке земли (в которой потенциально могут участвовать многие организации, заинтересованные в улучшении экологической обстановки), общая выгода повышается еще больше. Авторы считают, что разработанный им подход, несмотря на ряд упрощений, весьма перспективен для широкого использования повсюду в США и за пределами страны.

В.Э. Скворцов

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Является ли реальной проблемой низкая рождаемость? Средний возраст населения и зависящий от него уровень потребления

Is low fertility really a problem? Population aging, dependency, and consumption. Ronald Lee, Andrew Mason. Science. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 229–234.

Увеличение продолжительности жизни и низкая рождаемость, значительно ниже уровня замены населения (2,1 на одну женщину) являются главными факторами старения во многих странах. Многие наблюдатели обеспокоены тем, что увеличение среднего возраста населения отрицательно скажется на государственной финансовой системе и уровне жизни. Экономическое поведение человека, так же как и его способности и потребности, сильно меняются в течение жизни. В периоды детства и старости человек потребляет больше, чем производит в период работы. Частично этот разрыв покрывается за счет безвозмездной передачи средств (трансферов) между поколениями, осуществляемой как на государственном уровне, так и в частном порядке. Государственные трансферы включают государственное образование, государственную медицинскую помощь, пенсии и налоги, направляемые на эти программы. Все это выражается в экономической зависимости между поколениями. По данным за период с 2005 по 2010 гг. 48% населения Земли проживало в странах с уровнем воспроизводства населения ниже уровня замены. В среднем для Европы уровень рождаемости составил 1,5, а для Японии — 1,4. Средний возраст населения в странах Южной Европы в 1950 г. составлял 27 лет, в 2010 г. — уже 41 год, а к 2040 г. по прогнозам составит 50 лет. В 2013 г. правительства 102 стран заявили, что старение населения является их «главной обеспокоенностью», а в 54-х странах были приняты специальные программы, направленные на увеличение рождаемости. Недавно группа экспертов из 40 стран, объединенных в проекте «Система национального учета» (NTA), провела всесторонний анализ экономики жизненных циклов населения и трансферов между поколениями. Исследования проводились по единой методологии. Использовались как официальные данные, так и данные исследований, а также данные Системы национального учета ООН (SNA). Оценивалась стоимость товаров и услуг, производимых и потребляемых каждым из поколений, а также перемещение ценностей между поколениями через государственные и частные трансферы и активы. Анализ показателей системы национального учета в 40 странах показал, что высокий уровень рождаемости, превышающий уровень замены населения, благоприятно отражается на государственных бюджетах таких стран. Рождаемость на уровне замены населения является оптимальной для поддержания стандарта жизни. А рождаемость ниже этого уровня резко увеличивает индекс потребления на душу населения, особенно учитывая предоставление капитала для роста рабочей силы. Тем не менее, хотя проблемой низкой рождаемости озабочены правительства многих стран, и принимаются государственные программы по ее увеличению, экспертами сделан вывод, что умеренно низкая рождаемость и сокращение населения будет только способствовать повышению материального уровня жизни. США является одной из немногих стран, где уровень рождаемости (2,06) находится близко к оптимальному уровню, как для государственной финансовой системы, так и для уровня жизни.

В.В. Стрекопытов

Стабилизация мирового населения вряд ли наступит в этом столетии

World population stabilization unlikely this century. Patrick Gerland et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 234–237.

Организация Объединенных Наций (ООН) недавно выпустила демографические прогнозы, основанные на данных, полученных до 2012 г. и обработанных с использованием вероятностного метода иерархических моделей Байеса. Анализ показывает, что, вопреки опубликованным ранее прогнозам, население мира вряд ли остановится в своем росте в этом столетии. Существует 80% вероятность того, что население планеты, составляющее сейчас 7,2 млрд человек, увеличится к 2100 г. до 9,6–12,3 млрд человек. Неопределенность этой оценки значительно ниже, чем разброс между минимальным и максимальным прогнозами, приводимыми ранее ООН. В основном рост будет происходить за счет стран Африки, где сохраняется высокая рождаемость. На сегодняшний день население этого континента составляет около 1 млрд человек, а к концу столетия достигнет цифры 3,1–5,7 млрд человек (при вероятности 95% эта цифра составляет 4,2 млрд человек). Только в одной Нигерии, самой населенной стране Африки (174 млн. чел.), по прогнозам ООН население увеличится в 5 раз и достигнет к 2100 г. 914 млн. чел. При этом плотность населения на африканском континенте будет примерно равна плотности населения в современном Китае. Ошибки в предыдущих прогнозах имели следующую причину. Начиная с 1950 г. уровень рождаемости начал быстро падать в странах Азии и Латинской Америки, а затем начал снижаться и в африканских странах. Демографы предположили, что тренд снижения рождаемости в Африке будет аналогичным трендам для азиатских и латиноамериканских стран, однако на сегодняшний день темпы снижения рождаемости в Африке примерно в 4 раза ниже, чем это было в Азии и Латинской Америке. Скорее всего, это связано с тем, что представление о размере идеальной семьи в Африке (сейчас в среднем 4,6 ребенка в семье) и в странах азиатско-латиноамериканского региона различается. Еще одним важным демографическим показателем, которому уделено значительное внимание в работе, является отношение в разных странах численности работоспособного населения (в возрасте от 20 до 64 лет) к числу престарелых (от 65 лет и старше). Минимальное его значение на сегодня в Японии (2,6). В Германии он уже к 2035 г. снизится до 1,7, а к 2100 г. может опуститься до 1,4. Этот показатель постепенно снижается для всех стран, даже для тех, где преобладает молодое население. Так, для Бразилии отношение работающих к пенсионерам сейчас составляет 8,6, а к 2100 г. может снизиться до 1,5. Как следствие, страны с высокой рождаемостью, скорее всего, столкнутся с проблемами в области экологии (истощение природных ресурсов, загрязнение окружающей среды), экономики (безработица, низкий уровень оплаты труда, бедность), здоровья (высокая материнская и детская смертность), общественной жизни (рост беспокойства и преступности), государственного управления (нехватка средств для инвестиций в здравоохранение, образование, инфраструктуру). В то же время, странам с преобладанием сегодня молодого населения, но наметившимся повышением его среднего возраста (Китай, Бразилия, Индия), надо уже сейчас задуматься над созданием фондов для поддержки будущих пенсионеров.

