

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 2 (1)
30 сентября 2014 г.

Игорь Караченцев:
«По современным наблюдательным
данным, около 95% объема Вселенной
занимают космические пустоты»

стр. 8

«Научившись рассматривать
одну-единственную молекулу,
мы сможем изучать ее поведение
в отсутствие внешних воздействий»

стр. 7

Европу заселяли народы
из Сибири и с Ближнего
Востока

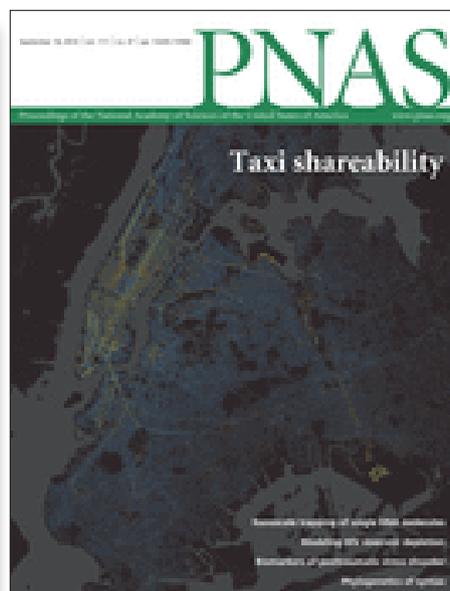
стр. 16

Математически
доказано — если такси
везет сразу нескольких,
то выгодно всем

стр. 59

Трансактиноид сиборгий
изучен в карбонильном
комплексе

стр. 15



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №2 (1)

30 сентября 2014 года

Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬОбщероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»**RASCH**
Российская ассоциация
содействия науке**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,**почетный председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых**Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,**первый заместитель председателя
Президиума Российской ассоциации
содействия науке, председатель
Совета Фонда инвестиционных программ**Олег Васильевич ИНШАКОВ,**президент Волгоградского государственного
университета**Александр Николаевич КАНЬШИН,**председатель Совета Национальной ассоциации
объединений офицеров запаса
Вооруженных Сил РФ**Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,**член-корреспондент РАН, директор
НИЦ «Курчатовский институт»**Николай Александрович КОЛЧАНОВ,**академик РАН, директор Института
цитологии и генетики СО РАН**Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,**академик РАН, директор Института автоматики
и процессов управления ДВО РАН**Андрей Викторович ЛОГИНОВ,**заместитель руководителя Аппарата
Правительства РФ**Георгий Владимирович МАЙЕР,**Президент Национального исследовательского
Томского государственного университета,
член Совета Российского союза ректоров**Вера Александровна МЫСИНА,**старший научный сотрудник
Института общей генетики РАН**Валерий Александрович ТИШКОВ,**академик РАН, директор Института этнологии
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН**Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,**академик РАН, академик РАН,
председатель Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям,
член Консультативного совета Фонда «Сколково»**ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА**

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

Генеральный директорСергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной
политике RASCH**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ**Главный редактор**Денис Сергеевич АНДРЕЮК,
руководитель Аналитической группы RASCH**Старшие научные редакторы**Евгения Борисовна МАХИЯНОВА
Роман Александрович ФИШМАН**Редакторы**Беляев А.В., Боголюбов А.С., Братцева А.Л., Дедков Г.В.,
Касацкая С.А., Коньков А.С., Кортаев А.С., Кутукова Е.А.,
Моисеев А., Молдогазиева Н.Т., Мохосоев И.М.,
Ольховик А.Ю., Панова Т.В., Петрова Н.С., Петухов С.П.,
Сварник О.Е., Скворцов В.Э., Созинов А.А., Стрекопытов В.В.,
Суязова П.А., Ташкеев А.И., Шандарин И.Н., Якименко А.В.**Адрес редакции (для переписки):**

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

e-mail: naukavmire@allrussia.ru

сайт RASCH: russian-science.com

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

Читайте в этом номере:**Информационное поле****4 По мнению редакции**

Самое интересное в рефератах этого номера

5 Новости**Гранты РФ**

Объявлены результаты конкурса проектов международных научных групп

5**Озон возвращается**

Озоновый слой демонстрирует медленную тенденцию к восстановлению

5**Новые зонды у Марса**

На орбиту Красной планеты вышли космические аппараты MAVEN и MOM

6**Премия Амбарцумяна — 2014**

Игорь Караченцев удостоился престижной международной награды в области астрофизики

6**Компас нового века**

Первая отечественная система навигации по глобальному магнитному полю Земли

6**Сомнительная поляризация**

Результаты шумевших наблюдений VICEP2 в очередной раз поставлены под сомнение

7**Комментарий эксперта****С разрешением до молекулы**

Как спектроскопические исследования позволяют исследовать отдельные молекулы, рассказывает директор Лаборатории лазерной спектроскопии Калифорнийского университета в Ирвайне Дмитрий Фишман

8**От первого лица****«Гольфстримы» галактик**

Главный научный сотрудник Специальной астрофизической обсерватории (САО) РАН Игорь Караченцев — о «географии» местной Вселенной

10**Бизнес****Приложения энергии**

Как превратить дешевое электричество в инновационный товар с высокой добавленной стоимостью, рассказывает директор проекта Восток компании En+ Group Александр Сергеев

Nature · PNAS · Science: рефераты статей**12****Естественные и точные науки****39****Медицинские науки и общественное здравоохранение****53****Гуманитарные науки****55****Техника и технологии****60****Социальные науки**

Самое интересное в рефератах этого номера

ТОП-10 публикаций недели по версии редакции журнала «Наука в мире»

Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию новую рубрику — «По мнению редакции». Здесь мы будем кратко информировать вас о наиболее заметных, с нашей точки зрения, темах, которые на прошедшей неделе нашли отражение на страницах трех зарубежных изданий и, соответственно, в журнале «Наука в мире».

1. Лидер нашего рейтинга — статья про изучение генома останков древних людей, живших на территории современной Европы 7–8 тысяч лет назад. Оказалось, что карты генетического родства указывают на древних жителей Сибири, как внесших значительный вклад в геном современных им европейцев. *Реферат на стр. 16.*

2. Статья, которая показалась интересной не только нам, но и редакции журнала PNAS, настолько, что они вынесли ее на обложку номера. Авторы публикации сделали математическую модель и доказали, что если обязать таксистов возить сразу по несколько пассажиров (каждый из которых, разумеется, движется к своей цели), то можно сэкономить до сорока процентов пробега. Модель сделана для Нью-Йорка, поэтому и в вопросе пробок и в вопросе денег цифра серьезная. *Реферат на стр. 59.*

3. Антибиотики помогают людям защищаться от бактериальных инфекций. Оказалось, что бактерии быстро учатся подстраиваться не только к наличию антибиотиков в организме, но даже к высокой их концентрации. Эволюционируют, прежде всего, такие штаммы, в которых увеличен так называемый лаг-период, время, в течение которого микроорганизм наименее чувствителен к действию лекарства. *Реферат на стр. 39.*

4. А вот авторы другой публикации предложили технологию, облегчающую доставку антибиоти-

ков сквозь кожу, инъекции можно больше не делать. *Реферат на стр. 47.*

5. Некоторые шимпанзе дерутся в стаях насмерть. Группа ученых доказывает, что вмешательство людей в их среду обитания не является причиной этому — обезьяны, в частности, борются за новые источники пропитания. *Реферат на стр. 16.*

6. Статья с обложки Science. С разрешением до отдельного атома определили кристаллическую структуру мультибелкового комплекса, который работает в бактериях и помогает им защищаться от бактериофагов. *Реферат на стр. 29.*

7. Исследовали свойства карбонильного комплекса сиборгия — трансактиноида с атомным номером 106. Сложность исследования в том, что доступно очень малое количество данного вещества. *Реферат на стр. 58.*

8. Авторы разработали технологию самосборки двумерных материалов — пептоидных наноллистов. Технология может быть весьма полезна при создании новых микро- и наноэлектронных устройств — датчиков, микрочипов и т.д. *Реферат на стр. 57.*

9. Обнаружены наскальные рисунки неандертальцев. Точка зрения, что абстрактное мышление присуще только людям, подвергается переосмыслению. *Реферат на стр. 54.*

10. Самки рыбок-меченосцев выбирают партнера для спаривания не только по цвету кожи, но и по характеру поляризации отраженного от самца света. *Реферат на стр. 18.*

Присылайте ваши версии рейтинга самых интересных статей, и мы их обсудим в следующих номерах.

Редакция журнала «Наука в мире»

Гранты РФ

Российский научный фонд объявил результаты конкурса проектов международных научных групп. Миллионные гранты получают 30 проектов-победителей.

РНФ создан по инициативе Президента Российской Федерации для поддержки фундаментальных и поисковых исследований, развития научных коллективов, занимающих лидирующие позиции в соответствующих областях науки. Для этого РНФ проводит ряд конкурсов по отбору научных и научно-технических программ и проектов по нескольким направлениям, победителям которых выделяются гранты. Результаты одного из таких конкурсов были обнародованы на днях. По сообщению РНФ, из поданных заявок экспертизу прошли 450 международных проектов, которые будут выполняться на базе российских научных и образовательных организаций, однако доля российских ученых в составе групп не должна превышать 50%.

Проекты охватили девять направлений фундаментальных и поисковых исследований: «Математика, информатика и науки о системах», «Физика и науки о космосе», «Химия и науки о материалах», «Биология и науки о жизни», «Фундаментальные исследования для медицины», «Науки о Земле», «Гуманитарные и социальные науки», «Инженерные науки». По результатам конкурса было выбрано 30 проектов, которые получили гранты в размерах от 5 до 10 млн рублей в год, на три года, с возможностью последующего продления.

Источник: РНФ.

Озон возвращается

Обнародован первый за последние четыре года детальный отчет о состоянии озонового слоя Земли — и документ внушает оптимизм. 28 лет спустя после того, как страны-члены ООН ратифицировали Монреальский протокол, запретивший производство низших хлорфторуглеродов, озоновый слой демонстрирует тенденцию к восстановлению. Очередной отчет, подготовленный экспертами Всемирной метеорологической организации (ВМО) и Программы ООН по окружающей среде (ЮНЕП), констатирует, что содержание в атмосфере летучих хлорфторуглеродов, использование которых ограничено Монреальским протоколом 1987 года, за последние 10–15 лет снизилось на 10–15%. Судя по всему, это принесло ожидаемые результаты, и начиная с 2000 года уровень озона поднялся на 5%.

По оценкам, озоновый слой восстанавливается со средней скоростью около 3% за десятилетие. Если тренд сохранится, то к 2030 году содержание хлорфторуглеродов вернется на уровень 1980 года. В то же время, эксперты указывают, что гидрофторуглероды, которые уже почти 30 лет назад начали заменять запрещенные хлорфторуглероды, хотя и не наносят прямого ущерба озоновому слою, являются достаточно мощными парниковыми газами. Подходящей альтернативой тем и другим могут стать гидрофторолефины, обладающие сравнительно низким «потенциалом глобального потепления» и, насколько известно, не вредящие озоновому слою в верхних слоях атмосферы.

Источник: Ozone recovery helped by warming climate. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 143–272.

Новые зонды у Марса

21 сентября 2014 года на орбиту Марса вышел американский космический аппарат MAVEN, а следом за ним, 24 сентября, — индийский MOM.

Если не считать Землю, Марс остается планетой, исследования которой ведутся наиболее интенсивно. Сегодня на его поверхности продолжают работу два аппарата, и еще три ведут наблюдения с орбиты. А в конце сентября к ним присоединились еще двестанции.

Американский космический аппарат MAVEN (Mars Atmosphere and Volatile Evolution), оснащенный шестью научными приборами и мощной антенной, обеспечит дополнительным каналом связи остающиеся на поверхности планеты марсоходы Opportunity и Curiosity. Последний лишь недавно, 11 сентября — спустя 2 года после посадки — добрался до ключевого пункта назначения, горы Эолида в центре кратера Гейла. Однако основной целью работы MAVEN является изучение современного состояния атмосферы Марса, а также ее эволюции. Ученые надеются, что его наблюдения помогут прояснить процессы, связанные с потерей Красной планетой большей части своей атмосферы и изменениями климата на ней.



Фотография: ISRO

Несколько дней спустя после MAVEN на орбиту Марса вышел аппарат Mars Orbiter Mission (MOM, Mangalyaan), разработанный Индийской организацией космических исследований (ISRO). Ключевые задачи его состоят в отработке технологий маневрирования и проверке оборудования, необходимого для реализации будущих межпланетных миссий. Научные наблюдения для MOM вторичны, однако он должен провести съемку поверхности Марса, а также поиски метана в атмосфере планеты.

Источники: NASA, ISRO

Премия Амбарцумяна — 2014

Российский астрофизик Игорь Дмитриевич Караченцев стал лауреатом Международной научной премии имени Виктора Амбарцумяна.

Награда учреждена в память одного из самых значительных астрофизиков XX века, академика АН СССР, основателя Бюраканской обсерватории, лауреата многочисленных премий Виктора Амазасповича Амбарцумяна. Несмотря на то, что награда вручается лишь в третий раз, она уже успела стать одной из наиболее значимых премий в сфере астрономии и астрофизики, а также смежных областях математики и физики. Размер денежной премии составляет 500 тысяч долларов США, присуждается она раз в два года. Выбор среди кандидатов осуществляется тайным голосованием международной комиссии, состоящей из девяти экспертов.

В 2014 году одним из лауреатов, получившим четверть денежной части премии, стал видный ученый из российской Специальной астрофизической обсерватории РАН Игорь Дмитриевич Караченцев, награжденный совместно со своим многолетним соавтором Брентом Талли (Brent Tully), сотрудником Института астрономии Гавайского университета. Международная комиссия отметила их фундаментальный вклад в космологию локальной Вселенной. Вторую часть премии получил специалист в области астрофизики высо-



Фотография: President.am

ких энергий и космических ускорителей Феликс Агаронян. Церемония награждения прошла 17 сентября на общем заседании Академии наук Армении. **Подробнее интервью с Игорем Караченцевым читайте в этом номере «Науки в мире», на стр. 8.**

Источник: Сообщение официального веб-сайта Президента Армении.

Лучшие в стране и в мире

Крупнейшее в мире аналитическое агентство Thomson Reuters опубликовало отчет «Самые влиятельные в мире ученые: 2014 год», куда вошли специалисты, опубликовавшие максимальное число работ с самыми высокими показателями цитируемости. Аналитики оценивали работы в 21 области знаний, опубликованные в 2002–2012 годах. В число 15-ти лидеров списка вошел российско-британский физик, лауреат Нобелевской премии Константин Новоселов, работающий в Манчестерском университете. Кроме того, в список вошли несколько ученых, продолжающих работу в России: Симеон Дьянков (Российская экономическая школа), Семен Михайленко, Валерий Перевалов и Сергей Ташкун из РАН, а также Сергей Морозов (Физико-энергетический институт им. Лейпунского). Еще трое ученых продолжают сотрудничество с российскими институтами — это Александр Кабанов (Университет Северной Каролины и МГУ), Аркадий Цейтлин (Имперский колледж Лондона и Физический институт Академии Наук) и Владимир Уверский (Университет Южной Флориды и РАН).

Ну а 25 сентября российское отделение Thomson Reuters провело награждение самых авторитетных российских ученых, а также научных изданий и организаций. Премия досталась заведующему лабораторией физики полупроводниковых наноструктур Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН Сергею Морозову и ректору Российской экономической школы Симеону Дьянкову. Кроме того, награду получил журнал Russian Mathematical Surveys, который в мировом рейтинге математических журналов занял 18-е место из 299-ти, а также добившийся заметных успехов Московский Физико-Технический Институт.

Источник: Thomson Reuters

Сомнительная поляризация

В марте 2014 г. участники проекта WMAP сообщили об обнаружении В-моды поляризации реликтового излучения — результатов, которые обещали стать самым грандиозным открытием года. Действительно, расчеты предсказывают, что фотоны этого излучения — самого древнего во Вселенной — пролетев огромные расстояния, могут приобретать поляризацию, один из компонентов (В-мода) которой связан с наличием первичных гравитационных волн, родившихся на самом раннем этапе жизни нашего мира.

Существование этих волн, в свою очередь, предсказывается инфляционной моделью, которая предполагает сверхбыстрое расширение пространства-времени в ту далекую эпоху. Инфляция позволяет объяснить многие свойства современной Вселенной, включая ее крупномасштабную однородность и изотропность. Однако аналогичную картину поляризации способны создавать и другие явления — например, взаимодействие реликтового излучения с межзвездной пылью, присутствующей в Млечном Пути. Этот фактор участники WMAP постарались свести к минимуму, проводя наблюдения в одной из самых «прозрачных» частей неба, а также внося поправки.

Однако поправки эти были сделаны, исходя из определенных представлений о количестве и распределении пыли в Млечном Пути. Недавно же участники проекта Planck, показали, что вклад пыли, судя по всему, был серьезно недооценен. Этот факт заставляет сомневаться в одной из самых громких научных находок года — хотя и не ставит крест на самой инфляционной модели ранней Вселенной.

Источник: Препринт. Planck intermediate results. The angular power spectrum of polarized dust emission at intermediate and high Galactic latitudes. Planck Collaboration. ar XIV: 1409.5738

С разрешением до молекулы

В августе обложку номера *Nature Photonics* украсило яркое изображение молекулы, запечатленной между двумя крошечными сферами.

Исследование, отмеченное редакторами журнала, посвящено новому методу спектроскопических исследований с небывалым прежде разрешением: вплоть до отдельной молекулы. О работе рассказывает один из ее авторов, директор Лаборатории лазерной спектроскопии Калифорнийского университета в Ирвайне Дмитрий Александрович Фишман.

— Изучить оптические свойства отдельной молекулы — задача чрезвычайно сложная, поскольку сигнал от такой микроскопической системы также будет очень слабым. Однако именно это является ключевой целью целого направления исследований: такие наблюдения позволят изучить, как происходит в отдельной молекуле распределение электронов и их движение, каким образом она вибрирует и т.д. В такой изоляции ее поведение будет иным, нежели в окружении соседей: например, когда молекула изолирована и не имеет путей для того, чтобы быстро отдавать кинетическую энергию, вибрировать она будет намного дольше.

Проблема в том, как это проделать. Уже достаточное время назад было показано, что для этого к молекуле можно присоединять метки красителей, которые при определенных условиях будут флуоресцировать и позволят наблюдать ее поведение. Таким способом было проведено первое в истории спектроскопическое исследование поведения изолированной молекулы. Однако интереснее было бы увидеть ее в нетронутом виде, без всяких меток, которые неизбежно будут влиять на молекулу.

И Изучение оптических свойств отдельной молекулы является ключевой целью целого направления исследований.

Такую работу нам удалось сделать, впервые проведя исследование изолированной молекулы с помощью времяз разрешенной КАРС-спектроскопии. Несколько упрощая, суть подхода можно объяснить следующим образом.

Молекула, как система, может поглощать энергию и использовать ее для перевода электронов на новые энергетические уровни, а также на собственную вибрацию — колебательные движения в пределах своей структуры. С помощью оптического излучения можно

переводить молекулу на определенный вибрационный уровень, чтобы затем наблюдать, как именно она вибрирует.

Таким образом, первым импульсом излучения мы как бы готовим молекулу к наблюдению, передавая ей определенную энергию, а вторым, пробующим импульсом, который приходит с небольшим запаздыванием, проводим наблюдение, и узнаем, как ее состояние изменилось. Это напоминает секундомер: мы запускаем его приготовляющим импульсом, а затем, спустя чрезвычайно короткое время — в нашем случае это была величина порядка 100 фемтосекунд — фиксируем, как молекула сместилась в пространстве. Вибрация молекул идет как раз на таких масштабах времени.

Впрочем, в реальности обойтись всего двумя импульсами фемтосекундного оптического лазера вряд ли получится: перевод молекулы в нужное энергетическое состояние обычно достаточно сложен. Нам, например, чтобы приготовить систему, потребовалось целых три импульса, и только четвертым мы провели измерение. Кроме того, всю эту работу мы проводили в микроскопе, так что все наши импульсы потребовалось «стянуть» в очень узкий промежуток не только во времени, но и в пространстве — порядка 400 нм.

Для этого молекула помещалась между парой наноразмерных шариков — «плазмонной антенной», которая послужила усилителем сигнала и позволила провести нужные наблюдения. Под действием излучения на поверхности такой антенны появляются квазичастицы-плазмоны, поведение которых, как большое зеркало, отражает поведение электронов самой молекулы как бы «в преувеличенном виде». Раствор молекул с плазмонными антеннами готовился нашими партнерами из Северо-Западного Университета в Иллинойсе, группой пионера этой области Ричарда Ван Дайна (Richard Van Duyne)

Плазмонное «усиление» сделало систему видимой в микроскоп — сигнал увеличился на величину порядка 10⁶ — позволило удостовериться, что мы работаем действительно с одной молекулой и охарактеризовать ее перед проведением наблюдения. Так что, лишь получив такую сложную систему и убедившись в том, что работаем с нужной изолированной молекулой, мы приготовили ее тремя фемтосекундными импульсами, а четвертым провели измерение, первое в мире успешное наблюдение интактной молекулы во времени, без изменения ее структуры присоединением флуоресцентного маркера.

Теперь нам предстоит следующий большой этап работы: поставить подобные наблюдения «на поток», создать методику, которая позволила бы проводить их и нашей группой, и другими, с разными молекулами и в разных условиях. Пока что это был лишь пробный шар, работа в доказательство принципа, и раз он оказался работающим, надо сделать метод более универсальным. Все должно работать, как часы, и позволить всем вести аналогичные наблюдения тех или иных молекул.

На самом деле, все исследования молекул в ансамблях открывают нам несколько иную физику, показывая лишь некоторые статистически средние значения. Только научившись рассматривать одну-единственную молекулу, мы сможем изучать ее поведение в отсутствие внешних воздействий. Теоретически, это позволит нам лучше понимать работу и устройство индивидуальных молекул, а значит — лучше предсказывать их поведение и уверенно им манипулировать. Эти исследования откроют совершенно новые горизонты в одном из наиболее актуальных направлений нанотехнологий — создании систем и механизмов из отдельных молекул, а возможно, и из частиц.

Беседовал Роман Фишман

Источник: Seeing a single molecule vibrate through time-resolved coherent anti-Stokes Raman scattering. Steven Yampolsky, Dmitry Fishman, Shirshendu Dey, Eero Hulkko, Mayukh Banik, Eric Potma, Vartkess A. Apkarian. *Nature Photonics*. 2014. Vol. 8. P. 650–656.

«Гольфстримы» галактик

Игорь Караченцев —
о «географии» местной Вселенной.

Меньше ста лет назад Эдвин Хаббл, основываясь на измерениях лучевых скоростей всего лишь пары десятков близких галактик, обнаружил, что они разбегаются. Глобальный характер хаббловского расширения Вселенной был показан в середине XX в., когда измерения были проведены уже для примерно тысячи галактик. Сегодня эти работы охватили более чем 2 млн галактик — и их количество стремительно растет. К ним добавляются все новые элементы крупномасштабной структуры, в том числе гипотетические громадные сгустки темной материи. Карта нашей Вселенной медленно, но верно проясняется — и об этой работе нам рассказал *Игорь Дмитриевич Караченцев*, главный научный сотрудник Специальной астрофизической обсерватории (САО) РАН.

— Игорь Дмитриевич, какие конкретно методы позволили астрономам так резко продвинуться в измерении движений галактик в сравнении со временами Хаббла?

Сегодня каждые 2–3 года количество галактик с измеренной скоростью удается удвоить — благодаря новым большим телескопам и все более совершенным светоприемникам. Ключевым вопросом остается, конечно, вопрос о скорости расширения Вселенной — то есть, задача о соотношении между расстоянием до далекой галактики и ее лучевой скорости. К сожалению, эта задача оказалась нелегкой: в космосе нет «километровых столбов», отмечающих расстояния. Их измерения весьма трудоемки и опираются на шаткую «этажерку» методов разной степени точности.

Сейчас в астрономии используются несколько стандартных эталонов светимости — переменные звезды класса цефеиды, сверхновые типа Ia в момент максимума их блеска, звезды ветви красных гигантов. Светимость этих объектов строго определяется их параметрами, поэтому, измерив ее, мы

можем установить расстояние до них с точностью 5–10%. Однако эти высокоточные методы позволили определить расстояния лишь до 700 галактик. Кстати, около половины из этих результатов получены сотрудниками Специальной астрофизической обсерватории РАН с помощью наблюдений, проведенных на космическом телескопе Hubble.

Помимо прямых измерений расстояний с помощью этих «стандартных свечей», используются и вторичные методы. Они требуют знания калибровочных соотношений между интегральной светимостью (или диаметром) галактики и величиной внутренних движений в ней. Соотношение «скорость вращения — светимость», предложенное Брентом Талли и Робертом Фишером в 1977 г., дало в руки астрономов достаточно простой способ определения расстояний галактик с погрешностью 20–25%. Вращение можно оценить с помощью спектральных наблюдений в линии нейтрального водорода (21 см), и к настоящему времени с помощью метода Талли — Фишера установлено расстояние до примерно 12 тыс. далеких галактик.

Отклонение скорости галактики по лучу зрения от ожидаемой по закону Хаббла называют ее пекулярной скоростью. Эти отклонения в движении вызываются гравитационным влиянием местных неоднородностей: групп, скоплений галактик и космических пустот. Получается, что из этих пекулярных скоростей мы можем получить важнейшую информацию о распределении материи во Вселенной.

По современным наблюдательным данным, около 95% объема Вселенной занимают космические пустоты («войды»), почти полностью лишенные галактик. А в остальных 5% галактики и их группы располагаются не равномерно, а распределены вдоль колоссальных волокон и плоскостей (стенок), на пересечении которых находятся особенно богатые скопления.

— Сами эти волокна и стенки остаются неподвижны?

Вовсе нет: общая картина пекулярных скоростей галактик складывается не только из их движений внутри своих скоплений и групп, но и из коллективных движений (потоков) галактик, которые направлены в сторону ближайших к ним массивных скоплений-аттракторов.

Численное моделирование гравитационной эволюции больших участков Вселенной показало, что элементы крупномасштабной структуры — группы, волокна, стенки — могут двигаться друг относительно друга со скоростями

НАЧАЛО. Продолжение на стр. 9

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 8

ми до нескольких сотен километров в секунду. Например, наша Местная группа галактик и ее окружение движется со скоростью 630 км/с относительно реликтового космического излучения, которое используется в качестве некоей «абсолютной» системой отсчета. Величина этой пекулярной скорости установлена с точностью до 5 км/с, т.е. лучше 1%.

Из чего складывается такая большая скорость? Во-первых, земной наблюдатель движется вокруг Солнца со скоростью 30 км/с, хотя направление этого вектора меняется в течение года. Во-вторых, Солнце вращается вокруг центра Млечного Пути со скоростью 220 км/с. Направление этого вектора меняется с периодом около 200 млн лет, т.е., в отличие от орбитального движения Земли, на шкале наших астрономических наблюдений эта скорость остается неизменной.

Кроме того, ближайшим массивным соседом нашей галактики является Туманность Андромеды (М31), притяжение которой придает Млечному Пути еще около 80 км/с пекулярной скорости, вектор которой направлен к Андромеде. Далее, ближайшее к нам богатое скопление галактик в созвездии Девы, хотя и находится на расстоянии 17 мегапарсек (50 млн световых лет), разгоняет Млечный Путь до 190 км/с в направлении этого скопления. Наконец, как было недавно установлено, вся Местная группа галактик, куда входит и скопление Девы, и Туманность Андромеды, и Млечный Путь, и множество других галактик, удаляется от соседней расширяющейся космической пустоты со скоростью 260 км/с. Вектор этой скорости примерно перпендикулярен скорости, направленной в сторону скопления Девы.

Однако сложение векторов всех этих скоростей не дает в сумме величину, которая соответствовала бы нашему быстрому движению относительно реликтового излучения — 630 км/с, как уже говорилось.

— Именно этим движениям во многом посвящена Ваша работа в CAO?

Да, чтобы детально исследовать явление этих коллективных движений, мы с сотрудниками CAO РАН занялись

поисками новых близких галактик, измерением их скоростей и расстояний до них. Была проведена обширная работа на крупнейших оптических и радиотелескопах, которая заняла около 20 лет. В результате удалось составить каталог, охвативший более 800 галактик, расположенных от нас в пределах 10 мегапарсек, или 30 млн световых лет.

ИГОРЬ КАРАЧЕНЦЕВ:

«В последние годы появились указания на то, что громадный объем пространства вокруг Местной группы, включая десятки тысяч галактик, сам движется. Это движение происходит со скоростью около 300 км/с и направлено в сторону Сверхскопления Шепли. Эта сверхмассивная концентрация богатых скоплений располагается в созвездии Центавра, на расстоянии более полумиллиарда световых лет от нас! Таким образом, мир галактик на больших масштабах оказывается удивительно подвижным, заполненным разнообразными космическими течениями».

Для половины галактик этой выборки уже определены расстояния с помощью космического телескопа Hubble. Расстояние до 10 мегапарсек позволяет ему обнаруживать и измерять положение вершины ветви звезд, красных гигантов, всего за 1 оборот спутника вокруг Земли. При точности измерения расстояний этим методом 5–10% и с учетом величины постоянной Хаббла ($H = 72$ км/с на 1 мегапарсек) пекулярные скорости галактик на границе Местного объема можно определить с ошибкой всего лишь около 50 км/с.

— И на основе этих каталожных данных можно сделать какие-то более общие выводы?

Да, причем довольно интересные и необычные — они касаются и кинематики, и структуры близких окрестностей нашей Галактики. Картина получается действительно впечатляющая.

Во-первых, члены Местной группы (их число достигло уже 84 человек) и галактики десятка других близких групп располагаются в плоском «ли-

сте» размерами около 7 Мпк и толщиной менее 1/2 Мпк. Собственные движения галактик в пределах этого «Местного листа» удивительно малы: характерная скорость составляет примерно 70 км/с внутри групп и около 25 км/с между группами.

Далее, в непосредственной близости от Местного листа, начинается обширная пустая область, названная нами ВойдомТалли. Этот пустой сектор, который занимает примерно треть всего северного неба, содержит всего лишь две карликовые галактики — на пару порядков меньше, чем можно было бы ожидать. Наш Местный лист удаляется от ВойдаТалли, как целое, со скоростью около 260 км/с, сближаясь с другим соседним «облаком» галактик в созвездии Льва.

В-третьих, галактики, расположенные в окрестностях Местной группы и других близких групп, показывают более медленный темп расширения, чем удаленные и «одинокие», поскольку их движение затормаживается гравитационным притяжением всей группы. Измерение этого эффекта дало еще одну возможность определить полную массу близких групп.

Оценки массы, полученные по наблюдениям внешних и внутренних движений, замечательно согласуются друг с другом, только если мы учитываем существование нового типа космической среды — «темной энергии», которая проявляет себя как сила отталкивания, пропорциональная расстоянию между галактиками. Таким образом, изучение движений галактик в Местном объеме дало новое свидетельство существования во Вселенной особой компоненты — энергии вакуума, или темной энергии, которая выражается «Λ-членом» в космологическом уравнении Эйнштейна.

Наконец, основываясь на внутренних движениях галактик в близких группах, мы определили динамические массы этих групп. Величина, на которую такие динамические массы превышают массу видимую (звездную), показывает присутствие скрытой темной материи, масса которой превосходит звездную примерно в 30 раз. Но даже с учетом этого суммарная плотность темной и звездной материи в Местном объеме оказыва-

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 10

ОКОНЧАНИЕ. Начало на стр. 9

ется в три раза меньше, чем средняя космическая плотность. Этот странный результат, отмеченный также в более ранних исследованиях других авторов, не нашел пока убедительного объяснения.

— Возможно, этому парадоксу имеет-ся другое объяснение?

Да, существует и другое предположение, согласно которому концентрация темной материи в группах и скоплениях выражена менее сильно, чем концентрация звездного вещества. При этом около 2/3 всей массы темной материи находится на периферии систем галактик, за пределами радиуса их внутреннего движения. Эта точка зрения сейчас доминирует среди космологов.

Чтобы проверить ее, мы исследовали картину падения галактик на ближайшее богатое скопление Девы, измеряя расстояния и движения соседних с ним галактик. По характеру этих движений удалось показать, что в распределении темной материи вдоль радиуса скопления Девы не наблюдается протяженных «крыльев», и основная масса темной материи скопления сосредоточена в пределах его радиуса. Аналогичным образом, темные ореолы не обнаружили себя ни вокруг Местной группы, ни у других близких групп. Похоже, гипотеза о том, что основная

масса темной материи расположена на периферии галактик и скоплений, оказывается неверна.

— Получается, что темная материя словно прячется от нашего наблюдения? Имеются ли во Вселенной такие «углы», где она действительно может оставаться практически ненаблюдаемой?

Да, неоднократно высказывалось предположение, что при формировании крупномасштабной структуры Вселенной многие сгущения темной материи могут так и оставаться «темными», невидимыми, поскольку процесс звездообразования в них не включился. Эти темные структуры способны проявить себя лишь по гравитационному влиянию на окружение, в частности, по эффекту слабого гравитационного линзирования.

К настоящему моменту появилось уже несколько сообщений об обнаружении между скоплениями таких «темных перемишек», а также обособленных массивных аттракторов, которые не получается связать с какими-то известными нам скоплениями галактик. По нашим данным, один из ближайших таких «темных аттракторов» может находиться в созвездии Волос Вероники, на расстоянии 15 Мпк от нас.

Но как найти эти загадочные «темные аттракторы»? Можно, например, искать галактики с аномально большими пекулярными скоростями. Предполагаемый нами темный аттрактор в Волосах Вероники был заподозрен именно по этому признаку: пекулярные скорости галактик в этой области достигают огромной величины в 700 км/с. А позднее, уже совсем недавно, в созвездии Льва мы обна-

ружили группу из семи карликовых галактик, которая движется в нашу сторону со средней пекулярной скоростью около 500 км/с.

ИГОРЬ КАРАЧЕНЦЕВ:

«Для разрешения парадокса этой «потерянной темной материи» было высказано несколько предположений. Согласно одному из них, Местный объем расположен в своего рода «космической впадине», плотность темной материи в которой понижена. Однако проведенные нами определения масс у групп и скоплений в большем объеме, радиусом уже 50 Мпк, снова показали недостаток темной материи — в те же самые 3 раза!»

Впрочем, все это — далеко не рекордные величины. Весной этого года Нельсон Калдуэл (Nelson Caldwell) и его сотрудники сумели наблюдать шаровое звездное скопление, вылетающее из скопления галактик Девы с невероятной скоростью — около 2300 км/с.

Стоит сказать, что пекулярная скорость таких «космических летунов» может быть ориентирована в любом направлении. Но нам, конечно, легче заметить их в том случае, когда эта скорость направлена строго на земного наблюдателя.

Как видим, охота на массивные сгустки темной материи только начинается и обещает принести результаты, меняющие наши представления о строении Вселенной. Как говорят англичане, ловля черной кошки в темной комнате — занятие особенно увлекательное.

Беседовал Роман Фишман

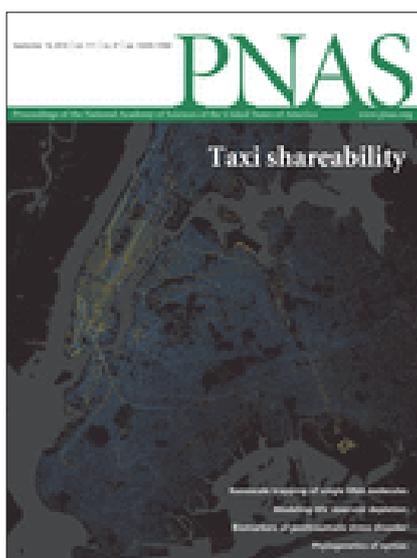
**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

Игорь Дмитриевич Караченцев — доктор физико-математических наук, основатель лаборатории внегалактической астрофизики и космологии, старший научный сотрудник Специальной астрофизической обсерватории (САО) РАН. Заслуженный деятель науки РФ, автор более чем 400 научных статей, руководитель единственной группы российских астрономов, регулярно проводящей исследования с помощью космического телескопа Hubble.

Nature. 2014. Vol. 513. No 7518



PNAS. 2014. Vol. 111. No 37



Science. Vol. 345. No 6203



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные
и точные науки**12** Физика
и астрономия**15** Химические
науки**16** Биологические
науки**38** Науки о Земле
и смежные
экологические
наукиМедицинские науки
и общественное
здравоохранение**39** Фундаментальная
медицина**46** Клиническая
медицинаГуманитарные
науки**53** Языки
и литература**54** История
и археологияТехника
и технологии**55** Электротехника**56** Нанотехнологии**58** Химические
технологии**59** Экологические
технологииСоциальные
науки**60** Психологические
науки**61** Социологические
науки

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Спектроскопическое наблюдение SU(N)-симметричных взаимодействий орбитального магнетизма

Spectroscopic observation of SU(N) symmetric interactions in Sr orbital magnetism. Sr. X. Zhang, M. Bishof, S. L. Bromley, C. V. Kraus, M. S. Safronova, P. Zoller, A. M. Rey, J. Ye. Science. Vol. 345. No 6203. P. 1467–1473.

