

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 6 (1)
28 октября 2014 г.

Владимир Липенков:
«Озеро Восток скрыто ледяным панцирем
мощностью более 3700 м, и через него
нужно пробиться, чтобы начать прямые
исследования этого уникального водоема»

стр. 8

Игорь Мазец о теории и практике
в исследовании квантовых эффектов

стр. 6

Взаимопомощь
и взаимная агрессия
у общественных
пауков

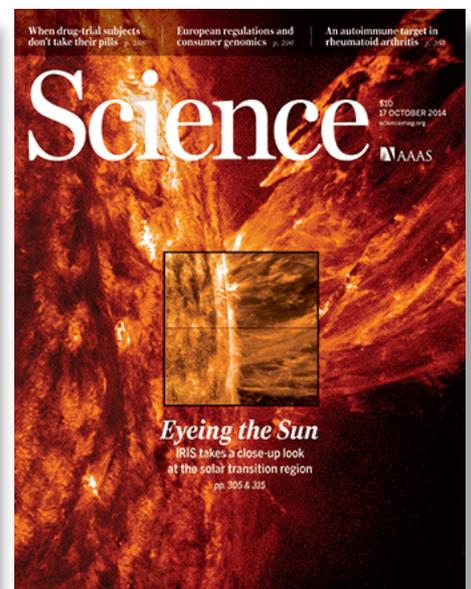
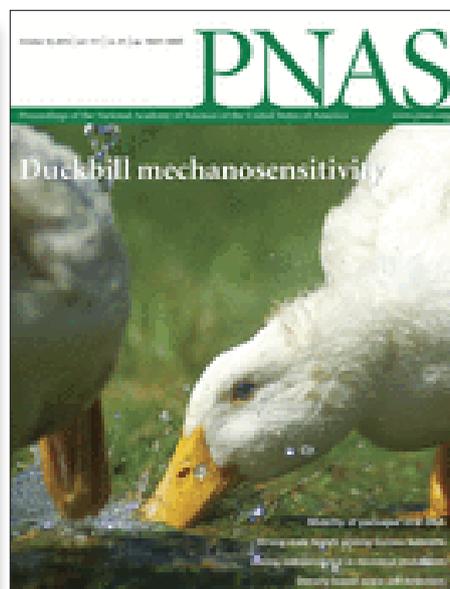
стр. 37

Дифференциальная
чувствительность
рецепторов
утиного клюва

стр. 31

Как появился Мимас?
Загадки самого
маленького спутника
Сатурна

стр. 12



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №6 (1)

28 октября 2014 года
Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общероссийская 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 автоматизации
и процессов управления ДВО РАН

Андрей Викторович ЛОГИНОВ,

заместитель руководителя Аппарата
Правительства РФ

Георгий Владимирович МАЙЕР,

Президент Национального исследовательского
Томского государственного университета,
член Совета Российского союза ректоров

Вера Александровна МЫСИНА,

старший научный сотрудник
Института общей генетики РАН

Валерий Александрович ТИШКОВ,

академик РАН, директор Института этнологии
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН

Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,

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

ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА

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

Генеральный директор

Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной
политике RASCH

Административный директор

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ**Главный редактор**

Денис Сергеевич АНДРЕЮК,
руководитель Аналитической группы RASCH

Заместитель главного редактора

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

Старший научный редактор редакционной части

Роман Александрович ФИШМАН

Старший научный редактор реферативной части

Вацлав Владимирович ПОЖАРСКИЙ

Корректор

Татьяна Александровна ПОЖАРСКАЯ

Редакторы-референты

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

Адрес редакции (для переписки):

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

e-mail: naukvmire@allrussia.ru

сайт RASCH: russian-science.com

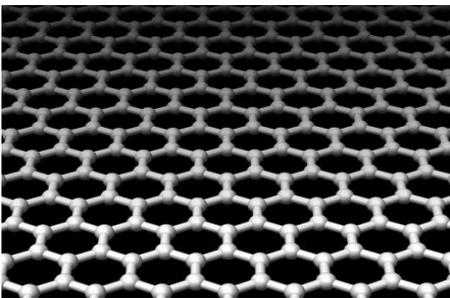
© ООО «ВР Медиа Групп». Все права защищены.
Любое использование материалов допускается
только с письменного разрешения редакции.

Читайте в этом номере:**Информационное поле****4** От редакции**Самое интересное
в рефератах**

Топ-10 статей текущего номера

5 Новости**Графен по-русски**

Русскоязычные ученые вносят значительный вклад в мировую «копилку знаний» о графене

**Неандерталец
внутри нас**

Секвенирован геном самых древних из известных останков предков современных людей

**6** Комментарий
эксперта**Усилитель в вакууме**

Игорь Мазец о подходах к регистрации силы Казимира и исследовании других квантовых эффектов

7 От первого лица**Восток
на крайнем юге**

О жизни на полярных станциях в Антарктиде, об озере Восток и его уникальной системе рассказывает заведующий лабораторией изменений климата и окружающей среды Арктического и антарктического НИИ Владимир Липенков

**Nature · PNAS · Science:
рефераты статей****12** Естественные
и точные науки**43** Медицинские
науки
и общественное
здравоохранение**58** Гуманитарные
науки**59** Техника
и технологии**65** Социальные
науки**66** Меж-
дисциплинарные
исследования

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

1. **«Загадки Мимаса».** Мимас — самый маленький и самый близкий к Сатурну спутник этой планеты, по общепринятой классификации относится к ледяным телам среднего размера. В его вращении наблюдаются небольшие осцилляции — либрации. Анализ либраций выявил значительные аномалии. Авторы промоделировали пять возможных причин этих аномалий. Проверку выдержали две: либо у Мимаса есть массивное (не ледяное) внутреннее ядро, либо подо льдом находится океан. *Реферат на стр. 12.*
2. **«Клюв-анализатор».** Утки в поисках пищи в значительной мере полагаются на осязание: в мутной воде они чувствуют частички пищи кожистой частью клюва. Воспринимающим элементом являются отростки крупных (40 мкм и более) нейронов, экспрессирующих ген механочувствительных ионных каналов. Данный механизм трансформации механического воздействия в нервное возбуждение обеспечивает высокую тактильную чувствительность у целого ряда позвоночных животных со схожей эволюционной стратегией. *Стр. 22.*
3. **«Неэффективные галактики».** На ранних этапах становления Вселенной формирование звезд происходило в условиях низкого содержания элементов тяжелее гелия. Авторы изучили галактики, имеющие низкое содержание кислорода. Оказалось, что эффективность звездообразования там крайне малая. Предполагается, что такой же малой была эффективность звездообразования в ранней Вселенной. *Стр. 13.*
4. **«Пауки в банке»** В работе исследовали общественных пауков, у которых в одной колонии сосуществуют мирные и агрессивные особи. Авторы интересовались пропорцией между «добрыми» и «злыми» — от чего зависит оптимальный баланс? Оказалось, что оптимум в соотношении агрессивных и мирных пауков зависит от конкретных условий обитания. Если искусственная колония не успевает достаточно быстро к этому уровню прийти, она погибает. *Стр. 39.*
5. **«Витамин Д и потеря разума».** На крысах изучили влияние витамина Д на когнитивные способности в пожилом возрасте. Животные с высоким уровнем витамина Д в диете оказались более эффективны в решении задач на запоминание и переучивание. *Стр. 48.*
6. **«Антагонизм преодолим».** У большинства приматов самцы неприязненно относятся друг к другу, и человек рассматривался как редкое исключение, в котором кооперация между неродственными самцами играет существенную роль в организации социальных процессов. В работе показано, что есть еще по крайней мере один вид обезьян — гвинейский павиан, — социальная структура которого также в значительной мере опирается на дружеские связи между самцами. *Стр. 24.*
7. **«Стратегическое мышление».** Макак обучали играть с компьютером в конкурентные игры. Компьютер анализировал предыдущие выборы обезьяны и прогнозировал ее выбор в будущем. Макаки «обманывали» компьютер, выбирая более рискованные и менее выгодные стратегии. При переключении с более разумного и привычного алгоритма действий на менее предсказуемый, включались определенные структуры мозга, которые раньше считались ответственными лишь за переключение между двигательными программами. *Стр. 65.*
8. **«Кабель на конвейере».** Построена и экспериментально подтверждена модель поведения гибкого эластичного стержня, укладываемого на твердое движущееся основание. *Стр. 60.*
9. **«Жидкий вирус».** ДНК бактериофага находится в плотно упакованном стекловидном состоянии. Авторы показали, что при повышении температуры от 22°C до 32°C ДНК переходит из стекловидной в жидкую фазу. Предполагается, что это позволяет вирусу быстро впрыскивать свой генетический материал в клетку-хозяина. *Стр. 44.*
10. **«Спиновая микроскопия».** Визуализировали азотные вакансии в наноалмазах с разрешением 27 нм по их спиновому отклику. *Стр. 62.*

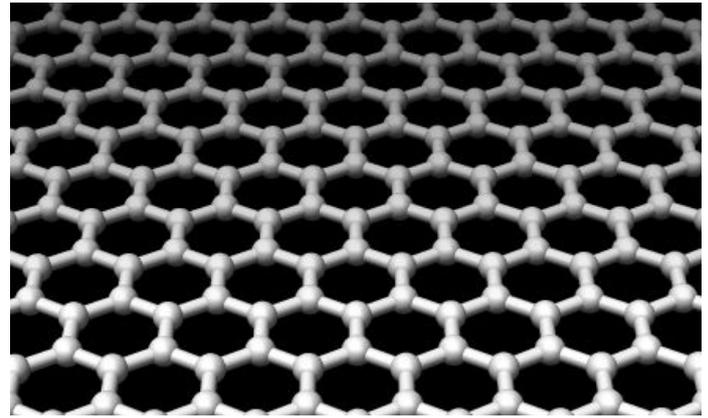
Графен по-русски

В спецвыпуске *Nature Nanotechnology*, посвященном графену, оказалось много авторов с российскими корнями

В 2010 году британские ученые российского происхождения Андрей Гейм и Константин Новоселов получили Нобелевскую премию за исследование графена — двумерного углеродного наноматериала с уникальными физико-химическими свойствами. С тех пор тематика графеновых материалов и возможностей их практического применения обсуждается в научном сообществе крайне активно. Последний номер журнала «*Nature Nanotechnology*» целиком посвящен графену и, фактически, подводит итог проделанной работе по изучению этого материала и попыткам использования его в промышленных масштабах. Особый интерес представляют статьи русскоязычных авторов.

Так, Сергей Тарасенко из ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН исследовал протекающие в графене долинные явления и показал, что электрон-фотонное взаимодействие в монослоях дихалькогенидов переходных металлов асимметрично в импульсном пространстве. Эта асимметрия может эффективно контролироваться напряжением на затворе. Данное открытие существенно повлияет на дальнейшую разработку оптоэлектронного оборудования.

Группа ученых из Великобритании, Японии, Кореи и России под руководством Андрея Гейма предложила альтернативный способ контроля электронных свойств Ван-дер-Ваальсовых гетероструктур путем дополнительной тонкой настройки внутренних напряжений и относи-



Идеальная кристаллическая структура графена представляет собой гексагональную кристаллическую решетку. *Иллюстрация: Фонд Wikimedia.*

тельной ориентации слоев. На примере двух графеновых электродов, разделенных слоем гексагонального нитрида бора, было показано, как резонансный пик и отрицательная дифференциальная проводимость вызывают настраиваемый радиочастотный колебательный ток, потенциально пригодный для будущих высокочастотных технологий.

Самый молодой из ныне живущих нобелевских лауреатов Константин Новоселов исследовал потенциал применения графена в биомедицине. «Графеновые наноматериалы будут иметь решающее значение в разработке и развитии подлинно новых конструкций повышенной или недостижимой ранее функциональности», — считает ученый. Возможности графена, по-видимому, далеко не исчерпаны, многие даже называют его «материалом будущего».

Источник: *Nature Nanotechnology*. 2014. Vol. 9. No 10.

Неандерталец внутри нас

В последнем номере журнала *Nature* опубликована работа, описывающая результаты расшифровки генома современного человека, жившего 45000 лет назад в Восточной Сибири.

В 2008 году на берегу реки Иртыш в районе поселка Усть-Ишим была обнаружена относительно целая левая бедренная кость человека. Международной командой ученых было проведено крупномасштабное исследование данной находки. Возраст находки был определен при помощи радиоуглеродного анализа как 45 тыс. лет. Важную роль в исследовании сыграли представители российских научных центров — Сергей Слепченко, Дмитрий Ражев (Институт проблем освоения Севера Сибирского отделения РАН), Ярослав Кузьмин, Сюзан Китс (Институт геологии и минералогии Сибирского отделения РАН), Павел Косинцев (Институт экологии растений и животных Уральского отделения РАН).

В 2010 году путем расшифровки генома неандертальца удалось надежно подтвердить версию о скрещивании неандертальцев с *Homo sapiens*. В геноме современного человека присутствуют гены неандертальского происхождения (около 2,5%), и именно такой процент присутствовал в останках из Усть-Ишима. Этот процент остается неизменным, но со временем длина фрагментов генетического наследия неандертальцев постепенно сокращается. Это позволило авторам недавней работы установить точный период, когда прекратилось смешивание геномов *Homo sapiens* и неандертальцев — 50–60 тыс. лет назад, примерно



Фигура неандертальца. *Фотография: Неандертальский музей, Германия.*

за 7–12 тысяч лет до момента рождения обладателя исследованной кости. Показано также, что он жил до или одновременно с началом разделения популяции современного человека на западно-евразийскую и восточно-евразийскую.

Ранее считалось, что вид *Homo sapiens* имеет исключительно африканское происхождение. Если не подвергать сомнению эту гипотезу, то «Человек из Усть-Ишима» — первое прямое доказательство проникновения предков современного человека так далеко на север Евразии.

Источник: Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia. Qiaomei Fu, et al. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 445–449.

Усилитель в вакууме

Как ни малы проявления квантовых эффектов, их можно обнаружить и даже усилить

С точки зрения квантовой механики, абсолютной пустоты не бывает: любой вакуум заполнен «кипящим бульоном» из виртуальных частиц и античастиц, которые непрерывно рождаются и исчезают. Как правило, эти процессы протекают незаметно для нас. Однако при определенных условиях проявления таких квантовых флуктуаций можно заметить и даже измерить. Одним из таких квантовых эффектов является сила Казимира, взаимное притяжение двух диполей, обменивающихся виртуальными фотонами. Как ни слабо такое взаимодействие, его можно зафиксировать — и даже усилить. Модель системы, позволяющей канализировать обмен виртуальными фотонами и увеличить действие силы Казимира, предложила недавно группа физиков-теоретиков, работающих в Израиле и Австрии. Об этой работе нам рассказал один из ее авторов, сотрудник московского Физико-технического института им. А. Ф. Иоффе РАН и венского Института атомной и субатомной физики *Игорь Евгеньевич Мазец*.

— Представьте себе две двухуровневые квантовые системы, находящиеся в основном энергетическом состоянии, при нулевой температуре. Тела такой системы могут переходить в возбужденное состояние, испускать два виртуальных фотона и, перепоглощая их, снова возвращаться в исходное состояние. При этом между системами возникает взаимодействие электромагнитной природы, которое опосредуется виртуальным квантовым полем. Энергия этих взаимодействий спадает очень быстро: на расстояниях меньших резонансной длины волны — как 10^{-6} , а на значительно больших — как 10^{-7} .

і Образно силу Казимира можно себе представить как взаимодействие двух металлических шаров, которые прогибают упругую сетку.

В некотором приближении, силу Казимира можно представить так, будто мы положили на упругую сетку пару металлических шаров, которые ее прогибают. Если шары находятся достаточно далеко, то они не будут

«чувствовать» друг друга, а если близко, то каждый шар будет реагировать на локальное прогибание, созданное партнером, и они будут стремиться к сближению. Конечно, куда более распространено (и более точно) представление о силе Казимира, данное в рамках теории возмущений, где эта сила рассматривается как обмен парой виртуальных фотонов.

После испускания виртуальные фотоны расходятся случайным образом по всему пространству. Шансы на то, что такой фотон будет поглощен вторым атомом — а это поглощение необходимо для взаимодействия — не слишком велики. Поэтому и появилась идея найти способ канализировать эти фотоны, создав условия для того, чтобы они двигались к поглощению более или менее целенаправленно.

Чтобы этого добиться, для виртуальных фотонов нужно найти подходящие «направляющие». Путем долгих расчетов мы выяснили, что эту роль может играть «трансмиссионная линия» (transmission line) — проводящий волновод, который направит виртуальные фотоны к цели, где они могут поглотиться, и усилит опосредованное ими взаимодействие на порядок.

Более удобными объектами можно заменить и сами атомы, которые должны обмениваться виртуальными частицами. На роль искусственных атомов мы предложили «трансмоны», сверхпроводящие устройства маленьких, но все же макроскопических размеров, которые обладают некоторыми квантовыми свойствами — например, квантованными, дискретными уровнями энергии. Такие «трансмоны» могут играть роль искусственных атомов, взаимодействие между которыми можно измерять так же, как и между атомами совершенно обычными. Система из «трансмонов» и «трансмиссионных линий» позволит не только заметно увеличивать действие силы Казимира, но и измерять проявления этого квантового эффекта с достаточной точностью.

і Система из «трансмонов» и «трансмиссионных линий» позволит не только заметно увеличивать действие силы Казимира, но и измерять проявления этого квантового эффекта с достаточной точностью.

«Трансмоны» уже получают некоторые группы экспериментаторов, так что наше предсказание вполне может быть проверено, если у кого-то возникнет такое желание. При этом говорить о конкретных практических приложениях нашей работы, безусловно, рано. Найти применение она может пока в лабораторных исследованиях, посвященных экспериментам в области квантовой механики и фундаментальной физики.

Публикация: Giant vacuum forces via transmission lines. E. Shahmoona, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 29. P. 10485–10490.

Восток на крайнем юге

В Антарктиде на глубине почти четыре километра подо льдом скрыто озеро с уникальной экосистемой

Исследователи-полярники работают на краю земли в авангарде современной науки. Здесь позиции российских ученых по-прежнему сильны, и они продолжают получать уникальные результаты. О жизни на полярных станциях в Антарктиде, о ключевых направлениях исследований и, конечно, о главной жемчужине континента — озере Восток и его уникальной системе нам рассказал один из ведущих российских гляциологов, заведующий лабораторией изменений климата и окружающей среды Арктического и антарктического НИИ (ААНИИ) Владимир Яковлевич Литенков.

— Владимир Яковлевич, насколько интенсивно продолжаются сегодня исследовательские работы в Антарктике?

Сейчас у России в Антарктиде остаются 5 постоянных действующих станций: «Мирный», «Беллинсгаузен», «Новолазаревская», «Прогресс» и, конечно, «Восток», расположенная в глубине континента, в 1200 км от побережья. Все они круглогодичные, полярники не оставляют их на зиму. При этом существует сезонный состав, который работает с конца ноября до начала февраля, а кое-где и позже — например на станции «Беллинсгаузен», которая расположена на Антарктическом полуострове, у побережья. А вот, скажем, на внутриконтинентальном «Востоке» срок пребывания сезонной экспедиции еще короче, он ограничивается двумя месяцами.

На протяжении всего года на всех станциях люди остаются и продолжают работу, находясь в полной изоляции до следующего сезона: сообщение с ними можно поддерживать лишь с помощью авиации. Ну а зимой недоступны и самолеты, так что в течение зимовки полярники переживают полную изоляцию, при которой нет никакой возможности добраться к ним, даже если на станции что-то случится. Продолжает работать только связь, в том числе спутниковая, благодаря которой мы всегда

знаем, что там происходит. Например, находясь в ААНИИ, я могу прямо сейчас набрать на своем телефоне номер из трех цифр — и попаду непосредственно на станцию Восток.

И Новая станция Прогресс, сегодняшняя российская антарктическая «столица», была построена в 2012–2013 годах, и на ней все вполне соответствует мировым стандартам.

— Люди, работающие на станции, это в основном научные сотрудники или технический персонал?

Технического персонала, который обеспечивает жизнь станции во время зимовки, обычно больше, чем научного. Это и механики-дизелисты, и радиоинженеры, и врачи, и повара... Сейчас на Востоке зимует 14 человек, из которых 9 — это как раз технические специалисты. А в сезон сотрудников будет значительно больше, в том числе и ученых.

Если же рассматривать Антарктиду целиком, в рамках параметров, которые раз в несколько лет определяются в специальном постановлении правительства о работе Российской антарктической экспедиции, то зимо-

вочный состав континента — это 110 человек, а в летний сезон он увеличивается еще на 120 человек. Это не считая тех, кто работает на научно-исследовательских судах.

— Достаточно ли оснащены сегодня российские антарктические станции по сравнению с зарубежными, позволяет ли оборудование производить исследования на современном уровне?

Все зависит от того, какой аспект вопроса рассматривать. К примеру, у западных коллег имеются ультрасовременные станции, такие как бельгийская «Принцесса Елизавета», введенная в строй в 2009 году. Мы иногда заглядываем туда по пути на «Восток»: технологии используются действительно новейшие, включая энергосбережение и утилизацию отходов... Но в научном плане программа там реализуется достаточно слабая — фактически, они лишь обозначают свое присутствие в Антарктике. Настоящие, большие научные программы, помимо нас, выполняются американскими станциями «Мак-Мердо» и «Амундсен — Скотт», а также европейской внутриконтинентальной станцией «Конкордия».

Новая станция «Прогресс», сегодняшняя российская антарктическая «столица», была построена в 2012–2013 годах, и все на ней вполне соответствует мировым стандартам. Остальные наши станции построены в 1970–80-х, еще в советское время, и быт там остается, в лучшем случае, на уровне тех лет. Впрочем, планы по модернизации «Востока» и других станций у Российской антарктической экспедиции есть, как есть и планы по строительству новых.

НАЧАЛО. Продолжение на стр. 9

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 8

— Давайте перейдем к науке. Что именно исследуют в Антарктике, чем заняты там российские ученые?

До 2013 года в рамках Федеральной целевой программы «Мировой океан» действовала специальная подпрограмма «Антарктика». В нее входило несколько крупных исследовательских проектов, связанных с изучением современных и прошлых изменений климата, подледниковой среды и геологии шестого материка, а также с исследованием местных экосистем.

Неотъемлемой составляющей исследований Антарктики остается постоянный метеорологический мониторинг — он осуществляется круглогодично и во многом автоматизирован, хотя до сих пор даже зимовочный персонал станций включает специалистов этого профиля. На станциях ведутся аэрологические наблюдения, мониторинг состояния магнитного поля Земли и полярных сияний. Все это стандартные наблюдения, которые производятся год за годом, в рамках установленных программ и процедур.

Самая интересная научная деятельность разворачивается именно в короткий сезонный период. Тогда в работу вступают специалисты-геологи; геоморфологи, исследующие ледник и реконструирующие его поведение за последние десятки тысяч лет; биологи, изучающие скудную, но очень интересную местную жизнь — в том числе и те микроорганизмы, которые были занесены в Антарктиду человеком.

Российская антарктическая программа охватывает, пожалуй, практически все возможные направления полярных исследований. Нет разве что программы по изучению нейтрино, которое проводят некоторые другие страны, да и астрономические наблюдения у нас пока слабо развиты.

— Но главное направление — это, наверное, все, что так или иначе связано с бурением льда?.. Как проходит эта работа?

Прежде всего, для этого требуются специальные буровые установки. Еще с 1960-х Ленинградский горный институт (сегодня — Национальный минерально-сырьевой университет «Горный». — *Ред.*) по заказу ААНИИ за-

нимается разработкой методов бурения льда и необходимых для этого технологий.

Вообще, бурение ледника связано с использованием массы специальных решений. Достаточно сказать, что в результате пластической деформации скважина быстро «заплывает», и если оставить ее пустой, диаметр ее будет быстро уменьшаться. Такую сухую скважину в леднике можно бурить — и все равно с определенным риском — до глубины не более 800 м. Глубокие буровые скважины заливают незамерзающими жидкостями — например, керосином с добавлением фреона. Фреон служит «утяжелителем», благодаря которому плотность заливаемой жидкости достигает средней плотности льда, компенсируя давление ледяной толщи. Это предотвращает сжатие скважины и позволяет избежать аварийных ситуаций.

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Американская обсерватория IceCube, построенная на станции «Амундсен — Скотт», ведет поиск следов почти неуловимых частиц нейтрино глубоко в антарктическом льду. Пролетев сквозь всю толщу Земли на околосветовой скорости, нейтрино могут изредка взаимодействовать с электронами и нуклонами в молекулах воды, создавая черенковское излучение, которое и регистрируют детекторы IceCube. Строительство нейтринной обсерватории было закончено в 2010 году, а в 2013 ею было зарегистрировано несколько десятков нейтрино.

Сейчас бурение льда ведется очень широко, и не только в Антарктиде, но и, например, в Гренландии: ледники оказались лучшим природным архивом, хранящим летопись климатического прошлого Земли. Они содержат информацию обо всех изменениях, происходивших на нашей планете, и позволяют реконструировать эти процессы не только качественно, но и количественно, с точными цифрами.

Благодаря кернам, т. е. материалу, извлекаемому из скважины, мы можем установить не только температуру, но и состав атмосферы в ту или иную эпоху. Ледник содержит газовые пузырьки, в которых древний воздух сохраняется тысячелетиями, а с ним и парниковые газы, и все компоненты атмосферного аэрозоля.

! Один керн со станции «Восток» окупил все затраты международного сообщества на проведение антарктических исследований.

Исследование палеоклимата по ледяным кернам — это отдельное большое направление в современной науке, в английском даже имеющее собственное название «Ice core sciences». Ведется разработка новых методов получения кернов, технологий их анализа, подходов к интерпретации полученных данных и реконструкции прошлых климатических условий и газового состава атмосферы...

В этих исследованиях станция «Восток» занимает особое место: именно на ней был получен первый керн, который позволил охватить последние 420 тыс. лет климатической истории Земли. Это целых четыре больших климатических цикла, в течение которых ледниковые периоды сменялись межледниковьями, закончившись текущей, довольно теплой эпохой голоцена. По словам одного известного французского ученого, если судить по объему и важности полученных данных, один этот керн со станции «Восток» «окупил» все затраты международного сообщества на проведение антарктических исследований.

Вспомним, что еще 20 тыс. лет назад, во время последнего ледникового периода, планета была заметно другой. Воздух на несколько градусов холоднее, уровень океана ниже примерно на 100 м, сушу Северного полушария во многом охватывают ледники... Из ледяных кернов можно получить точную количественную картину той эпохи и даже сказать, почему и как развивался этот процесс, какую роль играли в этом парниковые газы. Сегодня «Восток» — далеко не единственное место, где получают такую ценную информацию, но он был первым.

Бурение здесь было начато еще в 1970 году, а спустя 20 лет обнаружилось, что глубоко под Востоком скрывается гигантское озеро. Именно гигантское: размеры его достигают 250×50 км, а мощность водного слоя оценивается более чем в 1200 м.

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 10

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 9

Это больше 6 тыс. кубометров чистой воды — по объему пятое пресноводное озеро на планете.

— Каковы механизмы сохранения жидкой воды в этом царстве льда?

То, что вода может существовать под льдом, — история вполне обычная. Если мощность, толщина ледника достигает определенной критической величины, то геотермальный поток, поднимающийся из недр Земли, подтапливает его снизу. Ледник служит теплоизолятором, и под ним начинается таяние, которое в определенных условиях приводит к образованию подледниковых водоемов.

и Американцы и англичане обычно полагаются на технологии плавления льда горячей водой, — но здесь, при низкой температуре и большой толщине ледника, такие подходы не работают.

Так, озеро Восток скрыто от глаз панцирем твердого и холодного льда мощностью более 3700 м. Чтобы начать прямые исследования этого уникального водоема, через такой панцирь необходимо пробуриться. Американцы и англичане обычно полагаются на технологии плавления льда горячей водой, — но здесь, при низкой температуре и большой толщине ледника, такие подходы не работают.

Мы начали изучение озера Восток уже много лет назад. Еще в 1998 году буровой снаряд достиг глубины 3538 м, где закончился лед, образовавшийся из атмосферных осадков (снега), и начался лед, сформировавшийся из замерзшей воды озера. Он нарастал на нижнюю поверхность ледника в течение последних 40 тыс. лет. Так что в верхние пределы сложной системы озера Восток (озерный лед — вода — донные осадки озера) мы добрались достаточно давно и с тех пор их изучаем. Благодаря этой работе получено немало информации о гидрологическом режиме озера, о его газовом и изотопном составе, а в некоторой степени — и о его биологии.

Уже гораздо позднее, в феврале 2012 года, было осуществлено первое вскрытие озера, в результате чего вода из него поднялась в скважину, замерзла и спустя год была извлечена. Технология первого вскрытия озера Восток была тщательно продумана, чтобы ни в коем случае не загрязнить его находящейся в скважине буровой жидкостью. Для этого в скважине поддерживалось более низкое давление, чем давление воды в озере, и поэтому жидкость из него поднялась в скважину, а не наоборот. Разбурив замерзшую в скважине воду, мы получили ценные образцы, анализ которых продолжается до сих пор.

Так, например, исследования изотопного режима системы озеро-ледник показали, что современное состояние озера Восток далеко не стационарно. Массы талой воды, поступающей снизу, и воды, которая уходит из него за счет замерзания верхних слоев, вряд ли находятся в равновесии. Либо озеро еще находится в стадии развития, либо образующийся на нижней поверхности ледника озерный лед, который мы изучаем, формируется главным образом из талой воды, которая напрямую поступает в район скважины из северных частей озера. Последнее говорит о недостаточно интенсивном перемешивании талой воды с резидентной водой озера.

Кроме того, выяснилось, что в озере существуют геотермальные источники, хотя и совсем не те, что встречаются в активных зонах молодой складчатости, как например гейзеры Камчатки. Здесь геотермальная активность связана с просачиванием озерной воды в трещины на дне озера и ее подъемом на поверхность озерного дна. Именно из этих трещин попали в озеро и были захвачены озерным льдом ДНК термофильных бактерий, которые обнаружены при проведении биологических исследований ледяного керна глубокой скважины.

Температура воды в разломах земной коры под озером довольно высока, и обитающие здесь бактерии-термофилы лучше всего чувствуют себя при +50 °С. Они до сих пор остаются единственной достоверной биологической находкой, выделенной при изучении озерного льда.

— Можно ли, вслед за некоторыми СМИ, назвать этих бактерий представителями той жизни, которая существовала миллионы лет назад

и сохранилась с тех пор в глубокой изоляции, в реликтовом виде?

Вряд ли. До оледенения Антарктики озеро Восток, возможно, просто не существовало. Впрочем, на этот счет есть две точки зрения, и пока ни одна из них не доказана стопроцентно. По одному мнению, действительно, в тогда еще теплой Антарктиде имелось озеро, которое около 35 млн лет назад, когда началось оледенение, оказалось перекрыто ледником. По другому же, озеро могло появиться в результате донного таяния, уже после формирования ледника. И тогда любая жизнь, которая, возможно, существует здесь сегодня, могла быть занесена сюда только через ледник с тающим в его основании льдом, содержащим частицы, уловленные из атмосферы миллионы лет назад.

Но так или иначе, биологи единодушны: если жизнь в Востоке есть, то это нечто совершенно необычное. Наши исследования озерного льда показали, что в его воде должно быть очень много газов. Кислород скапливается здесь в концентрациях, губительных для всего живого — до 1 г/л. Это в сотни раз больше, чем в стакане обычной воды, растворенный в которой кислород уравновешен с окружающим воздухом.

и Жизнь в воде озера Восток либо невозможна вовсе, либо должна обладать уникальными механизмами адаптации к необычным условиям.

Это касается не только кислорода, но и других атмосферных газов — они высвобождаются из тающих донных слоев льда, а когда из этой воды нарастает озерный лед, в него почти не попадают. Так происходит постепенная аккумуляция атмосферных газов в воде озера, они накапливаются в количествах, на порядки больших, чем растворено в «нормальной» воде мирового океана и пресных водоемов. И поэтому если жизнь в озере будет все-таки обнаружена, она должна иметь какие-то механизмы нейтрализации

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 11

ОКОНЧАНИЕ. Начало на стр. 9

вредного воздействия концентрированных газов, прежде всего, кислорода. Собственно, именно это и привлекает биологов: жизнь в воде озера Восток либо невозможна вовсе, либо должна обладать уникальными механизмами адаптации к необычным условиям существования.

Особую остроту этот вопрос приобретает, если мы вспомним о том, что схожие условия могут существовать на некоторых других телах Солнечной системы — скажем, на Европе и Ганимеде, спутниках гигантских планет. Поэтому озеро Восток, в определенном смысле, может рассматриваться как их земной аналог, как площадка для испытания методов и технологий поиска и идентификации внеземной жизни.

Кроме того, из недр под озером Восток, возможно, идет дополнительное выделение газов — и углекислого, и просто водорода. Во всяком случае, обнаруженные микроорганизмы — это хемолитоавтотрофы, которые получают углерод из углекислого газа, а энергию — из окислительно-восстановительных реакций с участием водорода.

В воде озера можно найти примерно те же вещества, что имелись в атмосфере несколько десятков миллионов лет назад, ведь оно появилось из льда, сформированного твердыми осадками, снегом. Но морские соли, частицы пыли и другие примеси содержатся в озере лишь в минимальных количествах: похоже, эта вода — один из самых чистых объектов, с кото-

рыми ученые сталкивались на нашей планете. Такую чистоту в обычных условиях даже трудно представить. Дистиллированная вода двойной перегонки в сравнении с водой Востока может считаться «грязной». Впрочем, пока мы не получили самой воды и судим о ее составе лишь исходя из состава озерного льда.

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Крупнейший спутник Юпитера Ганимед содержит большие количества водного льда и, подобно полноценной планете, имеет дифференцированное внутреннее строение, твердую кору и жидкое, богатое железом ядро. По некоторым предположениям, под его внешним слоем льда, на глубине около 200 км может скрываться целый океан соленой воды. Европа, еще один из крупных спутников Юпитера, устроена примерно так же, и даже имеет атмосферу, хотя и крайне разреженную. Подледные океаны на этих телах могут подогреваться теплом внутреннего трения, возникающего под действием приливных сил в гравитационном поле близкого и массивного Юпитера.

Это накладывает особые требования к поддержанию чистоты всех полученных из Востока образцов. Разрабатываются специальные технологии и протоколы по снятию верхнего слоя, очистке, подготовке биологических проб, созданию банка данных для учета возможных загрязнений...

— На каком этапе остаются работы после очередного сезона? Что планируется сделать в ближайший, который начнется в ноябре?

В последний сезон мы продолжили бурение, уже повторное, и снова приблизились к поверхности самого озера — до нее осталось около 49 м. Предыдущая скважина, как мы уже говорили, была залита водой, и сейчас бурится новый ствол. Наша задача — вскрыть озеро более контролируемо, вооружившись знаниями, полученными во время первого вскрытия, провести разведку и подготовить скважину для будущих прямых исследований озера Восток. Это будет этап, на котором в его воду спустятся аппараты для отбора проб и прямых измерений физических и химических параметров... Если, конечно, этим работам найдется необходимое финансирование.

Средства на подобные исследования в Антарктиде — модернизацию полярных станций и строительство новых, приобретение техники и научно-исследовательские работы — до сих пор поступали в рамках ФПЦ «Мировой океан». Однако этот канал финансирования был перекрыт в 2013 году, и с тех пор нам приходится «выкручиваться», находя другие временные источники. Впрочем, есть определенные надежды, что финансирование наших работ будет возобновлено в нужном объеме.

Беседовал Роман Фишман

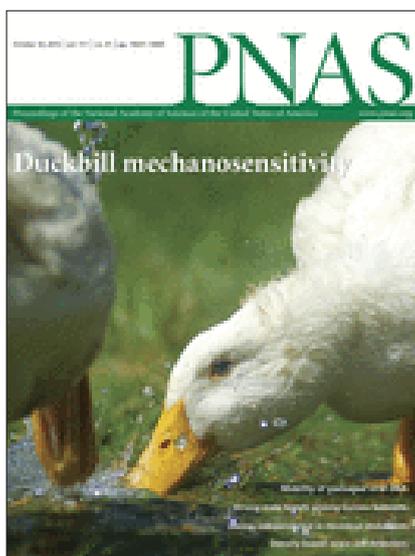
**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

Владимир Яковлевич Литенков, заведующий лабораторией изменений климата и окружающей среды (ЛИКОС) отдела географии полярных стран ГИЦ «Арктический и антарктический научно-исследовательский институт». Участник 17 полярных экспедиций, в том числе в качестве начальника сезонного отряда и главного гляциолога. Научный руководитель (с российской стороны) Международной ассоциированной лаборатории «Ледниковые архивы данных о климате и окружающей среде», национальный представитель России в координационном комитете «Международное партнерство в науках о ледяных ядрах». Член редколлегии журналов «Проблемы Арктики и Антарктики» и «Лед и снег». Вице-президент Гляциологической ассоциации России, автор более 200 научных публикаций, кавалер ордена «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Vol. 514. No 7522
16 октября 2014 года



Vol. 111. No 41
14 октября 2014 года



Vol. 346. No 6207
17 октября 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные и точные науки

12 Физика
и астрономия

16 Химические
науки

17 Биологические
науки

37 Математика

38 Науки о Земле
и смежные
экологические
науки

Медицинские науки и общественное здравоохранение

43 Фундаментальная
медицина

50 Клиническая
медицина

Гуманитарные науки

58 История
и археология

Техника и технологии

59 Электротехника,
электронная
техника,
информационные
технологии

60 Медицинские
технологии

61 Механика
и машиностроение

62 Нанотехнологии

63 Промышленные
биотехнологии

Социальные науки

65 Психологические
науки

Междисциплинарные исследования

66

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Модели внутреннего строения Мимаса по наблюдениям либраций на космическом аппарате Cassini

Constraints on Mimas' interior from Cassini ISS libration measurements. R. Tajeddine, N. Rambaux, V. Lainey, S. Charnoz, A. Richard, A. Rivoldini, B. Noyelles. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 322–324.

Мимас — самый маленький и самый близкий внутренний спутник Сатурна (находится внутри кольца), его радиус приблизительно 198 км, а большая полуось орбиты равна 189 000 км. Аналогично другим внутренним спутникам, Мимас классифицируется как ледяное тело среднего размера. Как и у большинства спутников планет солнечной системы, его период обращения совпадает с периодом осевого вращения, т. е. Мимас повернут к Сатурну одной стороной, испытывая слабые осцилляции (либрации) относительно положения равновесия. Происхождение этих спутников до сих пор дебатруется. Согласно известной классической модели, Мимас образовался при аккреции из протосолнечной туманности или при столкновении двух больших спутников с последующей аккрецией на один из осколков. Однако эта теория не объясняет величину массы, размера и радиального расстояния. По другой модели, в которой эти параметры удается согласовать, Мимас образовался внутри системы колец, но тогда следует предположить, что первичные кольца были массивными и содержали силикаты. Кроме того, Сатурн должен был оказывать сильное диссипативное приливное воздействие на движение прототел в кольце, чтобы заставить их двигаться по наблюдаемым сейчас орбитам. Авторы измерили либрации Мимаса, используя серию из 40 фотоснимков, полученных узкоугольной камерой на космическом аппарате Cassini с разрешением от 360 до 1450 м/пиксель. По этим снимкам с использованием метода стереофотограмметрии была построена трехмерная топографическая модель Мимаса и определены период и амплитуда либраций (0,945 сут и 50 угл. мин). Это соответствует нетипично большой величине трехосности $(B-A)/C=0,091$, где A, B, C — главные моменты инерции. Для объяснения наблюдаемой либрации рассматривались пять моделей внутреннего строения Мимаса в предположении гидростатического равновесия: 1) модель однородного распределения массы; 2) двухслойная модель; 3) модель с аномалией массы под кратером Гершель, находящимся вблизи экватора; 4) модель негидростатического ядра; 5) модель внутреннего океана. Первые две модели оказались несостоятельными, так как расчетная амплитуда либрации оказалась значительно ниже наблюдаемой. Третья модель с дефицитом массы под кратером Гершель также была отвергнута. Модели негидростатического вытянутого ядра с плотностью от 1200 до 3300 кг/м³ или океана под ледяной корой являются приемлемыми. Выбор между ними может быть сделан на основании картирования гравитационного поля Мимаса либо путем измерения теплового излучения поверхности.

Г.В. Дедков

Лабораторное масштабное моделирование формирования протозвездного джета сонаправленным полоидальным магнитным полем

Laboratory formation of a scaled protostellar jet by coaligned poloidal magnetic field. B. Albertazzi, A. Ciardi, M. Nakatsutsumi, T. Vinci, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 325–328.

