

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 17 (2)
3 февраля 2015 г.

Федор Смирнов:
«Современный мир экономики
и финансов — только часть
видимой правды»

стр. 7

Самое интересное в рефератах:
Ученые ищут возможности создания на основе
перовскитовых структур новых материалов

стр. 4

Исландия — место,
где своими глазами можно
наблюдать образование
новой земной коры

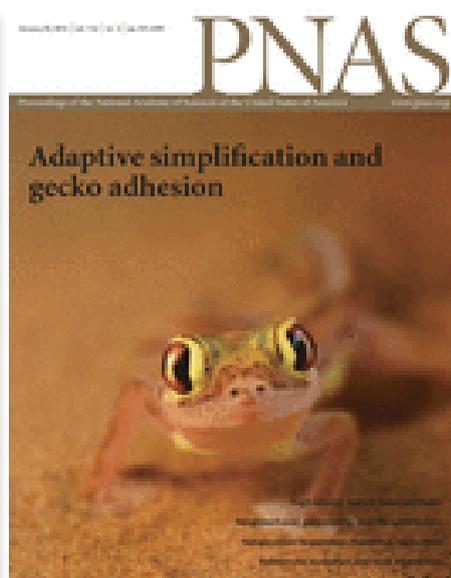
стр. 41

Содержащиеся
в красном мясе гликаны
способствуют развитию
раковых заболеваний

стр. 49

Вулканическая активность
на плато Декан могла быть
причиной вымирания
динозавров

стр. 41



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №17 (2)

3 февраля 2015 года

Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬОбщероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»

Свидетельство о регистрации СМИ:

Эл № ФС77-59570 от 10 октября 2014 года

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА RASCH****Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,**академик РАН, Почетный секретарь
Общественной палаты РФ,
президент НИЦ «Курчатовский институт»**ПЛЕНУМ RASCH****Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,**директор Петербургского института
ядерной физики им. Б.П. Константинова**Жорес Иванович АЛФЕРОВ,**академик РАН, вице-президент РАН,
член Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям**Лев Яковлевич БОРКИН,**член Президиума RASCH, почетный
председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых**Надежда Дмитриевна ВАВИЛИНА,**член Президиума RASCH, доктор социологических
наук, ректор Нового Сибирского университета**Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,**первый заместитель председателя
Президиума Российской ассоциации
содействия науке, председатель
Совета Фонда инвестиционных программ**Олег Васильевич ИНШАКОВ,**президент Волгоградского государственного
университета**Александр Николаевич КАНЬШИН,**председатель Совета Национальной ассоциации
объединений офицеров запаса
Вооруженных Сил РФ**Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,**член Президиума RASCH, член-корреспондент РАН,
директор НИЦ «Курчатовский институт»**Николай Александрович КОЛЧАНОВ,**академик РАН, директор Института
цитологии и генетики СО РАН**Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,**академик РАН, директор Института автоматизации
и процессов управления ДВО РАН**Андрей Викторович ЛОГИНОВ,**

заместитель руководителя Аппарата Правительства РФ

Георгий Владимирович МАЙЕР,Президент Национального исследовательского
Томского государственного университета,
член Совета Российского союза ректоров**Вера Александровна МЫСИНА,**старший научный сотрудник
Института общей генетики РАН**Валерий Александрович ТИШКОВ,**академик РАН, директор Института этнологии
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН**Владимир Михайлович ФИЛИППОВ**член Президиума RASCH, доктор физико-математических
наук, академик РАО, ректор Российского университета
дружбы народов**Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,**академик РАН, академик РАНН,
председатель Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям,
член Консультативного совета Фонда «Сколково»**Татьяна Владимировна ЧЕРНИГОВСКАЯ**член Президиума RASCH, доктор филологических наук,
доктор биологических наук, профессор**ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА**

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

Генеральный директор, и. о. главного редактораСергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной политике RASCH**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ**Старший научный редактор реферативной части**

Владислав Владимирович СТРЕКОПЫТОВ

Редакторы-референтыАрдашева Л. А., Галимова Д. Р., Братцева А. Л.,
Дедков Г. В., Жармухамедов С. К., Корепанов А. П.,
Моисеев А. В., Мохосоев И.М., Панова Т.В.
Прудских Н. С., Сидоров Р. П., Стрекопытов В. В.,
Шустикова Л. А., Якименко А. В.**Дизайнер-верстальщик**

Галина Олеговна НЕФЕДОВА

Адрес редакции (для переписки):

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

e-mail: info@naukavmire.ru

сайт: www.naukavmire.ru

Информационная продукция для детей,
достигших возраста двенадцати лет.© ООО «ВР Медиа Групп». Все права защищены.
Любое использование материалов допускается
только с письменного разрешения редакции.

Читайте в этом номере:

Информационное поле

4 По мнению редакции

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

5 Новости

Россия произвела первый образец собственного бериллия

Петербургские ученые приблизились к созданию
квантового компьютера

Эксперимент с электромагнитным полем света —
в ленту Мёбиуса впервые «скрутили» свет

6 Новая технология визуализации сверхбыстрых световых процессов

Новый прорыв в создании систем горно-подземной
радиосвязи — сейсмволны

7 Точка зрения

Сетевые войны в мировой экономике и международных финансах

*Федор Смирнов о современной финансово-экономической
архитектуре*

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

22 Естественные и точные науки

44 Медицинские науки и общественное здравоохранение

57 Техника и технологии

59 Социальные науки

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

- 1. Состав хвоста кометы 67P/Чурюмова-Герасименко** был определен с помощью масс-спектрометра, помещенного на борту космического аппарата Rosetta, встретившегося с кометой в августе 2014 года. Состав комы (хвоста кометы) оказался крайне неоднородным, что противоречит гипотезе о том, что состав летучих компонент, выбрасываемых кометой, точно соответствует составу ее ядра. Реферат на с. 24.
- 2. Гены контролируют суточные ритмы растений.** Согласование экспрессии генов с суточными ритмами гарантирует, что соответствующие биологические процессы (обмен веществ, рост, цветение и т.д.) будут активированы в оптимальное время суток. Авторы исследования установили, что естественная генетическая изменчивость, больше чем циркадные часы, влияет на временные сигналы экспрессии генов, вызывая появление разнообразных фенотипов. С. 38.
- 3. Феромоны определяют поведение мышей.** Нарушение функций обонятельной системы у мышей вызывает соответствующие изменения их социального поведения, включая такие основополагающие функции как влечение к особям противоположного пола, защита и агрессия, забота о потомстве, оценка рисков. Для мышей с полной потерей функций основной обонятельной системы отмечались: низкая выживаемость, anosmia и серьезные нарушения поведения. С. 40.
- 4. Причиной вымирания динозавров** на границе мела и палеогена вполне могла быть мощная вулканическая активность на плато Декан в Индии. По крайней мере, последние данные точного определения возраста траппов, полученные по результатам измерения изотопных отношений $^{206}\text{Pb}/^{238}\text{U}$ в зернах цирконов, этому не противоречат. Сохраняется актуальность и главной альтернативной гипотезы причины «великого вымирания» — падения астероида Чиксулуб на полуострове Юкатан в Мексике. С. 41.
- 5. Формирование новой земной коры** происходит не только в глубинных частях океана. Практически на наших глазах идет заполнение вертикальными дайковыми телами разрывов на дивергентной границе литосферных плит в районе вулканического поля Бардарбунга (Исландия). При этом рост дайковых тел происходит не постепенно, а дискретно. В результате формируются протяженные сегментированные пластовые интрузии. Становление дайковых интрузий сопровождается сейсмическими процессами и тектоническими деформациями. С. 41.
- 6. Хрупкость скелета современного человека** обусловлена все понижающейся физической активностью. К такому выводу пришли антропологи, исследуя костные останки первобытных людей. Уже на ранних стадиях развития человеческого общества у оседлых земледельцев начала наблюдаться потеря костной ткани по сравнению с мобильными охотниками и собирателями. По мере развития *Homo sapiens* его скелет все более грацилизировался (истончался), а кости становились все более хрупкими. С. 47.
- 7. Мясная диета повышает риск развития рака.** Существует связь между потреблением красного мяса (говядина, свинина, баранина) и частотой возникновения раковых заболеваний, атеросклероза и сахарного диабета второго типа. Проведенное исследование показывает, что это может быть обусловлено присутствием в красном мясе гликанов — полимеров, состоящих из моносахаридных звеньев, в частности — сиаловой кислоты. С. 49.
- 8. Новый антибиотик блокирует устойчивость бактерий.** Развитие устойчивости к антибиотикам у бактерий порой опережает скорость разработки новых лекарств. Препарат, полученный из экстракта нового вида β -протобактерий *Eleftheria terrae*, получил название текисобактин. Эксперименты на мышах пока не показывают развития устойчивости микроорганизмов к новому антибиотику, уничтожающему патогены. С. 54.
- 9. Полынь помогает от малярии.** Действие монотерапевтических препаратов против малярии непродолжительно из-за эволюции устойчивых к лекарствам паразитов. Поэтому при лечении малярии применяют комбинированную терапию. В работе рассмотрен вариант такой терапии, при которой устойчивость к артемизинину подавлялась при употреблении в пищу засушенных листьев полыни однолетней (*Artemisia annua*). Препараты из цельного растения показали даже большую эффективность, чем двойная доза артемизинина. Результаты исследования говорят о перспективности дальнейшего изучения нефармацевтических форм лечения малярии. С. 55.
- 10. Перовскитовые солнечные панели** — одно из новейших направлений развития фотоэлектрических технологий преобразования солнечной энергии. По своим технологическим характеристикам природный перовскит (титанат кальция) не уступает кремнию, при этом он существенно дешевле. Ученые ищут возможности создания на основе перовскитовых структур новых материалов с улучшенными характеристиками. С. 57.

Россия произвела первый образец собственного бериллия

Металл необходим в атомной и аэрокосмической отраслях, также используется в производстве телекоммуникационного оборудования

Томский политехнический университет (ТПУ) совместно с ОАО «Сибирский химический комбинат» (СХК, предприятие топливной компании ТВЭЛ госкорпорации «Росатом») получили первый российский образец стратегически важно-го металла бериллия.

Бериллий — редкий металл, обладающий совокупностью физических и механических свойств с широким диапазоном применения. Бериллий используется во многих отраслях промышленности. Это — стратегический материал, поскольку он используется в высокотехнологичных вооружениях для нужд оборонной промышленности. Металл находит применение в реакторах на атомных подводных лодках и надводных кораблях, как инструмент активации ядерных боеголовок, в точных оптических компонентах, инерционных системах наведения, в спутниковом оборудовании и в переносном электронном оборудовании. Более чем 50% залежей бериллия на нашей планете расположены в Бразилии, Уганде и России. В настоящее время потребности России в бериллии удовлет-



Сфера из бериллия. Aatze78

воряются за счет импорта, однако, в Республике Бурятия имеется фенакит-бертрандитовое Ермаковское месторождение. Получение бериллия из руды — трудоемкий процесс по причине его высокой активности к кислороду при повышенных температурах: до настоящего времени этим занимались только Соединенные Штаты, Китай и Казахстан. В ближайшие годы российские ученые планируют работать на сырье из Росрезерва, но рассчитывают в дальнейшем на сырье Ермаковского месторождения. В перспективе промышленное производство бериллия может начаться в 2020 году.

По материалам СМИ

Петербургские ученые приблизились к созданию квантового компьютера

Перспективу создания квантовых вычислительных устройств открыли проведенные исследования в области квантовой физики — физики информационных процессов

Специалисты Санкт-Петербургского политехнического университета приблизились к решению одной из основных проблем, стоящих сегодня перед наукой — созданию квантового компьютера. Квантовый компьютер работает на принципах квантовой механики, в отличие от традиционных (использующих чипы на кремнии). В мире пока нет полноценных квантовых компьютеров — создано всего несколько прототипов, на которых тестируются принципы и отдельные решения. Таким из них является D-wave (стоимостью десять млн. долларов), разработанный с помощью NASA и ЦРУ в США. Считается, что квантовые компьютеры смогут свершить революцию в целой области специализированных задач, которые сейчас требуют существенных вычислительных мощностей. Среди них — создание искусственного интеллекта, изучение эффектов изменения климата, эффективная борьба с эпидемиями, с дорожными пробками, моделирование индивидуальных лекарств от рака, совершенствование систем электронных платежей. D-wave — узкоспециализированного устройства, использу-

ющего в своей работе принципы квантовых вычислений. Надпись на обложке гласит: «Он обещает решить некоторые самые сложные проблемы человечества. Его поддерживают Джефф Безос, NASA и ЦРУ. Каждый стоит по \$10 млн и работает при близкой к абсолютному нулю температуре».

В результате двадцатилетних изысканий группа российских исследователей создала одноэлектронные кремниевые приборы, способные при комнатной температуре генерировать квантовые носители арифметических и логических операций — кубиты (англ. — q-bit, от quantum bit — квантовый бит, минимальная единица хранения квантовой информации). «Научные группы в других странах тоже работают в этом направлении, однако используемые ими приборы способны преобразовывать электрическую энергию в устойчивые кодовые структуры только при очень низких температурах (около минус 269 градусов), что не позволяет использовать такие вычислительные устройства при создании встраиваемых или мобильных приложений», — пояснил участник исследований Николай Баграев.

«Квантовые компьютеры позволят уже в недалеком будущем создать глобальную киберфизическую инфраструктуру «интернет-вещей», объединяющей в систему информационных связей все объекты окружающей человека объективной и виртуальной реальности», — рассказал завкафедрой телематики СПбГПУ Владимир Заборовский. Производительности имеющихся на сегодняшний день вычислительных устройств, по его словам, для этих целей не хватает.

По материалам ТАСС, iBusiness.ru

Эксперимент с электромагнитным полем света — в ленту Мёбиуса впервые «скрутили» свет

Международной группе исследователей, в которую вошли специалисты из Германии, Канады, Италии и США, удалось впервые «скрутить» свет в ленту Мёбиуса, сообщает журнал Science

Закрутить оптическую волну удалось при помощи особой поляризации света (характера колебаний вектора напряженности электрического поля в электромагнитной волне). В своем эксперименте ученые использовали структурированный свет, представляющий плотно сфокусированный лазерный луч. В таком луче электрическое поле описывается компонентами в трех измерениях, а сам структурированный пучок имеет специфический набор поляризаций и интенсивностей. Эксперимент ученых важен не только для фундаментальных исследований оптической поляризации, но и для практических применений — в биологии и медицине, в частности, при создании специальной камеры для наблюдения за движением частиц.

Источник: журнал Science

Новая технология визуализации сверхбыстрых световых процессов

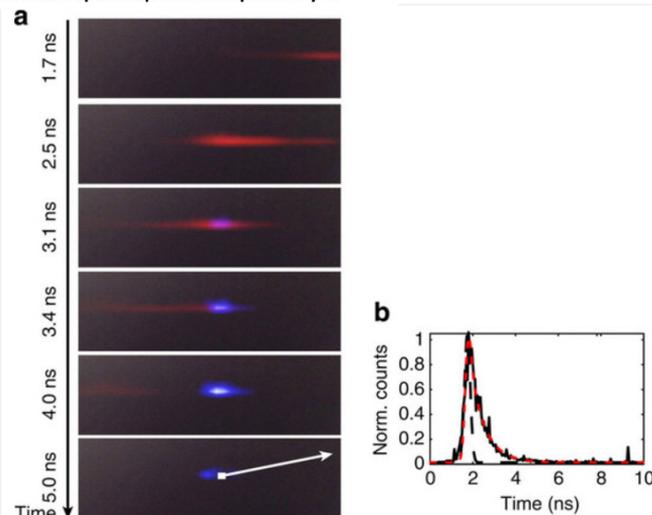
Шотландские ученые сняли на видео, как лазерный пучок отражается от зеркал. Об эксперименте сообщает журнал *Nature Communications*

Возможности регистрации изображений с высокоточным разрешением по времени имеет большое значение для ряда прикладных задач — регистрация времени жизни флуоресценции, построения глубинного изображения времени пролета, описание сверхбыстрых процессов. Шотландские ученые разработали однофотонный матричный приемник, позволяющий визуализировать и описывать события в рамках пикосекундной временной шкалы. Такой подход дает возможность наблюдать перемещение света в воздухе — фактически фиксировать лучи лазера, отследить формирование плазмы, вызываемой лазером. Высокая чувствительность установки, незначительное время захвата открывают новые возможности визуализации в реальном масштабе времени сверхбыстрых процессов, а также для отслеживания передвижения невидимых объектов.

Чтобы поймать эти немногочисленные фотоны и снять движение лазерного луча в воздухе, Женевьев Гарепи (Genevieve Gariepy) из Университета Хериота-Уатта в Эдинбурге и ее коллеги построили сверхчувствительную камеру. Устройство состоит из решетки детекторов единичных фотонов, фиксирующих попадание частицы с высокой точностью (что эквивалентно скорости съемки 20 миллиардов кадров в секунду).

Ученые настроили камеру так, чтобы снять сбоку луч зеленого лазера, бьющий по нескольким зеркалам. Выпустив два

Запись перемещения лазерного луча



миллиона импульсов за десять минут и убрав фоновые помехи, они смогли уловить количество фотонов, достаточное для фиксации движения луча. Затем данные о траектории наложили на фоновый снимок, сделанный обычной камерой, и раскрасили их в зеленый цвет.

Камеру создавали исключительно с теоретическими целями, но Гарепи надеется найти ей практическое применение. В другом эксперименте ученые сняли фокусированный лазер, ионизирующий молекулы воздуха для создания плазмы. По мнению исследовательницы, устройство поможет физикам рассмотреть изменения плазмы во времени.

Источник: Single-photon sensitive light-in-flight imaging. Genevieve Gariepy et al. *Nature Communications*. 6:6021 doi: 10.1038/ncomms7021 (2015)

Новый прорыв в создании систем горно-подземной радиосвязи — сейсмоволны

Проблема связи под землей чрезвычайно актуальна

Отсутствие надежной горноспасательной связи (телефонная связь нарушается, отделений для организации связи не хватает, высокочастотная связь не всегда надежна) отнесено к основным проблемным вопросам обеспечения промышленной безопасности России. Современные системы горно-подземной радиосвязи базируются на концепции излучающего кабеля, который при аварийных ситуациях, как правило, выходит из строя.

Аспирант Сибирского федерального университета Александр Щитников разработал систему сейсмической шахтной связи, позволяющую организовать двустороннюю передачу данных из аварийной шахты на поверхность земли и обратно. Шахтные выработки до сих пор считаются одними из самых опасных мест для человека. По словам Александра Щитникова, его система позволяет наладить связь с шахтерами, попавшими под завал, когда все проводные средства коммуникации оказываются повреждены, и горноспасателям приходится работать практически вслепую.



Система аварийно-спасательного оборудования

«Организация беспроводного двухстороннего канала связи с объектами находящимися глубоко под землей, является сложной задачей. Радиоволны практически не проходят — мешают скальные породы. Идея использовать сейсмоволны для установления связи возникла, когда мы работали над проектом по поиску полезных ископаемых на глубинах свыше 5 километров. Подумали, почему бы не использовать их для двусторонней передачи данных при проведении поисково-спасательных операций, — рассказывает Александр. — Предлагаемое нами решение позволяет оборудовать бункеры аварийными приемо-передатчиками, способными доставить критически важную информацию на поверхность земли из самых глубоких шахт. А отсутствие пространственных магнитных антенн повышает устойчивость передатчика к разрушающим факторам».

Принцип работы системы не сложный. На поверхности устанавливается электромагнитный вибратор, излучающий сейсмоволны незначительной амплитуды, но достаточной для того, чтобы их «услышали» под землей. Аварийный приемо-передатчик устанавливается в спасательных шахтерских бункерах. Считывание данных происходит при помощи геофона — прибора для улавливания сейсмоволн. Похожим образом работает классический телеграф.

Проект подходит к этапу экспериментальных исследований. Испытания пройдут в Шерегеше (Кемеровская область) в условиях реальной шахтной выработки.

По материалам СМИ

Сетевые войны в мировой экономике и международных финансах

*Современный мир экономики и финансов – только часть видимой правды. То, что называется теневыми процессами – скрывается гораздо глубже и оказывает прямое воздействие на структуры повседневности. Задача исследователей – разобрать на составные элементы современную финансово-экономическую архитектуру, тем самым обнажив принципы ее работы, акторов, протекающие в ней незримые процессы. Этим занялся экономист, руководитель Центра мир-системных исследований (г. Москва) **Федор Смирнов** в своей работе «Деконструкция мировой финансово-экономической архитектуры». Нынешний материал, являясь частью этой работы, посвящен сетевым войнам – войнам нового, шестого поколения. Цель публикации – показать комплексный характер ведения войн по широкому спектру областей жизни, затрагивающих даже человеческое мышление.*

Сегодня война имеет совершенно другой, не ярко выраженный характер, как это было в XX веке. Сегодня война ведется на гораздо более качественном уровне, затрагивающем помимо вооруженных сил и дипломатических каналов, информационную, социально-культурную, мировоззренческую, технологическую сферы, а также науку, психологию и внутренний мир человека.

Глобальный контекст сетевых войн

Сетевые войны в мировой экономике и международных финансах – достаточно новое явление, по большей части связанное с теневыми процессами, включая теневую экономику. Воздействие их субъектов на конкретные объекты сложно увидеть даже вооруженным глазом, однако последствия ощущает на себе каждый. Причины также остаются в тени. При этом сетевые войны – очень актуальная тема, все больше проникающая в жизнь каждого гражданина нашей страны. И это не только область геополитики, экономики и финансов. Работа ведется на другом, более

глубоком уровне, затрагивающем образ мышления человека.

В данной публикации мы сосредоточим внимание на области «геополитики-экономики-финансов». Учитывая нарастающую интенсификацию мирохозяйственных связей (объемы и скорость сделок), высокую взаимоувязанность экономик, использование высокоскоростных информационных технологий, а также все большую вовлеченность в западную архитектуру прочих «нефинансовых» цивилизаций, возрастает и актуальность применения новых технологий для достижения определенных целей. Цели могут быть разные, но практика показывает, что подавляющая их часть сосредоточена вокруг получения прибыли.

Однако на практике широта охвата и степень влияния на нас большого спектра различных воздействий просто потрясает. Зачастую, выходит так, что мы сами не замечаем того, как меняемся на глубинном уровне, затрагивающем мышление, а также даже на уровне физиологическом. Окружающее нас информационное пространство играет здесь не последнюю роль. Попробуем разобрать все по порядку.

Сетевые войны

Начало систематизированной работы над концепцией «сетевых войн» относится к середине 90-х годов и приписывается группе сотрудников РЭНД Корпорации (RAND Corporation), работавших под руководством Дж. Аркиллы и Д. Ронфельдта, которые изложили свою гипотезу в статье «Пришествие сетевой войны» [1] в сборнике, посвященном конфликтам Информационного общества. Высокопоставленными покровителями и политическими лоббистами новой теории стали Д. Рамсфельд, П. Вулфовиц и ряд других фигур из американских неоконсерваторов. К разработке темы подключился Пентагон и ряд мозговых центров. В результате был создан Департамент преобразования войск (Office of Force Transformation), ответственный за реформирование вооруженных сил США в соответствии с принципами теории «сетевых войн».

Ключевые положения концепции «сетевых войн» сформулированы в двухсотстраничном докладе Министерства обороны США Конгрессу «Сетецентричное военное искусство» от 27 июля 2001 года [2], работе «Реализация сетецентрич-

ного военного искусства», изданной Департаментом преобразования войск в 2005 году, а также ряде совместных монографий американских военачальников и экспертов.

Однако сразу нужно обозначить, в чем заключается отличие сетевых и сетецентричных войн.

Сетецентричные боевые действия (Net-Centric Warfare) — это сугубо военная концепция, прошедшая длительный путь от интеллектуальных разработок и мозговых штурмов через эксперименты и симуляции к практическим действиям, повлиявшим на изменение инфраструктуры Пентагона, а также военную стратегию США.

Теория сетецентричных войн подробно описана у таких американских авторов, как: Акелла, У. Оуренс, А. Сибровски, Дж. Гартска, Дж. Альбертс, Ф. Штейн и т.д. [3, 4, 5, 6].

Сетевая война (Netwar) — это более широкий феномен, который также связан с особенностями и вызовами информационной эры и глобализации. Это инструмент для самых широких слоев населения [7, с. 3], подразумевающий не только прямые информационные и физические воздействия, но также влияние на когнитивном уровне.

Глубокая взаимосвязь в рамках концепции «сетевых войн» между фундаментальными гуманитарными и общенаучными исследованиями, с одной стороны, и решением сугубо практических, военно-прикладных вопросов, с другой, не может не удивлять. Вот что пишут по этому поводу американские военные стратеги: *«Сегодня, на завершающем этапе тысячелетия, мы стремительно входим в новую эру военного искусства. Общество уже изменилось. Ключевые экономические и технологические факторы, лежащие в его основе, изменились. Американский бизнес — изменился. Мы были бы сильно удивлены и даже шокированы, если бы американские вооруженные силы не изменились. На протяжении почти двухсот лет средства и тактика эволюционировали вместе с во-*

енными технологиями. Теперь фундаментальные изменения затрагивают сам характер войны».

Теория «сетевых войн» основана на признании фундаментального деления циклов человеческой истории на три периода — Традиционный, Индустриальный и Информационный — и представляет собой модель военной стратегии в условиях последней фазы. Отталкиваясь от наблюдений за трансформациями в различных секторах современного информационного общества (деятельность ТНК, развитие высоких технологий, расширение цифровых взаимодействий, реклама, массовая культура, уровень информатизации и т.д.), *американские стратеги пришли к важности использования принципа «сети» как универсальной парадигмы для выстраивания социальных связей в новых условиях.*

Что представляет собой «сеть»? Смысл состоит в максимальном расширении процесса обмена информацией (исходящей из единого источника — или клубня, как пишет ряд исследователей), форм ее производства, доступа, распределения и обратной связи.

«Сеть» означает отказ от традиционного линейного, иерархического принципа с наличием какого-то центра. Отказ от построения социальных систем «центр — периферия», «ствол — ветви», характерного для индустриального общества. На смену приходит логика самоорганизующихся, нелинейных, принципиально неструктурируемых систем. С одной стороны, у них отсутствует «ядро», т.е. четко выраженный «центр», но с другой стороны, любая ячейка такого множества может сама стать центром. Наиболее подходящий пример — это сеть «Интернет».

В настоящей сети не видно ни начала, ни конца, нет середины, верха или низа. Здесь нет главного и второстепенного, нет центра и периферии. Здесь все пересекается со всем по какой-то своей, динамичной логике, постоянно развивающейся и меняющейся.

«Сеть» — это новое информационное пространство, включающее в себя не только средства массовой информации, но и дипломатические, экономические, технические, научные, религиозные каналы, а также продвижение стратегий и операции разведывательного и военного характера. Сетью выступает любая среда, через которую можно произвести нужные действия. Это могут быть общественные организации, НПО, фонды, общественно-политические движения, молодежные группы и т.д. Обычно сеть

служит проводником для сигнала, который уже будет подхвачен другими субъектами и воплощен в жизнь.

Смысл военной реформы США в рамках «новой теории войны» информационной эпохи состоит в создании мощной целевой сети, которая концептуально заменяет собой устаревающие модели и концепции военной стратегии. Война становится сетевым явлением. Регулярная армия, все виды разведок, технические открытия и высокие технологии, журналистика и дипломатия, экономические процессы и социальные трансформации, гражданское население и кадровые военные, регулярные части и отдельные слабо оформленные группы — все интегрируется в единую сеть, по которой циркулирует информация [7, с. 8].

Таким образом, **сетевые войны** — новейшая разработка американского Пентагона, относится к войнам шестого поколения. Цель — захват власти в отдельных государствах таким способом, чтобы противник узнал о своем поражении только после того, как оно уже состоялось. Сетевые войны в основном ведутся без использования обычных, классических средств вооружения. Сетевые войны логически выходят из геополитики.

Сетевая война никогда не ведется прямым образом. Для начала сетевой операции, необходимо создать условия, при которых стороны, участвующие в конфликте, как бы сами становятся заинтересованными в реализации определенного заложенного сценария. Создается ситуация, когда назад уже дороги нет.

При этом *нет единого центра принятия решений*. Просто есть определенный контекст (т.н. **намерение командира** — англ. commander's intent), который подхватывается и понимается участниками сети. Нет прямых команд. Есть некоторые ожидания, озвучиваемые центром сетевой операции (мозговым центром выработки концептуальных решений). Исполнителям передается только общее представление о задаче, а главное — предоставляется возможность самим искать пути наиболее эффективного решения в зависимости от конкретной обстановки. Допустим, кто-то вбрасывает информацию в СМИ, которая затем расплозается по сети, а сетевые участники уже воспринимают сведения как руководство к действию, исходя из обстановки и, что немаловажно, самостоятельно принимая решения.

В случае провала, центр не несет за это прямой ответственности. Напротив,

«Что представляет собой «сеть»? Смысл состоит в максимальном расширении процесса обмена информацией (исходящей из единого источника — или клубня, как пишет ряд исследователей), форм ее производства, доступа, распределения и обратной связи.

присутствует гибкость в принятии новых решений. Нет никакой увязки между центром принятия решения и исполнителем. Узловые элементы сети также могут действовать автономно от центра. Соответственно ничего нельзя доказать напрямую. Даже в случае, если увязка сетевой структуры и центра управления будет обнаружена, их связь может быть доказана только косвенно. Идеальный вариант ведения войн [8].

В сетевой структуре важной составляющей является уход от иерархического управления, отказ от прямых приказов. Намерения командира — это управление через систему намеков [9, с. 23–30].

Сети легко пронизывают государственные границы, преодолевают экономические и юридические преграды, начинают встраиваться в нашу жизнь, становиться для нас чем-то совершенно необходимым. Мы постепенно становимся сегментами глобальной сети. Меняются наши мысли, вкусы, позиции относительно огромного количества вещей и вопросов, они корректируются, подстраиваются под мнение масс. Сквозь нас — подключенных к сети людей — можно пропускать любые вещи. Как положительные, так и отрицательные — темные импульсы, побуждение к совершению каких-то деструктивных действий, которые, если бы мы сохранили свою изначальную шкалу ценностей, никогда и в голову не пришло бы сделать. Примечательно, но если посмотреть на тематику большинства «кассовых» голливудских фильмов, то в них не прикрыто читается призыв к какой-то большой войне, потрясениям, битве цивилизаций. Складывается такое ощущение, что общественное сознание пропитывается духом войны, либо общество, самоорганизуясь, требует усиления этого чувства. В любом случае, оба варианта, в конечном счете, не приведут ни к чему хорошему.

Именно поэтому сеть таит в себе колоссальную угрозу, если она неизведана. Но, как и любое оружие, сеть может быть использована как нами, так и против нас. Сегодня сеть нам враждебна, но ее можно осмыслить и начать использовать.

Главное назначение сети — расширение доступа к информации, распределение информации, обратная связь. От английского слова net, или network, образован глагол to network — «покрыть сетью», осетевить, включить в сеть, приобщить к сети. Это означает стремление включить в себя как можно больше разнородных параметров.

Операции базовых эффектов

Центральной задачей ведения всех сетевых войн является проведение «**операции базовых эффектов**» (effects-based operations — ЕВО, далее ОБЭ). ОБЭ — совокупность действий, направленных на формирование модели поведения друзей, нейтральных сил и врагов в ситуации мира, кризиса и войны [10].

ОБЭ подразумевает предварительное установление полного и абсолютного контроля над всеми участниками актуальных или возможных боевых действий и тотальное манипулирование ими во всех ситуациях — во время подготовки и ведения войны, а также в мирное время. Суть «сетевой войны» состоит в том, что она ведется постоянно и преследует цель — овладения сознанием и достижение всестороннего управления всеми действующими силами.

Это может означать, что внедрение «сети» представляет собой лишение даже целых стран, народов, армий и правительств какой бы то ни было самостоятельности, суверенности, — превращение их в управляемые, запрограммированные механизмы.

Тот, кто занимает нейтральную позицию, по сути, заведомо подчиняется навязанному сценарию, и действуют уже не по своей воле.

Теракт 11 сентября, приписываемый Бен Ладену, показывает, до какой виртуозности может дойти сеть: она создает виртуальный образ противника, уничтожает с помощью виртуального образа свои города, но при этом никто из стоящих людей не страдает — погибло несколько сот безымянных клерков и персонала, то есть людей, которые в американском обществе ничего не значат. На этом фоне происходят: операция в Афганистане, вторжение в Ирак, закрепление в Средней Азии — но при этом не существует ни Аль-Каиды, ни Бен Ладена. Точнее, они существуют, но только как сетевой элемент [11].

Структура 4 областей сетцентричных/сетевых войн (ОБЭ)

Теория сетевых войн подразумевает работу в 4 областях человеческой жизни:

- физической;
- информационной;
- когнитивной (рассудочной);
- социальной.

При этом решающий эффект (ОБЭ) в сетевых войнах достигается синергией всех этих элементов.

Физическая область. Это традиционная область войны, в которой происходит столкновение физических сил. Включает в себя среды ведения боевых действий (море, суша, воздух, космическое пространство), боевые единицы и физические носители коммуникационных сетей. В информационную эпоху физическую область следует рассматривать только как часть действия сетевых технологий, основная часть которых расположена в иных областях.

Информационная область. Здесь создается, обрабатывается и распределяется информация. Здесь работают системы передачи информации, модели обработки информации и т.д. Это преимущественная среда эпохи сетевых войн. Информационная область связывает между собой все уровни ведения войны и является приоритетной.

Когнитивная область. Когнитивной областью является сознание/сознание бойца. Все основные войны и битвы разворачиваются и выигрываются именно в этой сфере. Именно в когнитивной области располагаются такие явления как «намерение командира», доктрина, тактика, техника и процедуры.

Социальная область. Это поле взаимодействия людей. Здесь преобладают исторические, культурные, религиозные ценности, психологические установки, этнические особенности. В социальном пространстве разворачиваются отношения между людьми, выстраиваются естественные иерархии в группах — лидеры, ведомые и т.д., складываются системы групповых отношений.

Войны информационной эпохи основаны на сознательной интеграции всех 4 областей. Из них и создается сеть, которая лежит в основе ведения военных действий.



Рисунок 1. Наложение 4-х областей и получение ОБЭ

«Сетевые войны» ведутся всегда и против всех (в список включаются «враги», нейтральные стороны, «друзья»). Они ведутся в многомерном пространстве — социо-культурной, когнитивной, информационной и физической сфер. Там, где происходит пересечение (как это показано на рисунке), образуются самостоятельные динамичные участки, так же используемые военными стратегиями в своих целях. Пересечение всех четырех доменов образует ключевую зону, где можно получить максимальный эффект (ОБЭ).

В содержательном плане сетевые войны — это, прежде всего, войны психологические, когнитивные и даже культурные. Показательно, что сам термин — «культурные войны» (culture wars) — был введен в научный лексикон в XX веке американским профессором Дж. Хантером. История краха СССР — это история поражения именно в глобальной культурной войне на невидимых для обычного глаза полях «идеальных», когнитивных, методологических сражений. Остальные причины — перенапряжение советской экономики в ходе гонки вооружений, неудачная конъюнктура мировых цен на нефть, вырождение партийной номенклатуры, отсутствие ротации элит и т.д., а также неспособность справиться со всем этим — всего лишь проекции и следствия закономерностей более высокого порядка.

ОБЭ нацелены на формирование структур поведения всех участников политического процесса. Не только друзья, но и занимающие нейтральную позицию силы и враги включаются (без их ведома) в некий навязываемый извне сценарий, начинают действовать не по своей воле, но по воле тех, кто осуществляет ОБЭ, превращаются в управляемых марионеток. Это означает поражение еще до начала войны. А тогда, когда дело доходит до открытого противостояния, противник, нейтральные силы и друзья начинают играть по заданным правилам, созданным в интересах их авторов.

К этому еще можно прибавить принцип самосинхронизации (англ. selfsynchronisation), обеспечивающий возможность акторов сетевого процесса действовать практически в автономном режиме, самим формулировать и решать оперативные задачи на основе всеобщей осведомленности и понимания намерения командира.

Объект ОБЭ дезорганизуется одновременно во всех сферах:

— **в социо-культурной и когнитивной** — посредством развертывания по всему миру лоббистских групп и «социальных сетей» (маркетингового, правозащитного, научно-исследовательского, образовательного, благотворительного, и т.п. толка), открыто или неявно занимающихся распространением американского образа жизни, экспортом либеральной системы ценностей, трансляцией соответствующих культурных и мировоззренческих кодов, осуществлением «сетевых» революций;

— **в информационной** — посредством тотальной доминанции американского военно-стратегического комплекса, частных корпораций, СМИ и коммуникационных провайдеров в области сбора, обработки и распространения информации;

— **в физической** — посредством быстрого и эффективного поражения сил и средств противника в «горячей войне» за счет использования «высокоточного оружия» и других новейших военно-технических достижений.

Разработчики теории «сетевых войн» фактически отождествляют трансляцию на другие народы собственного «культурного кода», мировоззрения, национальной системы ценностей с самой сущностью войны в современных условиях. Это — фундаментальный тезис, который утверждает, что *сегодня война с использованием оружия трансформировалась в войну идей, а сами идеи превратились в единственное по-настоящему эффективное оружие.*

Именно так Вооруженными силами США в сетевых войнах апробируется подход, согласно которому мировому сообществу внушаются мысли об отказе и бессмысленности военной конкуренции с США [11].

Война в области смыслов

В 1945 году на Потсдамской конференции Президент США Г. Трумэн заявил, что *«Америка обладает оружием, которое революционизировало военное дело и изменит ход истории и логику развития цивилизаций».* Изобретение ядерного оружия действительно радикально изменило направление развития военного искусства. Дело в том, что войны всех предыдущих этапов носили контактный характер [12].

С появлением стратегических ядерных сил непропорционально возросла роль чистой стратегии, которая получила возможность непосредственно влиять на ход войны и добиваться решающих ре-

зультатов путем нанесения бесконтактных ядерных ударов по противнику вне зависимости от его удаления. Соответственно начало падать значение обычных вооружений и сухопутных сил.

Когда к середине 60-х годов США осознали, что СССР достиг уровня накопления ядерных боезапасов и средств их доставки на трансконтинентальные расстояния, достаточного для причинения «неприемлемого ущерба», начались лихорадочные поиски альтернативных способов воздействия на Советский Союз с целью нанесения ему поражения без угрозы развязывания новой мировой войны, т.е. «небоевыми» в обычном понимании средствами. Именно «ядерный тупик» открыл новую страницу в развитии военного искусства.

На смену пришла новая форма войны — неявная, «холодная», проявлявшаяся в «конфликтах низкой интенсивности» и «тайных операциях». Впервые за всю историю человечества идеологическое, информационное, пропагандистское воздействие на противника, ранее являвшееся вспомогательным инструментом решения военно-политических задач, начало оспаривать у войны ее основную социально-политическую функцию.

Популяризация своего образа жизни, мыслей, системы ценностей, «лабораторная» разработка и последующий вброс опасных для противника мировоззренческих и идеологических концептов, дирижирование протестными и религиозными движениями, создание «пятых колонн», манипуляция внутренней оппозицией, поддержка диссидентов и перебежчиков, политические убийства и перевороты, — постепенно все это начало трансформироваться в новейшую форму ведения войны, оптимально соответствовавшую уровню развития индустриального общества в ядерную эпоху и требовавшую принципиально иной системы обеспечения национальной безопасности.

Американские технологи по этому поводу писали следующее: *«То, что мы ищем, двигаясь из индустриальной эпохи в информационную, это то, что максимально соответствует новой теории войны: могущество приходит сегодня из другого источника, используется по-другому и способно вызывать эффекты, которых не было никогда раньше. В период индустриального общества мощь зависела от масс. Теперь она имеет тенденцию зависеть от информации, доступа к ней и скорости этого процесса. Нам при-*

илось назвать эту новую теорию войны сетевым центрическим военным искусством».

Результатом осмысления этих процессов стало появление в конце 90-х гг. в США концепции сетевых войн, отражающей принципы ведения войны в условиях информационного общества.

Логика сетевого общества трансформирует привычные рациональные структуры в психологии личности. Как известно из когнитивной психологии (от лат. *cognition* — знание, познание), каждый человек воспринимает внешний мир, других людей и себя сквозь призму сформировавшейся познавательной системы, «персональных конструкторов». Так вот, разработчики «новой теории войны» утверждают, что сегодня изменения происходят и на глубинном уровне человеческого сознания. Не только человек создает новые научно-технические достижения, но и они в свою очередь оказывают фундаментальное влияние на психику человека, его сознание, внутренний мир.