SU(N)-симметрия может возникнуть в квантовой системе с одночастичными спиновыми состояниями N , когда происходит расщепление вырожденных состояний из-за многочастичных взаимодействий. Экзотическое многочастичное поведение возникает из-за увеличения числа вырожденных состояний и ограничений, накладываемых законами сохранения. Используя высокую точность измерений, обеспечиваемых ультрастабильным лазером, были выполнены спектроскопические наблюдения SU(N) ($N \leq 10$) симметрии и двухорбитального магнетизма в фермионном ансамбле атомов ^{87}Sr , захваченных в линейке оптических 2D-ловушек дискообразной формы при температуре в несколько микрокельвин. Потенциалы ловушек приближенно гармонические с осевой частотой захвата $\nu_z \sim 80$ кГц и радиальной частотой захвата в плоскости $X - Y$ около 600 Гц. Слабый ангармонизм потенциала создает неравномерность расстояний между энергетическими уровнями. При температурах $1 < T_R < 7 \mu\text{K}$ и $T_Z \sim 2 \mu\text{K}$ атомы охлаждаются до основного состояния в ловушке при их движении по Z -координате. Радиальные же моды термически заселены SU(N)-симметричными спиновыми состояниями с квантовым числом m_1 и псевдоспиновой ($1/2$) степенью свободы в двух низших орбитальных электронных состояниях S_0 и P_0 (так называемые «clock states»). При типичном заполнении ловушки атомами (< 20 на один диск) средняя энергия взаимодействия одной частицы более чем на два порядка величины меньше, чем величина колебательного расщепления уровней в любом направлении. Высокое спектральное разрешение лазера (10^{-16}) позволяет контролировать взаимодействия, соответствующие отдельным уровням энергии ядерных спинов. При условиях, созданных в ловушке, межчастичные взаимодействия не влияют на первоначальное заселение ее уровней энергии, поэтому начальные состояния частиц можно считать замороженными, а вся квантовая динамика разыгрывается между спиновыми и орбитальными степенями свободы. Моделирование спин-орбитальных состояний выполнялось на основе SU(N)-симметричного гамильтониана взаимодействия с учетом спин-орбитальных взаимодействий, а экспериментальные измерения основывались на методе когерентной динамической спектроскопии Рэмси (Ramsey spectroscopy). Модельные расчеты хорошо согласуются с экспериментальными данными. Дальнейшие исследования будут основаны на более полном гамильтониане. С помощью прецизионного контроля плотности атомов, температуры и магнитного поля будут реализовываться различные сценарии спин-спиновой и спин-орбитальной динамики. Это позволит расширить фронт исследований многих частиц при изменяющейся температуре системы, а также даст возможность изучения динамики решетки Кондо с SU(N)-симметрией и разрешением по времени и моделям Кугеля — Хомского в режиме квантового газа. Результаты работы создают основу для применения щелочно-земельных атомов в качестве тест-объекта орбитальных моделей.

Г.В. Дедков

Массивная галактика на стадии образования ядра через три миллиарда лет после Большого Взрыва

A massive galaxy in its core formation phase three billion years after the Big Bang. Erica Nelson, Pieter van Dokkum, Marijn Franx et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 394–397.

Принято считать, что у большинства массивных галактик плотные звездные ядра образовались в ранние космические эпохи. В прежних исследованиях были обнаружены галактики с большой дисперсией скоростей газа или с малыми видимыми размерами, но до сих пор не наблюдалось галактик, имеющих одновременно и звездную структуру с большой дисперсией скоростей, и интенсивную газовую динамику формирующегося ядра. В статье сообщается о результатах исследования галактики GOODS-N-774 с красным смещением $z = 2,3$, определенным по сдвигу эмиссионных линий $H\alpha$ и NII , и находившейся в стадии формирования ядра 11 миллиардов лет назад, характеристики которой не укладываются в обычную картину. Сама галактика GOODS-N-774 была идентифицирована с помощью данных каталогов 3D-HST из обзора внегалактических источников CANDELS и по данным, полученным на телескопе Хаббла, имеет эффективный радиус 1 кпс, звездную массу 10^{11} масс Солнца и скорость звездообразования 90^{+45}_{-20} солнечных масс в год. Ближайшими аналогами GOODS-N-774 являются галактики HDF 76 и N2850.2 (по субмиллиметровым данным), а ее предполагаемыми «потомками» в процессе эволюции являются компактные неактивные галактики с красным смещением $z = 2$ и гигантские эллиптические галактики в ближней Вселенной. Газ, из которого рождаются звезды в GOODS-N-774, имеет дисперсию скоростей 317 ± 30 км/с. Это соответствует доплеровской ширине спектральных линий на половине интенсивности, соответствующей скорости 750 км/с. Поскольку такие большие доплеровские уширения обычно наблюдаются при слиянии объектов или обусловлены активностью ядра, то дисперсия скоростей, размер и звездные массы GOODS-N-774 не могут считаться надежно установленными, если только наблюдаемое излучение в эмиссионных линиях частично или в значительной степени не обусловлено активностью ядра. Исходя из полученных авторами результатов, однако, активность ядра в GOODS-N-774 отсутствует. Этот вывод является одним из главных результатов работы. В частности, активность ядра не обнаруживается и по данным каталога рентгеновских источников Chandra 2 Ms X-ray data с верхним пределом рентгеновской активности $L_x < 1,2 \cdot 10^{42}$ эрг/с. Этот верхний предел соответствует скорости звездообразования галактики GOODS-N-774. Кроме того, отношение ширины линий оптического спектра по кислороду, азоту и водороду указывает на то, что газ находится в низшем ионизационном состоянии. Следовательно, эмиссионное излучение в линиях, вероятно, обусловлено фотоионизацией газа за счет излучения звезд и звездообразования. Наконец, на отсутствие активности ядра указывают данные в микроволновом диапазоне спектра. Авторы считают, что будущие наблюдения в длинноволновом участке спектра покажут, является ли GOODS-N-774 «родительницей» семейства компактных галактик с интенсивным звездообразованием, которые сильно заэкранированы пылевыми облаками и поэтому не попали в каталоги источников в оптическом и ближнем инфракрасном диапазоне. Этим и объясняется их сравнительная редкость.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Физика и астрономия

Перспективы обнаружения кислорода, воды и хлорофилла на планетах земного типа

Prospects for detecting oxygen, water, and chlorophyll on an exo-Earth. Timothy D. Brandt, David S. Spiegel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13278–13283.

Прямое наблюдение открывает возможность наблюдать экзопланеты в тепловой части спектра или в отраженном свете и получать информацию об их структуре и составе атмосферы. В частности, поиск и изучение планет земного типа у близлежащих звезд занимает важное место в проектах и миссиях НАСА. Одним из последних проектов является создание космического телескопа с большой апертурой, изготовленного с применением передовых технологий (ATLAST). В работе рассчитывается оптимальное спектральное разрешение $R = \lambda/\delta\lambda$ и минимальное отношение сигнала к шуму (SNS) на один спектральный бин яркости для проектируемого телескопа. Значения R и SNS-характеристики критически важные для получения высокого контраста изображений с целью обнаружения следов воды, кислорода и хлорофилла на экзопланетах. В проекте ATLAST предполагается зондирование диапазона длин волн электромагнитного спектра с длиной волны λ от 0,5 до 1 мкм для обнаружения следов молекул H_2O , O_2 и O_3 , наиболее сильно поглощающих излучение в данном диапазоне и являющихся важнейшими компонентами земной атмосферы. Звезды типа Солнца создают максимальный поток излучения именно в этом диапазоне. Авторы разработали простейшую модель, основанную на принципах математической статистики, которая позволяет адекватно рассчитать спектр излучения экзопланеты, и использовали его для получения статистически строгих критериев обнаружения молекулярных компонентов. Применение модели с несколькими свободными параметрами увеличивает статистическую значимость результатов определения наиболее важных параметров атмосферы, таких как высота столба однородной атмосферы для разных молекул. Сначала была построена минимальная параметрическая модель для вычисления спектра отраженного излучения и продемонстрирована ее способность аппроксимировать синтезированные и наблюдаемые спектры излучения Земли. Это позволило установить критерии статистической достоверности для обнаружения присутствия каждого компонента земной атмосферы с той или иной степенью вероятности. Было установлено, что легче всего обнаруживается вода, для чего необходимо разрешение $R \geq 20$? в то время как для кислорода оптимальное разрешение составляет $R = 150$, что несколько выше «канонического» значения, принятого в литературе. При таком разрешении обнаружение кислорода требует в 2 раза более высокого соотношения SNS по сравнению с водой, и в 6 раз более высокого при регистрации хлорофилла. Было также показано, что «красная граница» полосы поглощения хлорофилла (0,7 мкм) чрезвычайно трудно обнаруживается до тех пор, пока у экзопланеты площадь облачности не становится значительно меньше, чем у Земли, либо площадь растительного покрова не становится значительно больше, чем у Земли. Оптимальная стратегия поиска, по мнению авторов, сначала должна ставить цель обнаружить следы H_2O , затем O_2 и лишь затем — хлорофилла, поскольку в последнем случае затраты времени на накопление сигнала становятся чрезмерными.

Г.В. Дедков

Наблюдение деформации поверхности Ферми в дипольном квантовом газе

Observation of Fermi surface deformation in a dipolar quantum gas. K. Aikawa, S. Baier, A. Frisch, M. Mark, C. Ravensbergen, F. Ferlaino. Science. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1484–1487.

В присутствии изотропных взаимодействий поверхность Ферми ультрахолодного Ферми-газа представляет собой сферу. При появлении анизотропных взаимодействий поверхность Ферми может деформироваться, но этот эффект слаб и до сих пор не поддавался наблюдению. В статье описано наблюдение деформации поверхности Ферми в вырожденном дипольном Ферми-газе, состоящем из атомов эрбия. Атомы эрбия, как и других лантаноидов, обладают большим постоянным магнитным дипольным моментом, что приводит к сильному магнитному диполь-дипольному взаимодействию фермионов. Деформация вызывается комбинацией магнитного диполь-дипольного взаимодействия и принципа Паули. Спин-поляризованные фермионы охлаждались за счет упругих столкновений между диполями. Образец находился в трехмерной оптической гармонической ловушке. Ориентация диполей контролировалась приложением внешнего поляризующего магнитного поля. Анизотропия поверхности Ферми измерялась с помощью времяпролетного эксперимента при выключении ловушки. Диполь-дипольное взаимодействие продолжает работать при расширении и может искажать его баллистический характер. Для оценки возможного влияния на результат небаллистического характера расширения было проведено численное моделирование с использованием теории среднего поля Хартри-Фока для нулевой температуры и уравнения Больцмана-Власова для динамики расширения. Показано, что небаллистический характер расширения незначительно влияет на конечный результат. Эффект небаллистического расширения зависит от анизотропии ловушки и при приобретении ею сферической формы исчезает полностью. Показано также, что деформация поверхности Ферми не зависит от анизотропии оптической ловушки, но демонстрирует зависимость от ее средней частоты. Для исследования частотной зависимости осевая частота сохранялась неизменной, тогда как радиальные частоты менялись. Исследована зависимость анизотропии поверхности Ферми от направления поляризующего магнитного поля. Показано наличие зависимости формы поверхности Ферми от направления магнитного поля, что резко отличается от случая изотропного взаимодействия, где такой зависимости нет. Исследована также зависимость деформации поверхности Ферми от температуры. Разная температура была получена изменением момента остановки охлаждения образцов. Геометрия ловушки оставалась неизменной. Показано качественное соответствие наблюдаемой температурной зависимости деформации и теоретических предсказаний для конечных температур. Отмечено, что для количественного анализа температурной зависимости требуются дополнительные теоретические исследования. Продемонстрирована многочастичная природа этого эффекта и возможность его настройки с помощью энергии Ферми. Проведенные наблюдения дают базу для дальнейших исследований анизотропных многочастичных явлений в нормальном и сверхтекучем фазовом состоянии.

А.В. Якименко

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Сверхмассивная черная дыра в ультракомпактной двойной галактике

A supermassive black hole in an ultra-compact dwarf galaxy. Anil C. Seth, Remco van den Bosch, Steffen Mieske et al. Nature. 2014. Vol. 513. P. 398.

Ультрамассивные двойные галактики являются одними из самых плотных звездных систем Вселенной. Они имеют массы до $2 \cdot 10^8$ солнечных масс, но их радиусы на половине интенсивности составляют всего 3–50 парсек. Динамические расчеты показывают, что многие двойные галактики имеют даже еще большую величину массы, чем можно ожидать по их светимости. В работе сообщается о результатах изучения кинематических звездных движений в галактике M60-UCD1, которые показывают наличие значительного пика дисперсии скоростей звезд в ее центре при умеренной величине скорости вращения. Динамическое моделирование этих данных выявило присутствие сверхмассивной черной дыры с массой $2,1 \cdot 10^7$ солнечных масс, что составляет 15 % от общей массы этого объекта. Галактика M60—UCD1 является самой яркой ультракомпактной двойной галактикой из известных в настоящее время, с величиной визуальной светимости $L_v = 4,1 \cdot 10^7$ светимостей Солнца и с эффективным радиусом $r_e = 24$ парсек. Она находится на эффективном расстоянии 6,6 кпс от центра массивной эллиптической галактики M60 и на расстоянии 16,5 Мпс от нас. В работе проанализированы интегральные спектроскопические данные в ближнем инфракрасном диапазоне от 2 до 2,4 мкм, полученные с помощью полевого спектрографа на телескопе Gemini North (Гавайи). Высокое пространственное разрешение было достигнуто благодаря применению адаптивной оптики и лазерному гидированию. Моделирование интенсивных полос поглощения CO (2,3 мкм) позволило измерить движение звезд во многих точках галактического диска M60-UCD1 и выявило две главные особенности: 1) наличие пика дисперсии скоростей звезд с величиной более 100 км/с и постепенным убыванием до 50 км/с; 2) наличие хорошо заметного вращения с максимальной амплитудой 40 км/с. Характер кинематики звездных движений дает возможность определить распределение массы M60-UCD1 и установить, отклоняется ли свет в результате гравитационного влияния распределенной массы, или для объяснения большой дисперсии скоростей требуется наличие сверхмассивной черной дыры в центре этой галактики. Для оценки массы к светимости M/L использовались также данные наблюдений с помощью Телескопа Хаббла. Гипотеза об отсутствии черной дыры, с учетом полученной оценки M/L, была исключена с вероятностью более 99,99%. Большая величина массы черной дыры и соотношение масс подтверждают тот факт, что M60-UCD1 является «ободраным» ядром галактики. Кроме того, поскольку общая величина массы звезд согласуется со светимостью, это означает, что обнаруженная черная дыра в M60-UCD1 является лишь «верхушкой айсберга» из обширной популяции ультракомпактных двойных галактик. В целом, наличие черных дыр типа M60-UCD1 может свидетельствовать о значительном увеличении общей плотности черных дыр большой массы в локальной группе галактик Вселенной. Проверке этой гипотезы будет посвящена дальнейшая работа. При этом, в первую очередь, будут изучаться объекты с признаками аккреции или приливного разрушения.

Г.В. Дедков

Связь между электрическим током и ядерными спинами в OLED при комнатной температуре

Room-temperature coupling between electrical current and nuclear spins in OLEDs. H. Malissa, M. Kavand, D. P. Waters, K. J. van Schooten, P. L. Burn, Z. V. Vardeny, B. Saam, J. M. Lupton, C. Boehme. Science. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1487–1490.

При относительно слабых магнитных полях (несколько мТл) в органических полупроводниках наблюдается гигантское магнетосопротивление. Ранее, с использованием метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) было установлено, что влияние внешних магнитных полей на электропроводность органических полупроводников относится к сверхтонкому взаимодействию (СТВ) спинов носителей заряда и ядер водорода. Проведено изучение данного взаимодействия в органических светоизлучающих диодах (OLED) с применением метода импульсного ядерно-магнитного резонанса (ЯМР).

В качестве прототипа устройства для импульсного ЯМР использовались OLED на основе поли[2-метокси-5 (2-этилгексилокси)-1,4-фениленвинилена] (МЕН-PPV). Формирование слабосвязанных пар носителей заряда внутри полимерной пленки осуществлялось путем инжектирования электронов и дырок. Контроль ориентации ядерных спинов осуществлялся с применением мощных высокочастотных импульсов в конфигурации двойного электронно-ядерного резонанса. Для измерения параметров СТВ между спинами электронов и ядрами использовался метод модуляции огибающей электронного спинового эха (ESEEM). В рамках метода уширения резонансных линий были обнаружены изотопные подписи протия и дейтерия, участвующих в когерентной прецессии спина.

Установлено, что контроль проводимости OLED при комнатной температуре путем непосредственных манипуляций с ядерными спиновыми состояниями осуществляется при энергетическом масштабе около 100 нэВ, что на 6 порядков ниже энергии кТ. Хотя данный эффект происходит от сильных сверхтонких взаимодействий, предполагается, что протоны в органических полупроводниках могут быть использованы для хранения квантовой информации. Однако данный процесс ограничен в связи с рекомбинацией носителей. Когерентная запись и чтение информации из ядерных спинов в органических полупроводниках осложнены, поскольку электронные спины рекомбинируют слишком быстро. Тем не менее, возможно эффективное управление рекомбинацией пар носителей с использованием электрических полей, что позволит существенно увеличить время когерентного хранения информации.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

Мультифункциональные борорганические соединения для масштабированного синтеза природных соединений

Multifunctional organoboron compounds for scalable natural product synthesis. Fanke Meng, Kevin P. McGrath, Amir H. Hoveyda. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 367–374.

Одними из важнейших направлений исследования современной органической химии являются изучение каталитических реакций, позволяющих проводить энантиоселективный синтез содержащих С-С связи соединений, а также диастереоселективный синтез тризамещенных алкенов. Особый интерес представляют указанные реакции, если они проводятся в мягких условиях, а катализатор, субстрат и реагент имеют невысокую стоимость. В работе описана легко осуществляемая многокомпонентная каталитическая реакция, на первом этапе которой осуществляется хемоселективное, сайт-специфическое, диастереоселективное Си-В присоединение к монозамещенному аллену. Полученное борсодержащее медьорганическое промежуточное соединение затем участвует в реакции аллильного замещения. Продукты, содержащие стереогенный центр, монозамещенный алкен и легко подвергающуюся функционализации (*Z*)-тризамещенную группу алкенил-бор, получают с выходом до 89%, высокой стереоселективностью и энантиомерным соотношением более чем 99:1.

Проведенный в работе синтез сложных органических молекул с использованием описанного процесса убедительно демонстрирует его важность с точки зрения практического применения. С помощью различных вариаций процесса, катализируемого *N*-гетероциклическим карбеновым комплексом меди, получены граммовые количества роттнестола (соединение, относящееся к семейству антибиотиков) и гербоксидиена (соединение, используемое в качестве противоопухолевого агента).

Использованный процесс позволяет соединить две простые ненасыщенные органические молекулы и коммерчески доступный диборный реагент с образованием мультифункциональных борсодержащих алкенильных фрагментов. Катализатор при этом получают *in situ* по реакции широкодоступного соединения CuCl и хирального лиганда, легко синтезируемого в требуемом количестве. Надежность используемого процесса позволяет достаточно легко получать граммовые количества сложных органических молекул. Разработанный процесс открывает возможность для создания новых методик получения алкенилборных медьсодержащих соединений с использованием широко распространенных полиненасыщенных углеводородов, таких как диены или енины. Описанная методика исключает необходимость встраивания функциональных групп в молекулу по одной на каждом этапе, что позволяет снизить временные и материальные затраты на получение конечного продукта, а также уменьшить количество образующихся побочных продуктов.

Т.В. Панова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Состав генома древних людей предполагает происхождение современных европейцев от трех основных предковых популяций

Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. Karola Kirsanow, Peter H. Sudmant, Joshua G. Schraiber et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 409–413.

Известно, что в формирование современной популяции европейцев существенный вклад внесли по крайней мере две большие предковые группы — ранние охотники и собиратели западного происхождения и сильно отличавшиеся от них мигранты с Ближнего Востока (территории древнего Леванта и современной Анатолии), которые привнесли в Европу земледелие и животноводство. Однако схема, включающая только две исходные популяции, не объясняет целого ряда фактов, например того, что современные европейцы имеют в своем генотипе аллели, роднящие их с аборигенным населением Америки. Чтобы дополнительно исследовать данный вопрос, авторы статьи секвенировали геном девяти древних жителей Европы. Источником одного генотипа был скелет земледельца, возрастом примерно 7 000 лет, найденный в окрестностях Штутгарта (Германия). Второй генотип принадлежал охотнику из Лосшбурга (Loschbur), Люксембург, возрастом около 8 000 лет. Третью группу генотипов составляют семь древних охотников и собирателей, также живших около 8 000 лет назад на территории современной Швеции (Мотала). Все исследованные генотипы содержали одну и ту же незначительную (около 2%) примесь генома неандертальского человека. Для сравнения были взяты данные секвенсов по 2 345 современным людям из 203 географически различных популяций. Сравнительный анализ всех данных показывает, что большинство нынешних европейцев произошло, как минимум, от трех резко различающихся между собой предковых популяций. Первая — это древние охотники и собиратели западноевропейского происхождения, которые внесли вклад в геном всех современных европейцев, за исключением выходцев с Ближнего Востока. Вторая группа — это северная евроазиатская популяция, родственная верхнепалеолитическому населению Сибири; она внесла вклад в геномы как европейцев, так и ближневосточной популяции. Третья — это древние скотоводы и земледельцы, которые по большей части имеют ближневосточное происхождение, однако содержат гены, роднящие их с западными племенами охотников и собирателей. Остаются также некоторые группы современного населения Европы, не вписывающиеся полностью в данную модель. Это, с одной стороны, коренное население Сицилии и Мальты, а также евреи-ашкенази, чье происхождение гораздо более тесно связано с Ближним Востоком. С другой стороны, в модель не укладываются современные финны, саамы, коренные жители российского северо-востока, Мордовии и Чувашии — все они по своему происхождению ближе связаны с древними жителями Восточной Сибири. В работе была также создана модель, выявляющая более ранние корни древнего европейского населения. Она показывает, что ранние европейцы по своему происхождению на 44% связаны с исходной евроазиатской ветвью *Homo sapiens*, которая отделилась еще до начала дивергенции остальных групп, не связанных напрямую с популяциями африканского происхождения.

В.Э. Скворцов

Смертельные стычки между особями одного вида у шимпанзе (*Pan*) являются частью адаптивной поведенческой стратегии и не вызваны вмешательством человека в их среду обитания

Lethal aggression in Pan is better explained by adaptive strategies than human impacts. Michael L. Wilson, Christophe Boesch, Barbara Fruth et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 414–417.

Агрессивные стычки между особями одного и того же вида, заканчивающиеся смертельным исходом, встречаются в природе у самых различных приматов, включая высших человекообразных обезьян, таких как шимпанзе (*Pan troglodytes*) и бонобо (*Pan paniscus*). Относительно двух последних видов, существуют два противоположных мнения о причинах, вызывающих данный тип поведения. Согласно одной из них, летальная агрессия представляет собой часть адаптивной поведенческой стратегии и позволяет победителям схватки в конечном счете обрести преимущество в борьбе за существование, получая в распоряжение новые источники пищи или же доступ к спариванию. По другой гипотезе, такое поведение у шимпанзе, в действительности, неадаптивно, и является отклонением от нормы, связанным с нарушением их среды обитания человеком (преобразование местообитаний, охота, заготовка различной продукции). Авторы исследования проанализировали большой объем наблюдений по агрессивным схваткам в природе у обоих видов шимпанзе. Наблюдения охватывают 18 групп обыкновенного шимпанзе и 4 группы бонобо, обитающих в Ломако (Lomako) — местности в Центральной Африке с низким уровнем нарушенности и фактора беспокойства. Сбор данных происходил в течение 50 лет. За это время у бонобо был зарегистрирован лишь один случай убийства особями своих сородичей, он даже не был надежно доказан. Это подтверждает мнение о гораздо меньшей агрессивности данного вида. Однако у обыкновенного шимпанзе за это же время в 15 группах было в сумме зафиксировано 152 случая убийства одних особей другими. Из них 58 случаев наблюдалось непосредственно, 53 случая являлись предположительными, а в 41 случае вывод о намеренном убийстве мог быть надежно сделан на основании косвенных данных. Анализ данных показывает, что в подавляющем большинстве случаев (92%) агрессорами оказывались самцы, и они же чаще всего оказывались жертвами (73% всех смертей). Две трети смертельных стычек происходило между особями, принадлежащими к разным группам, причем число атакующих намного (в среднем, в соотношении 8:1) превосходило число убитых ими жертв. Характер агрессивного поведения не обнаруживает никаких корреляций с факторами, обусловленными человеческой деятельностью (такими, как нарушенность среды или фактор беспокойства). Таким образом, результаты исследования определенно говорят в пользу адаптивного характера летальной агрессии у обыкновенного шимпанзе, а гипотеза о влиянии человека на нормальное поведение этого вида не подтверждается.

В.Э. Скворцов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Фосфолипаза D2 специфически регулирует K⁺-каналы семейства TREK путем непосредственного связывания и локального повышения концентрации фосфатидной кислоты

Phospholipase D2 specifically regulates TREK potassium channels via direct interaction and local production of phosphatidic acid. Yannick Comoglio, Joshua Levitz, Michael A. Kienzler, Florian Lesage, Ehud Y. Isacoff, Guillaume Sandoz. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13547–13552.

Липиды клеточных мембран служат источниками вторичных мессенджеров — фосфоинозола и свободных жирных кислот, а также являются местами для размещения некоторых белков и играют ведущую роль в системе клеточной сигнализации. Представленная работа посвящена изучению селективной регуляции липидами специфических белков. Такими белками являются, в частности, K⁺-каналы, относящиеся к подсемейству TWIK-подобных каналов семейства K_{2P} (TREK) и участвующие в поддержании трансмембранного потенциала в нейронах. В это подсемейство входят белки: TREK1, TREK2 и TRAAK (TWIK-подобный K⁺-канал, регулируемый арахидоновой кислотой). В работе изучена регуляция транспорта ионов K⁺ через каналы TREK при участии фосфатидной кислоты, образующейся в результате гидролиза фосфатидилхолина под действием фосфолипаз D. Подобно вторичному мессенджеру фосфатидил-4,5-инозитдифосфату, эта кислота принимает участие в регуляции различных клеточных процессов. Было установлено, что несмотря на чувствительность всех трех вышеназванных K⁺-каналов к воздействию фосфатидной кислоты, только TREK1 и TREK2 регулировались при участии фосфолипазы D2. Неожиданностью явилось то, что фосфолипаза D1 не принимала участия в модулировании функций ни одного из этих каналов. Авторы обнаружили, что только фосфолипаза D2 была способна напрямую связываться с C-концевым районом молекул TREK1 и TREK2, в то время как белок канала TRAAK не взаимодействовал с этим ферментом. Ассоциация с фосфолипазой D2 способствовала локальному изменению концентрации фосфатидной кислоты около этих каналов и приводила к активации ионного транспорта. Авторами было отмечено, что местное сигнальное воздействие фосфатидной кислоты распространялось также и на не прямое ингибирование транспорта ионов K⁺ через каналы TREK, которое производят первичные спирты путем снижения продукции этой кислоты в микроокружении K⁺-каналов. На основании полученных результатов была предложена функциональная модель селективной регуляции специфических белков-эффекторов липидами, учитывающая особенности локализации фосфолипаз. Эта модель предполагает непосредственное связывание фосфолипазы D2 с экспонированным в цитозоль C-концевым консервативным доменом молекул белков TREK. Синтезированная ферментом фосфатидная кислота накапливается в ближайшем окружении K⁺-каналов TREK и стимулирует ионный транспорт. Длительное экспонирование TREK в присутствии первичных спиртов (этанол и другие) нарушает синтез фосфатидной кислоты; вместо нее образуется, например, фосфатидилэтанол и происходит ингибирование транспорта ионов калия. Авторы также показали, что регуляция K⁺-каналов с участием фосфолипазы D2 имеет место в естественных условиях в нейронах гиппокампа.

С. П. Петухов

Вихревые токи, создаваемые эпидермальными ресничками на теле кораллов, активно способствуют массовому переносу газов и питательных веществ в рифовых экосистемах

Vortical ciliary flows actively enhance mass transport in reef corals. Orr H. Shapiro, Vicente I. Fernandez, Melissa Garren, Jeffrey S. Guasto, Francois P. Debaillon-Vesque, Esti Kramarsky-Winter, Assaf Vardi, Roman Stocker. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13391–13396.

Газообмен между кораллами и средой их обитания, а также поглощение ими питательных веществ и выделение наружу продуктов метаболизма являются ключевыми факторами, определяющими рост коралловых колоний и продуктивность рифовых экосистем. До недавнего времени предполагалось, что процесс обмена веществами между кораллами и внешней средой ограничивается молекулярной диффузией через практически неподвижный 1–2-миллиметровый слой воды, находящейся на самой поверхности кораллов, и что последние не способны создавать собственный ток жидкости, полагаясь исключительно на внешние источники возмущений. Авторы статьи провели прямые микроскопические исследования упомянутого выше тонкого поверхностного слоя воды и нашли доказательства того, что, вопреки исходной гипотезе, кораллы сами умеют обеспечивать активный транспорт веществ, создавая сильные вихревые токи, которые продуцируются подвижными эпидермальными ресничками, покрывающими всю поверхность тела полипов. Биение ресничек создает множество взаимно противоположных вихревых микротоков, которые производят возмущение в прилежащем слое воды, распространяющееся на расстояние до 2 мм от поверхности колонии. Измерения показывают, что в условиях низкой старости окружающего течения именно эти микровихри (а не молекулярная диффузия) оказываются главной движущей силой обмена веществами между кораллами и водной средой, увеличивая эффективность транспорта в обе стороны на величину, достигающую 400% от скорости транспорта веществ через неподвижный поверхностный слой воды. Способность кораллов контролировать процесс транспорта в прилегающем к их телу слое жидкости заставляет нас пересмотреть представления о микроструктуре поверхности рифов. Возможно, именно здесь кроется ответ на вопрос об эволюционном успехе и самих кораллов как таксономической группы, и коралловых рифов — как одной из богатейших экосистем на Земле. Коралловые колонии нередко характеризуются как холобионты, т.е. симбиотические комплексы, включающие, помимо самих кораллов, совокупность различных по экологии микроорганизмов, среди которых особую роль играют фотосинтезирующие водоросли, живущие в теле полипов. Обширные гетерогенные системы подобного типа нуждаются в интенсивном транспорте вещества между их компонентами. Способность образовывать крупные и длительно существующие колонии с интенсивным обменом веществ в отсутствие легких или иных дыхательных органов ставит кораллы особняком на фоне всех остальных водных организмов, и в основе этой способности, вероятно, лежит описанный в статье механизм принудительной микроциркуляции.

В.Э. Скворцов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Восприятие поляризованного света влияет на выбор полового партнера у самок рыб-меченосцев

Polarization signaling in swordtails alters female mate preference. Gina M. Calabrese, Parrish C. Brady, Viktor Gruev, Molly E. Cummings. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13397–13402.

Поляризация света — обычное физическое явление в наземной и водной среде, и способность к его восприятию широко распространена среди различных по экологии организмов. В частности, многие беспозвоночные регулярно используют направление и степень поляризации света для ориентирования в пространстве и при добыче питания. Одним из способов поляризации отраженного света у животных является наличие на их теле определенным образом окрашенных или микроструктурированных участков. Это нередко позволяет животным распознавать видовую принадлежность особей, попадающих в их поле зрения. Однако гораздо меньше известно случаев, когда поляризующая окраска тела у животных служит им для подачи или восприятия коммуникационных сигналов, т.е. таких, которые бы меняли поведение у особи-реципиента, — они редки даже среди беспозвоночных, а у позвоночных вообще не изучены. Именно поэтому авторы статьи выбрали в качестве объекта исследования рыб-меченосцев (*Xiphophorus nigrensis*), чтобы понять, может ли восприятие поляризованного света дать водным позвоночным информацию, помогающую при выборе партнеров для спаривания, в дополнение к уже известным ритуалам ухаживания. Коммуникацию у меченосцев изучали с помощью специально сконструированного видеополариметра, измеряющего поляризацию света, и экспериментальной аквариумной установки, меняющей характер поляризации света, не влияя на его яркость и окраску. В ходе эксперимента двух живых самцов меченосцев поместили в аквариум и освещали их светом, проходящим последовательно через поляризационный и диффузионный фильтры. Эти самцы предъявлялись самкам своего вида таким образом, что коэффициент отражения поляризованного света, падающего на самцов, менялся более чем на 200% (это достигалось путем изменения порядка расположения фильтров), однако его интенсивность и цвет не менялись более чем на 5%, т.е. оставались в пределах порога чувствительности для рыб. Эксперименты показали, что хотя самцы, освещенные различным по качеству поляризованным светом, не выказывали поведенческих различий в ухаживании за самками, самки достоверно чаще предпочитали спариваться с теми самцами, у которых поляризационный контраст отраженного света был выше. Эти результаты находятся в согласии с тем фактом, что у меченосцев самцы в принципе демонстрируют больший поляризационный контраст, чем самки — таким образом, самки предпочитали для спаривания самцов, с большим проявлением межполовых различий. Впрочем, самцы меченосцев не склонны, по-видимому, менять уровень поляризационного контраста при переходе от асоциальных условий к социальным. Авторы, тем не менее, предполагают, что использование поляризованного света может способствовать индивидуализации общения у некоторых животных, так как эти сигналы по своей природе имеют направленный характер.

В.Э. Скворцов

Секвенирование генома на уровне отдельных клеток выявляет низкий уровень анеуплоидии в различных тканях млекопитающих

Single cell sequencing reveals low levels of aneuploidy across mammalian tissues. Kristin A. Knouse, Jie Wu, Charles A. Whittaker, Angelika Amon. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13409–13414.

Анеуплоидией называется увеличение или уменьшение числа копий одной или нескольких хромосом в кариотипе — в отличие от полиплоидии, при которой уменьшается или увеличивается число копий всего хромосомного набора. Как правило, развитие анеуплоидии связано с неблагоприятными последствиями, как для отдельных клеток, так и для всего организма. У человека анеуплоидия по хромосоме 21 является причиной синдрома Дауна, а появление третьей копии любой другой хромосомы приводит к эмбриональной смерти или смерти в раннем детстве. Тем не менее публикуются сообщения о повышенном уровне естественной анеуплоидии в некоторых органах млекопитающих, например, в печени и мозге. Эти данные вызвали споры о том, не может ли анеуплоидия давать клеткам некоторых тканей селективные преимущества. Вместе тем большинство случаев обнаружения естественной анеуплоидии у млекопитающих основано на применении методов спектрального кариотипирования (spectral karyotyping, SKY) и флюоресцентно-гибридизационного метода *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), которые нередко являются источниками артефактов. Чтобы внести ясность в описанную проблему, авторы осуществили секвенирование генома на уровне отдельных клеток в тканях мозга и печени у мышей и человека. В качестве контроля были таким же образом секвенированы клетки кожи, поскольку низкий уровень анеуплоидии в них является общепризнанным. Метод секвенирования был предварительно протестирован на чувствительность к анеуплоидии и корректность в ее количественной оценке. Было показано, что он позволяет точно выявлять случаи трисомии, анеуплоидии по не известным заранее хромосомам, а также анеуплоидии в полиплоидных наборах хромосом и при этом не преувеличивает реальный уровень анеуплоидии. Секвенирование перечисленных типов тканей однозначно показало, что уровень анеуплоидии как у гепатоцитов (клеток печени), так и у нейронов превышает ее уровень в клетках кожи менее чем на 5% и что эти различия не могут считаться достоверными. Полученные результаты заставляют вернуться к изначальным представлениям об общей неблагоприятности анеуплоидии для органов животных. Хотя позитивная роль анеуплоидии действительно доказана на примере экспериментов по искусственной эволюции микроорганизмов и связана с повышением их фенотипической пластичности, единственным случаем возникновения адаптивной анеуплоидии у млекопитающих является образование раковых опухолей. Но и в этом случае речь идет об адаптации клеточных клонов вредных для организма в целом. Таким образом, поддержание стабильности кариотипа является нормой для здоровых тканей млекопитающих. Поскольку авторы изучали только заведомо здоровый материал, значительный интерес представляет секвенирование патологически измененных тканей, где уровень анеуплоидии, возможно, окажется повышенным.