Узкие биполярные струи (джеты) часто возникают у молодых звездных объектов (МЗО), окруженных аккреционными дисками, в направлении оси вращения. Предполагается, что джеты играют главную роль в эволюции этих объектов, а понимание механизма их формирования необходимо для интерпретации перераспределения массы, энергии и углового момента между плотным ядром и родительским облаком. Образовавшись, джеты баллистически выносят вещество на большие расстояния. Важно понять, почему они столь узкие и каковы их характеристики. В принятой стандартной модели предполагается наличие полоидального магнитного поля, связанного с диском и аксиального относительно джета, в отличие от тороидальной компоненты поля, закручивающегося вокруг него. Из-за инерции вмороженной в магнитное поле первоначально вращавшейся плазмы силовые линии поля скручиваются, а тороидальная компонента поля вызывает коллимацию ветрового движения струи. Эта модель, однако, имеет недостатки, так как в джетах с тороидальным полем могут развиваться неустойчивости, которые их разрушают. Альтернативная модель удержания выброса крупномасштабным полоидальным магнитным полем без тороидальной компоненты недавно рассматривалась этой группой авторов в рамках магнитогидродинамического компьютерного моделирования. В данной работе обоснование такой модели проводилось уже на основе скейлинга в лабораторном эксперименте. Плазма, моделирующая МЗО-выброс, создавалась коротким (0,5 нс) лазерным импульсом большой мощности при облучении массивной пластиковой мишени с диаметром лазерного пятна 0,75 мм. Плазма имела высокую проводимость и уносила быстрый поток магнитоплазменных волн. Как и в МЗО, плазменный выброс сначала имел широкий угол раствора, а затем происходило его сужение. Скейлинг лабораторной плазмы и МЗО устанавливает соответствие интервала 20 нс в лабораторном эксперименте и 6 лет в космических условиях. За это время протозвездный джет распространяется на расстояние более 600 а. е. Поэтому даже на небольших отрезках времени (менее 100 нс) лабораторный эксперимент дает возможность изучать морфологию астрофизических джетов. В проведенном эксперименте создавалось полоидальное магнитное поле с напряженностью 0,4 МГс в цилиндрической области с длиной 3 см и диаметром 1 см. Характеристики плазмы (числа Рейнольдса и Пекле) были таковы, что адвективный перенос импульса, магнитной и тепловой энергии плазмы доминировал над диффузионным, аналогично МЗО. Результаты работы позволяют объяснить также недавно обнаруженное рентгеновское излучение, генерируемое из области протозвездных джетов (например, в случае хорошо изученного джета HH 154).

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Рентгеновское излучение и выброс массы в классических новых звездах, индуцируемые орбитальным движением в двойной звездной системе

Binary orbits as the driver of gamma-ray emission and mass ejection in classical novae. Laura Chomiuk, Justin D. Linford, Jun Yang, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 339–341.

Классические новые звезды (НЗ) — наиболее известные астрофизические объекты, излучение которых обеспечивается термоядерными взрывами на поверхности белых карликов, аккрецирующих вещество компаньона в двойной звездной системе. НЗ выбрасывают примерно 10^{-4} массы Солнца в секунду со скоростями, превышающими 1000 м/с, однако механизм выброса массы плохо изучен. Считается, что он может обеспечиваться импульсом термоядерного взрыва, продолжительными ветровыми процессами в оптически плотной среде оболочки или взаимодействием двойной системы со сбрасываемой оболочкой. Вспышки классических НЗ сейчас могут регистрироваться в гамма-диапазоне с энергией квантов порядка нескольких ГэВ. Излучение гамма-квантов таких энергий подтверждает наличие механизма ускорения релятивистских частиц в сильных ударных волнах выбросов. В работе сообщается о радионаблюдениях с высоким разрешением звезды НЗ V959 Mon, у которой было обнаружено гамма-излучение. Авторы пришли к выводу, что выбросы вещества этой звезды формировались вследствие орбитального движения двойной системы: часть газа быстро выбрасывалась в направлении полюсов белого карлика, а более плотное вещество дрейфовало наружу вдоль экваториальной плоскости, закручиваясь орбитальным движением. На границе между экваториальной и полярной областью генерировалось синхротронное излучение, характерное для релятивистского ускорения частиц в ударных волнах. Отождествление НЗ V959 Mon с источником переменного гамма-излучения J0639+0548 было выполнено по результатам наблюдений на космическом телескопе Fermi Gamma-ray Space Telescope (НАСА). Использовались также синтетические данные радионаблюдений наземных радиотелескопов. Вспышка НЗ в июне 2012 г. продолжалась 12 сут, демонстрируя излучение в мягком гамма-континууме. Белый карлик в V959 Mon имеет звезду-компаньон главной последовательности, т.е. окружающая среда имеет низкую плотность. По этой причине механизм диффузионного ускорения частиц в ударной волне, образующейся в среде с низкой плотностью, не являлся очевидным. До сих пор гамма-излучение такого рода наблюдалось только один раз в системе звезды Мира, у которой компаньоном белого карлика является звезда-гигант, а окружающая атмосфера, соответственно, плотнее. После взрыва звезды V959 Mon были обнаружены еще три НЗ с помощью телескопа Fermi, т.е. она не является редким исключением, соответственно, и многие НЗ способны ускорять частицы до релятивистских энергий, которые затем генерируют интенсивное гамма-излучение.

Г.В. Дедков

Низкая звездообразующая эффективность крайне обедненных металлами галактик

Inefficient star formation in extremely metal poor galaxies. Yong Shi, Lee Armus, George Helou, Sabrina Stierwalt, Yu Gao, Junzhi Wang, Zhi-Yu Zhang, Qiusheng Gu. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 335–338.

Проведенные авторами статьи исследования были нацелены на определение величины эффективности звездообразования (SFE) в пределах бедных металлами галактик, условия которых предположительно максимально приближены к условиям ранних этапов становления Вселенной, когда происходило образование второго поколения звезд (популяция II), имевших малую металличность. Первые галактики содержали звезды, зародившиеся из газа при отсутствии или крайне низком содержании «металлов» (элементов тяжелее гелия). Предполагается, что в отсутствии металлов не было условий для эффективного охлаждения газа и образования звезд. Было решено проверить данное предположение для галактик с высоким (относительно водорода) содержанием кислорода. В качестве объектов были выбраны: Секстант А — карликовая неправильная галактика с содержанием кислорода 7% от его содержания в составе Солнца, расположенная на расстоянии 1,4 Мпк от Земли; и EOS 146-G14 — находящаяся в 22,5 Мпк от Земли галактика с низким поверхностным отражением и содержанием кислорода 9% от объема кислорода Солнца. Металличность этих галактик предположительно близка к металличности газового облака, из которого образовывались звезды II популяции. Обычно принимаемый в качестве индикатора объема газа монооксид углерода в условиях низкой металличности применить нельзя, а для использования с этой целью межзвездной пыли требуется высокое разрешение. Для эффективной оценки общего содержания газов в крайне обедненных металлами галактиках использовались карты пространственного распределения межзвездной пыли дальней области ИК-спектра высокого пространственного разрешения. Такая пыль является индикатором атомарного и молекулярного газа, содержание которого можно оценить, умножив массу пыли на соответствующий коэффициент (отношение газа к пыли), принятый для регионов с незначительно развитым или отсутствующим звездообразованием. Такая методика уже широко применяется для обычных, обогащенных металлами, галактик. В работе приведены результаты ИК-наблюдений высокого пространственного разрешения для двух вышеупомянутых галактик и показана крайне низкая эффективность звездообразования из семи звездообразующих скоплений в их пределах. SFE для них составляет менее 10% от нормального, наблюдаемого в настоящее время, процесса звездообразования в обогащенных металлами галактиках. Отсюда можно сделать вывод, что звездообразующие скопления внутри галактик с низкой металличностью обладают относительно низкой эффективностью звездообразования по сравнению с высокометаллическими галактиками или газовыми скоплениями, содержащими только водород, а звездообразующие процессы во Вселенной на ранних этапах ее становления были крайне слабыми и неэффективными.

В.В. Стрекопытов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Большой изотопный эффект при вакуумной ультрафиолетовой диссоциации N_2 и его значение для метеоритики

Massive isotopic effect in vacuum UV photodissociation and implications for meteorite data. Subrata Chakraborty, B. H. Muskatel, Teresa L. Jackson, Musahid Ahmed, R. D. Levine, Mark H. Thiemens. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14704–14709.

Анализ изотопного распределения в метеоритах, планетах земной группы, атмосферах гигантских планет и их спутниках, солнечном ветре, кометах и межпланетных пылевых частицах дает возможность понять происхождение летучих химических соединений в процессах, протекавших при рождении Солнечной системы (с.с.) до образования биологических молекул. Изотопное распределение азота в с.с. изменяется в широких пределах от -400 промилле (пром.) в солнечном ветре и в атмосфере Юпитера до 5000 пром. в органическом веществе метеоритов типа углистых хондритов. Величина ИР по отношению к содержанию N_2 в воздухе определяется как $((^{15}N/^{14}N)_{\text{образец}} / (^{15}N/^{14}N)_{\text{возд}} - 1)$ пром. Для объяснения наблюдаемых значений ИР требуется комплексный учет источников азота и неординарных изотопных эффектов. В теоретических моделях для объяснения вариаций ИР рассматриваются ион-атомные реакции обмена за пределами протопланетного диска и собственное фотохимическое экранирование на его поверхности, однако эксперименты, подтверждающие теоретические модели, отсутствуют. В работе измерено значительное фракционирование изотопов азота при вакуумной ультрафиолетовой фотодиссоциации N_2 . Исследовалась фотодиссоциация смеси молекулярного азота и водорода в камере с дифференциальной откачкой в диапазоне длин волн $80-98$ нм на синхротроне в Lawrence Berkeley National Laboratory. Выполнялось пять индивидуальных серий фотолитиза с продолжительностью $4-8$ часов с изменением температуры и давления газовой смеси. Типичные давления составляли $1,33$ мм рт. ст., а температура варьировалась от -78 до 23 °С. Максимальная величина ИР в экспериментах с N_2 достигала $11\,780$ пром. на длине волны 90 нм, а в продуктах фотолитиза аммиака наблюдались значения ИР от $46,8$ пром. до $13\,412$ пром. Как показывают квантовомеханические расчеты, наиболее сильный изотопный эффект имеет место в спектральных интервалах, где состояния со значительно различающимися силами осцилляторов переходов сильно перемешаны. Начальное соотношение $^{15}N/^{14}N$ у объектов с.с. было унаследовано из облаков межзвездной среды. Одинаковая величина ИР в солнечном ветре и на Юпитере указывает на то, что состав Юпитера и Солнца соответствует составу протосолнечной туманности. В то же время соотношение $^{15}N/^{14}N$ для Земли представляет результат переработки первоначального вещества, а для материала метеоритов характерны промежуточные или еще более экстремальные значения ИР. Наблюдаемый в лабораторных экспериментах широкий диапазон изменения ИР при фотолитизе соединений азота объясняет разброс значений ИР в материалах экстраземного происхождения.

Г.В. Дедков

Мономолекулярная реакция CH_3CHO интермедиатов Криге под действием инфракрасного излучения с образованием гидроксильных радикалов

Infrared-driven unimolecular reaction of CH_3CHO Criegee intermediates to OH radical products. Fang Liu, Joseph M. Beames, Andrew S. Petit, Anne B. McCoy, Marsha I. Lester. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1596–1598.

Гидроксильные радикалы часто называют мощными детергентами, инициирующими окислительный распад большинства микроэлементов в нижних слоях атмосферы. Основная масса ОН-радикалов генерируется в процессе фотолитиза озона. Радикалы могут образовываться также путем озонолитиза алкенов и впоследствии инициировать реакции даже в условиях низкой освещенности.

Озонолитиз алкенов протекает путем циклоприсоединения озона к $C=C$ связи и последующего разложения первичного озонида с высвобождением энергии порядка 50 ккал/моль, что образует различные карбонилосиды, известные как интермедиаты Криге. Выход ОН-радикалов существенно зависит от структуры алкена: от 10% для этена, до 60% для 2-трансбутена, как показывают результаты масс-спектрометрии. Авторы использовали инфракрасную активацию охлажденного интермедиата Криге для осуществления 1,4-переноса атома водорода от метильной группы к терминальному кислороду с последующей диссоциацией продукта и образованием ОН-радикала. В частности, проводилось ИК-возбуждение молекул $syn-CH_3CHO$ в области обертона валентных колебаний СН-группы в сегменте 6000 cm^{-1} с целью преодолеть энергетический барьер, связанный с переносом атома водорода от метильной группы с последующим образованием радикала, в условиях, исключающих столкновения атомов. Такие условия позволили детально изучить ИК-спектры, а также оценить величину энергетического барьера переноса водорода и мономолекулярную динамику процесса. Перенос атома водорода в реакциях озонолитиза алкенов является ключевым моментом процесса нефотолитического образования гидроксильных радикалов в тропосфере. Высокоселективный инфракрасный спектр охлажденного интермедиата CH_3COO был получен путем сканирования ИК-лазером области обертона СН-группы, что позволило обнаружить только те вибрационные состояния, которые ассоциированы непосредственно с переносом водорода, ведущим к образованию ОН-радикала. Чувствительные ОН-радикалы, в свою очередь, регистрировались с помощью лазерно-индуцированной флуоресценции (LIF).

Детальный теоретический анализ подтвердил экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что заряженные интермедиаты Криге, полученные путем активации валентных колебаний СН-группы, претерпевают 1–4-миграцию водородного атома с образованием ОН-радикала. Энергетический барьер, принимающий минимальное значение порядка 5603 cm^{-1} , показывает, что мономолекулярный распад метилзамещенных интермедиатов Криге и, вероятно, других алкил-замещенных карбонилосидов с образованием ОН-радикальных частиц должен происходить с гораздо большей вероятностью, нежели процессы, описанные предыдущими моделями озонолитиза алкенов в тропосфере.

А.В. Моисеев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Рентгеновский источник с ультравысокой светимостью, поддерживаемый аккрецией на нейтронную звезду

An ultraluminous X-ray source powered by an accreting neutron star. M. Bachetti, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 202–204.

Большинство сверхинтенсивных рентгеновских источников (СРИ) являются точечными источниками, пространственно смещенными относительно ядер соседних галактик, а их рентгеновская светимость (РС) превышает теоретический предел светимости при сферическом сжатии (предел Эддингтона) на черные дыры звездной массы. Излучение РС сосредоточено в полосе энергий 0–10 кэВ и характеризуется мощностью от 10^{39} до 10^{41} эрг/с. Наибольшие трудности при теоретической интерпретации излучения СРИ связаны с теми источниками, мощность которых превышает величину 10^{40} эрг/с. В этом случае для объяснения РС необходимо привлекать модели черных дыр с массой 50–100 солнечных масс или использовать модели, значительно отличающиеся от стандартной модели дисковой аккреции, которая обеспечивает наблюдаемую светимость ярких галактических рентгеновских источников в двойных системах (либо привлекать обе модели). В работе сообщается о рентгеновских наблюдениях в широкой полосе энергий для ядерной области галактики M82, в которой выявлены пульсации со средним периодом 1,37 с и синусоидальной модуляцией с периодом 2,5 сут. Пульсации появляются в результате вращения намагниченной нейтронной звезды (пульсара) в двойной системе, а модуляции обусловлены орбитальным движением компаньонов. Пульсирующий поток соответствует РС с мощностью эрг/с в диапазоне 3–30 кэВ, который совмещен на небесной сфере с переменным источником, мощность излучения которого в диапазоне энергий 0,3–10 кэВ достигает величины эрг/с. Эта связь означает наличие РС, превышающей предел Эддингтона почти в 100 раз для объекта с массой 1,4 солнечных масс, и более чем в 10 раз более интенсивной, чем у любого известного аккрецирующего пульсара. Рентгеновские наблюдения галактики M82 (с расстоянием 3,6 Мпс) производились с помощью космического рентгеновского телескопа NuSTAR в период с января по март 2014 г. и являлись частью наблюдательной программы изучения сверхновой SN 21014. В галактическом диске M82 наблюдаются несколько СРИ. Самым ярким является источник M82 X-1 (10^{41} эрг/с), а вторым наиболее ярким является источник M82 X-2 (эрг/с). Анализ синусоидальной модуляции излучения рентгеновского источника показал наличие почти круговой орбиты с эксцентриситетом менее 0,003 и проекцией большой полуоси (на небесную сферу) 22,225 световых секунд (с ошибкой). Имевшиеся до настоящего времени оценки фракции наблюдаемых СРИ, в которых излучение генерируется нейтронными звездами, по-видимому, были существенно занижены из-за того, что наблюдения пульсирующих рентгеновских источников затрудняются ограниченной чувствительностью рентгеновских телескопов, переходным характером пульсаций и большими периодами орбитального движения. Таким образом, разработка моделей аккреции вещества и РС в случае намагниченных компактных объектов в двойных системах с массой порядка солнечной является чрезвычайно актуальной.

Г.В. Дедков

Класс «теплых» экстрасолнечных планет типа Юпитера с взаимно наклоненными и апсидально разориентированными орбитами соседних планет

A class of warm Jupiters with mutually inclined, apsidally misaligned close friends. Rebekah I. Dawson, Eugene Chiang. Science. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 212–216.

Орбиты гигантских экстрасолнечных планет часто имеют удивительно маленькие большие полуоси орбит, большие эксцентриситеты и углы разориентации нормалей к плоскости орбит относительно направления осей вращения «звезд-хозяек». Формирование орбит таких «теплых» и «горячих» Юпитеров (ТЮ, ГЮ) происходит в результате рассеяния при скользящих столкновениях с другими планетами, секулярного хаотического движения и осцилляций Козаи-Лидова (Kozai-Lidov, 1962), индуцированных возмущением звезды двойной системы или гигантской планеты, в результате которых изменяются эксцентриситеты и уменьшаются размеры орбит под действием приливных возмущений. При моделировании образования ГЮ исследователи сталкиваются с двумя серьезными проблемами: 1) требуется получить большие наклонения планетных орбит, но такие наклонения экспериментально еще не наблюдались (большинство орбит с измеренными взаимными наклонениями компаньонов почти компланарны); 2) в современных моделях очень трудно получить ТЮ, которые расположены внешним образом по отношению к ГЮ, но находятся внутри скопления гигантских планет, характеризующегося расстоянием 1 а.е. от звезды. Будучи относительно редкими, ТЮ позволяют сравнивать разные расчетные модели, являясь исключением, подтверждающим общее правило. В работе авторов, основанной на результатах модельных расчетов, получены свидетельства того, что наблюдаемые ТЮ с эксцентричными гигантскими компаньонами имеют взаимные наклонения, осциллирующие между углами 350 и 650. Это вывод основан на концентрации наблюдаемых пар апсидальных расстояний экзопланет вблизи угла 900 (угла между крайними направлениями радиуса-вектора планеты при орбитальном движении). Наблюдательные данные были получены на космическом телескопе Hubble по программе изучения экзопланетных систем с помощью транзитных прохождений. Отобранные для анализа экзопланетные системы включали HD 147018, HD 38529, HD 168443, HD 74156, HD 169830 и HD 202206. Модельные расчеты выполнялись с использованием компьютерной программы Mercury6 с учетом общей релятивистской прецессии. Класс ТЮ, который удалось идентифицировать на основании сравнения модельных расчетов с наблюдательными характеристиками указанных систем, подобен классу ранее предсказанных ТЮ, происхождение которых объясняется механизмом осцилляций Козаи-Лидова, за исключением того, что в рассмотренных случаях главную роль играет окупольное гравитационное поле, генерируемое в результате эксцентрического движения внешней возмущающей планеты. Хотя наличие больших взаимных наклонений плоскостей ГЮ является хорошо установленным фактом, результаты авторов свидетельствуют о том, что и орбиты более удаленных гигантских планет тоже могут иметь значительные взаимные наклонения, что резко противоречит почти плоскому расположению орбит планет-гигантов в Солнечной системе.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Химические науки

Влияние геометрии и химии на гидрофобную сольватацию

Effects of geometry and chemistry on hydrophobic solvation. Robert C. Harris, B. Montgomery Pettitt. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14681–14686.

Свободная энергия сольватации молекулы включает в себя свободную энергию, требующуюся для удаления растворителя из объема, который станет молекулярным окружением растворенной молекулы, и свободную энергию дисперсионных (ван-дер-ваальсовых) взаимодействий между молекулами растворенного вещества и растворителя. В статье представлены результаты расчетов свободной энергии сольватации для ряда алканов и четырех конфигураций декаланина, которые показывают, что свободная энергия сольватации в значительной мере определяется геометрией растворенной молекулы. Используя методы молекулярной динамики и термодинамической теории возмущений, авторы рассчитали свободные энергии ван-дер-ваальсового (дисперсионного) взаимодействия ΔG_{vdw} , а также свободные энергии ΔG_{att} и ΔG_{rep} , обусловленные силами притяжения и отталкивания, действующими между молекулами растворенного вещества и молекулами растворителя. Примененный вычислительный подход предполагал расчет изменений вкладов в свободную энергию при малых возмущениях структуры молекулы растворенного вещества, что позволяло найти удельную свободную энергию (в расчете на единицу площади поверхности молекулы). Для проведения молекулярно-динамического моделирования был модифицирован пакет NAMD, базирующийся на силовом поле CHARMM. Для моделирования молекул растворителя (воды) был использован потенциал TIP3P. Моделирование проводилось с периодическими граничными условиями при постоянной температуре 300 К и постоянном давлении 1 атм. Для расчета электростатических межатомных взаимодействий применялось суммирование Эвальда. Шаг по времени составлял 2 фс. Оказалось, что вклады от каждого из атомов в свободную энергию не являются аддитивными и зависят от молекулярного окружения каждого конкретного атома. Согласно приведенным результатам, ΔG_{att} и ΔG_{rep} действительно пропорциональны площади поверхности молекулы для алканов и декаланинов, однако полная свободная энергия ΔG_{vdw} включает в себя также вклад от межатомных корреляций, который зависит от конформации молекулы. Любопытно, что для декаланинов удельная свободная энергия дисперсионного взаимодействия оказалась отрицательной. Это означает, что увеличение размера этой пептидной молекулы (количества мономеров в ее составе) приведет в целом к увеличению площади ее поверхности и будет способствовать уменьшению свободной энергии системы благодаря дисперсионным взаимодействиям между молекулами воды и пептида. Приведенные в работе результаты свидетельствуют о том, что большинство используемых в настоящее время моделей гидрофобной сольватации требуют усовершенствования. При разработке точной теории необходимо учесть эффекты многочастичных взаимодействий соседних атомов, форму молекулы, а также малые изменения распределения и плотности молекул растворителя в сольватной оболочке.

А.В. Беляев

Новая библиотека субстратов для количественного и предиктивного моделирования протекания реакции

Designer substrate library for quantitative, predictive modeling of reaction performance. Elizabeth N. Bess, Amanda J. Bischoff, Matthew S. Sigman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14698–14703.

Спектр продуктов химических реакций определяется огромным количеством взаимодействий между различными молекулами. Выявление того обстоятельства, какие именно взаимодействия селективно влияют на протекание реакций, является ключевым вопросом для понимания механизма химических превращений и позволяет определить круг субстратов, наиболее подходящих для конкретного метода проведения реакции. Однако оценка факторов, определяющих путь протекания процесса, проводится зачастую лишь качественно, что позволяет получить лишь общее представление о реакционной способности субстрата. На сегодняшний день наблюдается дефицит количественных оценок поведения новых субстратов в условиях химических реакций, что снижает эффективность применения многих методик. В данной работе предложен способ создания библиотеки субстратов для количественного моделирования реакционных систем и прогнозирования пути протекания реакций, а также состава получаемых продуктов. В качестве исследуемого процесса использовали реакцию асимметричного гидрирования кетонов с переносом водорода, где в качестве катализатора применялся родий. При рассмотрении энантиоселективных реакций планирование эксперимента с получением количественных оценок позволит уже до начала реакции получить важную для подбора катализатора информацию о субстрате, а также установить количественные характеристики поведения субстрата в условиях реакции. Авторами описаны стадии процесса создания библиотеки субстратов, с помощью которых осуществляется количественное моделирование исхода реакции. С этими целями оценивали поведение ряда кетонов в энантиоселективных реакциях, соотносили молекулярные дескрипторы кетонов с продуктами реакции, используя метод линейной регрессии, а затем применяли полученные данные для количественной оценки поведения других кетонов в условиях данной реакции. Построение линейных регрессионных моделей проводили в работе с помощью средств MATLAB. Для того чтобы оценить надежность и точность предложенного метода, проводили сравнение экспериментальных результатов и результатов, полученных с помощью описанной модели. Для двух групп кетонов, соединения одной из которых содержали два алкильных радикала, а соединения другой представляли собой алкильный и арильный радикалы, экспериментально проводили реакцию гидрирования с переносом водорода, после чего оценивали энантиоселективность реакции. Полученные экспериментальные результаты находятся в весьма хорошем соответствии с результатами, рассчитанными согласно предложенной в работе модели.

Т.В. Панова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

Обучение моторным навыкам требует активной миелинизации ЦНС

Motor skill learning requires active central myelination. Ian A. McKenzie, David Ohayon, Huiliang Li, Joana Paes de Faria, Ben Emery, Koujiro Tohyama, William D. Richardson. Science. 2014. Vol. 346. No 17. P. 318–322.

Миелин образуется в ЦНС олигодендроцитами (ОД). У грызунов большинство этих клеток формируется в первые шесть недель жизни из клеток-предшественниц ОД. Однако достаточно большое количество таких клеток (примерно 5% от общего числа нейроцитов) присутствует и у взрослых особей, постоянно делясь и дифференцируясь в ОД в здоровом зрелом мозге мышей. Исследователи изучили функции ОД и синтезируемого ими миелина. Обучение новым моторным навыкам (игра на пианино, жонглирование) изменяет структуру образуемого ОД белого вещества головного мозга. Поэтому было выдвинуто предположение, что ОД, образующиеся после рождения, могут быть задействованы при обучении новым двигательным навыкам. С помощью метода EdU-меток было показано, что при обучении новым навыкам (бег на «сложном колесе», где промежутки между ступеньками неодинаковы) образование новых ОД усиливается у мышей в течение небольшого промежутка времени. Миелиновый регуляторный фактор (MyRF) — фактор транскрипции — характерен только для ОД и необходим для активации программы миелинизации в этих клетках. Методом Срекомбинации была произведена делеция одного (P-Myrf^(+/-)) или двух (P-Myrf^(-/-)) аллелей MyRF у 60-дневных мышей. После чего их обучали бегу на «сложном колесе». P-Myrf^(-/-)-мыши хуже овладевали данным навыком, чем P-Myrf^(+/-). Тем не менее, было показано, что миелинизация не требуется для запоминания уже сформировавшегося навыка, так как делеция Myrf после обучения никак не влияла на этот моторный навык. Авторы детально изучили также образование новых ОД и миелинизацию в мозге P-Myrf^(+/-) и P-Myrf^(-/-)-трансгенных мышей. С помощью меченых желтым флуоресцентным белком ОД удалось проследить количество и локализацию ОД в мозге мутантных животных. У P-Myrf^(+/-) мышей ОД скапливались в области переднего мозолистого тела (под моторной корой). У P-Myrf^(-/-)-мышей количество ОД снизилось на 10% по сравнению с контрольными. Пять недель спустя в головном мозге мутантных P-Myrf^(-/-)-мышей наблюдалось снижение уровня ОД, а также, по данным гистохимического исследования и электронной микроскопии, и в других областях головного мозга, включая кору, мозжечок, полосатое тело и средний мозг. Окрашивание Tau-mGFP показало, что в мозге таких мышей почти не происходит формирования нового миелина. Чтобы количественно сравнить продукцию ОД у P-Myrf^(-/-) и P-Myrf^(+/-)-мышей использовали EdU-метку. Как и ожидалось, у P-Myrf^(-/-)-животных количество ОД было значительно снижено. Таким образом, в опубликованной работе показано, что образование новых ОД и миелина необходимо для обучения новым моторным навыкам. При этом само обучение стимулирует образование олигодендроцитов.

И.Н. Шандарин

Образующиеся в корне растения пептиды сигнализируют расположенным в клетках побегов киназам рецепторов (LRR-RKs), обогащенным лейцином, о системном недостатке азота

Perception of root-derived peptides by shoot LRR-RKs mediates systemic N-demand signaling. Ryo Tabata, et al. Science. Vol. 346. No 6207. P. 343–345.

Для растений основным источником азота являются содержащиеся в почве нитраты или ионы аммония, распределенные неравномерно. Так, недостаток азота в почве с одной стороны корневой системы усиливает его усвоение другой ее стороной за счет активации генов, кодирующих нитрат-транспортирующие белки, такие как NRT2.1, экспрессия которых контролируется секретируемыми быстро диффундирующими пептидами, способными распространять свое действие на все растение. В работе подробно исследован действующий у *Arabidopsis* молекулярный механизм, обеспечивающий обратную связь между концентрацией азотных соединений в окрестности корневой системы и темпами роста и морфогенеза растения на основе взаимодействия секретируемых пептидов семейства CEP (пептиды с С-концевым консервативным доменом, возникающие путем посттрансляционной модификации) с киназами рецепторов LRR-RK (обогащенными лейцином киназами рецепторов). Был синтезирован меченый аналог CEP1, специфически связывающийся с двумя типами LRR-RK. Семена, мутантные по обоим кодирующим эти рецепторы генам CEP1-1 и CEP2-1, при образовании розетки дают фенотип, типичный для растений, развивающихся при недостатке азота — бледно-зеленые листья и гипертрофированное развитие боковых корней. На стадии образования цветоноса получается карликовое растение, аккумулирующее антоцианин. Нормальный фенотип восстанавливался при введении в геном кодирующего CEP1-1 фрагмента ДНК вместе с промотором. У двойных мутантов CEP1-1, CEP2-1 в состав генов с пониженным уровнем транскрипции входят гены NRT2.1, NRT3.1 и NRT1.1, кодирующие основные компоненты транспорта нитратов, что, по-видимому, объясняет наблюдаемое у мутантов азотное голодание. Эти гены действительно регулируются пептидами CEP, что доказывается повышением уровня их транскрипции в клетках корня, обработанных CEP1 при избыточном содержании нитратов. В культуре клеток корня дикого типа повышается уровень транскрипции генов NRT2.1, NRT3.1 и NRT1.1 в клетках, находящихся в богатой азотом культуральной среде, одновременно с активацией генов CEP в клетках, находящихся в среде, бедной азотом. Такая регуляция отсутствует в клетках двойных мутантов. Добавление CEP1 к части культивируемых клеток дикого типа вызывает тот же эффект, что и азотное голодание, который быстро распространяется по всей культуре. Таким образом, возникающий в клетках корня восходящий сигнал CEP быстро передается клеткам побега, действуя как лиганд рецепторов LRR-RK. В ответ на активацию рецепторов возникает нисходящий сигнал, направленный от клеток побега к клеткам корня, где он активирует транскрипцию генов, кодирующих нитрат-транспортирующие белки. Такой регуляторный механизм способствует усвоению азота, несмотря на неравномерность его распределения в почве.

В.Г. Черданцев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Крупные хищники снижают количество колючих деревьев в саванне

Large carnivores make savanna tree communities less thorny. Adam T. Ford, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 346–349.

Для объяснения парадоксального, на первый взгляд, факта, что травоядные животные способствуют процветанию растительности, которой они питаются, имеются две гипотезы. Гипотеза «зеленого мира» предполагает, что растения защищают хищники, питающиеся травоядными, уменьшая плотность их популяции и (или) умеряя их аппетиты постоянной угрозой нападения. Гипотеза «защитных механизмов» утверждает, что мир остается зеленым потому, что сами растения защищают себя от травоядных посредством выработанных в ходе эволюции химических и морфологических приспособлений ценой собственного роста и конкурентоспособности. Исследуя с помощью дистанционного измерения и полевых экспериментов поведение антилоп импала и хищников, прежде всего леопардов и гиеновых собак, представляющих для них главную угрозу, удалось показать, что в Восточноафриканской саванне снижение риска в поведении травоядных и выработка растениями защитных приспособлений против их поедания животными связаны друг с другом. Антилопы избегают заросших деревьями участков, где любят охотиться леопарды и гиеновые собаки, предпочитая пастись на лужайках и в других открытых местах. Опыты с удалением древесной растительности показали, что антилопы охотно занимают новые открытые участки, несмотря на отсутствие их любимых трав: значит, снижение риска гибели от хищников для них важнее вкусовых качеств и питательности травяного покрова. В то же время, питаясь листьями двух видов акаций, — *A. brevispica* и *A. etbaica*, составляющих 80% всего древесного покрова, антилопы предпочитают *A. brevispica*, вид со слабо развитыми колючками. Опыты с укорочением колючек у *A. etbaica* и прикреплением колючек *A. etbaica* к ветвям *A. brevispica* доказывают, что именно длина колючек, а не химические различия (например, в концентрации танинов), определяет пищевое предпочтение. Влияние антилоп и более крупных травоядных (слонов и жирафов) на возобновление двух видов акаций исследовали в опытах с огораживанием участков проволокой под слабым током, подвешенной на разной высоте. Оказалось, что за пять лет (2009–2014 гг.) густота стволов *A. brevispica* на огороженных от антилоп участках возросла вчетверо, а густота стволов *A. etbaica* уменьшилась, очевидно, из-за возросшей конкуренции с *A. brevispica* — в отсутствие антилоп лучше защищенная от них акация оказывается менее конкурентоспособной. По данным спутниковой съемки, на трансектах, проложенных вокруг случайно выбранных лужаек и густых зарослей, доля стволов *A. brevispica* монотонно возрастает с увеличением общей густоты древесного покрова, а доля стволов *A. etbaica* соответственно уменьшается, т.е. древесные сообщества становятся «менее колючими» там, где выше риск нападения хищников. В итоге, развитие у растений защитных приспособлений против их поедания травоядными животными зависит от выбора местообитания, который, в свою очередь, зависит от вероятности гибели травоядных животных от хищников.

В. Г. Черданцев

Проницаемость калиевых каналов для ионов обеспечивается прямым действием сил кулоновского отталкивания

Ion permeation in K⁺ channels occurs by direct Coulomb knock-on. David A. Köpfer, Chen Song, Tim Gruene, George M. Sheldrick, Ulrich Zachariae, Bert L. de Groot. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 352–355.

Калиевые (K⁺) каналы играют важную роль в обеспечении электрической возбудимости клеток и поддержании потенциала покоя. Их универсальность обеспечивается уникальным сочетанием строгой калиевой селективности и экстраординарной эффективности. Обусловлено это существованием во всех калиевых каналах высококонсервативного калиевого селективного фильтра, содержащего четыре участка связывания с примерно одинаковым распределением электронной плотности. Большое влияние на формирование представлений о механизме переноса ионов через калиевые каналы оказали данные, полученные при исследовании бактериального канала KcsA из *Streptomyces lividans*, в селективном фильтре которого K⁺ были заменены на ионы таллия. Полученные данные интерпретировали как результат наложения двух состояний, для каждого из которых было показано присутствие двух щелочных ионов, чередующихся с молекулами воды. В результате возобладало мнение, что перенос K⁺ через канал происходит совместно с переносом молекул воды. Возможность контактов между ионами K⁺ была исключена, исходя из того, что силы электростатического отталкивания запрещают такое сближение ионов. Однако с использованием компьютерных методов была показана возможность множества разных способов транспорта ионов калия, включая существования геометрически тесного контакта между ионами, которые, располагаясь бок о бок, могли бы втиснуться в фильтр. Авторы исследовали молекулярные механизмы переноса ионов калия при физиологических значениях напряжения и работы селективного фильтра в калиевых каналах KcsA из *Streptomyces lividans* и MthK из *Methanobacterium thermoautotrophicum*, а также эукариотического химерного канала Kv1.2–Kv2.1. С использованием метода молекулярной динамики при длине траектории 50 мкс авторы изучили более 1300 случаев переноса ионов калия и обнаружили, что основной движущей силой является электростатическое отталкивание между ионами калия. Именно силы кулоновского отталкивания обеспечивают высокую скорость переноса K⁺. Рентгеноструктурный анализ некоторых калиевых каналов подтвердил присутствие в селективном фильтре ионов калия, находящихся в непосредственной близости друг от друга. Таким образом, авторами предложена модель переноса ионов K⁺ через каналы при физиологических значениях напряжения, объясняющая высокую пропускную способность этих каналов для ионов. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что прямые контакты между соседними ионами калия не являются энергетически запрещенными, как предполагалось ранее. Напротив, ион-ионные взаимодействия способствуют возрастанию скорости транспорта через селективный фильтр до максимально допустимых значений в широком диапазоне концентраций ионов от 10 до 400 мМ.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Свойственные онихофорам клешни у *Hallucigenia*

Hallucigenia's onychophoran-like claws and the case for Tactopoda. Martin R. Smith, Javier Ortega-Hernandez. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P.363–371.

Палеозойский таксон *Lobopodia* включает множество видов мягкотелых червей, несущих конечности. Хотя *Lobopodia* занимают позицию в глубине филогенетического древа *Panarthropoda*, недостаток изученных производных видов затрудняет изучение их эволюционных отношений с сохранившимися на сегодняшний день филумами. В данной работе описана сложная структура клешней среднекембрийского представителя *Lobopodia* *Hallucigenia sparsa*. У этого организма имеются два типа склеритов: пара клешней на каждой ходульной ноге и 7 пар шипов вдоль позвоночника. Шипы *Hallucigenia* состоят из 5 элементов, расположенных по спирали. На поверхности каждого элемента расположены правильно сгруппированные чешуйки. У онихофор такие шипы отсутствуют, но имеются парные клешни на ходульных ногах и челюсти. Как и у *H. sparsa*, у современной онихофоры *Euperipatoides kanangrensis* клешня состоит из широкого основания и гладкой конической части. Каждая клешня стягивает угол 130° и состоит из 2–3-х элементов со схожей морфологией и узором поверхности. В челюстях *E. kanangrensis* присутствуют два типа склеритов: внешние, напоминающие клешню, с 2 зубцами на вогнутом конце, и внутренние, с 6–8 зубцами. Такие склериты состоят из двух элементов, причем очертания большего включают в себя контуры меньшего. Авторы исследования предположили, что меньшие элементы клешней и челюстей *E. kanangrensis* заменили большие. В пользу этого предположения свидетельствуют сходная форма элементов, тенденция внутренних элементов к увеличению в размерах относительно внешних и расположение элементов по логарифмической кривой. Наличие одиночных элементов у линяющих ископаемых животных позволяет предположить, что линька включает отбрасывание внешнего элемента, выделение внутреннего и расширение основания всех существующих элементов, предположительно, за счет базальной ткани. У некоторых палеозойских линяющих животных одни склериты вытеснялись другими при линьке, а внутренние элементы выходили за пределы внешних. У некоторых истинных членистоногих отделяемые при линьке компоненты накапливались на поверхности тела. Эти механизмы противоречат схеме, наблюдаемой у рода *Euperipatoides*, отсутствующей у тихоходок и являющейся характерным признаком онихофор. Кладистический анализ с использованием данных о развитии сегментации головы в эмбриональном развитии *Panarthropoda* выявил гомологию склеритов клешней *H. sparsa* и челюстей онихофор, что позволило определить галлюцигениид как стволовую группу онихофор. Филогенетическая реконструкция позволяет объединить их в кладу животных с длинными шипами с дифференцированными придатками и склеритами из элементов, расположенных стопкой. Суммируя полученные данные, можно предположить происхождение *Panarthropoda* из *Lobopoda*. Результаты исследования объясняют причины свойственной *Lobopoda* морфологии предковых *Panarthropoda*.

А.Л. Братцева

Транскрипция некодирующих РНК направляет активированную цитидиндеаминазу к дивергентно транскрибируемому локусам в В-лимфоцитах

Noncoding RNA transcription targets AID to divergently transcribed loci in B cells. Evangelos Pefanis, Jiguang Wang, Gerson Rothschild, Jung Hyun Lim, Jaime Chao, Raul Rabadan, Aris N. Economides, Uttiya Basu. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 389–406.

Известно, что большая часть генома млекопитающих обладает способностью экспрессировать некодирующие РНК, уровень которых регулируется 11-субъединичным РНК-экзосомным комплексом, обладающим 3'-5'-эксонуклеазной активностью и участвующим в процессинге, деградации и контроле качества некодирующей части генома. Фермент цитидиндеаминаза, индуцированная активацией (AID), катализирует превращение остатка цитидина в урацил, вызывая мутации в одноцепочечной молекуле ДНК в геноме В-лимфоцитов во время процесса транскрипции. Существующие в настоящее время модели специфического направления фермента AID к ДНК основаны на его связывании с комплексом остановившейся РНК-полимеразы II и кофактора Spt5 в В-лимфоцитах. В связи с этим возникает необходимость изучения роли РНК-экзосом в активировании фермента AID. В настоящей работе была создана модель с делецией Exosc3 субъединицы РНК-экзосомного комплекса, приводящего к нарушению его функционирования в В-лимфоцитах мышей. Exosc3-дефицитные В-лимфоциты теряли способность поддерживать нормальный уровень переключения между рекомбинацией и соматическим гипермутированием — процессами, происходящими в ДНК для обеспечения антигенного разнообразия. Анализ транскриптома Exosc3-дефицитных В-лимфоцитов показал наличие большого количества новообразованных некодирующих РНК, являющихся субстратами для РНК-экзосом. Среди этих некодирующих РНК были хТSS-ассоциированные антисенс-РНК, превышающие в длину более 500 пар оснований и транскрибируемые с транскриптов кодирующих генов. хТSS-РНК, в большинстве своем, экспрессируются генами, аккумулирующими опосредованные действием цитидиндеаминазы соматические мутации. Транслокации вблизи места TSS происходят над участками экспрессии некодирующих РНК — субстратов РНК-экзосом. Эти регулируемые с помощью РНК-экзосом участки генома В-лимфоцитов, транскрибирующие антисенс-РНК, связывают фермент AID и одноцепочечные ДНК. Остановка РНК-полимеразы II на дивергентных промотерах может облегчать направление фермента AID к ДНК. Авторами предположили, что регуляция уровня некодирующих РНК с помощью РНК-экзосом обусловлена связыванием фермента AID с участками формирования одноцепочечных ДНК при транскрипции антисенс и дивергентных РНК с генома В-лимфоцитов, создавая тем самым взаимосвязь между транскрипцией некодирующих РНК и целостностью всего генома В-лимфоцитов. Таким образом, полученные авторами данные демонстрируют важную роль транскрипции антисенс РНК, наряду с генерацией одноцепочечных ДНК и остановкой РНК-полимеразы II, в место-специфическом направлении фермента цитидиндеаминазы, индуцированной активацией, в геноме В-лимфоцитов мышей.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Распознавание вирусных 5'-дифосфорилированных РНК внутриклеточными рецепторами RIG-I

Antiviral immunity via RIG-I-mediated recognition of RNA bearing 5'-diphosphates. Delphine Goubau, Martin Schlee, Safia Deddouche, Andrea J. Pruijssers, Thomas Zillinger, Marion Goldeck, Christine Schuberth, Annemarie G. Van der Veen, Tsutomu Fujimura, Jan Rehwinkel, Jason A. Iskarpatyoti, Winfried Barchet, Janos Ludwig, Terence S. Dermody, Gunther Hartmann, Caetano Reis e Sousa. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 372–375.