В сетевой войне реальное является вторичным по отношению к виртуальному. Имидж, информация гораздо важнее реальности. Сама реальность становится «реальной» только после того, как сообщения о ней попадают в информационное поле. Отсюда вывод: главное контроль над информационным полем [11].

Тот, кто контролирует информационное поле — тот контролирует все. Информационное сопровождение войны становится не второстепенным обслуживающим моментом (как классическая пропаганда), но смыслом и сутью войны. По сути, война стала носить информационный характер.

Война в области смыслов на примере деятельности неправительственных организаций (НПО)

Каждый тип НПО имеет свою определенную специализацию.

Можно выделить три типа участников сетевой войны против России:

— создатели смыслов, действующие в когнитивном поле (создатели нарратива и доктринальных схем). Эти структуры и фонды вовлечены в той или иной мере в информационное поле сетевой войны. Это, как правило, серьезные крупные мозговые центры [13].

— структуры, в т.ч. НПО, обеспечивающие создание и тиражирование информации.

— деятели физического поля: устроители массовых беспорядков, погромики,

банды, незаконные вооруженные формирования.

Примеры НПО:

«Открытое Общество» Дж. Сороса. В 1988 году начинает действовать созданный Джорджем Соросом специально для работы в СССР фонд «Культурная инициатива». Данный фонд активно работал в области образования, насаждая в российских учебных заведениях идеологию «открытого общества». Именно здесь мы сталкиваемся в чистом виде с таким понятием, как «война смыслов», с агрессивным названием западного либерального нарратива, выраженное наиболее отчетливо в идее открытого общества, сформулированного Карлом Поппером.

«Результатом осмысления этих процессов стало появление в конце 90-х гг. в США концепции сетевых войн, отражающей принципы ведения войны в условиях информационного общества.

Наиболее масштабной программой была «Обновление гуманитарного образования в России», стартовавшая в 1992 году. В рамках этой программы к 1994 году «Культурной инициативой» было подготовлено 200 учебников и учебных пособий для средней школы и около 100 — для системы высшего образования. Программа стартовала после подписания соглашения между Соросом и двумя российскими министрами (среднего и высшего образования). Бюджет программы за период с 1992 по 1994 годы, по данным ее руководителя В. А. Галичина, вырос с 5 миллионов долларов до 250.

С 1995 года «Культурную инициативу» сменил фонд «Открытое Общество». Основное направление деятельности осталось прежним: внедрение либерального нарратива, война за сознание, прежде всего молодежи. Осуществлялась программа по созданию Интернет-центров в регионах. С 1996 по 2001 год Фонд Сороса вложил в проект «Университетские центры Internet» около 100 млн долларов [14, с.73–77].

Фридом Хаус («Дом свободы»). Согласно данным официального сайта, всех, кто поддерживает данную НПО, объединяет мнение, что «Американское первенство в международных отношениях — необходимая основа Свободы и реализации Прав Человека». То есть фонд изначально ставит в качестве своей цели достижение и сохранение американской

гегемонии, которая как утверждается, является наиболее надежным гарантом соблюдения прав человека во всем мире.

НПО являются участниками сетевой войны, действующими преимущественно в двух сферах, в которых разворачивается борьба: в когнитивной сфере и в сфере информационной. Необходимо противодействовать НПО на уровне идеологии и нарратива, а также в информационной сфере. В первую очередь необходимо предложить свою альтернативу «либерализму» и «открытому обществу», выбить НПО из образовательной сферы, а также полностью запретить финансирование подобных организаций из-за рубежа в любой форме.

Для иллюстрации их деятельности приведем перечень тем для обучения стажеров в ряде западных НПО, работающих в РФ и за ее пределами:

- международные механизмы защиты Прав Человека и их реализация на местном уровне;
- права меньшинств;
- международные отношения и международные институты;
- сознательный отказ от военной службы и альтернативная гражданская служба;
- правозащитное образование (для детей, молодежи и взрослых);
- демократические институты и политические системы;
- европейское измерение и европейские стандарты;
- управление НКО;
- социальные проекты;
- вовлечение молодежи в гражданскую активность;
- социальная журналистика;
- разрешение конфликтов и работа в зонах конфликтов;
- права детей и ювенальная юстиция;
- работа с правоохранительными органами;
- Права Человека и борьба с терроризмом;
- иные актуальные темы общественной жизни.

Особенно интересны темы, по которым проходило, проходит и будет проходить обучение молодых активистов из России на американские деньги: вовлечение молодежи в гражданскую ответственность, работа с правоохранительными органами, работа в зонах конфликтов. Анализ показывает, что во всех оранжевых революциях наиболее активную роль играла именно молодежь, воспитанная в соответствующем духе, а главное — подготовленная к ведению сетевой войны.

Вот так и создаются смыслы.

Проводимая в США реформа системы национальной безопасности показывает, что в качестве субъекта «сетевых войн» рассматривается не какое-то одно ведомство или агентство, но принципиально новая, максимально соответствующая реалиям информационного общества конфигурация военных, дипломатических, пропагандистских, журналистских, экономических, торговых, финансовых и даже гуманитарных (культурных, образовательных, благотворительных) институтов, нацеленная на достижение единого стратегического замысла и интегрированная на высокотехнологическом базисе.

Вокруг «военного ядра» выстраивается сеть гражданских институтов — «мозговых центров» (RAND Corporation, American Enterprise Institute, Albert Einstein Institution и т.д.), международных неправительственных организаций правозащитной (Freedom House, Human's rights watch и т.д.) и благотворительной направленности (фонды Сороса, Карнеги и др.), нацеленная на решение тех же самых задач, причем преимущественно в когнитивной и социо-культурной сферах. Все вместе они образуют специфическую надстройку над современным информационным обществом, занимающуюся ведением «сетевых войн» против всех других государств, народов и культур, т.е. «формированием модели поведения друзей, нейтральных сил и врагов в ситуации мира, кризиса и войны».

Примеры «агентуры влияния»

В современной теории и практике сетевых войн меняется сама структура работы с агентурой влияния. Потенциальные агенты влияния, обрабатываются через повышенное внимание западной прессы, приглашение на научные конференции, через гранты и симуляцию интереса к идеям и проектам какого-либо деятеля или группы. Человек психологически подталкивается в нужном направлении.

При этом используется «мягкая идеология» («soft ideology») — внушение ложного представления о том, что «западная сторона внимательна к различным точкам зрения, ценит плюрализм и оригинальность, и ничего не навязывает». Так происходит включение в сеть тех деятелей, которые исповедуют «нужные» манипулятору взгляды.

В сетевых войнах агентами влияния являются не просто известные обще-

ственные или политические деятели, напрямую защищающие ценности Запада, но и те, кто им противостоит или выдвигает свои собственные идеологические модели. «Движение против ветра» также создает и дает нужные смысловые импульсы.

Фактор глобализации в сетевых войнах

Важнейшим принципом сетевых войн является поглощение локальных сетей — глобальными всеобъемлющими. Так, «захватывая» и подстраивая под себя экономические, энергетические, информационные, научные и прочие ресурсы страны — глобальные сети автоматически дают преимущество тем, кто контролирует код функционирования этих сетей.

Глобализация в таких случаях представляется как «объективный», «позитивный», «неизбежный» процесс, ведущий к «развитию» и «модернизации». Конечно, «подключение» к глобальной сети может дать определенные преимущества, но вместе с ними резко возрастает риск установления внешнего управления, так как создатели и контролеры глобальных сетей заведомо находятся в более выигрышном положении, чем те, кто только к этим сетям подключается.

Этот же принцип действует и при вхождении на местный рынок крупных ТНК и ТНБ, когда местные производители не выдерживают конкуренции и поглощаются заграничными гигантами.

Ускорение времени — кризис Запада — столкновение цивилизаций — необходимость понимания парадигмы глобального развития

На Западе, помимо всего прочего, в настоящее время наблюдается совокупность большого количества разных

кризисов, что повышает неустойчивость всей системы, делая ее благоприятной средой для организации и проведения сетевых войн. В финансах повышается общий уровень сложности системы и растет волатильность.

Речь идет не только о глобальном **финансово-экономическом** кризисе, но и о **политическом** («арабская весна», войны, революции и протестные движения — Сирия, Иран, Афганистан, Ливия, Украина), **информационном** (перенасыщение данными и громадное количество информационного мусора), **морально-этическом** и **духовном** (давление либерализма, как «свободы от», вседозволенность, извращение веры и искажение религиозных учений и т.д.), **религиозном** («смерть Бога» устами Ницше и его последователей), а главное — **кризисе западного человека**, который воплощает в себе все вышеперечисленное.

Подчеркиваем, несмотря на то, что это происходит на Западе и с западным человеком, влияние на весь мир — колоссально (рис. 2).

Почему это представляется важным в контексте рассмотрения вопроса ведения сетевых войн?

Во-первых, еще раз подчеркнем важность понимания фактора глобализации — как концепта, используемого западными мозговыми центрами для расширения своего влияния на весь остальной мир. Это к вопросу о том, как ведется война в области смыслов.

Во-вторых, перечисленные кризисы — это каналы, которые служат для ведения сетевых войн. Через них формируются зоны ОБЭ и создаются благоприятные условия для проведения выгодных манипулятору операций.

В-третьих, понимание глобального контекста, глобальных процессов изменения



Рисунок 2. Совокупность западных кризисов — расширение кризисов на весь мир за счет фактора глобализации

мира, глобализации, постмодерна, цифрового века, самого Запада, особенностей его мышления и многого другого — просто необходимо для понимания среды, в которой ведутся сетевые войны, и в которой мыслятся и создаются новые структуры современности. Только через понимание этого можно прийти к пониманию новых принципов ведения сетевых войн и дальнейшей логики эволюции соответствующих инструментов экономических, финансовых, геополитических и прочих войн. И только на основе такой базы можно пытаться создать альтернативные и адекватные защитные и наступательные механизмы.

Фундаментальным итогом развития мировой валютно-финансовой системы XX и начала XXI веков стал глобальный финансово-экономический кризис, начавшийся на рубеже 2007–2008 гг. Однако текущий кризис — это кризис не только финансов и экономики. **Текущий кризис — гораздо более глубокий и сложный механизм развития цивилизаций**, который на сегодняшний день, несмотря на колоссальное количество написанной отечественной и зарубежной литературы, до конца пока не осознан. Это кризис экономического развития всей цивилизации западного мира.

Однако что может лежать в основе этого процесса? Попытаемся выделить основное.

— **усложнение глобальной западной миросистемы**, то есть перенасыщение ее различными элементами. Когда система достигает своих пределов, она распадается, будь то обычный карточный домик или целая цивилизация. Колоссальные масштабы нынешней финансовой системы усиливаются многократно отношением создающих ее людей к... деньгам.

— со смертью Бога в сознании западного человека — начиная с Ницше («*Бог мертв, мы убили его, вы и я*»), происходит **материализация ментального пространства**. Ответственность перед Богом замещается ответственностью перед своей совестью, которую, в свою очередь, вместе с моральными устоями разъедает либерализм — или *свобода от...* (чего угодно). Отсюда и катастрофическое падение морали.

— **предпочтение западным человеком действия созерцанию**, о чем писал еще в начале прошлого века французский философ Рене Генон.

— нынешняя **концентрация внимания на развлечении** не оставляет места рефлексии. Ведь, когда сознание чрезмерно занято созерцанием красочно-

сти спектакля, который проявляется уже буквально во всем, мыслительный процесс застревает в обыденном, повседневном, тогда как для фундаментальных вещей времени не остается. Здесь же и **кризис образования, когда во главу угла ставится «штамповка» узкопрофильных специалистов**, не обладающих целостным системным видением картины мира.

— **культ потребления**. Люди мыслят себя в окружающих их предметах потребления, находят свою душу, например, в автомобиле или квартире... Жизнь индивида, его внутреннее Я, формируется и даже формируется окружающими его вещами и жадной их накопления.

— **обилие информационных потоков** приводит к деформации социальных установок, морали, деградации личности. Так, в 2012 году, объем созданной цифровой информации превысит 1000 экзабайт, а это **в 18 млн раз больше чем все книги, написанные за всю историю человечества**. Под давлением массива зачастую ненужной информации происходит трансформация человеческого сознания, и, как в том анекдоте, переставая за деревьями видеть лес, мы пытаемся справиться с проблемой, проводя спектральный анализ листьев.

Здесь приведены только тезисы, показывающие путь для мысли по заданной проблематике. Более подробные исследования были проделаны автором в других публикациях [15, 16, 17].

Сетевая война против России

Задачей сетецентричных войн для США является «*внушение всем мысли об отказе и бессмысленности военной конкуренции с США*», а это означает, что любые попытки России выстроить систему стратегической безопасности, исходя из своих собственных интересов и с опорой на сохранение и укрепление своей геополитической идентичности, будут системным образом срываться в результате последовательных, тщательно просчитанных и системных сетецентричных операций [14, с. 13].

По сути, создание «сети» в том смысле, в каком это имеют в виду стратеги Пентагона, это выстраивание системы глобального доминирования США над всем миром. И это необязательно прямая оккупация, массовый ввод войск или захват территорий. Сеть — более гибкое оружие. Результаты достигаются работой по широкому спектру факторов — информационных, социальных, когнитивных и т.д.

В качестве примера можно привести рассматриваемую нами структуру основных участников МФЭА [13], где Россия «органично» вписана в глобальный контекст. При этом, как показано на рисунке 3 (с. 15), Запад выстроил действительно колоссальную могучую и безальтернативную систему, способную буквально свернуть суверенитет государства или независимость ТНК.

Выстраивая глобальную сеть при отсутствии главного командного пункта, США строят американскую сеть, действующую исключительно в их интересах. Ее

« По сути, создание «сети» в том смысле, в каком это имеют в виду стратеги Пентагона, это выстраивание системы глобального доминирования США над всем миром. И это необязательно прямая оккупация, массовый ввод войск или захват территорий. Сеть — более гибкое оружие. Результаты достигаются работой по широкому спектру факторов — информационных, социальных, когнитивных и т.д.

масштабы и мощь потрясают. И это не удивительно, учитывая, что и право на монопольную эмиссию денег также находится у них. Согласно теории глобализма, американские интересы сегодня становятся — интересами всего человечества. Вот так и работает западный проект под названием глобализация. Но, по сути, сетевую войну ведут именно США и ведут ее против всех остальных стран и народов — как против врагов, так и против друзей и нейтральных сил. Исключение не делается никому.

Если раньше это означало рабство, то сегодня, в эпоху постмодерна, оно оформляется в иные образы, нежели в индустриальную эпоху. «Сеть» — это система ведения войны и военных действий, даже если она подается как «благо» и «пик технического развития».

При этом сетевые войны постоянно вызывают к контексту, когнитивным, информационным и психологическим факторам. Так, отдельные элементы этой сети *свободно* (идея либерализма) пронизывают все российское общество — от телезрителя до Кремля, Белого Дома, политической элиты и верхушки силовых министерств и ведомств, не встречая ни малейшего противодействия.

Участниками этой сети выступают: прямое проамериканское лобби экс-

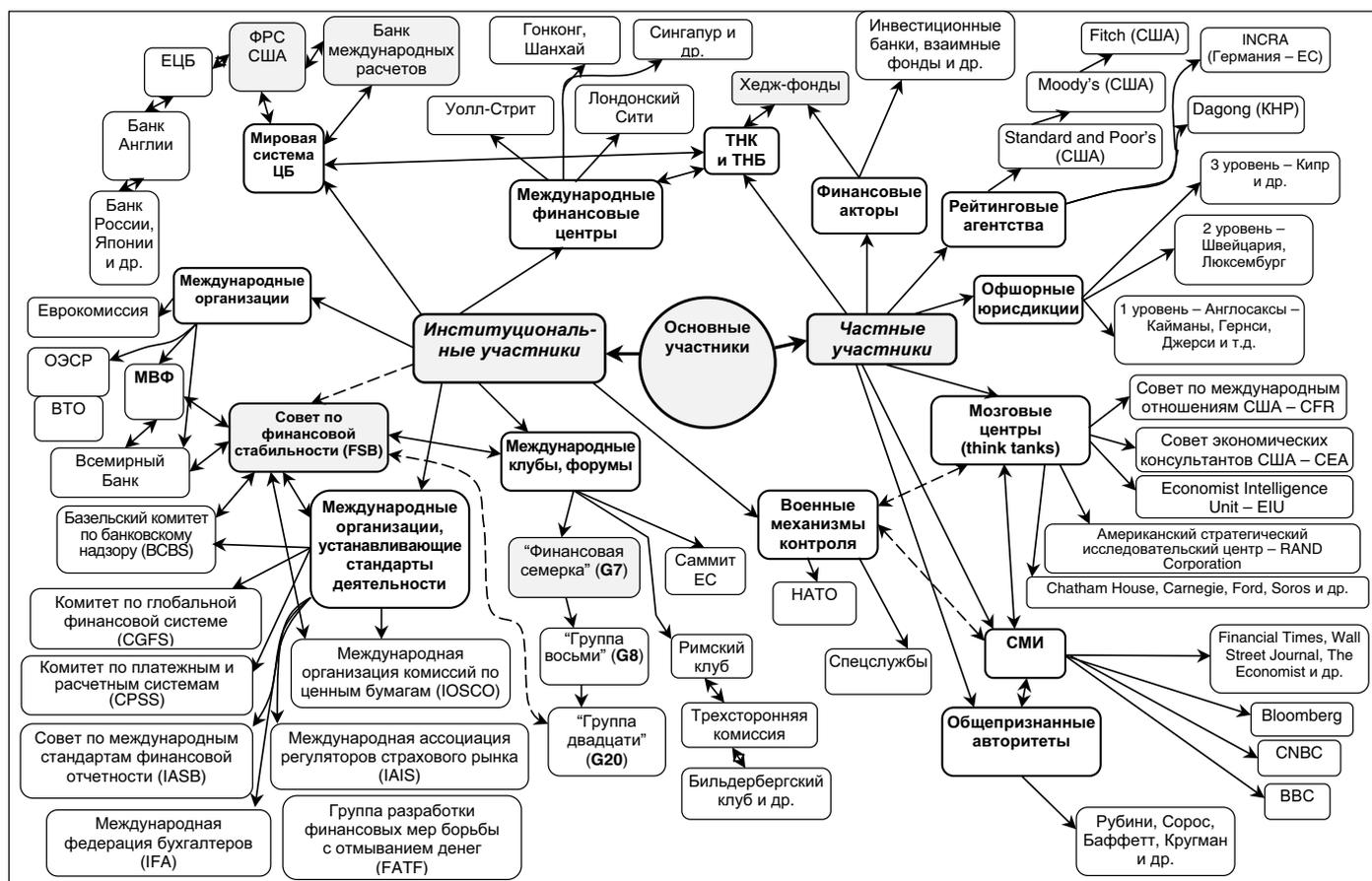


Рисунок 3. Основные участники мировой финансово-экономической архитектуры

пертов, политологов, аналитиков, технологов, многочисленные фонды (НПО и think tanks), телевизионные каналы, академические круги, представители крупного капитала и высшего чиновничества (которые завязаны на Запад, так как там хранится их капитал). Средства массовой информации — массивно воздействуют на читателей и телезрителей потоками смысловой информации, выстроенной по американским лекалам, призывая к постоянному и беспорядочному развлечению, потреблению, получению от жизни всего и сразу. Культурным, концептуальным, историческим, духовным областям жизни не остается места вовсе.

При этом такие процессы нельзя отнести к действиям «внешней агентуры», как это было в индустриальную эпоху, эпоху модерна. Сетевые технологии гораздо умнее и изощреннее.

Оранжевая угроза — как сетевая угроза

В последние годы сетевые войны стали все более очевидными. Они ведутся США в Ираке, Афганистане, Ливии, Иране, Сирии. Яркое проявление они находят сейчас на Украине.

На постсоветском пространстве они однозначно направлены против России и ее интересов. «Оранжевая» революция в Киеве — типичный пример именно таких технологий. Задача отрыва Украины от России решается энергично и упорно.

Главный инструмент — «оранжевая сеть» [18].

На пространстве СНГ геополитическая логика стратегии США проявлена сегодня весьма наглядно: события в Грузии, на Украине, в Молдове, Кыргызстане показали, что США серьезно ориентированы на вытеснение российского влияния на постсоветском пространстве. «Цветные» революции ставят своей целью выдавить Россию с постсоветского пространства, привести в этих странах к власти прозападных, проамериканских политиков, готовых окончательно оторваться от Москвы, то есть довершить произошедший в 1991 году распад единого пространства СССР. Для достижения этих целей США прибегают к сетевым технологиям, создавая многомерные сетевые структуры, которые приводятся в движение в критический момент — независимо от формальных политических институтов, электоральных показателей и общепринятых процедур. Если мягкий сценарий легитимной передачи власти не проходит, они добиваются своего иными спо-

собами. Но не путчами, переворотами и революциями (как в эпоху модерна), а сетевыми возмущениями — комбинируемыми информационными факторами, культурными и психологическими кодами, гуманитарными фондами, асимметричные альянсы разнородных НПО и неформальных объединений, мобилизацию радикальных групп молодежи и использование готовых дисциплинированных формирований (например, протестантского толка), прошедших предварительную подготовку за рубежом [11].

Сетевые войны, используемые США, дают великолепный эффект. Однако неудачей закончились попытки «оранжевого» сценария в 2008 году и «белоленточного», «болотного» переворота в 2011–2012 гг.

Сетевые войны в экономике и финансах

Важно отличать финансовые и экономические сетевые войны. Если экономика — это товары и услуги, то финансы — это, прежде всего, финансовые операции, причем безналичные, электронные трансакции.

Здесь фундаментом для всего является экономический либерализм. А это культурный код, образующий систему, среду,

программирующую людей исключительно на безальтернативное «выживание в условиях конкуренции» (человек человеку волк), при ориентации на максимизацию прибыли.

Этот вопрос тесно переплетается с вводимыми сегодня в отношении России финансово-экономическими санкциями, которым будет посвящена следующая статья (часть 3.4). Их можно разделить на две части — на то, что видно и широко обсуждается и на то, что закрыто от посторонних глаз (т.н. черные списки). Однако и тут возможно деление — на прямые санкции — как теневые так и открытые и на неясные, скрытые.

Торговая блокада, арест счетов, формирование списков нежелательных персон — все это обсуждается и общеизвестно. Формирование черных точечных закрытых списков лиц, владеющих счетами в офшорах, ЕС и США — а также тесная работа с этими лицами — это другая сторона санкций. Она более опасна и трудно прогнозируема в плане поведения таких лиц.

А вот теневые процессы, скрытые, неясные санкции — это, пожалуй, самая трудно исследуемая зона. Здесь можно не видеть ни заказчика, ни каналов влияния, но зато хорошо ощущать последствия воздействий.

Область, среда работы для применения таких санкций и оказания воздействий на выбранные объекты:

Прямое воздействие.

— **финансовые рынки (волатильность)**. Финансовые операции имеют очень тесную связь с сетевыми операциями в информационном пространстве, что составляет значимую часть уязвимостей инфраструктуры финансового сектора. Как правило, к ним относятся: волатильность (рост чувствительности и непредсказуемости из-за увеличения числа акторов и объемов и т.д.), увеличение скоростей совершения операций (сбои в алгоритмической торговле — HFT — Transactions in High-Frequency Trading), а также рост взаимозависимости акторов финансового рынка и хозяйственной системы.

Например, 20 мая 2013 года спекулятивные фонды и международные банки ровно за 6 минут обвалили цену серебра на 9,8 процента. Это падение стало самым значительным за всю историю электронных торгов серебром на фьючерсном рынке. Интересные метаморфозы наблюдаются сегодня на рынке золота — рост цен при падении физического спроса на актив. Просто работает финансовый рынок — хедж-фонды, индексные фонды, ин-



Рисунок 4. Обвал цены серебра (за 6 минут на 9,8 процента)

вестиционные банки и прочие участники рынка играют на колебаниях цен, используя при этом большие финансовые рычаги.

По сути, этот пример можно отнести к провокации каскада фиксации прибыли — обрушению рынка.

— **проведение спекулятивных атак и коллективных спекулятивных атак**. Подробнее см. статью о хедж-фондах [19].

— **прямые геополитические действия суверенов**. США активно используют финансовое оружие для побуждения финансовых акторов к тем или иным действиям — блокируя банковские счета Северной Кореи, Ирана и российских компаний. Это делается под прикрытием подозрений в финансировании терроризма [20].

Использование промышленного шпионажа для выяснения конфиденциальных крупных позиций по активам — инсайд [21]

— **зоны интересов** (давление кланов — негласные правила).

Интересным здесь представляется механизм давления ТНК на местные правительства, когда последние пытаются с помощью налоговой политики ограничить своеволие ТНК. Обычно наказания выражаются в уходе от налогообложения путем перевода за границу, в офшорные зоны части прибыли. Тем самым государства обречены на соревнование по правилам ТНК. Преимущества в этом соревновании получают правительства, обеспечивающие более благоприятные условия для ТНК, путем снижения социальных расходов. В России подобная практика тоже наличествует. Так, соглас-

но аналитическому докладу Н. Кричевского «Постпикалевская Россия: новая политико-экономическая реальность» [22] за несколько месяцев до сентября 2008 года, даты полноценного начала кризиса, руководством многих градообразующих компаний (автомобильной, металлургической, горно-обогатительной, алюминиевой и мн. др. промышленности) были начислены дивиденды (в ряде случаев сразу за несколько лет [23]), которые затем были выведены на офшорные счета за рубеж [24]. Суммы выведенных в офшоры [25] средств исчисляются миллиардами долларов. При этом кредитная задолженность приводимых в докладе компаний, также как и состояние основных производственных фондов находится в катастрофическом состоянии. С наступлением кризиса руководство этих компаний обратилось к российским властям за господдержкой — системообразующих и градообразующих предприятий. Финансовая помощь была выделена в крупных объемах.

Финансовые рынки здесь выступают опосредованно, что объясняется неразрывной связью их устойчивости и благополучия с положением в реальном секторе экономики. То есть, через положение дел в реальном секторе можно влиять на ситуацию на фондовых рынках, а при проведении согласованных спекулятивных атак хедж-фондами непосредственно на них, можно вызвать и вовсе трудно контролируемое, однако управляемое обрушение.

Неясное, сетевое воздействие.

— **информационное поле** (СМИ, «авторитеты» [26], think tanks, университе-

ты) и **зона экономического мировоззрения** (экономический либерализм, турбо-капитализм).

Роль психологии, а точнее восприятия инвесторами тех или иных событий, а главное их интерпретации средствами массовой информации, имеет колоссальное значение в современной мировой финансово-экономической системе. Именно на учет этих факторов ориентируются, например, в своей работе наиболее умные и изощренные хедж-фонды.

Факторы, влияющие на принятие решений.

1. Новостной фон. Подавляющее большинство мировых инвесторов получает информацию из следующих источников:

- оперативные новостные каналы — Bloomberg, CNBC, CNN, BBC News, Fox Business Chanel и новостные агентства, такие как Associated Press и Reuters;

- печатные издания мирового уровня — The Wall Street Journal, Financial Times, The New York Times, The Economist и др.

Подавляющая часть информации, транслируемая этими агентствами:

Во-первых, *мыслится исключительно в рамках неолиберальной экономической парадигмы*, а это, например, настраивает потребителей информации против участия государства в экономике. Следовательно, отстаиваются ценности преимущественно западной цивилизации;

Во-вторых, *преследует узко корпоративные интересы заказчиков и владельцев этих информационных агентств*. Таким образом, формируется инвестиционный дискурс, а также утверждается парадигма бесконечного экономического роста;

В-третьих, *формируется в рамках тех или иных тенденций (зачастую создаваемых искусственно)*, а также формирует и усиливает их. Построенные на «жареных» фактах тенденции и тренды не всегда могут объективно отражать реальную подоплеку событий;

В-четвертых, *может заранее содержать ложные сведения* из-за того, что благодаря оперативности редко проходит проверку. Цена информации тем выше, чем она актуальнее. Таким образом, низкая степень верификации усиливает формирование надуманного информационного фона;

В-пятых, *концентрируется на текущем моменте времени*, при отвлечении от исторической ретроспективы и более обстоятельного анализа перспектив (недальновидность);

В-шестых, *все чаще характеризуется поверхностностью* («скольжение по по-

верхности» явлений и событий, легкое затрагивание без погружения в суть). То есть информация больше воспринимается просто на веру, при этом она затрагивает все более поверхностные, обсуждаемые большинством (усредненные) темы. Научная глубинная проработка вещей уходит на второй план и перестает быть востребованной, интересной, значимой;

В-седьмых, *из-за нехватки времени склонна к обобщениям и упрощениям*, что снижает содержательность и аналитичность;

В-восьмых, *определяется приматом денег*. Коммерческая основа поставляемых данных определяет их содержание. Иначе говоря, сообщается только то, что приносит доход.

2. Ориентирование на мнение «всемирно признанных авторитетов». К их числу относятся:

- экономисты (включая Нобелевских лауреатов). Джордж Сорос, Нуриэль Рубини, Пол Кругман, Уоррен Баффетт, Джозеф Стиглиц и т.д.;

- крупнейшие банки (включая ЦБ). ФРС США, JP Morgan Chase, Morgan Stanley, Goldman Sachs, Wells Fargo, Bank of America, Citigroup и т.д.;

- тройка рейтинговых агентств. Standard and Poor's, Moody's и Fitch.

Важно отметить, что мышление указанных авторитетов в области экономики также построено в рамках неолиберальной рыночной парадигмы.

Например, касательно рейтинговых агентств, можно выделить три фактора, снижающих степень доверия к ним. До ГФЭК вся тройка сохраняла наивысший рейтинг надежности для Соединенных Штатов, якобы не заметив всех сложностей, с которыми столкнулась их экономика в 2007–2008 гг. Вторым моментом является ошибка S&P в ноябре 2011 г. в связи с краткосрочным снижением рейтинга Франции [27], за которым последовал обвал рынков и рост доходности французских гособлигаций.

Вызывает много вопросов и американское расположение этих рейтинговых агентств, в контексте их диктовки странам еврозоны, как им бороться с кризисом (по состоянию на 2012 год). *«Угроза распространения долговых проблем на другие европейские страны может поставить под угрозу вложения крупнейших американских банков на сумму примерно в 50 млрд долларов, предупреждает Fitch Ratings Service. Если долговой кризис еврозоны не будет разрешен своевременно и упорядоченно, общие перспективы американских банков ухудшатся»* — говорится в отчете. Тем не менее, агентство оставило без изменений текущий стабильный прогноз для банковского сектора. За отчетом последовало падение рынков.

3. Практика вброса информации. Возможна из-за повышенной веры в информацию, что указывалось выше в работе.

Пример. Учитывая высокое нервное напряжение у инвесторов и трейдеров, а также тяжелую обстановку в Европе и США, на фоне проблем у европейских банков, банк Unicredit сообщает, что понес убытки до 10 млрд евро. В этой ситуации, например, можно выпустить слух, что якобы банк ведет переговоры с ЕС и ЕЦБ по выделению экстренного транша для собственной рекапитализации. В противном случае из-за больших списаний по итальянским долгам банк может потерпеть крах. В результате падение будет не менее значимым, чем падение Lehman Brothers в 2008 году. Только одного слуха будет достаточно, чтобы устроить обвал на рынках, по меньшей мере, на 3–4 процента за один день. Так практически с любым банком. Любая информация такого рода может вынудить закрыть позиции самые стойкие финансовые организации.

4. Информационные войны. Представляют прямую угрозу экономической безопасности государства. Ярким примером здесь является направленная трактовка событий в результате хода Грузино-южноосетинского конфликта, когда мировые СМИ при наличии множества специальных корреспондентов в очаге конфликта намеренно искажали информацию, утверждая, что Россия напала на Грузию [28].

В основе успешных сетевых кампаний лежит:

- понимание философских основ современного этапа развития цивилизации;
- развитая эрудиция операторов (с необходимым знанием основ геополитики, этнологии, религиоведения, экономики и финансов);
- ставка на креативное «деятельное меньшинство»;
- гибкость и динамизм реакции;
- отказ от жесткой регламентации и длинной вертикали принятия решения;
- междисциплинарный (межведомственный) целевой подход к решению проблем;
- постоянный обмен результатами алгоритмической обработки оператив-

ной информации с руководителями разного уровня, включая высших руководителей;

— новая система подготовки элитных аналитиков, с глубоким и широким мировоззренческим, интеллектуальным потенциалом.

Контроль за национальными элитами — как элемент сетевых войн

Здесь спектр отслеживания информации сводится к следующим позициям:

— где хранятся деньги (особенно это становится прозрачно в условиях действия закона FATCA). Если не в своей стране — то создается благодатная почва для оказания выгодного воздействия;

— доступ к содержанию телефонных переговоров и электронной переписки;

— использование хакерских программ, позволяющих считывать пароли;

— информация об окружении и интенсивности общения с теми или иными лицами;

— содержание публикаций — интеллектуально-мировоззренческий анализ автора [20].

Появление кибер-оружия (технологии прямого воздействия)

В условиях информационного общества большинство производственных процессов протекают на предприятиях с использованием различных автоматизированных систем (АС).

На сегодняшний день к кибер-оружию можно, к примеру, отнести следующие средства поражения АС:

— различные виды атак, позволяющие проникнуть в атакуемую АС или перехватить управление ею;

— компьютерные вирусы, в том числе сетевые («черви»), модифицирующие и уничтожающие информацию или блокирующие работу вычислительных систем;

— «логические бомбы» — наборы команд, внедряемые в программу и срабатывающие при определенных условиях, например, по истечении определенного отрезка времени или нажатии определенной клавиши;

— «троянские кони» — программы, позволяющие выполнять определенные действия без ведома хозяина (пользователя) зараженной системы;

— средства подавления информационного обмена в сетях и др.

Появление кибер-оружия, способного причинять вред процессам материального производства в физическом пространстве, в определенных условиях может представлять серьезную угрозу экономической безопасности России. При этом наметившиеся тенденции развития деструктивных информационных технологий, направленных на нарушение функционирования не только самих АС, но и управляемых ими процессов производства различных товаров или услуг.

Суть ее заключается в том, что в результате скрытого для руководства предприятия информационного вторжения в автоматизированную систему управления неким производством товаров или услуг происходит остановка того или иного технологического или обеспечивающего процесса.

На самом же деле путем внедрения в автоматизированную систему вредоносного программного обеспечения и его активации обеспечивается по сути «внешнее» управление нужными процессами материального производства (в первую очередь их критически важными составляющими). Это позволяет к определенному времени нарушить всю

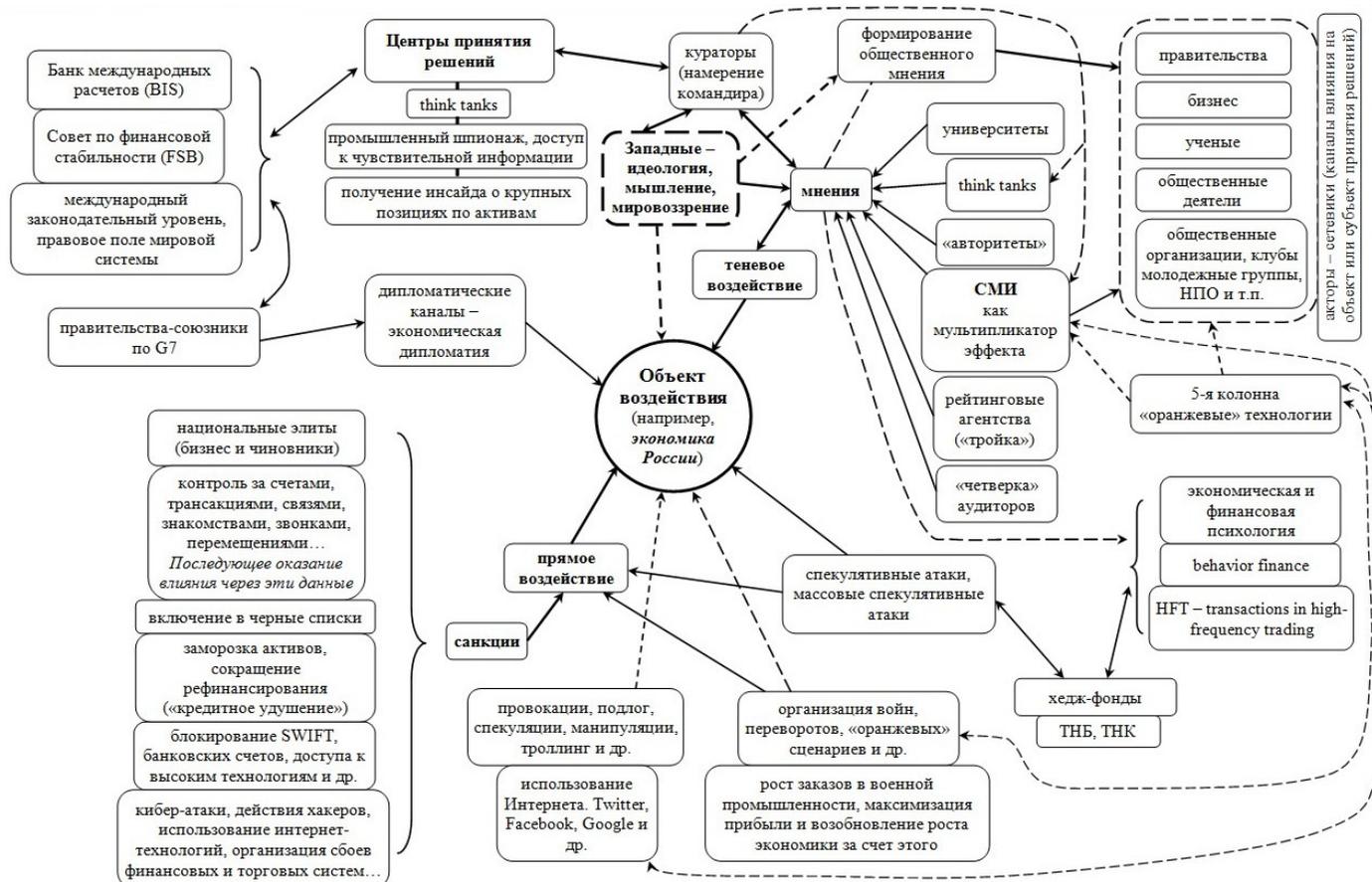


Рисунок 5. Технологии ведения сетевых войн в мировой экономике и международных финансах

технологии производственного процесса и, как следствие, — остановить производство в целом.

Примечательно, что в Минобороны США создано специальное «кибернетическое командование». Для этого ведомства принят основополагающий документ — «Стратегия Минобороны по операциям в киберпространстве» (DoD Strategy for Operating in Cyberspace), — согласно которому киберпространство объявлено такой же «обычной средой деятельности ВС США, как суша, море или воздушное пространство». Данный документ также предполагает, что в ответ на реальные или виртуальные угрозы и вызовы США готовы использовать любые средства — дипломатические, экономические, кибернетические и чисто военные.

При комплексном применении, предполагающем информационно-психологическое воздействие на объект, можно говорить о согласованных действиях по воздействию на сотрудников компании, занятых непосредственно в самых чувствительных его отраслях, а также информационно-техническом воздействии на программно-аппаратные средства промышленной АС.

В фазе разведки ведется поиск уязвимостей автоматизированной системы управления производством, которое выбрано в качестве цели, сбор различной информации об объекте предстоящей атаки и внедрение (при необходимости) инсайдеров в трудовые коллективы предприятий — потенциальных жертв будущей атаки. На этой же фазе параллельно ведется подготовка информационной акции в СМИ, после чего запускается PR-кампания по формированию в глазах общественности негативного имиджа продукции или услуг предприятия-мишени (или целой отрасли) [29].

Кибергеополитика

В России данную проблему активно разрабатывает Леонид Савин.

В США в документе по национальной стратегии в отношении кибербезопасности от 2003 года было указано, что «киберпространство состоит из сотен тысяч соединенных между собой компьютеров, серверов, маршрутизаторов, коммутаторов и волоконно-оптические кабелей, которые позволяют нашей критической инфраструктуре работать. Таким образом, нормальное функционирование киберпространства имеет большое

значение для нашей экономики и нашей национальной безопасности».