В.В. Стрекопытов

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частотная избирательность без резонанса в жидкостном волноводе

Frequency selectivity without resonance in a fluid waveguide. Marcel van der Heijden. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14548–14552.

Традиционное объяснение частотной избирательности среднего уха млекопитающих — локальный резонанс, связанный с идущей по улитке волной. Эта модель требует учета распределенной массы, причем требуемая для такого объяснения масса нереалистично велика. Данные исследований показывают резкое замедление волн в улитке в районе их пиковых значений. В то же время, характерной для резонансной модели отсечки в слуховом органе не наблюдается. Это позволяет предложить альтернативный подход, не привлекающий для объяснения резонанс, а предполагающий, что пик основан только на дисперсии акустических волн. В качестве такой модели проанализирован волновод, состоящий из двух параллельных заполненных жидкостью камер, соединенных узкой щелью, перекрытой двумя связанными упругими поперечинами. В продольном направлении присутствовал градиент жесткости. При анализе дисперсионное уравнение системы последовательно усложнялось. Вводилась матрица эффективных масс для независимых поперечин; затем матрица жесткости, учитывающая упругую связь поперечин; затем матрица жесткости была скорректирована с учетом градиента жесткости и затухания. В упрощенном случае в системе с двумя степенями свободы присутствуют две моды, параллельная, доминируемая поведением жидкости в камерах, и антипараллельная, при которой доминирует захваченная жидкость в зазоре. Решение дисперсионного уравнения показывает расщепление дисперсионных кривых, хорошо известное по задачам о колебательных модах в механике сооружений и атомных спектрах. Такому решению соответствуют две моды, не имеющие строго параллельный и строго антипараллельный характер. Отклик модели на синусоидальный сигнал демонстрирует смену модального режима и, соответственно, четкий пик амплитуды в точке с продольной координатой, варьирующейся с изменением частоты сигнала. Попадая в регион пика, волна резко затормаживается в связи с переходом, соответствующим области расщепления на дисперсионной кривой. Торможение волны в этом регионе ведет к замедлению переноса энергии, что и создает пик амплитуды. Ширина пика соответствует ранее полученным экспериментальным данным для базилярной мембраны у грызуна песчанки. Таким образом, показано, что эта простая линейная система, не содержащая распределенной массы, действует как анализатор спектра. В обобщенном виде свойства этой модели можно описать следующим образом: наличие двух степеней свободы; обобщенные параллельная мода с высокой дисперсией и антипараллельная мода; внутренняя жесткость, ускоряющая только антипараллельную моду; небольшое затухание. Наличие параллельной моды требует узкой упругой структуры, граничащей с глубокой и широкой камерой; антипараллельная мода требует узкого канала с захваченной в нем жидкостью; внутренняя жесткость должна быть связана с деформациями канала. Базилярная мембрана и кортиев орган имеют именно такие параметры. Таким образом, предложена предварительная модель улитки слухового аппарата млекопитающих.

А.В. Якименко

Обнаружение и распознавание субстрата матричными металлопротеиназами

Basis for substrate recognition and distinction by matrix metalloproteinases. Boris I. Ratnikov et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4148–E4150.