Одним из средств защиты клеток млекопитающих от вирусов служат расположенные в цитозоле RIG-I-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors, RLRs). К этой группе относятся как минимум два рецептора: RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) и MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5). Непосредственной функцией этих рецепторов является распознавание атипичных РНК, которые обычно появляются в клетках только в результате вирусной инфекции. После этого запускается сигнальный каскад, включающий адапторный белок MAVS и приводящий к синтезу интерферонов I типа. Большинство данных указывает на то, что рецептор RIG-I распознает в первую очередь 5'-трифосфорилированные РНК, что и вызывает клеточный ответ. Теперь показано, что это относится и к 5'-дифосфорилированным РНК, которые, по всей видимости, часто образуются в результате активности реовирусов в клетках млекопитающих. Экспериментально подтверждено, что 5'-дифосфорилированные РНК служат агонистами для рецепторов RIG-I, и это является важным регулятором антивирусного ответа при реовирусной инфекции; последнее показано как на культуре мышинных клеток, так и на живых мышах. Напротив, обработка фосфатазой полностью лишает вирусную РНК способности вызывать ответ рецепторов. Рецепторы MDA5, видимо, тоже играют в этой реакции свою роль, но пока неясно, какую. Показано, что присутствие 5'-дифосфорилированной РНК является сигналом, достаточным для запуска всей реакции клеточного ответа вплоть до синтеза интерферона, даже если других вирусных РНК (например, 5'-трифосфорилированных) в клетке нет. В клетках, свободных от вирусов, 5'-дифосфорилированные РНК не обнаруживаются: ни иРНК, ни тРНК, ни рРНК животной клетки ни на каких стадиях синтеза и процессинга через это состояние не проходят. Однако при репликации вирусов 5'-дифосфорилированные РНК (как и 5'-трифосфорилированные) являются довольно частыми промежуточными продуктами; это относится не только к РНК-содержащим вирусам (как реовирусы), но и к ДНК-содержащим (как, например, поксвирусы). Так что присутствие 5'-дифосфорилированных РНК должно служить важным сигналом для системы врожденного иммунитета с точки зрения распознавания «свой — чужой». Расширяя набор вирусных РНК, служащих такими сигналами, иммунная система тем самым расширяет число вирусов, на которых она готова сразу среагировать.

С.А. Ястребов

Критическое для осмочувствительности повышение концентрации ионов кальция у представителей рода *Arabidopsis*, вызванное осмотическим стрессом посредством OSCA1

OSCA1 mediates osmotic-stress-evoked Ca^{2+} increases vital for osmosensing in *Arabidopsis*. Fang Yuan, Huimin Yang, Yan Xue, Dongdong Kong, Rui Ye, Chijun Li, Jingyuan Zhang, Lynn Theprungsirikul, Tayler Shrift, Bryan Krichilsky, Douglas M. Johnson, Gary B. Swift, Yikun He, James N. Siedow, Zhen-Ming Pei. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 367–371.

Дефицит воды запускает в клетке каскад сигналов об осмотическом стрессе. Краткосрочные реакции клетки направлены на уменьшение потери воды. Долгосрочные реакции связаны с реконструкцией сети транскрипции, а также физиологических процессов и процессов развития. Абиотические и биотические стимулы (включая гиперосмоляльность) запускают процесс увеличения концентрации свободных ионов в цитозоле, активируя Ca^{2+} -каналы. В клетках бактерий и животных высокочувствительные к изменениям осмоса Ca^{2+} -каналы служат в качестве осморепреципторов. Предполагается, что вызванное гиперосмоляльностью повышение концентрации неорганического кальция участвует в осмочувствительности у растений. Однако молекулярная природа Ca^{2+} -каналов остается неясной. В статье авторы описывают кальциевый канал, управляемый гиперосмоляльностью, и его функции в осмочувствительности у растений. Методом визуализации Ca^{2+} с помощью флуоресцентных меток, экспрессируемых в проростках *Arabidopsis* M2, авторы провели два последовательных генетических отбора мутантов, имеющих низкий уровень вызванного гиперосмоляльностью повышения концентрации Ca^{2+} (OICI). Авторы отобрали большое количество M2-проростков с низкими сигналами OICI, проверили эти проростки индивидуально в течение четырех поколений и выделили 23 предполагаемых мнимых мутанта с пониженной OICI. Из них был выбран и подробно исследован мутант, имеющий самый низкий уровень OICI, обозначенный *osca1*. В нем выявлен ранее неизвестный белок плазматической мембраны OSCA1. Доказано, что OSCA1 является управляемым гиперосмоляльностью неселективным катионным каналом, проницаемым для Ca^{2+} . OSCA1-канал не различает одно- и двухвалентные катионы. Проницаемость канала для исследованных катионов: $K^+ > Ba^{2+} \approx Ca^{2+} > Na^+ = Mg^{2+} = Cs^+$. OSCA1 играет ключевую роль в ответах на осмотический стресс не только на уровне клетки, но и на уровне целого растения. Определен характер экспрессии и внутриклеточная локализация OSCA1. Анализ модифицированных с помощью OSCA1-промоторов (β -глюкуронидазы) растений показывает, что OSCA1 экспрессируется в листьях, цветках и корнях и замыкающих клетках. Показано, что экспрессия OSCA1 в клетках почек эмбриона человека 293 активирует приток Ca^{2+} в клетку через плазматическую мембрану в ответ на гиперосмоляльность. Полученные результаты открывают новые возможности для объяснения Ca^{2+} -механизмов, реагирующих, помимо гиперосмоляльности, и на другие стимулы, и определяют потенциальные молекулярные генетические цели для разработки и конструирования методами генной инженерии засухоустойчивых культур.

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Структурные механизмы активации и десенситизации глутаматного рецептора

Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization. Joel R. Meyerson, Janesh Kumar, Sagar Chittori, Prashant Rao, Jason Pierson, Alberto Bartesaghi, Mark L. Mayer, Sriram Subramaniam. Nature. 2014 Vol. 514. No 7522. P. 328–334.

Ионотропные глутаматные рецепторы (iGluRs) являются основными участниками синаптической передачи возбуждения в центральной нервной системе и играют жизненно важную роль в процессах обучения и запоминания. Группу iGluRs можно разделить на несколько подтипов — AMPA, каинатные и NMDA-рецепторы, названные соответственно их селективным агонистам. При связывании рецепторов с лигандом осуществляется открытие катион-селективной поры, после чего происходит десенситизация рецептора, следствием которой является закрытие канала. Все это происходит за миллисекунды. Методами кристаллографии, дополненными десятилетиями биохимических и функциональных исследований, было показано, что iGluRs являются гетеротетрамерами, каждая субъединица которых имеет аминокислотный терминальный (ATD), лиганд-связывающий (LBD) и трансмембранный (TMD) домены. Структура цельной конформации рецептора в открытом, закрытом и десенситизированном состояниях вызывает особый интерес, так как знание конформаций необходимо для исследований патологических состояний, связанных с iGluRs. Методами крио-электронной микроскопии, позволяющей оценивать структурные особенности отдельных крупных молекул, были проведены исследования крысиных AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты) и каинатного рецепторов. В результате оказалось, что связывание глутамата с рецептором приводит к схлопыванию LBD доменов по механизму «защелки». Больше всего сдвигаются M3-S2-участки: они поворачиваются на 33° против часовой стрелки относительно проксимальной AC-субъединицы, когда дистальная BD-субъединица поворачивается по часовой стрелке на 22°. Это приводит к компенсаторному движению всех остальных частей белка. В результате, когда верхние части LBD-доменов тянут за собой ATD-домены, в белке появляется напряжение, которое и приводит к открытию ионного канала. Это напряжение всегда присутствует в открытой конформации и пропадает при переходе рецептора к конформации в состоянии десенситизации, которая наступает через несколько миллисекунд после связывания рецептора с глутаматом. LBD-домены возвращаются к исходной позиции, несмотря на то, что глутамат по-прежнему остается связанным с рецептором. Механизм десенситизации AMPA и каинатного рецепторов различен. В первом случае наблюдается временное разрушение тетрамера ATD-доменов, когда как в каинатном рецепторе происходит небольшой поворот доменов. Вышеописанные новые данные открывают перспективы для дальнейшего изучения механизмов работы глутаматного рецептора и, соответственно, воздействия на него.

А.И. Ташкеев

Генетическая основа предупредительной окраски бабочки монарх и ее способности к протяженным миграциям

The genetics of monarch butterfly migration and warning colouration. Shuai Zhan, Wei Zhang, Kristjan Niitepold, Jeremy Hsu, Juan Fernandez Haeger, Myron P. Zalucki, Sonia Altizer, Jacobus C. de Roode, Steven M. Reppert, Marcus R. Kronforst. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 317–321.

Бабочка монарх, *Danaus plexippus*, известна своими потрясающими ежегодными миграциями через всю Северную Америку и оранжевой предупредительной окраской. Несмотря на десятилетия исследований, генетическая основа этих характерных особенностей пока не известна. В настоящей работе были исследованы геномы 101 особи рода *Danaus*, собранных в различных местах обитания по всему миру; 80 из них принадлежали виду *D. plexippus*. С помощью модели PSMS удалось воспроизвести историю развития и расселения этого рода за последний миллион лет. Подтверждено, что родоначальником является мигрирующая североамериканская популяция *D. plexippus*. Примерно 20 тыс. лет назад, в конце последнего ледникового периода, отмечен резкий рост ее численности, а 2000–3000 лет назад произошло разделение Атлантической и Тихоокеанской популяций и снижение общей численности. В настоящее время *D. plexippus* встречается далеко за пределами Северной Америки, и в большинстве этих районов он не мигрирует. Для идентификации участка генома, отвечающего за миграционное поведение, использовалась методика «скользящего окна». При исследовании 536 генов (2.1% генома) было установлено, что дивергенция между мигрирующими и немигрирующими популяциями обусловлена изменениями гена коллагена IV α ¹, определяющего морфогенез и работу мускулатуры. Удалось выявить, что скорость метаболизма в мышечной ткани во время полета у мигрирующих особей ниже, чем у немигрирующих. Еще один аспект биологии *D. plexippus*, привлекающий внимание, это окраска крыльев. Яркие оранжевые крылья предупреждают хищников о ядовитости бабочки. Однако на Гавайях с 1890 г. отмечаются белые особи данного вида. Исследования геномов 12 особей этой популяции (5 альбиносов и 7 особей дикого окраса) показали, что с окраской крыльев значимо сцеплен один ген, а именно, ген миозина DPOGS206617. Этот ген является гомологом гена миозина 5a, отвечающего за мутации окраски шерсти мышей, проявляющиеся при нарушении транспорта миозина в меланосомы. Можно предположить, что причиной появления белой морфы *D. plexippus* на Гавайях также является нарушение транспорта пигмента, а не его продукции. К сожалению, такое уникальное явление, каким являются яркие бабочки-монархи, мигрирующие миллионами на тысячи километров через всю Северную Америку, в скором времени может исчезнуть. Последние учеты показали резкое снижение их численности в восточных областях материка, а количество перезимовавших особей в 2013 г. оказалось самым низким за всю историю наблюдений. Причинами исчезновения монархов могут быть засухи, уничтожение лесов и растущий дефицит конкретного кормового растения (молодая).

О.В. Герасимова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Ток ионов кальция внутрь волосковых клеток запускает процесс адаптации тока механоэлектрической передачи в органе Корти млекопитающих

Calcium entry into stereocilia drives adaptation of the mechano-electrical transducer current of mammalian cochlear hair cells. Laura F. Cornsa, Stuart L. Johnson, Corné J. Krosb, Walter Marcottia. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14918–14923.

Функции слуха и равновесия основаны на превращении механических стимулов в электрические сигналы. Звуковые колебания передаются эндолимфе, жидкой среде внутреннего уха, колебания которой изгибают стереоцилии, находящиеся на апикальной поверхности волосковых клеток органа Корти. Взаимное смещение стереоцилий приводит к открытию механочувствительных ионных каналов (каналов MET) и возникновению токов ионов калия (K^+) и натрия (Na^+) (MET токов), что в итоге приводит к передаче электрического сигнала в кору больших полушарий. Для правильного восприятия звуковых сигналов сила ионного тока через каналы MET должна быстро угасать, возвращаясь к первоначальному значению меньше чем за миллисекунду. Механизм этого процесса, известного под названием адаптации тока MET, изучен у низших позвоночных (лягушка-бык) и включает закрытие каналов MET в ответ на возникновение тока ионов кальция (Ca^{2+}) через эти же каналы внутрь волосковых клеток. У низших позвоночных процесс адаптации развивается в две фазы: быструю и следующую за ней медленную. Для обеих фаз ток Ca^{2+} играет ведущую роль. Ранее было показано, что процесс адаптации у высших позвоночных, включая млекопитающих, обусловлен в основном быстрой фазой. Недавно роль тока Ca^{2+} в развитии адаптации тока MET у млекопитающих была оспорена. Было предложено считать, что к закрытию механочувствительных каналов приводит Ca^{2+} -независимое изменение эластичности элементов механочувствительного комплекса. В представленной работе для изучения процесса адаптации тока MET у млекопитающих авторами было использовано стимулирование волосковых клеток мыши с помощью потока жидкости, приводимой в движение пьезоэлементом. Авторами заявлено, что струя жидкости производит более равномерное изгибание стереоцилий, нежели использованная ранее стеклянная игла. Для изучения прямой зависимости адаптации тока MET от тока Ca^{2+} авторами были использованы два различных способа для предотвращения увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме волосковых клеток. Во-первых, уменьшение концентрации кальция от 1.3 мМ до 40 микроМ привело к значительному уменьшению адаптации тока MET. Во-вторых, внутриклеточная инфузия кальциевого хелатора ВАРТА привела к полному предотвращению процесса адаптации. Исследователи продемонстрировали также, что стимулирование волосковых клеток мыши приводит к развитию двух фаз процесса адаптации, быстрой и медленной, и что обе фазы в равной степени зависят от тока Ca^{2+} через каналы MET. Представленные результаты подтверждают решающую роль тока ионов Ca^{2+} в развитии процесса адаптации тока MET и позволяют заключить, что процессы адаптации у низших и высших позвоночных имеют сходные механизмы.

Д.А. Лим

Контроль ключевых функций кишечника москит-специфичной микро-РНК-1174 через сериновую гидроксиметилтрансферазу в качестве мишени

Mosquito-specific microRNA-1174 targets serine hydroxymethyltransferase to control key functions in the gut. Shiping Liu, Keira J. Lucas, Sourav Roy, Jisu Ha, Alexander S. Raikhel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14460–14465.

Самки москитов являются переносчиками множества тяжелых инфекционных заболеваний. Знание физиологии пищеварительной системы москитов крайне важно для разработки противозаразных средств, воздействующих как на переносчика, так и на возбудителя. Микро-РНК (miR) — некодирующая РНК, состоящая из 22–23 нуклеотидов, подавляющая трансляцию и способствующая разложению транскриптов. Родоспецифичные микро-РНК привлекают внимание в качестве мишеней для противозаразных средств. Хотя существует функциональное описание нескольких микро-РНК москитов, но в отношении москит-специфичных микро-РНК и их роли в физиологии москитов известно довольно мало. В данном исследовании изучена роль специфичных для кишечника москитов miR-1174/miR-1175. Изучались *Aedes aegypti* (переносчик вируса желтой лихорадки) и *A. gambiae* (переносчик малярии). РНК miR-1174 присутствует у кровососущих москитов *A. gambiae*, *A. stephensi*, *A. Aegypti* и в то же время не обнаруживается у некровососущих насекомых. РНК miR-1175 обнаружена у четырех видов москитов: *A. gambiae*, *A. stephensi*, *A. Aegypti* и *T. Amboinensis*. Анализ экспрессии кластера miR-1174/miR-1175 в средней кишке самок москитов показал высокий уровень экспрессии, указывающий на то, что эти микро-РНК играют важную роль в регуляции связанных с перевариванием крови функций средней кишки. Обнаружено также, что истощение miR-1174 приводит к выраженным дефектам всасывания сахаров и переваривания крови. У 20% москитов даже развивается фенотип вздутого брюшка, при котором самки москитов лишаются способности летать и пить кровь. Также поражаются и половые органы насекомых. Вычислительный анализ и анализ *in vitro* продемонстрировал, что мишенью miR-1174 является сериновая гидроксиметилтрансфераза, а вместе с тем miR-1174 регулирует экспрессию данного фермента *in vivo*. Данное исследование представляет собой большой шаг вперед в определении регуляторных функций специфичной для москитов микро-РНК. Поскольку мишенью miR-1174 является сериновая гидроксиметилтрансфераза, снижение активности которой приводит к накоплению в пищеварительном тракте москитов больших количеств крайне токсичного железа. Полученные результаты показали, что уменьшение содержания специфичной для кишечника москитов miR-1174 приводит к тяжелому нарушению всасывания сахаров, экскреции жидкости, переваривания крови и, в конечном итоге, к нарушению созревания яиц и снижению выживаемости двух значимых переносчиков заболеваний человека — *A. aegypti* и *A. gambiae*.

В.В. Пожарский

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Разнообразие морфологических структур как фактор видоспецифичной борьбы за самку

Structural adaptations to diverse fighting styles in sexually selected weapons. Erin L. McCullough, Bret W. Tobalske, Douglas J. Emlen. PNAS. 2014. V. 111. No 40. P. 14484–14488.

У многих животных существует широкое разнообразие морфологических структур для привлечения полового партнера в период размножения. Однако на данный момент не существует универсальной теории для объяснения влияния их формы на структурную адаптацию к борьбе за полового партнера. В данной работе приводится анализ влияния функциональной специфичности формы рогов трех видов жесткокрылых, отличающихся морфологией рогов и стилями ведения боя за самку. У самцов *Troxylus dichotomus* рога длинные и раздвоенные на конце, приспособленные для того, чтобы сталкивать конкурентов с ветвей деревьев. Самцы *Dynastes hercules* имеют два длинных рога: один головной, а второй вырастает непосредственно из брюшка. Оба рога работают в синхронном совмещении друг с другом, функционально это напоминает то, как действуют плоскогубцы: конкурент оказывается зажатым между рогами. Рога самцов *Golofa porteri* длинные и узкие, напоминающие шпагу, помогают животному приподнимать и резко толкать оппонента, лишая его возможности удержать равновесие. Однако для всех этих видов характерно подсовывание рога под соперника в ходе схватки, что лишает конкурента опоры (обычно веток деревьев). Для детального исследования физических характеристик рогов был применен метод высокоточной 3D реконструкции и моделирования. Рога насекомых сканировались на микротомографе, а полученные 3D изображения проходили в дальнейшем специальную компьютерную обработку, как бы достраивающие дефекты рогов, реально полученные при жизни. В ходе исследования было показано, что рога всех видов лучше справляются с видоспецифической нагрузкой на них, демонстрируя при таком виде нагрузок максимальный уровень жесткости и силы противодействия. Под влиянием нетипичной для самца боевой нагрузки, воздействующей на несвойственные для данного вида места контакта, рога теряют свои преимущества в ходе борьбы, показывая большую ломкость и тем самым лишая самца преимущества в конкурентной борьбе. Следовательно, структурная адаптация формы и массивности рогов определенного вида формировалась для устойчивости к строго определенным физическим нагрузкам. Авторы исследования предполагают, что селекция, направленная на изменение формы рога для большей прочности под действием различного рода нагрузок, может привести к формированию особей, способных использовать различные техники ведения боя в конкурентной борьбе за самку. Помимо этого, осуществляющаяся в данном направлении селекция может пролить свет на дивергенцию форм рогов в эволюционном ряду, механизмы которой до сих пор неизвестны.

А.Ю. Ольховик

Бимодальная активация BubR1 с помощью Bub3 обеспечивает сигнализацию контрольной точки митоза

Bimodal activation of BubR1 by Bub3 sustains mitotic checkpoint signaling. Joo Seok Han, Benjamin Vitre, Daniele Fachinetti, Don W. Cleveland. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4185–E4193.

Контрольная точка митоза (также называемая контрольной точкой сборки веретена) предотвращает преждевременное начало анафазы посредством образования ингибитора E3 убиквитин лигазы APC/C, которая убиквитинирует циклин В и защищает мишени от деградации. Контрольная точка митоза — основной механизм контроля клеточного цикла. Преждевременная сегрегация хромосом в большинстве случаев приводит к образованию аномального числа хромосом, то есть анеуплоидии, являющейся отличительным признаком злокачественных опухолей. Уже давно установлено, что четыре белковых комплекса Mad2, BubR1, Bub3 и Cdc20, называемых комплексом контрольной точки митоза (или MCC), участвуют в ингибировании APC/C^{Cdc20}-убиквинирования секурина и циклина В1. Однако сущность конечного ингибитора контрольной точки митоза остается спорной. Ряд исследователей отводят преобладающую роль Mad2, в то время как другие считают, что ингибиторная активность APC/C^{Cdc20} обеспечивается BubR1 или двумя компонентами Bub3 и Mad2. Bub3 облегчает отправку сигналов к неприкрепленным кинетохорам. С помощью генетических методов исследования Bub3 был идентифицирован у дрожжей как белок контрольной точки митоза. Дальнейшие исследовательские работы у более крупных эукариот также продемонстрировали тяжелый дефект контрольной точки в отсутствие Bub3. Хотя Bub3 изолированно или в сочетании с Mad2 не приводит к ингибированию APC/C^{Cdc20}, при добавлении BubR1^{FL} и Mad2 происходит полная утрата циклин В-убиквинирования. Таким образом, Bub3 напрямую способствует выработке APC/C^{Cdc20}-ингибитора, вне зависимости от функционального состояния. В результате данного исследования установлено, что Bub3 напрямую стимулирует синтез APC/C^{Cdc20}-ингибитора убиквинирования циклина В1; связывание с Bub3 облегчает опосредованное APC/C^{Cdc20} ингибирование за счет гомологичности Mad3 в регионе BubR1; Bub3 обеспечивает сборку ингибитора контрольной точки митоза BubR1–Cdc20; опосредованное кинетохором Bub3 привлечение BubR1 облегчает сигнализацию контрольной точки митоза; внутреннее место связывания Cdc20 для BubR1 ускоряет привлечение Cdc20 в кинетохоры. Таким образом, установлено, что Bub3 обеспечивает два разных взаимодействия BubR1–Cdc20, вовлекая каждое из двух мест связывания Cdc20 для BubR1 и действуя на уровне неприсоединенных кинетохор или в цитоплазме, соответственно, облегчая синтез ингибитора сигнальной точки митоза.

В.В. Пожарский

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Межсамцовые взаимодействия у обезьяны с многоуровневой социальной структурой

Male tolerance and male–male bonds in a multilevel primate society. Annika Patzelt, Gisela H. Kopp, Ibrahima Ndao, Urs Kalbitzer, Dietmar Zinner, Julia Fischer. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14740–14745.

У большинства видов млекопитающих межсамцовые отношения характеризуются высокой конкурентностью. Устойчивые социальные связи между неродственными самцами образуются, как правило, редко. Исключение составляет человеческое общество, для которого характерна многоуровневая структура с высоким уровнем кооперации и большой ролью межсамцовых кооперативных взаимодействий, слабо зависящих от родства. Исследование, включающее анализ пространственных и социальных взаимодействий особей в сочетании с генетическими данными об их родственных связях, показало, что подобная структура есть у гвинейского павиана (*Papio papio*). Работа проводилась в полевых условиях в течение нескольких месяцев в национальном парке в Сенегале. Выяснилось, что популяции гвинейского павиана имеют многоуровневую социальную организацию, поддерживаемую прочными связями между самцами, которые в целом проявляют редкостную для стайных приматов терпимость друг к другу. Несколько маленьких групп самцов и связанных с ними самок (units) образуют более крупную «партию» (party), а «партии», в свою очередь, сливаются в «шайки» (gangs). Размер «партии» составлял от 16 до 35 обезьян, в среднем — 25. Несколько «шаек», принадлежащих к одному и тому же «сообществу» (community), могут использовать общий участок территории. Устойчивые связи между самцами формируются в основном на уровне «партий»; показано, что с генетической близостью прочность этих связей не связана. Правда, принадлежность к «шайке» в целом коррелирует с родством, но уже отношения между самцами внутри «шайки» не зависят от него совершенно. Ядро каждой «партии» формируется несколькими парами (диадами) дружественных самцов. Агонистические взаимодействия между самцами встречаются у гвинейских павианов редко, они отмечались только в отдельных диадах. От социального поведения другого вида павиана — гамадрила — социальное поведение гвинейского павиана отличается более сложными приветственными ритуалами между самцами и более низкой агрессией между самками. В целом социальная структура гвинейского павиана уникальна для этого рода обезьян (даже у приматов в целом социальные структуры такого типа достаточно редки), и это дает богатый сравнительный материал для возможных гипотез, касающихся социальной эволюции. С какими факторами связаны такие резкие отличия между разными видами одного рода — предстоит выяснить. Кроме того, вид *Papio papio* может быть интересной моделью для исследователей, интересующихся становлением социальной структуры человека, которая во многом аналогична наблюдаемой здесь.

С.А. Ястребов

Данные о плотной упаковке боковых цепей аминокислотных остатков в промежуточном состоянии белка при его сворачивании, считавшемся ранее формой расплавленной глобулы

Evidence for close side-chain packing in an early protein folding intermediate previously assumed to be a molten globule. Laura E. Rosen, Katelyn B. Connell, and Susan Marqusee. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14746–14751.

Многие большие по размеру однодоменные белки, содержащие более 100 аминокислотных остатков, при формировании пространственной структуры проходят через промежуточную стадию частичной конформации, ранее называвшейся формой «расплавленной глобулы». Формы расплавленной глобулы — компактно упакованная структура, в которой имеются элементы вторичной структуры, но отсутствуют внутримолекулярные взаимодействия, характерные для третичной структуры белка. Ранее предполагалось, что образование формы расплавленной глобулы является характерной особенностью большинства белков, претерпевающих процесс сворачивания полипептидной цепи в пространстве, на последующих стадиях которого происходит удаление молекул воды и формирование плотно упакованной нативной структуры. В настоящей работе авторами было осуществлено исследование кинетических параметров упаковки боковых цепей аминокислотных остатков в молекуле рибонуклеазы H (РНКаза H) из *Escherichia coli*, которая представляет собой подробно изученную модель с подробно охарактеризованными промежуточными состояниями, ранее считавшимися формой расплавленной глобулы. Известно, что в промежуточном состоянии протяженный участок полипептидной цепи РНКаза H, охватывающий α -спираль A и цепь V, вместе составляющие «ядро» глобулы, содержит элементы вторичной конформации, характерные для нативной структуры. Остальная же часть молекулы остается неупорядоченной. Фрагмент молекулы РНКаза H, соответствующий промежуточному состоянию, был клонирован и экспрессирован у *Escherichia coli*, выделен и очищен с последующим изучением процесса его сворачивания. Под воздействием двухмолярного раствора мочевины была получена форма с соответствующими промежуточному состоянию кинетическими параметрами и сохраняющая мономерное строение. Однако данные ЯМР-спектроскопии показали, что эта форма имеет пространственную структуру с хорошо упакованными боковыми цепями аминокислотных остатков и не соответствует форме расплавленной глобулы. В дальнейшем авторами было изучено влияние точечной замены остатка лейцина в положении 53 (а именно, замен I53A, I53L и I53V) на формирование промежуточного состояния при сворачивании его фрагмента и показано, что оно аналогично нативному белку. Полученные авторами данные позволяют понять природу промежуточных состояний, образующихся при сворачивании белка, а также ставят под сомнение существующие ранее взгляды о том, что большинство белков формируют промежуточное состояние, соответствующее форме расплавленной глобулы.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Конформационный цикл и сопряженный с транспортом ионов натрия механизм переноса гидантоина с участием Mhp1

Conformational cycle and ion-coupling mechanism of the Na⁺/hydantoin transporter Mhp1. Kelli Kazmier, Shruti Sharma, Shahidul M. Islam, Benoît Roux, Hassane S. Mchaourab. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14752–14757.

Класс LeuT-переносчиков, осуществляющих транспорт веществ через мембрану клеток по принципу симпорта с ионами натрия, состоит из функционально разных белков, характеризующихся общими структурными свойствами, проявляющимися в наличии двух наборов пяти консервативных трансмембранных спиралей, симметрично расположенных вдоль оси мембраны. Рентгеноструктурный анализ кристаллических структур всех известных переносчиков позволил подразделить их возможные конформации на основании доступности субстратсвязывающего участка на обращенные внутрь, обращенные наружу и окклюзирующие. Одним из наиболее полно охарактеризованных переносчиков семейства LeuT является белок Mhp1 *Mycobacterium liquefaciens*, осуществляющий транспорт бензил-гидантоина по принципу симпорта с ионами натрия. Компьютерный анализ структуры Mhp1 позволил предсказать чередование конформационных переходов между обращенным наружу и обращенным внутрь состоянием и предложить модель шарнирных узлов в функционировании всех переносчиков класса LeuT. В настоящей работе авторами с использованием методов точечных спиновых меток и электронной резонансной спектроскопии были изучены конформационные изменения, происходящие при чередовании разных состояний переносчика Mhp1, а также роль связывания ионов натрия и молекулы субстрата как движущей силы этих конформационных переходов. Авторами показано, что профили распределения расстояний между парами спиновых меток, используемых для наблюдения за внутри- и внеклеточными поверхностями белка-переносчика, коррелируют с изомеризационным переходом от обращенной внутрь к обращенной наружу конформации. Самый главный, с точки зрения авторов, результат их исследований — обнаружение того обстоятельства, что связывание именно молекулы субстрата, а не ионов натрия, является движущей силой конформационных переходов. Хотя амплитуды наблюдаемых изменений расстояния в целом согласуются с моделью шарнирных узлов, предложенной для функционирования переносчика Mhp1 на основании рентгеноструктурного анализа и компьютерного предсказания, авторы представили доказательства относительной подвижности узла, к которому были отнесены трансмембранные домены TM-1, -2, -6 и -7, а также матрикса, к которому были отнесены домены TM-3, -4, -8 и -9. Сравнительный анализ зависимых от связывания лиганда конформационных переходов в молекулах LeuT и Mhp1 позволил выявить два разных механизма сопряжения транспорта ионов натрия и субстрата, объясняющих, каким образом энергия градиента ионов натрия используется для поддержания циклов конформационных изменений, необходимых для связывания и высвобождения молекулы субстрата.

Н.Т. Молдогазиева

Изучение структуры комплекса PE-PPE-EspG *Mycobacterium tuberculosis* для выявления молекулярной специфичности действия системы секреции белков ESX

Structure of a PE-PPE-EspG complex from *Mycobacterium tuberculosis* reveals molecular specificity of ESX protein secretion. Damian C. Ekiert, Jeffery S. Cox. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14758–14763.

Расшифровка генома *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) позволила выявить два интригующих и широко представленных семейства генов, кодирующих белки, содержащие на N-конце домены с консервативными линейными мотивами Pro-Glu (PE) или Pro-Pro-Glu (PPE). Всего в геноме *Mtb* выявлено около 100 PE и около 70 PPE генов, составляющих в сумме примерно 10% всей кодирующей последовательности ДНК, в то время как в геноме непатогенных микобактерий обнаружено лишь несколько таких генов. Гены PE и PPE кодируют два полиморфных семейства секретируемых или мембранных белков и экспрессируются при инфекционном процессе, что позволило сделать предположение об их ответственности за вирулентность *Mtb*, ее антигенное разнообразие и уход от иммунологического надзора. Геном *Mtb* содержит также гены, кодирующие белки, относящиеся к пяти эволюционно родственным системам секреции вновь синтезированных белков, называемым ESX: это ESX-1, ESX-2, ESX-3, ESX-4 и ESX-5. Показано, что все PE и PPE белки секретируются с участием систем ESX/VII типа и могут взаимодействовать с белками EspG, строение и функция которых еще не охарактеризованы. В настоящей работе авторами осуществлен рентгеноструктурный анализ (РА) трех белков EspG *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium smegmatis* (*Msmeg*), а также тройного гетеромерного комплекса, образованного белками PE, PPE и EspG. Использование комбинации РА с биохимическими методами и биоинформационными подходами позволило авторам исследовать детали взаимодействия между белками PPE и EspG и сделать предположение о том, что EspG выполняет функцию адаптерного белка, который специфически узнает PPE-PE комплексы путем связывания с их PE и PPE доменами. Это взаимодействие обеспечивает доставку комплексов PE-PPE к секреторной системе ESX и их транслокацию через цитоплазматическую мембрану. Таким образом, полученные авторами результаты, свидетельствуют о том, что узнавание и связывание PE и PPE доменов различными белками EspG лежат в основе молекулярной специфичности действия секреторных систем ESX. Авторами настоящей работы также показано, что подавляющее большинство PE-PPE белков подвергаются секреции с участием системы ESX-5, которая, по-видимому, является основной системой, обеспечивающей секрецию белков у *Mycobacterium tuberculosis* и наличие у него патогенных свойств. Эти данные способствуют выяснению молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенности микобактерии *Mycobacterium tuberculosis*, поражающей примерно треть всего человечества, а также дают импульс разработке новых стратегий в лечении очень опасного заболевания, вызываемого этим патогеном.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Механизмы полярности (контактное ингибирование локомоции), регулирующие постоянное вращательное движение клеток млекопитающих на микроаркасах

Polarity mechanisms such as contact inhibition of locomotion regulate persistent rotational motion of mammalian cells on micropatterns. Brian A. Camley, Yunsong Zhang, Yanxiang Zhao, Bo Li, Eshel Ben-Jacob, Herbert Levine, Wouter-Jan Rappel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14770–14775.

Миграция клеток является важным аспектом в таких процессах как эмбриональное развитие, заживление ран, онкогенез и т.д. Выделяют два основных маркера коллективной миграции клеток (КМК): клеточная адгезия, обеспечивающая коллективное поведение, и многоклеточная полярность — ориентация клеток в клеточном слое. Некоторые исследователи полагают, что процесс КМК универсальный и может быть смоделирован с минимальным количеством параметров. Не полностью изученное постоянное клеточное вращение (ПКВ) является общей чертой для КМК. Совместное вращение сцепленных клеток наблюдается в ацинусах молочной железы и в здоровых тканях почек, но отсутствует в раковых клетках. Чтобы изучить механизмы ПКВ и КМК, авторы создали компьютерную модель двух клеток, находящихся на адгезивном субстрате. Были детально изучены условия, при которых возникает ПКВ. Созданная модель учитывала форму и деформацию клеток, внутреннюю полярность клетки, межклеточную сигнализацию, а также механические воздействия на клетку. Полярность клетки в модели определяла концентрация Rho GTPазы. Высокая концентрация GTPазы была характерна для передней части клетки, а низкая для задней. Модель позволила установить, что механизмы полярности клеток регулируют ПКВ: даже малые сдвиги полярности могут сильно влиять на вращение. Авторы описывают четыре общих механизма, контролирующих полярность клеток: (1) соседское выравнивание (СВ), когда клетки выравнивают свою полярность по средней скорости соседних клеток, (2) выравнивание скоростей (ВС) — клетки выравнивают полярность собственной скорости, (3) контактное ингибирование локомоции (КИЛ) — контакт с другими клетками ингибирует клеточную полярность, (4) фронтальное взаимодействие клеток (ФВК) — механизм сходный с КИЛ, однако ингибирование полярности происходит лишь при взаимодействии передних участков клеток. Авторы обнаружили, что механизм ВС обеспечивает ПКВ, КИЛ полностью подавляет, СВ способствует линейному движению клеток друг за другом, но также ингибирует ПКВ. Далее было показано, что площадь субстрата, на котором находятся клетки, сильно влияет на механизмы полярности. Так ФВК активирует ПКВ, но только для клеток, находящихся в ограниченном пространстве, на площадке размером 25 мкм. Если площадь составляет 30 мкм, ФВК приводит к статичности клеток. Таким образом, предложена модель взаимодействия двух клеток на субстрате, позволяющая изучить механизмы ПКВ, лежащие в основе координирования КМК. Авторы полагают, что их работа может быть использована для моделирования миграции больших групп клеток.

И.Н. Шандарин

Активация митохондриальной металлопротеиназы OMA1 белками Bax и Bak способствует высвобождению цитохрома c в процессе апоптоза

Activation of mitochondrial protease OMA1 by Bax and Bak promotes cytochrome c release during apoptosis. Xian Jiang, Hui Jiang, Zhirong Shen, Xiaodong Wang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14782–14787.

Известно, что основной функцией митохондрий в клетках млекопитающих является обеспечение синтеза АТФ в процессе окислительного фосфорилирования АДФ с участием АТФ-синтазы, локализованной на внутренней мембране митохондрий. Исследования последних 10–15 лет продемонстрировали особую роль митохондрий в процессе апоптоза путем высвобождения цитохрома c, являющегося водорастворимым компонентом цепи транспорта электронов на этапе инициации апоптоза у млекопитающих. Запуск программы апоптоза осуществляется различными про-апоптотическими стимулами через активацию содержащих доменов BH3-белков, таких как Bim и tBid. Активированные белки Bim и tBid, в свою очередь, индуцируют конформационные изменения в белках Bax и Bak, что приводит к формированию гомодимеров, а затем олигомеров белков Bax и Bak. Эти белки образуют поры во внешней мембране митохондрий, облегчая тем самым высвобождение цитохрома c и других про-апоптотических белков из межмембранного пространства в цитоплазму. Здесь цитохром c связывается с белком Araf-1 и запускает сборку гептамерного комплекса апоптосомы, на которой происходит каскадная активация каспаз: сначала каспазы-9, далее каспазы-3 и -7, которые, в свою очередь, активируют другие про-апоптотические белки. В настоящей работе с целью выявления молекулярного механизма высвобождения цитохрома c из митохондрий с помощью белков, содержащих BH3-домен, авторы получили линии клеток U2OS остеосаркомы человека, в которых индукция синтеза белков Bim или tBid достигалась путем добавления доксициклина в культуральную среду. Авторы исследовали процессы, происходящие после образования олигомеров белков Bax и Bak на внешней мембране митохондрий до высвобождения цитохрома c из митохондрий в цитоплазму. Было показано, что в клетках линии U2OS при олигомеризации белков Bax и Bak высвобождение цитохрома c и белка Smac из митохондрий осуществляется двумя способами. Один из них заключается в увеличении проницаемости внешней мембраны митохондрий путем образования в ней пор, что позволяет части молекул цитохрома c, свободно перемещающихся в межмембранном пространстве, выходить в цитоплазму. При другом способе образование олигомеров белков Bax и Bak приводит к активации митохондриальной Zn-содержащей металлопротеиназы OMA1, которая расщепляет расположенную на внутренней мембране динамин-подобную GTPазу OPA1. Расщепление OPA1 приводит к разборке OPA1-содержащих белковых комплексов, удерживающих основную часть цитохрома c внутри крист, и высвобождению цитохрома c из митохондрий. В своей работе авторы показали, что индукция апоптоза, осуществляемая путем олигомеризации белков Bax и Bak, обеспечивается как увеличением проницаемости внешней мембраны митохондрий, так и активацией металлопротеиназы OMA1.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Фосфорилирование RelB под действием IKK регулирует специфичность его промотера и способствует миграции фибробластов к рецепторам ФНО- α

IKK phosphorylates RelB to modulate its promoter specificity and promote fibroblast migration downstream of TNF receptors. Hélène Authier, Katy Billot, Emmanuel Derudder, Didier Bordereaux, Pierre Riviere, Sylvie Rodrigues-Ferreira, Clara Nahmias, Véronique Baud. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14794–14799.