Дэвид Кларк предложил модель, в которой существует четыре уровня киберпространства [30].

1. *Физический уровень* содержит все аппаратные устройства, которые включают маршрутизаторы, переключатели, носители и спутники, датчики и другие технические соединители, как проводные, так и беспроводные. Физическая инфраструктура географически расположена в «реальном пространстве», и, таким образом, является предметом различных национальных юрисдикций.

2. *Логический уровень* в целом относится к коду, который включает в себя как программное обеспечение, так и протоколы, которые включены в него.

3. *Уровень контента* описывает всю созданную, взятую, хранящуюся и обрабатываемую информацию в киберпространстве. Информация определяется как «знания, касающиеся объектов, например, факты, события, вещи, процессы или идеи» [31].

4. *Социальный уровень*, состоящий из всех людей, использующих и формирующих характер киберпространства. Это фактический Интернет людей и потенциальные отношения, а не подразумеваемый Интернет аппаратных средств и программного обеспечения. По сути, социальный слой включает правительства, частный сектор, гражданское общество и субъекты технического общества. Тем не менее, всех их объединяет специфика: если в «реальной» жизни (экстра киберпространство) люди могут, в конечном счете, быть идентифицированы по их уникальным кодам ДНК, атрибуция в сети гораздо сложнее (внутри киберпространства). В отличие от «плотского» мира, люди в киберпространстве облегчают создание множественной идентичности для пользователя. И в альтернативе, одна виртуальная личность может иметь несколько человеческих пользователей (например, тот же онлайн-аккаунт офиса газеты «Нью-Йорк Таймс» используется разными сотрудниками). Это имеет не только большое значение с точки зрения защиты безопасности или авторских прав, но также поднимает интересные вопросы о том, как кибер-мир играет в реальном мире [32].

По мнению Н. А. Цветковой [33] «существует несколько терминов, используемых американским правительством для обозначения инновационного способа оказания влияния на зарубежное общество при помощи Интернета:

— цифровая дипломатия (digital diplomacy);

— интернет-дипломатия (Internet diplomacy);

— дипломатия социальных сетей (Twitter diplomacy);

— публичная дипломатия Web 2.0. (public diplomacy Web 2.0.)».

Наиболее распространенным термином среди руководства США, занимающегося вопросами внешней политики и установления влияния в других странах, является последний.

Катализатором широкомасштабных протестов становятся социальные сети, которые превращаются в первоклассный инструмент для провокаций или цветных революций в стиле Web 2.0 (подтверждением чему являются и недавние события в Киеве).

И при наличии огромных людских масс в сочетании с доступностью Интернет и мобильной связи (программа всеобщей интернетизации страны была завершена в Индии еще около десяти лет назад) последствия таких акций могут быть довольно серьезными.

«Катализатором широкомасштабных протестов становятся социальные сети, которые превращаются в первоклассный инструмент для провокаций или цветных революций в стиле Web 2.0 (подтверждением чему являются и недавние события в Киеве).

Поэтому правительство Индии сейчас столкнулось с дилеммой выбора — как наиболее адекватным способом решить эту проблему. Дело в том, что для властей этой страны Интернет всегда являлся инструментом для организации лучшего управления, и его применение было сугубо техническим. Технократы, в частности, работали с электронным управлением e-governance. А тех сил, которые работают в области безопасности киберпространства, явно не хватает. Национальная организация по техническим исследованиям National Technical Research Organization, которая работает при советнике по национальной безопасности, имеет в своем штате всего 50 человек, занимающихся мониторингом медиа, и даже не имеет официальной лицензии в качестве мониторингового агентства [34, 35].

Теория хаоса и стратегическое мышление С. Манна

Теория управляемого хаоса также может рассматриваться составным элементом сетевых войн.

В 1992 году появилась публикация американского стратега Стивена Манна в журнале *Parameters* — «Теория хаоса и стратегическое мышление», которая легла в основу дальнейшей эволюции внешнеполитического курса Соединенных Штатов.

Приведем ключевые выдержки из этой концепции, которые сами говорят за себя.

«Так как мир становится более сложным, традиционные теории менее способны на объяснения. Разрыв между теорией и реальностью существует на уровнях и национальной и военной стратегии.

Новая наука о хаосе, лежащая в тревожной границе между физикой и математикой, определяется четкими ключевыми принципами:

- теория хаоса прилагается к динамическим системам — системам с очень большим количеством подвижных компонентов;

- внутри этих систем существует непериодический порядок, по внешнему виду беспорядочная совокупность данных может поддаваться упорядочиванию в разовые модели;

- подобные «хаотические» системы показывают тонкую зависимость от начальных условий; небольшие изменения каких-либо условий на входе приведут к дивергентным диспропорциям на выходе;

- тот факт, что существует порядок, подразумевает, что модели могут быть рассчитаны как минимум для более слабых хаотических систем.

Парадигма хаоса не противоречит классической парадигме. В действительности, теория хаоса происходит из классической физики и математики, но она превосходит их. Классический подход описывает линейное поведение отдельных объектов, тогда как теория хаоса описывает статистические тенденции очень многих взаимодействующих объектов.

Как эта наука может быть применима для стратега? Как минимум ее применение может осуществляться на двух уровнях.

На материальном уровне технологические инновации, которые эксплуатируют теорию хаоса, изменяют основы войны. На теоретическом уровне, она предлагает новые основы стратегического мышления.

Настоящая ценность теории хаоса находится на высшем уровне — в сфере на-

циональной стратегии. Хаос может изменить метод, с помощью которого мы рассматриваем весь спектр человеческих взаимодействий, и в котором война занимает лишь особую часть. Международная среда является превосходным примером хаотической системы. Интригующее место теории хаоса — «самоорганизованная критичность» — превосходно соответствует ей в качестве анализа. Бэк и Чен дали следующее определение самоорганизованной критичности: «Большие интерактивные системы постоянно путем организации доводят себя до критического состояния, в котором небольшое событие может запустить цепную реакцию, которая может привести к катастрофе... Несмотря на это, композитные системы производят больше небольших событий, чем катастроф, а цепные реакции всех размеров являются интегральной частью динамики... Кроме того, композитные системы никогда не достигают равновесия, но наоборот, эволюционируют от одного метасостояния (т.е. временного состояния) к следующему».

В IBM исследуют эту теорию, применяя песочные кучки: песчинки складывают одна к одной до тех пор, пока в результате критического состояния последняя не создаст лавину. После такого катастрофического перераспределения система становится относительно стабильной до тех пор, пока не происходит следующая перегруппировка. Интересно, что в политической науке существует ряд метафор, которые намекают на критичность. Представление международного кризиса в качестве «пороховой бочки» является наиболее распространенным. Нужно отдать должное, с одной стороны эта метафора довольно точна: распространение огня в лесу является четким примером хаотической системы и моделировалось Баком, Ченом и Тангом. Как бы то ни было, идея пороховой бочки — как взрывоопасного объекта, ожидающего поднесения спички — кратко передает динамическую природу международных отношений.

Немецкий физик Герд Айленбергер отмечает: «Самые мизерные отклонения в начале движения могут привести к огромным различиям позднее — другими словами, крохотные причины могут вызвать непропорциональный эффект спустя определенный интервал времени».

Далее теория хаоса показывает, что эти отклонения являются самоорганизующимися; что они производятся самой динамической системой. Даже при отсутствии внешних потрясений успеш-

ная комплексная система включает в себя факторы, которые толкают систему за пределы стабильности, в турбулентность и переформатирование.

Возникают волнующие вопросы: является ли теория хаоса лишь соответствующей метафорой для описания этих взаимодействий или эти взаимодействия в действительности следуют скрытым законам хаоса? Интуиция и разум подсказывают, что второе толкование является верным.

Изначальная форма, которая является контурами системы с самого начала, влияет на дальнейшее развитие системы. Если говорить в песочных терминах, то песчинки падают на поверхность, циркулярную плоскость: это лежащая в основе структура. Эта базовая структура или матрица, помогает определить формирование песочной кучи. В международном отношении, лежащая в основе структура может являться факторами, которые представляют окружающую среду и географию.

Сложность всей системы увеличивается с количеством акторов в этой системе, а также с продолжительностью желаемого прогноза...

...Конфликтная энергия заложена в основы человеческих свойств с того момента, когда индивидум стал базовым блоком глобальных структур. Конфликтная энергия отражает цели, ощущения и ценности индивидуального актора — в сумме, идеологическое обеспечение каждого из нас запрограммировано. Изменение энергии конфликта людей уменьшит или направит их по пути, желательному для наших целей национальной безопасности, поэтому нам нужно изменить программное обеспечение. Как показывают хакеры, наиболее агрессивный метод подмены программ связан с «вирусом», но не есть ли идеология другим названием для программного человеческого вируса?

С этим идеологическим вирусом в качестве нашего оружия, США смогут вести самую мощную биологическую войну и выбирать, исходя из стратегии национальной безопасности, какие цели-народы нужно заразить идеологиями демократического плюрализма и уважения индивидуальных прав человека. С сильными американскими обязательствами, расширенными преимуществами в коммуникациях и увеличивающимися возможностями глобального перемещения, вирус будет самовоспроизводиться и будет распространяться хаотическим путем. Поэтому наша национальная безопасность будет иметь наилучшие гарантии, если мы посвятим наши усилия борьбе за

умы стран и культуры, которые отличаются от нашей. Это единственный путь для построения мирового порядка, который будет иметь длинный период (хотя, как мы видим, никогда нельзя достичь абсолютной постоянности) и будет глобально выгодным. Если мы не сможем достичь такого идеологического изменения во всем мире, у нас останутся спорадические периоды спокойствия между катастрофическими переустройствами.

Материальное применение этого анализа резко увеличивается в поддержку Информационного агентства США, Фонда содействия демократии и других программ образовательного обмена из частного сектора. Эти программы заложены в сердце агрессивной стратегии национальной безопасности. И наоборот, мы должны реагировать настолько по оборонному, насколько это возможно. Настоящее поле битвы в сфере национальной безопасности является, говоря метафорически, вирусным по природе. На уровне индивидуального выбора нас атакуют определенно деструктивные напряжения, особенно, склонность к наркотикам. Что такое склонность к наркотикам, как не деструктивное поведение вируса, который распространяется в эпидемических масштабах?» [36, 37].

Наш анализ показывает, что в настоящее время часть сетевой войны в культуре ведется именно таким образом, как это расписал более двадцати лет назад американский стратег Стивен Манн. Смысл жизни, заключающийся в развлечении, потреблении, максимизации прибыли и т.д. — часть культурного кода, самовоспроизводящегося по законам теории хаоса не только в нашем обществе, но и многих других незападных обществах.

Используемые источники

1. The Advent of Netwar, John Arquilla, David Ronfeldt;
2. Network Centric Warfare, Report to Congress, 27.07.2001 г.;
3. Arquilla J., Ronfeldt D. F. The emergence of noopolitik: toward an American information strategy. Rand Corporation, 1999;
4. Arquilla J., Ronfeldt D. F. Networks and networks: the future of terror, crime, and militancy. Santa Monica: Rand Corporation, 2001;
5. Arthur K. Cebrowski and John J. Garstka, «Network-Centric Warfare: Its Origin and Future». U.S. Naval Institute Proceedings. Annapolis, Maryland: January 1998;
6. Alberts D. S., Garstka J. J., Stein F. P. Network Centric Warfare: Developing and Leveraging Information Superiority. Washington. D.C., 1999;
7. Савин Л. В. Сетевая и сетевая война. Введение в концепцию. — М.: Евразийское движение, 2011;
8. Тезисы о сетевых войнах — лекция Валерия Коровина перед студентами — слушателями политологической школы «Форос», Крым, июль 2008 года;
9. Forgues P. Command in a network-centric warfare // Canadian Military Journal. Summer 2001;
10. Edward A. Smith, Jr. Effects-based Operations. Applying Network-centric Warfare in Peace, Crisis and War, Washington, DC: DoD CCRP, 2002;
11. Аналитический доклад Александра Дугина при участии Валерия Коровина и Александра Бовдунова (Изборский клуб) — Сетевые войны, 4.12.2013 г.;
12. Информационные войны №2 (6) 2008 г.;
13. Подробнее см. Смирнов Ф. А. Деконструкция мировой финансово-экономической архитектуры. Часть 2.1 Основные участники, Новый университет. Серия: Экономика и право. 2013. №8;
14. Сетевые войны: угроза нового поколения. — М.: Издательство «Евразийское движение», 2009;
15. Смирнов Ф. А. Эволюция ценностных основ западного мира на примере философии Мартина Хайдеггера, Новый университет. Серия «Актуальные проблемы гуманитарных и общественных наук» — 2011, №2(2). — Йошкар-Ола: Коллоквиум;
16. Смирнов Ф. А., Иваненко А. А. Комплексный подход к изучению глобальных процессов изменения Мира (Мир-система как объект изучения) (программная статья), Новый университет. Серия «Актуальные проблемы гуманитарных и общественных наук» — 2012, №5(14). — Йошкар-Ола: Коллоквиум;
17. Смирнов Ф. А. К вопросу о формировании Единого мозгового центра России, Новый университет. Серия «Актуальные проблемы гуманитарных и общественных наук» — 2012, № 3 (12). — Йошкар-Ола: Коллоквиум;
18. Подробнее см. Нарочницкая Н. Оранжевые сети: от Белграда до Бишкека. — СПб.: Алетея, 2008. — 208 с.;
19. Подробнее см. Смирнов Ф. А. Деконструкция мировой финансово-экономической архитектуры. Часть 2.4 Хедж-фонды, Новый университет. Серия: Экономика и право. 2013. №10;
20. Financial Warfare — by Paul Bracken, September 2007;
21. Rachel Ehrenfeld, Christina Ray, Cybersecurity and Economic, Financial, and Market Warfare, 15 April 2013, ACD/EWI briefing on Cyber-Threats and the Economy;
22. Кричевский Н. Постпикалевская Россия: новая политико-экономическая реальность
23. Например, только общая сумма дивидендов, выплаченных UC Rusal за период 2005–2008 гг. составила 245 млрд рублей. В то время как задолженность по кредитам и займам группы компаний, входящих в холдинг, превышает 75 млрд рублей и продолжает увеличиваться;
24. В то же время, например, большая часть компаний группы «Базовый элемент» О. Дерипаски, принадлежит Basic Element Ltd., зарегистрированной на о. Джерси;
25. По данным МВФ всего в офшорах накоплено более 10 трлн долларов;
26. Смирнов Ф. А. Деконструкция мировой финансово-экономической архитектуры. Часть 2.5 Средства массовой информации, мозговые центры, «общепризнанные» авторитеты, Новый университет «Актуальные проблемы гуманитарных и общественных наук» №4/2014;
27. Игнатенко Н. Европа заставляет рынки сползать по стенке, «Российская газета», 18.11.2011г.;
28. Жаров М., Шевяков Т. Хроники информационной войны — М.: Европа, 2009. — 48 с.;
29. Матвиенко Ю. А. Комплексная информационная атака типа «кибер-стачка» на промышленную автоматизированную систему: анатомия явления и подходы к защите», 30.10.2011;
30. David Clark, Characterizing cyberspace: past, present and future, MIT/CSAIL Working Paper, 12 March 2010;
31. Information technology — Vocabulary — Part 1: Fundamental terms, ISO/IEC 2382-1:1993;
32. Alexander Klimburg, Philipp Mirtl. Cyberspace and Governance — A Primer. The Austrian Institute for International Affairs, Working Paper 65 / September 2012;
33. Цветкова Н. А. Программы Web 2.0 в публичной дипломатии США. 13.04.2011.
34. Бурне М., Richelson J. When America Became a Cyberwarrior// Foreign Policy, April 26, 2013.
35. Савин Л. В. Введение в кибергеополитику.
36. Стивен Манн, Теория хаоса и стратегическое мышление, журнал Parameters, 1992 // Mann R. Steven «Chaos Theory and Strategic Thought» — перевод с англ. Леонида Савина // URL-доступ к переводу и оригиналу текста здесь.
37. Владимир Дергачев. Родина «мягкого» оружия массового поражения

Федор Александрович Смирнов, экономист, финансовый аналитик, директор Центра мир-системных исследований, главный редактор портала «Русский Бастион».

Vol. 517 No 7535
22 января 2015 года



Vol. 112. No 3
20 января 2015 года



Vol. 347. No 6220
23 января 2015 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

22 Естественные и точные науки

- 22 Физика и астрономия
- 27 Химические науки
- 28 Биологические науки
- 41 Науки о земле и смежные экологические науки
- 43 Прочие естественные и точные науки

44 Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 44 Фундаментальная медицина
- 53 Клиническая медицина
- 56 Науки о здоровье

57 Техника и технологии

- 57 Энергетика и рациональное природопользование
- 58 Нанотехнологии

59 Социальные науки

- 59 Психологические науки
- 60 Социологические науки

Зарядовое упорядочение в допированном электроном сверхпроводнике $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$

Charge ordering in the electron-doped superconductor $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$. Eduardo H. da Silva Neto, Riccardo Comin, Feizhou He, Ronny Sutarto, Yeping Jiang, Richard L. Greene, George A. Sawatzky, Andrea Damascelli. Science. 2015. Vol. 347. No 6219. P. 282–284.

Сверхпроводники на основе оксида меди проявляют ряд нестабильностей, в частности, в купратных высокотемпературных сверхпроводниках антиферромагнитное диэлектрическое состояние Мотта может быть дестабилизировано до нетрадиционной сверхпроводимости посредством дырочного или электронного допирования. Однако его влияние на механизм действия сверхпроводящих пар по-прежнему недостаточно изучено, известно лишь, что в допированных дырками купратах (p-типа) нестабильность зарядового упорядочения (ЗУ) препятствует сверхпроводимости в псевдощелевом состоянии. Зарядовое упорядочение стало универсальной чертой купратов p-типа, но они до сих пор не были обнаружены в купратах n-типа. Результаты более ранних исследований не дают ответа на вопрос, является ли ЗУ характеристикой исключительно купратов p-типа или это общее электронное свойство всех купратов, в том числе и материалов n-типа. Авторы настоящей работы сообщают результаты измерения параметров резонансного рассеяния рентгеновского излучения, которые демонстрируют наличие зарядового упорядочения в купрате n-типа $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$, со степенями легирования (x) 0,14 и 0,15, близкими к состоянию оптимального легирования. Измерения проводились при стандартной геометрии рассеяния. Ученые показали, что зарядовое упорядочение в $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$ происходит с той же периодичностью и вдоль того же направления, что и в купратах p-типа. Более подробные представления о формировании ЗУ были получены посредством исследования температурных зависимостей. Отчетливый пик ЗУ при низких температурах (22 К) ослабевает при повышении температуры, но исчезает только при температурах выше 300 К. Несмотря на то, что температурная зависимость продемонстрирована экспериментально, точное ее определение, при которой пик окончательно исчезает, затруднено в связи с малой высотой пика по сравнению с высокотемпературным фоном. Стоит отметить, что температура возникновения ЗУ в $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$ значительно выше температуры перехода в псевдощелевое состояние, в отличие от купратов p-типа, в которых псевдощелевое состояние наблюдается при тех же или более низких температурах, чем ЗУ. Кроме того, температура возникновения ЗУ в $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$ находится в интервале, в котором начинают наблюдаться антиферромагнитные флуктуации. Несмотря на существующую электрон-дырочную асимметрию, продемонстрировано сходство ЗУ в купратах n-типа и p-типа, в частности, в направлении, периодичности и короткой длине корреляции. Кроме того, полученные результаты, свидетельствующие о взаимосвязи возникновения ЗУ и антиферромагнитных флуктуаций. Авторы предполагают, что последние могут приводить к сопутствующему упорядочению зарядов в нетрадиционных сверхпроводниках. Таким образом, данные результаты открывают новый способ исследования ЗУ и его взаимосвязи с антиферромагнетизмом и сверхпроводимостью.

Н. С. Прудских

Микромазер на полупроводниковой двойной квантовой точке

Semiconductor double quantum dot micromaser. Y.-Y. Liu, J. Stehlik, C. Eichler, M. J. Gullans, J. M. Taylor, J. R. Petta. Science. 2015. Vol. 347. No 6219. P. 285–287.

В обычных лазерах используется ансамбль атомов, переведенных в возбужденное состояние для достижения инверсной населенности. Благодаря быстрому технологическому развитию, полупроводниковые лазеры быстро превратились из p-i-n контактов в структуры с квантовыми ямами и квантовые каскадные лазеры. Однако частоты излучения квантового каскадного лазера определяются профилем роста гетероструктуры и не могут легко перестраиваться непосредственно в процессе эксплуатации. В то же время, в атомной физике исследователи продемонстрировали одноатомный мазер, в котором атомы, переведенные в возбужденное состояние, проходят через СВЧ-резонатор в течение точно регулируемого периода времени, так что атом «обменивается» возбуждением с резонатором, что сопровождается генерацией большого поля фотонов. Эти ранние эксперименты были расширены до единичного атома, помещенного в высокотонкий оптический резонатор, а также систем, в которых искусственные атомы сильно связаны с резонаторами. Устройства, работающие как лазеры в пределе нескольких атомов, обеспечивают возможности для понимания квантовых когерентных явлений, от источников терагерцевого излучения до квантовых систем связи. В настоящей работе авторы демонстрируют мазер, который управляется одноэлектронными туннельными событиями. Активной средой служат полупроводниковые двойные квантовые точки (ДКТ), в которых реализуются нульмерные электронные состояния. В отличие от систем с оптической накачкой, в системе ДКТ инверсия населенности достигается посредством приложения напряжения смещения, которое приводит к одноэлектронному туннелированию. Каждая ДКТ создается путем помещения одной нанопроволоки из арсенида индия (InAs) над управляющими электродами, которые создают перестраиваемый потенциал конфайнмента ДКТ. Такие системы часто рассматривают в качестве искусственных молекул, они являются уникальной средой для усиления, поскольку их конфигурацию можно изменять, перестраивая частоту электронных переходов от гигагерцевого до терагерцевого диапазона. Система квантовых точек расположена внутри микроволнового резонатора с высокой добротностью (порядка 3000). Действие мазера проверено путем сравнения статистики излучаемого микроволнового поля выше и ниже порога мазера, а пороговое напряжение смещения составляет 2 мВ. Максимальное усиление мощности, демонстрируемое мазером на полупроводниковых ДКТ, достигает 1000, что значительно больше, чем для отдельных частиц. В режиме свободной генерации максимальная мощность излучения наблюдается на частоте 7880,8 МГц, ширина пика составляет 34 кГц, что соответствует времени когерентности 9,4 мкс и длине когерентности 2,8 км. Измеренная ширина пика на два порядка больше предсказанной теоретически, однако широкая линия излучения не является редкостью для обычных полупроводниковых лазеров. При дальнейшем повышении добротности резонатора, теория предсказывает достижение беспороговой генерации излучения мазером с двойными квантовыми точками.

Н. С. Прудских

Наблюдение поверхностных состояний «фермиевских дуг» в топологии металла

Observation of Fermi arc surface states in a topological metal. Su-Yang Xu, et al. Science. 2015. Vol. 347. No 6219. P. 294–298.

Реализация топологических состояний материи за пределами топологических изоляторов (ТИ) стала важной задачей в физике конденсированного состояния вещества и в физике материалов. В ТИ $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x$ и Bi_2Se_3 или в кристаллических ТИ, например $\text{Pb}_{1-x}\text{Sn}_x\text{Te}$, валентная зона представляет собой полностью изолированную энергетическую щель, в то время как запрещенная зона обладает нечетным или четным числом спин-поляризованных поверхностных или краевых состояний (топологически защищенных состояний). Совсем недавно возможность реализации новых топологических состояний в материалах за пределами изоляторов, таких как металлы или полуметаллы, привлекла внимание научной общественности. Полуметаллы — это материалы, характерной особенностью которых, является слабое перекрытие валентной зоны и зоны проводимости. Отсутствие широкой запрещенной зоны означает, что любые топологические состояния, которые могут существовать в полуметалле должны быть отличны от изучаемых в изоляционных материалах. Существует две теории, описывающие топологию полуметаллов, принадлежащие Дираку и Вейлю, в которых низкая энергия возбуждения описывается уравнениями Дирака и Вейля, соответственно. Для обоих случаев валентная зона и зона проводимости, по прогнозам, соприкасаются в нескольких дискретных точках зоны Бриллюэна, и демонстрируют линейное поведение в окрестности этих точек. В топологии полуметаллов Дирака, согласно теоретическим расчетам, поверхностное состояние «фермиевских дуг» (FAs – Fermi arcs), которые соединяют объемные зоны с энергией в узлах Дирака, может быть реализовано при собственном химическом потенциале образца. FAs не пересекаются на поверхности и соединяются друг с другом через объемные зоны. Кроме того, они должны проявлять широкий набор экзотических свойств, таких как необыкновенная поляризация, осцилляции Фриделя при туннельном эффекте, и новые квантовые осцилляции в транспорте. Тем не менее, описанные явления до сих пор не наблюдались в реальных материалах. Авторы работы использовали угловую фотоэмиссионную спектроскопию (ARPES – angle resolved photoemission spectroscopy) для экспериментального наблюдения FAs поверхности Ферми в полуметалле Na_3Bi при его «родном» химическом потенциале. Кроме того, ученые тщательно изучили электронную структуру ARPES на всех срезах, где образовывались щели. Всего было рассмотрено семь различных срезов: поверхностные состояния FAs на участке 1 и 7 отсутствовали, но были выявлены для 3 и 5, однако FAs не соединялись через объемные запрещенные зоны. Наибольший интерес представляют данные для среза 4, которые позволили зафиксировать бесщелевое состояние FAs поверхности Дирака, охватывающее весь объем щели. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что срез 4 имеет нетривиальное 2D-топологическое квантовое число. Авторы предполагают, что возможность систематически наблюдать FAs поверхности Ферми расширит научно-исследовательские границы в фундаментальной физике и спинтронике.

Р. П. Сидоров

Согласованные по составу молекулярные «припои» для полупроводников

Composition-matched molecular «solders» for semiconductors. Dmitriy S. Dolzhenko, Hao Zhang, Jaeyoung Jang, Jae Sung Son, Matthew G. Panthani, Tomohiro Shibata, Soma Chattopadhyay, Dmitri V. Talapin. Science. 2015. Vol. 347 No 6220. P. 425–428.

В отличие от металлов, для полупроводников нет аналогичных пайке металлов принятых методов соединения при достаточно мягких условиях, не нарушающих полупроводящих свойств в месте соединения. Электронные свойства контакта полупроводников сложнее, чем у металлов. Идеальный «полупроводниковый припой» должен состоять из некоего прекурсора, формирующего при слабом нагреве полупроводник, согласованный структурно с соединяемыми деталями. Предложены халькогенидометалллатные «припои» для технологически важных полупроводников типов II-VI, IV-VI, V-VI, в том числе CdSe , CdTe , $\text{Hg}_x\text{Cd}_{1-x}\text{Te}$, PbTe , $(\text{Bi}_x\text{Sb}_{1-x})_2\text{Te}_3$ и Bi_2Te_3 . Ранее предложенный метод, основанный на способности N_2H_4 растворять халькогениды металлов в присутствии элементарных халькогенов не давал результатов на халькогенидах кадмия, свинца и висмута. Данные рентгеновской спектроскопии показывают, что это связано с недостаточным восстановительным потенциалом N_2H_4 . Применение соединений селена и теллура с натрием, калием или цезием позволило получить реакции с халькогенидами, ранее считавшимися неактивными. Были получены растворимые халькогенидометаллаты кадмия, свинца и висмута и халькогели этих металлов. Растворимость этих халькогенидометаллатов в полярных растворителях позволяет применить аналогичный пайке процесс к реальным полупроводникам. В частности, $\text{Na}_2\text{Cd}_2\text{Se}_3$ был применен в качестве припоя для нанокристаллов CdSe . Полученный устойчивый коллоидный раствор сохранил исходные экситонные свойства квантовых точек. Затем раствор был нанесен на сильно легированную кремниевую подложку и отпущен при разных температурах в атмосфере азота в течение 30 минут. Измерение подвижности носителей заряда проводилось при помощи стандартной геометрии полевого транзистора. Отжига при 250°C оказалось достаточно для получения прекрасных характеристик выхода и передачи с подвижностью электронов выше, чем у всех известных неорганических полупроводников, полученных по сходному процессу. Отжиг при более высоких температурах дополнительно поднимал подвижность электронов. Показано, что рост подвижности может быть связан с необычной электронной проницаемостью границ зерен, что влечет за собой отсутствие значительных транспортных сужений. Также было показано функционирование молекулярных припоев для частиц мезомасштаба. С использованием как припоя Na_2PbTe_2 , $(\text{N}_2\text{H}_5)_4\text{Bi}_2\text{Te}_5$, или геля CdTe были получены полупроводящие пленки PbTe , Bi_2Te_3 , или CdTe . Также были соединены две полированные поверхности CdTe с помощью раствора Na_2CdTe_2 в N_2H_4 при относительно невысоком давлении около 500 кПа и температуре 500°C . Предложенный подход открывает новые возможности для печатной электроники и оптоэлектроники, позволяя двигаться в сторону формуемых термоэлектрических материалов для трехмерной печати.

А. В. Якименко

67P/Чурюмов-Герасименко — комета семейства Юпитера с высоким отношением D/H

67P/Churyumov-Gerasimenko, a Jupiter family comet with a high D/H ratio. K. Altwegg, H. Balsiger, A. Bar-Nun, et al. Science. 2015. Vol. 347. No 6220. P. 126952 (1–3).

Происхождение воды и органических соединений на Земле и других планетах земного типа обсуждается в течение длительного периода времени, но консенсус до сих пор не достигнут. Предлагались различные сценарии образования воды и распространенности химических элементов, удовлетворяющие наблюдениям. Один из наилучших методов, позволяющий сделать выбор между такими сценариями, основан на измерении относительного содержания дейтерия и водорода (D/H) у комет разных семейств и в земных океанах. В работе приводятся результаты прямого измерения отношения D/H для кометы Чурюмова-Герасименко (67P), относящейся к семейству комет Юпитера (СЮ), полученные космическим аппаратом Rosetta Европейского Космического Агентства (ЕКА). Существующие сценарии образования воды прогнозируют как весьма значительный, так и незначительный вклад кометного вещества в образование воды океанов Земли. Поэтому сравнение величины D/H в кометах разных семейств и в воде земных океанов имеет важнейшее значение для установления происхождения воды. Прежние измерения проводились для долгопериодических комет из облака Оорта и из СЮ, и имели косвенный характер. Единственное прямое измерение было сделано с помощью аппарата Giotto (ЕКА) для кометы Галлея, относящейся к семейству Оорта. Масс-спектрометр космической станции Rosetta предназначен для изучения ионов и нейтральных частиц, имеет двойную фокусировку и обладает широким диапазоном измерений, позволяя находить отношение концентраций даже очень редкого изотопа HD^{18}O и наиболее распространенного H_2^{16}O . Изотопное отношение D/H определяется из отношений $\text{HD}^{16}\text{O}/\text{H}_2^{16}\text{O}$ и $\text{HD}^{18}\text{O}/\text{H}_2^{18}\text{O}$. Rosetta окружена собственным газовым фоном с концентрацией частиц $\sim 10^6 \text{ см}^{-3}$ (вдали от кометы), поэтому корректные измерения состава кометного вещества стали возможны лишь с начала августа 2014 г., когда Rosetta приблизилась к комете 67P на расстояние менее 100 км. В это время она находилась на расстоянии 3,6 астрономических единиц от Солнца. Концентрация кометных частиц при измерении превысила фоновую в 100 раз, и сразу были зарегистрированы пики изотопов с отношением массового числа M и порядкового номера Z в диапазоне $M/Z = 19,00\text{--}19,02$. Измеренное отношение D/H оказалось равным $(5,3 \pm 0,7) \cdot 10^{-4}$. Это примерно втрое выше, чем в океанах Земли. Полученный результат не согласуется с ранее принятой оценкой D/H для комет СЮ, и на 30–120 % выше, чем у кометы Галлея. Отсюда авторы заключили, что значения D/H для комет СЮ являются сильно неоднородными, что может быть связано с их различным происхождением. Если это так, то проведенные измерения свидетельствуют в пользу гипотезы астероидного, а не кометного происхождения воды на Земле (а также земной атмосферы). Кроме того, нужно отказаться от гипотезы об одинаковом составе воды у комет СЮ и воды в земных океанах.

Г. В. Дедков

Переменность и неоднородность комы у кометы 67P/Чурюмова-Герасименко

Time variability and heterogeneity in the coma of 67P/Churyumov-Gerasimenko comet. M. Hässig, K. Altwegg, H. Balsiger, et al. Science. 2015. Vol. 347. No 6220. P. aaa0276 (1–4).

Вещество комет представляет наилучший материал, который мог сохраниться с начала образования Солнечной системы. Ключевую информацию о химических и физических условиях ранней Солнечной системы дает химический состав ядер и комы комет, образовавшихся в то время. В работе сообщается о результатах изучения вещества комы у кометы Чурюмова-Герасименко (ЧГ), полученных с помощью масс-спектрометра на борту космического аппарата Rosetta, встретившегося с ней в августе 2014 г. Промежуток времени, в течение которого производились измерения, охватывает два месяца, начиная с момента контакта, при котором комета находилась на расстоянии 3,5 а.е. от Солнца. Первоначально предполагалось, что все кометы можно классифицировать в соответствии с расстоянием от Солнца, на котором они образовались в протопланетном диске. Из этого следует, что состав летучих компонент, выбрасываемых из ядра, должен соответствовать составу ядра, а кометы, образовавшиеся в одинаковых условиях, должны иметь однородный состав. Эта гипотеза получила подтверждение при изучении частиц хвоста кометы Швассмана-Вахмана-3 в 2007 г., однако позже в результате исследований других комет с нескольких космических аппаратов появились свидетельства о неоднородности вещества ядер (в случае кометы Хартли-2), причем эта неоднородность ассоциировалась с первичными условиями образования. Комета ЧГ, как и Хартли-2, состоит из двух фрагментов разного размера, соединенных узкой перемычкой. Структурное подобие этих комет дает шанс установления связи (или ее отсутствия) между неоднородностью вещества ядра и комы. В работе проанализирована динамика изменения относительного содержания H_2O , CO и CO_2 по измерениям аппарата Rosetta. Масс-спектрометр позволяет измерять состав нейтральной и плазменной компоненты вещества комы в точке локализации аппарата, т.е. переменность состава, которая появляется при дистанционных наблюдениях из-за собственного вращения кометы и неоднородности состава различных ее областей, исключается. Тем не менее, из полученных результатов следует, что состав комы у кометы ЧГ сильно неоднороден и в значительной мере привязан к периоду вращения и к широте, на которой находился аппарат. На больших отрицательных широтах, например, сигнал H_2O изменялся на два порядка. Отсутствие корреляции между сигналами H_2O , CO и CO_2 означает, что эти вещества вряд ли дегазировались из ядра совместно. Льды CO и CO_2 не заморожены в H_2O . Они возгонялись с больших глубин, в отличие от льда H_2O , сублимировавшегося вблизи поверхности и испытывавшего на себе разницу температур. Дальнейшие наблюдения позволят отделить сезонные изменения состава комы от изменений, обусловленных неоднородным распределением вещества ядра, так как Rosetta будет сопровождать комету ЧГ от перигелия до афелия орбиты в течение года.

Г. В. Дедков

Долго сохраняющийся магнетизм, обусловленный конвекцией при затвердевании палласитного родительского тела

Long-lived magnetism from solidification-driven convection on the pallacite parent body. James F. J. Bryson, Claire I. O. Nichols, Julia Herrero-Albillos, et al. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 472–475.

Палеомагнитные исследования метеоритов показывают, что вскоре после образования Солнечной системы в расплавленных ядрах многих малых планетных тел происходила интенсивная конвекция с подъемом затвердевших частиц в верхние слои, при которой генерировались магнитные поля. При этом считалось, что конвекция, вызванная охлаждением малых тел, была непродолжительной, поэтому и время существования магнитной активности было коротким. В отличие от этого, в работе сообщается об обнаружении длинных хронологических рядов палеомагнитных «записей» намагниченности, следы которой сохранились в наноскопических частицах палласитных метеоритов Имилак и Эскуэль. Палласиты представляют вид железо-каменных метеоритов с вкраплениями кристаллов оливина (силиката Fe и Ni). Скорость охлаждения палласитных метеоритов составляет 2–9 К/млн лет, и в соответствии с современными представлениями, они должны были образоваться в области между средней и верхней мантией родительского тела с радиусом около 200 км. При таких скоростях охлаждения в металлической матрице образуются характерные nanoостровки упорядоченных фаз FeNi и Fe₃Ni, называемые «облачными зонами» (ОЗ). Диаметр островков в разрезах ОЗ систематически уменьшается, отражая убывание локального времени формирования островков. Каждый островок имеет три оси намагничивания, и его магнитный момент может ориентироваться в шести направлениях. Вариации интенсивности и величины внешнего магнитного поля создают вариации в относительной пропорции количества островков с определенным направлением намагниченности по сечению ОЗ, которое определяется по магнитным изображениям структуры. Измерения, основанные на эффекте магнитного циркулярного дихроизма рентгеновского излучения, проводились с помощью синхротрона BESSY II (Берлин) в сочетании с рентгеновской фотоэмиссионной микроскопией. Применялось излучение с длиной волны вблизи края поглощения линии Fe L_{2,3}. По результатам этих измерений, и основываясь на данных моделирования процесса охлаждения и эволюции магнитного динамо, умевшего место после аккреции, авторы обнаружили хронологические следы долгоживущей магнитной активности, включающие фазу уменьшения магнитного поля (Имилак) и последующего его исчезновения, которое произошло после затвердевания метеоритов (Эскуэль). Поскольку конвекция при затвердевании ядер малых тел характеризуется продолжительностью в сотни миллионов лет после аккреции, а тела с разным размером имеют разное время остывания, результаты работы дают уникальную возможность заглянуть в различные эпохи эволюции Солнечной системы (в том числе и Земли), изучая магнетизм метеоритных тел разного размера.

Г.В. Дедков

Теория точечной контактной спектроскопии в коррелированных материалах

Theory of point contact spectroscopy in correlated materials. Wei-Cheng Lee, Wan Kyu Park, Hamood Z. Arham, Laura H. Greene, Philip Phillips. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 651–656.

Системы тяжелых фермионов, купраты с высокой температурой сверхпроводящего перехода и недавно открытые сверхпроводники на основе железа проявляют свойства квантовой критичности (КК). Наиболее поразительным свойством КК является значительное влияние, оказываемое квантовыми флуктуациями вблизи критической точки перехода на коллективизированные электроны, приводящее к резким изменениям электронных свойств. Такими свойствами обладают системы с не-Ферми жидкостным (НФЖ) поведением, отличительным признаком которых является зависимость мнимой части одночастичной собственной энергии (СЭ) вида $\Sigma(\omega) \sim \omega^\nu$, где $\nu < 1$. В экспериментальном плане важнейшей, но пока нерешенной задачей, является определение величины показателя ν . СЭ входит в определение функции Грина электронов, а интегральное выражение для тока I через точечный контакт металлического электрода с системой, помимо приложенного напряжения V , зависит от мнимой части СЭ и от одночастичной плотности состояний электронов $A(\omega)$, определяемой через мнимую часть гриновской функции. В работе разработана микроскопическая квантовая теория проводимости dI/dV точечного контакта между металлическим электродом и веществом с сильной корреляцией электронов и показано, что метод точечной контактной спектроскопии (ТКС) позволяет определить эффективную плотность состояний, возникающую при НФЖ поведении системы, а также мнимую часть одночастичной собственной энергии (т. е. величину ν). В отличие от предшествующих теоретических работ, в выражении для тока учтена феноменологическим путем зависимость дисперсии электронов от V . Установлено, что в классическом пределе баллистического переноса электронов, когда ширина контактной зоны короче длины рассеяния электронов, матричные элементы гамильтониана, связанные с переходом, появляющиеся в микроскопической квантовой модели, удовлетворяют условию сохранения проекции импульса на плоскость интерфейса. При этом проводимость dI/dV связана с эффективной плотностью состояний, т. е. с интегралом одночастичной спектральной функции $A(\omega)$ по зоне Бриллюэна при $\omega = eV$. Основываясь на этом, определены условия, при которых в металле с НФЖ свойствами появляется пик проводимости при нулевом напряжении. Основной мотивацией работы служили недавно выполненные ТКС эксперименты, проведенные на сверхпроводниках железных пикнидов (Fepicnides), содержащих элементы 5 группы периодической таблицы, в которых пик проводимости при $V=0$ наблюдался при температуре значительно выше структурного превращения. Предложенная теория может быть также применена для интерпретации НФЖ поведения плотности состояний в системах с тяжелыми фермионами и в других материалах с КК свойствами.