В.Э. Скворцов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Совместное использование флуоресцентной и электронной микроскопии позволяет выявить специфические черты каждого из двух типов мейотических хромосомных перекрестов

Combined fluorescent and electron microscopic imaging unveils the specific properties of two classes of meiotic crossovers. Lorinda K. Anderson, Leslie D. Lohmiller, Xiaomin Tang et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E13415–E13420.

Существует два типа комплексов связанных с хромосомными перекрестами во время мейоза. Чтобы оценить вклад каждого из них в процессы мейоза, авторы с помощью световой и электронной микроскопии провели исследования этих комплексов на хромосомах томата. Были выявлены существенные отличия в расположении и свойств этих комплексов. Мейоз играет важную роль в образовании гамет у эукариот. Во время этого процесса кроме самого образования гамет происходит также и обмен генетического материала между разными хромосомами за счет кроссинговера. Известно, что в случае кроссинговера создаются двойные разрывы. Они могут быть связаны с несколько разными процессами их репарации, один из которых сопровождается хромосомной интерференцией, а другой — нет. Оба комплекса играют важную роль в образовании перекреста хромосом. С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания вклад каждого из них был дифференцирован. Наблюдения проводились с помощью световой и электронной микроскопии. Авторы установили многие особенности, по которым эти два комплекса отличаются друг от друга. Доля первого комплекса в мейозе доминирует, доля второго составляет 5–30%. До данной статьи о регуляции и механизме включения этих классов было неизвестно. Оба комплекса доминируют в эухроматине (95%) и имеют меньшую представленность в участках связанных с перичентрическим гетерохроматином (5%). Но в тех, участках, где оба типа комплекса присутствуют, комплекс второго типа доминирует в гетерохроматине. Первый комплекс занимает более протяженные участки, чем второй. Первый комплекс больше связан с длинными плечами хромосом, а второй с короткими. Вероятно, комплекс первого типа участвует в более ранних событиях конъюгации, а синаптонемный комплекс второго типа в более поздних событиях, т.к. он связан с длинными плечами хромосом, где процессы перекреста начинаются раньше. Оба комплекса отделены друг от друга, но эти различия могут быть связаны с их обособленностью друг от друга. Вероятно, между обоими путями существует баланс, хотя в прошлой литературе авторы не выявили каких-то компенсаторных механизмов, которые бы увеличивали активность образования синаптонемных комплексов первого типа, если нарушена работа синаптонемных комплексов второго типа. Также этого не обнаружено и в обратном случае. Будущие исследования с привлечением нокаутных мышей позволят более детально уточнить, существует ли такой баланс и к чему сводится его роль. Пока же точно можно сказать, что авторы установили три важные вещи 1) распределение синаптонемных комплексов первого и второго типа отличается в пределах одной хромосомы, 2) существует интерференция между синаптонемными комплексами первого и второго типа, 3) синаптонемные комплексы второго типа не интерферируют друг с другом.

А.С. Коньков

Везикулы внешней мембраны патогенной бактерии *Xylella fastidiosa* способствуют распространению ее клеток внутри растительных тканей за счет снижения адгезии

Xylella fastidiosa outer membrane vesicles modulate plant colonization by blocking attachment to surfaces. Michael Ionescu, Paulo A. Zaini, Clelia Bacca-ri, Sophia Tran, Aline M. da Silva, Steven E. Lindow. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. E3910–E3918.

Везикулы внешней мембраны грамотрицательных бактерий являются в настоящее время объектом пристального изучения, как структуры, ответственные за высвобождение в наружную среду антигенов и факторов вирулентности в процессе патогенеза. Широкое распространение данного типа везикул предполагает, что у них могут быть и другие, пока еще не известные функции: например, они могут секретироваться в ответ на появление в среде капсульных антигенов или же для защиты от конкурентных видов бактерий и для их подавления. В реферируемой работе изучение функций везикул внешней мембраны проводилось у патогенной бактерии *Xylella fastidiosa*, поражающей ксилему целого ряда сельскохозяйственных растений и причиняющей большой экономический ущерб. С этим возбудителем связаны такие заболевания, как Пирсова болезнь винограда и пятнистый хлороз цитрусовых. Важным элементом вирулентности у *X. fastidiosa* является ее способность активно распространяться вдоль проводящей системы по всему растению, хотя в начале патогенеза инфицированные участки, связанные с местами питания насекомых-переносчиков (цикадок), имеют локальный характер. Исследования показали, что везикулы внешней мембраны препятствуют взаимодействию бактериальных клеток с различными поверхностями, в частности со стенками сосудов ксилемы. В норме выделение везикул подавляется клетками бактерий с помощью кворум-сигнальной системы, оперирующей химическими агентами способными к диффузии, однако у мутантного Δ prfF штамма *X. fastidiosa* эта система не функционирует. Показательно, что именно данный штамм оказался одновременно и более вирулентным для растений, и менее адгезивным по отношению к искусственным поверхностям (стеклу) и растительным тканям по сравнению с нормальным штаммом WT. Повышенная вирулентность мутанта Δ prfF сопровождалась пятикратным увеличением числа везикул, выявленных в клеточном соке инфицированных растений. В присутствии везикул на поверхности сосудов ксилемы удерживалось в 20 раз меньше бактериальных клеток, чем в их отсутствие, и при этом не формировалась бактериальная биопленка характерная для колонизированных микроорганизмами тканевых поверхностей. Таким образом, продуцирование везикул внешней мембраны у *X. fastidiosa* может рассматриваться как один из элементов стратегии этого патогена при переходе от высокоадгезивных клеток способных заражать проводящую систему растений, закрепляясь в ней, к клеточным формам, активно расселяющимся по всему растению, для которых адгезивность уже является помехой. Вполне возможно, что и другие виды бактерий способны аналогичным образом уменьшать поверхностный контакт в пористых материалах подобных ксилеме, что должно способствовать их интенсивному распространению в такой среде.

В.Э. Скворцов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Антагонизм фосфорилирования на уровне гексамеров обеспечивает точность обратной связи в циркадных ритмах цианобактерий

Mixtures of opposing phosphorylations within hexamers precisely time feedback in the cyanobacterial circadian clock. Jenny Lin, Justin Chew, Udaysankar Chockanathan, Michael J. Rust. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3937–E3945.

Многие организмы имеют биологические часы (БЧ). Для корректной работы они должны ритмично работать с периодом около 24 часов, независимо от влияний извне. У цианобактерий существует простой осциллятор, хорошо подходящий для изучения принципов молекулярных взаимодействий, генерирующих ритмы. Он успешно работает при разных концентрациях активных белков как *in vivo* так и *in vitro*, из чего следует, что тонкая настройка экспрессии генов для этого не нужна. Эти БЧ состоят из белков KaiA, KaiB и KaiC. Последний является центральным узлом, действие которого зависит от состояния множества сайтов. Каждая его молекула состоит из двух AAA доменов, использующих энергию гидролиза АТФ для переключения день–ночь. KaiC образует гексамеры и имеет ферментноактивные участки — CI и CII. N-конец нефосфорилированного CI является медленной АТФазой, а CII имеет фосфотрансферазную активность, что необычно для семейства AAA. Он может менять фосфорилирование двух остатков вблизи поверхности домена — Ser431 и Thr432. Автокиназная и автофосфатазная активность проявляются в одном участке. В смеси KaiC-гексамеров есть два сайта фосфорилирования, которые оказывают противоположное влияние на способность каждого гексамера связывать негативный регулятор KaiB. Позитивным регулятором является KaiA, причем KaiA и KaiB узнают альтернативные аллостерические состояния кольца KaiC. Изолированный KaiC имеет высокую фосфатазную активность, но в присутствии KaiA, реагирующим с C-концом, становится киназой. Как киназа KaiC действует днем, а как фосфатаза — ночью. Инактивация KaiA и переход день–ночь происходит, когда образуется комплекс KaiB-KaiC, который не дает KaiA взаимодействовать с другими KaiC. Этот механизм служит для синхронизации всех KaiC-гексамеров. (Де)фосфорилирование идет строго упорядоченно в ответ на изменение активности KaiA — сначала Thr432, потом Ser431. Вовлечение обоих доменов KaiC в образование комплекса предполагает, что информация о фосфорилировании в CII аллостерически доходит до CI. Предположительно, сайты фосфорилирования KaiC каждой субъединицы могут быть аллостерическими регуляторами в кольце, а именно, фосфорилирование одной субъединицы изменяет способность других взаимодействовать с KaiA или KaiB, обеспечивая синхронность этих взаимодействий. Таким образом, антагонизм двух сайтов фосфорилирования KaiC образует сверхчувствительный переключатель, необходимый для работы БЧ в широком спектре концентраций активных компонентов. Стратегии на основе противоположных модификаций и отрицательной обратной связи могут быть использованы для поддержки устойчивости и в других системах, а также в клеточной сигнализации в целом.

А.И. Ташкеев

Рентгеноструктурный анализ РНК-направляемого надзорного комплекса CRISPR *Escherichia coli*

Crystal structure of the CRISPR RNA-guided surveillance complex from *Escherichia coli*. Ryan N. Jackson, Sarah M. Golden, Paul B. G. van Erp, Joshua Carter, Edze R. Westra, Stan J. J. Brouns, John van der Oost, Thomas C. Terwilliger, Randy J. Read, Blake Wiedenheft. Science. 2014. Vol. 345. No. 6203. P. 1473–1479.

Локусы кластеров так называемых «регулярно расположенных коротких палиндромных повторов» (clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR) формируют молекулярную память адаптивной иммунной системы у бактерий и архей (археобактерий). Каждый локус CRISPR состоит из серии коротких повторов, разделенных неповторяющимися спейсерными последовательностями, приобретенными от чужеродных генетических элементов (плазмид и вирусов) При транскрипции локусов CRISPR длинные первичные транскрипты преобразуются в библиотеки коротких РНК (CRISPR-derived RNAs, crRNAs), которые содержат последовательности, комплементарные к чужеродным нуклеиновым кислотам. У *Escherichia coli* crRNAs вместе с Cas (CRISPR-ассоциированными) белками образуют так называемый надзорный мультисубъединичный 405 килodalтоновый комплекс, служащий для защиты от вирусов. Данная работа посвящена рентгеноструктурному анализу этого комплекса с разрешением в 3.24 ангстрем. Для поиска объекта авторы использовали 8-ангстремную модельную карту криоэлектронной микроскопии. Кристаллическая структура комплекса состоит из 11 белков, которые вместе с crRNA образуют переплетенную конструкцию, по форме напоминающую фигуру морского конька. В ней остаются открытыми отдельные сегменты crRNA, что оставляет возможность для их комплементарного связывания с мишенями, образованными фрагментами двухцепочечной ДНК. Непосредственно с crRNA контактируют 9 из 11 Cas-белков, причем 8 молекул из этих 9 содержат модифицированный мотив распознавания РНК (RNA recognition motif, RRM). Концы 5' и 3' у crRNA образованы повторяющимися участками и связаны с противоположными концами комплекса. Консервативные последовательности на 3' и 5' концах crRNA закрепляются белками, расположенными на противоположных концах комплекса, а направляющая последовательность crRNA располагается внутри спирального ансамбля из шести переплетенных субъединиц. Белок Cas6e связывается с 3' концом crRNA, образуя головку комплекса, в то время как 5' конец crRNA зажат между тремя белковыми субъединицами (Cas5, Cas7.6, и Cse1), образующими хвост, а шесть Cas7 белков (Cas7.1–Cas7.6) образуют спиральный остов, соединяющий головку и хвост. Сбоку от остова расположено «брюшко», образуемое двумя субъединицами Cse2. Обнаружение вторгшихся чужеродных ДНК надзорным комплексом основано на комплементарном спаривании между ДНК мишени и направляющей последовательностью crRNA, а также на распознавании короткого мотива последовательности, расположенной в непосредственной близости от мишени. Мишени, идентифицированные как чужеродные, затем расщепляются соответствующими нуклеазами. Предложенная структура надзорного комплекса может быть использована для более точного понимания механизма прицельного распознавания бактериями чужеродных ДНК-мишеней.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Совместное высвобождение ГАМК и глутамата регулирует активность хабенулярного ядра и поддается влиянию антидепрессантов

GABA/glutamate co-release controls habenula output and is modified by antidepressant treatment. Steven J. Shabel, Christophe D. Proulx, Joaquin Piriz, Roberto Malinow. *Science*. 2014. Vol. 345. No. 6203. P. 1494–1498.

Латеральная часть эпителиального поводящего, или хабенулярного, ядра мозга позвоночных животных (ЛХЯ) является главным регулятором моноаминергических структур, в частности, структур среднего мозга, являющихся источниками серотонина, дофамина и норадреналина. ЛХЯ активируется при эмоционально негативных событиях, а его повышенная активность связана с появлением депрессии. Увеличение активации входов ЛХЯ мозга грызунов также сопровождается поведением, сходным с депрессией у человека (по-видимому, за счет избыточной обработки информации о негативных событиях), однако механизмы торможения активности этой структуры почти не изучены. Как правило, возбуждающая активность нейронов в различных структурах мозга уравнивается за счет действия тормозных интернейронов, выделяющих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). В ЛХЯ таких интернейронов почти нет, поэтому повышенная активность этой структуры должна регулироваться иным способом. Согласно одной из гипотез, нейроны базальных ганглиев на входе ЛХЯ высвобождают как ГАМК, так и функционально противоположный — возбуждающий — нейромедиатор, например, глутамат. Согласованное высвобождение этих двух нейромедиаторов может обеспечивать равновесие и регуляцию процессов возбуждения и торможения в ЛХЯ. Для изучения влияния ГАМК-эргических нейронов базальных ганглиев на активность ЛХЯ нейроны энтопедункулярного ядра (ЭПЯ, на выходе базальных ганглиев) мозга мышей инфицировали вирусом, обеспечивающим синтез светочувствительного белка каналродопсин-2 (ChR2). Наличие ChR2 в нейроне приводит к его активации при специальном освещении. Через две-три недели изготавливали срезы мозга и проводили регистрацию (whole-cell) электрической активности нейронов ЛХЯ. Применение антагонистов ГАМК-А рецепторов и антагонистов рецепторов глутамата в ходе регистрации электрической активности, а также использование мутантных животных с особенностями выработки этих нейромедиаторов позволило показать, что активность ЛХЯ действительно обусловлена согласованным высвобождением ГАМК и глутамата. Иммуногистохимические исследования с помощью конфокального микроскопа показали, что оба нейромедиатора могут находиться в пределах одного синапса и синтезироваться в одной терминали аксона нейронов ЭПЯ. Таким образом, нейроны базальных ганглиев на входе ЛХЯ обеспечивают совместное высвобождение ГАМК и глутамата, позволяющее регулировать активность этого ядра. Изучение этого явления на модели человеческой депрессии в поведении мышей позволило выявить, что соотношение ГАМК и глутамата у «депрессивных» животных смещено в пользу глутамата. В свою очередь, лечение животных антидепрессантами приводит к увеличению доли ГАМК. Следовательно, фармакологическое воздействие на эту форму регуляции может позволить объективно выявлять последствия негативных событий для настроения и поведения человека.

А.А. Созинов

Секвенирование геномов здоровых клеток позволяет выявить поколения клеток и мутационные процессы в них

Genome sequencing of normal cells reveals developmental lineages and mutational processes. SamBehjati, MeritxellHuch, Ruben van Bostel et al. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 422–434.

В клетках многоклеточных организмов со временем накапливаются соматические мутации, несущие информацию о числе делений клетки и характере имевших место мутационных процессов. «Генеалогия» клеток может быть полностью восстановлена, если хотя бы в одной из дочерних клеток, возникающих при каждом делении, удастся обнаружить мутацию. Если мутации возникают при репликации ДНК с последующим митозом, количество мутаций клетки может отражать количество делений. Наконец, характер мутаций клетки отражает процессы повреждения и репарации ДНК. Таким образом, полногеномное секвенирование в пределах одной клетки является перспективным подходом к изучению этих аспектов биологии клетки, однако этот метод до сих пор находится в состоянии разработки. Основными его проблемами являются неполный охват генома, недостаточная чувствительность в распознавании мутаций и частотные ошибки, искажающие оценку числа произошедших митозов. В данной работе использовался альтернативный подход — получение клональных линий клеток из разных тканей здоровых мышей по органоидной технологии. Для анализа были отобраны 25 линий клеток из желудка, толстого и тонкого кишечника двух мышей: 116- и 98-недельной. Также были получены линии клеток простаты второй мыши. Были описаны полные геномы этих линий, соматические мутации были систематизированы. Путем выравнивания последовательностей и учета замен оснований в соматических клетках авторы восстановили ранние поколения клеток каждого животного и продемонстрировали вклад эмбриональных клеток в формирование тканей взрослого организма. Учитывались мутации, присутствующие минимум в двух типах тканей и отсутствующие, по меньшей мере, в одном. Было показано, что две дочерние клетки, образующиеся в ранних эмбриональных делениях, нередко вносят неравный вклад в развитие взрослого организма (приблизительно 75% против 30%). На ранних стадиях эмбрионального развития индивидуальные клетки вносят вклад в формирование множества тканей. При этом каждый орган формируется из множества различных клеток-предшественников. Так, например, в формировании простаты второй мыши участвовали клетки из первого поколения и, по меньшей мере, 3–4 клетки из второго поколения. Ткани различались по типам и числу накопленных каждой клеткой мутаций. Так, стволовые клетки-предшественники тонкого кишечника лидировали по числу мутаций (1,1 мутация на клеточное деление), тогда как клетки, дающие начало желудку и простате подверглись меньшему числу мутаций. Вероятно, эти данные отражают различия в количестве делений их клеток и во вкладе мутационных процессов. При условии равных скоростей мутирования, выявленные закономерности справедливы и для человека и полученные результаты могут быть применены в исследовании мутагенеза здоровых клеток.

А.Л. Братцева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Опосредованная экзонуклеазой деградация РНК вызывает сайленсинг генов, ответственных за развитие тяжелой формы малярии

Exonuclease-mediated degradation of nascent RNA silences genes linked to severe malaria. Qingfeng Zhang, T. Nicolai Siegel, Rafael M. Martins et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 431–435.

Малярия, вызываемая *Plasmodium falciparum*, является опасным заболеванием, характеризующимся молниеносным течением и высокой смертностью. Явление транскрипционного переключения генов, характерное для семейства генов *var* у *Plasmodium falciparum*, определяет множественность антигенных вариантов этого паразита, позволяющая ему избежать уничтожения иммунной системой хозяина. Одна из групп семейства генов *var*, называемая *upsA*, кодирует синтез белков, вызывающих разрушение эритроцитов, которые прилипают к стенке кровеносных сосудов головного мозга и вызывают их обструкцию, что лежит в основе патогенеза церебральных нарушений при этой форме малярии. Несмотря на то, что явления процессинга и деградации РНК у *Plasmodium falciparum* хорошо изучены, механизмы, лежащие в основе активации генов *upsA*, остаются неизвестными. В настоящей работе авторами были изучены РНК-экзосомы — комплексы РНКаз, участвующих в процессинге РНК и их деградации и, тем самым, контролирующих качество молекул ядерных и цитоплазматических РНК в эукариотических клетках. Сочетанием методов биоинформатики, вестерн-блоттинга, ко-иммунопреципитации, иммуноэлектронной микроскопии, количественного ПЦП-анализа и *in situ* гибридизации авторами были выявлены восемь генов в геноме *Plasmodium falciparum*, кодирующих белки, предположительно, ассоциированные с РНК-экзосомами. Авторами обнаружен новый тип ассоциированной с хроматином экзорибонуклеазы, обозначенной PfrNase II и участвующей в сайленсинге генов *upsA var* путем маркирования участка старта транскрипции и интрон-промоторных регионов, приводя к образованию короткоживущих малозаметных РНК. Паразиты, у которых отсутствовал ген, кодирующий синтез экзорибонуклеазы PfrNase II, характеризовались образованием полноцепочечных молекул транскриптов генов *upsA var* и длинных, кодируемых интронами антисмысловых некодирующих РНК. Присутствие стабильных транскриптов генов *upsA var* позволяет преодолеть моноаллельную экспрессию, приводя к одновременной экспрессии как *upsA*, так и *upsC* типа белка PfEMP I, которые экспонируются на поверхности эритроцитов у инфицированных больных. Результаты, полученные в настоящей работе, позволили авторам выявить ранее неизвестный молекулярный механизм эпигенетического пост-транскрипционного сайленсинга генов у паразитов, включающий в себя опосредованную экзорибонуклеазой деградацию новообразованных молекул РНК, вызывающих развитие малярии. Авторы сделали предположение о том, что данный механизм может иметь место и других организмов. Идентификация РНКазы II в качестве белка, контролирующего экспрессию гена, ответственного за вирулентность и участвующего в патогенезе тяжелой формы малярии, предлагает новую стратегию в лечении и снижении смертности от этого грозного заболевания.

Н.Т. Молдогазиева

Молекулярная архитектура и механизм работы комплекса, стимулирующего анафазу

Molecular architecture and mechanism of the anaphase-promoting complex. Leifu Chang, Ziguo Zhang, Jing Yang, Stephen H. McLaughlin, David Barford. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 388–405.

Убиквитинирование белков-регуляторов клеточного цикла APC/C-комплексом, стимулирующим анафазу (или циклосомой) контролирует сегрегацию сестринских хроматид, цитокинез и вступление клетки в фазу G1. Из-за того, что структура многих субъединиц APC/C и их организация в комплексе не изучены, молекулярный механизм этого процесса окончательно не выяснен. В данной работе представлены результаты реконструкции комплекса коактиватора APC/C человека с разрешением 7,4 ангстрем. Вторичная структура комплекса была полностью расшифрована. Также удалось охарактеризовать положение в комплексе 20 его субъединиц. Было показано, что APC/C обладает треугольной формой; верхнюю и заднюю часть образует так называемая TPR-доля, состоящая из четырех канонических TPR-белков, образующих V-образные гомодимеры, и дополняющих их субъединиц. Спирали на N- и C-концах димеров формируют углубление для связывания белков. Субъединица APC12, дополняющая TPR-белок APC6, связывается с ним через это углубление. Расположение APC6 является одним из структурных различий APC/C *Schizosaccharomyces pombe* и человека. Гомодимеры TPR расположены в виде левозакрученной суперспирали практически симметрично. В основании APC/C лежит платформа, образованная субъединицами APC4 и APC5 и двумя доменами APC1. C-концевой домен APC1 связан с TPR-долей. Модуль APC10 и коактиватора CDH1, узнающий дегрены — последовательности в белках, обеспечивающие их деградацию — располагается в верхней части комплекса APC10 с C-концевым доменом APC1. Каталитические субъединицы APC2 (куллиновая) и APC11 (RING) располагаются на периферии платформы комплекса. Наложение структур холофермента и апофермента показало, что коактиватор CDH1 стимулирует масштабную аллостерическую перестройку, включающую перемещение каталитических субъединиц платформы. Платформа и C-концевая спираль TRP-белка APC8B вокруг оси комплекса C-концевого домена APC1 и APC8B. Это стимулирует сдвиг на 20 ангстрем к периферическому каталитическому модулю, состоящему из C-концевого домена APC2 и субъединицы APC11. Этот поворот обеспечивается взаимодействием N-конца CDH1 с C-концом APC1 и APC8B. Это перемещение сопровождается повышением гибкости каталитических куллиновых и RING субъединиц. Методом поверхностного плазмонного резонанса было установлено, что холофермент связывается с убиквитин-связывающим белком UBCH10 с константой 0,2 мкмоль, что в три раза выше сродства апофермента. При этом коактиватор в 7 раз повысил сродство APC/C к UBCH10, связанному с убиквитином, так как связывание UBCH10 с убиквитином в три раза понижает сродство UBCH10 к апоферменту и почти не влияет на его связывание с холоферментом. Наблюдаемые изменения, возможно, вносят вклад в повышение коактиватор-зависимой E3-лигазной активности APC/C. Полученные результаты объясняют не только механизм действия APC/C, но и устройство других сложных комплексов.

А.Л. Братцева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Генетические основы адаптивной радиации африканских цихлид

The genomic substrate for adaptive radiation in African cichlid fish. David Brawand, Catherine E. Wagner, Yang I. Li et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 375–381.

Рыбы семейства цихлид, обитающие преимущественно в районе Великих Африканских озер, хорошо известны как пример широкой адаптивной радиации — явления, при котором небольшое число предковых форм за сравнительно короткое время формирует множество экологически и морфологически различных таксонов. Эволюция этого семейства, длившаяся всего несколько миллионов лет, привела к появлению почти 2000 видов, сотни которых могут совместно обитать в одном и том же озере. Чтобы вскрыть молекулярные механизмы, приведшие к появлению столь обширного фенотипического разнообразия, авторы полностью расшифровали геномы и транскриптомы у пяти видов африканских цихлид, принадлежащих к родам, отличающимся по географическому распространению, эволюционному возрасту и видовому разнообразию. Это ильская — *Oreochromis niloticus* (древний род с низким видовым разнообразием), *Neolamprologus brichardi/pulcher* (древний род, озеро Танганьика), *Metriaclima zebra* (эволюционно более молодой род, озеро Малави), *Pundamilia nyererei* (совсем недавно возникший род, озеро Виктория) и *Astatotilapia burtoni* (реки вокруг озера Танганьика). По сравнению с тилапией и другими видами костистых рыб, у всех представителей четырех последних (восточноафриканских) родов был выявлен гораздо более высокий уровень дубликаций генов сравнению, высокое обилие дивергенции некодирующих элементов, ускоренная эволюция кодирующих последовательностей, дивергенция экспрессии, ассоциированная со вставками транспозабельных элементов и новые виды регуляторных микроРНК. Кроме того, авторы проанализировали данные по нуклеотидным последовательностям шести особей, представляющих шесть близкородственных видов, обитающих в озере Виктория, и обнаружили полногеномную диверсифицирующую селекцию кодирующих и регуляторных вариантов, некоторые из которых были заимствованы из древних полиморфизмов. Полученные данные говорят о накоплении генетической изменчивости в условиях мягких ограничений и последующем их распространении под влиянием различных эволюционных механизмов. Характер геномной дивергенции внутри группы видов из озера Виктория показывает, что адаптивная радиация цихлид в этих озерах связана с дивергентным отбором на многих участках генома, как кодирующих, так и регуляторных, с привлечением старых аллелей из устойчивых вариаций. Авторы приходят к заключению, что генетическую основу для адаптивной радиации данной группы создают и нейтральные и адаптивные процессы, но их роль при этом различается, а их относительный вклад меняется с течением времени. Нейтральные (неадаптивные) процессы, по-видимому, представляют собой главный фактор при увеличении геномной изменчивости, а затем отбор уже приводит к сохранению одних вариантов и элиминированию других. Взаимодействие обоих процессов, скорее всего, и было главной причиной формирования большого разнообразия видов за очень короткий промежуток времени.

И.М. Мохосоев

Для транскрипции гена β-глобина необходима мобилизация шаперона гистоновых белков HIRA фактором транскрипции EKLF (KLF1)

Transcription factor EKLF (KLF1) recruitment of the histone chaperone HIRA is essential for β-globin gene expression. Shefali Soni, Nikolay Pchelintsev, Peter D. Adams, James J. Bieker. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13337–13342.

Изменение экспрессии генов сопровождается связыванием белков, ассоциированных с хроматином, и внедрением различных типов гистоновых белков. В частности, эти закономерности недавно были подробно проанализированы на примере локуса гена β-глобина у взрослых организмов, выполняют белковые факторы транскрипции, в частности, эритроидный Крюппель-подобный фактор (Krüppel-like factor, EKLF/KLF1). В настоящей работе показано, что EKLF, содержащий мотив «цинковый палец», предпочтительно связывается с гистоном H3, а вариант H3.3 этого гистона (который отличается от основного варианта гистона H3.1 пятью аминокислотными остатками), избирательно связывается с промотором гена β-глобина. Ранее эти же авторы выяснили, что именно вариант H3.3 (не зависящий от репликации), а не основной вариант H3.1, сосредотачивается в активном промоторном участке гена β-глобина. Дальнейшие исследования показывают, что EKLF предпочтительно взаимодействует с шапероном, участвующим в свертывании гистона H3.3. Этот шаперон известен под названием дефектного гомолога А гистоновой регуляции клеточного цикла (histone cell cycle regulation defective homolog A, HIRA) и является участником стабильного белкового комплекса, который включает также белки UBN1, CABIN1 и ASF1a. Через домен, содержащий мотив «цинковый палец», фактор EKLF взаимодействует с участком HIRA расположенным на его С-конце, и следующая за этим мобилизация HIRA приводит к внедрению гистона H3.3 и формированию открытого домена на хроматине в локусе β-глобинового гена. Это облегчает активацию гена β-глобина, так как коровые нуклеосомные частицы, содержащие H3.3, менее стабильны, чем частицы, содержащие H3.1. Исходно ген HIRA был идентифицирован как ген, отсутствующий у млекопитающих при синдроме Ди Джорджи (Di George), и играющий определенную роль в ходе гастрюляции. Однако по новым данным HIRA участвует не только в экспрессии β-глобинового гена, но и необходим для активации регуляторов эритропоэза, таких как EKLF и GATA- связывающий белок 1 (GATA-binding protein 1, GATA1), что предполагает его важную роль в становлении эритропоэза при индивидуальном развитии. Данные, полученные в работе, объясняют, каким именно образом белок-белковые взаимодействия могут привести к направленному изменению набора гистоновых белков на определенных сайтах в хроматине. Авторы предлагают механизм, согласно которому изменения в компонентном составе и структуре хроматина, специфические для определенных тканей, а также возможность сосредоточить транскрипцию на определенных участках генома в процессе дифференцировки клеток, вызывается мобилизацией гистоновых шаперонов. Мобилизация шаперонов при этом запускается фактором транскрипции, который, в свою очередь, по-разному экспрессируется в различных типах клеток.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Репрограммирование ферментативной специфичности сортаз

Reprogramming the specificity of sortase enzymes. Brent M. Dorr, Hyun Ok Ham, Chihui An, Elliot L. Chaikof, and David R. Liu. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13343–13348.

При использовании белков в научных исследованиях и промышленности, их бывает необходимо модифицировать. Фермент сортаза A (SrtA), выделяемая из *Staphylococcus aureus* осуществляет закрепление белков на клеточной стенке бактерий. Это ее свойство нашло широкое применение при синтезе различных белковых биоконъюгатов (гетерокомплексов белков с липидами, нуклеиновыми кислотами или другими белками). Сортаза A дикого типа связывается с так называемым мотивом сортирования — небольшим линейным пептидом, состоящим из 5 аминокислотных остатков (Leu–Pro–X–Thr–Gly, LPXTG, где X — любой аминокислотный остаток). Затем она расщепляет пептидную связь между остатками треонина и глицина с образованием тиацильного промежуточного продукта, который потом реагирует с N-концевым Gly–Gly–Gly мотивом с образованием продукта [–LPXTGGG–]. Сортаза A имеет строгую субстратную специфичность к LPXTG, что не позволяет применять ее к белкам, где этот мотив отсутствует. Авторы статьи синтезировали два ортогональных варианта сортазы A, распознающих с высокой специфичностью и активностью другие пептидные мотивы — LAXTG и LPXSG. «Репрограммирование» фермента производилось скринингом по методу дрожжевого дисплея в сочетании с негативным отбором. В результате, были получены сортазы, которые оказались в 51 000 раз специфичнее по сравнению с исходной формой (при минимальных потерях каталитической активности), и были вплоть до 24 раз более специфичными к своему субстрату чем к любому другому. Специфичность измененных сортаз в значительной мере ортогональна, что позволяет осуществлять одновременное конъюгирование множества пептидных субстратов с заданными мишенями в одном растворе. В статье продемонстрирована возможность практического применения новых сортаз в различных ситуациях, например, для сайт-специфичной модификации белка фетуина A в плазме крови человека, который содержит последовательность LPPAG, распознаваемую сортазой eSrtA (4S-9). Избирательная модификация фетуина A, *in vivo* и *in vitro*, может использоваться для изучения патологической биоминерализации, а также для диагностики и лечения фетуин-ассоциированного гемодиализа. Авторы считают, что параллельный синтез двойных конъюгатов белков с полиэтиленгликолем и флуорофорами может, в свою очередь, облегчить синтез и скрининг биоконъюгатов, используемых в доклинических исследованиях. Они получили, например, двойные конъюгаты с факторами роста фибробластов 1 и 2 (FGF1 и FGF2), один из которых (FGF1) в последнее время вызывает повышенный интерес, как возможное средство терапии диабета. Другое возможное применение ортогональных вариантов сортазы eSrtA — это синтез различных поверхностей, конъюгированных с пептидами, для быстрого получения и тестирования всевозможных конструкций, состоящих из белка и малых молекул или белок-полимерных комплексов, весьма перспективных для науки и медицины.

И.М. Мохосоев

Активация системы комплемента с помощью индуцируемой лигандом расстановки различных комплексов распознавания

Complement activation by ligand-driven juxtaposition of discrete pattern recognition complexes. Søren E. Degn, Troels R. Kjaer, Rune T. Kidmose, Lisbeth Jensen, Annette G. Hansen, Mustafa Tekin, Jens C. Jensenius, Gregers R. Andersen, and Steffen Thiel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13445–13450.

Ключевым свойством иммунной системы является ее способность различать «своих» и «чужих». Центральное место в работе гуморального иммунитета занимает так называемая система комплемента. Классический путь ее активации идет через последовательное включение компонентов C1q, C1r, C1s, C4 и C2 и задействует белковый комплекс C1r2C1s2. Существует также более древний лектиновый путь активации, который использует белок MBL, функционально близкий к компоненту C1q. Мономеры MBL состоят из двух доменов — фибриллярного (или коллагено-подобного), участвующего в полимеризации, и глобулярного, связывающего остатки маннозы и других углеводов, входящих в состав клеточной стенки патогенных бактерий. Взаимодействие фибриллярных доменов белка MBL приводит к его олигомеризации и связыванию им двух сериновых протеаз MASP-1 и MASP-2. Когда несколько активных центров MBL связываются с маннозными остатками на фосфолипидном бислое болезнетворных микроорганизмов, протеазы MASP-1 и MASP-2 обе активируются, и это приводит к расщеплению C4 и C2 с образованием C3-конвертазы. Причем недавно было выяснено, что в физиологических условиях одна протеаза (MASP-1) является единственным активатором для другой (MASP-2). В настоящей работе показано, что в основе лектинового пути лежит связывание MASP-1 и MASP-2 с комплексами, состоящими минимум из пяти так называемых молекул распознавания паттерна (pattern recognition molecules — PRM). Сюда относятся MBL, H-, L- и M-фиколины, а также почечный коллектин-1 (CL-K1). Связывание PRM с молекулами лиманда не вызывает непосредственно перехода MASP из формы зимогена в активную форму, поскольку активация протеаз зависит от кластеризации комплексов PRM/MASP на поверхности лиганда, и между разными комплексами PRM/MASP происходит перекрестная активация. Авторы работы проводят сравнение компонентов лектинового и классического путей активации комплемента. Например, PRM представлен высокополидисперсными гомотримерными субъединицами, а C1q является гексамером из гетеротримерных субъединиц. В отличие от тетрамерного комплекса C1r2C1s2, который связывает C1q с образованием C1 комплекса, гомодимеры MASP независимо связываются с PRM, и олигомеры MBL в сыворотке несут только один гомодимер MASP. Компонент классического пути C1r расщепляет только C1s, а MASP-1 расщепляет и MASP-2 и C2, в то время как MASP-2, подобно C1s, расщепляет C4 и C2. Авторы заключают, что лектиновый путь концептуально сходен с сигнальными путями, инициируемыми клеточными рецепторами, и его можно рассматривать как клеточный сигнальный путь, но обращенный наружу. Он необычен тем, что основан на кластеризации, а не на конформационных изменениях, характерных для классического пути активации системы комплемента.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Индивидуальная реакция на стресс у крыс обоих полов обнаруживает связь с сигнальным молекулярным каскадом глюкокортикоидных рецепторов

Expression profiling associates blood and brain glucocorticoid receptor signaling with trauma-related individual differences in both sexes. Nikolaos P. Daskalakis, Hagit Cohen, Guiqing Cai, Joseph D. Buxbaum, Rachel Yehuda. PNAS. Vol. 111. No 37. P. 13529–13534.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается после несчастных случаев далеко не у всех людей. Для понимания патофизиологии этого процесса и поисков адекватных методов лечения необходимо исследовать молекулярные основы индивидуальных различий в реакции на стрессовые события и травмы. Огромную помощь в этом оказывает моделирование стрессовых воздействий на животных. В данной работе поиск молекулярных основ индивидуальных реакций на стресс велся на крысах, у которых самки и самцы подвергались пугающему воздействию запаха хищника. После семи дней эксперимента животные были классифицированы на основании набора поведенческих измерений как подверженные расстройству (демонстрирующие ПТСР-подобное состояние) и устойчивые к стрессу. У крыс из обеих групп, а также у контрольной группы, не подвергавшейся воздействию запаха, были проведены анализы экспрессии генов (включая количественный ПЦР) в клетках крови и в нейронах двух лимбических структур — миндалины и гиппокампа. Как в крови, так и в мозге животных были обнаружены гены, экспрессия которых была характерна только для групп, подвергавшихся воздействию. Кроме того, и в мозге, и в крови выявлены гены, экспрессирующиеся либо только у животных с ПТСР-подобным состоянием, либо только у устойчивых к стрессу. Для генов, ассоциированных с индивидуальной реакцией на стресс, обнаружилось небольшое (4–21%), но достоверное перекрытие, что указывает на конвергентные сигнальные пути экспрессии этих генов. Для выявления общих молекулярных сигнальных каскадов, характерных для стресс-зависимых генов в крови и клетках мозга у обоих полов, были изучены транскрипционные факторы, участвующие в их активации и деактивации. При использовании самого строго статистического порога, единственным общим молекулярным каскадом оказался сигнальный путь глюкокортикоидных рецепторов. Введение кортикостерона через 1 час после стрессового воздействия предотвращало и у самцов, и у самок, развитие через 7 дней тревожности и гипервозбуждения. Это свидетельствует в пользу гипотезы о вовлечении глюкокортикоидных рецепторов в развитие ПТСР-подобного состояния у крыс после воздействия на них запаха хищника. Таким образом, гены и молекулярные каскады, ассоциированные с индивидуальными различиями к стрессовому травматическому воздействию, могут быть отделены от тех факторов, которые связаны только со стрессовым воздействием, как таковым. Кроме того, биомаркеры крови могут использоваться для предсказания особенности сигнальных молекулярных каскадов в клетках мозга. Показано также, что у животных обоих полов в основе развития индивидуальной реакции на стресс лежит именно молекулярный каскад глюкокортикоидных рецепторов.