Фактор некроза опухолей α (ФНО- α) — цитокин белковой природы, который играет ключевую роль во многих клеточных процессах, таких как иммунные реакции, воспалительный ответ, апоптоз, ангиогенез и хемотаксис. Поэтому исследование молекулярных механизмов действия ФНО- α на клеточные реакции является важной задачей. Общепринят тот факт, что в фибробластах ФНО- α не активирует субъединицу фактора транскрипции NF- κ B — RelB. Однако в настоящей работе эти данные опровергнуты. Продемонстрировано, что воздействие на рецепторы ФНО- α приводит к аккумуляции RelB в ядре клетки и его фосфорилированию, что, в свою очередь, активирует миграцию фибробластов. В фосфорилировании RelB главную роль играет серин/треониновая киназа IKK, состоящая из двух каталитических субъединиц — IKK α и IKK β и одной регуляторной — IKK γ . Все субъединицы комплекса взаимодействуют с RelB. Методами иммунопреципитации, GST-метки и точечных мутаций белка RelB было установлено, что при длительном воздействии ФНО- α IKK-комплекс, содержащий IKK α и IKK β , фосфорилирует RelB в положении серин-472. При этом IKK-киназа не фосфорилирует мутантный белок RelB(S472A), где серин заменен на аланин. Методом ChIP было показано, что фосфорилирование RelB необходимо для связывания этого фактора с промотером гена матриксной металлопептидазы (MMP3) в фибробластах. MMP3 является одним из генов, контролирующих миграцию фибробластов. Отключение гена RelB interfering с РНК снижает активность гена MMP3, что было продемонстрировано с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Важно понять механизм активации RelB посредством фосфорилирования. Оказалось, в ядре клетки неактивный RelB связан с ингибиторным белком I κ B α . Как показал метод иммунопреципитации, фосфорилирование RelB приводит к диссоциации белка I κ B α , что позволяет RelB связываться с геном-мишенью — MMP3. Чтобы выяснить, насколько важна активация гена MMP3 для миграции фибробластов при воздействии ФНО- α , авторы подавили активность MMP3 с помощью interfering РНК. Это привело к снижению миграции клеток дикого типа и, как и ожидалось, почти не оказывало эффекта на мутантные клетки, экспрессирующие RelB S472A. Таким образом, в настоящей работе показано, что фосфорилирование RelB, которое осуществляет IKK-киназа под действием цитокина ФНО- α , является значимым механизмом регуляции миграции фибробластов. Исследование представляет большую значимость, поскольку раскрывает новую связь между рецептором ФНО и NF- κ B.

И.Н. Шандарин

Поздняя Ras/PKA сигнализация усиливает реакцию развернутых белков

Delayed Ras/PKA signaling augments the unfolded protein response. David Pincus, Andr  s Aranda-Díaz, Ignacio A. Zuleta, Peter Walter, and Hana El-Samad. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14800–14805.

В эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) осуществляется конформационное сворачивание белков. Перегрузка ЭПР вызывает негативное для клетки накопление неправильно свернутых белков. Чтобы противодействовать протеотоксическому стрессу в ЭПР, клетки эукариот выработали в процессе эволюции ряд сигнальных путей, называемых в совокупности «реакцией развернутых белков» (РРБ). РРБ наблюдается в ряде онкологических заболеваний, в процессах развития и регулирует апоптоз. Хотя РРБ необходима для восстановления конформации белков в ЭПР, появился ряд данных, что РРБ является не единственной клеточной реакцией на перегрузку ЭПР. Авторы всесторонне изучили клеточный ответ на перегрузку ЭПР. Известно, что в почкующихся дрожжах РРБ состоит из сигнального пути, активируемого с помощью IRE1, который запускает транскрипционный ответ в присутствии фактора транскрипции Hac1, что в итоге усиливает процесс конформации в ЭПР и препятствует протеотоксическому стрессу. В дрожжах происходит иной процесс, называемый регулируемый IRE1-зависимый мРНК распад (RIDD), когда IRE1 разрушает м-РНК, связанную с ЭПР, и тем самым снижает трансляцию и поступление белков в ЭПР. В клетках животных существует PERK (PKR-подобная ЭПС-киназа) — путь, также ослабляющий трансляцию. В ответ на нагрузку ЭПР активируются многие гены, запускающие общую реакцию на стресс (ОРС). ОРС регулируется посредством фактора транскрипции Msn2/4 и протеинкиназы А (ПКА), которая также контролирует трансляцию и биогенез рибосом. Малые ГТФазы Ras2 регулируют активность ПКА, способствуя продукции цАМФ. Авторы сравнили транскрипционные профили клеток, испытывающих нагрузку ЭПР, с клетками, в которых была индуцирована эктопическая экспрессия Hac1. Оказалось, что нагрузка на ЭПР вызывает два эффекта: активирует быстрый транскрипционный ответ, не зависящий от Hac1 и вызывает прямую активацию Hac1 (через IRE-путь). После активации Hac1 происходит деактивация ПКА, что запускает вторую волну не зависящего от РРБ транскрипционного ответа, а также ОРС и снижение белкового синтеза. Деактивация повышает стрессоустойчивость дрожжевых клеток, т.к. конститутивная активация ПКА с помощью Ras2 подавляла Msn2/4, а, следовательно и ОРС, и снижала приспособленность дрожжевых клеток к стрессу ЭПР. Индуцированная экспрессия Hac1 и подавление ПКА почти полностью воспроизводят транскрипционную программу, которая активируется при стрессе ЭПР. Таким образом, активация Hac1 и деактивация ПКА обеспечивают адаптацию клеток к стрессу ЭПР, повышая РРБ. И в отличие от PERK и RIDD путей, активирующихся на ранних стадиях ответа на стресс ЭПР, деактивация ПКА происходит позднее, после активации Hac1.

И.Н. Шандарин

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Видообразование у малярийных паразитов птиц путем смены хозяина

Species formation by host shifting in avian malaria parasites. Robert E. Ricklefs, Diana C. Outlaw, Maria Svensson-Coelho, Matthew C. I. Medeiros, Vincenzo A. Ellis, Steven Latta. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14816–14821.

Малярийные паразиты, или кровяные споровики, или гемоспоридии (Apicomplexa, Haemosporida), паразитирующие на птицах, проявляют большое видовое разнообразие и могут служить интересной моделью для изучения видообразования. Предполагается, что его частым механизмом служит смена хозяина (host shifting), но у гемоспоридий процесс усложнен наличием переносчиков (двукрылых насекомых). Американские исследователи проанализировали 81 последовательность митохондриальной ДНК (мтДНК) гемоспоридий, паразитирующих на птицах и относящихся к разным видам родов *Plasmodium* и *Haemosporidium*. Эти последовательности были «собраны» для анализа из митохондриальных геномов 3 849 особей кровяных паразитов, которых удалось секвенировать; а эти паразиты, в свою очередь, были получены из крови большого числа разных птиц, в основном воробьинообразных (Passeriformes), живущих как в Северной, так и в Южной Америке, а также на островах Карибского моря. На основе последовательностей мтДНК было построено филогенетическое древо и рассмотрены концевые развилки этого древа, вероятно, соответствующие относительно недавним событиям видообразования. Следует подчеркнуть, что в данной работе авторы принимают максимально «видодробительское» определение вида: таковым считается любая линия, имеющая в митохондриальном гене цитохрома b отличия в две пары нуклеотидов или больше. Судя по ареалам, из 58 установленных концевых дивергенций 27 должны относиться к аллопатрическому видообразованию и 31 — к симпатрическому. Также выяснилось, что в 16 случаях возникшие при дивергенции виды паразитов присутствуют в организме хозяина одного и того же вида, в 8 — на разных видах, в 15 — на разных родах, в 14 — на разных семействах и в 5 — даже на разных отрядах. Никакой корреляции с аллопатрическим или симпатрическим способом видообразования здесь не обнаружилось, разброс дистанций между хозяевами во всех случаях одинаков. Эти данные показывают, что смена хозяина служит широко распространенным способом видообразования у гемоспоридий, причем таксономическая дистанция между старым и новым хозяином не является серьезным препятствием ни для симпатрического образования, ни для аллопатрического. В некотором приближении вероятность смены хозяина вообще от этой дистанции не зависит. Однако остается непонятным, как при симпатрическом видообразовании достигается репродуктивная изоляция между вновь возникающими расами паразита. Двукрылые насекомые, служащие переносчиками, как правило, недостаточно специфичны по отношению к хозяевам-птицам, чтобы ее обеспечить. Поэтому высказана гипотеза, что видообразование у гемоспоридий чаще начинается как аллопатрическое, а симпатрия может возникать вторично. Выделен по меньшей мере один такой случай, подтвержденный данными об ареалах птиц-хозяев.

С.А. Ястребов

Эволюция микробного мутуализма с ранней потерей функциональной независимости

Erosion of functional independence early in the evolution of a microbial mutualism. Kristina L. Hillesland, Sujung Lim, Jason J. Flowers, Serdar Turkarslan, Nicolas Pinel, Grant M. Zane, Nicholas Elliott, Yujia Qin, Liyou Wu, Nitin S. Baliga, Jizhong Zhou, Judy D. Wall, David A. Stahl. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14822–14827.

Мутуализм (взаимовыгодный симбиоз) — очень распространенное явление в мире бактерий. Многие виды микроорганизмов стали специализированными мутуалистами, часто утратив при этом способность жить самостоятельно. Однако эволюционные механизмы этих процессов мало изучены. Начальной стадией мутуализма, по-видимому, служат синтрофные взаимодействия, когда бактериям удалось инициировать такие взаимодействия между двумя видами бактерий, один из которых является сульфатредуктором (*Desulfovibrio vulgaris*), а другой гидрогенотрофным метаногеном (*Methanococcus maripaludis*). Таксономически эти виды относятся к абсолютно разным группам прокариот: *Desulfovibrio* — граммотрицательный вибрион, а *Methanococcus* — архея. Побочным продуктом метаболизма сульфатредукторов является водород, который как раз и служит источником питания для метаногенов; при этом для сульфатредукторов удаление водорода из среды полезно, потому что, согласно законам термодинамики, падение концентраций продуктов реакции делает эту реакцию более энергетически выгодной. В лаборатории *Desulfovibrio* и *Methanococcus* выращивались в общей культуре с таким химическим составом, что ни один из видов не мог получать энергию без участия другого. И у *Desulfovibrio*, и у *Methanococcus* сразу началось накопление мутаций, позволяющих в данных условиях увеличить скорость роста. Через 1000 поколений параметры получившейся культуры были сопоставлены с параметрами культур тех же видов, помещенных в те же условия, но не эволюционировавших. Скорость роста эволюционировавшей популяции оказалась намного выше, причем по сравнению не только с популяцией, которая не эволюционировала совсем, но и с популяцией, которая эволюционировала в течение всех 300 поколений; у последней изменения уже успели произойти, но период удвоения составлял в среднем 13 часов, а у культуры, эволюционировавшей 1000 поколений — 7 часов. Анализ геномных последовательностей позволил идентифицировать накопившиеся мутации, причем оказалось, что в разных культурах, помещенных в одни и те же условия, зачастую накапливаются мутации одних и тех же генов: например, у *Desulfovibrio* сразу в нескольких опытных популяциях закрепились мутация по гену фермента сульфатаденилтрансферазы. Это означает, что на данном уровне эволюция в какой-то степени обладает повторяемостью. Кроме того, после подобных мутаций участники сообщества становятся облигатно зависимыми друг от друга, т.е. расти вне сообщества уже не могут. Нет сомнений, что аналогичные, а скорее всего, и параллельные процессы много раз происходили и в природе.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

При сборке VLRA и VLRC у бесчелюстных позвоночных используются общие геномные донорские кассеты

Genomic donor cassette sharing during VLRA and VLRC assembly in jawless vertebrates. Sabyasachi Das, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14828–14833.

В системе адаптивного иммунитета бесчелюстных позвоночных участвуют рецепторы к антигенам, имеющие лейцин-богатые повторы (LRR); их функция аналогична иммуноглобулинам челюстных позвоночных. Гены переменных рецепторов лимфоцитов (VLR) VLRA, VLRB и VLRC, аналогичных Т-клеточным рецепторам (TCR) челюстных, пошагово собираются комбинацией геномных донорских LRR кассет 5 типов: N-концевого LRR (LRRNT), первого LRR (LRR1), переменных LRR (LRRV), связывающего пептида (CP) и С-концевого LRR (LRRCT), которые вставляются в неполные зародышевые VLR гены. В работе сравнили последовательности из библиотек ДНК VLRA, VLRB и VLRC для 3 видов миноги и 2 видов миксины (GenBank accession ## KJ716237–KJ716286, KJ744044–KJ744046) и показали, что при сборке VLRA и VLRC могут использоваться одни и те же модули LRR1, CP и, особенно, LRRV. На филогенетических деревьях эти модули смешивались, в то время как LRRNT и LRRCT модули образовывали отдельные клады для VLRA и VLRC. Не наблюдались модули в VLRB, общие с VLRA или VLRC. Сравнением последовательностей VLRC (n = 70) и VLRA (n = 242) морской миноги (*Petromyzon marinus*) и VLRC (n = 100) японской миноги (*Lethenteron camtschaticum*) идентифицированы 262 геномные кассеты, из которых могут собираться VLRA или VLRC; из них 53 элемента были общими для двух генов. Примерно половина донорских кассет 3'LRRV-5'LRRV были общими, реже встречались общие кассеты 3'LRRNT-5'LRR1, 3'LRR1-5'LRRV и 3'LRRVt-CP-5'LRRCT. После сравнения последовательностей VLRA, VLRB и VLRC тихоокеанской миксины (*Eptatretus stoutii*) идентифицированы аналогичные общие модули длиной ≥ 60 п.н., имеющие 100% совпадение с последовательностями VLRA и VLRC одновременно. LRRV модули 3 видов миноги были сгруппированы друг с другом, но отдельно от LRRV миксины, что указало на распространение модулей в геноме, в т.ч. путем дубликаций, после расхождения линий миноги и миксины. Наблюдение слитых подряд нескольких идентичных 3'LRRV-5'LRRV кассет (вероятность такого события мала, если предполагать независимость сборки) привели к выводу о предпочтительности определенных последовательностей 3'LRRV-5'LRRV в определенных позициях генов VLR. Определено, что локусы VLRA и VLRC содержат тандемные повторы кассет и в геноме *L. planeri* находятся вблизи друг от друга. VLRA и VLRC расположены на одном PmeI фрагменте длиной ≈ 400 тыс. п.н., но на разных SwaI фрагментах, а кластер из повторов CP детектирован на другом PmeI фрагменте. Сделан вывод, что донорские кассеты находятся по краям от генов VLRA и VLRC. Селективное распространение геномных донорских кассет и геномная организация локуса VLRA/C позволяют использовать общие модули для сборки обширного спектра последовательностей в двух функционально схожих популяциях VLRA+ и VLRC+ лимфоцитов бесчелюстных позвоночных.

В.Н. Колядко

Селекция VLRC антиген-рецепторного репертуара у миноги

Selection of the lamprey VLRC antigen receptor repertoire. Stephen J. Holland, Mingming Gao, Masayuki Hirano, Lakshminarayan M. Iyer, Ming Luo, Michael Schorpp, Max D. Cooper, L. Aravind, Roy A. Mariuzza, Thomas Boehm. PNAS. 2014. V. 111. No 41. P. 14834–14839.

Бесчелюстные позвоночные имеют особое строение адаптивной иммунной системы: их набор разнообразных изоформ лимфоцитарных рецепторов закодирован в обогащенных лейцином повторах, которые по-разному экспрессируются в линиях В- и Т-подобных лимфоцитов. В ходе эксперимента отбирались лимфоциты определенных линий из крови миноги после окрашивания антителами, специфичными для различных типов клеток, путем проточной цитометрии на приборе FACSAria II. Анализ последовательностей аминокислот проводился путем BLASTP и PSI-BLAST анализа проб. В результате было показано, что VLRB-молекулы экспрессируются на поверхности В-подобных лимфоцитов, в то время как VLRA и VLRC экспрессируются на двух линиях Т-подобных лимфоцитов, развивающихся в тимоиде. Производились изменения функционального предназначения будущего рецептора посредством проведения комбинаторных вставок различных лейцин-обогащенных повторов в синтезируемую молекулу белка. Интересно, что такие вставки происходят не только при специальных манипуляциях экспериментатора, но и в естественных условиях. При этом до настоящего времени остается неизвестным, что вносит больший вклад в разнообразие рецепторов — генетические перестройки генов, кодирующих рецепторы, или же модификации уже синтезирующейся цепи аминокислот. Была определена последовательность отбора рецепторов типа VLRC, экспрессирующихся клоноально, специфично на клетках одной линии Т-подобных клеток, в ансамбль на поверхности рецепторов. Выбор молекул определенного типа из всего многообразия синтезированных последовательностей происходит в данных клетках благодаря специальным ферментам, имеющим сродство к четырем обогащенным лейцином повторам внутри синтезированной молекулы рецептора. Причем повторов, обращенных внутрь, всего пять, но именно четыре из них несут на себе сигнальную функцию. На периферических лимфоцитах типа VLRC+ было показано, что для отбора нужных рецепторов, помимо специфических повторов, важны сайты высокой энтропии, локализованные на N-терминалы LRR1 модуля молекулы. Данные области молекулы, характеризующиеся определенным распределением электронов, присутствуют на группах VLRC+ молекул, но отсутствуют на VLRA+ клетках, близких по повторам к VLRC+. Данное исследование позволяет идентифицировать механизмы селекции рецепторов в иммунной системе на примере миноги как организма, содержащего всего три переменных типа рецепторов. Поскольку основные механизмы, лежащие в этом процессе, одинаковы как у бесчелюстных, так и у людей, полученные результаты имеют большое практическое применение в медицине.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Количественный и стехиометрический анализ микроРНК экзосом

Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. Chevillet J.R., Kang Q., Ruf I., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14888–14893.

Экзосомы представляют собой везикулы диаметром от 40 до 100 нм, секретруемые многими типами клеток. Ранее было показано, что экзосомы могут содержать микроРНК, предположительно выступая в роли межклеточных переносчиков данных молекул. Показано, что микроРНК покидают раковые клетки в основном в составе экзосом. До недавнего времени стехиометрия везикул и микроРНК в препаратах экзосом оставалась неизвестной. В представленной работе приводится оценка количества микроРНК, находящейся в плазме крови в ассоциированной с экзосомами форме и свободной форме. Для определения физического состояния микроРНК (растворимое или ассоциированное с экзосомами) использовали образцы плазмы пациентов, страдавших от рака простаты. Определение проводили для 3 типов микроРНК, являющихся маркерами рака простаты, и для 1 контрольного типа микроРНК, содержание которого в плазме не ассоциировано с раковым заболеванием. Стандартный метод дифференциального центрифугирования показал, что фракция экзосом содержала только 2,7–5,6% исследованных типов микроРНК. Сходный результат был получен при дополнительном анализе распределения 375 типов микроРНК. Авторы предположили, что, несмотря на общее низкое содержание микроРНК в экзосомах, отдельные везикулы могут содержать значительное количество микроРНК и играть существенную роль в регуляции экспрессии генов других клеток. Для проверки предположения были исследованы образцы различных биологических жидкостей и среды культивации нескольких клеточных линий (источник более гомогенных экзосом). Было определено количество экзосом, выделенных из каждого образца, и количество содержащихся в них молекул микроРНК. Рассчитанное отношение числа молекул микроРНК к числу экзосом было значительно меньше единицы для всех типов проанализированных микроРНК. Предположения, согласно которым полученные результаты можно объяснить неточностями в определении числа микроРНК и экзосом, были проверены и отвергнуты. По результатам работы было предложено две модели функционирования экзосом как средства коммуникации клеток. Согласно первой модели, экзосомы могли бы обеспечивать коммуникацию клеток в случае сосредоточения молекул микроРНК внутри одной экзосомальной везикулы, что требует избирательного захвата экзосом клетками-мишенями. Согласно второй модели, частый захват экзосом с низкой концентрацией микроРНК внутри них мог бы приводить к эффективному повышению концентрации микроРНК цитоплазмы клетки-мишени. Таким образом, можно констатировать, что представленная работа является важным этапом на пути понимания механизмов межклеточной коммуникации посредством экзосом.

Р.А. Марыгин

Генная терапия клеток печени уменьшает сердечно-сосудистые поражения у кошек с мукополисахаридозом I типа

Liver-directed gene therapy corrects cardiovascular lesions in feline mucopolysaccharidosis type I. Christian Hinderer, Peter Bell, Brittney L. Gurda, Qiang Wang, Jean-Pierre Louboutin, Yanqing Zhu, Jessica Bagel, Patricia O'Donnell, Tracey Sikora, Therese Ruane, Ping Wang, Mark E. Haskins, James M. Wilson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14894–14899.

Мукополисахаридоз I типа — рецессивное генетическое заболевание, вызываемое недостаточностью лизосомального фермента α -L-идуронидазы. В отсутствие данного фермента клетки неспособны катаболизировать универсальные для организма гликозаминогликаны (ГАГ) гепаран и дерматан сульфаты. Возникающая лизосомальная болезнь накопления ГАГ приводит к множественному поражению внутренних органов с различными клиническими проявлениями, включая поражение сердца вследствие отложения ГАГ в миокарде, коронарных артериях и клапанах левых камер сердца. В отсутствие лечения продолжительность жизни больных составляет менее 7 лет. Эффективность лечения больных мукополисахаридозом I типа значительно улучшилось с внедрением в клиническую практику двух болезнь-модифицирующих видов лечения — трансплантации гематопозитических клеток и ферментозаместительной терапии. Последний вид лечения проводится пожизненно, поэтому генная терапия клеток печени обладает значительным терапевтическим потенциалом: высокая синтетическая емкость печени вместе с разработкой ассоциированных с аденовирусом переносчиков позволяет генной терапии стать реально осуществимой альтернативой заместительной терапии экзогенными ферментами. В данном исследовании авторы изучили генную терапию печеночных клеток в эксперименте с естественно возникшим мукополисахаридозом I типа кошек, при котором воспроизводится большая часть клинических и патологоанатомических признаков этого заболевания. Четырём кошкам в возрасте 3–5 месяцев внутривенно вводился ассоциированный с аденовирусом 8-го серотипа переносчик, экспрессирующий α -L-идуронидазу кошек из специфичного для печени промотера. У экспериментальных животных были подтверждены эффективная передача гена в клетки печени и повышение активности в сыворотке крови α -L-идуронидазы. На этом фоне была установлена нормализация в сыворотке крови комплекса кофактор гепарина II–тромбин и системное потребление α -L-идуронидазы, а также обратное развитие поражений, обусловленных накоплением ГАГ. Наблюдалось полное устранение поражений в миокарде и аорте у трех кошек со стабильной активностью α -L-идуронидазы в сыворотке крови и удовлетворительное улучшение у кошки со сниженной активностью фермента. В клапанах аорты отмечалось почти полное разрешение поражений. Лечение не привело к полному разрешению поражений в веществе головного мозга и роговице оболочки. Полученные результаты позволяют заключить, что предлагаемый метод лечения является безопасной и эффективной терапией мукополисахаридоза I типа.

В.В. Пожарский

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

«Чувство кворума» как тормоз метаболизма в кооперативной популяции бактерий

Bacterial quorum sensing and metabolic slowing in a cooperative population. Jae Hyung An, Eunhye Goo, Hongsup Kim, Young-Su Seo, Ingyu Hwang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14912–14917.

Так называемое «чувство кворума» (quorum sensing, QS) позволяет бактериям координировать свою активность, обмениваясь химическими сигналами. У протеобактерий веществом-посредником, обеспечивающим «чувство кворума», обычно является ацил-гомосеринлактон (acyl-homoserine lactone (AHL)-mediated quorum sensing). С помощью взаимодействий этого типа они регулируют и внутриклеточные процессы, и выделение продуктов во внешнюю среду. Однако до последнего времени было неясно, насколько серьезно «чувство кворума» может влиять на первичный метаболизм и на экспрессию генов. В работе корейских микробиологов была исследована роль «чувства кворума» в адаптации бактерий к слишком высокой плотности популяции. Объектом послужила протеобактерия *Burkholderia glumae*, патоген риса. Оказалось, что в условиях скученности «чувство кворума» снижает у нее уровень захвата глюкозы, субстратного и окислительного фосфорилирования, а также синтеза нуклеотидов *de novo*. Иными словами, оно заметно влияет на первичный метаболизм. Внутриклеточным посредником, реализующим это влияние, является зависимый от «чувства кворума» регулятор транскрипции под названием QsmR (quorum sensing master regulator R). Проведенный анализ скоростей захвата глюкозы и концентраций первичных метаболитов, относящихся к пентозофосфатному пути, показал, что в условиях высокой плотности популяции «чувство кворума» компенсирует метаболические нарушения в индивидуальных клетках, которые начинаются при его отключении. Подтверждено, что такой эффект «чувства кворума» связан с действием фактора QsmR, тормозящего активность некоторых метаболических ферментов. Регуляторы транскрипции такого типа, действующие сразу на многие гены, были известны у бактерий и ранее, но сейчас впервые четко показана зависимость действия одного из них от межклеточной сигнализации. Также показано, что в нормальных условиях, где скученности нет, мутанты без «чувства кворума» растут быстрее бактерий дикого типа, особенно на экспоненциальной стадии динамики популяции. «Чувство кворума» служит у протеобактерий метаболическим тормозом, выгодным именно при высокой плотности, когда замедление метаболизма начинает способствовать выживанию. Тогда кооперативная популяция получает преимущество перед некооперативной. Таким образом, в данной работе продемонстрировано прямое влияние «чувства кворума» на первичный метаболизм, что является важной формой групповой активности бактерий.

С.А. Ястребов

Фермент DDHD2, отсутствие которого вызывает развитие семейной спастической параплегии, является основной липазой, расщепляющей триглицериды в головном мозге

The hereditary spastic paraplegia-related enzyme DDHD2 is a principal brain triglyceride lipase. Jordon M. Inloes, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14924–14929.

Спастическая параплегия — генетическое заболевание, характеризующееся мышечной спастичностью и слабостью нижних конечностей, а также интеллектуальными нарушениями. На данный момент идентифицировано много генетических типов семейной спастической параплегии, большая часть из которых развивается вследствие мутаций в белок-кодирующих генах. Известно, что данное заболевание связано с мутациями гена сериновой гидролазы DDHD2. Фермент DDHD2 проявляет фосфолипазную активность *in vitro*, но эндогенные субстраты данного фермента и физиологические функции остаются слабо изученными. В данной работе на основе линии мышей C57BL/6 была создана линия мышей с отсутствием гена *Ddhd2*. У DDHD2^{-/-} мышей полностью отсутствовала DDHD2 мРНК в мозговой ткани. DDHD2^{-/-} мыши были жизнеспособны, фертильны и в целом неотличимы по поведению в домашней клетке от своих гетерозиготных однопометников и однопометников дикого типа. Однако у этих мышей обнаруживались нарушения походки, снижение количества стоек на задних лапах, нарушения баланса на ротароде. Кроме нарушений моторной координации, у гомозиготных мышей были нарушены когнитивные способности и память. Эти нарушения были обнаружены при формировании и реализации навыков в лабиринте Барнса. Обнаруженные у мышей нарушения оказались сходными с нарушениями, обнаруживаемыми у пациентов с мутациями гена *Ddhd2*, страдающих семейной спастической параплегией. Анализ эндогенных липидов, регулируемых DDHD2, показал, что у DDHD2^{-/-} мышей наблюдается скопление триглицеридов в мозговой, но не в периферической ткани. Такие метаболические изменения коррелировали с липоидными тельцами в соме нейронов. Необходимо отметить, что у пациентов, страдающих семейной спастической параплегией, также наблюдается скопление липидов в мозге, что установлено с помощью церебральной магнитно-резонансной спектроскопии. Биохимические пробы подтвердили, что фермент DDHD2 демонстрирует гидролазную активность по отношению к триглицеридам. У мышей дикого типа, длительно получавших специфический ингибитор фермента DDHD2, также обнаруживаются скопления триглицеридов. Все это позволяет предположить, что DDHD2 играет центральную роль в расщеплении триглицеридов. Таким образом, было установлено, что в центральной нервной системе есть специфический молекулярный каскад метаболизма триглицеридов. Нарушение этого каскада приводит к массивному скоплению липидов в нейронах и развитию синдромов семейной спастической параплегии. Созданная мышьяная модель семейной спастической параплегии может быть использована для дальнейшего исследования деталей метаболизма липидов в мозге, а также для выяснения возможности компенсации отсутствия фермента DDHD2.

О.Е. Сварник

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Нейронный механизм тактильной чувствительности клюва водоплавающих птиц

Neuronal mechanism for acute mechanosensitivity in tactile-foraging waterfowl. Eve R. Schneider, Marco Mastrotto, Willem J. Laursen, Vincent P. Schulz, Jena B. Goodman, Owen H. Funk, Patrick G. Gallagher, Elena O. Gracheva, Sviatoslav N. Bagriantsev. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14941–14946.

Во время поиска пищи водоплавающие птицы достаточно часто, а в некоторых случаях — исключительно, полагаются на острое чувство осязания, позволяющее найти пищевые объекты даже в самой мутной воде. В особенности характерно это для уток (семейство Anatidae). Несмотря на то, что само явление давно известно, основы такого острого осязания на уровне клеточной физиологии до последнего времени не были изучены. Механорецепторы утки, сосредоточенные в кожистой части клюва, представлены в основном так называемыми органами Гербста и Грандри (у млекопитающих их гомологами являются, соответственно, тельца Пачини и Мейснера). Эти органы являются первичночувствующими: внешние раздражители воспринимаются непосредственно окончаниями отростков нейронов. Иннервируются они афферентными ветвями тройничного нерва, ганглии которого называются тригеминальными. Американские физиологи показали, что в тригеминальных ганглиях утки присутствуют крупные (40 мкм и больше) чувствительные нейроны, в которых экспрессируется ген механозависимого ионного канала *Piezo2*. Кроме того, в них отмечена экспрессия некоторых белков нейрофиламентов, обычно маркирующих крупные чувствительные нейроны. У птиц, разыскивающих добычу с помощью зрения, этой нейроанатомической особенности в тригеминальных ганглиях нет. Отсутствуют такие нейроны и в ганглиях спинных корешков спинномозговых нервов той же утки, которые иннервируют механорецепторы туловища. Распространение механорецепторов у водоплавающих, видимо, происходит за счет рецепторов температуры и боли, число которых на клюве уменьшено: в ганглиях тройничного нерва заметно снижено число нейронов, экспрессирующих характерные для этих рецепторных путей белки. Общее число чувствительных нейронов в тригеминальных ганглиях при этом, судя по всему, не изменилось. Прямая механическая стимуляция механочувствительных нейронов тройничных ганглиев утки вызывает характерную деполяризацию с достаточно низким порогом и медленной инактивацией. Показано, что электрофизиологические характеристики возбуждения чувствительных нейронов системы тройничного нерва различаются у водоплавающих птиц, разыскивающих добычу с помощью осязания (*tactile foragers*), и у птиц «неспециалистов» (*nonspecialists*), к которым относятся, например, курообразные. Электрофизиологический механизм, задействованный у утки, по ряду параметров наилучшим образом обеспечивает трансформацию механического сигнала в нервное возбуждение. В свою очередь, это обеспечивает адаптацию к высокой тактильной чувствительности, являющуюся частью эволюционной стратегии целого ряда позвоночных животных.

С.А. Ястребов

Белок SPX1 является фосфат-зависимым ингибитором белка PHOSPHATE STARVATION RESPONSE 1 у представителей рода *Arabidopsis*

SPX1 is a phosphate-dependent inhibitor of PHOSPHATE STARVATION RESPONSE 1 in *Arabidopsis*. María Isabel Puga, Isabel Mateos, Rajulu Charukesi, Zhiye Wang, José M. Franco-Zorrilla, Laura de Lorenzo, María L. Irigoyen, Simona Masiero, Regla Bustos, José Rodríguez, Antonio Leyva, Vicente Rubio, Hans Sommer, Javier Paz-Ares. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14947–14952.

Для роста на почвах с низким содержанием фосфата (Pi) растения адаптируют свой метаболизм. Несмотря на прогресс в исследовании путей передачи сигнала в ответ на фосфорное голодание, неясно, что происходит на ранних этапах адаптации и каким образом осуществляется восприятие концентрации Pi. Данная статья посвящена изучению механизма, за счет которого концентрация Pi модулирует активность белка PHOSPHATE STARVATION RESPONSE1 (PHR1), фактора транскрипции, являющегося одним из ключевых регуляторов ответа на фосфатное голодание (*phosphate starvation response*, PSR). При помощи двугибридного анализа, а также бимолекулярной флуоресцентной комплементации авторы показали, что PHR1 взаимодействует с белком SPX1 в клеточном ядре. Белок SPX1 принимает участие в Pi-сигналинге и содержит SPX-домен, который присутствует в белках Pi-сигналинга у дрожжей. Как показали авторы, наличие SPX-домена необходимо для взаимодействия SPX1 с PHR1. В клетках *Arabidopsis* SPX1 принадлежит к подсемейству трех ядерных белков (SPX1, SPX2 и SPX3), гены которых чувствительны к фосфатному голоданию. Исследуя накопление Pi в клетках *Arabidopsis* дикого типа, а также мутантов *spx1* и *spx2*, при разных концентрациях Pi в почве, авторы установили значительную функциональную избыточность белков SPX2 и SPX3. Кроме того, влияние белков SPX1 и SPX2 на накопление Pi, а также на транскриптом оказалось Pi-зависимым. Так, выяснилось, что при росте в Pi-богатой почве экспрессия 1457 генов значительно различалась в *spx1spx2* и диких растениях (и лишь 29 генов при росте в дефиците Pi). При этом >65% генов, экспрессия которых была выше/ниже в *spx1spx2* растениях по сравнению с контролем, были генами, которые, соответственно, индуцируются или репрессируются при фосфатном голодании. Таким образом, SPX1 и SPX2 могут являться первичными регуляторами PSR. Оказывается, что SPX1 и SPX2 являются Pi-зависимыми ингибиторами активности фактора PHR1, а также потенциально регулируют другие регуляторы PSR. Авторы приходят к выводу, что PHR1 в комплексе с SPX1 теряет сродство к своим мишеням (P1BS) и не может активировать экспрессию соответствующих генов. Связывание SPX1 с PHR1 происходит и в отсутствие Pi, однако в этих условиях P1BS вытесняют SPX1 из комплекса. PSX1-зависимое ингибирование связывания PHR1 с P1BS усиливается с ростом концентрации Pi, 50% ингибирование достигается при концентрации Pi ~0,3 мМ. В результате работы идентифицирован Pi-зависимый механизм негативного контроля функции фактора транскрипции PHR1.

А.П. Корепанов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Белки риса SPX1 и SPX2 ингибируют ответ на фосфатное голодание посредством фосфат-зависимого взаимодействия с белком PHR2

Rice SPX1 and SPX2 inhibit phosphate starvation responses through interacting with PHR2 in a phosphate-dependent manner. Zhiye Wang, Wenyuan Ruan, Jing Shi, Li Zhang, Dan Xiang, Chao Yang, Changying Li, Zhongchang Wu, Yu Liu, Yanan Yu, Huixia Shou, Xiaorong Mo, Chuanzao Mao, Ping Wu. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14953–14958.

Фосфат (Pi) является необходимым питательным веществом для роста растений. В гомеостазе Pi ключевую роль играют гомологичные факторы транскрипции AtPHR1 (в *Arabidopsis*) и OsPHR2 (в *Oryza sativa*, далее PHR2). До сих пор не ясно, как растения отслеживают внешний уровень Pi и регулируют активность AtPHR1/PHR2. Генетические опыты на рисе показали, что белок SPX1 препятствует работе PHR2. В рисе имеется 6 белков семейства SPX, однако лишь 2 из них, SPX1 и SPX2, обладают наибольшей гомологией и локализованы в ядре (как и PHR2). Авторы установили, что в клетках SPX1 и SPX2 взаимодействуют с C-концевым фрагментом PHR2. Этот фрагмент содержит т.н. MYB-CC-домены, отвечающие за связывание с ДНК-мишенями PHR2 (P1BS). Авторы установили, что SPX-домены необходимы для ядерной локализации белков SPX1 и SPX2, а также для связывания с PHR2. Кроме того, оказалось, что *in planta* домены SPX препятствуют работе PHR2 так же, как и полноразмерный SPX1. Единичные мутанты *spx1* и *spx2* содержат гораздо больше Pi, чем дикие растения. Двойная мутация *spx1/spx2* оказывает синергический эффект на накопление Pi. Мутация *phr2* частично компенсирует эффект *spx1/spx2* на накопление Pi и активацию генов, индуцируемых фосфатным голоданием (PSI генов). В дополнение к этому исследованию электрофоретического гели-шифта P1BS с использованием экстрактов ядерных белков показали, что P1BS-связывающая активность мутанта *spx1/spx2* была повышена по сравнению с диким типом и одиночными мутациями *spx1* и *spx2*. В то же время эта активность была снижена в случае *phr2*. Таким образом, активности SPX1 и SPX2 в ингибировании PHR2 перекрываются. В свою очередь, белок PHR2 активирует экспрессию генов SPX1 и SPX2, связываясь с P1BS в их промоторной области. Авторы изучили кинетику экспрессии PHR2-зависимых PSI генов в условиях фосфатного голодания и установили, что их увеличенная экспрессия в *spx1/spx2* мутанте снижалась по мере уменьшения внутриклеточной концентрации Pi. Также выяснилось, что при выращивании в условиях достаточного количества Pi связывание PHR2 с его мишенями в мутанте *spx1/spx2* гораздо интенсивнее, чем в диком типе. Этот эффект исчезает в условиях недостатка фосфата. Белки SPX1 и SPX2 *in vitro* ингибируют связывание PHR2 с P1BS дозо-зависимым образом, но только в присутствии Pi. Все это показывает, что связывание SPX1 и SPX2 с PHR2 как *in vivo*, так и *in vitro* является Pi-зависимым. Таким образом, SPX1 и SPX2 действуют как ключевые компоненты гомеостаза Pi за счет Pi-зависимого ингибирования активности PHR2.

А.П. Корепанов

Усиление синтеза фактора инициации трансляции eIF5B лежит в основе ареста клеточного цикла и регуляции отдельных стадий развития

Upregulation of eIF5B controls cell-cycle arrest and specific developmental stages. Sooncheol Lee, Samuel S. Truesdell, Syed I. A. Bukhari, Ju Huck Lee, Olivier LeTonqueze, Shobha Vasudevan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4315–E4322.

Процесс трансляции в эукариотических клетках происходит с участием фактора инициации трансляции 5B (eIF5B), который является ортологом бактериального фактора IF2. Было показано, что eIF5B, помимо его канонической роли в процессе биосинтеза эукариотических белков, участвует в трансляции вирусных и стресс-индуцируемых мРНК. Известно также, что на отдельных стадиях развития организма при торможении пролиферации клеток происходит снижение скорости процесса трансляции. Однако факторы, поддерживающие скорость процесса трансляции на определенном уровне в этих условиях, в настоящий момент остаются малоизученными. В настоящей работе с целью выявления этих факторов авторами было проведено исследование процесса трансляции в клетках, находящихся в трех разных состояниях, при которых наблюдается снижение скорости трансляции. В качестве объектов исследования были использованы незрелые ооциты лягушки *Xenopus laevis*, эмбриональные стволовые клетки мыши и пролиферирующие клетки млекопитающих, находящихся в состоянии перехода в фазу покоя (G_0) и лишенных сыворотки, содержащей факторы роста. Авторами было обнаружено краткосрочное повышение уровня фактора инициации трансляции 5B (eIF5B) во всех трех типах клеток; это позволило им сделать предположение о том, что eIF5B является лимитирующим фактором для процесса трансляции. Повышение содержания eIF5B в среде приводило к ускорению образования его комплексов с tRNA-Metⁱ в линии клеток ТНР1 человека, лишенных сыворотки. Кроме того, во всех трех типах клеток наблюдалось усиление фосфорилирования эукариотического фактора eIF2. Однако при этом авторы допускают, что повышение уровня eIF5B и фосфорилирование eIF2 являются независимыми друг от друга процессами. Было показано, что фактор eIF2 не является лимитирующим фактором для процесса трансляции в незрелых ооцитах. Кроме того, оказалось, что eIF5B является антагонистом состояния покоя и G_0 -подобных состояний клетки. Об этом свидетельствует замедление созревания находящихся в G_0 -подобном состоянии незрелых ооцитов лягушки и ускорение ареста лишенных сыворотки клеток линии ТНР1 человека в ранней G_0 -фазе при удалении фактора eIF5B. Гипоксия, при которой происходит снижение уровня трансляции, также сопровождается кратковременным повышением уровня фактора инициации трансляции eIF5B, что подтверждает его важную роль в поддержании скорости процесса биосинтеза белка на определенном уровне в неблагоприятных для клетки условиях. В настоящей работе в целом было показано, что фактор трансляции eIF5B осуществляет контроль над переходом клеток из одной фазы клеточного цикла в другую и отдельными стадиями развития.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Белки *Caenorhabditis elegans* RSD-2 и RSD-6 обеспечивают гибель половых клеток путем сохранения популяции малых интерферирующих РНК

Caenorhabditis elegans RSD-2 and RSD-6 promote germ cell immortality by maintaining small interfering RNA populations. Aisa Sakaguchi, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4323–E4331.