Г. В. Дедков

Реконструкция поверхности Ферми и множественные квантовые фазовые переходы в антиферромагнетике CeRhIn_5

Fermi surface reconstruction and multiple quantum phase transitions in the antiferromagnet CeRhIn_5 . Lin Jiao, Ye Chen, Yoshimitsu Kohama, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 673–678.

Обычные фазовые переходы при изменении температуры описываются универсальным критическим поведением, которое не зависит от специфических микроскопических характеристик вещества. В последнее время в фокусе исследований находятся материалы, для которых имеют место непрерывные квантовые фазовые переходы в квантовых критических точках (ККТ) при температуре абсолютного нуля. К числу таких материалов относятся интерметаллиды с тяжелыми фермионами, основное состояние которых определяется не температурой, а такими параметрами, как магнитное поле, давление или химический состав. Классификация ККТ и вопрос о возможности универсального описания поведения вещества в этом случае продолжают интенсивно дебатироваться. В работе сообщается об экспериментальном измерении теплоемкости и осцилляций де-Гааза-ван-Альвена (дГвА) в интерметаллиде CeRhIn_5 при низких температурах в антиферромагнитной фазе при значениях магнитного поля в окрестности величины $B_0 \approx 50$ Т. Резкое изменение поверхности Ферми, индуцированное магнитным полем, наблюдается при наблюдении осцилляций дГвА и холловской проводимости при $B_0 \approx 30$ Т. Причем температура

образца в этом случае оказывается значительно ниже температуры Нееля $T_N \approx 3,8$ К, соответствующей нормальному давлению, когда образец должен находиться в антиферромагнитном состоянии. Интерметаллид CeRhIn_5 представляет редкий тип интерметаллида-антиферромагнетика с тяжелыми фермионами, в котором состояние вблизи ККТ зависит не только от величины магнитного поля, но также от приложенного давления P . В частности, при нулевой температуре и увеличении давления антиферромагнитный порядок CeRhIn_5 подавляется и возникает сверхпроводящее состояние. В данной работе изучение фазовых переходов в CeRhIn_5 проводилось при нормальном давлении с помощью изотермических измерений теплоемкости и осцилляций дГвА в пульсирующих магнитных полях до 72 Т, а также измерений тех же величин и холловской проводимости в постоянных магнитных полях до 45 Т. Монокристаллические образцы CeRhIn_5 с типичными размерами $1\text{мм} \times 0,5\text{мм} \times 0,1$ мм получали методом пучковой эпитаксии. Измерения теплоемкости и осцилляций дГвА проводились в Национальной Лаборатории Лос-Аламоса. Были построены фазовые диаграммы в переменных $T - B(T)$ и $P - B$ при $T = 0$. Вблизи ККТ наблюдалась зависимость $T_N \sim (B_0 - B)^{2/3}$. Сделан вывод о том, что изменения поверхности Ферми в критической точке B_0 обусловлены переходом локализованных электронов Ce-4f в коллективизированное состояние. В совокупности с компрессионными измерениями свойств CeRhIn_5 результаты работы углубляют понимание аналогичных свойств многих других материалов с тяжелыми фермионами вблизи ККТ.

Г.В. Дедков

Стабильные катализаторы на основе золота (III), полученные при реакции окислительного присоединения по связи углерод-углерод

Stable gold (III) catalysts by oxidative addition of a carbon-carbon bond. Chung-Yeh Wu, Takahiro Horibe, Christian Borch Jacobsen, F. Dean Toste. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 449-454.

Катализаторы на основе переходных металлов активно используются в современном органическом синтезе. Очень часто в реакциях образования связей C-C, C-O и C-N в качестве катализаторов применяют комплексы низковалентных поздних (расположенных в правой части периодической системы элементов) переходных металлов, характеризующиеся высокой стабильностью. В то же время катализаторы на основе высоковалентных переходных металлов изучены гораздо меньше. Основными проблемами при получении таких каталитических комплексов является необходимость использования сильных окислителей и низкая стабильность соединений, включающих металл в окисленном состоянии. Актуальной задачей на сегодняшний день является создание легко синтезируемых, стабильных и функциональных каталитических систем на основе высоковалентных переходных металлов. В данной работе описано получение каталитических комплексов Au (III) и использование указанных соединений в качестве катализаторов для

проведения ряда органических реакций. В отличие от применявшихся ранее методов синтеза комплексов Au (III), основанных на использовании сильных галогенсодержащих окислителей, авторами предложен способ получения стабильных и каталитически активных комплексов Au (III) в мягких условиях по реакции окислительного присоединения бифенилена к IPrAu(I) (где IPr обозначает [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]). Полученный комплекс IPrAu(III)(бифенил) демонстрирует хорошую реакционную способность в качестве катализатора – кислоты Льюиса. Исследована каталитическая активность синтезированного комплекса в некоторых реакциях с участием α , β -ненасыщенных альдегидов, среди которых реакция присоединения Мукаями-Михаэля, реакция присоединения тиолов, реакция Дильса-Альдера, реакция [2+2] циклоприсоединения. Во всех случаях наблюдается высокий выход продукта и хорошая селективность. Особенности строения полученных в работе каталитических комплексов были изучены методом рентгеноструктурного анализа. Предложенные катализаторы можно получать *in situ*, с использованием коммерчески доступных реагентов без применения трудоемких методик. Описанные авторами способы получения каталитических комплексов на основе Au (III) позволяют использовать широкие возможности таких катализаторов при проведении различных органических реакций.

Т. В. Панова

Стратегия полета горных гусей «американские горки» позволяет сохранять энергию во время миграции через Гималаи

The roller coaster flight strategy of bar-headed geese conserves energy during Himalayan migrations. C. M. Bishop, R. J. Spivey, L. A. Hawkes et al. Science. 2015. Vol. 347. No 6219. P. 250–254.

Во время миграций птицы должны преодолеть множество сложных экологических препятствий, таких как пустыни и океаны, однако лишь немногие виды способны преодолеть высочайшие горы, отделяющие Индийский субконтинент от Центральной Азии. Один из таких видов – горный гусь (*Anserindicus*), дважды в год преодолевает высокие перевалы Тибетского массива и заснеженных Гималайских гор. На протяжении многих лет ученые спорили о том, как высоко эти птицы могут летать, а также какие физиологические механизмы могут быть вовлечены в полеты на большой высоте. Несмотря на то, что одна особь в течение небольшого промежутка отлеживалась на высоте 7290 метров, не было вполне никаких измерений физиологических или биомеханических характеристик горных гусей в дикой природе. Для исследования динамики и энергетике полета мигрирующих горных гусей, авторы использовали специально разработанные имплантируемые приборы, позволяющие измерять температуру и давление в брюшной полости, трехосевое ускорение и электрокардиографические параметры. Датчики были имплантированы семи особям, а полученные данные соответствуют 391 часу миграционного полета. Регистраторы данных весили 32 грамма и были размещены в биосовместимых трубках, увенчанных титановыми электродами. Температура брюшной полости во время полета (40.2 ± 1.2 SD) в связке с активностью полета имела тенденцию к росту, особенно в момент приложения интенсивных усилий. Выявлено, что в целом данный параметр не чувствителен к изменению высоты. Средняя высота полета во время пересечения Тибетского плато составила 4707 м, максимальная – 6443 м, более 90% данных получены на высоте свыше 5600 м. В рамках проведенного исследования авторы выявили соотношение между частотой сердечных сокращений и частотой взмахов крыльев мигрирующих горных гусей. Поскольку энергетические затраты на полет по мере снижения плотности воздуха возрастали быстрее, чем предполагалось, ожидания, что этот вид должен поддерживать высотный полет при перелете через Гималаи, не оправдались. Используемая вместо этого стратегия «американских горок» отбрасывает существенные преимущества высотного полета, для того, чтобы впоследствии компенсировать их за счет случайных преимуществ от орографических лифтов. Полет на предельно малой высоте также может придать дополнительные преимущества, включая максимальное использование потенциала всех доступных потоков восходящего воздуха, снижение воздействия встречного и бокового ветров, а также повышенную безопасность за счет улучшения видимости и увеличения возможности посадки. По мнению авторов, атмосферные проблемы, возникающие на очень больших высотах, в сочетании с необходимостью почти максимальной физической нагрузки объясняют, почему горные гуси крайне редко летают на высоте, близкой к потолку полета. Учитывая то, что аэродинамические расходы на полет увеличиваются с ростом массы тела, а горные гуси тяжелее 98% видов птиц, крайне удивительно, что они способны мигрировать через самый высокий в мире горный массив, оставаясь в рамках своих физиологических возможностей.

А. В. Мусеев

Иммуноглобулин G1 поддерживает здоровье почек при криоглобулинемии у мышей

IgG1 protects against renal disease in a mouse model of cryoglobulinaemia. Richard T. Strait, Monica T. Posgai, Ashley Mahler, Nathaniel Barasa, Chaim O. Jacob, Jörg Köhl, Marc Ehlers, Keith Stringer, Shiva Kumar Shanmukhappa, David Witte, Md Monir Hossain, Marat Khodoun, Andrew B. Herr, Fred D. Finkelman. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 501–504.

Защитная функция иммуноглобулинов во многом обусловлена их способностью активировать систему комплемента и стимулирующие IgFcR-рецепторы, а также связываться с микробными патогенами. Однако IgG1 – основной изотип иммуноглобулинов сыворотки мышей – не активирует систему комплемента по классическому пути, более активно связывается с ингибирующими, чем с активирующими IgFcR-рецепторами и обладает ограниченной способностью к связыванию патогенов. Эти свойства характерны для IgG4 человека. Авторы данной работы предположили, что ограниченная способность к активации эффекторных механизмов препятствует образованию иммунных комплексов и развитию связанных с ним патологий. Было показано, что мыши с делецией гена $\gamma 1$, лишённые IgG1, при иммунизации сильным антигеном – козьей сывороткой против мышинных IgD – погибают из-за патологии почек вскоре после начала выработки антиген-специфичных антител. Заболевание характеризуется повышенным содержанием мочевых белков и лейкоцитэстеразы, а также увеличением концентрации мочевины в крови и снижением уровня сывороточного альбумина. Кроме того, у мышей возникали подкожные отеки и брюшная водянка. Заболевание развивалось через 6–7 дней после иммунизации и приводило к гибели животных за 10–15 дней. При этом мыши дикого типа в аналогичных условиях оставались здоровыми. В отсутствие IgG1 более интенсивно вырабатывались антитела других изотипов – IgG3, IgM и в некоторых случаях – IgG2a, эффективно активирующие систему комплемента и стимулирующие рецепторы, однако заболевание почек развивалось и в отсутствие компонента системы комплемента C3 и γ -цепи IgFcR-рецепторов, а также при введении антагониста фактора комплемента C5a и ингибировании выработки IgG2a антителами к интерферону- γ . Таким образом, наблюдаемые патологические процессы в почках не зависят от системы комплемента и IgFcR-рецепторов. Вероятно, они обусловлены накоплением иммунных комплексов в капиллярах гломерул – почечных клубочков. Аналогичное явление имеет место в некоторых случаях криоглобулинемии у человека. 97% иммуноглобулинов в этих комплексах у мышей составлял IgG3. Его молекулы соединялись Fc-фрагментами и осаждались при фильтрации в клубочках. Подобное состояние наблюдалось и при пассивной иммунизации мутантных мышей – инъекции моноклональных IgG3-антител против тринитрофенила с последующим введением белка, конъюгированного с тринитрофенилом. У мышей дикого типа патологических симптомов не наблюдалось. Патологии почек удалось предотвратить с помощью антиген-специфичного IgG1 как при активной, так и при пассивной иммунизации. IgG1 конкурировал с IgG3 за связывание антигена и влиял на растворимость иммунных комплексов. Секрета IgG3, IgM и IgG2a при этом сохранялась на нормальном уровне. Описанные наблюдения говорят об адаптивной роли изотипов IgG, неэффективно активирующих эффекторные механизмы, и объясняют механизм нефротоксичности, обусловленной иммунными комплексами. Результаты исследования позволяют рассматривать такие изотипы как эффективные средства подавления подобных иммунопатологических процессов.

А. Л. Братцева

Температурный опыт материнского растения используется семенами потомства для согласования жизненного цикла с временем года, за счет активации гена *Flowering Locus T* (FT) в тканях плода

Maternal temperature history activates Flowering Locus T in fruits to control progeny dormancy according to time of year. Min Chen, Dana R. MacGregor, Anuja Dave, Hannah Florance, Karen Moore, Konrad Paszkiewicz, Nicholas Smirnoff, Ian A. Graham, Steven Penfield. PNAS. 2014. Vol. 111. No 52. P. 18787–18792.

Способность организмов изменять свои реакции в соответствии с временем года имеет существенное значение для адаптации к условиям окружающей среды. Многие организмы используют сезонные изменения температуры, чтобы определять наиболее благоприятные сроки для основных событий жизненного цикла, таких как нерест, миграция и др. Для того чтобы предвидеть реакции организма и экосистемы на изменения климата, необходимы знания о том, как сигналы, отражающие изменения температуры, управляют этапами развития. Растения, также как и другие организмы, определяют времена года по изменениям температуры. Прорастание семян является начальным этапом онтогенеза, определяющим успешность последующих стадий развития, поэтому играет центральную роль в управлении сроками жизненного цикла растения. Начало прорастания зависит от температуры окружающей среды. Прорастание начинается при благоприятной температуре, однако для прорастания семян некоторых растений необходимо предварительное воздействие пониженных температур. Когда семена полностью созревают, они переходят в состояние покоя. Это состояние поддерживается сигнальными гормонами и реакциями, происходящими в материнской оболочке семян. В растениях *Arabidopsis*, как и у многих других видов, оболочка семян погибает в конце созревания, однако перед этим ферменты, находящиеся в оболочке семян, успевают осуществить биосинтез танина, который семенам необходимо накопить чтобы перейти в состояние покоя. Появляющиеся из семян проростки еще не успели наработать собственный температурный опыт, но при этом успешно развиваются, правильно реагируя на изменения температуры. В настоящее время неясно каким образом семена потомства получают информацию о способах адаптации к сезонным изменениям. В статье авторы показали, что в растениях *Arabidopsis* текущий и предыдущий температурный опыт материнского растения передается семенам потомства и используется для управления прорастанием, за счет активации гена *florigen Flowering Locus T* (FT) в тканях плода. Установлено, что материнский температурный опыт преобразуется в генетическую информацию в FT локусе во флоэме стручка. Белок FT обуславливает переход семян в состояние покоя за счет подавления синтеза проантоцианидинов (PAs) на внутренней стороне оболочки семян, изменяя содержание танина. Чтобы определить, как белок FT влияет на синтез танина в процессе созревания семян, авторы изучили профиль экспрессии этого гена в семенах и стручках дикого типа и *ft-1* мутанта. Им не удалось выявить никаких изменений в экспрессии гена, управляющего биосинтезом фенилпропаноида в семенах *ft-1* мутанта по сравнению с диким типом. Однако, в стручках они обнаружили существенное увеличение количества транскриптов характерных ферментов, связанных с синтезом PA. Это доказывает, что, белок FT влияет на синтез PA в тканях стручков. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что температурное регулирование накопления танинов в семенах происходит при участии белка FT. Дана схема, активности основного фенилпропаноидного пути в процессе синтеза проантоцианидинов в семенах *Arabidopsis*.

С. К. Жармухамедов

Листья плотоядных растений из балтийского янтаря

Carnivorous leaves from Baltic amber. Eva-Maria Sadowski, Leyla J. Seyfullah, Friederike Sadowski, Andreas Fleischmann, Hermann Behling, Alexander R. Schmidt. PNAS. 2015. Vol. 112. No 1. P. 190–195.

Находки древних плотоядных растений крайне редки и до последнего времени ограничивались лишь ископаемыми остатками семян одного из представителей рода *Aldrovanda*, относящегося к растениям семейства росянковых (Droseraceae), сохранившихся до наших дней. Однако никогда еще не удавалось найти ловчие органы (листья-ловушки) древних плотоядных растений. Статья посвящена описанию двух фрагментов листьев плотоядных покрытосеменных растений, найденных в кусочках балтийского янтаря эоценового возраста (месторождение пос. Янтарный Калининградской области, Россия). Ископаемые листья имеют вытянутую ланцетовидную форму и размеры 4,5–5 мм в длину с шириной основания 0,2 мм. Фрагменты обнаруживают морфологическое сходство с ныне существующими эндемичными хищными растениями семейства роридуловых (Roridulaceae) из Южной Африки. Современные представители рода *Roridula* занимают обособленное положение среди прочих хищных растений, т. к. они сами захваченных насекомых не поедают. Вместо них эту роль выполняют насекомые подотряда Heteroptera (клопы вида *Pameridea*), с которыми *Roridula* состоят в мутуалистических отношениях. Растения же получают питательные вещества своих жертв после того, как те переварятся в организме клопов, поглощая питательные компоненты, содержащиеся в фекалиях *Pameridea*, через нанопоры в кутикуле. Как и у современных представителей рода *Roridula*, листья ископаемых растений имеют два вида растительных трихом – одноклеточные гиалиновые волоски и многоклеточные стебельчатые железистые усики с апикальным отверстием на конце. Верхушки тонких конусообразных листьев заканчиваются единичным усиком, точно таким же, как у обоих представителей рода *Roridula*. Гиалиновые волоски покрывают всю поверхность листьев с обеих сторон, а железистые волоски у ископаемого растения расположены только на краях и нижних поверхностях листьев, как у современной *Roridula gorgonias*. Гиалиновые волоски в длину имеют размер 10–80 мкм, а в ширину – до 12 мкм. Железистые волоски имеют конусообразную форму, а длина их стебелька колеблется в широких пределах – от 20 мкм до 1,4 мм. Приклеившиеся к железистым усикам остатки органики и кусочки трихом других растений свидетельствуют о том, что железы ископаемых растений выделяли липкую секрецию, подобную той, что выделяют современные насекомоядные растения. Возраст находок оценивается в 35–47 млн лет. Учитывая то, что 48,6 млн лет назад произошло отделение саррацениевых (семейство американских хищных растений) от клуды роридуловых-актинидиевых (Roridulaceae–Actinidiaceae), найденные листья относятся к одному из самых ранних представителей семейства Roridulaceae. Находка подтверждает гипотезу о том, что растения трех родственных семейств плотоядных растений (Sarraceniaceae, Roridulaceae и Actinidiaceae), скорее всего, были широко распространены в эоцене на всей территории палеоматерика Гондвана.

В. В. Стрекопытов

Особенности процесса бактериального тРНК-зависимого биосинтеза аспарагина, выявленные с помощью структуры трансамидосомы *Pseudomonas aeruginosa*

Structure of the *Pseudomonas aeruginosa* transamidosome reveals unique aspects of bacterial tRNA-dependent asparagine biosynthesis. Tateki Suzuki, Akiyoshi Nakamura, Koji Kato, Dieter Söll, Isao Tanaka, Kelly Sheppard, Min Yao. PNAS. 2015. Vol.112. No 2. P. 383–387.

Точная трансляция генетического кода в последовательность белковой молекулы основана на ковалентном прикреплении аминокислотных остатков к соответствующим молекулам транспортных РНК (тРНК), которые далее используются в процессе биосинтеза белка. Этот процесс прикрепления катализируется аминоктил-тРНК синтетазами (aaRSs), каждая из которых является специфичной для определенной аминокислоты. Однако большинство прокариот не имеет нескольких тРНК синтетаз, в особенности аспарагинил-тРНК синтетаза (AsnRS), которая осуществляет лигирование остатка аспарагина (Asn) к аспарагиновой тРНК (tRNAAsn). Вместо этого в таких клетках происходит синтез аспарагина из аспарагиновой кислоты (Asp), связанной с tRNAAsn. В процессе превращения аспарагиновой кислоты в аспарагин принимают участие два фермента: недискриминирующая аспартил-тРНК синтетаза (ND-AspRS), которая образует комплекс Asp-tRNAAsn, и гетеротримерная амидотрансфераза GatCAB, которая осуществляет амидирование Asp-tRNAAsn с образованием комплекса Asn-tRNAAsn, далее используемого в процессе биосинтеза белка. ND-AspRS, GatCAB и tRNAAsn могут вместе образовывать комплекс размером примерно 400 kDa, который известен как аспарагин-трансамидосома, который совмещает в пространстве и во времени эти два процесса биосинтеза аспарагина, приводящие к образованию комплекса Asn-tRNAAsn. В настоящей работе авторы представили кристаллическую структуру комплекса аспарагин-трансамидосомы из *Pseudomonas aeruginosa*, выполненную с разрешением 3,7 Å, которая является наиболее типичной машинерией биосинтеза аспарагина у бактерий. Показано, что в аспартил-тРНК синтетазе *Pseudomonas aeruginosa* присутствует дополнительный домен GAD, который характерен для большинства бактерий, но отсутствует в трансамидосоме археи *Thermus thermophilus*. Этот домен вызывает образование комплекса с определенной архитектурой и стехиометрией. Также показано, что бактериальные трансамидосомы обладают отличными от трансамидосом архей кинетическими характеристиками. Выявлено, что в трансамидосомах бактерий происходит более быстрое высвобождение образовавшегося комплекса Asn-tRNAAsn, приводящее к повышенному обороту аспартил-тРНК синтетазы бактериального типа. Было показано, что обе молекулы tRNAAsn выступают в трансамидосоме одновременно в качестве субстратов и скаффолдов. Авторы данной статьи также обращают особое внимание на то, что представленная ими структура трансамидосомы может отражать механизм, с помощью которого аспарагин был добавлен в генетический код, так как двухэтапный путь образования комплекса аспарагина и аспарагиновой тРНК (Asn-tRNAAsn) эволюционно предшествовал прямому прикреплению остатка аспарагина к тРНК, осуществляющей его транспорт. В целом, в настоящей работе авторами были представлены структурные данные, обеспечивающие основу для понимания механизма тРНК-зависимого биосинтеза аспарагина, обнаруженного у большинства видов бактерий.

И. М. Мохосоев

Кристаллические структуры алкилперокси- и ангидридных промежуточных состояний диоксигеназы, расщепляющей интрадиольное кольцо

Crystal structures of alkylperoxo and anhydride intermediates in an intradiol ring-cleaving dioxygenase. Cory J. Knoop, Vincent M. Purpero, John D. Lipscom. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 388–393.

Большинство диоксигеназ, расщепляющих кольцевые структуры, принадлежат к семейству негемовых ферментов, содержащих атом железа. Многие члены этого семейства играют значительную роль в процессах аэробной деградации природных и синтетических ароматических соединений, к числу которых относятся лигнин и огромное число органических веществ, применяемых в промышленности и сельском хозяйстве. Эти ферменты расщепляют ароматические кольца через расщепление связи O–O в молекулярном кислороде и внедрении обоих атомов кислорода в образующийся продукт реакции. В литературе описаны два основных класса диоксигеназ, расщепляющих катехольное кольцо. Они различаются между собой по способу расщепления и состоянию окисления кофактора. Это — экстрадиольные, использующие ион Fe²⁺ диоксигеназы (EDO – extradiol dioxygenase), которые осуществляют мета-расщепление, и интрадиольные диоксигеназы (IDO – intradiol dioxygenase), осуществляющие орто-расщепление с использованием в качестве кофактора иона Fe³⁺. Было показано, что атом железа в активном центре IDO не связывает молекулярный кислород, что указывает на особый механизм активации молекулы O₂. Этот механизм отличается от известного способа активации молекулярного кислорода Fe²⁺-содержащими оксигеназами, которые относительно легко образуют комплекс Fe–O₂ после связывания молекулы субстрата в активном центре фермента. Однако, несмотря на интенсивные исследования реакций, катализируемых IDO, механизм их действия до сих пор остается невыясненным в связи с затруднениями в выделении и изучении структуры промежуточных состояний фермента. В настоящей работе авторы исследовали механизм реакции протокатехуат (protocatechuate) 3,4-диоксигеназы с использованием альтернативного субстрата 4-фторкатехола. Было показано, что данный субстрат замедляет реакцию расщепления молекулы кислорода на нескольких этапах процесса, что позволяет обнаружить в растворе образующиеся при этом промежуточные состояния. При инициации реакции на кристалле фермента 4-фторкатехол останавливает реакцию при образовании одного из двух промежуточных продуктов в зависимости от pH окружающего кристалл раствора. Рентгеноструктурный анализ промежуточного состояния при pH = 6,5 выявил ключевые формы алкилпероксо-Fe³⁺-состояний. При инициации реакции на кристалле при pH 8,5 был обнаружено промежуточное состояние ангидрид-Fe³⁺. Обнаруженные в данной работе промежуточные состояния фермента ранее не были структурно охарактеризованы для интрадиольных диоксигеназ. Полученные структурные данные подтверждают предыдущие результаты, полученные на протяжении четырех десятилетий спектроскопических, кинетических и компьютерных исследований этих ферментов. В данной работе также не было получено никаких свидетельств в пользу образования промежуточных супероксо- или пероксо-состояний, предшествующих формированию обнаруженного авторами алкилпероксо-состояния. Авторы полагают, что сравнительное исследование структур алкилпероксо-состояний интра-и экстрадиольных диоксигеназ будет способствовать пониманию механизма, лежащего в основе сайт-специфичного расщепления ароматического кольца.

И. М. Мохосоев

Экология стабильного изотопа магния на основе анализа зубной эмали млекопитающих

Magnesium stable isotope ecology using mammal tooth enamel. Jeremy E. Martin, Derek Vance, Vincent Balter. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 430–435.

Реконструкция диеты вымерших позвоночных является сложной задачей, особенно когда нет достаточного количества прямых доказательств — содержимого желудка или следов укусов. Геохимические исследования минеральной фракции скелета, костей и апатитов зубной эмали с использованием изотопных отношений $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, Sr/Ca и Ba/Ca зарекомендовали себя как полезные, наряду с другими методологиями — морфофункциональным анализом и определением микроизноса зубной эмали. Тем не менее, геохимические инструменты для палеодиетических исследований обеспечивают лишь ограниченную экологическую сферу охвата, когда используются самостоятельно. Именно поэтому существует необходимость в изучении новых изотопных систем и реализации комплексного подхода для изучения сложных механизмов, лежащих в основе биологического фракционирования, что позволит, в конечном счете, восстановить рацион вымерших млекопитающих. Один из возможных подходов состоит в рассмотрении изотопного состава эссенциальных металлов, присутствующих в больших пропорциях в костных тканях — кальция ($\delta^{44}\text{Ca}$) и магния ($\delta^{26}\text{Mg}$). Это позволяет получить два существенных преимущества. Во-первых, диагенетическая модификация исходных изотопных составов может быть ограничена, поскольку это потребует нереалистичного состава изотопов или концентрации диагенетических жидкостей. Во-вторых, для измерения изотопных отношений требуется всего несколько микрограммов зубной эмали или костной ткани, что позволяет проводить анализ «драгоценных» ископаемых материалов. В рамках проведенного исследования авторами были отобраны образцы существующих в настоящее время видов млекопитающих, а также проведен анализ отношений $\delta^{26}\text{Mg}$, $\delta^{13}\text{C}$, Sr/Ca и Ba/Ca. Образцы включали в себя зубную эмаль, принадлежащую 49 индивидам из 10 видов мелких, средних и крупных млекопитающих, в том числе двух видов крупных приматов с известной экологией. В течение 20 лет авторами собирались туши этих животных в радиусе десяти километров от научно-исследовательской станции, что свидетельствует об их едином локализованном происхождении. В течение 2011 полевых испытаний был собран кал представленных в данном исследовании млекопитающих. Также проведен анализ отношений $\delta^{26}\text{Mg}$ и $\delta^{13}\text{C}$ для растительного материала. Для того чтобы лучше охарактеризовать механизмы фракционирования Mg, анализу были подвергнуты кости и мышцы четырех овец, выращенных в неволе. Полученные результаты показывают, что вне зависимости от вида диеты — травоядной, всеядной или животной (faunivores), происходит утяжеление $\delta^{26}\text{Mg}$, находящегося в зубной эмали. На основании полученных опытным путем данных, авторы предполагают, что обогащение ^{26}Mg вверх по трофической цепи связано с обогащением мышечной ткани ^{26}Mg по сравнению с костной. Следует отметить, что используя данные $\delta^{26}\text{Mg}$ в совокупности с отношениями Ba/Ca, можно выделить всеядных млекопитающих из травоядных. Потенциальное влияние метаболических и диетических изменений на состав $\delta^{26}\text{Mg}$ зубной эмали еще предстоит исследовать, однако, в будущем, использование мультипрокси-подхода позволит существенно усовершенствовать процесс реконструкции диетического поведения, несмотря на ограниченные выборки образцов.

А. В. Мусеев

Диалкилрезорцинолы как бактериальные сигнальные молекулы

Dialkylresorcinols as bacterial signaling molecules. Sophie Brameyer, Darko Kresovic, Helge B. Bode et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 572–577.

Известно, что коммуникация между бактериями осуществляется с помощью небольших диффундирующих молекул. Этот процесс называется чувством кворума. Наиболее хорошо изучены системы чувства кворума, использующие для коммуникации ацилированные лактоны гомосерина (AHLs). Прототип таких систем включает в себя LuxI-подобную AHL синтазу и родственный рецептор LuxR, обнаруживающий сигнал. Как правило, LuxI/LuxR пары генетически сгруппированы, однако, в некоторых случаях функциональные пары LuxI/LuxR расположены удаленно друг от друга на бактериальной хромосоме или плаزمиде. В дополнение к этому, многие протеобактерии имеют гомологи LuxR без родственной LuxI-подобной синтазы, либо обладают дополнительными гомологами LuxR, помимо функциональной LuxI/LuxR системы чувства кворума. Эти LuxR гомологи получили название рецепторы LuxR соло. LuxR соло были обнаружены в бактериях, как продуцирующих, так и не продуцирующих AHL. Они позволяют бактериям реагировать на эндогенные и экзогенные сигналы, полученные от их соседей, например SdiA от *Escherichia coli* и *Salmonella enterica*, за счет обнаружения AHLs, произведенных другими бактериями. Проведенные ранее исследования позволили установить, что PluR рецепторы, относящиеся к LuxR соло, у патогена насекомых *Photobacterium luminescens* распознают в качестве сигнала α -пироны, названные photopyrones (PPYs), вместо AHLs. PluR стал первым известным рецептором LuxR соло, обнаруживающим не-AHL эндогенный сигнал. Тем не менее, большая часть имеющихся данных о чувстве кворума в граммотрицательных бактериях основана на AHL сигнализации. При этом крайне мало известно о сигнальных молекулах, воспринимаемых LuxR соло. В данном исследовании авторы описывают новую коммуникационную систему клетка-клетка у патогенного микроорганизма насекомых и человека *Photobacterium asymbiotica*. Обнаружены гомологи LuxR — рецепторы PauR, способные воспринимать диалкилрезорцинолы (DARs) и циклогексаноиды (CHDs) вместо AHLs в роли сигналов. С помощью сочетания методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектропии проанализировано более 90 различных штаммов *Photobacterium asymbiotica*. Установлено, что DARs и CHDs являются специфичными для человеческого патогена *P. asymbiotica*. На основе геномных доказательств, авторам удалось выявить 116 других видов бактерий, являющихся потенциальными производителями DAR; среди них много человеческих патогенов. Открытие, описанное в данной работе, представляет собой новую главу в бактериальной коммуникации клетка-клетка, а также демонстрирует то, что сигнализация с помощью рецепторов семейства LuxR выходит за привычные рамки чувства кворума, использующего AHL. Факт широкого распространения генных кластеров биосинтеза DAR и CHD в различных бактериальных таксонах может свидетельствовать о широком распространении этих соединений и, потенциально, базовых схем сигнализации.

А. В. Мусеев

Родственный β -катенинам белок WRM-1 является мультифункциональной регуляторной субъединицей комплекса с митоген-активируемой протеинкиназой LIT-1

β -Catenin-related protein WRM-1 is a multifunctional regulatory subunit of the LIT-1 MAPK complex. Xiao-Dong Yang, Tejas R. Karhadkar, Jessica Medina, Scott M. Robertson, Rueyling Lin. PNAS. 2015. Vol. 2. E137–E146.

Катенины участвуют в процессах клеточной адгезии, связывая трансмембранный белок кадгерин, который через свой внеклеточный домен взаимодействует с актиновым цитоскелетом. Семейство генов катенинов включает три подсемейства: p120 (семь членов), бета (два члена) и структурно отличающееся подсемейство альфа, состоящее из трех членов. Члены подсемейств p120 и бета содержат центральный домен, состоящий из 9–12 Arm (armadillo)-повторов, которые образуют суперспиральный ARM-домен с положительно заряженным центральным желобком. Подсемейство бета состоит из β -катенина и его паралога γ -катенина. β -Катенин принимает участие в адгезии, в то время как γ -катенин функционирует в десмосомах. Кроме того, β -катенин функционирует как коактиватор факторов транскрипции (TCF) и LEF в каноническом Wnt (wingless-related integration site) сигнальном пути. Геном круглого червя *Caenorhabditis elegans* кодирует четыре β -катенин-подобных белка (HMP-2, BAR-1, SYS-1, WRM-1), каждый из которых сильно отличается по аминокислотной последовательности друг от друга и от белка Armadillo у дрозофилы и β -катенинов млекопитающих. Однако было показано, что три из четырех β -катенин-подобных белков у *Caenorhabditis elegans* выполняют обе основные функции, характерные для β -катенинов млекопитающих, в то время как четвертый белок, WRM-1 (worm arm motif 1), связывается с митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK) LIT-1 (loss of intestine 1). Этот белок является эволюционно консервативной атипичной MAPK, близкородственной к белку Nemo у дрозофилы и Nemo-подобной протеинкиназе у млекопитающих (NLK–Nemo-like kinase). Было показано, что WRM-1 и LIT-1 являются участниками процесса транскрипции генов, являющихся мишенями Wnt сигнального пути, через фосфорилирование и регуляцию уровня белка TCF в ядре. Ранее авторами было показано, что белок WRM-1 связывается с фактором TCF и функционирует в качестве субстрат-связывающей субъединицы для протеинкиназы LIT-1. В настоящей работе авторы охарактеризовали ранее неизвестные механизмы, с помощью которых происходит активация протеинкиназы LIT-1. Также была выявлена роль белка WRM-1 в активации белка LIT-1 и его внутриклеточной локализации. Было показано, что фосфорилирование остатка треонина T220, расположенного в активационной петле, является необходимым условием для активации протеинкиназы LIT-1 в условиях *in vivo* и *in vitro*. Остаток T220 может быть фосфорилирован как через аутофосфорилирование белка LIT-1, так и напрямую с помощью вышележащей протеинкиназы MOM-4. Полученные авторами данные поддерживают модель, согласно которой белок WRM-1 связывается с белком LIT-1 и тем самым образует киназный комплекс, в котором молекулы LIT-1 находятся в конформации, позволяющей им подвергаться как аутофосфорилированию, так и фосфорилированию аминокислотного остатка T220 протеинкиназой MOM-4. Кроме того, было показано, что белок WRM-1 необходим для транслокации LIT-1 киназного комплекса в ядро, где находится фактор TCF. По мнению авторов, ими впервые показано, что MAP3K (MOM-4) активирует MAPK (LIT-1) путем фосфорилирования внутри активационной петли. Результаты данной работы также могут помочь в раскрытии новых неизвестных функций β -катенина позвоночных.

И. М. Мохосоев

Муши расширяют набор белковых структур, которые способны связывать лед

Flies expand the repertoire of protein structures that bind ice. Koli Basu, Laurie A. Graham, Robert L. Campbell, Peter L. Davies. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 737–742.

Виды, адаптировавшиеся к выживанию при низких температурах, обладают преимуществом при доступе к пищевым ресурсам в условиях более низкой конкуренции и пониженной угрозы от хищников, которые чувствительны к холоду. В качестве примера такой адаптации служит произошедшее во время оледенения в кайнозое широкое распространение и радиация нототений в покрытых льдами водах Антарктики благодаря появлению у этих рыб антифризных гликопротеинов. Антифризные белки связывают лед и предотвращают рост кристаллов льда в клетках живого организма. С помощью компьютерных методов исследования было показано, что связывающий лед участок в молекуле антифризного белка, по-видимому, организует молекулы воды в набор подобных льду клатратных структур с низкой трансляционной энергией. Структурно-функциональный анализ показал, что антифризные белки отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности и по структуре лед-связывающих сайтов, организуемых молекулы воды в клатратные структуры. В настоящее время известны кристаллические структуры нескольких антифризных белков, полученных от членистоногих. Предполагается, что антифризные белки возникли относительно недавно от нескольких предшественников независимо друг от друга и приобрели сходную функцию вследствие конвергентной эволюции. Ожидается, что обнаружение и изучение антифризных белков у других насекомых поможет идентифицировать структуры, необходимые для связывания кристаллов льда. Недавно появилось сообщение о выделении антифризного белка из двукрылой мушки *Thecodiplosis japonesis*, однако оно ограничилось определением уровня активности этого белка и его примерным молекулярным весом. В настоящей работе авторы определили последовательность и пространственную структуру антифризного белка, выделенного из мошки, обитающей в южной части озера Онтарио и принадлежащей к семейству *Chironomidae*. Жизненный цикл этого вида мошек составляет один год и большую часть времени проходит в форме личинки. Антифризный белок экспрессируется в виде набора изоформ у взрослых насекомых, появляющихся на поверхности воды ранней весной, когда сохраняется угроза замерзания. Основанная изоформа белка (79 аминокислотных остатков) образуется из препробелка, подвергается гликозилированию и имеет молекулярный вес, равный 9,1 кДа. Для нее характерно присутствие тандемных повторов, состоящих из 10 аминокислотных остатков с консенсусной последовательностью ххСхGхYСхG, и регуляторно расположенных остатков цистеина, глицина и тирозина, которые вместе составляют половину всех аминокислотных остатков. Моделирование с помощью метода молекулярной динамики предсказывает левозакрученную структуру типа соленида, в которой остатки цистеина образуют дисульфидное ядро, скрепляющее восемь клубков, каждый из которых образован 10 аминокислотными остатками. Соленидная структура укреплена внутрицепочечными водородными связями, солевыми мостиками с участием боковых цепей и семью сложенными остатками тирозина на гидрофобной стороне белка, которые и формируют предполагаемый участок связывания льда.

И. М. Мохосоев

Сворачивание триггерной петли определяет скорость транскрипции у *Escherichia coli*, осуществляемой РНК-полимеразой

Trigger loop folding determines transcription rate of *Escherichia coli*'s RNA polymerase. Yara X. Mejia, Evgeny Nudler, Carlos Bustamante. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 743–748.

РНК-полимераза является ключевым ферментом экспрессии генов, осуществляющим первый этап этого процесса. Этот фермент является объектом интенсивных исследований уже на протяжении более чем пяти десятилетий. В последнее время были получены кристаллические структуры различных РНК-полимераз из бактерий и эукариотических организмов, что заставило исследователей обратить особое внимание на конформационные изменения, происходящие в молекуле фермента вблизи его каталитического центра. На структуре полного комплекса элонгации (РНК, ДНК и связанный нуклеозидтрифосфат) было показано, что два компонента каталитического центра РНК-полимеразы, а именно, так называемые «связывающая спираль» (BH-bridge helix или F-bridge) и «триггерная петля» (TL-trigger loop), имеют прямое отношение к изменениям в скорости элонгации и к временной остановке процесса транскрипции. Также было показано, что TL-домен содержит подвижный сегмент, который подвергается разворачиванию во время транскрипции (TLtip), в то время как оставшаяся часть домена остается в виде альфа-спирали. Однако, базовые вопросы, касающиеся кинетики и механики процесса транскрипции, до сих пор остаются невыясненными. В настоящей работе авторы использовали оптические твизоры для проведения сравнительного исследования поведения двух мутантных форм РНК-полимеразы, у которых имелась точечная мутация в их триггерной петле, и РНК-полимеразы дикого типа. Путем осуществления наблюдения за индивидуальными молекулами авторы смогли отделить продолжающийся процесс элонгации и его временную остановку. В результате они создали кинетическую модель, согласно которой динамика сворачивания и разворачивания триггерной петли является основным контролирующим фактором процесса элонгации транскрипции. Ими было показано, что мутации в триггерной петле оказывают влияние на скорость РНК-полимеразы, а конформационные изменения, происходящие в триггерной петле, являются одним из двух скорость-лимитирующих факторов в процессе элонгации. Авторы выявили прямую корреляцию между приверженностью модифицированного аминокислотного остатка к нахождению в альфа-спиральной структуре и скоростью реакции, осуществляемой ферментом. Более того, авторы продемонстрировали влияние аналогов нуклеотидов на скорость процесса транскрипции, что позволило им высказать предположение, что связывание нуклеотидов также оказывает влияние на сворачивание триггерной петли. В предложенной авторами кинетической модели процесс элонгации протекает в два этапа. Сначала происходит сворачивание триггерной петли при связывании нуклеозидтрифосфата, а затем нуклеозидтрифосфат встраивается в растущую олигонуклеотидную цепь и при этом высвобождается пирофосфат. Триггерная петля не играет роли в установлении паузы в процессе элонгации и остается в развернутом виде в этот период. Предложенная авторами модель предполагает существование тонко настроенного механизма регуляции процесса транскрипции, с помощью которого осуществляется баланс между скоростью процесса и его точностью.