О.Е. Сварник

Оптогенетическая активация холинергических нейронов септума подавляет сверхбыстрые островолновые риппл-осцилляции и усиливает тета-осцилляции в гиппокампе

Optogenetic activation of septal cholinergic neurons suppresses sharp wave ripples and enhances theta oscillations in the hippocampus. Marie Vandecasteele, Viktor Varga et al. PNAS. Vol. 111. No 37. P. 13535–13540.

Тета-осцилляции представляют собой выраженный ритм мозга, встречающийся во время активного бодрствования и в периоды «быстрого» сна. Предполагают, что данный ритм обеспечивает временные рамки кодирования информации. Как показали методы разрушения, а также фармакологические манипуляции с холинергическими рецепторами, ключевую роль в генерации тета-ритма в гиппокампе играет ацетилхолин. Считается, что на различные аспекты тета-осцилляций влияют и различные популяции нейронов медиального септума (холинергические и ГАМК-эргические). В данной работе для специфической оптогенетической стимуляции была использована линия ChAT-cre лабораторных мышей, у которых под промоутером холин-ацетилтрансферазы (ChAT) экспрессировался каналродопсин-2 свето-активируемого катионного канала. С помощью оптогенетической стимуляции холинергических нейронов септума, было изучено, как их активация воздействует на локальные потенциалы поля в гиппокампе у бодрствующих мышей и мышей, находящихся под общей анестезией. Выяснилось, что холинергическая стимуляция полностью блокирует островолновые сверхбыстрые риппл-осцилляции и сильно подавляет мощность как спектра медленных осцилляций (0,5–2 Гц у анестезированных и 0,5–4 Гц у бодрствующих животных), так и спектра, частотой выше тета (6–10 Гц у анестезированных животных и 10–25 Гц у бодрствующих). Стимуляция сильно повышала мощность и когерентность тета-осцилляций (2–6 Гц) у мышей, анестезированных уретаном. У бодрствующих животных, эффект воздействия в полосе тета (4–10 Гц) был более слабым, хотя описанная стимуляция все равно увеличивала разрыв по мощности между тета- и медленными осцилляциями, а также повышала когерентность тета-осцилляций. Стимуляция холинергических нейронов вызывала похожие эффекты и в полосе гамма-осцилляций, но здесь эффекты оказались менее выраженными. Относительная величина производимых эффектов зависела от предваряющей активности гиппокампа. Кроме того, экспериментальная стимуляция вызывала увеличение локомоторной активности при наложении на сверхбыструю риппл-осцилляторную активность гиппокампальных нейронов, однако локомоторная активность снижалась, если стимуляция производилась в периоды доминирования в гиппокампе тета-активности. Полученные в работе данные говорят о том, что активация холинергических нейронов медиального септума может одновременно усиливать тета-ритм и подавлять близкие к нему полосы частот, способствуя, таким образом, доминированию тета-осцилляций в гиппокампе. Эти результаты являются прямым подтверждением гипотезы об участии ацетилхолина в усилении тета-осцилляций гиппокампа.

О.Е. Сварник

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Коннексиновые гемиканалы принимают участие в спонтанной электрической активности коры у человеческих эмбрионов

Connexin hemichannels contribute to spontaneous electrical activity in the human fetal cortex. Anna R. Moore, Wen-Liang Zhou, Carissa L. Sirois, Glenn S. Belinsky, Nada Zecevic, and Srdjan D. Antic. PNAS. Vol. 111. No 37. E3919–E3928.

Молодые нейроны время от времени демонстрируют спонтанную активность в виде пачек потенциалов действия. Она необходима для поддержания внутриклеточных процессов, запуска экспрессии генов, маркирования нового места присутствия нейрона, а также привлечения и сохранения синаптических контактов. Электрическая активность коры взрослого мозга зависит от синаптических входов, однако на ранних этапах развития коры синаптические входы практически отсутствуют. В отсутствие синаптических связей и сенсорного опыта, молодые нейроны человека используют для генерации и поддержания электрической активности энергетически выгодный мембранный механизм — коннексиновые гемиканалы. Спонтанные изменения коннексиновых гемиканалов вызывают деполяризационные события, способствующие установлению ранней электрической коммуникации у молодых нейронов промежуточной зоны корковой пластины. Этот вид активности является доминирующим в кортикальной пластине человека за 5 месяцев до рождения. В работе исследовался источник ранней активности нейронов. Цельноклеточная регистрация активности нейронов производилась на срезах коры мозга эмбрионов человека (второй триместр развития) в день получения мозговой ткани (время ее отбора составляло не более 3,5 часов после смерти). Оказалось, что спонтанные деполяризационные события у нейронов субпластины на 17–23 неделе развития не полностью подавляются тетродотоксином, обычно блокирующим генерацию потенциалов действия. Эти события не блокируются и антагонистами глутаматергической ГАМК-эргической или глицинэргической синаптической передачи. Помимо стандартных химических синапсов, были исследованы щелевые контакты, образованные коннексинами, и гемиканалы. Коннексины (C×26/C×32/C×36) были обнаружены в коре мозга эмбрионов с помощью ПЦР и иммуногистохимии, однако коннексин-положительные клетки не формировали кластеры, а были распределены по всей зоне субпластины. Кроме того, красители, проникающие через щелевые контакты, не диффундировали к соседним клеткам, что предполагает неплотное прилегание нейронов к другим клеткам субпластины в этом возрасте. Надежно блокировало спонтанную активность применение ингибиторов, специфических для щелевых контактов и гемиканалов — таких как октанол, флюфенамовая кислота и карбенексолол. Полученные данные говорят о том, что коннексиновые гемиканалы действительно принимают участие в спонтанной деполяризации нейронов коры мозга у эмбрионов человека во втором триместре беременности. Поскольку спонтанная электрическая активность важна для нормального развития мозга, необходимо предупредить заражение пищи, воды и материнской кожи агентами, которые могут препятствовать открытию коннексиновых гемиканалов, и тем самым вызывать пренатальные повреждения мозга.

О.Е. Сварник

Малая фосфатаза 1 С-терминального домена (CTDSP1) и MAP-киназа обоюдно влияют на стабильность белка REST и дифференциацию нейронов

C-terminal domain small phosphatase 1 and MAP kinase reciprocally control REST stability and neuronal differentiation. Edmund Nesti, Glen M. Corson, Maxwell McCleskey, Jon A. Oyer, and Gail Mandel. PNAS. Vol. 111. No 37. E3929–E3936.

В основе формирования нервной системы лежит трансформация стволовых клеток в зрелые нейроны. Ключевым белком, запускающим эти процессы, является транскрипционный фактор REST (the repressor element 1 (RE1) silencing transcription factor), который подавляет развитие нейронного фенотипа у стволовых клеток, блокируя экспрессию сотен генов, необходимых для функционирования нейронов. Чтобы запустить экспрессию генов, характерных для нервных клеток, необходимо элиминировать в постмитотических нейронах этот транскрипционный фактор. Во время нейрогенеза, фактор REST находится в клетках-предшественниках нейронов в расщепленном состоянии, не препятствуя развитию фенотипа зрелого нейрона. Предварительные исследования показали, что механизм расщепления фактора REST включает в себя стадию фосфорилирования двух сайтов на его С-конце, для чего необходима мобилизация фермента убиквитинлигазы β TrCP (beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase). В работе был выявлен пролин-направляемый фрагмент фосфорилирования на серинах 861/864, который представляет собой субстрат для пептидилпролил цис/транс изомеразы Pin1, а также для киназ ERK1/2. Мутация серинов S861/864 стабилизирует REST, и подавляет активность Pin1. Кроме того, обнаружилось, что фермент CTDSP1, который участвует в создании нейронного фенотипа и начинает экспрессироваться под воздействием фактора REST, присутствует в иммунокомплексах образованным этим фактором, а также дефосфорилирует серины S861/864 и стабилизирует молекулы REST. Экспрессия REST, содержащего серины S861/864, в клетках-предшественниках подавляет окончательную дифференциацию нейронов. Предыдущие работы уже показали высокий уровень экспрессии REST и CTDSP1 в стволовых клетках и их подавление в ходе нейрогенеза. Дополняя эти данные, результаты настоящей работы позволяют предположить, что активность фермента CTDSP1 стабилизирует фактор REST в стволовых клетках, и что ERK-зависимое фосфорилирование, вместе с активностью изомеразы Pin1, способствует расщеплению транскрипционного фактора REST в клетках-предшественниках нейронов. На основании этого, авторы предлагают новую перспективную модель нейронной дифференциации, в которой изомераза Pin1 содействует процессу нейрогенеза сразу двумя способами. С одной стороны, она стабилизирует β -катенин, который инактивирует ранние пронеуронные гены, а с другой — расщепляет транскрипционный фактор REST, снимая таким образом запрет с транскрипции генов, необходимых для окончательной дифференциации нейрона. Согласно этой гипотезе, взаимодействие REST и Pin1 должно приводить к быстрому протеолизу вследствие мобилизации фермента β TrCP. Дальнейшее тестирование новой модели могло бы объяснить, каким образом координируются во времени ранние и поздние состояния нейрогенеза.

О.Е. Сварник

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Конформационные изменения в периплазматическом участке статора жгутика связаны со сборкой статоров вокруг ротора

Conformational change in the periplasmic region of the flagellar stator coupled with the assembly around the rotor. Shiwei Zhu, Masato Takao, Na Li et al. PNAS . 2014. Vol. 111. No. 37. P. 13523–13528.

Вращение бактериального жгутика обеспечивается взаимодействием ротора и окружающих его статоров в сочетании с током ионов в статорах. Заякоривание статора в слое пептидогликанов в нужной ориентации относительно ротора считается необходимым условием гладкого вращения жгутика. Известно, что статор работающего за счет тока натрия жгутика *Vibrio* образован белками PomA и PomB и, предположительно, закреплен в слое пептидогликанов и на T-кольце через C-концевой периплазматический участок PomB. Однако механизм работы этой машинерии изучен недостаточно. В данной работе представлена кристаллическая структура C-концевого фрагмента PomB, обозначаемого PomB_c (остатки 135-315), с разрешением 2 ангстрема. Он состоит из OmpA-подобного домена, образованного 3 α -спиралями ($\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$), 5 β -тяжами и длинной и короткой α -спиралями в N-концевой области ($\alpha 1$ и $\alpha 2$). В растворе PomB_c образует димер с псевдосимметричным расположением субъединиц. Данные этого анализа и сравнение со структурой белка St-MotB_c, выполняющего функцию протонного мотора у *Salmonella*, позволяют сделать предположение о конформационных изменениях в N-концевой области PomB_c для закрепления статора. На основании полученной структуры были получены мутанты PomB с заменой остатков цистеина 8, 10, 31 на аланин для исследования дисульфидных связей и их влияния на подвижность жгутиков. Эти замены в некоторой степени ограничили подвижность жгутика. Также клетки *Vibrio* были трансформированы плазмидой, кодирующей PomA и PomB с заменами цистеина на аланин и некоторых других остатков на цистеин. Так, через 5,5 часов роста на агаре клетки с мутациями M157C-I186C, L160C-I186C, I164C-L217C или I168C-Q213C не проявляли подвижности. В жидкости с помощью оптического микроскопа было выявлено небольшое и существенное количество подвижных клеток L160C-I186C и I168C-Q213C соответственно. Для M157C-I186C и I164C-L217C подвижных клеток обнаружено не было. Эти данные позволяют предположить, что указанные мутации влияют на моторную функцию посредством формирования дисульфидных связей. Ни одна из использованных мутаций не повлияла на уровень экспрессии статорных белков. Подвижность может регулироваться восстанавливающим агентом: было показано, что мутанты теряют подвижность из-за образования дисульфидных связей между спиралью $\alpha 1$ и коровым доменом PomB, но она восстанавливается под действием дитиотреитола. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что N-концевая область PomB_c (остатки 121–153) и следующие за ней две трети фрагмента $\alpha 1$ (остатки 154–164) изменяют свою конформацию для формирования статора. Изменения дисульфидных связей не повлияли ни на локализацию статора, ни на проводимость ионов, что позволяет предположить, что конформационные изменения происходят на заключительных стадиях сборки статора и ротора.

А.Л. Братцева

Эпигенетическая роль белка биогенеза консервативного кластера Fe-S AtDRE2 в *Arabidopsis thaliana*

Epigenetic role for the conserved Fe-S cluster biogenesis protein AtDRE2 in *Arabidopsis thaliana*. D. M. Buzasa, M. Nakamura, T. Kinoshita. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13565–13570.

При оплодотворении у растения *Arabidopsis thaliana* одна материнская гамета (центральная клетка) формирует плацентарноподобную ткань эндосперма, выполняющую трофические функции. Перед оплодотворением в гамете-предшественнике эндосперма происходит деметилирование ДНК посредством фермента ДНК-гликозилазы (DME), вырезающей по механизму эксцизионной репарации 5-метилцитозин. В результате после оплодотворения все клетки-потомки эндосперма имеют ассиметричный паттерн метилирования (благодаря материнской аллели) ДНК и экспрессируют материнские гены (в т.ч. набор генов FLOWERING WAGENINGEN (FWA)). Активность DME зависит от консервативного белкового домена, связывающегося с железосерным кластером Fe-S. Эти кластеры требуются мириадам белков в разных компартментах клеток, в том числе в пластидах и митохондриях растений. Сигнальный путь цитозольной сборки железосерных кластеров (CIA) участвует в получении цитоплазматическими и ядерными белками Fe-S у эукариот. Ключевые гены, вовлеченные в биогенез Fe-S, были идентифицированы у бактерий и дрожжей и оказались высоко консервативными и важными у эукариот. У *Arabidopsis thaliana* это гены, кодирующие белки AtATR3 и AtDRE2, имеют общих эволюционных предшественников с выполняющими те же функции белками у всех организмов от дрожжей до млекопитающих. Спектр функций этих белков у эукариот остается не выясненным до конца. В исследовании использовался связанный с GFP репортер FWA, который может контролировать активацию генов FWA в потомках эндосперма, для нахождения мутантов с дефектами в активации этих генов. Был выделен аллель дрожжей Dre2, названный исследователями *atdre2-2*, гомолог антиапоптотического фактора CIAPIN1 у человека, кодирующий фермент, ранее вовлеченный в цитозольный сигнальный путь CIA биогенеза Fe-S. В *Arabidopsis* ортолог Dre2 белок AtDRE2 важен для раннего эмбрионального развития. Исследователи обнаружили, что ген AtDRE2 широко экспрессируется во время репродуктивной фазы жизненного цикла растения в центральной клетке и отвечает там за активацию генов FWA. Более того, нарушения в экспрессии FWA-GFP частично подавляются мутацией в поддерживающей ДНК метилтрансферазе 1 (MET1), являющейся антагонистом AtDRE2. Этот белок также активирует шесть генов-мишеней DME и понижает уровень метилирования ДНК по крайней мере в четырех из них. Большинство белков сигнального пути CIA не оказывает влияния на функции белков AtDRE2 и DME, мутантные формы которых имеют схожие фенотипические проявления. Таким образом, результаты исследования демонстрируют эпигенетические функции белка AtDRE2, связанного с активацией материнских генов в любом организме: его действие не связано с сигнальным путем CIA, и он вовлечен в процесс контроля метилирования ДНК, что необходимо для последующей активации материнских генов в раннем развитии.

П.А. Суязова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Два апекстрин-подобных белка осуществляют комплексное распознавание бактерий у ланцетника

Two apextrin-like proteins mediate extracellular and intracellular bacterial recognition in amphioxus. Guangrui Huang, Shengfeng Huang, Xinyu Yana, Ping Yang, Jun Lia, Weiya Xua, Lingling Zhanga, Ruihua Wang, Yingcai Yua, Shaochun Yuana, Shangwu Chena, Guangbin Luob,c, Anlong Xua. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13469–13474.

Иммунная система играет огромную роль в обнаружении патогенных микроорганизмов. Универсальная стратегия распознавания микроорганизмов эффекторами врожденного иммунитета основана на обнаружении доменных структур, которые называются патоген-ассоциированными молекулярными образцами (PAMP), способными обеспечить специфический иммунный ответ.

У ланцетников, в отличие от высших позвоночных животных, не было обнаружено молекулярных признаков приобретенного иммунитета, включая рецепторы к антигенам и молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС). Однако у ланцетника намного сильнее выражена группа генов, отвечающих за врожденный иммунитет. Эта группа содержит практически в 10 раз больше рецепторов и медиаторных генов, чем у человека, что обеспечивает более жесткое регулирование иммунных реакций. Функциональные анализы показали, что иммунный ответ ланцетников осуществляется за счет консервативных путей TLR-MyD88-NF-κB и TRAF6-NFκB / IκB.

В данном исследовании сообщается об открытии двух белков (bjALP1 и bjALP2), взаимодействующих с мурамил-дипептидом и системой бактериальной PAMP через распознавание концевой домена апекстрин-С (ApeC). Данные ApeC-содержащие белки представляют собой ранее неизвестное семейство белков иммунной реакции. Методом включения ионов золота в соответствующие антитела к белкам было обнаружено, что bjALP1 выделяется в слизистую оболочку кишечника и связывает грамположительные бактерии, предотвращая гибель животного от бактериальных инфекций. Обилие молекул bjALP1 в экскрементах зараженных животных, выявленных методом вестерн-блоттинг, говорит об исключительной роли данных молекул в противодействии заражению. Аналогично bjALP1 было выявлено, что bjALP2, локализуясь в цитоплазме эпителиальных клеток, является внутриклеточным рецептором распознавания (PRR). VjALP2 выполняет роль молекулы, предотвращающей внутриклеточное заражение грамположительными бактериями посредством связывания фактора TRAF6, тем самым не давая запустить NF-κB путь клеточной активации. В свою очередь низкая активность NF-κB сокращает выделение bjALP1. Количественный ПЦП-анализ и гибридный анализ *in situ* показали, что гены, кодирующие оба домена, максимально экспрессируются в слепой кишке и в коже.

Авторы не исключают возможности, что данные белки, содержащие ApeC, могут являться дальними гомологами ApeC позвоночных и других беспозвоночных животных. Открытие молекул ALP обоих типов позволяет пролить свет на важность функционирования данных типов эффекторных молекул для защиты различных таксонов животных от бактериальных инвазий.

А.Ю. Ольховик

Нарушение транскрипции белка В приводит к накоплению активных форм кислорода в митохондриях и вызывает развитие синдрома Коккейна у человека, хотя ядерная ДНК при этом не повреждается

Mitochondrial reactive oxygen species are scavenged by Cockayne syndrome B protein in human fibroblasts without nuclear DNA damage. James E. Cleaver, Angela M. Brennan-Minnella, Raymond A. Swanson et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13487–13492.

Синдром Коккейна — генетическое заболевание человека, сопровождающееся нарушениями роста, болезненной чувствительностью к свету, преждевременным старением. При синдроме Коккейна нарушается процесс эксцизионной репарации, сопряженной с транскрипцией; так называется относительно быстрый способ репарации, рассчитанный на участие генов, которые в данный момент транскрипционно активны. Участок ДНК с нарушенной последовательностью при этом опознается по остановке продвижения одного из ферментов транскрипции, а именно РНК-полимеразы II. В происходящих затем конформационных изменениях участвуют три белка, являющихся мишенями болезни: белок синдрома Коккейна А, белок синдрома Коккейна В и ультрафиолет-зависимый адапторный белок. Мутация, инактивирующая ген любого из этих белков, нарушает процесс репарации, и повышает чувствительность клеток к ультрафиолетовым лучам. Мутации по генам белков CSA и CSB вызывают, кроме того, серьезные неврологические расстройства, а эффект мутаций по гену белка UVSSA проявляется в основном в патологическом повышении чувствительности к свету. Серия экспериментов, проведенных *in vitro* на культуре фибробластов человека, показала, что в клетках, мутантных по гену CSB (но не по гену UVSSA), внутри митохондрий наблюдается повышение концентрации активных форм кислорода. Особенно усиливается этот эффект, если на клетку подействовать ротеиноном — соединением, блокирующим один из участков дыхательной цепи (митохондриальный комплекс I). Повышенный уровень активных форм кислорода, в свою очередь, приводит к окислительным повреждениям митохондриальных белков, липидов и ДНК. Важно, что накопление активных форм кислорода в митохондриях не приводит к заметному росту числа повреждений у ядерной ДНК, даже если заблокировать процесс эксцизионной репарации специальным ингибитором. Эти данные позволяют предположить, что нейродегенеративные проявления при синдроме Коккейна вызываются именно накоплением в митохондриях активных форм кислорода, т.е. процессом, не связанным с репарацией ядерных генов. Таким образом, ставится под сомнение старая гипотеза, согласно которой побочные продукты окислительного фосфорилирования в митохондриях могут вызывать нарушения ядерных генов. Если проявления этого синдрома при мутации гена UVSSA связаны только с нарушением репарации ядерной ДНК, то при мутации гена CSB к этому присоединяется поражение митохондрий, и болезнь оказывается значительно более тяжелой.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Кристаллическая структура CRISPR РНК-управляемого комплекса наблюдения, связанного с одноцепочечной ДНК

Crystal structure of a CRISPR RNA-guided surveillance complex bound to a ssDNA target. Sabin Mulepati, Annie Héroux, Scott Bailey. Science. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1479–1484.

В прокариотах, РНК происходящие из локусов CRISPR типа I и III управляют большим рибонуклеопротеидным комплексом для уничтожения враждебных плазмид и бактериофагов. В *Escherichia coli* этот комплекс размером 405-кДа называется Каскадом. Авторы работы определили кристаллическую структуру Каскада, связанного с одно-цепочечной ДНК (оцДНК), с разрешением 3.03 ангстрема. «Тело» представляет собой спиральный филамент, состоящий из шести субъединиц Cas7 (Cas7.1-Cas7.6), обернутый вокруг направляющей РНК, с димером Cse2 (Cse2.1-Cse2.2) в области «живота». Cas6e и 3'-«ручка» направляющей РНК «кэпируют» Cas7-филамент в области «головы», а Cas5 и 5'-«ручка» в области «хвоста». N-концевое основание Cse1 располагается в области «хвоста» филамента, C-концевой четырь — хспиральный пучок контактирует с Cas2.2. Молекула оцДНК-мишени находится рядом с направляющей частью РНК в желобке, обозованном филаментом Cas7, четырь — хспиральным пучком Cse1 и димером Cse2. Авторы статьи отмечают, что структура комплекса соответствует сделанным ранее наблюдениям с помощью криоэлектронной микроскопии и структуре комплекса с двуцепочечной ДНК (дцДНК). Гибридные цепочки мишени и направляющей РНК не оборачиваются вокруг друг друга, образуя спираль, а имеют конфигурацию недокрученной лентообразной лестницы. 5'-и 3'-концы изогнутой мишени оцДНК отстоят друг от друга примерно на 102 ангстрема, что грубо соответствует В-форме дцДНК с идентичной нуклеотидной последовательностью (около 107 ангстремов). Недокрученности ленты способствуют «дефекты» взаимодействия, происходящие в положениях каждого шестого основания гибридного дуплекса. Таким образом, лента мишень-направляющая содержит пять сегментов, состоящих из пяти пар оснований, разделенных промежутками в 1 пару оснований. Оставшиеся 2 нуклеотида направляющего участка РНК образуют пары с комплементарными основаниями мишени, а за ними следует некононическая пара 5'-концевого нуклеотида протоспэйсора (А) и первого нуклеотида 5'-концевой «ручки» направляюще РНК (G). Авторы работы отмечают, что важность этого неканонического взаимодействия неясна, так как отсутствуют данные, подтверждающие степень его консервативности. Структура, образованная Cas7, напоминает взаимодействия рук, когда «большой палец» субъединицы, образованный β-шпилькой, вытягивается в сторону «пальцев» прилегающей субъединицы. Конформация ленты поддерживается очень плотным взаимодействием между белками и нуклеиновой кислотой. Анализ кристаллической структуры комплекса позволяет авторам работы предложить модель распознавания чужеродной ДНК и взаимодействия с Cas3. Работа предоставляет возможность изучения сборки и активности этого комплекса и позволяет предположить механизм его действия, обуславливающий высокую специфичность распознавания и связывания.

А.С. Боголюбов

Производные пиримидоиндола — агонисты самообновления человеческих гемопоэтических стволовых клеток

Pyrimidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal. Iman Fares, Jalila Chagraoui, Yves Gareau et al. Science. 2014. Vol. 345. No. 6203. P. 1509–1512.

Малое количество гемопоэтических стволовых клеток (HSC) в пуловинной крови (ПК) ограничивает их широкое применение для трансплантации. Недавние исследования подтвердили существование человеческих долго репопулирующих гемопоэтических стволовых клеток (LT-HSC), способных на всю жизнь восстанавливать продукцию кровяных клеток. Они долго приживаются в отличие от short-term HSC (ST-HSC), которые продуцируют недолго живущие клетки-предшественники, дающие начало зрелым кровяным клеткам. Авторами исследования была разработана автономная и непрерывная система доставки среды, которая позволяет эквивалентно экспансировать оба типа клеток. Предположили, что маленькие молекулы, способные стимулировать активность LT-HSC могут быть найдены с использованием данной системы. В результате скрининга библиотеки низкомолекулярных соединений было выбрано соединение UM729, не подавляющее AhR сигнальный путь и способствующее экспансии клеток, экспрессирующих CD34+CD45RA- маркеры LT-HSC. Было исследовано более 300 новосинтезированных аналогов UM729, один из которых, UM171 показал большую эффективность. Для сравнения эффектов UM171 использовали SR1, способствующий экспансии и самообновлению HSC (CD34+) в культуре. Контрольные культуры содержали дифференцированные клетки и пониженное количество CD34+CD45RA-. Культуры, обработанные UM171 имели такое же количество CD34+, как и обработанные SR1. Однако содержание CD34+CD45RA- было выше в UM171. Более того, добавление SR1 к UM171 еще больше повышало экспансию HSC и супрессию дифференцировки клеток. Установлено, что кооперация SR1 и UM171 существует только для ST-HSC. При этом лишь UM171 селективно повышает экспансию LT-HSC. Анализ гемопоэтического восстановления при трансплантации свежих или экспансированных клеток иммунодефицитным мышам позволил выявить две схемы восстановления: первая — преимущественно из лимфомиелоидных LT-HSC; вторая — из LT-HSC, с фенотипом недостаточной лимфоидной дифференцировки. Наблюдалось также небольшое увеличение количества миелоидных клеток, феномен, описанный для нормальных неэкспансированных клеток. Показано, что ex vivo обработка UM171 не влияет на способность LT-HSC экспансироваться в прямом реципиенте и восстанавливать гемопоэз вторичных реципиентов. RNA-seq анализ помог понять механизм действия UM171. В отличие от SR1, обработка UM171 подавляла транскрипты, связанные с эритроцитарной и мегакариотической дифференцировкой. Экспрессия генов сильно отличалась в образцах, обработанных UM171 и SR1. Наиболее сильно экспрессирующиеся в UM171 образцах оказались гены, кодирующие поверхностные молекулы. Дополнительные RNA — seq эксперименты и FACS анализ подтвердили, что экспрессия данного рецептора регулируется в зависимости от дозы UM171.

И.Н. Шандарин

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

IRBIT — новый регулятор рибонуклеотидредуктазы у высших эукариот

IRBIT is a novel regulator of ribonucleotide reductase in higher eukaryotes. Alexei Arnaoutov, Marry Dusso. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1512–1515.

Рибонуклеотидредуктаза является ферментом, обеспечивающим постоянный пул дезоксирибонуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК и поддержания целостности генома. Этот фермент участвует в репликации и репарации ядерной и митохондриальной ДНК. Показано, что неконтролируемое повышение активности рибонуклеотидредуктазы наблюдается при опухолевом росте, что делает ее мишенью для противоопухолевой терапии. В настоящей работе авторами показано, что белок IRBIT у метазоа образует дезоксиаденозинтрифосфат (дАТФ)-зависимый комплекс с рибонуклеотидредуктазой. Для выявления белков, способных связываться с IRBIT, авторы использовали метод иммунопреципитации с лизатом клеток HeLa с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия. Белки, соответствующие наиболее выраженным полосам, далее подвергали масс-спектрометрии. Изученные образцы содержали наибольшее количество домена R1 рибонуклеотидредуктазы. Авторы в дальнейшем экспрессировали R1/R2B рибонуклеотидредуктазу и белок IRBIT в организме насекомых, подвергли их очистке и изучали взаимодействие фермента и белка IRBIT в присутствии или отсутствии нуклеотидных регуляторов фермента. Показано, что в отсутствие эффекторов наблюдается прямое взаимодействие между IRBIT и ферментом, однако оно характеризуется малой аффинностью. Образование комплекса фермента с белком IRBIT существенно стимулируется в присутствии дезоксиаденозинтрифосфата. Участок связывания фермента, необходимый для образования комплекса, находился между аминокислотными остатками в положениях 64 и 87 в составе белка IRBIT. Выравнивание аминокислотных последовательностей показало, что этот участок является высококонсервативным у всех IRBIT-подобных белков и богат остатками серина и треонина, что указывало на то, что образование комплекса регулируется путем фосфорилирования. Белок IRBIT человека взаимодействовал с R1 доменом *Drosophila melanogaster*, в то время как белок IRBIT дрозофиллы взаимодействовал с рибонуклеотидредуктазой человека в дАТФ-зависимой манере. Связывание дАТФ в низкоаффинном активном центре фермента приводит к его ингибированию, в то время как связывание в участке специфичности приводит к образованию дезоксиуридиндифосфата и дезоксицитидиндифосфата. Замена аспарагиновой кислоты на аспарагин в положении 57 домена R1 приводит к снижению связывающей способности фермента с белком IRBIT в присутствии дАТФ. Это указывает на то, что активный центр занят последним при присоединении домена R1 к белку IRBIT. Образование комплекса не подавлялось ни дезокситимидинтрифосфатом, ни дезоксигуанозинтрифосфатом. Авторами также показано, что нарушение экспрессии белка IRBIT в клетках HeLa приводит к нарушению баланса дезоксирибонуклеозидтрифосфатов и нарушению клеточного цикла. Таким образом авторами продемонстрирован новый механизм регуляции рибонуклеотидредуктазы у высших эукариот, включающий его аллостерическое ингибирование с помощью дАТФ.

Н.Т. Молдогазиева

Согласованная регуляция синтеза и деградации белков путем mTORC1

Coordinated regulation of protein synthesis and degradation by mTORC1. Yinan Zhang, Justin Nicholas, John R. Dreier, Stephanie J. H. Ricoult, Scott B. Widenmaier, Go'khan S. Hotamisligil, David J. Kwiatkowski, Brendan D. Manning. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 440–443.

Эукариотические клетки согласованно управляют процессами ассимиляции и катаболизма для поддержания клеточного и тканевого гомеостаза. Клеточный рецептор mTORC1 стимулирует процессы ассимиляции питательных веществ, такие как белковый синтез. Авторы работы показывают, что активация mTORC1 в клетках мыши и человека также стимулирует потенциал белковой деградации. Клетки с активированным mTORC1 проявляют повышенные уровни работоспособных и активных протеосом с использованием общего увеличения экспрессии генов, кодирующих протеосомные белки. Усиление экспрессии генов протеосом, содержания клеточных протеосом и скорости белкового метаболизма, активируемые mTORC1, были зависимы от активации транскрипционного фактора NRF1 (NFE2L1). Генетическая активация mTORC1 в ответ на потерю супрессоров опухоли комплекса рассеянного склероза (TSC1 или TSC2), физиологическая активация mTORC1 в ответ на факторы роста или кормление влияли на усиление экспрессии NRF1 в тканях и клетках. Авторы работы отмечают, что NRF1-зависимое увеличение уровня протеосом служит для увеличения запаса аминокислот, который влияет на скорость белкового синтеза. Таким образом, передача сигнала mTORC1 усиливает эффективность протеосомно-зависимой деградации белка для контроля правильности трансляции и как механизм, предоставляющий субстрат для поддержания белкового синтеза.

А.С. Боголюбов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Молекулярная механика вращения головки 30S субъединицы рибосом

Molecular mechanics of 30S subunit head rotation. Srividya Mohan, John Paul Donohue, and Harry F. Noller. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13325–13330.

Центральным процессом стадии элонгации трансляции во время биосинтеза белка является транслокация, при которой происходит перемещение аминоацил-тРНК из аминоацильного (А) на пептидный (П) участок и ассоциированного с этим перемещения мРНК ровно на один кодон. Первая фаза транслокации сопровождается спонтанными и обратимыми вращениями большой и малой субъединиц рибосомы относительно друг друга. Вторая лимитирующая весь процесс и зависящая от фактора элонгации EF-G фаза требует широкомасштабных внутрисубъединичных вращательных движений головного домена малой 30S субъединицы рибосом, в результате чего происходит устранение стерических препятствий между П-участком и участком выхода тРНК из рибосомы и наблюдается перемещение тРНК с первого на второй. Для изучения динамики рибосом во время биосинтеза белка использовались компьютерные подходы с анализом поверхности потенциальной энергии процесса транслокации. Транслокационные комплексы изучались методами рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии. Рентгеноструктурное изучение EF-G-содержащих промежуточных комплексов показало, что время вращения головки 30S субъединицы тРНК остается связанной к головному домену и движется относительно тела. До настоящего времени было общепринятым считать, что вращение головки происходит вокруг шейки или спирали (h28) 16S рРНК, единственной ковалентной связи между головкой и телом. Авторами настоящего исследования были проведены расчеты вращений головки 30S субъединицы рибосом с использованием формулы Эйлера-Родригеса (Euler-Rodrigues), с помощью которых удалось показать, что рассчитанная ось вращения не совпадает с осью шейки. Авторами были изучены амплитуда и направление вращения (по (со знаком минус) или против (со знаком плюс) часовой стрелки). Был осуществлен сравнительный анализ кристаллических структур 55 бактериальных рибосом, полученных с разрешением менее 4 Å путем наложения структур рибосом в состоянии вращения и без вращения и определения положения 16S тРНК. Было показано, что движения головки 30S субъединицы является результатом изгибаний в двух шарнирных участках, расположенных внутри консервативных элементов 16S рРНК. Показано, что шарнирный участок 2 располагается внутри спирального места пересечения трех путей, которое простирается в направлении к телу через второе, нековалентное соединение; его подвижность является результатом изгибательных движений между спиралями h34 и h35 в плоскости, ортогональной к направлению вращения шарнира 1. Совместные изгибания в обоих шарнирных участках объясняет наблюдаемую магнитуду вращения головки, то есть универсальной причиной этих движений являются сопряженные шарнирные изгибы двух отдельных участков малой субъединицы. Полученные авторами результаты имеют также практическое значение и позволяют объяснить механизм действия антибиотиков, таких как спектиномицин, который блокирует процесс транслокации путем присоединения к шарнирному участку 2.