Продолжительность жизни клетки определяется ее эволюционной судьбой. Соматические клетки подвержены старению, тогда как половые обладают способностью к пролиферации в течение многих поколений без изменения первоначального состояния, т.е. «бессмертны». Исследование «бессмертия» (иммортализации) половых клеток — один из подходов изучения процесса биологического старения. Для проведения таких исследований использовали мутантную линию половых клеток нематоды *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), подверженную старению. А в качестве инструмента исследований — РНК-интерференцию (РНКи). Так, при инициации РНКи у мутантов, среди них были обнаружены дефектные. Они содержали точечные мутации в аллелях генов белков RSD-2 и RSD-6, связанных с РНКи, и при 25°C становились стерильными, т.е. не способными к размножению, начиная с 4 и по 8 поколение. Тогда как половые клетки дикого типа при этой же температуре оставались фертильными. При 20°C эти же штаммы обладали нормальной фертильностью. Также было показано, что белок RSD-2 присутствует в ядре половых клеток дикого типа и отсутствует в *rsd-2*-мутантной. А экзогенный *rsd-6*, встроенный под специфические промоторы, способствовал восстановлению иммортализации *rsd-6*-мутантной линии половых клеток. Кроме того, в стерильных *rsd*-мутантах наблюдались множественный апоптоз половых клеток и нарушение расхождения хромосом. Также было показано, что при 25°C уровень экспрессии генов сперматогенеза в *rsd*-мутантных линиях половых клеток последних поколений выше их уровня у клеток раннего поколения. Это связано с изменением уровня малых интерферирующих РНК (siРНК), в частности, со снижением пула 22G-РНК, направленных к генам сперматогенеза. При 25°C у *rsd*-мутантов позднего поколения наблюдалось также изменение уровня 22G-РНК, направленных к транспозонам и повторам. Это свидетельствовало о нарушениях транспозонной активности и уровня экспрессии повторов как в половых, так и в соматических клетках. Известно, что при 25°C мутации ядерного гена РНКи, *nrde-2*, приводят к стерильности половых клеток. Отсутствие аддитивного эффекта у мутантов по генам *nrde-2* и *rsd-6* указывало на то, что эти гены вовлечены в один механизм, способствующий иммортализации половых клеток. Другими словами, белки RSD-2, RSD-6, а также NRDE-2 в стрессовых условиях (25°C) обеспечивают иммортализацию половых клеток через РНК-опосредованное транскрипционное подавление геномных локусов в ядре. Эти белки, вероятно, вовлечены в процесс сохранения популяции эндогенных 22G-РНК, которые обеспечивают сохранение гетерохроматина. Более того, RSD-2 и RSD-6 отвечают за сохранение популяции siРНК, которые подавляют экспрессию транспозонов и tandemных повторов.

Н.С. Петрова

Ретровирусный ген оболочки, кодирующий ответственный за формирование плаценты синцитин, обнаружен у примитивных млекопитающих

Retroviral envelope syncytin capture in an ancestrally diverged mammalian clade for placentation in the primitive Afrotherian tenrecs. Guillaume Cornelis, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4332–E4341.

Синцитины (syncytins) являются гликопротеинами слияния и кодируются генами оболочки (envelope, env) ретровируса, встроенного в геном хозяина. Их функция связана с образованием синцития во время формирования плаценты у млекопитающих. Синцитины были обнаружены в надотрядах *Euarchontoglires* и *Laurasiatheria* плацентарных млекопитающих. Данную работу авторы посвящают поиску похожих генов слияния (fusogenic genes) у видов, которые сохранили характерные черты примитивных млекопитающих и принадлежат семейству тенрековых (*Tenrecidae*), распространенных в Африке и на о. Мадагаскар. Данное семейство относится к надотряду *Afrotheria*—ветви плацентарных млекопитающих, ранние представители которой сформировались в Афро-Аравии в период потери ею связи с остальными частями Гондваны в позднем меловом периоде примерно 100 млн лет назад. Для поиска env генов методом компьютерного моделирования авторы использовали отсеквенированный геном *Echinops telfairi* (малый тенрек). Данный анализ выявил несколько генов-кандидатов. Дальнейший количественный анализ с помощью ПЦР в реальном времени с использованием большой панели тканей родственного вида *Setifer setosus* (большой ежовый тенрек) показал специфическую экспрессию в центральном участке плаценты (как раз где образуется синцитий) для одного из этих генов. Этот ген был назван *ten-env1*, и именно на нем авторы сфокусировали свое дальнейшее внимание. Анализ генома *E. telfairi* выявил, что *ten-env1* имеет ретровирусное происхождение. Функциональность белка Ten-Env1 была продемонстрирована в экспериментах *ex vivo* в культуре клеток. Авторы протестировали, способны ли эти белки из *E. Telfairi* и *S. Setosus* индуцировать образование синцития. Для этого они провели трансфекцию клеточной линии человека HEK 293T вектором, экспрессирующим *ten-env1*, а затем кокультивировали трансфицированные клетки с фибробластами других видов семейства *Tenrecidae*. В качестве контроля использовали пустой вектор. После 24-48 часов совместной культивации было обнаружено слияние между env-экспрессирующими клетками и клетками-мишенями, что привело к образованию большой структуры, подобной синцитию. Настоящий эксперимент однозначно показал, что *ten-env1* относится к генам слияния, поэтому авторы переименовали его в *syncytin-ten1*. Дальнейший анализ ультраструктуры плаценты *S. Setosus* в сочетании с *in situ* гибридизацией выявил специфическую экспрессию гена *syncytin-ten1* в многоядерной клеточной массе и в слое на границе между материнским организмом и плодом, что согласуется с его ролью в качестве гена слияния. Ген *syncytin-ten1* консервативен среди представителей семейства *Tenrecidae* и является первым геном слияния, обнаруженным на настоящий момент среди примитивных млекопитающих.

Л.А. Шустикова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Трансмембранный домен липопротеина RcsF транспортируется на поверхность внешней мембраны клетки через полость белков, имеющих вторичную структуру типа β-баррель

Transmembrane domain of surface-exposed outer membrane lipoprotein RcsF is threaded through the lumen of β-barrel proteins. Anna Kononova, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4350–E4358.

В состав внешней мембраны входят два основных класса белков. Первый класс — трансмембранные белки внешней мембраны. Эти белки принимают конформацию вторичной β-структуры, известную как β-barrel (β-бочка или β-цилиндр). Сборка структуры β-barrel у этих белков осуществляется особым белковым комплексом BamABCDE (так называемой BamA машиной). Второй класс белков — липопротеины; большинство из них имеют растворимый белковый домен, который прикрепляется к внешней мембране с помощью связанных с N-концом белка липидов. Многие бактерии образуют капсулу — самое наружное слизистое образование из полисахаридов, прочно связанное с клеточной стенкой бактерий. Капсула дополнительно защищает клетку. RcsF (regulator of capsule synthesis — регулятор синтеза капсулы) является липопротеином внешней мембраны, который функционирует в качестве сенсорного компонента реакции клетки на Rcs стресс. Система Rcs регулирует образование бактериальной капсулы на основе колановой кислоты. Индукторами системы Rcs являются дефекты, вызванные мутациями в биосинтезе липополисахаридов или лекарственными препаратами, действующими непосредственно на липополисахариды, такими как полимиксин В. Восприятие этих дефектов с помощью RcsF прямо зависит от локализации RcsF по отношению к внешней мембране. В статье сообщается, что RcsF действительно является экспонированным на поверхности клетки липопротеином. RcsF пронизывает наружную мембрану. N-конец RcsF, содержащий липиды и линкерный домен, экспонирован на поверхности клетки, а C-концевой основной домен остается в периплазме. Авторы называют эту топологию «N-конец снаружи, C-конец внутри». Короткие, неструктурированные, высоко-полярные участки последовательности линкерного домена RcsF проходят через наружную гидрофобную мембрану, внутри цилиндрической полости, β-баррель, образованной вторичной структурой другого белка, белка внешней мембраны. При этом образуется необычный комплекс RcsF с белком внешней мембраны (RcsF/OMP), который содержит один белок внутри другого. Формирование комплекса RcsF с белком внешней мембраны (RcsF/OMP) осуществляется BamA машиной в процессе фолдинга белка внешней мембраны. RcsF не имеет специфики по отношению к β-barrel (трансмембранному полуму цилиндру в структуре белка внешней мембраны). RcsF может взаимодействовать с несколькими такими белками. Отсутствие специфичности белков внешней мембраны объясняет, почему процесс доставки RcsF на поверхность клетки не зависит ни от одного из белков внешней мембраны. Комплекс BamA участвует в транслокации белковых последовательностей, содержащих липиды, с одной стороны мембраны к другой. Представлена модель.

С.К. Жармухамедов

Базальный уровень p21 контролирует неоднородность клеточной популяции при активном клеточном цикле и в состоянии покоя

Basal p21 controls population heterogeneity in cycling and quiescent cell cycle states. K. W. Overton, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4386–E4393

Популяции генетически идентичных клеток являются гетерогенными. Наличие таких субпопуляций в случае клеток бактерий, клональных опухолей и стволовых клеток имеют определенный биологический смысл: это помогает выработать устойчивость к внешним воздействиям и регулировать уровень роста и обновления клеточной популяции. Гетерогенность клеток в популяции проявляется на уровне регуляции клеточного цикла: когда одна субпопуляция клеток активно растет и делится, другая пребывает в состоянии покоя. Основными активаторами клеточного цикла являются циклин-зависимые киназы (CDK), связывающиеся с белками Циклинами. Один из ингибиторов комплекса CDK2 с Циклином E, p21, проявляет свою активность в фазе G1 и активируется при помощи p53. Клетка должна активно регулировать уровень p21 при нормальных условиях, чтобы способствовать переходу от G1 к S фазе. На этой стадии клеточного цикла активность киназы CDK2 начинает расти и вызывает инактивацию стимулирующего анафазу комплекса (APC). Инактивация APC позволяет повысить уровень Skp2. Комплекс убиквитинлигазы E3 SCF/Skp2 распознает p21, который связывает комплекс Циклин E-CDK2 и фосфорилируется с помощью CDK2. SCF/Skp2 затем убиквитинирует p21, помечая его для протеосомной деградации. Таким образом, p21 регулирует CDK2 и, посредством активности комплексов убиквитинлигазы E3, одновременно регулируется активной формой CDK2. Такое взаимодействие p21 с CDK2 является примером двойной отрицательной обратной связи. Известно, что уровень p21 в клетке уменьшается в начале фазы S и увеличивается при наступлении фазы G2. Исследователи предположили, что p21 контролирует гетерогенность популяции при различных состояниях клеточного цикла. При визуализации живых клеток было показано, что неоднородность популяции связана с уровнем экспрессии p21: в популяции клеток, дефицитных по p21, количество пролиферирующих клеток составляло 92%, а в популяциях, где большинство клеток находилось в состоянии покоя, был детектирован высокий уровень p21. Включение в клетки BrdU выявило диапазон воздействия фактора роста EGF, поддерживающего p21-зависимую гетерогенность клеточного цикла: при среднем уровне концентрации фактора в среде количество делящихся клеток и пребывающих в состоянии покоя было примерно одинаковым. При помощи проточной цитометрии выявлено, что распределение уровня экспрессии p21 и фаз клеточного цикла в популяции отражает обратимость его состояний и гетерогенность. Созданная кинетическая модель регуляции посредством двойной негативной обратной связи имитировала бистабильность клеточного цикла. Наконец, продемонстрировано, что неоднородность его состояний в популяции клеток зависела также от активности SCF/Skp2. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о формировании клеточной гетерогенности в нормальных и опухолевых тканях.

П.А. Суязова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Кодирование слуховых объектов в переднем мозге певчих птиц при статистическом обучении повторяющимися звуковыми паттернами

Statistical learning of recurring sound patterns encodes auditory objects in songbird forebrain. Kai Lu, David S. Vicario. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 40. P. 14553–14558.

Мозг способен спонтанно формировать запись непрерывного потока стимулов при предъявлении повторяющихся звуковых паттернов без подкрепления. Эту способность называют статистическим обучением. В работе исследовали роль статистического обучения в кодировании комплексного звука с помощью многоканальной регистрации нейрональной активности двух слуховых областей переднего мозга бодрствующих зебровых амадинов: каудо-медиальном нидопаллиуме (NCM) и каудолатеральном мезопаллиуме (CLM). Эти области мозга получают входы из коркового поля L, соответствующего первичному полю A1 слуховой коры млекопитающих. В NCM и CLM нейрональный ответ проявляет стойкую адаптацию при воспроизведении специфических звуков, независимо от предъявления промежуточных стимулов (стимул-специфическая адаптация, SSA). Была проведена серия экспериментов, в которых зебровым амадинам предъявляли в случайном порядке звуковые стимулы, содержащие различное количество несуществующих «слов». Затем проводили регистрацию нейронального ответа во

время предъявления знакомых «слов», новых «не слов», состоящих из перемешанных слогов «слов», и «частично слов» из частей «слов». Показано, что нейрональный ответ на предъявление «не слов» значительно выше, чем на предъявление «слов», что говорило о том, что «не слова» определялись как новые стимулы. В ответ на предъявление «частично слов» возникала значимо большая активность, чем на предъявление «слов». Эти результаты демонстрировали, что нейроны мозга амадинов чувствительны к изменению порядка слогов и к перемещению групп слогов. Для оценки вовлечения правого и левого полушария амадинам предъявляли стимулы, состоящие из потока триплетов слогов. При тестировании предъявляли знакомые триплеты и новые, в которых изменялось соотношение первого и последнего слога. Было показано увеличение нейронального ответа на предъявление новых триплетов, наблюдалась значимая разница нейрональной активности между правым и левым полушарием, больший ответ был выявлен в правом полушарии. Авторы отмечают, что различие новых стимулов от знакомых может быть связано с возникновением «памяти» о последовательности звуков, которая участвует в интеграции звуков для определения конкретного объекта. Были предложены механизмы, способствующие этой интеграции. В первую очередь, смежные звуковые паттерны могут обрабатываться в зонах NCM и CLM, где SSA играет основную роль, при этом латерализация не выражена. Далее, при обработке несмежных паттернов происходит обработка в других областях слуховой коры, при которой проявляется латерализация, выражающаяся в большем вовлечении правого полушария.

А. М. Дронова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Математика

Об интерференции причинности для моделей с дискретными состояниями в контексте многих масштабов

On interference of causality for discrete state models in a multiscale context.
Susanne Gerber and Illia Horenko. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41.
P. 14651–14656.

Модели с дискретными состояниями являются стандартным средством моделирования во многих областях: в вычислительной биофизике (марковские цепи), материаловедении, в теории перколяции и моделях Изинга, биоинформатике (булевские модели анализа и контроля комплексных биологических цепочек), в геологических науках. Центральным вопросом моделирования таких состояний представляется нахождение оптимальной интерпретации дискретной величины y , имеющей булевский или вероятностный тип и выраженной в виде функции других дискретных величин x_1, x_2, \dots, x_n , каждая из которых также имеет булевский или вероятностный тип, а также всех остальных подходящих величин (дискретных или непрерывных переменных). Интерференция причинности означает определение величин x_i , которые оказывают статистическое влияние на y , а также тех величин x_j , которые не влияют на y . В данной работе авторы расширяют диапазон дискретных состояний на случай систематически отсутствующих масштабов (интервалов дискретных переменных x_i) и предлагают численно реализуемый подход для описания интерференции причинности в этом случае. Главным методологическим результатом работы является

вывод о том, что некорректно поставленную задачу можно свести к хорошо поставленной задаче в кластерной формулировке, когда получается вычислительно реализуемая, но нестационарная и неоднородная дискретная модель. В случае некорректной задачи (даже в стационарной и однородной постановке) уже небольшое изменение величины y или x_i приводит к большому изменению других величин и полностью искажает причинно-следственные связи между ними. Если какие-то масштабы отсутствуют, но существенны для рассматриваемой системы, то их временная эволюция индуцирует изменения внутренних причинно-следственных соотношений между величинами, которые относятся к разрешенным масштабам. Авторы описывают эти изменения с помощью введения K конфигурационных множеств неразрешенных масштабов, генерирующих неизвестные векторы причинности L_i для наблюдаемых или анализируемых масштабов. В результате полное конфигурационное пространство системы разлагается на K неизвестных областей, каждая из которых определяется по собственным уникальным причинным соотношениям для разрешенных переменных. Основную вычислительную проблему представляет нахождение оптимальной величины K и оптимальных значений векторов L_i . Разработанный подход иллюстрируется на примере молекулярной динамики полипептидной цепочки 10-alanine, для которой выполнялось моделирование углов закрутки внутри молекулярного каркаса. Разработанная методология будет полезна в тех случаях, когда исходная информация представлена большим количеством мультимасштабных дискретных булевских данных.

Г.В. Дедков

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

Возросшая изменчивость возникновения торнадо в США

Increased variability of tornado occurrence in the United States. Harold E. Brooks, Gregory W. Carbin, Patrick T. Marsh. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 349–352.

Научное сообщество давно интересовал факт влияния метеорологических эффектов на возникновение торнадо. Однако повышение изменчивости торнадо за последние годы не позволяет дать точного ответа. Общее число дней с сообщениями о торнадо в период с 1970 года по настоящее время уменьшилось (в среднем со 150 до 100 за год), однако возросло количество дней с их множественным возникновением (например, число возникновения более 30 торнадо за день возросло в среднем с 0,5 до 3 случаев в год), что привело к значительным изменениям в сроках начала сезона торнадо и его временных характеристиках. При этом в последние десятилетия около 20% годовых фиксаций торнадо приходятся на три дня наибольшей активности (10% в 1970 году). По сведениям о метеорологических эффектах и их влиянии на торнадо были разработаны коварианты, касающиеся экологических условий возникновения торнадо. Распределение данных ковариант во времени и пространстве оказалось информативным для оперативного прогнозирования сильных гроз, а не самих торнадо. Было предсказано возрастание конвективной доступной потенциальной энергии (CAPE) в Соединенных Штатах вместе с понижением температуры в течение следующего века, что поспособствует увеличению сильных гроз с изменениями направления низких горизонтальных ветров. Результаты анализа климатического моделирования высокого разрешения показали, что при более теплом климате частота возникновения торнадо увеличится, особенно в весеннее время, как следствие увеличения частоты образования сильных смещений ветров на высоте менее 1 км. Была показана повышенная изменчивость начала сезона торнадо, носящего неоднозначный и скорее произвольный характер. Судя по всему, любая попытка к предсказанию начала возникновения торнадо в сезоне будет субъективна. В течение каждого календарного дня за последние 60 лет в США не было погодных условий, при которых можно было бы совершенно точно отрицать вероятность возникновения торнадо. При этом минимальная вероятность их появления на территории США приходится приблизительно на 1 января, что послужило условным началом отсчета их возникновения. За последние десятилетия отмечено раннее начало сезона торнадо, при этом вероятность раннего старта коррелирует с наличием дней высокой активности (более 30 торнадо) в начале года. На данный момент авторы статьи не могут предложить ясную гипотезу увеличения изменчивости торнадо. Как такое изменение коррелирует с увеличением глобальной температуры, пока также неизвестно. Тем не менее, продолжение данной тенденции может привести к еще большей концентрации торнадо в малые промежутки времени. Данное исследование позволило обобщить имеющуюся на настоящий момент информацию об истории наблюдений за торнадо, что может определить направление для дальнейших исследований в этом вопросе.

А.Ю. Ольховик

Высокая степень «зимнего» озонного загрязнения как следствие фотолиза карбонильных соединений в атмосфере нефтегазоносных бассейнов

High winter ozone pollution from carbonyl photolysis in an oil and gas basin. Peter M. Edwards, Steven S. Brown, James M. Roberts, Ravan Ahmadov, Robert M. Banta, Joost A. deGouw, William P. Dube, Robert A. Field, James H. Flynn, Jessica B. Gilman, Martin Graus, Detlev Helmig, Abigail Koss, Andrew O. Langford, Barry L. Lefer, Brian M. Lerner, Rui Li, Shao-Meng Li, Stuart A. McKeen, Shane M. Murphy, David D. Parrish, Christoph J. Senff, Jeffrey Soltis, Jochen Stutz, Colm Sweeney, Chelsea R. Thompson, Michael K. Trainer, Catalina Tsai, Patrick R. Veres, Rebecca A. Washenfelder, CarstenWarneke, Robert J.Wild, Cora J. Young, Bin Yuan, Robert Zamora. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 351–354.

В США происходит наиболее резкое увеличение добычи нефти и газа за последние 40 лет, что связано с разработкой нефтегазосланцевых месторождений и широким внедрением новейших технологий добычи — горизонтального бурения и метода гидроразрыва пласта (ГРП). Растет и беспокойство по поводу негативного воздействия этих методов на окружающую среду — от загрязнения грунтовых вод до изменения климата из-за утечек метана. Негативное воздействие на атмосферу связано с выделением при отработке месторождений окислов азота ($\text{NO}_x = \text{NO} + \text{NO}_2$) и летучих органических соединений (VOC), фотохимические реакции с участием которых приводят к образованию озона, опосредованно влияющего на ухудшение климата и здоровье человека. Недавние исследования состава атмосферного воздуха в районах нефтегазовой добычи в западных штатах США выявили значительное превышение нормы содержания озона, однако эти аномальные значения фиксировались только в зимнее время. Понимание природы т.н. «зимнего» озона является важной научной задачей. Используя данные удаленных наблюдений в районе нефтегазоносного бассейна Уинта (северо-восток шт. Юта), произведена количественная оценка фотохимических процессов, приводящих к аномальному атмосферному загрязнению озоном в зимний период, и определен ключевой фактор, влияющий на образование озона в этих уникальных условиях. Обнаружено, что образование «зимнего» озона происходит при невысоких концентрациях NO_x и крайне высоком содержании VOC в атмосфере, что свидетельствует о присутствии совсем иного процесса, нежели при образовании O_3 летом в крупных городах. Важнейшую роль в этом процессе играет фотолиз карбонильных соединений (кислородсодержащих VOC с группой C = O) как ключевой источник оксидантов. Выявлено, что при высоких концентрациях VOC эффективность образования O_3 из NO_x резко возрастает. В ближайшей перспективе добыча нефти и газа из сланцевых месторождений может вырасти в глобальном масштабе. Проведенный анализ поможет в разработке стратегии экологического мониторинга и контроля качества воздуха, представляя процесс образования «зимнего» озона как следствие первичного загрязнения воздуха летучими органическими соединениями в районах нефтегазодобычи.

В.В. Стрекопытов

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

Использование изотопов гелия и свинца для выявления геохимической геометрии мантийного плюма Самоа

Helium and lead isotopes reveal the geochemical geometry of the Samoan plume. M. G. Jackson, S. R. Hart, J. G. Konter, M. D. Kurz, J. Blusztajn, K. A. Farley. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 355–358.

Лавы так называемых «горячих точек», изливающиеся на океанических островах, обнаруживают высокую вариабельность изотопного состава He и Pb, что указывает на присутствие разнородных мантийных компонентов (фаз) в восходящих мантийных плюмах, порождающих вулканизм на Гавайях или Самоа. Тем не менее, неизвестно, как поверхностное проявление разнородных составляющих вулканизма связано с их пространственным распределением внутри мантийного плюма. В статье анализируется взаимосвязь между изотопами He и Pb в лавах вулканов Самоа, создающая определенные ограничения в распределении геохимических фаз в пределах мантийного плюма. Анализ изотопного состава Pb в базальтовых лавах Самоа указывает на наличие нескольких геохимических групп лав, каждая из которых соответствует разным линейным зонам вулканов. Аналогичная картина наблюдается и на Гавайях, где две линейные вулканические зоны не только пространственно разобщены, но и различаются по изотопному составу лав. Подобная разобщенность в пространстве лав с разным изотопным составом характерна и для других горячих точек. Каждая из групп базальтовых лав Самоа имеет геохимические признаки связи с одним из четырех конечных производных мантийных расплавов с низким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$: EM II (обогащенная мантия 2), EM I (обогащенная мантия 1), HIMU (высокие значения $\mu = ^{238}\text{U}/^{204}\text{Pb}$) и DM (истощенная мантия). Пятую группу, характеризующуюся высоким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$, называют по-разному: «дегазированная мантия», фокус-зона (FOZO), РНЕМ (первичная гелиевая мантия) или С (обыкновенная мантия). Все вместе группы создают однородную по изотопному составу Pb область с высоким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$. Это наблюдение согласуется с предположением о том, что некоторые фазы с низким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$ могут смешиваться в пределах мантийного плюма с более широко представленной фазой с высоким значением $^3\text{He}/^4\text{He}$, но это явление развито очень ограничено. Анализ смешения фаз внутри мантийного плюма на основе изотопных данных He и Pb дает более ясное представление о геохимической геометрии мантийного плюма и показывает, что характеризующаяся в целом высоким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$ основная масса мантийного плюма содержит в себе более мелкие фазы с относительно низким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$, которые распределены в основной массе обособленно. Геометрически зоны с низким соотношением $^3\text{He}/^4\text{He}$ в ходе апвеллинга мантийного плюма вытягивались по вертикали, приобретая форму «спагетти», длинные оси которых ориентированы параллельно направлению движения плюма. Вытянутая форма этих зон говорит об их первичной обособленности внутри мантийного плюма еще в период его отрыва от нижней мантии и об отсутствии турбулентных процессов внутри плюма в период его подъема.

В.В. Стрекопытов

Групповой отбор как движущая сила локальной адаптации

Site-specific group selection drives locally adapted group compositions. Jonathan N. Pruitt, Charles J. Goodnight. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 359–362.

Групповой отбор может быть определен как отбор путем избирательного вымирания или развития групп организмов. Естественные полиморфные пауки *Anelosimus studiosus* демонстрируют поведенческий полиморфизм, проявляющийся в том, что их самки имеют мирный или агрессивный поведенческий фенотип. Естественные колонии представляют собой смесь мирных и агрессивных особей; популяции различаются пропорциями этих фенотипов: для каждого места обитания имеется своя идеальная пропорция, обеспечивающая выживаемость и успешное воспроизводство колонии. Цель настоящей работы — установить, является ли оптимальное для данных условий обитания соотношение мирных и агрессивных особей в колонии результатом группового отбора. Эксперимент проводился в 2010–2013 гг. в полевых условиях; на территории штатов Джорджия и Теннесси были определены три станции с богатой кормовой базой для *A. studiosus*, и три с бедной. На них выселили 53 колонии *A. studiosus*, сформированные путем случайных комбинаций численности (1–27 самок) и пропорций (0–100% агрессивных). Частично колонии были составлены из местных особей, остальные из особей, отобранных в местах с противоположными кормовыми условиями. Эксперимент позволял установить, какой фактор повлияет на финальный состав колоний — место происхождения особей, или условия их нового обитания. За экспериментальными колониями велось наблюдение в течение смены двух генераций (14–18 мес.). Попутно наблюдались и естественные колонии, обитающие в тех же местах. Было установлено, что в малочисленных естественных колониях при обильной кормовой базе преобладали мирные самки; доля агрессивных росла по мере роста численности колонии. В местах с недостатком корма отмечена противоположная закономерность. Не удалось определить, почему в разных местах обитания оптимальны разные пропорции фенотипов; выявлено, что частой причиной вымирания колоний при недостатке пищи оказывалось поедание собственных кладок, а при ее избытке — обилие внутри колонии социальных паразитов (пауков других видов). Выживаемость экспериментальных колоний зависела от того, насколько их состав сможет приблизиться к составу естественных сообществ. Наблюдения показали, что выжившие колонии, сформированные из местных особей, на всех станциях в процессе смены двух генераций имели те же соотношения между размерами и пропорцией мирных и агрессивных особей, что и естественные сообщества. Однако колонии из перемещенных особей изменили свой состав в том направлении, которое было характерно для их исходного места обитания, несмотря на иные внешние условия. Таким образом, регуляторные механизмы, настраивающие соотношение мирных и агрессивных особей в колонии, по-видимому, сложились в результате группового отбора и адаптированы к условиям того места, откуда родом представители данной колонии.

О.В. Герасимова

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

Причины экологической катастрофы Древнего Египта

Collapse of an ecological network in Ancient Egypt. Justin D. Yeakel, Mathias M. Pires, Lars Rudolf, Nathaniel J. Dominy, Paul L. Koch, Paulo R. Guimarães, Jr., Thilo Gross. PNAS. Vol. 111. No. 40. P. 14472–14477.

Современные биологические сообщества являются наследием более старых, формировавшихся на протяжении огромных промежутков времени как под влиянием разнообразных факторов окружающей среды, так и благодаря взаимодействиям с другими сообществами. В последние тысячелетия к факторам, оказывающим влияние на флору и фауну, добавился еще один — антропологический. Для понимания изменений биологических сообществ во времени и механизмов устойчивости экосистем к действию различных факторов необходимо следить за динамикой спадов экосистем. В данном исследовании был произведен комплексный анализ описаний животных, характерных для Древнего Египта, наряду с палеонтологическими и археологическими данными, что позволило проследить локальное исчезновение видов и динамику биологических сообществ на протяжении более чем 6 тысяч лет. Было показано, что вымирание видов, существовавших в древнем Египте, спровоцировал резкий подъем засушливости в регионе. Нил оказывает существенное влияние на биологическое разнообразие данной части Африки. В настоящее время на протяжении 60 км в обе стороны от реки отсутствуют какие-либо иные источники воды: река лишена крупных притоков и окружена пустыней со средним показателем осадков 3,4 см в год. Однако в позднем плейстоцене–раннем голоцене ситуация была совершенно другой: в регионе преобладал влажный умеренный климат, обусловленный муссонами и поддерживающий разнообразие животных сообществ в долине Нила. С изменением климата и увеличением засушливости биоразнообразие уменьшилось: гиены, бородавочники, зебры, антилопы гну и буйволы стали покидать регион, вместе с ними перекочевывали и люди. Успех династий фараонов Египта до 4170 года до нашей эры можно объяснить обширными разливами Нила в периоды дождей на севере континента, а периоды нестабильности в государстве фараонов были тесно связаны с долгими периодами засух. В такие периоды уменьшались популяции крупных травоядных животных — таких как слоны, жирафы, верблюды. Отчасти данный процесс был связан с появлением более сильных конкурентов и антропологическим влиянием — например, попытки древних египтян к одомашниванию диких ослов привели к вытеснению зебр на юг континента в середине голоцена. При этом роль одного и того же вида в сообществе способна меняться с течением времени, что можно предсказать путем измерения плотности особей вида на данной территории как функции локальной динамики стабильности. Данное исследование является первой попыткой проведения многофакторного анализа влияния среды на взаимоотношения хищник-жертва на протяжении тысячелетий, что позволяет нам несколько по-новому взглянуть на факторы, в том числе антропологические, способствовавшие формированию современных животных сообществ.

А.Ю. Ольховик

Климатическое окно для морских путешествий полинезийцев к Новой Зеландии и острову Пасхи

Climate windows for Polynesian voyaging to New Zealand and Easter Island. Ian D. Goodwin, Stuart A. Browning, Atholl J. Anderson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14716–14721.

Дискуссии о первоначальной миграции людей через бескрайние просторы Восточной Полинезии обычно сосредоточены на мореходных технологиях, вопросах навигации и возможностях каноэ как морского средства передвижения. Значительно меньше внимания уделяется климатическим условиям мореплавания, особенно с учетом их палеоклиматических изменений. В итоге одни модели, принимающие в качестве базовых современные климатические условия, описывают передвижение полинезийцев на восток через о-ва Общества, Туамоту, Маркизские, Гамбье, южные о-ва Кука и Тубуаи к о-ву Пасхи как противонаправленное по отношению к господствующим в настоящее время в этом регионе восточным пассатам. То же касается и перемещения людей из центра Восточной Полинезии в Новую Зеландию — также навстречу доминирующим восточным ветрам. Другие исследователи утверждают, что обязательным условием для возникновения устойчивых путей миграции является наличие надежных морских маршрутов, поддержанных попутными ветрами. Новая палеоклиматическая модель, построенная авторами для периода так называемой средневековой климатической аномалии (МСА), имевшей место в 800–1300 гг. н.э., показывает, что морские путешествия из центра Восточной Полинезии на юг и восток в этот период были вполне возможны. Именно в 800–1500 гг. происходила первичная колонизация полинезийцами Новой Зеландии и о-ва Пасхи. В рамках построенной палеоклиматической модели с шагом в 20 лет были оценены атмосферное давление на уровне моря и общий рисунок ветров. Сделан вывод, что характер изменения рисунка ветров, связанный с МСА, мог обеспечивать такие условия, когда морские путешествия из самых изолированных районов Восточной Полинезии к Новой Зеландии и о-ву Пасхи легко могли быть осуществимы. Из-за интенсивного смещения к полюсу тихоокеанского тропического антициклона в 1140–1260 гг. открылось аномальное климатическое окно, благоприятное для морских путешествий под парусом от о-вов Тубуаи, Кука, Тонга и Фиджи к Новой Зеландии, а в 1080–1100 и в 1300–1320 гг. были максимально благоприятные условия для плавания из Восточной Полинезии к о-ву Пасхи. Что касается вероятности доплыть по ветру от берегов Южной Америки (Чили) до о-ва Пасхи, то это также возможно было сделать в период инверсии ветров в 1140–1160 гг. Новые палеоклиматические данные говорят о том, что вряд ли имела большое значение активная миграция в направлении против господствующих ветров, как считалось ранее. И только имевшее место в период МСА долгосрочное смещение к югу тропического антициклона и изменение направления ветров позволило народам южно-тихоокеанского региона расселиться на юг и восток. Расширенное использование данного метода позволит более достоверно восстановить пути доисторической морской миграции народов в глобальном масштабе.

В.В. Стрекопытов

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

Разнообразие древесных пород не всегда повышает устойчивость лесных экосистем к засухе

Tree diversity does not always improve resistance of forest ecosystems to drought. Charlotte Grossiord, Andre Granier, Sophia Ratcliffe, Olivier Bouriaud, Helge Bruehlheide, Ewa Checko, David Ian Forrester, Seid Muhie Dawud, Leena Finer, Martina Pollastrini, Michael Scherer-Lorenzen, Fernando Valladares, Damien Bonal, Arthur Gessler. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14812–14815.

Климатические модели прогнозируют увеличение интенсивности и частоты засух в северном полушарии. Такое изменение климата скажется, в первую очередь, на наземных экосистемах, в частности, лесных. Леса имеют важное водоохранное значение, являются охотничьими угодьями и источниками древесины. Общеизвестно, что высокий уровень биоразнообразия обеспечивает широкий спектр условий существования лесной экосистемы. Однако связь биоразнообразия с устойчивостью экосистемы к засухе до сих пор не изучена. В настоящей работе, выполненной в 2011–2012 гг., проведена оценка воздействия недостатка воды в почве на деревья в 160 лесных массивах в пределах основных лесных зон пяти стран Европы (Германии, Польши, Румынии, Италии и Испании) вдоль градиента разнообразия древесных пород. В качестве индикатора воздействия засухи на растения использовалась разность концентрации изотопа углерода ^{13}C в древесине в условиях влажных и засушливых лет ($\Delta\delta^{13}\text{C}_s$). Выбор засушливых и влажных лет осуществлялся с помощью модели водного баланса BILJOU. Концентрация $\delta^{13}\text{C}$ в слоях древесины, соответствующих приросту в выбранные для исследуемого участка годы, оценивалась с помощью масс-спектрометра. Биоразнообразие лесных экосистем оценивалось по индексу Шеннона. Установлено, что в пределах двух лесных зон (буковые леса умеренной зоны и теплолюбивые широколиственные леса) прослеживается отрицательная линейная связь между $\Delta\delta^{13}\text{C}_s$ и индексом биоразнообразия, что указывает на ослабление влияния засухи за счет взаимодействия видов в этих лесах. Можно предположить, что повышение доступности воды в лесах с высоким биоразнообразием достигается за счет стратификации корневых систем у разных видов деревьев. Однако в остальных лесных зонах (суб-бореальные, буковые горные и средиземноморские леса) связь между $\Delta\delta^{13}\text{C}_s$ и биоразнообразием не выявлена. Можно отметить, что в предыдущих исследованиях, проведенных в бореальных лесах, установлена положительная линейная связь между $\Delta\delta^{13}\text{C}_s$ и индексом биоразнообразия Шеннона, что говорит об усилении конкуренции за воду между различными видами сообщества в период засухи. Таким образом, высокий уровень биоразнообразия некоторых лесов повышает их засухоустойчивость, но этот вывод нельзя распространить на все лесные экосистемы. В целом, повышение биоразнообразия лесных сообществ не гарантирует их устойчивости к более тяжелым и частым засухам, ожидаемым в будущем.

О.В. Герасимова

Восходящие мантийные потоки и механизм океанического вулканизма

Mantle updrafts and mechanisms of oceanic volcanism. Don L. Anderson, James H. Natland. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. E4298-4304.

Общепринятая концепция мантийных плюмов, подтвержденная экспериментально и теоретически, все же находится в противоречии с законами термодинамики для изолированной остывающей планеты (гипотеза Кельвина). В соответствии с законом Архимеда, вторым законом термодинамики и изменениями свойств вещества при сжатии, конвекция внутри изолированной планеты должна характеризоваться наличием узких нисходящих и широких восходящих потоков. Для зрелой остывающей планеты характерно наличие проводящего ядра малой вязкости, толстого изолирующего субадиабатической внутренней частью и охлаждающейся, высокопроводимой, но достаточно тонкой внешней оболочкой. Фрагменты поверхностного слоя погружаются вглубь, при этом более древний и холодный материал вытесняется новым в процессе спрединга срединноокеанических хребтов. Для выявления особенностей строения верхней мантии применялся метод сейсмической томографии; результаты ее показывают, что большая часть поверхностных вулканов связана с широкими, а не с узкими зонами неоднородности верхней мантии. Морфология этих зон, соотношение их размеров, предполагаемая скорость подъема вещества в них и его температура свидетельствуют о том, что восходящие потоки являются пассивным отражением холодных нисходящих потоков. Это вполне характерно для остывающей планеты, которая теряет через свою поверхность больше тепла, чем получает от ядра или в результате внутреннего радиоактивного прогрева. Таким образом, общая картина охлаждения планеты выглядит как ответное по отношению к холодным нисходящим потокам возникновение пассивных тепловых потоков, поднимающихся из нижней мантии к литосфере. Пассивные восходящие потоки питают теплом срединноокеанические хребты и расположенные рядом с ними горячие точки, вызывают сдвиговые процессы в коре. Вулканизм таких горячих точек, как Йеллоустон, Гавайи, Самоа, Исландия, связан с крупными горячими приповерхностными мантийными куполами, обязанными своим происхождением процессам охлаждения Земли, а не с узкими трубообразными тепловыми потоками, берущими свое начало на границе ядра и нижней мантии, или с мантийными плюмами. Сейсмические данные показывают, что мантийные структуры, связанные с горячими точками, имеют размеры в тысячи километров в поперечнике, а предполагаемая скорость восходящего теплового потока в них крайне низкая. Таким образом, сейсмология опровергает гипотезу мантийных плюмов, а образование вулканов в пределах горячих точек и срединноокеанических хребтов хорошо объясняется с точки зрения совмещения гипотез остывающей Земли и глобальной тектоники плит. Отсюда вывод: плитная тектоника в качестве причины запуска механизма образования восходящих потоков верхней мантии в условиях остывающей Земли может отвечать за сводообразование и вулканизм как внутри плит, так и на их границах.

В.В. Стрекопытов

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

Естественный отбор по термическим характеристикам в процессе изменения температуры окружающей среды

Natural selection on thermal performance in a novel thermal environment.
Michael L. Logan, Robert M. Cox, Ryan Calsbeek. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39.
P. 14165–14169.

Антропогенное изменение климата может иметь самые серьезные последствия для всей нашей планеты. Особенно чувствительны к изменениям окружающей среды тропические холоднокровные животные, поскольку даже небольшое повышение температуры окружающей среды может негативно отразиться на их физиологическом состоянии, вплоть до вымирания популяции. Возможны две стратегии смягчения этих негативных последствий. Первая — эволюционное изменение физиологии организма. Вторая, характерная для многих холоднокровных животных, — изменение поведения, позволяющее сохранить оптимальную температуру тела в меняющихся условиях окружающей среды и избежать физиологических изменений. Последние исследования, проведенные на бабочках и ящерицах, показали возможность сравнительно быстрых эволюционных сдвигов в физиологии этих животных под воздействием изменений температуры окружающей среды. С другой стороны, терморегуляционное поведение, защищая животных от термического стресса, может замедлить селекцию и на долгое время задержать адаптацию популяции к изменившимся климатическим условиям. Цель настоящей работы — установить, какую

стратегию изберут ящерицы *Anolis sagrei* в условиях, моделирующих потепление климата. Эксперимент проводился в 2011–2013 гг. на двух диких популяциях *A. sagrei*, обитающих на Багамских островах. Одна из популяций была переселена из леса на небольшой полуостров, где температура окружающей среды была выше и более изменчива, чем в лесу. Условия обитания контрольной популяции не менялись. Состояние популяций до и после завершения эксперимента оценивалось путем измерения спринтерской скорости бега самцов ящериц при различной температуре (15, 22, 28, 36 и 42°C). Установлено, что этот показатель является репрезентативным индексом общего физиологического состояния животного и коррелирует с его способностью к выживанию. Каждое животное оценивалось по следующим параметрам: 1) P_{max} , максимальная спринтерская скорость; 2) T_{opt} , температура, при которой достигалась максимальная скорость; 3) T_{br} , диапазон температур, в котором животное развивало порядка 80% от максимальной скорости. Эти параметры определяли форму кривой термической характеристики. К завершению эксперимента количество выживших особей в контрольной и переселенной популяциях составило 45% и 22%, соответственно. При этом в контрольной популяции значимых изменений параметров не отмечено, в то время как у животных из переселенной популяции зафиксирован жесткий отбор в сторону увеличения T_{opt} и расширения T_{br} . Таким образом, результаты эксперимента показали, что изменения климата могут быть причиной направленного естественного отбора у тропических холоднокровных животных, несмотря на их способность к поведенческой терморегуляции.