И. М. Мохосев

VEGFR3 не поддерживает процесс ангиогенеза в сетчатке глаза в отсутствие VEGFR2

VEGFR3 does not sustain retinal angiogenesis without VEGFR2. Georgia Zarkada, Krista Heinolainen, Taina Makinen, Yoshiaki Kubota, Kari Alitalo. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 761–766.

Регуляция процесса ангиогенеза, образования новых кровеносных сосудов, осуществляется факторами роста эндотелия сосудов (VEGFs) и их рецепторами (VEGFR-vascular endothelial growth factor). VEGF/VEGFR- и Notch-опосредованные сигнальные пути являются ключевыми факторами образования кровеносных сосудов в физиологических условиях и при патологических процессах. VEGFR2 экспрессируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, где он стимулирует пролиферацию, миграцию и выживание клеток и проницаемость сосудов. Этот рецептор находится в значительных количествах в кончиковых клетках сосудистых разветвлений, где VEGF/VEGFR2 функционируют выше дельта-подобного лиганда 4 (DLL4)/Notch в пути передачи сигнала. В то же время, VEGFR3 экспрессируется во всех типах эндотелиальных клеток и является незаменимым компонентом ангиогенеза во время раннего эмбрионального развития. Однако у взрослых организмов VEGFR3 экспрессируется в очень малых количествах или вообще отсутствует в кровеносных сосудах, но обнаруживается в пористых капиллярах. Этот белок присутствует в значительных количествах в эндотелиальных кончиковых клетках, где он активирует Notch-сигнальный путь, облегчая превращение этих клеток в стебельковые клетки во время стабилизации сосудистых разветвлений. Далее активация Notch-сигнального пути приводит к подавлению экспрессии VEGFR3 по принципу отрицательной обратной связи. В настоящей работе авторы использовали сетчатку глаз мышей в качестве модели, на которой они с помощью делеций в генах и ингибитора Notch-сигнального пути изучали перекрестные связи, возникающие между VEGFR2, VEGFR3 и Notch в условиях *in vivo*. В работе были также использованы различные комбинации трех эндотелиальных специфических Cre-рекомбиназ и две линии мышей, чтобы продемонстрировать фундаментальную роль VEGFR2-зависимого сигнального пути в пролиферации, дифференциации, выживании и миграции эндотелиальных клеток и роль VEGFR2 в Notch-опосредованном распускании сосудов. Было показано, что постнатальный ангиогенез происходит при активном функционировании VEGFR2. Этот рецептор абсолютно необходим для разрастания эндотелиальных клеток, которые показывают малую активность Notch-сигнального пути или VEGFR3, и даже малые количества VEGFR2 могут в некоторой степени поддерживать процесс ангиогенеза. Авторы также обнаружили, что VEGFR3 не может поддерживать распускание сосудистой сети, ассоциированное с потерей Notch-опосредованного сигнального пути. В то же время, авторами было показано, что постнатальный лимфоангиогенез происходит с участием VEGFR3, но не зависит от активности VEGFR2. Авторы считают, что необходимо раскрыть механизмы, лежащие в основе взаимоотношений между различными VEGFR, чтобы облегчить дизайн новых, более эффективных, оказывающих направленное действие лекарств. В настоящее время несколько новых модуляторов VEGF/VEGFR- и Notch-сигнальных путей проходят клинические испытания для лечения заболеваний, ассоциированных с ангиогенезом,

И. М. Мохосев

В условиях *in vivo* микроРНК, связанные с белками Argonaute, преимущественно зарезервированы внутри низкомолекулярных комплексов, не ассоциированных с мРНК

In vivo, Argonaute-bound microRNAs exist predominantly in a reservoir of low molecular weight complexes not associated with mRNA. Gaspare La Rocca, Scott H. Olejniczak, Alvaro J. González, Daniel Briskin, Joana A. Vidigal, Lee Spraggon, Raymond G. DeMatteo, Megan R. Radler, Tullia Lindsten, Andrea Ventura, Thomas Tuschl, Christina S. Leslie, Craig B. Thompson. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 767–772.

МикроРНК представляют собой состоящие из 22 нуклеотидов одноцепочечные РНК, которые участвуют в регуляции экспрессии генов путем подавления трансляции молекул мРНК, являющихся их мишенями, и/или вызывают их деградацию. Поскольку принято считать, что большинство экспрессированных мРНК являются мишенями для микроРНК, то микроРНК-опосредованная регуляция активности генов, по-видимому, вносит большой вклад во многие физиологические и патологические процессы. МикроРНК подавляют трансляцию мРНК, направляя белки Argonaute на частично комплементарные сайты связывания, находящиеся внутри 3' нетранслируемого региона целевых мРНК, выступающих в качестве мишени для этих белков. На линиях клеток было показано, что микроРНК, связанные с белками Argonaute, находятся в составе высокомолекулярных комплексов сайленсинга, индуцированных РНК (HMW-RISC—high molecular weight RNA-induced silencing complexes), ассоциированных с целевой мРНК. В настоящей работе авторы предприняли попытку выяснить механизм регуляции образования RISC в физиологических условиях. В результате выполнения работы они обнаружили, что большинство тканей здоровых взрослых организмов содержат запас микроРНК, которые не связаны с их потенциальными мРНК-мишенями. Было показано, что эти резервы микроРНК расположены в низкомолекулярных комплексах сайленсинга, индуцированных РНК (LMW-RISC—low molecular weight RISC), которые не связаны с мРНК. Авторы высказали предположение, что эти микроРНК не принимают активного участия в репрессировании РНК-мишени. Также было показано, что большинство индивидуальных микроРНК в первичных Т-лимфоцитах сосредоточено в LMW-RISC. Во время процесса активации Т-лимфоцитов передача сигнала через фосфоинозитид-3 киназа—RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа—механическая мишень рапамицина сигнальный путь приводила к сосредоточению микроРНК внутри HMW-RISC и вызывала повышенную экспрессию глицин-триптофанового белка с молекулярным весом 182 кДа, являющегося структурным компонентом HMW-RISC. Кроме того, происходило повышение способности микроРНК репрессировать частично комплементарные репортерные участки, даже в тех случаях, когда не происходило усиления экспрессии нацеливающей микроРНК. На основании полученных результатов авторы предположили, что в условиях *in vivo* многие экспрессированные микроРНК находятся в неактивной резервной форме, позволяя покоящимся клеткам использовать микроРНК для динамической регуляции трансляции находящихся поблизости мРНК, являющихся их мишенями. В целом, полученные в данной работе данные свидетельствуют в пользу того, что микроРНК-опосредованное репрессирование мРНК-мишени в нетрансформированных клетках зависит не только от количества специфических микроРНК, но и от регуляции сборки комплексов сайленсинга, индуцированных РНК клеточными путями передачи сигнала.

И. М. Мохосоев

Прекращение аутофагии приводит к комплексному летальному нарушению репарации ДНК

Loss of autophagy causes a synthetic lethal deficiency in DNA repair. Emma Y. Liu, Naihan Xu, Jim O'Prey, Laurence Y. Lao, Sanket Joshi, Jaclyn S. Long, Margaret O'Prey, Daniel R. Croft, Florian Beaumatin, Alice D. Baudot, Michaela Mrschlik, Mathias Rosenfeldt, Yaou Zhang, David A. Gillespie, Kevin M. Ryan. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 773–778.

Система аутофагии — клеточный механизм, служащий для направления компонентов клетки в лизосомы для деградации. Несмотря на то, что эта система локализована в цитоплазме, в клетках с нарушениями аутофагии накапливаются повреждения ДНК, причем причины этого эффекта на данный момент неизвестны. В данном исследовании с использованием мышиных эмбриональных фибробластов с делецией гена аутофагии *Atg7* было показано, что ингибирование аутофагии приводит к активации протеасом, что вызывает усиленную деградацию киназы контрольной точки 1 Chk1 — основного фактора эффективной репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Клетки с делецией и контрольные клетки дикого типа подвергались ионизирующему излучению 10 Гр с целью повреждения ДНК. Через час после облучения в клетках обеих групп накапливался фосфорилированный гистон 2AX в виде фокусов, что свидетельствовало о двуниевых разрывах ДНК. Тем не менее, клетки с делецией *Atg7* смогли устранить это повреждение, так же быстро, как дикого типа: через несколько часов фокусов фосфорилированного 2AX не наблюдалось, и вестерн-блоттинг показал снижение его содержания в клетках. Вероятно, клетки с дефектами аутофагии использовали для репарации механизм соединения негомологичных концов, представляющий опасность ошибок и мутаций. При облучении таких клеток и при обработке этопозидом — хемотерапевтическим препаратом, также вызывающим двойные разрывы ДНК — наблюдалось недостаточное фосфорилирование Chk1, активирующейся при повреждении ДНК, хотя сохранялись нормальные уровни основных факторов фосфорилирования Chk1 — PPM1D/WIP1 и класпина. При ингибировании аутофагии бафиломицином A1 резко возросла активность протеасом. При этом обработка клеток ингибитором протеасом MG132 повысила содержание фосфорилированной Chk1. Также было показано, что в отсутствие аутофагии нарушается гомологичная рекомбинация, так как в клетках наблюдался недостаток фокусов белка Rad51 — участника гомологичной рекомбинации, зависящего от Chk1. В клетках накапливались микроядра и субдиплоидная ДНК, что говорит о нарушении целостности генома. Нарушение гомологичной рекомбинации при делеции *Atg7* подтверждается гибелью клеток при воздействии камптотецина. Этот хемотерапевтический препарат вызывает повреждения ДНК, устраняемые только гомологичной рекомбинацией. При этом в клетках с делецией присутствовал белок Ku — маркер процесса соединения негомологичных концов в местах двуниевых разрывов. Вероятно, из-за нарушения гомологичной рекомбинации этот механизм приобретает особое значение для репарации ДНК. Ингибирование этого репарационного процесса при повреждении ДНК и в отсутствие аутофагии также приводит к накоплению двуниевых разрывов и последующей программируемой гибели клетки. При облучении клеток с делецией *Atg7* 10 Гр с предварительной обработкой ингибитором соединения негомологичных концов наблюдалась их синхронная гибель, тогда как клетки дикого типа выживали. Полученные результаты объясняют связь между аутофагией и репарацией ДНК и позволяют разработать клинически перспективную стратегию уничтожения клеток с нарушенной аутофагией.

А.Л. Братцева

«Теневые» энхансеры обуславливают бифункциональность транскрипционного фактора Hunchback в эмбрионах *Drosophila*

Shadow enhancers enable Hunchback bifunctionality in the *Drosophila* embryo. Max V. Staller, Ben J. Vincent, Meghan D. J. Bragdon, Tara Lydiard-Martin, Zeba Wunderlich, Javier Estrada, Angela H. DePace. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 785–790.

Энхансеры представляют собой участки регуляторной ДНК, контролирующей экспрессию генов и решающие судьбу клеток во время развития организма. Энхансеры вычисляют паттерн экспрессии своих генов-мишеней, «прочитывая» концентрации поступающих регуляторных белков. Многие гены, отвечающие за развитие организма, содержат несколько энхансеров, которые на выходе контролируют один и тот же паттерн. Бифункциональный транскрипционный фактор Hunchback (Hb) *Drosophila melanogaster* активирует и репрессирует различные энхансеры. В данной статье авторы проверили гипотезу, что Hb может активировать и подавлять один и тот же энхансер. Hb активирует и подавляет гомеозисный ген дрозофилы *even-skipped (eve)*, действуя на различные энхансеры. Так, Hb активирует полосы экспрессии *eve 1* и *2*, но подавляет полосы *4*, *5*, *6*. Вычислительные модели предсказали, что Hb бифункционально регулирует энхансер *3* и *7* полосок экспрессии *even-skipped (eve3+7)* энхансер) в эмбрионах *Drosophila*. Авторы измерили эндогенный паттерн экспрессии *eve* и паттерн экспрессии, обусловленный действием энхансера *eve3+7* на уровне одной клетки и в разных генетических условиях (при этом использовались трансгенные репортерные конструкции *eve3+7*). Эти данные были использованы, чтобы проверить две вычислительные модели активности *eve3+7*. Эти модели были построены на основе логистической регрессии, чтобы непосредственно соотнести концентрации регуляторных молекул «на входе» к экспрессии в одиночных клетках «на выходе». Анализ показал, что Hb в одной модели действует только как репрессор, а в другой выполняет роль и активатора и репрессора. Проведенное моделирование позволило авторам утверждать, что *eve3+7* и эндогенный локус используют различные пути регуляции по отношению к *7* полоске *eve*. В частности, *eve3+7* только подавляется Hb, тогда как эндогенная *7* полоска *eve* как подавляется, так и активируется. Авторы обнаружили, что экспрессия *7* полоски *eve* контролируется 2-мя энхансерами: каноническим *eve3+7* и последовательностью, которая охватывает минимальный энхансер *2* полоски (*eve2+7* энхансер). Следовательно, Hb бифункционально регулирует *7* полосу *eve*, но достигается такое регулирование действием на разные участки регуляторной ДНК – Hb активирует энхансер *eve2+7* и репрессирует энхансер *eve3+7*. Эти два «теневые» энхансеры отвечают на действие Hb в противоположных направлениях и используют различные регуляторные механизмы, чтобы создать один и тот же паттерн. Таким образом, данная работа показывает, каким образом осуществляется контроль над бифункциональностью транскрипционного фактора Hb. Понимание данного процесса позволит улучшить нашу способность в интерпретации действия регуляторной ДНК и взаимоотношений между генами в сложной регуляторной сети.

Л. А. Шустикова

Кальциевая волна возникает во время активации ооцитов *Drosophila*

Calcium waves occur as *Drosophila* oocytes activate. Taro Kaneuchi, Caroline V. Sartain, Satomi Takeo, Vanessa L. Horner, Norene A. Buehner, Toshiro Aigaki, Mariana F. Wolfner. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 791–796.

Активация яйца – процесс, при котором зрелый ооцит становится способен поддерживать развитие эмбриона. У позвоночных и иглокожих активация индуцируется оплодотворением. Молекулы, внесенные в яйцеклетку сперматозоидом, запускают прогрессирующее освобождение внутриклеточного кальция из депо в яйцеклетке. Такая волна кальция распространяется внутри ооцита и вызывает завершение мейоза, синтез новых макромолекул и модификацию желточной оболочки для предотвращения полиспермии. Однако у членистоногих активация ооцита происходит независимо от оплодотворения: у изученных насекомых яйца активируются во время прохождения через репродуктивный тракт самки. В данной статье авторы показали, что кальциевая волна является характеристикой активации ооцита у *Drosophila*. В своей работе авторы использовали трансгенные линии *Drosophila*, несущие генетически кодируемый сенсор Ca^{2+} (GCaMP3), экспрессирующийся в женских половых клетках. Эксперименты *in vivo* показали, что уровень внутриклеточного кальция увеличивается в ооцитах *Drosophila* в процессе овуляции при прохождении по яйцеводу. Уровень кальция оставался высоким в цитоплазме ооцита много минут после начального локального увеличения. Эксперименты *in vitro* показали, что увеличение уровня кальция начинается на одном или обоих полюсах ооцита и распространяется по цитоплазме. Такой подъем в уровне кальция сопровождается его последующим снижением. Затем авторы проверили, что увеличение уровня кальция в процессе активации ооцитов *Drosophila* требует присутствия кальция во внеклеточной среде. В экспериментах *in vitro* авторы также продемонстрировали, что механической стимуляции (давления), которая, как показывают другие работы, в конечном итоге приводит к активации ооцита, вполне достаточно, чтобы вызвать волну кальция в ооцитах *Drosophila*. Также было замечено, что кальциевая волна не инициировалась до тех пор, пока ооцит не начинал разбухать (что в природе происходит с ооцитом в яйцеводу). Дальнейшие эксперименты показали, что кальций скорее всего входит в ооцит через механочувствительные ионные каналы плазматической мембраны. Авторы полагают, что в процессе овуляции на ооциты оказывают влияние два фактора: давление извне по мере их продвижения из яичника в яйцевод и набухание во время столкновения с жидкостью в яйцеводу. В результате, открываются механочувствительные ионные каналы и уровень кальция в ооците поднимается. У большинства организмов, изученных на сегодняшний день, первая кальциевая волна, возникающая во время активации яйцеклетки, происходит посредством последовательного высвобождения Ca^{2+} из депо эндоплазматического ретикулума внутри яйцеклетки, что часто запускается через фосфоинозитидный сигнальный каскад. Авторы показали, что в ооцитах *Drosophila* повышение кальция инициируется независимо от рецептора IP3, но для дальнейшего распространения высокого уровня кальция требуется IP3-опосредованное высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} . Таким образом, хотя для активации ооцитов *Drosophila* не требуется оплодотворения сперматозоидом, характерная черта увеличения уровня кальция при этом процессе остается консервативной и у данного организма.

Л. А. Шустикова

Адаптационная интрогрессия африканского малярийного комара связана с распространением сеток, обработанных инсектицидами

Adaptive introgression in an African malaria mosquito coincident with the increased usage of insecticide-treated bed nets. Laura C. Norris, Bradley J. Main, Yoosook Lee, Travis C. Collier, Abdrahamane Fofana, Anthony J. Cornel, Gregory C. Lanzaro. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 815–820.

Животные успешно приспосабливаются к различным изменениям окружающей среды, в том числе, антропогенным, например, к применению инсектицидов. Один из возможных механизмов приспособления – приобретение генов адаптации от родственных видов в процессе адаптивной интрогрессии. Различия в сопротивляемости инсектицидам у двух африканских переносчиков малярии – *Anopheles gambiae* и *Anopheles coluzzii* принято считать результатом ассортативного скрещивания в этих видах. В 2002 и 2006 году в городе Селинкеньи (Мали) авторы данного исследования зафиксировали гибридизацию видов, т.е. прерывание ассортативного скрещивания. В данной работе было показано, что при гибридизации в 2006 году *A. coluzzii* приобрели характерный для *A. gambiae* геномный островок дивергенции 2L – последовательность генов устойчивости против инсектицидов. В исследовании использовали 1076 образцов *A. gambiae*, *A. coluzzii* и их гибридов, собранных до, во время и после гибридизации 2006 года в трех населенных пунктах Мали. Образцы были проанализированы по трем однонуклеотидным полиморфизмам, позволяющим определить вид, а также по вариантам 1014 кодона ТТА (лейцин) и ТТТ (фенилаланин) в гене устойчивости к некоторым инсектицидам *kdr*, расположенного на расстоянии 2,4 мегабаз от центра 2L. Этот анализ позволил установить, что после 2006 года в популяциях *A. coluzzii* островок 2L и полиморфный сайт L1014F находятся в состоянии ярко выраженного неравновесного сцепления: аллель устойчивости практически всегда сопутствовал характерному для 2L *A. gambiae* однонуклеотидному полиморфизму. Анализ полных геномов *A. gambiae* и *A. coluzzii* в разные периоды показал, что несбалансированность их сцепления сглаживалась со временем. Эти наблюдения позволяют предположить, что гибридизация привела к переносу полиморфного сайта L1014F от *A. gambiae* к *A. coluzzii*, и что их гибриды преимущественно скрещивались с *A. coluzzii* и лишь иногда с *A. gambiae*. Наблюдаемая интрогрессия совпала с кампанией по распространению в Мали инсектицидных сеток. Так как после вспышки гибридизации в 2002 году (до введения антимооскитных сеток, обработанных инсектицидами) отбор оказал сильное действие против гибридов *A. gambiae* и *A. coluzzii*, вероятно, давление инсектицидов и приобретение полиморфного сайта L1014F стали ключевыми факторами, позволившими гибридам противостоять отбору и скрещиваться с родительской популяцией *A. coluzzii*, что, в свою очередь, способствовало потоку генов между двумя видами. Перенос полиморфного сайта наблюдался и на географическом уровне: этот полиморфизм был обнаружен в популяции *A. coluzzii* в 400 км от Селинкеньи. Таким образом, в создавшихся условиях гибриды получили преимущество, и по данным D-статистического анализа, под давлением отбора в популяциях *A. coluzzii* в Мали произошло селективное выметание гена *kdr*, т.е. распространение не только содержащегося в нем полиморфного сайта, но и прилегающих к нему участков генома. Результаты исследования объясняют механизм быстрой эволюции устойчивости к инсектицидам этого важного распространителя малярии.

А. Л. Братцева

Распознавание гликановой структуры является определяющим фактором высокоаффинного связывания IgG рецептором FcγRI

Structure of FcγRI in complex with Fc reveals the importance of glycan recognition for high-affinity IgG binding. Jinghua Lu, Jonathan Chu, Zhongcheng Zou, Nels B. Hamacher, Mark W. Rixon, Peter D. Sun. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 833–838.

Иммуноглобулины класса G (IgG) и пентраксины являются циркулирующими в кровеносном потоке компонентами иммунной системы, которые участвуют в процессе распознавания патогенов. После образования иммунных комплексов они активируют клеточный ответ через взаимодействие с рецепторами Fc-домена. В случае IgG такими рецепторами являются FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16). Рецептор Fc-гамма I (FcγRI–Fc gamma receptor I) обладает высоким сродством к иммуноглобулинам класса G (IgG) и вносит значительный вклад в защитный иммунный ответ против бактериальных инфекций. В то же время, он обостряет некоторые аутоиммунные заболевания и играет значительную роль в иммунотерапии. Однако до сих пор нет информации, касающейся механизма распознавания иммуноглобулинов рецептором. В настоящей работе, с целью выявления молекулярного механизма высокоспецифичного связывания IgG, авторы с помощью рентгеноструктурного анализа определили кристаллическую структуру внеклеточных доменов FcγRI человека в комплексе с Fc-доменом IgG1 человека. Было показано, что связывание Fc-домена с рецептором FcγRI напоминает его связывание с рецепторами FcγRII и FcγRIII, которые обладают низким сродством к этому домену иммуноглобулина G. В дополнение к многочисленным консервативным контактам, FcγRI образуют водородные связи и солевые мостики с шарнирным участком Fc-домена. Было показано, что конформация петли FG в D2-домене рецептора является уникальной для высокоаффинного комплекса рецептора и Fc-домена. Именно она предоставляет возможность заряженному пептидному мотиву KHR для взаимодействия с проксимальными углеводными единицами гликановых структур Fc-домена. Авторы произвели замены остатков KHR, расположенных в петле FG, на аланин и глутаминовую кислоту и продемонстрировали значительный вклад остатка гистидина H174 и аргинина R175 в связывание с антителами. Отсутствие взаимодействия между петлей FG и гликановыми единицами приводило к примерно 20-30-кратному уменьшению сродства рецептора FcγRI ко всем трем подклассам иммуноглобулинов класса G. Более того, было показано, что дегликозилирование молекулы IgG1 приводит к 40-кратному снижению связывания с рецептором FcγRI, что свидетельствует в пользу участия петли FG рецептора в процессе распознавания гликанов. Полученные в данной работе результаты проливают свет на уникальный случай распознавания гликанов при функционировании рецептора FcγRI и открывают новые потенциальные возможности для терапии, основанные на конструировании антител, распознающих гликаны, или небольших молекул, имитирующих гликановые структуры, которые могут оказывать направленное действие на рецептор FcγRI при определенных аутоиммунных заболеваниях. В целом, в настоящей работе авторами было показано, что рецептор FcγRI непосредственно распознает гликановые структуры в Fc-домене молекулы иммуноглобулина класса G, что определяет высокое сродство рецептора к иммуноглобулину. Впервые было показано, что рецептор напрямую взаимодействует с гликановыми структурами Fc-домена с помощью аминокислотных остатков.

И. М. Мохосоев

Терпен-синтазы широко распространены среди бактерий

Terpene synthases are widely distributed in bacteria. Yuuki Yamada, Tomohisa Kuzuyama, Mamoru Komatsu, Kazuo Shin-ya, Satoshi Omura, David E. Cane, Haruo Ikeda. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 857–862.

подавляющее большинство известных природных терпеноидов (более 50 000) являются метаболитами растений и грибов. Тем не менее, известны пахучие терпены, синтезируемые бактериями. Так, большинство стрептомицетовых, геном которых был секвенирован, синтезируют сесквитерпеновый спирт геосмин. Одна минорная группа стрептомицетовых продуцирует другие терпеновые спирты, и еще одна минорная группа не синтезирует детектируемых терпеноидов. Данная работа посвящена поиску и идентификации предполагаемых бактериальных терпен-синтаз (ТС) для того чтобы определить степень их распространенности у бактерий. Поиск осложнялся тем, что известные бактериальные ТС не похожи на эукариотические ТС, а также имеют малую гомологию между собой. Ранее авторы уже идентифицировали 140 бактериальных монотерпен-синтаз, используя метод, основанный на скрытой марковской модели и использовании базы данных белковых семейств. Используя предыдущие данные, авторы улучшили параметры поиска и продолжили идентификацию ТС среди почти 9 миллионов предсказанных бактериальных белков из публичных баз данных. Таким образом, авторы идентифицировали 262 потенциальные ТС. Большинство ТС были обнаружены в *Actinomycetales*, кроме того ТС найдены в граммотрициательных бактериях порядков Muxococcales, Oscillatoriales, Nostocales, Burkholderiales, Herpetosiphonales, Rhizobiales, Chlamydiales, Flavobacteriales, Chromatiales, Ktedonobacterales, Sphingobacteriales и Pseudomonadales. Большинство из этих 262 предполагаемых ТС, по-видимому, являются сесквитерпен-синтазами. Наиболее представлены три группы: геосмин-синтазы, *epi*-изолизаеи-синтазы и 2-метилизоборнеол-синтазы. Для проверки своих данных авторы клонировали и экспрессировали соответствующие гены ТС в *S. avermitilis*, чьи собственные гены ТС были делетированы. Данная система позволяла получать достаточные количества терпеноидов для масс-спектрометрии. Наибольший интерес для авторов представляли ТС, носители которых были выделены филогенетическим анализом в обособленные клады. Эта группа ТС также включает ферменты штаммов, которые не производят фиксируемые количества терпенов. И снова большинство продуктов ТС были представлены сесквитерпенами, небольшое количество ТС синтезировали дитерпены и монотерпены. Меньшинство трансформантов не синтезировали терпеноиды в детектируемых количествах. Таким образом, ТС, в действительности, широко распространены у бактерий. Кроме того, авторам удалось идентифицировать 13 неизвестных ранее сесквитерпенов и дитерпенов.

А. П. Корепанов

Адаптация *Salmonella* к хозяину сопровождается эволюцией генома

Patterns of genome evolution that have accompanied host adaptation in *Salmonella*. Gemma C. Langridge, Maria Fookes, Thomas R. Connor, Theresa Feltwell, Nicholas Feasey, Bryony N. Parsons, Helena M. B. Seth-Smith, Lars Barquist, Anna Stedman, Tom Humphrey, Paul Wigley, Sarah E. Peters, Duncan J. Maskell, Jukka Corander, Jose A. Chabalgoity, Paul Barrow, Julian Parkhill, Gordon Dougan, Nicholas R. Thomson. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 863–868.

Многие бактериальные патогены являются специализированными, то есть они инфицируют одного или малое количество хозяев. Геномы этих патогенов содержат признаки такой специализации, которые представляют собой приобретение новых генов, либо утрату каких-либо функциональных генов. Существует ветвь *Salmonella enterica*, представители которой являются патогенами человека и животных: *S. enterica* серотип Enteritidis (много хозяев); *S. Gallinarum* и *S. Pullorum* (инфицируют только птиц); и *S. Dublin* (инфицирует скот). Авторы работы секвенировали и сравнили геномы 59 изолятов *S. enterica* разных серотипов для того чтобы определить, какие изменения в геномах способствуют специализации *S. enterica* в отношении хозяев. Авторы построили филогенетическое древо, сравнивая геномы изолятов с контрольным штаммом *S. Enteritidis* P125109 на основании анализа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Оказалось, что *S. Dublin* является обособленной эволюционной ветвью, которая имеет 23 000 SNP по сравнению с ближайшим общим предком *S. Enteritidis* и адаптированных к птицам серотипов (АПС). *S. Enteritidis* представлены мажорной «классической» ветвью (КВ) и минорной «второй», от которой, в свою очередь, эволюционировали АПС. Все инсерционные элементы (островки патогенности, SPI), за исключением SPI-6 и SPI-19, представлены во всех изолятах. Эти SPI кодируют секреторные системы типа IV, помогающие колонизации пищеварительного тракта птиц. Представители КВ имеют сильно редуцированные SPI-6 и SPI-19. Другим признаком адаптации к хозяину служит утрата генов, относящихся к пилям. Так, АПС утратили частично или полностью 6 из 13 соответствующих оперонов, имеющих в КВ. По сравнению с КВ, АПС *S. Gallinarum* и *S. Pullorum* содержат 231 и 212 псевдогенов (т.е. генов, имеющих преждевременный стоп-кодон, сдвиг рамки или различные делеции), соответственно. В то же время, *S. Dublin*, которые ассоциированы со скотом (но не ограничиваются этим хозяином), имеют лишь 95 псевдогенов. Данные псевдогены, как правило, приводят к нарушению мембранных/поверхностных структур или метаболических путей. Таким образом, количество этих псевдогенов может отражать степень специализации разных серотипов. В общей сложности, АПС утратили 13 метаболических путей и 2 транспортные системы. В частности, АПС не способны утилизировать D-глюкозат, вероятно, это дает преимущество при заражении птиц. *S. Dublin* утратили лишь 3 метаболических пути и 4 транспортные системы.

А. П. Корепанов

Естественное разнообразие суточных ритмов экспрессии генов увеличивает фенотипическую изменчивость

Natural diversity in daily rhythms of gene expression contributes to phenotypic variation. Amaury de Montaigu, Antonis Giakountis, Matthew Rubin, Reka Toth, Frederic Cremer, Vladislava Sokolova, Aimone Porri, Matthieu Reymond, Cynthia Weinig, George Coupland. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 905–910.

В растениях, многие аспекты физиологии и развития, включая обмен веществ, рост, цветение, защитные функции, находятся под контролем генов, паттерны экспрессии которых изменяются в соответствие с суточными ритмами. Согласование экспрессии генов с суточными ритмами гарантирует, что соответствующие биологические процессы будут активированы в оптимальное время суток. Максимальная экспрессия этих генов происходит в то время, когда это необходимо для управления последующими процессами. Распределение во времени (тайминг) экспрессии большинства регулируемых сигналами времени генов, по крайней мере, частично определяется циркадными часами. Это эндогенный механизм отсчета времени, который генерирует внутренние ритмы с циклом примерно равным 24 часа. За счет синхронизации с внешним циклом день/ночь, циркадные часы способствуют тому, что растения и другие организмы лучше приспособлены к условиям окружающей среды. Естественные колебания циркадных ритмов достаточно хорошо описаны. Однако, циркадные ритмы, как правило, изучали в искусственных условиях непрерывного света или непрерывной темноте, т.е. независимо от суточных изменений окружающей среды. Эти постоянные условия не отражают всю сложность значимых для биологических процессов циклов день/ночь, в соответствие с изменениями которых организмы существуют в природе. Колебания внешних сигналов в течение дня, таких как свет и температура также влияют на сроки и амплитуду биологических процессов. Несмотря на то, что определяемые временем суток закономерности экспрессии генов контролируют свойства растений, в том числе имеющих сельскохозяйственное значение, вопрос о том, как природные генетические колебания изменяют эти закономерности в течение дня и как именно эти паттерны влияют на внешний вид и свойства растений все еще изучен недостаточно. В статье авторы исследовали изменения ритмов транскрипции экспрессируемого в вечернее время суток гена *GIGANTEA (GI)* с высоким временным разрешением в течение цикла день/ночь. Показано, что естественное отклонение в тайминге экспрессии гена *GI* происходит, в основном, в условиях длинных дней в 77 экотипах *Arabidopsis*. Это отклонение объясняется существованием природных аллелей, в которых изменена чувствительность гена *GI* к свету, особенно в вечернее время, которая, в свою очередь, по меньшей мере частично, зависит от циркадных ритмов. Природные аллели вызывают точные изменения во временном сигнале экспрессии гена *GI*, а эти изменения влияют на экспрессию гена *PHYTOCHROME INTERACTING FACTOR 4* и рост растения. Авторы установили, что естественная генетическая изменчивость может точно изменять временные сигналы экспрессии генов в течение дня, воздействуя на пути световой сигнализации, а не на циркадные ритмы. Полученные результаты являются примером того, как природные аллели действуют в рамках циклов день/ночь, точно изменяя временные сигналы экспрессии генов и вызывая появление разнообразных фенотипов. Такие аллели имеют преимущество за счет настраивания активности процессов, регулируемых суточными ритмами без сильного нарушения циркадной системы.

С. К. Жармухамедов

Фермент метилтрансфераза DRM3 контролирует метилирование ДНК и регулирует численность транскриптов фермента РНК-полимеразы V в *Arabidopsis*

DOMAINS REARRANGED METHYLTRANSFERASE3 controls DNA methylation and regulates RNA polymerase V transcript abundance in Arabidopsis. Xuehua Zhong, Christopher J. Hale, Minh Nguyen, Israel Ausin, Martin Groth, Jonathan Hetzel, Ajay A. Vashisht, Ian R. Henderson, James A. Wohlschlegel, Steven E. Jacobsen. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 911–916.

Метилирование ДНК, химическая метка на элементах хроматина, служит механизмом эпигенетической регуляции генов и защиты генома, который сохраняется во многих эукариотических организмах. У эукариот метилирование ДНК играет значимую роль в инактивации (замалчивании) генов и контролирует многие важные биологические процессы, в том числе импринтинг и стабильность генома, инактивацию X-хромосомы, замалчивание транспозонов, ретровирусов и других вредных элементов в структуре ДНК. Инактивация «плохих» элементов ДНК необходима потому, что они могут стать губительными для клетки, в случае несанкционированного экспрессирования. Метилирование ДНК не влияет на первичную последовательность ДНК. Эта система инактивации «плохих» элементов ДНК тщательно контролируется. Такое жесткое регулирование необходимо, чтобы исключить возможность ошибочного метилирования «хороших» элементов ДНК. В *Arabidopsis*, фермент ДНК-метилтрансфераза DOMAINS REARRANGED METHYLASE 2 (DRM2) контролирует РНК-направляемое метилирование ДНК в рамках ферментативного пути, который также предполагает участие специфичного для растений фермента, РНК-полимеразы V (Pol V). Кроме того, геном *Arabidopsis* также кодирует эволюционно консервативную, но каталитически неактивную, ДНК-метилтрансферазу DRM3. Авторы комбинируя генетические, геномные и биохимические подходы исследовали молекулярный механизм действия фермента DRM3 на процесс метилирования ДНК и динамическое регулирование транскрипции фермента Pol V в *Arabidopsis*. Показано, что DRM3 оказывает умеренное влияние на глобальное метилирование ДНК и численность малых РНК. Установлено, что DRM3 физически взаимодействует с ферментом РНК-полимеразой Pol V. Для более глубокого понимания молекулярной основы взаимодействия DRM3 с Pol V, авторы определили размещение Pol V в хроматине по всему геному мутанта *Arabidopsis, drm3*. В *drm3* мутанте, авторы выявили низкий уровень Pol V-зависимых некодирующих РНК-транскриптов, даже несмотря на то, что размещение Pol V в хроматине было увеличено на многих участках генома. Как и в случае *drm2* мутанта, в мутанте *drm3* участки, утратившие Pol V, имели относительно низкие уровни метилирования, siРНК и содержание цитозина. Предполагается, что для сохранения Pol V на этих участках необходимо метилирование ДНК. Это зависящее от метилирования ДНК сохранение Pol V согласуется с данными, полученные на мутанте *met1*, свидетельствующими о том, что потеря метилирования ДНК приводит к утрате связи Pol V с хроматином. В мутанте *drm3* выявлено много дополнительных участков хроматина содержащих Pol V. Факт снижения численности Pol V-зависимых транскриптов в *drm3* предполагает, что DRM3 может стабилизировать Pol V транскрипты и/или быть посредником элонгации Pol V. Полученные результаты показывают, что DRM3 контролирует метилирование ДНК за счет функционального взаимодействия с Pol V и тем, что сама регулируется уровнями Pol V транскриптов. Полученные результаты помогают понять механизм, с помощью которого некодирующие молекулы РНК облегчают РНК-направляемое метилирование ДНК.

С. К. Жармухамедов

Создание *de novo* наследуемого механизма РНК-направляемой инактивации генов за счет метилирования ДНК в *Arabidopsis thaliana*

Epigenetic transitions leading to heritable, RNA mediated *de novo* silencing in *Arabidopsis thaliana*. Donna M. Bond, David C. Baulcombe. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 917–922.

В растениях существует механизм РНК-направляемого метилирования ДНК (RdDM). При этом эпигенетические модификаторы направляются на гены, являющиеся мишенями, малыми молекулами РНК. Метилирование ДНК подавляет активность (поддерживает «молчание») подвижных, перемещающихся генетических элементов (ПГЭ), и сохраняет, таким образом, целостность генома. За счет метилирования остатков цитозина ДНК осуществляется эпигенетический контроль геномов эукариот. В растениях метилирование ДНК происходит на участках специфических нуклеотидных последовательностей CG, CHG, и CHH (С-цитозин, G-гуанин, H-цитозин, аденин или тимин). До настоящего времени были известны два пути RdDM с участием: РНК-полимеразы IV ((PolIV)-RdDM) и РНК-зависимой РНК-полимеразы 6 ((RDR6)-RdDM). Путь PolIV-RdDM основан на механизме положительной обратной связи, при участии которого поддерживается «молчание» ПГЭ. Однако процессами PolIV-RdDM невозможно объяснить, как инициируется эпигенетическая инактивация. Функцией RDR6-RdDM является восстановление эпигенетического «молчания» активных ПГЭ. Однако, неизвестно, могут ли компоненты этого пути проводить метилирование простых, не перемещающихся генетических элементов ДНК. В статье авторы исследовали создание *de novo* механизма РНК-направляемого метилирования ДНК. Для этого использовали вызванную вирусом инактивацию (замалчивание) гена (VIGS) активного аллеля FLOWERING WAGENINGEN. С помощью генетических мутантов авторы показали, что для создания VIGS-опосредованного RdDM необходимы ферменты PolIV и DRM2, тогда как ферменты Dicer like-3 и другие компоненты PolIV пути не требуются. Этим VIGS-RdDM отличается от PolIV-RdDM и похож на RDR6-RdDM. Авторы полагают, что метилирование ДНК в VIGS-RdDM, скорее всего, запускается процессом, управляемым созданными вирусом малыми РНК (sРНК), длиной 21/22-нуклеотида и усиливается или поддерживается молекулами sРНК, содержащими 24-нуклеотида. Выявленный новый механизм VIGS-RdDM, связанный с созданием наследственных эпигенетических меток в растениях детально охарактеризован. Показано, что после создания с помощью этого нового механизма, эпигенетическая метка затем усиливается при участии ранее охарактеризованного PolIV пути РНК-направляемого метилирования ДНК. Предполагается, что подобным переходом от нового механизма к механизму PolIV-RdDM пути можно объяснить многие эпигенетические явления, в которых РНК-направляемое метилирование ДНК, создается *de novo*, включая инактивацию транспозонов и парамутацию. Авторы считают, что практическая польза этой работы заключается в том, что выявлен мутантный генотип растения, в котором происходит усиление механизма, поддерживающего вызванную вирусом инактивацию гена. Выявленное эпигенетическое вирус-индуцированное замалчивание генов (VIGS), может быть использовано для изучения структуры и функции генов. Показано, что для применения в качестве инструмента инактивации генов, VIGS-RdDM можно улучшить за счет использования мутантных растений с повышенным производством малых РНК, содержащих 24-нуклеотида.