Н.Т. Молдогазиева

Кислородный фотосинтез без участия галактолипидов

Oxygenic photosynthesis without galactolipids. Koichiro Awaia, Hiroyuki Ohta, and Naoki Sato. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 37. P. 13571–13575.

Галактолипиды являются основными компонентами фотосинтетических (тилакоидных) мембран организмов, осуществляющих кислородный фотосинтез (происходит с выделением кислорода). Цианобактерии также как растения и водоросли — продуценты кислорода, но механизмы синтеза ключевых галактолипидов: многогалактозилдиацилглицерина (MGDG) и дигалактозилдиацилглицерина (DGDG) у них различаются. У цианобактерий предшественником MGDG является моноглюкозилдиацилглицерин (GlcDG). Превращение, предположительно, происходит в одну стадию с помощью фермента-эпимеразы. Идентификация гена, кодирующего данный фермент, необходима для понимания механизма фотосинтеза у цианобактерий, а также для оценки роли галактолипидов в этом процессе. Был проведен кластерный анализ генов, консервативных для большинства видов цианобактерий и кодирующих оксидоредуктазу или родственный мотив с эпимеразной активностью. Из трех отобранных генов-кандидатов только один кодировал эпимеразу. При подавлении экспрессии этого гена в цианобактериях происходило накопление GlcDG. А в результате экзогенной ко-экспрессии данного гена и гена, кодирующего GlcDG-синтазу, в клетках *E. coli* наблюдалось накопление MGDG. Предполагаемая эпимераза, обозначенная как *mgdE*, не имеет гомологов среди прокариот и эукариот. Жизнеспособные нокаутные мутанты по *mgdE*, скорость роста которых была ниже, чем у цианобактерий дикого типа, также накапливали GlcDG вместо галактолипидов. С помощью электронной микроскопии подтверждено наличие в мутантах тилакоидных мембран, основным компонентом которых является GlcDG. Проведено исследование фотосинтетической активности цианобактерий, пропорциональной скорости образования кислорода. Показано, что при насыщающей интенсивности света максимальная фотосинтетическая активность у представителей мутантных типов сопоставима с активностью представителей дикого типа. Однако значение интенсивности света, соответствующее полунасыщению кислородом, для мутантов было в два раза выше, чем для цианобактерий дикого типа. Более низкая эффективность фотосинтеза у мутантных типов цианобактерий была также подтверждена с помощью пульс-амплитудной модуляции. При этом существует вероятность присутствия галактолипидов в мутантных типах цианобактерий в малых количествах. В этом случае, не являясь структурными компонентами, они могут оказывать влияние на протекание фотосинтеза путем взаимодействия с ключевыми белками. Для проверки этого предположения требуются дальнейшие исследования. Таким образом, кислородный фотосинтез возможен в отсутствие галактолипидов (MGDG и DGDG) в качестве структурных компонентов тилакоидных мембран цианобактерий, но для оптимального протекания процесса галактолипиды необходимы. Кроме того, эпимеризация — единственно возможный путь превращения GlcDG в MGDG у цианобактерий.

Н.С. Петрова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Нетипичный белок СРХ *Mycobacterium smegmatis* не поддерживает репликацию плазмид в *Mycobacterium fortuitum*

Noncanonical SMC protein in *Mycobacterium smegmatis* restricts maintenance of *Mycobacterium fortuitum* plasmids. Michael W. Panas, Paras Jain, Hui Yang, Shimontini Mitra, Debasis Biswas, Alice Rebecca Wattam, Norman L. Letvin, William R. Jacobs, Jr. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13264–13271.

Для правильного клеточного деления необходима репликация ДНК и равное разделение генетического материала между дочерними клетками. Клетки эукариот используют филаменты веретена деления для перемещения гомологичных хромосом к противоположным концам клетки. Разделение ДНК в прокариотических и эукариотических организмах также требует участия белков структурного поддержания хромосомы (СПХ). Аминокислотные последовательности этих белков высококонсервативны, их гомологи найдены практически во всех археобактериях, грамположительных бактериях и примерно в 40% грамотрицательных. Исследования туберкул — за и лепры были значительно ускорены с появлением системы плазмидной трансформации в быстрорастущем модельном организме *Mycobacterium smegmatis*. Разработка такой системы стала возможной после получения мутантного штамма *M. smegmatis* mc²155, фенотип которого позволял эффективную плазмидную трансформацию (ЭПТ) и репликацию плазмид pAL5000 *Mycobacterium fortium*. В работе был идентифицирован ген EptC, потеря которого обуславливает фенотип ЭПТ. Это предположение было проверено созданием мутантных библиотек *M. smegmatis* с помощью транспозона с использованием phAE181 и их скрининга. Были отобраны двадцать восемь кандидатных клонов, проявляющие фенотип ept. Двадцать четыре клона содержали вставку транспозона, и еще три точечную мутацию в MSMEG_1281. Аминокислотная последовательность кодируемая EptC проявляет значительную степень гомологии и сходство доменной организации с белком MukB *Escherichia coli*, выполняющего функцию СПХ. Геном *M. smegmatis* содержит три гена СПХ, EptC и MSMEG_0370 гомологичные СПХ MukB грамотрицательных бактерий; и MSMEG_2423 гомологичный СПХ грамположительных, включая единственный белок СПХ, предсказанный для *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium leprae*. Очищенный EptC был способен связываться с одноцепочечной ДНК и стабилизировать отрицательные сверхвитки в плазмидной ДНК. В работе был сконструирован слитый белок EptC-mCherry. Он был способен связывать ДНК микобактерий и предотвращать сегрегацию плазмидной ДНК в дочерних клетках. Авторы работы отмечают, что это первый случай обнаружения нарушения процесса репликации плазмид, вызванного гомологом белков СПХ, обычная функция которых заключается в содействии процесса сегрегации генетического материала.

А.С. Боголюбов

Кристаллическая структура γ -секретазного компонента никастрина

Crystal structure of the γ -secretase component nicastrin. Tian Xie, Chuangye Yan, Rui Zhou, Yanyu Zhao, Linfeng Sun, Guanghui Yang, Peilong Lu, Dan Ma, Yigong Shi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13349–13354.

γ -Секретазы представляют собой мембранную протеиназу, способную расщеплять интегральные мембранные белки I типа внутри их трансмембранного домена. Одним из субстратов γ -секретазы является амилоидный белок предшественник (АБП). Последовательное расщепление АБП β -секретазой и γ -секретазой приводит к образованию β -амилоидных пептидов (А β), содержащих 40 или 42 аминокислотных остатка (А β 40 и А β 42). Аберрантное накопление А β приводит к образованию амилоидных бляшек в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Авторы работы предполагают, что изменение активности или специфичности γ -секретазы может быть использовано, как терапевтическая стратегия лечения БА. Никастрин является трансмембранным гликопротеином I типа с большим внеклеточным доменом (ВКД) и единственной трансмембранной спиралью (ТС) в С-концевой части. Никастрин выполняет важную функцию для функционирования γ -секретазного комплекса. Структура γ -секретазы или ее компонентов с атомарным разрешением не была известна, что затрудняло понимание механизма функционирования γ -секретазного комплекса. Аминокислотные последовательности никастрина *D. purpureum* и человека имеют 23% идентичных и 40% консервативно-замещенных остатков. Авторы работы определили кристаллическую структуру никастрина *Dictyostelium purpureum* с разрешением 1.95 ангстрема. Для определения структуры были использованы методы молекулярного замещения и анализа аномального рассеяния единичной длины волны. ВКД никастрина состоит из большой и малой доли, связанных в центре с помощью гидрофобного шарнира. Авторы работы предполагают, что функция большой доли может быть связана с распознаванием субстрата. Предполагаемый субстрат-связывающий карман закрыт малой долей как крышкой, блокирующей проникновение. Обнаруженные структурные никастрина особенности позволяют авторам работы предложить рабочую модель функционирования. Анализ структуры никастрина делает возможным изучение устройства и процесса сборки γ -секретазного комплекса.

А.С. Боголюбов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Спектроскопия единичной молекулы выявляет шаперон-опосредованное растяжение субстратного белка

Single-molecule spectroscopy reveals chaperone-mediated expansion of substrate protein. Ruth Kellner, Hagen Hofmann, Alessandro Barducci, Bengt Wunderlich, Daniel Nettels, Benjamin Schuler. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13355–13360.

Поддержание внутриклеточного белкового гомеостаза *in vivo* требует регуляции укладки белка для предотвращения неправильных фолдинга и агрегации. Молекулярные шапероны эволюционировали как необходимая часть этого процесса в условиях сложной и пространственно-наполненной среды живой клетки. Модель молекулярного функционирования шаперонов, предотвращающего подобные нежелательные взаимодействия предполагает, что в процессе действия шаперона происходит ограниченный перебор конформаций субстратного белка. Авторы работы использовали методы флуоресцентной спектроскопии одиночных молекул (smFRET) для изучения процесса изменения распределения конформационных состояний денатурированного субстрата роданеза в результате взаимодействия с системой шаперонов DnaJ-DnaK. Авторы отмечают, что первый этап АТФ-независимого связывания DnaJ с денатурированным роданезом обуславливает появление компактного ансамбля денатурированных форм субстратного белка. Последующее АТФ-зависимое связывание с молекулами DnaK приводит к образованию значительно расширенного ряда денатурированных форм роданеза. Моделирование молекулярных взаимодействий позволило авторам предположить, что взаимное отталкивание молекул DnaK обуславливает механизм разрушения даже сильных взаимодействий внутри субстратного белка для его подготовки к обработке системой шаперонов. Таким образом взаимодействие с DnaK сильно изменяет состояние субстратных пептидов, приводя к вытягиванию и разворачиванию молекул. Третьим компонентом, действующим вместе с DnaJ и DnaK является белок нуклеотидного обмена GrpE. Этот белок катализирует процесс обмена молекул АДФ на молекулы АТФ в DnaK и, таким образом, ускоряет неравновесный цикл ассоциаций-диссоциаций DnaK и субстратного белка. Авторы отмечают, что в результате добавления GrpE к комплексу роданез-DnaK происходит быстрое исчезновение расширенного ряда денатурированных форм роданеза из-за ускорения гидролиза АТФ.

А.С. Боголюбов

Использование внеклеточной информации до достижения равновесия связывания лиганд-рецептора расширяет и смещает динамический диапазон входящей информации

Utilization of extracellular information before ligand-receptor binding reaches equilibrium expands and shifts the input dynamic range. Alejandra C. Ventura, Alan Bush, Gustavo Vasen, Matias A. Goldin, Brianne Burkinshaw, Nirveek Bhattacharjee, Albert Folch, Roger Brent, Ariel Chernomoretz, Alejandro Colman-Lerner. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3860–E3869.

Сигнальные системы клетки чувствуют и отвечают на лиганды, которые связываются с рецепторами на поверхности клетки. Эти системы часто отвечают на изменения концентрации внеклеточного лиганда быстрее, чем связывание лиганда рецептором успевает достигнуть равновесия. Авторы работы с помощью моделирования и экспериментальной проверки предлагают общий механизм «клеточного уровня», который используется для того, чтобы клетка могла получить и воспользоваться информацией раннего сигнала, до того как связывание рецепторов достигнет нового стационарного уровня. Этот механизм прерывности чувствительности сигнала (ПРЧУС), действует в сигнальных системах, в которых кинетика связывания лиганд-рецептор медленнее, чем нижележащие этапы передачи сигнала, и обычно включает временную активацию нижележащего этапа. В системах, где используется ПРЧУС, этот механизм расширяет и смещает динамический диапазон входящей информации, позволяя клеткам давать разные ответы на разные концентрации лиганда, которые настолько высоки, что в противном случае были бы неразличимы. Авторы работы показали, что ПРЧУС применим к направленной поляризации в ответ на градиент феромона. Анализ полученных ранее данных о кинетике взаимодействий лиганд-рецептор позволяет авторам предположить, что ПРЧУС используется во многих биологических системах передачи сигнала. Подобный механизм может быть использован и на других уровнях передачи сигнала, где медленный этап активации связан с более быстрым нижележащим этапом.

А.С. Боголюбов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Белковый комплекс коронавируса острого респираторного синдрома объединяет процессивную РНК полимеразу и экзонуклеазную активность

One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. Lorenzo Subissi, Clara C. Posthuma, Axelle Collet, Jessika C. Zevenhoven-Dobbe, Alexander E. Gorbalenya, Etienne Decroly, Eric J. Snijder, Bruno Canard, and Isabelle Imbert. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3900–E3909.

Семейство *Coronaviridae* включает как вызывающие у человека л — гкую инфекцию, так и потенциально смертельные зоонотические агенты, такие как вирус острого респираторного синдрома (КОРС) и недавно появившегося респираторного синдрома Ближнего Востока. Одноцепочечная геномная РНК коронавирусов имеет размер около 30 тыс. о., имеет положительную полярность и кодирует необыкновенно сложный репликативно-транскрипционный комплекс ферментов, состоящий из 16 неструктурных белков (НСБ). НСБ12 КОРС представляет собой каноническую РНК-зависимую РНК полимеразу и проявляет малую процессивность синтеза РНК *in vitro*, в сравнении с эффективной репликацией очень больших РНК геномов *in vivo*. Авторы работы обнаружили, что НСБ7 и НСБ8 активируют и поддерживают высокую процессивность синтеза РНК НСБ12. С помощью методов анализа биохимической активности и мутагенеза была проверена важность консервативных аминокислотных остатков НСБ7 и НСБ8. Несколько мутаций НСБ7 несущественно изменили эффективность репликации вируса. Замена двух оснований НСБ8 (P183 и R190), необходимых для взаимодействия с НСБ12, и третьего (K58), критически важного для взаимодействия полимеразного комплекса с РНК, были летальны для вируса. Без потери процессивности комплекс НСБ7/НСБ8/НСБ12 может связываться с НСБ14, обладающим энзиматическими активностями 3'-5' экзорибонуклеазы и РНК-кэп-N7-гуанин метилтрансферазы, которые используются для увеличения точность репликации и 5'-кэпирования РНК, соответственно. Обнаружение трехкомпонентного полимеразного комплекса, который связывается с НСБ14, обладающим РНК-корректирующей активностью, показывает каким образом коронавирусы собирают РНК-синтезирующий комплекс для репликации самых больших среди всех известных РНК геномов. Этот белковый комплекс представляет собой удивительный пример функциональной интеграции РНК-полимеразной, РНК-кэпирования и РНК-корректирующей биохимических активностей.

А.С. Боголюбов

Репрессия генов сохраняется в раннем развитии эмбриона и передается дочерним клеткам с помощью эпигенетической метки

H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development. Laura J. Gaydos, Wenchao Wang, Susan Strome. Science. 2014. Vol 345. Issue 6203. P. 1515-1517.

Для протекания эмбрионального развития дочерние клетки одной специализации должны сохранять паттерны экспрессии и репрессии генов, обозначенные эпигенетическими метками хроматина материнской клетки. Репрессия генов через метилирование гистона H3 по лизину 27 (H3K27me) репрессорным комплексом Polycomb типа 2 (PRC2) — консервативный среди животных механизм. Для изучения деталей передачи данной эпигенетической метки следующему поколению исследователи использовали несколько мутантных форм эмбрионов нематоды *C. elegans*. Известно, что комплекс Prc2 репрессирует синтез многих генов на X-хромосоме в герминальных клетках *C. elegans*; такой эпигенетический паттерн передается зиготе и эмбриону. Существует две модели, объясняющие механизм передачи: по первой, паттерн метилирования гистонов копируется на дочерние хромосомы при репликации. Согласно второй модели, комплекс Prc2, накопленный в яйцеклетке, передается дочерним клеткам и заново воспроизводит распределение меток. При тестировании зигот, которые не содержат комплекса Prc2 и в которых только на некоторых хромосомах распределена метка H3K27me, оазалось возможным оценить вклад факторов в передачу памяти о репрессии генов через поколение клеток. Мутантные самцы (генотип половых хромосом XO), не имеющие метки метилирования H3K27me были бесплодны в том случае, если X-хромосома досталась от матери. В случае, когда X-хромосома доставалась от сперматозоида, 73% самцов были фертильны: отцовское и материнское наследование эпигенетической метки H3K27me вносит роль в формирование герминальных клеток. X-сцепленный репортерный ген, был репрессирован в 91% герминальных клеток в том случае, когда X-хромосома доставалась самцу от отца, но только в 5% при наследовании материнской X-хромосомы. По сопоставлению этих данных с соотношением фертильности самцов, можно предположить, что для созревания герминальных клеток необходимо унаследовать X-хромосому с корректным паттерном репрессии и сохранить его в онтогенезе *C. elegans*. Самцы, унаследовавшие отцовскую X-хромосому, не нуждаются в активности комплекса PRC2, поэтому роль комплекса в создании паттерна меток H3K27me может ограничиваться репрессией X-хромосомы в герминальных клетках. Для визуальной флуоресцентной детекции распространения метки по хромосомам были созданы эмбрионы, у которых только материнские либо отцовские хромосомы несут метку H3K27me. При отсутствии в зиготе запаса комплекса Prc2 паттерн метилирования сохранялся на детектируемом уровне до стадии 16-24 клеток в эмбрионе. Метки репрессии передаются дочерним клеткам в отсутствие метилтрансфераз гистонов, что позволяет предположить, что модифицированные гистоны остаются связанными с ДНК на протяжении нескольких раундов репликации. Исследование свидетельствует о разделении наследования эпигенетических гистоновых меток метилирования и активности метилтрансфераз.

С. Касацкая

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Сравнительный анализ распространения псевдогенов у трех крупных эволюционных групп организмов

Comparative analysis of pseudogenes across three phyla. Cristina Sisu, Baikang Pei, Jing Leng, Adam Frankish, Yan Zhang Suganthi Balasubramanian, Rachel Harte, Daifeng Wang, Michael Rutenberg-Schoenberg, Wyatt Clark, Mark Diekhans, Joel Rozowsky, Tim Hubbard, Jennifer Harrow, and Mark B. Gerstein. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13361–13366.

Псевдогены — это деградированные и неактивные (или малоактивные) копии нормальных (кодирующих) генов. Долгое время считалось, что псевдогены не играют никакой функциональной роли в клетках. Современные данные говорят, однако, о том, что псевдогены могут эффективно регулировать экспрессию кодирующих генов. В настоящей статье описывается распространение псевдогенов у трех крупных эволюционных групп — позвоночных (на примере человека), насекомых (на примере плодовой мушки *Drosophila melanogaster*) и круглых червей (на примере свободноживущей нематоды *Caenorhabditis elegans*). Генетические данные, на основе которых выполнен анализ, размещены авторами в интернете. В ходе исследований выяснилось, что псевдогены обладают весьма высокой специфичностью для каждого из перечисленных филумов — они намного более специфичны, чем нормальные гены, и таким образом могут рассматриваться как эволюционные маркеры, отражающие перестройку генома каждой группы в ходе филогенеза. Большинство псевдогенов у людей было разрезано и перемещено в результате ретротранспозиций, имевших взрывообразный характер на заре формирования линии приматов. Последствия этой вспышки сейчас проявляются в единообразии распространения псевдогенов по человеческому геному, в их наибольшем присутствии в тех областях генома, где наблюдается низкий уровень рекомбинаций, и в их частой принадлежности к семействам генов с высоким уровнем экспрессии. В отличие от людей, у насекомых и червей распределение псевдогенов говорит скорее о многочисленных случаях дупликаций. У червей дупликации сохранялись воздействием отбора на геном, в результате чего многие из них связаны с высокодуплицированными семействами генов, например с хеморецепторами. У дрозофил, из-за очень больших размеров популяций и высокого уровня делеций, наблюдается сильная редукция числа псевдогенов. Несмотря на большие различия по характеру распределения псевдогенов, между всеми тремя группами имеются и явные признаки сходства. У каждого из модельных видов выявлен широкий спектр биохимической активности псевдогенов, причем в большинстве своем, они активны лишь частично. Уровень транскрипции псевдогенов примерно одинаков у всех групп и составляет около 15%, т.е. степень деградации псевдогенов везде почти одинакова. Соответственно, всюду наблюдается одна и та же степень угасания активности промоторов псевдогенов по отношению к активности промоторов соответствующих кодирующих генов. Наконец, среди псевдогенов выявлено значительное число таких, которые имеют консервативную восходящую последовательность, что потенциально свидетельствует о наличии у них регуляторных функций.

В.Э. Скворцов

Молекулярные механизмы аллостерической активации цистатионин-бета синтазы человека S-аденозилметионином со структурной точки зрения

Structural insight into the molecular mechanism of allosteric activation of human cystathionine β -synthase by S-adenosylmethionine. June Ereño-Orbea et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3845–E3842.

Цистатионин-бета синтаза (cystathionine β -synthase — CBS) является гем-содержащим и пиридоксаль-5'-фосфат-зависимым ферментом, катализирующим замещение гидроксильной группы серина в бета-положении на гомоцистеин с образованием цистатионина. В результате происходит перенос атома серы от метионина на цистеин, который принимает участие в образовании глутатиона, таурина, и сероводорода. Недостаточность активности CBS вызывает гомоцистинурию, которая является наиболее часто встречающимся нарушением метаболизма серусодержащих аминокислот, наследуемым по аутосомно-рецессивному способу. Активность CBS у человека (hCBS) подвергается аллостерической регуляции S-аденозилметионином (AdoMet, SAM), который связывается с регуляторным доменом фермента и вызывает конформационные изменения во всей молекуле фермента. Последнее обуславливает переход фермента из основного неактивного в активное состояние. Однако детальные структурные изменения остаются малоизученными. В настоящей работе авторами с использованием данных рентгеноструктурного анализа изучены конформационные изменения в молекуле hCBS, находящегося в комплексе с AdoMet и архитектура конформации фермента в активированном состоянии. Структурно, фермент цистатионин-бета синтаза является гомотетрамером, субъединицы которого имеют доменное строение. С-концевой участок субъединиц фермента содержит тандемные мотивы, называемые «Bateman модуль» и ответственные за связывание AdoMet и тетрамеризацию. Авторами показано, что связывание AdoMet с ферментом вызывает конформационные изменения в Bateman модуле регуляторного домена, что приводит к связыванию с Bateman модулем комплементарной субъединицы с формированием антипараллельного CBS модуля. Такое взаиморасположение модулей очень сходно с тем, что было ранее выявлено для активированного фермента CBS у насекомых. В присутствии AdoMet аутоингибирование, наблюдаемое в регуляторном домене, устраняется, что облегчает связывание субстратов в каталитическом участке, имеющем форму кармана. Наличие кристаллических структур фермента как в основном, неактивированном, так и в активированном состояниях, авторы изучили механизмы активирования hCBS S-аденозилметионином и охарактеризовали строение AdoMet-связывающего участка, наряду с описанием взаимодействия этого аллостерического регулятора с ферментом. Данные, полученные авторами, могут быть использованы для моделирования мутаций, вызывающих развитие наследственного заболевания гомоцистинурии, а также служить основой для конструирования и дизайна новых соединений, способных модулировать активность hCBS и, тем самым, регулировать процессы транс-сульфирования, а также редокс состояние клетки и биогенез сероводорода.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Ремоделирование комплекса доставки способствует ClpS-опосредованной деградации N-дегронового субстрата

Remodeling of a delivery complex allows ClpS-mediated degradation of N-degron substrates. Izarys Rivera-Rivera, Giselle Román-Hernández, Robert T. Sauer, and Tania A. Baker. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3853-E3859.

AAA+ (ATPases Associated with diverse cellular activities)-содержащие протеазы принадлежат к большому семейству белков, имеющих в своем составе структурно консервативный функциональный модуль — циклическую петлю P, роль которой заключается в энергозависимом ремоделировании и транслокации макромолекул. Одна из функций таких белков заключается в участии в деградации других белков с вовлечением адаптерных молекул, способствующих узнаванию и деградации субстратов. Известно, что взаимодействие ClpS адаптера у бактерий с AAA+ ClpAP или ClpCP протеазой приводит к узнаванию и деградации субстратов, содержащих специфическую N-концевую, так называемую N-дегроновую, аминокислотную последовательность. Это приводит к образованию высокоаффинного тройного комплекса адаптер ClpS–субстрат–ClpA анфолдаза. Однако, механизмы переноса N-дегроновой последовательности с ClpS на аксиальную пору фермента AAA+ ClpA анфолдазы остаются неизученными. Адаптерный белок ClpS содержит длинную, гибкую N-концевую аминокислотную последовательность NTE (N-terminal extention) и коровый домен, состоящий из свернутой полипептидной цепи и взаимодействующий с N-дегроновой последовательностью

субстрата. В настоящей работе авторами показано, что длина последовательности NTE должна быть, как минимум, в 14 аминокислотных остатков, и реструктурированная последовательность NTE адаптера ClpS входит в транслокационную пору анфолдазы, образуемой активным тройным комплексом, в процессе транспорта субстрата. Образование тройного комплекса увеличивает специфичность фермента к субстрату примерно в 100 раз. Кроме того, авторами показано, что ClpS обеспечивает доставку только cis формы субстрата, что было продемонстрировано на смешанных форм ClpS с различной субстратной специфичностью и с использованием активной и неактивной, с вырезанной NTE последовательностью, форм. Более того, авторами с применением варианта ClpS, несущего «блокирующие» элементы, препятствующие проникновению NTE в поры, обнаружено, что использование анфолдазой ClpA NTE последовательности ClpS необходимо для ClpS-опосредованной доставки субстрата. После доставки субстрата происходит распад тройного комплекса, разворачивание молекулы белка-субстрата при взаимодействии с анфолдазой и его деградация. Полученные авторами результаты свидетельствуют в пользу модели, в которой ферментативная активность фермента анфолдазы ClpA вызывает активное ремоделирование адаптера ClpS путем транслокации его NTE последовательности, что способствует транспорту N-дегронового субстрата, и объясняют, как АТФазная моторная активность AAA+ протеазы может быть важна для избирательной деградации белков. По-видимому, активное ремоделирование компонентов комплекса доставки субстрата с помощью AAA+ анфолдаз и протеаз является широкораспространенным механизмом.

Н.Т. Молдогазиева

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

Реконструкция шестисотлетней истории колебания климата и экстремальных условий во взаимодействующих наземных и морских экосистемах зоны прибрежного апвеллинга

Six centuries of variability and extremes in a coupled marine-terrestrial ecosystem. Bryan A. Black, William J. Sydeman, David C. Frank, Daniel Griffin, David W. Stahle, Marisol García-Reyes, Ryan R. Rykaczewski, Steven J. Bograd, William T. Peterson. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1498–1502.

Апвеллинг представляет собой поднятие вверх глубинных вод океана, вызываемое силой Кориолиса. Как правило, поднимающиеся воды холоднее, богаче кислородом и органическим материалом. Прибрежный апвеллинг, возникающий у западных побережий материков, является одним из важнейших факторов, повышающих продуктивность морских экосистем, в том числе — во многих районах промышленного рыболовства. Известно, что по ряду параметров эти, в целом весьма богатые, экосистемы постоянно испытывают колебания, длительность которых варьирует от года до нескольких десятилетий. Интенсивность апвеллинга в некоторых районах имеет долговременные линейные тренды, положительные или отрицательные. Однако серии данных по таким трендам и колебаниям редко охватывают периоды более 70 лет, поэтому трудно судить о том, какие причины их вызывают, и настолько нормальны или, наоборот, исключительны те или иные климатические паттерны в масштабах нескольких веков. Особенно остро стоит эта проблема в связи с текущими глобальными изменениями климата. В настоящей работе была создана модель многовековой истории сдвоенной (морской и наземной) прибрежной экосистемы в зоне апвеллинга Калифорнийского течения. Ее функционирование критически зависимо от характера прохладного зимнего океанического климата на Западном побережье США. Полученная в ходе моделирования 576-летняя реконструкция базируется на варьировании ряда климатических параметров и на современных популяционных данных, касающихся различных организмов, как морских (морской окунь — *Sebastes diploproa*, копеподы), так и наземных (дуб крупноплодный — *Quercus macrocarpa*, прибрежные птицы — чистики и кайры). Реконструированная история экосистемы обнаруживает как циклические колебания, так и случаи далеко заходящих трендов и возникновения экстремальных условий. Выясняется, что современный уровень нестабильности зимнего океанического климата в изученном районе не выходит за пределы отклонений, уже существовавших в истории. Тем не менее, наблюдаемый сейчас размах отклонений случался за 600 лет только дважды — в XV столетии и в середине XIX века. Кроме того, частота аномалий на 100 лет в период после 1950 г. превосходит таковую за всю историю до 1950 г. примерно в 3–5 раз. Необычность современной тенденции состоит также в том, что она вызвана не встречавшимся ранее многократным повторением экстремально теплых зим, резко способствующих не апвеллингу, а наоборот, даунвеллингу — опусканию поверхностных вод вглубь. Экологически это сильнее всего сказывается на численности и продуктивности популяций морских хищников, что влечет за собой целый ряд экономических и природоохранных проблем.

В.Э. Скворцов

Причиной аридизации Сахары является сокращение площади древнего моря Тетис в позднем миоцене

Aridification of the Sahara desert caused by Tethys Sea shrinkage during the Late Miocene. Zhongshi Zhang, Gilles Ramstein, Mathieu Schuster, Camille Li, Camille Contoux, Qing Yan. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 401–404.

Широко распространено мнение, что возраст пустыни Сахара не превышает 2–3 млн лет, и что геологические данные говорят о совпадении времени начала аридизации в Северной Африке с той эпохой, когда в Европе начались четвертичные оледенения. До того времени процесс опустынивания в Сахаре сдерживался влиянием влажных летних африканских муссонов, поведение которых циклически менялось в зависимости от прецессии земной оси таким образом, что климат периодически становился то суше, то влажнее. После начала оледенения в Северном полушарии влажность муссонов дополнительно снизилась из-за роста ледников, аккумуляровавших воду, и на осцилляции, вызываемые прецессией, наложившись те, которые были связаны с чередованием ледниковых и интергляциальных времен. Именно эти данные привели к идее, что Сахара сделалась пустыней после начала оледенений 2–3 млн лет назад. Однако сравнительно недавно в Сахаре были открыты эоловые (ветровые) отложения возрастом примерно 7 млн лет, что предполагает гораздо более раннее начало аридизации на севере африканского континента (поздний миоцен). Вокруг интерпретации возраста и происхождения этих древних песков идут горячие споры, и многие отвергают их причастность к более раннему опустыниванию Сахары. Главным аргументом противников существования обширной пустыни в Северной Африке в миоцене является отсутствие климатических механизмов, ответственных за аридизацию в ту геологическую эпоху. В реферируемой работе предпринята попытка решить этот спор путем компьютерного моделирования, для чего использовалась Норвежская системная модель Земли (Norwegian Earth System Model) и американская климатическая модель *Community Atmosphere Model*. Экспериментируя с параметрами этих моделей на основе имеющихся геологических данных, авторы показали, что начало опустынивания в Сахаре приходится на торонианский век эпохи позднего миоцена (7–11 млн лет назад). Главной причиной прогрессирующего опустынивания стало резкое сокращение площади древнего моря Тетис, в результате чего произошло почти катастрофическое ослабление летних муссонов, приносящих дожди в тропические области Африки. Уменьшение водной поверхности Тетиса оказало также и косвенное влияние на североафриканский климат, уменьшив его буферность, и сделав его более чувствительным к прецессии земной оси. Это, в свою очередь, вызвало масштабные флуктуации в размере площадей, занимаемых в Сахаре пустынными ландшафтами. Авторы предполагают, что столь крупные климатические сдвиги должны были вызвать в ту же самую эпоху и серьезные изменения в составе азиатской и африканской флоры и фауны и что весь этот комплекс факторов может быть причастен к появлению и распространению в Северной Африке ранних гоминин.

В.Э. Скворцов

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

Спрединг континентов как первопричина тектоники плит

Spreading continents kick-started plate tectonics. Patrice F. Rey, Nicolas Coltice and Nicolas Flament. NATURE. Vol. 513. 18 September 2014. P. 405–408.

Считается, что механизм современной тектоники плит и связанной с ней субдукции обусловлен напряжениями, действующими на холодную, плотную и обладающую отрицательной плавучестью океаническую литосферу. Так как в архейскую эру недра Земли были более горячими, океаническая кора в то время могла быть более толстой и менее плотной, чем сейчас, обладая положительной плавучестью. Это ставит под сомнение возможность реализации в архейское время механизма субдукции и тектоники плит. Однако, сохранились петрологические и геохимические свидетельства того, что сходные с субдукцией процессы существовали уже 3–4.1 млрд. лет назад. Возможно предположить, что мантийная конвекция в совокупности с обширным вулканизмом могли стать причиной запуска механизма субдукции, когда напряжения, вызванные конвекцией нарушили целостность коры в какой-то момент архейской эры. С помощью моделирования показано, что ранние континенты создавали внутрилитосферные гравитационные напряжения, достаточные для начала гравитационного спрединга и возникновения субдукции легкой и плавучей океанической литосферы на их краях. Модель предполагает одновременные с этим проявления глубинного и среднеглубинного мафического вулканизма и дугового магматизма, объясняя загадочное сочетание мультимодального вулканизма и своеобразных тектонических особенностей архейских кратонов. Описываемая модель также предполагает петрологическую стратификацию субконтинентальной верхней мантии

и наличие у нее тектонической структуры. Оба эти предположения основываются на изучении ксенолитов и сейсмических исследованиях, подтверждающих литосферную неоднородность. С помощью моделирования показан процесс совместной эволюции коры кратонов и субконтинентальной литосферной мантии. Частичное плавление глубинной мантии привело к формированию океанических плато, преобразовавшихся затем в континенты. Остаток истощенного мантийного расплава сформировал гарцбургитовую корневую часть континентов, в то время как более глубинная часть базальтовой коры (на глубине >40 км) в результате частичного плавления была преобразована в кору тоналит-трондьемит-гранодиоритового состава. По мере утолщения и площадного разрастания континентов избыточная гравитационная энергия привела к их коллапсу и уменьшению площади океанов. В периоды коллапса и истончения континентальной коры декомпрессионное плавление фертильной мантии и подъем глубинных коматиитовых базальтовых и более поверхностных толеитовых расплавов привели к образованию зеленокаменных поясов и образованию умеренно истощенного мантийного слоя. В результате горизонтальных напряжений, возникших при столкновении континентов, утонченные края океанических плит начали двигаться под края континентов. Таким образом, медленный гравитационный коллапс ранних континентов мог послужить первопричиной единичных эпизодов плитной тектоники еще в ранние эпохи развития Земли. Его можно считать ключевым процессом архейской геодинамики, результатом которого была последующая структуризация мантийных корней и коры кратонов. Позже, когда недра Земли стали холоднее, а океаническая литосфера тяжелее, механизм тектоники плит стал постоянно действующим и самоподдерживающимся.

В.В. Стрекопытов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Генная терапия геном DOK7 при моделировании у мышей оказывает положительное влияние при нервно-мышечных нарушениях

DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. Sumimasa Arimura, Takashi Okada, Tohru Tezuka et al. Science. 2014. Vol. 345. No.6203. P.1505–1508.

Эффективная передача сигнала посредством нервно-мышечного синапса (НМС) обеспечивает нормальную работы мышцы. Низкая плотность ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране и нарушения в структуре НМС ведут к развитию мышечной слабости (миастении). Известно, что мышечный цитоплазматический белок Dok-7 необходим для активации рецепторной киназы MuSK, которая, в свою очередь, регулирует формирование НМС. Мутации в гене DOK7 лежат в основе развития врожденной миастении пояса конечностей у человека, при которой НМС имеют маленький размер. У мышей с недостатком белка Dok-7 формируются маленькие НМС с небольшим количеством постсинаптических складок. Также у них наблюдается пониженная активность MuSK в скелетных мышцах. Чтобы способствовать формированию НМС, был создан рекомбинантный адено-ассоциированный вирусный вектор (AAV-D7), несущий в себе человеческий ген DOK-7. Оказалось, что уже после однократного внутривенного введения AAV-D7 восьмидельным мышам дикого типа, происходит расширение области НМС в районе диафрагмы и увеличение активности киназы MuSK, о чем свидетельствовал повышенный уровень фосфорилирования ацетилхолиновых рецепторов и MuSK. У экспериментальных животных не наблюдалось отклонений в двигательной активности. У мышей с DOK-7 миастенией терапия с помощью внутрибрюшинного введения AAV-D7 вектора способствует MuSK-опосредованному формированию НМС и увеличению продолжительности жизни. У таких животных через 5 дней после введения AAV-D7 происходит значительное увеличение области НМС и возрастание активности киназы MuSK. Поскольку положительный эффект AAV-D7 был замечен не только на мышцах с DOK7 миастенией, но и на животных дикого типа, предположили, что такая терапия может быть применима и для других нервно-мышечных болезней, связанных с нарушением структуры НМС. Одним из таких заболеваний является аутосомно-доминантная мышечная дистрофия Эмери — Дрейфуса (AD-EDMD). Причина ее возникновения — мутация в гене LMNA, кодирующем ламин А/С, который определяет архитектуру ядра во время интерфазы клеточного цикла. Было продемонстрировано, что внутрибрюшинное введение AAV-D7 приводит к расширению площади НМС, увеличению активности мотонейронов и увеличению продолжительности жизни мышей с AD-EDMD. Однако механизм смягчающего действия Dok-7 терапии при DOK7 миастении и AD-EDMD остается до конца неизвестным. Авторы предполагают, что помимо эффекта на уровне постсинаптической мембраны, существует механизм, запускающий обратные сигналы от мышцы к нервному волокну. Таким образом, данные работы позволяют предположить, что терапия, нацеленная на расширение зоны НМС, может быть эффективным методом для лечения целого спектра нервно-мышечных заболеваний.