О.В. Герасимова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Детектирование ответа Т-лимфоцитов на общераспространенные клеточные белки при аутоиммунных заболеваниях

Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. Yoshinaga Ito, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 363–368.

Аутоиммунные заболевания развиваются, когда Т-лимфоциты реагируют на собственные белки организма как на чужеродные антигены. Основная трудность в обнаружении таких клеток состоит в том, что значительная их часть элиминируется путем отрицательного отбора или инактивируется при их прохождении через тимус. Обойти эту трудность можно с помощью модификации рецепторов собственных антигенов — создания доминантных аутоиммунных Т-рецепторов, снижающих эффективность отрицательного отбора несущих их Т-лимфоцитов. Индивидуальные клетки с доминантными артритогенными рецепторами были выделены из субпопуляции CD4⁺ Т-хелперов, составляющих около 1% CD4⁺ Т-лимфоцитов в пораженном ревматоидным артритом суставе мыши. Клеточные клоны получали из индивидуальных GFP⁻ Va2⁺ Vb6⁺ CD4⁺ Т-лимфоцитов из пораженных артритом суставов мышей линии FOXP3 SKG, трансфицированных Rag2^{-/-} SKG клетками костного мозга содержащих ген Т-рецептора, и трансплантировали клетки костного мозга мышам линии Rag2^{-/-} для конструирования ретрогенных мышей, Т-лимфоциты которых экспрессируют соответствующий Т-рецептор. Сначала было показано, что за способность CD4⁺ Т-клеток вызывать аутоиммунный артрит и дерматит отвечают несколько разных типов клеточных рецепторов. Далее, для определения собственных белков, воспринимаемых этими рецепторами как чужеродные антигены, были сконструированы гибридомы 7-39 и 6-39 из Т-лимфоцитов, экспрессирующих Т-рецепторы. Гибридомы 7-39 синтезировали интерлейкин-2 (IL-2) в ответ на обработку экстрактом из фибробластоподобных синовиоцитов, локализованных в синовиальной жидкости суставной сумки, а также экстрактом из BALB/с фибробластов. Для дальнейшей характеристики аутоантигенов клетки костного мозга, трансфицированные клеточными рецепторами гибридомы 7-39, смешивали с BALB/с фибробластами костного мозга исходя из предположения, что В-лимфоциты должны специфически реагировать с аутоантигенами, распознаваемыми Т-рецепторами гибридомы. Сыворотка, полученная из этой смеси, специфически реагировала с 18 kD белком из клеточного экстракта. Масс-спектрометрический анализ позволил идентифицировать этот белок как белок RPL23A, являющийся общераспространенным компонентом рибосомной субъединицы 60S. Аминокислотная последовательность этого белка высоко консервативна, полностью совпадает у мыши и человека. Таким образом, широко распространенный белок RPL23A может стать собственным антигеном организма, воспринимаемым Т и В-лимфоцитами как чужеродный антиген при возникновении и развитии ревматоидного артрита и дерматита. В организме аутоиммунная реакция может развиваться при уменьшении специфичности сродства Т-рецепторов к чужеродным антигенам, что позволяет несущим их клеткам успешно проходить через тимус, давая начало доминантным патогенным клонам, вызывающим системные аутоиммунные заболевания.

В.Г. Черданцев

Клональная динамика естественного гемопоэза

Clonal dynamics of native haematopoiesis. Jianlong Sun, Azucena Ramos, Brad Chapman, Jonathan B. Johnnidis, Linda Le, Yu-Jui Ho, Allon Klein, Oliver Hofmann, Fernando D. Camargo. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 322–327.

На сегодняшний день общепринятым является тот факт, что все клональные линии лимфоцитов происходят от общего предшественника — гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Считается, что во взрослом организме ГСК красного костного мозга являются единственной клеточной популяцией, которая обеспечивает самообновление и образование мультипотентных клеток-предшественниц, дающих начало функционально полноценным клеткам крови. ГСК также потенциально способны вызывать онкологические заболевания. Из-за недостатка методов, позволяющих проследить за естественным течением гемопоэза, этот процесс остается малоизученным. Авторы работы описывают новую экспериментальную систему, позволяющую маркировать *in situ* и отслеживать клоны гемопоэтических клеток. Они используют свой новый подход для изучения клеточного происхождения, взаимодействия клеточных линий и динамики естественного кроветворения. Новый метод основан на квази-случайном встраивании транспозона Tn в ДНК клеток под контролем транспозазы HSB, что обеспечивает уникальное мечение каждой клетки и ее потомков, тем самым позволяя наблюдать гемопоэз в естественных условиях. Авторы сконцентрировались на анализе динамики образования гранулоцитов. Был продемонстрирован выраженный поликлональный характер стационарного гранулопоэза, поскольку во множестве проанализированных гранулоцитов Tn-метки практически не повторялись, что опровергает гипотезы о существовании доминантных стабильных клонов. Далее определили потенциал гранулоцит-продуцирующих клонов, для этого сравнили Tn метки гранулоцитов с Т- и В-лимфоцитами. Оказалось, что все типы клеток имеют различное клональное происхождение. Моноциты, напротив, имеют приблизительно 60% перекрывающихся меток с гранулоцитами, что говорит в пользу их одинакового клонального происхождения. Авторы изучили вклад LT-ГСК в гемопоэз, поскольку именно эти клетки считаются основным источником новых клеток крови. Оказалось, что в естественных условиях вклад LT-ГСК незначителен, а основную роль в гемопоэзе играют мультипотентные клетки-предшественницы (MPP), дающие начало клеткам миелоидного роста. Таким образом, опубликованы ранее неизвестные данные о механизмах кроветворения, которые говорят о том, что главную роль во взрослом гемопоэзе играют MPP, а не ГСК. Поэтому главным источником онкогенных процессов скорее всего являются именно MPP. Транспозоновое мечение может быть использовано для отслеживания клональной динамики и развития опухолей. Данное исследование открывает путь для будущего систематического анализа клональной динамики в период развития, старения и при множестве других биологических процессов.

И.Н. Шандарин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Переход вирусной ДНК от твердого к текучему состоянию способствует развитию инфекции

Solid-to-fluid-like DNA transition in viruses facilitates infection. Ting Liu, Udom Sae-Ueng, Dong Li, Gabriel C. Lander, Xiaobing Zuo, Bengt Jönsson, Donald Rau, Ivetta Shefer, Alex Evilevitch. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14675–14680.

Плотная упаковка двухцепочечной молекулы ДНК вирусов приводит к возникновению напряжения при изгибе полинуклеотидной цепи и сил отталкивания между отрицательно заряженными фосфатными группами, в результате чего давление внутри капсида может достигать нескольких десятков атмосфер. Известно, что молекула ДНК, конденсированная внутри капсида, находится в стекловидном состоянии и характеризуется *in vitro* ограниченной подвижностью. Последнее обстоятельство обусловлено скользящим трением между соседними поверхностями спиралей плотно упакованной молекулы ДНК. Однако до сих пор остается неизученным вопрос о том, каким образом удается вирусу с высокой скоростью впрыскивать в клетку хозяина свою ДНК, находящуюся в столь плотном, стекловидном состоянии. Настоящая работа посвящена изучению зависимости между кинетическими изменениями, происходящими внутри капсида, и структурными изменениями, происходящими в молекуле ДНК бактериофага λ , а также изучению их влияния на эффективность впрыскивания генома вируса в клетку хозяина. С использованием методов колориметрического изотермического титрования и малоуглового рентгеновского рассеивания в растворе авторами показано, что ДНК бактериофага претерпевает заметные, зависящие от температуры, структурные изменения, обуславливающие переход от твердого, стекловидного, в текучее состояние. Показано, что сначала с повышением температуры наблюдается постепенное, линейное увеличение энергии как результат роста напряжения внутри капсида. При достижении значений температуры от 22 до 32°C происходит резкое падение энергии внутри капсида, и это коррелирует с заметным снижением количества упорядоченных участков в молекуле ДНК вируса. Дальнейшее повышение температуры до 42°C сопровождается лишь незначительным линейным снижением энергии внутри капсида. Структурные изменения характеризуются уменьшением плотности упаковки молекулы ДНК и ослаблением сил электростатического отталкивания, результатом чего является существенное увеличение ее подвижности. Следовательно, авторами было показано, что при значениях температуры, близких к температуре тела (около 37°C), происходит переход ДНК вируса от твердого к текучему состоянию. На основании того, что бактериофаг λ является вирусом *Escherichia coli*, обитающей в кишечнике человека, авторами сделано предположение о том, что в условиях *in vivo*, при температуре тела, происходит быстрое впрыскивание ДНК вируса в клетку хозяина, что способствует быстрому распространению инфекции. Полученные авторами результаты являются примером адаптации вируса к физико-химическим условиям среды обитания хозяина, в данном случае адаптации бактериофага к условиям среды, в которой обитает *Escherichia coli*.

Н.Т. Молдогазиева

Делеция гена VISTA, контролирующего иммунитет, приводит к воспалительному фенотипу при предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям

Disruption of the immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity. Li Wang, Isabelle Le Mercier, Juan Putra, Wenna Chen, Jun Liu, Austin D. Schenk, Elizabeth C. Nowak, Arief A. Suriawinata, Jiannan Li, Randolph J. Noelle. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14846–14851.

V-доменсодержащий иммуноглобулиновый супрессор активации Т-клеток VISTA интенсивно экспрессируется в некоторых миелоидных клетках и Т-клетках. Он необходим для подавления Т-клеточных ответов. В данном исследовании роль VISTA показана на примере мышей с делецией этого гена. Хотя гемопоэз молодых мышей при делеции остается нормальным, в возрасте 7-10 месяцев у них увеличивается селезенка, в ней накапливаются CD11b⁺MHCII⁺ миелоидные клетки, CD11b⁺CD11c⁺-дендритные клетки и CD11b⁺Ly6G⁺-нейтрофилы. Обилие антигенпрезентирующих клеток и нейтрофилов говорит о наличии в организме воспалительных процессов. Как в селезенке, так и в периферической крови у мутантных мышей наблюдался избыток спонтанно активированных Т-клеток, что сопровождалось усиленной выработкой воспалительных цитокинов (интерферона- γ , TNF- α и интерлейкина-17A) и хемокинов, активируемых интерфероном- γ (эотаксина, IP-10, MIG, MCP-1). Несмотря на хроническое воспаление в легких, печени и поджелудочной железе, системные и орган-специфические аутоиммунные заболевания у стареющих мышей с делецией гена VISTA не развивались. Островки Лангерганса в поджелудочной железе в основном оставались интактными, даже если были окружены инфильтрированными иммунными клетками. Для исследования роли делеции VISTA в организмах, предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям, мышей с делецией скрещивали с трансгенными мышами с экспрессией Т-клеточного рецептора, узнающего аутоантиген MOG (гликопротеин миелина олигодендроцитов). Такие мыши предрасположены к экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту. Скрещивание значительно повысило частотность и тяжесть заболевания: первые признаки появлялись уже в возрасте 5–13 недель, и у 21 мышей из 34 к возрасту 2–3 месяцев развивался полный паралич задних конечностей. Состояние 19 мышей достигло максимальной тяжести. Лишь у двух мышей развился односторонний паралич; две другие мыши преодолели заболевание за 12 недель. Развитие заболевания коррелировало с усилением активации энцефалитогенных Т-клеток и инфильтрации лейкоцитов в ЦНС. Усиленный Т-клеточный ответ наблюдался и при иммунизации мышей антигенными пептидами, с агонистом TLR-рецепторов в качестве адьюванта. При повторной иммунизации пептидами через 7 дней в селезенке усиливалась выработка интерферона- γ . При введении мышам с делецией гена VISTA клеток меланомы с последующей иммунизацией опухолевыми антигенами также наблюдался усиленный противоопухолевый интерфероновый ответ, однако рост опухоли замедлялся незначительно. Тем не менее, его удалось подавить введением антигенных пептидов с агонистом TLR-рецепторов. Полученные данные позволяют охарактеризовать VISTA как отрицательный регулятор Т-клеточного ответа, нарушение функции которого снижает порог активации Т-клеток и способствует развитию воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Сродство и доза антигена оказывают значительное влияние на дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов

Antigen affinity and antigen dose exert distinct influences on CD4 T-cell differentiation. Simone Keck, Mathias Schmalzer, Stefan Ganter, Lena Wyss, Susanne Oberle, Eric S. Huseby, Dietmar Zehn, Carolyn G. King. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14852–14857.

Распознавание рецепторами Т-лимфоцитов антигена является первым шагом в инициации иммунного ответа. Аккумуляция Т-лимфоцитарным рецептором сигнала и последующий ответ зависят от сродства к антигену и его дозы. В данной работе авторы рассмотрели влияние этих параметров на дифференцировку CD4 Т-клеток во время развития инфекции. Взаимодействие Т-лимфоцитарного рецептора с молекулами главного комплекса гистосовместимости и связанным с ним антигеном ведет к активации Т-лимфоцитов и их последующей дифференцировке. Ранняя дифференцировка Т-клеток приводит к образованию Т-хелперов 1 (Т helper, Th), относящихся к группе эффекторных Т-лимфоцитов, непосредственно ответственных за иммунный ответ, и Tfh-клеток (Т-follicular helper), которые мигрируют в В-лимфоцитарные фолликулы, стимулируя развитие В-клеток в антителопродуценты. Авторы статьи инфицировали мышей листериями в различной концентрации и обладающими высоким или низким уровнем сродства антигенов к Т-лимфоцитарным рецепторам. Была обнаружена четкая положительная корреляция между сродством антигена к рецептору и образованием Th1-клеток, независимо от дозы антигена. При этом высокая доза антигена не смогла компенсировать низкий уровень образования Th1-клеток в ответ на низкое сродство антигена к рецептору. Напротив, авторы наблюдали раннее образование субпопуляции Tfh-лимфоцитов в ответ на высокое, среднее или низкое сродство антигена к рецептору. Однако данный ответ не поддерживался на более поздних временных точках развития болезни в условиях низкой дозы антигена. Также авторы обнаружили, что Т-лимфоциты, активированные как высоким, так и низким сродством антигена, в равной степени способны к дифференцировке в Т-клетки памяти. При этом Т-клетки памяти, образованные в ответ на низкое сродство антигена или низкую дозу антигена, были не способны генерировать вторичные Th1-клетки, несмотря на повторную обработку антигеном с высоким сродством к рецептору. Также авторы показали, что дифференцировка Т-лимфоцитов, вызванная антигеном с низким сродством, по пути образования как Tfh-клеток, так и Т-клеток памяти, зависит от В-лимфоцитов. Таким образом, данная работа показывает, что различная сила стимуляции во время первичной активации Т-лимфоцитов запускает уникальные и долговременные пути дифференцировки Т-клеток. Сродство антигена к рецептору оказывает важное влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов и не компенсируется высокой дозой антигена. Дальнейшие исследования в этом направлении и правильное понимание закономерностей дифференцировки CD4 Т-клеток может помочь в разработке эффективных вакцин против различных заболеваний.

Л.А. Шустикова

Tsc1 способствует образованию CD8+ Т-клеток памяти путем регулирования транскрипционных и метаболических программ

Tsc1 promotes the differentiation of memory CD8+ T cells via orchestrating the transcriptional and metabolic programs. Sharad Shrestha, Kai Yang, Jun Wei, Peer W. F. Karmaus, Geoffrey Neale, Hongbo Chi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14858–14863.

CD8+ Т-клетки памяти являются важной составляющей иммунитета. Недавно было установлено, что бактериальный токсин рапамицин, мишенью которого служит протеинкиназа mTOR (mammalian target of rapamycin), участвует в регуляции дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Однако мало известно о механизме, контролирующем активность mTOR. В данной работе авторы попытались понять, как осуществляется контроль за сигнальным путем, действующим через mTOR. Известно, что ген туберозного склероза 1-го типа является негативным регулятором сигнального пути с участием комплекса mTORC1, в состав которого входит mTOR. Ранее авторы показали, что делеция Tsc1 в наивных Т-клетках нарушает их функционирование, что приводит к отсутствию опосредованного Т-клетками иммунного ответа на бактериальную инфекцию. Для дальнейших экспериментов авторы разработали модель на основе организма мыши, в которой специфично удалили Tsc1 в антиген-презентированных CD8+ Т-клетках. Авторы показали, что Tsc1 играет важную роль в запуске дифференцировки и правильном функционировании CD8+ Т-клеток памяти во время инфицирования мышей листерией. Мыши с делецией Tsc1 в антиген-презентированных CD8+ Т-клетках сохранили способность к образованию эффекторных Т-клеток, но были не способны к вторичному иммунному ответу. Видимо, дефицит Tsc1 подавил образование предшественников Т-клеток памяти, но усилил дифференцировку по пути образования короткоживущих эффекторных Т-клеток. Функциональный генетический анализ показал, что Tsc1 координирует программы экспрессии генов, лежащие в основе иммунных функций, регуляции транскрипции и клеточного метаболизма. При выборе пути дифференцировки метаболизм жиров и углеводов способствует образованию субпопуляции эффекторных Т-клеток, тогда как окислительное фосфорилирование и митохондриальная активность ведут к формированию Т-клеток памяти. Используя методы микрочипов и биоинформатики, авторы установили, что Tsc1^{-/-} антиген-специфичные CD8+ Т-клетки обладают повышенной экспрессией метаболических генов. Кроме того, делеция Tsc1 привела к чрезмерной активности комплекса mTORC1 и нарушениям регуляции метаболизма *in vitro*, в том числе к повышению уровня гликолиза и окислительного фосфорилирования, которые в клетке тесно взаимосвязаны с действием интерлейкина 15. Данные результаты позволяют заключить, что Tsc1 является связующим звеном между иммунной сигнализацией и клеточным метаболизмом и организует образование и функционирование CD8+ Т-клеток памяти. Регулировка функции Tsc1 в Т-клетках может способствовать увеличению количества и качества Т-клеток памяти, что важно при разработке методик лечения инфекционных заболеваний и рака.

Л.А. Шустикова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Доставка белка, соединенного с IGFII, в мозг мышей позволяет лечить мукополисахаридоз III типа

Delivery of an enzyme-IGFII fusion protein to the mouse brain is therapeutic for mucopolysaccharidosis type IIIB. Shih-hsin Kan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14870–14875.

Лечение мукополисахаридоза III типа заметно отстает от лечения других мукополисахаридозов. Трансплантация кроветворных стволовых клеток, эффективная для пациентов с MPS I типа, не эффективна для пациентов с MPS III типа, а поскольку доступ к паренхиме мозга, пораженной при этой болезни, сильно ограничен гемэнцефалическим барьером, не эффективна и ферментзаместительная терапия. В отличие от других растворенных лизосомальных белков, рекомбинантная NAGLU производится в клетках, содержащих недостаточное количество маннозо-6-фосфата (Man6-P). Отсутствие у рекомбинантного фермента Man6-P можно преодолеть, воспользовавшись способностью рецептора связываться с инсулиноподобным фактором роста II (IGFII). В представленной работе авторы сконструировали белок, состоящий из фрагмента IGFII и NAGLU (NAGLU-IGFII). Этот белок при помощи специальной канюли вводили непосредственно в мозг мышей, больных MPS III, и исследовали изменения, которые вызывала такая инъекция. Через сутки после инъекции белок можно было тестировать в лизосомах нейронов, а также в печени. Общая биохимическая активность NAGLU после инъекции повышалась почти в 30 раз, период полувыведения фермента составил около 10 дней. В мозговых клетках мышей, больных MPS III, очень высок уровень гепарансульфата. После обработки NAGLU-IGFII этот уровень быстро уменьшается, но даже через 28 дней он не достигает величины, характерной для мозга здоровых мышей. Однако практически исчезает фрагмент гепарансульфата, характерный для MPS III. При MPS III также значительно увеличивается активность некоторых лизосомальных ферментов. Авторы обнаружили, что через 28 дней после обработки мышей белком NAGLU-IGFII активность двух из таких ферментов, -гексозаминидазы и лизосом-ассоциированного мембранного белка 1 (LAMP1), уменьшалась практически до контрольного уровня. Заметно сокращается также количество вторичных продуктов, накапливающихся в мозге больных мышей. Представленные в статье данные демонстрируют возможность преодоления гемэнцефалического барьера путем введения терапевтического белка непосредственно в желудочек мозга, используя имплантированную канюлю. Введенный таким образом рекомбинантный белок NAGLU-IGFII подвергается эндоцитозу и сохраняет физиологическую активность, что проявляется в деградации гепарансульфата, а также в уменьшении других ассоциированных с болезнью биомаркеров. Период полувыведения такого белка в мозговых клетках составляет около 10 дней, при этом уменьшение количества патогенных субстратов сохраняется в течение примерно 30 дней. Разработанная авторами стратегия открывает новые пути применения рекомбинантных терапевтических белков.

Е.А. Кутукова

Каркасный белок MAGI-2 необходим для функционирования почечного барьера

MAGI-2 scaffold protein is critical for kidney barrier function. Minna D., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14876–14881.

Объектом представленного исследования является белок, входящий в состав семейства ассоциированных с мембраной гуанилаткиназ (MAGUK), MAGI-2. Экспрессия MAGI-2 наиболее высока в синаптических соединениях клеток мышинного мозга и в клубочковых подоцитах почек. Авторы исследовали функцию белка MAGI-2 *in vivo*, получив мышей с двойной делецией гена *Magi-2*. Такие мыши рождались без видимых патологий, но на 3-ей неделе жизни у них развивалась прогрессирующая протеинурия и хроническая болезнь почек, рост замедлялся, и через 3 месяца мыши умирали. Поскольку MAGI-2 принадлежит семейству белков, функционирующих как молекулярный каркас, авторы предположили, что эффект отсутствия MAGI-2 должен быть связан с изменением количества других белков в подоцитах. Они установили, что в клубочках с делецией *Magi-2* значительно уменьшается уровень нефрина, причем это уменьшение совпадает с началом протеинурии. Количество других белков щелевой диафрагмы остается без изменений. Эти данные говорят о том, что специфическая функция MAGI-2 в подоцитах состоит в поддержании необходимого количества нефрина, вероятно, за счет стабилизации. Параллельно с почти полным исчезновением нефрина в исследуемых клубочках наблюдается увеличение количества одной из изоформ белка-адаптора CIN85, хотя уровень его экспрессии не изменяется. Авторы предположили, что функция нефрина может состоять в деградации CIN85. В возрасте 3 недель начинаются и морфологические изменения в клубочках, так что к 7 неделе роста большинство клубочков были гиалинизированы или склеротированы. Таким образом, дефицит MAGI-2 приводит к диффузной и прогрессирующей подоцитопатии у мышей. Эти данные подтверждаются отсутствием к 5 неделе экспрессии синаптоподина, биомаркера подоцитов. Эпителальный рост, наблюдающийся в большинстве клубочков к пятой неделе, связан с активацией пристеночных эпителиальных клеток (PEC), что подтверждает увеличение биомаркера PEC PAX2. Активация PEC и быстрая потеря подоцитов у мышей с делецией *Magi-2* приводят к быстрой невоспалительной гломерулопатии и, в конечном итоге, к смерти от почечной недостаточности. Полученные данные свидетельствуют о том, что *in vivo* MAGI-2 является белком, необходимым для почечной фильтрации и сохранения подоцитов. MAGI-2 действует как молекулярный каркас для поддержания нефринового мультибелкового сигнального комплекса щелевой диафрагмы в почках. Также становится ясно, как возникает нефротический синдром у пациентов с неповрежденным геном *NPHS1*, кодирующим нефрин. Мыши с делецией *Magi-2* могут стать отличной моделью для изучения прогрессирующей почечной недостаточности и разработки новых путей воздействия на труднодоступную для лечения подоцитопатию.

Е.А. Кутукова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Наночастицы Н-ферритина способны переносить доxorубин, что позволяет высокоаффинно уничтожать опухолевые клетки после однократного применения

H-ferritin – nanocaged doxorubicin nanoparticles specifically target and kill tumors with a single-dose injection. Minmin Liang, Kelong Fan, Meng Zhou, Demin Duan, Jiyan Zheng, Dongling Yang, Jing Feng, Xiyun Yan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14900–14905.

Многие лекарственные вещества могут неспецифично воздействовать сразу на несколько типов клеток или органов, в результате чего возникает проблема точной доставки лекарств в определенный тип ткани. Идеальный нанопереносчик препарата должен уметь узнавать специфические клетки и доставлять в них при необходимости высокие дозировки терапевтических веществ. Для этого у него должны быть оптимизированные значения физико-химических и биосовместимых характеристик при малых размерах. Н-ферритин способен доставлять высокие дозы доxorубина высокоселективно в раковые клетки, что приводит к их гибели, не затрагивая здоровые клетки ткани. Интересно, что здоровые клетки не только не гибнут, но даже не меняют свое функциональное значение, следовательно, малые дозы доxorубина не попадают в них. В качестве метки данного соединения использовали флуоресцентную краску Cy5.5, растворенную в диметилсульфоксиде. Также была проведена йодинация. После проведенных процедур образцы изучались методом тонкослойной хроматографии. Для нахождения локализации молекул в образцах ткани использовали конфокальный лазерный сканирующий микроскоп. Н-ферритин показал способность высокоаффинно связываться с трансферриновыми рецепторами первого типа, экспрессируемыми в больших количествах раковыми клетками. После связывания молекул контакт между Н-ферритином и доxorубином ослабевает, что позволяет доxorубину проникнуть в субклеточное пространство. Специальные молекулы-захватчики переносят доxorубин в лизосомы клетки-реципиента. При исследовании количественными методами концентраций препарата было показано, что Н-ферритин способен обеспечивать доставку десятикратной дозировки доxorубина по сравнению с его содержанием в свободном виде в крови и межклеточных жидкостях. Это позволяет существенно ограничивать рост опухоли сразу после одной инъекции препарата. Н-ферритин имеет хорошо изученное строение: ему не требуется модификация третичной структуры для того, чтобы стехиометрически быть высокоаффинным соединением. Благодаря этому феномену Н-ферритин в активной форме устойчив во времени и легко синтезируем в пределах лаборатории. Все эти свойства делают его простым в использовании и доступным препаратом, что имеет большое значение для клинических разработок терапевтических средств борьбы с раком.

А.Ю. Ольховик

Локализация и временные характеристики памятного следа в клетках Пуркинье мозжечка

Memory trace and timing mechanism localized to cerebellar Purkinje cells. Fredrik Johanssona, Dan-Anders Jirenheda, Anders Rasmussena, Riccardo Zuccac, Germund Hesslowa. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14930–14934.

По мшистым и параллельным волокнам приходит информация об условном стимуле (УС), по лазающим волокнам — информация о безусловном стимуле (БС). Во время обучения клетки Пуркинье снижают тоническую активность, что приводит к растормаживанию мозжечковых ядер, приводящее к формированию моторного компонента условного рефлекса. Согласно современным представлениям, механизмом образования этого компонента может быть уменьшение синаптической передачи между параллельными волокнами и клетками Пуркинье. Общая координация памятного следа может зависеть также от характера перемежающейся активности входов клеток Пуркинье. В работе исследовали активацию клеток Пуркинье после обучения и зависимость ответов на стимулы с различными временными характеристиками. Авторы проводили внеклеточную регистрацию от клеток Пуркинье мозжечка децеребрированных хорьков при повторяющейся прямой электрической стимуляции параллельных (соответствует УС) и лазающих волокон (соответствует БС) в течение нескольких часов. Во время этого обучения часть клеток стимулировали последовательно, сначала стимуляция, соответствующая УС, а затем, стимуляция, соответствующая БС. А часть клеток стимулировали с интервалом между стимуляциями УС и БС. До обучения клетки отвечали на УС либо увеличением спайковой активности, либо отсутствием изменения активности. После обучения клетки Пуркинье значительно снижали спайковую активность при стимуляции, соответствующей УС. При длительной стимуляции, соответствующей только УС (угашению рефлекса), клетки Пуркинье не отвечали на УС. При увеличении межстимульного интервала в ответ на УС снижение спайковой активности проявлялось дольше. Длительность УС не влияла на длительность ответа на УС клеток Пуркинье после обучения. Изменение интервала между последовательными обучениями не приводило к изменению ответа клеток Пуркинье. Был сделан вывод, что данный ответ клеток Пуркинье на УС не зависит от соотношения временных характеристик входящих на эти клетки сигналов. Авторы предположили, что памятный след в мозжечке может локализоваться в клетках Пуркинье или в тормозных вставочных нейронах молекулярного слоя. Для исследования вовлечения тормозных нейронов анализировали ответ на УС клеток Пуркинье после обучения при действии антагониста ГАМК габазина. Инъекция габазина приводила к блокированию тормозных вставочных нейронов, однако значимого влияния на ответ на УС не наблюдалось. Таким образом, было показано, что в формировании памятного следа на уровне мозжечка в большей степени участвуют клетки Пуркинье. Результаты работы демонстрируют, что во временную координацию этого участия наибольший вклад вносят внутриклеточные процессы клеток Пуркинье, а не соотношение входящих на них сигналов от разных входов.

А.М. Дронова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

«Навязанные» нейронные осцилляции во многих полосах частот совместно модулируют поведение

Entrained neural oscillations in multiple frequency bands comodulate behavior. Molly J. Henry, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14935–14940.

Существует предположение, что низкочастотные нейронные осцилляции играют критическую роль в возникновении восприятия. Особая роль в этом процессе отводится фазам нейронных осцилляций. Наше сенсорное окружение наполнено сложной ритмической структурой, с которой нейронные осцилляции могут вступать в синхронизацию. Предположительно именно синхронизация нейронной активности с внешними ритмами («навязывание» ритма) формирует восприятие человека. В данной работе при помощи электроэнцефалографии исследовалось влияние динамики нейронных осцилляций на восприятие испытуемых в том случае, когда ритмическая сенсорная стимуляция имела естественную степень сложности. Испытуемым предъявлялись слуховые стимулы, одновременно модулируемые по частоте (частотная модуляция 3,1 Гц) и по амплитуде (амплитудная модуляция 5,075 Гц). Модуляционные частоты и типы были выбраны таким образом, чтобы напоминать сложную ритмическую структуру естественной речи. Амплитудная модуляция соответствовала ритмике речевых слогов, а частотная модуляция диапазону просодических колебаний. Обе модуляции накладывались одновременно на узкополосный шум, в котором испытуемым было необходимо детектировать период около порогового прерывания стимуляции. Длительность стимуляции составляла 14 секунд. При стимуляции происходило «навязывание» ритма нейронным осцилляциям, как ритма частотной модуляции, так и ритма амплитудной модуляции. Критичным было то, что точность обнаружения периода прерывания шума у испытуемых зависела от специфических фазовых отношений «навязанного» ритма нейронных осцилляций как в полосе частот 3,1 Гц, так и в полосе частот 5,075 Гц. Самое точное выполнение задачи испытуемыми происходило, когда соответствующие впадины в обоих ритмах нейронных осцилляций совпадали. Такие фазные эффекты были специфичны по отношению к полосе частот, «навязанной» ритмической стимуляцией. Более того, степень модуляции восприятия нейронными фазами в обеих полосах частот превышала степень модуляции восприятия какой-либо одной полосой частот. Чтобы продемонстрировать обобщение полученного результата на другие частоты, было проведено еще одно исследование, где отношения между частотной и амплитудной модуляцией были инвертированы. Было установлено, что это приводит к сходному поведенческому эффекту. Полученные данные демонстрируют, как флуктуирующая возбудимость в многочисленных «навязанных» частотных диапазонах формирует эффективную обработку нервной системой внешних стимулов. Частотно-специфическая природа эффектов поведенческой модуляции позволяет предположить, что ритмы окружающей среды действуют в направлении уменьшения сложности многомерных нейронных состояний. Для уточнения этих отношений необходимы дальнейшие электрофизиологические исследования, совмещенные с математическим моделированием.

О.Е. Сварник

Витамин D предотвращает когнитивные нарушения и усиливает синаптическое функционирование в гиппокампе

Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. Caitlin S. Latimer, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. E4359–E4366.

Витамин D является важным кальций-регулирующим гормоном с различными функциями в различных тканях, в том числе в тканях мозга. Растущий объем доказательств показывает, что витамин D играет роль в поддержании когнитивной функции. Недостаток витамина D может ускорять снижение когнитивных функций с возрастом. Несмотря на то, что известно наличие мишеней для витамина D в мозге, весьма мало знания о том, как витамин D оказывает влияние на когнитивные функции. В настоящей работе на стареющих грызунах моделировался диапазон уровней витамина D от недостаточного до достаточного для того, чтобы выяснить, может ли витамин D предотвратить снижение когнитивных функций или улучшить когнитивные функции при старении. Крысы линии F344 среднего возраста (5-6 месяцев) получали диеты, содержащие низкие, средние (типичное количество) или высокие дозы витамина D3 (100, 1000 или 10 000 МЕ/кг рациона соответственно). Гиппокамп-зависимые обучение и память тестировались в водном лабиринте Морриса. Крысы, находящиеся на диете с высоким содержанием витамина D, имели самый высокий уровень (в диапазоне достаточного уровня) витамина D в крови. Эти животные были достоверно успешнее, чем животные двух других групп при переучивании навыка в данном лабиринте. Переучивание в данном лабиринте — это особенно трудная задача, позволяющая детектировать небольшие изменения памяти. Анализ экспрессии генов в гиппокампе показал, что витамин D участвует не только в процессах, связанных с кальцием. Оказалось, что высокий уровень витамина D приводит к усилению выраженности молекулярных каскадов, связанных с синаптической передачей, клеточной коммуникацией и функцией G-белка. С помощью иммуногистохимических методик было показано, что в гиппокампальных нейронах крыс с высоким уровнем витамина D наблюдается увеличение белков синаптоина 1 и синаптоагмина 2, участвующих в молекулярных каскадах синаптической пластичности и, по-видимому, являющихся мишенями для витамина D. На переживающих гиппокампальных срезах мозга крыс с высоким содержанием витамина D в крови было показано, что базальная синаптическая передача также была усилена; это предполагает, что высокий уровень витамина D повышает возбудимость нейронов, которая, как известно, падает с возрастом. Полученные нейрофизиологические данные соответствуют наблюдаемым изменениям экспрессии генов, а также улучшениям в обучении и процессах памяти. Таким образом, данное исследование демонстрирует причинные отношения между уровнем витамина D и когнитивными функциями. Опосредуемые витамином D изменения в экспрессии генов в нейронах гиппокампа могут увеличивать вероятность старения мозга с более успешным сохранением когнитивных функций.

О.Е.Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Понимание функционирования нейронных сетей в состоянии покоя дает ключ к пониманию эффектов инвазивных и неинвазивных методов стимуляции мозга при различных психиатрических и неврологических заболеваниях

Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. Michael D. Fox, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. E4367–E4375.

Стимуляция мозга — мощное средство для лечения различных психиатрических и неврологических заболеваний, причем список таких заболеваний все увеличивается. Однако до сих пор неясно, почему стимуляция некоторых областей оказывается более успешной, нежели стимуляция других, и где самое эффективное место стимуляции в случае того или иного заболевания. В свою очередь, транскраниальная магнитная стимуляция использует электромагнитную индукцию для генерации токов в нижележащих тканях. Транскраниальная электрическая стимуляция использует подачу слабых (1–2 мА) электрических разрядов для модуляции мембранных потенциалов нейронов. В зависимости от параметров стимуляции и транскраниальная магнитная стимуляция, и транскраниальная электрическая стимуляция могут как возбудить, так и подавить активность в нижележащей коре. Взаимные отношения между инвазивными и неинвазивными подходами не ясны, а их терапевтические механизмы остаются непонятными. Все

это затрудняет оптимизацию процессов стимуляции мозга и применение этого метода для более широкого спектра заболеваний. В данной работе на основании литературных данных были идентифицированы заболевания, при которых использовались оба вида стимуляции, и использованные зоны стимуляции, которые оказались наиболее эффективными для каждого из этих заболеваний. В рамках данного исследования тестировалась гипотеза о том, что наиболее эффективные места стимуляции являются узлами одной и той же сети мозга, определяемой на основании функциональной связанности в состоянии покоя при помощи магнитно-резонансной томографии. В работе использовался уникальный набор данных магнитно-резонансной томографии, собранный на 1000 здоровых испытуемых. Дополнительно такой же анализ был проведен на 56 пациентах с болезнью Паркинсона и на 23 пациентах с депрессией, проходящих транскраниальную магнитную стимуляцию. Для установления анатомической связанности использовалась также диффузионная трактография. Оказалось, что места эффективной стимуляции глубоких структур мозга функционально связаны с местами эффективной стимуляции неинвазивного типа. Это было характерно для многих заболеваний, включая депрессию, болезнь Паркинсона, синдром навязчивых состояний, тремор, наркозависимость, болевые синдромы, состояния минимального сознания, болезнь Альцгеймера. Там, где функциональной связанности не наблюдалось, стимуляция оказывалась не эффективной. Полученные данные позволяют надеяться, что карта функциональной связанности в состоянии покоя может быть полезна для сопоставления разных видов стимуляции, оптимизирования лечения, поиска новых участков стимуляции.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Белок Rb подавляет формирование ретинобластомы из клеток-предшественниц колбочек сетчатки

Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. X. L. Xu, H. P. Singh, L. Wang, D.-L. Qi, B. K. Poulos, D. H. Abramson, S. C. Jhanwar, D. Cobrinik. Nature. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 385–388.

Ретинобластома — возникающая в детском возрасте опухоль сетчатки, которая формируется в результате мутации в биаллельном гене *RB1*, кодирующем белок сетчатки Rb, в результате чего он оказывается инактивирован. Хотя Rb проявляет функции супрессора опухолей и инактивируется при многих злокачественных новообразованиях, в потомках клеток с мутацией в *RB1* предрасположенность к формированию ретинобластомы значительно сильнее, чем других злокачественных опухолей. Это предполагает, что некая специфичная для клеток сетчатки сигнальная схема становится чувствительна к отсутствию Rb. В исследовании показано, что клетки колбочек сетчатки плода человека специфически чувствительны к уровню Rb в клетке. Показано, что отключение Rb способствует пролиферации предшественниц колбочек в изолированной клеточной популяции: маркеры пролиферирующих клеток Ki67 экспрессировали 80% клеток популяции, однако это не влияло на уровень пролиферации в культурах общих клеток-предшественниц сетчатки и глии. Отсутствие Rb также способствовало усилению пролиферации колбочек в интактной сетчатке, но при этом Ki67 также не обнаруживался у остальных типов клеток. Снижение уровня факторов, необходимых для пролиферации клеток ретинобластомы (*TRb2*, *RXRc*, *MYCN* и *MDM2*), понижает экспрессию Ki67. За пролиферацией следует индукция генов, связанных с регуляцией клеточного цикла (в том числе *E2F*), которая зависит от этих факторов (включая *MYCN* и *MDM2*). Пролиферация лишенных Rb клеток ретинобластомы и колбочек также зависит от *SKP2*-опосредованной деградации Thr 187-фосфорилирующегося p27 (связанного с созреванием предшественников колбочек сетчатки) и взаимодействующего с Rb белка p107. Исследователи проанализировали и роль связанных с Rb белков p107 и p130 (также известных как *RBL1* и *RBL2*, соответственно): в лишенных Rb предшественницах колбочек и клетках ретинобластомы p130 подавляет пролиферацию, в то время как p107 действует противоположно. Через несколько месяцев культивирования при отсутствии Rb/p130 предшественницы колбочек образовывали агрегаты, отдельные клетки в которых напоминали клетки ретинобластомы, причем пролиферация шла интенсивнее, чем в культурах, где отсутствовал только Rb. Кроме того, показано, что лишенные Rb (или одновременно Rb и p107) агрегаты, состоящие из предшественниц колбочек, при ксенотрансплантации образовывали опухоли с гистологическими особенностями и экспрессией белков, характерных для ретинобластомы человека. Все эти выводы обеспечивают убедительное молекулярное обоснование происхождения ретинобластомы из предшественниц колбочек сетчатки. В целом, они показывают, что специфическая для данного типа клеток сигнальная схема может действовать совместно с онкогенной мутацией, инициирующей образование опухолей.

П.А. Суязова

Функциональная поляризация опухоль-ассоциированных макрофагов при помощи выделенной из опухолей молочной кислоты

Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. O. R. Colegio, N.-Q. Chu, A. L. Szabo. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 559–563.