С. К. Жармухамедов

Влияние сигналов брассиностероида на дифференциацию корневой меристемы определяется типом ткани корня — данные комплексного анализа транслатома

Translatome analyses capture of opposing tissue specific brassinosteroid signals orchestrating root meristem differentiation. Kristina Vragovic, Ayala Sela, Lilach Friedlander-Shani, Yulia Fridman, Yael Hacham, Neta Holland, Elizabeth Bartom, Todd C. Mockler, Sigal Savaldi-Goldstein. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 923–928.

Фитогормоны брассиностероиды (BRs) играют ключевую роль в регуляции роста корней. BRs воспринимаются на поверхности клетки ферментом BRI1 киназой, которая является центральным рецептором, контролирующим рост корней, и широко распространена в корневой меристеме. Активированный BRI1 фосфорилирует BKT1, и в результате этого обретает способность образовывать комплекс с его корецептором BAK1. После ряда регуляторных событий, включая ингибирование BIN2, активированный корецептор запускает процесс передачи BR сигнала к ядру. Далее, активируются BZR1 и его гомолог, фактор транскрипции BES1/BZR2, которые регулируют экспрессию сотен генов. BRs оказывают стимулирующее или ингибирующее влияние на рост корней, в зависимости от концентрации гормона и интенсивности сигнального пути. У мутантных растений, нечувствительных к BRs (например, *bri1*) уменьшен размер меристемы и нарушен процесс клеточной элонгации. С другой стороны, у корней, обработанных BRs, наблюдается уменьшенный размер меристемы вследствие ранней дифференцировки. Вопрос о том, как BR координирует и поддерживает размер меристемы остается нерешенным. В статье авторы показали, что гормоны группы брассиностероида координируют рост корней, оказывают негативное влияние на размер корневой меристемы, в зависимости от его места действия. Сигнал BR во внешней ткани корневой меристемы эпидермы способствует пролиферации и вызывает задержку дифференцировки дочерних стволовых клеток. В то же время, сигнал BR во внутренней ткани стелы способствует началу дифференцировки дочерних стволовых клеток. Чтобы понять молекулярную основу этого явления, было проведено всеобъемлющее пространственно-временное картирование транслатома разных тканей корня *Arabidopsis*. Транслатом — совокупность мРНК, синтезированных в ходе транскрипции и используемых рибосомами в ходе трансляции в качестве матрицы для синтеза белков. После обработки корней высокими концентрациями BR, проводилась полная экстракция, иммунная очистка и определение нуклеотидных последовательностей молекул мРНК, связанных с полисомами. Составлена карта влияния сигналов BR на экспрессию генов в корне растений *Arabidopsis* дикого типа и *bri1* мутанта. Показано, что гены, активируемые сигналами BR, первоначально обнаруживаются в эпидермальных клетках базальной зоны меристемы и среди них преобладают гены, связанные с ауксином. Гены, подавляемые сигналами BR, выявляются преимущественно в апикальной зоне меристемы стелы. Анализ транслатома растений дикого типа и мутантов позволил выявить влияние BR сигналинга на экспрессию этих генов, которое зависит от типа биологической ткани. Показано, что гены ауксина, гормона который необходим для того, чтобы индуцировать деление клеток, активно экспрессируются, если в эпидерму поступает BR. С другой стороны, при поступлении BR в стелу, происходит подавление этих генов и ослабляется эффект BR, наблюдаемый при поступлении BR в эпидерму. Установлено, что действие сигналов BRs определяется местом назначения и оказывает существенное влияние на сбалансированный рост органов.

С. К. Жармухамедов

Отслеживание одиночных молекул малой ГТФазы Rac1 раскрывает пространственную регуляцию мембранной транслокации и механизм поляризованной сигнализации

Single-molecule tracking of small GTPase Rac1 uncovers spatial regulation of membrane translocation and mechanism for polarized signaling. Sulagna Das, Taofei Yin, Qingfen Yang, Jingqiao Zhang, Yi I. Wu, Ji Yu. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. E267–E276.

Явление клеточной поляризации может быть критическим для многих биологических процессов, таких, как передне-задняя поляризованность во время направленной миграции клеток, апикально-базальная поляризованность эпителиальных клеток и спецификация аксонов в нервных клетках. Для осуществления данного процесса необходимо асимметричное распределение сигнальных молекул, компонентов адгезии и структур цитоскелета. Малая ГТФаза Rac1 из Rho семейства малых ГТФаз повсеместно требуется для изменений цитоскелета, которые приводят к поляризованной морфологии многих клеток. Для активации Rac1 необходимо ее перемещение к плазматической мембране и замена ГДФ на ГТФ. В данной работе авторы попытались понять динамику мембранной транслокации Rac1. Для этого был разработан метод одночастичного отслеживания (single-particle tracking, SPT), чтобы количественно проанализировать кинетику перемещения Rac1 к мембране в живых клетках. Данный метод применялся совместно с микроскопией фотоактивационной локализации (SPT Photoactivation Localization Microscopy, sptPALM) для отслеживания временных траекторий индивидуальных молекул Rac1 в клетках. Чтобы исследовать, является ли транслокация Rac1 к мембране процессом, регулируемым в пространстве, были проведены измерения с помощью SPT на клетках MCF7 во время их распределения на коллагеновой подложке, что является условием, при котором активируется Rac1. Данный эксперимент показал, что скорость транслокации Rac1 была значительно выше в местах выпячивания клеток. Кроме того, при совместном проведении измерений с помощью SPT и сенсоров флуоресцентного резонансного переноса энергии (fluorescence resonance energy transfer, FRET) в одной клетке, было обнаружено, что перемещение Rac1 к мембране является поляризованным процессом, происходящим в вытянутых областях клетки. Участки клетки с более высоким уровнем активации Rac1 также показывали более высокую скорость перемещения Rac1 к мембране, что говорит о том, что процессы перемещения к плазматической мембране и обмен нуклеотидами связаны между собой для создания стабильного поляризованного состояния клетки. Статистический анализ траекторий отдельных молекул и различные генетические манипуляции с липидами мембраны выявили, что мембранная транслокация Rac1 предшествует обмену нуклеотидами и происходит, прежде всего, за счет взаимодействий с фосфолипидами, в частности, с фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатами PI(3,4,5)P₃, а не белковыми факторами. За прямое взаимодействие с фосфолипидами отвечает C-терминальный участок гипервариабельности. Проведенный анализ с Rac1GTPase доказал, что хотя перемещение к мембране и замена GDP→GTP пространственно взаимосвязаны, но происходят независимо по времени как последовательный двухступенчатый процесс. Таким образом, данное исследование показало важность мембранной транслокации в пространственной сигнализации Rac1 и выявило закономерности активации Rac1. Используемая экспериментальная стратегия (sptPALM) может быть применена ко многим другим белкам цитоплазмы, которые перемещаются к цитоплазматической мембране для выполнения своих функций.

Л. А. Шустикова

Генетический анализ путей обработки феромонов выявил, что социальное поведение мышей определяется основной обонятельной системой

Genetic dissection of pheromone processing reveals main olfactory system-mediated social behaviors in mice. T. Matsuo, T. Hattori, A. Asaba, et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. E311–E320.

Большинство млекопитающих имеет две обонятельные системы: основную (ООС) и вомероназальную (ВНС). Принято считать, что обе эти системы задействованы в обработке ряда феромонов, контролирующих социальное поведение, однако функциональный вклад каждой из них остается невыясненным. Чтобы разобщить функции ООС и ВНС на генетическом уровне, были выведены две нокаутные линии мышей: с потерей функций ООС в целом, либо только в дорзальной ее части. В работе использовались две линии мышей, которые имели дефекты дорзальной части основной обонятельной луковицы (ООЛ), спровоцированные разными способами: разрушением нейронов и подавлением активности нейронов в ответ на одорант. Для мышей с полной потерей функций ООС была характерна низкая выживаемость, аносмия и серьезные нарушения в поведении принюхивания. Когда потеря функций ограничивалась лишь областью дорзальной части ООЛ, обонятельное поведение, распознавание феромонов и активность ВНС сохранялись. Однако наблюдались отклонения во многих аспектах социального поведения: снижалась степень влечения к моче самок, уменьшалась сопутствующая ультразвуковая вокализация, а также агрессия у самцов, наблюдались негативные изменения материнского поведения у самок и поведения оценки риска в ответ на сигнальный феромон. Следовало выяснить: имеет ли ООС собственный путь передачи сигнала феромонов к мозгу, независимый от ВНС? Было показано, что активация ядер миндалины и гипоталамуса (областей, ответственных за социальное поведение) зависела от функций ООС и активации переднего обонятельного ядра (ПОЯ). Электролитическое разрушение латеральной части ПОЯ в эксперименте не повлияло на обонятельную чувствительность, но привело к нарушениям социального поведения у самцов. Такие же результаты были получены при разрушении дорзальной части ПОЯ. Некоторые отклонения в социальном поведении, обнаруженные на данной модели, наблюдались также у мышей, которые не имели функциональной ВНС, а именно – уменьшение ультразвуковой вокализации при предъявлении мочи самки и снижение агрессии. Эти данные позволили предположить, что вероятно, ПОЯ получает нисходящий сигнал от ООЛ и участвует в регуляции социального поведения параллельно с ВНС опосредованным путем (но независимо от него), и обе системы (ООС и ВНС) конвергируют в ядрах миндалины и гипоталамуса. Отмечено также, что отдельные поведенческие реакции опосредуются лишь одной из указанных систем: ВНС (лордоз) либо ООС (аногенитальное предпочтение и элементы материнского поведения). Сенсорный сигнал, полученный обонятельным эпителием, передается в ООЛ и далее в участок мозга, называемый обонятельной корою (ОК). Вопрос о том, имеет ли каждая область ОК собственную функцию в обработке поступившей информации, остается малоизученным. Неизвестны также механизмы и конкретные области ОК, ответственные за нисходящие от ООЛ пути обработки сигнала феромонов. Однако идентификация ГОС-ПОЯ-опосредованных путей может пролить свет на механизм действия феромонов у животных, которые не обладают функциональной ВНС, в том числе и у человека.

Д. Р. Галимова

U-Pb геохронология траппов плато Декан и их связь с массовым вымиранием в конце мелового периода

U-Pb geochronology of the Deccan Traps and relation to the end-Cretaceous mass extinction. Blair Schoene, Kyle M. Samperton, Michael P. Eddy, Gerta Keller, Thierry Adatte, Samuel A. Bowring, Syed F. R. Khadri, Brian Gertsch. Science. 2015. Vol. 347. No 6218. P. 182–184.

В конце мелового периода произошло массовое вымирание многих животных, включая динозавров и аммонитов, а также наблюдалась резкая смена видового состава фораминифер, кораллов, наземных растений, рептилий и млекопитающих. В качестве двух главных причин «великого вымирания» называют падение астероида Чиксулуб на п-ове Юкатан в Мексике и массовые вулканические излияния базальтовых траппов на плато Декан в Индии. Более распространенной является импактная гипотеза, связанная с падением метеорита. Причиной невозможности корректно оценить связь трапповых извержений с массовым вымиранием до последнего времени являлось отсутствие высокоточных датировок деканских базальтов. Используя данные изотопных отношений $^{206}\text{Pb}/^{238}\text{U}$ в зернах циркона из пород плато Декан, авторы определили, что основная фаза вулканизма имело место примерно за 250 тыс. лет до окончания мелового периода. Всего же в течение 750 тыс. лет на плато Декан излилось более 1,1 млн км³ базальтовой лавы. В связи с тем, что циркон крайне редко встречается в базальтах, для анализа использовались зерна циркона изверженного происхождения из пепловых слоев, разделяющих потоки базальтовых лав, а также из обогащенных кремнеземом грубозернистых сегрегаций внутри потоков и из горизонтов выветривания, сформировавшихся в периоды вулканического затишья по базальтам формаций Амбенали и Махабалешвар. Полученные результаты показывают, что с точки зрения геохронологии вулканическая активность на плато Декан вполне могла быть причиной сильнейших климатических изменений, вызвавших массовое вымирание многих видов наземных и морских животных в конце мелового периода. С каким из последствий этой активности было связано массовое вымирание остается предметом дискуссий. Это могли быть: 1) вулканические выбросы CO₂, SO₂ и галогенов, обусловивших глобальное потепление (или похолодание); 2) кислотные дожди; 3) разрушение озонового слоя; 4) закисление океана и т. д. Еще одним важным результатом исследования стало уточнение временной границы между мелом и палеогеном, являющейся одним из важнейших рубежей в геологической истории Земли. Сначала было определено время инверсии полярности магнитного поля Земли, произошедшей на границе мела и палеогена, а затем и сама граница между двумя периодами, зафиксированная по данным U-Pb метода на уровне $65,968 \pm 0,085$ млн лет. Это значение хорошо согласуется с ранее полученным с помощью $^{40}\text{Ar}/^{39}\text{Ar}$ –метода значением в $66,043 \pm 0,086$ млн лет. Так как извержения базальтов на плато Декан начались за 250 тыс. лет до падения метеорита Чиксулуб и затем продолжались еще в течение 500 тыс. лет после этого события, роль траппового вулканизма в глобальном изменении природной среды на планете в конце мелового периода очевидна, и при моделировании «великого вымирания» нужно учитывать как импактный, так и вулканический факторы.

В. В. Стрекопытов

Рост сегментированной латеральной дайки при рифтинге в вулканической системе Бардарбунга, Исландия

Segmented lateral dyke growth in a rifting event at Bárðarbunga volcanic system, Iceland. Freysteinn Sigmundsson, et al. Nature. 2015. Vol. 517. No 7533. P. 191–195.

Первичное формирование земной коры на дивергентных границах литосферных плит происходит за счет формирования вертикальных даек (пластовых интрузий), заполняющих зоны разломов. Как правило, это явление имеет место в зонах активного рифтогенеза на дне океана. При извержении вулкана Бардарбунга в Исландии ученым впервые удалось наблюдать процесс образования вертикальных даек на поверхности Земли. Вулкан Бардарбунга расположен на северо-западной оконечности ледника Ватнайекюдль и является стратовулканом подледного типа. В основу прежних моделей развития вулканической зоны Бардарбунга закладывался либо процесс постепенного латерального разрастания даек с уменьшением скорости их роста по мере удаления от источника (кальдеры вулкана), либо процесс вертикального внедрения магмы из глубинного очага с образованием разрывов и заполнением их дайками. В результате наблюдений авторы выяснили, что латеральное разрастание даек в рифтовой зоне происходило не равномерно, а дискретно, скачкообразно, в результате чего в течение 14 дней сформировалась сегментированная пластовая интрузия, протягивающаяся более чем на 45 км. Основными факторами, влияющими на скорость разрастания дайки и ее направление, являлись топография и соотношение напряжений в зоне окончания разлома. Когда давление расплава на конце дайки достигало предельного значения, происходил разрыв пород и скачкообразное формирование очередного сегмента дайки. Первичное становление пластовой интрузии сопровождалось сейсмическими процессами и тектоническими деформациями, фиксируемыми с помощью GPS-наблюдений и интерферометрического анализа радарных спутниковых (РЛС) изображений. А каждый из эпизодов раскрытия разломных зон и формирования в их пределах очередного сегмента дайки сопровождался серией землетрясений магнитудой более 5 баллов, оттоком магмы из источника и обрушением кальдеры. При этом на периферическом окончании дайки происходила концентрация сейсмических напряжений, рядка которых реализовывалась в форме эффузивных трещинных излияний. Простираение отдельных сегментов дайки варьирует от первоначально радиального вблизи кальдеры до линейно-ориентированного в соответствии с региональными напряжениями в периферической части. Направление распространения дайковых тел хорошо описывается моделью, построенной на совместном действии растягивающих и гравитационных (давление горных пород и льда) напряжений. Современная вулканотектоническая активность системы Бардарбунга позволяет лучше понять процесс образования новой коры на дивергентных границах литосферных плит, при котором поступающая в центр вулкана из глубинного источника магма распространяется на большие расстояния в виде латерально разрастающихся даек. Само же формирование даек происходит дискретно, а каждый новый их сегмент образуется при заполнении расплавом трещин, возникающих в результате накопления напряжений на периферии дайковых зон.

В. В. Стрекопытов

Истощение грунтовых вод как причина необратимого опустынивания Песчаной земли Хуньшандаке, Внутренняя Монголия, Северный Китай

Groundwater sapping as the cause of irreversible desertification of Hunshandake Sandy Lands, Inner Mongolia, northern China. Xiaoping Yang, Louis A. Scuderi, Xulong Wang, Louis J. Scuderi, Deguo Zhang, Hongwei Li, Steven Forman, Qinghai Xu, Ruichang Wang, Weiwen Huang, Shixia Yang. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 702–706.

Ранее считалось, что возраст пустынь Северного Китая составляет около 1 млн лет. Однако, результаты комплексных исследований, проведенных авторами, указывают на то, что возраст образования Песчаной земли Хуньшандаке, расположенной в восточной части Китайского пояса пустынь, составляет не более 4000 лет. В среднем-позднем голоцене произошло изменение характера муссонной циркуляции Земли. Последовавшее за этим резкое сокращение количества осадков привело 5000–3000 лет назад к смене в районах бывшего муссонного климата лесных ландшафтов пустынными. Однако в районе Хуньшандаке эта смена произошла значительно быстрее, а сам процесс опустынивания был настолько резким и необратимым, что его трудно объяснить только медленным снижением количества атмосферных осадков, уменьшением среднегодовой инсоляции и изменениями в системе взаимодействий между растениями и атмосферой. Авторам удалось зафиксировать событие, которое 4200 лет назад сыграло роль запускного механизма процесса опустынивания региона, — перехват грунтовых вод рекой Силамулюнь. Самые разные данные — геоморфология песчаных дюн, наличие слоистых озерных образований под золовыми песками, остатки диатомовых водорослей в плотных тонкозернистых отложениях — все говорит о том, что вплоть до конца среднего голоцена здесь существовала обширная система пресноводных озер. Палеозера представляли собой открытую систему и были соединены между собой каналами, а берега их были покрыты буйной растительностью. Результаты топографического моделирования показывают, что озера подпитывались реками, впадающими в них с юга, а оптико-люминесцентное моделирование позволило восстановить контуры самой ранней береговой линии озер, относящейся по времени к раннему голоцену, т. е. к самому началу влажного периода во Внутренней Монголии. 4200 лет назад произошел перехват грунтовых вод, которые циркулировали по меридиональным каналам, соединяющим озера, текущей на восток рекой Силамулюнь. В результате уровень грунтовых вод упал на 30 м и началось быстрое опустынивание. Резкое сокращение доступных запасов воды негативно сказалось на состоянии экосистем и развитии в районе неолитических культур. На берегах палеозер Хуньшандаке авторами были найдены многочисленные свидетельства культуры Хоншань. Самые ранние находки датируются 6500 годами до н. э., что на 3 тыс лет древнее периода расцвета династии Шан в бассейне реки Хуанхэ. Это позволяет по-новому взглянуть на древнюю историю китайской цивилизации. Возможно, самые первые ее представители появились именно во Внутренней Монголии, а не в среднем течении реки Хуанхэ, куда они переместились позднее в связи с природными изменениями. До сих пор Хуньшандаке остается засушливым, плохо пригодным для жизни и ведения хозяйства регионом, и вряд ли активно предпринимаемые в последнее время усилия по восстановлению здесь древесной растительности приведут к ощутимому результату.

В. В. Стрекопытов

Особенности атмосферы катархея по данным изотопного состава серы из пород зеленокаменного пояса Нуввуагиттук (Нунавик, пров. Квебек, Канада)

Atmospheric record in the Hadean Eon from multiple sulfur isotope measurements in Nuvvuagittuq Greenstone Belt (Nunavik, Quebec). Emilie Thomassot, Jonathan O'Neil, Don Francis, Pierre Cartigny, Boswell A. Wing. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 707–712.

Изотопный состав серы древнейших пород Земли обладает рядом особенностей, связанных с процессом масс-независимого фракционирования изотопов S (S-MIF-процесс), происшедшим в древней бескислородной атмосфере и проявившимся в виде фотохимических реакций S-содержащих газов с УФ-фотонами. Изотопные аномалии S, обнаруженные ранее при исследовании архейских отложений возрастом 4–2,5 млрд лет, позволяют предположить, что в архейской атмосфере отсутствовали соответствующие УФ-абсорберы, самым важным из которых в современной атмосфере является озон. Таким образом, признаки S-MIF-процесса являются свидетельством недостатка или полного отсутствия свободного кислорода в древней атмосфере. Примерно 2,32 млрд лет назад в атмосфере Земли появился кислород и действие S-MIF-процесса прекратилось. Результаты высокоточных изотопных анализов S из различных регионов показывают, что появление изотопных аномалий S связано с концентрациями газов и аэрозолей в атмосфере, но сам фотохимический механизм S-MIF-процесса до конца не понятен. Не ясно также, насколько далеко вглубь доархейской геологической истории прослеживаются результаты действия этого процесса. Задачей исследования было выяснить, может ли изотопный состав S служить метрикой состава древнейшей атмосферы Земли или, другими словами, действовал ли S-MIF-процесс в катархее. Авторы провели массовые изотопные анализы серы из древнейших метаосадочных пород зеленокаменного пояса Нуввуагиттук (Канада), возраст которых превышает 3,8 млрд лет. Результаты свидетельствуют о том, что в этот период S-MIF-процесс уже имел место. Более того, парные изотопные отношения S ($^{33}\text{S}/^{32}\text{S}$, $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ и $^{36}\text{S}/^{32}\text{S}$) в метаосадочных породах Нуввуагиттук ничем не отличаются от значений аналогичных отношений в более поздних породах архея. Это достаточно неожиданный результат, учитывая то, что за 0,8 млрд лет (возрастной разброс между пробами) атмосферные, геологические и биологические процессы, участвующие в фракционировании изотопов S, претерпели существенные изменения. Схожесть картины изотопного распределения S в породах катархея и конца архея говорит только о том, что в течение всего этого времени (> 0,8 млрд лет) в атмосфере Земли действовал однотипный механизм фотохимического S-MIF-процесса, отвечающего за фракционирование изотопов серы. Возможно, это было связано с тем, что высокий уровень SO_2 в атмосфере в течение длительного времени поддерживался за счет выбросов вулканических газов, сопровождавших постоянные извержения. Еще одним важным результатом исследования является то, что выявленные аномально высокие значения $\Delta^{33}\text{S}$, достигающие +2,2‰, подтверждают гипотезу о первично осадочном происхождении сульфидоносных полосчатых железисто-кремниевых формаций, характерных для архейских структур всего мира. Об этом свидетельствуют изотопные переходы на границах изверженных и метаморфических (первично осадочных) пород.

В. В. Стрекопытов

Высокоэнергетические превращения формамида: общий механизм образования азотистых оснований

High-energy chemistry of formamide: A unified mechanism of nucleobase formation. Martin Ferusa, David Nesvorný, Jirí Sponer, Petr Kubelík, Regina Michalcíková, Violetta Shestivská, Judit E. Sponer, Svatopluk Civiš. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 657–662.

Формирование планет Солнечной системы происходило в течение нескольких миллионов лет из частиц пыли, содержащихся в газо-пылевом диске, сформированном вокруг Солнца. Совпадение времени поздней тяжелой бомбардировки (ЛНВ) с появлением жизни на Земле около 4–3,85 млрд лет назад может свидетельствовать о том, что синтез первых молекул, входящих в состав живых организмов, осуществлялся под воздействием ряда внеземных факторов. Поток объектов, падающих на Землю со скоростью от 9 до 21 км/сек составлял примерно 10^9 т/год и в период, соответствующий ЛНВ, был примерно в 10 раз больше, чем в предшествующий или последующий периоды. Такая интенсивная бомбардировка привела к существенной трансформации атмосферы и гидросферы Земли и изменению структуры биомолекул, являющихся основой для возникновения жизни на нашей планете. Энергии таких бомбардировок было недостаточно для того, чтобы вызвать испарение океанов, однако было достаточно для инициирования химических реакций, приводящих к синтезу новых молекул. Одной из вех в понимании химических процессов, происходящих в пребиотическую эру, является возникновение предположения о том, что молекулой-предшественником первых информационных биополимеров является формамид. Разными исследователями была показана возможность синтеза азотистых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот (аденина, гуанина, цитозина и тимина) из глины, известняка, каолина и цеолитов. В настоящей работе авторами с использованием высокоэнергетического (50 Дж) лазерного пучка, испускаемого с временными интервалами, равными 130 псек при длине волны 1,315 мкм и плотности 10^{14} и 10^{16} В/см² было достигнуто значение температуры, равное 4500 К и возникновение ударной волны и рентгеновского излучения. В атмосфере газообразного диэлектрического азота возникла горячая и плотная плазма, в водной фазе которой идентифицировался формамид. Диссоциация формамида приводила к возникновению нестабильных радикалов, которые можно было идентифицировать и количественно определять с использованием разрешенной во времени залповой эмиссионной спектроскопии. Стабильные продукты, такие как CN и NH регистрировались с помощью абсорбционной спектроскопии высокого разрешения в инфракрасном диапазоне. Эти продукты могли в дальнейшем реагировать с формамидом с образованием аденина, гуанина, цитозина и урацила. Таким образом, основываясь на спектроскопических данных и результатах теоретических расчетов, авторами предложена механистическая модель, которая всесторонне демонстрировала все стадии химических превращений, протекающих при высокоэнергетическом синтезе азотистых оснований из формамида. Полученные авторами результаты способствуют пониманию того, как бомбардировки объектами внеземного происхождения, интенсивность которых была на порядок выше в период ЛНВ, чем в предшествующий или последующий периоды, могли не только привести к исчезновению предсуществующих форм жизни, но и к синтезу новых молекул, на основе которых зарождались новые формы жизни.

И. М. Мохосоев

Перколяционный переход в динамической транспортной сети с эволюционирующими бутылочными горлышками

Percolation transition in dynamical traffic network with evolving critical bottlenecks. Daqing Li, Bowen Fu, Yunpeng Wang, Guangquan Lu, Yehiel Berezin, H. Eugene Stanley, Shlomo Havlin. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 669–672.

Процесс организации движения рассмотрен как перколяция трафика в неравновесной динамической сети транспортных потоков. Рассматривалось дорожное движение в центральной части Пекина. Введено пороговое значение q отношения реальной скорости дороги к максимальной, соответствующее границе между действующей дорогой и затором. Варьируя значение q , была получена зависимость процесса формирования динамической транспортной сети от q . При определенном значении возникает иерархически организованная сеть транспортных потоков, состоящая только из кластеров дорог с относительной скоростью потока выше порогового значения. С изменением q структура кластеров сети меняется, при критическом значении $q=q_c$ второй по размеру кластер достигает максимума, а фрагментированная фаза транспортной сети сменяется связанной фазой, что соответствует выводам перколяционной теории. Отдельный автомобиль может перемещаться по сети только с относительной скоростью, меньшей q_c , в противном случае он должен быть захвачен малыми изолированными кластерами. Таким образом, q_c может считаться максимальной относительной скоростью перемещения индивидуального автомобиля по сети и, следовательно, характеристикой эффективности глобального трафика в сети, что может быть подтверждено устойчиво наблюдаемыми локальными минимумами q_c в будние дни вблизи 8:00 и 18:00. Наличие стабильного промежуточного значения около 12:00 может свидетельствовать о наличии третьей фазы, промежуточной между состояниями затора и свободной езды. Данные о городском дорожном движении в реальном времени позволяют предположить, что глобальный дорожный поток динамически формируется из кластеров локальных потоков, связанных мостиками, которые можно считать сужениями, или бутылочными горлышками. При варьировании средней скорости (пропускной способности) для бутылочных горлышек показано, что небольшое расширение критического сужения улучшает глобальный поток значительно лучше, чем расширение случайным образом выбранной дороги. Показан динамический характер формирования структуры бутылочных горлышек, развивающейся в течение дня с появлением критических сужений в разных местах в зависимости от времени суток, с повторением картины в те же часы изо дня в день. Локализация критических сужений, полученная из соображений динамического и неравновесного характера сети транспортных потоков с применением перколяционной модели отличается от локализации, получаемой из структуры дорожной сети в предположении о статическом характере сети сужений. Полученные результаты проясняют характер развития динамической сети транспортных потоков и могут быть иметь прикладное применение для повышения эффективности транспорта, контроля эпидемий и эвакуационных мероприятий.

А. В. Якименко

Альтернативное удлинение теломер обуславливает гиперчувствительность опухолевых клеток к ингибиторам ATR

Alternative lengthening of telomeres renders cancer cells hypersensitive to ATR inhibitors Rachel Litman Flynn, Kelli E. Cox, Maya Jeitany, Hiroaki Wakimoto, Alysia R. Bryl, Neil J. Ganem, Francesca Bersani, Jose R. Pineda, Mario L. Suvà, Cyril H. Benes, Daniel A. Haber, Francois D. Boussin, Lee Zou. Science. 2015. Vol. 347. No 6219. P. 273–277.

Опухолевые клетки, чтобы не допустить репликативное старение, активируют теломеразу или процесс альтернативного удлинения теломер (ALT—alternative lengthening of telomeres). Процесс удлинения теломер используется в примерно 5% всех типов опухолевых клеток и превалирует в отдельных типах рака, включая остеосаркому и глиобластому у детей. В настоящее время нет лекарств, которые специфично воздействовали бы на этот процесс. Альтернативное удлинение теломер основано на процессе рекомбинации, однако до сих пор неясно, каким образом формируется рекомбинантное состояние теломер. В отличие от опухолевых клеток, дефектных по гомологичной рекомбинации (HR—homologous recombination) и чувствительных к ингибированию поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP—poly (ADP-ribose) polymerase), ALT-положительные клетки используют гомологичную рекомбинацию. Нарушение процесса гомологичной рекомбинации в случае некоторых типов опухолей предполагает возможное использование ингибиторов PARP для таргетной терапии опухолей. Однако в отличие от HR-дефектных опухолей, ALT-положительные опухоли активно используют гомологичную рекомбинацию для поддержания своего бессмертия. Кроме того, ранее была обнаружена ассоциация процесса альтернативного удлинения теломер в опухолевых клетках с потерей хроматин-модулирующего белка ATRX. В настоящей работе авторы исследовали механизм, лежащий в основе становления процесса альтернативного удлинения теломер. Было показано, что потеря белка ATRX приводит к нарушению регуляции некодирующей теломерной РНК (TERRA—telomeric noncoding RNA) и вызывает продолжительную ассоциацию репликативного белка A ((RPA—replication protein A) с теломерами после репликации ДНК с образованием рекомбинантной нуклеопротеиновой структуры. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что белок ATRX репрессирует некодирующую теломерную РНК на стадии G2/M. Авторы пришли к выводу, что альтернативное удлинение теломер является многостадийным процессом, в котором потеря ATRX подготавливает теломеры для удлинения, однако для полной активации процесса альтернативного удлинения теломер нужны дополнительные генетические и эпигенетические изменения. Также было показано, что ингибиторы протеинкиназы ATR нарушают процесс альтернативного удлинения теломер и избирательно убивают ALT-положительные клетки *in vitro*. Ингибирование протеинкиназы ATR, рекрутируемой репликативным белком A на теломеры во время становления процесса альтернативного удлинения теломер и являющейся основным регулятором гомологичной рекомбинации, нарушает этот процесс, способствует фрагментации хромосом и инициирует апоптоз в ALT-положительных клетках. Гибель клеток в результате действия ингибиторов протеинкиназы ATR характерна только для опухолевых клеток, подверженных процессу альтернативного удлинения теломер, что делает подобные ингибиторы весьма перспективными средствами для лечения ALT-положительных опухолей. Результаты авторов позволяют предположить, что опухоли, зависящие от гомологичной рекомбинации, которые включают, но не ограничиваются ALT-положительными опухолями, обладают повышенной чувствительностью к действию ингибиторов протеинкиназы ATR, что предлагает новое направление для будущих доклинических и клинических испытаний.

И. М. Мохосоев

CD4 Т-лимфоциты, стимулированные вакцинацией, индуцируют возникновение иммунопатологий в результате инфицирования вирусом лимфоцитарного хориоменингита

Vaccine-elicited CD4 T cells induce immunopathology after chronic LCMV infection. Pablo Penaloza-MacMaster, Daniel L. Barber, E. John Wherry, Nicholas M. Provine, Jeffrey E. Teigler, Lily Parenteau, Stephen Blackmore, Erica N. Borducchi, Rafael A. Larocca, Kathleen B. Yates, Hao Shen, W. Nicholas Haining, Rami Sommerstein, Daniel D. Pinschewer, Rafi Ahmed, Dan H. Barouch. Science. 2015. Vol. 347. No 6219. P. 278–282.

CD4-положительные Т-клетки являются активными участниками процессов врожденного и приобретенного иммунного ответа. Отсутствие CD4 Т-клеток во время формирования эффекта предшествования приводит к тяжелой дисфункции CD8 Т-клеток и неконтролируемому размножению вируса после персистирующей вирусной инфекции. Было показано, что внедрение вирус-специфичных CD4-положительных клеток во время введения вируса хронического лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) способствует сохранению цитотоксических и гуморальных ответов. В настоящее время разрабатываются стратегии, которые предпочтительно вызывают CD4-положительные Т-клеточные ответы кандидатными вакцинами, является приоритетным биомедицинским направлением, и несколько основанных на CD4-положительных Т-клетках вакцин против вируса оспы и ВИЧ уже были протестированы. Однако до сих пор остаются невыясненными механизмы, с помощью которых CD4-положительные Т-лимфоциты, индуцированные введением вакцины, осуществляют иммунную защиту. В настоящей работе авторы предприняли попытку выяснить может ли стимуляция вирус-специфичных CD4-положительных Т-лимфоцитов в ответ на вакцинацию оказывать защитный эффект у мышей против вируса хронического лимфоцитарного хориоменингита. Сперва они вакцинировали мыши линии C57BL/6 вектором на основе *Listeria monocytogenes*, экспрессирующим LCMV гликопротеин-специфичный I-Ab-ограниченный CD4 Т-клеточный эпитоп GP61-80 (LM-GP61). Затем вакцинированным мышам вводили вирус LCMV Clone-13 (Cl-13), который вызывал системную инфекцию, длящуюся от 60 до 90 дней. Контрольные мыши (LM-wt) после введения вируса немного теряли в весе и затем полностью восстанавливали свою форму. В то же время, вакцинированные LM-GP61 мыши после введения вируса теряли в весе до 20% и через 20 дней 90% животных погибали. При этом у вакцинированных мышей наблюдалось обширное воспаление и кровоизлияние, а гистопатологические исследования выявили инволюцию лимфоидных тканей, тяжелое поражение тканей и разрушение систем органов. Авторами было показано, что иммунопатология протекает с участием антиген-специфичных CD4-положительных Т-лимфоцитов и связана с усиленной продукцией цитокинов. Антивирусные CD8 Т-лимфоциты и антитела, которые способны ограничить размножение вируса, вызывают отмену этой патологии. В целом, в настоящей работе было показано, что вакцинация, вызывающая образование CD4-положительных Т-клеток, после введения персистентно размножающегося вируса может привести к возникновению иммунопатологического состояния с летальным исходом в результате гиперстимуляции индуцированных вакциной CD4-положительных Т-лимфоцитов при неконтролируемом размножении вируса. По мнению авторов, данный механизм потенциально применим к другим вакцинам, которые первично индуцируют CD4-положительные Т-клетки в отсутствие других эффективных антивирусных иммунных ответов.

И. М. Мохосоев

Мутационный ландшафт генетических и химических моделей вызываемого *Kras* рака легких

The mutational landscapes of genetic and chemical models of *Kras*-driven lung cancer. Peter M. K. Westcott, Kyle D. Halliwill, Minh D. To, Mamunur Rashid, Alistair G. Rust, Thomas M. Keane, Reyno DelRosario, Kuang-Yu Jen, Kay E. Gurley, Christopher J. Kemp, Erik Fredlund, David A. Quigley, David J. Adams, Allan Balmain. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 489–492.

Секвенирование нуклеотидных последовательностей генов, ответственных за возникновение раковых опухолей, привело к идентификации ряда мутаций, которые могут служить маркерами инициации или прогрессирования опухолевого роста. Однако остается открытым вопрос о факторах, индуцирующих возникновение этих мутаций и их отбор во время канцерогенеза. В настоящее время, несмотря на то, что мышиные модели канцерогенеза получили широкое распространение, практически отсутствуют полногеномные данные по маркерам канцерогенеза, полученным в таких моделях. В настоящей работе авторами осуществлено полногеномное секвенирование экзонов в трех моделях немелкоклеточного рака легких, индуцированных у мышей с использованием канцерогенов, таких как метилнитрозомочевина (MNU) или уретан, а также активацией гена *Kras* (*Kras^{LA2}*). Мыши с MNU-индуцированными опухолями несли ту же иницирующую мутацию, приводящую к замене глицина в 12 положении на аспарагиновую кислоту (G12D) что и *Kras^{LA2}* мыши, однако MNU-индуцированных опухолях наблюдалось 192 несинонимичные однонуклеотидные замены в сравнении только с 6 таковыми в *Kras^{LA2}* моделях. В то же время, в *Kras^{LA2}* моделях наблюдалось значительно более высокая частота анеуплоидий и вариаций количества копий, по сравнению с канцероген-индуцированными опухолями, что дает основание сделать предположение о том, что развитие генетически обусловленных и канцероген-индуцированных опухолей имеет разные механизмы. Кроме того, в мышиных моделях немелкоклеточного рака легких было показано, что аллель гена *Kras* дикого типа ответствен за подавление роста опухоли. Авторами также показано, что 94% мышей с уретан-индуцированной опухолью несли мутацию в гене *Kras*, приводящую к замене Q61R, в то время как 92% гетерозиготных по гену *Kras* животных несли мутацию, приводящую к замене Q61L, что указывало на ведущую роль отбора по этой мутации в инициации опухолевого роста. Полученные авторами данные демонстрируют существование двух широких категорий опухолей, основанных на различиях в частоте однонуклеотидных вариаций и изменений количества копий. Полногеномный анализ индуцированных действием канцерогенов опухолей в моделях на животных позволяет выявить взаимоотношения различных факторов, включая факторы окружающей среды и генетических факторов в возникновении и росте опухолей. Модели опухолевого роста, использованные в настоящей работе, важны для понимания сложного спектра мутаций, наблюдаемых при опухолях, а также для доклинического тестирования новых лекарственных препаратов, используемых для лечения опухолей, включая препараты, обладающие иммуномодулирующей способностью.

И. М. Мохосоев

Эндофилин A2 участвует в разрезании мембраны в процессе клатрин-независимого эндоцитоза

Endophilin-A2 functions in membrane scission in clathrin-independent endocytosis. Henri-Francois Renard, Mijo Simunovic, Joel Lemiere, Emmanuel Boucrot, Maria Daniela Garcia-Castillo, Senthil Arumugam, Valerie Chambon, Christophe Lamaze, Christian Wunder, Anne K. Kenworthy, Anne A. Schmidt, Harvey T. McMahon, Cerçile Sykes, Patricia Bassereau, Ludger Johannes. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 493–496.