И.Н. Шандарин

Бактерии могут вырабатывать толерантность к антибиотику путем изменения длительности лаг-фазы клеток в соответствии с продолжительностью воздействия на них лекарства

Optimization of lag time underlies antibiotic tolerance in evolved bacterial populations. Ofer Fridman, Amir Goldberg, Irine Ronin, Noam Shoresh & Nathalie Q. Balaban. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 418–421.

Огромный терапевтический успех, который имели антибиотики в начале их применения, к настоящему времени сильно подорван быстрой эволюцией болезнетворных микроорганизмов, вырабатывающих различные механизмы, которые позволяют им переносить действие этих лекарств. Следует различать два типа приспособления к антибиотикам — резистентность и толерантность. Выработка резистентности позволяет микроорганизмам существовать при постоянном наличии антибиотика в среде, если только его концентрация не слишком высока. Толерантность означает способность микроорганизма выживать даже при очень высоких концентрациях антибиотиков, если время их применения ограничено. Оба механизма равно ответственны за многочисленные случаи неудачного лечения антибиотиками; тем не менее эволюция резистентности изучена гораздо лучше, чем пути развития толерантности. В реферируемой статье прослежена эволюция экспериментальных популяций обыкновенной кишечной палочки (*Escherichia coli*) под воздействием антибиотика ампициллина при дозировках, превышающих в 15 раз минимально необходимую для ингибирования роста этой бактерии. В результате эксперимента у кишечной палочки выработался механизм толерантности к ампициллину, который в конечном итоге закрепился во всей опытной популяции. Фенотипическое проявление этого механизма состояло в удлинении лаг-фазы развития на уровне отдельных клеток, причем резистентности к антибиотику эти клетки не проявляли. Новый штамм получил название *tbl* (от английского «tolerance by lag»). Совершенно неожиданным открытием оказалось то, что растяжение лаг-фазы у различных популяций данного штамма было синхронизировано с длительностью воздействия на него антибиотика (3, 5 и 8 часов). Авторы секвенировали полученный ими новый штамм и выяснили, что мутации ответственные за новую приспособляемость располагаются в кодирующей области и являются несинонимичными и что, следовательно, кодируемые мутантными генами белки играют функциональную роль в развитии механизма *tbl*. Для проверки этого предположения исследователи восстановили у нового штамма гены дикого типа и по происшедшим заменам выявили три гена ответственных за развитие толерантности, которые оказались связанными с блоками токсин–антитоксин и с синтезом РНК. Необычный механизм выработки адаптации не к самому воздействию антибиотика, а к длительности такого воздействия может позволять бактериям приспособляться к очень широкому спектру антимикробных препаратов. Авторы также предполагают, что развитие толерантности может впоследствии облегчить появление у микроорганизмов и резистентности к соответствующему антибиотику.

В.Э. Скворцов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Активация инвариантных натуральных Т-киллеров отдельным компонентом эндогенной глюкозилцерамидной фракции

Activation of iNKT cells by a distinct constituent of the endogenous glucosylceramide fraction. Patrick J. Brennan, Raju V. V. Tatituri, Christian Heiss et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13433–13438.

Инвариантные натуральные Т-киллеры (iNKT-клетки) — особая разновидность Т-лимфоцитов, распознающая липиды как антигены. Это распознавание способствует иммунному ответу при различных заболеваниях. Помимо микробных, известны и некоторые эндогенные липиды, распознаваемые этими клетками, при этом роль отдельных антигенов в иммунных ответах по-прежнему не определена. Ранее было показано, что гликозилцерамиды млекопитающих активируют iNKT-клетки. Их молекулярные формы различаются способом использования N-ацил-цепей жирных кислот, что объясняет различия в их функциях. Однако в данной работе анализ очищенных гликозилцерамидов молока и сыворотки крови различных млекопитающих выявил различия в их действии, не объяснимые разницей в свойствах остатков жирных кислот. Полярные липиды, выделенные из молока коровы, человека и мыши, обезжиренного коровьего и соевого молока и смеси для новорожденных на основе коровьего молока, были проанализированы методом нормально-фазовой тонкослойной хроматографии и использованы для обработки клеток iNKT-гибридомы мыши DN32, культивируемых с клетками RAW-264,7, трансфицированными последовательностью антигенпрезентирующей молекулы CD1d. Только коровье молоко и его производные (обезжиренное и смесь для новорожденных) активировали iNKT-клетки, что проявлялось в высвобождении интерлейкина IL-2 из клеток гибридомы. iNKT-клетки человека активировались гликозилцерамидами коровьего и человеческого молока, однако iNKT-клеточный клон J3.N5 при презентации человеческого Cd1d активировался гликозилцерамидами соевого молока эффективнее, чем в случае коровьего молока. Это позволяет сделать вывод о зависимости активации iNKT-клеток от Т-клеточных клонов или присутствия донорских молекул. Гликозилцерамид, полученный из селезенки пациента с болезнью Гоше, не активировал iNKT-клетки в вышеописанной гибридной системе, однако структура N-ацильных цепей в его составе во многом сходна со структурой этих цепей у активных гликозилцерамидов, что говорит о наличии свойств гликозилцерамидов, независимых от строения N-ацильных цепей. При обработке фракции α -гликозилцерамида из коровьего молока глюкоцереброзидазой активность выделенной фракции не изменилась, что указывает на наличие активного компонента фракции, устойчивого к ферментативному расщеплению и составляющего, по данным хроматографического анализа, малую часть фракции. Свойства обнаруженного компонента были исследованы методами функциональной масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопией. Так, было показано, что эта активная фракция содержит α -глюкозу или α -гликозилцерамид, предположительно, обуславливающие активность компонента. Результаты данного исследования позволяют заключить, что редко встречающийся липид, выделяемый вместе с фракцией β -гликозилцерамида обладает свойствами аутоантигена, распознаваемого iNKT-клетками.

А.Л. Братцева

HDAC3 осуществляет контроль клеточного цикла в зрелых нейрональных стволовых клетках и клетках-предшественниках на стадии перехода от G2-фазы к митозу путем регуляции уровня экспрессии CDK1

HDAC3 controls gap 2/mitosis progression in adult neural stem/progenitor cells by regulating CDK1 levels. Yindi Jiang, Jenny Hsieh. PNAS. 2014. V. 111. No 37. P. 13541–13546.

Зрелые самовоспроизводящиеся стволовые клетки нейронального типа, называемые также лучеобразными глиоподобными клетками, преобразуются в пролиферирующие клетки-предшественники, которые впоследствии дифференцируются в гранулярные нейроны и клетки нейроглии (астроциты) зубчатой извилины субгранулярной зоны гиппокампа. Известно, что подобно метилированию ДНК, степень ацетилирования гистонов хроматина также передается от материнской клетки дочерним и является одним из механизмов эпигенетического наследования уровней экспрессии различных генов. Одним из наиболее изученных эпигенетических регуляторов генной экспрессии является фермент гистондеацетилаза типа 3 (HDAC3), содержащаяся в большом количестве в тканях мозга. Авторами была исследована роль этого фермента в регуляции клеточного цикла в зрелых стволовых клетках гиппокампа *in vivo* и *in vitro*. Для изучения пролиферации и подсчета количества клеток, находящихся в различных фазах клеточного цикла, авторы использовали в своей работе иммуноцитохимический метод и проточную цитофлуорометрию, а также метод иммуноблоттинга — для определения количества ацетилированного гистона H4(Lys12) и мониторинга уровней экспрессии CDK1 (серин/треонин-специфичная протеинкиназа, осуществляющая фосфорилирование белковых субстратов ответственных за прохождение клеткой стадии G2/M клеточного цикла). Проведенное авторами исследование показало, что HDAC3 принимает участие в регуляции пролиферации нейрональных стволовых клеток на стадии перехода G2/M путем поддержания достаточно высокого уровня экспрессии CDK1. Было установлено, что HDAC3 оказывает посттрансляционное воздействие на киназу, предотвращая ее связывание с убиквитином и следующую за этим связыванием протеолитическую деградацию в протеосоме. Используя мышей в качестве источника зрелых стволовых клеток и модели *in vivo* и культуру клеток — *in vitro*, авторы продемонстрировали, что активная HDAC3 необходима для протекания пролиферации стволовых клеток и клеток-предшественников; ингибирование активности HDAC3 приводило к торможению пролиферации и началу дифференцировки. Детальный анализ клеточного цикла в стволовых клетках и клетках-предшественников у мышей с генетически измененным геном *Hdac3*, выявил нарушения в прохождении этими клетками стадии перехода G2/M, но не S-фазы клеточного цикла. Полученные результаты свидетельствуют, что HDAC3 играет ключевую роль в регуляции пролиферации нейрональных стволовых клеток и клеток-предшественников. Авторы полагают, что стратегический подход, включающий в себя модуляцию HDAC3 с использованием различных фармакологических препаратов, может быть с успехом применен в терапии для стимуляции регенерации нервной ткани и контроля роста раковых клеток.

С. П. Петухов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Nup98 способствует экспрессии антивирусных генов и препятствует распространению инфекции у дрозофилы

Nup98 promotes antiviral gene expression to restrict RNA viral infection in *Drosophila*. Debasis Panda, Pau Pascual-Garcia, Margaret Dunagin et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3890–E3899.

В ответ на инфекцию система врожденного иммунитета быстро запускает сложную программу экспрессии генов, направленную на активацию необходимых антимикробных генов. Ранее авторы данной работы показали, что быстро индуцируемая противовирусная программа дрозодилы активируется для борьбы с вирусами человека, переносимыми членистоногими. В настоящем исследовании обнаружено, что индуцируемый вирусной инфекцией ген нуклеопорина Nup98 осуществляет противовирусную защиту, так как его подавление интерферирующей РНК стимулирует экспрессию вирусных генов и в несколько раз повышает чувствительность к различным РНК-содержащим вирусам. Вирусная инфекция отслеживалась методом флуоресцентной микроскопии и количественного анализа изображений. При этом РНК-интерференция других нуклеопоринов Mtor и GP210 не дала подобного результата. РНК-интерференция Nup98 и некоторых других нуклеопоринов не повлияла на ядерный экспорт, который отслеживали с помощью GFP-маркирования сигнала ядерного экспорта. Содержание Toll-7, мембранного белка, необходимого для защиты от вируса везикулярного стоматита, при интерференции Nup98 также не изменилось, что говорит о сохранении экспорта соответствующей мРНК. При вирусной инфекции уровень Nup98 повышается, и это сопровождается изменениями его локализации: через 4 часа после инфицирования вирусом везикулярного стоматита или Синдбис его содержание в порах ядерной оболочки заметно снижается, однако белок сохраняется и выполняет свои функции в ядре, что говорит о независимости антивирусной активности Nup98 от локализации в ядерных порах. Nup98 стимулирует экспрессию антивирусных генов дрозодилы на транскрипционном уровне. Анализ профилей экспрессии показал, что активация 36 генов под действием вируса невозможна в отсутствие Nup98, причем часть этих генов — антивирусные. Эти Nup98-зависимые гены регулируются циклин-зависимой киназой Cdk9 и фактором остановки транскрипционной паузы P-TEFb и независимы от трансляции: они активируются вирусной инфекцией даже в присутствии ингибитора трансляции циклогексимида. Это позволяет отнести их к быстро индуцируемым генам первичного ответа. Большинство таких Nup98-зависимых генов кодирует мембранные белки. Методами количественной ПЦР и хроматиновой иммунопреципитации было показано, что Nup98 напрямую связывается с промоторами индуцируемых вирусами генов и привлекает к ним РНК-полимеразу II. Метод FISH выявил пониженный уровень индуцированных вирусом мРНК без изменения их локализации, что подтверждает гипотезу о непосредственной регуляции Nup98 на транскрипционном уровне. Таким образом, продемонстрирован не известный ранее механизм активации генов противовирусного ответа. Дальнейшее исследование роли Nup98 в других иммунологических контекстах позволит разработать лучшие методы профилактики вирусных заболеваний.

А.Л. Братцева

Кальциевый канал TRPV6 переносится в цитоплазматическую мембрану по Orai1-зависимому механизму и контролирует выживание раковых клеток

TRPV6 calcium channel translocates to the plasma membrane via Orai1-mediated mechanism and controls cancer cell survival. Maylis Raphaël, V'yacheslav Lehen'kyi, Matthieu Vandenberghe et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E3870–E3879.

TRPV6 — представитель подсемейства ваниллоидных каналов транзитного рецепторного потенциала, высоко селективный кальциевый канал, участвующий в обмене кальция, управляемом запасом в кишечнике и почках. Известно, что с нарушением работы этого канала связано развитие рака простаты, однако роль TRPV6 в этом заболевании окончательно не выяснена. В данном исследовании было показано, что поглощение клеткой ионов кальция усилено при раке простаты из-за процесса перестройки, включающего перенос TRPV6 в цитоплазматическую мембрану по Orai1/TRPC1-зависимому Ca²⁺/аннексин I/S 100A11-пути. TRPV6 отсутствует в здоровых клетках простаты и экспрессируется *de novo* в раковых, причем в карциномах его уровень экспрессии значительно выше, чем в доброкачественных опухолях. Это повышает выживаемость клеток путем усиления пролиферации и повышения устойчивости к апоптозу: нокаут TRPV6 в клетках LNCaP рака лимфатических узлов простаты ускорил апоптоз, вызванный совместным действием тапсигаргина и цисплатина. Экспрессия TRPV6 гетерогенна и наблюдается в аденокарциномах простаты со значением 7 баллов по шкале Глисона. Это значение связывают с неблагоприятным прогнозом. Канал Orai1 присутствует преимущественно в базальных клетках нормальной простаты и в клетках просвета при доброкачественной гиперплазии и раке. Канал TRPC1 гомогенно экспрессируется в эпителии простаты в норме и при раке. Значение по шкале Глисона и уровни экспрессии TRPV6, Orai1 и TRPC1 коррелируют между собой. Для исследования перемещения TRPV6 истощение запаса ионов кальция в ЭПР стимулировалось тапсигаргином. При этом методом коиммунопреципитации было показано взаимодействие TRPV6 и TRPC1. За истощением запаса ионов кальция в ЭПР следует активация Orai1 через взаимодействие с каналом STIM. Анализ экспрессии аннексинов и белков семейства S100 в клетках LNCaP выявил экспрессию аннексина I (ANX I) и его партнера S100A11. Подавление ANX I малой интерферирующей РНК ингибировало перенос TRPV6 на мембрану. Таким образом, этот перенос осуществляется по Orai1/TRPC1-зависимому Ca²⁺/аннексин I/S 100A11-пути. Исследования ксенотрансплантации гормон-резистентных опухолей PC3 и DU145 иммунодефицитным мышам продемонстрировали повышенную агрессивность опухолей с гиперэкспрессией TRPV6. При введении малой интерферирующей РНК к TRPV6 размеры и масса опухолей значительно уменьшались. В костях опухоли с гиперэкспрессией TRPV6 поражали остеобласты, тогда как контрольные опухоли вызывали остеолитический эффект. Иммуногистохимический анализ опухолей с гиперэкспрессией TRPV6 выявил повышенную экспрессию маркеров, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты объясняют механизм формирования онкогенного потенциала TRPV6 и его роль в развитии опухолей.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Влияние фактора eIF4F, иницирующего трансляцию, на терапевтический эффект дексаметазона при множественной миеломе

Translation initiation factor eIF4F modifies the dexamethasone response in multiple myeloma. Francis Robert, William Roman, Alexandre Bramoullé, Christof Fellmann, Anne Roulston, Chaim Shustik, John A. Porco, Jr., Gordon C. Shore, Michael Sebag, Jerry Pelletier. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 37. 13421–13426.

Повышенная выживаемость опухолевых клеток, их усиленная пролиферация и высокая устойчивость к воздействию химиотерапевтических агентов связана с повышенной активностью в них синтеза белка. Множественная миелома — это неизлечимая на данный момент форма рака, поражающая костный мозг. При всех формах рака, подобных множественной миеломе, наблюдаются характерные признаки нарушенной регуляции синтеза белка. Вместе с тем, повышается активность главных регуляторных узлов трансляции — таких как PI3K-сигнальный путь, являющийся мишенью для рапамицина у млекопитающих (PI3K / mammalian target of rapamycin, mTOR), а также сигнальный путь, связанный с MYC-эукариотическим фактором инициации трансляции eIF4E. Оба эти сигнальных пути могут быть перспективными мишенями при разработке терапии опухолевых клеток. Задачей данной работы было выявление уязвимых для терапии компонентов аппарата трансляции у раковых клеток при множественной миеломе. Авторы провели скрининг РНК интерференции (RNAi), чтобы понять, какое влияние оказывает на фактор трансляции (или молекулы-регуляторы) дексаметазон — кортикостероидный препарат, который, наряду с преднизолоном, в настоящее время является главным средством терапии множественной миеломы (оба применяются в сочетании с алкилирующими агентами, ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами). Главный вопрос состоял в том, какие компоненты аппарата трансляции требуется удалить, чтобы повысить чувствительность клеток к действию дексаметазона. Выяснилось что для эффективного использования данного препарата необходима супрессия всех трех компонентов eIF4F кэп-связывающего гетеротримерного комплекса. Авторы показали, что для направленного воздействия на различные компоненты eIF4F (он состоит из кэп-связывающего белка eIF4E, РНК-геликазы eIF4A, участвующей в ремоделировании структуры мРНК, и большого скаффолд-формирующего белка eIF4G), может применяться набор небольших по размерам молекул. Кроме того, обнаружилось, что в случае ингибирования активности eIF4F выживаемость раковых клеток в клеточных линиях множественной миеломы, равно как и устойчивость их к дексаметазону, понижается и в первичных образцах, взятых у пациентов. При ингибировании eIF4F происходит также снижение уровня MYC и MCL-1 (myeloid cell leukemia 1) — двух хорошо известных eIF4F-респонсивных транскриптов, играющих ключевую роль в выживании раковых клеток при множественной миеломе. Их независимая супрессия также усиливает действие дексаметазона. Таким образом, ингибирование eIF4F при множественной миеломе вызывает плейотропный эффект, что открывает уникальные возможности для улучшения терапии этого заболевания.

И.М. Мохосоев

Нестабильность хромосом вследствие мутаций в генах Mps1 и p53 приводит у мышей к анеуплоидии и возникновению агрессивных форм лимфомы

Chromosome instability induced by Mps1 and p53 mutation generates aggressive lymphomas exhibiting aneuploidy-induced stress. Floris Folger, Stephanie Z. Xie, Judith E. Simon, Petra L. Bakker, Nathalie Conte, Stephanie H. Davis, Eva Kregel, Jos Jonkers, Allan Bradley, Peter K. Sorger. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 37. P. 13427–13432.

Анеуплоидия является характерной чертой клеток у плотных раковых опухолей человека. Она вызывается ошибками расхождения хромосом во время митоза и приводит к трансформации клеток, сопровождающейся увеличением числа копий онкогенов и потерей генов — супрессоров опухолей. Кроме того, анеуплоидия приводит к замедлению пролиферации клеток и нарушает регуляцию метаболизма. Таким образом, эти перестройки являются источником селективного преимущества опухолевых клеток в организме, но одновременно и ослабляют их. В настоящей работе изучены последствия анеуплоидии в быстро пролиферирующих тканях взрослых организмов. Авторы вывели линию мышей с избирательно индуцированной нестабильностью хромосом в Т-клетках. В качестве объекта воздействия был выбран ген Mps1 (monopolar spindle 1), входящий в состав группы так называемых checkpoint-генов, организованных в виде нанизанных на ось последовательности (spindle-assembly checkpoint, SAC). Эти гены кодируют белки, входящие в состав сигнального каскада из пяти белков (Mps1, Bub, Mad, CenP E и RZZ). SAC-группа блокирует активацию комплекса, запускающего анафазу, и таким образом препятствует завершению митоза до тех пор, пока все хромосомы не будут расположены правильным образом. Авторы вызвали мутацию в гене, который, предположительно, находится в начале SAC сигнального пути, и затем в Т-клетках избирательно обрезали мутантный белок с использованием рекомбиназы Cre. Укороченный Mps1 белок (Mps1DK) с делецией в кинетохор-связывающем домене сохранял домен с киназной активностью и другие присущие этому белку свойства, но при этом в нем отсутствовал кинетохор-связывающий домен, что приводило к ослаблению SAC. Его дисфункция вызывала появление в локусе p53 гетерозиготности, которая с большой вероятностью приводит к онкогенной трансформации тимоцитов. Экспрессия укороченного белка Mps1DK вызывала потерю стабильности хромосом в первичных фибробластах мышинных эмбрионов, в результате чего в двух линиях мышей с экспрессией рекомбиназы Cre возникала анеуплоидия. Укорачивание Mps1 в сочетании с гетерозиготной делецией в локусе p53 приводила к раннему возникновению лимфобластической лимфомы и последующей гибели животных в возрасте 3-4 месяцев. На основании этих данных, авторы делают вывод, что ускоренное развитие опухоли у дважды мутантных животных отражает синергизм мутаций в локусах Mps1 и p53. и что укорачивание Mps1 провоцирует, но не поддерживает блокировку действия SAC. Опухолевые клетки при этом крайне ослаблены метаболически, что открывает новые возможности для борьбы с анеуплоидными опухолями.

И.М. Мохосоев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Контролируемое сумоилирование фермента мевалонатного пути ГМГ-синтазы-1 (HMGs-1) регулирует процессы метаболизма при старении

Controlled sumoylation of the mevalonate pathway enzyme HMGs-1 regulates metabolism during aging. Amir Sapir, Assaf Tsur, Thij Koormand et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 3380–E3389.

Мевалонатный путь представляет собой каскадный метаболический процесс, который приводит к образованию фарнезилпирофосфата, являющегося предшественником стероидов: холестерина и его производных, а также нестероидных изопреноидов. Процесс начинается со взаимодействия ацетил-КоА с ацетоацетил-КоА с образованием 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА (ГМГ-КоА) — реакции катализируемой ГМГ-синтазой. Исследования регуляции мевалонатного пути направлены, в основном, на изучение транскрипционного и посттранскрипционного контроля активности другого фермента, а именно ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующего реакцию восстановления ГМГ-КоА с образованием мевалоновой кислоты. Однако, в настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о важной роли ГМГ-синтазы-1. В частности, показано, что ген *hmg1*, кодирующий синтез этого фермента, может у человека подвергаться регуляции холестерином на уровне транскрипции. Кроме того, показано, что имеет место регуляция активности фермента на уровне пост-трансляционной модификации путем фосфорилирования, ацетилирования и убиквитинилирования его аминокислотных остатков. Малые белки SUMO (Small Ubiquitin-like modifier) взаимодействуют с другими белками путем образования ковалентных связей через остатки лизина. Присоединение белков SUMO (сумоилирование) способствует изменению активности, стабильности и внутриклеточной локализации белков, не приводя, как в случае присоединения убиквитина (убиквитинилирования), к деградации белков. В настоящей работе авторами выявлен путь регуляции активности фермента ГМГ-синтазы-1 путем сумоилирования у *Caenorhabditis elegans*, являющегося ортологом фермента ГМГ-синтазы 1 человека. Показано, что с возрастом в условиях *in vivo* фермент подвергается сумоилированию, процессу, который зависит от активности цистеиновых протеаз UPL (Ubiquitin-like protease) и SENP (Sentrin-specific protease), катализирующих отщепление белков SUMO от субстрата. Выяснилось, что протеаза UPL-4 у *C. elegans* подвергается транслокации из цитоплазмы в митохондрии и регулирует активность фермента ГМГ-синтазы-1 во времени в пространстве по механизму, контролирующему активность мевалонатного пути при старении организма. У *C. elegans*, нокаутированные по гену *upl-4*, характеризовались стерильностью, торможением синтеза липидов, и заметным снижением двигательной активности с возрастом. Для выявления регуляторных сетей, участвующих в контроле активности фермента ГМГ-синтазы-1 авторами была использована комбинация экспериментов по получению нокаутированных организмов с протеомным анализом, показавшим участие также убиквитин-протеасомной системы в регуляции активности ГМГ-синтазы-1. Эволюционная консервативность обоих механизмов подтверждает фундаментальную роль этой регуляторной сети в изменении активности мевалонатного пути у эукариот с возрастом.

Н. Т. Молдогазиева

Инкапсулированные в вирусной наночастице фермент и реструктурированная ДНК для доставки к клеткам и экспрессии гена

Viral nanoparticle-encapsidated enzyme and restructured DNA for cell delivery and gene expression. Jinny L. Liu, Aparna Banerjee Dixit, Kelly L. Robertson, Eric Qiao, and Lindsay W. Black. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13319–13324.

Теоретически любой экзогенный белок может быть инкапсулирован совместно с любой нуклеиновой кислотой внутри вирусного икосаэдрального капсида, несущего на своей поверхности лиганды для направленной доставки к тканям. Капсид бактериофага T4 (100 x 70 нм) хорошо подходит для совместной упаковки специфических активных экзогенных белков и ДНК внутри вирусного наноконтейнера. Это обусловлено большими размерами и способностью последнего вмещать одну длинную молекулу ДНК или множество небольших фрагментов ДНК размерами до 170 kb, упакованных совместно с более, чем 1000 белковых молекул. В целом, использование наночастиц на основе фаговых капсидов обладает рядом преимуществ, среди которых: биосовместимость и стабильность при циркуляции по кровеносной системе, низкая иммуногенность и токсичность, легкость приготовления, большая доступность из хорошо охарактеризованных и непатогенных штаммов бактерий. Любая молекула ДНК может быть упакована *in vitro* в очищенный прокапсид. Молекула белка может быть распознана прокапсидом с помощью короткой N-концевой капсид-распознающей последовательности, состоящей из 10 аминокислотных остатков. Кроме того, капсид может экспонировать на своей поверхности фузионные пептиды или белки для высокоаффинного связывания с клетками. Эти пептиды и белки сшиты с малыми белками, расположенными снаружи капсида или капсида головки бактериофага *in vitro* или *in vivo*. В настоящей работе авторам удалось осуществить инкапсулирование в условиях *in vivo* активного фермента сайт-специфической рекомбиназы циклической рекомбинации (Cre) и в условиях *in vitro* плазмидной ДНК, содержащей ген, кодирующий экспрессию флуоресцентного белка mCherry, для направленной доставки к опухолевым клеткам. Cre рекомбиназа рециклирует плазмидную ДНК, содержащую два терминальных loxP сайта узнавания, при инкапсулировании в условиях *in vitro*. В рецепиентных эукариотических клетках происходит высвобождение ДНК, о чем авторы судили по изменению размеров ДНК фрагментов, которые были длиннее продольной оси капсида. Авторы наблюдали экспрессию гена mCherry под контролем цитомегаловирусного промотора в капсиде, содержащем Cre-катализирующую циклическую ДНК. Разработка эффективных и специфичных способов упаковки и распаковки в капсиде как ДНК, так и белка с высвобождением в клетке ферментативно модифицированного комплекса ДНК-белок из наночастиц может потенциально найти применение в направленной доставке лекарств и генной терапии заболеваний, в том числе опухолевых.

Н.Т. Молдогазиева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Суппрессия активности p53 частично компенсирует мутантный фенотип у мышей, моделирующих синдром Диджордже

p53 suppression partially rescues the mutant phenotype in mouse models of DiGeorge syndrome. Cinzia Caprio and Antonio Baldini. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13385–13390.

Гаплоидная недостаточность часто является причиной генетических заболеваний и показывает недостаточность генетического буфера для компенсации потери одной копии гена. Ген *Tbx1* кодирует транскрипционный фактор, действующий на стадии развития в мышах и человеке. Половина нормальной дозы этого гена у человека обуславливает большинство признаков синдрома Диджордже, включая дефекты развития дуги аорты и выпускных клапанов. Авторы работы выявили сильное генетическое взаимодействие между *Tbx1* и p53 (*Trp53*). Делеция гена p53 или фармакологическое ингибирование его белкового продукта существенно улучшают сердечно-сосудистые дефекты гетерозиготных и гипоморфных мутантов *Tbx1*. Авторы работы обнаружили, что белки *Tbx1* и p53 не взаимодействуют друг с другом, но вместе занимают генетический элемент *Gbx2*, который требуется для развития дуги аорты и выпускных клапанов. Уровень экспрессии *Gbx2* снижается во время развития у мутантов мышей *Tbx1^{+/-}*, но восстанавливается до нормального уровня в двойных мутантах *Tbx1^{+/-};Trp53^{+/-}*. Генетический элемент, взаимодействующий с *Tbx1* и p53 обогащен триметилированным гистон H3K27. Суппрессия p53 снижает уровень метилирования H3K27me3 и уровень гистон-метилтрансферазы Ezh2. Эти данные могут свидетельствовать, что компенсация экспрессии *Gbx2* в двойных мутантах *Tbx1^{+/-};Trp53^{+/-}* может происходить из-за снижения репрессивного метилирования хроматина. Авторы предполагают, что компенсация экспрессии *Gbx2* происходит не из-за антиапоптатического эффекта от потери или снижения уровня экспрессии p53, поскольку аномальный апоптоз не связан с мутациями *Tbx1*, вызывающими сердечно-сосудистые дефекты синдрома Диджордже. Данные, полученные в работе, могут свидетельствовать о возможном генетическом взаимодействии между *Tbx1* и *Trp53*. Авторы работы считают, что дефекты развития, вызванные уменьшением дозы гена *Tbx1*, могут быть фармакологически компенсированы.

А.С. Боголюбов

IgA опосредует нейтрализацию вирусов и стимулирует врожденные иммунные реакции внутри инфицированных клеток

Translocated IgA mediates neutralization and stimulates innate immunity inside infected cells. S. R. Bidgood, J. C. H. Tam, W. A. McEwan, D. L. Mallery, L. C. James. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13463–13468.

У человека известны два изоформа IgA: IgA1 и IgA2. Каждый изотип экспрессируется в организме в нескольких состояниях: в мономерном mIgA, димерном d IgA и секреторном S-IgA. Последний играет ключевую роль в первой линии неспецифической защиты организма от попадающих в дыхательные пути или ЖКТ патогенных микроорганизмов. Мономерная форма IgA связывается с попавшими в организм патогенами, что позволяет взаимодействовать с Fc α -рецепторами миелоидных иммунных клеток, после чего активация этих рецепторов обеспечивает фагоцитоз, презентацию антигена, опосредованную антителами цитотоксическую защиту и продукцию цитокинов и супероксидазы. Нейтрализация попавших в организм вирусов осуществляется по механизму, отличному от Fc-опосредованного фагоцитоза или связывания комплемента. Сигнальный путь, участвующий в нейтрализации вируса, опосредуется располагающимися в цитозоле рецепторами антител с высокой аффинностью TRIM21 (трехсторонний мотив-содержащий белок 21), экспрессирующимися в большинстве типов клеток организма, за исключением специализированных клеток иммунной системы. Эти рецепторы связываются через свой C-концевой домен с Fc-фрагментом IgG, попадающих внутрь клетки вместе с инфекционными вирусными частицами. После образования комплекса с антителом и вирионом TRIM21 становится мишенью для находящихся в цитоплазме протеосом: происходит антиген-зависимая внутриклеточная нейтрализация комплекса. Кроме опосредования этого процесса TRIM21 также индуцирует противовирусную защиту, активируя сигнальные пути NF- κ B, AP-1 и IRF3/IRF5/IRF7. Известно, что TRIM21 также осуществляет эти функции, связываясь внутри инфицированной клетки с ассоциированными с вирионами молекулами IgA, что нетипично, так как большинство рецепторов антител являются высокоспецифичными к их изоформу. Показано, что IgA проникают в клетки во время инфекции аденовируса типа 5-GFP и распознаются находящимися в цитозоле рецептором TRIM21, который связывается с покрытыми молекулами IgA частицами аденовирусов, что ведет к убиквитинированию комплекса (связывание с соединенными лизином-48 цепями убиквитина) и последующему запуску иммунного ответа. В присутствии IgA происходит нейтрализация аденовирусной инфекции по механизму, схожему с IgG и IgM, через TRIM21 и с помощью протеосом (но без аутофагии) в клетках мыши и человека, хотя с меньшей эффективностью, чем в присутствии IgG. Рецептор TRIM21 распознает фрагмент Fc IgG, который отсутствует у IgA. При помощи флуоресцентной анизотропии установлена непосредственная связь рецептора с IgA. Молекулярное моделирование показало, что TRIM21 формирует неспецифическую гидрофобную структуру вокруг β -петли, присутствующей у иммуноглобулинов классов A, M и G, благодаря чему достигается не узкоспецифичное связывание рецептора с различными антителами.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Прогнозирование результатов лечения латентного инфекционного резервуара вируса ВИЧ-1

Predicting the outcomes of treatment to eradicate the latent reservoir for HIV-1. Alison L. Hill, Daniel I. S. Rosenbloom, Feng Fu, Martin A. Nowak, and Robert F. Siliciano. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13475–13480.

Лечение вирусной инфекции, вызванной вирусом ВИЧ-1, чрезвычайно затруднено тем, что после прекращения антивирусной терапии возникает повторная инфекция. Она обусловлена активацией вируса из латентно инфицированных CD4⁺ Т-клеток. Такая популяция, содержащая около 10⁵–10⁷ клеток, возникает во время острой вирусной инфекции и затем остается стабильной в течение многих лет, оставаясь нечувствительной к обычной противовирусной терапии. Множество исследований в настоящее время направлено на то, чтобы либо сократить популяцию таких клеток, либо предотвратить развитие повторной инфекции. Разработан целый ряд медикаментов, способных решить эту проблему (агенты латентного резервуара, LRA-агенты) и, хотя такие лекарства являются предметом интенсивных исследований, остается неясным, как сильно надо уменьшить популяцию латентно инфицированных клеток, чтобы пациенты могли прервать терапию без риска возобновления инфекции. Представленная в статье новая математическая модель позволяет это рассчитать. Модель может быть использована для расчета вероятности того, что лечение было успешным, или, если клиническая картина говорит об обратном, рассчитать время, на которое можно прервать терапию без риска развития повторной инфекции. Авторы

использовали стохастическую модель для расчета динамики популяции латентного вируса ВИЧ-1. Для построения модели авторы использовали только четыре параметра — скорость распада латентно инфицированных клеток в отсутствие вирусной инфекции; скорость, с которой латентно инфицированные клетки продуцируют активно инфицированные клетки; вероятность того, что инфицированные клетки будут продуцировать вирус; и скорость развития повторной вирусной инфекции. Таким образом, полученные при помощи данной модели результаты зависят только от этих четырех параметров и не зависят от деталей жизненного цикла вируса. Полученные с использованием предложенной модели результаты предполагают большую вариабельность во времени активизации вируса и развития повторной инфекции после LRA-терапии, которая, безусловно, усложняет клиническую картину и прогнозы по лечению конкретного пациента. Представленная авторами модель может помочь в разработке и интерпретации путей лечения. Эти результаты также применимы для разработки медикаментов для лечения других латентных вирусов и может объяснить возвращение вирусной инфекции спустя месяцы после успешного лечения пациентов с пересадкой костного мозга, а также новорожденных. Используя предложенную модель, авторы исследовали полученные ранее клинические данные. Было показано, что необходимо примерно 2000-кратное уменьшение популяции латентного вируса для того, чтобы позволить большинству пациентов прервать антивирусную терапию на год без развития повторной инфекции, хотя инфекция может внезапно вернуться спустя несколько лет. Более чем 10000-кратное уменьшение популяции латентного вируса может предотвратить развитие инфекции вообще.

Е.А. Кутукова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

ВИЧ избирательно инфицирует Ad-5-специфичные CD4 T-клетки организмов, вакцинированных натуральным Ad-5 и рекомбинантным Ad-5-ВИЧ

Preferential infection of human Ad5-specific CD4 T cells by HIV in Ad5 naturally exposed and recombinant Ad5-HIV vaccinated individuals. Haitao Hu, Michael A. Eller, Shah Zafar et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13439–13444.