Одна из осуществляемых макрофагами функций — поддержание тканевого гомеостаза. Для этого им необходимо отслеживать функциональное состояние клеток паренхимы. Как и в нормальных тканях, макрофаги в опухолях выполняют ряд ключевых гомеостатических функций, обеспечивающих жизнедеятельность и рост опухоли. В исследовании на модели сингенных мышинных опухолей карциномы легкого Льюиса (LLC) и линий клеток меланомы B16-F1 (B16) показано, что молочная кислота продуцируется опухолевыми клетками в качестве побочного продукта гликолиза и выполняет функцию межклеточной сигнализации посредством индукции экспрессии фактора роста эндотелия сосудов *vegf* и поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов. Известно, что *vegf* усиливает новообразование сосудов в тканях и в норме индуцируется при ишемии. Выяснено, что полученные из опухоли растворимые факторы индуцируют экспрессию *vegf* и фермента аргининазы 1 (*Arg1*), участвующей в синтезе полиаминов, необходимых для пролиферации клеток, в макрофагах через *HIF1α* в условиях с нормальным содержанием кислорода. Гистологический анализ опухолевой ткани показал, что имеющие фенотип *F4/80⁺CD11b⁺* макрофаги присутствуют в основном на периферии, а при помощи проточной цитофлуориметрии установлено, что их количество составляет от 1% до 6% от общего количества клеток в опухолевой ткани (общее число макрофагов варьирует в зависимости от типа опухоли). Для быстро пролиферирующих опухолевых клеток характерен в основном аэробный гликолиз с молочной кислотой в качестве побочного продукта. *M2* — одна из изоформ пируваткиназы, ключевого фермента аэробного гликолиза, уровень которой в опухолевых клетках повышен по сравнению с клетками нормальных тканей. Показано, что количество секретируемого *vegf* в опухолевых макрофагах напрямую зависит от концентрации кислорода и содержания лактата в среде, кондиционированной опухолевыми клетками. Кроме того, выявлено, что этот эффект молочной кислоты опосредуется через *HIF1α*. Поляризация опухолевых макрофагов выражается в приобретении клетками определенного фенотипа, т.е. экспрессии маркеров, связанных с активностью *M2* (*Arg1*, *Fizz1*, *Mgl1* и *Mgl2*), и опосредуется *IL-4* и *IL-13 in vitro*. Однако на модели *in vivo* показано, что наличие этих интерлейкинов не критично для поляризации макрофагов и, возможно, существует еще один альтернативный сигнальный механизм. Наконец, показано, что лактат-индуцированная экспрессия *Arg1* макрофагами играет важную роль в процессе роста опухоли. В совокупности эти данные определяют механизм связи между макрофагами и опухолевыми клетками. Эта связь, скорее всего, эволюционно развивалась, чтобы способствовать гомеостазу в нормальных тканях, но она также может быть вовлечена в рост опухолевых тканей.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Селективный противоопухолевый препарат сериникинон, действуя на маркер раковых клеток дермцидин, инициирует гибель клеток путем аутофагоцитоза

Seriniquinone, a selective anticancer agent, induces cell death by autophagocytosis, targeting the cancer-protective protein dermcidin. Lynn Trzoss, Takashi Fukuda, Letcia V. Costa-Lotufo, Paula Jimenez, James J. La Clair, William Fenical. PNAS. 2104. Vol. 11. No 41. P. 14687–14692.

Особенность меланомы заключается в очень быстром и агрессивном образовании метастазов, что делает лечение очень сложным, несмотря на огромное количество применяемых химиотерапевтических препаратов. В последнее время для лечения меланомы используют такие препараты, как дабрафениб, траметиниб и ипилимумаб, но селективного лекарства для лечения данного вида злокачественных опухолей по-прежнему не найдено. Новый натуральный препарат сериникинон ($C_{20}H_8O_4S$), выделенный из морской бактерии рода *Serinicoccus*, продемонстрировал мощную активность по отношению к набору линий опухолевых клеток, в том числе и к клеточной линии меланомы (рост 6 из 9 колоний был подавлен). При тестировании химических производных сериникинона эффект оказывался очень похожим. В течение трех часов после обработки сериникиноном в клетках запускался аутофагоцитоз, что в конечном итоге приводило к апоптозу. С помощью иммуноаффинных методов была определена цель действия сериникинона — небольшой белок дермцидин. Роль дермцидина в развитии рака также не ясна, но во многих опухолевых клетках экспрессия этого белка повышена. Таким образом, дермцидин может быть одним из маркеров канцерогенных клеток. Активность сериникинона была протестирована на большом количестве линий опухолевых клеток: SR-лейкоза, HOP-62, NCI-H460 и NCI-H23-клеток рака легких, HCT-15; SNB-75 CNS; IGROV1 и OVCAR-3 овариальных клетках; DU-145 клетках простаты; MDA-MB-231 и HS 578T опухолевых клеток молочной железы. С помощью флуоресцентной микроскопии и имеджинга было обнаружено, что молекулы сериникинона появляются в эндоплазматическом ретикулуме сразу же после введения вещества. Через 2–3 часа после применения препарата наблюдается скопление сериникинона в эндоплазматических везикулах. К 6–9 часам процесс заполнения везикул завершается, и начинается развитие аутофагоцитоза. Это приводит к выводу, что сериникинон запускает аутофагоцитоз, тем самым приводя клетки миеломы к гибели. Для выявления механизмов действия сериникинона на клеточный цикл были проведены эксперименты по влиянию вещества на здоровые клетки линии HCT-116. В этих клетках значительно понижалась экспрессия регуляторных циклинов и их циклин-зависимых киназ и повышалась активность апоптотических каспаз 3, 7 и 9, в особенности, каспазы 9. Сериникинон запускал апоптоз клеток через активацию каспазы 9. Таким образом, сериникинон может быть использован для лечения злокачественной меланомы, а мишень его действия — белок дермцидин — может быть использован как индикатор развития злокачественных образований.

А.И. Ташкеев

ICAM-1 как молекулярная мишень при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

ICAM-1 as a molecular target for triple negative breast cancer. Peng Guo, Jing Huang, Liya Wang, Di Jia, Jiang Yang, Deborah A. Dillon, David Zurakowski, Hui Mao, Marsha A. Moses, Debra T. Auguste. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14710–14715.

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом — злокачественная опухоль, характеризующаяся высокой смертностью из-за агрессивной пролиферации и метастазирования на фоне крайне скудного выбора методов лечения. В данном исследовании описана чрезмерная экспрессия межклеточной молекулы адгезии ICAM-1 в клеточных линиях и тканях рака молочной железы с тройным негативным фенотипом и показана роль ICAM-1 как молекулярной мишени, биомаркера лечения и диагностики. Исследовали 84 гена, задействованные в различных метаболических путях. Наибольшую специфичность к клеточной линии рака молочной железы продемонстрировал ген ICAM-1: иммуногистохимический анализ 149 образцов опухолей молочной железы и 144 образцов 20 здоровых органов показал, что в раковых клетках он экспрессируется чрезмерно, тогда как в ряде здоровых тканей отсутствует. Плотность ICAM-1 на поверхности раковых клеток составляет 751 000–2 350 000 молекул на клетку, что сопоставимо с плотностью белка HER2, широко используемого маркера различных форм рака молочной железы. ICAM-1 располагается преимущественно на мембранах клеток, что может облегчать его узнавание и связывание химиотерапевтическими препаратами. Для магнитно-резонансной визуализации молекул ICAM-1 в опухоли в качестве зонда синтезировали наночастицы оксида железа с диаметром ядра 15 нм, конъюгированные с антителами (2–3 молекулы на частицу). Цитотоксических эффектов полученные наночастицы не проявляли. Уровень экспрессии ICAM-1 на поверхности клеток прямо коррелировал с их способностью связывать наночастицы. Выявление оксида железа прусским синим показало прочное и специфичное связывание наночастиц со злокачественными клетками, тогда как связывание с клетками других линий рака молочной железы и нормальными клетками было минимальным. Использование наночастиц для магнитно-резонансной визуализации опухолей было продемонстрировано на примере ксенотрансплантатов, привитых иммунодефицитным бестимусным мышам. Мышам вводили наночастицы трех типов с различными антителами. Количественный анализ накопления железа в тканях и органах через 48 часов после введения наночастиц показал, что содержание частиц с антителами к ICAM-1 в изучаемых опухолях в 3,7 и 2,1 раза выше, чем частиц с двумя другими антителами. Гистологический анализ с окрашиванием прусским синим и антителами к ICAM-1 выявил корреляцию экспрессии ICAM-1 с накоплением ICAM-наночастиц в опухоли. Использование ICAM-1 в качестве мишени и диагностического маркера поможет разработать новые стратегии лечения и дать ответ на неразрешенные вопросы терапии рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом. Особый интерес представляют дальнейшие доклинические и клинические испытания и разработка метода магнитно-резонансной визуализации ICAM-1.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Повреждение и гипоксия тканей ускоряют прогрессирование рака предстательной железы, индуцируя экспрессию CXCL13 в опухолевых миофибробластах

Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts. Massimo Ammirante, Shabnam Shalpour, Youngjin Kang, Christina A. M. Jamieson, Michael Karin. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14776–14881.

Рак предстательной железы — опухоль, часто отвечающая на терапию блокаторами андрогенов и химиотерапию еще большей агрессивностью, приобретением нейроэндокринного фенотипа и метастазированием. В настоящей работе описан механизм стимуляции экспрессии CXCL13. В ходе эксперимента 6-недельным мышам прививали опухолевые клетки и, когда опухоли достигали объема 1000 мм³, мышей кастрировали для предотвращения действия андрогенов. Клетки, экспрессирующие FAP-белок-активатор фибробластов, уничтожали иммунологически с помощью специальной ДНК-вакцины. Уничтожение этих клеток препятствовало миграции лимфоцитов и дендритных клеток в опухоль и экспрессии ряда хемокинов, в том числе CXCL13. Таким образом, в аллотрансплантатах CXCL13 экспрессировался, главным образом, активированными в отсутствие андрогенов миофибробластами опухоли. После кастрации усиливалась экспрессия факторов роста опухоли TGF-β 1, 2 и 3. Ингибирование этих факторов предотвращает активацию миофибробластов, экспрессию CXCL13 и миграцию В-лимфоцитов в опухоль. Уничтожение FAP⁺-клеток показало, что эти факторы роста вырабатываются именно активированными миофибробластами. Активация миофибробластов может быть опосредована гипоксией. Гипоксия приводит к усилению экспрессии ростовых факторов, вызывает активацию фактора HIF-1 и индуцирует аутокринный TGF-β сигнальный путь, что приводит к активации миофибробластов и индукции CXCL13. Активация миофибробластов и индукция CXCL13 блокируются, помимо ингибиторов TGF-β-рецепторной киназы, ингибитором фосфодиэстеразы 5 силденафилом: через неделю после кастрации количество активированных миофибробластов в опухоли при воздействии силденафила было значительно ниже, чем у контрольных животных. Ингибиторы обоих типов, как и иммунологическое уничтожение миофибробластов, предотвращают возникновение устойчивого к кастрации рака предстательной железы. Активация миофибробластов, индукция воспалительных цитокинов и экспрессия CXCL13 наблюдаются и в здоровой предстательной железе при кастрации, и у мышей с трансгенным железистым раком предстательной железы, характеризующимся метастазированием и нейроэндокринной дифференцировкой. Однако через 12 недель, с началом экспоненциального роста опухоли, уровни экспрессии маркеров воспаления приходят в норму. Примечательно, что у мышей с трансгенным железистым раком предстательной железы уничтожение FAP⁺-клеток практически полностью устраняло опухолевую ткань через 7 недель после кастрации отчасти за счет усиленного апоптоза.

А.Л. Братцева

Исследование онкогена ASCL1 позволяет выявить новые мишени для терапии низкодифференцированного нейроэндокринного рака легких

ASCL1 is a lineage oncogene providing therapeutic targets for high-grade neuroendocrine lung cancers. Alexander Augustyn, Mark Borromeo, Tao Wang, Junya Fujimotoe, Chunli Shaoa, Patrick D. Dospoya, Victoria Leea, Christopher Tana, James P. Sullivang, Jill E. Larsenh, Luc Girarda, Carmen Behrense, Ignacio I. Wistubae, Yang Xieb, Melanie H. Cobbb, Adi F. Gazdara, Jane E. Johnson, John D. Minna. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14788–14793.

В Соединенных Штатах Америки более 40 000 пациентов ежегодно заболевают низкодифференцированным нейроэндокринным раком легких. Эффективной таргетной терапией этого вида опухолей на сегодня не существует. В данной работе описаны модельные клеточные линии нейроэндокринного рака легких, выживаемость которых зависит от линиеспецифического транскрипционного фактора ASCL1. Установлено, что нейроэндокринная форма (NE-NSCLC), экспрессирующая ASCL1, развивается в 8% случаев крупноклеточного рака легких, а при мелкоклеточном раке (SCLC) экспрессия ASCL1 наблюдается практически у всех пациентов. С помощью анализа генной экспрессии ASCL1-положительных раковых клеток в комбинации с ChIP-Seq авторы показали ASCL1-зависимую активацию 72 генов в таких клетках. Определение активности этих генов у пациентов может нести прогностическую функцию, а 24 из них являются потенциальными мишенями терапии, согласно исследованию геномных баз данных. Одним из обнаруженных ASCL1-активируемых генов является фактор BCL2, ингибирующий развитие митохондриального пути апоптоза. Возможно, ASCL-1 обеспечивает выживание нейроэндокринных клеток легких за счет регуляции экспрессии BCL2. Было установлено, что обработка клеток NE-NSCLC *in vitro* и мышинных ксенографтов *in vivo* ингибиторами BCL2 имеет значительный терапевтический эффект. Известно, что ингибирование BCL2 эффективно и в мышинных моделях SCLC. Несмотря на то, что в процессе клинических испытаний применение ингибиторов BCL2 не давало значительного преимущества, использование сочетанной терапии и новых, более специфичных ингибиторов BCL2 может стать основой для лечения ASCL1-положительных опухолей. Анализ экспрессии ранее описанных ASCL1-зависимых генов — промоторина 1 (CD133/PROM1) и алкогольдегидрогеназы 1A1 (ALDH1A1) — показал, что они не являются консервативными транскрипционными целями среди ASCL1(+) клеточных линий. Однако ALDH1A1 преимущественно активировался в опухолевых клетках типа SCLC. Экспрессия другого ASCL1-зависимого опухолевого маркера, RET, была повышена в клетках NE-NSCLC, но не в SCLC, что свидетельствует о гетерогенности индуцируемых ASCL1 транскрипционных путей в этих двух типах опухолей. Таким образом, ASCL1 играет важную роль в развитии немелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого, а полученные в данной работе доклинические модели опухолей и детальный ChIP-Seq анализ открывают путь для разработки ASCL1-направленной терапии NE-NSCLC и SCLC.

Е.П. Барыкин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Плотностное разделение многофазных систем упрощает диагностику серповидно-клеточной анемии

Density-based separation in multiphase systems provides a simple method to identify sickle cell disease. Ashok A., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14864–14869.

Серповидно-клеточная анемия (SCD) имеет генетическую природу и связана с множеством генотипов, среди которых можно выделить два основных класса: гомозиготные (HbSS) и гетерозиготные (HbSC). Все они характеризуются наличием дефектного гемоглобина S и ведут к нарушениям структуры и работы эритроцитов и соответствующим патологиям. Наиболее распространенной является гомозиготная версия SCD, представленная примерно 75% случаев и ведущая к самым тяжелым последствиям. Подобных последствий заболевания можно избежать при наличии качественного и, самое главное, доступного метода диагностики, коими не являются стандартные клинические способы, реализующиеся в хорошо оборудованных клиниках. Дешевые же методы, наподобие теста растворимости, не различают SCD и не ведущую к дефектам просто серповидную форму клеток (Hb AS). Авторами статьи был разработан новый простой, быстрый и чувствительный метод диагностики SCD на основе распределения плотности эритроцитов, которое является биофизическим фактором, связанным с патофизиологией анемии. Образование серповидной формы клетки вызвано ее дегидратацией, повышающей уровень полимеризации гемоглобина S. Обезвоживание повышает плотность клетки за счет сокращения объема и соответствующего увеличения относительного количества белка. После этого клетки могут принимать различные формы, включая веноч- или листовидную, но для простоты все такие образования называют плотными SCD-клетками. В работе описаны два метода измерения плотности эритроцитов с использованием многофазных водных систем (AMPSs) — смесей полимеров, образующих в воде несмешивающиеся фазы. Такие системы обеспечивают высокоточное разделение частиц по плотностям, термодинамически стабильны и меняют структуру при перемешивании или встряхивании. Исследователи смоделировали две AMPS для разделения эритроцитов с помощью центрифугирования по нескольким группам плотностей, присутствие или отсутствие которых различает здоровых и больных людей. Простейшая форма AMPS включает две фазы, более сложная и обладающая высоким разрешением три. Оба теста определяют SCD-положительные образцы с чувствительностью более 90% и специфичностью более 88%, причем с помощью трехфазной AMPS можно различать между собой и два класса SCD. Примерная стоимость теста чрезвычайно мала вследствие простоты используемых реагентов (полиэтиленгликоль с фикоаллом для двухфазной формы и полиэтиленгликоль с декстраном и поливинилацетатом для трехфазной, а также NaCl в качестве изотоника и HCl с NaOH для установления pH) и составляет примерно полдоллара. Основное время проведения теста занимает центрифугирование образцов в AMPS, которое длится 10 минут. Для сравнения: стандартное определение SCD методом электрофореза гемоглобина составляет около 3 часов.

А.И. Ташкеев

3D матрица для быстрой продукции моноклональных антител против карциномы человека

A 3D matrix platform for the rapid generation of therapeutic anti-human carcinoma monoclonal antibodies. David T. Dudley, Xiao-Yan Li, Casey Y. Hu, Celina G. Kleer, Amanda L. Willis, Stephen J. Weiss. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14882–14887.

Многочисленные попытки разработки новых блокаторных веществ, способных распознавать антитела, сталкиваются с множеством методологических проблем. Например, синтезируемые *in vitro* антитела к карциноматозным опухолям получаются с меньшим уровнем разнообразия переменных частей молекул, в отличие от антител, продуцируемых самим организмом. Базальные мембраны эпителиальных клеток млекопитающих ограничивают клетки от лежащего в межклеточном пространстве слоя коллаген-обогащенного матрикса первого типа, плотно связанного с ними. При развитии рака эпителиальные клетки трансформируются, что нарушает их прочную связь с матриксом и делает базальные мембраны более проницаемыми. Вследствие этого клетки растущей карциномы способны инфильтрировать свободный матрикс, приобретая новую трехмерную конфигурацию, для облегчения видоизменения здоровых клеток в раковые. Известно, что только клетки инвазивной карциномы достигают коллаген-обогащенных интерстициальных тканей организма первого типа. В рамках данного исследования в клетки рака груди человека помещали трехмерные коллагеновые матрицы, дополнительно стабилизированные молекулами альдимида. Данные матрицы функционировали в клетках карциномы как носители разнообразных антител, которые могли встраиваться в систему нативного иммунитета организма. В дальнейшем данные канцерогенно-реактивные антитела были протестированы на способность блокировать пролиферацию раковых клеток, что было осуществлено с помощью отобранных по определенным критериям антител, продуцированных организмом после вставки матриц. Главными критериями селекции являлись способность к блокированию пролиферации и способность к индукции апоптоза карциномы. При исследовании на масс-спектрофотометре антитела, успешно справляющиеся с этой задачей, имели альфа-2-субъединицу альфа-2-бета-1-интегрин в качестве своего функционального центра. Данный интегрин входит также в состав коллаген-связывающих рецепторов первого типа в клетках большинства млекопитающих. Данные, полученные в ходе лабораторного исследования, были подтверждены в клинике на пациентах с диагнозом рака груди, поскольку иммуногистохимический анализ тканей продемонстрировал заметное возрастание экспрессии альфа-2 субъединицы во взятых образцах. Данное исследование не только подчеркивает важность трехмерной коллагеновой матрицы, способной облегчать селекцию максимально высокоаффинных антител для профилактики карциномы, но также показывает ключевую роль альфа-2-бета-1-интегрин как мишени действия антител. Полученные результаты раскрывают механизмы борьбы с раковыми заболеваниями и имеют широкое прикладное значение в медицине.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Возрастное изменение чувствительности к инсулину, обусловленное VEGF-зависимой васкулярной пластичностью клеток жировой ткани

Modulation of age-related insulin sensitivity by VEGF-dependent vascular plasticity in adipose tissues. Jennifer Honek, Takahiro Seki, Hideki Iwamoto, Carina Fischer, Jingrong Li, Sharon Lim, Nilesh J. Samani, Jingwu Zang, Yihai Cao. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14906–14911.

В настоящее время нет достоверных данных о причинах появления возрастного ожирения и предрасположенности к диабету второго типа, поскольку механизмы, лежащие в основе поддержания нормального уровня инсулина, остаются неизвестными. Данное исследование посвящено изучению возрастных изменений васкуляризации клеток жировой ткани, которые являются индикатором изменений в функционировании адипоцитов. Этот процесс тесно связан с липидным составом крови и чувствительностью клеток организма к инсулину. Было показано, что уровень VEGF-экспрессии в различных популяциях клеток белой жировой ткани подвергался непрерывным изменениям, и этот процесс не зависел от возраста испытуемого. В организме существуют два вида рецепторов, активация которых приводит к значительной регрессии изменения васкуляризации ткани анти-VEGF и Anti-VEGF-2. Активация обоих типов рецепторов приводила к невысокому уровню чувствительности клеток к инсулину. Однако воздействие на анти-VEGF рецепторы вызывало противоположные эффекты на размеры адипоцитов белой жировой ткани и размеры адипоцитов бурой жировой ткани у мышей разных возрастных групп. Противоположным оказалось и влияние на плотность везикул внутри клеток. В соответствии с полученными данными стимуляция анти-VEGF рецепторов привела к увеличению чувствительности клеток к инсулину у мышей молодой и возрастной групп, а у мышей среднего возраста данного эффекта не наблюдалось. Стимуляция анти-VEGF рецепторов значительно увеличивала чувствительность к инсулину только у мышей среднего возраста, страдающих ожирением, которых кормили жирной пищей. Данные показатели коррелировали со снижением содержания глюкозы в крови. Известно, что раковые клетки используют для своего роста, главным образом, гликолитический путь расщепления глюкозы (эффект Варбурга). Поэтому снижение уровня глюкозы в крови за счет увеличения ее утилизации здоровыми тканями организма может помочь сдерживать рост злокачественных новообразований. Это особенно актуально, поскольку раковые изменения в тканях особенно часто происходят в старческом возрасте, что коррелирует с повышением уровня глюкозы в крови из-за снижения ее метаболизации тканями. Таким образом, в рамках данной работы было продемонстрировано, что изменение васкуляризации клеток жировой ткани напрямую коррелирует с изменением метаболизма адипоцитов, что влияет на чувствительность клеток к инсулину. Данный факт является информативным для мониторинга состояния организма, а это позволит принимать терапевтические меры на ранних этапах формирующихся негативных изменений.

А.Ю. Ольховик

Структурные основы регуляции уровня дНТФ в клетке с помощью белка SAMHD1

Structural basis of cellular dNTP regulation by SAMHD1. Xiaoyun Ji, Chenxiang Tang, Qi Zhao, Wei Wang, Yong Xiong. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4305–E4314.

SAMHD1 является фактором рестрикции, блокирующим развитие вирусных инфекций благодаря подавлению репликации широкого спектра ДНК-вирусов. Этот эффект достигается путем снижения содержания дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ), необходимых для синтеза вирусной ДНК путем обратной транскрипции. Данное действие обусловлено, в свою очередь, тем, что SAMHD1 обладает ферментативной активностью и относится к дезоксирибонуклеозидтрифосфатазам (дНТФ-азам), которые катализируют реакцию гидролиза дезоксирибонуклеозидтрифосфатов с образованием дезоксирибонуклеозидов и трифосфатов. Известно, что белок SAMHD1 содержит два типа структурных мотивов: N-концевого мотива SAM, участвующего во взаимодействиях по типу белок-белок или белок-нуклеиновая кислота, и центрального гистидин-аспаратного HD мотива, ответственного за дНТФ-азную активность. Показано также, что дНТФ-азная активность SAMHD1 может регулироваться с помощью дГТФ, с которым он образует каталитически активный тетрамерный комплекс. В настоящей работе путем комбинации рентгеноструктурного анализа и биохимических методов авторами получены данные, позволившие им предложить изящный механизм активации SAMHD1 с участием как ГТФ, так и дНТФ. Они осуществили рентгеноструктурный анализ 26 комплексов, полученных в различных сочетаниях SAMHD1 с ГТФ и различных типов дНТФ, что позволило изучить полный спектр связываний ГТФ и дНТФ в четырех каталитических и восьми аллостерических участках функционально активного тетрамера SAMHD1. Полученные авторами данные показали, что активация SAMHD1 может осуществляться с помощью как дГТФ, так и ГТФ путем их связывания в аллостерическом участке 1, в то время как дНТФ любого типа связываются в аллостерическом участке 2, который не может связывать НТФ. При этом пуриновые нуклеотиды проявляли большую аффинность к аллостерическому участку 2, нежели пиримидиновые, располагаясь в следующем порядке: дАТФ > дГТФ > дТТФ > дЦТФ. Каталитический участок оказался способным связывать дНТФ любого типа, которые по аффинности связывания располагались в следующем порядке: дЦТФ > дГТФ/дТТФ > дАТФ. Механизм регуляции активности SAMHD1 оказался сходным с таковым для другого фермента — рибонуклеотидредуктазы, катализирующего образования дНТФ путем восстановления остатка рибозы в составе соответствующих рибонуклеозидтрифосфатов. Известно, что мутации в гене, кодирующем белок SAMHD1, приводят к нарушению его дНТФ-азной активности и ассоциированы с такими заболеваниями, как хроническая лимфоидная лейкемия и аутоиммунная патология, называемая синдромом Айкарди-Гутиереса. Таким образом, в настоящей работе представлено структурное обоснование роли SAMHD1 в регуляции содержания дНТФ в клетке, что имеет огромное значение не только в подавлении вирусных инфекций, вызываемых такими вирусами как ВИЧ, но и в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Н.Т. Молдогазиева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Онкогенные ДНК-содержащие вирусы человека синтезируют белки путем перекодирования со сдвигом рамки считывания

Human DNA tumor viruses generate alternative reading frame proteins through repeat sequence recoding. Hyun Jin Kwun, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4342–E4349.

Вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV), и вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus, EBV) относят к онкогенным ДНК-содержащим вирусам человека, которые экспрессируют ядерные антигены: LANA1 и EBNA1, соответственно. Эти ядерные антигены ответственные за выживание и размножение вируса в клетках хозяина. В данной работе авторы показали, что последовательности мРНК LANA1 и EBNA1 претерпевают высокоэффективный программируемый +1/-2 рибосомный сдвиг рамки считывания (programmed ribosomal frameshifting, PRF), чтобы синтезировать белки с ранее не описанной альтернативной рамки считывания (alternative reading frame, ARF), которая находится в участке генома с повторяющимися последовательностями ДНК. Последовательность белка LANA1 имеет 3 узнаваемых участка: основной N-терминальный участок (N), центральный кислый участок с повторяющимися последовательностями (CR), который подразделяется на CR1, CR2 и CR3, а также основной C-терминальный участок (C). Используя методы *in vitro* трансляции, трансфекции и оверэкспрессии, авторы получили белковые продукты от -2 сдвига рамки (LANA1_{ARF}) путем как PRF, так и внутренней инициации трансляции в CR2- домене. Однако эксперименты, проведенные с использованием методов иммунопреципитации и иммуноблоттинга на клеточной линии первичной выпотной лимфомы (primary effusion lymphoma, PEL), дают основание предполагать, что преобладающая изоформа LANA1_{ARF} при инфицировании вирусом KSHV образуется в клетках хозяина путем PRF. Также эти исследования показали, что предполагаемый сайт-2 сдвига рамки считывания находится между 598-м и 768-м аминокислотными остатками в CR2-домене. мРНК LANA1_{ARF} кодирует пептид с высокоповторяющимися последовательностями, богатый серином и аргинином и с отличительным паттерном внутриядерной локализации. Авторы также показали, что последовательность EBNA1 претерпевает -2 сдвиг рамки считывания, в результате чего образуется белок EBNA1_{ARF}, который локализуется в цитоплазме. Последовательность данного белка на 35% схожа с участком повторяющихся последовательностей канонической рамки белка LANA1, богатой глутамином и глутаминовой кислотой. Авторы определили, что возникновение альтернативной рамки считывания для EBNA1_{ARF} происходит как путем PRF, так и в результате альтернативной инициации трансляции в N-терминальном участке оригинальной последовательности EBNA1. Таким образом, данное исследование выявило существование как ядерной, так и цитоплазматической изоформ для важных вирусных онкобелков EBNA1 и LANA1. А также раскрыло новые аспекты разнообразия кодирования белков с участием сдвига рамки считывания. Кроме того, идентификация и иммунодетекция белков LANA1_{ARF} и EBNA1_{ARF} могут послужить новым клиническим маркером для диагностики опухолей.

Л.А. Шустикова

Протеопатические тау-агрегаты предшествуют таупатии *in vivo*

Proteopathic tau seeding predicts tauopathy in vivo. Brandon B. Holmes, Jennifer L. Furman, Thomas E. Mahan, Tritia R. Yamasaki, Hilda Mirbaha, William C. Eades, Larisa Belaygorod, Nigel J. Cairns, David M. Holtzman, Marc I. Diamond. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4376–4385.

Трансцеллюлярный транспорт белков, или протеопатических семян, может усиливать ход нейродегенеративных заболеваний с помощью механизма, похожего на действие прионов. Такие заболевания, вызванные белковой агрегацией и накоплением их фибриллярных клубков, называются таупатиями и ведут к прогрессирующей деградации центральной нервной системы. Таупатии не возникают спонтанно во всем мозге, а распространяются через своих ключевых агентов — тау-белки, которые сопутствуют ходу болезни от очага в отдаленные участки мозга через трансинаптические контакты в различных нейронных сетях. Тау-агрегаты крепятся к гепаран-сульфат протеогликану снаружи клеточной стенки, проникая внутрь путем макропиноцитоза. Затем они активируют фибриллизацию эндогенных тау-мономеров через их стандартные конформационные изменения. Этот процесс называется засеиванием. Как бы то ни было, неизвестна корреляция активности тау-белков с распространением патологии, и еще большой вопрос — является ли засеивание ее причиной или же просто синхронизированным признаком нейродегенерации. Если протеопатические семена действительно являются возбудителями заболевания, то они должны существовать в мозге мыши с моделью таупатии до других проявлений патологии и коррелировать с развитием заболевания. Одно из главных ограничений исследования этой темы — отсутствие должного анализа протеопатического распространения в биологических образцах. Авторами статьи был разработан сверхчувствительный специфический и простой метод изучения распространения тау-агрегатов на основе моноклональных тау-биосенсоров и проточной цитометрии с Ферстеровским переносом энергии (FRET). В качестве показателей в нем используются уровни экспрессии тау-белков или синуклеина, измеряемые с помощью голубого или желтого флуоресцентных белков (CFP и YFP, соответственно). Это позволяет легко отличать друг от друга различные таупатии, например болезнь Альцгеймера от болезни Хантингтона. Авторы провели эксперименты *in vivo* на P301S трансгенных мышях с таупатией, наблюдая временную эволюцию активности тау-агрегатов и сравнивая ее с гистологическими маркерами патологий, такими как MC1, AT8, PG5 и тиофлавин S. Обнаружилось, что протеопатические семена детектируют намечающуюся таупатию значительно раньше возникновения стандартных тканевых маркеров. Таким образом, протеопатические семена из тау-белков являются первоначальной причиной нейродегенерации, а их трансцеллюлярный транспорт служит для распространения заболевания. Этот вывод дает возможность раннего обнаружения таупатий, а также предлагает отличный ранний критерий заболевания, что значительно сократит временные и финансовые затраты при будущих доклинических испытаниях лекарственных средств.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Популяционный скрининг риска развития рака молочной железы и яичников, обусловленный BRCA1 и BRCA2

Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. E. Gabai-Kapara, A. Lahad, B. Kaufman, E. Friedman, S. Segev, P. Renbauma, R. Beeria, M. Gal, J. Grinshpun-Cohen, K. Djemal, J. B. Mandell, M. K. Lee, U. Beller, R. Catane, M.-C. King, E. Levy-Lahad. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14205–14210.

Известно, что наследственные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* предрасполагают к высокой степени риска развития рака молочной железы и яичников. У женщин-носительниц этих мутаций профилактическое удаление придатков и яичников существенно снижает заболеваемость обоими видами рака. Однако в большинстве случаев рак диагностируется уже после появления первых признаков заболевания, поэтому для его профилактики с помощью генетического скрининга необходимо выявлять до возникновения симптомов носительниц этих мутаций. В популяции евреев Ашкенази (AJ) есть всего три мутации в этих двух генах (две в *BRCA1* и одна в *BRCA2*), связанные с риском наследственного рака молочной железы и яичников: *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 5382insC* и *BRCA2 6174delT*. 2,5% людей в популяции являются носителями одной из этих мутаций, отвечающих за 11% случаев рака молочной железы и 40% рака яичников. Цель исследования — определить риск развития рака молочной железы и яичников для носительниц мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, выявленной независимо от случаев заболевания этими опухолями в семье пациентки. Семьи, несущие мутации, были идентифицированы через выявление носителей среди мужчин в возрасте старше 30 лет. В исследование были включены 8222 образцов ДНК мужчин, из них 8195 образцов были успешно генотипированы, а 175 из последних оказались носителями мутантной аллели: 91 в *BRCA1*, 81 в *BRCA2* и 3 в обоих генах *BRCA1* и *BRCA2*. Затем в генотипирование были включены родственники женского пола носителей мутаций. Среди носительниц мутаций в *BRCA1* или *BRCA2*, в совокупности, риск развития рака груди в возрасте 60 и 80, соответственно, были 0,41 ($\pm 0,06$) и 0,60 ($\pm 0,10$) для мутаций в *BRCA1* и 0,26 ($\pm 0,08$) и 0,40 ($\pm 0,11$) для *BRCA2*-мутации. Для рака яичников у женщин тех же возрастных групп вероятности развития заболевания составили 0,27 ($\pm 0,07$) и 0,53 ($\pm 0,11$) для *BRCA1* и 0,07 ($\pm 0,05$) и 0,62 ($\pm 0,18$) для *BRCA2*. Риски развития рака были выше в более «молодых» группах относительно групп людей, рожденных значительно раньше ($p=0,006$). Высокие риски развития рака у носительниц мутаций в *BRCA1* или *BRCA2* были определены исключительно через здоровых мужчин, и этого достаточно, чтобы обеспечить доказательную базу для начала всеобщей скрининговой программы в популяции AJ. Такой скрининг мог бы определить многих носителей, которые не оценены в генетическом тестировании на основе критериев по родословной заболеваемости. Такая программа могла бы служить моделью для исследования реализации и результатов скрининга населения на генетическую предрасположенность к раку в других популяциях.

П.А. Суязова

Переходные В-1а-лимфоциты фенотипически различны и отсутствуют у IкBNS-дефицитных мышей

B-1a transitional cells are phenotypically distinct and are lacking in mice deficient in IкBNS. G. K. Pedersen, M. Adori, S. Khoenkhoe, P. Dosenovic, B. Beutler, G. B. Karlsson Hedestam. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. E4119–E4126.

В1а- и В1b-лимфоцитами синтезируются антитела. Эти В-лимфоциты называются врожденными и способствуют быстрому ответу на антигены. Так, В-1а способствуют защите от грамотрицательных бактерий, реагируя на липополисахариды, в то время как В-1b необходимы для борьбы с бактериями, имеющими капсулу. Хорошо известно, что В-1, в отличие от В-2, созревают в печени плода в гораздо большем количестве, чем в костном мозге и селезенке у новорожденных и взрослых, а их самообновление поддерживается на протяжении всей жизни. Развитие популяций В-лимфоцитов зависит от функционирования сигнальных путей NF-κB. Атипичные белки IкBNS способны взаимодействовать с транскрипционными факторами NF-κB в ядре, а не в цитоплазме и, в отличие от обычных белков IκB, не только ингибируют транскрипционную активность соответствующих генов, но могут либо увеличивать, либо подавлять их активность в зависимости от типа клеток и условий активации. В ходе исследования для выяснения, на каком этапе развития В-1-лимфоцитов необходимы белки IκB, использовали линию мышей, названную бамбл, с нетипичными белками IκBNS. Показано, что мыши бамбл лишены В-1-лимфоцитов, из-за чего реакции антител на Т1-антигены заметно снижены. В-1 дикого типа, введенные мышам бамбл, восстанавливают естественный уровень IgM и иммунный ответ на Т1-антигены. Новорожденные мыши бамбл оказались лишены В-1-лимфоцитов. Также доказано существование отдельной популяции переходных В-1-лимфоцитов (TrB) в селезенке новорожденных мышей дикого типа. Эта клеточная популяция погибает при отсутствии IκBNS, что доказывает необходимость наличия функционирующего сигнального пути NF-κB на данной стадии развития. Мыши бамбл и мыши дикого типа имеют схожие уровни популяций клеток-предшественниц В-1 и TrB в селезенке новорожденных. Обе популяции, как известно, в дальнейшем дифференцируются в В-1-лимфоциты, экспрессирующие схожие маркеры и отсутствующие в селезенке взрослых мышей бамбл. TrB-клетки новорожденных мышей можно также разделить на две субпопуляции — экспрессирующие маркеры В-1а или В-2, только последняя из которых была обнаружена у мышей бамбл: TrB-1а (фенотип CD93⁺ IgM⁺ CD5⁺) развиваются исключительно в В-1а, в то время как TrB-2 (CD93⁺ IgM⁺ CD5⁻) дают начало В-2 и, в меньшей степени, В-1b и В-1а. Таким образом, это исследование выявило фенотипически отличающуюся популяцию TrB-1а-лимфоцитов селезенки и установило, что развитие В-1а-лимфоцитов блокируется до этого этапа при отсутствии IκBNS. Полученные новые знания о развитии В-1-лимфоцитов могут помочь в разработке прицельной терапии различных заболеваний.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Вазопротекторный эффект PDGF-CC, опосредованный HMOX1, предотвращает дегенерацию сетчатки

Vasoprotective effect of PDGF-CC mediated by HMOX1 rescues retinal degeneration. Chang He, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14806–14811.

В данном исследовании с использованием различных модельных организмов и культур клеток была продемонстрирована роль белка PDGF-CC как фактора защиты сосудов. Делеция гена *pdgf-c* гена PDGF-CC способствовала дегенерации и регрессу развития сосудов. У мышей с делецией в возрасте 3 и 8 дней наблюдалось снижение плотности гиалоидных сосудов, отсутствовавшее в первый день жизни и, следовательно, не связанное с эмбриональным развитием. Через 5 дней после воздействия кислородом при делеции *pdgf-c* наблюдались более обширные области, лишенные сосудов, чем в случае дикого типа. Исследование роли PDGF-CC при гипероксии у нормальных мышей проводилось в два этапа. Сначала гипероксию вызывали повышением содержания в воздухе кислорода до 75%. Это приводило к регрессу сосудов сетчатки на 7–12 день жизни. Затем в условиях комнатной вентиляции из-за предшествовавшего регресса сосудов возникала тяжелая гипоксия, приводившая, в свою очередь, к росту новых сосудов на 17 день жизни. Воздействие PDGF-CC на первом этапе на 50% ослабило патологический эффект гипероксии. Другие белки семейства PDGF менее эффективно предотвращали повреждения сосудов. Методами иммунопреципитации и иммунофлуоресцентного окрашивания было показано, что белки этого семейства активируют рецепторы PDGFR- α и PDGFR- β в культуре гладкомышечных клеток сосудов и эндотелия, соответственно. Воздействие PDGF-CC заметно ослабило также дегенеративные эффекты пигментного ретинита, особенно в нижних слоях сетчатки: плотность сосудов в них возросла в 8 раз. Кроме того, увеличилась толщина различных слоев сетчатки. Методом ПЦР в реальном времени удалось выявить повышенный уровень экспрессии антиоксидантного гена гемоксигеназы-1 *HMOX1* и других «генов выживания» в сетчатке через 24 часа после гипероксического воздействия. Связывание PDGF-CC антителами и блокирование PDGFR- α вызвали противоположный эффект. Вестерн-блоттинг выявил повышение уровня *HMOX1* в клетках сосудов под действием PDGF-CC. Путем культивирования клеток сосудов в затрудняющей их выживание среде без сыворотки было показано, что действие *HMOX1* необходимо для проявления вазопротекторного эффекта PDGF-CC: блокирование *HMOX1* ингибитором ZnPP или малой интерферирующей РНК полностью устраняло защитный эффект PDGF-CC *in vitro*, как и *in vivo* при пигментном ретините. Путем блокирования PDGFR- α и PDGFR- β нейтрализующими антителами в культуре гладкомышечных клеток сосудов и эндотелия удалось установить, что для вазопротекторного действия необходимы оба рецептора PDGF. Полученные данные показывают, что PDGF-CC играет ключевую роль в поддержании здоровья кровеносных сосудов и может применяться при лечении различных дегенеративных заболеваний. Для оценки состояния сосудов при различных патологиях имеет смысл наблюдать за уровнем PDGF-CC.

А.Л. Братцева

Подавление развития устойчивости к лекарствам при применении терапии периодического чередования антибиотиков

Alternating antibiotic treatments constrain evolutionary paths to multidrug resistance. Seungsoo Kim, Tami D. Lieberman, Roy Kishony. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14494–14499.