Одной из первостепенных и интригующих задач биологических наук является выяснение вопроса о том, каким образом функция белка закодирована в его аминокислотной последовательности. Если ранее функционально активные участки белка выявлялись, в основном, экспериментально с помощью точечного мутагенеза, то в настоящее время все большее значение приобретают компьютерные подходы, позволяющие осуществлять сравнение аминокислотных последовательностей большого количества белков. Постоянно растущий объем доступных баз данных по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям позволяет исследователям предсказывать функции белков методами *in silico* путем выявления в белках с неизвестной функцией участков, сходных с функционально важными участками других белков с известными функциями. Однако в настоящее время подходы для осуществления структурно-функционального анализа *in silico* еще недостаточно разработаны. Структурно-функциональные взаимоотношения изучаются как на уровне целых молекул с помощью филогенетического анализа, так и на уровне отдельных аминокислотных остатков, определяющих функциональную специализацию белка. В настоящей работе авторами был осуществлен количественный структурно-функциональный анализ восьми представителей трех филогенетических ветвей семейства матричных металлопротеиназ (MMP — matrix metalloproteinase) с изучением положений, определяющих функциональную специфичность (SDP — specificity determining positions). Авторами были выбраны следующие представители каждой из трех филогенетических ветвей: четыре трансмембранных MMP (-14, -15, -16, и -24); две желатиназы MMP-2 и -9; а также две MMP, закрепленные на мембране (-17 и -25). С целью оценки их субстратных предпочтений, авторами было осуществлено протеолитическое расщепление фаговых пептидов под действием различных MMP. Для количественной оценки эффективности протеолиза был использовано значение константы скорости реакции второго порядка ($k(\text{obs})$), которое служило мерой функциональных различий (расстояния) между различными MMP. Топология иерархически организованного кластерного дерева, построенного для значений $k(\text{obs})$ оказалась зеркальным отражением филогенетического дерева, построенного путем выравнивания аминокислотных последовательностей каталитических доменов различных MMP у млекопитающих. Таким образом, авторами установили соответствие между профилями узнавания субстратов (функциональным расстоянием) и филогенетическим расстоянием. Было также выявлено существование заметной, почти идеальной, корреляции между субстратной специфичностью у разных MMP и степенью идентичности аминокислотных остатков, расположенных вокруг каталитической полости. Авторами сделано заключение о том, что эти аминокислотные остатки соответствуют положениям, определяющим функциональную специфичность (SDP). Замена лишь нескольких остатков, расположенных рядом с участком связывания субстрата и наиболее важных для специфичности действия MMP, оказалась достаточной для глобальных изменений в субстратных предпочтениях металлопротеиназ. Эти данные свидетельствуют о возможности рационального и направленного изменения специфичности действия MMP.

Н.Т. Молдогазиева

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сексуальные предпочтения, связанные с диморфизмом лиц, возможно, не существовали раньше в эволюции человека

Human preferences for sexually dimorphic faces may be evolutionarily novel.
Isabel M. Scott et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14388–14393.

В литературе широко распространена гипотеза о том, что на протяжении долгой эволюции человека, сильное влияние на половой и социальный отбор имели диморфные черты лица (женственность/маскулинность): предполагается, что именно они играют основную роль в суждении о привлекательности. Считается также, что степень женственности лица связана с уровнем эстрогена, и соответственно с фертильностью, поэтому более женственное лицо, выглядит привлекательнее для мужчины. Более «мужественные» черты лица у «сильного пола» связывают с наследственной устойчивостью к болезням и/или воспринимаются как показатель агрессивного фенотипа, более успешного в конкуренции за самку. Устойчивость к болезням, предположительно, должна быть привлекательна с точки зрения выживания потомства; агрессивность рассматривается как эволюционно выгодное качество, так как у животных она связана с доминированием в группе. Однако эти выводы были сделаны на основе выборок людей, представляющих городское население, в основном студентов. В реферируемой работе выполнено кросс-культурное исследование восприятия маскулинности/женственности черт лица у представителей различных наций. Испытуемые (962 человека, не студенты) были взяты из 12

групп и 5 этнических типов людей, живущих в регионах с разным уровнем экономического развития. Им предъявлялось одновременно три фотографии лиц противоположного пола (10 проб). Одна из фотографий — «усредненное лицо» из фотографий конкретной этнической группы; другая, сделанная на основе данного усредненного лица, содержала в себе 60% женственных черт; третья — 60% маскулинных черт. Испытуемые отвечали на следующие вопросы: какое из лиц кажется им наиболее (1) привлекательным для долгосрочных отношений, (2) привлекательным для краткосрочных отношений, (3) агрессивным. Предпочтения специфических черт лица, присущих полу, выявлены только у людей из экономически развитых стран: мужчины явно предпочитают женщин с выраженными женственными чертами лица. Эта тенденция отсутствует у мужчин из малочисленных народностей. Не было найдено взаимосвязи между стадией менструального цикла у женщин и предпочтениями у них к тем или иным чертам мужского лица. Выраженность восприятия мужчин с маскулинными чертами лица как агрессивных также явно выше у населения экономически развитых регионов. Все эти результаты ставят под сомнения гипотезу о чертах лица как о эволюционно раннем сигнале при выборе партнера. Вероятная причина возрастания значимости специфических черт лица, присущих полу, состоит в том, что в урбанистической среде человек сталкивается с множеством незнакомых лиц, и должен уметь быстро различать тонкие взаимосвязи между чертами лица и другими свойствами личности. Развитие этой способности, предположительно, стало возможно из-за увеличения объема зрительной информации, связанной с социальными взаимоотношениями.

М.В. Константинова

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

**Следующий номер журнала выйдет
28 октября 2014 года**