Динамин использует энергию гидролиза ГТФ процессе эндоцитоза, происходящего с участием клатрина. Партнером динамина при этом выступает эндофилин. Этот белок содержит в своем составе BAR (BIN/amphiphysin/Rvs)-домен. Клатрин-независимые процессы эндоцитоза в меньшей степени связаны с динамином и остается открытым вопрос о том, участвуют ли белки, содержащие BAR-домен, как, например, эндофилин в процессе разрезания мембран. Известно, что токсин Shiga вызывает клатрин-независимое образование эндоцитических инвагинаций плазматической мембраны на первом этапе его проникновения внутрь клеток. В настоящей работе авторы показали на линиях клеток человека и других млекопитающих, что эндофилин A2 специфически и функционально ассоциируется со структурами, образующимися на ранних этапах захвата белков, индуцируемых бактериальными Shiga и холерным токсинами. Эти токсины транспортируются внутрь клеток в клатрин-независимом процессе эндоцитоза. На первом этапе работы авторы провели скрининг библиотек распознающих изгибы мембран белков, содержащих BAR-домен, для локализации этих белков на мембранных структурах. Для проведения скрининга использовали связывающуюся с рецептором В-субъединицу токсина и клетки, в которых был понижен уровень АТФ, чтобы нарушить работу внутриклеточной машинерии, участвующей в процессинге этих эндоцитических структур. Только три белка (Тоса-1, Тоса-3 и амфилизин 2) из 17 BAR-домен-содержащих белков, были выявлены в этом скрининге. В результате выполнения данной работы, авторами было показано, что эндофилин A2 в контролируемых системах *in vitro* вызывает изменение формы мембран до начала их разрезания. Более того, было показано, что эндофилин A2, динамин и актин параллельно вносят свой вклад в процесс разрезания индуцированных токсином Shiga трубок. Полученные в настоящей работе данные позволили авторам установить новую функцию эндофилина A2 в процессе клатрин-независимого эндоцитоза. По мнению авторов, они впервые идентифицировали фактор, который специфически распознает механический сигнал, который белковый токсин посылает в цитоплазму в виде сильно-изогнутого домена плазматической мембраны. Авторы пришли к заключению, что определенные факторы (актин и динамин), участвующие в процессе разрезания мембран, действуют во взаимно дополняющей манере при захвате токсина Shiga. Они также высказали предположение, что специфичность конкретного процесса загрузки белка для его последующей транспортировки внутрь клетки, определяется определенной комбинацией универсальных модулей. При этом не исключается функциональное взаимодействие между факторами разрезания. По мнению авторов, полученные ими результаты проливают свет на ранее не обнаруженную связь между способностью эндофилина A2 вызывать изменение формы мембраны и динамичным разрезанием мембраны. Возможно, результаты настоящей работы вызовут появление новых исследований, направленных на раскрытие механизмов функционирования молекулярных моторов, связанных с цитоскелетом.

И. М. Мохосоев

Эндофилин контролирует процесс клатрин-независимого эндоцитоза

Endophilin marks and controls a clathrin independent endocytic pathway. Emmanuel Boucrot, Antonio P. A. Ferreira, Leonardo Almeida-Souza, Sylvain Debard, Yvonne Vallis, Gillian Howard, Laetitia Bertot, Nathalie Sauvonnet, Harvey T. McMahon. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 460–465.

Эндоцитоз необходим клеткам для поглощения веществ и обновления компонентов плазматической мембраны. Эндофилин представляет собой хорошо изученный белок, активно участвующий в процессе эндоцитоза. Он принадлежит к группе белков, содержащих домен BAR (Bin/amphiphysin/Rvs). Эндофилин рекрутирует для участия в эндоцитозе динамин и синаптоджанин. Нарушение его функционирования оказывает существенный эффект на процесс эндоцитоза в клетках мышей, нематод и мушек. Ранее было установлено, что белок эндофилин является необходимым компонентом процесса эндоцитоза, протекающего с участием клатрина. Однако было обнаружено, что в некоторых случаях отсутствие эндофилина не оказывает влияния на процесс эндоцитоза. Так, например, тройной нокадаун всех трех форм эндофилина A (A1, A2 и A3) с помощью РНК-интерференции не повлиял на поглощение трансферрина в процессе клатрин-зависимого эндоцитоза. В настоящей работе авторы показали, что эндофилин не только является периферическим компонентом клатрин-зависимого эндоцитоза, а скорее всего этот белок контролирует другой быстродействующий тубуло-везикулярный путь эндоцитоза, который протекает независимо от AP2 и клатрина. Авторами было показано, что активация этого процесса происходит при связывании лиганда с рецепторами. Ингибиторы динамина, Ras, фосфатидинозитол-3-ОН киназы, PAK1 и полимеризации актина вызывают ингибирование процесса эндоцитоза, в то время как ингибирование Cdc42 приводит, наоборот, к его активации. Этот процесс доминирует в ведущих краях клеток, где фосфатидинозитол-3,4-дифосфат, образующийся в результате дефосфорилирования фосфатидинозитол-3,4,5-трифосфата белками SHIP1 и SHIP2, рекрутирует ламеллиподин, который, в свою очередь, вовлекает в этот процесс белок эндофилин. Этот процесс опосредует запускаемое лигандами поглощение некоторых, связанных с G-белком рецепторов, таких как α_2 - и β_1 -адренергические, дофаминергические рецепторы D3 и D4, мускарин-ацетилхолиновый рецептор 4, рецепторные тирозинкиназы EGFR, HGFR, VEGFR, PDGFR, NGFR и IGF1R, а также рецептор интерлейкина 2. Авторы назвали этот путь эндоцитоза как быстрый эндофилин-опосредованный эндоцитоз (FEME – fast endophilin-mediated endocytosis). Авторы связывают этот путь эндоцитоза с быстрым образованием (в течение секунд в клетках человека) на поверхности клетки тубуло-везикулярных (десять доли миллиметра) переносчиков, распознающих эндофилин, который после стимуляции рецепторов их лигандами быстро перемещается в центр клетки. По мнению авторов, эндофилин обладает всеми качествами, необходимыми для того, чтобы сформировать эндоцитическую везикулу. Он связывается через SH3-домен с рецепторами, с помощью BAR-домена индуцирует искривление мембраны, а через внедрение многочисленных амфипатических спиралей в мембрану может способствовать ее разрезанию. Все эти характеристики определяют эндофилин как центральный белок клатрин-независимого эндоцитоза.

И. М. Мохосев

Недавнее происхождение низкой плотности трабекулярной костной ткани у современных людей

Recent origin of low trabecular bone density in modern humans. Habiba Chirchir, Tracy L. Kivell, Christopher B. Ruff et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 366–371.

Прямохождение – определяющая черта человека, отличающая нас от наших ближайших родственников – африканских обезьян, преобразовало человеческий скелет. Среди уникальных отличий особенно выделяются длинные нижние конечности с большими суставными поверхностями. Они помогают распределить нагрузку на большую площадь, что позволяет лучше сопротивляться высоким нагрузкам, возникающим во время передвижения на двух конечностях вместо четырех. Ранние африканские *Homo erectus* имели более крупные суставные поверхности, а также больший рост и массу тела по сравнению с большинством более ранних гоминидов, что часто рассматривается как появление человеческого тела, наиболее близкого по строению к современному. Кроме того, скелет современного человека (*Homo sapiens* голоцена) является более грацильным по сравнению с ранними гоминидами. Грацилизация в данном случае относится к уменьшению прочности и костной массы по отношению к массе тела. Несмотря на то, что взаимосвязь между механической нагрузкой при жизни и костной прочностью может быть достаточно сложной, есть много свидетельств того, что увеличение механической нагрузки приводит к увеличению относительной прочности костей. По крайней мере несколько анатомических областей современных людей могут иметь низкую плотность, однако сравнительно немного известно о том, как плотность меняется как по всему человеческому скелету, так и между видами, а также как и когда в ходе антропогенеза появились нынешние типы трабекулярной костной ткани. В данной работе авторы тестируют гипотезу о том, что современные люди имеют меньшую плотность трабекулярной костной ткани верхних и нижних конечностей по сравнению с другими таксонами приматов. Также рассматривается предположение, что уменьшение плотности трабекулярной костной ткани произошло либо у ранних *Homo erectus* в связи с переходом к современной анатомии опорно-двигательного аппарата человека, либо совсем недавно – в совокупности с диафизарной грацилизацией у людей в эпоху голоцена. Для измерения трабекулярности эпифизов костей конечностей у современных людей и шимпанзе, а также ископаемых гоминидов – *Australopithecus africanus*, *Paranthropus robustus* (ранних Homo из Сварткранса), *Homo neanderthalensis* и ранних *Homo sapiens* – авторы использовали периферическую количественную компьютерную томографию и микрофотографию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что только с недавних пор у современных людей появилась трабекулярная костная ткань низкой плотности во всех суставах конечностей. Исчезнувшие гоминиды, в том числе ранние *Homo sapiens* сохранили высокий уровень плотности, наблюдаемый у нечеловеческих приматов. Таким образом, низкая плотность трабекулярной костной ткани скелета современного человека появилась лишь в конце нашей эволюционной истории, что предположительно, связано с массовым распространением оседлого образа жизни, а также все большего влияния технологических и культурных инноваций.

А. В. Мусеев

Грацильность скелета современных *Homo sapiens* обусловлена снижением биомеханической нагрузки

Gracility of the modern *Homo sapiens* skeleton is the result of decreased biomechanical loading. Timothy M. Ryan, Colin N. Shaw. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 372–377.

Посткраниальный скелет современного *Homo sapiens* является грацильным по сравнению с другими гоминидами и ранними гоминидами. Одним из последствий грацильности у современных людей является повышенный риск переломов, связанных с возрастной потерей костной ткани и остеопорозом. Впервые прогрессирующая грацилизация посткраниального скелета *Homo* была обнаружена в кортикальной костной структуре, однако в настоящее время установлено, что изменения начались в микроструктуре соединений трабекулярной кости, для которой характерен наибольший риск остеопоротических переломов. В настоящее время существует несколько объяснений грацильности скелета современных людей. Согласно наиболее распространенной теории, проживающие популяции попросту были менее физически активны по сравнению с вымершими гоминидами или современными дикими обезьянами. Сторонники этой гипотезы предполагают, что сдвиг в моделях питания, в сочетании с растущей зависимостью от технологий, привел к снижению общего уровня физической активности и подвижности у более поздних гоминидов. Тем не менее, этиология этой относительной грацильности остается неопределенной, а это препятствует развитию стратегий снижения риска заболеваемости и переломов. В данном исследовании авторами для оценки изменений в структуре трабекулярной костной ткани в тазобедренном суставе человека рассмотрены скелетные останки четырех поведенчески различных человеческих популяций и большой выборки существующих в настоящее время приматов. Структура трабекулярной костной ткани проксимального отдела бедренной кости определялась количественно с помощью метода рентгеновской микрофотографии на основании данных, полученных для 229 индивидов из 31 таксона существующих в настоящее время приматов и 59 индивидов из четырех различных археологических человеческих популяций оседлых земледельцев и мобильных собирателей. Анализ полученных данных позволил установить, что для популяции собирателей характерен значительно больший объем костной фракции, утолщенные трабекулы и, как следствие, меньшая относительная площадь поверхности кости по сравнению с двумя другими группами земледельцев. При этом не выявлено каких-либо существенных различий между популяциями земледельцев и собирателей в отношении между трабекулами, их числом или степенью анизотропии. Таким образом, авторам удалось установить соответствие между поведением человека и костной структурой проксимального отдела бедренной кости — для более высокоподвижных человеческих популяций характерна трабекулярная костная ткань, схожая с костной тканью диких приматов той же массы тела. Полученные результаты подчеркивают важность физической активности и физических упражнений для здоровья костей и ослабления возрастной потери костной ткани.

А. В. Мусеев

Механизм блокирования метаболизма глутамина в опухолевых клетках аллостерическим ингибитором глутаминазы С

Mechanism by which a recently discovered allosteric inhibitor blocks glutamine metabolism in transformed cells. Clint A. Stalneck, Scott M. Ulrich, Yunxing Li, Sekar Ramachandran, Mary Kate McBrayer, Ralph J. DeBerardinis, Richard A. Cerione, Jon W. Erickson. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 394–399.

В последнее время большое внимание исследователей было привлечено к возможности использования митохондриального фермента глутаминазы (GLS1) в качестве молекулярной мишени при разработке противораковых средств. Этот фермент катализирует гидролиз глутамин с образованием глутаминовой кислоты, которая используется в цикле трикарбоновых кислот (ТКА — citric acid cycle) опухолевых клеток, подвергающихся aberrantному гликолитическому процессу (эффект Варбурга). Усиление метаболизма глутамин (так называемая «глутаминовая аддикция»), наблюдаемое в различных типах опухолевых клеток, является ключевым моментом для поддержания их пролиферативной способности и других аспектов их измененных фенотипов. Ранее авторы настоящей работы обнаружили корреляцию между активацией Rho ГТФаз и регуляцией активности сплайсингового варианта GLS1, митохондриальной глутаминазы С (GAC), которая играет ключевую роль в трансформации Rho ГТФазами фибробластов NIH 3T3 и ответственна за удовлетворение глутаминовой зависимости опухолевых клеток. Ими был выявлен класс аллостерических ингибиторов, которые, в сочетании с направляющим соединением бромбензофенантридином 968, вызывают ингибирование роста раковых клеток без оказания воздействия на нормальные клетки. В настоящей работе авторы использовали мышинные эмбриональные фибробласты, подвергнутые трансформации онкогенным Dbl, приводящим к гиперактивации, и меченный по атому ¹³C глутамин в сочетании с методами прослеживания стабильного изотопа внутри клеток. Было показано, что бромбензофенантридин 968 избирательно блокирует усиление метаболизма глутамин, которое крайне необходимо для удовлетворения потребностей опухолевых клеток, у которых возникла глутаминовая зависимость. Авторы в своей работе использовали метод FRET для оценки воздействия соединения 968 на способность глутаминазы С подвергаться переходу из димерного в тетрамерное состояние, которое необходимо для активации этого фермента. С помощью прикрепления флуоресцентной репортерной группы к молекулы глутаминазы С авторы проследили за связыванием соединения 968 и сходных по строению веществ с дикой и мутантными формами глутаминазы С. Было показано, что соединение 968 обладает наибольшим сродством к мономерной форме глутаминазы С и дозозависимое связывание этого соединения с мономерами GAC совпадает с дозозависимым ингибированием активности фермента и опухолевой трансформации клеток. В целом, результаты данной работы свидетельствуют в пользу механизма активации глутаминазы С, заключающегося в необходимости образования тетрамерной формы фермента. Авторами был продемонстрирован способ, с помощью которого определенный класс аллостерических ингибиторов глутаминазы С оказывает воздействие на программу метаболизма опухолевых клеток, что открывает возможности для разработки новых стратегий для вмешательства в процесс репрограммирования метаболизма, происходящего при опухолевой трансформации клеток.

И. М. Мохосев

Мутации гена метилентетрагидрофолат дегидрогеназы 1 человека приводят к нарушению биосинтеза *de novo* тимидиловой кислоты в ядре

Human mutations in methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 impair nuclear *de novo* thymidylate biosynthesis. Martha S. Field, Elena Kamynina, David Watkins, David S. Rosenblatt, Patrick J. Stover. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 400–405.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе различных патологических состояний, возникающих в результате нарушения зависимого от фолиевой кислоты и витамина B12 метаболизма одноуглеродных групп, до сих пор остаются невыясненными. Этот пробел в знаниях частично обусловлен сильной взаимосвязанностью ассоциированных метаболических путей, а именно биосинтеза *de novo* пуриновых нуклеотидов и тимидинмонофосфата (dTMP) и реметилирования гомоцистеина в метионин. Использование изотопных меток выявило, что одноуглеродные соединения, транспортируемые тетрагидрофолатом в цитоплазму, образуются непосредственно из гидроксиметильной группы серина с помощью серингидроксилазы (SHMT1) и SHMT2α или из муравьиной кислоты с участием метилентетрагидрофолат дегидрогеназы 1 (MTHFD1). К настоящему моменту были идентифицированы врожденные нарушения метаболизма, ассоциированные с мутациями гена MTHFD1 у человека. В их число входят тяжелая сочетанная форма иммунодефицита (SCID–severe combined immunodeficiency), мегалобластическая анемия и ряд неврологических нарушений. Было обнаружено, что SCID, представляющая собой гетерогенную группу из более чем 20 моногенных заболеваний, являющихся результатом дефектов дифференциации Т-клеток и повышенного апоптоза предшественников лимфоцитов, ассоциирована с нарушенным метаболизмом пуриновых нуклеотидов, в то время как мегалобластическая анемия связана с нарушением биосинтеза *de novo* тимидиловой кислоты. MTHFD1 катализирует реакцию конденсации муравьиной кислоты с тетрагидрофолиевой кислотой и служит в качестве первичного пункта включения одноуглеродных групп в зависимый от фолиевой кислоты в протекающий в цитоплазме метаболизм одноуглеродных групп. В настоящей работе авторы исследовали эффект исключения MTHFD1 на процесс биосинтеза фолат-зависимого биосинтеза пуринов, тимидинмонофосфата и метионина в фибробластах из пробанд с недостаточностью MTHFD1. Было показано, что включение муравьиной кислоты в молекулу метионина и тимидинмонофосфата понижается на 90% и 50% соответственно, в то время как ее включение в процесс биосинтеза *de novo* пуринов оставалось без изменений. Для фибробластов пациента было показано повышение уровня активности MTHFD1 в ядре, повышенное содержание урацила в ДНК, пониженные скорости биосинтеза *de novo* dTMP и повышенный уровень сэлвидж-синтеза dTMP в сравнении с контрольными фибробластами. Таким образом, в настоящей работе было показано, что генные мутации у человека, приводящие к нарушению функции фолат-зависимой метилентетрагидрофолат дегидрогеназы, вызывают понижение скорости биосинтеза *de novo* тимидиловой кислоты, повышение содержания урацила в ДНК и возрастанию нестабильности генома. Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют в пользу того, что нарушение биосинтеза *de novo* тимидинмонофосфата в ядре может привести к возникновению тяжелого сочетанного иммунодефицита и мегалобластической анемии в условиях недостаточности активности метилентетрагидрофолат дегидрогеназы 1.

И. М. Мохосоев

Ингибирование растворимой эпоксидгидролазы приводит к модуляции воспаления и аутофагии жировой ткани и печени: роль эпоксидных производных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: Role for omega-3 epoxides. Cristina López-Vicario, José Alcaraz-Quiles, Verónica García-Alonso, Bibiana Rius, Sung H. Hwang, Esther Titos, Aritz Lopategi, Bruce D. Hammock, Vicente Arroyo, Joan Clària. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 536–541.

Растворимая эпоксидгидролаза находит все большее применение в качестве лекарства при различных заболеваниях, причиной которых являются воспалительные процессы. Этот фермент лимитирует тканевые уровни эпоксидов, образуемых из омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в реакциях, катализируемых цитохромом P-450. Цитохромы P-450 добавляют молекулярный кислород по одной из четырех двойных связей в молекуле полиненасыщенной жирной кислоты с образованием эфиров, известных как эпоксиды. В случае арахидоновой кислоты, цитохром P-450 превращает эту омега-6 полиненасыщенную жирную кислоту в эпоксиэйкоза-триеновые кислоты (EETs), которые действуют как аутокринные или паракринные факторы в процессах регуляции тонуса сосудов, воспаления, гипералгезии и регенерации органов и тканей. Цитохромы P-450 также превращают омега-3 эйкозапентаеновую кислоту (EPA) и докозагексаеновую кислоту (DHA) в эпоксиэйкозатетраеновую (EEQ) и эпоксидокозапентаеновую (EDP) кислоты, соответственно. Эти эпоксидные продукты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот также оказывают благотворное действие и являются более эффективными, чем EETs. Растворимая эпоксидгидролаза катализирует быстрый гидролиз EETs, EEQs и EDPs, превращая их в неактивные 1,2-диольные производные. Соответственно, ингибирование эпоксидгидролазы производит положительный эффект, контролируя тонус сосудов, воспаление и боль, и эта стратегия уже продемонстрировала свой терапевтический потенциал для продолжительного использования при повышенном давлении, диабете, заболеваниях почек, повреждении органов. В настоящей работе авторы исследовали метаболические эффекты ингибитора растворимой эпоксидгидролазы t-TUCB на мышцах линии fat-1 с трансгенной экспрессией омега-3 десатуразы, способной обогащать ткани эндогенными омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. У этих мышей была выявлена повышенная экспрессия различных цитохромов P-450 (CYP1A1, CYP2E1, CYP2U1) и высокие уровни эпоксидов омега-3-производных 17,18-эпоксиэйкозатетраеновой (17,18-EEQ) и 19,20-эпоксидокозапентаеновой (19,20-EDP) кислот в инсулин-чувствительных тканях. Авторами было показано, что стабилизация образуемых цитохромом P-450 эпоксидных производных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот путем ингибирования растворимой эпоксидгидролазы производит благотворное действие при заболеваниях, ассоциированных с ожирением. Было показано, что эпоксиды омега-3 полиненасыщенных жирных кислот являются важными регуляторами воспаления и аутофагии в инсулин-чувствительных тканях, особенно в печени. В целом, результаты данной работы подтверждают на уровне исследования метаболизма клинические наблюдения, что богатая омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами пища в сочетании с приемом лекарств-ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы приводит к понижению кровяного давления. Авторы высказали предположение, что растворимая эпоксидгидролаза может быть использована в качестве мишени для разработки лекарств, способных ингибировать этот фермент, при заболеваниях, связанных с нарушениями метаболизма и ожирением.

И. М. Мохосоев

Содержащиеся в красном мясе гликаны способствуют развитию и прогрессированию воспалений и раковых заболеваний

A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. Annie N. Samraj, Oliver M. T. Pearce, Heinz Läubli et al. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 542–547.

Существует давняя эпидемиологическая связь между потреблением красного мяса (говядина, свинина, баранина) и частотой возникновения и смертности от раковых заболеваний, атеросклероза и сахарного диабета второго типа. Несмотря на то, что все эти заболевания имеют многофакторное происхождение, все усугубляется возникновением хронических воспалений. Богатые красным мясом диеты также коррелируют с циркулирующими маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции. Ранее было предпринято множество попыток объяснить механизм воздействия красного мяса на возникновение раковых заболеваний, в том числе — за счет образования мутагенов в процессе жарки, повреждения ДНК с помощью N-нитрозосоединений или генерации свободных радикалов гемовым железом. Тем не менее, ни один из этих механизмов не был доказан. Так, жарка птицы и рыбы приводит к образованию тех же мутагенов, однако они не имеют отношения к риску возникновения раковых заболеваний. В данной работе авторы сосредоточились на риске развития карциномы, вызванном употреблением красного мяса. Выбранное направление подкрепляется крайне низкими уровнями карциномы среди групп населения, потребляющих крайне мало, либо совсем не употребляющих красного мяса. Кроме того, согласно докладу Всемирного Фонда Исследования Рака, красное мясо входит в первую десятку факторов, связанных с заболеваемостью и прогрессированием карциномы. Авторы использовали усовершенствованный способ обнаружения в распространенных продуктах питания свободных и гликозидно связанных форм нечеловеческой сиаловой кислоты — N-гликолилинейраминной кислоты (Neu5Gc), для демонстрации того, насколько высоко ее содержание в красном мясе. Связанная форма Neu5Gc биологически доступна, принимает участие в обмене веществ в тканях, будучи чужеродным антигеном. Взаимодействие этого антигена с циркулирующими анти-Neu5Gc антителами потенциально может привести к воспалению. В рамках проведенного исследования, Neu5Gc-дефицитных мышей кормили биологически доступными Neu5Gc; в процессе взаимодействия с анти-Neu5Gc антителами были зафиксированы признаки системного воспаления. Такие мыши уже характеризуются склонностью к случайному развитию опухолей печени — органа, который может содержать Neu5Gc. Neu5Gc-дефицитные мыши, иммунизированные против Neu5Gc и питающиеся биологически доступными Neu5Gc демонстрируют значительно более высокую заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой, с признаками накопления Neu5Gc. Полученные данные содержат нестандартное механистическое объяснение эпидемиологической связи между потреблением красного мяса и риском развития раковых заболеваний. Этот механизм также может внести определенный вклад в изучение других хронических воспалительных процессов, эпидемиологически связанных с потреблением красного мяса.

А. В. Мусеев

Структура белка CrgA, регулирующего деление клеток *Mycobacterium tuberculosis* в фосфолипидном бислое

Structure of CrgA, a cell division structural and regulatory protein from *Mycobacterium tuberculosis*, in lipid bilayers. Nabanita Das, Jian Dai, Ivan Hung, Malini R. Rajagopalan, Huan-Xiang Zhou, Timothy A. Cross. PNAS. 2015. Vol. 2. E119–E126.

Туберкулез является опасным заболеванием, уносящим ежегодно жизни около 1,3 миллиона человек, при этом около 8,6 миллиона новых случаев этого заболевания регистрируются ежегодно во всем мире. Постоянно возникающие устойчивые к антибиотикам штаммы туберкулезной палочки *Mycobacterium tuberculosis* вызывает необходимость в разработке новых высокоэффективных противотуберкулезных лекарств. Метаболические процессы, которые являются критичными для выживания бактерий, такие как репликация ДНК и деление клеток, предоставляют множество потенциальных мишеней для разработки таких лекарств. Поэтому понимание структуры и функций аппарата клеточного деления *Mycobacterium tuberculosis* чрезвычайно важно для разработки молекулярных основ для создания противотуберкулезных лекарств. Небольшой трансмембранный белок CrgA, состоящий из 93 аминокислотных остатков, является центральным компонентом дивисомы — большой макромолекулярной машины, ответственной за деление клеток у *Mycobacterium tuberculosis*. Другие представители актиномицетов также содержат гомологи CrgA, однако бактерии *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*, механизмы клеточного деления которых наиболее хорошо изучены, не содержат белков, сходных с этим белком. И, наоборот, многие белки клеточного деления у *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*, такие как FtsA, FtsN, FtsL и ZipA, не имеют гомологов у *Mycobacterium tuberculosis*. CrgA взаимодействует со многими белками, участвующими в процессе клеточного деления, включая FtsZ, FtsQ, FtsI (PBPB), PBPA и CwsA, и облегчает привлечение других белков для синтеза пептидогликанов и стабилизации дивисомы. В настоящей работе авторы определили структуру CrgA с помощью метода ЯМР-спектроскопии твердого тела. Так как небольшие, содержащие альфа-спиральные участки, мембранные белки особенно чувствительны к их микроокружению, авторы характеризовали CrgA в фосфолипидном бислое, который моделировал биофизические свойства нативной биомембраны. Для определения полноцепочечной структуры CrgA, авторы использовали два варианта ЯМР-спектроскопии твердого тела: методы «ориентированного образца» (OS - oriented-sample) и вращения под «магическим» углом (MAS - magic-angle spinning). Было показано, что две трансмембранные альфа-спирали образуют левозакрученную структуру с углом поворота, равным 24° у консервативного остатка глицина в 39-ом положении. Эта пара спиралей экспонирует консервативные остатки глицина и аланина в сторону ацильных групп жирных кислот, образуя потенциальные сайты связывания белковых партнеров CrgA, таких как CwsA и FtsQ. Большая часть N-концевого участка находится в разупорядоченном состоянии, однако состоящий из 9 аминокислотных остатков мотив, по-видимому, образует амфипатическую спиральную структуру. Короткий сегмент межспиральной петли находится в разупорядоченном состоянии, в то время как мотив из 12 аминокислотных остатков образует β-шпильку на мембранном интерфейсе. В целом, представленная авторами структура позволяет предположить, что белок CrgA служит в качестве платформы, на которой собираются другие белки дивисомы.

И. М. Мохосеев

Сплайсинговый вариант K-Ras4A экспрессируется в опухолевых клетках и содержит гибридный мотив, нацеленный на мембрану

K-Ras4A splice variant is widely expressed in cancer and uses a hybrid membrane-targeting motif. Frederick D. Tsai, Mathew S. Lopes, Mo Zhou, Helen Court, Odis Ponce, James J. Fiordalisi, Jessica J. Gierut, Adrienne D. Cox, Kevin M. Haigis, Mark R. Philips. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 779–784.

Гены *Ras* являются онкогенами, наиболее часто подвергающимися мутациям в опухолях человека. В связи с этим, они рассматриваются в качестве наиболее важных мишеней при противораковой терапии. Гены *Ras* кодируют малые ГТФазы, которые контролируют внутриклеточные сигнальные пути, задействованные в регуляции роста, пролиферации и дифференциации опухолевых клеток. Геномы млекопитающих содержат три гена *Ras* (*HRAS*, *NRAS* и *KRAS*), кодирующие четыре белка, состоящих из 188 или 189 аминокислотных остатка, которые обладают значительной гомологией последовательности. Первые 165 аминокислотных остатков образуют G-домен, который ответственен за связывание с ГДФ и ГТФ и ассоциируется с эффекторными белками и белками, активирующими ГТФазы (GAP – GTPase-activating protein). Оставшиеся 24 аминокислотных остатка образуют C-концевой гипервариабельный участок. Из трех генов *Ras* в опухолях человека *KRAS* мутирует более часто, чем другие онкогены. Транскрипт *KRAS* подвергается альтернативному сплайсингу с образованием двух продуктов, K-Ras4A и K-Ras4B, каждый из которых обладает онкогенными свойствами, если в исходном онкогене *KRAS* имеется мутация. Недавно на мышиной модели индуцированного рака легких было показано, что присутствие онкогенного K-Ras4A необходимо для инициации образования опухоли и ее роста через мутацию в гене *KRAS*. В настоящей работе авторы разработали количественный метод ОТ-ПЦР (RT-PCR) для измерения абсолютных количеств транскриптов K-Ras4A и K-Ras4B. Было показано, что вариант K-Ras4A широко экспрессировался во всех 30 линиях раковых клеток человека и его уровень был равен с уровнем K-Ras4B в случае 17 колоректальных карцином человека. Используя антитела, специфичные к сплайсинговым вариантам, авторы в нескольких линиях опухолевых клеток обнаружили белок K-Ras4A в количествах, сходных или даже превышающих количества белка K-Ras4B. Было показано, что, кроме мотива СААХ, на С-конце белка K-Ras4A находится сайт пальмитоилирования и ряд остатков лизина, которые вместе образуют состоящий из основных аминокислот участок, способный без дополнительной модификации к взаимодействию с внутренней стороной плазматической мембраны через электростатические взаимодействия. Хотя оба мотива были необходимы для максимальной эффективности белка K-Ras4A, каждый из них может независимо участвовать в доставке этого белка на плазматическую мембрану. Таким образом, из четырех, кодируемых генами *Ras* белков, только белок K-Ras4A содержит два мотива, нацеленных на мембрану. Было также показано, что в отличие от белка K-Ras4B белок K-Ras4A не связывается с цитозольной шапероной δ -субъединицей цГМФ фосфодиэстеразы 6-ого типа (PDE6 δ -phosphodiesterase type 6). Кроме того, авторы обнаружили, что значительное количество K-Ras4A экспрессируется в клетках колоректальной карциномы. В итоге, авторы пришли к заключению, что при разработке направленных на K-Ras лекарств, которые нарушают мембранный трафик, необходимо учитывать различия двух сплайсинговых вариантов K-Ras.

И. М. Мохосоев

Зависимый от температуры механизм врожденной защиты препятствует размножению риновируса в тепле в дыхательных путях у мышей

Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. Ellen F. Foxman, James A. Storer, Megan E. Fitzgerald, Bethany R. Wasik, Lin Hou, Hongyu Zhao, Paul E. Turner, Anna Marie Pyle, Akiko Iwasaki. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 827–832.

Известно, что риновирус, пикорнавирус вызывающий простуду, размножается более активно при более низких температурах (33–35°C в носовой полости), чем при более высоких (37°C во внутренних органах). В данном исследовании была изучена зависимость размножения риновируса от температуры. Для этого авторы использовали специальный модифицированный штамм риновируса, несущий ряд мутаций и адаптированный для линии эпителиальных клеток дыхательных путей мыши. При 37°C *in vitro* вирус размножался в этой клеточной линии менее интенсивно, чем при 33°C. При этом размножение вируса в эпителии дыхательных путей и эмбриональных фибробластах мыши значительно замедлялось при добавлении экзогенного интерферона IFN- β . Начальные скорости размножения вируса в первичной культуре эпителия трахеи мыши при 33°C и 37°C совпадали, но при более высокой температуре репликация вируса замедлялась раньше. По данным количественной ПЦР через 5 и РНК-секвенирования через 7 часов после инфицирования при 37°C в этих временных точках содержание вирусной РНК было больше, чем при 33°C. Для объяснения зависимости размножения вируса от температуры методами РНК-секвенирования отслеживали изменения в транскрипции в инфицированном эпителии при этих температурах. Так при 37°C было обнаружено более резкое усиление экспрессии генов интерферонов I и III типов и интерферонзависимых генов. Для определения метаболических путей, используемых для распознавания риновируса, сравнивали степень активации интерферонов I типа при инфекции при различных температурах в клетках, полученных от мышей дикого типа и мутантов, лишенных некоторых сигнальных молекул врожденного иммунитета. Так, в диком типе и при делеции генов Toll-подобных рецепторов *Tlr7* и *Tlr3* уровень мРНК интерферона IFN- β в ответ на инфекцию повысился более чем в 1000 раз, тогда как при делеции гена *MAV* этот ответ был значительно подавлен. Таким образом, индукция интерферонов обеспечивается белком MAVS, ключевым адаптером при передаче сигнала через RIG-I-подобные рецепторы (RLR-рецепторы). Так как эти рецепторы распознают дцРНК, образующиеся при репликации пикорнавирусов, вероятно, именно РНК риновируса играет роль молекулярного образа патогенности, обуславливающего секрецию интерферона. Через 3–5 часов после обработки первичных клеток воздушных путей синтетическим лигандом RLR-рецепторов поли-I:C при 37°C наблюдалась более эффективная индукция IFN- β и стимулируемых им генов, чем при 33°C, однако через 7–9 часов после стимуляции уровни этих молекул при различных температурах совпадали. Рекомбинантный интерферон I типа также более эффективно индуцировал интерферонстимулируемые гены при более высокой температуре. Делеция гена рецептора интерферона I типа в инфицированных клетках привела к более интенсивному размножению вируса, особенно при 37°C. Полученные результаты показывают, что риновирус размножается преимущественно при температурах носовой полости, в частности, из-за менее эффективного интерферон- и RLR-зависимого противовирусного ответа в этих условиях.

А.Л. Братцева

Оценка направленного воздействия антител на HER3 в опухолевых клетках

Examination of HER3 targeting in cancer using monoclonal antibodies. Nadège Gaborit, Ali Abdul-Hai, Maicol Mancini, Moshit Lindzen, Sara Lavi, Orith Leitner, Lucile Mounier, Myriam Chentouf, Sai Dunoyera, Manjusha Ghosh, Christel Larbouret, Thierry Chardès, Hervé Bazin, André Pèlegri, Michael Sela, Yosef Yarden. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 839–844.

Факторы роста и их рецепторы, погруженные в плазматическую мембрану, регулируют пролиферацию и миграцию клеток во время эмбриогенеза и канцерогенеза. Ярким примером таких эффективных лиганд-рецепторных взаимоотношений являются взаимодействия между членами семейства эпидермального фактора роста (ЭФР) и соответствующими представителями семейства рецепторов ЭФР (EGFR–epidermal growth factor receptor). В состав этого семейства входят рецептор ЭФР (EGFR или ERBB1), HER2 (с-Neu или ERBB2), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4). Внутриклеточные домены этих рецепторов содержат каталитический тирозин-киназный домен. После связывания лиганда с доменом, расположенным на внешней стороне мембраны клеток, эти рецепторы образуют активные гомо- или гетеродимеры и запускают каскад биохимических реакций внутри клетки. Установлено, что члены семейства рецепторов ЭФР человека играют исключительно важную роль в прогрессировании рака. В связи с этим были разработаны и клинически апробированы химические соединения, оказывающие влияние на активность EGFR и HER2. Возможность использования оказания направленного воздействия на HER3 при лечении онкологических больных в течение долгого времени оставалась недооцененной из-за относительно низкой экспрессии этого рецептора в опухолях и очень низкой киназной активности. HER3 рассматривался лишь в качестве партнера EGFR и HER2 в процессах димеризации. Однако недавно была обнаружена связь между активностью HER3 и возникновением резистентности опухолевых клеток к действию некоторых лекарственных препаратов. В связи с этим, было предположено, что блокада HER3 должна привести к преодолению резистентности больных к действию лекарств, направленно действующих на EGFR и HER2. В настоящей работе авторы получили несколько моноклональных антител против HER3 и апробировали их на линиях клеток, а также на лабораторных животных, у которых развивалась опухоль. Было проведено сравнительное исследование способности этих антител вызывать деградацию HER3, понижать уровень активности нисходящей передачи сигнала и ингибировать рост культивируемых опухолевых клеток. Кроме того, авторами была произведена оценка способности различных моноклональных антител рекрутировать иммунные эффекторные клетки. В результате проведенной работы авторы отобрали моноклональные антитела, которые они использовали для создания мощного ингибитора раковых клеток поджелудочной железы, образующих опухоли у животных. Полученные авторами результаты позволяют предположить, что анти-HER3 антитела, способные нарушать взаимодействия между стромой и опухолью, должны строго ингибировать рост опухоли по аналогии с механизмом действия анти-EGFR антител которые в настоящее время рутинно используются для лечения пациентов с колоректальным раком. В целом, результаты данной работы подтвердили ранее высказанное авторами предположение, что анти-HER3 антитела, которые способны вмешиваться во взаимодействия стромы и опухоли, а также вызвать ускоренную деградацию HER3, ингибируют рост опухоли более эффективно в сравнении с другими антителами.

И. М. Мохосоев

Центромерный участок KIR В, имеющийся у африканок и отсутствующий у европейских женщин, защищает беременных женщин от преэклампсии

A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia. Annette Nakimuli, Olympe Chazara, Susan E. Hiby, Lydia Farrell, Stephen Tukwasibwe, Jyothi Jayaraman, James A. Traherne, John Trowsdale, Francesco Colucci, Emma Lougee, Robert W. Vaughan, Alison M. Elliott, Josaphat Byamugisha, Pontiano Kaleebu, Florence Mirembe, Neda Nemat-Gorgani, Peter Parham, Paul J. Norman, Ashley Moffett. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 845–850.

В странах Центральной Африки материнская смертность очень высока и достигает значений более 400 случаев гибели матери на 100000 родов в сравнении с менее 10 случаев материнской смертности у европейцев. Одна треть смертей связана с преэклампсией, синдромом, клинически представляющим различный набор системных симптомов, в основе которого лежит нарушение нормального протекания процесса плацентации и является основной причиной материнской смертности. Контроль за плацентацией осуществляется материнскими естественными киллерными клетками, которые находятся в матке. Они необходимы для успешного протекания беременности. Эти клетки экспрессируют иммуноглобулин-подобный рецептор (KIR) для распознавания фетальных молекул HLA-C при проникновении в трофобласты плаценты. Различают два гаплотипа KIR: А и В. Гаплотип KIR А объединяет семь генов KIR, которые кодируют ингибиторные рецепторы. Гаплотип KIR В содержит различное число дополнительных генов KIR, большинство которых кодирует активирующие рецепторы. Все аллотипы HLA-C являются лигандами KIR и могут быть подразделены на две группы, несущими эпитопы С1 или С2, которые отличаются друг от друга по диморфизму в положении 80 и распознаются различными KIR. В настоящей работе авторы провели анализ генетических полиморфизмов материнских KIR и фетальных HLA-C в 484 нормальных случаях протекания беременности и в 254 случаях возникновения преэклампсии. Все пациентки находились в госпитале Мулага, расположенном в г. Кампала (Уганда). Была показана ассоциация комбинации AA генотипов материнского KIR и фетальных аллелей гена HLA-C, кодирующих эпитоп С2, с преэклампсией. Было показано, что гены KIR, ассоциированные с защитой против преэклампсии, располагаются в центромерных участках KIR В, которые имеются почти исключительно у представительниц африканских популяций, проживающих в Центральной Африке, и представлены генами KIR2DS5 и KIR2DL1. Напротив, теломерные гены KIR В защищают европейских женщин от преэклампсии. Таким образом, в настоящей работе было показано, что различные участки KIR В защищают африканок, проживающих в Центральной Африке, и европейских женщин от преэклампсии. В то же время, генотип KIR AA в сочетании с происходящим от отца аллотипом, несущим эпитоп С2 в развивающемся плоде, является фактором риска возникновения преэклампсии во время беременности у представительниц обеих популяций. Также было показано, что ген KIR2DS1 материнских гаплотипов KIR В способен защищать от возникновения синдрома. Полученные в данной работе результаты подчеркивают необходимость проведения генетических исследований нарушений процесса беременности в африканских популяциях, что также может расширить возможности для выявления на молекулярно-генетическом уровне причин, лежащих в основе данной патологии.