Испытания предполагаемых вакцин против СПИДА на основе аденовируса 5 (Ad5) были прекращены из-за неэффективности вакцин и избыточного проявления инфекции ВИЧ у вакцинированных испытуемых. Иммунологическое обоснование этих фактов на данный момент не представлено. В данной работе путем мечения пролиферирующих T-клеток флуоресцентной меткой CFSE была проведена сравнительная оценка подверженности ВИЧ и фенотипов CD4 T-клеток человека, специфичных к аденовирусу 5 и цитомегаловирусу. В эксперименте участвовали две группы добровольцев: ВИЧ-инфицированные, не проходившие курс антиретровирусной терапии, и неинфицированные. Примечательно, что большинство здоровых испытуемых проявляли T-клеточный ответ на белок аденовируса 5 гексон, в отличие от ВИЧ-инфицированных. При этом на инфицирование цитомегаловирусом ВИЧ-инфицированные давали более ярко выраженный ответ. Тем не менее, в крови 71% ВИЧ-инфицированных испытуемых были обнаружены антитела к Ad5, что позволяет предположить, что они подвергались инфекции ранее. Анализ коэкспрессии гена белка ВИЧ p24 и цитокинов в сочетании с поточной цитометрией выявил, что ВИЧ предпочтительно поражает Ad-5-специфичные CD4 T-лимфоциты, продуцирующие интерлейкины IL-17 и IL-2. Это подтверждается данными, полученными *in vitro* на Ad-5-специфичных клетках, инфицированных ВИЧ и рестимулированных иономицином и PMA через 3 дня после инфекции. Наблюдаемое явление не зависит от присутствия CD8 T-клеток и экспрессии корецепторов CCR5 и CXCR4. Это справедливо как для эффекторных, так и для центральных клеток памяти. Если клетки, специфичные к цитомегаловирусу, оставались устойчивыми к ВИЧ, то клетки, активированные подобным ему вирусом простого герпеса проявляли чувствительность к ВИЧ, что говорит о том, что родственные вирусы могут возбуждать разные T-клеточные ответы. Последующие эксперименты с использованием мультипараметрической поточной цитометрии показали, что Ad5-специфичные CD4 T-клетки обладают фенотипом, характерным для Th17-ответа на внеклеточные инфекции, вызываемые грибами и бактериями, и экспрессируют макрофагальный воспалительный белок α 4 β 7. При этом, по сравнению с клетками специфичными к цитомегаловирусу в Ad5-специфичных клетках наблюдался пониженный уровень экспрессии генов цитолитического пути, лигандов CCR5 и транскрипционного фактора Th1 EOMES. Эти наблюдения позволяют предположить, что слизистая кишечника является благоприятной средой для этих клеток. Полученные данные позволяют предложить механизм, объясняющий, каким образом рекомбинантная вакцина стимулирует инфекцию, подчеркивают важность исследования чувствительности CD4 T-клеток к ВИЧ и могут быть использованы при испытании вакцин.

А.Л. Братцева

Прямая регуляция сигнального пути GAS6/AXL фактором HIF стимулирует метастазирование в почках посредством SRC и MET

Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. Erinn B. Rankin, Katherine C. Fuh, Laura Castellini et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13373–13378.

Нарушения сигнального пути транскрипционного фактора HIF, индуцируемого гипоксией фон Хиппеля—Линдау, способствуют развитию и метастазированию светлоклеточной карциномы почек. Сигнальный путь GAS6/AXL известен как важный компонент метастазирования и препятствие для рецепторных тирозинкиназ. В данной работе на молекулярном уровне была показана связь между стабилизацией HIF и индукцией экспрессии рецепторов AXL в метастазирующей опухоли. Для поиска генов-мишеней HIF в опухолевых клетках использовали методы высокоэффективной хроматиновой иммунопреципитации и анализа экспрессии генов. Высокий уровень экспрессии генов факторов HIF-1 и HIF-2 поддерживался путем генетической деактивации опухолевого супрессора VHL. Так, удалось установить, что уровень экспрессии рецепторной тирозинкиназы AXL в клетках с деактивированным VHL в 4,7 раз выше, чем в контроле. Было показано, что HIF-1 и HIF-2 связываются с элементом промотора AXL, реагирующим на гипоксию, и напрямую активируют его экспрессию. Это подтверждается данными количественной ПЦР: в клетках с деактивированным VHL синтезируется в три раза больше мРНК AXL. Репрессия HIF-1 и HIF-2 малой интерферирующей РНК и инактивация связывающегося с ними ARNT заметно подавляют экспрессию AXL. Делеция HIF-1 и HIF-2 частично подавляла активацию AXL при гипоксии, а инактивация ARNT полностью ее блокировала.

Также было показано, что AXL фосфорилируется только в клетках, экспрессирующих GAS6, кроме того, стимуляция экзогенным GAS6 клеток, испытывающих его недостаток, заметно ускорила фосфорилирование AXL. Таким образом, GAS6 необходим для активации AXL. На примере линии клеток активно метастазирующей опухоли SN12L1 было показано, что генетическая инактивация AXL не влияет на первичный рост опухоли, что говорит о независимости пролиферации и выживания клеток от этого фактора. Однако метастазирование было подавлено при трансплантации мышам клеток с дефицитом AXL. Введение рецептора-приманки sAXL каждые две недели эффективно ингибировало GAS6/AXL-путь и остановило метастазирование в пораженных SN12L1 легких мышей. Подобная терапевтическая инактивация AXL в клетках с дефицитом VHL препятствовала инвазивному росту опухоли. Экспрессия AXL в клетках первичной светлоклеточной карциномы почек коррелирует с их агрессивным поведением и неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты позволяют предложить альтернативную модель активации SRC и MET GAS6 и подтверждают, что AXL является перспективной мишенью для терапевтических агентов и может быть использован в качестве диагностического маркера.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Ионные жидкости перспективны в качестве средства чрескожного введения лекарств и антибактериальных средств

Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization. Michael Zakrewsky, Katherine S. Lovejoy, Theresa L. Kernd Tarryn E. Miller, Vivian Le, Amber Nagy, Andrew M. Goumas, Rashi S. Iyer, Rico E. Del Sesto, Andrew T. Koppisch, David T. Fox, Samir Mitragotri. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13313–13318.

Биопленки представляют собой тонкий слой микроорганизмов, адгезированных на различных поверхностях. Кожные инфекции человека нередко связаны с образованием таких биопленок, и благодаря им патогенные организмы, живущие внутри кожи, оказываются хорошо защищенными против лекарственных средств. Примерно 80% бактериальных инфекций у человека связано с бактериями, образующими биопленки; благодаря этому свойству они в 50–1000 раз более устойчивы к антибиотикам, чем бактерии, не прикрепляющиеся к поверхности тканей. В случае кожных заболеваний, патогенные биопленки дополнительно защищены наружным роговым слоем кожи (*stratum corneum*), который препятствует проникновению лекарств внутрь тканей. Такие заболевания представляют серьезную угрозу для здоровья и требуют поиска адекватных методов лечения. Долгое время в этой области наблюдался застой, вызванный тем, что роговой слой кожи человека и бактериальная биопленка совместно создавали труднопроницаемый барьер на пути лекарственных веществ. В опубликованном исследовании для разрушения биопленок и облегчения транспорта лекарств через эпидерму были использованы ионные жидкости (смеси органических солей, ведущих себя как жидкости при комнатной температуре). Авторы описывают технику синтеза ионных жидкостей, результаты анализа их физико-химических свойств и способ нейтрализации ими двух видов патогенных микроорганизмов, образующих биопленки — *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella enterica*. Клиническая часть работы посвящена изучению транспорта антибиотиков внутрь кожи с помощью ионных жидкостей, и разрушению ими бактериальных пленок на поверхности ран. Кроме того, изучалась токсичность ионных жидкостей для человеческих тканей и уровень их раздражающего влияния на кожу. Из всех протестированных веществ наиболее перспективным оказался хлорингеранат, обладающий сразу целым рядом преимуществ. Он проявляет высокую антимикробную активность, минимально токсичен для клеток эпителия и кожи и имеет высокую проникающую способность. По отношению к биопленкам *S. enterica* и *P. aeruginosa* хлорингеранат дает терапевтический эффект того же порядка, что и традиционное лечение отбеливающими агентами, а часто и больший. Хлорингеранат увеличивает эффективность проникновения антибиотика цефадроксила в глубоко лежащие ткани более чем в 16 раз, не вызывая при этом кожных раздражений, что выгодно отличает его от большинства наружных средств. Лечебный эффект хлорингераната был доказан *in vivo*, где лечение им раны в течение 2 часов привело к гибели более 95% бактериальных клеток.

В.Э. Скворцов

Очистка от патологических антител с помощью биомиметических наночастиц

Clearance of pathological antibodies using biomimetic nanoparticles. Jonathan A. Copp, Ronnie H. Fang, Brian T. Luk et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E13481–E13486.

Патологические антитела (ПА) — это антитела к аутоантигенам, которые могут образовываться естественным путем или из-за присутствия чужеродных молекул на внеклеточном матриксе. Они играют ключевую роль в реакциях гиперчувствительности второго типа, в результате чего разрушаются здоровые ткани организма. К сожалению, современное лечение подразумевает немалый шанс ятрогении и при этом далеко от того, чтобы гарантировать достижение ремиссии большим количеством пациентов. Оно неспецифично и подразумевает под собой общую иммуносупрессию системными глюкокортикоидами, цитотоксическими лекарствами или моноклональными антителами, разрушающими В-клетки, что останавливает повреждение тканей. Возможность минимизировать тяжесть заболевания без лекарственного подавления иммунитета исследовали на примере модели анемии у мышей. Анемия может быть идиопатической, как АГА, или же индуцированной лекарствами. Она лечится стандартными методами общего подавления иммунитета, после чего, в зависимости от реакции пациента, может следовать спленэктомия с последующими переливаниями крови. В обоих случаях заболевания антитела атакуют эритроциты на поверхности красных кровяных телец (ККТ). В качестве альтернативной мишени для ПА использовали интактные мембраны ККТ, стабилизированные биоразлагаемыми полимерными ядрами из наночастиц, в результате чего образовывались стабильные комплексы. Они эффективно связывали и нейтрализовали поликлональные антиэритроцитарные IgG, сохраняя циркуляцию ККТ, что было доказано в тестах как *in vivo*, так и *in vitro*. В отличие от стандартной иммунотерапии эти биомиметические наночастицы не угнетают работу нормальных эффекторных клеток иммунной системы. Кроме того, такое лечение снижает количество циркулирующих антител без формирования аллоантител, накопления токсичных метаболитов при гемолитических реакциях или отравления железом, что нередко сопутствует переливаниям крови. Более того, на животных моделях аутоиммунных заболеваний показали, что первичные антигены могут изменяться в ходе болезни. Использование же терапии биомиметическими наночастицами решает этот вопрос. Таким образом, избирательное связывание патологических антител с помощью биомиметических наночастиц представляет собой новый подход в решении проблемы реакций гиперчувствительности второго типа. Наночастицы, покрытые мембранами эритроцитов и имеющие высокую аффинность к ПА независимо от особенностей эпитопов нарушают ход АГА, при этом имея минимальную токсичность. Этот опыт дает новые возможности для лечения сложных аутоиммунных заболеваний, в которых целевые антигены варьируют от пациента к пациенту.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Использование потенциал-зависимых красителей для визуализации динамики активности коры мозга при транскраниальной магнитной стимуляции

Voltage-sensitive dye imaging of transcranial magnetic stimulation-induced intracortical dynamics. Vladislav Kozyrev, Ulf T. Eysel, and Dirk Jancke. PNAS. 2014. Vol. 111 No 37. P. 13553–13558.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) вызывает активацию небольшого участка коры мозга за счет приложения сфокусированного магнитного поля. Этот метод не требует оперативного вмешательства (неинвазивен). В то же время применявшиеся до сих пор методы регистрации активности мозга не позволяют напрямую оценить динамику активности корковых нейронов при ТМС. В настоящей работе для этой цели использованы потенциал-зависимые красители (ПЗК), уровень флуоресцентного излучения которых зависит от разности потенциалов мембраны нейронов. В отличие от методов визуализации нейронной активности, применяемых на человеке, ПЗК-визуализация инвазивна, однако ее сигнал не искажается мощным электрическим полем ТМС. Сигнал ПЗК отражает напряжение на мембранах клеток с миллисекундным временным разрешением и пространственным разрешением в несколько квадратных миллиметров. Поэтому именно ПЗК были использованы, чтобы напрямую регистрировать активность популяций нейронов зрительной коры мозга анестезированных кошек в ходе приложения импульсов ТМС. Для стимуляции применяли как одиночные импульсы, так и серии импульсов с частотой 10 Гц. Выявлено, что после краткой фокальной активации, вызванной одиночным импульсом, происходит синхронное снижение активности большой группы нейронов. Это связано с тем, что залп ТМС активирует в основном тормозные нейроны, которые подавляют активность пирамидных клеток и имеют обширные аксоно-дендритные связи. После подачи серии импульсов активность в этой «зоне молчания» постепенно увеличивалась до надпороговых значений и возрастала спонтанная активность нейронов. Это означает, что дополнительные импульсы ТМС снижают тормозное влияние и активируют возбуждающие нейроны. Чтобы удостовериться, что полученный сигнал ПЗК связан именно с функциональным состоянием коры мозга, а не с гемодинамикой или светопрозрачностью ткани, ТМС совмещали со зрительной стимуляцией. Также оценивали долгосрочное (20–30 мин.) влияние ТМС на функциональные свойства нейронов зрительной коры. Оказалось, что стимуляция с частотой 1 Гц или 10 Гц приводит к противоположным эффектам: долговременному снижению и повышению вызванной активности, соответственно. Также обнаружено, что при ТМС меньше выражено свойственное коре быстрое торможение активности нейронов после возбуждения вследствие стимуляции. Следовательно, локальное повышение возбудимости коры при ТМС происходит главным образом за счет ослабления влияния торможения. Методика ПЗК-визуализации открывает многообещающие возможности изучения изменений возбудимости нейронов во время ТМС, а также последующих проявлений пластичности различных зон коры мозга.

А.А. Созинов

Нарушение синтеза сульфида водорода и сигнализации ИЛ-10 лежит в основе обострения колита, вызванного гипергомоцистеинемией

Impaired hydrogen sulfide synthesis and IL-10 signaling underlie hyperhomocysteinemia-associated exacerbation of colitis. Kyle L. Flannigana, Terence A. Agbor, Rory W. Blackler et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13559–13564.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) или колиты — это тяжелые болезни, плохо поддающиеся существующим методам лечения. Недостаток витаминов группы В приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови — гипергомоцистеинемии (ГГЦЕ) и часто встречается у пациентов с ВЗК, из чего можно сделать вывод об их взаимосвязи, но ее механизм еще не изучен. Синтез H_2S идет на протяжении всего тракта ЖКТ и усиливается при повреждениях слизистой. Есть три ферментных системы, осуществляющих синтез эндогенной H_2S , две из которых в качестве кофактора используют пиридоксаль-5-фосфат (П5Ф) — биологически активную форму витамина В6. П5Ф-зависимыми являются цистатионин- γ -лиаза (ЦГЛ) и цистатионин- β -синтаза (ЦБС). При их недостаточной работе из-за нехватки витамина В гомоцистеин недостаточно активно превращается в цистеин, что приводит к ГГЦЕ. То же наблюдается и у мышей с генетическими нарушениями в синтезе этих ферментов. Значительное повышение синтеза H_2S во время колитов объясняется повышением уровня ЦГЛ. Третий ключевой путь синтеза H_2S , который так же активизируется при колитах, содержит П5Ф-независимый фермент — 3-меркаптопируваттрансферазу (ЗМПТ). Эффекты недостатка витаминов группы В, вызванного диетой, были протестированы для трех моделей колита. Животных разделили на контрольных и опытных: с нормальным рационом и рационом без витаминов В6, В9 и В12 соответственно. Одна из моделей использовала мышью без гена интерлейкина 10 (ИЛ10). Степень развития заболевания измеряли через 7 недель содержания на диете, часть мышей после этого подвергли лечению двумя дозами ИЛ10 с разницей в 12 часов. В другой модели после 6 недель диеты мышам в течение 7 дней давали обычную воду или воду с декстраном сульфата натрия (ДСН). Последним дважды в день также делали внутрикишечную инъекцию предшественника H_2S — диаллил дисульфида. В третьей модели после 6 недель диеты делали внутрикишечную инъекцию динитробензола сульфокислоты (ДНБС) и через три дня после этого измеряли степень развития заболевания. Все модели показали, что диета, приводящая к ГГЦЕ, значительно усугубляет колиты и снижает синтез H_2S . Введение предшественника H_2S крысам с ГГЦЕ значительно снизило степень ВЗК. По сравнению с диким типом мыши без гена ИЛ10 на нормальной диете показали пониженный уровень синтеза H_2S , на 40% повышенный уровень сывороточного гомоцистеина и фенотип, идентичный дикому типу, страдающему ГГЦЕ. Лечение инъекциями ИЛ10 устранило все эти эффекты. Таким образом, усугубление колитов при ГГЦЕ связано с ухудшением синтеза H_2S в кишечнике. Помимо этого, ИЛ10 играет существенную роль в запуске продукции H_2S и регуляции метаболизма гомоцистеина, что может использоваться в терапии ГГЦЕ.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Stat3 стимулирует ремоделирование хроматина и экспрессию IL10 в Т-лимфоцитах при волчанке

Stat3 promotes IL-10 expression in lupus T cells through trans-activation and chromatin remodeling. Christian M. Hedrich et. al., PNAS. 2014. Vol. 111. No. 37 P.13457-13462.

Цитокин интерлейкин-10 относят к факторам, препятствующим воспалению, поскольку при передаче сигнала на антиген-презентирующие клетки он способен уменьшить экспрессию комплексов гистосовместимости МНСII, снизить продукцию воспалительных цитокинов. В результате модулируется Т-клеточный иммунный ответ, но на В-лимфоциты интерлейкин-10 (IL-10) может оказать противоположное действие. Вырабатываемый в Т- и В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах и дендритных клетках, IL-10 стимулирует дифференцировку, выживание и активацию В-лимфоцитов, а также продукцию антител. Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к внутриклеточным и тканевым антигенам, иммунные комплексы оседают и накапливаются, и вместе с измененным балансом цитокинов запускают патогенез болезни. В сыворотке крови больных волчанкой повышен уровень интерлейкина-10, а в Т-лимфоцитах усилена экспрессия мРНК IL10, причем уровень IL-10 в обоих методах коррелирует с выраженностью синдромов волчанки по международной шкале активности SLEDAI. Исследователи выделили Т-лимфоциты больных волчанкой и изучили регуляцию экспрессии IL10 на уровне транскрипции. Семейство транскрипционных факторов Stat широко изучается в связи с ролью в регуляции выработки цитокинов. При стимуляции клеток первичной культуры *in vitro* цитокинами IL-2 и IL-15 сигнал о продукции IL-10 передавался преимущественно через транскрипционный фактор Stat5, при стимуляции IL-6 и IL-27 задействован фактор Stat3. Для подтверждения использовались селективные блокаторы Stat-факторов. После трансфекции Stat3 или Stat5 продукция IL-10 росла, как в Т-клетках больных волчанкой, так и в клетках Jurkat (линия Т-лимфоцитов человека). Stat3 и Stat5 факторы садятся на SRE-последовательности (Stat Responsive Elements), найденные в промоторе и энхансере, расположенном в 4 интроне гена IL-10. Хроматиновая иммунопреципитация показала, что фактор Stat5 преимущественно садится на SRE в 4 интроне гена, в то время как промотор занят трансфактором Stat3. Однако, в Т-лимфоцитах больных волчанкой Stat3 занимает все регуляторные области гена, вытесняя Stat5, что связано с постоянно фосфорилированным активным статусом Stat3 (определено по внутриклеточному окрашиванию фосфорилированных транскрипционных факторов). Промотор и энхансер в клетках больных более доступны вследствие модификации гистонового белка 3 — повышенного ацетилирования по лизину 18 (H3K18ac) на уровне, который наблюдается в контрольных Т-клетках только после активации. Колокализация и метод шивки на основе близости выявил взаимодействие Stat3 и Stat5 с ацетилтрансферазой гистонов p300 в контрольных клетках и только Stat3 при волчанке. У больных волчанкой в Т-лимфоцитах наблюдается изменение механизма транскрипционной активации IL-10, что приводит к повышенной выработке цитокина и хронической активации В-лимфоцитов.

С. Касацкая

Полиморфизмы генов аполипопротеина ApoE и рецептора ApoER2 модулируют функции и регенерацию эндотелия

Genetic variants of ApoE and ApoER2 differentially modulate endothelial function. Ulrich V. et. al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13493–13498.

Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний ассоциирован с аллелем E4 аполипопротеина и определенным вариантом рецептора ApoER2. В частности, носители двух копий аллеля рецептора ApoER2-R952Q вдвое чаще подвержены возникновению атеросклероза и ишемической болезни сердца, причем риски не зависят от уровня холестерина в организме. Функции ApoE изучены для нервной системы в связи с ролью аполипопротеина в патогенезе болезни Альцгеймера, но объяснение связи ApoE и его рецептора с повышенной опасностью для состояния сосудов в научной литературе отсутствовало. Авторы статьи показали, что добавление аполипопротеина ApoE3 к первичной культуре клеток эндотелия аорты быка увеличивает вдвое ферментативную активность эндотелиальной формы синтазы оксида азота eNOS, а также пятикратно увеличивает способность клеток эндотелия к миграции, что необходимо в физиологических условиях для восстановления сосудов после повреждения. Выраженный пропорциональный эффект микромолярных доз ApoE3 вполне сравним с классическим активатором eNOS — фактором роста VEGF; при одновременной стимуляции ApoE3+ VEGF эффект не возрастает. Поскольку при сайленсинге рецептора ApoER2 методом siRNA активация NOS аттенуируется, предполагается, что основной сигнал передается через рецептор. ЛПС добавляли к культуре клеток для моделирования ситуации септического воспаления сосуда. В этих условиях происходит адгезия моноцитов и макрофагов; ApoE3 в комплексе с ApoER2 препятствует адгезии. При одновременном действии ApoE4 и ApoE3 проявляется действие ApoE4 по негативно-доминантному механизму: ApoE4 препятствует рекрутированию и активации киназ PI3K/Akt аполипопротеином ApoE3, и активация NO-синтазы нарушается. Укороченный с С-конца ApoE4 лишается ингибирующего действия, следовательно, взаимодействие N- и С-концов молекулы ApoE4 необходимо для функционирования. Исследователи показали также роль ApoER2 в восстановлении эндотелия *in vivo* после периваскулярного повреждения участка артерии электрическим током: через трое суток поврежденная поверхность сосуда была в шесть раз больше по площади у мышей, нокаутных по ApoER2. Добавление человеческого ApoE3 стимулировало миграцию клеток эндотелия аорты мыши *ex vivo*, и также аденовирусная трансфекция человеческого ApoE3 помогла восстановлению эндотелия через трое суток после повреждения *in vivo*. Трансфекция ApoE4 не давала положительного эффекта и препятствовала реэндотелизации, так что воспроизводился фенотип нокаутных по ApoER2 мышей. В специальной модели формирования шрамов выстилки (неоинтимы) сонных артерий заново после повреждения на мышцах линии FVB/N исследователи обнаружили значительно большее количество шрамовой ткани у нокаутных мышей ApoER2^{-/-}. Наблюдаемые *in vivo* и *in vitro* эффекты суммируют негативное влияние ApoE4 и нефункционального ApoER2 на целостность эндотелия и способность к регенерации.

С. Касацкая

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Фосфолипаза C δ 1 индуцирует экспрессию E — кадгерина и подавляет признаки злокачественной опухоли в клетках колоректального рака

Phospholipase C δ 1 induces E-cadherin expression and suppresses malignancy in colorectal cancer cells. Reiko Satow, Tamaki Hirano, Ryosuke Batori, Tomomi Nakamura, Yumi Murayama, and Kiyoko Fukami. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13505–13510.

Недавний мета-анализ данных пациентов с колоректальным раком (КРР) выявил у них подавление некоторых фосфолипаз C (PLC), а также ассоциацию низкого уровня экспрессии гена PLC δ 1 с KRAS мутацией. Однако, роль и регуляторные механизмы PLC δ 1 в КРР, а также взаимодействия PLC δ 1 и KRAS не изучались. В данной работе продемонстрирована онкосупрессорная роль PLC δ 1. Методом иммуногистохимии было показано, что экспрессия PLC δ 1 подавляется в тканях с КРР по сравнению с нормальным столбчатым эпителием. Исследовали роль PLC δ 1 в клеточных линиях с КРР, которые имеют активную KRAS мутацию. В клеточной линии SW620 с наиболее прогрессирующей стадией КРР наблюдался низкий уровень экспрессии E — кадгерина и относительно низкий уровень PLC δ 1. Поэтому решили исследовать влияние PLC δ 1 на экспрессию E — кадгерина. Вестерн блоттинг показал, что гиперэкспрессия PLC δ 1 в SW620 клетках значительно повышала уровень белка E — кадгерина. Конфокальная микроскопия показала, что в клетках SW620, гиперэкспрессирующих PLC δ 1, E — кадгерин локализовался в межклеточных соединениях. Также данные микроскопии показали, что клетки меняли свою морфологию при гиперактивации гена PLC δ 1. Эти данные демонстрируют, что PLC δ 1 функционально восстанавливает E — кадгерин. В свою очередь, подавление PLC δ 1 интерферирующими РНК снижало экспрессию E — кадгерина. Похожие результаты были получены и для изоформы PLC δ 1 — PLC δ 3. Было установлено, что PLC δ 1 также подавляет гены, связанные с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП). Вестерн блоттинг показал, что SW620 клетки, гиперэкспрессирующие PLC δ 1 имеют пониженный уровень виментина. Что также подтвердили иммунофлуоресцентный анализ и ПЦР в реальном времени. Также метод ПЦР в реальном времени показал, что эктопическая экспрессия PLC δ 1 супрессирует TGF- β , Zeb1, Slug и Snail гены, активирующиеся во время ЭМП. Более того, гиперэкспрессия PLC δ 1 снижает клеточную подвижность, пролиферацию и инвазивность SW620 клеток. Также PLC δ 1 снижает способность SW620 клеток расти без прикрепления к субстрату, и уменьшает образование опухолей *in vivo*, что, безусловно, говорит о противоопухолевых эффектах PLC δ 1. Также было выявлено, что сигнальный путь KRAS/MEK подавляет экспрессию PLC δ 1. Установлено также, что PLC δ 1 подавляет фосфорилирование киназы ERK1/2 путем индукции E — кадгерина в КРР клетках, что позволяет предположить существование отрицательной обратной связи между PLC δ 1 и KRAS/MEK/ERK сигнальными путями. Таким образом, было показано, что фосфолипаза PLC δ 1 способна подавлять образование опухолей при КРР посредством индукции экспрессии E — кадгерина и ослабления KRAS/MEK/ERK сигнальных путей.

И.Н. Шандарин

Протеогеномный анализ рака толстой и прямой кишки человека

Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. Bing Zhang, Jing Wang, Xiaojing Wang et al. Nature. 2014. Vol. 513 No 18. P. 382–386.

Исследования человеческого генома с целью выявить причины и механизмы раковых заболеваний предоставляют огромные массивы данных, из которых непросто сделать вывод о связи генетических аномалий и проявления болезни в фенотипе. Чтобы облегчить поиск связи ДНК — белок — фенотип, был впервые проведен интегрированный протеогеномный анализ колоректального рака (КРР) человека с использованием образцов, полученных в ходе проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA). Метод оценки белкового разнообразия показал, что соматические вариации значительно сильнее снижали разнообразие белков, чем вариации в половых клетках. Чтобы оценить связь транскрипта и белка, сравнили мРНК в стационарном состоянии (steady state) и белковое разнообразие для каждого гена. Все образцы показали положительную корреляцию мРНК-белок. Далее проверили соответствие между мРНК и белковой вариацией. Лишь в трети случаев наблюдалась статистически значимая корреляция мРНК — белок. Затем, чтобы проверить как соответствие между белком и вариацией мРНК связано с биологической функцией продукта гена, использовали KEGG анализ. Оказалось, гены, вовлеченные в метаболические процессы показали соответствие мРНК и вариации белка, в то время как др. гены показали низкое или негативное соответствие в вариациях. Эти данные указывают, что мРНК неподходящий индикатор вариаций белкового разнообразия. Было выявлено сильное цис-влияние CNA (copy number alterations) на разнообразие мРНК. Также были показаны сильные цис-эффекты фокальных амплификаций как на мРНК так и на белковое разнообразие. В хромосоме 20q были выявлены транс — действующие CAN горячие точки, оказывающие значительные эффекты на изменения разнообразия транскриптов и белков. Большинство изменений транскриптов, вызванные горячими точками не распространялись на уровни белков. Однофакторный анализ показал, амплификация 20q была связана с сильными изменениями уровня мРНК и уровня белка. Протеомные исследования могут помочь обнаружить потенциальные онкогены в амплифицированных участках. Конкретный интерес представляют гены: HNF4A, TOMM34, SRC. Ген HNF4A предположительно запускает фокальную амплификацию в 20q. Существуют противоречивые данные об HNF4A как онкогене, так и онкосупрессоре при КРР. Было обнаружено, что зависимость клеток КРР от HNF4A значительно коррелирует с уровнем амплификации HNF4A, что частично объясняет сообщения о противоположных ролях HNF4A в КРР. Протеомный анализ позволил идентифицировать пять подтипов в группе TCGA, два из которых соотносятся с TCGA транскриптомными подтипами: «микросателлитная нестабильность/СрG island methylator phenotype (MSI/CIMP)». Но также были выявлены отдельные мутации, паттерны экспрессии белков, которые связаны с другой клинической картиной. Таким образом показано, что белковое разнообразие не может быть предсказано посредством измерения уровней ДНК или РНК. Уровни мРНК и белка слабо коррелируют. Большинство CNA управляют разнообразием мРНК, но при этом они мало связаны с изменениями в белковом разнообразии.

И.Н. Шандарин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Значительный вклад симпатических рецепторов эндотелина типа А в развитии сердечной недостаточности

Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling. Lehmann L.H. et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13499–13504.

В настоящее время широко исследуется роль нейрогормонов в развитии сердечной недостаточности (СН). Эндотелин 1 (ЭТ-1) — один из таких гормонов, концентрация которого повышается при развитии СН и положительно коррелирует со степенью ее тяжести. Ингибирование рецепторов ЭТ-1 типа А (ЭРА) в доклинической модели СН имеет кардиопротекторный эффект. На стадии клинических испытаний действие специфических ингибиторов (ЭРАi) на ЭРА не привело к замедлению развития СН. Также в линиях мышей, нокаутных по ЭРА кардиомиоцитов (КМ), не наблюдается повышенная устойчивость сердца к стрессу. Объяснение этих особенностей является одной из целей работы. Помимо КМ, ЭРА экспрессируется в симпатических нейронах (СпН) сердца, секретирующих норадреналин (НА). Чтобы исследовать роль ЭРА в разных типах клеток, получили две линии трансгенных мышей: с подавлением экспрессии ЭРА в КМ (КМ-НО) и в СпН (СпН-НО). При создании патологической нагрузки на сердце мышей с помощью поперечного сужения аорты (ПСА) особи линии КМ-НО реагировали одинаково с контрольной линией, а у мышей линии СпН-НО симптомы СН (гипертрофия миокарда, отек легких) были выражены в меньшей степени. Для оценки влияния ЭРА на функционирование СпН измеряли пресинаптический обратный захват НА в полученных линиях мышей. Обратный захват НА производится специфическим транспортером (НАТ), активность которого определяли методом [124I]-MIBG-PET. Обнаружили, что после ПСА в особях контрольной линии и КМ-НО обратный захват НА снижался, а в СпН-НО особях оставался неизменным. Вероятно, *in vivo* ЭТ-1 нарушает функционирование СпН, ингибируя НАТ-зависимый обратный захват НА через ЭРА, что подтвердили измерением активности НАТ в перфузируемом ЭТ-1 изолированном сердце крысы. Важно отметить, что предобработка сердца дарусентаном (ЭРАi) ослабляла влияние ЭТ-1 и повышала обратный захват НА. Главную роль в гипертрофии миокарда играют именно ЭРА нейронов, что доказали действием ЭТ-1 на сокультивируемые СпН и КМ. Гипертрофия КМ в такой культуре проявляется значительно сильнее, чем при действии ЭТ-1 на монокультуру КМ или на КМ, сокультивируемые с СпН-НО. С помощью ингибиторного анализа выяснили, что симпатический ЭРА регулирует гипертрофию КМ через β и β -1 адренэргические рецепторы. Было установлено, что внутриклеточная передача сигнала от ЭРА опосредована активацией оси гистондеацетилаза II (HDAC) — транскрипционный фактор MEF2 за счет фосфорилирования HDAC протеинкиназой D. Характерным для СН результатом активации данного каскада является переключение в КМ синтеза миозина 6 на миозин 7, наблюдаемое под действием ЭТ-1. Таким образом, ЭТ-1 вызывает патологические перестройки сердца через действие на СпН-ЭРА, а не на КМ-ЭРА, причем основным аспектом действия является модулирование обратного захвата НА.

Е.П. Барыкин

Сигнал фактора роста фибробластов необходим эндотелиальным клеткам для ответа на травмирование, но не для поддержания гомеостаза кровеносных сосудов

Endothelial cell FGF signaling is required for injury response but not for vascular homeostasis. Sunday S. Oladipupo, Craig Smith, Andrea Santeford, Changwon Park, Abdoulaye Sene, Luke A. Wiley, Patrick Osei-Owusu, Joann Hsu, Nicole Zapata, Fang Liu, Rei Nakamura, Kory J. Lavine, Kendall J. Blumer, Kyunghhee Choic, Rajendra S. Apte, David M. Ornitz. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13379–13384.

Эндотелиальные клетки (ЭК) экспрессируют белки-рецепторы фактора роста фибробластов (РФРФ), которые очень чувствительны к фактору роста фибробластов (ФРФ). Необходима ли ЭК или клеткам сосудов другого типа передача сигнала ФРФ для развития, гомеостаза и ответа на травмирование не было известно. Авторы работы показали, что генотипы $Fgfr1/2^{Flk-Cre}$ или $Fgfr1/2^{Tie2-Cre}$ мышей с делециями в генах РФРФ1 и РФРФ2, произведенных с помощью Flk-Cre или Tie2-Cre, соответственно, в которых отсутствуют РФРФ в эндотелиальных или гематопозитических клетках, совместимы с нормальным развитием. Во взрослом возрасте, у мышей $Fgfr1/2^{Flk-Cre}$ нормальное кровяное давление и реакция и сохранность сосудов. Однако ревааскуляризация кожи или глаз после повреждения была существенно затруднена в мышах $Fgfr1/2^{Flk-Cre}$ или $Fgfr1/2^{Tie2-Cre}$, вне зависимости от потери РФРФ1/2 или гаплоидной недостаточности рецепторов типа 2 фактора роста эндотелиальных кровеносных сосудов (Vegfr2). Также затрудненная ревааскуляризация была ассоциирована с замедленным заживлением резаных ран. Авторы работы полагают, что эти результаты показывают основные требования к вегетативной регуляции роста кровеносных сосудов после повреждения, связанной с передачей сигнала ЭК через активацию РФРФ, но не гомеостаза сосудов. Затрудненная передача сигнала ЭК-РФРФ может быть причиной болезней, связанных с ненормальным ростом кровеносных сосудов, таких как возрастная дегенерация глазного дна. Результаты работы могут быть использованы для разработки методов лечения ран без потенциального вреда, связанного с изменением системной активности ФРФ или фактора роста эндотелиальных кровеносных сосудов.

А.С. Боголюбов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Ген TNFSF15 семейства TNF стимулирует воспаление, вызванное паттернами патогенности, при участии сигналинга рецептора смерти DR3

A TNFSF15 disease-risk polymorphism increases pattern-recognition receptor-induced signaling through caspase-8–induced IL-1. Matija Hedl and Clara Abraham. PNAS. 2014 Vol. 111. No. 37. PE13451–E13456.