В настоящее время устойчивость бактерий к антибиотикам продолжает увеличиваться, а скорость появления новых лекарств остается низкой. Поэтому важной задачей является снижение устойчивости бактерий к существующим лекарствам. Результативным является способ использования комплексных препаратов для замедления развития устойчивости. Однако смесь препаратов может оказывать значительное токсическое воздействие на организм человека. В работе определяли ритм развития устойчивости *Staphylococcus aureus* к антибиотикам при воздействии отдельных препаратов, смеси из двух антибиотиков и при терапии с ежедневным чередованием пары антибиотиков в течение 22 дней. Использовали три антибиотика: триметоприм (TMP), неомицин (NEO) и ципрофлоксацин (CIP). Для исследования адаптации на генетическом уровне проводили секвенирование полного генома бактерий эволюционирующих популяций. Проводили оценку уровня позитивной (увеличение устойчивости к нескольким препаратам) и негативной (увеличение резистентности к одному и снижение к другому препарату) перекрестной устойчивости. Было показано, что терапия с чередованием препаратов подавляла развитие устойчивости *S. aureus* к антибиотикам в большей степени, чем при применении отдельного препарата. Чередование TPM и NEO или TPM и CIP замедляло появление резистентности бактерий к TPM. Чередование CIP и NEO тормозило развитие устойчивости к CIP. По сравнению с применением смеси препаратов чередование TPM и CIP оказывало такой же эффект на резистентность бактерий к этим антибиотикам. Чередование CIP и NEO оказывало меньший эффект на устойчивость к CIP, но больший на устойчивость к NEO по сравнению с применением смеси двух антибиотиков. Меньший эффект проявлялся при чередовании TPM и NEO по сравнению с их совместным применением. При секвенировании геномов бактерий было выявлено 515 мутаций, приводивших к появлению резистентности к антибиотикам. Было обнаружено, что в геноме бактерий, подверженных чередованию CIP и NEO выявляется меньше мутаций в *griA*, чем в геноме бактерий, на которых действовали только CIP. При чередовании TPM и NEO или TPM и CIP в геноме бактерий выявлялось меньшее количество мутаций *foiA*. Этот результат является генетическим обоснованием снижения устойчивости к антибиотикам при применении терапии чередования. Была выявлена негативная перекрестная устойчивость при применении TPM и CIP или TPM и NEO, со снижением устойчивости к TPM. Авторы заключили, что терапия чередования антибиотиков является эффективным способом снижения устойчивости бактерий к одному из используемых антибиотиков. Выявленная негативная перекрестная устойчивость может быть определяющим фактором для подбора индивидуальной комбинации чередующихся антибиотиков в клинической практике.

А. М. Дронова

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

Древнее восточно-полинезийское морское каноэ сложной формы обнаружено на побережье Новой Зеландии

An early sophisticated East Polynesian voyaging canoe discovered on New Zealand's coast. Dilys A. Johns, Geoffrey J. Irwin, Yun K. Sung. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14728–14733.

Колонизация островов Восточной Полинезии была важным эпизодом морской миграции в истории расселения человечества. Обзор радиоуглеродных датировок показывает, что в течение всего XIII века н.э. продолжалась миграция человека из центральной части Восточной Полинезии на окраинные острова, остававшиеся до этого необитаемыми. Фрагмент морского каноэ сложной формы, относящегося к периоду ранней колонизации (1400-е гг. н.э.), был обнаружен на побережье Новой Зеландии в местечке Анавека. Судно было построено, скорее всего, уже на месте с учетом адаптации к новым условиям и служило для перемещения между островами. Согласно преданиям, плавания на каноэ осуществлялись до островов Кермадек и Норфолк и обратно. Судно подобного типа было способно достаточно быстро передвигаться по морю и преодолевать значительные расстояния. На корпусе каноэ присутствует вырезанное изображение морской черепахи – весьма характерно для полинезийской культуры и искусства символа, распространенного особенно в тропической части Восточной Полинезии. В работе подробно описана находка и воссоздан облик всего судна целиком. Его возраст, установленный методом радиоуглеродного

анализа (возраст материалов первичной постройки 1226–1280 гг., установленный по материалам заделки швов возраст ремонта 1302–1415 гг.), совпадает с возрастом ранних поселений маори в Новой Зеландии. «Вака» (каноэ) из Анавека — это вторая находка каноэ раннего периода колонизации в Восточной Полинезии. Это было достаточно крупное парусное судно, предназначенное для плавания в открытом море. Оно имеет много общего с другим древним каноэ, остатки которого были обнаружены 30 лет назад на о-вах Общества. Найденный фрагмент является одной из 4-х крупных частей корпуса древнего каноэ, вырезанной из цельного ствола дерева длиной более 6 м. Ширина фрагмента составляет 85 см в широкой части и 75 см в узкой. Толщина корпуса составляет около 5 см. Отверстия, расположенные по всему периметру фрагмента, служили, вероятно, для крепления всех 4-х частей корпуса между собой с помощью веревки. Внутренняя поверхность корпуса выстругана, а внешняя отполирована для уменьшения сопротивления внешнего напора воды. С внутренней стороны корпуса имеются выступы типа ребер, не характерные для каноэ Новой Зеландии, но отмечавшиеся ранее для лодок южных о-вов Кука. До этого реконструкции древних каноэ осуществлялись только на основе наблюдений европейских путешественников и этнографов, а также на основе лингвистических реконструкций словарных атавизмов, обозначающих части каноэ в языках малайско-полинезийской группы. Находка фрагмента каноэ в Анавека позволяет на первичном материале изучить технологии мореплавания эпохи ранней колонизации Восточной Полинезии.

В.В. Стрекопытов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Подавление и возобновление лазерной генерации с ростом потерь

Loss-induced suppression and revival of lasing. B. Peng, S. K. Özdemir, S. Rotter, H. Yilmaz, M. Liertzer, F. Monifi, C. M. Bender, F. Nori, L. Yang. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 328–332.

Строгое описание диссипативной системы требует не-эрмитовой модели. При определенной настройке параметров системы собственные состояния сливаются, что ведет к не-эрмитовому вырождению, появлению особой точки. Поведение оптических систем вблизи особой точки уже наблюдалось для волноводов. Вместе с тем предсказаны потенциально интересные эффекты для систем вблизи режима лазерной генерации, например, улучшение ширины линии лазера, быстрые автоколебания, угнетение лазерной генерации с ростом накачки; экспериментальное подтверждение этих эффектов требует наблюдения резонаторов. Наблюдалась система из двух прямо связанных кремниевых резонаторов на модах шепчущей галереи. Каждый резонатор был связан с отдельным оптоволоконном, коэффициент связи между резонаторами управлялся расстоянием между ними. Настройка на одинаковые резонансные частоты проводилась с помощью термооптического эффекта. Управление системой вблизи особой точки проводилось по двум параметрам: по коэффициенту связи κ и коэффициенту потерь γ . Коэффициент потерь регулировался введением в объем второго резонатора хромированного кремниевого наконечника. Увеличение объема наконечника вело к уширению полосы резонанса, не меняя резонансную частоту. В первой серии экспериментов от второго резонатора было убрано оптоволоконно, таким образом, он был связан только с первым резонатором. При фиксированном значении κ варьировалось значение γ . Изменялись собственные частоты и спектр передачи от первого резонатора ко второму. Система демонстрировала переход от сильного к слабому межмодовому взаимодействию при увеличении γ и прохождении особой точки. Измерения были проведены для серии значений κ . Поведение линии особых точек в трехмерном пространстве ω - κ - γ совпадает с теорией. Во второй серии экспериментов исследовалось поведение полей внутри резонаторов вблизи особой точки. Система была настроена так, что наблюдались две спектрально разделенные супермоды в спектре передачи. Интенсивность поля в резонаторах оценена как функция γ . Поведение интенсивности поля соответствует теоретически предсказанному. В третьей серии экспериментов наблюдалось подавление и восстановление рамановской лазерной генерации на микротороидальных резонаторах. При отсутствии второго резонатора на первом был получен рамановский лазер. При наличии второго резонатора генерация подавлялась, но увеличение потерь во втором резонаторе вело к восстановлению лазерной генерации. Результаты являются примером контринтуитивного поведения системы около особых точек. На базе полученных результатов возможно дальнейшее исследование особых точек в не-эрмитовых системах. Возможно применение полученных результатов для контроля эффектов потерь в фотонике, плазмонных структурах и метаматериалах.

А.В. Якименко

Лазерная генерация с использованием микродисковых резонаторов на квантовых точках InGaN в качестве активной среды

Distinctive signature of indium gallium nitride quantum dot lasing in microdisk cavities. Alexander Woolfa, Tim Puchterlb, Igor Aharonovichc, Tongtong Zhuh, Nan Niuu, Danqing Wanga, Rachel Oliverb, Evelyn L. Hua. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14042–14046.

Материалы, содержащие квантовые точки и квантовые ямы нитрида индия-галлия (InGaN), обеспечивают хорошую базу для изучения взаимодействий света с веществом и помогают создавать такие устройства, как эффективные светоизлучающие диоды и нанолазеры. Несмотря на огромный интерес к исследованию характеристик и свойств InGaN квантовых точек, их преимущества как активной среды в низкопороговых лазерах недостаточно изучены. Авторы данной статьи изучали сравнительную динамику лазерной генерации с различными микродисковыми резонаторами, в которых используются активные среды на InGaN, включая квантовые ямы, фрагментированные квантовые ямы, а также сочетание фрагментированных квантовых ям с квантовыми точками. Для исследования динамики лазерного излучения использовали изготовленные с помощью реактивного ионного и фотоэлектрохимического травления образцы диаметром 1,2 мкм и толщиной 200 нм. Одной из наиболее важных характеристик любого резонатора является добротность, характеризующая оптические потери. Результаты измерений при комнатной температуре показали наилучшие значения добротности примененных резонаторов. Чтобы изолировать слои InGaN (ширина запрещенной зоны ~425 нм) от объемного излучения GaN (ширина запрещенной зоны 360 нм), для оптической накачки микродисков авторы применяли импульсный титан-сапфировый лазер (длина волны излучения 380 нм). Они проводили исследование при различных мощностях накачки. Логарифмический вид приведенных спектров лазерной генерации для трех типов исследуемых образцов указывает на эволюцию от спонтанных выбросов энергии к генерации лазерного излучения. При низких энергиях накачки все графики отображают широкий спектр люминесценции. Для образцов первого вида, на квантовых ямах (QW), пик фотолюминесценции сохраняет свое положение при различных мощностях накачки и определяет длину волны лазерной генерации (~452 нм). Для образцов второго вида, на фрагментированных квантовых ямах (fQW), доминирующие волны лазерной генерации при низкой мощности накачки находятся в хвосте распределения (~471 нм). При более высоких мощностях доминирует смещенный в коротковолновую область пик (~452 нм). Спектры фотолюминесценции образцов третьего смешанного вида (QD+fQW) при низких энергиях накачки имеют сходство с fQW образцами. Отличительная особенность при увеличении мощности накачки — смещение пика в коротковолновую область и лазерная генерация на длине волны ~421 нм. Сравнительное изучение квантовых точек, квантовых ям и фрагментированных квантовых ям в качестве активной среды для микродисковых резонаторов позволяет лучше понять условия лазерной генерации для этих систем.

А.В. Моисеев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

Гибридные поляризующие твердые частицы для чистых гиперполяризованных жидкостей, получаемые методом динамической поляризации ядер

Hybrid polarizing solids for pure hyperpolarized liquids through dissolution dynamic nuclear polarization. David Gajan, Aurélien Bornet, Basile Vuichoud, Jonas Milani, Roberto Melzi, Henri A. van Kalker, Laurent Veyre, Chloé Thieuleux, Matthew P. Conley, Wolfram R. Grüning, Martin Schwarzwälder, Anne Lesage, Christophe Copéret, Geoffrey Bodenhausen, Lyndon Emsley, and Sami Jannin. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14693–14697.

Динамическая поляризация ядер (ДПЯ) является результатом передачи спиновой поляризации электронов к ядрам и может осуществляться в поле непрерывного микроволнового излучения с частотой близкой к частоте электронного парамагнитного резонанса. Метод ДПЯ в сочетании с последующим растворением твердых частиц в жидкости в англоязычной литературе получил название «dissolution dynamic nuclear polarization» (D-DNP). Гиперполяризация частиц, применяемых в магнитной резонансной спектроскопии (МРС) и томографии (МРТ), получаемых методом D-DNP, значительно усиливает интенсивность сигнала МРС, что имеет большое значение для индикации процесса метаболизма и медицинской диагностики клеток живых организмов. Обычно метод D-DNP подразумевает насыщение электронного резонанса спинов поляризующих агентов (ПА) — стойких радикалов, встроенных в застывшую стекловидную матрицу. В результате можно получить увеличение поляризации ядерных спинов на четыре-пять порядков величины. Однако присутствие ПА и/или стеклообразующих компонентов в частицах после растворения может вызывать нежелательные эффекты при последующем применении в МРС *in vivo*. В работе показано, что метод D-DNP можно реализовать с помощью твердых порошков гибридных поляризующих частиц (ГПЧ) на основе tetramethyl-piperidine-1-oxyl радикалов, встроенных в мезоструктурные частицы диоксида кремния, однородно распределенных вдоль каналов частиц. Порошки этого типа относятся к семейству органосиликатных материалов и получают с помощью золь-гель метода. Порошок смачивается раствором, содержащим метаболиты для МРС и МРТ, заполняющие пористые каналы, а ДПЯ эффективно осуществляется при низких температурах. Поляризующие агенты образуют ковалентные связи с каналами и однородно распределяются по поверхности мезоструктурной поляризующей матрицы. Этот подход позволяет получить высокую степень ДПЯ в растворе (25,3 % для ядер ^{13}C) без использования стеклообразующих агентов и применим к широкому спектру твердых частиц, включая пептиды и метаболиты. При растворении в жидкости ГПЧ остаются после фильтрации в криостате, в котором осуществляется ДПЯ, а полное время приготовления чистого гиперполяризованного раствора занимает около десяти секунд. Раствор не содержит парамагнитных и других загрязняющих веществ и пригоден для инъекций *in vivo*.

Г.В. Дедков

Измерение биологической нанотопологии с помощью диффузии слабо ограниченных плазмонных наностержней и оптической когерентной томографии

Probing biological nanotopology via diffusion of weakly constrained plasmonic nanorods with optical coherence tomography. Raghav K. Chhetri, Richard L. Blackmon, Wei-Chen Wu, David B. Hill, Brian Button, Patricia Casbas-Hernandez, Melissa A. Troester, Joseph B. Tracy, and Amy L. Oldenburg. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. E4289–E4297.

Биологические материалы демонстрируют сложную нанотопологию, т.е. составную, гетерогенную в наномасштабе структуру из жидкой и твердой фаз. Многие заболевания характеризуются наноструктурными изменениями в соединительных волокнах и растворимых протеинах, которые могут быть индикаторами или причиной развития заболевания. Диффузия наночастиц в нанотопологической среде может прояснить биофизические изменения, связанные с патогенезом. Однако нет методов, позволяющих контролировать диффузию нанозондов и при этом легко переносимых в исследования *in vivo*. Продемонстрирован основанный на оптической когерентной томографии метод, разрешающий по глубине диффузию плазмонно-резонансных золотых, покрытых полиэтиленгликолем наностержней, слабо связанных биологической тканью. Использование наностержней одного масштаба с полимерной сеткой приводит к тому, что их броуновское движение минимально задерживается промежуточными столкновениями с локальными макромолекулами. Оптическая когерентная томография дает разрешение по глубине для усредненного по частицам коэффициента диффузии золотых наностержней для каждого объема когерентности. Основываясь на поляризации рассеянного наностержнями света, оказалось возможным отделить диффузию наностержней от неравновесной двигательной активности клеток. Исследовалось поведение нанозондов в трехмерной модели внеклеточного матрикса молочной железы на базе коллагена 1 типа и матригеля. Показана чувствительность диффузии нанозондов к концентрации коллагена, а также к концентрации стромальных клеток, коэффициент диффузии наностержней падает и с ростом концентрации коллагена, и с плотностью клеток. Существенно, что нанозонды вводились в ткань неинвазивным путем, и при этом метод оптической когерентной томографии давал как отличное изображение, так и хорошую глубину разрешения. Исследовалось также поведение нанозондов в слизи дыхательных путей. Коэффициент диффузии наностержней чувствителен к концентрации бронхо-эпителиальной слизи человека в релевантном диапазоне от физиологически нормального состояния до болезни. Таким образом, показано, что эта техника позволяет минимально инвазивным методом получить изображения и отслеживать нанотопологические изменения в разнообразных биологических моделях. Возможно применение метода для контроля в реальном времени как разжижающей слизи терапии муковисцидоза, так и доставки наночастиц лекарств через слизистый барьер.

А.В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Механика и машиностроение

Извивание гибких стержней при укладке на твердую подложку

Coiling of elastic rods on rigid substrates. Mohammad K. Jawed, Fang Da, Jungseock Joo, Eitan Grinspun, Pedro M. Reis. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14663–14668.

Размещение гибких стержнеобразных структур на твердой движущейся поверхности — важная инженерная задача, общая для различных технологических процессов: от производства наноматериалов до укладки подводных телекоммуникационных кабелей и трубопроводов. Основная проблема в этом процессе — соблюдение правильного соотношения скорости поверхности, на которую производится укладка, и скорости подачи укладываемого материала: малейшее несоответствие приведет либо к избыточному натяжению и разрыву материала стержня, либо к образованию нежелательных петель и изгибов. Авторы представленной статьи провели систематическое исследование процесса укладки гибкого стержнеобразного материала (или волокна) на движущийся твердый субстрат и установили основные физические причины и закономерности образования петлеобразных структур. В работе использован комбинированный подход, сочетающий эксперименты, скейлинговый анализ и компьютерное моделирование. Для физических экспериментов была использована настольная экспериментальная установка для укладки эластомерного стержня из винил-полисилоксана на движущуюся конвейерную ленту; процесс фиксировался цифровой видеокамерой. Компьютерная модель

основывалась на известном ранее методе конечных элементов, и результаты симуляции хорошо согласовались с экспериментами. В зависимости от соотношения управляющих параметров наблюдались разнообразные режимы укладки стержня; авторы построили фазовую диаграмму этого процесса. Сопоставляя результаты экспериментов и теорию, авторы сделали вывод, что все многообразие наблюдаемых режимов и характерные пространственные размеры структур, образуемых гибким стержнем на подложке, являются результатом совместного действия сил упругости, возникающих в стержне при изгибе и скручивании, а также его потенциальной энергией в поле тяжести. В статье подчеркивается, что образование петлеобразных структур на подложке является проявлением геометрической нелинейности системы, которая имеет место даже при малых упругих деформациях материала стержня и приводит к неустойчивости его формы по механизму бифуркации Хопфа. Авторы выделяют особую роль собственной кривизны эластичного стержня как главного управляющего параметра системы. Она может быть вызвана тем, что перед укладкой материал был намотан на катушку для хранения и транспортировки. Представленный в статье количественный анализ позволит предсказать оптимальные технологические режимы для вышеупомянутых приложений, а также подбирать упругие свойства материалов для кабелей таким образом, чтобы избежать нежелательных петель при укладке. Универсальность исследованного в работе механического явления позволяет предположить, что результаты найдут применение также в других инженерных областях и на иных масштабах, например, в производстве микроэлектроники и 3D-печати.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Детектирование одиночных наночастиц с помощью рамановских лазеров на микрополостях с разделенными модами

Single nanoparticle detection using split-mode microcavity Raman lasers. Bei-Bei Li, William R. Clements, Xiao-Chong Yu, Kebin Shi, Qihuang Gong, Yun-Feng Xiao. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14657–14662.

Сверхчувствительное детектирование наночастиц имеет высокий потенциал для ранней диагностики заболеваний и мониторинга окружающей среды. Представлено первое детектирование одиночной наночастицы путем наблюдения частоты биений разделенных мод рамановских лазеров в оптических микрополостях с высокой добротностью. Демонстрация метода в воздушной среде была осуществлена с помощью контролируемого переноса одиночных частиц полистирола радиусом 50 нм на поверхность полости и с нее. Использовались тороидальные полости внешним диаметром 500 мкм на кремниевой подложке. С помощью сужающегося оптоволоконна свет накачивающего лазера передавался модам шепчущей галереи полости. Измерялись спектр передачи, рамановский спектр и зависимость рамановской мощности от времени. Выбиралась частота в районе пика рамановской мощности, т. к. этот момент соответствует равенству мощностей рамановских лазеров в обеих модах, что позволяет исключить влияние оптического эффекта Керра на частоту биений. Измерялась временная стабильность частоты биений без частиц (вариации на длительном интервале времени). Затем в полость вводились микрочастицы полистирола и фиксировалось изменившееся значение частоты биений. Одна частица несколько раз была введена и удалена из полости, затем в полость последовательно было введено до 4 частиц. Изменение количества частиц сопровождалось сдвигом частоты биений, при удалении частиц из полости частота биений возвращалась к первоначальной величине. Зафиксирована зависимость сдвига частоты от положения частицы. Затем было реализовано детектирование одиночных наночастиц в водной среде. Использовалась полость в форме микросферы. После оценки временной стабильности биений в полость вводилась взвесь микрочастиц и наблюдались изменения частоты биений. Были получены характерные скачки частоты, соответствующие событиям прикрепления частицы к стенке полости. Удалось детектировать частицы с рекордно низким радиусом 20 нм, близко к теоретически оцененной нижней границе детектирования 14 нм. Частота биений не подвержена влиянию многих источников шума, включая шум частоты лазера и тепловой шум (как флуктуации температуры среды, так и нагрев мишени), являющихся основными источниками шума в измерительных системах, использующих сдвиг мод. В то же время, рамановское усиление в микрополости компенсирует модальные потери в ней и позволяет снизить порог детектирования по сравнению с методом пассивного разделения мод. В силу того что рамановское рассеяние возникает в большинстве материалов практически при любой длине волны накачки, основанная на рамановском лазере техника снимает требование определенных длин волн накачивающих лазеров, реализуя, таким образом, определенный шаг в направлении практических микролазерных сенсоров.

А.В. Якименко

Односпиновая стохастическая оптическая реконструкционная микроскопия

Single-spin stochastic optical reconstruction microscopy. Matthias Pfender, Nabeel Aslam, Gerald Waldherr, Philipp Neumann, and Jörg Wrachtrup. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. 14669–14674.

Была впервые продемонстрирована технология получения высокоточного изображения с параллельным получением данных для одноквантовых излучателей с помощью сочетания оптической микроскопии и техники спинового резонанса. Центры окрашивания азотных вакансий в алмазе (точечные дефекты кристаллической решетки, состоящие из атома азота и соседней углеродной вакансии), ограниченные в пределах нескольких десятков нанометров, использовались как индивидуально различимые квантовые системы. Стохастическая оптическая реконструкционная микроскопия в сочетании с методом оптически-детектированного спинового резонанса позволила получить электронный спин центра окрашивания азотной вакансии с пространственным разрешением существенно ниже дифракционного предела. Это позволило привязать спектры спинового резонанса к индивидуальным азотным вакансиям с разрешением нанометрового масштаба, улучшив, таким образом, пространственное разрешение. Оптически детектированные спектры спинового резонанса содержат метрологическую информацию, позволяющую проводить наблюдения магнитных, или электрических полей с фактически параллельным получением данных. В качестве примера применения метода были разрешены индивидуальные ядерные спины с точностью масштаба нанометров. Разработанная технология стохастической оптической реконструирующей микроскопии позволила получить разрешение с полушириной линии 27 нм и точность определения положения излучателя в 6. Теоретическая оценка показала, что возможно уменьшение полуширины линии до 10 нм. В связи с однородностью поведения статистических переключений заряженного состояния азотных вакансий по всему объему кристалла алмаза метод принципиально масштабируем для большого количества центров одновременно. В силу того, что излучатели в алмазе не теряют цвет и не двигаются относительно алмаза, он может быть мишенью для калибровки или фоновым референтным образцом для стохастического оптического реконструирующего микроскопа при наблюдении подвижных объектов. Метод не требует высокой интенсивности освещения и лазерных импульсных источников, что делает его очень ценным для биологических исследований *in vivo* и других чувствительных к температуре и освещенности измерений. Возможные применения продемонстрированной техники включают параллельное получение изображений наномасштаба с помощью магнитного резонанса, измерение взаимодействия между соседними центрами окраски, использование наноалмазов в качестве биомаркеров, построение систем квантовой обработки информации, метрологические приложения. Были очерчены перспективы развития этой техники в сторону полностью параллельных квантовых сенсоров для получения изображения локализованных квантовых корреляций с нанометровым разрешением.

А.В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

Изменение структуры стерина влияет на термоустойчивость дрожжей

Altered sterol composition renders yeast thermotolerant. Luis Caspeta, Yun Chen, Payam Ghiaci, Amir Feizi, Steen Buskov, Björn M. Hallström, Dina Petranovic, Jens Nielsen. *Science*. 2014. Vol. 346. No 75. P. 75–78.

Производство этанола для использования в качестве жидкого транспортного биотоплива осуществляется, главным образом, за счет одновременного дрожжевого осахаривания и брожения. Процесс значительно выигрывает, когда проводится при температуре $\geq 40^\circ\text{C}$, так как это снижает затраты на охлаждение, помогает предотвратить загрязнение, делает более эффективным гидролиз исходного сырья. Тем не менее, температура $\geq 34^\circ\text{C}$ серьезно вредит росту и жизнеспособности дрожжевых культур. Термоустойчивость дрожжей может быть вызвана краткосрочным воздействием различных стрессовых факторов: низкий pH, высокая осмолярность, повышенная концентрация этанола и т.д. Хотя выведенные подобным образом промышленные штаммы используются для производства этанола повсеместно, об их геномике и причинах обретения ими термоустойчивости известно недостаточно. Авторы данной работы вывели три независимых популяции дрожжей из трех отдельных клонов гаплоидного типа *S. cerevisiae* — дикого штамма дрожжей; используя лабораторное адаптивное выделение (ALE), выбрали из них термостойкие, определили удельную скорость роста и широко охарактеризовали. Многоуровневая характеристика штаммов дрожжей на уровне генома позволила выделить несколько необходимых для приобретения термоустойчивости механизмов, связанных с клеточным циклом, напряженной репликацией ДНК и изменением процесса метаболизма стерина. Последний пункт оказался самым важным и присутствовал во всех изолированных штаммах от трех независимых популяций. Стерины играют важную роль в регуляции текучести мембран, участвуя в таких процессах, как внутриклеточная сортировка и транспортировка, формирование цитоскелета, и симметричный рост. Авторы предполагают, что все эти функции нарушаются в условиях высокой температуры. Мембранная текучесть зависит также от соотношения, состава и структуры стерина, находящегося в мембранах. Секвенирование всего генома и анализ метаболических потоков отобранных штаммов показали изменение состава стерина, из эргостерина в фекостерин, вызванное мутациями стеринового гена десатуразы C-5, и повышенную экспрессию генов, участвующих в биосинтезе стерина. Подобного типа замена «плоской» структуры эргостерина на «изогнутую» у фекостерина в выведенных штаммах дрожжей может отвечать за оптимальную текучесть мембран. Повышение количества «изогнутых» стерина может придать термоустойчивость отобранным штаммам *S. Cerevisae*. Также они имеют значительно повышенную удельную скорость потребления глюкозы. В свою очередь, повышенная скорость поглощения глюкозы и увеличение производства этанола ускоряют производство АТФ, который обеспечивает им более быстрый рост. Таким образом, авторам удалось выявить механизмы возникновения термоустойчивости дрожжей, что поможет в разработке более эффективного процесса получения биотоплива.

А.В. Моисеев

Асимметрический синтез сцептрина и массадина и подтверждение энантиодивергенции в биосинтезе

Asymmetric syntheses of sceptrin and massadine and evidence for biosynthetic enantiodivergence. Zhiqiang Ma, Xiaolei Wang, Xiao Wang, Rodrigo A. Rodriguez, Curtis E. Moore, Shuanhu Gao, Xianghui Tan, Yuyong Ma, Arnold L. Rheingold, Phil S. Baran, Chuo Chen. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6206. P. 219–224.

Реакции циклоприсоединения играют важную роль в современном органическом синтезе. Морские губки синтезируют такие алкалоиды, как сцептрин, массадин и агелиферин, при этом для осуществления реакций циклоприсоединения данные морские организмы не используют свет или тепло, а сам механизм реакции до сих пор остается полностью не проясненным. Перечисленные природные димерные алкалоиды, включающие пиррольный и имидазольный фрагменты, представляют собой небольшие молекулы сложного строения; в то же время, благодаря высокому процентному содержанию азота в молекуле, они являются высокополярными, некристаллическими, pH-чувствительными соединениями. Присутствие в составе этих алкалоидов атомов галогена обуславливает химическую нестабильность указанных соединений, а вместе с тем обеспечивает возможность их использования для решения сложных синтетических задач. В новом исследовании был проведен биомиметический синтез сцептрина и массадина из максимально простых исходных соединений с использованием окислительных реакций, которые предположительно протекают при биосинтезе данных соединений. Показано, что основным механизмом трех различных реакций циклоприсоединения, протекающих в морских организмах, может служить одноэлектронное окисление. С использованием спектроскопии кругового дихроизма авторы исследовали стереохимию синтезированного сцептрина, и было продемонстрировано, что установленная ранее абсолютная конфигурация данного соединения является ошибочной. Синтезированный в данной работе массадин получен в природной энантиомерной форме, что подтверждает правильность предложенной ранее абсолютной конфигурации этого алкалоида. В работе установлено, что сцептрин, массадин и агелиферин, вопреки опубликованным ранее данным, характеризуются различной хиральностью. Таким образом, массадин не может являться продуктом окислительной перегруппировки сцептрина или агелиферина, как было принято считать до настоящего времени. Авторы продемонстрировали нетривиальные подходы к проведению реакций циклоприсоединения. Им удалось впервые описать энантиодивергентный биосинтез, обеспечивающий получение разных энантиомеров природных соединений. Полученные результаты могут быть в дальнейшем использованы для выработки новых принципов белковой инженерии и для разработки катализаторов.

Т.В. Панова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

Краткосрочные конформационные флуктуации в белке TePixD при осуществляемой им фотореакции

Transient conformational fluctuation of TePixD during a reaction. Kunisato Kuroi, Koji Okajima, Masahiko Ikeuchi, Satoru Tokutomi, Masahide Terazima. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 4764–14769.

Внутримолекулярные междоменные взаимодействия, происходящие в белках, играют важную роль в их функционировании. Фотосенсорные белки, содержащие светочувствительные домены, являются ярким примером участия междоменных взаимодействий в осуществлении их функций. Чувствительный к синему цвету ФАД-содержащий кофермент представляет собой возбуждаемый светом структурный модуль, широко распространенный у бактерий. BLUF-домен инициирует фотореакцию при возбуждении его небелковой части, а именно ФАД-кофермента, пучком света при длине волны 462 нм, что приводит к изменениям пространственной структуры белка и, как следствие, к инициации передачи сигнала. Было показано, что спектры кругового дихроизма BLUF-содержащих белков AppA и PixD из термофильной цианобактерии *Thermosynechococcus elongatus* BP-1 (TePixD) не изменяются под воздействием света. Кроме того, изучение методом ЯМР-спектроскопии в растворе светочувствительных белков AppA и BirB выявило лишь небольшие флуктуации при их возбуждении светом. Недавно были получены данные, позволившие сделать предположение о том, что флуктуации определенных структур в LOV-доме лежат в основе механиз-

ма передачи сигнала. В настоящей работе авторами для описания конформационных флуктуаций в белке TePixD были изучены термодинамические параметры, такие как изотермическая удельная молярная сжимаемость, энтальпия, удельный молярный объем, термическое расширение и теплоемкость для короткоживущих состояний исследуемого белка при высоких значениях давления. Для изучения вышеуказанных термодинамических параметров авторы использовали недавно разработанный ими метод индуцируемого краткосрочного раздражения пульсирующим лазером. Было показано краткосрочное повышение значения изотермической удельной молярной сжимаемости, что является результатом происходящих конформационных флуктуаций во время фотохимической реакции, осуществляемой белком TePixD. При этом спектры поглощения белка не изменялись в случае приложения высокого давления. Также было показано, что структурная флуктуация короткоживущих промежуточных состояний, обозначенных I_1 и I_2 , усиливается во время реакции. Изотермическая сжимаемость промежуточных состояний I_1 и I_2 монотонически снижалась с увеличением мощности лазерного луча, и эта тенденция коррелировала с фотореактивностью белка. Полученные данные указывают на то, что декамер белка TePixD не реакционноспособен при малых структурных флуктуациях. Авторами было сделано заключение о том, что повышение компрессионной сжимаемости белка является важным фактором, запускающим фотореакцию. Таким образом, конформационные флуктуации могут лежать в основе механизма передачи сигнала, инициируемого светочувствительным доменом белка.

И.М. Мохосоев

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Нейронные корреляты стратегического мышления в ходе конкурентных игр

Neural correlates of strategic reasoning during competitive games. Hyojung Seo, Xinying Cai, Christopher H. Donahue, Daeyeol Lee. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 340–343.

Хотя поведение человека и животных формируется в значительной степени под влиянием наличия или отсутствия поддержки, в социальной среде выбору способствует также знание и опыт других лиц, принимающих решение. В экспериментах были использованы три макаки-резуса, обученные выполнять знаковую оculo-моторную задачу принятия решения, при успешном выполнении которой получали поощрение (фруктовый сок). Обезьяна выигрывала всякий раз, когда выбирала ту же цель, что и компьютер. Когда же животное и компьютер выбирали разные цели, результат был нейтральным для одних меток (безопасные метки), и был отрицательным для других (опасные метки). Компьютер выстраивал свою стратегию на основе предыдущих ответов обезьяны в текущем наборе проб (интервал между пробами 0,5 с). Локализация целей была фиксирована в каждом блоке заданий (в среднем 47,6 проб в одном блоке) и изменялась между блоками. Оптимальной стратегией для животного было выбирать опасную цель с вероятностью 1/3 (данная стратегия носит название «равновесие Нэша»). Во время соревновательной игры обезьяны увеличивали свое вознаграждение за счет систематического отклонения от простого выученного эвристического алгоритма (выбирали чаще безопасные и опасные цели, чем это предсказывалось) и, таким образом, противостояли использованию предсказаний своих действий компьютером. Во время отклонения от алгоритма была зарегистрирована активность отдельных нейронов тех областей мозга, которые имеют отношение к подкрепляемому поведению: дорзомедиальная и дорзолатеральная префронтальная кора, дорзальная передняя поясная кора, дорзальный (хвостатое ядро) и вентральный стриатум. Нейроны вовлечены в процесс отмены использования ранее выученного алгоритма, связанного с поддержкой, и могут кодировать высокоуровневые соединяющие сигналы, имеющие отношение к выбору животного. Такие нейроны были найдены в дорзомедиальной префронтальной коре, так как в интервале между пробами 48,7% нейронов этой структуры изменяли свою активность достоверно выше, нежели в других областях. Достоверная корреляция силы переключающего сигнала нейронов с тенденцией животного к отклонению от выученного ранее эвристического алгоритма наблюдается также только в дорзомедиальной префронтальной коре. Данные результаты позволяют предположить, что активность нейронов дорзомедиальной префронтальной коры вовлечена в разные уровни переключений, а не только в переключение между разными моторными ответами, как это было показано ранее. Неспособность выбирать подходящий алгоритм лежит, вероятно, в основе многих психиатрических расстройств, которые предположительно могут возникать вследствие спада активности в зонах мозга, описанных в данной статье.

М.В. Константинова

Знание порядка стимулов является важным сигналом, а не помехой

Learning bundles of stimuli renders stimulus order as a cue, not a confound. Ting Qian, Richard N. Aslin. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14400–14405.

Чувствительность человека к порядку предъявляемых стимулов ранее объяснялась ограниченностью когнитивных ресурсов (например, объемом оперативной памяти). Настоящая работа дает радикально иную интерпретацию данного феномена: порядок стимулов влияет на когнитивные процессы в связи с тем, что он является важным сигналом для приобретения знаний о структуре окружающей среды для решения той или иной задачи в контексте оптимального решения. Оценка когнитивной деятельности человека возможна с применением моделей кластеризации в связи с допущением, что люди склонны классифицировать информацию в содержательные группы. В данной работе предлагается новая модель кластерного анализа, представляющая собой усовершенствованную «модель китайского ресторана». «Модель китайского ресторана» предполагает, что за одним общим столом может быть подано только одно блюдо; количество людей, которые могут сесть за этот стол, не ограничено. Таким образом, по плотности людей за столом можно оценить популярность того или иного блюда. Новая же модель, названная «модель хибати-гриль», чувствительна к порядку предъявляемых стимулов: учитывает, что люди распределяются около столов в зависимости также от того, где сидят их друзья. Для проверки работы данной модели был повторно осуществлен эксперимент Т. Гиловича (1985). Испытуемые (100 человек) смотрели 9 видеороликов записи баскетбольных бросков. Каждая запись включала 11 попаданий и 10 промахов, вероятности чередования промахов и попаданий варьировали от 0,1 до 0,9 (у Гиловича от 0,4 до 0,9). После просмотра двадцати одного броска испытуемые должны были предположить, будет ли успешным следующий бросок. Большинство испытуемых (90%) точно предсказывали результат броска при низких значениях вероятности чередования, с увеличением значений вероятности успешность ответов снижалась. Для анализа качества одинаковых верных ответов применили «модель хибати-гриль»: когда вероятность чередования велика (0,8–0,9), апостериорная плотность концентрируется в центре матрицы, при значении 0,4 располагается в крайних областях матрицы. Таким образом, данная модель дает информацию о шансе успешности броска. Кроме того, был проведен сравнительный анализ (с помощью функции логарифмического правдоподобия) предложенной модели и модели «китайского ресторана» применительно к тексту, который показал, что она лучше подходит для анализа естественного языка. Сравнительный анализ (на периодическом паттерне) «модели хибати-гриль» с «моделью детекции изменений» (она чувствительна к порядку стимулов) показал, что «модель хибати-гриль» обладает преимуществом, так как может «запоминать» предыдущие кластеры в отличие от второй модели, поэтому она эффективна для анализа данных в нестационарной среде.

М.В. Константинова

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стохастичность метаболизма и роста на одноклеточном уровне

Stochasticity of metabolism and growth at the single-cell level. Daniel J. Kiviet, Philippe Nghe, Noreen Walker, Sarah Boulineau, Vanda Sunderlikova, Sander J. Tans. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7522. P. 376–379.

В жизни клеток роль вероятности на молекулярном уровне («молекулярной стохастичности») является дискуссионным вопросом. Возможно, что стохастичность внутренне присуща клеточной физиологии, влияя на метаболизм и рост, или же, напротив, что ее роль пренебрежимо мала. Последнее должно означать, что параметры клеточного метаболизма и роста будут строго постоянными для данных внешних условий. Группа микробиологов решила сделать выбор между этими возможностями, поставив серию экспериментов с *E. coli*. Исследованию подвергались индивидуальные клетки кишечной палочки, растущие на разных питательных субстратах, в том числе на лактулозе — искусственном аналоге лактозы. Лактулоза метаболизируется теми же ферментами, что и лактоза, но в отличие от нее не индуцирует экспрессию лактозного оперона. В то же время по желанию экспериментаторов в систему мог добавляться изопропилтиогалактозид — неметаболизируемое вещество, служащее для лактозного оперона индуктором. Таким образом, исследователи имели возможность менять концентрацию субстрата и степень активности лактозного оперона как двух независимых параметров. Рост бактерий контролировался с помощью покадровой микросъемки (time-laps microscopy), причем измерялась имен-

но мгновенная скорость роста одиночных клеток. Выяснилось, что скорость ожидаемо зависит от фазы клеточного цикла, но на фоне таких циклов наблюдаются заметные флуктуации. Причем в дочерних клетках (являющихся продуктами одного деления) параметры флуктуаций коррелируют; это видно на графиках. Также оказалось, что средний период флуктуаций близок к периоду, с которым обычно меняются концентрации внутриклеточных белков. Расчеты корреляций между скоростью роста клеток, концентрациями питательных веществ и активностью лактозного оперона показали, что лучше всего их динамика описывается вероятностной моделью, в которую входит «черный ящик», вносящий в параметры случайные изменения. Математически показано, что система гомеостаза в бактериальной клетке, по-видимому, включает некоторый уровень шума как необходимый элемент. Этот «молекулярный шум» может распространяться по системе, причем он передается и усиливается не только взаимодействиями регуляторных белков, но и протекающими в клетке метаболическими реакциями. Кроме того, здесь наблюдаются обратные связи: например, флуктуации экспрессии генов могут вызывать изменения скорости роста, которые, в свою очередь, влияют на экспрессию. В результате такой обратной связи флуктуации могут через физиологические процессы (в частности, через рост) распространяться с одних генов на другие, охватывая таким образом целые генные сети. Главный вывод из исследования состоит в том, что стохастичность — это внутренне присущее клеточному метаболизму свойство, являющееся важным источником фенотипического разнообразия.

С.А. Ястребов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

**Следующий номер журнала выйдет
5 ноября 2014 года**