И. М. Мохосоев

Обнаружение на уровне одной клетки в режиме реального времени индукции антимикробным белком CM15 окислительного стресса в клетках

Escherichia coli Single-cell, real-time detection of oxidative stress induced in *Escherichia coli* by the antimicrobial peptide CM15. Heejun Choi, Zhilin Yang, James C. Weisshaar. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. E303–E310.

Антибиотики направленно воздействуют на определенные биохимические процессы, специфичные для бактерий. В ответ на новые синтетические лекарственные препараты, у многих патогенных бактерий быстро развивается устойчивость к действию антибиотиков. В то же время, известно, что в природе выработана система защиты от бактерий. Так, многоклеточные организмы продуцируют антимикробные пептиды, которые защищают эти организмы от бактериальной инфекции и сохраняют широкий спектр антибактериального действия на протяжении миллионов лет. Эти пептиды способны нарушать целостность бактериальных мембран, но при этом они почти не повреждают эукариотические мембраны. При внедрении в периплазму или цитоплазму бактериальной клетки различные антимикробные пептиды препятствуют образованию клеточной стенки, вызывают снижение осмотического давления и трансмембранного потенциала бактерий. Было показано, что антимикробные пептиды принимают активное участие в уничтожении бактерий на коже и поверхности легких. Также все больше данных указывали на то, что действие антимикробных пептидов далеко не ограничивается увеличением проницаемости мембран. В настоящей работе авторы применили метод определения активных форм кислорода на уровне одной клетки

с использованием флуоресцентной микроскопии для выявления механизма действия антимикробных пептидов. С помощью этого метода они прослеживали в режиме реального времени образование активных форм кислорода в цитоплазме клетки *Escherichia coli*. В своей работе авторы использовали обладающий катионными свойствами гибридный антимикробный пептид CM15, который сочетал фрагмент секропина А из моли (аминокислотные остатки, а.о. 1–7) и фрагмент меллитина (а.о. 2–9) из пчелиного яда. В аэробных условиях в течение 30 секунд, после пермебилизации цитоплазматической мембраны этим антимикробным пептидом, три флуоресцентных сигнала свидетельствовали об окислительном стрессе в цитоплазме, в котором, по-видимому, участвовали токсичные для клетки активные формы кислорода, такие как супероксидные анион-радикалы (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильные радикалы ($\cdot OH$). Авторы также показали, что процессу окислительного повреждения внутриклеточных структур, индуцированного антимикробным пептидом CM15, предшествовало активное дыхание бактерий. Было показано, что в анаэробных условиях уровень сигналов, свидетельствующих об образовании активных форм кислорода, значительно понижался. При этом минимальное значение концентрации ингибитора увеличивалось в 20 раз. Кроме того, было показано, что естественный антимикробный пептид LL-37 у человека также индуцирует окислительный взрыв. Таким образом, в настоящей работе было показано, что гибридный катионный антимикробный пептид CM15 оказывает свое бактериостатическое действие через индукцию окислительного стресса. Также возможно, что организмы могут использовать локальный уровень кислорода в клетках для модулирования степени воздействия антимикробных пептидов.

И. М. Мохосоев

Структура и механизм действия тРНК-зависимой дегидратазы лантибиотиков NisB

Structure and mechanism of the tRNA-dependent lantibiotic dehydratase NisB. Manuel A. Ortega, Yue Hao, Qi Zhang, Mark C. Walker, Wilfred A. van der Donk, Satish K. Nair. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 509–512.

Устойчивость бактерий к антибиотиками представляет растущую угрозу для здоровья населения. Возможным решением этой серьезной проблемы является разработка новых антибиотиков, обладающих различными способами действия, что может способствовать преодолению защитных систем бактерий. В этом плане представляют интерес лантибиотики — пептидные антибиотики, содержащие одну или несколько тиоэфирных связей. Например, лантибиотик низин широко используется в пищевой промышленности в качестве антимикробного агента на протяжении более сорока лет, однако, до сих пор не обнаружено возникновения значительной устойчивости бактерий к нему. Предполагается, что это уникальное свойство низина является следствием двойного действия низина. Он образует поры в мембранах клеток бактерий и останавливает биосинтез пептидогликана путем секвестрирования липида II, являющегося предшественником в процессе биосинтеза клеточной стенки. В клетке низин образуется из синтезированного на рибосоме линейного предшественника, называемого NisA. Затем дегидратаза NisB катализирует дигидрирование восьми остатков серина и треонина в центральном участке NisA с образованием остатков дегидроаланина и дегидробутирина, соответственно. Циклаза NisC последовательно катализирует образование пяти лантioniновых и метиллантioniновых шпиков через нуклеофильное добавление тиолов цистеина к дегидроаланину и дегидробутирину, соответственно. В финальной стадии, протеаза лантибиотиков NisP удаляет лидерный пептид, с образованием зрелой молекулы лантибиотика. Недавно биохимическими методами было показано, что NisB в ходе процесса дегидрирования осуществляет глутамилирование боковых цепей Ser/Thr. Однако при этом не удалось установить компонент экстракта клеток *Escherichia coli*, с помощью которого осуществлялась эта реакция. В целом, молекулярный механизм, с помощью которого NisB использует глутаминовую кислоту для катализа реакции дегидрирования, остается до сих пор невыясненным. В настоящей работе авторами было показано, что в данном процессе участвует комплекс глутамил-тРНК_{Glu}, который необходим для образования дегидроаминоксилот в лантибиотиках. Более того, на кристаллической структуре дегидратазы NisB в комплексе с ее пептидным субстратом NisA, выполненной при разрешении 2.9 Å, было продемонстрировано расположение двух отдельных доменов, которые катализируют этапы глутамилирования Ser/Thr и элиминации глутаминовой кислоты. Полученная авторами структура также позволяет объяснить некоторые моменты связывания лидерного пептида и распознавания субстрата дегидратазами лантибиотиков. В целом, в настоящей работе авторами была продемонстрирована неожиданная роль аминоксил-тРНК в образовании дегидро-производных аминокислот в лантибиотиках. Полученные ими результаты могут послужить в качестве основы для исследования функций других представителей дегидратаз лантибиотиков, вовлеченных в процессы биосинтеза различных природных соединений.

И. М. Мохосоев

Трансляционная элонгация, опосредованная комплексом mTORC1, ограничивает возникновение и рост опухоли кишечника

mTORC1-mediated translational elongation limits intestinal tumour initiation and growth. William J. Faller, Thomas J. Jackson, John R. P. Knight, Rachel A. Ridgway, Thomas Jamieson, Saadia A. Karim, Carolyn Jones, Sorina Radulescu, David J. Huels, Kevin B. Myant, Kate M. Dudek, Helen A. Casey, Alessandro Scopelliti, Julia B. Cordero, Marcos Vidal, Mario Pende, Alexey G. Ryazanov, Nahum Sonenberg, Oded Meyuhas, Michael N. Hall, Martin Bushell, Anne E. Willis, Owen J. Sansom. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 497–500.

Инактивация APC (adenomatous polyposis coli) часто приводит к развитию рака прямой кишки (РПК). Способность кишечного эпителия к регенерации зависит от активации Wnt-сигналинга и этот процесс напоминает пролиферацию, вызванную делецией APC. Киназа mTOR (предположительно в составе комплекса mTORC1) является медиатором роста и пролиферации клеток. Кроме того, было показано, что она также может быть вовлечена в образование опухолей в кишечнике. Авторы исследовали роль mTORC1 в пролиферации клеток кишечника после активации Wnt-сигналинга. Авторы установили, что удаление гена *Apc* (как и регенерация кишечного эпителия) способствует фосфорилированию эффекторов mTORC1, RPS6 и 4EBP1. Ингибирование mTOR рапамицином блокирует регенерацию крипт. Это показывает, что mTOR-сигналинг необходим для данного процесса. Удаление *raptor* (*Rptor*, важного компонента комплекса mTORC1), подобно применению рапамицина, приводило к поддержанию нормального гомеостаза в кишечнике и блокировало фосфорилирование RPS6 и 4EBP1, а также пролиферацию. Было установлено, что рапамицин препятствует появлению опухолей у мышей при удалении *Apc*. Кроме того, оказалось, что у мышей, уже имеющих аденому, применение рапамицина уменьшало клинические симптомы, а сами мыши жили значительно дольше. Причем, рапамицин снижал активность пролиферации именно в опухолях и приводил к их уменьшению. Однако прекращение лечения рапамицином приводило к рецидиву и смерти, что указывает на сохранение клеток, инициирующих опухоль. Известно, что mTORC1 регулирует трансляцию, поэтому было исследовано влияние ингибирования mTORC1 на трансляцию. Для этого, исследовали количество полисом в контрольных, *Apc*-дефицитных и *Apc/Rptor*-дефицитных клетках. Оказалось, что делеция *Apc* снижает количество полисом, а дополнительная делеция *Rptor* обращает этот эффект. Уменьшение количества полисом может объясняться как снижением эффективности инициации, так и увеличением скорости элонгации трансляции. Авторы установили, что при делеции *Apc* именно элонгация трансляции, становится лимитирующей стадией и mTORC1 необходим, чтобы этого избежать. Дальнейшие исследования позволили, установить, что mTORC1 активирует киназу S6K, которая ингибирует киназу eIF2K, которая, в свою очередь, является ингибитором фактора элонгации трансляции 2 (eIF2). Таким образом, mTORC1 является важным эффектором Wnt-сигналинга в кишечнике. Для пролиферации, ассоциированной с Wnt-сигналингом, требуется каскад: mTORC1-S6K-eIF2K-eIF2.

А. П. Корепанов

Новейший антибиотик, уничтожающий патогены и блокирующий развитие их устойчивости

A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Losee L. Ling, Tanja Schneider, Aaron J. Peoples, Amy L. Spoering, Ina Engels, Brian P. Conlon, Anna Mueller, Till F. Schäberle, Dallas E. Hughes, Slava Epstein, Michael Jones, Linos Lazarides, Victoria A. Steadman, Douglas R. Cohen, Cintia R. Felix, K. Ashley Fetterman, William P. Millett, Anthony G. Nitti, Ashley M. Zullo, Chao Chen, Kim Lewis. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 455–459.

Развитие устойчивости к антибиотикам у бактерий, опережающее разработку новых лекарств, является одной из важнейших проблем медицины. В данном исследовании представлен метод получения антибиотика из некультивируемых микроорганизмов, выращенных в их естественной среде. Для выращивания бактерий использовали специальное устройство iChip, представляющее собой сложную систему каналов и помещаемое в почву. В этих условиях рост бактерий сохраняется на 50%, тогда как при традиционном выращивании на чашках Петри выживает лишь 1% клеток из почвы. Экстракты, полученные из выращенных таким образом колоний, были добавлены к растущим на чашках *Staphylococcus aureus*. Экстракт нового вида β -протеобактерий, получившего название *Eleftheria terrae*, обладал высокой антибактериальной активностью. По данным секвенирования генома и анализа 16S рибосомной ДНК этот организм был отнесен к группе грамотрицательных бактерий *Aquabacteria*, известных способностью вырабатывать антибиотики. Из этого экстракта было выделено соединение молекулярной массой 1242 Да (по данным масс-спектрометрии). Методом ЯМР было установлено, что соединение представляет собой особый депсипептид, содержащий остатки эндурацидидина, метилфенилаланина и четырех D-аминокислот. Таким образом, при скрининге микроорганизмов был разработан новый антибиотик, названный теиксобактином, эффективное средство против грамположительных бактерий, в том числе, устойчивых к лекарствам. Теиксобактин эффективно истреблял *Clostridium difficile* и *Bacillus anthracis* даже в концентрациях 5 и 20 нг/мл соответственно. Он истреблял *S. aureus* в поздней экспоненциальной фазе роста более эффективно, чем ванкомицин, однако против большинства грамотрицательных бактерий действия не оказывал. Антибиотик не проявлял гемолитической активности и токсичности против клеток млекопитающих NIH/3T3 и HepG2 даже в концентрации 100 мг/мл. Отслеживание скорости включения флуоресцентной метки в основные метаболические пути *S. aureus* показало, что теиксобактин нарушает синтез пептидогликана: он препятствует формированию клеточной стенки бактерий за счет связывания с консервативным мотивом, присутствующем в липиде II (предшественнике пептидогликана) и липиде III (предшественнике тейхоевой кислоты, входящей в состав клеточной стенки). При этом синтез ДНК, РНК и белка оставался в норме. Мутанты *S. aureus* и *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к теиксобактину, получить не удалось, даже выращивая бактерии при низких концентрациях антибиотика. Эффективность теиксобактина подтвердилась и в эксперименте *in vivo*. Мышам внутрь брюшины вводили устойчивый к метициллину *S. aureus* в дозе, приводящей к 90% смертности. Внутривенное введение теиксобактина через час после инфицирования обеспечивало выздоровление животных. Также была определена минимальная необходимая доза антибиотика – 0,2 мг/кг. Для ванкомицина этот показатель составляет 2,75 мг/кг. Результаты исследования позволяют разработать ряд других препаратов, к которым микроорганизмы неспособны развить устойчивость.

А. Л. Братцева

Антималарийные 4(1H)-пиридоны связываются с Qi сайтом в цитохроме bc1

Antimalarial 4(1H)-pyridones bind to the Qi site of cytochrome bc1. Michael J. Capper, Paul M. O'Neill, Nicholas Fisher, Richard W. Strange, Darren Moss, Stephen A. Ward, Neil G. Berry, Alexandre S. Lawrenson, S. Samar Hasnain, Giancarlo A. Biagini, Svetlana V. Antonyuk. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 755–760.

Малярия представляет большую угрозу для человечества. В 2012 г. в мире было отмечено 219 миллионов случаев заболевания малярией и более полумиллиона смертных случаев, в основном, беременных женщин и детей в возрасте до 5 лет. Программы борьбы с этим заболеванием привели к некоторому успеху в плане снижения смертности благодаря разработке средств борьбы с плазмодием и его переносчиком комаром *Anopheles gambiae* и разработке вакцин на основе плазмодия. В то же время, появились сообщения о появлении устойчивых к лекарствам штаммов *Plasmodium parasite* и *Plasmodium falciparum* – наиболее летальных возбудителей малярии. Это в свою очередь вызывало интенсивные исследования, направленные на преодоление этой устойчивости, которые были сфокусированы на разработке соединений, преимущественно связывающихся с сайтом Qo (одним из двух потенциальных связывающих участков в молекуле цитохрома bc1), используя кристаллические структуры этого большого макромолекулярного мембраносвязанного комплекса при моделировании *in silico*. Цитохром bc1 (убихинол: цитохром с оксидоредуктаза; комплекс III) является основной молекулярной мишенью для направленного действия лекарств при лечении и профилактике малярии и лечении токсоплазмоза. Он является димерным мультисубъединичным белком, погруженным во внутреннюю мембрану митохондрий. Цитохром bc1 состоит из трех каталитических субъединиц: цитохрома b, цитохрома c1 и железо-серного белка Риске, которые присутствуют во всех bc1 комплексах. Этот комплекс входит в состав дыхательной цепи митохондрий и переносит H⁺ в межмембранное пространство во время окисления и восстановления убихинона в модифицированном Q цикле. Два сайта связывания, обеспечивающие Q цикл, расположены в молекуле цитохрома b. На Qo сайте происходит окисление убихинола, а на Qi сайте происходит связывание и восстановление убихинона. У *P. falciparum* цитохром bc1 обеспечивает пул окисленного убихинона для его использования в процессе биосинтеза пиримидинов и ингибирование цитохрома bc1 приводит к гибели паразита. В настоящей работе авторами в результате совместной кристаллизации комплекса цитохром bc1 с двумя представителями класса 4(1H)-пиридоновых ингибиторов, GSK932121 и GW844520, было показано, что эти химические соединения могут быть потенциальными антималярийными агентами *in vivo*. Было показано, что эти ингибиторы не связываются с Qo сайтом, а их связывание происходит на Qi сайте. Эти данные позволяют объяснить на молекулярном уровне причину наблюдаемой кардиотоксичности и неудачи применения ингибитора GSK932121 на первом этапе клинических испытаний и проливают свет на необходимость прямых экспериментальных наблюдений за соединением, связанным с мишенью, до его химической оптимизации и доведения для клинических испытаний. Связывание 4(1H)-пиридонов с Qi сайтом также объясняет способность этого класса ингибиторов преодолеть устойчивость малярийного паразита к применению атовахинона, связывающегося с Qo сайтом, и обеспечивает исследователей важной структурной информацией для дизайна новых высокоспецифичных соединений для лечения малярии.

И. М. Мохосоев

Препараты из засушенной цельной *Artemisia annua* замедляют эволюцию устойчивости к лекарствам возбудителя малярии и подавляют его устойчивость к артемизинину

Dried whole-plant *Artemisia annua* slows evolution of malaria drug resistance and overcomes resistance to artemisinin. Mostafa A. Elfawal, Melissa J. Towler, Nicholas G. Reich, Pamela J. Weathers, Stephen M. Rich. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 821–826.

Монотерапевтические препараты против малярии человека известны своей эффективностью, однако их действие непродолжительно из-за эволюции устойчивых к лекарствам паразитов. Устойчивость к двум или более совместно применяемым лекарствам развивается медленнее, поэтому предпочтение отдают комбинированной терапии. Одним из наиболее перспективных методов лечения считалась артемизининовая комбинированная терапия, однако возбудитель начал развивать устойчивость и к артемизинину. В данном исследовании было показано, что устойчивость к чистому артемизинину у возбудителя малярии грызунов *Plasmodium yoelii* подавлялась при употреблении в пищу засушенных листьев цельной полыни однолетней (*Artemisia annua*), но не отваром, соком или чаем из отдельных ее частей: подобные препараты содержат артемизинин лишь в небольшом количестве. Для определения эффективности этого лечебного корма в течение 9 дней мышам ежедневно давали в пищу 120 мг листьев их расчета на 1 кг массы тела. Уже на 8 день после инфицирования при таком дозированном применении препарата содержание паразитов в крови мышей снизилось до 1%. На 14 день паразитов в организме детектировано не было. При употреблении высоких доз чистого артемизинина этого эффекта удалось достичь лишь на 18 день. Данное наблюдение подтвердилось на примере *Plasmodium chabaudi*. Для сравнения эффективности различных препаратов в крови мышей измеряли содержание *P. chabaudi* в интервале несколько раз 16-48 часов после однократного употребления в высоких концентрациях. Более резкое снижение содержания паразитов в крови наблюдалось у животных, получивших корм из засушенных листьев, чем в случае применения чистого артемизинина. В низких дозах чистый артемизинин не дал эффекта, тогда как низкая доза препарата из цельной полыни обладала тем же действием, что и высокая доза чистого артемизинина. Развитие устойчивости возбудителя к препаратам характеризовали по времени достижения 2% зараженных эритроцитов. Так, при использовании чистого артемизинина этот показатель достигался изначально за 65 часов, тогда как в крови мышей, потреблявших сушеные листья, паразиты размножались медленнее и заражали 2% эритроцитов лишь через 122 часа. После 16 доз 100 мг/кг чистого артемизинина *P. chabaudi* развили к нему устойчивость. На 17 этапе дозировку увеличили вдвое, и после 40 доз возбудитель снова развил устойчивость. При дозировке цельного растительного препарата 100 мг/кг его эффективность снизилась после 45 применений, но полная устойчивость не была достигнута. Таким образом, препараты из цельного растения проявили большую эффективность, чем даже двойная доза чистого артемизинина. Эффективность таких препаратов может объясняться возникшей в ходе эволюции способностью вторичных метаболитов растения формировать надежную многокомпонентную систему защиты. Совместное действие артемизинина и основных флавоноидов, ингибирующих его переработку ферментами в печени и кишечнике, повышает эффективность лечения. Результаты исследования говорят о перспективности дальнейшего изучения роли нефармацевтических форм артемизинина в лечении малярии человека.

А.Л. Братцева

Клофазимин уменьшает длительность применения препаратов первого ряда при экспериментальной химиотерапии туберкулеза

Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. Sandeep Tyagi, Nicole C. Ammerman, Si-Yang Li, John Adamson, Paul J. Converse, Rosemary V. Swanson, Deepak V. Almeida, Jacques H. Grosset. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 869–874.

Известно, что зачастую лечение туберкулеза препаратами т.н. первого ряда может приводить к развитию форм с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Этому способствуют как большая продолжительность, так и нарушения режима лечения. Таким образом, сокращение длительности лечения препаратами первого ряда и повышение их эффективности являются актуальной проблемой. Относительно недавно выяснилось, что клофазимин (КЗ), используемый для лечения лепры, также повышает эффективность лечения МЛУ туберкулеза препаратами второго ряда. Авторы работы предположили, что КЗ также может повысить эффективность лечения туберкулеза, не обладающего устойчивостью к антибиотикам, препаратами первого ряда. Мыши линии BALB/c были инфицированы аэрозолем со штаммом *M. tuberculosis* H37Rv. Контрольное стандартное лечение состояло из интенсивной фазы (ИФ, 2 месяца приема рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола) и пролонгированной фазы (ПФ, 4 месяца приема рифампицина и изониазида). В ходе экспериментального лечения в ИФ этамбутол заменили на КЗ, а ПФ сократили до двух месяцев и дополнили КЗ. Через неделю после начала лечения, количество бактерий в легких и селезенке уменьшилось на два порядка: до 10^7 и 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ), соответственно, примерно одинаково в обеих группах мышей. Однако через две недели после начала лечения, в КЗ группе легкие мышей содержали 10^4 КОЕ (приблизительно в 100 раз меньше, чем в контроле), уменьшение количества КОЕ в селезенке было менее выражено. В соответствии с количеством КОЕ, повреждения в легких мышей КЗ группы были значительно менее выражены, по сравнению с контролем. Данная тенденция сохранялась в дальнейшем. Высев из легких некоторых мышей КЗ группы уже был негативным к началу ПФ. На 12-й неделе (1 месяц ПФ) легкие всех мышей КЗ группы не содержали высеваемых *M. tuberculosis*. В то же время, в контрольной группе, жизнеспособные бактерии присутствовали в легких вплоть до 16-й недели, негативный высев из легких всех мышей наблюдался лишь на 20-й неделе (3 месяца ПФ). Через 6 месяцев после окончания лечения рецидив инфекции в контрольной группе обнаружился у 33%, 20% и 10% мышей, если лечение было прервано на 16-й, 20-й и 24-й неделе, соответственно. В экспериментальной группе рецидивы не наблюдались уже после 12 недель терапии. Учитывая, что КЗ уже испытан на людях ранее, авторы рекомендуют использовать его вместо этамбутола с препаратами первого ряда для повышения эффективности и ускорения терапии туберкулеза.

А. П. Корепанов

Гоминиды адаптировались к метаболизму этанола задолго до появления у человека процесса спиртового брожения

Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation. Matthew A. Carrigan, Oleg Uryasev, Carole B. Frye, Blair L. Eckman, Candace R. Myers, Thomas D. Hurley, Steven A. Benner. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 458–463.

Одной из быстро развивающихся областей науки является палеогенетика, которая изучает молекулярную эволюцию белков путем реконструкции предковых генов и моделирования функций белков. В настоящее время становится общепризнанным, что многие современные заболевания человека являются следствием отсутствия адаптации человеческого генома к новым условиям существования или к новому образу жизни. Например, причиной сахарного диабета является неспособность человека полностью утилизировать глюкозу вследствие возросшего потребления сахара (включая глюкозу и фруктозу), возникшего в эволюционной истории относительно недавно. В настоящее время нет ответа на вопрос о том, насколько отсутствие адаптации генома человека к метаболизму этанола является причиной такого распространенного в современном обществе заболевания, как алкоголизм. Согласно исторической модели, этанол не входил в пищевой рацион человека в эпоху палеолита и отсутствовал у его более ранних предков. Считается, что этанол вошел в пищевой рацион в тот период, когда люди начали запасать излишки пищи и научились перерабатывать пищевые продукты путем ферментации (примерно 9 тыс лет назад). Таким образом, с момента первого приема человеком этанола прошло слишком мало времени, чтобы произошли

изменения в геноме человека, обеспечивающие метаболизм этанола. Существование аллельных вариантов фермента алкогольдегидрогеназы (ADH1B*47His и ALDH2*487Lys), обуславливающих непереносимость этанола и катализирующих его превращение с образованием ацетальдегида – токсичного промежуточного продукта, который вызывает головную боль, тошноту и общее ухудшение самочувствия, представляет собой раннюю стадию адаптации человека к этанолу. В настоящей работе авторы исследовали эволюцию алкогольдегидрогеназы IV (ADH4), вырабатываемой в значительных количествах в желудке, пищеводе и языке приматов и способной окислять различные спирты. Авторы реконструировали предковые формы ADH4 из разных участков филогенетического дерева приматов протяженностью в 70 миллионов лет и идентифицировали точечную мутацию, произошедшую примерно 10 миллионов лет назад и обеспечившую значительное повышение способности приматов метаболизировать этанол. Это событие произошло примерно в то время, когда приматы перешли к наземному образу жизни в лесах. Авторами сделано заключение о том, что измененная новая форма алкогольдегидрогеназы способствовала более безопасному потреблению фруктов, подвергающихся сильному брожению с образованием этанола. В то же время, алкогольдегидрогеназа (ADH4), имевшаяся у более древних предков, не обладала способностью эффективно окислять этанол. Так как фрукты, собранные с земли около деревьев, скорее всего, содержали более высокие концентрации ферментирующих дрожжей и этанола в сравнении с фруктами, висящими на деревьях, то период перехода гоминид к постоянному наземному образу жизни, возможно, стал первым этапом, когда произошел контакт древних гоминид со значительными количествами пищевого этанола.

И. М. Мохосоев

Композиционное проектирование перовскитовых материалов для солнечных панелей с улучшенными характеристиками

Compositional engineering of perovskite materials for high-performance solar cells. Nam Joong Jeon, Jun Hong Noh, Woon Seok et al. Nature. 2015. Vol. 517. No 7535. P. 476–479.

Среди множества материалов и технологий, используемых для производства эффективных и недорогих фотовольтаических ячеек, перовскитовые структуры из органическо-неорганических материалов и галогенидов свинца считаются наиболее перспективными для следующего поколения солнечных элементов благодаря своей высокой эффективности преобразования энергии (ЭПЭ). Максимальные значения ЭПЭ, известные до сих пор, были получены для материалов на основе метиламмониевых галогенидов свинца. В работе предложена конструкция бислойной фотовольтаической ячейки солнечного элемента, включающая формамидиниум йодид свинца $FAPbI_3$ и метиламмоний бромид свинца $MAPbBr_3$. Интересно, что сам по себе компонент $MAPbBr_3$ является относительно нестабильным, хотя и перспективен вследствие небольшой ширины запрещенной зоны. Исследовалась фазовая стабильность бислойной пленочной структуры $(FAPbI_3)_{1-x}(MAPbBr_3)_x$, морфология перовскитового слоя, гистерезис зависимостей вольт-амперных характеристик и общие характеристики в зависимости от x . Перовскитовые материалы данного типа кристаллизуются в структуре AMX_3 (где A – катион органического аммония,

$M = Pb, Sn$, а X – анион галогенида). Критическое значение для формирования структуры перовскита имеет размер катиона A . В частности, A должен быть окружен четырьмя октаэдрами MX_6 . Различие структурных и оптоэлектрических характеристик $FAPbI_3$ и $MAPbBr_3$ связано с различием ионных радиусов MA (0,18 нм) и FA (0,19–0,22 нм) ионов, причем для формирования кубической структуры выгоднее ионы FA , тогда как у $FAPbI_3$ фотовольтаические характеристики хуже, чем у $MAPbBr_3$. В работе определены значения ЭПЭ и наличие (отсутствие) структурной стабильности пленочной структуры $(FAPbI_3)_{1-x}(MAPbBr_3)_x$ для разных значений x в интервале (0,3). Максимальная величина ЭПЭ достигала 17,3 % при $x = 0,3$ и при стандартном освещении 100 мВт/см². В этом случае сопротивление образцов равнялось 3,9 Ом·см², а на кривой зависимости плотности фототока от напряжения наблюдалось плато с максимальным значением 22 мА/см² при напряжениях 0–0,9 В. Используя эти результаты, была исследована более сложная структура, включавшая также слои политриариламина (PTAA), TiO_2 , легированного фтором SnO_2 и Au. Для этой структуры величина ЭПЭ, максимальная плотность тока на плато зависимости $I(V)$ и ширина интервала напряжений, соответствующих плато, оказались равны 18,4 %, 22,5 мА/см² и 1,105 мВ. Внутренняя конверсионная эффективность в видимом диапазоне спектра составляла 75,7 %. Результаты работы свидетельствуют о большом потенциале технологических разработок солнечных элементов на основе сочетания перовскитовых органическо-неорганических материалов и галогенидов свинца.

Г. В. Дедков

Программируемое движение механизмов на базе ДНК-оригами.

Programmable motion of DNA origami mechanisms. Alexander E. Marras, Lifeng Zhou, Hai-Jun Su, Carlos E. Castro. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 713-718.

ДНК-оригами, складывание ДНК в сложные трехмерные структуры, позволяет изготавливать геометрические объекты наномасштаба с хорошей точностью. В основном эта техника применяется для создания статических объектов, или объектов с малыми, как правило необратимыми движениями, типа открывающейся крышки молекулярного контейнера. Продemonстрирован подход к проектированию сложных и обратимых движений наноразмерных элементов механизма на базе ДНК-оригами с применением молекулярных лесов. Впервые спроектированы и изготовлены линейные и вращательные кинематические механизмы на основе ДНК-оригами, описано их механическое поведение. Ограничение степеней свободы шарнира до одной получено с помощью комбинации жестких компонентов двухцепочечной ДНК и гибких компонентов одноцепочечной ДНК. Показана возможность настраивать гибкость и диапазон движения с помощью варьирования длины связей одноцепочечных ДНК лесов. Были построены шарниры с линейными и нелинейными характеристиками. Затем из нескольких одномерных шарниров были собраны механизмы более высокого порядка. Был построен кривошипно-шатунный механизм, преобразующий вращательное движение в линейное, а также пространственный четырехзвенный

механизм Беннетта. Движения контролировались с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Для трехмерного движения механизма Беннетта траектория восстанавливалась из двумерной, полученной микроскопией, с помощью кинематического анализа в предположении жестких линейных звеньев и отсутствия люфта в шарнирах. Для измерения диапазона движения крайние положения механизмов фиксировались с помощью дополнительных связей из одноцепочечных ДНК. Без дополнительных связей система свободно колеблется вдоль своей траектории. Наконец, продемонстрировано приведение механизмов в действие с помощью цепочек ДНК. Приведение в движение производилось распределенным приложением усилий многими цепочками ДНК. Складывание механизма Беннетта контролировалось с помощью флюоресцентных меток. Метка и гаситель добавлялись к противоположным звеньям механизма, таким образом флюоресценция уменьшалась из за контакта метки с гасителем в компактно сложенном положении. При этом получены обратимые конформные изменения всей структуры с характерным временем масштаба минут. Таким образом, получены программируемые двух- и трехмерные движения механизмов на базе ДНК-оригами, построенных по принципам проектирования макроскопических механизмов. Возможные применения продемонстрированной методики - аналогичные макроскопическим манипуляторы для контроля химических реакций, транспортные биомолекулы, сборка в реальном времени компонентов наномасштаба. Продemonстрированный раскладываемый механизм мог бы также быть основой для развертываемых наносистем, приводов, переключаемых устройств в биосенсорах и устройствах доставки.

А. В. Якименко

Прямая связь тактильных сигналов между руками

Direct coupling of haptic signals between hands. Lucile Dupin, Vincent Hayward, Mark Wexler. PNAS. 2015. Vol. 112. No 2. P. 619–624.

Известно, что двигательные и кинестетические сигналы играют важную роль в визуальном и слуховом восприятии. Тем не менее, в связи с малым количеством сенсорных поверхностей, а также жесткими ограничениями их перемещения, количество кинестетических степеней свободы ограничено. Тактильная модальность характеризуется большим количеством сенсорных поверхностей и практически неограниченным числом способов их перемещения. Как следствие, в тактильной модальности, независимое движение нескольких сенсорных поверхностей представляет собой проблему для нервной системы при комбинировании тактильных и кинестетических сигналов в единое восприятие. Так, при изучении стационарного объекта, тактильные и кинестетические сигналы поступают от одной и той же руки. При этом по-прежнему не ясно, происходит ли комбинирование сенсорных и двигательных сигналов только для движущихся сенсорных поверхностей, или это представляет собой более общее явление. В данной работе авторы исследуют внутреннюю структуру тактильной комбинации путем направления двух потоков сигналов с целью разделения рук — одна рука движется, но не получает тактильную стимуляцию, в то время как другая рука ощущает последствия движения первой руки, оставаясь неподвижной. Для этой цели авторами был создан новый тактильный стимул, в котором тактильный и кинестетический сигналы полностью диссоциированы. Тактильный сигнал представляет собой линию, которая расширяется и сжимается на указательном пальце за счет тактильного дисплея, состоящего из штифтов, способных вибрировать независимо друг от друга. В первом состоянии (SAME), дисплей был установлен на ползунке; благодаря этому участники могли перемещать указательный палец вдоль пути ползунка, перпендикулярно к тактильному расширению или сжатию. Во втором случае (DIFF), тактильные и кинестетические стимулы были разделены. Участники перемещают ползунок одной рукой, а получают тактильную стимуляцию на неподвижный палец другой руки. Положение подвижной руки измерялось и использовалось для обновления тактильного дисплея, как и в случае SAME. Наконец, в последнем состоянии (IMMOB), руки не перемещались, однако длительность тактильных расширения и сжатия были аналогичным предшествующим вариантам. Направление и скорость движения в случаях SAME и DIFF варьировались от испытания к испытанию. Все три состояния были выполнены в виде отдельных блоков для разных рук и расположенных в случайном порядке. Авторами было установлено, что происходит объединение как дискретных, так и непрерывных тактильных и кинестетических сигналов, как если бы они пришли от одной руки. Это объединение происходит либо посредством прямой связи, либо за счет передачи кинестетического сигнала от движущейся руки к чувствующей руке. По мнению авторов, объединение сигналов осуществляется с помощью перцепции, а не инференции, поскольку небольшое временное смещение между сигналами приводит к значительно снижению производительности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мозг упрощает сложную задачу переназначения сенсорных входов для того, чтобы учитывать перемещение нескольких частей тела в тактильном восприятии. Кроме того, демонстрируется, что последствия действий совершенно не ограничиваются сенсорами перемещения.

А. В. Мусеев

Определяющие признаки сознания в динамике активности головного мозга в состоянии покоя

Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. Pablo Barttfeld, Lynn Uhrig, Jacobo D. Sitt, Mariano Sigman, Béchir Jarraya, and Stanislas Dehaene. PNAS. 2015. Vol. 112. No 3. P. 887–892.

Многие из паттернов межнейронных связей, возникающих в бодрствующем состоянии покоя, соответствуют тем, что появляются при решении когнитивных задач. В то же время функциональные связи, в том числе на значительном расстоянии, сохраняются и при общем наркозе, при котором маловероятно наличие когнитивной активности. Для того чтобы понять, является ли мозговая активность в состоянии покоя лишь отражением анатомической структуры мозга или все же — проявлением сознания, сравнивались результаты функциональной МРТ у макак в состоянии бодрствования и при двух уровнях наркоза (умеренном и глубоком). Анализ данных, предполагающий стационарность и не учитывающий динамику, показал, что свойства матрицы корреляций между областями мозга в состоянии бодрствования и под наркозом отличаются, но несущественно, и потому не могут использоваться как индикатор сознания. Для анализа динамики активности были рассчитаны ковариационные матрицы со скользящим окном по времени. Затем к ним был применен кластерный анализ, выявивший семь доминирующих паттернов связанности, названных состояниями мозга. Каждое состояние мозга было в свою очередь оценено на близость к матрице структурных связей, известной из специализированной базы данных о связях в мозге макак CoCoMac. Во время бодрствования почти все выявленные состояния мозга оказались равновероятны вне зависимости от их близости к анатомической структуре. Под наркозом же наблюдалась прямая зависимость: чем состояние мозга ближе к анатомической структуре, тем оно вероятнее. При наркозе спонтанная мозговая активность редуцировалась до немногих или одного состояния мозга, наиболее близкого к анатомической структуре связей. Также при наркозе практически отсутствовали отрицательные корреляции между активностью в разных областях мозга, в то время как при бодрствовании доля отрицательных корреляций была значима. Сравнение топологии нейронных сетей показало, что состояние наркоза — в отличие от бодрствования — в значимо меньшей степени обладает свойством графа «мир тесен», то есть соответствующие сети менее оптимальны. Необходимо отметить, что выявленные особенности работы мозга сходны с результатами, полученными при компьютерных симуляциях с наложенным условием слабой связанности областей мозга. Полученные результаты исследования могут позволить определять состояние мозга больших без необходимости выполнения когнитивных задач, с помощью простого мониторинга динамики активности головного мозга в состоянии покоя. Для этого необходимо развивать соответствующие аналитические инструменты, а пока можно предварительно рассматривать энтропию матрицы переходных вероятностей, удаленность каждого состояния от анатомической структуры мозга и присутствие отрицательных корреляций как признаки сознания. Данное исследование показало, что выдвигавшиеся ранее гипотезы: одна о мозговой активности в состоянии покоя как о полуслучайном отражении анатомии, а другая о проявлении когнитивной деятельности в состоянии покоя — не противоречат друг другу.

Л. А. Ардашева

Влияние дополнительных выплат на здоровье пожилых бедняков в Мексике

Effects of income supplementation on health of the poor elderly: The case of Mexico. Emma Aguila, Arie Kapteyn, James P. Smith. PNAS. 2015. Vol. 112. No 1. P. 70–75.

Снижение рождаемости и рост средней продолжительности жизни в большинстве стран мира ведут к быстрому старению населения. Особенно болезненно этот процесс протекает в странах третьего мира, которые «стали старыми прежде, чем стать богатыми». Яркий пример таких стран – Мексика, где в 2000 г. люди старше 60 лет составляли 5% населения, а к 2050 г. их доля составит 22%. К тому же доля бедного населения среди пожилых людей намного выше, чем среди молодежи, и не все из них получают пенсии и медицинское обслуживание. В связи с этим возникает вопрос, как, не выходя за рамки существующих бюджетов, продолжать обеспечивать людей пенсионного возраста социальными выплатами и медицинской помощью. Однако до сих пор ни разу не проводилось изучение того, как влияет на улучшение здоровья пенсионеров увеличение социальных выплат. Существует предположение, что дополнительный доход, полученный от государства, пожилые люди будут использовать прежде всего на заботу о своем здоровье, что позволит сократить бюджет на медицинскую помощь. Для проверки этой гипотезы в мексиканском штате Юкатан был проведен социальный эксперимент, в ходе которого его участники – люди старше 70 лет – получали дополнительное пособие в размере, эквивалентном 67\$ в месяц, что соответствовало увеличению на 44% среднемесячного дохода одного домовладения. В ходе иссле-

дования оценивались уровни благосостояния и здоровья участников (жителей города Вальядолид) и членов контрольной группы (жителей города Мотул) до эксперимента и через 6 мес после его начала. Собирались сведения о здоровье и физической работоспособности наблюдаемых, их антропометрических данных (рост, вес, объем талии). Оценивались такие параметры как объем легких, сила сжатия, прохождение теста на соблюдение баланса, реакция на нагрузку (ходьба на время), а также производился анализ биомаркеров. Результаты исследования показали, что дополнительные выплаты оказывают несомненно положительное влияние на здоровье пожилых людей даже в краткосрочной перспективе. У участников эксперимента по сравнению с контрольной группой происходило улучшение не только физических параметров здоровья, но и памяти. Наблюдаемые изменения примерно соответствовали омоложению организма на 5-10 лет. Не подтвердились и основные опасения, что дополнительные деньги будут нерационально потрачены или переданы другим членам семьи. Участники использовали полученные средства на оплату визитов к врачу, покупку лекарств и дополнительное питание. Исследование подтвердило предположение о том, что пожилые люди, относящиеся к бедным и средним слоям населения, дополнительные доходы тратят, прежде всего, на свое здоровье. Это позволяет говорить о том, что увеличение прямых социальных выплат является более эффективным средством улучшения здоровья и качества жизни стариков, чем долгосрочные вложения в их медицинское обслуживание. Подобный эксперимент проводился в мировой практике впервые. Его можно считать вполне успешным и легко осуществимым в любой другой стране мира.

В. В. Стрекопытов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

**Следующий номер журнала выйдет
10 февраля 2015 года**