Баланс провоспалительных и противовоспалительных сигнальных молекул иммунной системы (цитокинов) необходим для реакции на инфекции и для предотвращения аутоиммунных заболеваний. Хорошо изучен фактор TNF, вызывающий в клетках миелоидного ряда усиленную выработку целого спектра цитокинов; родственные молекулы лигандов и рецепторов клеточной смерти изучены менее подробно. Полиморфизмы гена TNFSF15 в локусе rs6478108 А ассоциированы с повышенным риском синдром раздраженного кишечника, который предшествует аутоиммунной болезни Крона. Для описания механизма влияния полиморфизма на выработку цитокинов был проанализирован ответ миелоидных клеток кишечника и макрофагов, полученных из моноцитов, на стимулирование *in vitro* лигандами рецепторов, распознающих паттерны патогенности PRRs. Продукт гена TNFSF15, как и TNF, существует в виде мембранного белка либо растворимого после воздействия TACE-конвертазы. Взаимодействие любой формы TNFSF15 с рецептором смерти 3 (DR3) приводит к увеличению продукции цитокинов *in vitro*, первоначально вызванной сигналами от рецепторов паттернов патогенности. Обнаружена постоянная экспрессия DR3 на макрофагах, полученных из моноцитов (MDM) и индукция экспрессии TNFSF15 при коинкубации клеток с мурмилдипептидом (паттерном патогенности, активатором рецептора NOD2) или лигандами рецептора TLR2. Базовая и индуцированная экспрессия TNFSF15 повышена в макрофагах носителей двух копий ассоциированного с болезнью полиморфизма rs6478108 А по сравнению с гетерозиготами AG и носителями обычной копии GG. В связи с расположением полиморфизма в интроне гена, исследователи предполагают его участие в регуляции скорости транскрипции мРНК TNFSF15. Наиболее выражены различия в концентрации растворимой формы TNFSF15 при активации паттерн-распознающих рецепторов, хотя активация клеток не оказывает влияния на уровень мРНК конвертазы TACE. TNFSF15 сигнализирует внутрь клетки не самостоятельно, а посредством участия DR3 в сигнальном пути TRADD — FADD — MALT1, который с участием каспазы-8 и аутокринного действия IL-1 β приводит к высвобождению трансфактора NF κ B и экспрессии генов цитокинов воспаления. Сигнальный путь с участием белков TRAF2, RIP1/RIP3 не задействован в данном типе активации DR3. Таким образом, взаимодействие TNFSF15-DR3 усиливает выработку цитокинов при узнавании миелоидными клетками микробных частиц и молекул через паттерны патогенности и может вносить вклад в хроническое воспаление кишечника.

С. Касацкая

Инъецируемые 3D-микронизи позволяют осуществлять клеточную терапию низкой дозировки для лечения критической ишемии конечностей

Primed 3D injectable microniches enabling low-dosage cell therapy for critical limb ischemia. Y. Li, W. Liu, F. Liu, Y. Zeng, S. Zuo, S. Feng, C. Qi, B. Wang, X. Yan, A. Khademhosseini, J. Bai, Y. Du. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13511–13516.

В связи с необходимостью увеличения специфичности, эффективности и воспроизводимости регенеративного эффекта клеточной терапии оптимальная стратегия доставки клеточного материала в поврежденные области основана на уменьшении количества вводимых клеток. Учитывая это, были разработаны инъецируемые трехмерные клеточные микронизи, основанные на полимерных желатиновых микрогелях (ЖМ). Полученная конструкция может быть сохранена длительное время в вакуумной упаковке. Эти микронизи на основе желатина заполнены *in vitro* мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), выделенными из жировой ткани человека. В результате получена гистотипическая трехмерная структура с обогащенным внеклеточным матриксом и усиленными взаимодействиями клеток между собой и с окружающими компонентами матрикса (при помощи F-актиновых филаментов). МСК в микрогеле уже через 2 дня культивирования *in vitro* активно секретировали коллагены I и II типа, ламинин, фибронектин и E-кадгерин, а также ангиогенные факторы роста (такие как HGF и bFGF). На мышинной модели критической ишемии конечностей показано, что клеточные трехмерные микронизи усиливают защиту клеток от механических повреждений во время инъекций, улучшают сохранность и выживание клеток *in vitro*, тем самым, в конечном счете, усиливая их терапевтический потенциал по сравнению с клетками, вводимыми в большем количестве в свободном виде. Трансплантация тканеподобной конструкции на основе ЖМ и МСК в количестве 105 обеспечивала лучшее восстановление и сохранение конечности с моделированной ишемией у мышей по сравнению с введением на порядок большего количества клеток без микрогелей (10⁶ — известная из литературных данных минимальная доза вводимых клеток, имеющая выраженный терапевтический эффект). После инъекции содержащих МСК ЖМ отмечено также усиление процессов ангиогенеза, о чем свидетельствует положительная иммуноцитохимическая окраска по альфа-актину — маркеру гладкой мускулатуры образующихся артериол. Также отмечалось улучшение перфузии крови в поврежденной конечности тканях (путем измерения интенсивности флуоресценции зеленого индоцианина), снижение дегенерации мышечной ткани и образования фиброза (что было показано трехцветным окрашиванием по Массону). При помощи иммуногистохимического окрашивания установлена экспрессия паракринных ангиогенных факторов (VEGF, bFGF и HGF) через 28 дней после инъекции МСК-содержащих ЖМ. Таким образом, проведенное исследование предлагает доступную технологию доставки клеток для усиления регенеративного эффекта клеточной терапии.

П.А. Суязова

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · Языки и литература

Использование метода байесовской филогенетики позволяет проследить древние корни современного синтаксиса

Tracing the roots of syntax with Bayesian phylogenetics. Luke Maurits, Thomas L. Griffiths. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13576–13581.

Определенный порядок расположения подлежащего, сказуемого и дополнения представляет собой одну из фундаментальных составляющих синтаксиса любого человеческого языка. Изменение этого порядка нередко меняет смысл высказывания на противоположный или даже превращает его в бессмысленный набор слов. Хотя в целом различные паттерны этого класса распространены среди языков крайне неравномерно, в большинстве языков главные члены предложения расположены либо в порядке «подлежащее-дополнение-сказуемое» (ПДС), либо в порядке «подлежащее-сказуемое-дополнение» (ПСД). Для объяснения этого феномена предложено несколько гипотез, в частности о большей функциональности порядка ПДС или о большей его распространенности в гипотетическом праязыке — родоначальнике всех семи языковых семейств мира. Эти гипотезы, однако, базируются лишь на той информации, которые дает изучение синтаксиса современных языков. Между тем для более глубокого проникновения в данную область необходимо понять, как современное распространение различных паттернов упорядочения членов предложения возникло из праязыков и как часто происходили смены порядка слов в ходе языковой эво-

люции. Авторы работы демонстрируют, что с помощью байесовской филогенетики можно дать количественно-обоснованный ответ на три принципиальных вопроса: как именно порядок слов с наибольшей вероятностью менялся во времени, какие типы расположения были преобладающими в истории, и до какой степени современные языки могут быть источником информации о происхождении синтаксиса. В результате анализа было выяснено, что смена порядка ПДС порядком ПСД происходит чаще, чем противоположная смена, и что смена порядка СПД на ПСД происходит чаще, чем на ПДС. Оба эти факта противоречат гипотезе о большей функциональности порядка ПДС, и, кроме того, историческая стабильность ПДС-синтаксиса выглядит не большей, чем у синтаксиса, основанного на порядке ПСД. В работе также показано, что если все семь выделяемых современной лингвистикой языковых семей произошли от одного и того же языка-предка, то этот язык с наибольшей вероятностью имел последовательность главных членов предложения ПДС. Вместе с тем обнаруживается, что мы сильно ограничены в своей возможности делать далеко идущие выводы о древнем синтаксисе, основываясь только на изучении современных языков, поэтому преобладание в праязыке порядка ПДС лишь немного (на 20%) более вероятно, чем преобладание других вариантов. В целом, широкое распространение ПДС-языков в современности скорее объясняется их большей распространенностью и в древности, а не функциональными качествами самого порядка ПДС. Напротив, нынешняя высокая частотность ПСД-языков, имеет, скорее всего, именно функциональные и психологические причины.

В.Э. Скворцов

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

В пещерах Гибралтара обнаружены петроглифы, предположительно принадлежащие неандертальцам

A rock engraving made by Neanderthals in Gibraltar. Joaquín Rodríguez-Vidal, Francesco d'Errico, Francisco Giles Pacheco, Ruth Blasco, Jordi Rosell, Richard P. Jennings, Alain Queffelec, Geraldine Finlayson, Darren A. Fa, José María Gutiérrez López, José S. Carrión, Juan José Negro, Stewart Finlayson, Luís M. Cáceres, Marco A. Bernal, Santiago Fernández Jiménez, Clive Finlayson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13301–13306.

Создание рисунков и петроглифов считается одним из важнейших достижений ранней эволюции человеческого сознания. Эти изображения могут служить средствами хранения и передачи символической информации, оперирование которой является отличительной чертой мышления человека. Способность к символическому изобразительному искусству обычно приписывается только современным людям и их прямым предкам и служит аргументом для противопоставления непосредственно человеческой линии эволюции другим линиям гоминин, существовавшим в прошлом параллельно человеческой. Одной из таких линий часто считается и неандертальский человек. Мнение о том, что когнитивные способности неандертальцев были значительно ниже, чем у современных людей, широко распространено в литературе, несмотря на многочисленные противоречащие этому факты. Одним из важнейших факторов, способствующих занижению оценки интеллекта неандертальцев, до сих пор оставалось отсутствие надежных доказательств того, что эти люди обладали способностью к изобразительному искусству. В реферируемой статье впервые описываются

абстрактные петроглифы, созданные руками неандертальцев в пещере Горхэма (Гибралтар). Петроглифы представлены системой перекрещивающихся линий, глубоко врезанных в поверхность скалы, которая образует дно пещеры. До недавнего времени оно было похоронено под ненарушенным культурным слоем; возраст пещеры (по числу накопившихся карбонатных слоев) составляет более 39 тыс. лет. Слой содержит артефакты Мустьерской эпохи, также принадлежавшие неандертальцам. Геохимический анализ слоя, лежащего над петроглифами, и реплики, сделанные с наскальной гравировки, показывают, что абстрактные изображения были созданы еще до начала формирования культурного слоя. Большинство линий, образующих петроглифы, сделаны заостренным концом каменного инструмента, которым создатели рисунка несколько раз аккуратно и точно проводили по одним и тем же местам. Данный вывод подтвердился и в ходе эксперимента по созданию аналогичных рисунков самими исследователями, с использованием различных древних инструментов. Наличие специализированной изобразительной техники исключает возможность того, что гравировка была нанесена случайным образом, например, в процессе приготовления пищи или обработки шкур. Это открытие демонстрирует способность *Homo neanderthalensis* к абстрактному мышлению и его умение выражать концепции с помощью геометрических фигур. Находка и успешное датирование образцов неандертальского искусства проливают свет на происхождение целого ряда обнаруженных в Евразии и в Африке подобных изображений, интерпретация которых до последнего момента представляла неразрешимые трудности.

В.Э. Скворцов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ - Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Сверхбыстрая логическая ячейка на фазовом переходе, управляемая процессами плавления

Ultrafast phase-change logic device driven by melting processes. Desmond Loke, Jonathan M. Skelton, Wei-Jie Wang, Tae-Hoon Lee, Rong Zhao, Tow-Chong Chong, and Stephen R. Elliott. PNAS 2014. Vol. 111. No 37. P. 13272–13277

Проблема увеличения быстродействия компьютеров обычно решается с помощью уменьшения размеров логических вентилях, чтобы получить большее их количество на единицу площади. В настоящий момент такое решение все — более проблематично, как из-за физических ограничений, так и из-за возможностей процесса фотолитографии. Одним из наиболее реалистичных решений для роста производительности без увеличения плотности вентилях является увеличение количества операций, производимых одним вентилях, что практически невозможно получить в рамках используемого в настоящий момент кремниевого процесса. Выполнение множественных булевых операций было ранее получено с помощью вентилях основанных на материале с фазовым переходом. Применялась схема с инициированным аморфным состоянием, вентилях переключался с помощью кристаллизации аморфного вещества. Но достигнутые времена срабатывания составляли только сотни наносекунд. Достижение баланса между скоростью кристаллизации и долговременной устойчивостью аморфной фазы представляло проблему. В настоящем исследовании вместо кристаллизации использовался процесс плавления, управляемый посредством

эффектов разупорядочения при предплавлении. В качестве основного состояния было выбрано более устойчивое кристаллическое, что позволило снять проблему спонтанного фазового перехода. Быстрый переход из кристаллического в стеклоподобное состояние производился с помощью коротких высокоэнергичных электрических импульсов. С помощью *ab-initio* моделирования молекулярной динамики и локального измерения электрических параметров были исследованы как происхождение плавления через разупорядочение в состоянии предплавления (то есть, ослабление атомных связей), так и его кинетика (например, разрывное поведение). Моделирование показало, что при применении предварительного иницирующего нагрева процесс перехода в жидкую фазу начинается значительно раньше, чем при нагреве сразу до температуры плавления. Это стало ключом к увеличению скорости плавления. Результат был получен для сплавов Ge-Sb-Te (в частности, $\text{Ge}_2\text{Sb}_2\text{Te}_5$). Выполнение множественных булевых операций (таких, как NOR, NOT) было получено при времени срабатывания в 900 пикосекунд, что на два порядка быстрее, чем для ранее использовавшихся схем с кристаллизацией. Применение плавления с инициализирующим и основным импульсами позволило снизить энергопотребление в пересеч — те на операцию на два порядка по сравнению с ранее применявшейся кристаллизацией. Также эта схема дает возможность упростить считывание результата, используя контрольный уровень вместо подтверждающего импульса. Этот простой метод обеспечил элегантное решение, значительно увеличившее скорость логических устройств на фазовом переходе, открывая дорогу к терагерцевым компьютерам.

А.В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Наномасштабный шаблонизатор на основе выпуклой линзы

Convex lens-induced nanoscale templating. Daniel J. Berard, François Michaud, Sara Mahshid et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13295.

Наноскопическое удержание и манипуляции с отдельными молекулами ДНК являются мощным средством их конформационного чип-контроля. В случае, когда полимерные цепочки ограничены пространственным окружением в масштабах расстояний менее диаметра вращения в свободном растворе, форма равновесных конформаций молекул определяется геометрией наноскопического окружения. Для упорядоченного параллельного вытягивания молекул ДНК поперек внешнего оптического поля и последующего высокопроизводительного оптического распознавания строения генома могут использоваться линейки наноканалов. Наноскопическое удержание сопоставимо по своим возможностям с альтернативными средствами манипуляции на уровне отдельных молекул, такими как «атомные клещи» и поверхностно-гидродинамическое спрямление. С его помощью могут быть разработаны методы, основанные на формировании ловушек в пластинах с нанорельефом, которые захватывают и удерживают отдельные молекулы. Наноскопическое удержание обладает тремя важными преимуществами по сравнению с другими методами: 1) высокой параллельностью ловушек, обеспечивающей распознавание генома млекопитающих с объемом информации в миллиарды структурных единиц; 2) возможностью эффективной интеграции с микрожидкостными системами с целью удержания и молекулярного циклирования в массивах параллельных каналов для предварительной и последующей обработки (вдоль и против течения жидкости); 3) не требуется приложения внешних электрических сил или пропускания тока для сохранения ориентации ДНК. В статье описывается новая платформа динамического манипулирования и удержания единичных молекул ДНК с применением наномасштабного шаблонизатора на основе выпуклой линзы (convex lens-induced nanoscale templating, CLINT). В этом методе искривленная поверхность выпуклой линзы используется для деформации гибкого покровного кварцевого стекла над подложкой с нанорельефом, образуя нанощель для захвата молекул внутри структуры. CLINT-методика дает возможность преобразования макроскопических проточных ячеек в устройства для пропускания наножидкостей. В экспериментах покровное кварцевое стекло отделялось от подложки двусторонней адгезионной пленкой с толщиной 5–30 мкм. Поскольку загрузка молекул ДНК производится сверху, CLINT-методика исключает применения высоких давлений или электрофореза, причем в растворе допустим значительно более широкий диапазон ионных условий, чем при электрофорезе. Авторам удалось загрузить одиночные молекулы ДНК в наноканавки и наноямки и продемонстрировать их выпрямление, картирование генома с помощью денатурационного анализа и секвенирование отдельных звеньев в множественных встроенных полостях. Подложки, изготовленные электронной фотолитографией, содержали массивы из $27 \times 27 \times 200 \text{ нм}^3$ и $50 \times 50 \times 200 \text{ нм}^3$ наноканалов, или из $50 \times 600 \times 600 \text{ нм}^3$ и $50 \times 900 \times 900 \text{ нм}^3$ наноямок. Поскольку CLINT-методика функционирует со стеклянными структурами, уменьшается фон от флуоресценции и обеспечивается стабильное оптическое изображение, так как поверхности не пропускают кислород. Ожидается, что наножидкостная методика с применением CLINT станет идеальной платформой высокоскоростного картирования взаимодействий белков с ДНК в сложных геномах.

Г.В. Дедков

Высококочувствительное обнаружение наночастиц с помощью рамановского микролазера с резонатором на основе моды шепчущей галереи, с собственной привязкой и гетеродинированием частоты

Highly sensitive detection of nanoparticles with a self-referenced and self-heterodyned whispering-gallery Raman microlaser. Sahin Kaya Özdemir, Jiangang Zhua, Xu Yang et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 3836–3844.

Оптические резонаторы на основе моды шепчущей галереи (МШГ) являются перспективной платформой для детектирования немаркированных нанобъектов. Их предельная чувствительность зависит от интенсивности взаимодействия света с веществом, мерой которого является отношение добротности моды излучения к объему — Q/V , а разрешение зависит от величины Q . До настоящего времени для повышения чувствительности и точности резонаторы МШГ либо допировались редкоземельными ионами для компенсации потерь и увеличения Q , либо в них возбуждались плазмонные моды для поддержания более сильного поля и уменьшения рабочего объема. В работе впервые продемонстрирована эффективная регистрация расщепленной моды шепчущей галереи вследствие присутствия в резонаторе одиночной наночастицы с размером до 10 нм в кварцевом резонаторе МШГ, с компенсацией потери усиления излучения рамановского микролазера, возбуждающего данную моду. Предлагаемая схема позволяет компенсировать потери за счет внутренних механизмов усиления, таких как рамановское и параметрическое усиление, которое имеет место в материалах, из которых изготовлены резонаторы. Схема обладает биосовместимостью и позволяет достичь рекордно высокой чувствительности по величине поляризуемости нанобъекта, достигающей значения $3,82 \cdot 10^{-6} \text{ мкм}^3$, применяя мониторинг гетеродинной частоты биений. Этот уровень чувствительности достигается без применения плазмонных эффектов, внешних управляющих сигналов, активной стабилизации и частотной блокировки. Внешний лазер накачки генерировал излучение с длиной волны 660, 980, 1450 и 1550 нм. Оптические спектры лазера накачки и результирующего рамановского лазера измерялись оптическим анализатором спектра с разрешением 0,1 нм. Для получения спектров пропускания в резонаторе проводилось сканирование частотного интервала с шириной 30 ГГц отдельных МШГ и измерялась мощность прошедшего излучения. Кварцевый резонатор имел форму микротороида. Для излучения накачки с длиной волны 1450 нм и рамановской моды с длиной волны 1550 нм добротность составляла $4 \cdot 10^7$ и $3,5 \cdot 10^7$, соответственно. Применялся дифференциальный анализатор подвижности (ДАП) в сочетании с соплом для осаждения частиц в резонатор. Сами наночастицы производились из коллоидного раствора, используя ударный атомизатор. Частицы детектировались поштучно, однако их ранжирование по размеру или поляризуемости требует проведения серии измерений и статистического усреднения. Схема сохраняет биосовместимость кварцевого стекла и может найти широкое применение при анализе биологических сред. Схема также открывает возможность использования внутреннего рамановского или параметрического усиления для компенсации потерь в других системах, в которых диссипация препятствует или ограничивает проведение исследований.

Г.В. Дедков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Сборка и молекулярное упорядочение двумерных пептоидных нанолистов с помощью межфазной границы масло-вода

Assembly and molecular order of two-dimensional peptoid nanosheets through the oil-water interface. Ellen J. Robertson, Gloria K. Oliver, Menglu Qian, Caroline Proulx, Ronald N. Zuckermann, and Geraldine L. Richmond. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13284–13289.

Пептоидные нанолисты — новый класс двумерных наноматериалов, получаемых путем самосборки молекул поли-N-замещенных глицинов с пептидоподобной пространственной структурой — пептоидов. Ранее было показано, что пептоиды адсорбируются на границе раздела фаз вода-воздух и образуют монослой, путем сжатия которого можно получить двухслойную структуру — высокоупорядоченный лист толщиной несколько нанометров и латеральным размером порядка сотен микрон. Такие материалы могут найти широкое практическое применение, например, в молекулярных сенсорах, искусственных мембранах, в катализе и при создании синтетических ферментов. В представленной работе показано, что самосборка пептоидных нанолистов также может происходить на межфазной границе воды и неполярной жидкости, например, масла. В своих экспериментах авторы работы использовали несколько различных несмешивающихся с водой неполярных жидкостей, включая тетрахлорметан, гексан и гептан, и два типа специально синтезированных пептоидов. Синтез пептоидных олигомеров производился с помощью роботизированного автоматического синтезатора, использующего известный ранее твердофазный метод.

Далее водный 20 мМ-раствор пептоидов вводился в 4-мл стеклянную пробирку, заполненную водой и маслом таким образом, что наличие пузырьков воздуха полностью исключалось. Формирование нанолистов происходило при комнатной температуре, при этом пробирка циклически покачивалась с помощью специально сконструированного устройства. После определенного количества циклов наличие в пробирке пептоидных нанолистов устанавливалось с помощью оптического микроскопа. С помощью измерений методами спектроскопии поверхности было установлено, что формирование упорядоченного монослоя пептоидов происходит в значительной степени благодаря электростатическим взаимодействиям между разноименно заряженными фрагментами молекул, в частности, карбоксильной группой -COOH и аминогруппой -NH₂. Так, пептоиды без аминогрупп оказались неспособными к самосборке. Любопытно, что в представленной работе образование нанолистов удалось наблюдать только при использовании тетрахлорметана и гексана в качестве неполярной фазы. В статье указано, что если молекулы неполярной жидкости содержат в своем составе бензольные кольца, либо их вязкость выше определенной величины, то образование пептоидных нанолистов не наблюдается использованными в работе методами. Результаты представленной работы открывают новые перспективы для создания двумерных органических наноматериалов. Описанная в статье методика самосборки пептоидных нанолистов имеет ряд преимуществ по сравнению с использованной ранее. Так, применение неполярной жидкой фазы взамен воздуха позволит ввести химические реагенты, минимизировать испарение воды, а также производить сборку нанолистов в микрофлюидных чипах.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Химические технологии

Синтез и детектирование карбонильного комплекса сиборгия

Synthesis and detection of a seaborgium carbonyl complex. J. Even, A. Yakushev, Ch. E. Düllmann, H. Haba, M. Asai, T. K. Sato, H. Brand, A. Di Nitto, R. Eichler, F. L. Fan, W. Hartmann, M. Huang, E. Jäger, D. Kaji, J. Kanaya, Y. Kaneya, J. Khuyagbaatar, B. Kindler, J. V. Kratz, J. Krier, Y. Kudou, N. Kurz, B. Lommel, S. Miyashita, K. Morimoto, K. Morita, M. Murakami, Y. Nagame, H. Nitsche, K. Ooe, Z. Qin, M. Schädel, J. Steiner, T. Sumita, M. Takeyama, K. Tanaka, A. Toyoshima, K. Tsukada, A. Türler, I. Usoltsev, Y. Wakabayashi, Y. Wang, N. Wiehl, S. Yamaki. Science. 2014. Vol. 345. Issue 6203. P. 1491–1493.

Получение химических элементов с атомным номером $Z > 104$ возможно только в условиях термоядерной реакции. Для получения отдельных атомов таких радиоактивных элементов требуется от нескольких минут до нескольких недель или даже месяцев. Продукт при этом содержит большое количество примесей, что затрудняет детектирование искоемых элементов. Жесткие условия ионизации и короткий период полураспада ограничивают круг методов, используемых для исследования трансактиноидов. В последние 50 лет были получены галогениды и оксигалогениды некоторых трансактиноидов. Недавно была разработана методика, включающая комбинацию физического разделения отдельных ионов в поле магнитного диполя и химические методы, позволяющая исследовать отдельные классы соединений. В работе получен и исследован карбонильный комплекс сиборгия, наиболее вероятной формулы $\text{Sg}(\text{CO})_6$. Впервые карбонильные комплексы металлов были синтезированы около 100 лет назад. Эти соединения представляют большой интерес как с фундаментальной, так и с практической точек зре-

ния. Известны гексакарбонильные комплексы хрома, молибдена и вольфрама, являющиеся при комнатной температуре летучими твердыми веществами.

С использованием газонаполненного сепаратора ядер отдачи были получены комплексы более легких гомологов сиборгия, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ и $\text{W}(\text{CO})_6$, и комплекс $\text{Sg}(\text{CO})_6$. Показано, что сиборгий образует летучий комплекс, свойства которого подобны свойствам гексакарбонильных комплексов его гомологов — молибдена и вольфрама. Квантово-химические расчеты предсказывают образование комплекса $\text{Sg}(\text{CO})_6$, взаимодействие которого с поверхностью SiO_2 аналогично взаимодействию более легких гомологов, что подтверждается полученными экспериментальными результатами и предполагает образование соединения формулы $\text{Sg}(\text{CO})_6$. Для определения энтальпии адсорбции комплексов на поверхности SiO_2 , осаждение Mo, W и Sg моделировали методом Монте-Карло. Сравнение величин энтальпии адсорбции соединения сиборгия с теоретически рассчитанными, а также с данными, полученными для молибдена и вольфрама, подтверждают формулу карбонильного комплекса сиборгия — $\text{Sg}(\text{CO})_6$. Таким образом, синтезировано новое соединения Sg и подтверждено, что Sg является полным гомологом Mo и W, при этом полученные экспериментальные результаты полностью подтверждают предсказания теории. Целесообразным является изучение термостабильности $\text{Sg}(\text{CO})_6$, а также получение карбонильных комплексов других трансактиноидов — Bh, Hs и Mt. Сочетание физических и химических методов разделения позволяет получать чистые трансактиноиды.

Т.В. Панова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Экологические технологии

Количественная оценка выгод от совместного использования автомобилей с помощью модели «сетей совместимости»

Quantifying the benefits of vehicle pooling with shareability networks. Paolo Santi, Giovanni Resta, Michael Szell, Stanislav Sobolevsky, Steven H. Strogatz, and Carlo Ratti. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13290–13294.

По оценкам ВОЗ больше миллиона смертей в год в мире являются следствием загрязнения воздуха, в которое значительный вклад вносит автомобильный транспорт. В крупных городах заметную часть автомобильного парка составляют такси. Поэтому оптимизация работы служб такси, позволяющая уменьшить общий пробег автомобилей при том же количестве перевезенных пассажиров, может внести существенный вклад в борьбу с загрязнением воздуха в городах. Один из вариантов такой оптимизации — работающая в реальном времени система совместного использования автомобилей, при которой объединяются заказы с частично совпадающими маршрутами и одна машина перевозит несколько клиентов одновременно. В данной статье предлагается метод количественной оценки ее выгод, основанный на теории графов. Теоретически такие «совместные поездки» (trip sharing) являются частным случаем «динамической задачи транспортной маршрутизации с погрузкой и доставкой товара» (dynamic pickup and delivery problem), в рамках которой определенное число грузов или пассажиров должно быть взято в одних точках и доставлено в другие в течение четко ука-

занного промежутка времени («временного окна» — *time window*). Такие задачи обычно решаются методами линейного программирования или эвристически. Однако их решаемость зависит от количества переменных и уравнений, описывающих наложенные ограничения. Поэтому большинство предыдущих подобных работ ограничивались оптимизацией перевозок внутри ограниченного пространства, например, внутри крупного аэропорта. В данной же статье предлагается общий подход к изучению соотношения выгод и неудобств для пассажиров при совместном использовании такси в масштабе всего города, как частный случай широкого класса проблем распределения пространственных данных (spatial sharing problems). Авторы вводят понятие «сеть совместимости» (shareability network) для визуального представления в виде графов множества возможных маршрутов такси и анализа возможностей их совмещения. Для отработки своей модели авторы использовали данные о более чем 150 миллионах поездках всех 13586 зарегистрированных такси в пределах Манхэттена в 2011 г. При максимальных значениях параметров $K=2$ (K — число совмещаемых поездок) и $\Delta=10$ мин. (Δ — максимальное увеличение времени поездки) итоговая сеть совместимости содержит более 150 млн вершин и более 100 млрд ребер. Результаты анализа показывают, что система перевозок с помощью такси в Нью-Йорке может быть существенно оптимизирована с увеличением эффективности на 40%. Причем эта система может быть использована с достаточной эффективностью даже в городах с меньшим населением и меньшей интенсивностью использования парка такси, чем в Нью-Йорке.

А.С. Коротяев

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Изменение валентности эмоций, связанных со следом контекстной памяти в гиппокампе

Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. Roger L. Redondo, Joshua Kim, Autumn L. Arons et al. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 426–430.

Валентность воспоминаний можно изменить, поскольку она не жестко связана с памятью, а реконструируется при воспоминании. Это свойство памяти используется в клинической практике для коррекции дезадаптивного поведения при лечении психических расстройств. Тем не менее, нейронные механизмы и общемозговые процессы, позволяющие изменить валентность воспоминаний, крайне мало изучены. В данном исследовании изучение этих механизмов проведено с помощью новой методики активации нервных клеток, задействованных при формировании следа памяти («энграммы»). Мыши, использованные в эксперименте, имели генную модификацию, при которой экспрессия раннего гена *c-fos* во время обучения сопровождалась появлением светочувствительного белка каналродопсин-2 (ChR2) в нейронах дорзальной части зубчатой фации гиппокампа (ЗФ) и базолатерального комплекса миндалины (БЛМ), инфицированных специальным вирусом. Известно, что активность ЗФ связана с пространственным контекстом, а БЛМ — с валентностью эмоций. Освещая ткань мозга в этих зонах синим светом через оптоволокно, можно активировать энграмму, то есть вызвать нужное воспоминание. У мышей формировали условный рефлекс на контекст с положительным или отрицательным подкреплением (встреча с самкой или электрический шок), в ходе которого вырабатывался ChR2. Освещение ЗФ у одной группы или БЛМ у другой группы животных позволило впоследствии сформировать у всех животных несвойственное им поведение за счет активации «отрицательных» и «положительных» воспоминаний — выработать избегание темной камеры у мышей, обученных с отрицательным подкреплением, и предпочтение светлой камеры у мышей, обученных с положительным подкреплением. Затем, для того чтобы изменить валентность воспоминаний, с каждым животным снова провели процедуру контекстного обусловливания, но с подкреплением противоположной валентности, и при этом активировали энграммы, освещая ЗФ или БЛМ. Проверка валентности этих воспоминаний в оптогенетическом тесте на предпочтение светлой или избегание темной камеры показала, что «переключение» валентности воспоминаний произошло только в группе с активацией энграммы в ЗФ, а в группе с активацией в БЛМ его выявить не удалось. «Переключение» также проявилось в изменении функциональных связей между ChR2-нейронами ЗФ и БЛМ. Следовательно, нервные клетки, являющиеся носителями памяти о нейтральном контексте в ЗФ гиппокампа, характеризуются пластичностью в отношении валентности того поведения, которое вызывает их реактивация: валентность можно изменить за счет связывания данной контекстной энграммы с новым безусловным стимулом противоположной валентности. Проведенное исследование функциональных нейронных связей, лежащих в основе изменчивости эмоциональных воспоминаний, позволяет внести значительный вклад в изучение нейронных основ переключения валентности воспоминаний.

А.А. Созинов

Стратегическая модель психического у детей

Children's strategic theory of mind. Itai Sher, Melissa Koenig, and Aldo Rustichini. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 37. P. 13307–13312.

При долгосрочном стратегическом взаимодействии люди пользуются своими «моделями» причин поведения и ментальных состояний партнеров, то есть знанием о мыслях и намерениях другого. Однако онтогенетическое развитие стратегического мышления почти не изучено. Для исследования социальных взаимодействий обычно используются понятия «модель психического» (theory of mind), то есть представление человека о внутреннем мире другого, позволяющее поставить себя на его место; и «рекурсивное мышление» (recursive thinking) — способность использовать результат предыдущего шага рассуждения для формирования следующего. Для изучения стратегических форм взаимодействия авторы предлагают концепцию «стратегической модели психического». Это модель ментальных процессов других людей, позволяющая предсказывать их поведение на основе знания о рациональности партнеров и об их намерениях. Помимо модели психического и рекурсивного мышления в определении стратегической модели психического присутствует новый элемент — способность понять, что движет поступками окружающих. Для исследования формирования стратегической модели психического использовались две игры, основанные на разных аспектах социального взаимодействия: соревновании и сотрудничестве. Участниками этих игр были дети от 3 до 9 лет, а также взрослые испытуемые. Для победы необходимо было использовать знания о представлениях и намерениях другого человека. В каждой игре участвовало два игрока — испытуемый и экспериментатор. В первой игре испытуемый выступал либо в роли «отправителя», либо в роли «получателя» информации. Только «отправитель», знал, в какой из коробок лежит печенье, но мог указать «получателю» на любую коробку. После этого «получатель» выбирал коробку, и если ней оказывалось печенье, забирал его себе. В противном случае печенье забирал «отправитель». В данной игре невозможно сформировать кооперативную стратегию поведения, несмотря на то, что игра многократно повторяется. Во второй игре участники одновременно выбирали себе наклейки — от одной до пяти, не зная о том, сколько выбрал противник. Игрок, выбравший меньшее количество наклеек, забирал их себе, а противник не получал ничего. Если игроки выбирали одинаковое количество наклеек, то оба оставались ни с чем. В данной игре формирование кооперативной стратегии было возможно, если игроки время от времени позволяли друг другу выигрывать, и в итоге они получали больше, чем если бы соперничали. В результате анализа хода игры было выявлено, что несмотря на принципиальное различие между играми, способность к сложному стратегическому мышлению формируется к семи годам. В этом возрасте стратегия игры ребенка становится сходной со стратегией взрослого: поведение становится более дальновидным, учитывается возможная выгода от сотрудничества при долгосрочном взаимодействии. Анализ возрастной динамики стратегии первого хода, а также дальнейшего процесса игры указывают на то, что развитие сложного стратегического мышления в раннем возрасте связано с формированием представления намерениях других людей.

А.А. Созинов

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Предпочтение положительных результатов при публикации материалов исследований в социальных науках: открывая «долгий ящик»

Publication bias in the social sciences: Unlocking the file drawer. Annie Franco, Neil Malhotra, Gabor Simonovits. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1502–1505.

При публикации материалов биомедицинских и социальных исследований часто совершается систематическая ошибка, связанная с предпочтением «положительных», то есть статистически значимых, результатов, нежели «нулевых» результатов, не демонстрирующих искомого эффекта. Хотя авторы осознают, что научная ценность последних ни чуть не ниже, они публикуют их либо в изданиях с более низким статусом, либо не публикуют вовсе, откладывая в «долгий ящик». Смещение относительного числа публикаций в пользу «удавшихся» исследований увеличивает вероятность ошибок первого рода (обнаружения эффекта, которого нет в популяции). По сравнению с биологией и медициной, в которых существует несколько способов объективной оценки этого предпочтения, в социальных науках таких способов не выработано, и этой проблеме уделяется мало внимания. В настоящей работе предложен способ оценки степени предпочтения положительных результатов при публикации исследований в социальных науках, позволяющий учесть недостатки способов, предлагавшихся ранее. Авторы обратились к базе данных совместных исследований в социальных науках (*Time-sharing Experiments in the Social Sciences*, *TESS*), осуществляемых

при финансовой поддержке Государственного научного фонда (*National Science Foundation*). Заявки на эти исследования проходят строгую научную экспертизу, эксперименты проводятся на больших выборках, поэтому качество работ не вызывает сомнений. Для выявления публикационного статуса отобрали 221 исследование 2002–2012 годов. На первом этапе провели анализ количества опубликованных и неопубликованных рукописей на основе поиска в Интернет. Выяснилось, что большинство результатов (80%) были опубликованы, и почти половина (48%) — в академических журналах. Результаты исследований разделили на три категории: «сильные» (соответствующие всем гипотезам), «нулевые» (статистически не значимые), или смешанные. Результаты приблизительно 41% исследований оказались сильными, 22% — нулевыми и 37% — смешанными. Статистически значимой связи между силой результатов и их публикацией не обнаружили, однако доля исследований с сильными результатами в числе опубликованных превышала долю нулевых. Затем авторам неопубликованных исследований написали письма с просьбой описать судьбу их проектов. Обнаружено, что большинство нулевых результатов (65%) не были представлены к публикации. Из 26 авторов большинство (15) считают, что нулевые результаты не имеют публикационного потенциала, треть (9) отложили публикацию нулевых результатов, но не исключают такой возможности, а двое признались, что провели подобное исследование на меньшей выборке и опубликовали новые результаты, соответствующие их первоначальной гипотезе. Для того чтобы избежать предвзятости в отношении нулевых результатов, предлагается ряд мер, направленных на предотвращение преимущественного развития тех проектов, которые с большей вероятностью позволят получить положительные результаты.

А.А. Созинов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

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